

食品中农药残留—1987

FAO和WHO联合主办并得到国际
化学品安全计划 (IPCS) 支持

评 价

1987

第二部分 毒理学

粮 农 组 织

植物生产和保护
文 集

86/2



联合国

粮食及农业组织

1987年联合国粮农组织 (FAO) 食品和环境农药残留专家组和世界卫生组织 (WHO) 农药残留专家组联合会议

1987年9月21日~30日, 日内瓦

FAO食品和环境农药残留专家组成员

Dr D. C. Abbott, formerly Deputy Director (Government Analyst), Laboratory of the Government Chemist, *London, UK* (Vice-Chairman)

Professor Dr A. F. H. Besemer, formerly Chair of Phytopharmacy, Agricultural University, *Wageningen, The Netherlands*

Dr P. F. Dos Santos, Head, National Research Centre for Plant Protection (EMBRAPA) *Jaguariuna-SP, Brazil*

Dr Roy Greenhalgh, Plant Research Centre, Agriculture Canada, *Ottawa, Ontario, KIA 0C6 Canada*

Mr D. J. Hamilton, Assistant Director, Agricultural Chemistry Branch, Department of Primary Industries, *Brisbane, Australia* (Rapporteur)

Dr E. D. Magallona, Head, Pesticide Toxicology and Chemistry Laboratory, National Crop Protection Center, College of Agriculture, University of the Philippines at Los Baños, College, *Laguna, Philippines*

WHO农药残留专家组成员

Professor Mrs Nabila M. S. Bakry, Head Professor of Pesticide Chemistry and Toxicology, Department of Plant Protection, Faculty of Agriculture, University of Alexandria, *El-Shatby, Alexandria, Egypt*

Dr V. Benes, Chief, Department of Toxicology, Institute of Hygiene and Epidemiology, *Prague, Czechoslovakia*

Professor J. F. Borzelleca, Professor of Pharmacology and Toxicology, Medical College of Virginia, *Richmond, VA, USA*

Mr D. J. Clegg, Head, Pesticide Section, Toxicological Evaluation Division, Food Directorate, Health Protection Branch, *Ottawa, Ontario, KIA 0L2*

Professor M. Lotti, Istituto di Medicina del Lavoro, University of Padua Medical School, *Padua, Italy* (Chairman)

Professor F. G. Reyes, Department of Food Science, School of Food Engineering/UNICAMP, *Campinas, Brazil* (Rapporteur)

秘书处成员

Mr J. A. R. Bates, formerly Head, Pesticide Registration and Surveillance Department, Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, *Harpden,*

UK (FAO Consultant)

Professor C. L. Berry, Professor of Pathology, Chairman, Department of Morbid Anatomy, The London Hospital Medical College, *London, England* (WHO Temporary Advisor)

Dr A. L. Black, medical Advisor in Toxicology, Commonwealth Department of Health, *Woden, A. C. T., Australia* (WHO Temporary Adviser)

Dr J. R. P. Cabral, Scientist, Unit of Mechanisms of Carcinogenesis, International Agency for Research on Cancer, *Lyon, France* (WHO Temporary Adviser)

Dr J. L. Herrman, Food and Drug Administration, *Washington D. C., USA* (WHO Consultant)

Dr G. Hudson, Head of Division, Directorate-General for Agriculture, Commission of the European Communities, *Brussels, Belgium* (WHO Temporary Adviser)

Dr F.-W. Kopisch-Obuch, Pesticide Residue Specialist, Plant Protection Service, *FAO, Rome, Italy* (Joint Secretary)

Dr L. G. Ladomery, Food Standards Officer, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, *FAO, Rome, Italy*

Mr A. F. Madhin, *London, England* (FAO Consultant)

Dr M. Manno, Istituto di Medicina del Lavoro, University of Padua Medical School, *Padua, Italy* (WHO Temporary Adviser)

Mr A. J. Pieters, Ministry of Welfare, Health and Cultural Affairs, *Rijswijk, The Netherlands* (FAO Consultant)

Dr D. S. Saunders, Hazard Evaluation Division, US Environmental Protection Agency, *Washington D. C., USA* (WHO Temporary Adviser)

Dr A. Takanaka, Head, Division of Pharmacology, Biological Safety Research Center, National Institute of Hygienic Sciences, *Tykyo, Japan* (WHO Temporary Adviser)

Dr Mrs Engslina M. den Tokelaar, Toxicology Advisor Center, National Institute of Public Health and Environmental Hygiene, *Bilthoven, The Netherlands* (WHO Temporary Adviser)

Dr G. Vettorazzi, Senior Toxicologist, International Programme on Chemical Safety, Division of Environmental Health, *WHO, Geneva, Switzerland* (Joint Secretary)

