

DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2021.00.117

· 疾病防治 ·

## 左氧氟沙星和莫西沙星治疗豚鼠 实验感染鼠疫的研究

李胜,何建,辛有全,杨晓艳,靳娟,张琪,杨建国,熊浩明,柏吉祥,代瑞霞

**摘要:**目的 观察左氧氟沙星和莫西沙星治疗豚鼠实验感染鼠疫的疗效。**方法** 参照《中华人民共和国国家药典》成人剂量,用施新猷的动物折算系数法换算成豚鼠每日每千克体重用药剂量[左氧氟沙星 40 mg/(kg·d), 莫西沙星 32 mg/(kg·d)], 用灭菌生理盐水稀释成水剂后,以皮下注射法治疗鼠疫菌 141 株感染 24 h 后的实验动物。连续用药 9 d 后停药,经医学观察 9 d 后处死,自然死亡及处死动物解剖取脏器进行鼠疫细菌学检验。**结果** 左氧氟沙星和莫西沙星治疗组实验动物全部存活,存活率均为 100%;存活动物处死后,解剖取脏器进行细菌学检验,结果均为阴性。对照组动物于感染后 3~5 d 全部死亡,并从各脏器中分离到鼠疫菌,均为特异性死亡。**结论** 左氧氟沙星和莫西沙星对豚鼠实验感染鼠疫的治疗效果均有效,特殊情况下可替代链霉素用于鼠疫的预防和治疗。

**关键词:**抗菌药物;治疗;动物实验;鼠疫;疗效中图分类号:R378.6<sup>+1</sup> 文献标识码:B 文章编号:1002-2694(2021)09-0858-03

### Research on levofloxacin and moxifloxacin in the treatment of guinea pigs experimentally infected with *Yersinia pestis*

LI Sheng, HE Jian, XIN You-quan, YANG Xiao-yan, JIN Juan,  
ZHANG Qi, YANG Jian-guo, XIONG Hao-ming, BAI Ji-xiang, DAI Rui-xia

(Qinghai Institute for Endemic Disease Prevention and Control, Xining 811602, China)

**Abstract:** To observe the efficacy of levofloxacin and moxifloxacin in the treatment of experimental plague in guinea pigs, according to the *National Pharmacopoeia of the People's Republic of China*, we converted the daily doses of levofloxacin and moxifloxacin into per kg body weight for guinea pigs according to the animal conversion coefficient [levofloxacin 40 mg/(kg·d) and moxifloxacin 32 mg/(kg·d)]. The two drugs were diluted into an aqueous solution in sterilized saline and subcutaneously injected into the experimental animals infected with 141 strains of *Yersinia pestis* after 24 hours. All experimental animals were given continuous treatment for 9 days, and then the drug administration was stopped. The animals were then sacrificed after 9 days of observation. The animals that died of infection or were sacrificed were dissected, and their organs were subjected to plague bacteriological examination. All experimental animals in the levofloxacin and moxifloxacin treatment groups survived (survival rates of 100%). All surviving animals were sacrificed and dissected, and organs were collected for plague bacteriological examination and culturing. The results were all negative; the experimental animals in the control groups died 3~5 days after infection, and *Yersinia pestis* was isolated from each animal. Thus, these deaths were considered to be due to *Yersinia pestis* infection. Both levofloxacin and moxifloxacin were effective in the treatment of guinea pigs infected with *Yersinia pestis* and thus can substitute for streptomycin in plague prevention and treatment.

**Keywords:** antimicrobial agents; treatment; animal experiments; the plague; the curative effect

青海省科技厅基础研究计划项目(No.2019-ZJ-7074)、国家卫生健康委鼠疫防治研究重点实验室(共建)(No.2019PT310004)和青海省鼠疫防控及研究重点实验室(No.2021-ZJ-Y15)联合资助  
通讯作者:代瑞霞,Email: drx200907@163.com;

ORCID: 0000-0003-3166-6561

作者单位:青海省地方病预防控制所,西宁 811602

Supported by the Science and Technology Plan Projects in Qinghai Province (No. 2019-ZJ-7074), the Key Laboratory for Plague Prevention and Control of National Health Commission (No.2019PT310004), and the Key Laboratory for Plague Prevention and Control of Qinghai Province (No.2021-ZJ-Y15)  
Corresponding author: Dai Rui-xia, Email: drx200907@163.com

