

网络出版时间:2021-08-27 16:48 DOI:10.13207/j.cnki.jnwafu.2022.03.004
网络出版地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/61.1390.S.20210827.1442.007.html

甘胆口服液对 BRD 犊牛血清急性期蛋白和氧化应激指标的影响

陈久兵¹, 马莉¹, 陈娅婷¹, 骆巧¹, 周金伟², 时小东³,
姚学萍¹, 余树民¹, 沈留红¹, 曹随忠¹

(1 四川农业大学 动物医学院, 四川 成都 611130; 2 蒲江县农业农村局, 四川 成都 611630;
3 成都大学 农业农村部杂粮加工重点实验室, 四川 成都 610106)

【摘要】【目的】探讨甘胆口服液按推荐剂量用药对牛呼吸道疾病(bovine respiratory disease, BRD)的治疗效果及对血清急性期蛋白(acute phase protein, APP)浓度和氧化应激指标的影响, 为其在牛临床上的推广应用提供依据。【方法】选择 40 头自然发病的 BRD 犊牛, 随机分成 2 组, 分别为受试药物组(甘胆口服液 0.2 mL/kg)、对照药物组(麻杏石甘散 0.75 g/kg), 并增加健康犊牛 12 头作为空白对照组, 按推荐剂量 1 次/d, 连用 7 d, 分别于试验第 0, 3, 5, 7 天记录犊牛的一般临床症状, 并依据 BRD 评分表进行打分; 在试验第 0, 7 天随机抽取各试验组犊牛 12 头颈静脉采血, 测定血清 APP(结合珠蛋白(HP)、淀粉样蛋白 A(SAA)、C-反应蛋白(CRP))浓度和氧化应激指标(丙二醛(MDA)、还原型谷胱甘肽(GSH)、过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化能力(T-AOC))水平。【结果】药物组试验犊牛第 0 天证候积分均 ≥ 5 分, 符合试验要求。用药第 3, 5, 7 天临床症状积分均不同程度降低($P < 0.05$)。在第 5 天时积分均 < 5 分, 第 7 天积分减少到最小值。麻杏石甘散组犊牛在第 3 天时的 BRD 治愈率高于甘胆口服液组($P > 0.05$), 但随着治疗时间的延长, 甘胆口服液治愈率与麻杏石甘散相近, 用药 5 d 后, 两药物组治愈率均达到 60%以上。BRD 组犊牛第 0 天血清 HP、SAA、MDA 水平显著高于健康对照组($P < 0.05$), GSH、T-AOC 水平及 SOD、CAT 活性均不同程度低于健康对照组, 但差异不显著($P > 0.05$)。经过药物治疗后, BRD 组犊牛第 7 天血清 HP、SAA、MDA 水平显著下降, GSH 水平和 SOD 活性显著上升($P < 0.05$)。【结论】甘胆口服液能明显改善 BRD 犊牛临床症状, 有效缓解患 BRD 犊牛氧化应激状态, 降低血清急性期蛋白水平。联合应用急性期蛋白和氧化应激指标可以对 BRD 犊牛进行早期诊断及疗效监测。

【关键词】 牛呼吸道疾病; 甘胆口服液; 急性期蛋白; 氧化应激指标

【中图分类号】 S858.237.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1671-9387(2022)03-0024-06

Effects of Gandan oral liquid on serum acute protein and oxidative stress biomarkers in calves with respiratory diseases

CHEN Jiubing¹, MA Li¹, CHEN Yating¹, LUO Qiao¹, ZHOU Jinwei², SHI Xiaodong³,
YAO Xueping¹, YU Shumin¹, SHEN Lihong¹, CAO Suizhong¹

(1 College of Veterinary Medicine, Sichuan Agricultural University, Chengdu, Sichuan 611130, China;
2 Agriculture and Rural Bureau of Pujiang County, Chengdu, Sichuan 611630, China; 3 Key Lab of Coarse Cereal
Processing of Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Chengdu University, Chengdu, Sichuan 610106, China)

Abstract:【Objective】This study explored the therapeutic effect of Gandan oral liquid at recommended dose on bovine respiratory disease (BRD) and the effect on serum acute phase protein (APP) concentration

【收稿日期】 2021-04-09

【基金项目】 四川省科技厅科技计划项目(2019YJ0650, 2019YJ0671); 北京生泰尔科技股份有限公司资助项目(002H2001)

