

# 绪 论

## 第一节 无公害渔药的内涵

药物是指用来预防、治疗、诊断疾病和协助有机体恢复正常功能的物质。渔药是以预防、控制和治疗水产动植物的病、虫、害，促进养殖品种健康生长，增强机体抗病能力以及改善养殖水体质量所使用的一切物质。即确保水生生物的生存、净化水产品的专门物质，即起保护养殖生物和净化捕捞产品的作用。水生生物分为水生动物和植物两大类。水生动物指鱼、虾、蟹、贝、蛙、龟、鳖类等，植物则指藻类（海带、紫菜、裙带菜）、藕、菱及水草等。因此渔药可分水产动物药与水产植物药，统称为渔药。水产动物药与人用药、兽用药有比较密切的关系、水产植物药则与农药关系比较密切。作为渔药必须具有下列功能：治疗、预防和断疾病；消灭、控制敌害和改善环境；增进机体健康、增强机体抗病力和促进生长。应用渔药时不仅要考虑水生生物自身的因素，同时要考虑周围的因素。水生生物的生存必须有“水”，而水体不是纯净的，通常是微生物、寄生虫以及其他种类繁多水生生物的栖息或孳生地。水又是药物的优良溶剂，特别是海水，因含有大量的盐类物质，对药物产生协同作用，能使药效增强或降低。在渔药使用不当时，可直接或间接地影响人体和动物机体健康或环境与生态。世贸组织对动植物卫生检疫措

施的定义，是指为保护国家与人类、动植物生命或健康而采取的措施，包括以下方面。

#### 实施卫生与植物卫生措施协议

<u>保护:</u>	<u>免遭:</u>
人类或动物 生命	由食品、饮料、饲料中的添加剂、污染物、毒素、致病有机体造成的风险；
人类生命	植物或动物携带的病害造成的风险；
动物或植物 生命	虫害、病害、致病有机体造成的风险；
国家	因虫害的传入、定居或传播所造成的损害

免受虫害、病害、带病有机体、致病有机体的侵入、定居或传播所产生风险的措施； 免受食品、饮料或饲料中的添加剂、污染物、毒素或致病有机体所产生风险的措施； 免受动植物或其产品等携带的病害影响的措施； 防止或限制因瘟疫的侵入、传播而产生其他损害的措施。所以，使用渔药必须考虑到“安全性、蓄积性、污染性”问题，才能生产出安全食品。

安全食品主要包括无公害农产品、绿色食品、有机食品。这三类食品像一个金字塔，塔基是无公害农产品，中间是绿色食品，塔尖是有机食品，越往上要求越严格。

无公害农产品是指经省一级农业行业行政主管部门认证，允许使用无公害农产品标志，无污染、安全、农药和重金属均不超标的农产品及其加工产品的总称；绿色食品是指遵循可持续发展原则，按照特定生产方式生产，经专门机构（中国绿色食品发展中心）认定，许可使用绿色食品标志商标的无污染的安全、优质、营养类食品；有机食品是按照有机农业生产标准，在生产中不采用基因工程获得的生物及其产物，不使用化学合成的农药、化肥、生长调节剂、饲料添加剂等物质，采用一系列可持续发展

的农业技术，生产、加工，并经专门机构（国家有机食品发展中心）严格认证的一切农副产品。

根据药物的性质与作用，渔药指为提高增殖渔业产量，用以预防、控制和治疗水产动植物病、虫、害，促进养殖品种健康生长，增强机体抗病能力以及改善养殖水体质量所使用的一切物质。渔用药物的生产、经营、流通、使用必须符合国家有关药物管理的规定。药物通常按药理作用可分为环境改良剂、消毒剂、抗微生物药、杀虫驱虫药、代谢改善和强壮药、中草药、生物制品、其他辅助性药物等。

渔用药物大部分是由人用药、畜禽用药、农业用药移植而成，少部分是水产专业用药。人用药、畜禽用药、农业用药在移植过程中必须经各种毒理、药理试验后才能用于水生生物。因此，无公害渔药包括了药的本身与使用过程，更强调使用过程和使用结果。无公害渔药是指对实用主体对象和水域其他生物的毒副作用小，在水域中降解快、滞留短、蓄积少，使用符合国家有关规定的渔药。

