

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.6.10

# 头孢洛宁的研究进展

徐立萧<sup>1</sup>, 岳永波<sup>1\*</sup>, 吴鹏飞<sup>1</sup>, 张志宾<sup>1</sup>, 孙楠<sup>2</sup>, 鄢祺<sup>3</sup>

(1.保定冀中药业有限公司,河北省中兽药工程技术研究中心,河北保定 071500;

2.定州市农业局,河北定州 073000;3.河北省动物卫生监督所,石家庄 050081)

[收稿日期] 2016-11-25 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 06-0069-05 [中图分类号] S859.796

[摘要] 概述了头孢洛宁的理化性质、作用机理、抗菌活性、药效学、药动学、残留及其检测方法、毒性和不良反应,以期为该兽药在临床应用提供参考。

[关键词] 头孢洛宁;抗菌活性;药效学;药动学;检测方法

## Research Progress of Cephalonium

XU Li-xiao<sup>1</sup>, YUE Yong-bo<sup>1\*</sup>, WU Peng-fei<sup>1</sup>, ZHANG Zhi-bin<sup>1</sup>, SUN Nan<sup>2</sup>, YUN Qi<sup>3</sup>

(1. Baoding Jizhong Pharmaceutical Co Ltd, Engineering&amp;Technology Research Center of Traditional Chinese Veterinary Medicine of Hebei Province,

Baoding, Hebei 071500, China; 2. Dingzhou Agriculture Bureau, Dingzhou, Hebei 073000, China;

3. Shijiazhuang Animal Health Inspection Institute, Shijiazhuang 050081, China)

Corresponding author: YUE Yong-bo, E-mail: bdjzyfb@163.com

**Abstract:** Cephalonium was a cephalosporin, which was used to prevent and treat cow mastitis caused by *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* and other pathogens during the non-lactating period in clinic. Cephalonium had the advantages of broad antibacterial spectrum, strong bactericidal activity, low toxicity, high safety and lasting effect. In the paper, Physico-chemical properties, action mechanism, antibacterial activity, pharmacokinetics, pharmacodynamics, residues and detection methods, toxicity and adverse reaction were summarized in order to provide reference for reasonable application of cephalonium in clinic.

**Key words:** cephalonium; antibacterial activity; pharmacokinetics; pharmacodynamics; detection method

目前,奶牛乳腺炎的高发病率是全球奶牛养殖业面临的首要问题<sup>[1-3]</sup>,中国每年在奶牛乳腺炎疾病上的损失约达 135 亿元,牛乳作为人类重要的食品来源,乳制品的质量和与安全与人类息息相关<sup>[4]</sup>。头孢洛宁(cephalonium)是第一代半合成的长效头孢菌素类抗生素,动物专用,杀菌力强,抗菌谱广,

毒副作用低,对多种革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌引起的疾病均有治疗效果,是一种有效的预防和治疗干乳期奶牛亚临床乳腺炎的抗菌药物,目前在国内外上市的产品有 cepravin, kepravine, CEFSHOT DC 奶牛乳房灌注剂,头孢洛宁含量为 250 mg/支<sup>[5]</sup>。治疗剂量为每个乳区 250 mg。还可用于治疗敏感菌

基金项目:河北省重点研发计划农业关键共性技术攻关专项项目(3020127)

作者简介:徐立萧,硕士研究生,兽医师,从事新兽药及制剂研究。

通讯作者:岳永波。E-mail:bdjzyfb@163.com

所引起的牛结膜角膜炎,治疗剂量为每只眼 80 mg。中国境内目前尚无相关注册产品。本研究对头孢洛宁进行了综述,以期对头孢洛宁在我国深入开展相关研究与应用提供参考资料。

### 1 理化性质

头孢洛宁是一种白色或类白色结晶粉末,在甲醇和水中几乎不溶,溶于二甲亚砜。分子式为  $C_{20}H_{18}N_4O_5S_2$ ,分子量 458.51, CAS 号为 5575-21-3,结构式见图 1。

