

昆虫毒理学

下 册

张 宗 炳

科 学 出 版 社

昆 蟲 毒 理 學

下 冊

張 宗 炳 著

科 學 出 版 社

1 9 5 9

昆蟲毒理學(下冊)

著者 張 宗 炳

出版者 科 學 出 版 社

北京朝陽門大街117號
北京市書刊出版業營業許可證出字第061號

印刷者 中 國 科 學 院 印 刷 廠

總經售 新 華 書 店

1959年6月第一版

書號: 1690

1959年6月第一次印刷

字數: 348,000

精: 1—1,800

開本: 850×1168 1/32

(選)平: 1—2,000

印張: 12 1/4 插圖: 2

定價: (10) 精: 2.50
平: 2.00 元

內 容 提 要

本書分上下兩冊，上冊討論殺蟲藥劑對於昆蟲形態、生理生化作用的影響、以及昆蟲對殺蟲藥劑的反應；下冊討論殺蟲藥劑使用中對於自然的影響（包括動物、植物、人畜等）以及殺蟲藥劑的物理化學性質對殺蟲毒性的關係。

昆蟲毒理學是合理及有效使用殺蟲藥劑的理論基礎，它是殺蟲藥劑在生產實踐使用中所發展形成的新學科。目前，這門新學科尚無系統性的介紹，本書可以說是第一本這樣的綜述。

昆蟲毒理學下冊中包括三部份：殺蟲藥劑對於動物、植物及自然羣的影響；殺蟲藥劑的物理化學性質對於其毒效及毒性的關係；殺蟲藥劑毒力測定的統計分析。同上册一樣，本書可作為綜合性大學生物系昆蟲毒理學的教科書及參考書，也可以作為農學院植保系及植保工作人員的參考書籍。

著 者 說 明

1) 在原計劃之外,增加了第十六章“誘引劑與驅避劑”,因為這一方面的材料,國內殺蟲藥劑書籍中極為少見,而對於誘引及驅避的生理機制,最近十年內的發展及成就,幾乎全無報導。又鑑於誘引劑與驅避劑的重要性,及與昆蟲毒理的密切關係,因此,添加了這一章。

2) 原計劃中,龔坤元同志寫“毒力測定的統計分析”及熊堯同志寫“化學結構與毒性的關係”,由於龔、熊二位有更重要的寫作任務(編寫中國土農藥誌),結果這兩章還是由本人完成了。

下 冊 目 錄

第 九 章	殺蟲藥劑的化學結構與毒性的關係.....	383
第 十 章	殺蟲藥劑的物理性質與毒效的關係.....	459
第十一章	殺蟲藥劑對人類及其他動物的毒性.....	507
第十二章	殺蟲藥劑對植物的作用.....	560
第十三章	殺蟲藥劑對動物種羣的影響.....	607
第十四章	殺蟲藥劑之間的相互關係.....	654
第十五章	殺蟲藥劑毒力測定的統計分析.....	695
第十六章	誘引劑與驅避劑.....	743

第九章 殺蟲藥劑的化學結構與毒性的關係

化學結構與生物活性

殺蟲藥劑的化學結構與其毒性有密切的關係。常用的 DDT, 其中只有 pp' 同分異構體毒性才高; 666 中只有三種同分異構體對昆蟲才有毒性。這些就是顯著的例證。其實, 一切化合物的生物活性都與其結構有關, 化學結構影響了它的化學性及物理性質, 從而再影響了它對生理過程及生化代謝過程的影響。在這方面最早的研究是在藥理學, 也就是研究不同化合物的結構與其治療作用(包括殺菌, 對人體生理生化的影響)的關係。逐漸, 這樣的研究推廣到了其他部門: 維生素、激素、產癌素、生長素、殺蟲劑、殺菌劑、殺原蟲劑、殺細菌劑等等。事實上, 由於生產實踐上的需要, 由於這些新的、在生產實踐上有用的化合物的陸續發現, 並且由於對這些方面的新化合物的探索, 化學結構與生物活性的關係正逐漸在被人研究着。可以說, 一門新的科學——“化理學”(姑且名之, 現在還沒有真正的名稱)——正在成長之中。它研究化學物質的結構與其生物活性的關係。昆蟲毒理學實際上也可以說是其中的一部分。

