

## 【专题报告】

## 雷公藤作为植物源杀鼠剂开发利用的最新进展

汤鲁宏

(江南大学药学院,江苏 无锡 214122)

**摘要:** 雷公藤是我国传统中草药中的一块瑰宝,贵在其毒,是我国传统中草药中毒性最强的药物之一,民间很早有用雷公藤防治各种虫害、灭鼠、毒蛆等的记载。雷公藤,作为植物源杀鼠剂,其毒理学与毒代动力学方面的基础研究尚显薄弱,大量的有关雷公藤的毒副作用,其毒性成分、中毒机理以及预防与减毒措施等的研究均是以人用药物为目标进行开展的。本文对雷公藤作为植物源杀鼠剂类生物农药的开发利用的进展进行了综述。

**关键词:** 雷公藤;植物源杀鼠剂;毒性

**中图分类号:**S482.5   **文献标识码:**A   **文章编号:**1671-2781(2019)04-301-06

## Recent developments in the utilization of *Tripterygium wilfordii* as botanical rodenticide

TANG Lu-hong

(School of Pharmaceutical Science, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

**Abstract:** The toxicity of *Tripterygium wilfordii* is very high. In fact, it is one of the most poison traditional Chinese herbal medicines in China. It has long been used to prevent and control various insects, rodents and mites. However, *T. wilfordii*, as a botanical rodenticide, has still very weak research background on toxicology and toxicokinetics. A large number of investigations about the toxic side effects of *T. wilfordii*, its toxic components, poisoning mechanism, and prevention and attenuation measures, were carried out with the goal of using as human drugs. The progress of *T. wilfordii* as botanical rodenticide, has been reviewed.

**Key words:** *Tripterygium wilfordii*; botanical rodenticide; toxicity

### 1 我国的传统中草药雷公藤

雷公藤 *Tripterygium wilfordii* 系卫矛科雷公藤属的一年生藤本植物,我国重要的天然药物资源之一,最早的记载见于东汉《神农本草经》。我国共有雷公藤、东北雷公藤和昆明山海棠 3 个品种。清朝学者赵学敏,在其编著的《本草纲目》中,更为详尽地记载了雷公藤的药效和性味归经等:雷公藤味苦,性寒,皮有大毒,归肝、肾二经<sup>[1]</sup>,具清热解毒、祛风通络、舒筋活血、消肿止痛、杀虫止血等功效。

1.1 雷公藤的组成成分 雷公藤有毒,跟其复杂的化学成分和生理活性成分密切相关。雷公藤中目前

已检出 369 种化合物,随着研究的不断深入,从雷公藤中发现的化合物的数量还在不断增加<sup>[2]</sup>。毒性大小依次为二萜类、生物碱、三萜类及苷类。其中的二萜类化合物具有  $\alpha$ ,  $\beta$ - 不饱和内酯结构,属松香烷型。主要包括雷公藤甲素 (triptolide)、雷公藤乙素 (tripliolide) 和雷公藤内酯酮 (triptonide) 等(图 1)。其中的生物碱类主要包括雷公藤碱 (Wilfordine)、雷公藤次碱 (Wilforine) 和雷公藤宁碱 (Wilformine) 等(图 2)。

1.2 雷公藤的毒理作用 迄今为止的有关雷公藤的毒理作用的研究,多是以其入药部分(去根皮的根心)进行的,甚至是在对其生物碱和二萜类物质

**作者简介:** 国家“十二五”重点科技工程项目(编号:2011BAP16316-3-5);科技部 2012 年农业(生物农药)成果转化项目(国科发[2012]821 号)。

**作者简介:** 汤鲁宏(1960-),男,江苏南京市人,副教授,主要从事新药的研发工作。

**引用格式:** 汤鲁宏. 雷公藤作为植物源杀鼠剂开发利用的最新进展[J]. 中华卫生杀虫药械, 2019, 25(4): 301-306.

进行分离提取、精制纯化后,用相对较纯的雷公藤甲素或雷公藤生物碱进行的<sup>[3-10]</sup>。这些研究成果,对雷公藤作为人药用于治疗目的,在防范其有可能带来的毒副作用以及如何采取措施减毒增效,是非常有价值的。但对于将雷公藤全株作为植物源杀鼠剂类生物农药进行开发利用,虽也有一定的参考价值,但显然不够。

