

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.11.11

马波沙星研究进展

王甜

(山东商业职业技术学院, 山东济南 250103)

[收稿日期] 2021-12-12 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 11-0079-05 [中图分类号] S859.79

[摘要] 马波沙星作为一种专用于动物的新型第 3 代氟喹诺酮类广谱抗菌药,其可用于狗、猫、猪、牛等动物的呼吸道、消化道、泌尿道及皮肤感染问题,具有吸收快速且彻底、对组织渗透性强、分布范围广泛特点,同时,其在血浆和组织中的含量较高,消除半衰期长、生物利用度高的良好特性。本文主要对马波沙星的作用机制、药动学、药效学及临床使用、不良影响及注意事项进行综述,为马波沙星在临床使用提供一定的参考价值。

[关键词] 马波沙星;作用机制;药动学;药效学;不良影响

Research Progress on Marbofloxacin

WANG Tian

(Shandong Institute of Commerce and Technology, Jinan, Shandong 250103, China)

Abstract: As a new animal dedicated third-generation broad-spectrum fluoroquinolone, marbofloxacin is mainly used for respiratory, digestive tract, urinary tract and skin infection of dogs, cats, swine and cattle. The excellent characteristics of marbofloxacin are as follows: fast and complete absorption, perfect tissue penetration, extensive distribution, high concentration in plasma and tissues, long elimination half-life time, high bioavailability and so on. In this paper, the mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical use, adverse effects and precautions of marbofloxacin were reviewed to provide some reference value for the clinical use of marbofloxacin.

Key words: marbofloxacin; action mechanism; pharmacokinetics; pharmacodynamics; adverse effects

马波沙星(marbofloxacin)是一种新型的氟喹诺酮类抗生素,根据临床经验可知其对革兰氏菌和支原体都有良好的抑制效果,且表现出适用性好,抗菌活性高,容易吸收利用等优势。上世纪九十年代,该药被威隆公司开发且投放到市场^[1],在英国、法国、美国等多个国家和地区上市销售,并作为一

种重要的动物专用药,广泛应用于猪、牛(包括泌乳期奶牛)、狗和猫上,剂型主要包括注射液和宠物用片剂,用于治疗牛呼吸系统疾病、猪乳房炎-子宫炎-无乳症(MMA)、宠物细菌感染等。马波沙星的抗菌活性高,适用范围广,因而目前获得广泛关注,国内已经批准浙江国邦药业有限公司、河北天

象生物药业有限公司、江苏慧聚药业有限公司生产马波沙星原料药,批准保定阳光本草药业有限公司、江西傲新生物科技有限公司、湖北回盛生物科技有限公司、天津生机集团股份有限公司、河北远征药业有限公司等生产马波沙星制剂,具有广阔的市场前景。

1 马波沙星的分子式

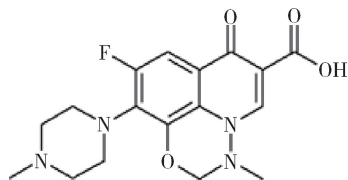


图 1 马波沙星的化学结构式

Fig 1 Chemical structural formula of marbofloxacin

马波沙星的化学名称为 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)苯并噁二嗪-6-羧酸,分子式为 $C_{17}H_{19}FN_4O_4$,结构式如上图 1 所示。

2 马波沙星的作用机制

研究发现马波沙星的作用机制为,其抑制细菌 DNA 回旋酶(又称 II 型拓扑异构酶),对细菌遗传物质的复制和表达进行干扰,在此基础上阻碍了细菌的分裂过程。马波沙星除能抑制 II 型拓扑异构酶以外,还可抑制细菌内的 IV 型拓扑异构酶活性^[2-4]。马波沙星的抗菌作用机制不同于其他抗菌药物,故产生交叉耐药的可能性很小。

