

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.05.09

氟尼辛葡甲胺注射液对靶动物奶牛的安全性研究

孟 芳¹, 郑 莉¹, 林 红¹, 冯言言¹, 田振平², 孔 梅^{1*}, 吴连勇^{1*}

(1. 齐鲁动物保健品有限公司, 济南 250100; 2. 齐鲁晟华制药有限公司, 山东德州 251500)

[收稿日期] 2017-07-06 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 05-0056-07 [中图分类号] S859.796

[摘 要] 为研究氟尼辛葡甲胺注射液对靶动物奶牛的安全性, 选择 20 头健康泌乳奶牛, 随机分成 4 组, 即 1×(2.2 mg/kg bw)、3×(6.6 mg/kg bw)、5×(11.0 mg/kg bw) 推荐剂量组, 空白对照组(注射无菌注射用水)。静脉注射给药每日 1 次, 连续给药 7 d, 观察用药后奶牛的直肠温度、精神状态以及乳房局部症状等临床症状, 并进行血液生理和血清生化指标的测定。结果显示, 1×、3×推荐剂量组临床观察未发现明显的不良反应, 血液生理、生化指标检测结果均在正常范围内, 表明氟尼辛葡甲胺注射液在临床上用于靶动物奶牛是安全的。

[关键词] 氟尼辛葡甲胺; 靶动物安全性; 奶牛

Study on the Target Animal Safety of Flunixin Meglumine on Dairy Cattle

MENG Fang¹, ZHENG Li¹, LIN Hong¹, FENG Yan-yan¹, TIAN Zhen-ping², KONG Mei^{1*}, WU Lian-yong^{1*}

(1. Qilu Animal Health Products Co Ltd, Jinan 250100, China; 2. Qilu Synva Pharmaceutical Co., Ltd. Dezhou, Shandong 251500, China)

Corresponding authors: KONG Mei, E-mail: mei.kong@qilu-pharma.com; WU Lian-yong, E-mail: lianyong.wu@qilu-pharma.com

Abstract: The aim of the experiment was to evaluate the safety of flunixin meglumine injection on dairy cows. Twenty healthy lactating dairy cows were selected in this experiment and divided into 4 groups randomly: the recommended dosage (2.2 mg/kg bw), three times of recommended dosage (6.6 mg/kg bw) group, five times of recommended dosage (11.0 mg/kg bw), the negative control. Each group was treated once a day by intravenous injection for seven days. During the experiment, rectal temperature, mental attitude, local reaction of the udder, hematology and serum chemistries of the dairy cows were undertaken. The result shows that the clinical symptoms of animals in the 1×, 3×dose level were normal, the hematology and serum chemistry index in the normal range. The flunixin meglumine injection is safe to dairy cow.

Key words: flunixin meglumine; target animal safety; dairy cattle

氟尼辛葡甲胺, 为非甾体类抗炎药物 (NSAIDs), 美国先灵葆雅公司于 20 世纪 90 年代将其开发成注射剂并于 1998 年由 FDA^[1] 批准用于治

疗由牛呼吸系统疾病、内毒素血症及急性奶牛乳房炎所导致的发热。2007 年, 农业部第 865 号公告批准氟尼辛葡甲胺注射液用于家畜及小动物发热性、

作者简介: 孟 芳, 硕士研究生, 从事新兽药开发研究。

通讯作者: 孔 梅, E-mail: mei.kong@qilu-pharma.com; 吴连勇, E-mail: lianyong.wu@qilu-pharma.com

炎症性疾患、肌肉痛和软组织痛。与传统的 NSAIDs 相比,氟尼辛葡甲胺化学结构独特,解热镇痛作用强,毒副作用低,在牛奶中代谢迅速,休药期短^[2-3]。NSAIDs 由于起效迅速,可解热、减轻炎症肿胀及疼痛并能改善功能,对控制疾病的进程乃至预后发挥着至关重要的作用,临床中常与抗生素联合使用^[4-5],需求量十分巨大,因此,其在临床使用中的安全性尤为重要。目前国内尚无氟尼辛葡甲胺注射液对靶动物奶牛安全性的相关研究。本试验选用健康泌乳奶牛进行氟尼辛葡甲胺注射液的靶动物安全性试验,以期为临床用药提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 药品 氟尼辛葡甲胺注射液,规格 100 mL:5 g;批号:1402001,由齐鲁动物保健品有限公司提供;推荐用药方法:静脉注射:一次量,每 1 kg 体重,奶牛 2.2 mg/kg,连用不超过 5 d。

