

doi: 10.11751/ISSN.1002-1280.2021.3.09

利福昔明乳房注入剂(干乳期)对奶牛的安全性研究

王宏磊¹, 陈孝杰¹, 程雪娇², 焦晓军³, 王猛², 徐飞¹, 陈晨¹, 刘义明^{1*}, 李秀波^{1*}

(1. 中国农业科学院饲料研究所, 国家饲料药物基准实验室, 北京 100081; 2. 天津中升挑战生物科技有限公司, 天津 300380;

3. 佛山南海东方澳龙制药有限公司, 广东佛山 528234)

[收稿日期] 2020-06-30 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280(2021)03-0057-07 [中图分类号] S859.796

[摘要] 研究利福昔明乳房注入剂(干乳期)对健康奶牛的正常体温、日产奶量、奶中体细胞数和乳房内菌群的影响。选择健康泌乳期奶牛 12 头, 给药前 1 d 和给药前 0 d, 统计记录各试验奶牛的直肠温度、日产奶量, 检测每个乳区采集奶样的体细胞数, 并对给药前 0 d 的奶样进行病原菌分离检测。每头入选奶牛的四个乳区分别单次灌注利福昔明乳房注入剂, 在给药后的第 1、3、5、7、10 天分别记录每头奶牛的日产奶量; 在给药后的第 12 小时、3、5、7、10 天分别采集奶样进行体细胞检测, 同时检查直肠温度; 在给药后的第 10 天对采集的奶样进行病原菌检测。比较奶牛用药前后直肠温度、日产奶量、奶中体细胞数和病原菌的变化。试验期间对给药奶牛进行连续观察, 记录奶牛是否出现红、肿、热、痛等临床症状。结果表明。给药前 1 d、给药当天和最后一次给药后的第 1、3、5、7、10 天, 试验奶牛的日产奶量平均值分别为 30.5、30.3、29.8、30.3、30.0、30.9 和 31.0 kg, 相互之间无显著性差异($P > 0.05$); 给药前后各时间点采集的奶中体细胞数大都维持在 30~50 万/mL; 给药前后各时间点测得的奶牛直肠温度无显著性差异($P > 0.05$); 病原菌检测结果显示, 在给药前 0 d 分离到 7 株大肠杆菌、6 株链球菌和 9 株葡萄球菌, 给药后第 10 天采集的奶样中未检测到大肠杆菌和葡萄球菌, 仅检测到 1 株链球菌。与给药前相比, 奶中的病原菌数量有所减少, 无新增感染。利福昔明乳房注入剂(干乳期)对奶牛正常体温、产奶量、奶中体细胞数无不良影响, 该制剂对于奶牛是安全的。

[关键词] 利福昔明乳房注入剂; 干乳期; 安全性

Study on the Safety of Rifaximin Intramammary Infusion (Dry Period) in Dairy Cows

WANG Hong-lei¹, CHEN Xiao-jie¹, CHENG Xue-jiao², JIAO Xiao-jun³, WANG Meng²,
XU Fei¹, CHEN Chen¹, LIU Yi-ming^{1*}, LI Xiu-bo^{1*}

基金项目: 国家重点研发计划“畜禽养殖环境中耐药性数据库建设及生态风险评估”2016YFD0501305

作者简介: 王宏磊, 博士研究生, 从事新兽药开发; 陈孝杰, 助理研究员, 从事动物源细菌耐药性、饲料药物安全性评价及新型兽用药物开发。王宏磊和陈孝杰对本文具有同等贡献, 并列为第一作者。

通讯作者: 刘义明, E-mail: liuyiming@caas.cn; 李秀波, E-mail: lixiubo@caas.cn

(1. National Feed Drug Reference Laboratories, Feed Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100081, China;

2. Tianjin Zhongsheng Challenge Biotechnology Co., Ltd, Tianjin 300380, China;

3. Foshan Nanhai Dongfang Aolong Pharmaceutical Co., Ltd, Foshan, Guangdong 528234, China)

Corresponding author: LIU Yi-ming, E-mail: liuyiming@caas.cn; LI Xiu-bo E-mail: lixiubo@caas.cn

