

网络出版时间:2023-10-08 16:39:44 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20230929.1233.028

◇ 综 述 ◇

# 拟除虫菊酯暴露对子代神经行为发育的影响及其传代效应

徐立华<sup>1</sup> 综述 孟秀红<sup>1,2</sup> 审校

**摘要** 拟除虫菊酯类农药是一种模仿除虫菊酯结构并使用化学方法仿生合成的一类高效、广谱、低毒、可生物降解的农药,广泛应用于公共卫生和农业、林业以及畜牧业。其人体主要代谢产物3-苯氧基苯甲酸(3-PBA)在人群中有很高的检出率,并伴有一定的神经行为发育损伤。出生队列表明,孕期拟除虫菊酯暴露可以造成子代神经行为发育障碍,如自闭症谱系障碍和注意力缺陷与多动障碍(ADHD)等。动物实验提示父代拟除虫菊酯暴露也会对子代的神经行为发育造成损伤并具有传代效应,但尚未有人群证据证明。该研究综述了拟除虫菊酯类农药暴露对子代神经行为发育的影响及其传代效应,旨在为后续研究提供思路。

**关键词** 拟除虫菊酯;神经行为发育;传代效应;3-苯氧基苯甲酸;农药

**中图分类号** R 114

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2023)11-1971-04  
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2023.11.029

中国是世界上农药产量和消费量最大的国家,农药污染严重。拟除虫菊酯类农药是当前使用最广泛的杀虫剂之一,它的广谱性、高效性以及低毒性是其普遍应用于公共卫生和农业、林业以及畜牧业的原因。中国多个省份检出环境拟除虫菊酯类农药残留,对土壤、大气和水环境造成严重污染。拟除虫菊酯类农药暴露对人体神经行为发育具有损害作用。孕期是胎儿神经行为发育的关键时期,孕期接触双酚A等环境内分泌干扰物可以导致子代神经行为发育障碍。拟除虫菊酯类农药作为潜在的环境污染物和内分泌干扰物显然并不是那么无害<sup>[1]</sup>,动物实验和出生队列研究提示,孕期拟除虫菊酯暴露对子代神经行为发育造成严重影响。目前,对拟除虫菊酯暴露的研究多集中于青春期与孕期暴露,父代暴

露的影响知之甚少,更没有聚焦于对后代的传代效应。因此,应深入探讨拟除虫菊酯暴露对子代及其后代神经行为发育的影响及其机制,关注后代神经行为发育健康。

## 1 拟除虫菊酯暴露的广泛性

拟除虫菊酯是一类高效、广谱、低毒、可生物降解的合成农药,是使用模仿除虫菊酯结构的化学方法仿生合成的,会影响昆虫神经系统中的钠离子通道,增加通道打开时间,最终刺激神经细胞,导致昆虫瘫痪乃至死亡。根据是否含有 $\alpha$ -氰基( $\alpha$ -CN)将拟除虫菊酯类农药分为I型和II型,I型拟除虫菊酯(如氯菊酯、联苯菊酯等)因在光照下不稳定,易氧化分解为无效体而只能用于卫生杀虫剂如蚊香、宠物喷剂等,其室内检测浓度远高于室外浓度;II型拟除虫菊酯(如氰戊菊酯、氯氰菊酯等)在光照下稳定,可以作为一种强效杀虫剂应用于公共卫生和农业、林业以及畜牧业。

拟除虫菊酯类农药广泛存在于大气、水和土壤环境中。巴西东南部城市地区大气中检测出拟除虫菊酯意味着拟除虫菊酯污染已较为普遍<sup>[2]</sup>,当地空气拟除虫菊酯浓度远高于世界其他地区报告浓度。在美国,拟除虫菊酯类农药被认为是非农业用途农药,是造成地表水体中农药的水相和沉积物基准超标的主要因素。随着中国农业现代化发展,农药的使用量也在逐步增加。中国多个省份温室及露天土壤中检测出拟除虫菊酯农药残留。一份研究拟除虫菊酯类杀虫剂在农田中分布的实验数据指出,拟除虫菊酯类农药在中国东南部地区农用地表水和土壤中广泛存在,且污染水平相对全国其他地区较高。收集中国黄海南部和东海的海水样本并对其进行检测,其拟除虫菊酯的总浓度范围为0.72~1.82 ng/L,生物风险评估后显示该浓度对甲壳类动物构成高风险<sup>[3]</sup>。对山东沿海4个城市的海产品抽样调查<sup>[4]</sup>,检出氯氰菊酯和溴氰菊酯等拟除虫菊酯类农药残留,但其浓度暂不能对一般人群构成健康风险。上述现况研究表明环境拟除虫菊酯暴露已成为重大

