

农药无公害化与新农药创制

——从农药的发展趋势谈新农药开发

张 兴

(西北农业大学, 陕西·杨凌 712100)

摘 要: 本文提出了“无公害农药和农药无公害化”的农药创制新理念, 在该理念的指导下, 进一步提出农药创制的策略及农药的创制方向为生物源农药和“生物技术农药”。结合多年的研究成果及农药创制新技术, 笔者从 4 个方面进一步阐述上述理论。

关键词: 农药; 无公害农药; 农药无公害化; 生物技术农药

毋庸置疑, 农用化学品(农药、化肥等)的投入已经为世界农业的发展做出了巨大贡献, 联合国粮农组织(FAO)早在对 20 世纪 50 年代以后粮食增产因素评价时认为, 农用化学品(农药、化肥等)的投入为世界农业贡献约 40%。毫不夸张地说, 没有农药就没有现今的农业成就。科学技术是一把双刃剑, 有史以来人类所创造的全部工具和产品, 为人类进步作出贡献的同时总是同某种程度的危险并存。技术的进步永远与新的风险相伴而生, 农药也难能避免。然而, 人类为了促进农业生产发明并应用了农药, 人类一定也能通过自己的努力, 降低乃至消除农药的负面影响, 即“公害”。这不仅已成为人类的共识, 也早已成为人类的伟大实践。应该有充分的理由相信, 通过人类的不懈努力, 这一目标一定能够实现。基于此, 对于新农药的研究和开发, 一方面是发现或创造“无公害农药”; 一方面是改进生产及应用技术而降低其“公害”。

笔者长期从事农药学的教学科研工作, 在对农药“功过”充分了解的基础上, 经过长期的实践, 对于农药创制逐步形成了一些新的观点及理念, 即“无公害农药与农药无公害化”。在该理念指导下, 结合我们已经取得的一些成绩, 本文将就农药的发展方向、策略及新农药创制等作一简单论述。

1 农药创制新理念——“无公害农药”和“农药无公害化”

1.1 无公害农药 据《中国农业百科全书·农药卷》的定义, 农药(pesticides)主要是指用来防治危害农林牧业生产的有害生物(害虫、害螨、线虫、病原菌、杂草及鼠类)和调节植物生长的化学药品, 通常也把改善有效成分物理、化学性状的各种助剂包括在内。传统意义上的农药是通过杀死或抑制有害生物个体及其种群来达到保护作物的目的, 但随着人们对环境保护和生态平衡的认识日益深刻, 不再强调杀死(-cide)是农

药的特征,农药概念的内涵及外延发生变化。

从20世纪80年代中期开始,笔者确认“无公害农药”的概念反映了时代对农药的要求,曾先后几次撰文力求准确阐述“无公害农药”的定义及其内涵。同期,国内多位学者围绕这一新的概念也从不同角度进行了逐渐深入的探讨。根据实践的发展,总结相同或相近的观点,1995年笔者在“试论无公害农药”一文中,正式提出“无公害农药”的定义:“无公害农药”指的是那些在生产、加工、贮运过程中比较安全;在实际使用中防效显著,可控制靶标生物种群;残留毒害低微,不易对人畜、有益生物、环境质量造成明显不良影响的农药种类。这类农药和常规农药的主要区别在于其作用机理比较特殊,靶标专一性强;可克服或延缓害物的抗药性;对害物毒力较为缓和,但对种群的影响较为深远;安全性高,在自然界中容易降解。

在对无公害农药的长期研究中,笔者认为无公害农药主要有以下特点:

1.1.1 对哺乳动物毒性较低 无公害农药中的许多类别,如活体生物(包括微生物)、昆虫信息素、昆虫生长调节剂及稻瘟灵、乙磷铝、噻瘟唑和三环唑等无直接杀菌活性的杀菌剂品种,对靶标有明显的选择性,乃至专一性,因而基本上不对哺乳动物构成威胁;无公害农药中的植物提取物和抗生素往往具有不同于化学农药的作用机制或具有特异的靶标,因而对哺乳动物毒性也较低。

1.1.2 对环境比较安全 无公害农药中的矿物质农药,如目前仍大量应用的石油乳剂、机油乳剂、波尔多液、石硫合剂等是很优良的农用药剂,由于其本身即是来源于自然环境中的矿物质,在使用后又回归于自然界,在使用剂量下不会对环境产生明显的不良影响。无公害农药中的生物农药,包括活体生物和抗生素,其中的细菌、真菌均为自然环境中存在的生物体或其次生代谢产物,在自然界参与能量和物质的循环,不会像一些化学农药那样引起残留、残毒、生物富集等问题。

1.1.3 防治谱较窄,选择性较强 大多数无公害农药,如前述昆虫天敌、活体微生物、昆虫信息素、昆虫生长调节剂及稻瘟灵、乙磷铝、噻瘟唑和三环唑等无直接杀菌作用的杀菌剂品种,对靶标有明显的选择性,乃至专一性,即只对部分靶标生物有效。以目前仍大量使用的无机杀菌剂硫磺为例,其尽管为一广谱性杀菌剂,但也仅对白粉病等病害防效高,对霜霉病、锈病等则无明显效果。以植物提取物为例,川楝素主要用于防治某些鳞翅目害虫如菜青虫、茶尺蠖等,但对同是鳞翅目的小菜蛾、甜菜夜蛾、棉铃虫、小地老虎等则效果很低。

1.1.4 对靶标生物作用缓慢 和传统化学农药作用的速效性相比,部分无公害农药尤其是昆虫生长调节剂、活体微生物、某些植物提取物及抗生素等对靶标生物作用缓慢。另外,植物源农药特殊的作用机理致使该类杀虫剂在田间使用中,一般以调节有害生物种群的形成和发展为主,并不直接杀死害物,所以对靶标害虫的速效性差。如植物杀虫剂印楝素制剂防治小菜蛾,大田施药后3天后才有80%以上的防治效果。当然,无公害农药的这种缓效性,在遇到有害生物大量发生迅速蔓延时往往不能及时控制危害。

