

杀虫药剂与昆虫的生理代谢*

INSECTICIDES AND INSECT METABOLISM

張宗炳

J. P. CHANG

(北京大学生物系)

(Department of Biology, Peking University)

杀虫药剂与昆虫的生理代谢的关系可以从两个方面来考虑:(1)杀虫药剂对昆虫的生理代谢的影响,也即杀虫药剂的毒理机制方面;(2)杀虫药剂在昆虫体内的代谢,也即昆虫对杀虫药剂的反应。这两个部分是相互制约的,杀虫药剂引起昆虫生理机制的破坏,就会减少了昆虫对杀虫药剂的代谢能力。反过来,昆虫对杀虫药剂的代谢可以减低(或增加)杀虫药剂对生理代谢的破坏能力。虽然如此,在下文的讨论中,为了阐述方便,还是分为两部分来进行讨论。

一、杀虫药剂对昆虫生理代谢的影响

杀虫药剂对昆虫的致死作用,除了极少数种类是物理性的杀死作用以外(如油类引起窒息),基本上是杀虫药剂作为一种化学物质引起昆虫生理生化过程的破坏与抑制作用。可以想象,杀虫药剂是一类化学物质,因此它的作用首先是化学作用,例如使蛋白质变性、抑制酶的活性等,而这些化学改变又影响到个别或整个生理过程的破坏。Roan & Hopkins (1961)认为一切毒理机制都可以归结为对代谢过程以及对神经功能(包括神经分泌)的破坏。

关于杀虫药剂对昆虫生理代谢过程的影响,在1957年以前的工作已有总结(张宗炳, 1959),此处不再重复(表1)。现在只把较近研究的一些重要结果作一综述。

1. 鱼藤酮的毒理作用首次被证实是对于细胞呼吸的影响,它破坏了氨基酸进入三羧酸循环的途径,即抑制了L-谷氨酸去氢酶的作用,同时对于琥珀酸氧化酶也有一定的抑制作用。这样就使中毒昆虫的神经及肌肉中的呼吸代谢被阻抑。各种不同的鱼藤酮的衍生物,它们毒性的差异正与它们抑制这两种酶的差异相平行(Fukami 1959a, 1959b, 1959c; Fukami & Tomizawa 1957, 1958)。较近,在高等动物中也证明了同样的事实。这是在氟素剂之后唯一被证实对于三羧酸循环确有破坏作用的杀虫药剂。

2. 碘乙酸与溴乙酸不是常用的杀虫药剂,它们的毒理作用已基本上肯定是对呼吸酶的抑制。因为它们都是SH基的结合体,因此对于具有SH基的呼吸酶都有抑制作用。碘

本文于1962年2月9日收到。

* 本文系中国昆虫学会1961年学术讨论会上的发言,略作了些修改。

表 1 杀虫药剂对呼吸酶的作用 (张宗炳 1959 略作修改)

杀 虫 药 剂	呼 吸 酶 系	作 用
甲基溴	谷胱甘肽	氧 化
	琥珀酸去氢酶	抑 制
	己醛磷酸化酶	抑 制
二硝基化合物	细胞色素氧化酶	刺 激
砷素剂	谷胱甘肽	抑 制
	琥珀酸去氢酶	抑 制
氨基甲酸酯	琥珀酸去氢酶	抑 制
HCN, CO, NaN_3CS_2	细胞色素氧化酶	抑 制
CCl_4 , 汽油	琥珀酸去氢酶	抑 制
藜芦碱	细胞色素氧化酶	刺 激
	琥珀酸去氢酶	刺 激
硫氰酸酯	细胞色素氧化酶	抑 制
硫氮萘	细胞色素氧化酶	抑 制
DDT	细胞色素氧化酶	抑 制
	碳酸酐酶	抑 制
	琥珀酸去氢酶	抑 制
	谷氨酸去氢酶	抑 制
鱼藤酮	琥珀酸氧化酶	抑 制

乙酸中毒的家蝇显示出甘油磷酸酯在昏迷期大量的减少 (Winteringham 等, 1958), 呼吸量降低为正常量的三分之一。这一结果被解释为碘乙酸对于丙糖磷酸去氢酶的抑制作用。我们知道, 昆虫的能量代谢中有一个较为重要的甘油磷酸酯循环, 它可能是昆虫飞行时大量能量产生的机制 (Sacktor 1961; Gilmour 1961); 因此降低甘油磷酸酯的量就会影响到运动。但是, 碘乙酸等杀虫药剂的毒理机制不只是这一方面, 因为单独这一效应不会引起死亡 (见 Winteringham & Lewis 1958 中的讨论)。

3. DDT 对于细胞色素氧化酶的抑制作用, 经过了许多争论之后, 目前认为虽然它的抑制作用不同于一般的化学抑制, 而更多是由于物理吸附性的假抑制作用, 但是它确是对于细胞色素氧化酶有其特异性。因为对醇去氢酶、葡萄糖去氢酶、乳酸去氢酶、 α -甘油磷酸去氢酶以及异柠檬酸去氢酶等, 它就没有抑制作用 (Barsa & Ludwig 1959)。但是因为一些无毒的 DDT 衍生物也对细胞色素氧化酶有抑制作用; 因此这一抑制作用至少不是 DDT 的主要毒理机制。

早期知道, 二硝基化合物的一个作用是使氧化磷酸化作用不能偶合起来 (Wilson & King 1955)。较近的研究指示出, DDT 也有这作用; 它使蚊子的线粒体中的氧化作用与磷酸化作用不能偶合起来 (Gonda 等 1957, 1959; Avi-Dor & Gonda 1959)。但是, 无毒的 DDT 衍生物也有同样的作用, 因此不可能是 DDT 的主要毒理作用。鱼藤酮对于氧化磷酸化作用也能抑制, 但是 Fukami 等认为这是由于抑制了其他呼吸酶的间接效应。

4. 许多杀虫药剂是胆碱酯酶的抑制剂, 如有机磷杀虫药剂、氨基甲酸酯类、氟素剂等。这些已有详尽的叙述。这里只想指出, 较近的研究基本上肯定了有机磷及氨基甲酸酯的主要毒理机制是对胆碱酯酶的抑制作用, 因而影响了神经传导; 但是同时却又指出了三点: (1) 有些其他酯酶的存在, 它们也被有机磷化合物所抑制, 在某些情况下, 它们的被抑

制作用是更主要的致死原因; (2) 胆碱酯酶在昆虫中有差异, 甚至于在同一昆虫中, 现在已证实有所谓溶解性胆碱酯酶与颗粒性胆碱酯酶的不同; 胆碱酯酶也还不止一种; 因此抑制机制不象以前所假设的那样简单; (3) 这些有机磷化合物及氨基甲酸酯类还有其他的毒杀作用, 例如对于呼吸酶系的抑制及兴奋 (Malathion 及 DFP 的呼吸刺激与谷酰胺的积累 Winteringham 1957; TEPP 及 E605 对呼吸的影响, Harvey & Brown 1951), 特别是对于神经代谢的影响 (即血液毒素的产生, 见下文)。

