

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20170527003

陈朗, 姜辉, 贾俊超, 等. 农药混配制剂环境风险评估现状与展望[J]. 生态毒理学报, 2017, 12(4): 15-24

Chen L, Jiang H, Jia J C, et al. Environmental risk assessment for mixed pesticide products: Current situation and prospects [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2017, 12(4): 15-24 (in Chinese)

农药混配制剂环境风险评估现状与展望

陈朗¹, 姜辉^{2,*}, 贾俊超³, 曲薨薨², 周艳明², 周欣欣², 黄健², 沈燕³,
王友启³, 于雪骊¹

1. 沈阳化工研究院安全评价中心, 沈阳 110141

2. 农业部农药检定所, 北京 100026

3. 中化作物保护品有限公司, 上海 200125

收稿日期: 2017-05-27 录用日期: 2017-07-12

摘要: 本文综述了欧洲和美国农药混配制剂的环境风险评估方法。详细介绍了欧洲食品安全局(EFSA)评估体系中的2种方法, 即, 基础的“整体测试法”和近年来提倡的“基于组分的方法”。“基于组分的方法”的特点是以浓度加和模型(CA模型)作为默认假设进行初级评估, 以独立作用模型(IA模型)等作为高级评估手段的农药混配制剂环境风险评估方法。此外, 本文还介绍了模型偏差率(MDR)、毒性相似度及毒力单元(TU)等概念以及混配制剂风险评估流程。本文的目的旨在为建立我国农药混配制剂的环境风险评估方法体系提供参考。

关键词: 农药混配制剂; 整体测试法; 基于组分的方法; 浓度加和模型; 毒力单元; 毒性相似度

文章编号: 1673-5897(2017)4-015-10 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Environmental Risk Assessment for Mixed Pesticide Products: Current Situation and Prospects

Chen Lang¹, Jiang Hui^{2,*}, Jia Junchao³, Qu Mengmeng², Zhou Yanming², Zhou Xinxin², Huang Jian², Shen Yan³, Wang Youqi³, Yu Xueli¹

1. Safety Evaluation Center, Shenyang Research Institute of Chemical Industry, Shenyang 110141, China

2. Institute for the Control of Agrochemicals, Ministry of Agriculture, Beijing 100026, China

3. Sinochem International Crop Care Company Limited, Shanghai 200125, China

Received 27 May 2017 accepted 12 July 2017

Abstract: We reviewed the environmental risk assessment methods for mixed pesticides products used in European and American in the paper. The two approaches of European Food Safety Authority (EFSA) risk evaluation system including "overall test method" and "component-based approaches" have been introduced in detail. The "component-based approaches" conduct first tier risk assessment for mixed pesticides products using the Concentration Addition (CA) model as reasonable default assumption, then finish higher tier risk assessment using Independent Action (IA) Model and Mixed Model (MM). In addition, the definition related to mixed pesticides products risk assessment inclu-

基金项目: 国家重点研发计划(2016YFD0300708-04); 国家自然科学基金(21377139)

作者简介: 陈朗(1982-), 女, 博士, 研究方向为环境毒理学与环境风险评估, E-mail: 654164058@qq.com;

* 通讯作者 (Corresponding author), E-mail: cabet@vip.sina.com

ding model deviation ratio (MDR), toxicity similarity and toxicity unit have been described clearly. The purpose of the study is providing reference to environmental risk assessment or the mixed pesticide products in China.

Keywords: mixed pesticide products; overall test method; component-based approaches; concentration addition model; toxicity unit; toxicity similarity

混配制剂通常由2个或2个以上农药活性成分、助剂(如稳定剂、乳化剂、表面活性剂、着色剂、抗凝剂等)所组成。在农业种植中多种病虫害并存以及害虫抗药性增加的现象时有发生的情况下,农药混配制剂的使用越来越多^[1]。目前我国农药登记品种中混配制剂占比约34%^[2]。相比单剂产品,农药混配制剂的环境风险评估尤为复杂:一方面,其不同组分同时释放到环境中时可能会对环境生物产生不同的联合毒性效应,产生加和作用、协同作用、拮抗作用^[3];另一方面,不同组分间的浓度配比在不断改变的情况下,导致农药混配制剂的毒性偏离试验实测值,其在环境介质中的毒性效应的不确定性大大增加^[4]。

欧盟农药登记管理条款中明确要求对活性物质和助剂等之间的复合毒性(主要指农药混配制剂)进行评估^[5]。欧盟植物保护产品登记资料中明确要求提供已知和预期的蓄积效应、协同效应信息^[6]。近年来欧洲食品安全局(EFSA)发布的针对鸟类和哺乳动物、水生生物、蜜蜂的风险评估指南中,均提供了具体的农药混配制剂风险评估技术指导^[4, 7-8],并致力于农药混配制剂的暴露评估、毒性效应评估与风险预测体系的进一步完善和统一。在美国,也有对农药混配制剂评估的风险评估程序^[9]。我国农业部2016年发布了《农药登记环境风险评估指南》,制定了一系列的风险评价方法,但尚未涵盖农药混配制剂^[10]。因此,建立适合于我国的农药混配制剂联合效应评估方法,具有十分重要的理论与实践意义。

本文针对我国农药混配制剂使用的现状及其环境风险评估方法尚存不足的问题,在综述欧盟及美国农药混配制剂环境风险评估方法的基础上,提出了初步建议,以期制定适合我国国情的农药混配制剂环境风险评估程序提供参考。

1 欧盟评估程序与方法 (EU assessment procedures and methods)

1.1 评估范围

复合污染的来源不仅包括市售农药混配制剂、被批准的“桶混”制剂,还包括农民在施药过程中的自行“桶混”,以及残留、漂移等因素造成的“巧合混

配制剂”等。目前欧盟环境风险评估中主要关注市售农药混配制剂和被批准的“桶混”制剂^[11]。

1.2 环境预测浓度(PEC)

