

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2023.11.03

牛皮下注射卡洛芬注射液的药动学试验研究

耿智霞^{1,2,3}, 王玉欣^{1,2,3}, 贾兴^{1,2,3}, 瞿红颖^{1,2,3}, 宋婷婷^{1,2,3}, 刘静^{1,2,3},
郭李珉^{1,2,3}, 刘欣^{1,2,3}, 曹兴元⁴, 王德功^{1,2,3*}

(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. 石家庄市兽药技术创新中心, 石家庄 050041; 4. 中国农业大学, 北京 100094)

[收稿日期] 2023-02-02 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2023) 11-0016-06 [中图分类号] S859.79

[摘要] 为研究卡洛芬注射液在牛体内的药动学特征, 将 8 头健康牛随机分为两组, 每组 4 头, 给药剂量为 1.4 mg/kg BW, 给药后按设计的采血点采集血样, 采用超高压液相色谱-串联质谱法 (UPLC-MS/MS) 测定血浆中卡洛芬的药物浓度, 用 WinNonlin8.1 软件计算药动学参数。结果显示: 牛单次皮下注射受试制剂卡洛芬注射液在牛体内主要药动学参数如下: 平均最高血药浓度 (C_{max}) 为 $(17473.30 \pm 2398.73) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 平均药时曲线下面积 (AUClast) 为 $(1052647.93 \pm 143055.37) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 平均达峰时间 (T_{max}) 为 $8.00 \pm 2.62 \text{ h}$, 平均消除半衰期 ($T_{1/2}$) 为 $55.69 \pm 3.25 \text{ h}$; 牛单次皮下注射参比制剂卡洛芬注射液的主要药动学参数如下: 平均最高血药浓度 (C_{max}) 为 $(15695.98 \pm 4865.73) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 平均药时曲线下面积 (AUClast) 为 $(1002858.15 \pm 297235.31) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 平均达峰时间 (T_{max}) 为 $8.50 \pm 2.98 \text{ h}$, 平均消除半衰期 ($T_{1/2}$) 为 $(55.03 \pm 2.64) \text{ h}$ 。结果表明, 牛皮下注射受试制剂卡洛芬注射液, 吸收迅速, 消除较慢, 生物利用度是参比制剂的 104.96%。

[关键词] 卡洛芬; 牛; 药动学; 超高压液相色谱-串联质谱

Pharmacokinetic Study of Carprofen Injection Given by Subdermal Injection

GENG Zhi-xia^{1,2,3}, WANG Yu-xin^{1,2,3}, JIA Xing^{1,2,3}, QU Hong-ying^{1,2,3}, SONG Ting-ting^{1,2,3},
LIU Jing^{1,2,3}, GUO Li-min^{1,2,3}, LIU Xin^{1,2,3}, CAO Xing-yuan⁴, WANG De-gong^{1,2,3*}

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

3. Shijiazhuang Technology Innovation Center of Veterinary Drugs, Shijiazhuang 050041, China; 4. China Agricultural University, Beijing 100094, China)

Corresponding author: WANG De-gong, E-mail: 83288743@qq.com

Abstract: In order to study the pharmacokinetic characteristics of carprofen injection in cattle, eight healthy cattle were randomly divided into two groups, 4 in each group with a dose of 1.4 mg/kg BW. Blood samples of carprofen were determined by ultra-high liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS), and the pharmacokinetic parameters were calculated by WinNonlin8.1 software. The results showed that the main

作者简介: 耿智霞, 硕士, 工程师, 从事新兽药研制方面的研究。

通讯作者: 王德功。E-mail: 83288743@qq.com

pharmacokinetic parameters of carprofen injection in cattle were as follows: the highest mean plasma concentration (C_{max}) was $(17473.30 \pm 2398.73) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, the mean area under the curve (AUC_{last}) is $(1052647.93 \pm 143055.37) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, The mean peak reaching time (T_{max}) was $8.00 \pm 2.62 \text{ h}$, The mean elimination half-life ($t_{1/2}$) was $55.69 \pm 3.25 \text{ h}$; The main pharmacokinetic parameters of the reference formulation, are as follows: the highest mean plasma concentration (C_{max}) was $(15695.98 \pm 4865.73) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, The mean area under the drug curve (AUC_{last}) is $(1002858.15 \pm 297235.31) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, The mean time to peak reach (T_{max}) is $8.50 \pm 2.98 \text{ h}$, The mean elimination half-life ($T_{1/2}$) was $(55.03 \pm 2.64) \text{ h}$. The results showed that carprofen injection was absorbed rapidly and eliminated more rapidly, and the bioavailability was 104.96% of the reference preparation.

