

淡水养殖鱼类细菌出血性败血病 药物防治研究*

艾晓辉 左文功 贺路

(中国水产科学研究院长江水产研究所, 荆州 434000)

摘要 通过对防治淡水养殖鱼类细菌出血性败血病的口服药物败血宁的系列实验研究表明:败血宁主药(BL)对嗜水气单胞菌(*Aeromonas hydrophila*)的MIC为4 μ g/ml,在剂量10~30mg/kg范围内进行鱼体内抗菌试验,对鲢、银鲫的预防和治疗性给药有效率皆在80%以上,其LD₅₀为615.2mg/kg,属低毒,对鱼类较为安全;以30、60mg/kg的剂量口灌银鲫进行微核试验证实BL诱发红细胞微核率不明显,无潜在致突变作用。用HPLC法测定BL在鱼体内治疗浓度维持时间为8~9h,消除半衰期t(1/2 β)为2.5h,连续灌药3d后停药5d在银鲫血浆中未检测到BL的含量。以30mg/kg的剂量进行了四年的池塘应用试验,统计有效率为92.9%,疗效肯定。

关键词 败血宁, 鱼用药物, 细菌出血性败血病, 淡水养殖鱼类, 防治试验

从1989年开始,以鲢、鳙、鲫等淡水养殖鱼类为主要危害对象的细菌出血性败血病危及我国广大养鱼水域,给渔业生产造成了巨大的损失。为制止该病的蔓延,我们于1990年对该病的流行病学进行了初步调查^[1],制订了应急防治措施,并于1991年分离到该病的病原菌^[2]。在此基础上,我们继续对防治细菌出血性败血病药物进行了系统的实验研究,筛选出一种安全、有效、价廉的鱼用口服药物败血宁。现将其体内外抗菌活性、毒理学、药动学、稳定性及池塘应用等试验结果报告如下:

1 材料和方法

1.1 药物筛选和鱼体内抗菌试验

试验菌种为嗜水气单胞菌9120菌株,由本所分离鉴定;供试药物有败血宁主药(BL),呋喃唑酮等9种化学合成药,皆为市售;青霉素、红霉素等15种药敏纸片由上海医药工业研究院提供。试验鱼为体重平均36.5g的健康鲢和体重平均85g的健康银鲫。

1.1.1 鱼体外抑菌试验 定性试验采用平皿打孔法和纸片法^[3]进行,测量各孔或纸片周围抑菌圈直径;BL最低抑菌浓度(MIC)的测定采用二倍系列稀释法^[3]进行;联合药敏试验

收稿日期:1996-10-08。

* 本文为“八五”攻关项目“暴发性传染病防治技术研究”的部分研究内容。

按琼脂扩散纸片法^[4]进行。

1.1.2 鱼体内抗菌试验 在初筛基础上,将BL采用腹腔注射和口灌两种给药方式,分别对鲢和银鲫进行预防性或治疗性给药试验,并计算有效率(或死亡保护率)。

BL对鲢的体内抗菌试验,水温14~17.5℃。预防性给药:先用一定浓度药液腹腔注射给药,间隔2h后,再腹腔注射菌液 $10^{6\sim7}$ 菌/尾。治疗性给药:先腹腔注射菌液 $10^{6\sim7}$ 菌/尾,间隔2h后,再腹腔注射给药。

BL对银鲫的体内抗菌试验,水温28℃。预防性给药:先灌药,2h后腹腔注射菌液 $10^{5\sim6}$ 菌/尾。治疗性给药:先腹腔注射 $10^{5\sim6}$ 菌/尾,2h后灌药。

上述两项试验皆设接菌对照和空白对照,并记录72h内的死亡数。

1.2 败血宁主药对银鲫的毒性试验

1.2.1 试验鱼 银鲫室内饲养数日。急性毒性试验用银鲫平均体重24g,体长11cm;微核试验用银鲫平均体重15g,体长9cm。

1.2.2 急性毒性试验 试验水温 20 ± 0.5 ℃,pH值为6.7~6.9,试验期间定期换水(每次2/3),保证溶氧充足,试验鱼经驯养三天后随机分九个试验组,每组8尾。用药剂量比为1.2:1,腹腔注射,每克鱼体重注射0.04ml,并设空白对照,注射后观察鱼的中毒症状并记录48h内的死亡数,计算半致死量 LD_{50} 及 LD_{50} 的95%的可信限,BL的安全剂量范围。

