

· 研究论文 ·

拟除虫菊酯类农药对哺乳动物神经毒理的研究进展

黄海凤, 周炳, 赵美蓉, 刘维屏*

(浙江工业大学 环境科学研究中心, 杭州 310032)

摘要:对拟除虫菊酯类(SPs)农药对哺乳动物的神经毒理学研究过程及其最新进展进行了综述。拟除虫菊酯类农药是目前使用广泛的一类神经毒性杀虫剂,主要用于农业和卫生害虫的防治。已有研究结果显示拟除虫菊酯类农药对非靶标野生动物和人类的神经系统有一定的毒性作用,其对哺乳动物的神经毒性主要表现为急性和慢性神经毒性,而且其毒性作用与拟除虫菊酯类农药的立体结构相关,有一定的对映体选择性差异。

关键词:拟除虫菊酯; 神经毒性; 农药; 手性

中图分类号: TQ 450. 261

文献标志码: A

文章编号: 1008-7303(2007)03-0209-06

Research Advances in the Toxicity of Synthetic Pyrethroid Pesticides to Mammal Nervous Systems

HUANG Hai-feng, ZHOU Bing, ZHAO Mei-rong, LIU Weiping*

(Research Center of Environmental Science, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310032, China)

Abstract: The research advances of synthetic pyrethroids (SPs) in the toxicity to mammal nervous systems were reviewed. SPs are widely used in both agricultural and urban environments for insect control. Some studies showed that SPs display toxicity to wildlife and human nervous systems. It may cause acute and chronic neurotoxicity to mammal, and the stereoisomeric structure of SPs affects mammals neurotoxicity. There was some enantioselectivity of SPs in acute and chronic neurotoxicity to mammal.

Key words: synthetic pyrethroids; neurotoxicity; pesticides; chirality

拟除虫菊酯(Synthetic pyrethroids, SPs)是由天然除虫菊酯为基础发展起来的一类高效、安全的新颖杀虫剂,仅次于有机磷和氨基甲酸酯类化合物,迄今已商品化的SPs有近40个品种,约占世界杀虫剂市场的20%,主要用于农业和卫生害虫的防治。随着SPs的广泛使用,其所引起的环境问题也越来越受到人们的关注,特别是SPs作为一类具有神经毒性的杀虫剂,它们对哺乳动物神经系

统毒性作用的研究是环境毒理学的一个重要研究方向。近几年也有一些相关的研究综述^[1],但未见全面评价SPs农药对哺乳动物神经毒性的综述,尤其在对映体水平进行综述的文章几乎没有。本文将就SPs农药对哺乳动物神经的急性、慢性毒理学机理以及SPs农药神经毒理的对映体选择性差异的研究进行论述。

收稿日期: 2007-04-06; 修回日期: 2007-07-15.

作者简介: 黄海凤(1956-),女,教授,主要从事环境化学等方面的研究; *通讯作者(Author for correspondence): 刘维屏(1958-),男,博士,教授,博士生导师,主要从事手性化学、有机污染物的环境污染化学与毒理学等方面的研究. 联系电话: 0571-88320666; E-mail: w.liu@zjut.edu.cn

基金项目: 国家杰出青年基金项目(No. 20225721); 浙江省自然科学基金重大项目(No. Z506070).

1 拟除虫菊酯类农药对哺乳动物的神经毒性

SPs农药对哺乳动物的神经毒性可分为急性毒性和慢性毒性两部分。

1.1 SPs类农药对哺乳动物的急性神经毒性

在20世纪70年代以前,很少有关于天然菊酯和SPs农药对哺乳动物急性毒性的研究报告。1972年Shafer等首次研究了大鼠经口服和经静脉染毒菊酯、菊酯、丙烯菊酯(bioallethrin)后急性毒性的比较,结果发现经静脉注射天然菊酯和丙烯菊酯对大鼠具有明显的急性毒性,而口服染毒则表现出中等毒性^[1]。同时对苜蓿菊酯(resmethrin)的毒性研究还发现其急性毒性存在立体结构选择性^[2]。目前,有大量的关于SPs农药对哺乳动物急性毒性的研究结果,但是这些结果之间并不相互统一,尤其是在染毒途径和暴露方式方面,不同实验的结果也不相同。

