

冯秀娟,李忠生. 氟尼辛葡甲胺注射液对靶动物犬的安全性研究[J]. 江苏农业科学,2014,42(9):185-188.

氟尼辛葡甲胺注射液对靶动物犬的安全性研究

冯秀娟, 李忠生

(公安部南京警犬研究所, 江苏南京 210012)

摘要:本研究评价了氟尼辛葡甲胺注射液对靶动物犬的安全性,为其临床应用剂量选择提供科学依据。选用 24 只健康史宾格犬随机分成 4 组,试验组分别按氟尼辛葡甲胺注射液临床推荐剂量的 1 倍(2 mg/kg)、3 倍(6 mg/kg)、5 倍(10 mg/kg)肌肉注射给药,空白对照组肌肉注射给予注射用水,连续给药 5 d。给药后观察临床症状,并于不同时间点(给药前、给药中、给药后)采集血液进行血常规以及血液生化指标测定。试验结束后尸体剖检并进行病理组织学检查。结果显示:在整个试验过程中,试验犬只精神正常,无死亡,无其他不良反应。各试验组部分血常规及血生化指标值在给药前后存在一定的显著性差异,但基本上都在参考值范围内波动。尸体剖检无明显眼观病理变化,病理组织学检查结果显示高剂量组与对照组脏器组织(肝、心、脾、肺、肾)均无异常,无明显病理变化。以上结果表明,氟尼辛葡甲胺注射液在 2~10 mg/kg 对犬的血液生理及生化指标影响小,无毒性反应,临床应用安全。

关键词:氟尼辛葡甲胺;注射液;犬;靶动物;安全性

中图分类号: S859.83 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2014)09-0185-04

氟尼辛葡甲胺(flunixin meglumine, FM),系氟胺烟酸的葡甲胺盐,为动物专用的非甾体类解热镇痛抗炎药(NSAIDs),其作用机制在于通过抑制花生四烯酸反应链中的环氧化酶,减少前列腺素和血栓烷等炎性介质生成,有效缓解机体的发热、炎症和疼痛^[1]。起效迅速,一般在 15 min 内可减轻疼痛,效力比镇痛新、哌替啶、可待因更高。参照《宠物用药物对靶动物安全性试验指导原则》^[2],结合实际情况进行本试验,考察了肌肉注射氟尼辛葡甲胺对靶动物犬的安全性试验,为其临床安全应用提供剂量选择依据。

1 材料与方法

1.1 试验药品

氟尼辛葡甲胺注射液,规格 2 mL:0.01 g,批号 20121211,由南京金盾动物药业有限责任公司提供。

1.2 试验动物

健康史宾格犬 24 只,体重 8~10 kg,雌雄均有,由江苏省南京市西岗安德圣犬业有限公司提供。试验前适应性饲养 1 周,自由饮水,采样期间正常饲养管理。

1.3 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:BS-300,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司。组织切片机:德国 Leica 公司生产。光学显微镜(BH-2),日本 Olympus 公司生产。

1.4 试验方法

1.4.1 试验动物分组及给药 24 只健康犬称重后编号,随机分为 4 组,每组 6 只。试验组分别按氟尼辛葡甲胺注射液临床推荐剂量的 1 倍(2 mg/kg)、3 倍(6 mg/kg)、5 倍(10 mg/kg)肌肉注射给药,空白对照组按 0.4 mL/kg 肌肉注射生理盐水^[3]。各组每天给药 1 次,连续给药 5 d。

1.4.2 样品采集与处理 各组动物分别在第 1 次给药前(0 d)、给药中(3 d)、最后一次给药后的第 2 天(6 d)的同一时间采血,每次分别采集 1 mL 的抗凝血(用枸橼酸钠抗凝)和 4 mL 的非抗凝血。抗凝血用于血常规检查。非抗凝血样品先置于 4℃ 冰箱中静置 1 h,37℃ 水浴 30 min,4 000 r/min 离心 10 min,取上层血清用于血液生化指标测定。

1.5 观察指标

1.5.1 临床观察 观察动物是否有与药物相关的不良反应,如行为异常、呼吸异常、精神抑制及排便异常等变化情况。

1.5.2 血常规指标检查 按“1.4.2”节方法采集抗凝血,进行血常规指标检查,检查指标主要有:血红蛋白(HGB)、红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)和红细胞压积(HCT)等。

