

doi: 10.11751/ISSN.1002-1280.2024.01.08

卡洛芬注射液辅助治疗牛呼吸道疾病的 临床疗效试验

瞿红颖^{1,2,3}, 耿智霞^{1,2,3}, 贾兴^{1,2,3}, 张沛^{1,2,3}, 任丽花^{1,2,3},
李卓伟^{1,2,3*}, 刘欣^{1,2,3}, 杨国辉^{1,2,3}, 吴聪明⁴

(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 100000)

[收稿日期] 2023-02-15 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2024) 01-0044-10 [中图分类号] S859.79

[摘要] 为了评价卡洛芬注射液辅助治疗牛呼吸道疾病的临床疗效, 将卡洛芬注射液分为低、中、高(0.7、1.4、2.8 mg/kg bw) 3 个剂量组, 在给予推荐剂量(2.5 mg/kg bw) 的泰拉霉素注射液基础上分别给患呼吸道疾病的病牛皮下注射, 同时设硕腾公司的卡洛芬注射液为对照组, 在给予推荐剂量(2.5 mg/kg bw) 的泰拉霉素注射液基础上按 1.4 mg/kg bw 的剂量给药, 另设只皮下注射推荐剂量(2.5 mg/kg bw) 的泰拉霉素注射液作为空白对照组。结果表明, 卡洛芬注射液与泰拉霉素注射液联用治疗牛呼吸道疾病, 与单独使用泰拉霉素注射液相比, 可更加快速有效地控制病牛症状, 消除炎症反应, 提高治疗成功率。卡洛芬注射液中、高剂量的效果无显著差异($P > 0.05$), 与使用推荐剂量硕腾公司生产的卡洛芬注射液的效果相当($P > 0.05$), 均明显优于低剂量的卡洛芬注射液($P < 0.05$)。卡洛芬注射液按一次量, 每 1 kg 体重 1.4 mg 皮下注射, 与适宜的抗菌药连用, 对牛呼吸道疾病有良好的治疗效果。

[关键词] 卡洛芬注射液; 牛呼吸道疾病; 临床疗效

Clinical Effect of Carprofen Injection in Adjuvant Treatment of Bovine Respiratory Disease

QU Hong-ying^{1,2,3}, GENG Zhi-xia^{1,2,3}, JIA Xing^{1,2,3}, ZHANG Pei^{1,2,3}, REN Li-hua^{1,2,3},
LI Zhuo-wei^{1,2,3*}, LIU Xin^{1,2,3}, YANG Guo-hui^{1,2,3}, WU Cong-ming⁴

(1. Hebei Yuanzhoang 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 100000, China)

Corresponding author: LI Zhuo-wei, E-mail: 511811608@qq.com

Abstract: In order to evaluate the clinical efficacy of carprofen injection in the adjuvant treatment of bovine respiratory disease, carprofen injection was divided into three dose groups of low, medium and high (0.7, 1.4

作者简介: 瞿红颖, 工程师, 从事药物制剂方面工作。

通讯作者: 李卓伟。E-mail: 511811608@qq.com

and 2.8 mg/kg bw), which were administered subcutaneously to diseased cows suffering from respiratory disease on the basis of the recommended dose (2.5 mg/kg bw) of tulathromycin injection. While carprofen injection from Zoetis UK Limited was administrated at a dose of 1.4 mg/kg bw on the basis of recommended dose (2.5 mg/kg bw) of tulathromycin injection as the control group. The recommended dose (2.5 mg/kg bw) of tulathromycin injection was only injected subcutaneously as a blank control group. The results showed that the combination of carprofen injection and tulathromycin injection for the treatment of bovine respiratory disease could control the symptoms of diseased cows more rapidly and effectively, eliminate the inflammatory response and improve the treatment success rate compared with tulathromycin injection alone. There was no significant difference ($P > 0.05$) in the effect of medium and high doses of carprofen injection, and the effect was comparable ($P > 0.05$) to that of using the recommended dose of carprofen injection produced by Zoetis UK Limited, both of which were significantly better than the low dose of carprofen injection ($P < 0.05$). Carprofen injection at a single dose of 1.4 mg/kg bw subcutaneously, in combination with appropriate antibacterial drugs, had good therapeutic effects on bovine respiratory diseases.

Key words: Carprofen injection; bovine respiratory disease; clinical effect

牛呼吸道疾病 (BRD) 是造成全世界养牛业经济损失的主要原因之一。引起 BRD 的病原菌主要有溶血曼氏杆菌、多杀巴氏杆菌和睡眠嗜组织菌等,临床上常使用抗菌药物治疗,包括 β -内酰胺类、大环内酯类等。另外,由于 BRD 病牛常存在发热、疼痛、肺组织炎症反应,临床上还常使用抗炎药进行辅助治疗,可更加快速地控制病牛症状,消除炎症反应,提高治愈率^[1-2]。

卡洛芬 (carprofen) 是 2-芳基丙酸类非甾体抗炎药,是花生四烯酸级联酶环氧合酶 COX-2 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^[3-4],其作用强于阿司匹林、保泰松、对乙酰氨基酚等,且具有吸收快、副作用小等特点,是高效的动物用抗炎药。目前卡洛芬注射液已在美国、加拿大和欧洲多个国家广泛用于辅助治疗牛呼吸道疾病和急性乳腺炎,长期的临床应用表明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,效果显著。在我国, BRD 也是一种常见病,鉴于卡洛芬的高效抗炎活性,本试验进行了卡洛芬注射液辅助治疗牛呼吸道疾病的临床疗效研究,为该药物制剂的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:卡洛芬注射液,河北远征药业有限公司,规格 100 mL:5 g,批号 KLF020902;对照药物:卡洛芬注射液,硕腾公司,规格 100 mL:5 g,批号 M4613-09。

泰拉霉素注射液,法瑞瓦公司,规格 50 mL:5 g,批号 B575806。

1.2 试验动物及试验地点 BRD 病牛,1~3 月龄,共 80 头,从正在发生 BRD 的山东省青岛东盛泰奶牛良种繁育基地按试验要求标准筛选。试验期间(D0~D14)所有试验牛未发生伴随治疗用药情况。