鼠疫是由鼠疫耶尔森菌(简称鼠疫菌)引起的一种自然疫源性疾病,是以发病急、传播快、病死率高、传染性强为特征的烈性传染病,在我国传染病防治法中被列为甲类管理的传染病。鼠疫在世界历史上曾有数次大流行,死亡人数近2亿<sup>[1]</sup>,近年来,世界范围内的鼠疫疫情进入活跃态势,我国的鼠疫疫情也呈明显上升趋势<sup>[2-4]</sup>。鼠疫不仅严重影响着人类的健康,而且鼠疫菌是一种能够通过呼吸道传播的烈性生物恐怖病原,会对国家安全、社会和谐与经济发展构成巨大威胁<sup>[5-6]</sup>。目前,氨基糖苷类抗生素中的链霉素是WHO推荐治疗鼠疫的特效药物,特别是针对肺鼠疫。国外,马达加斯加2株耐药鼠疫菌的发现,引起了全球的高度关注,其中1株为携带8种耐药基因的多重耐药菌株<sup>[7-8]</sup>,其对链霉素、磺胺类等多种抗菌药物表现出高抗性。耐药鼠疫菌株的出现,使鼠疫防控形势变得更加严峻,使筛选对鼠疫菌敏感的新型抗菌药物的任务变得更加紧迫。美国FDA分别于2012年和2015年批准将左氧氟沙星和莫西沙星用于鼠疫的预防和治疗<sup>[9-10]</sup>。目前,我国以左氧氟沙星和莫西沙星作为鼠疫推荐用药尚缺乏体内实验证据,为系统评价这两种药物对我国鼠疫菌的敏感性,本研究通过治疗实验感染的豚鼠鼠疫来评价这两种抗菌药物的疗效,现将结果报告如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 SPF级豚鼠30只(雌性),体重250~300 g,由重庆腾鑫生物技术有限公司西安分公司提供(实验动物使用许可证号:SYXK(青)2016-0001)。

1.1.2 实验菌株及培养基 鼠疫菌强毒株141株,赫氏培养基均由青海省地方病预防控制所鼠疫菌专业实验室提供。

1.1.3 药物 注射用甲磺酸左氧氟沙星(0.2 g/支),由山东罗欣药业集团有限公司生产,国药准字H20051882。盐酸莫西沙星注射液(20 mL: 0.4 g),由成都天台山制药有限公司生产,国药准字H20140125。

1.1.4 主要设备 动物负压隔离笼购自意大利泰尼百斯公司,II级B2型生物安全柜购自赛默飞世尔公司,动物换笼工作台购自美国纽埃尔公司。

### 1.2 方法

1.2.1 实验动物分组 实验豚鼠共30只,随机分成3组,1组用左氧氟沙星治疗,1组用莫西沙星治疗,对照组1组,实验前编号、称重。

1.2.2 动物实验感染 取强毒鼠疫菌141株37℃24 h培养,用灭菌生理盐水制备成菌悬液,比浊稀释为 $1 \times 10^7$  cfu/mL。鼠蹊部皮下注射于实验动物,每只注射1 mL。本实验操作均在ABSL-3实验室内操作。

1.2.3 药物治疗 左氧氟沙星和莫西沙星用量具体参照《中华人民共和国国家药典》成人剂量,用施新猷<sup>[11]</sup>的动物折算系数法,换算成豚鼠每日每公斤体重用药剂量,其中左氧氟沙星为40 mg/(kg·d),每只豚鼠给药:12 mg/d;莫西沙星为32 mg/(kg·d),每只豚鼠给药:9.6 mg/d。实验组动物感染鼠疫菌24 h后分别用左氧氟沙星和莫西沙星进行皮下注射给药,连续用药9 d后停药,经医学观察9 d后处死,解剖取脏器进行细菌学检验。对照组不治疗。

