

◆ 残留与环境 ◆

4%双唑草腈悬浮剂施用人员健康风险评估

付少华¹, 屈文², 黎炎梅², 卢昊^{1,2*}

(1. 湖北省疾病预防控制中心, 武汉 430079; 2. 湖北省应用毒理重点实验室, 武汉 430079)

摘要:对4%双唑草腈悬浮剂进行了施用人员初级健康风险评估。分别在直播田和移栽田2种不同工作场景下,评价了4%双唑草腈悬浮剂对施用人员在配药和施药过程中的综合风险系数。试验结果表明:在较差防护及中等防护下,2种工作场景的综合风险系数RQ为2.946 7~6.665 9,风险超出可接受范围;而在较好防护下,2种不同工作场景的综合风险系数RQ均小于1,风险可控。

关键词:双唑草腈;施用人员;健康风险;风险评估

中图分类号:TQ 450.2⁺⁶ **文献标志码:**A **doi:**10.3969/j.issn.1671-5284.2024.03.015

Health risk assessment of pyraclonil 4%SC on operators

FU Shaohua¹, QU Wen¹, LI Yanmei¹, LU Hao^{1,2*}

(1. Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention, Wuhan 430079, China; 2. Key Laboratory of Application Toxicology, Wuhan 430079, China)

Abstract: The primary health risk assessment of pyraclonil 4% SC on operators was carried out. At two different work scenarios of transplanted rice and direct-seeding rice, the comprehensive risk coefficients of pyraclonil 4% SC to the operators were evaluated in this report. The results showed that at the two work scenarios, the comprehensive risk quotients of pyraclonil 4% SC to operators were 2.946 7-6.665 9 under poor protection and medium protection conditions, which indicated that the health risk was out of the acceptable range. However, under better protection condition, the comprehensive risk quotients at two different work scenarios were less than 1, and the health risk was acceptable.

Key words: pyraclonil; operator; health risk; risk assessment

双唑草腈(pyraclonil)为水稻田除草剂,为德国先令公司(现拜耳公司)发现的具有吡唑并吡啶环的新颖结构化合物,于1992年10月12日申请专利(WO9408999)。它对直播稻田杂草稗、千金子、异型莎草、鸭舌草、多花水菖均有优异防除效果^[1]。2002年,拜耳公司将其转让给日本八洲化学工业株式会社在日本进行开发,2007年在日本登记,2008年其单剂及混剂在日本上市,2009年在全球多个国家上市。2013年,日本水稻耕种面积达159.7万hm²,双唑草腈应用面积占38.4%,达61.3万hm²^[2]。2014年,在全球水稻田除草剂市场的前十大品种中,双唑草腈排名第六。目前,双唑草腈是日本水稻田除草剂领先品种,与其他品种广泛复配,用于一次性水稻田除

草。2018年,双唑草腈由湖北相和精密化学有限公司在我国首次申请登记;截至2023年9月,在我国取得登记的双唑草腈产品共2个,97%双唑草腈原药和2%双唑草腈颗粒剂。国外登记地主要是日本和韩国,除开发的颗粒剂及1.8%双唑草腈水分散粒剂外,还研发了分别与磺酰脲类、吡唑特、溴丁酰草胺和双环磺草胺等多种除草剂复配的制剂。美国和欧盟尚未查询到相关登记信息。

4%双唑草腈悬浮剂用于水稻田除草,由湖北相和精密化学有限公司生产。施用方式为水稻移栽田的泼洒或吡溜除草以及水稻直播田的喷雾除草。施用人员的暴露途径主要为经皮暴露和吸入暴露。本文分别评估了水稻直播田和移栽田2种不同工作场

收稿日期:2023-10-13

作者简介:付少华,副主任技师,主要从事农药毒理及健康风险评估工作。E-mail:594457334@qq.com

通信作者:卢昊,高级畜牧师,主要从事食品及农药健康风险评估。

景下,施用人员在施药和配药过程中的综合风险系数。在综合评价毒理学数据基础上,考虑试验动物和人的种间差异及人群的个体差异,结合不确定系数,评估施用人员健康风险^[3]。

