

氟喹诺酮类药物对人工诱发鸡白痢病疗效的比较研究

曾振灵 胡功政 刘雅红 冯淇辉

(华南农业大学兽医药理研究室, 广州, 510642)

摘要 本文报道诺氟沙星、环丙沙星、乙基环丙沙星、庆大霉素及氯霉素对人工诱发鸡白痢病的药效研究。首先以试管两倍稀释法测定上述 5 种药物对鸡白痢沙门氏菌的最小抑菌浓度, 然后对实验性鸡白痢病用上述药物进行饮水给药 5 天的疗效试验。结果表明: 诺氟沙星、环丙沙星、乙基环丙沙星、庆大霉素及氯霉素对鸡白痢沙门氏菌的最小抑菌浓度是 0.2, 0.025, 0.1, 0.4 及 12.8 mg/L。50 mg/L 诺氟沙星、环丙沙星、乙基环丙沙星、庆大霉素及 500 mg/L 氯霉素饮水给药对鸡白痢病的治愈率分别为 100%, 100%, 100%, 86.7% 及 86.7%, 而感染对照组的死亡率为 43.7%; 环丙沙星和乙基丙沙星的增重效果显著高于诺氟沙星、庆大霉素及氯霉素 ($P < 0.05$)。

关键词 诺氟沙星; 环丙沙星; 乙基环丙沙星; 鸡白痢; 鸡

中图分类号 S854.43

氟喹诺酮类药物 (Fluoroquinolone) 是指人工合成的具有 6-氟-4-喹诺酮环基本结构的新型杀菌性抗菌剂。目前, 国内外兽医临床常用的这类药物有诺氟沙星、环丙沙星、乙基环丙沙星 (Enrofloxacin)、单诺沙星 (Danofloxacin) 及沙拉沙星 (Sarafloxacin) 等。这类药物的特点是抗菌谱广、杀菌力强、作用迅速和体内分布广泛, 与其他抗菌药之间无交叉耐药性。它们对革兰氏阴性菌及革兰氏阳性菌、细胞内病原菌、霉形体及某些耐药菌株有很好的抗菌活性。例如, 对大肠杆菌、沙门氏菌、绿脓杆菌、巴氏杆菌、嗜血杆菌、丹毒杆菌、波特氏菌、链球菌、金黄色葡萄球菌及霉形体等均敏感 (Hannan et al, 1989; Mevius et al, 1990; Pijpers et al, 1989; Scheer, 1987a)。这类药物对磺胺药/三甲氧苄氨嘧啶耐药的细菌、庆大霉素耐药的绿脓杆菌、耐甲氧苄青霉素的金葡萄菌及耐泰乐菌素或泰妙灵 (Tiamulin) 的霉形体也有效。近年来, 一些畜禽的细菌病及霉形体病由于长期应用某些抗菌药物, 使疗效逐渐下降, 甚至产生耐药性。氟喹诺酮类药物具有上述的特征, 经兽医临床试验证明, 其疗效优于目前常用的抗菌药物。因此, 这类药物在我国畜禽疾病的防治方面将会有非常广阔的前景。

根据现有文献资料, 氟喹诺酮类药物在预防和治疗家禽的细菌性感染及霉形体病方面取得良好的效果, 但报道的主要还是单一药物对某种家禽细菌病或霉形体病的疗效 (杨淑琴, 1989; 操继跃等, 1993; Jordan et al, 1991), 仍未见有使用本类药物对鸡白痢病的疗效进行比较的研究。本研究内容是选用国内已批准应用于兽医临床的 3 种氟喹诺酮类药物——诺氟沙星、环丙沙星及乙基环丙沙星, 测定它们对鸡白痢沙门氏菌的最小抑菌浓度, 然后对人工诱发雏鸡白痢病进行饮水给药的治疗试验, 并与目前常用药物氯霉素、庆大霉素作比较。目的为治疗鸡白痢病合理用本类药物, 并确定其治疗方案, 为鸡白痢病提供治疗新药, 进一步在家禽疾病防治中推广应用氟喹诺酮类药物。

1994-05-27 收稿

1 材料与方法

1.1 药品和试剂

诺氟沙星、盐酸环丙沙星、乙基环丙沙星、硫酸庆大霉素和氯霉素均为国产原料药。庆大霉素及氯霉素标准品由中国兽药监察所提供。所用试剂均为分析纯。

1.2 试验动物

选用华农黄雏鸡 210 只,由华南农业大学养鸡场提供。试验鸡未经鸡白痢等疫苗免疫,公母兼有,随机平均分为 7 组。试验时鸡龄为 13 日龄。试验前按常规饲养,喂全价饲料,自由采食及饮水,并进行临床观察。体重及分组情况见表 1。

