

文章编号: 1001-411X(2001)01-0088-04

兽药残留的毒性与生态毒理研究进展

陈杖榴, 杨桂香, 孙永学, 黄显会, 曾振灵

(华南农业大学动物医学系, 广东 广州 510642)

摘要: 对国内外兽药残留毒性及生态毒理研究情况进行了综述. 兽药残留包括兽药在动物性食品中的残留和在生态环境中的残留. 前者对消费者造成直接的危害, 主要表现在: 直接的毒性作用, 对人类胃肠道菌丛的影响和使病原菌耐药菌株增加. 在环境中的生态毒理包括对土壤生物群落的影响, 对水生生物的影响, 对昆虫的影响和在环境中的转归. 文章阐明兽药残留与人类健康和生态环境有十分密切的关系, 对其进一步深入研究有重要的理论与实际意义.

关键词: 兽药; 残留毒性; 生态毒理

中图分类号: S859.79

文献标识码: A

兽药在我国包括用于家畜、家禽、宠物、野生动物、水产动物和蚕、蜂等的各种药物, 兽药在保障畜牧业发展, 改善人民生活质量方面起着重要的作用, 与人民健康和生态环境也有着密切的关系. 随着畜牧业的高度集约化, 不可避免地产生了大量的疫病需要药物进行防治, 随之而来的是动物性食品中大量外源性化学物(xenobiotics)的残留问题越来越严重; 另一方面, 各种饲养场大量粪、尿或排泄物向周围环境排放, 兽药又成为环境的污染物, 给生态环境带来许多不良影响.

1 兽药残留研究的现状

1.1 兽药在动物性食品中的残留

动物性食品一般指的是肉、蛋、奶及其产品. 动物在使用药物预防或治疗疾病后, 药物的原形或其代谢产物可能蓄积、贮存在动物的细胞、组织、器官或可食性产品(如蛋、奶)中, 称为兽药在动物性食品中的残留^[1], 简称兽药残留. 有的药物以游离的形式残留于器官、组织, 也有部分以结合的形式存留于组织, 这种与组织蛋白结合的残留可能时间更长.

兽药残留除了由于防治疾病用药引起外, 使用促生长饲料添加剂, 接触或吃入环境中的污染物质如重金属、霉菌毒素、农药等也可引起. 因此, 广义的说应是化学物(chemicals)在动物性食品中的残留. 目前非法使用违禁药物、滥用抗菌药和药物添加剂、不遵守休药期的规定等是造成我国动物性食品兽药残留超标的主要原因.

发达国家对兽药残留的关注较早, 美国在 60 年代就开始关注肉、禽、奶中的化学物残留, 1992 年收集样本 350 000 个, 分析抗微生物药物和杀虫药的残

留^[1]. 美国由于制订实施了一系列监控兽药残留法规, 使兽药残留问题显著减少, 1985 年兽药残留违规检出率为 6.0%, 1988 年为 3.3%, 1991 年下降为 0.24%^[1]. 欧、美、日本、澳大利亚、加拿大等目前均已非常完善的兽药残留监控体系, 包括法律法规体系、检测机构和技术队伍体系和技术标准体系. 欧共体、美国等还对上市后的兽药进行严格的监测与评价, 包括最高残留限量、对环境的潜在影响、人体对兽药的不良反应等^[3,4].

我国对兽药残留的研究工作起步较晚, 随着人民生活水平的提高, 对动物性食品的安全和卫生问题已引起普遍的关注, 国家有关部门也非常重视, 所以, 在兽药残留的监控工作方面做了许多工作. 这些工作包括: 制订了各种监控兽药残留的法规, 修订了《动物性食品中兽药最高残留限量标准》; 开始建立兽药残留监控体系, 并于 1999 和 2000 年在全国抽检马、牛、猪、鸡、鱼、虾、蜂蜜等动物组织或产品中的兽药及其他物质残留, 为执行我国动物性食品中的兽药残留监控计划迈出了重要的一步^[2].

