

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2021.11.06

硫酸头孢喹肟在安格斯牛体内 药物代谢动力学研究

刘雪松,陈亮,冯万字,张蕾,沈思思,兰世捷,李丹,苗艳,黄宝银,史同瑞*

(黑龙江省农业科学院畜牧兽医分院,黑龙江齐齐哈尔 161005)

[收稿日期] 2021-08-25 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2021) 11-0039-08 [中图分类号] S859.79

[摘要] 为了探究硫酸头孢喹肟在安格斯牛体内的药物代谢动力学,对安格斯牛以 2 mg/kg 剂量分别进行静脉、肌肉、皮下注射后,于不同时间点颈静脉采血,应用 HPLC 测定血液中硫酸头孢喹肟的药物浓度,计算药动学参数。静脉、肌肉、皮下注射的消除半衰期 ($T_{1/2\beta}$) 分别为 (2.05 ± 0.49) h、 (2.17 ± 0.51) h、 (2.37 ± 0.47) h,达峰时间 (T_{max}) 分别为 (0.75 ± 0.25) h、 (0.87 ± 0.25) h、 (1 ± 0.37) h,达峰浓度 (C_{max}) 分别为 (7.31 ± 1.98) $\mu\text{g/mL}$ 、 (5.34 ± 1.21) $\mu\text{g/mL}$ 、 (5.16 ± 1.29) $\mu\text{g/mL}$,药时曲线下面积 (AUC) 分别为 (24.72 ± 5.31) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 (19.97 ± 3.11) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 (20.51 ± 4.87) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,平均留置时间 (MRT) 分别为 (2.83 ± 0.61) h、 (3.02 ± 0.71) h、 (3.26 ± 0.89) h,清除率 (CL) 分别为 (0.07 ± 0.02) L/h $\cdot$ kg、 (0.09 ± 0.03) L/h $\cdot$ kg、 (0.09 ± 0.04) L/h $\cdot$ kg,表观分布容积 (Vd) 分别为 (0.23 ± 0.06) L/kg、 (0.31 ± 0.08) L/kg、 (0.32 ± 0.09) L/kg。肌肉、皮下注射的绝对生物利用度 (F) 分别为 80.78%、82.96%。表明硫酸头孢喹肟在安格斯牛体内吸收快、消除慢,肌肉注射以及皮下注射的绝对利用度高。

[关键词] 硫酸头孢喹肟;高效液相色谱;药物代谢动力学;静脉注射;肌肉注射;皮下注射

基金项目: 黑龙江省农业科学院“农业科技创新跨越工程”专项 (HNK2019CX16)

作者简介: 刘雪松,硕士研究生,主要从事兽药研究。

通讯作者: 史同瑞。E-mail: systr@sina.com

(上接 38 页)

Ma D J, Ai L F, Huo H L, *et al.* Rapid and simultaneous determination of 4 nitroimidazoles in traditional Chinese veterinary medicine by pass through solid phase extraction purification and ultra performance liquid chromatography tandem mass Spectrometry [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2020, 11 (09): 2773-2778.

器用于兽药非法添加物质检查的优劣性分析[J]. 中国兽药杂志, 2016, 50(04): 66-69.

Han N N, Xu Y, Yu L N, *et al.* Advantages and Disadvantages of HPLC-PDA Method Used in the Inspection of Illegal Adulteration in Veterinary Drugs [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2016, 50(04): 66-69.

(编辑:陈希)

[15] 韩宁宁,徐嫻,于丽娜,等. 高效液相色谱-二极管阵列检测

Pharmacokinetics of Cefquinome Sulfate in Angus Cattle

LIU Xue - song, CHEN Liang, FENG Wan - yu, ZHANG - lei, SHEN Si - si, LAN Shi - jie,

LI Dan, MIAO Yan, HUANG Bao - yin, SHI Tong - rui *

(Branch of Animal Husbandry and Veterinary of Heilongjiang Academy of Agricultural Sciences, Qiqihar, Heilongjiang, 161005, China)

