文章编号:0253－3626(2003)01－0060－02

盐酸左氟沙星对小鼠全身感染保护效果的研究

何秀琴[1]，周远大[2]

(1.重庆医科大学微生物学教研室;2.重庆医科大学临床药理教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨和评价盐酸左氟沙星对小鼠全身感染的保护作用。方法:采用小鼠960只。随机分为96组,分别用一定量的大肠杆菌、金葡球菌、绿脓杆菌、福氏痢疾杆菌感染小鼠,各组感染后即刻静脉注射或口服不同剂量的盐酸左氟沙星和氧氟沙星。测试盐酸左氟沙星对4种细菌感染小鼠的保护作用。结果:盐酸左氟沙星对上述4种细菌感染小鼠体内保护静注ED_{50}分别为0.359mg/kg,5.848mg/kg,22.894mg/kg,0.371mg/kg;口服ED_{50}分别为0.554mg/kg,8.129mg/kg,28.895mg/kg,0.492mg/kg。结论:盐酸左氟沙星对小鼠全身感染保护作用静注优于口服,并优于氧氟沙星。

【关键词】盐酸左氟沙星;大肠杆菌;金葡球菌;绿脓杆菌;福氏痢疾杆菌;半数有效剂量

【中国图书分类法分类号】R969.4 【文献标识码】A 【收稿日期】2002－04－02

The protecting effect of levofloxacin hydrochloride on the systemic infection in mice

HE Xiuqin, et al

(*Department of Microbiology, College of Basic Medical Sciences, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To study and evaluate the protecting effect of levofloxacin hydrochloride on systemic infection in mice. *Methods*: 960 mice were used, and divided randomly into 96 groups. Certain amount of E. coli, S. aureus, P. aeruginosa and S. flexneri were administered respectively into the mice and all of them were infected. Immediately after being infected, each group of mice were given different doses of intravenous or oral levofloxacin hydrochloride and of loxacin, in order to determine the protective effect of levofloxacin hydrochloride on the mice infected with these four bacteria. *Results*: The intravenous injection of ED_{50} of levofloxacin hydrochloride to the bacteria strains was 0.359mg/kg, 5.848mg/kg, 22.894mg/kg and 0.371mg/kg respectively; and ED_{50} through the oral route was 0.554mg/kg, 8.129mg/kg, 28.895mg/kg and 0.492mg/kg respectively. *Conclusion*: The protecting effect through intravenous injection of levofloxacin hydrochloride on systemically infected mice is more superior to that of the oral route, and also better than ofloxacin.

【Key words】Levofloxacin hydrochloride; E. coli; S. aureus; P. aeruginosa; S. flexneri; ED_{50}

盐酸左氟沙星是一类新的广谱抗菌剂,对革兰氏阳性、阴性细菌均有较强的抗菌作用。左氟沙星是氧氟沙星的左旋体,其对大肠杆菌等感染小鼠的体内保护作用已有文献报道[1,2]。但其盐酸盐——盐酸左氟沙星对大肠杆菌等细菌感染小鼠的保护作用至今尚无文献报道。为此,本文对盐酸左氟沙星对上述细菌感染小鼠的体内保护作用进行了研究,并与氧氟沙星进行比较。

1 材料与方法

作者介绍:何秀琴(1951－),女,副教授,主要研究方向:抗生素。

1.1 材料

1.1.1 药品 受试药品:盐酸左氟沙星,由北京医工生物研究所提供。批号970101,含量98.5%。

对照药品:氧氟沙星,由浙江新昌制药股份有限公司提供,批号970401,含量99.7%。

精确称取盐酸左氟沙星和氧氟沙星粉末,分别用生理盐水和0.5%羧甲基纤维素钠溶液研磨,按所需浓度逐级稀释,终末浓度为0.0035%～0.2500%静脉注射和口服混悬液,pH分别为5.5和7.6;比重分别为1.0019和1.0016。

1.1.2 动物 健康合格一级昆明种小鼠,雌雄各半,体重18～22g,平均体重18.8±0.7g。由重庆医科大学实验动物中心提供。

1.1.3 药物剂量设置 大肠杆菌:盐酸左氟沙星和氧氟沙星静脉注射和口服均为1.500,1.050,0.735,0.515,0.360,

0.252 和 0.177mg/kg。盐酸左氟和氧氟沙星静注和口服对数剂量(x)均为0.0212, -0.1337, -0.2882, -0.4437, -0.5986。

