抗药性昆虫相对适合度的研究进展*

王争艳** 王文芳 苗世远 鲁玉杰

（河南工业大学粮油食品学院，郑州 450001）

摘 要 杀虫剂抗性基因的突变对昆虫生理生化的影响体现为种群适合度的变化。种群抗性等位基因频率和生物学适合度可用来表征抗性昆虫相对适合度。抗性相关靶标和代谢酶的突变会改变昆虫正常的生理功能，抗性基因过量表达会引起昆虫体内生理能量分配失衡，两者均会造成抗性代价。但是，抗性等位基因置换和修饰基因可以抵消抗性代价。抗性昆虫相对适合度的表现型取决于抗药性形成的遗传背景和抗性水平。此外，其表现型还受到各种生态因素的影响。抗性昆虫相对适合度的研究结果可为预测抗药性发展趋势、开展抗药性治理提供科学依据。

关键词 杀虫剂抗性；适合度；不利影响；等位基因置换；修饰基因；抗性治理

Progress in research on the relative fitness of insecticide-resistant insects

WANG Zheng-Yan** WANG Wen-Fang MIAO Shi-Yuan LU Yu-Jie

(School of Food Science and Technology, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001, China)

Abstract Fitness changes associated with insecticide resistance are a consequence of biochemical and physiological changes associated with resistant genotypes. Relative fitness of insecticide resistant insects can be defined either as selection pressure acting against the mutations conferring resistance in natural populations, or as resistance-associated change in physiology and/or in life history traits. Changes in target receptors or metabolic enzymes can disrupt normal molecular process, and over-expression of an enzyme or receptor might divert energy from fitness-enhancing functions. Both kinds of change lead to a tradeoff between resistance and other fitness-related traits. Nevertheless, allelic replacement and modifier genes can be selected to ameliorate the cost of resistance. Phenotypes of relative fitness are dependent on a population's genetic background during the evolution of resistance and resistance levels and are also influenced by ecological factors. Knowledge of the relative fitness of resistant insects improves understanding of the evolutionary processes of insecticide resistance and resistance management.

Key words insecticide resistance; fitness; deleterious effects; allelic replacement; modifier genes; resistance management

昆虫适合度（Fitness）是昆虫以遗传物质为基础的环境适应、生存和繁殖的相对能力（刘欢和陆永跃，2016）。温湿度、农药、寄主、病原微生物、天敌和种内竞争等生态因素通过影响昆虫的适合度，为昆虫基因的变异提供选择压力。如处于药剂选择压力下的昆虫抗性基因型的适合度一般比敏感基因型的高，利于抗性突变的形成，而在停止用药后，抗性基因型的适合度通常表现为劣势（刘凤沂等，2008）。抗性昆虫相对适合度是指与敏感昆虫相比，抗性昆虫适合度的变化。其中，抗性基因型适合度的不利性一般被称为适合度代价（Fitness cost）或抗性代价（Resistance cost）。

昆虫抗药性引起的抗性代价是普遍存在的。

*资助项目 Supported projects：河南省科技公关项目（202102110059）；国家自然科学基金项目（31601890）；国家留学基金（201908410090）

**通讯作者 Corresponding author，E-mail：zywangedu@163.com

收稿日期 Received：2020-01-31；接受日期 Accepted：2020-08-16

与敏感品系相比，棉蚜 *Aphis gossypii* 的抗吡虫啉品系和抗高效氯氰菊酯品系（孙磊和杨德松，2012），桔小实蝇 *Bactrocera dorsalis*、西花蓟马 *Frankliniella occidentalis* 的抗多杀霉素品系（李培征等，2014；Li *et al.*，2017），棉铃虫 *Helicoverpa armigera*、烟芽夜蛾 *Heliothis virescens*、小菜蛾 *Plutella xyllostella* 和马铃薯叶甲 *Leptinotarsa decemlineat*a 的抗 *Bt* 品系（郭芳等，2009；张万娜，2016），赤拟谷盗 *Tribolium castaneum*、谷蠹 *Rhyzopertha dominica* 和锯谷盗 *Oryzaephilus surinamensis* 的抗磷化氢品系（Pimentel *et al.*，2007）等均表现出抗性代价，表现为生殖力下降、发育历期延长、成虫寿命和生殖期缩短、耐低温能力降低等。抗性代价限制了抗性基因型的普遍发生（姚洪渭等，2002；郭芳等，2009）。但是，一些抗性种群，如抗阿维菌素小菜蛾和抗多杀霉素草蛉 *Chrysoperla carnea* 等表现出适合度优势（吴青君等，2000；Mansoor *et al.*，2013）。抗性代价小的抗性基因更容易得以进化（Davies *et al.*，1996）。

生态因素和遗传背景均会影响抗性昆虫相对适合度，而相对适合度决定昆虫基因型的分化方向。研究抗性昆虫相对适合度及其形成的机制，可为预测抗药性发展趋势、开展抗药性治理提供科学依据（郭芳等，2009；刘欢和陆永跃，2016）。因此，本文在总结抗性昆虫相对适合度的评价方法、形成机制和影响因素的基础上，提出抗性昆虫相对适合度研究结果的应用意义。另外，若未做特别强调，本文所描述的均为停止用药期间的抗性昆虫相对适合度。

1 抗性昆虫相对适合度的评价方法

抗性昆虫相对适合度的表征方法有两种：一是种群抗性基因突变频率的变化；二是抗性种群和敏感种群生物学性状（为生理生化指标的体现）的比值。两者相互关联，又不完全等同（Coustau *et al.*，2000）。尽管抗性基因的分型是生物学适合度变化的基础，但是受到遗传背景和环境条件的影响，两者表征的相对适合度会出现不一致的情况（郭芳等，2009；Labbe *et al.*，2009）。

1.1 抗性等位基因频率监测

如果已明确抗性的分子机制，自然种群抗性基因型分型情况就能反映抗性基因的相对适合度。某种抗性基因型在自然种群中所占的比例越高，说明该抗性基因引起的抗性代价越小。由于在实验室内很难建立与自然种群遗传背景一致的敏感品系，持续监测自然种群抗性等位基因的频率就成为评价其相对适合度的主要手段。尖音库蚊 *Culex pipiens* 对有机磷的抗性机制有两种，*Ester* 基因突变引起的酯酶过量表达（代谢抗性）和 *ace-1*^{R} 基因突变引起乙酰胆碱酯酶结构变化（靶标抗性）。在野外越冬后，*Ester* 和 *ace-1* 抗性基因频率出现不同程度地下降，据此推测 2 种抗性基因的抗性代价分别为 42%和 7%（Gazave *et al.*，2001）。但是自然种群基因分型情况会受到抗性昆虫迁入、杀虫剂选择压力和环境因素的影响，所以根据基因分型情况只能大体推测抗性昆虫相对适合度。

