

替米考星的研究新进展及其应用

刘晓萍 赵恒寿

(山西省农业大学动物科技学院, 山西 太谷 030801)

中图分类号: S853.76 文献标识码: A 文章编号: 1001-8964(2008)04-0033-02

摘要: 替米考星是一种动物专用的新型大环内酯类抗生素, 临床主要应用于牛、猪、鸡、绵羊、山羊、兔等动物感染性疾病, 特别是用于畜禽呼吸道疾病并取得显著疗效。该药具有抗菌活性强、药代动力学特征优良、用量少、毒性小等特点。临床应用表明, 替米考星是一种安全有效的新型兽药, 具有广阔的应用前景。

关键词: 替米考星 抗菌活性 药代动力学 临床应用

替米考星是美国 Elanco 公司于 20 世纪 80 年代开发的半合成大环内酯类畜禽专用抗生素, 具有很强的抗菌活性, 耐药性低, 抗菌谱广, 对所有的革兰氏阳性菌和部分革兰氏阴性菌、霉形体、螺旋体等均有抑制作用, 尤其是对多种支原体及螺旋体也具有很强的抑制作用。该药先后在澳大利亚、巴西、法国、马来西亚、意大利、西班牙、美国等国家被批准临床应用, 用于治疗山羊、奶牛、猪、鸡等动物的感染性疾病。

1 合成

替米考星一般由泰乐菌素半合成制得。泰乐菌素在酸中水解, 得到其水解产物去碳霉糖泰乐菌素, 后者与 3,5-二甲基哌啶反应, 得到的产物经磷酸等缓冲溶液冲洗, 用 NaOH 溶液调 pH 值至 10, 析出物经过滤、洗涤、真空干燥得到的产品即是替米考星。

替米考星的合成路线主要

收稿日期: 2008-02-18

作者简介: 刘晓萍 (1984-), 女, 硕士研究生, 研究方向为动物营养与免疫。

有两条: 一是直接用泰乐菌素碱进行水解合成; 另一条路线是利用泰乐菌素磷酸盐或泰乐菌素酒石酸盐进行水解, 脱掉相应的盐, 再进一步合成。从原料的价格上讲, 采用泰乐菌素成本最高, 酒石酸泰乐菌素次之, 磷酸泰乐菌素最经济。

2 抗菌活性

替米考星抗菌谱广, 且有很强的抗菌活性, 对所有的革兰氏阳性菌和部分革兰氏阴性菌、霉形体、螺旋体等均有抑制作用。主要用来治疗牛、山羊、绵羊、奶牛、猪、鸡等动物因敏感菌引起的感染疾病, 尤其是治疗畜禽呼吸道感染效果更明显。对胸膜肺炎放线杆菌、溶血性巴氏杆菌、多杀性巴氏杆菌及畜禽霉形体具有比泰乐菌素更强的活性。有试验表明, 磷酸替米考星对畜禽常见的 18 种病原菌总体抑菌效果优于先锋霉素 V, 尤其是对李氏杆菌、禽巴氏杆菌、猪丹毒杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、支气管炎博德特氏菌、猪胸膜肺炎放线杆菌、鸡败血支原

体等菌株高度敏感。替米考星对奶牛乳房炎常见的 8 种病原菌均有一定的抑菌作用, 尤其是对 G⁺ 菌具有很强的抑菌效果。

3 药动学研究

替米考星在家畜体内的主要药动学特征表现在内服和皮下注射给药吸收快, 血中药物半衰期长, 药物组织穿透力强, 体内分布容积大等。尤其在肺和乳房等结缔组织中显示出较高的药物浓度, 同时在乳中也具有较高的药物浓度, 并且维持时间较长, 半衰期可达 1~2d, 奶牛在使用 1h 后可达到血药峰浓度, 3d 后其乳汁中的浓度仍具有有效的抗菌活性。这些特殊的药动学特性尤其适合于对家畜肺炎、乳房炎等感染性疾病的治疗。

Shen 等曾进行了口服替米考星在猪体内的药动学试验。测定的实验数据表明, 在猪口服替米考星后, 替米考星能被迅速的吸收和缓慢的排出。兰州兽药研究所曾对替米考星在绵羊体内的药代动力学进行了研究, 结果表明, 绵羊静注和皮下注射替米

考星的药时数据均符合二室开放模型,替米考星皮下注射和静脉给药在羊体内具有吸收和分布较迅速、消除缓慢、体内分布容积大及生物利用度高的特点。替米考星在动物体内的分布存在组织特异性。在大鼠体内的药代动力学研究表明,替米考星在胸膜肺炎感染大鼠和未感染的大鼠中,肺和血清药物浓度显著不同,肺药物浓度总是很高,未感染组中,肺:血浓度比为 86:1,感染组为 178:1。替米考星在奶牛乳腺和肺中的分布也具有同样特性,这种对特定组织的亲和性决定了动物给药后血药浓度只能间接反映体内药物的抗菌活性。

