

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2021.2.11

马波沙星的研究进展

彭文绣

(中国兽医药品监察所,北京 100081)

[收稿日期] 2020-04-21 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2021) 02-0067-07 [中图分类号] S859.796

[摘要] 概述了马波沙星的理化性质、合成途径、作用机制与体外抗菌活性、安全性以及含量或残留检测方法。马波沙星是动物专用的新型氟喹诺酮类抗菌药,主要通过抑制细菌拓扑异构酶的活性而发挥作用,具有抗菌谱广、安全高效、交叉耐药少等特点,在防治动物疾病领域具有广阔的应用前景。

[关键词] 马波沙星;合成途径;体外抗菌活性;安全性;检测方法

Research Progress of Marbofloxacin

PENG Wen-xiu

(China Institute of Veterinary Drug Control, Beijing 100081, China)

Abstract: In this paper, the research progress about physico-chemical properties, synthesis pathway, mechanism, *in vitro* antibacterial activity, safety and detection methods of marbofloxacin were reviewed. As a new type of fluoroquinolone antibacterial drug, marbofloxacin, with many advantages such as broad antimicrobial spectrum, strong and fast antimicrobial effects, a few adverse reactions and non-cross-resistant, acts mainly by inhibition of bacterial DNA-gyrase, which has a broad application prospect in the field of animal disease prevention and control.

Key words: marbofloxacin; synthesis pathway; *in vitro* antibacterial activity; safety; detection methods

马波沙星(Marbofloxacin, MBF), 又称麻保沙星,是由瑞士罗氏公司研制开发的一种新型动物专用氟喹诺酮类抗菌药,具有抗菌谱广、杀菌活性强、与其他抗菌药物交叉耐药少等特点^[1]。1995年,该药首次在英国上市,主要用于猫、犬细菌性疾病的防治^[2]。我国于2014年批准该药为国家二类新兽药,用于敏感菌所致的犬呼吸道感染。已有文献

主要围绕 MBF 在不同动物体内的药动学特征进行报道^[3-9],这些研究表明,MBF 内服及肠外给药后吸收迅速且完全,体内分布广泛,生物利用度高,提示了该药在畜禽泌尿道、皮肤及深部组织感染等方面的防治具有巨大潜力。为满足今后工作需求,促进 MBF 标准物质的研制,兽医临床用药的规范以及检验检测方法的建立与选择,本文从 MBF 的理

化性质、合成途径、作用机制与体外抗菌活性、安全性以及含量或残留检测方法等方面进行综述,以期为我国深入开展其相关研究与应用提供参考。

1 理化性质

MBF 化学名为 9-氟-2,3-二氢-3-甲基-10-(4-甲基-1-哌嗪基)-7-氧代-7H-吡啶-[3,2,1-ij](4,1,2)苯并噁二酮-6-羧酸,结构式见图 1,分子式 $C_{17}H_{19}FN_4O_4$,分子量 362.35,为黄色或淡黄色结晶粉末,熔点为 268 ~ 269 °C,微溶于水,略溶或微溶于二氯甲烷,极微溶于 96% 的乙醇^[10]。

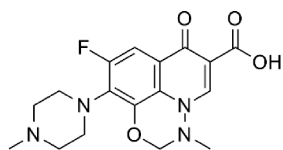


图 1 马波沙星的化学结构式

Fig 1 Chemical structural formula of marbofloxacin

2 合成途径

传统工艺中以 2,3,4,5-四氟苯甲酸为原料,经酰氯化、缩合、水解、环合等 9 步反应得到目标化合物,总收率为 32%^[11]。严智等^[12]进一步改进工艺,将 2,3,4,5-四氟苯甲酸酰氯化后产物与 3-(N-甲基-甲酰肼基)-丙烯酸乙酯偶联、环合,再与 4-甲基哌嗪缩合、水解、环合,氨水中和,经 7 步反应制得最终产物,总收率为 47.7%。单国洋等^[13]以 2,3,4,5-四氟苯甲酰氯为起始原料,与 3-(4-甲基哌嗪-1-基)-丙烯酸乙酯反应,再与 N-甲基甲酰基胍胺化,胺化物再经环合、缩合、水解,最后环合得到 MBF。该方法安全高效,关键步骤可采用一锅法技术,废水废气排放减少,总收率可提高到 51%,所得产物质量符合要求,纯度 ≥ 99.9%,具有较高的工业化价值。