1.1.5 对非靶标生物相对安全 前已述及,许多无公害农药对靶标生物具有选择性,乃至专一性,因而对非靶标生物,特别是对鸟类、兽类、蚯蚓、害虫天敌及有益微生物影响较小。我们曾对“川楝素原粉”及其制剂“0.5%楝素杀虫乳油”进行过系统的非靶标生物安全性评价。供试生物有鹌鹑、意大利蜜蜂、红鲫鱼、家蚕、蚯蚓、泽蛙蝌蚪、七星瓢虫、土壤微生物等,结果表明:川楝素原粉除了对鹌鹑有一定的经口毒性外,几乎对所有供试生物都很安全,而乳油制剂则表现出一定的毒性。如,川楝素原粉对蚯蚓的 $LC_{50} > 5000 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,乳油的 LC_{50} 则在 $100 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间;对于泽蛙蝌蚪,乳油的 LC_{50} (96h)为 $0.4431 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,而原粉的 LC_{50} (96h)远大于 $10 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$;进一步研究表明,乳油的毒性基本上是由于溶剂二甲苯引致的。另外,成卫宁等在小麦吸浆虫的防治试验中发现,川楝素、烟碱对小麦吸浆虫寄生蜂的保护效果较好。杨崇珍等报道0.5%楝素杀虫乳油对蚜茧蜂、瓢虫及食蚜蝇等昆虫天敌无显著影响。

除上述共性外,不同类别的无公害农药品种亦有其各自的特点。如矿物质农药对病虫害防效稳定,安全性较高,害物不易产生抗药性;微生物农药可用现代生物技术手段对产生菌及其发酵工艺进行改造,不断改进性能和提高品质;昆虫信息素无直接杀虫作用而通过诱捕、迷向等方法间接防治害虫,生物活性高、专化性强;植物源农药一般是多种成份协同发挥作用,作为多组分体系,植物源杀虫剂对延缓害虫的抗药性也具有明显的作用。

无公害农药的上述特点不仅有利于保护生态平衡,而且有利于有害生物综合治理(IPM)方案的实施。但是,需要指出的是,在现有农业生产技术水平下,上述无公害农药的特点也使得其在生产应用中受到一定的限制,如速效性差,不能起到“立竿见影”的效果,所以不易被农民所接受;易降解,持效期短,需多次施药,在一定程度上增加了生产成本。

1.2 农药无公害化 随着“无公害农药”理念的提出,“无公害农药”已成为农药

发展的趋势,是公众对农药发展方向的一种主观愿望,其中包含着要求农药“零风险”(zero risk)、“零残留”(zero residue)的涵义。但真正理想的无公害农药现在不多,将来肯定也多不了,这是由它的特殊作用决定的。众多化学农药的存在是一种历史的必然。面对这样一种客观形势,较为实际的方案是把对无公害农药的单一追求,改为通过行之有效的措施,即通过实现农药的无公害化,来减轻或消除农药公害。

“农药无公害化”是指根据农业生产的实际情况,在农药研制开发、生产加工、贮存运输、推广使用等各个阶段,通过先进的技术和有效的措施降低或逐步消除农药的公害,让农药逐步满足提高农业生产效益和生态环境保护的双重愿望,促进农药发展的一项系统工程。就技术发展因素而言,“农药无公害化”的实现途径主要有以下四条:

(1) 基于现代化学的“无公害农药”创制途径。从自然界早已存在的天然化合物中寻找农药活性化合物,直接利用其原材料创制新农药,或从天然产物中寻找先导化合物,通过构效关系研究发现更高活性化合物,已成为新药创制的主要途径;

(2) 基于现代生物学的“农药无公害化”途径。基因工程技术在植物的转基因抗有害生物、有害生物的转基因遗传防治和天敌的转基因增效等三个方面展现了极大的应用前景;生物合理设计将成为新型“无公害农药”创制理想的途径;生化技术和分子生物学技术已成为机理研究、抗性监测与治理及新药创制等有力的工具;细胞工程技术、酶工程技术和现代发酵技术将逐步取代化学合成技术,成为药物生产的主要手段;

(3) 基于现代制剂加工技术的“农药无公害化”途径。农药剂型正朝着水性、粒状、缓释、多功能、省力化和精细化的方向发展,一些高效、安全、经济、省力化的剂型正在兴起,并将部分或大部取代那些污染大的乳油、粉剂等剂型;复配剂、桶混剂、药肥复合剂仍将是剂型的主要发展方向;农药包装技术、盛装容器到药械的传输系统也将会显著降低药剂泄漏和操作人员与药剂的接触机会;

(4) 基于农药使用技术的“农药无公害化”途径。田间毒理学将成为农药使用的重要理论基础,各类农药的田间控害机理也将成为毒理学的一个新兴研究领域。农药使用工艺学将会逐步形成,静电喷雾法、循环喷雾法、涂抹法、泡沫洒施法、注射法、化学灌溉法、树干注药法和种子包衣法等“对靶喷施”技术将会取代目前常用的全覆盖喷施技术,施药器械将向智能化、省力化、大型化、精密化的方向发展,保证农药最大限度地击中靶标生物,减少对非靶标生物和环境的压力。还需强调指出的是,我们基本上以学科来提出“农药无公害化”的实现途径,各条途径并不是孤立地发挥作用,而是相互

交叉、协同促进“农药无公害化”进程,也就是说“农药无公害化”是一个科学技术体系,是一项系统工程,任何一个因素均可影响整个系统的功能。

“农药无公害化”具有3个特点:

(1) 综合性,“农药无公害化”综合体现技术因素、社会因素、经济因素等对农药发展的协同促进作用。就某一项具体的产品、技术、法规或企业行为而言,其对农药发展的影响并不是孤立的,而是最大范围内的各因素之间相互影响、相互协调的综合效应。如农药产品本身不是无公害的,但可以通过正确的法规诱导、科学合理的加工、使用技术等使之接近或达到无公害的使用效果。

(2) 发展性,“农药无公害化”并不是静止的。随着对农药认识的深化、环保意识和健康意识的增强及科学技术的进步,其科学内涵和技术措施等同时得到渐近、曲折地发展进步。如转基因作物可能存在着极大的隐患,近年来一系列有关转基因生物安全性的实验和理论假说,引起了公众的恐慌,这种曾被认为是最理想的害物控制技术也甚至被看作是人类的自杀行为,所以对转基因作物的安全评价还需更新的科学技术来解决。

