

综述

关于第二代抗凝血灭鼠剂

中国医学科学院流行病学微生物学研究所 汪诚信

五十年代抗凝血灭鼠剂的问世,无论在理论上还是在实践上,都具有相当重要的意义,常被看成是灭鼠领域中的划时代进展。由于效果好,对非靶动物安全,在短短的几年之中,就成为很多国家消灭家鼠的主要药物,迅速降低了鼠害水平,以至一度有人盲目乐观,认为从此解决了家鼠为害的问题。可是,这种局面并未维持太久,随着第一代抗凝血灭鼠剂(主要是杀鼠灵Warfarin)的大量连续使用,首先在英国发现了对这类药物具有明显抗性的褐家鼠种群,它们的分布区,以每年4~5公里的速度向外扩展〔1〕。随后,在西欧、北美、南美和澳洲也相继发现〔2~4〕。消灭这些具有抗性的所谓超级老鼠,就成为引人关切的新课题,加速了对新灭鼠剂的探索,发现了许多新的急性和慢性的替代药物。经过一个阶段的试验和观察,逐渐发现,在这些药物中,有两种新的抗凝血灭鼠剂不仅可以消灭“超级老鼠”,而且还保留着第一代药物的主要特点,具有更多的优越性。因此,它们(鼠得克Difenacoum和大隆Brodifacoum)常被看成是第二代抗凝血灭鼠剂。

结构与生物活性

第一代抗凝血灭鼠剂品种很多,但母体只有两个:4-羟基香豆素和1,3-茛苳满二酮。早期的研究已经证明,这两个母体本身都没有抗凝血作用;它们只有和适当的基团,在适当的位置上连接之后,才有此作用。而连接基团本身,也缺乏抗凝血活性。对于4-羟基香豆素,必须在3位上连接,1,3-茛苳满二酮的连接则只能在2位上。这个连接规则迄今仍无例外。但是,早期提出的另外的判断,却有局限性,甚至堵塞了寻找新药的思路。例如,关于4-羟基香豆素的连接体必须有酮基,其位置应与母体上的酮基成1,5排列,才可能有抗凝血作用的论点〔5〕,后来证明,是不够全面的。

羟基香豆素和茛苳满二酮虽然名称不同,但结构相当类似,它们的衍生物对动物的作用机理近乎相同,都和具有1,4-萘醌母体结构的维生素K类相拮抗,因而,对其中的一类具有抗性,对另一类也同样具有,存在着抗性的交叉现象(表1)。

