

抗凝血灭鼠剂应用研究

董天义 主编



中国科学技术出版社

序

人鼠之战已绵延数千年，但直到 20 世纪中叶，人类长期处于被动应付状态。究其原因，除了人类在知己知彼方面欠缺，对鼠情不甚了解之外，和武器不精也有直接关系。上个世纪 50 年代前后，随着对鼠类生态研究的长足进步以及抗凝血灭鼠剂的使用，局面有了改观。人类已可在局部地区有效地控制以至消除鼠害，掌握人鼠之战的主动权。此时，甚至有人认为，消除鼠害已非能或不能，而是为或不为之事。犹如 20 世纪 40 年代，在 223、666 问世后，有人对控制虫害的评价近似：过于自信，过于乐观。事物的发展常常一波未平，另波又起。矛盾都会因对方的发展而变化，因对方的变化而发展。抗凝血灭鼠剂的使用果然好景不长，不到十年，抗性鼠的个体和种群相继出现。继超级大国、超级市场等等之后，超级老鼠一词也频频亮相在媒体上。对此，人类不得不加速研究对付它们的新药。抗性不仅催生了新的急性灭鼠剂，也促成了能够消灭超级老鼠的第二代抗凝血灭鼠剂相继问世。人鼠之战开始新的回合，人类再次得分。可是，正像意料中的那样，第二代抗凝血灭鼠剂在大显神威的同时，对鼠类种群进行着更加严格的淘汰和选择，出现了更高层次的抗性个体。这标志着新的回合已经开场。可以断言，以人类的智慧和不屈不挠的精神，以鼠类的高度适应性和旺盛的繁殖力，人鼠之战还将一轮又一轮地进行下去。

本书丰富的内容和翔实的数据，客观地反映了抗凝血灭鼠剂在我国使用过程中遇到的问题和解决问题的探索，帮助读者通过表面现象，从本质上了解深层次的内涵。也许，从某一单篇文章

看，它和实际灭鼠无关；但联系前后三思则有助于解释甚至解决灭鼠中的实际问题。我认为，本书对学科的发展，对读者的帮助，不仅在于调查、研究的直接结果；同样在于它介绍的严谨的试验设计，科学的试验方法，分析与解决问题的思路；更在于它启示我们，控制鼠害之路漫长而坎坷，需要不断探索，不断创新，不断对鼠类的适应及时作出反应，争取在一轮又一轮的斗争中不断得分。如果读者将本书与主编者另一部专著《鼠类抗药性研究论文集》参照阅读，了解将更全面，获益将更丰富。主编将自己孜孜求索数十年的心血，精心提炼、浓缩奉献给同行，又一次为我国的鼠害防制事业作出了贡献。

21 世纪已经到来。鼠害治理的目标已从过去追求的斩尽杀绝，进步到综合治理、控制密度的更加理性的阶段。虽然我们非常希望逐步少用甚至不用灭鼠剂，但这是一个长期的战略目标。当务之急是坚决禁用强毒急性鼠药，代之以安全、高效的包括抗凝血灭鼠剂在内的合法鼠药。在保护生态环境、保护非靶生物的前提下，采取综合措施，把鼠密度控制到不足为害的水平。我虽年近古稀，愿鼓余勇勉力与主编者和大家同行。前景是光明的。

汪诚信

2001 年 5 月于北京

前 言

与人为害的诸多动物，首恶者是鼠。人鼠之战经历了几千年，人类从斗争中摸索出许多除鼠方法，有物理的（鼠夹、电子猫等）、生物的（猫、鹰等天敌）、化学的（熏杀剂和肠毒剂），还有生态的（控制鼠类孳生条件和建筑防鼠）。以上 4 类方法，前 3 类治标，后一类治本；治标是权宜之计，治本是百年大计。一般来说，随着人类社会文明进程，生存条件特别是居住条件改善，鼠害特别是家鼠危害趋于减少。但近来时有媒体报导，经济高度发达的国家大城市遭受严重鼠害。今年的《华东旅游报》登载这样消息：绝密文件被咬，豪华轿车座椅啃痕累累……。更有甚者，《大河报》报导：日本首相官邸老鼠横行，森喜郎首相向媒体报怨，“我无法相信这是人住的地方，我可以看见老鼠在大厅里乱窜……”。可见，高级建筑也可能受到鼠类侵扰；在强调治本的同时，不可忽视更不能丢掉治标措施。

