

# 国产麻保沙星的毒性及体外抗菌活性研究

张玲玲<sup>1</sup>, 潘安<sup>2</sup>, 郭宽<sup>1</sup>, 范春霞<sup>1</sup>, 赵杰<sup>1</sup>,  
季辉<sup>1</sup>, 周天政<sup>1</sup>, 江善祥<sup>1</sup>

(1 南京农业大学 动物医学院, 江苏 南京 210095; 2 浙江国邦药业有限公司, 浙江 上虞 312369)

**[摘要]** 【目的】探讨国产麻保沙星的毒性作用, 及其对常见临床分离菌的抑菌效果, 评价其临床用药安全性。【方法】设计了国产麻保沙星对小鼠的经口急性毒性试验、精子畸形试验、微核试验、亚慢性毒性试验, 来研究其毒性, 并采用微量稀释法检测麻保沙星的体外抑菌活性。【结果】国产麻保沙星经口 LD<sub>50</sub> 为 887.8 mg/kg, 属低毒类化合物; 其致精子畸形与小鼠骨髓微核试验结果均为阴性, 表明其无致突变作用。国产麻保沙星按 178, 89 和 18 mg/kg 剂量连续灌胃 30 d, 小鼠未见死亡, 各用药组较阴性对照组体质量增加差异不显著 ( $P > 0.05$ ), 对脏器系数、血常规指标、血液生化指标有显著影响 ( $P < 0.05$ ), 但均在正常值范围之内。体外抑菌试验表明, 乳酸麻保沙星对临床分离的鸡、猪大肠杆菌, 鸭李氏杆菌, 猪链球菌和金黄色葡萄球菌很敏感, 其最小抑菌浓度 (MIC) 均小于 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 最小杀菌浓度 (MBC) 均小于 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。【结论】国产麻保沙星按临床剂量使用安全, 临床常见菌对其敏感。

**[关键词]** 国产麻保沙星; 昆明种小鼠; LD<sub>50</sub>; 致突变性; 亚慢性毒性; 体外抑菌活性

**[中图分类号]** S859.79

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-9387(2009)07-0016-07

## Research on the toxicity and antibacterial activity *in vitro* of homemade marbofloxacin

ZHANG Ling-ling<sup>1</sup>, PAN An<sup>2</sup>, GUO Kuan<sup>1</sup>, FANG Chun-xia<sup>1</sup>, ZHAO Jie<sup>1</sup>,  
JI Hui<sup>1</sup>, ZHOU Tian-zheng<sup>1</sup>, JIANG Shang-xiang<sup>1</sup>

(1 College of Veterinary Medicine, Nanjing Agricultural University, Nanjing, Jiangsu 210095, China;

2 Zhejiang Guobang Chemicals Co., Ltd, Shangyu, Zhejiang 312369, China)

**Abstract:** 【Objective】The study was to find out the toxicity and antibacterial activity of homemade marbofloxacin and evaluate the clinical danger. 【Method】Acute oral toxicity test, acute toxicity test, sperm abnormality test, bone marrow micronucleus test and subchronic toxicity test were carried out with mice, and simultaneously microdilution test was used to evaluate antibacterial activity against bacterial strains from clinic. 【Result】The LD<sub>50</sub> of homemade marbofloxacin was 887.8 mg/kg, belonging to hypotoxicity substance; the results of sperm abnormality test and bone marrow micronucleus test were negative, indicating marbofloxacin was non-mutagenicity. Marbofloxacin was given to mice at doses of 178, 89, 18 mg/kg by oral administration for 30 days respectively, and no mouse died. No significant differences were observed in body weight ( $P > 0.05$ ), while light effects on organ coefficients, hematology indices, blood biochemical indices ( $P < 0.05$ ), which were in normal value. Antibacterial activity test showed that marbofloxacin inhibited efficiently chick and pig *Escherichia coli*, duck *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus*, and MIC was all under 0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , MBC under 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . 【Conclusion】Homemade marbofloxacin is safe at the clinical recommendation dosage and sensitive to common bacteria.