1.2.1 农药混配制剂的初级暴露分析

农药混配制剂风险评估中,须明确混配制剂中的组分、各组分在混配制剂产品中的浓度或相对比例及其预测暴露浓度(PEC_{mix})。初级评估阶段,PEC_{mix}的计算较为简单,通常为各单一组分的环境预测浓度(PEC_i)之和,如式(1)所示。

$$PEC_{mix} = \sum_{i=1}^n PEC_i \quad (1)$$

式中:PEC_{mix}指混配制剂在环境中的预测暴露浓度;PEC_i指某一有效成分在环境中的预测暴露浓度; n 指混配制剂的成分数。

某一有效成分在环境中的预测暴露浓度占整个混配制剂的预测暴露浓度的比例,用 P_i 表示,如式(2)所示:

$$P_i = \frac{PEC_i}{PEC_{mix}} \quad (2)$$

在农药混配制剂的环境风险评估中,不同有效成分的浓度配比变化尤其需要关注。一般来说,农药混配制剂各有效成分在环境介质中经过传输转化后,浓度配比大多会发生变化,与原始产品中的配比不同。因此,风险评估过程中,应对产品中各有效成分的配比与其在环境中的PEC_{mix}中的相对配比是否一致进行核实^[4,12]。

1.2.2 高级暴露分析

高级暴露分析可从时间尺度出发进行精确化评估。初级评估阶段中通常将各单一组分的多年环境预测浓度(max-PEC_i)之和作为PEC_{mix}。高级阶段可采取以下措施:首先,将各组分的年度最大PEC_i相加作为PEC_{mix},对混配制剂在不同暴露场景下的风险进行逐年评估。当某一暴露场景下风险不可接受的年份超过总体(总年份×暴露场景总数)10%和/或超过总年份的60%时,进一步将各组分的每日PEC_i相加进行精确化评估^[13]。

1.3 毒性效应评估

目前,EFSA提出了2种混配制剂风险评估的

基本方法^[4,7]。一是整体测试法(WMA方法,见1.3.1),该方法将混配制剂看成一种物质,环境风险的评估直接使用混配制剂产品的毒性实测值;二是基于组分的方法(CBA方法,见1.3.2),即基于各有效成分在预测暴露浓度中的配比,通过相关模型预测其联合毒性,例如浓度加和模型(concentration addition-model, CA模型)和独立作用模型(independent action model, IA模型)。

当混配制剂产品中各有效成分的配比与释放后的比例相同或相近时(计算方法见1.3.3),可直接采用实测值进行环境风险评估(WMA方法)。当产品中各有效成分释放到环境中后配比发生较大变化时,或者缺乏毒性实测值时,需具体情况具体分析,选择适宜的毒性端点值用于风险评估。例如,采用CA模型/IA模型计算值^[4,7],或者,根据毒力单元计算结果(见1.3.4),当某一组分的毒性在环境中起主导作用时,可仅对该组分进行评估。

混配制剂的生态毒性实测值在风险评估中始终具有参考价值。即便采用CBA方法使用模型计算值,实测值仍可用来判断各组分间的交互影响。例

如,通过计算模型偏差率(MDA),判断协同作用、拮抗作用等,进而判断CBA方法是否适用。

1.3.1 基于整体测试的WMA方法

通常来说,农药混配制剂登记资料中包含其毒性评估的资料,尤其是急性毒性效应的数据。表1为欧盟第No 284/2013号法规中规定的对农药制剂产品的生态毒性数据要求^[6]。开展评估时,采用混配制剂的毒性效应实测值 $EC_{mix-ppp}$ 与 PEC_{mix} 进行比较。

1.3.2 基于组分毒性值的CBA方法

该方法是基于农药混配制剂中各组分毒性值算出混配制剂总体的毒性值—— EC_{mix-CA} ,并将其与 PEC_{mix} 进行比较。计算模型主要包括浓度加和模型(CA模型)^[4,7,12]和独立作用模型(IA模型)^[6, 14]。加和作用代表各组分间无相互作用,建立在各组分具有相同作用位点与作用机制的基础上^[15-16]。独立作用则指各组分具有不同的作用位点和作用机制。使用IA模型不仅要求明确每一组分的作用方式,还需利用各组分的剂量效应曲线,计算方法较为复杂。相比而言,CA模型计算中所需数据更少,计算结果略为保守,因而成为目前科学界及农药监管机构普遍

表1 欧盟植物保护产品登记的生态毒性资料要求

Table 1 Eco-toxicity data of plant protection products typically required by European Community (EC) authorization

	初阶数据(制剂) First Tier (Products)	高阶数据 Higher Tier
哺乳动物 Mammals	急性 Acute	-/(暴露模型优化 Exposure refinement)
鸟 Bird	少量急性 Rarely acute	-/(暴露模型优化 Exposure refinement)
水生生物 Aquatic organism	急性,少量慢性 Acute, rarely chronic	物种敏感度分布(SSD)、中宇宙(有效成分/制剂) Active substance (SSD or mesocosm) or product (mesocosm)
蜜蜂 Honeybees	急性经口/接触,慢性 Acute oral/contact, chronic	蜜蜂发育阶段毒性试验、亚致死效应毒性试验、 大棚试验、田间试验(制剂) Effects on honey bee development, sub-lethal effects, cage and tunnel tests, field tests (products)
非靶标节肢动物 Non-target arthropods (NTA)	急性/慢性 Acute/chronic	实验室扩展试验、老化残留试验、半田间、田间(制剂) Extended laboratory testing, aged residue studies with non-target arthropods, (semi-)field tests (products)
土壤生物 Soil organism	急性+部分亚致死效应试验 Acute+ Sub-lethal effects (sometimes) 土壤氮转化试验 Effects on soil nitrogen transformation	田间试验(制剂) Field tests (products)
非靶标植物 Non-target plants	筛选水平的试验 Screening tests	实验室扩展试验、(半)田间试验(制剂) Extended laboratory studies, (semi-)field tests (products)

