doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.05.10

加米霉素注射液特殊安全性试验研究

张云茜,邓　菲,路美玉

(华北制药集团动物保健品有限责任公司,石家庄 050041)

[收稿日期] 2017-09-15　[文献标识码]A　[文章编号]1002-1280 (2018) 05-0063-09　[中图分类号]S859.796

[摘　要]　通过豚鼠、大白兔的皮肤致敏、皮肤刺激、肌肉刺激、红细胞溶血试验,考察加米霉素注射液的安全性。试验用新西兰大白兔 8 只进行皮肤刺激,染毒剂量为加米霉素注射液 0.5 mL/只(规格:150 mg/mL);用白化豚鼠进行皮肤致敏试验,按 0.5 mL/kg 剂量,以豚鼠背部左侧皮肤进行染毒;用新西兰大白兔 24 只,进行肌肉刺激试验,在右侧股四头肌注入 6、12、30 mg/kg bw,左侧股四头肌注入同样体积的灭菌 0.9%氯化钠溶液作对照;用新西兰大白兔 2 只,进行红细胞溶血试验,采用体外试管法进行,采心脏血 50 mL,制成血细胞悬液,加入受试药物原液温育 3 h。结果显示,皮肤刺激试验:受试物加米霉素注射液各个时间点的刺激反应积分均值为 0;皮肤致敏试验:受试药物组和阴性对照组豚鼠的皮肤过敏反应率为 0;肌肉刺激试验:给予受试物各个时间点的刺激反应积分均值为 0;红细胞溶血试验:受试药物及阴性对照在 3 h 内红细胞全部下沉,上清液体均为澄明,溶液中未见棕红色或红棕色絮状沉淀。试验表明加米霉素注射剂无皮肤刺激性、不出现过敏反应、无肌肉刺激性、无溶血和凝聚作用,临床上可以肌肉注射使用。

[关键词]　加米霉素注射液;特殊安全性;皮肤刺激;皮肤致敏;肌肉刺激;红细胞溶血性

Special Safety Research of Gamithromycin Injection

ZHANG Yun-Qian, DENG Fei, LU Mei-yu

(*North China Pharmaceutical Group Corporation Veterinary Co Ltd*, *Shijiazhuang* 050041, *China*)

Abstract: Study on the safety of gamithromycin injection through skin sensitization, skin irritation, muscle stimulation and erythrocyte hemolysis test in guinea pigs and rabbits was made so as to provide reference for clinical medication safety.The skin irritation test with 8 New Zealand white rabbits was done, and the dose of the drug was 0.5 mL (specification: 150 mg/mL); The skin sensitization experiment was carried out with albino guinea pig, Exposure to the left side of the back of the guinea pig at a dose of 0.5 mL/kg; do the muscle stimulation test with 24 New Zealand white rabbits, injection of 6, 12,30 mg/kg bw into the right quadriceps, the left quadriceps was injected with the same volume of sterilized 0.9% sodium chloride solution as a control; do the erythrocyte hemolysis test with 2 New Zealand white rabbits by external test tubemethod, collect heart blood 50 mL,make blood cell suspensions,and then add the liquid temperature of the tested medicine 3 h.Results of skin irritation test: the average value of stimulating reaction points of the subjects with gamithromycin injection at

作者简介: 张云茜,理学学士,高级工程师,从事兽药与饲料添加剂研发工作。E-mail:378977016@qq.com

different time points was 0. Skin sensitization test: the allergic reaction rate was 0 which guinea pigs were treated with the tested drug group and the negative control; Muscle stimulation test: the mean value of stimulation reaction points at each point was 0; Hemolysis of erythrocyte test: the red cells of the tested drugs and the negative control all sunk in 3 h, and the supernatant liquid was clear, no brown or red-brown flocculent precipitate was seen in the solution. The results showed no skin irritation, no allergic reaction, no muscular irritation, no hemolysis and condensation in the injection of gamithromycin injection, it is clinically safe enough for muscle injection.