Mr M. Walsh, Directorate General for Agriculture, Commission of the European Communities, *Brussels, Belgium* (FAO Consultant)

Dr Mrs Engslina M. den Tokelaar, Toxicology Advisor Center, National Institute of Public Health and Environmental Hygiene, *Bilthoven, The Netherlands* (WHO Temporary Adviser)

本专集中使用的缩写词

(注: 本表不包括化学元素和农药)

AChE	acetylcholinesterase 乙酰胆碱酯酶
ADI	acceptable daily intake 每日允许摄入量
AG ratio	albumine/globulin ratio 清蛋白/球蛋白
ai	active ingredient 有效成分
approx.	approximate 大约
at. wt.	atomic weight 原子量
b.p.	boiling point 沸点
bun	blood urea nitrogen 血尿素氮
c	centi- (10^{-2}) 百分之一
°C	degree Celsius (centigrade) 摄氏度
CCPR	Codex Committee on Pesticide Residues 农药残留法典委员会
ChE	cholinesterase 胆碱酯酶
cm	centimetre 厘米
CNS	central nervous system 中枢神经系统
cu	cubic 立方
DL	racemic (optical configuration, a mixture of dextro- and laevo-; preceding a chemical name) 消旋 (光学构型, 右旋和左旋的混合物, 置于化学名称前)
EC	emulsion concentrate 浓乳剂
ERL	extraneous residue limit 外来残留限量
F ₁	filial generation, first 子一代
F ₂	filial generation, second 子二代
f.p.	freezing point 凝 (冻) 结点
FAO	Food and Agriculture Organization of the United Nations 联合国粮农组织
g	gram 克
µg	microgram 微克
GAP	good agricultural practice 良好农业措施 (农药安全使用标准或准则)
GC-MS	gas chromatography-mass spectrometry 气谱-质谱联用仪
G.I.	gastro-intestinal 肠胃的

GL	guideline level 指导残留标准
GLC	gas-liquid chromatography 气相—液相色谱
GPC	gel-permeation chromatography 凝胶渗透色谱
h	hour (s) 小时
ha	hectare 公顷
Hb	haemoglobin 血红蛋白
Ht	haematocrit 血球容量计
HPLC	high-performance liquid chromatography 高效液相色谱
IARC	International Agency for Research on Cancer 国际癌症研究总局
IBT	Industrial Bio-Test Laboratories 工业生物实验室
i.m.	intramuscular 肌肉注射
i.p.	intraperitoneal 腹膜注射
IR	infrared 红外线的
i.v.	intravenous 静脉注射
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and a WHO Expert Group on Pesticide Residues) 联合国粮农组织/世界卫生组织农药残留联合会议
k	kilo- ($\times 10^3$) 千
kg	kilogram 千克
l	litre 升
LDH	lactate dehydrogenase 乳酸脱氢酶
LC ₅₀	lethal concentration, 50% 致死中浓度
LD ₅₀	lethal dose, median 致死中量
m	metre 米
MCH	mean corpuscular haemoglobin 红细胞平均血红蛋白量
MCV	mean corpuscular volume 红细胞平均体积
mg	milligram 毫克
μm	micrometre (micron) 微米
min	minute(s) 分钟
ml	millilitre 毫升
MLD	minimum lethal dose 最小致死量
mm	millimetre 毫米
M	molar 克分子的
mo	month(s) 月(数)
m. p.	melting point 熔点
MRL	Maximum Residue Limit (This term replaces "tolerance") 最大残留限量(代替“允许残留量”)

MTD	maximum tolerated resonance 最大承受量
n	normal (defining isomeric configuration) 正一 (以区别异构体)
NCI	National Cancer Institute (United States) 美国国家肿瘤研究所
NMR	nuclear magnetic resonance 核磁共振
no.	number 数码
NOEL	no-observed-effect-level 未观察到作用剂量
NOAEL	no-observed-adverse-effect-level 未见副作用剂量
NTE	neuropathy target esterase 神经毒靶酯酶
o	ortho (indicating position in a chemical name) 邻位 (指在化学名称中的位置)
OP	organophosphorus pesticide 有机磷农药
p	para (indicating position in a chemical name) 对位 (指在化学名称中的位置)
2-PAM	2-pralidoxime 解磷定
PHI	pre-harvest interval 安全间隔期 (有时指施药距收获的间隔期)
ppm	parts per million (Used only reference to the concentration of a pesticide in an experimental diet. In all other contexts the terms mg/kg or mg/l are used). 百万分之一浓度 (仅用于试验饲料中农药的浓度, 其他一律用毫克/千克 或毫克/升)
s.c.	subcutaneous 皮下注射
SD	standard deviation 标准离差
SE	standard error 标准误
sp. /spp.	species (only after a generic name) 种 (只用于属名之后)
sp gr	soecific gravity 比重
sq	square 平方
t	tonne (metric ton) 吨 (公吨)
TADI	Temporary Acceptable Daily Intake 暂定每日允许摄入量
tert	tertiary (in a chemical name) 特、叔、三代一 (用于化学名称中)
TLC	thin-layer chromatography 薄层色谱
TMRL	Temporary Maximum Residue Limit 暂定最大残留限量
UV	ultraviolet 紫外光谱
v/v	volume ratio (volume ratio volume) 体积比 (体积/体积)
WHO	World Health Organization 世界卫生组织
wk	week 周
WP	wettable powder 可湿性粉剂
wt	weight 重量

