◆ 专论:纳米农药(特约稿) ◆

纳米农药与昆虫抗药性

孙贺亲,赵鹏跃,曹 冲,李凤敏,黄啟良,曹立冬*

(中国农业科学院植物保护研究所,北京 100193)

摘要:昆虫抗药性日益严重,使得害虫再猖獗,造成农作物的大量减产,给植保工作带来巨大挑战。深入开展昆虫抗药性治理对实现生态环境的平衡和农业的可持续发展具有重要的学术意义和应用价值。纳米农药特有的小尺度效应、药物控制释放和靶向传输性能改变了常规农药剂型应用中药剂在靶标作物及有害生物上的传输分布及剂量效应。这种改变是延缓还是促进昆虫抗药性的发生值得展开深入研究。受纳米载体克服肿瘤多药耐药性所取得研究进展的启发,深入研究纳米农药对昆虫抗药性风险的影响规律及调控机制,有望为昆虫的抗性治理提供新的思路和视角,也为纳米农药的发展提供理论指导和技术支撑。

关键词:纳米农药;昆虫抗药性;解毒酶;靶向传输;表皮穿透

中图分类号:TQ 450 **文献标志码**:A doi:10.3969/j.issn.1671-5284.2023.02.006

Nanopesticides and Insect Resistance

SUN Heqin, ZHAO Pengyue, CAO Chong, LI Fengmin, HUANG Qiliang, CAO Lidong*

(Institute of Plant Protection, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China)

Abstract: The increasing insect resistance has caused the resurgence of pests and obvious loss of crop yield, which has brought great challenges to current plant protection. It is of great academic significance and application value to carry out the management of insect resistance and realize the balance of ecological environment and the sustainable development of agriculture. Compared with the conventional pesticide formulations, the unique small-scale effect, controlled-release and target-delivery performances of nanopesticides have changed the distribution and dose effects of pesticides on target crops and pests. That changes delaying or promoting insect resistance deserves further in-depth study. Inspired by advances in nanocarriers showing great prospects for overcoming multidrug resistance in cancer chemotherapy, in-depth research of the influence rules and regulation mechanisms of nanopesticides on insect resistance risk are expected to provide new ideas and perspectives for insect resistance management, as well as provide theoretical guidance and technical support for the development of nanopesticides.

Key words: nanopesticide; insect resistance; detoxification enzyme; target delivery; epidermis penetration

农业害虫通过直接破坏和间接传播植物病害造成全球大约20%～40%的作物损失[1]。杀虫剂在保障全球粮食生产、促进农产品产量稳定增长方面发挥了重要作用。然而,过度依赖及持续大量使用化学农药对害虫起到了选育作用,长期积累会导致其抗药性发生与发展[2]。昆虫抗药性日益严重,使害虫再猖獗,造成农作物大量减产,给植保工作带来巨大挑战。因此,深入开展昆虫抗性治理,对提高农产品的产量与品质,实现农业的绿色发展,具有重要的学术意义和应用价值。

昆虫抗性治理旨在综合运用化学策略、生物防治、物理防治和农业防治等手段,延缓或者阻止昆

收稿日期:2023-02-07
基金项目:国家重点研发计划项目(2022YFD1700500)
作者简介:孙贺亲(1998—),女,河南漯河人,硕士研究生,研究方向为农药剂型加工与质量控制技术。E-mail:heqinsun@126.com
通信作者:曹立冬(1980—),男,河南南阳人,博士,研究员,主要从事农药剂型加工与质量控制技术研究。E-mail:caolidong@caas.cn

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

虫抗药性的产生与发展，促使昆虫对农药恢复或保持敏感状态，延长农药产品的使用周期，将虫害控制在经济允许水平之下[3]。其核心在于降低杀虫剂对靶标害虫的选择压力[4]。轮换和混用具有不同作用机制的杀虫剂是延缓昆虫抗药性最常用的化学手段[5]。通常最理想的策略是创制具有新作用机制的杀虫剂，但由于开发一个商品化的新农药通常需要10～15年的时间，且杀虫剂的研制和开发速度远低于昆虫产生抗性的速度[6]。农药剂型对改善农药性能起着关键的作用，从不同程度上可以缓解一些农药品种的抗药性问题。因此，通过农药剂型的优化，延缓新农药品种抗药性的发展，克服已有的抗药性，进而延长现有杀虫剂品种的使用寿命具有十分重要的意义。