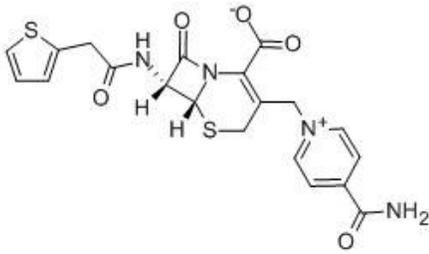


图 1 头孢洛宁结构式图

### 2 作用机理与抗菌活性

头孢洛宁抗菌作用机理和其他  $\beta$ -内酰胺类抗生素相似,分子中  $\beta$ -内酰胺环与青霉素结合蛋白 (PBP<sub>s</sub>) 结合,阻碍细菌细胞壁的合成,引起细菌形态的改变,达到杀菌效果<sup>[6]</sup>。繁殖期细菌需要合成大量的细胞壁,因此属于繁殖期杀菌药。哺乳动物的细胞没有细胞壁,对人和动物无毒副作用<sup>[7]</sup>。头孢洛宁是一种广谱的抗微生物药物,对临床分离的革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌的最小抑菌浓度 (MIC) 较低,尤其是对引起奶牛乳腺炎的金黄色葡萄球菌、链球菌较敏感,对大肠杆菌、棒状杆菌属、枸橼酸杆菌属、克雷伯氏杆菌属和化脓性杆菌也有较强的杀灭作用。

对从欧洲各国 2000~2006 年分离的 540 株革兰氏阴性菌和革兰氏阳性病原菌进行体外抗菌活性测定,结果见表 1<sup>[8]</sup>。

表 1 头孢洛宁的体外抗菌活性

Tab 1 Antibacterial activity of cefaloridium *in vitro*

细菌 (菌株数) Bacteria (strains)	时间/年 Time/year	MIC 范围 / ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) MIC range / ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	MIC <sub>90</sub> / ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) MIC <sub>90</sub> / ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
金黄色葡萄球菌 (120)	2000~2006	$\leq 0.03 \sim 0.125$	0.125
无乳链球菌 (11)	2004~2005	0.0078~0.0156	0.0156
停乳链球菌 (123)	2000~2006	0.00375~0.06	0.0078
乳房链球菌 (120)	2000~2005	0.00375~0.125	0.06
化脓隐秘杆菌 (38)	2000~2006	0.03~0.125	0.125
大肠杆菌 (64)	2000~2006	0.5~4	2
克雷伯氏菌属 (64)	2000~2006	1~4	2

### 3 药效学

国内外已有关于头孢洛宁对奶牛乳房炎预防和治疗报道。Parkinson T J 等<sup>[9]</sup>研究比较了头孢洛宁、氯唑西林、氯唑西林和氨苄西林的复方制剂在干奶期治疗乳房炎的效果,结果表明在产犊后 7 d,相比较其他两组,头孢洛宁治疗组体细胞数均值更低。Owens W E 等<sup>[10]</sup>研究确定产犊前奶牛乳房炎的最佳治疗时间和药物的试验中,在前三个月治疗为最佳时期,在该时期治疗,头孢洛宁对感染金黄色葡萄球菌、链球菌的乳区治愈率达 100%,对

葡萄球的其他菌属也有较好的治疗效果,治愈率达 85.4%。Shephard R W 等<sup>[11]</sup>研究表明头孢洛宁对奶牛乳腺炎有较好的治愈率。Moroni P 等<sup>[12]</sup>在 2004 年从患有隐形乳腺炎的奶牛的乳汁中分离出金黄色葡萄球菌,分别测定了  $\beta$ -内酰胺类包括青霉素、阿莫西林、复方阿莫西林、氨苄西林、头孢洛宁、头孢哌酮及林可霉素、多西环素等抗生素的敏感性。结果表明头孢洛宁和复方阿莫西林的抗葡萄球菌能力远远高于其他药物,头孢洛宁和头孢哌酮相比,对葡萄球菌的敏感性更高 (MIC<sub>50</sub> 分别为

