

害虫及螨对阿维菌素(avermectins)的 抗药性发展及治理策略探讨

邱立红^① 张文吉

(中国农业大学基础科学与技术学院)

摘要 Avermectins 是一类新型的高效广谱的抗生素类农药,对多种害虫及害螨具有极好的防效。本文简要综述了家蝇、马铃薯甲虫、二斑叶螨对 avermectins 的抗药性发展状况及其抗性机制。研究表明,家蝇对 avermectins 的抗性主要与表皮穿透性降低有关,马铃薯甲虫对 avermectins 的抗性主要与多功能氧化酶的活性增强有关,二斑叶螨对 avermectins 的抗性与其对药剂的排泄能力、代谢能力以及靶合作用增强有关。文章还讨论了 avermectins 抗药性的治理策略。

关键词 阿维菌素; 抗药性; 家蝇; 马铃薯甲虫; 二斑叶螨

分类号 S481.4

Pest Resistance to Avermectins and Its Management

Qiu Lihong Zhang Wenji

(College of Fundamental Sciences & Technology, CAU)

Abstract The avermectins are a novel class of natural compounds that have extensive and high effect on many kinds of pest and mite. In this paper, the resistance of house fly, Colorado potato beetle and two-spotted spider mite to avermectins and its mechanisms were reviewed. Studies suggested that, the resistance of house fly was involved in decreased cuticular penetration and reduced target-site density, and that of the two-spotted spider mite may result from an increase in the excretion along with high metabolism or conjugation of the retained abamectin. While to Colorado potato beetle, monooxygenase-based oxidative metabolism was primarily responsible for the resistance. Strategies for resistance management of avermectins were also in discussion.

Key words avermectins; resistance; house fly; Colorado potato beetle; two-spotted spider mite

Avermectins 是一类具有杀螨、杀虫、杀线虫活性的十六元大环内酯化合物,由链霉菌 *Streptomyces avermitilis* 发酵产生。天然 avermectins 中含有 8 个组分:主要的 4 种 A_{1a}, A_{2a}, B_{1a}, B_{2a} 总含量 ≥ 80%; 对应 4 个比例较小的同系物 A_{1b}, A_{2b}, B_{1b} 和 B_{2b}, 总含量 ≤ 20%。实验证明 avermectin B_{1a} 的生物活性最高^[1,2]。为了寻求更加高效、低毒的化合物,科学家们还对 avermectins 进行了大量的结构改造,得到了不少具有高活性的衍生物,如:22,23-双氢 avermectin B₁; 4"-表氨基-4"脱氧 avermectin B₁(MK243); 8,9-环氧 avermectin B₁ 等。其中 MK243 对鳞翅目害虫、尤其夜蛾科的许多重要农业害虫具有极高的毒性^[2~4]。目前已经商品化的 avermectins 主要有 abamectin, 即 avermectin B₁ 和 ivermectin, 即 22,23-双氢 avermectin B₁。

在农业生产上用于防治害虫、害螨、线虫等的主要是 abamectin, 其在国外的商品名有

收稿日期:1997-03-28

①邱立红,北京圆明园西路 2 号中国农业大学(西校区),100094

Affirm, Avid, Agrimec, Agri-mek, Vertimec 和 Zephyr^[5], 在我国登记的是“爱力螨克”(Agrimec)。我国自己生产的同类商品有“爱福丁”和“虫克星”等。Avermectins 生物活性极高, 田间用量很小, 通常每公顷十几克到数十克即可有效防治多种害螨、线虫以及马铃薯甲虫、棉铃虫、烟芽夜蛾、棉蚜、粘虫^[2,6]、小菜蛾、三叶草斑潜蝇等多种斑潜蝇、梨黄木虱、西花蓟马^[3]等多种重要农业害虫。其作用机制独特: 作用于昆虫神经元突触或神经肌肉突触的 γ -氨基丁酸 (GABA) 系统, 干扰 GABA 的正常释放, 促使 GABA 门控的 Cl^- 通道延长开放, 大量 Cl^- 涌入造成神经膜电位超极化, 致使神经膜处于抑制状态, 从而阻断神经冲动传导而使昆虫致死^[5,7,8]。所以 avermectins 对多种已产生不同程度农药抗性的重要害虫具有极好的防效, 是害虫综合防治和抗性治理中不可多得的重要资源。可以预见不久的将来, 将会有越来越多的产品投放市场。

