

氟虫腈安全性评价资料概述

周彤, 肖洪喜, 周志俊

摘要:

2017年7、8月荷兰、德国下架了一批鸡蛋, 主要是因为荷兰食品安全部门在鸡蛋中检测出高浓度的杀虫剂氟虫腈。氟虫腈是一种苯基吡唑类杀虫剂, 被广泛应用于农作物杀虫、保护动物健康等用途。本文简单介绍该化合物的基本性质和已有的毒理学资料。

关键词: 氟虫腈; 毒理学资料; 安全性评价

引用: 周彤, 肖洪喜, 周志俊. 氟虫腈安全性评价资料概述[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(8): 745-748. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17512

Summary of safety evaluation data of fipronil ZHOU Tong, XIAO Hong-xi, ZHOU Zhi-jun (School of Public Health, Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry Education, Fudan University, Shanghai 200032, China). Address correspondence to ZHOU zhi-jun, E-mail: zjzhou@fudan.edu.cn • The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

In July/August 2017, millions of eggs have being recalled from shops and warehouses in Germany and the Netherlands after some were found containing high levels of fipronil. Fipronil is a phenylpyrazole insecticide, used as the active ingredient in field pest control for corn as well as animal healthcare. This article summarized the typical characteristics and toxicological data of fipronil.

Keywords: fipronil; toxicological data; safety evaluation

Citation: ZHOU Tong, XIAO Hong-xi, ZHOU Zhi-jun. Summary of safety evaluation data of fipronil[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(8): 745-748. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.17512

2017年7、8月, 荷兰、德国各大超市纷纷下架一批鸡蛋, 荷兰政府也在本国、德国和比利时紧急召回数百万枚鸡蛋, 此次紧急召回, 是由于荷兰食品安全部门在147家农场的鸡蛋中检测出杀虫剂氟虫腈, 经调查与荷兰一家为农场提供杀虫服务的公司有关。本次事件是一次严重的公共卫生事件, 食品安全再次引起人们的关注。本文在2008年国内一篇氟虫腈的毒理学综述的基础上^[1], 补充新的信息, 以求展示更全面的资料。

氟虫腈(fipronil), 又名芬普尼, 商品名为锐劲特, CAS号120068-37-3, 分子式 $C_{12}H_4Cl_2F_6N_4OS$ (图1), 分子量437.15, 是一种广谱的苯基吡唑类杀虫剂。1987

年由原法国罗纳-普朗克公司研发, 1993年进入中国市场。应用范围广泛, 可作为多种作物的杀虫剂, 对耐菊酯类、氨基甲酸酯类农药的害虫也有高敏感性。此外, 可用于杀灭猫、狗身上的跳蚤和虱等寄生虫, 机制是能与昆虫的 γ -氨基丁酸(gammar amino butyric acid, GABA)受体结合, 阻断GABA控制的氯离子通道, 干扰中枢神经系统, 导致昆虫神经和肌肉兴奋过度至死亡^[2]。

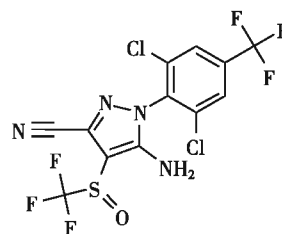


图1 氟虫腈化学结构式

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目]上海市第四轮公共卫生三年行动计划项目(编号: GWIV-27.3)

[作者简介]周彤(1993—), 女, 硕士生; 研究方向: 农药毒理; E-mail: zhoutong16@fudan.edu.cn

[通信作者]周志俊, E-mail: zjzhou@fudan.edu.cn

[作者单位]复旦大学公共卫生学院, 教育部公共卫生重点实验室, 上海 200032

1 理化性质

纯净物为白色粉末, 熔点为200~201℃, 相对密度1.48~1.63(20℃), 蒸气压 3.70×10^{-10} kPa(25℃)。

水溶性差, 20℃下水中溶解度为1.9 mg/L (pH=5)、2.4 mg/L (pH=9), 易溶于有机溶剂, 如丙酮(545.9 g/L, 20℃), 二氯甲烷(22.3 g/L, 20℃), 己烷(0.028 g/L, 20℃), 甲苯(3.0 g/L, 20℃)^[3]。

