

【专题报告】

防蛀剂最低有效剂量和健康风险评估研究

王以燕¹ 张丽文² 闫菁嵩² 徐金英² 曾晓芃³ 李梅⁴ 薛素琴³ 钱坤³ 赵永辉¹ 李富根¹ 魏启文¹

(1. 农业部农药检定所, 北京 100125; 2. 源达日化(天津)有限公司, 天津 300385;

3. 北京市疾病预防控制中心, 北京 100013; 4. 中国科学院动物研究所, 北京 100101)

摘要: 本文介绍了三代防蛀剂(樟脑、对二氯苯和菊酯类)产品的开发历史、使用情况的进展,分别探讨了它们的最低有效剂量,并进行了健康风险评估研究。

关键词: 防蛀剂;最低有效剂量;健康风险评估

中图分类号: R184.3 文献标识码: A 文章编号: 1671-2781(2014)06-0505-06

Research on minimum effective dose and health risk assessment of moth proof

WANG Yi-yan¹ ZHANG Li-wen² YAN Jing-song² XU Jin-ying² ZENG Xiao-peng³,LI Mei⁴ XUE Su-qin³ QIAN Kun³ ZHAO Yong-hui¹ LI Fu-gen¹ WEI Qi-wen¹

(1. Institute for the Control of Agrochemicals, Ministry of Agriculture, Beijing 100125, China;

2. Yuanda Daily Chemical Co., Ltd., Tianjin 300385, China; 3. Beijing Center for Disease Control and Prevention,

Beijing 100013, China; 4. Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract: This paper introduces about the development history and the progress of the use of three generation products such as camphor, p-dichlorobenzene and pyrethroid for moth proof. And their lowest effective doses and health risk assessment research are discussed.

Key words: moth proof; minimum effect dose; health risk assessment

防蛀剂主要用于棉麻丝毛制品及纸质品等的防蛀,它的使用与蛀虫类(如黑皮蠹、花斑皮蠹、衣蛾、衣鱼等)的孳生环境相关,一般在寒冷、干燥或高温等环境下用量较小,在潮湿、温热的环境下用量较大。此外,防蛀剂的用量与人们生活水平和卫生习惯有关,但伴随着化纤产品的广泛使用,防蛀剂的使用量也有所下降。

我国防蛀剂使用历史悠久,目前主要有3代产品:第1代樟脑[合成樟脑 camphor 和天然(右旋)樟脑 d-camphor],第2代对二氯苯(p-dichlorobenzene p-DCB)和第3代以右旋烯炔菊酯为代表的(empenhrin)菊酯类产品。除此之外,还曾经出现过萘(naphthalene),但我国已于1993年停止生产和销售^[1,2]及一些未登记的植物源类防蛀产品,如薰衣草(lavandin)等,这些产品的防蛀效果不如上述产品,且用量也较小。

如今,防蛀剂已成为人们生活中不可或缺的日用品,在国际市场上有一定的流通和销售量,世界各国对防蛀剂的管理也存在差异。根据我国《农药管

理条例》和《农药管理条例实施办法》的相关规定,对预防、消灭或者控制用于防治人生活环境的卫生害虫都属于农药管理范畴,故防蛀剂也属于农药管理范畴。我国主要有5种防蛀剂有效成分取得登记,其中对二氯苯占已登记防蛀剂数量的43.9%,樟脑占30.5%、右旋樟脑占4.9%,右旋烯炔菊酯占19.5%,氯菊酯占1.2%。登记的防蛀剂有原药11个,制剂71个;主要剂型有67.6%片剂和25.3%球剂,及少量粒剂和可溶液剂,最近新增加防虫罩剂型。

防蛀剂主要是在室内使用,与人有一定的接触和暴露量,因此人们较关注这类产品的安全性。本文以3代防蛀剂产品为对象,从产品特性、最低使用剂量和健康风险评估3个方面分别进行阐述和探讨。

1 樟脑

天然樟脑直接从樟树中提取,有效成分以右旋樟脑为主。樟树一般生长在亚热带地区,我国主要分布在江西、福建和台湾等地。在春秋时代我国就有种植樟树的栽培史^[3],明代李时珍的《本草纲目》

作者简介: 王以燕(1949-),女,北京市人,研究员,主要从事农药管理工作。

引用格式: 王以燕,张丽文,闫菁嵩,等.防蛀剂最低有效剂量和健康风险评估研究[J].中华卫生杀虫药械,2014,20(6):505-510.