近年来，纳米科技的迅猛发展为现代科学提供了新的方法论，正在推动传统学科在许多交叉领域不断孕育新的重大突破。在医药领域，化疗是目前肿瘤干预的主要方式，但随着使用时间的延长，肿瘤细胞表现出对多种化疗药物的耐药性（MDR）[7]。MDR是肿瘤细胞对抗化疗药物毒性损伤最重要的自我保护机制，也是化疗失败的重要原因[8]。近年来，药物载体成为克服MDR研究的热点，纳米载体在逆转MDR方面具有增强药物靶向性、实现药物选择性释放、减少药物外排以及协同递送多种活性分子的优势，受到国内外学者的广泛关注[9-10]，说明纳米材料和技术在克服药物耐/抗药性方面具有良好的应用前景。

1　纳米农药

国内外学者在利用纳米技术和材料改善农药性能方面开展了广泛的研究，并取得了一系列的进展。纳米农药踏准时代发展的需求，日渐成为当下国内外的研究热点。作者基于近年来的研究工作和体会，给出了纳米农药的初步定义：通过纳米制备技术，使农药有效成分在制剂或/和使用分散体系中的平均粒径以纳米尺度分散状态稳定存在的农药。具体纳米尺度的界限目前国内外尚未有统一的界定。作者认为尺度太大，如1 000 nm，难以真正体现纳米农药的优势；尺度太小，如50或100 nm会带来生产成本的增加，难以规模化生产从而进行实际应用。不同存在形态的纳米农药应该有不同的尺度范围要求，如纳米乳剂可限定在100 nm以内，纳米悬浮剂限定在300 nm以内，充分兼顾制备的成本和使用的性能。

在国家重大科学研究计划项目“利用纳米材料与技术提高农药有效性与安全性的基础研究”和国家重点研发计划项目“化学农药对靶高效传递与沉积机制及调控”的支持下，我国农药科研工作者围绕纳米载药系统的农药水基化分散效应、农药叶面高效沉积与剂量转移调控机理、有效性与安全性作用机制等关键科学问题，进行了较为深入的研究，在基础理论和应用方面均取得一定的突破，也研发出一些具有产业化前景的纳米农药。然而，纳米农药对昆虫抗药性的影响仍缺少关注。纳米农药特有的小尺度和控制释放性能改变了常规农药剂型应用中药剂在靶标作物及有害生物上的传输分布及剂量效应，这种改变是延缓抗药性还是促进抗药性的发生均值得进一步开展深入研究。

2　纳米农药与昆虫抗药性

昆虫抗药性主要与昆虫生理、生化机制的改变以及抗性基因的突变有关[12]。昆虫体内解毒酶活性增强，表皮穿透性降低和靶标部位敏感性下降都会导致昆虫抗药性的产生[13]。肿瘤MDR的产生主要是由于跨膜蛋白过度表达、相关酶系统变化、药物作用靶点改变，导致药物代谢和外排能力增强及化疗效果减弱[14]。昆虫抗药性与肿瘤MDR产生的原因有很多相似之处，因此纳米载体克服肿瘤MDR所取得的研究进展激励我们深入研究纳米农药对昆虫抗药性的影响。纳米载体特有的小尺度效应、药物控制释放和靶向传输性能，有望在延缓或者克服昆虫抗药性方面发挥重要作用。

2.1　纳米载药体系降低昆虫体内解毒酶对杀虫剂的代谢降解

昆虫体内解毒酶活力的增强是昆虫产生抗药性的重要原因。细胞色素P450单加氧酶（P450）、谷胱甘肽-*S*-转移酶（GST）和羧酸酯酶（CarE）是昆虫体内参与代谢抗性研究最多的三大解毒酶[15]。解毒酶参与杀虫剂代谢本质上是催化一系列化学反应，比如氧化、水解、加成和取代反应等。纳米载体则可以减少负载农药与环境因子的接触，提高其在使用环境中的化学稳定性。通过自组装形成的纳米胶束可以显著提高天然除虫菊素的光稳定性和灭蚊活性[16]。聚谷氨酸和壳聚糖通过静电自组装形成的纳米微球不仅可以显著提高阿维菌素的光稳定性，还可以提升对松树线虫的杀虫活性[17]。纳米载药体系进入昆虫体内后，纳米载体可以保护负载的杀虫剂，减少与解毒酶的接触，从而有望降低其代谢脱毒。

