

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2019.01.11

# 兽用二氨基嘧啶类抗菌增效剂毒理学研究进展

郭京超, 孙亚奇, 刘振利\*, 王旭\*, 袁宗辉

(国家兽药残留基准实验室(华中农业大学); 农业部兽药残留检测重点实验室;

农业部畜禽产品质量安全风险评估实验室(武汉); 华中农业大学动物医学院, 武汉 430070)

[收稿日期] 2018-08-24 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2019) 01-0077-08 [中图分类号] S859.796

**[摘要]** 二氨基嘧啶类抗菌增效剂是一类广谱、高效的药物, 广泛应用于临床。综述二氨基嘧啶类抗菌增效剂的毒性作用, 主要包括急性毒性、长期毒性、遗传毒性等, 以期为评价其安全性, 指导临床合理使用, 开发新药, 避免应用危害提供参考。

**[关键词]** 甲氧苄啶; 二甲氧苄啶; 巴喹普林; 奥美普林; 艾地普林; 毒性

## Advances in Research on Toxicology of Veterinary Antibacterial Synergists

GUO Jing-chao, SUN Ya-qi, LIU Zhen-li\*, WANG Xu\*, YUAN Zong-hui

(National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues (HZAU), Key Laboratory of the Detection for Veterinary Drug Residues, Ministry of Agriculture, P.R. China, Huazhong Agricultural University; Laboratory of Quality & Safety Risk Assessment for Livestock and Poultry Products (Wuhan), Ministry of Agriculture, P.R. China, Huazhong Agricultural University; College of Veterinary Medicine, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, China)

Corresponding authors: LIU Zhen-li, E-mail: wangxu@mail.hzau.edu.cn; WANG Xu, E-mail: liuzhli009@mail.hzau.edu.cn

**Abstract:** Diaminopyrimidine antibacterial synergist is a kind of high-efficiency, low-toxic drug, widely used in clinical practice. This paper reviews the toxicity of diaminopyrimidine antimicrobial synergists, mainly including acute toxicity, long-term toxicity and genetic toxicity, in order to provide a reference for evaluating their safety, guiding clinical rational use, developing new drugs and avoiding the harm of their application.

**Key words:** trimethoprim; diaveridine; baquiloprim; ormetoprim; aditoprim; toxicology

兽用抗菌增效剂是一类与某些抗菌药物配伍使用, 以特定的机制增强其抗菌活性的药物。兽用抗菌增效剂本身具有一定的抗菌活性, 当其与抗生素合理配伍使用时, 能够通过抑制酶的作用等不同机制提高血药浓度, 降低抗生素的毒副反应, 减少细菌耐药性, 增强抗菌作用, 提高治疗效应, 对治疗

疾病起到事半功倍的效果<sup>[1]</sup>。目前, 兽用抗菌增效剂应用于临床的有甲氧苄啶、二甲氧苄啶、巴喹普林和奥美普林, 其中甲氧苄啶作为最早上市的品种, 在临床上已产生广泛的耐药性, 并且受限于较短的半衰期和较低的生物利用度, 所以, 在兽医临床中的应用十分有限。近年来, 随着新型兽用抗菌

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFD0501405)

作者简介: 郭京超, 硕士研究生, 从事兽医药理学与毒理学研究。

通讯作者: 王旭, E-mail: wangxu@mail.hzau.edu.cn; 刘振利, E-mail: liuzhli009@mail.hzau.edu.cn

增效剂巴喹普林和奥美普林的相继上市,它们作为动物专用药,进一步扩展了磺胺类在畜牧业的使用范围。巴喹普林与磺胺类药物组合的复方制剂 Zaquilan(BQP 与 SM2 以 1 : 5 制成)已用于猪、牛和犬等动物,奥美普林和磺胺类的复方制剂则用于家禽和水产养殖方面<sup>[2]</sup>。

二氨基嘧啶类兽用抗菌增效剂能够通过不同的抗菌作用机理,影响到细菌生长的不同环节,使抗生素的抗菌谱扩大,增强抗菌活性<sup>[3]</sup>。尽管抗菌增效剂和抗菌药物配伍使用效果优良,但是我们也