中记载,主要用做中药材,古人常把樟木箱作为嫁妆,用于存放衣物。20 世纪初德国首先用松节油中的蒽烯为原料合成了樟脑,我国广州黄埔化工有限公司生产合成樟脑迄今已有近 50 年的历史。樟脑用途较多,作防蛀用约占总用量的 38%、工业原料占 25%、医药中间体占 22%、医药占 6%、香料占 8%、其他占 1%。早在 1863 年天然樟脑就由台湾销往国外,目前,我国是世界最大的樟脑生产国,每年出口量约占世界总贸易量的一半,主要出口到印度、泰国、德国、美国、日本等 70 多个国家和地区。

生产樟脑的主要国家还有印度^[4]。在英国^[5]、澳大利亚等国家有樟脑的登记或豁免登记和使用。在美国樟脑作为助剂使用不能超过 5%^[6],在豁免政策里特意提到“天然雪松”(不包括雪松油或含有雪松油、其他雪松提取物或磨碎的雪松木屑组成的混合加工品)的块、片、碎屑、球、箱柜、抽屉衬垫、镶板、针等,如全部由此组成,没有被任何其他物质处理过、结合过或注入过,标签只可说明用于驱赶节肢动物(不包括蝉),不能防霉^[7],该项规定与我国现有政策相同。樟脑在日本主要用于高档西服及和服的防蛀。

1.1 确定使用剂量 樟脑的 CAS 登录号为 76-22-2,熔点为 180 °C 或 176~181 °C,其饱和蒸气压为 0.05 kPa (24 °C)、实测蒸气压 0.086 kPa (25 °C)^[6]。樟脑作为防蛀剂在室内使用主要靠它升华的气体熏蒸起到防蛀作用,所以不仅要考虑药效,更需要考虑居住者的健康(主要是吸入暴露量),因此需要确定安全有效的使用剂量。樟脑主要作用于中枢神经系统,通过呼吸麻痹使呼吸衰竭或颤茄持续,而导致动物死亡。合成和天然樟脑均可抑制心脏循环系统、刺激呼吸系统,合成樟脑比天然樟脑的作用更强。此外,樟脑有明显的生殖细胞毒性。美国职业安全与健康管理局允许时间加权平均暴露极限(OSHAP-EL TWA)为 2 mg/m³,立即威胁健康(IDLH)的浓度为 200 mg/m³^[8]。在我国合成樟脑(GB/T 4895-2007)和日用樟脑(LY/T 1645-2005)的标准中,都标注在空气中樟脑蒸气含量 > 3 mg/m³ 时,会刺激人的神经系统,即此嗅觉阈值可能会使人不舒服、难忍而起到警戒作用,但未说明该数据的理论依据。为了安全起见,室内空气中樟脑浓度建议采用世界上通用的、较苛刻的时间加权平均暴露极限 2 mg/m³ 为限值,则更具有科学性和安全性。

合成樟脑经试验表明,在 40、80、100、150、200、300、500 g/m³ 系列试验剂量下,虽然室内空气中樟脑浓度均 < 2 mg/m³,但防蛀效果都不理想。这可能是由于樟脑蒸气压较低,导致它在常温下挥发缓慢,影响其防效。为此,采用降低樟脑片(球)密度,提高产品比表面积,以增加产品的挥发率。经反复试验,在 200 g/m³ 试验剂量下,将樟脑片(球)轧制

成型的压力由 70 N 降到 50 N (4.9 kg) 时,产品的挥发率可由 1.5% 提高到 19%,14 d 后的防蛀效果才达到 70% (失重保护率)可接受的水平,此时室内空气中樟脑浓度为 0.07 mg/m³^[9],达到低于 2 mg/m³ 的要求。

天然樟脑从理论上分析,天然樟脑与合成樟脑的防蛀效果应较相近,而从实际测定结果看,天然樟脑不如合成樟脑,只能调整剂量,才能达到基本防效。经研究试验表明,只有将天然樟脑试验剂量调整到 500 g/m³,挥发周期才达 70 d,室内空气中实测樟脑浓度为 0.173 mg/m³ (< 2 mg/m³ 要求),防蛀效果才达到 86.26% 可接受水平。当然,不排除试样(粒剂)在加工及包装等方面存在的问题,及进一步探讨樟脑产品的使用形式,另外,还需要考虑植物源天然樟脑的药效评价标准。

防蛀剂在室内使用存在局部空气中浓度差异,受衣柜、抽屉的密闭性和空间容积、衣物储存放置饱满度、挥发率等因素的影响,以及开柜时间长短、房间本身通风程度等有关。因此,试验尽量采用相同的模拟现场测定。

1.2 健康风险评估 由于樟脑具有特别气味,高浓度时多数人都能嗅到,因此采取开窗通风可避免和减少它对人造成的暴露风险。樟脑作为防蛀剂与人接触主要是呼吸道,其次是皮肤接触。由于该产品挥发较慢,一般多采用透气性低、密闭性强的包装袋直接包装,但有的也会根据市场需求,增加透气纸作内包装袋。

根据药效确定的试验剂量和室内空气中实测浓度,参考美国住宅农药暴露风险评估计算公式^[10](安全系数 = 大鼠亚慢性吸入 NOAEL / 吸入暴露量)进行健康风险评估:

合成樟脑在 200 mg/m³ 试验剂量下,空气中实测浓度为 0.07 mg/m³,苛刻假设成人和儿童每天 24 h 在室内,成人和儿童的呼吸量分别为 0.64、0.33 m³/h (EPA 参数),体重分别为 60、11 kg。成人吸入(推算)暴露量 = 空气中浓度(mg/m³) × 呼吸量(m³/h) × 暴露时间(h) / 体重(kg) = 0.07 mg/m³ × 0.64 m³/h × 24 h / 60 kg = 0.018 mg/(kg · d),儿童吸入(推算)暴露量 = 0.07 mg/m³ × 0.33 m³/h × 24 h / 11 kg = 0.05 mg/(kg · d)。

大鼠 28 d 吸入 NOAEL = 32.3 mg/m³^[11](兔 7 周吸入 33 mg/m³^[6]),计算其吸入 NOAEL = 染毒柜空气浓度(mg/m³) × 动物呼吸量(m³/h) × 暴露时间(h) / 动物体重(kg) = 32.3 × 0.0114 m³/h × 4 h / 0.267 kg = 5.52 mg/(kg · d),经计算樟脑安全系数(MOE)成人 = 5.52 / 0.018 = 307 mg/(kg · d)、儿童 = 5.52 / 0.05 = 110 mg/(kg · d)。安全系数均 > 100,可视为此剂量下该产品使用安全。

天然樟脑在 500 g/m³ 试验剂量下,空气中实测

浓度为 0.173 mg/m^3 , 苛刻假设成人和儿童每天 24 h 在室内, 成人吸入(推算)暴露量 = $0.173 \text{ mg/m}^3 \times 0.64 \text{ m}^3/\text{h} \times 24 \text{ h}/60 \text{ kg} = 0.044 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 儿童吸入(推算)暴露量 = $0.173 \text{ mg/m}^3 \times 0.33 \text{ m}^3/\text{h} \times 24 \text{ h}/11 \text{ kg} = 0.12 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。

大鼠 21 d 吸入 NOAEL = 300 mg/m^3 , 计算其 NOAEL = $300 \text{ mg/m}^3 \times 0.0114 \text{ m}^3/\text{h} \times 4 \text{ h}/0.267 \text{ kg} = 51.2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 经计算天然樟脑的安全系数(MOE)成人为 1 160、儿童 416。安全系数 > 100, 可视在此剂量下该产品使用安全。

1.3 风险管理 根据室内空气中实测樟脑浓度和防蛀效果试验数据, 合成樟脑与天然樟脑的最低有效剂量存在差异。从风险评估数据(不同构型体的毒性存在差异^[8])与最低有效剂量综合考虑, 合成樟脑的推荐使用剂量为 200 mg/m^3 比较合理, 天然樟脑的推荐使用剂量为 500 mg/m^3 比较合理。该剂量的限定也是当前风险管理和登记规范的措施之一。

樟脑的防蛀效果远不如对二氯苯, 且没有防霉作用。可能是由于它的蒸气压较低, 一般在常温下室内空气中实测樟脑浓度很难超出推荐限量($< 2 \text{ mg/m}^3$) 所以只能在可调整范围内提高挥发率, 以达到可接受的防蛀效果。但也不能为了防效而一味提高使用剂量, 风险评估是产品使用的安全防护线。

合成樟脑是外消旋体, 其比旋光度为 $[\alpha_m]_D^{20} = -1.5 \sim +1.5$, 天然(右旋)樟脑具有旋光性, 其比旋光度为 $[\alpha_m]_D^{20} = +41 \sim +44$ ^[8], 这是合成樟脑与天然樟脑的主要差异。且樟脑比水轻, 其相对密度 = 0.99, 而对二氯苯比水重, 相对密度 = 1.46^[12], 这是分辨樟脑和对二氯苯的主要方法之一。此外, 樟脑易燃, 在生产、运输和使用时需要注意安全^[13]。

2 对二氯苯

对二氯苯是有机合成原料, 主要用于染料和农药中间体, 65% ~ 70% 用于防蛀防霉剂和空气除臭剂, 少量用于润滑剂, 腐蚀抑制剂, 也用于医药或作溶剂、诱变剂、香料等。

我国在 20 世纪 60 年代开始生产, 1983 年在原化工部科技司主持召开对二氯苯防蛀防霉剂开发论证会后, 经不断研究和改进工艺, 纯度达到 99.9% 以上^[14]。目前, 对二氯苯原药标准(HG/T4489-2013)要求合格品为 99.50%, 一等品 99.80%, 优等品 99.90%。近年根据出口国的需求, 主要副产物二噁英类、多氯联苯类, 分别控制在 5 pgTEQ/g 和 0.5 mg/m^3 以下, 以确保产品质量。现在我国出口量已达到生产量的 75% 左右, 主要出口到日本、巴西、印度、美国、欧洲等国家和地区。

