

乙烯利的毒理学研究进展

张海东,李斐,杨治峰,张振玲

山东省职业卫生与职业病防治研究院,山东 济南 250062

摘要:乙烯利是一种低毒植物生长调节剂。近年来,由于过量使用和滥用乙烯利的现象越来越严重,食用乙烯利残留量高的果蔬产品是否会对人体产生毒性作用的相关研究已引起了广泛关注。笔者就乙烯利的毒性及其机制方面的相关研究进行了综述,为进一步探讨乙烯利的毒性作用及其作用机制提供研究方向。

关键词:农药;乙烯利;毒性

中图分类号:R994.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1001-5914(2014)11-1032-03

Toxic effects of ethephon on human health: a review of recent studies

ZHANG Hai-dong, LI Fei, YANG Zhi-feng, ZHANG Zhen-ling

Shandong Academy of Occupational Health and Occupational Medicine, Ji'nan, Shandong 250062, China

Corresponding author: ZHANG Zhen-ling, E-mail: zhenling788@163.com

Abstract: Ethephon is one kind of plant growth regulators with low toxicity. In recent years, due to the overuse of ethephon increasing vastly, it stirred up public concerns over potential adverse effect on human exposed to ethephon in agricultural practices. This paper summerized studies on the toxicities of ethephon and related mechanism on both human and mammals, thus hopefully may provide some new ideas for researchers in the future studies.

Key words: Pesticide; Ethephon; Toxic effects

乙烯利(2-氯乙基磷酸)作为一种植物生长调节剂,广泛用于保护反季节早熟植物栽培^[1],在某些果品的保存和远距离运输等方面发挥着巨大的作用^[2]。近年来,为了增加产量、获取更大的经济利益,过量使用

和滥用乙烯利的现象越来越严重^[3]。乙烯利的大面积推广使用及一些不法商随意提高使用浓度、盲目改变乙烯利对农作物的安全使用时间等滥用现象导致乙烯利中毒事件发生逐渐增多。因此,食用乙烯利残留量高的果蔬产品是否会对人体产生毒性作用的相关研究引起了广泛关注。笔者就乙烯利的毒性及其机制方面的相关研究进行了综述,为进一步探讨乙烯利的毒性作用及其作用机制提供研究方向。

基金项目:山东省医学科学院青年基金[(2012)年第 12 号]

