

虾病防治中合理用药问题探讨(III)

张伟权 于琳江

(中国科学院海洋研究所, 青岛 266071)

3.1 抗菌中草药(Chinese traditional medical herbs)

抗菌中草药具有药源丰富、有一定的营养价值、副作用小、毒性残留期短、对热相对稳定、易溶于水和无污染环境等优点。可以用来加工成药饵或者直接浸泡治疗虾病。

抗菌中草药不仅对细菌性疾病,而且对某些病毒和真菌的防治也能发挥一定的作用。此外,象黄连素和鱼腥草等还有调节机体免疫能力的作用,因此是较有发展前途的药物之一,业已引起国内外有关方面的重视。但其抗病机理尚需深入研究。

3.1.1 大蒜(*Allium sativum* L.) 百合科植物大蒜的鳞茎,其有效成分为蒜素和大蒜新素。其中紫皮大蒜的抗菌能力较强,对许多种细菌、霉菌和原生动物等引起的疾病,均有治疗作用。用药浓度为 $(5\sim 20)\times 10^{-6}$ (浸泡)和20g/kg 饵料(药饵)。上述含量的大蒜与其他抗生素合用,例如1%黄连素或者氯霉素药饵,或者2%土霉素药饵等,能发挥更大的治疗效力,有的还可以在药饵内加入 $(20\sim 30)\times 10^{-6}$ 浓度的噻乙醇,水环境内再加入 $(2\sim 4)\times 10^{-6}$ 浓度漂白粉,这种混合用药法对治疗和预防对虾红腿病有明显的效果。

大蒜虽然能起到广谱杀菌作用,但性质不稳定。蒜素只有在捣碎后才能逸出(捣碎后还原酶显示活力、释出蒜素)。因此使用受到一定的限制。

3.1.2 鱼腥草 为三白科植物蕺菜(*Houttuynia Cordata*)的带根全草。其叶茎搓碎后有鱼腥味,有效成分为鱼腥草素(化学名称为癸酰乙醛),现已能人工合成。

鱼腥草素对多种细菌和病毒有抑制作用。对细菌性疾病的治疗效果较为明显。本品与黄连素相似,能增强动物白细胞的吞噬能力,亦即可以提高机体的非特异性免疫能力。但对于水产无脊椎动物的作用尚需进一步验证。

海洋科学,1993年1月,第1期

3.1.3 黄连(*Coptis chinensis*) 为毛茛科植物黄连的干燥根茎。有效成分为小檗碱(即黄连素,含量约为5%,现已能人工合成)。黄连素为广谱抗菌剂,对多种真菌、病毒和原生动物等引起的疾病,治疗效果较好。此外,还有增强免疫系统功能的作用。虾病防治中,常用浓度为 $(2\sim 3)\times 10^{-6}$ (药浴)和2~5g/kg 饵料(药饵)。10d为一疗程。

小檗碱(黄连素)是季胺类化合物,口服效果较差,注射后能迅速进入各器官组织中。以肝、心脏等部分为最多。黄连素的副作用小。在组织内贮留的时间短,一昼夜后基本能排尽。与青霉素、链霉素和金霉素等合用时,一般不会出现拮抗现象。据作者试验,单独使用黄连素的治疗效果优于磺胺类,但逊于氯霉素。

3.1.4 大黄(Chinese rhubarb) 蓼科,多年生草本植物。为掌叶大黄(*Rheum palmatum*)、唐古特大黄(*R. tanguticum*)或者药用大黄(*R. officinale*)的根和根茎。主要作用于细菌和一些病毒。可作泼洒(浸泡)和口服治疗。前者的浓度为 4×10^{-6} ,后者为2g/kg 饵料。本品对病原微生物具较大的杀灭能力,而对养殖虾无严重影响。上述浓度下的疗程一般为7d。

大黄经氨水浸泡后,其药力可以提高20倍左右。方法是将1kg 大黄加水煎汁后稀释成20kg,再加60g 氨水浸泡12h 即成。但大黄不能与石灰合用,否则会降低药效。

3.1.5 五倍子(Chinese gall) 漆树科落叶灌木盐肤木(*Rhus chinensis*)或者同属植物青麸杨(*R. potaninii*)等叶上寄生的虫瘿。主要作用于真菌。对细菌及原生动物也有一定的毒性作用。常用量为 $(4\sim 5)\times 10^{-6}$ (浸泡)或者2g/kg 饵料(药饵)^①。