然而, 新农药的使用中最令人关心的还有害虫的抗性发展问题。许多药剂在刚开发时都具有广阔的应用前景, 但后来由于抗性问题的突出而不得不限使用, 甚至对某些害虫完全失效而无法使用, 如拟除虫菊酯类农药^[6]。因此 avermectins 的抗性问题的治理也不容忽视。有关害虫对 avermectins 的抗性和治理, 目前国内尚未见报道。现将国外有关研究结果简要综述, 以便引起对该类药剂抗性问题的重视。

1 家蝇对 avermectins 的抗性

1986 年 Scott 和 Georghiou^[10] 首先发现抗氯菊酯的室内汰选家蝇品系 (LPR) 对 abamectin 有 7.6 倍的交互抗性。后来 Scott (1989)^[11] 进一步发现 LPR 和从田间采集的抗拟除虫菊酯家蝇 (Dairy 品系) 对 abamectin 分别有 25 倍和 9 倍的交互抗性。研究表明, 由菊酯类抗性引起的家蝇对 abamectin 的交互抗性, 很可能是由于多功能氧化酶 (MFO) 的代谢增强以及表皮穿透性降低引起。LPR 品系对 abamectin 的抗性是多基因的, 分别位于染色体 2 和 3 上。抗性可以被多功能氧化酶抑制剂 Pbo (氧化胡椒基丁醚) 部分地抑制。

Scott 和 Roush 等^[12] 从纽约的一个牛奶场采集家蝇并用 abamectin 汰选, 发现抗性增长很快, 汰选 7 代后抗性即达到 60 000 倍以上, 称 AVER 品系。用注射法可使 AVER 品系家蝇对 abamectin 的 LD_{50} 从 $1 \times 10^5 \text{ ng} \cdot \text{头}^{-1}$ 降到 $43 \text{ ng} \cdot \text{头}^{-1}$, 抗性倍数降低 1 700 多倍, 而敏感品系的不变。表明表皮穿透性降低是这一品系的主要抗性机制。^[3H]abamectin 的表皮穿透实验证实了这一点 (AVER 品系的表皮穿透率比敏感品系的低 2.4 倍)。增效作用以及离体、活体代谢测定则表明, 代谢增强不是这一品系的主要抗性机制。Konno 和 Scott^[13] 还研究了 ^[3H]abamectin 与 AVER 品系的受体结合情况, 结果发现敏感品系的最多结合位点 (B_{max}) 是 AVER 品系的 1.5 倍。因此认为结合位点的改变 (密度降低) 是该品系对 abamectin 的另一抗性机制。另外, 抗性遗传研究表明家蝇对 abamectin 的抗性为高度隐性遗传, 不属于伴性遗传及细胞质遗传。

尽管对菊酯类药剂有抗性的家蝇容易产生对 avermectins 的交互抗性^[10,11], 但对 abamectin 高度抗性的 AVER 品系对其他种类药剂并不存在交互抗性, 包括有机磷、拟除虫菊酯、林丹及环戊二烯类杀虫药剂等^[12]。AVER 品系对 avermectins 的其他药剂则有不同程度的交互抗性, 如对 8,9-环氧 avermectin B₁ 的抗性达 4 000 倍以上, 对 MK-243 约有 13 倍的抗性。而且 AVER 对 MK-243 的抗性还表现出很大的异质性, 说明用 MK-243 汰选后会很快达到高抗水平^[13]。

2 二斑叶螨对 avermectins 的抗性

Campos 和 Dybas^[14]曾报道, 1991 年从加利福尼亚的 10 个苗圃中采集到的二斑叶螨对 abamectin 的敏感性差异很大。用叶膜法测定得到的抗性倍数(R/S, 用 LC_{95} 值计算, 以下数据未加说明时, 计算方法同) 在 1~658 倍之间。将从蔷薇花园采集到的二斑叶螨种群用 abamectin 汰选 38 代后, 抗性倍数从 13 倍上升到 1 597 倍。随后 Campos 和 Krupa^[15]报道了从加利福尼亚等 4 个地区的苗圃中采集到的二斑叶螨对 abamectin 的敏感性情况, 这些地区的苗圃曾用 abamectin 来防治二斑叶螨及其他害虫。结果表明 1990~1992 年期间不同叶螨种群对 abamectin 的敏感性差异也很大, 甚至同一地区不同寄主上的叶螨都有很大差别, 抗性倍数(R/S)低的只有 0.5 倍, 高的可达 175 倍。经研究分析, 发现二斑叶螨对 abamectin 的抗性发展和用药时间长短(年数)、每年平均施药次数、施药技术、叶螨本身的迁移性等多方面的因子有关。通常每年用药次数越多、用药年限越长抗性发展越快, 但如果有敏感虫源不断从邻近地区迁入, 抗性的发展就比较缓慢。

