

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20150323013

李蓓茜, 王安. 拟除虫菊酯杀虫剂的毒性和健康危害研究进展[J]. 生态毒理学报, 2015, 10(6): 29-34

Li B X, Wang A. A Review on the toxicity of pyrethroid pesticides and their harms to population health [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2015, 10(6): 29-34 (in Chinese)

拟除虫菊酯杀虫剂的毒性和健康危害研究进展

李蓓茜^{1,2}, 王安^{3,*}

1. 中南大学湘雅级预防医学类本科生, 长沙 410078
2. 上海市徐汇区疾病预防控制中心, 上海 200237
3. 中南大学湘雅公共卫生学院卫生毒理学系, 长沙 410078

收稿日期: 2015-03-23 录用日期: 2015-05-21

摘要: 在现今世界范围内, 拟除虫菊酯杀虫剂已被广泛应用于防治农业病虫害以及用作室内杀虫剂, 因此对人类日常生活产生重要影响。拟除虫菊酯杀虫剂的急性毒性研究已经有较多成果和进展, 但对其长期慢性影响至今仍缺乏明确论证。此综述从 PubMed、EBSCO 和中国知网等数据库收集了国内外已发表的、有关拟除虫菊酯杀虫剂的动物实验、人群调查和实验室检验的长期、慢性影响的典型研究论文, 并从中筛选出拟除虫菊酯杀虫剂的神经毒性、生殖发育毒性、免疫毒性与肿瘤研究等方面的研究进展, 综述长期接触拟除虫菊酯杀虫剂可能对人体产生的神经、生殖及免疫系统方面的危害, 为进一步研究和开发无害化农药杀虫剂提供参考思路。

关键词: 拟除虫菊酯杀虫剂; 健康危害; 毒性效应

文章编号: 1673-5897(2015)6-029-06 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

A Review on the Toxicity of Pyrethroid Pesticides and Their Harms to Population Health

Li Beixi^{1,2}, Wang An^{3,*}

1. Undergraduate Class 2010 of Preventive Medicine, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, China
2. Xuhui District Center for Disease Control & Prevention, Shanghai 200237, China
3. Department of Toxicology, Xiangya School of Public Health, Central South University, Changsha 410078, China

Received 23 March 2015 **accepted** 21 May 2015

Abstract: Currently, pyrethroid pesticides have been widely used as insect killers in agricultural field and indoor environment worldwide, thus yielding an important impact on daily life of the public. The long-term and chronic effects of pyrethroid pesticides remain unreported in spite of studies on their acute toxic effects. Based on the related publications indexed by PubMed, EBSCO and China National Knowledge Infrastructure (CNKI), we summarized the findings of researches on toxic experiments, investigations, and laboratory tests regarding to pyrethroid pesticides up to today. In conclusion, long-term exposure to pyrethroid pesticides may have toxic effects on nervous system, reproductive system and immune system. In addition, long-term exposure to pyrethroid pesticides may cause

tumors. This review provides directions and ideas for future studies.

Keywords: pyrethroid pesticides; health hazards; toxic effect

1 拟除虫菊酯杀虫剂概述 (Introduction of Pyrethroid Pesticides)

拟除虫菊酯 (pyrethroid) 是一类类似于天然除虫菊属中天然除虫菊素 (pyrethrin) 的有机化学合成物, 它是由天然除虫菊素改变结构后发展而来^[1], 并在 20 世纪 70 年代迅速发展成为一种新型农药, 取代了之前的有机氯农药而被广泛使用。到目前为止国内登记的拟除虫菊酯杀虫剂产品近 80 个, 菊酯杀虫剂已经发展成为第二大农药杀虫剂品种^[2]。拟除虫菊酯杀虫剂具有更高的光稳定性, 并且可以保留天然拟除虫菊素的杀虫活性, 它还对哺乳动物的急性毒性相对较低^[3]。因拟除虫菊酯杀虫剂对作物和多种虫害具有高选择性、高效率、低毒性、快速杀虫和少残留等优点, 在现代农业生产中占据了较大市场份额^[4]。拟除虫菊酯的分子构型及作用机制与除虫菊素相似, 它们都是通过破坏轴突离子通道而影响神经功能的有毒物质^[5]。根据拟除虫菊酯的结构中是否含有氰基, 可将其分为 I 型和 II 型两型, 其中 I 型拟除虫菊酯杀虫剂分子构型中不含氰基, II 型则含有氰基。由于与 I 型制剂相比较, II 型制剂在环境中更加稳定 (光、大气和温度)^[5], 并且具有高效性和广谱性, 因此 II 型拟除虫菊酯类制剂, 如氯氰菊酯、溴氰菊酯、氰戊菊酯等^[6-8], 多用做农药普遍使用。