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

纳米载药体系也可以通过降低解毒酶的活性从而延缓农药活性成分的降解。Bilal等[18]成功制备了尺寸在180 nm左右的碳量子点修饰的荧光介孔二氧化硅纳米颗粒（FL-SiO_2 NPs）和载药量为24%的茚虫威纳米载药颗粒（IN@FL-SiO_2 NPs）。在所有试验处理浓度下（1.56～25 mg/L），用IN@FL-SiO_2 NPs处理的小菜蛾（*Plutella xylostella*）死亡率均高于茚虫威原药处理。在最高浓度为25 mg/L时，IN@FL-SiO_2 NPs的致死率为90%，而茚虫威原药的致死率为76%。此外，与茚虫威原药相比，用IN@FL-SiO2 NPs处理可抑制小菜蛾的解毒酶（GST、CarE和P450）的活性（图1）。

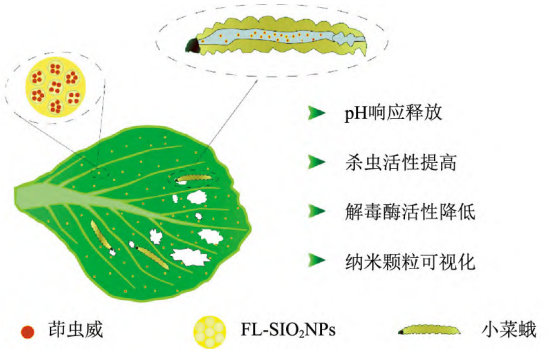

图 1　荧光介孔二氧化硅纳米颗粒负载茚虫威提高杀虫活性及降低小菜蛾解毒酶活性示意图[18]

2.2　纳米载药体系影响昆虫体内相关基因的表达

农业害虫在杀虫剂暴露后其体内活性氧水平随之升高，并能引起害虫体内解毒酶（如*P450*）基因上调表达进而导致害虫抗药性水平上升。因此，抑制害虫体内活性氧升高是一种潜在的新型害虫治理策略。褐飞虱解毒酶细胞色素*P450*基因过表达是介导褐飞虱对目前广泛应用的新烟碱类杀虫剂产生抗性的主要原因。氧化铈（CeO_2）纳米粒子具有独特的活性氧清除活性，在医学领域中已有大量关于CeO_2纳米粒子清除活性氧的研究。Zeng等[19]采用一锅法将氧化铈纳米粒子锚定于介孔有机二氧化硅上，制备了无机纳米材料复合物（MOM@CeO_2），极大提高了氧化铈纳米粒子的分散性。MOM@CeO_2具有活性氧清除能力，可降低褐飞虱体内活性氧水平进而降低害虫解毒酶活力，并且下调害虫*P450*基因表达水平，在杀虫剂烯啶虫胺、氟啶虫胺腈或噻虫胺同等使用剂量下，可提高杀虫活性30%以上，为靶向害虫抗药性的治理策略提供了新视角及技术手段。

2.3　纳米载药体系协助提高杀虫剂对昆虫的表皮穿透

杀虫剂穿透昆虫表皮主要有以下2种途径：药剂直接喷洒在昆虫体表由体壁进入或药剂喷洒于植物，昆虫因爬行而摄入[20]。纳米颗粒因其特有的小尺度效应可以穿透昆虫表皮，从而可以将负载的农药分子携带进入昆虫体内。黄粉虫（*Tenebrio molitor*）表皮角质层中存在着细小的脂质包裹的孔道，直径在6～65 nm。研究表明，纳米金刚石（直径约10 nm左右）可以通过黄粉虫表皮进入体内[21]。纳米颗粒还可以破坏昆虫表皮结构，为农药穿透提供新的通道[22]。此外，纳米载药体系可以提高在靶标作物叶面的沉积，从而增大昆虫通过接触而进入体内的量。比如，甲基丙烯酸缩水甘油酯（GMA）和丙烯酸（AA）共聚物界面修饰的中空纳米二氧化硅（HMS）可以提高阿维菌素（Aba）在水稻叶面的沉积，展现出比阿维菌素乳油更好的稻纵卷叶螟防效（图2）[23]。

