

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2017.5.10

维他昔布片对猫血液学指标的影响研究

李士洋^{1,2}, 夏良友^{1,2}, 李宇琛^{1,2}, 李龙飞^{1,2}, 陈鸿雨^{1,2}, 何丹婷³, 卜仕金^{1,2*}

(1.扬州大学兽医学院, 江苏扬州 225009; 2.江苏省动物重要疫病与人兽共患病防控协同创新中心, 江苏扬州 225009;

3.北京欧博方医药科技有限公司, 北京 100085)

[收稿日期] 2016-12-03 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2017) 05-0048-05 [中图分类号] S859.796

[摘要] 为评价维他昔布片对猫的安全性, 将本地 24 只健康家猫随机分为 4 组, 分别为空白组 (2 mg/kg)、罗贝考昔对照组 (2 mg/kg)、维他昔布 1 倍推荐剂量组 (2 mg/kg)、维他昔布 3 倍推荐剂量组 (6 mg/kg), 每组 6 只, 连续给药 14 d。于给药前及给药后 7、14 d 测定猫的体温、体重、血常规及血生化指标。试验结果表明, 给药前后猫的体温、体重和临床表现正常, 各试验组间的血常规及血生化指标无显著差异性。说明维他昔布片对猫的血液学变化无显著性影响, 用药安全。

[关键词] 维他昔布; 猫; 血常规检查; 血生化检查

Effect of Vitacoxib Pellet on the Haematological Indexes in Cats

LI Shi-yang^{1,2}, XIA Liang-you^{1,2}, LI Yu-chen^{1,2}, LI Long-fei^{1,2}, CHEN Hong-yu^{1,2}, HE Dan-ting³, BU Shi-jin^{1,2*}(1. *Veterinary Medicine College, Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu 225009, China*; 2. *Jiangsu Co-innovation Center for**Prevention and Control of Important Animal Infectious Diseases and Zoonoses, Yangzhou, Jiangsu 225009, China*;3. *Beijing Orbiopharm Co., Ltd, Beijing 100085, China*)*Corresponding author: Bu Shijin, E-mail: pushijin@aliyun.com*

Abstract: In order to evaluate the safety of vitacoxib pellets to cats, twenty-four local healthy cats were randomly divided into four treatment groups, 6 in each group, these groups were respectively the blank group (2 mg/kg), the control group of robenacoxib (2 mg/kg), 1 and 3 times the recommended dose group of vitacoxib (2 mg/kg, 6 mg/kg), for 14 days continuously. Then the body temperatures, body weights, blood routine and serum biochemical indexes were measured on 0, 7, 14 days after the first administration. The results indicated that the cats' body temperatures, body weights and clinical manifestations of normal, blood routine and serum biochemical indexes of each experimental group were no significant difference between pre-dose and after treated. It indicated that vitacoxib pellet had no significant effects on the changes of the hematology in cats, vitacoxib could be used safely.

Key words: vitacoxib; cat; blood routine examination; serum biochemical examination

基金项目: 江苏高校优势学科建设工程 (PAPD)

作者简介: 李士洋, 硕士, 从事兽医药理及毒理学研究。

通讯作者: 卜仕金。E-mail: pushijin@aliyun.com

炎症是机体对各种致炎因子及局部损伤所产生的以血管渗出为中心的以防御为主的应答性反应^[1],是威胁动物健康的常见病和多发病^[2],常用的治疗药物是非甾体类抗炎药^[3]。维他昔布是一种新型的非甾体类抗炎药^[4],在水中溶解度小,表现为亲脂性^[5],是环氧化酶-2(COX-2)的高选择性抑制剂^[6],可特异性抑制环氧化酶-2的生成^[7],从而减少炎性前列腺素类物质的合成与集聚,达到抗炎、镇痛和退热作用^[8]。维他昔布作为新型选择性环氧化酶-2抑制剂,具有良好的抗炎镇痛效果^[9]。由于国内对该药的安全性研究鲜有报道,为评价维他昔布片的安全性,本试验研究对猫喂食相应临床推荐剂量药物后,对其血液学指标进行了测定试验^[10],以探究该药对猫血液学指标的影响。

1 材料与方法

1.1 试验动物 24只本地健康成年家猫(公母各半),购自扬州市流浪猫收容所。观察试验猫的健康状况,注意精神状态、呼吸频率及饮食状况等,给药前后每天测定其体温(正常体温范围:38~39.5℃)^[11],将确认健康的猫于试验条件下预喂养观察两周后进行试验。

