

四种常用抗凝血灭鼠剂对两种家栖鼠 实验室药效比较

董天义^① 岳木生^② 薛健^③ 林孟华^④ 隋松春^⑤

(^①军事医学科学院微生物流行病学研究所 北京 100071; ^②湖北省卫生防疫站 武昌 430079; ^③济南军区军事医学研究所 济南 250014; ^④贵州省卫生防疫站 贵阳 550001; ^⑤莱州市卫生防疫站 山东省莱州 261400)

摘要 :比较了几种抗凝血灭鼠剂对家栖鼠的毒效。以常规浓度(溴敌隆 0.005% ,杀鼠迷、杀鼠灵和敌鼠钠 0.025%)的毒饵 ,对靶标鼠进行单笼饲养无选择和有选择以及围栏群养有选择摄食试验 ,用毒杀率和摄食系数评价毒效和适口性。结果表明 (1)实验鼠单笼饲养试验 :溴敌隆和杀鼠迷对大白鼠适口性好 ,毒杀率高 ,敌鼠钠适口性差 ;对小白鼠的毒效和适口性 ,溴敌隆最好 ,敌鼠钠最差 (2)三省四地区的褐家鼠单笼饲养无选择试验 ,溴敌隆、杀鼠迷、杀鼠灵和敌鼠钠都是 100% 毒杀率 ;有选择试验 ,山东济南鼠对杀鼠迷和敌鼠钠毒效差 ,山东莱州、贵州天柱和湖北蕲春鼠达到或超过 80% 毒杀率。单笼饲养和围栏群养有选择试验的摄食系数 ,除了济南鼠 ,都是杀鼠迷最大、敌鼠钠最小。结论是目前我国防制家栖鼠首选杀鼠迷。

关键词 :溴敌隆 ;杀鼠迷 ;杀鼠灵 ;敌鼠钠 ;家栖鼠 ;实验室药效比较试验

中图分类号 :R979.8 文献标识码 :A 文章编号 :0250-3263(2000)05-42-05

Comparative Evaluation of four Anticoagulant Rodenticides in two Commensal Rodent Species

DONG Tian-Yi^① YUE Mu-Sheng^② XUE Jian^③ LIN Meng-Hua^④ SUI Song-Chun^⑤

(^①Institute of Microbiology and Epidemiology Beijing 100071, China; ^②Hubei Provincial Health and Anti-Epidemic Station Wuhan 430079, China; ^③Military Medicine Institute of Jinan Command Jinan 250014, China;

^④Guizhou Provincial Health and Anti-Epidemic Station Guiyang 550001, China;

^⑤Laizhou Health and Anti-Epidemic Station of Shandong Province Laizhou 261400, China)

Abstract Efficacy evaluations were made on four anticoagulant rodenticide baits (bromadiolone at 0.005% ; coumatetralyl , warfarin and diphacinone Na-salt all at 0.025%) against *Rattus norvegicus* and *Mus musculus* with no-choice and cafeteria feeding tests in laboratory. Coumatetralyl proved to be most effective one suitable for *R. norvegicus* control , and bromadiolone showed a higher efficiency and acceptance to *M. musculus* than the others tested. Diphacinone Na-salt was less palatability to the wild rats caught from localities where the poison has been in use for ten years. It is suggested that anticoagulant rodenticides should be used in turn to prevent the occurrence of bait-repellency.