0.12  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;  $\text{MIC}_{90}$  分别为 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  和 16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。Bradley A J<sup>[13]</sup> 和 Bryan MA<sup>[14]</sup> 研究表明头孢洛宁对临床感染的乳房炎治愈率较高,对金黄色葡萄球菌、链球菌、大肠杆菌高度敏感。李维静<sup>[15]</sup>药敏试验结果表明,头孢洛宁对引起奶牛乳腺炎的金黄色葡萄球菌、无乳链球菌高度敏感。这些研究表明该药是治疗奶牛干乳期乳腺炎的有效药物。头孢洛宁是一种长效抗菌剂,药效可以持续到给药后 10 周<sup>[16]</sup>,而且能够显著降低奶牛乳汁体细胞数<sup>[17]</sup>。

#### 4 药动学

头孢洛宁经乳房灌注后,体内分布广泛,但是吸收和代谢速率缓慢,主要从尿中排泄,少量从粪便中排泄。平均血药浓度能够在 10 d 内维持恒定,充分证明头孢洛宁是一种长效抗生素。研究报道在狗体内,头孢洛宁以 10、50、100、1000  $\text{mg}/\text{kg}$  b.w. 口服灌胃后血浆药物峰浓度呈增长趋势。在大鼠体内灌服 2000  $\text{mg}/\text{kg}$  b.w. 的头孢洛宁,给药后 2~4 h 与 10 h 测得血浆中的峰浓度均  $<0.995 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,表明经口服给药吸收差。

干乳期奶牛乳房灌注头孢洛宁(每个乳区 250 mg)。给药后 72 h 仍检测出少量药物。给药 1 d 后,通过尿液排泄的浓度高达 23  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。奶牛乳房灌注经放射性同位素标记的头孢洛宁,粪和尿中均检出,通过尿液排泄达 29%,粪便仅检测到 2%<sup>[8]</sup>。

#### 5 残留及休药期

欧洲兽用药品委员会(CVPM)规定牛奶中头孢洛宁的最高残留限量(MRLs)为 20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,可食性组织中没有规定 MRLs,日本规定牛奶和可食性组织(肌肉、肝脏、脂肪、肾脏、可食性下水)的 MRLs 为 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[18]</sup>。

在可食性组织残留研究中,干乳期奶牛灌注 250 mg 经放射性标记的头孢洛宁,在最短休药期 18 d 和最长停药期 49 d 后,药物在各组织中浓度顺序为肾脏>肝脏>脂肪>肌肉。另有研究报道,在预产期前  $51 \pm 3$  d 灌注头孢洛宁。灌注后 36 h,检测到肾脏中的药物浓度最高,为 673  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。灌注后 96 h,除了肝脏中药物残留浓度没变,其他组织中

的残留浓度有所下降。结果表明肾脏是主要的残留靶组织。

在牛奶残留研究中,灌注经放射性标记推荐剂量的头孢洛宁,灌注时间在产犊前 11~17 d 或 29~37 d。第 1 次泌乳时,头孢洛宁的浓度为  $<10 \sim 448 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。在产犊前 41~71 d 灌服头孢洛宁,给药后的前 7 d 大约 40% 的药物被排泄,其中  $<3\%$  的剂量从奶中排泄。另有研究报道,干乳期为 29 d 时,第 5 次所挤的奶中检测到头孢洛宁的浓度为 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,第 22 次药物浓度  $<10 \text{ ng}/\text{kg}$ 。结果表明牛奶中头孢洛宁的残留量随着干乳期的延长而不断降低。

肉及内脏中休药期为 21 d;奶中休药期:给药后 54 d 产犊(含 54 d)的休药期为产犊后 96 h;给药后 54 d 内产犊,休药期为给药后 54 d 加上 96 h,并且确保至少前 7 次的奶弃掉。

#### 6 牛奶中残留检测方法

研究报道牛奶中头孢洛宁的检测方法主要有微生物法<sup>[19]</sup>、免疫分析法<sup>[20-21]</sup>和仪器分析法<sup>[22-26]</sup>。微生物分析法特异性不强,易受到其他物质干扰,且检测时间长,操作繁琐;免疫分析法主要为酶联免疫检测法,该方法具有局限性;仪器检测法主要包括高效液相色谱法(HPLC)、超高效液相色谱法(UPLC)、液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)。LC-MS/MS 以灵敏度高、特异性强、快捷方便等优点成为目前头孢洛宁检测的主要方法。

