

新农药的研发

——方法·进展

陈万义 主 编

王龙根 李钟华 副主编

XINNONGYAO DE YANFA FANGFA JINZHAN



化学工业出版社

新农药的研发

——方法·进展

陈万义 主 编
王龙根 李钟华 副主编



 化学工业出版社

·北 京·

第1版第1次印刷

50.00元

本书由中化化工科学技术研究总院组织当前国内从事新农药创制工作的专家学者共同编写而成。

全书由 15 个专题组成,涵盖了当前新农药创制过程中的各个环节,从研发背景到农药分子设计、生物活性筛选、药效试验、毒理试验、安全环境评价、专利策略等均有阐述。

可供从事农药研究、生产的科研管理人员学习。也可供大专院校农药,植保,化工及生物学等相关专业的师生阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

新农药的研发——方法·进展/陈万义主编. —北京:化学工业出版社, 2007. 4
ISBN 978-7-122-00034-7

I. 新… II. 陈… III. 农药-研制 IV. TQ45

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 027018 号

责任编辑:杨立新 刘 军
责任校对:蒋 宇

装帧设计:潘 峰

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 刷:北京市永鑫印刷有限责任公司
装 订:三河市宇新装订厂
787mm×1092mm 1/16 印张 15½ 字数 400 千字 2007 年 3 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询:010-64518888 (传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899
网 址: <http://www.cip.com.cn>
凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:60.00 元

版权所有 违者必究

前 言

农药是动态发展的，即人们不断地利用当时的先进科学技术，开发出性能更好的新品种，淘汰老品种以适应农业发展的需要。

20 世纪 40 年代，滴滴涕等有机氯化合物、对硫磷等有机磷化合物及 2,4-滴等选择性除草剂的出现，适应了当时绿色革命的需要，农药步入有机农药的新时期，农药也得到了蓬勃的发展。随着农药在农业中的广泛、大量使用，它的负面影响也开始显露。1970 年，美国率先建立了环境保护机构（EPA），加强了对农药的管理。农药的管理工作也从药效管理逐步转向安全、环境管理。在 1970 年前后，农药中相继出现了拟除虫菊酯杀虫剂、磺酰脲类除草剂、1,2,4-三唑类杀菌剂和阿维菌素类抗生素等类型化合物。与此前的农药相比，它们的活性要高 1 个数量级以上。它们的出现，使农药步入了一个新的更新时期。

人口、粮食、环境都是 21 世纪社会持续发展的重要问题。农业要解决人类的粮食问题必须优质、高产，农药是防治农业有害生物不可缺少的工具，但 21 世纪的农药需要的是环境相容性好的农药。因此，为农业提供活性高、毒性低、环境相容性好的农药是农药工作者责无旁贷、光荣而又艰巨的任务。

20 世纪末期以来，世界农药行业的面貌发生了令人惊异的变化，呈现高度集中化。世界上的农药公司，特别是大公司通过频繁的、优势互补的兼合并，到 2002 年亦已形成 6 大超级公司，6 大公司的总销售额占了世界农药销售额的 80%。1987 年，占世界农药销售额首位的企业为 Ciba-Geigy（20.5 亿美元），Bayer（20.2 亿美元）次之，而 2002 年居首位的 Bayer crop science 达到了 62 亿美元（2004 年上升到 70 亿美元），居第二位的 Syngenta 为 52.6 亿美元（2004 年也上升到 60 亿美元）。

在农药进入新的更新时期之后，一个新的候选品种要能进入市场，必须在功能和环境相容性方面优于已有的品种，这就降低了新农药筛选的成功率。另一方面，在农药管理进入安全与环境管理的时期之后，新农药登记需要大量的安全与环境评价方面资料。完成这方面的试验资料，不仅需要时间，而且存在着被淘汰的风险，这又降低了新农药筛选的成功率。因此新农药的研发面临着筛选的成功率低、投资大、风险高和研发时间长的困惑。