关于有机磷化合物对于其他酯酶的抑制将不在此讨论; 可以指出, 其他酯酶的存在影响了有机磷化合物的毒性, 而这些酶的适应性改变也就影响了昆虫对有机磷化合物的抵抗性。下文中将有一些讨论。

5. 在近几年中, 昆虫毒理学中一个重要贡献应该说是杀虫药剂对于神经代谢的影响。其实在 1952 年 Sternburg & Kearns 已经报导, 在 DDT 中毒的昆虫血液中的一种毒素存在。把这个毒素注射到另一个正常昆虫中可以引起死亡。接着 Blum & Kearns (1956) 就报导用除虫菊处理蜚蠊, 在中毒昆虫的血液中也产生同样的毒素。后来, 用 TEPP、狄氏剂等杀虫药剂处理, 甚至于单独用电刺激, 或将昆虫扎缚在板上, 不断刺激它使其不断运动, 也可以引起这一毒素在血液中形成 (见 Colhoun 1961; Sternburg 1959)。

已经肯定证明, 这个毒素是由神经本身产生的。把分离出的神经放在生理盐水中, 用电刺激或药剂处理后, 就可以在生理盐水中测出这一毒素的存在。也已经证实, 这个毒素引起的中毒征象, 不同于 DDT、狄氏剂或 TEPP。可以说, DDT 中毒的早期征象 (兴奋到运动失调) 是由 DDT 所引起的, 而后期的昏迷情况是由于这一毒素所引起的。

用 TEPP 的试验 (Sternburg 1960), 证明了这一毒素不是胆碱酯酶的抑制剂; 它抑制了神经纤维的传导, 而不是象胆碱酯酶抑制剂那样抑制突触间的传导。在把这一毒素由血液中除去 (即另用新鲜的 TEPP 溶液) 之后, 神经纤维的传导可以恢复, 而由于 TEPP 的存在, 突触间的传导不能恢复。

这个毒素究竟是什么, 也有了初步的鉴定 (是一个带有芳基的胺)。它具有较易被分解的性质, 说明了在正常情况下, 可能在神经中产生之后立即分解消失; 而在药剂处理时, 产生量过多, 不易立即分解, 因而积累而发生毒效。许多作者认为它是一种神经内分泌, Colhoun (1958, 1959a, 1959b) 曾以为它与咽侧体及心侧体的分泌有关; Ozbas & Hodgson (1958) 也发现在药剂处理或电刺激后, 心侧体中的分泌物全部消失。但是这个毒素终究不是这两个内分泌腺的分泌物 (Milburn 等 1960), 极可能这个毒素的产生与心侧体的分泌是有关联的。

这一个事例清楚地说明了, 杀虫药剂的毒理机制可能是引起了昆虫体内产生了超正常量的代谢物质。这是一个新的线索, 为昆虫毒理机制的研究开辟了新的可能。同时, 这个具体事例又说明了昆虫毒理学的研究可以促进昆虫正常生理生化的研究。我们相信, 通过这一研究, 对于昆虫正常的神经传导的生理生化必有所阐明 (关于这一方面更详细的综述见张宗炳: 昆虫毒理学的新进展)。

必须最后在此指出, 这里也同时可能存在着另一毒杀机制; 即杀虫药剂引起神经内分泌的失调 (Roan & Hopkins 1961)。

6. 杀虫药剂引起昆虫生理代谢的另一些情况还缺少深入的研究。例如, 对于血淋巴

液中氨基酸的改变。Joseph (1958) 发现在 DDT 中毒的黄粉虫血液中, 丙氨酸、谷氨酸、脯氨酸及组氨酸都有大量的增加。Winteringham (1959) 报导了 DFP 或 DDT 中毒的家蝇中, 血液内的谷酰胺大为增加, 脯氨酸有减少。除虫菊酯及 666 也引起类似的变化。由于昆虫血淋巴液中的氨基酸的正常生理功能还不太知道, 因此这些变化的意义也还不能肯定。但是 McAllan & Brown (1960) 用谷酰胺及天冬酰胺注入蜚蠊血腔中, 引起了痉挛、昏迷及死亡; 足见这些变化与中毒征象是有关系的。应该指出, 在同一试验中, 证明了 DDT、毒杀芬、Malathion 及 Endrin 对于氨基转换作用有所抑制; 这也是一个较新而重要的发现。

此外, 圆二烯类杀虫药剂对于马氏管的分泌功能有影响。马氏管的排泄功能与某些氧化酶系有关(即排泄需要能量供应), 因此这个对排泄作用的抑制也可能是与这些氧化酶的抑制有关(Patton 等 1959)。

由以上这些事例来看, 昆虫毒理学中一个必然会发展的研究方向将是血淋巴液的诊断学。正如医学上利用血的检查来诊断疾病一样, 昆虫中毒的性质与程度在很大程度上可以由血淋巴液的变化来看出——如血液中毒素的产生, 酶活性的改变, 氨基酸及其他内含物的改变, 甚至于血球细胞的变化等。昆虫血淋巴液的生物化学及血球细胞的研究近来都有极大进展, 可见 Wyatt (1961) 及 Wigglesworth (1959) 的综述。

7. 较近的害虫防治中, 出现了二次奇迹: (1) 用 γ 射线造成羊皮螺旋蝇的不孕性雄虫, 并通过雄虫的释放来消灭这种昆虫。这工作做得十分出色, 小规模试验在一个小岛上成功地根除了这一害虫, 1960 年在美国一个州 (Florida) 中用同样方法, 又成功地把当地这一害虫彻底根除。(2) 利用引诱剂与杀虫药剂合用对于地中海果蝇的防治。在引诱剂中有许多种类是性引诱剂, 也就是只引诱一个性别的昆虫; 但是它们的防治效果也同样好(关于这两方面的文献很多, 此处不引, 参见 Lindquist 1961)。

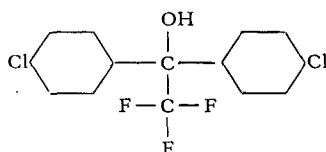
昆虫学家们讨论总结了, 造成不孕性的防治害虫方法胜于直接杀死害虫的方法; 并且也指出了用 γ 射线造成不孕性昆虫来释放, 不如直接用一些化学物质来造成田间的昆虫成为不孕。因此, 近三四年来的, 大量地开展了化学不孕剂的探索与研究。同时为了使昆虫自动地来吃或接触化学不孕剂, 又大量开展了引诱剂的研究。看来, 引诱剂加不孕剂及毒剂将成为防治害虫的最有效的方式。我们将不在此处讨论这种害虫防治法的优缺点, 但是, 结合到杀虫药剂与昆虫生理代谢的关系, 我们可以略为讨论一下这些化学不孕剂的作用机制。