不能忽略它潜在的安全性问题。在早期的药物研发和使用过程中,由于药物注册法规不完善或者受限于当时的技术手段等因素,对临床前的毒理学研究未作系统明确的要求,药物的安全性评价未能得到足够的重视。然而,随着在世界范围内对于各种新药的研发,除了保证药效之外,需要更加注重药物的安全性问题。本文以二氨基嘧啶类药物为例对兽用抗菌增效剂的毒理学研究作简单介绍,以期给此类药物的合理使用和新药研发提供参考,其化学结构式如图 1 所示。

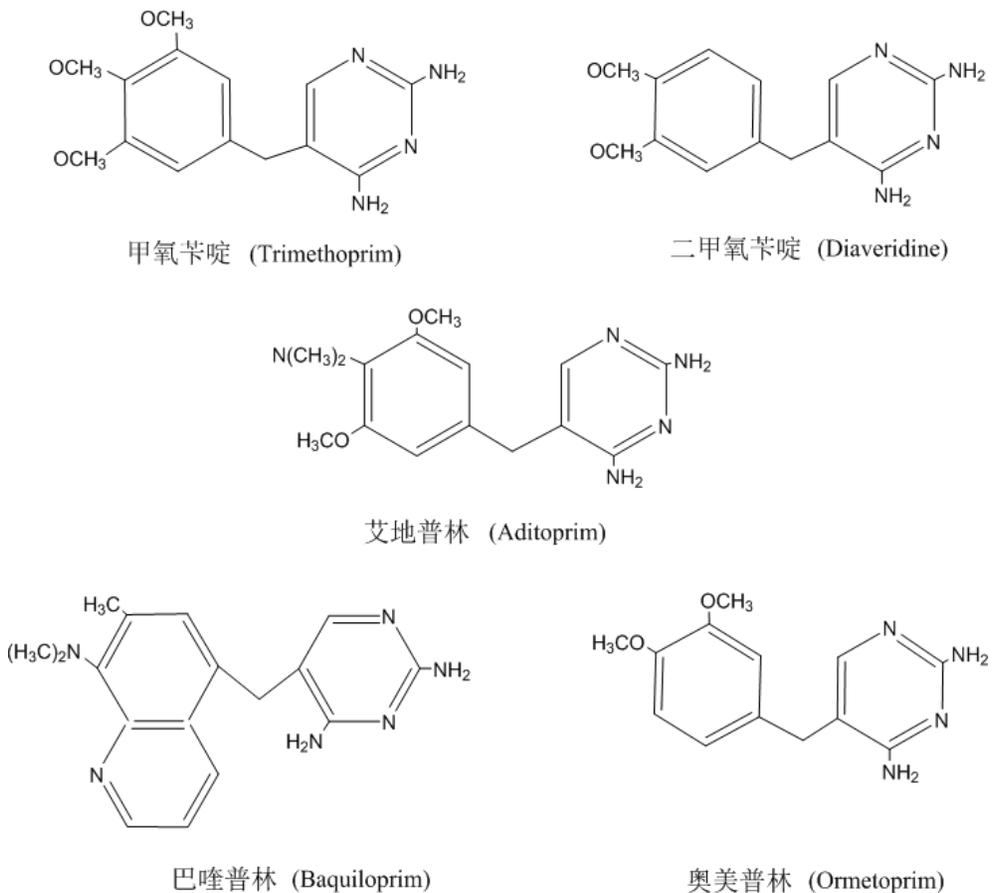


图 1 二氨基嘧啶类药物化学结构

Fig 1 Chemical structure of diaminopyrimidines

### 1 二氨基嘧啶类药物的毒理学研究

1.1 甲氧苄啶的一般毒性及特殊毒性 甲氧苄啶在小鼠的急性经口毒性试验表明,其半数致死量(LD<sub>50</sub>)大于 2000 mg/kg b.w.,并且甲氧苄啶与等剂

量磺胺类药物同时作用不受影响<sup>[4]</sup>。欧洲药品管理局提供的报告显示,甲氧苄啶在小鼠急性经口毒性试验的 LD<sub>50</sub>值为 1500~1850 mg/kg b.w.,在大鼠的 LD<sub>50</sub>值为 1910~3960 mg/kg b.w.,表明其属于低毒