在殺蟲藥劑方面, 結構與毒性的關係正在大力地被人研究着; 但是結果雖多, 得出的指導性結論還不多。我們將在下文作一綜述。

從昆蟲是一種動物; 因而與一般動物的生理生化過程有相同之處這一點來看, 那麼在藥理學方面的許多研究都有一定的參考價值。既然在這方面, 藥理學有一定的知識, 並且有許多殺蟲藥劑與治療藥劑有其相同之處(如有機磷化合物、二硝基苯酚類、某些砷製劑等), 因此, 在本章中先從這方面討論起; 並且在討論之前, 先討論一下一般的原理。

所謂一種化合物的生物活性乃是指這個化合物能够參預到生物的生理生化過程之中, 並且引起這生理生化過程的改變或阻礙它的這種性能。對於簡單的酶或蛋白質分子來說, 一個能引起刺激或抑制作用

的化合物，一個能使蛋白質分子改變其性質的化合物，就是所謂具有生物活性的物質。但是，一般的生物就是最簡單的細菌，其複雜的組織及生理生化過程，同一個簡單的蛋白質分子不可同日而語。因此，一個化合物的生物活性就不容易闡明，我們不容易知道究竟它是對於哪一個生理生化過程起了影響，也不容易知道在這一過程的哪一環節中起影響；甚至於知道了的話，由於生物體內各生理生化過程的相互依賴性，它的作用也不容易簡單地予以解釋。

化學結構與生物活性的研究史

已經指出，最早對於化合物的生物活性的研究是在藥理學方面開始的。約在十九世紀初葉，乙醚、氯仿等被用作了麻醉劑，接着就有許多人研究與探索新的麻醉劑；結果，許多藥劑在這一時期中大量出現：水合氯醛(1869)，鴉類的安眠劑(1888)，氨基苯甲酸乙酯(1890)，奴佛卡因(1900)，非那西汀(1899)，阿司匹靈(1899)等。在這樣一個廣泛探索及試驗時期之後，就出現了所謂“歐立許 (Ehrlich) 的時代”；這一時代也就是真正藥理學的開始。因為，在這時期，由 Ehrlich 開始，對於這些藥劑的作用機制與其結構的關係作了第一步的解釋。Ehrlich (1900, 1908) 在兩次演說中提出了他的側鏈“Side chain”學說，“側鏈”學說就是說，一個化合物具有一個“側鏈”(注意，這與化學中的“側鏈”不同意義，這是含有一個接受體的意義在內)，才能與某一生物、器官、細胞或生物物質起作用。Ehrlich 甚至於說，當兩個化合物具有相同的側鏈時，它們就有競爭作用，因為它們都與同一生物物質起作用。Ehrlich 的這些概念今天當然必須作一定的修改，但是基本上還是適用的。在這個時期中，繼續有許多新的藥劑被發現，但是更重要地乃是對於新藥劑的探索有了一些理論基礎。

在更後一個時期中，隨着生物化學及生理學的發展，隨着化合物的化學性質與物理性質有了更多的闡明，對於藥劑的藥理作用就有了更大的進展，在這時期中，化學結構與生物活性的關係開始明顯地被提出，同時，酶與蛋白質的研究使我們了解到生物活性的真正意義。例如，Loewi 及 Navratil (1926a, 1926b) 證明了毒扁豆鹼的生物活性

