

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2022.07.10

泰地罗新注射液对猪传染性胸膜肺炎的临床疗效试验

贾 兴^{1,2}, 张 星^{1,2}, 张 沛^{1,2*}, 耿智霞^{1,2}, 瞿红颖^{1,2}, 宋婷婷^{1,2},
刘 静^{1,2}, 郭李珉^{1,2}, 刘 欣^{1,2}, 曹兴元³

(1. 河北远征药业有限公司, 石家庄 050041; 2. 河北省兽药技术创新中心, 石家庄 050041; 3. 中国农业大学, 北京 100083)

[收稿日期] 2022-02-14 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2022) 07-0054-06 [中图分类号] S859.796

[摘 要] 将泰地罗新注射液分为高、中、低(8、4、2 mg/kg bw)3 个剂量组分别肌肉注射治疗猪传染性胸膜肺炎, 同时设默沙东动物保健品有限公司的泰地罗新注射液为对照组, 按 4 mg/kg bw 给药, 给药一次。结果表明, 泰地罗新注射液中(4 mg/kg bw)、高(8 mg/kg bw)剂量对人工感染传染性胸膜肺炎病猪的有效率和治愈率无显著差异($P>0.05$), 与默沙东动物保健品有限公司生产的泰地罗新注射液推荐剂量(4 mg/kg bw)的效果相当。试验表明泰地罗新注射液按一次量, 每 1 kg 体重 4 mg 肌注, 对猪传染性胸膜肺炎有良好的治疗效果。

[关键词] 泰地罗新注射液; 猪; 传染性胸膜肺炎; 临床疗效

Clinical Effect of Tildipirosin Injection on Porcine Infectious Pleuropneumonia

JIA Xing^{1,2}, ZHANG Xing^{1,2}, ZHANG Pei^{1,2*}, GENG Zhi-xia^{1,2}, QU Hong-ying^{1,2}, SONG Ting-ting^{1,2},
LIU Jing^{1,2}, GUO Li-min^{1,2}, LIU Xin^{1,2}, CAO Xing-yuan³

(1. Hebei Yuanzhoang Pharmaceutical Co., Ltd., Shijiazhuang 050041, China; 2. Hebei Technology Innovation Center of Veterinary Drugs,

Shijiazhuang 050041, China; 3. China Agricultural University, Beijing 100083, China)

Corresponding author: ZHANG Pei, E-mail: 1975188508@qq.com

Abstract: Tildipirosin injection was divided into three groups of high, medium and low doses (8, 4, 2 mg/kg bw) for the treatment of porcine infectious pleuropneumonia by intramuscular injection. Meanwhile, tildipirosin injection from MSD animal health products Co., Ltd was set as the control group, and was given 4 mg/kg bw once. The results showed that there was no significant difference in the effective rate and cure rate between medium (4 mg/kg bw) and high (8 mg/kg bw) doses of tildipirosin injection in artificially infected pigs with infectious pleuralpneumonia ($P>0.05$), which was similar to the recommended dose of MSD products (4 mg/kg

作者简介: 贾 兴, 工程师, 从事兽药制剂研究。

通讯作者: 张 沛, E-mail: 1975188508@qq.com

bw). The results showed that tildipirosin injection has a good therapeutic effect on porcine infectious pleuropneumonia by intramuscular injection of 4 mg per 1 kg body weight.

Key words: tildipirosin injection; porcine; infectious pleuropneumonia; clinical effect

猪传染性胸膜肺炎是由胸膜肺炎放线杆菌 (APP) 引起的一种高度传染性、致死性呼吸道疾病, 以急性出血和慢性的纤维素性坏死性胸膜炎病变为主要特征, 是危害养猪业的几大细菌感染性疾病之一。目前猪传染性胸膜肺炎的防治仍主要依靠化学药物^[1-2]。泰地罗新是一种动物专用的大环内酯类半合成抗生素, 为泰乐菌素的衍生物, 对一些革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌均具有抗菌活性, 对引起猪、牛呼吸系统疾病的病原菌如胸膜肺炎放线杆菌、多杀性巴氏杆菌、支气管败血波氏杆菌、副猪嗜血杆菌、溶血性曼海姆菌、睡眠嗜组织菌等尤其敏感^[3-5]。本研究对泰地罗新注射液进行了人工感染猪传染性胸膜肺炎的临床试验, 以明确该药对目标疾病的临床疗效、确定临床使用剂量, 为该药在兽医临床合理应用提供科学依据。

