

# Review on Research and Application of Hainanmycin

Yehui Luan, Linli Cheng\*, Aimaiti Beike Tuer, Xiaoke Bao

College of Veterinary Medicine, China Agriculture University, Beijing  
Email: \*pharma2@cau.edu.cn

Received: Oct. 1<sup>st</sup>, 2019; accepted: Oct. 16<sup>th</sup>, 2019; published: Oct. 23<sup>rd</sup>, 2019

---

## Abstract

Hainanmycin is a new type of polyether antibiotics. It is mainly used for the prevention and treatment of poultry coccidiosis and applied as feed growth promoter for livestock such as cattle and sheep. It is currently widely used while few research papers are published. Here we reviewed the physicochemical properties, mechanism of action, efficacy, toxicity and detection methods of hainanmycin. Hainanmycin has a monoacid polyether structure and good effect on Gram-positive bacteria. It plays an anti-insect, anti-bacterial and growth-promoting role by interfering with the normal function of biofilm, competing with coccidia and forming complex with sodium and potassium ions. In recent years, most of the related applications are focused on developing complex drugs, and most of the few reported analysis methods are liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS). It can be concluded that the use of this antibiotic tends to be safer and more reasonable, and the relevant residual analysis methods are still lacking.

## Keywords

Feed Additives, Hainanmycin, Review

---

# 饲料中海南霉素研究应用现状

栾业辉, 程林丽\*, 别克吐尔·艾买提, 包孝克

中国农业大学动物医学院, 北京  
Email: \*pharma2@cau.edu.cn

收稿日期: 2019年10月1日; 录用日期: 2019年10月16日; 发布日期: 2019年10月23日

---

## 摘要

海南霉素是一种聚醚类抗生素, 主要用来预防和治疗家禽球虫病和作为牛羊等家畜的饲用促生长剂使用, 目前应用广泛但相关研究较少。本文对目前该药物的理化性质、作用机理、药效、毒性和检测方法进行

---

\*通讯作者。

了综述。结果表明：海南霉素具有一元酸多醚类结构，对革兰氏阳性菌作用效果好，通过干扰生物膜正常功能和跟球虫竞争与钠钾离子形成络合物起抗虫抗菌和促生长作用。近年来相关应用研究多为复方剂，相关检测方法较少且多为液相色谱-串联质谱方法。由此可知该抗生素的使用趋向于更安全和合理，相关残留分析检测方法仍很欠缺。

## 关键词

饲料添加剂，海南霉素，综述

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

海南霉素(Hainanmycin)属于聚醚类抗生素，其结构与同系物塞杜霉素(Semduramicin)和马杜霉素(Maduramicin)类似(图 1) [1]。它对革兰氏阳性菌有抑制作用，对革兰氏阴性菌效果较差，主要用来预防和治疗家禽球虫病和作为牛羊等家畜的饲用促生长剂使用[1]。然而，毒理学研究表明海南霉素具有一定的毒性作用，如服用含高浓度海南霉素饲料会影响动物采食和导致瘫痪，更会导致动物食品中药物残留[2]。对饲料中海南霉素的使用进行监控能够从生产源头上控制该药物残留超标的问题，因此我国一直在积极研究饲料中海南霉素的检测方法。本文对海南霉素的理化性质、药理毒理学研究和检测方法研究等方面进行了综述，从而为海南霉素在生产中的正确合理使用提供理论指导和参考。

## 2. 理化特性和使用规范

海南霉素具有一元酸多醚类结构，分子式为  $C_{47}H_{79}O_{15}Na$  [3]，分子量为 907.12，见图 1，其纯品为白色或类白色结晶，形成的钠盐为黄色粉末。纯品的熔点为  $158^{\circ}C$ ，无臭无味，不溶于水，微溶于正己烷等非极性溶剂，易溶于乙酸乙酯等极性溶剂[1]。

