

拟除虫菊酯类农药对雄性生殖功能的影响及机制

张晶晶, 户宜, 高宇

摘要:

拟除虫菊酯类农药是一种人工合成农药, 具有高效、低毒和广谱等特性, 被广泛应用于农林害虫和卫生害虫的防治。近年来, 越来越多的研究表明, 拟除虫菊酯类农药具有潜在的雄性生殖毒性, 表现为干扰生殖激素水平、降低精子浓度和活性、诱发精子畸形、损害睾丸组织、导致生殖细胞凋亡等。本文主要阐述拟除虫菊酯类农药对雄性生殖功能的影响及可能的作用机制的研究进展。

关键词: 拟除虫菊酯类; 农药; 男(雄)性; 生殖毒性; 机制

引用: 张晶晶, 户宜, 高宇. 拟除虫菊酯类农药对雄性生殖功能的影响及机制[J]. 环境与职业医学, 2017, 34(4): 367-372. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16613

Effects and mechanisms of pyrethroid insecticides on male reproductive function ZHANG Jing-jing, HU Yi, GAO Yu (School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China). Address correspondence to GAO Yu, E-mail: gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn · The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.

Abstract:

Pyrethroid insecticides, a class of synthetic insecticides with high efficiency, low toxicity, and broad-spectrum applicability, are widely used in agriculture, forestry, and public places for pest control. In recent years, more and more studies have shown that pyrethroid insecticides may have potentially adverse effects on male reproduction, such as disrupting reproductive hormone levels, reducing sperm concentration and motility, altering sperm morphology, impairing testicular tissue, and inducing germ cell apoptosis. This article focused on recent advances on the effects of pyrethroid insecticides on male reproductive function and their potential mechanisms.

Keywords: pyrethroid; insecticide; male; reproductive toxicity; mechanism

Citation: ZHANG Jing-jing, HU Yi, GAO Yu. Effects and mechanisms of pyrethroid insecticides on male reproductive function[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017, 34(4): 367-372. DOI: 10.13213/j.cnki.jeom.2017.16613

自20世纪70年代以来, 拟除虫菊酯类农药作为一种高效、低毒、易降解的农药得到广泛使用^[1], 成为毒性较强的有机磷和有机氯农药的理想替代品。拟除虫菊酯类农药是通过模拟天然除虫菊酯化学结构使用人工化学方法合成的新产品^[2], 目前国内外合成的拟除虫菊酯类物质有数十种, 根据其化学结构的不同可将其分为不含 α -氰基的I型(以氯菊酯为代表)和含 α -氰基的II型(以氰戊菊酯、溴氰菊酯和氯氰菊酯等为代表), 鉴于II型的广谱性和高效性, 在农业生产和家庭生活中得到广泛应用^[3]。

·作者声明本文无实际或潜在的利益冲突。

[基金项目] 上海交通大学医学院医工交叉项目(编号: YG2014MS76)

[作者简介] 张晶晶(1990—), 女, 硕士生; 研究方向: 生殖毒理学;

E-mail: zhangjj_826@foxmail.com

[通信作者] 高宇, E-mail: gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn

[作者单位] 上海交通大学公共卫生学院, 上海 200025

目前已有研究显示, 拟除虫菊酯类农药具有雄性生殖毒性, 如改变生殖激素水平^[4-5]、降低精液浓度和活性^[6]、损伤睾丸组织^[7-8]等, 但研究结果并非完全一致, 作用机制也不明确。现将近期国内外关于拟除虫菊酯类农药的雄性生殖毒性的研究进展作一综述, 为其在相关领域的研究提供参考。

1 拟除虫菊酯类农药对雄性生殖功能的影响

1.1 对生殖激素的影响

很多研究表明, 拟除虫菊酯类农药能够影响生殖激素生成, 干扰生殖激素正常水平。有研究者用0.013、0.13、1.3 mg/kg 氯菊酯对成年雄性大鼠进行皮下注射, 分别持续染毒30、45、60 d, 同时设立对照组, 结果显示, 处理30 d和45 d的实验组大鼠的血清睾酮(testosterone, T)水平明显升高, 而处理60 d的实验组