1971年Elliott等首次在大鼠模型中系统地研究了SPs急性神经毒性综合症^[3]。经过口服和经静脉染毒烯丙菊酯、苜蓿菊酯和NRDC 108²(一种卡味菊酯类似物),大鼠表现出相似的中毒特征。1980年Verschoyle等对36种SPs急性毒性的研究可以视为SPs神经毒性研究里程碑似的工作^[4],他们对SPs神经毒性的分类一直沿用至今。SPs根据其位取代基不同,大致可分为两型:I型为无氰基取代基的拟除虫菊酯;II型为有氰基取代基的拟除虫菊酯。不同类型的SPs在动物中毒表现上也存在着明显的差异。I型拟除虫菊酯以产生震颤(Tremor)为主要特征,伴兴奋、多动、尖叫等行为,称“T综合症”;II型拟除虫菊酯以产生痉挛(Convulsion)、流涎(Salivation)为主要特征,伴咀嚼、抓搔、舔身、钻洞等行为,称“CS综合症”。但分型并不是绝对的,有些农药可同时出现两种综合症状。口服染毒和经静脉染毒后的区别主要在于中毒症状出现的时间长短,而对于SPs,根据其毒性的表现不同来分类和根据结构不同来分类的方法已广为人们所接受。

1.2 拟除虫菊酯类农药对哺乳动物的慢性神经毒性

SPs农药对哺乳动物神经系统慢性损伤的研究主要来源于对一些实验动物尤其是啮齿类动物长期低浓度的暴露实验和对人群职业暴露流行病学研究。2006年美国最新的研究结果显示^[5],

从1996年到2002年,加利福尼亚州对13种SPs农药的职业暴露进行流行病学调查,发现317例病例的发生与SPs农药暴露相关。在这7年间,加利福尼亚使用了13种SPs农药,总共达2100t,其中I型SPs 897t,占总量的42.7%,并且由I型SPs导致的病例数为220例,占总报告病例数的69.6%,氟氯氰菊酯(cyfluthrin)暴露导致的病例数为122例,占总报告病例数的55%,其余的病例与II型SPs农药的暴露有关。在这些病例中84.9%表现为对皮肤粘膜、眼睛和呼吸道粘膜的刺激,11%的病例表现为轻微的神毒性,并且由I型SPs农药造成的刺激比例远远高于II型SPs农药。在环境中,无论是人类还是其他哺乳动物,长期低浓度接触SPs农药的可能性很大,因此研究SPs农药对人类和其他哺乳动物长期低浓度暴露造成的影响及其影响机理是十分必要的。但是由于体内实验是在动物的整体水平上研究外源化合物与神经毒理的关系,其影响因素较多,所以关于慢性神经毒性的机理目前尚不明确。

2 拟除虫菊酯类农药对哺乳动物的神经毒性机制

2.1 拟除虫菊酯类农药对哺乳动物的神经毒性的生理机制

关于自然界中存在的除虫菊酯和SPs农药广泛使用所造成的神经毒性的研究是农药毒理学和神经毒理学的热点^[6],无论是急性还是慢性毒性。一般认为SPs农药通过对哺乳动物中枢神经和外周神经的损坏造成神经毒性作用,而且这种神经毒性作用和SPs农药的非靶标生物的状况相关,包括体质、年龄及其发育阶段等方面。

综合现有的研究结果认为,SPs农药神经毒理的分子机制是多方面的,主要包括:对脑组织生物膜的影响、对神经递质的影响、对神经信号传导过程的影响、对神经细胞的损伤机理等。

童英等通过对溴氰菊酯引起大鼠脑电变化方面的研究,发现脑电图呈现先兴奋后抑制的变化特征,而且染毒程度与脑电节律变化的速度和程度密切相关。采用大脑皮层贴敷及脑内核团微量注射方法,探查神经毒性作用靶点,发现其毒作用主要在中枢神经系统,对中枢神经系统多部位神经元皆有影响,对大脑皮层的影响最为显著^[7]。选择平衡能力、昼夜自主活动、整体活动动态变化