1.3 试验设计 本试验依据《抗菌药物 II、III 期临床药效评价试验指导原则》^[5]设计。将遴选出来的 80 头满足试验要求的 BRD 病牛按计算机生成的随机数字表分配到 A、B、C、D、E 组,每组 16 头,按表 1 给药。

1.4 临床检查

1.4.1 临床症状检查 试验期间,对试验牛进行临床检查,分别在 D0、D1~D7 日上午、D14 日测量体温,按 BRD 五项症状评分法系统^[6]对试验牛的发热、咳嗽、鼻孔分泌物、眼分泌物、耳朵状况分别进行评分。各项评分标准如表 2 所示。

表 1 试验牛给药方案

Tab 1 Administration protocol for experimental cows

组别	给药品种	给药剂量	给药方式
A	卡洛芬注射液	0.7 mg/kg bw	右侧颈部皮下注射,只用药 1 次。
	泰拉霉素注射液	2.5 mg/kg bw	左侧颈部皮下注射,只用药 1 次。
B	卡洛芬注射液	1.4 mg/kg bw	右侧颈部皮下注射,只用药 1 次。
	泰拉霉素注射液	2.5 mg/kg bw	左侧颈部皮下注射,只用药 1 次。
C	卡洛芬注射液	2.8 mg/kg bw	右侧颈部皮下注射,只用药 1 次。
	泰拉霉素注射液	2.5 mg/kg bw	左侧颈部皮下注射,只用药 1 次。
D	卡洛芬注射液(硕腾)	1.4 mg/kg bw	右侧颈部皮下注射,只用药 1 次。
	泰拉霉素注射液	2.5 mg/kg bw	左侧颈部皮下注射,只用药 1 次。
E	泰拉霉素注射液	2.5 mg/kg bw	左侧颈部皮下注射,只用药 1 次。

注:泰拉霉素注射液每个注射部位的给药剂量不超过 7.5 mL。

Note: The dose of tulathromycin injection should not exceed 7.5 mL for each injection site.

表 2 BRD 症状评分标准

Tab 2 Symptoms scoring criteria of BRD

评分	BRD 症状				
	发热	咳嗽	鼻孔分泌物	眼分泌物	耳朵状况
0 分(正常)	<39.5 °C	无咳嗽	正常水样分泌物	明亮无任何分泌物	两耳扇动正常
1 分(轻微)	39.5 ~ 40.5 °C	触捏喉头单次咳嗽	单侧鼻孔少量白色分泌物	有少量分泌物	不断扇耳及摇头
2 分(中度)	40.6 ~ 41.0 °C	触捏喉头反复咳嗽或偶尔自然咳嗽	双侧鼻孔多量白色分泌物	双眼多量分泌物	单侧耳耷拉
3 分(严重)	>41.0 °C	无需触捏喉头就反复自然咳嗽	双侧鼻孔大量粘液脓性分泌物	双眼大量分泌物	头歪斜或双侧耳耷拉

1.4.2 降钙素原(PCT)浓度检查 降钙素原(PCT)是诊断和监测细菌性疾病感染的一个重要参数。在 BRD 病牛血清中 PCT 的浓度会急剧升高,而在抗生素治愈牛的血清中则会下降至正常水平,与 BRD 疾病进程具有良好的符合性,是一个较好的诊断 BRD 的生物标志物^[7]。采集各组试验牛在 D0、D3、D7 日的颈静脉血液样品,并使用商品化试剂盒测定血清 PCT 浓度,分析病牛的恢复程度。

1.5 有效性评估主要指标 A. 体温恢复正常牛占比:记录各组在 D1 ~ D7 各日上下午的体温恢复正常牛数,当试验牛的体温 <39.5 °C 时视为体温正常,按下述公式计算各时间点每组的体温恢复正常牛占比并进行比较。体温恢复正常牛占比(%) = [D1 ~ D7 各日上下午体温恢复正常牛数/该观测时间点组内试验牛数] × 100

B. 体温恢复正常时间:记录 D1 ~ D7 期间各组每头试验牛的体温恢复正常时间,即从给药开始至

体温 <39.5 °C 的时间间隔,统计各组试验牛体温恢复正常时间的均值与标准差(M ± SD)以及 50% 和 90% 试验牛体温恢复正常所需时间并进行比较。

C. BRD 症状解除牛占比:记录各组在 D1 ~ D7 各日上下午的 BRD 症状解除(五项评分均为 0)牛数,按下述公式计算各时间点每组的 BRD 症状解除牛占比并进行比较。BRD 症状解除牛占比(%) = [D1 ~ D7 各日上下午 BRD 症状解除牛数/该观测时间点组内试验牛数] × 100

D. BRD 症状解除时间:记录 D1 ~ D7 期间各组每头试验牛的 BRD 症状解除时间,即从给药开始至 BRD 五项症状评分均为 0 的时间间隔,统计各组试验牛 BRD 症状解除时间的均值与标准差(M ± SD)以及 50% 和 90% 试验牛 BRD 症状解除时间并进行比较。

E. 血清 PCT 浓度:记录各组试验牛在 D0、D3、D7 各日采集血清测得的 PCT 浓度,进行比较。

F. D7 日治疗成功率: 在 D7 日, 如果某试验牛满足体温 <39.5 °C, 且 BRD 五项症状评分和 <4, 则视为治疗成功; 其他任何情况, 均视为治疗失败。计算各组试验牛的 D7 治疗成功率进行比较: D7 日治疗成功率 (%) = (D7 日治疗成功试验牛数/接受治疗试验牛数) × 100

1.6 数据处理 数据统计分析使用 SPSS 软件, 试验牛的体温、体温恢复正常时间、BRD 五项症状评分、BRD 症状解除时间、PCT 浓度, 分别以平均值 ± 标准差 (M ± SD) 表示, 采用 T 检验进行统计分析; 各组试验牛的体温恢复正常牛占比、BRD 症状解除牛占比、治疗成功率等, 分别以百分率 (%) 表示, 采用卡方 (χ²) 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, 所有假设检验均在 0.05 显著性水平进行。