乃是由於它抑制了乙酰胆鹼的酶的水解。在這一時期，已經開始了根據理論及化學結構來設計新藥劑的工作。例如，幾種新的防治瘧原蟲的藥劑等。

在這一時期內，往往一個新藥劑的發現就引起了一系列的新藥劑。由於化學結構的研究，人們常對一種有效的藥劑，作一些結構上的改變，就獲得另外許多其他有用的藥劑。例如，Prontosil 在 1935 年被發現，接着人們研究出它的有效成分乃是氨苯磺胺。由此，就產生了一系列結構略加改變的磺胺藥劑。1940 年，氨苯磺胺的藥理作用被揭示了（即對 *p*-氨基安息香酸的韻抗作用），Fildes (1940) 在當時就提出了，新藥劑的設計與探索應該考慮到儘量與生物體內的天然代謝物在結構上相似，以便能夠參預進去（發生代替作用）而引起改變或抑制。Fildes 這一說法在當時起了一定的推動作用，因為後來的合成化學家們在尋找新藥劑時就有了一定的根據。

形態學在這時候也提出了一個新的問題。在研究生物的結構時，他們注意到了膜的普遍存在，發現有許多藥劑的無效是由於不能穿透細胞膜或其他膜或表皮。同時，血液及體液決定了某些水溶性及油性物質的行為。在瘧原蟲的治療中，一個問題便是藥劑能否到達到蟲的身邊，在治療肺結核時，也已經證明，在體外很有效的藥劑，用在體內完全無效。因此，化學結構與毒性的關係又添上了一個新的因素——穿透問題。

殺蟲藥劑的探索研究所經過的過程大致與上述的情況相似。但是在時間上它是最近 20 年中才發生的事，是在 DDT 發現之後才有大的進展（當然在這以前也有一些工作，如硫氰酸酯的研究）。新殺蟲藥劑的探索在近幾年內發展得比藥理學還要快，每年近萬種新化合物在被測定及試驗着。

新藥劑探索的兩條途徑

新殺蟲藥劑或是其他新藥劑的探索研究，目前還是雙管齊下。一條道路是嘗試性的摸索；由於化學工業的發展，新化合物不斷地產生，也有新的副產品的產生；這些都被拿來測定它們的生物活性。其中，就

可能發現十分有用的藥劑、殺蟲劑、殺菌劑等等。像上述的 *Prontosil* 及磺胺藥劑，像殺蟲藥劑中的 DDT、666 及最早的幾種有機磷殺蟲藥劑都是在這種情況下產生的。當然，這樣的情況逐漸會為第二種方法所替代；但是也必須認識到這一種方法可能發現出完全嶄新類型的藥劑。

第二條道路是第一條道路發展的結果。這就是當一種藥劑已被發現具有生物活性或殺蟲性能後，立即進行研究它的化學物理性質及生理生化作用。在這樣的研究基礎上，試製了許多與它結構大致相似，或物理化學性質相似的化合物，進行進一步的試驗。DDT 的類似物的研究，各種新有機磷殺蟲藥劑的進展都屬於這一種方法；我們可以稱這條道路為毒理或化理的探索法。應當指出，今天的毒理學研究也正是為尋求新殺蟲藥劑而服務，所以不應只看作是對於已知殺蟲藥劑的毒殺作用的闡明。

不幸的是，在新殺蟲藥劑的探索中，毒理探索法還不能充分應用；因為正如前幾章所顯示的那樣，對於許多有效的殺蟲藥劑的毒理作用還不充分明瞭。例如，最常用的 DDT 及 666，我們就只知道它是神經毒劑，而不知道它對神經的真正作用機制。因此，DDT 類似物的研究也還停留在表面的結構改變上，不能按照毒理作用來設計結構的改變。相反地，由於有機磷殺蟲藥劑的毒理作用比較已闡明，因而在探索新的有機磷化合物時有了更多的根據；所以近幾年來的進展也最快。關於這一點，我們將在下文中詳述。

在設計製造新殺蟲藥劑或任何新藥劑時，都必須考慮每一化合物的各方面；因為正如上文所述的，生物活性決定於其化學結構這一關係只是表面的，化學結構是通過其化學性質及物理性質而對生物起作用。許多化學性質極活潑的物質，由於物理性質不合適，就可以沒有生物活性；也有相反的情況。同時，一個化合物在生物體內也不只是對一個生理生化過程起作用。它也可以同時為生物體內的物質所破壞或改變。例如，DFP 是一個抑制胆鹼酯酶的有效藥劑，把 DFP 上的氟改為氯原子，化學性質更為活潑了，但是毒性却降低了；因為它們進入身體後，與其他無關重要的物質先起了作用，反而沒有抑制胆鹼酯酶。這

