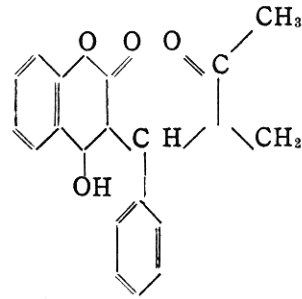


抗凝血性殺鼠劑 Warfarin 之應用與鼠類 產生抗藥性問題之探討

古 德 業 宣 永 康 *

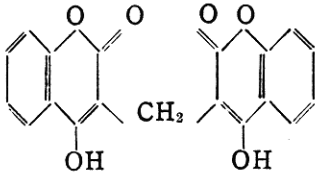
一、簡 介



且本身為一無色、無味、無臭之結晶體，溶點為 159 ~ 161°C，故在常溫狀態下甚為穩定，且不溶於水及苯，略溶於醇類，但可即溶於丙酮及二氧陸園 (dioxan)；又其醇構式 (enolic form) 為酸性，可與金屬類形成鹽類，例如與鈉結合即形成鈉鹽，可溶於水但不溶於有機溶劑中，利用此一特性極易配製成液態毒餌 (32)。至於做成殺鼠劑之特性如下：其屬於抗凝血劑系列之殺鼠劑，鼠類對其皆無忌避現象，其對溝鼠之口服毒性 LD₅₀ 值為 186 mg/kg (2,39)。同時 warfarin 之最大優點為具慢性毒殺作用，其慢性毒性 (以 LD₁₀₀ 為基準) 為鼠類每天接受口服 1mg/kg，連續五天即可致死；豬每天口服 1 mg/kg，連續五天即死亡；而豬每天口服 1 mg/kg，連續五天亦可致死。至於家禽類對 warfarin 則較具抗性，可容忍相當高的口服劑量，而不致於造成中毒現象。一般 warfarin 之施用為調配成 0.5~1 % 之粉劑撒在鼠洞及鼠類通道附近，或製成 0.005~0.025 % 之毒餌，連續釋放 14 天以上 (32,39)。又 warfarin 亦可以其鈉鹽調配成液態毒餌，置放於倉庫內或其他不易獲得水之地方，使鼠類飲食而導致慢性死亡 (18)。warfarin 之解毒劑為維生素 (vitamin) K (2,32,39)。

此外造成 warfarin 幾乎為一理想的殺鼠劑的主要原因如下：(1)因其係慢性累積中毒，不易引起忌

抗凝血劑的發現須追溯至 1934 年美國威斯康辛大學生物化學系研究人員 Campbell 及 Link 所從事之凝血機制的研究 (5)，當時美國及加拿大農家所飼養的牛隻常因吃食霉爛發酵的香苜蓿 (sweet clover) 乾草引起內出血 (hemorrhagic disease) 而致死；經過六年多的研究才發現 coumarol 為香苜蓿香味的來源，而霉爛發酵的香苜蓿所含的 coumarol 會轉變成一種新的物質，此一新物質可使血液失去凝固的能力，當時定名為 dicoumarol (24)，其構造式為



化學名為 3, 3' - methylenebis - (4-hydroxycoumarin)，此即一般施行手術時常用之抗凝血劑。彼等又於 1941 年在其所合成的 150 種 dicoumarol 衍生物中，發現其中第 42 號化合物之抗凝血作用能力甚強，不適作醫療用，乃於 1943 年重行試驗，結果發現此一抗凝血劑對鼠類特別敏感，甚易將之殺死，其毒性比 dicoumarol 強 20~30 倍；嗣後 1950 年經美國政府許可，乃正式大量生產作成商品。此一化合物即為殺鼠靈，最初稱作 compound 42，後 Link 為紀念威斯康辛校友會研究基金會之資助研究以及 dicoumarol 之基本原料 coumarin 之發現，乃將二名詞之首尾合併成 warfarin 一字 (1,7,25)。