国家标准<sup>[23]</sup> GB/T 22989-2008 采用 LC-MS/MS 检测牛奶和奶粉中头孢洛宁的残留。色谱条件采用梯度洗脱,  $\text{C}_{18}$  色谱柱,质谱条件采用正离子扫描,多反应监测模式(MRM),头孢洛宁在 8.13 min 出峰,检测限(LOQ)为 4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,在 4~40  $\mu\text{g}/\text{kg}$  的添加浓度范围内,相关系数良好,在牛奶中的回收率为 89.3%~107.6%。

张奥博<sup>[24]</sup>报道了牛奶样品中头孢洛宁的 HPLC-MS/MS 方法,样品经高速离心、HLB 固相萃取小柱提取、净化、浓缩,用 15% 甲醇水溶液复溶,上机检测。在 5~400  $\text{ng}/\text{mL}$  的线性范围内相关系

数为 0.9999, 检测限和定量限分别为 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  和 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 远低于欧盟规定的 MRLs, 回收率在 81.17% 以上, 试验方法在 5 min 内完成出峰。处理方法简单, 灵敏度高, 耗时短, 满足动物源性食品中兽药残留检测的要求。李帅鹏等<sup>[25]</sup>报道了 HPLC-MS/MS 测定牛奶中头孢洛宁残留量的分析方法。样品经乙腈提取, 甲醇-0.1% 甲酸水溶液复溶, 正己烷除脂后, 上机检测分析。在 2~200  $\mu\text{g}/\text{L}$  范围内, 相关系数良好, 回收率为 78.5%~86.2%。处理方法简单易行, 无需 SPE 柱净化, 成本低, 灵敏度低, 适用于牛奶中残留检测要求。Beckert M 等<sup>[26]</sup>报道了 LC-MS/MS 法检测牛奶及可食性组织中 15 种  $\beta$ -内酰胺类药物的残留。其中牛奶样品经乙腈提取, 然后通过 HLB 固相萃取小柱净化, 头孢洛宁在牛奶中的回收率达 96%, 研究方法能够同时满足检测多种头孢和青霉素类抗生素的要求。

## 7 毒性及不良反应

头孢洛宁的毒性很低<sup>[27]</sup>。急性毒性试验表明, 小鼠经口服给药后, 半数致死量 ( $\text{LD}_{50}$ ) > 12000 mg/kg b.w.。经皮下和腹腔给药后的毒性比口服的大。口服和皮下给药后, 剖检没有发现眼观病变。腹腔给药后主要的不良反应为抑制自主运动、镇静, 腹部下垂和皮肤苍白, 剖检后有局部组织损伤。几乎无全身性毒性。

小鼠慢性毒性试验表明, 在 4 周和 13 周的喂养试验中, 口服中高剂量 (>234 mg/kg b.w.) 的头孢洛宁, 出现大鼠盲肠尺寸增加的现象。高剂量组 (>440 mg/kg b.w.) 饲喂试验中, 血液中尿素氮的量降低了, 血清球蛋白降低。头孢洛宁在低剂量 (<234 mg/kg b.w.) 饲喂时无任何不良反应。研究表明, 试验时这些剂量对人体是安全的。在比格犬体内进行的急慢性毒性试验表明, 每天以 1000 mg/kg b.w. 的剂量口服头孢洛宁, 无明显的毒性反应。