物质。在甲氧苄啶的慢性毒性试验中,其对大鼠的主要不良影响是引起造血系统的抑制和发育缺陷,主要表现为血红蛋白浓度下降,以及红细胞,中性粒细胞,淋巴细胞和血小板数量的减少。此外,还有报道甲氧苄啶能够引起比格犬甲状腺和脑垂体的组织学变化,白细胞减少以及血清胆固醇浓度

升高<sup>[5]</sup>。

通过对不同物种的个体、胎儿、细胞进行甲氧苄啶的遗传毒理学研究,发现不同物种的个体、胎儿、细胞的遗传毒性试验结果各不相同。综合这些结果,表明甲氧苄啶的遗传毒性具有种属差异(表 1)。

表 1 甲氧苄啶的遗传毒性

Tab 1 The genotoxicity of trimethoprim

试验对象	评估	结果	参考文献
CHL 细胞	Umu 试验 细菌回复突变试验 体外细胞染色体畸变 啮齿动物体内骨髓微核试验 彗星实验	无遗传毒性	[6]
外周血细胞	测定染色体及 DNA 改变 彗星实验	有遗传毒性	[7]
斑马贻贝血细胞	单细胞凝胶电泳试验 细胞凋亡发生率	有遗传毒性	[8]
虹鳟鱼性腺细胞(RTG-2)	单细胞凝胶电泳结合胞浆分裂组织微核试验 彗星实验	有遗传毒性	[9]
中国仓鼠细胞	单细胞凝胶电泳结合胞浆分裂组织微核试验	无遗传毒性	[9]
大鼠胎儿	喂养致畸试验	200 mg/kg b.w. 剂量无不良影响	[10]
大鼠	生殖毒性试验	≤420 mg/kg b.w. 的剂量下,没有明显的毒性效应; 高剂量 600 mg/kg b.w. 则会出现一定的致畸作用	[10]
兔	喂养致畸试验	未出现致畸效应	[5]

1.2 二甲氧苄啶的一般毒性及特殊毒性 小鼠急性口服的 LD<sub>50</sub>>5000 mg/kg b.w.,一次口服最大耐受量为 30000 mg/kg b.w.,而二甲氧苄啶与磺胺类药物合剂的 LD<sub>50</sub> 超过 4000 mg/kg,二甲氧苄啶在 Wistar 大鼠的急性经口毒性试验表明,其 LD<sub>50</sub> 值为 2330 mg/kg b.w.<sup>[11-13]</sup>。二甲氧苄啶的 90 d 喂养试验中,二甲氧苄啶的给药浓度分别为 23、230、1150、2000 mg/kg b.w.。其结果显示,高剂量组大鼠血清 ALP 和 K<sup>+</sup> 出现病理学意义的升高,组织病理学检查大鼠肾脏皮质和髓质部分出现异常病变,肾上腺皮质部分出现水泡样病变。因此,二甲氧苄啶对 Wistar 大鼠亚慢性毒性作用的靶器官为肾脏<sup>[14]</sup>。在猴和犬身上进行毒性试验表明,在长期持续使用 20 倍于人的治疗量时会出现造血机能紊乱,但在供

给四氢叶酸以后即恢复。连续九周对大鼠给药的亚急性毒性试验表明,除造血功能受影响外,对其他系统均未有明显毒性。给药期间,不影响受试动物的采食、产卵和增重<sup>[10]</sup>。

Yoshimura 选用鼠伤寒沙门氏菌 TA100 和 TA98 来研究二甲氧苄啶的遗传毒性。在加与不加大鼠肝 S<sub>9</sub> 的情况下,二甲氧苄啶对鼠伤寒沙门氏菌 TA100 和 TA98 均没有明显地致突变作用,但是在加入中国仓鼠肝 S<sub>9</sub> 的条件下,二甲氧苄啶对菌株 TA100 具有致突变作用<sup>[15]</sup>。Ono 等研究了二甲氧苄啶的遗传毒性,进行的试验包括 umu 试验,细菌回复突变试验,体外细胞染色体畸变试验,啮齿动物体内骨髓微核试验以及彗星试验。结果显示二甲氧苄啶在 umu 试验和细菌回复突变试验中均显示阴