wt/vol	weight per volume 重量/体积
w/w	weight per weight 重量/重量
yr	year 年
<	less than 小于
≤	less than or equal to 小于或等于
>	greater than 大于
≥	greater than or equal to 大于或等于

序

卷中所载的专论和专论补遗是由世界卫生组织 (WHO) 农药残留专家组在 1987 年 9 月 21 日~30 日于瑞士日内瓦召开的农药残留联合会议 (JMPR) 上, 与联合国粮农组织 (FAO) 食品和环境农药残留专家组会晤后负责编写的。这些专题论文总结了一些农药残留的安全资料, 关于这些农药, 已有充足的信息提供给世界卫生组织专家组, 以供专家组就这些农药的每日允许摄入量作出决定。

世界卫生组织专家组在这次会议上所研究的多数农药在前几次会议已进行过评价, 并已出版过专论。在这种情况下, 有关的“专论补遗”中就只总结新的资料。附录 I 编列了 FAO 食品和环境农药残留专家组和 WHO 农药残留专家组前几次联合会议所产生的报告和其它文献目录以供参考。如欲获得您所感兴趣的化合物的全面的毒理学描述, 请查阅有关的专门文献。

这次联合会议的报告已作为 FAO 植物生产和保护论文 No. 84, 由 FAO 出版。该报告包括对所研究化合物的简要结语、由 WHO 专家组确定的每日允许摄入量以及由 FAO 专家组确定的最大残留限量或指导标准。本卷的姐妹卷由 FAO 专家组负责编写的残留物专论, 1987 年评价, 第一部份: 农药残留, 已作为 FAO 植物生产和保护论文 No. 86/1 出版。

本卷中的毒理学专论和专论补遗是根据临时顾问们在 1987 年联合会议前准备的工作论文编写的。在此谨向准备这些工作论文的 authors 致以特别的谢意, 他们是: 英国, 伦敦, 伦敦公立医学院 (London Hospital Medical College) 的 C. L. Berry 教授、澳大利亚、沃登, 联邦卫生局 (Commonwealth Department of Health) 的 A. L. Black 博士、意大利, 帕多瓦, 帕多瓦医科大学 (University of Padua Medical School) 的 M. Manno 博士、美国, 华盛顿特区, 美国环境保护局 (U. S. Environmental Protection Agency) 的 D. S. Saunders 博士以及荷兰, 比尔特霍芬, 国立公共保健和环境卫生研究所 (National Institute of Public Health and Environmental Hygiene) 的 E. M. den Tonckeler 博士。

由于国际化学品安全计划 (IPCS, JMPR 的各项活动得到该计划的支持) 领导机构的技术和财政帮助, 使我们有可能完成这卷专论的撰写和编辑工作。本书中使用的名称以及引用的材料, 并不意味着代表 IPCS 总部对于任何国家、领地、城市或地区或其当局的法律地位, 或对于其国界或边界的划分表示任何意见。书中提到某些公司和厂商的产品, 并不意味着 IPCS 承认这些产品优于其它未提及的同类产品, 或者推荐前者而否定后者。

对本专集所报道农药的生物学或毒理学资料有何评论或新的信息请寄: 瑞士, 1211 日内瓦 27, 阿皮亚大街, 世界卫生组织, 国际化学品安全计划, FAO/WHO 农药残留联席会议 WHO 秘书处 (Joint WHO Secretary of the Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland.)