表1 褐家鼠对几种抗凝血剂的抗药指数〔引自6〕

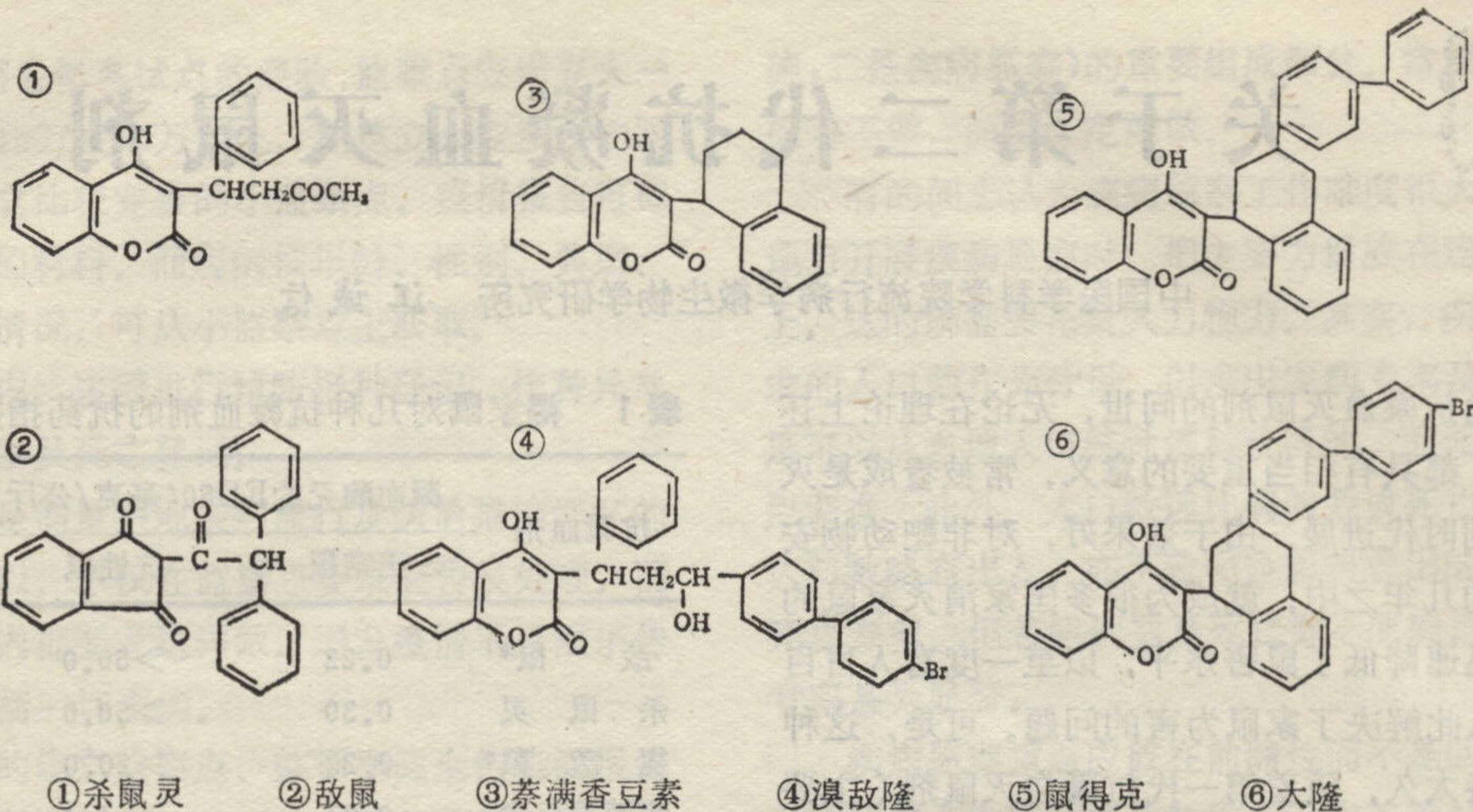
抗凝血剂	凝血酶元的ED50(毫克/公斤)		抗药指数
	正常鼠	抗性鼠	
敌鼠*	0.22	>50.0	>227.3
杀鼠灵	0.30	>50.0	>166.7
氯敌鼠*	0.22	>20.0	>90.9
萘满香豆素	0.31	4.4	14.2
鼠得克	0.17	0.32	1.9
大隆	0.08	0.10	1.3

*为茛苳满二酮衍生物,其余为羟基香豆素衍生物

显然,既要保持原药的特点,又要克服对原药的抗性,除了使用结构、作用全然不同的新药以外,第二代药物在化学结构上,也应该既保持必需的基本母体,又要在一些方面和第一代药物有较大的差别。鼠得克和大隆正是如此。它们的出现,是在其它药物的基础上,逐步发展而来的。

萘满香豆素(Coumatetralyl或Racumin)也是第一代药物,但它的化学结构,突破了连接体一定要有酮基的格局,却保留着4-羟基香豆素作为母体。它毒力较强,抗药指数低于连接体有酮基的药物(见表1)。溴敌隆(Bromadiolone,或称马基Maki)的连接体结构复杂,只有羟基而没有酮基,也能部分地解决抗性问题〔7〕。萘满香豆素在现场应用时,可以得到消灭部分抗性鼠的效果〔8〕。鼠得克和大隆实际上是综合了以上两药连接体的主要部分,使萘满香豆素的四氢萘和溴敌隆的联苯,在适当的位置上联合,成为新的更复杂的连接体,和4-羟基香豆素母体相连(参看它们的结构式)。这种积木式的重新组合,使新药既保存了母体,但连接体不仅不含酮基,而且结构复杂,从而较好地解决了现存的抗性问题。

第二代抗凝血灭鼠剂的出现,还说明了一个带有普遍性的问题,亦即,克服抗性并不一定需要使用与原药从结构到生物活性都毫无联系的化合物,存在着改变原药的部分结构,合成出扬其所长、避其所短的新药的可能性。



毒力与抗凝血作用

由于结构的改变，第二代药物在毒力和抗凝血作用方面，都和第一代显著不同。

杀鼠灵等第一代药物的最显著特点之一，是急性毒力低，慢性毒力高，亦即，只吃一次毒性不大，连吃多次毒性大增。因此，鼠吃一次毒饵后，并无不适，常常继续取食多日，直到死亡。这一特点，一方面可免除布放前饵的步骤，另一方面，又决定了这些药物必须连续投饵，灭效方能保证。对于非靶动物，急性毒力低无疑是个安全因素，因为，连续误食的可能性毕竟远小于偶而误食。

表2 大隆和鼠得克对鼠的致死中量
(毫克/公斤×服药次数)

