

## 头孢噻呋在动物呼吸道感染的应用

孙达 米坤 袁宗辉 黄玲利\*

(华中农业大学动物医学院国家兽药残留基准实验室, 武汉 430070)

**摘要:** 头孢噻呋作为第一个畜禽专用的第三代头孢类抗生素, 其抗菌谱广, 抗菌活性强, 对革兰阳性细菌和革兰阴性细菌都有较强的抗菌活性。本文概述了头孢噻呋对呼吸道细菌的抗菌活性, 药动学, 动物呼吸道的临床应用与安全性等方面。通过对头孢噻呋的发展以及临床的应用概述, 有利于促进头孢噻呋在兽医临床中合理应用, 有效缓解食品安全和减少细菌耐药性等问题。

**关键字:** 头孢噻呋; 抗菌活性; 药动学; 呼吸道; 临床应用

**中国分类号:** R978 **文献标志码:** A

## Research progress of ceftiofur in the animal respiratory tract infections

Sun Da, Mi Kun, Yuan Zong-hui and Huang Ling-li

(National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues, College of Animal Medicine, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070)

**Abstract** Ceftiofur, as the first third-generation of cephalosporin antibiotics for livestock and poultry, has a broad spectrum of antimicrobial activities and strong antimicrobial activity. It has strong antimicrobial activity against Gram-positive bacteria and Gram-negative bacteria. In this paper, the antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical application, and safety of ceftiofur to respiratory tract bacteria were summarized. Through the review of development and clinical application of ceftiofur, it is helpful to promote the rational application of ceftiofur in veterinary clinic, effectively alleviate food safety, and reduce the occurrence of drug resistance.

**Key words** Ceftiofur; Antimicrobial activity; Pharmacokinetics; Respiratory tract; Clinical application

### 1 动物呼吸道疾病概述

近年来, 由于我国养殖规模越来越大, 由散养逐渐变成集约化管理, 导致呼吸疾病暴发的机会逐渐增高。以美国为例, 每年美国牛呼吸道综合征 (bovine respiratory disease complex, BRDC) 而引起的犊牛死亡和劳动力与药物费用高达数十亿美元<sup>[1]</sup>。Fulton 等<sup>[2]</sup>对 BRDC 的治疗费用进行了估算, 费用多达数百万美元。

传染性胸膜肺炎 (porcine contagious pleuropneumonia, PCP), 又称坏死性胸膜肺炎, 是一种能引起出血, 化脓性和纤维性胸膜肺炎的高度传染的呼吸道疾病,

该病在世界范围内广泛分布, 常呈地方性流行, 能借助空气和动物接触传播。由于胸膜肺炎放线杆菌血清型高达 15 种, 且各个国家及地区流行的优势血清型各不相同, 该病在世界范围内广泛分布, 常呈地方性流行, 发病动物有可能感染多个血清型。而且发病率在 10% 以上, 最急性的死亡率可高达 80%~100%, 给该病的防制带来了极大的困难。

猪链球菌 (*Streptococcus suis*) 是化脓性球菌的一类常见人畜共患病原菌<sup>[3]</sup>, 广泛存在于自然界和人及动物粪便、鼻咽部以及泌尿生殖道, 是一种常见的可引起动物呼吸道疾病的病原菌。常作为猪蓝耳

收稿日期: 2018-12-11

基金项目: 十三五重点研发计划项目 (No. 2016YFD0501300)

作者简介: 孙达, 男, 生于 1994 年, 在读硕士研究生, 研究方向为兽医药理与毒理学, E-mail: 394173533@qq.com

\* 通讯作者, E-mail: huanglingli@mail.hzau.edu.cn

病、猪圆环病毒病、猪附红细胞体、猪瘟、猪传染性胸膜肺炎等病的并发或继发感染病原，该病通常可通过直接接触从动物传播到人，从而引起人的发病或死亡，同时，有报道指出未接触猪或猪肉制品也可感染猪链球菌<sup>[4]</sup>。

多杀性巴杆菌是革兰阴性菌，是呼吸道病原菌中一种重要的的病原菌，对多种动物和人均有致病性，如引起家禽的霍乱，家兔的脓血症。在养猪业中可导致猪肺疫和传染性萎缩性鼻炎两种常见的呼吸道病症，其危害性极大。猪肺疫 (pneumonic pasteurellosis) 一般是由非产毒素多杀性巴杆菌引起，在国外又称为肺炎巴杆菌病，发病率高达 40%，死亡率在 5% 左右，病畜一般出现急性败血症或肺炎症状，可导致猪大批量的迅速死亡；传染性萎缩鼻炎 (swine infection atrophic rhinitis, AR) 是由产毒多杀性巴杆菌引起的，表现为：慢性鼻炎、颜面部变形，或由于打喷嚏而出现鼻出血。该病对哺乳仔猪危害极大，甚至导致死亡。

2 头孢噻呋的概述

头孢噻呋 (ceftiofur) 又被称为赛得福，是第一个用于动物的第三代头孢菌素类抗生素，不溶于水，热分解温度为 212℃，因在氮杂环上具有羰基，噻唑上具有氨基，故可与盐酸和氢氧化钠反应生成碱性可溶性盐和酸性可溶性盐，所以市面注射剂一般都为盐酸盐头孢噻呋注射剂和头孢噻呋钠注射剂，但是无论是盐酸盐还是钠盐形式对革兰阳性菌和革兰阴性菌都有良好的抗菌效果。1988 年，美国食品药品监督管理局 (FDA) 首次批准了头孢噻呋钠用于牛呼吸道细菌性疾病，这是头孢噻呋在美国头次上市。此后 FDA 又陆续批准了盐酸头孢噻呋，头孢噻呋钠以及头孢噻呋晶体自由酸用于猪、牛、马、山羊以及绵羊的呼吸道疾病治疗<sup>[5-7]</sup>。随后加拿大，日本以及欧洲一些国家也相继批准用于猪、肉牛、奶牛和羊的呼吸道疾病的治疗<sup>[8]</sup>。目前，国内由多家公司相继研制出头孢噻呋的注射液，但是制剂的溶剂体系均为植物油，大豆油等油性介质<sup>[9]</sup>。