要知道為什麼 warfarin 在這二十六年來能成為世界性鼠害防治的主要工具，首先我們必須瞭解 warfarin 的性質，其化學名為 3-(α -acetonylbenzyl)-4-hydroxycoumarin，構造式為：

* 臺灣植物保護中心農藥毒理組技正兼組長及研究助理。

避毒餌之現象，且鼠類在吃下致死藥量之前無警覺徵狀 (warning symptom) 發生。例如以溝鼠試驗，每天只要餵食 4 至 5 mg/kg 連續 3~5 天，其所造成的傷害遠勝過一次給予 300mg 之劑量。(2)配製成毒餌時之濃度甚低 (為 0.005~0.025%)，且藥劑本身無臭無味，故其接受性良好，不須進行「前餌法」(prebaiting)，此在執行防治時較為省時省錢。(3)維生素K為一強而有力之解毒劑，在幾小時內即可恢復血液凝固之能力。(4)第二次中毒 (secondary poisoning) 之現象不易發生，即使僅以鼠類為食的掠食者亦不例外。唯一缺點為 warfarin 對鼠類之作用係慢性中毒，鼠類吃食後須經 3~4 日以上至一、二週後始死亡，故前後所須時間較久，不能立見毒殺之效果。

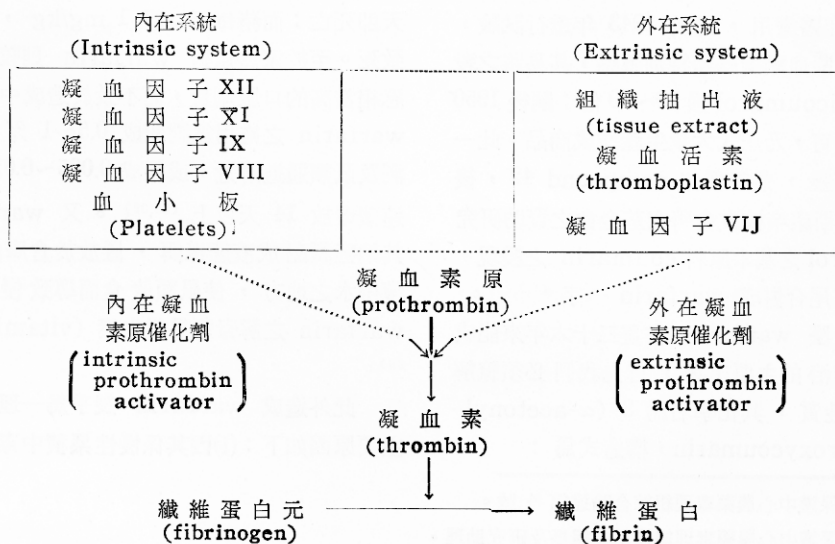
因 warfarin 之慢性毒殺效果良好，且對人畜之安全度高，故自 1950 年起幾乎全面取代了急性殺鼠劑。目前全世界的殺鼠劑市場，90%以上均屬於抗凝血劑屬之殺鼠劑⁽¹⁶⁾。而臺灣亦於民國 40 年起，由臺南糖業試驗所測試 warfarin 對本省野鼠之毒效，並於民國 46 年正式由政府推廣使用⁽¹⁷⁾。

然而人類使用化學藥劑去防除有害動物時，通常經過一相當時間的使用後，極易造成有害動物產生對此類化學藥品的抗性。例如病原菌之對抗生素 (antibiotics) 產生抗藥性；作物害蟲及病媒對合成藥劑亦會產生抗藥性等等。同樣地鼠類亦已被發現對抗凝血劑產生抗藥性，同時由於抗凝血殺鼠劑中以 warfarin 之使用最為廣泛，因此偵測抗藥性時亦以 warfarin 最引人注意。首先發現鼠類對抗凝血殺鼠劑產生抗性問題的是在英國蘇格蘭，當地之溝鼠 (*Rattus norvegicus*) 對 warfarin 及 Diphacinone

