专栏：环境内分泌干扰物与生殖健康
Special column: Environmental endocrine disrupting chemicals and reproductive health

新烟碱类杀虫剂人群暴露水平及生殖毒性的研究进展

潘承谕[1]，余晋霞[1]，田英[1,2]，高宇[1]

1. 上海交通大学医学院公共卫生学院环境与健康系，上海 200025
2. 上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室，上海 200092

摘要：

新烟碱类杀虫剂是一种以烟碱结构为基础而研制的新型杀虫剂，对哺乳动物的毒性远低于传统杀虫剂，但仍可通过饮用水和食物链等途径在人体中富集，对健康产生一系列不良影响。因此，新烟碱类杀虫剂的潜在毒性引起了人们的关注。然而相关人体生殖毒性的研究较少。本文综述了新烟碱类杀虫剂的国内外人群暴露情况、生殖毒性及其相关作用机制，为今后深入探讨新烟碱类杀虫剂的人体生殖毒性提供方向。

关键词：新烟碱类杀虫剂；人群暴露水平；生殖毒性

Research progress on human exposure levels and reproductive toxicity of neonicotinoids

PAN Cheng-yu[1], YU Jin-xia[1], TIAN Ying[1,2], GAO Yu[1] (1.Department of Environmental Health, School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2.MOE and Shanghai Key Laboratory of Children's Environmental Health, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

Abstract:

Neonicotinoid insecticides are emerging pesticides based on the nicotine structure. Although neonicotinoids exhibit much lower mammalian toxicity than traditional insecticides do, they can be enriched through routes such as food chains and drinking water to produce adverse health effects on humans. Therefore, the potential toxicity of neonicotinoids has attracted attention. However, studies focusing on related human reproductive toxicity are limited. This paper reviewed domestic and foreign studies on human neonicotinoid exposure levels, reproductive toxicity, and plausible mechanisms, aiming to suggest the possible directions for future studies.

Keywords: neonicotinoid insecticides; human exposure level; reproductive toxicity

新烟碱类杀虫剂是一种以烟碱结构为基础而研制的新型杀虫剂，最早由德国拜耳公司于1991年研发。因其高效性、广谱性及良好的光稳定性等特点，新烟碱类杀虫剂迅速成为世界上最畅销的杀虫剂之一。2014年，新烟碱类杀虫剂占据杀虫剂市场25%以上的份额，并逐步取代了有机磷和拟除虫菊酯类等传统杀虫剂[1]。目前，市场上主要存在七大类新烟碱类杀虫剂，分别为吡虫啉、噻虫啉、噻虫胺、噻虫嗪、啶虫脒、烯啶虫胺和呋虫胺。此外，还有氯噻林及中国自主研发的哌虫啶和环氧虫啶等。

与传统杀虫剂的作用机制不同，新烟碱类杀虫剂通过激动昆虫中枢神经系统的烟碱型乙酰胆碱受体，阻断昆虫神经系统的传导功能，从而导致昆虫兴奋死亡[2]。在哺乳动物体内这种作用会减弱，因此新烟碱类杀虫剂对哺乳动物的毒性远低于传统的杀虫剂[3]。但新烟碱类杀虫剂仍可通过饮用水、食物链等途径造成人群暴露，对健康产生一系列不良影响。研究表明，新烟碱类杀虫剂具有肝脏毒性[4]、发育毒性[5]、遗传毒性[6]、神经毒性[7]和致癌性[8]等。

尽管新烟碱类杀虫剂暴露水平对人体健康影响已引起关注，但其对人体生殖毒性的研究尚缺乏。本文综述了新烟碱类杀虫剂在国内外人群中的暴露情

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2020.20236

组稿专家
田英（上海交通大学医学院公共卫生学院，上海交通大学医学院附属新华医院环境与儿童健康教育部和上海市重点实验室），E-mail：tianmiejp@sjtu.edu.cn
高宇（上海交通大学医学院公共卫生学院），E-mail：gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn

基金项目
国家自然科学基金面上项目（81773387）；国家自然科学基金重点项目（81630085）

作者简介
潘承谕（1997—），男，硕士生；E-mail：panchengyu@sjtu.edu.cn

通信作者
高宇，E-mail：gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn

利益冲突 无申报
收稿日期 2020-05-17
录用日期 2020-08-24

文章编号 2095-9982(2020)11-1064-06
中图分类号 R173
文献标志码 A

▸引用
潘承谕，余晋霞，田英，等. 新烟碱类杀虫剂人群暴露水平及生殖毒性的研究进展[J]. 环境与职业医学，2020，37（11）：1064-1069.

