

头孢噻呋混悬剂体外抗菌活性及抗生素后效应研究

王 慧¹, 刘 伟¹, 陈小军¹, 刘自逵², 肖红波¹, 孙志良¹

(¹湖南农业大学动物医学院, 长沙 410128; ²湖南省兽药工程技术研究中心, 长沙 410311)

摘要:【目的】评价头孢噻呋混悬剂对兽医临床常见的3种标准菌株的体外抗菌活性及抗生素后效应。【方法】以试管二倍稀释法对3种标准菌株进行最低抑菌浓度(MIC)和最小杀菌浓度(MBC)的测定;采用菌落计数法绘制3种标准菌株的时间-杀菌曲线(KCs);采用平板计数法测定了头孢噻呋混悬剂对3种标准菌株的抗生素后效应(post-antibiotic effect, PAE)。【结果】头孢噻呋混悬剂对大肠杆菌、放线杆菌及猪兽疫链球菌的MIC值分别为:0.076、0.304、0.00475 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$;MBC值分别为:0.61、0.304、0.00475 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$;头孢噻呋混悬剂对放线杆菌的杀菌速率最快,对链球菌次之;头孢噻呋混悬剂对大肠杆菌PAE较短,呈现非浓度依赖性,对放线杆菌的PAE较长,呈明显的浓度依赖性,而对猪兽疫链球菌呈现部分浓度依赖性。【结论】头孢噻呋混悬剂具有强效、速效、持效的杀菌作用,可广泛应用于兽医临床。

关键词: 头孢噻呋混悬剂;最低抑菌浓度;最低杀菌浓度;时间-杀菌曲线;PAE

The *in vitro* Antibacterial Activities and Post-Antibiotic Effects of the Ceftiofur Suspension

WANG Hui¹, LIU Wei¹, CHEN Xiao-jun¹, LIU Zhi-kui², SUN Zhi-liang¹

(¹College of Veterinary Medicine, Hunan Agricultural University, Changsha 410128; ²Engineering Research Center of Veterinary Drugs of Hunan Province, Changsha 410311)

Abstract:【Objective】The objective of the study was to evaluate the *in vitro* antibacterial activity and post-antibiotic effect of ceftiofur suspension on three standard bacteria strains in veterinary clinic.【Method】Minimal inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) were tested by double dilution method to three standard bacteria strains. Time-kill curve was drew according to colony count. Post-antibiotic effect (PAE) was determined by plate count.【Result】MIC value of ceftiofur suspension to *E. coli*, *Actinobacillus* and *Streptococcus zooepidemicus* was 0.076, 0.304, and 0.00475 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ respectively. MBC value was 0.61, 0.304, and 0.00475 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ respectively. Sterilization rate of ceftiofur suspension was the fastest to *Actinobacillus*, followed by *Streptococcus*. PAE of ceftiofur suspension was relatively short to *E. coli*, which illustrated that it was nonconcentration dependent. PAE was obvious longer to *Actinobacillus*, which showed that it was concentration dependent, however, it revealed part concentration dependent to *streptococcus*.【Conclusion】Ceftiofur suspension can be widely used in veterinary clinic due to its strong, immediate, and persistent sterilization.

Key words: ceftiofur suspension; minimal inhibitory concentration; minimum bactericidal concentration; time-kill curve; PAE

0 引言

【研究意义】头孢噻呋(ceftiofur)又名赛得福,是美国普强公司于20世纪80年代开发的第1个动物专用的第3代头孢菌素,具有抗菌谱广,抗菌活性

强^[1-5],给药后吸收迅速,生物利用度高,毒副作用小等特点,但该药剂型目前主要以冻干粉针剂为主,1个疗程需多次给药,具有劳动强度大、应激性大、药效维持时间短等缺点。因此,需要改良其剂型以提高其疗效。由中国农业大学、湖南农业大学及沈阳伟嘉

收稿日期:2009-02-24;接受日期:2010-02-04

基金项目:农业部科技成果转化基金(20067B2B000048);湖南省科技厅重点资助项目(2008NK2007)

作者简介:王 慧,博士研究生。Tel: 0731-4635229; E-mail: wanghui1984620@yahoo.com.cn。通信作者孙志良,教授。Tel: 0731-4635229; E-mail: sunzhi-liang1965@yahoo.com.cn

