

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.6.07

碱偏离型恩诺沙星注射液的临床应用研究

刘鼎阔^{1,2,3}, 刘树明⁴, 王立红^{2,3}, 赵晶晶^{2,3}, 张俊霞³, 刘芳^{2,3*}

(1. 中国农业大学动物医学院, 北京 100094; 2. 天津市饲用微生物制剂企业重点实验室, 天津 300383;

3. 鼎正动物药业(天津)有限公司, 天津 300383; 4. 吉林农业大学动物科学技术学院, 长春 130118)

[收稿日期] 2017-01-06 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 06-0049-07 [中图分类号] S859.796

[摘要] 为研究碱偏离型恩诺沙星注射液对人工感染大肠杆菌 O₇₈ 雏鸡的治疗作用, 本试验以 8 日龄的雏鸡为试验动物, 腹腔注射一定剂量的 O₇₈ 菌悬液, 建立雏鸡大肠杆菌人工感染模型, 然后给予不同剂量碱偏离型恩诺沙星注射液对其进行治疗试验。结果显示, 给予 1.75 mg/kg 碱偏离型恩诺沙星注射液进行预防给药, 其增重率显著升高, 增重率和有效率分别为 102.45% 和 100%; 给予 1.75 mg/kg 碱偏离型恩诺沙星注射液进行治疗给药, 雏鸡增重率、治愈率和有效率分别为 93.34%、70% 和 83%, 试验证明, 碱偏离型恩诺沙星注射液能有效防治人工感染雏鸡大肠杆菌病。

[关键词] 碱偏离型恩诺沙星注射液; 大肠杆菌病; 预防和治疗试验

The Clinical Application Study on Alkali Deviation Type Enrofloxacin Injection

LIU Ding-kuo^{1,2,3}, LIU Shu-ming⁴, WANG Li-hong^{2,3}, ZHAO Jing-jing^{2,3}, ZHANG Jun-xia³, LIU Fang^{2,3*}

(1. College of Veterinary Medicine at CAU, Beijing 100094, China; 2. Enterprise Key Laboratory of Feed Microbial Preparation, Tianjin 300383, China;

3. S&E Animal Pharmaceutical (Tianjin) Co., Ltd, Tianjin 300383, China; 4. College of Animal Science and Technology,

Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China)

Corresponding author: LIU Fang, E-mail: liuf1201@163.com

Abstract: To study the therapeutic effect of alkali deviation type enrofloxacin in chicken which were infected artificially with the O₇₈ *E. coli* (*Escherichia coli*), 8-day-old chicken were choosed to take intraperitoneal injection of a certain dose of O₇₈ *E. coli* bacterial suspension to establish *E. coli* infection model. And then chicken were treated with various doses of alkali deviation type enrofl-oxacin injection. The result showed that the weight gain rate improved significantly with alkali deviation type enrofloxacin injection (1.75 mg/kg) treated for prevention. The weight gain rate and the effective rate was respectively 102.45% and 100%. While the weight gain rate, the effective rate and the cure rate was respectively 58.34%, 70% and 83% with alkali deviation type enrofloxacin injection (1.75 mg/kg) treated for therapy. The experiment showed that the alkali deviation type enrofloxacin injection has obvious therapeutical effect on colibacillosis infected artificially with O₇₈ *E. coli*, which provided theoretical support in clinical usage.

基金项目: 国家农业科技成果转化资金项目(2013GB2A100020)

作者简介: 刘鼎阔, 畜牧兽医工程师, 在读博士, 从事饲用微生物及中药研发工作。

通讯作者: 刘芳。E-mail: liuf1201@163.com

Key words: alkali deviation type enrofloxacin injection; colibacillosis; prevention and treatment test