目 录

第二部分：毒理学

	页次
与会人员名单.....	(1)
缩写词.....	(3)
序.....	(7)
毒理学专论与专论补遗	
Acephate 乙酰甲胺磷.....	(1)
Benalaxyl* 苯霜灵.....	(5)
Bitertanol 双苯三唑醇.....	(13)
Chlordimeform 杀虫脒.....	(17)
Chinomethionat 灭螨猛.....	(19)
Chlorothalonil 百菌清.....	(25)
Cyfluthrin* 氟氯氰菊酯.....	(42)
Dimethoate 乐果.....	(63)
Ethoprophos 灭克磷.....	(68)
Fenamiphos 克线磷.....	(75)
Permethrin 氯菊酯.....	(80)
Propiconazole* 丙环唑.....	(89)

附录 I. FAO 食品和环境 中农药残留 专家组和 WHO 农药残留 专家组 历次联合 会议 产生的 报告和其它文献

附录 II. 1987 年会议 建议的 每日允许 摄入量、残留 限量及 指导残留 限量

• 首次正式评价

乙酰甲胺磷 (Acephate)

引言

在1976年举行的联合国粮农组织和世界卫生组织联席会议上,对乙酰甲胺磷的每日允许摄入量 (ADI) 进行了评价 (附录 I, FAO/WHO, 1977a), 规定为 $0 \sim 0.02 \text{mg/kg}$ 体重/日。会后出了一篇毒理学专论 (附录 I, FAO/WHO, 1977b)。ADI是根据工业生物试验研究所 (IBT) 研究的无作用剂量确定的, 后来发现其中大多数是无效的。1982年评价了更多的资料, 当时将ADI暂定为 $0 \sim 0.003 \text{mg/kg}$ 体重 (附录 I, FAO/WHO, 1983a)。1984年又暂定为 $0 \sim 0.0005 \text{mg/kg}$ 体重 (附录 I, FAO/WHO, 1985b)。1982和1984年的两次会后, 均出版了专论补遗 (附录 I, FAO/WHO, 1983b和1985c)。

在1987年前, 要求进行多代繁殖和迟发神经毒性研究。这些研究结果和一项小白鼠终生致癌性研究已提交本次会议讨论, 并摘要发表在这篇专论补遗中。

对允许摄入量的评价

生物学资料

毒理学研究

对致癌性的专门研究

用含有 0、50、250或1000ppm工业品乙酰甲胺磷的日料饲喂若干组Charles River CD-1小白鼠104周。每组包括75只雄鼠 (22~26克) 和75只雌鼠 (18~22克)。对替补组小白鼠饲养4周, 从中取雄鼠以替补对照组中以前短缺了的小白鼠。用高剂量雌鼠替补在濒死时被处死的雌鼠。满一年时, 每组每种性别各杀死10只小白鼠。所有的动物都在具有定期供水和饲料分析的标准实验室条件下饲养。每周配制一次实验日料。

平时, 每天对小白鼠观察3次, 在周末和假日则观察2次。实验的头8周, 每周测一次小白鼠的体重和饲料消耗量, 以后每月进行一次。实验结束时, 每组、每种性别各取19只小白鼠的眶静脉血, 做血常规检查。在研究工作的中中和结束时, 用二氧化碳窒息法处死动物, 进行死后检查和标准的尸体剖检。

在体重方面存在处理相关效应。对照组和50ppm组的体重相似, 但中和高剂量组的小白鼠增重减慢。在中剂量组, 雄鼠从开始处理的第13周起明显地出现这种效应, 而雌鼠则从第39周起。高剂量组从开始处理后的第4周起, 两种性别的小白鼠都出现这种效应, 体重明显低于对照。饲料消耗试验表明, 摄入1000ppm组的饲料消耗量明显降低, 250ppm组略有下降。

处理组和对照组的死亡率差不多。尽管血液学分析数据不足, 但并未发现可能因处理而引起的病变。

在12个月时和试验结束时处死的小白鼠中,均观察到肺部有明显的反应。肺的变化包括成堆的色素巨噬细胞,常伴随产生嗜酸类晶体、肺泡透明变性以及急性鼻炎。显然,这是一种与药物相关的反应。但从表面看,却像是由于肺部感染所致;进一步的检查表明,巨噬细胞中着色的物质是含铁血黄素沉积。

本研究中主要的重大发现在于,观察到高剂量雌鼠肝脏增生性损害和瘤性损害的发生率随药物处理而增高,其中有12例肝细胞癌、3例肝细胞腺瘤和17例增生性结节,而对照组分别为1、0和2例。

这些数据代表在研究期间濒死或死亡的以及最后处死的所有动物的累积值。从个体记录来看,有些损害明显是增生性的。

研究中观察到的肝脏病变以一种与剂量相关的形式出现,明显有毒的剂量组肝脏病变最大。肝脏占体重之比亦增高,在高剂量雌鼠中,增高的数值具有统计学意义。由于酶的诱导和随之产生的增生、腺瘤形成以及在某些情况下由于肝癌而引起的肝细胞肥大并不明显,对人的预后症状是否有意义值得怀疑。

本研究中脾血管瘤和肉瘤的发病率有所增高(对照为0~1,1000ppm雄鼠的血管瘤最多共3例)。

如果是药物诱导的这些肿瘤,那么诱导作用仅限于1000ppm这一有毒剂量。因此,发病率的明显增高可能是剂量过高的结果,所以关系不大,CD1小鼠的历史对照资料强调了这一观点。