本文评估方法中,施用人员允许暴露量(AOEL)、暴露量(exposure)以及风险系数计算参照2017年发布的农业行业推荐标准NY/T 3153—2017《农药施用人员健康风险评估指南》^[4]。在水稻直播田中喷雾使用时的单位暴露量来源于农业农村部农药检定所制定的《背负式喷雾施药人员单位暴露量(第一版)使用说明》^[5];在水稻移栽田中均匀泼洒使用时的单位暴露量参照美国环保署(US EPA)《农药施用

人员单位暴露量参考表》中的类似使用方法获得^[6]。

1 危害识别

双唑草腈原药的毒理学信息见表1。毒理学数据来源于湖北省疾病预防控制中心、军事医学科学院毒物药物研究所、国家北京药物安全评价研究中心的毒理学试验报告,以及日本食品安全委员会农药评价报告。Pubmed、EU pesticides database、US EPA、OECD等数据库均未见公开发表的双唑草腈毒理学数据。4%双唑草腈悬浮剂的毒理学信息来源于急性毒理学试验报告,试验单位为湖北省疾病预防控制中心。

表 1 双唑草腈原药毒理学信息

试验项目	试验摘要/结果/结论	试验报告来源
急性毒性	大鼠急性经口LD ₅₀ >5 000 mg/kg; 大鼠急性经皮LD ₅₀ >2 000 mg/kg; 大鼠急性吸入LC ₅₀ >2 000 mg/m ³ (2 h); 对眼睛无刺激性; 对皮肤无刺激性; 对皮肤无致敏作用	湖北省疾病预防控制中心
致突变性	无致突变作用	
亚慢性经口毒性	大鼠NOAEL(90 d)=16 mg/kg; 大鼠LOAEL(90 d)=16 mg/kg	
慢性经口毒性合并致癌性	雌性大鼠NOAEL(2年)=2.3 mg/kg、雄性大鼠NOAEL(2年)=2.1 mg/kg; 致癌性试验结果呈阴性	
经口染毒两代繁殖毒性	亲代(F ₀)雌性大鼠NOAEL=3.5 mg/kg、雄性大鼠NOAEL=15.9 mg/kg; F ₀ 代生殖毒性NOAEL=80 mg/kg; 子代(F ₁ 及F ₂)发育毒性NOAEL=16 mg/kg	
致畸作用毒性	无致畸危害	军事医学科学院毒物药物研究所国家北京药物安全评价研究中心
代谢及毒物动力学试验	SD大鼠静脉注射10 mg/kg双唑草腈,V _d =(2.59±1.35) L/kg,t _{1/2} =(0.41±0.25) h; 灌胃100和1 000 mg/kg,生物利用度分别为(0.40±0.64)%和(3.88±5.64)%; 连续7 d染毒,未见蓄积性,呈全身分布,无富集的组织 and 器官; 经粪便和尿液的累计排泄率分别为(25.780 6±11.137 9)%和(0.003 4±0.001 8)%; 在大鼠、犬及人肝微粒体孵育系统中均能被代谢转化	
90 d亚慢性经口毒性试验1(大鼠)	NOAEL(雄)=2.15 mg/kg、NOAEL(雌)=2.44 mg/kg; LOAEL(雄)=108 mg/kg、LOAEL(雌)=120 mg/kg	
90 d亚慢性经口毒性试验2(大鼠)	NOAEL(雄)=2.87 mg/kg、NOAEL(雌)=3.89 mg/kg; LOAEL(雄)=148 mg/kg、LOAEL(雌)=207 mg/kg	
90 d亚慢性经口毒性试验(犬)	NOAEL=15 mg/kg; LOAEL=75 mg/kg	

根据毒理学试验结果:双唑草腈原药对眼睛和皮肤无刺激性,对皮肤无致敏作用;大鼠急性经口LD₅₀大于5 000 mg/kg,急性毒性分级为微毒;急性经皮LD₅₀大于2 000 mg/kg,急性吸入LC₅₀大于2 000 mg/m³,急性毒性分级属低毒。结果表明,双唑草腈原药急性毒性均较低。体内外遗传毒性试验显示双唑草腈无致突变性,两代繁殖试验显示对大鼠生殖能力无影响,慢性毒性合并致癌性试验显示未见致

