

泰拉霉素注射液对猪的安全性研究

赵永达¹, 焦晓军¹, 刘帅帅¹, 倪姮佳¹, 贺湘仁², 王斯帆², 曾振灵¹, 黄显会¹

(1 华南农业大学 兽医学院, 国家残留基准实验室, 广东 广州 510642; 2 广东省种猪场, 广东 广州 510520)

摘要:旨在为泰拉霉素注射液在养猪生产中的安全使用提供试验依据与使用参考。选用健康猪 24 头, 随机分为 4 组, 一组为空白对照组, 其余为给药组。给药组于第 1 天和第 4 天 2 次给药, 按照猪体质量 2.5、7.5 和 12.5 mg/kg 剂量颈部肌注射泰拉霉素注射液。在给药前及第 1 次给药后 1 d, 第 2 次给药后的 1、3、6、10、15 d 对猪体温、体质量、血常规和血液生化指标分析比较, 并每天观察给药后动物临床表现。猪颈部肌肉注射泰拉霉素后, 在 2.5 ~ 12.5 mg/kg 剂量范围内临床表现正常, 高剂量组注射部位给药后皮肤发红, 但随后消失, 其余剂量组无观察到任何不良反应。泰拉霉素各给药组对猪血液常规指标无明显影响 ($P > 0.05$), 对某些生理生化指标谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、碱性磷酸酶 (ALP)、白蛋白 (ALB) 在给药后与空白对照组相比存在显著性差异 ($P < 0.05$), 但大多数在试验后期恢复至正常水平。本试验结果表明泰拉霉素注射液对靶动物猪的血液常规指标和生理生化指标无明显影响, 在兽医临床上可安全使用。

关键词:泰拉霉素; 生理指标; 生化指标; 安全评价; 猪

中图分类号: S859.79

文献标志码: A

文章编号: 1001-411X(2011)03-0101-04

The Physiological and Biochemical Evaluation of Tulathromycin Injection in Pigs

ZHAO Yong-da¹, JIAO Xiao-jun¹, LIU Shuai-shuai¹, NI Heng-jia¹, HE Xiang-ren²,
WANG Si-fan², ZENG Zhen-ling¹, HUANG Xian-hui¹

(1 National Reference Laboratory of Veterinary Drug Residues, College of Veterinary Medicine, South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China; 2 Swine-breeding of Guangdong, Guangzhou 510520, China)

Abstract: A study on safety of tulathromycin in swine was investigated to provide an experiment support for the clinical use of this drug. Eighteen pigs were randomly allocated to three treatment groups. A further six pigs were left untreated as controls (group NTXL). Tulathromycin was administered twice by the intramuscular (i. m.) route administrations of 2.5, 7.5, 12.5 mg/kg in three treatment groups on the first day and the fourth day, respectively. Blood samples were taken from all animals on days -1, 1, 3, 6, 10, 15 for serum chemical and hematology evaluation, mass and temperature were measured from all animals at the same time. The injection sites became red in the group that was administered twice of 12.5 mg/kg, however, disappeared later. Other pigs did not show any signs of discomfort after injection. Hematology evaluation indicated no significant differences ($P > 0.05$) between treatment and control groups. Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase (ALP) in serum, albumin (ALB) were significantly higher in treated groups when compared with the control group ($P < 0.05$) post-treatment. No significant differences was found with the increase of time interval. The safety of tulathromycin injection in target animal swine indicated that pigs were administered of 2.5 - 12.5 mg/kg by i. m. route and satisfied veterinary clinical demands.

Key words: tulathromycin; physiological indexes; biochemical indexes; safety evaluation; pig

泰拉霉素是一种兽类专用的新型半合成的大环内酯类抗生素^[1], 具有抗菌谱广、抗菌活性强的特

收稿日期: 2010-09-09

作者简介: 赵永达 (1984—), 硕士研究生; 通信作者: 黄显会 (1969—), 男, 高级兽医师, E-mail: xhhuang@scau.edu.cn

基金项目: 广州市科技支撑计划项目 (2010Z1-E371)

点. 泰拉霉素适于肌肉注射给药, 吸收快, 达峰时间短, 半衰期长, 生物利用度较高, 可以在肺组织达到较高的组织浓度, 单次给药即可达到全程治疗目的^[2-4]. 泰拉霉素注射液最早由美国辉瑞有限公司生产, 于2004年在欧盟和美国上市, 已广泛应用于猪、牛、马、羊等家畜的呼吸系统疾病的防治^[5-8]. 我国农业部在2008年首次允许泰拉霉素在动物生产中使用. 为了科学地评价国产泰拉霉素注射液在兽医临床上的安全性, 本试验进行了泰拉霉素注射液对猪的生理生化指标影响的研究, 为其临床上安全用药提供试验依据.