牧业技术有限公司共同研制了头孢噻呋混悬剂,并对不同浓度的该制剂的体外杀菌及抗菌后效应进行系统研究,为该制剂兽医临床的应用、用药方案的制定提供实验依据。【前人研究进展】目前国内外的研究已对头孢噻呋钠盐及盐酸盐的最低抑菌浓度(MIC)、最小杀菌浓度(MBC)进行了初步研究^[6],且头孢噻呋钠冻干粉针的生产、检测已较为系统,但对头孢噻呋混悬剂的研制及体外抑菌效果的研究仍不完善,使其在临床应用及制定给药方案时受到一定限制^[7-11]。

【本研究切入点】临床疗效证明:头孢噻呋对猪肺疫、猪链球菌病、猪传染性胸膜肺炎放线杆菌病、仔猪黄百痢等具有良好的治疗效果^[12-14]。故本文就头孢噻呋混悬剂在不同浓度、不同时间下对大肠杆菌、猪链球菌及放线杆菌的杀灭作用及去除药物后细菌恢复生长的情况进行研究,为全面评价头孢噻呋混悬剂的药理学及其临床应用提供重要的参考依据。【拟解决的关键问题】头孢噻呋混悬剂对上述3种敏感菌MIC、MBC、时间杀菌曲线和抗生素后效应(PAE)的测定,为制定临床实践中头孢噻呋混悬剂的使用剂量及用药疗程打下基础。

1 材料与方 法

1.1 材 料

1.1.1 药品及来源 头孢噻呋混悬剂(规格:100 mL : 10 g 中国农业大学提供配方,沈阳伟嘉牧业技术有限公司生产)

1.1.2 菌种及培养基 标准菌株:大肠杆菌 C₈₃₉₀₁,猪链球菌 C₅₅₁₃₈,胸膜肺炎放线杆菌 II 型 S₁₅₃₆,均来源于中国兽医药品监察所。

培养基:营养肉汤培养基,购自北京奥博星生物技术有限责任公司;营养琼脂培养基,购自北京陆桥生物技术有限责任公司;血琼脂平板,购自北京鼎国生物技术有限责任公司;Tryptic Soy Agar 培养基和 Tryptic Soy Broth 培养基,购自印度。

1.1.3 仪器 SW-CJ-2FD 型双人单面净化工作台,苏州净化设备有限公司;LRH-250-S 恒温恒湿培养箱,广州医疗器械厂;灭菌锅,上海博迅实业有限公司;DHG-9240A 型电热恒温鼓风干燥箱,上海精宏实验设备有限公司;微量可调移液器(德国, Eppendorf)等。

1.2 方 法

1.2.1 最低抑菌浓度和最小杀菌浓度的测定 采用试管液体二倍稀释法测定头孢噻呋混悬剂的 MIC 和 MBC 值^[15-17]。以 37℃ 培养 18—24 h 后能抑制细菌生

长的最小药物浓度为 MIC 值,继续培养到 48 h 能抑制细菌生长的最小药物浓度为 MBC 值。相同过程重复 3 次,求平均值。

1.2.2 时间-杀菌曲线实验^[18] (KCs)

(1) 抗菌药物的配制:依据 MIC 实验结果,分别取 4 种浓度(5、20、40 和 80MIC)的头孢噻呋混悬剂各 0.5 mL 与 4.5 mL 浊度为 10⁷ CFU·mL⁻¹的对数生长期的菌悬液置于 4 支试验管中,使得药物浓度为 1/2、2、4 和 8MIC。

(2) 菌悬液的制备:取细菌冻干标准菌株管,无菌启封后分别接种于营养肉汤、猪链球菌使用 50 mL·L⁻¹小牛血清的营养肉汤、放线杆菌用 Tryptic Soy Broth 培养基,于 37℃ 培养 12 h,涂片,革兰氏染色,镜检,同时进行平板划线观察菌落形态。在确定为纯的菌种后,钩取平板上典型单个菌落接种于液体培养基中,于 37℃ 培养 18—24 h,进行菌落计数,根据其含菌量稀释到 10⁷ CFU·mL⁻¹。