些都必須考慮在內,才能更好地設計化學結構來提高生物活性(或殺蟲藥劑的毒性)。

化學結構與化學活性

化學結構與化學活性的關係主要表現在兩方面: (1) 結構與生物體內天然代謝物的相似性, 因而具有取代能力(從而引起生物體內代謝

表 1 結構相似的物質的競爭抑制性

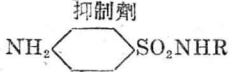
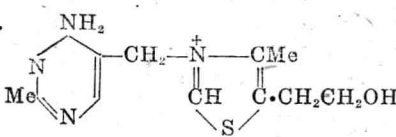
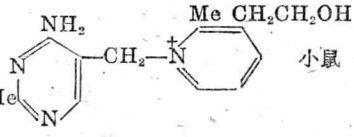
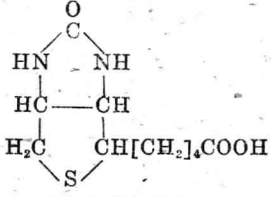
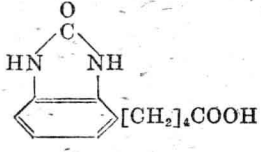
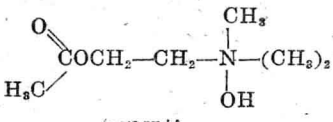
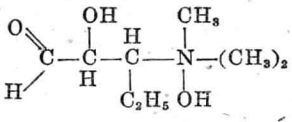
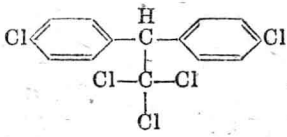
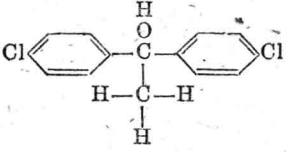
	代謝物	抑制劑	生物
1.	 <i>p</i> -氨基安息香酸		細菌, 原生動物
2.	$\text{HO} \cdot \text{CH}_2\text{CM}_2\text{CHOH} \cdot \text{CONH} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 泛酸 (pantothenic acid)	$\text{HO} \cdot \text{CH}_2\text{CM}_2\text{CHOH} \cdot \text{CONH} \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ 泛酸基牛磺酸 (pantoyltaurine)	細菌
3.	 抗神經炎素 (aneurin)	 吡嘧胺 (pyriethamine)	小鼠
4.	 生活素 (biotin)		細菌
5.	 乙硫胆鹼		高等動物, 昆蟲
6.	 DDT	 DMC	抗性家蠅的 DDT-除氯 化氫酶

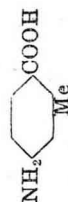
表 2 結構相似的物質的生物活性

代謝物

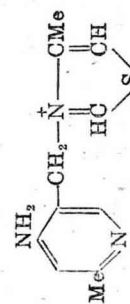
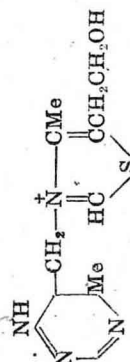
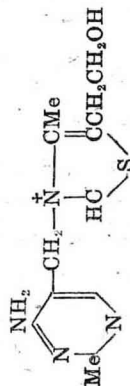
結構相似, 活性相似

結構相似, 活性降低

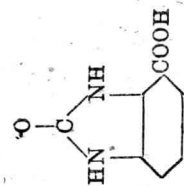
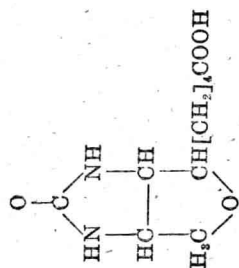
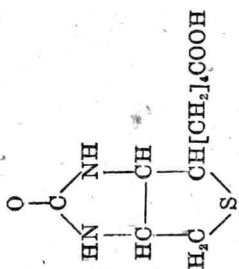
1.