认可的方法,在实际应用中尤其是初级风险评估中应用较广^[15-24]。

然而,混配制剂各组分之间的联合作用,除加和作用、独立作用外,还有协同作用和拮抗作用。对于后2种作用,目前尚无较成熟的评估方法,需具体情况具体分析。Belden等^[25]于2007年提出了模型偏差率(MDR)的概念,用于简单判断模型准确度,检验CA模型是否成立。

1.3.2.1 浓度加和CA模型

CA模型公式如下^[4, 7-8]:

$$EC_{x\text{-mix-CA}} = \left(\sum_{i=1}^n \frac{P_i}{EC_{xi}} \right)^{-1} \quad (3)$$

式中: n 指混配制剂中的组分数; i 指混配制剂中的某一组分; P_i 指某一组分占整体的比例,所有 P_i 之和必须为1; EC_{xi} 指某一成分的 $x\%$ 效应浓度,实际应用中,也可用 $NOEC_i$ 替代。

计算 $EC_{x\text{-mix-CA}}$ 时,混配制剂中各组分的 EC_{xi} 应为相同条件下获得的相同物种的相同试验终点;当试验条件、物种及试验终点不同时,可用各组分的无作用浓度($NOEC$)代替 EC_x ,计算 $NOEC_{\text{mix-CA}}$ 。此外,各组分通常指各有效成分,但当有证据表明其他组分(如某一助剂)对混配制剂的毒性产生贡献且其相关数据可获得时,也可作为组分之一纳入模型计算。

1.3.2.2 模型偏差率(model deviation ratio, MDR)

模型偏差率(MDR)的计算按式(4)进行^[25]:

$$MDR = \frac{EC_{x\text{-mix-CA}}}{EC_{x\text{-mix-PPP}}} \quad (4)$$

式中: $EC_{x\text{-mix-CA}}$ 指混配制剂原始配比下用CA模型计算得到的 $x\%$ 效应终点浓度; $EC_{x\text{-mix-PPP}}$ 指实验室实测的 $x\%$ 效应终点浓度。

根据Belden等^[25]的调查结果,对水生生物毒性具有相加作用的207个混剂产品中,MDR计算结果中88%介于0.5~2的区间内。EFSA 2013年发布的水生生物风险评估指南中规定了MDR阈值判断方法^[4]:MDR在0.2~5之间,说明满足CA模型运算条件;MDR>5,可能为协同作用,需进一步分析并确证协同作用的存在(例如,毒性增加是否为助剂产生的影响等),如不能排除协同作用,需在风险评估中采取相应的措施,例如,以MDR值对评估因子进行修正;若MDR>10,还需补充制剂的慢性毒性资料;MDR<0.2时,说明可能存在拮抗作用,但若不能提供可信的毒理学数据进一步解释支持,则不能使用

混配制剂的毒性实测值进行评估。

1.3.3 毒性相似度

各有效成分在环境中的配比变化对混配制剂毒性效应的影响按式(5)计算^[4]:

$$\text{毒性相似度} = \frac{EC_{x\text{-mix-CA-PPP}}}{EC_{x\text{-mix-CA-PEC}}} \quad (5)$$

式中: $EC_{x\text{-mix-CA-PPP}}$ —以各组分在制剂中的比例计算而来的效应浓度; $EC_{x\text{-mix-CA-PEC}}$ —以各组分在预测暴露浓度中的比例计算而来的效应浓度。

当毒性相似度在0.8至1.2之间时,可直接使用实测值 $EC_{x\text{-mix-PPP}}$ 进行风险评估;否则,应使用模型计算值 $EC_{x\text{-mix-CA-PEC}}$ ^[4]。

1.3.4 毒力单元(TU)

欧盟提出了毒力单元(toxic units, TU)的概念^[23],用以表征混配制剂中各有效成分对整体毒力的贡献水平,并逐步应用于EFSA近年来发布的环境风险评估指南中^[4-5, 7]。某一组分的毒力单元(TU_i)是指该组分的浓度(C_i)与其效应浓度(EC_{xi})之比,各组分的毒力单元之和按式(6)所示:

$$TUS = \sum_{i=1}^n TU_i = \sum_{i=1}^n \frac{C_i}{EC_{xi}} \quad (6)$$

式中: C_i —组分 i 的浓度; EC_{xi} —组分 i 的 $x\%$ 效应浓度终点值; TU_i —混配制剂中某一成分的毒力单元,即等于 C_i/EC_{xi} ;TUS—毒力单元之和。

当混配制剂中的某一组分 $TU_i/TUS \geq 90\%$,可认为该组分在整个混配制剂的毒性中占主导作用。EFSA发布的有关水生生物^[4]、鸟类与哺乳动物^[7]的环境风险评估指南中均规定,当某一组分的 $TU_i/TUS \geq 90\%$ 时,即可仅对该组分进行风险评估。

1.4 风险表征

目前在欧盟已发布的环境风险评估方法指南中,针对不同生物类别风险表征采用的方法有所不同(表2)。水生生物风险评估采用暴露/毒性的方法(exposure/toxicity ratios, ETR方法,即暴露浓度值与毒性端点值的比值)^[4],对蜜蜂则采用危害商值(HQ)方法^[8],对其余大部分生物类型多采用毒性/暴露的方法(toxicity/exposure ratios, TER方法,即毒性端点值与暴露浓度值的比值)^[7]。

风险评估过程中,根据混配制剂中各有效成分在产品中和释放到环境中后的比例变化情况,选用产品毒性实测值或计算值进行评估。根据欧盟第546/2011号法规^[26],在初级风险评估中,混配制剂的可接受阈值与单剂的阈值相同。各类保护目标使用