▸本文链接
www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20236

Funding
This study was funded.

Correspondence to
GAO Yu, E-mail: gaoyu_ciel@sjtu.edu.cn

Competing interests None declared
Received 2020-05-17
Accepted 2020-08-24

▸To cite
PAN Cheng-yu, YU Jin-xia, TIAN Ying, et al. Research progress on human exposure levels and reproductive toxicity of neonicotinoids[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2020, 37(11): 1064-1069.

▸Link to this article
www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2020.20236

况、生殖毒性及其相关作用机制，为今后深入探讨新烟碱类杀虫剂的人体生殖毒性提供方向。

1 国内外人群暴露水平

新烟碱类杀虫剂可以通过土壤、水体、食物等途径进入人体，其在土壤、水体、食物等环境介质中均有检出，检出值范围为0.1~100 μg·kg^{-1}、0.001~320 μg·L^{-1}、0.1~100.7 μg·kg^{-1}不等[9-11]，饮食暴露为主要的暴露途径。该类杀虫剂被人体吸收后主要以原物或代谢物的形式从尿液中排出，因此通过尿样检测在一定程度上可以体现人体暴露水平[12]。Ueyama等[13]检测了日本爱知县52名成年人的尿液，结果显示噻虫嗪和呋虫胺的检出率高达100%，吡虫啉为96%；三者质量浓度中位数依次为0.5、2.3、1.9 μg·L^{-1}。此外，Ueyama等[14]还于1994—2011年间对日本京都及周边地区共计95名成年女性（45~75岁）的尿液进行了5次检测，结果显示7种新烟碱类杀虫剂总质量摩尔浓度均数分别为0.05、0.32、0.46、6.92、12.83 μmol·kg^{-1}（以肌酐计），且逐年升高。Osaka等[15]对日本爱知县703名3岁儿童的尿液进行检测，结果显示7种新烟碱类杀虫剂总质量摩尔浓度均数为4.16 μmol·kg^{-1}（以肌酐计）。Li等[16]检测了美国纽约19名志愿者尿液中13种新烟碱类杀虫剂原物和代谢物，其中啶虫脒代谢物N-去甲基啶虫脒和吡虫啉代谢物6-氯烟酸的质量浓度中位数较高，分别为0.272、0.445 μg·L^{-1}。Ospina等[17]对2015—2016年美国国家健康与营养调查项目的数据进行分析，结果显示N-去甲基啶虫脒按样本量加权的检出率为35%，质量浓度第95百分位数为1.29 μg·L^{-1}。Kabata等[18]对斯里兰卡中北部地区稻农的20份尿液进行检测，结果显示吡虫啉和N-去甲基啶虫脒的质量浓度中位数为0.051、0.34 μg·L^{-1}。目前，国内关于新烟碱类杀虫剂的人群研究主要集中于吡虫啉，且检出率较高。Wang等[19]对山东某农村及周边城市的295份样本（农村235份，城市60份）进行了检测，结果显示农村和城市样本中吡虫啉检出率分别为100%和95%，质量浓度中位数分别为0.16、0.153 μg·L^{-1}。Zhang等[20]对来自中国13个城市的324名成人（195名男性和115名女性）的尿样进行了检测，结果显示6种新烟碱类杀虫剂总质量浓度均数为1.1 μg·L^{-1}，其中男性为1.4 μg·L^{-1}，女性为0.98 μg·L^{-1}，差异有统计学意义。陶燕[21]对河南典型果园区119户果园种植家庭共617人的尿液中吡虫啉及其代谢物6-氯烟酸进行检测，并分层进行比较，结果显示：喷施前，喷施人员尿液中吡虫啉及6-氯烟酸的质量分数几何均数分别为2.79、1.37 μg·g^{-1}（以肌酐计）；喷施后，两者的质量分数几何均数分别为10.52、4.83 μg·g^{-1}（以肌酐计）；农区居民中青少年和老年人尿液中吡虫啉的质量分数几何均数较高，分别为20.96、22.64 μg·g^{-1}（以肌酐计）；农区3~6岁儿童尿液中吡虫啉的质量分数明显高于城区儿童，相差3.30~4.49倍。

