

# 氟甲喹在大菱鲆体内的药代动力学研究

梁俊平<sup>1,2</sup>,段亚飞<sup>3</sup>,葛倩倩<sup>2</sup>,李 健<sup>2</sup>,聂国兴<sup>1</sup>,孔祥会<sup>1</sup>,常志强<sup>2\*</sup>

(1. 河南师范大学 水产学院,河南 新乡 453007;

2. 中国水产科学研究院 黄海水产研究所/农业部海洋渔业可持续发展重点实验室,山东 青岛 266071;

3. 中国水产科学研究院 南海水产研究所/农业部南海渔业资源开发利用重点实验室,广东 广州 510300)

**摘要:**为探讨氟甲喹在大菱鲆体内的药代动力学特征,在水温 14~17℃ 条件下,以 20 mg/kg 的剂量静脉注射和口服氟甲喹,分别于给药后 15、30 min 和 1、2、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96 h 采血及各组织,利用高效液相色谱法测定血浆和各组织中的氟甲喹含量,采用 DAS 2.0 药动学软件中统计矩方法分析药代动力学参数。结果显示,静注给药后,血浆中氟甲喹的表观分布容积为 5.46 L/kg,消除半衰期为 56.93 h,曲线下面积、生物利用度分别为 220.32 h·mg/L、100%;口服给药后,血浆中氟甲喹的曲线下面积、生物利用度分别为 95.85 h·mg/L 和 43.51%,达峰时间为 16 h,表观分布容积为 4.21 L/kg,消除半衰期为 14.12 h。结果表明,静注和口服氟甲喹在大菱鲆体内组织分布均较广,但静注消除慢,口服吸收差、消除快。口服给药后,血浆中氟甲喹浓度在 24 h 内高于对常见病菌的抑菌浓度,因此,每天以 20 mg/kg 的剂量给药 1 次,可对常见细菌疾病起到较好防治效果。

**关键词:**大菱鲆;氟甲喹;药代动力学;给药方案

**中图分类号:**S948;S965.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1004-3268(2015)05-0146-05

## A Pharmacokinetic Study of Flumequine in *Scophthalmus maximus*

LIANG Junping<sup>1,2</sup>, DUAN Yafei<sup>3</sup>, GE Qianqian<sup>2</sup>, LI Jian<sup>2</sup>, NIE Guoxing<sup>1</sup>,  
KONG Xianghui<sup>1</sup>, CHANG Zhiqiang<sup>2\*</sup>

(1. College of Fisheries, Henan Normal University, Xinxiang 453007, China;

2. Yellow Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences/Key Laboratory of Sustainable Development of Marine Fisheries, Ministry of Agriculture, Qingdao 266071, China;

3. South China Sea Fisheries Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences/Key Laboratory of South China Sea Fishery Resources Exploitation and Utilization, Ministry of Agriculture, Guangzhou 510300, China)

**Abstract:** The purpose of this study was to investigate the pharmacokinetics behavior of flumequine, and calculate the dosage regimen of flumequine in *Scophthalmus maximus*. Six fish were randomly selected from the tank and sampled at 15, 30 min and 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96 h after intravenous and oral administration at 20 mg/kg flumequine, respectively, at 14—17℃ water temperature. The concentrations of flumequine were determined by the high performance liquid chromatography. The data were analyzed with the pharmacokinetic program DAS 2.0. The results showed that the apparent distribution volume, the elimination half-life, the area under concentration-time curve and the bioavailability were 5.46 L/kg, 56.93 h, 220.32 h·mg/L and 100%, respectively, after intravenous administration. After oral administration, the area under concentration-time curve was 95.85 h·mg/L, the bioavailability was

收稿日期:2014-12-05

基金项目:中国水产科学研究院基本科研业务费专项(2014A09XK02);河南省重点科技攻关项目(142102310037)