Key words: gamithromycin injection; special safety; skin irritation; skin sensitization; muscle stimulation; hemolysis of erythrocyte

加米霉素注射液属动物专用大环内酯类半合成抗生素,已上市产品为法国梅里亚公司的 Zactran。主要作用于溶血性曼氏杆菌、多杀性巴氏杆菌、睡眠嗜组织菌等引起牛呼吸道疾病的病原菌[1]。此外,对牛传染性胸膜肺炎的病原体-丝状支原体丝状亚种[2]、马链球菌兽疫亚种和对大环内酯类耐药和敏感的马红球菌[3]以及猪肺炎支原体和胸膜肺炎放线杆菌[4]均具有较好的体外抗菌活性。由于加米霉素在靶组织中有较高的活性浓度,对呼吸系统疾病病原菌药效迅速且持久[5],具有抗菌谱广、抗菌活性强、动物专用、单次给药、吸收迅速、生物利用度高、低残留、安全高效等优点,故在动物呼吸道感染性疾病防治中具有广阔的应用前景[6-8]。我国已批准进口该药[9],根据农业部公告要求,在国内生产此产品,须进行特殊安全性试验[10]。鉴于国内当前没有加米霉素注射液临床使用有关全部特殊安全性方面的资料,本研究旨在通过豚鼠、大白兔的皮肤致敏、皮肤刺激、局部刺激、红细胞溶血试验,全面考察加米霉素注射液的特殊安全性,从而为临床用药提供参考。

1 材料与方法

1.1 受试药物 加米霉素注射液,150 mg/mL,由华北制药集团动物保健品有限责任公司提供,批号:GMM03-1-GMM1。阳性对照药物:2,4-二硝基氯苯(含量 99%),购自 sigma 公司。

1.2 试验动物 新西兰大白兔(体重 2.5~3 kg)34 只,雌雄各半,单笼、常规饲料喂养,自由饮水,由北京市海淀兴隆实验动物养殖厂提供,动物质量合格证编号为:NO.1180 5800001198;豚鼠系 Hartley 种白化豚鼠 40 只(一级,体重 260~320 g),雌雄各半,常规饲料喂养,自由饮水,由北京市海淀兴旺动物养殖场提供,动物生产许可证编号:SCXK(京)2016-0003。

1.3 试验方法及判定原则

1.3.1 皮肤刺激试验 采用新西兰大白兔进行,分组及剂量见表 1。取加米霉素注射剂,直接涂布于左侧已去毛的皮肤上,然后用二层纱布(2.5 cm×2.5 cm)和一层无刺激塑料膜覆盖,再用无刺激胶布固定,家兔的右侧去毛皮肤涂布赋形剂(生理盐水)作对照。贴敷 4 h 后,除去受试物并用温水清洁给药部位。每天一次,连续 7 d,每次给药时间相同。

每次去除药物后 1 h 以及再次贴敷前观察去毛部位皮肤是否有红斑、水肿及其他异常表现,并在末次给药后 1、24、48、72 h 肉眼观察去毛部位皮肤局部反应,按照《药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则》[11](以下简称《原则》)进行刺激反应评分。以受试动物评分积分的平均值进行综合评价,最高积分均值 < 0.50,无刺激性;0.50~2.99,轻度刺激性;3.00~5.99 中度刺激性;6.00~8.00强刺激性。

表 1 皮肤刺激试验分组、剂量

Tab 1 Test group and dose of skin irrigation response

分组(Group)	数量(Quantity)	剂量(Dose)/mL
试验(Test)	8	0.5
对照(Control)	8	0.5

1.3.2　皮肤致敏试验　采用白化豚鼠进行,分组及剂量见表 2,以豚鼠背部左侧皮肤进行染毒。先进行诱导接触,分别在试验 0、7、14 d 时,在试验组豚鼠左侧备皮处涂敷加米霉素注射液,在阳性对照组动物相同部位涂敷 2,4-二硝基氯苯。末次诱导后 14 d 进行激发接触,实验组和阴性对照组涂敷加米霉素注射剂,阳性对照组动物涂敷 2,4-二硝基氯苯。

激发接触实验染毒后 24、48、72 h,根据《原则》评判是否出现皮肤致敏反应并判定致敏强度。

表 2　皮肤致敏试验分组、剂量

Tab 2　Test group and dose of skin sensitization response

分组(Group)	数量(Quantity)	剂量(Dose)
试验(Test)	20	0.5 mL/kg
阴性(Negative)	10	0
阳性(Positive)	10	0.2mL