Corresponding author: SHI Tong - rui, E - mail: syst@ sina. com

Abstract: After intravenous, intramuscular and subcutaneous injection of cefquinome sulfate at the dose of 2 mg/kg, plasma samples of Angus cattle was collected from jugular vein at different time points. The concentration of cefquinome sulfate in plasma samples was determined by HPLC. The concentration - time profiling of cefquinome sulfate within the plasma specimens was analyzed by the non - compartmental analysis. The elimination - half - life ($T_{1/2\beta}$) of intravenous, intramuscular and subcutaneous injection were (2.05 ± 0.49) h, (2.17 ± 0.51) h, (2.37 ± 0.47) h, respectively. The time to achieve maximum concentration ($T_{\max}$) of intravenous, intramuscular and subcutaneous injection were (0.75 ± 0.25) h, (0.87 ± 0.25) h, (1 ± 0.37) h, respectively. The maximum concentration in plasma ($C_{\max}$) of intravenous, intramuscular and subcutaneous injection were (7.31 ± 1.98) $\mu\text{g/mL}$, (5.34 ± 1.21) $\mu\text{g/mL}$, (5.16 ± 1.29) $\mu\text{g/mL}$, respectively. The area under the concentration - time curve (AUC) of intravenous, intramuscular and subcutaneous injection were (24.72 ± 5.31) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, (19.97 ± 3.11) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, (20.51 ± 4.87) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, respectively. The mean residence time (MRT) of intravenous, intramuscular and subcutaneous injection were (2.83 ± 0.61) h, (3.02 ± 0.71) h and (3.26 ± 0.89) h, respectively. The clearance (CL) of intravenous, intramuscular and subcutaneous injection were (0.07 ± 0.02) L/h $\cdot$ kg, (0.09 ± 0.03) L/h $\cdot$ kg and (0.09 ± 0.04) L/h $\cdot$ kg, respectively. The apparent volume of distribution (Vd) of intravenous, intramuscular and subcutaneous injection were (0.23 ± 0.06) L/kg, (0.31 ± 0.08) L/kg and (0.32 ± 0.09) L/kg, respectively. The absolute bioavailability (F) of intramuscular and subcutaneous injection were 80.78% and 82.96% respectively. The results showed that cefquinome sulfate has the characteristics of rapid absorption and slow elimination in Angus cattle. The absolute bioavailability of intramuscular and subcutaneous injection was high.

Key words: cefquinome sulfate; high performance liquid chromatography; pharmacokinetics; intravenous injection; intramuscular injection; subcutaneous injection

硫酸头孢喹肟 (Cefquinome sulfate), 分子式为 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5\text{S}_2\text{H}_2\text{SO}_4$, CAS 号为 118443 - 89 - 3, 又称为硫酸头孢喹诺和硫酸头孢喹咪。硫酸头孢喹肟是动物专用第 4 代头孢菌素类药物, 相比较于前 3 代头孢菌素类药物, 具有更广的抗菌谱, 更强的抗菌效果, 以及对 β - 内酰胺酶具有更高的稳定性^[1]。硫酸头孢喹肟优良的抗菌活性与其化学结构有着极大的关系。硫酸头孢喹肟带一个正电荷的四价季铵离子基团, 而母核带负电荷, 这种结果与前 3 代头孢菌素的结构不同。这一结构可以帮

助硫酸头孢喹肟迅速穿过细胞膜, 并且保证了其对 β - 内酰胺酶的高度稳定性^[2]。许多报道表明, 硫酸头孢喹肟对金黄色葡萄球菌、链球菌、致病性大肠杆菌以及多杀性巴氏杆菌等具有良好的敏感性。对治疗细菌引起的败血症、乳房炎以及子宫内膜炎等具有良好的效果^[3]。硫酸头孢喹肟在多种动物上进行过药物代谢动力学研究, 但是在安格斯牛体内的药物代谢动力学研究未见报道。试验为首次在安格斯牛体内进行的硫酸头孢喹肟药物代谢动力学研究。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品 硫酸头孢喹肟注射液,批号:DLD210401,购自河北远征药业有限公司。硫酸头孢喹肟标准品,批号:G130285,购自德国 Dr. Ehrenstorfer 公司。色谱级乙腈,批号:R141437,购自北京迪科马科技有限公司。分析级甲酸,批号:20171018,购自辽宁泉瑞试剂有限公司。

1.1.2 仪器 岛津 LC 20-AT 液相色谱仪、二级阵列管检测器、InertSustainC18 色谱柱(250 mm × 4.6 mm, 5 μm),购自日本岛津公司。TGL-16G 高速离心机,购自上海安亭科学仪器厂。MD200-1 氮吹仪,购自杭州奥盛仪器有限公司。涡旋振荡器,购自海门市其林贝尔仪器有限公司。

1.1.3 试验动物 安格斯牛 6 头,170~220 kg,雌性各半,7~8 月龄,购自黑龙江省齐齐哈尔市周边肉牛养殖厂。

1.2 方法

1.2.1 色谱条件 根据相应参考文献,确定流动相为 0.05% 甲酸水和乙腈,体积比为 90:10。流速为 1 mL/min,柱温为 35 °C,检测波长为 270 nm^[4]。