1.2.4 结果判定 实验组动物分别用莫西沙星和左氧氟沙星持续治疗9 d,再医学观察9 d后处死,解剖取脏器28℃培养24~48 h后,若各脏器中未分离到鼠疫菌,可视为治愈。若治疗期间动物死亡,并从脏器中分离到鼠疫菌为治疗无效,属特异性死亡。

## 2 结果

2.1 疗效观察 表1结果显示,左氧氟沙星组和莫西沙星组治疗实验感染鼠疫的豚鼠全部存活,治愈率均为100%,对照组动物于感染鼠疫菌后3~5 d全部死亡。见表1。

表1 左氧氟沙星、莫西沙星治疗豚鼠实验  
感染鼠疫的疗效观察

Tab.1 Observation of therapeutic effects of levofloxacin and moxifloxacin in the treatment of guinea pigs experimentally infected with *Yersinia pestis*

分组	动物	攻击	死亡	存活	治愈
	数量/只	剂量/cfu	数/只	数/只	率/%
左氧氟沙星组	10	$1 \times 10^7$	0	10	100
莫西沙星组	10	$1 \times 10^7$	0	10	100
对照组	10	$1 \times 10^7$	10	0	0

2.2 豚鼠实验感染鼠疫后的结果观察 豚鼠于感染鼠疫菌的第1 d开始出现精神萎靡、毛发竖立、纳食及饮水量明显减少、体形卷曲、活动量明显减少等现象。对照组豚鼠于感染后3~5 d全部死亡,解剖可见鼠蹊部淋巴结明显肿大,皮下充血,肝、脾充血肿大,呈典型的鼠疫病理改变;取肝、脾、肺、心等脏器进行细菌学检验,均分离到鼠疫菌,为特异性死

亡。实验组豚鼠于感染鼠疫菌 24 h 后开始药物治疗,持续用药 9 d 后,精神状态明显改善,纳食、饮水、运动量逐渐恢复正常。停药后医学观察 9 d,动物各方面状况良好。处死解剖观察各脏器无明显病理改变,经鼠疫细菌学检验,结果均为阴性。

### 3 讨 论

近年来,随着自然疫源地不断扩大、全球化进展等,鼠疫仍威胁着全球公共卫生安全。目前,鼠疫临床治疗仍以链霉素为首选,但其安全范围较窄,具有明显的耳毒性和肾毒性。近年来,国际不断有耐药鼠疫菌株的报道<sup>[12]</sup>,国内研究人员对我国不同鼠疫疫源地分离的鼠疫菌进行了抗生素的敏感性研究,结果发现鼠疫菌对传统治疗药物的敏感性有所下降<sup>[13-14]</sup>,这使鼠疫传统治疗方案面临新的挑战。因此筛选一种新型、高效、低毒的抗菌药物将成为未来鼠疫治疗研究的重要方向。

左氧氟沙星和莫西沙星都属于喹诺酮类抗菌药物,主要通过抑制细菌内部的遗传物质 DNA 旋转酶(细菌拓扑异构酶 II)的合成,阻止细菌 DNA 的合成和复制而导致细菌死亡。本研究中,实验组豚鼠感染鼠疫菌 24 h 后分别用左氧氟沙星和莫西沙星进行皮下注射给药,连续用药 9 d 后,停药观察 9 d,实验动物全部存活,存活率为 100%。将存活动物处死后,解剖取脏器进行细菌学检验,结果均为阴性。对照组豚鼠于感染后 3~5 d 全部死亡,解剖可见鼠蹊部淋巴结明显肿大,皮下充血,肝、脾充血肿大,呈典型的鼠疫病理改变;取各脏器进行细菌学检验,均分离到鼠疫菌,为特异性死亡。豚鼠对鼠疫菌的敏感性高,戴瑞霞等<sup>[15]</sup>在实验动物对鼠疫菌敏感性实验比较中,发现强毒鼠疫菌 141 株对豚鼠最小致死量(MLD)为 50 个菌,本次实验豚鼠的攻击剂量为  $1 \times 10^7$  cfu/mL,相差 20 万倍,感染 24 h 后开始治疗,存活率为 100%,这就说明了左氧氟沙星和莫西沙星对急性期鼠疫感染均有效。这一结果与辛有全等<sup>[16]</sup>对鼠疫菌体外抑菌活性研究结果相同。因此,今后可考虑将左氧氟沙星和莫西沙星做为治疗鼠疫的备选药物,以备在出现鼠疫耐药菌株或链霉素过敏反应等应急情况时发挥重要作用。

