

與您共創美好的明天

中化藥訊 | 82

非賣品

2020

CCPC MAGAZINE





專題報導



發行人/王勳聖
社長/吳志庸
總編輯/王建興
編審組/呂景和、曾養耀、吳明勳
鄭凱鴻、侯芸、林妍君
侯承志

社務組/陳雅寬、原麗芬
封面·版面設計/角落複印
發行所/中國化學製藥股份有限公司
台北市中正區100襄陽路23號
電話/(02)23124200
傳真/(02)23615143
台北郵局許可證台北第5285號
中華郵政台北雜字第1626號執照登記為雜誌交寄
<http://www.cpc.com.tw>
創刊於1989年元月

1

中化製藥對動物用藥品質與提升GMP標準的堅持
中國化學製藥股份有限公司 品質保證協理 岩忠西

3

近代植生素 (Phytogenics) 於經濟動物飼養的應用
東海大學畜產與生物科技學系 林佩儀、歐柏榮
中央研究院農業生物科技研究中心 梁佑全
亞洲大學食品營養與保健生技學系 葉貞吟

17

乳牛低血鈣症(Hypocalcemia in dairy cows)
國立中興大學 獸醫學院
獸醫學系 莊士德副教授

21

鈣立飲® Cow Glucon® 長效口服液劑和散劑Q&A
中國化學製藥股份有限公司 動物用產品事業企劃處
產品群經理 吳明勳 獸醫師

29

豬生殖與呼吸綜合症之防控策略
國立屏東科技大學 獸醫學院 獸醫學系
林昭男 教授

36

畜牧資源回收再利用 - 堆肥
國立中興大學 動物科學系 余碧 名譽教授
專訪整理 (中國化學製藥股份有限公司 動物用產品事業企劃處 產品經理侯芸)

42

淺談現行優良藥品製造標準
(cGMP = current Good Manufacturing Practices)
中國化學製藥股份有限公司 生產處 吳明勳課長

47

宜陽牧場
宜陽牧場 管理人 許文騰 先生





中化製藥對動物用藥品質 與提升GMP標準的堅持

中國化學製藥股份有限公司 品質保證協理 岩忠西

1952 年中國化學製藥公司成立於台北縣樹林鎮，是一家悠久歷史的藥廠，能延續矗立到現在，是她擁有獨立、優良的製造技術、研發能力以及品質系統。在樹林廠區時期，製藥方面除了人用藥外，亦生產動物用藥。1984 年中國化學製藥公司是台灣第一家申請製藥藥品優良製造規範(GMP)評鑑查廠且通過之藥廠，為製藥界樹立標竿以及品質典範，自此動物用藥產品也依循製藥 GMP 規範實施產品製造與品質管理，提升動物用藥之品質標準，無數的旗艦產品在此時期普獲牧場及獸醫師肯定，而建立起高品質之產品信譽，成為客戶之首選藥品。

為了動物用藥的專業生產，中國化學製藥公司於 1988 年於台南官田工業區設立專門生產動物用藥飼料添加劑及治療用散劑之自動化工廠即台南一廠，動物用藥品項也從樹林廠轉移至台南一廠擴大產能生產，並秉持依照優良的品質管理系統、GMP 管理制度，不因屬於動物藥品工廠而與人藥有所區別而積極產出品質穩定且優良的動物用藥，並且於 1990 年通過政府動物用藥 GMP 查廠並接受國際知名藥廠在台灣的委託製造，再一次肯定中化生產品質。

為了擴展動藥國際市場並接軌國際品質

標準及人用和動物藥廠分流，於 2012 年規劃新增注射劑與液膏生產線廠房建構，剔除高致敏性產品(配尼西林類、頭孢類抗生素及賀爾蒙製劑)生產，打造新廠房與高品質產品生產線，並順利地於 2014 通過動藥 GMP 查廠，並開始依據 cGMP 規範實施驗證、確效作業，提升動物用藥生產製造的標準，領先同業布局。2019 年台南廠針、液劑產品通過採用歐盟 GMP 標準之沙烏地阿拉伯 FDA 查核，開啟外銷中東動物藥品外銷商機。同年向主管機關提出動物用藥 cGMP 符合性評鑑申請，並於 2020 年初完成政府主管機關「行政院農委會動植物防疫檢疫局」正式 cGMP 查廠，中化持續扮演著國內動物用藥「品質保證」體系領頭羊與標竿角色。

中國化學製藥公司有著將近 70 年的歷史，因為具備著獨立研發能力、優良的製造技術與堅固的品質系統，才能在紅海之競爭市場屹立不搖，並取得客戶忠誠信賴！展望未來，中國化學製藥公司不以此為滿足，將持續積極地在動物藥品不斷地研究開發、製程改善、堅持品質與國際 GMP 標準接軌，以符合客戶對品質提升的期待與保證提供最優質的動物藥品。

中化製藥與國際品質接軌的堅持

中化製藥 台中工廠

全國首家動物用藥廠 通過行政院農委會cGMP查廠認證

*通過時間：2020年5月

中化製藥 台南工廠

全國首家 通過沙烏地阿拉伯FDA查廠認證

*通過時間：2019年8月



近代植生素(Phytogenics) 於經濟動物飼養的應用

林佩儀¹、梁佑全²、葉貞吟³、歐柏榮¹
¹東海大學畜產與生物科技學系
²中央研究院農業生物科技研究中心
³亞洲大學食品營養與保健生技學系



前言

經濟動物飼養產業常使用抗生素提高生產性能，早在 1940 年代即在飼料中添加含氯四環黴素 (chlortetracycline) 的金黴菌 (*Streptomyces aureofaciens*) 菌絲體，用於促進動物的生長¹。隨著科學不斷進步，越來越多的抗生素被發現外，抗生素抑制動物體內病原菌生長，進而促進動物生長機制亦逐漸了解，因此其更廣泛的用在飼料添加。例如：飼料中添加 penicillin、enramycin 與 bacitracin 預防梭菌或大腸菌造成的下痢，salinomycin、tiamulin、lincomycin 與 valnemulin 廣泛被使用於治療或控制病毒性引起之下痢症狀；此外，carbadox、dimetridazole、ronidazole 及 tiamulin 亦常用於預防性赤痢的產生²⁻⁵。因此抗生素在經濟動物的飼養過程，扮演十分重要角色；使得抗生素使用量越來越高。依美國疾病管制局的報告指出，2018 年為止抗生素年生產量超過 6500 公噸，但僅約 20% 用於人類相關醫療使用，80% 則用於動物飼料的添加與疾病治療⁶。顯示全世界所生產的抗生素，大部分使用在動物飼養相關產業。

抗生素廣泛使用後，隨之而來的問題逐漸浮現。長期使用抗生素造成動物體內病原菌產生抗藥性；抗生素亦會自動物體排出，殘留的抗生素亦造成環境菌叢或病原體產生抗藥性，導致動物飼養過程中需要添加更多的抗生素，於是抗生素殘留於最終產品的問題亦浮上檯面。如此循環下來，抗生素除影響動物健康外，亦產生食品安全與糧食安全的問題。尤其是人畜共通病原體產生抗藥性後，更是與人們息息相關的公衛問題。歐盟更是針對上述理由，自 2006 年起即禁用抗生素作為生長促進劑 (antibiotic growth promoter, AGP) 添加於飼料中^{1,7}；世界各國亦逐步跟進此一規範。我國動物用藥品使用標準所規定之含藥物飼料添加物使用品項更從 27 項，減至目前的 9 項。未來可能會面臨動物飼養停藥期或禁用抗生素時，將無藥可用的問題。在此種情況下，目前有機酸、益生菌、益生質、酵素及植生素等，都被研究評估做為抗生素替代物之可行性。

人類很早就利用植生素 (phytogenics) 於疾病的治療與預防，柳樹的藥用價值是中外著名的例子，古希臘醫

師希波克拉底在公元前 5 世紀紀錄了柳樹萃取物對關節炎的藥效，且為蓋倫等古希臘和羅馬醫生反覆引用；「神農本草經」亦記載，柳之根、皮、枝、葉均可入藥，有去痰明目、清熱解毒、利尿防風之效，外敷則可治牙痛。因此將植生素使用於動物飼養，則是一種共享健康策略；除可以改善動物健康，更有助人類與環境健康，為經濟動物養殖一大亮點。近年歐美各國科研單位，更對植生素投入大量研究能量，進行基礎和應用研究。甚至許多植生素飼料添加物相關大廠崛起，如：Phytobiotics, Biomin, Delacon, Kemin... 等，皆以植生素，主力產品應用於動物飼養。

畜禽飼養是台灣相當重要的產業，兼之華人長期以來使用草本植物、中草藥於日常生活經驗之優勢，從飼料源、畜禽飼養推廣來開發植生素的使用，提升飼養業者養殖觀念及減少使用抗生素或推動無藥物使用之飼養。本文整理近十年的學術發表與商業化的植生素使用資訊，希望透過了解植生素在動物飼養產業之應用外；更期待以永續農業循環建立安全的食安環境，創造友善與健康的生活環境。

植生素的定義

廣義的植生素為存在於植物體內的

各種天然化學成分，因此可來自於植物本體、根、莖、皮、葉、花或種子等，除植物本體直接或乾燥後使用外，亦可將其進行萃取後添加於飼料中⁸。在商業應用則依植物學分類、來源、有效成分之化學性質和純度分為：**藥草** (herbs, 以開花植物、非木質或非多年生植物為原料產品)、**植物藥** (botanicals, 全部或部分植物植株，如使用根、莖、葉、樹皮為原料之產品)、**精油** (essential oils, 植物萃取後揮發性成分之產品) 以及 **精油樹脂** (oleoresins, 以非水溶性溶劑萃取之產品)⁸。這些植物來源萃取物相對於合成抗生素或是無機化學物，較為天然、少毒性、無殘留，是理想的動物飼料添加物。因此，當抗生素停藥期或替代抗生素時，植生素是最佳的飼料添加物選擇⁹；所以植生素又稱非抗生素類生長促進劑 (non-antibiotic growth promoter)，亦稱天然生長促進劑 (natural growth promoter, NGP)。

目前越來越多植生素相關動物飼料添加物出現於市場，同一名稱植生素，往往來源不同，添加劑量或功效差異頗多，顯然植生素的使用仍有許多需要注意的地方。如前述所說，植生素主要來自天然植物，植物中的有效成分則影響植生素品質。許多研究顯示，植物中有效成分取決

於植物的品種、部位、植物年齡、收割時間，甚至植物生長所處氣候與環境（光照、環境溫濕度、土壤肥力與含水量）^{10,11}。若為精油與精油樹脂類植生素，原料的來源、儲存條件到萃取工法與溶劑條件，皆會影響到植生素有效成分的多寡與品質¹¹。若再加上現場動物的營養狀態、健康狀態、飼料成分及飼養環境等條件，植生素應用在經濟動物的效果變異就會更大¹²，這也是植生素的效果常因地或因人而異。

其實解決上述問題不難，由於植生素的效果來自於植物的活性成分，常見的活性成分分類有：單寧酸 (tannic acid)、生物鹼 (alkaloids)、皂苷 (saponins)、苦味劑 (bitters)、類黃酮 (flavonoids)、糖苷 (glycosides)、黏液 (mucilage)、單寧酚 (tannins phenolics)、多酚 (polyphenols)、萜類 (Terpenoids)、多肽 (polypeptide)、桉油醇 (cineole)、芳香醇 (linalool)、異構硫氰酸丙烯酯 (allyl isothiocyanate) 或特定化合物，如：丁香酚 (eugenol)、香芹酚 (carvacrol)、百里香酚 (thymol)、茴香腦 (anethole)、兒茶素 (catechin)、大蒜素 (allicin)、辣椒素 (capsaicin)、胡椒鹼 (piperine)...等¹³；透過科學活性成分鑑定與活性成分圖譜的建立，制定植生素品質控制標準，相信一定能使植生素的效果趨

於穩定。

植生素應用於經濟動物的飼養與機制

經濟動物的飼糧安全、禽畜產品的食品安全與動物排泄物對環境安全的考量下，無抗生素飼養的觀念已逐漸建立在國內外經濟動物飼養產業上。植生素的使用早已廣泛融入生活周遭中，透過人們日常的使用經驗，已有多種植生素應用於動物的飼料添加物中。以下透過實際的使用經驗與學術研究，針對植生素對動物腸道菌相、消化能力、消化分泌型態與環境衝擊進行討論。

一、植生素對動物腸道菌相的影響

飼料添加植生素對於動物消化道內微生物的生態系統有最直接的影響效果。多數植生素直接影響腸道菌相，降低病原微生物菌相數量，間接促腸道生態系統的生理功能及加強腸道免疫系統，進而增加營養素的可利用性；並降低腸道病原微生物代謝過程產生的毒素量，消除亞臨床性的感染¹⁴。同時，植生素亦促進腸道益生菌的生長，透過益生菌改善腸道健康，進而促進動物生長性能¹⁵。

植生素抑制腸道病原體：植生素抗菌能力取決於植物成分的理化特性和標的病原菌株^{16,17}，例如植生素若含單寧酸可直接

抑制腸道中大腸桿菌 (*Escherichia coli*)、梭菌 (*Clostridium spp.*)、腸桿菌 (*Enterobacter spp.*) 與擬桿菌 (*Bacteroidetes spp.*) 的生長¹⁸；若含生物鹼可抑制病原體的拓普異構酶 (Topoisomerase) 活性，令微生物無法進行 DNA 複製，導致病原體的增生被抑制¹⁹；皂苷這成分可與病原體細胞膜的固醇 (sterols) 形成複合體，破壞病原體細胞膜達到抑制病原體生長的功效²⁰。牛至 (Oregano) 和百里香 (thyme) 這兩種植物，其內含單萜 (monoterpenes)、香芹酚和百里香酚，可顯著抑制腸道大腸桿菌^{7,16,17} 與梭菌生長²¹。莓果和百里香類萃取物，分別可對抗雞隻腸道大腸桿菌和沙門氏菌^{16,22}。丁香 (clove) 富含丁香酚，丁香酚更是長期被使用在食品抗菌防腐及獸醫醫療²³。薑黃富含薑黃素 (curcumin)，在飼料中添加 1% 薑黃粉，可促進腸道健康並促使雞隻腸道球蟲 (*Eimeria spp.*) 卵囊排出^{24,25}。

植生素促進腸道益生菌：動物腸道益生菌與病原菌的比例為一動態平衡，彼此消長決定動物的臨床健康狀態；透過植生素的使用維持益生菌為優勢菌種，以保持動物的健康狀況，為使用植生素的主要目的之一。目前已知的益生菌含括 17 個屬超過 250 種以上，但經濟動物腸道益生菌