显然, 化学不孕剂的探索与研究必须根据这些化学物质对于生殖生理的作用的理论基础。一般我们可以把这些物质的作用归为四类: (1) 影响到生殖细胞的成熟分裂或细胞分裂的药物, 例如一般的细胞分裂毒剂 (mitotic poison), 如秋水仙素、氨基蝶呤 (Aminopterin)、氮芥等。Mitlin 等 (1957) 用家蝇所作的试验证明了这些物质有抑制卵巢发育的能力。这一类化合物的作用机制, 主要是破坏核酸代谢或是影响核酸的生物合成。主要作用又可以分为两大类: (a) 烷化剂, 如氮芥、硫芥、乙烯亚胺类化合物、环氧化合物等; 它们与核酸(或蛋白质)上某些基团发生烷化作用, 引起不正常的交链, 破坏了正常功能。(b) 核酸代谢的抑制剂, 如氮芥、氨基蝶呤、甲基氨基蝶呤 (Amethopterin) 等; 它们在核酸合成的某一环节上予以抑制, 使核酸不能合成。另外一些, 如取代的嘌呤与嘧啶, 也可以通过不

正常的取代而引起核酸代谢的破坏。在这一大类中,有些如秋水仙素,氨基甲酸乙酯等作用机制还不完全了解。这一大类的化合物是目前试验最多,并且获得最大成功的。必须指出,这方面的工作对于核酸代谢的理论也有重要的意义。

(2) 影响生殖细胞的生长(与成熟)中的蛋白质及脂肪代谢的物质,例如对于卵细胞中营养物质的积累与动用,精子细胞的变态等。这一类化学物质可能多数是通过内分泌激素的间接作用,也可能有直接作用。已经知道,咽侧体与卵巢的后期发育有关,特别是卵黄体形成有关;在切除之后可以使卵巢停止卵黄体的形成而不能完成发育。上述第一类物质中,烷化剂对于蛋白质也同样有作用,因而除了对核酸有影响之外,也对蛋白质及脂肪代谢有影响。Labrecque 等(1960)筛选的许多种烷化剂中,有极大多数只对雌虫有不孕作用,可能其作用就是对卵黄体的形成产生了抑制作用。

(3) 影响到受精过程的化学物质。Ascher (1957) 报导了几种含氟的氯化烷类化合物,它们都能使雌虫不产卵。其中之一是:



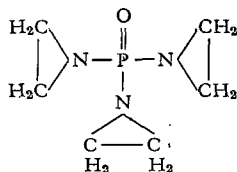
将雌虫解剖后,证明卵巢发育正常,但是精虫保留在受精囊内,不能与卵细胞接合。

(4) 影响到卵细胞、甚至于受精的卵细胞的胚胎发育的化学物质。在这情况下,受精交配及产卵都正常,但是产下的卵不能发育。想象中,这类的化合物应该很多,但是到目前为止,还没有试验报导有这类化学物质。

除了上述四类化学物质可作为不孕性药剂之外,还有一些化合物已证明有一定的作用,但是机制不明。Midin (1958, 1959) 对于除虫菊酯的增效剂及其他一些化合物(如硫脲、苯基硫脲等)都得到了肯定的结果,并且对于幼虫生长也有抑制作用。可能这些是对于生长发育的某些酶系的影响。

目前试验最成功的化合物是甲基氨基蝶呤以及三种乙烯亚胺类化合物(Labrecque 1961)。后三种的名称是

Aphoxide, 即三(1-乙烯亚胺基)氧化磷[Tris (1-aziridiny) phosphine oxide]



Aphomide, 即 N, N' 乙烯基, 二 [P, P' = (1-乙烯亚胺基)-N-甲基膦酰胺] [N, N'-ethylene bis (P, P' = (1-aziridiny)-N-methyl phosphonic amide)]

Apholate, 即六(1-乙烯亚胺基)膦酸盐 [hexakis (1-aziridiny) phosphonitrate]

当把这三个化合物加在饲料中,服食的家蝇,不论是雌虫或雄虫都成为不孕的。据试验结果,在室内放入 2000 个蛹,羽化后的成虫吃正常的饲料,可得第二代蛹 40088 头;而在用正常饲料之外,加入另一含有这三种药剂之一的饲料(用 0.1—0.5% 浓度)在旁边,最后只

获得 13—121 个蛹。这说明了这三种药剂有极大的前途,但是它们对于家蝇的生殖生理的影响还没有人研究(Lindquist 1961)(最近知道, Apholate 这一种药即将投入工业生产,大量应用)。

附带可以指出,昆虫本身的不孕性激素有可能作为不孕性杀虫药剂来应用。蜜蜂的蜂王的大顎腺中有一种分泌,现在称为“女王物质”,它可以使全集中的工蜂的卵巢发育受到抑制。这一物质最近已被提纯、鉴定,并且可以人工合成(Butler 1959; Barbier & Lederer 1960; Callow & Johnston 1960);它是一种不饱和的脂肪酸[即 9-oxodec-2-enoic acid, $\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{CH}:\text{CHCOOH}$]。已经证明,这个物质的抑制作用不具有特异性,在注射入一种虾体内后,也同样引起不育(Butler & Carlisle 1956),对于白蚁(*Kaloterms flavicollis*)也有同样作用(H'rdy & Novak 1960)。但是 Mitlin 等(1958)用它对家蝇的试验却没有成功,这是由于他们所用的量过少,以及饲养时期过短。可以想象,这类物质一定不具有持久作用;它在昆虫体内一定很容易代谢。一巢蜜蜂中,如将蜂王移走,工蜂卵巢就开始发育,这就清楚地说明了一方面,它们的作用很强,只需微量就能抑制卵巢发育(以一个蜂王的分泌量对一巢几万个工蜂来计算),但是另一方面,它必须经常存在,否则不能维持其作用。

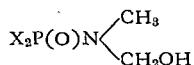
由女王物质这一物质的化学性质来看,它可能是影响到卵细胞内营养物质的形成积累过程及脂肪的利用与转变过程。是不是可能找到一个类似的不饱和脂肪酸、具有同样的代谢抑制作用,但是具有持久的性能。这将是一个探索的方向,值得尝试。

二、杀虫药剂在昆虫体内的代谢

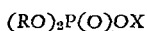
杀虫药剂除了影响及破坏昆虫的生理代谢过程之外,它本身在昆虫体内(以及在人畜与植物体内)也遭受到昆虫体内物质对它的影响而发生改变。对于昆虫来说,杀虫药剂在昆虫体内的改变(或代谢)是决定杀虫药剂的毒效的一个重要因素。有些物质在昆虫体内容易分解而丧失了毒性,有些不易分解、因而维持了毒效,有些甚至于被转化为另一些更有毒的物质而增加了毒性。从杀虫药剂的选择毒性方面来考虑,代谢往往也是一个重要的因素;有些药剂对人畜中毒性低,而对昆虫中毒性高,其原因是由于它在人畜中极易被代谢解毒,而在昆虫中却不被代谢解毒。下面即将由这两方面来综述一下较近关于杀虫药剂代谢的研究。