其不同毒性效应终点的管理阈值要求详见表 2。

1.5 风险评估流程

目前,欧盟尚未发布针对农药混配制剂的统一的环

物、鸟类与哺乳动物、蜜蜂,EFSA 在其相关评估指南中均规定了混配制剂的评估程序^[4, 7-8]。

1.5.1 水生生物

农药混配制剂对水生生物的毒性风险评估流程见图 1^[4]。评估范围与单剂相同,即应针对不同端点、不同场景分别进行评估(除非特定的端点/场景可代表其他端点/场景)。

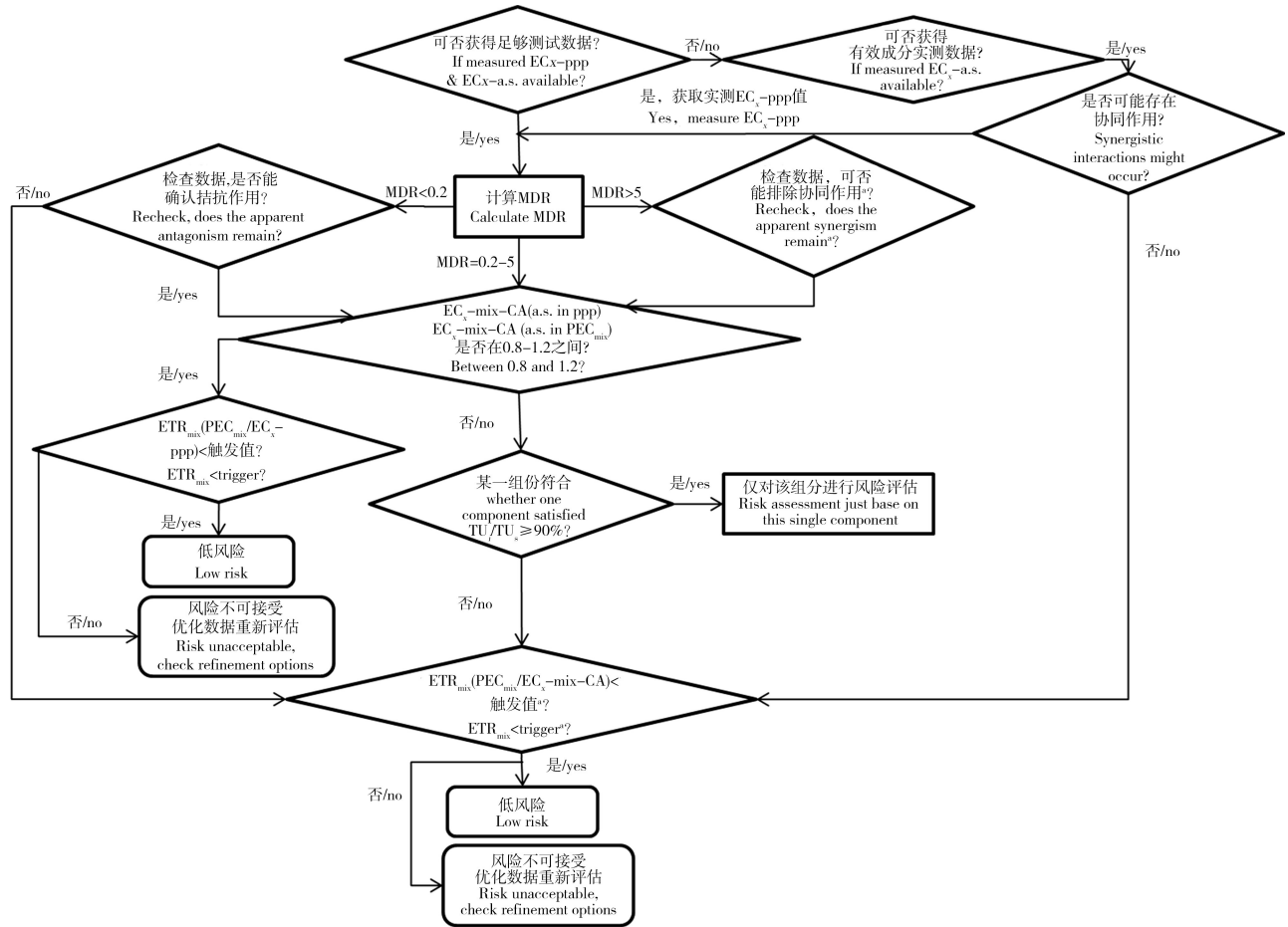


图 1 水生生物风险评估方法流程图

注: ^a当不能排除各组份间存在协同作用并最终采用 EC_x-mix-CA 进行评估时,触发因子应适当修正。a.s.表示活性物质;EC_x-ppp 表示 x% 效应浓度(植物保护产品);EC_x-a.s.表示 x% 效应浓度(活性物质);MDR 表示模型偏差率;EC_x-mix-CA (a.s. in ppp)表示采用 CA 模型,基于产品中各活性成分的配比计算得到的混剂产品的 x% 效应浓度;EC_x-mix-CA (a.s. in PEC_{mix})表示采用 CA 模型,基于混剂产品预测暴露浓度(PEC_{mix})中各活性成分的配比计算得到的混剂产品的 x% 效应浓度;TU_i表示混配制剂中第 i 个活性物质的毒力单元;TUs 表示毒力单元之和;ETRMix 表示混配制剂预测暴露浓度与毒性端点的比值;PEC_{mix} 表示各活性物质的 PEC_i之和;PEC_i表示混配制剂中第 i 个活性物质的预测环境暴露浓度。

Fig. 1 Flowchart of risk assessment methods for aquatic organisms

Note: ^aIf synergistic effects cannot be excluded, when the assessment is based on EC_x-mix-CA, the relevant ETR trigger value should be adapted in order to account for the observed synergism in the toxicity study. a.s., active substance; EC_x-ppp, x% effective concentration of plant protection product; EC_x-a.s., x% effective concentration of active substance; MDR, model deviation ratio; EC_x-mix-CA (a.s. in ppp), calculated mixture toxicity EC_x-mix-CA (assuming concentration addition (CA)) for exactly the mixture composition of the a.s. in the formulation; EC_x-mix-CA (a.s. in PEC_{mix}), calculated mixture toxicity EC_x-mix-CA (assuming concentration addition (CA)) for the mixture composition of the a.s. at the PEC_{mix}; TU_i, toxic unit of the ith a.s.; TUs, the sum of toxic units; ETR_{mix}, the exposure-toxicity ratio of mixed pesticide product; PEC_{mix}, sum of PEC_i; PEC_i, predicted environmental concentration of the ith a.s..