癌性,致畸试验显示无致畸危害。

4%双唑草腈悬浮剂急性经口、经皮及吸入毒性均为微毒,对家兔眼睛无刺激性,对皮肤无刺激性,对豚鼠皮肤未见变态反应。

2 危害描述

2.1 毒理数据筛选

现有资料中包含3个大鼠90 d亚慢性毒性试验

结果,且结果差异较大。来源于日本GLP实验室的2个试验得出的大鼠NOAEL为2~4 mg/kg,来源于国内GLP实验室的结果显示大鼠NOAEL为16 mg/kg。分析相应试验设计后发现,日本GLP实验室的NOAEL偏低,主要原因可能与其低剂量设置较低有关,该试验中,剂量与低剂量组间相差50倍。在风险评估中,当NOAEL缺失时通常以LOAEL除以10来代替NOAEL进行评估,如果以日本GLP实验室2个大鼠90 d亚慢性毒性试验所得出的LOAEL除以10来代替NOAEL,则其值与16 mg/kg接近。来源于日本GLP实验室的2个试验得出的NOAEL(雌大鼠)偏低,不予采用。犬经口90 d亚慢性毒性试验中得出的NOAEL为15 mg/kg,毒代动力学结果亦提示双唑草腈在犬肝微粒体中的代谢更接近于在人肝微粒体中。综上所述,选取犬毒性试验的NOAEL进行AOEL的计算。此外,根据《农药施用人员健康风险评估指南》,当缺乏某种特殊途径的试验数据时,可用相应期限的经口毒性试验数据替代进行评估。如缺少经皮试验,可使用相应期限的经口毒性试验结果,通过途径间外推的方法获得经皮NOAEL,即经皮NOAEL除以透皮率求得(透皮吸收率默认值为100%)。吸入数据以此类推。双唑草腈原药缺少亚慢或亚急性吸入及经皮试验数据,根据指南,吸收率默认值为100%,采用亚慢性经口毒理试验NOAEL(15 mg/kg)除以100%获得,即双唑草腈原药亚慢性吸入毒性NOAEL为15 mg/kg,亚慢性经皮毒性NOAEL亦为15 mg/kg。

2.2 允许暴露量AOEL计算

在推导允许暴露量AOEL时,存在实验动物数据外推和数据质量等因素引起的不确定性,可采用不确定系数UF来减少上述不确定性,一般将从实验动物毒性试验中得到的数据NOAEL除以一定的倍数得出AOEL。具体计算方式见公式(1)。

$$AOEL = \frac{NOAEL}{UF} \quad (1)$$

现有的双唑草腈原药毒理学资料来自于湖北省疾病预防控制中心、军事医学科学院毒物药物研究所国家北京药物安全评价研究中心和日本食品安全委员会评审的农药评价报告,数据的质量和可靠性符合评估要求。4%双唑草腈SC用于一次性水稻田除草,施药方式为常量喷雾、拨洒等,因此,选择动物亚慢性毒理数据推算AOEL可以最大限度覆盖实际暴露期限。将实验动物的数据外推到一般人群(种间差异)的不确定系数范围为1~10,从一般

人群推导到敏感人群(种内差异)的不确定系数范围也为1~10。因此,吸入途径AOEL的推导数据来源于动物亚慢性试验NOAEL,不确定系数为100;经皮途径AOEL的推导数据来源于动物亚慢性试验NOAEL,不确定系数选择100。

