

农药安全性/危险度评价的原则、步骤与示例

Frank C. Lu (鲁超)^①, Michenal L. Dourson^②

摘要 本文扼要介绍 WHO 与 EPA 有关专家组所用化学品安全性/危险性评价的原则与步骤,共列举 25 种农药每日容许摄入量(ADIs)与参考剂量(reference doses, RfDs)的评价过程。这 25 种农药是: acephate, alachlor, amitrole, azinphos-methyl, benomyl, biphenethrin, bromophos, chlordane, chlorthalonil, cyhalothrin, DDT, EPTC, ethion, folpet, fosetyl-al, glyphosate, isofenphos, methomyl, 甲基汞, 百草枯(paraquat), phosphamidon, systhane, turbutyn, 三丁基氧化锡和 vinclozin。此外,还列出它们的关键毒作用,无明显作用水平(NOEL),以及所用安全性/不肯定性系数的大小,借以阐明其毒作用与评定结果的多样性。进而,也复习了大量文献资料和所涉及的复杂的科学判断。鉴于存在诸多不肯定性因素,对大多数农药说来,ADIs 与 RfDs 并无明显的差异。然而,DDT 和氯丹(chlordane)的 ADIs 与 RfDs 则存在明显的差别。作者认为,有必要对此类农药,甚至其他农药,进行再评估。

引言

为保护消费者健康,WHO 曾协同世界粮农组织(FAO),对食品中与农药残留有关的潜在健康危害进行评估。在过去的 30 年里,共评估了约 200 种农药。其中不少品种在弄清其新的毒性作用并掌握了有关资料后,又进行了再评估。1961 年,FAO/WHO 联合召开了有关农药残留量的第一次会议。这次会议以及随后年度会议的报告和专著均附于最近的 WHO 文件中以备参考(2)。

美国环境保护署(EPA)一直积极地参与农药的安全性评价。这些评价以及相关的重要和支持性的研究总结,均综合收集于《EPA 综合性危险度评价信息系统》(EPA's IRIS)中(3)。

原则

由于属意向性使用,所有农药均可能对某些生物体产生毒作用;如达到一定接触程度,还会构成对人类的危害。鉴于不同农药明显的毒性差异,为保证既允许其在农业上使用,又要最大限度地减少对消费者的危害,必须对农药分别地进行安全性/危险度评价。

安全性/危险度评价包括:(1)危害识别;(2)确定关键作用和无明显有害作用水平(NOEL);(3)估算每日容许摄入量(ADI)或参考剂量(RfD)。ADI 与 RfD 是用于评价所摄入农药安全性/危险度的比较基础。换言之,当所摄入的剂量刚及或低于 ADI/RfD 时,则可认为是“安全的”或仅仅到达可接受的危险程度。

① 美国迈阿密资深毒理学家(前 WHO 食品添加剂部门负责人);

② 美国环境保护署(EPA)环境基准与评估机构毒理学家。

步骤

如前所述,在不同的实验条件下,一种农药通常可表现出不同的毒作用。为确保较完整的评价,复习所有相关资料至关重要。按若干分类方法,这些资料常来自几个方面的研究,如表1所示。

表1 生物学资料分类

生物方面:吸收、分布、排泄(及储存);生物转化;对生化参数的影响。
特殊研究:药理学、协同作用、神经毒性、生殖功能、致畸性、致癌性、诱变性、反应性产物及杂质的毒性,等等。
急性毒性研究:LD50、急性毒性征象。
短期毒性研究
长期毒性研究:终生或含盖50%寿命期研究。
对人的观察;生化研究;临床和流行病学研究。

在这些资料里,通常可以从一系列毒作用中确定最具敏感性的关键毒作用指标。随后,从基于与这种关键毒作用的剂量-反应关系中确定出NOAEL。关键毒作用通常是通过长时间毒性研究来加以确认。当然,其他研究,特别是对生殖功能、致畸性和致癌性的研究,也能提供重要资料。表2列举若干农药的关键性作用。

表2 不同的关键毒作用及其代表性农药

-
1. 乙酰胆碱酯酶(AchE)抑制;ethion, phosphamidon
 2. 贫血;alachlor, terbutyn
 3. 心肌病变;S-ethylidipropyl thiocarbamate
 4. 发育毒性;benomyl, glyphosate
 5. 肾损害;chlorothalonil, methomyl
 6. 肺损害;paraquat
 7. 神经系统作用;biphenthrin
 8. 器官重量改变;vinclozin
 9. 睾丸损伤;fosetyl, systhane
-

NOAEL,指在实验条件下不产生明显有害作用的接触水平。然而,即使从一定数量人群观察研究中所衍生出的NOAEL,用以推导ADI时,仍需采用“安全系数”(SF),通常为10。这是因为人的易感性存在差异。EPA使用“不肯定系数”(UF),指在评价RfD时所包含的若干不肯定因素。