\* [收稿日期] 2008-10-27

[基金项目] 国家“十一五”科技支撑计划项目(O200812)

[作者简介] 张玲玲(1983-), 女, 江苏南京人, 在读博士, 主要从事新兽药的研发和药物代谢研究。E-mail: zhll8309@163.com

[通信作者] 江善祥(1966-), 男, 安徽潜山人, 教授, 博士, 博士生导师, 主要从事新兽药的研发和药物代谢研究。

**Key word:** marbofloxacin; Kunming mouse; LD<sub>50</sub>; mutagenicity; subchronic toxicity; antibacterial activity *in vitro*

麻保沙星(Mabrofloxacin, MBF),又名马波沙星,为动物专用的第3代喹诺酮类药物,其可抑制细菌DNA复制中需要的拓朴异构酶而表现杀菌活性<sup>[1-2]</sup>,对革兰氏阴性菌(包括溶血性不动杆菌、嗜血杆菌)有效,而且对革兰氏阳性菌和支原体均有很好的抗菌效果<sup>[3]</sup>。麻保沙星自1995年由瑞士罗氏公司开发成功以来,先后被英国、法国、美国 and 欧洲批准用于牛、羊、猪及犬、猫的胃肠道感染、呼吸道感染和泌尿道感染<sup>[4-6]</sup>。我国的兽药企业近年来致力于该药的研究,国内公司已能生产麻保沙星原料药及其制剂乳酸麻保沙星,并进行了药效学与药动学研究。由于喹诺酮类药物的广泛应用,其对人和动物的胃肠道反应、过敏反应、肝肾功能损害及软骨损伤<sup>[7]</sup>等的不良反应越来越受到关注,而进口药物和国产药物在生产工艺和辅料的选择上存在差别,已引起人们对国产麻保沙星毒性的重视。为此,本研究对国产麻保沙星进行了经口急性毒性试验、精子畸形试验、微核试验、亚慢性毒性试验,并采用微量稀释法检测了其体外抑菌活性,以期评价该药毒理学特性提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 试验材料

1.1.1 药物 麻保沙星和乳酸麻保沙星冻干粉,均由浙江国邦药业有限公司提供,麻保沙星含量为980 g/kg,批号070628。由于麻保沙星不溶于水<sup>[3]</sup>,临用前均用0.5%的羧甲基纤维素钠配成相应浓度的混悬液使用;乳酸麻保沙星冻干粉含量为100 mg 乳酸麻保沙星/瓶,批号070628。环磷酰胺,江苏恒瑞医药股份有限公司生产,批号07051721。

1.1.2 试验动物 昆明种小鼠与小鼠全价饲料,购自南京市江宁区青龙山动物繁殖场。小鼠购回后适应性饲养5 d,选择健康的进行试验。

1.1.3 菌株 鸡、猪大肠杆菌地方分离株,鸭李氏杆菌分离株,2株猪链球菌地方分离株和金黄色葡萄球菌,均由南京农业大学动物医学院微生物教研组提供。金黄色葡萄球菌CMCC26112,由铁道医学院微生物教研组惠赠。

1.1.4 仪器 光学显微镜, Nikon, 855337; BS-210S型电子分析天平,北京赛多利斯天平有限公司产品; YD-1508型石蜡切片机,浙江金华益迪医疗设

备厂生产; LX-20血液生化分析仪,德国 Beckman 公司生产; AU2700血常规分析仪,日本 Olympus 公司生产。

### 1.2 麻保沙星毒性的检测

1.2.1 经口急性毒性试验 根据预试验的结果,选取50只18~22 g健康昆明种小鼠,雌雄各半,分为5组,各组小鼠分别灌胃0.02 mL/g不同质量浓度的麻保沙星羧甲基纤维素钠溶液,药物剂量分别为1 500, 1 193, 949, 755和600 mg/kg,观察记录2周内小鼠中毒反应与死亡情况,根据改良寇氏法计算半数致死量(LD<sub>50</sub>)和95%可信限。

1.2.2 精子畸形试验 选取50只6~7周龄, 28~35 g昆明种雄性小鼠,分为5组,分别为高剂量组、中剂量组、低剂量组、阴性对照组和环磷酰胺对照组。高、中、低剂量组灌胃0.01 mL/g不同质量浓度的麻保沙星羧甲基纤维素钠溶液,药物剂量分别为LD<sub>50</sub>/2, LD<sub>50</sub>/4, LD<sub>50</sub>/8;环磷酰胺对照组,小鼠腹腔注射60 mg/kg环磷酰胺;阴性对照组,按0.01 mL/g灌胃0.5%的羧甲基纤维素钠溶液。每日1次,连续5 d。第1次给药后的第35天,颈椎脱臼处死小鼠,在高倍镜下检查精子形态,每组检查精子约1 500条,按无钩、无定形、香蕉形、胖头、双头及双尾分别记录畸形精子数。

