

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.10.07

烯丙孕素口服液对靶动物猪的安全性研究

夏良友, 李士洋, 李宇琛, 李龙飞, 杨海峰, 卜仕金*

(1.扬州大学兽医学院, 江苏扬州 225009; 2. 江苏省动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 江苏扬州 225009;
3. 宁波第二激素厂, 浙江宁波 315000)

[收稿日期] 2017-04-25 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 10-0046-10 [中图分类号] S859.79

[摘要] 为评价烯丙孕素口服液对猪的安全性, 将 24 头达到性成熟的苏姜母猪随机分为 4 组, 每组 6 头, 采用多剂量水平给药进行靶动物安全性研究, 其中受试药物设最大推荐剂量每头动物每日 20 mg 烯丙孕素(相当于每次 5 mL)、2 倍最大推荐剂量每头动物每日 40 mg 烯丙孕素(相当于每次 10 mL)和 3 倍最大推荐剂量每头动物每日 60 mg 烯丙孕素(相当于每次 15 mL)三个剂量组; 另设一空白对照组, 每头动物每日 15 mL 洁净自来水, 体积相当于 3 倍受试药推荐剂量的体积。通过一般临床观察、各组动物体重、血液学和血液生化学参数等指标及组织病理学检测或观察, 评价烯丙孕素在临床用药的安全性。结果表明, 试验期间各组猪均未死亡且健康良好, 期间临床表现正常, 3 倍最大推荐剂量组剖检动物各组织器官未发现病理变化。在血液生理指标及生化指标方面, 推荐剂量组、2 倍推荐剂量组、3 倍最大推荐剂量组与空白对照组相比, 除少部分指标外, 其他各指标并无显著差异。试验结果说明, 烯丙孕素在推荐剂量下使用在靶动物猪上具有较高的安全性。

[关键词] 猪; 烯丙孕素; 靶动物安全性

Study on the Safety of Altrenogest Oral Solution to Sows

XIA Liang-you, LI Shi-yang, LI Yu-chen, LI Long-fei, YANG Hai-feng, BU Shi-jin*

(1. Veterinary Medicine College, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225009, China;

2. Jiangsu Co-innovation Center for Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses, Yangzhou, Jiangsu 225009, China;

3. Second Hormone Factory of Ningbo, Ningbo, Zhejiang 315000, China)

Corresponding author: Bu Shijin, E-mail: pushijin@aliyun.com

Abstract: In order to evaluate the safety of altrenogest oral solution to sows, 24 heads Sujiang sows were randomly divided into 4 groups with 6 head in this test, objective is to study the safety of target animals by multi dose administration, which is the maximum recommended dose per animal daily 20 mg altrenogest (equivalent to 5 mL each time), 2 times the maximum recommended dose each animal daily 40 mg altrenogest (equivalent to 10 mL each time) and 3 times the maximum recommended dose per animal daily 60 mg altrenogest (equivalent to 15 mL each time); another control group, each animal gave 15 mL clean tap water, the volume is equivalent to 3 times

基金项目: 江苏高校优势学科建设工程(PAPD)

作者简介: 夏良友, 硕士, 从事兽医药理及毒理学研究。

通讯作者: 卜仕金。E-mail: pushijin@aliyun.com

the recommended drugs dose volume. Through the clinical observation, the weight of each group of animals, hematology and blood biochemical parameters and histopathological examination or observation, to evaluate the safety of clinical use of altrenogest. The results showed that the sows in each group did not die and were in good health during the trial period. The clinical manifestations were normal. The pathological changes were not found in the tissues of 3 times the maximum recommended dose groups. The recommended dose group, 2 times the recommended dose group and the 3 times the maximum recommended dose group compared with the blank control group, there were no significant differences in the hematology and blood biochemical parameters. The test results show that altrenogest oral solution has high safety at the recommended dose for sows.

Key words: sows; altrenogest; safety of target animals

烯丙孕素 (Altrenogest, 又名四烯雌酮) 是一种人工合成的甾类促孕激素, 属于 19-去甲睾酮类化合物^[1-2]。烯丙孕素是一种口服有活性的孕激素, 其药理活性已在多种动物模型中得到了证实, 类似于其他的类固醇, 烯丙孕素可凭借其脂溶性穿透靶细胞, 与特定受体结合^[3-5]。烯丙孕素通过降低内源促性腺激素 (LH 和 FSH) 的血浆浓度而起作用。低促性腺激素浓度诱导大卵泡 (>5 mm) 消退, 并且使卵泡生长无法大于 3 mm, 使得动物在给药期间不会发情和无法排卵。给药结束之后, LH 血浆浓度增加, 使得卵泡能够生长和成熟^[6-8]。之后, 动物同步开始发情周期。在兽医临床烯丙孕素已被欧盟和美国批准用于母猪和母马的同步发情。烯丙孕素口服给药之后, 可迅速吸收, 1~4 h 后达血浆峰浓度。烯丙孕素主要在肝代谢, 然后通过胆汁排泄消除^[9]。消除半衰期大约为 14 h^[10]。由于国内对该药的安全性研究鲜有报道, 为评价烯丙孕素口服液的安全性, 本试验对猪喂食相应临床推荐剂量药物, 以探究该药对靶动物猪的安全性^[11]。