仍以乳酸桿菌屬 (*Lactobacillus spp.*) 與雙歧桿菌屬 (*Bifidobacterium spp.*) 為主要指標²⁶，目前已有許多植生素飼料添加物實際應用於促進腸道益生菌生長的使用實例。在肉雞飼糧中添加香芹酚和百里香配方²¹ 或以牛至、柑橘與茴香精油作為飼料添加物²⁷，餵飼肉雞 42 天，顯著增加雞隻腸道乳酸菌與雙歧桿菌的數量，並與雞隻死汰率顯著負相關。在蛋雞的飼養過程，添加黃花蒿 (*Artemisia annua*) 粉末處理組顯著提升外源植物乳桿菌 (*L. plantarum*) 於雞隻腸道中，同時與蛋重與霍氏值 (Haugh unit) 呈現高度正相關²⁸。母豬飼糧中添加黃耆 (*Astragalus membranaceus*) 甘草 (Liquorice) 配方或黃芩 (*Scutellaria baicalensis*) 金銀花 (*Lonicera japonica*) 皆能促進母豬腸道乳酸桿菌生長，但不影響初乳與乳汁主成分，且仔豬離乳時平均體重顯著較高²⁹。以巴西紅胡椒 (*Schinus terebinthifolius*) 精油添加於保育期仔豬飼料中，可增加仔豬腸道乳酸桿菌數，且下痢發生率顯著較對照組為低³⁰。

二、植生素對動物消化能力之影響

動物消化能力取決於腸道功能的完整性、營養素的消化及採食量，因此透過植生素改善動物的消化能力，除促進飼料

的消化與利用率外，最重要的是能提高動物的生產效能。

植生素提高腸道功能的完整性：腸道功能主要來自其消化率相關的酵素分泌及酵素的活性。研究結果顯示植生素對於腸胃道的廣泛功效如解痙攣、緩瀉和抗脹氣外，亦促進消化酵素的分泌和增強其活性，結合以上功能可影響營養素之消化能力並促進吸收³¹。在肉雞飼糧中添加精油類植生素，顯著增加腸道胰蛋白酶 (trypsin)、脂肪分解酶 (lipase) 和澱粉酶 (amylase) 的活性³²。含辣椒素 (capsaicin)、桂皮醛與香芹酚的植物萃取物混合於肉雞飼料中，可顯著增加 38 - 46% 脂肪分解酶的活性³³。肉桂萃取物、百里香和丁香作為飼料添加物，可刺激唾液、膽汁、腸黏液的分泌並增加酵素活性³¹。此外，動物從飼糧中獲得的營養素藉由絨毛吸收，因此，當腸道黏膜受損亦會影響腸道功能。在肉雞飼糧中添加植生素可顯著增加絨毛長度，提高腸道功能完整性，進而改善營養素吸收的能力³⁴。這些改善是因為減少腸道形態上變化，如十二指腸、結腸、絨毛和腸壁內襯上皮的狹窩的大小^{34,35}。

植生素對營養成分消化率的影響：研究顯示添加不同之植生素於飼糧中對動物腸道的消化能力表現有不同影響。添加百里

香、桂皮醛或商業精油在 21 到 40 日齡肉雞飼糧中，與未添加植生素之對照組相比較，結果顯示粗蛋白質、澱粉及脂肪之迴腸表相消化率兩者並無差異³²。但添加牛至、肉桂與胡椒配方植生素，則可提乾物質、粗蛋白、澱粉和脂肪在不同腸道片段之消化率³⁶。添加牛至、茴香和柑橘類精油在玉米大豆為基礎飼糧之肉雞飼料中，可增加脂肪在肉雞迴腸的表相消化率³⁷。

植生素對採食量的影響：植生素用於飼料添加劑對於生長促進的影響有增加採食量和適口性。添加迷迭香與牛至萃取物於飼糧中，則顯著提高肉雞採食量的效果^{38,39}。百里香、牛至、迷迭香、丁香和肉桂精油為目前最常用於生長促進劑，這些植生素除本身對腸道菌相或功能之作用外，最顯而易見的成果是增加飼料的風味和香氣提高適口性與採食量⁴⁰。

植生素改進飼料轉換率：添加牛至、月桂葉、鼠尾草、茴香和柑橘類混合精油在肉雞飼糧中，因為腸道菌相改變而增加營養素的消化能力，進而顯著提高飼料效率⁴¹。希臘草籽 (fenugreek seed)、茴香籽 (fennel seed)、百里香和肉桂分別用於肉雞飼糧中，皆發現對於禽類活體增重、飼料效率、採食量都有改善⁴²⁻⁴⁵。添加綠茶粉在飼糧中，其肉雞生長速率顯著增加且

改進飼料轉換率達 10%⁴⁶。若分別使用香芹、牛至、百里香、肉桂和尤加利樹 (Eucalyptus) 萃取物添加於飼糧中，肉雞飼養 28 日齡內即可顯著改善飼料轉換率^{47,48}。

植生素對經濟性能之影響：產肉與產蛋為家畜禽最重要的生產與經濟性能指標，透過植生素的使用，對於動物健康狀況的改善外，最重要是提高動物的經濟產能。例如大蒜、百里香、紅辣椒、黑孜然籽或紫錐菊 (*Echinacea purpurea*) 添加於飼糧中，除提高蛋雞產蛋率外，透過霍氏值評估蛋品質亦顯著增加^{49,50}。肉雞飼糧中添加大蒜精油、百里香精油或桂皮醛，除腸道菌相的改變外，雞隻體增重亦顯著增加^{43,51-53}。肉雞飼糧中添加迷迭香粉末或茴香籽餵飼六周後，顯著提高肉雞的體增重、生長指數和生長速率^{54,55}。

三、植生素對動物消化分泌型態之影響

如前述植生素用於飼料添加物的功效除影響消化道微生物菌相，透過控制潛在的病原體，穩定或增加腸道內益生菌，間接增加小腸的消化能力，進而緩解動物在罹病時的免疫防禦壓力和增加腸道基本營養素的吸收，以提高動物生長性能。因此植生素對動物消化分泌型態之影響，主要著重於免疫刺激、抗氧化能力以

及對母畜泌乳的影響。

植生素對動物免疫刺激：來自紫錐菊、甘草、大蒜和鉤藤 (cat's claw) 屬具有調節免疫特性的植生素，主要原因為植株本身含豐富的類黃酮、維生素 C 和類胡蘿蔔素，這些成分可以促進淋巴球、吞噬細胞和 NK 細胞的活性，可提高吞噬作用或刺激干擾素合成⁵⁶。添加混合植生素在母豬飼糧中，可顯著降低密連蛋白-4 (Cludin-4, CLUDN4) 功能屏障及消化酵素胺基肽酶-N (aminopeptidase-N, ANPEP) 基因表現，並增加免疫反應之腫瘤壞死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF α)、轉換成長因子- β 1 (transforming growth factor β 1, TGF- β 1)、消化酵素吲哚胺 2, 3-二氧酶 (IDO) 以及細胞激素介白素-10 (IL-10) 基因表現於其哺乳仔豬⁵⁷。添加茴香在家禽飼糧中，除促進肉雞體增重外，更改善血液生化參數、增加吞噬細胞活性與淋巴細胞之數量⁵⁵。

植生素的抗氧化能力：抗氧化酵素中，過氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 可破壞含自由基的過氧化物，進而轉換成氧化物，因此可破壞過氧化氫分解酶 (catalase, CAT) 或是麩胺基硫過氧化酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)，所以增加 SOD 酵素活性可強化抗氧化能力⁵⁸。植物中不同的抗氧化成分可以增加

SOD 酵素活性，最常見的為唇形科 (*Labiatae Families*)，如薄荷 (mint)，其抗氧化活性來自於 phenolic terpenes⁵⁹。百里香、牛至、黑胡椒、紅胡椒、辣椒 (chili, *Capsicum fretuscences*) 富含單萜、香芹酚和百里香酚等多種抗氧化物質^{60,61}。泌乳母豬飼糧中添加混合維生素，於泌乳期前期會產生較高濃度的 SOD，伴隨刺激產生較少的硫巴比妥酸 (thiobarbituric acid, TBA) 反應物質 (thionbarbitiric acid-reactive substances)⁵⁷。添加混合維生素在懷孕泌乳期之母豬飼糧中發現，在懷孕前期可增加 CAT 酵素活性以及提高血管內皮細胞分泌一氧化氮 (NO)，增加血管舒張和血液流動，提高分娩時窩仔數和仔豬存活率⁶²。

維生素對母豬乳汁之影響：母豬飼糧中添加維生素百里香酚、茴香腦、蒈羅烴 (p-cymene) 等，可顯著提高初乳中之蛋白質和乳汁中之脂肪含量⁵⁷。研究亦發現，在母豬懷孕泌乳期添加維生素於飼糧中，其乳汁可抑制枯草桿菌 (*Bacillus subtilis*) 和金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 之功效⁵⁷。

四、 維生素降低飼養環境之衝擊

畜牧設施常被認定為嫌惡設施，最主要因動物廢棄物所形成之氨氣、硫化

氫、二氧化碳等氣體造成環境的衝擊。研究指出，皂苷可以降低動物體內腸道中氨的形成，因此可降低籠飼蛋雞飼養環境中空氣汙染，可減少動物及飼養人員健康之傷害。改善蛋白質的消化率可讓飼糧中的胺基酸有更好的利用性，藉此可降低含氮化合物之排泄物。將綠茶粉添加在肉雞飼糧中，顯示可降低動物體內氨的排放，且對於生長性能並無負面影響⁴⁶。添加植物萃取的濃縮單寧在反芻動物飼糧中，對於瘤胃發酵和降低甲烷的排放亦有助益。在體外實驗中，濃縮單寧對於甲烷之形成有直接關係，因為濃縮單寧可降低氫氣的生成，抑制瘤胃中的甲烷生成菌能力⁶³。添加柿子葉粉 (persimmon leaf powder) 在豬的玉米大豆飼糧中發現，豬排放之糞液發酵 12 小時後，氣體氨 (NH_{3(g)}) 濃度顯著下降；添加牛至籽萃取物則完全偵測不到氣體氨濃度。相同實驗，於飼糧中添加紅蔘粉 (red ginseng barn powder)、柿子葉粉、銀杏葉粉 (ginkgo leaf powder) 及牛至籽萃取物四個處理組與未添加之對照組比較，豬糞液發酵 24 小時之後，硫化氫偵測值顯著下降。另外，添加牛至籽油萃取物處理組在 24 小時糞液發酵後，亞硝酸態氮 (Nitrite, NO₂-N) 和硝酸態氮 (nitrate-nitrogen, NO₃-N) 濃度較其他處理組有顯著較高，氣體氨可藉由細菌

酵素硝化而轉變成 NO_2 及 NO_3 ，此反應有助於發酵過程中臭味的降低⁶⁴。硫酸根離子 (SO_4^{2-}) 可間接當作評估硫化氫 (H_2S) 的指標，在代謝過程中， H_2S 轉換成 SO_4 對於氣味的減少是有幫助的；添加紅蔘粉、銀杏葉粉或牛至籽油萃取物處理組可產生濃度高的 SO_4 ，有效減少環境異味⁶⁴。

植生素在未來畜牧產業的發展

回顧前人的研究與實際應用成果可知，植生素之效果為多工且效果廣泛。添加植生素於禽畜飼糧中，從調整動物腸道微生物菌相開始，可抗病原菌、促進益生菌、改善消化能力與消化分泌型態。藉由這些的特性，改變動物之腸道菌相，進而促進營養素消化吸收，增強免疫機制，提高禽畜之生長性能（圖 1）。

然植生素應用於經濟動物上還是受限制的，主要是因為植生素對於動物的效果表現並不一致，且尚缺乏對於植生素的所有作用機制的全盤了解。植生素大多的使用型態皆屬混合物型態，植生素中含有次要成分活性可能會產生協同作用，但有時候卻會抵消原本要發揮之效果。未來研究應該繼續探討更多植生素內的組成分，評估其對不同動物之生物活性影響。

植生素在畜牧業的發展方向應該考量動物健康及福祉、長時間餵飼之經濟效益、使用最佳劑量、動物生長性能表現、畜產品品質、對於動物安全性、降低排放汙染以及消費者健康需求。使用植生素時更應同步動物飼養管理，針對動物疾病、飼養環境與人道管理措施同步進行；動物飼料製造廠商則考量植生素原料之品質與價格，才是動物飼養產業長久持續性經營的方向。

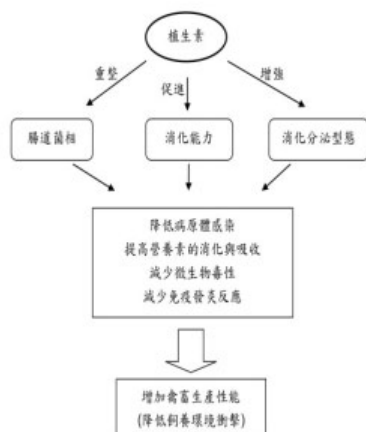


圖 1. 使用植生素對於畜禽健康與生長性能之功能機制

參考文獻

1. Castanon JI. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poultry Science*. 2007;86(11):2466-2471.
2. Laine T, Yliaho M, Myllys V, Pohjanvirta T, Fossi M, Anttila M. The effect of antimicrobial growth promoter withdrawal on the health of weaned pigs in Finland. *Preventive Veterinary Medicine*. 2004;66:163-174.
3. Bywater RJ. Identification and surveillance of antimicrobial resistance dissemination in animal production. *Poultry Science*. 2005;84(4):644-648.
4. Lyoo KS, Choi JY, Hahn TW, Park KT, Kim HK. Effect of vaccination with a modified live porcine reproductive and respiratory syndrome virus vaccine on growth performance in fattening pigs under field conditions. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 2016;78(9):1533-1536.
5. Burrough ER. Swine Dysentery. *Veterinary Pathology*. 2017;54(1):22-31.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Antibiotic Resistance in the United States*. U.S. Department of Health and Human Services; 2019.
7. Dibner JJ, Richards JD. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. *Poultry Science*. 2005;84(4):634-643.
8. Windisch W, Schedle K, Plitzner C, Kroismayr A. Use of phytogetic products as feed additives for swine and poultry. *Journal of Animal Science*. 2008;86(14 Suppl):E140-148.
9. Wang R, Li D, Bourne S. Can 2000 years of herbal medicine history help us solve problems in the year 2000? . *Biotechnology in the feed industry: Proceedings of Alltech's 14th Annual Symposium*; 1988; Kentucky, U S A .
10. Yang Y, Iji PA, Choct M. Dietary modulation of gut microflora in broiler chickens: A review of the role of six kinds of alternatives to in-feed antibiotics. *World's Poultry Science Journal*. 2009;65:97-114.
11. Huyghebaert G, Ducatelle R, Immerseel FV. An update on alternatives to antimicrobial growth promoters for broilers. *The Veterinary Journal*. 2011;187(2):182-188.
12. Giannenas I, Florou-Paneri P, Papazahariadou M, Christaki E, Botsoglou NA, Spais AB. Effect of dietary supplementation with oregano essential oil on performance of broilers after