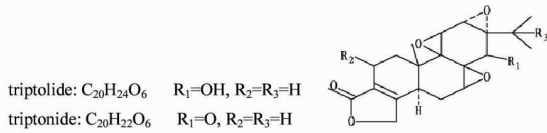


图 1 雷公藤甲素和雷公藤内酯酮的结构

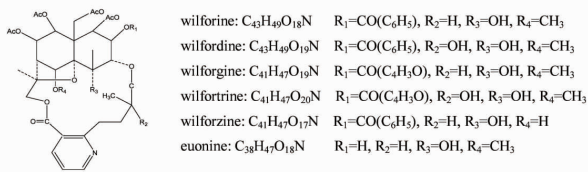


图 2 雷公藤中 6 种杀虫生物碱的结构

1.2.1 雷公藤的急性毒杀作用 关于雷公藤的毒性已有多篇文献综述<sup>[11-13]</sup>。它是中国植物图谱数据库收录的有毒植物,全株有毒,嫩芽及叶毒性最强,花次之,根皮再次之,木质部最小。7 片嫩叶足以杀死一个成人。雷公藤的花酿成的蜜也有剧毒,足以使服用者中毒。

事实上,雷公藤是近几十年来发生中毒事件报道最多的中草药之一。雷公藤中毒主要以心肌、神经系统、肾脏损害为主,伴有心脏和肝脏出血或坏死,发展迅速,死亡率高。

雷公藤的毒性对不同的动物有所不同,主要毒害动物的心脏。其对机体的毒理作用,依据临床观察结果,可被总结为两种方式:吸收后的胃肠局部刺激作用、对中枢神经系统的损害,损害视丘、中脑、延髓小脑及脊髓等<sup>[14]</sup>。

雷公藤毒性作用是具有明显的时间节律性的<sup>[15]</sup>,其长期毒性首先和主要表现为生殖系统毒性,通过对核转录因子 NFκB 的过度抑制,引起睾丸组织凋亡相关基因表达上调,导致睾丸组织凋亡。

1.2.2 雷公藤的抗生育作用 雷公藤总苷降低初级精母细胞核内的 DNA 含量,作用部位包括睾丸、附睾和精子,病变程度与给药总量有关,最终可累积至精原细胞。雷公藤内酯酮有显著的雄性抗生育作用。雷公藤可使育龄女性患者月经减少甚至闭经、阴道细胞不同程度地萎缩。

1.2.3 雷公藤的抗凝血作用 传统中医认为,雷公

藤具有活血化瘀作用。有报道称雷公藤有中等程度的抗凝作用。采用溶酶法测定的雷公藤的抗凝血作用,实验组的平均结果是生理盐水对照组的 5.8 倍。上海第一医学院的科研人员进行的研究表明,雷公藤具有纠正纤溶障碍的作用。通过观察,SLE 患者的血清纤维蛋白原降解产物(FDP)高于正常者 60.0%,经雷公藤治疗后 60.0% 患者浓度下降。

雷公藤治疗风湿(RA)患者后,血液流变学指标,随着血液粘度的下降,较治前明显降低,临床疗效逐渐增强。雷公藤治疗 SLE 患者时,半数患者的血液流变学指标得到改善。雷公藤对患者红细胞变形能力(RCD)也有一定的改善修复能力。

以上结果均表明,雷公藤具有以解除血液聚集性,降低血液粘滞性为特征的明确的抗凝血作用,可纠正纤溶障碍,改善微循环及减低外周血流的阻力<sup>[16-17]</sup>。综上所述,由于其复杂多样的组成成分,雷公藤既有相当于急性杀鼠剂的急性毒性作用,又具有相当于抗凝血杀鼠剂的中等以上强度的抗凝血作用和相当不育剂的强烈的抗生育作用,作为植物源杀鼠剂类生物农药加以开发利用,具有不可多得的优势。

## 2 雷公藤植物源杀鼠剂的开发

2.1 杀鼠剂现状 杀鼠剂是用来控制鼠害的一类农药,包括鼠类毒杀剂、鼠类不育剂以及增效剂等。早期的杀鼠剂以毒杀剂为主,如毒鼠强(四亚甲基二砷四胺)、毒鼠硅、氟乙酰胺、氟乙酸钠、甘氟、磷化锌等。由于这类剧毒杀鼠剂对人畜有毒,并具有很强的二次毒性作用,现多已禁用。