Key words : Bromadiolone ; Coumatetralyl ; Warfarin ; Diphacinone ; Commensal rodent ; Laboratory comparative efficacy feeding test

抗凝血类灭鼠剂(anticoagulant rodenticides)可有效防制家栖鼠,但同种鼠药随着使用时间延长,药效可能下降。为此,鼠类抗药性监测协作组组织,按照统一设计,于1993年5~11月开展了常用抗凝血灭鼠剂防制家栖鼠的实验室比较试验。

1 设计方案^[1]

1.1 试验药物及毒饵浓度

推荐试验4种鼠药,即杀鼠灵(warfarin)、杀鼠迷(coumatetralyl)、敌鼠钠(diphacinone Nalsalt)和溴敌隆(bromadiolone),都是委托有关单位生产的标准品:杀鼠灵纯度99%、熔点161~162℃,杀鼠迷纯度98%、熔点172~176℃,敌鼠钠纯度95%、熔点146~147℃,溴敌隆纯度95%、熔点110~115℃。先用优质滑石粉将溴敌隆稀释成0.5%浓度母粉,其它3种药稀释成1%浓度母粉,再用新鲜玉米粉或大米粉(20目筛子过筛)作诱饵配毒饵。溴敌隆毒饵浓度0.005%,1份0.5%浓度母粉加99份诱饵混合配制;其它3种鼠药毒饵浓度0.025%,1份1%浓度母粉加39份诱饵混合配制。

1.2 试验鼠

1.2.1 实验鼠种 用军事医学科学院实验动物中心生产的大白鼠(Wistar 封闭群,35~40日龄)和小白鼠(上海封闭群,28~30日龄)分别作为褐家鼠(*Rattus norvegicus*)和小家鼠(*Mus musculus*)的靶标动物。

1.2.2 野生鼠 在本地区选择采用抗凝血剂灭鼠时间最长的地方捕捉褐家鼠,送实验室(室温15~30℃)正常饲养适应1周,试鼠成年(体重 $\geq 80\text{g}$)、健康、非孕、无外伤。

1.3 试验方法

1.3.1 实验类型 灭鼠毒饵的实验室药效评价,按给毒方式分为无选择摄食试验(只给吃毒饵)和有选择摄食试验(同时供给毒饵和无毒诱饵);按试鼠饲养方式分为单笼饲养试验和集群饲养试验。每种毒饵的每项试验,靶标鼠至少10只,雌雄各半或成等比。每项试验可以分批进行,每批试验,试鼠都按随机方法(雌雄分开)

分配到4个处理组。也可只做3种鼠药(去掉杀鼠灵)的摄食试验,或者只做有选择摄食试验。

1.3.2 单笼饲养试验 实验笼尺码为15 cm \times 25 cm \times 35 cm。用食盒提供实验饵,采用有挡沿的食盒以减少鼠类扒出饵料。笼子下面放纸,检查消耗时收集漏在纸上的饵料,与食盒中的剩余饵一起称量。有选择试验,毒饵盒与无毒饵盒对称地放在笼内,并有一定距离,使漏下的不同饵料不至相混。试验前称体重,鉴别雌雄,鼠笼编号。先给试鼠吃2天无毒饵(与配毒饵用的诱饵相同),每天称消耗量并更换新饵,第2天吃饵太少(不及全部试鼠平均摄饵量的1/5)者淘汰。接着,将试鼠按体重大小(雌雄分开)随机分为4组(只做3种药者为3组),进行为期4天的无选择或有选择摄食试验。每天称耗饵量并更换新饵,有选择试验同时调换食盒位置。攻毒期结束后,存活鼠转移到干净鼠笼正常饲养观察21天。记录死亡日期和出血体征,无出血体征的死亡鼠剖检有无内出血病变。试验期产仔以及既无出血体征又无出血病变者淘汰。毒饵的毒效和适口性主要以毒杀率作为评价标准,达到80%者为优;有选择试验的摄食系数(毒饵耗量/无毒饵耗量)也作为评价毒饵适口性的参数,达到0.5者为优。

1.3.3 集群饲养试验 把符合要求的靶鼠按体重大小(雌雄分开)随机分为4组,分别放到条件相同的围栏内(雌雄一起)正常饲养3天。接着,将围栏中的食饵清扫干净,四角儿各放两个饵盒,分别投放试验毒饵和无毒饵。投饵前在饵盒下面垫铁皮,以收集扒出的饵料。投饵后每天检查消耗量,更换新饵并调换食盒位置。4天攻毒期结束后,将围栏中的残存饵清扫干净,存活鼠正常饲养观察16天。仿照单笼饲养试验评价毒效和适口性。