均產生顯著的容忍力⁽⁴⁾；而 Lund 亦測出丹麥境內的溝鼠對抗凝血劑產生抗藥性⁽²⁶⁾；又 Drummond 及 Bcntley 之報告⁽¹¹⁾，在英格蘭及威爾斯地區之鼠類棲羣亦對抗凝血劑產生抗藥性。由此可知對抗凝血劑產生抗藥性的鼠類棲羣增加之速度極快；而美國在 North Carolina 亦發現溝鼠對抗凝血劑產生抗藥性⁽²¹⁾。一般抗藥性鼠類發生之主要原因，屬遺傳性突變或基因重組，因此祇要有 warfarin 之選汰壓力 (selection pressure) 存在，則可在任何時間，任何地方發生，而遺傳到後代⁽¹⁸⁾。但是造成抗藥性鼠類的主因，乃由於連續不斷的使用抗凝血劑 (如 warfarin)，殺死了感藥性品系之鼠類，而保留了具有抗性的鼠類繼續繁殖、散佈所致。目前對 warfarin 產生抗藥性之鼠類，主要為溝鼠 (*Rattus norvegicus*) 與小家鼠 (*Mus musculus*)^(27,29)，且僅發生於部分歐美國家。但毫無疑問地，此一現象亦可能發生於世界其他國家之他種鼠類。故在尚未發現有抗藥性鼠類出現時，須作之預防措施為首先測定每一鼠種對抗凝血殺鼠劑之正常感藥量 (normal susceptible level)，例如以 LD₅₀ 為表示單位。因此一旦抗藥性發生時，即可很快的檢查出來。根據報導⁽¹⁰⁾在英國 Montgomeryshire 與 Shropshire 一帶，具抗藥性之鼠類的擴散移動範圍，每年約擴大 3 哩。故若能及時發現抗藥性鼠類的產生，立即施以適當之防治，當可遏制其擴散遷移為害。

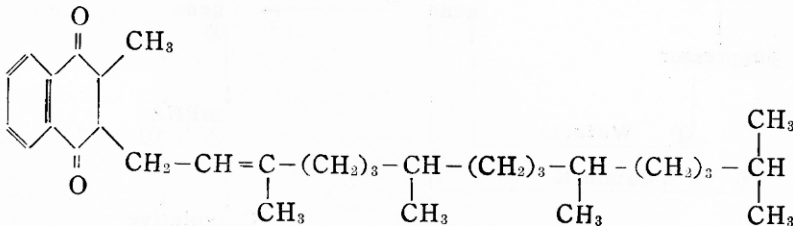
二、抗藥性之機制

要瞭解鼠類對抗凝血殺鼠劑之抗藥性機制，首先須明瞭血液凝固的機制 (見下圖)⁽¹⁷⁾，一般血液凝固之途徑有二：一為外在系統 (extrinsic system)，



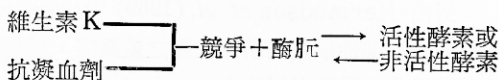
一為內在系統(intrinsic system)。其外在系統乃血管壁或環繞其四周之組織受到損傷時，則損傷處之組織會釋放一種物質叫凝血活素(thromboplastin)，與血液中之凝血因子(clotting factors) V, VII, X 及鈣離子反應而形成外在的凝血素原催化劑(extrinsic prothrombin activator)。而內在系統乃血管內壁變得粗糙不平或血液受到創傷時，則存在於血液中之凝血因子 XII 因而活潑起來，並與血液中之其他的凝血因子 V, VIII, IX, X, XI, 鈣離子及血小板等起一連串之反應，形成內在的凝血素原催化劑(intrinsic prothrombin activator)。然後由內、外兩個系統所形成的凝血素原催化劑，使凝血素原(prothrombin) 因其觸媒的作用而變成凝血素(thrombin)；至於纖維蛋白元(fibrinogen)