为消除昆虫迁入和杀虫剂等因素的影响，可在实验室对田间采集的昆虫基因型进行持续多代的监测，根据抗性等位基因频率衰减的速率来判定抗性基因相对适合度。抗性基因衰减越快，则抗性代价越大（Belinato and Martins，2016）。如埃及伊蚊 *Aedes aegypti* 抗拟除虫菊酯 Na_vR2 *kdr* 等位基因突变（电压门控钠离子通道的第 1016 位和 1534 位氨基酸发生变异）品系发育参数变劣。田间种群经实验室饲养 15 世代后，*kdr* 基因频率从 75%下降至 0，说明存在抗性代价（Brito *et al.*，2013）；抗磷化氢 *rph2* 基因突变品系与敏感品系杂交并在实验室饲养 20 世代后，谷蠹后代的 *rph2* 抗性等位基因频率不变，说明 *rph2* 基因突变未引起抗性代价（Schlipalius *et al.*，2008）；而赤拟谷盗后代的 *rph1* 抗性等位基因频率增加，*rph2* 抗性等位基因频率降低，说明 *rph1* 基因突变引起适合度优势，而 *rph2* 基因突变引起抗性代价（Jagadeesan *et al.*，2013）。

大多数研究通常采取相反的做法，即在实验室使用杀虫剂对田间采集的昆虫基因型进行持续的筛选，根据抗性等位基因频率增加的速率来

判定抗性基因的相对适合度。抗性基因频率增加越快，则抗性代价越小（Belinato and Martins，2016）。如埃及伊蚊的多个自然种群在实验室经氯菊酯连续筛选 5 世代后，后代抗性水平显著增加，*kdr* Val1016Ile 突变（电压门控钠离子通道的第 1016 位氨基酸 Val 突变为 Ile）频率增加，而各谱系后代的多种解毒代谢基因转录水平不同。在 *kdr* 突变频率最高的谱系中，转录水平发生变化的解毒代谢基因的种类最少。这说明在各种遗传背景下，代谢抗性基因的抗性代价较大，而 *kdr* 突变的抗性代价较小（Saavedra-Rodriguez *et al.*，2012）。

在尚未明确抗性基因的情况下，可以根据抗性品系和敏感品系杂交后代的毒力测定结果来评价抗性昆虫相对适合度。在不发生基因突变和迁移的条件下，如果抗性昆虫的适合度不变，依据 Hardy-Weinberg 法则，F_2 代及以后的杂交后代的基因型组成不会发生变化。即经多个世代后，杂交后代对农药的敏感性没有显著变化，则认为不存在抗性代价。据此推测米象 *Sitophilus oryzae* 和赤拟谷盗的磷化氢弱抗品系不存在抗性代价（Daglish *et al.*，2014，2015）。但是如果单基因突变抗性基因在田间的发生频率很低，很可能导致野外采集的种群个体不含该突变基因。而实验室的选择压力可能会诱导多基因抗性，即后代会进化出多个抗性意义较小的抗性基因。在同一个遗传背景下，新形成的多基因抗性会提高杂交后代的抗药性（Ffrench-Constant *et al.*，2004）。这会对毒力测定结果产生复杂的影响，如赤拟谷盗的磷化氢高抗品系与敏感品系杂交后代的致死剂量 LC_{10}、LC_{50} 和 LC_{90} 出现规律不一致的波动，进而影响对抗性昆虫相对适合度的判定（Jagadeesan *et al.*，2012）。

1.2　生物学适合度测定

抗性基因能够直接影响昆虫正常的生理过程，间接表现为生物学性状的变化。通过比较敏感种群和抗性种群的生命表参数可获取生理和生殖的变化信息。在测定自然抗性种群的适合度时，首先要求取样具有代表性，能够真实反映自然种群的抗性状况。其次，为消除环境因素的影响，敏感品系和抗性品系实验室后代的饲养条件应保持一致（Belinato and Martins，2016）。最后，由于一个基因突变产生的多重效应取决于整个基因组，种群的遗传背景会影响抗性昆虫相对适合度（Abbas *et al.*，2014）。因此，在适合度测定时选取的抗性品系和敏感品系的遗传背景要尽量一致，或对抗性品系和敏感品系进行多代回交得到近等基因系（Near isogenic lines，NIL），以减弱遗传背景差异的干扰来显现抗性基因突变的影响（Ffrench-Constant and Bass，2017；Li *et al.*，2017）。多代回交较为费时，利用基因编辑技术可以快速获得等基因系（Ffrench-Constant and Bass，2017）。如果在实验室已建立与自然种群遗传背景一致的敏感种群，则建议在实验室扩大培养自然种群后，以 F_1 代为测定对象测定适合度（Belinato and Martins，2016），以避免抗性基因衰退的干扰。

需要指出的是，适合度参数的选择会影响相对适合度的判定。要结合昆虫的生物学特性，初步选定与抗性基因密切相关的生长发育参数。通常选择的适合度参数有幼虫的发育历期、成虫寿命、躲避天敌的能力、生殖力、繁殖力、交配竞争力、生殖潜力。对于吸血昆虫，还会测定刺探行为、血餐接受能力和血餐摄入量。此外，由于种群发育参数的测定需要严格控制实验条件，并且耗时耗力，每次能测定的参数量受到限制，有必要进一步筛选典型的特征参数（Belinato and Martins，2016）。

多数研究采用净生殖率（Net reproductive rate，R_0）作为抗性昆虫相对适合度的评价指标（陈亮等，2006；符海波等，2011；Li *et al.*，2017）。实际上，在计算生殖潜力时，发育历期（T）的重要性大于生殖力（F，单雌产卵量）（Roush and Plapp，1982）。通过分析国内外多个相关实例发现，抗性品系与敏感品系内禀增长率（Innate rate of increase，$r_m=\ln R_0/T$）的比值大于 R_0 的比值，R_0/T 的比值与 R_0 的比值相差不大。但当昆虫抗性品系存在适合度优势时，R_0/T 的比值大于 R_0 的比值（陈亮等，2006；刘欢和陆永跃，2016）。这说明综合考虑种群增殖能力和发育历期的参数能更科学、更全面地反映抗性昆虫相对适合度