将不同地区的 4 个二斑叶螨种群继续用 abamectin 汰选, 分别得到 CA-r, CI-r, HO-r 和 HO-def 抗性种群^[15]。通过浸渍法和叶膜法分别测定各种群对 abamectin 的 LC_{50} 和 LC_{90} , 结果除了 CI-r 种群, 其他 3 个种群通过浸渍法得到的抗性倍数均比通过叶膜法得到的低得多。以 LC_{90} 值计算时, 前者所得 R/S 只有 8~18 倍, 后者则大于 900 倍; 以 LC_{50} 值计算时, 前者所得 R/S 只有 6~16 倍, 而后的则大于 490 倍。由于浸渍法中药剂与整个虫体接触, 除了胃毒, 还有触杀作用, 所以毒性大。但也因此说明这 3 个种群的抗性与表皮穿透性降低无关。CI-r 种群则相反, 说明抗性可能与表皮穿透性降低有关。用 Pbo 处理抗性种群, 发现对 HO-def 和 CI-r 的增效作用较明显, 表明氧化代谢在二斑叶螨对 abamectin 抗性中起一定作用, 但不是主要因子。用酯酶抑制剂 DEF(脱叶磷)处理, 仅有 HO-def 种群表现出中等水平的增效作用, 表明该种群的酯酶活性较高, 但这一结果也很可能与 HO-def 种群对有机磷药剂有低水平抗性有关。Campos^[16]用 [³H]abamectin 研究 CA-r 和 HO-def 种群的离体及活体代谢情况, 证明该二种群对 abamectin 的抗性主要是由于虫体对药剂的排泄能力增强引起, 同时可能伴随有对体内残留 abamectin 的靶合及代谢能力增强。

3 马铃薯甲虫对 avermectins 的抗性

Argentine 和 Clark(1990)^[17]曾测定马铃薯甲虫室内敏感品系和田间对有机磷、拟除虫菊酯高度抗性的 MA-R 品系对 abamectin 的 LD_{50} , 发现 MA-R 品系对 abamectin 无交互抗性。随后他们利用 2 种不同的方法建立了 2 个 abamectin 抗性品系, 室内汰选品系 AB-Lb 和田间汰选品系 AB-Fd, 二者对 abamectin 的抗性倍数分别为 15 倍和 23 倍。抗性遗传研究表明, 马铃薯甲虫对 abamectin 的抗性不属于伴性遗传及细胞质遗传, 抗性因子是多基因的, 位于常染色体上, 为不完全隐性。

多功能氧化酶抑制剂 Pbo 对 AB-Lb 和 AB-Fd 均具有明显的增效作用(增效比 SR 分别为 15 和 19 倍), 表明多功能氧化酶和抗性有关^[18]。进一步的研究发现, 这 2 个抗性品系中的 P-450 含量均显著提高, 离体及活体代谢物中的 abamectin 氧化代谢产物含量也明显增加, 证明多功能氧化酶对 abamectin 的氧化代谢能力增强是引起抗性的主要原因。然而, 尽管抗性品系的 MFO 对 abamectin 的氧化能力增强, 它们对普通底物的氧化能力却和敏感品系的相差不

大,甚至有所降低,原因很可能是药剂汰选产生的 P-450 对 abamectin 本身具有更强的特异性和更高的活性。酯酶抑制剂 DEF 对两抗性品系有一定增效作用,而且酯酶、羧酸酯酶(尤其后者)的活性及 V_{max} 均比敏感品系的高;用羧酸酯酶抑制剂 DFP(氟磷酸异丙酯)抑制后,酯酶的活性却相差不大,因此推断羧酸酯酶活性增强也是引起抗性的因子之一。药物动力学研究中,抗性马铃薯甲虫对 abamectin 的吸收较快,但是其排泄物中水溶性代谢物及 abamectin 本身含量却很高,这除了证实上面所得结论之外,还表明快速排泄可能是马铃薯甲虫对 abamectin 抗性的又一原因,而抗性与表皮穿透率降低无关。

测定抗性马铃薯甲虫对其他药剂的交互抗性^[16],发现 AB-Fd 和 AB-Lb2 种抗性品系的 4 龄幼虫对环戊二烯及其他种类药剂不存在交互抗性,但是对 abamectin 的类似物 MK-244 分别有 10 倍和 7 倍的交互抗性,对 8,9-环氧 avermectin B₁ 分别有 9 倍和 6 倍的交互抗性;而 2 抗性品系的成虫由于体内 P-450 总体含量明显下降,对 abamectin 及其类似物的抗性水平显著降低(对 abamectin 的抗性倍数降为约 4 倍,对 MK-244 和 8,9-环氧 avermectin B₁ 的则降至 2 倍左右)。