性,在没有体外代谢活化系统中,可导致培养的中国仓鼠 CHL 细胞染色体结构畸变,但在肝 S<sub>9</sub> 存在的情况下,没有致畸作用,可能是由于肝脏的解毒功能。分别在大鼠和小鼠进行的二甲氧苄啶骨髓

微核试验中,单剂量和三倍剂量均显示阴性。彗星试验表明,单一口服二甲氧苄啶会严重损害肝、肾、肺和脾细胞 DNA,而在骨髓细胞则未出现<sup>[6]</sup>。因此,二甲氧苄啶对哺乳动物细胞有遗传毒性(表 2)。

表 2 二甲氧苄啶的遗传毒性

Tab 2 The genotoxicity of diaveridine

试验项目	试验条件	结果	参考文献
Ames Test	鼠伤寒沙门氏菌 TA98; 大鼠肝 S <sub>9</sub>	-	[16]
	鼠伤寒沙门氏菌 TA98; 中国仓鼠 S <sub>9</sub>	-	
	鼠伤寒沙门氏菌 TA100; 大鼠肝 S <sub>9</sub>	-	
	鼠伤寒沙门氏菌 TA100; 中国仓鼠 S <sub>9</sub>	+	
	鼠伤寒沙门氏菌 TA97; 大鼠肝 S <sub>9</sub>	-	
	鼠伤寒沙门氏菌 TA98; 大鼠肝 S <sub>9</sub>	-	
	鼠伤寒沙门氏菌 TA100; 大鼠肝 S <sub>9</sub>	-	
	鼠伤寒沙门氏菌 TA102; 大鼠肝 S <sub>9</sub>	-	
Umu Test	鼠伤寒沙门氏菌 TA1535; 大鼠肝 S <sub>9</sub>	-	[17]
	鼠伤寒沙门氏菌 TA1535	-	
Chromosome	24 h	-	[17]
Aberration Test	48 h	+	[17]
Bone marrow Micronucleus Test	大鼠	-	[17]
	肝	+	
	肾	+	
	肺	+	
Comet assay	脾	+	[17]
	骨髓	-	

Ono-Ogata 等研究了几种抗原虫药物在加和不加亚硝酸盐的情况下,对大肠杆菌 WP2uvrA/pKM101 和鼠伤寒沙门氏菌 TA100 和 TA98 的致突变作用,其中二甲氧苄啶在不同试验条件下对各菌株均没有致突变活性<sup>[18]</sup>。

Wang 等利用 Wistar 大鼠二代繁殖试验以及喂养致畸试验,以评价二甲氧苄啶的生殖发育毒性。在二代繁殖试验中,二甲氧苄啶对 Wistar 大鼠生殖发育毒性的最大无作用剂量(NOAEI)为 23 mg/kg b.w.。在喂养致畸试验中,各剂量组未出现与药物相关的畸形,NOAEI 为 23 mg/kg b.w.<sup>[19]</sup>。

1.3 巴喹普林的一般毒性及特殊毒性 巴喹普林的

急性经口毒性试验中 LD<sub>50</sub> 约为 500~1000 mg/kg b.w., 属于低毒物质。巴喹普林的毒性效应主要是造成中枢神经系统和肝脏的损伤<sup>[20]</sup>。

巴喹普林重复剂量毒性试验中,大鼠 6~10 d (0, 6.25, 25 和 100 mg/kg b.w.), 21 d (0, 5, 20 和 80 mg/kg b.w.), 90 d (0, 4, 16 和 64 mg/kg b.w.) 和犬的 6 个月(0, 2, 5, 8 和 12.5 mg/kg b.w.) 等毒性试验结果表明其有一定的肝脏毒性,主要表现为肝细胞中有铁血黄素沉积以及出现炎症和坏死。此外,巴喹普林还对血清酶(如碱性磷脂酶)和其他血液生化参数(如胆固醇,总蛋白和白蛋白)造成影响。在犬的 6 个月慢性毒性试验中,最低给药浓度