本研究测定的未见副作用剂量为250ppm (Spicer, 1982)。

对繁殖的专门研究

对CrI: COBS 'CD' (SD) BR雄性和雌性大鼠饲喂含有0、25、50或500ppm工业品乙酰甲胺磷(纯度98.7%)的日料。在第1(F0)、第2(F1b)和第3(F2b)代的每个组,开始都由30只雄鼠和30只雌鼠组成。每天至少观察2次大鼠的临床反应,每周至少称重1次。

在为期3周的合笼期之前,从大约6周龄起给第一代大鼠投药10周(75天),前三周同居期,并贯穿两次相继的妊娠期和哺乳期,直到最后处死。对所有对照和高剂量组的F0、F1b和F2b世代的鼠进行尸体剖检。

饲料消耗的资料表明,在每个世代中,雌鼠每公斤体重消耗的饲料(毫克)比雄鼠多。在试验的第一周,两种性别大鼠的食量都比以后的多,到同居期间逐渐减少。雌鼠在妊娠期和泌乳期每日每公斤体重摄入的乙酰甲胺磷毫克数普遍地高于同居期的最后一周,这与明显的营养需要相符合。

F0代的动物未发生死亡。记录到的唯一临床效应是雄大鼠局部脱毛。局管在第10周时观察到最高剂量雌鼠增重有所减缓,但在交配前10周内的平均体重和平均增重差不多。试验的日料不影响F1a代在妊娠期和泌乳期的体重和增重。然而,500ppm的剂量似乎能使处于妊娠期的F1b体重减轻、影响增重,在泌乳早期减少的程度较轻。

投药对F0或F1a的交配指数、生育力指数(交配后妊娠的大鼠百分比)或受孕指数(产仔母鼠占妊娠鼠的百分比)都没有影响,也不影响妊娠期。50ppm的乙酰甲胺磷第2窝活产幼仔数减少,这可能与母体在上一泌乳期中大量摄食后的反应(排卵减少,吸收增加)有关。

在幼仔中纪录的唯一变化是，由于用日料补充了乳汁，在分娩后的第14天至21天时体重略有下降。这是可以理解的，因为幼鼠在发育。

各组（包括对照）的F1b和F2b在第2次同居期间的受胎率（妊娠雌鼠与交配雌鼠之比）都低。处理过的F2a，其第一次同居期的受胎率也下降但不显著。高剂量雌鼠产的幼仔明显地少，而由高剂量的F2a和F2b雌鼠产的幼仔，能活到产后第4天的寥寥无几。

本研究中病理组织学资料没有重要的发现。

测得的未见副作用剂量值为：50ppm（Christian和Hoberman，1986，1987）。

对迟发神经毒性的专门研究

通过套管插入嗦囊或前胃，对48周龄、体重为1162~1857克的16只白色来杭（Leghorn）母鸡投药（纯度为98.8%的乙酰甲胺磷），用药量是前已确定的经口致死中量（LD₅₀）758mg/kg体重。用作对照的8只母鸡只给蒸馏水；对作为阳性对照的6只母鸡给以600mg/kg体重的三邻甲酚磷酸酯。所有的鸡在给药以前至少禁食15个小时。

21天后，对处理组和阴性对照组的鸡再次给药，进一步观察21天。在第21天时，杀死用三邻甲酚磷酸酯处理的鸡。

每周评价2次运动功能的损害情况。将母鸡从1米高处投下，以评价其着地能力。然后让它们步行约8米，并跳到距地表10厘米的高度，接着再跳同样高度。最后按“动作机能失调”点系统（“ataxia” Points system）记分。

在阴性对照中未观察到死亡和可动性异常。阳性对照组的鸡在第1天发生腹泻，到第14天，有3只鸡表现运动失调。在第14~21天显出明显的神经毒性，当时有2只母鸡丧失协调能力；有3只鸡同时出现翅膀衰弱，1只鸡严重残废。在处理组内，投药后4~7天间，有4只死亡，第2次给药后的3、4天，又有5只死亡。有急性中毒症状（腹泻和相对不动），但绝没有临床判定的神经毒性症状。

用乙酰甲胺磷处理动物的脑、坐骨神经、上颈、中胸和腰骶部脊髓进行了病理组织学检查，无明显病变。阳性对照组表现有典型的迟发神经毒性临床病变（Beavers和Jaber，1985）。

结语

1987年报道了用50ppm（2.5mg/kg体重/日）的无作用剂量对大鼠进行的一项令人满意的多代繁殖研究。用来杭母鸡进行的一项符合要求的迟发神经毒性研究得到阴性结果，用药量为785mg/kg体重/日。小白鼠的终生致癌作用研究表明，最高剂量雌鼠的肝脏肿瘤显著增加，无作用剂量为36mg/kg体重/日。考虑到历史对照资料，可以认为脾脏血管瘤和血管肉瘤的明显增多意义不大。

