

低剂量恩诺沙星对 SPF 小鼠肠道菌群的影响研究

刘健华, 陈杖榴, 李云, 柳阳伟

(华南农业大学兽医学院/广东省兽药研制与安全评价重点实验室, 广州 510642)

摘要: 采用 SPF 小鼠动物模型研究了低剂量恩诺沙星对肠道菌群细菌数量、细菌耐药性和定植抗力的影响。连续饮水给药 (1、10 和 100 mg·L⁻¹) 48 d 后, 恩诺沙星对 SPF 小鼠肠道菌群的主要影响为: 10 和 100 mg·L⁻¹ 恩诺沙星可抑制部分需氧和兼性厌氧菌的生长 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 100 mg·L⁻¹ 恩诺沙星可抑制肠球菌和部分拟杆菌的生长 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 1、10 和 100 mg·L⁻¹ 恩诺沙星使需氧和兼性厌氧菌对环丙沙星的耐药率增加 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 100 mg·L⁻¹ 恩诺沙星使拟杆菌对环丙沙星的耐药率增加; 1、10 和 100 mg·L⁻¹ 恩诺沙星可降低部分 SPF 小鼠肠道菌群的定植抗力, 使菌群对外源细菌的屏障作用下降。低剂量恩诺沙星对肠道菌群数量和定植抗力影响不大; 恩诺沙星对肠道菌群的主要影响是使需氧和兼性厌氧菌的耐药率增加; 中国现行规定的恩诺沙星和环丙沙星的日允许摄入量 (ADI) 可能也会对人体肠道菌群产生影响, 主要为选择出耐药需氧和兼性厌氧菌。

关键词: 残留; 肠道菌群; 恩诺沙星; SPF 小鼠

Effects of Low Concentration Enrofloxacin on SPF Mice Intestinal Microflora

LIU Jian-hua, CHEN Zhang-liu, LI Yun, LIU Yang-wei

(College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University/Guangdong Key Laboratory for Veterinary Drug Development and Safety Evaluation, Guangzhou 510642)

Abstract: In this study, SPF mice model has been developed to study the effects of enrofloxacin on fecal aerobic and anaerobic populations, selection of bacteria resistant to ciprofloxacin, maintenance of the intestinal barrier against exogenous *E.coli*. Enrofloxacin was administered via drinking water (1, 10 and 100 mg·L⁻¹) to SPF femal mice for 48 d. Total aerobic flora counts, *Enterococci* counts and *Bacteroides* counts decreased significantly following exposure to 100 mg·L⁻¹ enrofloxacin. Total aerobic flora counts were also affected by 10 mg·L⁻¹ enrofloxacin. Enrofloxacin exposure at 1, 10 and 100 mg·L⁻¹ increased the percentage of aerobic populations resistant to 1 µg·ml⁻¹ ciprofloxacin. 100 mg·L⁻¹ enrofloxacin also increased the percentage of *Bacteroides* resistant to 16 µg·ml⁻¹ ciprofloxacin. The resistance colonization of some SPF mice was impaired at 1, 10 and 100 mg·L⁻¹ enrofloxacin. The results indicated that enrofloxacin can partly decrease the aerobic populations, but pose little effects on anaerobic populations. In conclusion, the effects of low concentrations enrofloxacin on SPF mice fecal bacteria population and resistance colonization were not significant, the most important impact of low concentrations enrofloxacin on SPF mice intestinal microflora may be resistance selection and increase the percentage of resistant aerobic flora to ciprofloxacin. The ADI of enrofloxacin and ciprofloxacin established by Ministry of Agriculture may affect human intestinal microflora by selecting resistant aerobic flora.