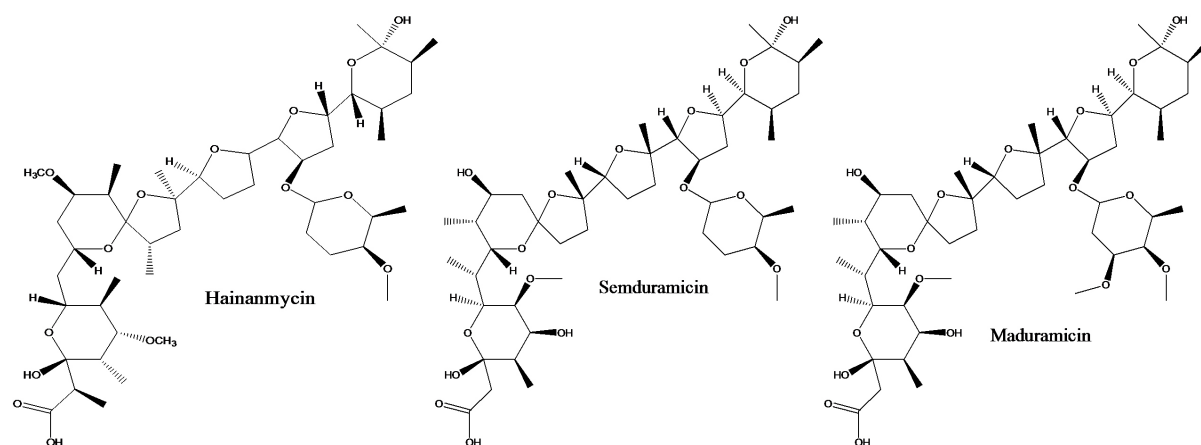


Figure 1. The chemical structure of Hainanmycin, Semduramicin and Maduramicin

图 1. 海南霉素(Hainanmycin)、塞杜霉素(Semduramicin)和马杜霉素(Maduramicin)的化学结构

生产中一般使用 1%海南霉素钠预混剂，商品名为“球克”(原名“鸡球素”)。我国饲料药物添加剂

使用规范(2002)规定的预混合饲料规格为 10 g/kg。海南霉素的使用一般采用 500~750  $\mu\text{g}/\text{kg}$  混饲的方法,适用于防治鸡球虫病,且休药期为 7 天。此外,蛋鸡产蛋期禁用海南霉素[4]。

### 3. 作用机理研究

有关海南霉素的作用机理研究多与其它聚醚类药物一起进行。如吕爱军(2004) [5]对聚醚类抗生素的作用机理及应用研究进行了阐述。该报道总结了包括海南霉素钠在内的聚醚类抗生素的作用机理为两个方面。

一方面为干扰生物膜正常功能,通过抑制甲烷产生、限制瘤胃原虫的增殖来控制瘤胃 pH,从而能够控制瘤胃中挥发性脂肪酸的产生比例和增加过瘤胃蛋白比例[6] [7] [8]。如任明强(1998)证明海南霉素钠能够对山羊瘤胃消化代谢产生影响,促进山羊体重增长[6]。刘薇(2011)年研究认为,海南霉素降低了奶牛体外瘤胃发酵过程中乙酸的含量,提高丙酸的浓度,从而改变了瘤胃的发酵类型。发酵液中黄色瘤胃球菌,真菌及原虫的数量降低,瘤胃液中的 pH 值提高。以  $p < 0.05$  为置信限,奶牛日粮中添加海南霉素时,瘤胃微生物区系的组成受到显著影响,瘤胃的发酵模式改变,氨态氮的浓度显著降低,甲烷生成受抑制[7] [8]。Z.B. Wang 等(2013)年对离体条件海南霉素对产氨菌的数量和蛋白质降解的影响,结果表明,添加膳食补充剂可以改善瘤胃发酵作用,并改变体外产氨菌种群大小而影响蛋白降解[9]。Z.B. Wang 等(2015)报道认为海南霉素能影响奶牛瘤胃蛋白质的代谢和蛋白水解细菌种群[10] [11]。

另一方面海南霉素可以与对球虫细胞有重要作用的钠钾等阳离子结合形成络合物使它们难以发挥作用,同时还能造成细胞内外渗透压的变化引起虫体细胞死亡。如龚冰等(1999)对该方面作用机理进行了阐述[12]。