1.5.3 血液生化指标检查 按“1.4.2”节方法制备血清,进

收稿日期:2013-12-13

作者简介:冯秀娟(1978—),女,博士,助理研究员,从事新兽药产品开发工作。E-mail:kingdunfxj@126.com。

参考文献:

- [1] 王林云,张金枝. 现代中国养猪[M]. 北京:金盾出版社,2007:554-557.
- [2] 陈博言. 家畜传染病学[M]. 北京:中国农业出版社,2006:210-217.
- [3] 杜向党,李新生. 猪病类症鉴别诊断彩色图谱[M]. 北京:中国农业出版社,2010:48-53.

- [4] 张旭东. 猪瘟的综合防治技术[J]. 畜牧兽医科技信息,2013(10):96-96.
- [5] 宋培贤,肖建华,赵 靓,等. 猪瘟国内外流行情况概述[J]. 东北农业大学学报,2013,44(9):155-160.
- [6] 王 义. 浅析规模化猪场猪瘟免疫存在的问题[J]. 中国科技博览,2013(20):561.
- [7] 马小明,吕 翠,常 凯,等. 猪瘟免疫失败的原因与对策[J]. 湖北畜牧兽医,2013,34(8):85-87.

行血液生化指标测定,检查指标主要有:总胆固醇(TCHO)、血糖(GLU)、肌酐(CRE)、总胆红素(TBILI)、谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP);血清总蛋白(TP)、血清白蛋白(ALB)、血清尿素氮(UN);血清钙(Ca)、无机磷(P)等。

1.5.4 尸体剖检 最高剂量组 and 对照组全部剖杀,进行系统解剖学检查。

1.5.5 组织病理学检查 试验结束时对高剂量组及尸检异常的尸体进行系统的组织病理学检查,需要检查的器官有:肝、脾、肺、肾、心。

1.6 数据统计分析

数值用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 EXCEL 进行统计分析,采用双侧检验,各组组内给药前后比较采用配对 t 检验。

2 结果与分析

2.1 临床观察

试验期间观察发现:氟尼辛葡甲胺注射液高、中剂量组犬

在给药时表现出明显的疼痛反应,有反抗动作,给药部位出现轻微的肿胀。低剂量组和空白对照组犬也呈现一定的疼痛反应。给药结束后,各试验组犬精神活跃,食欲及活动正常,呼吸平稳,排尿及排便正常,整个试验过程中无犬死亡。

2.2 血常规指标检测结果

统计数据结果(表 1)显示:各剂量组 WBC、HGB、HCT 指标值与给药前相比有一定的变化,其中高、中剂量组的 HGB 在给药后要显著低于给药前($P < 0.05$),但处于参考值范围内。其他各组各指标给药前后相比差异均不显著($P > 0.05$)。此结果表明,氟尼辛葡甲胺注射液在 2~10 mg/kg 的范围内对犬的血常规指标影响较小。

2.3 血液生化指标检测结果

统计数据结果(表 2)显示:高、中剂量给药后的 ALT、AST 及 CRE 水平显著高于给药前($P < 0.05$)。试验组其他生化指标值在给药后都发生了一定的变化,但都在可查阅的参考值范围内波动。此结果表明,氟尼辛葡甲胺注射液在 2~10 mg/kg 的范围内对犬的血液生化指标影响较小。

表 1 血常规测定结果($\bar{x} \pm s, n = 6$)

