

达氟沙星在健康大菱鲆体内的药代动力学研究

梁俊平^{1,2} 李 健^{1*} 常志强¹ 韩现芹¹ 赵法箴¹

(¹农业部海洋渔业资源可持续利用重点开放实验室 中国水产科学研究院黄海水产研究所, 青岛 266071)

(²中国海洋大学水产学院, 青岛 266003)

摘 要 在水温 $16 \pm 0.6^\circ\text{C}$ 条件下, 以 20mg/kg 鱼体重剂量对健康大菱鲆静脉注射和口服达氟沙星, 利用高效液相色谱法测定 96h 内血浆和组织中的达氟沙星含量。DAS 2.0 自动药理学软件分析表明, 静注给药时, 达氟沙星的血药经时过程符合零级吸收二室开放模型, 表达方程式为 $C_{\text{静注}} = 45.74te^{-1.927t} + 7.332e^{-0.019t}$, 消除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 和药时曲线下面积 (AUC_{0-t}) 分别为 36.336h 和 $431.981\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$; 口服给药时, 达氟沙星的血药经时过程符合一级吸收二室开放模型, 表达方程式为 $C_{\text{口服}} = 6.796e^{-0.05t} + 3.135e^{-0.005t} - 9.931e^{-0.11t}$, 12h 时血药浓度达到最大值 (C_{max}) $5.312\mu\text{g/ml}$, 消除半衰期、药时曲线下面积和表观分布容积 (V_d) 分别为 129.228h 、 $284.915\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$ 和 2.986L/kg ; 口服达氟沙星的生物利用度 (F) 为 65.96% , 肝脏和肾脏内的药物浓度较高, 与血药浓度相似, 而肌肉内较低。根据达氟沙星在大菱鲆体内的药代动力学特点及其对主要致病菌的体外抑菌参数指标, 提出了口服给药方案: 按 12.17mg/kg 体重/次, 1 日 1 次。

关键词 达氟沙星 大菱鲆 药代动力学

中图分类号 S948; S965.3 **文献标识码** A **文章编号** 1000-7075(2011)03-0044-07

Pharmacokinetics of danofloxacin in turbot *Scophthalmus maximus* following intravenous and oral administration

LIANG Jun-ping^{1,2} LI Jian^{1*} CHANG Zhi-qiang¹

HAN Xian-qin¹ ZHAO Fa-zhen¹

(¹Key Laboratory for Sustainable Utilization of Marine Fisheries Resources, Ministry of Agriculture,

Yellow Sea Fisheries Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Qingdao 266071)

(²Fisheries College, Ocean University of China, Qingdao 266003)

ABSTRACT Danofloxacin, a third-generation member of the quinolone family, it has been also used widely to prevent or treat bacterial diseases in fish farming in many countries. It has been studied in *Paralichthys olivaceus*, *Acipenser schrenckii*, and goldfish *Carassius auratus Linnaeus*, etc. However, to our knowledge, there are no studies concerning the pharmacokinetics of danofloxacin in turbot *Scophthalmus maximus*. In this study, the pharmacokinetics behavior of danofloxacin in turbot after intravenous and oral administration was investigated.