2023-07-03 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:82273678)

作者单位:<sup>1</sup>安徽医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系,合肥 230032

<sup>2</sup>人口健康与优生安徽省重点实验室,合肥 230032

作者简介:徐立华,男,硕士研究生;

孟秀红,女,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:mengxiuhong@163.com

公共卫生问题。

3-苯氧基苯甲酸(3-phenoxybenzoic acid, 3-PBA)是拟除虫菊酯在人体中的主要代谢产物,常用于评价人群拟除虫菊酯暴露程度。西班牙加泰罗尼亚西北部的农场工人因拟除虫菊酯暴露率较高,在其尿液中检测出高浓度的3-PBA。亚洲8个国家的尿液样本中均检测出3-PBA,其中中国样本3-PBA浓度位于第三。中国山东孕妇尿液样本中3-PBA检出率高达90.4%<sup>[5]</sup>。西班牙的母亲及其孩子的尿液中3-PBA的浓度呈正相关,揭示母亲体内浓度越高,儿童体内含量越高的事实<sup>[6]</sup>。意大利人群队列的7岁儿童尿液中检测出高浓度的3-PBA<sup>[7]</sup>。越来越多的研究表明,拟除虫菊酯具有神经毒性、生殖毒性、发育毒性和遗传毒性,其健康危害不容忽视。

## 2 拟除虫菊酯对神经行为发育的影响

随着对拟除虫菊酯研究的不断深入,拟除虫菊酯暴露造成神经行为发育障碍的证据越发充足。溴氰菊酯暴露可以导致大鼠大脑活性氧含量增加,通过诱导神经递质的作用和病理改变,使大鼠出现记忆和学习行为的缺陷<sup>[8]</sup>。将成年小鼠暴露于溴氰菊酯一个月,病理检查显示小鼠海马齿状回中的神经祖细胞和双皮质素表达减少,抑制海马神经元发生并导致小鼠学习和记忆缺陷<sup>[9]</sup>。成年雌性斑马鱼暴露于环境相关浓度下的氯氰菊酯21 d后,大脑中兴奋性神经递质谷氨酸的含量显著增加,并促进了谷氨酸能突触之间的兴奋性神经递质的释放,最终导致社交行为过度活跃<sup>[10]</sup>。联苯菊酯暴露的成年大鼠额叶皮质和纹状体中脂质和羰基化蛋白氧化增加,谷胱甘肽水平和抗氧化酶活性降低并刺激活性氧的生成,进而促进焦虑样行为的产生。将斑马鱼的受精卵暴露于含有氰戊菊酯的环境中,经过一段时间的观察与培养,结果显示,斑马鱼幼仔的存活率降低,畸形率和异常行为增加,出现了典型的帕金森样症状<sup>[11]</sup>。

人群研究也表明拟除虫菊酯对人体神经行为造成严重影响。美国一项关注老年人环境拟除虫菊酯暴露和认知功能障碍关系的研究结果显示两者之间存在正相关。埃及青少年男性的纵向研究中评估了拟除虫菊酯和注意力缺陷与多动障碍(attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD)之间的关联,结果表明两者之间存在正相关<sup>[12]</sup>。分析南京的406例3~6岁儿童的晨尿样本显示拟除虫菊酯代谢水平与是否接近农田以及室内蚊香的使用水平有关,