3.1.6 大青叶和板兰根 大青叶为松兰(*Isatis*

^① 浓度配制标准为每500g 五倍子原料加水2kg 煮汁,浓缩成500ml。

tinctoria)、马兰(*Baphicacanthus cusia*)或蓼兰(*Polygonum tinctorium*)的叶。板兰根则为松兰或马兰的根。其有效成分为鞣质。对多种细菌和一些病毒有抑制作用。常用浓度为 $(1\sim 3)\times 10^{-6}$ (浸泡)和10g/kg 饵料(药饵)。

3.1.7 穿心莲(*Andrographis paniculata*) 为爵床科植物穿心莲的全草。含内酯类、黄酮类和生物碱等有效成分。能杀灭多种细菌和螺旋体。用药浓度为 $(3\sim 7)\times 10^{-6}$ (浸泡)或20g/kg 饵料(药饵)。

除了上面提到的中草药外,象石榴皮、乌柏、黄柏、乌梅、地锦草、黄花、金银花、连翘、白头翁、马齿苋、蒲公英、两面针、水辣蓼、田七等也都具有一定的抑菌作用。

3.2 用药常识

3.2.1 选择药物的原则 合理用药首先在于正确地选择药物。如上所述,虾病防治中可供选择的药物种类繁多,而又没有任何一种药物可以包治百病。不同药物具有不同的特点和作用范围。因此,只有对症下药才能收到预期的效果。

在选择虾病治疗药物时,首先要区分虾病的类型。虾类疾病大致可以分为生物性和非生物性两大类。前者一般为传染性虾病,也是目前生产上流行最广,危害最大的一类。传染性虾病包括病毒性、细菌性、真菌性、原生动物和后生寄生虫性等几类。不同类别的虾病由于其病原生物在分类学上隶属的系统或阶元不同,而对药物具有不同的敏感性。例如细菌一般对抗生素类药物比较敏感,而病毒、真菌及原生动物等则不甚敏感。

但是,即便是同一类虾病,也会因病原体不同而表现出不同的药物反应。例如同是细菌性虾病,如弧菌属中的鳃弧菌(*Vibrio anguillarum*)、溶藻酸弧菌(*V. alginolyticus*)或者副溶血性弧菌(*V. parahaemolyticus*)等,它们对同一种药物的反应多少有异,因此在初步判别出虾病类别后,最好能进一步鉴定出病原体的种类,才能最终确定选择哪一种药物治疗最有效。

应该指出的是,原先对某一种或某一类病原菌有效的药物,会因长期使用而导致病原菌产生抗药性。从而丧失或者降低其杀菌或抑菌效力。因此,在选择药物时,还应掌握具体问题具体对待的原则。

在选择虾病预防药物时,由于难以发现可能出现的虾病类别或者病原体的种类,因而增加了选择药物的难度。但虾病不外乎是环境压力,病原体影响和对虾体质条件强弱这三者关系的结果。即人们所说的致病三因素。药物预防虾病的原理就在于利用药物达到控制病原生物,或者改善环境条件,使虾病不能发生。因此,在选择虾病预防药物时,可以根据要达到的预防目的,确定选择哪一类或哪一种药物。例如,如果要消除虾池底泥

中的硫化氢毒害或者降低水体中氨氮浓度,达到改善环境的目的,则以选择硅酸铁、沸石或者一些氧化剂效果较好;如果以杀灭或抑制病原微生物为目的,则以选择漂白粉、硫酸铜或者其他一些消毒剂的效果为好。同理,若要杀灭或抑制虾体内的病原细菌,则以使用无毒或者低毒的抗菌素为宜。

但是,在选择虾病防治药物时,仅仅考虑到药物的疗效是不够的。一些药物,象福尔马林、孔雀绿、硫酸铜等,虽然有较好的疗效,但对虾类也有较大的毒副作用。此外长期使用这些药物还会造成环境污染及其他不良后果。另外,考虑到虾病防治一般用药量较大,成本较高,因此在选用药物时还应掌握可行性的原则。