1 材料

1.1 受试药 试验药品: 烯丙孕素口服液, 含量规格为 1 mL: 4 mg, 包装规格为 450 mL/瓶, 批号为 160415; 生产商为宁波第二激素厂。用法与用量: 洒在饲料的表层, 经口摄入。一日量, 每头动物 20 mg 烯丙孕素 (相当于每次 5 mL)。连用 18 d。

1.2 实验动物及入选标准 试验拟选择达到性成熟的苏姜后备母猪进行靶动物安全性试验, 实验地

点为江苏泰兴苏姜种猪有限公司猪场, 采用耳号标记识别, 编号 1~24。入选猪在试验前 1 d 须经兽医检查确认是处于良好的健康状况下。处于下列情况下的猪应从实验中剔除: ①适应期内濒死的猪; ②适应期内生病或受伤的猪; ③试验期内因疾病需要用其他药治疗的猪。

1.3 仪器 全自动生化分析仪和全自动血常规分析仪由泰州第四人民医院提供, 一次性注射器, 酒精棉球, 记号笔, 生化管与血常规管数个。

2 方法

2.1 试验动物饲养管理 试验动物在实验前适应新环境 1 周。饲料采用江苏苏姜种猪有限公司专用饲料, 定量采食, 每日饲喂 2 次, 一次 0.6 kg, 清粪 2 次, 每天 24 h 自由饮用干净的自来水。

2.2 动物分组与给药 24 头达到性成熟的苏姜母猪随机分为 4 组, 每组 6 头。受试药设三个剂量组, 分别为 1 倍、2 倍和 3 倍推荐剂量组, 另设一空白对照组。具体分组和给药剂量如下: 受试药物推荐剂量组, 编号 1~6, 每头动物每日 20 mg 烯丙孕素 (相当于每次 5 mL)。药液洒在饲料的表层, 经口摄入。连用 18 d。受试药物 2 倍推荐剂量组, 编号 7~12, 每头动物每日 40 mg 烯丙孕素 (相当于每次 10 mL)。药液洒在饲料的表层, 经口摄入。连用 18 d。受试药物 3 倍推荐剂量组, 编号 13~18, 每头动物每日 60 mg 烯丙孕素 (相当于每次 15 mL)。药液洒在饲料的表层, 经口摄入。连用 18 d。安慰剂 (或空白) 对照组, 编号 19~24; 每头动物每日

15 mL 洁净自来水, 体积相当于 3 倍受试药推荐剂量的体积。水洒在饲料的表层, 经口摄入。

2.3 评价指标 ①临床观察: 在给药前、给药后对受试猪进行一般临床观察(脱水情况、排便情况, 例如是否出现稀粪、软粪或便秘等); 每天 2 次记录临床体征。②摄食量: 给药前至实验结束时每天记录各组受试猪的摄食量。③体重、体温变化: 试验前、第 9 天和第 18 天(实验结束时) 各组动物分别称量一次体重和体温, 并予以记录。④死亡率: 试验期间记录各组动物死亡率和存活率。⑤临床病理学检查: 给药前及给药第 9 天和 18 天时(每次给药结束后 4 h 内), 采集血样进行血液学参数和血液生化学参数检测, 其中全血作血液学指标检验, 检测参数包括红细胞总数(RBC)、白细胞(WBC)总数、血红蛋白(HGB)、血小板总数(PLT)、红细胞压积(HCT)、平均血红蛋白含量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC); 血清用作生化指标检测, 检测参数包括总胆红素(TBIL)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLOB)、白/球比值(A/G)、碱性磷酸酶(ALP)、肌酐(CREA)、尿素(UREA)、血糖(GLU)、钾、钠、钙、磷等指标。⑥尸体剖检: 对实验中死亡的所有猪尸检。对来自或与药物毒性, 疾病或其他原因有关的死亡猪应通过可接受的诊断技术加以确认, 并予以记录。在最后一次给药结束后对动物进行剖检和肉眼检查, 对猪的卵巢、子宫

及其他肉眼检查发现病变的组织采用福尔马林固定保存组织病理学检查。

尸检时对下列组织进行常规检查: 肝脏、肾脏、心脏、脾脏、肺脏、卵巢、子宫。根据出现的毒性情况决定是否对其他组织进行检查。如果与不给药对照组相比, 高浓度剂量组的组织未出现与药物相关的组织病理学变化, 则较低浓度剂量组的组织不必再进行组织学检查。