則經由凝血素的觸媒作用變成纖維蛋白(fibrin)，纖維蛋白聚集成堆即成為血塊。雖然血液凝固的機制研究已久，但因整個凝血系統十分複雜，其仔細步驟至今仍尚未詳悉，因此抗凝血劑的作用亦不甚明瞭。但一般已被接受的觀念是維他命K為動物體內維持正常的製造凝血因子如II、VII、IX及X所不可缺少的物質，而 warfarin 的作用則為降低上述凝血因子血液中含量的濃度。由 Pool 及 Borchgrevink(1964) 的實驗⁽²⁵⁾，證實 warfarin 會抑制凝血因子VII之合成，其試驗乃在生體外之情況下進行以鼠之肝切薄片為材料。又 Dicoumarol 衍生物如 warfarin 的基本化學構造與維生素K相似。維生素K之化學名為 2-methyl-3-phytyl-1.4-naphthoquinone，其結構式如下：



同時 warfarin 中毒與 vitamin K 缺乏症的症狀甚難以區分，且因 warfarin 中毒時若能即時注射維生素K即可解毒。

目前關於抗凝血劑的作用，有一較易被接受的試驗說明，此為 Collentine 和 Quick 於 1951 年所提出的⁽⁶⁾，他們提出的試驗證實維生素K與 coumarin 系藥劑之作用都經由同一機制，即二者間的關係可用下圖說明：



因為維生素K與抗凝血劑(anticoagulant)之基本化學構造非常相似，故二者在血液中之彼此競爭以求獲得同一個酶(apoenzyme)相互結合。例如當維生素K與此一酶結合，則形成一帶活性的酶(即合成凝血素原所必須之酶)；然此一酶與抗凝血劑結合時，則形成一不帶活性的酶，致使凝血素原的合成受到抑制。又前述之反應為一可逆反應，其反應速率由二者之量以及二者與酶的相對親和力(relative affinity)來決定⁽⁶⁾。

故綜合以上所述雖然抗凝血劑的確切作用不十分清楚，但可知其為維生素K之拮抗物質(antago-

nist)。此外抗凝血劑亦可能產生破壞血管之作用，但此一說法並未得到試驗上之證實⁽¹⁰⁾。

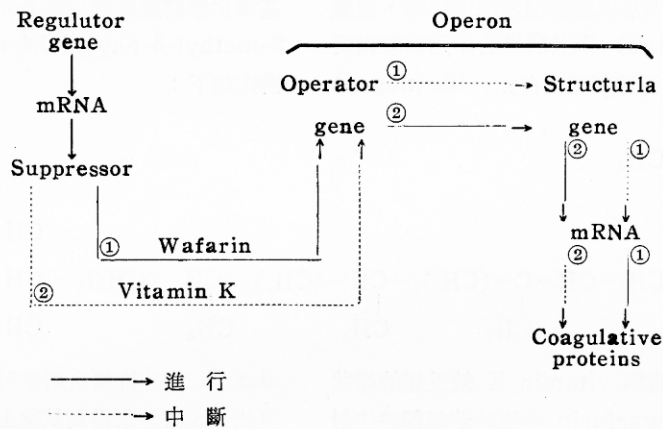
現略述有關抗藥性鼠類之生化學及遺學上的特性如下：

(一)對 warfarin 產生抗藥性之遺傳學性狀

鼠類對殺鼠劑產生抗藥性的情形，可分為後天獲得型及可遺傳型兩種⁽²⁷⁾。後天獲得型之抗藥性的產生乃個別鼠體不斷的接觸或取食含有低於致死量(sublethal dose)之急性殺鼠劑毒餌時，就於其體內漸漸建立起抗藥的能力，然此一能力並無法傳給後代。可遺傳型為鼠類對抗凝血藥劑所具有之特性，此一特性之表現乃體內遺傳基因之突變或重組所致。Greaves 及 Ayres 之試驗⁽¹⁴⁾，證實溝鼠對 warfarin 之抗藥性為基於「單一顯性體染色體基因」(single dominant autosomal gene)所引起的。其試驗之初乃為將野外所捕獲具有抗藥性之雄鼠與室內飼養之雌白鼠(albino rat)交配，再將所產生之第一代中雌、雄二組分別與大白鼠之雄、雌交配，如此一直繁衍至第五代。其次為將摻有 0.005% warfarin 之飼料餵食每一代，每代連續接受餵食 6 天。由此試驗結果得其五代之總死亡率為 45.9%，與單一顯性常體染色體基因遺傳的後代經 warfarin 處理所