## 第二节 无公害渔药的现状

渔药只有正确使用，才不至于产生公害，才能保持和改善生产区域的生态平衡，保证水体不受污染，保持各种水生生物种群的动态平衡和食物链网的合理结构，确保水生生物资源的永续利用。为安全使用渔药，必须对渔药的研究、生产、经营、使用加强监督管理。

1 渔药的基础研究现状 我国渔药研究起步于 20 世纪 50 年代，由于当时养殖病害问题并不突出，渔药知识仅作为养殖病害防治的部分内容加以介绍，作为养殖生产取得成功一个技术环节，并没有被当为一门单独的学科进行建设。进入 80 年代，渔药开始商品化研究，环境改良剂、消毒剂、杀虫剂、营养保健药

和疫苗全面进入市场，对病害防治起到一定作用。但当时渔药研究仍侧重于实用性，对药理学、毒理学的基础研究薄弱。90年代后期，随着食品安全意识和环保意识的增强，人们在注重疗效的同时，对渔药安全性基础性研究也越来越重视，但相关研究尚在起步阶段。

为促进渔药基础研究工作，农业部渔业局加强了对药代动力学、药效学、残留、对人体危害、在水域中释放以及对水环境的影响等基础研究的投入。1994—1995年，组织开展了主要水产养殖病害防治药效研究；1996—1997年，组织编写了我国第一部渔药方面的专业手册《渔药手册》；1997年着手开展主要养殖品种药物残留量、休药期的研究；1999—2002年对氯霉素、土霉素、呋喃唑酮等药物在几种主要水产养殖动物体内药物代动力学及其药物残留检测进行了研究。目前渔药基础研究已有了较大的发展，但总体上，与人用药、兽药研究水平相比还存在较大的差距。

2. 渔药生产与经营现状 我国渔药规模化生产始于20世纪80年代，当时全国渔药厂家寥寥无几。经过十几年发展，目前已初具规模，据2000年不完全统计，全国有专业渔药生产企业150多家，兼营渔药的厂家300多个，主要集中在山西、江苏、湖北、湖南、广东、浙江、北京等地，生产的渔药种类达300多种，产量2.5万吨，创产值3亿多元。所生产种类包括环境改良剂、消毒剂、抗微生物药品、杀虫驱虫剂、调节代谢生理机能及营养药、防霉剂和抗氧化剂、中草药、生物制品和免疫激活剂等各种类型的渔药及制剂数百种。

渔药需求的快速增长，也带动了渔药销售业的发展，特别是90年代后我国的渔药经营企业也迅速增加，目前，全国有渔药销售点3500多家，年销售总额10亿多元。主要以药物厂家直接销售、兽药销售点或饲料销售点代售、水产研究所或渔业技术推广部门代销、个体业者代销等为主。渔药经销点的分布主要集

中在沿海集约化程度高的沿海或内陆养殖重点地区，在有些沿海养殖重点地区渔药销售点的数量为兽药销售点的好几倍。

3. 渔药使用现状 随着水产养殖业的发展，渔药使用量增长很快，养殖用药成本在养殖成本中的比重逐年增加。对虾等经济价值较高的特种养殖品种用药成本高达生产成本的 30%，而“四大家鱼”常规品种的用药成本一般为 3% 左右。据统计，70% 渔药是用于特种水产品，只有 30% 是用于常规品种。目前用药最多的是对虾，其次为鳊鲌、甲鱼、河蟹、贝类等。常规品种用药主要有生石灰、有机磷、敌百虫等价格低的清塘、肥水、杀虫药物，对于环境改良剂、抗微生物药品等价高的一般不使用；而对虾、河蟹、贝类及特有经济鱼类主要使用较多的为环境改良剂、消毒剂等；甲鱼、鳊鲌等工厂化集约化程度高的养殖中抗微生物药品、杀虫驱虫剂、生物制品、调节代谢生理机能的药物使用较多。目前中草药的使用也比较广泛。用药的方法主要为遍洒法、悬挂法、浸泡法、浸沏法、涂抹法、口服法、口灌法、注射法等，其中以遍洒法、悬挂法、浸泡法为主，其他方法只是用于繁殖催产、苗种消毒等特殊阶段。大多数渔药是通过投入在养殖水体中积累到一定浓度才能发挥作用的，对环境的毒副作用较大。用药时间主要集中在 5~10 月（养殖发病的高峰期）。