1.2.2 样品前处理 将 300 μL 血浆,加入 300 μL 的 1% 甲酸乙腈,混合均匀后,用涡旋震荡 1 min 后,14000 r/min 离心 15 min,吸取上清,进行氮气吹干,温度为 60 °C。用 300 μL 流动相对吹干物质进行溶解,过膜后上机检测。

1.2.3 绘制标准曲线 对不含有任何药物的安格斯牛血浆进行处理,获得不含有任何药物的血浆基质,在 80 μL 无药物的血浆基质中添加 20 μL 相应浓度的硫酸头孢喹肟标准品溶液,均匀混合,使最终药物浓度分别为 5、10、50、200、500、1000 ng/mL。

分别将添加药物的样品进行高效液相色谱检测,绘制标准曲线。

1.2.4 方法学专属性 向 80 μL 不含有任何药物的血浆中添加 20 μL 相应浓度的硫酸头孢喹肟的标准液,使得药物最终浓度分别为 50、500、1000 ng/mL。进行前处理后进行高效液相色谱药物浓度检测。将经过前处理的药物峰面积与标准曲线中的药物峰面积进行比较。做 3 个重复,3 个批次,计算回收率、批内相对标准差以及批间相对标准差。根据信噪比 S/N ≥ 3 时添加到无药血浆基质中的硫酸头孢喹肟的浓度作为检测限(LOD),S/N ≥ 10 时添加到无药血浆基质中的硫酸头孢喹肟的浓度为定量限(LOQ)。

1.2.5 药动学设计 在给药开始前,采集未注射任何药物的安格斯牛血液,置于肝素钠无菌采血管中。经过离心后,获得无药物的空白血浆。将 6 头牛分为 A、B 两组。其中 A 组以 2 mg/kg 的剂量静脉注射硫酸头孢喹肟,B 组以 2 mg/kg 的剂量皮下注射硫酸头孢喹肟。在给药后,两组牛在 0.083、0.167、0.5、1、3、6、9、12 h 进行颈静脉采血。静脉注射的牛在注射药物的对侧颈静脉采血。采血量为 4 mL,置于含有肝素钠的无菌采血管中。采集的血液样品在 3500 r/min、4 °C 条件下离心 15 min,取上清,获得血浆样品。6 头牛在经过 2 周的休药期后,随机选取 3 头牛以 2 mg/kg 的剂量进行肌肉注射,并按上述操作进行血浆样品的获取。

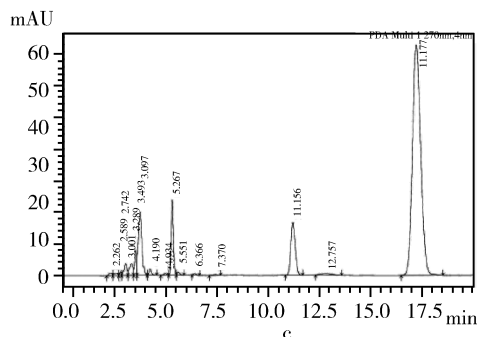
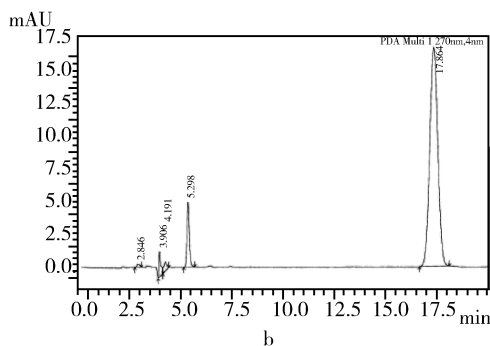
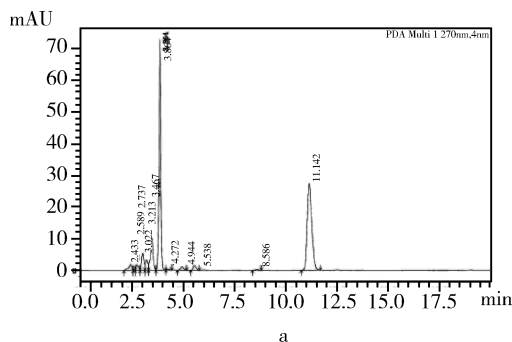
1.2.6 参数计算 药动学数据采用 Winnonlin 5.2.1 软件进行分析。采用非房室模型(Non-compartmental analysis, NCA)分析血浆中药物浓度-时间数据。计算肌肉注射的绝对生物利用度,以及皮下注射的绝对生物利用度,公式如下。

$$\text{绝对生物利用度 } F = \frac{\text{皮下注射药时曲线下面积}(AUC_{\text{皮下}}) \text{ 或肌肉注射药时曲线下面积}(AUC_{\text{肌肉}})}{\text{静脉注射药时曲线下面积 } AUC_{\text{静脉}}} \times 100\%$$