大鼠的血清T水平却明显降低^[9]。Zhang等^[10]对青春雄性CD-1小鼠氰戊菊酯(60 mg/kg)灌胃染毒4周,结果发现,实验组血清和睾丸T水平有所下降,影响T合成的细胞色素P450胆固醇侧链裂解酶(cytochrome P450 cholesterol side-chain cleavage, P450_{scc})和细胞色素P450 17 α 羟化酶(cytochrome P450 17 α -hydroxysteroid dehydrogenase, P450 17 α)等相关酶类的水平也相应降低。

Meeker等^[11]从美国马萨诸塞州总医院男科门诊招募18~54岁的男性161人,检测尿中拟除虫菊酯类农药代谢物3-苯氧基苯甲酸(3-phenoxybenzoic acid, 3-PBA)、顺式-3-(2, 2-二氯乙烯基)-2, 2-二甲基环丙烷-1-羧酸[*cis*-3-(2, 2-dichlorovinyl)-2, 2-dimethylcyclopropane carboxylic acid, *cis*-DCCA]、反式-3-(2, 2-二氯乙烯基)-2, 2-二甲基环丙烷-1-羧酸[*trans*-3-(2, 2-dichloro-vinyl)-2, 2-dimethylcyclopropane carboxylic acid, *trans*-DCCA]浓度和血清T、卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)及黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平,结果发现尿中3-PBA、*cis*-DCCA、*trans*-DCCA代谢物浓度与血清FSH、LH水平之间呈正相关,与血清T呈负相关。然而,Yoshinaga等^[12]通过对东京322名男性大学生进行横断面研究,结果并没有发现尿中3-PBA浓度与激素水平之间存在关联。

1.2 对精子的影响

现有研究提示,拟除虫菊酯类农药对精子的影响主要表现为精子数量的减少,精子活力的下降和畸形率增加等方面。Yuan等^[13]分别用氯菊酯和氯氰菊酯(1、4、16、64 mmol/L)处理成年雄性大鼠的精子悬浮液1、2、4 h。结果在氯菊酯和氯氰菊酯染毒组均观察到精子存活率和运动性存在一定程度的下降,精子的直线速度(straight-line velocity, VSL)、曲线速度(curvilinear velocity, VCL)、鞭打频率(beat cross frequency, BCF)、直线性(linearity, LIN)和前向性(straightness, STR)等指标都发生明显改变。Ahmad等^[14]用氯氰菊酯稀释液(0.1%、0.4%、0.8%、1.6%)对30只成年雄性山羊经皮染毒,结果发现实验组精子总量、浓度和活性均明显降低,精子尾部畸形率上升,还观察到实验组精液颜色呈浑浊乳白色且pH值偏碱性。龚伟等^[15]用氰戊菊酯(0.625、1.25、2.5、5.0、10.0、20.0 mmol/L)处理成年雄性小鼠的精子悬浮液,结果发现氰戊菊酯能够降低精子细胞膜脂质流动性,抑制小鼠精子体外获能。

Ji等^[16]对南京医科大学附属医院不孕不育门诊招募的240名男性进行精液质量和尿液中农药代谢物3-PBA浓度的相关分析,结果显示精子密度、活力和数量均与3-PBA水平呈负相关。Xia等^[17]在临床生殖医学中心招募了376名男性,研究发现精子运动的VSL和VCL两个指标的改变与尿液中3-PBA浓度相关。还有很多研究表明拟除虫菊酯类农药在人体内的代谢物浓度与精子DNA损伤之间存在一定关联性^[18-19]。