头孢噻呋的杀菌机理和 β- 内酰胺类药物作用机理相同，能够与细菌的受体结合蛋白结合 (PBPS)，抑制转肽酶，转肽酶被抑制后从而阻断了黏肽的合成，黏肽是细菌细胞壁的重要组成部分这样就可以使细菌细胞壁缺失，从而达到快速杀菌的功效<sup>[10]</sup>。头孢噻呋具有以下特点第一个特点是抗菌谱广，对革兰阳性菌和革兰阴性细菌都具有良好的抗菌活性；

第二个特点具有稳定的 β- 内酰胺环，不易被耐药菌给水解或者破坏，不易产生耐药性和交叉耐药性，所以可以用于治疗耐药性金黄色葡萄球菌的感染；第三个特点是在血液和感染组织中能维持长时间有效的杀菌浓度，而且在患病组织中高于正常组织 2~4 倍，集中性强。第四个特点是吸收迅速，在 0.33~2h 就能达到峰浓度，生物利用度高；第五特点是与体内的蛋白结合率高 (一般能够达到 70%)，由于头孢噻呋及其代谢物与蛋白是可逆结合，所以形成库存杀菌力，导致半衰期长，进而产生较长的药效时间。

3 头孢噻呋的药效学

3.1 头孢噻呋对牛和马呼吸道细菌的药效学研究

头孢噻呋在牛、马体内经生物转化后主要是脱去三位硫代上的呋喃羧基代谢生成具有完整的 β- 内酰胺环去呋喃羧基头孢噻呋 (DFC)，由于内酰胺环没有被破坏，其抗菌活性与头孢噻呋基本相同，头孢噻呋以及代谢产物去呋喃羧基头孢噻呋的抗菌活性如表 1。从 Salmon 等<sup>[11]</sup>抑菌实验结果显示，头孢噻呋和其代谢物去呋喃甲酰基头孢噻呋两者的抗菌活性的确相差不大，而且对于呼吸细菌，头孢噻呋和去呋喃甲酰基头孢噻呋对于呼吸道细菌都表现出良好的抗菌活性，MIC 值都不超过 0.3μg/mL (表 2)。

3.2 头孢噻呋对猪呼吸道细菌的药效学

表 1 头孢噻呋对牛呼吸道细菌 MIC 值  
Tab. 1 The MIC value of ceftiofur in the respiratory tract bacteria of bovine

菌种	MIC <sub>50</sub> /(μg/mL)	MIC <sub>90</sub> /(μg/mL)
多杀性巴杆菌 (n=48)		
头孢噻呋	≤ 0.0039	≤ 0.0039
去呋喃甲酰基头孢噻呋	0.0078	0.0078
溶血性巴杆菌 (n=42)		
头孢噻呋	0.0078	0.0078
去呋喃甲酰基头孢噻呋	0.015	0.015
副嗜血菌 (n=59)		
头孢噻呋	≤ 0.0019	≤ 0.0019
去呋喃甲酰基头孢噻呋	≤ 0.0019	≤ 0.0019
金黄色葡萄球菌 (n=10)		
头孢噻呋	1.0	1.0
去呋喃甲酰基头孢噻呋	4.0	8.0
乳房链球菌 (n=15)		
头孢噻呋	0.03	0.03
去呋喃甲酰基头孢噻呋	0.5	0.5
停乳链球菌 (n=15)		
头孢噻呋	≤ 0.0039	≤ 0.0039
去呋喃甲酰基头孢噻呋	0.015	0.015

国内研究者王付民等<sup>[12]</sup>做过头孢噻肟, 头孢噻吩, 头孢曲松 3 种抗菌药对猪呼吸道体外抗菌活性的比较 (表 3), 其结果表明相头孢噻吩比其他第三代头孢类抗生素, 对链球菌和巴氏杆菌其体外的抗菌活性更强。国外学者 Rober 等<sup>[13]</sup>在 1994 年比较过头孢噻吩和阿莫西林对临床分离的呼吸道细菌的抗菌差异, 结果表明头孢噻吩对临床分离的呼吸道细菌的抗菌活性均优于阿莫西林 (表 4)。根据 CLSI<sup>[14]</sup>敏感判定标准, 头孢噻吩对于猪呼吸道细菌胸膜肺炎放线杆菌、巴氏杆菌、链球菌, 当 MIC<2 $\mu$ g/mL 时表现为敏感, 当 MIC>8 $\mu$ g/mL 时表现为耐药, 国外研究者 Raemdonck 等<sup>[15]</sup>从欧洲、日本、南美洲和北美洲收集了 839 株猪胸膜肺炎放线杆菌和 969 株巴氏杆菌, 头孢噻吩对其呼吸细菌表现出极低的耐药, 体外的抗菌活性均为 $\leq 0.125\mu$ g/mL, 表现出对头孢噻吩的高度敏感性。

头孢噻吩给药后, 在猪体内经过代谢与牛马相似, 也是去呋喃甲酰基头孢噻吩是主要的抗菌活性

表 4 头孢噻吩和阿莫西林对兽医临床分离菌抗菌活性 /( $\mu$ g/mL)  
Tab. 4 Antibacterial activity of ceftiofur and amoxicillin against clinical isolates/( $\mu$ g/mL)