1.2 仪器 全自动血细胞分析仪 (CELL-DYN 400,美国雅培公司);Technion 全自动生化分析仪 (RA-1000,美国泰尔康公司);牛奶体细胞计数仪 (KD-400,北京康达智信科技有限公司)。

1.3 动物 从北京市房山区奶牛场的 240 多头荷斯坦奶牛 (胎次:2~3 胎)中随机选择泌乳期健康奶牛 20 头,体重为 400~450 kg。

1.4 试验分组及给药^[6] 20 头奶牛随机分成 4 个组,每组 5 头。其中 3 个受试药物组,即 1×(2.2 mg/kg bw)、3×(6.6 mg/kg bw)、5×(11.0 mg/kg bw)推荐剂量组,每日上午 8 点挤奶后颈静脉注射给药 1 次,连续给药 7 d,并于最后一次给药后临床观察 3 d。空白对照组,注射灭菌注射用水。

1.5 观测指标

1.5.1 奶牛临床表现和乳房局部症状 整个试验期间,观察记录用药奶牛的精神状态、采食饮水、粪尿排泄、直肠温度、呼吸、脉搏、乳房局部症状 (肿胀、潮红发热、疼痛等)等临床表现,分别在首次给药前第 0 日和首次给药后第 3 日和第 7 日对各组奶牛的上述临床表现按给定标准进行评分 (表 1~表 2)。

表 1 奶牛一般临床表现观察

Tab 1 General Physical Examination of dairy cow		
观察指标	记录值	正常参考值
直肠温度/℃		37.8~39.8
呼吸 (R)/(次/分钟)		10~30
脉搏 (P)/(次/分钟)		50~70

表 2 奶牛临床症状和乳房局部症状评分表

Tab 2 The score of clinical symptom of mammary gland		
指标	评分	评分依据
精神状态	0 分	正常
	1 分	比平常安静或激动
	2 分	躁动不安或神情冷漠
	3 分	惊厥或昏迷
行为表现	0 分	行为、采食正常
	1 分	行为稍有异常,采食量稍减
	2 分	行为有异常,采食量显著减少
	0 分	无乳房肿胀、潮红发热及疼痛表现
乳房局部症状	1 分	乳房轻微肿胀、潮红发热
	2 分	乳房肿胀、潮红发热、轻微疼痛
	3 分	乳房极度肿胀,疼痛显著

1.5.2 血液生理指标 分别在首次给药前第 0 日和首次给药后第 3 日和第 7 日对各组奶牛颈静脉采血 5~10 mL,进行血常规检查。检测参数包括红细胞计数 (RBC)、白细胞计数 (WBC)、血红蛋白 (HGB)、平均红细胞体积 (MCV)、血小板计数 (PLT)等。

1.5.3 血液生化指标 分别在首次给药前第 0 日和首次给药后第 3 日和第 7 日对各组奶牛颈静脉采血 5~10 mL,进行血液生化检查。检测参数包括胆固醇 (CHOL)、血尿素氮 (BUN)、葡萄糖 (GLU)、肌酐 (CREA)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸转氨酶 (AST)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)等。

1.5.4 体细胞数 在首次给药前第 0 日和首次给药后第 3 日和第 7 日对各组奶牛进行桶奶采集,采集为每日挤奶三次的中间一次,即上午给药后的那一次,进行桶奶牛奶中体细胞数指标测定。

1.6 结果判定、数据处理 观察记录各剂量组和空白对照组试验奶牛用药前后的临床症状,记录各试验组奶牛的血液生理指标和血清生化指标数值,使用 SPSS20.0 统计软件计算各指标的平均值与标准差,采用 t 检验比较各指标的差异性。

2 结果与分析

2.1 各剂量组奶牛直肠体温、脉搏和呼吸次数 整个试验期间,给药组和对照组奶牛直肠体温、脉搏和呼吸次数均在正常范围之内。在不同组别不同时间以及同一组别不同时间点,上述三个指标差异均不显著($P>0.05$)。

2.2 各剂量组奶牛临床表现和乳房局部症状评分 对泌乳期奶牛连续给药 7 d 及停药后 3 d 的试验期

间,观察其精神状态、采食饮水、粪尿排泄和乳房局部症状(肿胀、潮红发热、疼痛等),随着给药剂量增加、给药后体内作用时间延长,不同组别不同时间以及同一组别不同时间点,所有动物行为未见异常,未见明显不良反应,也未发现动物死亡。