3 马波沙星的药动学

目前,国内外已经报道了关于猪、牛、狗、罗非鱼、番鸭、鸡等动物体内马波沙星药代动力学研究。

根据 EMEA 报告^[5-6],马波沙星经口服和注射给药后吸收良好。马波沙星 C_{max} 和 AUC 值与给药剂量成正比。在猪、牛、狗等几种动物体内的生物利用度均可达到 100%。其在动物组织中分布广泛。在大鼠和狗体内,药物在肺、肝和肾脏等组织中的浓度比血浆中高。在人、实验室动物和猪体内,马波沙星能较少地吸附于血浆蛋白中($< 10\%$),而牛中的结合率更高一些(约 30%)。马波沙星主要经尿全部排泄。在所有物种中,未经代谢

的马波沙星是组织残留和排泄物中的主要成分。残留物中同时发现了马波沙星轭合物与少量的去甲基-和 N-氧化代谢物。生物转化的程度非常有限,并且不同物种间的代谢无显著差别。在交叉试验设计研究中,分别对妊娠早期、妊娠后期、泌乳期的母猪口服和静脉注射 $2 \text{ mg/kg} \cdot \text{bw}$ 马波沙星后的药代动力学情况进行比较,结果表明泌乳期母猪的药物清除所需时间少,药物消除半衰期较短,血浆药物浓度较低;静注后妊娠期、泌乳期母猪的 $T_{1/2}$ 均值分别为 8.22、5.92 小时。母猪静脉注射后,各生理阶段母猪中该药物的分布容积都达到较高水平,由此可判断出其组织穿透性强。妊娠和泌乳期母猪的口服利用度预计在 80% 左右。

Pfizer Inc^[7] 为评估狗体内马波沙星的血浆药代动力学,给予口服马波沙星剂量为 1.25 mg/磅和 2.5 mg/磅。试验动物使用 12 只比格犬(6 公,6 母),分成两组,一组给药剂量为 1.25 mg/磅,另一组为 2.5 mg/磅,单次治疗。利用 HPLC 监测给药后 0、0.5、1、1.5、2、4、6、8、12、18、36 和 48 小时血浆中马波沙星的浓度。1.25 mg/磅组达峰时间 T_{max} 为 1.5 小时, C_{max} 为 $2.0 \mu\text{g/mL}$,药-时曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ 为 $31.2 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,而对应的消除半衰期 $t_{1/2}$ 达到 10.7 小时;2.5 mg/磅组达峰时间 T_{max} 为 1.8 小时, C_{max} 为 $4.2 \mu\text{g/mL}$,药-时曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ 为 $64 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,终末半衰期 $t_{1/2}$ 为 10.9 小时。

Pfizer Inc^[7] 为评估狗体内马波沙星的血浆药代动力学,对狗静脉注射 10% 马波沙星注射液,剂量为 2.5 mg/磅,单次注射。试验动物为 6 只比格犬(3 公,3 母)。利用 HPLC 监测给药后 0、0.1、0.25、0.33、0.67、1、2、4、6、8、12、24、36、48、60 和 72 小时血浆中马波沙星的浓度。试验得出,机体总清除率为 $94 \text{ mL/h} \cdot \text{kg}$,稳态下分布体积 V_{ss} 为 1.19 L/kg ,药-时曲线下面积 $AUC_{0-\infty}$ 为 $59 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$,终末半衰期 $t_{1/2}$ 为 9.5 小时。

单奇等人^[8] 针对罗非鱼进行研究,分析了其体内马波沙星的药动学特征。将研究对象根据给药方式的不同随机划分为两组,分别予以单剂量肌肉注射和口服给药,对应的水温保持恒温 $30 \text{ }^\circ\text{C}$,药物

剂量为 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 然后通过荧光色谱技术检测, 且基于药动学工具中的“非房室模型”进行计算, 确定出罗非鱼血浆中马波沙星平均质量浓度在 24 h 内均高于 $0.5 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 和主要致病菌的 MIC_{90} 相比更高。与口服相比, 肌肉注射模式下, 药物吸收和消除所需时间少, 分布范围广。根据软件分析结果表明, 肌注给药的达峰时间(t_{max})为 0.25 h, 表观分布容积为 $3.94 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$; 和肌肉注射模式相比, 口服药物吸收和消除速度慢, 对应的 t_{max} 为 4.00 h, 表观分布容积为 $4.27 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。试验证明, $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量条件下, 马波沙星可有效治疗大多数敏感菌引起的罗非鱼感染。

