

虾病防治中合理用药问题探讨(Ⅱ)

张伟权 于琳江

(中国科学院海洋研究所, 青岛 266071)

1 抗菌药物

抗菌药物包括抗生素、磺胺类、呋喃类、抗菌增效剂和抗真菌类药物等,主要是抑制或者杀灭病原微生物。其作用机理不外乎干扰病原体的代谢活动和影响其结构功能两个方面,可以分为:

(1)抑制细菌细胞壁合成 细菌的细胞壁一般是由较厚而坚韧的壁质构成(属多肽类物质,革兰氏阴性细菌的壁质较薄),有保护菌体、维持细胞外形、抵抗胞体内外渗透压差的功能。由于细菌的内压很高(几个到几十个大气压不等),如果胞壁破坏或者合成失控,便会吸水膨胀,引起细菌破裂、溃解。

(2)影响胞浆膜功能 胞浆膜是细菌胞壁内层流动的、镶嵌有蛋白质的类脂双分子层,具半渗透膜性质。许多抗菌药物能损坏胞浆膜、增加其通透性,导致菌体内的主要成分像氨基酸、嘌呤、戊糖和磷酸化合物等渗出,引起细菌解体死亡。

(3)影响胞浆膜内核酸和蛋白质合成 像DNA(去氧核糖核酸),RNA(核糖核酸)等都是细菌正常生命活动和遗传信息复制的重要物质,而蛋白质又是维持细菌正常代谢的物质基础。如果这些物质的合成受阻,则细菌就无法生存。

对虾养殖生产中,国内外经常使用的抗菌药物大体可以分为以下几类:

1.1 抗生素类(Antibiotics)

它们是细菌、放线菌、及真菌等的代谢产物,其中一部分已经可以人工合成。本类药物可用于口服(即药饵治疗),也可以涂抹、浸泡或注射治疗。其特点是能够有选择性地抑制或者杀死病原细菌,但对原生动、病毒和其他大形寄生生物一般无效(或者作用不大)。用药不当细菌对其易产生抗药性。抗生素类依其作用范围又

可分:A.主要作用于革兰氏染色阳性细菌的抗生素;B.主要作用于革兰氏染色阴性细菌的抗生素;C.对革兰氏阴、阳细菌都能起作用的广谱性抗生素;D.主要作用于真菌(霉菌)的抗生素等四类。其中,主要作用于革兰氏阳性细菌的包括青霉素系列、头孢菌素(即先锋霉素)系列及大环内酯类(红霉素)等。主要作用于革兰氏阴性细菌的包括氨基甙类(链霉素等)和多粘菌素。广谱抗生素包括四环素系列和氯霉素系列等。抗真菌性抗生素则包括灰黄霉素、克霉唑、制霉菌素及二性霉素等。择其主要介绍如下:

1.1.1 青霉素(Penicillin) 由青霉菌培养液提取。包括青霉素F、G、X、K等多种。以青霉素G较为稳定。抗菌作用也较强。青霉素G是一种不稳定有机酸,难溶于水,但其钾/钠盐的亲水能力大。

青霉素杀菌的机理主要是抑制转肽酶,阻止胞壁合成,使胞壁缺失,菌体内含物外渗、细胞溶化死亡。青霉素的作用特点如下:1.与先锋霉素、红霉素、万古霉素等相似,对革兰氏阳性细菌有强大的灭杀能力,对革兰氏阴性细菌作用不大。2.本品遇酸、碱、醇及重金属离子后极易失效,且不耐热,在室温条件下,其溶液24h后,抗菌能力会损失大半。3.青霉素主要是杀菌,低浓度时可抑菌。繁殖期细菌对青霉素最敏感,静止期弱。已经合成胞壁后的细菌不受青霉素影响。4.本药物的作用大小与环境内有机质多少无关。5.一般细菌对本品不易产生抗药性。6.不宜口服,否则易被消化酶破坏而失其药效。

1.1.2 先锋霉素(头孢菌素) 与青霉素在化学结构、理化特性、生物活性和作用机理等方面均极相似。但杀菌谱较青霉素广。可以治疗多种革兰氏阳性和阴性细菌引起的疾病,毒性也较青霉素小。本品与青霉素一样,也是杀菌剂,对真菌和原生动、物导致的疾病无效。其作

