

周宇晴, 王俊丽, 郭凡溪, 等. 犬静脉滴注丙氨酰谷氨酰胺注射液的安全性研究 [J]. 畜牧与兽医, 2024, 56 (2): 46-54.

ZHOU Y Q, WANG J L, GUO F X, et al. Safety studies of intravenous alanyl-glutamine injection in dogs [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2024, 56 (2): 46-54.

## 犬静脉滴注丙氨酰谷氨酰胺注射液的安全性研究

周宇晴, 王俊丽, 郭凡溪, 陈宝昌, 武梦蓉, 马瑞霞, 王梦云,  
赵欣雨, 李重阳, 张冯奕弛, 吾买尔江·牙合甫, 余祖功\*

(南京农业大学动物医学院, 江苏 南京 210095)

**摘要:** 为评价丙氨酰谷氨酰胺注射液对靶动物犬的安全性, 将 24 只成年健康比格犬随机分为 4 组, 分别为 1 倍剂量组 (0.4 g/kg), 3 倍剂量组 (1.2 g/kg), 5 倍剂量组 (2.0 g/kg) 和空白对照组 (给予 0.9% 氯化钠注射液, 体积同 5 倍剂量组), 每组 6 只。丙氨酰谷氨酰胺注射液用 5 倍体积的 0.9% 氯化钠注射液稀释混匀后, 经静脉滴注给药, 滴注速度为 20 ~ 30 滴/min, 1 次/d, 连用 14 d。试验期间观察犬的临床表现, 检测血液生理生化指标和尿常规指标, 对空白组和 5 倍剂量组的犬进行大体剖检和组织病理学检查。结果显示: 试验期间各剂量组犬的临床表现正常, 血液生理生化和尿常规的各项指标均在正常范围内。5 倍剂量组犬的大体剖检和组织病理学检查均未见任何病理变化。研究表明, 丙氨酰谷氨酰胺注射液以 1、3、5 倍剂量, 经静脉滴注 14 d, 1 次/d, 对靶动物犬是安全性的。

**关键词:** 丙氨酰谷氨酰胺注射液; 犬; 静脉滴注; 安全性

中图分类号: S859 文献标志码: A 文章编号: 0529-5130(2024)02-0046-09

## Safety studies of intravenous alanyl-glutamine injection in dogs

ZHOU Yuqing, WANG Junli, GUO Fanxi, CHEN Baochang, WU Mengrong, MA Ruixia, WANG Mengyun,  
ZHAO Xinyu, LI Chongyang, ZHANG Fengyichi, WUMAIERJIANG Yahefu, YU Zugong\*  
(College of Veterinary Medicine, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China)

**Abstract:** To evaluate the safety of injecting alanyl-glutamine (Ala-Gln) in target animals, 24 healthy adult Beagles were enrolled and randomly divided into four groups: the one-fold dose group (0.4 g/kg), the three-fold dose group (1.2 g/kg), the five-fold dose group (2.0 g/kg), and the blank control group (0.9% saline injection, with the same volume as the five-fold dose group), with six dogs in each group. Ala-Gln injection was diluted and mixed with 0.9% saline injection at an equal volume of the five-fold dose and intravenously infused at a rate of 20-30 drops/min once daily for 14 days. During the experiment, clinical manifestations, blood physiological and biochemical indicators, and urine routine indicators were observed in the dogs, and the dogs in both the blank control and five-fold dose groups were selected for gross dissection and histopathological examination. The results showed that the clinical manifestations of the dogs in each dose group were normal and all the physiological and biochemical indicators of blood and urine routine were within the normal range. No pathological changes were found in the gross dissection and histopathological examination of the dogs in the five-fold dose group. Therefore, this study suggested that Ala-Gln injection at 1, 3, 5 times the dose of intravenous drip for 14 days, once a day, was safe for target animal dogs.

**Keywords:** alanyl-glutamine injection; dog; intravenous infusion; safety

我国宠物行业处于快速发展阶段, 宠物养殖量与日俱增。宠物创伤、外科手术, 尤其是消化道手术病例繁多, 如胃扩张、胃扭转、消化道异物、梗阻等不仅损伤胃肠道屏障和功能, 还须手术治疗, 术后尤其需要补充肠外营养<sup>[1-2]</sup>。谷氨酰胺不仅能促进胃肠黏膜上皮成分已糖胺及葡萄糖胺的生化合成, 有效逆