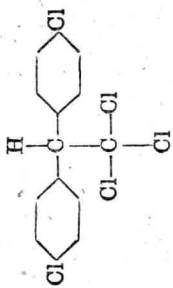
3.



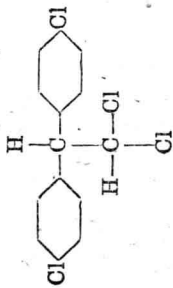
4.



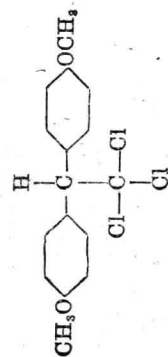
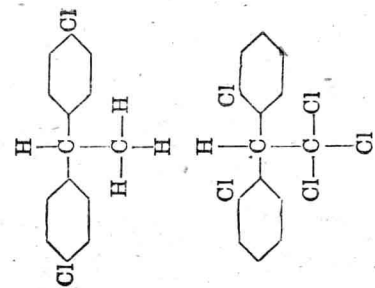
5.



DDT



DDD



甲氧-DDT

過程的改變)。這個取代能力的強弱乃是化學活性的一方面；(2) 化學結構增加了化學活性，因而與生物體內的物質更容易起作用。

在藥劑及殺蟲藥劑中，由於它們與生物體內天然代謝物的結構相似，而獲得生物活性的例很多。表 1 中舉了一些例，關於殺蟲藥劑方面的例子在下文中還要詳述，因此這裏多舉了一些其他方面的例。可以看出，這種活性實際上是取代的競爭。其實，我們已討論過的 DDT 增效劑（對抗性家蠅），有機磷殺蟲藥劑的毒性都屬於這一類。但是，在這一方面，我們實際上知道得還極少。有時候，結構十分相似，而生物活性却大大降低或甚至於完全消失了。在表 2 中，我們舉出表 1 中同樣的幾種類似化合物，但是它們的生物活性極低。關於這一類的例證，在下文個別殺蟲藥劑的討論中還可以看到很多。

應該了解，在紙面上畫出來的結構相似，在原子模型上不一定相似；相反地，在紙面上的結構似乎不相似，而在原子模型上可能很相似。這一點在下文討論到主體同分異構體中會特別明顯。

這裏可以附帶提起一下特殊性的問題。在化學活性中，有所謂廣泛的活性；這就是一種化合物對於許多物質都能起作用。例如，重金屬鹽類，它對於一般蛋白質都能起作用。在另一方面，有些化合物只與某一種物質起作用，對於其他物質就沒有作用。這一類化合物就是具有高度特殊性的化學活性。高度的特殊性表現在它的選擇作用，例如魚藤、除蟲菊對高等動物的毒性極低，而對於昆蟲的毒性極高，OMPA 對於某些昆蟲無毒，而對於蚜蟲極毒等等。對於這一類的化合物，化學結構的相似性才具有特殊的意義。

化學結構與物理性質

化學結構引起化學性質的改變在一定程度上是與其物理性質的改變有關的。很多情況下，化學活性決定於溶解度、擴散性、吸附性等物理性質。在下一章中，我們將討論殺蟲藥劑的物理性質與毒效的關係；那是就整個殺蟲藥劑（製劑）的物理性質來討論的。這裏，將先討論一下化學結構的改變對於物理性質的影響。

在同系物中，一般知道，每加一個 $-\text{CH}_2-$ 鍵，溶解度、蒸氣壓等大

約下降3—4倍。Ferguson (1939) 用一系列初級醇對細菌的毒效，發現毒性的改變與溶解度、蒸氣壓等有關，而這又與化學結構有關(圖1)。

在圖1中，可以看出：1) 對 *Bacillus typhosus* 的有效濃度；2) 醇的溶解度；3) 減少水的表面張力到 50 達因/平方厘米所需的濃度；4) 在 25°C 時的蒸氣壓；5) 在水與棉子油中的區分係數(以上均用對數值)。這5個特性都與碳鏈的長短有關；而它們所形成的曲線也幾乎都是平行的。這裏顯然看出了，毒性的改變雖是由於化學結構的改變，但是實際上是通過物理性質的改變而造成的。幾種硫氰酸酯對於 *Aphis rumicis* 的毒性也顯示出同樣的情況(Bousquet 等, 1935)。許多種氯化烴類的燻蒸毒性，更顯示出這是