2.4 数据统计分析 用 SPSS 应用软件系统进行数据的显著性检验。采用 t 检验判定试验组与对照组间均增重、血液学和血液生化学等各项指标的差异显著性^[12]。

3 结果与分析

3.1 临床表现 整个试验期间各组动物均无死亡, 存活率为 100%。其中对照组 20 号在给药第三天有稀便, 一倍剂量组 2 号在给药第四天上午、第五天下午有呕吐现象, 其他临床表现正常, 精神状态良好, 无呕吐反应, 排便正常, 摄食和饮水亦表现正常。受试猪给药前、给药第九天及最后一次给药结束后, 各组体重、饲料消耗等参数见表 1, 体温变化见表 2。数据显示, 与对照组相比各用药组在试验期间体重均基本保持稳定或小幅增长, 体温保持稳定(正常体温为 38~39.5 °C), 且各剂量组在用药第 9、18 天与第 0 天相比无统计学差异($P>0.05$)。说明该药对试验猪无毒性作用, 不影响受试猪的正常生长。

表 1 烯丙孕素口服液对试验期间猪生长性能的影响(单位: kg) ($\bar{x} \pm SD, n=6$)

Tab 1 Effect of altrenogest oral solution on the growth performance of pigs during test (Unit: kg) ($\bar{x} \pm SD, n=6$)

检测指标	组别			
	对照组	1 倍推荐剂量组	2 倍推荐剂量组	3 倍推荐剂量组
试验初始均重	49.2±6.8	47.9±5.0	52.8±5.1	51.7±6.6
第九天给药结束后均重	53.4±7.1	52.4±4.6	56.1±5.5	54.6±5.4
第十八天给药结束后均重	58.1±8.4	57.6±5.0	60.3±4.9	60.0±5.4
均增重(kg/只)	7.8±2.1	9.7±1.0	7.6±1.2	8.3±3.2
均耗料(kg/只)	1.2	1.2	1.2	1.2

表 2 烯丙孕素口服液对试验期间猪体温的影响(单位:℃) ($\bar{x}\pm SD, n=6$)

Tab 2 Effect of altrenogest oral solution on pig body temperature during the test(℃) ($\bar{x}\pm SD, n=6$)

检测指标	组别			
	对照组	1 倍推荐剂量组	2 倍推荐剂量组	3 倍推荐剂量组
试验初始均体温	37.7±0.3	38.2±0.4	38.0±0.3	37.9±0.3
第九天给药结束后均体温	37.8±0.3	38.1±0.3	38.0±0.3	37.9±0.4
给药结束后均体温	37.7±0.5	38.2±0.3	38.1±0.5	38.0±0.5

3.2 血液生理学和血清生化测定结果 各组猪给药前和试验结束时的血液学和血清生化指标测定结果分别见表 3~表 4。统计学分析显示,与对照组血液生理学参数相比,第九天,一倍剂量组平均血红蛋白浓度差异显著,三倍剂量组白细胞总数、平均血红蛋白含量、中性粒细胞计数、单核细胞计数差异显著($P<0.05$),平均血红蛋白浓度差异极显著($P<0.01$),第 18 天,一倍剂量组嗜碱性粒细胞计数差异显著($P<0.05$),其他无显著差异;与对照组血

清生化参数相比,第九天,二倍剂量组氯、钠,三倍剂量组的白蛋白、尿素差异极其显著($P<0.01$),第 18 天,一倍剂量组的血糖差异显著($P<0.05$),白蛋白差异极其显著($P<0.01$);二倍剂量组的血糖、氯差异显著($P<0.05$),肌酐差异极其显著($P<0.01$),三倍剂量组钠差异显著($P<0.05$),白蛋白、氯差异极其显著($P<0.01$),这些差异性与用药剂量无关,表明烯丙孕素在 3 倍最大推荐剂量下对猪的血液学和临床生化学参数无影响(表 5~表 6)。

表 3 烯丙孕素口服液试验血液生理学参数测定结果 ($\bar{x}\pm SD, n=6$)

Tab 3 Determination of blood physiology parameters ($\bar{x}\pm SD, n=6$)