(3) 在各个药物浓度管中分别加入 100 μL 菌液,使菌的最终浓度为 10⁶ CFU·mL⁻¹,混匀,37℃ 培养。分别在 0, 1, 3, 5, 7, 9 和 12 h 进行菌落计数,相同过程重复 3 次,求平均值。以活菌数的对数值为纵坐标,以作用时间为横坐标,绘制杀菌曲线。

1.2.3 体外 PAE 的测定^[19-20] (采用菌落平板计数法测定) 如前所叙,将药物分别稀释为 1/2MIC、2MIC、4MIC、8MIC 共 4 个系列浓度。另设一支不加药物的细菌对照管。放 37℃ 恒温培养箱中培养 2 h。用 M-H 肉汤分别将各管稀释 1 000 倍,然后分别吸取各管的培养液,作梯度稀释,取 0.1 mL 于琼脂平板中均匀涂布,为 0 h 的细菌计数。放入 37℃ 恒温培养箱中培养,分别在 1、3、5、7、9、12 h 进行菌落计数,重复 3 次,求平均值。计算抗菌后效应的持续时间。

PAE 为药物作用过的细菌与未用药物作用的细菌各自增加 10 倍所需要的时间,可用以下公式计算:

$$PAE=T-C$$

T: 加药组中的细菌增加 10 倍所需的时间

C: 对照组中的细菌增加 10 倍所需的时间

1.2.4 统计分析 应用 Stata 统计软件,对头孢噻呋混悬剂系列浓度的不同时间点的菌落计数结果进行两因素方差分析。

2 结 果

2.1 头孢噻呋混悬剂对 3 种标准菌株的抗菌活性

头孢噻呋混悬剂对大肠杆菌、猪链球菌及放

线杆菌的 MIC 和 MBC 值见表 1。

表 1 头孢噻呋混悬剂 MIC 和 MBC 值 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)

Table 1 Ceftiofur suspension MIC and MBC value

菌株 Strains	抗菌活性 Bactericidal activity	
	MIC	MBC
大肠杆菌 <i>E.coli</i>	0.076	0.61
猪兽疫链球菌 <i>Streptococcus zooepidemicus</i>	0.00475	0.00475
放线杆菌 <i>Actinobacillus</i>	0.304	0.304

大肠杆菌生长时培养液浑浊，且管底有粘性沉淀；猪兽疫链球菌生长时培养液澄清，但管底有絮状沉淀；放线杆菌生长时培养液浑浊，摇动后培养液内有长的丝状物。由表 1 可知，头孢噻呋混悬剂对大肠杆菌、猪兽疫链球菌和放线杆菌的 MIC 值均达到微克水平，其中对猪兽疫链球菌及放线杆菌的抗菌活性明显优于对大肠杆菌的作用，这与有关报道相一致^[21]。

2.2 头孢噻呋混悬剂对 3 种标准菌株的时间-杀菌曲线 (KC_S)

根据头孢噻呋混悬剂在 1/2、2、4 和 8MIC 的浓度下对比浊度为 $10^6\text{CFU}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 3 种标准菌株作用不同时间点的回收菌量情况，绘制杀菌曲线^[22-23] (图 1—3)。

由图 1 可知，头孢噻呋混悬剂在 1/2、2、4、8MIC 浓度下，对大肠杆菌在不同时间点的杀菌速率经两因素方差分析差异不显著 ($P>0.05$)。与 0MIC 相比，不同浓度的头孢噻呋混悬剂对大肠杆菌均有一定的杀灭作用，4MIC 和 8MIC 在 5 h 内就可将菌全部杀灭，

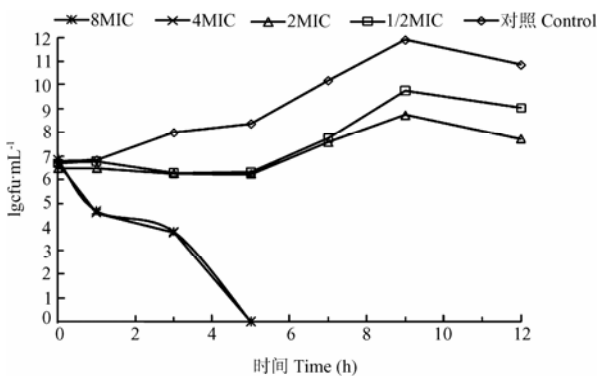


图 1 不同浓度头孢噻呋混悬剂对大肠杆菌的杀菌动力学曲线

Fig. 1 The killing-curve of *E.coli* exposed to various concentration of ceftiofur