氟虫腈在水中半衰期135 d, 且与pH有关, 在酸性和中性条件下稳定, 随着pH的升高, 半衰期缩短, pH=9.0时为770 h, pH=12时为2.4 h。此外, 氟虫腈还具有光解性, 在水中光解半衰期为8 h^[3]。其在环境中常见的代谢产物有氟甲腈(MB 46513)、氟虫腈砒(MB 46136)、氟虫腈硫醚(MB 45950)等^[4]。

2 安全管理

在全球化学品统一分类和标签制度的危险性分类中, 氟虫腈被划分为危险品——吞食有害、皮肤接触有害、吸入可致死、长期接触会对器官造成损伤, 对水生生物毒性较大^[3]。美国国家环境保护局(The United States Environmental Protection Agency, USEPA)基于大鼠慢性毒性/致癌性研究的未观察到作用剂量(no-observed effect level, NOEL)为0.019 mg/(kg·d), 在1998年提出的参考剂量(reference dose, RfD)是0.0002 mg/(kg·d)^[3]。欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)在2006年推荐的每日容许摄入量(allowable daily intake, ADI)为0.0002 mg/kg, 急性参考剂量(acute reference dose, ARfD)为0.009 mg/kg^[5], 我国在《食品安全国家标准——食品中农药最大残留限量》(GB 2763—2016)中推荐的ADI也为0.0002 mg/kg。此外, USEPA在2012年发布的鸡蛋中氟虫腈限值为0.03 mg/kg^[6], EFSA推荐的最高残留限量(maximum residue levels, MRLs)为0.01 mg/kg^[5], 欧盟(European Union, EU)的MRLs为0.005 mg/kg^[7]。我国在2016年11月发布的《食品安全国家标准食品中吡唑醚菌酯等50种农药最大残留限量(征求意见稿)》中, 规定氟虫腈在家禽肉类中的MRLs为0.01 mg/kg, 蛋类中的MRLs为0.02 mg/kg^[8]。本次欧洲的“毒鸡蛋”事件中检测到鸡蛋中氟虫腈含量最高达1.2 mg/kg, 是欧盟限值240倍^[9]。全球范围内并未建立氟虫腈的职业接触限值。

由于氟虫腈对甲壳类水生生物和蜜蜂具高风险性, 我国在《中华人民共和国农业部公告第1157号》已经规定, 自2009年10月1日起, 除卫生用、玉米等旱田种子包衣剂外, 在我国境内停止销售和使用用于其他方面的含氟虫腈成分的农药制剂^[10]。

3 毒理学

3.1 急性毒性参数与分类

小鼠经口急性毒试验半数致死剂量(LD₅₀)为54.98 mg/kg, 雌性大鼠急性经口毒试验LD₅₀为82.5 mg/kg, 雄性大鼠56.2 mg/kg^[1, 11]。按照我国农药急性毒性分级标准, 氟虫腈属于中等毒性药物。氟虫腈除可经口摄入外, 还能经皮吸收。大鼠急性经皮毒试验的LD₅₀>2 000 mg/kg。而对兔的实验表明, 氟虫腈对兔皮肤和眼黏膜均无刺激作用^[1]。此外, 氟虫腈具有两种手性异构体, 针对这两种异构体分别进行毒性实验, 发现二者对动物的毒性相近, 不具有手性选择性^[12-13]。

3.2 体内过程

家兔氟虫腈3、5 mg/kg灌胃后取多点静脉血, 测定其中氟虫腈和氟虫腈砒化物浓度, 结果显示氟虫腈浓度一直处于低水平状态, 5 mg/kg灌胃时砒化物的半衰期平均在102.9 h, 3 mg/kg时平均为86.81 h, 砒化物毒物代谢动力学呈一级吸收的一室模型^[14]。同时对兔静脉给药, 发现氟虫腈消除相半衰期平均为3.247 h, 分布半衰期平均为0.313 h, 表明氟虫腈在兔体内的重分布速率和代谢速度很快, 符合二室模型^[15]。