4. 监督管理现状 国务院颁布的《兽药管理条例》规定了各级畜牧兽医部门为渔药主管部门。长期以来，渔药生产许可证、渔药新药、新制剂的产品批号也由国家或省级的畜牧主管部门审批；渔药的经营许可证也由省级或地方畜牧主管部门审批；对渔药生产、经营、使用过程中的监督管理，由各级畜牧兽医主管部门管理。渔业主管部门只是从行业技术的角度作协助性的管理工作。

20 世纪 90 年代后，社会各界十分重视渔药管理。为加强渔药管理工作，1996 年农业部下发了《进一步加强渔用药管理工作的通知》（农牧发 [1996] 2 号）在各地的兽药评审委员会中

增加渔药方面的专家，并吸收渔业部门参与渔药使用管理的职能等。1997年，农业部渔业局委托长江水产研究所、黄海水产研究所和浙江水产研究所对市售渔药进行了抽检，初步掌握了渔药生产和经营情况。1999年组织制订了《水产养殖禁用药物目录》、《水产养殖允许使用药物目录及用法》和《水产养殖安全卫生操作规范》等。1999年农业部组织对山东、辽宁、江苏、浙江、广东的17家企业的水产养殖产品进行了药残抽检，对部分水产养殖品中的土霉素、四环素、金霉素等药物残留进行了监督检查。2000年4月农业部畜牧兽医局和渔业局联合发文（农牧药发[2000]26号）要求各地“进一步加强渔药管理工作”。明确各级渔业行政主管部门负责对从事水产养殖的单位和个人的渔药使用情况进行监督检查。

### 第三节 国家对渔药无公害生产、使用的相关法规、条例

随着渔业的发展，尤其是水产养殖的迅速发展，渔药生产和渔业市场同步发展，并呈现出繁荣景象。为使渔药生产、经营、流通、监督、检验、使用等各环节有序进行，全国人大、国务院、农业部制定了有关渔药方面的法律、法规、规章、规范性文件等，为从事药政、科研、和生产单位提供了方针政策依据。

渔药作为一种渔业特殊商品，有其特性，也有与其他商品的共性。因此，渔药的生产、经营与流通过程必须符合国家相关的法律法规和部门制定的规章制度。

1. 法律、法规 目前与渔药有关的法律法规是：《中华人民共和国产品质量法》、《中华人民共和国标准法》及《中华人民共和国标准法实施条例》、《中华人民共和国广告法》和《广告管理条例》及《广告管理条例实施条例》、《中华人民共和国商标法》及《中华人民共和国商标法实施条例》、《中华人民共和国产品专

利法》及《中华人民共和国专利法实施条例》、《中华人民共和国计量法》及《中华人民共和国计量法实施条例》、《中华人民共和国刑法》、《中华人民共和国行政处罚法》、《中华人民共和国行政复议法》、《中华人民共和国行政诉讼法》、《中华人民共和国消费者权益保护法》、《兽药管理条例》。