1 材料与方 法

1.1 主要试剂

泰拉霉素注射液, 50 g/L (2.5 g: 50 mL), 批号 20080601, 河南洛阳惠中兽药有限公司; 9 g/L (2.25 g: 250 mL) 氯化钠注射液, 批号 07075821, 贵州天地药业有限公司; 血清生化指标测定试剂, 批号: 200810, 四川省迈克科技有限责任公司; 其他试剂均为分析纯.

1.2 主要仪器设备

MEK-6138K 全自动血液学分析仪, 日本光电工业株式会社生产; 魅力 1800 自动血液生化分析仪, 美国 MD 公司; 立式高速冷冻离心机 (Avanti-25 型), 美国 Beckman 公司生产.

1.3 试验动物

随机挑选健康大长白二元杂交猪 24 头, 30 ~ 50 日龄, 体质量 (20.32 ± 1.14) kg, 公母各半, 由广东省种猪场提供. 给药前饲喂 1 周不含任何药物的饲料, 临床表现健康.

1.4 给药方式及样品采集处理

试验动物随机分为 4 组, 每组 6 头. 设 1 组为空白对照, 其余为低、中、高 3 个给药组. 给药组动物分别于试验第 1 天及第 4 天 2 次颈部肌肉注射给药, 每次给药剂量按体质量分别为 2.5、7.5 和 12.5 mg/kg. 空白对照组给予生理盐水注射液, 给药方式同试验组动物. 给药后每天观察动物的临床变化情况 (活动、呼吸、采食等). 所有动物在给药前及第 1 次给药后 1 d, 第 2 次给药后的 1、3、6、10、15 d 测量体温并采集所有试验猪的血液, 分别制备全血 (加抗凝剂 EDTA-K2) 和分离血清 (不加抗凝剂, 2 500 r/min 离心 5 min).

1.5 样品分析

1.5.1 血常规分析 采新鲜抗凝全血, 用血液分析仪测定全血中白细胞计数 (WBC)、红细胞计数 (RBC)、血小板计数 (PLT)、红细胞压积 (HCT)、平均红细胞容积 (MCV)、平均红细胞血红蛋白浓度 (MCH)、平均红细胞血红蛋白含量 (MCHC)、血红蛋

白 (HGB) 等 8 项血常规指标.

1.5.2 血液生化指标分析 制备血清, 用血液生化分析仪进行谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (CREA)、碱性磷酸酶 (ALP)、白蛋白 (ALB)、血葡萄糖 (GLU) 和总胆固醇 (TC) 等项目分析.

1.6 数据处理

试验数据用 EXCEL (2003) 软件进行处理后, 采用 SPSS 16.0 统计分析软件进行 One-way ANOVA 分析, 采用 Duncan's 法进行多重比较, 试验数据的结果以平均数 \pm 标准差表示.

2 结果与分析

2.1 泰拉霉素对猪临床表现的影响

所有动物在第 1 次和第 2 次给药后 2 和 4 h 各观察 1 次, 以后每天观察 2 次. 与给药前相比, 泰拉霉素注射液各剂量组和空白对照组进食正常, 行动正常, 高剂量组注射部位皮肤有红肿, 其余剂量组注射部位无红肿现象, 所有动物呼吸和排泄未见异常, 临床表现正常.

2.2 泰拉霉素对猪体温变化的影响

在整个试验过程中, 泰拉霉素各给药组与空白对照组在相同时间点的体温平均值经统计学分析软件分析显示, 均无显著性差异 ($P > 0.05$). 因此认为泰拉霉素对猪的体温无明显影响.

