

巴喹普林的研究进展及其临床应用

郝智慧^{1,2}, 孙伟之^{2,3}, 赵永达^{2,3}

(1. 青岛农业大学化学与药学院, 山东青岛 266061; 2. 青岛康地恩药业股份有限公司, 山东青岛 266061; 3. 国家动物用保健品工程技术中心, 山东青岛 266111)

摘要 巴喹普林是嘧啶类动物专用抗菌增效剂, 具有广谱、活性高、消除缓慢的优点, 其消除半衰期远优于甲氧苄啶。在临床上巴喹普林与磺胺二甲嘧啶等配成复方制剂, 主要用于牛、猪、犬等动物感染性疾病的治疗, 具有广阔的市场前景和研究价值。笔者对巴喹普林的抗菌活性、药动学特征、临床应用等进行了综述, 旨在为该药的开发利用提供参考。

关键词 巴喹普林; 抗菌活性; 药动学; 临床应用

中图分类号 S855.1 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2013)06-02503-02

Research Advance of Baquiloprim and Clinical Application

HAO Zhi-hui et al (School of Chemistry and Pharmacy, Qingdao University of Agriculture, Qingdao, Shandong 266061)

Abstract Baquiloprim (BQP), as a novel veterinary amipyrimidine antibacterial synerists, has the advantages of broad spectrum, high activity, and slow elimination. The antibacterial spectrum of BQP is similar to the spectrum of trimethoprim (TMP), but the elimination half-life are much better. In clinic application, BQP is usually made compound preparations with sulfonamides, being used for the infectious diseases of cattle, pigs, dogs, etc. BQP has a good prospect in application and worths further studying. The antibacterial activity, pharmacokinetics and clinical application of BQP were summarized in order to provide reference for development and utilization of the BQP.

Key words Baquiloprim; Antibacterial activity; Pharmacokinetics; Clinical application

甲氧苄啶(TMP)是常用的抗菌增效剂, 其缺点是半衰期短, 代谢消除速度快, 与磺胺二甲嘧啶(SM₂)、磺胺二甲氧嘧啶(SDM)、磺胺间甲氧嘧啶(SMM)等半衰期较长的磺胺类药物合用时, 只能起到短时间的协同作用, 影响了其临床药效。Wellcome Foundation 公司将 TMP 的 5 位取代苯基改造为取代喹啉基, 得到了 5-[8-(二甲氨基-7-甲基-5-喹啉基)]甲基-2,4-二氨基嘧啶, 即巴喹普林(Baquiloprim, BQP, 图 1), 具有与 TMP 相似的广谱抗菌活性, 而消除半衰期则大大延长, 能够克服 TMP 的协同性缺点。

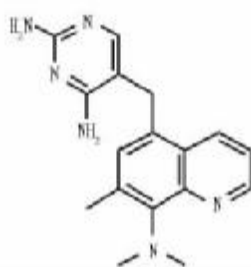


图 1 巴喹普林的结构式

Pitman-Moore 公司将 BQP 与 SM₂ 以 1:5 的比例制成了复方制剂 Zaquilan, 于 1991 年在英国上市, 主要用于猪、牛等大型家畜的炎症治疗。随后在比利时、爱尔兰、新西兰、丹麦、美国等多个国家上市, BQP 与其他磺胺类药物的复方制剂也陆续上市, 得到了广泛应用^[1-4]。目前, 巴喹普林在国内尚无公司申报, 具有广阔的市场前景。笔者综述了 20 多年来巴喹普林的研究进展, 旨在为其开发与利用提供参考。

1 BQP 的抗菌活性

BQP 是二氢叶酸还原酶的选择性抑制剂, 能够抑制二氢叶酸还原为四氢叶酸, 从而阻断细菌 DNA 的合成而产生抗菌活性, 其对大肠杆菌二氢叶酸还原酶的半数抑制浓度 IC₅₀

为 1.9×10^{-8} mol/L^[5]。

BQP 具有与 TMP 相似的广谱抗菌活性, 与 SM₂、SDM 等合用出良好的协同作用, 最小抑菌浓度 (Minimal inhibitory concentration, MIC) 显著降低。BQP 对革兰氏阳性菌和阴性菌都有较强的活性, 如大肠杆菌、沙门氏菌、金黄色葡萄球菌、巴氏杆菌、链球菌、棒状杆菌、利斯特菌、嗜血杆菌等 (表 1)^[5-6], 其体外 MIC 与 TMP 非常相似。

