

文章编号: 1001- 411X (2000) 02- 0082- 03

三种兽用氟喹诺酮类药物对人工诱发鸡霍乱的疗效比较

曾振灵¹, 刘建新², 陈杖榴¹, 冯淇辉¹
(1 华南农业大学动物医学系, 广东 广州 510642; 2 华南农业大学动物科学系, 广东 广州 510642)

摘要: 采用试管肉汤两倍稀释法, 测得恩诺沙星、单诺沙星及二氟沙星对鸡多杀性巴氏杆菌的最小抑菌质量浓度分别是 0.05、0.2 及 0.4 mg/L。按 5 mg/kg 的剂量, 分别给人工诱发霍乱病鸡内服恩诺沙星、单诺沙星及二氟沙星, 每 12 h 给药 1 次, 连续 3 d。这些药物对鸡霍乱的治愈率分别为 96.7%、83.3% 及 83.3%, 而感染对照鸡的死亡率为 100%。

关键词: 恩诺沙星; 单诺沙星; 二氟沙星; 鸡霍乱; 鸡
中图分类号: S859.79 **文献标识码:** A

兽用氟喹诺酮类药物是指一类具有 6-氟-7-哌嗪基-4-喹诺酮环化学结构的新型合成抗菌药, 具有抗菌谱广, 杀菌活性强, 体内分布广泛, 组织药物浓度高, 不良反应小, 与其他抗菌药物无交叉耐药性等特点^[1~3]。目前, 国内外用于兽医临床的这类药物主要有恩诺沙星、单诺沙星、沙拉沙星、二氟沙星及麻保沙星 (Marbofloxacin) 等。它们对革兰氏阴性菌和阳性菌、细胞内病原菌、霉形体及某些耐药菌株有很好的抗菌活性, 如对大肠杆菌、沙门氏菌、巴氏杆菌、放线杆菌、波氏杆菌、绿脓杆菌、丹毒杆菌、链球菌、金黄色葡萄球菌、各种霉形体等均敏感^[4]。给畜禽应用这类药物后, 在肝、肺、肾等组织能达到相当高的浓度, 为血药浓度的几倍^[5~8], 对畜禽的革兰氏阴性菌、阳性菌及霉形体感染等有良好的疗效。有关恩诺沙星、单诺沙星及二氟沙星的疗效比较尚少见报道。本研究是探讨恩诺沙星、单诺沙星及二氟沙星对人工诱发鸡霍乱的疗效, 为合理使用这些药物提供依据。

1 材料与方法

1.1 药品

盐酸恩诺沙星、甲磺酸单诺沙星及二氟沙星均为国产原料药, 先测定含量, 临用前以蒸馏水配成 5 g/L 的溶液。

1.2 动物

石岐杂雏鸡, 由华南农业大学养鸡场提供, 未经鸡霍乱菌苗免疫, 公母兼有, 按常规饲养, 喂全价饲料, 自由采食及饮水。试验前进行临床观察, 健康者选用。试验时, 鸡龄期为 40 d 龄, 150 只雏鸡, 随机平均分为 5 组, 体重 ($m_{\text{体}}$) 及分组情况见表 1。

表 1 试验鸡的分组和处理
Tab. 1 The grouping and treatment of experiment chickens

编号	组别	数量	$m_{\text{体}}(\bar{x} \pm s)$	处理
No.	groups	numbers/只	weight/g	treatment
1	健康对照	30	454.3±41.9	不感染、不给药
2	感染对照	30	458.2±41.3	感染、不给药
3	恩诺沙星	30	455.0±43.9	感染、5 mg·kg ⁻¹ 内服
4	单诺沙星	30	453.5±46.5	感染、5 mg·kg ⁻¹ 内服
5	二氟沙星	30	457.3±46.5	感染、5 mg·kg ⁻¹ 内服

1.3 体外最小抑菌浓度 (MIC) 测定

采用试管肉汤两倍稀释法^[9]。测定药物为恩诺沙星、单诺沙星及二氟沙星; 菌种是鸡多杀性巴氏杆菌 (C48-1), 为中国兽药监察所提供的标准菌株。

1.4 人工诱发鸡霍乱

(1) 菌种培养: 使用前, 保存的强毒菌种先接种鲜血平板, 于 37℃ 培养 24 h 后, 挑选典型菌落接种于肉汤中, 又经 37℃ 培养 18 h 后取出。将此肉汤培养物接种鸡, 以求其致病力复壮并能将接种鸡致死, 从死鸡的肝脏分离多杀性巴氏杆菌并接种鲜血平板培养, 最后挑选典型菌落用普通肉汤培养, 并用肉汤稀释成攻毒菌液, 以平板培养计数法测定其生长浊度单位, 为每毫升含 0.5 亿个菌。