菌种	头孢噻吩			阿莫西林		
	范围	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	范围	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
溶血性巴杆菌	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06\sim 32$	8	32
多杀性巴杆菌	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06\sim 0.5$	<0.06	<0.06
胸膜肺炎放线杆菌	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	0.25~0.5	0.25	0.25
链球菌	$\leq 0.06\sim 0.015$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06$	$\leq 0.06\sim 0.5$	$\leq 0.06$	0.25

药物。对于头孢噻吩代谢物去呋喃甲酰基头孢噻吩 Salmon 等<sup>[11]</sup>研究过其对呼吸道抗菌活性, 无论是头孢噻吩还是去呋喃甲酰基头孢噻吩对于呼吸道细菌都有很好的抗菌活性, 而且两者的抗菌活性相近, 最多不超过 2 个稀释倍数 (表 5)。

#### 4 头孢噻吩的药动学

##### 4.1 分布与吸收

头孢噻吩一般都是通过肌肉注射或者皮下注射, 临床推荐的给药剂量为 3~5mg/kg, 其吸收迅速, 在 0.33~2h 就能够达到峰浓度, 而且生物利用度高。头孢噻吩吸收后能快速分布到组织器官中去, 在体内分布容积和稳态时表现分布容积比较小, 半衰期较长, 能够在动物体内维持长时间的杀菌浓度。头孢噻吩吸收后, 在肾浓度最高, 其次是为肺, 再次为肌肉、脂肪等。所以对于头孢噻吩治疗动物呼吸道疾病和泌尿系统感染有较好的效果<sup>[16]</sup>。

表 2 头孢噻吩对马呼吸细菌的 MIC 值  
Tab. 2 The MIC value of ceftiofur in the respiratory bacteria of horses

菌种 / 羊	MIC/( $\mu$ g/mL)	MIC <sub>50</sub> /( $\mu$ g/mL)	MIC <sub>90</sub> /( $\mu$ g/mL)
兽疫链球菌 (n=48)			
头孢噻吩	$\leq 0.0019$	$\leq 0.0019$	$\leq 0.0019$
去呋喃甲酰基头孢噻吩	0.03	0.03	0.03
马链球菌 (n=42)			
头孢噻吩	$\leq 0.0019$	$\leq 0.0019$	$\leq 0.0019$
去呋喃甲酰基头孢噻吩	0.015	0.015	0.015

表 3 头孢噻吩等抗生素对兽医临床分离菌株的抗菌活性 /( $\mu$ g/mL)

Tab. 3 Antibacterial activity of ceftiofur and other antibiotics against clinical isolates of veterinary medicine/( $\mu$ g/mL)

菌名	药物	MIC 范围	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
巴氏杆菌 (n=6)	头孢噻吩	0.003125~0.0125	0.063	0.012
	头孢曲松	0.0125~0.05	0.02	0.43
	头孢噻肟	0.0125~0.05	0.02	0.43

表 5 头孢噻吩对猪呼吸道细菌的 MIC 值  
Tab. 5 The MIC value of ceftiofur in the respiratory tract bacteria of pigs

菌种 / 猪	MIC <sub>50</sub> /( $\mu$ g/mL))	MIC <sub>90</sub> /( $\mu$ g/mL)
多杀性巴杆菌 (n=50)		
头孢噻吩	$\leq 0.0039$	$\leq 0.0039$
去呋喃甲酰基头孢噻吩	$\leq 0.0039$	0.0078
胸膜肺炎放线杆菌 (n=50)		
头孢噻吩	$\leq 0.0039$	$\leq 0.0078$
去呋喃甲酰基头孢噻吩	0.0078	0.015
猪霍乱沙门菌 (n=48)		
头孢噻吩	0.5	1.0
去呋喃甲酰基头孢噻吩	0.25	1
猪链球菌 (n=49)		
头孢噻吩	0.0078	0.13
去呋喃甲酰基头孢噻吩	0.015	0.25

##### 4.2 生物转化

头孢噻吩不管是头孢噻吩钠, 还是盐酸头孢

噻呋注射给药后在动物体内迅速代谢为去呋喃甲酰基头孢噻呋<sup>[17]</sup>。其中一小部分头孢噻呋的β-内酰胺环破坏生成极性代谢产物，绝大部分吸收后其代谢产物为脱去3位硫代上的呋喃羰基，生成去呋喃羰基头孢噻呋(DFC)，由于头孢噻呋蛋白结合率较高，在猪体内很少以游离的形式存在，其中一部分去呋喃羰基头孢噻呋与半胱氨酸或谷光氨肽二硫化物；另一部分形成去呋喃头孢噻呋二聚物；其余部分与蛋白质结合成复合物，该结合具有可逆性<sup>[18]</sup>。

