

兽用抗菌药物结晶性头孢噻吩的研究进展

宋福杰¹, 刘明春^{1*}, 符特² (1. 沈阳农业大学畜牧兽医学院, 辽宁沈阳 110161; 2. 罗定职业技术学院, 广东罗定 527200)

摘要 从理化性质、抗菌活性、作用机制、药动学及临床应用方面综述了兽用抗菌药物结晶性头孢噻吩的研究进展。

关键词 兽用; 抗菌药物; 头孢噻吩; 研究进展

中图分类号 S859.79·9.1 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2008)08-03236-01

头孢噻吩是美国普强公司于 20 世纪 80 年代开发成功的第 1 个动物专用的第 3 代头孢菌素。该药疗效优异, 副作用小, 在世界各地应用非常广泛。最近, 美国辉瑞动物保健公司开发了一种新剂型的头孢噻吩, 即结晶性头孢噻吩游离酸(ceftiofur crystalline free acid, 简写 CCFA), 它的商品名为 Excede。结晶性头孢噻吩游离酸的给药部位很独特, 包括耳朵背部 1/3 处皮下注射(MOE)和耳朵基部进行皮下注射(BOE)。结晶性头孢噻吩游离酸单剂量给药后能维持 7 d 的有效的血药浓度, 屠宰后无须考虑注射部位的药残问题, 牛奶的废弃期为 0 d。该药在兽医临床上具有广阔的前景。国内尚未见到对该药详尽的介绍。为此, 笔者综述了结晶性头孢噻吩游离酸的理化性质、作用机理、抗菌活性、药代动力学、临床应用和不良反应, 旨在为该药在兽医临床中的应用提供依据。

1 理化性质

结晶性头孢噻吩游离酸是头孢噻吩的结晶型化合物, 其分子名为 7-[2-(2-氨基-4-噻唑基)-2-(甲基氨基)乙酰氨基]-3-[(2-咪唑基)硫代甲基]-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-1-羧酸, 分子式为 $C_{19}H_{17}N_5O_7S_3$, 分子量为 523.55。头孢噻吩为类白色粉末, 不溶于水。pH 值为 7 时的溶解度为 8 mg/ml, 热分解温度为 212 °C。每毫升 Excede 灭菌混悬剂包含的结晶性头孢噻吩游离酸与 200 mg 的头孢噻吩钠相当。

2 抗菌活性及作用机制

结晶性头孢噻吩游离酸抗菌活性极强, 对革兰氏阳性菌、阴性菌及厌氧菌都有高效, 而且对各种能产生 β -内酰胺酶的细菌也有效。其作用机理与其他 β -内酰胺类相同, 即能够与细菌的青霉素结合蛋白(PBPs)结合, 抑制细菌细胞壁合成的转肽酶、羧肽酶、内肽酶, 阻止肽链交叉联结延长, 破坏细菌细胞壁合成, 达到繁殖期快速高效杀菌的作用。

结晶性头孢噻吩游离酸具有抑菌和杀菌活性, 对致病细菌引起的牛呼吸系统疾病(牛败血症、肺炎等)有特效, 致病细菌包括溶血性巴氏杆菌、出血败血性巴氏杆菌、睡眠嗜血杆菌。另外, 结晶性头孢噻吩游离酸也可用于治疗由致病细菌引起的猪呼吸系统疾病, 致病细菌包括胸膜肺炎放线杆菌、猪链球菌等。