毒 理 学 评 价

不引起毒理效应的剂量

小白鼠：日料中250ppm，相当于36mg/kg体重/日。

大白鼠：日料中5ppm，相当于0.25mg/kg体重/日

狗：日料中30ppm，相当于0.75mg/kg体重/日

人类每日允许摄入量的估计值

0~0.003mg/kg体重/日

在继续评价这种化合物方面, 将提供有价值信息的研究
对人类的观察。

参 考 文 献

Beavers, J. B. & Jaber, M. , 1985. Acute delayed neurotoxic study in chickens with Chevron acephate technical. Unpublished final report, from Wildlife International Ltd. , St. Michaels, MD, USA. Submitted to WHO by the Chevron Chemical Company, Richmond, CA, USA.

Christian, M. S. & Hoberman, A. M. , 1986. Two generation (two litter) reproduction study in rats with Chevron acephate technical (Chevron Protocol S-2497). Unpublished interim report from Argus Research Laboratories Inc. , Horsham, PA, USA. Submitted to WHO by the Chevron Chemical Company, Richmond, CA, USA.

Christian, M. S. & Hoberman, A. M. , 1987. Two generation (two litter) reproduction study in rats with Chevron acephate technical (Chevron Protocol S-2497) . Unpublished final report from Argus Research Laboratories Inc. , Horsham, PA, USA. Submitted to WHO by the Chevron Chemical Company, Richmond, CA, USA.

Spicer, E. J. F. , 1982. Lifetime oral carcinogenicity study in mice, ORTHENE Technical (RE-12420.) . Unpublished report No. 415-006 from International Research and Development Corporation, Mattawan, MI, USA. Submitted to WHO by the Chevron Chemical Company, Richmond, CA, USA.

苯霜灵 (Benalaxyl) ·

引言

在1986年联合国粮农组织和世界卫生组织召开的农药残留联合会议上,对内吸杀真菌剂苯霜灵的残留进行了评价(附录 I, FAO/WHO, 1986e)。现就苯霜灵的毒理学资料综述如下。

对每日允许摄入量的评价

生物学资料

生物化学方面

吸收、分布和排泄

1986年JMPR的综述性研究表明,苯霜灵能迅速地被大鼠代谢并排出体外(附录 I, FAO/WHO, 1986e)。

毒理学研究

致敏作用的专门研究

在诱导期,用0.1毫升的弗氏完全佐剂、对-亚硝基二甲基苯胺(矿脂中1%)、氯化汞(盐水中0.1%)或苯霜灵(石蜡油中5%)溶液或混悬液给20只雌性Halley白化豚鼠组成的试验组皮内注射。7天后,再用对亚硝基二甲基苯胺(矿脂中25%)、氯化汞(矿脂中1%)和苯霜灵(矿脂中25%),对皮肤各注射区局部处理48小时。再过2周后,再用5%的苯霜灵(矿脂中)、氯化汞(盐水中0.1%)或对亚硝基二甲基苯胺(矿脂中1%)给动物以激发斑贴,去除斑贴后24小时记录结果。苯霜灵不诱导变应性致敏作用。而阳性对照,对亚硝基二甲基苯胺则产生了预期的强烈反应(Vola Gera and Vasconi, 1981)。

对致癌性的专门研究

见下述长期研究。

对眼和皮肤刺激的专门研究

表1

对眼和皮肤的刺激作用

方 法	物 种	途 径	结 果	参 考 文 献
原发性眼刺激 (Draize 试验)	家 兔	眼 内	无 刺 激	Dal Re & Vola Gera (1979a)
原生性皮肤刺激 (Draize 试验)	家 兔	无伤皮肤	无 刺 激	Dal Re & Vola Gara (1979b)

对致突变性的专门研究

见表 3

对繁殖的专门研究

每个试验动物组由25只雄性和25只雌性Sprague-Dawley大鼠组成,在初次交配前,饲喂掺有0、100、1000和5000ppm苯霜灵(未注明纯度)的日料112天。连续对2窝幼仔以及2窝仔所产的第2代进行类似处理。

饲喂含苯霜灵的饲料,对亲代的死亡率或生育力、妊娠期的长短、F₁或F₂代窝产仔数或死后产下的幼仔数目都没有影响。高剂量F₁代雄鼠的体重显著下降,而高剂量F₁、F₂A和F₂B雌鼠的体重下降无规律。高剂量组的F₂B幼仔体重不定期地减轻。