2. 规范性文件 1987年制定的和2001年国务院颁布的《兽药管理条例》均规定了渔药作为兽药的一个组成部分。目前涉及兽药的行政规范性文件有核发《兽药生产许可证》、《兽药经营许可证》、《兽药制剂许可证》管理办法[1987年7月10日,农业部令第2号]、新兽药及兽药新制剂管理办法[1989年9月2日,农业部令第4号]、兽用新生物制品管理办法[1989年9月2日,农业部令第5号]、兽药药政药检管理办法[1989年9月2日,农业部令第6号]、进口兽药管理办法[1998年1月5日,农业部令第34号]、兽用生物制品管理办法[1996年4月25日,农业部令第6号]、农业行政处罚程序规定[1997年10月9日,农业部令第27号]、兽药广告审查办法[1995年4月7日,农业部令第29号]、生物制品生产车间管理办法[(1993)农(牧)字第13号]、关于下达《兽用麻醉药品的供应、使用、管理办法》的通知[80农业(牧)字第34号,80卫药字第36号,80国药供字第545号]、兽医微生物菌种保藏管理试行办法[(80)农业(牧)字第181号]、进口兽药抽样规定[1991年2月1日,农业部发]、兽药监督检验抽样规定[1993年8月1日,农业部发]、兽药批准文号管理规定(1998年3月10日,农牧发[1998]4号)、兽药监察所工作细则[1994年6月7日,农牧发[1994]16号]、兽药生产质量管理规范[1994年10月21日,(1989)农(牧)字第52号]兽药生产质量管理规范实施细则[1995年1月1日,农业部发]关于进一步加强兽药管理的通知(农牧发[1995]3号)、关于进一步加强渔用药管理工作的通知(1996年4月22日,农牧发[1996]2号)关于严

禁非法使用兽药的通知（1991年3月25日，农牧发〔1997〕3号）、关于加强兽药名称管理的通知（1998年3月10日，农牧发〔1998〕3号）、动物性食品中兽药最高残留限量（1997年9月4日，农牧发〔1997〕7号）、饲料药物添加剂允许使用品种目录（1994年3月7日，农牧发〔1994〕7号）允许作饲料药物添加剂的兽药品种及使用规定（1997年9月1日，农牧发〔1997〕8号）、关于加强饲料药物添加剂管理的通知（1998年5月13日，农牧函〔1998〕9号）、兽药在饲料中检测方法（1997年9月18日，农牧发〔1997〕9号）、水产养殖禁用药物目录、水产养殖允许使用药物目录及用法、水产养殖安全卫生操作规范、进一步加强渔药管理工作〔2000年4月，农牧药发（2000）26号〕、关于加强水产养殖用药管理工作的通知等。

3. 标准 在部门制定的无公害食品系列中有关水产食品的有：兽药广告审查标准〔1995年3月28日，国家工商行政管理局令第26号〕、无公害食品渔用药物使用准则（NY5072-2001）无公害食品水产品中渔药残留限量（NY5070-2001）。

国家、部门制定的一系列行政法规，为规范渔药的使用起到保驾护航的作用，同时对安全用药、减少公害起到保障作用。

#### 第四节 无公害渔药及其使用技术的发展趋势

降低渔药使用的危害是一个复杂的系统工程，必须从源头上抓起，树立安全用药、科学用药、合理用药的观念。应符合我国渔药管理的指导思想。

树立安全用药理念、健全法律法规、鼓励开发高效低毒无残留渔药、严格审批制度、加强市场监管、控制渔药使用、确保水产品质量和水域环境的安全。

1. 建立完善的渔药管理法规与标准体系建立、健全与渔

药产业相适应的渔药管理法律法规体系及相关的配套法规、规章,把渔药生产、经营、使用的管理纳入到有法可依、有法可循的法制轨道。在此基础上制定完善。

制定一系列符合健康养殖的渔药国家、行业、企业标准,确保水环境和水产品的安全。制定新的临床试验、生产、品质管理以及售后调查的标准,使渔药从新药的审批、原材料的采购、产品的质量以及销售等环节得到保证,使渔药的质量和始终控制在一个有效的体系之中。新产品的审批按照相关的标准明确审批权限,确保审批制度的严肃性,做到新药审批有章可循。

2. 确立渔药研究的指导思想 针对我国水产养殖现状、渔药管理水平,明确渔药研究、生产、使用的指导思想。我国是世界上惟一水产养殖产量大于捕捞量的国家,“以养为主”是我国渔业产业的最大特色,由于养殖产量大,病害问题突出,因此我国的渔药管理只能建立在“控制用药”的基本理念,但渔药如使用不当,一旦残留将铸成公害,所以易被人们当作污染源,看作食品的化学污染物。因此,应加强渔药科学研究工作,开创科研先行、使用在后的渔药研发的新思路,改变渔药科研滞后的现状。