1.2.3 微核试验 将银鲫随机分为两组,每组15尾,口灌BL,给药剂量选择BL的实际治疗量和两倍治疗量(约等于安全剂量)进行试验,另设5尾作为空白对照。灌药前后将空白对照的5尾银鲫取样,灌药后第64h、138h、280h各取银鲫5尾,断尾取血,甲醇原液固定5~10min,风干,然后Giemsa染色15min,水洗风干后镜检。镜检时,每条鱼的血涂片记录5000个红细胞中出现微核的细胞数,以‰表示,然后取平均值。通过检测微核出现率可间接反应染色体畸变发生率的高低,从而判断药物是否具有致突变作用。

1.3 败血宁主药的药代动力学研究

1.3.1 药品与试剂 BL标准品纯度98%以上,甲醇为优级纯。精密配制浓度为 $40\mu\text{g/ml}$ 的BL标准溶液,置4℃冰箱保存。

1.3.2 试验鱼及饲养条件 采用体重为 $90\pm 3\text{g}$ 的健康银鲫,实验水温 21 ± 2 ℃,pH值6.8~7.0,溶氧充足。

1.3.3 仪器及色谱条件 岛津LC-6A高效液相色谱仪,SPD-6AV检测器,C-R3A数据处理机,4.6×250mmODS不锈钢柱,流动相为甲醇:三蒸水为30:70(V/V),流速0.7ml/min,纸速1.5mm/min,检测波长370nm,进样量 $50\mu\text{l}$ 。

1.3.4 标样标准曲线的制备 在上述色谱条件下,取BL标准液按二倍系列稀释成 $0.039\sim 20\mu\text{g/ml}$ 的系列标准液,摇匀后分别进样,并计算峰高值(H_1)与浓度(C_1)的回归方程。

1.3.5 血样标准曲线的制备 断尾取正常银鲫全血5ml,3500r/min离心5min,分离出血浆,-70℃冰箱中保存待测,测定前分别加入BL标准液于空白血浆中配成 $0.039\sim 20\mu\text{g/ml}$ 的系列血样标准溶液 $100\mu\text{l}$,再依次加入60~80℃双蒸水 $100\mu\text{l}$,旋振1min,再加入甲醇 $150\mu\text{l}$,旋振1min,静置2min后12000r/min离心10min,取上清液进样。计算峰高值(H_2)与浓度(C_2)的回归方程。

1.3.6 回收率及精密度的测定 分别取浓度为 $0.156\mu\text{g/ml}$ 、 $2.5\mu\text{g/ml}$ BL的血浆样品,按血样标准曲线项下操作,由标样标准曲线得出浓度乘以稀释倍数,计算回收率,然后将这两浓度分试管于1d内及连续数日制作同浓度样品测定峰高,计算日内及日间误差。

1.3.7 BL在鱼体内血药浓度的测定 按 $30\mu\text{g/g}$ 的剂量,将上述实验鱼每尾口灌BL,连续3天,第1天灌药后隔0.5、1、3、6、8、12、24h,第3天灌药后隔1、2、3、4、5d随机取样鱼,每次3尾,断尾取血1.5ml以上,离心分离出血浆, -70°C 冰箱中保存待测。按上述1.3.5所述方法测定样品含量,于半对数纸上作图求出消除半衰期 $t(1/2\beta)$ 。

1.4 BL稳定性考察

1.4.1 BL晒后与未晒的抑菌对比试验 将BL平铺于培养皿中,在强烈阳光下暴晒4h后,与未晒的BL同时测定抑菌圈大小及MIC。

1.4.2 BL样品含量测定 在1993年、1994年、1995年6~8月份,每年精确配制250g败血宁样品,用塑料袋密封后于避光处保存,1996年6月份用上述1.3.4的方法精密称取等量样品溶于等体积容量瓶中配成溶液, $0.45\mu\text{m}$ 滤膜过滤,取滤液测定每批样品的含量。