及学习记忆(T型水迷宫实验)等指标,观察杀灭菊酯在亚急性染毒时对神经行为的影响,发现杀灭菊酯可引起实验动物的运动协调能力降低^[8]。而多种体外的研究模型发现神经细胞较其他细胞对拟除虫菊酯更敏感,大多数SPs在低浓度时即可对神经细胞产生生长抑制作用,但是并不表现出明显的细胞毒性^[9~11]。在经 10^{-7} mol/L 溴氰菊酯处理的原代培养的中枢神经细胞中,可以诱导细胞凋亡的标记分子P53呈现高表达状态^[12,13]。SPs农药作用于神经细胞中的相关靶分子类型的种类很多,其中有相当一部分是与细胞增殖和凋亡相关的分子。

目前关于SPs农药与哺乳动物神经行为和神经生理关系的研究报道不多。McDaniel分析了二氯苯醚菊酯和氯氰菊酯对啮齿类动物神经行为的影响,结果发现它们对实验动物的神经行为和神经系统的功能都有一定的影响^[14,15]。对大鼠脑突触体膜的研究发现:含氰基的I型SPs可降低膜表面负电荷密度及膜的流动性,增加脂双层极性头部的活动程度,不含氰基的II型SPs能增加膜的流动性,但对脂双层极性头部的活动无明显影响^[16];而溴氰菊酯可增加多层脂质体中磷脂头部的运动及疏水尾的活动度,从而使磷脂膜的流动性升高。上述研究均表明,SPs对生物膜流动性的影响可能与其改变多种膜结合蛋白的功能有关^[17,18],而膜流动性的改变会导致神经行为的改变。除此以外SPs还会影响脑组织中参与能量代谢的一些相关酶。研究结果显示,二氯苯醚菊酯和氯氰菊酯可以改变神经突触细胞膜上的总的ATP酶和 Mg^{2+} 依赖的ATP酶活性^[19]。而ATP酶的活性也被认为是一种潜在的评价SPs神经毒性的生物标记分子。

神经递质物质是参与神经信号传导的重要组成部分,而SPs影响了对多种神经递质物质的释放。对神经递质的调节主要表现为在突触前体对神经递质释放的调节和在突触后体神经递质功能的调节两方面。研究发现SPs可以影响脑部不同部位神经递质的释放,在对自由活动大鼠的研究中发现拟除虫菊酯能够改变乙酰胆碱的释放^[20]。2005年Muhamm ad等的研究也发现,I型菊酯丙烯菊酯和II型菊酯氯氟氰菊酯(cyhalothrin)、溴氰菊酯可以影响大鼠的乙酰胆碱的释放和功能^[21]。这一研究小组2006年的研究又发现丙烯菊酯、氯氟氰菊酯、溴氰菊酯还可以影响大鼠中多巴胺的变

化^[22]。Hossain等的研究发现,菊酯类农药可能影响哺乳动物的乙酰胆碱的释放^[23]。国内学者利用标记的谷氨酸,研究SPs对大鼠脑突触小体谷氨酸摄取的影响,在所给剂量范围内,溴氰菊酯和氯菊酯可干扰脑组织高亲和性谷氨酸摄取机制的功能,其中以含氰基的溴氰菊酯作用较强。应用脑片放射性同位素标记羧基递质释放实验,以及体外观察拟除虫菊酯对大鼠额叶皮层兴奋性氨基酸释放过程的影响,发现4种SPs(溴氰菊酯、北京菊酯I号、II号和氯菊酯)对脑片静息态谷氨酸基础释放无明显作用,溴氰菊酯可促进脑片在50 mmol/L氯化钾去极化状态下谷氨酸的释放,表明SPs可能主要通过改变 Na^{+} 通道活性而增加突触前神经末梢兴奋性氨基酸递质谷氨酸的释放,干扰递质突触传递过程^[24,25]。

SPs有可能损伤哺乳动物的神经细胞,造成神经细胞的凋亡或神经细胞膜的损伤等。体内的研究结果显示,氰戊菊酯可以影响小鼠脑组织脂质的过氧化及抗过氧化能力^[26,27],提示氰戊菊酯可能通过影响脂质过氧化而影响细胞膜的完整性。分子生物学和细胞生物学的研究发现,有些菊酯类化合物可诱导神经细胞的凋亡,高浓度时会造成神经细胞的坏死。氰菊酯可以诱发大鼠神经细胞的凋亡,表现为分离的神经细胞DNA受到损伤,出现类似凋亡的形态学改变等,用流式细胞仪检测,发现大鼠大脑皮层、海马和小脑等部位DNA片段化的细胞数明显增加^[28],而且氯菊酯还可能通过抑制C-Fos的表达影响神经细胞的凋亡^[29]。而在以细胞模型为主的体外研究中也发现SPs可以影响神经细胞的生长。在大鼠PC12细胞模型中研究发现联苯菊酯可以显著抑制神经细胞的生长和延伸^[30]。