3 药动学

结晶性头孢噻吩游离酸的药动学特征是单剂量给药后药物能在注射部位缓慢地吸收, 有效的血药浓度维持时间较

长, 能维持 7 d, 消除缓慢, 表观分布容积大, 生物利用度高。

在给动物耳部皮下注射结晶性头孢噻吩游离酸时, 可采取 2 种给药途径, 一种是对泌乳牛采用与头部相连的 BOE, 另一种是对肉牛和非泌乳牛采用 MOE。

肉牛经 MOE 方式给药后, 最高血药浓度 C_{max} 为 $(6.90 \pm 2.68) \mu\text{g/ml}$, 达到峰浓度时间 t_{max} 为 $(12.0 \pm 6.2) \text{h}$, 从开始到检测限的药时曲线下面积 AUC_{0-100} 为 $(376 \pm 66.1) \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 在动物模型体内维持大于 $0.2 \mu\text{g CE/ml}$ 的血药浓度的时间为 $(183 \pm 40.8) \text{h}$, 自然感染牛体内维持大于 $0.2 \mu\text{g CE/ml}$ 的血药浓度的时间为 $(246 \pm 48.5) \text{h}$, 消除半衰期 $t_{1/2}$ 为 $(62.3 \pm 13.5) \text{h}$ 。肉牛经 BOE 给药后, 最高血药浓度 C_{max} 为 $(6.39 \pm 1.79) \mu\text{g/ml}$, 达到峰浓度时间 t_{max} 为 $(6.39 \pm 1.79) \text{h}$, 从开始到检测限的药时曲线下面积 AUC_{0-100} 为 $(412 \pm 67.3) \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 自然感染的牛维持大于 $0.2 \mu\text{g CE/ml}$ 有效血药的时间为 $(218 \pm 45.5) \text{h}$, 消除半衰期 $t_{1/2}$ 为 $(40.7 \pm 11.2) \text{h}$ 。泌乳牛经 BOE 给药后, 最高血药浓度 C_{max} 为 $(4.44 \pm 1.65) \mu\text{g/ml}$, 达到峰浓度时间 t_{max} 为 $(9.00 \pm 8.02) \text{h}$, 从开始到检测限的药时曲线下面积 AUC_{0-100} 为 $(313 \pm 85.5) \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, 自然感染牛体内维持大于 $0.2 \mu\text{g CE/ml}$ 的血药浓度的时间为 $(205 \pm 35.7) \text{h}$, 消除半衰期 $t_{1/2}$ 为 $(43.92 \pm 9.84) \text{h}$ 。从试验数据可以推断出, 经 BOE 和 MOE 给药的治疗效果是等效的。结晶性头孢噻吩游离酸在单剂量给药 6.6 mg CE/kg 后药物能维持 7 d 的有效血药浓度, 表观分布容积大, 生物利用度高。

利用放射示踪对牛体内的药物残留进行测定可以确定结晶性头孢噻吩游离酸休药期。牛接受单剂量注射 6.6 mg 头孢噻吩/kg 后, 在第 13 天进行残留检测, 结果肾的药物残留为 0.4 mg/kg , 肝脏为 2.0 mg/kg , 肌肉为 1.0 mg/kg , 乳为 0.1 mg/kg , 这些数据均低于药残的规定标准, 证明 13 d 的休药期是可取的。在泌乳牛体内也进行了药残消除研究, 在该项研究中, 牛接受单剂量的 6.6 mg 头孢噻吩/kg, 在给药后所有的时间点的药残含量均低于标准, 表明泌乳牛在使用该药后牛奶废弃期为 0 d。

4 临床应用

Dueger E L 等曾对结晶性头孢噻吩游离酸治疗自然感染传染性角膜结膜炎的疗效进行了测定, 结果表明, 单次剂量经耳后部皮下给药对自然感染牛传染性角膜结膜炎引发的角膜溃疡有很好的疗效^[1]。Washburn K 等的研究结果表明, 头孢噻吩及其代谢产物的含量在感染组明显高于未感染组^[2]。Hibbard B 等对结晶性头孢噻吩皮下注射治疗牛呼吸系统的剂量进行了测定和确认, 结果表明, 在颈部单剂量皮下注射结晶性头孢噻吩游离酸无菌悬浮液 (CCFA-SS100 mg CE/ml) 时, $4.4-5.5 \text{ mg CE/kg BW}$ 是牛场中治疗 BRD

(下转第 3263 页)

作者简介 宋福杰(1980-), 女, 辽宁铁岭人, 硕士研究生, 研究方向: 兽医药理学与毒理学。* 通讯作者, 副教授。

收稿日期 2007-12-14

该种分布型。

2 所示。

2.2.1 计算各分布型的理论频次。各分布型的理论频次如表

2.2.2 卡方(χ^2)检验。卡方(χ^2)检验查 χ^2 表时的自由度,潘

表 2 柏肤小蠹分布型理论频次卡方检验

Table 2 Chi-square test of theoretical frequency of the distribution pattern among *Phloeosinus perlatus* Chaplus

每样方虫数(k) Number of per sample	实查频次(f) Actually investigated frequency	理论频次(f) Theoretical frequency			卡方(χ^2)值 Chi-square (χ^2) value		
		潘松 Panzon	核心 Core	嵌纹 Mosaic	潘松 Panzon	核心 Core	嵌纹 Mosaic
0	947	571.350	969.310	880.263	246.982	0.513	5.060
1	388	702.189	338.289	478.819	140.581	7.305	17.226
2	251	431.495	271.984	263.502	75.501	1.619	0.593
3	163	176.769	170.557	145.596	1.073	0.335	2.080
4	91	54.312	96.279	80.610	24.783	0.289	1.339
5	53	13.890	51.691	44.684	110.122	0.033	1.548
6	28		26.651	24.789		0.068	0.416
7	18		25.293	13.760		0.560	1.306
8	6			7.641			0.352
9	3			10.336			2.755
10	2						
合计 Total	1 950	1 950	1 950	1 950	599.042	10.722	32.675
自由度 Degree of freedom					n-2=4	n-3=5	n-3=7
概率 Probability					P<0.01	P>0.05	P<0.01
适合度 Fitness					极不适合 Extreme improper	适合 Proper	极不适合 Extreme improper