1.3 对睾丸组织的影响

有研究提示,拟除虫菊酯类农药可以损伤睾丸组织,导致生精小管畸形,影响正常生殖细胞的结构和功能。Al-Sarar等^[20]用高效氯氟氰菊酯(0.2、0.4、0.8 mg/kg)灌胃成年雄性CD-1小鼠,发现处理组小鼠精囊绝对重量和相对重量均下降,睾丸生精小管的管腔增大,细胞层数和精子数减少,细胞排列疏松且细胞间空泡增多。余红民等^[21]以溴氰菊酯(2.1、4.375、8.75、17.5 mg/kg)为染毒组,等量玉米油为对照组,采用灌胃法对成年雄性大鼠进行染毒。结果发现各剂量溴氰菊酯染毒组大鼠睾丸组织中磷酸化雄激素受体(androgen receptor, AR)表达水平和萎缩生精小管数量均增加,生精小管数量明显减少,生精小管周长相对缩短,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。此外,有研究显示拟除虫菊酯类农药能够导致睾丸组织中生精细胞、支持细胞、间质细胞和成熟精子的数量和形态发生明显改变^[22-23]。

2 拟除虫菊酯类农药的雄性生殖毒性的作用机制

2.1 内分泌干扰

目前研究结果提示,拟除虫菊酯类农药具有拟雌激素活性,是一种环境内分泌干扰物,能够影响下丘脑-垂体-性腺轴的正常调节功能,干扰生殖激素的合成、运输、代谢和消除等过程,从而改变天然激素在机体内的正常水平,对生殖系统产生毒性作用^[24]。

Hu等^[25]将60只成年雄性SD大鼠随机分为5组,用氯氰菊酯按6.25、12.5、25、50 mg/kg不同剂量喂养15 d,同时给对照组喂养等量玉米油。结果显示:高剂量组大鼠每日生精量明显减少,血清中生殖激素水平也发生明显改变,其中T含量下降,而FSH和LH含量增高。对雄性个体而言,机体内生殖激素T、FSH、LH的水平对维持精子发生的微环境具有重要作用,T可以影响精子细胞的变形和释放,FSH可以促进支持细胞分化成熟以启动精子发生,同时还能影响支持细

胞分泌雄激素结合蛋白和抑制素的能力。因此,拟除虫菊酯类农药的生殖毒性可能是由于下丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱,进而破坏了精子发生的微环境,导致精液质量有所下降^[26-27]。

还有研究显示,拟除虫菊酯类农药能够减少AR含量,说明生殖毒性可能以AR作为靶点发挥作用。Liu等^[28]用高效氯氰菊酯(15、30 mg/kg)连续灌胃成年雄性SD大鼠15 d,结果发现,实验组SD大鼠的精子生成量明显减少,睾丸内AR表达量明显下降,说明高效氯氰菊酯可能通过降低AR水平,影响生殖激素T的调节功能,阻碍精子形成。也有研究者用氯氰菊酯(25 mg/kg)灌胃青春期雄性小鼠,结果显示实验组小鼠的血清和睾丸中T水平均明显下降,类固醇激素合成急性调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein, StAR)含量也明显降低,说明内分泌干扰作用可能是StAR水平改变而引起的^[29]。此外,拟除虫菊酯类农药作为一类典型手性化合物,其对映体的生殖毒性和内分泌干扰作用具有选择性^[30]。有研究者分别用70 mg/kg顺式氯菊酯和反式氯菊酯对ICR雄性小鼠进行灌胃染毒,结果发现顺式氯菊酯染毒组精子数量和活性明显下降,睾丸和血清中激素T水平也有所下降,而在反式氯菊酯染毒组并没有发现上述的生殖毒性^[31],说明不同对映体间的生殖毒性作用可能有所不同,在今后的相关研究中应该加以重视。

目前研究表明,拟除虫菊酯类农药具有内分泌干扰作用,可能是通过影响类固醇合成及类固醇合成相关酶的酶活性而导致激素水平异常,进而引起生精细胞增殖分化障碍,抑制精子发生,降低生殖能力。

2.2 氧化应激

有研究表明,拟除虫菊酯类农药可以降低机体的抗氧化能力,诱发氧化应激,损害生殖器官、组织和细胞的正常结构,从而影响生殖系统功能^[8]。

有研究发现,用10 mg/kg和20 mg/kg高效氯氰菊酯处理过的成年雄性小鼠,睾丸组织中丙二醛(malondialdehyde, MDA)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、总一氧化氮合成酶(total nitric oxide synthase, T-NOS)、诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的含量增加,而过氧化氢酶(catalase, CAT)、总超氧化物歧化酶(total superoxide dismutase, T-SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的含量均降低,同时还观察到睾丸间质细胞的线粒体呈空泡样改变,滑面内质网结构异常^[32]。

