

## Progress in research on applications of florfenicol to aquaculture

冯敬宾<sup>1,2</sup>, 贾晓平<sup>1</sup>

(1. 中国水产科学研究院南海水产研究所, 农业部渔业生态环境重点开放实验室, 广东 广州 510300; 2. 上海水产大学海洋学院, 上海 200090)

中图分类号: S948

文献标识码: A

文章编号: 1000-3096 (2007) 01-0077-06

氯霉素是一种有效的广谱抗生素。但是, 氯霉素存在严重的毒副作用, 能抑制人体骨髓造血功能, 引起人类的再生障碍性贫血、粒状白细胞缺乏症、新生儿和早产儿灰色综合症等疾病, 低浓度的药物残留还会诱发病菌的耐药性, 因此水产品中的氯霉素残留对人类的健康构成了巨大威胁<sup>[1,2]</sup>。

世界上许多国家对水产品质量安全问题高度重视。联合国粮农组织/世界卫生组织食品添加剂专家委员会建议禁止将氯霉素用于食用动物<sup>[3]</sup>, 欧盟、美国、加拿大、日本、瑞士和韩国等均禁止将氯霉素应用于食用动物<sup>[4,5]</sup>, 并且欧盟和美国规定动物性食品中不得检出氯霉素<sup>[3]</sup>。

中国在水产养殖中由于对氯霉素的使用控制不当, 一度导致了氯霉素残留, 带来了水产品质量安全问题, 并且致使氯霉素残留成为中国水产品出口中的主要障碍之一。针对这种情况, 中国农业部已将氯霉素从 2000 年《中国兽药典》中删除, 此药重新进入安全评价体系。2002 年 3 月, 中国农业部规定禁止将氯霉素用于食用动物。目前, 中国农业部在出口检测中, 将其列为必检项目, 规定最高残留量为 0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 一旦发现超标, 一律禁止出口。

鉴于上述情况, 亟需寻求一种替代药物。1990 年氟甲砜霉素在日本最先上市, 中国于 2000 年研制成功。氟甲砜霉素属于动物专用的第三代氯霉素类广谱抗生素, 作为氯霉素替代品, 该药不仅使用安全, 不会引起人类的再生障碍性贫血, 而且疗效显著, 因此在全世界范围得以迅速推广使用。作者综述了氟甲

砜霉素在水产养殖中应用的研究进展。

### 1 药物作用机理

氟甲砜霉素的化学名称为 D(+)-苏-1-对甲砜基苯基-2-二氯乙酰氨基-3-氟丙醇, 是甲砜霉素的氟化衍生物。它通过与细菌的 50s 核糖体结合抑制肽基转移酶的活性, 从而阻断细菌蛋白质的合成。在化学结构上, 氟甲砜霉素以甲砜基取代了氯霉素 p-位上的硝基 (致再生障碍性贫血的主要基团), 不会引起人类的再生障碍性贫血; 另外, 以 F 原子取代了氯霉素和甲砜霉素的  $\alpha$ -甲基位上的-OH, 可以避免被细菌产生的乙酰基转移酶的乙酰化而灭活<sup>[6]</sup>, 从而提高了自身的抗菌活性。

### 2 药效学研究

#### 2.1 体外抗菌活性

评价药物的抗菌活性一般用最小抑菌浓度 (MIC) 表示。Rangdale 等<sup>[7]</sup>对氟甲砜霉素、土霉素以及联用药物磺胺嘧啶-甲氧苄胺嘧啶 (TS) 等的抗

收稿日期: 2004-08-26; 接受日期: 2004-09-28

基金项目: 广东省科技计划资助项目 (2003D21501); 珠海市科技计划资助项目 (BC200320016)

作者简介: 冯敬宾 (1978-), 男, 河南项城人, 硕士, 从事渔业水域环境评价与保护, 电话: 020-31749579; E-mail: fengjb0618

@126.com; 贾晓平, 通讯作者, 研究员, 电话: 020-84451083, E-mail: Jiaxiaoping53@163.com

菌活性进行了比较研究,结果(表1)得出:氟甲砜霉素的最低抑菌浓度明显低于土霉素以及TS联用,并且致病菌株对氟甲砜霉素高度敏感。原因在于土霉素长期大剂量使用,耐药菌株已经产生。而细菌天生对磺胺类药物缺乏易感性(药物缺乏生化作用路径),大剂量使用也没有任何疗效。