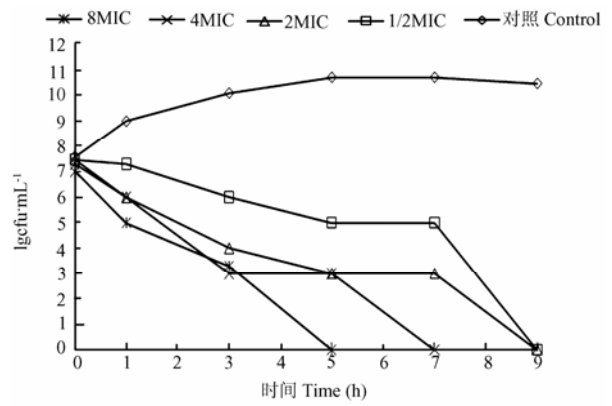


图 2 不同浓度头孢噻呋混悬剂对放线杆菌的杀菌动力学曲线

Fig. 2 The killing-curve of actinobacillus exposed to various concentrations of ceftiofur

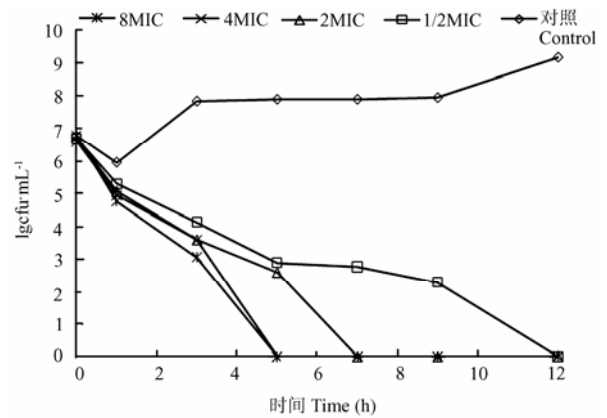


图 3 不同浓度头孢噻呋混悬剂对链球菌的杀菌动力学曲线

Fig. 3 The killing-curve of streptococcus exposed to various concentrations of ceftiofur

但 1/2MIC 和 2MIC 浓度时，在 12 h 内也不能将菌全部杀灭，且随着药物浓度的增加杀菌速度和程度无明显变化，表现出非浓度依赖性的特征；

由图 2 可知，头孢噻呋混悬剂在 1/2、2、4、8MIC 浓度下，对放线杆菌不同时间点的杀菌速率经两因素方差分析差异显著 ($P<0.01$)，呈现浓度依赖性；不同浓度的头孢噻呋混悬剂对放线杆菌的杀灭时间不同，浓度越高，对菌的杀灭速度越快，且在 9 h 内将菌全部杀灭。

由图 3 可知，头孢噻呋混悬剂在不同浓度下对链球菌不同时间点的杀菌速率经两因素方差分析表明，

该药对链球菌呈现部分浓度依赖性。不同浓度的头孢噻呋混悬剂对猪兽疫链球菌均有一定的杀灭作用，可在 12 h 内将细菌全部杀灭。

通过两因素方差分析可知，头孢噻呋混悬剂对大肠杆菌呈现非浓度依赖性的特征，对放线杆菌呈现明显的浓度依赖性，而对链球菌呈现部分浓度依赖性的特征；头孢噻呋混悬剂对放线杆菌全部杀灭的时间为 9 h；对猪兽疫链球菌全部杀灭的时间为 12 h；而对大肠杆菌仅呈现一定的杀灭作用。

2.3 头孢噻呋混悬剂对 3 种标准菌株的体外抗菌后效应

头孢噻呋混悬剂以 1/2MIC、2MIC、4MIC、8MIC 的浓度对浊度为 10^6 CFU·mL⁻¹ 的不同细菌作用 2 h 后，以去除药物后细菌恢复生长情况进行体外 PAE 值的计算，见表 2 及图 4。