2 结果与分析

2.1 临床检查结果

2.1.1 体温检查结果 试验牛的体温统计表如表 3 所示, 给药前 (D0 日), 所有试验牛的体温均 ≥ 39.5 °C, 各组之间无显著差异 (P > 0.05)。给药后, 多数试验牛的体温迅速下降至正常范围, 仅少数试验牛 (尤其是 E 组) 的体温在短时内 (D0 ~ D1 日) 下降不明显, 给药后 D1 日上午, 5 个组中只有 E 组试验牛的平均体温仍高于正常体温, 其中 B、C 组试验牛的体温显著低于 E 组 (P < 0.05), A、D 组试验牛的体温与 E 组无显著差异 (P > 0.05); D1 日下午, 5 个组试验牛的体温均值都显著低于 D0 (P < 0.05), 回落到正常范围内。

表 3 试验牛体温统计

Tab 3 Body temperature statistics of test cows

检查时间	体温 (°C, M ± SD)				
	A 组	B 组	C 组	D 组	E 组
D0	40.69 ± 0.49 ^{Aa} (n = 16)	40.50 ± 0.59 ^{Aa} (n = 16)	40.68 ± 0.33 ^{Aa} (n = 16)	40.64 ± 0.57 ^{Aa} (n = 16)	40.52 ± 0.35 ^{Aa} (n = 16)
D1	AM 39.44 ± 0.26 ^{ACb} (n = 16)	39.33 ± 0.32 ^{ABb} (n = 16)	39.14 ± 0.28 ^{Bb} (n = 16)	39.40 ± 0.32 ^{ACb} (n = 16)	39.59 ± 0.50 ^{Cb} (n = 16)
	PM 39.31 ± 0.31 ^{Ab} (n = 16)	39.15 ± 0.50 ^{ABb} (n = 15)	38.98 ± 0.41 ^{Bb} (n = 16)	39.31 ± 0.43 ^{Ab} (n = 16)	39.44 ± 0.42 ^{Ab} (n = 14)
D2	AM 39.39 ± 0.25 ^{Ab} (n = 16)	39.05 ± 0.26 ^{Bb} (n = 15)	38.86 ± 0.21 ^{Bb} (n = 16)	39.04 ± 0.33 ^{Bb} (n = 16)	39.35 ± 0.48 ^{Ab} (n = 14)
	PM 39.28 ± 0.19 ^{Ab} (n = 16)	38.93 ± 0.22 ^{Bb} (n = 15)	38.84 ± 0.19 ^{Bb} (n = 16)	38.96 ± 0.21 ^{Bb} (n = 16)	39.29 ± 0.38 ^{Ab} (n = 14)
D3	AM 39.30 ± 0.15 ^{Ab} (n = 16)	38.81 ± 0.19 ^{Bb} (n = 15)	38.73 ± 0.22 ^{Bb} (n = 16)	38.87 ± 0.28 ^{Bb} (n = 16)	39.08 ± 0.40 ^{Cb} (n = 14)
	PM 39.14 ± 0.23 ^{Ab} (n = 16)	38.85 ± 0.23 ^{Bb} (n = 15)	38.84 ± 0.29 ^{Bb} (n = 16)	38.98 ± 0.30 ^{ABb} (n = 16)	39.04 ± 0.29 ^{ABb} (n = 14)
D4	AM 39.17 ± 0.19 ^{ACb} (n = 16)	39.00 ± 0.23 ^{ABCb} (n = 15)	38.85 ± 0.31 ^{Bb} (n = 16)	38.98 ± 0.20 ^{ABb} (n = 16)	39.20 ± 0.42 ^{Cb} (n = 14)
	PM 39.05 ± 0.24 ^{ABb} (n = 15)	39.03 ± 0.18 ^{ABb} (n = 15)	38.91 ± 0.23 ^{Ab} (n = 16)	38.96 ± 0.18 ^{ABb} (n = 16)	39.12 ± 0.39 ^{Bb} (n = 14)
D5	AM 39.01 ± 0.18 ^{Bb} (n = 15)	38.88 ± 0.31 ^{ABb} (n = 15)	38.82 ± 0.17 ^{Ab} (n = 16)	38.88 ± 0.26 ^{ABb} (n = 16)	39.05 ± 0.34 ^{Bb} (n = 14)
	PM 39.07 ± 0.12 ^{ABb} (n = 15)	39.02 ± 0.18 ^{Ab} (n = 15)	38.94 ± 0.22 ^{Ab} (n = 16)	39.02 ± 0.15 ^{Ab} (n = 16)	39.19 ± 0.29 ^{Bb} (n = 14)
D6	AM 39.05 ± 0.28 ^{Ab} (n = 15)	38.87 ± 0.17 ^{BCb} (n = 15)	38.83 ± 0.23 ^{Bb} (n = 16)	38.88 ± 0.18 ^{BCb} (n = 16)	38.99 ± 0.15 ^{ACb} (n = 14)
	PM 39.06 ± 0.18 ^{Ab} (n = 15)	39.04 ± 0.23 ^{ABb} (n = 15)	38.90 ± 0.19 ^{Bb} (n = 16)	39.03 ± 0.26 ^{ABb} (n = 16)	39.16 ± 0.16 ^{Ab} (n = 14)
D7	AM 38.97 ± 0.20 ^{Ab} (n = 15)	38.90 ± 0.23 ^{Ab} (n = 15)	38.93 ± 0.17 ^{Ab} (n = 16)	38.96 ± 0.21 ^{Ab} (n = 16)	38.98 ± 0.25 ^{Ab} (n = 14)
	PM 38.95 ± 0.24 ^{Ab} (n = 15)	38.99 ± 0.16 ^{Ab} (n = 15)	38.99 ± 0.18 ^{Ab} (n = 16)	38.98 ± 0.22 ^{Ab} (n = 16)	38.98 ± 0.25 ^{Ab} (n = 14)
D14	38.86 ± 0.15 ^{Ab} (n = 15)	38.88 ± 0.16 ^{Ab} (n = 15)	38.89 ± 0.15 ^{Ab} (n = 16)	38.86 ± 0.19 ^{Ab} (n = 16)	38.86 ± 0.20 ^{Ab} (n = 14)