目前在我国乃至全球范围内,广为应用的是化学类抗凝血类杀鼠剂,如溴鼠灵、溴敌隆、杀鼠醚、杀鼠灵、氯鼠酮、氟鼠醚等。这类杀鼠剂,因发作慢,因而可大幅降低鼠类的预警行为,从而提高杀鼠剂的使用效率。不过,化学抗凝血杀鼠剂的慢性中毒发作机理也使得鼠类极易产生抗性。目前,第一代的抗凝血杀鼠剂的抗性在欧美国家已经普遍发生<sup>[18,19]</sup>。

本世纪以来,基于生态指导的鼠害综合治理理念在全球范围内被广为接受<sup>[20-22]</sup>,如何在有效避免鼠类对农业的危害,降低因使用杀鼠剂而造成的对生态系统的负面影响的同时,最大限度的发挥鼠类的生态学功能,也已成为我国害鼠生物学及杀鼠剂应用技术研究的主流。

鼠类是生态平衡维持的关键环节,鼠类处于食物链的初级,是众多天敌生物,如小型猫科、小型犬科、鼬科等动物,以及蛇类和多种猛禽的取食对象,鼠类过多将导致严重的农业危害,但如果鼠类过少,

甚至被全部灭光,则会导致天敌种群的锐减,使草原和森林的生态系统能量流动及生态平衡无法维持。

有专家指出<sup>[23]</sup>,在生态平衡的条件下,一定种群数量天敌动物的存在,可有效控制鼠类种群的暴发。天敌种群的锐减直接导致这个关键限制因子的丧失。如内蒙古草原原先常见的猛禽、小型犬科动物如沙狐、红狐等近年来已经难觅踪影。在这种状况下,由于鼠类的高繁殖率,导致鼠害一旦发生即呈暴发状态,不加干预则直接导致草场的重大损失。在生态系统失衡的状况下,天敌的数量又远远不够,从而不得不使用高效杀鼠剂。

为此,建立在广谱性、根除性灭杀的理念基础上的鼠害治理策略的改变已经迫在眉睫,不育剂对于维持鼠类一定的种群数量,促进天敌种群的繁衍与逐步恢复将具有重大意义和广泛的应用前景<sup>[23]</sup>。

植物在鼠害的防治中发挥着重要作用,这种作用主要表现在对害鼠的驱避、毒杀和使害鼠产生不育作用。植物源杀鼠剂主要分为植物源杀鼠剂和植物源鼠类不育剂。植物源杀鼠剂可直接杀死害鼠,而植物源鼠类不育剂可以使鼠类产生不育作用,这 2 种方法均可使鼠类种群数量减少,从而减轻其危害。我国自古以来就有用有毒植物灭鼠的做法,大都是快速急性类的,具有广谱性<sup>[24-26]</sup>。利用植物进行鼠害控制的研究已多见报道<sup>[27-33]</sup>。

## 2.2 雷公藤植物源杀鼠剂的研发进展

民间早就有利用雷公藤灭鼠,一般认为是上述提及的雷公藤对动物心脏、胃肠刺激和中枢神经的损害。

关于中毒及致死的剂量水平,也未见有严格的论证。一般认为,给人用时,雷公藤在 8~12 g/d 的剂量水平上就会有中毒现象发生,致死剂量为生药 40 g/d,根切皮部 30 g/d。一般中毒后 24 h 到 4 d 内死亡。动物试验中,大鼠经口雷公藤 1 次染毒 LD<sub>50</sub> 为 21.61 g/kg 体重<sup>[34]</sup>。但也有研究者指出,小鼠半数致死量均 < 2 mg/kg。致死剂量不一致,可能是品种差异所致。

雷公藤全株,尤其是带皮根部,不仅具有急性毒性,而且具有明确的中等抗凝作用和对雌性害鼠均有明显效果的不孕不育作用,作为植物源杀鼠剂来开发利用是一款不可多得的好原料,可根据不同的用途需求,酌情增减雷公藤的添加量,或添加不同的雷公藤提取物,生物碱、二萜类等,即可实现以毒杀作用、抗凝血作用或是不育作用为主,兼具其他作用的新型多功能强效杀鼠剂。

我国已经有企业,无锡开立达实业公司,联手国内有关专家,经过近二十年的研发攻关,从雷公藤多苷灭鼠剂(ZL01105823.4,农药试验登记证号 SY20031123)到雷公藤内酯醇灭鼠剂(临时登记证