作者简介:张海东(1979-),男,硕士研究生,从事职业卫生与卫生毒理学研究。

通讯作者:张振玲, E-mail: zhenling788@163.com

- tadpole metamorphosis[J]. Life Sci, 2005, 76: 1589-1601.
- [101] Lilienthal H, Verwer CM, Ven L, et al. Exposure to tetrabromobisphenol A (TBBPA) in wistar rats: neurobehavioral effects in offspring from a one-generation reproduction study[J]. Toxicology, 2008, 246: 45-54.
- [102] Samuelsen M, Olsen C, Holme JA, et al. Estrogen-like properties of brominated analogs of bisphenol A in the MCF-7 human breast cancer cell line[J]. Cell Biol Toxicol, 2001, 17: 139-151.
- [103] Nakagawa Y, Suzuki T, Ishii H, et al. Biotransformation and cytotoxicity of a brominated flame retardant, tetrabromobisphenol A, and its analogues in rat hepatocytes[J]. Xenobiotica, 2007, 37: 693-708.
- [104] Kuiper RV, Canton RF, Leonards PEG, et al. Long-term exposure of European flounder (*Platichthys flesus*) to the flame-retardants tetrabromobisphenol A (TBBPA) and hexabromocyclododecane (HBCD) [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2007, 67: 349-360.
- [105] 陈玛丽,瞿璟琰,刘青坡,等.四溴双酚-A 和五溴酚对红鲫肝脏组织和超微结构的影响[J].安全与环境学报,2008,8(4): 8-11.
- [106] Johnson-Restrepo B, Adams DH, Kannan K. Tetrabromobisphenol A (TBBPA) and hexabromocyclododecanes (HBCDs) in tissues of humans, dolphins, and sharks from the United States [J]. Chemosphere, 2008, 70: 1935-1944.
- [107] Yang S, Yan Z, Xu F, et al. Development of freshwater aquatic life criteria for tetrabromobisphenol A in China [J]. Environ Pollut, 2012, 169: 59-63.
- [108] 刘红玲,刘晓华,王晓祎,等.双酚 A 和四溴双酚 A 对大型潘和斑马鱼的毒性[J].环境科学,2007,28(8): 1784-1787.
- [109] Sun RB, Xi ZG, Yan J, et al. Cytotoxicity and apoptosis induction in human HepG2 hepatoma cells by decabromodiphenyl ethane [J]. Biomed Environ Sci, 2012, 25: 495-501.
- [110] Nakari T, Huhtala S. *In vivo* and *in vitro* toxicity of decabromodiphenyl ethane, a flame retardant [J]. Environ Toxicol, 2010, 25: 333-338.
- [111] Wang F, Wang J, Wang J, et al. Response to comment on "comparative tissue distribution, biotransformation and associated biological effects by decabromodiphenyl ethane and decabrominated diphenyl ether in male rats after a 90-day oral exposure study" [J]. Environ Sci Technol, 2011, 45: 5062-5063.
- [112] Eglöf C, Crump D, Chiu S, et al. *In vitro* and *in vivo* effects of four brominated flame retardants on toxicity and hepatic mRNA expression in chicken embryos [J]. Toxicol Lett, 2011, 207: 25-33.
- [113] Hong B, Wu T, Zhao G, et al. Occurrence of decabromodiphenyl ethane in captive Chinese alligators (*Alligator sinensis*) from China [J]. Bull Environ Contam Toxicol, 2014, 92: 1-5.

收稿日期:2014-09-01 责任编辑:黄丽媛

1 一般毒性

乙烯利的急性经口、经皮毒性均为低毒;急性中毒过程中出现的明显中毒体征为胃肠胀气、胃肠内容物被腐蚀呈黑色^[4]。有资料报道,乙烯利吸收后可抑制胆碱酯酶的合成^[5]。乙烯利对小鼠、大鼠的半数致死量(LD₅₀)分别为 4 290、1 600 mg/kg,大鼠急性经皮毒性 LD₅₀>5 000 mg/kg;对鱼有轻毒,对蜜蜂无毒^[6]。乙烯利对家兔皮肤呈强刺激性,对家兔眼有腐蚀性;对豚鼠不致敏,根据致敏率强度分级标准,40%乙烯利为弱致敏物^[7]。

有报道称,口服或皮肤接触乙烯利均能对人体健康造成损伤;服用大量乙烯利的患者除出现恶心、呕吐、腹痛、消化道腐蚀等症状外,还会出现神志模糊、意识障碍、消化道出血,严重时意识丧失、脑水肿,甚至死亡^[8]。

2 生殖发育毒性

张先慧等^[9]将青春期雌性 Wistar 大鼠分别经口灌胃给予 0、50、200 和 800 mg/kg 的乙烯利连续染毒 20 d,结果发现,虽然雌性大鼠卵巢、子宫、睾丸、附睾和前列腺的病理学切片均未见异常,阴道开口时间和动情周期也没有明显的改变,但与对照组相比,乙烯利染毒雌性大鼠的子宫重量及其脏器系数、卵巢重量、子宫过氧化物酶活力均升高。

亲代 Wistar 大鼠通过饮水方式暴露于 0、0.05%、0.10%和 0.20%的乙烯利 2 周的生殖毒性实验显示,乙烯利可能具有类雌激素样的活性,并可能通过亲代的乳汁进入子代体内,并在子代大鼠体内蓄积,导致子代雌性大鼠的阴道开口时间明显早于对照组;且与对照组相比,乙烯利染毒子代雄性大鼠的睾丸和附睾重量均降低,提示乙烯利对未成年雄性大鼠的生殖系统具有一定的影响^[10]。