1.2 兽药在生态环境中的残留

动物在使用药物以后, 药物将以原形化合物或代谢产物的方式从粪、尿等排泄物进入生态环境, 造成环境土壤、表层水体、植物和动物等的兽药蓄积或残留, 这就是兽药在生态环境中的残留.

对这个问题, 国外从七八十年代已开始广泛研究, 取得了许多重要的成果. 但我国对兽药在环境中的蓄积、转移、转化和对各种生物的影响则基本上还缺乏研究^[5~9]. 因此, 有必要对其进行系统深入的研究和评价, 这也是毒理学的新分支——生态毒理学的重要内容.

2 兽药残留对人的危害性

2.1 对消费者的直接毒性作用

(1) 急、慢性毒性: 一般兽药残留的浓度很低, 加上人们食用的数量有限, 大多数药物并不能由于残留引起急性毒性。但由于添加兽药没有严格控制, 也有少数由于人吃了含有药物残留的组织而发生急性中毒的报道, 如 1997 年发生在香港的数人吃了含有盐酸克伦特罗的猪肺而发生急性中毒的事件, 不久前又有数例报道。其实早在 1990 年, 西班牙就曾发生 2 起 100 多人的克伦特罗中毒事件^[1]。许多兽药或添加剂都有一定的毒性, 如果长期吃入含有这些药物的动物性食品就可能产生慢性毒性作用, 由于缺乏这方面的研究, 故尚未见这方面的报道。

(2) 特殊毒性: 现已发现许多兽药具有致畸、致突变或致癌作用, 如雌激素、硝基咪唑类、喹恶啉类的卡巴氧、砷制剂等都被证明具有致癌作用, 许多国家都已禁止这些药物用于食品动物, 美国 1979 年开始禁用己烯雌酚作生长促进剂。

(3) 激素样作用: 70 年代以前, 许多国家均将雌激素或同化激素用作畜、禽的促生长剂, 后来发现雌激素具有致癌作用, 已先后禁止使用。但目前我国仍有非法用于畜禽、水产养殖的情况, 如果吃入含有这类药物的食品, 则可能干扰人的激素功能。

(4) 过敏反应: 许多抗菌药如青霉素、四环素类、磺胺类等均具有抗原性, 可引起人们的过敏反应。敏感的人喝了含青霉素的牛奶便可出现过敏反应, 带来严重的后果。

2.2 对人类胃肠道微生物的影响

国外近年许多研究认为, 有抗菌药残留的动物性食品, 可以对人类胃肠道的正常菌群产生不良的影响, 部分敏感菌受抑制或杀死, 致使平衡破坏, 有些条件性致病菌(如大肠杆菌)可能大量繁殖, 损害人类健康^[10]。Mokhtar^[11]报道, 感染血吸虫的 27 位病人(24 男, 3 女), 在用吡喹酮治疗前后对结肠的菌丛进行了评价, 在治疗后的 48 h, 需氧菌和类大肠杆菌计数有显著增加。

2.3 造成人类病原菌耐药性增加

关于动物病原耐药菌的耐药基因能否传递给人类病原的耐药菌问题, 一直存在争论, 但近年来的研究已证明耐药基因可以互相传递。据 Hunter 等^[12, 13]报道, 从应用阿普拉霉素(apramycin)多年的猪场的仔猪粪便、周围环境、牛舍、牧场主的粪便中分离到对阿普拉霉素耐药的大肠杆菌, 这些耐药菌株中都含