2 结果

2.1 实验鼠 溴敌隆、杀鼠迷和敌鼠钠对大白鼠和小白鼠的单笼饲养摄食试验结果见表1、2。大白鼠无选择试验,3种药都达到100%毒

杀率,有选择试验只有敌鼠钠试鼠没全死,而且摄食系数很小,说明此药对大白鼠适口性差。

小白鼠的两种试验数据都显示,溴敌隆药效最好,敌鼠钠最差。

表1 实验鼠对3种毒饵单笼饲养无选择试验结果

| 鼠种 | 平均体重(g) | 试验毒饵 | 日均耗饵量(g) | | 摄药剂量(mg/kg) | 毒杀比 | 致死天数 |
|-----|---------|-----------|----------|------|------------------|-------|----------|
| | | | 前饵 | 毒饵 | | | |
| 大白鼠 | 185±9 | 0.005%溴敌隆 | 15.3 | 18.5 | 13.5(6.0~18.4) | 10/10 | 3.9(3~5) |
| 大白鼠 | 180±10 | 0.025%杀鼠迷 | 15.4 | 18.6 | 71.1(43.8~93.0) | 10/10 | 3.8(3~6) |
| 大白鼠 | 198±12 | 0.025%敌鼠钠 | 15.9 | 16.3 | 69.5(33.3~107.9) | 10/10 | 4.4(3~7) |
| 小白鼠 | 20±1 | 0.005%溴敌隆 | 3.0 | 3.3 | 25.0(12.2~31.7) | 10/10 | 5.0(3~7) |
| 小白鼠 | 20±1 | 0.025%杀鼠迷 | 3.3 | 2.9 | 91.9(32.1~166.7) | 8/10 | 4.1(3~7) |
| 小白鼠 | 20±1 | 0.025%敌鼠钠 | 3.4 | 2.8 | 92.2(57.7~141.0) | 7/10 | 4.3(2~6) |

表2 实验鼠对3种抗凝血剂毒饵单笼饲养有选择试验结果

| 鼠种 | 平均体重(g) | 试验毒饵 | 日均耗饵量*(g) | | 摄食系数 | 毒杀比 |
|-----|---------|-----------|-----------|-----|------|-------|
| | | | 无毒饵 | 毒饵 | | |
| 大白鼠 | 179±4 | 0.005%溴敌隆 | 9.4 | 7.4 | 0.79 | 10/10 |
| 大白鼠 | 178±5 | 0.025%杀鼠迷 | 9.3 | 9.4 | 1.02 | 10/10 |
| 大白鼠 | 188±6 | 0.025%敌鼠钠 | 12.5 | 2.1 | 0.17 | 8/10 |
| 小白鼠 | 20±4 | 0.005%溴敌隆 | 2.5 | 1.6 | 0.65 | 9/10 |
| 小白鼠 | 22±4 | 0.025%杀鼠迷 | 2.8 | 1.0 | 0.36 | 7/10 |
| 小白鼠 | 20±4 | 0.025%敌鼠钠 | 2.4 | 0.5 | 0.21 | 3/10 |

*只计算前2天的摄饵量(以下有选择试验同),因为从第3天起中毒症状影响摄食行为

2.2 野生鼠 不同抗凝血鼠药对野生褐家鼠的药效试验是在三个省的四个地区进行的,捕

鼠点采用抗凝血鼠药都已超过10年(主要是敌鼠钠)。4种鼠药对贵州天柱褐家鼠的单笼饲养无选择和有选择试验(表3、4),以及湖北蕲春褐家鼠的单笼饲养有选择和围栏群养有选择试验(表4、5),都获得理想效果。3种鼠药对山东济南褐家鼠单笼饲养无选择试验试鼠全死亡(表3),杀鼠迷和敌鼠钠有选择试验分别只有61%和38%毒杀率;而同是山东的莱州市3种鼠药都达到理想毒效(表4)。有选择试验的摄食系数,除了济南鼠,都是敌鼠钠最小、杀鼠迷最大(表4)。围栏群养试验杀鼠迷的摄食系数高达1.59(表5),说明对毒饵比无毒饵还爱吃。