用机理也是阻碍细菌的胞壁形成。

先锋霉素有 I, II, IV 等多种,其中 I 和 II 口服时肠道不易吸收,但先锋霉素 IV 则相反,因此可以制成药饵治疗全身性细菌性疾病,常用量为 1~2‰,连续 10~14d 为一疗程。

1.1.3 链霉素(Streptomycin) 系由放线菌属的灰链丝菌培养液中取得。市售者多为其硫酸盐类。本品化学性质较稳定,与庆大霉素、卡那霉素和新生霉素等同属氨基甙类抗生素。其共同特点是:a. 主要用于革兰氏阴性细菌的杀灭作用,但低浓度时有抑菌效果;b. 口服时肠道难吸收;c. 细菌对它们易产生抗药性;d. 本类药物相互间有部分或者完全的交叉抗药性(拮抗作用)。

氨基甙类抗生素的作用机理是干扰细菌蛋白质的正常合成(合成无功能蛋白质,使体内核糖体库耗竭)。

除了上列共有的特性外,仅链霉素而言,使用时还须注意:(1)本品在碱性条件下的抗菌作用比酸性条件下强。例如 pH8 时要比 pH 值只有 5.8 时能增加效力 20~80 倍。因此可以在海水中使用。(2)由于链霉素在肠道内不易吸收,因此可以利用来治疗肠道性细菌疾病。(3)链霉素使用不当时可能会产生神经中毒(对虾出现行为或呼吸异常),上述现象一旦发生要立即停药并用钙剂(例如乳酸钙)解救。(4)链霉素对真菌、立克次体和病毒无治疗作用。(5)本品极易产生抗药性,因此用药时间不宜超过 5d。

1.1.4 多粘菌素 B(Polymyxins B) 是由多粘杆菌培养液中提取的一种多肽类化合物。与之相似的还有多粘菌素 M 及 E 等。对革兰氏阴性杆菌有高度杀灭作用,但对革兰氏阳性细菌和真菌等极少有效。

本类药物是杀菌剂。其作用机理是影响胞浆膜的通透性,使胞容物流出,导致细菌死亡。

多粘菌素对机体的毒性较大,但细菌对它不易产生抗药性。与其它抗菌素类也很少有交叉抗药现象。但是多粘菌素之间则有完全的交叉抗药性。除此外,本类药物的排泄慢,半衰期较长,用药过程中易造成蓄积中毒,目前对虾养殖中尚未推广使用。

1.1.5 氯霉素(Chloramphenicol) 为广谱性抗菌素。最早由链丝菌培养液中取得,现已可人工合成。本品对细菌性疾病(特别是革兰氏阴性细菌)的治疗效果较好。见效快。但对真菌和原生动物无效。常用于治疗对虾红腿病、黄鳃病和由细菌感染引起的肢体溃疡等。细菌对本品不易产生抗药性,与其它抗菌药物也很少有交叉抗药现象。但是养殖水体 pH 值越高,则其药效会越差。因此不大适用于碱性水环境条件下的药浴(浸泡)治疗,一般认为本品用于药饵治疗的效果较好。

氯霉素不能直接杀死细菌,但能有效地抑制细菌的生长繁殖,其作用机理是抑制细菌蛋白质合成。

本药物作为预防虾病发生的药饵浓度为 0.05~0.1g/kg 饵料(连续 10d)。治疗细菌性疾病的药饵浓度为 1g/kg(7d 为一疗程)。育苗和亲虾越冬期浸泡治疗的浓度分别为 $(1\sim1.5)\times 10^{-6}$ 和 $(2\sim3)\times 10^{-6}$ 。上述疗程不能短于一星期(最好连续 10~14d),否则旧病极易复发。

与氯霉素性质相似的还有合霉素(都是苯烃基胺类),两者的差别主要是结构不同。氯霉素是左旋体,合霉素则是左右各半的混旋体。因为只有左旋体才能抑菌,所以合霉素的用药量要比氯霉素多一倍,才能起到同样的治疗效果。