1.3.3　肌肉刺激试验　采用新西兰大白兔进行,分组及剂量见表 3。试验前 24 h 剪去两侧股四头肌部位的兔毛,碘酊和乙醇消毒后分别在右侧股四头肌注入受试药物,左侧股四头肌注入同样体积的灭菌 0.9%氯化钠溶液作对照。

给予受试物后 4、12、24、48 h 观察皮肤表面的反应及变化情况。观察 48 h 后将家兔处死,剖开股四头肌,肉眼观察注射部位肌肉组织的药液吸收情况,检查注射局部是否产生刺激性反应;并将高、中、低剂量组和对照组各 4 只(雌雄各两只)注射部位肌肉进行病理学检验。根据《原则》进行刺激反应评分。

表 3　肌肉刺激试验分组、剂量

Tab 3　Test group and dose of muscle irritation response

分组(Group)	数量(Quantity)	剂量(Dose)
1 倍剂量(One dose)	8	6 mg/kg
2 倍剂量(Double dose)	8	12 mg/kg
5 倍剂量(Quintuple dose)	8	30 mg/kg
对照(Control)	24	0.9%

1.3.4　溶血试验　试验动物为新西兰大白兔 2 只,采用体外试管法,即肉眼观察法进行,分组及剂量见表 4。采心脏血 50 mL,制成脱纤血液,处理后置 37±0.5 ℃的恒温箱中进行温育。15 min、1 h、2 h、3 h各观察 1 次,若试验中的溶液呈澄明红色,管底无细胞残留或有少量红细胞残留,表明有溶血发生;如红细胞全部下沉,上清液体无色澄明,表明无溶血发生。若溶液中有棕红色或红棕色絮状沉淀,振摇后不分散,表明有红细胞凝聚发生。如有红细胞凝聚的现象,进一步判定是真凝聚还是假凝聚。

表 4　红细胞溶血试验分组、剂量

Tab 4　Test grouping and dose of muscle irritation response

试管编号 (Test tube No.)	2%红细胞悬液/mL (2% Red cell suspension)	0.9%氯化钠/mL (0.9% Sodium chloride)	蒸馏水/mL (Distilled water)	受试物/mL (Tested medicine)
1	2.5	2.0	0	0.5
2	2.5	2.1	0	0.4
3	2.5	2.2	0	0.3
4	2.5	2.3	0	0.2
5	2.5	2.4	0	0.1
6	2.5	2.5	0	0
7	2.5	0	2.5	0

2　结果及分析

2.1　皮肤刺激试验　8 只受试新西兰大白兔连续给药 7 d 期间，在其去毛部位均未观察到皮肤红斑、水肿及其他异常表现，且在停药后观察期限内的各个时间点均未出现红斑和水肿等刺激反应，见图 1；根据《原则》判定受试物加米霉素注射液各个时间点的刺激反应积分均值为 0，与阴性对照组比较无显著差异，详见表 5，表明受试物加米霉素注射剂对新西兰大白兔无皮肤刺激性。

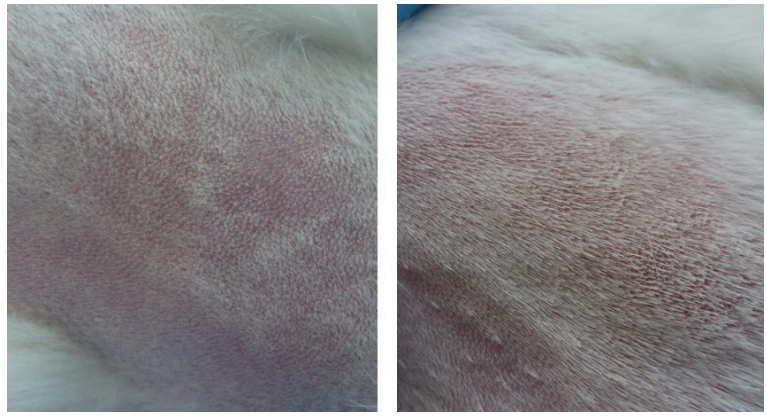
2.2　皮肤致敏试验　受试药物组和阴性对照组豚鼠的皮肤在激发给药 24、48、72 h 后，皮肤均未见红斑和水肿现象（图 2）；根据《原则》判定受试药物组和阴性对照过敏反应率为 0，而阳性对照组豚鼠均出现严重或中度红斑和水肿，过敏反应发生率为 100%，详见表 6。表明受试药物加米霉素注射剂对豚鼠皮肤进行诱导后不出现过敏反应，试验结果为阴性。