得之 46.7% 死亡率之理論估計值 (相同步驟之實驗對感藥性品系白鼠之死亡率為 93.4%) 比較, 其間並無顯著之差異。故可知抗 warfarin 之溝鼠, 其遺傳特性為單一顯性體染色體基因所引起的。但由更進一步的證據顯示, 在其他各地溝鼠對 warfarin 產生的抗藥性特性並非都相同^(12,15)。又由 Rowe 及 Redfern 之報告⁽⁵⁶⁾, 發現在小家鼠中其抗藥特性可能為一個以上之基因所控制, 並非全部屬於單一顯性體染色體基因所產生的。

另一亦以遺傳學概念來解說鼠類對 warfarin 之抗藥性機制的, 可由 Jacob 及 Monod 對 "regulator



gene" 方面的理論來說明⁽²²⁾。由此一理論推知血液凝固因子中第 II、VII、IX、X 之製造, 乃由 structural genes 所負責, 然而當 regulator gene 產生之 suppressor 作用於 operator gene 時, 則由於 operator gene 被抑制, 導致 structural gene 無法製造上述諸凝血因子。當維生素 K 與此 suppressor 結合時, 則此 suppressor 變成不具活性, 以致無法進行正常的功能; 但 suppressor 與 warfarin 結合, 仍能維持其活性, 故可照常進行其正常之功能, 亦即使製造上述四種凝血因子的訊息中斷 (見下圖)。前面所述之作用機制為屬為一般正常

鼠類所具有。至於對 warfarin 具有抗性之鼠類, 乃因 regulator gene 產生突變所致, 故其產生的 suppressor 與維生素 K 之結合較與 warfarin 為快, 且對二者之親和力均降低⁽¹⁰⁾。

(二) 對 warfarin 產生抗藥性之生化學性狀

有關鼠類對 warfarin 產生抗藥性之生理、生化及代謝等各方面的研究甚多, 其目的不外乎急欲瞭解鼠類對此一藥劑產生抗藥性的癥結所在, 然後再進一步的找出適當的途徑去破壞凝血機制。否則如果抗藥性一旦形成後, 祇有另找一與 warfarin 作用途徑迥然不同的藥劑來取代了。現列舉數項有關此方面的研究成果簡述如後。由 Greaves 及 Ayres (1967) 之試驗顯示⁽¹⁴⁾, 具抗藥性之鼠經由注射或進食於體內的 warfarin 均具有抗藥性之能力, 故知抗藥性之產生並非如一般所猜測的由於腸壁不會吸收 warfarin 所造成。又彼等在比較抗藥性鼠與感藥性鼠「凝血素原轉換時間」(prothrombin time) 之試驗中, 得抗藥性鼠在注射 warfarin 之前與注射後 24 小時之「凝血素原轉換時間」, 前後分別為 15.5 秒與 18.2 秒 (平均值), 而感藥性鼠類則前後分別為 16.4 秒與

111.0 秒 (平均值)。故可看出 warfarin 對抗藥性鼠類之凝血素原轉換時間的影響不大, 但感藥性鼠類則前後時間相差約達 7 倍, 其間之差異甚大。又彼等於二星期後, 將此二批鼠連續餵食含 0.005 % warfarin 之餌料六天, 結果具抗藥性之鼠均能生存, 而感藥性之鼠則均死亡。