作者简介:梁俊平(1981-),男,河北张家口人,讲师,博士,主要从事水产动物营养与安全研究。

E-mail:liangjunpinglover@163.com

\* 通讯作者:常志强(1976-),男,内蒙古临河人,副研究员,博士,主要从事水产药理学研究。

E-mail:changzq@ysfri.ac.cn

43.51%, the time to peak concentration was 16 h, the apparent distribution volume was 4.21 L/kg, and the elimination half-life was 14.12 h. The results indicated that an adequate distribution from turbot plasma to various tissues after intravenous and oral administration, however, elimination rate was faster by oral administration than by intramuscular administration. According to the flumequine pharmacokinetics and the minimal inhibitory concentration of most fish bacterial pathogens, this study indicates that it is possible to obtain therapeutic flumequine blood concentrations via oral administration in turbot with the dose of 20 mg/kg at the interval of one day.

**Key words:** *Scophthalmus maximus*; flumequine; pharmacokinetics; dosage regimen

氟甲喹属第2代喹诺酮类药物,1972年首先在美国上市,其作用机制主要是抑制细菌DNA复制,使细胞无法进行分裂,从而起到杀菌作用<sup>[1]</sup>。由于其价格较低,且对海水中常见致病菌有较好的抑菌效果,已在水产养殖中广泛应用<sup>[2]</sup>。

关于氟甲喹在水产动物体内的药代动力学研究在大西洋比目鱼(*Hippoglossus hippoglossus*)<sup>[3]</sup>、斑点叉尾鲷(*Ictalurus punctatus*)<sup>[4]</sup>、欧洲鳗鲡(*Anguilla anguilla*)<sup>[5]</sup>、鳕鱼(*Gadus morhua*)<sup>[6]</sup>、鲈鱼(*Ctenolabrus rupestris*)<sup>[6]</sup>和海鳗(*Muraenesax cinereus*)<sup>[7]</sup>中已有报道。大菱鲆(*Scophthalmus maximus*)隶属鲆科鲆鲽属,商品名又称多宝鱼,1992年引进我国后,经过多年的研究与推广,已成为我国北方沿海主要养殖品种之一,养殖产量占全部鲆鲽类产量的73.6%,但由鳗弧菌等致病菌引起的疾病已成为影响大菱鲆健康养殖的主要障碍<sup>[8]</sup>。氟甲喹作为水产养殖业常用药物,对防治大菱鲆常见细菌性疾病有一定作用,但关于氟甲喹在大菱鲆体内的药物代谢动力学研究尚未见报道,缺乏科学合理的给药方案。为此,通过静脉注射和口服给药研究氟甲喹在大菱鲆体内的药代动力学,以期制订科学合理的给药方案,为临床用药提供依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 供试动物 健康大菱鲆购于青岛胶南市某养殖场,体质量150~158 g,无用药史,试验前暂养2周,投喂大菱鲆专用配合饲料。水温14~17℃,pH值8.1~8.2,盐度29‰~30‰,连续充气。

1.1.2 药品与试剂 氟甲喹标准品(纯度≥99.8%,批号42835-25-6),由Sigma公司生产;氟甲喹原粉(纯度≥99.78%,批号08080620),由苏州恒益医药原料有限公司生产。试验用灭菌注射药液由生理盐水配制而成。

1.1.3 仪器 Agilent1200型高效液相色谱仪(HPLC),购于美国Agilent公司,配有荧光检测器、Agilent TC-C18色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 给药与取样

1.2.1.1 静注给药 用酒精棉擦拭鱼尾部,然后用纱布裹定鱼体,通过注射前回抽尾静脉血的方法确定注射部位,如果在注射过程中针头发生位移或弯曲,则废弃此供试大菱鲆,注射剂量为20 mg/kg,分别于注射后15、30 min和1、2、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96 h从尾静脉用1%肝素钠润洗过的无菌注射器采血(同一时间点取6尾鱼),血液置于离心管中静置2 h,4 000 r/min离心10 min,取上层血浆,置-20℃冷冻保存。