血常规指标	采血时间(d)	高剂量组	中剂量组	低剂量组	空白对照组	参考值
WBC ($\times 10^9/L$)	0	13.16 \pm 1.53	12.75 \pm 3.15	12.90 \pm 1.78	13.09 \pm 3.12	6~17 ^[4]
	3	12.10 \pm 0.32	11.53 \pm 3.85	11.27 \pm 0.55	13.19 \pm 0.76	
	6	12.73 \pm 2.16	12.83 \pm 1.66	12.94 \pm 1.55	13.29 \pm 1.11	
HGB (g/L)	0	125.83 \pm 15.10	123.17 \pm 15.45	123.67 \pm 11.07	121.19 \pm 21.05	120~180 ^[4]
	3	100.33 \pm 11.37 *	100.83 \pm 12.02 *	122.33 \pm 14.27	120.83 \pm 10.98	
	6	98.50 \pm 16.28 *	99.17 \pm 11.15 *	122.73 \pm 10.75	121.67 \pm 12.97	
RBC ($\times 10^{12}/L$)	0	5.32 \pm 0.82	4.88 \pm 1.03	5.36 \pm 0.79	4.73 \pm 1.08	3.2~6.3 ^[4]
	3	5.03 \pm 0.61	4.51 \pm 1.06	5.27 \pm 0.55	5.23 \pm 0.61	
	6	4.81 \pm 1.57	5.12 \pm 0.78	5.18 \pm 1.29	4.28 \pm 0.45	
HCT (L/L)	0	0.29 \pm 0.01	0.28 \pm 0.02	0.29 \pm 0.052	0.27 \pm 0.02	0.22~0.55 ^[4]
	3	0.28 \pm 0.01	0.26 \pm 0.01	0.30 \pm 0.01	0.29 \pm 0.01	
	6	0.26 \pm 0.02	0.28 \pm 0.02	0.31 \pm 0.01	0.27 \pm 0.03	
PLT ($\times 10^{10}/L$)	0	388.17 \pm 37.20	376.67 \pm 43.83	391.17 \pm 40.63	397.33 \pm 49.77	117~460 ^[5]
	3	379.17 \pm 33.99	363.33 \pm 67.25	339.33 \pm 78.91	391.17 \pm 61.99	
	6	362.83 \pm 55.70	356.00 \pm 39.22	333.00 \pm 44.30	382.17 \pm 51.70	

注:表中数据显著性统计按同一指标剂量组内不同时间与给药前比较,*表示差异显著($P < 0.05$),不标注表示差异不显著($P > 0.05$)。表 2 同。

2.4 尸体剖检及病理组织学检查结果

对照组及高剂量组犬大体解剖均无眼观可见病理变化。主要脏器(肝、心、脾、肺、肾)的病理组织学切片见图 1 至图 10。高剂量组与对照组相比无差异,均未见异常病理变化。

3 讨论与分析

本试验参考农业部公告第 1425 号及《VICH 兽药靶动物安全性研究指导原则概述》^[3],研究了肌内注射给予氟尼辛葡甲胺对靶动物犬的安全性,旨在为其临床安全应用提供科学依据。

3.1 临床表现

本试验按 1 倍、3 倍、5 倍临床推荐剂量肌内注射给药,1 次/d,连续给药 5 d,观察给药后犬的不适反应。结果显示,整个给药期内,试验犬并未表现出不适与毒性反应症状,仅见给药时犬表现出疼痛感,高、中剂量组给药部位出现轻微的肿胀,其他如精神、食欲、饮水、排便、活动等各方面均无异常。

3.2 对血常规指标的影响

血常规指标的波动能反映血液系统本身的生理、病理变化,以及机体各个部分脏器的病理变化,对犬、猫等临床疾病的辅助诊断具有很好的指导作用。本试验通过测定给药期间不同时间的血常规各指标,观察给药后对犬血常规指标的影响。结果显示:给药前后各试验组某些指标值略有变化,但基本在参考值范围内波动。结果表明,氟尼辛葡甲胺注射液在 2~10 mg/kg 范围内对犬的血常规指标影响小。

3.3 对血生化指标的影响

兽医临床上常对犬、猫等血液生化指标如总蛋白、白蛋白、胆红素、转氨酶、尿素、肌酐等进行监测,用以监测动物肝肾功能的变化。本试验通过测定给药前后血液生化指标来评价肌内注射氟尼辛葡甲胺对试验犬肝肾功能的影响。结果显示:部分指标给药前后存在显著性差异,但基本上都在正常参考值范围内波动,该结果提示氟尼辛葡甲胺对肝肾功能无影响。

表 2 血液生化指标测定结果($\bar{x} \pm s, n = 6$)