境外对二氯苯作为防蛀剂使用已有近 100 多年的历史^[12]。目前, 在美国有生产和登记产品, 在加拿大、香港、印尼有登记和使用产品, 在日本、德国、

法国、意大利^[15]有生产和使用产品, 在澳大利亚、巴西、土耳其、墨西哥、阿根廷、秘鲁、印度尼西亚、菲律宾、泰国、马来西亚、越南和台湾等国家和地区均有销售和使用。

2.1 最低使用剂量 对二氯苯的 CAS 登录号为: 106-46-7, 熔点 53°C , 相对蒸气密度: 5.08, 蒸气压: 0.234 kPa (25°C)^[12], 1.33 kPa (54.8°C)^[16], 升华蒸气压 $P_s = 76 - 122 \text{ Pa}$ ($20 \sim 25^\circ\text{C}$)、 $191 \sim 294 \text{ Pa}$ ($30 \sim 35^\circ\text{C}$)^[15]。它作为防蛀剂在室内使用也主要靠其升华的气体熏蒸起到防蛀作用, 同样, 其使用量不仅要考虑防蛀效果, 更需要考虑其安全(主要是吸入暴露量), 因此就需要推荐最低有效剂量。

我国已制定了国家标准《室内空气中对二氯苯卫生标准》(GB18468-2001), 室内空气中对二氯苯的日平均最高容许浓度规定为 1.0 mg/m^3 , 此标准是等效采用国际化学品安全规则和世界卫生组织(IPCS/WHO)的每日耐受量 TDI 值^[16, 17], 相当于世界大多数国家规定的职业环境空气中容许接触限值 450 mg/m^3 的 $1/450$, 它是从动物试验结果外推至人的不确定因素而给予 500 倍安全系数而定的, 它低于美国部分城市大气环境中对二氯苯浓度 $0.2 \sim 5.2 \text{ mg/m}^3$, 加拿大城市大气中对二氯苯浓度 $0.22 \sim 2.94 \text{ mg/m}^3$ 的规定。张秀珍等人的试验结果表明, 在实际使用中室内平均浓度低于 0.3 mg/m^3 , 说明它在各种环境介质中浓度较低, 从各种环境中摄入总量远低于 TDI。因此, 合理使用对二氯苯防蛀产品, 对人类健康和环境生态不会造成不良影响^[18]。

以国家标准 1.0 mg/m^3 为室内空气中最高浓度限量, 推测对二氯苯使用剂量。在常温下 [温度 (25 ± 2) $^\circ\text{C}$, 湿度 55% ~ 65%], 经试验测得试验剂量(在书柜、衣柜、整理箱及抽屉分别设定 20、40、60、80、500 g/m^3 剂量)与持效期基本成正比的结论。在 40 g/m^3 试验剂量下, 其挥发率基本平均在 $0.735 \text{ g}/(\text{m}^3 \cdot \text{d})$ 左右, 但它与空间体积、密闭性和空气流动性等环境因素影响较大。

模拟现场试验表明, 在常温下 [温度 (25 ± 2) $^\circ\text{C}$, 湿度 (60 ± 5) %, 101.2 kPa], 工作场所的生产和未生产办公室(在 500 g/m^3 剂量下未生产办公室面积为 30 m^2 , 其余场所面积均为 10 m^2)的柜橱 (0.5286 m^3) 里分别投放 40、80、500 g/m^3 试样, 测定 30 d 后空气中的浓度, 除了在工作场所生产办公室 500 g/m^3 剂量下实测空气浓度超标外 (1.29 mg/m^3), 其余在生产或未生产工作场所各试验剂量下实测空气中浓度均符合现行标准 ($< 1.0 \text{ mg/m}^3$) 要求(表 1)。

在常温下(温度 18°C , 湿度 30%, 103.1 kPa), 居民区居室客厅 (45.9 m^3) 和卧室 (36.45 m^3) 的柜橱 (0.2615 m^3) 里分别投放 40、80 和 500 g/m^3 试

样, 12 h 后居民区居室内 3 种试验剂量的实测空气中浓度均符合现行标准 ($< 1.0 \text{ mg/m}^3$) 要求 (表 1)。

表 1 不同环境不同试验剂量的现场空气中浓度 (mg/m^3)

环境	地点	试验剂量 (g/m^3)		
		40	80	500
工作场所	办公室 (生产)	0.85	0.90	1.29
	办公室 (未生产)	0.22	$< 0.05^*$	0.07^{**}
居民区	居室	< 0.05	0.05	0.30

注: * 因开窗, ** 室内 30 m^2 ; $< 0.05 \text{ mg/m}^3$ 为方法检出限。

综合分析, 在工作场所未生产的办公室 (即空气中可能含有对二氯苯本底的苛刻条件, 受环境影响数据存在一定差异) 和居民区居室 3 种试验剂量下, 室内空气中实测浓度均未超过对二氯苯每日耐受量 1.0 mg/m^3 标准。由于在 40 g/m^3 试验剂量下, 其防蛀测定效果已达到 95% (失重保护率), 为此, 推荐对二氯苯最低有效剂量为 40 g/m^3 , 即为室内安全使用剂量。据了解, 美国推荐使用剂量为 320 g/m^3 ^[19], 日本推荐使用剂量为 $150 \sim 250 \text{ g/m}^3$ 。