在 3 类治标方法中，目前应用最广的是化学灭鼠中的肠毒剂，即经口食入、胃肠道吸收致死鼠类的灭鼠剂，就是通常所说的鼠药。鼠药有急性和慢性两类。有人认为，防制鼠害应速战速决，采用急性鼠药是上策；但真正做起来会感到欲速则不达。这是因为，有些常见鼠种有新物反应，即对生活环境中新出现物体的恐惧回避行为；见到爱吃的食物也是先少尝一点儿，如果吃的药作用太快，没到致死量就感到难受，凭着敏锐的记忆力，以后就不再上当。鼠类还有表现为领地和等级制的社会行为，等级高者占据着生存条件好的地盘；急性鼠药往往是那些经常处于饥饿状态的低等鼠先送死，其它鼠看到同类下场不再上当。所以，急性鼠药灭效差。再者，急性鼠药大都对人剧毒，一旦误食来不及抢救。从效果和安全考虑推荐使用慢性药。现有的慢性鼠药都是

抗凝血化合物，即抗凝血灭鼠剂；按化学结构这类灭鼠剂分为香豆素和茚满二酮两类，但两类衍生物作用机理基本相同。抗凝血类灭鼠剂作用缓慢，传统抗凝血鼠药还具有多次小剂量给药比一次大剂量给药毒力大的特点。根据这些特点，配成很低浓度的毒饵，鼠会反复吃，吃入致死剂量前不会发生停止摄食的中毒症状。正好克服了鼠的新物反应和社会行为。灭鼠效果好，对人和家畜则减少了误食中毒机会；又有特效解毒剂维生素 K_1 。故称高效安全灭鼠剂。二十世纪 50 年代初，以杀鼠灵为代表的抗凝血灭鼠剂问世，使鼠防工作进入了黄金时代。当时鼠防工作者乐观地认为，鼠害问题应刃而解。

但是，在推广抗凝血剂灭鼠数年后，英国首先发现了难以用杀鼠灵毒饵消灭的抗性种群，以后西欧和北美许多国家确认抗性种群的存在，而且 3 种家栖鼠都存在。后来研究证明，这种抗性不仅具有遗传特征，而且抗杀鼠灵的鼠类用其它传统抗凝血鼠药也杀不死。许多国家积极研究发展新灭鼠剂；70 年代中期以来相继出现许多种新型急性和慢性替代药，其中最具有使用价值的几种（如大隆、溴敌隆等）仍属杀鼠灵同系物，它们保持着传统抗凝血鼠药作用慢的特征，维生素 K_1 是對抗剂，但其急、慢性毒力差不明显，能有效防制杀鼠灵抗药鼠，故称第二代抗凝血灭鼠剂。以往具有交叉抗性的鼠药称第一代抗凝血灭鼠剂。然而，道高一尺魔高一丈，第二代产品没用几年也出现抗性。而且有调查认为：对第一代产品抗药的鼠类，第二代产品的效果也受影响；用第二代产品连续处理杀鼠灵抗药性现场，最终会形成所有鼠对杀鼠灵都抗药，第二代产品的药效也很快下降。抗性成为推广抗凝血灭鼠剂的最大障碍，与之相适应的对策研究也不断深入和发展。抗性生化机理研究认为，抗药鼠体内参与维生素 K（以下简称 VK）循环利用和凝血酶原复合物形成的酶发生变异，既不

受抗凝血剂抑制，本身活性也降低，自身合成的 VK 供不应求，要靠从食物中索取补充，所以抗性鼠只能生活在饲养场等 VK 丰富场所。一般环境抗性鼠竞争不过敏感鼠。所以，一旦发现抗性种群，停用此类鼠药若干年，抗性会逐渐缓解。