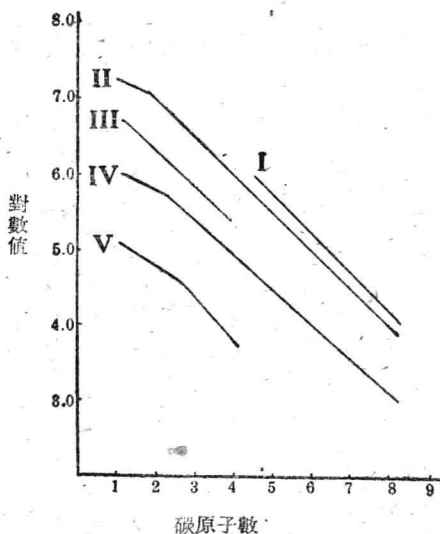


圖1 初級醇的物理性質與殺菌活性的關係

1. 溶解度(克分子 $\times 10^3$ /升)
2. 對 *Bacillus typhosus* 的有毒濃度(克分子 $\times 10^3$ /升)
3. 將水的表面張力減至 50 達因/平方厘米所需的濃度(克分子 $\times 10^3$ /升)
4. 在 25°C 時的蒸氣壓(毫米 $\times 10^4$)
5. 在水與棉子油間的區分係數($\times 10^3$)

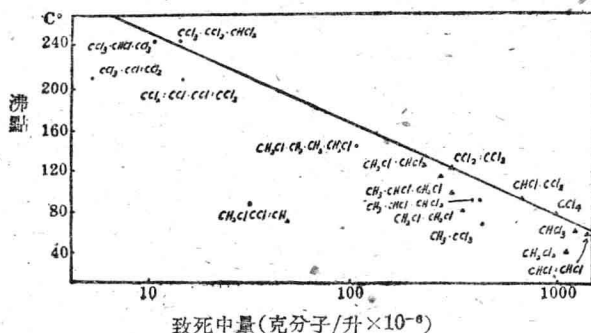


圖2 各種氯化烴的沸點與其燻蒸毒性的關係

與它們的沸點及揮發性有關(Brown, 1951)(圖2)及(表3)。當然，這裏可能還有其他影響因素(如 Cl 與 Br 之差別，飽和鍵與不飽和鍵之差別等)。

關於碳鏈的長

短及其他結構改變而引起物理性質的改變將在下面具體殺蟲藥劑的例證中再述。

表 3 各種氯化烴的化學結構與燻蒸毒性 (參閱圖 2)

	公 式	致死中量(毫克/升)
六氯丙烯	$\text{CCl}_2=\text{CCl} \cdot \text{CCl}_2$	1.1
S-五氯丙烷	$\text{CCl}_3 \cdot \text{CHCl} \cdot \text{CCl}_2$	2.5
2,3-二氯丙烯-1	$\text{CH}_2 : \text{CCl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$	2.9
六氯丁二烯	$\text{CCl}_2 : \text{CCl} \cdot \text{CCl} : \text{CCl}_2$	4.0
as-五氯丙烷	$\text{CCl}_3 \cdot \text{CCl}_2 \cdot \text{CHCl}_2$	4.1
1,3-二氯丙烷	$\text{CHCl} : \text{CH} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$	10
1,4-二氯丁烷	$\text{CH}_2\text{Cl} - \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$	11
Isocrotyl chloride	$\text{CH}_2 : \text{C}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$	12
二氯化乙烯	$\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}$	19
二氯化丙烯	$\text{CH}_2\text{Cl} \cdot \text{CHCl} \cdot \text{CH}_3$	40
1,1,1-三氯乙烷	$\text{CCl}_3 \cdot \text{CH}_3$	66
二氯甲烷	CH_2Cl_2	82
三氯乙烷	$\text{CCl}_2 : \text{CHCl}$	108
氯仿	CHCl_3	157
四氯化碳	CCl_4	185
丙烯基溴	$\text{CH}_2 : \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{Br}$	9
甲基溴	CH_3Br	11
Isocrotyl 溴	$\text{CH}_2 : \text{C}(\text{CH}_3) \cdot \text{CH}_2\text{Br}$	14
乙烯基溴	$\text{CH}_2\text{Br} - \text{CH}_2\text{Br}$	14
丁基溴	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	100
乙基溴	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2\text{Br}$	150