（付步礼等，2017）。因此，建议使用 r_m 或生物潜能（Biotic potential，$B_P=\ln F/T_r$，$T_r=T_R/T_S$）分析抗性昆虫相对适合度（Roush and Plapp，1982；Haubruge and Arnaud，2001；何林等，2008；Abbas *et al.*，2014）。

一些研究利用波动性不对称评价抗性昆虫相对适合度。波动性不对称（Fluctuating asymmetry，FA）是指具有对称结构的生物体在生长发育过程中受到各种外因和内因的影响，导致两侧对称结构出现了随机偏离。它的特点是细微、随机、没有明显的方向性（郭蕊，2019）。FA 水平可以反映生物个体应对环境胁迫的能力和生物种群对环境胁迫的适应状态。通过测定刚毛数量、翅脉和胫节等的特征参数，FA 水平可以反映抗性昆虫适合度的变化，通常抗性昆虫的 FA 水平较高（McKenzie and Clarke，1988；Ribeiro *et al.*，2007）。

2 抗性昆虫相对适合度的形成机制

抗性昆虫适合度的变化是抗性昆虫携带的抗性基因引起的生理生化变化的综合表现（Berticat *et al.*，2002；姚洪渭等，2002）。抗性相关靶标和代谢酶的突变会改变昆虫正常的生理功能，抗性基因过量表达会引起昆虫体内生理能量分配失衡，两者均会造成抗性代价（Coustau *et al.*，2000）。如果选择压力长期存在，更多基因的突变有助于减弱、甚至消除抗性形成之初带来的抗性代价（Ffrench-Constant and Bass，2017）。

2.1 抗性代价的形成机制

昆虫对杀虫剂的抗性机制主要有代谢抗性（解毒酶和 ATP 结合盒转运体）、杀虫剂靶标突变、行为变化和杀虫剂穿透能力降低（Belinato and Martins，2016）。任何基因突变都可能会对昆虫的形态和行为产生多重影响，从而影响抗性个体的生活力和繁殖力。如果一个基因的组成型表达（Constitutive expression）下调/上调或靶标突变与昆虫的生活力相关，或导致其正常功能的丧失，势必会造成抗性代价（Kliot and Ghanim，2012；Ffrench-Constant and Bass，2017）。如抗 *Bt* 昆虫中肠受体钙粘蛋白的突变增加了中肠细胞膜的渗透性，利于各类有毒物质和病原物侵入昆虫体内，从而产生了抗性代价（Aimanova *et al.*，2006；Gassmann *et al.*，2009）。

资源限制假说（Resource limitation）和干扰代谢假说（Disruption of metabolic equilibria）（Chevillon *et al.*，1999）阐释了抗性基因引起的昆虫体内生理代谢失衡与抗性代价间的因果联系。

2.1.1 资源限制假说 如果抗性机制为代谢抗性，无论解毒代谢基因的过量表达起因于扩增基因（Amplified genes）的转录，或起因于一个基因突变造成的组成型过转录（Constitutive overtranscription），或是两者共同作用的结果，从能量分配的角度来看，解毒代谢能力的增强，意味着正常的生长繁殖将被削弱（Coustau *et al.*，2000；Guedes *et al.*，2006；Kliot and Ghanim，2012）。抗性个体体内解毒酶的表达量上调，如抗性桃蚜 *Myxus persicae* 的酯酶 E4 含量可高达总蛋白含量的 3%（Devonshire and Moores，1982），抗有机磷家蝇 *Musca domestica* 体内谷胱甘肽-*S*-转移酶基因表达量上调（Roush and Plapp，1982），抗性果蝇 *Drosophila melanogaster* 的 AChE 表达量上调（Shi *et al.*，2004），将会竞争性地消耗虫体正常生长发育所需的营养物质和能量，如抗有机磷尖音库蚊酯酶过量表达使虫体的能量储备下降 30%（Rivero *et al.*，2011）。反之，如果抗性昆虫体内能够储存足够的能量物质，就能抵消抗性代价。如抗拟除虫菊酯玉米象 *Sitophilus zeamais* 脂肪体储存能量物质的能力和呼吸速率升高，应对杀虫剂的能量储备和产生解毒酶的能力增强，故未表现出抗性代价（Guedes *et al.*，2006）。

2.1.2 干扰代谢假说 通常靶标或解毒酶抗性基因突变会降低其与正常配体的结合，从而干扰昆虫正常的生理代谢。抗敌百虫桔小实蝇 *ace* 抗性位点突变后，该酶与杀虫剂的结合能力和催化活性均降低（Jiang *et al.*，2014）。同样，果蝇的 *ace* 抗性位点突变后，该酶的稳定性和催化效率

降低。*ace* 抗性突变对神经冲动的影响，很可能引起抗性代价（Raymond *et al.*，2001；Shi *et al.*，2004）。库蚊 *ace-1*^{R} 编码的 G119S 突变体 AChE 对有机磷产生抗性。与野生品系相比，抗性基因 *ace-1*^{R} 编码的 AChE 水解乙酰胆碱的活性下降了 60%，导致库蚊神经突触中乙酰胆碱的数量动态平衡被打破，引起抗性代价（Berticat *et al.*，2002，2004）。类似地，抗谷硫磷马铃薯叶甲的 AChE 对底物的亲和性和水解活力降低，适合度下降（Zhu and Clark，1995；Zhu *et al.*，1996）。抗 *Bt* 昆虫中肠蛋白酶的变化使蛋白酶对其他外来蛋白的消化或降解的活性下降，导致昆虫取食受到抑制而产生抗性代价（Oppert *et al.*，2000；Gassmann *et al.*，2009）。

2.2　抗性代价的补偿机制

2.2.1　抗性等位基因置换　抗性等位基因置换（Allelic replacement）指的是抗性代价小的抗性等位基因取代抗性代价大的抗性等位基因（Coustau *et al.*，2000；Guedes *et al.*，2006）。Labbe 等（2009）等追踪研究了法国南部蒙彼利埃 10 年内尖音库蚊渐变群（Clines）的抗性基因演变。*Ester*^{1} 基因突变导致酯酶的过量表达使库蚊对有机磷产生抗性。但是，后来发现该基因被抗性代价较小的抗性等位基因 *Ester*^{4} 取代。此后，由于受到杀虫剂选择压力的影响，*Ester*^{2} 基因逐步取代 *Ester*^{4}。*Ester*^{2} 使酯酶与杀虫剂结合的部位发生变化，对杀虫剂的抗性增加，但是引起更高的抗性代价。这说明该地区所使用的杀虫剂种类会影响 *Ester* 基因的进化。如果杀虫剂选择压力降低，抗性代价小的 *Ester*^{4} 出现的频率应该高于 *Ester*^{2}。类似地，尖音库蚊的抗性基因 *ace-1*^{R} 很快被 *ace-1*^{RS} 取代，后者对杀虫剂的抗性不变，但抗性代价降低（Raymond *et al.*，2001）。