鸡大肠杆菌病是由致病性大肠杆菌引起的细菌性传染病^[1]。近年来,随着养禽业集约化规模化不断的发展和环境污染的日益严重,鸡的大肠杆菌病在各地时常暴发,给养禽业带来了巨大的经济损失^[2]。据报道,该病的发病率为30%~60%,幼鸡死亡率为60%~100%,耐药率为30%~80%^[3-5]。恩诺沙星作为广谱的动物专用抗菌药物,对埃希氏大肠杆菌引发的细菌性传染病起到了良好的防治效果^[6-8]。近年来,随着恩诺沙星的不合理使用,致使大肠杆菌的耐药菌株不断产生^[9],兽医临床为了减少因耐药性而造成抗感染失败,往往将其与其他类抗菌药物配伍使用。由于传统的恩诺沙星注射液(pH值常大于10)碱性较强,与许多酸性药物不能配伍,为此,本研究对恩诺沙星注射液的生产工艺进行了改进,研发出了碱性较弱的碱偏离型恩诺沙星注射液,从而弥补了传统恩诺沙星注射液的不足。本研究以鼎正动物药业(天津)有限公司研发出的碱偏离型恩诺沙星注射液为研究对象,建立鸡大肠杆菌感染模型,拟确定碱偏离型恩诺沙星注射液的最佳给药剂量,以期为该制剂的后续研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 受试药与主要试剂、仪器 受试药:碱偏离型恩诺沙星注射液,鼎正动物药业(天津)有限公司生产,批号:20140901,100 mL;20 g;市售恩诺沙星注射液,江西创导动物保健品有限公司生产,批号:20140701。

主要试剂:MH 肉汤、MH 琼脂、三糖铁琼脂、麦康凯琼脂培养基、伊红美蓝琼脂,青岛高科园海博生物技术有限公司,批号:20140819,20140526,20150623,20150210,20120413;细菌微量生化反应管、吡啶指示剂、MR 试剂、V-P 试剂,杭州微生物试剂有限公司,批号:20141123,20150403,20140211,20150813。

主要仪器:YXQ-SG46-280S 型高压蒸汽灭菌

锅,上海博迅实业有限公司;HPS-250 型生化培养箱、DL-CJ-1N 型洁净工作台,北京东联哈尔仪器制造有限公司;JA1103 型电子分析天平,上海海康电子仪器厂;BSC-1300IIA2 型生物安全柜,苏净安泰科技有限公司。

1.2 菌株 血清型 O₇₈ 大肠杆菌菌株(CVCC-1555),批号:20100413,购自中国兽医药品监察所。

1.3 试验动物及饲料 AA 白羽肉鸡雏,购自长春市农科院饲养场;肉鸡系列饲料(一号料),购自长春市吉源饲料厂,批号:20150120。

1.4 人工感染雏鸡大肠杆菌病模型的建立与治疗试验

1.4.1 模型建立 将血清型 O₇₈ 大肠杆菌冻干菌株粉末复苏,传代至 3 代后制备甘油菌,液氮中冻存。取 10 μL 甘油菌加入 5 mL 马丁肉汤培养基中,混匀,37 ℃ 恒温培养过夜,然后转移至 500 mL 马丁肉汤培养基中,37 ℃、180 r/min 的恒温摇床中培养 24 h,即得到血清型 O₇₈ 大肠杆菌的菌悬液,将菌液进行平板活菌计数。

将试验动物随机分为 10 个组,每组 30 只,分笼饲养。取鸡血清型 O₇₈ 大肠杆菌菌液进行一定比例稀释后,菌落计数后感染鸡雏,空白对照组雏鸡按 0.2 mL/10 g 注射无菌生理盐水,隔离饲养;第 2~10 组雏鸡按 0.2 mL/10 g 的感染剂量,分别注射大肠杆菌浓度为 1×10⁵、2×10⁵、3×10⁵、1×10⁶、2×10⁶、3×10⁶、1×10⁷、2×10⁷、3×10⁷ CFU/mL 的 O₇₈ 菌悬液。

1.4.2 疗效试验 将饲养至 5 日龄的供试 AA 白羽肉鸡雏随机分为 7 组,每组 100 只,按表 1 进行分组处理。预防组雏鸡 5 日龄开始给药,连续给药 3 d,以攻毒 18~24 h 后,雏鸡未见无明显发病症状认为碱偏离型恩诺沙星注射液达到保护效果;感染对照组和各治疗组雏鸡于 8 日龄按照 2.1 项中确定的最佳人工感染剂量采用肌肉注射方式进行攻毒,待出现典型的发病症状(羽毛蓬乱,翼下垂,拉白色、黄白色、绿色、泥土样稀粪)后,进行药物肌肉注射治疗。

