

植物农药研究进展

侯太平

(四川大学生命科学学院, 成都 610064)

摘要:综述了植物农药的特点、开发利用形式、国内外植物农药的研究进展和标志性成果,阐述了发展植物农药的必要性和重要性、植物农药领域的发展趋势、主流方向以及与新农药创制的关系,提出了植物农药研究开发应重视的问题和建议。

关键词:植物农药;进展;创制;生物技术

中图分类号:S482.3⁺9

文献标识码:A

文章编号:1008-0864(2006)06-0012-05

Research Progresses on Botanical Pesticides

HOU Tai-ping

(College of Life Science, Sichuan University, Chengdu 610064, China)

Abstract: In this paper, the characteristics of botanical pesticides, its exploitation ways and utilization were reviewed, and the research progresses and main achievements at home and abroad were also summarized. Furthermore, the importance and necessity, developing trends, mainstreams of botanical pesticides and the relationship between botanical pesticides and new pesticide discovery were discussed. Finally, this paper introduced some issues and advices that should be attached importance in development of the botanical pesticides.

Key words: botanical pesticides; progress; creation; biotechnology

1 概述

我国是农业大国,农作物病虫草害常年发生面积大约4亿hm²,每年需生产和使用农药80万吨,农药已成为农业生产中不可缺少的因素。农药的广泛使用,虽然对生产发展起到了重要作用,但也出现了诸如虫害、病害的抗药性问题(resistance)、对环境的污染以及在农畜产品中残留和积累问题(residue)、伤害天敌、破坏自然生态平衡、引起害虫再猖獗问题(resurgence)等。这对新农药的研制提出了较高的要求。尤其是进入21世纪以来,随着人们崇尚自然、保护环境、关注食品安全的呼声日渐高涨,无公害生物农药产业及生物防治领域研究获得了难得的发展机遇。

生物技术的发展,让人们认识到生物种间的

“相生相克”关系及其本质内容。于是,开发各种生物因子(微生物源、植物源、动物源)研制生物农药、对有害生物进行生物防治的新兴科技领域就应运而生。从自然界发掘有害生物的克生生物因子对病虫害进行综合防治,是目前生物技术领域研究的热点之一,尤其是特殊环境下生长的植物与抗病虫活性关系研究,得到了愈来愈多的重视^[1,2]。

植物为什么可以作为农药?植物对昆虫的防御表现为物理形态和化学物质保护2种具体形式:①忌避性:即植物作为寄主的条件很差,害虫选择的替代寄主,植物形态(毛被、体表蜡质、组织厚度)及化学物质(驱避剂、阻食剂)是产生忌避性的根据;②抗性:即一种抗性植物对某种以其为寄主的昆虫可产生负面影响,通过次生代谢产物的毒性来控制与防御昆虫的危害。长期进化的结果,陆

收稿日期:2006-10-20;修回日期:2006-11-13。

作者简介:侯太平,男,博士,教授,博士生导师,副院长;主要从事植物农药、农药分子设计与仿生合成、生物防治等领域研究工作。

E-mail:houtp@tom.com

生植物为了适应生存,利用许多新的代谢途径来产生对昆虫及其他生物有害的化合物,并由此改进它们的竞争能力^[3,4]。

植物源农药的优点:

- 对哺乳动物选择性毒性微弱;
- 在环境中无持久性的残留;
- 对防治对象的作用方式多种多样,表现为毒杀、拒食、忌避和抑制种群、引诱、麻醉和抑制生长发育等;
- 病虫害不易产生抗性;
- 生产条件温和、费用低等。

利用植物有效成分创制农药,主要有 2 种形式:一是对植物原料的直接利用,从植物中提取、分离具有杀虫抗菌抗病毒功效的有效成分,以此为主体配制无公害植物源农药;二是从种类繁多的植物中,分离纯化具有农药活性的新物质,以此先导化合物为结构模板,进行结构的多级优化,创制高效低毒新农药。其中,后者应是植物农药今后发展的主流。