1.2.1.2 口服给药 用纱布将鱼体裹定,之后用1 mL弃去针头的灭菌注射器吸取氟甲喹水溶液,以20 mg/kg剂量灌入大菱鲆前胃。采血方法同静脉注射给药。

然后将每尾鱼解剖,分别取肝脏、肾脏和肌肉1 g左右,每尾鱼的每种组织分别放入10 mL离心管,同一时间点取6尾鱼。所有样品置-20℃冷冻保存。

1.2.2 样品处理 冷冻样品解冻后,准确称取1 g组织或0.5 mL血浆于10 mL离心管中,加入2 mL乙腈作为药物萃取剂,样品处理其余步骤参照文献[9]的方法。

1.2.3 色谱条件 将Agilent TC-C18色谱柱温度控制在30℃,以体积比为45:55的乙腈和磷酸混合液作为流动相,在激发波长325 nm、发射波长369 nm条件下测定药物峰面积。流速1.0 mL/min,进样量10 μL。

1.2.4 标准曲线制作与最低检测限测定 准确称取氟甲喹标准品0.01 g,用适量NaOH助溶,然后用流动相溶液定容至100 mL,配成100 μg/mL的母液,再依次用流动相稀释成0.01、0.02、0.05、0.10、0.20、0.50、1.00、2.00、5.00 μg/mL的标准溶液,用HPLC进行检测,以峰面积为纵坐标、质量浓度为横坐标,绘制标准曲线,计算回归方程和相关系数。将空白组织加入不同质量浓度药物,以引起2倍基线噪音的药物质量浓度定义为最低检测限。

1.2.5 回收率和变异系数的测定 回收率和变异系数的测定参考文献[9]的方法,将空白组织加入 0.01、0.50、1.00、5.00 μg/mL 的药物,根据测得峰面积计算出实际药物质量浓度,然后与理论药物质量浓度相比。将每个样品 1 d 内测定 5 次,连续测定 5 d,计算日内和日间变异系数。

1.2.6 动力学参数计算 利用 DAS 2.0 软件拟合药代动力学模型,采用非房室模型,计算血浆中表观分布容积、消除半衰期、曲线下面积、生物利用度、清除率、峰浓度等药代动力学参数。

2 结果与分析

2.1 氟甲喹标准曲线与最低检测限

由图 1 可以看出,氟甲喹标准液在 0.01 ~ 5.00 μg/mL 质量浓度范围内有良好的相关性,线性回归方程为: $Y = 171.75X - 1.7824$ ,  $R^2 = 1.000$ ,最低检测限为 0.01 μg/mL。

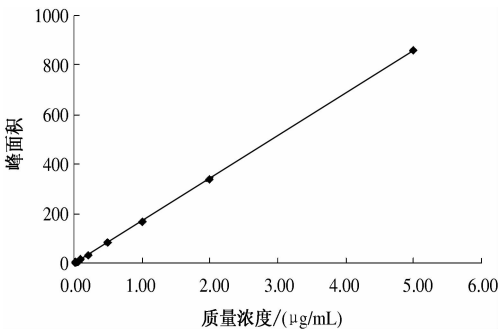


图 1 氟甲喹标准工作曲线

2.2 氟甲喹回收率与变异系数

回收率和变异系数是决定测定方法准确性和可靠性的依据,回收率不应低于 70%,日内和日间变异系数应在 10% 以内。由表 1 可知,氟甲喹在血浆、肌肉、肝脏和肾脏的回收率均在 80% 以上,日内变异系数在 3% 以下、日间变异系数在 6% 以下。可见,氟甲喹在血浆、肌肉、肝脏和肾脏的回收率高,且变异系数较小。