表 1 试验鸡的给药分组

组别	名称	数量/只	体重 ($\bar{X} \pm SD$)/g	饮水浓度/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$
1	健康对照	30	89.0 ± 15.9	不感染、不给药
2	感染对照	30	95.6 ± 13.1	感染、不给药
3	庆大霉素对照	30	92.0 ± 10.8	50
4	氯霉素对照	30	98.9 ± 12.6	500
5	诺氟沙星	30	92.0 ± 9.1	50
6	环丙沙星	30	91.8 ± 10.3	50
7	乙基环丙沙星	30	87.9 ± 12.5	50

1.3 人工诱发雏鸡白痢病

1.3.1 菌种 鸡白痢沙门氏菌由华南农业大学动物医学系禽病研究室提供,来自中国兽药监察所的标准菌株。使用前,保存的强毒菌种先接种普通平板,培养 24 h,挑选典型菌落于肉汤中,37℃ 培养 18 h 后取出。用麦氏比浊法(曹澍泽等,1992)计算浊度单位,为 6×10^{11} 个菌/L。

1.3.2 接种量和细菌数 试验雏鸡均胸部肌肉注射接种鸡白痢沙门氏菌液 0.3 mL,约含 1.8 亿个菌。

1.3.3 反应观察 接种前及接种后观察鸡的临床症状,主要包括精神状态、食欲、粪便等,并分别记录。对死亡鸡均进行尸体剖检,取肝、脾及肺进行细菌分离培养。

1.4 体外最小抑菌浓度(MIC)测定

采用试管两倍稀释法进行(戴自英,1985)。测定的药物有诺氟沙星、环丙沙星、乙基环丙沙星、庆大霉素及氯霉素,菌种是鸡白痢沙门氏菌。

1.5 实验性治疗

雏鸡接种鸡白痢沙门氏菌后立即按表 1 分别对 3、4、5、6、7 组鸡进行饮水给药,连续饮水 5 d。观察期为接种后 15 d,每天观察鸡的各种临床表现,对死亡鸡进行尸体剖检、作细菌分离培养,以确定死因,并对每只鸡进行试验前后的称重及体况观察。

1.6 疗效评价指标

1.6.1 死亡率 凡在实验期间,出现鸡白痢病的典型症状并死亡,尸体剖检有典型的特征性病变,并从肝、脾及肺中分离培养出鸡白痢沙门氏菌,判为感染死亡。根据死亡鸡数计算各组的死亡率。

1.6.2 治愈率 凡在实验期间,经饮水给药后精神状态、食欲恢复正常,不再出现白色稀

粪等临床症状均属治愈。根据治愈鸡占整组试验鸡的比例计算治愈率。

1.6.3 增重 根据试验开始时及试验结束时每只鸡的体重,计算每只鸡的增重量,然后据此计算每组试验的平均增重和标准差。相对增重率是按各用药治疗组与健康对照组的增重之比计算,其中健康对照组设为 100%。

1.7 数据的分析和处理

用生物统计进行数据的显著性检验,其中死亡率及治愈率均用卡方检验;增重采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 体外最小抑菌浓度(MIC)

诺氟沙星、环丙沙星、乙基环丙沙星、庆大霉素及氯霉素对鸡白痢沙门氏菌的 MIC 分别是 0.2,0.025,0.1,0.4 及 12.8 mg/L。

2.2 感染对照组

30 只雏鸡中有 13 只在接种鸡白痢沙门氏菌后 13 ~ 129 h 出现死亡。这 13 只鸡接种后出现的主要症状是:精神沉郁,食欲下降,羽毛松乱,两翼下垂,缩头颈,闭眼昏睡,不愿走动,离群呆立,拉白色稀粪。剖检特征是:肺为紫红色或暗红色,呈出血性肺炎病变;肝脏有大量点状或条纹状出血;肾苍白,有尿酸盐沉积;盲肠内有干酪样物质堵塞肠腔。部分鸡盲肠内容物混有血液。从肝、脾及肺均可分离到大量的鸡白痢沙门氏菌。