注: (1) 括号内 n 值表示该时间点观测试验牛数。(2) 体温数据的组间和组内差异性比较采用 T 检验; 组间相同时间点有相同大写字母表示差异不显著 (P > 0.05), 有不同大写字母表示差异显著 (P < 0.05); 组内其他时间点与 D0 日比较, 有相同小写字母表示差异不显著 (P > 0.05), 有不同小写字母表示差异显著 (P < 0.05)。

Note: (1) The value of n in parentheses indicates the number of cows observed in the test at that time point. (2) T-test was used for comparison of inter-group and intra-group variability of temperature data; the same capital letter at the same time point between groups indicated that the difference was not significant (P > 0.05), and different capital letters indicated that the difference was significant (P < 0.05); other time points within groups were compared with D0 day, and the same lowercase letter indicated that the difference was not significant (P > 0.05), and different lowercase letters indicated that the difference was significant (P < 0.05).

体温恢复正常牛占比结果如表 4 所示,在 D0 日(给药前),各组试验牛的体温均异常,体温恢复正常牛占比均为 0。在 D1 日上午,5 组均有部分牛体温恢复正常,其中 A、B、C、D 组体温恢复正常牛占比显著高于 E 组($P < 0.05$),B、C 组显著高于 A、D 组($P <$

0.05)。给药后随着时间延长,在 D2 日下午和 D3 日上午,各组绝大多数牛体温恢复正常,其中 B、C、D 组体温恢复正常牛占比显著高于 A、E 组($P < 0.05$),在 D4 日下午和 D5 日,A、B、C、D 组全部未退出试验牛的体温恢复正常,占比显著高于 E 组($P < 0.05$)。

表 4 体温恢复正常牛占比统计

Tab 4 Statistics on the percentage of cows with normal body temperature

检查时间	体温恢复正常牛占比(%)				
	A 组	B 组	C 组	D 组	E 组
D0	0 ^{Aa} (0/16)	0 ^{Aa} (0/16)	0 ^{Aa} (0/16)	0 ^{Aa} (0/16)	0 ^{Aa} (0/16)
D1	AM 56.25 ^{Ab} (9/16)	81.25 ^{Bb} (13/16)	87.50 ^{Bb} (14/16)	62.50 ^{Ab} (10/16)	37.50 ^{Cb} (6/16)
	PM 62.50 ^{Ab} (10/16)	80.00 ^{Bb} (12/15)	93.75 ^{Bb} (15/16)	75.00 ^{ABb} (12/16)	57.14 ^{Ab} (8/14)
D2	AM 81.25 ^{Ab} (13/16)	93.33 ^{Ab} (14/15)	100 ^{Bb} (16/16)	75.00 ^{ACb} (12/16)	64.29 ^{Cb} (9/14)
	PM 81.25 ^{Ab} (13/16)	100 ^{Bb} (15/15)	100 ^{Bb} (16/16)	100 ^{Bb} (16/16)	85.71 ^{Ab} (12/14)
D3	AM 93.75 ^{Ab} (15/16)	100 ^{Bb} (15/15)	100 ^{Bb} (16/16)	100 ^{Bb} (16/16)	78.57 ^{Ab} (11/14)
	PM 87.50 ^{Ab} (14/16)	100 ^{Bb} (15/15)	100 ^{Bb} (16/16)	93.75 ^{Ab} (15/16)	92.86 ^{Ab} (13/14)
D4	AM 93.75 ^{Bb} (15/16)	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (16/16)	92.86 ^{Bb} (13/14)
	PM 100 ^{Bb} (15/15)	100 ^{Bb} (15/15)	100 ^{Bb} (16/16)	100 ^{Bb} (16/16)	85.71 ^{Ab} (12/14)
D5	AM 100 ^{Bb} (15/15)	100 ^{Bb} (15/15)	100 ^{Bb} (16/16)	100 ^{Bb} (16/16)	92.86 ^{Ab} (13/14)
	PM 100 ^{Bb} (15/15)	100 ^{Bb} (15/15)	100 ^{Bb} (16/16)	100 ^{Bb} (16/16)	78.57 ^{Ab} (11/14)
D6	AM 100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (14/14)
	PM 100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (14/14)
D7	AM 100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (14/14)
	PM 100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (14/14)

注:(1)括号内分母表示该时间点观测试验牛数,分子表示体温恢复正常牛数。(2)体温恢复正常牛占比的组间和组内差异性比较采用卡方检验(χ^2),组间相同时间点有相同大写字母表示差异不显著($P > 0.05$),有不同大写字母表示差异显著($P < 0.05$);组内其他时间点与 D0 日比较,有相同小写字母表示差异不显著($P > 0.05$),有不同小写字母表示差异显著($P < 0.05$)。

Note: (1) The denominator in parentheses indicates the number of cows observed in the test at that time point, and the numerator indicates the number of cows with normal body temperature. (2) The difference between and within groups was compared by chi-square test (χ^2), with the same capital letter indicating non-significant difference ($P > 0.05$) and different capital letters indicating significant difference ($P < 0.05$) at the same time point between groups; compared with D0 at other time points within groups, with the same lowercase letter indicating non-significant difference ($P > 0.05$) and different lowercase letters indicate significant differences ($P < 0.05$).