转黏膜萎缩和维持胃肠道屏障功能<sup>[3]</sup>, 还可为手术、烧伤、危重症等应激状态或其他高分解代谢状态的患者补充肠外营养<sup>[4]</sup>; 还具有保护胰腺、肝脏等器官的功能<sup>[5]</sup>。然而, 谷氨酰胺的溶解度和水溶液稳定性制约了谷氨酰胺注射给药的应用。为避免上述问题, 将谷氨酰胺和丙氨酸偶联成丙氨酰谷氨酰胺 (alanyl-glutamine, Ala-Gln) 二肽, 其溶解度能达到 568 g/L, 水溶液能耐高温灭菌, 稳定性优于谷氨酰胺, 经静脉输注后能迅速分解为谷氨酰胺和丙氨酸, 半衰期仅 2.4~3.8 min<sup>[6]</sup>。因此 Ala-Gln 注射液通过肠外补充谷氨酰胺, 在宠物临床市场中具有广阔的应

收稿日期: 2023-04-12; 修回日期: 2023-11-28

第一作者: 周宇晴, 女, 硕士

\* 通信作者: 余祖功, 博士, 教授, 研究方向为新兽药作用及药动学, E-mail: yuzugong@njau.edu.cn.

用前景。

尽管 Ala-Gln 注射液具有多重药理作用，医学临床应用广泛，但在使用过程中发现有患者出现寒颤、呕吐、肝损害等不良反应。目前，国内尚未有针对 Ala-Gln 注射液的靶动物安全性试验报道，本试验参考《宠物用药物对靶动物安全性试验指导原则》<sup>[7]</sup>、《畜禽用药物靶动物安全性试验指导原则》<sup>[8]</sup>的要求，考察犬静脉滴注 Ala-Gln 注射液的安全性，为 Ala-Gln 注射液未来应用于宠物临床提供安全性数据。

## 1 材料与方法

### 1.1 试验药物

Ala-Gln 注射液，规格：10 mL : 2.0 g (批号：20220201)，由南京农业大学实验室研发，于河北远征药业有限公司中试生产。0.9%氯化钠注射液 (批号：220711A01, 210305A02, 221102A01) 由黑龙江齐泰动物保健品有限公司提供。

### 1.2 试验动物及饲养管理

24 只健康比格犬 (1~2 岁)，雌雄各半，体重 7~12 kg，其中 12 只 (6 只公犬，6 只母犬) 购自南京柴门生物科技有限公司，生产许可证号：SCXK (苏) 2021-0008；其余 12 只 (6 只公犬，6 只母犬) 购自江苏亚东实验动物研究院有限公司，生产许可证号：SCXK (苏) 2016-0009。犬饲养于南京农业大学动物医学院实验动物中心，单笼饲养，试验期间每天定时定量饲喂不添加任何药物的试验犬维持饲料，自由饮水。动物房内设空调，房间温度保持在 25~28 ℃。

### 1.3 试验分组及处理

根据 Ala-Gln 注射液在医学临床推荐的每日最大给药剂量 (0.4 g/kg) 下开展靶动物犬的安全性研究。将 24 只成年健康比格犬随机分为 4 组，每组 6 只，设 1 倍剂量组 (0.4 g/kg)、3 倍剂量组 (1.2 g/kg)、5 倍剂量组 (2.0 g/kg) 及空白对照组 (0.9%氯化钠注射液)。Ala-Gln 注射液用 5 倍体积的 0.9%氯化钠注射液稀释并混匀后使用，空白对照组给予与 5 倍剂量组相同体积的 0.9%氯化钠注射液。静脉滴注给药，滴注速度为 20~30 滴/min，每日 1 次，连用 14 d。

### 1.4 观察指标

#### 1.4.1 一般临床观察

试验期间观察受试犬的临床表现，如饮食饮水、体温、脉搏、呼吸、排尿排便、精神状态等，于给药前、给药 7 d 和 14 d、停药后 6 d 称量体重。

#### 1.4.2 血液学检查

所有受试犬分别于给药前、给药 7 d 和 14 d、停

药后 6 d，使用 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝的一次性真空采血管采集抗凝血进行血液生理指标检测。

#### 1.4.3 血液生化检查

所有受试犬分别于给药前、给药 7 d 和 14 d、停药后 6 d，使用促凝的一次性真空采血管采血并分离血清，进行血液生化指标检测。

#### 1.4.4 尿液检查

所有受试犬分别于给药前、给药 7 d 和 14 d、停药后 6 d，收集中段尿液，进行尿常规指标检测。

#### 1.4.5 组织病理学检查

于停药后 1 d 解剖 5 倍剂量组和空白对照组的半数犬只，停药后 7 d 解剖 5 倍剂量组和空白对照组的剩余犬，并进行系统的剖检学检查，对心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、胰腺等器官称重，计算脏器指数；另取心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、胰腺、胃、肠等组织，置于 10% 的福尔马林溶液固定，制作组织切片，进行 HE 染色，光学显微镜下进行组织病理学检查。