我国采用抗凝血剂灭鼠起步较晚。60 年代生产茚满二酮类的敌鼠钠盐，但由于仍按急性灭鼠剂的方法使用，直到 70 年代末还没有显示出它的优越性。进入 80 年代，抗凝血灭鼠剂应用研究广泛开展，杀鼠灵和杀鼠迷等香豆素类鼠药相继投产，大大促进了此类鼠药在我国的推广，鼠防工作取得了很大成绩。与此同时，抗药性研究也提上日程，1985 年成立了鼠类抗药性监测协作组；1991 年出版《鼠类抗药性研究论文集》。此后，各协作单位又开展了大量研究。现把研究资料整理出版，作为上述论文集的续编。需要指出，本书内容比前者有很大扩展，除了敏感性测定和抗药性调查，还包括常用抗凝血灭鼠剂药效比较研究，对付抗药性的新药选择，特殊环境灭鼠新剂型的研制，以及揭示抗药性发生发展规律的理论研究。考虑到灭鼠实验经常遇到数据资料的统计分析，还收录了常用统计软件应用内容。本书载文都是按照统一设计做的试验，试验药物又是组织者委托厂家生产的标准品，因此可以说数据是准确可信的。本书基本能反映我国抗凝血灭鼠剂应用和理论研究的最新进展。

由于编者水平所限，书中错误在所难免，殷切期望读者批评指正。

董天义

2000 年 12 月

目 录

一、研究总结

家栖鼠的抗药性及对策研究 董天义 (1)

二、敏感性测定和抗药性调查

抗凝血灭鼠剂实验室敏感性

和抗药性试验方法 董天义 (20)

江苏丹阳黑线姬鼠对杀鼠灵的敏感性 章进宝等 (26)

安徽凤台黑线姬鼠对杀鼠灵的敏感性 刘春生等 (28)

广东遂溪海南屋顶鼠对杀鼠灵的敏感性 肖文忠等 (30)

新疆草原兔尾鼠和灰仓鼠对杀鼠灵的敏感性 廖力夫等 (32)

北京市黑线仓鼠对杀鼠灵的敏感性 董天义 (34)

海南通什褐家鼠对杀鼠灵的抗药性调查 黄佳亮等 (47)

广东湛江和雷州黄胸鼠和褐家鼠

对杀鼠灵的抗药性 张世炎等 (48)

广东遂溪黄胸鼠对杀鼠灵的抗药性 李玉莲等 (50)

广东深圳褐家鼠对杀鼠灵的抗药性 练春林等 (51)

广州市小家鼠对杀鼠灵的抗药性 周培盛等 (52)

云南玉溪 3 种家栖鼠对杀鼠灵的抗药性 苏谦等 (53)

云南保山和潞西黄胸鼠对杀鼠灵的抗药性 王国良等 (54)

云南盈江黄胸鼠对杀鼠灵的抗药性 李继忠等 (56)

贵阳市黄胸鼠对杀鼠灵的抗药性 卢世乾等 (57)

湖南洞庭湖区褐家鼠对杀鼠灵的抗药性调查 周培盛等 (58)

江苏四地区褐家鼠和黄胸鼠对杀鼠灵的抗药性 章进宝等 (59)

河南开封和安阳家栖鼠对杀鼠灵的抗药性 李新民等 (60)

河南和山东四地区家栖鼠对杀鼠灵的抗药性 薛健等 (61)

山东莱州褐家鼠对杀鼠灵的抗药性 孙永秀等 (62)

兰州市褐家鼠和小家鼠对杀鼠灵的抗药性 第五进学等 (63)

北京市褐家鼠对杀鼠灵的抗药性 陈长安等 (64)

铁路四车站两种家栖鼠对杀鼠灵的抗药性 柴兰芳 (65)

三、药效比较

不同抗凝血剂毒饵对家栖鼠实验室药效

比较实验方法	董天义 (79)
四种抗凝血剂毒饵对小白鼠实验室药效比较	梁金树等 (85)
四种抗凝血剂毒饵对云南盈江黄胸鼠	
实验室药效比较	李继忠等 (87)
三种抗凝血剂毒饵对大白鼠实验室药效比较	董天义等 (89)
四种抗凝血剂毒饵对贵州天柱褐家鼠	
实验室药效比较	林孟华等 (90)
四种抗凝血剂毒饵对湖北蕲春褐家鼠	
实验室药效比较	岳木生等 (91)
三种抗凝血剂毒饵对济南市褐家鼠	
实验室药效比较	薛健等 (92)
三种抗凝血剂毒饵对山东莱州褐家鼠	
实验室药效比较	隋松春等 (93)
四种抗凝血剂毒饵防制养鸡场褐家鼠现场评价	葛学峰等 (98)
四、抗药性发展规律	
抗凝血灭鼠剂持续淘汰条件下的小家鼠	董天义等 (102)
五、第二代抗凝血灭鼠剂药效评价	
三种第二代抗凝血剂毒饵防制家栖鼠	
实验室效果评价	董天义 (111)
六、剂型研究	
抗凝血灭鼠剂石蜡毒饵的研制	董天义 (125)
胶泥添剂的研制及应用	董天义等 (135)
胶泥添加剂防制列车鼠患效果观察	赵素娥等 (139)
七、统计方法	
常用统计软件的应用	孙毅 (142)
八、附录	
有关抗凝血灭鼠剂研究的主要英文文献	(173)