尸体解剖发现,高剂量F₁代雌鼠的肝重明显增加,两种性别F₁代大鼠的肝与体重之比值亦提高。1000ppm组F₂A幼仔的肝与体重之比增高,而雌、雄F₂B幼仔表现肝/体比例增加的剂量则是5000ppm。处理对受精卵着床或吸收率,或黄体数量都没有影响,也未发现可能与处理有关的病理组织学证据。因此,饲喂掺有100ppm苯霜灵的饲料不会影响大鼠的繁殖(Johnson and Becci, 1983)。

对致畸的专门研究

大鼠

各试验组由20~23只妊娠的雌性Charles River CD (SD) BR大鼠组成,在其妊娠后的第6到第15天,分别经胃管饲以0、12.5、50和200mg/kg的苯霜灵(纯度95%,混于0.5%甲基纤维素中)。交配后20天,处死动物并检查其子宫内容物。

未观察到处理对大鼠有什么反应,也未发生死亡。在着床数、着床后死亡、存活胎儿数或性别比例诸方面,差异均不显著。无论哪一组都没有出现严重畸形,但是与剂量相关的轻度骨骼异常频率有所增加,特别是起因于迟发性骨骼骨化作用的畸形,这对于中剂量和高剂量组是有统计学意义的。本研究结果表明,日料中苯霜灵的含量高达200mg/kg时,不会使大鼠发生畸形(Mondino, 1982a)。

家兔

通过经口管饲法,给妊娠后6~27天的雌性新西兰白兔每日饲喂0、5、50或250mg/kg的苯霜灵(未指明纯度,混于1%的水合甲基纤维素中),每试验组包括16只交配过的雌兔。在第28天处死动物,取子宫内容物检查之。

在研究过程中有7只兔死亡,其原因不是插管失误就是呼吸系统疾病,不过各个组死兔数差不多。在研究工作的最后5天内,高剂量组兔的体重减轻。尸体解剖结果表明,所有组的妊娠率相似。处理对着床率或着床后的死亡没有影响。胎儿的平均数及其性别比例也不受影响,但高剂量组的平均窝重略有降低。250mg/kg剂量的胎儿平均顶臀长度显著地低,而50mg/kg的稍短,药物处理对轻度骨骼缺陷率没有相关效应。本研究结果表明,5mg/kg的苯霜灵日投药量不影响家兔胎儿的发育(Irvine, 1984)。

短期研究

小鼠

在一项剂量范围的研究中,用含有0、500、1000、2000、3000和5000ppm苯霜灵(纯度94%)的日料饲喂瑞士小鼠90天,每个试验组包括雌性和雄性小鼠各20只。处理对小鼠的行为、体重、采食和饮水或死亡都没有明显的影响。到40天时,每组各处死半数的雌鼠和雄鼠,以进行中期评价。

表2

苯霜灵的急性毒性

种 属	性 别	途 径	纯 度	LD50/LC50	参 考 文 献
小 鼠	雄/雌	口	92.5%	680 mg/kg	Dal Re & Vola Gera, 1981
大 鼠	雄/雌	口	96.5%	4200 mg/kg	Dal Re & Vola Gera, 1979c
大 鼠	雄/雌	吸 入	?	>10 mg/kg	Sterner & Pfennig, 1985
大 鼠	雄/雌	腹腔内	?	1100 mg/kg	Dal Re & Vola Gera, 1979d
家 兔	雄/雌	皮 肤	94%	2000 mg/kg	Vola Gera & Vasconi, 1983

尸体剖检显示,在肝脏的绝对重量和相对重量方面存在着与剂量相关的增加趋势,这种情况发生在1000ppm以上各组的第96天和2000ppm的42天,雌鼠尤为明显。病理组织学检查表明,处理组和对照组之间没有显著性差异(Maltoni, 1985)。

大鼠

对Charles River CD (SD) BR大鼠(每组、每种性别各20只)分别饲喂含有0、10、100、1000和10000ppm benalaxyl的日料13周。另有一组(雌、雄各20只)先饲喂含有1200ppm beralaxyl的日料4周,其后的4周恢复期日料中不加药物。观察项目包括:临床体征、饲料消耗、体重、器官重量、血液学、尿分析以及肉眼和显微病理学检查。

在研究过程中未发生与处理相关的死亡。恢复组有1只动物在采血后死亡,采血样是在0、5和13周时,用浅度乙醚麻醉,切割舌下静脉血管进行的。

处理未出现临床体征。在2~13周期间,10000ppm剂量以及在12000ppm的处理过程中,增重略有减缓。12000ppm处理5周后的雌鼠和雄鼠出现轻度贫血,但在恢复期又恢复正常。10000ppm组的雄鼠(5周后)和雌鼠(13周后)血清胆固醇增加。饲喂12000ppm的恢复组,在第5周胆固醇升高,但到13周时又恢复正常。在1000~10000ppm剂量范围内,肝重随剂量增加而增加。