鼠种	大隆		鼠得克		数据来源 (资料号)
	急性	慢性	急性	慢性	
大白鼠	0.26×1	0.06×5	18×1	0.18×5	9,10
小白鼠	0.40×1	0.035×5	0.8×1	0.07×5	9,10
高山姬鼠			2.5×1	1.3×3	11
黄毛鼠	0.40×1		0.41×1	0.54×3	12
大仓鼠	0.86×1	10.10×3	>100×1	7.1×3	13,14
布氏田鼠	0.80×1		30×1		15
长爪沙鼠			0.05×1	0.01×3	16
草原黄鼠			0.23×1		17

大隆和鼠得克的毒力虽然也有急、慢性之分，但差别不大，都比较强(表2)[9~17]。单从急性毒力来看，也超过了多数急性灭鼠剂，尤其是大隆。因此，适当提高使用浓度，投饵一次，也可能收到较好的效果。从而为消灭野鼠创造了条件。另一方面，较高的慢性毒力，也使它们在连续投饵消灭家鼠时，只需很低的浓度，减轻了药物对毒饵适口性的不良影

响，有利于提高效果。

值得提出的是，在鼠得克分子上再加一个溴原子，成为大隆以后，分子量增加约18.02%，但按毫克/公斤表达的致死中量，反而下降很多；甚至使某些对鼠得克不敏感的鼠种(如大仓鼠，见表2)，变得很敏感。这进一步说明，分子结构的改变如果对路，即使只变动一两个原子，也可对生物活性起很大的作用。

急性毒力强，在提高浓度后使用仅需投饵一次，固然能节省人力物力，但误食中毒的危险性相应增加，效果则有可能下降。因此，鼠得克和大隆的主要使用方式，应该是低浓度长期投饵；高浓度一次投饵只能在特殊条件下使用。

鼠得克和大隆仍然是抗凝血剂，但其作用似与第一代药物有显著不同。其一，生效慢而持久；其二，凝血酶元时间的延长与鼠的死亡更少直接联系。

根据试验[18]，第一代药物中的杀鼠灵，无论是给药一次或连给数次，给药的当天凝血酶元时间即显著延长，二、三天后达到高峰或维持在高水平上，停药第三天显著回缩，再过一两天，基本正常。因此，服药的中断，对作用和效果的影响很大。每48小时服药一次，毒力大幅度下降。但第二代药物不同，小白鼠和长爪沙鼠在服鼠得克的当天，凝血酶元时间变化不大，第二天稍有延长，在第三、四天才达到峰值，第八天明显回缩，到第十六天才基本恢复正常[16]。这说明，第二代药物在进入机体后，可能要经历一个更加复杂的过程，才能发挥作用。影响面可能更广，余效长而恢复慢。因而，在现场使用时，即使鼠的服药偶有中断，也不会显著影响效果。所谓“脉冲式投饵法(pulse baiting)”所以能够收效[19]原因盖出于此。

第一代药物的抗凝血作用，是对多种凝血因子影响的总结果。其中，以对凝血酶元的作用最明显。服敌鼠0.05毫克/公斤，血中凝血酶元含量减少三分之二〔20〕，服较多的杀鼠灵后，凝血酶元降低80~90%，凝血酶元时间由正常的15秒以下，延长到300秒以上〔21〕。因此，可用凝血酶元时间作为观察活性的重要指标，绝大多数个体在凝血酶元时间极度延长时死亡。当然，有少数例外。但是，对于第二代药物，服入后虽然也能见到凝血酶元时间的显著延长，而多数动物却是在凝血酶元时间恢复到接近常值时死亡。甚至在使用解毒剂，使凝血酶元时间迅速恢复后，有的个体仍不免于死。可见，鼠得克等对凝血酶元的作用虽然很强，但这一作用在总作用中所占的份量明显下降，远远赶不上第一代药物。这一方面的详情，有待于探索。可以预期，在阐明细节后，将有助于寻找新的灭鼠剂。

效果与广谱性

抗凝血灭鼠剂得到迅速推广的重要原因之一，是效果好而稳定。据美国的调查材料〔22〕，1953年，按照基层单位1,386份灭鼠报告统计，杀鼠灵的平均效果高达98.4%。敌鼠的效果也很好，在禽畜场使用，有85%的处理点达到无鼠〔23〕。这样高的效果，使用急性灭鼠剂是难以达到的。为了保证效果，早在五十年代，世界卫生组织即已规定，投饵期不得短于两周，最好设置长期投饵点〔24〕。

