

51-54

第25卷 第4期
1997年8月西北农业大学学报
Acta Univ. Agric. Boreali-occidentalisVol. 25 No. 4
Aug. 1997

长效沙星注射液的安全性试验 及临床疗效观察

李引乾 刘清玉 李富娥 吕冰*
黄世军* 杨必顺 亢兆麟

(西北农业大学动物医学系, 陕西杨陵 712100)

摘 要 对以培氟沙星为主药研制的长效沙星注射液进行了急性毒性、局部刺激和过敏性试验。用长效沙星、诺氟沙星、庆大霉素和氯霉素注射液共治仔猪白痢 460 例。治愈率分别为 100%, 91%, 81% 和 78%。结果表明, 长效沙星注射液低毒、无刺激性和过敏性, 临床疗效显著, 可广泛用于治疗仔猪白痢。

关键词 培氟沙星, 安全性试验, 临床疗效

中图分类号 S859.796

李引乾

培氟沙星(Pefloxacinum, PELX)为第三代喹诺酮类抗菌药物。具有广谱、高效、低毒、不易产生耐药性和半衰期长(故称为长效沙星)等特点^[1~4]。对于畜禽大肠杆菌病、沙门氏杆菌病、支原体病、猪丹毒、金黄色葡萄球菌、脑膜炎球菌感染均有良好的治疗作用^[4]。但多以原料粉直接应用, 易受水质、饲料及混合均匀程度的影响, 致使应用不便和疗效下降。目前尚无高浓度、可供肌注的理想针剂。因此, 研制出疗效高、毒副作用小、给药方便的长效沙星注射液, 填补了这一空白。本研究对研制出的长效沙星注射液, 依照兽药新制剂申报的规定, 进行了安全性试验和临床疗效观察。

1 材 料

供试药品 20 g·L⁻¹长效沙星注射液(10 mL: 200 mg, 5 mL: 100 mg PELX)由西北农业大学兽医药理教研室提供, 批号 951102, 960321, 960516。氯化钠注射液, 陕西省岐山制药厂生产, 批号 951129。其他试剂药品均为 AR 或中国药典规格。

供试动物 昆明种小白鼠、豚鼠均由西北农业大学动物房提供。大耳家兔购自杨陵农贸市场。试验期间常规饲养, 试验前进行临床检查, 观察 1 周。

2 方法与结果

2.1 安全性试验

2.1.1 急性毒性试验^[5,6] 小白鼠 30 只, 雌雄各半, 分为 3 组, 每组试验 1 个批号。3 组小白鼠平均体重分别为 18.50±0.24 g, 19.30±0.15 g, 19.43±0.40 g。按 0.5 mL/只剂量腹腔注射长效沙星注射液。经 48 h 观察, 3 组小白鼠均未见异常。

2.1.2 过敏性试验^[7] 健康豚鼠 18 只, 分为 A, B, C 3 组, 每组 6 只, 分别腹腔注射 3 个

收稿日期 1996-11-21

课题来源 西北农业大学青年教师科学研究基金资助项目

作者简介 李引乾, 男, 1962 年生, 讲师, 硕士。* 本校动医系 96 届毕业生

批号的长效沙星注射液。剂量 0.5 mL/只,隔日一次,连续 3 次致敏。然后每组分 2 个小组, A_1, B_1, C_1 3 个小组在首次注射后 14 d, A_2, B_2, C_2 3 个小组在首次注射后 21 d, 各进行腹腔注射长效沙星注射液 2 mL/只, 注射后立即观察, 依法判定结果。

攻击注射后连续观察 1 h, 各组豚鼠均未出现搔鼻、喷嚏、竖毛、抽搐、呼吸困难、排粪排尿失禁、休克和死亡等过敏症状(表 1)。

表 1 长效沙星注射液的过敏性试验

组别	供试品批号	体重(g)	结果
A_1 A_2	951102	260.7±50.0	—
B_1 B_2	960321	340.0±10.1	—
C_1 C_2	960516	310.9±11.0	—

注:“—”表示反应结果呈阴性,下同。

2.1.3 刺激性试验^[7] 家兔 12 只,分为 3 组。平均体重分别为:2.05±0.31 kg, 1.97±0.13 kg, 2.15±0.28 kg, 分别进行 3 个批号的股四头肌刺激性试验。右侧后肢股四头肌注射供试药品 1.0 mL, 左侧注射生理盐水 1.0 mL 作为对照。注射 48 h 后,耳缘静脉注入空气致死,立即纵行切开放四头肌,观察注射部位肌肉组织变化,依法判定结果。

观察 12 只试验兔右侧股四头肌注射部位均未发现有肌肉组织充血、红肿、硬变、光泽消失等变化。与左侧生理盐水对照组相同。表明长效沙星注射液无刺激性反应(表 2)。

表 2 长效沙星注射液刺激性试验结果

兔号	体重(kg)	药品批号	左侧 (氯化钠)	右侧 (供试品)
1~4	2.05±0.31	951102	—	—
5~8	1.97±0.13	960321	—	—
9~12	2.15±0.28	960516	—	—

2.2 临床疗效观察

2.2.1 病例来源及分组 1996 年 3~10 月,在西北农业大学兽医院,将流行病学和临床诊断为仔猪白痢的 460 头仔猪分为 A, B, C, D 4 组。

