

王贵波,郭妮妮,谢家声,等.“慢呼宁”口服液对鸡安全性的试验研究[J]. 江苏农业科学,2017,45(11):114-116.

doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2017.11.031

“慢呼宁”口服液对鸡安全性的试验研究

王贵波¹, 郭妮妮², 谢家声¹, 赵小龙³, 罗超应¹, 罗永江¹, 郑继方¹, 辛蕊华¹, 李锦宇¹

(1. 中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所, 甘肃兰州 730050;

2. 湖北省畜禽育种中心, 湖北武汉 430070; 3. 西安草滩牧业有限公司, 陕西华阴 714200)

摘要:为了在对“慢呼宁”口服液的安全性进行评价,为临床用药提供安全依据,选取 120 羽 14 日龄的三黄肉鸡,适应性饲喂 1 周后,随机分为治疗剂量的 1 倍剂量组、3 倍剂量组、5 倍剂量组和对对照组,每组 30 羽。试验时分别按照每组试验鸡的平均体质量给予不同剂量的药物,连续给药 1 周。在试验前和试验结束时,各组随机选取 10 只进行称质量和采血,测定体质量变化、血常规和肝肾功能指标,测定脏器指数,并对鸡的心、肝、脾、肺和肾脏进行病理检查。结果表明,用药后各组鸡的体质量增加量及脏器指数组间差异不显著($P>0.05$)。血常规指标则在试验前后组间差异亦不显著($P>0.05$);血清 ALT 活性、白蛋白、肌酐和尿素含量组间差异不显著($P>0.05$);在用药后,各组鸡的心、肝、脾、肺和肾脏组织变化均无显著差异和异常。结果表明,“慢呼宁”口服液对鸡生理生化指标的影响小,病理剖检未见对心、肝、脾、肺和肾脏产生毒性作用,是一种低毒安全的中兽药制剂。

关键词:“慢呼宁”口服液;中兽药;呼吸道疾病;鸡;安全性评价

中图分类号: S858.31 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-1302(2017)11-0114-03

随着鸡群养殖集约化程度越来越高,鸡的呼吸道疾病成为当前养鸡业中具有严重危害的一类疾病,由此造成了巨大的经济损失,而且还影响了相关产品的品质。目前,鸡的呼吸道疾病在治疗上多采用疫苗紧急免疫或西药治疗,而疫苗免疫具有免疫失败的潜在危险性,西药治疗又极易产生细菌耐药性,中药防治为此提供了必要的补充,又符合当前人们对畜产品安全性的需求。“慢呼宁”口服液是由中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所研发,针对鸡慢性呼吸道病而开发的新型中兽药制剂,具有调节鸡体免疫力和抗菌消炎等功效。为对“慢呼宁”口服液的安全性进行评价,作为临床用药的安全依据,开展此项研究。

收稿日期:2016-03-16

基金项目:国家科技支撑计划(编号:2011BAD34B03);科技部科研院所技术开发研究专项(编号:2013EG134236);甘肃省青年基金(编号:145RJYA267)。

作者简介:王贵波(1982—),男,山东莱芜人,硕士,研究实习员,研究方向为中兽医学。Tel:(0931)2164179;E-mail:wangguibo2005@163.com。

通信作者:李锦宇,副研究员,主要从事中兽医学研究。Tel:(0931)2164179;E-mail:jinyu_li120@163.com。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验用药 “慢呼宁”口服液(批号:2011062402),由中国农业科学院中兽医研究所药厂生产,主要由金银花、连翘等中药组成,具有辛凉透邪、清热解暑的功效,可用于治疗鸡的慢性呼吸道病。

1.1.2 仪器及试剂 迈瑞 BS-420 型全自动生化分析仪,由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产;AUW120D 电子天平,由日本岛津公司生产;LEICA RM2025 型组织切片机、LEICA TP1020 型组织脱水机,由德国 Leica 公司生产;CK-2 型倒置显微镜,由日本 Olympus 公司生产;CELL-DYN3200 血细胞分析仪,由美国雅培公司生产;天门冬氨酸氨基转移酶试剂盒(批号:140212018)、丙氨酸氨基转移酶试剂盒(批号:140112022)、白蛋白试剂盒(批号:140912017)、肌酐试剂盒(批号:141012017)和尿素试剂盒(批号:141212020),均由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产。