Key words: carprofen; cattle; pharmacokinetics; Ultra-high liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS)

卡洛芬(carprofen)是2-芳基丙酸类非甾体抗炎药(NSAIDs),与其他NSAIDs一样,是花生四烯酸级联酶环加氧酶的抑制剂,通过抑制前列腺素合成而发挥抗炎、镇痛、解热作用,具有吸收快、副作用小等特点^[3]。卡洛芬注射液于2008年由硕腾公司开发,用于辅助治疗牛呼吸道疾病^[1]和急性乳腺炎^[2],是高效的动物用抗炎药^[4]。在使用抗菌药的同时联合使用卡洛芬注射液,可以快速缓解病牛发热并显著降低肺组织炎症反应。目前,该药物在我国还没有上市。本试验研究了卡洛芬注射液在青年牛体内的药动学特征,并将其作为受试制剂与硕腾公司产品(Rimadyl Cattle 50 mg/mL Solution for Injection)进行对比分析,获取卡洛芬注射液在靶动物牛体内的药动学参数,为制定合理的给药方案提供数据支持,同时也为新兽药研发和临床用药提供科学指导。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验动物及饲料 荷斯坦牛8头,年龄为15月龄及以上,体重为350-400 kg,来自莱西市众合兴牧奶牛养殖场。所有试验动物将被开放集中饲养在牛舍中,保持牛舍环境适宜牛的生长,常规饲喂青贮饲料和牧草,可以通过饮水槽随意饮水。

1.1.2 供试药品及试剂 卡洛芬注射液(规格:100 mL:5 g;批号:KLF020902)由河北远征药业有限公司生产;卡洛芬注射液参比制剂(规格:

50 mL:2.5 g;批号:M4613-09)由硕腾动物保健品有限公司生产;卡洛芬对照品(批号:C153919)购自美国SIGMA公司。

1.1.3 仪器设备 液相色谱-串联质谱仪(配电喷雾离子源,美国Waters公司);分析天平(感量0.00001 g, Precisa公司);电子天平(感量0.01 g, Sartorius公司);高速冷冻离心机(Hettich公司);涡旋混合器(北京北方同正生物科技发展有限公司)。

1.1.4 主要试剂 乙腈:色谱纯;甲醇:色谱纯;甲酸:质谱纯均购自MERK公司。

1.2 方法

1.2.1 药代动力学试验设计 在适应期,将8头牛随机分为两组,并按照升序的方式,随机给每头牛编号为1~8。利用EXCEL随机数生成器对8头牛随机选择。利用上述方式将8头牛随机分为以下两组:RT组:第1周期给予参比制剂,第2周期给予受试制剂;TR组:第1周期给予受试制剂,第2周期给予参比制剂。

按照随机单剂量,双周期双交叉原则设计给药。受试制剂和参比制剂都采用推荐的单次皮下注射方式给药,给药剂量为1.4 mg/kg BW。在给药后不同时间点,从牛的颈静脉采血5 mL置于抗凝采血管中。具体的采血时间点如下:0 h(给药前)、0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120 h、144 h、168 h、192 h、216 h、240 h。将采集的血液离心,取血浆层,在-20℃的低温冰箱中冷冻保存,

直至动物试验结束。

1.2.2 色谱条件 色谱柱:厂家:Phenomenex,型号:Kinetex 2.6 μ C18 100A 50 mm \times 2.1 mm;流速:0.45 mL/min;柱温:25 $^{\circ}$ C;进样量:10 μ L;流动相:0.1% 甲酸水溶液,0.1% 甲酸乙腈溶液(梯度洗脱条件见表 1)。

表 1 梯度洗脱条件

Tab 1 Gradient elution procedure

时间 /min	流速 (mL \cdot min ⁻¹)	0.1% 甲酸水溶液 /%	0.1% 甲酸乙腈 /%	变化 曲线
0.0	0.45	85	15	6
0.3	0.45	85	15	6
0.9	0.45	2	98	6
1.8	0.45	2	98	6
1.81	0.45	85	15	6
2.5	0.45	85	15	6

