

饲料添加剂恩拉霉素的研究进展

叶婷婷¹ 陈方龙² 曹丹¹ 赵淑娟¹ 葛晓萍³ 殷晓浦¹

1. 杭州师范大学生物医药与健康研究中心

2. 武汉兴鼎生物科技有限公司

3. 杭州科技职业技术学院

恩拉霉素又名恩来霉素、安来霉素和持久霉素，是一种多肽类抗生素。由于恩拉霉素只需添加微量就可以呈现出优良的促生长和改善饲料利用率的作用，并且具有很高的稳定性、低毒性、低药物残留、广泛的抗革兰阳性菌活性及敏感菌几乎不对其产生耐药性等优点，因此被许多国家推荐为抗生素促生长剂，是一种全新的饲料添加剂。

1 恩拉霉素的特性

1.1 理化特性及结构

恩拉霉素是一种有机碱，其盐酸盐形式为白色或微黄白色结晶性粉末（粗品呈灰色或灰褐色的粉末，有特臭），相对分子质量约为 2 500，熔点为 238 ~ 245 °C，易溶于稀盐酸和二甲基亚砜，可溶于甲醇和含水乙醇，难溶于丙酮，不溶于苯和氯仿等。恩拉霉素的盐酸盐对热、光照和潮湿非常稳定，在干燥环境中，温度高达 100 °C 也不会分解。恩拉霉素在饲料中稳定性很高，在室温条件下长期储藏也很少降解，制成颗粒料稳定性更高，与饲料混合后在室温下长期储藏效价下降甚微。最为重要的是，恩拉霉素在消化道内不被各种酶类降解，能保持原有的抗菌活性。

恩拉霉素由不同种类的氨基酸和不饱和脂肪酸分子组成，其中氨基酸分子构成环状多肽结构，脂肪酸位于多肽结构末端。根据其末端脂肪酸种类不同，分为恩拉霉素 A (C107H138C12N26O31) 和恩拉霉素 B (C108H140C12N26O31)，恩拉霉素则是由这 2 种

成分组成的混合物。

1.2 生物合成研究进展

Kazunori 等用同位素示踪法分析恩拉霉素生物合成过程中的 C 流分配情况，确定了组成恩拉霉素的各种氨基酸，并给出发酵生产中的种子培养基为淀粉 3%、谷类浸泡液 3.5%、CaCO₃ 2%、pH 7；发酵培养基为葡萄糖 4%、淀粉 2%、谷类浸泡液 2%、麸皮 3%、NH₄Cl 0.5%、NaCl 1.5%、CaCO₃ 1.5%、培养条件为 30 °C、200 r/min、pH 7，培养 6 d。同时 Kazunori 等还研究了持久双杀霉素的合成过程，其中涉及鸟氨酸、瓜氨酸和精氨酸的循环网络，在非血红素铁加氧酶的作用下，以精氨酸为底物合成持久双杀霉素。

1.3 抗菌活性及作用机制

恩拉霉素在需氧和厌氧条件下对主要的革兰阳性菌，如：梭状芽孢杆菌、链球菌、葡萄球菌和肺炎双球菌等都具有强大的抗菌活性，最小抑菌质量浓度 (MIC) 为 0.05 ~ 3.12 μg/mL。对金黄色葡萄球菌的 MIC 为 0.78 ~ 1.56 μg/mL，对溶血性链球菌和粪链球菌的 MIC 分别为 0.045 和 3.12 μg/mL。对引起猪和鸡生长抑制和坏死性肠炎的破伤风杆菌、魏氏梭菌和肉毒杆菌等产气荚膜梭状芽孢杆菌作用极强，MIC 小于 0.78 μg/mL，但对大肠杆菌、沙门菌、绿脓杆菌和志贺菌等革兰阴性菌几乎无抗菌作用，MIC 大于 100 μg/mL。

恩拉霉素的作用机制与传统抗生素有很大的不同。目前，关于恩拉霉素的作用机制主要包括以下几种：1) 离子通道的形成；2) 抑制细胞呼吸；3) 抑制细胞外膜蛋白的合成；4) 抑制细胞壁的形成。恩拉霉素分子的构成氨基酸中大多数为带正电荷的氨基酸，分子通过正电荷与细菌胞浆磷脂分子上的负电荷形成静电吸附而结合在脂质膜上，然后恩拉霉素分子中的疏水端借助分子链的柔性插入到

收稿日期：2011-05-05

基金项目：国家自然科学基金青年项目 (21006018)，浙江省科技计划项目 (2009C31086)，杭州市科技局重大项目 (20092113A03)