表3 不同鼠药对褐家鼠单笼饲养无选择试验结果

| 试鼠来源 | 平均体重(g) | 试验毒饵 | 日均摄饵量(g) | | 摄药剂量(mg/kg) | 毒杀比 | 致死天数 |
|------|---------|-----------|----------|------|------------------|-------|-----------|
| | | | 前饵 | 毒饵 | | | |
| 贵州天柱 | 211 | 0.005%溴敌隆 | 26.6 | 21.8 | 6.5(4.9~15.2) | 10/10 | 5.1(4~8) |
| 贵州天柱 | 155 | 0.025%杀鼠迷 | 29.8 | 15.3 | 45.1(27.9~96.9) | 10/10 | 4.5(3~5) |
| 贵州天柱 | 178 | 0.025%杀鼠灵 | 22.7 | 17.6 | 31.1(28.4~108.7) | 10/10 | 4.1(3~7) |
| 贵州天柱 | 190 | 0.025%敌鼠钠 | 24.3 | 16.0 | 26.5(17.2~83.2) | 10/10 | 4.1(3~6) |
| 山东济南 | 128 | 0.005%溴敌隆 | 8.3 | 8.4 | 10.2(1.2~15.6) | 14/14 | 7.5(4~9) |
| 山东济南 | 135 | 0.025%杀鼠迷 | 8.0 | 8.5 | 49.5(46.7~59.6) | 14/14 | 6.9(4~9) |
| 山东济南 | 146 | 0.025%敌鼠钠 | 9.5 | 6.2 | 38.7(5.7~50.7) | 11/11 | 6.4(4~11) |

表4 不同鼠药对褐家鼠单笼饲养有选择试验结果

| 试鼠来源 | 试验毒饵 | 鼠均体重(g) | 日均摄饵量(g) | | 摄药剂量(mg/kg) | 摄食系数 | 毒杀比 | 致死天数 |
|------|-----------|---------|----------|-----|------------------|------|-------|-----------|
| | | | 无毒饵 | 毒饵 | | | | |
| 湖北蕲春 | 0.005%溴敌隆 | 162 | 8.7 | 6.6 | 8.2(5.5~12.9) | 0.76 | 12/13 | 6.5(3~12) |
| 湖北蕲春 | 0.025%杀鼠迷 | 159 | 8.1 | 6.9 | 46.7(13.4~106.0) | 0.85 | 12/12 | 6.4(3~10) |
| 湖北蕲春 | 0.025%杀鼠灵 | 150 | 11.6 | 4.2 | 30.0(6.7~65.9) | 0.36 | 11/12 | 5.9(3~13) |
| 湖北蕲春 | 0.025%敌鼠钠 | 148 | 11.2 | 3.9 | 26.5(11.8~109.4) | 0.35 | 13/13 | 7.4(3~13) |
| 贵州天柱 | 0.005%溴敌隆 | 207 | 10.3 | 8.9 | 8.6(5.8~12.3) | 0.86 | 10/10 | 4.9(4~11) |