国家自然科学基金 (30700617) 和公益性农业行业专项 (nyhyzx07-046) 共同资助

* 通讯作者。E-mail: lijian@ysfri.ac.cn; Tel: (0532) 85830183

收稿日期: 2010-08-11; 接受日期: 2010-10-16

作者简介: 梁俊平 (1982-), 男, 博士研究生, 主要从事水产药理学研究。E-mail: liangjunpinglover@163.com

Six fish were randomly selected from the tank (water temperature $16 \pm 0.6^\circ\text{C}$) and sampled at 15, 30min, and 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72 and 96h after intravenous and oral administration, respectively. The concentrations of danofloxacin were determined by HPLC. The data were analyzed with the pharmacokinetic program DAS 2.0. The results showed that the relationship of plasma concentration *versus* time for danofloxacin were best described as a two-compartment open model, and the pharmacokinetic equations were: $C_{iv} = 45.741e^{-1.927t} + 7.332e^{-0.019t}$, $C_{po} = 6.796e^{-0.05t} + 3.135e^{-0.005t} - 9.931e^{-0.11t}$. After the intravenous and oral administration, the main pharmacokinetic parameters were as follows: $t_{1/2\beta}$ 36.336h and 129.228h, AUC_{0-96h} 431.981 and 284.915 h · $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively. After oral administration, the concentration of danofloxacin in liver and kidney was higher than in muscle, but was similar with the concentration in plasma. According to the danofloxacin pharmacokinetics and the minimal inhibitory concentration of most fish bacterial pathogens, the dosage regime of danofloxacin for treatment of fish bacterial diseases was calculated as a daily dosage of 12.17mg/kg by oral administration.

KEY WORDS Danofloxacin *Scophthalmus maximus* Pharmacokinetics

自1992年大菱鲂 *Scophthalmus maximus* 引进我国以来,经过十几年的研究与推广,已成为我国北方沿海主要养殖品种之一。2009年全国大菱鲂养殖面积达 $474.6 \times 10^4 \text{m}^2$,养殖产量达5.7万余t。其中工厂化养殖面积占全部鲆鲽类养殖面积的71.7%,养殖产量占全部鲆鲽类产量的73.6%(国家鲆鲽类产业技术研发中心 2009)。然而,随着养殖规模的不断扩大,病害问题也日益严重,特别是由弧菌等引起的疾病,其流行范围广、发生率高,是危害大菱鲂健康养殖的重要病害(王印庚等 2004;吕俊超等 2009)。达氟沙星又名单诺沙星(Danofloxacin),是化学合成的动物专用氟喹诺酮类药物,具有广谱抗菌性和抗菌性强的特点,对多种革兰氏阴性菌、革兰氏阳性菌和支原体都有较强的抗菌作用,现已广泛应用于畜牧兽医临床防治细菌性疾病。但迄今为止,关于其在鱼体内的药代动力学研究仅见于牙鲆、史氏鲟和鲫鱼的报道(刘彦等 2006;卢彤岩等 2006;潘玉善等 2006),在大菱鲂体内的药代动力学研究则未见报道。本试验以达氟沙星为试验药物,研究静注和口服给药时其在大菱鲂体内的药代动力学,并根据动力学参数计算出给药方案,用于指导生产中合理用药。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 试验动物

健康大菱鲂体重 $157 \pm 8.0 \text{g}$,饲养于中国水产科学研究院黄海水产研究所鳌山卫基地。水温 $16 \pm 0.6^\circ\text{C}$,盐度 29,pH 8.2,充气,流水,试验前无用药史,暂养 14d,投喂大菱鲂专用配合饲料。

1.1.2 试验药品与试剂

达氟沙星标准品(纯度 $\geq 99.9\%$,批号 112398-08-0),由 Sigma 公司生产;甲磺酸达氟沙星原粉(纯度 $\geq 98.5\%$,批号 080308-1),浙江国邦兽药有限公司生产。试验用注射药液由灭菌生理盐水配制而成。乙腈为色谱纯,二氯甲烷、正己烷、85%磷酸、三乙胺均为分析纯。

1.1.3 试验仪器

Agilent1100型高效液相色谱仪(HPLC),荧光检测器,Agilent TC-C₁₈色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),数据处理系统为 Windows NT4.0HP 工作站。HSC-24B 水浴加热氮吹仪,FJ-200 高速分散均质机,Mettler Toledo 电子天平,Eppendorf 高速离心机。

1.2 试验方法

1.2.1 分组与采样

1.2.1.1 静注给药

注射前回抽尾静脉血,确定注射部位。用酒精棉消毒鱼尾注射部位,注射剂量为 20 mg/kg 鱼体重。静注后 15、30 min 和 1、2、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96 h 分别从 6 尾鱼的尾静脉无菌采血,血样分别置于预先涂有 1% 肝素钠的离心管中,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