2 mg/kg b.w. 的情况下,犬仅出现轻微的肝细胞变性,临床观察出现轻微异常,其在犬上的 NOAEL 为 2 mg/kg b.w.。在大鼠的 90 d 喂养试验中,最低给药浓度 4 mg/kg b.w. 的情况下,大鼠出现了很轻微但呈剂量效应关系的临床化学指标变化,其在大鼠上的 NOAEL 为 4 mg/kg b.w.<sup>[20]</sup>。

在巴喹普林的遗传毒性研究中,进行的试验包括体内试验和体外试验。其中体外试验有细菌回复突变试验、细菌衍徬变异试验、体外 CHO-hgprt 基因突变试验和淋巴细胞染色体畸变试验,体内试验为小鼠微核试验和小鼠显性致死试验。以上各试验项目的结果均为阴性(表 3),通过上述结果说明巴喹普林不具有致突变性<sup>[20]</sup>。

在兔的两代繁殖试验研究中,巴喹普林 30 mg/kg b.w. 剂量组使幼兔的腭裂发生率增加。同样,这一效应在另一研究中的 45 mg/kg b.w. 剂量组也出现。12 和 30 mg/kg b.w. 剂量组产仔数和仔重下降,2 mg/kg b.w. 剂量组孕鼠体重和饲料利用率也均出现下降,巴喹普林在兔的 NOAEL 为 2 mg/kg b.w.<sup>[20]</sup>。

在大鼠和兔的致畸试验研究中,未发现巴喹普林的致畸效应,且巴喹普林在兔的两代繁殖试验中 30 mg/kg b.w. 剂量出现的胎儿毒性是由母体毒性引起的。因此,致畸试验中将致畸作用的 NOAEL 定为 12 mg/kg b.w., 而生殖毒性的 NOAEL 定为 5 mg/kg b.w.<sup>[20]</sup>。

表 3 巴喹普林的遗传毒性

Tab 3 The genotoxicity of baquiloprim

测试项目	试验对象	代谢活化	结果
细菌 (Ames 试验 & 波动分析)	鼠伤寒沙门氏菌 TA98	+/-	Negative
	鼠伤寒沙门氏菌 TA100	+/-	Negative
	鼠伤寒沙门氏菌 TA1535	+/-	Negative
	鼠伤寒沙门氏菌 TA1537	+/-	Negative
细菌 (波动分析)	<i>E. coli</i> WP2 pMK101	+/-	Negative
	<i>E. coli</i> WP2 uvrA-pMK101	+/-	Negative
哺乳动物染色体断裂	CHO-HGPRT	+/-	Negative
	人外周血淋巴细胞	n/a	Negative
体内	鼠微核试验	n/a	Negative
体内	小鼠显性致死试验	n/a	Negative

+/-, 加和不加代谢活化系统; n/a, 研究中没有使用代谢活化系统

1.4 奥美普林的毒理学研究 Roche 公司研发的增效磺胺 ROFENAID-40 是以奥美普林(OMP)与磺胺二甲氧嘧啶(SDM)按 3 : 5 的比例做成的 0.02% 预混剂<sup>[21]</sup>。在一份研究报告中报道了其其对鸡、火鸡、小鼠、大鼠和兔的急性经口毒性试验,结果以 LD<sub>50</sub> 表示(表 4)<sup>[22]</sup>。可以看出奥美普林的毒性较小,且以复合制剂用于临床时,安全性进一步提高<sup>[23]</sup>。

100 mg SDM+ 60 mg OMP/kg b.w. 的情况下,体重增长出现轻微抑制,其它各组均未出现与药物相关的毒性作用。在犬上的研究表明每日犬口服耐受剂量为 75 mg/kg SDM + 45 mg/kg OMP 或者单剂量 45 mg/kg OMP<sup>[16]</sup>。

总之,以上试验数据表明,无论奥美普林(OMP)或磺胺二甲氧嘧啶(SDM)单独使用或联合使用,均无明显毒性,这是因为增效磺胺 ROFENAID-40 中两者的浓度远低于出现毒性效应的浓度<sup>[16]</sup>。