检测指标	时间/d	组别			
		对照组	1 倍推荐剂量组	2 倍推荐剂量组	3 倍推荐剂量
红细胞数总数($10^{12}/L$)	0	8.08±0.78	7.56±0.82	7.87±0.84	7.68±0.41
	9	8.04±0.49	7.37±0.98	7.84±0.57	7.92±0.69
	18	7.92±1.00	7.55±0.31	7.22±0.78	7.50±0.56
白细胞数总数($10^9/L$)	0	29.11±6.34	23.49±2.86	25.24±7.48	26.22±4.83
	9	28.57±5.15	25.28±5.13	25.85±4.66	21.53±3.82*
	18	29.66±7.88	26.92±3.64	25.33±3.30	28.89±3.69
血红蛋白(g/L)	0	132.40±14.60	124.17±18.03	125.17±7.33	131.83±5.56
	9	130.17±10.15	121.17±14.41	123.83±5.38	136.50±9.83
	18	130.22±20.77	121.67±5.68	113.00±8.58	127.33±6.28
红细胞压积(L/L)	0	47.44±7.00	43.80±6.46	44.70±3.67	46.05±2.23
	9	45.95±3.32	41.23±5.15	43.33±2.29	46.68±3.97
	18	44.67±6.66	42.02±2.50	39.35±3.85	43.37±2.12
平均血红蛋白含量(pg)	0	16.38±0.76	16.38±0.76	16.02±1.39	17.20±0.51
	9	16.18±0.75	16.50±1.01	15.88±1.31	17.25±0.41*
	18	16.37±0.87	16.17±0.75	15.73±1.24	17.00±0.47

续表

检测指标	时间/d	组别			
		对照组	1 倍推荐剂量组	2 倍推荐剂量组	3 倍推荐剂量组
平均血红蛋白浓度(g/L)	0	280.6±11.13	283.67±7.09	280.33±8.96	286.33±3.67
	9	283.33±3.33	294.33±8.76 [*]	286.00±8.46	292.67±4.18 [#]
	18	290.67±5.20	289.67±8.02	287.83±7.65	293.67±4.50
血小板总数(10 ⁹ /L)	0	341.80±79.95	267.50±123.24	241.00±66.26	238.33±73.74
	9	266.00±148.48	371.00±219.04	250.67±171.55	311.67±118.24
	18	211.67±106.36	223.83±121.01	300.33±105.32	220.17±134.39
中性粒细胞计数(10 ⁹ /L)	0	9.24±2.69	8.40±2.75	9.08±4.83	8.17±3.64
	9	9.79±3.77	7.43±1.51	8.16±2.45	5.61±1.20 [*]
	18	9.87±2.29	9.78±2.22	9.16±1.69	9.08±2.03
淋巴细胞数计数(10 ⁹ /L)	0	17.92±5.23	13.43±2.63	14.53±3.14	16.25±3.65
	9	16.76±4.30	16.19±5.28	15.95±4.07	14.93±3.34
	18	17.56±6.65	15.29±3.66	14.30±4.04	17.33±2.24
单核细胞计数(10 ⁹ /L)	0	1.52±0.76	1.25±0.52	1.25±0.77	1.22±0.74
	9	1.50±0.82	0.98±0.36	1.32±0.61	0.48±0.08 [*]
	18	1.49±0.91	1.42±0.39	1.45±0.52	1.69±0.56
嗜酸性粒细胞计数(10 ⁹ /L)	0	0.36±0.45	0.36±0.27	0.32±0.34	0.46±0.25
	9	0.46±0.21	0.63±0.40	0.38±0.19	0.46±0.24
	18	0.67±0.65	0.40±0.24	0.38±0.29	0.66±0.60
嗜碱性粒细胞计数(10 ⁹ /L)	0	0.06±0.03	0.06±0.02	0.05±0.04	0.12±0.16
	9	0.05±0.02	0.05±0.03	0.05±0.02	0.04±0.02
	18	0.08±0.03	0.04±0.01 [*]	0.05±0.02	0.12±0.15

“*”为差异显著($P<0.05$),“#”为差异极显著($P<0.01$)

表 4 烯丙孕素口服液试验血清生化参数测定结果 ($\bar{x}\pm SD, n=6$)

Tab 4 Determination of serum biochemical parameters ($\bar{x}\pm SD, n=6$)

检测指标	时间/d	对照组	1 倍推荐剂量组	2 倍推荐剂量组	3 倍推荐剂量组
总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	0	1.29±1.45	1.58±2.78	1.09±0.74	0.66±0.73
	9	0.11±0.11	0.14±0.10	0.20±0.14	0.15±0.70
	18	0.12±0.11	0.23±0.15	0.25±0.12	0.24±0.14
总蛋白(g/L)	0	64.45±3.15	64.57±3.18	62.72±2.16	66.03±4.31
	9	65.68±2.82	67.13±1.19	65.63±1.91	70.17±4.29
	18	60.63±3.73	64.27±3.82	63.03±2.87	65.55±3.74
白蛋白(g/L)	0	37.42±2.31	37.22±1.57	36.87±1.41	39.02±1.85
	9	36.13±2.50	38.77±2.36	38.17±2.48	41.43±2.08 [#]
	18	33.62±2.56	38.53±2.30 [#]	37.02±2.77	40.97±1.88 [#]
球蛋白(g/L)	0	27.03±2.96	27.35±2.53	25.85±2.26	27.02±2.61
	9	29.55±2.90	28.37±2.29	27.47±2.33	28.73±3.78
	18	27.02±3.26	25.73±4.14	26.02±1.70	24.58±3.02