2.2 拟除虫菊酯类农药对哺乳动物离子通道的影响机理

哺乳动物神经系统中的各种离子通道都是SPs作用的潜在的靶位点,研究结果显示,SPs主要与电压门控钠离子通道相互作用,同时也与其他的离子通道有关。

电压门控钠离子通道在大多数传导兴奋的细胞中都有重要的意义,它可以造成钠离子的瞬间涌入^[31,32]。在SPs的靶标生物中,电压门控钠离子是最主要的靶位点,而哺乳动物的电压门控钠离子通道也是拟除虫菊酯毒性作用的重要靶分子。在不同的哺乳动物细胞中有多种电压门控钠

离子通道的亚型,一般都包括糖基化和磷酸化修饰位点。电压门控钠离子通道对钠离子具有高度的离子选择性,SPs与电压门控钠离子通道作用的结合位点因不同的物种而表现出一定的差异,一般表现为减慢钠离子通道的极化和去极化的速度^[33],使得细胞膜表面的钠离子泵持续处于工作状态,导致神经细胞持续的兴奋,而这种持续的兴奋状态会导致神经系统功能的损伤。SPs作用于钠离子通道的另一个特征是,经SPs修饰的钠离子通道虽然可以维持正常钠离子的选择性和电导率,但是使神经细胞更容易兴奋^[34]。研究发现高浓度的SPs作用于神经细胞会导致细胞去极化现象和神经信号传导受阻。

生物化学的研究结果对于更准确地理解SPs与钠离子通道的相互作用有着很重要的意义。SPs在大鼠和小鼠中单独作用并不影响钠离子向神经突触的涌入,但是能够增强植物碱或蟾蜍毒素刺激所引起的钠离子向突触的流入^[35~37]。而SPs所具有的结构与活性的相关性研究也表明,不同的SPs构型对小鼠和大鼠钠离子通道的影响不同。分子生物学的证据表明,SPs与哺乳动物的钠离子通道具有较高的亲和力,而且不同的立体异构体与钠离子通道的亲和力不完全相同^[38]。但是不同的SPs与钠离子通道的结合位点是否一致目前还不清楚,对昆虫和一些哺乳动物的研究显示,SPs作用的钠离子通道的结合位点是一致的,但是对胺菊酯在鲑鱼中的研究结果却显示,胺菊酯的不同异构体与钠离子通道的结合位点不相同^[39]。

除了钠离子通道以外还有一些目标分子参与了SPs引起的神经毒性作用^[40]。不同实验动物脑组织对SPs的耐受剂量不同,大致范围在1~30 mmol/g^[41,42]。SPs对哺乳动物中枢神经系统的影响可能是通过对氨基丁酸(γ -aminobutyric acid)(GABA)介导兴奋的抑制、对烟碱(胆碱)神经传导的调节增强与对钙离子或氯离子通道的直接相互作用而实现的。随后的研究表明电压门控氯离子通道也是SPs作用的一个靶分子^[43]。电压门控氯离子通道存在于脑、肌肉和唾液腺组织中,它们的功能是控制膜的兴奋性,而氯离子与钠离子的传导和相互作用可共同维持膜的可兴奋性^[44]。与钠离子通道不同,氯离子通道的种类很多,但与SPs最敏感的是Maxi氯离子通道家族^[45]。而体外的实验结果却显示SPs与钙离子通道的Maxi家族之间没有相互作用^[46]。SPs与

Maxi氯离子通道家族的相互作用导致氯离子传导的能力降低,增强了细胞膜的兴奋性,而现有的研究结果表明主要是I型SPs(如溴氰菊酯和氰戊菊酯)参与了与氯离子通道的相互作用^[47]。溴氰菊酯在非常低的浓度下就可以降低氯离子的电导率而导致哺乳动物的神经中毒^[48]。