1.2.3 微核试验 选取80只7~8周龄, 28~32 g成年昆明种小鼠,雌雄各半,分笼饲养,分为5组,分别为高剂量组、中剂量组、低剂量组、阴性对照组和环磷酰胺对照组,高、中、低剂量组灌胃0.01 mL/g不同质量浓度的麻保沙星羧甲基纤维素钠溶液1次,药物剂量分别为LD<sub>50</sub>/2, LD<sub>50</sub>/4, LD<sub>50</sub>/8;环磷酰胺对照组,腹腔注射60 mg/kg环磷酰胺1次;阴性对照组,按0.01 mL/g灌胃0.5%的羧甲基纤维素钠溶液。各组分别于给药后24, 36, 48 h采样。每次采样取5只小鼠,颈椎脱臼处死,取股骨中骨髓制片,油镜下观察,每张片计数1 000个嗜多染红细胞(Polychromatic erythrocytes, PCE),计数其中的微核数,求出微核检出率,同时计数200个细胞中PCE与正染红细胞(Normalchromatic erythrocytes, NCE)之比。

1.2.4 亚慢性毒性试验 选用18~20 g昆明种小鼠80只,雌雄各半,分笼饲养,随机分为4组,分别为高剂量组、中剂量组、低剂量组和阴性对照组。

高、中、低剂量组灌胃 0.01 mL/g 不同质量浓度的麻保沙星羧甲基纤维素钠溶液,药物剂量分别为  $LD_{50}/5$ ,  $LD_{50}/10$ ,  $LD_{50}/50$ ; 阴性对照组灌胃 0.5% 的羧甲基纤维素钠溶液。每日 1 次,连续 30 d。

试验期间每天清晨称体质量,观察动物的精神状态、活动、采食情况,记录死亡情况,于最后 1 次给药后 24 h 眼球采血,送至东南大学附属中大医院测定血常规指标和血液生化指标。血常规指标包括红细胞总数(RBC)、白细胞总数(WBC)、血红蛋白(HB)、血小板计数(PLT)、红细胞压积(HCT)、单核细胞计数(MNC)、淋巴细胞计数(LYM)、中性粒细胞等;血液生化指标检查谷草转氨酶(GOT)、谷丙转氨酶(GPT)、尿素氮(UN)、肌酐(CRE)、总胆固醇(TC)、白蛋白(ALB)、血糖(GLU)、甘油三酯(TG)等反应肝脏和肾脏性能的指标。小鼠眼球采血后处死,解剖,观察有无脏器损伤,并取出心、肝、脾、肺、肾,称质量,计算脏器系数:脏器系数=脏器湿质量/体质量。每组均随机取 4 套脏器(心、肝、脾、肺、肾),雌雄各半,固定于 10% 的福尔马林溶液中,2 周后流水冲洗,脱水,透蜡,包埋,切片,HE 染色,进行病理组织学检查。

### 1.3 麻保沙星体外抑菌活性的检测

由于麻保沙星多个体给药,尚未见有耐药的报道<sup>[8-9]</sup>。乳酸麻保沙星水溶性好,临床应用方便,本试验拟采用微量稀释法检测国内临床分离的细菌对国产乳酸麻保沙星的敏感性。

准确称取乳酸麻保沙星,用无菌蒸馏水配制成 2 560  $\mu\text{g}/\text{mL}$  溶液,微孔滤膜过滤除菌, -20  $^{\circ}\text{C}$  保存备用。

将保存的鸡、猪大肠杆菌地方分离株,鸭李氏杆菌分离株,2 株猪链球菌地方分离株,金黄色葡萄球菌分离株和质控株 CMCC26112 接种 MH 平板,于 37  $^{\circ}\text{C}$  培养 24 h 后,挑选典型菌落接种于 MH 肉汤中,再经 37  $^{\circ}\text{C}$  培养 18 h 后,以平板培养法测定其生长浊度,然后将菌液稀释成  $10^5 \sim 10^6$  个/mL 备用。

在消毒的聚苯乙烯微孔板上的各孔中除首孔加入 180  $\mu\text{L}$  的菌液外,其余均加入 100  $\mu\text{L}$  的菌液,首孔加入 2 560  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的乳酸麻保沙星 20  $\mu\text{L}$ ,混匀后吸取 100  $\mu\text{L}$  加入第 2 孔,其余孔同法处理,最后一孔稀释后吸 100  $\mu\text{L}$  弃去,使得各孔中乳酸麻保沙星的质量浓度分别为 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125, 0.062 5, 0.031 25, 0.015 6  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,对照孔不含抗菌药物。各孔于 37  $^{\circ}\text{C}$  培养 18~24 h 后观察,无细菌生长孔所含最低药物质量

浓度即为最小抑菌浓度(MIC)。将无菌生长的各孔培养液转移接种到不含抗菌药物的 MH(链球菌用 THB)琼脂平皿表面,37  $^{\circ}\text{C}$  培养 18 h 后,生长出的菌落  $\leq 5$  时,该孔的抗菌药物质量浓度即为最小杀菌浓度(MBC)<sup>[10]</sup>。试验重复 3 次,结果取平均值。

