

农药的设计与开发指南
(第二册)

农药的代谢降解与毒理

〔日〕山本 出 主编
深见 顺一

化学工业出版社

农药的设计与开发指南

(第二册)

农药的代谢降解与毒理

〔日〕山本 出 主编
深见 顺一

韩燕莱 李 范 译
李 范 校

化学工业出版社

内 容 提 要

本书分两部分：第一部分叙述农药的代谢降解，包括农药代谢研究法，在哺乳动物、昆虫、植物、土壤和土壤微生物、水生生物体内的代谢，光分解，模拟生态系，与代谢有关的酶；第二部分农药的生态毒理学，包括农药与环境、对水生动物的影响，农药在土壤中的动态，生物浓缩，农作物中残留农药等问题。该书进行了全面系统的综述，反映了农药的代谢降解与生态毒理学领域内的研究进展情况。在各章节后附有大量参考文献。

可供从事农药、化学、生物、卫生以及环保科研、教学、生产的科技人员、管理人员以及有关的大学生和研究生参考。

出版说明

“农药—デザインユと开发指针一”是由日本山本出和深见顺一主编，由各方面专家四十余人执笔编写的一本综合性农药科学全书。以设计开发农药新品种为主线，从化学、生物学等方面的关系来研究农药，比较系统地介绍了各个领域内当今农药科学的进展，专家们分别在综述文献的基础上提出了本人见解和今后发展方向，从而使这本书具有一定学术水平。我社组织全国有关同志翻译了全书，无疑对我国从事农药新品种创制，开发新农药途径等方面科研人员有所帮助，对高等农业院校教学、高年级学生、研究生学习均有一定参考价值。

鉴于本书篇幅太大，为了方便读者，我们将该书分四册出版。

- 第一册 农药的生理活性和作用机制及今后的农药
- 第二册 农药的代谢降解与毒理
- 第三册 农药的选择毒性与抗性
- 第四册 农药的分子设计

目 录

第一部分 农药的代谢和降解

第一章 农药代谢概论	1
第一节 从环境毒理学来看农药的代谢降解	1
第二节 代谢降解研究和新农药创制	15
结束语	17
第二章 农药的代谢和降解	19
第一节 代谢研究法	19
引言	19
1. 放射性同位素	19
2. 实验条件	24
3. 监 测	26
4. 输导分布	27
5. 抽出、精制	29
6. 薄层色谱法(TLC)	32
7. 缀合体和“缀合残留”	34
8. 体外代谢	35
结束语	40
参考文献	41
第二节 在哺乳动物体内的代谢	43
引言	43
1. 吸收、排泄 ^[18,43]	44
a. 吸 收	44
b. 排 泄	45
2. 代 谢	46
a. 肝微粒体氧化酶的氧化 ^[37]	47

b. 肝微粒体氧化酶系统以外的氧化反应	52
c. 还 原	53
d. 加水分解 ⁽⁶⁾	54
e. 环氧化物水合酶	56
f. 关于谷胱甘肽(GSH)S-转移酶的反应	57
g. 脱卤化	58
h. 缩合 ⁽⁴²⁾	58
3. 投与量, 种类差别 肝故障对代谢的影响	60
a. 投与量	60
b. 种类差别	60
c. 在肝病变大鼠体内的代谢	63
d. 在肝脏以外脏器的代谢	65
4. 分子结构与生物分解性	67
a. 拟除虫菊酯类杀虫剂 ^(5,14,38,58,39)	67
b. 滴滴涕同系物	76
5. 在代谢中的立体特异性	76
a. 微立体氧化酶系统	77
b. 芳基酯酶	79
c. 谷胱甘肽S-转移酶	81
结束语	82
参考文献	83
第三节 在昆虫体内的代谢	85
引 言	85
1. 在昆虫体内的代谢模式	86
a. 氧 化	86
b. 还 原	88
c. 加水分解	89
d. 缩 合	89
2. 杀虫剂的代谢	92
a. 有机氯类杀虫剂	92

b. 有机磷杀虫剂	97
c. 氨基甲酸酯杀虫剂	101
d. 其它杀虫剂	104
结束语	107
参考文献	107
第四节 在植物体内的代谢	111
引言	111
i. 杀虫剂	111
a. 有机磷剂	112
b. 氨基甲酸酯	119
c. 拟除虫菊酯	125
d. 有机氯剂	126
2. 杀菌剂	128
a. 有机磷剂	128
b. 稻瘟醇(PCBA)	131
c. 苯菌灵和甲基托布津	131
d. 丁赛特(Denmert)	132
e. 乙撑双二硫代氨基甲酸	133
3. 除草剂	134
a. 酰胺及酰替苯胺类	134
b. 硫代氨基甲酸酯类	135
c. 苯氧羧酸类	137
d. 二甲醚类	139
e. 三氮苯类	142
f. 其它除草剂	144
4. 综合残留	145
结束语	147
参考文献	148
第五节 土壤及土壤微生物的分解	152
引 言	152