在昆虫中,电压门控的钙离子通道也是SPs作用的另外一个重要靶分子, 10^{-7} mol/L的溴氰菊酯可以引起钙离子流量变化^[49]。在某些哺乳动物中电压门控的钙离子通道对胺菊酯(tetramethrin)(I型拟除虫菊酯)特别敏感,在神经干细胞体外模型中, 10^{-5} mol/L的胺菊酯就可以降低75%的T型波和25%的L型波,而II型SPs中的溴氰菊酯却没有这种作用^[50]。

3 拟除虫菊酯类农药神经毒理的对映体选择性研究

SPs农药是典型的手性农药,不同的SPs由于所含手性中心的数目不同而具有不同的立体异构体。现有的研究结果已经发现,SPs不同的对映体由于其立体结构的不同具有不同的杀虫活性和神经毒性。一般每种SPs的酸部分分别在C-1和C-3位有两个碳手性中心,形成两对非对映异构体,根据取代基团在碳手性中心的位置分别命名为顺式(trans)和反式(cis)异构体。1974年Elliott的研究就发现天然菊酯C-1的顺式异构体具有杀虫毒性,而反式异构体则没有杀虫毒性^[51];对氰戊菊酯的研究也发现它有明显的立体异构体选择性,其反式异构体具有杀虫毒性而顺式异构体则没有杀虫毒性。SPs农药对哺乳动物的急性毒性也具有立体异构的选择性。研究发现对哺乳动物的神经毒性与SPs农药手性中心C-1的立体化学构型有关。而一般情况下这种对哺乳动物有急性神经毒性的异构体与对靶生物具有杀虫活性的异构体是一致的。还有一些SPs农药如苯呋菊酯和二氯苯醚菊酯(pemethrin),C-3手性中心的立体结构也直接影响SPs对哺乳动物的急性神经毒性^[6]。在对啮齿类动物中枢神经系统(CNS)的研究中发现,1R和2S异构体对哺乳动物具有明显的急性神经毒性,而1S和2R构型即使在高浓度下也未检测到有神经毒性^[52]。由此可见SPs分子的立体结构对靶标生物和非靶标生物的作用都存在对映异构体选择性。而这种手性对映体神经毒性

的选择性差异可能是由于SPs不同对映体固有的结构差异造成的,也可能是由于生物体对不同对映体选择性代谢速率的差异引起的。但是关于其详细的分子机理还尚属于未知。由于SPs农药往往具有不止一个手性中心,因此手性标样的制备就成为研究SPs农药神经毒理学对映体选择性差异的一个瓶颈。随着手性色谱柱的发展和商品化,为SPs的研究提供了技术支持。本课题组在国内外率先就手性农药与环境安全开展了一系列的工作。对SPs农药对映体对藻类的急性毒性研究结果显示存在明显的对映体选择性,R型的cis联苯菊酯对网纹蚤*C. dubia*和大型蚤*D. magna*的急性毒性较S型的联苯菊酯高20倍左右^[53]。同时笔者也在细胞水平、动物水平上开展了SPs对哺乳动物神经毒理的对映体选择性差异的研究。而这些研究也将为揭示SPs农药的神经毒理学提供更全面的科学依据。

4 展望

随着国内近年来SPs农药使用量的不断增加,人们对其的研究也更为深入,目前发现SPs农药对神经系统的毒性作用是多环节的,包括:神经生理学、神经行为、脑组织生物膜、神经递质、神经信号传导及神经细胞损伤等方面。近年来国内外已建立了多种检测SPs农药神经毒性的体外、体内实验方法,但是SPs农药的神经毒性作用机理是极其复杂的,尤其是在对映体水平SPs农药神经毒理的选择性差异方面,要得出较明确的结论尚需进一步深入研究。因此对SPs农药神经毒理的综合研究将成为一个新的研究热点。

参考文献:

- [1] SHAFER T J, MEYER D A, CROFTON K M. Developmental Neurotoxicity of Pyrethroid Insecticides: Critical Review and Future Research Needs [J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113 (2): 123-136.
- [2] CREMER J E. The Influence in Mammals of the Pyrethroid Insecticides [J]. *Dev Toxicol Environ Sci*, 1983, 11 (3): 61-72.
- [3] ELLIOTT M, FARNHAM A W, JANES N F, et al. Synthetic Insecticide with a New Order of Activity [J]. *Nature*, 1974, 248 (450): 710-711.
- [4] VERSCHOLEYER D, BARNES J M. Toxicity of Natural and Synthetic Pyrethrins to Rats [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 1980, 2 (3): 308-311.
- [5] SPENCER J, O'MALLEY M. Pyrethroid Illnesses in California, 1996-2002 [J]. *Rev Environ Contam Toxicol*, 2006, 186 (2): 57-72.
- [6] KOLACZNSKI J H, CURTIS C F. Chronic Illness as a Result of Low-level Exposure to Synthetic Pyrethroid Insecticides: a Review of the Debate [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42 (5): 697-706.
- [7] TONG Ying (童英). 溴氰菊酯对家兔中枢神经系统内染毒的毒作用研究及舒筋灵的拮抗效应 [J]. *J Health Toxicol (卫生毒理学杂志)*, 1998, 2 (2): 69.
- [8] LIDan (李丹), CHEN Bing-qing (陈炳卿), LIU Zhi-cheng (刘志诚). 杀灭菊酯的亚急性行为毒理学研究 [J]. *J Health Toxicol (卫生毒理学杂志)*, 1989, 3 (2): 74-76.
- [9] SQUIBBAN A, MARANO F, RONOT X. The Action of Deltamethrin, a Pyrethroid [J]. *Biol Cell*, 1986, 57 (4): 51-52.
- [10] OLGUN S, GOGAL R M, ADESHNA F, et al. Pesticide Mixtures Potentiate the Toxicity in Murine Thymocytes [J]. *Toxicology*, 2004, 196 (3): 181-195.
- [11] EITAW L O S, ABDEL-RAHMAN M S. The Role of Enzyme Induction and Inhibition on Cypemethrin Hepatotoxicity [J]. *Pharmacol Res*, 2001, 44 (1): 33-40.
- [12] WU A, LI L, LIU Y. Deltamethrin Induces Apoptotic Cell Death in Cultured Cerebral Cortical Neurons [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 187 (1): 50-57.
- [13] WU You-tong (吴又桐), SHINIAN (石年), WANG Su-qing (王素青), et al. 溴氰菊酯对原代培养大鼠星形胶质细胞存活率和胞内游离钙浓度的影响 [J]. *Chin J Ind Hyg Occup Dis (中华劳动卫生职业病杂志)*, 2003, 21 (3): 194-196.
- [14] MCDANIEL K L, MOSER V C. Utility of a Neurobehavioral Screening Battery for Differentiating the Effects of Two Pyrethroids, Permethrin and Cypemethrin [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 1993, 15 (1): 71-83.
- [15] TANG Cu-yue (唐促跃), MA Tan-geng (马谭庚), LIU Yu-gu (刘毓谷). 氯菊酯和氯氰菊酯对突触体膜流动性影响的研究 [J]. *J Biochem (生物化学杂志)*, 1989, 5 (6): 88-90.
- [16] TANG Cu-yue (唐促跃), MA Tan-geng (马谭庚), LIU Yu-gu (刘毓谷). 氯菊酯和氯氰菊酯对大鼠红细胞膜流动性的影响 [J]. *J Environ Sci (环境科学学报)*, 1988, 8 (4): 500-504.
- [17] ZHOU Zhe (周哲), CONG Rong-juan (丛蓉娟), LIU Yu-gu (刘毓谷). 溴氰菊酯对脂质体流动性的影响的质子核磁共振研究 [J]. *J Health Toxicol (卫生毒理学杂志)*, 1991, 5 (2): 75-79.
- [18] ZHOU Zhe (周哲), CONG Rong-juan (丛蓉娟), LIU Yu-gu (刘毓谷). 溴氰菊酯对DMPC和DPPC多层脂质体结构医学的PNRM研究 [J]. *Acta Universitatis Mediciniae Tongji (同济医科大学学报)*, 1989, 21 (4): 258-260.
- [19] KAKKO L, TOMELA T, TAHTI H. The Synaptosomal Membrane Bound ATPase as a Target for the Neurotoxic Effects of Pyrethroid, Permethrin and Cypemethrin [J]. *Chemosphere*, 2004, 56 (5): 475-480.
- [20] HOSSAIN M M, SUZUKI T, SATO I, et al. The Modulatory Effect of Pyrethroids on Acetylcholine Release in the Hippocampus of Freely Moving Rats [J]. *Neuro Toxicol*, 2004, 25 (5): 825-833.
- [21] MUHAMMAD M H, TADAHIKO S C, ITARU S, et al. Neuromechanical Effects of Pyrethroids, Allethrin, Cyhalothrin and Deltamethrin on the Cholinergic Processes in Rat Brain [J]. *Life Sciences*, 2005, 77 (7): 795-807.
- [22] MUHAMMAD M H, TADAHIKO S, NORIO S, et al. Differential Effects of Pyrethroid Insecticides on Extracellular