Jin等^[33]用氯氰菊酯以5、10、20 mg/kg的剂量给成年ICR小鼠连续灌胃21 d,结果发现雄性小鼠的总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)在10 mg/kg和20 mg/kg组明显降低。动物实验结果提示:拟除虫菊酯类农药可能通过改变酶活性和上调相关基因表达导致自由基大量蓄积,而T-AOC下降,破坏机体内氧化-抗氧化系统的平衡状态,诱发氧化应激,进而破坏间质细胞和生殖细胞等细胞膜的脂质流动性,发生脂质过氧化反应,损伤细胞正常结构和功能,影响精子的顶体反应和受精能力。同时,脂质过氧化产物MDA也会干扰生殖激素T的合成与分泌过程,造成生精功能障碍。

2.3 遗传毒性

有研究发现,拟除虫菊酯类农药不仅对F0代雄性小鼠具有生殖毒性,还会通过影响精子基因表达和诱发染色体畸变,影响其子代的生长发育。

有研究者采用10 mg/kg氰戊菊酯灌胃成年雄性小鼠,对照组用等量葵花油代替,经过30 d实验处理后与正常雌鼠交配,记录并观察子代发育情况。F0代雄性小鼠的生殖相关基因*Ace*、*Foxo3a*、*Nr3c2*、*Pml*和*Ptgn*发生超甲基化,而*Hap1*呈现低甲基化。F1代雄性小鼠精子畸形率、血清T和雌二醇(estradiol, E₂)水平均明显增高;F1代雌性小鼠动情周期延长、子宫湿重增加、E₂水平降低而孕酮(progesterone, P)水平升高。结果提示:氰戊菊酯可能通过F0代小鼠的某些特定基因甲基化作用影响F1代小鼠生殖激素水平及生殖相关指标,对子代的生殖发育产生负面作用^[34]。

Bian等^[35]以接触氰戊菊酯的工人作为暴露组,同工厂的行政管理人员作为对照组。结果显示,暴露组工人的精子DNA完整性明显降低,而暴露组凋亡细胞数量明显增加。另有研究者通过流行病学调查发现,氰戊菊酯暴露组精子畸形率明显高于对照组,18号染色体和X、Y性染色体二倍性频率也明显增高,而且染色体非整倍体率和数目也发生改变^[36]。上述研究结果提示,拟除虫菊酯类农药可能诱发DNA损伤和染色体畸变,具有潜在的遗传毒性。但是,目前研究重点多集中于对F0代的毒性作用,对其子代的关注较少,应该加强这方面的研究力度。

2.4 细胞凋亡

细胞凋亡是指一种受基因调节的细胞自主控制的死亡过程,大量的分子和途径参与了细胞凋亡发生,生殖细胞凋亡对男性生殖系统具有一定影响。

Zhao等^[37]用氰戊菊酯(15、60 mg/kg)灌胃成年雄性小鼠28 d,采用TUNEL方法检测细胞凋亡,结果发现处理组的生精细胞凋亡数和凋亡率均增高,睾丸内跨膜蛋白Fas及其配体FasL表达上调,活化的半胱氨酸蛋白酶-8水平也明显上升,因此认为氰戊菊酯可能通过Fas/FasL信号通路引起生精细胞凋亡,影响精子形成,导致生殖障碍。

Yu等^[38]用不同剂量溴氰菊酯对成年雄性SD大鼠灌胃染毒,结果发现溴氰菊酯可以抑制内皮型一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)活性、降低c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase 1, JNK1)的巯基亚硝化作用、提高AR磷酸化水平,还可以观察到处理组存在大量凋亡细胞,提示溴氰菊酯有可能通过eNOS-JNK1-AR信号通路诱发细胞凋亡,降低生殖能力。