3 作用机制与体外抗菌活性

MBF 是通过抑制细菌 DNA 回旋酶(又称 II 型拓扑异构酶)A 亚基活性,阻止细菌 DNA 的合成和复制而导致细菌死亡。除 II 型拓扑异构酶外,MBF

还对细菌细胞内的 IV 型拓扑异构酶具有抑制作用^[10,14]。这一作用机制不同于其他抗菌药物,故 MBF 产生交叉耐药的可能性很小。

MBF 抗菌谱广,对革兰氏阳性菌具有较强的抗菌活性,对大多数革兰氏阴性杆菌和球菌、某些厌氧菌也比较敏感。Josef Bolte 等^[15]通过研究牛乳腺炎病原体对常用抗生素的敏感性发现,MBF 抑制 50% 与 90% 克雷伯氏菌属生长的最低药物浓度(50% minimum inhibitory concentration, MIC₅₀; 90% minimum inhibitory concentration, MIC₉₀)分别为 0.03 μg/mL 与 0.125 μg/mL,对大肠埃希氏菌的 MIC₅₀、MIC₉₀ 分别为 0.03 μg/mL 与 1.0 μg/mL,明显低于头孢唑肟、阿莫西林克拉维酸钾、磺胺甲噁唑/甲氧苄氨嘧啶的 MIC 值。A. Bousquet-Melou 等^[16]对马临床分离的病原菌体外抑菌活性进行研究后发现,MBF 对肠杆菌科(包括沙门氏菌、大肠埃希氏菌、肺炎杆菌)的 MIC 范围为 0.008 ~ 0.03 μg/mL, MIC₉₀ 为 0.027 μg/mL;对链球菌科(包括兽疫链球菌、马链球菌)的 MIC 范围为 0.5 ~ 2.0 μg/mL, MIC₉₀ 为 1.667 μg/mL;对金黄色葡萄球菌的 MIC 范围和 MIC₉₀ 分别为 0.12 ~ 0.25 μg/mL、0.21 μg/mL;对铜绿假单胞菌的 MIC 范围为 0.12 ~ 2.0 μg/mL。Aude A. Ferran 等^[17]报道了 MBF 对犬源性金黄色葡萄球菌的 MIC 为 0.125 mg/L,假中间葡萄球菌的 MIC 为 0.25 mg/L。M. Grobbel 等^[18]首次研究了 MBF 对牛和猪临床分离的病原体体外抗菌活性(表 1),测得其对牛曼氏杆菌、大肠埃希氏菌、支气管炎博德特菌的活性明显强于恩诺沙星。Peter Silley 等^[19]报道了 MBF 对猫、犬厌氧菌的体外抗菌活性(表 2),其活性相当或略强于恩诺沙星、二氟沙星和依巴沙星。岳永波等^[20]报道 MBF 对猪临床分离病原菌大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和链球菌均有较低的最小抑菌浓度,其 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 分别为 8 和 64 μg/mL、4 和 64 μg/mL、1 和 16 μg/mL,对临床分离大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和链球菌的抑菌活性明显高于诺氟沙星、环丙沙星、庆大霉素和强力霉素,对临床分离大

肠杆菌的抑菌活性高于恩诺沙星。

表 1 马波沙星对牛和猪临床分离的病原菌的体外抗菌活性

Tab 1 *In vitro* antibacterial activity of marbofloxacin against pathogenic bacteria isolated from castles and swine

试验菌	最低抑菌浓度范围 /($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	MIC ₅₀ /($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)
牛曼氏杆菌	0.016 ~ 0.12	0.03
多杀性巴氏杆菌	0.004 ~ 0.03	0.016
大肠埃希氏菌	0.008 ~ 0.25	0.016
金黄色葡萄球菌	0.03 ~ 8.0	0.25
血浆凝固酶阴性葡萄球菌	0.12 ~ 1.0	0.25
停乳链球菌	0.5 ~ 1.0	1.0
支气管炎博德特菌	0.12 ~ 0.5	0.25
猪链球菌	0.25 ~ 2.0	0.5

表 2 马波沙星对猫、犬厌氧菌的体外抗菌活性
Tab 2 *In vitro* antibacterial activity of marbofloxacin against anaerobic bacteria isolated from dogs and cats