用弃针头的 1 ml 灭菌注射器吸取达氟沙星水溶液灌入大菱鲆前胃,口服剂量为 20 mg/kg 鱼体重。分别于口服后 15、30 min 和 1、2、4、6、8、12、16、24、36、48、72、96 h 从尾静脉无菌采血,同一时间点取 6 尾鱼,血样分别置于预先涂有 1% 肝素钠的离心管中,4 000 r/min 离心 10 min,取上层血浆,置 -20℃ 冷冻保存。

每个时间点解剖 6 尾鱼,取全部肝脏、肾脏和 5 g 左右肌肉,分别放入封口袋,所有样品均置 -20℃ 冷冻保存。

1.2.2 样品处理

血浆处理:将血样在室温下自然解冻,摇匀后吸取 1 ml 血浆注入 10 ml 离心管中,加入 4 ml 乙腈,漩涡振荡 10 s,静置 2 h,5 000 r/min 离心 10 min,取上清液,在 40℃ 恒温水浴下氮气吹干,残渣用 1 ml 流动相溶解,0.22 μm 滤膜过滤后进行高效液相色谱测定。

组织处理:将组织样品在室温下自然解冻,准确称取 1 g 组织(肌肉、肝脏和肾脏),加入 2 ml 乙腈 16 000 r/min 匀浆 20 s;再用 2 ml 乙腈清洗刀头,合并两次液体,漩涡振荡 10 s,静置 2 h,5 000 r/min 离心 10 min,取上清液,在 40℃ 恒温水浴下氮气吹干,残渣用 1 ml 流动相溶解,加入 2 ml 正己烷去脂肪,下层液用 0.22 μm 滤膜过滤后进行高效液相色谱测定。

1.2.3 标准曲线与最低检测限

准确称取达氟沙星标准品各 0.01 g,用适量 NaOH 助溶,然后用流动相定容至 100 ml,配成 100 μg/ml 的母液,再依次用流动相稀释成 5.00、2.00、1.00、0.50、0.20、0.10、0.05、0.02、0.01 μg/ml 的标准溶液,用 HPLC 进行检测,以峰面积为纵坐标,浓度为横坐标做标准曲线,分别求出回归方程和相关系数。

1.2.4 回收率和精密度的测定

取浓度为 0.10、0.50、1.00、5.00 μg/ml 的标准溶液加入到 1 g 空白组织或 1 ml 空白血浆中,然后按“样品处理”方法处理后测定,每个浓度设 3 个重复,测得各样品峰面积,按标准曲线方程计算浓度,然后与理论浓度相比较。

$$\text{回收率} = \frac{\text{样品实测药物浓度}}{\text{样品理论药物浓度}} \times 100\%$$

将上述样品于 1 d 内分别重复进样 5 次,分 5 d 测定,计算各浓度水平响应值峰面积的变异系数(C·V%),以此衡量检测方法的精密度。

1.2.5 色谱条件

色谱柱:Agilent Tc-C₁₈ (250 mm×4.6 mm,5 μm);**流动相:**乙腈:磷酸(0.01 mol/L,用三乙胺调至 pH 3.42)=20:80(v:v);**荧光检测器,**激发波长 278 nm,发射波长 460 nm;**柱温** 30℃;**流速** 1.0 ml/min;**进样量** 20 μl。

1.2.6 数据处理

药代动力学模型拟合采用 DAS 2.0 软件处理,并用一、二和三室模型分别以权重 1、1/C、1/C² 3 种情况拟合,根据 AIC 和 R² 值来判断最适合的房室模型,并计算药动学参数。