【作者简介】 陈久兵(1994—), 男, 四川广元人, 硕士, 主要从事动物疾病诊疗研究。E-mail: jiubingchen11@163.com

【通信作者】 曹随忠(1971—), 男, 甘肃岷县人, 教授, 博士, 主要从事动物疾病诊疗研究。E-mail: suizhongcao@sicau.edu.cn

and oxidative stress biomarkers to provide basis for clinical promotion and application of cattle. 【Method】 A total of 40 calves with naturally occurring BRD were divided into the test drug group (Gandan oral liquid 0.2 mL/kg) and the control drug group (Maxingshigansan 0.75 g/kg) randomly. The drugs were given at the recommended dose once per day for 7 days, using 12 healthy calves as the blank control. The general clinical symptoms of all calves were recorded on days 0, 3, 5 and 7, and scores were given according to the BRD score table. On days 0 and 7, 12 calves from each group were randomly selected to collect blood from jugular vein for determination of serum APP (HP, SAA and CRP) and antioxidant indexes (MDA, GSH, CAT, SOD and T-AOC). 【Result】 The syndrome scores of calves in the drug group were all greater than or equaled to 5, which met the test requirements. The clinical symptom scores of calves in each BRD group decreased in different degrees 3, 5 and 7 days after treatment ($P < 0.05$). The scores were all less than 5 on day 5, and they continued to drop to the minimum on day 7. The Maxingshigansan group had higher curing rate than the Gandan oral liquid group on day 3 ($P > 0.05$). The curing rates got closer with the extension of treatment time, and all reached more than 60% on day 5. The levels of serum HP, SAA and MDA in BRD group were significantly higher than those in healthy control group on day 0 ($P < 0.05$), while GSH level as well as T-AOC, SOD and CAT activities were lower without significant differences ($P > 0.05$). After drug treatment, the levels of serum HP, SAA and MDA in calves decreased significantly on day 7, while the levels of GSH and SOD increased significantly ($P < 0.05$). 【Conclusion】 The Gandan oral liquid significantly improved clinical symptoms of BRD calves by effectively relieving oxidative stress and reducing the level of serum acute phase protein. The combined application of acute phase proteins and oxidative stress biomarkers can be used for early diagnosis and efficacy monitoring of BRD calves.

Key words: bovine respiratory disease; Gandan oral liquid; acute phase protein; oxidative stress index

牛呼吸道疾病 (bovine respiratory disease, BRD) 是由一系列感染因子和环境因素引起的一种牛呼吸系统疾病, 其因高发病率和致死率, 给全世界养牛业造成了重大经济损失^[1-2]。

断奶前犊牛抗氧化防御系统尚不成熟, 受氧化应激的影响抗氧化防御能力降低, 致使其易受 BRD 的威胁^[3]。防治 BRD 的最大挑战之一是对该病的早期准确诊断, 现有诊断方法包括临床症状积分评价、病原分离鉴定及各种血液标记物等, 其中血液标记物如急性期蛋白 (acute phase protein, APP), 已被提出可以作为 BRD 潜在的诊断工具^[4]。APP 是动物在遭受感染、炎症、创伤或应激情况下, 以无关抗体方式恢复体内平衡, 并限制微生物生长的血液蛋白^[5]。结合珠蛋白 (haptoglobin, HP)、淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA) 和 C-反应蛋白 (c-reactive protein, CRP) 是反刍动物中敏感性较强的 3 种 APP, 其血液循环浓度与宿主的组织损伤程度有关, 虽缺乏特异性, 但作为疾病的高敏感生物标志物, 可用于诊断、预后和治疗效果监测, 以及一般的健康检查^[6]。国外关于 APP 诊断及评判 BRD 犊牛预后潜力的报道较多, 但研究结论存在一定争议。Young 等^[7]和 Wittum 等^[8]研究发现, HP 作为肉牛

BRD 临床诊断工具的能力较为有限, 其浓度可能是反映抗生素治疗作用的指标。并非所有 BRD 相关病原体都能相同程度地提高血清 APP 浓度, 且不同品种牛之间也存在一定差异^[4]。而 Prohl 等^[9]研究发现, BRD 犊牛支气管肺泡灌洗液中的 HP 浓度显著高于健康犊牛, HP 具有作为牛呼吸道感染局部生物标志物的潜力。Joshi 等^[10]研究发现, 联合使用 HP 和氧化应激生物标志物如丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 等, 能明显提高 BRD 诊断的准确性。但值得注意的是, 上述研究均采用抗生素作为治疗药物来观察 APP 在 BRD 犊牛诊治过程中的效果。