杨治峰等^[11-12]将雄性小鼠分别经口灌胃 85、170、340 mg/kg 的乙烯利连续染毒 14 d 后与雌性小鼠合笼,结果发现,340 mg/kg 乙烯利染毒组雌性小鼠的受孕率、雄性小鼠精囊腺重量和精子计数均明显减少,且各剂量乙烯利染毒组雄性小鼠精子活动率均低于对照组,雄性小鼠睾丸组织病理学检查可见明显异常;采用流式细胞技术对雄性小鼠睾丸生精细胞细胞周期进行测定,结果显示,乙烯利可引起雄性小鼠生精细胞比例的变化,1 倍体:4 倍体和 1 倍体:2 倍体的比例均显著低于正常对照组,能使雄性生育力下降。

3 致突变及致畸作用

赵肃等^[13]将昆明小鼠经口灌胃染毒 264、529、1 057 mg/kg 乙烯利后发现,1 057 mg/kg 乙烯利染毒组骨髓

嗜多染红细胞微核率均高于对照组;529、1 057 mg/kg 乙烯利染毒组精子畸形率明显高于对照组,提示小鼠精子染色体发生畸变;Ames 试验发现,在加及不加 S9 的情况下,0.5、5.0、50.0、500.0 μg/皿的乙烯利暴露剂量各菌株的 MR 值均小于 2,且无剂量-反应关系,说明乙烯利应用 Ames 试验其检测结果不具有致突变作用。于文辉等^[14]将昆明小鼠经口灌胃染毒 536、1 072、2 145 mg/kg 乙烯利后发现,各剂量乙烯利染毒组嗜多染红细胞微核率均高于对照组,且存在剂量-反应关系;1 072 和 2 145 mg/kg 乙烯利染毒组精子畸形率均高于对照组,提示乙烯利既有致突变作用,又能诱发精子畸变。

4 免疫毒性及氧化应激反应

赵文等^[15]将雌性昆明小鼠经口灌胃染毒 67、134、268 mg/kg 乙烯利连续 28 d 后进行细胞免疫功能和体液免疫功能的测定,结果发现,乙烯利对小鼠的免疫器官造成了一定的损伤;溶血空斑实验(PFC)结果显示,经乙烯利染毒的小鼠脾脏抗体生成细胞数量及血清溶血素含量均下降,说明乙烯利可致小鼠体液免疫功能下降。有研究报道,15.9~143 mg/kg 乙烯利能够抑制成年 Balb/c 小鼠 NK 细胞的活性,却使 6 周龄子代 Balb/c 小鼠 NK 细胞活性增强;各剂量(15.9~143 mg/kg)乙烯利染毒成年小鼠 T 淋巴细胞增殖能力均增强,但是仔鼠 T 淋巴细胞增殖能力却未受影响^[16]。

杨治峰等^[17-18]研究发现,乙烯利对雄性小鼠脾脏和胸腺淋巴细胞亚型比例有一定的影响,小鼠脾脏和胸腺淋巴细胞中的 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺比例相对增加,尚未发现乙烯利能引起雄性小鼠外周血血液学各指标及外周血淋巴细胞周期分布的改变。王蓓等^[19]采用乙烯利对小鼠血液组织和脾脏组织进行氧化应激试验,发现乙烯利能明显降低小鼠血清及脾脏组织中 SOD 和 GSH-Px 的活力,各染毒组小鼠血清中 MDA 含量均高于对照,且随乙烯利剂量的增加 MDA 含量呈上升趋势,破坏小鼠体内氧化-抗氧化系统的平衡。

