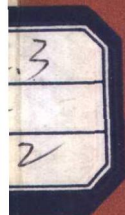


杀虫药剂与昆虫毒理进展

2

科学出版社



杀虫药剂与昆虫毒理进展

2

龚坤元 等 著

内 容 简 介

“杀虫药剂与昆虫毒理进展”第1集已于1964年出版。本集共收集八篇论文,主要总结与评述十几年来在这领域内发展较快的部分。例如,十几年来,有关拟除虫菊酯、不孕剂及昆虫保幼激素类似物的合成与研究有显著的进展;杀虫剂、抗药性与多功能氧化酶等的相互作用亦有重要的发展;此外也介绍了在杀虫药剂设计中应用数学模拟及回归分析法研究化学结构与生物活性的定量相关性等方面的新进展。

本书内容,可供农药、环境保护、昆虫毒理、植物保护、卫生防疫等科技人员及大专院校师生参考。

杀虫药剂与昆虫毒理进展

2

龚坤元 等 著

责任编辑 倪健生

科学出版社 出版

北京朝阳门内大街137号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1983年8月第 一 版 开本:787×1092 1/16

1983年8月第一次印刷 印张:10 1/2

印数:0001—4,650 字数:243,000

统一书号:13031·2314

本社书号:3167·13—7

定价: 1.65 元

目 录

化学农药的相互作用.....	龚坤元	(1)
近代拟除虫菊酯杀虫剂的新进展.....	程暄生	(18)
昆虫不育性药剂研究的进展.....	张宗炳	(30)
昆虫保幼激素类似物及其他生长调节剂对农林害虫防治试验研究的 进展.....	赵善欢 仇序佳	(51)
杀虫药剂化学结构和生物活性间定量相关性研究进展.....	刘 珣	(68)
杀虫药剂的代谢及其在抗性中的作用.....	孙耘芹	(99)
微粒体多功能氧化酶在昆虫抗药性中的作用.....	施国涵	(123)
合成拟除虫菊酯的化学结构与生物活性的关系.....	刘纯益	(139)

化学农药的相互作用

龚 坤 元

(中国科学院动物研究所)

1. 引 言

一种农药的使用效果、对人畜的毒性及其对环境的影响,除掉它本身的性质外,与整个环境条件有密切的关系。

任何一种化学物质的生物活性在自然环境或生物体内受其他化学物质、生物酶或其他因素所影响,反过来它对这些化学物质(包括化学农药、医药及营养物质等)及酶等亦受影响,这些相互影响称相互作用(interaction)。

实际上,化学农药在施用时决不是一个简单问题:1)任何农药在使用时决不是以原药方式使用,为了改变它的物理性能,提高药效,必须加各种不同的助剂,这些助剂对它的药效有密切的关系;2)一般工业原药均含有一定的杂质,这也影响它的药效与毒性;3)农药在使用时,很可能两种农药混用或前后使用,在相互作用的过程中,有可能引起增毒或减毒、增效或减效。以上这些情况,在化学防治中是必须搞清的问题;这不但对提高防治效果、保证人畜的安全有重要意义,而且对新农药的创制亦有一定的指导作用。

两种化学农药混用后,可能产生三种后果:1)增加毒性与药效,这种现象称增效作用(synergistic effect);2)减低毒性与药效,这种现象称拮抗作用(antagonist effect);3)毒性与药效没有明显的改变,这种现象称加成作用(additive effect)。增效或拮抗作用的产生,原因很多,但其中最主要的原因是由于这些农药对动物或昆虫体内的酶系产生了抑制或活化作用,由于这样,混用后改变了对农药在体内的代谢作用,因而影响它们的毒性与药效。

两种农药混用后增毒或增效的大小,可用增效比(synergistic ratio)或增毒系数(cototoxicity coefficient)来计算,即用两种农药混用后期望的毒性(用 LD_{50} 作标准)与两种农药混用后实测的毒性相比较^[1]即:

$$\text{共毒系数} = \frac{\text{混用后的实测毒性指数}}{\text{混用后的期望毒性指数}} \dots\dots\dots (1)$$

共毒系数大于1表示增效作用,小于1表示拮抗作用。

如果一种农药与一种增效剂混用,公式(1)可以简化为^[2]

$$\text{共毒系数} = \frac{LD_{50} \text{ 单用}}{LD_{50} \text{ 混用}} \text{ 增效比 (SR)} \dots\dots\dots (2)$$

农药进入人体后情况比较复杂。制造农药的工人与进行化学防治的技术人员,都不可避免的接触一些农药。这些农药进入人体后,在运转过程中它也可能与医疗用的药物、清洁用的洗涤剂、营养物质及体内的酶系,彼此之间相互作用。一般来讲,彼此之间相互

作用会引起一些不良后果,但不是绝对的,也可能起一些医疗作用。

II. 直接相互作用

不少农药遇到碱性物质或碱性农药(如波尔多液、石灰硫黄液)容易被分解而失效,有些有机磷农药遇到金属离子、特别铜离子很快的被分解,DDT 则遇到铁离子很快的被分解。这是在农药使用中最常见的现象,但是在农药工业产品中含的杂质或在使用加添的助剂常被人们所忽视,这是值得注意的问题,兹分述如下:

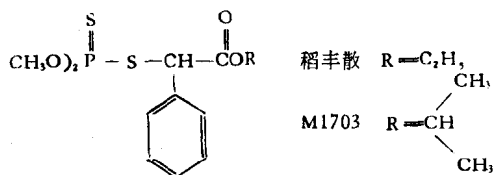
一、农药内所含的杂质对农药的毒性与药效的影响

有不少高效低毒的有机磷农药,它本身的毒性很低,但含杂质较多后,不但影响它的毒性而且影响它的药效。例如 Casida 与 Pellegrini 等试验^[3,4],马拉松、稻丰散及 M1703 的纯品与工业产品的毒性相差很大,对家蝇与蚊幼虫的药效亦有一定的影响(表 1)。Pellegrini 认为马拉松、稻丰散及 M 1703 所含的杂质都有三种三甲基磷酸酯类物质,其中二硫代磷酸酯最明显,有少量存在毒性即增加一倍(表 2); Milby^[81] 认为马拉松对皮肤的刺激性,主要是由于有富马酸二乙酯的存在。

