

综述

农药杀虫剂对女性生殖健康影响的研究进展

卢 琦, 张善宇, 田 英

上海交通大学公共卫生学院环境与健康系, 上海 200025

[摘要] 农药杀虫剂是农业领域和家庭中使用的主要农药类别之一, 包括有机氯类杀虫剂 (organo-chlorine pesticide, OCP)、有机磷类杀虫剂 (organophosphate pesticide, OP)、氨基甲酸酯类杀虫剂 (carbamate pesticides, CM)、拟除虫菊酯类杀虫剂 (pyrethroid pesticide, PYR) 和新烟碱类杀虫剂 (neonicotinoid) 等, 被广泛应用于农业园林和家庭室内的防虫除虫, 在环境中广泛残留, 可通过饮水和食物链等多种暴露途径在人体中富集, 从而对健康产生一系列不良影响。近年来, 农药杀虫剂对女性生殖健康的潜在危害引起了人们的关注。越来越多的研究表明, 农药杀虫剂暴露与女性生殖内分泌异常、月经周期紊乱、生育能力下降、备孕时间延长、自然流产和女性内生殖器官疾病等有关。然而农药杀虫剂影响女性生殖健康的发生机制尚不明确。该文总结了近年来农药杀虫剂暴露与女性生殖健康相关的环境流行病学研究, 并从下丘脑-垂体-性腺轴干扰、诱导氧化应激及生殖细胞凋亡等方面, 对农药杀虫剂诱导雌性生殖毒性的潜在作用机制进行了探讨。

[关键词] 农药; 杀虫剂; 女性生殖; 毒性机制

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2022.12.017 **[中图分类号]** R114 **[文献标志码]** A

Research progress in the effects of insecticides on female reproductive health

LU Qi, ZHANG Shanyu, TIAN Ying

Department of Environmental Health, Shanghai Jiao Tong University School of Public Health, Shanghai 200025, China

[Abstract] Insecticide is one of the main categories of pesticides used in agriculture and households, including organo-chlorine pesticide (OCP), organophosphate pesticide (OP), carbamate pesticide (CM), pyrethroid pesticide (PYR), and neonicotinoids. They are widely used for pest control in agricultural gardens and homes. The residues of insecticides have been extensively detected in the environment, and they can be enriched through multiple exposure pathways (such as drinking water, food chain) to produce adverse health effects on humans. In recent years, the potential reproductive health risk to females has attracted people's attention. There is an increasing evidence that insecticide exposure is related to female reproductive endocrine abnormalities, menstrual cycle disorders, decreased fertility, long time to pregnancy, spontaneous abortion and female internal genital diseases. However, the mechanism of the impact of pesticides on female reproductive health remains unclear. This article reviews recent epidemiological studies on the relationship between insecticides exposure and female reproductive health. This article also discusses the potential effects of insecticides on the interference of hypothalamus-pituitary-gonadal axis, oxidative stress, and germ cell apoptosis.

[Key words] pesticides; insecticides; female reproduction; toxicological mechanism

农药是一种农用化学品, 主要包括杀虫剂、杀菌剂和除草剂三大类, 长期以来在农业和公共卫生中被应用于控制昆虫、杂草、动物和疾病媒介。其中, 杀虫剂是农业领域和家庭中使用的主要农药类别之一, 根据化学结构, 可分为有机氯类杀虫剂、有机磷类杀虫剂、氨基甲酸酯类杀虫剂、拟除虫菊酯类杀虫剂和新烟碱类杀虫剂等^[1]。2015年, 我国

农药杀虫剂生产量达到30.3万吨^[(3.03×10⁸) kg], 占农药生产总量的22.8%^[2]。人类可通过不同途径接触到杀虫剂, 其对女性生殖健康的潜在危害引起了世界各国学者的广泛关注。鉴于此, 本文对农药杀虫剂对雌性生殖毒性及其潜在的作用机制展开综述, 旨在一定程度上为改善女性生殖健康提供参考。

[基金项目] 上海市自然科学基金(22ZR1435600)。

[作者简介] 卢 琦(1995—), 女, 博士生; 电子信箱: luqi77@sjtu.edu.cn。

[通信作者] 田 英, 电子信箱: tianmiejp@sjtu.edu.cn。

[Funding Information] Natural Science Foundation of Shanghai (22ZR1435600).

[Corresponding Author] TIAN Ying, E-mail: tianmiejp@sjtu.edu.cn.

1 农药杀虫剂暴露对女性生殖健康的不良影响

1.1 生殖激素水平紊乱

有研究^[3]表明,农药会干扰激素分泌,导致激素功能失衡,继而对生殖健康产生不利影响。波兰的一项横断面研究^[4]发现尿液中拟除虫菊酯类杀虫剂代谢产物浓度高的妇女血清中卵泡刺激激素(follicle-stimulating hormone, FSH)水平升高。一项病例对照研究^[5]招募了浙江省172名卵巢功能减退患者和247名健康女性,结果显示,女性尿液中氯氰菊酯代谢产物3-苯氧基苯甲酸(3-phenoxybenzoic acid, 3-PBA)水平升高与卵巢功能减退风险增加显著相关,且较高的尿3-PBA浓度与成年女性FSH和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)水平显著升高有关。FSH和LH是由垂体促性腺激素细胞产生的促性腺激素,对女性卵巢卵泡发育和排卵的调节至关重要。拟除虫菊酯类农药暴露的女性发生原发性卵巢功能不全(primary ovarian insufficiency, POI)的概率增加并伴随着高水平的FSH和LH,提示可能是由于垂体失去了下丘脑-垂体-性腺轴(hypothalamic-pituitary-gonadal axis, HPG)负反馈约束。另一项横断面研究^[6]测定了420名南非农村女性血浆中的抗苗勒管激素(anti-Mullerian hormone, AMH)浓度并调查了她们使用农药杀虫剂的情况,结果表明使用过拟除虫菊酯喷雾的女性比未接触过拟除虫菊酯类杀虫剂的女性AMH浓度下降25%。AMH水平下降提示女性卵巢中贮备的可排卵的窦状卵泡数量减少,是卵巢功能减退的预兆。

