

doi: 10.11751/ISSN.1002-1280.2020.07.11

酮洛芬注射液对靶动物奶牛的安全性研究

寇贺红, 付良凯, 焦晓军, 周淑贞*, 李成应*

(佛山市南海东方澳龙制药有限公司, 广东佛山 528234)

[收稿日期] 2020-04-17 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280(2020)07-0067-07 [中图分类号] S859.7

[摘要] 为研究酮洛芬注射液对靶动物奶牛的安全性, 选择 20 头健康泌乳奶牛, 随机分成 4 组, 即 1 倍(3 mg/kg · bw)、3 倍(9 mg/kg · bw)、5 倍(15 mg/kg · bw) 推荐剂量组和空白对照组(生理盐水)。采用肌肉注射给药每日 1 次, 连续给药 9 d, 观察用药后奶牛的健康状况、直肠温度等临床症状, 并进行血常规、血清生化指标的测定。结果显示, 使用推荐剂量(3 mg/kg · bw) 至 5 倍推荐剂量(15 mg/kg · bw) 的酮洛芬注射液, 整个试验期间受试牛临床观察未发现明显的不良反应, 血常规、血清生化指标检测结果均在正常范围内, 表明酮洛芬注射液在临床上用于靶动物奶牛是安全的。

[关键词] 酮洛芬; 靶动物安全性; 奶牛

Study on the Target Animal Safety of Ketoprofen Injection on Dairy Cattle

KOU He-hong, FU Liang-kai, JIAO Xiao-jun, ZHOU Shu-zhen*, LI Cheng-ying*

(Foshan City Nanhai Eastern Along Pharmaceutical Co. Ltd, Foshan, Guangdong 528234, China)

Corresponding authors: ZHOU Shu-zhen, E-mail: zhousz@easternalong.com; LI Cheng-ying, E-mail: jeffrey.lee@easternalong.com

Abstract: To evaluate the safety of ketoprofen injection on target animal dairy cattles, 20 healthy lactating dairy cattles were randomly divided into 4 groups, including the control group (saline injection), the recommended dosage (3 mg/kg · bw) group, three times of recommended dosage (9 mg/kg · bw) group and five times of recommended dosage (15 mg/kg · bw) group. Each group was treated once a day by intramuscular injection for nine days. During the experiment, health condition, rectal temperature, local reaction of the udder, hematology and serum chemistries of the dairy cattles were observed and measured. The results showed that the indicators of all dairy cattles were within the normal range, and the indicators had no significant differences. the hematology and serum chemistry index had no differences in ketoprofen injection treatment groups when compared with the control group. Our study suggests that ketoprofen injection is safe for dairy cattles at the recommended maximum dosage.

Key words: ketoprofen; target animal safety; dairy cattle

作者简介: 寇贺红, 女, 硕士, 从事新兽药研究及饲料添加剂开发。

通讯作者: 周淑贞, E-mail: zhousz@easternalong.com; 李成应, E-mail: jeffrey.lee@easternalong.com

酮洛芬(ketoprofen)属于芳基丙酸类非甾体类抗炎药(non-steroids anti-inflammatory drugs, NSAIDs),在水中几乎不溶,极易溶于甲醇,易溶于乙醇、丙醇或乙醚,具有解热、镇痛、抗炎的作用。它主要通过可逆性抑制环氧合酶(COXs)、促炎肽或脂氧化酶(LOXs)的活性,从而抑制致炎性物质前列腺素(PGs)、白三烯(LTs)及血栓素(TXs)的生物合成,使缓激肽释放减少,进而发挥其良好的抗炎、镇痛和解热作用。研究发现,酮洛芬的抗炎、镇痛和解热作用强于阿司匹林、萘普生、消炎痛、布洛芬、双氯芬酸和炎痛喜康等药物,抗炎作用比阿司匹林强 150 倍,解热作用比消炎痛强 4 倍,毒性仅为消炎痛的 1/20,且不良反应与布洛芬相似且较轻^[1]。酮洛芬于 1967 年首次合成,首个人药制剂于 1973 年在法国上市。兽用制剂也在多个国家广泛应用,如西班牙辉瑞公司生产的 15% 酮洛芬注射液(商品名:Danidol/Ederal)^[2],加拿大梅里亚公司生产的 10% 酮洛芬注射液(商品名:Anafen®)^[3],治疗牛呼吸道感染、乳腺炎、乳腺水肿、躺卧母牛综合征、内毒血症、关节炎和肌肉骨骼外伤等引发的发烧、疼痛和炎症等相关疾病。目前国内尚无酮洛芬注射液对靶动物奶牛安全性的相关研究。本试验选用健康泌乳奶牛进行酮洛芬注射液的靶动物安全性试验,以期为临床用药提供科学依据。