### 1.4 数据统计分析

试验结果应用 Excel 处理,SPSS 统计学软件进行 *t* 检验和方差分析,用“平均值 $\pm$ 标准差”表示。

## 2 结果与分析

### 2.1 麻保沙星的经口急性毒性

小鼠约在灌胃麻保沙星羧甲基纤维素钠溶液 0.5 h 后出现不同程度的中毒现象,小剂量表现为精神不振,蜷缩,被毛竖立,畏寒扎堆;大剂量可见腹部明显的蠕动,不能正常爬行,尾部发绀,在出现类似角弓反张的挣扎现象后迅速死亡。改良寇氏法计算得到麻保沙星  $LD_{50} = 887.8 \text{ mg}/\text{kg}$ ,95% 可信限为 793.0~994.0  $\text{mg}/\text{kg}$ 。

### 2.2 麻保沙星的精子畸形毒性

环磷酰胺对照组死亡 3 只小鼠。麻保沙星各剂量组和环磷酰胺对照组小鼠畸形精子主要以无钩和无定形畸形为主,双头和双尾较少,高、中、低剂量组和阴性对照组小鼠精子畸形率分别为  $(1.93 \pm 0.26)\%$ ,  $(1.99 \pm 0.31)\%$ ,  $(1.92 \pm 0.37)\%$  和  $(1.87 \pm 0.18)\%$ ,各组间差异不显著( $P > 0.05$ ),但极显著低于环磷酰胺对照组  $(6.46 \pm 0.64)\%$  ( $P < 0.01$ ),无剂量效应关系,结果可判定为阴性。表明麻保沙星无致小鼠精子畸形的毒性。

### 2.3 麻保沙星的微核毒性

由表 1 可以看出,麻保沙星各剂量组与阴性对照组、环磷酰胺对照组的 PCE 与 NCE 比值,均在正常范围内  $(0.6 \sim 1.2)$ <sup>[11]</sup>,说明麻保沙星在该剂量下无细胞毒作用,PCE 形成未受抑制。各时间点试验组间 PCE/NCE 差异不显著( $P > 0.05$ );各剂量组微核检出率与阴性对照组无显著性差异( $P > 0.05$ ),与环磷酰胺对照组差异极显著( $P < 0.01$ ),麻保沙星各剂量组间无显著差异( $P > 0.05$ )。表明麻保沙星无致微核骨髓嗜多染红细胞增加的作用。

### 2.4 麻保沙星的亚慢性毒性

2.4.1 日常观察和体质量变化 麻保沙星按 178, 89, 18  $\text{mg}/\text{kg}$  剂量口服后,高剂量组个别小鼠有被毛竖立,喜扎堆的现象,1 周后正常,其余各试验组小鼠反应灵敏,活动正常,皮毛光泽,与对照组无明显差异;试验期间未见小鼠死亡。各组小鼠试验期

间采食和饮水无明显差异。试验开始后第 1 周至第 4 周的体质量情况见表 2。从表 2 可以看出,麻保沙星各剂量组与阴性对照组雄性小鼠的平均增质量略

高于雌性小鼠;试验期间,高、中、低剂量组和阴性对照组间小鼠增质量差异不显著( $P>0.05$ )。

表 1 麻保沙星对 PCE/NCE 与骨髓微核检出率的影响

Table 1 Influence of marbofloxacin on ratio of PCE/NCE and detection rate of micronucleus in bone marrow

组别 Group	PCE/NCE			微核检出率/% Detection rate of micronucleus		
	24 h	36 h	48 h	24 h	36 h	48 h
高剂量组 High dose group	0.93±0.05 a	0.96±0.05 a	0.95±0.05 a	2.67±0.53 aA	3.47±0.69 aA	3.33±0.33 aA
中剂量组 Medium dose group	0.96±0.05 a	0.94±0.02 a	0.95±0.06 a	2.40±0.49 aA	3.20±0.60 aA	2.60±0.43 aA
低剂量组 Low dose group	0.99±0.07 a	1.01±0.04 a	1.00±0.09 a	2.27±0.60 aA	2.53±0.30 aA	2.33±0.41 aA
环磷酰胺对照组 Cyclophosphamide group	0.94±0.06 a	0.96±0.05 a	0.93±0.08 a	9.60±0.55 bB	10.33±0.85 bB	22.13±1.28 bB
阴性对照组 Control group	0.94±0.07 a	1.00±0.04 a	0.96±0.06 a	2.33±0.53 aA	2.33±0.33 aA	2.20±0.56 aA

注:同列数据后标不同大写字母表示差异极显著( $P<0.01$ ),标不同小写字母表示差异显著( $P<0.05$ )。下表同。

Note: The different big letters in the same column stand for high significant difference( $P<0.01$ ), the different small letters in the same column stand for significant difference( $P<0.05$ ).