高级效应评估阶段,当各组分对某一类生物的毒性数据类型不同(例如单一物种数据、多物种几何平均值数据、SSD 数据、中宇宙数据)而需采用不同的评估因子(AF_s)时,可采用混配制剂风险熵值进行评估(RQ<1,风险可接受),如式(7)所示:

$$RQ_{\text{mix}} = \sum_{i=1}^n \frac{PEC_i}{RAC_i} \quad (7)$$

式中:RQ_{mix}—混配制剂的风险熵值;PEC_i—组分*i*的预测暴露浓度;RAC_i—组分*i*的可接受的浓度,为组分*i*的毒性数据端点值除以相应的AF。

初级暴露分析中通常将各单一组分的多年以来的最大环境预测浓度(max-PEC_i)之和作为PEC_{mix}。高级评估阶段则可从时间尺度对混配制剂的暴露浓度进行进一步的精确化评估。例如,逐日计算各有效成分的PEC_i和PEC_{mix},然后对混配制剂在不同暴露场景下的风险进行逐年评估。风险可接受的标准为:某一暴露场景下风险不可接受的年份不超过60%,且不超过总体(总年份×暴露场景总数)的10%^[13]。

1.5.2 鸟类与哺乳动物

欧盟农药混配制剂登记资料中通常包括哺乳动

物毒理学数据,而较难获得鸟类毒性数据(见表1)。风险评估过程中,可基于各有效成分的急性毒性数据计算混配制剂产品的急性LD₅₀值(2.5.2.1)。当制剂的实测毒性数据可以获取时,应将其与各活性成分的毒性数据进行比较(2.5.2.2)。至于亚致死毒性、繁殖毒性数据,则需要针对具体情况具体分析(2.5.2.3)。最后,按照2.5.2.4进行风险表征。上述评估均基于CA模型,如果预计各有效成分间存在协同作用,应进一步开展有针对性的研究。

1.5.2.1 混配制剂的毒性值计算

初级风险评估阶段,混配制剂LD_{50(mix)}的计算按式(8):

$$LD_{50(\text{mix})} = \left(\sum_{i=1}^n \frac{X_i}{LD_{50i}} \right)^{-1} \quad (8)$$

式中,*n*—混配制剂中的组分数;*i*—混配制剂中的某一组分;*X_i*—某一组分*i*占整体的比例;LD_{50*i*}—某一组分*i*的LD₅₀值。

为了解各有效成分对于混剂产品毒性的贡献情况,可分别计算各组分的毒力单元(tox per fraction)和混配制剂的毒力单元(tox per fraction_(mix)),如式(9)、

表2 欧盟的农药对非靶标生物影响的管理阈值

Table 2 European Union (EU) pesticide management thresholds for non-target organisms

生物分类 Biological classification	毒性终点 Endpoints	阈值要求 Threshold value
鸟类及非靶标脊椎动物 Birds & Mammals	急性毒性或短期饲喂毒性 Acute oral or short-term dietary toxicity	TER ≥ 10
	长期毒性 Chronic toxicity	TER ≥ 5
水生生物 Aquatic organism	鱼类和溞类急性毒性 Acute toxicity (fish, water flea)	ETR ≤ 100
	鱼类和溞类长期毒性 Chronic toxicity (fish, water flea)	ETR ≤ 10
	藻类生长抑制毒性 Algae growth inhibition toxicity	ETR ≤ 10
蜜蜂 Honeybees	急性经口或接触毒性 Acute oral/acute contact toxicity	HQ ≤ 50
非靶标节肢动物 Non-target arthropods	最大剂量下致死或亚致死实验室试验 Lethal or sub-lethal laboratory tests at the maximum application rate	≤ 30% 受试物种受影响 ≤ 30% of test organisms were affected
蚯蚓 Earthworm	急性/长期毒性 Acute/chronic toxicity	TER ≥ 10 TER ≥ 5
	非靶标土壤微生物 Non-target soil organism	100 d-C/N 转化试验 100 d-C/N transformation

注:TER表示毒性端点值与暴露浓度值的比值;ETR表示暴露浓度值与毒性端点值的比值;HQ表示危害商值。

Note: TER, toxicity/exposure ratios; ETR, exposure/toxicity ratios; HQ, hazard quotient.

式(10):

$$\text{tox per fraction}_i = \frac{\text{LD}_{50i}}{X_i} \quad (9)$$

$$\text{tox per fraction}_{(\text{mix})} = \frac{\text{LD}_{50(\text{mix})}}{\sum_{i=1}^n X_i} \quad (10)$$

当某一组分的毒力单元与混配制剂的毒力单元相差不超过 10% 时,可认为该组分对整个制剂产品的毒性贡献大于 90%,此时,仅对该有效成分进行风险评估即可。

高级阶段的风险评估中,考虑实测残留量、多次施药因子(MAF)等,同样可计算混配制剂毒性值,例如,按式(11)计算 $\text{LD}_{50(\text{mix})}$;同样,可按式(12)、式(13)计算毒力单元。当某一有效成分的毒力单元与混配制剂的毒力单元相差不超过 10% 时,仅对该有效成份进行风险评估即可。

$$\text{LD}_{50(\text{mix})} = \left(\sum_{i=1}^n X_i \times \text{MAF}_i \right) \times \left(\sum_{i=1}^n \frac{X_i \times \text{MAF}_i}{\text{LD}_{50i}} \right)^{-1} \quad (11)$$

$$\text{tox per fraction}_i = \frac{\text{LD}_{50i}}{X_i \times \text{MAF}_i} \quad (12)$$

$$\text{tox per fraction}_{(\text{mix})} = \frac{\text{LD}_{50(\text{mix})}}{\sum_{i=1}^n X_i \times \text{MAF}_i} \quad (13)$$

