



农药残留 风险评估与毒理学 应用基础

李倩 柳亦博 滕葳 柳琪 编著

NONGYAO CANLIU
FENGXIAN PINGGU YU DULIXUE
YINGYONG JICHU



化学工业出版社

农药残留 风险评估与毒理学 应用基础

李 倩 柳亦博 滕 葳 柳 琪 编著



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书在简要介绍农药毒理学基本概念等内容的基础上,详细介绍了农药的毒性作用与代谢、农药在生态环境中的残留和降解、农药毒理学试验方法、农药环境毒理学评价方法、农药使用的危险性评价和毒理学方法的应用。内容翔实,可以使读者对农药残留风险评估及毒理学应用的基础知识和评估方法有初步的了解和掌握。

本书可供从事食品、农产品安全生产监管、标准化研究与风险评估,食品安全研究与检测、农药研发、生产、使用人员及毒理、药理、卫生、医学等相关学科的科技人员参考,也可供高等院校相关专业师生阅读。

图书在版编目(CIP)数据

农药残留风险评估与毒理学应用基础/李倩等编著.
北京:化学工业出版社,2014.11
ISBN 978-7-122-21908-4

I. ①农… II. ①李… III. ①农药残留量分析-研究
②农药毒理学-研究 IV. ①X592②S481

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第225538号

责任编辑:刘军 张艳
责任校对:边涛

文字编辑:孙凤英
装帧设计:关飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装订:三河市胜利装订厂

710mm×1000mm 1/16 印张21½ 字数432千字 2015年1月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:78.00元

版权所有 违者必究

前言

农药的使用是人类农业发展史中的里程碑事件。自从农药问世以来，其使用便与人类生活及生产密切相关，并对自然环境及人类健康产生了显著的影响。纵观历史，早在数千年前已有人类在农业生产中使用农药的记录，自 1938 年 Mueller 合成 DDT，1941 年 Pokorney 合成 2,4-D，1942 年 Schraden 合成 TEPP，1944 年又合成对硫磷后，便宣告人类农业进入了有机农药时代，迄今为止已有数千种有机农药相继问世。目前全球农业种植中最常用的农药有数百种。农药的合理使用已成为当前农业生产上保产与增产的有效措施，并成为卫生保健领域中除害灭病、维护人类健康的措施之一。据世界各地的研究资料表明，不施用农药时，农作物病虫害使产量损失 30%~50%；在卫生防疫上，由于采用 DDT 等措施消灭虱、蚊等，防止了整个欧洲的斑疹伤寒、疟疾和乙型脑炎的蔓延和传播，使得印度疟疾病人从 1952 年的 7500 万例，降低到 1964 年的 10 万例，取得了明显的成效。但是，由于农药的成分多为非自然存在的物质，对其不当地使用极易降低农产品品质，进而影响农产品的国际贸易，甚至引发中毒事故、环境污染、生态破坏等公害事件。同时，农药对机体和环境也有不同程度的危害，对生态环境有一定破坏作用。例如，日本水俣病的发生就是由于有机汞剂污染水源，引起水生生物被污染或死亡，导致以鱼虾为主食的飞禽走兽中毒死亡，甚至种属濒临灭绝，既危害了人体的健康，也破坏了生态环境。农药在食物中的残留量在长期慢性作用下易诱发婴儿畸形，并导致人群中癌症发病率增高，这是值得政府与社会重视的公共问题。因此，无论是从生产、保健还是环境保护方面来看，明确农药对机体的危害原因、条件、规律与机制，均是一项亟待解决的问题。只有充分了解与掌握农药的性质、毒性与作用机制，才有可能充分利用农药的有利方面，防止农药危害的发生。

现代农药毒理学研究已逐步明确建立起系统的评价理论体系，通过系统的试验评价可以明确每种试验农药的毒理学特性，如：①农药对机体可能诱发的毒性（急性、慢性、致突变、致畸变、致癌变等）；②在空气、水、土壤、食物、职业和居住生活环境中农药对人群健康的影响；③农药对试验动物和人的毒性作用；④农药进入机体的途径、代谢过程、引发毒性的机制及风险评价；⑤农药中毒的诊断、治疗及预防的原则和措施等。目前现代农药的应用与农业生产和人类生活的各个方面都息息相关，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

一个全面的了解。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，这对于农药的合理开发和科学应用是不可或缺的。