### 1.5 数据统计与分析

利用 GraphPad 软件进行 Two-way Anova Tukey 分析，数值用“平均值±标准差”表示。 $P < 0.05$  表示差异显著。

## 2 结果与分析

### 2.1 一般临床表现

试验期间，所有受试犬均无死亡。第 1 天给药时，5 倍剂量组中 2 只犬在输注 30 min 内出现寒颤，发现后立即关停输液器，约 15 min 左右恢复正常；犬休息 30 min 后，降低滴注速度以 15 滴/min 的滴速继续输注，未再出现该情况。该剂量组其余犬及其他剂量组犬只并未出现任何不良反应。试验期间，所有犬精神状态良好，摄食、饮水、排尿、排便均正常，被毛光亮，口、眼、鼻、耳均未见异常分泌物，呼吸频率正常，体温、脉搏均在正常范围内。各试验组犬的体重变化见表 1，结果显示，组内不同时间点对比后体重无显著差异 ( $P > 0.05$ )。

### 2.2 血液学检查

血液生理指标检测结果见表 2，各项指标均在参考范围内波动。为考察波动是否与给药剂量和给药时间相关，对数据的差异性进行了显著性分析。结果显示，1 倍和 5 倍剂量组的红细胞分布密度标准差均值在给药前显著低于空白对照组 ( $P < 0.05$ )，此差异为不同组间的犬在给药前的个别指标差异，非用药所致，不具有临床意义。

### 2.3 血液生化检查

血液生化指标检测结果见表 3，各项指标均在参

考范围内波动。统计分析显示, 停药 6 d 时, 3 倍和 5 倍剂量组天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 显著低于空

白对照组 ( $P<0.05$ ), 而在输液期未出现此差异, 且指标均在正常范围内, 说明与用药无关。

表 1 安全性试验犬的体重变化

项目	空白对照组	1 倍剂量组	3 倍剂量组	5 倍剂量组
给药前	9.25±1.45	10.37±1.04	9.47±1.69	8.07±1.47
给药 7 d	9.20±1.29	10.35±1.06	9.57±1.68	8.13±1.45
给药 14 d	9.56±1.56	10.52±1.17	9.73±1.78	8.24±1.55
停药 6 d	10.55±0.86	10.66±1.06	9.61±1.80	8.67±2.05

kg

表 2 静脉滴注 Ala-Gln 注射液对犬血液生理指标的影响

血液生理指标	项目	空白对照组	1 倍剂量组	3 倍剂量组	5 倍剂量组
白细胞数目/ ( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	给药前	9.29±0.89	9.06±0.89	10.42±1.85	9.86±2.03
	给药 7 d	10.61±1.55	12.12±2.40	10.77±1.99	9.76±1.58
	给药 14 d	11.00±2.13	10.41±1.25	11.10±2.07	9.71±0.59
	停药 6 d	10.20±0.40	10.85±2.34	11.77±2.61	10.22±0.18
	正常值	6~17			
淋巴细胞百分比/%	给药前	21.48±4.98	18.32±7.41	23.77±5.05	20.92±6.58
	给药 7 d	22.00±5.06	18.22±4.54	19.35±3.67	18.63±3.56
	给药 14 d	18.35±3.34	17.92±2.92	19.23±2.96	18.25±2.27
	停药 6 d	19.97±5.79	22.07±4.22	21.62±3.79	16.63±3.46
	正常值	12~33			
中性粒细胞百分比/%	给药前	69.20±5.20	73.18±6.16	67.52±5.71	68.92±6.36
	给药 7 d	68.10±5.52	72.15±3.52	69.62±5.16	72.92±3.69
	给药 14 d	70.70±2.98	69.97±1.64	69.67±1.66	71.07±2.67
	停药 6 d	70.97±3.10	69.17±3.76	68.92±3.13	72.63±1.68
	正常值	52~81			
嗜碱性粒细胞数目/ ( $10^9 \cdot L^{-1}$ )	给药前	0.06±0.02	0.04±0.01	0.06±0.03	0.05±0.03
	给药 7 d	0.04±0.01	0.03±0.02	0.06±0.02	0.05±0.02
	给药 14 d	0.05±0.01	0.05±0.01	0.04±0.01	0.04±0.01
	停药 6 d	0.05±0.02	0.04±0.02	0.05±0.03	0.04±0.02
	正常值	0.00~0.12			
红细胞数目/ ( $10^{12} \cdot L^{-1}$ )	给药前	6.21±0.73	6.91±0.77	6.65±0.86	6.68±0.89
	给药 7 d	6.75±0.90	6.23±0.92	6.45±0.62	6.40±0.64
	给药 14 d	6.52±0.80	6.82±0.53	6.50±0.85	6.11±1.07
	停药 6 d	6.65±0.67	6.88±0.81	6.57±0.69	6.29±0.35
	正常值	5.1~8.5			
血红蛋白浓度/ ( $g \cdot L^{-1}$ )	给药前	140.83±21.33	159.17±17.44	155.00±21.43	158.83±21.33
	给药 7 d	150.83±23.30	139.83±24.12	148.83±16.41	144.17±15.21
	给药 14 d	140.50±18.12	147.17±16.58	141.00±18.55	137.67±19.42
	停药 6 d	149.33±12.22	154.67±16.10	149.00±12.66	141.00±7.00
	正常值	110~190			