2.3 泰拉霉素对猪体质量变化的影响

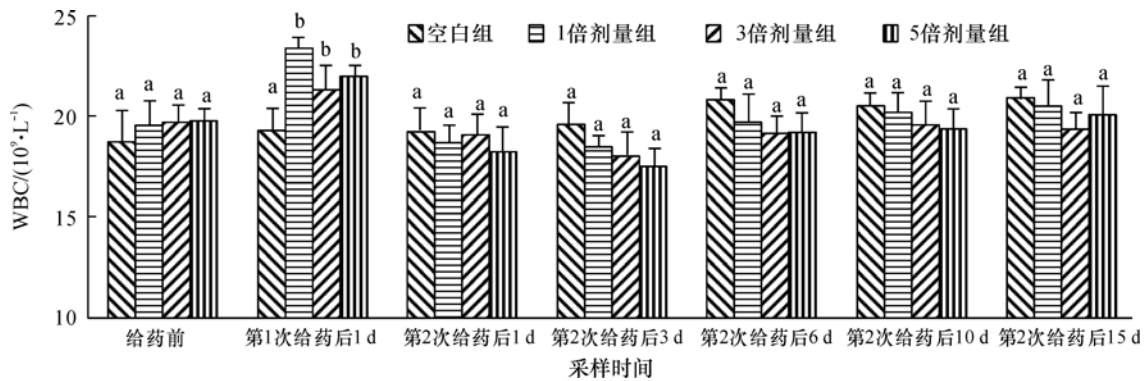
在第 1 次给药后, 泰拉霉素注射液 3 倍推荐剂量组和 5 倍推荐剂量组的试验猪体质量与空白对照组相比增长缓慢, 原因可能是药物浓度过高或给药过程中造成猪产生应激反应. 第 2 次给药后, 随着时间的延长, 泰拉霉素各给药组与空白对照组之间均无显著性差异 ($P > 0.05$), 所有猪长势良好, 说明泰拉霉素注射液对猪的体质量增长无明显影响.

2.4 血液常规指标分析

猪颈部肌肉注射泰拉霉素注射液后, 除 WBC 外, 各给药组的 RBC、HGB、HCT、MCV、MCH、MCHC 和 PLT 平均值在相同时间点与空白组比较差异均不显著 ($P > 0.05$); 第 1 次给药后, 各给药组的 WBC 与空白对照组相比差异显著 ($P < 0.05$), 第 2 次给药后, 各给药组的 WBC 值与空白对照组相比差异不显著 ($P > 0.05$). WBC 的变化趋势见图 1.

2.5 血清生化指标分析

ALT、ALB、ALP、AST、CREA 和 BUN 等是检查肝、肾功能的重要指标. 本试验结果显示: AST、ALT、ALP、ALB 在给药后对猪存在一过性影响. 随着时间的延长, 各项生化指标均恢复到正常水平, 与空白组相比均无显著性差异 ($P > 0.05$), 见表 1.



每组图中凡有一个相同小写字母者,示差异不显著($P > 0.05$, Duncan's 法).

图 1 WBC 随时间变化趋势图

Fig. 1 The WBC changes with time trend chart

表 1 猪肌注不同剂量泰拉霉素(5%)对血液生化指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)¹⁾

Tab. 1 Effect of biochemical parameters of pigs treated with different doses of tulathromycin (5%) by intramuscular route administrations ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