1.2 药品与仪器 维他昔布片(规格:8 mg/片,批号:20160312)、空白片(不含活性成分,赋形剂、外形及体积均同受试品,规格:8 mg/片,批号:20160316)、罗贝考昔片(规格:6 mg/片,药效与维他昔布相近,批号:08410216001098),均由北京欧博方医药科技有限公司提供。贝克曼 Unicel Dxc800 synchron 型全自动生化分析仪、Sysmex XE-2100 型全自动血液分析仪,真空采血管,酒精棉球,一次性注射器,记号笔。

1.3 试验方法 试验前将猫称重,随机分为空白组、阳性对照组、1倍推荐剂量组及3倍推荐剂量组,分别按剂量给药空白片(2 mg/kg)、罗贝考昔片(2 mg/kg)、维他昔布片(2 mg/kg)、维他昔布片(6 mg/kg),每组6只,公母各半,每只单独笼养并编号标记。口服给药,每天定时给药一次,连续给药14 d。于猫情绪稳定时,检查猫给药前及每日给药后精神状态、呼吸频率、饮食状况及体温是否正常,并

记录猫每日测定的体温,待试验结束时再次称重。

于给药前(0 d)及给药后的7、14 d用促凝真空采血管采猫前腔静脉血2 mL,做血生化分析。反映肝功能的指标^[11]:天冬氨酸转移酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、谷氨酰氨基转移酶(GGT)、总蛋白(TP)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(ALB)、碱性磷酸酶(ALP)、总胆固醇(CHO);反映肾脏功能指标^[11]:尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)。用抗凝真空采血管采静脉血1.5 mL,做血常规分析,检测指标:红细胞总数(RBC)、白细胞总数(WBC)、血红蛋白(HGB)、红细胞压积(HCT)、血小板总数(PLT)。

1.4 数据统计分析 应用SPSS 22软件系统进行数据的显著性检验,采用独立样本 t 检验各试验组血液学指标的差异显著性^[12]。

2 结果与分析

2.1 一般指标 4个试验组的猫在给药前后未出现精神状态、呼吸频率、饮食状况等方面的异常,体重未出现异常变化,体温亦在正常范围内。

2.2 血清生化指标分析 各试验组血清生化相应指标在给药后7、14 d,与给药前相比较无显著性差异($P>0.05$),各试验组之间亦无显著性差异($P>0.05$)。说明维他昔布片在2~6 mg/kg剂量范围内对猫的肝脏及肾脏功能没有明显的影响。结果见表1、表2。

2.3 血常规指标分析 各试验组血常规相应指标在给药后7、14 d,与给药前相比较无显著性差异($P>0.05$),各试验组之间亦无显著性差异($P>0.05$)。说明维他昔布片在2~6 mg/kg剂量范围内对猫的血常规指标没有明显影响。结果见表3。

3 讨论与小结

维他昔布作为化学一类新药^[6],可特异性地抑制COX-2的生成,从而较好的阻止前列腺素类物质的产生,起到抗炎、镇痛和退热作用^[13]。目前国内未见有相关文献对该药的安全性研究报道,美国FDA曾研究同类药物罗贝考昔的靶动物安全性^[14],研究表明罗贝考昔对受试动物有良好的安全性。本研究表明,维他昔布对猫的血常规指标无明显影响,提示此药不会造成动物贫血,不影响动

表 1 各组肝脏功能指标变化情况 ($x \pm SD, n=6$)Tab 1 Changes of liver function parameters in each group ($x \pm SD, n=6$)