式中: MAF_i —指混配制剂中有效成分 i 的多次施药因子。

1.5.2.2 计算值与实测值的比较

一般来说采用 CA 模型预测的混配制剂毒性大都高于各有效成分单一作用时的毒性,并且高于 IA 模型预测结果(当各组分间的毒性作用为协同作用时除外)。因此,CA 模型被认为是混配制剂初级风险评估中较为保守的方法。建议在高级评估阶段考虑采用其他模型或者实测值进行风险评估。

当可以获得混配制剂的毒性实测值时,应将实测值与计算值进行比较。当实测值低于计算值时,表明产品毒性高于各组分单独作用时的毒性。造成该结果的因素可能包括如下方面:1)某一助剂毒性更高;2)毒代动力学交互作用;3)协同/增效作用等。此时建议采用实测值进行初级风险评估,除非在高级评估阶段可以确切地证明导致这一现象的因素与现实暴露情况不相关。而当实测值高于计算值时,则采用计算值进行评估。

1.5.2.3 亚致死毒性、繁殖毒性

目前不建议采用计算值评估鸟类繁殖风险。尽管原则上利用各组分的长期繁殖毒性数据也可进行毒性预测,但是只有将不同组分的相同测试端点的 EC_x 进行组合计算才能得到可靠的结果。并且, EC_x 中的 x 在计算中也应一致。而慢性试验中经常还采用无可见生态不良效应剂量(NOEAEL)等表征毒性值。实际暴露过程中存在尽管各组分浓度都不超过其 NOEC,但最终仍然会导致危害发生的情况,需要具体情况具体分析。

1.5.2.4 暴露评估

在单次施用或类似情况下,暴露评估中假定制剂中各有效成分的比例与施用后环境中的比例相同,将混配制剂看做一个整体。当不得不考虑多次施用的情况时,各组分均使用默认的 MAF 值。仅当需要以某一有效成分的实际环境行为数据进行高级评估时,环境介质中各组分的比例关系才可能发生变化。混配制剂多次施用后在环境中的残留水平计算按式(14):

$$C_{(\text{mix})} = \sum_{i=1}^n C0_i \times \text{MAF}_i \quad (14)$$

式中: $C0_i$ —组分 i 第一次施用后的残留水平。

此时,需采用式(8)重新计算组分配比发生变化后的毒性值。

当采用实测毒性值进行评估时,则不能依据某一组分的环境行为参数对暴露水平进行调整,只能采用 MAF 默认值。

1.5.3 蜜蜂

混配制剂对蜜蜂风险的评估,其基本理念同鸟类与哺乳动物评估相似。初级阶段的评估中,假定各组分在暴露过程中的配比与产品中一致(蜜蜂摄食地表水的场景除外)。初级风险评估不能通过时,才考虑对暴露分析进行进一步精确化评估。

1.6 简化评估程序

Altenburger 等^[24]于 2012 年提出了一个简化的分级评估程序,评估步骤如下:

1.6.1 预评估

初级评估之前,先进行预评估;若混配制剂中任何一个有效成分的风险不可接受,则无需进一步评估,该产品风险不可接受;若无证据表明混配制剂各有效成分间可能会产生协同作用,且任一有效成分的 TER_i 都不小于阈值的 n 倍时(n 为混配制剂中有效成分的数量),也无须进一步评估,该产品风险可接受。

1.6.2 CA 模型阶段

预评估未表明风险可接受时,需进入 CA 模型评估阶段。

当 CA 模型评估结果显示风险仍然不可接受时,按式(15)判断是否有必要采用 IA 模型或混合模型(mixed model, MM)假设进行进一步评估:

$$ETR_{\text{mix-CA}} \leq \text{Trigger} \times \frac{\sum_{i=1}^n \frac{PEC_i}{EC_{xi}}}{\max \left\{ \frac{PEC_i}{EC_{xi}} \right\}} \quad (15)$$

当以上计算式不成立或者作用方式尚不明确时,则表明风险不可接受。

1.6.3 IA 模型或 MM 模型阶段

收集各组分对保护目标的作用方式(MOA)信息及其剂量效应关系。当 MOA 已知且有充足的证据证明各组分的作用方式均具有独立性时,可采用 IA 模型或 MM 模型进行风险评估。IA 模型计算方法见式(16、17)。式(16)适用于随着浓度增加效应增加的数据类型(例如死亡率);式(17)适用于随着浓度增加效应减少的数据类型(例如存活率)。

$$E(C_{\text{mix}}) = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - E(C_i)) \quad (16)$$

$$E(C_{\text{mix}}) = \prod_{i=1}^n E(C_i) \quad (17)$$

式中: n —混剂的组成数; i —混剂中的某一组分; $E(C_{\text{mix}})$ —混剂在浓度为 C_{mix} 时的联合效应($0\% \leq E \leq 100\%$); $E(C_i)$ —组分 i 在浓度 C_i 时造成的效应($0\% \leq E \leq 100\%$);

MM 模型适用于部分组分间作用方式相似而部分组分间作用方式不同的情况,结合 IA 和 CA 方法进行毒性值预测;将作用方式相同的有效成分作为一个子组分并采用 CA 模型计算其毒性值,然后将该子组分与其他组分一起,按照作用方式不同的情况进行整体评估。

2 美国的评估程序与方法 (US EPA assessment procedures and methods)