2 以直接利用为目的的植物农药研究现状

我国是研究应用杀虫植物最早的国家,20 世纪 30 年代,我国就对烟草、鱼藤、巴豆、百部等植物进行过广泛的研究。《中国土农药》所记述的植物性农药就达 220 种之多,进入 20 世纪 80 年代,更多的研究者投身于有应用前途的杀虫植物资源的研究开发,《中国有毒植物》一书列入有毒植物 1 300 多种,其中许多类具有杀虫(菌)作用或已被作为植物农药原料利用。近年来,国内有关植物源农药的研究更加系统深入,西北农林科技大学对西北地区的杀虫植物资源作了系统调查,发现了有研究和开发价值的杀虫植物 47 种。四川大学对青藏高原东南部区域的杀虫、抑菌植物进行了调查和筛选,获得 33 科、90 余属,220 种植物的详细资料及活性情况,并进行数据库构建。华南农业大学对猪毛蒿、肉桂、齿叶黄皮、芸香、八角茴香等近 10 种植物精油的杀虫作用进行了较为深入的研究。浙江省农业科学院就银杏、雷公藤、夹竹桃等近 10 种植物精油对蔬菜主要害虫的杀虫活性进行了详细的评价,并明确了主要活性成分的结构式。目前我国有关植物源农药的研究内容涉及楝科、卫矛科、柏科、瑞香科、豆科、菊科等科属的多种植物,已有烟碱、苦参碱、楝素、茴蒿素和茶皂素等 40 余种植物

源农药登记注册,生产厂家达 50 余家。目前,研究较为系统深入的主要杀虫(菌)植物种类如下:

① 除虫菊 除虫菊是众所周知的杀虫植物,早在 19 世纪中叶即由西亚引入欧洲、美洲及日本。我国云南省等地在 20 世纪 40 年代中期开始从国外引种栽培。该类植物有效杀虫成分除虫菊素是除虫菊酯 I, II (Pyrethrins I, II); 瓜菊酯 I, II (Cinerins I, II) 和茉莉菊酯 I, II (Jasmolins I, II) 等 6 个成分组成的复合植物杀虫剂,虽然应用多年,但昆虫产生抗性较小,因而除虫菊的开发又成为天然农药开发的一个热点^[5,6]。

② 印楝 印楝树 (*Azadirachta indica*) 是一种亚洲干旱地区土生的亚热带树种。现在也被中南美洲一些国家栽培。树的各部分提取物,特别是其种子,对多种不同龄期的昆虫显示出抑制取食、驱避、毒性和干扰内分泌的作用。印楝子油作为天然植物杀虫剂已在发展中国家使用多年。印楝油中主要杀虫活性万分是印楝素 (azadirachtin), 一种三萜类化合物。在印楝素剂量达到 0.1 mg/L 时就表现出比较好的活性,且对人畜无害。鉴于其对环境和人畜的安全性,美国、印度及其他一些国家都在进行开发。如美国生产的 Margosan 0 已作为商业专利登记,产品由种子抽提成分配制而成,环保部门已批准用于非食用性作物和苗圃;改良后的制剂在美国市场上也有销路。印度生产了“Neemmark”,加拿大已开始考虑开发这类杀虫剂。缅甸则抽提印楝子油大量出口。印楝要求高温、气候干燥而又无台风侵害,我国海南、云南的不少地区很适合种植。华南农业大学于 1986 年在海南引种成功。并进行了少量的栽培。云南、四川等省也在干热河谷及干热区引种成功。

③ 苦皮藤 苦皮藤 (*Celastrus angulatus* Max.) 是卫矛科 (Celastraceae) 的一种多年生木质藤本植物,长期以来产区农民认识到根皮具有杀虫活性,利用根皮粉、叶子粉防治一些蔬菜害虫,而被称为“菜虫药”。苦皮藤是我国学者最早系统研究的杀虫植物之一,从 20 世纪 30 年代起就开始了研究,其后没有间断,到 80 年代西北农业大学对其化学成分进行了深入研究^[7,8],分离了杀虫有效成分苦皮藤素 I (Celangulins I ~ IV), 确定化学结构为二氢沉香呋喃倍半萜类物质。同时进行了苦皮藤杀虫制剂各种剂型的杀虫药效实验,建立了质量控制的方法和标准,调查了该资源植物的分布,还试验了引种栽培。