表 2 麻保沙星对小鼠体质量的影响

Table 2 Influence of marbofloxacin on average weight of mice

阶段 Stage	雌性 Female				雄性 Male			
	高剂量组 High dose group	中剂量组 Medium dose group	低剂量组 Low dose group	阴性对照组 Control group	高剂量组 High dose group	中剂量组 Medium dose group	低剂量组 Low dose group	阴性对照组 Control group
初始质量 First born	18.5±1.18	18.7±1.42	17.6±1.65	17.1±1.37	18.3±1.89	16.3±1.06	18.3±0.95	17.7±0.78
第 1 周 The 1st week	24.6±1.17	23.8±1.62	23.7±2.06	22.5±0.85	25.8±1.81	25.0±1.15	24.8±2.82	22.1±3.57
第 2 周 The 2nd week	27.5±1.18	26.2±1.93	27.2±2.62	25.5±2.12	30.6±1.84	29.0±1.56	28.6±4.01	25.4±3.84
第 3 周 The 3rd week	29.7±1.83	27.6±2.22	27.9±3.67	25.9±3.14	31.3±2.45	31.3±1.64	30.4±4.65	30.3±4.17
第 4 周 The 4th week	33.3±2.26	32.3±2.79	31.2±5.29	31.7±4.79	29.9±2.02	28.2±2.39	29.1±3.98	28.4±3.20

2.4.2 对脏器系数的影响 从表 3 可以看出,麻保沙星中剂量组的脏器系数高于其他组,与阴性对照组相比差异显著( $P<0.05$ ),而肝脏系数与低剂量

组差异显著( $P<0.05$ );其他器官系数各组间差异不显著( $P>0.05$ ),但均在正常值范围之内<sup>[11]</sup>。

表 3 麻保沙星对小鼠脏器系数的影响

Table 3 Influence of marbofloxacin on organ coefficients of mice

组别 Group	心 Heart	肝 Liver	脾 Spleen	肺 Lung	肾 Kidney
高剂量组 High dose group	4.94±0.55 ab	48.40±3.49 ab	4.33±0.94 a	6.21±0.49 a	13.85±2.36 a
中剂量组 Medium dose group	5.34±0.60 b	51.08±3.55 b	5.16±1.24 a	6.98±2.78 a	14.50±2.37 a
低剂量组 Low dose group	5.07±1.30 ab	45.90±6.13 a	4.85±1.10 a	7.74±4.69 a	12.94±2.21 a
阴性对照组 Control group	4.75±0.73 a	45.35±10.67 ab	4.39±2.10 a	7.84±3.51 a	13.02±3.30 a

2.4.3 对血常规及血液生化指标的影响 由表 4 可见,麻保沙星中剂量组小鼠的血红蛋白显著高于高剂量组( $P<0.05$ ),中性粒细胞和单核细胞显著高于阴性对照组( $P<0.05$ ),均在正常值范围之内<sup>[12]</sup>,其他指标各组小鼠间均无显著差异( $P>0.05$ )。由表 5 可知,麻保沙星高剂量组血糖显著高

于阴性对照组( $P<0.05$ );而反应肾脏功能的肌酐,高剂量组显著高于中剂量组和阴性对照组( $P<0.05$ ),无剂量效应关系,均在正常值范围内波动<sup>[12]</sup>;其他血液生化指标各组间均无统计学差异( $P>0.05$ )。

表 4 麻保沙星对小鼠血液常规指标的影响

Table 4 Influence of marbofloxacin on hematology indices of mice

组别 Group	红细胞总数/ ( $\times 10^{12} \text{ L}^{-1}$ )RBC	白细胞总数/ ( $\times 10^{12} \text{ L}^{-1}$ )WBC	血红蛋白/ ( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )HB	血小板计数/ ( $\times 10^{11} \text{ L}^{-1}$ )PLT
高剂量组 High dose group	8.50±0.84 a	9.30±4.40 a	137.00±12.20 a	1 057.5±282.4 a
中剂量组 Medium dose group	8.83±0.80 a	6.83±2.19 a	148.50±13.52 b	1 122.3±317.3 a
低剂量组 Low dose group	9.10±0.67 a	8.00±2.63 a	142.89±10.47 ab	1 069.3±343.3 a
阴性对照组 Control group	8.84±0.50 a	10.99±4.11 a	138.30±8.37 ab	1 259.4±200.3 a
组别 Group	中性粒细胞/% Neutrophil cells	淋巴细胞/% LYM	单核细胞/% MNC	红细胞压积/( $\text{L} \cdot \text{L}^{-1}$ ) HCT
高剂量组 High dose group	2.02±1.13 ab	6.90±3.68 a	0.38±0.17 ab	0.45±0.04 a
中剂量组 Medium dose group	1.40±0.84 a	5.14±1.60 a	0.29±0.15 a	0.48±0.05 a
低剂量组 Low dose group	1.80±1.01 ab	5.61±1.71 a	0.59±0.41 ab	0.47±0.36 a
阴性对照组 Control group	2.61±0.86 b	7.72±4.05 a	0.74±0.34 b	0.45±0.03 a