1 材料

1.1 试验药品 酮洛芬注射液,规格 100mL:15g;批号:20160503,由佛山市南海东方澳龙制药有限公司提供。

1.2 仪器设备 全自动动物血细胞分析仪:XFA6130 型,南京普朗医用设备有限公司;全自动生化分析仪:BS300,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司;牛奶体细胞计数仪:MINI5700 型,北京康达智信科技有限公司。

1.3 试验动物 20 头泌乳期健康荷斯坦奶牛(胎次:2~3 胎),体重为 400~450 kg,由三门峡市合源奶牛养殖场提供。按奶牛场常规饲养,试验期间奶牛不使用其他任何抗菌药物、生殖激素等。

2 方法

2.1 试验分组及给药 20 头健康试验奶牛随机分为 4 组,每组 5 头,设 1 倍推荐剂量(3 mg/kg·bw)、3 倍推荐剂量(9 mg/kg·bw)、5 倍推荐剂量(15 mg/kg·bw)3 个受试药物组(分别编号为 1 倍组、3 倍组、5 倍组)以及空白对照组(注射生理盐水)。颈部肌肉注射,每日 1 次,连续给药 9 d。试验持续至末次给药后第 15 天,试验期间按照牛场管理规程做好消毒防疫和防病工作,保证自由采食和饮水。

2.2 试验评价指标 参照“VICH 兽药靶动物安全性研究指导原则概述”^[4]和“靶动物安全试验指导原则(征求意见稿)”^[5],从临床表现和健康状况、直肠温度、血液学检测、血清生化学检测等方面进行观察,判定结果。

2.2.1 临床观察 试验期间观察动物是否有与药物相关的不良反应,如行为异常、精神抑郁、呼吸加深加快及粪尿排泄异常等变化情况。

2.2.2 血液学检测 分别于给药前第 0 天和末次给药后第 1 天、第 7 天、第 15 天的同一时间尾静脉采集血液 3~5 mL,加入 EDTA-2K,制备抗凝血用于血常规检查,检查参数主要有:红细胞计数(RBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞平均体积(MCV)、平均血红蛋白含量(MCH)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)等指标。

2.2.3 血清生化学检测 分别于给药前第 0 天和末次给药后第 1 天、第 7 天、第 15 天的同一时间尾静脉采集血液 5~6 mL,制备非抗凝血,分离血清,进行血清生化指标测定,检查参数有:丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酐(CREA)、尿素(Urea)、间接胆红素(DBIL)、总胆固醇(TC)等指标。

2.2.4 奶产量和乳汁体细胞数 分别于给药前第 0 天和末次给药后的第 1 天、第 7 天、第 15 天统计奶牛奶产量,并采集奶样 20~30 mL 进行乳汁体细胞数检测。

2.2.5 直肠温度 分别于给药前第 0 天和末次给药后的第 1 天、第 7 天、第 15 天,用电子体温计检测奶牛直肠温度。

2.2.6 数据统计分析 观察记录各剂量组和空白对照组试验奶牛用药前后的临床症状,记录各试验组奶牛的血常规和血清生化指标数值,使用 SPSS20.0 统计软件计算各指标的平均值与标准差,采用单因素方差分析,比较各组组内给药后不同时间点数据与给药前第 0 天数据的差异性,如药物产生不良反应,对其原因进行分析,并提出注意事项。

3 结果与分析

3.1 临床症状变化 给药期间各剂量组奶牛未表

现异常反应,如抵抗、兴奋等。整个试验期间,各剂量组奶牛精神状态、直肠温度、呼吸、采食、饮水和粪尿排泄均正常,与对照组相比,未观察到有不同临床表现。整个试验过程奶牛全部存活,且未观察到任何不良反应。