5 神经毒性

Haux 等^[20]研究表明,乙烯利的急性神经毒性主要表现为短期毒效应,乙烯利染毒大鼠会出现不同程度的瞳孔缩小、进食量减少、活动能力下降等中毒症状,甚至死亡;亚慢性神经毒性研究显示,将大鼠分别暴露于 100、300、600、1 000 mg/kg 的乙烯利后发现,各剂量乙烯利染毒组大鼠红细胞胆碱酯酶和脑胆碱酯酶的活力均明显下降,提示乙烯利可能具有类似有机磷农药的神经毒性。有研究发现,乙烯利能够抑制人、犬、大鼠和小鼠血清中丁酰胆碱酯酶活力,且血清中丁酰胆碱酯酶对乙烯利的敏感性程度从高到低依次

是犬、人、小鼠、鸡、兔、大鼠、豚鼠^[21-22]。Sparks 等^[23]通过腹腔注射建立乙烯利抑制小鼠血清丁酰胆碱酯酶的模型,研究发现,乙烯利可使小鼠血清琥珀酰胆碱含量增加,从而导致小鼠的肌肉麻痹。

6 其他毒性表现

乙烯利是一种衰老素,人体自身也会分泌。体内衰老素分泌越少,衰老就越慢。长期食用乙烯利催熟的瓜果蔬菜,衰老素会在体内沉积,同时,体内营养素摄入量会相对减少,从而对人体健康造成一定的影响^[24-25]。有实验结果显示,大鼠经口灌胃 800 mg/kg 乙烯利 6 d 后出现死亡,可能是由于其对胃肠等的酸腐蚀性,50、200 mg/kg 乙烯利染毒组大鼠无死亡,与对照组比较,体重也无统计学差异^[9]。Seidler 等^[26]研究表明,乙烯利能通过诱导血清、肝脏、心脏和脑中含 ¹⁴C 的脂质活性增强,使其胆固醇含量增加。

7 小结及展望

长期摄入乙烯利的健康效应应引起足够重视。国外对果蔬中残留的乙烯利具有严格的限量要求,欧盟最新规定其在番茄上的最高残留限量为 3 mg/kg^[27]。我国 GB 2763—2012《食品中农药最大残留限量》中明确规定,果蔬中乙烯利的最大残留限量为 2 mg/kg。鉴于乙烯利在蔬菜、瓜果生产中用途广泛,在乙烯利生产过程中,应充分考虑其毒性作用表现和作用机制,既要保证其能提高蔬菜的产量和品质,又要保证蔬菜的质量安全和人畜、环境安全,使其更好地为人类社会服务。

参考文献

[1] 田丽丽. 几类常用的蔬菜生长调节剂 [J]. 西北园艺, 2005(11): 41-46.
 [2] 张为农. 国内外市场乙烯利需求呈上升趋势[J]. 山东农药信息, 2011(7):38.
 [3] 岳晖,王文亮,邹元娟,等. 乙烯利在果蔬中的应用及其残留的危害分析[J]. 中国食物与营养, 2009(9):14-15.
 [4] 杨治峰,薄存香,刘永霞,等. 乙烯利急性毒性的实验研究[J]. 中国工业医学杂志, 2013, 26(1):41-63.
 [5] 李会芳. 21 例乙烯利中毒患者的急救与护理 [J]. 当代护士, 2011, 9(9): 102-103.
 [6] 何瑞, 刘艾平, 曹玉广. 植物生长调节剂使用中的安全问题[J].