### 4. 药效试验研究

有关海南霉素的药效试验多有报道。如中国农科院上海家畜寄生虫病研究所的黄兵等人从 1992 年起多次对海南霉素预混剂的抗鸡球虫效果进行了试验研究[1] [13] [14] [15],结果均表明海南霉素抗球虫效果处于优秀水平。郑月华等(1992)进行了“海南霉素抗虫效力试验”,结果表明海南霉素对 AA 雏鸡的柔嫩艾美耳球虫病的抗球虫指数(Anticoccidial index,即 ACI)在 184 以上,属高效抗球虫药[16] [17] [18]。李明伟等(1995)进行了“海南霉素对人工感染兔球虫病的疗效试验”,结果表明:自然感染球虫的兔,即使不发病,但生长也受到影响,而使用海南霉素的感染球虫的兔不仅恢复良好,而且体重高于未感染的兔[17]。操继跃等(1997)对海南霉素钠进行了临床及饲养试验效果试验,结果表明:海南霉素与克球粉在提高仔鸡存活率的效果方面相似且优于尼卡巴嗪( $P < 0.05$ );抗球虫效果则显著优于后两种药物[18]。

近期的药效试验报道多为复方剂的研究。如陈志萍等(2002)进行的“复方海南霉素药效试验”则表明,与尼卡巴嗪混合使用的复方海南霉素抗球虫效果优于单剂[19]。尹卫卫等(2010)进行了“五种抗球虫药物对鸡柔嫩艾美耳球虫病的疗效观察试验”,结果表明,百球杀二代的抗球虫指数 ACI 为 197.7,属高效抗球虫药。球痢速治、海南霉素、球虫宝的抗球虫指数 ACI 分别为 184.6、174.9、165.2,均为中效抗球虫药[20]。郭丽华等(2016)进行了“复方海南霉素钠溶液制备方法及其对鸡球虫感染的治疗效果观察试验”,结果表明:制备的复方海南霉素钠溶液能够有效防治鸡球虫病和提高养殖效益[21]。

### 5. 促生长研究

许多海南霉素的药效试验中亦有能够同时促进动物生长的报道,也有些研究专注于它的促生长作用。如任明强等(1998)研究表明,与饲料饲养条件相同的对照组比较,添加海南霉素的牛和羊日增重提高 5%~31% [6]。刘永举等(1999)研究表明,在基础日量添加 2 mg/kg 海南霉素可显著提高肥育肉牛的日增重,

与对照组相比日增重增加 21.31%，是一种很有前途的肉牛饲料添加剂[22]。不管属于哪种方式，这些报道一致认为海南霉素的促生长效果明显。

## 6. 毒性试验

有关海南霉素的毒性试验报道不多，而且这些研究结果均表明，海南霉素是一种比较安全的饲料药物添加剂。如扈洪波等(1994~1995)进行了海南霉素的体外致突变性、体内致突变性和致癌性研究，结果表明：在体外哺乳动物细胞(CHL)染色体畸变试验、体外哺乳动物细胞(CHL)姊妹染色单体交换试验、体内骨髓细胞染色体畸变分析和体内骨髓微核试验中海南霉素对细胞的毒性经 t 检验均为阴性，未显示致突变性。在上述实验研究的基础上，应用 CPBS 法对海南霉素致癌的可能性进行预测，求得海南霉素的致癌性概率为 0.14%，判断为非致癌物[23] [24] [25]。张延荣等(2004)进行了“海南霉素在饲料中的毒性研究试验”，结果表明，肉仔鸡全价配合饲料添加 5~20 mg/kg 的海南霉素长期使用没有任何毒副作用，而高浓度添加时能抑制肉仔鸡的采食。海南霉素致死作用不强，但高浓度时会出现影响采食和导致瘫痪的现象，且急性试验中死亡的鸡内脏各组器官受刺激和损伤作用均较弱[2]。

## 7. 海南霉素的检测方法

文献报道有关海南霉素的检测方法很少，且多采用液相色谱 - 串联质谱(LC-MS/MS)法分析。邱江(2002)在工业方法中用 95% 的乙醇从发酵液中萃取海南霉素的基础上进行方法优化，对水 - 乙醇溶液中海南霉素进行了傅里叶变换红外光谱法测定。采用偏最小二乘法建立了两个定量校正模型。对海南霉素测定使用红外光谱和导数红外光谱，光谱定量区间均在  $904\sim 1274\text{ cm}^{-1}$  之间，对海南霉素的平均标准预测误差分别为 0.19 g/L 和 0.18 g/L [26]。