1 试验材料与方法

1.1 试验药物 受试药物泰地罗新注射液, 河北远征药业有限公司, 规格 50 mL:2 g, 批号 TILDI4-1-03; 对照药物泰地罗新注射液, 默沙东动物保健品有限公司, 规格 100 mL:4 g, 批号 A147A01。

菌种, V 型 (血清型) 胸膜肺炎放线杆菌, 由中国农业大学国家兽药安全评价中心保存。

1.2 试验动物及试验地点 健康杜 × 长 × 大三元杂交猪, 2~3 月龄, 体重 20~30 kg, 共 80 头。未接种过胸膜肺炎放线杆菌疫苗, 15 d 内未接受过全身性抗菌药物和抗炎药物 (糖皮质激素、NSAIDs 等) 治疗。购入试验猪转运至四川农业大学实验动物楼猪舍进行适应性饲养。

1.3 菌种鉴定及染毒菌液制备 菌种鉴定: 将冷冻保存的胸膜肺炎放线杆菌 (APP) 解冻后混匀, 蘸取少量接种于 TSA 琼脂平板, 置于 5% CO₂、37℃ 恒温箱中培养 24 h, 对菌落进行染色观察, 采用 16S rDNA 基因 PCR 方法进行鉴定。

菌液制备: 挑取已鉴定确认 APP 的单菌落, 接种于 TSB 肉汤, 置于恒温摇床振荡培养 12~16 h; 采用平版计数法获得 1 mL 原菌液的菌落形成单位 (CFU)。用无菌生理盐水将原菌液稀释至合适浊度后进行染毒复制疾病。

1.4 人工发病 将 APP 菌液稀释至合适浊度盛于灭菌喷瓶中^[6], 以一定的染毒量对随机选择的 8 头试验猪进行一次性鼻腔喷雾。染毒后观察感染猪的临床表现, 记录各染毒猪出现临床症状的时间, 对死亡的染毒猪或症状典型的染毒猪进行剖检, 采集病变组织分离鉴定病原菌。通过 8 头试验猪的预试验, 确定将 7×10^8 cfu/mL 的菌液按 0.25 mL/kg 体重的染毒量给试验猪一次性鼻腔喷雾, 可以复制出猪传染性胸膜肺炎疾病模型。

1.5 试验设计 将 72 头受试猪随机分为 6 个组 (I、II、III、IV、V、VI 组), 每组 12 头。按确定的染毒方法对其中 5 个组 (I、II、III、IV、V 组) 的试验猪进行染毒复制猪传染性胸膜肺炎, 1 个组 (VI 组) 不染毒 (鼻腔喷雾 0.25 mL/kg 体重的无菌生理盐水) 作为健康对照。待染毒猪出现明显症状后 (染毒 15 h 左右) 进行单次肌肉注射治疗, 给药方案如表 1 所示。用药后持续观察 15 d。试验猪按组隔离饲养于不同圈舍, 自由采食和饮水。猪饲料为自配, 饲料和饮水不含任何药物成分。

1.6 疗效评价指标与标准 分别在染毒前、给药前、给药后检查各猪临床症状表现, 分别于染毒前、给药前、试验结束后对各组试验猪进行肺部 X 光检查; 对各组试验期间死亡猪、试验结束时部分存活猪进行剖检, 观察胸腔脏器病变并按标准进行评分; 在试验结束时, 综合上述各项指标观测结果, 按标准判定每头猪的疗效 (治愈、有效、无效), 计算各组的治愈率和有效率; 称量计算试验期间各组猪的增重、耗料和饲料转化率。

表 1 试验猪给药方案

Tab 1 Administration protocol for experimental pigs

组别	数量(头)	染毒情况	给药品种	给药剂量	给药方式
I	12	染毒	泰地罗新注射液(Zuprevo)	4 mg/kg bw	颈部(耳后)肌肉注射,用药 1 次
II	12	染毒	泰地罗新注射液(远征)	2 mg/kg bw	颈部(耳后)肌肉注射,用药 1 次
III	12	染毒	泰地罗新注射液(远征)	4 mg/kg bw	颈部(耳后)肌肉注射,用药 1 次
IV	12	染毒	泰地罗新注射液(远征)	8 mg/kg bw	颈部(耳后)肌肉注射,用药 1 次
V	12	染毒	不给药	—	—
VI	12	不染毒	不给药	—	—

治愈:病猪体温、呼吸、状态正常;体重明显增加;剖检胸腔脏器无病变;剖检肺/胸腔积液或鼻拭子无胸膜肺炎放线杆菌检出。治愈率=(组内治愈猪头数/组内用药猪头数)×100%。