另由 Hermodson *et al.* (1969)⁽²⁰⁾ 探討 warfarin 在抗藥性鼠體內新陳代謝之差異時, 發現抗藥性鼠與感藥性鼠二者尿液中 warfarin 之代謝物完全相同。其次發現假若抗藥性鼠為雜質個體 (heterozygous), 其對維生素 K 的需求量增丈二至三倍。假若屬同質個體 (homozygous) 時, 則其需求維生素 K 之量增約二十倍。由以上之資料顯示抗 warfarin 之鼠類的形成是因遺傳突變及基因重組所引起, 致造成其形成一種與維生素 K 及 warfarin 之親和性甚弱的蛋白質酵素。又由 Taylor 及 Townseed (1970) 之試驗指出⁽²⁸⁾, 抗藥性之產生可能與細胞內 microsomes 之酵素的活性增加有關。此外有人認為抗藥性的原因乃由於鼠類大量利用腸內細菌所製造出來的維生素 K 的緣故。但經由使用殺菌藥

劑如 sulfaquinoxaline 或 sulphaquanidine 加入含 warfarin 的餌料來餵食具抗藥性鼠類時，結果發現事實並非如此⁽²⁷⁾。

三、鼠類對急性殺鼠劑之抗藥性

(一)細菌性毒劑 (Bacterial Poisons), 又稱 ratin

其細菌是屬於 *Salmonella interitidis* var. *danysz*。此一毒劑除對鼠類有害外，對人畜亦可造成感染性傷害，故於 1950 年代時已被禁用，代之以抗凝血殺鼠劑。但若長期使用細菌性毒劑則鼠類會對其產生免疫現象 (immunity effect)。此外尚須考慮其實際應用時，可能有部分野鼠對 ratin 已具有相當程度的抗性^(18,27)。

(二)安杜 (Antu)，即 α -naphthylthiourea 此一藥劑於 1945 年起在美國即被廣泛使用，其 LD₅₀ 為 7 mg/kg (溝鼠)。但抗性鼠類個體對此劑有很大的差異，故此一 LD₅₀ 值甚難確定。又 Diek 及 Richter 發現⁽⁸⁾，在哺乳期的幼溝鼠對此一藥劑特具容忍力，其 LD₅₀ 為 58 mg/kg。此外黑鼠及小家鼠對此劑之 LD₅₀ 值從 100 到 400mg/kg 間。目前安杜已不被廣泛採用，其原因有二：(1)對鼠類毒性常因個體的大小及鼠種的不同變異很大，(2)鼠類對此劑會產生明顯的忌避現象，利用此一性質，Passof *et al.* (1974) 曾提出一篇以安杜當作鼠類忌避劑 (rodent repellent) 來保護種子的報告⁽⁸³⁾。

(三)磷化鋅 (Zinc phosphide) 此一藥劑在大多數的國家中常與抗凝血殺鼠劑並用。其對溝鼠之口服 LD₅₀ 值約 40 mg/kg，但由許多文獻中可見此一數值有很大之變動。其原因可能與偵測技術、材料或方法之不統一有關。唯一報導有關鼠類對此藥劑具抗性的為 Heig⁽¹⁹⁾，他指出一般鼠類對此一藥劑具有相當程度的容忍力，而黑鼠之容忍力可達原來致死量的 6 倍。但不論如何，此劑在其他地區之廣泛使用下，尚未有類似之報導。

(四) Norbormide，別名 McN-1025, Shoxin 或 Raticate 此劑為甚具特定性之殺鼠劑，主要用來對付溝鼠，其對溝鼠之 LD₅₀ 為 9~12 mg/kg，然對 *Rattus rattus* 之 LD₅₀ 值約為 60 mg/kg。至於對狗、貓及小家鼠之劑量高達 1000 mg/kg 時亦能生存下去。據 Roszkowski⁽³⁷⁾ 之試驗，當經過 7 天的低於致死劑量的喉管注射 (2 mg/kg) 後，其 LD₅₀ 值增加二倍。但此一容忍力並不穩定，往往經過五天後又恢復原先之感藥狀況。

其他有關鼠類對殺鼠藥劑之後天獲得容忍力而實際上並未產生明顯的抗性的報導有 arsenious oxide⁽³⁴⁾，strychnine^(3,9)，及 sodium fluoracetate⁽³³⁾ 等。