表 1 动物分组及给药方案

Tab 1 Animal grouping and dosing regimen

组别	动物数/羽	试验处理
健康对照组	100	单独隔离饲养,不攻毒,不给药。
感染对照组	100	攻毒感染,不给药。
药物对照组	100	攻毒感染发病后,肌注市售恩诺沙星注射液,按4 mg/kg,每天1次,治疗3 d,给药结束后观察14 d。
预防组	100	于攻毒前3 d按临床推荐剂量(1.75 mg/kg)给予碱偏离型恩诺沙星,肌注,每天1次,连续3 d,给药结束后观察14 d。
低剂量组	100	攻毒感染发病后,按临床推荐剂量的1/2 倍量(0.875 mg/kg)给药,灌服,每天1次,连续3 d,给药结束后观察14 d。
中剂量组	100	攻毒感染发病后,按临床推荐剂量(1.75 mg/kg)给药,灌服,每天1次,连续3 d,给药结束后观察14 d。
高剂量组	100	攻毒感染发病后,按临床推荐剂量的2 倍量(3.5 mg/kg)给药,灌服,每天1次,连续3 d,给药结束后观察14 d。

1.5 判断标准 模型建立:血清型 O₇₈ 大肠杆菌动物感染模型判定标准:①临床症状:精神沉郁,食欲减少,消化不良,羽毛蓬松粗乱,呼吸困难,神经症状等;②病理变化:皮肤淤血,心包炎,腔内有脓性分泌物,气囊内有黄色分泌物,壁增厚,肝脏、脾脏肿大,有坏死点,肺出血,腹膜炎等;③细菌鉴定:包括细菌分离鉴定和生化试验鉴定判断雏鸡是否感染大肠杆菌病。

疗效试验:给予碱偏离型恩诺沙星注射液进行预防性治疗时,以攻毒 24 h 后无明显大肠杆菌临床感染症状为标准,进而计算得到预防组(临床推荐剂量 1.75 mg/kg)碱偏离型恩诺沙星注射液的保护率;给予碱偏离型恩诺沙星注射液治疗后,以健康对照组增重率 100%及无明显大肠杆菌临床感染症状为标准,计算得到其他组别的相对增重率、治愈率、有效率及无效率。

1.6 数据分析 体重变化用 *t* 检验,治愈率、有效率、无效率用卡方检验。用生物统计方法进行各组数据的显著性检验。

2 结果与分析

2.1 动物模型建立 通过对 8 日龄雏鸡接种血清型 O₇₈ 大肠杆菌菌悬液后,观察并记录大肠杆菌感染 24 h 内各组雏鸡死亡情况,雏鸡全部死亡的试验组的最低菌液浓度确定为该菌液的最小致死量。试验结果表明:随着血清型 O₇₈ 大肠杆菌的剂量增

大,雏鸡死亡率也在发生变化(表 2),当感染剂量为 0.2 mL/10g 体重,大肠杆菌浓度为 1×10⁷ CFU/mL 时,雏鸡的死亡率达 82%,因此,确定建立鸡大肠杆菌病模型的最佳感染剂量是腹腔注射 2×10⁶ CFU/10g 的菌悬液。试验雏鸡表现精神沉郁、萎靡,羽毛杂乱,食欲减退,排灰白色水样和黄绿色粪便,呼吸困难,行动迟缓。剖检后发现,病死雏鸡胸腹腔内有渗出物,肝脏肿大,有淤血(图 1),心包积液,心脏表面有灰白色纤维素样渗出物(图 2),脾脏肿大充血(图 3),直肠粘膜充血、出血,肠壁变薄(图 4)等。分离细菌经培养后可见圆形、光滑的白色菌落,革兰氏染色为阴性杆菌,生化鉴定为大肠杆菌(吡啶实验阳性,甲基红实验阳性,VP 实验阴性,柠檬酸盐实验为阴性)。

2.2 预防和治疗组疗效试验

2.2.1 攻毒及治疗后雏鸡临床症状 预防组(临床推荐剂量 1.75 mg/kg)雏鸡攻毒后,雏鸡精神状态良好、食欲及呼吸正常;各治疗试验组雏鸡攻毒后,中剂量治疗组(临床推荐剂量 1.75 mg/kg)雏鸡精神状态良好、食欲及呼吸正常;市售恩诺沙星注射液治疗对照组(临床给药剂量 4 mg/kg)部分雏鸡精神萎靡,呼吸正常,碱偏离型恩诺沙星注射液治疗效果优于市售恩诺沙星注射液治疗(临床给药剂量 4 mg/kg);低剂量治疗组(给药剂量 0.875 mg/kg)大部分雏鸡精