表 5 麻保沙星对小鼠血液生化指标的影响

Table 5 Influence of marbofloxacin on blood biochemical indices of mice

组别 Group	谷丙转氨酶/ ( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )GPT	谷草转氨酶/ ( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )GOT	白蛋白/ ( $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ )ALB	血糖/ ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )GLU
高剂量组 High dose group	48.57±6.43 a	162.57±53.66 a	14.78±1.64 a	5.08±0.91 b
中剂量组 Medium dose group	50.00±14.31 a	183.7±31.26 a	14.3±2.67 a	4.57±0.65 ab
低剂量组 Low dose group	53.50±11.56 a	176.50±39.31 a	15.6±0.88 a	4.31±1.15 ab
阴性对照组 Control group	59.00±10.64 a	199.6±42.51 a	14.5±1.84 a	3.81±0.92 a
组别 Group	尿素氮/ ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )UN	肌酐/ ( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )CRE	甘油三酯/ ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )TG	总胆固醇/ ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )TC
高剂量组 High dose group	9.97±3.04 a	32.33±2.92 b	1.09±0.187 a	2.90±0.46 a
中剂量组 Medium dose group	10.27±1.03 a	29.40±1.43 a	1.186±0.39 a	3.14±0.65 a
低剂量组 Low dose group	9.72±2.32 a	31.56±2.60 ab	1.29±0.50 a	2.96±0.60 a
阴性对照组 Control group	9.91±1.79 a	29.50±2.37 a	1.28±0.55 a	2.78±0.34 a

## 2.5 麻保沙星的体外抑菌活性

由表 6 可见,乳酸麻保沙星对 6 种畜禽病原菌的 MIC 在 0.125~0.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,MBC 在 0.125~4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,这与国外文献报道的麻保沙星对各病原

菌的敏感性<sup>[4,13-15]</sup>相符。结果表明,国内分离的临床常见病原菌对乳酸麻保沙星没有产生耐药性,仍然敏感。

表 6 乳酸麻保沙星对不同菌株的 MIC 和 MBC

Table 6 MIC and MBC of lactate marbofloxacin on several bacteria strains

菌株 Bacteria strain	细菌数/( $\times 10^5 \text{ cfu} \cdot \text{mL}^{-1}$ ) bacteria number	MIC/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	MBC/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
金黄色葡萄球菌质控株 CMCC26112 <i>Staphylococcus aureus</i> CMCC26112	5	0.125	1.000
鸡大肠杆菌分离株 <i>Escherichia coli</i> of chick from clinic	4	0.500	2.000
猪大肠杆菌分离株 <i>Escherichia coli</i> of pig from clinic	4	0.125	0.500
鸭李氏杆菌分离株 <i>Listeria monocytogenes</i> of duck from clinic	2	0.500	4.000
猪链球菌分离株 1 <i>Streptococcus</i> I from clinic	5	0.250	0.250
猪链球菌分离株 2 <i>Streptococcus</i> II from clinic	6	0.125	0.125
金黄色葡萄球菌分离株 <i>Staphylococcus aureus</i>	2	0.250	2.000

### 3 讨论

国产麻保沙星经口的  $LD_{50} = 887.8 \text{ mg/kg}$ , 95%可信限为  $793.0 \sim 994.0 \text{ mg/kg}$ , 与文献[16-17]报道的结果相近,按急性毒性分级标准可判为低毒类药物。

化学毒物可以使哺乳动物调控精子成熟和正常形态发生的基因发生突变,也可使骨髓细胞中染色体畸变发生率增高,从而使畸形精子数大量增加,嗜多染红细胞的微核检出率增加。本试验选择精子畸形与微核检出率评定麻保沙星对小鼠生殖细胞及体细胞的致突变性,对遗传危害性作出评价,并预测其致癌可能性。结果表明,国产麻保沙星无致小鼠雄性生殖细胞和体细胞突变的作用。