(2) 接种量和细菌数: 按每 100 g 体重的雏鸡肌肉接种上述鸡多杀性巴氏杆菌菌液 0.05 mL, 约含 250 万个菌。

(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。对死鸡进行尸体剖检, 取肝脏进行细菌分离培养。

1.5 实验性治疗

3~5 组鸡接种多杀性巴氏杆菌后 5 h, 分别按表 1 进行给药, 连续 3 d. 观察期为接种后 15 d, 每天观察鸡的各种临床表现, 对死鸡进行尸体剖检, 取肝脏作细菌分离培养, 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 疗效评价标准

(1)死亡: 在试验期间, 出现鸡霍乱的典型症状并死亡, 尸体剖检有典型的病变特征, 并从肝脏中分离培养出鸡多杀性巴氏杆菌, 判定为感染死亡. 根据死亡鸡数计算各组的死亡率.

(2)治愈: 在试验期间, 经内服给药后精神状态、食欲恢复正常, 不再出现临床症状均属治愈. 根据治愈鸡占试验组的比率计算治愈率.

(3)有效: 经内服给药后, 完全治愈的鸡和没有死亡但有症状表现者均为有效; 试验结束时每组存活的鸡数占试验鸡数的百分率为有效率.

(4)鸡增重: 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($\Delta m_{\text{体}}$), 然后据此计算每组试验鸡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平均增重之比计算, 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、有效率及治愈率用卡方检验; 增重采用 t 检验.

2 结果

2.1 体外最小抑菌质量浓度

恩诺沙星、单诺沙星及二氟沙星对鸡多杀性巴氏杆菌的 MIC 分别是 0.05、0.2 及 0.4 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$.

2.2 感染对照组

30 只雏鸡全部在接种鸡多杀性巴氏杆菌后 0.5~3 d 出现死亡. 病鸡出现的主要临床症状是: 精神沉郁, 食欲、饮欲下降或废绝, 羽毛蓬松, 打瞌睡, 缩颈闭眼, 翅膀下垂, 鸡冠和肉髯发绀、肿胀呈黑紫色, 最后发生昏迷、衰竭而死亡. 死鸡的剖检特征是: 肝脏肿大, 色泽变淡, 质地稍硬, 表面散布针尖大小的黄色或灰白色坏死点. 脾脏稍肿大, 质柔软. 心外膜下有点状出血. 心包积液, 偶而混有纤维索性凝块. 十二指肠出血严重, 肠内容物含有血液. 从肝脏可分离出大量的多杀性巴氏杆菌.

2.3 实验性治疗

试验鸡内服上述药物后, 与感染对照组比较, 能迅速减轻临床症状. 开始给药后 15 d 内, 各组鸡的死亡率、治愈率、有效率及增重见表 2.

表 2 三种氟喹诺酮类药物内服给药对鸡霍乱的疗效

Tab. 2 Efficacy of three fluoroquinolones against experimentally induced fowl cholera in chickens after oral administration

组别	死亡率	治愈率	有效率	15 d $\Delta m_{\text{体}}$	相对 $\Delta m_{\text{体}}$ 率
groups	morality	curative	effective	gain weight	percentage of
	/ %	rate/ %	rate/ %	in 15 days/ g	relative gain weight / %
健康对照	0			248.0 \pm 41.0	100
感染对照	100				
恩诺沙星	0	96.7	100	192.2 \pm 59.0	77.5
单诺沙星	16.7	83.3	83.3	214.1 \pm 54.4	86.3
二氟沙星	16.7	83.3	83.3	207.6 \pm 49.9	83.7

3 讨论

统计学分析表明: 内服给药, 恩诺沙星组、单诺沙星组及二氟沙星组的死亡率均极显著低于感染对照组 ($P < 0.01$), 治愈率分别为 96.7%、83.3% 及 83.3%, 说明恩诺沙星、单诺沙星、二氟沙星均对鸡霍乱有很好的疗效. 恩诺沙星组、单诺沙星组及二氟沙星组的死亡率、治愈率、有效率及 15 d 的鸡体增重比较, 虽然恩诺沙星组的治愈率稍高于其他两组, 但三者间无统计学意义的差异 ($P > 0.05$). 与健康组的增重效果比较, 所有给药组的鸡增重效果均显著低于健康组 ($P < 0.05$).