本书通过对农药毒理学基本概念、农药的毒性作用与代谢、农药在生态环境中的残留和降解、农药毒理学试验方法、农药环境毒理学评价方法、农药使用的危险性评价和毒理学方法应用的介绍，使读者初步了解和掌握农药残留风险评估及毒理学应用基础知识和方法，以提高读者农药残留风险评估及毒理学应用的意识和能力。书中所引用文献列举附后，在此对有关文献作者谨致谢忱。

本书作者李倩博士是山东省标准化研究院标准化技术研究中心的研究人员，负责本书提纲的拟定、协调、资料整理、撰写与统稿工作；柳亦博为北京师范大学博士研究生，负责本书部分章节的资料整理与撰写工作。滕葭、柳琪是山东省农业科学院农业质量标准与检测技术研究所、山东省食品质量与安全检测技术重点实验室、农业部食品质量监督检验测试中心（济南）和农业部农产品风险评估实验室的专职研究人员，参加本书资料的收集、撰写工作。

本书可供从事食品、农产品安全生产监管，食品安全风险评估研究与检测、农药研发、生产、使用人员及毒理、药理、卫生、医学等相关学科的科技人员参考，也可供高等院校相关专业师生阅读。

由于作者水平有限，书中难免有疏漏与不足之处，敬请专家和同仁批评指正。

编著者

2014年9月30日

目 录

第 1 章 绪 论	1
1.1 农药的毒性	1
1.2 农药毒理学与农药环境毒理学	3
1.3 农药毒理学的研究方法	4
1.3.1 农药试验的基本要求	4
1.3.2 实验室方法	6
1.3.3 临床观察和现场调查	8
1.4 农药环境毒理学的研究方法	9
1.4.1 农药对生态环境的影响	10
1.4.2 农药的生态效应	12
1.5 农药毒理学的应用	14
1.5.1 农药毒理学是农药风险评估的基础	15
1.5.2 农药健康风险评估	16
1.5.3 农药环境风险评估	16
1.5.4 农药危害(风险)鉴定的考察内容	17
第 2 章 农药毒理学基本概念	22
2.1 毒物	22
2.1.1 毒物的分类	22
2.1.2 毒性	23
2.1.3 毒性参数	23
2.1.4 剂量-反应关系和剂量-效应关系	28
2.2 损害作用和非损害作用	29
2.2.1 急性毒性	30
2.2.2 亚急性毒性	31
2.2.3 慢性毒性	31
2.2.4 迟发性毒性作用	32

2.2.5	远期毒性作用	32
2.2.6	联合毒性作用	32
2.2.7	毒性作用发生的部位	34
2.2.8	毒性损伤可恢复性	34
2.3	毒性作用机制	35
2.4	影响农药毒性的主要因素	37
2.4.1	毒物本身因素	37
2.4.2	化学结构	38
2.4.3	化学纯度	40
2.4.4	物理性质	40
2.4.5	染毒条件	41
2.4.6	机体因素	43
第3章	农药的毒性作用与代谢	54
3.1	农药在人体内的代谢	55
3.1.1	我国农药中毒的农药类别分布特点	56
3.1.2	我国农药中毒的死亡情况	57
3.1.3	农药对人体的慢性危害	57
3.1.4	人体对农药的暴露途径	58
3.1.5	农药的吸收	60
3.1.6	农药对人体中毒的危害症状	67
3.1.7	农药的分布与储存	69
3.1.8	农药在体内的生物转化	79
3.1.9	毒物进入机体的数学研究方法	90
3.1.10	农药的排泄	92
3.2	农药在昆虫体内的代谢	97
3.2.1	氧化	97
3.2.2	还原	98
3.2.3	水解	98
3.2.4	结合	98
3.3	农药在植物体内的代谢	98
3.3.1	杀虫剂	98
3.3.2	杀菌剂	100
3.3.3	除草剂	101
3.3.4	取代脲类	103

3.4 农药在水生生物体内的代谢	103
3.4.1 有机氯	103
3.4.2 有机磷	103

第4章 农药在生态环境中的残留和降解 105

4.1 影响农药残留降解的因素	105
4.2 影响农药降解速率的主要农药性质	106
4.2.1 光稳定性	106
4.2.2 化学稳定性	119
4.2.3 微生物降解稳定性	119
4.2.4 农药挥发性	126
4.2.5 农药水溶性和脂溶性	131
4.2.6 农药制剂	145
4.3 农药在生态环境中的降解	146
4.3.1 农药在生态环境中的降解模式	148
4.3.2 多次施药的农药残留量数学表达式	150
4.3.3 部分农药在田间土壤中的吸附与降解特性	159
4.3.4 农药的排毒系数	167