Abstract: This study was to evaluate the effect of rifaximin intramammary infusion (dry period) on cows' normal body temperature, daily milk output, number of somatic cell count (SCC) in milk and bacteria in udders. 12 healthy lactating cows were selected, and the rectal temperature, daily milk output and SCC were recorded at 1 and 0 day before administration, and the pathogenic bacterias were isolated and detected from the milk samples at 0 day before administration. Rifaximin intramammary infusion was injected into four udders of each cow once. The milk production of each cow was recorded on the 1, 3, 5, 7 and 10 d after administration. Milk samples were collected at 12 h, 3, 5, 7 and 10 d after administration for SCC and rectal temperature was recorded simultaneously. On the 10 d after administration, milk samples were collected for pathogen detection. The changes of rectal temperature, daily milk output, SCC and pathogenic bacterias in milk were compared before and after treatment. During the experiment, continuous observation was carried out on the cows to record whether there were red, swelling, heat, pain and other clinical symptoms. Results showed that on 1 d before administration, the day of administration and the 1, 3, 5, 7 and 10 d after the administration, the average daily milk production of experimental cows was 30.5, 30.3, 29.8, 30.3, 30.0, 30.9 and 31.0 kg respectively, there was no significant difference among them ($P > 0.05$); the SCC in milk collected at each time point before and after administration were mostly maintained between 300000 ~ 500000 /mL; there was no significant difference in rectal temperature measured at each time point before and after administration ($P > 0.05$); The detection results of pathogenic bacteria showed that 7 strains of *E. coli*, 6 strains of *Streptococcus* and 9 strains of *Staphylococcus* were isolated 0 d before administration, but no *E. coli* and *Staphylococcus* were detected in the milk samples collected 10 d after administration, only 1 strain of *Streptococcus* was detected. Compared with before administration, the number of pathogenic bacteria in milk decreased and there was no new infection. Rifaximin intramammary infusion (dry period) has no adverse effects on normal body temperature, milk production and SCC in milk, which is safe for dairy cows.

Key words: rifaximin intramammary infusion; dry period; safety

奶牛乳房炎是由于乳房无法完全抵御致病微生物的入侵和增殖而造成的乳房组织及乳头发炎的一种常见疾病,其主要特点是乳汁发生理化性质及细菌学变化,乳腺组织发生病理学变化。在临床上将乳房炎分为隐性乳房炎和临床型乳房炎。乳房炎不仅造成奶牛产奶量下降、影响牛奶品质,也使奶牛过早淘汰,给奶牛养殖业带来巨大经济损失,严重困扰着奶牛养殖业的健康发展^[1-3]。尽管对奶牛乳房炎进行了大量研究,但目前该疾病仍然

是困扰奶牛养殖业的一大顽疾,无法根除。据报道,全球奶牛 30% 患有乳房炎,隐性乳房炎的患病率更是达 50% 以上^[4]。病原菌的感染是引起奶牛乳房炎的主要因素,常见致病菌有大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和链球菌,这 3 种细菌引起的乳房炎占总发病率的 90% 以上^[5-7]。由于奶牛干乳期乳腺的抵抗力低,病原菌容易乘虚而入,干乳期是奶牛乳房炎的高发期,尤其是隐性乳房炎,难以发现,给泌乳期造成严重的隐患。因此,在即将进入干乳期

时给奶牛用药,能有效地预防和治疗干乳期乳房炎^[8-9]。利福昔明是利福霉素类衍生物,为非氨基糖苷类半合成抗菌药^[10]。其作用机制为抑制细菌多聚酶,阻断 RNA 的转录过程,进而抑制细菌蛋白质的合成^[11]。其抗菌活性强,抗菌谱广,对革兰氏阳性和革兰氏阴性菌都有良好的效果^[12]。它最初是用来防治人体局部细菌感染的药物,并先后在意大利,墨西哥,西班牙和美国上市。利福昔明在体内不易吸收,意大利 Fatro 公司开发了动物用乳房注入剂、子宫注入剂和喷雾剂,用于治疗奶牛干乳期乳房炎、子宫炎症及皮肤感染。目前,利福昔明乳房注入剂(商品名 Fatroximin 或 Fatrox)已在欧洲得到广泛的应用^[13]。国内用于干乳期治疗乳房炎的防治效果,降低养殖成本,提高养殖效益,天津市中升挑战生物科技有限公司成功研制了利福昔明乳房注入剂(干乳期),为干乳期奶牛乳房炎的预防和治疗提供一种新的选择。本研究考察了利福昔明乳房注入剂(干乳期)对奶牛的安全性,以期为该制剂的临床应用提供依据。