综上可知，新烟碱类杀虫剂在不同人群的尿液中均有不同程度的检出，吡虫啉和噻虫嗪的检出率较高。我国农村人群的新烟碱类杀虫剂暴露水平普遍高于城市人群，且儿童的暴露风险更大。此外，我国普通人群新烟碱类杀虫剂暴露水平低于日本，但高于美国，其在普通人群中长期暴露可能引起的健康风险应引起重视。

2 新烟碱类杀虫剂的生殖毒性

2.1 雄性生殖毒性

新烟碱类杀虫剂会对雄性哺乳动物的生殖系统造成危害。目前研究主要集中对雄鼠的研究，表现有正常形态的精子数量减少、活力降低，精细胞DNA损伤，生殖器官发育不良，性激素分泌失衡等，但研究结果尚不一致。Bal等[22-23]连续90 d用0.5、2、8 mg·kg^{-1}吡虫啉分别对未成年雄性大鼠和成年雄性大鼠进行灌胃染毒，结果发现在2、8 mg·kg^{-1}剂量组中，附睾、右附睾尾及精囊重量降低，精子畸形率增加，精子活力下降，精原细胞DNA断裂，血清睾酮水平降低，睾丸脂肪酸含量增加。在后续研究中，Bal等[24]使用2、8、32 mg·kg^{-1}噻虫胺连续90 d对未成年雄性大鼠进行灌胃染毒，在8、32 mg·kg^{-1}剂量组中发现了相似结果。然而，Bal等[25]采用相同的实验方案对成年雄性大鼠染毒，发现暴露组的大鼠除生殖器官重量降低，睾丸脂肪酸含量增加外，并未出现上述其他现象，提示幼鼠可能更容易受噻虫胺影响。Hirano等[26]用10、50、250 mg·kg^{-1}噻虫胺进行灌胃染毒，环境应激下雄性小鼠的谷胱甘肽过氧化物酶表达被抑制，精小管严重退化，提示小鼠在应激环境下对噻虫胺更敏感。Kong等[27]使用10、30 mg·kg^{-1}啶虫脒连续5周对成年雄性小鼠进行灌胃染毒，发现小鼠的输精管和睾丸间质细胞严重受损，三磷酸腺苷含量和血清睾酮水平降低，促黄体生成素（luteinizing hormone，LH）水平增加，睾丸间质细胞的线粒体和内质网发生变性。Hafez

等[28]使用45、90 mg·kg^{-1}的吡虫啉连续28 d对成年雄性小鼠进行灌胃染毒，发现小鼠血清中LH、促卵泡生成素（follicular stimulating hormone，FSH）、孕酮（progesterone，P4）、雌二醇（estradiol，E2）、催乳素水平与对照组相比均降低，提示吡虫啉可能具有内分泌干扰作用。然而，Yanai等[29]用10、50 mg·kg^{-1}噻虫胺连续14 d对孕期雌性大鼠进行饮水染毒，发现与对照组相比，染毒组雄性后代除睾丸重量和精子数量降低外，睾丸类固醇的生成水平、睾丸间质细胞凋亡数量和增殖活性的差异均无统计学意义。