1.2 月经异常

月经周期是女性生育力的重要指标,月经周期不规律与生育力下降有关^[7]。一项综合了我国8项研究的meta分析^[8]结果表明,月经异常与农药(含杀虫剂)接触有强关联,说明农药接触是月经异常的危险因素。WINDHAM等^[9]和HP等^[10]开展的2项横断面研究探索了农药杀虫剂暴露对月经周期的影响,两者都发现血清有机氯类杀虫剂滴滴涕(dichloro-diphenyl-trichloroethane, DDT)及其代谢物水平与月经短周期和未定义的“月经紊乱”之间存在关联。一项横断面研究^[11]调查了3 103名未怀孕的美国女性

接触农药杀虫剂与月经周期特征之间的关联发现,使用过任何种类杀虫剂的女性比从未使用过杀虫剂的女性月经周期更长、错过月经的概率增加以及月经间期出血持续时间减少。上海的一项出生队列研究^[12]发现,有机磷类杀虫剂代谢产物水平升高与月经周期不规则的发生风险增加、月经出血持续时间减少相关。

1.3 备孕时间延长

环境流行病学研究通常用污染物暴露水平与备孕女性成功受孕时间长短的相关性来评估污染物对女性生殖力的影响。备孕时间(time to pregnancy, TTP)被定义为导致怀孕的无保护性交月数^[13]。多项研究探讨了农药(含杀虫剂)暴露对夫妇TTP的影响。关于女性温室工人TTP的2项研究^[14-15]提示接触农药杀虫剂可能是女性TTP延长的因果链上的一部分:其中一项横断面研究^[14]收集了492名丹麦花卉温室女工怀孕的信息,发现在工作中喷洒杀虫剂时不戴手套的女工比工作中一直戴手套的女工所需TTP更长;另一项在哥伦比亚进行的横断面研究^[15]收集了2 085名初孕女性TTP的信息,发现从事花卉生产2年以上的女工比从事其他行业的女工具有明显更长的TTP。一项法国出生队列研究^[16]观察到脐带血清有机氯类杀虫剂代谢产物滴滴伊(dichloro-diphenyl-dichloroethylene, DDE)水平升高与母亲TTP延长有关。AXMON等^[17]开展的队列研究也发现居住在格陵兰、华沙和哈尔科夫的女性血清DDE水平与TTP延长相关。一项中国队列研究^[18]发现上海备孕女性尿中有机磷类杀虫剂代谢产物二乙基硫代磷酸酯(diethylthiophosphate, DETP)和3-PBA浓度高的女性TTP较长,提示有机磷和拟除虫菊酯类杀虫剂的内暴露水平和女性生殖力存在负相关。但也有研究,例如意大利的一项回顾性研究^[19],则未发现女性农业相关工作者的农药暴露与TTP的相关性。

1.4 不孕

根据不孕症的临床定义,将TTP>12个月的人群定义为不孕^[20]。多项研究探索了农药杀虫剂暴露与女性不孕症之间的关联。德国的一项横断面研究^[21]发现,血清DDT及其代谢产物DDE浓度较高的女性妊娠率显著偏低。2项病例对照研究^[22-23]观察到职业暴露于农药杀虫剂的女性发生不孕的风险增

加。巴西的一项病例对照研究^[24]报告了与DDE暴露相关的不孕症发生率显著升高,且自然妊娠妇女血清DDE水平显著低于接受不孕症药物治疗的妇女。加拿大的一项回顾性队列研究^[25]发现农场女性接触6种特定种类杀虫剂与生育力下降有关。上海的一项队列研究^[26]发现,辅助生殖女性孕前尿液中有机磷类杀虫剂代谢产物磷酸二甲酯(dimethylphosphate, DMP)和磷酸二乙酯(diethylphosphate, DEP)暴露水平高于普通自然受孕女性,提示产前有机磷类杀虫剂暴露可能与女性生育能力下降有关。上海的另一项队列研究^[18]发现有机磷类杀虫剂代谢产物DETP和拟除虫菊酯类杀虫剂代谢产物3-PBA的暴露会增加女性不孕风险。

1.5 自然流产

自然流产被定义为在妊娠不足28周而自然终止妊娠^[27]。多项研究报道了职业接触农药杀虫剂的妇女发生自然流产的风险增加。中国的一项病例对照研究^[28]发现,孕妇尿中有机磷类杀虫剂代谢产物浓度的升高增加了自然流产的发生风险。另一项关注中国纺织女工的病例对照研究^[29]发现,孕妇接触DDT导致发生自然流产的风险增加,且与对照组相比,病例组血清DDE水平显著偏高。2项meta分析^[8,30]结果表明,自然流产与农药(含杀虫剂)暴露相关,合并后的OR值分别为2.43(95%CI 1.63~3.62)和1.52(95%CI 1.04~2.21),说明农药(含杀虫剂)暴露是自然流产的危险因素。

1.6 女性内生殖器官相关疾病

女性内生殖器官的器质性病变是女性生殖功能不全的主要原因。埃及的一项横断面研究^[31]发现拟除虫菊酯类杀虫剂暴露水平与妇女子宫内厚度呈正相关。中国一项病例对照研究^[5]显示,妇女暴露于高水平拟除虫菊酯类杀虫剂会使其患POI的风险增加。美国^[32]和意大利^[33]的病例对照研究显示,有机氯类杀虫剂暴露会增加妇女患子宫内异位症的风险。中国的一项病例对照研究^[34]发现多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)患者的血清样本中DDT水平显著高于对照组。美国一项以有机磷类杀虫剂为重点的农业健康研究^[35]结果表明,暴露于二嗪农的妇女发生卵巢癌的风险升高。