1.2.7 达氟沙星的口服给药方案

设定期望达到的稳态血药浓度为 10MIC,依据本试验单次给药药动学参数,通过高清芳等(1997)提出的公式计算口服给药方案:

$$C_{ss} = F \times X_0 / (V_d \times K_{10} \times \tau)$$

其中,C_{ss}为期望达到的稳态血药浓度;F为生物利用度;X₀为每日给药剂量;V_d为表观分布容积;K₁₀为药

物在中央室消除速率; τ 为给药间隔时间

$$\text{即: } X_0 = 10MIC \times V_d \times K_{10} \times \tau / F$$

2 结果

2.1 线性范围与最低检测限

达氟沙星标准液在 0.01~5.00 $\mu\text{g/ml}$ 浓度范围内有良好的相关性,线性回归方程为: $Y = 4573X + 67.25$, 相关系数 $R^2 = 0.9998$ (图 1),最低检测限为 0.01 $\mu\text{g/ml}$ 。

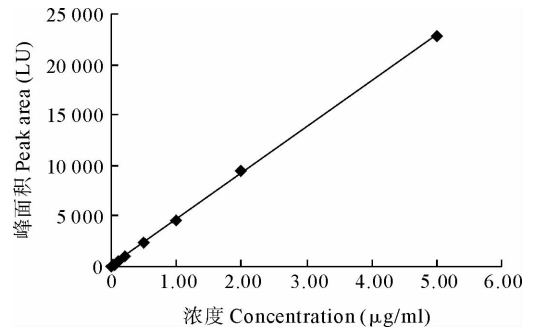


图 1 达氟沙星标准工作曲线

Fig. 1 Standard curve of danfloxacin

2.2 回收率与精密度

达氟沙星在血浆、肌肉、肝脏和肾脏的回收率及变异系数如表 1 所示,可见回收率在 78.27%~99.58%之间,日内和日间变异系数分别在 1.5%~2.70%和 2.88%~5.32%之间。

表 1 达氟沙星在各组织中的回收率和变异系数

Table 1 The recovery and precision of danofloxacin in tissue of *Scophthalmus maximus*

组织 Tissue	回收率 Recovery(%)	日内变异系数 Intra-day precision(%)	日间变异系数 Inter-day precision(%)
血浆 Plasma	99.58±5.83	1.5±0.44	3.12±2.58
肌肉 Muscle	89.47±10.10	2.70±1.22	2.88±1.23
肝脏 Liver	78.27±1.25	1.89±0.88	5.32±1.45
肾脏 Kidney	91.11±5.98	1.78±2.58	3.69±2.12

2.3 达氟沙星在大菱鲆体内的药代动力学特征

2.3.1 房室模型及药代动力学参数

采用 DAS 2.0 软件对静注和口服达氟沙星在血浆中的浓度进行分析。结果显示,静注给药后,达氟沙星在健康大菱鲆体内的药物动力学最佳模型为零级吸收二室开放模型,表达方程为: $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$;口服给药后,达氟沙星在健康大菱鲆体内药物动力学最佳模型为一级吸收二室开放模型,表达方程为: $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} - (A+B)e^{-K_{at}t}$ 。药代动力学房室参数如表 2 所示。

$$C_{\text{静注}} = 45.741e^{-1.927t} + 7.332e^{-0.019t}$$

$$C_{\text{口服}} = 6.796e^{-0.05t} + 3.135e^{-0.005t} - 9.931e^{-0.11t}$$

2.3.2 达氟沙星在大菱鲆体内的吸收与分布

大菱鲆静注和口服达氟沙星后,其血浆、肌肉、肝脏和肾脏的药-时曲线分别见图 2-4。

2.3.3 达氟沙星的口服给药方案

达氟沙星对常见细菌的最小抑制浓度为 0.05~0.8 $\mu\text{g/ml}$ (卢彤岩等 2004、2006;杨雨辉等 2003)。通过 $X_0 = 10MIC \times V_d \times K_{10} \times \tau / F$ 公式计算,达氟沙星的口服给药方案为 12.17 mg/kg 鱼体重/次,1d 1 次。

3 分析与讨论

3.1 达氟沙星在大菱鲆体内的药代动力学特征

表 2 大菱鲂静注和口服达氟沙星后药代动力学参数

Table 2 Pharmacokinetic parameters of danofloxacin following intravenous and oral administrations of 20 mg/kg b. w to *S. maximus*