有一个相似的大约为 62 kb 编码对阿普拉霉素耐药的质粒, 而且这些质粒可以互相传递。

3 兽药在环境中的生态毒理

动物应用药物后排出的原形或代谢产物由于仍然具有生物效应, 因此药物在环境中的含量及其对周围的生态环境、生物的潜在毒性是近年来国际研究的一个热点^[14~19]。

3.1 对土壤生物的影响

Dijk 等^[17]通过研究发现, 21 种饲料添加的抗菌药物对环境土壤和水中的 36 种典型的微生物只有 7 种敏感, 其他 29 种微生物对这些畜禽常用抗菌药都有天然的耐药性。加上环境微生物的种类多、数量大及环境对药物的稀释, 因此抗菌药物对环境微生物生态的影响应该很小。杨居荣等^[18, 19]对砷和重金属对土壤微生物的作用进行了调查和试验研究, 发现砷对土壤固氮细菌、解磷细菌、纤维分解菌、真菌和放线菌均有抑制作用。土壤受砷污染后, 土壤呼吸强度降低, 其 CO₂ 的产量减少并与土壤细菌总数呈正相关关系。

3.2 对水生生物的影响

化学物对水中微生物的影响已如前述, 牧场应用抗菌药后随无处理的污水一起进入水中的药物增加造成在水环境的耐药菌的数量显著增加, 这样水环境不仅成为耐药菌基因的贮库, 也成为耐药基因扩展和演化的媒介^[20]。对水蚤、鱼等的影响有如下报道: Wollenberger 等^[21]报道畜禽常用抗菌药甲硝唑、喹乙醇、萘啶酸、土霉素、泰牧菌素和泰乐菌素对甲壳细水蚤的作用, 发现喹乙醇对甲壳细水蚤的急性毒性最强, 对水环境有潜在的不良作用。此外, 敌百虫、砷、重金属等化学物对鱼的酶活性、免疫功能或胚胎发育等有许多研究报道^[22~24]。Van Loveren 等^[25]通过实验发现鱼病毒性疾病的死亡率与污染物导致的免疫抑制有关, 多氯联苯类化学物在很低浓度时对鱼表现免疫毒性作用。

3.3 对昆虫的影响

这方面的研究很多, Strong 等^[26, 27]报道了阿维菌素、伊维菌素和美倍霉素(milbemycin)在环境中的滞留和对局部环境昆虫的影响, 发现这些药物在动物粪便中能保持 8 周的活性, 对草原中的多种昆虫及堆肥周围的多种昆虫都有强大的抑制或杀灭作用。房晓彤等^[28]报道, 伊维菌素给牛皮下给药后, 对粪虫(甲壳虫)幼虫的影响较成虫大, 可使成虫繁殖能力下降, 幼虫发育受阻, 对金龟子的影响可达排泄后 10 d 左右。

3.4 在环境中的转归(fate)

进入环境的兽药残留,在对环境产生多方面影响的同时,也受环境的光、热、湿度和其他因素的作用,本身产生转移和转化或在植物、动物中富集.

Coats^[29]报道,鸡粪中的己烯雌酚、氯羟吡啶在环境中降解很慢,而磺胺二甲嘧啶能较慢慢地降解,吩噻嗪则能很快降解,己烯雌酚还能在食物链中高度蓄积. Debeckere^[30]报道了链霉素、土霉素在环境中降解很少并能在环境中蓄积;泰乐菌素、竹桃霉素在土壤中降解很少;螺旋霉素低浓度时降解很快,但浓度高时需 6 个月才能完全降解;杆菌肽锌在有氧条件下完全降解需要 3~4 个月,在厌氧环境中则降解更慢. Samuelsen^[31]发现在海洋渔场使用土霉素后,较低浓度能存在很长时间(半衰期为 87~144 d). Hirsch^[12,31]报道在动物养殖场的污水处理池中的红霉素、罗红霉素、磺胺甲恶唑的浓度达 6 μg/L,四环素类,青霉素类药物的浓度则分别低于 50 和 20 ng/L. 作为饲料添加剂的矿物质元素经排泄物进入环境,造成养殖场周围土壤或水中的含量增加. 按美国 FDA 使用砷制剂标准,一个万头猪场使用含砷药物添加剂,经 5~8 a,可向周围排放 1 t 砷^[33].

