



昆虫毒理学发展与展望

高希武^{1*} 韩召军² 邱星辉³ 刘泽文²

(1. 中国农业大学昆虫学系 北京 100193; 2. 南京农业大学昆虫学系 南京 210095;
3. 中国科学院动物研究所 北京 100101)

Progress and perspective in insect toxicology. GAO Xi-Wu^{1*}, HAN Zhao-Jun², QIU Xing-Hui³, LIU Ze-Wen² (1. *Department of Entomology, China Agricultural University, Beijing 100193, China*; 2. *Department of Entomology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China*; 3. *Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China*)

Abstract This paper reviews the progress and perspective in insect toxicology based on molecular targets, mechanisms of insecticides and the development of bio-rational pesticides. The research achievement is compared in research idea, number of insect toxicologists, number of papers (SCI), insecticide discovery and research on action mechanisms and insecticide resistance.

Key words insect toxicology, molecular target, insecticide resistance

摘要 论文对昆虫毒理学的发展现状以及我国昆虫毒理学工作者今年取得的成绩进行论述,并对昆虫毒理学的发展做了展望。从研究思路、昆虫毒理学家的数量、发表 SCI 论文数、杀虫药剂的创制以及毒理机制和杀虫药剂抗药性研究等方面与国外进行了比较。

关键词 昆虫毒理学,分子靶标,杀虫药剂抗性

1 引言

昆虫毒理学是毒理学的一个分支学科,主要研究有毒物质对昆虫的毒杀机理、昆虫对毒物反应以及环境对毒物与昆虫相互作用的影响,为杀虫药剂新品种开发与合理应用提供新理论和新途径。

目前,许多重要的害虫仍然依赖于杀虫药剂的使用来控制。但由于杀虫剂等环境中难降解、易于生物富集,给环境带来了很大的影响,促使科学家重新审视农药的发展问题,开始从天然产物中寻找创制环境相容性药剂的线索。其中发展的方向之一是,依据天然产物结构设计杀虫药剂,例如拟除虫菊酯杀虫药剂(“pyrethroid”)称为 after “pyrethrins”,昆虫生长调节剂[“Insect growth regulators”(IGRs)]模拟昆虫的调节生长发育的激素、吡虫啉(after nicotine)^[1]。此外,利用昆虫病原

微生物开发所谓的生物农药也是现代农药发展的方向。这种模拟天然产物结构或利用昆虫病原微生物开发的药剂统称为“bio-rational” pesticides^[2]。这些杀虫药剂分子靶标的研究利用对新药剂的创制、抗药性的治理等起到了重要的作用^[3~5]。

随着药剂的大量使用,害虫抗药性的问题日益突出,目前已经成为决定杀虫药剂使用“寿命”的关键因子。据报道到2007年抗性害虫种数已达到543种^[6]。害虫抗药性给化学防治带来了严重挑战;同时,也成为昆虫毒理学的重要研究热点。

2 发展现状

昆虫毒理学是一门年轻的学科, Hoskins 在

* 通讯作者, E-mail: gaoxiwu@263.net.cn

收稿日期:2010-05-18, 修回日期:2010-05-20

1929 年在 Berkeley 开始讲授昆虫毒理学^[7]。随后 80 年,随着新类型杀虫药剂的发展以及相关学科的发展昆虫毒理学得到了迅速的发展。从最初的剂量-死亡率关系研究到现在的基因组学、蛋白质组学的研究,昆虫毒理学的发展速度可以与昆虫生理学、生物化学、分子生物学等相媲美。

近年来相关毒理学的迅速发展大大促进了昆虫毒理学的发展。主要体现在:(1) 在新杀虫药剂发现方面引入许多新的思想,和昆虫毒理学相关的是引入了分子靶标定向指导思想。例如新烟碱类药剂的发展大大促进了以 AChR 为分子靶标药剂的发展。(2) 生物技术、分子生物学理论、生物信息学的发展,使昆虫毒理学从剂量-反应关系达到了分子水平。(3) 在药剂靶标酶蛋白、受体离子通道蛋白(例如乙酰胆碱酯酶、乙酰胆碱受体、GABA 受体、钠离子通道等)、药剂解毒酶系(如细胞色素 P450、谷胱甘肽转移酶等)的纯化、药剂-受体(酶)蛋白结合及其基因克隆、表达、调控等方面的研究结果,对于指导生态学上可接受的杀虫药剂发现、害虫抗药性的治理、杀虫药剂的合理使用等方面起到了重要的促进和指导作用。

从作用机制来看,神经毒剂由于具有快速阻止害虫对作物的危害和病害传播,再加之神经系统具有许多超敏感的分析靶标,使得这类药剂使用目前仍占杀虫药剂的 90% 左右。在昆虫神经系统中有 4 个主要的神经分子靶标,即乙酰胆碱酯酶(AChE)、烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR)、GABA 门控氯离子通道以及电压敏感钠离子通道^[3]。其中以乙酰胆碱酯酶为靶标的有机磷、氨基甲酸酯类药剂仍占主体,近年来对 nAChR 亚位点专一性的研究,使选择性的新烟碱类药剂得到了迅速的发展^[8]。