2.2.2　修饰基因的进化　在抗性形成的过程中，进化的修饰基因（Modifier genes）通过优化解毒酶的结构或调控解毒酶的表达量，抵消和补偿抗药性引起的致死效应，提高昆虫对杀虫剂的适应能力（Shi *et al.*，2004；Labbe *et al.*，2009；Ffrench-Constant and Bass，2017）。抗性桃蚜酯酶 E4 突变基因的过量表达会带来抗性代价。去除杀虫剂的选择压力，高抗桃蚜通过降低 E4 基因拷贝 CCGG 位点的甲基化水平关闭 E4 基因的过量表达，从而消除抗性代价（Hick *et al.*，1996；Ffrench-Constant and Bass，2017）。染色体Ⅳ上编码羧酸酯酶 E3 的 *Rop-1* 基因突变引起铜绿蝇 *Lucilia cuprina* 对二嗪农的抗性。没有杀虫剂时，抗性品系表现出抗性代价。持续使用杀虫剂处理抗性种群后，染色体Ⅲ上进化的修饰基因 *Scl* 提高了种群适合度，波动性不对称消失（McKenzie and Clarke，1988）。该修饰基因在卵子发生、精子发生、胚胎中胚层形成和复眼发育的过程中起着重要的作用。据此推测，抗性基因表达的羧酸酯酶 E3 引起细胞粘着，使刚毛和翅的发育受阻，而修饰基因可以抵消这些效应（Davies *et al.*，1996）。玉米象抗拟除虫菊酯和 DDT 品系未表现出抗性代价，且成虫体重、呼吸速率和能量储存与抗性水平正相关，这可能是修饰基因对代谢的调控提高了抗性昆虫相对适合度（Guedes *et al.*，2006；Oliveira *et al.*，2007；Ribeiro *et al.*，2007）。

2.2.3　基因重复（Gene duplication）　基因拷贝数目变异，如基因缺失和重复在自然种群中普遍存在。基因拷贝数目变异在昆虫适应环境变化过程中起着重要的作用（Assogba *et al.*，2016）。在尖音库蚊中，*ace-1*^{R} 等位基因表达的 G119S 突变，引起 AChE 的活性降低，表现出抗性代价。但是，*ace-1* 位点的基因重复使抗性 *ace-1*^{R} 基因和敏感的 *ace-1*^{S} 基因共存，不仅实现了对有机磷杀虫剂的抗性，同时有助于保持 AChE 的活性，减小抗性引起的致死效应（Labbe *et al.*，2007）。同样，在冈比亚按蚊 *Anopheles gambiae* 中，*ace-1* 位点的基因重复使敏感的 *ace-1*^{S} 基因与抗性 *ace-1*^{R} 基因串联共存（Assogba *et al.*，2016）。这种抗性基因和敏感基因串联共存的基因型被称为“永久杂合”（Permanent heterozygosis），其抗药性和抗性代价均下降（Ffrench-Constant and Bass，2017）。

3　抗性昆虫相对适合度的影响因素

抗性昆虫相对适合度是抗性昆虫携带的抗

性基因引起的生理生化变化的综合表现，其表现型取决于抗药性形成的遗传背景和抗性水平。此外，其表现型还受到各种生态因素的影响（刘凤沂等，2008；郭芳等，2009）。

3.1 遗传背景的影响

由于遗传背景的复杂性，尽管抗性机制相同，抗性昆虫相对适合度的表现型仍因昆虫种类而异。环双烯类杀虫剂（Cyclodienes）已禁用多年，但 γ-氨基丁酸受体 A302S *rdl* 基因突变在果蝇、德国小蠊 *Blattella germanica* 和冈比亚按蚊的自然种群中发生的频率仍很高，说明其抗性代价较小。而在没有杀虫剂处理的情况下，角蝇 *Hametobia irritans* 和铜绿蝇的 *rdl* 抗性基因频率降低（Belinato and Martins，2016）。磷化氢 *rph2* 抗性基因突变引起赤拟谷盗的抗性代价（Jagadeesan *et al.*，2013），而谷蠹未表现出抗性代价（Schlipalius *et al.*，2008）。此外，杀虫剂选择压力存在的时间和强度不同，也会导致抗性昆虫相对适合度的差异，如抗拟除虫菊酯和有机磷玉米象的相对适合度因地理种群而异（Fragoso *et al.*，2005；Oliveira *et al.*，2007）。

在同种昆虫中，抗性昆虫相对适合度的表现型因抗性机制而异（Berticat et al.，2002）。尖音库蚊 *Ester* 抗有机磷基因分型的适合度差异是很好的例证（见 2.2.1）。Agnew 等（2004）通过抗性品系和敏感品系的回交实验，再次证实 *ace-1*^{R} 和 *Ester*^{1} 抗性基因能引起抗性代价，而 *Ester*^{4} 抗性基因引起的抗性代价很小。抗马拉硫磷褐飞虱 *Nilaparvata lugen* 对甲胺磷未产生交互抗性，说明对两种杀虫剂的抗性机制不同。两个抗性品系均表现出抗性代价，但抗马拉硫磷品系比抗甲胺磷品系的若虫期更长，抗性代价更显著（刘泽文等，2001）。

尽管多数抗性昆虫的适合度降低，但仍有一些抗性昆虫的适合度升高，如与敏感品系相比，抗阿维菌素小菜蛾的交配率、有效产卵指数和孵化率显著增加（吴青君等，2000）；草蛉抗甲氨基阿维菌素苯甲酸盐品系和抗多杀霉素品系表现明显的适合度优势（Mansoor *et al.*，2013；Abbas *et al.*，2014）；对马拉硫磷产生专性抗性的赤拟谷盗品系的生物潜能增加了 8%-23%（Haubruge and Arnaud，2001）；抗敌百虫桔小实蝇内禀增长率、周限增长率和种群增长潜力均增大，世代历期也显著缩短（陈朗杰等，2015）；抗多杀霉素草蛉的生物适合度提高（Abbas *et al.*，2014）。