亚慢性毒性试验通过使动物长期染毒来了解急性毒性试验中未发现的毒性作用。本研究根据《兽药试验技术规范汇编》<sup>[18]</sup>进行国产麻保沙星的亚慢性毒性试验,按  $178,89,18 \text{ mg/kg}$ (相当于临床推荐最大使用剂量的 32,16,3 倍)剂量给小鼠连续灌胃 30 d,试验期内各组动物生长发育良好,体质量增加各组间无明显差异,说明麻保沙星对动物的生长影响极小。麻保沙星中剂量组心脏与肝脏系数偏大,经病理组织切片检查发现心肌、肝脏少量充血,但是没有发现淤血、水肿等病理变化,说明充血系摘除眼球处死小鼠时血液未放干净,并且强烈的应激造成。血红蛋白、中性粒细胞和单核细胞及血糖、肌酐指标虽然各组间有或高或低的偏差,但均在正常值范围内,与用药剂量没有相关性。病理检查和肉眼观察无异常变化,病理切片检查仅见心肌、肝脏充血,说明长时间给予麻保沙星不引起动物组织病变。本试验结果表明,麻保沙星不会随着剂量的加大而出现毒性加剧的现象。

体外抑菌活性研究表明,乳酸麻保沙星对兽医上常见的革兰氏阳性菌鸭李氏杆菌、猪链球菌和金黄色葡萄球菌的 MIC 与 MBC 很小,对猪和鸡大肠杆菌也有很好的抑制作用。结果表明,麻保沙星抗菌谱广,抗菌活性强。由于喹诺酮类药物抗菌机理独特,与其他抗菌药无交叉耐药性<sup>[19]</sup>,所以在耐药菌株日益增多的今天,麻保沙星有很好的兽医临床应用价值。

综上所述,国产麻保沙星属低毒的第 3 代喹诺酮类药物,无致突变性,长期应用无明显毒副作用,临床常见菌对其敏感。

### [参考文献]

- [1] Spreng M, Deleforge J, Thomas V, et al. Antibacterial activity of marbofloxacin: A new fluoroquinolone for veterinary use against canine and feline isolates [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1995, 18: 284-289.
- [2] Dudley N. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of antibiotics with special reference to the fluoroquinolones [J]. *American Journal of Medicine*, 1991, 91(6A): 45S-50S.
- [3] 王志强, 陈杖榴. 动物专用氟喹诺酮类抗菌新药——麻保沙星 [J]. *中兽医杂志*, 2001(4): 46-48.  
Wang Z Q, Chen Z L. Marbofloxacin—a new antibacterials of the fluoroquinolones used exclusively in animals [J]. *Journal of Traditional Chinese Veterinary Medicine*, 2001(4): 46-48. (in Chinese)
- [4] Dubreuil L, Houcke I, Leroy I. In vitro activity of a new fluoroquinolone, marbofloxacin against strictly anaerobic bacteria and some bacteria from human fecal flora [J]. *Pathologie Biologie*, 1996, 44(5): 333-336.
- [5] Eyett C. Marbofloxacin: an advanced fluoroquinolone for use in beef and dairy cattle [J]. *Cattle Practice*, 1997, 5(4): 289-293.
- [6] 邱银生, 吴佳. 动物专用氟喹诺酮类药物研究进展简介 [J]. *中国兽药杂志*, 1998, 32(3): 46-48.  
Qiu Y S, Wu J. The research progress of fluoroquinolones used for animals [J]. *Chinese Journal of Veterinary Drug*, 1998, 32(3): 46-48. (in Chinese)
- [7] Owens R C J, Ambrose P G. Clinical use of fluoroquinolones [J]. *Medical Clinics of North America*, 2000, 84(6): 1447-1469.
- [8] Meuniera D, Acarb J F, Martela J L, et al. A seven-year survey of susceptibility to marbofloxacin of pathogenic strains isolated from pets [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2004, 24: 592-598.
- [9] Meuniera D, Acarb J F, Martela J L, et al. Seven years survey of susceptibility to marbofloxacin of bovine pathogenic strains from eight european countries [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2004, 24: 70-80.
- [10] 农业部兽药评审中心. 兽用化学药品药理、毒理、临床部分试验研究技术指导原则 [S]. 湖北武汉: 湖北兽药监察所, 2006: 10.  
Ministry of Agriculture Veterinary Drug Evaluation Center. The guiding principle of partly test technology on pharmacological toxicology and clinical of veterinary chemistry [S]. Wuhan Hubei: Hubei Institute of Veterinary Drug Control, 2006: 10. (in Chinese)
- [11] 刘毓谷. 卫生毒理学基础 [M]. 2 版. 北京: 北京人民卫生出版社, 1997: 219.  
Liu Y G. The primary hygiene toxicology [M]. 2nd ed. Beijing: Beijing Public Health Press, 1997: 219. (in Chinese)
- [12] 徐淑云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1871-1880.  
Xu S Y, Bian R L, Chen X. Methodology of pharmacological experiment [M]. 3rd ed. Beijing: Public Health Publishing