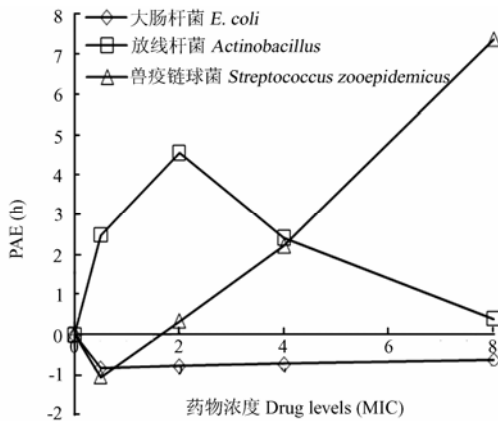


图 4 不同浓度头孢噻呋混悬剂对 3 种菌的 PAE 时间曲线
Fig. 4 Different concentrations ceftiofur suspension of three bacteria strains of PAE time curve

表 2 不同浓度的头孢噻呋混悬剂对 3 种菌株的 PAE
Table 2 Various concentrations of ceftiofur suspension to three bacterial PAE (h, n = 3)

药物浓度 Drug levels	菌种 Strains		
	大肠杆菌 <i>E.coli</i>	放线杆菌 <i>Actinobacillus</i>	猪兽疫链球菌 <i>Streptococcus zooepidemicus</i>
8MIC	-0.616±0.220	0.3969±0.187	7.3742±0.210
4MIC	-0.714±0.241	2.407±0.226	2.1979±0.175
2MIC	-0.7638±0.275	4.5427±0.219	0.335±0.214
1/2MIC	-0.8172±0.134	2.4789±0.113	-1.0454±0.213
0MIC	0	0	0

由表 2 可以看出，1/2MIC、2MIC、4MIC、8MIC 的头孢噻呋混悬剂对大肠杆菌作用 2 h 后，其 PAE 平均值分别为：-0.8172 h、-0.7638 h、-0.714 h、-0.616 h；对胸膜肺炎放线杆菌 II 型作用 2 h 后的 PAE 平均值分别为：2.4789 h、4.5427 h、2.407 h 和 0.3969 h；对猪兽疫链球菌作用 2 h 后，其 PAE 平均值分别为：-1.0454 h、0.335 h、2.1979 h 和 7.3742 h。

由图 4 可知：不同浓度的头孢噻呋混悬剂对大肠杆菌的 PAE 时间增加均缓慢，且呈现负值；对胸膜肺炎放线杆菌 II 型-S1536 的 PAE 时间较长，0—1/2MIC 浓度时，头孢噻呋混悬剂对放线杆菌的 PAE 增加较快，斜率较大；1/2—2MIC 浓度时，PAE 增加缓慢，在 2MIC 浓度时，PAE 达峰值；2—8MIC 浓度时，PAE 缓慢下降。对猪兽疫链球菌的 PAE 时间最长可达 7 h，0—1/2MIC 浓度时，PAE 有所下降，1/2—8MIC 浓度时，PAE 缓慢增加。

以去除药物后细菌在不同时间点恢复生长的回收菌量进行两因素方差分析可知，不同浓度的头孢噻呋混悬剂对大肠杆菌产生的 PAE 长短差异不显著 ($P > 0.05$)，随着浓度的增加，PAE 的长短并无明显变化，呈现明显的非浓度依赖性；对链球菌的 PAE 长短差异显著 ($P < 0.05$)，并呈现明显的浓度依赖性，即药物浓度越大，对细菌的生长繁殖的抑制作用越强，除去药物后，细菌的生长情况恢复越慢；对放线杆菌呈现部分浓度依赖性^[24]。

3 讨论

3.1 头孢噻呋混悬剂的抗菌活性

本试验结果表明头孢噻呋混悬剂对大肠杆菌、放线杆菌及猪兽疫链球菌 3 种标准菌株均有较强的抗菌活性，且对革兰氏阳性菌的抗菌作用优于革兰氏阴性菌，均优于文献报道的头孢噻呋原粉及头孢噻呋钠盐^[12-25]。

3.2 头孢噻呋混悬剂的时间-杀菌曲线

本试验结果显示头孢噻呋混悬剂对大肠杆菌、链球菌及放线杆菌的杀菌速率较大，优于文献报道的头孢噻呋原粉^[15]；头孢噻呋为 β-内酰胺类抗生素，而 β-内酰胺类药物属于非浓度依赖性药物，在用药时需频繁给药来维持大于 MIC 的血药浓度的时间^[26]。但头孢噻呋混悬剂对链球菌及放线杆菌均呈现浓度依赖性，且在低于 MIC 浓度时也可达到快速杀灭作用。因此在临床应用该药时，要针对不同的细菌，采取不同的给药方案，如治疗猪的传染性胸膜肺炎及链球菌时，首