3.2 血液学检测 分别于给药前第 0 天和末次给药后第 1 天、第 7 天、第 15 天的同一时间静脉采集抗凝血,进行血常规检测,结果见表 1 - 表 4。数据显示,各指标在给药期间与给药前相比差异不显著 ($P > 0.05$),均在文献报道的范围内^[6-13],说明酮洛芬注射液以推荐剂量(3 mg/kg · bw)至 5 倍推荐剂量(15 mg/kg · bw)应用于奶牛对其血液指标无明显影响。

表 1 空白对照组给药前第 0 天和末次给药后第 1 天、第 7 天、第 15 天的血常规检测($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The hematology of the control group on day 0,1,7,15 after dosing($\bar{x} \pm s$)

检测指标	单位	空白对照组 0 d(n=5)	空白对照组 1 d(n=5)	空白对照组 7 d(n=5)	空白对照组 15 d(n=5)	正常参考值
RBC	10 ¹² /L	6.35 ± 0.53	6.10 ± 0.49	6.33 ± 0.38	6.51 ± 0.25	5 - 9
HGB	g/L	107.67 ± 5.82	100.33 ± 4.89	99.50 ± 6.47	102.83 ± 6.49	80 - 150
MCV	fL	48.28 ± 4.71	47.20 ± 4.12	46.58 ± 1.84	45.88 ± 1.37	40 - 60
MCH	pg	17.07 ± 1.88	16.57 ± 1.85	15.72 ± 0.45	15.80 ± 0.43	11 - 21
WBC	10 ⁹ /L	9.13 ± 2.28	8.73 ± 2.13	10.98 ± 1.86	8.90 ± 0.76	4 - 13
PLT	10 ⁹ /L	322.67 ± 73.06	297.33 ± 131.89	287.80 ± 130.42	239.25 ± 31.33	100 - 800
HCT	L/L	30.50 ± 1.52	28.63 ± 1.00	29.45 ± 1.73	29.87 ± 2.00	24 - 46
LYM [#]	10 ⁹ /L	4.17 ± 1.49	3.70 ± 0.93	4.37 ± 1.20	4.27 ± 1.33	2.5 - 7.5

红细胞(RBC); 血红蛋白(HGB); 平均红细胞体积(MCV); 红细胞平均血红蛋白含量(MCH); 白细胞(WBC); 血小板数(PLT); 红细胞压积(HCT); 淋巴细胞计数(LYM[#])。下同

表 2 1 倍组给药前第 0 天和末次给药后第 1 天、第 7 天、第 15 天的血常规检测($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The hematology of the recommended dosage group on day 0,1,7,15 after dosing($\bar{x} \pm s$)

检测指标	单位	1 倍组 0 d(n=5)	1 倍组 1 d(n=5)	1 倍组 7 d(n=5)	1 倍组 15 d(n=5)	正常参考值
RBC	10 ¹² /L	6.30 ± 0.52	6.29 ± 0.29	6.57 ± 0.25	6.41 ± 0.40	5 - 9
HGB	g/L	103.50 ± 5.43	98.50 ± 4.28	100.50 ± 4.23	101.33 ± 7.34	80 - 150
MCV	fL	47.45 ± 5.16	45.13 ± 2.03	44.45 ± 1.16	46.37 ± 1.88	40 - 60
MCH	pg	16.58 ± 2.09	15.70 ± 0.82	15.28 ± 0.52	15.83 ± 0.50	11 - 21
WBC	10 ⁹ /L	9.28 ± 0.29	10.55 ± 3.08	9.38 ± 1.01	9.45 ± 1.47	4 - 13
PLT	10 ⁹ /L	329.00 ± 44.20	310.33 ± 22.67	343.80 ± 77.82	302.67 ± 194.66	100 - 800
HCT	L/L	29.65 ± 1.15	28.37 ± 1.22	29.20 ± 1.11	29.67 ± 1.85	24 - 46
LYM [#]	10 ⁹ /L	3.98 ± 0.63	3.75 ± 0.60	4.58 ± 0.80	4.02 ± 0.83	2.5 - 7.5

表 3 3 倍组给药前第 0 天和末次给药后第 1 天、第 7 天、第 15 天的血常规检测($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 The hematology of three times of recommended dosage group on day 0,1,7,15 after dosing($\bar{x} \pm s$)