有效:病猪体温、呼吸、状态趋于正常;体重不变或有所增加;剖检胸腔脏器病变较微;剖检肺/胸腔积液或鼻拭子无胸膜肺炎放线杆菌检出。有效率=[(组内有效猪头数+治愈猪头数)/组内用药猪头数]×100%。

无效:用药后病猪出现死亡;病猪状态异常,发热明显,存在严重呼吸症状;体重下降;剖检胸腔脏器病变明显;剖检肺/胸腔积液或鼻拭子有胸膜肺炎放线杆菌检出。

1.7 数据处理 数据统计分析使用 SPSS 软件,各组猪的体温、状态/呼吸/发热评分、胸腔脏器病变评分、增重以平均值±标准差($M\pm SD$)表示,采用 T 检验进行统计分析;各组病猪的病原菌检出率、饲料转化率、死亡率、治愈率和有效率以百分比(%)表示,采用卡方(X^2)检验进行统计分析。比较组内不同时间点和/或组间相同时间点上述指标的差异显著性。

2 试验结果

2.1 临床检查结果 试验结果显示,各组(I、II、III、IV、V、VI)试验猪染毒前精神良好、食欲旺盛,呼吸正常。给 I、II、III、IV、V 组试验猪人工感染胸膜肺炎放线杆菌,12~15 h 后染毒猪均出现了不同

程度的精神不振,采食量下降,气喘,咳嗽呼吸困难,体温升高等临床症状,个别试验猪还出现了呕吐现象。按低、中、高剂量给发病猪单次肌肉注射河北远征药业有限公司生产的泰地罗新注射液,均可有效缓解病猪的上述症状。用药 1 d 开始起效,用药 4~5 d 多数病猪恢复正常,之后精神食欲稳定,呼吸恢复正常,症状未见反复。

2.2 试验猪肺部 X 光检查结果 人工感染胸膜肺炎放线杆菌,可引起猪肺部出现炎症性病变,X 光检查肺野呈现大面积或局灶性的团块状、云雾状阴影。按低、中、高剂量给发病猪单次肌肉注射河北远征药业有限公司生产的泰地罗新注射液,可有效消除病猪肺部的炎症性病变,其中中、高剂量的效果无明显差异,与按推荐剂量单次肌肉注射默沙东动物保健品有限公司生产的泰地罗新注射液相当,均优于低剂量。

2.3 试验猪剖检及胸腔腔器病变评分结果 试验期间死亡猪、试验结束时各组存活猪剖检胸腔腔器病变评分统计结果见表 2。比较各组试验结束时剖检胸腔腔器病变的评分,药物对照组(I 组)、各受试药物组(II、III、IV 组)、感染对照组(V 组)、健康对照组(VI 组)之间无显著差异($P<0.05$)。比较整个试验期间各组尸检和剖检胸腔腔器病变的合计评分,感染对照组(V 组)显著高于健康对照组(VI 组)和受试药物高剂量组(IV 组),其他各组之间无显著差异($P>0.05$)。

表 2 试验猪胸腔脏器病变评分结果统计

Tab 2 Statistical results of thoracic organ lesion score of experimental pigs				
组别	试验猪数(头)	试验期间死亡猪尸检评分均值	试验结束存活猪剖检评分均值	试验期间合计评分均值
I	12	3(n=1)	0.2±0.4(n=5)	0.7±1.2ab(n=6)
II	12	3(n=2)	0.4±0.5(n=5)	1.1±1.3ab(n=7)
III	12	3(n=1)	0.2±0.4(n=5)	0.7±1.2ab(n=6)
IV	12	—	0.2±0.4(n=5)	0.2±0.4b(n=5)
V	12	3(n=4)	0.6±0.5(n=5)	1.7±1.3a(n=9)
VI	12	—	0.0±0.0(n=5)	0.0±0.0b(n=5)

组间尸检和剖检合计评分数据采用 T 检验进行比较,具不同小写字母表示差异显著($P<0.05$)。
T test was used to compare the total score data of autopsy and autopsy between groups, and different lowercase letters indicated significant difference ($P<0.05$).