剂量/ (mg · kg ⁻¹)	采样时间	酶活力/(U · L ⁻¹)			$\rho(\text{ALB}) / (\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$
		AST	ALT	ALP	
0	给药前	73.35 ± 17.75ab	33.66 ± 7.93ab	211.15 ± 87.36ab	42.34 ± 1.20ab
	第 1 次给药后 1 d	78.55 ± 13.28a	34.91 ± 14.81a	177.28 ± 39.62a	34.39 ± 3.21a
	第 2 次给药后 1 d	72.69 ± 13.41a	35.13 ± 7.35a	160.10 ± 48.36a	36.67 ± 3.14a
	第 2 次给药后 3 d	70.92 ± 17.81ab	35.49 ± 5.81a	130.36 ± 50.64a	35.97 ± 1.95a
	第 2 次给药后 6 d	89.81 ± 15.75ab	31.90 ± 6.26ab	138.18 ± 55.74ab	34.89 ± 3.51ab
	第 2 次给药后 10 d	80.37 ± 8.86ab	34.09 ± 7.73ab	159.35 ± 26.75ab	35.39 ± 3.74ab
	第 2 次给药后 15 d	86.65 ± 7.17ab	36.65 ± 3.46ab	151.40 ± 24.06ab	29.61 ± 3.00ab
2.5	给药前	80.10 ± 14.98ab	41.56 ± 12.42ab	266.85 ± 79.15ab	42.78 ± 1.98ab
	第 1 次给药后 1 d	90.62 ± 15.26ab	51.32 ± 11.15 b	252.60 ± 55.83 b	39.18 ± 3.08b
	第 2 次给药后 1 d	77.07 ± 12.31ab	47.97 ± 9.19 b	186.98 ± 51.49ab	35.72 ± 1.87ab
	第 2 次给药后 3 d	75.15 ± 28.51ab	41.36 ± 6.07ab	169.30 ± 19.29ab	36.04 ± 3.23ab
	第 2 次给药后 6 d	94.66 ± 13.22ab	40.49 ± 7.79ab	190.93 ± 64.99ab	35.99 ± 3.12ab
	第 2 次给药后 10 d	85.51 ± 7.23ab	36.40 ± 9.08ab	175.33 ± 49.27ab	34.72 ± 3.68ab
	第 2 次给药后 15 d	87.66 ± 8.29ab	35.46 ± 4.23ab	159.77 ± 48.25ab	28.94 ± 4.35ab
7.5	给药前	86.91 ± 16.73ab	39.59 ± 2.39ab	246.13 ± 82.82ab	42.41 ± 1.08ab
	第 1 次给药后 1 d	113.72 ± 33.84b	44.02 ± 12.27ab	274.45 ± 42.28b	42.31 ± 2.01b
	第 2 次给药后 1 d	126.08 ± 25.19b	42.67 ± 7.04ab	204.88 ± 44.19b	40.17 ± 2.78b
	第 2 次给药后 3 d	91.51 ± 28.56ab	45.10 ± 11.85b	159.25 ± 50.78ab	38.35 ± 2.37b
	第 2 次给药后 6 d	81.20 ± 12.27ab	36.10 ± 7.15ab	166.02 ± 54.33ab	36.98 ± 2.77ab
	第 2 次给药后 10 d	86.42 ± 9.23ab	36.10 ± 10.83ab	164.92 ± 42.65ab	36.82 ± 3.08ab
	第 2 次给药后 15 d	84.66 ± 12.13ab	33.76 ± 6.34ab	141.69 ± 29.79ab	30.29 ± 3.59ab
12.5	给药前	87.12 ± 7.98ab	33.62 ± 10.32ab	268.81 ± 46.61ab	43.03 ± 1.52ab
	第 1 次给药后 1 d	128.80 ± 25.71b	55.63 ± 8.52ab	257.93 ± 51.88b	40.86 ± 2.84b
	第 2 次给药后 1 d	127.93 ± 33.73b	56.88 ± 4.09b	198.60 ± 56.94b	39.59 ± 2.51b
	第 2 次给药后 3 d	78.81 ± 15.40ab	55.58 ± 9.79b	213.00 ± 42.61ab	40.26 ± 4.03b
	第 2 次给药后 6 d	86.60 ± 21.95ab	38.67 ± 7.37ab	216.50 ± 56.10ab	38.77 ± 2.70ab
	第 2 次给药后 10 d	91.40 ± 9.22ab	32.81 ± 6.03ab	174.78 ± 56.51ab	38.13 ± 2.40ab
	第 2 次给药后 15 d	86.21 ± 10.80ab	35.80 ± 4.70ab	163.59 ± 58.22ab	31.37 ± 5.00ab

1) 相同剂量下,同列数据后,凡有一个相同小写字母者,示差异不显著($P > 0.05$, Duncan's 法).

3 讨论

3.1 泰拉霉素注射液对猪体温和体质量的影响

试验动物的体温、体质量变化是反映动物机体中毒效应和毒物毒性的最基本指标. 给药过程中的

驱赶、捕捉都会对动物造成一定的应激反应^[9], 本试验采用低、中、高 3 种剂量的泰拉霉素注射液进行颈部肌肉注射, 试验期间, 泰拉霉素中剂量组和高剂量组的平均体温在第 2 次给药后 10 d 与空白组相比有所升高, 且给药结束后中剂量组和高剂量组的平均

体温与给药前相比有所升高,但与空白对照组相比无显著性差异($P > 0.05$);各剂量组猪的平均体质量与对照组相比差异均不显著($P > 0.05$).因此说明泰拉霉素注射液对靶动物的体温、体质量无明显影响.

