

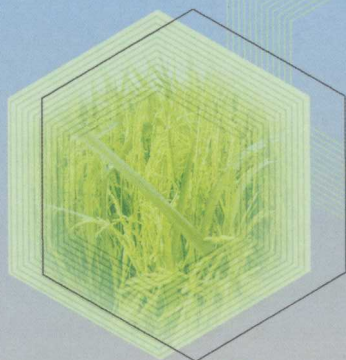
农药风险评估

原理与方法

PRINCIPLES AND METHODS OF PESTICIDE RISK ASSESSMENT

◎ 顾晓军 张志勇 田素芬 编著

Edited by Gu Xiao-jun, Zhang Zhi-yong and Tian Su-fen



中国农业科学技术出版社

CHINA AGRICULTURAL SCIENCE AND TECHNOLOGY PRESS

农药风险评估

原理与方法

◎ 顾晓军 张志勇 田素芬 编著

中国农业科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

农药风险评估原理与方法/顾晓军, 张志勇, 田素芬编著.
—北京: 中国农业科学技术出版社, 2008. 9
ISBN 978 - 7 - 80233 - 695 - 7

I. 农… II. ①顾…②张…③田… III. 农药 - 风险分析
IV. S48

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 134412 号

责任编辑 冯凌云
责任校对 贾晓红 康苗苗

出版者 中国农业科学技术出版社
北京市中关村南大街 12 号 邮编: 100081

电 话 (010) 82109704 (发行部) (010) 82106630 (编辑室)
(010) 82109703 (读者服务部)

传 真 (010) 82106636

网 址 <http://www.castp.cn>

经 销 者 新华书店北京发行所

印 刷 者 北京华正印刷有限公司

开 本 850 mm × 1 168 mm 1/32

印 张 11.25

字 数 280 千字

版 次 2008 年 9 月第 1 版 2008 年 9 月第 1 次印刷

定 价 35.00 元

前 言

“农药”的应用不仅对农林生产而且与人类生活的各个方面都息息相关。作为化学物质，农药的用量和接触范围远比医药大，对环境和人体健康的影响也比医药更为深远。农药通过有效地控制作物的有害生物的为害为世界粮食、果菜以及林产品的稳产高产做出了无与伦比的贡献，成为当今农林生产中不可或缺的生产资料；但是农药又曾因不合理的使用而污染环境、降低农产品品质，甚至影响农产品的国际贸易。要最大限度地发挥农药的优点、减少农药负面效应的产生、正确看待当前备受关注的农产品农药残留超标现象，就必须对农药风险评估的原理与方法有一全面的了解。

农药风险评估通过测定特定农药的生物效应、毒理、残留、应用特点、市场反应等一系列资料和数据，定性或定量地分析描述相关风险的特征，并以此为基础提出安全建议，对于农药的合理开发和科学应用是不可或缺的。鉴于目前有关这方面的资料多分散在相关的毒理学和环境科学等书刊资料中，我们试图通过编写这本书将这些资料有机整合，便于学习参考，所引用文献列举附后，在此对有关文献作者谨致谢忱。

本书是在教学讲义的基础上完成的，力求汇集当代农药风险评估涉及的主要原理、方法等，可供相关专业本科生、研究生及农药管理、研究人员参考。本书由顾晓军（福建农林大学）拟定大纲并组织撰写，分工如下：



顾晓军编写第一章、第二章、第五章、第六章、第七章；张志勇（北京农学院）编写第四章、第八章；田素芬（福建农林大学）编写第三章及附录。全书的文字校对由田素芬完成，最后由顾晓军、张志勇统稿、定稿。

由于作者水平有限，书中一定有许多错误与不足之处，敬请专家和同仁批评指正。

编著者

2008年7月16日

目 录

第一章 绪论	(1)
第一节 风险评估的基本概念	(1)
一、风险及其类型	(1)
二、安全与安全性	(3)
三、人类健康风险评估	(4)
四、生态风险评估	(4)
第二节 风险评估的研究历史	(5)
一、健康风险评估的研究历史	(5)
二、生态风险评估的研究历史	(7)
第三节 农药风险评估的意义	(8)
一、农药的贡献	(8)
二、现代农业仍需要农药	(9)
三、农药风险评估的意义	(11)
第二章 风险评估的基础知识	(13)
第一节 风险评估的理论基础	(13)
一、现代毒理学的研究内容	(13)
二、现代毒理学的研究方法	(15)
三、毒理学的分支	(20)
第二节 毒物、毒性和毒性作用	(21)
一、毒物	(21)
二、毒性	(23)
三、毒性参数	(25)
四、毒性作用	(30)
第三节 损害作用与非损害作用	(35)