2.2 雌性生殖毒性

雌性生殖毒性的相关研究较少。Kapoor等[30]用5、10、20 mg·kg^{-1}吡虫啉连续90 d对成年雌性大鼠进行喂食染毒，发现大鼠卵巢重量降低，LH、P4下降，卵泡、FSH增加，窦状卵泡和闭锁卵泡发生形态学改变，并且出现子宫脂质过氧化。Nabiuni等[31]发现，雌性大鼠孕期持续暴露于吡虫啉会导致雌性后代的卵巢重量和直径、卵泡数量降低，E2、P4等性激素水平降低，*DAX1*基因表达受到抑制，从而导致雌性后代交配成功率降低，胎儿数量减少。Babeľová等[32]发现4种新烟碱类杀虫剂（噻虫胺、噻虫啉、噻虫嗪、啶虫脒）暴露都会使小鼠和兔子胚胎数量减少，囊胚的死亡数增加，且胚胎细胞对噻虫啉的敏感性最强。Gu等[33]通过对体外受精过程中的精子及受精卵进行染毒来检测吡虫啉和啶虫脒的生殖毒性，发现500 μmol·L^{-1}吡虫啉或啶虫脒暴露都会引起卵子受精率、胎着床率降低，胚胎碎裂，主要发生于受精、受精卵形成和首次卵裂阶段，且卵子和胚胎对吡虫啉的敏感性更强。一项三代大鼠的实验结果表明，采用20 mg·kg^{-1}吡虫啉连续10周对F0代雌鼠进行灌胃染毒会引起F0和F1代雌鼠卵巢重量降低，但对F1和F2代的生育指数（产仔数/同居数）、活胎/死胎数、胎儿长度和性别比等均无影响[34]。Tanaka[7]对雄性和雌性小鼠连续喂食6周噻虫胺再交配，发现染毒组产仔数、性别比、子代出生体重与对照组相比无明显差异，但雌鼠哺乳期的体重和噻虫胺剂量呈正相关。

综上所述，动物实验和体外实验提示新烟碱类杀虫剂对雄性和雌性都具有潜在的生殖毒性，且幼体可能更容易受其影响；关于亲代暴露对子代生殖健康影响的研究结果尚不一致，值得更多研究与验证。目前有关新烟碱类杀虫剂对人体的生殖毒性研究较少，但动物研究表明低剂量吡虫啉慢性染毒也会导致氧化应激，因此Gu等[33]认为长期低剂量接触新烟碱类杀虫剂也可能会对人类生殖系统造成影响。

2.3 新烟碱类杀虫剂生殖毒性的可能机制

2.3.1 类固醇合成 类固醇激素水平的平衡对生殖健康具有重要的调节作用，而新烟碱类杀虫剂可通过影响类固醇合成过程中关键基因的表达来影响性激素的分泌。研究发现，吡虫啉可以引起成年与未成年小鼠3β类固醇脱氢酶、核受体亚家族5组A成员1的mRNA表达水平降低，引起附睾精子数量减少以及血清睾酮水平降低，并且在成年小鼠中更为明显[35]。Terayama等[36]发现吡虫啉通过抑制3β类固醇脱氢酶、17β类固醇脱氢酶的活性，导致睾丸激素分泌失衡；同样，啶虫脒也可诱导类固醇生成酶的关键基因（*LHR*、*STAR*、*CYP11A1*、*HSD17B1*、*CYP17A1*）的mRNA表达水平降低，影响睾丸激素代谢。Kong等[27]认为，成年雄性小鼠血清睾酮和环磷酸腺苷的水平下降是由于啶虫脒抑制了CYP11A1、STAR和HSD3B的蛋白和mRNA水平。

2.3.2 氧化应激 生殖系统的氧化应激水平增加是新烟碱类杀虫剂生殖危害的重要机制[37]。Bal等[24-25]发现，啶虫脒或噻虫胺会诱导雄鼠睾丸内的硫代巴比妥酸反应产物水平增加，还原性谷胱甘肽水平降低。Kapoor等[30]的研究结果表明，吡虫啉会增加成年雌性大鼠卵巢中脂质过氧化产物丙二醛的含量，提示新烟碱类杀虫剂可通过诱发氧化应激导致脂质过氧化，产生生殖毒性。Najafi等[38]发现雄鼠异常精子的含量随细胞质液滴和每平方微米免疫单核细胞的数量增加而增加，说明活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平升高，产生氧化应激。吡虫啉可导致生殖器官（睾丸、子宫）内还原性谷胱甘肽水平降低，过氧化氢酶、超氧化物酶、谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽s-转移酶、谷氨酰基转肽酶等抗氧化酶的活性被抑制[27, 30, 39]。Zhang等[40]发现，啶虫脒通过提高睾丸内ROS水平，导致精子质量受损，血清睾酮浓度降低。Kapoor等[30]认为，啶虫脒引起的ROS水平升高抑制了促性腺激素释放，激活了负反馈机制，从而导致LH、P4和FSH的分泌失衡。Kong等[27]的研究结果表明，啶虫脒可增加睾丸组织丙二醛、一氧化氮以及睾丸间质细胞ROS的水平，从而造成线粒体功能障碍，导致三磷酸腺苷生成降低。一项关于噻虫胺对成年雄性鹌鹑生殖毒性的研究发现，噻虫胺诱发睾丸氧化应激，从而使生殖小管中DNA的碎片率和生殖细胞空泡