表 1 BQP 的体外抗菌活性

菌种	菌株数	平均最小抑菌浓度 MIC//mg/L
大肠杆菌	18 (2 株耐药)	0.18
沙门氏菌	20 (5 株耐药)	0.12
金黄色葡萄球菌	13	0.14
溶血巴氏杆菌	13	0.09
多杀巴氏杆菌	9	0.03
停乳链球菌	11	0.13
化脓棒状杆菌	17	0.07
单核细胞增生利斯特菌	5	0.03
睡眠嗜血杆菌	2	0.13

White 等^[5]通过动物试验发现单独用药时, TMP 对大肠杆菌感染小鼠的半数有效量 (ED₅₀) 为 (19.9 ± 4.7) mg/kg, 而 BQP 仅为 (0.5 ± 1.0) mg/kg, 活性达到 TMP 的近 40 倍。

2 BQP 的药动学特征

2.1 牛^[1,5,7-8] 临床试验表明, BQP 的体内代谢符合二室模型, 主要代谢为 2 种具有相同活性的产物脱甲基巴喹普林和脱二甲基巴喹普林。

犊牛以 3 mg/kg 的剂量静脉注射 BQP, 消除半衰期达 15.9 h, 而 TMP 的消除半衰期仅为 1 h。成年牛以 5 mg/kg 的剂量内服 BQP 后, 血药浓度在 24 h 达到 0.41 μg/ml 的平均峰值, 至 48 h 降低至峰值的一半; 而瘤胃给药 5 mg/kg 的结果与其类似, 血药浓度在 24 ~ 30 h 达到峰值, 随后缓慢下降。

在生物利用度方面, BQP 在所有年龄段的牛胃肠道中均

作者简介 郝智慧 (1980 -), 女, 山东青岛人, 副教授, 博士, 硕士生导师, 从事药物合成研发。

收稿日期 2013-01-29

吸收良好,以 8 mg/kg 剂量瘤胃给药的生物利用度达到 67%,因此采用崩解缓慢的大丸药可使治疗效果维持数日。

2.2 猪^[1,9] 仔猪以 10 mg/kg 的剂量肌注 Zaquilan 后吸收迅速,BQP 和 SM₂ 的最高血药浓度分别为 0.55 和 15.6 μg/ml,均高于药效所需的最小抑菌浓度 MIC₉₀ (BQP 0.06 μg/ml,SM₂ 6.25 μg/ml),达峰时间均为 2.5 h,消除半衰期分别为 6.3 和 14.0 h;而以 30 mg/kg 的剂量肌注 Zaquilan 后,BQP 和 SM₂ 的达峰时间分别为 3.3 和 3.2 h,消除半衰期分别为 10.6 和 13.1 h,说明二者半衰期接近,适合配伍给药。

Zaquilan 以低剂量和高剂量肌注后可分别抑制病原体 24 和 48 h 以上,表观分布容积分别为 2.41 和 4.60 L/kg,组织浓度高于血浆浓度。这说明药物在组织中有广谱分布,对猪的细菌感染是有效的。

2.3 犬^[1] BQP 静脉和内服给药后分布迅速,肾脏、肌肉、肺部等组织的药物浓度较高,为血清浓度的 2.5~19 倍。

2.4 羊^[10-11] 矮山羊静脉注射 8 mg/kg 后在体内迅速分布,分布半衰期为 (0.89 ± 0.4) h,表观分布容积为 (14.1 ± 2.7) L/kg,消除半衰期则达到了 (14.0 ± 2.3) h;瘤胃给药 8 mg/kg 后约 35 h 血药浓度达到峰值 (0.09 ± 0.01) μg/ml,48 h 内服生物利用度为 33.7%。

3 BQP 的临床应用

3.1 应用方式 在临床上,BQP 作为抗菌增效剂与磺胺二甲甲基嘧啶 (SM₂)、磺胺二甲氧嘧啶 (SDM) 等联合用药,有 3 种剂型:片剂由 BQP 与 SDM 组成,有 60 mg 和 600 mg 2 种规格,主要用于犬;大药丸剂由 BQP 与 SM₂ 组成,由 15 g 和 30 g 2 种规格,主要用于牛;注射剂分为 2 种,与 SM₂ 组成的 20% 针剂主要用于猪和牛,与 SDM 组成的 12% 针剂主要用于犬^[1-2,12]。

3.2 适应症与用法

3.2.1 牛^[1,5,8,13-16]。BQP 与 SM₂ 制成大药丸剂或注射剂,主要用于牛的感染性腹泻、肺炎、肠炎,牛腐蹄病、感染性外伤、感染性结膜炎等炎症及木舌病、放线菌性下颌肿块等疾病的治疗。