号 LS20051278),再到雷公藤+制取物(雷公藤甲素),商品名新贝奥生物(植物源)灭鼠剂(专利 ZL 20060038317X,农药登记证号:PD20090004),不断的研发改进和完善,终于推出了多年来被国家唯一批准的新型高效微毒的生物(植物源)灭鼠剂、具有我国自主创新知识产权的新型生物新农药-雷公藤+制取物(雷公藤甲素),作为国内唯一的在农田、森林、草原、公共卫生、住宅等领域获得政府登记的生物(植物源)灭鼠剂上市推广。该产品的剂型为颗粒剂,标称的有效成分含量为雷公藤甲素 0.25 mg/kg<sup>[35]</sup>。

该药采用天然植物雷公藤的全株和根皮,运用先进的空气对撞工艺技术进行加工获得的制取物(以其中最具活性的化合物雷公藤甲素定名并以雷公藤甲素为检测参照物)和毒饵制备工艺加工而成,即雷公藤+制取物(雷公藤甲素),其中除了代表性化合物雷公藤甲素之外,还含有 140 多种其他化合物,使我国宝贵的雷公藤资源得到了充分利用。这些化合物为超微粒子,其不溶性成分极易附在害鼠肠壁上,这些超微粒子附着力强,排出体外所需的时间较长,有效成分会很快通过肠壁吸收进入血液,同时有效成分从细胞内向细胞外迁移的过程所需要的时间缩短,不但吸收速度会明显加快,吸收量也会加大,提高了雷公藤中有效成分的吸收率和药效,使药效得到了充分发挥,并有效规避了雷公藤对人畜以及鼠类天敌的毒副作用,使其生物安全性大大增强,且兼有短期慢性致死和生育抑制功能两大特点。害鼠盗食后(一般在一周后)短期慢性致死,同时兼具对各种雌/雄鼠的抗生育功效。抑制鼠类睾丸的乳酸脱氢酶(LDH-L4),使鼠睾丸曲细精管内各类精原细胞脱落解体,睾丸生精上皮严重退化,精母细胞发育不齐,精曲小管萎缩,精子量变得极为稀少甚至完全绝精。雌鼠子宫内壁变薄,卵巢趋向萎缩,卵巢内卵泡萎缩,排卵功能受到抑制,从而丧失生育能力和怀孕鼠导致流产。具有较好的短期慢性致死和抗生育双重的防治作用效果,可以从根本上降低鼠类的密度和种群数量以及出生率,达到长久的灭鼠效果<sup>[36-37]</sup>。

由于该产品采用的是植物雷公藤的全株和根皮的雷公藤+制取物,其中所含活性成分高达数百种,几乎包含了雷公藤所含的全部所有有效成分,因而具有多重功效。很显然,在该产品中,雷公藤甲素仅为检测参照物,而并非唯一有效成分,我们不能仅凭雷公藤甲素的性质来推断该产品应当或不当具有什么活性。

事实上,雷公藤中毒跟雷公藤甲素中毒是两回事,其解毒的方法也并不一致。根据《中药大辞典》

的记载<sup>[38]</sup>,雷公藤中毒以剧烈腹痛、指甲青紫等为主要表现,其毒性成分主要是雷公藤碱等 5 种生物碱及卫茅醇、雷公红等。发生雷公藤中毒时,我国民间长期广为流传的解毒方法之一是“鲜萝卜汁或鲜韭菜汁 200 ml,顿服”。值得注意的是,维生素 K 主要存在于绿叶菜中,萝卜和韭菜均属维生素 K 含量最丰富的蔬菜之列。民间长期广为流传的鲜萝卜汁或鲜韭菜汁顿服可以解雷公藤之毒,足见雷公藤的抗凝血活性之不可忽略,以及选用维生素 K1 作为解毒剂的合理与可行。

2.3 雷公藤植物源灭鼠剂的应用 据报道<sup>[37,39-59]</sup>,雷公藤+制取物(雷公藤甲素)适合鼠类的口味,具有较好的短期慢性致死和抗生育双重作用(即可用于紧急防治,也可用于预防)不会引起鼠类的警觉而超补偿性繁殖和抗药性,可以极大的降低鼠类数量和密度,达到长久的灭鼠效果。对各种害鼠均有防治作用。

田葆萍等<sup>[39]</sup>、张少华<sup>[40]</sup>就新贝奥生物灭鼠剂在草原防治达乌尔黄鼠鼠害方面的应用进行了试验研究,取得了很好的结果。试验结果表明,雷公藤甲素试验区鼠密度下降 23.62%、雄鼠睾丸下降率降低 62.5%、雌体怀胎下降 71.32%,平均胎仔数下降 86.2%。雷公藤甲素制剂具有较好的杀灭作用和抗生育双重作用,在投药后的草原巡回检查中未发现天敌及其他动物二次中毒现象,在试验过程中未发现人、畜等盗食中毒现象,表明该药剂使用安全。