检测指标	时间/d	组别			
		空白组	对照组	1 倍推荐剂量组	3 倍推荐剂量
TBIL($\mu\text{mol/L}$)	0	2.15 \pm 1.16	2.70 \pm 1.01	2.50 \pm 0.95	2.35 \pm 0.65
	7	4.32 \pm 0.18	4.35 \pm 0.23	4.85 \pm 0.96	5.00 \pm 1.74
	14	4.50 \pm 0.38	4.33 \pm 0.28	4.73 \pm 0.55	5.82 \pm 2.59
ALT(U/L)	0	67.83 \pm 46.01	103.67 \pm 59.61	89.33 \pm 30.92	57.33 \pm 35.49
	7	61.67 \pm 22.98	99.83 \pm 69.23	102.17 \pm 60.71	59.50 \pm 17.31
	14	58.50 \pm 23.84	80.17 \pm 57.24	73.17 \pm 32.62	48.00 \pm 17.25
AST(U/L)	0	42.83 \pm 27.80	42.33 \pm 23.81	66.33 \pm 46.14	26.00 \pm 4.82
	7	28.33 \pm 2.80	37.33 \pm 14.81	55.50 \pm 21.47	32.83 \pm 11.25
	14	36.17 \pm 14.86	40.83 \pm 26.00	49.00 \pm 8.99	34.83 \pm 21.45
TP(g/L)	0	64.45 \pm 5.08	63.97 \pm 4.13	65.45 \pm 6.69	64.93 \pm 7.29
	7	59.22 \pm 3.37	57.33 \pm 3.82	55.67 \pm 3.91	57.17 \pm 6.12
	14	52.88 \pm 4.58	50.33 \pm 5.22	49.55 \pm 4.06	51.63 \pm 4.82
ALB(g/L)	0	24.47 \pm 1.14	23.68 \pm 1.51	24.05 \pm 2.11	23.42 \pm 1.84
	7	29.33 \pm 4.29	27.94 \pm 4.16	26.96 \pm 3.67	27.60 \pm 3.73
	14	19.14 \pm 3.56	18.86 \pm 4.48	17.99 \pm 3.64	20.68 \pm 4.17
ALP(U/L)	0	66.83 \pm 50.98	50.17 \pm 25.84	31.5 \pm 16.29	54.83 \pm 39.12
	7	58.00 \pm 18.14	87.83 \pm 36.64	57.67 \pm 33.54	86.83 \pm 35.09
	14	70.33 \pm 24.25	77.83 \pm 34.23	58.83 \pm 29.66	75.17 \pm 18.74
GGT(U/L)	0	1.67 \pm 0.52	2.33 \pm 0.52	1.83 \pm 0.41	2.17 \pm 0.41
	7	3.00 \pm 1.67	2.33 \pm 1.03	3.00 \pm 1.26	1.83 \pm 1.72
	14	2.17 \pm 1.17	2.33 \pm 1.97	2.67 \pm 1.51	2.83 \pm 1.72
CHO($\mu\text{mol/L}$)	0	2.26 \pm 0.52	2.41 \pm 0.468	1.90 \pm 0.38	1.89 \pm 0.54
	7	1.95 \pm 0.622	2.39 \pm 0.60	1.75 \pm 0.56	1.79 \pm 0.34
	14	1.93 \pm 0.57	2.47 \pm 0.75	1.73 \pm 0.48	1.88 \pm 0.57

给药后与给药前相比无显著性差异 ($P>0.05$); 各试验组间无显著性差异 ($P>0.05$); 相互之间无显著性差异 ($P>0.05$)。

表 2 各组肾脏功能指标变化情况 ($x \pm SD, n=6$)Tab 2 Changes of renal function parameters in each group ($x \pm SD, n=6$)

检测指标	时间/d	组别			
		空白组	对照组	1 倍推荐剂量组	3 倍推荐剂量
CREA($\mu\text{mol/L}$)	0	076.33 \pm 17.77	92.33 \pm 14.08	92.67 \pm 20.73	102.00 \pm 25.27
	7	90.02 \pm 20.46	113.4 \pm 10.50	92.52 \pm 24.13	112.13 \pm 27.11
	14	100.60 \pm 23.45	116.5 \pm 16.45	110.4 \pm 37.88	122.05 \pm 25.49
BUN($\mu\text{mol/L}$)	0	6.97 \pm 0.52	7.13 \pm 0.72	6.88 \pm 0.66	7.55 \pm 1.83
	7	6.02 \pm 1.17	7.21 \pm 1.30	6.30 \pm 0.82	6.72 \pm 1.35
	14	5.92 \pm 0.89	7.21 \pm 1.18	6.47 \pm 0.80	6.97 \pm 1.17

给药后与给药前相比无显著性差异 ($P>0.05$); 各试验组间无显著性差异 ($P>0.05$); 相互之间无显著性差异 ($P>0.05$)。

表 3 各组血常规指标变化情况 ($x \pm SD, n=6$)

Tab 3 Changes of blood routine parameters in each group ($x \pm SD, n=6$)