一、损害作用与非损害作用	(35)
二、正常值	(36)
第四节 剂量—效应关系和剂量—反应关系	(37)
一、效应与反应	(37)
二、剂量—效应关系和剂量—反应关系	(37)
三、剂量—效应曲线和剂量—反应曲线	(39)
第三章 基础毒性及其研究方法	(43)
第一节 急性毒性及其研究方法	(43)
一、急性毒性的研究目的	(43)
二、急性毒性实验设计	(44)
三、LD ₅₀ 测定方法的改进	(58)
四、急性毒性评价	(60)
第二节 蓄积毒性及其研究方法	(64)
一、基本概念	(64)
二、蓄积毒性实验的设计	(65)
第三节 亚慢性毒性、慢性毒性及其研究方法	(69)
一、基本概念	(69)
二、亚慢性毒性实验设计	(71)
三、慢性毒性实验设计	(77)
四、亚慢性毒性和慢性毒性评价	(81)
第四章 “三致”效应及其研究方法	(84)
第一节 致突变作用及其研究方法	(84)
一、致突变作用	(84)
二、突变的不良后果	(95)
三、致突变物的检测方法	(99)
四、实验结果的评价	(115)
第二节 生殖发育毒性作用及研究方法	(117)
一、生殖毒性	(117)
二、发育毒性	(120)



三、生殖发育毒性评价方法	(128)
第三节 致癌作用及其研究方法	(139)
一、化学致癌物	(139)
二、化学致癌作用机理	(141)
三、化学致癌物的判别	(152)
四、致癌实验评价	(155)
第五章 免疫毒性、内分泌干扰效应及其研究方法	(157)
第一节 免疫毒性及其研究方法	(157)
一、免疫的类型	(157)
二、免疫系统的组成	(158)
三、免疫系统的功能	(158)
四、化学物对免疫系统的影响	(159)
五、机体抗肿瘤的免疫机理	(163)
六、免疫毒性与致癌作用	(164)
七、免疫毒性研究方法	(165)
第二节 内分泌干扰效应及其研究方法	(179)
一、内分泌干扰物的分类	(181)
二、内分泌干扰物的特点	(184)
三、内分泌干扰物的危害	(185)
四、环境内分泌干扰物的作用机制	(192)
五、内分泌干扰效应的检测	(196)
六、内分泌干扰物生殖发育毒性研究方法	(205)
第三节 农药的特殊毒性	(211)
一、农药的非遗传毒性致癌作用	(211)
二、农药的时间毒性	(215)
第六章 生态毒性及其研究方法	(218)
第一节 常规毒性实验	(218)
一、生态毒性研究与健康毒性研究的差异	(218)
二、生态毒性的实验方式	(218)



三、毒性实验标准化	(221)
四、生态毒性研究方法	(221)
第二节 微宇宙毒性实验	(229)
一、微宇宙法简介	(230)
二、水生微宇宙毒性实验	(231)
三、土壤微宇宙毒性实验	(235)
第七章 农药风险评估	(237)
第一节 风险评估前的准备	(237)
一、收集农药有关的基本资料	(237)
二、了解农药的使用情况	(237)
三、预测环境浓度与转归	(238)
四、进行适用人、畜实际接触和应用的产品 形式的实验	(238)
第二节 农药健康风险评估	(238)
一、危害识别	(240)
二、剂量—反应评定	(241)
三、接触评定	(251)
四、风险描述	(253)
第三节 农药生态风险评估	(259)
一、问题形成	(260)
二、危害分析	(262)
三、暴露分析	(263)
四、风险表征	(265)
第四节 农药风险评估的工作内容和方法	(271)
一、农药健康风险评估的研究内容	(271)
二、农药生态风险评估的工作内容和方法	(271)
三、美国农药水生生态风险评估程序及方法	(273)
第五节 生物标志物及其在风险评估中的应用	(277)
一、疾病的发生过程	(278)