注: df=4, $\chi^2_{0.05}=9.49$, $\chi^2_{0.01}=14.86$ 。 Note: df=4, $\chi^2_{0.05}=9.49$, $\chi^2_{0.01}=14.86$ 。

松分布为(n-2),负二项分布等都为(n-3),凡算得的 χ^2 累计值大于该自由度下 $P_{0.05}$ 时的 χ^2 值,则其 $P<0.05$,表示理论分布与实际分布不相符合,也就是不属于该种分布型,计算结果如表 2 所示。用卡方(χ^2)检验可知,在成虫平均密度为 1.229 头/株时,柏肤小蠹成虫在田间呈现核心分布型。

3 综合防治措施

3.1 农业防治 除采取浇水、施肥、中耕松土等措施外,还应加强管理以增强树势。

3.2 人工防治 对于干枯树枝较多的树木以及死树、弱树等进行伐除并集中烧毁,可消灭一定量的越冬虫源。

3.3 化学防治 在成虫危害树木枝梢的 7、8、9 月,分别用水胺硫磷 1 500 倍液、5%氯氰菊酯 2 000 倍液、40%氧化乐

果 1 500 倍液进行树冠喷雾,结果表明:40%氧化乐果的防治效果最好,20 d 后柏肤小蠹的死亡率为 80%。柏肤小蠹成虫 7 月份在树枝顶梢危害,8 月下旬到 9 月份,柏肤小蠹已经转移到树枝较粗的枝条内蛀食危害,药剂喷施效果不好,所以用药剂防治时,应集中在 7-8 月份进行。

4 小结与讨论

(1)不论是幼虫还是成虫,柏肤小蠹危害的隐蔽性都很强,应加强预测预报及农业防治力度,以增强树势。

(2)柏肤小蠹成虫在田间呈核心分布,这对于柏肤小蠹的防治具有重要意义,可以对其集中分布区进行重点喷药防治。

(上接第 3236 页)

的有效剂量。头孢噻唑在注射部位会长时间的药物残留 CCFA-SS,所以颈部皮下注射给药并不是最佳的给药途径^[3]。Hibbard B 等对注射 CCFA-SS 后动物生产性能的研究表明,耳部后侧皮下注射并不影响动物的生产性能^[4]。Hibbard B 等对结晶性头孢噻唑游离酸皮下注射治疗牛呼吸系统疾病的剂量进行了测定和确认,认为注射部位为耳后部 1/3 处,注射剂量为 6.6 mg CE/kg,给药间隔时间为 7 d 有最佳疗效。多次试验研究表明,结晶性头孢噻唑游离酸治疗牛呼吸系统疾病的药效强于恩氟沙星、氟苯尼考、替米考星,而且给药的间隔时间也长于这 3 种药物^[5]。

参考文献

[1] DUEGER E L, GEORGE L W. Efficacy of a long-acting formulation of ceftiofur crystalline-free acid for the treatment of naturally

occurring infectious bovine keratoconjunctivitis [J]. *Am J Vet Res*, 2004, 65(9): 1185-1188.

[2] WASHBURN K, JOHNSON R. Penetration of ceftiofur into sterile vs. Mannheimia haemolytica-infected tissue chambers in beef calves after subcutaneous administration of ceftiofur crystalline free acid sterile suspension in the ear pinna [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2005, 28(3): 247-251.

[3] HIBBARD B, ROBB E J. Dose determination and confirmation of a long-acting formulation of ceftiofur (ceftiofur crystalline free acid) administered subcutaneously for the treatment of bovine respiratory disease [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2002, 25(3): 175-180.

[4] HIBBARD B, ROBB E J. Feedlot performance of steers treated concurrently with ceftiofur crystalline-free acid subcutaneously in the posterior aspect of the ear and a growth-promoting implant [J]. *Vet Ther*, 2002, 3(3): 252-261.

[5] HIBBARD B, ROBB E J, CHESTER S T. Dose determination and confirmation for ceftiofur crystalline-free acid administered in the posterior aspect of the ear for control and treatment of bovine respiratory disease [J]. *Vet Ther*, 2002, 3(1): 22-30.