Key words: Residues; Intestinal microflora; Enrofloxacin; SPF mice

动物性食品中残留的抗菌药可能对人体肠道菌群产生负面影响, 如破坏肠道菌群平衡和使肠道细菌对抗菌药的耐药性增强等。因此, 欧美等国家将对人体

肠道菌群的影响列为抗菌药残留安全性评价很重要的一项内容, 并由此制定某些抗菌药的日允许摄入量 (ADI) [1]。氟喹诺酮类药物近年来已成为化学合成

收稿日期: 2004-09-01

基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (30130140)

作者简介: 刘健华 (1973-), 女, 江西宜春人, 副教授, 博士, 主要从事兽药安全评价研究。Tel: 020-85280237-808; Fax: 020-85284896; E-mail: jhliu@scau.edu.cn。陈杖榴为通讯作者, Tel: 020-85280237-820; Fax: 020-85284896; E-mail: chenzt@scau.edu.cn

抗感染药物中发展最迅速、疗效最突出的药物，并广泛用于兽医临床和医学临床。同属于氟喹诺酮类药物的恩诺沙星、单诺沙星和沙拉沙星作为畜禽专用药在兽医临床上已得到了广泛应用。已有许多关于治疗量氟喹诺酮类药物对肠道细菌作用的资料，但很少有关畜禽专用氟喹诺酮类药物或其残留物对人体肠道菌群影响的研究^[2,3]。离体肠道模拟系统的研究表明，低剂量恩诺沙星对人体粪便菌群的主要影响是使耐药大肠杆菌比例明显增加^[4]，但此模型未考虑宿主代谢，且细菌数量低于结肠内实际数量，因此难以客观地反映活体的情况。国际上已采用人志愿者、普通动物、无菌啮齿动物和携带人体肠道菌群的啮齿动物(HFA)等活体模型来研究抗菌药对人体肠道菌群的影响，其中HFA鼠是目前应用最多的活体模型^[1,5,6]。HFA鼠是将正常人体粪便菌群定植于无菌小鼠肠道而建立的一种活体模型，考虑到无菌小鼠的来源比较困难，本研究采用SPF小鼠模型从细菌耐药性和菌群定植抗力方面初步评价了低剂量恩诺沙星对肠道菌群的影响，并探讨SPF小鼠作为抗菌药残留安全性评价模型的可行性。

1 材料与方法

1.1 试验动物与分组

5周龄SPF级封闭群NIH雌性小鼠(由第一军医大学实验动物中心提供)转入隔离器之后，随机分成4组：对照组、低剂量组、中剂量组和高剂量组，每组6只，饲养在同一无菌隔离器中，饲养温度和湿度分别控制在22℃和50%左右，自由采食和饮水，提供高压灭菌蒸馏水和经1.5~2.5Mrad⁶⁰Co照射除菌的饲料。饲养适应10d后，经饮水给药，低剂量组、中剂量组和高剂量组小鼠分别饮用含盐酸恩诺沙星1、10和100 mg·L⁻¹的灭菌蒸馏水。盐酸恩诺沙星饮水每2d更换1次，给药持续48d。给药25d后经饮水给外源性大肠杆菌24h，以检测肠道菌群的定植抗力，菌株为环丙沙星和恩诺沙星耐药菌株，菌液浓度为5×10⁸CFU/ml。

1.2 培养基和药品

脑心浸液琼脂(BHI)为Acumedia公司产品，AN厌氧菌琼脂(anaerobic agar)为Oxoid公司产品，TPY培养基和脱纤维羊血购自上海疾病控制中心，万古霉素、卡那霉素购自中国药品生物制品检定所，盐酸恩诺沙星购自浙江新昌国邦制药厂。拟杆菌选择性培养基(Bd)：以AN厌氧菌琼脂为基础，加入万古