表 1 农药的纯度对毒性与药效的影响

药 剂	产品种类	纯度(%)	对大鼠 LD ₅₀ (毫克/公斤)	相对药效*	
				家蝇	蚊幼虫
马拉松	纯 品	98.2	8,000	100	100
	工业品	92.2	1,580	116	81.9
稻丰散	纯 品	98.5	4,728	100	100
	工业品	90.5	242.5	93.9	90.5
M1703	纯 品	98	2,750	100	100
	工业品	83.2	205	86.5	106.9

* 以纯品的药效为 100。



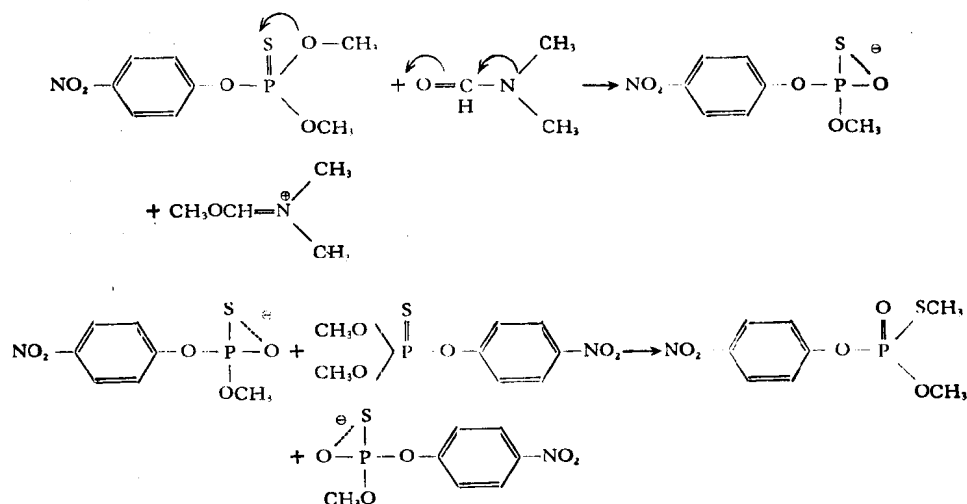
二、农药在贮存过程中的增毒现象

农药经加工成各种剂型(如乳剂、油剂、粉剂等)在储藏过程中常与各种助剂起作用。

表 2 有机磷杂质的毒性与增毒作用

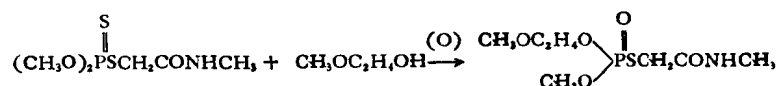
	对大鼠 LD ₅₀ (毫克/公斤)	达到农药两倍毒性杂质的含量(%)		
		马拉松	稻丰散	M 1703
(CH ₃ S) ₂ P(O)OCH ₃	96	0.045	0.003	0.001
(CH ₃ O) ₂ P(O)SCH ₃	47	0.18	0.0055	0.01
(CH ₃ O) ₂ P(S)SCH ₃	450	3.5	0.25	0.12

有些极性溶剂常使有些硫逐磷酸酯的结构,从硫酮式(thiono)变为硫醇式(thiole)成为强烈的抗胆碱酯酶剂^[5]。二甲基甲酰胺(dimethyl formamide)是最好的例子,如甲基对硫磷在二甲基甲酰胺内转化为硫醇式的甲基对硫磷,它的转化过程如下:



其中二甲基甲酰胺甲酯(dimethylformimidium acid methyl ester)遇水后很快分解为二甲基甲酰胺与甲酸甲酯。

乐果如在甲基“溶纤剂”(即2-甲氧乙醇)内,贮存九个月后对大鼠的口眼毒性LD₅₀自150—250毫克/公斤变成15毫克/公斤,其化学反应如下^[6]:



马拉松、皮蝇磷亦有同样现象发生。

最近据世界卫生组织报告^[7],马拉松真正纯品对大鼠毒性很小,LD₅₀15—10克/公斤。由于它含有一定的杂质毒性稍增,但它的粉剂在贮存中马拉松发生异构化成异马拉松(isomalathion)毒性增加,在巴基斯坦引起了中毒事故。

三、溶剂对农药毒性的影响

一般农药溶在油剂中可以增加农药的渗透力,增加农药的杀虫效力与击倒速度。二甲氧化硫(DMSO)能增加农药对细胞膜的渗透作用,如把二甲氧化硫混入倍硫磷、敌敌畏、速灭磷可以增加对兔皮的吸收^[8]; 磺酸烃基苯类的洗涤剂可以增加有些有机磷农药的毒性,这些洗涤剂可以增加对硫磷,皮蝇磷,三硫磷对肥头小鲤鱼(fathead minnow)的毒性,但对苯硫磷及异氯磷没有影响^[9]。当然溶剂种类的不同,对杀虫效力亦有明显的影响。

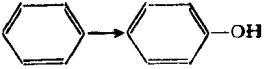
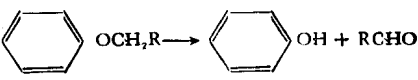
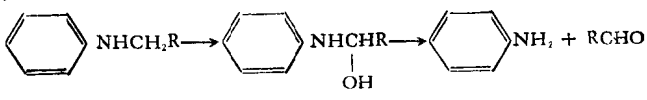
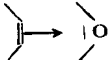
III. 对有关酶系的抑制或诱导所引起的相互作用

绝大多数化学农药它所以有毒性或药效,其主要原因对生物体内的靶子酶(target

enzyme) 有不同程度的抑制作用,此外不少化学农药除抑制靶子酶外,对多功能氧化酶或有些酯酶起抑制或活化作用。这样,将这种农药混入其他农药中能起增毒、减毒或增效、减效作用。这是化学农药相互作用的重要部分。