王蕊等人^[9]研究了健康番鸭通过静脉注射、肌注及内服马波沙星后, 其体内的药代动力学和吸收情况。结果显示, 静注模式下给药的药时数据可通过二室开放模型进行拟合, 而其余两种给药模式的可通过一级吸收一室开放模型来拟合。健康番鸭体内的马波沙星这种药物的药代动力学特征表现为: 吸收快且完全, 药效持续的时间长, 分布范围广, 被充分利用。

黄显会等人^[10]探讨了健康鸡通过静脉注射、肌内注射及内服马波沙星后, 对应的药物代谢和利用情况。对相关数据进行统计分析发现, 静注模式下的药时数据符合三室开放模型, 其余两种给药模式的数据符合一级吸收二室开放模型。对健康鸡而言, 其药动学特征表现为: 吸收快, 消除速度慢, 分布广。

4 马波沙星的药效学及临床应用

马波沙星, 作为第三代合成的氟喹诺酮类药物, 专门用于治疗动物大多数革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌、支原体和一些细胞内病原体(如衣原体和布鲁氏菌)感染, 具有广谱抗菌的功效^[11]。对于马波沙星的抗菌活性, 研究报道 $\text{AUC}_{24 \text{ h}}/\text{MIC}$ 需要三重抗菌活性, 比如, 根据 PK/PD 间接体内疗法综合模型得出的不同生物体液中抑菌、杀菌和实质根除的抗菌活性, 这对其进一步应用有重要的意义, 也有利于避免不当使用情况下引发的耐药性问题^[12-14]。

王令等^[15]研究了马波沙星对金黄色葡萄球菌

的体外抗菌活性和对实验性鸡葡萄球菌病的疗效。鸡接种金黄色葡萄球菌 6 h 后, 内服和肌注马波沙星 2.5、5、10 mg/kg 剂量, 每日一次, 持续服用 3 d。对采集的实验数据进行统计分析发现, 马波沙星对这种病菌的最小抑菌浓度为 $0.2 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$; 在 5、10 mg/kg 剂量的条件下, 其可很好的抑制葡萄球菌病, 相应的治疗效果显著。

邹明等^[16]研究了马波沙星对猪胸膜肺炎放线杆菌的体外抑菌作用, 同时还开展对应的治疗实验。结果发现, 猪在接种这种病菌后, 短时间内出现急性胸膜肺炎相关病症, 体温平均升高超过 $1 \text{ } ^\circ\text{C}$ 以上, 约在攻毒 4 h 开始用药。肌注给药, 对应的剂量为 1.25、2.5、5 mg/kg, 一天一次, 连续 4 d。所得结果发现马波沙星对这种病菌的最小抑菌浓度为 $0.01 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$; 在猪感染胸膜肺炎放线杆菌后, 2.5、5 mg/kg 剂量的马波沙星均有显著疗效, 治愈率分别达到 80% 和 90%。另外, 未治愈的猪增重也远高于感染对照组的增重效果。

Ying Qu 等^[17]在实验研究过程中建立了多杀性巴斯德菌感染的小鼠肺模型, 然后分析了马波沙星在模型中的药代和药效情况。在 1.25 ~ 10 mg/kg 剂量的给药范围内, 感染中性白细胞减少症的小鼠血浆内蛋白结合率是 29.77%。对采集的实验数据进行分析, 发现其对这种病菌达到静态效应, 下降 $2 - \log$ 和 $3 - \log$ 杀菌效应条件下的 $\text{fAUC}_{0-24 \text{ h}}/\text{MIC}$ 分别为 40.84、139.34 和 278.08 h。

张玲玲等^[18]采用微量稀释法检测国内临床分离的鸡、猪大肠杆菌, 鸭李氏杆菌, 猪链球菌对乳酸马波沙星的药敏性。在一定适宜条件下开展体外抑菌研究, 统计分析实验数据发现, 其对分离的鸡和猪大肠杆菌、猪链球菌敏感性都达到较高水平, 抑菌效果显著, 最小抑菌浓度 (MIC) 不超过 $0.5 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$, 最小杀菌浓度 (MBC) 均小于 $4 \text{ } \mu\text{g}/\text{mL}$ 。