1 材料与方 法

1.1 受试药物 利福昔明乳房注入剂(干乳期),包装规格:5 mL:0.1 g,批号:120810;由天津市中升挑战生物科技有限公司提供;推荐用药方法:干乳期奶牛每头牛每个乳区给药 1 支。

1.2 试验动物 参考 FDA 相关指导原则,实验动物为健康泌乳期奶牛 12 头,产奶量在 20 ~ 35 kg/d 之间。

1.3 给药 12 头泌乳期奶牛四个乳区分别注入利福昔明乳房注入剂(干乳期)一支,给药 1 次。奶牛挤奶后,先用消毒毛巾清洁各乳区,再用消毒药液浸泡乳头约 30 秒,然后进行乳头内灌注给药。灌注时将含药推注管头插入乳头,轻轻推压活塞,将药物缓缓注入乳池内,随后轻轻按摩相应乳区,使药物均匀分布。

1.4 乳中体细胞数检测 给药前 1 d、给药当天

(第 0 天)和给药后第 12 小时、3、5、7、10 天,四个乳区分别采集奶样,每次挤奶前弃掉前 3 把奶,用 50 mL 灭菌聚丙烯离心管采集奶样,直接使用体细胞计数仪进行牛奶中体细胞数(somatic cell count, SCC)检测。

1.5 日产奶量统计 给药前 1 d、给药当天和给药后第 1、3、5、7、10 天统计奶牛的日产奶量。每天早、中、晚分别对每头奶牛挤奶,每头奶牛每次挤奶汇入专用收集桶中,称重并记录,统计每头奶牛每天 3 次挤奶总产奶量(即日产奶量),计算 12 头奶牛的平均日产奶量。

1.6 病原菌分离鉴定 分别在给药前 0 日和给药后第 10 日各采集奶样 1 次进行细菌学检查。用多种选择性培养基培养分离病原菌。将奶样接种至选择性培养基分离病原菌,主要分离金黄色葡萄球菌、链球菌(停乳链球菌、乳房链球菌)、大肠杆菌。分离菌株经纯化培养后,依据菌落形态、染色特征、生化特点鉴定其种类。

1.7 直肠温度检查 给药前 1 天、给药当天和给药后第 12 小时、3、5、7、10 天,测量试验奶牛的直肠温度,观察试验奶牛在给药前后体温是否有明显变化。

1.8 临床症状观察 整个试验过程中,每天观察各试验奶牛的临床症状并进行记录。一旦出现临床症状立即采取相应措施。

2 结果与分析

2.1 体细胞计数 由表 1 数据可知,12 头奶牛给药前不同乳区体细胞检测结果与给药后各时间点奶样中体细胞数未见显著性差异($P > 0.05$)。

2.2 产奶量 由表 2 可知,12 头奶牛在给予利福昔明乳房注入剂(干乳期)后,与给药前相比,各时间点产奶量无显著变化($P > 0.05$)。

2.3 细菌分离鉴定 在给药前 0 d 采集的奶样中,分离的大肠杆菌、链球菌和葡萄球菌分别为 7 株、6 株和 9 株,给药后第 10 日,未检测到大肠杆菌和葡萄球菌,仅检测到 1 株链球菌(表 3)。

表 1 12 头奶牛不同乳区给药前后奶样中的体细胞数(万/mL)统计

Tab 1 Statistics of somatic cell number (10000/mL) in milk samples of 12 cows before and after administration in different milk regions