参数 Parameter	单位 Unit	给药方式 Route of administration	
		静注	口服
		Intravenous administration	Oral administration
分布相的零时截距 A	$\mu\text{g/ml}$	45.741	6.796
消除相的零时截距 B	$\mu\text{g/ml}$	7.332	3.135
分布速率常数 α	1/h	1.927	0.05
消除速率常数 β	1/h	0.019	0.005
药物吸收速率常数 K_a	1/h		0.11
吸收半衰期 $t_{1/2K_a}$	h		6.299
分布相半衰期 $t_{1/2\alpha}$	h	0.36	13.9
消除相半衰期 $t_{1/2\beta}$	h	36.336	129.228
药物自中央室的消除速率 K_{10}	1/h	0.123	0.014
药物自中央室到周边室的一级转运速率 K_{12}	1/h	1.54	0.016
药物自周边室到中央室的一级转运速率 K_{21}	1/h	0.283	0.025
血药浓度-时间曲线下面积 $AUC_{0\sim t}$	$\text{h} \cdot \mu\text{g/ml}$	431.981	284.915
达峰时间 t_{\max}	h		12
峰浓度 C_{\max}	$\mu\text{g/ml}$		5.312
表观分布容积 V_d	L/kg	0.377	2.986
生物利用度 F	%	100	65.96

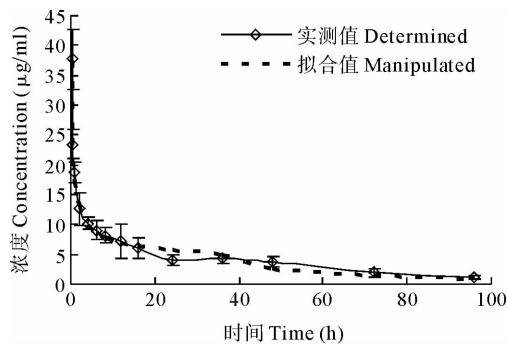


图 2 大菱鲂静注达氟沙星后血浆中药-时曲线
Fig. 2 The mean danofloxacin concentration in plasma of *S. maximus* after intravenous administration of 20 mg/kg

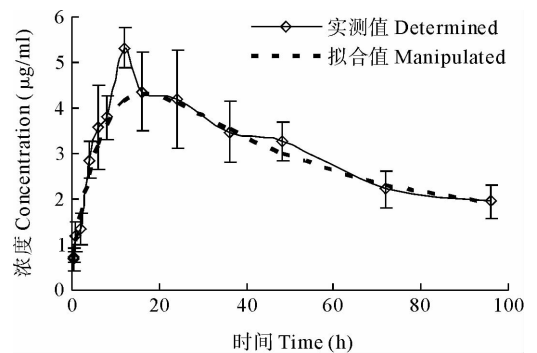


图 3 大菱鲂口服达氟沙星后血浆中药-时曲线
Fig. 3 The mean danofloxacin concentration in plasma of *S. maximus* after oral administration of 20 mg/kg

3.1.1 静注给药的药代动力学特征

健康大菱鲂静脉注射达氟沙星后的表观分布容积为 0.377 L/kg,刘彦等(2006)报道达氟沙星在牙鲆体内的表观分布容积为 0.139 L/kg,卢彤岩等(2006)报道达氟沙星在史氏鲟体内的表观分布容积为 0.922 L/kg;而据报道达氟沙星在鸡(张秀英 2001;刘芳萍 2001;Kietzmann *et al.* 1997)体内的表观分布容积为 16.06、10.2、7.52 L/kg,在羊(Aliabadi *et al.* 2001、2003)体内的表观分布容积为 3.37、3.80 L/kg,在猪(张秀英 2001)体内的表观分布容积为 3~4 L/kg,由此可见达氟沙星在大菱鲂体内不如在鸡、羊和猪等哺乳动物体内分布广,而与牙鲆、史氏鲟等水产动物相近,这可能由于鱼类体内血液流速约为 4 ml/min,而在哺乳动物体内的血液流速高达 7 500 ml/min(杨秀平 2002),而且鱼类属变温动物,体液循环易受水温影响,因而药物