3.3 用药的注意事项

合理用药不仅在于正确地选择药物,而且还在于科学地使用药物,为了要达到最大限度地发挥药效,避免使用不当而造成危害,下列各点必须引起注意。

3.3.1 用药量要适当 药物用量(指浓度或剂量)是影响药效的重要因素之一。一般说来,在一定范围内同一药物的用量增加或者减少,其药力也会相应地增加或减少。此即所谓量-效关系(Dose-effect relationship)。当药物浓度过小,不能达到阈值时,就不会产生任何效应。能够产生效应的最小药物浓度称为最低效应浓度(Minimal effective concentration)。超过最低效应浓度并能产生明显疗效,但又不引起毒副作用的药物浓度称为安全浓度(Safe concentration)。超过安全浓度,并能引起毒副作用的浓度称为最小中毒浓度(Minimal toxic concentration)。而比中毒浓度大、能够导致对虾死亡的浓度,称为致死浓度(Lethal concentration)。其中能引起50%个体死亡的浓度称半致死浓度(Median lethal concentration,用 LC_{50} 表示),或称平均忍受限度(TLM)。

虾病防治中,掌握各种药物的最低效应浓度及安全浓度具有重要的实际意义。通常情况下,各种药物的使用量都应掌握在安全浓度的范围内。

安全浓度(S. C.)可由下述两个公式求出:

$$S. C. = \frac{48hLC_{50} \times 0.3}{\left(\frac{24hLC_{50}}{48hLC_{50}}\right)^2} \quad (1)$$

$$S. C. = 96hLC_{50} \times 0.1 \quad (2)$$

上述公式中 $24hLC_{50}$ 、 $48hLC_{50}$ 和 $96hLC_{50}$ 分别表示24、48及96个小时的半致死浓度。由公式(2)知,安全浓度大体上就是96h半致死浓度的1/10。

3.3.2 疗程要充足 药物效应不一定立时发生,

表1 常用抗菌药物配伍注意表

药品名称		先锋霉素类	青霉素类	氨基甙类			多粘菌素类		四环素类		氯霉素类	大环内脂类	抗菌增效剂	磺胺类	咪唑类	其他	
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
先锋霉素类	1			☆	☆	☆	☆	☆	×	×	×	×	△	○	○	×	×
青霉素类	2			☆	☆	☆	☆	☆	×	×	×	×	△	○	○	×	×
氨基甙类	3	☆	☆		×	×	☆	☆	☆	☆	☆	☆	△	○	○	×	△
	4	☆	☆	×		×	☆	☆	☆	☆	☆	☆	△	○	○	×	△
	5	☆	☆	×	×		☆	☆	☆	☆	☆	☆	△	○	○		
多粘菌素	6	☆	☆	☆	☆	☆		×	☆	☆	☆	☆	○	○			
	7	☆	☆	☆	☆	☆	×		☆	☆	☆	☆	○	○	○		
四环素类	7	×	×	☆	☆	☆	☆	☆			○	×	☆	△	○	△	×
	8	×	×	☆	☆	☆	☆	☆			○	×	☆	△	○	△	×
氯霉素类	10	×	×	☆	☆	☆	☆	☆	○	○		△	△	△	○	△	×
大环内脂类	11	×	×	☆	☆	☆	☆	☆	×	×	△		☆	△	○	×	△
抗菌增效剂	12	△	△	△	△	△	○	△	☆	☆	△	☆		☆	○	×	△
磺胺类	13	○	○	○	○	○	○	○	△	△	△	△	☆		○	×	△
咪唑类	14	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○		△	×
其它	15	×	×	×	×				△	△	△	×	×	×	△		
	16	×	×	△	△				×	×	×	△	△	△	×		

注：(1)表内符号“☆”表示增强；“△”表示相加；“○”表示不拮抗；“×”表示拮抗。

(2)药品名称右上角的“+”、“-”号分别表示该药物主要与“革兰氏阳性细菌”或“革兰氏阴性细菌”起作用。

1. 先锋N[±]; 2. 青霉素G⁺; 3. 链霉素; 4. 卡那霉素; 5. 新霉素; 6. 多粘菌素B; 7. 多粘菌素E; 8. 四环素[±]; 9. 土霉素[±]; 10. 氯霉素[±]; 11. 红霉素⁺; 12. TMP[±]; 13. 新诺明[±]; 14. 呋喃唑酮[±]; 15. 酸类; 16. 碱类