家栖鼠的抗药性及对策研究

董天义

毒饵灭鼠是目前控制鼠害的主要手段。配制毒饵的灭鼠剂(Rodenticides),按作用快慢分为急性和慢性两类。不少人急于除害喜欢用急性药,尤其是马上见死鼠的药。但了解鼠类的生物学特性就会明白,作用快的药物并非好鼠药。褐家鼠(*Rattus norvegicus*)和屋顶鼠(*R. rattus*,我国代表种是黄胸鼠,*R. flavipectus*)都有明显的新物反应(Neophobia),即对生活环境中新出现物体的恐惧回避行为;见到爱吃的食物也是先少尝一点儿,如果吃的药作用太快,没到致死量就感到难受,凭着敏锐的记忆力,以后就不会再上当。所以急性鼠药灭鼠前,得先放几天不加药的食物当前饵(Pre-baiting),让老鼠吃几天,待失去警惕后再投放用这种食物配的毒饵。鼠类还有表现为领地和等级制的社会行为(Social behaviour);等级越高,占据的地盘生活条件越好。作用快的药往往是那些经常处于饥饿状态的低等鼠先送死,对其它鼠起到警戒作用。所以,急性鼠药即使采用前饵技术灭鼠率也很低。再者,急性鼠药大都对人剧毒,一旦误食来不及抢救。所以,从效果和安全考虑,推荐使用慢性鼠药。慢性鼠药都属于抗凝血剂。抗凝血类灭鼠剂(Anticoagulant rodenticides)具有高效、安全优点;但是,长期使用鼠类会产生抗药性。解决抗药性问题的关键在于及时察觉它的存在。因此,使用过程中应进行定期调查。70年代末,作者将有关抗凝血灭鼠剂抗药性试验方法资料译出,先由媒介生物学及控制学会(前身为消杀灭专题委员会)鼠类学组印制下发,尔后在《灭鼠文集》上刊登^[1-3]。1980年,有关单位采用世界卫生组织(WHO)提供

作者单位:北京微生物流行病学研究所(北京 100071)

的杀鼠灵 (Warfarin) 对家栖鼠进行了初步的敏感性试验^[4]。上述工作为我国开展鼠类抗药性研究奠定了基础。鉴于抗凝血灭鼠剂在我国大规模推广应用, 根据作者建议, 1985 年成立了全国鼠类抗药性监测协作组, 在全国爱卫会办公室和媒介生物学及控制学会领导下开展工作。经过协作单位通力合作, 在查清我国主要鼠种敏感性本底基础上进行了大规模地抗药性调查; 与此同时, 还开展了抗性对策研究。试验与应用紧密结合, 对我国合理使用灭鼠剂起了重要指导作用。

1 建立方法、培养骨干、组织抗性监测网

70 年代 WHO 设计出鼠类抗药性试验箱, 并推荐用该组织提供的杀鼠灵做试验。但是, 靠国外提供试验药物很难把抗性工作开展深入; 于是决定由军事医学科学院微生物流行病学研究所按 WHO 标准合成出杀鼠灵标准品 (熔点 159~162℃、纯度 99%、Alicel 酮含量 45ppm), 用淀粉稀释成 1% 浓度母粉供给试验单位。合理的实验设计和操作熟练的技术骨干, 是获得准确数据的保证。由项目负责人起草实验方案, 经 1985 年 6 月协作组第一次会议审议、修订后下发试行^[5-8]。此方法在 1986 年全国灭鼠专业进修班和全军灭鼠骨干训练班上讲授, 得以推广。经过两年实践, 针对基层单位工作中存在的问题和要求, 1987 年 10~11 月又专门举办了为期半个月的鼠类抗药性监测方法训练班。至此, 掌握抗性试验技术的骨干队伍分布在全国主要地区。