检测指标	单位	3 倍组 0 d(n=5)	3 倍组 1 d(n=5)	3 倍组 7 d(n=5)	3 倍组 15 d(n=5)	正常参考值
RBC	10 ¹² /L	6.44 ± 0.47	6.65 ± 0.55	6.60 ± 0.62	6.46 ± 0.41	5 - 9
HGB	g/L	105.00 ± 4.82	104.50 ± 9.73	107.50 ± 8.62	103.67 ± 8.87	80 - 150
MCV	fL	47.17 ± 4.45	45.72 ± 2.45	47.05 ± 1.47	46.80 ± 1.81	40 - 60
MCH	pg	16.42 ± 1.79	15.73 ± 1.17	16.32 ± 0.78	16.03 ± 0.69	11 - 21
WBC	10 ⁹ /L	8.74 ± 0.75	9.34 ± 2.08	9.92 ± 1.47	9.37 ± 1.22	4 - 13
PLT	10 ⁹ /L	346.33 ± 194.25	322.83 ± 173.64	279.50 ± 63.40	331.67 ± 189.17	100 - 800
HCT	L/L	30.22 ± 1.06	30.37 ± 3.10	31.05 ± 3.12	30.23 ± 2.09	24 - 46
LYM#	10 ⁹ /L	4.23 ± 0.71	4.90 ± 0.90	4.86 ± 1.39	4.32 ± 1.15	2.5 - 7.5

表 4 5 倍组给药前第 0 天和末次给药后第 1 天、第 7 天、第 15 天的血常规检测($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 The hematology of five times of recommended dosage group on day 0,1,7,15 after dosing($\bar{x} \pm s$)

检测指标	单位	5 倍组 0d(n=5)	5 倍组 1d(n=5)	5 倍组 7d(n=5)	5 倍组 15d(n=5)	正常参考值
RBC	10 ¹² /L	6.41 ± 0.34	5.87 ± 0.15	6.05 ± 0.58	6.21 ± 0.45	5 - 9
HGB	g/L	108.67 ± 7.71	97.17 ± 5.34	97.67 ± 7.71	98.67 ± 8.12	80 - 150
MCV	fL	48.67 ± 2.08	48.12 ± 2.64	48.03 ± 1.86	47.08 ± 2.08	40 - 60
MCH	pg	16.95 ± 0.70	16.53 ± 0.83	16.20 ± 0.84	15.88 ± 0.58	11 - 21
WBC	10 ⁹ /L	9.37 ± 1.85	8.73 ± 1.16	10.67 ± 2.12	9.87 ± 1.43	4 - 13
PLT	10 ⁹ /L	375.50 ± 87.87	324.00 ± 50.38	395.33 ± 197.04	369.75 ± 170.68	100 - 800
HCT	L/L	31.23 ± 2.48	28.27 ± 1.96	28.97 ± 1.82	29.20 ± 2.09	24 - 46
LYM#	10 ⁹ /L	4.03 ± 1.82	4.28 ± 1.55	3.34 ± 0.49	4.35 ± 0.97	2.5 - 7.5

3.3 血清生化指标检查 分别于给药前第 0 天和末次给药后第 1 天、第 7 天、第 15 天的同一时间静脉采集非抗凝血,分离血清,进行血液生化指标测定,结果见表 5 - 表 8。数据表明,1 倍剂量组的 TC 浓度在末次给药后第 1 天和第 15 天显著低于给药前水平($P \leq 0.05$);3 倍剂量组的 UREA 浓度在末次给药后第 15 天显著低于给药前水平($P \leq 0.05$);5 倍剂量组的 ALP 浓度在末次给药后第 15 天显著

低于给药前水平($P \leq 0.05$);其余各指标在给药期间与给药前相比差异不显著($P > 0.05$)。虽然上述试验组的某些指标在给药后与给药前第 0 天数据相比存在差异性改变,但所有检测值均在文献报道的正常范围内^[6-13]。试验结果说明酮洛芬注射液以推荐剂量(3 mg/kg · bw)至 5 倍推荐剂量(15 mg/kg · bw)应用于奶牛对其血清生化指标无明显影响。