- experimental infection with *Eimeria tenella*. *Archiv für Tierernährung*. 2003; 57(2): 99 - 106.
13. Upadhaya S, Kim IH. Efficacy of phytogetic feed additive on performance, production and health status of monogastric animals – a review. *Annals of Animal Science*. 2017; 17: 929 - 948.
 14. Hashemi SR, Davoodi H. PhytoGENICS as New Class of Feed Additive in Poultry Industry. *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 2010; 9: 2295 - 2304.
 15. Valeriano VD, Balolong MP, Kang DK. Probiotic roles of *Lactobacillus* sp. in swine: insights from gut microbiota. *Journal of applied microbiology*. 2017; 122(3): 554 - 567.
 16. Jugl-Chizzola M, Spergser J, Schilcher F, et al. Effects of *Thymus vulgaris* L. as feed additive in piglets and against haemolytic *E. coli* in vitro. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift*. 2005; 118: 495 - 501.
 17. Madani S, Biondi D, Kaâbeche M, et al. Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of the essential oil of several populations of Algerian *Origanum glandulosum* Desf. *Flavour and Fragrance Journal*. 2006; 21: 890 - 898.
 18. Chung KT, Stevens Jr SE, Lin WF, Wei CI. Growth inhibition of selected food-borne bacteria by tannic acid, propyl gallate and related compounds. *Letters in Applied Microbiology*. 1993; 17(1): 29 - 32.
 19. Karou SD, Savadogo A, Canini A, et al. Antibacterial activity of alkaloids from *Sida acuta*. *African Journal of Biotechnology*. 2006; 5: 195 - 200.
 20. Osbourn A, Goss RJ, Field RA. The saponins: polar isoprenoids with important and diverse biological activities. *Natural Product Reports*. 2011; 28(7): 1261 - 1268.
 21. Yin D, Du E, Yuan J, et al. Supplemental thymol and carvacrol increases ileum *Lactobacillus* population and reduces effect of necrotic enteritis caused by *Clostridium perfringens* in chickens. *Scientific Reports*. 2017; 7(1): 7334 - 7344.
 22. Alloui N. Antibacterial activity of some fruits, berries and medicinal herb extracts against poultry strains of salmonella. *American-Eurasian Journal of Agricultural Environment Science*. 2009; 6: 12 - 15.
 23. Rhayour K, Bouchikhi T, Tantaoui-Elaraki A, Sendide K, Remmal A. The mechanism of bactericidal action of oregano

- and clove essential oils and of their phenolic major components on *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis*. *Journal of Essential Oil Research*. 2003;15:356-362.
24. Allen PC, Danforth HD, Augustine PC. Dietary modulation of avian coccidiosis. *International Journal for Parasitology*. 1998;28(7):1131-1140.
 25. Naidoo V, McGaw LJ, Bisschop SP, Duncan N, Eloff JN. The value of plant extracts with antioxidant activity in attenuating coccidiosis in broiler chickens. *Veterinary Parasitology*. 2008;153(3-4):214-219.
 26. Sutherland J, Miles M, Hedderley D, et al. *In vitro* effects of food extracts on selected probiotic and pathogenic bacteria. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2009;60(8):717-727.
 27. Mountzouris KC, Paraskevas V, Tsirtsikos P, et al. Assessment of a phytogetic feed additive effect on broiler growth performance, nutrient digestibility and caecal microflora composition. *Animal Feed Science and Technology*. 2011;168(3):223-231.
 28. Lee A, Niu K, Lee W, Kothari D, Kim S. Comparison of the Dietary Supplementation of *Lactobacillus plantarum*, and Fermented and Non-Fermented *Artemisia Annu*a on the Performance, Egg Quality, Serum Cholesterol, and Egg-yolk-Oxidative Stability During Storage in Laying Hens. *Brazilian Journal of Poultry Science*. 2019;21:1-8.
 29. Gheisar MM, Cheong JY, Zhao P, Kim IH. Evaluating the influence of dietary phytogetic blends on gestating and lactating sows and suckling piglets. *Animal Production Science*. 2018;58(11):2071-2075.
 30. Cairo PLG, Gois FD, Sbardella M, et al. Effects of dietary supplementation of red pepper (*Schinus terebinthifolius* Raddi) essential oil on performance, small intestinal morphology and microbial counts of weanling pigs. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2018;98(2):541-548.
 31. Platel K, Srinivasan K. Digestive stimulant action of spices: a myth or reality? *The Indian Journal of Medical Research*. 2004;119(5):167-179.
 32. Lee KW, Lee HE, A.C. Beynen. Essential oils in broiler nutrition. *International Journal of Poultry Science*. 2004;3(12):738-752.
 33. Jamroz D, Wiliczekiewicz A, Wartelecki T, Orda J, Skorupinska J. Use of active substances of plant origin in

- chicken diets based on maize and locally grown cereals. *British Poultry Science*. 2005; 46(4): 485-493.
34. Steiner T. Managing gut health: natural growth promoters as a key to animal performance. Nottingham: Nottingham University Press; 2006.
35. Jamroz D, Wertelecki T, Houszka M, Kamel C. Influence of diet type on the inclusion of plant origin active substances on morphological and histochemical characteristics of the stomach and jejunum walls in chicken. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 2006; 90(5-6): 255-268.
36. Hernandez F, Madrid J, Garcia V, Orengo J, Megias MD. Influence of two plant extracts on broilers performance, digestibility, and digestive organ size. *Poultry Science*. 2004; 83(2): 169-174.
37. Theron MM, Lues JFR. Organic acids and meat preservation: a review. *Food Reviews International*. 2007; 23(2): 141-158.
38. Kırkpınar F, Ünlü HB, Özdemir G. Effects of oregano and garlic essential oils on performance, carcass, organ and blood characteristics and intestinal microflora of broilers. *Livestock Science*. 2011; 137(1): 219-225.
39. Bölükbaşı Ş, Erhan M, Özkan A. Effect of dietary thyme oil and vitamin E on growth, lipid oxidation, meat fatty acid composition and serum lipoproteins of broilers. *South African Journal of Animal Sciences*. 2006; 36.
40. Hashemi SR, Zulkifli I, Mohd Hair B, Faridah A, Somchit MN. Acute toxicity study and phytochemical screening of selected herbal aqueous extract in broiler chickens. *International Journal of Pharmacology*. 2008; 4(5): 352-260.
41. Cabuk M, Bozkurt M, Alçiçek A, Akbas Y, Küçükylmaz K. Effect of a herbal essential oil mixture on growth and internal organ weight of broilers from young and old breeder flocks. *South African Journal of Animal Science*. 2006; 36(2): 135-141.
42. Abbas R, Mohammed A. The Effect of using fennel seeds (*Foeniculum vulgare* L.) on productive performance of broiler chickens. *International Journal of Poultry Science*. 2009; 8(7): 642-644.
43. Toghyani M, Tohidi M, Gheisari A, Tabeidian S. Performance, immunity, serum biochemical and hematological parameters in broiler chicks fed dietary thyme as alternative for an antibiotic growth promoter. *African Journal of Biotechnology*.

- 2010; 9: 6819 - 6825 .
44. Mamoun T, Mukhtar MA, Tabidi MH. Effect of fenugreek seed powder on the performance, carcass characteristics and some bloodserum attributes. *Advance Research in Agriculture and Veterinary Science* 2014; 1 (1) : 6 - 11 .
 45. Al-Kassie GAM, Jameel YJ. The effect of adding Thyme vulgaris and Cinnamomum zeylanicum on productive performance in broilers. Paper presented at: Proceeding of 9th Veterinary Scientific Conference. 2009; College of Veterinary Medicine, University Baghdad, Iraq.
 46. Mathis GF, Hofacre C, Scicutella N. Performance improvement with a feed added coated blend of essential oils, a coated blend of organic and inorganic acids with essential oils, or virginiamycin in broilers challenged with Clostridium perfringens. 2007; Beekbergen.
 47. Ulfah M. Essential oils as multi-function feed additive (MFA) to improve broilers performance, metabolism, dung consistency and efficiency of produc. *Journal of Agriculture and Rural Development in the Tropics and Subtropics*. 2006; 88 : 50 - 55 .
 48. Ertas O, Guler T, Ciftci M, Dalkilic B, Simsek U. The Effect of an Essential Oil Mix Derived from Oregano, Clove and Anise on Broiler Performance. *International Journal of Poultry Science*. 2005; 4 .
 49. Abou-Elkhair R, Selim S, Hussein E. Effect of supplementing layer hen diet with phytogetic feed additives on laying performance, egg quality, egg lipid peroxidation and blood biochemical constituents. *Animal Nutrition*. 2018; 4 (4) : 394 - 400 .
 50. Khan R, Nikousefat Z, Tufarelli V, Javdani M, Laudadio V. Garlic (*Allium sativum*) supplementation in poultry diets: effect on production and physiology. *World s Poultry Science Journal*. 2012; 68 : 417 - 424 .
 51. Cross DE, McDevitt RM, Hillman K, Acamovic T. The effect of herbs and their associated essential oils on performance, dietary digestibility and gut microflora in chickens from 7 to 28 days of age. *British Poultry Science*. 2007; 48 (4) : 496 - 506 .
 52. Tiihonen K, Kettunen H, Bento MH, et al. The effect of feeding essential oils on broiler performance and gut microbiota. *British Poultry Science*. 2010; 51 (3) : 381 - 392 .
 53. Lewis MR, Rose SP, Mackenzie

- A, Tucker LA. Effects of dietary inclusion of plant extracts on the growth performance of male broiler chickens. *British poultry science*. 2003;44:43-44.
54. Spornakova D, Mate, D., Rozanska, H., Kovac, G. Effect of dietary rosemary extract and α -tocopherol on the performance of chickens, meat quality, and lipid oxidation in meat storage under chilling conditions. *Bulletin of Veterinary Institute in Pulawy*. 2007;51:585-589.
55. Soltan MA, Ramadan S, El-Katcha MI. Effect of dietary anise seeds supplementation on growth performance, immune response, carcass traits and some blood parameters of broiler chickens. *International Journal of Poultry Science*. 2008;7:1078-1088.
56. Craig WJ. Health-promoting properties of common herbs. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;70(3):491-499.
57. Reyes-Camacho D, Vinyeta E, Perez JF, et al. Phytogetic actives supplemented in hyperprolific sows: effects on maternal transfer of phytogetic compounds, colostrum and milk features, performance and antioxidant status of sows and their offspring, and piglet intestinal gene expression. *Journal of Animal Science*. 2020;98(1):1-13.
58. Matés JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*. 2000;153(1):83-104.
59. Cuppett SL, Hall CA. Antioxidant activity of the Labiatae. *Advances in Food and Nutrition Research*. 1998;42:245-271.
60. Abdulkarimi R, Daneshyar M, Aghazadeh A. Growth performance and some carcass characteristics in broiler chickens supplemented with *Thymus vulgaris* extract in drinking water. *Journal of American Science*. 2011;7:400-405.
61. Nakatani N. Phenolic antioxidants from herbs and spices. *BioFactors*. 2000;13(1-4):141-146.
62. Kim SW, Weaver AC, Shen YB, Zhao Y. Improving efficiency of sow productivity: nutrition and health. *Journal Animal Science Biotechnology*. 2013;4(1):26-26.
63. Flachowsky G, Lebziem P. Effects of phytogetic substances on rumen fermentation and methane emissions: A proposal for a research process. *Animal Feed Science and Technology*. 2012;176(1):70-77.
64. Alam MJ, Mamud LL, Kim SH, et al. Effect of Phytogetic Feed

Additives in Soybean Meal on In
vitro Swine Fermentation for
Odor Reduction and Bacterial
Community Comparison.
*Asian-Australasian Journal of
Animal Sciences*.
2013;26(2):266-274.



乳牛低血鈣症 (Hypocalcemia in dairy cows)

國立中興大學 獸醫學院 獸醫學系 莊士德 副教授

前言

乳牛低鈣血症又稱為乳熱(milk fever)或分娩後麻痺(parturient paresis)，是造成經濟損失的主要因素之一，臨床上常見於高產乳量母牛；主要原因是母牛產後體內鈣離子的消耗與供應需求不平衡所造成。在現場，嚴重的低血鈣症而沒有正確與即時的治療，對母牛可能會是一種致命性的代謝症候群(metabolic syndrome)，母牛可能會在幾個小時內死亡。一般牧場發生率最高的次臨床低血鈣症(subclinical hypocalcemia)則會導致母牛產後增加罹患子宮炎或子宮內膜炎的機率，降低配種懷孕率並延長空胎期，進而影響牧場的產乳效益；有些牧場則可能會因為低血鈣而減少瘤胃蠕動以及反芻次數，降低消化功能，增加第四胃異位的風險。與正常牛隻比較，罹患乳熱症病牛整個泌乳期之產奶量會降低 14% (Block, 1984)，牛隻壽命減少 3.4 年(Curtis *et al.*, 1984)，造成飼養經濟效益上的損失。因此，有效地處理及預防低血鈣症的工作應包括正確給予罹患低血鈣症母牛適當的處理照護，並且建立正確的轉換期餵飼管理以預防低血鈣症的發生。

發病原因

乳牛分娩後，每公升的初乳中約含有 2.1 g 的鈣，所以母牛分泌初乳的同時便會快速

消耗血清中鈣離子，促成乳熱的發生；另外，乳牛每天泌乳約排出 20-30 g 鈣，因此高產乳牛若泌乳牛體內血鈣無法正常調整及平衡，就會出現低血鈣症(Fleming SA, Bovine Metabolic Disorders in Large Animal Internal Medicine, 2015)。目前較多的文獻探討母牛產後的低血鈣症都與分娩前或是乾乳時期高鈣日糧無明顯的關係，主要原因可能是轉換期日糧配方中的陽陰離子差(Dietary Cation-Anion Difference, DCAD)所造成，也就是日糧中過多的陽離子(主要的陽離子為鉀和鈉)會誘發代謝性鹼中毒，使得組織對副甲狀腺荷爾蒙(parathormone, PTH)的反應減弱，進一步使母牛產後因應分泌初乳同時，體內鈣離子的調控機制受損，無法從身體骨骼釋放足夠的鈣來因應低血鈣的平衡，導致疾病發生。

臨床症狀

現場低血鈣症可以根據其發生的時間及嚴重程度可大致分為三個階段：

第一期，稱為次臨床性低鈣血症(subclinical hypocalcemia)，此階段持續時間較短，約數個小時，且病牛出現症狀無特異性，臨床上很難觀察到。其症狀包括食慾