霉素7.5 μg·ml⁻¹，卡那霉素100 μg·ml⁻¹及4%脱纤维羊血^[7]。

1.3 检测指标与方法

在给药前、给药期和给药后每隔一定时间采集小鼠粪样，每次用Eppendorf管收集小鼠排出的新鲜粪便或轻轻挤压肛门以助粪便排出，粪样立即-20℃冻存。称取20mg左右粪样，加0.4~0.5ml粪便稀释液震荡混匀，10倍系列稀释，按常规微生物平板菌落计数法测定各细菌数量。EMB、EC和BHI培养基分别培养粪便杆菌、肠球菌和总需氧兼性厌氧菌数量，37℃需氧培养24~48h；TPY、LCC和Bd培养基分别培养粪便双歧杆菌、乳酸杆菌和拟杆菌数量，37℃厌氧培养48h。同时在EMB、EC、BHI和Bd培养基中添加一定浓度的环丙沙星，以检测细菌耐药率的变化。

1.4 数据处理

数据用 $\bar{X} \pm SD$ 表示，用t检验分析有关数据的差异显著性。

2 结果与分析

2.1 恩诺沙星对SPF小鼠粪便细菌数量的影响

结果如表1所示，中剂量和高剂量组小鼠粪便需氧和兼性厌氧菌数明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)；高剂量组小鼠粪便肠球菌和拟杆菌的数量明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)；各组的双歧杆菌和乳酸杆菌数量无显著差异。

2.2 恩诺沙星对SPF小鼠粪便细菌耐药性的影响

在BHI培养基里添加1 μg·ml⁻¹环丙沙星选择耐药需氧和兼性厌氧菌，耐药率为有药培养基和无药培养基菌落计数结果的百分比值，结果如表2所示。与对照组相比，用药37d后低剂量、中剂量和高剂量组小鼠粪需氧和兼性厌氧菌耐药率显著高于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

在肠球菌的选择性培养基里添加1 μg·ml⁻¹环丙沙星选择耐药肠球菌，结果从用药前至试验结束时，所有小鼠粪便都未检测到耐环丙沙星肠球菌。说明用药48d，恩诺沙星未诱导肠球菌耐药。

在拟杆菌的选择性培养基里添加16 μg·ml⁻¹环丙沙星选择耐药拟杆菌，结果如表3所示，高剂量恩诺沙星可选择出耐药拟杆菌($P < 0.01$)。

2.3 恩诺沙星对SPF小鼠肠道菌群定植抗力的影响

在给药前用伊红美兰选择性培养基培养SPF小鼠粪便，发现无*E. coli*。因此将从人体粪便分离的*E. coli*

表 1 SPF 小鼠粪便各种细菌数量的变化[log(CFU/g)]

Table1 Counts of bacteria in SPF mice feces

细菌 Bacteria	采样时间 Sampling time (d)	1 mg·L ⁻¹	10 mg·L ⁻¹	100 mg·L ⁻¹	对照组 Control
总的需氧和 兼性厌氧菌 Total aerobic flora	0	6.70±0.42	6.66±0.56	6.35±0.46	6.48±0.46
	5	6.70±0.69	6.06±0.79	5.32±0.89*	6.46±0.35
	9	6.16±0.19	7.29±0.84	5.80±0.62**	7.29±0.88
	20	8.70±0.79	7.04±0.86*	4.95±0.42**	8.57±0.87
	24	8.13±0.01*	8.21±0.31**	4.28±0.39**	8.78±0.20
	37	7.83±0.01**	6.47±0.92	5.58±0.69**	6.88±0.44
	41	7.94±0.38	6.44±0.42**	5.90±1.26**	8.33±0.63
	48	7.50±0.01**	6.41±0.71	5.69±0.68	6.35±0.53
	52	7.78±0.05	6.71±1.31	6.46±0.43	6.78±0.76
	56	7.58±0.01**	6.60±1.31	4.80±0.77*	5.79±0.53
肠球菌 Enterococcus.	0	4.77±0.30	4.32±0.96	5.00±0.27	4.89±0.24
	4	5.22±0.63	4.77±0.46	0**	4.81±0.67
	25	4.72±0.73	5.79±0.70	0.73±1.63**	5.80±0.81
	32	5.67±0.22	6.29±0.34	1.74±2.71**	5.77±1.02
	45	6.01±0.26	5.61±1.08	0**	6.28±0.08
	47	6.79±0.24	5.50±1.11	3.45±1.78*	6.39±0.21
	58	6.21±0.27	5.69±0.88	1.05±2.56**	5.75±0.56
拟杆菌 Bacteroides.	0	8.01±0.10	7.83±0.13	8.15±0.14	8.03±0.13
	3	7.70±0.30	7.49±0.34	6.65±0.51*	7.60±0.43
	6	8.40±0.55	8.38±0.45	6.31±0.69**	8.21±0.26
	14	8.08±0.56	7.75±0.51	7.52±0.32**	8.23±0.17
	42	8.72±0.17	8.18±0.26	7.68±0.40*	8.54±0.22