4 其他害虫对 avermectins 的抗性

除了上述的几种害虫对 avermectins 的抗性(包括人为汰选和田间产生的)及其机制,在广泛的抗性监测中还发现:不同种群三叶草斑潜蝇对 abamectin 的敏感性差异可达 16 倍,不同种群小菜蛾对 emamectin(MK-243, MK-244)和 abamectin 的敏感性也分别具有 4 倍和 100 倍的差异^[19],对多种杀虫剂具有抗性的德国蜚蠊种群对 abamectin 有交互抗性^[20]。另外,柑桔蓟马和西花蓟马对 abamectin 也具有一定的抗性^[3],但是对这些害虫的抗性机制研究目前还未见有报道。

5 治理策略探讨

5.1 建立广泛的抗性监测体系

包括提前建立不同地区害虫种群对药剂(avermectins)的敏感度基线(baseline data)和诊断剂量(diagnostic dose),以及坚持长期监测害虫对该药剂的敏感性变化或抗性发展情况,这样有利于指导用药并提出更切合实际的治理策略。对于一些抗性比较突出的重要害虫如小菜蛾、马铃薯甲虫、二斑叶螨等等,抗性监测就显得更为重要。这方面的工作在以前的药剂使用中还没有大范围地进行过,但这几年在国外尤其是美国,对害虫对 avermectins 的抗性进行了广泛而全面的监测^[14,15,19,21],得到的数据都有助于 avermectins 的抗性治理。目前,abamectin 在我国已逐渐推广使用,这方面的工作应及早进行。

5.2 适度用药

通过上述家蝇、二斑叶螨、马铃薯甲虫对 avermectins 的抗性研究,可知不同害虫种群的抗性遗传、抗性生理生化机制以及影响抗性发展的因素等并不完全相同,而是各有侧重,因此针对不同害虫的 avermectins 抗性治理,其侧重点也会有所不同。但是有一点,也是最重要的一点,则是完全相同的,即对 avermectins 必须适度用药。尽管家蝇、马铃薯甲虫对 abamectin 的抗性遗传是隐性或不完全隐性的,理论上抗性发展不会很快,但通过人为的室内或田间汰选却都很容易得到不同的抗性品系,由此提醒我们必须谨慎用药,否则就有可能很快在田间选择出害虫抗性种群。具体方法还应与害虫综合防治相结合,将 avermectins 作为轮换使用的药剂

或配成增效混剂等使用,尽量降低选择压,这样才有可能阻止或延缓抗性的发生发展,延长 avermectins 的使用寿命。

5.3 采用适宜的施药技术

在较封闭的空间或环境,药剂施用后通过“庇护”或“躲避”而存活下来的害虫可以作为敏感虫源对抗性基因起到稀释作用。一种施药技术如果覆盖极为均匀和全面,把所有的敏感个体全部杀死,而无其他敏感种群迁入,那么这一地区的抗性发展将会很快。荷兰地区温室中二斑叶螨对 abamectin 的抗性发展比其他 3 个地区的都快得多,原因之一就是使用了覆盖极为均匀的“冷雾”(cold fog) 喷施技术^[15]。

5.4 选择适当防治期

已有研究表明,害虫在不同生长发育阶段抗性表达不同^[22~25],如果选择抗性不表达或表达很微弱的虫期、即对药剂敏感的虫期防治,将会起到事半功倍的效果。例如对马铃薯甲虫,即可选择敏感的成虫期施用 abamectin 防治,其他虫期则采用相应敏感的药剂防治,这样可以减少 abamectin 对害虫的选择压,有利于保持 abamectin 对马铃薯甲虫的高效性。

5.5 使用增效剂

氧化或水解代谢能力增强是马铃薯甲虫、二斑叶螨的抗性机制之一,所以使用多功能氧化酶抑制剂 Pbo 或者酯酶抑制剂 DEF 等增效剂可以显著抑制害虫对 abamectin 的抗性,提高防治效果。

5.6 换用其他种类药剂

上述几种对 abamectin 抗性的害虫,均未发现对其他种类药剂有交互抗性。因此 abamectin 可以和其他种类药剂轮用或交替使用。即使害虫对 abamectin 产生了一定的抗性,也可以换用其他药剂防治。Abamectin 的选择压消失后害虫对药剂的敏感性是否会很快恢复,还有待于研究。