2 结果与分析

2.1 方法学专属性 硫酸头孢喹肟的出峰时间为 16.8~17.2 min。在硫酸头孢喹肟标准品、硫酸头孢

喹肟血浆添加样品以及采集的血浆样品中都没有杂质峰干扰。无药物血浆色谱图、硫酸头孢喹肟标准品色谱图以及采集的血浆样品色谱图如图 1 所示。



a. 无药物血浆色谱图; b. 硫酸头孢喹肟标准品色谱图;
c. 给药后采集血浆样品色谱图

a. chromatogram of drug-free plasma sample; b. chromatogram of standard cefquinome sulfate sample. c. chromatogram of collected plasma sample after administration.

图 1 样品色谱图

Fig 1 Chromatograms of cefquinome sulfate

在 50、500、1000 ng/mL 的浓度下,硫酸头孢喹肟的回收率在 82.35% ~ 104.27%。批内相对标准偏差在 1.73% ~ 6.87%,批间相对标准偏差在 3.69% ~ 8.75%。根据信噪比 $S/N \geq 3$ 时添加到无药血浆基质中的硫酸头孢喹肟的浓度,检测限 (LOD) 为 10 ng/mL,根据信噪比 $S/N \geq 10$ 时添加到无药血浆基质中的硫酸头孢喹肟的浓度,定量限 (LOQ) 为 20 ng/mL。试验采用的高效液相色谱方法具有良好的方法学专属性。

2.2 标准曲线 标准曲线如图 2 所示,相关系数

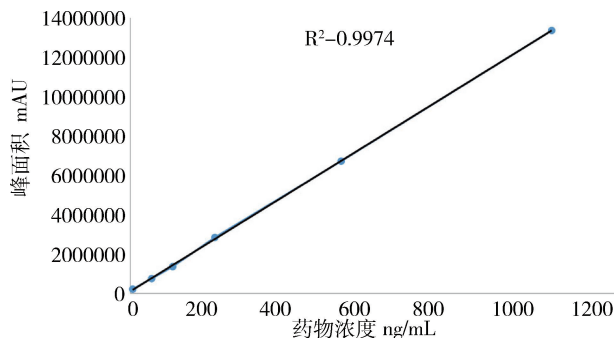


图 2 标准曲线图

Fig 2 Standard curve

为 0.9974,方程为 $Y = 12960X + 110486$ 。说明标准曲线线性关系良好,标准曲线可用。

2.3 药代动力学参数计算 药物-时间数据如表 1 所示。药物代谢动力学参数如表 2 及图 3 所示。具体药-时数据如表 3 所示。静脉注射后硫酸头孢喹肟在安格斯牛体内的药物代谢动力学参数如下:消除半衰期 ($T_{1/2\beta}$) 为 (2.05 ± 0.49) h,达峰时间 (T_{max}) 为 (0.75 ± 0.25) h,药时曲线下面积 (AUC) 为 (24.72 ± 5.31) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,达峰浓度 (C_{max}) 为 (7.31 ± 1.98) $\mu\text{g/mL}$,平均滞留时间 (MRT) 为 (2.83 ± 0.61) h,清除率 (CL) 为 (0.07 ± 0.02) L/h · kg,表观分布容积 (Vd) 为 (0.23 ± 0.06) L/kg。肌肉注射后硫酸头孢喹肟在安格斯牛体内的药物代谢动力学参数如下:消除半衰期 ($T_{1/2\beta}$) 为 (2.17 ± 0.51) h,达峰时间 (T_{max}) 为 (0.87 ± 0.25) h,药时曲线下面积 (AUC) 为 (19.97 ± 3.11) $\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,达峰浓度 (C_{max}) 为 (5.34 ± 1.21) $\mu\text{g/mL}$,平均滞留时间 (MRT) 为 (3.02 ± 0.71) h,清除率 (CL) 为 (0.09 ± 0.03) L/h · mLkg,表观分布容积 (Vd) 为 (0.31 ± 0.08) L/kg。皮下注射后硫酸头孢喹肟在安格斯牛体内的药物代谢动力学参数如下:消除半衰期 ($T_{1/2\beta}$) 为 (2.37 ± 0.47) h,达峰时间 (T_{max}) 为 (1 ± 0.37) h,药时曲线下面积 (AUC) 为 (20.51 ± 4.87) $\mu\text{g} \cdot \text{mLh/mL}$,达峰浓度 (C_{max}) 为 (5.16 ± 1.29) $\mu\text{g/mL}$,平均滞留时间 (MRT) 为 (3.26 ± 0.89) h,清除率 (CL) 为 (0.09 ± 0.04) L/h · kg,表观容积 (Vd) 为 (0.32 ± 0.09) L/kg。肌肉注射的绝对生物利用度 (F) 为 80.78%。肌肉注射的绝对生物利用度 (F) 为 82.96%。