2.3 各剂量组奶牛血液生理、血清生化指标比较

2.3.1 血液学指标检查 随着给药剂量增加,给药后体内作用时间延长,各试验组与对照组奶牛在不同时间点以及同一组别不同时间点的血液学指标平均值未出现异常,均在奶牛正常生理指标范围之内(表 3~表 6),因此,未进行统计学分析,说明即使 5×推荐剂量氟尼辛葡甲胺注射液对奶牛血液指标也无显著影响。

表 3 空白对照组给药后 0 d、3 d、7 d 时血液学指标值($\bar{X}\pm s$)

Tab 3 The Hematology of the control group on day 0,3,7 after dosing($\bar{X}\pm s$)					
检测指标	单位	空白对照组 0 d($n=5$)	空白对照组 3 d($n=5$)	空白对照组 7 d($n=5$)	正常参考值
HGB	g/L	131.76±19.92	130.56±21.00	168.58±22.86	80~150
RBC	* 10 ¹² /L	5.83±0.64	5.53±0.98	5.36±0.54	5~10
MCV	fL	46.15±3.31	42.09±3.90	43.20±0.64	40~60
MCH	pg	20.37±5.21	17.36±2.20	19.78±5.52	11.0~17.0
WBC	* 10 ⁹ /L	11.09±2.18	10.18±1.77	12.10±3.36	4.00~12.00
PLT	* 10 ⁶ /L	423.28±10.76	468.26±23.52	462.70±19.68	100~800
LYM [#]	%	52.43±3.76	58.48±5.41	50.39±3.59	45~75

红细胞数(RBC);平均红细胞体积(MCV);红细胞平均血红蛋白含量(MCH);血红蛋白(HGB);白细胞(WBC);淋巴细胞(LYM[#]);血小板计数(PLT)(下同)

表 4 1×剂量组给药后 0 d、3 d、7 d 时血液学指标值($\bar{X}\pm s$)

Tab 4 The Hematology of the 1× group on day 0,3,7 after dosing($\bar{X}\pm s$)					
检测指标	单位	空白对照组 0 d($n=5$)	空白对照组 3 d($n=5$)	空白对照组 7 d($n=5$)	正常参考值
HGB	g/L	175.14±9.92	131.39±16.07	157.24±18.91	80~150
RBC	* 10 ¹² /L	5.30±0.59	5.35±0.51	5.37±0.62	5~10
MCV	fL	49.97±1.71	47.82±6.62	47.37±1.64	40~60
MCH	pg	16.52±1.35	22.68±7.00	17.50±3.30	11.0~17.0
WBC	* 10 ⁹ /L	8.24±1.16	10.89±2.76	9.32±1.91	4.00~12.00
VPLT	* 10 ⁶ /L	475.44±24.90	468.05±4.72	441.14±16.13	100~800
LYM [#]	%	54.87±4.09	57.14±6.54	53.42±4.78	45~75

表 5 3×剂量组给药后 0 d、3 d、7 d 时血液学指标值($\bar{X}\pm s$)

Tab 5 The Hematology of the 3× group on day 0,3,7 after dosing($\bar{X}\pm s$)					
检测指标	单位	空白对照组 0 d(n=5)	空白对照组 3 d(n=5)	空白对照组 7 d(n=5)	正常参考值
HGB	g/L	140.10±4.76	136.32±20.48	141.65±12.91	80~150
RBC	* 10 ¹² /L	5.27±0.42	6.02±0.72	5.12±0.48	5~10
MCV	fL	45.46±3.10	46.05±1.69	54.58±5.86	40~60
MCH	pg	16.84±0.36	15.80±2.29	15.64±1.05	11.0~17.0
WBC	* 10 ⁹ /L	10.31±0.95	11.90±1.69	10.54±1.31	4.00~12.00
PLT	* 10 ⁶ /L	470.10±11.12	465.59±11.14	490.60±38.24	100~800
LYM [#]	%	67.35±6.08	58.23±3.51	62.45±3.68	45~75

表 6 5×剂量组给药后 0 d、3 d、7 d 时血液学指标值($\bar{X}\pm s$)