表 5 空白对照组给药前第 0 天和末次给药后第 1 天、第 7 天、第 15 天的血清生化指标($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 The blood chemistry of the control group on day 0,1,7,15 after dosing($\bar{x} \pm s$)

检测指标	单位	对照组 0 d(n=5)	对照组 1 d(n=5)	对照组 7 d(n=5)	对照组 15 d(n=5)	正常参考值
Urea	mmol/L	4.12 ± 0.90	5.01 ± 1.63	4.80 ± 1.32	3.87 ± 0.80	1.8 - 8.9
TP	g/L	82.35 ± 6.51	77.98 ± 6.98	79.85 ± 5.08	79.67 ± 8.45	65 - 90
ALB	g/L	32.77 ± 4.62	32.08 ± 4.07	34.65 ± 2.04	32.25 ± 4.08	25 - 38
GLB	g/L	49.58 ± 9.55	45.90 ± 8.34	45.20 ± 5.41	47.42 ± 11.38	33 - 65
ALT	U/L	27.83 ± 5.27	26.67 ± 5.16	27.33 ± 4.93	26.50 ± 6.41	6.9 - 38
AST	U/L	78.50 ± 15.02	76.00 ± 11.31	77.83 ± 10.61	71.67 ± 13.74	23 - 165
ALP	U/L	56.00 ± 16.80	46.83 ± 10.50	48.17 ± 11.30	48.17 ± 11.48	18 - 153
LDH	U/L	1239.17 ± 362.62	1200.83 ± 249.25	1332.50 ± 233.14	1187.50 ± 264.17	477 - 1450
IBIL	μmol/L	1.50 ± 0.99	1.60 ± 1.22	1.55 ± 1.33	1.23 ± 1.10	0 - 5
CREA	μmol/L	66.00 ± 3.63	71.33 ± 9.09	80.67 ± 12.94	74.17 ± 8.11	40 - 120
TC	mmol/L	4.39 ± 0.76	4.01 ± 0.56	4.22 ± 0.49	3.92 ± 0.51	1.6 - 6.6

尿素(UREA);总蛋白(TP);白蛋白(ALB);球蛋白(GLB);丙氨酸氨基转移酶(ALT);天冬氨酸转氨酶(AST);碱性磷酸酶(ALP);乳酸脱氢酶(LDH);间接胆红素(DBIL);肌酐(CREA);总胆固醇(TC)。下同

表 6 1 倍组给药前第 0 天和末次给药后第 1 天、第 7 天、第 15 天的血清生化指标 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 6 The blood chemistry of the recommended group on day 0,1,7,15 after dosing ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	单位	1 倍组 0 d(n=5)	1 倍组 1 d(n=5)	1 倍组 7 d(n=5)	1 倍组 15 d(n=5)	正常参考值
Urea	mmol/L	4.77 ± 0.96	4.52 ± 1.06	4.28 ± 0.86	3.82 ± 0.11	1.8 - 8.9
TP	g/L	76.22 ± 4.32	80.57 ± 7.73	82.02 ± 8.09	81.98 ± 5.23	65 - 90
ALB	g/L	33.37 ± 4.03	32.17 ± 2.59	32.77 ± 1.89	33.18 ± 1.17	25 - 38
GLB	g/L	42.85 ± 3.06	48.40 ± 6.09	49.25 ± 7.02	48.80 ± 5.90	33 - 65
ALT	U/L	28.33 ± 2.34	29.50 ± 5.13	29.83 ± 1.60	31.00 ± 1.67	6.9 - 38
AST	U/L	90.50 ± 10.80	92.00 ± 15.18	86.00 ± 10.49	80.83 ± 13.70	23 - 165
ALP	U/L	64.00 ± 16.98	56.50 ± 5.61	59.50 ± 4.64	64.67 ± 4.72	18 - 153
LDH	U/L	1223.67 ± 187.33	1199.17 ± 73.44	1241.00 ± 113.04	1220.00 ± 156.33	477 - 1450
IBIL	μmol/L	1.30 ± 0.83	1.28 ± 0.48	1.03 ± 0.52	1.13 ± 0.44	0 - 5
CREA	μmol/L	76.33 ± 12.14	67.50 ± 10.89	83.00 ± 5.33	76.00 ± 3.22	40 - 120
TC	mmol/L	4.53 ± 0.28	3.94 ± 0.26 *	4.05 ± 0.29	4.03 ± 0.36 *	1.6 - 6.6