1.5 生产塘防治试验

1.5.1 防治方法 先将败血宁与等量面粉拌和,然后均匀拌入细米糠中,加水浸泡约2h,晒干后再揉成粉末状泼洒投喂,连用三天。防治鲢、鳙细菌出血性败血病皆要按上述方法进行,防治鲤、鲫、鳊等吃食性鱼类的细菌出血性败血病则可直接将浸泡后的药饵捏成团块,置于池塘边坡上。喂药的前一天要求用生石灰化浆后全池泼洒一次,用量是每亩池塘每米水深用15~20kg,或根据具体情况泼洒一次消毒药。

1.5.2 疗效评定标准 以败血宁停喂后一周内停止死亡或只有少数鱼死亡的作为疗效显著;超过一周停止死亡或死亡数明显减少作为疗效缓慢或好转;施药后死鱼数不减少甚至病情加重的作为无效。

2 结果

2.1 药物筛选和鱼体内抗菌试验结果

2.1.1 鱼体外抑菌试验结果 各种药物对嗜水气单胞菌的抑菌结果见表1。从表中可看出,BL、呋喃唑酮、呋喃那斯、呋喃丙胺、氟派酸、氯霉素、庆大霉素、磺胺+TMP等药物对嗜水气单胞菌都有较好的抑制效果,但从药物的抑菌效果、物理特性、价格等各方面进行全面衡量,我们优选了BL进一步试验。

联合药敏试验表明,BL与土霉素钙盐,BL与氯霉素,BL与氟派酸,BL与盐酸土霉素,BL与呋喃唑酮等联合皆没有明显的协同作用。测得BL的最低抑菌浓度为 $4.0\mu\text{g/ml}$ 。

2.1.2 鱼体内抗菌试验结果 BL对鲢、银鲫的体内抗菌试验结果见表2。由表2可知,败血宁主药在剂量10~30mg/kg鱼体重范围内,不论是用于预防还是治疗鲢、银鲫细菌出血性败血病都能达到理想的效果。

2.2 BL对银鲫的毒性试验结果

2.2.1 BL对银鲫的急性毒性试验结果 高浓度组在注射药物后2h即出现死亡,高浓度组大部分银鲫呼吸频率加快,以后逐渐减慢,最后嘴张得大而圆,解剖可见肝肾肿大,各组鱼死亡情况见表3。据孙氏综合计算法:

$$LD_{50} = 615.2(\text{mg/kg})$$

$$LD_{50} \text{的} 95\% \text{可信限是 } 517.6 \sim 731.2 (\text{mg/kg})$$

$$\text{安全剂量} = LD_{50} \times \text{应用系数} = 615.2 \times 0.1 = 61.5(\text{mg/kg})$$

从 LD_{50} 值可知,BL对银鲫属低毒,BL的实际治疗量在安全剂量范围内,因而,使用败血宁治疗淡水养殖鱼类细菌出血性败血病是安全的。

2.2.2 银鲫微核试验结果 从表 4 可见, 试验组红细胞微核率与对照组相比无明显增多, 随给药时间的延长, 红细胞微核率也无明显变化, 由此表明, BL 诱发银鲫红细胞微核率不明显; 可初步认为, 败血宁对鱼类不会产生远期的诱变效应, 将其作为鱼用药物无潜在危害性。