3.3 神经毒性

氟虫腈是一种可逆的GABA受体阻断剂, 能够阻断神经细胞氯离子通道的开放, 导致神经过度兴奋, 出现四肢抽搐、颤抖、情绪激动等中枢神经兴奋效应。在电镜下观察氟虫腈急性中毒的小鼠神经元细胞, 发现细胞核膜间隙轻度扩张、神经胶质细胞空泡化、神经纤维呈髓鞘样改变, 从病理上证明了氟虫腈的神经毒性^[11]。另外, 体外PC12细胞低剂量染毒6 d发现, 氟虫腈对细胞数量具有双向作用, 低剂量时轻度升高, 高剂量时数量下降, 也许与低剂量时抑制细胞凋亡有关^[16]。美国2001—2007年共报告了103名氟虫腈中毒病例, 其中, 50%出现了神经症状, 表现为如头痛、头晕、感觉异常等症状^[3]。由于氟虫腈经肠道吸收较慢, 中毒症状常有数小时至一天的延迟。此外, 相关研究证明, 氟虫腈对昆虫GABA受体的亲和力强于对哺乳动物GABA受体的亲和力, 其对哺乳动物的神经毒性较弱^[15]。

3.4 肝脏毒性

研究显示对大鼠进行氟虫腈灌胃染毒90 d后, 中(10 mg/kg)、高剂量组(25 mg/kg)雄性大鼠血清中天门冬氨酸氨基转移酶高于对照组, 病理检查发现肝细

胞点、灶状坏死,中央静脉周围肝细胞体积明显增大,胞浆疏松或变空^[17]。另外的慢性和亚慢性试验发现,氟虫腈暴露会使大鼠、小鼠肝脏重量增加^[18]。

3.5 生殖和发育毒性

氟虫腈对斑马鱼胚胎-幼鱼发育有明显致畸作用^[19],能够引起斑马鱼胚胎、仔鱼的死亡及脊柱弯曲^[20];Wistar雌性大鼠在动情周期和妊娠期经口给药,会改变血浆中黄体酮和雌二醇水平^[21];也有研究发现母代氟虫腈暴露后,子代大鼠在哺乳期体重下降^[18]。此外,也有一定浓度下的氟虫腈致大鼠繁殖能力、妊娠率、活产数和发育均降低的报道^[18]。

3.6 消化系统毒性

在氟虫腈的小鼠急性中毒实验中,研究人员还发现小鼠出现胃扩张^[11],而其他动物实验也出现体重显著下降、恶心等症状^[1]。同时,亚慢性和慢性毒性试验也发现氟虫腈会使狗、兔体重下降^[18]。在美国的103名氟虫腈中毒患者中,有27%出现胃肠道异常^[3],这些报道均说明了氟虫腈具有一定的消化系统毒性,但是其机制仍有待研究。

3.7 骨毒性

有研究发现对大鼠进行2.5 mg/(kg·d)染毒后,某些骨骼(如舌骨、耻骨等)的骨化作用降低^[22]。

3.8 肾毒性

对大鼠慢性经口染毒2年后进行组织病理学检查,表明氟虫腈慢性暴露会导致雄性大鼠进行性老年性肾病的发生率增加^[18]。

3.9 内分泌干扰作用

氟虫腈可能会破坏甲状腺-垂体轴。对大鼠染毒[雄性:2.54 mg/(kg·d);雌性:2.74 mg/(kg·d)],可以观察到两种性别大鼠的甲状腺、肝脏重量均上升,同时雌性大鼠垂体质量下降^[18]。另外,有研究发现氟虫腈使雄性大鼠甲状腺激素下降^[18],而前文也提及氟虫腈会改变雌性大鼠血浆孕酮、雌二醇水平^[21]。此外,对人类进行危险度评估后得到慢性RfD为0.0002 mg/(kg·d)。