2 农药杀虫剂雌性生殖毒性的可能机制

2.1 干扰下丘脑-垂体-性腺轴

HPG轴在雌性生殖系统调控中扮演重要角色,其形成的反馈回路维持着内分泌系统稳定并通过控制卵巢和子宫周期来调节生殖功能^[36]。农药杀虫剂可通过干扰HPG轴,从而发挥内分泌干扰作用,引起生殖毒性^[37]。

尽管HPG轴的3个系统在正常生殖功能中都发挥着重要作用,但下丘脑中的促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)神经元是该系统的主要驱动力^[38]。有研究报告了农药杀虫剂对下丘脑GnRH的直接影响:一项研究^[39]发现较高浓度氯氰菊酯(500 $\mu\text{g/L}$ 和5 000 $\mu\text{g/L}$)染毒的小鼠下丘脑外植体GnRH脉冲间隔显著降低,表明可能导致下丘脑功能障碍。另有研究^[40-41]表明农药杀虫剂对下丘脑没有直接影响,但其研究结果显示拟除虫菊酯类杀虫剂染毒的小鼠午后LH没有正常升高且性行为受到抑制,表明农药杀虫剂可能间接导致了下丘脑缺陷。以上证据表明,农药杀虫剂可能通过直接或间接作用对下丘脑造成损害,而引起潜在的生殖毒性。

垂体前叶中的促性腺激素细胞在HPG轴中至关重要,它是下丘脑和生殖细胞库释放GnRH以及性腺分泌性类固醇之间的中介^[42]。FSH和LH直接参与性腺功能调控^[43]。多项体内研究也报道了农药杀虫剂暴露对垂体促性腺激素的影响。氰戊菊酯抑制LH在下午正常升高并延迟雌性大鼠的青春期^[40]。氯氰菊酯还可诱导小鼠垂体组织中3个促性腺激素亚基基因[绒毛膜促性腺激素 α 亚基(common glycoprotein α subunit, CG α)、LH β 和FSH β]的表达,并显著上调鼠垂体促性腺激素细胞系中LH和FSH的蛋白质水平^[44]。多种农药杀虫剂混合物(敌敌畏、三氯杀螨醇、狄氏剂、硫丹和氯菊酯)可使成年雌性大鼠血清FSH水平升高,动情周期明显缩短^[45]。以上动物试验的研究结果表明,垂体促性腺激素细胞可能是农药杀虫剂暴露的重要目标内分泌靶点。

性腺位于HPG轴的下游,由垂体促性腺激素细胞分泌的LH和FSH直接驱动^[46]。农药杀虫剂还可

能通过对性腺（如卵巢卵泡、卵巢黄体、子宫等）的影响来降低雌性生育能力。

已有研究表明农药杀虫剂会对卵泡生长产生不利影响。有研究发现拟除虫菊酯类杀虫剂可使大鼠卵巢卵泡闭锁和退化，且退行性变化呈剂量依赖性^[47]、卵巢卵泡数量减少^[48-49]、卵泡发育各个阶段的卵泡直径减小^[50]；还可使具有完全减数分裂能力的猪卵母细胞的体外成熟显著延迟^[51]。在雌性生殖周期中，卵母细胞的成熟是早期发育的关键过程，如果卵母细胞在关键过程中受到环境化学物质的干扰，卵母细胞及随后的胚胎发育也会受到影响^[52]。新烟碱类杀虫剂可使小鼠卵母细胞发育延迟、卵母细胞数量降低、体外卵母细胞成熟后囊泡破裂和极体排出的比例降低、从输卵管获得的受精卵数量减少^[53]。此外，马拉硫磷可通过增加卵泡闭锁的发生率来干扰正常的卵巢功能^[54]。

农药杀虫剂还会影响卵巢黄体的发育。黄体由排卵后的卵泡发育而成，并通过黄体酮分泌在调节生殖周期和维持妊娠中发挥关键作用^[55-56]。已有多项研究^[47,57-58]观察到了拟除虫菊酯类杀虫剂可诱导黄体细胞的形态学和组织学损伤，例如，可在暴露于氯菊酯的大鼠卵巢黄体细胞层中以剂量依赖性方式检测到空泡化、分散的细胞质和退化的细胞附着^[47]。另有研究^[44]发现暴露于多种农药杀虫剂混合物（敌敌畏、三氯杀螨醇、狄氏剂、硫丹和氯菊酯）可使成年雌性大鼠黄体数量显著减少，且大鼠发情周期显著变化。

子宫内的特殊环境对于在哺乳动物繁殖中成功植入胚胎至关重要。有研究^[59]报道， β -氯氰菊酯可能通过抑制子宫内膜和子宫内膜上的胞饮突的发育来降低雌性小鼠的生育能力，表现为 β -氯氰菊酯染毒组小鼠子宫内膜形态受损、胚胎植入部位的平均数量减少。

农药杀虫剂对以上性腺结构和功能的影响可能通过对生殖激素的调节来实现。生殖激素，如 E_2 和黄体酮（progesterone, P_4 ）是卵巢颗粒细胞合成的主要类固醇激素，在调节子宫环境、生殖组织的生长和分化以及维持生育能力方面发挥着至关重要的作用^[60]。多项研究报道了农药杀虫剂对卵巢类固醇激素水平的影响。一项研究^[61]发现，氯氰菊酯暴露降低了兔血浆 E_2 浓度，减少排卵位点数和胚胎数量，从而降低了分娩率。另有体内外研究^[62-63]表明，暴露于氰戊