面对 21 世纪与新农药研发的困惑，企业为了捕获这个商机，求得进一步的发展，不得不研究应对的方针与策略。世界农药企业面貌已发生了巨大的变化，通过优势互补的兼合并，化竞争的对手为合作的伙伴，增强公司的财力与技术力量，共解面临的困惑。从新农药研发的角度来看，世界农药企业的大型化，增强了抗御新农药研发风险的能力，是十分必要的。但从积极的方面来考虑，应该重视新农药研发的方法学方面的问题，提高筛选的成功率。

我国新农药研发的工作刚起步，财力、人力与经验均远不及国外的公司，更应该重视新农药研发的方法学的问题和借鉴国外这方面进展的情况。这一想法，得到了科技部和中化化工科学技术研究总院的支持，这是本书编写的背景。

本书是邀请有关专家撰写的，围绕新农药创制的问题分 15 章论述了相关的问题，其中

包括论述新农药研发的背景、困惑与前景、生态环境评价、毒理学安全评价、专利策略方面文章各 1 篇；抗生素农药和微生物农药 2 篇；关于分子设计、分子生物学和组合化学方面的文章 4 篇；有关生物筛选与药效试验论述 5 篇。

十分遗憾的是有几位专家因为工作实在太忙，应允撰写的稿件尚未能脱稿，而与出版社签约的日期已过，只能割爱了。好在结合我国创制新农药的工作，评述、借鉴国外新农药研究方法进展是一项长期的工作，本书只是开个头，意在引起同行注意这方面的事，而不求其全了。

最后，我们要向在百忙之中为本书撰稿的各位专家致谢，也衷心地希望读者们不吝指出书中不当之处或疏漏。

编者

2007-2-25

目 录

1 新农药研发的背景、困惑与前景	李钟华, 王龙根, 陈万义	1
1.1 引言		1
1.2 农业-农业有害生物-农药的关系		1
1.2.1 农业有害生物与农业并存		1
1.2.2 与农业有害生物的斗争: 复杂、持久		3
1.2.3 防治农业有害生物的方法		4
1.3 生态农业与传统农业的争议		5
1.3.1 争议的简况		5
1.3.2 几种取代化学农药的措施的进展简况		6
1.4 世界农药企业的变化		8
1.4.1 世界农药企业的大型化		8
1.4.2 世界农药生产地的变化		10
1.5 近 30 余年农药面貌的变化和新农药开发的困惑和机遇		11
1.5.1 近 30 余年农药面貌的变化		11
1.5.2 新农药研发面临的困惑		12
1.5.3 机遇		13
1.6 我国创制新农药工作的简况与几个值得重视的问题		14
1.6.1 我国新农药研发的简况		14
1.6.2 几个值得重视的问题		15
1.7 结束语		17
参考文献		18
2 农药活性分子的生物合理设计	贺红武	19
2.1 引言		19
2.2 生物合理设计的思路及特点		19
2.3 生物合理设计的研究方法与作用靶标的选择		22
2.4 基于酶或受体的功能与生化反应研究的干扰剂的设计与开发		23
2.4.1 运用酶化学机制的靶标酶抑制剂的设计与研究		23
2.4.2 受体的功能研究与干扰剂的设计		27
2.5 基于代谢机理研究的农药分子设计与开发		28
2.5.1 通过代谢机理的研究来开发前体农药		29
2.5.2 通过代谢机理的研究发现新的先导化合物		30
2.6 基于靶标分子结构的农药分子合理设计		31
2.6.1 靶标分子三维结构及配位基-靶标分子复合物三维结构的测定		31