菌属	最低抑菌浓度范围 /($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	MIC ₅₀ /($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	MIC ₉₀ /($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)
芽胞梭菌属	0.25 ~ 8	1	2
拟杆菌属	0.062 ~ 8	1	4
梭杆菌属	0.25 ~ 64	4	64
普氏菌属	0.25 ~ 8	1	4
卟啉单胞菌属	0.5 ~ 8	0.5	未计算
鼠孢菌属	0.062 ~ 4	0.5	未计算
丙酸菌属	0.5 ~ 4	1	未计算
混合受试菌	0.062 ~ 64	1	8

4 安全性

沈建忠等^[21]选用 Wistar 大鼠和昆明系小鼠对 MBF 的遗传毒性进行研究。试验结果表明,MBF 对 Wistar 大鼠口服半数致死量 (median lethal dose, LD₅₀) 大于 5000 mg/kg,对昆明系小鼠口服 LD₅₀ 为 1000 mg/kg。该药在抑菌剂量之下对鼠伤寒沙门氏菌无致突变作用;以低、中、高三组剂量 (125、250 和 500 mg/kg) 灌胃给药,小鼠骨髓有微核多染红细胞率未显著升高且不会导致因雄性小鼠生殖细胞染色体畸变而造成的早期胚胎死亡。20 mg/kg 和 100 mg/kg 剂量的 MBF 对母鼠的生殖机能和胎鼠

的生长发育无明显影响,对胎鼠不产生致畸作用,500 mg/kg 剂量 MBF 对胎鼠体长和骨骼发育有一定影响,但不存在剂量反应关系。这些结果表明,MBF 无明显的致突变性和致畸性。

张玲玲等^[22]对国产 MBF 的体外毒性进行了研究,分别对小鼠进行急性经口毒性试验、急性毒性试验、精子畸形试验、骨髓微核试验和亚慢性毒性试验。结果显示,国产 MBF 经口 LD₅₀ 为 887.8 mg/kg,属低毒物质,精子畸形试验和骨髓微核试验结果均为阴性,说明 MBF 无致突变作用。当按照 178、89 和 18 mg/kg 的剂量连续灌胃 30 d,小鼠未见死亡,脏器系数、血常规及生化指标较阴性对照组虽有显著变化,但均在正常值范围内,国产 MBF 按推荐剂量使用安全,无致畸和致突变作用。

魏丽娟等^[23]评价了 MBF 注射液在靶动物猪中的安全性。从试验结果可以看出,使用 1 ~ 5 倍推荐剂量的 10% MBF 注射液的受试母猪均未出现明显的临床症状,血常规及生化指标未发生显著改变,各推荐剂量组对母猪的组织/器官均无明显影响,在 2.5 ~ 50.0 mg/kg 的剂量范围内,MBF 安全有效。

5 含量或残留检测方法

为了客观、科学地评价 MBF 在动物体内的消除规律,制定合理的临床给药方案以及保证动物源性食品的质量安全,已有研究者建立方法对 MBF 的药物含量或残留进行检测。

5.1 酶联免疫检测法 酶联免疫法特异性和灵敏度高,不需要昂贵的仪器设备,适用于大量样品的快速筛选。目前,还未见 MBF 残留快速检测试剂盒上市。已有的研究中^[24],以 MAR - HRP 为异源酶标抗原建立的直接竞争酶联免疫法,可以同时检测牛奶中氧氟沙星、MBF、氟罗沙星三种喹诺酮类药物的含量。若以诺氟沙星为抗体,通过条件优化,抗体包被量为 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$,酶标抗原稀释比例为 1:50000,0.5% 乳粉作为封闭液,封闭和竞争时间各为 30、60 min,建立的诺氟沙星直接竞争酶联免疫检测方法,可同时检测牛奶中包含 MBF 在内的十六种喹诺酮类药物的残留。赵贵山等^[25]利用制

备的 MBF 单克隆抗体与稀释的 MBF 溶液混合均匀,通过间接竞争法检测药物残留,检测的 MBF 浓度范围为 100 ~ 5000 pg/mL。该方法制备出针对 MBF 的特异性强和亲和力高的单克隆抗体,为 MBF 酶联免疫检测法的推广提供了物质基础。