(一) 杀虫药剂的代谢与毒性的关系

1. 活化代谢与毒性的增加 许多磷酸胺盐[如 $\text{X}_2\text{P}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$]以及硫磷酸酯[如 $(\text{RO})_2\text{P}(\text{S})\text{OX}$]等本身对于胆碱酯酶的抑制作用都很弱;它们一般在昆虫及人畜体内被氧化而成为更强烈的胆碱酯酶抑制剂。前者成为



后者成为



前一类的例子有 OMPA(即 Schradan), Dimefox 等,它们在昆虫及人畜体内的活化代谢已有详尽的研究,并证实了因此而增加了毒性(O'Brien & Spencer 1953; Casida 等 1959;

Fenwick 1957, 1958 等)。在人畜中, 主要的活化部位在肝内, 而在昆虫中主要是脂肪体。活化代谢的酶系及条件有了极详尽的研究。

后一类的例子中有 E605(活化为 E600), Malathion(活化为 Malaoxon), Guthion, Coral 等。在昆虫中的活化过程首先是由 Metcalf & March (1953) 所报导的, 后来又有许多研究, 包括 Kok 和 Walop (1954), O'Brien (1957), O'Brien & Wolfe (1959) 等的工作。应该指出, E-1059 (即 Systox) 也属于这一类型, 但是它的氧化产物很易被分解, 因此毒效的增加是短暂的 (March 等 1955); Bayer-25141 也同样 (Benjamin 等 1959)。

除了有机磷杀虫药剂之外, 其他杀虫药剂通过代谢而增加毒效的事例还没有报导。有可能 DDT 对于某些螨类的毒性乃是由于它被代谢成为了 Kelthane 的结果 (March 1958)。在昆虫中, DDT 的这个代谢途径在几种昆虫中 (果蝇、蜚蠊等) 已被肯定 (见下文)。

2. 解毒代谢与毒性的降低 解毒代谢引起毒效减低的事例, 最著名的是家蝇对 DDT 等氯化烃类杀虫药剂发生抗性的事实。已经证实, 家蝇对于 DDT 的抗性乃是由于它体内有一种酶系 (DDT 除氯化氢酶), 对 DDT 进行了除氯化氢作用, 形成了无毒的 DDE (双氯苯二氯乙烯)。这个酶已经高度提纯, 它的特性已有了详尽的研究 (Lipke & Kearns 1959a, 1959b, 1960)。在有些对 DDT 天然有抗性的昆虫中 (如马铃薯瓢虫等), 也找到了这种酶 (Brown 1960)。这个酶可能本来是一个与生长有关的酶, 在正常家蝇中存在量不多; 在经过 DDT 处理及选择之后有了“适应性”的增长 (Ascher 1957; Gordon 1961)。

不同种抗性昆虫对于 DDT 的解毒代谢是不一样的。在果蝇及德国蜚蠊中, 肯定了另一个酶系 (DDT 氧化酶), 它使 DDT 氧化成为了 Kelthane [即二氯苯三氯乙醇]; 这个化合物对于昆虫没有毒性, 但是是一个极有效的杀螨剂 (Tsukamoto 等 1959; Nagasawa 1960)。在其他昆虫 (如玉米螟幼虫, 人蚤等) 中, 它的代谢方式也不相同; 有许多代谢产物还不能鉴定 (Lindquist 等 1956)。

对 666 的抗性也是同样的情况, 毒性的减低在极大程度上与昆虫对 666 的解毒代谢有关。已经证实, 抗性家蝇有部分分解 666 的能力 (先成为五氯环己烯, 而后再分解为其他产物) (Sternburg & Kearns 1956), 但是更大部分是与某一种含 SH 基的化合物结合 (这个带 SH 基的化合物可能是谷胱甘肽), 而后成为一个水溶性物质被排出 (Bradburg & Standen 1959, 1960)。

近几年来, 许多昆虫产生了对有机磷杀虫药剂的抗性; 其中特别以家蝇及红蜘蛛为最突出。研究的结果说明了抗性机制是十分复杂的, 并且在各种昆虫, 甚至于同一种昆虫的不同品系中也不相同。其中包括胆碱酯酶特性的差异, 酶的保护及恢复能力, 穿透率及排泄率的差异等等; 但是其中的一个重要因素依然是解毒代谢 (见 O'Brien 1961 总结)。

昆虫体内本来有许多酯酶存在, 其中之一是一个具有较少特异性的脂族酯酶。在抗性家蝇中, 已证明了它的量有所减少, 相应地有另一种“磷酸酯酶”有所增加 (因而可能是由前者改变所形成的)。这一结果使昆虫增加了对磷酸酯类杀虫药剂的水解能力 (Asperen 1959; Asperen & Oppenoorth 1959, 1960)。在昆虫中还存在着另一种酯酶——芳族酯酶, 它对于 E605, E600 等也有水解能力 (Metcalf 等 1960)。

除虫菊酯的毒性也与解毒代谢有关。上述的昆虫酯酶对于除虫菊酯也有水解能力。家蝇与蜚蠊一般含这种酶的量较高, 半翅目昆虫含量较低, 因此除虫菊酯对前者的致死中

量显然比后者为高(Winteringham 等 1955; Goodwin-Bailey 1956)。同样地,氨基甲酸酯类对各种昆虫的毒性也与它们的解毒代谢有关。在家蝇及蜚蠊中,已初步证明有一个氨基甲酸酯酶(Eldefrawi 1960)。这个酶对于 Sevin 有代谢分解能力,但是对于带杂环的氨基甲酸酯(如 Demitilan, 即 3-甲基-5-吡唑基二甲基氨基甲酸酯, 3-methyl-5-pyrazolyl dimethyl carbamate; Pyramat, 即 2-n-丙基-4-吡啶基二甲基氨基甲酸酯, 2-n-propyl-4-pyrimidyl dimethyl carbamate)等没有分解作用(Casida 等 1960; Eldefrawi 1960)。对于 Sevin 发生抗性的家蝇,初步研究显示,可能是由于该种氨基甲酸酯酶的增加(Eldefrawi 等 1960; Georgiou 1960)。

这一些事例都说明了在化学防治中,有些昆虫不为某些杀虫药剂所杀死,或需用较大的剂量,或是后来发生了抗性,在许多情况下是由于这些昆虫对于该杀虫药剂原来就有或后来产生了解毒或解毒代谢的能力。

这些研究结果的重要性就在于,知道了解毒代谢的机制之后,我们往往可以设法来消除昆虫的解毒能力,从而增加杀虫药剂的毒效。对于 DDT 抗性家蝇,在 DDT 中加入一些类似 DDT 的、但是没有毒的化合物(例如 DMC),可以大大地增加毒效;因为后者成为 DDT 除氯化氢酶的竞争性抑制剂,DDT 除氯化氢酶对它们起作用,于是 DDT 本身就得免于分解,而产生了毒效(见 Metcalf 1956 总结)。