- Dopamine in the Striatum of Freely Moving Rats [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2006, 217 (15): 25-34.
- [23] HOSSAN M M, SUZUKI T, SATO I, et al The Modulatory Effect of Pyrethroids on Acetylcholine Release in the Hippocampus of Freely Moving Rats [J]. *Neuro Toxicol*, 2004, 25 (5): 825-833.
- [24] ZHAO Xi-long (赵西龙), DAI Shui-ping (戴水平), LIU Yu-gu (刘毓谷). 拟除虫菊酯对大鼠脑突触小体谷氨酸摄取的抑制作用 [J]. *Chin J Prev Med (中华预防医学杂志)*, 1995, 29 (2): 89-91.
- [25] ZHAO Xi-long (赵西龙), ZHU Xiao-feng (朱晓峰), LIU Yu-gu (刘毓谷). 拟除虫菊酯对大鼠脑片谷氨酸递质释放的影响 [J]. *China Environ Sci (中国环境科学)*, 1996, 16 (4): 258-261.
- [26] REN Chun-lan (任春兰), LU Rong-zhu (陆荣柱), YIN Ruo-yuan (殷若元). 氰戊菊酯对小鼠脑组织脂质过氧化及抗氧化能力的影响 [J]. *J Labour Med (劳动医学)*, 1995, 12 (2): 4-6.
- [27] GROSMAN N, DIEHL F. Influence of Pyrethroids and Piperonyl Butoxide on the Ca²⁺-ATPase Activity of Rat Brain Synaptosomes and Leukocyte Membranes [J]. *Inter Immunopharmacol*, 2005, 5 (3): 263-270.
- [28] NIU Yu-jie (牛玉杰), SHI Nian (石年), YAN Hong (严红). 拟除虫菊酯对大鼠神经细胞凋亡的诱发作用 [J]. *J Health Toxicol (卫生毒理学杂志)*, 1998, 12 (4): 210-214.
- [29] MAMURA L, HASEGAWA H, KURASHINA K, et al Neonatal Exposure of Newborn Mice to Pyrethroid (permethrin) Represses Activity-dependent C-Fos Expression in Cerebellum [J]. *Arch Toxicol*, 2002, 76 (11): 392-397.
- [30] VANTRAN L A B, NATALIE H, ADAOBI M, et al Weeks Bifenthrin Inhibits Neurite Outgrowth in Differentiating PC12 Cells [J]. *Med Sci Monit*, 2006, 12 (2): 57-62.
- [31] MARBAN E, YAMAQISHIT, TOMASELLI G F. Structure and Function of Voltage-gate Sodium Channels [J]. *J Physiol*, 1998, 508 (3): 647-657.
- [32] SODERLUND D M, CLARK J M, SHEETS L P, et al Mechanisms of Pyrethroid Neurotoxicity: Implications for Cumulative Risk Assessment [J]. *Toxicology*, 2002, 171 (1): 53-59.
- [33] GINSBURG K S, NARAHASHI T. Differential Sensitivity of Tetrodotoxin-sensitive and Tetrodotoxin-resistant Sodium Channels to the Insecticide Allethrin in Rat Dorsal Root Ganglion Neurons [J]. *Brain Res*, 1993, 627 (2): 239-248.
- [34] RAY D E and FORSHAW P J. Pyrethroid Insecticides: Poisoning Syndromes, Synergies, and Therapy [J]. *J Toxicity Clin Toxicity*, 2000, 38: 95-101.
- [35] GHASUDDIN S M, SODERLUND D M. Pyrethroid Insecticides: Potent Stereospecific Enhancers of Mouse Brain Sodium Channel Activation [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 1985, 24 (2): 200-206.
- [36] SODERLUND D M, BLOOMQUIST J R, GHASUDDIN S M, et al Enhancement of Veratridine-dependent Sodium Channel Activation by Pyrethroids and DDT Analogs [M] // Hollingworth R M, Green M B. Sites of Action for Neurotoxic Pesticides American Chemical Society, Washington, D C, 1987: 251-256.
- [37] HILDEBRAND M E, MCRORY J E, SNUTCH T P, et al Mammalian Voltage-gated Calcium Channels Are Potently Blocked By the Pyrethroid Insecticide Allethrin [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 308: 805-813.