血液生化指标	采血时间(d)	高剂量组	中剂量组	低剂量组	空白对照组	参考值
谷丙转氨酶 ALT/(U/L)	0	32.72 ± 3.05	33.23 ± 4.52	31.20 ± 4.29	30.15 ± 3.02	12 ~ 38 ^[6]
	3	19.76 ± 2.40 *	21.08 ± 6.53 *	30.02 ± 3.48	30.83 ± 4.63	
	6	18.86 ± 4.27 *	18.52 ± 5.42 *	29.40 ± 11.53	29.92 ± 2.26	
谷草转氨酶 AST/(U/L)	0	38.77 ± 3.05	36.60 ± 4.79	37.20 ± 3.08	32.92 ± 4.46	19 ~ 41 ^[6]
	3	31.16 ± 4.77	32.54 ± 6.31	36.80 ± 2.01	32.65 ± 5.93	
	6	23.24 ± 6.96 *	22.70 ± 18.04 *	34.24 ± 5.11	32.18 ± 3.40	
总蛋白 TP/(g/L)	0	54.63 ± 9.46	55.83 ± 3.49	55.37 ± 10.51	56.18 ± 5.44	52.7 ~ 75.5 ^[7]
	3	43.68 ± 3.01	52.78 ± 11.68	48.55 ± 7.43	56.03 ± 7.43	
	6	45.12 ± 6.11	37.94 ± 16.20	43.40 ± 3.25	52.46 ± 12.03	
白蛋白 ALB/(g/L)	0	22.42 ± 3.08	23.97 ± 1.89	22.02 ± 3.59	23.75 ± 2.30	24.5 ~ 34.7 ^[7]
	3	20.04 ± 2.85	22.96 ± 4.76	20.82 ± 3.21	23.15 ± 2.17	
	6	19.68 ± 1.81	18.26 ± 6.00	19.44 ± 1.41	24.54 ± 4.59	
碱性磷酸酶 ALP/(U/L)	0	78.33 ± 1.73	93.50 ± 14.04	73.33 ± 6.40	86.67 ± 9.71	62 ~ 241 ^[7]
	3	72.20 ± 2.53	88.60 ± 7.09	69.00 ± 7.78	85.83 ± 10.42	
	6	74.40 ± 4.76	86.20 ± 8.59	72.40 ± 9.39	84.60 ± 7.47	
总胆红素 TBIL/(μmol/L)	0	4.10 ± 2.47	4.07 ± 1.18	3.37 ± 0.92	3.23 ± 1.01	0.85 ~ 18.81 ^[6]
	3	5.08 ± 0.89	3.96 ± 1.03	3.90 ± 0.49	3.87 ± 1.18	
	6	4.18 ± 1.22	5.34 ± 1.11	3.68 ± 0.78	3.68 ± 1.22	
尿素氮 UN/(mmol/L)	0	5.33 ± 0.74	4.73 ± 0.95	6.68 ± 1.12	5.05 ± 1.55	1.59 ~ 5.59 ^[7]
	3	5.32 ± 0.53	4.77 ± 0.96	5.35 ± 0.86	4.10 ± 1.50	
	6	5.22 ± 0.70	5.93 ± 1.75	5.28 ± 0.67	5.26 ± 1.64	
肌酐 CRE/(μmol/L)	0	81.82 ± 4.92	83.13 ± 3.65	86.83 ± 1.50	83.63 ± 4.68	50 ~ 180 ^[6]
	3	60.88 ± 6.98 *	62.86 ± 3.19 *	86.23 ± 2.26	83.33 ± 4.70	
	6	48.72 ± 9.97 *	48.72 ± 8.23 *	84.20 ± 3.15	82.72 ± 2.21	
葡萄糖 GLU/(mmol/L)	0	3.86 ± 0.43	3.55 ± 0.56	4.44 ± 0.57	3.54 ± 0.31	4.44 ~ 9.17 ^[6]
	3	3.48 ± 0.69	4.25 ± 1.36	3.14 ± 0.97	3.38 ± 1.33	
	6	3.44 ± 0.87	2.87 ± 0.19	3.38 ± 0.86	3.38 ± 1.05	
总胆固醇 TCHO (mmol/L)	0	2.65 ± 0.81	3.87 ± 0.82	2.77 ± 0.97	3.95 ± 0.86	2.35 ~ 5.53 ^[7]
	3	2.99 ± 0.62	3.32 ± 0.44	2.59 ± 0.93	4.02 ± 1.12	
	6	2.75 ± 0.80	3.13 ± 0.78	3.11 ± 0.82	3.74 ± 1.49	
钙 Ca/(mmol/L)	0	2.18 ± 0.42	2.29 ± 0.13	2.25 ± 0.21	2.35 ± 0.10	2.32 ~ 2.92 ^[6]
	3	1.87 ± 0.15	2.17 ± 0.30	2.21 ± 0.15	2.31 ± 0.15	
	6	1.96 ± 0.16	1.85 ± 0.42	1.97 ± 0.12	2.28 ± 0.21	
无机磷 P/(mmol/L)	0	1.42 ± 0.50	1.36 ± 0.25	1.32 ± 0.16	1.37 ± 0.24	0.8 ~ 1.8 ^[6]
	3	1.52 ± 0.26	1.45 ± 0.33	1.38 ± 0.26	1.35 ± 0.13	
	6	1.53 ± 0.13	1.31 ± 0.44	1.37 ± 0.16	1.40 ± 0.20	