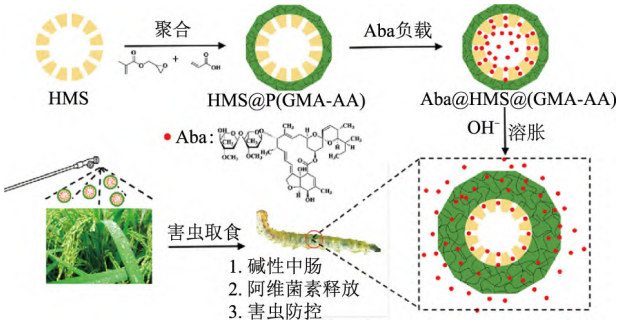

图 2　中空纳米二氧化硅提高阿维菌素水稻叶面沉积和稻纵卷叶螟防效示意图[23]

2.4　纳米载体具有的杀虫活性降低杀虫剂对靶标昆虫的选择压

纳米颗粒，如纳米二氧化硅、氧化石墨烯、聚苯乙烯和金属纳米颗粒等，可以通过改变昆虫表皮结构、影响抗氧化和解毒酶以及降低膜通透性等机制实现杀虫活性[22]。纳米颗粒具有与化学农药不同的杀虫作用机制，可以在一定程度上减缓因靶标敏感度降低导致的抗药性，起到协同增效的作用。用粒径在25 nm左右的介孔纳米二氧化硅对小菜蛾进行粉尘处理，72 h后的防效可达到85%，其主要通过破坏小菜蛾的表皮，导致失水，从而实现杀虫活性[24]。Chen等[25]研究发现，介孔纳米二氧化硅可选择性地诱导致病疫霉胞内自发产生大量的羟基自由基（·OH）、超氧自由基（$\cdot O_2^-$）和单线态氧（$^1O_2$）等活性氧自由基，导致病原菌的过氧化损伤（图3）。该研究为纳米二氧化硅的抗菌机制提供了新见解，并拓展

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

了纳米材料作为绿色高效杀菌剂在控制晚疫病领域中的应用。

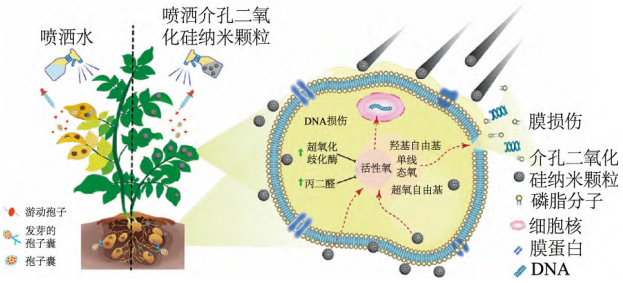

图 3　纳米二氧化硅控制马铃薯晚疫病示意图[25]

2.5　纳米载体的界面化学修饰控制杀虫剂的释放和靶向传输

纳米载体进行界面化学修饰，可以起到“门控”的作用，从而基于外部环境因素的改变调控负载农药的释放，提高农药利用率，减少农药投入量。纳米载体界面进行二硫键修饰，可构建氧化还原响应型药物释放体系。Lu等[26]制备了二硫键修饰的介孔二氧化硅并进行抗性诱导物水杨酸的负载，在谷胱甘肽（GSH）的存在下，水杨酸的释放速率加快，提高了菠萝抗根腐病的性能。昆虫体内广泛存在的GSH为设计氧化还原响应型纳米载药体系提供了可行性。此外，纳米载体还可以进行靶向性修饰，提高与靶标部位的结合能力。有研究表明，通过与带负电荷胃黏液的静电吸引作用，正电荷修饰的羧甲基纤维素/玉米蛋白阿维菌素纳米载药体系，对小菜蛾显示出更好的杀虫活性[27]。

3　展望

昆虫的抗药性机制主要为代谢抗性、靶标抗性和行为抗性。学界和产业界从化学防治的角度提出了一套抗性治理的策略，主要包括适度治理、饱和治理和复合治理。然而，通过农药剂型的优化，是否可以延缓新农药品种抗药性的发展，克服已有的抗药性，进而延长现有杀虫剂品种的使用寿命尚未有深入研究。纳米农药特有的小尺度效应、药物控制释放和靶向传输性能有望在延缓或克服昆虫抗药性方面发挥重要作用。通过叶片浸渍法、点滴法或者定量喷雾法对敏感种群进行抗药性选育，深入研究纳米农药粒径大小、界面性质和释放特性对昆虫解毒酶活性、代谢产物剂量测定和抗药性风险的影响规律及调控机制，有望为昆虫的抗性治理提供新的思路和视角，也将促进纳米农药相关标准的制定，推动研发登记和成果落地，为我国农药减量施用提供理论指导和技术支撑。

参考文献

[1] DOUGLAS A E. Strategies for enhanced crop resistance to insect pests[J]. Annual Review of Plant Biology, 2018, 69: 637-660.