神萎靡、羽毛蓬乱、食欲减退、喜卧、有白色水样粪便；高剂量治疗组（给药剂量3.5 mg/kg）雏鸡除表现低剂量组临床感染症状外，伴有口流粘液、呼吸困难。

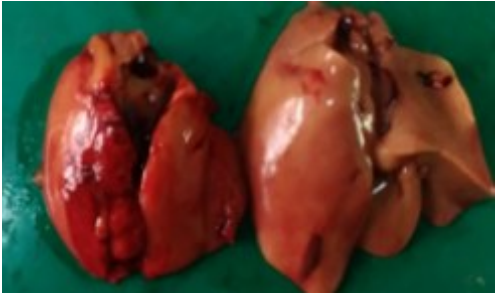


图 1 大肠杆菌感染后肝脏病变

Fig 1 The pathological change of liver infected by *Escherichia coli*



图 2 大肠杆菌感染后心脏病变

Fig 2 The pathological change of heart infected by *Escherichia coli*



图 3 大肠杆菌感染后脾脏病变

Fig 3 The pathological change of spleen infected by *Escherichia coli*



图 4 大肠杆菌感染后直肠病变

Fig 4 The pathological change of rectum infected by *Escherichia coli*

表 2 动物模型死亡率统计结果

Tab 2 The mortality statistical result of animal modle

组别	感染途径	感染剂量	大肠杆菌浓度	实验鸡数量	死亡率
空白对照	腹腔注射	0.2mL/10g	无菌生理盐水	30 只	97%
I 组	腹腔注射	0.2mL/10g	1×10 ⁵ CFU/mL	30 只	27%
II 组	腹腔注射	0.2mL/10g	2×10 ⁵ CFU/mL	30 只	36%
III 组	腹腔注射	0.2mL/10g	3×10 ⁵ CFU/mL	30 只	47%
IV 组	腹腔注射	0.2mL/10g	1×10 ⁶ CFU/mL	30 只	57%
V 组	腹腔注射	0.2mL/10g	2×10 ⁶ CFU/mL	30 只	65%
VI 组	腹腔注射	0.2mL/10g	3×10 ⁶ CFU/mL	30 只	73%
VII 组	腹腔注射	0.2mL/10g	1×10 ⁷ CFU/mL	30 只	82%
VIII 组	腹腔注射	0.2mL/10g	2×10 ⁷ CFU/mL	30 只	85%
IX 组	腹腔注射	0.2mL/10g	3×10 ⁷ CFU/mL	30 只	88%

2.2.2 给药后雏鸡脏器病理变化 预防治疗组 (临床推荐剂量 1.75 mg/kg) 雏鸡各脏器未见明显病理变化; 给药治疗第 2 天时, 各试验组雏鸡心包内可见有少量纤维素样渗出物, 部分雏鸡可见心包外增厚, 肝内有少量淤血, 脾脏肿大, 盲肠膨胀, 内有水样白色粪便; 给药治疗第 3 天时, 市售恩诺沙星注射液治疗对照组部分雏鸡可见盲肠膨胀, 大量水样白色粪便; 低剂量组 (给药剂量 0.875 mg/kg) 雏鸡心包内纤维素样渗出物增多, 肝内淤血, 脾脏肿大, 盲肠膨胀, 水样白色粪便增多; 中剂量组 (临床推荐剂量 1.75 mg/kg) 部分雏鸡可见盲肠膨胀, 少量水样白色粪便; 高剂量组 (给药剂量 3.5 mg/kg) 雏鸡肝脏质地变硬, 盲肠内可见水样白色粪便; 结束给药后第 7 天时, 市售恩诺沙星注射液治疗对照组部分雏鸡可见盲肠膨胀严重, 水样白色粪便减少; 低剂量组 (给药剂量 0.875 mg/kg) 雏鸡盲肠膨胀严重, 水样白色粪便增多, 中剂量组 (临床推荐剂量 1.75 mg/kg) 仅部分雏鸡可见排少量水样白色粪便, 高剂量组 (给药剂量 3.5 mg/kg) 雏鸡肝脏质地变硬; 结束给药后第 14 天时, 市售恩诺沙星注射液治疗对照组部分雏鸡死亡, 肝脏质地变硬; 低剂量组 (给药剂量 0.875 mg/kg) 雏鸡全部死亡, 中剂量组 (临床推荐剂量 1.75 mg/kg) 雏鸡各脏器未见明显病理变化, 高剂量组 (给药剂量 3.5 mg/kg) 雏鸡肝脏质地变硬。