接触拟除虫菊酯杀虫剂可能对儿童的工作记忆和语言理解产生重大影响。拟除虫菊酯暴露对人体神经行为的影响不容忽视。

## 3 孕期拟除虫菊酯暴露损害子代神经行为发育的证据

有研究<sup>[13]</sup>表明,环境污染物是全球神经发育毒性大流行的重要因素,而孕期是发育的主要敏感窗口阶段,孕期少量接触环境污染物就有可能导致神经行为发育异常。孕期小鼠氰戊菊酯暴露以性别依赖的形式延迟子代生长和神经行为发育,雄性后代焦虑样行为增加,雌性后代的空间学习和记忆严重受损。氯氰菊酯孕期暴露降低了大鼠神经干细胞的增殖、成熟以及神经元的生成,扰乱了神经元和星形胶质细胞的比例,增强了海马神经退化性改变,导致大鼠认知障碍。孕鼠暴露于溴氰菊酯后,对其胎鼠大脑皮质进行苏木精和伊红染色显示暴露于溴氰菊酯的胎鼠神经元增殖、成熟和分化减少,说明孕期接触拟除虫菊酯损伤胎儿大脑皮质。产前而非产后早期溴氰菊酯暴露会损害小鼠运动、学习和记忆能力,并导致雄性后代齿状回中的神经元丢失,损害雄性小鼠的神经元发育<sup>[14]</sup>。产前将小鼠暴露于饮用水中可接受的每日氯菊酯摄入量,免疫组织化学分析显示,氯菊酯暴露组海马齿状回双皮质素阳性细胞增加,影响成熟后神经回路基础的形成,导致小鼠对新环境的不完全适应行为以及学习和记忆障碍<sup>[15]</sup>。但这些研究仅限于讨论病理和行为表型层面的结果,对于拟除虫菊酯如何造成神经行为发育损伤的具体机制仍处于探索阶段。

越来越多的研究通过出生队列来关注孕期环境拟除虫菊酯暴露对子代神经行为发育的影响。例如,南非VHEMBE队列研究表明,孕期母亲尿液拟除虫菊酯代谢水平高低与婴幼儿情绪发展的受损程度显著相关,并且男孩损伤更为严重,同一个队列的另一项研究<sup>[16]</sup>显示产前接触拟除虫菊酯杀虫剂可能与2岁儿童报告的行为问题有关。在欧登塞儿童队列的1207例妇女妊娠第28周收集的母体尿液中测量了拟除虫菊酯代谢物3-PBA,并完成儿童行为检查表,经过分析显示在2~4岁时,产前接触拟除虫菊酯和ADHD特征相关<sup>[17]</sup>。韩国研究人员在检测了524对母子尿液中3-PBA的浓度并填写ADHD评分量表后显示,产前和儿童早期暴露于拟除虫菊酯均被发现与ADHD症状相关,6岁和8岁是拟除虫菊酯神经毒性的易感期<sup>[18]</sup>。中国出生队

列研究<sup>[19]</sup>检测孕期每3个月的3-PBA浓度,并利用贝利婴幼儿发育量表第三版评估儿童1岁时的神经发育后,得出的结论是妊娠早期和中期的拟除虫菊酯暴露与1岁时较差的婴儿神经发育结局有关,这些影响在高水平的拟除虫菊酯暴露中尤为明显。重编程关键期拟除虫菊酯暴露对神经行为发育的损害应充分重视。

#### 4 父代拟除虫菊酯暴露损害子代神经行为发育的证据

以往对环境污染物的研究多集中在孕期暴露,近年来,越来越多的人关注父亲对后代健康影响。研究<sup>[20]</sup>表明,子代可以通过精子的甲基化继承父代所经历的暴露而产生的有害效应。以相当于普通人的拟除虫菊酯暴露量对大鼠进行实验暴露,分析显示处理组精子的表观遗传调节蛋白与对照组存在差异,且这种差异在后3代中保持不变<sup>[21]</sup>。相同地,另一项大鼠拟除虫菊酯暴露实验表明,拟除虫菊酯暴露会导致精子遗传重编程障碍,降低精子数量和活性<sup>[22]</sup>。成年雄性小鼠持续暴露氯菊酯30 d,其精子核受体亚家族3C组成员2(nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2, NR3C2)等基因甲基化水平改变,并对后代体内激素水平造成不良影响。拟除虫菊酯诱导精子形成跨代差异甲基化区域(differentially methylated region, DMR)。DNA甲基化是表观遗传的主要机制之一,DMR的形成可能与后代神经行为发育障碍有关<sup>[23]</sup>。

美国的一项男性拟除虫菊酯暴露与精子关系的研究表明,拟除虫菊酯暴露造成精子DNA损伤率为33.8%。对计划怀孕的346例准备进行孕前检查的男性精液及尿液进行分析,体内3-PBA检出率高达99.7%,其相对含量与精液质量呈负相关<sup>[24]</sup>。捷克CELSPAC-SPECIMEn队列研究<sup>[25]</sup>在收集了110对父子的尿液后,测定尿液中DNA甲基化生物标志物5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5-mC)和羟甲基化标志物(5-hydroxymethylcytosine, 5-hmC)含量显示,拟除虫菊酯暴露后尿液中5-mC和5-hmC含量增加。将自闭症患者父亲的精子与未患自闭症研究对象父亲的精子进行比较分析,提示DMR可以作为父系后代自闭症易感性的生物标志物<sup>[26]</sup>。拟除虫菊酯暴露可能通过表观遗传途径对子代和后代产生影响。

