吴宗澄, 张述阳, 吴国峰, 等. 3种驱蚊剂农药对大鼠口鼻吸入方法的建立及吸入毒性的比较评价[J]. 农药, 2021, 60(6): 000-000.

3种驱蚊剂农药对大鼠口鼻吸入方法的建立及吸入毒性的比较评价

吴宗澄[1],张述阳[1],吴国峰[1],王华琳[1],张智博[1],张云鹏[1],张晓军[1],
温 鹏[1],金 迪[1],赵 帅[1],王 超[2],姚宝玉[1]

(1.沈阳沈化院测试技术有限公司 沈阳化工研究院有限公司安全评价中心 国家沈阳新药安全评价研究中心,沈阳110141;
2.北京慧荣和科技有限公司,北京100070)

摘要:[目的]评价和比较不同类型的驱蚊剂,即固体盘式蚊香、雾化用蚊香液及电热蚊香片对大鼠口鼻吸入毒性测试方法的建立及急性吸入毒性的比较评价。[方法]将大鼠在28 d内,每周5 d,每天暴露6 h,会对重要的身体器官产生显著的毒理学影响,包括肝、肺、肾、脑和心脏。[结果]不同驱蚊剂对神经组织和肝组织的毒性大小依次为固体盘式蚊香>蚊香液>蚊香片,而在肾和心脏组织中,固体盘式蚊香毒性最强,而蚊香液体毒性最小。肺部组织几乎同样受到所有驱虫剂的影响。[结论]根据目前的研究结果,已得出结论,暴露于各种类型的驱蚊剂对健康有害,并可通过在重要器官产生病变而引起各种与健康有关的问题。

关键词:驱蚊剂;吸入毒性;固体盘式蚊香;蚊香液;蚊香片

中图分类号:TQ450.2 **文献标志码:**A **文章编号:**1006-0413(2021)06-0000-00

Establishment of Three Kinds of Mosquito Repellent Pesticides on Inhalation Methods and Comparative Evaluation of Inhalation Toxicity in Rats

WU Zong-cheng[1], ZHANG Shu-yang[1], WU Guo-feng[1], WANG Hua-lin[1], ZHANG Zhi-bo[1],
ZHANG Yun-peng[1], ZHANG Xiao-jun[1], WEN Peng[1], JIN Di[1], ZHAO Shuai[1],
WANG Chao[2], YAO Bao-yu[1]

(1.Shenyang SYRICI Testing Technology Co., Ltd. /Safety Evaluation Center of Shenyang SYRICI Testing Co., Ltd./National Shenyang New Drug Safety Evaluation and Research Center, Shenyang 110141, China;
2. Beijing Huirong He Technology Co., Ltd., Beijing 100070, China)

Abstract: [Aims] This study aims to evaluate and compare different types of mosquito repellents, such as solid coil incense, atomized liquid for mosquito-repellent incense and mosquito mat, which establishes methods of nose-only inhalation toxicity test and comparative evaluation of acute inhalation toxicity. [Methods] Exposure of rats for 6 hours a day, 5 days a week, for 28 days produced significant toxicological effects on vital body organs, including liver, lung, kidney, brain and heart. [Results] The toxicity of different mosquito repellents to nerve tissue and liver tissue was: solid coil incense> liquid mosquito coil> mosquito repellent incense tablet, In kidney and heart tissues, the solid coil incense has the strongest toxicity and the liquid mosquito coil has the least toxicity. Lung tissue is affected by all of repellents. [Conclusions] Based on the current research results, the exposure to various types of mosquito repellents are harmful to health, which can cause various health related problems by causing lesions in vital organs.

Key words: mosquito repellent; inhalation toxicity; solid coil incense; mosquito liquid; mosquito mat

在许多国家，蚊子被称为传播各种疾病的主要媒介,如疟疾、登革热和黄热病等[1]。为了控制蚊子的数量,人们使用不同类型的驱蚊剂[2]。最常用的家用驱蚊剂有固体盘式蚊香、供雾化器使用的蚊香液和蚊香片等。主要活性成分是除虫菊酯和/或拟除虫菊酯[3-4]。除虫菊酯的杀虫潜力在一个世纪前就被发现了,当时人们都在用除虫菊酯进行驱蚊[5]。人工合成的杀虫剂(拟除虫菊酯)或天然形式的杀虫剂 (除虫菊酯) 在世界范围内被用作杀虫剂,是固体盘式蚊香、蚊香片和蚊香液中最常见的成分[6]。这些固体盘式蚊香燃烧还含有小颗粒(<1 μm)金属烟雾、蒸气和自由基,这些微粒一旦到达肺的肺泡区,就会对上呼吸道造成刺激[6]。拟除虫菊酯的主要靶点为钠通道,

收稿日期:2020-01-01,**修返日期:**2021-03-14

作者简介:吴宗澄(1989—),男(锡伯族),辽宁瓦房店人,高级工程师,硕士,主要从事医药、农药、化学品及新型烟草吸入暴露与吸入毒理学研究。E-mail: wuzongcheng77@163.cm。