表 1 氟甲喹在各组织中的回收率和变异系数

组织	回收率/%	日内变异系数/%	日间变异系数/%
血浆	100.01 ± 2.58	1.60 ± 0.84	3.58 ± 1.89
肌肉	89.65 ± 8.51	2.89 ± 1.69	2.19 ± 1.19
肝脏	80.26 ± 3.19	1.98 ± 0.79	5.89 ± 2.54
肾脏	94.26 ± 4.59	1.16 ± 2.49	3.98 ± 2.54

2.3 氟甲喹在大菱鲆体内的药代动力学及组织分布

2.3.1 氟甲喹在大菱鲆体内的药代动力学参数 由表 2 可以看出,氟甲喹静脉注射后的消除半衰期、

曲线下面积、表观分布容积分别为 56.93 h、220.32 h · mg/L 和 5.46 L/kg;氟甲喹口服后的消除半衰期、曲线下面积、表观分布容积及生物利用度分别为 14.12 h、95.85 h · mg/L、4.21 L/kg、43.51%。

表 2 大菱鲆静注和口服氟甲喹的药代动力学参数

参数	给药方式	
	静注	口服
消除半衰期/h	56.93	14.12
曲线下面积/(h · mg/L)	220.32	95.85
达峰时间/h	0.25	16
峰浓度/(mg/mL)	21.37	4.55
表观分布容积/(L/kg)	5.46	4.21
清除率/[L/(h · kg)]	0.07	0.21
生物利用度/%	100	43.51

2.3.2 氟甲喹在大菱鲆体内的吸收与分布 大菱鲆静脉注射氟甲喹后,血浆中药物质量浓度变化如图 2 所示,0.25 h 时的质量浓度为 21.37 μg/mL,96 h 时下降到 0.89 μg/mL。大菱鲆口服氟甲喹后,血浆中的药物质量浓度 16 h 时达到峰值 4.55 μg/mL,24 h 下降到 1.75 μg/mL,而到 36 h 则已下降到 0.46 μg/mL;肌肉和肾脏中的药物含量也在 16 h 达到峰值,分别为 1.54 μg/g 和 3.89 μg/g;肝脏中药物含量分别在 4 h 和 16 h 2 次出现峰值,分别为 2.47 μg/g 和 2.76 μg/g(图 3)。

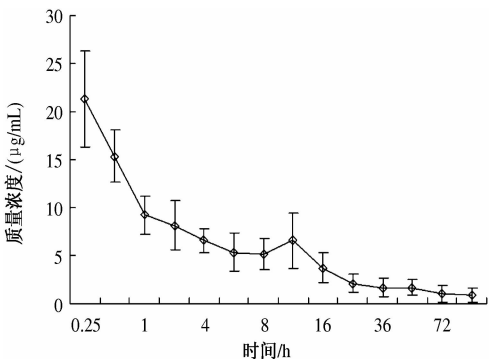


图 2 大菱鲆静注氟甲喹后血浆的药-时曲线

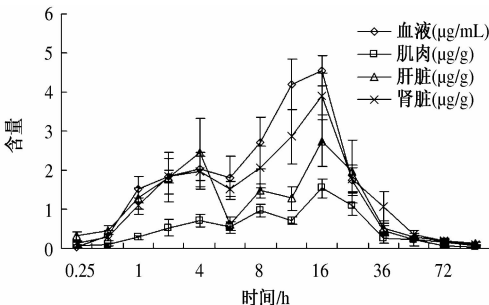


图 3 大菱鲆口服氟甲喹后各组织的药-时曲线

### 3 讨论

#### 3.1 静注氟甲喹在大菱鲆体内的动力学特征

以往多数药代动力学研究,在分析动力学参数时主要选择房室模型,但有时实际数据和房室模型经典理论不是很吻合,于是有学者提出了用非房室模型来分析药代动力学参数。非房室模型的优点在于可适用于任何房室,不受经典房室模型的限制,只要求血药浓度-时间曲线的末端以单指数消除即可。目前,采用非房室模型分析体内数据已经成为药代动力学研究中的主流方法,被各国药品审评当局采用<sup>[10]</sup>。因此,本研究采用非房室模型分析氟甲喹在大菱鲆体内的药代动力学参数。