4 临床应用

4.1 对猪的应用研究 替米考星在猪肺炎的应用一般是通过拌料给药进行预防和治疗。国外研究报道,替米考星预防猪自然感染性肺炎并与土霉素(400 mg/kg 拌料)进行比较,证实替米考星按 200~400 mg/kg 拌料连用 15 d 时对肺炎发病率及其严重程度有显著降低,能为细菌性肺炎提供良好的预防作用。中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所研究证明,100~200 mg/kg 的浓度拌料给药,对猪胸膜肺炎放线杆菌引起的胸膜肺炎有显著的预防效果,同时对人工感染发病猪的治疗效果比较显著,给药组猪只在试验期间的增重率显著高于土霉素对照组和空白对照组。

4.2 对家禽的应用研究 据国外文献报道,替米考星作为饮水剂对预防禽巴氏杆菌感染具有明显的效果,且使用的剂量比泰乐菌素少一倍即可达到与泰乐菌素同样的预防效果。替米考星进入鸡体内后对巴氏杆菌具有强大的抑制和杀灭作用,可抗御禽巴氏杆菌的感染,起到降低发病率,提

高成活率的作用。由于鸡感染禽巴氏杆菌后,一般无明显前驱症状,因此对本病应防重于治。

由于替米考星对家禽霉形体具有较强的抗菌活性,已被用于治疗家禽霉形体病并取得较好的效果。张继瑜等的实验研究表明,替米考星高、中、低 3 个剂量组及泰乐菌素组的死亡率均极显著的低于感染对照组,有效率极显著高于感染对照组。替米考星高、中剂量组有效率均显著高于低剂量组及泰乐菌素组。李宏胜等的实验表明替米考星作为饮水剂预防巴氏杆菌感染以中剂量(200 mg/kg)为好,说明替米考星与泰乐菌素相比具有用量少、效果显著等优点。

4.3 对牛的应用研究 替米考星不仅对引起奶牛乳房炎的病原菌具有非常敏感的抑菌活性,而且还具有特殊的药动学特征,即内服和皮下注射吸收快,血中消除半衰期较长,具有良好的组织穿透力,能迅速而较完全的从血液进入乳房,乳中药物浓度高,维持时间长,乳中消除半衰期长达 1~2 d。由此可见,替米考星在治疗奶牛乳房炎方面具有独特的优势。但 Owens W E 等报道的替米考星用于乳房灌注(300 mg,连用 6 次)治疗乳房炎,治愈率最高仅达 9.1%,而用于皮下注射(300 mg/d,连用 3 d)治疗乳房炎,却有非常好的治疗效果,能显著杀灭和减少乳中细菌数量,降低乳汁体细胞数。Tov M 等建议替米考星应采用皮下注射给药用于干乳期奶牛乳房炎的治疗,这可能是基于替米考星皮下注射给药后乳中消除半衰期较长,如用于泌乳牛乳房炎的治疗,容易造成乳汁中药物残留。

在肉牛应用中,替米考星以 10、20 和 30 mg/kg 单次剂量经皮下注射治疗巴氏杆菌性犊牛

肺炎时均可显著降低病牛体温,减轻临床症状程度和肺部组织的病变程度,同时,牛肺组织中巴氏杆菌的检出数量和病牛死亡率也显著下降。对比研究发现,长效土霉素(20 mg/kg)和替米考星(10 mg/kg)对肉牛肺炎进行预防时,均能显著降低肺炎和其他疾病的发病率和死亡率,替米考星在增重、减轻症状等效果方面明显优于长效土霉素。

5 残留与环境毒性

有关替米考星的残留 根据欧洲医药产品评价机构报道,替米考星在牛的肾、肝脏及注射部位残留最高,而其原形及 T22 是主要的残留物。皮下注射后第 3 d 与第 14 d,肝、肾中原形分别为肌肉、脂肪中的 40 倍~80 倍和 20 倍。在猪、羊体内,肝、肾中残留较高,而肌肉、脂肪、皮肤中残留较低,其原形为主要残留物,粪便中也存在微量 T24。在鸡体内,肝脏残留最高,其次是肾脏、肌肉、脂肪、皮肤内残留较低。研究证实,经 24 d 停药期后任何可食用组织中的替米考星均为不显著或不可检出。通过检测试验肉鸡组织、粪便和胆汁,发现残留物主要为替米考星原形物和 N-甲基替米考星,代谢产物的主要部分出现在粪便中,这说明粪便是排出替米考星的主要途径。在牛和猪也观察到了上述的类似特点。此外,接触高剂量药物的实验动物无任何不良反应,而且大部分药物(>80%)很快随粪便和尿排泄出来。这从另一方面说明人类接触使用替米考星动物的产品无潜在的健康危险。磷酸替米考星牛皮下注射的休药期为 28 d,猪内服的休药期为 14 d,鸡至少 10 d 才能屠宰。

然而,由于该药绝大部分以原形经粪尿排(下转第 37 页)

c.磷酸氢钙 (Tp=16.5%) 替代量小于 6kg 添加植酸酶 80gt.

d.麦类或含有麦类副产物的日粮 植酸酶添加量 60-80gt.