Tab 6 The Hematology of the 5× group on day 0,3,7 after dosing($\bar{X}\pm s$)					
检测指标	单位	空白对照组 0 d(n=5)	空白对照组 3 d(n=5)	空白对照组 7 d(n=5)	正常参考值
HGB	g/L	140.36±11.70	147.17±15.72	141.33±6.70	80~150
RBC	* 10 ¹² /L	5.34±0.32	5.21±0.30	4.88±0.17	5~10
MCV	fL	48.61±1.85	48.12±3.07	46.33±2.29	40~60
MCH	pg	15.07±0.85	15.75±1.03	14.97±1.72	11.0~17.0
WBC	* 10 ⁹ /L	10.33±1.18	10.25±1.07	10.31±1.05	4.00~12.00
PLT	* 10 ⁶ /L	480.80±41.30	502.97±35.25	451.16±14.53	100~800
LYM [#]	%	58.29±2.51	53.71±3.11	58.06±3.02	45~75

2.3.2 血清生化指标检查 1×、3×推荐剂量组奶牛在首次给药前第 0 日和首次给药后第 3 日和 7 日以及 5×推荐剂量组奶牛首次给药前第 0 日和首次给药后 3 d 的血清生化数据与对照组奶牛不同采样点时间获得的血清生化指标均在正常范围之内,之间无显著差异(表 7~表 10),但对于 5×推荐剂量组奶牛,首次给药后 7 d,5 头奶牛中有 2 头奶牛出现尿素氮和肌酐水平升高,说明 5×推荐剂量注射给药对部分奶牛肾脏功能有影响。

表 7 空白对照组奶牛在首次给药前第 0 日和首次给药后第 3 日、第 7 日时血清生化指标值($\bar{X}\pm s$)

Tab 7 The Blood Chemistry of the control group on day 0,3,7 after dosing($\bar{X}\pm s$)					
检测指标	单位	空白对照组 0 d(n=5)	空白对照组 3 d(n=5)	空白对照组 7 d(n=5)	正常参考值
ALT	U/L	20.23±4.05	24.59±6.64	19.64±3.05	14~38
AST	U/L	50.00±4.41	69.41±12.10	59.81±8.12	0~150
BUN	mmoL/L	3.32±0.79	3.90±1.10	4.26±1.17	1.8~7.1
CHOL	mmoL/L	2.51±0.80	2.31±0.41	2.50±1.10	2.1~8.3
TBIL	umol/L	0.64±0.70	0.78±0.22	0.26±0.25	0~9
TP	g/L	73.88±1.60	73.59±8.34	69.74±8.33	67~75
ALB	g/L	30.65±2.78	28.63±7.81	30.92±3.32	23~38
DBIL	umoL/L	0.45±0.37	0.23±0.25	1.20±0.72	0~5

续表					
检测指标	单位	空白对照组 0 d(n=5)	空白对照组 3 d(n=5)	空白对照组 7 d(n=5)	正常参考值
ALKP	U/L	51.02±6.06	43.36±4.65	45.15±5.08	10~77
CREA	umoL/L	65.24±7.22	73.21±14.04	75.49±5.26	60~120
CHE	U/L	69.06±2.44	63.76±3.51	75.77±8.07	70
GLU	mmoL/L	3.12±0.41	3.27±0.73	3.45±0.55	2.6~4.3

白蛋白(ALB);碱性磷酸酶(ALKP);丙氨酸氨基转移酶(ALT);天冬氨酸转氨酶(AST);血尿素氮(BUN);胆固醇(CHOL);肌酐(CREA);直接胆红素(DBIL);葡萄糖(GLU);总胆红素(TBIL);胆碱酯酶(CHE);总蛋白(TP)(下同)

表 8 1×剂量组奶牛在首次给药前第 0 日和首次给药后第 3 日、第 7 日时血清生化指标值($\bar{X}\pm s$)

Tab 8 The Blood Chemistry of the 1× group on day 0,3,7 after dosing($\bar{X}\pm s$)					
检测指标	单位	空白对照组 0 d(n=5)	空白对照组 3 d(n=5)	空白对照组 7 d(n=5)	正常参考值
ALT	U/L	22.17±4.89	25.39±6.42	24.86±2.70	14~38
AST	U/L	68.34±18.31	64.98±5.05	67.76±11.89	0~150
BUN	mmoL/L	4.76±1.22	3.64±0.83	3.54±1.77	1.8~7.1
CHOL	mmoL/L	4.34±0.96	3.27±0.35	4.05±1.03	2.1~8.3
TBIL	umol/L	0.99±0.47	0.22±0.15	0.58±0.33	0~9
TP	g/L	72.12±3.40	70.78±3.80	77.05±7.02	67~75
ALB	g/L	35.00±7.27	35.48±3.88	35.08±7.18	23~38
DBIL	umoL/L	0.82±0.14	0.27±0.19	1.16±0.51	0~5
ALKP	U/L	48.82±7.39	47.86±12.60	43.73±7.45	10~77
CREA	umoL/L	76.35±15.61	75.28±8.82	83.32±14.76	60~120
CHE	U/L	78.44±10.38	71.04±6.48	69.19±4.24	70
GLU	mmoL/L	3.64±0.30	4.00±0.33	3.27±0.34	2.6~4.3

