

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.07.12

# 美洛昔康片对比格犬的靶动物安全性评价

林 红<sup>1</sup>,徐恩民<sup>2</sup>,郑 莉<sup>1</sup>,冯言言<sup>1</sup>,孟 芳<sup>1</sup>,孔 梅<sup>1\*</sup>,吴连勇<sup>1\*</sup>

(1.齐鲁动物保健品有限公司,济南 250100;2.山东省兽药质量检验所,济南 250022)

[收稿日期] 2017-10-13 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 07-0078-08 [中图分类号] S859.796

**[摘 要]** 为研究美洛昔康片对靶动物比格犬的安全性,选取 24 只健康的比格犬随机分成 4 组,每组 6 只。各组试验犬分别以 0、推荐剂量(0.2 mg/kg bw)、3 倍推荐剂量(0.6 mg/kg bw)、5 倍推荐剂量(1.0 mg/kg bw)口服美洛昔康片,每日 1 次,连续给药 7 d。对一般临床状况、采食量、增重、饲料转化率、血液生理和生化指标、病理组织学等进行观察和检测。结果显示,除 5 倍推荐剂量对犬的肾脏和胃有一定的病理性影响外,其他各项指标与空白对照组相比差异均不显著。表明美洛昔康片毒性小,在犬体内耐受性高,以推荐剂量给药对靶动物犬是安全的。

**[关键词]** 美洛昔康;比格犬;安全性

## Target Animal Safety Evaluation to Meloxicam Tablets in Beagle Dogs

LIN Hong<sup>1</sup>,XU En-min<sup>2</sup>,ZHENG Li<sup>1</sup>,FENG Yan-yan<sup>1</sup>,MENG Fang<sup>1</sup>,KONG Mei<sup>1\*</sup>,WU Lian-yong<sup>1\*</sup>

(1.Qilu Animal Health Products Co Ltd, Jinan 250100, China; 2.Shandong Institute of Veterinary Drug Quality Inspection, Jinan 250022,China)

Corresponding author: KONG Mei, E-mail: mei.kong@qilu-pharma.com;WU Lian-yong, E-mail: lianyong.wu@qilu-pharma.com

**Abstract:** To evaluate the safety of meloxicam tablets in dogs, twenty-four healthy beagle dogs were selected and divided into 4 groups randomly, 6 beagle dogs in each groups and were given 0, recommended dosage(0.2 mg/kg bw), 3 times of recommended dosage(0.6 mg/kg bw) and 5 times of recommended dosage(1.0 mg/kg bw) once daily for 7 days. During the experiment, the general clinical signs, food intake, weight gain, feed conversion ratio, hematology and biochemistry parameters, histopathology of the beagle dogs were observed and detected. The results showed that there were no significant difference between various indicators compared with the blank control group. But the 5 times of recommended dosage group had certain pathological effect on kidney and stomach of beagle dogs. In conclusion, the toxicity of meloxicam tablets was small and have high tolerance *in vivo*, the recommended dose was safe to beagle dogs.

**Key words:** meloxicam; beagle dogs; safety

美洛昔康<sup>[1]</sup>是一种新型烯醇酰胺类的非甾体类抗炎药物(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug,

NSAID),作用机制主要是抑制前列腺素(Prostaglandins,PGs)环氧化酶,阻止花生四烯酸转

作者简介:林 红,硕士,中级兽医师,从事新兽药注册研究。

通讯作者:孔 梅。E-mail:mei.kong@qilu-pharma.com;吴连勇。E-mail:lianyong.wu@qilu-pharma.com

化为 PGs 而发挥抗炎、止痛和解热作用,而且毒副反应小。袁占奎等<sup>[2]</sup>报道,股骨头切除术是宠物临床上常见的手术,可继发骨关节炎等,其手术过程中及术后恢复期均会对犬产生很大的疼痛应激。李凯年报道,骨关节炎<sup>[3]</sup>是犬的一种退行性骨关节疾病,也是犬的一种比较多发的疾病。李彦等报道,犬髋关节发育不良(Canine Hip Dysplasia CHD)是一种以遗传性为基础的后天发育畸形,是由多种病因导致的复合性疾病。炎症和疼痛是其临床适应症之一。美洛昔康作为一类常用的 NSAID,在临床上广泛用于骨关节炎、类风湿性关节炎、多种发热和各种疼痛症状的缓解,与其他非甾体类抗炎药相比,严重胃肠道等不良反应的发生率明显降低。