5.2 荧光分光光度法 MBF 核心部分为喹啉,具有较大的共轭结构和刚性,可产生较显著的荧光,适合采用荧光分光光度法进行测定。该方法具有专属性强、样品用量少、操作简便等特点,常用于微量甚至痕量物质的定量分析。谢军^[26]利用阳离子表面活性剂十六烷基三甲基溴化铵增强 MBF 体系的荧光强度,在 pH 5.0 的盐酸-柠檬酸钠缓冲液中,以 303 nm 为最大激发波长、506 nm 为最大发射波长测定血液中 MBF 含量。检测线性范围为 $5.5 \times 10^{-8} \sim 3.0 \times 10^{-6}$ mol/L,检测限为 4.6×10^{-8} mol/L,相对标准偏差 1.5%。

5.3 胶体金免疫层析技术 胶体金免疫层析技术是以胶体金作为示踪标志物应用于抗原抗体的一种新型的免疫标记技术。它具有使用方便快速,便于基层和现场使用;成本低,不需要特殊的仪器设备;不需要使用有潜在致癌性的酶显色底物或放射性同位素等优点,适用于药物残留的快速筛查。

孙晓峥等^[27]将环丙沙星与牛血清白蛋白偶联制备人工抗原,免疫小鼠后筛选得到特异性单克隆抗体。以纯化后的单克隆抗体标记胶体金颗粒作为金标垫,以环丙沙星-牛血清白蛋白偶联物和兔抗鼠 IgG 作为检测限和质控限,组装检测氟喹诺酮类抗生素残留的胶体金免疫层析试纸条,用于临床氟喹诺酮类抗生素残留的快速检测和大量样品的筛选。该法特异性强、灵敏度高、广谱性好、临床适用性强,肉眼于 10 min 内即可判定结果。

5.4 超高效液相色谱法 超高效液相色谱法的原理与高效液相色谱法基本相同,但其分析速度、灵敏度及分离度高于高效液相色谱,大大缩短了分析时间,减少了溶剂用量,降低了分析成本。赵莉等^[28]建立了超高效液相色谱法检测猪肉中 MBF 残留。该方法以氧氟沙星为内标,样品经三氯甲烷提取后吹干、复溶,正己烷除脂,紫外检测器检测,方法的

线性范围为 10 ~ 1000 $\mu\text{g/kg}$ ($r = 0.9994$),检出限为 5 $\mu\text{g/kg}$,定量限为 10 $\mu\text{g/kg}$,平均回收率为 85.80% ~ 103.20%,其分析速度、灵敏度及分离度分别是高效液相色谱法的 9、3、1.7 倍。

5.5 高效液相色谱法、高效液相色谱串联质谱法

高效液相色谱法是检测此类药物残留分析方法中最重要和最基本的方法,液质联用则有助于提供混合物的相对分子质量与结构信息。贾国宾等^[29]建立的高效液相色谱法可测定猪肝、肌肉、肾脏、脂肪等组织中 MBF 的残留量。惠芸华等^[30]建立的方法可以同时测定水产品中包含 MBF 在内的 9 种氟喹诺酮类药物残留量。宫小明等^[31]优化样品前处理方法,采用梯度洗脱和程序波长建立了一种能够同时检测 8 种氟喹诺酮类多残留的高效液相色谱法。这些方法采用的仪器均比较普及,通用性强,可满足基层检测需求。钱卓真等^[32]建立的水产品中 19 种喹诺酮类药物的液相色谱-串联质谱法,可涵盖所有用于鱼类病害防治的喹诺酮类药物。该方法用酸化乙腈提取水产品中喹诺酮类药物,正己烷脱脂,在电喷雾电离源,正离子扫描模式下运用外标法定量检测。19 种药物的标准曲线线性回归系数均在 0.99 以上,线性范围为 2 ~ 200 ng/mL,MBF 的检出限为 0.5 $\mu\text{g/kg}$ 、定量限为 1.0 $\mu\text{g/kg}$,可满足实验室批量样品分析的需求。

6 结 论

从长期积累的经验以及在畜禽、宠物领域的研究结果可以看出,MBF 具有给药方便,广谱、低毒、高效等特点,已成为继恩诺沙星之后,畜禽及宠物疾病领域又一动物专用氟喹诺酮类抗菌新药^[33],在防治动物疾病方面发挥着极为重要的作用。

尽管研究已证实,MBF 安全剂量范围宽,极少引起诸如恶心、呕吐、腹泻、痉挛等不良作用^[34],且无明显生殖和遗传毒性,长期使用,对动物血常规、生化指标、组织/器官形态无显著影响,但张福涛发现^[35],MBF 在 24 h 内能够以剂量和时间依赖方式引起体外幼龄犬关节软骨细胞存活率下降,凋亡升高。目前,未见针对这一潜在不良反应所进行的系统性研究,建议后续可开展相关动物试验,补充完