表 1 药 - 时数据

Tab 1 Concentration - time data			
时间/h	静脉注射/($\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$)	肌肉注射/($\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$)	皮下注射/($\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$)
0.083	2.43 $\pm$ 0.37	1.32 $\pm$ 0.31	0.96 $\pm$ 0.37
0.167	4.21 $\pm$ 0.89	1.72 $\pm$ 0.53	1.43 $\pm$ 0.49
0.25	5.12 $\pm$ 1.91	2.32 $\pm$ 0.59	2.13 $\pm$ 0.32
0.5	7.31 $\pm$ 2.01	3.46 $\pm$ 0.28	3.21 $\pm$ 0.73
1	6.31 $\pm$ 1.78	5.34 $\pm$ 1.23	5.16 $\pm$ 1.39
3	2.85 $\pm$ 0.31	2.72 $\pm$ 0.46	2.67 $\pm$ 0.46
6	1.29 $\pm$ 0.27	1.06 $\pm$ 0.31	1.32 $\pm$ 0.28
9	0.48 $\pm$ 0.11	0.39 $\pm$ 0.13	0.45 $\pm$ 0.17
12	0.17 $\pm$ 0.08	0.16 $\pm$ 0.09	0.21 $\pm$ 0.07

表 2 药动学参数

Tab 2 Pharmacokinetic parameters			
药动学参数	静脉注射	肌肉注射	皮下注射
消除半衰期 $T_{1/2\beta}/\text{h}$	2.05 $\pm$ 0.49	2.17 $\pm$ 0.51 *	2.37 $\pm$ 0.47 *
达峰时间 T_{max}/h	0.75 $\pm$ 0.25	0.87 $\pm$ 0.25 *	1 $\pm$ 0.37 *
达峰浓度 $C_{\text{max}}/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	7.31 $\pm$ 1.98	5.34 $\pm$ 1.21 *	5.16 $\pm$ 1.29 *
药时曲线下面积 $\text{AUC}/(\mu\text{g} \cdot \text{mLh} \cdot \text{mLmL}^{-1})$	24.72 $\pm$ 5.31	19.97 $\pm$ 3.11 *	20.51 $\pm$ 4.87 *
平均滞留时间 MRT/h	2.83 $\pm$ 0.61	3.02 $\pm$ 0.71 *	3.26 $\pm$ 0.89 *
清除率 $\text{CL}/(\text{L} \cdot \text{mLh} \cdot \text{mLkg}^{-1})$	0.07 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.03	0.09 $\pm$ 0.04
表观分布容积 $\text{Vd}/(\text{L} \cdot \text{mLkg}^{-1})$	0.23 $\pm$ 0.06	0.31 $\pm$ 0.08 *	0.32 $\pm$ 0.09 *
绝对生物利用度 $F/\%$		80.78%	82.96%

注：* 与静脉注射相比,有显著性差异($P < 0.05$)
Note: * Compared with intravenous injection, there was significant difference ($P < 0.05$)

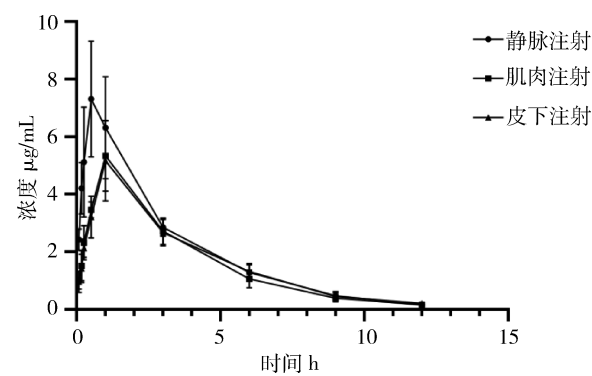


图 3 药 - 时曲线图
Fig 3 Concentration - time curve

3 讨论与结论

硫酸头孢喹肟的药物代谢动力学研究在多种动物上都有相关的报道。本次静脉注射后的消除半衰期($T_{1/2\beta}$)为 2.05 h,与 Ahmad 在牛体内测定的 2.1 h 接近^[5],低于 Dinakaran 等在水牛体内测定的 3.56 h^[6],低于 Dumka 等在山羊体内测定的 5.