化水平增加[41]。从上述研究可知，新烟碱类杀虫剂通过抑制抗氧化酶的活性或增加ROS水平，诱发氧化应激，可能引起生殖器官DNA断裂、脂质过氧化、性激素水平改变等损伤。

2.3.3 影响下丘脑-垂体-性腺轴（hypothalamic-pituitary-gonadal axis，HPGA） 新烟碱类杀虫剂可能通过影响HPGA反馈机制危害生殖系统。下丘脑产生促性腺激素释放激素，作用于垂体，释放LH和FSH，进而促进卵巢合成，并分泌雌激素、孕激素和雄激素[42-43]。Kojima等[44]首次提出，吡虫啉具有潜在的雌激素活性，可影响下丘脑雌激素受体与雌二醇的反馈作用，并抑制雌二醇的释放。Mohanty等[45]的研究结果表明，吡虫啉会破坏野生雄性红梅花雀的HPGA，具体表现为下丘脑中促性腺激素释放激素分泌受到抑制，促性腺激素抑制激素分泌增加，睾丸中性激素分泌失衡并出现组织病理学改变。Pandey等[46]对繁殖期的野生雄性红梅花雀进行吡虫啉染毒，发现红梅花雀血浆催乳素、LG、FSH、睾酮等性激素水平降低，求偶、配对行为减少，第二性征发育不良等，提示吡虫啉可导致下丘脑-垂体-睾丸轴功能受损。

2.3.4 芳香化酶活性增强 Caron-Beaudoin等[47]使用H295R人肾上腺皮质癌细胞和BeWo人绒毛膜癌细胞组成的新型胎盘共培养模型，模拟孕期新烟碱类杀虫剂暴露对性激素分泌的影响，结果发现新烟碱类杀虫剂暴露可激活H295R细胞中PII和I.3启动子（正常时抑制），从而增强芳香化酶CYP19活性，提示新烟碱类杀虫剂可能诱发雌激素依赖型乳腺癌以及导致孕期E2、雌酮、雌三醇等性激素分泌失衡。在后续研究中，Caron-Beaudoin等[48]利用H295R和BeWo组成的新型胎盘共培养模型发现，吡虫啉、噻虫啉和噻虫嗪可诱导芳香化酶CYP19和CYP3A7的活性，导致雌酮和E2水平增加，雌三醇分泌受到抑制，可能造成胎盘生殖功能损害。此外，Caron-Beaudoin等[49]发现，吡虫啉和噻虫啉通过激活Hs578t乳腺癌细胞中PII、I.3、I.7启动子和抑制I.4启动子活性来增强芳香化酶的活性，这与雌激素依赖型乳腺癌患者的情况极其类似。以上研究提示芳香化酶活性增强是新烟碱类杀虫剂产生生殖毒性的重要机制之一。

3 总结与展望

随着新烟碱类杀虫剂的广泛应用和大量生产，其安全性逐渐受到研究者的关注。目前，国内外关于新烟碱类杀虫剂人体生殖毒性的研究较少。本文系统地介绍了新烟碱类杀虫国内外人群暴露水平、生殖毒性效应及其相关机制，指出新烟碱类杀虫剂在人体中普遍检出，且相关动物和体外研究也表明其存在一定的生殖毒性，提示其长期低剂量接触对人体潜在的生殖危害。