除虫菊酯及氨基甲酸酯类杀虫药剂都可以用加氧化胡椒基丁酮等化合物作为增效剂(Winteringham 1955; Gordon & Eldefrawi 1960);后者对于有机磷化合物也有增效作用(Rai & Roan 1956)。看来氧化胡椒基丁酮这一类化合物是这个一般性的酯酶的极有效的抑制剂。对于家蝇及蜚蠊,Sevin 及除虫菊酯中加入增效剂,毒性可以增加几十到几百倍;对于半翅目昆虫,加入增效剂几乎并不增效。这也说明了增效剂在这里所起的作用是对分解杀虫药剂的酶系的抑制(Gordon & Eldefrawi 1960)。

(二) 杀虫药剂的选择毒性与代谢的关系

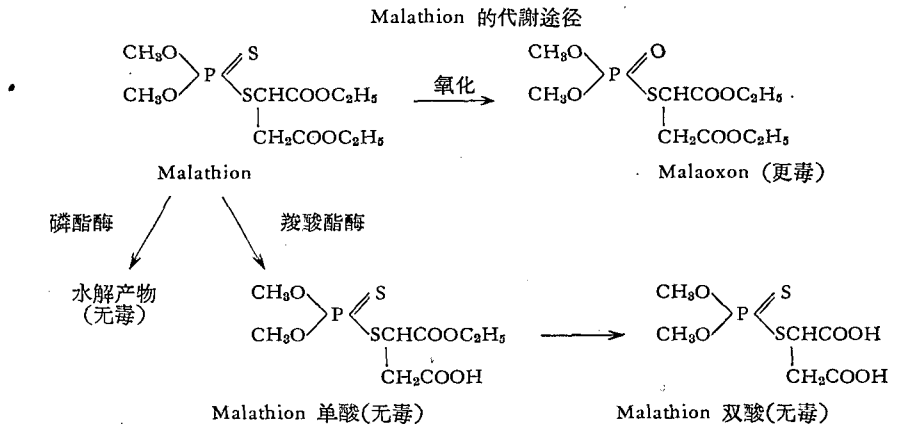
近些年来,在杀虫药剂研究中的一个重要课题就是寻求对于人畜无毒或毒性极低的杀虫药剂。这一个问题特别是在有机磷化合物中进行得最多。许多有机磷化合物在人畜及昆虫体内的代谢过程获得了极详尽的研究,证实了这样一个基本结论:许多种对人畜毒性低的有效有机磷化合物[如 Malathion, 敌百虫, 乐果(即 dimethoate)等]都是在人畜体内易于被代谢分解而失去毒效,而在昆虫体内,相反地它们较为稳定,或甚至于被活化而增加了毒性。这一方面已有三个较详尽的综述可参阅(O'Brien 1961a, 1961b; 张宗炳 1962)。

有机磷化合物在人畜体内的代谢的研究开始得较早,这是由于早期对有些剧毒药品做防卫工作的需要(如对 DFP, Tabun, Sarin 等毒剂);第一个对有机磷分解的酶的研究是 Mazur 在 1946 年报导的 DFP 酶,这是一种水解酶。后来又找到了许多其他的水解酶,并且随着新的有机磷化合物的出现,又发现了羧酸酯酶(Malathion 酶)及酰胺酶等。这些不同酶的基质、作用部位及要求条件等目前均有较详尽的研究(O'Brien 1961a),成为生物化学中一个重要的领域。

本文中不可能作详尽的叙述;因此只列举几个著名的例子。

1. Malathion 的选择毒性主要是由于它在人畜体内被一种羧酸酯酶所分解(O'Brien

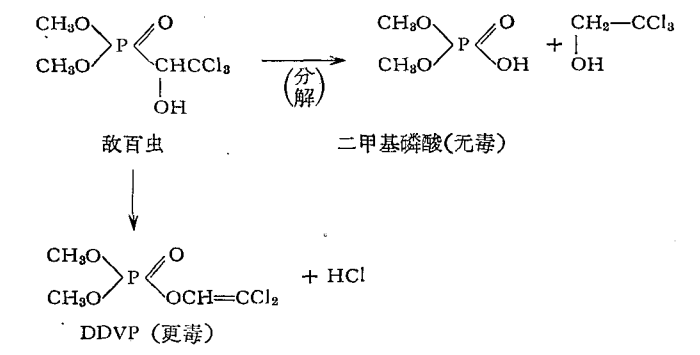
1957),而在昆虫体内没有这种酶进行解毒。在人畜体内,这种酶存在于肝内;在肝内一部分 Malathion 也发生氧化成为 Malaoxon,而增加了毒性。但是,在人畜体内这一部分的为量极少,它的氧化代谢是不重要的。相反地,在昆虫体内,除了在脂肪体内有一小部分水解之外(不是由羧酸酯酶的水解),在其他组织中主要是氧化作用,成为更毒的 Malaoxon。在昆虫中的水解作用是由磷酸酯酶的水解(Krueger & O'Brien 1959)。



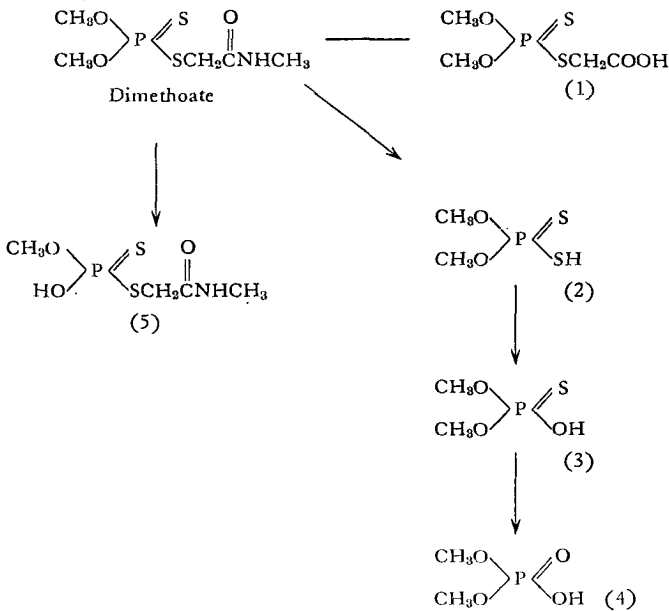
羧酸酯酶的发现使人提出了另一些带有羧酸基的有机磷化合物,如 Acethion, Prothion 等;它们被证实同样地具有选择毒性(O'Brien 1958)。

化合物	结 构	小鼠 LD ₅₀	家蝇 LD ₅₀	选择毒性比例
Acethion	(C ₂ H ₅ O) ₂ P(S)SCH ₂ COOC ₂ H ₅	1280	9.4	136
Prothion	(C ₂ H ₅ O) ₂ P(S)SCH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅	2600	104	25
Acetoxon	(C ₂ H ₅ O) ₂ P(O)SCH ₂ COOC ₂ H ₅	214	3.4	63
Malathion	(CH ₃ O) ₂ P(S)SCHCOOC ₂ H ₅ CH ₂ COOC ₂ H ₅	815	12	68