(3) 可行性,“农药无公害化”涵盖了农药创制、开发、生产、管理、销售和使用等方方面面的内容,在当前新型生物合理农药的创制越来越艰难的情况下,对一些经济不发达地区采取其它一些更为简单易行的措施达到传统农药的无公害化使用则更为切实可行。如提高剂型加工技术和使用技术,使高毒农药低毒化、低毒农药微毒化,在许多地区已经取得了实质性的成效。

1.3 无公害农药与农药无公害化的关系 “农药无公害化”与“无公害农药”两者之间既有联系,又有区别。

“无公害农药”是公众对农药发展方向的一种主观愿望,是对在生产、加工、贮运过程中比较安全;实际使用中防效显著;不易对人、畜、有益生物、环境质量造成明显不良影响的农药种类的统称。“农药无公害化”则是泛指农药内在和外部所有因素的有机结合对农药使用所产生的综合效应。

“无公害农药”是指农药稟性优良具有无公害的特点,一般表现为科技产品;而“农药无公害化”则表现为从产品研制到产品使用的一个系统化工程,尤其强调对科技产品的灵活应用。“无公害农药”突出新农药的研制和开发,描述了创制新型农药的方向、新农药的性质及其所属类别;而“农药无公害化”则突出达到农药“无公害化”使用所

涉及的所有技术措施,包括新农药研制、加工生产、使用技术、调控管理措施等,并认为这些因素具有同等的重要性和不可替代性。

由此可以认为,“无公害农药”是人们对农药从本质上的定性,“农药无公害化”是人们对农药全方位的要求,后者涵盖了前者,并把农药从单指某一类物质上升到涉及有害生物调控的系统化工程。

从近代农药发展史来看,农药的发展便体现了“无公害化”的历程。具体表现在社会经济因素、法规环境因素、技术发展因素和供应链兼并因素等对农药发展的协同促进作用。民众日益关注自身的健康和生态环境保护形成了“农药无公害化”发展的社会环境。各国政府也相继建立了科学全面的法规用以约束和规范农药企业和使用者的行为。为增强实力,发达国家农药企业实行兼并组合组建成巨大的跨国集团公司,经济的快速发展和全球化为“农药无公害化”奠定了坚实的经济基础。尤其是农药的发展借助了现代化学、生物学、物理学、信息学等学科的最新成就,在新药研制、剂型加工、推广应用、毒性检测、毒理研究、风险评估等领域取得了长足的进步,使“农药无公害化”得以逐步付诸于实践,并在有害生物综合治理和农业可持续发展中占据了重要地位。

2 新农药创制的策略与方向

2.1 新农药创制的策略 农药的创制是无止境的。创制无公害农药当然最为理想,但未来的新农药不可能都符合无公害农药的标准。与无公害农药相比较,“农药无公害化”可能更适于概括农药发展的特点和方向,也可赋予其时代性、地区性和现实性的内涵。人们可以根据实际情况,研制、生产和应用在当时当地被认为是“无公害”的农药。

在农药无公害化思想指导下,新的农药创制策略在于安全性优先,安全、有效并重。具体来说,可简单总结为以下几点:

(1) 农药原料天然化。以自然界存在的资源,如植物、动物、微生物及天然产物为原料,直接利用或提取其中的活性物质,在毒力和毒性测定基础上,筛选出高效、安全的化合物资源加以利用。

(2) 评价指标多元化。一般的新农药开发中,往往以“杀死”为评判指标;在新理念的指导下,要用多种方法综合评价新农药对有害生物的“有效”性及对环境的安全性,以这些指标的综合结果判断新农药是否具有开发和应用前景。

(3) 生产、加工技术安全化。一般认为,农药行业属于化工领域,即以化学合成和化学工程为基础,存在一定危险性。而未来新农药的研发和创制往往是生物制药和化

学制药的结合,在生产中尽量优先采用生物催化、生物工程等合成出农药活性物质。

(4) 研究施药新技术,达到农药使用无公害化。农药的使用不但是—门技术,更应该是一门艺术。农药使用的无公害化是以尽可能减少农药对环境的污染,而尽可能直接作用于靶标生物或被保护对象为指导思想的农药应用艺术,如注干药剂的应用等。

2.2 农药创制的新方向——“生物源农药”和“生物技术农药” 在农药家族中,目前化学农药占有主导地位。虽然在短期内,不可能动摇化学农药的地位,但是随着无公害农药和农药无公害化两个新理念的提出,至少明确了未来农药创制的两个新方向,这就是“生物源农药”和“生物技术农药”。

2.2.1 生物源农药 地球上生物界是一个完美的平衡系统。物种的兴衰演变和消亡,受自然界环境巨变和渐变的影响,为生物界食物链所调节。物种间的相互依存和相互斗争,建立了生物界的自然秩序。可否取其相互斗争以保自身生存与发展之经验用于农药开发?这大概就是20世纪中后期开始研究生物源农药的思想基础。

生物源农药的概念比较混乱,称谓亦较多,这些暂且不谈。生物源农药的一般概念无非是指源于生物可用作农药的生物活性物质和生物活体。从化学角度说主要指源于生物的天然产物。这些天然产物源于生物,易被降解,和化学农药相比,残留较低,污染较小。如配制、使用得当,则害物较难产生抗药性。由于其作用机理比较特殊,靶标专一性强,使其有别于化学农药,故称为生物源农药。到目前为止,生物源农药投入使用的品种还不太多,占据农药市场的份额很小,研究、生产、使用、检测、标准、立法等还有待完善。但是,它的出现毕竟使人类找到了对付化学农药造成的公害的途径。尽管它还不够成熟,但已为大多数人所接受。

生物源农药与化学农药有很多不同之处,但二者又有联系和交叉。化学农药是生物源农药产生的基础,生物源农药是化学农药的发展。事实上,在化学合成农药出现之前,天然产物早已被用作农药。在化学农药占主导地位的漫长阶段中,天然产物始终没有退出农药家族。只是到了20世纪中后期,生物源农药获得了快速发展的时机,成为农药的一个新类群,开创了农药的一个新时代。它代表了农药发展的一个新方向,但是在今后相当长的历史时期内,它不会、也不可能完全取代化学农药。其中某些优良品种,作为模板化合物,将直接或间接地促进化学合成农药的发展。