1.1.6 土霉素(Oxytetracycline) 即羟四环素或氧化四环素,简称 OTC,亦为广谱抗菌素。与其性质相似的还有四环素、金霉素和强力霉素等。其作用机理是抑制细菌蛋白质合成。本品的作用是抑菌,不杀菌。主要用于全身性细菌感染。土霉素易溶于水,但在碱性水溶液中会降低药效,酸性溶液中则较稳定。一部分霉菌(例如 *Saprolegnia*)、立克次体和阿米巴原虫对本品也比较敏感(体外变形虫例外)。对一般细菌的作用较四环素弱。土霉素的药性较平缓,口服时也易被肠道吸收,对虾体的副作用较小。本品与链霉素合用治疗革兰氏阴性杆菌的效果也比较理想(盐度越低效果越佳),因此广泛使用于对虾育苗、养成和越冬生产,常用量分别为 $(5\sim10)\times 10^{-6}$ (全药片剂,浸泡治疗),药饵浓度为 2g/kg 饵料,疗程 10~14d。

必须注意:1. 本品遇水后药效会逐渐降低(一般有效期为 2~3d),因此两次投药的时间间隔不宜太长;2. 投放土霉素后海水会逐渐变成红褐色,影响观察;3. 土霉素和红霉素等不能同时投放(见后药物配伍表),否则会产生药物拮抗;4. 土霉素与乳制品或钙、镁、铝、铁等 2 价金属离子相遇后会形成络合物,影响药效;5. 长期使用可引起细菌的抗药性,并导致二重感染(特别是真菌性二重感染),影响肝脏功能和导致维生素 B 缺乏症。如果出现上述情况,则需立即停药、补充维生素 B 或采用抗真菌药物进行追补治疗。一般使用本品后的停药期至少要有 3 个星期。

1.1.7 红霉素(Erythromycin) 大环内酯类抗菌素。作用性质与青霉素相似。常用于革兰氏阳性细菌感染的病症,灭菌谱较窄。与其同类的还有螺旋霉素、麦迪霉素和白霉素等。严重感染的病症,最好与氯霉素合用。红霉素化合物大多不溶于水,在水溶液呈酸性时失效。虾病治疗中药饵浓度为 1~2g/kg 饵料。疗程一般不少

于 10d。

红霉素与碳酸氢钠(小苏打)等弱碱性药物配伍使用可增加肠道吸收能力。本品的毒性较小,与麦迪霉素尽管抗菌谱相似,但会产生部分交叉抗药性。

1.1.8 新霉素(Neomycin) 氨基甙类抗菌素。本品在海、淡水中皆有良好的抗菌能力。与卡那霉素的性质基本相同,但毒性更大。多用于革兰氏阴性细菌的灭杀(非抑制)。作用机理是阻碍蛋白质的生物合成。目前国外水产养殖中使用此药比较普遍。

新霉素易溶于水,主要用于肠道灭菌。对虾细菌性疾病治疗的浸泡消毒浓度为 $(10\sim 50)\times 10^{-6}$,时间 1~12h。口服(药饵浓度)为 1~2g/kg 饵料,连续 7d。

1.2 磺胺类(Sulfa Drugs)。

磺胺类药物是人工合成的耐高温、广谱抗菌剂。主要抑制病原细菌的生长和繁殖。作用对象包括大多数革兰氏阳性和一部分阴性细菌。此外对少数病毒和原生动物也有一定的抑制效果。但对立克次体不仅无效,反而能刺激生长。磺胺类的作用机理是破坏细菌体内二氢叶酸的正常合成,干扰菌体核酸和 DNA 的合成。

磺胺类药物通常可以分成口服肠道易吸收和口服肠道不易吸收的两大类。前者为全身性感染病用药,包括磺胺甲基异噁唑(Sulfamethovazoiium,简称 SMZ,或称新诺明)和磺胺嘧啶(SD)等;后者为肠道感染用药。常见的有磺胺脒(或称磺胺胍,Sulfaquanidium,简称 SG)等。选择药物时宜加区别。