一、对多功能氧化酶的抑制或诱导

多功能氧化酶又称微粒体酶 (microsomal enzymes)、单氧酶 (monooxygenase) 或药物代谢酶 (drug metabolizing enzymes), 这些酶大多在脊椎动物的肝脏及脂肪体内, 在昆虫的消化道及马氏管内。这些酶类的活性因动物的种类而异, 一般认为哺乳动物 > 鸟类 > 鱼类, 在蛔虫内没有多功能氧化酶的存在^[10]。这种酶并不专一, 对很多化学物质能起作用, 它的催化作用概括起来可分九类:

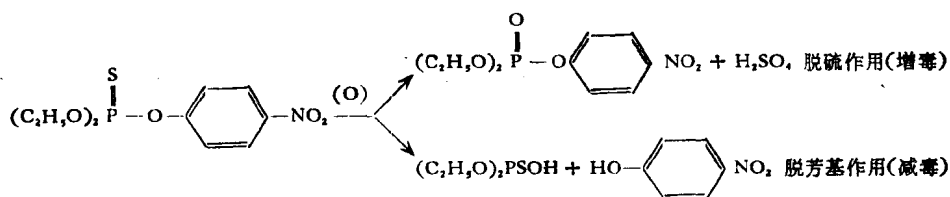
- 1) 芳族的羟基化作用 
- 2) 脂族的羟基化作用 $RCH_3 \rightarrow RCH_2OH$
- 3) O-脱烷基作用 
- 4) N-氧化作用 $R-N(CH_3)_2 \rightarrow R-\overset{\overset{O}{\uparrow}}{N}(CH_3)_2$
- 5) N-脱烷基作用 
- 6) 脱硫作用 $\begin{matrix} >P=S \\ >C=S \end{matrix} \rightarrow \begin{matrix} >P=O \\ >C=O \end{matrix}$
- 7) 硫化物的氧化作用 $R-S-R' \rightarrow R-SO-R' \rightarrow R-SO_2-R$
- 8) 脱酯作用 $(RO)_2 \overset{\overset{S}{\parallel}}{P}-O-Ar \rightarrow (RO)_2PSOH + HOAr$
- 9) 环氧化作用 

因此,这种酶对很多化学农药能起氧化作用,如 DDT、DDE、甲氧 DDT、乙氧 DDT、艾氏剂、狄氏剂、七氯、异狄氏剂、氯丹、硫丹、异艾氏剂、西维因、残杀威、呋喃丹、兹克威、猛捕因、涕天威、乙肟威 (Methomyl)、灭杀威、氯灭杀威、畜虫威、虫草灵 (UC 1085) 二嗪农、杀虫畏、毒虫畏 (Chlorfenvinphos)、双硫磷、乐果、磷胺、八甲磷、百治磷、氨磷磷、对硫磷、对氧磷、甲拌磷、马拉松、氯硫磷、谷硫磷、除虫菊素、丙烯菊酯、苄菊酯、苄呋菊酯、胺菊酯、菸碱、假木贼碱、鱼藤等。

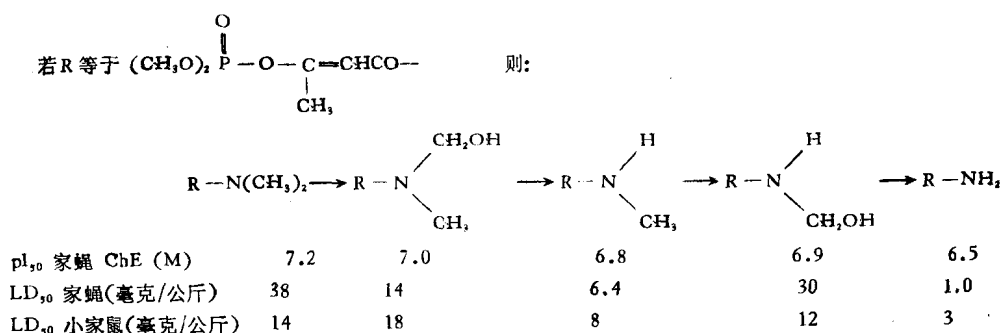
由此可见,多功能氧化酶对化学农药的作用范围很广,它对大多数的有机氯、有机磷、氨基甲酸酯、除虫菊类、菸碱、鱼藤等农药都能起催化作用,这不可避免的会改变这些农药的毒性与药效。另外,其中不少农药(特别是有机氯)反过来对多功能氧化酶亦起抑制或诱导作用。再加上,在人体内可能还存在一些医疗药物、洗涤剂 etc 亦可能参加在这里面起作用。因此,化学农药在人体内的生物运转过程中的变化更为复杂。

1. 多功能氧化酶直接催化的结果 化学农药经多功能氧化酶作用以后,减低毒性,逐步分解而消失,但也有一些农药如对硫磷、狄氏剂等变为对氧磷或氧化狄氏剂在一定时

期内增加了毒性, 尽管这些农药亦早晚要被分解而消失。由于多功能氧化酶对一种农药作用的部位不一, 有增毒或减毒的可能性, 例如, 有人(Nakatsugawa 等)^[11]证明对硫磷经多功能氧化酶作用后有脱硫作用及脱芳基作用:



前者成为对氧磷毒性增加; 后者分解为二乙氧基磷酸及对硝基酚, 毒性减低。另外, 有人 (Menzer, 等)^[12]证明百治磷经多功能氧化酶作用后, 在家蝇及小家鼠体内起一系列的变化, 毒性与药效随代谢产物而异。



由此可见多功能氧化酶对化学农药的分解所产生的代谢产物随时间的改变而不同, 增毒或减毒也要看它代谢产物的主要成分。

2. 多功能氧化酶被抑制所产生的后果 一种化学物质对昆虫没有药效但它加在杀虫剂内可以抑制多功能氧化酶, 因而延迟了杀虫剂被分解而提高了药效, 这些化学物质常称增效剂。