第5章 农药毒理学试验方法..... 169

5.1 农药毒性及其研究方法	169
5.1.1 急性经口毒性试验——霍恩氏法	169
5.1.2 急性经口毒性试验——序贯法	171
5.1.3 急性经口毒性试验——概率单位法	174
5.1.4 急性经皮毒性试验	177
5.1.5 急性吸入毒性试验	179
5.1.6 皮肤刺激性/腐蚀性试验	183
5.1.7 急性眼刺激性/腐蚀性试验	185
5.1.8 短期重复经口染毒(28d)毒性试验	188
5.1.9 短期重复经皮染毒(28d)毒性试验	190
5.1.10 短期重复吸入染毒(28d)毒性试验	194
5.1.11 亚慢性毒性试验	198
5.1.12 急性迟发性神经毒性试验	202
5.1.13 慢性毒性试验	204

5.2 “三致”效应及研究方法	208
5.2.1 体内哺乳动物骨髓嗜多染红细胞微核试验	208
5.2.2 体内哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验	211
5.2.3 哺乳动物精原细胞/精母细胞染色体畸变试验	215
5.2.4 啮齿类动物显性致死试验	218
5.2.5 体外哺乳动物细胞染色体畸变试验	221
5.2.6 体外哺乳动物细胞基因突变试验	223
5.2.7 哺乳类动物细胞 DNA 损害与修复/程序外 DNA 合成体外试验	227
5.2.8 致畸试验	233
5.2.9 两代繁殖毒性试验	236
5.2.10 致癌试验	239
5.2.11 慢性毒性与致癌合并试验	244
5.3 免疫毒性、内分泌干扰等试验	249
5.3.1 皮肤变态反应(致敏)试验	249
5.3.2 代谢和毒物动力学试验	253
5.3.3 体内哺乳类动物肝细胞程序外 DNA 合成(UDS)试验	261

第 6 章 农药环境毒理学评价方法 264

6.1 化学农药环境安全评价	264
6.1.1 基础资料	264
6.1.2 必备资料	265
6.1.3 补充资料	265
6.2 农药环境评价试验方法	265
6.2.1 农药理化性质与环境行为试验方法	265
6.2.2 农药熔点	266
6.2.3 农药水溶解度	266
6.2.4 农药分配系数	267
6.2.5 农药挥发作用	268
6.2.6 农药土壤吸附作用	269
6.2.7 农药淋溶作用	270
6.2.8 农药光降解作用	271
6.2.9 农药水解作用	271
6.2.10 农药土壤降解作用	272
6.3 农药对环境生物毒性试验方法	273
6.3.1 农药的鸟类毒性试验	273

6.3.2	农药的蜜蜂毒性试验	274
6.3.3	农药的家蚕毒性试验	274
6.3.4	农药的天敌赤眼蜂毒性试验	275
6.3.5	农药的蛙类毒性试验	275
6.3.6	农药的蚯蚓毒性试验	276
6.3.7	农药的土壤微生物毒性试验	276
6.3.8	农药的鱼类及虾类毒性试验	276
6.3.9	农药的水蚤毒性试验	277
6.3.10	农药的藻类毒性试验	277
6.3.11	农药植物敏感性测定	278
6.3.12	农药生物富集作用测定	278
6.4	农药对环境生物毒性评价的推荐标准	279
第7章	农药使用的危险性评价	281
7.1	农药使用的危险性单因素评价	281
7.1.1	农药使用量指标	281
7.1.2	农药急性毒性指标	282
7.1.3	农药“三致”作用	282
7.1.4	农药慢性毒性指标	283
7.1.5	农药在环境中降解速率评价指标	284
7.1.6	农药对鱼和蜜蜂毒性的评价指标	284
7.1.7	对眼睛和皮肤刺激作用的评价指标	285
7.1.8	附加评价参数	285
7.2	农药使用危险性的综合评价	286
7.2.1	苔菲尔专家综合评价法	286
7.2.2	农药参数加权法	287
7.2.3	农药毒性负荷加权法	287
7.2.4	农药急性毒性加权评价法	288
7.2.5	综合评价指数的分级和评价方法比较	288
7.3	对多个物种的毒性及其评价	289
7.3.1	安全系数法	290
7.3.2	公式外推法	290
7.4	农药使用生态环境危险性评价方法的应用	291
7.4.1	农药的使用危险性级别评价	291
7.4.2	农药使用的危险性比较	292