4.3 头孢噻呋在牛体内的药动学研究

Soback等<sup>[19]</sup>以2mg/kg的剂量给正处于泌乳期的奶牛肌肉注射头孢噻呋，并采集血样和乳样进行研究。其达峰时间为1h左右，最高血药浓度 $C_{max}$ 为4.58μg/mL，平均滞留时间(MRT)为(5.62±1.48)h，生物半衰期 $T_{1/2}$ 为(3.53±0.95)h，稳态分布容积为(3930±1570)mL/kg，在检测乳样样品时候，并没有检测到头孢噻呋和及其代谢物，说明在乳样中并没有头孢噻呋。Halstead等<sup>[20]</sup>给肉牛以肌注的注射方式分别注射头孢噻呋2.2、4.4mg/kg，其达峰时间为(1.82±0.89)和(2.48±0.42)h，最高的血药浓度为(8.78±2.47)和(17.25±9.35)μg/mL。生物半衰期为(3.56±0.70)和(3.30±0.89)h，药时曲下线(66.17±21.63)和(131.94±63.21)(μg·h)/mL，其结果表明当头孢噻呋给药剂量加倍后，其半衰期和达峰时间变化不大，峰浓度和峰面积成线性变化。Brown等<sup>[21]</sup>研究头孢噻呋在不同月龄的牛体内的药动学，发现无论是静脉注射还是肌肉注射，在体内的 $C_{max}$ 各月龄的犊牛没有显著性的差异。但是头孢噻呋钠在1月龄的犊牛AUC[(126.92±21.1)和(135.0±21.6)μg/mL]显著高于3、6、9月龄犊牛[(74.0±10.7)、(61.0±17.7)和(68.5±12.8)μg/mL]。7月龄和1月龄[(0.0178±0.00325)L/h·kg和(0.0167±0.0031)L/h·kg]的清除率显著小于3月龄、6月龄、9月龄[(0.0303±0.0046)、(0.0398±0.0149)和(0.0330±0.00552)L/h·kg]。在7月龄体内的药物浓度高于0.15μg/mL的时间为72h，而在6月龄、9月龄的体内药物浓度高于0.15μg/mL的时间低于48h。所以通过头孢噻呋在不同月龄的犊牛药动学发现，根据推荐的给药剂量1.1~2.2mg/mL，每天给药一次，连

续给药5d，对于呼吸道疾病，在新生犊牛体内能够提供更长时间高于MIC的血药浓度。

4.4 头孢噻呋在马体内的药动学研究

Guglick等<sup>[22]</sup>以2.2mg/kg给成年马进行肌肉注射头孢噻呋，达峰时间 $T_{max}$ 为(1.36±0.74)h，最高血药浓度 $C_{max}$ 为(7.89±3.02)μg/mL，平均的滞留时间为(3.67±1.21)h。Jaglan等<sup>[23]</sup>以2.2mg/kg的剂量给马注射头孢噻呋研究在其体内的药动学，检测头孢噻呋在血浆和肺部的药动学，结果表明头孢噻呋最高的血药浓度 $C_{max}$ 为(4.46±0.093)μg/mL与Brown等<sup>[24]</sup>最高血药浓度5.09μg/mL接近，达峰时间 $T_{max}$ 为(1.25±0.46)h，平均滞留时间MRT为(6.10±0.27)h。Meyer等<sup>[25]</sup>以2.2mg/kg以肌肉注射的方式给马注射头孢噻呋，达峰时间 $T_{max}$ 在1h左右，最高血药浓度 $C_{max}$ 为3.59μg/mL，生物半衰期 $T_{1/2}$ 为(3.26±0.35)h，表现分布容积为(0.76±0.11)L/kg。Macpherson等<sup>[26]</sup>对因兽疫链球菌引起怀孕的母马的胎盘炎以6.6mg/kg的头孢噻呋晶体自由酸以肌肉注射的方式进行治疗，头孢噻呋代谢活性产物最高血药浓度为 $C_{max}$ 为(1.56±0.34)μg/mL，药时曲下线AUC为(150.1±50.4)μg·h/mL，生物半衰期为 $T_{1/2}$ 为(56.5±20.5)h，结果显示头孢噻呋晶体自由酸相比于盐酸头孢噻呋还是头孢噻呋钠其半衰期极大的延长了，能够使药物在体内长时间维持有效的杀菌浓度。

4.5 头孢噻呋在猪体内的药动学研究

Brown等<sup>[27]</sup>以3和5mg/kg肌注的方式分别注射头孢噻呋钠和盐酸头孢噻呋，其药动学参数如表6。

从表6结果表明当注射剂量相同的时候，注射头孢噻呋以不同状态来进行注射的时候其药动学数据没有明显差别，当注射剂量从3mg/kg增加5mg/kg的时候其半衰期时间变化不大，但是其最高血药浓度 $C_{max}$ 和其他药动学参数有相应的增加。李长流等<sup>[28]</sup>曾以10mg/kg以肌注的方式研究头孢噻呋钠在不同生产阶段猪体内药动学比较，其药动学参数以及显著性差异见表7。从上表结果表明，最高血药浓度 $C_{max}$ 在哺乳仔猪，保育猪和怀孕母猪有极其差异的显著，其余药动学参数最多就是两两有差异，而对于生物半衰期来说

表 6 头孢噻呋在猪体内药动学数据  
Tab. 6 Pharmacokinetic parameters of ceftiofur in pigs

药物类型药动学参数	$C_{max}/(\mu\text{g/mL})$	$T_{max}/\text{h}$	$T_{1/2}/\text{h}$	MRT/h	AUC/ $(\mu\text{g}\cdot\text{h})/\text{mL}$	注射剂量/(mg/kg)
头孢噻呋钠	15.8±3.40	0.5~4	14.5±1.37	14.8±1.64	196±45.4	3
盐酸头孢噻呋	11.8±1.67	1~4	16.7±2.34	16.9±1.50	216±28.0	3
头孢噻呋钠	28.3±4.45	0.33~2	14.3±1.66	15.5±1.69	302±54.4	5
盐酸头孢噻呋	29.7±6.72	0.66~2	15.8±1.55	16.8±1.56	382±89.8	5

表 7 头孢噻呋钠在猪体内药动学参数

Tab. 7 Pharmacokinetic parameters of ceftiofur sodium in pigs

参数	单位	哺乳仔猪	保育猪	怀孕母猪
$T_{1/2}$	h	16.67±3.71 <sup>a</sup>	12.06±4.25 <sup>a</sup>	16.65±4.21 <sup>a</sup>
$T_{max}$	h	0.78±0.37 <sup>A</sup>	2.51±0.52 <sup>B</sup>	2.08±0.64 <sup>B</sup>
$C_{max}$	μg/mL	18.51±4.65 <sup>A</sup>	27.57±3.50 <sup>B</sup>	41.52±6.90 <sup>C</sup>
AUC	(μg·h)/mL	261.28±94.22 <sup>A</sup>	363.01±78.53 <sup>A</sup>	750.1±218.1 <sup>B</sup>