美洛昔康于 2000 年 6 月获 FDA 批准,用于缓解骨关节炎症状。德国 Boehringer Ingelheim Vetmedica, Inc 作为原研厂家,FDA 和欧盟先后批准了多家公司生产的美洛昔康注射液、口服溶液、片剂等一系列产品,从批准上市以来,在靶动物犬等兽医临床上广泛应用,未见不良反应报道。本研究开展比格犬对美洛昔康片的临床不良反应和中毒剂量对犬的组织病理学和生理生化指标的影响,提出美洛昔康片的不良反应、防治措施及临床应用时的注意事项,以确保临床用药的安全性。

1 材料与方法

1.1 受试药物和试剂 美洛昔康片,规格 2.5 mg/片;批号:1307002,由齐鲁动物保健品有限公司提供。生理生化分析配套试剂,结晶紫染液,中性红染液,蒸馏水。

1.2 仪器设备 ARCO PC 型全自动生化分析仪,意大利 BIOTECNICA 公司;Hemastar II 型血液分析仪,法国 Yoder 公司;RM2235 切片机,德国莱卡公司。

1.3 试验动物 三色健康比格犬 24 只,12~16 月龄,体重 11.4~14.2 kg 左右,雌雄各半,由北京海淀区苏家坨比格犬试验场提供。所有比格犬均已经多联苗免疫和驱虫处理。基础日粮不含任何药物添加剂,饲养笼内封闭式饲养,自由采食和饮水。

1.4 试验分组及给药<sup>[4]</sup> 将比格犬随机分成 4 个

组,每组 6 只,雌雄各半,试验前预饲 7 d,临床观察健康后,各试验组犬按试验设计给药,试验周期 21 d。每日上午 8 点给药,试验分组及给药如表 1。

| 表 1 试验分组及给药                                  |      |                                                |
|----------------------------------------------|------|------------------------------------------------|
| Tab 1 The test group and drug administration |      |                                                |
| 组别                                           | 犬数/只 | 药物剂量/(mg · kg <sup>-1</sup> bw)                |
| 空白对照组                                        | 6    | ——                                             |
| 1 倍推荐剂量组                                     | 6    | 首次 0.2 mg/kg bw,随后 0.1 mg/kg bw,每日 1 次,连用 7 d。 |
| 3 倍推荐剂量组                                     | 6    | 首次 0.6 mg/kg bw,随后 0.3 mg/kg bw,每日 1 次,连用 7 d。 |
| 5 倍推荐剂量组                                     | 6    | 首次 1.0 mg/kg bw,随后 0.5 mg/kg bw,每日 1 次,连用 7 d。 |

1.5 试验检测指标

1.5.1 采食量、日增重及饲料转化率 在试验开始给药前(0 d)和最后一次给药后(给药第 7 天)分别按组别称量犬只体重,称重均在早晨空腹进行,同时记录各组犬的采食量,计算平均日耗料量,进而计算其饲料转化率(耗料/增重)。

1.5.2 临床表现 试验前观察一周,观察犬的行为、活动、饮水、摄食、毛发、精神、体重等,稳定后进行试验。整个试验期,每日于给药后观察并记录各组犬的健康状况和临床表现(大小便、外观行为、体温、呼吸频率和脉搏等),记录死亡数,并计算各组的死亡率和成活率。一般观察:每天上午和下午给药后观察记录犬的一般体征,并于给药前测定犬的体温、呼吸频率和脉搏,发现有反应的犬重点观察。

1.5.3 血液生理指标 犬血液生理指标委托动物医学院国家兽药安全评价中心进行实验室检测分析。在试验开始给药前(0 d)、给药后 3 d 和最后一次给药后 7 d 对各组犬进行臂头静脉采血,进行白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞压积(HCT)、血小板计数(PLT)等血液生理指标测定。

1.5.4 血液生化指标 犬血液生化指标委托动物医学院国家兽药安全评价中心进行实验室检测分析。在试验开始给药前(0 d)、给药后 3 d 和最后一次给药后 7 d 对各组犬进行臂头静脉采血,进行丙

氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (CREA)、血糖 (GLU)、总胆红素 (TBIL) 等血液生化指标测定。

1.5.5 大体剖检 对试验过程中的死亡犬以及试验结束后全部 5×推荐剂量组和空白对照组 (必要时包括 3×推荐剂量组) 的犬进行安乐死, 进行大体剖检。

1.5.6 组织病理学检查 对于空白对照组和 5×推荐剂量组犬实施安乐死, 分别取心脏、肝脏、肾脏、肺脏、脾脏、胃等组织进行固定、包埋, 使用切片机进行常规石蜡切片, 之后进行 H.E. 染色和组织病理学检查。