也不是永久不变的。治疗期长短不同,药物效应也会不同。这种时间与效应的关系称为时-效关系(Time-effect relationship)。

对于抗生素类药物,治疗期一般不应小于5~7d。因为疗程不够如同剂量不足一样,都会导致病原菌通过遗传基因的变异等,对药物产生抗药性。某些原生动植物也有抗药性变异问题,这是化学治疗中普遍存在的现象,必须引起注意。

3.3.3 掌握用药的时间和时机 除了一些增氧药
海洋科学,1993年1月,第1期

物,如高锰酸钾、重铬酸钾、过氧化钙、双氧水等外,大多数药物在作用过程中都要消耗水中的氧气,因而一般不宜在傍晚或夜间进行药浴;一些药物,象咪唑类,对光线比较敏感,因此不宜在中午强烈的光照条件下使用;大潮汛期或者大换水后,往往会诱发对虾大批蜕皮,而蜕皮过程和刚蜕皮后的对虾体质虚弱,这时就不宜选用毒性较大的药物,如硫酸铜、福尔马林或孔雀绿等;有一些虾类,象日本对虾等,白天多潜伏不动,而晚上才强烈摄食,因而采用口服用药时应选择在晚上等等。除此外,用

药还必须掌握时机。对虾一旦得病,早治比晚治好。尤其是采用口服用药时,要在病虾尚能进食的时候,投喂药饵才能获得疗效。

3.3.4 要注意理化环境因素对药物的影响 对虾生活在复杂的海水环境中,而海水理化因子中的温度、盐度、酸碱度、氮氮和有机质(包括溶解和非溶解态)含量,以及生物密度(生物量)等,都是影响药效的重要因素。一般认为,药效随海水盐度的升高而减弱(茶籽饼例外),而随温度升高而增强。通常温度每提高 10°C ,药力可提高1倍左右。例如前面提到过的表面活性剂新洁尔灭,在 37°C 时的浓度,只需 20°C 时的一半便可达到同样的杀菌效果。海水酸碱度(pH值)对不同药物也具有不同的影响。酸性药物、阴离子表面活性剂以及氯霉素、四环素、呋喃类等药物,在海水碱性环境中的作用减弱,而碱性药物(如卡那霉素)及阳离子表面活性剂(如新洁尔灭)和磺胺类等,则其作用随海水pH值的升高而提高。又如漂白粉在碱性环境中,由于生成的次氯酸易解离成次氯酸离子(OCl^{-}),因而作用减弱。除了上述因素外,水体中有机质含量及生物密度亦会影响药物效应。水体中有机质的大量出现,通常可减弱多种药物的抗菌效果,尤其是化学消毒剂更为明显。

3.3.5 注意药物的相互作用 药物相互作用(Drug interaction)是指两种或两种以上药物联用时所引起的药物作用和效应的变化。联合用药通常会出现协同

和拮抗两种情况。前者是指两种或两种以上药物同时或者先后应用时疗效增强,从而获得单一药物难以达到的效果。如硫酸铜与硫酸亚铁,福尔马林与孔雀绿、磺胺类与甲氧苄氨嘧啶(TMP)、新洁尔灭与高锰酸钾、双氧水与冰醋酸、大黄与氨水等;后者是指药物混合后作用相抵或产生毒副作用。这种情况亦称为配伍禁忌。如酸性药物与碱性药物联用,阳离子表面活性剂与阴离子表面活性剂联用,以及其他等等。

不少抗菌素类药物联用时也会出现上述协同和拮抗现象。抗菌药物依其作用性质可分为两类:第一类为杀菌抗生素。包括青霉素系列、先锋霉素、氨基甙类、杆菌肽、万古霉素以及多粘菌素等;第二类为抑菌抗生素。包括氯霉素、四环素、红霉素、土霉素及磺胺等。第一类抗菌素之间合用,杀菌作用一般相加,也可能有增强作用。第二类抗菌素之间合用时,抑菌作用可能相加,但不会出现增强的杀菌效果^①。第一类和第二类抗菌素合用,可能产生拮抗作用。除此外,抗菌素类药物与其他药物之间混合也可能发生相互作用。例如四环素类与铝、镁、钙、铁等化合物并用时,由于二者形成络合物而肠道难以吸收,这种情况在加工对虾药饵时特别应该引起注意。

为了便于读者在实际应用中查考,现将常见抗菌药物的配伍关系列入表1。