续表

检测指标	时间/d	对照组	1 倍推荐剂量组	2 倍推荐剂量组	3 倍推荐剂量组
白/球比值	0	1.42±0.20	1.35±0.14	1.43±0.14	1.45±0.10
	9	1.23±0.15	1.37±0.20	1.40±0.17	1.45±0.19
	18	1.25±0.19	1.53±0.31	1.42±0.17	1.68±0.21
谷丙转氨酶(U/L)	0	52.67±6.71	48.17±9.13	41.83±11.09	51.67±22.53
	9	45.83±11.13	38.00±9.84	33.83±12.91	43.17±11.62
	18	37.67±7.69	37.50±10.69	34.83±12.53	40.17±15.39
谷草转氨酶(U/L)	0	53.50±14.14	50.83±12.70	45.67±25.71	73.33±48.63
	9	59.67±64.67	36.17±14.50	38.33±20.33	36.17±9.50
	18	42.17±21.57	40.17±12.86	43.00±12.77	61.33±34.62
碱性磷酸酶(U/L)	0	123.17±19.15	124.00±45.31	126.83±31.26	144.83±31.94
	9	48.00±11.64	52.33±10.09	46.67±13.62	41.50±14.57
	18	115.83±22.09	101.33±37.52	115.00±54.05	113.33±39.07
乳酸脱氢酶(U/L)	0	746.33±25.89	811.00±154.22	803.67±209.71	941.33±431.03
	9	713.67±218.02	620.50±159.04	558.67±121.47	611.50±140.88
	18	601.00±152.48	560.67±62.05	609.33±122.02	680.17±160.50
尿素(μmol/L)	0	1.97±0.43	1.85±0.47	2.01±0.99	2.57±0.96
	9	1.96±0.46	2.60±0.71	1.98±0.55	2.83±0.36 [#]
	18	2.64±0.87	3.23±0.66	2.40±0.45	3.19±0.62
肌酐(μmol/L)	0	66.38±12.67	78.28±14.26	63.23±6.99	74.33±8.80
	9	89.28±9.63	98.87±16.58	79.65±5.23	97.95±11.34
	18	99.57±9.68	101.23±12.65	82.75±7.76 [#]	95.60±11.80
血糖(μmol/L)	0	3.73±0.35	4.03±0.92	3.78±0.80	4.13±0.82
	9	3.35±0.37	3.13±0.88	3.68±0.53	3.62±0.71
	18	4.52±0.92	3.23±0.66 [*]	3.13±0.67 [*]	3.87±0.61
钠(Na)(μmol/L)	0	143.42±3.37	142.43±1.46	142.33±1.86	142.85±3.43
	9	144.78±1.11	142.52±0.83	141.72±1.33 [*]	143.18±2.58
	18	144.12±1.89	143.08±2.14	142.17±2.00	140.85±1.73 [*]
氯(Cl)(μmol/L)	0	102.32±2.18	102.70±1.68	101.62±1.38	102.52±2.38
	9	101.13±1.77	100.82±2.33	98.32±1.09 [*]	98.88±2.30
	18	102.18±1.35	100.72±2.28	100.33±1.34 [*]	98.02±2.57 [#]
钙(Ca)(μmol/L)	0	2.44±0.08	2.44±0.07	2.40±0.09	2.46±0.06
	9	2.49±0.10	2.50±0.07	2.43±0.12	2.57±0.09
	18	2.37±0.14	2.45±0.09	2.33±0.15	2.47±0.07
钾(K)(μmol/L)	0	5.42±0.90	5.67±0.60	5.38±0.78	5.75±0.53
	9	5.03±0.41	4.88±0.49	4.70±0.24	5.27±0.31
	18	5.67±0.58	5.75±0.58	5.47±0.35	5.63±0.25

“*”为差异显著($P<0.05$),“#”为差异极显著($P<0.01$)

表 5 烯丙孕素口服液试验血液生理学参数以时间为阶段纵向差异性比较(单位:d)

Tab 5 Stage vertical differences of blood physiology parameters with time

存在显著性差异指标	空白组		一倍剂量组		2 倍剂量组		3 倍剂量组	
	$P<0.05$	$P<0.01$	$P<0.05$	$P<0.01$	$P<0.05$	$P<0.01$	$P<0.05$	$P<0.01$
血红蛋白(HGB)					18		9	
红细胞压积(Hct)					18			
平均血红蛋白浓度(MCHC)			9					18
嗜酸性粒细胞(Eo)	18							

表 6 烯丙孕素口服液试验血清生化参数以时间为阶段纵向差异性比较(单位:d)