尸体解剖发现,在10000ppm的雄鼠中“分成小叶”的肝脏增多。在该剂量组两种性别动物中还观察到肝脏扩散性脂肪变性,但恢复组内则没有。未发现其它与处理有关的病理组织学证据。在10和100ppm组各发现1只雌鼠有脑下垂体腺瘤。

研究表明,饲喂含量高达100ppm(5 mg/kg体重/日)苯霜灵的日料,对大鼠无毒理学效应(Mondino, 1982b)。

狗

比格狗(Beagle)接受52周含有0、10、200和800ppm苯霜灵(纯度92.5%)的日料,各试验组由6只雄性和6只雌性狗组成。未观察到可能与处理相关的死亡和体征。在试验开始和结束时进行眼底镜检查,结果不明显。处理对饲料消耗或增重没有影响。在给药的全过程中,每隔一定时间进行一次血液学、临床化学参数和尿分析的研究,结果不一致,没有任何一项与处理有关。

尸体解剖未发现明显的肉眼可见的病变,病理组织学显示,有2只高剂量狗的输精管萎缩,而其它组则没有。因此,该项研究结果表明,饲喂高达200ppm苯霜灵的日料对狗没有明显的影响(Mondino, 1982c)

长期研究

小鼠

用掺有0、250、1000和3000ppm苯霜灵（纯度94%）的日料饲喂瑞士小鼠78周，每个试验组包括雌、雄小鼠各60只。苯霜灵不影响雌性小鼠的存活，但对于用1000和3000ppm剂量处理的雄鼠的存活有降低作用。处理组中雄性的体重比对照偏低，但与日料中苯霜灵的浓度无关。看不出处理对行为或外观有什么效应，也不影响临床化学和血液学参数。

尸体剖检表明，饲喂3000ppm苯霜灵的雌鼠的肝脏绝对重量和相对重量均有增加。在处理鼠、特别是中剂量和高剂量的雄鼠中，发现损害肾上腺、唾液腺、肾、肝、脾、胃、肠和Zymbal腺的广泛性淀粉样变性普遍地比对照鼠多。在研究过程中自然死亡的雄鼠，其淀粉样变性与苯霜灵存在着相关性。发现3只高剂量雄鼠泌尿膀胱有细胞癌转变，其它组则没有。各个组其它类型肿瘤的发病率都没有明显增加。由于所有处理组的淀粉沉积发生率都有增加，所以研究未能确定一个明显的无作用剂量（Maltoni, 1985）。

大鼠

每个试验组包括雌、雄性的Charles River CD(SD)BR大鼠各65只，给其饲喂含有0、4、100和1000ppm苯霜灵（未说明纯度）的日料104周。另有一组由30只雄鼠和30只雌鼠组成，用于“预研究”临床测定项目。每周给动物新鲜日料，并分析每批饲料中苯霜灵的含量。

每天观察所有动物的毒性临床症状。每周测一次体重及饲料消耗量，共进行14周，以后每周进行2次。在0、3（只供血液学检查）、6、12、18和24个月时，采血样进行临床化学和血液学化验。在12、18和24个月时作尿分析；在0、1、6、12、18和24个月时作眼科检查。在第12个月试验处于中期时，每组每种性别处死10只大鼠。除“预研究”临床测定组外，对所有的动物都作了肉眼尸体解剖和病理组织学检查。测了脑、心、肾、肝、卵巢、睾丸和胸腺诸器官的重量。

在研究过程中，未出现明显的临床毒性体征。死亡与处理无关；存活到104周的比例为34~53%。处理不影响体重和饲料消耗。血液学、临床化学、尿化验和检眼镜检查都未见显著变化。处理与器官重量无相关效应，也不存在目检或显微检查病理变化。

本研究证实，用苯霜灵含量达到1000ppm（相当于50mg/kg体重/日）的日料饲喂大鼠，无毒性效应（Thompson *et al*, 1983）。

对致突变性的专门研究

表3概括了苯霜灵致突变性试验的全部结果。

结语

本次会议首次对苯霜灵进行了毒理学评价。1986年的JMPR只对其残留物进行了评价。正像那次会议指出的那样，苯霜灵完全能被代谢，在大鼠组织内没有累积。全面的短期和长期饲料投药表明，苯霜灵是一种低毒农药。饲喂 ≥ 1000 ppm苯霜灵日料14周的大鼠和饲喂78周（3000ppm）的小鼠都出现了肝肿大。然而，饲喂2年1000ppm苯霜灵的大鼠或饲喂1年800ppm的狗却没有发生肝肿大。

会议结论认为，尽管在啮齿动物中观察到的肝肿大毒理学意义是可疑的，但仍可作为确定无作用剂量以及估计ADI的依据。