1.6 数据统计处理 用统计学软件 SPSS14.0 进行方差分析和  $X^2$  (卡方) 检验, 分析各组之间的日增重、饲料转化率、血液生理生化指标的差异显著性。  $P<0.05$  表示差异显著,  $P<0.01$  表示差异极其显著。

2 结果与分析

2.1 各剂量组犬采食量、日增重及饲料转化率比较 药物对动物体重的影响: 整个试验期间, 空白对照组、1×推荐剂量组、3×推荐剂量组、5×推荐剂量组比格犬体重增加无明显影响, 体重随时间延长而增加, 与空白对照组犬相比差异不显著 ( $P>0.05$ ), 说明连续大剂量给予美洛昔康片不会较大程度改变动物体重, 对饲料转化率影响不大, 动物的机体代谢水平仍维持在正常生理状态 (表 2)。

表 2 各组比格犬在给药前后的采食量、日增重和饲料转化率

| Tab 2 Food intake, weight gain, feed conversion ratio of beagle dogs in each group before and after treatment |            |            |          |          |                           |         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|----------|----------|---------------------------|---------|
| 组别                                                                                                            | 平均初重/kg    | 平均终重/kg    | 平均总增重/kg | 平均日增重/kg | 采食量/(kg·d <sup>-1</sup> ) | 饲料转化率/% |
| 空白对照组                                                                                                         | 11.87±0.56 | 12.33±0.46 | 0.47     | 0.067    | 2.6                       | 5.53    |
| 1×推荐剂量组                                                                                                       | 12.38±0.73 | 12.80±0.70 | 0.42     | 0.060    | 2.6                       | 6.19    |
| 3×推荐剂量组                                                                                                       | 12.23±0.69 | 12.68±0.58 | 0.45     | 0.064    | 2.6                       | 5.78    |
| 5×推荐剂量组                                                                                                       | 12.05±0.87 | 12.53±0.81 | 0.48     | 0.069    | 2.6                       | 5.42    |

2.2 各剂量组犬临床表现比较 所有比格犬连续给药 7 d, 观察其行为未见异常、活动自如、皮毛光亮、口眼鼻耳无分泌物、摄食饮水正常、大便正常、尿颜色正常, 未见任何明显毒副作用, 也未发现动物死亡。不同组别比格犬体温、脉搏和呼吸频率均在正常参考值范围之内 (图 1~图 3)。

2.3 各剂量组犬血液生理、生化指标比较 血液学指标检查: 对试验开始给药前 (0 d)、给药后 3 d 和最后一次给药后 7 d 的采血进行血液学生理指标检查, 结果表明: 试验组与对照组犬血液学指标均在犬正常生理指标范围之内, 因此, 未进行统计学分析 (表 3~表 5)。

血清生化指标检查: 在试验开始给药前 (0 d)、给药后 3 d 和最后一次给药后 7 d 进行血清生化指

标检查, 数据采用 SPSS14.0 统计软件计算各指标的平均值与标准差, 结果表明: 试验组与对照组生化指标均在正常范围之内, 之间无显著差异 (表 6~表 8)。

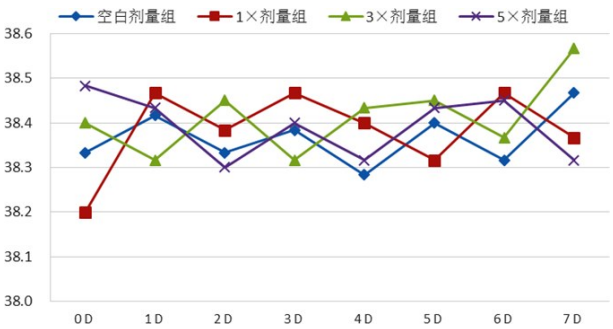


图 1 各组比格犬给药后不同时间点体温情况  
Fig 1 Body temperature of dogs at different time after treatment