2. 敌百虫在人畜及昆虫体内的代谢也十分不同。在人畜体内完全没有除氯化氢作用发生,因此没有形成 DDVP (这比敌百虫的毒性更高);同时分解与排泄都十分快(Robbins 等 1956; Arthur & Casida 1957)。在昆虫体内,敌百虫的分解发生得很慢;不但如此,在家蝇内, Metcalf 等(1959)还发现了有一部分敌百虫转化为 DDVP。这说明了敌百虫在人畜与昆虫之间毒性不同乃是由于:敌百虫在人畜中的毒效低是由于它被分解了,而在昆虫中的毒性高是由于它不但没有分解并且经过转变而成为更毒的化合物了。



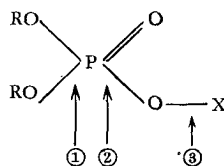
3. 乐果(Dimethoate) 乐果在人畜及昆虫体内的代谢有 Dauterman 等(1959)作了研究,它显示出又一种代谢方式:



在牛体内所出现的五个代谢物中,以(1)为最多。这说明了乐果的代谢是以酰胺酶在 C—N 键处分解的。这个酰胺酶显然在昆虫中不存在,因为它不形成代谢物(1)。这个差别说明了乐果在人畜与昆虫中的选择毒性。

类如以上的有机磷杀虫药剂的选择毒性有许多其他研究,包括 Delnav, Diazinon, Ronnel, Chlorthion, Co-Ral, Morphothion 等 (Krueger 等 1959; Robbins 1957, 1959; Arthur & Casida 1959 等)。值得提出的还有两点:(1)在牛羊中由于胃内存在着许多微生物,它们有一部分代谢解毒作用(Cook 1957; Ahmed 等 1958),因而在口服处理时增加了选择毒性的差异。(2)在各种高等动物中,代谢方式及程度不尽相同,相应地也造成了在高等动物中毒性的差异;例如狗、鼠类及反芻动物之间对于敌百虫的代谢有较大的不同;鸡对敌百虫的代谢产物更完全不同(Robbins 等 1959; Arthur & Casida 1957)。

当然,有机磷杀虫药剂的解毒代谢也不只是这几个途径。Malathion 的代谢产物至少有 11 种之多,说明了代谢方式是复杂的。磷酸酯酶可以有多种,它们造成的水解可以发生在不同部位;下图中就指出有三处可以水解。在乐果中,在①处及②处的水解都会被观察到。



除了有机磷化合物之外,其他类型的选择性毒剂虽有人探索,但还没有联系到代谢过程方面。在氯化烃类杀虫药剂中,对人畜与昆虫的选择毒性更多地是由于穿透作用的差

异。除虫菊酯类(可能氨基甲酸酯及硫氰酸酯也如此)对高等动物的毒效不高,肯定是与代谢有关,但是这一方面没有进一步的研究。

在氯化烃类化合物中,DDT 及其类似化合物表现出了一个特殊的选择毒性,即在昆虫与植食性螨之间的选择毒性。在这一类化合物中,可以说 DDT 是唯一例外,它对昆虫有毒,而对多数的螨无毒;其他的化合物都是对昆虫无毒而对螨(及其卵与幼虫)有毒效。这个选择性毒效初步看出也与代谢有关,并且与生殖生理的代谢有关;但是其机制还待更深入的研究。

大家知道,杀虫药剂对于各种昆虫也不是都有同样的毒性。除了处理方式、穿透途径等不同之外,代谢方式之不同可能是一个主要原因。OMPA (Schradan) 对于蚜虫、红蜘蛛有效,而对于其天敌(如瓢虫、食蚜蝇)以及蜜蜂、蝇类等毒性都极低。这一特点使其成为防治蚜虫最理想的杀虫药剂之一。可以想象,根据膜翅目昆虫的特殊生理,必然可以设计或探索到一种对蜜蜂及有益的寄生蜂无毒的选择性杀虫药剂。这个工作已经有许多人在开展了。

上面这些讨论也说明了,为今后探索新的选择性毒剂的一个重要理论基础应该是昆虫(及人畜或其他动物)对各类化合物的代谢过程的研究,特别着重于寻找不同动物中代谢过程的差异。利用这些差异就能找出对一种动物有毒害而对另一种动物无毒的化合物。O'Brien (1961a) 讨论了对于有机磷化合物的新的选择毒剂的设计原理,他指出了要充分利用人畜与昆虫之间酶系及解毒代谢的不同,设计一些带有羧酸或酰胺类的有机磷化合物,同时还需考虑到在昆虫中利用活化代谢的可能性。他也指出,这个问题是复杂的,因为改变一部分结构,实际上也就改变了整个化合物的性质(如亲核性,水解常数等);因而加入了选择性,却可能同时完全降低了毒性等。但是,这个问题显然是可以解决的。Acethion 可以说是在 Malathion 代谢研究的基础上提出的新选择性药剂;更多的新化合物已被设计,并在试验之中了。

总结 我们从两个方面讨论了杀虫药剂与昆虫的生理代谢的关系。可以指出,这两方面都是昆虫毒理学较近发展最多的方向,同时也有较大的成就。杀虫药剂的有效与合理使用必须有其理论基础,而这个理论基础应该是杀虫药剂对昆虫的毒杀机制。这其中包括了杀虫药剂对昆虫引起的生理生化改变及生理生化过程的破坏与抑制,另一方面也包括有昆虫对杀虫药剂的代谢、解毒与抵抗机制。正如 Wigglesworth (1961) 所指出,昆虫毒理学的研究与推动,使得昆虫生物化学在近几年内获得了极大的发展。1958 年国际生物化学会上有昆虫生物化学的专题讨论会,1960 年第 11 届国际昆虫学会上有昆虫化学的专题讨论会,而第一本昆虫生物化学的书(Gilmour 1961)已经出现。可以说,昆虫毒理学已经进入到了一个新的阶段。我们希望,国内对昆虫的生理生化以及杀虫药剂的代谢等问题有更多人注意与开展研究,使我国的昆虫毒理学迅速地赶上国际水平。

参 考 文 献

张宗炳: 1959. 昆虫毒理学。上下册。科学出版社。

Ahmed, M. K. et al.: 1958. Bovine metabolism of organophosphorus insecticides. Significance of rumen fluid with particular reference to Parathion. *J. Agr. Food Chem.* 6:740.