目前已发现的增效剂, 大致分四类: 1) 亚甲二氧苯基化合物 (MDP 即 methylenedioxyphenyl compounds), 如增效菊 (Sesamex)、增效醚 (Piperonyl butoxide)、增效砒 (Sulfoxide)、增效醛 (Tropital)、增效酯 (Propylisome); 2) 烷基胺与酰胺类 (Alkylamines and amides), 如 SKF 525-A、Lilly 18947、增效胺 (MGK 264)、WARF; 3) 丙炔醚与酯类, 如 R05-8019、NIA 16824、丙炔基萘酚、苯基丙炔醚、对氯硝基苯丙炔醚; 4) 其他, 如杀那特 (Thanite)、WL19255、八氯二丙醚、硫氰酸对一硝基苄酯等。这些增效剂都是选择性的抑制剂, 是否能抑制因动物的种类及相混药物的性质而异。

由于 MDP 化合物对抑制多功能氧化酶, 因而能增加杀虫剂及药物对哺乳动物的毒性; 蝇毒磷加增效醚后对小家鼠的毒性增加 4 倍; Fine 及 Molloy^[13]发现增效醚、增效菊能延长环己烯巴比妥(hexobarbital)对小家鼠的睡眠, 对巴比妥及戊巴比妥(pentobarbital)亦有同样效果; Anders^[14]发现增效醚、增效菊、增效醛亦延长环己烯巴比妥对大鼠的睡眠时间。

十多年来, 人们对 MDP 等增效剂对抗 DDT、666 等害虫的增效作用, 做了大量的

工作,但由于这些化合物的结构较复杂、成本较高,未能广为应用。近几年来,发现丙炔醚类对多功能氧化酶有显著的抑制作用,这类化合物的结构比较简单,成本较低,为实际应用开创一条新路,例如,南京农学院用对氯硝基苯丙炔醚与西维因相混对棉铃虫增效比为34.43(表3),该药成本较低,有实际使用价值。

表3 对氯硝基苯丙炔醚与西维因混用对棉铃虫的增效

农药名称	混合比例	LD ₅₀ (微克/虫)	增 效 比
西维因		727.6	
西维因+丙炔醚	1:1	21.1	34.43

表4 增效菊对有机磷农药对敏感品系(NAIDM)家蝇的效应

	LC ₅₀ (%) 单用	LC ₅₀ (%) 加1%增效菊	增效比(SR)
百治磷	0.059	0.003	19.7
*SD5656	0.0425	0.0014	30.4
久效磷	0.014	0.0021	6.7
磷胺	0.024	0.00165	14.6
敌敌畏	0.0055	0.00245	2.2
速灭磷	0.0054	0.0022	2.5
马拉松	0.00845	0.0725	1.1
谷硫磷	0.020	0.0113	1.8
甲基对氧磷	0.0039	0.0022	1.8
甲基对硫磷	0.0053	0.013	0.41
对硫磷	0.0041	0.0065	0.63
氯硫磷	0.0058	0.198	0.30
苯硫磷	0.0103	0.0147	0.70
二嗪农	0.053	0.0137	3.9
胺吸磷草酸盐	0.77	0.0265	29.1
甲拌磷	0.043	0.0052	8.3
内吸磷	0.13	0.0036	36.1
乙拌磷	0.13	0.0036	36.1
三硫磷	0.080	0.014	5.7

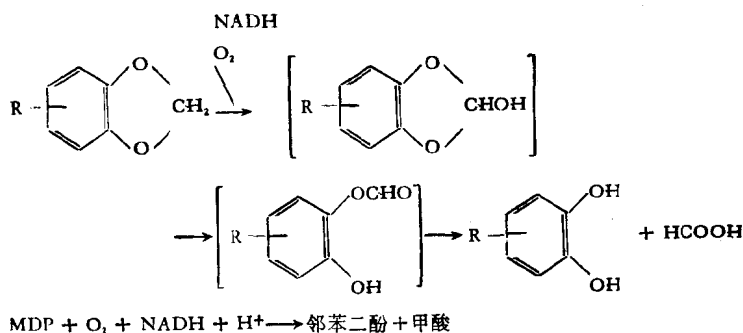
* 百治磷的 N, N 双烯丙基的类似物。

一般讲,在杀虫剂内加增效剂,大多数能起增效作用,但并不尽然。例如,ETO^[15]用敏感家蝇品系(NAIDM)作试验,先滴1%增效菊,然后滴各种有机磷杀虫剂,所得的结果不完全相同:1)百治磷、SD5656、磷胺、胺吸磷草酸盐、内吸磷、乙拌磷、乙硫磷等有显著的增效;2)甲基对硫磷、对硫磷、氯硫磷、苯硫磷等反而减效(表4)。

其原因,由于甲基对硫磷、对硫磷、氯硫磷单独使用时,经多功能氧化酶作用后,部分成为甲基对氧硫、对氧磷、氯氧磷或苯氧磷,增强了抑制胆碱酯酶的能力。如与增效菊混用反而抑制了甲基对氧磷、对氧磷、氯氧磷、苯氧磷的产生,因而减低了药效。但对硫磷在抗性家蝇体内,使用增效菊可以阻止活力大的多功能氧化酶的脱乙基作用,因而增效。另外,如二乙基硫代磷酸酯类农药(二嗪农、甲拌磷、乙拌磷、内吸磷、磷胺)亦主要阻止了脱乙基作用起了增效作用。有的增效倍数很高(如内吸磷、乙拌磷),可能由于经酶的催化后除脱乙基作用外,脱硫的活化作用很短,因而继续被氧化为几种毒性低的代谢产物,在这种

情况下加增效菊抑制了上述的代谢活动,因而增效倍数很高。

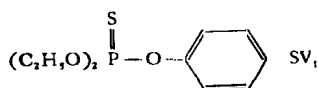
关于胡椒基类增效剂的增效机理目前还不十分清楚, Casida^[16] 认为胡椒基化合物与农药在生物运转的时候,成为农药的替代底物,因而保存了农药继续存在。即



在某些情况下, 有些硫代磷酸酯化合物, 如对硫磷、二嗪农及无毒的二乙氧基苯硫磷 (SV₁) 能抑制多功能氧化酶, 有增效作用, 特别是 SV₁ 增效范围很广, 对氨基甲酸酯亦有作用, 对抗虫威 (Talcord) 有较高的增效作用 (表 5), 用抗性家蝇 (FC) 作试验, 它对对硫磷、对氧磷、二嗪农及抗虫威的增效倍数比增效菊还高^[17]。