3.2 抗性水平的影响

一般是抗性水平越高，适合度变化越大。棉铃虫和烟芽夜蛾的抗 *Bt* 品系的抗性代价随着其对 *Bt* 抗性倍数的增加而增大（郭芳等，2009；张万娜，2016）。随着吡虫啉抗性水平的增强，褐飞虱低龄若虫存活率、成虫羽化率、交配率、产卵量和孵化率下降，雌虫寿命缩短，适合度下降（刘泽文等，2003）。赤拟谷盗的磷化氢高抗品系的飞行和爬行行为表现出劣势（Malekpour *et al.*，2018）。然而，在敌百虫的选择压力下，桔小实蝇高抗品系的净增殖率和相对适合度均高于中抗品系（陈朗杰等，2015），这可能是因为实验选用的适合度表征参数不具有代表性，也可能与抗性代价的补偿机制有关。

3.3 生态因素的影响

能影响昆虫适合度的生态因素，如温湿度、农药、寄主、天敌和种内竞争等都能影响抗性昆虫相对适合度（刘凤沂等，2008；郭芳等，2009），有些抗性代价只有在不适宜昆虫生长的条件下才能表现出来（Fragoso *et al.*，2005）。在 15 ℃，朱砂叶螨 *Tetranychus cinnabarinus* 抗阿维菌素品系和抗甲氰菊酯品系的内禀增长率低于敏感品系，存在抗性代价；在 20-31 ℃，抗性代价不明显；≥34 ℃时，抗甲氰菊酯品系抗性代价明显，而抗阿维菌素品系表现出适合度优势（何林等，2008）。龙葵碱和卡茄碱均是 AChE 的抑制剂。与敏感品系相比，取食高龙葵碱含量番茄的马铃薯叶甲的 *ace* Val238 位突变抗谷硫磷品系的内禀增长率降低，但取食高卡茄碱含量番茄的抗性叶甲的内禀增长率升高。这可能是因为突变后的 AChE 对龙葵碱抑制作用的敏感性增加，而对卡茄碱抑制作用的敏感性降低（Zhu *et al.*，1996）。

3.4　共生微生物的影响

某些抗性昆虫特有的共生菌分化有助于提高抗性昆虫的适合度。与敏感品系相比，抗丙硫磷小菜蛾肠道菌中具有抗真菌和杀虫剂降解活性的 *Pseudomonas* 和 *Stenotrophomonas* 属菌，以及产几丁质合成酶的 *Serratia marcescens* 菌群分化和丰度明显上升，提高了宿主的生长发育速率（Indiragandhi *et al.*，2007）。抗性褐飞虱和抗性二化螟 *Chilo suppressalis* 肠道内能产生胞外多糖、细菌素、解毒酶、木质纤维素酶等的有益共生菌的丰度上升（张珏锋等，2013；Malathi *et al.*，2018）。病原微生物对抗性昆虫相对适合度的影响具有共生体系特异性。感染昆虫病原线虫 *Steinernema riobrave* 的抗 *Bt* 红铃虫 *Pectinophora gossypiella* 的抗性代价加剧，而感染异小杆线虫 *Heterorhabditis bacteriophora* 的抗性红铃虫的抗性代价不变（Gassmann *et al.*，2008）。感染小孢虫 *Vavraia culicis* 会降低尖音库蚊的适合度。但是感染小孢虫后，尖音库蚊 *ace-1*^{R} 抗有机磷品系的抗性代价消失，*Ester*^{4} 抗有机磷品系的抗性代价水平不变，而 *Ester*^{1} 抗有机磷品系的抗性代价加剧（Agnew *et al.*，2004）。这表明某些抗性机制会影响昆虫的免疫响应，进而改变抗性昆虫相对适合度。

4　抗性昆虫相对适合度研究的实践意义

研究抗性昆虫相对适合度可为预测抗药性发展趋势，开展抗药性治理提供科学依据。高剂量的杀虫剂产生很强的选择压力，即使抗性昆虫适合度下降显著，还是会有一些抗性等位基因能在种群内扩散传播，而抗性代价小的抗性机制更容易得以进化。对于表现出抗性代价的抗性种群，降低杀虫剂的选择压力，可使种群抗性等位基因频率下降，恢复种群对农药的敏感性，这是通过药剂轮用或停用来延缓或治理抗性的理论基础（Ffrench-Constant and Bass，2017）。在病媒害虫治理中，为降低杀虫剂的选择压力，选择合理的施药时机尤为重要。在雌成虫产出体内大部分的卵，而病原菌尚未在雌成虫体内完成增殖、雌成虫尚未有传病能力时，使用杀虫剂处理杀死雌成虫，不仅可以减少后代接触杀虫剂的机率，还可以抑制病原菌传播（Belinato and Martins，2016）。而对于表现出适合度优势的抗性种群，采用药剂轮用或停用来治理可能不如采用药剂混用或多种措施联用更为有效（何林等，2008）。

修饰基因会消除抗性代价，因此干扰修饰基因是抗性治理的一个思路。此外，还应充分考虑寄主植物、温度、共生微生物等因素对抗性昆虫适合度的影响。在杀虫剂轮换期间采用植物抗虫性、低温或病原微生物等防治手段，在延缓抗性的同时，可减少其他杀虫剂的使用。如去除肠道共生菌的舞毒蛾 *Lymantria dispar* 幼虫对 *Bt* 的抗性增加，回接大肠杆菌后，可以恢复幼虫对 *Bt* 的敏感性（Broderick *et al.*，2006）；相反地，可以采用抗生素去除能提高昆虫适合度的共生菌，实现杀虫剂和抗生素的协同增效，如伊维菌素和抗生素联用防治体虱 *Pediculus humanus humanus*（Sangare *et al.*，2016）；种植龙葵碱含量高的番茄品系可以降低马铃薯叶甲抗谷硫磷基因突变的频率（Zhu *et al.*，1996）。

参考文献 (References)

Abbas N, Mansoor MM, Shad SA, Pathan AK, Waheed A, Ejaz M, Razaq M, Zulfiqar MA, 2014. Fitness cost and realized heritability of resistance to spinosad in *Chrysoperla carnea* (Neuroptera: Chrysopidae). *Bulletin of Entomological Research*, 104(6): 707–715.