2.2 风险评估

2.2.1 致癌问题 对二氯苯的可疑致癌问题一直备受关注。1999 年, 国际癌症研究所 (IARC) 把对二氯苯列入 2B 组, 即对人类有可能致癌性。2008 年, 美国环境保护署 (EPA) 农药规划办公室 (OPP) 对二氯苯致癌性经再评价认为, 对人类不太可能致癌^[19, 20]。加拿大环境保护法令规定对二氯苯不是毒物, 国际海事组织 (IMO) 将它从毒物名单中降到《混合性损害物质》类^[21]。

我国一直很关注作为防蛀剂对二氯苯的毒性问题, 农业部、卫生部曾多次召开专家研讨会, 全国农药登记评审委员会也进行过专题讨论, 专家认为: 对二氯苯急性毒性属于低毒, 对人的致癌性尚无科学证据, 同时也未发现其他国家有禁用的先例。但仍需密切关注国际上对防蛀剂对二氯苯产品管理的动态和我国在使用中反映的问题, 加强产品安全性管理, 确保人们的使用安全。

2.2.2 健康风险评估 对二氯苯具有特别气味, 多数人在浓度达到 1 mg/m^3 时就能嗅到, 采取开窗通风, 可有效避免和减少它对人和环境造成的暴露风险。它的异味和严密的包装, 对口服可能性不大, 但对眼和上呼吸道会有刺激性, 会对中枢神经有一定的抑制作用, 致肝、肾损害。人在接触高浓度时, 可表现虚弱、眩晕、呕吐。严重时损害肝脏, 出现黄疸, 肝损害可发展为肝坏死或肝硬化。长时间接触该品对皮肤有轻微刺激性, 而引起烧灼感。对二氯苯与人接触主要是呼吸道, 其次是皮肤接触。慢性暴露毒性主要是肝毒^[15]。该产品一般采用透气性

低、密闭性强的材料作外包装, 并用透气纸作内包装, 这样可使对二氯苯缓慢释放, 也避免皮肤、衣物直接接触的可能。

根据确定的最低有效剂量和室内空气中实测浓度, 参考美国住宅农药暴露风险评估计算公式^[10] (安全系数 = 大鼠亚慢性吸入 NOAEL / 吸入暴露量) 进行健康风险评估:

采用 40 g/m^3 试验剂量, 在工作场所生产办公室空气中实测浓度为 0.85 mg/m^3 (较苛刻的职业接触空气浓度)。人体主要暴露途径为吸入, 苛刻假设成人和儿童每天 24 h 在室内, 成人和儿童的呼吸量分别为 $0.64, 0.33 \text{ m}^3/\text{h}$ (EPA 参数), 体重分别为 $60, 11 \text{ kg}$ 。成人吸入 (推算) 暴露量 = 空气中浓度 (mg/m^3) \times 呼吸量 (m^3/h) \times 暴露时间 (h) / 体重 (kg) = $0.22 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 儿童吸入 (推算) 暴露量 = $0.61 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。

大鼠慢性吸入 NOAEL = 75 ppm (450 mg/m^3) (Riley *et al.*, 1980)^[17, 19, 22], 计算大鼠 NOAEL = $451 \text{ mg/m}^3 \times 0.0114 \text{ m}^3/\text{h} \times 5 \text{ h} / 0.267 \text{ kg} = 96.3 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 经计算对二氯苯安全系数 (MOE) 成人 438、儿童为 158。安全系数均 > 100 , 在此剂量下可视为产品使用安全。如以 40 g/m^3 试验剂量, 采用工作场所未生产办公室 (较苛刻环境) 空气中实测浓度 0.22 mg/m^3 计算, 成人吸入 (推算) 暴露量 = $0.056 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 儿童吸入 (推算) 暴露量 = $0.158 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。经计算对二氯苯安全系数 (MOE) 成人 1720、儿童为 609。安全系数均 > 100 , 在此剂量下可视为产品使用更安全。当然采用居民区居室空气中实测浓度 ($< 0.05 \text{ mg/m}^3$) 计算, 就更为安全。安全系数是产品使用的安全底线。