* 表示与对照组相比, 差异显著 ($P<0.05$); **表示与对照组相比, 差异极显著 ($P<0.01$)。下同

* Denoting that the difference is high compared with control ($P<0.05$); ** Denoting that the difference is significantly high compared with control ($P<0.01$). The same as below

表 2 SPF 小鼠粪便需氧和兼性厌氧菌对 $1\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 环丙沙星耐药率的变化Table 2 Percentage of aerobic flora resistant to $1\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ciprofloxacin in SPF mice feces (%)

采样时间 Sampling time (d)	1 mg·L ⁻¹	10 mg·L ⁻¹	100 mg·L ⁻¹	对照组 Control
0	1.82±1.13	0.83±0.52	1.87±1.29	2.97±1.22
5	6.08±3.50	3.89±1.42	15.36±4.45**	6.20±1.69
9	1.18±0.90	8.09±6.49	11.06±8.78	3.68±2.03
20	1.22±1.15*	4.85±4.19	22.11±19.89	1.84±1.47
24	0.24±0.11	1.19±0.52	55.14±39.36*	0.51±0.27
37	31.95±23.65*	27.48±12.29**	40.63±34.18*	3.99±3.66
41	6.30±3.65*	20.34±19.17*	44.22±27.03*	1.31±0.79
48	30.32±22.01*	51.42±12.13**	73.76±37.83**	3.10±2.42
56	37.97±23.74*	13.81±12.23	32.80±28.16	2.73±2.06

表 3 SPF 小鼠粪便拟杆菌对 $16\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ 环丙沙星耐药率的变化Table 3 Percentage of *Bacteroides*. resistant to $16\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ciprofloxacin in SPF mice feces (%)

采样时间 Sampling time (d)	1 mg·L ⁻¹	10 mg·L ⁻¹	100 mg·L ⁻¹	对照组 Control
0	1.88±1.120	4.72±1.62	4.05±1.56	2.45±0.94
3	8.42±7.83	14.38±18.70	68.53±15.48**	4.38±2.93
6	3.35±1.81	4.92±6.30	62.48±26.87**	6.53±5.32
14	31.62±16.11*	12.19±6.43	100.0±0.00**	7.53±5.24
42	3.82±2.92	39.27±11.70**	86.44±19.32**	1.96±1.01

作为外源菌定植于 SPF 小鼠肠道,以研究恩诺沙星处理后是否会降低肠道菌群对外源细菌的屏障作用。如表 4 所示,停止细菌供给后,粪便排出 *E. coli* 逐渐下降,停菌 15 d 后,对照组小鼠粪便再也没检测到 *E. coli*, 100 mg·L⁻¹ 盐酸恩诺沙星组在停菌 28 d 后没有检测到 *E. coli*, 而 10 mg·L⁻¹ 和 1 mg·L⁻¹ 盐酸恩诺沙星组

有些小鼠的粪便在试验结束时(停菌 32 d 后)仍能检测到 *E. coli*。表 5 显示的是停菌后不同时间各组能检测到 *E. coli* 的 SPF 小鼠数,可以看出,停菌 4 d 后,各组仅部分小鼠粪便能检测到 *E. coli*。结果说明恩诺沙星可降低部分 SPF 小鼠肠道菌群的定植抗力,使肠道菌群对外源细菌的屏障作用下降。