二、生物标志物的分类	(280)
三、生物标志物对风险评估结果的改进	(284)
四、生物标志物在风险评估中应用的最新研究 进展	(287)
五、风险评估中选择生物标志物应考虑的几个 问题	(288)
第六节 毒物的低剂量效应与风险评估	(289)
一、Hormesis 的定义	(289)
二、Hormesis 的研究历史	(290)
三、Hormesis 特点	(291)
四、Hormesis 的普遍性	(292)
五、Hormesis 的生物学意义	(293)
六、有关 Hormesis 的争论	(294)
第八章 农药风险管理	(299)
第一节 风险管理基础知识	(299)
一、风险管理原理	(300)
二、风险管理程序及方法	(301)
第二节 农药风险管理概况	(305)
一、世界农药风险管理概况	(305)
二、我国农药风险管理概况	(309)
附录 1 农药安全性毒理学评价程序	(311)
附录 2 化学农药环境安全评价试验准则 (节选)	(322)
参考文献	(339)

第一章 绪 论

为满足人类生存与发展的需要，大量化学合成物先后问世。据统计，被列入美国《化学文摘》（Chemical Abstract, CA）的化学物质至今已经超过 600 万种，并且每年仍有 1 000 ~ 2 000 种新化学物投入市场，人类经常接触和使用的也有近 7 万种。为了确保化学物质对人类及环境的安全，其风险都需要经过准确评估。化学物风险评估既有助于政府部门对化学物的安全管理和决策的科学化，也有助于公众认清化学物的风险、接受化学物的风险、正确看待和处理生活及生产过程中出现或产生的实际问题。

第一节 风险评估的基本概念

一、风险及其类型

风险（risk）也称危险度，是化学物在特定的接触条件下，对机体产生损害作用可能性的定量估计。1971 年联合国环境大会提出危险度是接触某污染物时发生不良效应的预期频率。这实际上是一个概率，具有统计学意义。一般根据化学物对机体造成损害的能力、与机体接触的可能性和接触程度，采用统计学方法定量评价。

当接触某种毒物的人、畜发生某种损害的频率接近或略高于非接触人、畜，那么这一频率可作为该化学毒物对人、畜健康产生危害的可接受风险（acceptable risk）。如对化学致癌物评价中一般便以统计学把握度为 99%，超额肿瘤罹患率小于 10^{-8} ~



10^{-6} 的风险作为可接受风险。

化学物的毒性与其引起机体损害的风险并不完全一致。因为化学物引起损害作用的风险不仅仅取决于化学结构和理化性质，还取决于接触的机会、接触的剂量和吸收速度与程度等多种因素。有些物质毒性很高（如肉毒杆菌毒素），极少量便可致死，但实际中人接触的机会很少，风险就小；相反，有些物质毒性较小（如乙醇），但因接触机会多因而有不少中毒病例，风险较大。

风险评估中一般把风险分为健康风险与生态风险两类：

1. 健康风险 (human health risk)

指人类暴露于自然环境、生态环境、生活环境、职业环境和由此产生的心理环境造成的健康损伤、疾病或者死亡的风险。

2. 生态风险 (ecological risk)

简单地说生态风险就是生态系统及其组分所承受的风险。指在一定区域内，具有不确定性的事故或灾害对生态系统及其组分可能产生的不利作用，包括生态系统结构和功能的损害，从而危及生态系统的安全和健康。

除了一般意义上风险所具有的客观性和不确定性等特点之外，生态风险还具有以下特点：①复杂性。生态风险的最终受体包括生命系统的各个组建水平（包括个体、种群、群落、生态系统、景观乃至区域），并且考虑生物之间的相互作用以及不同组成水平的相互联系，即风险级联，因此生态风险相对于人类健康风险而言，复杂性显著提高；②内在价值性。经济学上的风险和自然灾害风险常用经济损失来表示风险大小，而生态风险应体现和表征生态系统自身的结构和功能，以生态系统的内在价值为依据，不能用简单的物质或经济损失来表示；③动态性。任何生态系统都不是封闭和静止不变的，而是处于一种动态变化过程，影响生态风险的各个随机因素也都是动态变化的，因此生态风险具有动态性。



生态风险研究与健康风险研究的关联在于人类与其他生物在生态系统中的天然联系；在于人体暴露和环境介质的生物与非生物的相互作用。人类作为地球上千百万生命形式中的一种，存在于一个充满生机、相互依存的系统中，如果其他生命受到危害，人类就可能随之受到影响。由于其他物种生命周期通常都比人类短，对毒性物质的敏感性比人类高，因而生态危害能够为人体的危害起预警作用。