为了进一步加强对草原鼠害的综合防控,保护草原的生产能力,降低草原鼠害危害,高秀芳等<sup>[41]</sup>于 2014 年 3 月在鄂尔多斯杭锦旗伊和乌素锡尼旗的天然草原上开展了“新贝奥”生物灭鼠剂“雷公藤甲素”对长爪沙鼠的防治试验,以检验该生物制剂是否能抑制鼠害种群的出生率,降低长爪沙鼠种群密度,减缓种群发展速度,对非靶动物安全环保。她们得出结论:①防治后种群数量急剧减少,表明“新贝奥”对长爪沙鼠具有短期杀灭作用,在本试验 800~1 200 g/ha 的三个剂量水平中,1 200 g/ha 灭治效果最好,3 个剂量水平施药后一个月灭效分别为 83% (800 g/ha),87% (1000 g/ha)和 95% (1 200 g/ha)。②试验组的怀孕率有明显下降,表明“新贝奥”生物灭鼠剂对长爪沙鼠具有中长期抗生育的作用,能有效抑制害鼠种群的出生率,降低长爪沙鼠种群密度,减缓种群发展速度。③整个试验时间内没有发现有中毒现象,没有牲畜及禽类中毒现象发生,表明新贝奥生物灭鼠剂对非靶动物安全。

杨新根等<sup>[42]</sup>和王硕<sup>[43]</sup>分别在山西五台县和海南三亚市进行了新贝奥生物灭鼠剂在防治农田鼠害方面的应用试验。结果表明,投放试验药剂后,随着

时间的推移,害鼠的雌体繁殖率在逐渐减少,亚成体所占的比例明显下降,农田害鼠群落的种群密度下降了 63.49%。说明该药剂可在较长时间内控制害鼠种群繁殖,抗生育的综合效果显著;具有较高的安全性。新贝奥生物灭鼠剂颗粒(0.25 mg/kg 雷公藤甲素)在三亚不同地区农田秋季与春节灭鼠应用,灭杀效果从防治前的大发生降低至轻发生水平,校正灭鼠效果 99.48%~99.88%,防治效果显著,说明该灭鼠剂是一种新型高效的植物源性灭鼠药剂。同时,未发现非靶标动物反常或死亡现象,对人畜及飞禽等安全。

新贝奥生物灭鼠剂在林区鼠害防治方面的应用也已进行了大量的试验研究<sup>[44-50]</sup>。研究结果表明<sup>[44]</sup>,该产品用于防治棕背鼠<sup>*Microtus rufocanus*</sup>和大沙鼠<sup>*Rhombomys opimus*</sup>时,采用 1 次投药,防治效果达 83% 以上,防治效果很好。用该产品喂饲金毛鼠,其不育率达 80%~90%;喂饲小白鼠,不育率达 100%。在林地使用该产品,可使森林鼠类的数量减退达 83%;新贝奥生物灭鼠剂具有一定毒力,连续喂饲 3d 后产生中毒反应,它是集毒杀与不育于一体的新型控制森林鼠类数量的药物。贝奥灭鼠剂是一种新型的植物源灭鼠剂,来源于天然植物雷公藤,2007 年在内蒙古大兴安岭林区<sup>[46]</sup>,分别采取 6 m×6 m,7 m×7 m,8 m×8 m 和 10 m×10 m 的不同投药方式,对棕背鼠和莫氏田鼠<sup>*Microtus maximowiczii*</sup>进行了林间防治试验,结果表明莫氏田鼠的适口性较好,盗食率达到 75% 以上,可达到较好的控制效果,具有绿色环保和较高的安全性。肖冰等<sup>[49]</sup>探索了应用新贝奥生物灭鼠剂防治中华鼯鼠的相关技术。乌兰察布市从 2006 年开始实施为期 3 年的贝奥灭鼠剂防治中华鼯鼠技术试验试点工作,经过 3 年的试验、改进和总结,取得了预期效果,该制剂从根本上成功控制了中华鼯鼠,具有极大推广价值。