7.4.3	新开发农药的使用危险性评价	292
7.5	农药污染评价示例	293
7.5.1	农药污染程度的预测评价	293
7.5.2	预测评价举例	295
7.6	生态环境中使用农药的残留量及安全期的计算方法	298
7.6.1	数据	298
7.6.2	按照时间选择残留结果	298
7.6.3	残留结果校正	299
7.6.4	方法 I	299
7.6.5	方法 II	302
7.6.6	最终评定	303
7.6.7	选择适当方法	304
7.6.8	特殊情况	304
7.6.9	附件 1	305

第 8 章 毒理学方法的应用 307

8.1	苹果汁中甲胺磷、乙酰甲胺磷残留的风险评估研究实例	307
8.1.1	风险评估	307
8.1.2	风险管理措施识别	322
8.1.3	人体健康监控建议	323
8.2	农药毒死蜱生态风险评价研究实例	324
8.2.1	毒死蜱的理化特性和环境行为特性	324
8.2.2	毒死蜱在我国登记使用情况	325
8.2.3	毒死蜱对水生生物风险评价	325
8.2.4	毒死蜱对陆生生物鸟类的风险评价	329
8.2.5	毒死蜱对蜜蜂的风险评价	331
8.2.6	毒死蜱对地下水的污染风险评价	331
8.2.7	毒死蜱风险评价结论	332
8.2.8	研究结论	332

参考文献 334

第 1 章

绪 论

农药既是农业生产中的重要投入品，也是一类有毒化学品。目前，许多健康问题、疾病都与农药污染有关。中国是农药生产与使用大国，也是农药进口与出口大国。农药与人类及环境关系非常密切，在人一生中直接或间接暴露的外来化学物质中，农药占首位。开展农药毒理学研究及风险评估，加强农药监管和科学合理使用，是我国面临的一项重要工作任务。

1.1 农药的毒性

农药的毒性是其能否危害环境与人畜安全的重要指标。农药毒理学评价指标主要有生物的急性毒性、亚急性毒性与慢性毒性、“三致”性以及生态毒性等。急性毒性是衡量农药毒性强弱的常用指标。农药对哺乳动物的毒性测定，国际上常用的试验动物有大白鼠、小白鼠、豚鼠、兔、狗和羊等。

我国执行的农药急性毒性分级标准见表 1-1；WHO 建议的农药毒性分级见表 1-2；常用农药对大白鼠的急性毒性数据见表 1-3。

表 1-1 我国执行的农药急性毒性分级标准

给药途径	剧毒	高毒	中等毒	低毒
大鼠经口 24h LD ₅₀ /(mg/kg)	<5	5~50	50~500	>500
大鼠经皮 4h LD ₅₀ /(mg/kg)	<20	20~200	200~2000	>2000
大鼠吸入 2h LC ₅₀ /(mg/m ³)	<20	20~200	200~2000	>2000

根据上述划分标准，我国已登记或曾经登记使用过的农药品种中，甲胺磷、久效磷、对硫磷、甲基对硫磷、甲拌磷、氧乐果、水胺硫磷、涕灭威、克百威、安妥、磷化锌、灭鼠优、杀鼠灵、鼠甘伏等均属剧毒或高毒农药。高毒农药在我国经常使用的一百多种农药品种中所占比例不大，但在我国农药使用总量中仍占有相当

表 1-2 WHO 建议的农药毒性分级

毒性级别	大鼠 LD ₅₀ /(mg/kg)			
	经口		经皮	
	固态	液态	固态	液态
极毒(I a)	≤5	≤20	≤10	≤40
高毒(I b)	5.1~50	21~200	10.1~100	41~400
中等毒(II)	51~500	201~2000	101~1000	401~4000
低毒(III)	>500	>2000	>1000	>4000