未泌乳奶牛以 BQP 4~16 mg/kg、SM₂ 36~144 mg/kg 内服给药;泌乳奶牛以 BQP 1.67 mg/kg、SM₂ 2.09 mg/kg 静注或肌注给药,每日 1 次,连续给药 4~5 d。休药期分别为 21 和 28 d,弃奶期为 4 d。

3.2.2 猪^[1,6]。BQP 与 SM₂ 制成注射剂,主要用于猪的胃肠道感染、胸膜肺炎、乳腺炎、子宫炎等炎症的治疗。

以 BQP 1.67 mg/kg、SM₂ 2.09 mg/kg 肌注给药,每日 1 次,连续给药 6 d,休药期为 28 d。

3.2.3 犬^[1]。BQP 与 SDM 制成片剂或注射剂,主要用于犬的胃肠道、呼吸系统、泌尿系统及皮肤感染的治疗。

3.3 不良反应 抗菌药物容易引起反刍动物瘤胃功能紊乱,但是试验表明 BQP 内服或瘤胃给药对瘤胃功能无影响,其原因可能是瘤胃中的食物细胞核破裂释放出的微量胸腺嘧啶抑制了 BQP 的抗叶酸活性;另外,体外试验表明 BQP 对部分厌氧菌的抑制活性比对好氧菌活性低。这也可能是

BQP 无胃肠道不良反应的原因^[5]。

3.4 最高残留限量 (MRLs) 与残留检测 目前,欧盟、日本等国家均已规定了食品中 BQP 的 MRLs (表 2),而我国至今仍未出台相关规定,药残标准亟需制定。

表 2 动物源食品中 BQP 的最高残留限量

国家	物种	MRLs // μg/kg	检测部位
欧盟	牛	10	脂肪
		300	肝脏
		150	肾脏
	猪	30	奶
		40	脂肪
		50	肝脏
新西兰	牛	50	肾脏
		150	脂肪
		10	肾脏
		300	肝脏
日本	猪	30	奶
		40	肉

目前,关于动物源食品中 BQP 检测方法的报道较少。2008 年,Pikkemaat 等^[17]建立了 1 种 NAT 筛选法,通过对动物的肾盂液进行分析,可以检测包括 BQP 在内的大部分抗菌药物残留量。刘琪等^[18]用乙酸乙酯提取 BQP,以 60% 乙腈水 (0.1% 甲酸) 为流动相,采用超高效液相色谱-串联质谱法进行检测,建立了 1 种猪肉中 BQP 残留的检测方法,为我国制定 BQP 相关标准提供了参考。

4 小结

磺胺药是畜牧行业最常用的药物之一,使用量巨大。磺胺药通常需要与抗菌增效剂制成复方制剂以提高药效,但是传统的抗菌增效剂 TMP 由于半衰期较短,与磺胺药配伍使用时存在协同性差的缺陷,而 BQP 具有广谱、长效、活性高和不良反应少的优点,特别适合与长效磺胺药配伍使用。目前,BQP 已在欧美许多国家得到了广泛应用,而国内尚无厂家生产,因此 BQP 的国内市场前景广阔,具有很高的开发价值。

参考文献

- [1] JACKIE B. Zaquilan (baquiloprim) - a new antibacterial from Pitman - Moore [J]. Animal Pharm, 1991, 242: 20.
- [2] 邱银生,凌佩. 兽用抗菌新药巴喹普林及其复方制剂 [J]. 中国兽药杂志, 2000(6): 52-54.
- [3] 孙国祥. 新型抗菌增效剂巴喹普林 [J]. 北方牧业, 2009(22): 27.
- [4] VAN MIERT A S. The sulfonamide - diaminopyrimidine story [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 1994, 17(4): 309-316.
- [5] WHITE G, DALUGE S M, SIGEL C W, et al. Baquiloprim, a new antifolate antibacterial: in vitro activity and pharmacokinetic properties in cattle [J]. Research in Veterinary Science, 1993, 54(3): 372-378.
- [6] MCHARDY N. Baquiloprim for treating protozoal infections: EP, 441475 [P]. 1991-008-14.
- [7] TAIT A J, JOHNSON D E, WHITE G. Comparative pharmacokinetics of baquiloprim and two metabolites in the bovine [J]. Acta Veterinaria Scandinavica, 1991, 87: 151-153.
- [8] DASSANAYAKE L, WHITE G. Administration of a bolus formulation of baquiloprim and sulphadimidine to calves: plasma concentration - time profiles and efficacy in suppressing experimental pneumonic pasteurellosis [J]. Veterinary Microbiology, 1994, 38(3): 255-262.

