

硫丹的毒理学研究进展

徐甫, 周志俊*

摘要: 硫丹被列入《斯德哥尔摩公约》禁用物质列表, 将在世界范围内逐步被淘汰, 本文总结硫丹的毒理学研究概况, 以利大家认识其危害, 了解其被禁用的原因。

关键词: 硫丹; 毒性; 机制

Updated Information on Toxicology of Endosulfan XU Fu, ZHOU Zhi-jun* (School of Public Health/MOE Key Lab for Public Health Safety, Fudan University, Shanghai 200032, China). *Address correspondence to ZHOU Zhi-jun; E-mail: zjzhou@shmu.edu.cn

Abstract: For the persistence in the environment and toxicity to wildlife, endosulfan has been added to the Annex A of Stockholm Convention. It will be phased out gradually all around the world. This paper reviewed toxicological studies on endosulfan and provided the public with information in detail to understand its threat to environment.

Key Words: endosulfan; toxicity; mechanism

2011 年 4 月 29 日, 在瑞士日内瓦召开的《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》第五次缔约方大会上, 农药硫丹 (endosulfan) 被列入禁用物质列表^[1]。硫丹是一种广谱的触杀和胃毒作用的有机氯杀虫剂, 在世界范围内的年产量约为 1 万 t, 中国大陆自 1994 年开始生产硫丹, 年产量约为 2 400 t; 登记的使用范围主要是棉花、茶树和烟草等农作物以及木材防腐和花园植物的害虫防治。目前在中国大陆登记使用的硫丹产品有 47 种, 涉及药企 43 家, 较 2009 年的 33 家企业和 41 种产品有明显增加, 已经超越德国, 成为仅次于印度的第二大生产国^[2-4]。农药硫丹禁用的主要原因是什么? 其毒理学研究的最新进展是什么? 本文在国内学者对硫丹的毒理学特点、环境危害和危险度评价等相关内容总结的基础上^[2-3, 5], 对硫丹的相关知识进行进一步整理和总结, 供大家参考。

1 基本特征

硫丹 (CAS 号: 115-29-7), 分子式为 $C_{10}H_6Cl_6O_3S$, 化学名 6, 7, 8, 9, 10, 10-六氯-1, 5, 5a, 6, 9, 9a-六氢-6, 9-亚甲基-2, 4, 3-苯并二氧硫庚-3-氧化物 (6, 7, 8, 9, 10, 10-hexachloro-1, 5, 5a, 6, 9, 9a-hexahydro-6, 9-methano-2, 4, 3-benzodioxathiepin-3-oxide), 相对分子质量 406.93, 略带二氧化硫气味, 不溶于水, 可溶于二甲苯、氯仿和乙醇等有机溶剂, 对光稳定, 但在碱性介质中不稳定。终产品硫丹是由 α 和 β 两种异构体 (图 1) 按 7:3 构成比组成的^[6]。

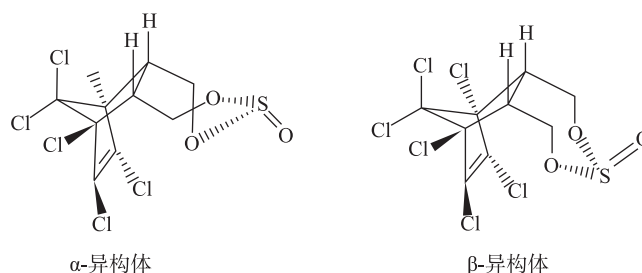


图 1 硫丹的两种异构体

2 体内过程

人群的硫丹暴露途径主要是消化道, 职业人群还会通过皮肤吸收和呼吸道吸入硫丹。进入人体内的硫丹, 大部分以原型和初级代谢产物硫丹硫酸酯的形式经粪便排出体外, 少部分代谢成其他产物如硫丹内酯^[7]。硫丹在人体内的代谢途径尚未明确, 但动物实验提示肝和肾可能是最初的生物转化部位, 动物实验还发现这两处的代谢酶如 P450 和谷胱甘肽转移酶 (GST) 的活性也增加, 抗氧化剂如超氧化物歧化酶 (SOD) 等可能也参与了硫丹的代谢过程^[7]。硫丹在人体内的代谢途径可能如图 2 所示^[8]。