2.6.2	研究方法与研究策略	32
2.6.3	研究实例——基于结构的 SD 抑制剂的合理设计	33
2.7	结束语	34
	参考文献	35
3	定量结构与活性关系研究在创制新农药中的应用	杨华铮, 邹小毛, 吴超 37
3.1	Hansch-Fujita 法	38
3.2	取代基参数	40
3.2.1	疏水性参数 (Hydrophobic parameters)	40
3.2.2	电子效应参数 (Electronic parameters)	43
3.2.3	立体效应参数 (Steric parameters)	44
3.2.4	指示变量	47
3.3	Free-Wilson 法	47
3.4	3D-QSAR 研究	49
3.5	QSAR 研究在农药创制中的成功实例	52
3.5.1	新型除草剂溴丁酰草胺 (bromotutide) 的设计	52
3.5.2	杀虫剂 Bifenthrin 的设计	53
3.5.3	新型杀菌剂 Metconazole 和 Ipconazole 的创制	55
3.5.4	新型水旱田两用除草剂 H-9201 的发现	56
	参考文献	58
4	组合化学方法在新农药创制中的应用	董喜诚, 陈杰, 唐庆红, 吕龙 61
4.1	引言	61
4.2	组合化学库的合成方法	62
4.2.1	固相合成方法	62
4.2.2	液相组合合成法	65
4.2.3	微波辅助组合合成	68
4.3	组合化学库的分析及纯化方法	68
4.3.1	高通量分析	69
4.3.2	高通量纯化	70
4.4	组合化学库的生物活性筛选方法	71
4.4.1	固相筛选	71
4.4.2	液相筛选	71
4.4.3	高通量筛选	71
4.5	组合化学方法在新农药创制中的应用	73
	参考文献	79
	附录	80
5	分子生物学技术在新农药研发中的应用	陶黎明, 吴军, 唐振华 84
5.1	概述	84
5.2	分子生物学技术在生物农药研发中的应用	84

5.2.1	分子生物学技术在重组杆状病毒中的应用	84
5.2.2	分子生物学技术在提高微生物杀虫效率上的应用	87
5.3	分子生物学技术对农药发展的影响	89
5.3.1	转基因作物是农药概念的延伸	90
5.3.2	转基因耐除草剂植物对农药的影响	90
	参考文献	91
6	新农药对生态环境安全性评价	石利利, 蔡道基 94
6.1	引言	94
6.2	农药环境安全评价指标与试验方法	94
6.2.1	农药的环境行为特性	94
6.2.2	农药环境毒理学指标	97
6.3	加强我国农药环境安全评价研究	99
6.3.1	完善农药环境安全评价体系	99
6.3.2	加强农药环境评价 GLP 实验室的建设	101
6.3.3	农药环境风险评价	101
	参考文献	104
7	农药的毒理学安全性评价	蔡磊明, 邢立国 105
7.1	毒理学安全性评价的目的和意义	105
7.2	毒理学安全性评价的基本内容	106
7.3	农药登记资料中毒理学安全性评价的要求	107
7.4	农药毒理学试验方法	108
7.5	毒理学安全性评价的发展趋势和特点	109
7.5.1	毒理学评价的规范化和国际化趋势	109
7.5.2	评价模式的转变	110
7.5.3	动物保护对安全评价发展方向的影响	111
7.5.4	新技术在安全评价中的应用	112
7.6	总结	113
	参考文献	114
8	杀虫活性的生物筛选	吴文君 115
8.1	经典的杀虫剂生物测定方法	115
8.1.1	昆虫神经毒剂的生测方法	115
8.1.2	特异性杀虫剂的生测方法	117
8.2	新农药创制中的杀虫活性生测方法	120
8.2.1	初筛	120
8.2.2	复筛	123
	参考文献	124
9	除草剂室内生物测定和创制除草剂的筛选	张宗俭 125
9.1	除草剂室内生物活性测定试验的基本要求	125

9.1.1	试材的选择和培养	125
9.1.2	稳定的环境条件	126
9.1.3	科学的测定方法	126
9.1.4	合理的试验设计	126
9.1.5	试验结果的评价和数据处理	126
9.2	经典的除草剂室内生物测定方法	127
9.2.1	电解质泄漏法	127
9.2.2	黄瓜叶碟漂浮法	127
9.2.3	浮萍法	128
9.2.4	小球藻法	128
9.2.5	黄瓜幼苗形态法	128
9.2.6	小杯法	129
9.2.7	玉米根长法	129
9.2.8	燕麦幼苗法	129
9.2.9	去胚乳小麦幼苗法	130
9.2.10	番茄水培法	130
9.2.11	培养皿法(高粱法)	130
9.2.12	萝卜子叶扩张法	131
9.2.13	小型植株法	131
9.2.14	稗草中胚轴法	131
9.2.15	除草剂在土壤中的移动性测定——土壤层析法	132
9.3	温室条件下除草剂生物活性测定	132
9.3.1	活性炭隔离法—测定植物吸收除草剂的部位	133
9.3.2	茎叶涂抹法—研究除草剂在植物体内的吸收传导	133
9.3.3	温度对除草剂活性影响测定	133
9.3.4	土壤湿度对除草剂活性影响测定	134
9.3.5	光照强度对除草剂活性影响测定	134
9.3.6	土壤有机质含量对除草剂活性影响测定	134
9.3.7	降雨对除草剂活性影响测定	134
9.4	创制除草剂活性筛选方法	135
9.5	我国创制除草剂生物活性筛选现状及展望	136
	参考文献	137
10	杀菌剂的筛选方法	倪长春 138
10.1	杀菌剂常规生物筛选的一般程序	138
10.2	微生物靶标对象的选择	139
10.3	室内生物活性测定	140
10.3.1	离体生物活性测定	140
10.3.2	活体药效测定	141
10.3.3	离体活体兼顾的重要性	143