牛号	乳区	给药前				给药后			
		1 d	0 d	12 h	3 d	5 d	7 d	10 d	
1	左前	28	27	29	30	30	28	28	
	左后	31	33	34	34	32	30	31	
	右前	29	29	33	33	31	31	28	
	右后	36	40	32	36	41	39	37	
2	左前	43	42	43	40	46	44	41	
	左后	46	44	40	42	41	43	41	
	右前	39	40	43	40	43	39	42	
	右后	37	43	44	45	40	41	39	
3	左前	47	49	42	48	49	41	45	
	左后	42	44	48	50	49	45	40	
	右前	41	46	42	42	44	44	43	
	右后	39	42	41	39	36	39	38	
4	左前	34	35	41	37	36	33	34	
	左后	46	45	47	43	46	48	45	
	右前	32	30	35	34	32	32	31	
	右后	41	39	44	40	43	41	43	
5	左前	44	42	41	43	39	42	45	
	左后	39	36	32	31	34	33	35	
	右前	46	45	33	40	39	44	43	
	右后	40	39	39	37	37	34	40	
6	左前	33	34	32	35	34	31	33	
	左后	29	31	36	32	40	33	30	
	右前	31	30	30	35	29	34	35	
	右后	40	43	41	46	42	40	41	
7	左前	38	40	38	39	35	35	40	
	左后	40	36	42	38	39	31	32	
	右前	30	35	32	38	35	33	30	
	右后	41	39	44	46	40	42	40	
8	左前	31	31	35	34	34	31	36	
	左后	36	38	30	32	36	35	39	
	右前	33	31	39	37	35	33	40	
	右后	41	36	36	34	33	36	37	
9	左前	40	44	40	43	45	41	43	
	左后	34	37	31	34	32	33	33	
	右前	41	37	42	36	39	41	35	
	右后	42	42	40	43	40	40	42	
10	左前	33	31	35	31	31	29	30	
	左后	39	36	31	36	36	42	34	
	右前	36	40	32	36	32	31	31	
	右后	35	33	31	31	33	35	35	
11	左前	41	37	35	35	34	39	33	
	左后	41	43	42	37	36	31	34	
	右前	36	36	34	35	31	30	33	
	右后	40	44	41	45	44	39	45	
12	左前	37	41	43	41	39	42	39	
	左后	38	41	37	34	34	38	42	
	右前	34	36	34	35	38	37	33	
	右后	39	41	42	36	40	40	37	

表 2 12 头奶牛各时间点的产奶量(kg/d)

Tab 2 The milk yield of 12 cows at each time point (kg/day)

牛号	给药前				给药后			
	1 d	0 d	12 h	3 d	5 d	7 d	10 d	
1	30	28.5	27	31	31.5	29	31	
2	31	33	29.5	30	28	27.5	28.5	
3	28	29	27.5	26.5	25.5	29.5	31.5	
4	30.5	27.5	26	30	28.5	34.5	30	
5	33	34	34.5	33.5	32.5	35	34.5	
6	32	31	31.5	30	30.5	33	32	
7	26.5	25.5	27.5	27	28.5	28	26.5	
8	29.5	32.5	30	31.5	29	30.5	31	
9	30	29.5	31.5	31	32.5	31.5	32.5	
10	33	32	31.5	32.5	33.5	32	34	
11	35	34.5	33.5	33	34	32.5	34	
12	27	26.5	27.5	28	26	28	26.5	
平均值	30.5	30.3	29.8	30.3	30.0	30.9	31.0	

2.4 奶牛的直肠温度 由表 4 可知,所有奶牛在给药前和给药后不同时间点的直肠温度均在奶牛的正常温度范围内,说明按推荐剂量单次给药对奶牛的体温无显著影响。

2.5 临床症状观察 12 头奶牛四个乳区分别单剂量给予利福昔明乳房注入剂(干乳期),在整个试验期间,给药乳区未出现红、肿、热、痛等临床症状。

3 讨论与结论

奶牛乳房炎是奶牛养殖业中非常高发的一种疾病,能够造成牛奶质量的急剧下降,奶牛过早的被淘汰,及治疗费用的增加,给奶牛养殖业造成了巨大的经济损失^[14-15]。兽医临床上导致奶牛乳房炎的致病菌种类繁多,但主要的致病菌有大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和链球菌^[16-18]。利福昔明是半合成利福霉素衍生物,具有组织吸收水平低的特点,且对厌氧菌具有良好的杀灭效果,适合局部用药,制成乳房注入剂直接注入乳房,能很好的发挥其杀菌作用^[19-20]。关于利福昔明的安全性,国内外均有一些报道,据 Borelli 等^[21]的报道,用大鼠和小鼠做单剂量口服急性毒性试验,结果表明利福昔明对大鼠的 LD₅₀ 大于 2000 mg/kg·bw,小鼠的 LD₅₀ 为 2000 mg/kg·bw。Bertoli 等^[22-23]的研究表明,利福昔明以 50、100 mg/kg·bw 剂量口服无致畸作用。据美国 FDA 报道^[24],口服利福昔明 100 mg/kg·bw

表 3 实验奶牛各时间点不同乳区奶中细菌分离情况

Tab 3 The isolation of bacteria in different milk regions of experimental cows at different time points.