甘胆口服液是一款来源于民间的中兽药处方, 主要由甘草、猪胆粉、板蓝根、牛黄、玄明粉、冰片等组成^[11]。长期的临床实践证明, 甘胆口服液具有良好的益气和中、清热凉血、解毒宣肺和止咳平喘的作用, 并具有吸收迅速、生物利用度高、安全高效等优点^[12]。临床上主治鸡毒支原体 (*Mycoplasma gallisepticum*, MG) 感染、鸡传染性支气管炎、犬传染性支气管炎和支气管炎等引起的肺热咳嗽等症^[12-13], 能明显消除 MG 感染对鸡生长发育的影响, 降低料肉比, 减轻 MG 对气囊的损伤和恢复蛋鸡的产蛋性能^[14]; 有效改善咳嗽犬的精神状态、减低咳嗽积分

指数、降低体温至正常范围^[13]。本试验使用推荐剂量的甘胆口服液灌服自然发病的 BRD 犊牛,观察甘胆口服液在治疗 BRD 犊牛方面的疗效,为甘胆口服液在牛临床上的推广应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 试验药物 甘胆口服液(主要成分有甘草、猪胆粉、板蓝根、牛黄、玄明粉、冰片等)由爱迪森(北京)生物科技有限公司提供,生产批号:PH190829 1 A;麻杏石甘散(主要成分有麻黄、苦杏仁、石膏、甘草),购自广东温氏大华农生物科技有限公司,生产批号:20190801。

1.1.2 主要试剂 HP、SAA 和 CRP 酶联免疫吸附检测(ELISA)试剂盒及还原型谷胱甘肽(GSH)微板法测定试剂盒、过氧化氢酶(CAT)紫外吸收微量法测定试剂盒、总抗氧化能力(T-AOC)ABTS 快速法测定试剂盒、超氧化物歧化酶(SOD)WST-1 法测定试剂盒、MDA 硫代巴比妥酸(TBA)法测定试剂盒,均购自南京建成生物工程研究所。

1.1.3 主要仪器 台式离心机(Sigma,德国),Varioskan Flash 全波长多功能酶标仪(Thermo,美国),HH-6 数显热恒温水浴箱(国华电器,中国)。

1.1.4 试验动物 病牛入选标准:20~60 日龄荷斯坦母犊牛,表现出 BRD 症状,参照威斯康星大学研发的犊牛 BRD 评分系统(WI 评分表)^[15],病牛 WI 评分均 ≥ 5 分,未使用过其他治疗药物。健康牛入选标准:20~60 日龄荷斯坦母犊牛,无 BRD 及其他病史,且未使用过任何其他治疗药物。试验用牛采用围栏饲养,统一饲喂,自由饮水,饲养管理条件相同。

1.2 试验动物的分组和处理

试验于 2019 年 11 月—2020 年 5 月在四川省某规模化奶牛场(年平均产犊数量达 1 158 头)进行。将筛选的 40 头自然 BRD 症状病例随机分为 2 组,每组 20 头,分别为甘胆口服液药物组(甘胆组)、麻杏石甘散药物组(麻杏组)。给药方案:甘胆组灌服甘胆口服液 0.2 mL/kg,麻杏组灌服麻杏石甘散 0.75 g/kg(500 mL 温热水冲调),每天 1 次,连用 7 d。健康组 12 头犊牛按原牧场饲养方式正常饲喂,不进行其他处理。

1.3 血清采集与保存

在给药前(给药 0 d)和给药后 7 d,从各试验组随机抽取 12 头犊牛,颈静脉采血,分离血清,分装样品并置于-20 ℃条件下保存,待测。

1.4 测定指标及方法

1.4.1 临床症状观察及评分 根据《中药新药临床研究指导原则》^[16]、《兽用中药、天然药物临床试验技术指导原则》^[17]、WI 评分表定义和 BRD 犊牛标准并结合临床实际情况,制定疗效评定标准。临床治愈:WI 评分 < 5 分;临床显效:WI 评分 ≥ 5 分,30% $\leq$ 积分减少率 $< 95\%$;临床无效:WI 评分 ≥ 5 分,积分减少率 $< 30\%$ 。详细观察患病犊牛,记录整个试验期间各组试验牛一般临床症状表现及症状的发展和转归情况。根据 WI 评分表,对各个时间点试验犊牛进行临床症状评分。

1.4.2 临床效果判定 统计用药后第 0,3,5,7 天各试验组 BRD 犊牛治愈率、显效率、无效率,其中治愈率=临床治愈的犊牛数/受试犊牛总数 $\times 100\%$,显效率=临床显效的犊牛数/受试犊牛总数 $\times 100\%$,无效率=临床无效的犊牛数/受试犊牛总数 $\times 100\%$ 。