在 13 周亚慢性毒性研究中,大鼠在最高剂量

表 4 ROFENAID-40 在几种动物的急性经口毒性结果

Tab 4 The result for oral acute toxicity of ormetoprim in several animals

物种	观测时间	LD <sub>50</sub> (mg/kg b.w.)		
		SDM	OMP	OMP+SDM
鸡	14 d	>15000	700±30	1575±100
火鸡	14 d	1750±200	400±40	930±45
小鼠	72 h	>4000	1495±56	2440±153
大鼠	5 d	-	-	2275±115
兔	5 d	-	-	1270±118

1.5 艾地普林的一般毒性及特殊毒性 在艾地普林急性经口毒性研究中,得到大鼠的 LD<sub>50</sub> 值为 1402 mg/kg b.w.,小鼠的 LD<sub>50</sub> 值为 1130 mg/kg b.w.,中毒的症状表现为震颤、惊厥、癫痫以及共济失调<sup>[24]</sup>。Wolfe 等进行了艾地普林在犬的亚慢性毒性试验研究,最终确定 NOAEL 为 1 mg/kg b.w.<sup>[25]</sup>。

通过对艾地普林进行的急性毒性试验,得出了艾地普林对 Wistar 大鼠的急性毒性 LD<sub>50</sub> 值为 1400 mg/kg b.w.<sup>[26]</sup>。90 d 喂养试验确定艾地普林亚慢性毒性试验的 NOAEL 为 1.44 mg/kg b.w.,未发现艾地普林对大鼠造血系统造成不良影响,这与艾地普林在比格犬引起的造血系统毒性以及同类药物对犬和猴的造血系统毒性有所不同,推测艾地普林在不同种属动物中存在代谢差异,从而引起毒性的不同<sup>[25]</sup>。

在大鼠两代喂养繁殖与致畸试验中,艾地普林在 1000 mg/kg b.w. 时对大鼠胚胎发育有抑制作用,对大鼠的生长发育和生殖机能有抑制作用,具有一定程度的繁殖和发育毒性,但无明显的致畸性。艾地普林两代喂养繁殖与致畸试验的 NOAEL 分别为 7.89、8.75 mg/kg b.w.<sup>[19]</sup>。

艾地普林遗传毒性的研究中,在加和不加体外代谢活化系统的条件下进行以下试验:体外 CHO-hgprt 基因突变试验、小鼠骨髓细胞微核试验、体外 V79 细胞染色体畸变试验、鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验和小鼠睾丸染色体畸变试验,其结果均为阴性(表 5)。综合各项试验的结果,确定艾地普林不

具有致突变作用<sup>[19]</sup>。

表 5 艾地普林的遗传毒性

Tab 5 The genotoxicity of aditoprim

试验项目	代谢活化	结果
Ames Test	+/-	没有诱发鼠伤寒沙门氏菌 TA97a、TA98、TA100、TA102、TA1535 各株细菌的突变
体外 CHO-hgprt 基因突变试验	+/-	没有引起 CHO-K1 细胞 hgprt 基因的突变
体外 V79 细胞染色体畸变试验	+/-	没有导致染色体畸变
小鼠骨髓细胞微核试验	+/-	没有引起小鼠骨髓红细胞微核率上升
小鼠睾丸染色体畸变试验	+/-	没有引起睾丸染色体畸变率上升

+/-,加和不加代谢活化系统

## 2 展望

参照 WHO 外来化合物的急性毒性划分标准,大、小鼠一次经口的 LD<sub>50</sub>(mg/kg) 小于 1 时,极毒;1~50,剧毒;51~500,中等毒;500~5000,低毒。参照该标准,二氨基嘧啶类兽用抗菌增效剂均为低毒物质。

抗菌增效剂能抑制二氢叶酸还原酶,使二氢叶酸不能还原成四氢叶酸,阻断细菌的叶酸代谢。目前发现这类药物在一定剂量下能够造成造血系统、肝脏、脑垂体及肾脏的损伤,但其损伤机制尚不清楚,有必要开展研究。兽用抗菌增效剂中除甲氧苄啶外,二甲氧苄啶、巴喹普林、艾地普林的生殖毒性 NOAEL 的范围均在 7~23 mg/kg b.w. 内,其对生殖系统的安全性较低,但是在推荐剂量下并无明显的