2.2.2 生物技术农药 20世纪中后期随着分子生物学和生物技术的崛起及成熟。它刷新了生物学科各个研究领域,日新月异地改写着现代生物学的成就。人类与生物学有

关的科研、生产、生活、健康等无不受益于分子生物学和生物技术的进步。农药学亦不例外。在农药学研究领域,不仅直接采用了分子生物学和生物技术的方法,实现了跨越式进步,而且有迹象表明,借助生物技术有可能产生新一代农药,在此暂称为“生物技术农药”(或许将来有更合适的名称)。

在学术界,虽然还没有生物技术农药这一正式称谓,但生物技术农药早已存在,不过没有正名罢了。这和生物源农药一样,实践先于认识,完全符合认识来源于实践这一普遍规律。现代高新技术有严格的界定。目前高新技术只包括三个领域,即信息技术、生物技术、新能源新材料。生物技术主要是指细胞工程、发酵工程、基因工程、酶工程、蛋白质工程和过程工程。

各个层次的生物技术都有可能用于生物技术农药的研制和生产。此前出现的植物生长调节剂赤霉素,微生物杀虫剂青虫菌、白僵菌,农用抗生素春雷霉素、井冈霉素,食品保鲜用抗菌肽乳酸链球菌素等都是发酵工程生产的农药。

生物技术农药也将是一个庞大的农药类群。目前出现的生物技术农药品种只是这个类群的低端产品。随着各个层次生物技术在农药领域广泛应用,某些完全不同于化学农药、生物源农药的全新农药即“生物技术农药”一定会诞生。届时,化学农药、生物源农药解决不了的难题有可能迎刃而解。

提出生物技术农药的概念,有助于消除目前学术认识上的一些混乱。根据化学农药、生物源农药、生物技术农药“三大类群”农药体系,化学农药主要指天然的无机物、人工合成的各种有机化合物;生物源农药主要包括来源于生物的生物活性物质和天然生物活体;生物技术农药泛指通过各种生物技术生产的工程活体药物、转基因药物、基因改造后的表达药物及人工设计的多肽或蛋白质药物。尽管将来有可能创制出非常优秀的化学新农药,但是生物源农药、生物技术农药更容易达到或接近无公害农药要求,可以减少实现农药无公害化过程的许多工作量。

20世纪中期以来,科学发展速度空前,新学科、边缘学科大量涌现,学科之间相互渗透、相互交叉、相互促进。人类认识世界、解读自然的速度大为加快。面对农药学的快速进步,有时令人难以适应,难以置信,但现实就是如此,它只能前进,不会停止,更不会逆转。另一方面,也必须看到,任何新生事物都有一个发生、发展的过程,不可能一蹴而就。生物源农药、生物技术农药都还处于创建初期,它们的发展固然前景广阔,但也要经过一个漫长的艰苦的过程。

基于上述认识,可以预测,在今后一段历史时期内,化学农药仍将保持主导地位,其自身会有新的发展以满足社会的需求;生物源农药、生物技术农药会加快发展速度,逐渐增加在农药市场中所占份额。鉴于理论准备尚不充分,技术创新难度很高,资金投入缺口较大,安全评价需要时间,国家立法要有依据,因此,短期内对它们不应该期望过高,要求过急。但这是农药领域的制高点,高新技术知识产权的密集地,占领不易,观望落后,放弃失策。经过长期的不懈努力,农药市场一定会出现化学农药、生物源农药、生物技术农药三足鼎立的局面,实现这种转变有赖于农药科学工作者今后连续不断的、持之以恒的主观努力。目前,认识并把握农药创制的新方向是有益的。在此领域内进行探索,有可能做出原创性成果,为农药无公害化做出较大贡献。

3 农药创制的新技术

3.1 化学合成新技术 任何有机合成新技术在农药合成中的及时应用都促进了农药工业的发展,如组合化学、人工自动合成、定向合成技术以及化合物活性与结构的定量关系(QSAR)、生物等排理论、亚结构连接法等等。但对农药创制过程中的无公害化控制来说,最有意义的莫过于“绿色合成”及“清洁生产技术”。目前,虽然尚无一个农药品种的开发完全符合绿色合成的要求,然而在农药先导化合物的发现、合成、加工工艺等方面已经引入了绿色化学的理念。

农药化学中可以应用的绿色化学方法和技术还有很多,而且随着人类对环境保护意识的不断加强,绿色化学的新方法、新技术将会层出不穷。绿色化学的宗旨就是从源头上阻止废物的产生,因而它是保护人类生存环境、维持社会可持续发展的最有效手段。应用绿色化学方法和技术已经是大势所趋。现代农药化学应不断吸收越来越多的绿色化学知识以革新自己,使之发展成为一门与时俱进的科学。通过绿色化学技术的实施,完全有可能获得具有高效、高选择性,低毒、低残留等特征的绿色化学农药,同时实现对环境最大限度的保护。

3.2 生物合成新技术 天然产物农药的创制有多条路线,其中的生物合成技术尤有前景。在这一领域目前已经开展了高效杀虫植物的微繁殖技术、细胞培养技术、器官培养技术以及利用微生物发酵技术合成目标化合物的研究。这些基本属于生物源农药范畴。利用生物反应器生产农药活性化合物,具有许多好处。它从根本上摆脱了人对自然的依赖,有利于自然资源 and 环境的保护。在可控条件下,能实现优质、高产、高效的目标,尤其有利于预防环境污染。把生物技术和生物合成技术结合在一起,就会进入“生物技

术农药”创制阶段,这正是我们所期盼的。

4 “农药无公害化”的实践与新农药创制

多年来,“西北农林科技大学无公害农药研究服务中心”一直在“农药无公害化”的理念指导下,遵循上述的创制策略和方向,积极采用发现和创造的途径,在新技术的支撑下,进行新农药的创制及开发。我们的研究工作主要围绕以下四个方面开展:

4.1 原料天然化与“农药无公害化” 广存于自然界的天然产物和自然资源,是寻找和发现新农药的源泉。众所周知,“适者生存”是自然界的生存法则,任何一种生物在其进化中均会产生抵御外界侵害的能力,而这种能力的物质基础即为化合物,也即“信息物质”。生物种间、种内,生态系统的各个组成之间均存在信息联络系统。农业病虫害也是生态系统中的一个环节或组成部分,按照生态系统的理论,必然存在着与其“相克”的物种。寻找这些物种及其信息物质有可能发现新的生物源农药。目前,在生产中使用的大部分杀虫剂均来自天然产物。如拟除虫菊酯类、氨基甲酸酯类、沙蚕毒素类、新烟碱类、阿维菌素类、吡咯类等多类杀虫剂等。