二、安全与安全性

在毒理学领域，安全是指一种化学物在规定的使用方式和用量条件下，对人、畜不产生任何损害，即不引起急性、慢性中毒，亦不至于对接触者及后代产生潜在的危害。

安全性 (safety) 概念应用很广，毒理学中也经常使用，是一种相对的、实用意义上的安全概念。理论上是指无风险（零危险度）或风险达到可忽略的程度。但实际上并不存在绝对的无风险，因此对安全性的另一种解释是机体在建议使用剂量和接触方式下，化学物引起的损害作用低于社会可接受的风险，便为安全；反之不安全。例如，美国目前以 10^{-6} 发生率作为肿瘤的可接受风险，低于与此相对应的剂量水平即为实际安全剂量。安全性和风险实际上是从不同角度反映同一个问题。

安全性评价 (safety evaluation)，是指通过动物实验和人群观察，阐明某一化学物的毒性及其潜在危害，以便确定可否投产和应用与日常生活，或进一步研究提出该化学物的卫生标准，包括车间空气中有害物质的最高允许浓度阈值、环境污染物的最高允许浓度和每日允许摄入量、食品中某些化学物的最高容许量和允许残留量等，以避免某些化学物对社会和人群健康造成危害。它实际上是在了解某种物质危害性的基础上，全面权衡其利弊和实际应用的可能性，从确保该物质效益、对生态环境和人类健康最小危害性的角度，对该物质能否生产做出判断或寻求人、畜安



全接触条件的过程。

三、人类健康风险评估 (human health risk assessment, HHRA)

现在一般都采用美国科学院 (National Academy of Science, NAS) 的定义, 即“人类健康风险评估是描述人类暴露于环境危害因素之后, 出现不良健康效应的特征。它包括以下几个要素: 以毒理学、流行病学、环境测定和临床资料为基础, 决定潜在不良健康效应的性质; 在特定暴露条件下对不良健康效应的类型和严重程度做出估计和外推; 对不同暴露强度和时间条件下受影响的人群数量和特征做出判断, 以及对所存在的公共卫生问题进行综合分析。危险度评价的另一特征, 是在整个评价过程中每一步都存在一定的不确定性。”

健康风险评估中所用的研究资料主要包括 3 个方面, 即: ①实验室和现场对健康影响的研究观察资料; ②有关从高剂量到低剂量和从动物向人外推方法及其基础研究资料; ③现场接触水平的测量或测定, 以及有关接触人群特征的资料。

健康风险评估的主要目标是: ①权衡外源物 (如药物、农药等) 的“利”与“害”; ②确立安全接触水平, 如食品污染、水污染等; ③根据风险大小, 分轻重缓急来管理和控制各种潜在危害; ④评估危害控制或治理的效果, 以及治理后依然存在的风险。

四、生态风险评估 (ecological risk assessment, ERA)

生态风险评估是以化学、生态学、毒理学为理论基础, 应用物理学、数学和计算机等科学技术, 预测污染物对生态系统的有害影响。1992 年美国环境保护局 (USEPA) 将其定义为“评价因暴露于一个或多个胁迫性刺激而发生不利生态效应的风险”。



生态风险评估 (ERA) 与人类健康风险评估 (HHRA) 不同之处在于: (1) ERA 需要考虑多个物种, 而 HHRA 只需要考虑人类自身; (2) HHRA 的目标在于保护所有个体的安全, ERA 只是对于濒危物种需要考虑所有个体的安全, 其他都是考虑种群水平的安全及生态系统的过程与功能。

第二节 风险评估的研究历史

一、健康风险评估的研究历史

20 世纪 40 年代, 毒理学家就开始研究短期的职业接触和从食品中摄入农药残留物对人体健康的影响。基于这些研究成果, 国外农药管理机构就已经开始建立部分农药的管理准则, 设定最高接触限量标准。50 年代, 美国政府工业卫生专家会议 (American Conference of Government Industrial Hygienists, ACGIH) 开始设定特定危险化学品的工人接触法定限量, 即阈限值 (Threshold Limit Value, TLV)。同时, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 也设定了一些农药和食品添加剂的每日允许最大摄入量 (Allowable Daily Intakes, ADI)。TLV 和 ADI 都是基于一种假设, 即外来化合物要引起生物体产生非致癌性毒理效应 (non-carcinogenic toxicological effect) 必须超过一定的接触量。当接触量低于 TLV 和 ADI 时, 人体会通过自身的生理机制或其他补偿机制来维持体内环境的平衡稳定, 从而不会产生任何毒效应。