[2] 萧玉涛, 吴超, 吴孔明. 中国农业害虫防治科技70年的成就与展望[J]. 应用昆虫学报, 2019, 56(6): 1115-1124.

[3] 汤秋玲, 马康生, 高希武. 蔬菜蚜虫抗药性现状及抗性治理策略[J]. 植物保护, 2016, 46(2): 11-20.

[4] BIELZA P. Insecticide resistance management strategies against the western flower thrips, *Frankliniella occidentalis*[J]. Pest Management Science, 2008, 64(11):1131-1138.

[5] GAO Y, LEI Z, REITZ S R. Western flower thrips resistance to insecticides: detection, mechanisms and management strategies[J]. Pest Management Science, 2012, 68(8): 1111-1121.

[6] LEACH A B, HOEPTING C A, NAULT B A. Grower adoption of insecticide resistance management practices increase with extension-based program[J]. Pest Management Science, 2019, 75(2): 515-526.

[7] 李天傲, 许东航, 高建青. 无机纳米粒克服肿瘤多药耐药的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2016, 51(16): 1360-1363.

[8] PATEL N R, PATTNI B S, ABOUZEID A H, et al. Nanopreparations to overcome multidrug resistance in cancer[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2013, 65(13-14): 1748-1762.

[9] 文柳静, 王晨, 郎娟娟. 纳米载体逆转肿瘤多药耐药机制的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(1): 88-93.

[10] ZHOU L, WANG H, LI Y. Stimuli-responsive nanomedicines for overcoming cancer multidrug resistance[J]. Theranostics, 2018, 8(4): 1059-1074.

[11] GOMOLLÓN-BEL F. Ten chemical innovations that will change our world: IUPAC identifies emerging technologies in chemistry with potential to make our planet more sustainable[J]. Chemistry International, 2019, 41(2): 12-17.

[12] 张丽阳, 刘承兰. 昆虫抗药性机制及抗性治理研究进展[J]. 环境昆虫学报, 2016, 38(3): 640-647.

[13] BRATTSTEN L B, HOLYOKE C W, LEEPER J R, et al. Insecticide resistance: challenge to pest management and basic research[J]. Science, 1986, 231: 1255-1260.

[14] WU Q, YANG Z, NIE Y, et al. Multi-drug resistance in cancer chemotherapeutics: mechanisms and lab approaches[J]. Cancer Letters, 2014, 347(2): 159-166.

[15] LI X, SCHULER M A, BERENBAUM M R. Molecular mechanisms of metabolic resistance to synthetic and natural xenobiotics[J]. Annual Review of Entomology, 2007, 52: 231-253.

[16] ZHANG Y, CHEN W, JING M, et al. Self-assembled mixed micelle loaded with natural pyrethrins as an intelligent nano-insecticide with a novel temperature-responsive release mode[J]. Chemical Engineering Journal, 2019, 361: 1381-1391.

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[17] LIANG W, YU A,WANG G, et al. Chitosan-based nanoparticles of avermectin to control pine wood nematodes[J]. Journal of Biological Macromolecules, 2018, 112: 258-263.

[18] BILAL M, XU C L, CAO L D, et al. Indoxacarb-loaded fluorescent mesoporous silica nanoparticles for effective control of *Plutella xylostella* L. with decreased detoxification enzymes activities[J]. Pest Management Science, 2020, 76(11): 3749-3758.

[19] ZENG Q H, YU C, CHANG X L, et al. CeO_2 nanohybrid as a synergist for insecticide resistance management[J]. Chemical Engineering Journal, 2022, 146: 137074.

[20] 孙雅雯, 郑彬. 昆虫表皮与化学杀虫剂抗性机制关系的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志, 2015, 10(11): 1055-1059.

[21] CZARNIEWSKA E, NOWICKI P, KUCZER M, et al. Impairment of the immune response after transcuticular introduction of the insect gonadoinhibitory and hemocytotoxic peptide nebcolloostatin: a nanotech approach for pest control[J]. Scientific Reports, 2019, 9: 10330.

[22] BENELLI G. Mode of action of nanoparticles against insects[J]. Environmental Science and Pollution Research, 2018, 25(13): 12329-12341.

[23] GAO Y, ZHANG Y, HE S, et al. Fabrication of a hollow mesoporous silica hybrid to improve the targeting of a pesticide[J]. Chemical Engineering Journal, 2019, 364: 361-369.