根据上述说明,采用式(1)计算得到双唑草腈允许暴露量。双唑草腈吸入途径及经皮途径的AOEL均为0.15 mg/kg。

3 暴露评估

3.1 暴露分析

4%双唑草腈悬浮剂为水稻田除草剂,可用于水稻移栽田和水稻直播田,防除一年生和多年生杂草,有效成分用量为90~180 g/hm²(移栽田)和45~90 g/hm²(移栽田)。4%双唑草腈悬浮剂施药次数为1次,施药方法为均匀拨洒或吡溜(移栽田)、喷雾(直播田),安全间隔期≥90 d。其对居民影响较小,需评估对配药者及施药者的健康风险。施用过程中,施用人员的暴露途径主要为经皮暴露和吸入暴露2种,经口途径的暴露可以忽略。

3.2 暴露量计算

暴露量计算公式见式(2)。

$$Exposure = \frac{UE \times Rate \times Area}{BW} \quad (2)$$

式中:Exposure—暴露量,mg/kg(体重);UE—单位暴露量,mg/kg;Rate—单位面积的用药量,kg/hm²;Area—每天施用面积,hm²;BW—施用人员体重,kg,一般取值为60.6 kg。

风险评估中配药、施药相关参数根据《背负式喷雾施药人员单位暴露量(第一版)使用说明》来确定。悬浮剂属于剂型2,用于水稻田防治一年生和多年生杂草,喷雾方式为低风险,查附表得低、中高、配药单位暴露量及施药单位暴露量(UE)。将查得数值代入式(2),分别计算经皮暴露量及吸入暴露量。根据使用说明,Area默认值为1 hm²,Rate值均为最大施药量,分别为移栽田180 g/hm²和直播田90 g/hm²。因水稻移栽田中的施药方式为均匀喷洒,国内尚无明确的UE参数,由此参照US EPA《农药施用人员单位暴露量参考表》中的触压式喷壶场景下的UE。

《背负式喷雾施药人员单位暴露量(第一版)使用说明》中配药者、施药者防护级别分为较差防护、中等防护和较好防护3种类型。较差防护:短衣、短裤、鞋;中等防护:长衣、长裤、鞋;较好防护:帽子、

口罩、长衣、长裤、手套、鞋。水稻移栽田暴露量及水稻直播田暴露量计算结果见表2。

表 2 水稻移栽田、直播田双唑草腈暴露量计算结果 (mg/kg)

水稻类型	防护级别	方式	配药单位暴露量UE	施药单位暴露量UE	配药暴露量	施药暴露量	总暴露量
水稻移栽田	较差防护	经皮	178.402	8.068 9	0.529 907	0.023 967	0.553 874
		吸入	0.572	0.134 9	0.001 699	0.000 401	0.002 100
	中等防护	经皮	178.402	3.968 3	0.529 907	0.011 787	0.541 694
		吸入	0.572	0.013 5	0.001 699	0.000 040	0.001 739
	较好防护	经皮	5.367	2.447 1	0.015 94	0.007 203	0.023 143
		吸入	0.514	0.002 7	0.001 527	0.000 008	0.001 535
水稻直播田	较差防护	经皮	178.402	493.155 0	0.264 953	0.732 408	0.997 361
		吸入	0.572	1.125 0	0.000 850	0.001 671	0.002 521
	中等防护	经皮	178.402	117.517 0	0.264 953	0.174 530	0.439 483
		吸入	0.572	1.125 0	0.000 850	0.001 671	0.002 521
	较好防护	经皮	5.367	65.118 0	0.007 971	0.096 710	0.104 681
		吸入	0.514	1.012 0	0.000 763	0.001 503	0.002 266

4 风险表征

参照《农药施用人员健康风险评估指南》，风险系数按公式(3)进行计算。

$$RQ=\frac{Exposure}{AOEL} \tag{3}$$

式中：RQ—风险系数；Exposure—暴露量，mg/kg；AOEL—施用人员允许暴露量，mg/kg。

由于4%双唑草腈悬浮剂经皮暴露和吸入暴露途径引起的毒性相同，所以将2种暴露途径的风险系数加和得到综合风险系数。若综合风险系数≤1，则健康风险可接受；若综合风险系数>1，则健康风险不可接受。风险系数(RQ)计算结果见表3。