輕微下降，對聲音或物體呈現高敏感性；可見病牛有時會晃動其頭部，牛隻可能會吼叫，並將舌頭伸出及開口呼吸，此時如果没有立即給予鈣劑治療即會進入第二個時期。

第二期，乳熱第二期的持續時間較長，約數小時至 12 個小時；伴隨著更嚴重的症狀，如精神沉鬱，食慾下降，排糞量減少或輕微瘤胃鼓脹等。觀察此階段病牛，可見其行動緩慢或不協調，有時可能無法站立。在臨床檢查時，其體溫常較正常者(38°C)稍低，特別是冬季的上午，耳朵及肢體末梢觸感冰冷，現場可能會被誤認為「感冒」。病牛可見其三頭肌(前腳靠近胸壁部位肌肉)或身體其他部位肌肉有不自主的震顫，聽診可聽到心搏過速(每分鐘 90~100 次)伴隨心音強度減弱。若未經適當治療，病牛進入乳熱第三期。

第三期，此階段特徵在於母牛最後無法站立和逐漸失去知覺，出現昏迷現象；心跳速率可能超過每分鐘 120 次，若没有立即給予治療，數小時後即會死亡。

血清生化學檢查

正常時，成牛血清鈣的濃度應該維持在 8.5-10 mg/dL (Fleming SA, Bovine

Metabolic Disorders in Large Animal Internal Medicine, 2015)，血清中的鈣如果低於 7.5 mg/dL，則可能會出現第一期低血鈣的症狀，但若低於 5.5 mg/dL，可能會出現第二期的症狀，如果低到 3.5 mg/dL 以下時，病牛可能已處於瀕臨死亡的最後時期。在臨床病理學的檢測上，應特別注意，因為血清中鈣的成分包括游離鈣(約占 50%)及與蛋白質結合(約 40%)和檸檬酸或磷酸結合(約 10%)的鈣，當血清中白蛋白下降，測得總鈣濃度會有下降情形，但臨床上可能不會觀察到病牛有低血鈣症的臨床症狀；鹼血症時會增加白蛋白與鈣的結合，造成檢測之鈣離子濃度低下，所以當胃腸道上段受阻，如第四胃異位，會較容易引起代謝性鹼中毒，病牛可能表現出低血鈣的臨床症狀，但此時血清中總鈣濃度檢測結果卻是正常。除此之外，分娩後麻痺的乳牛通常也會有低血磷(<2.1 mg/dL)、高血鎂(2.2-2.7 mg/dL)、高血糖(95-130 mg/dL)、緊迫性白血球相(嗜中性球及單核球增加、淋巴球及嗜酸性球減少)，非分娩引起的低血鈣症通常會伴隨著高血磷及低血鎂(Hunt and Blackwelder, 2002)。

乳牛低血鈣症罹病風險分析

本段內容主要乃參考Lean等人(2006)從137個發表的試驗報告、總數共2,545頭牛，以隨機效應正常邏輯回歸分析模式(random effects normal logistic regression models)分析乳牛臨床上低血鈣症的風險因

子的資料以及證實配方的陰陽離子差 (dietary cation anion difference, DCAD) 日糧是否可以確實評估乳熱的風險，以及澄清母牛產後日糧中鈣與磷濃度與乳熱的致病原因。此報告的分析結果指出，娟孀品種母牛罹患乳熱的風險是荷仕登品種母牛的2.5倍；此結果並支持DCAD的理論，分娩前餵飼較高的陰陽離子差的日糧母牛，產後會有較高的乳熱發生率(odds ratio=1.015)，能夠支持DCAD方程式者，只有 $(\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{S}^{2-})$ 。而鈣也與乳熱疾病的發生有關，在產前鈣含量達1.35%濃度時候，有最高的乳熱風險。也要注意，雖然建議產前給予高磷比例的日糧，但若增加產前母牛日糧中磷含量從0.3%提高到0.4%，也會提高乳熱的發生率達18%。此篇文獻的結論為此些模組分析結果，證實DCAD程式支持計算巨量礦物質營養的需要外，也可以做為降低現場乳熱的重要基礎。

治療

雖然鈣劑的補充是治療低血鈣症母牛的黃金方法，但因為鈣具有強烈刺激心臟搏動的副作用，短時間、大量的點滴補充鈣會造成母牛心臟休克。建議葡萄糖鈣靜脈輸液給予病牛治療時，每45 kg 體重給予1 g 的鈣，所以一頭600 kg 體重的牛約需要13.3 g 的鈣。靜脈注射給予鈣劑時，也必須嚴密觀察病牛狀況及監控心跳等生理數值，如果嚴重心律不整或心搏徐緩時，應立即停止給予注射，等到心跳恢復正常時才可再繼續緩慢

給予。因此，建議經過獸醫師檢查或血清生化學檢測得知罹患第一期之次臨床低血鈣症母牛可以給予口服鈣劑治療；此方式的鈣劑補充仿效動物對於日糧中鈣的吸收速度，較為安全。但對於進入第二或第三階段較為嚴重的病例，特別是因乳熱而無法站立的母牛，則建議進行靜脈注射方式快速補充血液中鈣離子的濃度。因為乳牛消耗鈣的速度快速，在點滴補充鈣劑之後不久，母牛可能會有低血鈣症的復發情形；從 Braun 等人 (2012) 的研究報告中，得知低血鈣症的母牛在靜脈給予 500 ml 的 40% 硼葡萄糖酸鈣 (calcium borogluconate, $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{B}_2\text{CaO}_{16}$, MW 482g/mol) 之後 10 分鐘，乳牛即呈現高血鈣症，但治療之後 8 小時，乳牛血鈣濃度會再低於正常值，並持續 48 小時。因此為了避免乳熱復發，可以考慮在靜脈注射治療後，12 小時再靜脈注射一次，或是在第一次的靜脈注射後，同時給予鈣劑口服，以更有效幫助平衡血鈣濃度。低血鈣乳牛的症狀在治療後通常會有立即的改善，如果治療後 8-12 小時，病牛臨床症狀沒有特別改善，此時應該要再請獸醫師檢查有無其他併發疾病，必要時，得依據臨床病理學檢查血清中鈣濃度結果再次予以靜脈注射鈣劑。

通常口服鈣劑主要為丙烯乙二醇凝膠 (propylene glycol gel)，此物質與鈣結合良好並達到有效的吸收速度；此外，口服氯化鈣凝膠也可以快速的增加血中鈣濃度 (Hunt and Blackwelder, 2002)，Oetzel (1996) 的研究結果也顯示氯化鈣凝膠對於乳熱第三期

的治療與預防皆有效果。

另外，因為乳熱的復發機率高，因此建議最好減少病牛擠乳的次數，每天以一次為原則；若是母牛治療後恢復狀況不佳、或是無法正常站立，則可以改為 2 天擠乳一次，以改善病牛狀況，並減少復發的機率。當然，若病牛無法站立時，則應將病牛載往鬆軟泥土地面隔離飼養，避免被其他牛隻踩傷或欺負；每日也要幫牛翻動身體，一天至少 4 次，減少體重壓迫所帶來的肌肉及關節損傷，並且給予充足的餵飼及飲水。

可預防乳熱的發生。

預防及控制

目前在現場，預防母牛產後低血鈣症，包括胎衣滯留、子宮脫垂、產褥性子宮炎、第四胃異位等，均以在轉換前期(分娩前 3 週到分娩)提供正確的 DCAD (dietary cation-anion difference, DCAD) 的日糧，避免產後乳熱的發生；建議礦物質在產前乾物質的比例或給飼的量分別為鈣 1.1-1.3% (每日 30-40g)、鎂 0.3-0.45%、磷低於 0.3% (每日 20-25g)、鈉盡可能接近 0.1%、鉀盡可能接近 0.7%、硫：0.3-0.4%，並讓產前母牛尿液 pH 值維持在 6.0-6.8。苜蓿乾草中含有高量的鉀，會使得日糧陰陽離子差增加，而玉米青貯飼料含有較低的鉀。也可以在轉換前期提供較高的陰離子鹽於日糧中，不單可以控制乳熱的發生，還可以增加母牛產後泌乳及繁殖的性能(Goff and Horst, 1998)。另外，在分娩後給予口服鈣凝膠、75g 的碳酸鈣，或是靜脈注射補充鈣及維他命 D 也皆



鈣立飲Cow Glucon 長效口服液劑和散劑Q&A

中國化學製藥股份有限公司 動物用產品事業企劃處 產品群經理 吳明勳獸醫師

重點摘要:

- 乳牛於圍產期 transition period 都有潛在性低血鈣的問題。
- 低血鈣危害牛隻健康和泌乳量降低等，乳牛分娩後低血鈣症候群。
- 制定乳牛分娩後補鈣 SOP，降低乳牛分娩後低血鈣症候群發生率。
- 建議鈣注射劑搭配鈣立飲®長效口服液劑可防治乳牛分娩後的低血鈣症。



1. 乳牛產後為什麼需要補鈣?

母牛產前每天將 8~10 gm 的鈣給胎兒；乳牛分娩後，每公升的初乳中約含有 2.1gm 的鈣，所以母牛分泌初乳的同時便會快速消耗血清中鈣離子，促成乳熱的發生；產後每天分泌 20~30 gm 的鈣進入牛乳中，因此高產乳牛若體內血鈣無法正常調整及平衡，導致體內的血鈣濃度下降，就會出現低血鈣症，尤其是在圍產期(transition period)分娩前後數天。

2. 乳牛產後乳熱和亞臨床低血鈣症的發生率和影響?

綜述分析了有關乳熱和亞臨床低鈣血症的發生率和影響的文獻指出，乳牛產後乳熱(milk fever)與亞臨床低血鈣症(subclinical hypocalcaemia)的發生率，分別為 5-10% (Houe H, *et al.*, 2001)和 30-50% (Reinhardt TA, *et al.*, 2011)，與正常牛隻比較，罹患乳熱病牛整個泌乳期之泌乳量會降低 14%(Block,1984)，牛隻壽命減少 3.4年(Curtis *et al.*, 1984)。

造成經濟效益上莫大的損失。



鈣立飲長效口服液劑

3. 乳牛分娩後易發乳熱(臨床型低血鈣症)的原因?

乳牛分娩後 24 小時內幾乎所有的牛都有潛在性低血鈣的問題，正常血清總鈣濃度維持在 8.5-10.4mg/dL 之間。荷仕登乳牛臨床型低血鈣 (Clinical hypocalcaemia) 又稱乳熱症，屬於一種代謝性疾病，主要原因是母牛產後體內鈣離子的消耗與供應需求不平衡所造成。一般此病會出現於第 3 胎或以上胎次的高產泌乳牛 (Guard, 1996 ; Venjakob, 2017)，因無法達成此種代謝性因應，而於分娩後 48 小時內呈現顯著之低血鈣。



鈣立飲散劑

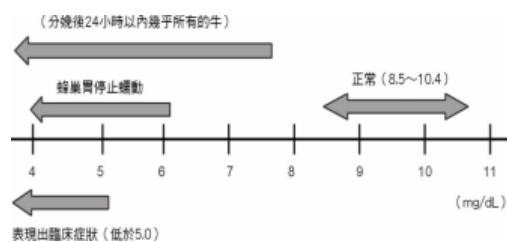
4. 為何初產牛發生乳熱的問題較少?

第 1 胎母牛因泌乳量較少且自骨移出鈣入血中較為迅速，故乳熱發生率較低 (Venjakob, 2017)。

此外，依據美國國家動物健康監測系統 (NAHMS) 乳牛研究 (USDA, 2002)，在第 1、第 2、第 3 和 \geq 第 4 胎泌乳牛中，分別有 1%、4%、6% 和 10% 發生臨床型低血鈣症。

5. 乳熱的臨床症狀

患病牛血清中總鈣含量由正常的 8.5-10.4mg/dL，降為 5mg/dL 以下 (如圖一)。臨床症狀，初期中等興奮肌肉震顫，呼吸、心跳輕微上升 (如圖二)。第二期呈現胸骨躺臥式休息，反應遲鈍，頭部往後沿著脅腹放置，體溫低於 38°C，呼吸變得沉重以及心跳加快 (如圖三)。嚴重的低血鈣症而沒有正確與即時的治療，對母牛可能會是一種致命性的代謝症候群 (metabolic syndrome)，母牛四肢伸直完全弛緩，意識障礙而昏迷，可能會在幾個小時內死亡。



圖一、乳牛正常血清鈣質濃度與分娩之變化



圖二、乳熱初期中等興奮肌肉震顫



圖三、第二期頭部往後沿著脅腹放置

6. 乳熱的治療

目前，一直是以靜脈注射葡萄糖酸鈣溶液來治療乳熱，但注射速度不可太快，短時間、大量的靜脈點滴補充鈣會造成母牛心臟休克。

莊士德老師建議葡萄糖鈣靜脈輸液給予病牛治療時，每 45 kg 體重給予 1gm 的鈣，所以一頭 600 kg 體重的牛約需要 13.3gm 的鈣。但治療之後 8 小時，乳牛血鈣濃度會再低於正常值，並持續 48 小時。因此為了避免乳熱復發，可以考慮在靜脈注射治療後，12 小時再靜脈注射一次，或是在第一次的靜脈注射後，同時給予鈣劑口服，以更有效幫助平衡血鈣濃度(莊士德，2020)。

維畜鈣注射劑 Polycalcium Inj. 之葡萄糖酸鈣溶液鈣含量計算式:

靜脈點滴注射維畜鈣注射液 100mL/瓶
= 葡萄糖酸鈣 50% x 9%(葡萄糖酸鈣之鈣含量) x 100mL = 4.5gm

7. 乳熱的亞臨床症狀及影響

一般牧場發生率最高的亞臨床型低血鈣症也是最易發生於產後 24 小時內，罹患牛也會呈現興奮、神經過敏、移步不穩或後肢拖曳、胃腸蠕動變差、採食量下降而引起乳量下降，但因牛隻還能站立，且這些病徵輕微，故通常會被忽略掉。

亞臨床症狀會導致母牛產後增加罹患子宮炎或子宮內膜炎的機率，降低配種懷孕率並延長空胎期，進而影響牧場的產乳效益；有些牧場則可能會因為低血鈣而減少瘤胃蠕動以及反芻次數，降低消化功能，增加第四胃異位的風險(莊士德，2020)。