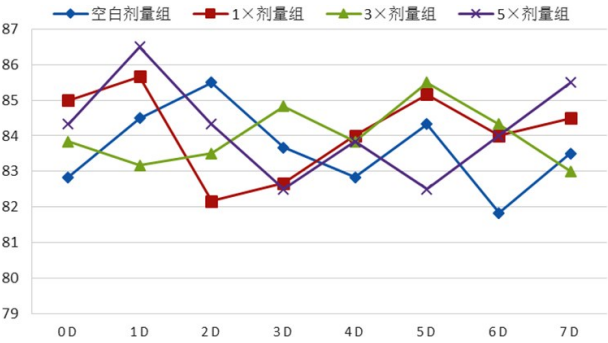


图 2 各组比格犬给药后不同时间点脉搏情况

Fig 2 Pulse of dogs at different time after treatment

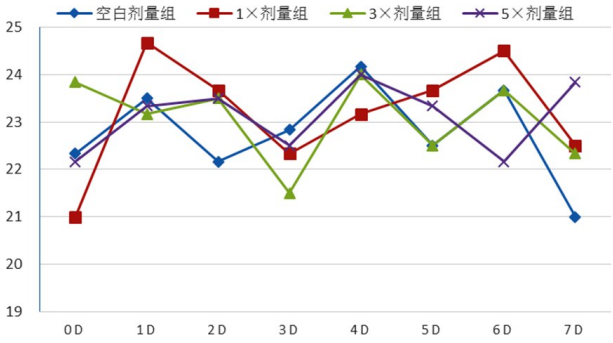


图 3 各组比格犬给药后不同时间点呼吸频率情况

Fig 3 Respiratory rate of dogs at different time after treatment

表 3 各组比格犬在试验开始给药前(0 d)时血液生理指标值( $\bar{X}\pm s$ )

| Tab 3 Hematology index value of beagle dogs before treatment (day 0) ( $\bar{X}\pm s$ ) |                     |              |              |               |               |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------|--------------|---------------|---------------|-----------|
| 检测指标                                                                                    | 单位                  | 空白对照组        | 1×推荐剂量组      | 3×推荐剂量组       | 5×推荐剂量组       | 正常参考值     |
| HGB                                                                                     | g/L                 | 145.61±9.07  | 153.12±16.28 | 147.92±12.43  | 154.96±10.39  | 120~180   |
| RBC                                                                                     | 10 <sup>12</sup> /L | 7.45±0.82    | 6.85±0.75    | 7.40±0.77     | 7.51±0.98     | 5.5~8.5   |
| MCV                                                                                     | fL                  | 63.72±2.73   | 62.15±2.65   | 66.37±6.53    | 63.10±3.84    | 60~77     |
| MCH                                                                                     | pg                  | 21.08±1.61   | 21.88±1.29   | 21.81±2.48    | 21.23±1.16    | 19.5~24.5 |
| WBC                                                                                     | 10 <sup>9</sup> /L  | 8.75±2.09    | 8.73±1.25    | 7.73±0.97     | 8.79±1.76     | 6~17      |
| PLT                                                                                     | 10 <sup>9</sup> /L  | 481.84±80.26 | 645.66±75.65 | 466.19±108.98 | 552.24±124.95 | 200~900   |
| LYM                                                                                     | 10 <sup>6</sup> /L  | 1.83±1.47    | 3.50±2.07    | 2.17±1.17     | 2.33±1.86     | 1.6~6.2   |

红细胞数(RBC);平均红细胞体积(MCV);红细胞平均血红蛋白含量(MCH);血红蛋白(HGB);白细胞(WBC);淋巴细胞(LYM);血小板计数(PLT)(下同)

表 4 各组比格犬在给药后 3 d 时血液生理指标值( $\bar{X}\pm s$ )

| Tab 4 Hematology index value of beagle dogs after treatment (day 3) ( $\bar{X}\pm s$ ) |                     |              |              |              |              |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------|
| 检测指标                                                                                   | 单位                  | 空白对照组        | 1×推荐剂量组      | 3×推荐剂量组      | 5×推荐剂量组      | 正常参考值     |
| HGB                                                                                    | g/L                 | 155.28±12.58 | 159.87±9.46  | 139.67±12.55 | 160.16±15.55 | 120~180   |
| RBC                                                                                    | 10 <sup>12</sup> /L | 7.60±0.67    | 7.06±0.66    | 6.97±0.77    | 6.88±0.67    | 5.5~8.5   |
| MCV                                                                                    | fL                  | 66.09±3.36   | 68.14±4.19   | 64.40±4.66   | 63.49±2.10   | 60~77     |
| MCH                                                                                    | pg                  | 21.42±1.69   | 22.00±0.80   | 22.71±1.43   | 21.89±1.51   | 19.5~24.5 |
| WBC                                                                                    | 10 <sup>9</sup> /L  | 8.10±1.09    | 8.65±1.13    | 8.23±1.29    | 8.06±0.61    | 6~17      |
| PLT                                                                                    | 10 <sup>9</sup> /L  | 549.92±66.23 | 610.11±82.57 | 530.38±49.98 | 590.25±64.81 | 200~900   |
| LYM                                                                                    | 10 <sup>6</sup> /L  | 2.50±1.52    | 3.67±1.21    | 3.17±0.75    | 2.67±1.51    | 1.6~6.2   |