1.4.3 急性期蛋白、氧化-抗氧化指标 按照检测试剂盒说明书,检测试验犊牛第 0,7 天血清中的 HP、SAA、CRP、MDA、GSH、SOD、CAT 和 T-AOC 水平。

1.5 数据处理

采用 SPSS 25.0 软件对试验数据进行分析,结果用“平均值 $\pm$ 标准差”表示, $P<0.05$ 为差异显著。

2 结果与分析

2.1 用药后犊牛临床症状评分比较

用药前后犊牛临床症状评分结果见表 1。

表 1 给药前后犊牛的临床症状评分($n=20$)

Table 1 The clinical symptom scores of calves before and after administration($n=20$)			分
用药后时间/d Day after treatment	甘胆组 Gandan group	麻杏组 Maxing group	
0	7.90 $\pm$ 1.20 a	7.60 $\pm$ 1.63 a	
3	6.00 $\pm$ 1.58 b	5.65 $\pm$ 2.43 b	
5	3.75 $\pm$ 1.58 c	3.95 $\pm$ 1.82 c	
7	3.25 $\pm$ 1.33 c	3.50 $\pm$ 1.50 c	

注:同列数据后标不同小写字母表示不同用药时间差异显著($P<0.05$)。

Note: Different lowercase letters indicate significant differences on different days($P<0.05$).

由表 1 可以看出,试验前用药组犊牛 WI 评分均 ≥ 5 分,符合试验要求。用药后第 3,5,7 天,两试验组犊牛 WI 评分均不同程度降低($P<0.05$),其中用药后第 5,7 天的 WI 评分均 < 5 分,且差异不显著($P>0.05$),但显著低于用药后第 3 天的评分($P<$

0.05)。由于甘胆口服液和麻杏石甘散临床效果比较接近,各组间相比差异不显著($P>0.05$)。

2.2 用药后犊牛临床疗效比较

由表 2 可知,用药后第 3 天,甘胆组和麻杏组 BRD 犊牛的治愈率分别为 20%和 35%;用药后第 5

天,甘胆组和麻杏组的治愈率分别为 70%和 60%,显效率均为 25%;随着治疗时间的延长,用药 7 d 后,麻杏石甘散组治愈率与甘胆口服液组相近,分别为 70%和 75%,且组间差异不显著($P>0.05$)。

表 2 2 种药物对 BRD 犊牛治疗效果的比较($n=20$)
Table 2 Comparison of therapeutic effects of two different drugs on BRD calves($n=20$)

用药后时间/d Day after treatment	组别 Group	总病例数 Number	治愈率/% Cure rate	显效率/% Marked effect rate	无效率/% Invalid rate
3	甘胆组 Gandan group	20	20	5	75
	麻杏组 Maxing group	20	35	5	60
5	甘胆组 Gandan group	20	70	25	5
	麻杏组 Maxing group	20	60	25	15
7	甘胆组 Gandan group	20	75	25	0
	麻杏组 Maxing group	20	70	25	5

2.3 药物对 BRD 犊牛血清急性期蛋白浓度和抗氧化指标的影响

由表 3 可见,用药前 BRD 组犊牛(甘胆组和麻杏组)HP 和 SAA 质量浓度均显著高于健康组,经

过药物治疗后 HP 和 SAA 质量浓度均显著降低($P<0.05$),而甘胆组与麻杏组各指标组间无显著差异。CRP 质量浓度在各组内及组间均无显著差异($P>0.05$)。

表 3 2 种药物对 BRD 犊牛血清急性期蛋白浓度和抗氧化指标的影响($n=12$)
Table 3 Effects of two different drugs on acute phase protein concentration and antioxidant indexes of BRD calves($n=12$)

组别 Group	用药后时间/d Day after treatment	HP/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	SAA/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	CRP/($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	MDA/($\text{nmol}\cdot\text{mL}^{-1}$)
健康组 Healthy group	0	709.44±120.85 B	36.41±2.71 B	13.93±1.06	6.41±1.73 B
	7	769.34±172.04 B	35.38±3.46 B	13.49±0.68	6.64±1.08
甘胆组 Gandan group	0	1 396.87±176.84 Aa	86.74±9.35 Aa	14.28±0.76	10.81±2.07 Aa
	7	965.46±176.16 Ab	65.32±3.18 Ab	13.90±0.96	7.28±2.15 b
麻杏组 Maxing Group	0	1 339.89±215.83 Aa	87.43±8.56 Aa	14.25±0.85	10.57±2.88 Aa
	7	939.21±87.67 Ab	65.75±3.12 Ab	13.93±0.63	7.36±1.44 b