美国的生态风险评估工作起步较早,同时也较早提出应对环境中的复合污染进行评估^[9],但至今仍未发布有关复合污染生态风险评估(包括混配制剂评估)的导则或方法指南。对于复合污染,美国给出了一个广义的定义“多重压力(multiple stressors)”,包括化学的、物理的和生物的压力源混合体。相比于欧盟单独将农药复合污染环境风险评估范围限定于农药预混和“桶混”产品,这一定义给其农药复合污染生态风险评估程序的制定带来了困难。

表3 美国生态风险评估中不同物种的关注水平(LOC)

Table 3 Level of concern (LOC) for different species in US ecological risk assessment

保护目标 Protection goal	风险商值 Risk quotient (RQ)	非濒危物种 Non-endangered species	濒危物种 Endangered species
哺乳动物急性(颗粒剂) Mammals, acute (granule)	* (mg a.i. · ft ²)/LD ₅₀	0.5	0.1
哺乳动物急性(喷雾) Mammals, acute (spray)	EEC/LC ₅₀	0.5	0.1
哺乳动物慢性(喷雾) Mammals, chronic (spray)	EEC/NOAEL	1.0	1.0
鸟类急性(颗粒剂) Birds, acute (granule)	* (mg a.i. · ft ²)/LD ₅₀	0.5	0.1
鸟类急性(喷雾) Birds, acute (spray)	EEC/LC ₅₀	0.5	0.1
鸟类慢性(喷雾) Birds, chronic (spray)	EEC/NOAEC	1.0	1.0
蜜蜂急性(喷雾) Honeybees, acute (spray)	AR/LD ₅₀	0.4	
蜜蜂急性(种子/土壤/树干处理) Honeybees, acute, (seed/soil/trunk treatment)	EEC/LD ₅₀	0.4	
蜜蜂慢性 Honeybees, chronic	EEC/NOAEL	1.0	
水生生物急性 Aquatic organism, acute	EEC/LC ₅₀	0.5	0.05
水生生物慢性 Aquatic organism, chronic	EEC/NOAEC	1.0	1.0
陆生非靶标植物 Terrestrial non-target plants	EEC/EC ₂₅	1.0	1.0
水生非靶标植物 Aquatic non-target plants	EEC/EC ₅₀	1.0	1.0

注:* 每平方英尺农田上颗粒剂的用药量与半致死剂量(LD₅₀)之间的关系。LC₅₀表示半致死浓度;EC₅₀表示半数效应浓度;EEC表示预测环境浓度;NOAEL表示无可见有害作用水平;NOAEC表示无可见生态不良效应浓度;AR表示施用量。

Note:* The relationship between field application rate per square foot and LD₅₀ of pesticide granules; LC₅₀ stands for half lethal concentration; EC₅₀ stands for half effective concentration; EEC stands for expected environmental concentration; NOAEL stands for no observed adverse effect level; NOAEC stands for no observed ecologically adverse effect concentration; AR stands for application rate.

目前,美国的生态风险评估主要采用传统的商值法(Risk Quotients, RQ)和概率法(Probabilistic Methods)。RQ方法中,通常采用化合物的预测环境暴露浓度(estimated environmental concentration, EEC)除以效应浓度(effect concentration, EC)计算获得(EPA, 1998)。概率法则将化合物在环境中的暴露浓度分布曲线与毒性效应概率密度曲线置于同一坐标系中,以重叠部分的面积表征生物受影响的概率^[9]。由于概率法要求更为丰富的评估数据,农药混配制剂的环境风险评估则主要采用商值法,将各组分的风险商值相加后与关注水平(levels of concern, LOC,见表3)进行比较,低于关注水平时风险可接受,否则风险不可接受。在具有相关研究结果支持的前提下,也可采用独立作用评估方法^[9]。

3 我国的农药混配制剂环境风险评估 (Prospect: Environmental risk assessment of mixed pesticides in China)

参考欧盟和美国目前对农药混配制剂的环境风险评估程序,结合我国已发布的《农药登记环境风险评估指南》系列农业行业标准,提出我国开展农药混配制剂环境风险评估的建议如下:

1)在我国现有《农药登记环境风险评估指南》对鸟类、水生生物、蜜蜂、家蚕和非靶标节肢动物的评估程序基础上,增加一套农药混配制剂对各类非靶标生物的环境风险评估程序。水生生物风险评估可采用逐级评估法,依据产品及其各组分的生态毒性与环境行为特征,选择整体测试评估法或基于组分的评估方法。对于其他类型生物,初级评估中可将农药混配制剂视为一个虚拟的“单剂产品”,参考单一成分制剂的评估方法开展评估。进一步地,可结合不同有效成分的环境行为实测数据,基于实测毒性数据或基于相关联合作用计算模型开展精确化评估。

2)开展农药混配制剂环境风险评估将对农药登记提出新的资料要求,例如,在提交混配制剂组成成分/性质/比例、使用方法、理化性质、生态毒性等试验资料的同时,还应提供制剂中各有效成分的相关理化性质、生态毒性、环境行为数据等。如可能,还要求提供各有效成分对保护目标的作用方式(MOA)信息及其剂量效应关系。

3)农药混配制剂对非靶标生物的环境风险评估对相关配套技术提出了更高要求。例如,混配制剂对水生生态系统的高级评估阶段,可从时间尺度对混配制剂的暴露浓度进行进一步精确化评估。例

如,逐年/日计算各有效成分的 PEC_i 和 PEC_{mix} 。建议对我国相关地表水预测模型(如Top-Rice模型)进行升级,使其可提供逐日模拟结果。

通讯作者简介:姜辉(1962—),男,研究员,主要研究方向为环境风险评估与有害生物综合防治,发表学术论文80余篇。

参考文献 (References):