2.4 试验猪增重及饲料转化率 各组试验猪的增重和饲料转化率(料重比)统计结果见表 3。试验结束时各组试验猪的体重均有不同程度增加,其中以健康对照组(VI 组)的体重最高;其后依次为受试药物高、中剂量组(IV、III 组)、药物对照组(I 组)和受试药物低剂量组(II 组),增重最低的是感染对照组(V 组)。II 组和 V 组试验猪 D15 的体重无显著差异($P>0.05$),均显著低于其他组($P<0.05$),而

I、III、IV、VI 组之间也无显著差异($P>0.05$)。试验期间各组猪的平均增重和日增重,I、III、IV、VI 组显著高于 II、V 组($P<0.05$),II 组显著高于 V 组($P<0.05$),其他组间无显著差异($P>0.05$)。试验期间各组试验猪的料重比,健康对照组(VI 组)的料重比最低;其后依次为为受试药物高、中剂量组(IV、III 组)、药物对照组(I 组)和受试药物低剂量组(II 组);料重比最高的是感染对照组(V 组)。

表 3 试验猪增重、耗料及饲料转化率统计(n=12)

Tab 3 Statistics of weight gain, feed consumption and feed conversion rate of experimental pigs(n=12)							
组别	D0 平均体重/kg	D15 平均体重/kg	试验期间平均增重/kg	平均日增重/kg	组增重/kg	组耗料/kg	料重比
I	23.5±1.7	29.9±2.6a	6.4±2.5a	0.4±0.2a	77.3	207.8	2.7
II	23.6±1.7	27.8±3.0b	4.2±2.3b	0.3±0.1b	50.0	183.4	3.7
III	23.5±1.7	30.1±2.4a	6.5±2.2a	0.4±0.1a	78.5	210.4	2.7
IV	23.3±1.8	30.6±1.8a	7.2±0.9a	0.5±0.1a	87.0	224.1	2.6
V	23.4±1.4	26.0±3.2b	2.2±3.2c	0.1±0.2c	26.3	151.1	5.7
VI	23.4±1.9	31.6±1.9a	8.2±0.2a	0.5±0.0a	98.7	241	2.4

组间数据采用 T 检验进行比较,具不同小写字母表示差异显著($P<0.05$)
T test was used to compare data between groups, and different lowercase letters indicated significant difference ($P<0.05$)

2.5 药物疗效评价 试验结束后,综合各试验猪的死亡情况、临床表现(状态、呼吸、发热评分)、体重变化、胸腔脏器病变评分,按标准进行疗效评价,统计各组试验猪的治愈率、有效率和无效率,结果见表 4。数据显示,对照药物和低、中、高剂量受试药物对人工感染猪传染性胸膜肺炎病猪均有治疗

效果。其中高剂量受试药物(IV 组)的有效率和治愈率最高;其次为推荐剂量对照药物(I 组)和中剂量受试药物(III 组)。分别比较低、中、高剂量受试药物之间以及各剂量受试药物与推荐剂量对照药物之间的有效率、治愈率和无效率,均无显著差异($P>0.05$)。

表 4 试验猪药物疗效评价结果统计

Tab 4 Statistical results of drug efficacy evaluation in experimental pigs

组别	试验猪数/头	治愈猪数/头	有效猪数/头	无效猪数/头	治愈率/%	有效率/%	无效率/%
I	12	10	1	1	83.3	91.7	8.3
II	12	8	2	2	66.7	83.3	16.7
III	12	10	1	1	83.3	91.7	8.3
IV	12	11	1	0	92	100	0
V	12	—	—	—	—	—	—
VI	12	—	—	—	—	—	—

V、VI 组未用药物治疗,故不评价其治愈率、有效率和无效率;各组病猪的治愈率和有效率以百分比(%)表示,采用卡方(X^2)检验进行统计分析,各组之间均无显著差异($P>0.05$)

Group V and VI were not treated with drugs, so the cure rate, effective rate and inefficiency were not evaluated;The cure rate and effective rate of pigs in each group were expressed as percentage(%), and chi-square(X^2) test was used for statistical analysis. There was no significant difference among all groups($P>0.05$)

3 讨论与结论

2011 年荷兰英特威动物保健品公司以泰地罗新为主要成分研制的商品名为 Zuprevo 无菌注射液通过了欧洲药物管理局(EMA)兽用药委员会的审批,并相继投放市场。泰地罗新对牛、猪的呼吸道疾病具有十分明显的治疗效果^[7],药效强于同类药物泰乐菌素、替米考星,而且具备动物专用、用量少、一次给药全程治疗、超长的消除半衰期、生物利用度高、低残留等众多优点^[8-9]。