表 4 SPF 小鼠粪便 *E. coli* 的消除变化

Table 4 Counts of *E. Coli* in SPF mice feces after implantation [log(CFU/g)]

采样时间 Sampling time (d)	1 mg·L ⁻¹	10 mg·L ⁻¹	100 mg·L ⁻¹	对照组 Control
1	6.67±0.74	7.76±0.62	7.38±0.67	7.44±0.70
1.5	5.05±0.38	5.99±1.15	6.12±0.97	5.28±0.96
3	4.90±0.55	4.29±1.13	3.96±1.36	3.79±1.76
4.5	5.30±0.63	4.77±1.40	4.51±1.36	3.65±2.22
6.5	3.57±1.08	4.05±2.07	2.59±0.98	2.53±2.18
8.5	2.24±1.39	1.95±1.80	1.90±2.46	1.82±2.19
10.5	2.87±1.59	1.50±1.97	2.32±2.07	2.04±2.29
12.5	3.05±1.37	0.66±1.62	2.74±2.21	1.65±2.06
14.5	2.90±2.57	0.84±1.33	2.63±2.36	0.67±1.03
16.5	1.89±2.33	1.75±2.71	1.88±2.33	0
19.5	1.21±2.13	2.32±2.67	1.70±2.21	0
21.5	1.98±2.39	1.79±1.62	1.87±1.81	0
26	2.52±2.76*	0.98±2.05	1.07±0.82	0
28	1.92±2.21	1.25±2.05	0	0
32	1.77±1.70*	1.09±1.88	0	0

表 5 停菌后不同时间各组能检测到 *E. coli* 的 SPF 小鼠数 (个)

Table 5 Number of SPF mice with *E. coli* after implantation

采样时间 Sampling time (d)	1 mg·L ⁻¹	10 mg·L ⁻¹	100 mg·L ⁻¹	对照组 Control
1	6	6	6	6
1.5	6	6	6	6
3	6	6	5	4
4.5	6	6	6	4
6.5	5	4	2	3
8.5	2	2	3	2
10.5	5	1	3	3
12.5	3	1	4	2
14.5	3	1	3	0
16.5	2	2	2	0
19.5	1	3	2	0
21.5	3	2	2	0
26	3	1	1	0
28	3	2	0	0
32	1	1	0	0

3 讨论

肠道菌群对保持人体健康起着非常重要的作用,它不仅构成一道防止外来细菌侵入和过度生长的生物

屏障,还参与物质代谢、营养转化和合成,并且作为抗原刺激,使机体获得对许多致病菌及其毒性产物的抵抗能力。残留在动物性食品中的抗菌药被人体摄入后,有可能破坏肠道菌群对外来病原菌的抵御能力并

使细菌的耐药性增强，因此，近年来抗菌药残留的微生物学作用越来越受到重视，成为抗菌药安全评价很重要的一项内容^[1,5,6,8]。

尽管早在 20 世纪 80 年代抗菌药残留对肠道菌群的影响就被一些学者和国际组织提出和关注，但到目前为止，国际上尚未建立统一的评价模型和方法，美国和欧盟最近出台了有关这方面的草案性纲要以供参考^[5,6,8]。他们推荐的评价模型和方法分为离体和活体两类，其中活体模型包括人志愿者、普通动物、无菌啮齿动物和 HFA 等，这些方法都各有优缺点，HFA 小鼠定植的是人体粪便菌群，与人体更为接近，被食品法典委员会（CAC）、欧洲医药评价署（EMEA）和兽药登记技术要求国际一体化（VICH）推荐使用^[5,6,8]，美国 FDA 曾专门资助一项采用 HFA 小鼠评价环丙沙星、四环素和新霉素对肠道菌群影响的研究^[2,5]。但无菌小鼠的来源困难，饲养技术要求高，难以进行大样本量试验。本研究采用来源相对容易的 SPF 小鼠评价恩诺沙星对肠道菌群的影响，结果提示，虽然 SPF 小鼠的肠道菌群与人体存在很大差异，如 SPF 小鼠的粪便检测不到 *E.coli*，但在进行抗菌药残留对人体肠道菌群影响的安全评价时，采用 SPF 小鼠模型得到的结果还是有一定参考价值的。有一点要提到的是，SPF 小鼠的样本量尽量大一些，否则由于个体差异大，会导致结果不好判断。