试验牛体温恢复正常时间统计如表 5 所示,A、B、C、D 各组试验牛的体温恢复正常时间均显著快于 E 组($P < 0.05$)。B、C 组试验牛的体温恢复时间要快于 A

组和 D 组,但差异不显著($P > 0.05$)。另外,A、B、C、D 组 50% 试验牛体温恢复正常时间比 E 组快 0.5 日,90% 试验牛体温恢复正常时间比 E 组快 0.5 日~2.0 日。

表 5 试验牛体温恢复正常时间统计

Tab 5 Statistics on time to normalization of body temperature of test cows

统计参数	A 组	B 组	C 组	D 组	E 组
范围(d)	0.5 ~ 2.5	0.5 ~ 1.5	0.5 ~ 1	0.5 ~ 1.5	0.5 ~ 2.5
M ± SD (d)	0.90 ± 0.60 ^{ABC} (n = 15)	0.63 ± 0.35 ^A (n = 15)	0.56 ± 0.17 ^{AB} (n = 16)	0.78 ± 0.41 ^{ABC} (n = 16)	1.11 ± 0.68 ^C (n = 14)
50% 试验牛体温恢复时间(d)	0.5	0.5	0.5	0.5	1.0
90% 试验牛体温恢复时间(d)	2.5	1.5	1.0	2.0	3.0

注:(1)括号内 n 值表示该时间点观测试验牛数。(2)体温恢复正常时间组间差异性比较采用 T 检验,组间相同时间点有相同大写字母表示差异不显著($P > 0.05$),有不同大写字母表示差异显著($P < 0.05$)。

Note: (1) The value of n in parentheses indicates the number of cows observed in the test at that time point. (2) T-test was used to compare the difference between groups in terms of time to normalization of body temperature, and having the same capital letter between groups at the same time point indicated that the difference was not significant ($P > 0.05$), and having different capital letters indicated that the difference was significant ($P < 0.05$).

2.1.2 BRD 五项症状评分结果 如图 6 所示,给药前(D0 日),所有试验牛均表现出典型的 BRD 症状,BRD 五项症状评分和的范围为 5 ~ 11,各组间评分均值无显著差异($P > 0.05$),D1 日上午(用药后

0.5 日),5 组试验牛的 BRD 症状均有明显改善,BRD 五项症状评分和较 D0 日显著下降($P < 0.05$),各组之间比较无显著差异($P > 0.05$)。随着给药后时间的延长,各组症状评分和持续下降直至评分为 0。

表 6 试验牛 BRD 五项症状评分和统计

Tab 6 Statistics on the sum of five BRD symptom scores of test cows

检查时间	BRD 五项症状评分和				
	A 组	B 组	C 组	D 组	E 组
D0	7.69 ± 1.78 ^{Aa} (n = 16)	7.06 ± 1.84 ^{Aa} (n = 16)	7.63 ± 1.71 ^{Aa} (n = 16)	7.13 ± 1.54 ^{Aa} (n = 16)	7.63 ± 1.59 ^{Aa} (n = 16)
D1	AM 3.25 ± 0.58 ^{Ab} (n = 16)	2.81 ± 1.38 ^{Ab} (n = 16)	3.31 ± 0.70 ^{Ab} (n = 16)	3.13 ± 0.5 ^{Ab} (n = 16)	3.69 ± 1.20 ^{Ab} (n = 16)
	PM 2.06 ± 0.85 ^{ABb} (n = 16)	1.33 ± 1.23 ^{Ab} (n = 15)	1.63 ± 1.20 ^{ABb} (n = 16)	1.81 ± 0.91 ^{ABb} (n = 16)	2.29 ± 0.91 ^{Bb} (n = 14)
D2	AM 0.56 ± 0.81 ^{Ab} (n = 16)	0.60 ± 0.91 ^{Ab} (n = 15)	0.38 ± 0.72 ^{Ab} (n = 16)	0.56 ± 0.89 ^{Ab} (n = 16)	1.57 ± 0.94 ^{Bb} (n = 14)
	PM 0.38 ± 0.62 ^{ABb} (n = 16)	0 ± 0 ^{Bb} (n = 15)	0 ± 0 ^{ABb} (n = 16)	0.13 ± 0.34 ^{ABCb} (n = 16)	0.29 ± 0.47 ^{Cb} (n = 14)
D3	AM 0.13 ± 0.34 ^{ABb} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0.36 ± 0.63 ^{Bb} (n = 14)
	PM 0.25 ± 0.45 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Bb} (n = 15)	0.13 ± 0.50 ^{ABb} (n = 16)	0.31 ± 1.25 ^{ABb} (n = 16)	0.14 ± 0.36 ^{ABb} (n = 14)
D4	AM 0.25 ± 1.00 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0.07 ± 0.27 ^{Ab} (n = 14)
	PM 0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0.14 ± 0.36 ^{Ab} (n = 14)
D5	AM 0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0.07 ± 0.27 ^{Ab} (n = 14)
	PM 0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0.21 ± 0.43 ^{Ab} (n = 14)
D6	AM 0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 14)
	PM 0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0.06 ± 0.25 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 14)
D7	AM 0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 14)
	PM 0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 14)
D14	0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 15)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 16)	0 ± 0 ^{Ab} (n = 14)

注:(1)括号内 n 值表示该时间点观测试验牛数。(2)BRD 五项症状评分和的组间和组内差异性比较采用 T 检验;组间相同时间点有相同大写字母表示差异不显著($P > 0.05$),有不同大写字母表示差异显著($P < 0.05$);组内其他时间点与 D0 日(上午)比较,有相同小写字母表示差异不显著($P > 0.05$),有不同小写字母表示差异显著($P < 0.05$)。

Note: (1) The value of n in parentheses indicates the number of cows observed in the test at that time point. (2) T - test was used to compare the between - group and within - group differences in the five BRD symptom scores and; the same capital letter at the same time point between groups indicates a non - significant difference ($P > 0.05$), and a different capital letter indicates a significant difference ($P < 0.05$); other time points within groups compared with D0 day (morning), the same lowercase letter indicates a non - significant difference ($P > 0.05$), and a different lowercase letter indicate significant differences ($P < 0.05$).