2.2.3 攻毒后病原菌分离鉴定 病原菌经分离纯化及鉴别培养基培养后, 病原菌在麦康凯培养基上形成红色的露珠状菌落; 在伊红-美蓝培养基上形成黑色、有金属光泽的菌落; 在三糖铁琼脂斜面上生长并产酸, 琼脂斜面部分变黄, 穿刺培养后, 于管底产酸产气, 培养基底层变黄且浑浊, 不产生硫化氢。

2.2.4 病原菌生化鉴定 病原菌生化鉴定结果显示, 病原菌经葡萄糖、乳糖、麦芽糖及甘露醇发酵管培养后均产酸产气; 吡唑试验及 MR 试验呈阳性; VP 试验、硫化氢试验及枸橼酸盐试验呈阴性; 所分离病原菌经鉴别培养基培养及生化鉴定,

符合大肠杆菌生理生化特性, 确定所分离病原菌为大肠杆菌。

2.3 药物预防及治疗效果评价 试验雏鸡给予碱偏离型恩诺沙星注射液, 预防组 (临床推荐剂量 1.75 mg/kg) 雏鸡增重率变化最明显 (为 102.45%) (表 3), 碱偏离型恩诺沙星注射液预防组对雏鸡大肠杆菌的有效率变化亦最明显 (为 100%); 其次中剂量组 (临床推荐剂量 1.75 mg/kg) 雏鸡增重率为 93.34%, 治愈率和有效率分别为 70% 和 83% (表 4); 而市售恩诺沙星注射液治疗对照组 (临床推荐剂量 4 mg/kg) 雏鸡增重率为 79.24%, 治愈率和有效率分别为 55% 和 60%, 因此, 从治疗效果上看, 碱偏离型恩诺沙星注射液中剂量组的治疗效果要优于市售恩诺沙星注射液治疗组。

3 讨论与小结

恩诺沙星是治疗大肠杆菌敏感药物之一, 引发禽类大肠杆菌病的主要血清型为 O_1 、 O_2 和 O_{78} 等^[10-11]。本实验以血清型 O_{78} 大肠杆菌作为受试菌株, 建立雏鸡大肠杆菌人工感染模型, 用碱偏离型恩诺沙星注射液进行预防和治疗试验, 并与市售恩诺沙星注射液的治疗效果进行比较, 通过增重率、治愈率和有效率等指标对试验结果进行考核。试验结果表明: 与健康组的增重率相比, 预防组和中剂量组差异不显著 ($P>0.05$), 低剂量组、高剂量组和市售恩诺沙星注射液对照组差异显著 ($P<0.05$); 在治愈率和有效率方面, 预防组、中剂量与健康组相比差异不显著 ($P>0.05$), 低剂量组、高剂量组和市售恩诺沙星注射液对照组与健康组相比差异显著 ($P<0.05$)。给予人工感染大肠杆菌的雏鸡 3.5 mg/kg 碱偏离型恩诺沙星注射液时, 药物在雏鸡体内大量沉积, 并产生毒性, 损害了脏器的部分机能, 致使雏鸡免疫力下降, 进而导致死亡率升高; 给予 0.875 mg/kg 碱偏离型恩诺沙星注射液时, 大肠杆菌长期接触低剂量碱偏离型恩诺沙星后, 大肠杆菌发生适应性变化, 大肠杆菌大量繁殖, 进而损害了各主要脏器的功能, 导致死亡率增加; 给予 4 mg/kg 市售恩诺沙星注射液时, 由于药物本身强碱性, 对雏鸡内脏器官的刺激性比较大且不利于吸收,

表 3 给药前后体重对比试验结果

Tab 3 Weight comparative test result before and after administration

组别	试验数量/只	开始时雏鸡 平均体重/g	结束时雏鸡 平均体重/g	相对增重率
健康对照组	100	120.4±11.78	285.3±13.15	100%
感染对照组	100	128.3±8.86	0	0%
市售药物对照组	100	129.4±14.38	337.5±15.17	79.24%
预防组	100	131±10.12	291.95±10.52	102.45% *
低剂量组	100	115±9.87	364.9±17.52	65.98%
中剂量组	100	124±12.15	406.67±9.84	93.34% *
高剂量组	100	122±11.87	471.3±16.12	47.21%