抗菌药对肠道菌群最主要的影响是破坏肠道菌群的定植抗力和选择出耐药菌^[6,8]。正常肠道菌群中各种微生物除能相互制约外，还能阻止或干扰其它病原菌和条件致病菌的定植，构成一道防止外来细菌侵入和过度生长的生物屏障，这种拮抗作用，被称为定植抗力（colonization resistance, CR），对宿主具有一定的保护作用^[9]。定植抗力主要是由肠道菌群占优势地位的厌氧菌决定的，肠道不同菌属的细菌数目和相对比例的改变是反映肠道菌群定植抗力很重要的一个指标。对肠道细菌的 MIC 测试结果表明，恩诺沙星等氟喹诺酮类药物主要作用于需氧和兼性厌氧革兰氏阴性杆菌，厌氧菌如双歧杆菌、优杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌、梭杆菌和消化链球菌等人体胃肠道的主要构成成分，大部分不受恩诺沙星和环丙沙星的影响^[10]。FDA 的离体或活体实验结果都表明残留量环丙沙星对肠道菌群的主要影响是选择出耐药拟杆菌，对细菌数量和定植抗力影响不大^[2,5]。本研究的计数结果显示低剂量恩诺沙星主要使需氧和兼性厌氧菌的耐药率增加，说明在本试验条件下，需氧和兼性厌氧菌的耐药率变化是一

个比较敏感的指标。但这种耐药率的增加是因为药物诱导还是因为药物抑制敏感菌促进耐药菌生长的结果还有待进一步研究。从本研究结果来看，用药 20 d 后低剂量组耐药率才明显升高，提示药物长期低剂量作用会使肠道细菌耐药性增强，这种作用不容忽视，对人体健康影响很大。

在本试验条件下，恩诺沙星对肠道菌群的无作用剂量小于 $1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，假定小鼠每天饮水 5 ml，平均体重 20 g，则 $1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 恩诺沙星饮水相当于摄入 $0.25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重，一般来说，小鼠和人的用药比例为 25~50:1^[11]，那么小鼠 $1 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 恩诺沙星饮水相当于人体摄入量 5~10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重，中国现行规定的恩诺沙星和环丙沙星的 ADI 为 0~6.2 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重，介于 5~10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 之间，也就是说，中国现行规定的恩诺沙星和环丙沙星的 ADI 也可能会对人体肠道菌群产生影响，主要为选择出耐药需氧和兼性厌氧菌。