2.3　肌肉刺激试验　给予受试物后 4、12、24、48 h 均未观察到注射部位充血、瘙痒、起包。给予受试物后 48 h 处死各剂量组和对照组各 4 只（雌雄各两只）家兔，病理显示其组织注射部位血管未见出血、血栓、血管扩张充血、间质炎细胞浸润及血管壁周围组织坏死等异常改变，详见图 3。判定各个时间点的刺激反应积分均值为 0，与阴性对照组比较无显著差异，详见表 7，由此表明受试物加米霉素注射剂对新西兰大白兔无皮肤刺激性。

表 5　皮肤刺激分值

Tab 5　Skin irritation score

给药天数/d (Testing time)	组别 (Group)	动物数 (Animal quantity)	皮肤红斑分值 (Skin erythema scores)					皮肤水肿分值 (Skin edema scores)					皮肤刺激率/% (Irritation Occurrence rate)	皮肤刺激总分值 (Skin irritation total score)
			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
1	试验(Test)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	对照(Control)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	试验(Test)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	对照(Control)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	试验(Test)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	对照(Control)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	试验(Test)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	对照(Control)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	试验(Test)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	对照(Control)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	试验(Test)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	对照(Control)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	试验(Test)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	对照(Control)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 (Withdrawal)	试验(Test)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	对照(Control)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 (Withdrawal)	试验(Test)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	对照(Control)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3 (Withdrawal)	试验(Test)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	对照(Control)	8	8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



赋形剂对照组(给药 1 d)
Excipient Control group
(medicated 1 d)

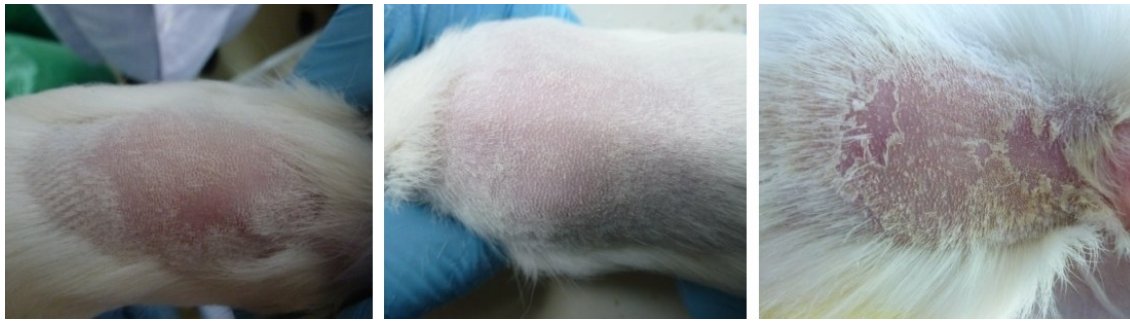
受试药物组(给药 1 d)
Tested medicine group
(medicated 1 d)

赋形剂对照组(停药后 72h)
Excipient Control group
(withdrawal after72 h)

受试药物组(停药后 72h)
Tested medicine group
(withdrawal after72 h)

图 1　新西兰大白兔皮肤刺激结果

Fig 1　Results of New Zealand white rabbits skin stimulation



受试药物组　　阴性对照组　　阳性对照组

图 2　豚鼠给药后 72 h 皮肤致敏结果

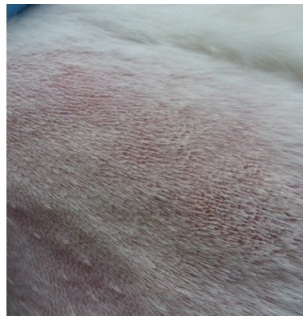
Fig 2　Results of guinea pigs skin sensitization after administration 72 h