2 开展敏感本底调查, 建立抗药性检验标准

掌握敏感种群的本底资料是确定抗药性检验标准的基础。为此, 协作组首先在我国有代表性地区进行了 3 种家栖鼠对杀鼠灵的敏感性测定。褐家鼠试验 998 只, 捕自贵州等 8 省市自治区; 黄胸鼠试验 678 只, 捕自云南等 5 省市; 小家鼠 (*Mus musculus*) 试验 366 只, 捕自新疆等 4 省市自治区 (表 1-1)。通过食毒期与其对应的死亡率之间的统计学分析, 试鼠对杀鼠灵的敏感性,

性别之间都没有显著差异 ($P>0.05$, 表 1-2)。于是将雌雄数据合并, 算出敏感度基数 (表 1-3)。

表 1-1 家栖鼠无选择摄食不同天数杀鼠灵毒饵的毒杀比

食毒 天数	毒 杀 比					
	褐家鼠		黄胸鼠		小家鼠	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
1	67/126	52/113	2/24	7/34	-	-
2	94/123	93/119	13/53	14/64	16/39	9/34
3	109/115	104/114	4/7	6/9	-	-
4	91/92	88/90	29/52	41/65	23/38	24/35
5	18/18	22/22	22/25	28/34	23/30	20/24
6	35/35	31/31	25/32	33/43	5/9	7/11
7	-	-	29/30	27/29	26/29	20/24
8	-	-	36/38	47/54	7/9	10/11
10	-	-	37/39	43/46	38/40	32/33

- ① 毒饵浓度: 褐家鼠 0.005%; 黄胸鼠和小家鼠 0.025%
- ② 褐家鼠捕自贵州关岭、上海金山、陕西西安、河南新野、宁陵和郑州、河北崇礼、辽宁大连、吉林省伊通、内蒙古固阳; 黄胸鼠捕自云南漫湾、广东湛江、湖北孝感、上海金山、河南洛阳; 小家鼠捕自上海、新疆乌鲁木齐和鄯善、吉林省伊通、内蒙古乌拉特前旗
- ③ 试验中下述鼠被淘汰: a. 未成年、怀孕、看着不健康或有外伤; b. 最后一天前饵和第 1 天毒饵的消耗量太少 (不及前一天日食量的 1/5); c. 试验期产仔或死后剖检发现怀孕

WHO 最初要求用致死 98% 敏感靶标鼠种的食毒期 (LFP_{98}) 的 95% 置信限上限取整天数做为抗药性检验标准^[2], 后来又修订为以致死 99% 敏感靶标鼠种的食毒期 (LFP_{99}) 取整天数做为抗药性检验标准^[9]。但从表 1-3 数据可以看出, 褐家鼠和黄胸鼠, 用 LFP_{99} 的 95% 置信限上限取整天和用 LFP_{99} 取整天数, 抗性检验食毒期都是一致的, 即分别为 6d 和 18d; 而小家鼠抗性检验食毒期

表 1-2 试鼠性别之间对杀鼠灵敏感性比较 (设 $P_5 = \lg LFP_{50}$, $P_8 = \lg LFP_{98}$, $P_9 = \lg LFP_{99}$)

鼠种	性别	毒杀比	参数估计值			标准误差 (SE)			t 值及其临界值		
			b	P_5	P_8	P_9	b	P_5	P_8	P_9	$b_1 - b_j$ $P_{51} - P_{5j}$ $P_{81} - P_{8j}$ $P_{91} - P_{9j}$
褐家鼠	♂	414/509	3.21	0.01	0.64	0.73	0.37	0.03	0.05	0.06	0.16 0.90 0.36 0.29
	♀	390/489	3.29	0.04	0.67	0.75	0.34	0.03	0.05	0.05	$t_{0.05, 8} = 2.31$, $t_{0.01, 8} = 3.35$
黄胸鼠	♂	197/300	3.46	0.49	1.08	1.16	0.35	0.03	0.05	0.06	1.41 0.65 1.53 1.56
	♀	246/378	2.72	0.46	1.22	1.32	0.36	0.03	0.07	0.08	$t_{0.05, 14} = 2.14$, $t_{0.01, 14} = 2.98$
小家鼠	♂	138/194	2.44	0.43	1.27	1.39	0.78	0.06	0.12	0.14	0.74 0.71 1.00 1.03
	♀	122/172	3.19	0.48	1.13	1.21	0.61	0.04	0.08	0.10	$t_{0.05, 10} = 2.23$, $t_{0.01, 10} = 3.17$