表 3 水稻移栽田及直播田双唑草腈施用健康风险系数 RQ 计算结果

水稻类型	防护级别	方式	风险系数RQ	综合风险系数
水稻移栽田	较差防护	经皮	3.692 5	3.706 5
		吸入	0.014 0	
	中等防护	经皮	3.611 3	3.622 9
		吸入	0.011 6	
	较好防护	经皮	0.154 3	0.164 5
		吸入	0.010 2	
水稻直播田	较差防护	经皮	6.649 1	6.665 9
		吸入	0.016 8	
	中等防护	经皮	2.929 9	2.946 7
		吸入	0.016 8	
	较好防护	经皮	0.697 9	0.713 0
		吸入	0.015 1	

由风险表征结果可知，在较差防护及中等防护作用下，直播田和移栽田2种工作场景的综合风险

系数RQ为2.946 7~6.665 9，健康风险超出可接受范围。而在戴帽子、手套和口罩，穿长衣、长裤和鞋的较好防护下，2种不同工作场景下的施用综合风险系数RQ均小于1，4%双唑草腈悬浮剂在水稻移栽田施用的综合风险系数RQ为0.164 5，在水稻直播田施用的综合风险系数RQ为0.713 0。

5 讨论

本评估为初级农药施用人员健康风险评估，评估中涉及的各个因素和参数采用最保守选择原则，因而带来了一定的不确定性，具体表现在以下几个方面。

(1) 不确定系数选择。《农药施用人员健康风险评估指南》中指出，在推导AOEL时，存在实验动物数据外推和数据质量等因素引起的不确定性，可采用不确定系数来减少上述不确定性，不确定系数一般为100，即将实验动物的数据外推到一般人群(种间差异)以及从一般人群推导到敏感人群(种内差异)时所采用的系数，种间差异和种内差异的系数分别为10。评估中双唑草腈不确定系数均选择100(10倍种内差异×10倍种间差异)，存在一定的不确定性。

(2) 危害评估。评估双唑草腈风险所采用的动物亚急性吸入与经皮毒性试验数据未能从国内外公开发表的文献中获得。根据《农药施用人员健康风险评估指南》，当缺乏某种特殊途径的试验数据时，可用相应期限的经口毒性试验数据替代进行评估。当评估缺少亚急性吸入及经皮试验数据，使用相应期限的经口毒性试验结果，通过途径间外推的

方法获得吸入与经皮NOAEL,即经口NOAEL除以吸收率求得(吸收率默认值均为100%),因此,吸入与经皮NOAEL的获得具有一定的不确定性。

(3) 暴露评估。本评估的计算结果是根据剂型、作物对象及施药方式,从《背负式喷雾施药人员单位暴露量(第一版)使用说明》附表获得单位暴露量(UE),并参照US EPA《农药施用人员单位暴露量参考表》中触压式喷壶场景下的UE,再采用《农药施用人员健康风险评估指南》中公式计算,与COPrisk2.2模型参数一致。对于个别地区的具体数值不够灵活,对于特殊地区的健康风险不能准确评估,具有一定不确定性。

6 结论

本研究评估了4%双唑草腈悬浮剂以均匀泼洒或吡溜方式用于水稻移栽田,以喷雾方式用于水稻直播田除草等2种不同工作场景时,施用人员在配药和施药过程中的综合风险系数。试验结果表明,在较差防护及中等防护下,2种工作场景的综合风险系数RQ大于1,健康风险超出可接受范围。而在戴帽子、手套和口罩,穿长衣、长裤和鞋的较好防护下,2种不同工作场景下的施用综合风险系数RQ均

小于1,其中,4%双唑草腈悬浮剂在水稻移栽田施用的综合风险系数RQ为0.164 5,在水稻直播田施用的综合风险系数RQ为0.713 0,健康风险可接受。综上所述,双唑草腈在施用在做好必要的防护,则其健康风险可接受,建议在产品说明书中标注施药过程中的注意事项,如必须的防护措施如戴帽子、手套和口罩,穿长衣、长裤和鞋。