菊酯会减少人或大鼠颗粒细胞中 E_2 和 P_4 的产生。三唑磷暴露显著改变了成年雌性Wistar大鼠的发情周期，并显著改变了雌激素/孕激素平衡（血浆 E_2 水平升高且 P_4 水平降低），且在三唑磷暴露的雌性大鼠卵巢组织中观察到卵泡闭锁增加及卵巢表面上皮高度增加^[64]。吡虫啉暴露可诱导雌性Wistar大鼠卵巢病理形态学变化及激素失衡，具体表现为：大鼠卵巢重量下降，卵泡、窦卵泡和闭锁卵泡呈显著性病理形态变化；血清FSH水平升高，LH和 P_4 水平降低^[65]，表明吡虫啉暴露可能通过干扰生殖激素的平衡从而对雌性大鼠卵巢产生毒性作用。

农药杀虫剂还可以影响生殖激素受体的表达。一项研究^[53]发现，噻虫嗪暴露可破坏小鼠卵巢雌性激素受体的表达，表现为小鼠卵巢中促卵泡激素受体（follicle stimulating hormone receptor, FSHR）、抗苗勒管激素受体（anti-Mullerian hormone receptor, AMHR）、雌激素受体 β （estrogen receptor β , ER β ）和促黄体激素受体（luteinizing hormone receptor, LHR）的表达下降。FSHR的表达降低，表明颗粒细胞中雌激素的产生减少，从而导致卵泡发育受阻；同时，AMHR和ER β 的表达降低，表明卵巢储备潜力降低；随着卵泡的生长，颗粒细胞增殖并开始合成LHR以促进卵母细胞成熟和排卵，LHR水平降低表明颗粒细胞处于次优状态。

农药杀虫剂还可通过干扰生殖系统相关酶活性来破坏性激素间的稳态平衡，使雌性生殖器官发生病理生化变化，继而导致雌性生殖异常。生殖系统相关酶，如卵巢乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）和 3β -羟类固醇脱氢酶（ 3β -hydroxysteroid dehydrogenase, 3β -HSD）等，参与多个与雌性生殖相关的生理过程，如卵泡发育和性激素分泌等^[66]。已有研究报道农药杀虫剂可干扰生殖系统相关酶活性。氯氰菊酯暴露可致雌性大鼠卵巢退行性变化，表现为卵泡闭锁增加，并降低卵巢LDH和 3β -HSD含量^[50]。氰戊菊酯和联苯菊酯可抑制大鼠卵巢颗粒细胞或大鼠窦前卵泡中类固醇生成急性调节蛋白（steroidogenic acute regulatory protein, StAR）和细胞色素P450侧链切割酶（cytochrome P450 cholesterol side chain cleavage enzyme, $P450_{scc}$ ）基因的表达^[67-68]。由于StAR和 $P450_{scc}$ 是参与类固醇合成的重要调节剂或酶，拟除虫菊酯对类固醇生成的下调可能归因于这些基因表达的抑制。

2.2 诱导氧化应激

氧化应激是农药杀虫剂暴露造成雌性生殖功能损害的重要机制之一^[69]。氧化应激是由活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生的负面影响,其中,过氧化氢(hydrogen peroxide, H_2O_2)是ROS的重要成员;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx/GSH-Px)等抗氧化酶在抵抗氧化应激中起关键作用^[70]。

已有研究^[71]提示农药杀虫剂可能通过干扰雌性生殖器官组织的氧化应激和抗氧化应激系统来降低雌性生殖力。 β -氯氰菊酯暴露显著降低了雌性小鼠的成功妊娠率,且雌性小鼠子宫组织中8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHdG)和DNA-蛋白质交联(DNA-protein crosslink, DPC)系数显著增加,氧化应激相关的生物标志物[ROS、一氧化氮(nitric oxide, NO)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)]浓度显著升高,而内源性酶抗氧化剂(SOD、CAT和GSH-PX)的浓度显著降低^[71]。8-OHdG是DNA氧化的主要产物之一,是生物系统中被广泛接受的氧化性DNA损伤的生物标志物^[72]。MDA被认为是脂质过氧化的最终产物^[71]。这些结果表明, β -氯氰菊酯暴露通过诱导子宫中的氧化应激影响了雌性小鼠的生殖功能。

2.3 诱导生殖细胞凋亡

雌性生殖健康和生育力与卵巢的卵泡储备和功能密切相关^[73]。卵母细胞成熟是繁殖的关键过程并且容易受到外源物质影响,早期细胞凋亡在决定细胞命运中起主要作用^[74],并被认为是影响卵母细胞成熟的一种重要的途径^[75]。此外,过高的颗粒细胞死亡率会破坏颗粒细胞和卵母细胞的间隙连接,导致信号传递和营养传递失败,抑制卵母细胞生长并导致卵泡闭锁,使卵母细胞质量下降并导致卵巢功能受损^[76]。

有研究^[53]指出,噻虫嗪暴露可诱导小鼠卵巢颗粒细胞凋亡、细胞凋亡相关蛋白(caspase-3和Bax)的表达上调及抗凋亡蛋白[B淋巴细胞瘤2(B-cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2)]的表达下调,并降低小鼠卵巢中卵母细胞的数量和卵母细胞的发育能力。马拉硫磷可诱导小鼠卵巢颗粒细胞凋亡,表现为