组别 Group	用药后时间/d Day after treatment	GSH/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	CAT/($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)	SOD/($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$)	T-AOC/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)
健康组 Healthy group	0	25.44±3.91	7.32±1.94	41.07±14.05	0.51±0.12
	7	26.99±5.36 B	7.07±1.62	43.72±12.01	0.52±0.13
甘胆组 Gandan group	0	22.01±4.75 b	6.76±1.94	34.07±9.84 b	0.45±0.14
	7	34.01±1.71 Aa	6.81±1.86	47.07±8.67 a	0.54±0.12
麻杏组 Maxing Group	0	22.76±3.59 b	6.67±2.06	34.89±11.62 b	0.46±0.12
	7	35.34±2.69 Aa	6.95±1.87	46.59±8.39 a	0.53±0.09

注:同列数据后标不同小写字母表示组内不同用药时间差异显著,标不同大写字母表示相同用药时间不同处理间差异显著($P<0.05$)。
Note: Different lowercase letters indicate significant differences on different days within the group, and different capital letters indicate significant differences among different treatments on same days($P<0.05$).

由表 3 可知,用药前 BRD 组犊牛的 MDA 含量显著高于健康组,用药后均显著降低($P<0.05$)。用药前 BRD 组犊牛的 GSH 含量和 SOD 活性与健康组差异均不显著($P>0.05$),用药后均有显著升高($P<0.05$)。用药前 BRD 组犊牛的 CAT 活性、T-AOC 水平和健康组差异不显著,随着药物治疗的进行,血清 CAT 和 T-AOC 水平均不同程度上升,但差异并不显著($P>0.05$)。

3 讨论

3.1 甘胆口服液对 BRD 犊牛 WI 临床积分的影响
邓菲等^[18]使用加米霉素注射液治疗自然发病 BRD 牛,给药 4~5 d 后病牛呼吸症状评分即可恢复正常。马晓玲^[19]使用加米霉素注射液治疗巴氏杆菌感染牛,给药 5 d 后呼吸道临床症状即可下降至最低值。本试验中,药物组犊牛第 0 天的 WI 评分

均 ≥ 5 分,符合 BRD 犊牛标准^[15]。在用药第 5 天时,各试验组犊牛 WI 评分均 < 5 分。临床积分随治疗时间的延长而不断下降,与 APP 和氧化应激生物标志物的变化趋势相一致。用药第 5 天时甘胆口服液组和阳性药物组治愈率均超过 50%,在用药第 7 天时各试验组治愈率均达到 70%。说明 WI 临床积分可作为疗效评价的重要指标,同时也进一步确证了甘胆口服液治疗 BRD 的有效性,临床推荐使用剂量(0.2 mL/kg)的可行性。

3.2 甘胆口服液对 BRD 犊牛血清急性期蛋白的影响

急性期蛋白是早期识别炎症或损伤以及监测疾病诊疗过程的理想工具^[20]。在反刍动物中,HP 和 SAA 是牛对炎症刺激最敏感的 2 种急性期蛋白,CRP 参与奶牛乳房的局部炎症反应。HP 是一种 α -球蛋白,因其能与游离血红蛋白结合,使机体铁的储量减少,从而抑制细菌生长^[21]。SAA 通过充当化学引诱剂直接影响免疫细胞,并介导中性粒细胞和单核细胞向感染部位的迁移。在牧场环境下,HP 是一种较 SAA 更敏感的 APP,即使在轻中度 BRD 感染中,血清 HP 也能迅速升高,而 SAA 的升高需要较长时间的较强刺激^[22-23]。本试验结果显示,用药前 BRD 组犊牛(甘胆组和麻杏组)血清 HP、SAA 水平显著高于健康对照组犊牛($P < 0.05$),CRP 质量浓度较健康组高,但差异不显著($P > 0.05$),这与 Angen 等^[23]研究发现的 BRD 犊牛 HP 与 SAA 水平显著高于健康犊牛的结果相一致,可能是由于患病犊牛呼吸系统组织损伤及炎症反应引发巨噬细胞等释放促炎性细胞因子,从而诱导急性期蛋白合成。而 CRP 的低敏感性,提示其在 BRD 犊牛早期诊断中无明显价值。