也有研究者用丙烯菊酯(125 mmol/L)处理睾丸间质细胞,结果发现睾丸间质细胞内B淋巴细胞瘤-2(B cell lymphoma-2, Bcl-2)基因表达、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3(cysteine aspartic acid-specific protease 3, Pro-caspase 3)和DNA修复酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)水平下降,肿瘤抑制基因p53表达水平升高,说明睾丸间质细胞凋亡可能与钙离子通道有关^[39]。Gao等^[40]用氰戊菊酯(3.71、18.56、37.12、92.81 mg/kg)灌胃染毒成年雄性小鼠,发现氰戊菊酯能够上调钙调蛋白表达水平,得到相同的实验结论。

生精细胞凋亡现象在很多研究中均有发现,但是引发凋亡的信号通路尚不清楚,上述研究提示死亡受体途径和线粒体途径等都有可能介导凋亡的发生,影响睾丸的发育与功能,使精子的质量和数量有所下降,最后导致精子发生中断,产生生殖障碍。

3 小结

综上所述,拟除虫菊酯类农药具有雄性生殖毒性,能够影响T、FSH、LH等生殖激素水平,造成下丘脑-垂体-性腺轴功能紊乱;导致生精小管结构异常,睾丸间质细胞和生精细胞大量凋亡;降低精子密度和活性,增加畸形精子数目,引发DNA损伤和染色体畸变。其作用机制大致可归纳为内分泌干扰、氧化应激、遗传毒性和细胞凋亡等方面。目前关于I型和II型拟除虫菊酯类农药的雄性生殖毒性研究均有报道,但是关于两者的毒性作用机制是否存在差异尚不明确,有待进一步研究。此外,拟除虫菊酯类农药

的毒理学研究主要集中于动物实验,而人群资料相对较少,进一步开展流行病学调查尤其是前瞻性研究显得十分重要。

参考文献

- [1]胡春容.拟除虫菊酯农药的毒性研究进展[J].毒理学杂志,2005,19(3):239-241.
- [2]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]. Toxicol Lett, 2012, 210(2):155-168.
- [3]姚克文.拟除虫菊酯类农药的男(雄)性生殖毒性研究进展[J].中华男科学杂志,2008,14(3):268-271.
- [4]Sharma P, Huq AU, Singh R. Cypermethrin induced reproductive toxicity in male Wistar rats: protective role of *Tribulus terrestris*[J]. J Environ Biol, 2013, 34(5):857-862.
- [5]Issam C, Zohra H, Monia Z, et al. Effects of dermal sub-chronic exposure of pubescent male rats to permethrin (PRMT) on the histological structures of genital tract, testosterone and lipoperoxidation[J]. Exp Toxicol Pathol, 2011, 63(4):393-400.
- [6]Oda SS, El-Maddawy ZK. Protective effect of vitamin E and selenium combination on deltamethrin-induced reproductive toxicity in male rats[J]. Exp Toxicol Pathol, 2012, 64(7/8):813-819.
- [7]Abdallah FB, Fetoui H, Zribi N, et al. Protective role of caffeic acid on lambda cyhalothrin-induced changes in sperm characteristics and testicular oxidative damage in rats[J]. Toxicol Ind Health, 2012, 28(7):639-647.
- [8]Abdallah FB, Fetoui H, Zribi N, et al. Quercetin attenuates lambda cyhalothrin-induced reproductive toxicity in male rats[J]. Environ Toxicol, 2013, 28(12):673-680.
- [9]Issam C, Zohra H, Monia Z, et al. Effects of dermal sub-chronic exposure of pubescent male rats to permethrin (PRMT) on the histological structures of genital tract, testosterone and lipoperoxidation[J]. Exp Toxicol Pathol, 2011, 63(4):393-400.
- [10]Zhang H, Wang H, Wang Q, et al. Pubertal and early adult exposure to Fenvalerate disrupts steroidogenesis and spermatogenesis in mice at adulthood[J]. J Appl Toxicol, 2010, 30(4):369-377.