8. 乳牛如何維持血鈣的恆定

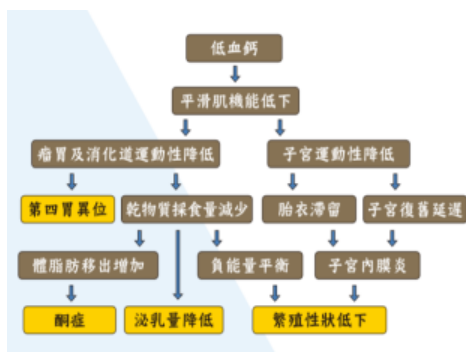
生物體中的鈣有 99% 存在於骨骼與牙齒中，其餘 1% 則分散於全身參與生理作用。這 1% 於生化檢查所測得血清總鈣含量中 50% 為游離鈣，動物體正常即有一機制，透過甲狀腺、副甲狀腺、活性維生素 D 的作用，來讓游離鈣與骨骼中的鈣維持進進出出(動態平衡)，以備游離鈣缺乏時，可由骨骼中移出鈣，也會促進小腸吸收鈣和促進腎重吸收鈣，來暫

解血中游離鈣不足之燃眉之急。而在生化檢驗中，通常都以血清中的 1%總鈣或 0.5%游離鈣濃度來評估有無缺乏。

9. 乳牛低血鈣症的危害

低血鈣症的主要危害為影響牛隻健康(較易發生第四胃異位、酮病和脂肪肝、乳房炎、鼓脹)、泌乳量降低(因食慾和胃腸蠕動會變差)、繁殖性能低下(較易發生胎衣滯留、子宮炎、陣痛微弱而難產、子宮脫垂)、凝血機能以及免疫功能等。乳牛分娩後低血鈣症候群(如圖四，莊士德，2012)。

若乳牛產後上述病症發生率有提高趨勢，建議牧場管理者應重新檢視或強化母牛產後補鈣策略。



圖四、乳牛分娩後低血鈣症候群

10. 乳牛低血鈣症危害的原因

源頭為乳牛產後低血鈣導致平滑肌機能低下，引發後續代謝性或產科疾病；鈣參與神經的傳導、肌肉的收縮、血液

的凝固、心臟的跳動、荷爾蒙的作用等生理反應。

11. 何謂離子態礦物質？

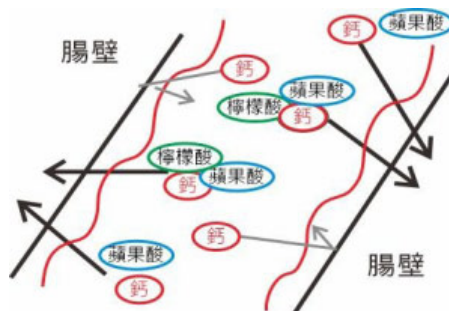
所謂離子態礦物質就是電解質。礦物質必須能完全溶於水中呈現離子態，才能通過腸細胞膜的離子隧道，被腸道吸收產生生理功能，提高生物利用率。

12. 鈣立飲長效口服液劑 Cow Glucon LA 是否為離子態礦物質？

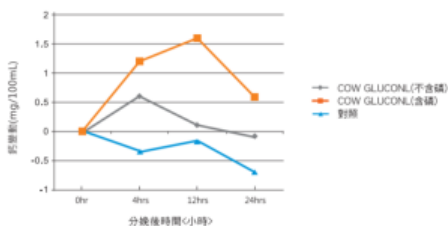
鈣立飲長效口服液劑為含葡萄糖酸鈣之有機態礦物質，100%完全溶於水中呈現離子化液體鈣。

13. 鈣立飲長效口服液劑 Cow Glucon LA 為何適合作為母牛分娩後補鈣？

100%離子化液體鈣的鈣立飲長效口服液劑，除了含葡萄糖酸鈣之有機離子態礦物質之外，其優點是添配了提高鈣質吸收的檸檬酸和蘋果酸的短鏈脂肪酸和均衡鈣磷比的磷酸二氫鈉，在十二指腸迅速吸收，並維持 24 小時正常血鈣濃度，最適合產後補鈣(如圖五、六)。



圖五、通過整合短鏈脂肪酸形成矩陣結構，促進鈣質在腸道的吸收

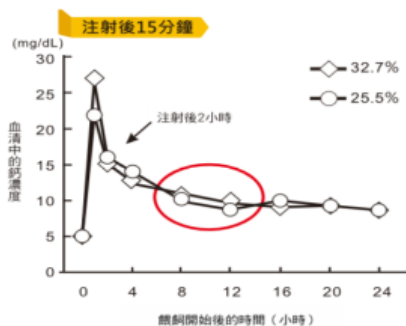


圖六、添配磷酸二氫鈉，均衡鈣磷比和增進鈣質吸收

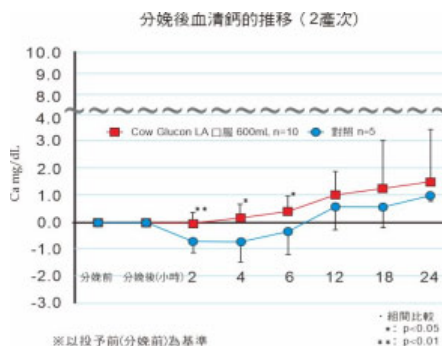
14. 鈣立飲長效口服液劑 Cow Glucon LA 如何幫助平衡血鈣濃度？

以葡萄糖酸鈣靜脈點滴注射補鈣，注射後 15 分鐘即達到最高血中濃度，適用於乳熱的治療，但是 8 小時後迅速經由尿液排出，乳牛再度陷入乳熱復發危機(如圖七)。鈣立飲長效口服液劑具有迅速吸收和緩慢釋放的優點，口服 4 小時後血清鈣呈現穩定上升，並維持 24 小時，幫助平衡血鈣濃度(如圖八)。

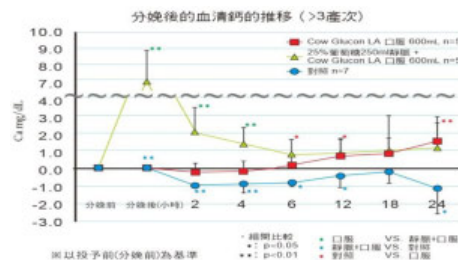
臨床建議鈣注射劑搭配鈣立飲長效口服液劑可防治乳牛產後的低血鈣症，特別是第 3 胎或以上胎次的高產泌乳牛(如圖九)。



圖七、以 2 種不同濃度葡萄糖酸鈣治療乳牛低血鈣症，血清中的鈣濃度推移(資料來源:日本獸醫輸液研究會會誌 Vol. 11 No. 1, 2011.)



圖八、分娩後投予鈣立飲長效口服液劑迅速吸收維持 24h 血清鈣穩定(資料來源:大井一皐等，2015。北獸會誌 59.)



圖九、高產次乳牛分娩後以葡萄糖酸鈣靜脈注射，並用鈣立飲長效口服液劑，幫助平衡血鈣水準(資料來源:大井一皐等，2015。北獸會誌 59.)

15. 比較乳牛分娩後恢復站立時間，為何鈣立飲長效口服液劑優於鈣塞劑？

鈣立飲長效口服液劑為 100%離子化液體鈣，能迅速通過胃到達腸道吸收，相較於塞劑會因瘤胃蠕動速率而影響到達腸道的時間，且因塞劑之主成分氯化鈣在腸道釋放後迅速吸收，所以塞劑產品推薦 12 小時後需再投予一次。

16. 鈣立飲長效口服液劑 Cow Glucon LA 成分和推薦用法用量

成分:葡萄糖酸鈣、磷酸二氫鈉、丙酸鈣
賦形劑:蘋果酸、檸檬酸、山梨糖醇

用法用量:乳牛每天每頭餵飼一瓶(600mL)。分娩後即刻餵飼一瓶，24 小時後再次餵飼一瓶(600mL)。

17. 鈣立飲散劑 Cow Glucon Powder 成分和推薦用法用量

成分:葡萄糖酸鈣、磷酸二氫鈉
賦形劑:檸檬酸、甘草提取物、甜菊提取物、糊精

用法用量:將本品一包(400gm)溶解於 60°C~70°C 的 1~2 公升熱水中，或者溶解於 40°C 左右的 6~10 公升溫水中，餵飼給分娩結束的每頭母牛。

18. 鈣立飲長效口服液劑和散劑，擇一搭配使用的推薦用法用量

乳牛產後投予鈣立飲長效口服液劑一瓶(600mL)，24 小時後，依產次和乳量高低，擇一搭配使用鈣立飲口服液劑一瓶(600mL)或散劑一包(400gm)，(如

圖十)

分娩	分娩後	分娩後 24小時後	第2-4天	第5-8天	分娩後第一個月	之後	散劑期
分娩日	鈣立飲長效口服液劑 600mL	鈣立飲散劑 400gm	鈣立飲長效口服液劑 600mL	鈣立飲散劑 300gm/瓶/天	鈣立飲散劑 200gm/瓶/天	鈣立飲散劑 100gm/瓶/天 連續 7 天	鈣立飲散劑 100gm/瓶/天 每月連續添加 7 天

圖十、鈣立飲長效口服液劑和散劑的推薦用法用量)。

19. 鈣立飲長效口服液劑和散劑搭配營養代謝產品

鈣立飲長效口服液劑和散劑除了搭配鈣注射劑作為乳熱治療外，也可與營養代謝產品(如新產後寶 BEWI-SAN Dairylyt)溫水溶解後混合並用，讓乳牛產後迅速恢復體力和補鈣，同時乳牛愛喝，方便操作，省去灌服勞力(如圖十一)。



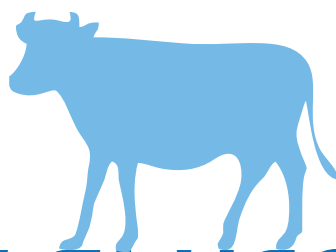
圖十一、鈣立飲散劑和新產後寶以溫水溶解混合，乳牛產後飲用情形(感謝照片提供:全億牧場)

參考文獻:

1. 吳永惠。為何要重視乳熱與亞臨床型低血鈣症。芻作專欄 <https://www.angrin.tlri.gov.tw/cow/dfar206/dfar206p10.htm>
2. 莊士德。乳牛第四胃異位之防治。2012。 <file:///C:/Users/ccpcuser/Downloads/2-2.pdf>
3. 莊士德。乳牛低血鈣症之防治。中化藥訊 82 期:17-20。2020。
4. 陳朝宜。陰離子飼糧對乳牛產後低血鈣之預防。酪農天地雜誌 76:40-45。2006。 <https://www.angrin.tlri.gov.tw/cow/dhi76/dhi76P40.htm>
5. 大井一臯等。乳牛分娩後口服鈣製劑投予後血液中礦物質濃度的變化。北獸會誌 59。2015。
6. Block, E. 1984. Manipulating dietary anions and cations for prepartum dairy cows to reduce incidence of milk fever. J. Dairy Sci. 67:2939-2948.
7. Curtis, C. R., H. N. Erb, C. J. Sniffen, and R. D. Smith. 1984. Epidemiology of parturient paresis: Predisposing factors with emphasis on dry cow feeding and management. J. Dairy Sci. 67:817-825.
8. Guard, C. L. 1996. Fresh cow problems are costly; culling hurts the most. Hoard's Dairyman 141:8.
9. Houe H, *et al.*, 2001. Milk fever and subclinical hypocalcaemia - An evaluation of parameters on incidence risk, diagnosis, risk factors and biological effects as input for a decision support system for disease control. Acta Vet. Scand. 2001, 42, 1-29.
10. Reinhardt TA, *et al.*, 2011. Prevalence of subclinical hypocalcemia in dairy herds. The Veterinary Journal 188 (2011) 122-124
11. USDA. 2002. Part I: Reference of Dairy Cattle Health and Health Management Practices in the United States. APHIS, Fort Collins, CO.
12. Venjakob PL, *et al.*, 2017. Hypocalcemia-Cow-level prevalence and preventive strategies in German dairy herds. *J Dairy Sci.* 2017Nov;100(11):9258-9266.

100%離子化

的液體鈣補充物



COW GLUCON[®] LA

鈣立飲[®]長效口服液劑

◆ 分娩後可迅速補鈣 ◆



 **共立製藥株式会社**
人と動物の明日をつくる

代理



中國化學製藥股份有限公司
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.

動物用產品事業處：台南市官田區工業西路46號
電話：(06)6986691~5 傳真：(06)6935031
訂貨專線：(06)6986694~5



豬生殖與呼吸綜合症之 防控策略

國立屏東科技大學 獸醫學院 獸醫學系 林昭男 教授

豬生殖與呼吸綜合症簡稱豬藍耳病，過去亦稱此病為豬流行性流產及呼吸道症候群或豬不孕及呼吸症候群，由過去及現在的名稱可此病可造成母猪繁殖障礙及猪隻呼吸道問題，當時因其病原不明，故又稱神秘豬病。此病為引起全世界大部分養豬國家巨大經濟損失之重要豬病 (Zimmerman 等, 2012)，根據美國的統計，豬生殖與呼吸綜合症每年造成 6.64 億美元之巨大損失。其致病原為豬生殖與呼吸綜合症病毒 (Porcine reproductive and respiratory syndrome virus, PRRSV)，此病最早在 1980 年底於歐洲及北美洲被報告 (Zimmerman 等, 2012)，歐洲所分離的病毒株為第一型豬生殖與呼吸綜合症病毒或稱歐洲株豬生殖與呼吸綜合症病毒或 PRRSV 1 (代表株為 Lelystad 病毒)，北美洲所分離的病毒株為第二型豬生殖與呼吸綜合症病毒或稱北美株豬生殖與呼吸綜合症病毒或 PRRSV 2 (代表株為 VR-2332 病毒)，歐洲株及北美株豬生殖與呼吸綜合症病毒間全基因相似性僅約 60%。豬生殖與呼吸綜合症病毒歸屬於網巢病毒目，動脈炎病毒屬之病毒，為一具有封套之正向單股 RNA 病毒，電子顯微鏡下病毒外觀呈二十面體的

球型結構，完整基因體大小約為 15 kb。豬生殖與呼吸綜合症病毒基因含八個開放讀碼區(open reading frames, ORF)，開放讀碼區 1a 可切割成一至八的非結構蛋白質 (nonstructural proteins, NSP)，第一、二及七非結構蛋白質與病毒感染後之免疫有關，第三及第四非結構蛋白質分別可連接及切割其他非結構蛋白質，而第五、六及八非結構蛋白質之功能及構造尚未被描述；開放讀碼區 1b 可切割成第九至十二非結構蛋白質，此些非結構蛋白質主要參與病毒之轉譯及複製；第二、三及四開放讀碼區功能目前尚未被完全確認；第五開放讀碼區負責轉譯 26-30 kDa 的封套蛋白質，為一醣化蛋白質，此為重要免疫源性之一，其功能與宿主接受體結合有關，並與病毒中和能力有關，第五開放讀碼區基因全長約 600 bp，佔豬生殖與呼吸綜合症病毒全基因百分之四，此片段為豬生殖與呼吸綜合症病毒最易發生變異的蛋白質，雖然此基因僅佔全基因不到百分之五，目前卻最常被運用於做病毒親緣關係分析之基因片段，若兩病毒株第五開放讀碼區基因定序結果相似度小於 97%，則被認為兩病毒株為非同一病毒株；第六開放