通过静脉注射后在大菱鲆等鱼类体内的表观分布容积相对小些。达氟沙星在大菱鲆体内的 AUC 为 $431.981 \text{ h} \cdot \text{mg/L}$,而在牙鲆、史氏鲟和雏鸡(刘彦等 2006;卢彤岩等 2006;刘芳萍 2001)体内的 AUC 分别为 179.79 、 34.226 和 $3.29 \text{ h} \cdot \text{mg/L}$,说明达氟沙星静脉注射后在大菱鲆体内的积累程度较高,可能主要与给药剂量有关。静注达氟沙星在大菱鲆体内的消除半衰期为 36.336 h ,大于史氏鲟(22.186 h)、牙鲆(3.465 h)、绵羊(3.39 h)、山羊(4.67 h)和鸡($6.849 \sim 5.8 \text{ h}$)(卢彤岩等 2006;刘彦等 2006;张秀英 2001;Kietzmann *et al.* 1997;Aliabadi *et al.* 2001,2003;Lynch *et al.* 1994),说明达氟沙星静脉注射后在大菱鲆血浆中的驻留时间较长,消除较慢。

3.1.2 口服给药的药代动力学特征

口服达氟沙星在大菱鲆血浆中的达峰时间为 12 h ,大于在牙鲆(4.601 h)、雏鸡(1.21 h , 1 h)血液中的达峰时间(刘彦等 2006;刘芳萍 2001;张秀英 2001);达氟沙星在大菱鲆体内的吸收半衰期为 6.299 h ,消除半衰期为 129.228 h ,而在牙鲆(刘彦等 2006)体内的吸收和消除半衰期分别为 0.900 和 27.758 h ,在鲫鱼(潘玉善等 2006)体内的吸收和消除半衰期分别为 4.961 和 47.793 h 。由此可见,达氟沙星在大菱鲆体内的吸收速率和消除速率都相对比较缓慢,这与 k_{12}/k_{21} 的比值一致,在大菱鲆血浆中为 0.64 ,远远低于在牙鲆血浆中的 11.02 ,说明达氟沙星在大菱鲆体内主要分布在中央室,而在牙鲆体内主要分布在周边室,以致达氟沙星在大菱鲆体内的消除时间较长。同时药物在动物体内主要通过药物代谢酶的参与在体内消除,已有研究证实参与药物代谢中细胞色素 P450 酶最为重要(王广基 2005)。鱼类作为终生生活在水中的变温动物,除受种属及本身遗传因素之外,体内药物代谢受水温的影响更加显著。Ellis 等(1978)也证实,温度每升高 $1 \text{ }^\circ\text{C}$,药物在鱼类体内的代谢速率加快 10% 。本试验条件水温为 $16 \text{ }^\circ\text{C}$,低于牙鲆($21 \sim 23 \text{ }^\circ\text{C}$)和鲫鱼($19 \sim 21 \text{ }^\circ\text{C}$)的试验水温,因此可能在高水温下使 P450 酶活性升高,从而加速了对体内药物的氧化还原等反应,而在温度较低的情况下酶活性较低,对药物的代谢速率也较低。 AUC 是一个衡量药物在鱼体内各组织器官的吸收与分布量的重要指标,而生物利用度 F 是药物吸收速度与吸收程度的一种量度。本试验中,大菱鲆口服达氟沙星后,血浆中的 AUC 和 F 分别为 $284.915 \text{ h} \cdot \text{mg/L}$ 和 65.96% ,与牙鲆口服达氟沙星的 AUC ($256.07 \text{ h} \cdot \text{mg/L}$)和 F (71.21%)相近(刘彦等 2006),说明达氟沙星在大菱鲆体内的 AUC 值和生物利用度都较大,吸收程度较好、利用率较高。