表 5 各组比格犬在最后一次给药后(7 d)时血液生理指标值( $\bar{X}\pm s$ )

| Tab 5 Hematology index value of beagle dogs after treatment (day 7) ( $\bar{X}\pm s$ ) |                     |              |              |              |             |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|-------------|---------|
| 检测指标                                                                                   | 单位                  | 空白对照组        | 1×推荐剂量组      | 3×推荐剂量组      | 5×推荐剂量组     | 正常参考值   |
| HGB                                                                                    | g/L                 | 153.13±19.08 | 149.75±11.77 | 155.11±11.38 | 152.58±6.54 | 120~180 |
| RBC                                                                                    | 10 <sup>12</sup> /L | 7.65±0.72    | 7.71±0.75    | 7.94±0.58    | 6.54±0.63   | 5.5~8.5 |

| 续表   |                    |               |              |              |              |           |
|------|--------------------|---------------|--------------|--------------|--------------|-----------|
| 检测指标 | 单位                 | 空白对照组         | 1×推荐剂量组      | 3×推荐剂量组      | 5×推荐剂量组      | 正常参考值     |
| MCV  | fL                 | 67.88±4.87    | 65.73±4.29   | 66.60±5.07   | 68.02±4.37   | 60~77     |
| MCH  | pg                 | 22.69±1.75    | 22.11±2.21   | 24.14±2.27   | 23.58±2.88   | 19.5~24.5 |
| WBC  | 10 <sup>9</sup> /L | 9.13±0.76     | 9.21±0.63    | 8.36±0.45    | 6.93±0.57    | 6~17      |
| PLT  | 10 <sup>9</sup> /L | 616.80±111.84 | 526.92±74.76 | 626.15±58.28 | 528.75±68.07 | 200~900   |
| LYM  | 10 <sup>6</sup> /L | 2.83±1.72     | 3.50±1.05    | 2.67±1.51    | 3.50±0.55    | 1.6~6.2   |

表 6 各组比格犬在试验开始给药前(0 d)时血液生化指标值( $\bar{X}\pm s$ )

| Tab 6 Biochemistry parameters value of beagle dogs before treatment( day 0) ( $\bar{X}\pm s$ ) |        |            |            |            |            |          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|------------|------------|------------|----------|
| 检测指标                                                                                           | 单位     | 空白对照组      | 1×推荐剂量组    | 3×推荐剂量组    | 5×推荐剂量组    | 正常参考值    |
| ALT                                                                                            | U/L    | 24.60±4.03 | 29.10±4.65 | 32.71±5.84 | 28.55±4.79 | 4~66     |
| AST                                                                                            | U/L    | 35.75±2.71 | 31.30±3.24 | 30.31±2.88 | 37.17±3.93 | 8~38     |
| BUN                                                                                            | mmol/L | 2.02±0.16  | 2.90±1.08  | 3.50±0.65  | 2.79±0.68  | 1.8~10.4 |
| CHOL                                                                                           | mmol/L | 5.10±0.42  | 5.38±0.64  | 5.20±0.41  | 5.68±0.98  | 3.9~7.8  |
| TBIL                                                                                           | umol/L | 4.26±1.05  | 5.05±0.73  | 4.68±0.88  | 4.25±0.94  | 2~15     |
| TP                                                                                             | g/L    | 59.45±7.90 | 65.50±7.68 | 59.28±3.43 | 59.75±6.44 | 54~78    |
| ALB                                                                                            | g/L    | 29.57±3.99 | 31.71±1.56 | 28.02±2.75 | 34.30±3.28 | 24~38    |
| ALKP                                                                                           | U/L    | 49.34±5.05 | 52.81±2.79 | 44.52±6.15 | 52.84±5.49 | 23~212   |
| CREA                                                                                           | umol/L | 78.10±6.66 | 81.73±5.57 | 87.25±5.17 | 83.73±5.56 | 60~110   |
| GLU                                                                                            | g/L    | 5.03±0.36  | 4.64±1.46  | 4.95±1.02  | 4.86±0.40  | 3.3~6.7  |

白蛋白( ALB);碱性磷酸酶( ALKP);丙氨酸氨基转移酶( ALT);天门冬氨酸氨基转移酶( AST);血尿素氮( BUN);胆固醇( CHOL);肌酐( CREA);葡萄糖( GLU);总胆红素( TBIL);总蛋白( TP)( 下同)