表1 3种药物对黄杆菌的47种分离菌株的MIC(mg/L)  
Tab.1 MIC(mg/L) values for 47 isolates of *F. psychrophilum* against 3 antimicrobials

抗菌药物	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	平均值 (mg/L)	范围 (mg/L)
土霉素	8.0	32.0	10.9	0.031 25~64
TS	64.0	256.0	92.1	8~512
氟甲砜霉素	1.0	8.0	2.9	0.000 98~16

Roque等<sup>[8]</sup>对从对虾体内分离出的144种弧菌菌株作了药敏比较实验,研究发现,大部分细菌对氟甲砜霉素敏感,敏感菌株为85种,耐药菌株只有1种;土霉素的敏感菌株仅为29种,耐药菌株相当多为43种。

大量的研究得出,氟甲砜霉素对水产动物的多种致病细菌的最小抑菌浓度值较低(见表2),其对杀鲑产气单胞菌(*Aeromonas salmonicida*)、鳃弧菌(*Vibrio anguillarum*)、杀鲑弧菌(*Vibrio salmonicida*)、迟钝爱德华氏菌(*Edwardsiella tarda*)及巴斯德氏菌(*Pasteurella piscicida*)等的MIC值一般低于2.0 mg/L,并且Rangdale等<sup>[7]</sup>研究指出,氟甲砜霉素的体外抗菌活性与临床抗菌效果有正相关关系。从而可

表2 氟甲砜霉素对水产动物一些致病菌的最小抑菌浓度  
Tab.2 The MIC values for some bacteria from aquatic animals against florfenicol

致病菌名称	MIC 范围 (mg/L)	参考文献
弧菌	0.2~0.8 和 1.79	[6][8][10][11][12]
巴斯德氏菌	0.004~0.6 和 0.8	[6][7][9]
耶尔森氏菌	0.6~10	[10]
迟钝爱德华氏菌	0.4~1.6	[6]
杀鲑产气单胞菌	0.25~1.6	[6][10]

以说明该药物抗菌活性较好,抑菌效果非常显著。

另有研究<sup>[13]</sup>发现,在2%食盐溶液中,氟甲砜霉素对弧菌、杀鲑产气单胞菌和假产气单胞菌(从扇贝体内分离)的MIC值范围较宽,为0.13~8 mg/L;在盐度为25的海水中对这些菌株的MIC值范围为0.25~16 mg/L,表明氟甲砜霉素溶解在海水中抗菌活性降低。有关机理还需进一步研究。

## 2.2 临床应用研究

日本在1990年最先将氟甲砜霉素应用于水产业,用来治疗五条鲫的巴斯德氏菌病和链球菌病,效果显著,很多学者也进行了临床研究。

Nordmo等<sup>[14]</sup>在挪威进行了氟甲砜霉素临床实验,用于治疗自然爆发的大西洋鲑疝病,以10 mg/kg剂量添加于饲料中,连续给药20 d,治疗10 d后死亡率明显降低,效果非常显著,优于噁喹酸、氟甲喹和TS联用,并在治疗过程中未观察到明显的副作用。

Fukui等<sup>[6]</sup>将迟钝爱德华氏菌株(*Edwardsiella tarda* E-12),经BHI琼脂培养基培养后,用生理盐水配成菌液,注射到体重为45g的鳗鲡体内进行人工感染。同时,一次性口服氟甲砜霉素(25 mg/kg)、氯霉素(50 mg/kg)和土霉素(50 mg/kg)作为对照,在水温25℃条件下,观察10 d。其试验结果(表3)表明,服用氟甲砜霉素的鳗鲡无1例感染,10 d后全部成活。而未服药组、服用土霉素组和氯霉素组的鳗鲡分别于试验的第2、3和4 d发生感染,10 d后全部死亡。

Samuelson等<sup>[15]</sup>也进行了口服氟甲砜霉素治疗大西洋鲑疝病的疗效实验,用杀鲑产气单胞菌感染鱼,然后以10 mg/(kg·d)连续给药10 d。结果表明,感染病菌后未加治疗的鱼比未感染的鱼死亡率高;用药组的累积死亡率则显著低于对照组;感染后第10天开始给药的鱼的死亡率比第16天开始给药的死亡率显著低。

## 3 药物动力学研究

在国内,自2000年以来,氟甲砜霉素的药物动力学研究仅在兽医方面见有少量报道,其实验对象仅限于猪<sup>[16,17]</sup>和鸡<sup>[18,19]</sup>。氟甲砜霉素在水产动物体内的药物动力学还未见报道,在水产养殖业中其使用还存在较大的盲目性。