续表2

血液生理指标	项目	空白对照组	1 倍剂量组	3 倍剂量组	5 倍剂量组
平均红细胞体积/ $\mu\text{L}$	给药前	66.22±2.14	66.97±2.10	67.40±1.92	68.05±2.08
	给药 7 d	64.93±1.98	65.53±2.86	67.87±0.99	66.10±3.02
	给药 14 d	66.75±2.15	66.10±2.91	66.63±1.45	69.30±2.79
	停药 6 d	69.20±1.47	68.82±1.53	69.90±1.83	69.87±1.36
	正常值	60~76			
平均红细胞血红蛋白含量/ $\mu\text{g}$	给药前	22.65±1.00	23.02±0.83	23.33±0.73	23.77±0.98
	给药 7 d	22.30±0.85	22.38±0.94	23.07±0.53	22.58±1.16
	给药 14 d	21.55±0.96	21.55±1.25	21.72±0.35	22.67±0.96
	停药 6 d	22.57±0.71	22.53±0.57	22.70±0.43	22.50±0.26
	正常值	20~27			
红细胞分布密度标准差/ $\mu\text{L}$	给药前	37.80±3.53 <sup>a</sup>	34.57±1.75 <sup>b</sup>	35.27±1.91 <sup>ab</sup>	34.37±0.88 <sup>b</sup>
	给药 7 d	35.95±3.02	35.77±1.57	35.87±1.41	34.37±1.01
	给药 14 d	36.50±2.52	35.10±0.51	35.43±1.49	34.45±0.30
	停药 6 d	35.87±1.25	34.77±1.01	34.90±1.00	34.73±1.36
	正常值	33.2~46.3			
血小板分布密度/ $\mu\text{L}$	给药前	15.32±0.38	15.18±0.17	15.42±0.25	15.28±0.20
	给药 7 d	15.22±0.19	15.25±0.38	15.50±0.19	15.50±0.59
	给药 14 d	15.12±0.26	15.15±0.21	15.07±0.08	15.12±0.18
	停药 6 d	15.13±0.32	15.28±0.15	15.30±0.21	15.17±0.21
	正常值	12.0~17.5			

注：同一时间点不同组比较，上标不同小写字母表示差异显著 ( $P<0.05$ )；停药 6 d 对照组和 5 倍剂量组样本例数均为 3 例，其他时间各组样本例数为 6 例。下同。

表 3 静脉滴注 Ala-Gln 注射液对犬血液生化指标的影响

血液生化指标	项目	空白对照组	1 倍剂量组	3 倍剂量组	5 倍剂量组
磷 (P) / ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	给药前	1.77±0.48	1.59±0.10	1.76±0.23	1.63±0.30
	给药 7 d	1.44±0.13	1.53±0.50	1.43±0.09	1.58±0.28
	给药 14 d	1.77±0.32	1.61±0.24	1.67±0.11	1.64±0.11
	停药 6 d	1.78±0.37	1.56±0.21	1.55±0.19	1.50±0.18
	正常值	0.81~3.35			
空腹葡萄糖 (Glu-G) / ( $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	给药前	5.30±0.40	5.60±0.47	5.45±0.50	5.29±0.91
	给药 7 d	6.10±0.14	6.22±0.31	6.23±0.35	5.62±0.69
	给药 14 d	5.89±0.55	6.16±0.41	6.00±0.31	5.48±0.66
	停药 6 d	6.53±0.39	6.13±0.23	6.24±0.56	6.33±0.61
	正常值	3.14~8.33			
丙氨酸氨基转移酶 (ALT) / ( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ )	给药前	48.32±26.61	42.35 ±1 4.72	46.83±19.91	45.02±11.18
	给药 7 d	40.12±17.47	35.70±11.90	36.68±18.21	54.15±17.45
	给药 14 d	45.00±28.22	39.22±8.86	32.93±11.48	45.12±11.24
	停药 6 d	54.87±30.71	37.25±10.40	31.12±8.23	40.70±23.05
	正常值	8~100			