这类药效果好的主要原因，一是使用浓度低，毒饵适口性好，二是作用慢，无剧烈不适症状，老鼠种群中的绝大多数个体，可以吃够足以致死的毒饵。这两点，第二代药物仍然保持。虽然急性毒力强，但作用慢，甚至比第一代的敌鼠钠的死亡时间还要长（表3）〔16, 25〕。至于适口性，据试验〔10〕，大隆的两

表3 服药后的死亡时间分布（引自16和25）

药物	动物	动物数	服药后不同天数内死亡鼠数百分率				
			1~3	4~6	7~9	10~12	13天以上
敌鼠钠	黑线姬鼠	61	49.2	31.1	6.6	4.9	8.2
	黄胸鼠	53	22.6	49.1	22.6	3.8	1.9
	褐家鼠	133	36.8	40.6	13.5	3.8	5.3
鼠得克	小白鼠	73	1.4	43.2	32.4	16.2	6.8
	长爪沙鼠	158	10.1	50.6	25.3	7.6	6.3

以上均为服药三天的结果

种异构体都比较好，主要杂质也能被鼠接受。在常用浓度低到百万分之二十到五十的情况下，鼠类一般不

呈现厌食，效果好。

和第一代相比，第二代药物在灭效方面有两大特点：其一，对于抗性鼠的毒力强，因而可以消灭具有抗性的超级鼠。这也正是它们被看作第二代药物的主要原因；其二，靶谱广，对小家鼠和多种野鼠的灭效均佳。早在五十年代即已发现，第一代药物对小家鼠和许多种野鼠效果较差，但问题迄未解决。小家鼠每次食量小，取食场所不稳定，对第一代药物不甚敏感，是家栖鼠中最难用抗凝血剂防制的一种。因此，美国过去不得不用二二三粉剂作为防制小家鼠的手段。至于野栖鼠类，主要是因为第一代药物需连续投饵而很少使用。相反，鼠得克和大隆从最初的试验开始，就显示了高效、广谱的特点。在英国，对敏感的和抗性的褐家鼠、屋顶鼠和小家鼠的室内试验证明，无选择和有选择试验的大部分效果为100%，少数为80~96%，显著超过敌鼠、萘满香豆素和溴敌隆等〔9, 10〕。几种抗凝剂对于抗性小家鼠的实验室内无选择试验，证明鼠得克和大隆的效果，都超过了敌鼠等药物。值得提出的是，大隆的浓度仅为百万分之二十〔26〕。在美国，对小家鼠、褐家鼠取得了类似的结果，甚至只需用大隆的百万分之五的毒饵，连续投饵也成功地消灭了抗性褐家鼠〔10〕。

对于野栖鼠类，由于大隆的毒力更强，靶谱更广，也更有发展前途（表4）〔10〕。国内的试验证明，大隆

表4 大隆对野鼠的初试效果（引自10）

鼠名	毒饵浓度	取食天数	鼠数	死亡率
Mesocricetus auratus	10	1		100
Arvicola terrestris	25	1或3	5	100
Microtus arvalis	50	1	52	100
Rattus exulans	50	1或3	10	100
Meriones unguiculatus	50	1	20	100
Mystromys albicaudatus	50	1	20	100
Rattus rattus mindenensis	50	3	10	80
Rattus argentiventer	50	1	10	90
Sigmodon hispidus	50	1	5	100
Sigmodon hispidus	50	3	20	100
Holochilus braziliensis	50	1	21	95
Akodon spp.	50	1	30	90
Peromyscus maniculatus	50	1	20	100
Spermophilus beecheyi	50	1		100

除以上各种外，B.indica, B.savilei, R.losea, M.montebelli, Trichosurus velpecula和Oryctolagus cuniculus也初步证明有效。上表中的毒饵浓度，均为百万分浓度。

对草原黄鼠的效果相当好,在现场只投百万分之五十的毒饵一天,效果达到89%〔27〕。对其它几种野鼠的初步结果也都比较满意。

以上结果表明,大隆等虽然仍属慢性灭鼠剂,但由于急性毒力强,靶谱广,是一些可按急性灭鼠剂使用的药物,在消灭家、野鼠的工作中都有发展前途。

解毒与安全性

由于大隆等的基本毒理作用,仍然是破坏血液凝固的机能;或者说,在结构上还保持着与维生素K的基本结构类似的母体,因而,第二代抗凝血灭鼠剂同样可用维生素K₁来有效地进行解毒,维生素K₃效果很差〔28〕。这一点,在两代药物之间,没有明显不同。