剂量应用药物治疗剂量范围内的高剂量, 可获得良好效果。

3.3 头孢噻呋的体外抗菌后效应 (PAE)

本试验结果表明头孢噻呋混悬剂对链球菌可产生较长的 PAE, 且随着浓度的增加 PAE 明显延长, 其 PAE 优于头孢噻呋原粉^[27-29]; 头孢噻呋混悬剂对放线杆菌则呈现部分浓度依赖性, 2MIC 浓度的头孢噻呋混悬剂对放线杆菌的 PAE 达峰值, 但浓度达 8MIC 时, PAE 值大幅下降, 这一现象颇为值得关注, 可能与高浓度时导致的细菌耐药 (逆反效应) 有关^[30], 残存细菌的恢复生长较为迅速, 细菌生长增加 1 个对数期时间缩短; 但该药对大肠杆菌的 PAE 较短或为负值。头孢噻呋为第 3 代头孢菌素类抗生素, 以往的文献报道头孢噻呋因其能与细菌细胞膜上的青霉素结合蛋白结合而抑制细菌细胞壁的合成, 而呈现较强的杀菌作用。PBPs 蛋白是细胞壁合成必须的酶, 革兰氏阴性杆菌可迅速合成 PBPs, 替代已被结合的 PBPs 功能, 故大肠杆菌的 PAE 较短甚至为负值。

头孢噻呋混悬剂对放线杆菌及链球菌均可产生较长的 PAE, 可能是受到多方面因素的影响。如: 药物粒径大小和溶媒的性能、助悬剂的种类与比例, 加入组分的顺序等。该药物粒径很小, 溶媒粘度很大, 故在与细菌接触后, 药物与细菌紧密结合, 可缓慢释放药物, 故对细菌产生长期的抑制作用。另外还受到细菌种类、药物与细菌接触时间、清除药物时的稀释倍数及个体差异等的影响。头孢噻呋混悬剂对几种菌株的 PAE 时间不同, 可能是药物与不同细菌的 PBPs 的亲合力不同, 对细菌的损失程度不同, 细菌恢复正常结构和功能的时间也就不同。鉴于该药对放线杆菌及链球菌可产生较长的 PAE, 故应用头孢噻呋混悬剂治疗猪的传染性胸膜肺炎及链球菌病时, 可增大给药剂量并延长用药间隔, 既可获得较佳的临床效果。

4 结论

4.1 头孢噻呋混悬剂对大肠杆菌、链球菌及放线杆菌均有较强的抗菌活性; 对临床常见的放线杆菌及链球菌的标准菌株均可达到快速杀灭作用, 为该药的临床应用提供重要理论依据;

4.2 该药在较低浓度时对链球菌及放线杆菌也可产生较长的 PAE, 因此, 该药具有长效制剂的特点, 对减少用药剂量、减少动物机体的应激性、减少劳动强

度、节约养殖成本具有现实意义;