续表3

血液生化指标	项目	空白对照组	1 倍剂量组	3 倍剂量组	5 倍剂量组
碱性磷酸酶 (ALP) / (U · L <sup>-1</sup> )	给药前	83.48±29.87	68.78±34.22	75.38±26.52	106.18±24.17
	给药 7 d	98.47±31.82	76.35±42.61	95.52±66.49	118.53±55.26
	给药 14 d	91.03±36.30	71.58±36.66	101.13±80.92	127.60±67.94
	停药 6 d	86.87±25.92	75.52±30.92	107.73±60.57	98.03±23.71
	正常值	20~225			
总蛋白 (TP) / (g · L <sup>-1</sup> )	给药前	66.95±6.09	71.10±5.54	69.80±3.51	67.07±6.36
	给药 7 d	70.23±3.57	70.42±2.43	73.05±4.60	70.85±3.67
	给药 14 d	70.48±2.76	72.20±4.88	74.97±3.66	72.05±1.36
	停药 6 d	72.23±1.03	70.62±2.92	74.13±3.08	70.67±1.46
	正常值	48~82			
总胆固醇 (TC) / (mmol · L <sup>-1</sup> )	给药前	4.25±0.60	4.03±1.07	4.21±0.49	4.03±0.95
	给药 7 d	4.20±0.65	4.14±0.62	4.63±0.50	4.82±1.51
	给药 14 d	4.45±0.52	4.15±0.68	5.19±1.32	4.42±0.88
	停药 6 d	4.78±0.24	4.35±1.08	5.06±0.39	4.60±0.67
	正常值	2.8~8.3			
尿素 (UREA) / (mmol · L <sup>-1</sup> )	给药前	4.25±0.60	4.03±1.07	4.21±0.49	4.03±0.95
	给药 7 d	4.20±0.65	4.14±0.62	4.63±0.50	4.82±1.51
	给药 14 d	4.45±0.52	4.15±0.68	5.19±1.32	4.42±0.88
	停药 6 d	4.78±0.24	4.35±1.08	5.06±0.39	4.60±0.67
	正常值	2.5~10.4			
天冬氨酸氨基转移酶(AST)/ (U · L <sup>-1</sup> )	给药前	30.48±7.73	23.50±5.85	22.33±4.68	22.00±5.19
	给药 7 d	28.65±10.74	23.27±3.37	26.85±8.33	28.07±7.28
	给药 14 d	25.67±6.81	22.92±3.73	24.30±6.77	23.80±6.55
	停药 6 d	37.27±12.18 <sup>a</sup>	25.65±6.05 <sup>ab</sup>	22.32±6.15 <sup>b</sup>	19.87±2.02 <sup>b</sup>
	正常值	4~56			
α-淀粉酶 (α-AMY) / (U · L <sup>-1</sup> )	给药前	745.67±294.60	901.88±238.98	754.27±217.80	573.77±168.70
	给药 7 d	763.67±225.49	843.85±194.42	768.37±354.77	725.85±259.58
	给药 14 d	808.93±269.13	926.85±222.68	852.67±308.38	767.57±159.26
	停药 6 d	995.00±201.79	1 077.28±312.30	826.62±359.63	628.73±218.83
	正常值	300~1500			
甘油三酯 (TG) / (mmol · L <sup>-1</sup> )	给药前	0.45±0.12	0.45±0.17	0.41±0.13	0.46±0.16
	给药 7 d	0.42±0.14	0.43±0.14	0.41±0.07	0.52±0.35
	给药 14 d	0.42±0.09	0.36±0.11	0.46±0.10	0.38±0.13
	停药 6 d	0.44±0.12	0.41±0.09	0.47±0.10	0.44±0.15
	正常值	0.11~1.65			
肌酐 (CREA-S) / (μmol · L <sup>-1</sup> )	给药前	51.47±6.55	56.20±10.70	51.37±7.98	42.67±15.63
	给药 7 d	41.27±7.06	49.53±5.26	44.15±10.82	44.28±11.79
	给药 14 d	45.22±7.14	53.15±4.29	45.27±11.85	41.03±9.38
	停药 6 d	56.47±7.88	55.52±9.09	46.20±13.11	43.60±17.68
	正常值	40~150			

续表3

血液生化指标	项目	空白对照组	1 倍剂量组	3 倍剂量组	5 倍剂量组
白蛋白 (ALB II) / (g · L <sup>-1</sup> )	给药前	25.72±1.53	26.40±2.91	26.37±1.02	25.52±1.98
	给药 7 d	27.95±2.43	27.88±2.22	28.12±2.07	27.60±1.49
	给药 14 d	27.67±2.37	27.78±2.26	27.53±1.75	27.42±0.80
	停药 6 d	27.93±2.01	27.55±1.75	27.28±1.68	27.37±1.25
	正常值	21~40			