④ 瑞香狼毒 瑞香科植物瑞香科植物约有 50 属 500 余种,我国有 9 属 70 余种,瑞香狼毒(*Stellera chamaejasme* L.)为该科多年生草本植物,有较高的杀虫活性,近年来,四川大学对瑞香狼毒的抗虫活性成分进行了深入研究^[9,10],首次从瑞香狼毒根中分离获得一类具有 C₆-C₅-C₆ 结构骨架的新活性化合物,对蚜虫和菜青虫具有较强的拮抗活性,在 200 ml/L 浓度下,瑞香素对米象、玉米象的抑制率达 100%。构效关系研究表明,活性化合物主链两端的苯环或六碳环结构是活性的核心结构之一。随着分子主链的不饱和度增加,杀虫活性相应增加。杀虫机理研究表明,该类化合物对昆虫细胞膜 Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶及 AchE 的活性具有强抑制作用,并对羧酸酯酶、GSTase 也具有抑制活性。张国洲等,对瑞香狼毒乙醇提取物对菜粉蝶幼虫、亚洲玉米螟幼虫和桃蚜有很强的生物活性,采用活性跟踪方法,从中已分离鉴定出 4 种活性成分(伞形花内酯、瑞香亭、狼毒色原酮和 β-谷甾醇等)^[11]。

⑤ 柏科植物 柏科植物约 20 属 145 种,我国约有 8 属近 40 种。该科植物沙地柏(*Sabina vulgaris*)是一种杀虫作用特殊、活性高而稳定的植物,具有很高的研究开发价值。沙地柏对多种害虫具有胃毒、拒食、熏杀等作用。据研究,沙地柏提取物对棉铃虫的生长发育也有一定程度的影响,其中以果实提取物对棉铃虫的影响最大。张兴等在对其杀虫活性成分的研究中^[12],分离出的一种活性成分——脱氧鬼臼毒素对害虫具有很高的拒食和毒杀活性。研究表明,沙地柏提取物对羧酸酯酶、蛋白酶及酯酶的活性有不同程度的激活作用。而对主要解毒酶系多功能氧化酶的环氧化作用具有强烈的抑制作用。

除上述植物外,近 10 年来国内工作者还对紫背金盘、辣蓼、骆驼蓬、苦参、紫穗槐、苦豆子、红果米仔兰、大火草、羊角扭、非洲山毛豆等植物的杀虫活性进行了相关的研究和报道^[13,14]。

3 以植物活性成分为先导的新农药创制是植物农药今后发展的主要方向

创制新型农药,其关键是筛选和发现新的先导化合物(lead compound),并在药理及毒理学基础上,对先导化合物进行优化。主要途径有^[15,16]:
①根据已知的药物分子进行基团修饰,功能团拼接;
②根据天然生物活性化合物的特点,利用仿生

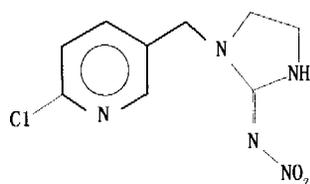
化学原理,进行结构优化(lead optimization),即天然活性物质模型;
③用量子化学、分子力学,模式识别等方法研究药物分子的构效关系(SAR),设计并合成具有药效的新化合物;
④根据已知的生物学、毒理学研究基础,确定药物药效团结构,指导新化合物合成、筛选。其中,从天然资源宝库中寻找农药活性化合物,由于具有较好的针对性和近年来对天然产物研究手段的极大提高,现正成为新农药创制的重要途径和研究热点。首先,它可提供多种新颖独特的化学结构,能使研究人员开阔分子设计思路;其次,可提供许多新类型的作用方式,因为天然活性物质的活性功能多种多样,除了毒杀作用外,还有多种非杀性作用;第三,天然活性物质一般较易降解消失,具有较好的环境友好性,宜于导向开发高安全性的新一代农药。值得重视的是,我国是生物资源丰富的国家,在我国西部地区,包括青藏高原,具有大量的为人罕见的特有资源,现已引起世界瞩目,针对目前世界农药研究进展和我国现状,应积极利用我国自身优势,抓紧进行创新性研究,使我国在该领域的研究有所突破。