表 7 各组比格犬在给药后 3 d 时血液生化指标值( $\bar{X}\pm s$ )

| Tab 7 Biochemistry parameters value of beagle dogs after treatment( day 3) ( $\bar{X}\pm s$ ) |        |            |             |             |             |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------|-------------|-------------|-------------|----------|
| 检测指标                                                                                          | 单位     | 空白对照组      | 1×推荐剂量组     | 3×推荐剂量组     | 5×推荐剂量组     | 正常参考值    |
| ALT                                                                                           | U/L    | 29.19±2.09 | 29.34±3.71  | 27.81±2.94  | 34.34±4.82  | 4~66     |
| AST                                                                                           | U/L    | 34.56±2.79 | 32.61±1.85  | 37.29±5.86  | 31.60±4.69  | 8~38     |
| BUN                                                                                           | mmol/L | 2.78±0.45  | 2.87±0.23   | 3.18±0.98   | 2.81±0.38   | 1.8~10.4 |
| CHOL                                                                                          | mmol/L | 5.09±0.14  | 5.30±0.87   | 5.35±1.25   | 5.81±1.04   | 3.9~7.8  |
| TBIL                                                                                          | umol/L | 4.48±0.44  | 5.06±1.73   | 4.39±1.61   | 6.77±1.48   | 2~15     |
| TP                                                                                            | g/L    | 63.55±3.50 | 54.88±4.39  | 68.15±4.72  | 59.67±9.29  | 54~78    |
| ALB                                                                                           | g/L    | 29.26±4.44 | 33.18±2.91  | 27.85±4.93  | 31.23±4.10  | 24~38    |
| ALKP                                                                                          | U/L    | 48.15±2.84 | 56.40±1.71  | 55.82±6.88  | 62.02±7.49  | 23~212   |
| CREA                                                                                          | umol/L | 77.32±3.28 | 78.79±13.92 | 80.48±10.89 | 82.64±11.34 | 60~110   |
| GLU                                                                                           | g/L    | 4.79±0.25  | 4.64±0.80   | 4.60±0.77   | 4.82±0.82   | 3.3~6.7  |

表 8 各组比格犬在最后一次给药后(7 d)时血液生化指标值( $\bar{X}\pm s$ )

Tab 8 Biochemistry parameters value of beagle dogs after treatment(day 7) ( $\bar{X}\pm s$ )

| 检测指标 | 单位     | 空白对照组      | 1×推荐剂量组    | 3×推荐剂量组    | 5×推荐剂量组    | 正常参考值    |
|------|--------|------------|------------|------------|------------|----------|
| ALT  | U/L    | 26.32±3.90 | 26.37±2.35 | 24.11±2.55 | 25.52±2.53 | 4~66     |
| AST  | U/L    | 32.76±2.07 | 39.18±1.66 | 37.65±5.70 | 32.33±1.34 | 8~38     |
| BUN  | mmol/L | 3.24±0.56  | 3.59±0.84  | 5.32±2.25  | 3.06±0.45  | 1.8~10.4 |
| CHOL | mmol/L | 5.44±0.36  | 5.49±1.12  | 6.20±1.12  | 5.93±1.34  | 3.9~7.8  |
| TBIL | umol/L | 4.97±0.44  | 5.00±1.55  | 5.30±1.69  | 5.35±2.37  | 2~15     |
| TP   | g/L    | 58.35±5.05 | 66.23±2.99 | 61.87±2.70 | 60.91±7.27 | 54~78    |
| ALB  | g/L    | 33.79±3.91 | 29.97±3.40 | 33.01±4.56 | 29.45±3.65 | 24~38    |
| ALKP | U/L    | 43.42±3.66 | 53.34±6.00 | 51.83±5.44 | 56.06±6.39 | 23~212   |
| CREA | umol/L | 69.06±8.88 | 72.03±5.62 | 83.99±8.84 | 81.35±3.09 | 60~110   |
| GLU  | g/L    | 5.01±0.65  | 5.28±0.40  | 5.24±0.24  | 4.81±0.66  | 3.3~6.7  |

2.4 空白对照组和5×推荐剂量组犬大体剖检结果从正常比格犬与5×推荐剂量组比格犬大体剖检来看,心包膜和心脏、肺脏、脾脏、肝脏、肾脏等,被膜颜色正常,脏器表面无异常,边缘整齐,无出血点或坏死病症,说明5×推荐剂量连续给药7 d对犬脏器无肉眼可见的不良影响。