续表 4

| 试鼠来源 | 试验毒饵 | 鼠均体重 (g) | 日均摄饵量(g) | | 摄药剂量 (mg/kg) | 摄食 系数 | 毒杀比 | 致死天数 |
|------|-----------|-------------|----------|-----|-----------------|----------|-------|-----------|
| | | | 无毒饵 | 毒饵 | | | | |
| 贵州天柱 | 0.025%杀鼠迷 | 184 | 9.8 | 8.9 | 48.7(33.6~86.4) | 0.91 | 10/10 | 3.9(3~6) |
| 贵州天柱 | 0.025%杀鼠灵 | 168 | 12.1 | 6.4 | 37.8(19.2~80.9) | 0.53 | 10/10 | 4.4(4~8) |
| 贵州天柱 | 0.025%敌鼠钠 | 176 | 12.2 | 5.1 | 30.7(15.6~58.2) | 0.42 | 10/10 | 4.6(3~8) |
| 山东济南 | 0.005%溴敌隆 | 104 | 4.7 | 3.3 | 6.4(0.6~15.8) | 0.70 | 13/14 | 6.8(4~10) |
| 山东济南 | 0.025%杀鼠迷 | 118 | 6.0 | 2.7 | 16.1(0.9~58.5) | 0.45 | 8/13 | 7.1(3~11) |
| 山东济南 | 0.025%敌鼠钠 | 128 | 7.9 | 1.7 | 5.1(0.2~25.8) | 0.22 | 5/13 | 6.4(3~10) |
| 山东莱州 | 0.005%溴敌隆 | 103 | 8.9 | 6.6 | 5.5(2.1~7.6) | 0.74 | 10/10 | 4.9(3~7) |
| 山东莱州 | 0.025%杀鼠迷 | 107 | 8.8 | 7.6 | 36.5(16.5~67.7) | 0.86 | 10/10 | 4.2(3~5) |
| 山东莱州 | 0.025%敌鼠钠 | 101 | 14.4 | 3.8 | 18.9(10.9~30.8) | 0.26 | 8/10 | 5.0(4~7) |

表 5 不同鼠药对湖北蕲春褐家鼠围栏群养有选择试验结果

| 试验毒饵 | 平均体重 (g) | 日均耗饵量(g) | | 摄食系数 | 毒杀比 | 致死天数 |
|-----------|-------------|----------|------|------|-------|----------|
| | | 无毒饵 | 毒饵 | | | |
| 0.005%溴敌隆 | 168 | 13.5 | 9.5 | 0.70 | 11/12 | 4.2(2~7) |
| 0.025%杀鼠迷 | 171 | 8.3 | 13.2 | 1.59 | 12/12 | 4.3(2~6) |
| 0.025%杀鼠灵 | 164 | 14.1 | 4.3 | 0.30 | 12/12 | 4.4(3~7) |
| 0.025%敌鼠钠 | 162 | 18.4 | 4.7 | 0.25 | 12/12 | 4.9(3~9) |

3 讨论

配制毒饵的灭鼠剂按作用快慢分为急性和慢性两类。褐家鼠有新物反应(neophobia),即对生活环境中新出现的物体有恐惧回避行为,见到爱吃的食物也很谨慎,一旦吃的药物没到致死量就毒性发作,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(social behaviour),作用快的鼠药往往是经常处于饥饿状态的低等鼠先死,其它老鼠看到同类下场不会再上当。所以急性药灭鼠效果差。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,推荐用慢性鼠药^[2]。慢性鼠药目前都是抗凝血剂。抗凝血类灭鼠剂有两大作用特点:一是作用缓慢;二是传统抗凝血药鼠,多次小剂量给药比一次大剂量给药的毒力大得多。例如,杀鼠灵对褐家鼠一次灌胃 LD₅₀ 为 186 mg/kg,而每天一次连灌 5 天的 LD₅₀ 总量仅 5 mg/kg。根据上述特点,采用低浓度(0.005%~0.05%)毒饵,鼠类会反复吃,食入致死剂量前不会引起停止摄食的症状。从而克服了它们的新物反应和社会行为,对人则减少了误食中毒机会,又有特效解