3.1.3 口服给药的组织分布特征

大菱鲆口服达氟沙星后, 8 h 时在肝脏、肾脏和肌肉中同时达到峰浓度,但在肾脏中的浓度最高,肝脏次之,在肌肉中最低,这一趋势一直持续到取样结束。而且药物在肝脏中的达峰时间也早于血浆,峰浓度也高于血药浓度,说明药物经口服后首先经过了肝脏的解毒过程,即“首过效应”,而后才进入血液循环。肾脏中的药物浓度始终较高,说明达氟沙星经肝脏解毒后主要是通过肾脏排出体外,也有报道鱼类也可能通过鳃排泄出部分代谢药物(刘秀红等 2003)。

48 h 时达氟沙星在肝脏、肾脏和肌肉 3 种组织中不同程度地出现了第 2 次峰值,峰浓度与第 1 次峰值趋势相同,但小于第 1 次峰值(图 4),李爱华(1998)研究也发现了类似的现象。关于药物的多峰现象及其机制多对人和哺乳动物研究较深入(Ezzet *et al.* 2001;陈淑娟等 2001),而对水产动物中深入研究相对较少,一般认为“肝肠循环”是导致多峰现象的主要原因,也有可能是由于药物在肾脏中被重新吸收又进入血液循环,虽然血药浓度没有出现第二峰值,但始终保持在较高的浓度,也说明药物在中央室与周边室的双向流动速率有较大的差别。由于药物的再吸收,延长了药物在体内的驻留时间,延缓了消除速率,因而在预防大菱鲆常见疾病时可适当减少给药次数或剂量。

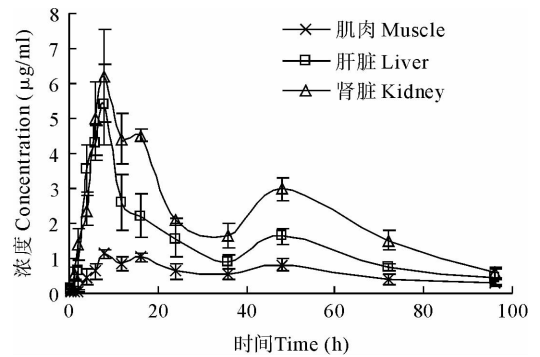


图4 大菱鲆口服达氟沙星后各组织中药-时曲线

Fig. 4 The mean danofloxacin concentration in tissues of *S. maximus* after oral administration of 20 mg/kg

3.2 临床用药方案

喹诺酮类药物属于浓度依赖型抗菌药物,对常见细菌病的治疗效果与PK-PD参数有关,主要有 C_{\max}/MIC 和 AUC/MIC ,一般认为 $C_{\max}/MIC > 8$ 或 $AUC/MIC \geq 100$ 即可起到良好的治疗效果,且可减少耐药性的产生,当 $C_{\max}/MIC = 10$ 时可发挥最大治疗效果(Forrest *et al.* 1993; Marra *et al.* 1996; Aliabadi *et al.* 2000),本试验大菱鲆口服达氟沙星后,血浆中的峰浓度为 $5.312 \mu\text{g/ml}$,已高于 $10MIC$, $C_{\max}/MIC = 106.24$ 和 $AUC/MIC = 5698.3$,可见,在本试验条件下口服达氟沙星对大菱鲆常见病菌病均能起到较好的治疗作用。