上述动物实验与人群研究提示,父代拟除虫菊酯暴露可能与子代神经行为发育障碍有关,但缺少

直接证据,表观遗传可能是其主要机制。

#### 5 拟除虫菊酯暴露的传代效应

环境有害因素对子代神经行为发育的损害具有传代效应的报道逐渐增加。怀孕大鼠每天暴露于氯氰菊酯后,影响子代及其后代体内激素水平表达,学习和记忆障碍,并在第三代时出现发育缺陷。将斑马鱼暴露于高浓度氯菊酯至受精后28 d,子代与后代不接触暴露,行为学显示氯菊酯暴露对子代及其后代斑马鱼幼体的行为均有显著影响<sup>[27]</sup>,转录组学研究显示子代和后代DNA甲基化水平发生变化,谷氨酸能突触活性失调,子代和后代也出现相同的结果<sup>[28]</sup>。生命早期暴露于氯菊酯的雌性大鼠及其后代中测量到全基因组DNA甲基化的减少,而未经暴露的大鼠具有高甲基化的基因组DNA。成年雄鼠氯菊酯暴露降低了子代及其后代雌鼠海马神经元密度并下调了脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达,导致雌鼠空间学习和记忆能力下降<sup>[29]</sup>。环境暴露的多代和跨代遗传可能是由表观遗传改变介导,DNA甲基化可能存在于整个基因组的DMRs,这反过来可能影响多个基因的表达。

暴露于环境毒物通过改变雄性和雌性配子的产生、成熟和质量、生殖周期以及分娩和妊娠结局,诱发生殖毒性效应,并可能传递给后代。哈佛大学的一项研究表明,孕妇使用己烯雌酚会增加子代及其后代的儿童罹患ADHD的风险,从人群层面证实孕期有害因素对神经行为发育的损害具有传代效应。但同为环境内分泌干扰物的拟除虫菊酯是否具有传代效应的人群证据尚未见报道。

#### 6 总结与展望

当前研究表明,拟除虫菊酯类农药在人群中的暴露率较高,其主要代谢产物3-PBA在人群中有很高的检出率。拟除虫菊酯类农药污染已成为重大公共卫生事件。孕期少量接触环境有害因素就会导致神经行为发育异常,强有力的出生队列证据表明孕期拟除虫菊酯类农药暴露对子代的神经行为发育有重大影响。父代环境有害因素暴露可能通过表观遗传机制继承给后代,拟除虫菊酯暴露致父代精子DNA低甲基化可能是子代神经行为障碍的原因之一,但尚无人探讨。因此,拟除虫菊酯类农药父代与孕期暴露对子代神经行为发育的影响及其传代效应应深入研究。