表观分布容积是反映药物在体内组织分布特点的重要参数,表观分布容积在 0.05 L/kg 时表示药物大部分分布于血浆,大于 0.6 L/kg 表示药物分布到组织器官中,大于 1 L/kg 则表示药物集中分布至某个器官内或大范围组织内<sup>[11]</sup>。Samuelsen 等<sup>[3]</sup>报道大西洋比目鱼静注氟甲喹后的表观分布容积为 2.3 L/kg;Plakas 等<sup>[4]</sup>报道斑点叉尾鲷静注氟甲喹后的表观分布容积为 0.527 L/kg;Hansen 等<sup>[5]</sup>给欧洲鳗鲡静注氟甲喹,结果显示,氟甲喹在欧洲鳗鲡体内的表观分布容积为 3.4 L/kg;另外 Hansen 等<sup>[6]</sup>还研究了氟甲喹在鲑鱼和鲈鱼体内的药代动力学,结果显示,2 种鱼静注氟甲喹后的表观分布容积分别为 2.4 L/kg 和 2.15 L/kg。本研究结果显示,健康大菱鲆静注氟甲喹后的表观分布容积为 5.46 L/kg。由此可见,与其他水产动物相比,氟甲喹在大菱鲆体内的组织分布较广。另有研究表明,在相同温度下,达氟沙星和恩诺沙星在大菱鲆体内的表观分布容积分别为 0.38 L/kg 和 2.76 L/kg<sup>[8,12]</sup>,组织分布均小于氟甲喹。静注氟甲喹在大菱鲆体内的消除半衰期为 56.93 h,小于鲑鱼(75 h)<sup>[6]</sup>,而大于大西洋比目鱼(43 h)<sup>[3]</sup>、斑点叉尾鲷(24.6 h)<sup>[4]</sup>和鲈鱼(31 h)<sup>[6]</sup>,说明氟甲喹静注大菱鲆后在其体内的消除相对其他水产动物而言较慢;同时与达氟沙星(36.34 h)<sup>[8]</sup>、恩诺沙星(38.79 h)<sup>[12]</sup>和噁喹酸(25.44 h)<sup>[13]</sup>在大菱鲆体内的消除半衰期比较,氟甲喹的消除半衰期也较长。

#### 3.2 口服氟甲喹在大菱鲆体内的动力学特征

大西洋比目鱼口服氟甲喹后药物在血液中的达峰时间为 20 h<sup>[3]</sup>,斑点叉尾鲷口服氟甲喹后在血液中的达峰时间为 13.7 h<sup>[4]</sup>,欧洲鳗鲡和鲑鱼口服氟甲喹后在血液中的达峰时间分别为 7 h 和 24 h<sup>[5-6]</sup>,而鸡口服氟甲喹后血液中的达峰时间仅为

1.43 h<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,大菱鲆口服氟甲喹在血液中的达峰时间为 16 h。由此可见,口服氟甲喹的吸收速率在不同种属之间的差异较大,尤其在水产动物体内的吸收速率相对较慢。