**利益冲突:**无

**引用本文格式:**李胜,何建,辛有全,等.左氧氟沙星和莫西沙星治疗豚鼠实验感染鼠疫的研究[J].中 国 人 兽 共 患 病 学 报,2021,37(9):858-860. DOI:10.3969/j.issn.1002-2694.2021.00.117

**参考文献:**

[1] Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis*- etiologic agent of

- plague[J]. Clin Microbiol Rev, 1997, 10(1): 35-66. DOI:10.1128/CMR.10.1.35
- [2] Fenollar F, Mediannikov O. Emerging infectious diseases in Africa in the 21st century[J]. New Microbes New Infect, 2018, 26:S10-S18. DOI:10.1016/j.nmni.2018.09.004
- [3] Zepellini CG, DE Almeida A, Cordeiro-Estrela P. Ongoing quiescence in the Borborema Plateau Plague focus (Paraíba, Brazil)[J]. An Acad Bras Cienc, 2018, 90(3):3007-3015. DOI:10.1590/0001-3765201820170977
- [4] 陈冲,葛子若,王琳,等.国内外鼠疫抗菌治疗方案辨析及前瞻[J].中国药物警戒,2020,17(01):1-5,22. DOI:10.19803/j.1672-8629.2020.01.01
- [5] Greenfield RA,Bronze MS.Prevention and treatment of bacterial diseases caused by bacterial bioterrorism threat agents[J]. Drug Discov Today, 2003,8(19): 881-888. DOI:10.1016/s1359-6446(03)02847-2
- [6] Ligon BL. Plague:a review of its history and potential as a biological weapon[J]. Semin Pediatr Infect Dis,2006,17:161-170. DOI:10.1053/j.spid.2006.07.002
- [7] Galimand M, Guiyoule A, Gerbaud G, et al. Multidrug resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid[J]. N Engl J Med, 1997, 337 (10): 677-680. DOI: 10.1056/NEJM199709043371004
- [8] Guiyoule A, Gerbaud G, Buchrieser C, et al. Transferable plasmid-mediated resistance to streptomycin in a clinical isolate of *Yersinia pestis*[J]. Emerg Infect Dis, 2001, 7(1): 43-48. DOI: 10.3201/eid0701.010106
- [9] 美国食品药品管理局(FDA). 左氧氟沙星获批用于治疗鼠疫 [R].华盛顿:FDA,2012.
- [10] 美国食品药品管理局(FDA).拜耳制药莫西沙星获 FDA 批准用于鼠疫方面的应用[R].华盛顿:FDA,2015.
- [11] 施新猷. 医用实验动物学[M]. 陕西:陕西科学技术出版社,1989: 421.
- [12] Wong JD, Barash JR, Sandfort RF, et al. Susceptibilities of *Yersinia pestis* strains to 12 antimicrobial agents[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44 (7): 1995-1996. DOI: 10.1128/AAC.44.7.1995-1996.2000
- [13] 梁云,胡晓玲,洪梅,等.云南鼠疫菌对 42 种抗生素的敏感性试验[J].中国地方病学杂志,2006,25(5):497-499 DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-4955.2006.05.008
- [14] 张贵,张贵军,刘秀芝,等.祁连山型鼠疫菌对 43 种抗菌素敏感性试验的研究[J].中国地方病防治杂志,2002, 17(4):193-194. DOI:1001-1889(2002)04-0139-02
- [15] 戴瑞霞,李敏,杨晓艳,等.小白鼠及豚鼠和家兔对鼠疫菌敏感性实验比较[J].中国地方病学杂志,2006,25(3):347. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-4955.2006.03.048
- [16] 辛有全,何建,杨晓艳,等.左氧氟沙星和莫西沙星对鼠疫耶尔森菌最低抑菌浓度的测定[J].现代预防医学,2020,47(22):4148-4150.