表 6　皮肤致敏率

Tab 6　Skin sensitization rate

时间（Time）/h	分组（Gruop）	皮肤红斑分值（Skin erythema scores）					皮肤水肿分值（Skin edema scores）				过敏率（Allergy rate）/%
		0	1	2	3	4	0	1	2	3	
24	阳性（Positive）	0	0	4	6	0	0	0	3	7	100
	阴性（Negative）	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
	试验（Test）	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0
48	阳性（Positive）	0	0	7	3	0	0	0	4	6	100
	阴性（Negative）	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0
	试验（Test）	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0
72	阳性（Positive）	0	0	7	2	1	0	0	4	6	100
	阴性（Negative）	20	0	0	0	0	20	0	0	0	0
	试验（Test）	10	0	0	0	0	10	0	0	0	0

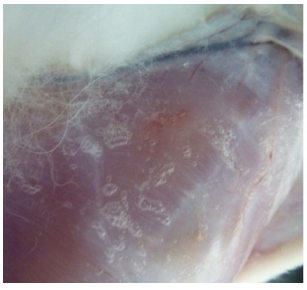
对照组（给药前）



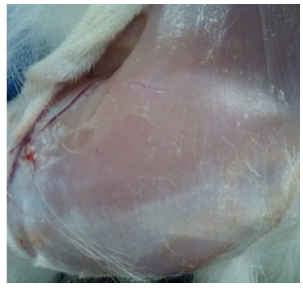
高剂量组（给药前）

对照组（给药后 48 h）

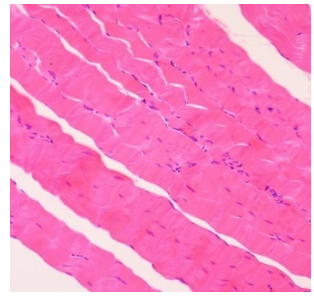
高剂量组（给药后 48 h）



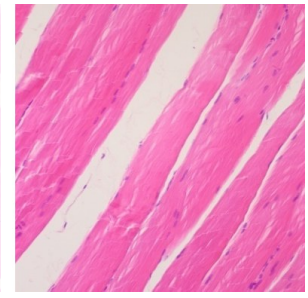
对照组（剖检）



高剂量组（剖检）



对照组



高剂量组

图 3　新西兰大白兔给药后 48 h 皮肤致敏及病理结果

Fig 3　Result of New Zealand white rabbits skin sensitisation pathology after administration 48h

表 7　刺激性反应分值

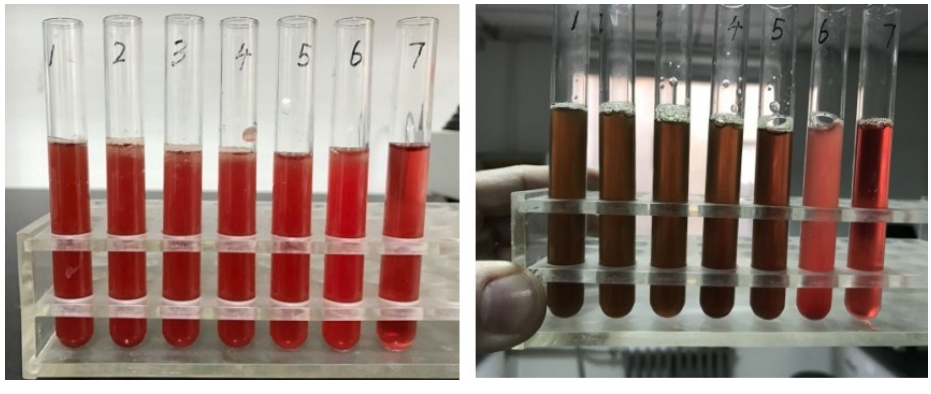
Tab 7　Irritation score

剂量（Dose）	动物编号（Animal No.）	对照（Control）	试验（Test）
高（High dose）	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
	5	0	0
	6	0	0
	7	0	0
	8	0	0
	9	0	0
	10	0	0
	11	0	0
中（Medium dose）	12	0	0
	13	0	0
	14	0	0
	15	0	0
	16	0	0
	17	0	0
	18	0	0
	19	0	0
低（Low dose）	20	0	0
	21	0	0
	22	0	0
	23	0	0
	24	0	0