渔药的研究不仅担负着新药的研制与开发任务,更主要的是从医药、兽药、农药中选择适用于渔业的药物,有目的地通过药物筛选,确定那些对水生动植物病害防治或机体健康生长可能是有效的药物,并研究这些药物对水生动植物机体和病原体的作用及机体对药物的反应,即药物副作用(如致癌、致突变、致畸的情况),阐明药物与机体间的相互作用规律及药物对养殖对象的急性和慢性的有影响等。根据这些研究最后确定用药剂量或浓度、用药途径、疗程、停药期、可能产生的副作用以及可能达到的疗效等。

3. 养殖病害走“防重于治”的道路 渔药的研究、开发和应用是密切联系的,因此渔药使用管理是水产病害防治工作的重要组成部分,其基本原则应体现病害防治中“预防为主、防治结

# 第一章

---

## 无公害水产品生产适用 渔药的研究与开发

水产养殖过程中的病害问题目前已成为制约我国水产养殖发展的一个重要因素。据统计,近年人工养殖生物病害在 200 种以上,每年有 1/10 养殖面积发生病害,年损失产量在 15%~30% 左右。淡水养殖鱼类、对虾、鳗鲡、中华鳖等以上养殖品种相继发生暴发性病害,损失极为惨重。造成这种局面的原因是多方面的。我国水产养殖中的健康管理和病害控制技术的研究远远滞后于生产的发展,再加上大的生态环境的恶化,形成了养殖环境恶化,病害增多,用药量增加,药效降低,用药量又加大了恶性循环。不但养殖成本增加,效益下降,而且大量用药对生态环境产生了极为不良的影响,由于水产品中药物残留或残留量超标,甚至对人类的健康带来严重的威胁。渔药的使用作为病害防治系统工程的一部分,与养殖工艺改进、环境优化、抗病品种使用等结合配套,显示出越来越重要的作用。目前渔药在水产养殖业中越来越受到重视,使用种类和数量也不断增加,一些危害严重的病害由于药物的使用而得到控制。据统计我国目前渔用药物生产厂家有数百家,开发品种多达千余种。由于我国渔药的发展历史较短,专门从事渔药研究的人员不多,现生产上使用药物大部分是由兽药或者人用药移植来的,缺乏对药效学、药物代谢动力学、

毒理学及对养殖生态环境的影响等基础理论的研究。一些药物在实际应用中还存在疗效不明显、毒副作用较大及使用剂量不准确、药物残留量超标等问题。为了充分发挥渔用药物在水产养殖病害防治中的作用，需要有关部门充分协作，针对目前危害较大的性流行疾病的特点，根据行业疫病防治需要，有计划地研制开发无公害水产专用药物。无公害渔药开发研制要求疗效显著、效果确实、安全无副作用，符合“渔用药物使用准则”及“兽药管理条例”等相关管理规定，从而达到提高养殖成活率，促进水产养殖业不断持续、稳定发展的目的。

## 第一节 无公害水产品生产适用渔药的基本要求

渔药是为提高水产养殖产量，用以预防、控制和治疗水产动物病、虫、害，促进养殖品种健康生长以及改善养殖水体环境所使用的物质。无公害渔药，顾名思义应是不会对社会造成负面作用的渔药，这其中所指的负面作用是指对养殖对象、养殖环境以及对人类本身可能造成的不良影响。

1. 渔用药物使用后应以不危害人类健康和破坏水域生态环境为基本原则。

2. 渔用药物必须是具有兽药生产许可证的正规兽药生产企业生产，且取得产品批准文号或者我国具有进口兽药登记许可证的合法进口渔药。

3. 渔用药物的毒性低、副作用小和用量低。

4. 渔药必须容易分解或降解，其分解或降解的产物基本上是无害的或者很容易通过其他动物转换，从而在水产养殖对象的组织或水域环境中消失，避免养殖对象的组织中或环境中积累。