讀碼區可表現 19 kDa 的膜蛋白質 (membrane protein)；第七開放讀碼區表現 15 kDa 的核衣蛋白質 (nucleocapsid protein)。

豬生殖與呼吸綜合症是一個因免疫病理致病機制所引起的疾病，亦由於豬生殖與呼吸綜合症病毒的高變異性及重組等特性 (Yoon 等, 1997)，因而大幅提高有效控制此病的困難度。亞洲地區自 2006 年以來，高致病性豬生殖與呼吸綜合症病毒 (HP-PRRSV) 在中國大陸爆發，主要可造成母猪高熱、繁殖障礙或死亡、小豬呼吸道問題，此變異之北美株豬生殖與呼吸綜合症所造成之疾病又稱高熱病，隨後又傳至臨近國家，如越南、泰國等地，造成亞洲多國養豬產業巨大的影響 (Tian 等, 2007)。2010 年以前，豬生殖與呼吸綜合症病毒常與第二型豬環狀病毒 (Porcine circovirus type 2) 或其他繼發性細菌混合感染而引起豬呼吸道疾病綜合症 (Porcine respiratory disease complex) (Chand 等, 2012)。在台灣現在已可使用商業化疫苗有效控制第二型豬環狀病毒的感染，因此第二型豬環狀病毒的危害相對下降許多。然而儘管豬生殖與呼吸綜合症病毒被發現近三十年之久，截至目前為止，並沒有一個令養豬產業十分滿意的疫苗可完全保護豬隻不被病毒感染或清除本病，使用疫苗防控此病需考量異源性病毒株之交叉保護效果不佳，若使用活毒減毒疫苗亦有回毒之風險。自 2013 年以來，有一新的強毒株豬生殖與呼吸綜合症病毒

(NADC-30 like PRRSV) 於中國大陸爆發，後來研究証實此強毒株豬生殖與呼吸綜合症病毒是由美國傳至中國大陸，其可能藉由引進種豬途徑傳入，目前已造成中國大陸不少重大疫情，近年亦有研究指出已有高致病性豬生殖與呼吸綜合症病毒與 NADC-30 like PRRSV 之超高毒力重組病毒株出現。在台灣，豬生殖與呼吸綜合症病例首度在 1991 年被確認，近三十年來此病亦對台灣養豬產業造成莫大的經濟損失，在國內豬場豬生殖與呼吸綜合症病毒血清抗體陽性率高於 90%，大部份豬場為陽性不穩定或短暫穩定等級。因此，此病亦為造成台灣保育階段豬隻呼吸道疾病死亡的重要病因之一。根據 2016 年國立屏東科技大學獸醫學院動物疾病診斷中心統計，國內以北美株豬生殖與呼吸綜合症病毒為主要流行病毒株，約占 94.02%；歐洲株豬生殖與呼吸綜合症病毒占 6.76%，有些豬隻身上可同時檢測到兩型之株豬生殖與呼吸綜合症病毒，不論哪一型別病毒，皆為保育階段豬隻 (四週齡至十二週齡) 之檢出率最高，生長肥育豬隻 (十二週齡至二十八週齡) 最低。截至目前為止，國內雖尚無高致病性豬生殖與呼吸綜合症病毒疫情發生，但近年卻有強毒株 NADC-30 like 豬生殖與呼吸綜合症病毒的疫情 (Lin 等, 2019) 及歐洲株豬生殖與呼吸綜合症病毒的爆發 (Lin 等, 2020)，顯示台灣目前豬隻豬生殖與呼吸綜合症問題愈趨複雜且棘手。

豬生殖與呼吸綜合症病毒感染種豬的臨床症狀為發燒、食慾減退與繁殖障礙等問題，母豬繁殖障礙包括有流產、早產、死產、產下木乃伊胎或衰弱小豬，主要繁殖障礙問題以懷孕晚期較為常見。小豬的臨床症狀則以呼吸道症狀為主，亦能觀察到耳翼發紺現象，感染豬生殖與呼吸綜合症之仔豬易常因混合其他細菌性病原感染而加重其呼吸道症狀。豬隻單獨感染豬生殖與呼吸綜合症病毒時，解剖能看到斑駁樣之肺臟，組織病理檢查為間質性肺炎；若與副豬嗜血桿菌、豬鼻炎黴漿菌或豬鏈球菌等細菌混合感染時，則可能造成多發性漿膜炎，解剖時常觀察到肋膜或腹腔臟器沾黏；黃白色纖維樣物質覆著於肺臟、腸道漿膜面或心臟；關節囊液增多，伴隨黃白色纖維樣物質蓄積於內。

臨床上豬生殖與呼吸綜合症之爆發常與豬場外部或內部生物安全漏洞有極大相關性，外部生物安全包括訪客、工作人員、運輸車輛、引進外來豬隻、其他動物及臨近豬場（空氣傳播）等，尤其以由外場引入公豬或新女豬後，造成疫病爆發較為常見；內部生物安全包括場內豬隻移動、工作人員走動、雨鞋、手術器具及針頭管理等有关，特別是豬群間常因共用針頭而引起大量豬隻被病毒感染，先前研究指出僅 20 顆具感染能力之豬生殖與呼吸綜合症病毒即能透過針頭注射而成功傳播此病，目前本研究團隊亦成功輔導不少台灣豬場於母豬施打任何疫苗或針劑時一隻母豬更換一支

乾淨針頭之策略，成效頗佳，由此可知母豬針頭管理極為重要。是否有外來病毒入侵除了可進行豬生殖與呼吸綜合症病毒全基因分析，亦可進行第五開放讀碼區序列分析，本研究團隊近年來發現國內豬場普遍生物安全意識較為薄弱，因此常有外來病毒株入侵豬場 (Yu 等, 2019)，進而導致嚴重經濟損失。

仔豬感染豬生殖與呼吸綜合症病毒後，其病毒血症時間可維持 4-5 週之久，於感染後 1-2 週即可使用商業化 ELISA 套組測得總抗體，然而總抗體力價與病毒清除並無相關性，具有保護力的中和抗體或產生干擾素的細胞性免疫細胞則於感染後 4-5 週才產生 (Lopez 等, 2004)。亦有文獻指出感染豬生殖與呼吸綜合症病毒後，即便豬隻復原已無臨床症狀，但病毒仍可能存在於患病豬隻組織中長達半年之久 (Lopez 等, 2004)，此點為引種時最大的外部生物安全漏洞。另外，感染豬生殖與呼吸綜合症病毒後，病毒會抑制豬隻體內巨噬細胞吞噬能力，豬隻體內分泌大量 IL-10 細胞動素，此一細胞動素主要引起豬隻免疫抑制，進而增加繼發性細菌感染的機會，使罹病豬隻常死於細菌性疾病混合感染。

豬生殖與呼吸綜合症之診斷方法常用商業化 ELISA 套組及即時定量 PCR (real-time PCR; qPCR) 分別進行抗體及抗原之檢測，使用此兩方法檢測母豬族群及保育豬之樣本，則能了解豬場當前豬生殖與呼吸綜合症之現況。在亞洲地區豬生殖與呼吸

綜合症病毒的感染情況較歐美地區普遍且嚴重，特別是保育階段的豬隻。本研究團隊曾針對 133 隻患有豬呼吸道疾病綜合症 (porcine respiratory disease complex, PRDC) 之保育豬隻及 444 隻臨床上健康豬隻進行血液內豬生殖與呼吸綜合症病毒載量分析與比較，我們的研究結果顯示具豬呼吸道疾病綜合症之保育豬隻豬生殖與呼吸綜合症病毒陽性率顯著高於健康豬隻，而其血液內豬生殖與呼吸綜合症病毒含量亦顯著高於臨床上健康豬隻 (Lin 等, 2013)。因此，若能有效降低豬隻血液中豬生殖與呼吸綜合症病毒之載量將可能可以預防豬隻受病毒感染後而產生臨床症狀。另外，豬隻血液中含有 $10^{4.2}$ 考貝數/微升的豬生殖與呼吸綜合症病毒量可作為臨床上評估豬呼吸道綜合症之指標 (Lin 等, 2013)。

豬生殖與呼吸綜合症的防控策略包括有疫苗免疫、生物安全管理 (全進全出、多點式飼養、封閉豬場...等) 及使用藥物控制繼發性細菌感染問題等方法，雖然抗生素主要是用於控制繼發性細菌感染，但近年來亦有其他機制被發現。2011 年有一研究指出，替米考星 (Tilmicosin) 可同時抑制試管外 (in vitro) 歐洲株及北美株之豬生殖與呼吸綜合症病毒之複製 (Du 等, 2011)；替米考星是一種半合成的巨環內酯類藥物 (Scoreaux 等, 1998)，它可有效對抗革蘭氏陽性及部分革蘭氏陰性細菌。在另一豬隻實驗感染藍耳病的試驗中，飼料添加替米考星可有效減少淋巴結肥大、肺臟病灶

及血液中豬生殖與呼吸綜合症病毒含量 (Benfield 等, 2002)；另外，亦有研究指出，不論體內或體外試驗使用替米考星皆具有免疫調節及抗發炎之效果 (Buret, 2010; Cao 等, 2006; Ci 等, 2011)。近期在台灣及中國大陸豬場的臨床試驗發現，飼料添加替米考星能顯著降低臨床上豬隻自然感染豬生殖與呼吸綜合症病毒之血液病毒載量，投與替米考星組別於各個保育時間點都能有效降低豬隻豬生殖與呼吸綜合症病毒血症，並沒有實驗組豬隻其血液內病毒載量高於 $10^{4.2}$ 考貝數/微升 (Lin 等, 2016)，顯示替米考星可用於臨床上豬生殖與呼吸綜合症污染場以降低豬隻體內病毒量，投藥組保育舍育成率亦高於未投藥組 (Lin 等, 2016)。

豬生殖與呼吸綜合症防控的難點及疫苗失敗的原因可能有：1. 病毒持續再突變：新亞型病毒株眾多，此為 RNA 病毒之特性；2. 免疫適期問題：疫苗免疫後有效免疫反應產生緩慢，因台灣豬場感染豬生殖與呼吸綜合症時間可能為四週齡離乳後移進保育舍即被病毒感染 (甚至於哺乳階段即被感染)，若三週齡施打疫苗則可能太慢，但若提早免疫則可能因仔豬免疫系統發育尚未完全而成效不佳；3. 免疫抑制問題：疫苗免疫時豬隻有其他免疫抑制疾病 (第二型豬環狀病毒、假性狂犬病病毒、豬瘟病毒等) 或黴菌毒素問題；4. 生物安全問題：隨便引種及針頭管理差；5. 豬生殖與呼吸綜合症之監測：普遍不知場內豬生殖與呼吸綜合症現況，未對場內病死豬隻進

行正確診斷，常是母豬流產或保育豬隻出現呼吸道問題即自行診斷為豬生殖與呼吸綜合症。由於現行並無單一方法能有效清除此疾病，因此未來面對豬生殖與呼吸綜合症的挑戰，成功的控制或管理此病須搭配不同的防控策略，除了嚴格執行生物安全措施，包括單一來源種豬場引種、嚴禁外來車輛（特別是淘汰豬車）進入豬場、嚴禁外來人員進場，以全力防堵外來病毒入侵，疫苗與藥物合併使用控制場內原有的病毒及繼發性細菌混合感染問題亦是另一選擇。此外亦應搭配定期豬場豬生殖與呼吸綜合症監測計畫來了解場內的感染狀態。

參考文獻：

1. Benfield, D.A. et al., 2002. An evaluation of the effects of tilmicosin in feed on nursery pigs inoculated with porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Proc. 33rd Am. Assoc. Swine Vet.*, p87-91.
2. Buret, A.G., 2010. Immuno-modulation and anti-inflammatory benefits of antibiotics: the example of tilmicosin. *Can. J. Vet. Res.* 74, 1-10.
3. Cao, X.Y. et al., 2006. Tilmicosin and tylosin have anti-inflammatory properties via modulation of COX-2 and iNOS gene expression and production of cytokines in LPS-induced macrophages and monocytes. *Int. J. Antimicrob. Agents* 27, 431-438.
4. Chand, R.J. et al., 2012. Pathogenesis of porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Curr. Opin. Virol.* 2, 256-263.
5. Ci, X. et al., 2011. Anti-inflammatory effects of tilmicosin in a noninfectious mouse model of allergic asthma. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 33, 626-632.
6. Du, Y. et al., 2011. Antiviral Activity of Tilmicosin for Type 1 and Type 2 Porcine Reproductive And Respiratory Syndrome Virus In Cultured Porcine Alveolar Macrophages. *J. Antivir. Antiretrovir.* 3, 28-33.
7. Lin, C.N. et al., 2013. Comparison of viremia of type II porcine reproductive and respiratory syndrome virus in naturally PRRSV-infected pigs by zip nucleic acid probe-based real-time PCR. *BMC Vet. Res.* 9, 181.
8. Lin, C.N. et al., 2016. Tilmicosin Reduces PRRSV Loads in Pigs in vivo. *J. Agr Sci.* 8, 154-162.
9. Lin, W.H. et al., 2019. Emergence of a Virulent Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus in Taiwan in 2018. *Transbound Emerg Dis.* 66:1138-1141.
10. Lin WH, et al., 2020. Outbreak of porcine reproductive and respiratory syndrome virus 1 in Taiwan. *Viruses* 12, 316.
11. Lopez, O. J. et al., 2004. Role of neutralizing antibodies in PRRSV protective immunity. *Vet. Immunol Immunopathol.* 102, 155-163.
12. Scoreaux, B. et al., 1998. Intracellular accumulation, subcellular distribution and efflux of tilmicosin in swine phagocytes. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 21, 257-268.
13. Tian, K. et al., 2007. Emergence of fatal PRRSV variants: unparalleled outbreaks of atypical PRRS in China and molecular dissection of the unique hallmark. *PLoS One* 2, e526.
14. Yoon, K.J. et al., 1997. Field isolates of porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) vary in their susceptibility to antibody dependent enhancement (ADE) of infection. *Vet. Microbiol.* 55, 277-287.
15. Yu, CH. et al., 2019. Genetic evolution of porcine reproductive and respiratory syndrome virus based on ORF5 on 7

Taiwanese pig farms. *Thai J Vet Med* 49 (2):
167-174.

16. Zimmerman, J.J. et al., 2012. *Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (porcine arterivirus)*, 10th Edition. Wiley-Blackwell, West Sussex, 983 p.