毒剂维生素 K₁,所以称为高效安全灭鼠剂。但这类灭鼠剂长期使用,鼠类会产生抗药性。这种抗药性不仅具有遗传特征,还具有交叉抗性,即抗杀鼠灵的鼠类,用杀鼠迷、敌鼠钠等传统抗凝血鼠药也无效^[3]。这些存在交叉抗性的鼠药统称第一代抗凝血灭鼠剂。为了对付抗药性,许多国家积极研究新灭鼠剂。70 年代中期以来研究出许多新型急性和慢性替代鼠药,但最有使用价值的几种,如大隆(brodifacoum)和溴敌隆等,仍然是杀鼠灵的同系物,保持着作用慢的特征;维生素 K₁ 是对抗剂。但其结构式更复杂,因此具有两个独特性能:①急性毒力高,急、慢性毒力差不明显;②能有效防制第一代产品的抗药鼠,故称第二代抗凝血灭鼠剂。

抗药性是影响抗凝血剂灭鼠效果的重要因素。我们已经开展了全国性抗药性调查^[4]。本文报告的药效比较试验,也是为规范我国鼠药市场提供信息。试验的 4 种鼠药,都是目前我国广泛采用、市场占有率最大的品种。溴敌隆能杀灭抗性鼠,但灭鼠成本比其它 3 种鼠药高。试验的主要靶标鼠是我国分布极广、危害最大的褐家鼠,虽然捕自采用第一代产品灭鼠超过 10 年的地区,但是从试验结果看,除了杀

鼠迷和敌鼠钠对单笼饲养济南鼠有选择试验效果差,其它试验,包括单笼饲养济南鼠的无选择试验,都获得了满意效果。分析表 3、4 中济南鼠的摄药剂量数据,无选择试验,杀鼠迷和敌鼠钠的鼠均摄药剂量分别为 49.5 mg/kg 和 38.7 mg/kg,是有选择试验摄药剂量(分别为 16.1 mg/kg 和 5.1 mg/kg)的 3.1 倍和 7.6 倍,两药的最低摄入剂量,无选择试验(分别为 46.7 mg/kg 和 5.7 mg/kg)与有选择试验(分别为 0.9 mg/kg 和 0.2 mg/kg)相差更大。看来,存活于有选择试验的济南鼠,是没吃够致死剂量,而不是耐药力增强。同期进行的济南褐家鼠抗性试验也证明没有产生抗药性^[5],鼠类对毒饵拒食是造成两种鼠药毒效差的根本原因。毒饵配制混合不均或者有异物混入,都会影响适口性。但从表 4、5 看,4 种鼠药试验都是敌鼠钠适口性最差(摄食系数最小)。早有报道,长期单一使用一种急性灭鼠剂鼠类会产生拒食。敌鼠钠是我国生产最早、使用时间最长的抗凝血鼠药。联系到本试验的褐家鼠都来自长期采用

敌鼠钠灭鼠的地区,似乎表明,为了预防拒食问题,敌鼠钠之类抗凝血鼠药也不宜长期单一使用。综观本试验资料,杀鼠迷对褐家鼠的适口性和毒效都比其它鼠药好,加之价格便宜,对人和家畜较安全,应为我国防制家栖鼠的首选鼠药。在小家鼠为优势种的地方,可使用急性毒力强的溴敌隆。

参 考 文 献

- [1] 鼠类抗性监测协作组. 抗凝血灭鼠剂实验室毒效比较试验方法. 中国媒介生物学及控制杂志, 1993, 4(5):393~394.
- [2] 董天义. 鼠药的选择和使用. 药物与人, 1998, 11(1):26~27.
- [3] 董天义译(MacNicoll, A. D. 著). 抗凝血鼠药抗性对英国鼠防工作影响. 医学动物防制, 1999, 15(1):56~57.
- [4] 董天义主编. 鼠类抗性研究论文集. 北京:中国科学技术出版社, 1991. 1~25.
- [5] 薛健, 刘敬苍, 周光智等. 济南部队褐家鼠抗性及其抗凝血剂灭鼠研究. 中国媒介生物学及控制杂志, 1999, 10(1):7~8.