1. 土壤中农药的分解和微生物	152
a. 微生物对分解的作用	152
b. 土壤中的农药分解菌	155
c. 农药的分解途径	161
2. 各种农药的代谢、分解	161
a. 杀虫剂	164
b. 杀菌剂	174
c. 除草剂	182
参考文献	201
第六节 在水生生物体内的代谢	211
引言	211
1. 有机氯杀虫剂	211
a. 滴滴涕	211
b. 甲氧滴滴涕	213
c. 艾氏剂	214
2. 有机磷杀虫剂	215
a. 杀螟松	216
b. 毒死蜱	217
c. 其它有机磷剂的代谢	219
3. 其它	223
a. 五氯酚	223
b. 鱼藤酮	223
结束语	225
参考文献	226
第七节 光分解	227
引言	227
1. 产生光化学反应的条件	229
2. 实验方法	231
a. 光源	231
b. 反应器具	232

c. 照射方法	233
3. 光增敏和消光	236
a. 增敏剂和消光剂	237
b. 光增敏氧化反应	238
c. 增敏反应的复杂性	239
d. 环境中存在的天然增敏剂	240
e. 促进残留农药光分解的方法	243
f. 易分解农药的光分解抑制方法	244
4. 农药光分解的例子	244
a. 2,6-二硝基苯胺类除草剂	245
b. 狄氏剂	247
c. 光加溶剂分解	248
d. 有机磷剂	250
5. 与其它研究领域的关系	252
a. 残留分析上的应用	252
b. 与光生物学(光生物化学)的关系	252
参考文献	254
第八节 模拟生态系统	261
引 言	261
1. 陆-水系模式	262
a. 生物浓缩性和生物降解性	263
b. 筛 选	265
c. 比较代谢	266
d. 农药的相互作用	269
2. 改进型陆-水系模式	269
3. 陆系模式	271
4. 水田模式	275
5. 水系模式	276
6. 结束语	279
参考文献	280

第九节 参与代谢的酶系	281
1. 氧化酶	282
a. 动物微粒体氧化酶系	282
b. 植物氧化酶	287
c. 微生物氧化酶	289
2. 还原酶	292
3. 水解酶	293
a. 酯酶	293
b. 酰胺酶	299
c. 环氧水化酶	302
4. 结合酶	302
a. 一般的转移酶	302
b. 谷胱甘肽转移酶	305
5. 卤素代谢酶	307
参考文献	311

第二部分 农药的生态毒理学

第一章 农药与环境	316
引言	316
第一节 农药使用和有用动植物受害	319
第二节 农药残留毒性与环境污染问题	321
第三节 现行农药管理法中农药登记的条件	322
第二章 对水生动物的影响	326
第一节 防止农药对水生动植物危害对策的经过和现状	326
第二节 农药对水生动植物影响的评价	332
第三节 农药对鱼贝类的毒性和水温的关系	333
第四节 农药对出现变形鱼的影响	334
第五节 农药的代谢分解物对鱼贝类的毒性	335
第六节 海水驯养的淡水鱼对药剂的敏感性	336
第七节 农药对水生动物的复合作用	336

第八节 农药的安全浓度和对鱼类毒性的再评价	337
1. 农药对水生动物的危险度	337
2. 有特异作用性农药的评价	339
第九节 农药对鱼类毒性的评价和今后的问题	339
参考文献	380
第三章 农药在土壤中的动态	390
引言	390
第一节 农药在土壤中的残留	391
1. 农药散布后的去向	391
2. 各种农药的残留	391
3. 与农药残留有关的因素	397
a. 农药的化学、物理化学性质与土壤残留	399
b. 农药的剂型、施用方法等与土壤残留	399
c. 农耕状态与土壤残留	401
d. 气象与土壤残留	401
e. 土壤种类(性质)与土壤残留	402
f. 土壤环境与药剂的分解	406
第二节 农药在土壤中的行动	411
1. 农药的土壤吸附和移动	411
a. 农药种类与土壤吸附	412
b. 和吸附有关的土壤因素	412
c. 土壤中农药的移动和溶脱	414
d. 流 失	415
e. 挥 散	415
f. 土壤中农药的吸附、移动与生理活性	417
第三节 农药对土壤生物的影响	420
a. 对土壤微生物的影响	420
b. 对土壤动物的影响	423
c. 农药对植物的影响	424
结束语	424