从作用靶标来看,昆虫体内专一性分子靶标的利用是创制选择性杀虫药剂的基础。昆虫的生长、发育、变态显然不同于其他生物,比较容易找到选择性杀虫药剂靶标。几丁质是昆虫、真菌、某些酵母以及甲壳类生物中特有的,昆虫连续的几丁质外骨骼决定了其需要定期蜕

皮,以便生长发育。变态需要保幼激素和蜕皮激素两个作用相反的激素系统协调,该系统对昆虫来讲是专一性的。因此是选择性化学药剂开发的理想靶标。几丁质通过几丁质合成酶催化尿苷二磷酸 N-乙酰葡萄糖聚合反应合成。苯甲酰基脲类化合物可以阻止几丁质合成过程中的聚合反应,例如除虫脲、虱螨脲等。哺乳动物中没有类似的靶标,该靶标给哺乳动物提供了高度的安全性^[9]。

我国学者在害虫抗药性研究领域取得了较大的进展,特别是对棉铃虫、棉蚜、小菜蛾、烟粉虱、水稻害虫等的研究在国际上的影响力显著增加^[10]。

3 我国昆虫毒理学发展的特点

我国科学家近年来在 *Pesticide Biochemistry and Physiology*、*Pest Management Science* 等昆虫毒理学领域的主流杂志发表的数量显示出,我国在昆虫毒理学领域的研究已经齐身于国际行列。通过对 Elsevier 出版公司出版物 2004 ~ 2008 年中国、日本、美国、英国、澳大利亚和德国 6 个国家科学家发表的有关药剂毒理学文章数量的统计表明,我国论文增长速度最快,2008 年位于第 2 位,共计 48 篇。美国 79 篇、日本 12 篇、英国 39 篇、澳大利亚 11 篇、德国 19 篇。我国从 2007 年实现跳跃式的发展,从 2004 ~ 2006 年的每年十几篇达到了 39 篇。其他 5 个国家比较稳定,日本十几篇不到 20 篇、美国近 80 篇、英国 40 篇左右、澳大利亚 10 篇左右、德国不到 20 篇(表 1)。从质量看,刘泽文等 2005 年在 *PNAS* 上发表的题为“A nicotinic acetylcholine receptor mutation conferring target-site resistance to imidacloprid in *Nilaparvata lugens* (brown planthopper)”的论文在近几年仍然是国际上昆虫毒理学家发表的影响因子最高文章之一。

表 2 显示出我国在昆虫毒理学不同方面研究水平与美国、英国、日本等国家的比较。我国该领域研究的科学家数量远多于其他国家,但是平均研究水平要低于国外发达国家。最主要

的是我国科学家跟踪研究仍然占主体。在新杀虫药剂发现方面我国远远落后,与之相关的新药剂的毒理机制研究也远落后于国外发达国家。自从有机合成药剂问世以来,抗药性的研究份额直线上升,在抗药性品系选育、抗药性治理技术等方面我国略占优势,这与我国的国情有关。在抗药性机制蛋白质水平、相关基因克隆、监测等方面与国外相当;在抗药性基因异源表达、功能鉴定、调控等方面的研究要显得不足。

表1 Elsvier 出版公司出版物 2004~2008 年
6 个国家科学家发表的药剂毒理学文章数统计

	中国	日本	美国	英国	澳大利亚	德国
2008	48	12	79	39	11	19
2007	39	15	76	43	10	14
2006	17	19	73	29	11	18
2005	13	19	77	35	9	15
2004	19	12	78	32	10	17

表2 昆虫毒理学亚领域研究与国际发达国家比较

昆虫毒理学相关领域	美国、英国、日本等	
	中国	跟踪为主, 跟踪和少数创新
研究思路	跟踪和少数创新	跟踪和创新结合
研究科学家的数量	+++	+
新药剂发现	+	+++
新药剂毒理机制	+	+++
剂量反应关系测定技术	+	+
抗性品系选育技术、品系数	++	+
抗性机制生物化学水平研究	+	+
抗药性相关基因发现、克隆等	+	+
抗药性基因异源表达、功能等	+	+++
抗药性相关基因调控等	+	+++
抗药性监测	+	+
抗药风险评估	+	+
抗药性治理	++	+

4 展望

昆虫毒理学研究涉及杀虫药剂等外来化合物及其代谢产物的定性和定量问题、毒物的代谢和作用机理、靶标的结构与功能及其与效应物的分子互作等。因此昆虫毒理学的研究需要多学科的知识和技术。随着微量仪器分析技

术、分子生物技术的发展以及医药毒理学研究理论的借鉴,在传统昆虫毒理学研究的基础上,会形成许多新的学科生长点。昆虫基因组测序种数的增加,从分子水平解释昆虫毒理学的现象会迅速发展;生物技术的发展会使毒理学的一些思路以全新的形式展现,例如通过转基因植物抑制昆虫对杀虫药剂的解毒酶系治理抗药性、发展新的环境相容性药剂;昆虫生理学、生物化学以及分子生物学的发展将大大加速“The Unique Toxicology of Insects”的发展,为选择性药剂的创制提供理论指导^[11]。