4.3 本文较为系统的研究了头孢噻呋混悬剂的抗菌活性、时间-杀菌曲线及 PAE, 为该药 PK/PD (药效/药动) 的研究提供重要依据。

References

- [1] EL-Khodery S A, Osman S A. Acute coliform mastitis in buffaloes (bubalus bubalis): clinical findings and treatment outcomes. *Tropical Animal Health and Production*, 2008, 40: 93-99.
- [2] Step D L, Engelken T, Romano C, Holland B, Krehbiel C, Johnson J C, Bryson W L, Tucker C M, Robb E J. Evaluation of three antimicrobial regimens used as metaphylaxis in stocker calves at high risk of developing bovine respiratory disease. *Veterinary Therapeutics*, 2007, 8(2): 136-147.
- [3] Oliver S P, Almeida R A, Gillespie B E, Headrick S J, Dowlen H H, Johnson D L, Lamar K C, Chester S T, Moseley W M. Extended ceftiofur therapy for treatment of experimentally-induced streptococcus ub- eris mastitis in lactating dairy cattle. *Journal of Dairy Science*, 2004, 87: 3322-3329.
- [4] Hibbard B, Bryson W L, Follis S L, Robb E J, Callahan J K, Dame K J. Duration of therapy with EXCEDE™ or Micotil® in a bovine respiratory disease challenge model. *Challenge Model Study*, 2004, July: 1-4.
- [5] Pallarés F J, Schmitt C S, Roth J A, Evans R B, Kinyon J M, Halbur P G. Evaluation of a ceftiofur-washed whole cell *Streptococcus suis* bacterin in pigs. *The Canadian Journal of Veterinary Research*, 2004, 68: 236-240.
- [6] Salmon S A, Watts J L, Yancey R J. *In vitro* activity of ceftiofur and its primary metabolite, desfuroylceftiofur, against organisms of veterinary importance. *Journal of Veterinary Diagn Invest*, 1996, 8: 332-336.
- [7] Van Donkersgoed J, Dussault M, Knight P, Byers L. Clinical efficacy of a single injection of ceftiofur crystalline free acid sterile injectable suspension versus three daily injections of ceftiofur sodium sterile powder for the treatment of footrot in feedlot cattle. *Veterinary Therapeutics*, 2008, 9(2): 157-162.
- [8] Encinias A M, Walker D A, Murdock C W, Reeves L A, Malcolm-Callis K J, Soto-Navarro S. Effects of prophylactic administration of ceftiofur crystalline free acid on health and performance of newly received beef calves. *Proceedings, Western Section, American Society of Animal Science*, 2006, 57: 160-163.
- [9] Robb E J, Tucker C M, Corley L, Bryson W L, Rogers K C, Sturgess