试鼠来源和毒饵浓度同表 1

表 1-3 3 种家栖鼠对杀鼠灵毒饵的敏感度基数

鼠种	毒杀比	LFP ₅₀		LFP ₉₈		LFP ₉₉		b 的显著性 (p)	
		(95%置信限)		(95%置信限)		(95%置信限)		Y = a + bx	
褐家鼠	804/998	1.05	(0.95-1.16)	4.54	(3.89-5.29)	5.51	(4.61-6.58)	$Y = 4.93 + 3.24x$	< 0.01
黄胸鼠	443/678	2.97	(2.70-3.27)	14.29	(11.72-17.43)	17.60	(14.05-22.05)	$Y = 3.57 + 3.01x$	< 0.01
小家鼠	260/366	2.87	(2.45-3.36)	15.81	(11.45-21.84)	19.83	(13.67-28.76)	$Y = 3.73 + 2.77x$	< 0.01

试鼠来源和毒饵浓度同表 1

按前者为 22d, 按后者为 20d, 可能与此种鼠样本量少有关。根据经验和国外资料, 把小家鼠抗性检验食毒期定为 22d。在此基础上我们初订了 3 种家栖鼠对抗凝血灭鼠剂抗药性检验程序。即, 采用单笼饲养无选择摄食试验, 褐家鼠连续供给 0.005% 浓度杀鼠灵毒饵 6d, 黄胸鼠和小家鼠连续供给 0.025% 浓度杀鼠灵毒饵分别 18d 和 22d, 食毒期结束后存活鼠移至干净鼠笼正常饲养观察, 试验总期限(食毒期加观察期), 褐家鼠 20d、黄胸鼠 25d、小家鼠 30d。观察期不死者即为抗药鼠; 用存活鼠数占受试鼠数的百分比表示抗药性发生率。此后, 考虑到黄胸鼠和小家鼠的抗性检验食毒期过长给试验者带来的麻烦, 作者建议把毒饵浓度提高一倍(即由 0.025% 增至 0.05%), 食毒期相应缩短一倍(由 18d 和 22d 分别减至 9d 和 11d), 试验总期限(食毒期加观察期)不变。这个建议得到媒介生物学及控制学会审议认可, 已在全国试行。需要指出的是, WHO 根据英国试验资料, 推荐用 0.005% 浓度杀鼠灵毒饵摄食 6d 存活做为褐家鼠抗药性检验标准; 我们的结果与之相吻合。国外有学者提出把屋顶鼠和小家鼠分别摄食 0.025% 浓度杀鼠灵毒饵 28d 和 21d 存活做为这两种鼠的抗药性检验标准; 但毒理试验表明, 小家鼠对抗凝血药物的耐受力 and 个体差都比屋顶鼠大, 抗药性检验食毒期反而比屋顶鼠短, 显然缺乏科学依据。

考虑到抗凝血灭鼠剂防制野栖鼠类日益广泛。而且近年来不少开展大规模灭鼠的城市和乡村反映, 在家栖鼠控制后, 野栖鼠有向居民区迁移的趋势。因此, 我们还组织对野栖鼠进行了杀鼠灵敏感性测定。已测定的野栖鼠种有: 黑线姬鼠 (*Apodemus agrarius*), 捕自安徽凤台、江苏丹阳和上海龙华机场; 海南屋顶鼠 (*R. r. hainanicus*), 捕自广东遂溪; 草原兔尾鼠 (*Lagurus lagurus*) 和灰仓鼠 (*Cricetulus migratorius*), 为新疆地方病防治研究所繁殖; 黑线仓鼠 (*C. barabensis*), 为我院实验动物中心繁殖; 板齿鼠 (*Bandicota indica*) 和黄毛鼠 (*R. losea*),

捕自广东湛江胡光农场；大足鼠 (*R. nitidus*)，捕自四川温江；长爪沙鼠 (*Meriones unguiculatus*)，捕自内蒙古呼和浩特；达乌尔黄鼠 (*Spermophilus dauricus*)，捕自吉林省北大岗。所得数据为将来这些鼠种核查抗药性提供参数。