我们自上世纪 80 年代起,就开始从事天然产物农药的研究与开发。已广泛开展了植物和微生物资源的农用活性筛选及活性物质分离鉴定等工作,取得了一定的进展。

4.1.1 生物资源的农用活性筛选 杀虫、抑菌、除草等活性筛选是开展生物源农药研究最重要的基础工作。自 1989 年以来,“中心”先后对我国南北近 2000 余种植物的杀虫、抑菌活性进行了较为系统的测定,从中发现、确定并报道了砂地柏、雷公藤、非洲山毛豆、苦豆子、大花金挖耳、瑞香狼毒、孜然、藁本、天明精、蓼子朴、短毛独活、臭蒿、蒙古蒿等 20 余种具较高活性的杀虫和抑菌植物,而砂地柏、藁本、冬葵、大戟、百花蒿等植物的杀虫活性,孜然、大花金挖耳、蓼子朴、苍耳、旋覆花等植物的抑菌活性均为首次发现报道。2002 年以来,“中心”也开展了植物源除草植物的筛选工作,系统测试了菊科、蓼科、藜科、豆科等 200 余种植物的除草活性,已初步确定灰袍蒿、大花金挖耳、大刺儿菜、百花蒿等近 10 种菊科植物具有较高活性。

植物精油是一类重要的天然源农药活性物质,许多植物精油对昆虫主要表现出引诱、熏蒸、忌避、拒食及生长发育抑制作用,也具有防病、保鲜作用。“中心”先后测试了近百种植物精油的杀虫、抑菌作用,从中发现砂地柏油、山苍子油、香茅油、柑油、橙油、黄樟油、八角茴香油、齿叶黄皮油、猪毛蒿精油、肉桂油等具有较高熏蒸杀虫活性,黄樟油、砂地柏油、柠檬草油等对多种植物病原菌菌丝生长也具有较强抑制作用。

近年来,对采自新疆、云南等国内多地的土壤样品中的放线菌、存在于植物中的内生菌及存在于线虫中的共生菌的杀虫、抑菌、除草活性也展开了研究,已初步得到了活性较好的一批菌株。

4.1.2 生物资源中具农药活性物质的分离 在筛选研究的基础上,确定砂地柏、雷公藤、苦豆子、瑞香狼毒、藁本等植物作为重点研究对象。采用活性示踪法,从砂地柏果实中分离得到 70 多种化合物。异丁基表鬼臼醚、乙基表鬼臼醚、3-甲氧基圆柏香豆素、3,8-二甲氧基圆柏香豆素、 $9\beta,13\beta$ -endoperoxide-8(14)-abieten-3-one、7,13-dihydroxy-8(14)-abieten-3-one、15-methoxy-abieta-7,13-dien-3-one 和 Acetyl yatein 等 8 种化合物为分离得到的新天然化合物;脱氢鬼臼毒素、yatein、(-)-hibalactone、日本扁柏酮、 $13\beta,14\beta$ -epoxyabiet-7-en-19,6 β -olide、7 α -hydroabieta-8,11,13-triene-3-one 和 19-acetoxy-13-epimanoyl oxide 等 7 种化合物从砂地柏中首次分离得到。所得到的脱氢鬼臼毒素、异丁基表鬼臼醚、Yatein、乙基表鬼臼醚、(-)-hibalactone、 β -足草叶素-A-甲醚、圆柏香豆素、8-二甲氧基圆柏香豆素、3-甲氧基圆柏香豆素、日本扁柏酮和 4-表-松香醇等 11 种化合物的杀虫活性为首次报道。初步确定松油烯-4-醇是其精油部分主要熏蒸杀虫活性成分,鬼臼毒素类化合物是其非精油部分主要拒食、胃毒杀虫活性成分。

从藁本根茎中提取、分离、鉴定出细辛醚、藁本内酯、丁烯基苯醚及一种甘油酯类化合物,初步确定细辛醚是其主要触杀、胃毒和抑制生长发育活性成分,其对粘虫幼虫的触杀毒力相当于烟碱。首次从瑞香狼毒中分离得到 3-乙酰化- β -香树酯醇,同时也得到 α -3,6-壬二烯酸- β -4-庚烯酸甘油二酯,初步确定这两种化合物为是其主要抑菌成分。从孜然种子中得到一种活性成分,经鉴定为异丙基苯甲酸。从雷公藤中提取、分离、鉴定出 4 种生物碱化合物、5 种二萜化合物和 1 种三萜化合物,分别为:雷公藤内酯甲醚、雷公藤内酯内酯、雷公藤内酯酮、雷公藤内酯醇、雷公藤内酯甲素、雷公藤定碱、雷公藤新碱、雷公藤碱、雷公藤次碱、雷酚 δ -内酯甲醚,其中雷酚 δ -内酯甲醚为分离得到的一种新化合物,通过杀虫活性的系统测试,提出除生物碱类化合物外,二萜内酯类化合物也是雷公藤所含的一类主要杀虫活性成分。

从大花金挖耳花中分离得到 17 种化合物,鉴定出了其中 14 种化合物,包括 7 种倍半萜内酯类化合物,1 种香豆素类化合物,2 种甾体及其甙类化合物和其它类型化合物 4 种。经文献调研,11 β -甲基-6-烯-二环[5,3]-7 α -羟基二环[5,3]-癸烷-3-酮和 6,7 α -环氧异乌药烷-8,12 β -内酯为分离得到的新天然化合物,6,7 α -环氧异乌药烷

-8, 12 β 内酯和 11 β 甲基-6-烯-二环[5, 3]-7 α -羟基二环[5, 3]-癸烷-3-酮等 4 种化合物为首次从天明精属植物中分离得到。在鉴定的化合物中, 除 β -谷甾醇、 β -胡萝卜甙和 D-甘露糖醇外, 其余 11 种化合物的农用杀菌活性为首次报道。分析比较结果表明, 倍半萜内酯类化合物是大花金挖耳主要的杀菌活性物质。