四、檢討與結語

由上面所提到的有關鼠類對殺鼠劑產生抗藥性的情形，尤其為抗 warfarin 之鼠類的出現，使鼠害防治之工作遭受最嚴重之打擊；在英國威爾斯地區於 1966 年起，曾試以圍堵方法來防止抗藥性鼠類的擴散遷移，其所造成的圍堵帶約五公里寬，環繞整個被認為有抗藥性鼠的地區，且在此一地帶僅置放急性毒劑 (如磷化鋅)，但結果並未成功，因此乃於 1970 年放棄此一計劃⁽¹⁰⁾。

又從 Hermodson *et al.* (1969) 之試驗⁽²⁰⁾，得知具抗藥性之鼠對維生素 K 的需求量甚高。又 Lund (1968)⁽²⁸⁾，於室外圍圈經三年之觀察測定，發現具抗藥性之鼠其比例從原先的 80% 降低至 14%。此外又不斷地在養雞場、製奶場及其他存有含豐富維生素 K 之食物等地方，發現抗藥性鼠。由此我們可以知道帶有抗藥性基因之鼠類，其生存環境必須具備豐富的維他命 K 及有抗凝血藥劑的強大選汰壓力之處，方能擴散、遷移、蔓延；故知若缺乏此種環境，對於帶有抗性基因之鼠的生存是非常的不利。有鑑於此，乃有人提出當某些地區發現有抗藥性之鼠時，則可完全停止施用抗凝血劑；然緊接着來的問題是何種殺鼠劑為較適當的取代物？毫無疑問地須由目前所有之急性殺鼠藥劑中選出，但此等藥劑對人畜之安全度較低，且鼠類對其易產生忌避現象，甚至會造成餌料風味欠佳的情形，故此類藥劑之使用除了須由專人負責外，尚需考慮其所具有之缺點。目前英國及美國正採用磷化鋅，丹麥及西德則採用 Coumatetralyl 來對付抗 warfarin 之鼠類，但顯然地此些藥劑並非為最佳之取代者。由於抗藥性問題之發生 (在英國已達 18 年，丹麥 14 年，美國 6 年)，一時又找不到適當之殺鼠劑來替代，使人們對抗凝血殺鼠劑之價值重新評估；且有人認為抗凝血殺鼠劑在鼠害防治方面之害處勝過其益處，因為此同一系列藥劑之產生，使研究者及其他有關人士降低了對其他型態殺鼠劑的研究以及新的防治方法之探討。至於一旦禁止使用此等藥劑其所造成之優劣如何呢？今略述如後：其缺點為(1)鼠害防治工作效果會降低，(2)對人畜等之潛在傷害性增高，(3)防治經費將提高，(4)須更多專家來推廣訓練使

用急性藥劑的方法。而其優點為(1)鼠類對抗凝血殺鼠劑的抗藥性可不再考慮，(2)刺激研究工作轉向更新安全的殺鼠劑，(3)有關現有之急性殺鼠劑的毒餌配方之改進必將展開，(4)以後對鼠害防治之工作會更加注重在防鼠措施及環境衛生等方面（包括農村及都市），此二點對公共衛生甚有裨益，且將提供人們一更美好的居住環境^(30,31)。

事實上，殺鼠劑通常在其對各種不同鼠種之毒理方面的資料尚未建立前，即被廣泛的使用；以致在需要了解田野中鼠類棲羣對此一藥劑之抗藥性發展情形時，根本無從着手；而本省自民國 46 年開始，即大量施用 warfain，至今已十九年了，故對此一抗藥性問題須早作心理上的準備，並早日進行此一測定工作，尤其對各種不同鼠種對此一藥劑之 LD₅₀ 值須迅速建立，並積極研究防治對策，以防不時之需。