善 MBF 的安全性资料。

文献报道的 MBF 对不同细菌的体外抗菌活性和 MIC 值对该药抗菌谱的界定、给药剂量的选择具有一定参考价值,有助于临床兽医经验性治疗的开展。需要注意的是,随着药物长期使用,细菌耐药性也不断发生变化,为确保治疗安全有效,有条件的地区应定期更新抗菌药对不同细菌体外抗菌活性的研究资料,或在疾病治疗前进行药敏性试验,优先选择有效的窄谱药物,按照疗程规范使用,避免频繁换药,以延缓抗菌药物耐药性的产生。

有关 MBF 在动物组织残留的问题已引起人们的关注,寻找更为方便快捷的检测方法尤为重要。文献中,不同研究者建立的含量或残留检测方法具有药物涵盖范围广、操作简便、灵敏度高的优点,可满足不同领域、不同层面、不同场合的工作需求,为后续研究奠定基础。现有公告及《食品安全国家标准 食品中兽药最大残留限量》(GB 31650-2019)还未对 MBF 限量值作出明确规定,有关部门应加快制定完善兽药残留检测的程序和依据,加强 MBF 的使用监管,促进药物科学合理应用,进一步保障畜禽养殖业的稳态发展。

参考文献:

- [1] 黄显会, 陈杖榴, 张淑婷, 等. 麻保沙星在鸡体内的生物利用度及药物动力学[J]. 中国兽医学报, 2002, 22(3): 279-281.
Huang X H, Chen Z L, Zhang S T, *et al.* Bioavailability and pharmacokinetics of marbofloxacin in chickens[J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2002, 22(3): 279-281.
- [2] 邱银生, 吴佳. 动物专用氟喹诺酮类药物研究进展简介[J]. 中国兽药杂志, 1998, 32(3): 47-49.
Qiu Y S, Wu J. Introduction to the research progress of fluoroquinolones for animal use[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 1998, 32(3): 47-49.
- [3] 李云峰, 曾振灵, 陈杖榴, 等. 麻保沙星在猪体内的药物动力学[J]. 中国兽医学报, 2004, 24(2): 177-180.
Li Y F, Zeng Z L, Chen Z L, *et al.* Pharmacokinetics of marbofloxacin in pigs[J]. Chinese Journal of Veterinary Science, 2004, 24(2): 177-180.
- [4] Lefebvre H P, Schneider M, Dupouy V, *et al.* Effect of experimental renal impairment on disposition of marbofloxacin and its metabolites in the dog[J]. Journal of veterinary pharmacology and therapeutics, 1998, 21(6): 453-461.
- [5] Petracca K, Riond J L, Graser T, *et al.* Pharmacokinetics of the gyrase inhibitor marbofloxacin: influence of pregnancy and lactation in sows[J]. Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A, 1993, 40(1): 73-79.
- [6] Shem-Tov M, Ziv G, Glickman A, *et al.* Pharmacokinetics and penetration of marbofloxacin from blood into the milk of cows and ewes[J]. Zentralblatt für Veterinärmedizin. Reihe A, 1997, 44(10): 511-519.
- [7] Anadón A, Martínez-Larrañaga M R, Díaz M J, *et al.* Pharmacokinetic characteristics and tissue residues for marbofloxacin and its metabolite N-desmethyl-marbofloxacin in broiler chickens[J]. American journal of veterinary research, 2002, 63(7): 927-933.
- [8] 王蕊, 远立国, 朱理想, 等. 麻保沙星在番鸭体内的药代动力学研究[J]. 中国兽医科学, 2010, 40(1): 89-92.
Wang R, Yuan L G, Zhu L X, *et al.* Pharmacokinetics of marbofloxacin in muscovy ducks[J]. Chinese veterinary science, 2010, 40(1): 89-92.
- [9] 余军军, 张驰野, 远立国, 等. 麻保沙星在家兔体内的药代动力学研究[J]. 中国兽医科学, 2010, 40(10): 1072-1075.
Yu J J, Zhang C Y, Yuan L G, *et al.* Study on pharmacokinetics of marbofloxacin in rabbits[J]. Chinese veterinary science, 2010, 40(10): 1072-1075.
- [10] 李翠萍. 马波沙星片剂研制及其生物等效性[D]. 佛山科学技术学院, 2018.
Li C P. Studies on marbofloxacin tablets and its bioequivalence[D]. Foshan University, 2018.
- [11] 万志龙, 郭慧元. 喹诺酮的合成与抗菌活性[J]. 国外医药(抗生素分册), 2006, 27(4): 148-158.
Wan Z L, Guo H Y. Synthesis and antibacterial activity of quinolone[J]. World Notes on Antibiotics, 2006, 27(4): 148-158.
- [12] 严智, 郑国钧. 麻保沙星的合成工艺研究[J]. 化学试剂, 2007, 29(11): 701-703.
Yan Z, Zheng G J. Study on new process for synthesizing marbofloxacin[J]. Chemical Reagents, 2007, 29(11): 701-703.
- [13] 单国洋, 姚礼高, 蒋狄峰, 等. 麻保沙星新合成路线研究[J]. 精细化工中间体, 2015, 45(2): 35-37.
Shan G Y, Yao L G, Jiang D F, *et al.* Research of New Process of Mbrofloxacin Synthesis[J]. Fine Chemical Intermediates,