Berry 等^[24]研究发现,治疗当天 BRD 犊牛血清 HP 和 SAA 水平显著高于恢复期(抗生素治疗 7 d 后),并且患病犊牛初期 HP 质量浓度随着抗菌药物使用数量的增加而显著升高,可被用来预测患病犊牛所需的治疗次数。Joshi 等^[10]记录了整个 BRD 牛治疗期间 HP 和 SAA 质量浓度的变化趋势,发现与健康组犊牛相比,BRD 组犊牛在未用药时临床评分值越高,HP 和 SAA 质量浓度升高越明显,且氧化-抗氧化系统失衡越严重。经过抗生素治疗后,APP 和氧化应激标志物的质量浓度水平逐渐向正常范围回归。因此,使用 HP、SAA 可诊断早期 BRD 及其轻症病例,也可用于监测治疗效果,同时联合 APP 和氧化应激生物标志物将可以大大提高

诊疗的准确性。本试验结果显示,经过药物治疗后,BRD 组犊牛第 7 天血清 HP、SAA 水平显著下降,结合临床症状的好转表明炎症反应逐步消失,感染性病得到有效控制。

3.3 甘胆口服液对 BRD 犊牛血清抗氧化指标的影响

Chirase 等^[3]研究发现,运输应激能显著降低犊牛血清 T-AOC 浓度,显著提高血清 MDA 水平,感染 BRD 超过 3 次的犊牛血清的 MDA 含量较正常犊牛高 2 倍以上,验证了氧化应激生物标志物与犊牛 BRD 的发作和死亡率有关。本试验结果显示,BRD 组犊牛第 0 天血清 MDA 浓度显著高于健康对照组犊牛($P < 0.05$),血清 GSH、CAT、SOD、T-AOC 水平较健康组犊牛低,但差异不显著($P > 0.05$),这可能是由于犊牛呼吸系统受到病毒、细菌单一或共同感染而发生损伤后,侵染部位的吞噬细胞产生过多的活性氧来杀灭病原,导致氧化应激的发生,从而导致脂质过氧化产物(MDA)的显著增加,而内源性抗氧化剂 SOD、GSH、CAT 因广泛用于活性氧的中和而降低。本研究表明,用药后第 7 天犊牛血清 MDA 水平显著下降,血清 GSH 浓度和 SOD 活性显著上升,说明甘胆口服液和麻杏石甘散可通过提高 SOD 活性和 GSH 浓度来增强机体的抗氧化防御能力,减少 MDA 的产生来改善氧化应激。这与人医上的研究结果相一致,即麻杏石甘散具有很好的抗脂质过氧化损伤^[25-26]、调节急性期蛋白水平^[27]的作用。同时也说明,甘胆口服液对犊牛 BRD 有显著疗效。本试验 BRD 组犊牛均采用纯中药方剂治疗,未使用抗生素,说明在 BRD 犊牛恢复期急性期蛋白浓度和抗氧化指标水平并不受抗生素治疗的直接影响,而与机体本身恢复调节状态相关,这与 Young 等^[7]和 Wittum 等^[8]的研究结论不一致,但更好地验证了 APP 和氧化应激生物标志物在 BRD 犊牛的早期诊断及治疗效果监测中具有潜在价值。

4 结 论

按推荐剂量(0.2 mL/kg)灌服甘胆口服液,每天 1 次,连用 7 d 能明显改善 BRD 犊牛的临床症状,降低患病牛 HP 和 SAA 水平,缓解氧化应激状态,因此甘胆口服液在 BRD 犊牛临床治疗中可推广使用。联合应用急性期蛋白 HP、SAA 及氧化应激生物标志物,可以对 BRD 犊牛进行早期诊断和疗效监测。

[参考文献]

[1] Agnes J T,Zekarias B,Shao M,et al. Bovine respiratory syncytial virus and *Histophilus somni* interaction at the alveolar barrier [J]. Infection and Immunity,2013,81(7):2592-2597.

[2] 张颖慧,王牧川,张 斌,等. 检测牛传染性鼻气管炎病毒和牛支原体的双重 PCR 方法的建立及应用 [J]. 中国兽医学,2018,48(7):824-829.

Zhang Y H,Wang M C,Zhang B,et al. Establishment and application of a dual PCR for the simultaneous detection of infectious bovine rhinotracheitis virus and *Mycoplasma bovis* [J]. Chinese Veterinary Science,2018,48(7):824-829.