特殊毒性试验表明, 头孢洛宁无致畸性和生殖毒性, 也无致突变性和致癌性。

## 8 展望

目前, 在我国抗生素仍然是治疗奶牛乳房炎的首选, 允许在干乳期使用的药物不多, 多为青霉素

类, 如苜星氯唑西林乳房注入剂, 氨苄西林、苜星氯唑西林乳房注入剂, 但是由于我国长期大量使用青霉素类抗生素, 耐药菌株增多, 影响治疗效果, 降低乳制品质量。盐酸头孢噻唑乳房注入剂 (第三代头孢菌素) 和硫酸头孢喹肟乳房注入剂 (第四代头孢菌素) 也用于治疗干乳期乳房炎, 乳房炎多是由革兰氏阳性菌 (金黄色葡萄球菌、链球菌) 引起, 第一代头孢菌素对革兰氏阳性菌的作用优于第三代和第四代。Wente N 等<sup>[28]</sup>研究表明头孢洛宁在抑制葡萄球菌的效果优于第四代头孢菌素头孢喹肟。头孢洛宁对奶牛干乳期由金黄色葡萄球菌、链球菌、大肠杆菌等引起的乳房炎具有良好的预防和治疗效果, 可显著降低奶牛乳汁体细胞数, 而且可以作为眼部局部用药, 具有杀菌力强、抗菌谱广、无毒副作用、药效持久等优点。因此, 头孢洛宁对于临床必将得到进一步应用, 具有较好的开发价值。

## 参考文献:

- [1] Leitner G, Lubashevskiy E, Glickmana A, et al. Development of a *Staphylococcus aureus* vaccine against mastitis in dairy cows [J]. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2003, 93: 153-158.
- [2] 孙淑霞. 我国部分地区奶牛乳腺炎流行病学调查及 IRAK2 基因与乳腺炎相关性分析 [D]. 吉林: 吉林大学, 2013.  
Sun S X. Investigation of Epidemiology of Bovine Mastitis in Some Regions of China and Relativity between IRAK2 Gene and Mastitis [D]. Jilin: Jilin University, 2013.
- [3] Lee J W, O'Brien C N, Guidry A J, et al. Effect of a trivalent vaccine against *Staphylococcus aureus* mastitis lymphocyte subpopulations, antibody production, and neutrophil phagocytosis [J]. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 2005, 69(1): 11-18.
- [4] Gilbert F B, Fromageau A, Lamoureux J, et al. Evaluation of tandem repeats for MLVA typing of *Streptococcus uberis* isolated from bovine mastitis [J]. *BMC Veterinary Research*, 2006, 2: 33.
- [5] EMA. Sales of veterinary antimicrobial agents in 29 European countries in 2014. [http://101.96.8.165/www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2016/10/WC500214217.pdf](http://101.96.8.165/www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2016/10/WC500214217.pdf)
- [6] 陈杖榴. 兽医药理学 [M]. 北京: 中国农业出版社, 2002: 198-208.  
Chen Z L. *Veterinary pharmacology* [M]. Beijing: China agriculture press, 2002: 198-208.
- [7] Papadopoulou C, Dimitriou D, Levidiotou S, et al. Bacterial strains