表 3 氟甲砜霉素对人工感染鳎的治疗效果

Tab.3 Efficacy of administered florfenicol in the treatment of induced Edwardsiellosis in Eels

药 物	投喂量 (mg/kg)	供试鱼尾数 (个)	感染后死亡数(个)										死亡率 (%)	
			感染后的天数(d)											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
氟甲砜霉素	25	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
土霉素	50	5	0	0	0	1	1	1	2					100
氯霉素	50	5	0	0	2	3								100
未服药		5	0	1	3	1								100

国外对氟甲砜霉素的研究开始较早,报道较多。Horsberg 等<sup>[20]</sup>研究得出,大西洋鲑肌肉中氟甲砜霉素的主要代谢物为氟甲砜霉素胺(Florfenicol Amine)和氟甲砜霉素醇(Florfenicol Alcobol)。氟甲砜霉素及其代谢物主要经尿和胆汁排泄,仅少量经粪便排出。氟甲砜霉素及其代谢物在动物体内呈全身性分布,但各组织器官药物浓度不同。血液和肌肉中药物浓度相近,脑中药物浓度较低,表明分布时存在着血脑屏障。在肾和眼球脉络膜中有蓄积作用,说明氟甲砜霉素及其代谢物可能比较容易与黑色素结合。

对于海水鱼类,氟甲砜霉素口服,药物动力学参数符合一室开放模型,生物利用度在 90%以上,单剂量给药有效药物浓度可以维持 36~40 h;静脉单剂量给药,符合二室开放模型;药物吸收迅速,分布良好,消除也快。药物动力学参数见表 4。

Horsberg 等<sup>[22]</sup>研究氟甲砜霉素及其代谢物氟甲砜霉素胺在大西洋鲑体内的药物动力学时,采用静脉给药和口服法,其中口服法又分一次口服和多次口服,得出,单次给药预测的和多次给药得出的最大血药浓度非常一致,从而证明了单次给药研究的价值。

表 4 氟甲砜霉素在一些海水鱼体内的药物动力学参数

Tab.4 Pharmacokinetic parameters calculated in some seawater fish

研究 对象	给药方 式	药物动力学参数									参考 文献
		$\alpha$	$\beta$	$T_{1/2\beta}$	$CL_T$	$V_d$	$AUC$	$C_{max}$	$T_{max}$	$F$	
		(h)	(h)	(h)	(kg/h)	(kg)	(Mg·L)/h	(mg/L)	(h)	(%)	
鲑鱼	口服						112.0	4.0	10.3	96.5	[21]
	静注	0.22	0.06	12.2	0.086	1.122	116.3				
鲑鱼	口服						139.9	9.1	6	99	[22]
	静注	0.171	0.047	14.7	0.075	1.32	133				
鳎鱼	口服			39			524	10.8	7	91	[12]
	静注			43	0.015	1.1	573				

$\alpha$ : 药物的分布相消除速率常数;  $\beta$ : 药物的消除相消除速率常数;  $T_{1/2\beta}$ : 消除相半衰期;  $V_d$ : 表观分布容积;  $CL_T$ : 体内清除率;  $AUC$ : 血液中药物浓度-时间曲线下面积;  $C_{max}$ : 峰浓度;  $T_{max}$ : 达峰时间;  $F$ : 生物利用度

#### 4 残留检测方法

近年来,国外对氟甲砜霉素残留的研究多是采用 Hormazabal 等<sup>[23]</sup>报道的 HPLC 法,其分析程序见图 1。该方法的检测波长为 220 nm。流动相为 A, B (68:32) 两种溶液的混合物。溶液 A 为 0.02 mol/L

的庚烷磺酸盐-0.025 mol/L 的磷酸钠(pH3.85),溶液 B 为含有 0.1%三乙胺的甲醇。鱼体组织中药物标准曲线的线性,用峰高测量法和内标法(甲砜霉素作为内标)检验。在流动相中加入了离子对试剂庚烷磺酸钠和三乙胺,使用  $C_{18}$  反相色谱柱分离药物,具有分析速度快、效率高的特点。氟甲砜霉素的回收率为