10.4 杀菌剂筛选研究的进一步评价	143
10.4.1 预防与治疗效果试验	143
10.4.2 持效性试验	144
10.4.3 耐雨水冲刷性试验	144
10.4.4 紫外光的影响试验	144
10.4.5 熏蒸作用试验	144
10.4.6 内吸与传导作用试验	145
10.4.7 抗性评估	145
10.4.8 从植物病原菌生活史出发研究杀菌剂作用特性的测定法	146
10.5 杀菌剂筛选方法新进展	146
10.5.1 靶标酶与模型生物筛选法	146
10.5.2 高通量筛选	147
10.5.3 植物抗病激活剂筛选法	148
参考文献	150
11 杀线虫剂的筛选	廖金铃 153
11.1 生测线虫与指示植物	153
11.1.1 生测线虫的选择	153
11.1.2 生测线虫的培养	154
11.1.3 线虫的接种	154
11.1.4 线虫的死活鉴定	155
11.1.5 指示植物	155
11.2 筛选方法	155
11.2.1 室内筛选	155
11.2.2 室外筛选	156
11.2.3 杀线虫剂的田间试验	157
11.3 几类杀线虫剂的筛选简况	158
11.3.1 植物源杀线虫剂	158
11.3.2 微生物源杀线虫剂	160
11.3.3 一般化学杀线虫剂	162
11.4 展望	163
参考文献	163
12 农药大田药效试验及市场开发	曹勘程 166
12.1 田间药效试验的内容	166
12.1.1 新化合物对靶标生物的效果评价	166
12.1.2 新化合物的应用技术研究	167
12.1.3 新化合物对非靶标生物及生态环境的影响研究	167
12.1.4 农药登记田间药效试验和大面积示范	167
12.2 田间药效试验设计的基本原则	169
12.2.1 选择有代表性的试验地并设置重复	169

12.2.2	运用局部控制	169
12.2.3	采用随机区组排列	169
12.2.4	设立对照区及保护行	171
12.3	常用的田间药效试验设计方法	171
12.3.1	对比法排列的试验设计	171
12.3.2	随机区组排列的试验设计	171
12.3.3	拉丁方设计	172
12.3.4	裂区设计	172
12.4	试验处理及效果调查	173
12.4.1	选择试验地及划小区	173
12.4.2	试验地及种苗的准备	173
12.4.3	施药	173
12.4.4	取样调查	175
12.4.5	调查记载的内容	176
12.4.6	农药效果的评价	177
12.5	田间药效试验的统计分析	179
12.6	如何做好大田药效试验	182
12.6.1	新农药的药效评价	182
12.6.2	新农药的应用技术研究	184
12.6.3	田间药效试验常见问题及分析	184
12.7	新农药的市场开发	186
	参考文献	187
13	农用抗生素	陶黎明, 吴霞, 徐文平 188
13.1	引言	188
13.2	农用抗生素的筛选	189
13.2.1	微生物菌种的采集	189
13.2.2	有效菌株的筛选	189
13.2.3	抗生素的分离鉴别	190
13.2.4	抗生素的发酵培养和提取	190
13.2.5	农用抗生素的效果评价	191
13.3	农用抗生素的开发研究	191
13.3.1	农用抗生素产生菌的选育	192
13.3.2	农用抗生素的发酵	193
13.3.3	农用抗生素的提取及剂型	194
13.4	农用抗生素开发的进展	194
13.4.1	杀虫农用抗生素	194
13.4.2	除菌农用抗生素	195
13.4.3	除草及其他农用抗生素	196
13.5	农用抗生素研究方法的进展	196