表 5 增效菊及 SV₁ 对抗性家蝇的增效作用

农 药	增 效 菊			SV ₁		
	LD ₅₀ 纤克/虫	点滴量微克/虫	SR	LD ₅₀ 纤克/虫	点滴量微克/虫	SR
对氧磷	15	10	13	3	10	65
对硫磷	25	1	6	8	1	19
对硫磷	13	10	12	4	10	38
二嗪农	50	20	30	6	10	250
抗虫威	150	10	28	15	10	300



增效剂对医药的影响, 自 50 年代开始重视, 特别对 SKF525A 已作了大量试验。早在 1954 年 Cook 等^[18-20] 认为 SKF525A 能延长环己烯巴比妥对大家鼠与小家鼠的催眠期, 它进食后立即有效应, 延续约 15 小时之久。SKF525A 的效应, 除对一些硫氰 (CNS) 抑制剂外, 对色空巴比妥 (Secobarbital)、环己烯巴比妥、戊巴比妥、异丁巴比妥 (butethal)、戊烷巴比妥 (ortal)、苯巴比妥及水合氯醛 (Chloral hydrate) 都有效应, 但对巴比妥、戊硫代巴比妥 (thiopental) 没有效应。此外, 对抹杀酮 (methadone)、唛啉、可待因 (codeine) 及吗啡等能加强止痛作用。Brodie 等^[21-22] 认为 SKF525A 能延长巴比妥类的催眠效应, 主要抑制了这些化合物在生物运转过程中的被代谢, 因此血液内的氨基比林、麻黄素或唛啉的量相应地增加, 从肝的切片内看到环己烯巴比妥、色空巴比妥、戊巴比妥、唛啉等的代谢产物。Brodie^[23-24] 认为 SKF 的作用有两种可能: 1) 抑制微粒体酶系的主体成份; 2) 它对微粒体膜产生物理化学效应, 改变膜对药物的渗透性。

据估计, 对多功能氧化酶的抑制剂 (包括杀虫剂与医药) 约 50 种左右, 其中不少是竞

争性的,有时是抑制剂,有时被抑制。乙基吗啡、环己烯巴比妥及阿米那嗪相互抑制、相互减低代谢速度;狄氏剂与环氧七氯是艾氏剂与七氯环氧化的抑制剂^[25]。医药在人体内亦有相互作用, Skovsted^[82] 等进行了总结,认为 sulfaphenazde、sulfamethizole、sulfadiazine、sulfamethoxazole、sulthiame、phenylbutazone、oxyphenylbutazone bishydroxycoumarin、chloramphenicol、clofibrate、novobiocin、disulfiram、phenylamidol、benzodiazepine、allopurinol、nortriptyline、phenprocoumon 等多功能氧化酶的抑制剂分别能增加 tolbutamide diphenylhydantoin、chlorpropamide、cyclophosphamide、bishydroxycoumarin 及安替比林等药物在血浆内的半衰期。

McMahon^[26] 曾总结抑制剂对药物代谢的有效抑制作用: 1) 抑制剂在体内吸收与分布应有利于在肝内的累积; 2) 在抑制剂未达在肝内足够量,能产生抑制效应以前,不能产生任何毒效; 3) 抑制剂的 K_m 不应大于底物的 K_m ; 4) 抑制剂的 V_{max} 不应大于底物的 V_{max} , 这样才能在代谢点 (metabolic site) 维持一定的量; 5) 可以选择的其他代谢途径(非微粒体的)应是次要的作用; 6) 抑制物的被排泄不应快于底物。

3. 多功能氧化酶被诱导所产生的后果 有很多脂溶性强的有机化合物能诱导哺乳动物肝脏内的多功能氧化酶的活力,促进药物的代谢。如,巴比妥类的催眠剂及一些有机氯农药等都有诱导作用。

有机氯农药是很有效的诱导剂。氯丹能提高大鼠的细胞色素 P450 水平约两倍^[27]。DDT、林丹及灭蚁灵亦是很好的诱导剂, Bunyan 试验 DDT 的代谢物 DDE 对多功能氧化酶的诱导大于 DDT^[28]。

抗胆碱酯酶杀虫剂不是良好的诱导剂而基本上是抑制剂,但如果重复使用一定的剂量(小于 LD_{50})可能对细胞色素 P450 有诱导作用。例如,小家鼠继续 3 天饲喂 $1/2 LD_{50}$ 的西维因量能显著地诱导细胞色素 P450,与此同时其他微粒体氧化参数亦增加^[29]。有些有机磷农药如对硫磷、乙拌磷有同样的结果。

表 6 苯巴比妥先期处理对有机磷杀虫剂毒性的影响

有机磷杀虫剂	小鼠先期处理 LD_{50}/LD_{50}	大鼠先期处理 LD_{50}/LD_{50}
速灭磷	1.0	2.0
百治磷	1.9	—
久效磷	2.8	—
磷 胺	1.8	—
对硫磷	1.8	2.9
甲基对硫磷	1.5	1.1
皮蝇磷	1.2	1.1
蝇毒磷	1.0	1.8
苯硫磷	2.7	10.3
内吸磷	1.2	4.3
乙拌磷	2.4	8.1
三硫磷	1.6	6.6
谷硫磷	1.2	1.3
马拉松	1.2	1.5
乐 果	0.3	—
二噻磷	2.6	7.0
乙硫磷	1.2	11.7
八甲磷	1.0	0.5

机磷农药如对硫磷、乙拌磷有同样的结果。

Springfield 试验^[30] 大鼠饲喂 200 毫克/公斤的除虫菊,继续 13 或 29 天,细胞色素 P450 及其他氧化酶都有显著的增加。

MDP 化合物在哺乳动物体内有双相效应 (biphasic effect), 先给一剂量在 24 或 36 小时内能抑制多功能氧化酶,接着起诱导作用,人们分别用增效醚、增效酯、异黄樟脑、黄樟脑作试验都有这种现象。