化学物在环境中被动、植物富集,然后进入食物链,损害人体健康,是一个值得关注的问题. 修瑞琴^[22]报道,他们在研究甲基汞污染与人体健康的关系的实验发现,在甲基汞污染浓度下(0.001 mg/L)的水体中,第一环生物(浮游植物)对甲基汞的富集能力很强,12 h 藻体内甲基汞含量可达 1.58 mg/kg,浓缩系数上千倍;被浮游动物吞食后 48 h,体内甲基汞为 1.51 mg/kg,浓缩系数 1 511 倍;食用了此浮游动物的鱼,体内甲基汞含量可达 2.0 mg/kg,浓缩 1 950 倍,大大超过食品卫生标准^[34].

参考文献:

[1] RIVIERE J E, SPOO J W. Chemical residues in tissues of food animals[A]. ADAMS H R. Veterinary Pharmacology and Therapeutics[M]. 7th ed. Ames: Iowa State University Press, 1995. 1 148—1 156.
[2] 徐士新. 我国兽药残留工作的现状[J]. 中国动物保健, 2000, 10: 3—4.
[3] 冯淇辉, 刘建中. 欧共体、美国等国家上市兽药的管理与监测[J]. 中国兽医学报, 2000, 20(2): 105—107.
[4] 冯淇辉, 刘建中. 开展上市后兽药的监测与评价[J]. 中国兽医学报, 1999, 19(2): 103—104.
[5] 孙振钧. 畜牧业污染与畜牧环保技术[J]. 中国动物保

健, 2000, 11: 26—27.
[6] PELL A N. Manure and microbe: Public and animal health problem[J]. J Am Vet Med Assoc, 1997, 210(9): 1 288—1 289.
[7] HONEYMAN M S. Sustainability issues of U S swine production[J]. J Anim Sci, 1996, 74(6): 1 410—1 417.
[8] JONGDLOED A W, LENIS N P. Environmental concerns about animal manure[J]. J Anim Sci, 1998, 76(10): 2 641—2 648.
[9] MINER J R. Alternatives to minimize the environmental impact of large swine production units[J]. J Anim Sci, 1999, 77(2): 440—444.
[10] CERNIGLIA C E, KOTARSKI S. Evaluation of veterinary drug residues in food for their potential to affect human intestinal microflora[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 1999, 29(3): 238—261.
[11] MOKHTAR S, BEHAIRR N, SHERBINI E et al. Qualitative and quantitative evaluation of aerobic microflora of the colon in bilharzial patients before and after praziquantel therapy[J]. Egyptian J Bilhaziasis, 1988, 10(1): 111—120.
[12] HUNTER J E B, SHELLEG J C, WAHON J R et al. Apramycin resistance plasmids in *Escherichia coli*: Possible transfer to *Salmonella typhimurium* in calves[J]. Epidemiol. Infect, 1992, 108: 271—278.
[13] HUNTER J E B, BENNETT M, HART C A et al. Apramycin-resistant *Escherichia coli* isolated from pigs and a stockman[J]. Epidemiol Infect, 1994, 112: 473—480.
[14] CHRISTENSEN F M. Pharmaceuticals in the environment—a human risk[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 1998, 28(3): 212—221.
[15] HIRSCH R, TRNES T, HABERER K et al. Occurrence of antibiotics in the aquatic environment[J]. Sci Total Environ, 1999, 225(1—2): 109—18.
[16] HALLING-SORENSEN B. Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substance in environment—a review [J]. Chemosphere, 1998, 36(2): 357—393.
[17] DIJCK P V, van de VOORDE H. Sensitivity of environmental microorganism to antimicrobial agents[J]. Appl Environ Microbiol, 1976, 31(3): 332—336.
[18] 杨居荣, 葛家二, 张美庆, 等. 砷及重金属对土壤微生物的影响[J]. 环境科学学报, 1982, 2(3): 190—197.
[19] 杨居荣, 任 燕, 刘虫工, 等. 砷对土壤微生物及土壤生化活性的影响[J]. 土壤, 1996, 2: 101—104.
[20] YOUNG H K. Antimicrobial resistance spread in aquatic environments[J]. J Antimicrob Chemother, 1993, 31(5): 627—635.
[21] WOLLENBERGER L, HALLING-SORENSEN B, KUSK K

O. Acute and chronic toxicity of veterinary antibiotics to *Daphnia magna* [J]. *Chemosphere*, 2000, 40(7): 723—730.

[22] 刘洁生, 肖丹, 叶丛容. 敌百虫对鲤鱼组织乙酰胆碱酯酶和腺三磷酶活力的影响 [J]. *环境科学研究*, 1997, 3: 21—24.