在城乡公共卫生方面,冷培恩等<sup>[51]</sup>,试验区从使用新贝奥生物灭鼠剂之日起 1~5 个月后鼠密度下降率为 77.01%,对照区使用溴敌隆毒饵鼠密度下降率为 72.66;投放新贝奥生物灭鼠剂 1 个月之后 4~5 个月为采取灭鼠措施,试验区仍保持 76.53% 的下降率,而对照区在 2013 年春季再次使用溴敌隆毒饵前后共计 2 次,灭鼠后鼠密度下降率为 72.68%。沈元等在江苏无锡等国内多个地区城市灭鼠中应用新贝奥生物灭鼠剂颗粒(0.25 mg/kg 雷公藤甲素),表明新贝奥生物灭鼠剂是一种适口性好,对环境友好,对人畜安全,具有良好灭鼠和抗生育双重作用的灭鼠剂。现场应用环境证明<sup>[59]</sup>,该灭鼠剂具有良好的适口性,安全环保,与化学抗凝血灭鼠剂相比,在有效控制种群数量上具有重要

价值。

新贝奥生物灭鼠剂也已被证明是安全的和有效的<sup>[51-59]</sup>。徐仁权等<sup>[52]</sup>探讨了新贝奥生物灭鼠剂对鼠类抗生育和控制鼠类种群数量的作用,研究所得出的结论是:新贝奥生物灭鼠剂具有良好的适口性,有实际应用价值,在肾综合征出血热地区应用半年后,与自然对照和常规的化学抗凝血杀鼠剂比较,在控制种群数量上体现出其特有的价值,所制订的新贝奥生物灭鼠剂控制鼠类效果评价的方法和实际应用中具有一定的操作性。冀仲义等<sup>[54]</sup>选用 KM 小鼠进行 120 d 的试验观察。结果表明,对照组共繁殖后代 248 只,实验期间死亡雄鼠 1 只,雌鼠 3 只。实验组无繁殖现象,实验期间先后死亡雄鼠 10 只,雌鼠 6 只。新贝奥生物灭鼠剂具有明显的不育性和致死性双重灭鼠效能。现场应用研究证明<sup>[55]</sup>,新贝奥生物灭鼠剂具有良好的适口性,不污染环境,对人畜安全。在鼠密度较高的场所,尤其在流行性出血热重点发病地区应用,以化学抗凝血杀鼠剂灭鼠作对照比较,在有效控制种群数量及鼠传疾病上均具有重要价值和现实意义。

### 3 小结

经过我国广大科技工作者和业界相关企业家们近二十年的辛勤努力,雷公藤作为植物源杀鼠剂类生物农药的开发利用取得了可喜的进展,获得了国家批准,商品名为新贝奥生物(植物源)灭鼠剂(专利 ZL 20060038317X,农药登记证号:PD20090004)的新型生物农药,并在不断地努力推广、改进和完善。

该产品因采用了天然植物雷公藤的全株和根皮,并运用了先进的空气对撞工艺技术,而使得所获得的制取物,雷公藤 + 制取物(除代表性化合物雷公藤甲素之外,还含有 140 多种其他化合物),具有了吸收速度更快、吸收量更大、雷公藤中各种有效成分的吸收率和药效显著提高、药效得到充分发挥并有效规避了雷公藤对人畜以及鼠类天敌的毒副作用,使其生物安全性大大增强,且兼有短期慢性致死和生育抑制功能等特点,以及害鼠盗食后(一般在一周后)短期慢性致死,同时兼具对各种雌/雄鼠的抗生育功效等多重灭鼠功效和更佳的灭鼠效果,使我国宝贵的雷公藤资源得到了充分利用。

我们期待着该产品能够在防治鼠害方面成为安全典范并推动绿色环保发展,并期待研发更多安全高效绿色环保的鼠害防治产品。

### 参考文献

[1] 高伟,刘梦婷,程琪庆,等.雷公藤的本草考证[J].世界中医

药,2012,7(11):560-562.