76 h^[7],高于 Cheng 等在雏鸭体内测定的 0.97 h,以及在雏鹅体内测定的 1.73 h^[8]。本次静脉注射后,硫酸头孢喹肟在安格斯牛体内的表观分布容积(V_d)为 0.23 L/kg,略低于 Ahmad 在牛体内测定的 0.28 L/kg^[5],低于宋永强在山羊体内测定的 0.61 L/kg^[9],低于 Cheng 等在雏鹅体内测定的 0.43 L/kg,高于在雏鸭体内测定的 0.042 L/kg^[8]。测得的血浆清除率(CL)为 0.07 L/h·mLkg,与 Dinakaran 在水牛体内测定的 0.06 L/h·mLkg 相近^[6],低于 Ahmad 在牛体内的 0.12 L/h·mLkg 以及 Zhao 等在黑天鹅体内测定的 0.13 L/h·mLkg^[5,10]。静脉注射后的药时曲线下面积(AUC)为 24.72 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$,低于 Dumka 在山羊体内测定的 33.83 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$,高于 Zhou 等在比格犬体内测定的 8.51 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ ^[7,11]。测定的静脉注射后在安格斯牛体内的平均滞留时间(MRT)为 2.83 h,低于 Dinakaran 在水牛体内测定的 4.24 h^[6],低于 Dumka 在山羊体内测定的

6.09 h^[7], 高于 Ahmad 在牛体内测定的 2.3 h^[5]。研究中肌肉注射后的消除半衰期($T_{1/2\beta}$)为 2.17 h, 高于李冲在猪体内测定的 1.98 h^[12], 低于 Dumka 在山羊体内测定的 5.86 h^[7], 低于俞吉杰在肉鸭体内测定的 5.76 h^[13]。测定肌肉注射后, 硫酸头孢喹肟在安格斯牛体内的表观分布容积(V_d)为 0.31 L/kg, 与 Zhao 等测定的静脉注射后在黑天鹅体内的 0.32 L/kg 相近, 低于李冲在猪体内测定的 0.71 L/kg^[10,12]。肌肉注射后, 硫酸头孢喹肟在安格斯牛体内的达峰浓度(C_{max})为 5.34 $\mu\text{g/mL}$, 与 Zhang 等在黑天鹅体内测定的 5.71 $\mu\text{g/mL}$ 相近^[10], 高于 Dumka 等在山羊体内测定的 4.84 $\mu\text{g/mL}$ ^[7], 高于 Zhou 在比格犬体内测定的 4.84 $\mu\text{g/mL}$ ^[11]。本次试验, 肌肉注射的绝对生物利用度(F)达到了 80.78%, 高于 Dumka 等在山羊体内测定的 57.39%^[7], 高于 Zhao 在黑天鹅体内测定的 74.2%^[10], 低于 Zhou 等在比格犬体内测定的 97.8%^[11]。皮下注射后测定消除半衰期($T_{1/2\beta}$)为 2.37 h, 低于 Corum 等在绵羊体内测定的 7.59 h^[14]。达峰浓度(C_{max})为 5.16 $\mu\text{g/mL}$, 高于 Zhou 等在比格犬体内测定的 3.88 $\mu\text{g/mL}$ 以及 Corum 等在绵羊体内测定的 3.65 $\mu\text{g/mL}$ ^[11,14]。根据欧盟药敏试验 (EUCAST) 标准的规定, 流行病学折点值 (Epidemiological cut-off, ECOFF) 是协助药物临床使用折点制定的重要依据之一^[15]。目前为止, 根据 EUCAST 官网上已经公布的数据, 头孢喹肟对于溶血性曼氏杆菌 (*Mannheimia haemolytica*) 的 ECOFF 值为 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 。头孢喹肟对于多杀性巴氏杆菌 (*Pasteurella multocida*) 的 ECOFF 值为 0.125 $\mu\text{g/mL}$ 。头孢喹肟对于 275 株大肠杆菌 (*Escherichia coli*) 的 MIC 值皆为 0.06 $\mu\text{g/mL}$ 。本次试验, 无论哪种注射方式, 安格斯牛血药浓度高于不同细菌 ECOFF 值的时间占比都较高, 表明在现阶段头孢喹肟可以有效治疗相关疾病。

以往的研究认为, 硫酸头孢喹肟的抗菌机制与其他头孢菌素类抗生素一样, 都是通过竞争青霉素结合蛋白 (Penicillin binding proteins, PBPs) 抑制细菌细胞壁的形成, 导致细菌死亡^[16]。一些研究表