然而, 随着使用拟除虫菊酯杀虫剂的普遍增加, 也开始显现出越来越多的相关健康问题。早在 20 世纪 90 年代, 美国部分民众就已经注意到, 儿童暴露于农药可能出现潜在健康影响, 因此, 美国《食品质量与安全条例》规定, 美国环保局 (EPA) 在设定食物中农药的容许检测值时, 要将婴儿和儿童的累积暴露危险考虑进去^[9]。现已知, 人类暴露于拟除虫菊酯杀虫剂的急性症状有呼吸困难、咳嗽、支气管痉挛、恶心和呕吐、头痛等^[10], 并且也有皮肤变态反应^[11]。虽然暴露于拟除虫菊酯杀虫剂的长期效应还不确切, 但是已有研究表明, 拟除虫菊酯杀虫剂是神经毒物, 新生儿和成人暴露于此杀虫剂可能会产生发育神经毒性、生殖毒性和免疫系统毒性^[12-14]。

2 神经毒性 (Neurotoxicology)

拟除虫菊酯杀虫剂杀虫的基本作用原理是对电

压敏感型钠离子通道的效应^[6]。了解对拟除虫菊酯杀虫剂最敏感的电压敏感型钠离子通道在神经发育过程中的作用时长和位置表达, 有助于理解和解释在发育过程中暴露于此杀虫剂的影响^[15]。拟除虫菊酯对神经细胞内钙、肌醇磷脂系统和离子通道都有影响。其对 Na⁺通道的毒作用特点为低剂量的激活作用和高剂量的抑制作用; 对 Ca²⁺通道的影响亦表现为低剂量激活、高剂量抑制作用, 但激活作用较弱而抑制作用明显^[16]。至于拟除虫菊酯杀虫剂的神经毒性作用与年龄是否相关, 现在有研究表明, 毒物代谢动力学和非毒物效应动力学因素, 是造成年轻和老年动物对这种农药易感性不同的主要原因^[17]。

据一些研究报道, 在暴露于拟除虫菊酯杀虫剂停止很长一段时间后, 动物依旧表现出持续性的行为和神经化学方面的改变。意大利曾有一例 19 个月龄女婴病例, 该患儿因误食联苯菊酯和丙烯菊酯的混合农药, 出现了周期性挛缩性强直和昏迷^[18]。Ahlbom 等^[19]将新生大鼠暴露于不同浓度的丙烯菊酯 (I 型), 发现丙烯菊酯在新生小鼠体内对毒蕈碱胆碱能受体有剂量依赖性, 并能造成永久性的毒蕈碱胆碱能受体改变和对成年大鼠肌肉活动能力的改变。另有研究发现, 使用了三氟氯氰菊酯染毒的大鼠有潜在的逃避学习的多动行为^[20-21], 而使用溴氰菊酯的雌性和雄性大鼠则没有出现多动行为^[22]。Shafer 等^[15]建议使用生物模型来研究神经毒性, 他们提到, 有一项研究运用了以生物为基础的剂量反应型模型来研究高绿盐酸与发育神经毒性^[23]; 他们认为, 应用模型可以增强从动物到人体的研究可信度, 可以测试一种毒物在动物体内的作用方式与人体是否相关。