- [2] 高妍,于婉婷,余东来,等.雷公藤毒性机制的研究进展[J].时珍国医国药,2011,22(9):2265-2266.
- [3] 陈宝军,吴玮芳,冯凌娇.雷公藤的毒副作用和减毒增效研究进展[J].中国医药,2017,12(6):950-953.
- [4] 薛璟,贾晓斌,谭晓斌,等.雷公藤的肝毒性研究及 ADME/Tox 评价思路[J].中草药,2009,40(4):655-658.
- [5] 苏海萍,马悦宁.雷公藤减毒增效方法研究进展[J].山西中医,2018,34(9):55-56.
- [6] 侯海荣,何秋霞,李晓彬,等.雷公藤的效/毒物质基础研究进展[J].现代医药卫生,2018,34(7):1018-1020.
- [7] 黄妮,刘钟颖,张珍花,等.雷公藤中毒原因及减毒方法文献分析[J].亚太传统医药,2016,12(21):48-51.
- [8] 孙伟.谈雷公藤的毒副作用[J].江苏中医药,2008,40(5):5.
- [9] 马伟光,张滔,张超,等.有毒药物雷公藤的研究及展望[J].中华中医药杂志,2006,21(2):117-120.
- [10] 赵斌,陈战瑞,周明彤.雷公藤治疗原发性肾病综合征的肝脏毒副作用观察[J].临床荟萃,1998,13(24):1131-1132.
- [11] 郭艳红,谭昱.雷公藤的毒性及其研究概况[J].中药材,2007,30(1):112-117.
- [12] 王月敏,张世良,夏素霞,等.雷公藤的毒性研究及对策[J].四川生理科学杂志,2008,30(1):28-31.
- [13] 王爱民,罗功名.雷公藤的毒性研究[J].湖北中医杂志,2008,30(6):60-61.
- [14] 秦秀敏,益思明.雷公藤的生药学探讨[J].中医药信息,1994,2:38-39.
- [15] 童静,马瑶,吴建元,等.雷公藤长期毒性作用及其时间节律性研究[J].中药材,2004,27(12):933-935.
- [16] 李卫民,高英.雷公藤的化学、药理研究进展[J].中成药,1991,13(9):34-35.
- [17] 李瑞琳,舒达夫.雷公藤的研究与临床应用[M].北京:中国科学技术出版社,1989:111-113.
- [18] Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2 [J]. Nature, 2004, 427: 537-541.
- [19] Pelz HJ, Rost S, Hunerberg M, et al. The genetic basis of resistance to anticoagulants in rodents [J]. Genetics, 2005, 170: 1839-1847.
- [20] Makundi RH, Massawe AW. Ecologically based rodent management in Africa: potential and challenges [J]. Wildlife Res, 2011, 38: 588-595.
- [21] Jacob J, Singleton GR, Herawatin A, et al. Ecologically based management of rodents in low land irrigated rice fields in Indonesia [J]. Wildlife Res, 2010, 37: 418-427.
- [22] Singleton GR, Brown PR, Jacob J. Ecologically based management: its effectiveness in cropping systems in South East Asia [J] NJAS Wagen J Life SC, 2004, 52: 163-171.
- [23] 刘晓辉.我国杀鼠剂应用现状及发展趋势[J].植物保护, 2018, 44(5): 85-90.
- [24] 中国土农药志编辑委员会.中国土农药志[M].北京:科学出版社,1959.
- [25] 汪诚信,潘祖安.灭鼠概论[M].北京:人民卫生出版社:1983, 89-93.
- [26] 陈冀胜,郑硕.中国有毒植物[M].北京:科学出版社,1987.
- [27] 林湍.中草药“闹羊花”毒鼠研究[J].中国鼠类防治杂志, 1989, 5(2): 84-87.
- [28] 詹绍琛,严廷生,林湍,等.闹羊花叶有毒成分的提取及灭鼠试