用传统方法发现并开发一个新农药,需筛选数万个新化合物或者更多,耗资巨大。从生物体,尤其是野生植物中分离筛选强活性先导化合物,由于具有较好的针对性以及环境友好性,使新药后期创制的成功率大大提高。近年来,国际上一些发达国家对传统植物农药的重视程度明显增加,对不发达国家出现了“生物掠夺”(Bio-piracy)现象,这应当引起我国这样一个具有几千年传统植物药文明的国家的高度重视。一种在特定条件下生长分布的野生药用植物,其代谢产物非常复杂,通常含有数十种数百种产物,实际上就是针对特定生物靶标作用的天然药物化合物库。

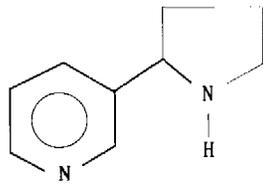
例如,国外在 20 世纪 70 年代以天然除虫菊素 I(pyrethrin I)作为先导化合物,经过许多研究者的不断努力,对其化学结构进行各种改变,已先后开发出许多拟除虫菊酯杀虫剂,它们的化学结构与天然除虫菊素的差异越来越大,杀虫活性更高,性质更稳定,现在已发展成杀虫剂的一个大类。又如以天然动物毒素沙蚕毒素(nereistoxin)作为先导化合物,已开发成功一系列拟沙蚕毒素杀虫剂如杀虫双、杀螟丹(cartap)和杀虫环(thiocyclam)等。另一个例子是以天然昆虫保幼激素 JH-I 为先导化合物,经结构改变合成的拟保幼激素烯虫酯(methoprene),其活性水平比天然激素高很多。

德国拜耳公司和日本特殊农药公司以烟碱分子结构为模板,进行分子设计研制成超高效、低毒的杀虫新药吡虫啉(Imidacloprid),该项成果主要得益于日本学者通过对烟碱类杀虫剂的作用机理、

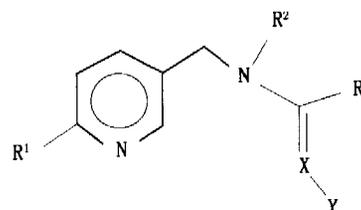
选择毒理以及构效关系的深入研究。实际上,山本等早期研究烟碱类化合物的构效关系时得出的结论是:活性化合物均具备3-氨基吡啶结构(结构加粗部分)的药效团结构^[19]。



吡虫啉



烟碱



其他

上述研究结果表明,从植物中分离具有农药活性的天然产物进行新农药研制,具有重要的学术价值和应用前景,无论是作为直接利用,还是以此为模板进行农药分子设计均显示了优越性。随着研究的深入,也向科学家们提出了更高更多的要求,即如何更快地从自然界中发掘更多的杀虫植物以及其中的活性成分,以满足不断更新的新农药需要。

随着人类基因组计划基本完成成为标志生物技术突飞猛进的发展,从分子水平研究生物体内的作用靶标以及愈来愈多的新靶标的发现和认识,为农药学家进行分子设计提供了梦寐以求的机遇。以天然产物为先导化合物的半合成农药,以天然产物为模板并通过计算机辅助设计的合成农药,将渴望愈来愈多的新颖结构天然产物的发现和研究。一些新技术的出现,如生物芯片、蛋白质组、生物信息学等,为高通量的化合物活性筛选提供了条件,预示愈来愈多的杀虫植物将不断被人们研究开发。

4 作用机理研究是植物农药进一步发展的基础

对于一些能杀虫防病的植物必须研究清楚其有效成分,把有效成分提纯,研究它的分子结构及理化性质,同时进行毒力试验,研究分子结构与杀虫作用的关系,建立生物化学的测定方法。另一方面有必要深入研究植物杀虫成分的作用机理。目前,从天然植物源杀虫活性物质中寻找具有作用机理独特的先导化合物已取得重大进展^[17,18]。