表 1 各种药物对嗜水气单胞菌的抑制结果

Table 1 The results of inhibition of *A. hydrophila* by some medicine

| 药 物 Medicine | BL | 呋喃唑酮 Furazoli- done | 呋喃丙胺 Furapro- mide | 土霉素 钙盐 (5000IV) TER-C _a | 磺胺胍 SM | 青霉素 PG | 庆大 霉素 BEN | 链霉素 STR | 周效 磺胺 SDM | 丁胺 卡那 ARN | 先锋 霉素 CTN | 羧苄 青霉素 CAR |
|----------------------------|----------|---------------------------|---------------------------|---|--------------------|------------|-----------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|
| 抑 菌 圈 Inhibition circle | 29 | 28 | 20 | 16 | - | - | 28 | 18 | - | 22 | - | 16 |
| 药 物 Medicine | 磺胺 SU | 呋喃那斯 Furanace | 氟派酸 Norfloxa- cinum | 土霉素 钙盐 (5000IV) TER-C _a | 磺胺 + TMP COS | 红霉素 ERY | 妥布 霉素 TOB | 氯霉素 CMP | 新霉素 NEO | 万古 霉素 VAN | 卡那 霉素 KAN | 氨苄 青霉素 AMP |
| 抑 菌 圈 Inhibition circle | 22 | 35 | 39 | 23 | 30 | - | 25 | 35 | 24 | - | 24 | - |

表 2 BL 对白鲢、银鲫的体内抗菌试验结果

Table 2 Results of in vivo antibacterial test of silver carp and silver prussian carp with BL

| 给药方式 Administration type | 组别 Groups | 供试鱼数(尾) No of fish tested | | 剂量(mg/kg) Dosage | | 发病死亡数(尾) No. of mortal fish | | 有效率(%) Effective rate | |
|---|-------------------------------|---------------------------------|----|---------------------|----|--------------------------------|----|-----------------------------|-----|
| | | 鲢 | 银鲫 | 鲢 | 银鲫 | 鲢 | 银鲫 | 鲢 | 银鲫 |
| 预防性给药 Administration for prevention | 试验组 I Test group I | 5 | 5 | 10 | 20 | 0 | 1 | 100 | 80 |
| | 试验组 II Test group II | 8 | 5 | 20 | 30 | 0 | 0 | 100 | 100 |
| 治疗性给药 Administration for treatment | 试验组 I Test group I | 5 | 5 | 10 | 20 | 0 | 1 | 100 | 80 |
| | 试验组 II Test group II | 8 | 5 | 20 | 30 | 1 | 0 | 100 | 100 |
| 对 照 Control | 接菌 Infection with bacteria | 5 | 6 | - | - | 4 | 6 | - | - |
| | 空白 Blank | 8 | 5 | - | - | 0 | 0 | - | - |

(1) 鲢 Silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) (2) 银鲫 Silver prussian carp (*Carassius gibelio*)

2.3 高效液相色谱法测定 BL 在鱼体内的血药浓度结果

图 1 为 BL 标准品的液相色谱图, BL 峰的保留时间为 5.84min。图 2 为空白血浆经甲醇纯化后的液相色谱图, 溶剂峰与杂质峰的保留时间全部在 5min 以前, BL 峰与溶剂峰、杂质峰不重叠。图 3 为含 BL 的银鲫血浆液相色谱图, 保留时间 5.88min 是 BL 的峰, BL 峰能很好地与血浆中杂质分开, 这说明采用高效液相色谱法测定血浆中 BL 含量的方法是可行的。

标样与血样峰高值与浓度的回归方程分别为: $C_1 = 0.0178H_1 + 0.03516 (r = 0.9999)$;

$C_2 = 0.01655H_2 - 0.03604$ ($r=0.9908$)。最低检测浓度 $0.04\mu\text{g/ml}$ 。

测得血浆中 BL 的回收率分别为 90.3% 及 90.78%；测得日内误差为 1.33% ($n=3$, $0.156\mu\text{g/ml}$) 和 1.05% ($n=3$, $2.5\mu\text{g/ml}$)，日间误差均低于 5.0%。

表 3 BL 对银鲫的急性毒性试验结果

Table 3 Results of acute toxicity test with BL of *Carassius gibelio* with BL

| 剂量(mg/kg) Dosage | 受试鱼数(尾) No. of fish tested | 死亡鱼数(尾) No. of mortal fish | 死亡率(%) Mortality |
|---------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| 1 600 | 8 | 8 | 100 |
| 1 280 | 8 | 8 | 100 |
| 1 040 | 8 | 6 | 75 |
| 819 | 8 | 5 | 62.5 |
| 655 | 8 | 4 | 50 |
| 524 | 8 | 3 | 37.5 |
| 419 | 8 | 3 | 37.5 |
| 335 | 8 | 1 | 12.5 |
| Control | 8 | 0 | 0 |