5. 无公害渔药必须要提供有关的毒性试验报告，其中包括急性毒性试验、胚胎毒性试验、行为反应测定、亚急（慢）性毒

性试验和慢性毒性试验；特殊毒性试验，从而确定相关的毒理学指标和参数，确定它的毒性大小。任何毒理学指标不明的药物、任何有致畸、致癌、致突变的药物均不可作为无公害渔药使用。

6. 药物在杀灭病原体或改变养殖环境或增强养殖对象免疫反应的同时，会产生一定的副作用，如给养殖对象带来较大的刺激，从而产生较大的应激反应；如影响养殖动物的正常摄食，从而使生长减缓；如养殖对象的某些器官或组织带来不利的影响或负面效应；如使养殖环境发生一些变化而影响了养殖对象的正常生理活动或使环境的修复需要一定的条件和时间；等等。无公害渔药应使这种负面影响控制在最小的程度，如对环境的影响能及时修复，对养殖对象的应激应控制在它们所能承受的范围。

7. 只有较小的使用剂量，才会减少其毒副作用，也才会在使用成本上有较大的降低，获得较大的使用价值。

8. 渔用药物在鱼体内半衰期短，体内消除快和标记残留量低。

9. 剂型设计合理，给药途径方便、质量稳定、疗效确切、经济实用。

## 第二节 无公害水产品生产适用渔药研究与开发的基本理论

### 一、无公害渔药研究与开发的基本原则

无公害渔药是一种要求较高、开发研制难度较高的渔药。研究与开发无公害渔药时既要考虑它应具有疗效显著，给予途径方便和价格便宜特点，而且更要注意它的安全性，它不应对人、环境和养殖对象产生较大的危害和副作用。无公害渔药的研制应符合

合“渔业法”及“兽药管理条例”等相关法律法规的规定，也应符合国内外相关标准的要求。无公害渔药的报批应提供完整的、真实的、有效的研究报告，其中包括药物的设计原理和国内外现状的说明，包括药动学、药效学、毒理学以及药物的稳定性、临床试验等方面的报告，包括药物使用方法和安全性分析报告。无公害渔药的生产应该严格按照 GMP 生产的要求进行。

## 二、药物代谢动力学和药物效应动力学是无公害渔药研究与开发的基本理论

无公害渔药研究应该以它的药物代谢动力学和药物效应动力学为基础，以此来掌握药物与水产动物机体的关系，正确评价药物在防治水产动物疾病中的作用。

药物代谢动力学和药物效应动力学是渔药药理学的两个重要组成方面，它是专门研究药物与水产养殖动物机体之间相互作用的一门科学，它也是药理学的一个重要分支。它为临床合理用药，预防和治疗水产动物疾病提供了基本理论，并起着十分重要的作用。随着渔药研究的深入和发展，随着水产养殖界对无公害渔药的要求，渔药药理学已成为渔药研究与开发的一个重要的应用基础理论学科。

1. 药物代谢动力学 药物代谢动力学，简称药代动力学或药动学，是研究机体对药物的处理过程的科学，具体来说研究药物在体内运转及代谢过程，包括药物的吸收、分布及代谢，药物在水产动物体内的存在位置、数量及随时间变化的规律。通过药代动力学的研究可以科学地掌握药物效应的强弱、持久，为制定药物的给与剂量、给药间隔时间、给药次数以及休药期提供依据。