* 表示与健康对照组比较差异不显著 ($P>0.05$)

表 4 给药治疗后效果对比试验结果

Tab 4 Treatment comparative test result after administration

组别	试验数量/只	治愈数量/只	治愈率	有效数量/只	有效率	无效数量/只	无效率
健康对照组	100	100	100%	100	100%	0	0%
感染对照组	100	0	0%	0	0%	100	100%
市售恩诺沙星注射液	100	55	55%	60	60% *	40	40%
预防组	100	—	—	100	100%	0	0%
低剂量组	100	55	55%	58	58% *	42	42%
中剂量组	100	70	70%	83	83%	17	17%
高剂量组	100	30	30%	43	43% *	57	57%

* 表示与健康对照组比较差异显著 ($P<0.05$)

使药物对病鸡的有效率和治愈率降低;而给予雏鸡 1.75 mg/kg碱偏离型恩诺沙星注射液时,具有显著的预防和治疗效果,表明1.75 mg/kg注射剂能有效的防治鸡大肠杆菌病。据刘小艳等报道^[7],用 100 mg/L的恩诺沙星混悬液通过混饮治疗人工感染的鸡大肠杆菌病,其有效率达96.7%,而通过恩诺沙星溶液混饮用于治疗人工感染的鸡大肠杆菌病的有效率仅为73.3%,说明恩诺沙星发挥作用与其剂型有关。江俊^[8]等报道使用10%的恩诺沙星注射液用于临床型鸡大肠杆菌病的治愈率和有效率高达90.0%和96.7%,进一步表明剂型对恩诺沙星作用的影响。同时,唐一鸣^[12]等也有报道乳酸恩诺沙星可溶性粉对鸡大肠杆菌病的保护率可高达100%。由此可见,恩诺沙星对鸡大肠杆菌病具有良好的防治效果,对于养鸡业的影响意义深远。

本试验利用建立的雏鸡大肠杆菌人工感染模

型,评价碱偏离型恩诺沙星注射液对人工感染雏鸡大肠杆菌的治疗作用试验,试验结果显示:给予 1.75 mg/kg碱偏离型恩诺沙星注射液进行预防给药后,碱偏离型恩诺沙星注射液预防组对雏鸡的有效率为100%,雏鸡的增重率为102.45%,给予 1.75 mg/kg碱偏离型恩诺沙星注射液进行治疗给药后,雏鸡增重率为93.34%,治愈率和有效率分别为70%和83%,给予4 mg/kg市售恩诺沙星注射液进行治疗给药后,雏鸡增重率为79.24%,治愈率和有效率分别为55%和60%,由此可见,碱偏离型恩诺沙星注射液对人工感染的雏鸡大肠杆菌病有良好的预防和治疗效果。

4 展 望

作为氟喹诺酮类药物,恩诺沙星抗菌的作用机理是通过抑制细菌的 DNA 螺旋酶作用,阻碍该酶在 DNA 双链上引入切口和连接功能,使 DNA 不能

继续复制,从而从深处破坏细菌核的增殖与代谢,致使细菌迅速死亡,且其效果稳定,不易产生残留^[13]。本试验中碱偏离型恩诺沙星注射液为弱碱性,刺激性较小,容易吸收,作用迅速,生物利用度较高,克服了传统强碱性恩诺沙星注射液(pH 值常大于 10.0)刺激性大、作用速度慢的缺点,并可与多种酸性药物配伍,扩大了其联合用药可选择范围,发挥药物间协同作用,不但能极大的减少用药量,解决残留问题,而且能迅速地控制病情,在一定程度上缓解耐药菌株的泛滥的问题。因此,碱偏离型恩诺沙星注射液在治疗细菌引起的动物疾病方面具有广阔的市场前景。

参考文献:

- [1] 吉学仁. 鸡大肠杆菌病的成因[J]. 山东家禽, 2002, (8): 33.
Ji X R. Genesis of Chicken colibacillosis[J]. Shandong Poultry, 2002, (8): 33.
- [2] 张东平, 郑明学, 古少鹏, 等. 鸡大肠杆菌病的现状与综合防治[J]. 太原科技应用技术, 2006, 6: 59-61.
Zhang D P, Zheng M X, Gu S P. The Current Situation and Comprehensive Prevention&Cure Methods of Chicken Colon Bacillus Disease[J]. Taiyuan Science and Technology, 2006, 6: 59-61.
- [3] 赵秀英, 姚四新, 王宪文, 等. 鸡源大肠杆菌的耐药性监测与分析[J]. 河南科技学院学报, 2008, (3): 54-56.
Zhao X Y, Yao S X, Wang X W. Monitoring and Analysis of Drug Resistance of Chicken *Escherichia coli*[J]. Journal of Henan Institute of Science and Technology, 2008, (3): 54-56.
- [4] 秦从文. 鸡大肠杆菌病及常见混合感染的防治初探[J]. 湖北畜牧兽医, 2011, (11): 23-24.
Qin C W. Preliminary Study on Prevention and Treatment of Chicken colibacillosis and Common Mixed Infection[J]. Hubei Journal of Animal and Veterinary Sciences, 2011, (11): 23-24.
- [5] 范允新, 郑伟, 冯宜水. 鸡大肠杆菌病的诊断与防治[J]. 中国畜禽种业, 2010, (6): 146-147.
Fan Y X, Zheng W, Feng Y S. Diagnosis and Prevention of Chicken colibacillosis[J]. The Chinese Livestock and Poultry Breeding, 2010, (6): 146-147.
- [6] Schmidt J A, Yvone G M, Brown W J. Membrane topology of human AGPAT3 (LPAAT3) [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2010, 397(4): 661-667.
- [7] 刘小艳, 方炳虎, 袁照红, 等. 恩诺沙星混悬液对人工诱发鸡大肠杆菌病的疗效观察[J]. 养禽与禽病防治. 2011, 6: 10-11.
Liu X Y, Fang B H, Yuan Z H. Effect of Enrofloxacin Suspension on Artificially Induced Chicken colibacillosis[J]. Poultry Husbandry and Disease Control, 2011, 6: 10-11.
- [8] 江俊, 胡强, 宋炎鑫, 等. 恩诺沙星对鸡大肠杆菌病临床疗效试验[J]. 江西畜牧兽医杂志, 2014, 3: 11-13.
Xing J, Hu Q, Song Y X. Clinical efficacy of enrofloxacin on chicken colibacillosis[J]. Jiangxi Journal of Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2014, 3: 11-13.
- [9] 牛卫卫, 白华, 王进文, 等. 大肠埃希菌过表达 *lexA* 基因对恩诺沙星杀菌力和抗药性突变的影响[J]. 中国抗生素杂志, 2013, (38): 942-946.
Niu W W, Bai H, Wang J W. Influence on enrofloxacin bactericidal and resistance mutations by overexpressed *lexA* gene in *Escherichia coli*[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2013, (38): 942-946.
- [10] Aben I F, Degano L, Calza F, *et al.* Milk quality and automatic milking: fat globule size, natural creaming, and lipolysis[J]. Journal of Dairy Science, 2005, 88: 3519-3529.
- [11] Bionaz M, Loores J J. ACSL1, AGP 杆菌病 AT6, FABP3, LPIN1, and SLC27A6 are the most abundant isoforms in bovine mammary tissue and their expression is affected by stage of lactation[J]. JNutr, 2008, 138(6): 1019-1024.
- [12] 唐一鸣, 姜中其, 方兰勇, 等. 乳酸恩诺沙星对室验性大肠及沙门氏菌病的药效[J]. 浙江农业科学, 2010, 5: 1110-1113.
Tang Y M, Jiang Zh Q, Fang L Y, *et al.* The efficacy of enrofloxacin lactate on laboratory-induced *Escherichia coli* and salmonellosis[J]. Journal of Zhejiang Agricultural Sciences, 2010, 5: 1110-1113.
- [13] 陈杖榴. 兽医药理学(面向 21 世纪课程教材)[M]. 第 2 版. 北京: 中国农业出版社, 2002: 235.
Chen Z L. Veterinary Pharmacology (for the 21st century course materials)[M]. 2nd edition. Beijing: China Agricultural Publishing House, 2002: 235.

(编辑: 侯向辉)