除了啮齿类动物的实验研究, 拟除虫菊酯杀虫剂对鱼类也有神经毒性。王健等^[24]发现, 被高效氯氰菊酯污染的斑马鱼出现了体轴弯曲, 有些在发育过程中形成独眼现象。也有研究指出, 鲤鱼暴露于拟除虫菊酯杀虫剂后出现无规律的游动、上下翻动等异常行为^[25]。张征等^[26]将拟除虫菊酯杀虫剂对水生生态系统的毒性作用作了总结, 指出冷水鱼比暖水鱼对这杀虫剂更为敏感。

Shelton 等^[27]在做了人群流行病学调查后发现, 如果妇女在怀孕前或者是在孕初期住在有拟除虫菊

酯杀虫剂使用的地方,那么她们所生的孩子患自闭症谱系障碍和发育迟缓的几率将大大增加,得到其相对危险度的 OR 值在 1.7~2.3 之间。使用有机磷农药也会增加罹患自闭症的危险性^[28]。因此,可以推测拟除虫菊酯杀虫剂是造成神经发育障碍的一个危险因素。

由此可知,拟除虫菊酯杀虫剂不仅对动物具有神经毒性,造成其行为和运动能力异常^[28],还可进一步造成新生儿神经障碍,使其成年后生活和学习产生困难^[27]。

3 生殖发育毒性(Reproductive and developmental toxicity)

生殖毒性与一些化学有害物质相关从而影响正常的生殖功能,这些有害因素作用于成年男性和孕龄女性的生殖系统,并造成其本身和子代的发育毒性^[29]。已有研究发现,拟除虫菊酯类杀虫剂可能是内分泌干扰物(EDCs)^[30],可以阻碍动物的内分泌系统功能,且有环境雌激素作用^[31-32]。毒性物质在胚胎植入的前后可能引起胚胎的死亡或者是程度不等的器官畸形发生^[33]。拟除虫菊酯杀虫剂的使用会造成 DNA 损伤,所以它首先可以增加精子头部畸形的数量,然后使这些精子发生退化并最终死亡^[34]。雄性动物不育与拟除虫菊酯杀虫剂有紧密相关性,与雌性动物胎产数减少也有关联。

氯氰菊酯和高效氯氰菊酯具有环境雌激素作用^[35],进入人体和动物体后,模拟雌激素作用或改变雄激素活性。已有动物实验发现,氯氰菊酯和高效氯氰菊酯可产生明显的雄性生殖毒性。例如,成年雄性大鼠在用不同剂量的氯氰菊酯处理过后,其精液或睾丸中精子数量减少,生育能力下降^[36],致使雌性大鼠产仔数减少。经氯氰菊酯染毒后,雄性小鼠睾丸重量减小,并有退行性改变,精子数量减少^[37]。Kumar 等^[38]的试验也发现,经氯氰菊酯处理的小鼠其精子头部出现异常,并呈剂量-反应关系。在对雌性小鼠的灌胃试验中发现,氯氰菊酯可以改变雌性小鼠的生殖器官,使卵巢、子宫的重量增加,并且使阴道开口提前^[39]。

拟除虫菊酯杀虫剂不仅对啮齿类动物有生殖毒性,而且对一些鱼类、蜂类和家蚕同样有很强的毒性^[40]。王健等^[24]选用 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $0.6 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、 $1 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 5 个梯度浓度的高效氯氰菊酯溶液,对斑马鱼的胚胎进行染毒处理后,发现高效氯氰菊酯农药对斑马鱼胚胎有严重的致畸作