13.5.1	利用化学方法对农用抗生素分子进行化学修饰	196
13.5.2	利用添加前体化合物而改变抗生素产生菌的代谢途径而 获得新农用抗生素	197
13.5.3	分子生物学方法在农用抗生素研发中的应用	198
13.6	结束语	200
	参考文献	201
14	微生物活体农药的研发	周燧, 喻子牛 204
14.1	生防细菌的研发	204
14.1.1	扩大野生菌株的筛选范围	205
14.1.2	对筛选的菌株进行质粒转移, 拓宽杀虫谱	205
14.1.3	对筛选的菌株在 DNA 水平上进行改造, 拓宽杀虫谱及提高杀虫活力	206
14.1.4	构建安全性 B. t. I 程菌	207
14.1.5	改进 B. t. 杀虫剂剂型	208
14.2	生防真菌的研发	208
14.2.1	诱变育种	209
14.2.2	准性重组	209
14.2.3	原生质体融合	209
14.2.4	质粒共转化	210
14.2.5	限制性内切酶介导转化 (REMI)	210
14.2.6	农杆菌介导转化 (ATMT)	211
14.2.7	剂型的改进	211
14.3	昆虫病毒杀虫剂的研发	212
14.3.1	基因缺失	212
14.3.2	修饰昆虫病毒本身的结构, 提高其杀虫活性	213
14.3.3	插入提高昆虫病毒杀虫活性的基因	213
14.4	昆虫病原线虫的研发	216
14.4.1	昆虫病原线虫的选育和改良	216
14.4.2	昆虫病原线虫共生菌的遗传改造	217
14.4.3	昆虫病原线虫的大量生产	217
	参考文献	218
15	农药专利申请的策略	赵霞, 李虹奇 221
15.1	我国农药领域专利保护的发展进程	221
15.1.1	化学物质的保护	221
15.1.2	农药组合物的保护	221
15.1.3	化合物制备方法的保护	222
15.1.4	农药专利的保护类型	222
15.1.5	国家知识产权局第八十号公告	223
15.1.6	专利审查指南的修改	223
15.2	有机化学和农药领域发明专利申请趋势	224

15.2.1	国内外历年申请的农药和化合物专利申请状况分析	224
15.2.2	近期研究开发新化合物的趋势	225
15.2.3	农药杂环化合物申请的国家分布	226
15.3	申请专利的策略	226
15.3.1	全面追踪世界各国的专利技术	226
15.3.2	以申请专利为目的制定工作实施计划	227
15.3.3	最大限度地谋求专利保护	227
15.3.4	以专利技术为依托的大量技术合作	228
15.3.5	专利权的保护	228
15.4	国内农药专利申请中应注意的问题	228
15.4.1	正确地认识申请专利的目的,恰当地选择申请专利的时机.....	228
15.4.2	基本专利申请	229
15.4.3	网状专利申请	229
15.4.4	产品输出国专利申请	231
15.4.5	获得专利权时应注意的问题	231
15.5	农药领域专利申请应满足的基本条件	232
15.5.1	化合物发明	232
15.5.2	农药组合物发明	234
参考文献		235

1 新农药研发的背景、困惑与前景

李钟华¹, 王龙根¹, 陈万义²

¹中化化工科学技术研究总院, 北京, 100011

²中国农业大学应用化学系, 北京, 100094

1.1 引言

从农药发展的角度来观察, 农药是动态发展、与时俱进的。也就是说, 农药的品种是新陈代谢的, 即新的、更优质、更符合农业需要和环境要求的品种不断地取代老品种。农药品种的新陈代谢, 是人们在不同的时期, 采用当时的新技术, 创制了符合当时农业需要和环境要求的药剂, 协助农业完成了提高单位耕地增产的目的。