目前研究大多集中于吡虫啉、噻虫胺等市场主流新烟碱原物，而关于中国研发的呋虫胺、烯啶虫胺和其他原物以及新烟碱类代谢物如6-氯烟酸等的研究则较少。鉴于部分新烟碱类杀虫剂会以代谢物的形式排出以及呋虫胺、烯啶虫胺等原物的独特效用，其在环境介质及人体中的水平和毒性效应应该作为未来研究的一个重要方向。新烟碱类杀虫剂的生殖毒性研究已取得了一定进展，大量研究表明其对哺乳动物的生殖能力和胚胎发育等都有一定的不良影响，但目前仅局限于动物实验和体外实验，缺乏更有说服力的流行病学调查证据，尚未明确知晓新烟碱类杀虫剂蓄积可能造成的生殖影响，因此后续研究可聚焦于流行病学研究，尤其是大规模前瞻性队列研究的开展，以获取人群数据，证实其危害。

现有的研究表明新烟碱类杀虫剂可能通过影响类固醇合成、氧化应激等方式产生生殖毒性，然而其作用机制尚未完全阐明，应进一步深入研究其生殖系统毒性的机制。可从蛋白、分子水平探究不良结局通径，了解其人体作用靶点，寻找其生物标志物，以降低人群暴露水平，尤其是更易受影响的儿童、孕妇及职业人群，制定合理有效的预防措施并提供理论指导。

参考文献

[1] BASS C，DENHOLM I，WILLIAMSON M S，et al. The global status of insect resistance to neonicotinoid insecticides [J]. Pestic Biochem Physiol，2015，121：78-87.

[2] LI P，ANN J，AKK G. Activation and modulation of human α4β2 nicotinic acetylcholine receptors by the neonicotinoids clothianidin and imidacloprid [J]. J Neurosci Res，2011，89（8）：1295-1301.

[3] JESCHKE P，NAUEN R，SCHINDLER M，et al. Overview of the status and global strategy for neonicotinoids [J]. J Agric Food Chem，2011，59（7）：2897-2908.

[4] ARFAT Y，MAHMOOD N，TAHIR M U，et al. Effect of imidacloprid on hepatotoxicity and nephrotoxicity in male albino mice [J]. Toxicol Rep，2014，1：554-561.

[5] GAWADE L，DADARKAR S S，HUSAIN R，et al. A detailed study of developmental immunotoxicity of imidacloprid in Wistar rats [J]. Food Chem Toxicol，2013，51：61-70.

[6] BURKE A P，NIIBORI Y，TERAYAMA H，et al. Mammalian susceptibility to a neonicotinoid insecticide after fetal and early postnatal exposure [J]. Sci Rep，2018，8 (1)：16639.

[7] TANAKA T. Reproductive and neurobehavioral effects of clothianidin administered to mice in the diet [J]. Birth Defects Res B：Dev Reprod Toxicol，2012，95 (2)：151-159.

[8] ZHANG Q，LI Z，CHANG C H，et al. Potential human exposures to neonicotinoid insecticides：A review [J]. Environ Pollut，2018，236：71-81.

[9] MORRISSEY C A，MINEAU P，DEVRIES J H，et al. Neonicotinoid contamination of global surface waters and associated risk to aquatic invertebrates：a review [J]. Environ Int，2015，74：291-303.

[10] CHEN D，ZHANG Y，LV B，et al. Dietary exposure to neonicotinoid insecticides and health risks in the Chinese general population through two consecutive total diet studies [J]. Environ Int，2020，135：105399.

[11] BONMATIN J M，GIORIO C，GIROLAMI V，et al. Environmental fate and exposure；neonicotinoids and fipronil [J]. Environ Sci Pollut Res Int，2015，22 (1)：35-67.

[12] HARADA K H，TANAKA K，SAKAMOTO H，et al. Biological monitoring of human exposure to neonicotinoids using urine samples，and neonicotinoid excretion kinetics [J]. PLoS One，2016，11 (1)：e0146335.

[13] UEYAMA J，NOMURA H，KONDO T，et al. Biological monitoring method for urinary neonicotinoid insecticides using LC-MS/MS and its application to Japanese adults [J]. J Occup Health，2014，56 (6)：461-468.

[14] UEYAMA J，HARADA K H，KOIZUMI A，et al. Temporal levels of urinary neonicotinoid and dialkylphosphate concentrations in Japanese women between 1994 and 2011 [J]. Environ Sci Technol，2015，49 (24)：14522-14528.