- K, Bade D J, Brodersen B. Efficacy of tulathromycin versus enrofloxacin for initial treatment of naturally occurring bovine respiratory disease in feeder calves. *Veterinary Therapeutics*, 2007, 8 (2): 127-135.
- [10] Deshpande P, Luthra P, Sathe P. Method for the preparation of ceftiofur sodium and its intermediates: US 6800756 [P]. 2004, 11.
- [11] 吴汝林, 王繁业. 头孢噻呋钠的合成工艺研究. *中国兽医杂志*, 2007, 41(2): 19-20.
- Wu R L, Wang F Y. Study on the synthetic process of ceftiofur sodium. *Journal of Veterinary Medicine*, 2007, 41(2): 19-20. (in Chinese)
- [12] 胡振英, 尚若峰, 罗永江, 李宏胜, 罗超应, 张新国, 梁纪兰, 郑继方, 史彦斌. 头孢噻呋钠对 21 种畜禽常见病原体的体外抑菌作用. *中兽医医药杂志*, 2005, 4: 17-18.
- Hu Z Y, Shang R F, Luo Y J, Li H S, Luo C Y, Zhang X G, Liang J L, Zheng J F, Shi Y B. Study on antibacterial activity of ceftiofur against 21 kinds of common pathogenic bacteria in livestock *in vitro*. *Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine*, 2005, 4: 17-18. (in Chinese)
- [13] Pharmacia and Upjohn Company. EXCEDE for swine (ceftiofur crystalline free acid) sterile suspension. Date of Approval Letter: 2004, June 18: 141-235.
- [14] Crane J P, Bryson W L, Anderson Y C, Callahan J K, Portis E S, Lindeman C J, Lucas M J, Robb E J. Duration of efficacy of ceftiofur crystalline free acid sterile suspension against clinical disease in grower pigs challenged with acitinobacillus pleuropneumoniae. *Jornal of Swine Health and Production*, 2006, 14(6): 302-306.
- [15] 王付民, 胡功政, 高延玲. 头孢噻呋等抗菌药物对 4 种标准菌株的药效学研究. *动物医学进展*, 2005, 26(2): 95-97.
- Wang F M, Hu G Z, Gao Y L. The pharmacodynamics of ceftiofur and other anti-biotics to four standard strains. *Progress in Veterinary Medicine*, 2005, 26 (2): 95-97. (in Chinese)
- [16] Rotter M, Sattar S, Dhara S, Allegranzi B, Mathai E, Pittet D. Methods to evaluate the microbicidal activities of hand-rub and hand-wash agents. *Journal of Hospital Infection*, 2009, 73: 191-199.
- [17] Song J H, Kim S K, Chang K W, Han S K, Yi H K, Jeon J G. *In vitro* inhibitory effects of polygonum cuspidatum on bacterial viability and virulence factors of streptococcus mutans and streptococcus sobrinus. *Archives of Oral Biology*, 2006, 51: 1131-1140.
- [18] Petersen P J, Jones C H, Patricia A. *In vitro* antibacterial activities of tigecycline and comparative agents by time-kill kinetic studies in fresh Mueller-Hinton broth. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2007, 59: 347-349.
- [19] Hanberger H, Svensson E, Nilsson L E, Nilsson M. Pharmacodynamic effects of meropenem on gram-negative bacteria. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 1995, 14: 383-390.
- [20] Hanberger H, Nilsson L E, Nilsson M, Maller R. Post-antibiotic effect of beta-lactam antibiotics on gram-negative bacteria in relation to morphology, initial killing and MIC. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 1991, 10(11): 927-934.
- [21] Harold C. The new beta-lactamase-stable cephalosporins. *Annals of Internal Medicine*, 1982, 97: 408-419.
- [22] 张致平. 微生物药理学. 北京: 化学工业出版社, 2003, 392-394.
- Zhang Z P. *Microbial Pharmacology*. Beijing: Chemical Industry Press, 2003, 392-394. (in Chinese)
- [23] Burton P J, Thornsberry C, Yee Y C, Watts J L, Jr Yancey R J. Interpretive criteria for antimicrobial susceptibility testing of ceftiofur against bacteria associated with swine respiratory disease. *Journey Veterinary Diagn Invest*, 1996, 8: 464-468.
- [24] 朱曼, 张永青, 王睿. 甲磺酸加替沙星等 3 种抗菌药物的体外杀菌作用研究. *中国抗感染化疗杂志*, 2004, 4(4): 237-239.
- Zhu M, Zhang Y Q, Wang R. *In vitro* bactericidal activity of gatifloxacin mesylate, amikacin and piperacillin. *China Academic Journal Electronic Publishing House*, 2004, 4(4): 237-239. (in Chinese)
- [25] 赵清泉, 殷生章, 赵恒寿, 赵英虎. 头孢噻呋混悬液和头孢噻呋钠冻干粉对人工诱发猪大肠杆菌病的疗效. *中国畜牧兽医*, 2004, 31(12): 40-41.
- Zhao Q Q, Yin S Z, Zhao H S, Zhao Y H. The curing experiment of ceftiofur suspension and sodium for injection to the experiment *E. coli* disease in pigs. *Chinese Journal of Animal Science*, 2004, 31(12): 40-41. (in Chinese)
- [26] 郭铁建. β -内酰胺类抗生素后效应与临床应用. *实用药物与临床*, 2006, 9(5): 305-306.
- Guo T J. Post Antibiotics Effect of β -lactam Antibiotics and its clinical application. *Practical Pharmacy and Clinical Remedies*, 2006, 9(5): 305-306. (in Chinese)
- [27] 江善祥, 陈绍峰. 硫酸粘杆菌素(Colistin sulfate)对大肠杆菌的抗生素后效应. *中国兽医学报*, 2003, 23(6): 604-606.
- Jiang S X, Chen S F. The *In-vitro* post-antibiotic effect of colistin sulfate on *E. coli*. *China Journal of Veterinary Science*, 2003, 23 (6): 604-606. (in Chinese)
- [28] Ryan B M, Mazzucco C E, Lawrence L E, Warr H Ho G, Barrett J F,

- Frosco M. Comparison of the bactericidal activities and post-antibiotic effects of the Des- F(6)-quinolone BMS-284756, levofloxacin, and ciprofloxacin against methicillin- susceptible and methicillin -resistant sta- phylococcus aureus. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2002, 21: 27-34.
- [29] 焦 阳, 刘明春, 陈晓慧, 丁风波. 头孢噻呋的体外抗菌后效应研究. *中国兽医杂志*, 2008, 44(2): 90-91.
- Jiao Y, Liu M C, Chen X H, Ding F B. The post-antibiotic effects (PAEs) of ceftiofur. *Chinese Journal of Veterinary*, 2008, 44(2): 90-91. (in Chinese)
- [30] 宋振玉. 当代药理学. 北京: 协和出版社, 1990: 379.
- Song Z Y. *Current Pharmacology*. Beijing: Peking Union Medical Collage Press, 1990: 379. (in Chinese)

(责任编辑 林鉴非)