牛号	乳区	给药前第 0 日			给药后第 10 日		
		大肠杆菌	链球菌	葡萄球菌	大肠杆菌	链球菌	葡萄球菌
1	左前						
	左后						
	右前						
	右后						
2	左前	√		√			
	左后			√			
	右前	√		√			
	右后	√					
3	左前						
	左后						
	右前						
	右后						
4	左前			√			
	左后						
	右前						
	右后		√				
5	左前						
	左后						
	右前						
	右后						
6	左前			√			
	左后						
	右前			√			
	右后						
7	左前						
	左后						
	右前						
	右后						
8	左前		√				
	左后	√	√			√	
	右前	√		√			
	右后						
9	左前						
	左后						
	右前						
	右后						
10	左前		√				
	左后			√			
	右前		√				
	右后		√				
11	左前						
	左后						
	右前						
	右后						
12	左前	√					
	左后	√					
	右前			√			
	右后						

表 4 12 头奶牛不同时间点的直肠温度 (°C)

Tab 4 The rectal temperature (°C) of 12 cows at different time points

牛号	给药前			给药后			
	1 d	0 d	12 h	3 d	5 d	7 d	10 d
1	38.9	38.6	38.8	38.7	38.6	38.5	38.8
2	38.8	38.1	38.5	38.7	38.6	38.8	38.7
3	38.2	38.3	38.2	38.3	38.4	38.1	38.3
4	38.6	38.7	38.8	38.5	38.6	38.8	38.7
5	38.9	38.7	38.8	38.9	38.7	38.8	38.6
6	38.1	38.3	38.5	38.4	38.3	38.4	38.3
7	38.9	38.8	38.7	38.8	38.9	38.7	38.8
8	38.2	38.3	38.4	38.2	38.4	38.3	38.2
9	38.5	38.7	38.6	38.5	38.6	38.8	38.7
10	38.5	38.3	38.2	38.4	38.3	38.4	38.5
11	38.9	38.7	38.8	38.6	38.8	38.7	38.9
12	38.7	38.8	38.7	38.9	38.8	38.6	38.7

对雄性和雌性大鼠的生育能力、胎儿产后发育及下一代生殖性能均无不良作用。任淑萍等^[25]报道,大鼠每天口服利福昔明 25、50、100 mg/kg,连续 180 d,除雌鼠血清胆固醇呈剂量相关性增加外,无致突变、致畸及其他毒性作用。史同瑞等^[26]对利福昔明混悬乳剂在豚鼠、家兔和羊上进行了安全性研究,致敏性试验显示豚鼠均未出现过敏反应,皮肤刺激性试验显示家兔皮肤未见异常变化,黏膜刺激性试验中仅有 1 只家兔的阴道黏膜出现轻微的充血现象,羊的乳腺刺激性试验显示羊乳房未见异常症状,以上结果表明利福昔明混悬乳剂是一种安全性良好的制剂。为了评价干乳期利福昔明乳房注入剂在奶牛临床上应用的安全性,王建等^[27]对干乳期利福昔明乳房注入剂进行了豚鼠主动皮肤过敏性试验、家兔的皮肤刺激性试验和阴道刺激性试验。在豚鼠主动皮肤过敏性试验中,给药组动物皮肤未见红斑与水腫,在家兔的皮肤刺激性试验和阴道刺激性试验中,给予利福昔明乳房注入剂的试验组和生理盐水的对照组,两组给药部位的皮肤都没有出现红斑和水腫,在家兔的阴道刺激试验中,试验组和对照组的阴道黏膜没有出现明显的白

细胞浸润、充血和水肿现象,以上结果表明利福昔明乳房注入剂对豚鼠的皮肤不产生明显的皮肤过敏反应,对家兔的皮肤和阴道无刺激性。徐飞等^[28]对利福昔明子宫注入剂在家兔阴道黏膜刺激性研究中也得到了类似的结论。本实验中奶牛给药前后不同乳区奶中体细胞数未见明显变化,产奶量在给药前后也未见显著变化,12 头奶牛在给药前和给药后不同时间点的直肠温度均在奶牛的正常温度范围内,12 头奶牛四个乳区在整个试验期间,给药乳区未出现红、肿、热、痛等临床症状。结合前面王建等对干乳期利福昔明乳房注入剂进行的豚鼠主动皮肤过敏性试验、家兔的皮肤刺激性试验和阴道刺激性试验结果,说明利福昔明乳房注入剂(干乳期)对奶牛无任何不良反应,安全性高。郭旭^[29]对利福昔明乳房注入剂对干奶期奶牛临床性乳房炎预防效果的实验表明:高、中、低剂量的利福昔明乳房注入剂均能显著的降低乳中金黄色葡萄球菌、链球菌及大肠杆菌的数量,本试验在给予利福昔明乳房注入剂(干乳期)后也得到了类似的结论,说明利福昔明能够杀死临床上导致奶牛乳房炎的金黄色葡萄球菌、链球菌及大肠杆菌。