参考文献

- [1] 田志慧,袁国徽,沈国辉.双唑草腈防除直播稻田杂草效果及其对水稻安全性研究[J].上海农业学报,2021,37(1):76-81.
- [2] PHILLIPS MCDUGALL. Agriservice product section 2012 market [R]. Phillips McDougall, 2013.
- [3] 李敏,张丽英,陶传江.农药职业健康风险评估方法[J].农药学报,2010,12(3):249-254.
- [4] 中华人民共和国农业部.农药施用人员健康风险评估指南:NY/T 3153—2017[S].北京:中国农业出版社,2018.
- [5] 农业农村部农药检定所.背负式喷雾施药人员单位暴露量(第一版)[DB/OL].[2024-10-13].<http://www.chinapesticide.org.cn/zgny-xxw/zwb/detail/13132>.
- [6] EPA. Occupational pesticide handler unit exposure surrogate reference table[DB/OL].[2024-10-13].<https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/start/screen/active-substances>.
- [7] (上接第68页)
- [8] 对不同人群的累积性膳食摄入风险[J].农药学报,2021,23(6):1194-1204.
- [5] 桑楠,周萌萌,库婷婷.三唑类杀菌剂农药残留分析技术的发展现状[J].山西大学学报(自然科学版),2021,44(1):125-133.
- [6] DONG M F, MA L, ZHAN X P, et al. Dissipation rates and residue levels of diflubenzuron and difenoconazole on peaches and dietary risk assessment[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2019, 108: 104447.
- [7] WANG W M, SUN Q, LI Y B, et al. Simultaneous determination of fluoxastrobin and tebuconazole in cucumber and soil based on solid-phase extraction and LC-MS/MS method[J]. Food analytical methods, 2018, 11(3): 750-758.
- [8] 刘凤华,马迪成,张晓敏,等.植物病原真菌对甾醇脱甲基抑制剂类杀菌剂抗性分子机制研究进展[J].农药学报,2022,24(3):452-464.
- [9] LI J, DONG C, AN W J, et al. Simultaneous enantioselective determination of two new isopropanol-triazole fungicides in plant-origin foods using multiwalled carbon nanotubes in reversed-dispersive solid-phase extraction and ultrahigh-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2020, 68(21): 5969-5979.
- [10] 许展博,廖先骏,赵莉茜,等.新型三唑类杀菌剂伊芬三氟康唑研究进展[J].农药科学与管理,2023,44(4):19-23.
- [11] 陈劲礼,李新杰,梁明龙,等.一种含ipfentrifluconazole和春雷霉素的杀菌组合物:ZL,201810775918.1[P].2018-12-14.
- [12] 刘瑞宾,柳英帅,盛国柱,等.一种杀菌组合物及其应用:ZL,201811609985.2[P].2019-05-10.
- [13] GUO S, HE F, SONG B, et al. Future direction of agrochemical development for plant disease in China[J]. Food and Energy Security, 2021, 10(4): e293.
- [14] 张圆圆,刘磊,李娜,等.农药残留检测中不同蔬菜的基质效应[J].农药学报,2019,21(3):327-337.
- [15] 黄华,谢文东,谷雨,等.多壁碳纳米管分散固相萃取净化超高效液相色谱串联质谱测定果蔬中50种农药残留量[J].食品与发酵工业,2022,48(17):282-290.
- [16] 易江华,段振娟,方国臻,等.QuEChERS方法在食品农兽药残留检测中的应用[J].中国食品学报,2013,13(2):153-158.
- [17] 赵祥升,李倩,杨美华.碳纳米管在农药残留检测中的研究进展及在中药中的应用展望[J].中国中药杂志,2019,44(23):5031-5041.
- [18] 中华人民共和国国家卫生健康委员会,中华人民共和国农业农村部,国家市场监督管理总局.食品安全国家标准植物源性食品中331种农药及其代谢物残留量的测定液相色谱—质谱联用法:GB 23200.121—2021[S].北京:中国标准出版社,2021.
- [19] 中华人民共和国农业农村部.农作物中农药残留试验准则:NY/T 788—2018[S].北京:中国农业出版社,2018.

(编辑:顾林玲)