- 2015, 45(2): 35–37.
- [14] 陈军, 张淑华. 氟喹诺酮类抗菌药马波沙星的研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2006, 40(12): 38–43.
- Chen J, Zhang S H. Advances in marbofloxacin of fluoroquinolone antibiotic[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2006, 40(12): 38–43.
- [15] Josef Bolte, Yanchao Zhang, Nicole Wente, *et al.* *In Vitro* Susceptibility of Mastitis Pathogens Isolated from Clinical Mastitis Cases on Northern German Dairy Farms[J]. Veterinary Sciences, 2020, 7(10): 1–18.
- [16] Alain Bousquet – Mélou, Bernard S, Schneider M, *et al.* Pharmacokinetics of marbofloxacin in horses[J]. Equine Veterinary Journal, 2002, 34(4): 366–372.
- [17] Aude A. Ferran, Jingling Liu, Pierre – Louis Toutain, *et al.* Comparison of the *in vitro* Activity of Five Antimicrobial Drugs against *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus aureus* Biofilms[J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 1187.
- [18] M. Grobbel, A. Lübke – Becker, L. H. Wieler, *et al.* Comparative quantification of the *in vitro* activity of veterinary fluoroquinolones[J]. Veterinary Microbiology, 2007, 124(1–2): 73–81.
- [19] Peter Silley, Bernd Stephan, Heinrich A. Greife, *et al.* Comparative activity of pradofloxacin against anaerobic bacteria isolated from dogs and cats[J]. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2007, 60(5): 999–1003.
- [20] 岳永波, 吴好庭, 刘波, 等. 马波沙星对猪临床分离病原菌的体外抑菌活性研究[J]. 中国兽药杂志, 2016, 50(10): 32–35.
- Yue Y B, Wu H T, Liu B, *et al.* *In vitro* antibacterial activities of marbofloxacin against bacterial strains isolated from swine[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2016, 50(10): 32–35.
- [21] 沈建忠, 肖希龙, 张素霞, 等. 马波沙星的致突变性和致畸性研究[J]. 畜牧兽医学报, 2003, 34(3): 304–308.
- Shen J Z, Xiao X L, Zhang S X, *et al.* Studies on Mutagenicity and Teratogenicity of Marbofloxacin[J]. Acta Veterinaria Et Zootechnica Sinica, 2003, 34(3): 304–308.
- [22] 张玲玲, 潘安, 郭宽, 等. 国产麻保沙星的毒性及体外抗菌活性研究[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版), 2009, 37(7): 16–22.
- Zhang L L, Pan A Guo K, *et al.* Research on the toxicity and antibacterial activity *in vitro* of homemade marbofloxacin[J]. Journal of Northwest a&f University (Natural Science Edition), 2009, 37(7): 16–22.
- [23] 魏丽娟, 刘欣, 耿智霞, 等. 马波沙星注射液对靶动物猪的安全性研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2016, 503(11): 206–210.
- Wei L J, Liu X, Geng Z X, *et al.* Study on the safety of mapofloxacin injection in pigs[J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2016, 503(11): 206–210.
- [24] 李源珍. 喹诺酮类兽药多残留酶联免疫检测方法的建立[D]. 天津科技大学, 2011.
- Li Y Z. Study on the determination of FQs multiresidue with enzyme immunoassay[D]. Tianjin University of Science&Technology, 2011.
- [25] 赵贵山, 林梦舟, 李辛洁, 等. 马波沙星单克隆抗体的制备及 ELISA 检测方法的初步建立[J]. 畜牧与兽医, 2019, 51(7): 100–106.
- Zhao G S, Lin M Z, Li X J, *et al.* Preparation of monoclonal antibodies against Marbofloxacin and establishment of an ELISA test method[J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2019, 51(7): 100–106.
- [26] 谢军. 荧光分光光度法对马波沙星含量的测定[J]. 分析试验室, 2012, 31(7): 94–96.
- Xie J. Determination of marbofloxacin by fluorescence spectrophotometry[J]. Chinese Journal of Analysis Laboratory, 2012, 31(7): 94–96.
- [27] 孙晓峰, 任柯潼, 胡叶军, 等. 肉鸡组织中氟喹诺酮类抗生素快速检测的胶体金技术研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2018, 559(19): 208–213.
- Sun X Z, Ren K T, Hu Y J, *et al.* Colloidal gold technique for rapid detection of fluoroquinolones in broilers[J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2018, 559(19): 208–213.
- [28] 赵莉, 韩敬敏, 郝智慧, 等. 超高效液相色谱法检测猪肉中麻保沙星残留[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2016, 515(23): 267–270.
- Zhao L, Han H J, Hao Z H, *et al.* Detection of marbofloxacin residues in pork using ultra performance liquid chromatography[J]. Heilongjiang Animal Science and Veterinary Medicine, 2016, 515(23): 267–270.
- [29] 贾国宾, 苏然平, 刘欣, 等. 高效液相色谱法测定动物性食品中马波沙星残留量的研究[J]. 中国兽药杂志, 2016, 50(8): 39–43.
- Jia G B, Su R P, Liu X, *et al.* Determination of marbofloxacin residues in animal derived food by HPLC[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2016, 50(8): 39–43.
- [30] 惠芸华, 张晓玲, 金高娃, 等. 高效液相色谱法测定水产品中 9 种氟喹诺酮类药物残留[J]. 海洋渔业, 2010, 32(2): 204–210.