2.4　溶血试验　试验结果显示 1~6 号试管在 3 h 内红细胞全部下沉，上清液体均为澄明，溶液中未见有棕红色或红棕色絮状沉淀；7 号试管有棕红色絮状沉淀，振摇后不分散，详见图 4，将凝聚物滴加 2 滴 0.9%氯化钠溶液，置显微镜下观察，凝聚物不被冲散。可判定受试药物及阴性对照未发生溶血和凝聚，阳性对照组发生溶血，表明加米霉素注射剂对兔红细胞无溶血和凝聚作用，可以注射使用。

3　结　论

药物特殊安全性试验是注射剂临床前安全性评价的重要组成部分，主要由体外溶血性试验、过敏性试验、局部刺激性试验等组成。任何一项试验结果出现阳性，则表明该药安全性评价不符合标准，不宜用于注射途径给药。国外对于加米霉素注射液特殊安全性的公开文献较少。但 ZACTRAN 在欧洲兽用药品委员会提交注册的评估报告[12-14]显示，在 3 只兔子的皮肤刺激性试验中，加米霉素会对皮肤造成轻微刺激，与本试验结果有差异。分析原因为试验用注射液在制备过程中采用了包膜缓释技术，改变药物释放过程，降低皮肤刺激度。同时本实验结果在药物的Ⅱ、Ⅲ期靶动物临床试验中得到验证，在牛、猪注射部位均未出现水肿等刺激反应。欧盟[12-14]及 FDA[15-16]根据靶动物牛、猪的安全性试验判定，加米霉素注射液以 6 mg/kg 体重剂量注射安全可行。



温育 15 min　　温育 3 h

图 4　新西兰大白兔红细胞溶血性结果

Fig 4　Result of New Zealand white rabbits red blood cell hemolysis

本研究通过大白兔、豚鼠的皮肤致敏、皮肤刺激、局部刺激、红细胞溶血试验表明,加米霉素注射剂无皮肤刺激性、不出现过敏反应(致敏率为 0)、无肌肉刺激性、无溶血和凝聚作用,临床上可以肌肉注射使用。

大环内酯类药物广泛应用于人及动物临床,如泰拉霉素[17-18]、红霉素、阿奇霉素和替米考星等,具有优良的抗菌抗炎作用[19-20]。加米霉素注射液作为新一代动物专用药品,它的特殊安全性研究及使用推广在保障食品安全、降低人用抗生素耐药性上有重要意义。加米霉素注射液属化学药品二类新兽药,特殊安全性试验为新药注册的重要组成部分,2017 年 2 月原研单位梅里亚有限公司已在我国进口注册该品种,本试验的研究对于抢占国内市场具有重要支持作用。

参考文献:

[1] EMA,2008.Scientific Discussion[EB/OL].http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/veterinary/000129/WC500068716.pdf,2008-05-04.

[2] Mitchell J D,Goh S,Mckellar Q A,*et al*. In vitro pharmacodynamics of gamithromycin against mycoplasma mycoides subspecies mycoides small colony[J].Vet J,2013,197(3):806-811.

[3] Berghaus L J,Giguere S,Sturgill T L,*et al*. Plasma pharmacokinetics,pulmonary disttrbution,and in vitro activity of gamithromycin in foals[J].J Vet Pharmacol Ther,2012,35(1):59-66.

[4] Wyns H, Meyer E,Plessers E,*et al*. Pharmacokinetics of gamithromycin after intravenous and subcutaneous administration in pigs [J].Res Vet Sci,2014,96(1):160-163.

[5] 冯克清. 加米霉素注射液在治疗肉牛和非泌乳奶牛呼吸系统疾病中的应用研究进展[J].中国兽药杂志,2016,50(8):66-69.

Feng K Q. Progress of Gamithromycin Injection in the Treatment of Respiratory System Diseases for Beef and Non Lactating Dairy Cattle [J].Chinese Journal of Veterinary Drug,2016, 50(8):66-69.