由于多功能氧化酶的活性增加,加速了对体内其他药物的分解,因而减低了药效。有人用苯巴比妥进行测定^[31],先用苯巴比妥处理后不少有机磷农药对鼠类的毒性有一定的减少(表 6)。其中苯硫磷、乙磷磷、乙拌磷、三硫磷、内吸磷、二噻磷对大鼠的减效最为明显,而乐果对小鼠用苯巴比妥先期处理后反而增效。

增效醚对环己烯巴比妥的双相效应,对小鼠非常明显^[32-33]。先用增效醚处理后,再腹腔注射 125 毫克/公斤的环己烯巴比妥,如处理后 0.5—12 小时内注射可延长催眠时间,如处理后 24—72 小时内注射反缩短催眠时间,而且两种相反作用的强弱与增效醚的处理药量呈正相关(图 1)。

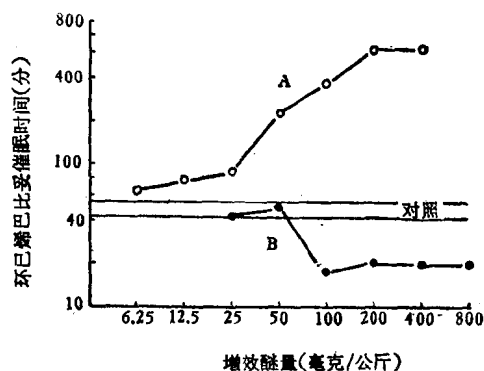


图 1 环己烯巴比妥对小鼠的催眠时间,
A = 增效剂处理后隔 30 分钟注射 B = 增效
剂处理后隔 48 小时注射

表 7 接触 DDT 与林丹的工人,血浆内安基比林
与正常者的比较

	血浆内安基比林的半衰期(时)	
	接触 DDT 与 666	正常者
平均数	7.7	13.7
标准差	2.6	7.5
范 围	2.7—11.7	5.2—35.0
测定人数	26	33

有机氯农药与催眠药、镇静剂在人体内的相互作用,已有些报导。早期有人报导,DDT、狄氏剂工厂的工人进食巴比妥类镇静剂的效果不好,Kolmodin-Hedmen 曾用接触林丹与 DDT 的工人与不接触者同时进食安基比林^[34],比较他们在血浆内安基比林有显著的差别(表 7),前者半衰期仅 7.7 小时,后者 13.7 小时,足见接触 DDT 与林丹的工人,血浆内的安基比林代谢较快。另外,接触 DDT 的工人即进食安基比林与隔 8 个月再进食安基比林,前者的半衰期 10.9 小时,后者 9.8 小时,两者没有显著差别(表 8)。

表 8 工人接触 DDT 时血浆内安基比林的半衰期与隔 8 个月后的比较

	工人接触 DDT 时的 半衰期(时)	血 浆 内		工人接触 DDT 8 个月后的半 衰期(时)	血 浆 内	
		P.P'-DDE /毫升	P.P'-DDT /毫升		P.P'-DDE /毫升	P.P'-DDT /毫升
平均数	10.9	15	10	9.8	21	7
标准差	3.8	8	9	2.8	12	6
人 数	15	23		16	21	

昆虫消化道、马氏管及脂肪体内都有一定量的多功能氧化酶存在,尤其是抗性品系的体内有较多的这些酶存在。已有不少学者证明,DDT、狄氏剂、二噁农、谷硫磷、TOCP、TPP、DEP、保幼激素类似物、苯巴比妥、茶、烷基苯类及丁酸化羟基甲苯等能诱导虫体内的多功能氧化酶,他们主要用家蝇作材料进行试验。对多功能氧化酶的诱导加速了对杀虫剂的代谢,起了颉抗作用。

二、对其他酶系的抑制所引起的相互作用

1. 对酯酶(Estrases)及酰胺酶(Amidaes)的抑制

早在 1957 年 Frawley 发现苯硫磷与马拉松相混对哺乳动物有增毒作用^[35]。其后 DuBois^[36] 及 Seume^[37] 等发现苯硫磷对家蝇磷、乐果、硫育磷(Narlene)等亦有增毒作用,

而且 TOCP (三甲苯磷) 对有些有机磷亦有增毒作用 (表 9)。混用药量: 大家鼠是接近 LD_{50} 量, 小家鼠是接近 LD_{10} 量, 两者均用腹腔注射方法进入。

表 9 有机磷杀虫剂混用后对鼠的毒性

混 用		死 亡 率 (%)		备 注
		大 家 鼠	小 家 鼠	
马拉松	苯硫磷	100	100	增效
	蝇毒磷	100	—	增效
	敌百虫	100	—	增效
	TOCP		100	增效
家蝇磷	苯硫磷		80	增效
	TOCP		100	增效
乐 果	苯硫磷		100	增效
	TOCP		100	增效
谷硫磷	敌百虫	100	—	增效
硫育畜磷	苯硫磷		100	增效
	TOCP		100	增效
马拉松	对硫磷	10		颞抗
	谷硫磷	10	0	颞抗
苯硫磷	顺-速天磷		0	颞抗
	敌百虫		0	颞抗
三硫磷	敌百虫	10		颞抗
苯硫磷	对硫磷	45		加成
	内吸磷	45		加成
蝇毒磷	内吸磷	45		加成
乙拌磷	马拉松	55		加成

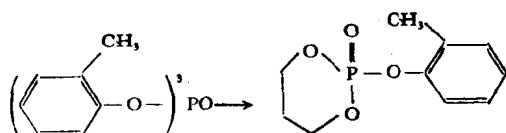
从表中看出, 死亡率大于 50% 是增效作用, 小于 50% 是颞抗作用, 近乎 50% 是加成作用。其中马拉松加苯硫磷、马拉松加敌百虫、马拉松加蝇毒磷、谷硫磷加敌百虫对大家鼠都有增毒作用, 马拉松加蝇毒磷的增毒倍数最高 (2.4), 敌百虫加谷硫磷的增毒倍数最低 (1.5) (表 10)。

表 10 几种有机磷农药混用对大家鼠的增毒比

有机磷农药混用比	LD_{50} 毫克/公斤		期望/实测
	期 望	实 测	
马拉松(99%)·苯硫磷(1%)	403.6	230	1.8
敌百虫(16.7%)·马拉松(83.3%)	480.0	220	2.2
敌百虫(96.5%)·谷硫磷(3.5%)	82.8	55	1.5
蝇毒磷(12.1%)·马拉松(87.9%)	455.0	190	2.4