99%~107%，肌肉和肝脏中的检测限则分别为 20 ng/g 和 50 ng/g。

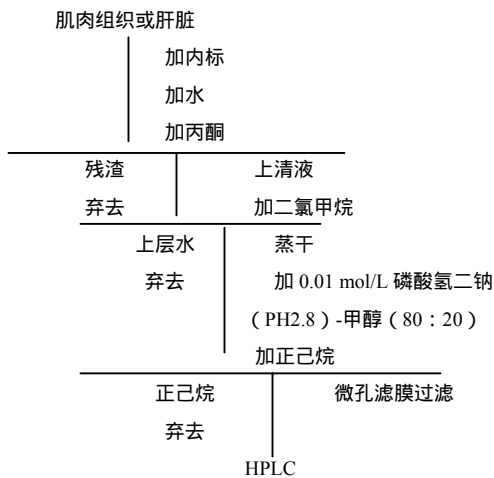


图 1 肌肉和肝脏组织中氟甲砜霉素的提取与净化程序  
Fig.1 Extraction and clean-up procedure for florfenicol from fish muscle and liver

Hormazabal 等<sup>[24]</sup>报道了沉积物中氟甲砜霉素及其代谢物氟甲砜霉素胺的 HPLC 测定法，标准曲线线性良好，药物的回收率分别为 77%~81%和 82%~86%，检测限则分别为 1 μg/g 和 0.5 μg/g。

Vuc 等<sup>[25]</sup>报道了多种鱼血浆内氟甲砜霉素的液相色谱测定方法。血浆药物经 C<sub>18</sub> 固相萃取柱分离后，用配有紫外检测器的反向高效液相色谱检测。方法简单，取样量少（250 μL），回收率为 84%~104%，精密度不大于 8%，灵敏度较高，检测限小于 30 μg/L，非常适合于各种淡水鱼的药物动力学研究。

## 5 免疫学研究方面

一般认为，氟甲砜霉素及其代谢产物对吞噬细胞的呼吸爆发活动有显著的调节作用，并且能够显著抑制嗜中性粒细胞的吞噬作用。

Bretzlaff 等<sup>[26]</sup>曾报道，5 g/L 的氟甲砜霉素能显著抑制牛血液中嗜中性粒细胞的吞噬作用。Lundén 等<sup>[27]</sup>研究了氟甲砜霉素对鱼免疫调节的影响。试验鱼通过腹腔注射接种油剂二联苗（抗疔病和弧菌病），并于免疫后第 1, 3, 6 d 经胃管按 20 mg/kg 投药，ELISA 法检测抗体发现，氟甲砜霉素对该二联苗抗体产生水平无显著影响。但是在给药 5~6 周后，各个细胞的荧

光反应受到抑制，表明其代谢产物氟甲砜霉素胺等对吞噬细胞有抑制作用。Lundén 等<sup>[28]</sup>进一步研究表明，离体实验中，在最高质量浓度 100 mg/L 时，氟甲砜霉素仅对虹鳟头肾内的吞噬细胞的荧光反应有显著抑制影响。在离体实验中，以治疗剂量（10 mg/kg）连续给药 10 d，氟甲砜霉素对虹鳟血液内噬菌细胞的荧光反应有抑制性作用。并且指出，产生抑制作用的原因可能与药物在血浆中分布质量浓度（6~12 mg/L）较高有关。

而 Paape 等<sup>[29]</sup>研究发现，氟甲砜霉素对牛中性白细胞的吞噬作用没有显著影响，仅使中性白细胞的形态发生了改变。

## 6 氟甲砜霉素对养殖水域生态环境的影响

大多数情况下，抗菌药物被制成药饵投喂给水产动物。然而，由于水产动物患病时食欲下降，过剩的药饵被释放到环境中。另外，由于一些药物的生物利用度较低，相当多的药物未被代谢就经动物尿、粪便等途径进入环境中。生产中盲目大量使用药物，导致药物残留加剧，水体、底泥和鱼体内的细菌产生耐药性，对水生生态环境造成不良影响。

氟甲砜霉素生物利用度非常高，在 90%以上，这在一定程度上减少了药物残留。另外，氟甲砜霉素在水环境中的残留消除亦很快，故残留较少。Hektoen 等<sup>[30]</sup>比较研究了海底沉积物中土霉素、噁喹酸、氟甲喹、沙拉沙星、氟甲砜霉素、磺胺嘧啶和甲氧苄啶的残留消除规律。用聚乙烯盒盛装底泥，加入抗菌药物后，放置在水深约为 15 m 的海床上，放置时间 180~230 d。分析底泥中的抗菌药物残留时，将盒中底泥分成 0~1 cm、1~2 cm、3~4 cm 和 6~7 cm 4 个梯度。结果发现，氟甲砜霉素浓度下降很快，半衰期较短为 4.5 d，并且在沉积物中检测到了其代谢产物氟甲砜霉素胺，说明氟甲砜霉素发生了降解。而土霉素、喹诺酮类药物噁喹酸、氟甲喹和沙拉沙星在底泥中存留时间非常持久。180 d 后，在沉积物的深层，这些抗菌药物浓度与最初浓度相同，只是上层残留消除较快。表明这些药物主要是通过过滤和再分布得以净化消除，而不是降解。磺胺嘧啶和甲氧苄啶的半衰期也较长，在最深层（6~7 cm）约为 90 d。由于底泥可以吸收喹诺酮类药物，所以，此类药物的存留时间比磺胺类药物更长。