表 1-3 常用农药对大白鼠的急性毒性数据 (LD₅₀) 单位: mg/kg

农药	经口	经皮	农药	经口	经皮
六六六	1200	900	三唑锡	76~180	1000
林丹	125	900~1000	三氯杀螨醇	684~809	1870
滴滴涕	113~118	2510	双甲脒	600~800	>1600
毒杀芬	80~90	>1000	克螨特	2200	3476
二嗪磷	285	455	苯丁锡	2631	>1000
马拉硫磷	2800	4000~6150	溴螨酯	>5000	>4000
久效磷	8~23	354	杀鼠迷	5~25	25~50
水胺硫磷	25~36	197~218	溴敌隆	1.125~1.75	9.4
乐果	245	700~1150	稻脚青	468	1000
对硫磷	3.6~13	55	异稻瘟净	490	5000
甲拌磷	1.6~3.7	2.5~6.2	稻瘟净	237	570
甲胺磷	29.9	354~380	甲基硫菌灵	6640~7500	>10000
甲基对硫磷	14~24	61~67	甲霜灵	669	>3100
甲基异柳磷	28.4~29.69	49.2~60.08	十三吗啉	558	>4000
亚胺硫磷	230~299	>1000	三环唑	237	>2000
伏杀硫磷	261~282	>20000	三唑酮	1000~1500	>1000
杀螟硫磷	400~800	1200~1300	多菌灵	>10000	>15000
辛硫磷	1976~2170	1000	恶霉灵	3909~4678	>2000
混灭威	295~1050	>400	哒嗪硫磷	769.4~850	2100~2300
三氟氯氰菊酯	56~79	632~696	毒死蜱	135~163	>2000
戊菊酯	2413	9000	敌百虫	560~630	>2000
甲氰菊酯	66.7~70.6	870~1000	敌敌畏	56~80	75~107
炔呋菊酯	1950	>3500	倍硫磷	190~615	330~500
氟胺氰菊酯	261~282	>20000	氧乐果	50	700
氰戊菊酯	451	>5000	啶硫磷	71	1750
氟氰戊菊酯	67~81	>1000	啞啉氧磷	183.4	1062
胺菊酯	>5000	>5000	稻丰散	440	2100
联苯菊酯	54.5	>2000	磷胺	17.4	374
氯氰菊酯	251	1600	甲萘威	500~850	>4000
氟氯氰菊酯	600	>5000	仲丁威	410~635	>500
氯菊酯	430~4000	>4000	杀螟丹	325~345	>1000
溴氰菊酯	138.7	>2940	异丙威	403~485	>500
杀虫双	234~451	2062	克百威	8~14	>10000
杀虫环	273~310	880~1000	抗蚜威	68~147	>500

农药	经口	经皮	农药	经口	经皮
速灭威	498~580	6000	伏草隆	6416	>2000
涕灭威	0.93	5	绿麦隆	>10000	>2000
萎锈灵	3820	>8000	西玛津	>5000	>3100
稻瘟灵	1190~1340	>10250	莠去津	1780	7500
灭瘟素	55.9~56.8	>500	异噁草松	2077~1369	>2000
多抗霉素	>20000	>1200	百草枯	112~150	240
春雷霉素	>8000	>4000	三氯喹啉酸	2680	>2000
2甲4氯钠	612	>2000	苄嘧磺隆	>5000	>2000
禾草灵	563	>5000	敌草快	231	50~100
五氯酚钠	126±40	250	绿草定	630~729	350
乙氧氟草醚	>5000	>5000	喹禾灵	1480~1670	>10000
氟乐灵	>10000	>20000	噁草酮	8000	8000
丁草胺	>2000	>3000	燕麦枯	239	240
甲草胺	930	13300	草甘膦	4300	>2000
丙草胺	6099	>3100	多效唑	1300~2000	>2000
敌稗	1400	7080	矮壮素	883	50~100
禾草特	468~705	>1200	灭多威	17.0~23.5	>10000
甜菜宁	8000	>4000	吡嘧磺隆	>5000	8000

大的比例，这些农药的单位面积用量虽较有机氯农药降低了一个数量级，但其毒性却比有机氯农药高出 10 倍甚至百倍以上，我国近年来发生的农药中毒事故大都集中于这些高毒农药品种。