- 验[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 1997, 8(2): 89-91.
- [29] 康新民, 王晋蜀, 梁烈程, 等. 马钱子灭鼠剂杀灭小家鼠试验研究[J]. 中国鼠类防治杂志, 1989, 5(4): 256-258.
- [30] 陈鸿彬, 卢琦华, 张瑞雯, 等. 棉酚对小白鼠、家鼠抗生育作用的研究[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 1990, 1(1): 54-58.
- [31] 林统先, 曾缙祥. 醋酸棉酚对褐家鼠抗生育作用的研究[J]. 兽类学报, 1988, 8(3): 208-214.
- [32] 张美文, 王勇, 郭聪, 等. 开发烟草等为植物源灭鼠剂的初步探讨[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2001, 12(1): 16-18.
- [33] 张宏利, 韩崇选, 杨学军, 等. 我国植物源灭鼠药剂的研究及应用[J]. 西北林学院院报, 2005, 20(4): 129-132.
- [34] 吕鹏. 雷公藤中毒原因探讨[J]. 天津药学, 2001, 13(6): 49-50.
- [35] 中华人民共和国农业农村部 中国农药数字监督管理平台 [EB/OL]. <https://www.icama.cn/TrainProj/tblproduct/view.do?pdrgno=PD20090004>.
- [36] 无锡开立达实业有限公司企业标准 0.25 mg/kg 雷公藤甲素颗粒剂 [EB/OL]. <http://tbxt.cpbz.gov.cn/fs/standard/2019-03-21/1b6ef00f-2115-417b-9f54-2498e594c1cb.pdf>
- [37] 沈元. 鼠类不育剂及其应用研究进展[J]. 中华卫生杀虫药械, 2013, 19(3): 177-181.
- [38] 江苏新医学院. 中药大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1986: 2471.
- [39] 田葆萍, 李华宇, 谭崇阳. 雷公藤甲素制剂防治达乌尔黄鼠的效果研究[J]. 中华卫生杀虫药械, 2014, 20(2): 146-147, 150.
- [40] 张少华. 利用“新贝奥”生物灭鼠剂抑制草原鼠害试验[J]. 当代畜禽养殖业, 2014, (8): 15.
- [41] 高秀芳, 苏巴特尔, 赵云华, 等. 新贝奥生物灭鼠剂防治草原长爪沙鼠的效果研究[J]. 草原与草业, 2015, 27(4): 56-58.
- [42] 杨新根, 侯玉, 朱文雅, 等. 雄性不育灭鼠剂对农田害鼠的防控效果[J]. 山西农业科学, 2012, 40(10): 1095-1098.
- [43] 王硕. 雷公藤甲素在三亚市农田害鼠防治应用效果[J]. 热带农业种子, 2016, 36(10): 54-58.
- [44] 尤德康, 董晓波, 宋玉双, 等. 贝奥灭鼠剂室内药效试验[J]. 中国森林病虫, 2006, 25(2): 32-34.
- [45] 蒋永利, 李桂枝, 李继成, 等. “贝奥”灭鼠剂控制森林鼠类数量的试验报告[J]. 吉林林业科技, 2006, 35: 26-29.
- [46] 张军生, 王广山, 康尔年, 等. 贝奥灭鼠剂林间防治效果调查[J]. 中国森林病虫, 2008, 27(6): 39-40.
- [47] 石春玲, 黄乔平. “贝奥”灭鼠剂林间药效试验[J]. 林业科技, 2010, 35(1): 30-31.
- [48] 尤德康, 宋玉双, 蒋永利, 等. 贝奥灭鼠剂防治两种害鼠试验[J]. 中国森林病虫, 2010, 29(6): 46-49.
- [49] 肖冰, 刘宁, 姜雄, 等. 应用贝奥灭鼠剂防治中华鼯鼠试验初探[J]. 内蒙古林业, 2013, 1: 16-17.
- [50] 马应龙, 马金萍, 包应珍. 贝奥雄性不育灭鼠剂对玛可河林区达乌尔鼠兔的防治效果研究[J]. 农业灾害研究, 2014, 4(8): 12-13.
- [51] 冷培恩, 张春哲, 殷为申, 等. 城区新贝奥生物灭鼠剂示范灭鼠应用效果研究[J]. 中华卫生杀虫药械, 2014, 20(1): 19-22.
- [52] 张知彬, 张健旭, 王福生. 不育和“灭杀”对围栏内大仓鼠种群繁殖力和数量的影响[J]. 动物学报, 2001, 47(3): 241-248.
- [53] 徐仁权, 孙红专, 李胜林. 贝奥抗生育剂在鼠类控制中的作用研究[J]. 中国媒介生物学及控制杂志, 2004, 15(3): 199-202.
- [54] 冀仲义, 袁锦富, 陈伯华, 等. 贝奥灭鼠剂的实验观察[J]. 上海实验动物科学, 2004, 24(4): 241-242.
- [55] 孙红专, 费巨波, 徐建华, 等. 贝奥灭鼠剂现场应用效果的研究[J]. 中华卫生杀虫药械, 2006, 12(4): 266-270.
- [56] 陈继平, 马玉林. 贝奥灭鼠剂野外鼠害防制的效果观察[J]. 医学动物防制, 2006, 22(11): 807-808.
- [57] 杨建一, 高宝珍, 李莉, 等. 雷公藤多甙对雄性小鼠生殖细胞毒性的研究[J]. 癌变·畸变·突变, 2008, 20(5): 393-397.
- [58] 马玉林, 陈继平, 戴新. 生物不育灭鼠剂在实验室的效果观察[J]. 医学动物防制, 2008, 24(6): 457.
- [59] 沈元, 何恩奇, 罗建. 生物灭鼠剂现场鼠类控制效果研究[J]. 现代预防医学, 2008, 35(21): 4221-4223.

(收稿日期: 2019-06-24)