温芳(2013)利用高效液相色谱 - 蒸发光散射检测法测定了海南霉素的纯度，采用苯基色谱柱，以甲醇 - 水 - 三氟乙酸(90:10:0.05)为流动相，用蒸发光散射检测器进行检测。结果表明：海南霉素在 0.5~2 mg/mL 的浓度范围内峰面积与浓度呈线性相关，检测限和定量限分别为 0.025 mg/mL 和 0.05 mg/mL [27]。同时采用飞行时间质谱法对海南霉素的分子量和分子结构进行了鉴定[3]。

Er-Li Tian *et al.* (2017)从链霉菌发酵液中分离得到了海南霉素 A，采用光谱法和核磁共振法分析了该化合物的结构，并采用密度泛函理论(TDDFT)进行了电子圆二色谱(ECD)的计算[28]。Ze Ping Wang *et al.* (2017)采用液相色谱 - 串联质谱法检测了饲料中的海南霉素。饲料样品经过两次液分配分别除去水溶性杂质和脂溶性杂质后采用 0.1% 甲酸 - 乙腈的流动相梯度洗脱，质谱检测方法的检测限和定量限分别为 0.36  $\mu\text{g}/\text{kg}$  和 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  [29]。

海南霉素分析方法报道少可能与该药物的毒性低，安全性高有关。但从另一个方面来说，也许是因为公众和政府部门还未意识到它可能会产生的应用危险性，作为一种应用广泛的抗生素，不管怎样来说，增加相关检测研究方法是十分必须的，这将会对动物源食品安全和饲料安全管理监控提供必要的保障和手段。

## 参考文献

- [1] 黄兵, 赵其平, 韩红玉, 倪玉明, 顾惠明. 海南霉素对鸡球虫病的预防和治疗效果评价[J]. 中国兽医杂志, 2002, 38(10): 6-9.
- [2] 张廷荣, 宋玉芹, 宋春阳, 李坚, 雷平. 海南霉素在饲料中的毒性研究[J]. 莱阳农学院学报, 2004, 21(1): 18-19.
- [3] 温芳, 张秀英, 王在时, 蒋卉, 陆连寿. 海南霉素钠分子式的确证及高效液相色谱-蒸发光散射检测方法的建立[J]. 中国兽药杂志, 2013, 47(10): 43-46.
- [4] 中华人民共和国农业部公告. 第 2625 号: 饲料添加剂安全使用规范[N]. 2017-12-15.