颗粒细胞早期凋亡率和总凋亡率显著升高、卵巢切片中末端脱氧核糖核苷酸转移酶介导的dUTP缺口末端标记[terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP-biotin nick end labeling, TUNEL]的阳性卵泡比例增加、促凋亡蛋白(caspase-3和caspase-9)的蛋白水平显著上调而抗凋亡蛋白(Bcl-2)的蛋白水平下调^[77]。体外暴露于溴氰菊酯可诱导卵母细胞减数分裂停滞、早期细胞凋亡和自噬,分别表现为卵母细胞减数分裂成熟期间的纺锤体形态和染色体排列异常、早期凋亡率显著增加、自噬通路关键调控因子[微管相关蛋白1轻链3(limestone calcined clay cement, LC3)、自噬相关基因-12 (autophagy-related 12 gene, Atg12)、Atg14和Beclin1]的表达增加,并降低小鼠卵母细胞发育能力和受精潜力,表现为卵母细胞生泡破裂百分比和第一极体排出率显著降低^[74]。

总而言之,农药杀虫剂可以在不同水平上对雌性生殖功能产生不利影响:在分子水平上,可使类固醇激素生成失调;在细胞水平上,可抑制生殖细胞增殖及降低其活力,也可诱导生殖细胞凋亡;在器官水平,农药杀虫剂还会诱发雌性生殖器官的病理生化变化。

3 总结与展望

本文回顾了有关农药杀虫剂暴露对女性生殖健康影响的既往环境流行病学研究,发现目前的研究多集中于农药杀虫剂暴露与月经周期的紊乱、生育能力的下降、备孕时间的延长、自然流产的发生以及女性内生殖器官疾病等有关。然而目前关于农药杀虫剂暴露对女性生育力影响的人群流行病学研究仍处于起步阶段,且存在一定的局限性:多数研究主要通过问卷调查或电话采访的形式收集农药暴露相关信息,无法区分特定农药杀虫剂种类与女性生殖健康的相关性;研究多为病例对照研究或者横断面研究,其农药杀虫剂暴露评估多为回顾性或根据当时产生的结局进行估计,无法证实暴露与结局间的因果关系;且研究对象多集中于农药职业暴露女性,例如在农场工作的女工,而未充分考虑到农药杀虫剂暴露对普通人群的影响。未来人群研究可以从以下几个方面继续开展:通过定量检测农药暴露水平而非粗略估计农药暴露信息开展对女性生育力影响的研究;开展具有充足样本量的前瞻性人群研究以增加因果关系的可靠性;关注普

通女性农药杀虫剂暴露状况及其对女性生育的影响,更能反映一般人群的实际状况。另外,随着农药配伍使用和混配农药的大量生产和使用,现实中多种农药杀虫剂往往同时存在,然而目前就多种农药杀虫剂残留对人类生殖健康影响的交互作用的研究还相对较少。因此,普通人群长期低剂量暴露于不同种类农药杀虫剂的共同作用对女性生殖功能的影响有待深入研究。

另外,本文还进一步探讨了农药杀虫剂暴露可能产生的雌性生殖毒性的潜在机制,发现农药杀虫剂可能通过干扰HPG轴、诱导氧化应激及生殖细胞凋亡等途径影响雌性生殖健康。之后应继续加深对生殖毒性分子机制的研究,如进一步探讨是否具有联合毒性作用、多代效应以及可行的干预保护措施等,并将毒理学基础研究的发现转化为可用于人类健康风险评估的可度量指标并筛选出敏感的生物标志物,以利于更

有效地评价农药杀虫剂暴露对女性的不良生殖健康效应。

利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

作者贡献/Authors' Contributions

卢婧、张善宇参与了论文的写作和修改,田英参与了论文的审阅与修订。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The manuscript was drafted and revised by LU Qi and ZHANG Shanyu. The manuscript was reviewed and edited by TIAN Ying. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