3.10 致癌性

USEPA将氟虫腈归为C组(对人类可疑致癌物),在大鼠中会增加甲状腺滤泡细胞瘤的发生^[3]。

3.11 代谢物毒性

氟虫腈有多种代谢产物,其中光解的典型产物氟虫腈砒(MB 46136)毒性更大,在鼠脑神经膜阻断测定中的毒性比氟虫腈大9倍^[23],对鸟类、淡水鱼类和淡水脊椎动物也是如此。

3.12 急性中毒的救治

目前,尚没有针对氟虫腈的特效药,临床上通常以地西泮、苯巴比妥钠等抗惊厥药物,或者苯并二氮卓等镇静药物进行对症治疗,通常预后良好^[14]。

4 展望

养殖场中使用氟虫腈杀灭蛋鸡的跳蚤和虱后,可造成鸡蛋中出现氟虫腈高浓度的污染,提示氟虫腈进入家禽体内后可以通过排卵形式清除毒物。氟虫腈在哺乳动物体内形成砒化物,可以在肝脏、肾脏、脂肪中蓄积^[14],提示其安全性值得我们关注。由于氟虫腈的应用广泛,为保障人民健康,应加强毒理学研究,同时严格监控该农药的超范围非法使用以及可能污染食品中的农药残留,预防氟虫腈长期暴露对人群健康造成的危害。

参考文献

- [1]张芳芳,洪雅青,张幸.氟虫腈的毒理学研究进展[J].职业与健康,2008,24(20):2211-2213.
- [2]章晓凤.基于对映体的氟虫腈的斑马鱼胚胎发育毒性及其对幼鱼运动行为的影响[D].杭州:浙江工业大学,2012.
- [3]fipronilC12H4Cl2F6N4OS-PubChem[EB/OL].[2017-08-08].
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3352>.
- [4]郭敏.氟虫腈在环境中的降解特性与降解机制研究[D].南京:南京农业大学,2008.
- [5]European Food Safety Authority. Reasoned opinion on the review of the existing maximum residue levels (MRLs) for fipronil according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005[J]. EFSA J, 2012, 10(4): 2688.
- [6]eCFR-code of federal regulations[EB/OL].[2017-08-14].
https://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=7d374018c676320413e95b52457cd224&mc=true&node=se40.26.180_1517&rgn=div8.
- [7]European Commission. Information note on EU measures concerning the illegal use of fipronil on some poultry farms (10 August 2017)[EB/OL].[2017-08-22].
http://ec.europa.eu/newsroom/sante/newsletter-specific-archive-issue.cfm?newsletter_service_id=327&lang=default/.
- [8]食品安全国家标准食品中吡啶啉酯等50种农药最大残留限量[EB/OL].[2017-08-22].
<http://www.moa.gov.cn/zwlml/zqyj/201611/P020161103615731167231.pdf>.
- [9]European Commision. Notification details-2017.1065[EB/OL].[2017-08-22].
https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/consumers/?event=notificationDetail&NOTIF_REFERENCE=2017.1065&country=NL.