## 2.4 尿液检查

尿常规指标检测结果见表 4。结果显示,受试犬的尿胆原、尿蛋白、酮体、胆红素、葡萄糖均呈阴性,尿液 pH 值和尿比重均在正常范围内。在给药

7 d 时,3 倍剂量组的 pH 值与 1 倍剂量组之间存在显著差异 ( $P<0.05$ ),但与空白对照组相比无明显差异 ( $P>0.05$ ),且所有犬 pH 值均在正常范围内,可见这一明显变化未达到病理程度,不具临床意义。

表 4 静脉滴注 Ala-Gln 注射液对犬尿常规指标的影响

尿常规指标	项目	空白对照组	1 倍剂量组	3 倍剂量组	5 倍剂量组
尿胆原	给药前	-	-	-	-
	给药 7 d	-	-	-	-
	给药 14 d	-	-	-	-
	停药 6 d	-	-	-	-
	正常值	-			
尿蛋白	给药前	-	-	-	-
	给药 7 d	-	-	-	-
	给药 14 d	-	-	-	-
	停药 6 d	-	-	-	-
	正常值	-			
pH 值	给药前	7.50±0.45	7.83±0.41	7.92±0.20	7.83±0.41
	给药 7 d	7.67 ±0.41 <sup>ab</sup>	7.17±0.26 <sup>b</sup>	7.75±0.42 <sup>a</sup>	7.33±0.41 <sup>ab</sup>
	给药 14 d	7.75±0.27	7.58±0.38	7.75±0.42	7.25±0.27
	停药 6 d	7.67±0.29	7.83±0.26	7.58±0.38	7.67±0.58
	正常值	4.5~9.0			
比重	给药前	1.01±0.00	1.02±0.01	1.02±0.01	1.01±0.00
	给药 7 d	1.02±0.00	1.02±0.00	1.02±0.00	1.02±0.00
	给药 14 d	1.02±0.00	1.02±0.00	1.02±0.00	1.02±0.00
	停药 6 d	1.01±0.00	1.02±0.00	1.01±0.00	1.02±0.01
	正常值	1.001~1.060			
酮体	给药前	-	-	-	-
	给药 7 d	-	-	-	-
	给药 14 d	-	-	-	-
	停药 6 d	-	-	-	-
	正常值	-			
胆红素	给药前	-	-	-	-
	给药 7 d	-	-	-	-
	给药 14 d	-	-	-	-
	停药 6 d	-	-	-	-
	正常值	-			

续表4

尿常规指标	项目	空白对照组	1 倍剂量组	3 倍剂量组	5 倍剂量组
葡萄糖	给药前	-	-	-	-
	给药 7 d	-	-	-	-
	给药 14 d	-	-	-	-
	停药 6 d	-	-	-	-
	正常值			-	

注：-表示阴性。

## 2.5 脏器指数

剖检后的脏器指数结果见表 5，5 倍剂量组与空白对照组相比各脏器指数均无显著差异 ( $P>0.05$ )，说明靶动物犬按 5 倍剂量 (2.0 g/kg) 输注 Ala-Gln 注射液，1 次/d，连用 14 d 对内脏器官无影响。

表 5 脏器指数

%

脏器	空白对照组	5 倍剂量组
心	0.89±0.21	0.98±0.07
肝	2.78±0.26	3.13±0.52
脾	0.30±0.09	0.32±0.08
肺	0.88±0.12	1.02±0.08
肾	0.53±0.08	0.58±0.12
胰腺	0.28±0.06	0.30±0.05

## 2.6 病理学变化

解剖空白对照组和 5 倍剂量组的犬只时，均未见明显的由眼病理变化。心肌、心室内膜和瓣膜无异常；肝脏呈暗红色，质地软脆，表面和切面无出血、充血、淤血；脾脏色泽暗红，质地软而脆，包膜表面光滑，切开脾脏后无充血、淤血、结节或肿物形成；肺表面呈淡粉色，质柔软光滑；双肾大小正常，剥离包膜后，观察与肾实质无粘连；胰腺细、长，色泽淡白，质地柔软；胃黏膜颜色正常，无出血、损伤和溃疡，胃内容物无异常；十二指肠、空肠、回肠、盲肠、结肠、直肠的肠系膜及其淋巴结均无异常，肠壁黏膜无脱落、出血。组织病理学检查结果见图 1、图 2。由图可知，5 倍剂量组与空白对照组的内脏器官均未有组织病理学变化。