用,出现体轴弯曲和独眼,这种致畸性呈现剂量依赖性。

拟除虫菊酯杀虫剂在体内代谢后的生物标志物和精子参数也有很强的相关性。Meeker 等^[41-42]经过 2 次人群调查并结合实验室试验结果,在某男性不育医院共收集到 532 人的尿液,检测尿中 TCP(3,5,6-三氯吡啶-2-醇钠)后,发现其与精子浓度和活动能力相关性不甚明显。Xia 等^[43]收集并检测了某男性不育医院的 376 名患者尿中的 3-PBA(3-苯氧基苯甲酸),结果显示虽然经过调整的 3-PBA 百分位数的升高提示与精子数量相关,但经过统计学分析后发现这些患者的精子数量、精子的活动能力与 3-PBA 并无明显相关性。同样是收集尿液检测 3-PBA, Ji 等^[44]发现,3-PBA 的水平与精子 DNA 断裂和精子浓度有明显的相关性。采用生物标记法检测接触过拟除虫菊酯杀虫剂的孕妇时发现,孕妇的头发和出生胎儿的胎粪中有不同浓度的拟除虫菊酯类农药的残留^[45]。

由此可知,拟除虫菊酯杀虫剂虽然对哺乳动物的急性毒性较低,但是长期的使用仍会对动物和人体的生殖系统都有不同程度的危害,造成生育能力和质量的下降,并有可能危害后代的健康。

4 免疫毒性与肿瘤(Immunotoxicology and tumor)

毒理学研究发现,拟除虫菊酯杀虫剂对免疫系统的保护有抵抗作用,并且可能造成淋巴结和脾脏的损害^[46]。已有的研究机制解释拟除虫菊酯杀虫剂的使用会引起脾脏抗体生成细胞数量增加并且加强自然杀伤细胞(NK)的活动能力以此来激活免疫系统。此外也会伴有胸腺的重量减轻和肠系膜淋巴结重量的增加^[47]。拟除虫菊酯杀虫剂能够通过改变免疫系统的昼夜节律以及细胞因子而发挥作用^[48]。拟除虫菊酯杀虫剂与肿瘤的关系,从细胞水平来说,癌症细胞中的间隙连接水平常趋向于低调节,并且已有证据表明间隙连接细胞间通讯的缺失是造成癌变的重要步骤^[49]。而拟除虫菊酯杀虫剂中化学性质对细胞(小鼠胚胎成纤维细胞 Balb/c3T3)中的间隙连接有抑制作用,可以导致肝肿瘤^[50]。

Nagarjuna 等^[51]将大鼠暴露于 $41 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 体重的氯氰菊酯,并以单倍剂量、双倍剂量和多倍剂量进行免疫系统毒理测试,经组织病理学检查,观察到这些大鼠的十二指肠、肺和睾丸发生了从轻度到重度的不同程度病理学改变。George 等^[52]通过双向凝

胶电泳,得到每块经溴氰菊酯处理和经苯并芘(B[a]P)处理的小鼠皮肤凝胶中有 500~700 个蛋白质位点,其中有 20 个位点的表达水平相对一致而与其他的蛋白存在表达差异,并且有 5 种蛋白与小鼠皮肤移植的肿瘤上皮细胞和人角化细胞 HaCaT 细胞相关,这 5 种蛋白分别是碳酸酐酶 III(CA 3)、人抗氧化蛋白-2(Prx 2)、钙周期蛋白、超氧化物歧化酶[Cu-Zn](Sod 1)以及泛素(Ub),它们都是与肿瘤形成相关的关键蛋白。但早期的动物实验并未发现拟除虫菊酯杀虫剂有明显的致癌作用^[11]。Rusiecki 等^[53]对 49 093 名合成除虫菊酯杀虫剂施用者进行了农业健康研究(AHS)调查,最终得出结论,合成除虫菊酯与恶性肿瘤无联系,或者说,合成除虫菊酯与黑色素瘤、非霍奇金淋巴瘤以及与直肠、肺等相关癌症无关联。

儿童对环境有害因素有易感性,容易受到农药杀虫剂的危害^[54],导致儿童肿瘤发生的危险率增加。急性淋巴细胞白血病(ALL)是儿童易患的恶性肿瘤之一。在上海进行的一项以医院为基本单位的病例-对照研究中^[55],研究者将 176 名 0~14 岁的患有 ALL 的儿童和 180 名有可比性的患儿配对后,将这些儿童的尿液中代谢物(3-PBA,顺式和反式 DCCA)进行了分析,检测了罹患 ALL 的儿童尿液中 5 项非特异性拟除虫菊酯杀虫剂代谢物作用。最终发现,ALL 患儿尿液中拟除虫菊酯杀虫剂的代谢物检出量明显高于对照组,由此推测,使用拟除虫菊酯杀虫剂可能增加儿童患 ALL 的风险。