关于敏感性本底的计算，WHO 70 年代提出采用 Lithfield 法（即作图法），这种方法计算简便，但精确度低；80 年代又推荐 Finney 法。我们认为，要建立一个鼠种对抗凝血灭鼠剂的抗药性检验标准，除了敏感性试验要有足够的样本量（在超过 300 个样本之后置信区间逐渐稳定），还必须采用精确度高的统计方法。由于计算机的应用，繁复冗长的计算可由机器代劳；因此我们选用最大或然法（即 Bliss 法），并编制了计算机计算程序。

由于动物的生存适应性，有些鼠会在食毒期的一段时间大大降低甚至完全停吃毒饵得以存活，这种存活个体显然吃药量不足，按抗药性对待不合适。所以，判断鼠类抗药性还应引入食药剂量标准。再者，正常的敏感种群还有 1% 个体存活于抗药性核查试验。所以抗药性检验除了个体标准，还需要引入种群标准^[10]。我们根据本国实验数据并参考国外有关资料确定，试验期存活者

表 1-4 我国 3 种家栖鼠对抗凝血剂抗药性个体检验标准

鼠 种	杀鼠灵 浓度	试 验 天 数			存活剂量 (mg/kg)
		无选择食毒	观察	合计	
褐家鼠	0.005%	6	14	20	12
黄胸鼠	0.005%	9	16	25	143
小家鼠	0.05%	11	19	30	338

试验中需淘汰的鼠同表 1-1

摄药剂量必须达到，褐家鼠 12mg/kg、黄胸鼠 143mg/kg、小家鼠 338mg/kg，才算抗药性个体（表 1-4）。抗药性种群标准是：每个地区核查靶标鼠种有效样本不少于 20 只，抗性发生率不低于

15%，平均摄药剂量（包括存活者和死亡者），褐家鼠、黄胸鼠和小家鼠分别达到 12mg/kg、143mg/kg 和 338mg/kg。至此，确立了检验家栖鼠抗药性的系列方法和标准^[11]，这在国外还是没有先例的。

3 抗药性调查

根据上述检验方法和标准，已经对采用抗凝血灭鼠剂 4 年以上的 17 个省市自治区的 44 个地区进行了家栖鼠抗药性调查，结果见表 1-5。

表 1-5 我国 3 种家栖鼠抗药性调查结果

鼠 种	抗性率（%，抗性数据/试验数）		显著性检验	
	♂	♀	性别之间比较	鼠种之间比较*
褐家鼠	1.9 (13/687)	3.0 (22/723)	$\chi^2=1.93 < \chi^2_{0.05}$	① $\chi^2=36.26 > \chi^2_{0.01}$
黄胸鼠	7.0 (19/271)	9.0 (37/411)	$\chi^2=0.86 < \chi^2_{0.05}$	② $\chi^2=6.83 > \chi^2_{0.01}$
小家鼠	3.2 (5/157)	4.2 (6/144)	$\chi^2=0.21 < \chi^2_{0.05}$	③ $\chi^2=1.30 < \chi^2_{0.05}$
合 计	3.3 (37/1115)	5.1 (65/1278)	$\chi^2=4.56 > \chi^2_{0.05}$	④ $\chi^2=37.28 > \chi^2_{0.01}$

* ①黄胸鼠与褐家鼠；②黄胸鼠与小家鼠；③褐家鼠与小家鼠；④ 3 种鼠

总计 102 只抗性鼠分布在用药史达到或超过 6 年的 12 个省市自治区的 28 个地区（表 1-6）。采用抗凝血剂灭鼠不到 6 年的地区没有发现抗药鼠。北京市 1986 年开始大规模采用抗凝血灭鼠剂；1993 年之前总计试验 81 只褐家鼠无一抗性；但 1992 年在铁路北京站查到 1 只抗药性小家鼠；1994 年和 1996 年又查到抗药性褐家鼠。1990 年，用药 4 年的贵阳市试验 30 只褐家鼠都敏感；但 1996 年调查发现抗药性黄胸鼠。广州市 1990 年试验 32 只褐家鼠无一存活；1993 年试验 30 只小家鼠，抗性 2 只。瑞丽市 1984 年开始大面积推广抗凝血灭鼠剂，1989 年试验 49 只黄胸鼠没有发现抗性个体；而同处滇西、同步推广抗凝血剂灭鼠的保山、潞西和盈江，用药 8~13 年后调查，黄胸鼠抗性率达 6.8%~