参 考 文 献

- 王广基. 2005. 药物代谢动力学. 北京: 化学工业出版社, 51~63
- 王印庚, 张正, 秦蕾, 史成银, 陈洁君, 杨少丽, 马爱军. 2004. 养殖大菱鲆主要疾病及防治技术. 海洋水产研究, 25(6): 61~68
- 卢彤岩, 杨雨辉, 徐连伟, 孙大江. 2006. 达氟沙星在史氏鲟体内药物代谢动力学比较研究. 水生生物学报, 30(3): 349~355
- 卢彤岩, 程宝晶, 佟恒敏. 2004. 达氟沙星对感染嗜水气单胞菌史氏鲟的药效学研究. 集美大学学报(自然科学版), 9(3): 216~220
- 刘彦, 李健, 王群, 刘淇. 2006. 达氟沙星在健康和鳗弧菌感染牙鲆体内的药物代谢动力学比较. 水产学报, 30(4): 509~514
- 刘秀红, 王群, 李健. 2003. 氯霉素在牙鲆体内的药代动力学及残留消除规律研究. 集美大学学报(自然科学版), 8(4): 305~310
- 刘芳萍. 2001. 单诺沙星在雏鸡体内的药物动力学及体外抗菌后效应的研究. 见: 东北农业大学硕士学位论文
- 吕俊超, 李轩, 韩茵, 陈吉祥, 张晓华. 2009. 养殖大菱鲆中牙鲆弧菌的分离与鉴定. 水产学报, 33(2): 311~317
- 李爱华. 1998. 氯霉素在草鱼和复合四倍体异育银鲫体内的比较药代动力学. 中国兽医学报, 18(4): 372~374
- 张秀英. 2001. 单诺沙星在健康和支原体-大肠杆菌感染鸡的药动学与药效学研究. 见: 东北农业大学博士学位论文
- 陈淑娟, 杨毅梅, 刘奕明, 张斌, 庞雪冰, 曾繁典. 2001. 蝙蝠葛碱大鼠体内药物动力学研究. 中国药理学通报, 17(2): 225~229
- 杨秀平. 2002. 动物生理学. 北京: 高等教育出版社, 144~150
- 杨雨辉, 佟恒敏, 卢彤岩, 赵吉伟, 刘红柏, 马力. 2003. 几种氟喹诺酮类药物对嗜水气单胞菌体外药效学研究. 东北农业大学学报, 34(4): 368~371
- 国家鲆鲽类产业技术研发中心. 2009. 国家鲆鲽类产业技术体系年度报告(2009). 青岛: 中国海洋大学出版社, 8~18
- 高清芳, 冯克玉, 张晓友. 1997. 现代临床药理学. 北京: 人民军医出版社, 137~140
- 潘玉善, 操继跃, 方之平, 王翔凌, 潘黔生, 丁方科, 葛建, 彭玉芬. 2006. 甲磺酸达氟沙星在鲟体内药物动力学及残留研究. 中国农业科学, 39(2): 418~424
- Aliabadi, F. S., and Lees, P. 2001. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of danofloxacin in serum and tissue fluids of goats following intravenous and intramuscular administration. *Am. J. Vet. Res.* 62 (12): 1979~1989
- Aliabadi, F. S., and Landoni, M. F. 2003. Pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and PK-PD integration of danofloxacin in sheep biological fluids. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 47(2): 626~635
- Aliabadi, F. S., and Lees, P. 2000. Antibiotic treatment for animals; effect on bacterial population and dosage regimen optimization. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 14(4): 307~313
- Ellis, A. E., Roberts, R. J., and Tytler, P. 1978. The anatomy and physiology of teleost. In: Roberts, R. J. (Ed), *Fish Physiology*. Balliere Tindall, London, 13~54
- Ezzet, F., Krishna, G., Wexler, D. B., Statkevich, P., Kosoglou, T., and Batra, V. K. 2001. A population pharmacokinetic model that describes multiple peaks due to enterohepatic recirculation of ezetimibe. *Clin. Ther.* 23(6): 871~885
- Forrest, A., Nix, D. E., and Ballow, C. H. 1993. Pharmacokinetics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37(5): 1073~1081
- Kietzmann, M., Knoll, U., and Glumdet, G. 1997. Pharmacokinetics of enrofloxacin and danofloxacin in broiler chickens. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 20 (1): 202~210
- Lynch, M. J., Rice, J. R., and Ericson, J. F. 1994. Residue depletion studies on danofloxacin in the chicken. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 42: 289~94
- Marra, F., Partovi, N., and Jewesson, P. 1996. Aminoglycoside administrations as a single daily dose: an improvement to current practice or a repeat of previous errors? *Drugs*, 52(3): 344~370