20 世纪农药的发展, 特别是 20 世纪 40 年代以后的发展, 是迅速的, 对社会的粮食生产做出了杰出的贡献。但是随着农药大量、广泛的应用, 其对生态环境的负面影响也逐渐显露, 并日益受到各方面的关注与质疑。

上世纪末出现了一些令人关注的问题: 生态农业与传统农业的剧烈争议; 世界农药企业频繁的、令人目不暇接的兼合并; 我国农药研究开发的方针开始由仿制向自主创制转轨。此外, 近 30 余年来农药面貌变化的现状与发展趋势和农业-农业有害生物-农药的关系问题也是农药工作者关心的, 对新农药创制人员来说则是应该了解的。因此, 本文拟通过对上述 5 个问题的分析、讨论, 探讨新农药研发的问题。

1.2 农业-农业有害生物-农药的关系

1.2.1 农业有害生物与农业并存

植物是一座绿色的工厂, 她通过光合作用利用自然界的阳光、二氧化碳、水分和无机物通过光合作用为人类提供食物。植物是人类食物的来源, 但遗憾的是, 在自然界中, 植物(作物)同时也是其他生物的食物来源或寄主(图 1-1)。

在自然界中, 在一块未种植的土地上, 通常是多种植物竞争生存、并生的。耕地是农业的基本要素之一, 农业对耕地的拥有是排他性的, 因为人们在一块耕地上种植某种作物, 目的在于希望该作物生长良好, 为人们提供优质、高产的收获物。因此是不能允许非种植的植物在耕地上与作物竞争生存的, 生长在耕地上的非种植的植物被称之为杂草。

这些和人类竞争作物与耕地, 影响农作物产量的生物统称之为农业有害生物, 包括昆虫、螨类、线虫、真菌、细菌、病毒、鼠类以及各种杂草等。因此, 从本质上来说, 人类与农业有害生物的斗争是围绕农业这个平台竞争食物来源。

在自然界中约有 80 万种昆虫, 其中以植物为食料、造成农作物损失的约有 1 万多种; 有记载的线虫约 15000 种, 为害植物的约 2500~3000 种; 使植物致病微生物(包括真菌、

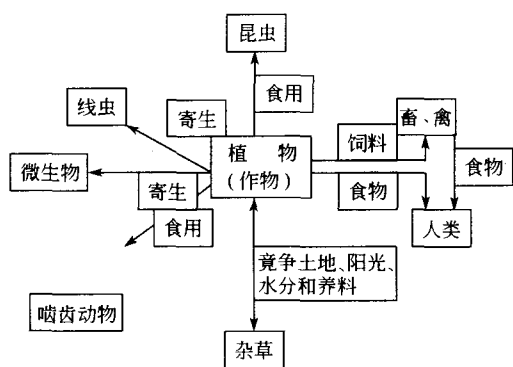


图 1-1 自然界中植物与人类和其他生物的关系

中，虫害占 12.3%，病害占 11.8%，草害为 9.7%。

这里引用 2 个具体试验的结果（表 1-1 和表 1-2）来说明用与不用杀虫剂和除草剂对作物产量的影响。表 1-1 中的数据是 1976~1979 年在盆栽试验条件下的试验结果，试验的目的在于了解表中所列的几种害虫对棉花、小麦、大豆、马铃薯造成损失的情况。结果表明，防治组的增产率是非常显著的。表 1-2 中的数据是美国 Illinois 大学连续 10 年进行试验所获得的平均数，结果表明，使用除草剂，玉米和大豆增产大于 20%，而小麦的增产（3%）则不显著。