• Received: 2022-02-15

• Accepted: 2022-06-18

• Published online: 2022-12-28

参 · 考 · 文 · 献

- [1] TOMIZAWA M, CASIDA J E. Neonicotinoid insecticide toxicology: mechanisms of selective action[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2005, 45: 247-268.
- [2] 束放,熊延坤,韩梅. 2015年我国农药生产与使用概况[J]. *农药科学与管理*, 2016, 37(7): 1-6.
SU F, XIONG Y K, HAN M. Overview of China's pesticide production and usage in 2015[J]. *Pestic Sci Adm*, 2016, 37(7): 1-6.
- [3] BRETVELD R W, THOMAS C M G, SCHEEPERS P T J, et al. Pesticide exposure: the hormonal function of the female reproductive system disrupted? [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2006, 4: 30.
- [4] JUREWICZ J, RADWAN P, WIELGOMAS B, et al. Exposure to pyrethroid pesticides and ovarian reserve[J]. *Environ Int*, 2020, 144: 106028.
- [5] LI C M, CAO M F, MA L J, et al. Pyrethroid pesticide exposure and risk of primary ovarian insufficiency in Chinese women[J]. *Environ Sci Technol*, 2018, 52(5): 3240-3248.
- [6] WHITWORTH K W, BAIRD D D, STEINER A Z, et al. Anti-Müllerian hormone and lifestyle, reproductive, and environmental factors among women in rural South Africa[J]. *Epidemiology*, 2015, 26(3): 429-435.
- [7] HARLOW S D, EPHROSS S A. Epidemiology of menstruation and its relevance to women's health[J]. *Epidemiol Rev*, 1995, 17(2): 265-286.
- [8] 孔文明,陈金磊,肖国兵. 长期农药接触对女性生殖系统功能影响的meta分析[J]. *浙江预防医学*, 2011, 23(1): 22-24.
KONG W M, CHEN J L, XIAO G B. Meta-analysis on the influence of long-term exposure to pesticides on female reproductive system[J]. *Zhejiang Prev Med*, 2011, 23(1): 22-24.
- [9] WINDHAM G, MITCHELL P, PETREAS M, et al. Exposure of DDT and metabolites in relation to menstrual cycle length among Laotian immigrants[C]//*Epidemiology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002, 13(4): S198-S198.
- [10] HP C, SE B, NN W, et al. Pesticides and US farm labor families[J]. *Rocky Mt Med J*, 1973, 70: 27-31.
- [11] FARR S L, COOPER G S, CAI J, et al. Pesticide use and menstrual cycle characteristics among premenopausal women in the Agricultural Health Study[J]. *Am J Epidemiol*, 2004, 160(12): 1194-1204.
- [12] ZHANG Y, JI L, HU Y, et al. Exposure to organophosphate pesticides and menstrual cycle characteristics in Chinese preconceptional women[J]. *Am J Epidemiol*, 2020, 189(5): 375-383.
- [13] 张亚,郭桐君,蒋丽芳,等. 河南省备孕妇女妊娠等待时间的影响因素分析[J]. *中国计划生育学杂志*, 2021, 29(7): 1331-1334.
ZHANG Y, GUO T J, JIANG L F, et al. Analysis of the influencing factors on time to pregnancy of women of childbearing age who wanted to pregnancy in Henan province[J]. *Chin J Fam Plann*, 2021, 29(7): 1331-1334.
- [14] BRETVELD R, ZIELHUIS G A, ROELEVELD N. Time to pregnancy among female greenhouse workers[J]. *Scand J Work Environ Health*, 2006, 32(5): 359-367.
- [15] IDROVO A J, SANIN L H, COLE D, et al. Time to first pregnancy among women working in agricultural production[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2005, 78(6): 493-500.
- [16] CHEVRIER C, WAREMBOURG C, GAUDREAU E, et al. Organochlorine pesticides, polychlorinated biphenyls, seafood consumption, and time-to-pregnancy[J]. *Epidemiology*, 2013, 24(2): 251-260.
- [17] AXMON A, THULSTRUP A M, RIGNELL-HYDBOM A, et al. Time to pregnancy as a function of male and female serum concentrations of 2, 2',4, 4',5, 5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1, 1-dichloro-2, 2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (p, p'-DDE)[J]. *Hum Reprod*, 2006, 21(3): 657-665.
- [18] HU Y, JI L, ZHANG Y, et al. Organophosphate and pyrethroid pesticide exposures measured before conception and associations with time to pregnancy in Chinese couples enrolled in the Shanghai birth cohort[J]. *Environ Health Perspect*, 2018, 126(7): 077001.
- [19] LAURIA L, SETTIMI L, SPINELLI A, et al. Exposure to pesticides and time to pregnancy among female greenhouse workers[J]. *Reprod Toxicol*, 2006, 22(3): 425-430.
- [20] 寇彩云. 女性不孕症及其影响因素的流行病学研究分析[J]. *山西职工医学院学报*, 2017, 27(1): 50-51.
KOU C Y. Analysis of epidemiological studies on female infertility