Agnew P, Berticat C, Bedhomme S, Sidobre C, Michalakis Y, 2004. Parasitism increases and decreases the costs of insecticide resistance in mosquitoes. *Evolution*, 58(3): 579–586.

Aimanova KG, Zhuang MB, Gill SS, 2006. Expression of Cry1Ac cadherin receptors in insect midgut and cell lines. *Journal of Invertebrate Pathology*, 92(3): 178–187.

Assogba BS, Milesi P, Djogbenou LS, Berthomieu A, Makoundou P, Baba-Moussa LS, Fiston-Lavier AS, Belkhir K, Labbe P, Weill M, 2016. The *ace-1* locus is amplified in all resistant *Anopheles gambiae* mosquitoes: Fitness consequences of homogenous and heterogeneous duplications. *PLoS Biology*, 14(12): e2000618.

Belinato TA, Martins AJ, 2016. Insecticide resistance and fitness cost//Trdan S (ed.). Insecticides Resistance. Rijeka: IN TECH

d.o.o. 247–253.

Berticat C, Boquien G, Raymond M, Chevillon C, 2002. Insecticide resistance genes induce a mating competition cost in *Culex pipiens* mosquitoes. *Genetics Research*, 79(1): 41–47.

Berticat C, Duron O, Heyse D, Raymond M, 2004. Insecticide resistance genes confer a predation cost on mosquitoes, *Culex pipiens*. *Genetics Research*, 83(3): 189–196.

Brito LP, Linss JGB, Lima-Camara TN, Belinato TA, Peixoto AA, Lima JBP, Valle D, Martins AJ, 2013. Assessing the effects of *Aedes aegypti kdr* mutations on pyrethroid resistance and its fitness cost. *PLoS ONE*, 8(4): e60878.

Broderick NA, Raffa KF, Handelsman J, 2006. Midgut bacteria required for *Bacillus thuringiensis* insecticidal activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(41): 15196–15199.

Chen L, Wu XF, Chen RX, Song CM, Yao HW, Ye GY, 2006. Comparison of some biological characteristics of *Myzus persicae* resistant and susceptible strains to imidacloprid. *Chinese Bulletin of Entomology*, 43(4): 504–508. [陈亮, 吴兴富, 陈若霞, 宋春满, 姚洪渭, 叶恭银, 2006. 桃蚜抗吡虫啉品系和敏感品系某些生物学特性比较. 昆虫知识, 43(4): 504–508.]

Chen LJ, Liu X, Wu SJ, Zhu YF, Zeng L, Lu YY, 2015. A comparative study of the population biology of trichlorfon-resistant strains of the oriental fruit fly, *Bactrocera dorsalis* (Diptera: Tephritdae). *Acta Entomologica Sinica*, 58(8): 864–871. [陈朗杰, 刘昕, 吴善俊, 朱弋凡, 曾玲, 陆永跃, 2015. 桔小实蝇抗敌百虫品系的实验种群生物学比较研究. 昆虫学报, 58(8): 864–871.]

Chevillon C, Raymond M, Guillemaud T, Lenormand T, Pasteur N, 1999. Population genetics of insecticide resistance in the mosquito *Culex pipien*s. *Biological Journal of the Linnean Society*, 68(1): 147–157.

Coustau C, Chevillon C, Ffrench-Constant R, 2000. Resistance to xenobiotics and parasites: Can we count the cost? *Trends in Ecology and Evolution*, 15(9): 378–383.

Daglish GJ, Nayak MK, Pavic H, 2014. Phosphine resistance in *Sitophilus oryzae* (L.) from eastern Australia: Inheritance, fitness and prevalence. *Journal of Stored Products Research*, 59: 237–244.

Daglish GJ, Nayak MK, Pavic H, Smith LW, 2015. Prevalence and potential fitness cost of weak phosphine resistance in *Tribolium castaneum* (Herbst) in eastern Australia. *Journal of Stored Products Research*, 61: 54–58.

Davies AG, Game AY, Chen ZZ, Williams TJ, Goodall S, Yen JL, McKenzie JA, Batterham P, 1996. Scalloped wings is the *Lucilia cuprina* Notch homologue and a candidate for the modifier of fitness and asymmetry of diazinon resistance. *Genetics*, 143(3): 1321–1337.

Devonshire AL, Moores GD, 1982. A carboxylesterase with broad substrate specificity causes organophosphorus, carbamate and pyrethroid resistance in peach-potato aphids (*Myzus persicae*). *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 18(2): 235–246.

Ffrench-Constant RH, Bass C, 2017. Does resistance really carry a fitness cost? *Current Opinion in Insect Science*, 21: 39–46.

Ffrench-Constant RH, Daborn PJ, Le Goff G, 2004. The genetics and genomics of insecticide resistance. *Trends in Genetics*, 20(3): 163–170.

Fragoso DB, Guedes RNC, Peternelli LA, 2005. Developmental rates and population growth of insecticide-resistant and susceptible populations of *Sitophilus zeamais*. *Journal of Stored Products Research*, 41(3): 271–281.

Fu BL, Li Q, Xia XY, Tang LD, Qiu HY, Xie YX, Zeng DQ, Liu K, 2017. Moderate resistance to spinetoram reduces the fitness of *Thrips hawaiiensis* (Thysanoptera: Thripidae). *Acta Entomologica Sinica*, 60(2): 180–188. [付步礼, 李强, 夏西亚, 唐良德, 邱海燕, 谢艺贤, 曾东强, 刘奎, 2017. 对乙基多杀菌素中度抗性降低黄胸蓟马的适合度. 昆虫学报, 60(2): 180–188.]

Fu HB, Zhang ZG, Shen HM, Yang SY, 2011. Biological fitness of the spirodiclofen-resistant and sensitive populations of *Tetranychus urticae*. *Plant Protection*, 37(5): 115–117. [符海波, 张志刚, 沈慧敏, 杨顺义, 2011. 二斑叶螨对螺螨酯抗性和敏感种群相对适合度的研究. 植物保护, 37(5): 115–117.]

Gassmann AJ, Carriere Y, Tabashnik BE, 2009. Fitness costs of insect resistance to *Bacillus thuringiensis*. *Annual Review of Entomology*, 54: 147–163.

Gassmann AJ, Stock SP, Sisterson MS, Carriere Y, Tabashnik BE, 2008. Synergism between entomopathogenic nematodes and *Bacillus thuringiensis* crops: Integrating biological control and resistance management. *Journal of Applied Ecology*, 45(3): 957–966.