[6] 罗显阳. 加米霉素及其在牛呼吸系统疾病中的应用[J].广东畜牧兽医科技,2015,40(1):12-15.

Luo X Y. Gamithromycin and its application in bovine respiratory diseases[J].Guangdong Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine,2015,40(1):12-15

[7] 江志尧. 加米霉素及中间体的合成与抑菌活性研究[D].重庆:重庆大学,2010.

Jiang Z R. Study on the Synthesis and Antibacterial Activity of Gamithromycin and Intermediates[D]. Chongqing: Chongqing University, 2010.

[8] 向 蓉,杨大伟,岳 磊,等.兽用抗生素加米霉素研究进展[J].广东农业科学,2015,42(16):79-83.

Xiang R,Yang D W,Yue L,*et al*. Advance in Gamithromycin : veterinary antibiotic[J].Cuang dong Agicultural Sciences, 2015, 42(16):79-83.

[9] 农业部. 中华人民共和国农业部公告第 2497 号[S].

Ministry of Agriculture. Ministry of Agriculture of the People ´s Republic of China Notice No. 2497[S].

[10] 农业部. 中华人民共和国农业部公告第 442 号[S].

Ministry of Agriculture. Ministry of Agriculture of the People ´s Republic of China Notice No. 442[S].

[11] 国家食品药品监督管理总局.药物刺激性、过敏性和溶血性研究技术指导原则 2014 年版[S].

State Food and Drug Administration. Technical guidelines for drug irritation, allergic and hemolytic studies 2014 edition[S].

[12] EMA. European public MRL assessment report Gamithromycin (Bovine species), EMEA/CVMP/567075/2008 [EB/OL]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014340.pdf, 2009-07-16.

[13] EMA. CVMP assessment report for ZACTRAN for pigs, EMA/839749/2015[EB/OL]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/veterinary/000129/WC500203786.pdf,2015-12-10.

[14] EMA. European public MRL assessment report Gamithromycin (porcine), EMA/CVMP/350415/2014 [EB/OL]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2015/02/WC500183124.pdf, 2015-02-23.

[15] FDA. Freedom of information summary original new animal drug

application , Nada141 - 328, zactran, Gamithromycin Injectable Solution Beef and Non-Lactating Dairy Cattle [EB/OL]. http://www.fda.gov/downloads/animalveterinary/products/approved animal drug products/foiadrug summaries/ucm277806.pdf, 2011 - 01-11.

[16] FDA. Freedom of information summary supplmental new animal drug application, Nada141 - 328, zactran, Gamithromycin Injectable Solution Beef and Non - Lactating Dairy Cattle [EB/OL]. http://www. fda. gov/downloads/animalveterinary/products/approved animal drug products/foia drug summaries/ucm307838.pdf,2012-08-11.

[17] 周 磊,颜其贵,吴聪明.泰拉霉素和红霉素对一氧化氮和前列腺 e2 合成抑制作用的比较[J].中国农业科学,2010,43(9):1939-1947.

Zhou L, Yan Q G, Wu C M. *In vitro* Inhibitory Effects of Tulathromycin and Erythromycin on the Productions of NO and PGE2 [J].Scientia Agricultura Sinica, 2010,43(9):1939-1947.

[18] 赵永达,刘帅帅,焦晓军,等.泰拉霉素注射液在猪体内的药物动力学及生物利用度研究[J].中国农业科学,2011,44(4):823-828.

Zhao Y D, Liu S S, Jiao X J, *et al*. Pharmacokinetic and Bioavailability Study of Tulathromycin in Swine[J].Scientia Agricultura Sinica, 2011,44(4):823-828.

[19] Banjanac M, Munic K V, Nujic K, *et al*. Antiinflammatory mechanism of action of azithromycin in LPSstimulated J774A.1 cells [J].Pharmacol Res,2012,66(4):357-362.

[20] Ci X, Chu X, Xiang H, *et al*. Antiinflammatory effects of tilmicosin in a noninfectious mouse model of allergic asthma[J].Immunopharmacol Immunotoxicol,2011,33(4):626-632.

(编 辑:侯向辉)