2.3 实验性治疗

5 种药物饮水给药后,能迅速减轻临床症状(与感染对照组比较)。开始饮水给药后 15 d 内,各组鸡的死亡率、治愈率及增重见表 2。

表 2 三种氟喹诺酮类药物对雏鸡白痢病的疗效 %

组 别	死亡率	治愈率	15 d 增重/g	相对增重率
健康对照	0		183.9±41.3	100.0
感染对照	43.3		151.4±50.2	82.3
庆大霉素对照	13.3	86.7	175.8±34.8	95.6
氯霉素对照	13.3	86.7	173.3±22.6	94.2
诺氟沙星	0	100	171.3+24.7	93.1
环丙沙星	0	100	193.6±27.5	105.3
乙基环丙沙星	0	100	196.0±32.1	106.6

2.4 统计学分析

2.4.1 诺氟沙星、环丙沙星、乙基环丙沙星、庆大霉素(均为50 mg/L)及氯霉素(500 mg/L)饮水给药组的死亡率均极显著($P<0.01$)低于感染对照组,表明上述 5 种药物均对雏鸡白痢病有较好的疗效。

2.4.2 诺氟沙星、环丙沙星、乙基环丙沙星饮水给药组与庆大霉素或氯霉素饮水给药组的死亡率及治愈率比较具有显著差异($P<0.05$),说明诺氟沙星、环丙沙星、乙基环丙沙星对雏鸡白痢病的疗效优于庆大霉素及氯霉素。而庆大霉素(50 mg/L)对雏鸡白痢的疗效与氯霉素(500 mg/L)相当($P>0.05$)。

2.4.3 诺氟沙星、环丙沙星、乙基环丙沙星饮水给药组之间的死亡率及治愈率比较无统计

学意义的差异 ($P>0.05$), 表明诺氟沙星、环丙沙星、乙基环丙沙星三者对雏鸡白痢病的疗效是相同的。

2.4.4 健康对照组与庆大霉素组、氯霉素组、诺氟沙星组、环丙沙星组及乙基环丙沙星组 15 d 的增重比较表明, 各组之间均无统计学意义的差异 ($P>0.05$)。但环丙沙星组及乙基环丙沙星组的增重效果分别显著或极显著 ($P<0.05$ 或 0.01) 高于庆大霉素组、氯霉素组及诺氟沙星组, 表明环丙沙星及乙基环丙沙星的增重效果最好, 且两者之间无显著性差异 ($P>0.05$)。

3 讨论

本试验的体外抑菌结果表明, 诺氟沙星、环丙沙星及乙基环丙沙星 3 种药物中以环丙沙星的抗菌作用最强, 与其他文献报道的结果相符 (Hannan et al, 1989; Pijpers et al, 1989)。其中环丙沙星对鸡白痢沙门氏菌的抗菌作用是乙基环丙沙星的 4 倍、诺氟沙星的 8 倍。Mevius 等 (1990) 亦发现相似的结果。体内试验结果表明, 诺氟沙星 50 mg/L 饮水 5 d 对人工诱发雏鸡白痢病的治愈率达 100%, 与杨淑琴 (1989) 以 50 mg/L 的诺氟沙星给鸡饮水 13 d 对鸡白痢的保护率为 98%, 操继跃等 (1993) 报道的 50 mg/L 诺氟沙星饮水 10 d 对人工感染鸡白痢沙门氏菌的保护率为 100% 一致。乙基环丙沙星 50 mg/L 饮水 5 d 对雏鸡白痢病的疗效为 100%, Bauditz (1987) 亦发现相似的结果。Scheer (1987b) 报道鸡以 50 mg/L 乙基环丙沙星饮水 14 d, 第 2.7 和 14 d 的平均血药浓度为 0.6~0.9 mg/L。此浓度远远超过本试验乙基环丙沙星对鸡白痢沙门氏菌的最小抑菌浓度 (0.1 mg/L)。采用饮水给药比混料方便, 鸡只发病时往往引起采食量减少, 但对饮水量的影响不大, 因而能保证鸡体内恒定的有效药物浓度, 达到较好的疗效。

统计学分析表明, 50 mg/L 诺氟沙星、50 mg/L 环丙沙星及 50 mg/L 乙基环丙沙星饮水对雏鸡白痢病的疗效, 三者之间无显著性差异 ($P>0.05$), 说明鸡白痢沙门氏菌对上述 3 种药物均高度敏感, 这与其最小抑菌浓度为 0.025~0.2 mg/L 有关。但环丙沙星及乙基环丙沙星的增重效果比诺氟沙星好 ($P<0.01$)。作为治疗雏鸡白痢病的药物进行评价, 三种氟喹诺酮类药物比目前常用的庆大霉素、氯霉素好, 但在增重效果方面, 环丙沙星及乙基环丙沙星比较显著。