表 9 3×剂量组奶牛在首次给药前第 0 日和首次给药后第 3 日、第 7 日时血清生化指标值($\bar{X}\pm s$)

Tab 9 The Blood Chemistry of the 3× group on day 0,3,7 after dosing($\bar{X}\pm s$)					
检测指标	单位	空白对照组 0 d(n=5)	空白对照组 3 d(n=5)	空白对照组 7 d(n=5)	正常参考值
ALT	U/L	24.58±1.78	22.47±5.31	19.48±1.96	14~38
AST	U/L	58.92±11.37	74.08±8.47	70.18±4.45	0~150
BUN	mmoL/L	3.23±1.03	4.00±1.37	4.08±0.84	1.8~7.1
CHOL	mmoL/L	3.66±1.22	2.85±0.23	3.98±1.10	2.1~8.3
TBIL	umol/L	0.31±0.18	1.19±0.55	1.01±0.12	0~9
TP	g/L	68.39±8.80	72.88±12.51	70.84±3.91	67~75
ALB	g/L	38.03±5.22	29.80±6.10	32.00±4.13	23~38
DBIL	umoL/L	0.47±0.07	1.01±0.22	0.70±0.26	0~5
ALKP	U/L	48.49±4.90	42.64±5.38	52.42±3.99	10~77
CREA	umoL/L	72.42±6.37	72.04±2.90	77.62±6.74	60~120
CHE	U/L	67.55±3.13	69.41±1.03	70.26±1.82	70
GLU	mmoL/L	3.81±0.47	3.38±0.62	3.77±0.52	2.6~4.3

表 10 5×剂量组奶牛在首次给药前第 0 日和首次给药后第 3 日、第 7 日时血清生化指标值($\bar{X}\pm s$)

Tab 10 The Blood Chemistry of the 5× group on day 0,3,7 after dosing($\bar{X}\pm s$)					
检测指标	单位	空白对照组 0 d(n=5)	空白对照组 3 d(n=5)	空白对照组 7 d(n=5)	正常参考值
ALT	U/L	25.07±3.52	27.09±3.85	18.09±4.48	14~38
AST	U/L	60.30±5.45	65.62±2.85	64.71±7.79	0~150
BUN	mmol/L	2.93±0.66	4.12±0.99	6.28 * ±0.48	1.8~7.1
CHOL	mmol/L	4.14±0.46	3.43±0.44	3.11±0.35	2.1~8.3
TBIL	umol/L	0.67±0.32	0.71±0.03	0.66±0.30	0~9
TP	g/L	71.90±4.23	66.91±3.46	74.76±7.01	67~75
ALB	g/L	33.94±3.39	32.97±4.49	31.86±5.07	23~38
DBIL	umol/L	0.68±0.16	0.77±0.09	0.64±0.17	0~5
ALKP	U/L	48.80±4.97	46.07±3.00	50.24±2.14	10~77
CREA	umol/L	67.50±7.46	68.01±2.58	132.72 * ±25.04	60~120
CHE	U/L	64.80±6.00	70.60±3.01	66.61±2.74	70
GLU	mmol/L	3.16±0.28	3.20±0.28	3.39±0.27	2.6~4.3

2.4 试验奶牛乳汁体细胞数 各组试验奶牛在首次给药前第 0 日和首次给药后第 3 日、第 7 日采集奶样进行 SCC 检测,统计分析结果见表 11。数据可见:在首次给药前第 0 日和首次给药后第 3 日、第 7 日各组试验奶牛的 SCC 算术平均值均未超过 50 万/mL,且组内与组间不同时间点相比,统计学差异不显著,而且体细胞数均在正常范围内,说明奶牛乳房处于健康状态。

表 11 试验奶牛首次在给药前第 0 日和首次给药后第 3 日、第 7 日乳汁 SCC 检测值比较($\bar{X}\pm s$)