表 1-6 查出抗药鼠的地区抗性鼠发生比及其食药剂量 (mg/kg)

地 区	用 药 年 限	褐 家 鼠				黄 胸 鼠				小 家 鼠			
		抗 性 比		食 药 剂 量		抗 性 比		食 药 剂 量		抗 性 比		食 药 剂 量	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
云南玉溪	85-94	0/27	2/29	-	22-23	2/31	0/20	360-812	-	1/21	0/19	732	-
保山	84-93	-	-	-	-	2/23	1/21	343-409	310	-	-	-	-
湘西	85-93	-	-	-	-	3/16	4/27	281-291	289-463	-	-	-	-
盈江	86-99	-	-	-	-	1/21	7/30	278	194-359	-	-	-	-
广东安铺	79-89	-	-	-	-	0/17	7/33	-	269-388	-	-	-	-
遂溪	82-88	-	-	-	-	1/19	2/54	498	167-238	-	-	-	-
：	82-92	-	-	-	-	0/10	1/27	-	206	-	-	-	-
雷州	82-99	0/7	0/7	-	-	2/32	5/37	198-206	154-199	-	-	-	-
湛江	82-99	0/50	1/39	-	16	5/12	5/18	183-276	220-327	-	-	-	-
广州	86-93	-	-	-	-	-	-	-	-	0/15	2/15	-	780-822
深圳	86-92	0/7	1/23	-	13	-	-	-	-	-	-	-	-
：	86-98	1/28	1/33	25	12	-	-	-	-	-	-	-	-
贵州贵阳	86-96	-	-	-	-	0/10	1/17	-	326	-	-	-	-
湖北应城	84-90	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
上海市	82-90	3/15	3/15	28-30	19-26	2/13	2/14	315-397	331-353	0/28	2/25	-	1095-1386
江苏南京	83-95	0/21	2/23	-	34	-	-	-	-	0/4	1/2	-	952
盐城	83-97	2/17	0/14	34-37	-	-	-	-	-	-	-	-	-
徐州	83-98	-	-	-	-	1/8	1/14	233	203	-	-	-	-

表 1-6 (续)

地 区	用 药 年 限	褐 家 鼠				黄 胸 鼠				小 家 鼠			
		抗 性 比		食 药 剂 量		抗 性 比		食 药 剂 量		抗 性 比		食 药 剂 量	
		♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
河南洛阳	82-90	1/22	3/19	26	19-28	0/3	0/1	-	-	-	-	-	-
许昌	83-93	1/23	1/25	24	15	-	-	-	-	-	-	-	-
新野	81-90	0/12	2/14	-	30-39	-	-	-	-	0/6	0/3	-	-
安阳	83-90	0/22	2/20	-	24	-	-	-	-	0/6	0/7	-	-
：	83-93	0/14	0/6	-	-	-	-	-	-	2/9	0/10	1273-1438	-
郑州	83-93	0/17	1/18	-	29	-	-	-	-	0/10	0/10	-	-
南阳	84-90	0/14	0/4	-	-	0/13	1/18	-	300	-	-	-	-
山东莱州	84-93	2/30	0/17	23	30	-	-	-	-	-	-	-	-
济南	83-93	0/21	1/28	-	26	-	-	-	-	-	-	-	-
甘肃兰州	86-93	0/12	1/16	-	26	-	-	-	-	6/18	1/14	-	1234
北京市	86-92	0/15	0/34	-	-	-	-	-	-	1/10	0/9	1028	-
：	86-94	0/7	1/12	-	12	-	-	-	-	-	-	-	-
：	86-96	1/7	0/10	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-
内蒙呼和浩特市	82-92	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
辽宁沈阳	84-90	2/17	0/15	17-29	-	-	-	-	-	1/10	0/10	647	-
合计	-	13/405	22/421	-	-	19/228	37/331	-	-	5/137	5/124	-	-

注：用 药 年 限 指 采 用 抗 凝 血 剂 灭 鼠 到 捕 鼠 抗 性 调 查 所 经 历 的 年 份