中国卫生监督杂志, 2003, 10(2): 99-101.
 [7] 杨治峰, 张振玲. 草甘膦生殖发育毒性的研究进展[J]. 环境与职业医学, 2013, 30(2): 154-156.
 [8] 汤彦, 陈湛华. 乙烯利中毒救治二例报告[J]. 暨南大学学报: 医学版, 1995, 16(4): 83-84.
 [9] 张先慧, 李军, 刘岚铮, 等. 乙烯利对青春期雌性大鼠生殖发育的影响[J]. 预防医学论坛, 2008, 14(12): 1147-1149.
 [10] 张先慧, 李军. 乙烯利对大鼠生殖和行为发育的影响及机制探讨 [D]. 济南: 山东大学, 2006.
 [11] 杨治峰, 薄存香, 刘永霞, 等. 乙烯利对小鼠生殖能力的影响[J]. 职业与健康, 2014, 30(3): 307-308.
 [12] 杨治峰, 薄存香, 刘永霞, 等. 乙烯利对雄性小鼠生殖毒性的研究 [J]. 中国工业医学杂志, 2014, 27(1): 40-41.
 [13] 赵肃, 段志文, 金焕荣, 等. 乙烯利的致突变作用研究[J]. 癌变·畸变·突变, 1999, 11(2): 91-93.
 [14] 于文辉, 高永泉, 赵文, 等. 乙烯利体内致突变性研究[J]. 农药学报, 2006, 8(2): 184-186.
 [15] 赵文, 刘一峰, 孟玉彩, 等. 乙烯利对小鼠的免疫毒性研究[J]. 农药学报, 2008, 10(2): 217-220.
 [16] 金海峰, 唐秋琼, 符君, 等. 乙烯利对成年及子代小鼠某些免疫指标的影响[J]. 毒理学杂志, 2012, 26(3): 178-182.
 [17] 杨治峰, 薄存香, 刘永霞, 等. 乙烯利对小鼠外周血淋巴细胞周期的影响[J]. 环境与健康杂志, 2013, 30(10): 882-884.
 [18] 杨治峰, 薄存香, 刘永霞, 等. 乙烯利对小鼠胸腺和脾脏细胞周期及淋巴细胞亚群的影响[J]. 环境与健康杂志, 2013, 30(11): 963-966.
 [19] 王蓓, 赵文, 梁淑珍, 等. 乙烯利对昆明种小鼠的氧化应激作用 [J]. 农药学报, 2010, 12(1): 97-100.
 [20] Haux JE, Loekridge O, Casida JE. Specificity of ethephon as a butyryl cholinesterase inhibitor and phosphorylating agent [J]. Chem Res Toxicol, 2002, 15: 1527-1533.
 [21] Haux JE, Quistad GB, Casida JE. Phosphobutyrylcholinesterase: phosphorylation of the esteratic site of butyrylcholinesterase by ethephon [(2-chloroethyl)phosphonic acid] dianion [J]. Chem Res Toxicol, 2000, 13: 646-651.
 [22] Zhang N, Casida JE. Novel irreversible butyrylcholinesterase inhibitors: 2-chloro-1-(substituted-phenyl) ethylphosphonic acids [J]. Bioorg Med Chem, 2002, 10: 1281-1290.
 [23] Sparks SE, Quistad GB, Casida JE. Organophosphorus pesticide - induced butyrylcholinesterase inhibition and potentiation of succinylcholine toxicity in mice [J]. J Biochem Mol Toxicol, 1999, 13: 113-118.
 [24] 刘淑艳, 胡喜珍, 齐宏业, 等. 市售水果中乙烯利残留量调查[J]. 中国卫生工程学, 2001, 3(4): 221-222.
 [25] 徐爱东. 蔬菜中乙烯利使用现状调查、残留量测定及安全性评价 [J]. 北方园艺, 2011(2): 36-39.
 [26] Seidler H, Ackermann H, Hartig M, et al. Effect of the phosphonic acid derivatives ethephon and triehlorphon on the incorporation *in vivo* of (¹⁴C)-acetate into cholesterol and other lipids in rats [J]. Acta Biol Med Ger, 1979, 38: 1029-1037.
 [27] 主要贸易国家和地区食品中农兽药残留限量标准编委会. 主要贸易国家和地区食品中农兽药残留限量标准: 农兽药卷[S]. 北京: 中国标准出版社, 2004.

收稿日期: 2014-06-30 责任编辑: 韩威