1.1.3 试验动物 120 羽 14 日龄三黄肉鸡,购于兰州市西固区联合养鸡公司,由中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所标准化实验动物房饲养,适应性饲喂 1 周。将鸡随机分为 4 组(每组 30 羽):1 倍剂量组、3 倍剂量组、5 倍剂量组和对对照组。

[J]. 中国畜牧兽医,2012,39(2):96-100.

[23] 霍永久,刘正旭,方伟,等. 日粮纤维水平对育肥猪血清生化指标及相关基因表达的影响[J]. 扬州大学学报(农业与生命科学版),2015,36(4):26-30.

[24] 刘亚千,李春海,陈华. 三个品系实验用小型猪部分血液生化指标比较[J]. 实验动物科学,2007,24(5):24-26,47.

[25] Sun Z T, Ma Q G, Li Z R, et al. Effect of partial substitution of dietary spray-dried porcine plasma or fishmeal with soybean and shrimp protein hydrolysate on growth performance, nutrient

digestibility and serum biochemical parameters of weanling piglets

[J]. Asian-Australasian Journal of Animal Sciences, 2009, 22(7):1032-1037.

[26] 潘天彪,张家富,肖正中,等. 不同能量,蛋白对桂科母猪生长性能及血液生化指标的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医科技版,2010(10):71-72.

[27] 朱建平,霍永久,姜建兵,等. 日粮粗蛋白质水平对肥育中期淮猪生产性能和血清生化指标的影响[J]. 中国饲料,2013(8):30-32.

1.2 试验方法

1.2.1 给药方案 1 倍剂量组、3 倍剂量组和 5 倍剂量组分别按照推荐剂量(按原药材计 0.50 g/kg 体质量)的 1、3、5 倍量,将药物进行饮水饲喂,连续饲喂 1 周。对照组不给予任何药物,进行正常饲喂。

1.2.2 相关指标的观察测定 观察试验期间每天各组鸡的健康状况,包括活动、采食、饮水、发病和死亡等。在试验鸡 21 日龄时,随机选取 10 羽,进行称质量,然后心脏采血和剖检。试验结束时各组剩余鸡再随机选取 10 羽重复上述操作。观察剖检鸡的实质性脏器有无眼观病理变化,对心、肝、脾、肺、肾称质量并计算脏器指数(脏器湿质量/体质量×100%)并进行病理取材,于 4% 甲醛固定 48 h 后,做病理组织切片,经 HE 染色后,进行显微镜观察。

1.2.3 血常规及血清生化指标的测定 用血细胞分析仪进行血常规分析,主要测定白细胞(WBC)数、淋巴细胞百分比、单核细胞百分比、中性粒细胞百分比、红细胞(RBC)数、血红蛋白(HGB)含量、血小板(PLT)数。用迈瑞 BS-420 型全自动生化分析仪测定血清中肌酐含量、尿素含量、白蛋白(albumin,ALB)含量、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)和丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)活性。

1.2.4 数据统计 数据用 SPSS 14.0 软件进行方差分析, $P<0.05$ 时,表示差异显著; $P<0.01$ 时,表示差异极显著。

2 结果与分析

2.1 “慢呼宁”口服液对鸡体质量的影响

由表 1 可见,在给药 0、7 d,各给药组鸡的平均体质量组间差异不显著($P>0.05$),这说明“慢呼宁”口服液对鸡的体质量增长无显著影响。

表 1 “慢呼宁”颗粒对鸡体质量的影响

组别	体质量(g)	
	0 d	7 d
1 倍剂量组	904.80 ± 25.43aA	1 119.40 ± 37.86aA
3 倍剂量组	866.55 ± 22.57aA	1 131.44 ± 49.80aA
5 倍剂量组	872.35 ± 29.41aA	1 063.00 ± 40.24aA
对照组	866.75 ± 32.28aA	1 007.44 ± 49.15aA