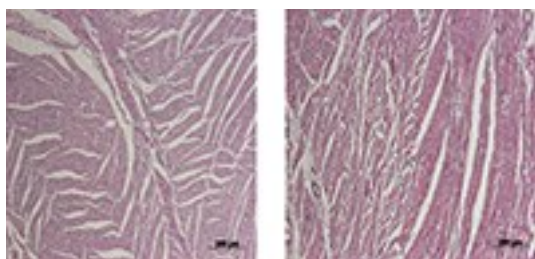
Tab 6 Stage vertical differences of serum biochemical parameters with time

存在显著性差异指标	空白组		一倍剂量组		2 倍剂量组		3 倍剂量组	
	$P<0.05$	$P<0.01$	$P<0.05$	$P<0.01$	$P<0.05$	$P<0.01$	$P<0.05$	$P<0.01$
总胆红素(TBIL)					9,18			
总蛋白(TP)					9		9	
谷丙转氨酶(ALT)							18	
谷草转氨酶(AST)							9	
碱性磷酸酶(ALP)		9		9		9	18	9
乳酸脱氢酶(LDH)	18			18	9			
尿素(UREA)				18				
肌酐(CREA)	9	18	9,18			9,18		9,18
血糖(GLU)	18							
钾(K)			9					
氯(Cl)		9,18				9		9,18

3.3 病理学变化 试验结束后将各组存活的猪宰杀剖检,其中对照组、推荐剂量组、2 倍推荐剂量组随机选择 1 头,3 倍推荐剂量组随机选择 2 头,肉眼观察剖检猪的脏器未发现任何异常或可疑病变。对 3 倍剂量组和对照组进行组织病理学检查,均未发现明显组织病理学变化。心:心肌细胞排列整齐,间隙正常;肝:肝板排列整齐,肝细胞正常;脾:细胞形态比较完整,无明显病变;肺:肺泡形态正常,肺泡腔内不存在炎细胞;肾:肾小球、肾小囊、肾小管管腔正常;胃:浆膜层、肌层、粘膜层各细胞也均正常;十二指肠:皱襞及肠绒毛形态正常;空肠:皱襞及肠绒毛形态正常,各层形态结构均正常;卵巢:细胞形态正常,无明显病变^[13]。代表性病例切片图见图 1。

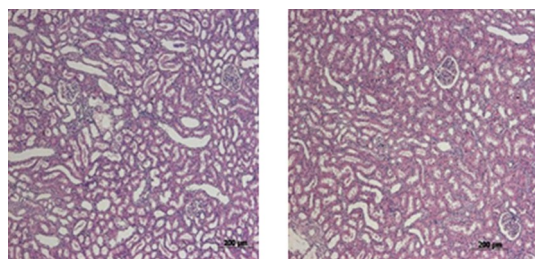
4 讨论与小结

目前国内未见相关文献对烯丙孕素口服液的安全性研究报道,本研究表明,烯丙孕素口服液对猪的血常规指标无明显影响。血常规指标是药物对靶动物安全性试验指导原则里必须测评的指标^[14],在各组指标与对照组的对比中,肌酐呈整体上升趋势,但在正常范围之内,且对照组存在同样情况,肌酐是由骨骼肌肌肉内肌酸的代谢产生的肌酐和食物等外源性肌酸和肌酐组成,可经肾小球自由滤过,且不被肾小管重吸收,是肾小球滤过功能的诊断和过筛指标,无证据表明与用药存在相关性;白蛋白是由肝实质细胞合成,是血浆中含量最多的蛋白质,肝功能受损通常引起白蛋白降低,一倍组与三倍组虽然与对照组存在差异性,但从纵向



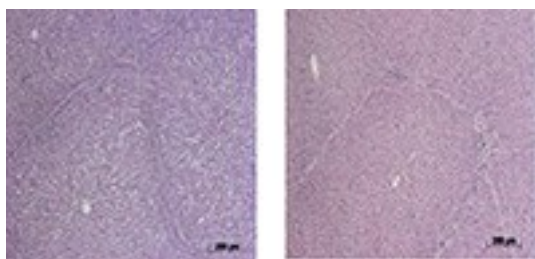
A1 高剂量组心 HE×100;A2 对照组心 HE×100;

A1 High dose group cardia HE×100;A2 Control group cardia HE×100;



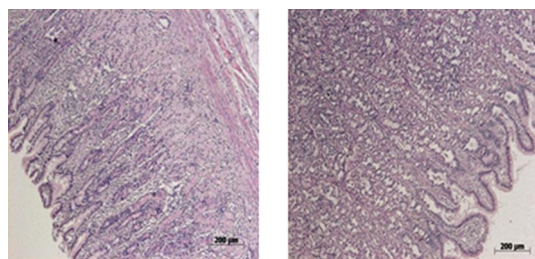
A9 高剂量组肾 HE×100;A10 对照组肾 HE×100;

A9 High dose group kidney HE×100;A10 Control group kidney HE×100;