4 结论

中国现行规定的恩诺沙星和环丙沙星的 ADI 也可能会对人体肠道菌群产生影响，主要为选择出耐药性强的需氧和兼性厌氧菌。

References

- [1] Cerniglia C E, Kotarski S. Evaluation of veterinary drug residues in food for their potential to affect human intestinal microflora. *Regul Toxicol Pharmacol*, 1999, 29(3): 238-261.
- [2] Carman R J, Woodburn M A. Effects of low levels of ciprofloxacin on a chemostat model of the human colonic microflora. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2001, 33(3): 276-284.
- [3] Mc Conville M L, Dijkstra J W, Stamm J M, van Saene J J, Nouws J F. Effects of sarafloxacin hydrochloride on human enteric bacteria under simulated human gut conditions. *Veterinary Quarterly*, 1995, 17: 1-5.
- [4] 刘健华, 陈杖榴, 柳阳伟, 文研, 何芳. 低浓度恩诺沙星在离体肠道模拟系统中对人体肠道菌群的影响. *中国兽医杂志*, 2003, 39(7): 38-41.
Liu J H, Chen Z L, Liu Y W, Wen Y, He F. Effects of enrofloxacin on human intestinal microflora under simulated human gut conditions. *Chinese Journal of Veterinary Medicine*, 2003, 39(7): 38-41. (in Chinese)
- [5] FDA. Assessment of the effects of antimicrobial drug residues from food of animal on the human flora. <http://www.fda.gov/cvm/guidance/dguide52.pdf>, December 19, 2001.

- [6] EMEA/CVMP. Revised guideline on the safety evaluation of antimicrobial substances regarding the effects on human gut flora. <http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/swp/023401en.pdf>. 9 January 2002.
- [7] 熊德鑫. 临床厌氧菌检验手册. 北京: 中国科学技术出版社, 1994: 60-87.
Xiong D X. *Test Handbook for Clinical Anaerobes*. Beijing: China Science and Technology Press, 1994: 60-87. (in Chinese)
- [8] VICH. VICH safety working group studies to evaluation the safety of residues of veterinary drugs in human food. General approach to establish a microbiological ADI. <http://www.mhlw.go.jp/public/bosyuu/p0627-1c.html>, April 30, 2003.
- [9] Vollaard, E J, Clasener H A L. Colonization resistance. *Antimicrob Agent Chemother*, 1994, 38:409-414.
- [10] WHO. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. In: Forty-seventh Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Technical Report Series 876. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1998:1-5.
- [11] 王伯纭, 李玉松, 黄高. 病理学技术. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 785.
Wang B Y, Li Y S, Huang G. *Pathology Technology*. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000: 785. (in Chinese)

(责任编辑 林鉴非)

欢迎订阅 2006 年《作物学报》

《作物学报》是中国科学技术协会主管、中国作物学会和中国农业科学院作物科学研究所共同主办、科学出版社出版的有关作物科学的全国性学术刊物。主要刊登农作物遗传育种、耕作栽培、生理生化、生态、种质资源、谷物化学、贮藏加工以及与农作物有关的生物技术、生物数学、生物物理、农业气象等领域以第一手资料撰写的学术论文、研究报告、简报以及专题综述、评述等。读者对象是从事农作物科学研究的科技工作者、大专院校师生和具有同等水平的专业人士。

《作物学报》从 1999 年起连续 3 次获“国家自然科学基金重点学术期刊专项基金”的资助，是我国连续 3 次获得资助的 15 种期刊之一。从 1997 年起连续 8 年获得中国科协“择优支持基础性和高科技学术期刊专项资助经费”的资助。从 2002 年起连续 3 年被中国科技信息研究所授予“百种中国杰出学术期刊”称号。据北京大学图书馆编著的《中文核心期刊要目总览（2004 年版）》登载，《作物学报》被列入“农学、农作物类核心期刊表”的第一名。2005 年 2 月获“第三届国家期刊奖提名奖”。

《作物学报》为月刊，2006 年 160 页/期，定价：30 元/册，全年 360 元。可通过全国各地邮局订阅，刊号：ISSN 0496-3490，CN 11-1809/S，邮发代号：82-336。也可向编辑部直接订购。

编辑部地址：北京市海淀区中关村南大街 12 号 中国农科院作物所《作物学报》编辑部（邮编 100081）

联系电话：010-68918548；传真：010-68918747

银行汇款：交通银行北京分行农科院分理处，户名：中国作物学会，帐号：060435018001069607

网址：<http://www.chinacrops.org>；<http://xbzw.chinajournal.net.cn>；<http://zuowxb.periodicals.net.cn>

E-mail: xbzw@chinajournal.net.cn；zwx301@mail.caas.net.cn