我们对活性成分研究的目的是逐步构建我国特有农药植物活性物质的资源库, 在此基础上初步阐明主要活性物质的构效关系及相互作用, 为创制具我国自主知识产权的农药先导化合物奠定基础。

4.1.3 生物源农药活性化合物修饰合成及构效关系研究 从植物中寻找活性物质, 以其分子为模板, 在充分研究其结构与活性关系的基础上, 进行人工模拟合成, 创制新型农药, 一直是我们的重点研究内容。近年来分别对砂地柏中的主要杀虫活性成分鬼臼毒素类化合物及松油烯-4-醇, 进行结构修饰和衍生合成, 共合成化合物 300 余个, 并分别进行了构效关系研究。对鬼臼毒素衍生物运用 Mopac 6.0 程序, 分析表明反式内酯环、4 位取代基对杀虫活性影响较大, 并采用量子化学的方法获得了相关性较好 3 个结构与活性的定量方程式。用 Hyperchem 软件中的 MM+ 分子力学方法对松油烯-4-醇衍生物的结构进行优化, 然后用 Mopac 软件中的半经验量子化学方法 AM1 对分子的结构进行进一步的优化。将计算结果输入到 CODESSA 程序, 计算化合物的各种结构参数, 然后用启发式回归方法建立这些化合物的结构与其生物活性之间的定量函数关系, 给出了触杀活性和熏蒸活性两种情况下的定量结构活性关系模型。

4.1.4 生物源农药产品的研制 在上述基础上, 广泛开展了生物源农药的研发。

4.1.4.1 川楝素新剂型及其增效复配研究 早在 1992 年, 我们就研制成功并登记了“0.5% 楝素杀虫乳油”这一植物源杀虫剂品种。通过增效复配又研制出“2.5% 楝素·烟碱乳油”, 目前该混剂的登记工作正在进行中。

4.1.4.2 砂地柏杀虫制剂 已研制成功 0.15% 鬼臼毒素微乳剂和 1.15% 鬼臼毒素·三氟氯氰菊酯微乳剂, 以及砂地柏精油与天然除虫菊素的增效复配杀虫气雾剂 1#、2#。

4.1.4.3 雷公藤杀虫剂中试开发 研制出 1.0% 雷公藤乳油, 完成雷公藤杀虫活性物质中试提取、乳油制剂中试生产工艺研究, 生产设备选型, 并成功进行了中试生产研究。

4.1.4.4 针叶林鞘翅目昆虫引诱剂中试开发 研究开发成功针叶林天牛引诱剂和小蠹虫引诱剂, 其中天牛引诱剂对松墨天牛的平均诱集活性为 4.1 头/天·器, 小蠹虫引诱剂日均诱集小蠹 14 头/器。日均挥发量约为 15ml, 可控制范围 11.78 亩/诱捕器。

4.1.4.5 微生物源农药——线虫共生菌杀菌剂 研究确定了线虫共生菌 YL001 菌株的发酵产物中农药活性成分的提取分离工艺,建立了提取生产线;成功进行了高毒力菌株的中试发酵(70L 罐);研制出 0.1%嗜线虫杆菌素乳油和 0.1%嗜线虫杆菌素水剂,确定了制剂的加工工艺,并进行了中试生产研究。

4.2 农药制剂加工与“农药无公害化” 制剂研发水平在很大程度上代表一个国家农药发展水平,我国目前常用的乳油、粉剂、可湿性粉剂等制剂在发达国家已逐步被淘汰使用,研发新型农药制剂是弥补我国与发达国家农药研发水平巨大差距的重要方面。

“中心”在新型农药制剂研制与开发主要作了以下几方面研究工作:

4.2.1 农药片剂研究与实践 借鉴医药制剂研究成果,我们开展了适用于水田和农药喷雾的泡腾片剂和分散片剂研究工作。以除虫脲、高效氯氟、辛硫磷及川楝素、砂地柏提取物等为原料,加以适当助剂,通过粉碎、制剂、干燥、压片等工艺,成功研制出除虫脲等供试药剂的泡腾片剂和分散片剂小试制剂样品,各项指标达到了“起泡片剂 FAO 准则编写指南”的质量要求。

4.2.2 新型液态制剂研究与实践 常规化学农药的微乳剂、水乳剂、悬浮乳剂等新型制剂国内较为常见,但尚未开展植物源物质新型液态制剂研究的研究工作。“中心”以砂地柏精油、雷公藤提取物等为原料,成功研制出砂地柏精油微乳剂及雷公藤水乳剂制剂样品,各项理化指标均达到我国农药登记的要求。这一领域的研究工作提升了我国植物源农药制剂产品开发的研究水平。

由于制剂研发水平所限,一些化学农药国内仅将其加工为可湿性粉剂、粉剂等固态制剂。针对这一现状,“中心”先后研制成功了 5%增效抗蚜威醇溶液、5%除虫脲乳油及 3%速杀脲乳油等制剂产品及其生产工艺并批量生产。

4.2.3 种衣剂研究与实践 种衣剂具有防虫治病、促进幼苗生长、增加产量的特殊作用,是我国“良种工程”的发展方向之一。“中心”成功研制出 20%呋·福种衣剂及其生产工艺,该技术成果采用动态循环式研磨、高剪切乳化、均匀调制生产新工艺及合成型水溶性高聚物为成膜剂,显著改善了种衣剂的粘结性能,降低了包衣种子的脱落率。其配方中除杀虫剂、杀菌剂以外还添加有氮、磷、钾、锌等营养元素和植物生长调节剂,使产品有很好的杀虫防病能力,对幼苗的发育、生长起促进作用,对农作物有明显的保产、增产效果。

4.2.4 农药复配剂研究与开发 复配制剂是近年来农药剂型发展的一个重要方向,

科学合理地筛选多功能复配制剂,具有增效、扩大防治谱、降低药剂的使用毒性、延缓抗性、节省劳力和降低农业成本等优点。“中心”先后研制出了 50%多·福可湿性粉剂、30%敌畏·氧乐乳油、32%辛硫·异丙乳油、29%油酸烟碱·氯氰乳油等 20 余个化学农药及化学农药与生物农药的复配制剂产品。