[3] Chirase N K,Green L W,Purdy C W,et al. Effect of transport stress on respiratory disease,serum antioxidant status,and serum concentrations of lipid peroxidation biomarkers in beef cattle [J]. American Journal of Veterinary Research,2004,65(6):860-864.

[4] Abdallah A,Hewson J,Francoz D,et al. Systematic review of the diagnostic accuracy of haptoglobin, serum amyloid A, and fibrinogen versus clinical reference standards for the diagnosis of bovine respiratory disease [J]. Journa of Veterinary Internal Medicine,2016,30(4):1356-1368.

[5] Ceciliani F,Ceron J J,Eckersall P D,et al. Acute phase proteins in ruminants [J]. Journal of Proteomics,2012,75(14):4207-4231.

[6] Eckersall P D,Bell R. Acute phase proteins;biomarkers of infection and inflammation in veterinary medicine [J]. Veterinary Journal,2010,185(1):23-27.

[7] Young C R,Wittum T E,Stanker L H,et al. Serum haptoglobin concentrations in a population of feedlot cattle [J]. American Journal of Veterinary Research,1996,57(2):138-141.

[8] Wittum T E,Young C R,Stanker L H,et al. Haptoglobin response to clinical respiratory tract disease in feedlot cattle [J]. American Journal of Veterinary Research,1996,57(5):646-649.

[9] Prohl A,Schroedl W,Rhode H,et al. Acute phase proteins as local biomarkers of respiratory infection in calves [J]. BMC Veterinary Research,2015,11(1):167-181.

[10] Joshi V,Gupta V K,Bhanuprakash A G,et al. Haptoglobin and serum amyloid A as putative biomarker candidates of naturally occurring bovine respiratory disease in dairy calves [J]. Microbial Pathogenesis,2018,116(3):33-37.

[11] 江厚生,王秀敏,侯晓礁,等. 甘胆口服液的制备和质量检测方法:中国,CN101869595A [P]. 2010-10-27.

Jiang H S,Wang X M,Hou X J,et al. Preparation and quality inspection method of Gandan oral liquid: China,CN101869595A [P]. 2010-10-27.

[12] 韩建忠. 中药“甘胆口服液”的质量标准及其对鸡毒支原体防治效果的研究 [D]. 北京:中国农业大学,2006.

Han J Z. Study on quality standard of Gandan oral liquid and its effect of prevention on *Mycoplasma gallisepticum* [D]. Beijing: China Agricultural University,2006.

[13] 邢玉娟,朱 浩,秦俊杰,等. 甘胆口服液对人工诱发犬咳嗽的疗效观察 [J]. 动物医学进展,2017,38(6):132-136.

Xing Y J,Zhu H,Qin J J,et al. Effect observation of Gandan oral liquid in treatment of artificial induced canine cough [J]. Advances in Veterinary Medicine,2017,38(6):132-136.

[14] 王春元,韦旭斌,王 鲁,等. 中药果根素对人工感染鸡毒支原体病鸡的治疗试验 [J]. 中国兽医学报,2009,29(8):1062-1064.

Wang C Y,Wei X B,Wang L,et al. Experimental study on curing *Mycoplasma gallisepticum* in chickens by using Guogen-su of Chinese herb medicine [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine,2009,29(8):1062-1064.

[15] Mcguirk S M. Disease management of dairy calves and heifers [J]. The Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice,2008,24(1):139-153.

[16] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京:中国医药科技出版社,2002.

Zheng X Y. Guiding principles for clinical research of new Chinese medicines [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press,2002.

[17] 农业部兽药评审中心. 兽药研究技术指导原则汇编 [M]. 北京:化学工业出版社,2012.

Veterinary Drug Evaluation Center of the Ministry of Agriculture. Compilation of guidelines for veterinary drug research technology [M]. Beijing: Chemical Industry Press,2012.

[18] 邓 菲,孙 进,王红霄. 加米霉素注射液治疗牛呼吸系统疾病(BRD)的田间试验 [J]. 中国兽医杂志,2018,54(1):105-108.

Deng F,Sun J,Wang H X. Field trial of gamimycin injection in the treatment of bovine respiratory diseases [J]. Chinese Journal of Veterinary Medicine,2018,54(1):105-108.

[19] 马晓玲. 加米霉素注射液对犊牛安全性评价及Ⅱ期临床试验 [D]. 石河子:石河子大学,2018.

Ma X L. Safety evaluation and phase Ⅱ clinical trial of gamimycin injection in calves [D]. Shihezi: Shihezi University,2018.