- isolated from eggs and their resistance to currently used antibiotics; is there a health hazard for consumers? [J]. Comparative immunology, microbiology and infectious diseases, 1997, 20 (1): 35-40.
- [8] Committee for Veterinary Medicinal Products. Cephalonium, Summary Report (2) [R]. 2002.
- [9] Parkinson T J, Vermunt J J, Merrall M. Comparative efficacy of three dry-cow antibiotic formulations in spring-calving New Zealand dairy cows[J]. New Zealand Veterinary Journal, 2000, 48(5): 129-135.
- [10] Owens W E, Nickerson S C, Boddie R L, et al. Prevalence of mastitis in dairy heifers and effectiveness of antibiotic therapy[J]. J Dairy Sci, 2001, 84: 814-817.
- [11] Shephard R W, Burman S, Marcun P. A comparative field trial of cephalonium and cloxacillin for dry cow therapy for mastitis in Australian dairy cows[J]. Australian Veterinary Journal, 2004, 82 (10): 624-629.
- [12] Moroni P, Pisoni G, Antonini M, et al. Short communication; antimicrobial drug susceptibility of *Staphylococcus aureus* from subclinical bovine mastitis in Italy[J]. Journal of Dairy Science, 2006, 89: 2973-2976.
- [13] Bradley A J, Breen J E, Payne B, et al. The use of a cephalonium containing dry cow therapy and an internal teat sealant, both alone and in combination[J]. Journal of Dairy Science, 2009, 93: 1566-1577.
- [14] Bryan M A, Heuer C, Emslie F R. The comparative efficacy of two long-acting dry-cow cephalonium products in curing and preventing intramammary infections[J]. New Zealand Veterinary Journal, 2011, 59 (4): 166-173.
- [15] 李维静. 头孢洛宁乳房注入剂防治干乳期奶牛乳腺炎的药理学及残留消除研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2014.  
Li W J. Studies on the efficacy and residue elimination of Cephalonium intramammary infusion for the treatment of bovine mastitis during the drying off period[D]. Yangzhou: Yangzhou university, 2014.
- [16] Berry E A, Hillerton J E. Effect of an intramammary teat seal and dry cow antibiotic in relation to dry period length on postpartum mastitis[J]. Journal of Dairy Science, 2007, 90(2): 760-765.
- [17] Bates A J, Chambers G, Laven R A. Comparison of cephalonium alone and in combination with an internal teat sealant for dry cow therapy in seasonally calving dairy cows[J]. New Zealand Veterinary Journal, 2016, 64 (2): 95-100.
- [18] [http://db.foodmate.net/pesticide/search\\_nyxz.php](http://db.foodmate.net/pesticide/search_nyxz.php) [Z].
- [19] Hillerton J E, Halley B I, Neaves P. Detection of antimicrobial substances in individual cow and quarter milk samples using Delvotest microbial inhibitor tests [J]. Journal of dairy science, 1999, 82 (4): 704-711.
- [20] Bremus Anna, Dietrich Richard, Dettmar Lars, et al. A broadly applicable approach to prepare monoclonal anti-cephalosporin antibodies for immunochemical residue determination in milk[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2012, 403(2): 503-515.
- [21] Francisco Sánchez-Sancho, Ezequiel Perez-Inestrosa, Rafael Suau, et al. Synthesis, characterization and immunochemical evaluation of cephalosporin antigenic determinants[J]. Journal of Molecular Recognition, 2003, 16(3): 148-156.
- [22] Sørensen L K, Snor L K. Determination of cephalosporins in raw bovine milk by high-performance liquid chromatography [J]. Journal of Chromatography A, 2000, 882(1/2), 145-151.
- [23] GB/T22989-2008. 牛奶和奶粉中头孢匹林、头孢氨苄、头孢洛宁、头孢喹肟残留量的测定[S].  
GB/T22989 - 2008. Determination of Cefapirin, cephalixin, Cefalonium, Cefquinome Residues in Milk and Milk Powder[S].
- [24] 张奥博. 苯星头孢匹林和头孢洛宁在牛奶中残留检测方法及其乳房灌注剂弃奶期研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2013.  
Zhang O B. Studies on Determination of Cephapirin benzathine and Cephalonium residues in milk and Withdrawal Time for milk of their Intramammary Infusion [D]. Yangzhou: Yangzhou university, 2013.
- [25] 李帅鹏, 郭春娜, 孟蕾, 等. 高效液相色谱-串联质谱法检测牛奶中头孢洛宁残留[J]. 色谱, 2014, 32(5): 519-523.  
Li S P, Guo Ch N, Meng L, et al. Determination of cefalonium residue in milk by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Chromatography, 2014, 32(5): 519-523.
- [26] Becker M, Zittlau E, Petz M. Residue analysis of 15 penicillins and cephalosporins in bovine muscle, kidney and milk by liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. Analytica Chimica Acta, 2004, 520: 19-32.
- [27] Ziv G. Availability and usage of new antibacterial drugs in Europe [J]. American Veterinary Medical Association. 1980, 176 (10): 1122-1128.
- [28] Wente N, Zoche-Golob V, Behr M, et al. Susceptibility to cephalosporins of bacteria causing intramammary infections in dairy cows with a high somatic cell count in Germany[J]. Preventive veterinary medicine, 2016, 131: 146-151.