虽然接触拟除虫菊酯杀虫剂可能增加免疫系统疾病和肿瘤的风险,但人类癌症与拟除虫菊酯杀虫剂的暴露资料却是有限的^[53],也还没有直接的证据显示拟除虫菊酯杀虫剂直接引发肿瘤,直到目前仍然存在相互矛盾的结果^[11,52-53]。

5 总结 (Conclusion)

拟除虫菊酯杀虫剂使用变得日益广泛,它已经从农业生产逐渐渗透至人类日常生活中,如何有效处理拟除虫菊酯杀虫剂在环境中的迁移、降解及对有益生物和人体健康的影响,是当代医学必须解决的一个重要课题。

从收集到的论文中我们可以初步得出结论,拟除虫菊酯杀虫剂的长期使用会给人体健康带来极大危害。此类杀虫剂可以通过直接接触和吸入^[56]等途径进入人体,作用于不同的组织器官,损害组织器官功能。孕龄妇女和儿童都是易感人群,因此,保护易

感人群是我们解决的另一问题。也有研究提出,补充维生素 E 对预防因暴露于拟除虫菊酯杀虫剂引起的内分泌失调和胚胎死亡有效^[33]。

但是仅仅依靠上述这些论著,还不足以体现研究方法上的进展。目前关于人体对拟除虫菊酯杀虫剂暴露的研究,主要还是使用生物代谢标记物的方法,试图找出健康损害与农药的关联。但是,由于生物标记物本身会受其他人体内外物质的影响,因此需要开发准确说明拟除虫菊酯杀虫剂就是造成健康损害的直接因素的方法。

在农药使用安全方面,应该杜绝过度使用农药,按照推荐的方法使用农药,以降低残留,并且要对农业生产者及易感人群做好早期预防工作,以此保障环境安全,保障人们的健康。

致谢:感谢上海交通大学图书馆李芳、张洁提供了文献帮助。感谢两位匿名审稿人及编辑的详细修改意见和审阅。然文责自负。

通讯作者简介:王安(1964-),男,医学博士,副教授,主要研究方向肝肾毒理学,发表学术论文 30 余篇。

参考文献 (References):

- [1] Koureas M, Tsakalof A, Tsatsakis A, et al. Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes [J]. *Toxicology Letters*, 2011, 210 (2012): 155-168
- [2] 华乃震. 拟除虫菊酯农药的进展和趋向[J]. *农药市场信息*, 2015, 2(30): 26-28
- [3] Casida J E, Quistad G B. *Pyrethrum Flowers: Production, Chemistry, Toxicology, and Uses*[M]. New York: Oxford University Press, 1995
- [4] 中国农业信息网 [EB/OL]. <http://www.chinapesticide.gov.cn/>
- [5] U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Pyrethroids and pyrethrins [EB/OL]. <http://www.epa.gov/oppsrrd1/re-evaluation/pyrethroids-pyrethrins.html#labeling>
- [6] Kaneko H. Pyrethroids: Mammalian metabolism and toxicity [J]. *Journal of Agriculture & Food Chemistry*, 2011, 59: 2786-2791
- [7] 王飞, 王军, 李纯. 高效氯氰菊酯在苹果和土壤中的消解动态及残留安全性评价[J]. *安徽农业科学*, 2010, 38 (20): 10837 -10838, 10855
Wang F, Wang J, Li C. Degradation dynamics of beta-cypermethrin in apple and soil and its residue safety evaluation [J]. *Journal of Anhui Agricultural Sciences*, 2010, 38 (20): 10837 -10838, 10855 (in Chinese)