注：在同一行数字后面，不同小写字母表示差异显著 ( $P<0.05$ )；不同大写字母表示差异极其显著 ( $P<0.01$ )；相同字母表示差异不显著

几乎是没差异，说明不同生长阶段的仔猪对头孢噻呋的消除并没有影响。Tantituvanont 等<sup>[29]</sup>曾用 3mg/kg 肌注的方式盐酸头孢噻呋治疗患有呼吸综合征病毒的猪。患病的猪最高血药浓度  $C_{max}$  为 50.4μg/mL，而正常的猪最高血药浓度  $C_{max}$  为 12.9μg/mL。平均滞留时间 MRT 患病的猪为 16.7h，健康的猪为 27.0h。患病的猪消除半衰期为 13.1h，而健康的猪 21.0h。这说明头孢噻呋在患病的组织中比健康组织中的浓度高，而且在患病猪中比健康的猪消除的更快。

根据 Yancey 等<sup>[30]</sup>对于呼吸道细菌的巴氏杆菌、胸膜肺炎放线杆菌和链球菌这 3 种重要的呼吸道菌株做过超过 300 株的药敏试验，头孢噻呋对于这 3 种细菌的阈值为 0.2μg/mL。头孢噻呋钠盐和头孢噻呋盐酸盐在猪体内的阈值高于 0.2μg/mL 的时间分别为 (78.9±9.65) 和 (94.2±8.64)h，所以头孢噻呋在动物体内能够保持较长的时间的抗菌活性。两者形式的头孢噻呋在 96h 后就低于检测限 (0.15~0.18μg/mL)。但是根据头孢噻呋在动物体内的药动学，无论以 3 还是 5mg/kg 进行注射给药，其峰浓度都在 20μg/mL 以上。但是其抗菌活性与药物浓度并不是成正相关，特别是当其要浓度 5 倍于 MIC 值的时候抗菌活性并不随浓度升高而升高<sup>[31]</sup>。所以头孢噻呋另一种形式的长效注射液为结晶性头孢噻呋自由酸，于 2010 年被 FDA 批准用于治疗猪的呼吸道疾病，其半衰期 (49.6h) 相比于盐酸头孢噻呋 (16.2h)，头孢噻呋钠 (14.0h) 更为持久。Sparks 等<sup>[32]</sup>曾以 5mg/kg 马耳后肌肉注射给药，其达峰时间为 14.3h，其达峰浓度为 4.30μg/mL，其药时曲线下线 (AUC<sub>0-LQ</sub>) 为 334(μg·h)/mL，对于头孢噻呋自由酸其血药浓度维持在 0.2μg/mL 以上浓度可达 8d，这就有效的延长了头孢噻呋在动物体内对细菌的抗菌时间。

#### 4.6 头孢噻的临床应用

Sustronck 等<sup>[33]</sup>用头孢噻呋治疗了 12 头因巴氏杆菌而引起支气管肺炎的牛，其死亡率显著降低了。Morck 等<sup>[34]</sup>以 1.0mg/kg 肌肉注射来治疗牛的腐蹄炎

其头孢噻呋治疗率为 73%(94/129) 高于土霉素组的治疗率 68%(87/128)。

Folz 等<sup>[35]</sup>用头孢噻呋治疗马的的由于呼吸系统感染引起的体温升高，给 55 头实验马分别注射 2.2mg/kg 的盐酸头孢噻呋和 2.2mg/kg 的氨苄西林钠，治疗 2d 后，给药的头孢噻呋和氨苄西林钠的实验组的马的体温都降至正常水平，但是盐酸头孢噻呋组有 78.6% 的马能够痊愈，而且 92.9% 的马的腹泻症状得到了改善。而另一实验组氨苄西林钠虽然也有 92.6% 的马的症状得到改善，但是痊愈率却只有 59.3%。

文献中头孢噻呋对于猪呼吸道细菌，例如副猪嗜血菌，胸膜肺炎放线杆菌引起的胸膜肺炎，以及对于链球菌，巴氏杆菌引起的呼吸道疾病都具有较好的效果。张继渝等<sup>[36]</sup>曾用比较用盐酸头孢噻呋和青霉素，链霉素联合用药治疗感染猪胸膜肺炎放线杆菌的病猪，在实验组中 150 头患病猪使用盐酸头孢噻呋每日一次，连用 5~7d，给药剂量为 5mg/kg。而对照组 90 头患病猪使用青霉素、链霉素联用每天 2 次，连用 5~7d，给药剂量为 20000U/kg 和 50mg/kg。在治疗后的第 7 天，青链霉素组的治疗率只有 57.8%，有效率只有 71.1%，但是盐酸头孢噻呋实验组的痊愈率为 85.3%，有效率为 92.7%，而且头孢噻呋的用量远低于青霉素，链霉素的用量。王洪礼等<sup>[37]</sup>肌肉注射低中高剂量分别为 5、10 和 20mg/kg 的头孢噻呋治疗患有胸膜肺炎放线杆菌的猪，结果显示当以低剂量治疗时，其治愈率为 70%，当随着剂量的增加到 10mg/kg 其治愈率达到 90%，当以高剂量 20mg/kg 治疗时，其治愈率达到 100%，表明随着用药剂量增高其治疗率也增高。Wallgren 等<sup>[38]</sup>报道用治疗猪胸膜肺炎放线杆菌引起的肺炎也取得了较好的疗效。王慧等<sup>[39]</sup>曾用头孢噻呋混悬剂治疗人工感染的猪链球菌病，分为低 (2.5mg/kg)、中 (5mg/kg) 和高 (10mg/kg) 3 个剂量组，结果表明中、高两组其治愈率达到了 100%，而低剂量组其治愈率只有 80%。袁野等<sup>[40]</sup>在 2011 年比较过几种抗生素对副猪嗜血菌对临床治疗的对比实验，在氧氟沙星、氟苯尼考、恩诺沙星、林可霉素和头孢噻呋几种药发现，副猪嗜血菌对头孢噻呋最为敏感。在临床治疗实验中肌注头孢噻呋钠治愈率为 100%，林可霉素最低，治愈率为 0，其次氧氟沙星为 30%。