Tab 11 The SCC in milk of each group on day 0 and 7 after dosing($\bar{X}\pm s$)				
组别	奶牛数	体细胞数(万/mL)		
		首次给药前第 0 日	用药第 3 日	用药第 7 日
空白对照组	5	31.60±15.35	36.77±8.69	32.54±9.63
1×推荐剂量组	5	32.37±12.77	31.52±9.99	39.04±8.25
3×推荐剂量组	5	33.05±13.26	36.58±8.41	38.59±9.63
5×推荐剂量组	5	31.02±18.68	32.72±12.76	37.09±10.42

3 结 论

本试验评估了氟尼辛葡甲胺注射液对奶牛的靶动物安全性,为该制剂在奶牛临床中的使用提供了科学依据。美国食品药品监督管理局(FDA)报道了先灵葆雅公司开发的氟尼辛葡甲胺注射液对肉牛靶动物安全性试验研究^[1],试验中分别给予 1×(2.2 mg/kg bw)、3×(6.6 mg/kg bw)、5×(11.0 mg/kg bw)推荐剂量,每日静脉注射 1 次,连

续给药 9 d,结果显示,3×和 5×给药剂量组动物的尿液中血细胞比例明显增加,甚至出现尿液潜血的现象,这说明高剂量给药对牛肾脏功能有影响。本研究中,氟尼辛葡甲胺注射液对奶牛的临床症状、乳房局部症状、血液学指标无影响,仅 5×推荐剂量组在给药后 7 d,有 2 头奶牛出现尿素氮水平升高,说明高剂量给药对奶牛的肾脏功能有显著影响,与 FDA 的报告基本一致。

国内尚无氟尼辛葡甲胺注射液在奶牛上使用的安全性研究。吴文学^[7]等的研究中采用 15 头长白杂交商品猪,分为 $1 \times (1.1 \text{ mg/kg bw})$ 、 $3 \times (3.3 \text{ mg/kg bw})$ 、 $5 \times (5.5 \text{ mg/kg bw})$ 推荐剂量组三个组,给药后进行临床观察、显微病理和血液生化检查, $3 \times$ 、 $5 \times$ 剂量组猪注射部位局部轻度肿胀, $5 \times$ 剂量组猪的血红蛋白值、淋巴细胞百分数和肌酐水平下降,丙氨酸氨基转移酶和天门冬氨酸氨基转移酶升高,可见高剂量的氟尼辛葡甲胺会对猪的肝脏功能造成一定程度的影响。

在本文研究中, $1 \times$ 、 $3 \times$ 推荐剂量组奶牛分别给予 2.2 、 6.6 mg/kg bw 剂量的氟尼辛葡甲胺注射液,每日 1 次,连用 7 d,所有奶牛的临床症状、乳房局部症状、血液生理指标和血清生化指标均未受到影响,说明氟尼辛葡甲胺注射液临床应用于奶牛是安全的,不影响奶牛的正常生理功能,不会对奶牛产生治疗外的影响。需要注意的是 $5 \times$ 推荐剂量组给药 7 d 后有 2 头奶牛出现尿素氮、肌酐水平升高,尿素氮和血肌酐是肾功能的两个重要指标,这两个指标升高可能是由于微循环损伤、肾小球损伤和基底膜损伤等主要病理变化所引起,由于未进行病理剖检,因此,未最终确诊病理改变。由此得出,氟尼辛葡甲胺注射液超剂量长期使用会对奶牛的肾脏功能造成一定程度损伤,因此,在临床使用中严禁超剂量长期使用。

参考文献:

- [1] <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/FOIADrugSummaries/ucm064905.pdf>.
 - [2] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014324.pdf.
 - [3] <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Products/ApprovedAnimalDrugProducts/FOIADrugSummaries/ucm064910.pdf>.
 - [4] Thiry J, Gonzalez-Martin JV, Elvira L, et al. Treatment of naturally occurring bovine respiratory disease in juvenile calves with a single administration of a florfenicol plus flunixin meglumine formulation[J]. Vet Rec, 2014, 174 (17): 430.
 - [5] Guzel M, Karakurum M C, Durgut R, et al. Clinical efficacy of diclofenac sodium and flunixin meglumine as adjuncts to antibacterial treatment of respiratory disease of calves[J]. Aust Vet J, 2010, 88 (6): 236-239.
 - [6] <https://www.fda.gov/downloads/AnimalVeterinary/Guidance-ComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/UCM052464.pdf>.
 - [7] 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.
- WU wenxue, WANG zhongjie, LI jinxiang. The study of the new animal drug flunixin meglumine[J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine, 2006, (42) 1: 51-53.

(编辑:侯向辉)