1.2.3 质谱条件 离子源:电喷雾离子源;扫描方式:负离子扫描;检测方式:多反应监测;离子源温度:120 $^{\circ}$ C;脱溶剂温度:350 $^{\circ}$ C;毛细管电压:3.0kV;脱溶剂气流速:800L/h;Q1, Q3 均为单位分辨率(表 2)。

表 2 定量离子对、锥孔电压和碰撞能量

Tab 2 Quantitative ion pair, Cone - hole voltage and collision energy

药物	定性离子对 (m/z)	定量离子对 (m/z)	锥孔电压 (V)	碰撞能量 (eV)
卡洛芬	272 > 191	272 > 226	30	30

1.2.4 血浆样品前处理 取血浆 100 μ L,加标准工作液 10 μ L,涡动 10 s。加入 300 μ L 乙腈,涡动 2 min,4 $^{\circ}$ C 下以 8000 rpm 离心 20 min,取出上清液。进行 UPLC - MS/MS 分析。

1.2.5 方法确证

1.2.5.1 特异性 分析空白血浆($n=20$),观察在药峰出现的区域是否有干扰信号。

1.2.5.2 标准曲线 分别设置六个不同浓度的标准工作液,依次为 10 ng/mL,20 ng/mL,100 ng/mL,500 ng/mL,1000 ng/mL 和 5000 ng/mL,依据设定浓度加入标准品,将所得峰面积为纵坐标,以相应的浓度为横坐标绘制基质标准曲线,得到相应的基质标准曲线方程与相关系数。

1.2.5.3 方法的检出限与定量限 本试验中采用最常见的检出限与定量限的确定方法:信噪比法;分别以 3 倍信噪比和 10 倍信噪比作为检出限和定量限。

1.2.5.4 方法的准确度与精密度 通过添加回收试验验证方法的准确度与精密度,分别用回收率和变异系数表示准确度和精密度。选择以 20 ng/mL,500 ng/mL,2000 ng/mL 进行添加回收。每日三个不同浓度,每个浓度 5 个重复,持续 3 天,分别计算回收率,日内变异系数,日间变异系数。

1.2.5.5 方法的稳定性试验 待测药物在冻融过程中的稳定性 分别添加三个不同浓度(20 ng/mL,500 ng/mL,2000 ng/mL)的卡洛芬标准品于血浆中混匀,于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱中,每个浓度分成 3 份;将样品反复冻融三次,与新鲜添加的血浆样品同时进行检测,待测物在冻融过程中的稳定性。

待测药物在室温的稳定性 分别添加三个不同浓度(20 ng/mL,500 ng/mL,2000 ng/mL)的卡洛芬标准品于血浆中混匀,进行前处理检测待测物。室温 24 h 后以同样的方法再次制备样品进行前处理检测样品,分析样品在室温的稳定性。

前处理后待测物的稳定性 分别添加三个不同浓度(20 ng/mL,500 ng/mL,2000 ng/mL)的卡洛芬标准品于血浆中混匀,进行前处理,分别在前处理结束后 0 h,8 h 检测样品,分析前处理后待测物的稳定性。

待测物在血浆中的稳定性 分别添加三个不同浓度(20 ng/mL,500 ng/mL,2000 ng/mL)的卡洛芬标准品于血浆中混匀,分别在第 0,21 天进行前处理检测,分析待测药物在血浆中的稳定性。

1.2.6 药代动力学参数分析 试验数据采用 WinNonlin8.1 版本的软件(Pharsight 公司)非房室分析方法进行药代动力学参数分析。

2 结果与分析

2.1 方法确证

2.1.1 特异性 分析不同来源的空白血浆样品,目标化合物的保留时间附近没有杂质干扰。

2.1.2 线性范围 在 10 - 5000 ng/mL 的浓度范

围内,方法的线性关系良好,相关系数 ≥ 0.99 ,线性方程为 $y = 2.4508x + 3.61186$, $r^2 = 0.990178$ 。

2.1.3 准确度和精密度 三个添加浓度的回收率在 90.51 ~ 104.55%; 批内变异系数均小于 14.71%, 批间变异系数均小于 11.30%。

2.1.4 检测限与定量限 以 3 倍信噪比作为检出限, 10 倍信噪比为定量限, 卡洛芬的方法检出限为 5 ng/mL, 定量限为 10 ng/mL。

2.1.5 稳定性试验 待测药物在冻融过程中的稳定性 分别添加三个不同浓度(20 ng/mL, 500 ng/mL, 2000 ng/mL)的卡洛芬标准品的血浆样品在冻融过程中(-20℃), 待测药物的响应值的变异系数分别为 0.98%、5.62% 和 8.69%, 均低于 20%。