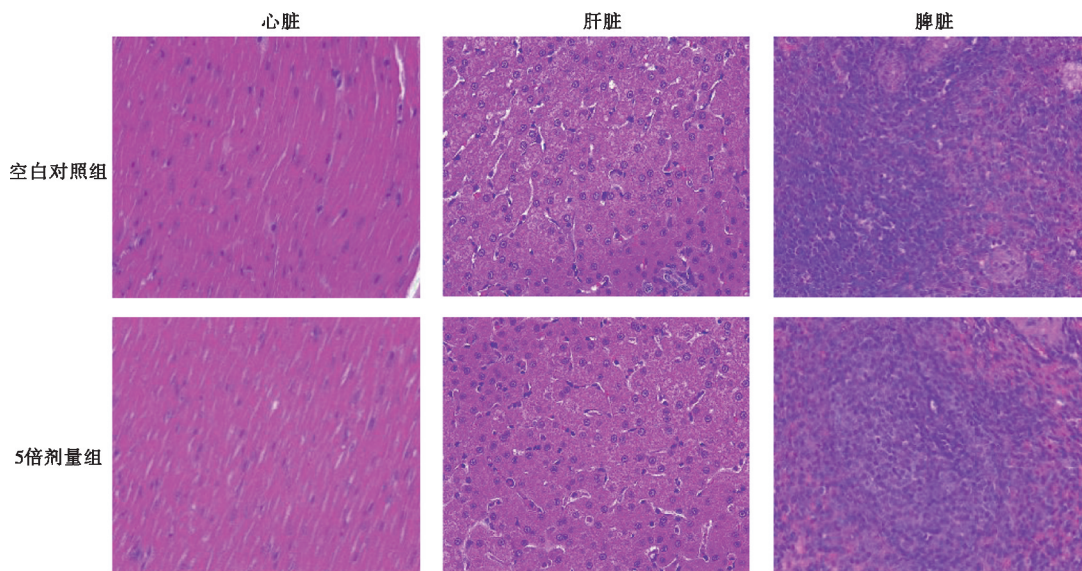


图 1 犬心脏、肝脏、脾脏组织学变化 (400×)

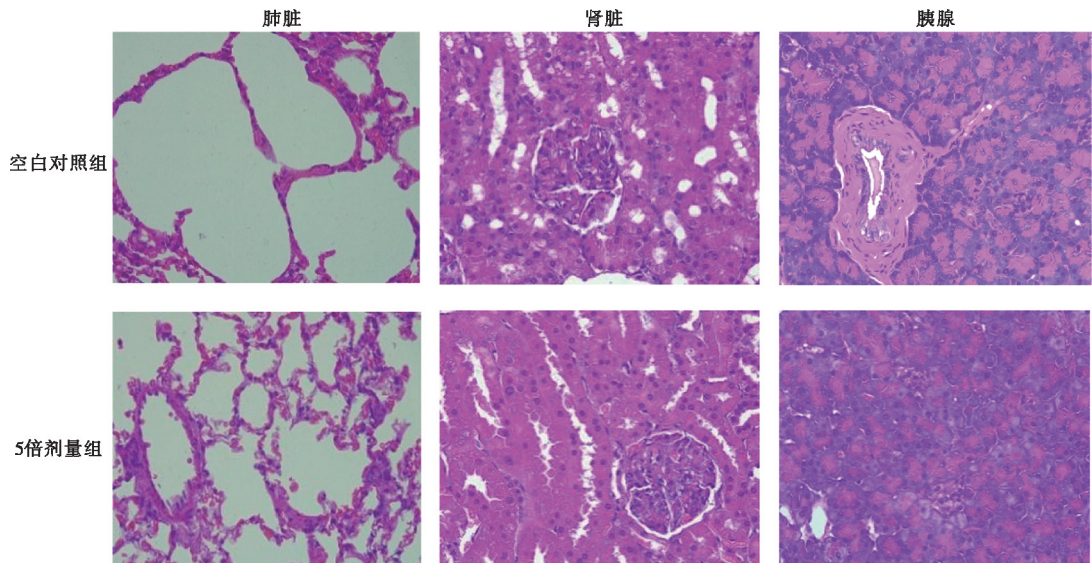


图2 犬肺脏、肾脏、胰腺组织学变化 (400×)

### 3 讨论

宠物术后第1阶段(48 h内),液体治疗和维护胃肠道功能非常重要。术后第2阶段(3 d后)病患的代谢速率、氮排泄和氧气消耗增加。从1阶段过渡到2阶段时,需要为动物提供足够的能量。然而,当消化道手术或其他手术中消化道出血过多、严重便秘、或任何其他胃肠道阻塞、或呕吐严重时,静脉输注肠外补充营养更为重要<sup>[9]</sup>。将Ala-Gln注射液引入宠物临床,对于加快宠物术后恢复,降低死亡率,缩短住院时间有重要意义<sup>[10]</sup>。安全是药物应用的前提,因此本试验以犬为靶动物,考察了其静脉滴注Ala-Gln注射液的安全性。