在美国再评审 (RED) 报告中, 实际测试室内衣柜和抽屉浓度分别是 0.85 和 0.66 mg/m^3 , 其风险评估结果均 > 100 , 该产品使用安全^[19]。近年, 日本和欧盟等以空气中化学品角度评估对二氯苯^[23, 24], 即采用苛刻的犬经口 NOAEL 值除以 100, 得出对人生没有影响的空气安全限量 0.24 mg/m^3 (假设人一生连续暴露对二氯苯浓度的平均值) 的规定。而日本经济产业省实测室内空气中浓度是 0.85 mg/m^3 , 即已超标^[15], 为此日本纤维制品防虫剂工业会要求使用者开窗通风, 还采取减少使用量 (在 4~6 个月使用下, 使用量由 80 g 削减至 55 g) 或延长有效期限 (在 80 g 使用量下, 有效期从 4~6 个月延至 5~8 个月、在 120 g 使用量下, 用于西服的有效期限从 3 个月延至 4 个月) 的削减挥发量措施^[25]。所以, 建议对二氯苯在室内作为防蛀剂使用时, 空气中其限量应考虑它的挥发率、暴露时间和防蛀效果等。

2.3 风险管理 从风险评估数据与最低有效剂量综合考虑, 对二氯苯推荐使用剂量在 40 g/m^3 是比较科学的。即便将来我国的对二氯苯室内空气中浓

度可能需要由 1.0 mg/m^3 降到 0.24 mg/m^3 ,根据居民区居室和工作场所办公室(未生产)的实测结果依然能满足未来更严格的要求,这说明对二氯苯推荐使用剂量 40 g/m^3 是目前相对安全的剂量。该剂量的限定也是当前风险管理和登记规范的措施之一。

经过多年的实践表明,对二氯苯挥发率强,作为防蛀防霉剂的效果不错,但为了健康风险和环境影响需要限定其使用剂量和注意通风,尤其在开柜时更需要交换空气。当然,今后如能突破更低剂量的防效,就能再降低室内空气浓度,提高空气质量,减少人体暴露量,这将是努力的方向。任何事情都是相对的,如果把对二氯苯室内空气浓度设定过于严格,就失去它的防蛀功能,也等于放弃使用该产品。目前,在防蛀剂品种有限的情况下,考虑生活的需求,综合它在室内作防蛀剂的最低有效剂量和安全风险评估进行利弊分析,建议在安全剂量下使用对二氯苯,确保居住者的健康。

另外,由于熔点的差异,对二氯苯不能与樟脑共存,只能分别使用,避免产生“流油”现象而污染衣物。当然也可采用其他防蛀剂,但都需要注意各自的使用方法。

3 菊酯类防蛀剂

右旋烯炔菊酯是由日本开发的菊酯类农药,在常温下具有较低的蒸气压 $14 \text{ mPa}/23.6 \text{ }^\circ\text{C}$,对昆虫有快速击倒、熏杀和驱避作用,可作为防蛀剂使用,还可防治其他害虫。近年,右旋烯炔菊酯在日本防蛀剂市场使用量逐渐增加,几乎超过 50%。欧洲、澳大利亚、日本、东南亚、南美等很多国家和地区有登记和使用,并已列入 WHO 名单上。它在 20 世纪 90 年代进入我国,现在作为防蛀剂在我国已有原药和制剂产品取得登记,主要剂型是片剂及新登记的防虫罩。

3.1 产品使用剂量 首家在我国登记的右旋烯炔菊酯产品为 18% (抽屜) 和 35% (衣柜) 防蛀片剂,此后登记的这类产品含量有 60 mg/片 (相当于 8.7%), $125, 238 \text{ mg/片}$ (相当于 11%), $300, 400, 600 \text{ mg/片}$ (相当于 14.5%), 800 mg/片 (相当于 15%), 1040 mg/片 (相当于 17.8%) 和 30% ,持效期有半年和 1 年。该产品存在有效成分含量和剂量单位不统一,需要规范使用剂量和持效期要求等问题,希望能协调予以解决,以便科学管理。

3.2 健康风险评估 根据假设使用较大剂量、并 100% 挥发到室内空气中,参考美国住宅农药暴露风险评估计算公式^[10] (安全系数 = 大鼠亚慢性吸入 NOAEL/ 吸入暴露量) 进行健康风险评估:

假设 500 mg 右旋烯炔菊酯防蛀片剂使用 3 个月, 100% 挥发到室内(EPA 默认标准房间 33 m^3) 空

气中,每小时平均浓度为 $500 \text{ mg}/90 \text{ d}/24 \text{ h}/33 \text{ m}^3 \times 0.5 = 0.0035 \text{ mg/m}^3$,成人吸入(推算)暴露量 = $0.0035 \text{ mg/m}^3 \times 0.64 \text{ m}^3/\text{h} \times 24 \text{ h}/60 \text{ kg} = 0.0009 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,儿童吸入(推算)暴露量 = $0.0035 \text{ mg/m}^3 \times 0.33 \text{ m}^3/\text{h} \times 24 \text{ h}/11 \text{ kg} = 0.0025 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。

大鼠 90 d 吸入毒性 NOAEL = 21.9 mg/m^3 ,计算大鼠 NOAEL = $21.9 \text{ mg/m}^3 \times 0.0114 \text{ m}^3/\text{h} \times 4 \text{ h}/0.267 \text{ kg} = 3.74 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,经计算右旋烯炔菊酯安全系数(MOE) 成人为 4155、儿童为 1500。安全系数 > 100,在此剂量下可视为产品使用安全。