根据兽药研究技术指导原则^[10],计算各组的有效率、治愈率和无效率,作为疗效评价指标,初步评价了泰地罗新对靶动物猪适应症的防治作用和安全性,确定合理的给药剂量方案。以 7×10^8 CFU/mL 浊度按 0.25 mL/kg 体重的染毒量给 20 ~ 30 kg 的仔猪一次性鼻腔喷雾胸膜肺炎放线杆菌新鲜培养菌液,可成功复制猪放线杆菌胸膜肺炎疾病模型。染毒 15 h 左右,感染猪出现体温升高,精神沉郁,摄食减少,呼吸困难等典型症状;X 光检查感染猪,肺野呈现大面积或局灶性的团块状、云雾状阴影;剖检感染死亡猪,可见出血性、纤维素性胸膜肺炎等典型病变;采集肺部病料,可分离出胸膜肺炎放线杆菌。

按低、中、高剂量给人工感染胸膜肺炎放线杆菌病猪单次肌肉注射河北远征药业有限公司生产的泰地罗新注射液,对人工感染猪传染性胸膜肺炎

病猪有治疗效果。可有效缓解和消除病猪发热、精神食欲不振、呼吸困难等临床症状;有效清除猪体感染的胸膜肺炎放线杆菌;对抗病原所致机体的炎症性损伤,促进肺部病变的修复;降低饲料转化率。用药 1 d 开始起效,用药 4 ~ 5 d 多数病猪恢复正常,之后症状未见反复。其中,中、高剂量的效果无明显差异,中、高剂量的有效率超过 90%,治愈率超过 80%,与按推荐剂量单次肌肉注射默沙东动物保健品有限公司生产的泰地罗新注射液相当,均优于低剂量。

根据本试验结果,传染性胸膜肺炎病猪使用泰地罗新注射液治疗较安全、有效,推荐泰地罗新注射液按一次量每公斤体重 4 mg,肌肉注射治疗猪传染性胸膜肺炎。

参考文献:

[1] 刁有祥,崔治中.猪传染性胸膜肺炎的研究进展[J].中国兽医学报,2005,6: 672-675.
Diao Y X, Cui Z Z. Research progress of porcine infectious pleuropneumonia[J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2005, 6: 672-675.
[2] 唐文山,李昕.猪传染性胸膜肺炎研究进展[J].动物医学进展,2008,2: 98-102.
Tang W S, Li X. Research progress of porcine infectious pleuropneumonia [J]. Advances in veterinary Medicine, 2008, 2: 98-102.

[3] 匡宝晓. 新型动物专用抗生素 – 泰地罗新[J]. 今日养猪业, 2022, 1:9 – 100.

Kuang B X. A new antibiotic for animals – Tildipirosin [J]. Pigs Today, 2022, 1:9 – 100.

[4] 王宏磊, 刘义明, 徐 飞, 等. 一种新型大环内酯类抗菌剂 – 泰地罗新[J]. 兽医导刊, 2017, 15:49 – 51.

Wang H L, Liu Y M, Xu F, *et al.* A novel macrolide antibiotic – Tildipirosin [J]. Veterinary Guide, 2017, 15:49 – 51.

[5] EMA. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (EMA/197236/2011) [DB/OL]. [2020 – 07 – 02]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR – Public assessment report/veterinary/002009/WC500106577.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/veterinary/002009/WC500106577.pdf).

[6] 左之才. 人工感染放线杆菌(I 型) 对猪肺脏和肺门淋巴结的损伤机理研究[D]. 四川农业大学, 2012.

Zuo Z C. Study on damage mechanism of experimental infection with APP on swine lung and HLNC [D]. Sichuan Agricultural University, 2012.

[7] 李伟岭, 杨 芳, 于振梅, 等. 泰地罗新研究进展[J]. 中国兽药杂志, 2012, 46(10):50 – 53.

Li W L, Yang F, Yu Z M, *et al.* Progress of the studies on tildipirosin [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug, 2012, 46(10):50 – 53.

[8] 杨 昆, 孙志良, 龙雪明. 动物专用抗生素泰地罗新[J]. 动物医学进展, 2018, 39(3):110 – 114.

Yang K, Sun Z L, Long X M. Tildipirosin of animal antibiotic [J]. Progress in Veterinary Medicine, 2018, 39(3):110 – 114.

[9] 闫超群, 黎健业, 张 申, 等. 泰地罗新注射液在猪体内的药动学及生物利用度研究[J]. 中国农业科学, 2018, 51(19):3807 – 3814.

Yan C Q, Li J Y, Zhang S, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of tildipirosin solution in pigs [J]. Scientia Agricultura Sinica, 2018, 51(19):3807 – 3814.

[10] 段文龙, 梁先明. 兽药研究技术指导原则汇编(2006 – 2011 年) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2013, 3.

Duan W L, Liang X M. A compilation of Technical Guidelines for Veterinary Drug Research (2006 – 2011) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2013:3.

(编 辑: 侯向辉)