#### 5 头孢噻呋的毒性、不良反应和残留

##### 5.1 头孢噻呋的毒性和不良反应

罗永江等<sup>[41]</sup>做过头孢噻呋钠的毒性试验,给小鼠肌肉注射头孢噻呋 1024、1280、1600、2000、2500 和 3125mg/kg。最低实验组 1024mg/kg 没有小鼠死亡,只有当剂量达到 1280mg/kg 的时候才只有 30% 的小鼠死亡,而且注射部位无异常,仅高剂量组肝脏上有黑色小斑点。通过其实验结果显示头孢噻呋其  $LD_{50}$  为 1673.02mg/kg,无论是 1024mg/kg 还是其  $LD_{50}$  都远远超过头孢噻呋临床的推荐给药剂量(猪 3~5mg/kg,马、牛、羊 2.2mg/kg)。黄玲利等<sup>[42]</sup>做过盐酸头孢噻呋的毒性试验,经过对大小鼠灌胃,结果表明大鼠的耐受剂量为大于 12g/kg,小鼠大于 18g/kg,也是远远高于临床推荐的给药剂量。通过头孢噻呋毒性实验发现头孢噻呋的毒性很小,而且毒性剂量远远高于临床用药剂量,所以对于大多数动物来说是安全的,少数动物可能出现皮疹,瘙痒等不良反应,偶见极度过敏现象。另外,头孢噻呋主要排泄途径为肾脏,所以肾毒性较强,不能与其他肾毒性较强的药物,如庆大霉素等氨基糖苷类抗生素联合应用。

## 5.2 头孢噻呋残留

头孢噻呋在动物体内的残留非常的低。欧盟的药物评价中心(EMEA)<sup>[43]</sup>报道,给牛每天 1 次,连续 3 天肌肉注射 2.2mg/kg 的头孢噻呋,并于第 8 小时、第 3 天、第 21 天、第 39 天进行屠宰,检测肝脏中的残留分别为 3.294、0.250、0.060 和 0.011mg/kg;在肌肉的残留分别为 0.208 和 0.02mg/kg,小于 0.01mg/kg 和小于 0.01mg/kg;在脂肪中的残留分别为 0.324 和 0.037mg/kg,小于 0.01mg/kg 和小于 0.01mg/kg;在肾脏中的残留分别为 3.508、0.953、0.159 和 0.023mg/kg;在几个残留组织中,以肾的残留量为最大,主要是因为动物对头孢噻呋主要排泄是肾脏的原因。在欧盟另一项残留研究中连续 5d,每天一次,以 2.2mg/kg 奶牛注射头孢噻呋,于最后一次给药后每隔 2h 收集乳样到 14h,发现在乳样中最大的残留是在最后一次给药后的第 10 小时(0.071mg/kg),但是到第 12 小时减少到大约为 0.04mg/kg 低于检测限水平(检测限为 0.05mg/kg),这与 Soback 等<sup>[19]</sup>(注射剂量也是 2.2mg/kg)的研究基本上相同。但是 Soback 等<sup>[19]</sup>是单次给药,这可能导致在乳样中的头孢噻呋的含量更低,所以在 Soback 等<sup>[19]</sup>研究中检测乳样中并没有检测到头孢噻呋。联合国粮农组织/世界卫生组织(FAO/WHO)报道<sup>[44]</sup>,给 30 头猪连续 3 d 每天一次分别肌肉注射头孢噻呋 3.0 和 6.0mg/kg(各 15 头)的头孢噻呋钠,并在最后一次给药后的第 1、3、7、10 和 15 天每组随机挑选 3 头进行

屠宰,用高效液相法来检测组织中的药物残留(头孢噻呋及其代谢产物去呋喃羰基头孢噻呋),结果发现头孢噻呋在猪体内的残留非常低,仅在第 7 天后肾脏中检测到低水平的残留,其余组织中均未检测到残留(检测线 LOD 为 0.05mg/kg)。李帅鹏等<sup>[45]</sup>做过头孢噻呋在猪组织的残留消除,以 5mg/kg 连续给药 3d,最后一次给药后的 12h 各组织达到最高浓度。其中肾脏最高为 2.589 $\mu$ g/g,其次为皮脂 2.078 $\mu$ g/g、肝脏为 0.961 $\mu$ g/g、肌肉为 0.487 $\mu$ g/g,远远低于头孢噻呋所规定的最高残留限量。