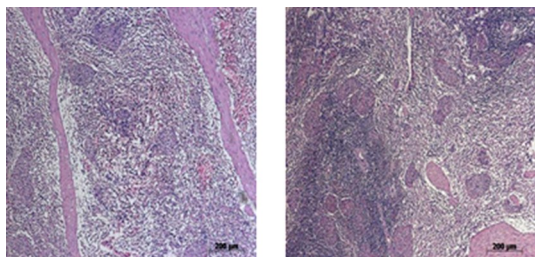
A3 高剂量组肝 HE×100;A4 对照组肝 HE×100

A3 High dose group liver HE×100;A4 Control group liver HE×100



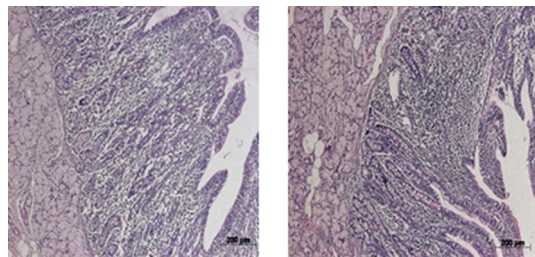
A11 高剂量组胃 HE×100;A12 对照组胃 HE×100

A11 High dose group stomach HE×100;A12 Control group stomach HE×100



A5 高剂量组脾 HE×100;A6 对照组脾 HE×100;

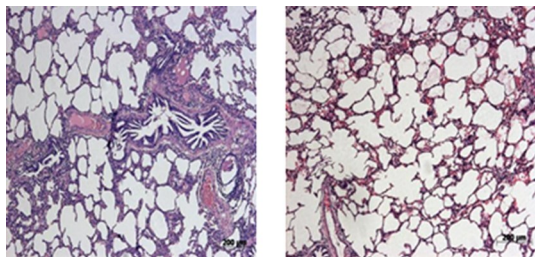
A5 High dose group spleen HE×100;A6 Control group spleen HE×100;



A13 高剂量组十二指肠 HE×100;A14 对照组十二指肠 HE×100;

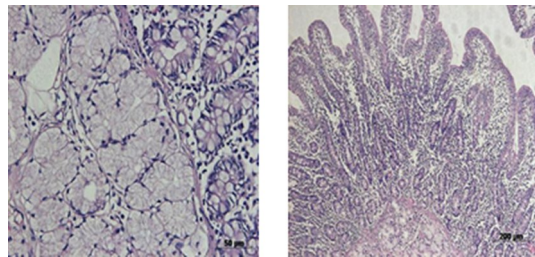
A13 High dose group duodenum HE×100;

A14 Control group duodenum HE×100;



A7 高剂量组肺 HE×100;A8 对照组肺 HE×100

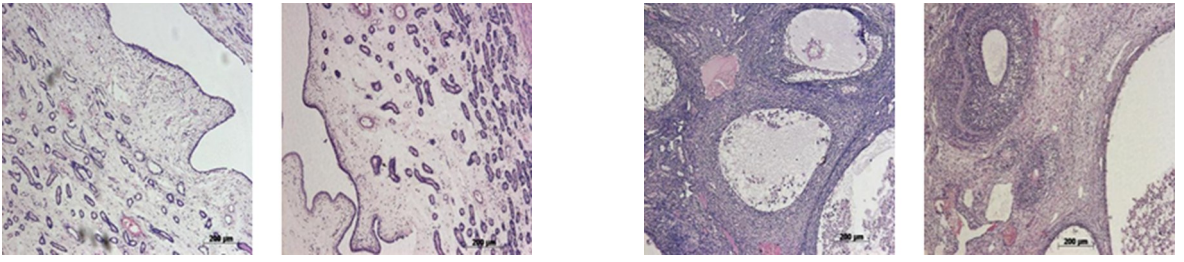
A7 High dose group lung HE×100;A8 Control group lung HE×100



A15 高剂量组空肠 HE×100;A16 对照组空肠 HE×100

A15 High dose group jejunum HE×100;

A16 Control group jejunum HE×100



A17 高剂量组结肠 HE×100;A18 对照组结肠 HE×100;

A19 高剂量组卵巢 HE×100;A20 对照组卵巢 HE×100

A17 High dose group colon HE×100;A18 Control group colon HE×100; A19 High dose group ovary HE×100;A20 Control group ovary HE×100

图 1 脏器代表性病理切片

时间与自身对照来看,并不存在差异性,无证据表明与用药存在相关性;碱性磷酸酶是判断胆汁淤积的酶指标,各组在第九天出现了较大波动,但在第十八天恢复正常,应是环境因素影响,无证据表明与用药存在相关性;谷丙转氨酶、谷草转氨酶是反应肝细胞是否损伤以及严重程度的指标,各组间含量均在正常范围内且无差异性。综合试验结果表明,各试验组在给药后 9、18 d 相应的检测指标均处于正常范围,各试验组间无显著差异,表明烯丙孕素口服液对猪的肝肾功能无明显影响。