生殖毒性。由于此类药物在临床实践中可能存在超量使用,因此该类药物的生殖毒性也是值得关注的。此外,药物的毒性与其结构密切相关。研究表明,甲氧苄啶、二甲氧苄啶有遗传毒性,而艾地普林、巴喹普林未发现具有遗传毒性。在结构上这类药物苯环四位及五位碳上甲氧苄啶、二甲氧苄啶各有一个有甲氧基,而奥美普林、艾地普林在苯环四位碳、五位碳上分别有一个甲氧基,巴喹普林的侧链为喹啉基团。因此,甲氧苄啶和二甲氧苄啶的遗传毒性可能与苯环四位及五位碳上同时具有甲氧基有关,但该推测尚需进一步证实。若四位及五位碳上甲氧基与二氨基嘧啶类抗菌增效剂遗传毒性密切相关,则在今后同类药物的开发过程中,将可能避免其遗传毒性的产生,从而节约开发成本及时间。

二氨基嘧啶类抗菌增效剂通常与抗菌药物配伍使用,在临床的联合用药过程中,该类增效剂与抗菌药物在体内的代谢和毒性效应值得关注。在药物的联合作用中,因代谢途径的差异及代谢酶的不同,药物之间可能产生不同效应,如协同,相加和拮抗作用等。而且,不同剂型的药物之间药理效应也存在明显差异。由于细菌耐药性问题,该类抗菌增效剂与多种抗菌药应用的过程中,随用药量的增加,可能对机体产生毒性效应。因此,有必要开展该类抗菌增效剂与其它兽药联合用药过程中的毒性效应研究,为抗菌药的联合应用提供依据。

化合物的毒性与其在体内的代谢密切相关。目前,在大鼠及小鼠上开展了二氨基嘧啶类抗菌增效剂的代谢及毒性研究,但是,随着该类抗菌增效剂在临床上广泛用于多种动物的抗菌治疗,如青蒿素与二甲氧苄啶或三甲氧苄啶联合应用抗鸡球虫病等,表明有必要开展该类药物在鸡、猪等动物体内的代谢、毒性等的研究,为临床合理用药提供科学依据。

已有的二氨基嘧啶类兽用抗菌增效剂具有较高的临床安全性,与抗菌药物配伍广泛应用于兽医临床,其在和磺胺类等抗菌药物的应用过程中,能够有效地降低抗菌药物的毒副作用,提高疗效。相信随着对抗菌增效剂的深入研究,不但能为该类药

物的临床用药提供科学依据,还能为开发出高效、安全的抗菌增效剂奠定基础。

## 参考文献:

- [1] 赵蕊,张晓乐. 抗菌增效剂临床应用进展 [J]. 临床药物治疗杂志, 2003, 1(3): 35-39.  
Zhao R, Zhang X L. Progress in clinical application of antibacterial synergists [J]. Clinical Medication Journal, 2003, 1(3): 35-39.
- [2] 孙国祥. 新型抗菌增效剂巴喹普林 [J]. 北方牧业, 2009, (22): 27.  
Sun G X. A new antibacterial synergist baquiprillin [J]. Northern Animal Husbandry, 2009, (22): 27.
- [3] 薛凤梅. 兽用抗菌增效剂 [J]. 现代畜牧科技, 2011, 5(5): 235.  
Xue F M. Antibacterial Synergist for Veterinary Use [J]. Technical Advisor for Animal Husbandry, 2011, 5(5): 235.
- [4] Bushby SRM, Hitchings G H. Trimethoprim, A Sulphonamide Potentiator [J]. British Journal of Pharmacology, 2012, 33(1): 72-90.
- [5] EMEA (1997) Trimethoprim. Summary Report (2) (EMEA/MRL/255/97-FINAL), London, UK, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, available [June 2005].
- [6] Ono T, Sekiya T, Takahashi Y, et al. The genotoxicity of diaveridine and trimethoprim [J]. Environmental toxicology and pharmacology, 1997, 3(4): 297.
- [7] Abou-Eisha A. Evaluation of cytogenetic and DNA damage induced by the antibacterial drug, trimethoprim [J]. Toxicology in Vitro An International Journal Published in Association with Bibra, 2006, 20(5): 601-607.
- [8] Binelli A, Cogni D, Parolini M, et al. Cytotoxic and genotoxic effects of in vitro exposure to triclosan and trimethoprim on zebra mussel (*Dreissena polymorpha*) hemocytes [J]. Comparative Biochemistry & Physiology Part C Toxicology & Pharmacology, 2009, 150(1): 50-56.
- [9] Papis E, Davies S J, Jha A N. Relative sensitivity of fish and mammalian cells to the antibiotic, trimethoprim: cytotoxic and genotoxic responses as determined by neutral red retention, Comet and micronucleus assays [J]. Ecotoxicology, 2011, 20(1): 208-217.
- [10] Schulz R. Distribution and elimination of trimethoprim in pregnant and newborn rats [J]. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 1972, 272(4): 369-377.
- [11] 苏士佳. 二甲氧苄啶对 Wistar 大鼠的毒理学研究 [D]. 武汉;