通信作者：殷晓浦

质膜中，进而牵引整个分子进入质膜，扰乱质膜上蛋白质和脂质原有排列秩序，再通过恩拉霉素分子间的相互位移聚合形成跨膜离子通道。细菌细胞壁主要作用是维持外形，保持渗透压稳定，主要成分为黏肽，在革兰阳性菌中，黏肽占细胞壁总量的65%~95%。研究表明：恩拉霉素能阻止黏肽的合成，使细胞壁缺损，导致细胞内渗透压升高，细胞外液渗入菌体，使细菌变形、肿大、破裂而死亡。

2 研究与应用

2.1 毒理学研究

急性毒性试验表明：恩拉霉素在口服、皮下或肌肉注射给药时无毒。亚急性或慢性毒性试验显示：恩拉霉素以10 g/kg的饲料质量浓度给大鼠连续饲喂1个月，未发现大鼠的增质量和饲料转化率等参数有异常变化。

靶动物安全性研究结果表明：恩拉霉素口服给药安全。雏鸡按8 g/kg体质量单剂量口服给药未发现毒性，以12.5%的菌丝块连续饲喂1个月同样未观察到毒性反应。在用22.2 mg/kg的饲料质量浓度长期饲喂试验中，恩拉霉素连续用药300 d，未发现对蛋鸡的增质量和产蛋性能产生不良影响。

2.2 药物残留

药物残留试验表明：恩拉霉素口服极不易被肠管吸收，药物主要通过粪便排出体外，因而不会引起动物性食品药物残留问题，也无停药期。恩拉霉素肌肉注射给药时，进入体内的药物排泄缓慢，在组织中残留期较长，对肝和肾功能也有不良影响，还能引起注射部位疼痛和红肿等炎性反应，因此临床采用口服给药而禁止注射用药。用恩拉霉素药浴鲤鱼，其半数耐受量(TL₅₀)为40~100 mg/kg。用含恩拉霉素的药液直接喷雾植物或用含恩拉霉素饲料饲喂的鸡粪作肥料，对植物生长均无不良影响。

2.3 应用研究

恩拉霉素常作为禽、猪和鱼的抗生素促生长剂。研究表明：恩拉霉素只需添加微量就能呈现出优良的促进生长和改善饲料利用率的作用。

胥传来等选用1 200只AA肉鸡，在饲料中添加相同剂量的恩拉霉素、金霉素和杆菌肽进行对比分析，试验结果显示：恩拉霉素可以显著改善肉鸡生产性能，经济效益最高。此外，恩拉霉素对于降低由产气荚膜梭菌引起的生长抑制、坏死性肠炎和

腹水便具有很好的改善作用，恩拉霉素可增强抗球虫药的抗球虫活性并降低球虫病的发病率。也有研究表明：恩拉霉素可引起鸡群啄肛癖的爆发率下降及明显减轻鸡粪便臭味。

大量试验研究表明：在猪饲料中只添加恩拉霉素1 mg/kg也能达到显著的促生长作用，而且随着药物质量浓度的增加而增强。在日粮中添加5~20 mg/kg的恩拉霉素可以较好的提高饲料转化率，促进仔猪生长，提高日增质量。

2.4 发酵生产工艺

杨文革，胡永红等采用大孔树脂提取恩拉霉素，以发酵后的菌丝体为原料，经过细胞破碎、恩拉霉素粗提物的制备、大孔树脂的吸附、梯度洗脱和浓缩干燥的过程得到恩拉霉素。研究表明：利用该方法提取恩拉霉素，具有提取率高、操作简单和成本低等特点，适合于工业化生产，为恩拉霉素的生产提供了可行的提取工艺。

张永旺等提出恩拉霉素预混剂的制备方法。将恩拉霉素发酵液进行高压压滤或压榨，分离发酵液，再将所得恩拉霉素滤饼进行闪蒸干燥后粉碎，根据干燥品纯度及成本要求含量，向菌丝体细粉中加入粉状载体以调节其质量浓度，混合均匀，得粉状恩拉霉素预混剂，并根据需要进行造粒制成颗粒状恩拉霉素预混剂。制备过程无需进行恩拉霉素的精制和提取，不使用消耗有机溶媒和酸碱，对环境污染小，且生产成本大幅降低，生产制备过程中不产生抗生素菌渣等危险固废，减少对环境的污染和后期治理成本。

3 展望

恩拉霉素是一种广谱、高效和安全的新型饲料添加剂，具有良好的社会和环境效益，很可能成为新型抗生素的来源。但是对恩拉霉素在饲料中的最佳添加比例、恩拉霉素与其他抗菌促生长药物的配伍禁忌、残留检测新技术和生产工艺的进一步改进等方面的研究还很欠缺。对恩拉霉素的研究开发已成为世界上研究抗生素新产品的前沿性课题，随着研究的深入，恩拉霉素对农业尤其是畜牧业的发展将会发挥更重要的作用。

通信地址：浙江省杭州市文一西路1378号D座309室 311121