在研究与开发无公害渔药时，几个关于渔药药代动力学的基本概念是十分重要的。理解和应用这些概念将有助于我们对渔药

的合理使用。

(1) 半衰期 (half - life)。它包括消除半衰期 ( $t_{1/2}$ )、吸收半衰期 ( $t_{1/2K_a}$ ) 以及分布半衰期 ( $t_{1/2\alpha}$ )。消除半衰期是指药物在水产动物机体体内消除一半所需的时间, 或者血药浓度降低一半所需时间。常用  $t_{1/2} = 0.693/k$  表示。当经过 3.32 个、6.64 个、9.96 个半衰期时, 药物在水产动物体内消除分别为总量的 90%、99% 和 99.9%。只有当药物的吸收和分布远快于消除的情况下, 消除半衰期才能比较准确地衡量体内的消除速率。在研究某些缓释剂时, 它们的半衰期的延长是因为长期的吸收影响了表现的半衰期, 实际上它们的清除率并没有发生变化。通过半衰期, 我们可以从理论上确定所使用的渔药给药的浓度与间隔时间, 一般来说, 给药的间隔时间不应超过该药的半衰期。

(2) 生物利用度 (bioavailability)。它是药物吸收速度与程度的量度, 是给予药物制剂后能被动物机体吸收的有效性, 实际上也就是药物的吸收率。生物利用度 = (实际吸收的药量 / 给药剂量)  $\times 100\%$ 。生物利用度也可通过药时曲线上的三个重要参数来确定, 以此对两种制剂进行比较: 药时曲线下面积 (AUC); 峰值血药浓度 ( $C_{max}$ ); 达峰时间 ( $t_{max}$ )。

(3) 表观分布容积 (apparent volume of distribution, Vd)。它是血药浓度与水产动物体内的药物间的一个比值, 指体内药物按血浆中同样浓度分布时所需体液总容积, 它并不代表具体的生理空间。根据表观分布容积我们可对药物的分布情况做出推测, 由此可决定药物分布的广泛程度或药物与组织成分的结合程度。

(4) 稳态血药浓度 (steady - state plasma - concentration)。它是多次给药药物达到治疗水平时, 血药浓度维持一定水平或在一定水平上下波动时的浓度范围。在用渔药治疗水产动物疾病时, 常连续给药, 使其达到稳态血药浓度。

(5) 药时曲线下面积 (area under concentration - time curve, AUC)。它代表一次用药后的吸收总量, 也反映药物的吸收程

度。它的单位是药物浓度与时间的乘积。

(6) 药时曲线。它是血药浓度随时间变化的曲线，这条曲线是以时间为横坐标，药物的一些特征数量（如体内药量，血药浓度、尿药排泄速度等）为纵坐标而作出的各种曲线。药时曲线形象地表示了某种渔药的药代动力学特征。

2. 药物效应动力学 药物效应动力学，简称药效动力学或药效学，它是研究药物对机体的作用所引起的生物效应及其作用原理的科学。它是探索来自药物、机体以及环境条件对药效的影响。在研究渔药药效学的时候，要必须熟悉它作用“量”的规律。这里所涉及的数量包括两个方面，其一是作用的强度，也就是作用的强弱，幅度的宽窄；其二是作用的时间，也就是起效时间的迟早，维持时间的长短。这里应该强调的是，许多药物的作用并非固定不变的，而是可能受到药物的制作工艺、水产动物的机体状态以及环境条件等方面多种因素的影响而发生一定量的、甚至质的变化。因此只有根据水产动物的实际情况，采取适当的用药方案来调整药物作用的性质、强度和ación，以增强其治疗作用，防止或减轻药物的副作用和毒性。

关于药效学，有几个概念在研究无公害渔药时是要特别关注的。

(1) 量效关系和量效曲线。以药物的剂量（或对数剂量）为横坐标，以药物的效应（实际数值或百分率）为纵坐标作图所得到的曲线为量效曲线。量效曲线反应了药物的剂量和作用强度之间的关系。通过量效关系（曲线）可以反应药物的性质，因此研究量效关系的规律有着十分重要的价值。

通过量效曲线，我们可以获得任何一种渔药的 4 种重要信息：最大作用强度（*maximum efficacy*）。它是药物的最大效应，当达到最大效应后，剂量的增加则不会再发生作用。效价强度（*potence*）。它是药物产生一定强度的效应（一般指达到治疗有效效应）时所需要的剂量。剂量越小，则表示该渔药的效