Arthur, B. W. & J. E. Casida: 1957. Metabolism and selectivity of 0,0' dimethyl, 2,2,2-trichloro-1-hydro-

- xyethyl phosphonate and its acetyl and vinyl derivatives. *J. Agr. Food Chem.* 5:186.
- Arthur, B. W. & J. E. Casida: 1959. Biological activity and metabolism of Hercules AC-528 components in rats and cockroaches. *J. Econ. Ent.* 52:20.
- Ascher, K. R. S.: 1957. Prevention of oviposition in the housefly through tarsal contact agents. *Science* 125:938.
- Asperen, K. van: 1959. Distribution and substrate specificity of esterases in the housefly. *J. Insect Physiol.* 3:306.
- Asperen, K. van. & F. J. Oppenoorth: 1959. Organophosphate resistance and esterase activity in houseflies. *Ent. appl. et expt.* 2:48.
- Asperen, K. van. & F. J. Oppenoorth: 1960. The interaction between organophosphorus insecticides and esterases in homogenates of organophosphate susceptible and resistant houseflies. *Ent. Expt. et Appl.* 3:68.
- Avi-Dor, Y. & O. Gonda: 1959. Effect of DDT and related compounds on the ATP exchange catalyzed by a particulate fraction from the mosquitoes. *Biochem. J.* 73:583.
- Barbier, M. & E. Lederer: 1960. Chemical structure of queen substance. *C. R. Acad. Sci.* 250:4467.
- Barsa, M. C. & D. Ludwig: 1959. Effect of DDT on respiratory enzymes of the mealworm and the housefly. *Ann. Ent. Soc. Am.* 52:129.
- Beard, R. L.: 1958. Secondary physiological effects of DDT in *Galleria* larvae. *Ent. Expt. et Appl.* 1:260.
- Benjamin, E. et al.: 1959. Contact and systemic insecticidal properties of 0,0' diethyl o,p-methyl sulfinyl phenyl phosphorothionate and its analogues. *J. Econ. Ent.* 52:99.
- Blum, M. S. & C. W. Kearns: 1956. Temperature and the action of pyrethrum in the American cockroach. *J. Econ. Ent.* 49:862.
- Bradbury, F. R. & H. Standen: 1958. The fate of *r*-BHC in resistant and susceptible houseflies. *J. Sci. Food. Agr.* 9:203.
- Bradbury, F. R. & H. Standen: 1959. Metabolism of benzene hexachloride by resistant housefly. *Nature* 183:983.
- Brown, A. W. A.: 1960. Mechanism of resistance against insecticides. *Ann. Rev. Ent.* 5:301.
- Butler, C. G.: 1959. Extraction and purification of queen substance from honeybee. *Nature* 184:1871.
- Callow, C. & L. Johnston: 1960. The chemical constitution and synthesis of queen substance of honeybee. *Bee world* 41:152.
- Carlisle, D. B. & C. G. Butler: 1956. The queen substance of honeybee and the ovary inhibiting hormone of crustaceans. *Nature* 177:276.
- Casida, J. E. et al.: 1954. Metabolism of Schradan by plants and insects to a toxic phosphoramidate oxide. *J. Econ. Ent.* 47:64.
- Casida, J. E. et al.: 1960. Stability, toxicity and reaction mechanisms with esterases of certain carbamate insecticides. *J. Econ. Ent.* 53:205.
- Colhoun, E. H.: 1958. TEPP and acetylcholine in *Periplaneta americana*. *Science* 127:25.
- Colhoun, E. H.: 1959a. Acetylcholine in *Periplaneta americana*. III. Acetylcholine in roaches treated with TEPP and DDT. *Canad. J. Biochem. et Physiol.* 37:259.
- Colhoun, E. H.: 1959b. Physiological events in organophosphorus poisoning. *Canad. J. Biochem. et Physiol.* 37:1127.
- Colhoun, E. H.: 1961. Blood factors in insecticidal poisoning. *XIth Intern. Cong. Ent.* II:232.
- Cook, J. W.: 1957. In vivo destruction of some organophosphate pesticides by bovine rumen fluid. *J. Agr. Food Chem.* 5:859.
- Dauterman, W. C. et al.: 1959. Bovine metabolism of organophosphorus insecticides: metabolism of dimehoate in rats and cows. *J. Agr. Food Chem.* 7:158.
- Eldefrawi, M. E.: 1960. Metabolism of Sevin in insects. *Univ. Calif. Thesis.*
- Eldefrawi, M. E. et al.: 1960. Methylene dioxyphenyl derivatives as synergists for carbamate insecticides on susceptible, DDT- and Parathion-resistant houseflies. *J. Econ. Ent.* 53:231.
- Fenwick, M. L.: 1958. The production of an esterase inhibitor from Schradan from the fat bodies of the desert locusts. *Biochem. J.* 70:373.
- Fenwick, M. L. et al.: 1957. The conversion of Dimefox into an anticholinesterase by rat liver in vitro. *Biochem. J.* 65:58.
- Fukami, J.: 1957. Japanese contribution to insecticide resistance problem. *WHO* 190—197, 1957a; 198—204, 1957b; 205—211, 1957c.
- Fukami, J. & C. Tomizawa: 1957. Japanese contributions to insecticide resistance problem. *WHO* 212—

216.