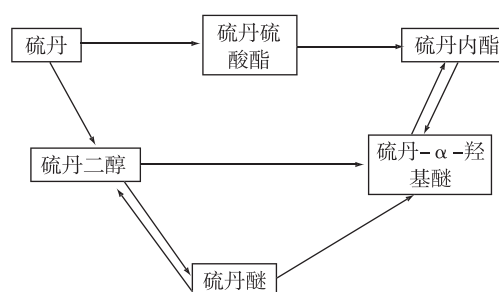


图 2 硫丹可能的代谢途径

[作者简介] 徐甫 (1988—), 男, 硕士生; 研究方向: 职业卫生; E-mail: 10211020020@fudan.edu.cn

[*通信作者] 周志俊教授, E-mail: zjzhou@shmu.edu.cn

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

3 毒理学特点

3.1 急性和亚慢性毒性

硫丹为高毒性毒物,可引起包括神经毒性和生殖系统毒性在内的多种毒性作用。大鼠经口急性染毒半数致死剂量(LD_{50})为 18 mg/kg,吸入染毒 4 h 半数致死浓度(LC_{50})为 80 mg/m³,经皮染毒 LD_{50} 为 34 mg/kg,经腹腔染毒 LD_{50} 为 8 mg/kg^[9]。人急性硫丹中毒主要表现为中枢神经系统损伤,会出现抽搐、呕吐、震颤等症状。大鼠进行亚慢性染毒表现为血液和肝脏代谢系统的变化,血浆和红细胞内的胆碱酯酶含量下降^[10]。亚慢性喂饲染毒大鼠的未观察到效应剂量(no observed effect level, NOEL)为 1.92 mg/kg·d,灌胃染毒雄性大鼠 NOEL 为 2.5 mg/kg·d,经皮染毒 NOEL 为 3.0 mg/kg·d,吸入染毒 NOEL 为 0.194 mg/kg·d,腹腔注射染毒 NOEL 为 0.5~3.0 mg/kg·d^[8]。MOON 等^[11]通过回顾性研究,发现 35 g 硫丹可产生致死作用,受调查的 52 名中毒患者中,存活患者 36 名,平均摄入 33.5 g 硫丹。中毒患者出现的症状包括全身性强直性痉挛、横纹肌溶解、肝毒性作用、高血压、急性肾损伤和血小板减少等一系列症状。

3.2 生殖毒性、发育毒性和“三致”作用

硫丹具有潜在的雌激素作用,主要表现为雄性生殖毒性。DALSENTER 等^[10]报告,硫丹 3.0 mg/kg·d 染毒孕鼠,其子代雄鼠出现每日精子生成量减少、细精管比例下降的生殖系统异常。SINHA 等^[12]报告,硫丹 1.0 mg/kg·d 和 2.0 mg/kg·d,灌胃染毒大鼠,两组剂量均发现子代睾丸和附睾的相对和绝对重量以及附睾尾的精子数都显著下降。

SAIYED 等^[13]通过对硫丹高暴露区在校学生的观察研究发现,亲代在怀孕期间暴露于硫丹,后代男性表现出硫丹的毒性作用,表现为骨骼畸形发生率升高和出生体重及身高降低等现象,提示其可能具有发育毒性。

虽然对硫丹遗传毒性的研究,存在较多不一致的结果,但硫丹被广泛认为是具有遗传毒性的。在细菌、酵母和细胞以及动物实验提示,硫丹能够引起基因突变、DNA 损伤和染色体异常,有研究观察到硫丹对人体淋巴细胞、肝胚细胞、中国仓鼠细胞卵细胞会产生遗传毒性和致突变性^[7, 14]。硫丹的致癌性也存在争议,世界卫生组织(WHO)和美国政府及工业卫生协会(ACGIH)、美国环境保护局(EPA)等机构均未将硫丹列入人类致癌物^[7],但有动物实验研究显示,硫丹能够诱发雌雄大鼠出现恶性肿瘤,包括引起大鼠淋巴瘤、肝癌、肉瘤发病率增加等^[15]。