3.2 泰拉霉素注射液对猪血常规指标的影响

血液中 WBC 担负着机体的免疫和防御功能, RBC、HGB、HCT 等常用来判断贫血及鉴别贫血的类型, PLT 可作为药物性变态反应等疾病的辅助诊断指标之一^[10]. 本试验检测结果显示, 第 1 次给药后, 各给药组的 WBC 与空白对照组相比差异显著($P < 0.05$), 第 2 次给药后, 各给药组的 WBC 与空白对照组相比差异不显著($P > 0.05$). 产生这一现象, 可能是因为试验动物给药后, 动物机体产生免疫应答功能, 使白细胞数量增多, 实现对机体的保护^[10], 但各给药组的 WBC 均在正常值范围内; RBC、HCT、MCV、MCH、MCHC、PLT 等检测结果也均在正常值范围之内, 与空白组在相同时间点也无显著性差异($P > 0.05$). 因此认为泰拉霉素注射液不会影响靶动物的血液常规指标.

3.3 泰拉霉素注射液对猪血清生化指标的影响

血清生化指标的改变是机体生理状况发生改变和机体新陈代谢机能发生改变的反映^[10-11]. 本试验中, 给药后各给药剂量组的 AST 显著升高, 到第 2 次给药后第 3 d 有所降低, 与空白组相比均无显著性差异($P > 0.05$); 各给药组的 ALT、ALB、ALP 平均值在第 1 次给药后 1 d 及第 2 次给药后 1 d 与空白组相比存在显著性差异($P < 0.05$), 但随着时间的延长, 均恢复到正常水平, 与空白组相比显著性差异消失($P > 0.05$). 由此推测, 泰拉霉素注射液可能对靶动物猪的肝脏具有轻微损害作用.

3.4 临床给药方案

本试验通过对猪连续 2 次肌内注射给药, 并进行临床症状、血液生理生化指标的对比分析, 与给药前相比, 所有动物给药后采食和行动正常, 呼吸和排泄也未见异常, 注射部位未见肿块等现象, 临床表现均正常. 在 2.5 ~ 12.5 mg/kg 剂量范围内, 随着时间的延长, 猪血液常规指标差异不显著($P > 0.05$); 生理生化指标与空白组相比均无显著性差异($P > 0.05$).

表明泰拉霉素注射液在临床使用中“肌肉注射, 按猪体质量, 2.5 mg/kg”的用量使用, 安全无任何不良反应.

参考文献:

- [1] 陈杖榴. 兽医药理学 [M]. 3 版. 北京: 中国农业出版社, 2009.
- [2] NOWAKOWSKI M A, INSKEEP P B, RISK J E, et al. Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin, a new triamylide antibiotic, in cattle [J]. *Veterinary Therapeutics*, 2004, 5:60-74.
- [3] BENCHAOUI H A, NOWAKOWSKI M, SHERINGTON J, et al. Pharmacokinetics and lung tissue concentrations of tulathromycin in swine [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2004, 27:203-210.
- [4] VENNER M, KERTH R, KLUG E. Evaluation of tulathromycin in the treatment of pulmonary abscesses in foals [J]. *The Veterinary Journal*, 2007, 174: 418-421.
- [5] WASHBURN K E, BISSETT W, FAJT V, et al. The safety of tulathromycin administration in goats [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2007, 30:267-270.
- [6] SELLYEI B, VARGA Z, SZENTESI-SAMU K. Antimicrobial susceptibility of *Pasteurella multocida* isolated from swine and poultry [J]. *Acta Veterinaria Hungarica*, 2009, 57(3):357-367.
- [7] WELLMAN N G, CONNOR A M. Meta-analysis of treatment of cattle with bovine respiratory disease with tulathromycin [J]. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2007, 30, 234-241.
- [8] KILGORE W R, SPENSLEY M S, SUN F S, et al. Therapeutic efficacy of tulathromycin, a novel triamylide antimicrobial, against bovine respiratory disease in feeder calves [J]. *Veterinary Therapeutics*, 2005, 6:143-153.
- [9] 张小东. 环境对生长猪生理生化指标的影响 [D]. 泰安: 山东农业大学动物科技学院, 2004.
- [10] 任纪平. 如何正确把握贫血的分类和诊断 [J]. *中国医疗前沿*, 2007, 2(12):108-109.
- [11] 王玉爱. 外伤应激时机体血液生化指标与血常规的变化 [D]. 大连: 大连医科大学研究生院, 2008.

【责任编辑 柴 焰】