相关毒理学的发展大大促进昆虫毒理学的发展。发现毒理学“组学”毒理学及其相关技术以及 mRNA 差异显示技术、膜蛋白基因表达技术等,在昆虫毒理学研究中的作用都将进一步得到了体现和运用。发现毒理学的研究思路是将药物毒性优化筛选和评价贯穿于新药发现、筛选和安全性评价的整个过程中,以达到加快药物研发进程、降低药物研发费用、提高研发成功率的目的^[12,13]。

生命科学在新理论和新技术上有了突飞猛进的发展,一系列“组学”(omics)应运而生,如基因组学(genomics)、蛋白质组学(proteomics)、细胞组学(cellomics 或 cytomics)等新学科不断涌现,使人们对基因和基因组的认识,对生命本质的认识和认识生命、健康的手段取得了重要的进展。其中某些学科已与毒理学产生交叉融合形成了新分支。如基因组学→毒物基因组学和环境基因组学(toxicogenomics or environmental genomics),蛋白质组学→毒物蛋白质组学(toxicoproteomics),代谢组学(metabonomics)→毒物代谢组学(toxicometabonomics),生物信息学(bioinformatics)或芯片生物学(in silico biology)→芯片毒理学(in silico toxicology)等,这此交叉分支学科已成为当前毒理学中最活跃的研究领域^[14,15]。膜蛋白基因表达技术的研究将加速膜蛋白杀虫药剂靶标的发现^[16,17]。已经发现的膜蛋白靶标钠离子通道、氯离子通道、乙酰胆碱受体、GABA 受体、谷氨酸受体、甘

氨酸受体、鱼尼丁受体等在杀虫药剂靶标研究中占有重要的地位。

在“*Silent Spring*”问世不到 50 年期间,昆虫毒理学得到了迅速的发展,环境友好型的杀虫药剂得到了大幅度发展。未来随着昆虫毒理学的发展,会有一天新的杀虫药剂与环境完全相容。

参 考 文 献

- 高希武,王道全,宋敦伦,等. 农药与化学防治学科发展. 植物保护学学科发展报告(中国科学技术协会主编). 北京:中国科学技术出版社. 2008. 31~144.
- Menn J. J., Henrick C. A. Rational and biorational design of pesticides. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 1981, **295** (1 076):57~71.
- Narahashi T. Neuronal ion channels as the target sites of insecticides. *Pharmacol. Toxicol.*, 2009, **79**(1):1~14.
- Tomizawa M., Casida J. E. Molecular recognition of neonicotinoid insecticides: the determinants of life or death. *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**(2):260~269.
- Nailah O., Shaffner A. J., Richeya K., et al. Novel mode of action of spinosad: Receptor binding studies demonstrating lack of interaction with known insecticidal target sites. *Pestic. Biochem. Physiol.*, 2009, **95**(1):1~5.
- Whalon M., Mota-Sanchez D., Hollingworth R. M. Global Pesticide Resistance in Arthropods., CABI International, London, UK. 2008. 1~23.
- Casida J. E., Quistad G. B. Introduction. *Pest Manag. Sci.* (Special Issue: *Insect Toxicology 2000*) 2000, **57**(10): 875~992.
- Peter J., Nauen R. N. Neonicotinoids—from zero to hero in insecticide chemistry. *Pest Manag. Sci.*, 2008, **64**(11): 1 084~1 098.
- Merzendorfer H. Insect chitin synthases: a review. *J. Comp. Physiol. B*, 2006, **176**(1):1~15.
- 高希武, 韩召军, 邱星辉, 等. 昆虫毒理学发展研究报告. 昆虫学学科发展报告(中国科学技术协会主编). 北京:中国科学技术出版社. 2009. 76~90.
- Casida J. E., Quistad G. B. Why insecticides are more toxic to insects than people: the unique toxicology of insects. *J. Pest. Sci.*, 2004, **29**(2):81~86.
- Hertzberg R. P., Pope A. J. High-throughput screening: new technology for the 21st century. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2000, **4**(4): 445~451.
- 廖明阳, 吴纯启. 药物毒理学研究的发展现状与趋势. 毒理学杂志, 2007, **21**(5): 356~358.
- 张天宝. 毒理学的挑战、机遇和发展趋势. 卫生毒理学杂志, 2003, **17**(1): 2~5.
- 顾祖维. 现代毒理学的研究方法进展及其热点. 中国公共卫生, 2005, **21**(2): 254~256.
- 秦占芬, 徐晓白. 非洲爪蟾在生态毒理学研究中的应用: 概述和实验动物质量控制. 科学通报, 2006, **51**(8): 873~878.
- 田辉凯, 李学军. 爪蟾卵母细胞表达体系在功能基因组研究中的应用. 国外医学分子生物学分册, 2002, **24**(4): 193~196.