4 生态危害

硫丹作为持续性有机污染物,其对生态环境的危害是各个国家和组织最为关心的毒理特征。正是由于这一特点,《斯德哥尔摩公约》的缔约国才将其列入禁用物质列表。硫丹在世界范围内广泛存在,CARRERA 等^[16]在欧洲开展的研究中,发现以硫丹硫酸盐为主的硫丹存在于所选取的所有采样点,在北极(俄罗斯东部和加拿大西部)的空气、雨、雪、冰、细颗粒物、水渠、河流、海洋、土壤、植物,尤其是在酸性介质中广泛存在。有研究显示,两种异构体的平均有机碳的分配系数(K_{oc})分别

是 10 600 mL/g 和 13 600 mL/g,两种异构体均对土壤有很高的吸附能力,在土壤中不易移动,所以在地下水中不易检测到它的存在^[17]。在酸性环境下,两种异构体均不易降解,在 pH=7 的环境下,硫丹的半衰期约 1~19 d,而在酸性环境下,硫丹主要依靠微生物降解作用, α 异构体的半衰期约为 1~2 个月,而 β 异构体的半衰期长达 3~9 个月^[17]。酸性环境下的生物就易于受到硫丹的污染,地表土壤中的硫丹可能作为污染源,持续释放出硫丹,污染地表水,并通过大气转运到其他位置。有关降解的研究发现,硫丹在施用之后,其分解、转运、摄取等过程会持续数月^[17]。

淡水域的动物可以在一定程度上富集硫丹,但是排泄较快,如小龙虾,海洋动物对硫丹具有很强的生物富集作用^[18]。硫丹对鱼类的毒性作用,包括对生长和生殖系统的影响,体现在对生理参数值的影响,如腺苷酸能荷降低,肝、胰内总蛋白游离氨基酸及天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶降低,还会降低琥珀酸脱氢酶的活性,以及减少皮质醇的分泌^[17-18]。

对鸟类和哺乳类动物来说,硫丹属高毒性物质^[17]。鸟类和哺乳类动物的慢性毒性研究提示生长和生殖系统是最敏感的观察终点,当硫丹染毒浓度达到 60 mg/kg 时,产蛋数、成年鸟类的体重和摄食量都出现明显下降^[17]。

5 中毒机制

硫丹的神经毒性,主要是通过 γ -氨基丁酸(GABA)受体的介导发挥作用。硫丹对神经系统的毒性,主要是通过同 GABA_A 受体的 Cl⁻ 通道结合,阻碍 Cl⁻ 的内流^[7]。因为硫丹并不改变 GABA 的识别部位,所以它是 GABA 的非竞争性拮抗剂。因为 GABA_A 是哺乳动物脑内主要的抑制性受体,所以中枢神经系统的 GABA 能神经元受到硫丹的拮抗作用,产生兴奋性作用。

朱心强等^[19]通过实验研究硫丹对睾丸组织的脂质过氧化和 DNA 氧化损伤作用,提示氧化损伤可能是硫丹引起大鼠生精功能障碍的原因之一。硫丹也可通过其他途径影响大鼠的生精过程,如大剂量急性接触硫丹可以影响大鼠睾丸内多种酶的活性,引起脂质过氧化,降低大鼠血浆促性腺激素和睾酮的水平^[14, 20]。乳酸脱氢酶(LDH)活性增加和琥珀酸脱氢酶(SDH)活性降低,提示硫丹通过改变胚胎上皮细胞功能,影响精子发生,使精子数量减少。硫丹还会引起线粒体功能障碍和氧化应激反应^[12]。

6 小结

硫丹对人和动物具有多种毒性作用,但是相对于硫丹对人的直接毒性作用,硫丹在环境中的长期存在,使其对环境的破坏以及由此引来的对人与生态环境带来的慢性毒性作用,更加令人担忧。随着人们对持续性有机污染物长久破坏性的逐渐认识,为了更好地保护生态环境,将硫丹列入《斯德哥尔摩公约》的禁用物质列表,是控制硫丹危害的第一步骤,但是如何控制好环境中已存在的硫丹的影响和寻找其安全有效的替代品,是硫丹被禁用后需要重视的工作。

参考文献:

- [1] 马天杰. 农药硫丹被列入黑名单[EB/OL]. (2011-04-30) [2011-05-03] <http://policy.caing.com/2011-04-30/100254424.html>.
- [2] 周林军, 周红, 吕凤兰, 等. 硫丹风险评价分析[C]//2010 中国环境科学学会学术年会. 上海: 中国环境科学学会, 2010: 1833-1838.
- [3] 李富根, 张文君, 王以燕. 硫丹的使用风险和管理动态[J]. 农药, 2009, 48(7): 542-544.
- [4] 中华人民共和国农业部农药检定所. 通过有效成分查询产品[EB/OL]. [2011-05-03]. <http://www.chinapesticide.gov.cn/service/asp/B3X.aspx?aiid=IAENS>.
- [5] 胡国成, 许木启, 戴家银, 等. 硫丹对水生生物毒理效应的研究进展[J]. 中国水产科学, 2007, 14(6): 1042-1047.
- [6] FAN S. Endosulfan risk characterization document, volume III: environmental fate[EB/OL]. [2011-05-03]. <http://www.cdpr.ca.gov/docs/emon/pubs/tac/finaleval/endosulfan.htm>.
- [7] SILVA MH, BEAUVAIS SL. Human health risk assessment of endosulfan. I: Toxicology and hazard identification[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2010, 56(1): 4-17.
- [8] FAN S. Endosulfan Risk Characterization document, volume I: health risk assessment[EB/OL]. [2011-05-03]. <http://www.cdpr.ca.gov/docs/emon/pubs/tac/finaleval/endosulfan.htm>.
- [9] US National Library of Medicine. HSDB[EB/OL]. [2011-05-03]. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/r?dbs+hsdb:@term+@rn+115-29-7>.
- [10] DALSENTER P R, DALLEGRAVE E, MELLO J R, et al. Reproductive effects of endosulfan on male offspring of rats exposed during pregnancy and lactation[J]. Hum Exp Toxicol, 1999, 18(9): 583-589.
- [11] MOON J M, CHUN B J. Acute endosulfan poisoning: a retrospective study[J]. Hum Exp Toxicol, 2009, 28(5): 309-316.
- [12] SINHA N, ADHIKARI N, K SAXENA D. Effect of endosulfan during fetal gonadal differentiation on spermatogenesis in rats[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2001, 10(1/2): 29-32.
- [13] SAIYED H, DEWAN A, BHATNAGAR V, et al. Effect of endosulfan on male reproductive development[J]. Environ Health Perspect, 2003, 111(16): 1958-1962.
- [14] USEPA. Toxicological Profile for Endosulfan[EB/OL]. [2011-05-03]. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp41.html>.
- [15] REUBER M D. The role of toxicity in the carcinogenicity of endosulfan[J]. Sci Total Environ, 1981, 20(1): 23-47.
- [16] CARRERA G, FERNANDEZ P, GRIMALT J O, et al. Atmospheric deposition of organochlorine compounds to remote high mountain lakes of Europe[J]. Environ Sci Technol, 2002, 36(12): 2581-2588.
- [17] USEPA. Reregistration Eligibility Decision for Endosulfan[EB/OL]. [2011-05-03]. http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/endosulfan_red.pdf.
- [18] NAQVI SM, VAISHNAVI C. Bioaccumulative potential and toxicity of endosulfan insecticide to non-target animals[J]. Comp Biochem Physiol C, 1993, 105(3): 347-361.
- [19] 朱心强, 郑一凡, 祝红红, 等. 大鼠孕期和哺乳期接触硫丹对仔代雄性生殖系统发育的影响[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2000, 14(5): 352-356.
- [20] KHAN P K, SINHA S P. Ameliorating effect of vitamin C on murine sperm toxicity induced by three pesticides(endosulfan, phosphamidon and mancozeb)[J]. Mutagenesis, 1996, 11(1): 33-36.

(收稿日期: 2011-05-05)

(英文编审: 薛寿征; 编辑: 郭薇薇; 校对: 丁瑾瑜)

【告知栏】

本刊再度被评为“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”

在由中国期刊协会、中国高校科技期刊研究会、全国高校文科学报研究会、武汉大学中国科学评价研究中心(RCCSE)等12家单位联合发起的第二届中国学术期刊评价中,《环境与职业医学》杂志再次被评为“RCCSE 中国核心学术期刊(A)”。

中国学术期刊评价每两年举行一轮。此次评价的学术期刊共6400种,其中进入核心区[包括核心期刊(扩展版)]共计1926种,占学术期刊总数的30.1%。在109种预防医学与公共卫生学类期刊中,《环境与职业医学》杂志名列第17位;较前一届(2009—2010年度)评价的位次(第21位)上升了4位。

本刊编辑部

2011年5月12日