- Hui Y H, Zhang X L, Jin G W, *et al.* Determination of nine fluoroquinolone residues in aquatic products by HPLC[J]. Marine Fisheries, 2010, 32(2): 204 – 210.
- [31] 宫小明, 于金玲, 孙 军, 等. 固相萃取 – 高效液相色谱 – 荧光检测法同时测定动物源性食品中 8 种氟喹诺酮类药物残留[J]. 中国食品卫生杂志, 2014, 26(5): 460 – 464.
- Gong X M, Yu J L, Sun J, *et al.* Simultaneous determination of 8 fluoroquinolones residues in animal derived food by SPE – HPLC – FLD[J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2014, 26(5): 460 – 464.
- [32] 钱卓真, 朱世超, 魏博娟, 等. 高效液相色谱—串联质谱法测定水产品中 19 种喹诺酮类药物残留量[J]. 中国渔业质量与标准, 2012, 2(3): 68 – 76.
- Qian Z Z, Zhu S C, Wei B J, *et al.* Determination of nineteen quinolones in fishery products by high performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry[J]. Chinese Fishery Abstracts, 2012, 2(3): 68 – 76.
- [33] Paradis M, Abbey L, Baker B, *et al.* Evaluation of the clinical efficacy of marbofloxacin (Zeniquin) tablets for the treatment of canine pyoderma: an open clinical trial [J]. Veterinary Dermatology, 2001, 12(3): 163 – 169.
- [34] 王志强, 陈杖榴. 动物专用氟喹诺酮为抗菌新药——麻保沙星[J]. 中兽医医药杂志, 2001, 20(4): 39 – 41.
- Wang Z Q, Chen Z L. Marmoxacin, animal specific fluoroquinolone for the antibacterial drug[J]. Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine, 2001, 20(4): 39 – 41.
- [35] 张福涛. TNF/TNFR1 信号通路和内质网应激在氧氟沙星和麻保沙星诱导的幼龄犬关节软骨细胞凋亡作用中的机制研究[D]. 华中农业大学, 2012.
- Zhang F T. The effects of TNF/TNFR1 signaling pathway and endocytosomal reticulum stress on the apoptosis mechanism of ofloxacin and marbofloxacin in juvenile dog joint chondrocytes [D]. Huazhong Agricultural University, 2012.

(编 辑:侯向辉)