曲线下面积和生物利用度是评价非血管给药后药物吸收程度的重要指标<sup>[10]</sup>。大菱鲆口服氟甲喹后,血浆中的曲线下面积和生物利用度分别为 95.85 h·mg/L 和 43.51%,与大西洋比目鱼口服氟甲喹后的曲线下面积(156.5 h·mg/L)和生物利用度(31%)以及斑点叉尾鲷口服氟甲喹后的曲线下面积(149 h·mg/L)和生物利用度(44.3%)相近<sup>[3-4]</sup>。达氟沙星在大菱鲆体内的曲线下面积和生物利用度分别为 284.92 h·mg/L 和 65.96%<sup>[8]</sup>,恩诺沙星在大菱鲆体内的曲线下面积和生物利用度分别为 102.74 h·mg/L 和 66.42%<sup>[9]</sup>,环丙沙星在大菱鲆体内的曲线下面积和生物利用度分别为 69.81 h·mg/L 和 60.57%<sup>[15]</sup>,说明口服氟甲喹在大菱鲆等水产动物体内的吸收较差,可能是由于氟甲喹在水产动物体内存在较强的“首过效应”。而口服氟甲喹后大菱鲆体内的表观分布容积为 4.21 L/kg,组织分布较广,在肌肉、肝脏和肾脏中药物浓度与血浆中药物浓度同时达到峰值也印证这一特点。研究报道,达氟沙星<sup>[8]</sup>、恩诺沙星<sup>[9]</sup>、环丙沙星<sup>[15]</sup>在大菱鲆体内的表观分布容积分别为 4.94 L/kg、2.97 L/kg、1.937 L/kg;磺胺甲基异噁唑<sup>[16]</sup>和磺胺二甲嘧啶<sup>[15]</sup>在大菱鲆体内的表观分布容积分别为 1.33 L/kg 和 0.937 L/kg。由此可见,同是喹诺酮类药物,在同一动物体内的组织分布也有较大差别;同时也可看出,喹诺酮类药物在大菱鲆体内的组织分布比磺胺类药物广泛。

大菱鲆口服氟甲喹的消除半衰期为 14.12 h,小于斑点叉尾鲷(21.8 h)<sup>[4]</sup>、鲑鱼(74 h)和鲈鱼(41 h)<sup>[6]</sup>口服氟甲喹后的消除半衰期,同时也小于达氟沙星(129.23 h)<sup>[8]</sup>、恩诺沙星(99.14 h)<sup>[9]</sup>、噁喹酸(30.21 h)和磺胺二甲嘧啶(173.41 h)<sup>[15]</sup>在大菱鲆体内的消除半衰期。因此,无论与其他水产动物口服氟甲喹相比,还是与大菱鲆口服其他药物相比,均说明大菱鲆口服氟甲喹后药物在体内的消除速率相对较快。

#### 3.3 建议给药方案

研究表明,氟甲喹对杀鲑气单胞菌(*Aeromonas salmonicida*)、杀鲑弧菌(*Vibrio salmonicida*)、鳗弧菌(*Vibrio anguillarum*)和耶尔森氏菌(*Yersinia ruckeri*)的最小抑菌质量浓度为 0.005~0.500 μg/mL<sup>[17-18]</sup>。在大菱鲆养殖中,细菌性疾病是主要病害,张正

等<sup>[19]</sup>从患病大菱鲆体内分离出的细菌主要为革兰氏阴性细菌,特别是以弧菌属和气单胞菌属为主<sup>[20]</sup>。因此,以氟甲喹作为防治大菱鲆疾病的药物,其抑菌质量浓度可确定在 0.005 ~ 0.500  $\mu\text{g/mL}$ 。根据本试验结果,大菱鲆以 20 mg/kg 口服氟甲喹后可对大菱鲆常见病起到较好的防治效果,建议每天给药 1 次,连续给药 5 ~ 7 d。

## 4 小结

静注氟甲喹在大菱鲆体内组织分布广,消除慢;口服氟甲喹在大菱鲆体内吸收差,分布广,消除快。根据氟甲喹在大菱鲆体内血药浓度变化及对常见致病菌的抑菌效果,建议以 20 mg/kg 剂量口服氟甲喹。