[23] 修瑞琴, 许永香, 高世荣, 等. 砷与镉、锌离子对斑马鱼的联合毒性实验 [J]. *中国环境科学*, 1998, 18(4): 349—352.

[24] 董书芸. 环境污染物对鱼类免疫功能影响的研究进展 [J]. *环境与健康杂志*, 1996, 13(6): 282—284.

[25] van LOVEREN H, ROSS P S, OSTERHANS A D, et al. Contaminant-induced immunosuppression and mass mortalities among harbor seals [J]. *Toxicol Lett*, 2000, 112—113 (8): 319—324.

[26] STRONG L, WALL R, WOOLFORD A, DJEDDOUR D. The effect of faecally excreted ivermectin and fenbendazole on the insect colonization of cattle dung following the oral administration of sustained release boluses [J]. *Vet Parasitol*, 1996, 62(3—4): 253—266.

[27] STRONG L. Overview: The impact of avermectins on pastureland ecology [J]. *Vet Parasitol*, 1993, 48(1—4): 3—17.

[28] 房晓彤, 陈晓东. 兽药粪虫与草原环保 [J]. *中国动物保健*, 2000, 10—25.

[29] COATS J R. Model ecosystem evaluation of the environmental impacts of the veterinary drug phenothiazine, sulfamethazine, clopidol, and diethylstilbestrol [J]. *Environ Health Perspect*, 1976, 18: 167—179.

[30] DEBECKERE M. Environmental pollution: the animal as source, indicator and transmitter [A]. RUCKEBUSCH Y. *Veterinary pharmacology toxicology* [C]. Lancaster: MTB press limited, 1982. 595—608.

[31] SAMUELSEN O B, TORSVIK A. Long-range changes in oxytetracycline concentration and bacterial resistance toward oxytetracycline in a fish farm sediment after medication [J]. *Sci Total Environ*, 1992, 114: 25—36.

[32] HIRSCH R. Determination of antibiotics in different water compartments via liquid chromatography-tandem-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 1998, 815(2): 213—223.

[33] 刘 强, 但堂胜. 从生态效益出发及早禁用含砷药物作为畜禽促生长剂 [J]. *兽药饲料添加剂*, 1997, 3: 25—27.

[34] WOOLSON E D. The persistence and chemical distribution of arsanilic acid in three soils [J]. *J Agric Food Chem*, 1975, 23(4): 677—681.

Advance of Toxicities and Ecotoxicology of Veterinary Drug Residues

CHEN Zhang-liu, YANG Gui-xiang, SUN Yong-xue, HUANG Xian-hui, ZENG Zhen-ling
(Dept. of Veterinary Medicine, South China Agric. Univ., Guangzhou 510642, China)

Abstract: This paper was a review about the toxicity and ecotoxicological research of residues of veterinary drugs. Veterinary drug residues included those in the food producing animals and in the ecological environment. Residues of veterinary drugs in food producing animals may cause the harms to human consumers which include directive toxicity, effects on intestinal microflora and increase of bacterial resistance of pathogen. Ecotoxicities of veterinary drug residues in environment may manifest mainly the effect on the biological populations in the soil, effect on aquatic-life, effect on various insects and fate in the environment. The paper showed that veterinary drug residues, human health and ecological environment as well were so closely related, further studies and investigation should be carried on.

Key words: veterinary drug; residue toxicity; ecotoxicology

【责任编辑 柴 焰】