检测指标	时间/d	组别			
		空白组	对照组	1 倍推荐剂量组	3 倍推荐剂量
RBC ($10^{12}/L$)	0	6.49±1.82	7.06±2.53	7.54±1.31	7.62±1.76
	7	7.01±1.51	7.03±1.19	6.98±1.27	7.01±1.70
	14	7.24±1.47	6.87±1.30	6.86±1.78	6.92±1.41
WBC ($10^9/L$)	0	10.86±5.53	12.02±6.86	11.13±4.67	14.95±6.72
	7	14.13±1.49	19.02±10.74	17.27±5.07	17.19±5.22
	14	16.32±6.96	23.50±11.13	24.03±10.27	17.48±3.69
HGB (g/L)	0	91.53±17.41	104.20±35.10	109.50±21.52	114.00±20.24
	7	99.71±18.22	102.77±15.20	99.87±23.00	101.20±20.72
	14	150.48±24.40	99.87±19.96	100.37±29.81	100.67±17.07
HCT (L/L)	0	31.86±5.02	35.69±11.90	38.37±5.80	39.91±5.57
	7	35.00±4.88	36.35±4.23	36.13±7.19	35.92±7.05
	14	36.52±8.01	35.43±4.89	37.67±10.28	35.07±4.19
PLT ($10^9/L$)	0	149.50±193.01	39.17±37.72	145.83±126.94	63.33±64.88
	7	170.50±100.43	78.7±105.77	179.17±115.32	77.83±59.06
	14	176.50±84.01	93.17±111.42	154.17±117.27	68.67±44.69

给药后与给药前相比无显著性差异 ($P>0.05$); 各试验组间无显著性差异 ($P>0.05$); 相互之间无显著性差异 ($P>0.05$)。

物红细胞的相关功能。肝脏和肾脏是机体内最重要的药物代谢器官, 相应的血生化指标的变化可反映肝脏和肾脏功能变化。AST、ALT 是较为重要的两种转氨酶, 可反映肝细胞有无受损及严重程度, 当肝细胞受到损伤时两种转氨酶的水平可显著升高^[15], 但对于判断组织的损伤程度并不具有显著的特异性^[11], 试验检测结果显示随着给药时间的变化, 两种酶的含量在正常范围内有小幅波动, 组间并无明显变化, 含量位于正常范围, 无证据表明与用药存在相关性; TBIL 是血液循环中衰老红细胞在肝脏、脾脏及骨髓的单核-吞噬细胞系统中分解和破坏的产物, 可反映肝脏排泄、分泌及解毒功能, 试验检测结果显示随着给药时间的变化, 各组均有上升趋势, 但含量位于正常范围, 无证据表明与用药存在相关性; GGT 主要存在于细胞膜和微粒体上, 参与谷胱甘肽的代谢, 血清中主要来自于肝胆系统, 在肝脏中广泛分布于肝细胞的毛细胆管和整个胆管系统^[11], 是诊断胆汁淤积指示酶(包括同工酶)有帮助的酶指标, 试验检测结果显示其含量高于正常范围, 但各组 GGT 含量在给药前已高于正常范围, 而给药后组间的 GGT 含量并无明显变化, 因此可以认为受试动物的 GGT 含量高于正

常范围或许与动物品种和来源不同有关, 并非药物引起; CREA 由骨骼肌肌肉内肌酸的代谢产生的肌酐和食物等外源性肌酸和肌酐组成, 可经肾小球自由滤过, 且不被肾小管重吸收, 肾小球滤过功能的诊断和过筛指标^[11], 试验检测结果显示随着给药时间的变化, 各组均有上升趋势, 但其含量位于正常范围, 无证据表明与用药存在相关性。综合试验结果表明, 各试验组在给药后 7、14 d 相应的检测指标均处于正常范围, 各试验组间无显著差异, 表明维他昔布片对猫的肝肾功能无明显影响。

临床前靶动物安全性研究目的是了解受试药物在靶动物中的剂量-反应曲线^[16], 通过对检测指标的统计与分析, 判断受试药物在一定剂量范围内是否对受试动物存在毒性以及确定产生毒性的剂量、时间及产生机制。本研究通过对受试动物血液学指标的检测与分析, 探讨受试药物是否对靶动物的肝肾器官造成损伤, 以此评价受试药物的安全性。综上所述, 维他昔布在 3 倍推荐剂量 (6 mg/kg) 下对猫的血理学指标无明显影响, 且动物临床表现无异常, 说明维他昔布对猫的安全范围较大, 用药安全, 此结论为维他昔布的相关研究提供了科学依据。

参考文献:

- [1] 陈怀涛, 赵德明. 兽医病理学[M]. 第 2 版. 北京: 中国农业出版社, 2013.
Chen H T, Zhao D M. Veterinary pathology[M]. version 2. Beijing: China Agricultural Publishing House, 2013.
- [2] 王海为, 李剑勇, 杨亚军, 等. 非甾体抗炎药物研究进展[J]. 动物医学进展, 2011, (1): 77-80.
Wang H W, Li J Y, Yang Y J, et al. Research Progress of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs[J]. Advances in animal medicine, 2011, (1): 77-80.
- [3] 邢春宇, 李靖, 孟志云, 等. HPLC-MS/MS 测定比格犬血浆中维他昔布浓度及其药代动力学研究[J]. 药物分析杂志, 2013, (11): 1862-1867.
Xing C Y, Li J, Meng Z Y, et al. Determination of vitacoxib in Beagle dog plasma by HPLC-MS/MS and pharmacokinetic study[J]. Journal of Drug Analysis, 2013, (11): 1862-1867.
- [4] 刘卫东. 昔布类药物临床安全性探讨[J]. 中国乡村医药, 2015, (12): 85-87.
Liu W D. Coxibs Clinical Drug Safety Evaluation[J]. Chinese Rural Medicine, 2015, (12): 85-87.
- [5] 宋颂, 华洁, 吕鹏月, 等. 维他昔布表观油水分配系数和平衡溶解度的测定[J]. 中国药房, 2013, (25): 2332-2334.
Song S, Hua J, Lv P Y, et al. Determination of the Dissolution of Vitacoxib Chewable Tablets[J]. Chinese pharmacy, 2013, (25): 2332-2334.
- [6] 曹艳花, 李靖, 吕鹏月, 等. 维他昔布的抗炎镇痛作用研究[J]. 中国药理学杂志, 2013, (20): 1736-1739.
Cao Y H, Li J, Lv P Y, et al. The Anti-Inflammatory and the Analgesic Effects of Vitacoxib, a New Molecular Entity[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Sciences, 2013, (20): 1736-1739.
- [7] 李峥. 我国非甾体抗炎药物应用动态分布及安全性评价[J]. 中国医药导报, 2009, (26): 155.
Li Z. Application of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in China: Dynamic Distribution and Safety Evaluation[J]. Chinese Journal of Medical Guide, 2009, (26): 155.
- [8] Turajane T, Wongbunnak R, Patcharatrakul T, et al. Gastrointestinal and cardiovascular risk of non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors in elderly patients with knee osteoarthritis[J]. J Med Assoc Thai, 2009, 92 Suppl 6: S19-S26.
- [9] 宋颂, 华洁, 周福军, 等. 高效液相色谱法测定维他昔布咀嚼片的含量和有关物质[J]. 中国新药杂志, 2013, (13): 1587-1590.
Song S, Hua J, Zhou F J, et al. Determination of related substances and content of vitacoxib chewable tablets by HPLC[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2013, (13): 1587-1590.
- [10] 徐士新. 新兽药安全评价与评审[J]. 中国兽药杂志, 2009, (11): 8-13.
Xu S X, New Veterinary Drugs Safety Assessment and Evaluation[J]. Chinese Journal of Veterinary Drugs, 2009, (11): 8-13.
- [11] 王俊东, 刘宗平. 兽医临床诊断学[M]. 第 2 版. 北京: 中国农业出版社, 2010.
Wang J D, Liu Z P. Veterinary Clinical Diagnostics[M]. version 2. Beijing: China Agricultural Publishing House, 2010.
- [12] 彭明春, 马纪. 生物统计学[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2015.
Peng M C, Ma J. Biostatistics[M]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology Press, 2015.
- [13] 孔黎明, 王霖, 乔美娜. 非甾体类抗炎药在围术期超前镇痛中的应用研究进展[J]. 人民军医, 2014, (2): 211-212.
Kong F M, Wang L, Qiao M N. Application of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Perioperative Preoperative Analgesia[J]. People's Military Medical, 2014, (2): 211-212.
- [14] Staffieri F, Centonze P, Gigante G, et al. Comparison of the analgesic effects of robenacoxib, buprenorphine and their combination in cats after ovariohysterectomy[J]. The Veterinary Journal, 2013, 197(2): 363-367.
- [15] 于晓静. 天冬氨酸氨基转移酶与丙氨酸氨基转移酶比值的意义研究[J]. 临床合理用药杂志, 2013, (24): 14.
Yu X J. The significance of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase ratio[J]. Journal of Clinical rational drug use, 2013, (24): 14.
- [16] 周绪正, 张继瑜, 李金善, 等. 赛拉菌素溶液对靶动物犬的安全性研究[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2013, (5): 120-122.
Zhou X Z, Zhang J Y, Li J S, et al. Target animal safety study of selamectin solution in dogs[J]. Animal and Veterinary Medicine of Heilongjiang Province, 2013, (5): 120-122.

(编辑: 侯向辉)