- 华中农业大学, 2011.
- Su S J. Toxicology of Diaveridine in Wistar rats [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2011.
- [12] Wang J, Sun F, Tang S, *et al.* Acute, mutagenicity, teratogenicity and subchronic oral toxicity studies of diaveridine in rodents [J]. *Environmental toxicology and pharmacology*, 2015, 40(2): 660-670.
- [13] 文丽华. 二甲氧苄啶在猪、鸡和大鼠体内的处置研究 [D]. 武汉: 华中农业大学, 2013.
- Wen L H. The disposition of diaveridine in swine, broilers and rats [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2013.
- [14] Wang X, Su S, Ihsan A, *et al.* Acute and sub-chronic toxicity study of diaveridine in Wistar rats [J]. *Regulatory toxicology and pharmacology*: RTP, 2015, 73(1): 232-240.
- [15] Yoshimura H, . Mutagenicity of the coccidiostat diaveridine in the Salmonella/mammalian microsome assay [J]. *Mutation research*, 1991, 261(2): 149.
- [16] Hoffmann-La Roche Inc 1983, Environmental impact analysis report, website: <http://www.fda.gov/cvm/FOI/040-209EA.pdf>.
- [17] Ono T, Sekiya T, Takahashi Y, *et al.* The genotoxicity of diaveridine and trimethoprim [J]. *Environmental toxicology and pharmacology*, 1997, 3(4): 297-306.
- [18] Ono-Ogata T, Ogino T, Nishikawa M, *et al.* Mutagenic activity and mutational specificity of antiprotozoal drugs with and without nitrite treatment [J]. *Environmental & Molecular Mutagenesis*, 2010, 39(1): 43-48.
- [19] Wang X, Tan Z, Cheng G, *et al.* Two - generation reproduction and teratology studies of feeding aditoprim in Wistar rats [J]. *Food & Chemical Toxicology*, 2015, 4(4): 956-965.
- [20] EMEA (1997) Baquiloprim. Summary Report (2) (EMEA/MRL/199/97-FINAL), London, UK, European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Available [March 2004] .
- [21] Papich M G. Ormetoprim + Sulfadimethoxine [J]. *Saunders Handbook of Veterinary Drugs*, 2016, 583-585.
- [22] Davami A, Peterson R A, Jones W T, *et al.* Compatibility of sulfadimethoxine and ormetoprim with lasalocid and monensin on performance of male broiler chickens [J]. *Poult Sci*, 1987, 66(2): 373-375.
- [23] Maestrone G, Thompson E, Yeisley H, *et al.* Prophylactic and therapeutic activity of Rofenaid-40A in an experimental *Escherichia coli* airsac infection in chickens. [J]. *Avian Diseases*, 1979, 23(3): 682-687.
- [24] Then R L, Keller M. Properties of Aditoprim, a New Antibacterial Dihydrofolate Reductase Inhibitor [J]. *Zentralbl Veterinarmed B*, 2010, 35(110): 114-120.
- [25] Wolfe G W, Quander R, Kiorpes A, *et al.* Subchronic toxicity studies of aditoprim in beagle dogs [M]. *Toxicology*, 1993:313.
- [26] Wang X, Tan Z, Pan Y, *et al.* Safety assessment of aditoprim acute, subchronic toxicity and mutagenicity studies [J]. *Journal of Applied Toxicology* Jat, 2015, 35(11): 1415-1426.

(编辑:侯向辉)