且钠通道开放时间较长增加Na+离子的流入，从而导致神经系统的过度兴奋，最终导致昆虫的麻痹，瘫痪和无力[7]。一些研究人员发现，长期接触固体盘式蚊香，会使小鼠产生喘息和哮喘，同时还会产生啮齿动物气管上皮化生[7]。尽管有多项科学报告显示了不同的驱蚊剂的毒性，但目前还没有进行比较研究可以证明固体盘式蚊香、蚊香片和供雾化器使用的蚊香液对啮齿动物重要器官的毒性。

1 材料与方法

1.1 供试品及设备

常用的驱蚊剂，包括固体盘式蚊香、蚊香片和蚊香液，主要活性成份信息见表1为血清生化指标分析使用商业试剂盒(北京神瑞生物技术有限公司)，小动物单浓度口鼻暴露系统购自北京慧荣和科技有限公司。

表1 3种市售常用驱蚊剂名称及活性成分信息

类型	厂家名称	四氟甲醚菊酯
固体盘式蚊香	榄菊蚊香	0.03%
蚊香片	皎洁电热蚊香片	0.03%
蚊香液	山山电热蚊香液	1.0%

1.2 试验动物

试验动物种类为SD大鼠，SPF级，斯贝福(北京)生物技术有限公司提供。参照经济合作与发展组织(OECD)关于亚急性吸入毒性指导原则(OECD 412)，开展3种驱蚊剂大鼠28 d吸入毒性试验。选用的啮齿类动物，其遗传性状稳定，背景数据清晰。引入雄性动物45只，雌性动物45只。动物引入时为7周龄。

健康检查与驯化：动物引入后24 h内进行健康检查，健康检查合格动物24 h内进行称重，同时进行适应期观察。暴露前至少每天进行1次适应期观察，适应期每笼1~2只动物，适应时间至少5 d。

暴露前，为减少动物对固定器产生不适和痛苦，进行2次驯化。如果动物在对固定器预适应过程中产生不适，结束该动物预适应，通知兽医，由其决定产生不适的动物是否用于试验。

饲育条件：受试动物饲养与屏障系统之内，饲育架(L263 cm×W75 cm×H185 cm) 上的饲育吊笼 (L32.0 cm×W28.0 cm×H20.0 cm)内，饲育架分4层，每层放置10个笼具，试验期间动物单笼饲养。

环境条件：动物室温度：20~26 ℃，湿度：40%~70%，照明：自动控制照明，明暗各12 h。

动物福利：试验动物使用过程完全接受本中心动物管理委员会(IACUC)的监督。剩余动物处以安乐死或用于其他试验。

摄食及饮水：动物饲料为灭菌SPF级大小鼠全价维持饲料，由北京科澳协力饲料有限公司或其他具有资质的合格供应商提供，所有饲料均符合GB/T 14924.3—2010和GB/T 14924.2—2001的要求。饮水为本机构自制纯净水，水质定期检测。除解剖前隔夜禁食及染毒期间外，在整个受试期间动物自由摄食饮水。

1.3 试验设计

为了评价固体盘式蚊香、蚊香液及蚊香片亚急性吸入毒性，将试验大鼠随机分为4组，每组20只，雌雄各10只。

第1组(空白对照组)：通入经过空压机过滤后的纯空气，每天6 h，每周5 d，共4周。第2组(固体盘式蚊香)：动物口鼻暴露于固体盘式蚊香发生的烟雾气溶胶之中，每天6 h，每周5 d，共4周。第3组(蚊香液)：动物口鼻暴露与蚊香液气溶胶之中，每天6 h，每周5 d，共4周。第4组(电热蚊香片)：动物口鼻暴露与蚊香片气溶胶之中，每天6 h，每周5 d，共4周。

环境暴露参数为，温度控制在(22±3)℃，相对湿度控制在30%~70%，氧气浓度控制在19%以上，二氧化碳浓度控制在1%以下。

在最后1次暴露于驱蚊剂24 h后，对所有试验动物的身体外观和运动活动进行评估，然后在轻乙醚麻醉下从回眸眶丛抽取血液进行血清生化评估。取血后将试验动物处死，分离肝、肺、肾、脑、心等重要器官进行组织病理学研究。

1.4 身体外观及运动活动

对研究试验动物的健康和福利的全面评估包括对笼旁及笼内里的动物的进行评估。通过观察关在笼子里的老鼠，可以了解到老鼠的整体外观和活动水平，与环境的互动，包括筑巢，以及它与笼子同伴之间的行为。

1.5 血清生化测定

在轻乙醚麻醉下，取眶后神经丛血样进行生化评估。离心，将血清转移至预标记的EP管中，对各项生化指标进行评估。用比色法测定谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(AST)的含量。用酶比色法测定尿素氮(BUN)水平。血清总蛋白测定采用双脲法。用酶解氧化比色法测定总胆固醇(CHOD-PAP-method)。采用酶比色法(GPA-PAP法)测定甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白(LDL)水平。

1.6 组织病理学研究

肺、脑、肾、心脏和肝脏分离保存在10%福尔马林溶液中。组织用二甲苯清洗，石蜡浸渍，切成薄片，然后用苏木精和伊红染色。这些被安装在载玻片上进行光显微