* 表示差异显著 ($P \leq 0.05$), ** 表示差异极显著 ($P \leq 0.01$)

表 7 3 倍组给药前第 0 天和末次给药后第 1 天、第 7 天、第 15 天的血清生化指标 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 7 The blood chemistry of three times of recommended dosage group on day 0,1,7,15 after dosing ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	单位	3 倍组 0 d(n=5)	3 倍组 1 d(n=5)	3 倍组 7 d(n=5)	3 倍组 15 d(n=5)	正常参考值
Urea	mmol/L	4.42 ± 0.73	4.41 ± 0.39	4.12 ± 0.17	3.32 ± 0.45 *	1.8 - 8.9
TP	g/L	77.73 ± 3.19	77.02 ± 1.25	80.48 ± 4.40	79.55 ± 4.59	65 - 90
ALB	g/L	35.27 ± 1.30	33.33 ± 1.70	33.92 ± 1.95	33.97 ± 1.15	25 - 38
GLB	g/L	42.47 ± 4.23	43.68 ± 2.42	46.57 ± 5.89	45.58 ± 5.55	33 - 65
ALT	U/L	29.17 ± 5.34	29.50 ± 2.59	25.17 ± 3.92	26.83 ± 2.99	6.9 - 38
AST	U/L	91.50 ± 13.19	95.33 ± 16.67	85.33 ± 6.25	82.33 ± 12.61	23 - 165
ALP	U/L	55.67 ± 11.84	60.50 ± 29.87	65.83 ± 35.20	67.50 ± 25.63	18 - 153
LDH	U/L	1153.00 ± 256.82	1142.50 ± 96.06	1191.00 ± 106.10	1095.83 ± 126.63	477 - 1450
IBIL	μmol/L	1.70 ± 1.14	1.20 ± 0.53	1.03 ± 0.70	1.53 ± 0.35	0 - 5
CREA	μmol/L	67.50 ± 10.46	60.80 ± 10.76	71.50 ± 2.95	64.83 ± 5.19	40 - 120
TC	mmol/L	5.48 ± 1.01	5.50 ± 0.86	5.51 ± 0.58	5.44 ± 0.68	1.6 - 6.6

* 表示差异显著 ($P \leq 0.05$), ** 表示差异极显著 ($P \leq 0.01$)

表 8 5 倍组给药前第 0 天和末次给药后第 1 天、第 7 天、第 15 天的血清生化指标 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 8 The blood chemistry of five times of recommended dosage group on day 0,1,7,15 after dosing ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	单位	5 倍组 0 d(n=5)	5 倍组 1 d(n=5)	5 倍组 7 d(n=5)	5 倍组 15 d(n=5)	正常参考值
Urea	mmol/L	4.45 ± 0.30	4.87 ± 0.71	4.52 ± 1.18	3.74 ± 0.59	1.8 - 8.9
TP	g/L	80.98 ± 4.82	79.50 ± 3.04	84.42 ± 4.07	83.72 ± 8.84	65 - 90
ALB	g/L	33.55 ± 4.09	32.65 ± 3.71	33.37 ± 6.14	31.88 ± 5.55	25 - 38
GLB	g/L	47.43 ± 6.71	46.85 ± 6.28	45.25 ± 4.94	42.78 ± 4.03	33 - 65
ALT	U/L	26.17 ± 5.42	30.17 ± 6.15	26.83 ± 12.32	25.50 ± 8.36	6.9 - 38
AST	U/L	87.83 ± 24.81	92.00 ± 17.62	79.83 ± 7.36	72.67 ± 12.66	23 - 165
ALP	U/L	59.25 ± 4.50	46.50 ± 2.88	48.83 ± 11.27	44.83 ± 5.31 *	18 - 153
LDH	U/L	1067.00 ± 85.75	1139.17 ± 61.43	1141.83 ± 125.36	1053.33 ± 191.98	477 - 1450
IBIL	μmol/L	1.28 ± 0.78	1.33 ± 0.46	1.68 ± 1.33	1.58 ± 1.27	0 - 5
CREA	μmol/L	67.83 ± 13.24	71.00 ± 23.84	82.33 ± 13.97	76.83 ± 12.67	40 - 120
TC	mmol/L	4.06 ± 1.20	4.38 ± 0.72	4.31 ± 0.55	4.01 ± 0.55	1.6 - 6.6