金葡球菌:盐酸左氟沙星静脉注射为 10.96, 8.77, 7.02,5.61,4.49,3.59mg/kg;口服为 17.12,13.70,10.96, 8.77,7.02,5.61mg/kg。氧氟沙星静注为 13.70, 10.96, 8.77,7.02,5.61,4.49;口服为 21.40,17.12,13.70,10.96, 8.77,7.02,5.61mg/kg。盐酸左氟和氧氟沙星静注对数剂量(x)为 1.0398,0.9430,0.8463,0.7489,0.6253,0.5551;口服为 1.2335,1.1367,1.0398,0.9430,0.8457,0.7489。

绿脓杆菌:盐酸左氟沙星静脉注射为42.00,33.60,26.80, 21.50,17.20,13.76mg/kg;口服为48.00,38.40,30.72, 24.58,19.66mg/kg。氧氟沙星静注和口服均为42.00,33.60, 26.80,21.50,17.20mg/kg。盐酸左氟和氧氟沙星静注对数剂量(x)为 1.6233,1.5264,1.4282,1.3325,1.2355,1.1386;口服分别为 1.6813,1.5844,1.4874,1.3906,1.2936,1.1967 及 1.6323,1.5264,1.4282,1.3325,1.2355。

福氏痢疾杆菌:盐酸左氟沙星和氧氟沙星静脉注射和口服均为 1.050,0.736,0.515,0.360,0.252,0.176mg/kg。盐酸左氟和氧氟沙星静注和口服对数剂量均为0.0212, -0.1337, -0.2882, -0.4437, -0.5986, -0.7545。

1.1.4 感染菌种 试验所用感染菌种为重庆医科大学临床学院传染科临床分离的致病菌株,编号分别为大肠杆菌 95,绿脓杆菌 101,金葡球菌 142,福氏痢疾杆菌 109,经传染科抗生素研究室鉴定均为致病菌。

1.1.5 感染菌量及其途径 试验所用细菌经 M—H 培养基增菌 18~20h 后,用 5% 灭菌干酵母液稀释至所需浓度,均行小鼠腹腔注射给药,容量 0.5ml/只,观察 1 周,测定出小鼠感染菌株 100% 最小致死量(100% MLD),然后按此量(100%MLD)作为感染菌量。金黄色葡萄球菌$_{142}$、大肠杆菌$_{95}$、绿脓杆菌$_{101}$和福氏痢疾杆菌$_{109}$的浓度分别为 7.8×10^6CFU/ml、6.5×10^4CFU/ml、2.6×10^4CFU/ml 和 3.3×10^5CFU/ml。

1.2 *方法*

在室温 22℃ 实验室中,取禁食 12h 昆明种小鼠 960 只,雌雄各半,随机分为 96 组,每组 10 只。将各组小鼠分为大肠杆菌 95、金菌杆菌 142、绿脓杆菌 101、福氏痢疾杆菌 109 感染小鼠。感染菌量按表 1 所示各菌 100% MLD 作为感染菌量,每只小鼠腹腔注射 0.5ml。测试盐酸左氟沙星静脉注射和口服给药以及氧氟沙星静脉和口服给药,并分别设 5~6 个剂量组和 1 个空白对照组。除空白对照组外,其余各组均于感染后即刻静注或口服不同剂量盐酸左氟沙星和对照药品氧氟沙星。口服组于第 1 次给药后 6h 以同样剂量再给药 1 次。于实验当日起连续观察 7 天,记录各组小鼠存活数和死亡数。

2 结 果

各实验组动物于感染细菌后 6~8h 出现感染症状,如活动减少、畏缩、嗜睡、拒食、大便稀溏、肛周围被大便污染。约 24h 左右出现部分动物死亡,大部分动物在 48h 内死亡,幸存动物 7 天内均能恢复正常。实验数据经 Bliss 法计算各药物对不同细菌感染小鼠的体内保护作用 ED_{50} 及其可信限,如下表所示。

盐酸左氟沙星对四种细菌感染小鼠体内的保护作用(ED_{50}及其可信限)

细 菌	药物及给药途径容积(0.3ml)	药物浓度(%)	ED_{50}(mg/kg)	95%可信限(mg/kg)
大肠杆菌	盐酸左氟沙星(静注)	0.0035	0.359	0.299~0.431
	盐酸左氟沙星(口服)	0.0025	0.554	0.460~0.668
	氧氟沙星(静注)	0.0035	0.557	0.443~0.700
	氧氟沙星(口服)	0.0025	0.831	0.652~1.060
金葡球菌	盐酸左氟沙星(静注)	0.0365	5.848	5.206~6.569
	盐酸左氟沙星(口服)	0.0285	8.129	7.172~9.213
	氧氟沙星(静注)	0.0467	7.475	6.559~8.518
	氧氟沙星(口服)	0.0367	9.178	8.116~10.379
绿脓杆菌	盐酸左氟沙星(静注)	0.1400	22.894	20.092~26.086
	盐酸左氟沙星(口服)	0.0800	28.895	25.041~33.343
	氧氟沙星(静注)	0.1400	27.934	24.099~32.378
	氧氟沙星(口服)	0.0700	32.279	26.016~40.051
福氏痢疾杆菌	盐酸左氟沙星(静注)	0.0035	0.371	0.307~0.449
	盐酸左氟沙星(口服)	0.0018	0.492	0.397~0.610
	氧氟沙星(静注)	0.0035	0.427	0.312~0.585
	氧氟沙星(口服)	0.0018	0.728	0.549~0.965