苯硫磷加马拉松的增毒原因; BuBois 认为苯硫磷能抑制羧酸酯酶, 这样防止了对马拉松的水解, 因而增加了毒性; 与此同时 Cook^[38] 认为苯硫磷在活体内变为苯氧磷成为更强的羧酸酯酶的抑制剂。由此看来, 凡是羧酸酯酶抑制剂, 都能对马拉松有增毒作用。例如: 1) TOCP (三甲苯磷) 本身没有杀虫作用, 由于能抑制羧酸酯酶对马拉松有强烈的增毒作用。据 Casida^[39] 研究, TOCP 在离体情况下对酯酶的抑制能力不强, 但在活体内

抑制能力很强,其原因 TOCP 在体内转化为水杨醇(O-tolylsaligenin cyclic phosphate),即

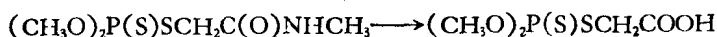


TOCP 与马拉松相混合对小鼠的增毒,使 LD_{50} 降低到 100 毫克/公斤而水杨醇与马拉松相混 LD_{50} 能降到 20 毫克/公斤。2) 氯硫磷、四硫特普 (phostex)、脱叶磷 (DEF) 及脱叶亚磷 (Merphos) 分别与马拉松相混亦有增毒作用。

家蝇磷的结构式中亦有羧酸根与苯硫磷或 TOCP 相混对小鼠有增毒作用。速灭磷不是选择性的药剂,它虽有羧酸根与苯硫磷相混并无增毒作用,因为它的毒性改变并不受羧酸根存在与否的影响。最近认为一般磷酸酯类对羧酸酯酶都有抑制作用,因此对硫磷、苯硫磷、二嗪农、氯硫磷、谷硫磷、内吸磷、速灭磷对马拉松都可能增毒作用。氧马拉松 (malaoxon) 亦是羧酸酯酶的抑制剂。

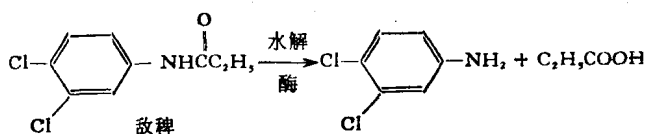
抗马拉松的害虫的体内羧酸酯酶大量增加,防治发生困难,必须与抑制剂混用或发展新的杀虫剂。Plapp, Et al.^[39-41] 等认为三苯磷酸酯、 $(C_6H_5)_3P=O$ (tributylphosphorotriethylate) 和它的丙烷类似物、 $(C_4H_9)_3P$ (tributylphosphorotriethylate)、水杨醇、一些非杀虫性的氨基甲酸酯等化合物,对抗性家蝇、蚊类等有效作用。

乐果与苯硫磷相混的情况就比较复杂,它的代谢机理因动物种类而异,苯硫磷与乐果相混对小鼠的增毒很显著,但对豚鼠的增毒不显著,这是由于前者经羧酸酰胺酶作用后成东果单酸而解毒,即



苯硫磷能抑制羧酸酰胺酶因而有增毒作用。后者有一部分。在 S-C 连接处裂开,因而与羧酸酰胺酶的关系较小。Seume^[37] 报告苯硫磷、三甲酚磷酸酯及三甲酚硫逐磷酸酯对乐果在小鼠、家蝇及美洲蜚蠊体内有增毒作用,其中对小鼠最为显著。Chen^[44] 发现在羊肝内提取的酰胺酶对含有酰胺基的久效磷、百治磷及氧乐果不水解。羧酸酰胺酶可能与羧酸酯酶一样,它仅分解硫逐磷酸酯类杀虫剂而且被相似的磷酸酯类化合物抑制。

有些杀草剂中混入有机磷或氨基甲酸酯杀虫剂增加杀草作用。敌稗是杀水稻田内杂草的优良药剂,由于水稻内有水解酶使敌稗水解成二氯苯胺,因而不受伤害。



敌百虫、西维因等能抑制水解酶,如果在水田内与敌稗混用,能杀伤水稻。美国商品 WYDAC 是西维因与敌稗混合物,专用在桔园杀恶草。据 Cheng 等报导有些有机磷酸酯杀虫剂能抑制麦草畏 (dicamba)、氯苯胺灵 (chlorpropham) 及利谷隆 (linuron) 分别在水稻、大豆及大蕉叶内的代谢^[42]同时、利谷隆与敌稗亦能抑制地虫磷及马拉松在大豆组织内的代谢。

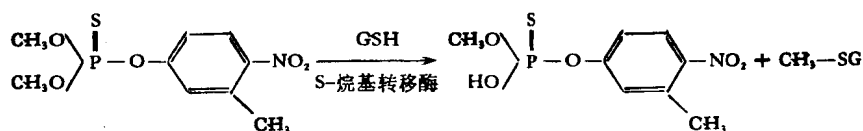
据 Lichtensten 报告^[43]莠去津、灭草隆等杀草剂与杀虫剂混用对家蝇有增效作用 (表 11)

表 11 杀虫剂与杀草剂混用对家蝇的增效作用

杀 虫 剂	不加杀草剂 死亡率(%)	莠去津 (15 微克/虫)		灭草隆 (15 微克/虫)	
		死亡率(%)	增效比	死亡率(%)	增效比
无	0	0		0	
对硫磷 (0.02 微克/虫)	11	45	4.1	40	3.6
DDT (0.1 微克/虫)	5	25	3.1	20	2.5

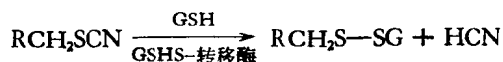
2. 对谷胱甘肽转移酶 (Glutathione S-transferase) 的抑制

谷胱甘肽转移酶是农药解毒的重要酶系,它可以使农药裂开后,其中一部分与谷胱甘肽结合而逐渐排出体外。杀螟松在小家鼠体内遇到谷胱甘肽 S-烷基转移酶成为去甲基杀螟松与 S-甲基谷胱甘肽,即