Gazave E, Chevillon C, Lenormand T, Marquine M, Raymond M, 2001. Dissecting the cost of insecticide resistance genes during the overwintering period of the mosquito *Culex pipiens*. *Heredity*, 87(4): 441–448.

Guedes RNC, Oliveira EE, Guedes NMP, Ribeiro B, Serrao JE, 2006. Cost and mitigation of insecticide resistance in the maize weevil, *Sitophilus zeamais*. *Physiological Entomology*, 31(1): 30–38.

Guo F, Liang GM, Cao GC, Chen H, Wu KM, Gao XW, Guo YY, 2009. The fitness costs of insect resistance to *Bacillus thuringensis* and their correlationship with resistance management strategy. *Journal of Environmental Entomology*, 31(2): 162–167. [郭芳, 梁革梅, 曹广春, 陈豪, 吴孔明, 高希武, 郭予元, 2009. 昆虫

对 *Bt* 抗性的适合度代价及其与抗性治理策略的关系. 环境昆虫学报, 31(2): 162–167.]

Guo R, 2019. Effects of environmental heavy metal pollution on reproductive strategy of *Bufo raddei*. Doctoral dissertation. Lanzhou: Lanzhou University. [郭蕊, 2019. 环境重金属污染对花背蟾蜍繁殖对策的影响. 博士学位论文. 兰州: 兰州大学.]

Haubruge E, Arnaud L, 2001. Fitness consequences of malathion-specific resistance in red flour beetle (Coleoptera: Tenebrionidae) and selection for resistance in the absence of malathion. *Journal of Economic Entomology*, 94(2): 552–557.

He L, Xue CH, Zhao ZM, Wang JJ, 2008. Relative fitness of *Tetranychus cinnabarinus* resistant strains at different temperatures. *Chinese Journal of Applied Ecology*, 19(11): 2449–2454. [何林, 薛传华, 赵志模, 王进军, 2008. 朱砂叶螨抗性品系不同温度下的相对适合度. 应用生态学报, 19(11): 2449–2454.]

Hick CA, Field LM, Devonshire AL, 1996. Changes in the methylation of amplified esterase DNA during loss and reselection of insecticide resistance in peach-potato aphids, *Myzus persicae*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 26(1): 41–47.

Indiragandhi P, Anandham R, Madhaiyan M, Poonguzhali S, Kim GH, Saravanan VS, Sa T, 2007. Cultivable bacteria associated with larval gut of prothiofos-resistant, prothiofos-susceptible and field-caught populations of diamondback moth, *Plutella xylostella* and their potential for, antagonism towards entomopathogenic fungi and host insect nutrition. *Journal of Applied Microbiology*, 103(6): 2664–2675.

Jagadeesan R, Collins PJ, Daglish GJ, Ebert PR, Schlipalius DI, 2012. Phosphine resistance in the rust red flour beetle, *Tribolium castaneum* (Coleoptera: Tenebrionidae): Inheritance, gene interactions and fitness costs. *PLoS ONE*, 7(2): e31582.

Jagadeesan R, Fotheringham A, Ebert PR, Schlipalius DI, 2013. Rapid genome wide mapping of phosphine resistance loci by a simple regional averaging analysis in the red flour beetle. *Tribolium castaneum*. *BMC Genomics*, 14(1): e650.

Jiang JJ, Zhou K, Liang GW, Zeng L, Wen SY, 2014. A novel point mutation of acetylcholinesterase in a trichlorfon-resistant strain of the oriental fruit fly *Bactrocera dorsalis* (Diptera: Tephritidae). *Applied Entomology and Zoology*, 49(1): 129–137.

Kliot A, Ghanim M, 2012. Fitness costs associated with insecticide resistance. *Pest Management Science*, 68(11): 1431–1437.

Labbe P, Berthomieu A, Berticat C, Alout H, Raymond M, Lenormand T, Weill M, 2007. Independent duplications of the acetylcholinesterase gene conferring insecticide resistance in the mosquito *Culex pipiens*. *Molecular Biology and Evolution*, 24(4): 1056–1067.

Labbe P, Sidos N, Raymond M, Lenormand T, 2009. Resistance gene replacement in the mosquito *Culex pipiens*: Fitness estimation from long-term cline series. *Genetics*, 182(1): 303–312.

Li PZ, Lu YY, Liang GW, Zeng L, 2014. Fitness cost of *Bactrocera dorsalis* (Hendel) strain resistant to spinosad. *Journal of Environmental Entomology*, 36(1): 68–71. [李培征, 陆永跃, 梁广文, 曾玲, 2014. 桔小实蝇抗多杀霉素的生物适合度代价. 环境昆虫学报, 36(1): 68–71.]

Li XY, Wan YR, Yuan GD, Hussain S, Xu BY, Xie W, Wang SL, Zhang YJ, Wu QJ, 2017. Fitness trade-off associated with spinosad resistance in *Frankliniella occidentalis* (Thysanoptera: Thripidae). *Journal of Economic Entomology*, 110(4): 1755–1763.

Liu FY, Xu ZP, Bo XP, Shen JL, 2008. The relationship between insect resistance and fitness. *Chinese Bulletin of Entomology*, 45(3): 374–378. [刘凤沂, 须志平, 薄仙萍, 沈晋良, 2008. 昆虫抗药性与适合度. 昆虫知识, 45(3): 374–378.]

Liu H, Lu YY, 2016. Improvement on the index of relative fitness in resistant population of insects. *Journal of Environmental Entomology*, 38(2): 393–400. [刘欢, 陆永跃, 2016. 昆虫抗药性种群相对适合度指标的改进. 环境昆虫学报, 38(2): 393–400.]

Liu ZW, Han ZJ, Wang YC, 2001. Cross resistance and relative biological fitness of methamidophos and malathion resistant strains of *Nilaparvata lugens* (Stal). *Journal of Nanjing Agricultural University*, 24(4): 37–40. [刘泽文, 韩召军, 王荫长, 2001. 褐飞虱抗有机磷品系的交互抗性及适合度研究. 南京农业大学学报, 24(4): 37–40.]

Liu ZW, Liu CJ, Zhang HW, Han ZJ, 2003. Relative biological fitness of imidacloprid resistant strains of *Nilaparvata lugens*. *Entomological Knowledge*, 40(5): 419–422. [刘泽文, 刘成君, 张洪伟, 韩召军, 2003. 褐飞虱抗吡虫啉品系生物适合度研究. 昆虫知识, 40(5): 419–422.]