* 表示差异显著 ($P \leq 0.05$), ** 表示差异极显著 ($P \leq 0.01$)

3.4 奶产量和乳汁体细胞数统计 分别于给药前第 0 天和末次给药后的第 1 天、第 7 天、第 15 天统计奶牛奶产量,并采集奶样 20~30 mL 进行乳汁体细胞数检测,结果见表 9 和表 10,各组受试奶牛在给药前后日产奶量无明显差异($P>0.05$),给药前

后受试奶牛的乳汁体细胞数均小于 20 万,各组受试奶牛在给药前后乳汁体细胞数无显著差异($P>0.05$),显示酮洛芬注射液对泌乳期奶牛的产奶性能无影响。

表 9 给药前后奶牛日产量统计表

Tab 9 Milk production of dairy cattles before and after dosing

时间	空白对照组($n=5$)	1 倍剂量组($n=5$)	3 倍剂量组($n=5$)	5 倍剂量组($n=5$)
给药前第 0 天	27.76 ± 5.19	26.99 ± 4.65	29.32 ± 5.23	28.53 ± 4.72
末次给药后第 1 天	27.27 ± 5.26	27.87 ± 5.41	28.38 ± 5.33	28.24 ± 5.69
末次给药后第 7 天	27.95 ± 5.51	26.42 ± 4.73	29.79 ± 3.88	28.73 ± 4.65
末次给药后第 15 天	28.25 ± 5.29	27.68 ± 5.81	29.35 ± 5.35	29.94 ± 4.03

表 10 给药前后奶牛乳汁体细胞数统计表

Tab 10 SCC of dairy cattles before and after dosing

时间	空白对照组($n=5$)	1 倍剂量组($n=5$)	3 倍剂量组($n=5$)	5 倍剂量组($n=5$)
给药前第 0 天	17.53 ± 1.63	14.45 ± 3.11	15.78 ± 1.38	15.25 ± 1.83
末次给药后第 1 天	15.27 ± 2.88	13.43 ± 1.14	14.57 ± 1.41	15.15 ± 1.36
末次给药后第 7 天	14.98 ± 2.60	17.03 ± 1.38	16.38 ± 1.88	13.82 ± 1.33
末次给药后第 15 天	14.27 ± 3.83	15.03 ± 3.80	14.67 ± 2.61	13.47 ± 2.26

3.5 直肠温度 分别于给药前第 0 天和末次给药后的第 1 天、第 7 天、第 15 天,用电子体温计检测奶牛直肠温度。奶牛正常体温在 37.5 °C ~ 39.5 °C 之间^[11-13]。本试验中受试奶牛的直肠温度检查

结果见表 11,各试验组直肠温度无明显差异($P>0.05$),均在正常值范围内,表明酮洛芬注射液对泌乳期奶牛的体温无明显影响。

表 11 给药前后奶牛直肠温度统计表

Tab 11 The rectal temperature of dairy cattles before and after treatment

统计时间	空白对照组($n=5$)	1 倍剂量组($n=5$)	3 倍剂量组($n=5$)	5 倍剂量组($n=5$)
给药前第 0 天	38.65 ± 0.21	38.72 ± 0.18	38.67 ± 0.22	38.62 ± 0.23
末次给药后第 1 天	38.57 ± 0.20	38.60 ± 0.14	38.58 ± 0.22	38.63 ± 0.15
末次给药后第 7 天	38.58 ± 0.19	38.68 ± 0.25	38.62 ± 0.21	38.55 ± 0.16
末次给药后第 15 天	38.62 ± 0.15	38.63 ± 0.14	38.55 ± 0.14	38.58 ± 0.16

4 小 结

靶动物安全性试验是新兽药临床试验研究的重要内容,主要用于研究受试药物在治疗范围或治疗范围以上剂量时对生理功能潜在的不良影响^[14]。本研究结果表明,酮洛芬注射液以推荐剂量(3 mg/kg · bw)至 5 倍推荐剂量(15 mg/kg · bw)