- [11] Meeker JD, Barr DB, Hauser R. Pyrethroid insecticide metabolites are associated with serum hormone levels in adult men[J]. *Reprod Toxicol*, 2009, 27(2): 155-160.
- [12] Yoshinaga J, Imai K, Shiraishi H, et al. Pyrethroid insecticide exposure and reproductive hormone levels in healthy Japanese male subjects[J]. *Andrology*, 2014, 2(3): 416-420.
- [13] Yuan C, Wang C, Gao SQ, et al. Effects of permethrin, cypermethrin and 3-phenoxy benzoic acid on rat sperm motility *in vitro* evaluated with computer-assisted sperm analysis[J]. *Toxicol in Vitro*, 2010, 24(2): 382-386.
- [14] Ahmad M, Hussain I, Khan A, et al. Deleterious effects of cypermethrin on semen characteristics and testes of dwarf goats (*Capra hircus*) [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2009, 61(4): 339-346.
- [15] 龚伟, 张习春, 高蓉, 等. 氰戊菊酯对小鼠精子体外获能的影响及机制探讨[J]. *环境与职业医学*, 2004, 21(2): 84-87.
- [16] 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]. *Reprod Toxicol*, 2011, 31(2): 171-176.
- [17] Xia Y, Han Y, Wu B, et al. The relation between urinary metabolite of pyrethroid insecticides and semen quality in humans[J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(6): 1743-1750.
- [18] Meeker JD, Barr DB, Hauser R. Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides[J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(8): 1932-1940.
- [19] Jurewicz J, Radwan M, Wielgomas B, et al. The effect of environmental exposure to pyrethroids and DNA damage in human sperm[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2015, 61(1): 37-43.
- [20] Al-Sarar AS, Abobakr Y, Bayoumi AE, et al. Reproductive toxicity and histopathological changes induced by lambda-cyhalothrin in male mice[J]. *Environ Toxicol*, 2014, 29(7): 750-762.
- [21] 余红民, 吴桂梅, 潘智华, 等. 溴氰菊酯对成年大鼠睾丸组织的毒性作用[J]. *环境与健康杂志*, 2015, 32(2): 108-111, 189.
- [22] Li YF, Pan C, Hu JX, et al. Effects of cypermethrin on male reproductive system in adult rats[J]. *Biomed Environ Sci*, 2013, 26(3): 201-208.
- [23] 李海峰, 李五福, 魏学良, 等. 高效氯氟菊酯对雄兔睾丸及精液的生殖毒性研究[J]. *环境与职业医学*, 2006, 23(3): 246-248.
- [24] Han Y, Xia Y, Han J, et al. The relationship of 3-PBA pyrethroids metabolite and male reproductive hormones among non-occupational exposure males[J]. *Chemosphere*, 2008, 72(5): 785-790.
- [25] Hu JX, Li YF, Li J, et al. Toxic effects of cypermethrin on the male reproductive system: with emphasis on the androgen receptor[J]. *J Appl Toxicol*, 2013, 33(7): 576-585.
- [26] Issam C, Samir H, Zohra H, et al. Toxic responses to deltamethrin (DM) low doses on gonads, sex hormones and lipoperoxidation in male rats following subcutaneous treatments[J]. *J Toxicol Sci*, 2009, 34(6): 663-670.
- [27] 郭睿. 男性生殖基础与实验室研究[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2009: 25-35.
- [28] Liu L, Hu JX, Wang H, et al. Effects of beta-cypermethrin on male rat reproductive system[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2010, 30(3): 251-256.
- [29] Wang H, Wang Q, Zhao XF, et al. Cypermethrin exposure during puberty disrupts testosterone synthesis via downregulating StAR in mouse testes[J]. *Arch Toxicol*, 2010, 84(1): 53-61.
- [30] 马慧慧. 氰氟菊酯对小鼠垂体LβT2细胞分泌促性腺激素干扰作用的机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [31] Zhang SY, Ueyama J, Ito Y, et al. Permethrin may induce adult male mouse reproductive toxicity due to *cis* isomer not *trans* isomer[J]. *Toxicology*, 2008, 248(2/3): 136-141.
- [32] Wang XZ, Liu SS, Sun Y, et al. Beta-cypermethrin impairs reproductive function in male mice by inducing oxidative stress[J]. *Theriogenology*, 2009, 72(5): 599-611.
- [33] Jin Y, Wang L, Ruan M, et al. Cypermethrin exposure during puberty induces oxidative stress and endocrine disruption in male mice[J]. *Chemosphere*, 2011, 84(1): 124-130.
- [34] Xia D, Parvizi N, Zhou Y, et al. Paternal fenvalerate exposure influences reproductive functions in the offspring[J]. *Reprod Sci*, 2013, 20(11): 1308-1315.
- [35] Bian Q, Xu LC, Wang SL, et al. Study on the relation between occupational fenvalerate exposure and spermatozoa DNA damage of pesticide factory workers[J]. *Occup Environ Med*, 2004, 61(12): 999-1005.
- [36] Xia Y, Bian Q, Xu L, et al. Genotoxic effects on human