待测药物在室温的稳定性 分别添加三个不同浓度(20 ng/mL, 500 ng/mL, 2000 ng/mL)的卡洛芬标准品于血浆中混匀, 进行前处理检测待测物。室温 24 h 后以同样的方法再次制备样品进行前处理检测样品, 分析样品在室温的稳定性。待测药物的响应值的变异系数分别为 0.01%、0.47% 和 0.50%, 均低于 20%。

前处理后待测物的稳定性分别添加三个不同浓

度(20 ng/mL, 500 ng/mL, 2000 ng/mL)的卡洛芬标准品的血浆样品在前处理后, 待测药物的响应值的变异系数分别为 0.07%、2.53% 和 2.65%, 均低于 20%。

待测物在血浆中的稳定性 分别添加三个不同浓度(20 ng/mL, 500 ng/mL, 2000 ng/mL)的卡洛芬标准品在血浆中, 新鲜制备及制备后 21 天时待测药物的响应值的变异系数分别为 11.36%、8.73% 和 0.01%, 均低于 20%。

2.2 药动学试验结果 自动物试验开始直至结束, 皮下给药后, 未观察到明显的临床异常现象。试验对受试药物卡洛芬注射液开展了在牛体内的药代动力学研究。研究采用随机单剂量、双周期双交叉试验设计。牛分别以 1.4 mg/kg BW (以卡洛芬计) 经皮下注射给药受试制剂和参比制剂, 不同时间点采取血样, 随后经建立并验证的 UPLC-MS/MS 方法对牛血浆中卡洛芬的含量进行检测分析, 对测定的血药浓度数据经 WinNonlin 8.1 软件的非房室模型模块进行药动学参数计算。受试制剂组卡洛芬注射液和参比制剂组卡洛芬注射液以 1.4 mg/kg BW 剂量皮下注射给药后在牛血浆中卡洛芬的药时曲线见图 1。

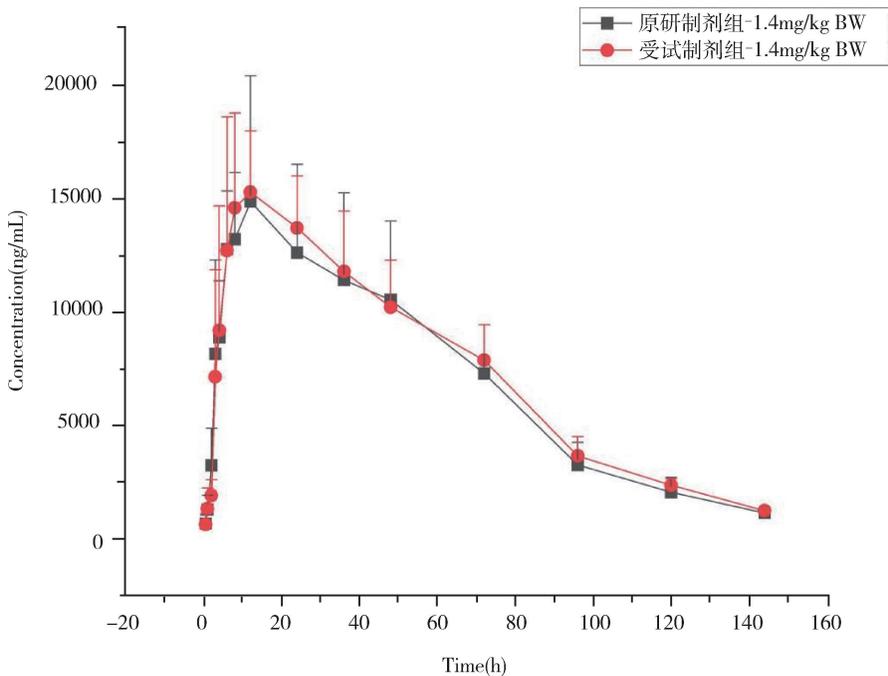


图 1 皮下注射液卡洛芬注射液后卡洛芬在牛血浆中的药时曲线

Fig 1 Time - drug curve of carprofen in bovine plasma after subcutaneous administration of carprofen injection