明, 除了以上的抗菌机制以外, 头孢喹肟也可以干预细菌生物被膜的形成, 从而减少细菌极端抗性的产生。生物被膜 (Biofilm) 附着在生物或者非生物表面上, 是由细菌及其分泌的多种基质组成的细菌群落, 是造成致病性细菌持续感染的重要原因之一, 是维持细菌毒力及其耐药性的重要因素之一^[17]。Zhou 等建立了金黄色葡萄球菌生物被膜小鼠体内感染模型, 并运用 PK/PD 同步模型得出了头孢喹肟达到不同生物被膜减少效果的所需的 PK/PD 指数值, 得出头孢喹肟可以有效减少金黄色葡萄球菌生物被膜的形成^[18]。周永辉证明了低于最小抑菌浓度 (Minimal inhibit concentration, MIC) 的头孢喹肟可以对木糖葡萄球菌生物被膜的形成起到干预作用。低于 MIC 的头孢喹肟可以降低咪唑甘油磷酸酯脱水酶 (IGPD) 的活性及组氨酸的生物合成, 而且还可以与 IGPD 的组氨酸 36、组氨酸 63 相结合, 达到干预生物被膜的作用^[19]。

除了经常使用的注射剂和粉针剂以外, 许多新的硫酸头孢喹肟剂型被研制出来。杜新旋^[20]研制出了纳米化硫酸头孢喹肟透皮剂, 提高了硫酸头孢喹肟的渗透性, 更加易于吸收, 可以更加有效地在靶部位干预细菌生物被膜的形成, 达到优良的抗菌效果。李德谦^[21]研制出了硫酸头孢喹肟的长效注射剂型, 具有良好的缓释作用, 可以长效地抑制细菌生物被膜的形成。付强^[22]研制出了硫酸头孢喹肟的脂质体制剂, 有效提高了硫酸头孢喹肟的缓释作用, 抗菌有效性以及肺靶向性。李辉^[23]研制成功了硫酸头孢喹肟的乳膏剂, 使硫酸头孢喹肟给药方式较为方便^[23]。除此之外, 乳房注入剂、微球以及微乳等剂型也已经研制成功。这些新剂型各具优势, 可以有效提高硫酸头孢喹肟的利用率, 并且可以有效提升硫酸头孢喹肟在靶部位对于细菌生物被膜形成的干预作用。目前, 作为动物专用的头孢菌素类药物, 硫酸头孢喹肟在临床上使用率较高。试验得出了硫酸头孢喹肟在安格斯牛体内的药动学参数, 为硫酸头孢喹肟在安格斯牛的合理使用提供了数据, 也为减少细菌对硫酸头孢喹肟的耐药性提供了试验依据。

参考文献:

- [1] 李晓庆,崔小七,陈长青,等. 硫酸头孢喹肟制剂及应用研究进展[J]. 中国动物传染病学报,2021,8: 1-8.
- Li X Q, Cui X Q, Chen C Q, *et al.* Research progress on preparation and application of cefquinome sulfate[J]. Chinese Journal of Animal Infectious Diseases, 2021, 8: 1-8.
- [2] 李龙飞,孔梅,郑莉,等. 硫酸头孢喹肟注射液在猪体内的生物等效性研究[J]. 中国兽药杂志,2019,53(7): 61-67.
- Li L F, Zheng M, Deng L, *et al.* Bioequivalence of cefquinome sulfate injection in pigs[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2019, 53(7): 61-67.
- [3] 刘洋. 硫酸头孢喹肟注射液在动物疾病治疗中的应用[J]. 畜牧兽医科学(电子版),2019,17: 27-28.
- Liu Y. Application of cefquinome sulfate injection in the treatment of animal diseases[J]. Graziery Veterinary Sciences(Electronic Version), 2019, 17: 27-28.
- [4] 邹学刚. 硫酸头孢喹肟注射液的研制及其药代动力学研究[D]. 雅安: 四川农业大学,2012.
- Zou X G. Preparation and pharmacokinetics of cefquinome sulfate injections[D]. Yaan: Sichuan Agricultural University.
- [5] Ijaz A. 头孢喹肟对牛败血症病原金黄色葡萄球菌药动学/药效学同步关系研究[D]. 武汉: 华中农业大学,2016.
- Ijaz A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling for cefquinome against *Staphylococcus aureus* causing septicemia in cattle[D]. Wu Han: Huazhong Agricultural University, 2016.
- [6] Dinakaran V, Dumka VK, Ranjan B, *et al.* Pharmacokinetics following intravenous administration and pharmacodynamics of cefquinome in buffalo calves[J]. Tropical Animal Health & Production, 2013, 45(7): 1509-1513.
- [7] Dumka V K, Dinakaran V, Ranjan B, *et al.* Comparative pharmacokinetics of cefquinome following intravenous and intramuscular administration in goats[J]. Small Ruminant Research, 2013, 113(1): 273-277.
- [8] Cheng P, Feng T, Zhang Y, *et al.* Comparative pharmacokinetics of intravenous and intramuscular cefquinome sulfate administration in ducklings and goslings[J]. American Journal of Veterinary Research, 2021, 81(11): 837-877.
- [9] 宋永强. 硫酸头孢喹肟在山羊体内的药动学研究[D]. 晋中: 山西农业大学,2013.
- Song Y Q. Study on the pharmacokinetics of cefquinome sulfate in goats[D]. Jinzhong: Shanxi Agricultural University, 2013.
- [10] Zhao D H, Wang X F, Wang Q, *et al.* Pharmacokinetics, bioavailability and dose assessment of Cefquinome against *Escherichia coli* in black swans (*Cygnus atratus*) [J]. BMC Veterinary Research, 2017, 13(1): 226.
- [11] Zhou Y F, Zhao D H, Yu Y, *et al.* Pharmacokinetics, bioavailability and PK/PD relationship of cefquinome for *Escherichia coli* in Beagle dogs[J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2015, 38(6): 543-548.
- [12] 李冲. 头孢喹肟对猪沙门氏菌的 PK-PD 同步模型的研究[D]. 福州: 福建农林大学,2018.
- Li C. Study on the PK/PD synchronization model of cefquinome in salmonella swine[D]. Fujian: Fujian Agricultural and Forestry University, 2018.
- [13] 俞吉杰. 硫酸头孢喹肟对鸭传染性浆膜炎的药效药动学研究[D]. 南京: 南京农业大学,2008.
- Yu J J. Study on pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefquinome in ducks infected by *Riemerella Anatipestifer* [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2008.
- [14] Corum O, Corum D D, Er A, *et al.* Pharmacokinetics of cefquinome after single and repeated subcutaneous administrations in sheep[J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2019, 42(6): 647-653.
- [15] Toutain P L, Bousquet-Mélou A, Damborg P, *et al.* En route towards european clinical breakpoints for veterinary antimicrobial susceptibility testing: a position paper explaining the VetCAST approach[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 2344.
- [16] 刘雪松. 头孢喹肟对奶牛无乳链球菌致小鼠乳腺炎体内 PK/PD 模型研究[D]. 哈尔滨: 东北农业大学,2019.
- Liu X S. In vivo PK/PD relationship of cefquinome against *Streptococcus agalactiae* in mice mastitis model [D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2019.
- [17] 刘静聪,方金玉,朱军莉. 细菌生物被膜基质的研究进展[J]. 微生物学报,2021,8(24): 1-10.
- Liu J C, Fang J Y, Zhu J L. A brief review of biofilm matrix in structured microbial communities[J]. Acta Microbiologica Sinica, 2021, 8(24): 1-10.
- [18] Zhou Y F, Shi W, Yu Y, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation of cefquinome against experimental catheter-associated biofilm infection due to *Staphylococcus aureus* [J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7(6): 1513.
- [19] 周永辉. 基于 ICPD 靶标探讨头孢喹肟干预木糖葡萄糖菌生物被膜形成的机制[D]. 哈尔滨: 东北农业大学,2018.

- Zhou Y H. Study on the cefquinome inhibit biofilm formation of *Staphylococcus Xylosus* targeting IGPD [D]. Harbin: Northeast Agricultural University, 2018.
- [20] 杜新旋. 纳米化硫酸头孢喹肟透皮剂的制备工艺及体外功能评价[D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2011.
- Du X X. Preparative technique and *in vitro* evaluation of nano cefquinome sulfate transdermal delivery system [D]. Harbin: Northeast Forestry University, 2011.
- [21] 李德谦. 硫酸头孢喹肟合成新工艺及长效硫酸头孢喹肟注射液的研制[D]. 济南: 山东大学, 2013.
- Li D Q. The new process for synthesis of cefquinome sulfate and development of long – acting cefquinome sulfate injection[D]. Jinan: Shandong University, 2013.
- [22] 付强. 硫酸头孢喹肟脂质体研制及体内外评价[D]. 成都: 四川农业大学, 2013.
- Fu Q. Preparation of cefquinome sulfate proliposome and evaluation *in vitro* and *in vivo*, Chengdu: Sichuan Agricultural University, 2013.
- [23] 李辉. 硫酸头孢喹肟乳膏剂的研制[D]. 郑州: 河北农业大学, 2010.
- Li H. The development of cefquinome sulphate ointment [D]. Zhengzhou: Henan Agricultural, 2010.

(编辑:陈希)