引用文獻

1. 臺灣省野鼠防治委員會編印，1958；臺灣省野鼠防治工作總報告。59 P. 2. 古德業、宣永康，1975；科學農業 23(7-8), 325-336. 3. Barnum, C. C., 1930; Hawaii Plant Rec., 34, 421-443. 4. Boyle, C. M., 1960; Nature. 4749, 517. 5. Campbell, H. & K. P. Link, 1941; J. Biol. Chem. 138, 21. 6. Collentine, G. E. & A. J. Quick, 1951; Amer. J. Med. Sci., 222, 7-12. 7. Deckert, E. W., 1974; J. Southern Med. Assoc., 67 (10), 1191-1202. 8. Dieke, S. H. & C. P. Richter, 1964; Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y., 62, 22-25. 9. Dopmeyer, A. L., 1936; Publ. Health Rep., Wash. 51, Reprint no. 1781, 1533-1556. 10. Drummond, D. C., 1966; New Scientist, 771-772. 11. Drummond, D. C., & E. W. Bentley, 1967; Report Intern. Conf. on Rodents and Rodenticides, Europ. & Medit. Plant Prot. Org. 57-67. 12. Drummend, D. C., 1970; ; Symp. Zool. Soc. Lond., 26, 351-367. 13. Drummond, D. C., 1971; Pans, 17(1), 5-8. 14. Greaves, J. H. & P. Ayres, 1967; Nature, 215, 877-878. 15. Greaves, J. H., 1970;

WHO/VBC/70. 246. 16. Greaves, J. H., 1971; Reports Prog. Appl. Chem. 56, 465-473. 17. Guyton, G., 1970; Textbook of Medical Physiology, 3rd ed., (W. B. Saunders Company). 18. Howard, W. E. & R. E. Marsh, 1974; Pest Control, 42(8), D-U. 19. Heinz, H. J., 1950; Schädlingbek, 42, 192-195. 20. Hermodson, M. A. *et al.*, 1969; Amer. J. Physiol., 217 (5), 1316-1319. 21. Jackson, W. B. & D. Kaukeinen, 1972; Science, 176, 1343-1344. 22. Jacob, F. & J. Monod, 1961; J. Mol. Biol., 3, 318-356. 23. Kalmbach, E. R., 1945; Science, N. Y., 102, 232-233. 24. Link, K. P., 1943-1944; Harvey Lect 39, 162-216. 25. Link, K. P., 1945; Proc. Inst. Med. Chic., 15, 370-389. 26. Lund, M., 1964; Nature, Lond., 203, 778. 27. Lund, M., 1967; Symposium on Pesticide Resistance, 6th Intern. Congr. of Plant Prot., Vienna, 131-138. 28. Lund, M., 1968; Danish Pest Inf. Lab. Ann. Rep. 69-71. 29. Lund, M., 1972; Bull. Wild. Hlth. Org., 47, 611-618. 30. Lund, M., 1973; Internationales Syposium über Fragen der Rattenverteilung in Budapest/Ungarn, 3, 205-211. 31. Marsh, R.E., 1973; In: Proc.-Chem Spec. Manuf Assoc. 59th Mid-Year Meeting, Chicago, Illinois, 131-132. 32. Martin, H. & C. R. Worthing, 1974; Pesticide Manual 4th ed. 33. Passof, P. C. *et al.*, 1974; In: Proceedings 6th Vertebrate Pest Conf. Anaheim, Cali. 280-292. 34. Parfent'ev, I. A., 1927; In: Bureau of Anim. Pop. Plant Prot, Leningrad, 4, 474-507. 35. Pool, J. G. & C. F. Borchgrevink, 1964; Amer. J. Physiol., 206, 229-238. 36. Rowe, F. P. & R. Redfern, 1966; WHO/VC/66. 217. 37. Roszkowski, A. P., 1965; J. Pharm. and Expt. Ther., 149, 288-299. 38. Taylor, A. & M. G. Townseed, 1970; In: Proc. Bioch. Soc. p. 56. 39. Thomson, W. T., 1974 rev., Agric. Chemicals, Book III.