参考文献	426
第四章 生物浓缩	430
引言	430
第一节 生物浓缩的含意	430
第二节 生物浓缩对生物的不良影响及事例	433
第三节 支配生物浓缩的因素	436
第四节 生物浓缩的预测手段及应用例	440
1. 有机概念图的应用	440
2. 分配系数与生物浓缩的关系	441
3. 模拟生态系	444
4. 全身放射自显影的应用	449
5. 生物浓缩预测手段的比较讨论	450
结束语	452
参考文献	453
第五章 农作物的农药残留问题	455
第一节 残留调查的意义	455
第二节 农药残留的实际情况	456
1. 农药的附着	456
2. 残留农药的移动	457
3. 残留农药的减少	459
a. 表面附着时	459
b. 内吸传导及由根部吸收	461
第三节 残留农药的调查方法	462
1. 设计与试样的采取	462
a. 残留农药调查的设计	463
b. 实施方法	464
2. 采收的试样的运输和保存	464
a. 运输	464
b. 保存	465
3. 试样的前处理	465

4. 分 析.....	466
a. 抽 出.....	466
b. 净 化.....	467
c. 气相色谱法.....	469
d. 其它定量方法.....	473
e. 其它注意事项.....	473
5. 回收率和检出界限.....	474
第四节 残留标准和安全使用.....	476
参考文献.....	478

第一部分 农药的代谢和降解

第一章 农药代谢概论

对农药代谢、分解的研究持有两种观点：一为研究农药对所谓非靶标物体的影响，通常包括在所谓的环境毒理学 (environmental toxicology) 内。另一种作为作用机制研究的一个环节，以研究靶标物体的抗性机制、选择性机制的生化学为目的。虽因观点不同，对象的变换，但此两者未必能完全分开。研究化合物在环境中的行动，是创制新农药化合物的线索，例如杀虫剂在昆虫体内的代谢，可能直接列入该化合物环境毒理学的比较代谢研究中的一部分。

第一节 从环境毒理学来看农药的代谢降解

从环境毒理学的观点，进行的代谢分解研究，以确保农药对人及环境的安全性为最终目的。人不仅在制造农药、使用时接触农药，摄食有残留的食品(没有直接施用农药，例如在污染●水体中捕获的鱼贝类)，也摄食了农药或其代谢、分解产物。假如，作为食物的生物虽没有受到农药的污染，长期广泛的自然环境的污染，亦会招来生态系统的破坏，必定使人类的未来陷入危机。因此，此处所说的代谢分解研究，必须尽可能正确的以掌握包括人类在内的全部环境中农药的行动、命运为目的。

● 此处暂用“污染”术语，是极不准确的使用。

农药对环境的影响，从短期的到长期的有种种情况，这种研究必须对任何情况都得出解答。

当然，农药对人及环境的影响，仅进行化学的、生化学的研究并不能搞清楚。与生物学的试验、研究(通常被称为毒性试验，占有相当大的部分)相接合，为明确原始因果全貌的有力手段。然而，动辄忽视代谢、分解研究和毒性试验的综合化，毒性研究者不能理解化合物的行动，代谢研究者往往只追究化合物的归趋，不关心毒物学的意义，不管进行如何精细的代谢、分解研究，或进行任何庞大的毒性试验，以追求确保农药的安全性的目标，都是困难的。

在动物体内的代谢

采用放射性同位素后，已可方便的进行精密的代谢、分解研究，对此日本已有20年的历史。在过去的20年，同时采用薄层色谱法、气相色谱法、高压液相色谱法(HPLC)为代表的各种分离技术，及质谱仪、核磁共振波谱仪等，是微量鉴定技术的进行发达时期。若没有这些手段，分离鉴定毫克级以下的代谢产物是极为困难或是不可能的。翻阅十几年前的文献是不足半数的。据笔者的经验，这种级别的代谢产物的分离鉴定，如没有相当大的幸运，大多情况下是难以成功的。现在使用放射性同位素 ^{14}C 具有数毫居/摩尔以上的比放射性，可以很方便地进行很多的代谢研究。 ^{14}C 放出的 β 射线，能量适当，半衰期亦较长，可以不考虑同位素效应，是实用价值最高的放射性同位素。当然要根据研究目的选择分子内标记的位置，通常使用一种标记化合物要完成所有的代谢研究是困难的。对此在一段时期，乐于使用 ^3H ，它比 ^{14}C 便宜，可得到比放射性高的化合物是有利的，主要担心同位素交换结果的可信性，要慎重考虑，因此除了避开特殊用途情况外，可能是没有缺