新登记的防虫罩是右旋烯炔菊酯和右旋苯醚菊酯的混合产品,其含量是根据药剂的挥发率、持效期和防治效果综合考虑设定的,也是产品的最低有效剂量。使用该产品主要有吸入暴露、经皮暴露和经口暴露,用 WHO 住宅农药暴露评估的标准操作程序^[26] (基于美国 EPA 有关暴露评估的准则^[10]) ,通过模型所定义的保守假设、参数及默认值进行风险评估,经计算两组分的安全系数分别均 > 100,说明在正常使用条件下,该产品对人体健康是相对安全,含量设定也合理。

另外,还有用氯菊酯作为防蛀可溶液剂登记,也有相关的文献报道^[27] ,目前纺织业在生产制品中主要用它作防蛀虫剂使用^[28-30] ,境外还有它做防蚊服的相关报道。由于该产品是液体,个人使用只能直接喷洒在物品或储柜壁上,受使用方法和均匀性等的局限,在市场上个人使用和销售量都不大。

3.3 风险管理 从风险评估数据与使用剂量综合考虑, 500 mg/片 的右旋烯炔菊酯防蛀片剂是比较安全的,如提高产品含量到 2000 mg/片 ,其安全系数(MOE) 成人为 2020、儿童为 370。同样可以确保消费者安全。

通过风险评估数据分析,菊酯类防蛀剂产品相对比较安全,且几乎没有什么气味,属于环保型产品。但也因为没有气味,有人又感觉无味,而易误认为效果不好。此类产品通常采用外加防护框架(避免皮肤和衣物直接接触)起保护作用;同时还有更换时间的提示,即在产品使用有效成分快耗尽时,纸片变色后会出现“谢谢”或“请更换”等的字样,提醒人们进行更换,有的在产品上会附加一个卡片,让使用者标记放置时间,以便根据持效期进行更换。从安全和发展的角度看,右旋烯炔菊酯的市场空间可能会有逐渐上升的趋势,当然也期待有更安全、环保的防蛀剂产生。

另外,使用防蛀剂产品需要注意,在收纳衣物前要保持清洁和干燥,对贵重纯毛衣物最好单独储藏,或加衣罩悬挂在柜中,人为地减少蛀虫的发生和危害,并按其标签说明,以储物容量投放适当剂量,在开启橱柜门时,更需要注意开窗通风,养成良好的生活习惯,加强自我保护,提高人们的生活指数。

4 展望

防蛀产品用于室内与人接触密切,对产品质量及安全性要求较高,既要具有一定防效,又要安全、环保,既能保证空气质量,又能延缓抗性发展。所以,对此类产品开展最低有效剂量试验和健康风险评估是行之有效的评价方法,特别是对新农药、新剂型、新配方、新含量产品更应进行风险评估和风险管理。

防蛀剂的最低有效剂量和健康风险评估研究是方向性探索,还有提升的空间,对卫生用农药的发展及市场开拓将起到一定的推动和借鉴作用。在以下方面还需要进一步加强:一是制定农药产品的风险评估模型及最低有效剂量试验准则;二是提高农药评审技术水平,实施风险管理措施,建立以安全为主、防效为辅的评审理念,使产品的安全性和有效性较好地结合;三是建立风险评估体系,按农药品种、剂型和存在风险大小逐步推进风险分析;四是要加大宣传力度,提高农药产品的安全意识,促进和规范安全科学用药,让健康和环保永远在我们身边。

参考文献

[1] 中华人民共和国卫生部. 卫生部关于限制使用禁作中药材杀虫剂的通知[Z]. 卫药发(1992)第30号,1992.6.22.

[2] 国务院经济贸易办公室. 卫生部关于停止生产和销售禁丸提倡使用樟脑制品的通知[Z]. 国经贸调[1993]64号,1993-2-16.

[3] 林翔云. 香樟开发利用[M]. 北京:化学工业出版社,2010.

[4] 赵振东. 合成樟脑行业发展现状分析[J]. 生物质化学工程,2009,43(4):1-8.

[5] 王以燕. 英国非农用农药登记有效成分名单[J]. 世界农药,2009,27(5):39-43.

[6] UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, Inert Reassessment Camphor [EB/OL]. WASHINGTON, D. C. 20460, OFFICE OF PREVENTION, PESTICIDES AND TOXIC SUBSTANCES, EPA, Jan. 27, 2006, <http://www.epa.gov/op-prd001/inerts/camphor.pdf>.

[7] 申继忠. 国际农药管理入门[M]. 北京:化学工业出版社,2005,108.

[8] 丁元刚. 樟脑药理毒理研究回顾及安全性研究展望[J]. 中国药物警戒,2012,9(1):38-42.