应用于奶牛是安全的。鉴于目前国内尚无酮洛芬注射液在奶牛上使用的安全性研究,因此本试验为酮洛芬注射液在奶牛临床中的使用提供了科学依据。

参考文献:

- [1] 石云开, 余清宝. 酮洛芬药理研究进展[J]. 中国药业, 2015, 24(23): 2-6.
Shi Y K, Yu Q B. Progress in the pharmacological research of ketoprofen[J]. China Pharmaceutical, 2015, 24 (23): 2-6.
- [2] Summary of product characteristics; Danidol 150 mg/ml solution for injection for cattle[OL][2015-07-24]http://www.ema.europa.eu/ema/Danidol/summary_of_product_characteristics.pdf.
- [3] AnafenInjection, merial. http://www.merial.ca/en/cattle/products/Pages/anafen.aspx
- [4] 萧惠来. VICH 兽药靶动物安全性研究指导原则概述[J]. 中国兽药杂志, 2009, 43(12): 33-37.
Xiao H L. Overview of VICH guideline of target animal safety for veterinary pharmaceutical products[J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2009, 43 (12): 33-37.
- [5] 农业部兽药评审中心. 靶动物安全试验技术指导原则(征求意见稿)[S]. 2016.
Veterinary drug evaluation center of Ministry of agriculture. Technical guidelines for safety test of target animals (Draft for comments)[S]. 2016.
- [6] 瞿红颖, 魏丽娟, 刘欣, 等. 硫酸头孢喹肟子宫注入剂对泌乳期奶牛的安全性研究[J]. 中国畜牧兽医, 2016, 43(1): 227-234.
Qu H Y, Wei L J, Liu X, et al. Safe Study on cefquinome sulfate intrauterine infusion for lactating cows[J]. China Animal Husbandry and Veterinary Medicine, 2016, 43 (1): 227-234.
- [7] 朱模忠. 兽药手册[M]. 化学工业出版社, 2002:493.
Zhu M Z. Handbook of Veterinary Medicine [M]. Chemical Industry Press, 2002:493
- [8] 魏伟, 吴希美, 李元建. 药理实验方法学(第四版)[M]. 人民卫生出版社, 2010: 1680-1681.
Wei W, Wu X M, Li Y J. Methodology of pharmacological experiments (fourth edition) [M]. People's Medical Publishing House, 2010:1680-1681.
- [9] 杨玉英, 李士泽, 袁学军, 等. 温度对中国荷斯坦奶牛血液某些生化指标的影响[J]. 应用与环境生物学报, 2002, 8(2): 171-173.
Yang Y Y, Li S Z, Yuan X J, et al. Effect of different environmental temperature on some biochemical indices in blood of Holstein cow[J]. Chinese Journal of Applied & Environmental Biology, 2002, 8 (2): 171-173.
- [10] 张丽. 日粮甜菜碱对热应激奶牛产奶性能、血液生理生化指标及 HSP70 的影响[D]. 南京:南京农业大学, 2012.
Zhang L. Effects of supplementing betaine on milk performance, serum parameters and HSP70 level of cows under heat stress [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2012.
- [11] 陈焕春, 文心田, 董长生. 兽医手册[M]. 北京:中国农业出版社, 2013.
Chen H C, Wen X T, Dong C S. Veterinary Manual [M]. Beijing: China Agricultural Press, 2013.
- [12] Cynthia M Kahn, Scott Line. 默克兽医手册[M]. 10 版, 张仲秋, 丁伯良, 译. 北京:中国农业出版社, 2015.
Cynthia M Kahn, Scott Line. The Merck Veterinary Manual[M]. Version 10, Translated by Zhang Zhongqiu and Ding Boliang. Beijing: China Agriculture Press, 2015.
- [13] William O Reece. 家畜生理学[M]. 12 版. 赵茹茜, 译. 北京:中国农业出版社, 2014.
William O Reece. The physiology of domestic animal [M]. Version 12. Translated by Zhao Ruxi. Beijing: China Agriculture Press, 2014.
- [14] 颜晓冬, 齐鹏, 宋敏, 等. 加米霉素注射液的靶动物安全性试验[J]. 中国兽医杂志, 2018(11):102-107.
Yan X D, Qi P, Song M, et al. Target animal safety test of gamithromycin injection in calves [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2018(11):102-107.

(编辑:李文平)