表 1-1 盆栽实验条件下，用与不用杀虫剂，害虫对作物造成损失的比较^①

作物	害虫	损 失 率/%		增产率/%
		防治	不防治	
棉花				
	西南玉米螟 Southwestern corn borer	9.9	34.3	24.4
	青贮叶蝉 Leafhopper on silage corn	38.3	76.7	38.4
	南瓜十二星叶甲 Corn rootworm	5.0	15.7	10.7
大豆				
	墨西哥豆蝶虫 Mexican bean beetle	0.4	26.0	25.6
	蝽象 Stink bugs	8.5	15.0	6.5
	黎豆夜蛾 Velvet bean caterpillar	2.4	16.6	14.2
	尺蠖类幼虫 Looper caterpillar	10.5	25.5	15.0
小麦				
	麦岩螨 Brown wheat mite	21.0	100.0	79.0
	地老虎 Cutworms	7.7	54.7	47.0
	蛴螬 White grubs	9.3	39.0	29.7
棉花				
	棉铃象甲 Boll weevil	19.0	30.9	11.9
	棉铃虫 Bollworm	12.1	90.8	78.7
	红铃虫 Pink bollworm	10.0	25.5	25.5
	蓟马 Thrips	16.7	57.0	40.3
马铃薯				
	马铃薯甲虫 Colorado potato beetle	1.0	46.6	45.6
	欧洲玉米螟 European corn borer	1.5	54.3	52.8
	马铃薯微叶蝉 Potato leafhopper	0.4	43.2	42.8

① 资料来源：Washington Farmletter. Washington D C; Doane Agricultural Service, INC. 1979；转引自文献 1。

表 1-2 1966~1975 年玉米-大豆-小麦连种和玉米连种用除草剂的增产试验结果^①

连种作物与处理	平均产量 (蒲式耳)	用除草剂增产 /%	连种作物与处理	平均产量 (蒲式耳)	用除草剂增产 /%
玉米			轮用常用除草剂	53.5	25.6
连种玉米			不用除草剂	42.6	
轮用常用除草剂	128.5	26.4	玉米-大豆-小麦连种		
不用除草剂	101.7		轮用常用除草剂	54.9	23.6
玉米-大豆-小麦连种			不用除草剂	44.4	
轮用常用除草剂	138.9	21.9	小麦		
不用除草剂	113.9		玉米-大豆-小麦连种		
大豆			轮用常用除草剂	50.8	3.0
玉米-玉米-大豆连种			不用除草剂	49.3	

① 资料来源：Hawkins D E, Slife F W, Swanson E R. Illinois Agricultural Economics, 1977, 17 (1), 8~13; 转引自文献 1。

农业要获得丰收，就必须与农业有害生物进行斗争，因为农业与农业有害生物是并存的，有农业就有农业有害生物。当然农业有害生物对农业影响的程度，因自然条件和人为的因素而异。

1.2.2 与农业有害生物的斗争：复杂、持久

人们与农业有害生物的斗争是一场极为复杂、永无休止的战争。说它复杂，是因为我们种植的作物种类多（包括粮食作物、经济作物、果树、蔬菜等），即需要保护的对象多；每种作物（保护的对象）又都有各自的、生物学特性各异的多种病、虫、草害（防治对象），因此，防治的对象就更多了；由于保护对象与防治对象都是生物，因此斗争的工具或手段必须是选择性的，既要能有效地防治农业有害生物，又不能影响到作物。说它永无休止，是因为农业有害生物具有个体小、繁殖率高、适应能力强等特点。最后还必须认识到，农业有害生物的危害与环境条件的关系十分密切：例如，近年来，随着世界气温的上升，我国南方地区的害虫有向北蔓延的趋势；随着交通的发达与商贸、旅游活动的频繁，农业外来生物入侵的事例日益增加。有人初步统计，目前入侵我国的外来有害物种至少 400 多种，其中有些已引起了重大的经济损失，如水葫芦、紫茎泽兰、松材线虫、稻水象甲等。植物保护学家们已密切地关注着这一新的挑战。