[15] OSAKA A，UEYAMA J，KONDO T，et al. Exposure characterization of three major insecticide lines in urine of young children in Japan—neonicotinoids，organophosphates，and pyrethroids [J]. Environ Res，2016，147：89-96.

[16] LI A J，MARTINEZ-MORAL M P，KANNAN K. Variability in urinary neonicotinoid concentrations in single-spot and first-morning void and its association with oxidative stress markers [J]. Environ Int，2020，135：105415.

[17] OSPINA M，WONG L Y，BAKER S E，et al. Exposure to neonicotinoid insecticides in the U.S. general population：data from the 2015—2016 national health and nutrition examination survey [J]. Environ Res，2019，176：108555.

[18] KABATA R，NANAYAKKARA S，SENEVIRATHNA S，et al. Neonicotinoid concentrations in urine from chronic kidney disease patients in the North Central Region of Sri Lanka [J]. J Occup Health，2016，58 (1)：128-133.

[19] WANG L，LIU T，LIU F，et al. Occurrence and profile characteristics of the pesticide imidacloprid，preservative parabens，and their metabolites in human urine from rural and urban China [J]. Environ Sci Technol，2015，49 (24)：14633-14640.

[20] ZHANG T，SONG S，BAI X，et al. A nationwide survey of urinary concentrations of neonicotinoid insecticides in China [J]. Environ Int，2019，132：105114.

[21] 陶燕. 基于代谢组学的新烟碱类杀虫剂吡虫啉的人体暴露特征研究 [D]. 北京：中国农业科学院，2019.

[22] BAL R，NAZIROĞLU M，TÜRK G，et al. Insecticide imidacloprid induces morphological and DNA damage through oxidative toxicity on the reproductive organs of developing male rats [J]. Cell Biochem Funct，2012，30 (6)：492-499.

[23] BAL R，TÜRK G，TUZCU M，et al. Assessment of imidacloprid toxicity on reproductive organ system of adult male rats [J]. J Environ Sci Health B，2012，47 (5)：434-444.

[24] BAL R，TÜRK G，YILMAZ Ö，et al. Effects of clothianidin exposure on sperm quality，testicular apoptosis and fatty acid composition in developing male rats [J]. Cell Biol Toxicol，2012，28 (3)：187-200.

[25] BAL R，TÜRK G，TUZCU M，et al. Effects of the neonicotinoid insecticide，clothianidin，on the reproductive organ system in adult male rats [J]. Drug Chem Toxicol，2013，36 (4)：421-429.

[26] HIRANO T，YANAI S，OMOTEHARA T，et al. The combined effect of clothianidin and environmental stress on the behavioral and reproductive function in male mice [J]. J Vet Med Sci，2015，77 (10)：1207-1215.

[27] KONG D，ZHANG J，HOU X，et al. Acetamiprid inhibits testosterone synthesis by affecting the mitochondrial function and cytoplasmic adenosine triphosphate production in rat Leydig cells [J]. Biol Reprod，2017，96 (1)：254-265.

[28] HAFEZ E M，ISSA S Y，AI-MAZROUA M K，et al. The

neonicotinoid insecticide Imidacloprid：A male reproductive system toxicity inducer-human and experimental study [J]. Toxicology：Open Access，2016，2 (1)：1000109.

[29] YANAI S，HIRANO T，OMOTEHARA T，et al. Prenatal and early postnatal NOAEL-dose clothianidin exposure leads to a reduction of germ cells in juvenile male mice [J]. J Vet Med Sci，2017，79 (7)：1196-1203.

[30] KAPOOR U，SRIVASTAVA M K，SRIVASTAVA L P. Toxicological impact of technical imidacloprid on ovarian morphology，hormones and antioxidant enzymes in female rats [J]. Food Chem Toxicol，2011，49 (12)：3086-3089.

[31] NABIUNI M，PARIVAR K，NOORINEJAD R，et al. The reproductive side effects of Imidacloprid in pregnant Wistar rat [J]. Int J Cell Mol Biotechnol，2015，2015 (1)：10-18.

[32] BABEĽOVÁ J，ŠEFČÍKOVÁ Z，ČIKOŠŠ，et al. Exposure to neonicotinoid insecticides induces embryotoxicity in mice and rabbits [J]. Toxicology，2017，392：71-80.