4.3 施药新技术与“农药无公害化” 农药的科学使用技术研究在近年来取得了很大进步和发展,一门新的边缘学科农药使用工艺学(Pesticide Application Technology)已经形成。农药的使用技术涉及到施药机械、施用时期、施用剂量、施药间隔及施药次数等问题,其最终目的是如何使农药最大限度地击中靶标生物,减少对非靶标生物和环境的压力。

我们借鉴人体打吊针输液原理,依据流体力学理论和植物体内液流传导规律,创制出自流式树干注药器,并提出“注干液剂”概念,成功研制出杀虫注干液剂、营养注干液剂及防病注干液剂,如“天牛敌”、“黄叶一针灵”、“缺素一针灵”及“树木营养注干剂”等系列产品,从理论及实践上丰富和发展了农药制剂学内容。采用同位素标记法、染色法及热脉冲记录法等对药剂在树木体内的传导规律进行了研究,结果表明:注干液剂在树木体内有良好的传导性能;在大多数植物体内具一定强度的侧向和双向传导;可同时在木质部和韧皮部中输导;药剂在植物体内的传导速度和输导量与植物种类和蒸腾速率有关;药剂在果实中无残留。这种新剂型真正实现了药器合一,使农药处方化,使用靶标化,具有操作安全简便、对人、畜及其它有益生物安全、不污染环境、使用时不用兑水稀释、不受地理环境的限制及使用后不受气候变化的影响等诸多优点,使一些常规方法难以防治和无法防治的树木病虫害的综合治理成为可能,是一种全新的、无公害的树木病虫害防治新方法和新剂型。

4.4 生物工程技术与“农药无公害化” 随着生物科学的发展,生物技术已越来越渗透到人类社会的各个角落及自然科学的各领域。尤其是在与其紧密相关的生物农药行业,研究利用细胞工程、发酵工程、酶工程、基因工程、过程工程等生物技术工程开发生物技术农药已是新型生物农药发展的主要方向与趋势。

4.4.1 植物内生菌与新农药开发 植物内生菌(endophyte)是指那些在其生活史的一定阶段或全部阶段生活于健康植物各组织和器官内部或细胞间隙的真菌、放线菌或细菌。国内外研究表明,植物内生菌积极地参与了植物活性物质的合成,是寻找天然产物药物的重要来源。目前,国外对内生菌的研究较为广泛,在医药、食品、化工原料、燃

料等各个领域均已应用或处于中试阶段。在农药领域,利用内生菌发酵生产活性物质已逐步称为研究应用的热点。

我们对砂地柏内生菌进行了初步研究。从砂地柏的茎、叶、果实及根部组织中共分离得到内生真菌菌株 126 株。其中对 3 龄初期粘虫表现出活性的菌株共 28 株;对三龄初期小菜蛾表现出活性的菌株共 24 株。HPLC 检测分析发现 LP1-3 的菌株的发酵液中含有鬼臼毒素类化合物。经分子生物学方法鉴定认为 LP1-3 为链格孢属真菌。

4.4.2 植物细胞培养与新农药开发 迄今为止,全世界已对近 1000 种植物进行过细胞培养方面的研究,生产的天然产物包括药品、香料、色素、食品、化妆品等 500 多种。

用植物细胞工程方法定向合成农药活性物质,不但解决了一些在植物中含量极微、活性较高的化合物的生产问题,而且也解决了植物源农药开发与土地资源利用及植物资源保护之间的矛盾。“中心”以俄罗斯引进的高烟碱含量的黄花烟草为材料,建立了其细胞悬浮和发状根培养体系,通过细胞悬浮培养生产的烟碱含量达培养物干重的 2.05%,发状根培养烟碱含量达培养物干重的 4.05%。目前我们已用 70L 细胞反应器成功进行了烟草、长春花细胞培养中试试验。以天然除虫菊为材料,建立了愈伤组织和细胞悬浮培养体系及活性物质提取分离、质量控制的技术方法,并开展生物合成调控研究工作。同时,“中心”已初步筛选出砂地柏、非洲山毛豆、雷公藤、印楝等细胞培养株系,常年保种以供进一步研究需要。农药活性物质生物合成研究开创了一条植物源农药开发利用的新途径,符合国内外发展“绿色化学”的主流趋势,也为把基因工程、发酵工程、酶工程等现代生物技术引入植物源农药研究开发领域奠定了基础。

4.4.3 线虫共生菌与新农药开发 近年来,国际上对昆虫病原线虫共生菌代谢产物在医药和农业上的应用研究是一热点。我们对昆虫病原线虫共生菌的培养及抗菌作用也进行了较系统的探索,目前已分离鉴定出 2 种共生菌 *Xenorhabdus nematophilus* 和 *X. feltiae*,活性测试表明该 2 种共生菌对供试的 14 种植物病原真菌和 5 种病原细菌有不同程度的抑制作用。采用活性追踪的方法,通过柱层析、TLC、HPLC、重结晶等方法,从发酵液和菌体中分离得到 10 种新活性化合物,已鉴定出 4 种化合物的结构,分别为:2,3-二甲基- β -氨基丁酸-甘氨酸环二肽、原甲酸乙酯-N-乙基酰胺、N,N,N',N'-四甲基草酰胺、嗜线虫杆菌素,其余化合物结构正在鉴定之中。利用响应面优化设计法,优化出 *X. nematophilus* 的最佳培养条件和发酵工艺,并完成了 YL001 菌株在 70L 罐中的中试发酵,确定了中试发酵工艺。

4.4.4 生物工程与生物技术农药 除上述细胞工程、发酵工程外,基因工程、酶工程及蛋白质工程也逐渐在新农药开发中占据越来越重要的位置。当然,在农药开发中采用生物工程技术的实质是利用生物合成。生物合成的创新今后主要存在于生物技术农药领域。优先采用分子生物学和生物技术方法、成果,会加快新农药的创制速度。应该看到这方面的困难不少,积累不多,操之过急是不行的。但是,也不能持消极等待、无所作为的态度。根据生物化学对生物大分子核酸、蛋白质的认识,核酸是遗传大分子,蛋白质是功能大分子,将来在生物技术农药领域首先获得重大突破的应该是蛋白质类农药(包括肽类和酶类)。