给药前(D0 日),所有试验牛均表现出 BRD 症状,各组 BRD 症状解除牛占比均为 0,D2 日下午(用药后 2.0 日),B、C 组的 BRD 症状解除牛占比达 100%,显著高于 A、D、E 组($P < 0.05$),A、D、E 组之间的 BRD 症状解除牛占比无显著差异($P > 0.05$);直至 D5 日,除 E 组仍有个别牛表现轻微的 BRD 症状外,其他未退出试验牛均保持健康状态,各组之间的 BRD 症状解除

牛占比无显著差异($P > 0.05$),结果见表 7。

试验牛 BRD 症状解除时间如表 8 所示,B、C、D 组试验牛的 BRD 症状解除时间均显著快于 E 组($P < 0.05$)。B、C、D 组试验牛的 BRD 症状解除时间要快于 A 组。此外,A、B、C、D 组 50% 试验牛 BRD 症状解除时间比 E 组快 0.5 日,90% 试验牛 BRD 症状解除时间比 E 组快 0 日 ~ 1.5 日。

表 7 BRD 症状解除牛占比统计

Tab 7 Statistics on the percentage of test cows with BRD symptoms relieved

检查时间	BRD 症状解除牛占比 (%)					
	A 组	B 组	C 组	D 组	E 组	
D0	0 ^{Aa} (0/16)	0 ^{Aa} (0/16)	0 ^{Aa} (0/16)	0 ^{Aa} (0/16)	0 ^{Aa} (0/16)	
D1	AM	0 ^{Aa} (0/16)	6.3 ^{Aa} (1/16)	0 ^{Aa} (0/16)	0 ^{Aa} (0/16)	
	PM	0 ^{Aa} (0/16)	33.3 ^{Bb} (5/15)	25 ^{Bb} (4/16)	6.3 ^{Aba} (1/16)	7.1 ^{Aba} (1/14)
D2	AM	62.5 ^{Ab} (10/16)	60 ^{Ab} (9/15)	75 ^{Ab} (12/16)	62.5 ^{Aa} (10/16)	14.3 ^{Ba} (2/14)
	PM	68.8 ^{Ab} (11/16)	100 ^{Bb} (15/15)	100 ^{Bb} (16/16)	87.5 ^{ABb} (14/16)	71.4 ^{Ab} (10/14)
D3	AM	87.5 ^{ABb} (14/16)	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (16/16)	71.4 ^{Bb} (10/14)
	PM	75 ^{Ab} (12/16)	100 ^{Bb} (15/15)	93.8 ^{ABb} (15/16)	93.8 ^{ABb} (15/16)	85.8 ^{ABb} (12/14)
D4	AM	93.8 ^{Ab} (15/16)	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (16/16)	92.9 ^{Ab} (13/14)
	PM	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (16/16)	85.8 ^{Ab} (12/14)
D5	AM	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (16/16)	92.9 ^{Ab} (13/14)
	PM	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (16/16)	78.6 ^{Ab} (11/14)
D6	AM	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (14/14)
	PM	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (16/16)	93.8 ^{Ab} (15/16)	100 ^{Ab} (14/14)
D7	AM	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (14/14)
	PM	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (15/15)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (16/16)	100 ^{Ab} (14/14)

注:(1)括号内分母表示该时间点观测试验牛数,分子表示 BRD 症状解除牛数。(2)BRD 症状解除牛占比的组间和组内差异性比较采用卡方检验(χ^2),组间相同时间点有相同大写字母表示差异不显著($P > 0.05$),有不同大写字母表示差异显著($P < 0.05$);组内其他时间点与 D0 日比较,有相同小写字母表示差异不显著($P > 0.05$),有不同小写字母表示差异显著($P < 0.05$)。

Note: (1) The denominator in parentheses indicates the number of cows observed in the test at that time point, and the numerator indicates the number of cows relieved of BRD symptoms. (2) The between - group and within - group differences in the percentage of cows relieved of BRD symptoms were compared using the chi - square test (χ^2), with the same capital letter indicating a non - significant difference ($P > 0.05$) and a different capital letter indicating a significant difference ($P < 0.05$) at the same time point between groups. lowercase letters indicate significant differences ($P < 0.05$).

表 8 试验牛 BRD 症状解除时间统计

Tab 8 Statistics on the time to relief of BRD symptoms of test cows

统计参数	A 组	B 组	C 组	D 组	E 组
范围 (d)	1.5 ~ 3.5	1.0 ~ 2.0	1.0 ~ 2.0	1.0 ~ 2.0	1.0 ~ 5.0
M ± SD (d)	1.87 ± 0.58 ^{AC} (n = 15)	1.50 ± 0.50 ^{AB} (n = 15)	1.50 ± 0.37 ^B (n = 16)	1.69 ± 0.36 ^{AB} (n = 16)	2.32 ± 0.97 ^C (n = 14)
50% 试验牛 BRD 症状解除时间 (d)	1.5	1.5	1.5	1.5	2.0
90% 试验牛 BRD 症状解除时间 (d)	3.5	2.0	2.0	2.5	3.5

注:(1)括号内 n 值表示该时间点观测试验牛数。(2)BRD 症状解除时间组间差异性比较采用 T 检验,组间相同时间点有相同大写字母表示差异不显著($P > 0.05$),有不同大写字母表示差异显著($P < 0.05$)。

Note: (1) The value of n in parentheses indicates the number of cows observed in the test at that time point. (2) T - test was used to compare the difference between groups in the time of BRD symptom release time. Having the same capital letter between groups at the same time point indicates that the difference is not significant ($P > 0.05$), and having different capital letters indicates that the difference is significant ($P < 0.05$).

结果表明,卡洛芬注射液与泰拉霉素注射液联用治疗 BRD,可更加快速有效地控制病牛症状。与单独使用泰拉霉素注射液相比,联用低、中、高剂量的卡洛芬注射液或推荐剂量的硕腾公司的卡洛芬注射液,BRD 病牛异常体温的恢复更快,发热、咳

嗽、流鼻涕等症状的缓解及消除更迅速,疾病恢复期更短。其中,卡洛芬注射液中、高剂量的效果无明显差异($P > 0.05$),与使用推荐剂量原研卡洛芬注射液的效果相当($P > 0.05$),均优于低剂量的仿制卡洛芬注射液($P < 0.05$)。

2.2 血清 PCT 浓度 试验牛血清 PCT 浓度如表 9 所示,用药后 D3 日,5 个组试验牛的 PCT 值与 D0 日比较均显著下降 ($P < 0.05$),组间比较,虽然 A 组试验牛的 PCT 值高于 B、C、D 组,

但 4 个组之间无显著差异 ($P > 0.05$),E 组试验牛的 PCT 值则显著高于其他 4 个组 ($P < 0.05$);用药后 D7 日,5 个组的 PCT 值均无显著差异 ($P > 0.05$)。