这就是说，农业有害生物的防治工作不可能是一劳永逸的，只要自然条件适合或我们稍有疏忽，它们就会卷土重来，这种事例是很多的。这里用 2 个虫害的例子来说明。

蝗灾是一个典型的例子。据文献记载从春秋时期到 1949 年的 2600 余年中，我国发生过 800 余次蝗灾。20 世纪的 1920、1927、1929、1933 和 1938 年蝗灾均曾大发生，40 年代初几乎年年发生蝗灾^[2]。1933 年，飞蝗曾蔓延 10 省 265 个县。新中国建立之后，国家对治理蝗虫的工作十分重视，投入了大量的人力、财力和物力，制定了防治的策略与措施，基本上控制住了大面积的蝗灾。尽管农业部门对蝗虫的虫情一直进行着严密的监视，但近几年，个别的蝗区发生大量蝗蝻的报道仍不时见诸媒体。防治蝗虫的工作，从人工捕杀到利用药剂防治是一个进步。就药剂来说，亦已从六六六、马拉硫磷，发展到了第三代药剂氟虫腓。又如，20 世纪 90 年代我国棉铃虫大发生，原来有效的防治药剂均对之失控，1992 年造成全国棉花减产 1/3 的重大经济损失，仅山东省棉花就减产近 50%，损失高达 42 亿元。

病、虫、杂草的抗药性问题一直是困惑植物保护工作者的问题，它的产生显然是有害生

物逐渐适应环境的结果。一种抗病的作物品种育成之后，往往由于病原菌的生理小种发生了变异，抗病的作物品种又成为不抗病的。一种对某种有害生物有防治作用的药剂，在使用了一定时间之后，有害生物便逐渐对它产生抗药性，使防治的效果下降，甚至失效。这些事例足以说明，农业有害生物为了物种的生存，通过它们的适应能力、变异能力来适应新的环境。

因此，人们与农业有害生物的斗争是一种进攻与防御、制约与反制约的战争，此消彼长，永无休止！对此，我们必须有足够的认识，必须不断地改进斗争的策略与“武器”。从这个角度来看，可以说创制新农药也是一项永无休止的任务！

1.2.3 防治农业有害生物的方法

人类与农业有害生物斗争的方法是多种多样的。人们对农业有害生物的认识是在从事农耕活动的过程中逐步加深的，防治方法也是逐步改进的，从最早的人工防治，到利用各种天然源的物质进行防治，直到创制各种高效的药剂与农业有害生物进行斗争，也是一个漫长的发展过程。

防治农业有害生物的方法包括：

人工防治 以人工捕虫、除草等；

物理机械防治 以物理或机械的方法捕虫、除草，如用锄除草，用黑光灯诱杀害虫；

农业防治 利用各种农业技术措施，包括抗病、虫育种，轮作、耕地、间作等防治农业有害生物；

生物防治 利用害虫的天敌及各种微生物活体制剂防治农业有害生物；

化学防治 利用各种化学物质，包括天然的、人工合成的及通过微生物发酵合成的化学物质防治农业有害生物；

综合防治 农业有害生物综合防治的理念是20世纪70年代后为适应保护环境的要求而发展起来的，目的在于充分发挥各种防治方法的优势，克服过去过分依赖化学防治、滥用农药造成的生态环境污染，减少化学农药的使用量，降低化学物质对环境的负面影响。

各种农业有害生物的防治方法各有短长。化学防治方法具有药效高、作用快，有众多的品种可供选择，既适合大面积的防治使用，也可用于小块种植地的防治等优点。这些优点是其他防治方法远所不及的，因而使它在20世纪的农业有害生物防治（特别是20世纪40年代有机农药出现以后）中占据了主导地位，获得了广泛的应用，也促进了化学农药的发展。但随着化学农药的广泛、大量的应用，也逐渐暴露了它的负面影响：施药时可能杀伤非靶标生物（特别是有益昆虫）；其残留物可能污染粮食、蔬菜水果、土壤、水体等，进而影响到食品的安全性或伤及非靶标的生物（如水生物，后茬作物等）。

利用天敌防治害虫的优点是不会伤及非靶标生物和污染环境，但这种防治方法的防治效果受自然条件的限制，既难以稳定，也难以均衡。同时，它只能用于大面积的防治，不适合用于较小面积的防治工作。另外，作为商品饲养出售的天敌产品（如成虫），无论害虫是否发生，到时间必须释放，不能储存。

微生物活体制剂对农业有害生物的选择性强，对生态环境的影响小，是它的优点。其缺陷是它的活性成分是生物，不仅药效的发挥受到环境因素的影响，不易稳定，而且见效慢。同时，其商品制剂对储存的条件（尤其是温度）要求苛刻，多数制剂难以达到商品保质期（一般为2年）的要求。因此，微生物活体制剂的商品属性尚有待改进。