- [8] 梁颖, 孙立荣, 张存政, 等. 蔬菜中4种拟除虫菊酯杀虫剂对江苏省人群的暴露水平及潜在危害[J]. 江苏农业学报, 2009, 25(3): 668-672
- Liang Y, Sun L R, Zhang C Z, et al. Potential hazard assessment of population exposure to pyrethroid pesticides in vegetables of Jiangsu Province [J]. Jiangsu Journal of Agricultural Sciences, 2009, 25(3): 668-672 (in Chinese)
- [9] U.S. Environmental Protection Agency (EPA). Agrichemicals Food Quality Protection Act-Children and Consumers [EB-OL]. <http://www.epa.gov/agriculture/factsheets/epa-305-f-00-005ag.html>
- [10] Luo Y Z, Zhang M. Environmental modeling and exposure assessment of sediment-associated pyrethroids in an agricultural watershed [J]. PLoS One, 2011, 6(1): e15794
- [11] 马凤楼. 国内对拟除虫菊酯杀虫剂的毒性毒理研究概况[J]. 卫生毒理学杂志, 1992, 6(4): 302-305
- [12] Ericksson P, Talts U. Neonatal exposure to neurotoxic pesticides increases adult susceptibility, a review of current findings [J]. Neurotoxicology, 2000, 21: 37-47
- [13] DeMicco A, Cooper R K, Richardson R J, et al. Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides in zebrafish embryos [J]. Toxicological Sciences, 2010, 113(1): 177-186
- [14] Anwar M I, Khan M Z, Muhammad G, et al. Effects of dietary formalin on the health and testicular pathology of male Japanese quails (*Coturnixcoturnix japonica*) [J]. Veterinary & Human Toxicology, 2001, 43: 330-333
- [15] Shafer J T, Meyer A D, Crofton M K. Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides: Critical review and future research needs [J]. Environmental Health Perspectives, 2005, 113(2): 123-136
- [16] 贺锡雯, 吕京. 有机磷类和拟除虫菊酯杀虫剂的神经毒作用机理[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1997, 11(2): 89-90
- [17] Sheets L P, Doherty J D, Law M W, et al. Age-dependent differences in the susceptibility of rats to deltamethrin [J]. Toxicology & Applied Pharmacology, 1994, 126: 186-190
- [18] Giampreti A, Lampati L, Chidini G, et al. Recurrent tonic-clonic seizures and coma due to ingestion of Type I pyrethroids in a 19-month-old patient [J]. Clinical Toxicology, 2013, 51: 497-500
- [19] Ahlbom J, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal exposure to a type-I pyrethroid (bioallethrin) induces dose-response changes in brain muscarinic receptors and behavior in neonatal and adult mice [J]. Brain Research, 1994, 645(1-2): 318-324
- [20] Moniz A C, Bernardi M M, Souza-Spinosa H S, et al. Effects of exposure to a pyrethroid insecticide during lactation on the behavior of infant and adult rats [J]. Brazilian Journal of Medical & Biological Research, 1990, 23: 45-48