1.2 农药毒理学与农药环境毒理学

农药毒理学是研究农药对生物（人、动物、植物）有害作用的应用科学，是毒理学的一个分支。农药毒理学评价是将试验动物暴露于不同水平的农药，经不同时期（数小时至数年）和生命阶段，同时将特定的细胞、细胞系暴露于不同浓度的农药，经较短的时期（数小时至数天），通过农药毒性试验评价短期暴露是否产生急性效应（如眼与皮肤刺激、死亡）和长期暴露是否产生慢性效应（如肝功能异常、生殖缺陷、癌），并根据结果进一步研究农药与生物系统的相互作用，了解产生毒性的机制，以便毒理学家与风险评估人员做出风险评估，即预告人群暴露于农药的风险，从而为农药研发机构、企业和政府部门决策提供科学依据。

农药进入自然界后会发生渗透、滞留、扩散、逸失等移动行为，蓄积、富集等吸收行为，代谢、消解等演变行为以及循环、解吸、辄合、结合、矿化和聚合等多种行为。滞留性农药，尤其是那些长期滞留的化学农药（如有机氯、有机汞农药），进入自然界后，以种种运动形式污染环境。同时，也必然对环境中的生物体（人类和非靶标体，如水生生物、野生动物、有益的微生物类以及植物体等）产生一定的

不良影响。研究农药进入田间后的环境行为和非靶标生物的毒性是“农药环境毒理学”的领域与任务，目的是了解农药产生负面效应的成因，进而提出控制农药污染的措施，达到保护环境可持续发展的目的。农药毒理学和农药环境毒理学是保护人群健康和环境分工协作的两门学科。

1.3 农药毒理学的研究方法

农药毒理学试验的基本原则：应设有对照组，具有可重复性，遵循随机抽样原则，在某些时候，均衡性也是需要考虑的。

1.3.1 农药试验的基本要求

(1) 对照组 对照组除动物不染毒外，其他条件都应与试验组（染毒组）相同。对照组又分为空白对照、溶剂或赋形剂对照和阳性（标准或有效）对照三类，根据具体的试验选择全部或部分对照。为了观察剂量-效应和（或）剂量-反应关系，需要在各染毒组之间进行比较。

(2) 重复 重复有两层含意，一是指染毒组和对照组动物应有一定的数量，个体重复越多越能减少个体差异所引发的误差；二是根据同一试验设计所进行的试验，不同实验室或同一实验室的不同时间进行重复性的同一试验，皆能获得近似的结果。

(3) 随机化 随机化是毒理试验中减低系统误差的重要手段，在动物分组、试验对象选择等操作环节上，必须应用此原则。

(4) 均衡性 如果同时评价不同因素的效应，必须注意均衡性的原则，对进行比较的各组（对照组和试验组）中有可能影响反应的其他已知原因尽可能具有同质性。

1.3.1.1 受试物

(1) 试验前应了解受试物的基本情况和性质，包括但不限于以下信息：产品名称、剂型、有效成分、中英文通用名、化学名称、化学结构式、产品组成（有效成分和其他成分的名称及含量）、理化性质（外观、蒸气压、溶解度、沸点、熔点、水解性、密度、黏度、腐蚀性、旋光度、爆炸性、与其他农药相混性）等。

(2) 应了解受试物生产、加工、储存和使用的有关情况。如原药的生产工艺和方法，制剂的加工生产方法和过程、施用方式、使用范围和用量等。

(3) 开展动物喂养试验的配制饲料，需测定受试物配制的均匀性、稳定性及其含量，并在试验报告中提供相应资料。

(4) 对某些受试物进行不同的试验时应针对试验的特点进行特殊处理，选择适

合于受试物的溶剂、乳化剂或助悬剂。所选溶剂、乳化剂或助悬剂本身应不产生毒性作用，与受试物各成分之间不发生化学反应，且保持其稳定性。一般可选用蒸馏水、食用油、淀粉、明胶、羧甲基纤维素等。

1.3.1.2 试验动物

(1) 试验动物是指经人工饲养，对其携带的微生物实行控制，遗传背景明确或者来源清楚的，用于科学研究、教学、生产、检定以及其他科学试验的动物。首选的试验动物应该是其对受试物的生化转运与人体近似，如果无此资料，则应选择敏感的试验动物。

(2) 试验动物级别的选择应符合国家有关部门的要求，提供的试验动物必须具有品种、品系、遗传学背景、微生物检测状况的资料。开展动物试验时必须遵循关于善待试验动物的有关要求。