2.5 空白对照组和5×推荐剂量组犬组织病理学检查结果

2.5.1 空白对照组犬不同组织病理学观察 组织病理学观察发现,空白对照犬的各个主要内脏器官结构完整清晰,可作为对照使用。

2.5.2 5×推荐剂量组犬组织病理学观察 对采集

的6只5×推荐剂量犬的心脏、肺脏、肝脏、肾脏、脾脏、胃(共6种)组织进行固定、包埋,使用切片机进行常规石蜡切片,之后进行H.E.染色,其结果见表9。

观察可见,该犬心肌纤维排列致密整齐,心肌细胞细胞核完整(图4);肝脏有一定程度的肝细胞空泡化(图5);肺脏的肺泡壁完整,肺泡腔内透亮(图6);脾脏结构清晰,可见脾小梁、白髓区的脾小结、中央动脉和红髓区的血窦等结构(图7);肾小管管腔中有絮状物质沉着(图8);胃黏膜上皮细胞上有炎性物质渗出(图9)。

表 9 5×推荐剂量组犬组织病理学观察结果

Tab 9 Histopathological observation of dogs of 5 times recommended dosage group

| 序号 | 样品 | 心脏 | 肝脏 | 脾脏 | 肺脏 | 肾脏 | 胃 |
|----|----|----|----|----|----|----|---|
| 19 | 5× | -  | -  | -  | -  | -  | - |
| 20 | 5× | -  | -  | -  | -  | -  | - |
| 21 | 5× | -  | -  | -  | -  | +  | + |
| 22 | 5× | -  | -  | -  | -  | -  | + |
| 23 | 5× | -  | -  | -  | -  | +  | + |
| 24 | 5× | -  | -  | -  | -  | -  | + |

“-”表示无明显病理变化;“+”表示可见病理变化;“/”表示组织缺失

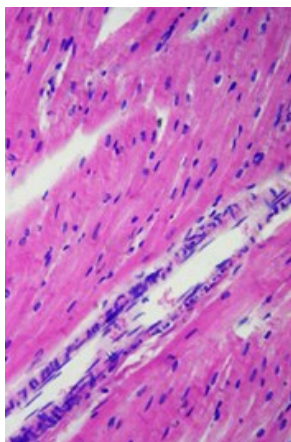


图 4 19 号犬心脏 (40X)

Fig 4 Heart of No.19 dog (40X)

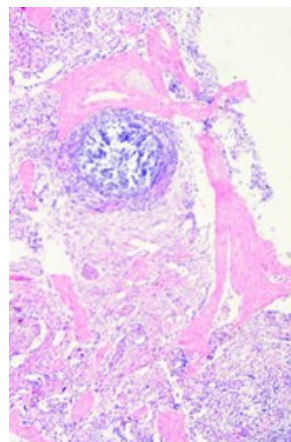


图 7 22 号犬脾脏 (10X)

Fig 7 Spleen of No.20 dog (40X)

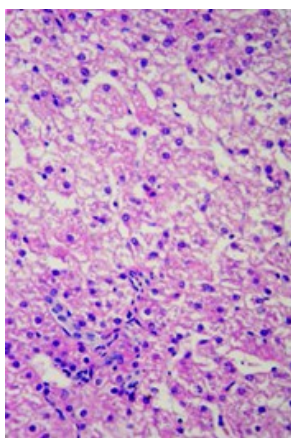


图 5 20 号犬肝脏 (40X)

Fig 5 Liver of No.20 dog (40X)

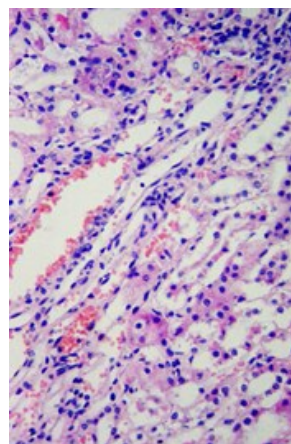


图 8 22 号犬肾脏 (40X)

Fig 8 Kidney of No.22 dog (40X)

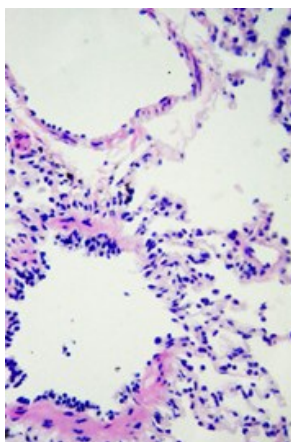


图 6 21 号犬肺脏 (40X)

Fig 6 Lung of No.21 dog (40X)

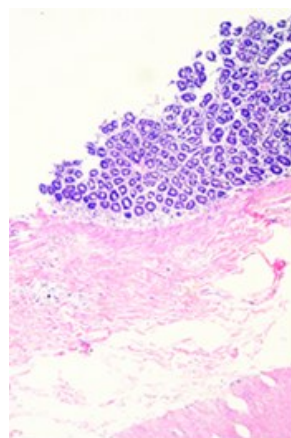


图 9 23 号犬胃 (10X)

Fig 9 Stomach of No.23 dog (40X)