强度越高。 曲线的斜率。斜率表示效应随剂量的变化幅度变化的大小。一般来说，药物曲线中间段的斜率最大，因此该段所表示的半数有效量、半数致死量等剂量数值具有重要的意义。 曲线数值的变异程度。常用曲线各点的标准差来表示。

对治疗水产动物疾病时一般只需要渔药发挥治疗所需强度的作用，作用太强有时会产生不利的影晌。在决定治疗量时，往往以半数有效剂量（ $ED_{50}$ ）作参考。

(2) 药物的安全性。治疗指数（therapeutic index, TI）是衡量药物安全性的指标，以  $LD_{50}/ED_{50}$  的比值来表示。一般情况下 TI 越大，表明药物疗效越高，安全性也越大。但在有些情况下 TI 数字也并不能反映其安全性较大，还必须以  $LD_1$ （或  $LD_5$ ）和  $ED_{99}$ （或  $ED_{95}$ ）之间的距离做出综合评价。

(3) 时效关系和时效曲线。时效关系和时效曲线表示了药物作用的动态变化过程，它是以时间为横坐标，药物效应强度为纵坐标作图所得到的曲线。从时效曲线可以得到药物的下列信息：

起效时间。它对急性病症有着较重要的意义。 最大效应时间。它是药物达到最大值时所需时间。 疗效维持时间。它是从起效时间开始到时效曲线下降，第二次与有效效应相交点之间的时间，它对选择连续用药的相隔时间有一定的参考意义。 作用残留时间。指曲线作用到有效效应线以下到作用完全消失之间的时间。它是确定渔药休药期的重要依据。

(4) 药物作用蓄积和中毒。在前次给药的“作用残留时间”内作第二次给药，即会产生药物的作用蓄积。蓄积过多就会产生蓄积中毒。因此在连续用药时必须同时考虑连续用药时的药代动力学资料和量效、时效关系，以免发生蓄积中毒。

### 三、药物自身的因素对无公害渔药作用的影响

渔药的作用是药物与养殖动物机体相互作用的综合表现。同

样剂量的某一渔药对不同的水产动物不一定都能达到相同的血药浓度，即使是相等的血药浓度也不一定都能达到等同的药物效应。有的差异可能很大，有的甚至出现质的差异。存在这种差异的原因可能存在于药物产生效应的任何一个环节，包括机体、环境、给药等方面的因素以及药物的本身因素。如果不了解这些因素，不结合具体情况加以调整，就难以达到最大疗效和最小副作用的用药目的。

在影响渔药作用诸因素中，药物自身的因素是很重要的，因为它不仅直接地影响着渔药的作用效果，而且这影响着渔药的毒性与对水产动物的安全。考虑其药物自身的因素，将会对无公害渔药的研究与开发有着较大的指导意义。

影响渔药作用的自身因素表现在以下几个方面。

### （一）药物的化学结构

药物的化学结构与药理作用有着密切的关系。药物的构效关系不仅影响着药物作用的强度与效果，而且还会影响着药物使用的安全。如氯霉素，它会引起再生性贫血，导致白血病，已被禁用；而它的衍生物——氟苯尼考（氟甲砜霉素）不仅保留了它的作用效果，而且还克服了氯霉素所造成毒副作用的缺点。又如磺胺类药物是通过它与 PABA 竞争二氢叶酸合成酶，妨碍敏感菌叶酸合成发挥抑菌作用；但是有些菌能从体外获得二氢叶酸，而使磺胺的抑菌作用受阻，只有当加入少量的甲氧苄胺嘧啶时，使二氢叶酸不能还原成四氢叶酸，而使磺胺的药效作用大大加强。

### （二）药物的理化性质

因为大多数药物是通过它们参加机体组织的生化过程而发挥其药理作用的，所以药物的理化性质决定着药物的作用。影响药物发挥作用的化学性质有药物的稳定性、酸碱性和解离度等，物理性状有药物的溶解度（脂溶性、水溶性）、挥发性和吸附力等。如三氯异氰尿酸在酸性状况下较稳定；漂白粉在空气中遇  $\text{CO}_2$  会缓慢潮解，失去药效作用。