在氟甲砜霉素的耐药菌株研究方面, 仅 Roque 等<sup>[8]</sup>研究发现氟甲砜霉素有 1 种耐药菌株, 大量的研究结果均没有发现耐药菌株, 可以说明绝大多数致病菌对氟甲砜霉素敏感, 氟甲砜霉素几乎不存在耐药性问题, 对水生生态环境几乎没有负面影响。

综上所述, 氟甲砜霉素不仅抗菌效果明显, 疗效显著, 而且相对于其他药物氟甲砜霉素残留消除快, 残留少, 毒性小, 对环境的影响以及人类的健康影响也比较小。因此, 在水产养殖生产中应该得到推广使用。但是, 由于国内对氟甲砜霉素进行的研究较少, 氟甲砜霉素的使用还有待于科学化和规范化。为了给生产和科研提供更多的参考资料, 今后水产科技工作者应在氟甲砜霉素的药效学和药物动力学等方面开展更为深入和广泛的研究。

参考文献:

- [1] 蒋定国, 杨大进. 动物性食品中氯霉素残留检测技术的研究概况[J]. 中国食品卫生杂志, 2002, 2 (14): 44-47.
- [2] 胡顶飞, 沈建忠. 氯霉素类抗生素的残留分析[J]. 中国兽药杂志, 2001, 35(5): 55-57.
- [3] Takino M, Daishima S, Nakahara T. Determination of chloramphenicol residues in fish meats by liquid chromatography-atmospheric pressure photoionization mass spectrometry[J]. *J Chromatogr A*, 2003, 1011: 67-75.
- [4] Yoo M H, Huh M D, Kim E, *et al.* Characterization of chloramphenicol acetyltransferase gene by multiplex polymerase chain reaction in multiplex polymerase chain reaction in multidrug-resistant strains isolated from aquatic environments[J]. *Aquaculture*, 2003, 217: 11-21.
- [5] Park I S, Kim D K, Adanyi N, *et al.* Development of a direct-binding chloramphenicol sensor based on thiol or sulfide mediated self-assembled antibody monolayers[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2004, 19: 667-674.
- [6] Fukui H, Fujihara Y, Kano Y. Invitro and in vivo antibacterial activities of florfenicol, a new fluorinated analog of thiamphenicol, against fish pathogens[J]. *Fish Pathol*, 1987, 22: 201-207.
- [7] Rangdale R, Richards, R H, Alderman D J. Minimum inhibitory concentrations of selected antimicro-bial compounds against *Flavobacterium psychrophilum* the causal agent of rainbow trout fry syndrome (RTFS) [J]. *Aquaculture*, 1997, 158: 193-201.
- [8] Roque A, Molina-Aja A, Bolán-Mejía C, *et al.* In vitro susceptibility to 15 antibiotics of vibrios isolated from penaeid shrimps in Northwestern Mexico[J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2001, 17: 383-387.
- [9] Kim E-H, Yoshida T, Aoki T. Detection of R plasmid encoded with resistance to florfenicol in *Pasteurella piscicida*[J]. *Gyobyo Kenkyu*, 1993, 28: 165-170.
- [10] Inglis V, Richards R H. The in vitro susceptibility of *Aeromonas salmonicida* and other fish-pathogenic bacteria to 29 antimicrobial agents[J]. *J Fish Dis*, 1991, 14: 641-650.
- [11] Zhao J, Kim E, Kobayashi T, *et al.* Drug resistance of *Vibrio anguillarum* isolated from ayu between 1989 and 1991[J]. *Nippon Suisan Gakkaishi*, 1992, 58: 1523-1527.
- [12] Samuelsen, O B, Bergh Ø, Ervik A. Pharmacokinetics of florfenicol in cod *Gadus morhua* and *in vitro* antibacterial activity against *Vibrio anguillarum*[J]. *Dis Aquat Org*, 2003, 56: 127-133.
- [13] Torkildsen L, samuelsen O B, Lunestad B T, *et al.* Minimum inhibitory concentrations of chloramphenicol, florfenicol, trimethoprim/sulfadiazine and flumequine in seawater of bacteria associated with scallops (*Pecten maximus*) larvae[J]. *Aquaculture*, 2000, 185: 1-12.
- [14] Nordmo R, Varma K J, Sutherland I H, *et al.* Florfenicol in Atlantic salmon, *Salmo salar* L.: field evaluation of efficacy against furunculosis in Norway[J]. *J Fish Dis*, 1994, 17: 239-244.
- [15] Samuelsen O B, Hjeltnes B, Glette J. Efficacy of orally administered florfenicol in the treatment of furunculosis in Atlantic salmon[J]. *J Aquat Anim Health*, 1998, 10: 56-61.
- [16] 蒋红霞, 冯淇辉, 曾振灵, 等. 氟甲砜霉素(Florfenicol)在猪体内的药物动力学[J]. 中国兽医学报, 2001, 21(1): 86-89.
- [17] 蒋红霞, 曾振灵, 陈杖榴, 等. 猪饥饿和喂饲后内服氟甲砜霉素的药代动力学比较[J]. 华南农业大学学报, 2000, 21(4): 68-70.
- [18] 胡顶飞, 沈建忠, 吴先爱. 氟甲砜霉素静注及肌注在鸡体内药代动力学研究[J]. 畜牧兽医学报, 2002, 33(4): 384-388.
- [19] 吴先爱, 沈建忠, 胡顶飞, 等. 静注与内服氟甲砜霉素在