## 6 展望

国内外对于头孢噻呋在猪体内的药动学大多数是通过采集不同时间点的血液来测得其浓度来进行药动学的研究。但是头孢噻呋作为治疗呼吸道的药物,在其靶组织肺部的药动学研究却是很少。国外研究者 Credille 等<sup>[46]</sup>以 6.6mg/kg 对马注射结晶头孢噻呋自由酸,头孢噻呋在血液中和在肺泡中的达峰时间都是 2~4h,其在血液中的达峰浓度为  $(1.44 \pm 0.46)\mu$ g/mL,而在肺泡中的达峰浓度为  $(0.46 \pm 0.03)\mu$ g/mL 远小于在血浆中的峰浓度。在血浆中的药时曲下线( $AUC_{0-10Q}$ )为  $(138 \pm 21.1)\mu$ g·h/mL,在肺泡中的药时曲下线( $AUC_{0-10Q}$ )为  $(49.6 \pm 9.2)\mu$ g·h/mL,具有显著的差异性。两者药物浓度高于 0.2 $\mu$ g/mL 时间分别为  $(185 \pm 19.6)$  和  $(107 \pm 31.2)$ h。由于血浆中的药物浓度是药物渗透到组织感染部位的驱动力,但是药物渗透的多少也取决于药物电荷的大小,脂溶性,蛋白结合率,特别是蛋白结合率特别高时,药物扩散到感染部位(支气管分泌物)会进一步受到限制,所以药物在血浆中和在肺泡中药动学参数会有显著性的差异<sup>[47]</sup>。我国是以猪肉为主,对于头孢噻呋在猪靶组织的药代动力学几乎没有。而现在对于头孢噻呋临床应用,大多数是按照推荐的给药剂量来进行给药,但是这样很容易导致细菌的耐药性。所以这就要求我们通过 PK/PD 的研究对于不同细菌引起的呼吸道疾病来分别的制定合理的给药方案从而减少细菌耐药的发生,保护头孢噻呋在临床有效性。

## 参考文献

- [1] Hodgins D C, Shewen P E. Pneumonic pasteurellosis of cattle[M]. Cape Town (South Africa): Oxford University Press, 2004.
- [2] Fulton R W, Cook B J, Step D L, *et al.* Evaluation of health status of calves and the impact on feedlot performance: Assessment of a retained ownership program for postweaning calves[J]. *Rev Can Rech Vet*, 2002, 66(3): 173-180.

- [3] Pappas G. Socio-economic, industrial and cultural parameters of pig-borne infections[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(7): 605-610.
- [4] Ville S, Talarmin J P, Gaultierintia A, *et al.* Disseminated mucormycosis with cerebral involvement owing to *Rhizopus microsporus* in a kidney recipient treated with combined liposomal amphotericin B and posaconazole therapy[J]. *Exp Clin Transplant*, 2014, 14(1): 96-99.
- [5] 李长流, 俞道进, 马玉芳, 等. 猪血浆中去咪喃甲酰基头孢噻呋浓度的 HPLC 测定 [J]. 福建农林大学学报 (自然科学版), 2010, 39(1): 58-62.
- [6] 郝智慧, 刘力, 冯淇辉. 动物性食品中头孢噻呋残留检测研究 [J]. 动物科学与动物医学, 2004, 21(4): 26-27.
- [7] 胡振英, 张新国, 罗永江, 等. 头孢噻呋钠在猪体内的药代动力学和生物利用度研究 [J]. 中兽医医药杂志, 2003, 22(5): 14-17.
- [8] 王付民, 胡功政, 苑丽, 等. 头孢噻呋等的体外抗菌活性研究 [J]. 中国兽医杂志, 2004, 40(9): 49-50.
- [9] 竺心影. 药理学 [M]. 第三版. 北京: 北京人民卫生出版社, 1979: 326-328.
- [10] 王慧, 陈小军, 刘伟, 等. 动物专用头孢噻呋 [J]. 动物医学进展, 2009, 30(1): 104-108.
- [11] Salmon S A, Watts J L, Jr Y R. *In vitro* activity of ceftiofur and its primary metabolite, desfuroylceftiofur, against organisms of veterinary importance[J]. *Assoc Anal Chem*, 1996, 8(3): 332-336.
- [12] 王付民, 胡功政, 苑丽, 等. 头孢噻呋等的体外抗菌活性研究 [J]. 中国兽医杂志, 2004, 40(9): 49-50.
- [13] Jr Y R, Kinney M L, Roberts B J, *et al.* Ceftiofur sodium, a broad-spectrum cephalosporin: evaluation *in vitro* and *in vivo* in mice[J]. *Am J Vet Res*, 1987, 48(7): 1050-1053.
- [14] Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), 2008. Performance Standards for Antimicrobial Disk and Dilution Susceptibility Tests for Bacteria Isolated from Animals. CLSI M31-A3, Wayne, PA, USA.
- [15] Raemdonck D L, Tanner A C, Tolling S T, *et al.* Antimicrobial susceptibility of *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Pasteurella multocida* and *Salmonella choleraesuis* isolates from pigs[J]. *Vet Rec*, 1994, 134(1): 5.
- [16] Moats W A, Medina M B. Veterinary drug residues: Food safety[C]. ACS Symposium Series, 1996.
- [17] Hornish R E, Kotarski S F. Cephalosporins in veterinary medicine-ceftiofur use in food animals[J]. *Cur Top Med Chem*, 2002, 2(7): 717-731.
- [18] Beconi-Barker M G, Roof R D, Millerioux L, *et al.* Determination of ceftiofur and its desfuroyl ceftiofur-related metabolites in swine tissues by high-performance liquid chromatography[J]. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1995, 673(2): 231-244.
- [19] Soback S, Ziv G. Pharmacokinetics of single doses of cefoperazone given by the intravenous and intramuscular routes to unweaned calves[J]. *Red Vet Sci*, 1989, 47(2): 158-163.
- [20] Halstead S L, Walker R D, Baker J C, *et al.* Pharmacokinetic evaluation of ceftiofur in serum, tissue chamber fluid and bronchial secretions from healthy beef-bred calves[J]. *Can J Vet Res*, 1992, 56(4): 269-274.
- [21] Brown S A, Chester S T, Robb E J. Effects of age on the pharmacokinetics of single dose ceftiofur sodium administered intramuscularly or intravenously to cattle[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 1996, 19(19): 32-38.
- [22] Guglick M A, Macallister C G, Clarke C R, *et al.* Pharmacokinetics of cefepime and comparison with those of ceftiofur in horses[J]. *Am J Vet Res*, 1998, 59(4): 458-463.
- [23] Jaglan P S, Roof R D, Yein F S, *et al.* Concentration of ceftiofur metabolites in the plasma and lungs of horses following intramuscular treatment[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 1994, 17(1): 24-30.
- [24] Brown S A, Arnold T S, Hamlow P J, *et al.* Plasma and urine disposition and dose proportionality of ceftiofur and metabolites in dogs after subcutaneous administration of ceftiofur sodium[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 1995, 18(5): 363-369.
- [25] Meyer J C, Brown M P, Gronwall R R, *et al.* Pharmacokinetics of ceftiofur sodium in neonatal foals after intramuscular injection[J]. *Equine Vet J*, 1992, 24(6): 485-486.
- [26] Macpherson M L, Giguère S, Hatzel J N, *et al.* Disposition of desfuroyl ceftiofur acetamide in serum, placental tissue, fetal fluids, and fetal tissues after administration of ceftiofur crystalline free acid (CCFA) to pony mares with placentitis. [J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2013, 36(1): 59-67.
- [27] Brown S A, Hanson B J, Mignot A, *et al.* Comparison of plasma pharmacokinetics and bioavailability of ceftiofur sodium and ceftiofur hydrochloride in pigs after a single intramuscular injection[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 1999, 22(1): 35-40.
- [28] 李长流. 头孢噻呋钠在不同生产阶段猪体内的比较药动学研究 [D]. 福州: 福建农林大学, 2009.
- [29] Tantituvanont A, Yimprasert W, Werawatganone P, *et al.* Pharmacokinetics of ceftiofur hydrochloride in pigs infected with porcine reproductive and respiratory syndrome virus[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(2): 369-373.
- [30] Jr Y R, Kinney M L, Roberts B J, *et al.* Ceftiofur sodium, a broad-spectrum cephalosporin: Evaluation *in vitro* and *in vivo* in mice[J]. *Am J Vet Res*, 1987, 48(7): 1050-1053.
- [31] Vogelmann B, Craig W A. Kinetics of antimicrobial activity[J]. *J Pediatr*, 1986, 108(5): 835-840.
- [32] Sparks J W, Karriker L A, Day D N, *et al.* Vaccination