第一代抗凝血灭鼠剂对非靶动物相当安全的原因,主要有五点:其一,急性毒力低,误食一次危险性小;其二,使用浓度低(不仅是绝对浓度,相对浓度也低);其三,中毒慢,有充分时间急救;其四,有较好的解毒剂;最后,中毒症状典型,易于诊断。从这些方面对比,第二代药物的急性毒力明显增强,误食一次中毒的可能性相应增加。其它四点则基本相同。因此,总的看来,第二代药物对非靶动物不如第一代安全,但仍比大多数急性灭鼠剂要好得多。因为,中毒慢和症状典型,对于急救非常重要;而维生素K₁又属于常规药物,应用普遍,本身毒性小,没有副作用。当然,国内外在使用抗凝血灭鼠剂的过程中,都曾一再出现非靶动物中毒事故,仍然不能麻痹。

结 语

毫无疑问,第二代抗凝血灭鼠剂的出现,是一项新的重要进展,既可用于抗性鼠、小家鼠和多种野鼠的防制,又提示我们,通过适当地改变原药的结构,可以合成出扬长避短的新药,基本解决比较复杂的交叉抗性问题的。因此,这一进展具有较大的实际和理论意义。

目前存在的问题是,对第一代药物抗性问题的基本解决,是否能够防止对第二代药物抗性的出现?这是一个值得注视的课题。因为,从结构上看,大隆等毕竟还保留了原来的母体,新的抗性的出现,似乎仍有可能。另一个问题是,大隆等结构复杂,合成难,价格高,在目前国内尚未发现抗性的情况下,何时安排生产也需要斟酌。回顾第一代药物的引进,推敲显得

不够,以至没有生产适口性更好、更安全的杀鼠灵,只考虑到原料和工艺,选定了敌鼠钠盐。长期衡量,似乎失策,应引以为戒。

引 用 资 料

- 1.汪诚信译:鼠疫译丛,(1):47,1979。
- 2.Jackson WB et al: Science,176:1343,1972。
- 3.Gonzalez RH: Agr. Am., 26:18,1977。
- 4.Telle H-J: Anz. Schaedlingskunde,45:17,1972。
- 5.Overman RS et al: J. Biol. Chem., 153:5,1944-
- 6.Hadler MR et al: Nature, 253:275,1975。
- 7.Grand M: Phytatrie-Phytopharmacie,25:69,1976。
- 8.Greaves JH et al: J. Hyg. Camb.,67:322,1969。
- 9.Bull JO et al: Proc.7th Vert.Pest Conf., Monterey, 72,1976。
- 10.Dubock AC et al: 8th Vert. Pest Conf., Sacramento, 1978。
- 11.张甫国:鼠得克对高山姬鼠的毒力测定及现场灭鼠试验,内部总结,1980。
- 12.合浦县鼠疫防治站:鼠得克对黄毛鼠的毒力测定和适口性的试验报告,内部总结,1981。
- 13.高文林等:鼠得克对大仓鼠的毒力测定,内部总结,1980。
- 14.河北省鼠疫防治所:大隆对大仓鼠的急慢性毒力测定,内部总结,1980。
- 15.侯希贤等:大隆、鼠得克杀鼠剂灭布氏田鼠试验,内部总结,1980。
- 16.联合灭鼠研究组:鼠得克的实验室研究,内部总结,1980。
- 17.张仲秋:新抗凝血杀鼠剂——室内试验报告,内部总结,1980。
- 18.汪诚信等:流行病学杂志,3:203,1965。
- 19.Dubock AC: Proc.5th Brit.Pest Control Conf., 1979。
- 20.Correll JT et al: Proc.Soc.Exp.Biol. Med., 80:139,1952。
- 21.草野忠治:应用动物学杂志,21:173,1956。
- 22.Anon: Pest Control, 21:8,1953。
- 23.Егорова ЛВ: Зем. Жив. Молдавии, (1):78,1958。
- 24.WHO: Tech.Rep.Ser.No.165, Geneva,1959。
- 25.郑智民:鼠类对敌鼠钠盐的感受性与耐受性的初步研究及应用,内部总结,1978。
- 26.Rowe EP et al: J. Hyg. Camb., 77:427,1976。
- 27.锡盟鼠疫防治站:几种灭鼠新药杀灭达乌利黄鼠效果试验,内部总结,1980。
- 28.汪诚信等:维生素K对鼠得克和大隆的解毒效果,待发表,1981。

后记:最近得知,大隆对高原鼠兔、中华鼯鼠和黄胸鼠一次投药的致死中量分别为0.138、0.439和1.483毫克/公斤,对黄胸鼠三次投为药1.242毫克/公斤。