卡洛芬注射液受试制剂以 1.4 mg/kg BW (以卡洛芬计) 单剂量皮下注射给药后, 卡洛芬的主要药动学参数: C_{max} 和 T_{max} 分别为 $(17473.30 \pm 2398.73) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(8.00 \pm 2.62) \text{ h}$, 说明卡洛芬吸收较快, 达峰时间较快。 $T_{1/2}$ 和 MRT_{last} 分别为 $(55.69 \pm 3.25) \text{ h}$ 和 $(48.29 \pm 2.59) \text{ h}$, 说明卡洛芬皮下注射给药后在牛体内消除较慢, 滞留时间较长。 AUC_{last} 为 $(1052647.93 \pm 143055.37) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 动物个体之间存在较大变异。

卡洛芬注射液参比制剂以 1.4 mg/kg BW (以卡洛芬计) 单剂量皮下注射给药后, 卡洛芬的主要药动学参数: C_{max} 和 T_{max} 分别为 $(15695.98 \pm 4865.73) \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $(8.50 \pm 2.98) \text{ h}$, 说明卡洛芬

吸收较快, 达峰时间较快。 $T_{1/2}$ 和 MRT_{last} 分别为 $(55.03 \pm 2.64) \text{ h}$ 和 $(47.46 \pm 0.82) \text{ h}$, 说明卡洛芬皮下注射给药后在牛体内消除较慢, 滞留时间较长。 AUC_{last} 为 $(1002858.15 \pm 297235.31) \text{ h} \cdot \text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, 动物个体之间存在较大变异。

将受试制剂组卡洛芬注射液皮下注射给药后药-时曲线下面积 (AUC_{last_T}) 与参比制剂组卡洛芬注射液皮下注射给药后药-时曲线下面积 (AUC_{last_R}) 比较, 经公式 $FPO = (Dose_R/Dose_T) \times (AUC_{last_T}/AUC_{last_R})$ 计算皮下注射给药后卡洛芬的相对生物利用度为 104.96%。

卡洛芬注射液受试制剂组和参比制剂组皮下注射给药后卡洛芬的主要药代动力学参数见表 3。

表 3 皮下注射给药后, 卡洛芬的主要药代动力学参数 ($n=8$)

Tab 3 Major pharmacokinetic parameters of carprofen after subcutaneous administration ($n=8$)

参数	单位	受试制剂 (1.4 mg/kg BW)	参比制剂 (1.4 mg/kg BW)
λ_z	1/h	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
$T_{1/2\lambda_z}$	h	55.69 ± 3.25	55.03 ± 2.64
T_{max}	h	8.00 ± 2.62	8.50 ± 2.98
C_{max}	ng/mL	17473.30 ± 2398.73	15695.98 ± 4865.73
AUC_{last}	h · ng/mL	1052647.93 ± 143055.37	1002858.15 ± 297235.31
AUC_{INF_obs}	h · ng/mL	1151113.32 ± 144789.67	1093078.08 ± 317626.37
$AUC_ \% \text{ Extrap_obs}$	mL/kg	8.65 ± 1.39	8.40 ± 1.00
MRT_{last}	mL · kg/h	48.29 ± 2.59	47.46 ± 0.82
MRT_{INF_obs}	h	63.52 ± 4.53	62.23 ± 1.66
F	%	104.96	

3 讨论

据 Morris T H 等报道^[5-9], 目前卡洛芬血药浓度测定法常用高效液相色谱法, 该法存在步骤繁琐, 使用乙醚等危险试剂且样品处理时间长、灵敏度低等缺点。本研究建立了牛血浆样品中卡洛芬含量检测的 UPLC-MS/MS 检测方法, 该方法步骤简单, 能缩短样品处理时间, 使用常规分析试剂, 操作方便, 灵敏度和准确度高, 回收率高且杂质峰少, 样品溶液稳定性好, 与血浆中其他成分分离度高, 可应用于卡洛芬在牛体内的药动学研究。