### 参考文献:

- [1] 李剑勇,鲁润华. 动物用氟喹诺酮类药物的研究进展概况[J]. 中兽医医药杂志,2004(6):19-23.
- [2] 缪小群,曾振灵,刘志昌,等. 氟甲喹在罗非鱼体内的消除规律研究[J]. 水产科学,2014,33(8):512-515.
- [3] Samuelsen O B, Ervik A. Single dose pharmacokinetic study of flumequine after intravenous, intraperitoneal and oral administration to Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus*) held in seawater at 9 °C [J]. Aquaculture, 1997, 158:215-227.
- [4] Plakas S M, el Said K R, Bencsath F A. Pharmacokinetics, tissue distribution, and metabolism of flumequine in channel catfish (*Ictalurus punctatus*) [J]. Aquaculture, 2000, 187:1-14.
- [5] Hansen M K, Horsberg T E. Single-dose pharmacokinetics of flumequine in the eel (*Anguilla anguilla*) after intravascular, oral and bath administration [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2000, 23:169-174.
- [6] Hansen M K, Horsberg T E. Single-dose pharmacokinetics of flumequine in cod (*Gadus morhua*) and goldsinny wrasse (*Ctenolabrus rupestris*) [J]. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2000, 23:163-168.
- [7] 梁增辉,林黎明,刘靖靖,等. 噁喹酸和氟甲喹在鳗鱼体内的药代动力学研究[J]. 海洋水产研究,2006,27(3):86-92.
- [8] 梁俊平,李健,常志强,等. 达氟沙星在健康大菱鲆体内的药代动力学研究[J]. 渔业科学进展,2011,32(3):44-50.
- [9] 梁俊平,李健,张喆,等. 肌注和口服恩诺沙星在大菱鲆体内的药代动力学比较[J]. 水生生物学报,2010,34(6):1122-1129.
- [10] 王广基. 药物代谢动力学[M]. 北京:化学工业出版社,2006.
- [11] 曹永孝. 药理学教科书中表观分布容积的商榷[J]. 医学争鸣,2013(4):31-32.
- [12] Liang J P, Li J, Zhao F Z, et al. Pharmacokinetics and tissue behavior of enrofloxacin and its metabolite ciprofloxacin in turbot *Scophthalmus maximus* at two water temperatures [J]. Chinese Journal of Oceanology and Limnology, 2012, 30:644-653.
- [13] 孙爱荣,李健,常志强,等. 噁喹酸在大菱鲆体内的药代动力学研究[J]. 中国海洋大学学报,2012,42(3):45-79.
- [14] Anadón A, Martínez M A, Martínez M, et al. Oral bioavailability, tissue distribution and depletion of flumequine in the food producing animal, chicken for fattening [J]. Food and Chemical Toxicology, 2008, 46:662-670.
- [15] 孙爱荣,李健,常志强,等. 环丙沙星和磺胺二甲嘧啶在大菱鲆体内的药代动力学比较[J]. 中国兽药杂志,2012,46(4):14-19.
- [16] 孙玉增,刘慧慧,秦华伟,等. 磺胺甲基异唑在大菱鲆体内的代谢动力学研究[J]. 渔业科学进展,2009,30(6):42-47.
- [17] Barnes A C, Lewin C S, Hastings T S. *In vitro* activities of 4-quinolones against the fish pathogen *Aeromonas salmonicida* [J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1990, 34:1819-1820.
- [18] Samuelsen O B, Lunestad B T. Bath treatment, an alternative method for the administration of the quinolones flumequine and oxolinic acid to halibut *Hippoglossus hippoglossus* and *in vitro* antibacterial activity of the drugs against some *Vibrio* sp [J]. Diseases of Aquatic Organisms, 1996, 27:13-18.
- [19] 张正,王印庚,杨官品,等. 大菱鲆 (*Scophthalmus maximus*) 细菌性疾病的研究现状[J]. 海洋湖沼通报, 2004(3):83-89.
- [20] 吕俊超,李轩,韩茵,等. 养殖大菱鲆中牙鲆弧菌的分离与鉴定[J]. 水产学报,2009,33(2):311-317.