Hollingsworth^[45] 使用碘甲酯 (135 毫克/公斤)能抑制谷胱甘肽,致死量对小家鼠的毒性增加十倍。增毒原因,碘甲酯的甲基首先与谷胱甘肽相结合,减低了谷胱甘肽的活力。缩苹果酸 (diethyl maleate) 亦能减少小家鼠肝内的谷胱甘肽,对杀螟松亦是强烈的增毒剂。碘甲酯对乙基杀螟松没有增毒作用,因为谷胱甘肽对二甲基磷酸酯的甲基容易结合,而对二乙基、二丙基类似物结合缓慢。因此,这种去甲基反应,已被证实的有甲基对硫磷、甲基对氧磷、速灭磷、碘硫磷、氯磷磷(Famphvr)、敌敌畏及毒虫畏 (Chlorfenvinphos) 的甲基类似物。

另外,有机硫氰酸酯杀虫剂如丁氧硫氰醚(Lethane 384)有谷胱甘肽存在时受谷胱甘肽 S-转移酶作用后,能增加活性,即放出氰酸。



但在小家鼠体内同时有杀螟松存在时,能起颉抗作用,减低了硫氰酸酯的毒性。这由于杀螟松先与谷胱甘肽起作用,成为甲基谷胱甘肽,减少了与硫氰酸酯作用的机会^[45]。

IV. 相互作用对有机氯农药在脂肪体内的影响

一般脂溶性很强、水溶性很小的有机氯农药如 DDT、666、狄氏剂等容易在哺乳动物的脂肪体内累积,它累积量的高低,在一定限度之内与每日进食的量有直接相关。另外,各种不同的有机氯农药及巴比妥类的催眠剂同时或先后进入哺乳动物的脂肪体内的累积产生一定的影响。

一、DDT 对狄氏剂在脂肪体内残留的影响

早在 1964 年 Street^[46] 证明 DDT 与狄氏剂同时饲喂大家鼠能减少狄氏剂在脂肪体内的残留量,其后他^[47]详细进行试验,不管 DDT 先饲喂或后饲喂或狄氏剂同时饲喂都能减少大家鼠脂肪体内狄氏剂的残留量 (表 12)。

有人用其他哺乳动物如小家鼠、猪作试验亦有减少的现象,对羊亦有一定的影响。但 Deichmann^[48] 用狗试验 10 个月单独饲喂 0.6 毫克/公斤艾氏剂与 0.3 毫克/公斤艾氏剂加 12 毫克/公斤 DDT, 两者狄氏剂的残留量没有区别。并且发现如 10 个月单独饲喂 24 毫克/公斤 DDT 在脂肪体内 DDT 残留量为 547 ppm, 而上述艾氏剂与 DDT 混用后 DDT 的残留量高至 1290ppm。另外 Street^[49] 用鸡或蹲鱼作试验也没有减少狄氏剂的现象。

DDT 类似物及其代谢产物对大鼠亦能减少狄氏剂的残留量, 但不如 DDT 的显著 (DDT > DDE > DDD > DDMU)。另外, 有些巴比妥类, 如苯巴比妥、巴比妥、庚巴比妥 (heptarbital)、seconal 等, 掺入 1200—1800 ppm 有效地减低狄氏剂的残留量。其他药物如安基比林、phenylbutazone、tolbutamide 及阿米那嗪的效果较差。

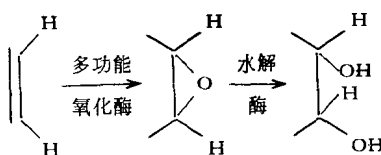
表 12 DDT 对狄氏剂在大家鼠脂肪体内残留量的影响

在饲料内掺入 50 ppm DDT 或 1 ppm 狄氏剂的时间	狄氏剂在大家鼠脂肪体内的含量 (ppm)
1—6 周内掺入狄氏剂	16.1
1—6 周内同时掺入 DDT 与狄氏剂	1.5
1—3 周掺入 DDT 与狄氏剂, 4—6 周掺入狄氏剂	6.1
1—3 周掺入狄氏剂, 4—6 周掺入 DDT 与狄氏剂	1.8
4—9 周掺入狄氏剂	20.6
1—3 周掺入 DDT, 4—9 周掺入狄氏剂	6.4
1—6 周掺入狄氏剂	11.7
1—6 周掺入狄氏剂, 7—9 周掺入 DDT	1.4

二、作用机理

由于 DDT 及巴比妥类药物能诱导大鼠肝脏内多功能氧化酶的活力, 加速了狄氏剂在大家鼠内的代谢。这样减少了狄氏剂在脂肪体内的残留量, 增加了由狄氏剂转化的亲水产物及粪便与尿内的极性代谢排泄物, 后者的含量较正常的增加 17 倍。

艾氏剂受多功能氧化酶的环氧化作用, 转化化为狄氏剂, 再经肝内的非专一性水解酶的羟基作用后, 成为艾氏剂二醇, 即:



庚巴比妥、 α -氯丹及 3-methylcholanthrene 亦能加速对狄氏剂的代谢, 但它们在粪、尿内的代谢物不完全相同。氯丹 (250ppm) 能促进尿内的代谢物但不如 DDT (50ppm) 能减少狄氏剂在组织内贮存。

由于被肝药物代谢酶的诱导而促进狄氏剂的代谢, 加速了血液内代谢物的去除, 使血液与组织内的浓度梯度 (concentration gradient) 加大, 这样自然会降低组织内的含量, 根据这种情况, 加速体内代谢是完全可能的。

乙硫氨酸 (ethionine) 与放射菌素 D (actinomycin D) 既是蛋白质合成抑制剂又是 DDT 诱导的抑制, 但引起怀疑的是有人 (Street)^[53] 用这两种抑制剂来抑制上述现象, 反复进行都失败了即使进食较高的浓度, 一点不影响 DDT 减少组织内狄氏剂的能力。

狄氏剂及其代谢物在血液与肝脏内常与蛋白质结合在一起。Menzer 与 Rose^[54] 提出