研究表明, 受试制剂和参比制剂卡洛芬注射

液在牛体内的消除半衰期分别为 55.69 h 和 55.03 h, 与文献报道^[10] 结果相同, 即牛体内卡洛芬的血浆消除半衰期在 44.5 h 至 64.6 h 吻合。另有报道^[11], 对健康奶牛和内毒素致乳腺炎奶牛为试验对象, 采用 0.7 mg/kg 体重单次静脉注射卡洛芬, 消除半衰期分别为 30.7 h 和 43.0 h, 与本次试验结果有差异的原因可能与给药方式及给药剂量有关。

疼痛管理是人类和兽医医学的一个组成部分^[12]。国际疼痛研究协会 (IASP) 将疼痛定义为“与实际或潜在的组织损伤相关或类似不愉快的感觉和情感体验”, 镇痛对于减少生理应激、改善动物

福利、康复和提高治疗成功率至关重要^[13]。非甾体抗炎药是人类和兽药中最常用的镇痛类药物之一,除了镇痛作用外,非甾体抗炎药还具有抗炎和退热的优良特性。由于非甾体抗炎药的治疗范围很窄,尽管在推荐剂量下相对安全,但个体敏感性可能会使动物中毒^[14]。因此,开发非甾体抗炎药的新产品卡洛芬注射液,须注意药物在靶动物使用中的安全性,进行卡洛芬注射液在牛体内的药动学研究将对其新兽药研发和临床试验剂量制定提供重要参考。

参考文献:

- [1] Buczinski S, Pardon B. Bovine Respiratory Disease Diagnosis: What Progress Has Been Made in Clinical Diagnosis? [J]. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 2020, 36(2):399-423.
- [2] Khan S, Dhama K, Tiwari R, *et al.* Advances in therapeutic and management approaches of bovine mastitis: A comprehensive review[J]. *Veterinary Quarterly*, 2021, 41(1):107-136.
- [3] White C, Morrow L. Efficacy of meloxicam compared with carprofen for treating canine osteoarthritis [J]. *The Veterinary record*, 2020, 186(3):94-94.
- [4] <https://www.vmd.defra.gov.uk/ProductInformationDatabase/product/A007262>[DB/OL].
- [5] Morris T H, Paine S W, Zahra P W, *et al.* Pharmacokinetics of carprofen and firocoxib for medication control in racing greyhounds[J]. *Australian Veterinary Journal*, 2020, 98(12):578-585.
- [6] E Türk, Tekeli B O, Corum O, *et al.* Pharmacokinetics of meloxicam, carprofen, and tolfenamic acid after intramuscular and oral administration in Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*) [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2021, 44(3):388-396.
- [7] E Türk, Tekeli B O, Corum D D, *et al.* Pharmacokinetics of tolfenamic acid in goats after different administration routes[J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2021, 44(3):367-373.
- [8] E Türk, Tekeli B O, Corum O, *et al.* Pharmacokinetics of meloxicam, carprofen, and tolfenamic acid after intramuscular and oral administration in Japanese quails (*Coturnix coturnix japonica*) [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2021, 44(3):388-396.
- [9] Brentnall C, Cheng Z, McKellar Q A, *et al.* Influence of oxytetracycline on carprofen pharmacodynamics and pharmacokinetics in calves [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2013, 36(4):320-328.
- [10] https://www.ema.europa.eu/en/documents/mlr-report/carprofen-summary-report-1-committee-veterinary-medicinal-products_en.pdf SUMMARY REPORT (1) [DB/OL].
- [11] Lohuis JA, Werven T, Brand A, *et al.* Pharmacodynamics and pharmacokinetics of carprofen, a non-steroidal anti-inflammatory drug, in healthy cows and cows with *Escherichia coli* endotoxin-induced mastitis [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 1991;14(3):219-229.
- [12] Raja, S. N; Carr, D. B; Cohen, M, *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: Concepts, challenges, and compromises [J]. *Pain* 2020, 161, 1976-1982.
- [13] Gleerup K B; Lindgaard C, Recognition and quantification of pain in horses: A tutorial review [J]. *Equine Veterinary Education*, 2016, 28, 47-57.
- [14] Flood J, Stewart A J. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Associated Toxicities in Horses [J]. *Animals*, 2022, 12(21):2939.

(编辑:陈希)