Ala-Gln毒性极低,安全性高。日本研究者发现,Ala-Gln以2 000 mg/kg体重的剂量灌胃给药后,对SD大鼠没有急性毒性;之后又对大鼠开展了13周的Ala-Gln亚慢性毒性研究,结果显示,与对照组相比,受试组大鼠的血液生理和生化指标中AST、TC等显著升高,但都在正常范围内,这些变化没有显示出剂量-反应关系,无毒理学意义<sup>[11]</sup>。我国医学临床上已上市的多个同类产品说明书中指出:严重肝、肾功能不全者禁用本品,故在试验过程中着重观察肝、肾功能相关指标。与肝功能有关的指标有:ALB II、ALT、AST和ALP。除AST在停药6 d时,3倍剂量组和5倍剂量组显著低于空白对照组外,其余指标的各剂量组与空白对照组相比均未发生显著变化。而AST在输液期未出现此差异,且其余指标的各剂量组在停药6 d时与给药前相比不存在显著差异,说明此差异与用药无关。与肾有关的指标有:

CREA、UREA,结果显示各剂量组组内和组间对比,不存在显著差异。观察5倍剂量组犬的肝脏、肾脏组织切片也未发生显著病理变化,提示Ala-Gln注射液以1倍(0.4 g/kg)至5倍剂量(2.0 g/kg)应用于犬可能对其肝脏、肾脏无显著影响。

有文献指出,本品在输注速度过快时会出现寒颤、恶心、呕吐等不良症状<sup>[12]</sup>。周燕萍等<sup>[13]</sup>在胃肠道术后患者的应用Ala-Gln期间观察到,个别患者过快输注Ala-Gln时,出现寒战、恶心症状,减慢输液速度后症状很快消失。本试验2只犬在输注过程中出现寒颤,短暂休息后降低速度继续输注,犬恢复正常,并正常完成了14 d的给药试验。2只犬体型相对较小(体重分别为6.62 kg和6.76 kg),试验在冬天开展,推测寒颤可能与药液温度稍凉、输注速度较快有关,建议在滴注过程中应控制滴注速度并给予动物额外的保暖,一旦出现寒颤,应立即减慢输液速度或停止输液,以确保动物输液过程的安全和舒适度。

### 参考文献:

- [1] TOLBERT M K, MURPHY M, GAYLORD L, et al. Dietary management of chronic enteropathy in dogs [J]. *J Small Anim Pract*, 2022, 63 (6): 425-434.
- [2] KATHRANI A. Dietary and nutritional approaches to the management of chronic enteropathy in dogs and cats [J]. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 2021, 51 (1): 123-136.
- [3] WANG B, WU G, ZHOU Z, et al. Glutamine and intestinal barrier function [J]. *Amino Acids*, 2015, 47 (10): 2143-2154.
- [4] 王书平, 刘俊华. 谷氨酰胺生理功能与应用研究进展 [J]. *安徽农业科学*, 2009, 37 (22): 10375-10377.
- [5] HELTON W S, SMITH R J, ROUNDS J, et al. Glutamine prevents

pancreatic atrophy and fatty liver during elemental feeding [J]. J Surg Res, 1990, 48 (4): 297-303.

[6] FURST P, ALBERS S, STEHLE P. Availability of glutamine supplied intravenously as alanylglutamine [J]. Metabolism, 1989, 38: 67-72.

[7] 中华人民共和国农业农村部. 宠物用药物靶动物安全性试验技术指导原则(公告第 1425 号)[EB/OL].(2010-08-23)[2023-04-12]http://www.moa.gov.cn/gk/tzgg\_1/gg/201008/t20100823\_1622686.htm.

[8] 中华人民共和国农业农村部. 畜禽用药物靶动物安全性试验技术指导原则(公告第 326 号)[EB/OL].(2020-08-28)[2023-04-12]http://www.moa.gov.cn/govpublic/xmsyj/202008/t20200828\_6351131.htm.

[9] 米雁, 叶茜, CORBEER J, 等. 犬猫病后术后营养支持 [J]. 畜

牧产业, 2021 (10): 54-61.

[10] 杨奕轩, 陈青怡. 谷氨酰胺强化肠内营养支持应用于老年晚期胃癌病人治疗中的有效性观察 [J]. 数理医药学杂志, 2022 (11): 1723-1725.

[11] ODA S, MULLANEY T, BOWLES A J, et al. Safety studies of L-alanyl-L-glutamine (L-AG) [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2008, 50 (2): 226-238.

[12] 胡云英, 贾耀, 陈安妮, 等. 丙氨酰谷氨酰胺注射液使用中实施临床药师干预对不良反应与不合理用药情况的改善 [J]. 中国医学创新, 2021, 18 (15): 172-176.

[13] 周燕萍, 龚茜芬, 王自强. 丙氨酰谷氨酰胺双肽在胃肠道术后应用的安全性和有效性观察 [J]. 中国药房, 2005 (17): 1321-1323.