(下转第 2507 页)

的关联等,还有待深入研究。

在动物营养研究中,营养素与机体免疫调节机制以及调控基因表达的作用机理密切相关。Vc 作为一类重要的营养元素,外源 Vc 对水产动物的影响机制将是今后研究的重点。随着营养学研究的深入发展,营养学与免疫学、分子生物学以及细胞学的交叉研究是今后水产动物营养学与免疫学发展的大趋势,借助多学科交叉和多种研究手段的结合,可为探索外源 Vc 对水产动物生长、免疫调控及抗应激能力的作用机理的研究提供新思路。

参考文献

- [1] 邵庆均,张莉红,刘建新. 饲料中 Vc 水平对中华鳖幼鳖生长及其组织中含量的影响[J]. 水生生物学报,2004,28(3):269-274.
- [2] 王伟庆,李爱杰. LAPP 对中国对虾(*Penaeus chinensis*)生长、缺氧耐受力免疫抵抗力的影响[J]. 海洋湖沼通报,1996(1):41-49.
- [3] GBADAMOSI O K,DARAMOL J A,OSUNGBEMIRO N R. 饲料中添加维生素 C 对非洲鲶鱼幼鱼生长和营养利用效率的影响[J]. 动物学报,2007,53(4):763-766.
- [4] 周歧存,刘永坚,麦康森. 维生素 C 对点带石斑鱼(*Epinephelus coioides*)生长及组织中维生素 C 积累量的影响[J]. 海洋与湖沼,2005,36(2):152-157.
- [5] SHIAU S Y,HSU T S. Quantification of vitamin c requirement for juvenile hybrid tilapia, *Oreochromis niloticus* × *Oreochromis*, with L-ascorbyl-2-monophosphate-Na and L-ascorbyl-2-inonophosphate-Mg[J]. Aquaculture, 1999,175:317-326.
- [6] 秦志华,李健,王群,等. Vc-2-多聚磷酸酯对中国对虾稚虾生长、免疫及体内 Vc 含量的影响[J]. 海洋水产研究,2007,28(4):66-71.
- [7] 钱亚群,牛翠娟. 外源维生素 C 和冷应激对乌龟(*Chinemys reevesii*)幼龟生长、组织 Vc 含量及皮肤羟脯氨酸含量的影响[M]//两栖爬行动物学研究. 第 11 辑. 南京:东南大学出版社,2007:178-187.
- [8] 钱美亚,牛翠娟,井润贞,等. 外源维生素 C 及冬眠对中华鳖(*Pelodiscus sinensis*)稚鳖生长、维生素 C 合成和肝脏维生素 C 含量的影响[J]. 动物学报,2008,54(2):309-316.
- [9] 文华,严安生,雍文岳. 饲料维生素 C 水平对草鱼的免疫功能和抵抗病菌感染的影响[J]. 饲料工业,2005,26(18):55-58.
- [10] 李桂峰,钱沛峰. 维生素 C 对胡子鲶生长、免疫与抗病作用的影响[J]. 湛江海洋大学学报,2004,24(4):17-22.
- [11] WAAGBØ R, GLETTE J, RAA-NILSEN E, et al. Dietary vitamin C, immunity and disease resistance in Atlantic salmon (*Salmo salar*) [J]. Fish Physiology and Biochemistry, 1993,12(1):61-73.
- [12] NAVARRE O, HALVER J. Disease resistance and humoral antibody production in rainbow trout fed high levels of Vitamin C [J]. Aquaculture, 1989,79:207-221.
- [13] VERLHAC V, GABAUDAN J, OBACH A, et al. Influence of dietary glutathione and Vitamin C on non-specific and specific immune responses of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. Aquaculture, 1996,143:123-133.
- [14] DUNIER M, VERGNET C, SIWICKI A K, et al. Effect of lindane exposure on rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) immunity: IV. Prevention of non-specific and specific immunosuppression by dietary vitamin C (Ascorbate-2-polyphosphate) [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 1995,30(3):259-268.
- [15] 周显青,牛翠娟,孙儒泳. Vc 和酸应激对中华鳖幼鳖血清补体 C3 和 C4 含量的影响[J]. 动物学报,2003,49(6):769-774.
- [16] ORTUNO J, CUESTA A, ESTEBAN M A, et al. Effect of oral administration of high vitamin C and E dosages on the gilthead seabream (*Sparus aurata* L.) innate immune system [J]. Veterinary Immunology and Immunopathology, 2001,79(3/4):167-180.
- [17] 秦启伟,吴灶和,周永灿,等. 饲料维生素 C 对青石斑鱼的非特异性免疫的调节作用[J]. 热带海洋,2000,19(1):58-63.
- [18] XIE Z, NIU C, ZHANG Z, et al. Dietary ascorbic acid for enhancing the immune response in Siberian sturgeon (*Acipenser baeri*), a species capable of ascorbic acid biosynthesis [J]. Comparative Biochemistry Physiology A, 2006,145:152-157.
- [19] HENRIQUE M M F, COMES E F, COUILLOU-COUSTANS M F, et al. Influence of supplementation of practical diets with vitamin C on growth and response to hypoxic stress of seabream, *Sparus aurata* [J]. Aquaculture, 1998,161:415-426.