[33] GU Y H，LI Y，HUANG X F，et al. Reproductive effects of two neonicotinoid insecticides on mouse sperm function and early embryonic development *in vitro* [J]. PLoS One，2013，8 (7)：e70112.

[34] VOHRA P，KHERA K S. Effect of imidacloprid on reproduction of female albino rats in three generation study [J]. J Vet Sci Technol，2016，7 (4)：1000340.

[35] ABDEL-RAHMAN MOHAMED A，MOHAMED W A，KHATER S I. Imidacloprid induces various toxicological effects related to the expression of 3β-HSD，NR5A1，and OGG1 genes in mature and immature rats [J]. Environ Pollut，2017，221：15-25.

[36] TERAYAMA H，QU N，ENDO H，et al. Effect of acetamiprid on the immature murine testes [J]. Int J Environ Health Res，2018，28 (6)：683-696.

[37] WANG X，ANADÓN A，WU Q，et al. Mechanism of neonicotinoid toxicity：impact on oxidative stress and metabolism [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol，2018，58：471-507.

[38] NAJAFI G，SC D V，RAZI M，et al. The effect of chronic exposure with imidacloprid insecticide on fertility in mature male rats [J]. Int J FertilSteril，2010，4 (1)：9-16.

[39] LONARE M，KUMAR M，RAUT S，et al. Evaluation of ameliorative effect of curcumin on imidacloprid-induced male reproductive toxicity in wistar rats [J]. Environ Toxicol，2016，31 (10)：1250-1263.

[40] ZHANG J J，WANG Y，XIANG H Y，et al. Oxidative stress：role in acetamiprid-induced impairment of the male mice reproductive system [J]. Agric Sci China，2011，10 (5)：786-796.

[41] TOKUMOTO J，DANJO M，KOBAYASHI Y，et al. Effects of exposure to clothianidin on the reproductive system of male quails [J]. J Vet Med Sci，2013，75 (6)：755-760.

[42] KIRBY E D，GERAGHTY A C，UBUKA T，et al. Stress increases putative gonadotropin inhibitory hormone and decreases luteinizing hormone in male rats [J]. Proc Natl Acad Sci USA，2009，106 (27)：11324-11329.

[43] UBUKA T，SON Y L，TOBARI Y，et al. Central and direct regulation of testicular activity by gonadotropin-inhibitory hormone and its receptor [J]. Front Endocrinol，2014，5：8.

[44] KOJIMA H，KATSURA E，TAKEUCHI S，et al. Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by *in vitro* reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells [J]. Environ Health Perspect，2004，112 (5)：524-531.

[45] MOHANTY B，PANDEY S P，TSUTSUI K. Thyroid disrupting pesticides impair the hypothalamic-pituitary-testicular axis of a wildlife bird，*Amandava amandava* [J]. Reproduct Toxicol，2017，71：32-41.

[46] PANDEY S P，TSUTSUI K，MOHANTY B. Endocrine disrupting pesticides impair the neuroendocrine regulation of reproductive behaviors and secondary sexual characters of red munia (*Amandava amandava*) [J]. Physiol Behav，2017，173：15-22.

[47] CARON-BEAUDOIN É，DENISON M S，SANDERSON J T. Effects of neonicotinoids on promoter-specific expression and activity of aromatase (CYP19) in human adrenocortical carcinoma (H295R) and primary umbilical vein endothelial (HUVEC) cells [J]. Toxicol Sci，2016，149 (1)：134-144.

[48] CARON-BEAUDOIN É，VIAU R，HUDON-THIBEAULT A A，et al. The use of a unique co-culture model of fetoplacental steroidogenesis as a screening tool for endocrine disruptors：the effects of neonicotinoids on aromatase activity and hormone production [J]. Toxicol Appl Pharmacol，2017，332：15-24.

[49] CARON-BEAUDOIN É，VIAU R，SANDERSON J T. Effects of neonicotinoid pesticides on promoter-specific aromatase (CYP19) expression in Hs578t breast cancer cells and the role of the VEGF pathway [J]. Environ Health Perspect，2018，126 (4)：047014.

（英文编辑：汪源；责任编辑：汪源）