表 4 BL 诱发银鲫红细胞微核率结果

Table 4 Micronucleus rate of *Carassius gibelio* red cells to induced by BL

| 灌药时间(h) Administration time (h) | 红细胞微核率(%) Micronucleus rate of red cells | | |
|------------------------------------|---|---------|---------|
| | 空白组 Bland group | 30mg/kg | 60mg/kg |
| 0 | 0.44 | | |
| 64 | | 0.33 | 0.24 |
| 138 | | 0.52 | 0.48 |
| 280 | | 0.48 | 0.40 |

第一天灌药后 24h 以内不同时间银鲫血浆中 BL 含量的检测结果如图 4 所示, 连续三天灌药后第 1、2、3、4、5d 银鲫血浆中 BL 残留量的检测结果如图 5 所示。图 4 表明第一次灌药后 3h 血药浓度达到高峰, 高峰浓度达 $16.189\mu\text{g/ml}$, 灌药后有 8~9h 血药浓度在 $4\mu\text{g/ml}$ 以上, 消除半衰期 $t(1/2\beta) = 2.5\text{h}$ 。图 5 显示连续三天灌药停药后第一天银鲫血浆中 BL 残留量浓度为 $1.553\mu\text{g/ml}$, 停药后第四天为 $0.0467\mu\text{g/ml}$, 停药五天后血浆中未检出 BL 的含量。

2.4 BL 稳定性考察结果

BL 晒后与未晒测得其抑菌圈直径相同, 最低抑菌浓度都在同一个稀释度 $4\mu\text{g/ml}$ 内, 即 BL 晒前、晒后抑菌效果无明显差异。

测得贮存 1、2、3 年样品中 BL 的含量分别为 0.578mg 、 0.599mg 、 0.547mg , 含量变化不大 ($P>0.05$), 这表明败血宁至少在三年之内是较为稳定的。

2.5 生产塘防治效果

1992 年, 试验用败血宁共 350kg , 受试面积 1300 亩, 试验塘分布在湖北省的沙市、江陵、公安、荆门、松滋、孝感、枝江等七个县市。1993 年~1995 年, 进一步在生产塘进行中试, 受

试面积达 2.2 万亩,渔民一致认为,该药疗效肯定,成本低,使用安全。

据 1992 年有详细记录的 19 口试验池统计结果,发病后进行治疗的塘 14 口,其中疗效显著的 12 口,占 85.8%;好转的 1 口,占 7.1%;无效 1 口,占 7.1%;总有效率为 92.9%。预防塘 5 口,投药预防后全年未曾发病。

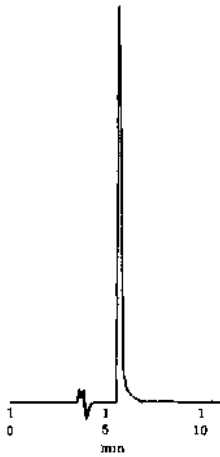


图 1 BL 标准品色谱图

Fig.1 HPLC of BL standard

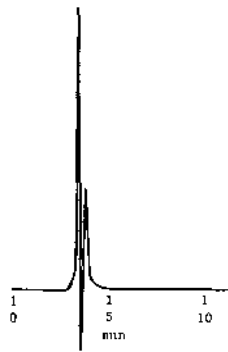


图 2 空白血浆甲醇色谱图

Fig.2 HPLC of blank plasma - methanol

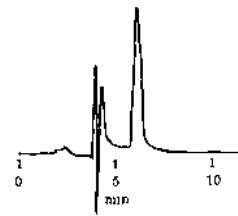


图 3 含 BL 银鲫血浆色谱图

Fig.3 HPLC of *Carassius gibelio* plasma containing BL

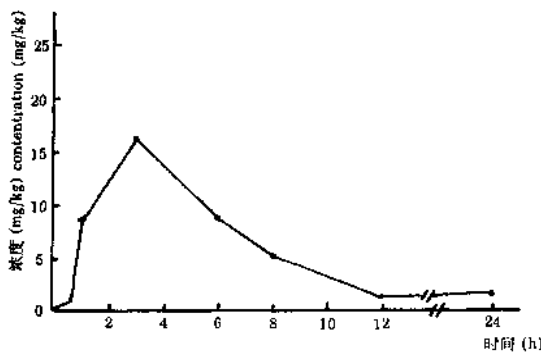


图 4 银鲫体中 BL 血药浓度对时间曲线

Fig.4 Curve of the concentration of BL in *Carassius gibelio* plasma against time