对于致癌物的风险评估及管理, 经历了较非致癌物更为复杂的过程。20 世纪 50 年代由于当时普遍认为化学致癌物没有安全接触限量, 因此 1958 年美国颁布了德莱尼修正案 (Delaney Clause), 禁止使用任何对人或动物有致癌作用的食物添加剂和其他化学物质。1962 年对《食品、药品和化妆品法》中 Delaney 条款的修订案规定, 只要接受药物处理动物的可食用组织中没有



药物的残留，即使这种药物有致癌作用，FDA 也可批准其在食用动物中使用。后来到 70 年代中后期，发现的致癌物愈来愈多，其中有一些是很难或无法完全将其消除，或因利弊权衡尚需应用的化学物。而且随着分析化学的发展，人们也逐渐认识到，“未检出”并不等于“不存在”，更不等于“零风险”，从而促使管理机关面对现实，研究设立“允许浓度”和“可接受风险水平”，进而促进了风险评估的萌生。

20 世纪 70 年代后期，由美国食品药品监督管理局（FDA）、美国环保局（EPA）和美国职业健康安全局（Occupation Safety and Health Agency, OSHA）组成美国政府部门间管理法规联席工作组（Interagency Regulatory Liaison Group, IRLG）。其目的是建立一种能用于多种风险评估、能有效保护公众健康的完整的科学方法。之后，FDA 要求美国国家科学研究顾问委员会（National Research Council, NRC）对人体健康风险评估的原理及方法进行检验，并提出建议。1983 年 NRC 出版了其对该项目的研究结果“Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process”。这份报告描述了风险评估的基本原理、基本架构、完整的方法及其操作的基本步骤，以及风险评估领域常用术语的基本定义，使得接触环境污染对人体健康的风险评估科学化。这份报告中确定的基本步骤和基本术语现已广泛接受和采用，被认为是人体健康风险评估的里程碑。1996 年，美国颁布实施了《食品质量保护法》（Food Quality Protection Act, FQPA），虽然对化学品风险评估程序中的标准提出了更高的要求，但是风险评估的程序、基本原理和基本构架与 NRC1983 年的报告仍保持一致。

在美国开展有关健康风险评估原理与方法研究的同时，有关世界组织也开始了类似研究。1973 年，也就是关于人类环境的联合国大会一年后，世界卫生组织（WHO）的环境健康标准项目（Environmental Health Criteria Programme）开始启动，其目标



是：①分析接触环境污染物与人体健康之间关系的信息，为设定接触限量提供指导；②确定新的或潜在的污染物；③明确有关污染物与人体健康关系知识的空白点；④促进毒理学和流行病学研究方法的协调，使研究结果可以相互比较。1976年，第一部关于汞的环境健康标准（Environmental Health Criteria, EHC）专论出版后，许多关于化学品评价的 EHC 专论随之出版。另外，许多关于毒理学（如神经毒性、遗传毒性、致畸性等）评价方法的环境健康标准专论相继出版，一些关于流行病学评价的 EHC 专论也相继问世。这些 EHC 专论的出版为评价外来化学品（包括农药）对人体健康和环境安全的影响提供了坚实的理论基础和标准的试验方法，使得对化学品对人体健康的影响进行全面、科学的评价成为一种可能。在这之后联合国环境规划署（UNEP）、世界劳工组织（ILO）和世界卫生组织（WHO）又联合启动了化学品安全国际项目（IPCS）。1999年 WHO 出版了“接触化学品对人体健康的风险评估方法及原理”的 EHC 专论。这本专论综述了化学品、物理和生物制剂对人体健康和环境的影响，提供了一套详细的风险评估的方法及步骤。

二、生态风险评估的研究历史

生态风险评估是 20 世纪 70 年代发展起来的环境评价科学，其中又以有毒有害化学品（尤其农药）的安全问题为生态风险评估与风险管理研究的热点和重点。20 世纪 90 年代初，美国科学家 Lipton 等提出生态风险的最终受体不应该仅为人类自己，还应包括生命系统的各个组建水平：个体、种群、群落、生态系统乃至景观，这个更广泛的定义现在已经被普遍接受。

1992 年，美国环境保护署（EPA）在广泛征求各方面意见的基础上，首先提出了生态风险评估的框架。1994 年和 1996 年，欧洲共同体和加拿大也相继公开了各自的生态风险评定框架。经过了数年的应用实践之后，美国 EPA 对其原拟的生态风