杀虫剂分子毒理学包括两方面的内容,一方面是从分子水平研究杀虫剂的毒杀机制,如杀虫剂与昆虫体内的酶系、受体及其他活性物质的化学反应;另一方面是从分子水平研究昆虫对杀虫药剂的作用,如杀虫剂在昆虫体内的解毒代谢,活化等生化过

程以及相关酶的激活与抑制机制等。只有彻底地了解杀虫药剂对昆虫的毒杀作用以及昆虫对杀虫药剂的反应,才能更好地使用杀虫药剂以发挥其药效。同时,为新农药创制过程的分子设计提供依据。

5 对我国植物源农药研究的建议

5.1 植物源农药研究和应用中应注意的问题

活性成分的复杂性和含量的不稳定性。从植物中提取分离活性成分,其组成之复杂常超过人们的预期,这不仅使提取分离工作较难,而且难以明确各成分之间的关系到底是协同、增效还是拮抗,给杀虫抗病机理研究造成了困难。常出现是杀虫效果好,但说不清其根本原因。此外,植物分布广泛,同一种类植物在不同地区,即便在同一地区,植物的不同生长期,其生物活性均表现较大差别,即有效成分含量随植物的生长期、组织器官、地域分布、生长环境等因素的不同而不同,这就给直接利用生产农药产品的质量造成较大影响。因此,有必要建立相关的严格检测手段,保护农药产品质量稳定。

天然产物的稳定性及制剂加工的特殊性。从植物中提取分离的活性成分,虽然从结构上看与化学农药没有什么差别,但它与化学合成农药的本质在于其稳定性较差,在自然界可以被其他生物利用分解。这一方面是它的优点,但在应用中将面临稳定性较差的难题。一般的液剂,其保持期很难超过2年。这要求植物农药生产者必须花力气解决其稳定性。同时,由于植物提取的成分复杂和种类繁多,要求在制剂加工过程中,必须采用不同方法加工或采用不同的剂型,使应用效果最大限度地得以发挥。

植物农药的使用特点和农民群众的认可问题。由于植物农药的作用方式多种多样,绝大多数有效

成分并不表现为直接快速的“毒杀”,因此,在应用中,植物农药的作用速度可能大大低于一般的化学农药,这就导致农民是否接受的问题,只有花大力气,加强宣传工作,才能被广泛接受,扩大应用。此外,针对不同的病虫害,在不同程度发生条件下,应适当对应用标准进行调节,必要的情况下,应与化学农药混合协同使用,才可能充分发挥其作用。

正确处理植物农药与化学合成农药的关系。随着科学的发展,无疑会产生许多新技术用于控制有害生物,包括植物农药在内的生物防治、抗虫基因导入、绿色农业及有机农业等不使用化学农药的方法。但可以肯定的是,没有一种可完全取代化学农药的方法,化学农药的研究开发和应用在目前甚至将来相当一段时期,仍是植物病虫害防治的主要手段。因此,在植物农药研究开发过程中,应克服浮夸的弊端,给植物农药合理的定位。只有通过踏踏实实的工作,才能对本学科的发展有所帮助,才能真正推动植物农药的健康发展。

5.2 创新是植物农药研究的生命

既然植物源农药研究的主流在于为创制新农药探索具有生物活性的先导化合物,这就意味着这是一项要刻意创新、追求原始性创新的工作。创新的目标在于两个层面:其一是获得具有农药活性的化学结构新颖的化合物,其二是化合物虽然是已知的,但活性是新颖的或者未曾报道过的。为了实现创新的目标,在植物源农药研究工作中要注意研究对象(植物)和筛选靶标的选择问题。注重前人未曾研究过的植物。同时在筛选靶标方面,除了普筛之外,应根据研究单位的具体情况,选择农业生产上急待解决的有害生物防治为靶标进行定向筛选,以期形成筛选方面的特色。

5.3 政府的引导是植物农药健康发展的动力

通过几代人的努力,我国现已成为继美、英、日、德等国之后的第七个具有新农药创制能力的国家,在政府有关部门的大力支持下,初步形成了我国农药研究与开发的创新体系。这为植物农药的全面发展奠定了基础。但是,针对我国植物农药的现状,政府应积极引导,促进该领域的健康发展。