- [21] Andersen M E, Dennison J E. Mode of action and tissue dosimetry in current and future risk assessments [J]. Science of the Total Environment, 2001, 274: 3-14
- [22] Lazarini C A, Florio J C, Lemonica I P, et al. Effects of prenatal exposure to deltamethrin on forced swimming behavior, motor activity, and striatal dopamine levels in male and female rats [J]. Neurotoxicology & Teratology, 2001, 23: 665-673
- [23] Environmental Protection Agency. Perchlorate Environmental Contamination: Toxicological Review and Risk Characterization (External Review Draft)[R]. Washington DC: Office of Research and Development, U.S.EPA, 2002
- [24] 王健, 刘丽丽, 余凯敏, 等. 高效氯氰菊酯对斑马鱼胚胎毒性的研究[J]. 生物技术通报, 2014, 10: 223-229
- Wang J, Liu L L, Yu K M, et al. Toxicity of beta-cypermethrin for zebrafish embryos [J]. Biotechnology Bulletin, 2014, 10: 223-229 (in Chinese)
- [25] 王朝晖, 尹伊伟. 常见拟除虫菊酯(原药, 商品)及助剂对水生生物毒性的比较[J]. 暨南大学学报: 自然科学版, 1997, 18(1): 98-103
- Wang Z H, Yin Y W. Studies of the toxicity of pyrethroid insecticides (crude product and commodity grades) and solvents to aquatic organisms [J]. Journal of Jinan University: Natural Science, 1997, 18(1): 98-103 (in Chinese)
- [26] 张征, 李今, 梁威, 等. 拟除虫菊酯杀虫剂对水生生态系统的毒性作用[J]. 长江流域资源与环境, 2006, 15(1): 125-129
- Zhang Z, Li J, Liang W, et al. Toxic effects of pyrethroid pesticide on water ecosystem [J]. Resources and Environment in the Yangtze Basin, 2006, 15(1): 125-129 (in Chinese)
- [27] Shelton F J, Geraghty M E, Tancredi J D. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: The CHARGE study [J]. Environmental Health Perspectives, 2014, 122(10): 1103-1109
- [28] Wolansky J M, Gennings C, DeVito J M, et al. Evidence for dose-additive effects of pyrethroids on motor activity in rats [J]. Environmental Health Perspectives, 2009, 117(10): 1563-1570
- [29] Globally Harmonized System of Classification and Labeling of Chemicals (Second revised)[M]. New York and Geneva: United Nations, 2007: 175-86
- [30] Colborn T. Environmental estrogens: Health implications for humans and wildlife [J]. Environmental Health Perspectives, 1995, 103(7): 135-136
- [31] Miyamoto J, Kaneko H, Tsuji R, et al. Pyrethroids, nerve poisons: How their risks to human health should be assessed [J]. Toxicology Letter, 1995, 82-83: 933-940
- [32] Saito K, Tomigahara Y, Ohe N, et al. Lack of significant estrogenic or antiestrogenic activity of pyrethroid insecticides in three in vitro assays based on classic estrogen receptor alpha-mediated mechanisms [J]. Toxicological Sci-