[20] Debski B,Nowicki T,Zalewski W,et al. Evaluation of acute phase proteins in clinically healthy dairy cows in perinatal period and during lactation [J]. Polish Journal of Veterinary Sciences,2016,19(3):519-523.

[21] Tirziu E. Acute phase proteins in immune response [J]. Faculty of Veterinary Medicine Timisoara Calea Aradului,2009,42(1):329-334.

[22] El-Deeb W M,Elmoslemany A M. The diagnostic accuracy of acute phase proteins and proinflammatory cytokines in sheep with pneumonic pasteurellosis [J]. Peer J Journals,2016,4(1):2161-2173.

[23] Angen φ,Thomsen J,Larsen L E,et al. Respiratory disease in calves:microbiological investigations on trans-tracheally aspirated bronchoalveolar fluid and acute phase protein response [J]. Veterinary Microbiology,2009,137(1):165-171.

tion,2011,18(5):187-190,196.

[43] 唐星林,金洪平,周 晨,等. 镉胁迫对龙葵叶绿素荧光和光合生化特性的影响 [J]. 中南林业科技大学学报,2019,39(9):102-108.

Tang X L,Jin H P,Zhou C,et al. Effects of cadmium stress on chlorophyll fluorescence and photosynthetic biochemical characteristics of sunflower [J]. Journal of Central South University of Forestry & Technology,2019,39(9):102-108.

[44] Tang L,Ying R R,Jiang D,et al. Impaired leaf CO₂ diffusion mediates Cd-induced inhibition of photosynthesis in the Zn/Cd hyperaccumulator *Picris divaricata* [J]. Plant Physiology & Biochemistry,2013,73:70-76.

[45] 高方胜,王 磊,徐 坤. 土壤相对含水量对不同茬口番茄叶片 PSⅡ 光化学活性和光能分配影响 [J]. 核农学报,2017,31(5):1005-1013.

Gao F S,Wang L,Xu K. Effects of soil relative water content on PSⅡ photochemical activity and light energy distribution in tomato leaves with different stubble [J]. Journal of Nuclear Agricultural Sciences,2017,31(5):1005-1013.

[46] 胡文海,肖宜安,喻景权,等. 低夜温后不同光强对榕树叶片 PSⅡ 功能和光能分配的影响 [J]. 植物研究,2005(2):159-162.

Hu W H,Xiao Y A,Yu J Q,et al. Effects of different light intensity on leaf PSⅡ function and light distribution of banyan tree after low night temperature [J]. Bulletin of Botanical Research,2005(2):159-162.

[47] 刘俊娟. 高温干旱胁迫对牡丹叶 PSⅡ 功能及光能分配的影响 [J]. 北方园艺,2019(11):72-79.

Liu J J. Effects of high temperature and drought stress on PSⅡ function and light energy distribution of peony leaves [J]. Northern Horticulture,2019(11):72-79.

(上接第 29 页)

[24] Berry B A,Confer A W,Krehbiel C R,et al. Effects of dietary energy and starch concentrations for newly received feedlot calves: II. acute-phase protein response [J]. Journal of Animal Science,2004,82(3):845-850.

[25] 李茜梅,汤 昱,徐沙沙. 麻杏石甘汤联合纤支镜治疗儿童支原体肺炎的疗效及对免疫球蛋白、凝血酶调节蛋白水平的影响 [J]. 中华中医药学刊,2019(1):233-236.

Li Q M,Tang Y,Xu S S. Effect of Mxing Shigan Decoction combined with bronchoscopy in treatment of *Mycoplasma pneumonia* in children and its influence on immune globulin protein and thrombin regulation [J]. Chinese Journal of Traditional Chinese Medicine,2019(1):233-236.

[26] 程凤霞,孙丽玲,顾镇京. 麻杏石甘汤方结合盐酸西替利嗪对慢性荨麻疹抗氧化指标和血流变学的影响 [J]. 世界中医药,2019,14(3):670-678.

Cheng F X,Sun L L,Gu Z J. Effects of Mxing Shigan Decoction combined with cetirizine hydrochloride on antioxidant indexes and hemorheology for patients with Chronic Urticaria [J]. World Traditional Chinese Medicine,2019,14(3):670-678.

[27] 杨 春,梁文旺,李日东. 麻杏石甘汤治疗小儿支原体肺炎的优势及机制探析 [J]. 世界中医药,2019,14(3):691-695.

Yang C,Liang W W,Li R D. Advantages and mechanism of Mxing Shigan Decoction in the treatment of *Mycoplasma pneumonia* in children [J]. World Traditional Chinese Medicine,2019,14(3):691-695.