(下转第 71 页)

头状癌细胞 FasL 的表达有助于逃避免疫系统的攻击。我们认为甲状腺乳头状癌细胞 FasL 的表达的增强有助于逃避机体的免疫监视作用。甲状腺癌组织中癌细胞 FasL 的表达,并未造成表达 Fas 受体的肿瘤细胞发生凋亡性自杀[7]。Basolo 等(1997 年)[8]和 Mitsiades 等(1999 年)[6]相继报道甲状腺癌中凋亡的细胞很少,肿瘤细胞表达 FasL 主要作用为抵抗免疫系统的,而不是肿瘤细胞本身,这可能与肿瘤细胞中的凋亡途径有缺陷以及肿瘤细胞表达 Fas 凋亡途径的抑制因子有关。

参 考 文 献

[1] Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, et al. Fas Ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege[J]. Science, 1995; 270(5239): 1189-1192.

[2] Kagi D, Vignaux F, Ledermann B, et al. Fas and perforin pathways as major mechanisms of T cell-mediated cytotoxicity [J]. Science, 1994; 265(5171): 528-530.

[3] O'Connell J, O'Sullivan GC, Collins, et al. The Fas counterattack: Fas-mediated T cell killing by colon cancer cells expressing Fas Ligand[J]. J Exp Med, 1996; 184(3): 1075-1082.

[4] Mitsiades N, Poulaki V, Kotoula V, et al. Fas ligand is present in tumors of the Ewing's sarcoma family and is cleaved into a soluble form by a metalloproteinase[J]. Am J Pathol, 1998; 153(6): 1947-1956.

[5] Mullauer L, Mosberger I, Chott A, et al. Fas ligand expression in nodal nonHodgkin's lymphoma[J]. Med Pathol, 1998; 11(4): 369-375.

[6] Mitsiades N, Poulaki V, Mastorakos G, et al. Fas ligand expression in thyroid carcinoma: A potential mechanism of immune evasion [J]. Endocrinol Metab, 1999; 84(8): 2924-2932.

[7] Tanimoto C, Hirakawa S, Kawasaki H, et al. Apoptosis in thyroid disease: a histochemical study[J]. Endocr J, 1995; 42(2): 193-201.

[8] Basolo F, Pollina L, Fontanini G, et al. Apoptosis and proliferation in thyroid carcinoma correlation with BcL-2 and P53 protein expression[J]. Br J Cancer, 1997; 75(4): 537-541.

(上接第 61 页)

3 讨 论

实验结果表明,盐酸左氟沙星对大肠杆菌,金葡球菌、福氏痢疾杆菌和绿脓杆菌所致小鼠全身感染均具有明显保护作用。其中盐酸左氟沙星静注给药组的体内保护作用优于口服给药组;无论是静注还是口服给药,盐酸左氟沙星均较氧氟沙星的保护作用强 1~2 倍。因此盐酸左氟沙星具有广谱抗菌作用[3~5],有利于临床多种细菌感染的治疗。

参 考 文 献

[1] Tanaka M. DR-3355(氟嗪酸光学异构体)的体外与体内抗菌作用[J]. 国外医药抗生素分册, 1992; 13(1): 53-57.

[2] 祝承霞. 新喹诺酮 Levofloxacin 的药理和临床评价[J]. 国外医药抗生素分册, 1993; 14(4): 294.

[3] 刘京芳, 余兰香, 徐晓霞. 甲磺酸左氟沙星马到成功小鼠全身感染的保护效果的研究[J]. 中国抗生素杂志, 1998; 23(4): 309-311.

[4] Fu K P, Lafredo S C, Foleno B, et al. In vitro and in vivo antibacterial activities of levofloxacin(L-ofloxacin), an optically active ofloxacin[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1992; 36(4): 860.

[5] Tanaka M, Otsuki M, Une T, et al. In vitro and in vivo activity of DR-3355, an optiacally active isomer of ofloxacin [J]. J Antimicrob Chemother, 1990; 26(5): 667.