- Fukami, J. & C. Tomizawa: 1958. The mode of action of rotenone. *Botyu Kagaku* 23:1.
- Georghiou, G. P.: 1961. Housefly resistance to carbamate insecticides. *J. Econ. Ent.* 54:132.
- Gilmour, D.: 1961. Biochemistry of insects. Acad. Press.
- Gonda, O. et al.: 1957. The oxidative activity of particulate fractions from mosquitoes. *Biochem. J.* 67:487.
- Gonda, O. et al.: 1959. Studies on the ATP-phosphate exchange and the hydrolysis of ATP catalyzed by a particulate fraction from the mosquitoes. *Biochem. J.* 72:8.
- Goodwin-Bailey, K. F.: 1956. Pyrethrum and Allethrin in insecticides and aerosols *Pyrethrum Post* 4:3.
- Gordon, H. T.: 1961. Nutritional factors in insect resistance to chemicals. *Ann. Rev. Ent.* 6:27.
- Gordon, H. T. & M. E. Eldefrawi: 1960. Analog-synergism of several carbamate insecticides. *J. Econ. Ent.* 53:1004.
- Harvey, H. T. & A. W. A. Brown: 1951. The effect of insecticides on the rate of oxygen consumption in Blattella. *Canad. J. Zool.* 29:41.
- H'rdy, I. & V. J. A. Novak: 1960. A contribution to the question of non-specificity of exohormones. *Xlth Intern. Cong. Ent.* III:222.
- Joseph, M. T.: 1958. Effect of DDT on the blood of Tenebrio molitor. *Ann. Ent. Soc. Am.* 51:554.
- Kok, G. C. & J. N. Walop: 1954. Conversion of Parathion into an acetyl cholinesterase inhibitor by the insect fat body. *Biochim. Biophys. Acta.* 13:510.
- Krueger, H. R. & R. D. O'Brien: 1959. Relationship between metabolism and differential toxicity of Malathion in insects and mice. *J. Econ. Ent.* 52:1063.
- Krueger, H. R. et al.: 1959. Bovine metabolism of organophosphorus insecticides: metabolism and residues associated with dermal application of Co-Ral to rats, a cow and a goat. *J. Agr. Food Chem.* 7:182.
- Labrecque, G. C. et al.: 1960. Tests with compounds affecting housefly metabolism. *J. Econ. Ent.* 53:802.
- Labrecque, G. C. et al.: 1961. Studies with three alkylating agents as housefly sterilants. *J. Econ. Ent.* 54:684.
- Lindquist, A.: 1961. New ways to control insects. *Pest Control* 29(6):9.
- Lindquist, A. & P. Dahm: 1956. Metabolism of radioactive DDT by the Madeira roach and the European corn borer. *J. Econ. Ent.* 49:579.
- Lipke, H. & C. W. Kearns: 1959a. DDT-dehydrochlorinase I. Purification properties and spectrophotometric assay. *J. Biol. Chem.* 234:2123.
- Lipke, H. & C. W. Kearns: 1959b. DDT-dehydrochlorinase II. Substrate and cofactor specificity. *J. Biol. Chem.* 234:2129.
- Lipke, H. & C. W. Kearns: 1959c. DDT-dehydrochlorinase III. Solubilization of insecticides by lipoprotein. *J. Econ. Ent.* 53:31.
- McAllan, J. W. & A. W. A. Brown: 1960. The effect of insecticides on transamination in the American cockroach. *J. Econ. Ent.* 53:166.
- March, R. B.: 1958. The chemistry and action of acaricides. *Ann. Rev. Ent.* 3:355.
- March, R. B. et al.: 1955. Metabolism of Systox in the white mouse and American cockroach. *J. Econ. Ent.* 48:355.
- Mazur, A.: 1946. An enzyme in animal tissue capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates. *J. Biol. Chem.* 164:271.
- Metcalf, R. L.: 1956. Organic insecticides.
- Metcalf, R. L.: 1959. Toxic action of Dipterex and DDVP to the housefly. *J. Econ. Ent.* 52:44.
- Metcalf, R. L. & R. B. March: 1953. Further studies on the mode of action of organic thionophosphate insecticides. *Ann. Ent. Soc. Am.* 46:63.
- Metcalf, R. L. et al.: 1956. Aromatic esterases in insects. *Ann. Ent. Soc. Am.* 49:274.
- Milburn, N. et al.: 1960. The release of efferent nervous activity in the roach, *Periplaneta americana*, by extracts of corpus cardiacum. *Biol. Bull.* 118:111.
- Nagasawa, S. & R. Miskus: 1960. See Gordon 1961.
- O'Brien, R. D.: 1957. Properties and metabolism in the cockroaches and mouse of Malathion and Malaoxon. *J. Econ. Ent.* 50:159.
- O'Brien, R. D.: 1961. Selective toxicity of insecticides. *Adv. Pest. Control Res.* 4:1.
- O'Brien, R. D.: 1961. Toxic phosphorus esters. Acad. Press.
- O'Brien, R. D. & E. Y. Spencer: 1953. Metabolism of OMPA by insects. *J. Agr. Food Chem.* 1:946.
- O'Brien, R. D. et al.: 1958. New selective insecticides developed on rational principles. *J. Econ. Ent.*

51:714.

- O'Brien, R. D. & L. S. Wolfe: 1959. The metabolism of Co-Ral by tissues of housefly, cattle grubs, ox, rat and mouse. *J. Econ. Ent.* 52:692.
- Ozbas, S. & E. S. Hodgson: 1956. Action of insect neurosecretion upon central nervous system and upon behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 44:825.
- Patton, R. L. et al.: 1959. The excretory efficiency of the American cockroach. *J. Insect Physiol.* 3:256.
- Rai, L. & C. C. Roan: 1956. Effect of piperonyl butoxide on the anticholinesterase activity of some organic phosphorus insecticides on housefly and purified bovine erythrocyte cholinesterase. *J. Econ. Ent.* 49:591.
- Roan, C. C. & T. L. Hopkins: 1961. Mode of action of insecticides. *Ann. Rev. Ent.* 6:333.
- Robbins, W. E. et al.: 1956. The metabolism of P^{32} -labelled Bayer L13/59 in a cow. *J. Econ. Ent.* 49:801.
- Robbins, W. E. et al.: 1957. The metabolism and excretion of P^{32} -labelled Diazinon in a cow. *J. Agr. Food Chem.* 5:509.
- Robbins, W. E. et al.: 1959. Studies with P^{32} -labelled Bayer L13/59 sprayed on cattle. *J. Econ. Ent.* 52:214.
- Sacktor, B.: 1961. The role of mitochondria in respiratory mechanism of flight muscle. *Ann. Rev. Ent.* 6:103.
- Sternburg, J.: 1960. Abstract American Chemical Society 137th meeting 4A—5A.
- Sternburg, J. & C. W. Kearns: 1952. The presence of toxins other than DDT in the blood of DDT-poisoned roaches. *Science* 116:144.
- Sternburg, J. & C. W. Kearns: 1956. Pentachlorocyclohexene, an intermediate in the metabolism of lindane by houseflies. *J. Econ. Ent.* 49:548.
- Sternburg, J. et al.: 1957. DDT induced toxins in insect blood. *Fed. Proc.* 16:124.
- Sternburg, J. et al.: 1959. The release of a neuroactive agent by the American cockroach after exposure to DDT and electrical stimulation. *J. Econ. Ent.* 52:1070.
- Tsukamoto, M.: 1959. Metabolic fate of DDT in *Drosophila melanogaster*. I. Identification of a non-DDE metabolite *Botyu Kagaku* 24:141.
- Wigglesworth, V. B.: 1959. Insect blood cells. *Ann. Rev. Ent.* 4:1.
- Wigglesworth, V. B.: 1961. Insect biochemistry. *Nature* 190.
- Wilson, L. P. & R. C. King: 1955. Studies with radio-phosphorus in *Drosophila*. *J. Exp. Zool.* 130:341.
- Winteringham, F. P. W.: 1957. Comparative biochemical aspects of insecticidal actions. *Chem. & Ind.* 1195—1202.
- Winteringham, F. P. W.: 1959. Comparative aspects of insect biochemistry with particular reference to insecticidal actions. *Proc. Intern. Cong. Biochem.* 4th Cong. 12:201.
- Winteringham, F. P. W. et al.: 1955. Absorption and metabolism of C^{14} -pyrethroids by the adult housefly in vivo. *Biochem. J.* 61:359.
- Winteringham, F. P. W. et al.: 1958. Effects of methyl bromide on phosphorus metabolism in the adult housefly. *Biochem. J.* 69:640.
- Winteringham, F. P. W. & S. E. Lewis: 1959. On the mode of action of insecticides. *Ann. Rev. Ent.* 4:303.
- Wyatt, G. R.: 1961. The biochemistry of insect haemolymph. *Ann. Rev. Ent.* 6:75.