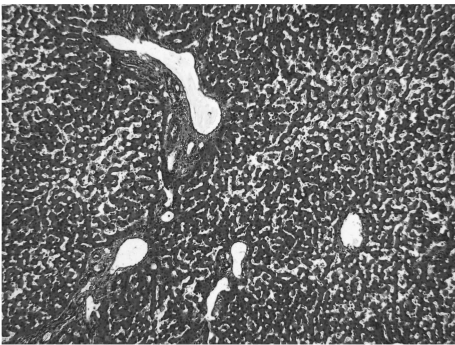


图1 对照组 肝 (HE染色, 40×)

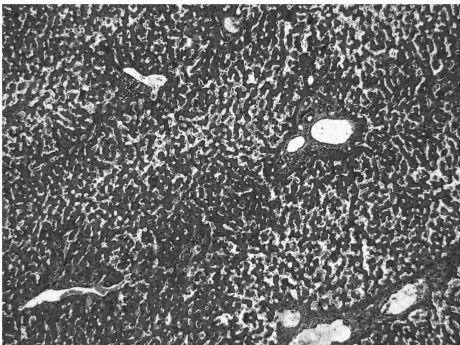


图2 试验组 肝 (HE染色, 40×)

3.4 对靶动物脏器的影响

本试验考察了氟尼辛葡甲胺对犬脏器的影响。结果显示:各剂量组大体解剖均无明显眼观病理变化。高剂量组及对照组病理组织学检查无差异,均无异常病理变化。

综上所述,肌肉注射氟尼辛葡甲胺对靶动物犬的安全性研究结果表明,氟尼辛葡甲胺在 2 ~ 10 mg/kg 对犬的血液生

理及生化指标影响较小,未见临床异常表现及毒性反应,临床应用安全。

参考文献:

[1] 吴文学, 王中杰, 李金祥. 新兽药氟尼辛葡甲胺的研究[J]. 中国兽医杂志, 2006, 42(1): 51 ~ 53.

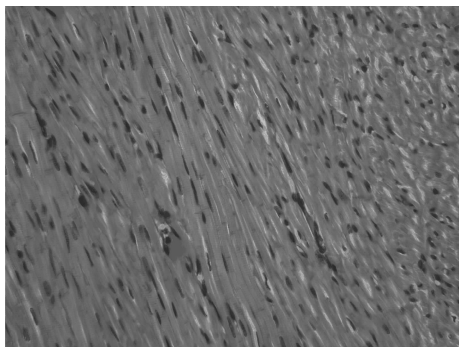


图3 对照组 心 (HE染色, 40×)

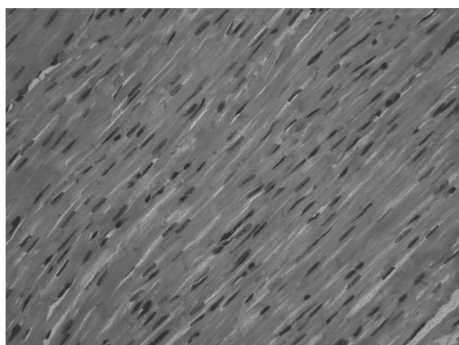


图4 试验组 心 (HE染色, 40×)