由于被评价的绝大多数农药,其安全性/危险性评价资料是来自动物实验,在这种情况下,常采用较大的SF/UF(通常为100),从NOAEL来推导出ADI/RfD。这是因为以每公斤体重为基础来进行实验动物资料推导时,人被认为是最易感的,因此除种属内差异外,还应考虑种属间差异。进而言之,若该农药的关键毒作用性质严重(如

农药 Amitrol 的继发性致肿瘤作用,三丁基氧化锡的免疫毒性等),或数据不够充实,所需 SF/UF 则更大。

一旦建立了某种农药的 ADI/RfD,则从消费食品的残留量中所承受的安全性/危险性,就可以进行评估。还可通过化学分析来实现,这种方法较精确但较麻烦、乏味。也有些简单的方法,最简单的是估算每人消耗各有关食品的总量,以及这些食品中某农药的容许残留量。这种简单的计算是真正摄入量的粗略估算,当食物中残留量低于 ADI/RfD 时较为有用,在此情况下可确保安全,而无需作进一步计算。然而,当食物中农药残留量超过 ADI/RfD 时,需作精细计算,评定残留量在食品储存、加工和烹调过程,以及农药实际使用方式中的流失情况。

示例

表 2 列出各种关键性毒作用及其代表性农药。从 NOAELs 推导这些农药的 ADIs/RfDs 时,采用 100 作为 SF/UF。

若有充分的人群资料,则可用较小的 SF/UF。例如,因有较满意的人的资料,WHO 在估算 Asephate 及 bromphos 时采用 10 作为 SF。另一例子是甲基汞,通过对几起悲剧性中毒事故的深入的流行病学研究,收集到充分的人群资料,也得以采用较小的 SF/UF。EPA 采用 10,WHO 用 7,并认为这种考虑是合理的,因为它是根据较大接触人群中最易感个体而确定的。而且,含有机汞的鱼是世界各地人民动物蛋白的主要来源。

WHO 在估算 amitrol, folpet 和 peraguat 的 ADIs 时,采用了大于 100 的 SFs,因为它们分别诱发甲状腺肿瘤(通过继发性抑制)、肠胃道角质化(KeratosiS)和增生性肺部损害。EPA 在评估氯丹(chlordane)时,也采用较大的 UF,理由是缺乏第二种哺乳类实验动物足够的生殖毒性和慢性毒性研究;同时,还由于现在研究的所有指标均不够敏感;以及考虑到它在体内的蓄积作用。此外,因对免疫功能的不良作用,在估算三丁基氧化锡时,也采用较大的 UF(见表 3)。

表 3 使用较大 SF/UF 的农药及其依据

化学物	关键毒作用	NOAEL	SF/UF	ADI/RfD
Amitrole	致甲状腺肿瘤	0.025	1000 ^S	0.00003 ^A
Chlordane	区域性肝肿大	0.055	1000 ^U	0.00005 ^R
Folpet	胃肠道角质化	10	1000 ^S	0.01 ^A
Paraguat	肺增生性损伤	1.6	400 ^S	0.004 ^A
Tributyl tin oxide	免疫毒性	0.025	1000 ^U	0.0003 ^R

S=SF, U=UF, A=ADI, R=RfD

在本文所复习的 27 种农药中,其 ADIs 与 RfDs 均相同或极相近。然而,有 3 种农药差别很明显。与 EPA 不同,WHO 认为 chlordane 的资料库完整,采用 100 作为 SF,故确定其 ADI 为 0.0005mg/Kg,而 EPA 建议 RfD 为 0.00006mg/kg。对 folpet, EPA 认为胃道肠的角质化并不明显,采用 100 为 UF,故确定其 RfD 为 0.1mg/kg。DDT 的 ADI(0.02mg/kg)与 RfD(0.0005mg/kg)的差别则达 40 倍。为此,WHO 从

广泛的人群观察得出 NOAEL 为 0.25mg/kg, 采用 10 为 SF, 确定 ADI 为 0.02mg/Kg; 而 EPA 从动物实验中得出 NOAEL 0.05mg/Kg, 采用 UF 100, 故 RfD 为 0.0005mg/kg。差别如此之大, 可能提示需对 DDT, 以至其他若干杀虫剂, 作进一步评价。

参考文献

1. WHO (1962) Principles governing consumer safety in relation to pesticide residues. Reports of a Joint FAO/WHO Meeting of Experts on Pesticide Residues. WHO Tech. Rep. Ser. 240
2. WHO (1991) Summary of Toxicological Evaluation Performed by the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR). WHO/PCS/91. 4, World Health Organization
3. EPA (1992) Integrated Risk Information System (IRIS). Onlin. U. S. Environmental Protection Agency, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH

原载 Lu FC and Dourson ML, Safety/risk assessment of pesticides: principles, procedures and examples. Toxicology Letters 1992; 64(65): 783-789

梁友信教授译