5 结语与展望

人类环保意识、健康意识及生态意识的增强使农药曾一度险遭摒弃,又由于农药在农业中无可替代的重要地位和自身的发展完善,人们逐渐认识到现代及未来农业生产中离不开农药,只是要求农药必须是“无公害农药”。“无公害农药”是人们一种良好的愿望,但也是新农药创制、研发的目标。经过农药工作者长期不懈的努力,已诞生了许多基本上符合“无公害”要求的现代新型农药,使农药的内涵和外延都得到延伸。纵观农药发展史,正好体现了渐近、曲折的“农药无公害化”发展历程。“农药无公害化”可综合概括农药“无公害”发展的方方面面,体现出一个动态的、复合的变化过程。由于农药创制理念、研究手段、研究内容及使用技术的逐步发展完善,“农药无公害化”将是一个长期的,没有终点的发展过程。

农药学是由多个学科组成的交叉学科,农药的发展离不开各学科的协作互补,只有各学科在农药研究领域的平衡发展,才能最有力地促进“农药无公害化”。基于上述观点,可以认为:只要人们对粮食和纤维的需求在增加,对农药的依赖就越强;只要科学技术在发展,农药研制的理念和手段将会逐步提高,使用农药就会逐步“无公害化”,未来的农药将会发展成为环境友好型的生理活性物质,日益满足人们对农药使用收益和生态环境保护的双重要求。

参考文献(略)

作者:

[张兴](#)

作者单位:

[西北农业大学, 陕西·杨凌 712100](#)

相似文献(5条)

1. 学位论文 [陆剑飞](#) [我国高毒农药削减取代行动和农药行业发展对策](#) 2005

本文从《国际农药供销与使用行为准则》、《伦敦准则》、《鹿特丹公约》和《斯德哥尔摩公约》等准则由来及发展介绍了国际农药管理的相关准则。从欧盟、美国、澳大利亚、加拿大等国的农药登记和再审查制度出发,介绍了高毒农药削减取代的国际背景。我国农药管理制度的建立和发展,为高毒农药的削减取代提供了制度保障。阐述了我国高毒农药生产、发展和使用的基本情况,分析了其优缺点,从四个方面论证了高毒农药削减取代的必要性,结合实际分析了高毒农药削减取代的有利条件和风险,阐述了削减取代的重要性

和必要性。我国通过加强对高毒农药的登记,先后出台了5项措施来实施高毒农药的削减取代工作。结合实际详述了高毒农药削减取代在浙江的管理实践。本文通过调查研究,针对我国高毒农药削减取代行动进展和存在问题进行了分析阐述。随着农药政策和形势的发展,国际农药行业出现了农药工业托拉斯现象,世人瞩目。新农药的研究和开发体现出以往不同的特点和要求:即环境安全要求高,开发难度日益加大;天然药物更受关注,生物农药迅速崛起;生物技术日新月异,转基因农药发展神速;农药剂型和应用技术精益求精等

国际农药行业发展的四个特点。对比国际发达水平,我国的农药产业存在着差距和不足:农药企业小而多,农药质量较差;农药生产以仿制为主,新农药研发刚起步;农药产品仍以常规老产品为主,市场竞争激烈;技术服务不够到位,应用技术相对落后等。提出了加强引导,扶优治劣,提高产品质量;加大投入,推进新农药研发;推进农药剂型和应用技术的改进等三个我国农药产业发展的对策。

2. 期刊论文 [王虹](#). [胡文进](#). [王清环](#). [胡先文](#). [WANG Hong](#). [HU Wen-jin](#). [WANG Qing-huan](#). [HU Xian-wen](#) [生物源农药及其研发展望](#) - [黄冈师范学院学报](#)2008, 28(6)

生物源农药亦称“生物农药”,是指利用生物资源开发的农药。随着社会日益对环境保护的重视,开发和使用生物源农药成为时代发展的需要。本文提出,生物源农药研发必须从四个关键方向实行重点突破:高通量筛选与评价,利用现代生物技术,高效分离与分析,合成与改性。

3. 期刊论文 [徐汉虹](#). [安玉兴](#) [生物农药的发展动态与趋势展望](#) - [农药科学与管理](#)2001, 22(1)

人类可持续发展战略的实施,引起人们对应用有毒化学品导致的直接或间接的潜在危险和危害的重视。因此,符合环保、健康、持续发展理念的高效、低毒、低残留、与环境相容的农药开发就成为当今农药研究的主题。在合成化合物中筛选农药活性成分命中率愈来愈低的今天,人们更加重视从天然产物中寻找新药的研究途径。近年来,随着生物技术(特别是基因组合)、高通量筛选技术和组合化学技术的快速发展及其在农药研究开发中的渗透和应用,极大地推动了农药研发领域中三个热点问题:植物源农药、微生物农药和转基因工程农药等的发展。

4. 会议论文 [蔡泽民](#). [黄德雄](#). [余佑海](#). [左艳](#). [彭玲](#) [植物源农药的研究与展望](#)

本文简述植物源农药研发小史,叙述近十几年来的一些研究成果和问题,讨论未来待开发的一些项目内涵,进一步指明植物源农药研究的重要性。

5. 会议论文 [刘长令](#) [全球农药新品种开发进展\(摘要\)](#) 2005

尽管受生物技术主要是基因技术尤其是转基因作物和环境安全意识逐年强化等的影响,加上多年来研发的产品几乎满足了市场的需要,因此全世界农药新品种研制的数量明显下降。尽管如此,研发投资还是有增无减,源于竞争和利益之驱动(新产品上市利润丰厚)。转基因技术直接影响了世界除草剂的研发,目前世界人的农药研发公司基本上不进行大豆田、玉米田等除草剂的研制;尽管如此,由于某些杂草对除草剂草甘膦的抗性已经存在,因此仍需要研制开发抗草甘膦的杂草的新产品。因孟山都等公司承诺不进行直接食用的小麦和水稻转基因品种的研制(也许出于安全性考虑),因此世界农药公司仍可进行新的麦田和水稻田除草剂的研发。从近几年研发的新产品也可看山以上趋势,新产品大多为小麦、水稻田除草剂;除此之外,还有草坪除草剂以及针对已有除草剂抗性开发的新产品。

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Conference_6580584.aspx

下载时间: 2009年12月18日