- and the factors[J]. Shanxi Zhigong Yixueyuan Xuebao, 2017, 27(1): 50-51.
- [21] WEISS J M, BAUER O, BLÜTHGEN A, et al. Distribution of persistent organochlorine contaminants in infertile patients from Tanzania and Germany[J]. J Assist Reprod Genet, 2006, 23(9/10): 393-399.
- [22] FUORTES L, CLARK M K, KIRCHNER H L, et al. Association between female infertility and agricultural work history[J]. Am J Ind Med, 1997, 31(4): 445-451.
- [23] SMITH E M, HAMMONDS-EHLERS M, CLARK M K, et al. Occupational exposures and risk of female infertility[J]. J Occup Environ Med, 1997, 39(2): 138-147.
- [24] BASTOS A M X, SOUZA M D, ALMEIDA FILHO G L, et al. Organochlorine compound levels in fertile and infertile women from Rio de Janeiro, Brazil[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2013, 57(5): 346-353.
- [25] CURTIS K M, SAVITZ D A, WEINBERG C R, et al. The effect of pesticide exposure on time to pregnancy[J]. Epidemiology, 1999, 10(2): 112-117.
- [26] 胡培培, 高宇, 赵九如, 等. 上海地区辅助生殖女性孕前有机磷农药暴露对子代出生结局的影响[J]. 同济大学学报(医学版), 2020, 41(5): 567-574.
- HU P P, GAO Y, ZHAO J R, et al. Birth outcomes in pregnant women with assisted reproductive technology exposure to organophosphate pesticides in Shanghai[J]. J Tongji Univ (Med Sci), 2020, 41(5): 567-574.
- [27] 陈伟萍, 潘海滔, 张涛. 103例自然流产组织的染色体微阵列结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2021, 29(3): 392-394.
- CHEN W P, PAN H T, ZHANG T. Chromosomal microarray analysis on 103 cases of spontaneous abortion[J]. Chin J Birth Health & Heredity, 2021, 29(3): 392-394.
- [28] 徐庆华. 妇女早孕期有机磷农药暴露与胎儿发育的相关性研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- XU Q H. The associations between maternal exposure to organophosphate pesticide during early pregnancy and fetal development[D]. Kunming: Kunming Medical University, 2020.
- [29] KORRICK S A, CHEN C, DAMOKOSH A I, et al. Association of DDT with spontaneous abortion: a case-control study[J]. Ann Epidemiol, 2001, 11(7): 491-496.
- [30] 闰绍妹, 翟庆峰, 邢杰, 等. 农民农药暴露与不良妊娠结局关系的meta分析[J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2012, 30(11): 859-862.
- YAN S M, ZHAI Q F, XIN J, et al. Relationship between pesticide exposure and adverse pregnancy outcomes among farmers: a meta-analysis[J]. Chin J Ind Hyg Occup Dis, 2012, 30(11): 859-862.
- [31] AL-HUSSAINI T K, ABDELALEEM A A, ELNASHAR I, et al. The effect of follicular fluid pesticides and polychlorinated biphenyls concentrations on intracytoplasmic sperm injection (ICSI) embryological and clinical outcome[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 220: 39-43.
- [32] UPSON K, DE ROOS A J, THOMPSON M L, et al. Organochlorine pesticides and risk of endometriosis: findings from a population-based case-control study[J]. Environ Health Perspect, 2013, 121(11/12): 1319-1324.
- [33] PORPORA M G, MEDDA E, ABBALLE A, et al. Endometriosis and organochlorinated environmental pollutants: a case-control study on Italian women of reproductive age[J]. Environ Health Perspect, 2009, 117(7): 1070-1075.
- [34] GUO Z Z, QIU H L, WANG L L, et al. Association of serum organochlorine pesticides concentrations with reproductive hormone levels and polycystic ovary syndrome in a Chinese population[J]. Chemosphere, 2017, 171: 595-600.
- [35] LERRO C C, KOUTROS S, ANDREOTTI G, et al. Organophosphate insecticide use and cancer incidence among spouses of pesticide applicators in the Agricultural Health Study[J]. Occup Environ Med, 2015, 72(10): 736-744.
- [36] 曹素梅, 万雪萍, 严美姣, 等. miRNAs介导下丘脑-垂体-性腺轴调控动物生殖的研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2017, 53(1): 1-6.
- CAO S M, WAN X P, YAN M J, et al. Research progress on miRNAs-mediated HPG axis in regulating animal reproduction[J]. Chin J Anim Sci, 2017, 53(1): 1-6.
- [37] YE X Q, LIU J. Effects of pyrethroid insecticides on hypothalamic-pituitary-gonadal axis: a reproductive health perspective[J]. Environ Pollut, 2019, 245: 590-599.
- [38] DICKERSON S M, GORE A C. Estrogenic environmental endocrine-disrupting chemical effects on reproductive neuroendocrine function and dysfunction across the life cycle[J]. Rev Endocr Metab Disord, 2007, 8(2): 143-159.
- [39] YE X Q, LI F X, ZHANG J Y, et al. Pyrethroid insecticide cypermethrin accelerates pubertal onset in male mice via disrupting hypothalamic-pituitary-gonadal axis[J]. Environ Sci Technol, 2017, 51(17): 10212-10221.
- [40] PINE M D, HINEY J K, LEE B, et al. The pyrethroid pesticide esfenvalerate suppresses the afternoon rise of luteinizing hormone and delays puberty in female rats[J]. Environ Health Perspect, 2008, 116(9): 1243-1247.
- [41] SOLATI J. Alterations of sexual behavior and plasma concentrations of pituitary/gonadal hormones after early-life exposure of mice to cypermethrin[J]. Neurophysiology, 2012, 44(3): 229-233.
- [42] BLISS S P, NAVRATIL A M, XIE J J, et al. GnRH signaling, the gonadotrope and endocrine control of fertility[J]. Front Neuroendocrinol, 2010, 31(3): 322-340.
- [43] 郝建明, 陈实平, 陈克铨. 垂体促性腺激素细胞[J]. 解剖学报, 1995, 26(3): 332-335.
- HAO J M, CHEN S P, CHEN K Q. Pituitary gonadotropin cells[J]. Acta Anatomica Sinica, 1995, 26(3): 332-335.
- [44] PASCOTTO V M, GUERRA M T, FRANCI J A, et al. Effects of a mixture of pesticides on the adult female reproductive system of Sprague-Dawley, Wistar, and Lewis rats[J]. J Toxicol Environ Health A, 2015, 78(9): 602-616.
- [45] LI F X, MA H H, LIU J. Pyrethroid insecticide cypermethrin modulates gonadotropin synthesis via calcium homeostasis and ERK1/2 signaling in LβT2 mouse pituitary cells[J]. Toxicol Sci, 2018, 162(1): 43-52.
- [46] 王根林. 下丘脑-垂体-性腺轴在动物生殖中的作用[J]. 畜牧与兽医, 1997, 29(4): 182-184.
- WANG G L. The role of hypothalamic-pituitary-gonadal axis in animal reproduction[J]. Anim Husb Vet Med, 1997, 29(4): 182-184.
- [47] KOTIL T, YÖN N D. The effects of permethrin on rat ovarian tissue morphology[J]. Exp Toxicol Pathol, 2015, 67(3): 279-285.
- [48] GREWAL K K, SANDHU G S, KAUR R, et al. Toxic impacts of cypermethrin on behavior and histology of certain tissues of albino rats[J]. Toxicol Int, 2010, 17(2): 94-98.
- [49] GUERRA M T, DE TOLEDO F C, KEMPINAS W D. *In utero* and lactational exposure to fenvalerate disrupts reproductive function in female rats[J]. Reprod Toxicol, 2011, 32(3): 298-303.
- [50] SANGHA G K, KAUR K, KHERA K S. Cypermethrin induced pathological and biochemical changes in reproductive organs of female rats[J]. J Environ Biol, 2013, 34(1): 99-105.
- [51] PETR J, CHMELÍKOVÁ E, ZALMANOVÁ T, et al. Pyrethroids cypermethrin, deltamethrin and fenvalerate have different effects on *in vitro* maturation of pig oocytes at different stages of growth[J]. Animal, 2013, 7(1): 134-142.
- [52] VAN WOUDEBERG A B, GRÖLLERS-MULDERIJ M, SNEL C, et al. The bovine oocyte *in vitro* maturation model: a potential tool for reproductive toxicology screening[J]. Reprod Toxicol, 2012, 34(2): 251-260.
- [53] LIU Y, HE Q K, XU Z R, et al. Thiamethoxam exposure induces endoplasmic reticulum stress and affects ovarian function and oocyte development in mice[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(6): 1942-1952.
- [54] BHARDWAJ J K, SARAF P. Malathion-induced granulosa cell apoptosis in caprine antral follicles: an ultrastructural and flow cytometric analysis[J]. Microsc Microanal, 2014, 20(6): 1861-1868.
- [55] OLIVEIRA M, MARIA V L, AHMAD I, et al. Contamination

