

恩诺沙星对 Wistar 系大白鼠的 急性及亚慢性毒性研究

董漓波 叶启薇 孙永学 冯淇辉 陈杖榴

(华南农业大学动物医学系, 510642)

摘 要 本文对 Wistar 系大白鼠口服恩诺沙星的急性及亚慢性毒性研究, 用简化机率单位法测得 Wistar 系大白鼠口服恩诺沙星的 LD_{50} 为 4629mg/kg, 95% 可信限为 4773~4479mg/kg, LD_{90} 为 7063mg/kg。亚慢性毒性试验以每天分别用 20、100、200mg/kg 体重的剂量加入饮水中, 供三组大白鼠自由饮服, 分别于 30d、60d 抽检动物, 检查内容包括食饵效率, 器官系数、器官含水量、血液检验、血清谷一丙转氨酶检验、尿液检验和病理剖检观察与组织切片等项, 了解到恩诺沙星引起以上各项指标异常变化程度较轻, 而且不会因剂量加大和使用时间延长而出现毒性加剧的变化, 说明恩诺沙星的毒性较低, 与急性毒性试验所得的结果相符。

关键词 恩诺沙星, 大白鼠, 急性毒性, 亚慢性毒性

恩诺沙星 (Enrofloxacin) 为喹诺酮酸类药物, 此类药物抗菌谱广, 对革兰氏阴性菌和阳性菌均有良好作用, 杀菌力强, 对霉形体及某些耐药菌株有效; 与其他抗生素无交叉耐药性, 作用迅速, 在组织中分布广, 能透过血脑屏障, 可治疗许多全身性感染的疾病。

本研究的目的是以实验动物 Wistar 系大白鼠为受试动物, 开展急性毒性试验, 测定口服恩诺沙星的 LD_{50} 及 LD_{90} ; 进行亚慢性毒性试验, 通过 30d、60d 观察食饵效率、器官系数、器官含水量、血液检验、血清谷一丙转氨酶检验、尿液检验和病理剖检观察与组织切片等项, 了解恩诺沙星对实验动物的亚慢性毒性, 为畜禽临床应用提供可靠的理论依据。

1 材料及方法

1.1 供试药品及试剂

恩诺沙星 (Enrofloxacin) 由广州白云山兽药厂、广州惠华动物保健品有限公司提供, 含量为 99.5%, 批号 930302。磺酰水杨酸、联苯胺、二甲氨基甲酸、亚硝基铁氰化钠等均为分析纯试剂。

1.2 仪器

显微镜, F-800 半自动血液分析仪 (日本产), ISP-MI 半自动生化仪 (荷兰产) 等。

1.3 动物

大白鼠, 品种为 Wistar 系, 购自第一军医大学实验动物中心。急性毒性试验用雄鼠体重为 170~180g, 雌鼠为 155~165g; 亚慢性毒性试验用雄鼠体重为 95~105g, 雌鼠为 85~95g。

* 本试验切片观察得到陈玉汉教授、宋延年老师帮助, 切片制作由陈元音老师完成, 试验过程得到蒋佩莲同志帮助, 一并致谢。

** 收稿日期 1994-12-23。

1.4 方法

1.4.1 急性毒性试验的方法: LD_{50} 、 LD_{01} 的测定均用简化机率单位法。

1.4.2 亚慢性毒性试验的方法: (1) 分组: 将大白鼠分为4组, 每组20只, 雌雄各半并分笼饲养。1~3组为试验组, 按每公斤体重每天20、100、200mg三个剂量, 将药物加入饮水中, 分别供三组大白鼠自由饮服。第4组为对照组, 不添加药物。(2) 食饵效率: 每10天计算一次动物摄食量与体重增加量之比。(3) 检查项目及时间: 以下各项检验均分别于用药后30d、60d进行。各组取4只大白鼠, 雌雄各半。