spermatozoa among pesticide factory workers exposed to fenvalerate[J]. *Toxicology*, 2004, 203(1/2/3): 49-60.

[37] Zhao XF, Wang Q, Ji YL, et al. Fenvalerate induces germ cell apoptosis in mouse testes through the Fas/FasL signaling pathway[J]. *Arch Toxicol*, 2011, 85(9): 1101-1108.

[38] Yu HM, Wu Y, Ju P, et al. eNOS-JNK1-AR signaling pathway mediates deltamethrin-induced germ cells apoptosis in testes of adult rats[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2014, 38(3): 733-741.

[39] Madhubabu G, Yenugu S. Allethrin induces oxidative stress, apoptosis and calcium release in rat testicular carcinoma cells (LC540)[J]. *Toxicol in Vitro*, 2014, 28(8): 1386-1395.

[40] Gao X, Wang Q, Wang J, et al. Expression of calmodulin in germ cells is associated with fenvalerate-induced male reproductive toxicity[J]. *Arch Toxicol*, 2012, 86(9): 1443-1451.

(收稿日期: 2016-10-13; 录用日期: 2016-11-16)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 洪琪; 校对: 陶黎纳)

(上接第366页)

空气中乙酰水杨酸方法的研究[J]. *中国职业医学*, 2006, 33(6): 458-459.

[13] 宋利群, 于洋, 王晓云. 工作场所空气中异氰酸甲酯的高效液相色谱测定法[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2012, 30(8): 618-620.

[14] 温忆敏, 沈朝辉, 梁卫玖, 等. 工作场所空气中1, 6-己二异氰酸酯的吸收液衍生-液相色谱检测方法[J]. *环境与职业医学*, 2015, 32(5): 481-485.

[15] 张存玲, 王勤. 车间空气中己内酰胺的高效液相色谱测定法[J]. *工业卫生与职业病*, 1999, 25(6): 375-377.

[16] Occupational Safety and Health Administration. Caprolactam PV 2012[S/OL]. [2008-10-29]. <http://www.aresok.org/npg/nioshdb/oshamethods/partial/pv2012/2012.html>.

[17] 黄淑莲, 叶能权, 黄春英. 空气中右旋丙烯菊酯的高效液相色谱测定法[J]. *中国卫生检验杂志*, 2001, 11(3): 277-278.

[18] 付朝晖, 王全凯, 俞文兰, 等. 工作场所空气中杀鼠灵的高效液相色谱测定法[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2012,

30(2): 133-134.

[19] 付朝晖, 许建宁, 俞文兰, 等. 工作场所空气中溴鼠灵测定的高效液相色谱法[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2013, 31(8): 625-626.

[20] 倪蓉, 杨龙彪, 张燕. 工作场所空气中敌草隆的高效液相色谱测定方法研究[J]. *中国卫生检验杂志*, 2007, 17(9): 1549-1551.

[21] 倪蓉, 杨龙彪, 刘兰侠. 工作场所空气中西维因的高效液相色谱测定法[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2010, 28(5): 365-366.

[22] 刘彤, 杨宝玺, 曹思愈, 等. 工作场所空气中百草枯的高效液相色谱测定法[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2010, 28(11): 854-856.

[23] 谭启涛, 张兆志, 白怀生. 工作场所空气中N-异丙基苯胺测定的高效液相色谱法[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 2015, 33(4): 294-296.

(收稿日期: 2016-10-11; 录用日期: 2016-12-28)

(英文编辑: 汪源; 编辑: 陶黎纳; 校对: 陈姣)