A 组:长效沙星注射液,肌内注射,5 mg·kg⁻¹,一日 2 次。

B 组:诺氟沙星注射液,肌内注射,5 mg·kg⁻¹,一日 2 次。

C 组:庆大霉素注射液,肌内注射,1.5 万单位/kg,一日 2 次。

D 组:氯霉素注射液,肌内注射,25 mg·kg⁻¹,一日 2 次。

A, B, C, D 4 组均以 2 d 为一疗程,观察并记录。

2.2.2 病例标准 一月龄内仔猪,临床上以下痢、排乳白色、灰白色或淡黄色的粘稠或粥样、具有特殊臭味的粪便为特征^[8]。

2.2.3 疗效标准判定 ①治愈:一个疗程内主要症状消失,粪便成形,精神、食欲、体温恢复正常。7 d 内不再复发。②有效:治愈或排粪次数减少,粪便比以前变稠,精神、食欲、体温明显改善。

2.2.4 治疗结果 对 460 例仔猪白痢治疗结果见表 3,可见长效沙星疗效明显,其他 3

种则相对较差。

表3 长效沙星注射液对仔猪白痢的临床疗效

组别	总数 (头)	治愈数 (头)	有效数 (头)	无效数 (头)	总有效率 (%)	总治愈率 (%)	显著性 检验
A	355	355	355	0	100	100	
B	46	42	45	1	98	91	$P_{AB} < 0.01$
C	32	26	30	2	95	81	$P_{AC} < 0.01$
D	27	21	23	4	85	78	$P_{AD} < 0.01$

注:显著性检验 A 组与 B、C、D 分别用 $\chi^2(2 \times 2)$ 法。

3 讨论

3.1 安全性试验

3.1.1 急性毒性试验 实际上是一种限度试验,并不要求测出急性数字,而是考虑到动物对该耐受量大到多少倍而不死。对制剂来说,若每个制剂都按正规作法测出 LD_{50} ,不仅费时、费物,且既不必要也不可能^[9]。本试验中,小白鼠试验剂量为临床应用剂量的 100 倍。经 48 h 观察,未见异常,表明长效沙星注射液是安全的。

3.1.2 过敏试验 过敏反应是一种变态反应。当药物(作为抗原和半抗原)进入机体时,刺激机体产生抗体。这种抗体附着在肥大细胞上。经过一段时间,再接受同一药物时,此药物与体内产生的抗体发生强烈反应,使肥大细胞释放出组织胺等物质,引起强烈过敏反应。豚鼠易产生过敏反应,本试验连续 3 次致敏注射,又经 2 次攻击注射,未见任何反应。表明本品无过敏反应。

3.1.3 刺激性试验 兔股四头肌刺激试验用以评价制剂对局部的刺激强度。注射液的刺激性与主药的含量、性质、pH、渗透压、溶媒等因素有关。按照注射部位肌肉组织变化,将刺激强度分为无刺激、极轻度刺激、轻度刺激、中度刺激、重度刺激、严重刺激、极严重刺激等 7 级。本试验未见家兔股四头肌有任何刺激反应表现,表明本品肌注无刺激性。

3.2 临床疗效

对 4 组的治愈率经统计分析差异极显著,表明长效沙星注射液对仔猪白痢的治疗效果良好。

在临床观察中,除对仔猪白痢疗效显著外,临床使用还证明,长效沙星注射液对各种动物的消化道、呼吸道、泌尿生殖道等系统的感染均有良好的治疗作用。

3.3 治疗机理

仔猪白痢是由大肠杆菌引起的 10~30 日龄仔猪的常发病^[8]。PELX 是通过抑制细菌 DNA 促旋酶(DNA gyrase)而抑制 DNA 的合成达到杀菌目的。如果该酶受到抑制,则使 DNA 复制受阻,导致 DNA 降解及细菌死亡^[4],阻止病情的发展并使之好转。同时,注射液内还含有促渗剂、消炎剂等,可加速药物的吸收和炎症的消除,使之更好地发挥药效,促进病畜机体尽快恢复健康。

致谢:西北农业大学动物医学系药理教研室扈文杰教授,罗延红老师也参加了本试验部分工作,特此感谢!

参 考 文 献

- 1 周自永,王世祥主编.新编常用药物手册(第2版).北京:金盾出版社,1994
- 2 操继跃.氟喹诺酮类药物药理学研究进展.中国兽药杂志,1993,27(3):44~49
- 3 杨 健.国产培氟沙星临床疗效观察.中国抗生素杂志,1992,17(27):142
- 4 Yencutsen P M,Basish J G,Schwark W S. The fluoroquinolone Antimicrobials, Structure, antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity. Cornell Vet, 1990, 80: 173~186
- 5 中华人民共和国农林部.兽药规范.北京:农业出版社,1978
- 6 徐叔云,卡如康,陈 修等主编.药理学实验方法.北京:人民卫生出版社,1982
- 7 浙江医科大学药理学系.药理学实验.北京:人民卫生出版社,1985
- 8 南京农学院主编.家畜传染病学.北京:农业出版社,1980
- 9 上海第一医学院主编.药理学(下册).北京:人民卫生出版社,1981

An Observation on the Safety Test and Clinical Effect of *Injectio Pefloxacin*

Li Yinqian Llu Qingyu Li Fu'e Lu Bing Huang Shijun

(Department of Animal Medicine, Northwestern Agricultural University, Yangling, Shaanxi 712100)

Abstract The acute toxicity, local stimulation and allergy of *Injectio Pefloxacin* are tested. 460 cases of pig scour are cured with the *Injectio Pefloxacin*, *Norfloxacin*, *Gentamycin* and *Chloramphenicol*, possessing the curing rate of 100%, 91%, 81% and 78%, respectively. The result shows that the *Injectio Pefloxacin* is a drug preparation of low toxicity and free from allergy and stimulation reaction for the treatment of pig scour.

Key words *Pefloxacinum*, safety performance test, clinical effect

(收稿日期: 1997-05-15)
(责任编辑: 王 芳)