### 3 讨论与结论

欧盟 EMA 官方网站报道了勃林格殷格翰动物保健有限公司对 6~8 月龄的比格犬使用美洛昔康后的安全性研究,将犬随机分成 4 组,首次皮下注射 0、0.2、0.4、0.6 mg/kg bw 的美洛昔康注射液,然后按 0.1 mg/kg bw 剂量每天内服美洛昔康混悬液,连用 6 d。观察并记录犬的临床症状、体重、采食和饮水量,7 d 后所有犬进行尸体剖检。结果发现,犬未表现临床不良反应,体重、采食量、饮水量未受影响;第 4 天对照组的一只母犬和第 5 天中剂量组的一只公犬的粪便测定为潜血阳性,其他样品均为阴性,这与该品种和年龄犬的预期情况一致。血液生理学和生化参数中未发现与临床治疗有关的变化。尸检时,胃肠道中未观察到溃疡和出血;治疗前后,犬表现短暂的胃肠道症状,如呕吐、粪便变软和腹泻,这与 EMA 的报道一致,但因清洗期也出现了类似症状,因此,认为这与治疗无关。综上所述,美洛昔康在犬注射和内服应用的安全性较高。美洛昔康片作为内服剂型,经试验证明其与内服混悬液是生物等效的,推断美洛昔康片在犬应用是安全的。

刘宏<sup>[5]</sup>研究了美洛昔康片对犬的安全性。试验选取 24 只 10 kg 左右的健康中华田园成年犬,公母各半,随机分为 4 组,每组 6 只。试验设空白对照组(0 mg/kg bw)、临床推荐剂量组(0.1 mg/kg bw)、3 倍临床推荐剂量组(0.3 mg/kg bw)、5 倍临床推荐剂量组(0.5 mg/kg bw)。每天给药 1 次,连续给药 28 d。通过与刘宏的研究比较发现,给药 7 d 后,本研究测定的红细胞数与其数据一致,但白细胞数量偏低,这可能与所用试验动物的种类不同有关,但都在正常生理范围内,且正常生理范围值一致。血液生化测定指标中,1、3、5 倍的天门冬氨酸氨基转移酶(AST)的测定结果虽然略有差别,但与空白对照组相比,都有升高的趋势。两个试验结果都表明,犬服用美洛昔康片后各项生理生化指标均在正常生理范围内,说明其临床应用是安全的。

袁震<sup>[6]</sup>报道了美洛昔康口服液对犬的安全性

评价,首次剂量加倍,从第二天开始剂量减半,每天一次,连用 5 d,给药后第 7 天与其第 6 天的测定结果相比,无论是生理指标中的红细胞数、白细胞数,还是生化指标中的丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和总蛋白(TP)的测定结果均在试验犬的正常生理范围内,且与对照组相比,差异均不显著。

本研究表明,美洛昔康片按推荐剂量使用,对靶动物犬是安全的。

### 参考文献:

- [1] Donald C. Plumb. Plumb's Veterinary Drug Handbook[M]. 7th edition. New Jersey: WILEY-BLACKWELL, 2011.
- [2] 袁占奎,陈宏武,彭勃,等.犬双侧股骨头和股骨颈切除术[J].中国兽医杂志,2007,43(7):64.  
Yuan Zh K, Chen H W, Peng B, *et al.* Excision of bilateral femoral head and neck of femur of dogs[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2007, 43(7):64.
- [3] 李凯年,孟丹,孟昱.犬骨关节炎的诊断与治疗[J].中国动物保健,2010,12(9):52.  
Li K N, Meng D, Meng Y. Diagnosis and treatment of osteoarthritis of dogs[J]. China Animal Health, 2010, 12(9):52.
- [4] 农业部公告第 1425 号. 宠物用药物靶动物安全性试验技术指导原则[S].  
Announcement of the Ministry of agriculture No. 1425. Guideline on Target Animal Safety for Pet Veterinary Pharmaceutical Products[S].
- [5] 刘宏. 美洛昔康片对犬的临床安全性试验及对诱导型骨关节炎疗效的研究[D].南京:南京农业大学.2012.  
Liu H. The study of meloxicam on clinical safety and curative effect of induced osteoarthritis in dogs. [D]. Nanjing: Nanjing agricultural University. 2012.
- [6] 袁震. 美洛昔康口服液的安全性评价、药动学及解热镇痛作用初步研究[D].南京:南京农业大学,2011.  
Yuan Z. Study on safety evaluation, pharmacodynamics and pharmacokinetics of meloxicam oral solution [D]. Nanjing: Nanjing agricultural University. 2011.

(编辑:侯向辉)