点的。 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{13}C 、等稳定性同位素，在不同情况下，亦是可用的。

在广泛的环境毒理学研究中，尤以代谢、分解产物的分离、精制时的追踪，未必是容易的。要检出敏感度，与放射性同位素相比，通常较差，在可以利用放射性同位素的地方，并不适当。在这些地方如不使用同位素，进行代谢研究，实际上是极为困难的，即便进行，全部精度显著降低。

哺乳动物代谢研究的目的，为明确该化合物的吸收、分解、排泄、代谢情况。现在从日本的事例来看，很难说已进行了详细的吸收、分布的研究，努力明确吸收(例如血中浓度达到最高值所需的时间)，向各组织间分布所经过的时间，对脏器的亲和性(target organ)，各组织内代谢产物的消长是重要的。更要考虑投与途径、投与量。为了明确体内有无贮留，连续投与时的代谢、排泄模式有无变化，可采用连续投与放射性同位素(二周至一月)。以非放射性化合物作前处理后，一次投与放射性同位素的方法，可以用来明确代谢模式的变化。此时可并用全身放射自显影，直接观察分布状况，也是经常使用的。大型放射自显影所给与的知识是有限度的，尽可能优先用于脏器、组织的分析。

在分离鉴定组织，排泄物中的代谢产物时，先要充分考虑，除去大量的夹杂成分，以提高效率。在众多的成分中，尽量明确其结构，可能含有重要的很少量的中间代谢产物。在笔者的研究室以明确 ^{13}C 总量的90%以上，占 ^{14}C 量1%以上的化合物的结构为目标。鉴定受含量的制约、分离单体后以物理化学的，有机化学的方法，来确定结构。对照化合物在共用色谱法分析时因其行动一致，在鉴定时，必须慎重选择色谱法的条件。水溶性代谢产物，经常以未经鉴定的原状残存，缀合型的情况时，多采用以适当的酶处理制得的糖苷配基来确定结构。并与高压

液相色谱法、FDMS^①、电泳等配合试用于各成分的分离鉴定。

在体外的试验，反应系统比较单纯，生成物的分离精制多较体内试验容易。因而对反应体系的阐明，体内试验重复快，确认不能捕捉的中间代谢产物是有力的。在体内试验情况下，经常得出显著差异的结果来。例如对硫磷- NO_2 基的还原酶活性，体外试验在种种动物种间，已得到证明，此化合物体内试验，几乎不产生期望的代谢(杀螟松的体内试验，大鼠、兔的代谢产物中，常见到 $-\text{NO}_2$ 被还原为 $-\text{NH}_2$ ，这自然可认为是肠内细菌的作用)。又如后所述(本书第二章第二节)在肝脏病变大鼠的体外试验，杀螟松的代谢能力有相当程度的降低，体内试验与正常大鼠示有同样的代谢模式。所以，在环境毒理学值得重视体内试验，体外试验的结果。不过是起辅助性作用，两者不可同等对待。

代谢研究通常使用正常的实验动物、SPF^②动物，并不是完全无菌，不过是肠内细菌它对代谢可以忽视其影响。关于化合物所表现的毒性都是相同的，例如苏铁果实中存在的苏铁苷-甲基-氧化偶氮基甲醇(cycasin-methyl azoxy-methanol)的糖苷，经肠内微生物游离出致癌性糖苷配基，即为苏铁苷(cycasin)是表现毒性的第一阶段。近来肠内细菌的分离，鉴定的进展等所具有的生理的意义、已逐渐阐明体内试验农药的代谢，可以看作是肠内细菌所发挥的作用。

与正常动物对比，阐明各种模式患病动物对化合物的代谢，有助于探讨全人类的农药安全评价。下面(本书第二章第二节)稍详述投与四氯化碳、低蛋白高脂肪食物培育的实验性肝

① field desorption mass spectrometry 场解吸质谱分析法

② specific pathogen-free animal 无特异病原动物。