磺胺类药物作为抗菌剂有如下特点:1. 只抑菌不杀菌;2. 本品在碱性条件下比酸性条件下能发挥更高的药效,因此可以与小苏打合用;3. 使用不当时极易产生抗药性,特别是用量不足或者频繁使用时尤为如此。为了避免产生上述后果,通常首次用药量要高些(约为以后用药量的一倍),连续用药的时间原则上也不宜超过 7d;4. 磺胺类药物之间会出现交叉抗药现象,但与其他抗菌药物不会发生交叉抗药现象;5. 本类药物与抗菌增效剂(TMP)联用,可减少或延缓细菌抗药性,其抑菌效果与单独使用磺胺相比,可以增加几倍至几十倍。

对虾养殖中使用磺胺类药物治病,目前还不太普遍。但是据观察,本类药物对治疗一般性细菌感染症有一定的效果。新诺明和 SG 作为药饵时,其饵料内的混合量为 2g/kg 饵料,连续投喂 7d。但疗程结束后的停药期不得少于 30d。

1.3 呋喃类(Furane)

与磺胺类一样,呋喃类也是人工合成的广谱抗菌药物,为黄色粉末状晶体,较难溶于海水。本类药物性质稳定,但有一定的毒性,对一部分杆菌(例如棒状杆菌)

无效。低浓度时抑菌,高浓度时杀菌。

呋喃类药物的抗菌机理是干扰微生物氧化酶系统的正常功能,影响糖代谢。因此,可以同时起到杀死细菌、霉菌和原生动物的作用,此外对单细胞藻类的生长繁殖也有影响。由于本类药物的药性较剧烈,育苗期常会因用药浓度偏高而导致仔虾蜕皮后畸形。

呋喃类药物的另一些特点是:1. 细菌对它不易产生抗药性,本品与其它抗菌药物间也无交叉抗药性;2. 高温和紫外线能迅速使其失效;3. 与磺胺类等相反,它在酸性环境中的药效要比在碱性中强,且药物效力不受水体中有机质多少的影响。

对虾养殖中常用的有呋喃唑酮(Furagolidone,即痢特灵)、呋喃西林(Furaciline)、呋喃斯(Furance,国外叫富利鱼)和呋喃妥因(Fruatoin)等。作用基本相同,但用药方法多少有异。例如,呋喃唑酮口服后肠道吸收少,肠内浓度高,利用这一特点,可以治疗肠炎;呋喃西林毒性大,一般只作外用,不宜加工成药饵;而呋喃斯等由于肠道吸收较好,因此同时可作浸泡和药饵治疗。它们的用量分别为:呋喃唑酮 $(1\sim 1.5)\times 10^{-6}$ (浸泡消毒)、药饵浓度为 1g/kg 饵料(20d 为一个疗程);呋喃斯长时间浸泡消毒的浓度为 $(0.1\sim 0.3)\times 10^{-6}$,5~10min 药浴的浓度为 $(1\sim 2)\times 10^{-6}$ (治疗肝胰脏病变),口服治疗细菌性疾病的药饵量为 1g/kg 饵料。

1.4 抗菌增效剂(TMP)

化学名称叫甲氧苄氨嘧啶。本品与磺胺类的作用相似,并且有较强的抗菌能力,但更易产生抗药性,因此不能单独使用。TMP 的抗菌机理是阻遏细菌二氢叶酸进一步还原成四氢叶酸,从而影响菌体核酸与蛋白质的合成。

TMP 与磺胺类及某些抗菌素(如四环素、红霉素、庆大霉素等)合用,可以不同程度地增加药效。例如与新诺明按(1~4):5 合用时可增大药效几十倍。

1.5 其它抗细菌药物

已知像吡哌酸(Pipemidic 简称 PPA)及喹啉类等,也有较好的预防和治疗虾病的能力。许兵等(1992,内部通讯)的观察发现, 5×10^{-6} 浓度的 5.7-二氯-8 羟基喹啉,1h 内可完全抑制副溶血弧菌的生长,并使溶藻弧菌的存活率下降到只有 10.64%。而吡哌酸药饵(含药量 2~4%),对细菌性虾病的治疗效果可以与其它抗生素类药物相媲美。但其药理尚待进一步深入研究。