(3) 试验动物饲料必须是质量合格的全价饲料。霉烂、变质、虫蛀、污染的饲料，不得用于饲喂试验动物。直接用作饲料的蔬菜、水果等，要经过清洗消毒，并保持新鲜。饮用水必须符合国家《生活饮用水卫生标准》。

(4) 试验动物的垫料应当按照不同等级试验动物的需要，进行相应处理，达到清洁、干燥、吸水、无毒、无虫、无感染源、无污染，符合国家对垫料的有关要求。

(5) 试验动物繁育、生产及实验环境条件和设施必须符合国家标准。

1.3.1.3 染毒途径

毒理试验是在模拟人的暴露条件下进行的，因而试验动物的染毒途径应与人的暴露途径一致。评价农药的安全性，要结合农药的使用特点。人类可以通过呼吸道、食物和饮水、皮肤暴露的方式接触农药，因此，这3种染毒方式都应用于毒理试验。

1.3.1.4 组数与剂量

(1) 一般整体动物试验至少应设3个染毒剂量组和1个对照组，对照组除了不给予受试物外，其他处置方法都应与受试物组相同，如果受试物使用了某种毒性不明的介质，则应同时设空白对照和介质对照。体外试验一般可设置3个或3个以上有效剂量。

(2) 应根据循序渐进的原则设置剂量，即急性毒性试验为亚慢性毒性试验提供剂量依据，而后者又为慢性毒性试验提供依据。如果进行跨越试验的设计，有可能导致剂量设计的错误，影响对受试物的评价。一般而言，设置3个剂量组的重复染毒试验中，高剂量组动物应出现明显的毒性效应，但一般不应出现死亡；低剂量组动物不应出现任何毒性效应，但应高于人的实际接触水平；中剂量组动物可出现轻

度毒性效应。

1.3.1.5 限量试验

很多外源受试物只是在某种特殊条件下才对人体有毒作用,在这种情况下,就没有必要(有时也不可能)进行3个剂量组的完整毒理学试验,只进行1个剂量组的试验能说明“存在”或“不存在”某种毒性即可,进行这种单一剂量组的毒性试验即为限量试验。如大鼠经口染毒测试 LD_{50} ,若受试物毒性很低,则设1个剂量,一般 5000mg/kg ,如果无死亡,则报告为大鼠经口 $LD_{50} > 5000\text{mg/kg}$ 。

1.3.1.6 实验质量

实验室管理符合国家有关规定、规范和标准的要求,鼓励在符合良好实验室操作规范(GLP)的条件下开展毒理学试验。

1.3.1.7 安全系数

安全系数(SF)是根据未观察到有害作用剂量水平(NOAEI)计算日容许摄入量(ADI)时所用的系数,即将NOAEI除以一定的系数得出ADI。所用的系数的值取决于受试物毒作用的性质,受试物应用的范围和用量,适用的人群,以及毒理学数据的质量等因素。

1.3.2 实验室方法

农药毒理学的实验室研究方法,又可进一步分为化学方法和生物学方法两类。化学方法是采用分析化学的手段,研究化学物的组成、理化特性如稳定性、溶解度和解离性等,分析测定环境样品(空气、水、土壤和食品等)和生物材料(血、尿、组织等)中化学物及其代谢产物的浓度。生物学方法包括各种体外实验方法和整体动物实验方法。许多化学物的毒性作用由于不可能直接在人体观察获得,因此只能采用各种生物测试材料来观察化学物的毒性效果,进而预测其对人类和生态环境的毒性作用。近年来,随着细胞融合技术、基因重组技术和超微量分析等高新技术的飞速发展,现代毒理学的生物学研究方法也取得了很大进展。

1.3.2.1 体外实验方法

大量地应用各种体外实验方法,是现代毒理学发展的标志之一。20世纪70年代末以来,分子生物学等高新技术与传统的体外实验方法结合,使体外实验方法的研究和应用发展迅速。现在国内外广泛应用的体外实验方法有:微生物诱变实验、器官灌流、组织薄片培养、单个细胞或细胞受体以及其他亚细胞结构(细胞器)的培养等。其中许多方法已经规范化,并且列为新化学物上市前申报批准的必做实验。近来用于毒理学体外实验的分子生物学新技术和新方法有基因引入、应激基因