表 9 试验牛血清 PCT 浓度统计

Tab 9 Statistics on PCT concentration in serum of test cows

检测时间	血清降钙素 (PCT) 浓度 (pg/mL)				
	A 组	B 组	C 组	D 组	E 组
D0	171.61 ± 17.11 ^{Aa} (n = 16)	169.87 ± 17.38 ^{Aa} (n = 16)	167.65 ± 19.00 ^{Aa} (n = 16)	168.24 ± 16.57 ^{Aa} (n = 16)	172.11 ± 18.43 ^{Aa} (n = 16)
D3	64.86 ± 10.98 ^{Ab} (n = 16)	60.50 ± 9.97 ^{A^bB^b} (n = 15)	58.10 ± 8.85 ^{A^bB^b} (n = 16)	57.36 ± 4.99 ^{B^b} (n = 16)	73.61 ± 8.63 ^{C^b} (n = 14)
D7	59.07 ± 7.66 ^{Ab} (n = 15)	55.26 ± 7.02 ^{Ab} (n = 15)	58.21 ± 7.28 ^{Ab} (n = 16)	56.51 ± 6.71 ^{Ab} (n = 16)	56.33 ± 5.30 ^{Ab} (n = 14)

注:(1)括号内 n 值表示该时间点观测试验牛数。(2)血清 PCT 浓度数据组间和组内差异性比较采用 T 检验;组间相同时间点有相同大写字母表示差异不显著 ($P > 0.05$),有不同大写字母表示差异显著 ($P < 0.05$);组内其他时间点与 D0 日(上午)比较,有相同小写字母表示差异不显著 ($P > 0.05$),有不同小写字母表示差异显著 ($P < 0.05$)。

Note: (1) The value of n in parentheses indicates the number of cows observed in the test at that time point. (2) Serum PCT concentration data were compared between and within groups using the t - test; the same capital letters at the same time points between groups indicated that the differences were not significant ($P > 0.05$), and different capital letters indicated that the differences were significant ($P < 0.05$); other time points within groups were compared with D0 day (morning), and the same lowercase letters indicated that the differences were not significant ($P > 0.05$), and different lowercase letters indicated significant differences ($P < 0.05$).

结果表明,卡洛芬注射液与泰拉霉素注射液联用可促进 BRD 病牛消除致病菌感染带来的炎症反应。与单独使用泰拉霉素注射液相比,联用低、中、高剂量的卡洛芬注射液或推荐剂量的硕腾卡洛芬注射液,可使 BRD 病牛异常升高的血清 PCT 浓度更快恢复至正常水平。其中,卡洛芬注射液中、高剂量的效果无明显差异 ($P > 0.05$),与使用推荐剂量硕腾卡洛芬注射液的效果相当 ($P > 0.05$),均优于低剂量的卡洛芬注射液 ($P < 0.05$)。

2.3 试验牛的治疗成功率、后期复发率及死亡率 表 10 中数据结果显示,A、B 组试验牛的 D7 日治疗成功率、D14 日治疗成功率均为 93.75%,C、D 组试验牛的 D7 日治疗成功率、D14 日治疗成功率均为 100%,E 组试验牛的 D7 日治疗成功率、D14 日治疗成功率均为 87.5%。其中,C、D 组试验牛的 D7 日治疗成功率、D14 日治疗成功率均优于 A、B、E 组试验牛,但组间无显著差异 ($P > 0.05$)。

表 10 试验牛的治疗成功率、后期复发率及死亡率统计

Tab 10 Statistics on treatment success rate, late recurrence rate and mortality rate of test cows

组别	牛数(头)	D7 日 治疗成功率 (%)	D14 日 治疗成功率 (%)	D8 ~ D14 日 复发率 (%)	D0 ~ D14 日 死亡率 (%)
A	16	93.75(15/16)	93.75(15/16)	0(0/16)	0(0/16)
B	16	93.75(15/16)	93.75(15/16)	0(0/16)	0(0/16)
C	16	100(16/16)	100(16/16)	0(0/16)	0(0/16)
D	16	100(16/16)	100(16/16)	0(0/16)	0(0/16)
E	16	87.5(14/16)	87.5(14/16)	0(0/16)	0(0/16)

注:(1)括号内分子为组内治疗成功/复发/死亡牛数,分母为组内用药牛数。(2)D7 治疗成功率、D14 治疗成功率、死亡率差异性组间比较采用卡方检验 (χ^2),结果差异均不显著 ($P > 0.05$)。

Note: (1) The numerator in parentheses is the number of treatment success/recurrence/death cows in the group, and the denominator is the number of medicated cows in the group. (2) The differences in D7 treatment success rate, D14 treatment success rate, and mortality rate were compared between groups by chi - square test (χ^2), and the differences were not significant ($P > 0.05$).

结果表明,卡洛芬注射液与泰拉霉素注射液联用治疗 BRD,可小幅提高 BRD 病牛的治疗成功率。无论是泰拉霉素注射液单一治疗还是与卡洛芬注射液联用治疗,治疗成功牛在 7 日内未见病情反复。

2.4 试验牛退出情况说明 试验期间(D0 ~ D14 日),A 组有 1 头、B 组有 1 头、E 组有 2 头试验牛退出试验,退出原因为 BRD 恶化(达到治疗失败判断标准),A、B、C、D、E 组都未出现其他原因(如死亡、并发其他疾病、没有依从试验方案、出现严重不良反应等)导致退出的试验牛。

3 讨论与结论

卡洛芬为 2-芳基丙酸类非甾体抗炎药,主要通过抑制花生四烯酸环氧酶,导致前列腺素等炎症介质的生成减少,从而发挥解热、镇痛、消炎作用。卡洛芬注射液于 20 世纪 70 年代由美国辉瑞公司研究开发,目前已在美国、加拿大和欧洲多个国家广泛应用,辅助治疗牛呼吸道疾病和急性乳腺炎,临床效果显著,是一种高效的动物用抗炎药。