参 考 文 献

- 1 Putter I, MacConnell J G, et al. Avermectins: novel insecticides, acaricides and nematocides from a soil microorganism. *Experientia*, 1981, 37: 963~964
- 2 沈寅初, 杨慧心. 杀虫抗生素 Avermectin 的开发及特性, 农药译丛, 1994, 16(3): 1~13
- 3 许再福. 生物药物素 AVERMECTINS 及其在农业害虫防治中的应用. *微生物学通报*, 1995, 22(2): 112~115
- 4 Mrozik H, Eskola P, et al. Discovery of novel avermectins with unprecedented insecticidal activity. *Experientia*, 1989, 45: 315~316
- 5 Lasota J A, Dybas R A. Avermectins, a novel class of compounds: implications for use in arthropod pest control. *Annu Rev Entomol*, 1991, 36: 91~117
- 6 Shoop W L, Mrozik H, et al. Structure and activity of avermectins and milbemycin in animal health. *Vet Parasitol*, 1995, 59: 139~156
- 7 Bokisch A J, Walker R J. The action of avermectin (MK936) on identified central neurons from helix and its interaction with acetylcholine and gamma-aminobutyric acid (GABA) responses. *Comp Biochem Physiol*, 1986, 84C: 119~125
- 8 Zufall F, Franke C, et al. The insecticide avermectin B_{1a} activated a chloride channel in crayfish muscle

- membrane. *J Exp Biol*, 1983,142:191~205
- 9 胡笑彤. 拟除虫菊酯类杀虫剂的抗性问题的. *农药*, 1986,25(4):27~29
 - 10 Scott J G, Georghiou G P. Mechanism responsible for high levels of permethrin resistance in the house fly. *Pestic Sci*, 17:1986,195~206
 - 11 Scott J G. Cross-resistance to the biological insecticide abamectin in pyrethroid resistant strains of house flies. *Pestic Biochem Physiol*, 1989,34:27~31
 - 12 Scott J G, Roush R T, et al. Selection of high-level abamectin resistance from field-collected house flies, *Musca domestica*. *Experientia*, 1991,47:288~291
 - 13 Konno Y, Scott J G. Biochemistry and genetics of abamectin resistance in the house fly. *Pestic Biochem Physiol*, 1991,41:21~28
 - 14 Campos F, Dybas R A, et al. Susceptibility of twospotted spider mite (Acari: Tetranychidae) populations in California. *J Econ Entomol*, 1995,88(2):225~231
 - 15 Campos F, Krupa D A, et al. Susceptibility of population of two-spotted spider mites (Acari: Tetranychidae) from Florida, Holland and the Canary Islands to abamectin and characterization of abamectin resistance. *J Econ Entomol*, 1996,89(3):594~601
 - 16 Clark J M, Scott J G, et al. Resistance to avermectins: extent, mechanisms and management implications. *Annu Rev Entomol*, 1995,40:1~30
 - 17 Argentine J A, Clark J M. Selection for abamectin resistance in Colorado potato beetle (Coleoptera: Chrysomelidae). *Pestic Sci*, 1990,28:17~24
 - 18 Argentine J A, Clark J M, et al. Genetics and biochemical mechanisms of abamectin resistance in two isogenic strains of Colorado potato beetle. *Pestic Biochem Physiol*, 1992,44:191~207
 - 19 Jansson R K, Rugg D, et al. In Proceedings of XX International Congress of Entomology PP610, Italy, 1996
 - 20 Scott J G. Toxicity of abamectin and hydramethylnon to insecticides susceptible and resistant strains of German cockroach (Dictyoptera: Blatellidae). *J Agric Entomol*, 1991,8:77~82
 - 21 Lasota J A, Shelto A M, et al. Toxicity of avermectins to Diamondback moth (Lepidoptera: Plutellidae) populations: implications for susceptibility monitoring. *J Econ Entomol*, 1996,89(1):33~38
 - 22 Daly J C, Fisk J H, et al. Selective mortality in field trials between strains of *Heliothis armigera* (Lepidoptera: Noctuidae) resistant and susceptible to pyrethroids: functional dominance of resistance and age class. *J Econ Entomol*, 1988,81(4):1000~1007
 - 23 Companhia C, Plapp F W Jr. Pyrethroid resistance in the tobacco budworm (Lepidoptera: Noctuidae): insecticide bioassays and field monitoring. *J Econ Entomol*, 1989,82:22~28
 - 24 Glenn D C, Hoffmann A A, et al. Resistance to pyrethroids in *Helicoverpa armigera* (Lepidoptera: Noctuidae) from corn: adult resistance, larval resistance, and fitness effects. 1994,87(5): 1165~1171
 - 25 Tomita T, et al. Molecular mechanism involved in increased expression of a cytochrome P450 responsible for pyrethroid resistance in the house fly *Musca domestica*. *Insect Mol Biol*, 1995,4(3):135~140