注:同列数据后不同大写字母表示差异极显著($P<0.01$),不同小写字母表示差异显著($P<0.05$)。下同。

2.2 “慢呼宁”口服液对鸡脏器指数的影响

由表 2 可见,在连续给药 0、7 d 时,各组鸡的脏器指数组间均无显著差异($P>0.05$),结果表明“慢呼宁”口服液对鸡的脏器指数无显著影响。

表 2 鸡脏器指数的变化

给药时间 (d)	组别	脏器指数(%)				
		心	肝	脾	肺	肾
0	1 倍剂量组	0.503 ± 0.118	3.550 ± 0.091	0.207 ± 0.032	0.763 ± 0.109	0.883 ± 0.164
	3 倍剂量组	0.653 ± 0.055	3.107 ± 0.024	0.197 ± 0.044	0.803 ± 0.090	0.843 ± 0.009
	5 倍剂量组	0.723 ± 0.164	4.067 ± 0.798	0.183 ± 0.023	0.940 ± 0.064	1.090 ± 0.257
	对照组	0.651 ± 0.038	3.927 ± 0.544	0.234 ± 0.023	0.864 ± 0.040	1.163 ± 0.056
7	1 倍剂量组	0.732 ± 0.065	2.668 ± 0.108	0.171 ± 0.013	0.888 ± 0.071	0.895 ± 0.042
	3 倍剂量组	0.775 ± 0.033	2.699 ± 0.135	0.207 ± 0.031	0.916 ± 0.092	0.941 ± 0.064
	5 倍剂量组	0.733 ± 0.040	2.538 ± 0.102	0.162 ± 0.020	0.732 ± 0.032	0.902 ± 0.050
	对照组	0.915 ± 0.121	2.991 ± 0.286	0.223 ± 0.017	0.970 ± 0.134	1.710 ± 0.686

2.3 “慢呼宁”口服液对鸡血常规指标的影响

由表 3 可见,用药前,1 倍剂量组鸡的单核细胞百分比显著低于对照组($P<0.05$);1 倍剂量组和 3 倍剂量组鸡的中性粒细胞百分比显著低于对照组($P<0.05$);而红细胞数量、白

细胞数量、血红蛋白含量、血小板数量和淋巴细胞百分比组间差异不显著($P>0.05$)。

由表 4 可见,连续用药 7 d 各给药组鸡血细胞指标组间均差异不显著($P>0.05$)。

表 3 用药前鸡血细胞各指标变化

组别	白细胞数 (×10 ⁹ /L)	淋巴细胞百分比 (%)	单核细胞百分比 (%)	中性粒细胞百分比 (%)	红细胞数 (×10 ¹² /L)	血红蛋白含量 (g/L)	血小板数 (×10 ⁹ /L)
1 倍剂量组	71.98 ± 10.26aA	94.25 ± 2.11aA	4.29 ± 1.24a	1.46 ± 0.52Bb	2.78 ± 0.53aA	111.62 ± 27.65aA	13.56 ± 3.79aA
3 倍剂量组	72.34 ± 9.76aA	91.47 ± 1.97aA	6.79 ± 0.97abA	1.74 ± 0.21Bb	3.02 ± 0.32aA	107.98 ± 32.11aA	12.88 ± 4.12aA
5 倍剂量组	71.87 ± 11.72aA	89.14 ± 2.90aA	6.84 ± 1.42abA	4.02 ± 1.06Aa	2.84 ± 0.39aA	112.34 ± 19.47aA	12.37 ± 3.27aA
对照组	72.95 ± 10.48aA	87.78 ± 3.44aA	8.40 ± 2.11bA	3.83 ± 1.60ABa	2.63 ± 0.04aA	110.00 ± 21.53aA	11.00 ± 2.58aA