- [10] 中华人民共和国农业部. 中华人民共和国农业部公告 第 1157 号[EB/OL].[2017-08-10]. http://www.moa.gov.cn/zwllm/uzgg/gg/200902/t20090227_1226994.htm.
- [11] 何国鑫, 林锡芳, 刘晓, 等. 氟虫腈急性中毒小鼠毒性和病理形态学改变[J]. 温州医学院学报, 2005, 35(3): 179-181.
- [12] 赵琳, 包琛, 杨代斌, 等. 氟虫腈对斑马鱼和小菜蛾毒性的手性选择性研究[J]. 环境科学学报, 2010, 30(7): 1451-1456.
- [13] 苍涛, 王新全, 王彦华, 等. 手性氟虫腈对意大利蜜蜂和稻螟赤眼蜂的急性毒性及安全评价[J]. 生态毒理学报, 2012, 7(3): 326-330.
- [14] 陈晓宇. 氟虫腈及其砷化物在兔体内的毒物代谢动力学研究[D]. 温州: 温州医学院, 2005.
- [15] 胡国新, 陈晓宇, 周红宇, 等. 氟虫腈及其砷化物在兔体内的毒物代谢动力学[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2006, 20(4): 356-360.
- [16] Lassiter TL, Mackillop EA, Ryde IT, et al. Is fipronil safer than chlorpyrifos? Comparative developmental neurotoxicity modeled in PC12 cells[J]. Brain Res Bull, 2009, 78(6): 313-322.
- [17] 王蕊, 陶玉珍, 张振玲, 等. 氟虫腈对大鼠亚慢性毒性的研究[J]. 环境与健康杂志, 2008, 25(5): 417-419.
- [18] Fluoride action network pesticide project. Adverse Effects Fipronil CAS No.120068-37-3.[EB/OL].[2017-08-14]. <http://www.fluoridealert.org/wp-content/pesticides/epage.fipronil.effects.htm>.
- [19] 赵美蓉. 氟虫腈对斑马鱼胚胎-幼鱼的发育毒性及幼鱼运动行为的影响[C]//第七次全国分析毒理学大会暨第四届分析毒理专业委员会第二次会议论文摘要集. 杭州: 中国毒理学会, 2012.
- [20] 章晓凤, 张微, 周聪. 氟虫腈和铜对斑马鱼早期发育的联合毒性效应[J]. 浙江工业大学学报, 2012, 40(6): 612-615.
- [21] Ohi M, Dalsenter PR, Andrade AJM, et al. Reproductive adverse effects of fipronil in Wistar rats[J]. Toxicol Lett, 2004, 146(2): 121-127.
- [22] Fipronil; Notice of filling a pesticide petition to establish a tolerance for a certain pesticide chemical in or on food[EB/OL].[2017-08-14]. <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2005-08-24/pdf/05-16807.pdf>.
- [23] 崔新仪, 储晓刚, 王大宁. 氟虫腈及其代谢物的研究进展[J]. 农药, 2008, 47(2): 87-89.
- (收稿日期: 2017-08-15; 录用日期: 2017-08-16)
(英文编辑: 汪源; 编辑: 陶黎纳; 校对: 丁瑾瑜)

(上接第 744 页)

- [32] Bailey DP, Locke CD. Breaking up prolonged sitting with light-intensity walking improves postprandial glycemia, but breaking up sitting with standing does not[J]. J Sci Med Sport, 2015, 18(3): 294-298.
- [33] Henson J, Davies MJ, Bodicoat DH, et al. Breaking up prolonged sitting with standing or walking attenuates the postprandial metabolic response in postmenopausal women: a randomized acute study[J]. Diabetes Care, 2016, 39(1): 130-138.
- [34] Dempsey PC, Owen N, Yates TE, et al. Sitting less and moving more: improved glycaemic control for type 2 diabetes prevention and management[J]. Curr Diab Rep, 2016, 16(11): 114.
- [35] Alkhajah TA, Reeves MM, Eakin EG, et al. Sit-stand workstations: a pilot intervention to reduce office sitting time[J]. Am J Prev Med, 2012, 43(3): 298-303.
- [36] Carr LJ, Karvinen K, Peavler M, et al. Multicomponent intervention to reduce daily sedentary time: a randomised controlled trial[J]. BMJ Open, 2013, 3(10): e003261.
- [37] Neuhaus M, Eakin EG, Straker L, et al. Reducing occupational sedentary time: a systematic review and meta-analysis of evidence on activity-permissive workstations[J]. Obes Rev, 2014, 15(10): 822-838.
- [38] Adams MM, Davis PG, Gill DL. A hybrid online intervention for reducing sedentary behavior in obese women[J]. Front Public Health, 2013, 1: 45.
- (收稿日期: 2017-03-10; 录用日期: 2017-07-14)
(英文编辑: 汪源; 编辑: 汪源; 校对: 陶黎纳)