体内试验结果表明, 恩诺沙星、单诺沙星及二氟沙星对鸡霍乱均有很好的疗效, 这与鸡多杀性巴氏杆菌体外对上述 3 种药物较敏感 (MIC 为 0.05~0.4 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$) 有关. 从药物动力学的角度分析, 以 50 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 恩诺沙星给鸡饮水给药相当于每天每公斤体重摄入 8~10 mg 的剂量^[1]. 因此, 临床治疗鸡多杀性巴氏杆菌病时, 可采用恩诺沙星、单诺沙星或二氟沙星按 5 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量内服, 每天 2 次, 连用 3 d, 或以 50 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的药物给鸡饮水给药.

鸡霍乱又称鸡多杀性巴氏杆菌病或出血性败血症, 是由多杀性巴氏杆菌引起的一种接触传播的烈性传染病. 各种年龄的鸡都有易感性, 性成熟的鸡对本病特别易感, 常表现为急性败血症, 发病率和死亡率都较高. 对临床病例, 应及早用药, 否则疗效不佳; 亦可采用预防性投药的方法来预防鸡霍乱. 目前在上述 3 种药物中, 单诺沙星、二氟沙星的价格较昂贵, 从经济效益考虑, 防治鸡霍乱时, 应首选恩诺沙星, 其次为二氟沙星, 最后是单诺沙星.

参考文献:

[1] 曾振灵, 冯淇辉. 兽用氟喹诺酮类药物研究与临床应用进展[J]. 中国兽医科技, 1995 25(3): 39~41.

[2] VANCUTSEM P M, BABISH J G, SCHWARK W S. The fluoroquinolone antimicrobials: Structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics clinical use in domestical animals and toxicity[J] . Cornell Vet, 1990, 80(2): 173 ~ 186.

[3] WOLFSON J S, HOOPER D C. 最新广谱喹诺酮类抗微生物药[M]. 姜素椿, 宋克, 主译. 北京: 人民军医出版社, 1991. 26 ~ 45.

[4] BROWN S A. Fluoroquinolones in animal health[J] . J Vet Pharmacol Therap, 1996, 19(1): 1 ~ 14.

[5] ANADON A, MARTINEZ—LARRANAGA M R, DIAZ M J, et al. Pharmacokinetics and residues of enrofloxacin in chickens[J] . Am J Vet Res, 1995, 56(4): 501 ~ 506.

[6] APLEY M D, UPSON D W. Lung tissue concentration and plasma pharmacokinetics of danofloxacin in calves with acute pneumonia[J] . Am J Vet Res, 1993, 54(6): 937 ~ 943.

[7] FRIS C, NIELSEN P. Penetration of danofloxacin into the respiratory tract tissues and secretions in healthy and *Actinobacillus pleuropneumoniae* infected pigs[J] . J Vet Pharmacol Therap, 1997, 20(Suppl. 1): 108 ~ 109.

[8] DIJKSTRA J W. A total residue depletion and metabolism study with ¹⁴C—difloxacin in chickens and turkeys[J] . J Vet Pharmacol. Therap, 1997, 20(Suppl. 1): 21.

[9] 戴自英, 刘裕昆, 汪复, 等. 临床抗菌药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1985. 6 ~ 48.

[10] SCHEER M. Concentrations of active ingredient in the serum and in tissues after oral and parenteral administration of Baytril [J] . Vet Med Rev, 1987, (2): 104 ~ 118.

A Comparison of Enrofloxacin, Danofloxacin, Difloxacin in the Treatment of Experimental *Pasteurella multocida* Infection of Chickens

ZENG Zhen-ling¹, LIU Jian-xin², CHEN Zhang-liu¹, FENG Qi-hui^{1 *}

(1 Dept. of Veterinary Medicine; 2 Dept. of Animal Science, South China Agric. Univ., Guangzhou 510642, China)

Abstract: The minimal inhibitory concentrations (MICs) of enrofloxacin, danofloxacin and difloxacin for *Pasteurella multocida* were determined by two-fold dilution method *in vitro*. The inhibitory tests *in vitro* showed that the MICs of enrofloxacin, danofloxacin and difloxacin was 0.05 , 0.2 and 0.4 mg/L for *Pasteurella multocida*, respectively. Treatment trials on chickens with experimentally induced fowl cholera were carried out with enrofloxacin, danofloxacin and difloxacin at dosage rate of 5 mg/kg by oral administration twice daily for 3 successive days. Following the treatment with enrofloxacin, danofloxacin and difloxacin (po, 5 mg/kg) against fowl cholera for 3 days, the curative rates of the drugs for *Pasteurella multocida* infected chickens were 96.7%, 83.3% and 83.3%, respectively. In the *Pasteurella multocida* infected and untreated groups, mortality of the chickens was 100%. There were no significant difference in weight gains among the three groups given the above drugs.

Key words: enrofloxacin; danofloxacin; difloxacin; fowl cholera; chickens

*Fung Ki-Fai

【责任编辑 柴 焰】