## 参考文献

- [1] Demeneix B, Leemans M, Couderq S. Pyrethroid exposure: not so harmless after all[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2020,8(4):266–8.
- [2] Guida Y, Pozo K, Carvalho G O, et al. Occurrence of pyrethroids in the atmosphere of urban areas of Southeastern Brazil: inhalation exposure and health risk assessment[J]. *Environ Pollut*, 2021,290:118020.
- [3] Cao S, Zhang P, Cai M, et al. Occurrence, spatial distributions, and ecological risk of pyrethroids in coastal regions of South Yellow and East China Seas[J]. *Mar Pollut Bull*, 2022,179:113725.
- [4] Wu M, Zhang W, Miao J, et al. Pyrethroids contamination and health risk assessment in seafood collected from the coast of Shandong, China[J]. *Mar Pollut Bull*, 2023,186:114442.
- [5] Hu Y, Zhang Z, Qin K, et al. Environmental pyrethroid exposure and thyroid hormones of pregnant women in Shandong, China[J]. *Chemosphere*, 2019,234:815–21.
- [6] Bravo N, Grimalt J O, Mazej D, et al. Mother/child organophosphate and pyrethroid distributions[J]. *Environ Int*, 2020,134:105264.
- [7] Bravo N, Grimalt J O, Bocca B, et al. Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides in children from an Italian cohort (PHIME, Trieste)[J]. *Environ Res*, 2019,176:108508.
- [8] Khalifa A G, Moselhy W A, Mohammed H M, et al. Deltamethrin and its nanoformulations induce behavioral alteration and toxicity in rat brain through oxidative stress and JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Toxics*, 2022,10(6):303.
- [9] Hossain M M, Belkadi A, Al-Haddad S, et al. Deltamethrin exposure inhibits adult hippocampal neurogenesis and causes deficits in learning and memory in mice[J]. *Toxicol Sci*, 2020,178(2):347–57.
- [10] Lei L, Zhu B, Qiao K, et al. New evidence for neurobehavioral toxicity of deltamethrin at environmentally relevant levels in zebrafish[J]. *Sci Total Environ*, 2022,822:153623.
- [11] Zhu J, Xia R, Liu Z, et al. Fenvalerate triggers Parkinson-like symptom during zebrafish development through initiation of autophagy and p38 MAPK/mTOR signaling pathway[J]. *Chemosphere*, 2020,243:125336.
- [12] Eadeh H M, Davis J, Ismail A A, et al. Evaluating how occupational exposure to organophosphates and pyrethroids impacts ADHD severity in Egyptian male adolescents[J]. *Neurotoxicology*, 2023,95:75–82.
- [13] Yadav A, Tandon A, Seth B, et al. Cypermethrin impairs hippocampal neurogenesis and cognitive functions by altering neural fate decisions in the rat brain[J]. *Mol Neurobiol*, 2021,58(1):263–80.
- [14] Xi C, Yang Z, Yu Y, et al. Influence of perinatal deltamethrin exposure at distinct developmental stages on motor activity, learning and memory[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022,236:113460.
- [15] Saito H, Hara K, Tominaga T, et al. Early-life exposure to low levels of permethrin exerts impairments in learning and memory with the effects on neuronal and glial population in adult male mice[J]. *J Appl Toxicol*, 2019,39(12):1651–62.
- [16] An S, Rauch S A, Maphula A, et al. In-utero exposure to DDT and pyrethroids and child behavioral and emotional problems at 2 years of age in the VHEMBE cohort, South Africa[J]. *Chemosphere*, 2022,306:135569.
- [17] Dalsager L, Fage-Larsen B, Bilenberg N, et al. Maternal urinary concentrations of pyrethroid and chlorpyrifos metabolites and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in 2-4-year-old children from the Odense Child Cohort[J]. *Environ Res*, 2019,176:108533.
- [18] Lee K S, Lim Y H, Lee Y A, et al. The association of prenatal and childhood pyrethroid pesticide exposure with school-age ADHD traits[J]. *Environ Int*, 2022,161:107124.
- [19] Qi Z, Song X, Xiao X, et al. Effects of prenatal exposure to pyrethroid pesticides on neurodevelopment of 1-year-old children: a birth cohort study in China[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022,234:113384.
- [20] Greeson K W, Crow K, Edenfield R C, et al. Inheritance of paternal lifestyles and exposures through sperm DNA methylation[J]. *Nat Rev Urol*, 2023,20(6):356–70.
- [21] Ravula A R, Yenugu S. Transgenerational effects on the fecundity and sperm proteome in rats exposed to a mixture of pyrethroids at doses similar to human consumption[J]. *Chemosphere*, 2022,290:133242.
- [22] Ravula A R, Yenugu S. Effect of oral administration of a mixture of pyrethroids at doses relevant to human exposure on the general and male reproductive physiology in the rat[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021,208:111714.
- [23] Everson T M, Marsit C J, Michael O T, et al. Epigenome-wide analysis identifies genes and pathways linked to neurobehavioral variation in preterm infants[J]. *Sci Rep*, 2019,9(1):6322.
- [24] Hu Y, Zhang Y, Vinturache A, et al. Effects of environmental pyrethroids exposure on semen quality in reproductive-age men in Shanghai, China[J]. *Chemosphere*, 2020,245:125580.
- [25] Janos T, Ottenbros I, Blahova L, et al. Effects of pesticide exposure on oxidative stress and DNA methylation urinary biomarkers in Czech adults and children from the CELSPAC-SPECIMEn cohort[J]. *Environ Res*, 2023,222:115368.
- [26] Garrido N, Cruz F, Egea R R, et al. Sperm DNA methylation epimutation biomarker for paternal offspring autism susceptibility[J]. *Clin Epigenetics*, 2021,13(1):6.
- [27] Blanc M, Cormier B, Hyotylainen T, et al. Multi- and transgenerational effects following early-life exposure of zebrafish to permethrin and coumarin 47: impact on growth, fertility, behavior and lipid metabolism[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2020,205:111348.
- [28] Blanc M, Antczak P, Cousin X, et al. The insecticide permethrin induces transgenerational behavioral changes linked to transcriptional and epigenetic alterations in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Sci Total Environ*, 2021,779:146404.
- [29] Zhan F, Wang Y C, Liu Q M, et al. Paternal fenvalerate exposure transgenerationally impairs cognition and hippocampus in female offspring[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021,223:112565.