- mitigates the impact of PRRSv infection on the pharmacokinetics of ceftiofur crystalline-free acid in pigs[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2016, 40(4): 363-369.
- [33] Sustronck B, Deprez P, Muylle E, *et al.* Evaluation of the nebulisation of sodium ceftiofur in the treatment of experimental *Pasteurella haemolytica*, bronchopneumonia in calves[J]. *Res Vet Sci*, 1995, 59(3): 267-271.
- [34] Morck D W, Olson M E, Louie T J, *et al.* Comparison of ceftiofur sodium and oxytetracycline for treatment of acute interdigital phlegmon (foot rot) in feedlot cattle[J]. *J Am Vet Med Assoc*, 1998, 212(2): 254-257.
- [35] Folz S D, Hanson B J, Griffin A K, *et al.* Treatment of respiratory infections in horses with ceftiofur sodium[J]. *Equine Vet J*, 2010, 24(4): 300-304.
- [36] 张继瑜, 李艳春. 盐酸头孢噻呋治疗猪传染性胸膜肺炎的临床试验研究 [J]. 河南畜牧兽医, 2005, 26(1): 7-7.
- [37] 王洪礼, 李洪根, 许丹. 盐酸头孢噻呋注射液治疗仔猪传染性胸膜肺炎的临床评价 [J]. 现代畜牧兽医, 2016, (1): 45-47.
- [38] Wallgren P, Segall T, Pedersen Mörner A, *et al.* Experimental infections with *Actinobacillus pleuropneumoniae* in pigs-I. Comparison of five different parenteral antibiotic treatments[J]. *Zentralbl Veterinarmed B*, 1999, 46(4): 249-260.
- [39] 王慧, 刘伟, 陈小军, 等. 头孢噻呋混悬剂治疗人工感染仔猪链球菌病的效果观察 [J]. 中兽医医药杂志, 2009, 28(4): 46-47.
- [40] 袁野, 朱方兵, 张晓昀, 等. 几种抗生素治疗副猪嗜血菌病的效果观察 [J]. 畜牧兽医科技信息, 2011, (9): 127-129.
- [41] 罗永江, 胡振英, 罗超应, 等. 国产头孢噻呋钠的毒性试验 [J]. 动物医学进展, 2005, 26(11): 72-74.
- [42] 郑欢庆, 黄玲利, 周诗其, 等. 国产盐酸头孢噻呋急性毒性研究 [J]. 毒理学杂志, 2008, 22(1): 77-78.
- [43] Committee for Veterinary Medicinal Products Ceftiofur. EMEA/CVMP/MRL/80785/2006-FINIAL[M]. The European Agency for Evaluation of Medicinal Products, 2006.
- [44] 申红春. 盐酸头孢噻呋在肉鸡体内的药物动力学研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2009.
- [45] 李帅鹏, 黄显会, 孔祥凯, 等. 头孢噻呋在猪组织中残留消除规律 [J]. 畜牧兽医学报, 2013, 44(8): 1311-1316.
- [46] Credille B C, Giguère S, Berghaus L J, *et al.* Plasma and pulmonary disposition of ceftiofur and its metabolites after intramuscular administration of ceftiofur crystalline free acid in weanling foals[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2012, 35(3): 259-264.
- [47] Nix D E, Goodwin S D, Peloquin C A, *et al.* Antibiotic tissue penetration and its relevance: Impact of tissue penetration on infection response[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1991, 35(10): 1953-1959.