- House, 2002; 1871-1880. (in Chinese)
- [13] Bousquet M A, Bernard S, Schneider M, et al. Pharmacokinetics of marbofloxacin in horses [J]. *Equine Veterinary Journal*, 2002, 34(4): 366-372.
- [14] Schneider M, Valle M, Woehrl F, et al. Pharmacokinetics of marbofloxacin in lactating cows after repeated intramuscular administrations and pharmacodynamics against mastitis isolated strains [J]. *Journal of Dairy Science*, 2004, 87(1): 202-211.
- [15] Seol B. Comparative in vitro activities of enrofloxacin, ciprofloxacin and marbofloxacin against staphylococcus intermedius isolated from dogs [J]. *Veterinarski Arhiv*, 2005, 75(3): 189-194.
- [16] 沈建忠, 肖希龙, 张素霞, 等. 马波沙星的致突变性和致畸形研究 [J]. *畜牧兽医学报*, 2003, 34(3): 304-308.  
Shen J Z, Xiao X L, Zhang S X, et al. Studies on mutagenicity and teratogenicity of marbofloxacin [J]. *Acta Veterinaria Et Zootechnica Sinica*, 2003, 34(3): 304-308. (in Chinese)
- [17] The European agency for the evaluation of medicinal products veterinary medicines and information technology unit. Committee for veterinary medicinal products marbofloxacin summary report(2) [DB/OL]. 1999, 1-5. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/007996en.pdf>.
- [18] 农业部兽药审评委员会办公室. 兽药试验技术规范汇编 [S]. 北京: [出版者不祥], 2001: 11-12.  
The Committee on Assessment Veterinary Drug, Ministry of Agriculture. The veterinary drug test regulation assemble [S]. Beijing: [s. n.], 2001: 11-12. (in Chinese)
- [19] 陈杖榴. 兽医药理学 [M]. 2 版. 北京: 中国农业出版社, 2001: 234-235.  
Chen Z L. *Veterinary pharmacology* [M]. 2nd ed. Beijing: the Agriculture Publishing House of China, 2001: 234-235. (in Chinese)

(上接第 15 页)

## [参考文献]

- [1] Kinashi T. Integrin regulation of lymphocyte trafficking; lessons from structural and signaling studies [J]. *Adv Immunol*, 2007, 93: 185-227.
- [2] Humphries M J. Integrin structure [J]. *Biochem Soc Trans*, 2000, 28(4): 311-339.
- [3] Horwitz A F. Integrins and health [J]. *Scientific American*, 1997, 276(5): 68-75.
- [4] Calderwood D A. Integrin activation [J]. *J Cell Science*, 2004, 117(pt 5): 657-666.
- [5] Calderwood D A, Shattil S J, Ginsberg M H. Integrins and actin filaments: reciprocal regulation of cell adhesion and signaling [J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(30): 22607-22610.
- [6] Gakidis M A, Cullere X, Olson T, et al. Vav GEFs are required for integrin-dependent functions of neutrophils [J]. *J Cell Biology*, 2004, 166(2): 273-282.
- [7] Bunting M, Harris E S, McIntyre T M, et al. Leukocyte adhesion deficiency syndromes: adhesion and tethering defects involving beta 2 integrins and selectin ligands [J]. *Curr Opin Hematol*, 2002, 9(1): 30-35.
- [8] Springer T A. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration [J]. *Annu Rev Physiol*, 1995, 57: 827-872.
- [9] Imhof B A, Dunon D. Leukocyte migration and adhesion [J]. *Adv Immunol*, 1995, 58: 345-416.
- [10] Chilcoat C D, Sharief Y, Jones S L, et al. Tonic protein kinase A activity maintains inactive  $\beta_2$  integrins in unstimulated neutrophils by reducing myosin light-chain phosphorylation: role of myosin light-chain kinase and Rho kinase [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(4): 964-971.
- [11] Huisse M G, Pease S, Hurtado-Nedelec M, et al. Leukocyte activation: the link between inflammation and coagulation during heatstroke. A study of patients during the 2003 heat wave in Paris [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(8): 2288-2295.
- [12] Berton G, Yan S R, Fumagalli L, et al. Neutrophil activation by adhesion: mechanisms and pathophysiological implications [J]. *Int J Clin Lab Res*, 1996, 26(3): 160-177.
- [13] Brown E J, Lindberg F P. Leucocyte adhesion molecules in host defense against infection [J]. *Ann Med*, 1996, 28(3): 201-208.
- [14] Hogg N, Henderson R, Leitinger B, et al. Mechanisms contributing to the activity of integrins on leukocytes [J]. *Immunol Rev*, 2002, 186(1): 164-171.
- [15] Hughes P E, Renshaw M W, Pfaff M, et al. Suppression of integrin activation: a novel function of a Ras/Raf-initiated MAP kinase pathway [J]. *Cell*, 1997, 88(4): 521-553.