乙基环丙沙星在家禽体内的代谢是脱去乙基生成环丙沙星 (Flammer et al, 1991), 即使体外环丙沙星对鸡白痢沙门氏菌的 MIC 比乙基环丙沙星小 4 倍, 但在体内大部分是靠环丙沙星起作用, 因而解释了为什么在体内试验环丙沙星和乙基环丙沙星的疗效及增重效果几乎是相同的。本试验结果表明, 诺氟沙星、环丙沙星及乙基环丙沙星是治疗鸡白痢病的理想药物, 尤其是环丙沙星及乙基环丙沙星 50 mg/L 饮水给药 5 d 还能显著提高增重效果, 显示它们在家禽的细菌性感染及霉形体病防治方面有广阔的前景。

致谢 本文承蒙陈杖榴教授审阅, 谨致谢意。

参 考 文 献

- 杨淑琴. 1989. 氟哌酸与痢特灵预防雏鸡白痢的对比试验. 河北畜牧兽医, (2): 17~18
- 曹澍泽, 郭玉璞, 董国雄, 等. 1992. 兽医微生物学及免疫学技术. 北京: 北京农业大学出版社. 56~57
- 操继跃, 谢慧心, 邱银生. 1993. 烟酸诺氟沙星对仔猪副伤寒和鸡白痢病的保护性试验研究. 中国兽药杂志, 27(2): 9~11

- 戴自英. 1985. 临床抗菌药理学. 北京: 人民卫生出版社, 6~28
- Bauditz R. 1987. Results of clinical studies with Baytril in poultry. *Vet Med Rev*, (2): 130 ~ 136
- Flammer K, Aucoin D P, Whitt D A. 1991. Intramuscular and oral disposition of enrofloxacin in African grey parrots following single and multiple doses. *J Vet Pharmacol Therap*, 14(4):359 ~ 366
- Hannan P C T, O'hanlon P T, Rogers N H, et al. 1989. In vitro evaluation of various quinolone antibacterial agents against veterinary mycoplasmas and porcine respiratory bacterial pathogens. *Res Vet Sci*, 46(2):202 ~ 211
- Jordan F T W, Horrocks K B, Jones S K. 1991. A comparison of Baytril, tylosin and tiamulin in the control of *Mycoplasma iowae* infection of turkey poults. *Avi Patho*, 20:283 ~ 289
- Mevius D J, Breukink H J, van Miert A S J P A M. 1990. In vitro activity of flumequine in comparison with several other antimicrobial agents against five pathogens isolated in calves in the Netherlands. *Vet Quart*, 12(4):212 ~ 220
- Pijpers A, van Klingeren B, Schoevers E J, et al. 1989. In vitro activity of five tetracyclines and some other antimicrobial agents against four porcine respiratory tract pathogens. *J Vet Pharmacol Therap*, 12(2):267 ~ 276
- Scheer M. 1987a. Studies on the antibacterial activity of Baytril. *Vet Med Rev*, (2): 90 ~ 99
- Scheer M. 1987b. Concentrations of active ingredient in the serum and in tissues after oral and parenteral administration of Baytril. *Vet Med Rev*, (2):104 ~ 118

A COMPARISON OF EFFICACY OF NORFLOXACIN, CIPROFLOXACIN AND ENROFLOXACIN AGAINST EXPERIMENTAL PULLOROSIS IN CHICKS

Zeng Zhenling Hu Gongzheng Liu Yahong Feng Qihui*

(Dept. of Veterinary Medicine, South China Agr. Univ., Guangzhou, 510642)

Abstract

In vitro inhibitory tests showed that the minimal inhibitory concentrations(MICs) of norfloxacin, ciprofloxacin, enrofloxacin, gentamycin and chloramphenicol were 0.2, 0.025, 0.1, 0.4 and 12.8 mg/L for *Salmonella pullorum*, respectively. Following treatment with norfloxacin (50 mg/L), ciprofloxacin (50 mg/L), enrofloxacin (50 mg/L), gentamycin (50 mg/L) and chloramphenicol (500 mg/L) via the drinking water for 5 successive days, the curative rates of the above five drugs for *S. pullorum* infected chicks were 100%, 100%, 100%, 86.7% and 86.7%, respectively. In the *S. pullorum* infected and untreated group, the mortality of chicks was 43.3%. There were significantly difference in weight gains between the groups given ciprofloxacin, enrofloxacin and groups given norfloxacin, gentamycin and chloramphenicol.

Key words norfloxacin; ciprofloxacin; enrofloxacin; pullorosis; chicks

* Fung Ki-Fai