12 头奶牛四个乳区分别单次注入利福昔明乳房注入剂(干乳期 5 mL:0.1 g),不同时间点体温和奶样中体细胞数与给药前相比未见明显变化,奶牛的产奶量也未见显著变化,奶牛给药乳区未出现红、肿、热、痛等临床乳房炎症状,与给药前相比给药后细菌检出数有所降低。上述结果表明奶牛按推荐剂量单次给予利福昔明乳房注入剂(干乳期)对奶牛无任何不良反应,安全性较高。

参考文献:

[1] 李勇,葛秀国,窦忠英. 奶牛隐性乳房炎研究进展[J]. 黄牛杂志, 2003, (3):38-41.
Li Y, Ge X G, Dou Z Y. Research progress of recessive mastitis in dairy cows[J]. Cattle magazine, 2003, (3):38-41.

[2] 蔡宝祥,甘孟侯. 20 年来我国动物传染病防治技术发展回顾与展望[J]. 畜牧与兽医, 2003, (10):1-5.
Cai B X, Gan M H. Review and prospect of animal infectious disease prevention and control technology in China in the past 20

years[J]. Animal husbandry and veterinary medicine, 2003, (10):1-5.

[3] 李国华,李贞,乔军,等. 奶牛乳房炎防治的新进展[J]. 中国畜牧兽医, 2011, 38(5):186-190.
Li G H, Li Z, Qiao J, et al. New progress in prevention and treatment of cow mastitis[J]. Chinese animal husbandry and veterinary medicine, 2011, 38(5):186-190.

[4] Heringstad B, Klemetsdal G, Ruane J. Clinical Mastitis in Norwegian Cattle: Frequency, Variance Components, and Genetic Correlation with Protein Yield[J]. Journal of Dairy Science, 1999, 82(6):1325-1330.

[5] Watts, Jeffrey L. Etiological agents of bovine mastitis[J]. Veterinary Microbiology, 1988, 16(1):41-66.

[6] 王玲,李宏胜,王正兵,等. 规模化奶牛养殖区奶牛乳房炎的调查及病因分析[J]. 中国乳业, 2010, (10):50-53.
Wang L, Li H S, Wang Z B, et al. Investigation and etiological analysis of mastitis in large scale dairy farm[J]. China dairy, 2010, (10):50-53.

[7] Fenlon D R, Logue D N, Gunn J, et al. A study of mastitis bacteria and herd management practices to identify their relationship to high somatic cell counts in bulk tank milk[J]. Br Vet J, 1995, 151(1):17-25.

[8] Eberhart, R. J. Management of dry cows to reduce mastitis[J]. Journal of Dairy Science, 1986, 69(6):1721-1732.

[9] 史同瑞,王爽,吴博. 干乳期奶牛乳房炎防治与保健[J]. 中国动物保健, 2012, 14(1):38-40.
Shi T R, Wang S, Wu B. Prevention and health care of mastitis in dry milk cows[J]. China animal health, 2012, 14(1):38-40.

[10] Pistiki A, Galani I, Pyleris E, et al. *In vitro* activity of rifaximin against isolates from patients with small intestinal bacterial overgrowth[J]. International Journal of Antimicrobial Agents, 2014, 43(3):236-241.

[11] 刘洪艳. 利福昔明的研究[J]. 黑龙江医药, 2013, 26(3):480-481.
Liu H Y. Study on rifaximin[J]. Heilongjiang medicine, 2013, 26(3):480-481.

[12] 孙雷,李丹,毕言锋,等. 牛奶中利福昔明残留消除规律研究[J]. 中国兽药杂志, 2013, 47(9):27-30.
Sun L, Li D, Bi Y F, et al. Study on elimination of rifaximin residues in milk[J]. Chinese Journal of veterinary medicine, 2013, 47(9):27-30.