卡洛芬具有良好的抗炎效果,其抗炎作用较一些常用的抗炎药物要强。T. V. Balmer^[8] 等用抗菌剂和卡洛芬联合治疗了自然爆发的犊牛的呼吸道疾病,同时用氟尼辛作对比研究。试验结果表明,单次以 1.4 mg/kg bw 的平均剂量皮下注射卡洛芬,与 3 d 连续以 2.0 mg/kg bw 的平均剂量通过静脉注射氟尼辛葡甲胺的效果相同,证明了单剂量的卡洛芬与三剂量的氟尼辛葡甲胺作为犊牛急性呼吸道疾病的辅助用药有同样的疗效。

本试验研究了卡洛芬注射液与泰拉霉素注射液联合用于治疗牛的呼吸道疾病的临床效果,与单独用泰拉霉素治疗对比,结果卡洛芬注射液与泰拉霉素注射液联合用药的病牛异常体温恢复的更快,发热、咳嗽、流鼻涕等症状的缓解和消除更迅速,疾病恢复期更短,且联合用药可促进病牛消除致病菌感染带来的炎症反应,小幅提高病牛的治疗成功率。

卡洛芬不仅与泰拉霉素联合使用能起到良好的临床疗效,与其他的抗菌药联合使用,同样能明

显改善临床症状,降低炎症反应。例如 Elitok B^[9] 等在研究卡洛芬治疗牛呼吸道疾病方面的临床疗效时,使用了替米考星作为基础治疗。用药后,用卡洛芬-替米考星治疗的动物的体温和呼吸频率都有所下降,且明显低于单独用替米考星治疗的动物($P < 0.05$),表明卡洛芬-替米考星治疗病牛的临床症状改善程度明显大于单独用替米考星,证明了卡洛芬辅助用药的临床效果。Lockwood P W^[10] 等研究了卡洛芬与头孢噻呋一起治疗自然发生的牛呼吸道疾病的临床疗效,同时用氟尼辛、酮洛芬做了对比研究。试验将入选病牛分为四组,且都接受了头孢噻呋(1.1 mg/kg,肌肉注射)为期三天的治疗,其中三组还分别接受了单剂量的氟尼辛(2.2 mg/kg,静脉注射)、酮洛芬(3 mg/kg,静脉注射)、卡洛芬(1.4 mg/kg,皮下注射)的辅助治疗。结果表明,24 h 内,用非甾体抗炎药联合治疗的三组的热射病的减轻程度明显高于单独用头孢噻呋治疗的组。证明了卡洛芬与不同抗菌药物联合使用,对于病症的改善速度和程度均明显优于单独的抗菌药物治疗,且卡洛芬的推荐用药剂量为 1.4 mg/kg bw,与本研究的结果相同。

综上所述,卡洛芬与抗菌药物泰拉霉素、替米考星或头孢噻呋联用,均能有更好的治疗 BRD 的临床效果。根据本研究结果,卡洛芬注射液与泰拉霉素注射液联用治疗牛呼吸道疾病,治疗安全、有效,推荐卡洛芬注射液的使用剂量为:一次量,每 1 kg 体重,牛 1.4 mg 皮下注射。

参考文献:

- [1] 郭爱珍. 牛呼吸疾病综合征及其防治. 中国奶牛, 2011, 24: 7-11.
Guo A Zh. Bovine respiratory disease syndrome and its control. Chinese Cows, 2011, 24:7-11.
- [2] 纪苏荣, 王光伟, 卡斯旦, 吾尼尔别克. 犊牛呼吸道混合感染疾病的防治[J]. 新疆畜牧业, 2019, 34: 41-43.
Ji S R, Wang G W, Kastan. Prevention and control of mixed respiratory tract infection diseases in calves[J]. Xinjiang Animal Husbandry, 2019, 34: 41-43.
- [3] Southern Brittany L, Long Sarah M, Barnes Danielle N, et al.

- Preliminary evaluation of the effects of grapiprant compared with carprofen on acute pain and inflammation following ovariohysterectomy in dogs [J]. *American Journal of Veterinary Research*, 2022, 83(7): 1-9.
- [4] GomezSegura Lidia; BoixMontanes Antoni; Mallandrich Mireia. Swine as the Animal Model for Testing New Formulations of Anti - Inflammatory Drugs: Carprofen Pharmacokinetics and Bioavailability of the Intramuscular Route [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 1045.
- [5] 《抗菌药物 II、III 期临床药效评价试验指导原则》，农业部公告第 1247 号, 2009[S].
Guidelines for Phase II and III Clinical Efficacy Evaluation Trials of Antimicrobial Drugs, Announcement of the Ministry of Agriculture No. 1247, 2009[S].
- [6] 陈晨, 董朕, 吴灵玉等. 注射用头孢噻唑钠对自然感染细菌性牛呼吸道疾病的治疗试验研究[J]. *中国兽医科学*. 2021, 8:1-12.
Chen Ch, Dong Zh, Wu L Y, *et al.* Experimental study on the treatment of naturally infected bacterial bovine respiratory disease by ceftiofur sodium for injection[J]. *Chinese Veterinary Science*. 2021, 8:1-12.
- [7] Wael El - Deeb, Ibrahim Elsohaby, Mahmoud Fayez, *et al.* Use of Procalcitonin, neoPterin, haPtoglobin, serum amyloid A and Proinflammatory cytokines in diagnosis and Prognosis of bovine resPiratory disease in feedlot calves under field conditions [J]. *Acta TroPica*, 2020, 204: 105336.
- [8] T. V. Balmer, P. Williams, I. E. Selman. Comparison of carprofen and flunixin meglumine as adjunctive therapy in bovine respiratory disease [J]. *The Veterinary Journal*, 1997, 154(3): 233-241.
- [9] Elitok B, Elitok O M. Clinical efficacy of carprofen as an adjunct to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease [J]. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*, 2004, 27(5): 317-320.
- [10] Lockwood P W, Johnson J C, Katz T L. Clinical efficacy of flunixin, carprofen and ketoprofen as adjuncts to the antibacterial treatment of bovine respiratory disease [J]. *The Veterinary record*, 2003, 152(13): 392-394.

(编辑:陈希)