烯丙孕素作为一种人工合成的甾类促孕激素,凭借其脂溶性穿透靶细胞,与特定受体结合,降低内源性促性腺激素(LH 和 FSH)的血浆浓度而起作用。给药结束之后,LH 血浆浓度增加,使得卵泡能够生长和成熟,动物同步开始发情周期。同期发情可使母猪分娩时间集中,便于母猪集中断奶、全进全出、进入下一个繁殖周期,有效地提高母猪的繁殖率,减少病原的传播,利于规模化猪场实行严格的防疫制度和保证生物安全体系。

综上所述,在血液生理学、血液生化检测方面,推荐剂量组、2 倍推荐剂量组、3 倍推荐剂量组与空白对照组相比,各指标并无显著差异,证实烯丙孕素口服液 20~60 mg 内服给药对猪具有较大的安全性。本实验结果为烯丙孕素的其他相关研究提供了科学依据,进而指导临床合理安全用药。

参考文献:

- Drugs (Fourth Edition), 2016;21-22.
- [2] AJ Ziecik, J Klos, E Przygodzka, *et al.* Aberrant effects of altrenogest and exposure to exogenous gonadotropins on follicular cysts appearance in gilts[J]. *Theriogenology*, 2017,89(2): 250-254.
 - [3] David Hodgson, Stephanie Howe, Leo Jeffcott, *et al.* Early-weaned sows: altrenogest therapy, estrus, ovulation, and reproductive performance[J]. *Animal Reproduction Science*, 2004,84(9):407-413.
 - [4] JJJ van Leeuwen, MRTM Martens, J Jourquin, *et al.* Variation in LH pulsatility during 24 h after a postweaning altrenogest treatment in relation to follicle development in primiparous sows[J]. *Animal Reproduction Science*, 2011,126(6):101-107.
 - [5] David Hodgson, Stephanie Howe, Leo Jeffcott, *et al.* Effect of prolonged use of altrenogest on behaviour in mares[J]. *The Veterinary Journal*, 2005,169(5):322-325.
 - [6] C Willmann, S Budik, I Walter, *et al.* Influences of treatment of early pregnant mares with the progestin altrenogest on embryonic development and gene expression in the endometrium and conceptus[J]. *Theriogenology*, 2011,76(7):61-73.
 - [7] Catherine A DeLuca, Patrick M McCue, Melissa L Patten, *et al.* Effect of a Nonsurgical Embryo Transfer Procedure and/or Altrenogest Therapy on Endogenous Progesterone Concentration in Mares[J]. *Journal of Equine Veterinary Science*, 2011,31(2):57-62.
 - [8] Caroline Vanderhaeghe, Zhi Qiang. The effects of altrenogest to premature birth and reproductive performance of sows[J]. *Chinese animal husbandry*, 2012,12:66.
 - [9] Franziska M Palm, Ina Schenk, Stefanie Neuhauser, *et al.* Concentrations of altrenogest in plasma of mares and foals and in allantoic and amniotic fluid at parturition [J]. *Theriogenology*, 2010,74(7): 229-235.
 - [10] Matilda Lampinen-Salomonsen, Elin Beckman, Ulf Bondesson,

[1] Mark G Papich. Altrenogest[J]. *Saunders Handbook of Veterinary*

*et al.*Detection of altrenogest and its metabolites in post administration horse urine using liquid chromatography tandem mass spectrometry—increased sensitivity by chemical derivatisation of the glucuronic acid conjugate [J]. *Journal of Chromatography B*, 2006, 833(4):245-256.

- [11] 徐士新. 新兽药安全评价与评审[J]. *中国兽药杂志*, 2009, 43(11):8-13.

Xu Shi-xin, New Veterinary Drugs Safety Assessment and Evaluation[J]. *Chinese Journal of Veterinary Drugs*, 2009, 43(11):8-13.

- [12] 彭明春, 马纪. 生物统计学[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2015.

Peng Ming-Chun, Ma Ji. *Biostatistics* [M]. Wuhan: Huazhong

University of Science and Technology Press, 2015.

- [13] 陈怀涛, 赵德明. 兽医病理学[M]. 第2版. 北京: 中国农业出版社, 2013.

Chen Huai-tao, Zhao De-Ming. *Veterinary pathology* [M]. version 2. Beijing: China Agricultural Publishing House, 2013.

- [14] 王俊东, 刘宗平. 兽医临床诊断学[M]. 第2版. 北京: 中国农业出版社, 2010.

Wang Jun-Dong, Liu Zong-ping. *Veterinary Clinical Diagnostics* [M]. version 2. Beijing: China Agricultural Publishing House, 2010.

(编辑:侯向辉)