- assessment of a coastal lagoon (Ria de Aveiro, Portugal) using defence and damage biochemical indicators in gill of *Liza aurata*-An integrated biomarker approach[J]. Environ Pollut, 2009, 157(3): 959-967.
- [56] NARA B S, DARMADJA D, FIRST N L. Effect of removal of follicles, corpora lutea or ovaries on maintenance of pregnancy in swine[J]. J Anim Sci, 1981, 52(4): 794-801.
- [57] AFZAL GILL S, RIZVI F, ZARGHAM KHAN M, et al. Toxic effects of cypermethrin and methamidophos on bovine corpus luteal cells and progesterone production[J]. Exp Toxicol Pathol, 2011, 63(1/2): 131-135.
- [58] HE J, CHEN J F, LIU R, et al. Fenvalerate-induced alterations in calcium homeostasis in rat ovary[J]. Biomed Environ Sci, 2006, 19(1): 15-20.
- [59] ZHOU Y J, WANG X D, XIAO S, et al. Exposure to beta-cypermethrin impairs the reproductive function of female mice[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2018, 95: 385-394.
- [60] DA SILVA FARIA T, DE BITTENCOURT BRASIL F, SAMPAIO F J B, et al. Effects of maternal undernutrition during lactation on estrogen and androgen receptor expressions in rat ovary at puberty[J]. Nutrition, 2010, 26(10): 993-999.
- [61] KHATAB A E, HASHEM N M, EL-KODARY L M, et al. Evaluation of the effects of cypermethrin on female reproductive function by using rabbit model and of the protective role of Chinese propolis[J]. Biomed Environ Sci, 2016, 29(10): 762-766.
- [62] CHEN J F, CHEN H Y, LIU R, et al. Effects of fenvalerate on steroidogenesis in cultured rat granulosa cells[J]. Biomed Environ Sci, 2005, 18(2): 108-116.
- [63] HE J, CHEN J F, LIU R, et al. Alterations of FSH-stimulated progesterone production and calcium homeostasis in primarily cultured human luteinizing-granulosa cells induced by fenvalerate[J]. Toxicology, 2004, 203(1/2/3): 61-68.
- [64] SHARMA D, SANGHA G K, KHERA K S. Triazophos-induced oxidative stress and histomorphological changes in ovary of female Wistar rats[J]. Pestic Biochem Physiol, 2015, 117: 9-18.
- [65] 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.
- [66] 王大延,王晶晶,聂亚光,等. 有机氯农药硫丹的生殖毒性及其机制研究进展[J]. 生态毒理学报, 2017, 12(4): 34-44.
- WANG D Y, WANG J J, NIE Y G, et al. Reproductive toxicity of organochlorine pesticide endosulfan and its mechanism[J]. Asian J Ecotoxicol, 2017, 12(4): 34-44.
- [67] FEI J, QU J H, DING X L, et al. Fenvalerate inhibits the growth of primary cultured rat preantral ovarian follicles[J]. Toxicology, 2010, 267(1/2/3): 1-6.
- [68] LIU J, YANG Y, YANG Y, et al. Disrupting effects of bifenthrin on ovulatory gene expression and prostaglandin synthesis in rat ovarian granulosa cells[J]. Toxicology, 2011, 282(1/2): 47-55.
- [69] 曾凡夫,段燕英. 氨基甲酸酯类农药生殖毒性及其机制研究进展[J]. 卫生研究, 2016, 45(1): 159-162.
- ZENG F F, DUAN Y Y. Progress of research on reproductive toxicity of carbamate pesticides and its mechanism[J]. J Hyg Res, 2016, 45(1): 159-162.
- [70] SIES H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants[J]. Exp Physiol, 1997, 82(2): 291-295.
- [71] ZHOU Y J, HUANG H R, ZHOU J, et al. Beta-cypermethrin exposure affects female reproduction by enhancing oxidative stress in mice uterine tissue[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2018, 98: 284-290.
- [72] SHI L Y, ZHANG J J, LAI Z W, et al. Long-term moderate oxidative stress decreased ovarian reproductive function by reducing follicle quality and progesterone production[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0162194.
- [73] 张春晖,王晨虹,钱卫平. 原始卵泡激活的分子机制及临床应用进展[J]. 中国医师杂志, 2021(9): 1281-1285.
- ZHANG C H, WANG C H, QIAN W P. Progress in molecular mechanism and clinical application of primordial follicle activation[J]. J Chin Physician, 2021(9): 1281-1285.
- [74] JIA Z Z, ZHANG J W, ZHOU D, et al. Deltamethrin exposure induces oxidative stress and affects meiotic maturation in mouse oocyte[J]. Chemosphere, 2019, 223: 704-713.
- [75] ZHAO X M, HAO H S, DU W H, et al. Melatonin inhibits apoptosis and improves the developmental potential of vitrified bovine oocytes[J]. J Pineal Res, 2016, 60(2): 132-141.
- [76] LAN M, ZHANG Y, WAN X, et al. Melatonin ameliorates ochratoxin A-induced oxidative stress and apoptosis in porcine oocytes[J]. Environ Pollut, 2020, 256: 113374.
- [77] YONG W L, JIAO J H, KOU Z Y, et al. Resveratrol ameliorates malathion-induced estrus cycle disorder through attenuating the ovarian tissue oxidative stress, autophagy and apoptosis[J]. Reprod Toxicol, 2021, 104: 8-15.

[本文编辑] 张慧俊