[24] SHOAIB A, ELABASY A, WAQAS M, et al. Entomotoxic effect of silicon dioxide nanoparticles on *Plutella xylostella* (L.) (Lepidoptera: Plutellidae) under laboratory conditions[J]. Toxicological and Environmental Chemistry, 2018, 100(1): 80-91.

[25] Chen S, Guo X, Zhang B, et al. Mesoporous silica nanoparticles induce intracellular peroxidation damage of *Phytophthora infestans*: a new type of green fungicide for late blight control[J]. Environmental Science and Technology, 2023, 57(9): 3980-3989.

[26] LU X, SUN D, ROOKES J E, et al. Nanoapplication of a resistance inducer to reduce phytophthora disease in pineapple (*Ananas comosus* L.)[J]. Frontiers in Plant Science, 2019, 10: 1238.

[27] HAO L, LIN G, LIAN J, et al. Carboxymethyl cellulose capsulated zein as pesticide nano-delivery system for improving adhesion and anti-UV properties[J]. Carbohydrate Polymer, 2020, 231: 115725.

（责任编辑：徐娟）

（上接第 39 页）

Environmental Toxicology and Chemistry, 2018, 37(5): 1420-1429.

[20] NEVES J, CARDOSO D, MALHEIRO C, et al. Copper toxicity to *Folsomia candida* in different soils: a comparison between nano and conventional formulations[J]. Environmental Chemistry, 2019, 16(6): 419-429.

[21] BLEWETT T A, QI A A, ZHANG Y Y, et al. Toxicity of nanoencapsulated bifenthrin to rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*)[J]. Environmental Science: Nano, 2019, 6(9): 2777-2785.

[22] MISHRA P, DUTTA S, HALDAR M, et al. Enhanced mosquitocidal efficacy of colloidal dispersion of pyrethroid nanometric emulsion with benignity towards non-target species[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2019, 176: 258-269.

[23] ANDRADE D L L, SANTO PEREIRA A E, FRACETO L F, et al. Can atrazine loaded nanocapsules reduce the toxic effects of this herbicide on the fish *Prochilodus lineatus*? A multibiomarker approach[J]. Science of the Total Environment, 2019, 663: 548-559.

[24] ZHANG Y Y, SHEEDY C, NILSSON D, et al. Evaluation of interactive effects of UV light and nano encapsulation on the toxicity of azoxystrobin on zebrafish[J]. Nanotoxicology, 2020, 14(2): 232-249.

[25] GUPTA Y R, SELLEGOUNDER D, KANNAN M, et al. Effect of copper nanoparticles exposure in the physiology of the common carp (*Cyprinus carpio*): biochemical, histological and proteomic approaches[J]. Aquaculture and Fisheries, 2016, 1: 15-23.

[26] OLIVEIRA C R, DOMINGUES C E C, MELO D N F S, et al. Nanopesticide based on botanical insecticide pyrethrum and its potential effects on honeybees[J]. Chemosphere, 2019, 236: 124282.

[27] 高国栋. 纳米二氧化钛暴露致小鼠生殖毒性及其基因表达的变化[D]. 苏州: 苏州大学, 2013.

[28] MAURER-JONES M A, GUNSOLUS I L, MURPHY C J, et al. Toxicity of engineered nanoparticles in the environment[J]. Analytical Chemistry, 2013, 85(6): 3036-3049.

[29] ZHAO P Y, CAO L D, MA D K, et al. Translocation, distribution and degradation of prochloraz-loaded mesoporous silica nanoparticles in cucumber plants[J]. Nanoscale, 2018, 10(4): 1798-1806.

[30] YAN S, HU Q, JIANG Q, et al. Simple osthole/nanocarrier pesticide efficiently controls both pests and diseases fulfilling the need of green production of strawberry[J]. ACS Applied Materials and Interfaces, 2021, 13(30): 36350-36360.

（责任编辑：金兰）

农药登记信息(2023 年第 8 期)

根据《农药管理条例》《农药登记管理办法》等有关规定，经技术审查、全国农药登记评审委员会评审，批准浙江宇龙生物科技股份有限公司等56家企业的70个非新农药产品登记，江苏东宝农化股份有限公司等35家企业的43个农药产品登记变更。对批准登记及登记变更产品颁发《农药登记证》、不再核发纸质标签。

（来源：农业农村部农药管理司）

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net