e. 使用麦类或麦类副产物/杂粕日粮 猪体重大于 80kg 时, 每吨饲料添加 50-60g 植酸酶可以全部替代磷酸氢钙, 体重大于 60kg 时, 可用 60-80g 植酸酶全部替代磷酸氢钙。此种情况不适用于种猪。

f. 总钙在原有基础上降低 0.1% 因替代无机磷引起的差额部分由石粉或贝粉补足。不要使用石粉作填充物, 以免钙磷比例过高造成危害。

g. 由使用磷酸氢钙的日粮转用植酸酶日粮无需适应期, 但

是由植酸酶日粮转用磷酸氢钙日粮则大约需要一周的适应期。

h. 炎热季节 (>30) 使用植酸酶必须注意饲料的含水量, 储存期限不宜超过 2 个月, 否则应适当提高添加量。

6.2.2 预混料和浓缩料

a. 使用有保护工艺的高常温稳定性植酸酶

b. 替代相当于同等条件下猪全价饲料中无机磷替代量的 70%

c. 专用预混料可以全部替代无机磷

d. 总钙在原有的基础上降低 2.5% (4%预混料为例)。约折合 65kg 石粉, 可以全部使用石粉填补因替代无机磷而出现的

剩余空间, 以降低预混料成本, 但是必须在建议配方中将钙的用量予以扣除。

e. 米糠、麸皮、棉粕和菜籽粕是优良的可选填充原料。

f. 在浓缩料和预混料中使用植酸酶 不能简单地按照添加系数加倍, 必须根据不同添加量的产品增加安全系数。浓缩料比例、含水量、储存期限是影响系数的最重要因素。

g. 炎热季节 (>30) 使用植酸酶必须注意预混料的含水量, 储存期限不宜超过 3 个月。否则应再提高安全量。

h. 必须保证预混料或浓缩料的混合均匀度。

参考文献 (略)

(上接第 34 页) 入环境, 其在环境中的富集值得关注。但从美国礼来公司进行的有关环境生态方面的实验来看, 替米考星以推荐剂量使用时, 并不会对环境中的生物体产生明显的危害; 由于其对光敏感, 且易受 pH 变化的影响, 故药物在土壤和水中累积浓度达不到危害生物体的程度。

6 展望

综上所述, 替米考星较强的抗菌活性和优越的药物动力学特征, 使它在畜禽敏感菌引起的

肺炎、巴氏杆菌病及其乳房炎等疾病的防治方面发挥了重要作用, 今后关于替米考星的应用必将得到更好的发展。

参考文献

- [1] Ziv G, Shen-Tov M, Glickman A, et al. Tilmicosin antibacterial activity and pharmacokinetics in cows [J]. J Vet, Pharmacol Ther, 1995, 18 (5): 340-345.
- [2] Inamoto T, Kikuchik, Ijima H, et al. Antibacterial activity of tilmicosin against pasteurilla multocida and actinobacillus leuropeumoniae isolated from pneumonic lesions in swine [J]. J Vet Med Sci,

1994, 56 (5): 917-921.

- [3] 孙永学, 陈仗榴. 替米考星在兽医临床上应用的研究概况 [J]. 兽医与饲料添加剂, 2002, 7 (6): 22-25.
- [4] 郭 腾, 吴连勇, 张家祥. 兽用抗菌新药替米考星研究进展 [J]. 中国兽医杂志, 2002, 36 (7): 38-39.
- [5] 李宏胜, 张继瑜, 董鹏程, 等. 国产替米考星对小白鼠的急性毒性试验 [J]. 兽药与饲料添加剂, 2003, 8 (4): 3-4.
- [6] 周绪正, 张继瑜, 李剑勇, 等. 替米考星对猪传染性胸膜肺炎的治疗试验 [J]. 动物医学进展, 2005, 26 (6): 84-88.
- [7] 吕淑荣, 何 杰, 杨 磊, 等. 兽用抗菌新药替米考星的研究 [J]. 动物科学与动物医学, 2004, 21 (9): 28-30.

(上接第 28 页) 添加载铜层状蒙脱石硅酸盐制剂, 可以显著提高肉鸭的生长性能, 达到了广西本地玉米的效果。

3.5 载铜层状蒙脱石硅酸盐制剂对肉鸭血清生化指标的影响 从表 7 可以看出, 各组试鸭血清生化指标没有出现任何比较有规律的变化趋势, 这可能与本试验采血的时间点单一、采血个体数不多等原因有

关, 需要在今后的研究中进一步完善。

4 结论

通过本次试验, 可以初步得出以下结论:

4.1 利用黄曲霉毒素普遍比较高的广西本地玉米作为主要能量来源时, 通过添加载铜层状蒙脱石硅酸盐制剂, 可以有效地改善肉鸭的生长性能, 达到甚至优于添加金霉素的效果。

4.2 在使用圆筒仓清理出的劣质玉米配制的肉鸭饲料中通过添加载铜层状蒙脱石硅酸盐制剂, 可以显著提高肉鸭的生长性能, 达到了广西本地玉米的效果。

4.3 40~46 日龄阶段的肉鸭主要沉积脂肪和生长羽毛, 饲料转化率相对较低, 因此在生产上, 为了提高效益, 应该有针对性地调整日粮配方或及时出栏。

参考文献 (略)