卢燕^[19]则设置了 3 株多杀性巴氏杆菌感染小鼠肺炎模型进行研究, 在实验过程中对感染的小鼠模型, 通过不同剂量的马波沙星进行干预, 对比相应的体内抗菌效应。对实验相关的药代和细菌 MIC 数据进行统计分析, 采用 Sigmoid E_{max} 模型拟合 $\text{fAUC}_{24 \text{ h}}/\text{MIC}$ 与 $\Delta \text{Log CFU}/\text{lung}_{24 \text{ h}}$ 之间的相关性。

所得结果发现马波沙星对这种病菌的静态效应,下降 $1 - \log$, 下降 $2 - \log$ 和杀菌效应相关平均 $fAUC_{24h}/MIC$ 分别为 15.8 h, 35 h, 70 h, 153 h。在治疗过程中肺部无耐药菌的选择性富集。

5 马波沙星的不良影响及注意事项

氟喹诺酮类作兽用时,很少有不良反应发生。Paradis M 等^[20]评估马波沙星(Zeniquin)对犬表面和深层细菌性脓皮症的治疗效果和安全性时,犬给药 $2.75 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 马波沙星,一天一次,口服 21 或 28 d。81 只犬中,只有 6 只出现不良反应,包括精神萎靡、厌食、呕吐、软便、肠胃长期和多饮等。

Thaleia - Rengina Stathopoulou 等^[21]报道了一起一只全身麻醉的犬在静脉注射马波沙星后引起的不良反应。该研究中选用了一只只有四星期弥漫性皮肤病和肝病的 3 岁阉割的公拉布拉多寻回犬。通过输液缓慢静脉注射 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 马波沙星,注射时间超过 10 min。在开始注射后的数秒内,发生呼吸急促、心动过速和低血压。因该犬此前用马波沙星口服治疗过,作者认为除了马波沙星可能导致过敏外,静脉注射制剂中的防腐剂(依地酸二钠和氯化苯甲烃铵)不排除致敏的可能性。当使用含防腐剂的氟喹诺酮类静脉注射药物时,引起的过敏性反应逐步增多,应该需要得到更多的警戒。

6 结 语

马波沙星具有较为广泛的抗菌功效,其抗菌作用强,适用范围广。研究发现其对革兰氏菌的抑制作用显著,同时对支原体、细胞内病原体也敏感。这种药物的吸收速度快,利用效率高,组织渗透力强,药效持续时间长,且可被充分利用,能很好地满足动物感染类疾病治疗要求。目前其开始用于动物呼吸道、泌尿道感染疾病治疗中,此外在牛猪呼吸道、软组织疾病、乳腺炎治疗领域也受到关注。因马波沙星的药效很显著,未来将在畜禽、伴侣动物及水产动物疾病防治领域将有更大的发展空间。

参考文献:

[1] 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): 46-48.
Qiu Y S, Wu J. Introduction to the research progress of fluoro-

quinolones for animal use [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 1998, 32(3): 46-48.

- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] 许瑞. 喹诺酮类药物的最新研究进展[J]. 北方牧业, 2014(22): 28.
Xu R. New advance in quinolones[J]. Bei Fang Mu Ye, 2014(22): 28.
- [5] Committee for veterinary medicinal products Marbofloxacin Summary report (1)[R]. EMEA/MRL/079/96-FINAL, March 1996.
- [6] Committee for veterinary medicinal products Marbofloxacin Summary report (2)[R]. EMEA/mrl/693/99-FINAL, October 1999.
- [7] Pfizer Inc. FDA Freedom of information summary of NADA 141-151 ZeniquinTM(marbofloxacin tablets for dogs)[EB/OL].
- [8] 单奇, 白野, 范晶晶, 等. 马波沙星在罗非鱼体内的药物代谢动力学研究[J]. 华南农业大学学报, 2017, 38(1): 5-8.
Shan Q, Bai Y, Fan J J, et al. Pharmacokinetics of marbofloxacin in tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. Journal of South China Agricultural University, 2017, 38(1): 5-8.
- [9] 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(01): 89-92.
Wang R, Yuan L G, Zhu L X, et al. Pharmacokinetics of marbofloxacin in Muscovy ducks [J]. Chinese Veterinary Science, 2010, 40(01): 89-92.
- [10] 黄显会, 陈杖榴, 张淑婷, 等. 麻保沙星(marbofloxacin)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 Chicken [J]. Chin J Vet Sci, 2002, 22(3): 279-281.
- [11] M. SPRENG, J. DELEFORGE, V. THOMAS, et al. Antibacterial activity of marbofloxacin. A new fluoroquinolone for veterinary use against canine and feline isolates [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 1995, 18(4): 284-289.
- [12] Aliabadi, F. S., and Lees, P.. Pharmacokinetics and Pharmacokinetic/pharmacodynamic integration of marbofloxacin in calf serum, exudate and Transudate [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2002, 25(3): 161-174.