Malathi VM, More RP, Anandham R, Gracy GR, Mohan M, Venkatesan T, Samaddar S, Jalali SK, Sa T, 2018. Gut bacterial diversity of insecticide-susceptible and -resistant nymphs of the brown planthopper *Nilaparvata lugens* Stal (Hemiptera: Delphacidae) and elucidation of their putative functional roles. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 28(6): 976–986.

Malekpour R, Rafter MA, Daglish GJ, Walter GH, 2018. The movement abilities and resource location behaviour of *Tribolium castaneum*: Phosphine resistance and its genetic influences. *Journal of Pest Science*, 91(2): 739–749.

Mansoor MM, Abbas N, Shad SA, Pathan AK, Razaq M, 2013. Increased fitness and realized heritability in emamectin benzoate-resistant *Chrysoperla carnea* (Neuroptera: Chrysopidae). *Ecotoxicology*, 22(8): 1232–1240.

McKenzie JA, Clarke GM, 1988. Diazinon resistance, fluctuating asymmetry and fitness in the Australian sheep blowfly, *Lucilia cuprina*. *Genetics*, 120(1): 213–220.

Oliveira EE, Guedes RNC, Totola MR, De Marco P Jr, 2007. Competition between insecticide-susceptible and -resistant populations of the maize weevil, *Sitophilus zeamais*. *Chemosphere*, 69(1): 17–24.

Oppert B, Hammel R, Throne JE, Kramer KJ, 2000. Fitness costs of resistance to *Bacillus thuringiensis* in the Indianmeal moth, *Plodia interpunctella*. *Entomologia Experimentalis et Applicata*, 96(3): 281–287.

Pimentel MAG, Faroni LRDA, Totola MR, Guedes RNC, 2007. Phosphine resistance, respiration rate and fitness consequences in stored-product insects. *Pest Management Science*, 63(9): 876–881.

Raymond M, Berticat C, Weill M, Pasteur N, Chevillon C, 2001. Insecticide resistance in the mosquito *Culex pipiens*: What have we learned about adaptation? *Genetica*, 112(1): 287–296.

Ribeiro B, Guedes RNC, Correa AS, Santos CT, 2007. Fluctuating asymmetry in insecticide-resistant and insecticide-susceptible strains of the maize weevil, *Sitophilus zeamais* (Coleoptera: Curculionidae). *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 53(1): 77–83.

Rivero A, Magaud A, Nicot A, Vezilier J, 2011. Energetic cost of insecticide resistance in *Culex pipiens* mosquitoes. *Journal of Medical Entomology*, 48(3): 694–700.

Roush RT, Plapp FW Jr, 1982. Effects of insecticide resistance on biotic potential of the house fly (Diptera: Muscidae). *Journal Economic Entomology*, 75(4): 708–713.

Saavedra-Rodriguez K, Suarez AF, Salas IF, Strode C, Ranson H, Hemingway J, Black WC IV, 2012. Transcription of detoxification genes following permethrin selection in the mosquito *Aedes aegypti*. *Insect Molecular Biology*, 21(1): 61–77.

Sangare AK, Rolain JM, Gaudart J, Weber P, Raoult D, 2016. Synergistic activity of antibiotics combined with ivermectin to kill body lice. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 47(3): 217–223.

Schlipalius DI, Chen W, Collins PJ, Nguyen T, Reilly PEB, Ebert PR, 2008. Gene interactions constrain the course of evolution of phosphine resistance in the lesser grain borer, *Rhyzopertha dominica*. *Heredity*, 100(5): 506–516.

Shi MA, Lougarre A, Alies C, Fremaux I, Tang ZH, Stojan J, Fournier D, 2004. Acetylcholinesterase alterations reveal the fitness cost of mutations conferring insecticide resistance. *BMC Evolutionary Biology*, 4: e5.

Sun L, Yang DS, 2012. Study on laboratory screening for resistance and fitness of cotton aphid *Aphis gossypii* Glover to imidacloprid and beta-cypermethrin. *Journal of Shihezi University* (*Natural Science*), 30(6): 683–688. [孙磊, 杨德松, 2012. 抗吡虫啉、高效氯氰菊酯棉蚜品系的室内筛选及适合度研究. 石河子大学学报(自然科学版), 30(6): 683–688.]

Wu QJ, Zhang WJ, Zhang YJ, Xu BY, Zhu GR, 2000. Biotic fitness of abamectin susceptible and resistant strains of *Plutella xylostella* L. *Chinese Journal of Pesticide Science*, 2(1): 36–40. [吴青君, 张文吉, 张友军, 徐宝云, 朱国仁, 2000. 敏感和抗阿维菌素小菜蛾的生物适合度. 农药学学报, 2(1): 36–40.]

Yao HW, Ye GY, Cheng JA, 2002. Advances in fitness of resistant insect to insecticides and its mechanism of endocrinic regulation. *Entomological Knowledge*, 39(3): 181–187. [姚洪渭, 叶恭银, 程家安, 2002. 害虫抗药性适合度与内分泌调控研究进展. 昆虫知识, 39(3): 181–187.]

Zhang JF, He YP, Chen JM, 2013. Diversity analysis of bacterial community in midguts of larvae of the striped stem borer, *Chilo suppressalis* (Lepidoptera: Crambidae), with different levels of resistance to insecticides. *Acta Entomologica Sinica*, 56(9): 1075–1082. [张珏锋, 何月平, 陈建明, 2013. 不同抗药性水平二化螟幼虫中肠细菌群落多样性分析. 昆虫学报, 56(9): 1075–1082.]

Zhang WN, 2016. Mechanisms of juvenile hormone action in *Helicoverpa armigera* and the regulation of fitness cost in *Bt* resistance. Doctoral dissertation. Beijing: Chinese Academy of Agricultural Sciences. [张万娜, 2016. 棉铃虫保幼激素作用机制及其对 *Bt* 抗性适合度代价的调控. 博士学位论文. 北京: 中国农业科学院.]

Zhu KY, Clark JM, 1995. Comparison of kinetic properties of acetylcholinesterase purified from azinphosmethyl-susceptible and resistant strains of Colorado potato beetle. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 51(1): 57–67.

Zhu KY, Lee SH, Clark JM, 1996. A point mutation of acetylcholinesterase associated with azinphosmethyl resistance and reduced fitness in Colorado potato beetle. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 55(2): 100–108.