一是加大对植物农药领域的扶持力度,增加相应的经费投入,促进植物农药研发水平的提高。同时,大力宣传促进植物农药的推广应用;二是在政府的引导下,规范植物农药产业,建立客观的质量标准评价体系,这是植物农药产业健康发展的保证;三是从政策和措施上鼓励创新,利用我国丰富的特有植物资源,从中发掘高效农药先导化合物,

为新农药创制提供原创性基础,这也是今后植物农药发展的主流。

参 考 文 献

- [1] Thomas Früh, Philippe Chemla, Jürg Ehrler, Saleem Farooq, Natural products as pesticides: Two examples of stereoselective synthesis[J]. Pesticide Science, 1996, 46(1): 37~47
- [2] Seru Ganapaty, Pannakal Steve Thomas, Serge Fotso, Hartmut Laatsch, Antitermitic Quinones from Diospyros sylvatica [J]. Phytochemistry, 2004, 65(9): 1265~1271
- [3] István Ujváry, Semi-natural products and related substances as alleged botanical pesticides[J]. Pest Management Science, 2000, 56(8): 703~705
- [4] Robert. L. M., Plant kairomones in insect ecology and control [M], New York, Chapman & Hall Inc, 1991, 1~240
- [5] 沈建国,翟梅枝,林奇英,谢联辉. 我国植物资源农药研究进展[J]. 福建农林大学学报(自然科学版), 2002, 31(3): 26~31
- [6] 邱明华. 植物源农药的研究开发现状和产业化发展[J]. 世界农药, 2002, 24(6): 22~24
- [7] 吴文君,刘惠霞,等. 天然产物杀虫剂—原理、方法、实践[M]. 西安:陕西科学技术出版社, 1998-01
- [8] 刘惠霞,董育新,吴文君. 苦皮藤素 V 对东方粘虫中肠细胞及其消化酶活性的影响[J]. 昆虫学报, 1998, 41(3): 258~261
- [9] 侯太平,崔球,等. 瑞香狼毒中灭蚜活性物质结构鉴定[J]. 有机化学, 2002, 22(1): 67~70
- [10] Gao Ping, Hou Taiping et al. Activity of the botanical aphicides 1,5-diphenyl-1-Pentanone and 1,5-diphenyl-2-Penten-1-one on two[J]. Pest. Manag. Sci., 2001, 57(3): 307~310
- [11] 张国洲,陈于年. 瑞香科杀虫植物——瑞香狼毒[J]. 华中师范大学学报(自然科学版), 2000, 34(3): 326~330
- [12] 张兴主编,植物农药与药剂毒理学研究进展[M]. 北京:中国农业科学技术出版社, 2002-09
- [13] 王海丽,徐汉虹,黄影欣. 青藏高原 33 种野生植物杀虫活性筛选[J]. 广东农业科学, 2000, 4, 41~43
- [14] 罗万春,李云寿,慕云义,等. 苦豆子生物碱对萝卜蚜的毒力及其对几种酯酶的影响[J]. 昆虫学报, 1997, 40(4): 358~364
- [15] 陈方义,薛振祥,王能武,等. 新农药研究与开发[M]. 北京:化学工业出版社, 1996-01
- [16] 李正名,杨华铮. 迎接新农药创制研究所面临的挑战[A]. 杜灿屏,刘鲁生,张恒主编,21 世纪有机化学发展战略[M]. 北京:化学工业出版社, 2002, 1, 371~380
- [17] Ratra GS, Erkkila BE, Weiss DS, Casida JE, Unique insecticide specificity of human homomeric rho 1 GABA (C) receptor[J]. Toxicology Letters, 2002, 129(1-2): 47~53
- [18] Pare P W, Tumlinson J H. Induced synthesis of plant volatiles [J]. Nature, 1997, 385: 30~33
- [19] Bai, D. et al., Activities of imidacloprid and a related nitromethylene on cholinergic receptors of an identified insect motor neurone[J]. Pest. Sci., 1991, 33: 197~204

(责任编辑 程俊源)