另一個重要物理性質引起化學活性改變的就是分子的形狀。碳鏈的加多也引起分子形狀的改變，但是主要是分子大小的變化。在很多情況下，分子大小不變，組成部分不變，而結構形狀改變，就引起了化學活性有很大的改變。這就是同分異構體的不同活性的問題。在殺蟲藥劑中，以及在許多其他化合物中，這是極普遍的現象。D型與L型氨基酸的差別，順式逆式的不同，對位、間位等的不同，有許多例可舉。

這裏，對於這些結構不同而引起的差異的一個解釋，就是生物的天然代謝物也具有不同的結構；因而只有結構形式相同的化合物才能起作用。關於666的一種毒理學說，即666與m-肌醇有相似的結構形

式，因而在代謝過程中取代了 *m*-肌醇而引起了某些生理過程的阻止。這個學說就是根據 666 丙體的立體結構形式與 *m*-肌醇的結構形式相同而提出的。也因為同樣原因，有人證明了 666 丙體不是這種立體結構時，這個學說就自然而然地失去了支持。

但是，結構形式的改變一定也可以影響到它與其他化合物的結合以及它的行為。例如，有人以為 *pp'*-DDT, *op'*-DDT 及 *oo*-DDT 的毒性不同就是由於氯原子在苯環上的地位不同，使得苯環的轉動可能性不同；而苯環之能否轉動決定了 DDT 的毒性(Riemschneider & Otto, 1954)。他們指出，在二苯三氯乙烷，兩個苯環是可以自由旋轉的，唯一的限制力就是苯環上的兩個在 *O* 位上的 H 的相拒力。在苯環的兩頭替上氯時(即 *pp'*-DDT)，這一情況不變。但是，在 *O* 位上替上氯時，它就影響了苯環的旋轉。Muller (1946) 在對稱的四甲基類似物中也發現同樣的情形，即 2, 2' 與 5, 5' 使苯環不能旋轉，毒性就低，3, 3' 與 4, 4' 使苯環能自由旋轉，毒性就高。Reimschneider 等還指出，1, 1'-雙(對氯苯)，1, 2, 2'-三氯乙烷有一定的轉動能力，因而有一定的毒性；而其 1, 2, 2, 2'-四氯衍生物，由於轉動絕不可能就失去了毒性。關於這一方面也還有別的學說(Rogers, 1953; Brown 等, 1950)，在下面具體殺蟲藥劑中再詳論；但是這裏已足以看出，結構形式的改變可以改變化合物的行為或活性。

結構形式的改變引起化學性質的改變也可能是由於改變了原子間結合的角度與距離等等。這一方面在理論化學中已有許多研究結果，但是它們與生物活性，尤其是殺蟲藥劑的毒性之間的關係還較少闡明。有機磷殺蟲藥劑的水解能力及與胆鹼酯酶結合的能力就與它的結構中的結合距離有關。Brown 等 (1950) 解釋 *pp'*-DDT 的毒性就是用結合角度來說明的；而 Woodcock 及 Skerrett (1953) 還利用了結合距離來說明 DDT 類似物毒性的改變(詳見下文 DDT 節)。

物理性質中另外兩個重要地影響毒性的因素就是表面張力及穿透能力；這些在一定程度中都可能隨了化學結構的改變而改變。關於穿透性及表面張力對於毒性的關係已在穿透作用的一章中討論過，這裏不再討論。只是指出，在化學結構改變時，一個化合物停留或吸附在