- [1] 李敏. 农药混剂使用问题探析[J]. 农技服务, 2015, 32(4): 112
Li M. On the problem of using mixed pesticide [J]. Agricultural Technology Service, 2015, 32(4): 112 (in Chinese)
- [2] 朱春雨, 季颖, 姜辉, 等. 我国农药混配制剂登记现状分析[J]. 农药科学与管理, 2015, 36(7): 20-25
Zhu C Y, Ji Y, Jiang H, et al. Analysis of registration status of mixed pesticide products in China [J]. Pesticide Science and Administration, 2015, 36(7): 20-25 (in Chinese)
- [3] 孙金秀, 陈波, 姚佩佩. 农药混剂联合毒性评价[J]. 卫生研究, 2000, 29(2): 65-68
Sun J X, Chen B, Yao P P. Assessment on acute toxicity of combined pesticides [J]. Journal of Hygiene Research, 2000, 29(2): 65-68 (in Chinese)
- [4] European Food Safety Authority (EFSA). Guidance on tiered risk assessment for plant protection products for aquatic organisms in edge-of-field surface waters [J]. EFSA Journal, 2013, 11(7): 3290
- [5] European Community. European Community: Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council of 21 October 2009 concerning the placing of plant protection products on the market and repealing Council Directives 79/117/EEC and 91/414/EEC (91/414/EEC) [EB/OL]. [2017-05-27]. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1508997154615&uri=CELEX:32009R1107>.
- [6] European Commission. Commission Regulation (EU) No 284/2013. Setting out the data requirements for plant protection products, in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market [EB/OL]. [2017-05-27]. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1508997384487&uri=CELEX:32013R0284>.
- [7] European Food Safety Authority (EFSA). Risk assessment for birds and mammals [J]. EFSA Journal, 2010, 7(12): 1438

- [8] European Food Safety Authority (EFSA). Guidance on the risk assessment of plant protection products on bees (*Apis mellifera*, *Bombus* spp. and solitary bees) [J]. *EFSA Journal*, 2013, 11(7): 3295
- [9] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Guidelines for Ecological Risk Assessment. EPA 630-R-95-002F [R]. Washington DC: US EPA, 1998
- [10] 中华人民共和国农业部. NY/T2882-2016 农药登记环境风险评估指南[S]. 北京: 中国农业出版社, 2016
Ministry of Agriculture of the Peoples' s Republic of China. NY/T2882-2016. Guidance on environmental risk assessment for pesticide registration [S]. Beijing: China Agriculture Press, 2016
- [11] Frische T M S, Wogram J. Environmental risk assessment of pesticide mixtures under regulation 1107/2009/EC—A regulatory review by the German Federal Environment Agency (UBA) [J]. *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit*, 2014, 9(4): 377-389. doi: 10.1007/s00003-014-0916-6
- [12] European Food Safety Authority (EFSA). Scientific opinion addressing the state of the science on risk assessment of plant protection products for non-target terrestrial plants [J]. *EFSA Journal*, 2014, 12(7): 3800
- [13] Health and Safety Executive of United Kingdom. Guidance for pesticides-registration data requirements (handbook) [R/OL]. [2016-05-27]. <http://www.hse.gov.uk/pesticides/topics/pesticide-approvals/pesticides-registration/data-requirements-handbook/fate/combined-risk-assessments.htm>
- [14] United States Environmental Protection Agency (US EPA). Framework for ecological risk assessment. EPA/630/R-92/001 [R]. Washington DC: US EPA, 1992
- [15] Abendroth J A, Blankenship E E, Martin A R, et al. Joint-action analysis utilizing concentration addition and independent action models [J]. *Weed Technology*, 2001, 25(3): 436-446
- [16] Kortenkamp A, Faust M, Backhaus T. State of the art report on mixture toxicity. Report to the EU-Commission (Study Contract Number: 070307/2007/485103/ETU/D.1). [R]. Brussel: EC, 2009
- [17] Berenbaum M C. The expected effect of a combination of agents: The general solution [J]. *Journal of Theoretical Biology*, 1985, 114(3): 413-431
- [18] Cedergreen N, Christensen A M, Kamper A, et al. A review of independent action compared to concentration addition as reference models for mixtures of compounds with different molecular target sites [J]. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 2008, 27(7): 1621-1632
- [19] Bosgra S, van Eijkeren J C, Slob W. Dose addition and the isobole method as approaches for predicting the cumulative effect of non-interacting chemicals: A critical evaluation [J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 2009, 39(5): 418-426
- [20] Porsbring T, Backhaus T, Johansson P, et al. Mixture toxicity from photosystem II inhibitors on microalgal community succession is predictable by concentration addition [J]. *Environmental Toxicology & Chemistry*, 2010, 29(12): 2806-2813
- [21] Silva E, Rajapakse N, Scholze M, et al. Joint effects of heterogeneous estrogenic chemicals in the E-screen—Exploring the applicability of concentration addition [J]. *Toxicological Sciences An Official Journal of the Society of Toxicology*, 2011, 122(2): 383-394
- [22] Fischer B D. Preclinical assessment of drug combinations for the treatment of pain: Isobolographic and dose-addition analysis of the opioidergic system [J]. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, 2011, 10(5): 529-535
- [23] Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER), Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR). Opinion on the toxicity and assessment of chemical mixtures [R]. Brussel: European Commission, 2012: 55
- [24] Altenburger R, Arrhenius A, Backhaus T, et al. Ecotoxicological combined effects from chemical mixtures-Part 1: Relevance and adequate consideration in environmental risk assessment of plant protection products and biocides. (Project No. (FKZ) 3709 65 404) [R]. Dessau-Rosslau, Germany: Umweltbundesamt, 2012
- [25] Belden J B, Gilliom R J, Lydy M J. How well can we predict the toxicity of pesticide mixtures to aquatic life [J]. *Integrated Environmental Assessment & Management*, 2007, 3(3): 364-372
- [26] European Commission. Commission Regulation (EU) No 546/2011 implementing Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council as regards uniform principles for evaluation and authorisation of plant protection products [EB/OL]. [2017-05-27]. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1508999457292&uri=CELEX:32011R0546> ◆