- 大肠杆菌感染肉鸡体内的药代动力学[J]. 中国兽医学报, 2002, 22(6): 609-611.
- [20] Horsberg T E, Martinsen B, Varma K J. The disposition of <sup>14</sup>C-florfenicol in Atlantic salmon(*Salmo salar*) [J]. **Aquaculture**, 1994, 122: 97-106.
- [21] Martinsen B, Horsberg T E, Varma K J, et al. Single dose pharmacokinetic study of florfenicol in Atlantic salmon (*Salmo salar*) in seawater at 11 [J]. **Aquaculture**, 1993, 112: 1-11.
- [22] Horsberg T E, Hoff K A, Nordmo R. Pharmacokinetics of florfenicol and its metabolite florfenicol amine in Atlantic salmon[J]. **J Aquat Anim Health**, 1996, 8(4): 292-301.
- [23] Hormazabal V, Steffenak I, Yndestad M. Simultaneous extraction and determination of residues of florfenicol and the metabolite florfenicol amine in fish tissues by high-performance liquid chromatography[J]. **J Chromatogr**, 1993, 616: 161-165.
- [24] Hormazabal V, Steffenak I, Yndestad M. Simultaneous extraction and determination of florfenicol and the metabolite florfenicol amine in sediment by high-performance liquid chromatography[J]. **J Chromatogr A**, 1996, 724: 364-366.
- [25] Vue C, Schmidt L J, Stehly G R, et al. Liquid chromatographic determination of florfenicol in plasma of multiple species of fish[J]. **J Chromatogr B**, 2002, 780: 111-117.
- [26] Bretzlaff, K N, Neff-Davis C A, Ott R S, et al. Florfenicol in non-lactating dairy cows: pharmacokinetics, binding to plasma proteins, and effects on phagocytosis by blood neutrophils[J]. **J Vet Pharmacol Ther**, 1987, 10: 233-240.
- [27] Lundén T, Miettinen S, Lönnström L-G, et al. Effect of florfenicol on the immune response of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) [J]. **Vet Immunol Immunopathol**, 1999, 67: 317-325.
- [28] Lundén T, Lilius E -M, Bylund G. Respiratory burst activity of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) phagocytes is modulated by antimicrobial drugs[J]. **Aquaculture**, 2002, 207: 203-212.
- [29] Paape M J, Miller, R H, Ziv G. Effects on florfenicol, chloramphenicol, and thiamphenicol on phagocytosis, chemiluminescence, and morphology of bovine polymer-phosphonuclear neutrophil leucocytes[J]. **J Dairy Sci**, 1990, 73: 1734-1744.
- [30] Hektoen H, Berge J A, Hormazabal V, et al. Persistence of antibacterial agents in marine sediments[J]. **Aquaculture**, 1995, 133: 175-184.

( 本文编辑 : 谭雪静 )