- ences, 2000, 57: 54–60
- [33] Ahmad L, Khan A, Khan Z M. Pyrethroid-induced reproductive toxicopathology in non-target species [J]. *Pakistan Veterinary Journal*, 2011, 32(1): 1–9
- [34] Ahmad M, Hussain I, Khan A, et al. Deleterious effects of cypermethrin on semen characteristics and testes of dwarf goats (*Capra hircus*) [J]. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 2009, 61(4): 339–46
- [35] 李文艳, 杨宏莉, 蒋雪, 等. 氯氰菊酯和高效氯氰菊酯的生殖毒性研究进展[J]. *环境与健康杂志*, 2010, 27(7): 652–654
- Li W Y, Yang H L, Jiang X, et al. Research progress on reproductive toxicity of cypermethrin and beta-cypermethrin[J]. *Journal of Environment and Health*, 2010, 27(7): 652–654 (in Chinese)
- [36] Elbetieha A, Da' as S I, Khamas W, et al. Evaluation of the toxic potentials of cypermethrin pesticide on some reproductive and fertility parameters in the male rats [J]. *Archives of Environmental Contamination & Toxicology*, 2001, 41: 522–528
- [37] Ahmad M, Hussain I, Khan A, et al. Deleterious effects of cypermethrin on semen characteristics and testes of dwarf goats (*Capra hircus*) [J]. *Experimental & Toxicologic Pathology*, 2009, 61: 339–346
- [38] Kumar S, Gautam A K, Agarwal K R, et al. Demonstration of spermhead shape abnormality and clastogenic potential of cypermethrin [J]. *Journal of Environmental Biology*, 2004, 25(2): 187–190
- [39] 李海斌, 李君, 姚三巧. 氯氰菊酯对雌性大鼠生殖器官的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2008, 25(8): 708–710
- Li H B, Li J, Yao S Q. Effects of cypermethrin on reproductive organs of female rats[J]. *Journal of Environment and Health*, 2008, 25(8): 708–710 (in Chinese)
- [40] 许迪, 潘竟林, 刘万强. 多杀菌素、阿维菌素乳油和高效氯氰菊酯3种农药对环境生物的安全性评价[J]. *生态毒理学报*, 2013, 8(6): 897–902
- Xu D, Pan J L, Liu W Q, et al. Safety evaluation of spinosad SC, abamectin EC and beta - cypermethrin EW pesticides to environmental organisms [J]. *Asian Journal of Ecotoxicology*, 2013, 8(6): 897–902 (in Chinese)
- [41] Meeker J D, Ryan L, Barr D, et al. The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2004, 112: 1665–1670
- [42] Meeker J D, Singh N P, Ryan L, et al. Urinary levels of insecticide metabolites and DNA damage in human sperm [J]. *Human Reproduction*, 2004, 19: 2573–2580
- [43] Xia Y, Han Y, Wu B, et al. The relation between urinary metabolite of pyrethroid insecticides and semen quality in humans [J]. *Fertility & Sterility*, 2008, 89: 1743–1750
- [44] Ji G, Xia Y, Gu A, et al. Effects of non-occupational environmental exposure to pyrethroids on semen quality and sperm DNA integrity in Chinese men [J]. *Reproductive Toxicology*, 2011, 31: 171–176
- [45] Enrique M, Ostrea Jr, Dawn M, et al. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides [J]. *Environmental Research*, 2009, 109(1): 116–122
- [46] Repetto R, Baliga S. Pesticides and immunosuppression: The risk to public health [J]. *Health Policy Plan*, 1997, 12(2): 97–106
- [47] Madsen C, Claesson M H, Ropke C. Immunotoxicity of the pyrethroid insecticides deltamethrin and α -cypermethrin [J]. *Toxicology*, 1996, 107: 219–227
- [48] 沈苏南, 侯亚义, 姚根宏, 等. 氰戊菊酯对未成熟雌性大鼠的体液免疫及性激素的影响[J]. *环境与健康杂志*, 2002, 19(3): 179–181
- Shen S N, Hou Y Y, Yao G H, et al. Effects of fenvalerate on humoral immunity and sex hormone level in premature female rats[J]. *Journal of Environment and Health*, 2002, 19(3): 179–181 (in Chinese)
- [49] Leithe E, Simes S, Omori Y, et al. Downregulation of gap junctions in cancer cells [J]. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 2006, 12(3-4): 225–256
- [50] Tateno C, Ito S, Tanaka M, et al. Effects of pyrethroid insecticides on gap junctional intercellular communications in Balb/c3T3 cells by dye-transfer assay [J]. *Cell Biology & Toxicology*, 1993, 9(3): 215–221
- [51] Nagarjuna A, Jacob D P. Acute oral toxicity and histopathological studies of cypermethrin in rats [J]. *Indian Journal of Animal Research*, 2009, 43 (4): 235–240
- [52] George J, Shukla Y. Early changes in proteome levels upon acute deltamethrin exposure in mammalian skin system associated with its neoplastic transformation potential [J]. *The Journal of Toxicological Sciences*, 2013, 38(4): 629–642
- [53] Rusiecki A J, Patel R, Koutros S. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to permethrin in the agricultural health study [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2009, 117(4): 581–586
- [54] Lu C S, Barr B D, Pearson M. A longitudinal approach to assessing urban and suburban children's exposure to pyrethroid pesticides [J]. *Environmental Health Perspectives*, 2006, 114(9): 1419–1423
- [55] Ding G D, Shi R, Gao Y. Pyrethroid pesticide exposure and risk of childhood acute lymphocytic leukemia in Shanghai [J]. *Environmental Science & Technology*, 2012, 46: 13480–13487
- [56] Sheikh N, Javed S, Asmatullah A. Histological changes in the lung and liver tissues in mice exposed to pyrethroid inhalation [J]. *Walailak Journal of Science & Technology*, 2014, 11(10): 843–849