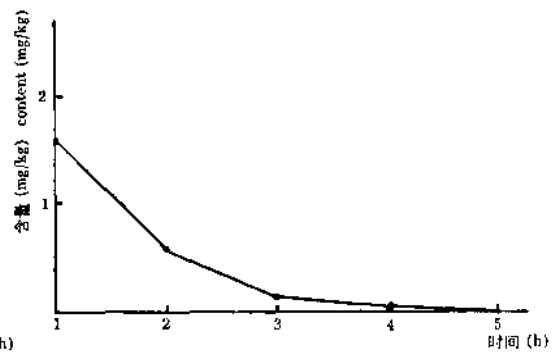


图 5 银鲫血浆中 BL 的含量随时间的变化

Fig.5 Curve of BL in *Carassius gibelio* plasma with time

3 讨论

3.1 淡水养殖鱼类细菌出血性败血病其病原菌在鱼的血液及肝、脾、肾等组织中都存在,病程有的呈急性型,来势猛,暴发性死亡,这就要求所选的药物口服后吸收良好且速度快,便于药物迅速作用于病变组织;以 30mg/kg 鱼体重的剂量口服 BL 3h 后血药浓度达到高峰,高峰

浓度达 $16.189\mu\text{g}/\text{ml}$, 以上特点说明 BL 较适宜于该病的治疗。而氟派酸(不溶性的)、呋喃唑酮等体外抑菌效果亦很好的药物, 因其口服后吸收量很少, 血药浓度较低^[5], 不适宜用于治疗细菌出血性败血病。

3.2 根据鱼体内抗菌试验结果, 在 $10\sim 30\text{mg}/\text{kg}$ 鱼体重剂量范围内, BL 治疗和预防有效率都在 80% 以上, 因而最初池塘应用试验我们选用了 $20\text{mg}/\text{kg}$ 鱼体重的剂量, 但效果一般, 经分析可能与药物在水中散失及鱼类的摄食率等原因有关, 而后将剂量调整为 $30\text{mg}/\text{kg}$, 取得了很好的疗效; 池塘应用中给药时间一般采用每天 1~2 次, 从 BL 的药代动力学研究结果表明, 灌药后治疗浓度维持时间为 8~9h, 而确定给药间隔时间还应考虑到抗菌药物的后效作用。因此, 每天投喂 1 次即可, 亦可每天投喂 2 次, 即早晚各 1 次, 由于 BL 治疗剂量未达到安全剂量 $61.5\text{mg}/\text{kg}$ 的 1/2, 即使连续投喂 2 次也不会造成养殖鱼类急性中毒。

3.3 为解决鲢的口服用药问题, 根据何志辉^[6]报道的鲢的适口食粒大小在 $10\sim 60\mu\text{m}$ 之间, 我们采用细米糠作为败血宁药物载体, 治疗鲢细菌出血性败血病, 亦取得了较好的治疗效果, 但相对而言, 较治疗鲤、鲫、鳊等吃食性鱼类效果要差一些。

3.4 在图 1 中可发现灌药后 24h 血浆中 BL 的浓度反而比 12h 血浆中浓度高, 通常情况下, 应该是达到高峰血药浓度后随着时间的延长, 血浆中浓度越来越低, 但由于鱼类是变温动物, 出现这种情况可能与水温的变化及鱼体中某些脏器对药物存在再吸收等因素的影响有关^[7]。这种现象在日本学者烟井等^[7]测定氯霉素在鱼血液中含量及原等^[7]测定磺胺药在虹鳟鱼血浆中浓度时都出现过。