1.6 抗真菌类抗生素

顾名思义,本类药物的主要作用对象是真菌(霉菌)。对病毒和细菌等一般无效。已知包括灰黄霉素、制霉菌素、二性霉素 B 和克霉唑等。最近在淡水鱼类养殖

中使用一种叫“克霉灵”的药品,据说治疗水霉菌的效果较好。但虾病防治中尚未推广。克霉灵的常用浓度为 $(0.2 \sim 0.4) \times 10^{-6}$ 。

抗真菌抗生素一般由培养液中提取。但有的已经能够人工合成。按其作用性质可以归纳为:1. 抗浅表性真菌抗生素;2. 抗深部真菌抗生素和3. 深浅皆有作用的广谱真菌抗生素三类。例如,灰黄霉素(Griseofulvin)属抗浅表类抗菌素,对各种皮肤性真菌有较强的抑制作用,但不能杀菌,它们对深部感染的真菌无效,灰黄霉素为口服药,经肠道吸收后能选择性地进入皮肤角质层,与蛋白质结合而发挥作用。尽管如此,本品不能控制已经感染的病灶。因此必须连续给药,直至表皮脱落干净为止;制霉菌素(Nystatin)主要是对深部感染的真菌有抑制作用,但亦非杀死。本品口服较难吸收,因此只能用于肠道性真菌病的防治。但据报告,对虾育苗期用以治疗链壶菌病有效($60 \sim 100 \times 10^{-6}$);二性霉素(又叫庐山霉素)是广谱真菌抑制剂(高浓度杀菌,低浓度抑菌)。其作用机理是改变胞浆膜的通透性,即药物能与真菌细胞浆膜中的固醇类化合物结合,起到杀菌的作用。因为细菌的浆膜不含固醇,因此本品对治疗细菌性疾病无效;克霉唑(Clotrimazole)也是广谱抑菌剂,特点是人工合成,病原生物对它不易产生抗药性。克霉唑口服易吸收,因此可用于全身性抗真菌感染。也可以治疗外部疾病,副作用较小。

由于抗真菌类抗生素的价格较贵,加上不少种类的药理还未有透彻的了解,目前对虾养殖生产中的使用尚受限制。

1.7 抗病毒类药物

病毒(virus)是一类以核酸为中心,以蛋白质为外壳,不具细胞结构的微形颗粒。普通光学显微镜下难以

见到。可以分为DNA病毒和RNA病毒两型。它们的生长和繁殖都必须在活体细胞内才能完成。理论上,凡是能中断增殖周期中任何一个环节的措施,都可以达到抑制病毒的目的。例如已知丙种球蛋白能与游离病毒体结合,阻止它们侵入细胞;金刚烷能遏制某些病毒脱壳(病毒入侵细胞前必须脱壳);碘苷阿糖胞苷等能抑制病毒DNA的合成;利福平能抑制病毒包膜的形成;以及神经酰胺酶能阻止病毒体的释放等等。

遗憾的是,上述各种药物,在实际应用中的困难仍然较大,理由是:1. 不同种类的病毒对药物的敏感性不同,较难做到“有的放矢”;2. 许多药物对机体细胞也可能是有毒的;3. 现有的药物价格较贵,推广亟受限制等。就目前来说,解决对虾养殖中的病毒问题,还远未取得令人满意的成绩。

有幸的是前不久发现的干扰素和干扰素诱导剂等物质,可望能在病毒防治方面有所突破:

干扰素(Interferon)是一种低分子量含糖蛋白质。具有干扰细胞内病毒体复制的能力。利用它作用于细胞膜受体,可以激发细胞的转录机制,形成特异的mRNA,指导合成抗病毒蛋白质,从而导致病毒代谢的障碍,起到灭杀病毒的作用。干扰素的毒性很小,并且具有广谱的抗病毒作用,特别是RNA型的病毒更为敏感。

干扰素诱导剂(Interferon Inducer)是一些能够诱导生物体产生干扰素的物质。大多是一些高分子类化合物。其中以双链RNA型诱导能力最强。已知有聚肌胞苷酸等,但毒性较大。尽管如此,目前上述两类药物因提纯和精制尚有一定的难度,因此水产养殖中还不能推广。

(待续)