表 4 连续用药 7 d 鸡血细胞各指标变化

组别	白细胞数 (×10 ⁹ /L)	淋巴细胞百分比 (%)	单核细胞百分比 (%)	中性粒细胞百分比 (%)	红细胞数 (×10 ¹² /L)	血红蛋白 (g/L)	血小板数 (×10 ⁹ /L)
1 倍剂量组	98.71 ± 19.31	87.84 ± 6.51	7.16 ± 1.31	5.01 ± 1.57	2.89 ± 0.94	111.27 ± 32.18	11.46 ± 3.67
3 倍剂量组	102.55 ± 12.18	88.76 ± 5.43	6.18 ± 2.04	5.06 ± 1.61	3.01 ± 0.67	109.82 ± 27.92	12.59 ± 3.29
5 倍剂量组	110.04 ± 19.20	86.12 ± 3.78	7.30 ± 1.64	6.56 ± 1.74	2.97 ± 0.38	104.65 ± 19.62	13.00 ± 4.61
对照组	92.34 ± 17.70	85.35 ± 10.09	8.18 ± 4.30	6.47 ± 1.96	3.01 ± 0.75	105.39 ± 22.35	13.21 ± 4.67

2.4 “慢呼宁”口服液对鸡生化指标的影响

由表 5 可见,用药前鸡的血清 ALT 活性仅 3 倍剂量组显

著低于对照组 ($P<0.05$),其余组间差异不显著,而 AST 活性、白蛋白、肌酐和尿素含量组间差异均不显著 ($P>0.05$)。

表 5 用药前鸡生化指标

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	白蛋白 (g/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	尿素 (mmol/L)
1 倍剂量组	7.33 \pm 0.88abA	273.67 \pm 9.39aA	12.07 \pm 0.41aA	43.33 \pm 1.33aA	0.67 \pm 0.19aA
3 倍剂量组	6.67 \pm 0.33aA	251.00 \pm 43.36aA	10.53 \pm 0.26aA	44.67 \pm 2.19aA	0.72 \pm 0.06aA
5 倍剂量组	8.00 \pm 1.00abA	250.67 \pm 14.67aA	11.53 \pm 1.32aA	51.33 \pm 2.96aA	0.61 \pm 0.20aA
对照组	8.13 \pm 2.03bA	233.33 \pm 33.05aA	10.47 \pm 1.53aA	41.33 \pm 3.84aA	1.00 \pm 0.62aA

由表 6 可见,用药 7 d 后各组鸡与对照组相比,仅血清 AST 活性 3 倍剂量组显著降低 ($P<0.05$);其余各组鸡的血

清 ALT 活性、白蛋白、肌酐和尿素含量组间差异不显著 ($P>0.05$)。

表 6 用药 7 d“慢呼宁”口服液对鸡生化指标的影响

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)	白蛋白 (g/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	尿素 (mmol/L)
1 倍剂量组	5.25 \pm 0.31aA	268.67 \pm 27.51abA	7.99 \pm 0.47aA	42.44 \pm 2.14	0.62 \pm 0.17aA
3 倍剂量组	5.14 \pm 0.34aA	225.57 \pm 48.47bA	8.51 \pm 0.53aA	36.86 \pm 3.73aA	0.52 \pm 0.12aA
5 倍剂量组	5.67 \pm 0.33aA	274.17 \pm 37.01abA	8.23 \pm 0.58aA	39.67 \pm 2.25aA	0.63 \pm 0.25aA
对照组	8.63 \pm 1.32aA	413.13 \pm 29.72aA	9.76 \pm 0.37aA	54.50 \pm 2.38aA	0.54 \pm 0.08aA

2.5 鸡脏器病理剖检结果

在用药前及用药 7 d 后,除对照组 1 羽鸡在试验过程中因应激发生死亡外,其余各组鸡的心、肺、脾和肾脏均未表现差异。心脏均为圆锥体,颜色粉红,心包膜及心包液透明;有结构完整闰盘,心肌纤维致密和肌纤维束分布均匀;细胞核和胞浆均匀;眼观无明显异常。肺脏均扁平呈长四边海绵状,颜色粉红,有结构完整、分布均匀、大小不等的肺泡;眼观无明显异常。脾脏如球体,颜色棕红,脾束、脾血窦和小静脉结构明显,淋巴细胞均匀分布,皮质、髓质结构完整;眼观无明显异常。肾脏为红褐色,呈长条状,质软,肾小体、近曲小管和远曲小管结构完整,肾小管密集,细胞核大小一致,分布均匀;眼观无明显异常。肝脏呈红褐色,肝组织以肝细胞及中央静脉为中心,呈放射状排列,肝细胞呈梁索状;眼观无明显异常。