[13] Venturini A P, Marchi E. *In vitro* and *in vivo* evaluation of L/105, a new topical intestinal rifamycin[J]. Chemioterapia,

- 1986,5(4):257-262.
- [14] Ashraf A, Imran M. Diagnosis of bovine mastitis; from laboratory to farm [J]. Trop Anim Health Prod. 2018; 50(6):1193-1202.
- [15] Liu G, Yin J, Han B, *et al.* Adherent/invasive capacities of bovine-associated *Aerococcus viridans* contribute to pathogenesis of acute mastitis in a murine model [J]. Vet Microbiol, 2019, 230:202-211.
- [16] Loor J J, Moyes K M, Bionaz M. Functional adaptations of the transcriptome to mastitis-causing pathogens: the mammary gland and beyond [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2011, 16(4):305-322.
- [17] Zadoks R N, Middleton J R, McDougall S, *et al.* Molecular epidemiology of mastitis pathogens of dairy cattle and comparative relevance to humans [J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2011, 16(4):357-372.
- [18] Williams E J, Fischer D P, Noakes D E, *et al.* The relationship between uterine pathogen growth density and ovarian function in the postpartum dairy cow [J]. Theriogenology, 2007, 68(4):549-559.
- [19] Gomi H, Jiang Z D, Adachi J A, *et al.* *In vitro* antimicrobial susceptibility testing of bacterial enteropathogens causing traveler's diarrhea in four geographic regions [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2001, 45(1):212-216.
- [20] 黄慧丽, 徐飞, 张道康, 等. 奶牛用利福昔明子宫注入剂有关物质反相高效液相色谱检测方法的建立及应用 [J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(4):1211-1218.
- Huang H L, Xu F, Zhang D K, *et al.* Establishment and application of RP-HPLC method for determination of related substances in rifaximin uterine injection for dairy cattle [J]. Chinese animal husbandry and veterinary medicine, 2017, 44(4):1211-1218
- [21] Borelli G, Bertoli D. Acute, subacute, chronic toxicity and mutagenicity studies of rifaximin (L/105) in rats [J]. Chemioterapia, 1986, 5(4):263-267.
- [22] Bertoli D, Borelli G. Teratogenic action of Rifaximin in the rat and rabbit and its effect on perinatal development in the rat [J]. Boll Soc Ital Biol Sper, 1984, 60(5):1079-1085.
- [23] Bertoli D, Borelli G. Fertility study of rifaximin (L/105) in rats [J]. Chemioterapia, 1986, 5(3):204-207.
- [24] Food U S. FDA Approves New Use of Xifaxan for Patients with Liver Disease [J]. U. s. food & Drug Administration Documents, 2010.
- [25] 任淑萍, 陈瑞玲. 利福昔明的临床应用 [J]. 临床药物治疗杂志, 2005, (6):38-40.
- Ren S P, Chen R L. Clinical application of rifaximin [J]. Journal of clinical drug therapy, 2005, (6):38-40
- [26] 史同瑞, 朱庆贺, 王爽, 等. 利福昔明混悬剂的安全性试验 [J]. 动物医学进展, 2017, 38(3):86-89.
- Shi T R, Zhu Q H, Wang S, *et al.* Safety test of rifaximin suspension emulsion [J]. Progress in animal medicine, 2017, 38(3):86-89.
- [27] 王建, 程雪娇, 焦晓军, 等. 利福昔明乳房注入剂的局部刺激性与过敏性试验研究 [J]. 天津农业科学, 2016, 22(6):23-27.
- Wang J, Cheng X J, Jiao X J, *et al.* Experimental study on local irritation and allergy of rifaximin breast injection [J]. Tianjin Agricultural Science, 2016, 22(6):23-27.
- [28] 徐飞, 刘静, 黄慧丽, 等. 利福昔明子宫注入剂稳定性及其对家兔阴道黏膜刺激性研究 [J]. 中国畜牧兽医, 2019, 46(9):2795-2802.
- Xu F, Liu J, Huang H L, *et al.* Study on the stability of rifaximin intrauterine injection and its irritation to rabbit vaginal mucosa [J]. Chinese Journal of animal husbandry and veterinary medicine, 2019, 46(9):2795-2802.
- [29] 郭旭. 利福昔明乳房注入剂对干奶期奶牛临床性乳房炎预防效果的观察 [D]. 内蒙古农业大学, 2013.
- Guo X. Observation on the preventive effect of rifaximin breast injection on clinical mastitis in dry dairy cows [D]. Inner Mongolia Agricultural University, 2013.

(编辑:侯向辉)