- [38] TRAINER V L, MCPHEE J C, BOULETEL-BOCHAN H, et al High Affinity Binding of Pyrethroids to the Subunit of Brain Sodium Channels [J]. *Mol Pharmacol*, 1997, 51 (3): 651-657.
- [39] FORSHAW P J, LISTER T, RAY D E. The Role of Voltage-gated Chloride Channels in Type Pyrethroid Insecticide Poisoning [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2000, 163 (1): 1-8.
- [40] SODERLUND D M, CLARK J M, SHEETS L P, et al Mechanisms of Pyrethroid Neurotoxicity: Implications for Cumulative Risk Assessment [J]. *Toxicology*, 2002, 171 (1): 43-49.
- [41] RICKARD J, BRODIE M E. Correlation of Blood and Brain Levels of the Neurotoxic Pyrethroid Deltamethrin with the Onset of Symptoms in Rats [J]. *Pestic Biochem Physiol*, 1985, 23 (2): 143-156.
- [42] ANADON A, MARTNEZ-LARRANAGA M R, FERNANDEZ-CRUZ M L, et al Toxicokinetics of Deltamethrin and Its 4-HO metabolite in the Rat [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1996, 141 (1): 8-16.
- [43] FORSHAW P J, RAY D E. A Novel Action of Deltamethrin on Membrane Resistance in Mammalian Skeletal Muscle and Nonmyelinated Nerve Fibers [J]. *Neuropharmacology*, 1990, 29 (1): 75-81.
- [44] ADRIAN R H, MARSHALL M W. Action Potentials Reconstructed in Normal and Myotonic Muscle-fibers [J]. *J Physiol*, 1976, 258 (1): 125-143.
- [45] FRANCO L N I F, PETRIS A. Chloride Channels of Biological Membranes [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1990, 31 (3): 247-259.
- [46] RAY D E, SUTHARSAN S, FORSHAW P J. Action of Pyrethroid Insecticides on Voltage-gated Chloride Channels in Neuroblastoma Cells [J]. *Neurotoxicology*, 1997, 18 (2): 755-760.
- [47] BURR S A, RAY D E. Structure-activity and Interaction Effects of 14 Different Pyrethroids on Voltage-gated Chloride Ion Channels [J]. *Toxicol Sci*, 2003, 77 (2): 341-346.
- [48] DUCE I R, KHAN T R, GREEN A C, et al Calcium Channels in Insects [C] // Beadle D J. Progress in Neuropharmacology and Neurotoxicology of Pesticides and Drugs. The Royal Society of Chemistry, Oxford, U K, 1999: 56-66.
- [49] NARAHASHI T. Molecular and Cellular Approaches to Neurotoxicology: Past, Present and Future [C] // Lunt G G. Neurotox '88: Molecular Basis of Drug and Pesticide Action. Amsterdam: Excerpta Medica, 1988: 269-288.
- [50] ELLIOTT M, FARNHAM A W, JANES N F, et al Synthetic Insecticide with a New Order of Activity [J]. *Nature*, 1974, 248 (5450): 710-711.
- [51] ELLIOTT M, FARNHAM A W, JANES N F, et al Insecticidally Active Conformations of Pyrethroids [M] // Kohn G K. Mechanism of Pesticide Action. American Chemical Society, Washington, D C, 1974: 80-91.
- [52] RAY D E, FRY J R. A Reassessment of the Neurotoxicity of Pyrethroid Insecticides [J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 111 (4): 174-193.
- [53] LIU W P, GAN J Y, SCHLENK D, et al Enantioselectivity in Environmental Safety of Current Chiral Insecticides [J]. *PNAS*, 2005, 102 (3): 701-706.

(Ed. JIN S H)