器官系数: 本试验分别取出其肝、肾、肺、心、脑、脾等6个脏器, 求出其器官系数; 器官含水量: 为器官湿重减去干重。本试验将取出的脏器分别称重后, 置于110℃烘箱中烘干至恒重即为脏器的干重, 从而求出各器官含水量。器官系数及含水量数值高者, 说明组织出现充血及水肿, 数值低者说明组织出现萎缩变化; 血液检验: 检验其白细胞数(WBC)、红细胞数(RBC)、血红蛋白含量(HCB)等三项指标; 尿液检验: 以组为单位采集, 进行pH值, 尿中蛋白质(用硝酸试法)、尿中潜血(用改良联苯胺法)、尿中胆素原(用艾氏试剂检验)、尿中葡萄糖(用斑氏试剂检验), 尿中酮体(用亚硝基铁氰化钠等检验)等项检验; 谷一丙转氨酶检验: 于60d采血清, 用赖氏法检验; 病理检查: 60d剖杀16只(各组4只), 肉眼观察各鼠的器官变化, 并取肝、脑、肾组织切片检查。

2 结果

2.1 大白鼠口服恩诺沙星急性毒性试验结果

表 大白鼠口服恩诺沙星急性毒性试验结果

Table Results of acute toxicity of enrofloxacin by oral administration in rats

组别 Group	动物数(只) Amount of animal	剂量(mg/kg) Dose	剂量对数 Logarithm of dose	死亡数(只) Amount of death	死亡率(%) Mortality	概率单位(Y) Probability unit	权重系数 Weight coefficient	权重(W) Weight
1	10	2342	3.369	0	0	2.60	0.181	1.81
2	10	3282	3.516	2	20	4.16	0.490	4.90
3	10	4592	3.662	5	50	5.00	0.637	6.37
4	10	6429	3.808	7	70	5.52	0.576	5.76
5	10	9000	3.954	10	100	7.40	0.181	1.81

$$\Sigma y = 24.68 \quad \Sigma w = 20.65$$

按简化机率单位法测得 Wistar 系大白鼠口服恩诺沙星的 LD_{50} 为 4629mg/kg, 95%可信限为 4773~4479mg/kg; LD_{01} 为 7063mg/kg。

2.2 大白鼠口服恩诺沙星亚慢性毒性试验结果

2.2.1 食饵效率: 试验组与对照组的食饵效率均有差异, 即对照组的食饵效率比试验组(1、2、3组)稍高, 但差异不显著。1~4组平均食饵效率: 1~10d 分别为0.336、

0.334、0.307、0.347, 11~20 d 分别为 0.215、0.248、0.235、0.256, 21~30 d 分别为 0.250、0.265、0.285、0.300, 31~40 d 分别为 0.205、0.182、0.176、0.225, 41~50 d 分别为 0.290、0.310、0.280、0.325, 51~60 d 分别为 0.265、0.275、0.260、0.300。

2.2.2 器官系数及器官含水量(平均值±标准差): 用药 30 d 在 6 个器官中, 只有脾脏出现变化, 其器官系数试验组与对照组比较, 1 组 (0.0023 ± 0.0004)、3 组 (0.0027 ± 0.0002) 比 4 组 (0.0043 ± 0.0007) 低, 2 组 (0.0053 ± 0.0011) 比 4 组高; 试验组间比较, 2 组比 1、3 组高。其器官含水量试验组与对照组比较, 1 组 (0.41 ± 0.02)、3 组 (0.4625 ± 0.075) 比 4 组 (0.7375 ± 0.0854) 低; 试验组间比较, 2 组 (0.7750 ± 0.1708) 比 1、3 组高。

用药 60 d 在 6 个器官中, 只有肺脏出现变化, 其器官系数试验组与对照组比较, 3 组 (0.0073 ± 0.0014) 比 4 组 (0.0099 ± 0.0011) 低。

以上经统计学 t 检验差异显著, 其他各项均无显著差异。

2.2.3 血液检验(平均值±标准差): 用药 30、60 d 大白鼠血液常规值中, 只有 30 d 血红蛋白含量(HGB) 一项试验 3 组 (10.63 ± 0.95) 比对照组 4 组 (12.63 ± 2.14) 低。经统计学 t 检验差异显著, 其他各项均无显著差异。

2.2.4 血清谷一丙转氨酶检验(平均值±标准差): 用药 60 d 大白鼠血清谷一丙转氨酶的数值(赖氏单位): 1 组为 44.76 ± 34.57 , 2 组为 38.6 ± 18.36 , 3 组为 30.75 ± 19.00 , 4 组为 25.76 ± 16.46 。经统计学 t 检验, 各组间均无显著差异。

2.2.5 尿液检验: 用药 30、60 d 大白鼠尿液检验, 只见 60 d 检验项目中尿中胆素原一项: 1 组为阴性, 2、3、4 组均为阳性, 即 1 组与 4 组有差异外, 其他各项均无差异。