- [5] 吕爱军, 穆阿丽, 宋小敬. 聚醚类抗生素的作用机理及应用研究进展[J]. 吉林畜牧兽医, 2004(5): 22-24.
- [6] 任明强, 沈赞明, 赵茹茜. 不同浓度海南霉素对山羊瘤胃消化代谢的影响[J]. 南京农业大学学报, 1998, 21(3): 76-79.
- [7] Ren, M.Q., Shen, Z.M., Zhao, R.Q., *et al.* (1998) Effects of Novel Polyether Ionophore Hainanmycin on Nutrient Digestion, Metabolism and Ruminal Characteristics of Goats. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 7, 21-28. <https://doi.org/10.22358/jafs/69191/1998>
- [8] 刘薇. 海南霉素对瘤胃发酵模式、甲烷生成和微生物区系的影响[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 东北农业大学, 2011.
- [9] 刘薇, 辛杭书, 刘彩娟, 文奇男, 谭伟卓, 张永. 海南霉素对瘤胃发酵模式、甲烷生成和微生物区系的影响[J]. 畜牧兽医学报, 2012, 43(2): 242-249.
- [10] Wang, Z.B., Xin, H.S., Wang, M.J., *et al.* (2013) Effects of Dietary Supplementation with Hainanmycin on Protein Degradation and Populations of Ammonia-Producing Bacteria *in Vitro*. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 26, 668-675. <https://doi.org/10.5713/ajas.2012.12589>
- [11] Wang, Z.B., Xin, H.S., Bao, J., *et al.* (2015) Effects of Hainanmycin or Monensin Supplementation on Ruminal Protein Metabolism and Populations of Proteolytic Bacteria in Holstein Heifers. *Animal Feed Science and Technology*, 201, 99-103. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2015.01.001>
- [12] 龚冰, 陈惠斌, 潘红军, 杨潮. 抗球虫药的作用机理与应用要点[J]. 兽药与饲料添加剂, 1999(2): 28-29.
- [13] 吴薛忠, 黄兵, 赵其平, 陈兆国, 何棘华, 史天卫. 鸡球素对五种鸡球虫的药效试验[J]. 中国兽医科技, 1994(11): 25-26.
- [14] 黄兵, 赵其平, 吴薛忠, 陈兆国, 史天卫. 鸡球素防治鸡球虫病舍饲试验[J]. 中国家禽, 1995(3): 18-21.
- [15] 黄兵, 赵其平, 韩红玉, 倪玉明. 鸡球虫广州虫株对三种药物的抗药性研究[J]. 养禽与禽病防治, 2002(1): 14-17.
- [16] 郑月华, 褚德明, 卜仕金, 蒋志伟, 蒋金书. 海南霉素抗球虫效力试验[J]. 中国饲料, 1992(5): 30-31.
- [17] 李明伟, 白运川, 李波, 聂奎, 刘萍. 海南霉素对人工感染兔球虫病的疗效试验[J]. 黑龙江畜牧兽医, 1996(1): 1-3.
- [18] 操继跃, 王大药, 周诗其, 齐志文, 曹海波. 海南霉素钠的临床及饲养试验效果[J]. 湖北农业科学, 1997(6): 57-59.
- [19] 陈志萍, 刘学, 郑文科. 复方海南霉素的药效试验[J]. 中国兽医寄生虫病, 2002, 10(4): 48-50.
- [20] 尹卫卫. 五种抗球虫药物对鸡柔嫩艾美耳球虫病的疗效观察[J]. 动物医学进展, 2010, 31(12): 42-45.
- [21] 郭丽华. 复方海南霉素钠溶液制备方法及其对鸡球虫感染的治疗效果观察[J]. 畜牧与饲料科学, 2016, 37(1): 40-41.
- [22] 刘永举, 张好治, 王清吉. 海南霉素钠对肉牛增重的影响[J]. 兽药与饲料添加剂, 1999(4): 8.
- [23] 扈洪波, 朱蓓蕾. 海南霉素的遗传毒性研究及其致癌性预测 1.海南霉素体外致突变性研究[J]. 畜牧兽医学报, 1994, 26(5): 436-441.
- [24] 扈洪波, 朱蓓蕾. 海南霉素的遗传毒性研究及其致癌性预测 2.海南霉素体内致突变性研究[J]. 畜牧兽医学报, 1995, 26(3): 245-249.
- [25] 扈洪波, 朱蓓蕾. 海南霉素的遗传毒性研究及其致癌性预测 3.海南霉素的致癌性预测[J]. 畜牧兽医学报, 1995, 26(4): 340-344.
- [26] 邱江, 丁乐洪, 叶勤, 张嗣良. 傅里叶变换红外光谱法应用于水-乙醇溶液中海南霉素的测定[J]. 高等学校化学学报, 1999(2): 218-220.
- [27] 温芳, 赵晖, 王小慈, 赵富华, 张秀英. 海南霉素高效液相色谱——蒸发光散射检测方法的研究[J]. 分析仪器, 2013(1): 16-19.
- [28] Tian, E.-L., Gu, B.-B., Han, Y., *et al.* (2017) Hainanmycin A, a Cyclo-Heptadeca Macrolide Bearing a Cyclopentenone Moiety from the Mangrove-Derived Streptomyces sp. 219807. *Tetrahedron Letters*, 58, 4348-4351. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.09.084>
- [29] Wang, Z.P., Shen, J.Z., Linhardt, R.J., *et al.* (2017) Liquid to Liquid Extraction and Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Determination of Hainanmycin in Feed. *Journal of Chromatography B*, 1046, 98-101. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.12.021>