- [20] MONTEM D, MARREM M, IZQUIERDO M S, et al. Effect of vitamin E and C dietary supplementation on some immune parameters of gilthead seabream (*Sparus aurata*) juveniles subjected to crowding stress [J]. Aquaculture, 1999,171:269-278.
- [21] WANG W N, WANG A L, WANG Y, et al. Effect of dietary vitamin C and ammonia concentration on the cellular defense response of *Macrobrachium nipponense* [J]. Journal of World Aquaculture Society, 2005,36(1):1-7.
- [22] ZHOU X, XIE M, NIU C, et al. The effects of dietary vitamin C on growth, liver vitamin C and serum cortisol in stressed and unstressed juvenile soft-shelled turtles (*Pelodiscus sinensis*) [J]. Comparative Biochemistry Physiology A, 2003,135(2):263-270.
- [23] RICE M E, LEE E J, CHOY Y. High levels of ascorbic acid, not glutathione, in the CNS of anoxia-tolerant reptiles contrasted with levels in anoxia-intolerant species [J]. Journal of Neurochemistry, 1995,64:1790-1799.
- [24] MOREAU R, DABROWSKI K, SATO P H. Renal L-gulonolactone oxidase activity as affected by dietary ascorbic acid in lake sturgeon (*Acipenser fulvescens*) [J]. Aquaculture, 1999,180(3/4):359-372.
- [25] MOREAU R, DABROWSKI K. alpha-Tocopherol downregulates gulonolactone oxidase activity in sturgeon [J]. Free Radical Biology and Medicine, 2003,34(10):1326-1332.
- [26] XIE Z G, NIU C J. Dietary ascorbic acid requirement of juvenile ayu (*Plecoglossus altivelis*) [J]. Aquaculture Nutrition, 2006,12(2):151-156.
- [27] acting baquiloprimsulphadimidine bolus [J]. Veterinary Parasitology, 1998,74(2/4):143-152.
- [15] WHITE D G, JOHNSON C K, CRACKNELL V. Comparison of danofloxacin with baquiloprimsulphadimidine for the treatment of experimentally induced Escherichia coli diarrhoea in calves [J]. Veterinary Record, 1998,143(10):273-276.
- [16] SUNDERLAND S J, SARASOLA P, ROWAN T G, et al. Efficacy of danofloxacin 18% injectable solution in the treatment of Escherichia coli diarrhoea in young calves in Europe [J]. Research in Veterinary Science, 2003,74(2):171-178.
- [17] PIKKEMAAT M G, DIJK S O, SCHOUTEN J, et al. A new microbial screening method for the detection of antimicrobial residues in slaughter animals: The Nouws antibiotic test [J]. Food Control, 2008,19(8):781-789.
- [18] 刘琪,李丹,孙雷. 超高效液相色谱-串联质谱法测定猪肉中巴喹普林残留 [J]. 中国兽药杂志,2012(1):28-30.

(上接第 2504 页)

- [9] DAVIES A M, MACKENZIE N M. Pharmacokinetics of baquiloprimsulphadimidine in pigs after intramuscular administration [J]. Research in Veterinary Science, 1994,57(1):69-74.
- [10] RATZ V, MAAS R, SEMJEN G, et al. Oral bioavailability of sulphonamides in ruminants: a comparison between sulphamethoxazole, sulphatrazole, and sulphamerazine, using the dwarf goat as animal model [J]. Veterinary Quarterly, 1995,17(3):82-87.
- [11] LEWICKI J, MAAS R, WITKAMP R F. Oral bioavailability and pharmacokinetics of baquiloprimsulphadimidine in dwarf goats [J]. Research in Veterinary Science, 1995,58(3):268-271.
- [12] BAKER R C. Solid veterinary pharmaceutical compositions; CA, 2020590 [P]. 1991.
- [13] SVENSSON C, OLOFSSON H. Eimeria alabamensis coccidiosis in grazing calves: control by a long-acting baquiloprimsulphadimidine bolus [J]. Applied Parasitology, 1996,37(3):168-176.
- [14] SVENSSON C. Prevention of Eimeria alabamensis coccidiosis by a long-