2.2.6 病理检查: 肉眼观察各组大白鼠各器官均无异常变化。病理切片观察: 用药 30、60 d 各组分别取 1 只大白鼠的肝、肾、脑切片观察, 其病变情况 30 d 的结果为 1、2、3 组动物的肝脏均出现部分肝细胞变性或坏死, 肾脏均有部分肾小管变性或坏死; 60 d 的结果为 1 组动物的脑出现个别脑细胞变性。而对对照组的肝、肾、脑无论 30 d 还是 60 d 均无异常。

3 讨论

3.1 恩诺沙星给 Wistar 系大白鼠口服 LD_{50} 为 4629 mg/kg , 95% 可信限为 $4773 \sim 4479 \text{ mg/kg}$, LD_{50} 为 7063 mg/kg 。根据联合国世界卫生组织推荐外来化合物急性毒性的五级标准, 大白鼠一次口服 LD_{50} 在 5000 mg/kg 以上为微毒^[1]。故恩诺沙星对大白鼠的毒性极低。

3.2 本研究进行的亚慢性毒性试验所用恩诺沙星每天的剂量为 20 mg/kg 、 100 mg/kg 、 200 mg/kg 体重, 所进行的食饵效率试验, 对照组比各试验组的数值高, 但差异不明显, 说明恩诺沙星对动物的生长影响极小; 器官系数及器官含水量 30 d 测定见试验 2 组大白鼠的脾脏有水肿变化, 1、3 组有萎缩变化, 60 d 测定见试验 3 组肺有萎缩变化, 说明恩诺沙星对脾、肺组织的代谢有一定影响; 血液常规检验, 只有 30 d 血红蛋白含量 3 组比 4 组低, 但数值均在大白鼠的正常值范围内, 说明恩诺沙星对大白鼠的血液常规影响不大; 血清谷一丙转氨酶各组均无显著差异; 尿液检验, 只有用药 60 d 试验 1 组尿中胆素原一项有影响, 说明恩诺沙星对动物尿液成分影响极小; 病理检查肉眼观察无异常变化, 而病理切片发现用药 30 d 的肝、肾出现部分病变, 用药 60 d 的脑出现个别细胞病变, 说明恩诺沙星对动物组织引起的病

变极轻微。但此项为抽样检查,有待今后进一步研究。

从以上所进行的亚慢性毒性研究结果,可见恩诺沙星不会随着剂量加大而出现毒性加剧的变化,在用药时间上,连续用药30 d、60 d也不出现时间长毒性加剧的变化,而且各项检验出现的异常变化程度轻微,从而说明恩诺沙星毒性较低。这与急性毒性试验所得的结果是相符的。

参 考 文 献

- [1] 徐厚恩, 张 铣. 卫生毒理学基础. 北京医科大学. 中国协和医科大学联合出版社, 1991, 65~66.
- [2] Fox J G, Coden B J, loew F M. Laboratory animal medicine. New York, American College of Laboratory. 1984, 40~41.
- [3] Rulof R. Effect of Baytril (enrofloxacin) on the fertility of breeding pigeons and on the growth of two generations offspring. Deutsche Veterinarmedizinische Gesellschaft. 1990, 104~113.

STUDIES ON ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITIES OF ENROFLOXACIN IN RATS

Dong Libo, Ye Qiwei, Sun Yongxue,
Feng Qihui, Chen Zhangliu

(South China Agricultural University, Guangzhou, 510642)

Abstract

The acute and subchronic toxicities of enrofloxacin by oral administration were studied in wistar rats. The acute oral LD_{50} and LD_{90} of enrofloxacin were 4629 mg/kg and 7063mg/kg, respectively, determined by simplified probability unit method in wistar rats. The 95% confidence limit was 4773~4479 mg/kg. The subchronic toxicity was carried out by drinking water at different doses of 20, 100, 200mg/kg day in rats. The rats were killed for examinations of feed efficiency, coefficient of organs, moisture content of organs, whole blood, serum glutamicpyruvic transaminase, urine, necropsy finding and histopathology at 30, 60 days after administration. Most of examinations manifested slight pathological changes only, and which had no relationship between the changes and increasing doses. The results suggested that subchronic toxicity of enrofloxacin was low, and it was consistent with acute toxicity.

Key words Enroflaxacin, Rat, Acute toxicity, Subchronic toxicity