[9] 国家环境保护总局. 空气和废气监测分析方法(第四版)[M]. 北京:中国环境科学出版社,2003:9.

[10] Health Effects Division Office of Pesticide Programs Office of Chemical Safety and Pollution Prevention U. S. Environmental Protection Agency, Standard Operating Procedures for Residential Pesticide Exposure Assessment (PDF) [EB/OL]. Washington, DC, EPA, Feb. 2012(Revised Oct. 2012) <http://www.epa.gov/pesticides/science/residential-exposure-sop.html>.

[11] 厥冰玲. 樟脑亚急性吸入毒性试验[J]. 毒理学杂志,2009,23(3):239-240.

[12] KayLynn Newhart Environmental Scientist, California Environmental Protection Agency, California Department of Pesticide Regulation. Environmental Fate of Paradichlorobenzene [EB/OL]. California Environmental Protection Agency California Department of Pesticide Regulation 1001 I Street Sacramento, CA 95814, Nov. 26, 2007, <http://cdpr.ca.gov/docs/emon/pubs/fatememo/para-dichlorobenzene.pdf>.

[13] 中国农药发展与应用协会. 中国农药运输指南(2013年版)

[M]. 北京:中国农业出版社,2014.

[14] 崔小明. 对二氯苯的生产应用及市场前景[J]. 四川化工与腐蚀控制,2002,5(1):53-57.

[15] 中西准子,小野恭子,岩田光夫(产业技术综合研究所、化学品风险管理研究中心),詳細リスク評価書7P-dichlorobenzene,详细风险评估丛书7-对二氯苯[M]. 丸善株式会社,2006.

[16] 张秀珍. 室内空气中对二氯苯卫生标准的研究[J]. 环境与健康杂志,2005,22(1):9-12.

[17] First draft prepared by Ms M. E. Meek and Ms M. J. Giddings, Health and Welfare Canada, dichlorobenzenes other than hexachlorobenzene (EHC 128) [EB/OL]. 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland, Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organisation, and the World Health Organization, 1991, <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc128.htm>.

[18] 张秀珍. 室内空气中对二氯苯卫生学调查与评价[J]. 职业与健康,2006,22(1):1-3.

[19] Steven Bradbury, Ph. D., Director, Special Review and Reregistration Division. The Environmental Protection Agency, Reregistration Eligibility Decision (RET) for Para-dichlorobenzene List C, Case No3058 [EB/OL]. Washington, DC, U. S. Environmental Protection Agency, Revised Dec. 2008 (EPA 738-R-07-010), <http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/para-dichlorobenzene-red-revised.pdf>.

[20] EPA. Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential by the Office of Pesticide Programs, Science Information Management Branch Health Effects Division Office of Pesticide Programs [EB/OL]. Washington, DC, U. S. Environmental Protection Agency, Sept. 24, 2008, <http://www.docin.com/p-535892341.html>.

[21] 尹先仁. 对二氯苯使用的安全性[J]. 中国公共卫生,1997,13(6):377-379.

[22] EPA. Integrated Risk Information System, 1,4-Dichlorobenzene (CASRN 106-46-7) [EB/OL]. Washington, DC, U. S. Environmental Protection Agency, Last updated on 2014年10月31日, <http://www.epa.gov/iris/subst/0552.htm>.

[23] Research Center for Chemical Risk Management, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. AIST Risk Assessment Document Series No. 8: Para-dichlorobenzene (CRM) [EB/OL]. Japan, RCCRM, 2008, https://unit.aist.go.jp/riss/crm/mainmenu/e_1-11.html.

[24] EU. European Union Risk Assessment Report on 1,4-dichlorobenzene, EUR21313EN [EB/OL]. Helsinki, Finland, European Chemicals Bureau, 2004, http://publications.jrc.ec.europa.eu/error_pages/maintenance.html.

[25] 日本纤维制品防虫剂工业会事务局. “防虫剂の表示に関する公正競争規約施行規則(有关防虫剂表示的公平竞争规章实施细则)”的部分变更说明[EB/OL]. 日本東京都新宿区新宿1-36-12, 日本纤维制品防虫剂工业会, 2004.6.14, <http://www.bouchuko.org/enkaku.html>.

[26] WHO/IPCS. Uncertainty and data quality in exposure assessment, pdf, 1.61Mb [EB/OL]. 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland, WHO, 2008, <http://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/DocumentNo>.

[27] 方雪娟. 氯菊酯类防虫剂的特性与应用[J]. 毛纺科技,1992,(1):28-35.

[28] 夏玉宇. 毛纺织品防蛀剂—氯菊酯测定方法的研究[J]. 毛纺科技,1992,(5):18-24.

[29] 章杰. 毛纺行业中禁限用危害化学品的新动向和替代品[J]. 上海毛麻科技,2013,2:2-12.

[30] 张树声. 国外羊毛防蛀剂概况[J]. 精细化工信息,1988,10:7-12.

(收稿日期:2014-09-10)