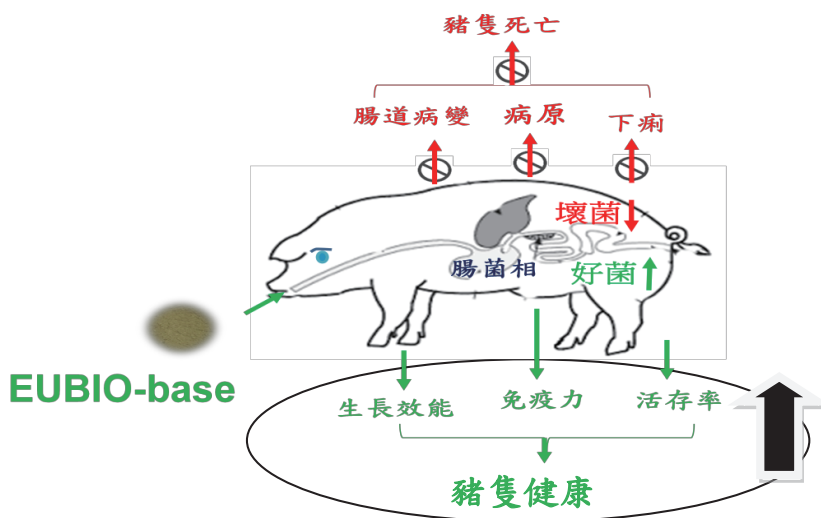
腸穩健

EUBIO-Base

延續古老的經驗，經現代科學技術的分析及萃取所產生的植生產品-腸穩健(EUBIO-Base)，可改善並提昇動物體對澱粉轉化為醣類後的吸收率，提昇腸道有益菌的繁殖及功效，減少腸道壞菌增生。

主成分：Bidens pilosa 萃取精華

(內含活性成分 Cytopiloyne)



腸穩健產品優點：

1. 腸穩健產品所含有效成分，可以透過不同機制，維護動物腸道健康與提昇生長效能。
2. 腸穩健產品源自於可食用植物，安全性高。
3. 腸穩健產品耐熱、穩定。
4. 腸穩健產品無農藥、藥物及重金屬殘留等問題。
5. 腸穩健產品為植物中天然化合物成分，不易產生抗藥性。

適用對象動物： 各階段豬隻

供應商：巨埠股份有限公司

台北市大安區羅斯福路三段 29 號 6 樓

經銷廠商：  中國化學製藥股份有限公司

CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD

動物用產品營業處：台南市官田區工業西路 46 號

網址：www.ccpc.com.tw TEL: 06-6986691~5 FAX: 06-6935031

畜牧資源回收再利用 - 堆肥

國立中興大學 動物科學系 余碧 名譽教授
專訪整理(中國化學製藥股份有限公司動物用產品事業企劃處 產品經理侯芸)



在台灣畜牧產業只要提起余碧教授，大多數人第一個想到就是余教授不遺餘力地推廣「無抗飼養」的觀念，透過給予動物益生菌、酵素及植生素等天然添加物，幫助動物增強免疫力、提升腸道健康及改善動物飼料效率等，以降低抗生素的使用，而除了「無抗飼養」的推廣，其實余教授觸角也延伸到了禽畜糞管理，尤其在這環保意識抬頭的浪潮上，好好處理「屎事」，是畜牧產業必須共同面對的一大課題。



畜牧業所面臨的問題

根據 2019 年行政院農業委員會在養量統計，豬隻在養頭數為 551 萬頭、家禽在養數為 1.1 億羽及牛隻在養頭數為 14.4 萬，將其換算為排糞量（見表 1），每年所排泄之禽畜糞固型物約達 6,059 千噸，為主要畜牧廢棄物來源。以養豬業為例，現行大多數養豬場都符合環保標準，均設置廢水處理設

施，標準操作流程包含「固液分離」、「厭氣處理」及「好氣處理」三道流程，固液分離將豬糞中的糞渣分離後，廢水便持續進行後續的處理，那分離出來的糞渣該如何妥善處理呢？

禽畜糞處理的議題，人人都在談，但很少人願意投入研究，余教授對營養保健飼料添加劑相關議題已有多年之投入，且這領域之研究與應用都相當成熟了，相對禽畜糞處理一直困擾我們畜牧業者，且是真正迫切要解決的問題！」面對余教授秉持著看見問題，就要試著解決問題的信念，而透過施行禽畜糞堆肥處理，相信糞渣的問題將可以迎刃而解。

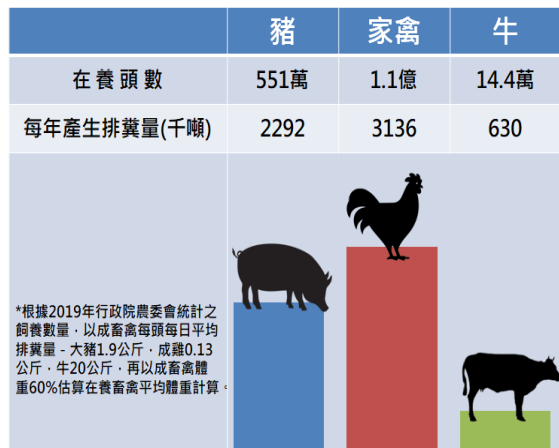


表 1.台灣家畜禽年排糞量

與堆肥的緣起

民國 102 年時，余教授榮獲第 37 屆全國十大傑出農業專家獎，並受邀至中國參訪，參訪交流的過程中，意外地被分配到動物排泄物處理的題目，余教授很謙虛地說「我真的不是這方面的專家，只能回台灣發憤圖強，努力讀書準備。」爾後，因緣際會替企業寫了業界科專，協助進行禽畜廢棄物處理的基礎開發，「因為是基礎開發，更要了解來龍去脈，必須要做更深入的研究」，余教授治學嚴謹的精神展露無遺。

談到與堆肥的緣分，余教授回憶起民國 88 年初任畜牧場場長時，在那年代動物排泄物處理尚未受到重視，而動物每天所生產的排泄物，沒有適當的處理方式，於是向當時的省政府農林廳申請計畫經費，為的就是要在中興大學牧場溪心霸蓋堆肥舍（見圖一），那時候沒有要做研究，只知道要做堆肥，余教授回想起這段往事，笑著說道，「其實我跟堆肥很早就有緣分了！」



圖一、中興大學牧場 - 溪心霸堆肥舍

糞土變黃金，小菌立大功

不論是豬、雞或牛等動物的排泄物，都是作為堆肥很好的原料，余教授提醒「水分及碳氮比的調整是重要關鍵。」製造堆肥時，禽畜糞的水分建議調整至 55-60% 左右，此環境較適合好氧微生物之活動，當含水率低於 40% 時或高於 60% 時均會抑制好氧發酵。當禽畜糞中之水分過高時，可以利用玉米芯、菇包、鋸木屑及粗糠等當作調整材，作為堆肥發酵前處理物質，以調整堆肥中的水分含量，使堆肥得以順利進行好氧發酵，利用好氧發酵可以將糞便中的有機物質降解，將其轉化為 NH_4 及 NO_3 等，並藉由產生高溫殺滅病原菌、蟲卵及雜草種子等。

不同動物的排泄物，有不同的碳氮比（見表 2）。微生物所需的營養鹽，以碳、氮最多，主要為微生物生命活動提供能源，氮則用於合成細胞所需之養分，正常好氧堆肥中要有一定的碳氮比(C/N)，「一般而言，碳氮比建議控制在 20~30 : 1。」若碳氮比過低（低於 20:1），微生物的繁殖會因為能量的不足而受到抑制，導致分解緩慢且不徹底，而微生物分解出過多的氮，易從堆肥中逸散，導致氮素損失；反之，一旦碳氮比過高（高於 40:1），微生物分解作用會因缺氮而使有機物分解較慢，故堆肥化所需時間會較長，且堆肥施用於土壤後，會發生奪取土壤中氮的現象，形成“氮飢餓”的現象，對於作物的生長產生不良影響，而以整體趨勢來看，隨著堆肥發酵的進行整個過程中碳氮比會逐漸下降。

禽畜糞和調整材的C/N比	
原料	C/N
雞 糞	6-9
豬 糞	8-15
牛 糞	13-17
羊 糞	13-20
米 糠	18-22
稻 穀	70-90
木 屑	300-700
稻 藎	45-60
菇類培植廢棄包	25-40
樹 皮	120-500

表 2.禽畜糞和調整材的碳氮比 (來源：行政院農委會)

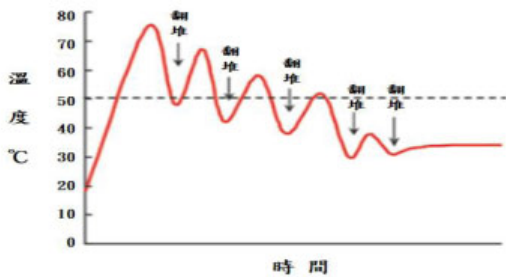
「堆肥處理其實很簡單，定時注意堆肥溫度變化，適時以曳引機翻堆增加通氣量即可。」在整個堆肥化過程中，是利用不同分解特性的微生物接替擔負分解的工作，堆肥化的初期，堆體溫度約為 15~45 度，由中溫和嗜溫性微生物（真菌、細菌和放射菌）主司其職，主要是以易分解的碳水化合物或含氮物類作為基質。當溫度超過 45 度，此時嗜溫菌已受到抑制或死亡，取而代之的為嗜熱性微生物，其負責分解堆肥中殘留物（半纖維素、纖維素、木質素等）和新形成的可溶性有機物，待溫度升至 70 度以上，大多數嗜熱菌已不再適應，因而進入死亡或休眠。為使整體堆肥資材均能腐熟且達均質化，故在堆肥化期間必須進行數次翻堆及攪動，直到溫度不再上升為止（通常為 30~40 度），而翻堆的時機點，必須經由溫度的監控來決定（見圖三），當堆肥溫度下降時，便進行再次翻堆，藉此增加堆肥中的氧氣量，使堆

肥進入下一階段的醱酵，而當溫度起伏減少，不高於 40 度時，代表堆肥已經礦化結束，即完成堆肥處理。

禽畜糞堆肥在自然發酵的情況之下，大約需要 70 天的時間可以完成，「如果額外添加輔助分解有機物的微生物的話，再配合通氣則處理時間可以縮短一半！」例如添加枯草芽孢桿菌（耐高溫，在堆肥溫度升至高溫時，仍然可以持續作用）、木黴菌（可以幫助分解纖維素、木質素等）、地衣芽孢桿菌、硝化菌及放線菌等，而飼料添加物常見的乳酸菌，其實並不耐高溫，但是在堆肥發酵初期時，仍然扮演重要的分解角色，透過額外添加菌的方式，堆肥處理時間可以縮短至 30-35 天，大幅減少農民的處理時間，並能減少臭味之產生。



圖二、畜禽堆肥處理流程(來源：行政院農委會)



圖三、堆肥化過程之溫度變化圖(來源：行政院農委會)

從源頭管理做起，降低後續處理壓力

禽畜糞管理該從何做起？余教授語重心長地說道，「最重要的第一步，就是從源頭做起，透過提高動物飼料消化率，減少禽畜糞量與有機質的排出。」飼料中的大豆、玉米及麩皮等等，富含蛋白質、澱粉及纖維素，單單只靠動物自體產生的消化酶，是無法將飼料中的營養有效消化，目前市面上有許多益生菌、酵素等產品，都可以幫助動物更有效率消化營養，不僅可以增加飼料利用率，更可以減少糞便量，進而降低糞便處理的壓力。另外應注意的是，飼料中的金屬元素含量，一定要遵守政府規範（農委會公告飼料重金屬含量標準為：鉛：50ppm 以下。鎘：10ppm 以下。砷：12ppm 以下。汞：0.5ppm 以下），確保後續生產堆肥給農戶再利用時，不會造成農田重金屬汙染。

關於台灣禽畜糞管理現況，余教授認為「其實很多大型畜牧場已經都可以自己處理得很好了，真正需要關注的是中小型畜牧場。」目前政府主要推廣項目為沼氣發電，並且有給予農民相關補助，但建置沼氣發電的成本非常高，動輒千萬的發電機，即使行

政院農委會及環保署可以補助至約 45%，此建置開銷仍相當可觀，並非中小型畜牧場可以輕易負擔的，且即使建置沼氣發電，亦有沼渣處理的問題仍需解決，反觀堆肥舍設備建置成本相對低，可搭配廢水處理過程中，固液分離所產生的糞渣施行，適合中小型農戶操作。

借鏡過去經驗，展望堆肥的未來

談到現在堆肥處理尚未普及化，余教授直指問題核心「部分農民的堆肥使用經驗並不好，甚至不想嘗試，導致堆肥生產出來也無處可去。」由於過去在生產堆肥時，好氧發酵並不一定完整，導致禽畜糞中的有機物、病原菌、雜草種子等尚未處理完全，當農民使用此堆肥時，會產生惡臭或長出雜草等狀況，都是農民不樂見的，現在的農民都使用化學肥料習慣了，這些化學肥料有明確的「定性定量」，並有明確標示使用劑量、土地面積比例等，讓農民更簡單、清楚地使用，而禽畜糞處理的堆肥，多數未登記取得肥料認證，因此大多作為土壤改良劑居多，余教授對此表示鼓勵「其實我們常吃的大甲芋頭也有用！原本只能一年一收的芋頭田，利用土壤改良劑，就可以變成一年多收，大幅增加耕作量。」禽畜糞堆肥之肥效較遲緩，但較持久，可用於改善土壤性質及長期作物使用，是培育地力的好幫手，重點在於農民必須了解「如何使用」及「願意使用」，這個部分需要各地農政單位協助推廣，且禽畜糞處理生產出的堆肥，其成本相較於化學肥料

低，經過妥善處理的堆肥，絕對是農民耕作的好夥伴！

禽畜糞管理的問題，只要畜牧業持續生產就勢必會存在著，將資源有效再利用，對環境友善的作為，是畜牧業永續發展重要的關鍵，從動物吃進去的飼料配方及營養添加劑，到後端禽畜糞管理，各個階段都是環環相扣的。數十年來，余教授深耕於營養保健

添加劑研究，在教學生涯的尾聲投入堆肥項目，甫退休的余教授說道「當時剩下沒有多久就要退休了，所以希望可以花些時間在禽畜糞處理研究。」余教授不僅為畜牧業界培育許多優秀人才，更持續為畜牧業問題尋求解決方案，只要願意行動，問題就有可能是轉機，禽畜糞管理還有很多可以努力的地方，產學相助，一起讓肥水，落入外人田！

讓仔豬健康的成長

從仔豬出生到10日齡
中化製藥全方位照護!