3.5 研究表明, 给银鲫连续灌药 3d 后, 在水温 $21\pm 2^\circ\text{C}$ 条件下, 停药 5d, 血浆中未检出药物残留, 文献中有用 BL 给仔猪连喂数天停药 1d 组织中检测不到药物残留痕迹的报道^[5]。在池塘应用水产药物时, 为了保障人体健康, 是不允许出售食用鱼体内有残留药物的, 根据作者的检测, 败血宁停药期可初步定为七天。

参 考 文 献

- [1] 左文功等, 1991. 沙市地区鲢鱼等鱼暴发性传染病流行病学初步调查. 淡水渔业, (4): 10~12.
- [2] 贺路等, 1992. 沙市地区暴发性传染病病原研究. 淡水渔业, (3): 13~16.
- [3] 徐叔云等, 1982. 药理实验方法学, 1063~1098. 人民卫生出版社.
- [4] 郑钧镛等, 1989. 药品微生物学及检验技术, 353. 人民卫生出版社.
- [5] 林庆华等, 1990. 兽医药理学, 158. 四川科学技术出版社.
- [6] 何志辉, 1987. 再论白鲢的食物问题. 水产学报, 11(4): 351~357.
- [7] 田中二良著, 刘世英等译, 1982. 水产药详解, 58, 63, 87. 农业出版社.
- [8] Neu Hc. Ciprofloxacin: An overview and prospective appraisal. Am J Med, 1987. 82 (Suppl 4A): 395.

A STUDY ON CONTROL OF THE BACTERIAL HEMORRHAGIC SEPTICEMIA IN CULTURED FRESHWATER FISHES BY DRUG ADMINISTRATION

Ai Xiaohui Zuo Wengong He Lu

(Changjiang Fishery Research Institute, Chinese Academy of Fishery Sciences, Jingzhou 434000)

ABSTRACT A series of experiments were carried out for control of bacterial hemorrhagic septicemia in cultured freshwater fishes by oral administration of the drug Baixiening. The results showed that the minimum inhibition concentration (MIC) of the main component BL in the drug to *Aeromonas hydrophila* was 4 μ g/ml. The in vivo anti bacterial test performed with the silver carp and silver prussian carp indicated an efficiency of over 80% and LD₅₀ of 615.2mg/kg in the prevention and therapy of the disease in both fish species within the dose range from 10 to 30mg/kg. It suggested that BL belong to drugs of low toxicity, and be relatively safe to fishes. The micronucleus test by orally administering to the silver prussian carp at a dose of 30 or 60mg/kg confirmed a negligible micronucleus rate of erythrocyte induced by BL and no potential mutagenesis. High performance liquid chromatographic (HPLC) assay showed an in vivo retention time of 8~9 hrs and biological half-life thme T(1/2 β) of 2.5hrs for BL at the given dose. At day 5 after 3 days' successive administration, no content of BL was detected in the plasma of the silver prussian carp. Four-year applied experiment at a dose of 30mg/kg in large area of ponds showed a positive effect of therapy, with a statistical efficiency of 92.9%.

KEYWORDS Baixiening, Fish drug, Bacterial hemorrhagic septicemia, Cultured freshwater fishes, Prevention and control test

欢迎订阅 1998 年《水产报》

《水产报》立足于海洋与水产行业,宣传法规政策,传播知识信息,普及科学技术,导向美好心理,为科技兴海兴渔服务,伴您走上辉煌的致富路。《水产报》集思想性、科学性、信息性、实用性、娱乐性于一体,适于全国海洋、水产界的干部、群众和一切渴求知识、希求致富、祈望长寿的人们阅读。

《水产报》的报道和发行面向全国,她愿真诚地为全国海洋与水产界的干部、职工、师生、科技人员、船上渔民、养殖户服务。

《水产报》4开4版,每周1期,每张定价0.35元,全年18元,邮发代号23-178。请您到当地邮局办理订阅手续

齐鲁渔业杂志社通讯地址:(264001)山东烟台四马路63号,电话:(0535)6217078, 6217079;联系人:于本淑、王华