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.11.12

加强兽药国际交流与合作的思考

于遵波¹, 马 苏¹, 刘玉伟², 张 旭¹, 张晶声¹, 王鹤佳¹, 安 肖¹,
杨 晶¹, 王谷怡¹, 褚何红¹, 吴 涛^{1*}

(1. 中国兽医药品监察所, 北京 100081; 2. 中国铁路上海局集团有限公司上海机车检修段, 上海 201802)

[收稿日期] 2022-04-19 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 11-0083-06 [中图分类号] S851.66

[摘 要] 随着全球一体化的加速, 总结和梳理我国兽药国际合作相关工作显得愈发迫切。简要介绍了目前主要的兽医药品国际组织及其工作程序, 概述了我国兽药国际交流合作现状, 并就该项工作中存在的问题和困难进行了分析思考, 从健全制度、完善机制等方面提出了建议。

[关键词] 兽药; 国际组织; 交流与合作

基金项目: 兽药行业公益性重点专项(GY202025)

作者简介: 于遵波, 博士, 高级兽医师, 从事兽药及药械监管工作。

通讯作者: 吴 涛。E-mail: 13611399945@163.com

- [13] P. K. SIDHU, M. F. LANDONI, M. H. S. ALIABADI, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of marbofloxacin administered alone and in combination with tolfenamic acid in calves[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2011, 34(4): 376-387.
- [14] Q. Shan, J. Wang, F. Yang, *et al.* Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of marbofloxacin against *Pasteurella multocida* in a tissue-cage model in yellow cattle[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2014, 37(3): 222-230.
- [15] 王 令, 曾振灵, 陈杖榴, 等. 麻保沙星对鸡实验性葡萄球菌病的药效学研究[J]. *中国预防兽医学报*, 2002, 24(5): 380-383.
- Wang L, Zeng Z L, Chen Z L, *et al.* Efficacy of Marbofloxacin against experimentally induced staphylococcosis in chickens[J]. *Chinese Journal of Preventive Veterinary Medicine*, 2002, 24(5): 380-383.
- [16] 邹 明, 曾振灵. 麻保沙星对实验性猪传染性胸膜肺炎的药效学研究[J]. *西南农业学报*, 2012, 25(6): 2333-2337.
- Zou M, Zeng Z L. Efficacy of marbofloxacin against experimentally induced *actinobacillus pleuropneumoniae* in swine[J]. *Southwest China Journal of Agricultural Sciences*, 2012, 25(6): 2333-2337.
- [17] Ying Qu, Zhenzhen Qiu, Changfu Cao, *et al.* Pharmacokinetics/pharmacodynamics of marbofloxacin in a *Pasteurella multocida* se-rious murine lung infection model[J]. *BMC Veterinary Research*, 2015, 11, 294.
- [18] 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(Nat. Sci. Ed.)*. 2009, 37(7): 16-22.
- [19] 卢 燕. 马波沙星在多源性巴氏杆菌感染小鼠体内的药动-药效学同步模型研究[D]. 华南农业大学, 2016.
- Lu Y. *In vivo* pharmacokinetics and pharmacodynamics integration against *Pasteurella multocida* in mice pneumonia model[D]. South China Agricultural University, 2016.
- [20] 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.
- [21] Thaleia-Rengina Stathopoulou, Christopher J Seymour. An adverse reaction to intravenously administered marbofloxacin in a dog during general anaesthesia[J]. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, 2015, 42(3): 339-342.

(编辑:陈 希)