感染對策

防治由母豬垂直感染的疾病，
豬附紅血球黴漿菌症(EPY)、
豬萎縮性鼻炎(AR)和傷口感染、
細菌性下痢。



久強寧”長效”注射劑



全達口服液

10日齡

9日齡

8日齡

出生日

1日齡

2日齡

3日齡

4日齡

5日齡

6日齡

7日齡

球蟲對策

殺滅豬球蟲口服
一劑量10天藥效

特球除5%口服液



貧血對策

仔豬缺鐵性貧血的預防
高濃度低用量低刺激

通血能 200注射劑



下痢對策

下痢症狀抑制胃腸道分泌
及運動，與治療劑合併使
用迅速有效止痢。

賜滅痢注射劑

舒美淨33¹/₃%注射液



中國化學製藥股份有限公司
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.

總公司：台北市中正區襄陽路23號 電話：(02)231-24200
動物用產品事業處：台南市官田區工業西路46號 電話：(06)698-6691-5

淺談現行優良藥品製造標準

(cGMP = current Good Manufacturing Practices)

中國化學製藥股份有限公司 生產處 吳明勳課長

動物用藥品品質關係著動物的健康，行政院農業委員會對藥品品質依「動物用藥品優良製造準則」、「動物用藥品製造廠設廠標準」進行製藥工廠的管制；農委會依據以上的準則與標準確保動物用藥品品質作為主要管理標準。消費者期望使用的每一批藥品都符合品質標準，以便安全有效。然而多數人不清楚 cGMP 或者誤解 cGMP 只是另一種無感的規範。以下討論了一些有助於理解 cGMP 如何為動物用藥品產品品質奠定基礎。

什麼是 cGMP ？

cGMP 是指現行優良藥品製造標準。cGMP 提供確保製造流程和設施正確設計、監控和控制的系統。遵守 cGMP 法規，要求藥品製造工廠完整控制生產操作，確保藥品的特性、含量、品質和純度。這包括建立完整的品質管制體系、購得適當的優質原材料、建立可靠的製造流程、檢測和調查產品品質偏差以及維護可靠的分析實驗室。製藥公司的完整控制系統如果充分實施，有助於防止交叉污染、混淆、偏差、失效和錯誤。

確保藥品符合其品質標準。

cGMP 要求是靈活的，每個製藥工廠能夠單獨決定如何使用科學合理的設計、加工方法和分析方法來實施必要的管制措施。這些法規的靈活性使公司能夠使用現代技術和創新方法，通過持續改進實現更高的品質。因此，cGMP 中的 "c" 代表 "現行"，要求公司使用最新的技術和系統以遵守法規。10 或 20 年前可能以"頂級設備"防止污染、混淆和錯誤，但以現行的標準可能不夠充分。



HEPA 層流無菌充填作業區域

為什麼 cGMP 如此重要？

消費者通常無法檢測（通過氣味、觸覺

或目視)藥物產品是否安全或是否正常發揮藥效。雖然 cGMP 產品需要化驗分析確定符合規格才能放行，但僅靠分析不足以確保品質。在大多數情況下，測試是在一批小樣本上進行的(例如，製藥工廠可能從包含 5,000 瓶的批量中化驗分析 10 瓶)，以確認該批次的大部分成品可用於動物，而不是 100%破壞性測試。因此，必須在 cGMP 法規要求的條件和規範下製造藥物，以確保在每一步的設計和製造過程中都確保品質。設備、環境狀況良好、設備經過適當維護和校準、員工經過資格審查和完整教育訓練，以及可靠且可重複執行的流程，這些都是 cGMP 要求確保藥物安全和功效。



員工教育訓練包含新進員工教育訓練、計劃性年度教育訓練與偏差後所執行之教育訓練。

中國化學製藥動物用藥品的確效作業進行得如何呢？

截至 2019 年 12 月，依動物用藥品優良製造準則分類的相關確效作業內容如下

項目	目前概況	後續	備註
一、滅菌過程	相關設備均已完成	設備性能再驗證	如有變更設備，重新評估是否執行再

相較於過去的 GMP 規範，cGMP 有什麼不同的地方呢？

對製藥工廠最大的挑戰來自政府公告的動物用藥品優良製造準則第二十三條：藥廠應執行全部藥品之下列相關確效作業。但中華民國一百零三年十二月三十一日以前，已完成國內工廠登記或國外動物用藥品製造廠(所)登記

之藥廠，不在此限：

- 一、滅菌過程。
- 二、水系統。
- 三、清潔。
- 四、分析方法。
- 五、製程。
- 六、最終滅菌。
- 七、空調系統。
- 八、電腦化系統。
- 九、無菌操作。

前項確效作業全部完成之藥廠，得向中央主管機關申請檢查，並由中央主管機關公布檢查合格者名單。

	a.設計驗證 (DQ) b.安裝驗證 (IQ) c.操作驗證 (OQ) d.性能驗證 (PQ)	(re-PQ)頻度為每年執行一次。	確效。
二、水系統	系統初始進行三階段確效： 第一階段:2013/12/16 第二階段:2014/02/24 第三階段:2015/02/12	每週依水系統確效主計畫書輪動式抽樣監測，以年度為單位彙整為水系統確效報告。	
三、清潔	七種劑型別均已執行清潔確效。	每年重新評估。	有新產品加入時評估溶解程度以及毒性程度是否重新執行清潔確效。
四、分析方法	每一產品分析方法已完成確效作業。	如有檢驗方法變更時需重新執行分析方法確效。	
五、製程	每一產品製程已完成確效作業。	每年依產品品質年度報告評估。	如有製程變更時需重新執行併行性製程再確效。
六、最終滅菌	最終滅菌確效作業每年執行	如有滅菌條件變更需重新執行最終滅菌再確效。	
七、空調系統	潔淨區與層流設備空調系統確效作業每年執行	如環境條件有變更時需執行空調系統再確效。	
八、電腦化系統	軟硬體均已完成 a.設計驗證 (DQ) b.安裝驗證 (IQ) c.操作驗證 (OQ) d.性能驗證 (PQ)	如軟硬體有變更時須評估是否重新執行電腦化系統確效。	資料完整性部分包含 a.安全性(帳號密碼管理、間置鎖定) b.權限管理 c.電子數據 (Audit trails) 追蹤審核 d.數據備份：每日備份
九、無菌操作	無菌操作確效每年執行二次		每次同步進行 a.洗瓶處理能力確效 b.洗膠塞處理能力確效 c.無菌作業人員更衣驗證



無菌操作確效每年執行二次確保人、事、時、地、物皆能符合無菌作業

訂立確效準則真的有助於藥品品質的提升嗎？

以下分享國際上未落實 cGMP 造成偏差實際案例：The Chiron Case: Good Manufacturing Practice Gone Bad(Source: the-scientist.com)英國藥物與保健產品法規管理局(MHRA)於 2004 年 10 月暫停 Chiron 在英國利物浦的製造廠的許可證時，此舉令美國食品藥品監督管理局(FDA)感到驚訝，並引發了國際疫苗危機。FDA 過去曾對該工廠進行過檢查，而 Chiron 計劃在 2004~2005 年間提供美國近一半的流感疫苗供應：4,800 萬劑流感疫苗 Fluvirin。因製造工廠被暫停生產，造成美國政府倉促地尋找替代疫苗來預防流感，這種流感每年造成 36,000 名美國人死亡。這家總部位於加州埃默里維爾的公司股價暴跌，2004 年第四季淨虧損 2,290 萬美元。

事情怎麼會這麼嚴重呢？當 MHRA 關閉工廠時，MHRA 列舉了許多疫苗中的細菌污染，其主因為沒有落實 cGMP。英國當局關閉工廠後，FDA 進行了調查，並於 2004 年 12 月向 Chiron 發送了警告信，其中列出了 20 個製造和紀錄保留方面的問題。FDA 警告信提到該工廠未遵循自己的程序來調查無菌問題。例如，即使在燻蒸房間之後，在無菌的房間中也發現了細菌污染。即使如此，該公司也未進行確效證明無菌失效對其產品的影響。另外，該公司還沒有為疫苗產品使用適當的儲存溫度，未能落實清潔和維護設備的程序，未確實審核生產紀錄以及在受到污染後未能採取矯正預防措施。

最終，該公司在 100 批流感疫苗中發現 9 批有細菌汙染(Serratia bacteria 沙雷氏桿菌屬)。由於該工廠未能保存每批疫苗的完整紀錄，因此無法追

蹤問題的出處，也無法確定其他 91 個批次是否受到污染，因此全數皆無法被安全的放行。Chiron 的案例可能涵蓋了幾項系統的失效，滅菌過程、水系統、清潔、空調系統以及最直接相關的無菌操作，可見確效的概念像一張安全網一樣，交互影響產品品質。

附註:Chiron 改善後於 2005 年重新獲得 MHRA 許可生產疫苗。



宜陽牧場 管理人

許文騰 先生

這是宜陽牧場「噶瑪蘭黑豚」的熱銷情況，即使有錢，買肉等上幾個月是常有的事。小排骨、梅花肉、二層肉，要等一個月，松阪肉則要等半年，不只如此，亞洲第一名廚成澤由浩來台表演廚藝時，更是慕名來這裡尋找豬肉食材。什麼樣的牧場養出人人都搶著要的夢幻豬肉？原來是 80 歲的許水泉花了 40 多年心血，和精通畜牧的兒子許文騰的共同傑作。

低密度飼養讓豬住大房子

許家父子有獨特的養豬哲學，他們對豬懷抱同理心，相信豬就像人類，如果住得好、吃得好，自然就能健康成長，肉質也會甜美。因此，他們採取低密度飼養，讓豬隻有寬敞的居住空間，可以養 55 隻豬的欄舍，只養 30 隻，不餵食餒水，因而大受歡迎。來到宜陽牧場，只見花木扶疏，看不出是豬場，即使風兒吹來，也絲毫沒有異味，只傳來豬隻搶食飼料的嘶吼尖叫聲。

許水泉把豬舍整理成生態平衡的環境，不僅設置汙水設施，還開闢菜園，處理過的

豬排泄物就用來種菜，蔬果完全不用農藥，更有消費者開著進口車，專程來要豬糞，回去做堆肥。

2004 年起，許水泉通過優良養豬場認證，由 10 名教授仔細檢查生產流程及管理紀錄才順利通過。如此重視環境衛生，源自於小時候看到農藥的殺傷力。他記得，小時候跟著同伴一起在稻田裡噴農藥，同伴一打開瓶子，就不舒服，接著，他看到蟲子死了，吃蟲的青蛙死了，吃青蛙的雞鴨吃也死了，就想到人吃了雞鴨，下場會如何？從小就體會到食物鏈對人類影響有多重大。長大後，他開始養豬，堅持不讓自養豬吃違禁添加物，往來藥廠業務也瞭解，除了賣維他命、酵素、有機酸，和他做不了什麼生意。因為擁有自己的養豬理念，他的豬看起來脂肪肥厚，外形又矮又肥、腿又短，送到拍賣場，價格就是比別人少 10 元，豬價低迷時甚至還會虧本。

「別人養的豬體型很好看」許水泉笑說，但是，他的豬卻是力氣大、跑得快，拍賣場的人來抓，總是追著豬跑，氣得說他的豬最

不好抓。雖然如此，他卻很自信地告訴自己，這是豬隻健康、肉質安全的證明。知道不能靠拍賣場，必須另闢戰場，才能突顯差異，於是他開店自售，這才建立口碑，慢慢打進五星級飯店的高級餐廳。

不吃飼料和人吃的一樣

「『噶瑪蘭黑豚』有股奶香，纖維細緻，不塞牙縫，肉質多汁軟嫩，」國賓飯店主廚凌威廉說，雖然他賣牛排，卻有不少消費者是為了吃他煮的豬肉，再度上門。「我們的豬是奶蛋素，不吃葷食！」畢業於宜蘭大學生物技術與動物科學研究所的兒子許文騰補充說明，揭開肉質香甜祕訣。

跟著許文騰進入牧場倉庫，可以見到黃豆粉、玉米粉、泡麵、果醬等人吃的食物，許文騰拿這些食材，和麥片、乳清粉、過期奶粉、酒糟等調成飼料，不餵食常見的魚、肉骨粉等動物性飼料，才使得他們養的豬，肉香更勝一般豬。

他帶著自信的口吻說，不到一歲的豬最美味可口，煮熟後，不需任何佐料，只要加點鹽巴就能入口，能品嚐豬肉的香甜旨味。許文騰靠著專業知識，成為養豬達人，並自行育種、配種，減少外來病源，也盡力提高母豬生育力。目前他飼養的盤克夏豬、約克夏豬，長肉速度較慢，一般的豬飼養五、六個月就可上市，一年可養兩次，但盤克夏這種豬卻要養 250 天，一年只能約養 1.5 次，而被許多豬農摒棄在外。如果從經濟效益來看，許文騰的牧場產量不高，好像划不來，

但負責銷售的欣伯公司業務經理蔡嘉翔卻說，盤克夏豬、約克夏豬不適合大量生產，但因為豬的體質優良，肉質甘美，被饕客視為頂級食材，飯店、餐廳搶著要，反而能帶來好生意。例如梅花肉每公斤批售是 720 元、五花肉為 600 元，和一般梅花、五花肉的 240 元相比，價差兩到三倍！「因為供不應求，我只能賣給老顧客，」蔡嘉翔說，噶瑪蘭黑豚因為供不應求，只好要求客戶買牛肉，才能搭配賣豬肉，而這幾年來，即使餐廳、飯店要買，他也不接新的訂單，因為實在缺貨。尤其 2013 年底，國內豬場發生仔豬下痢的死亡事件，影響豬隻產業，許文騰的產量也跟著少三成，他對留存小豬視如珍寶，要好好照顧，讓饕客一飽口福。



SANGROMIX^{ML}

蔘果明^{ML}

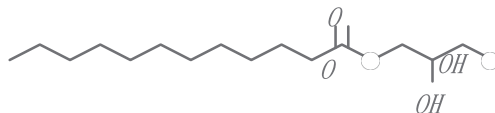


Isoquinoline alkaloids

(異喹啉生物鹼)

Monolaurin

(單元月桂酸甘油酯)



特色

蔘果明 ML(SangroMix ML) 是單元月桂酸甘油酯與罌粟科博洛回屬 *Macleaya cordata* 組合而成的產品。

單元月桂酸甘油酯與蔘果蕨 Extra 的組合使蔘果明 ML 成為降低腸道過度炎症及強化細菌入侵時，支持腸道完整性的完美解決方案。

製造廠：Phytobiotics Futterzusatzstoffe GmbH, Wallufer Strasse 10a,
D-65343 Eltville, Germany

總代理：  中國化學製藥股份有限公司
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.
台南市官田區工業西路 46 號 動物用產品事業處
訂貨專線：06-6986691~5



中化製藥～

所有的產品都能滿足您的需求！



全方位的照護！

We Well Done!



中國化學製藥股份有限公司

CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.

總公司：台北市中正區襄陽路23號

電話：(02)23124200

動藥處：台南市官田區工業西路46號

電話：(06)6986691~5

訂貨專線：(06)6986694~5

FAX：(02)2312420

<http://www.cpc.com.tw>