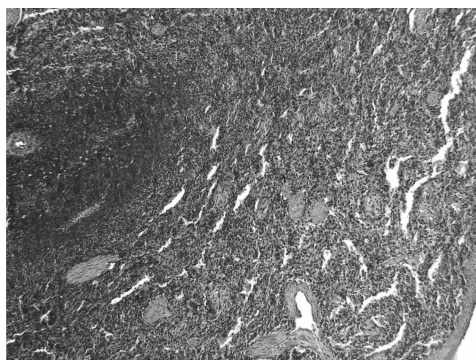


图5 对照组 脾 (HE染色, 40×)

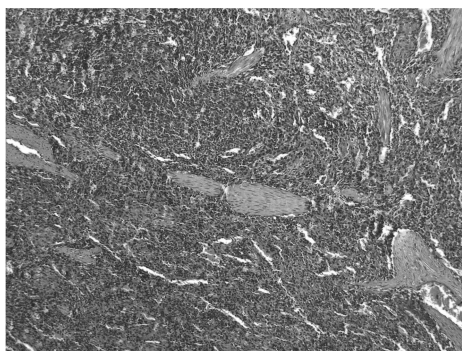


图6 试验组 脾 (HE染色, 40×)

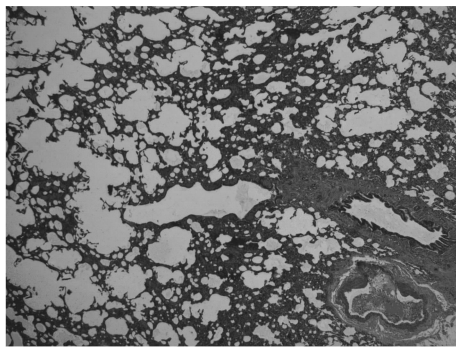


图7 对照组 肺 (HE染色, 40×)

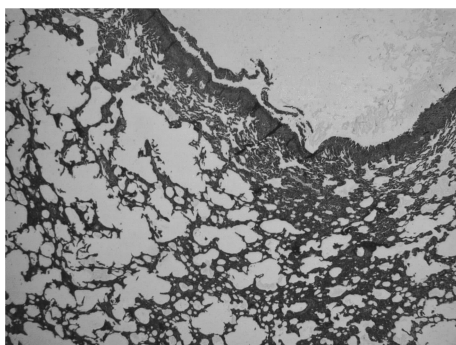


图8 试验组 肺 (HE染色, 40×)

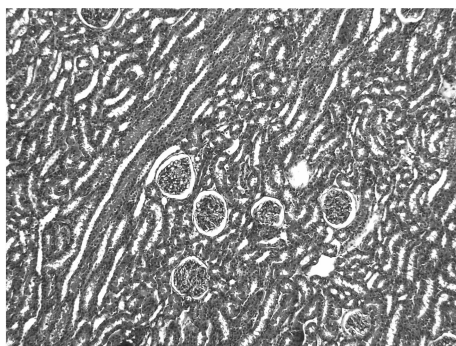


图9 对照组 肾 (HE染色, 40×)

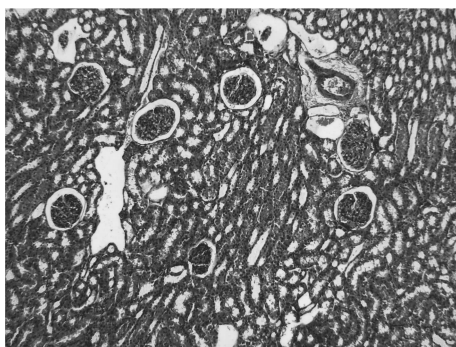


图10 试验组 肾 (HE染色, 40×)

图6 试验组 脾 (HE染色, 40×)

[2] 中华人民共和国农业部公告第 1425 号. 宠物用药物靶动物安全性试验技术指导原则[Z]. 2010;7.

[3] 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.

[4] 周伟伟, 陈 未, 贺生中. 犬子宫蓄脓对其血液生理及生化指标的影响研究[J]. 现代农业科技, 2009(12): 216, 227.

[5] 张 华, 侯绍华. 血常规检查在犬猫疾病诊断中的应用[J]. 中国动物检疫, 2009, 26(3): 55-56.

[6] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.

[7] 齐 云, 蔡润兰, 刘 彬, 等. 新药长毒试验动物血液生化测定规范化研究系列之七——Beagle 犬血液生化参考值的建立[J]. 中国比较医学杂志, 2006, 16(4): 201-203, 207.