3 小结与讨论

3.1 “慢呼宁”口服液的毒副作用

“慢呼宁”口服液以金银花和连翘为主要有效成分。与连翘相关的药理作用研究和报道中,涉及的化学成分以连翘酯苷、连翘苷、连翘酚和挥发油类居多,这些成分临床应用广泛且疗效确切,毒副作用低^[1,3]。

方中金银花具有抗病原微生物、抗炎、免疫调节和中枢兴奋等作用。研究表明,金银花的水浸液灌服对家兔、犬等无明显的毒性,对呼吸、血压和尿量均无影响,小鼠皮下注射金银花浸膏的 LD₅₀ 为 53 g/kg 体质量。报道表明,溶血作用均为其生晒品,其致敏作用也可在口服过程中被消化道的酶类所破坏^[4]。

3.2 “慢呼宁”口服液对鸡生理生化指标的影响

将“慢呼宁”口服液对试验组鸡进行饮水饲喂后,对鸡的体质量增长无明显影响,且与对照组鸡相比有体质量增长加快的趋势。同时,该药对鸡的脏器指数亦无显著影响。各组鸡在用药前,单核粒细胞数和中性粒细胞数虽然组间出现了差异;但用药 7 d 后,组间的差异性反而消除了;而其他血常规

指标则在试验前后组间差异不显著;从一定意义上说明了此方对机体的免疫调节作用^[5-6]。在血清生化指标方面,ALT 活性、AST 活性和白蛋白作为综合衡量肝功能的重要指标,在用药 7 d 后,仅 3 倍剂量组鸡的 AST 活性显著低于对照组 ($P<0.05$),结合 ALT 活性和白蛋白组间差异不显著 ($P>0.05$) 及 3 倍剂量组肝脏病理剖检的结果,不能说明药物对鸡的肝功能造成了影响;在试验前后,各组间鸡的血清尿素含量和肌酐含量差异不显著,说明药物对肾功能未造成影响^[7]。试验前后,根据兽医组织学相关资料^[8-9],各组鸡经病理剖检未见明显的眼观病变,而显微镜检也未发现异常。

综上所述,“慢呼宁”口服液是一种低毒安全的中兽药制剂。

参考文献:

[1] 张 炜,张汉明,郭美丽,等. 连翘的药理学研究[J]. 中国现代应用药学,2000,17(1):7-10.

[2] Liu D L, Zhang Y, Xu S X, et al. Phenylethanoid glycosides from *Forsythia suspensa* Vahl [J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences,1998,7(2):103-105.

[3] 董梅娟,倪 艳. 连翘药理活性及其物质基础的研究概况[J]. 山西中医,2009,25(4):56-57.

[4] 焦守国. 金银花研究现状及综合利用[J]. 齐鲁药事,2009,28(8):487-489.

[5] 丛玉隆,乐家新. 现代血细胞分析与技术与临床[M]. 北京:人民军医出版社,2005:125.

[6] 陈茂春,庞 博,王定宣,等. 白藜芦醇对慢性疲劳综合征小鼠自由基代谢及免疫功能的影响[J]. 扬州大学学报(农业与生命科学版),2017,38(1):35-39.

[7] 郭定宗. 兽医临床检验技术[M]. 北京:化学工业出版社,2006:50-61.

[8] 陈耀星. 兽医组织学彩色图谱[M]. 北京:中国农业大学出版社,2007.

[9] 陈怀涛. 兽医病理学原色图谱[M]. 北京:中国农业大学出版社,2008:303-414.