

有机磷农药的雄性生殖毒性

耿晓^{1,2}, 邵华¹

(1. 山东省医学科学院/山东省职业卫生与职业病防治研究院, 山东 济南 250062; 2. 济南大学/山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062)

摘要: 有机磷农药 (OPPs) 的广泛使用给环境和人类健康带来了严重威胁, 长期接触 OPPs 可造成生殖毒性。本文拟从动物实验和人群研究两方面对有机磷农药生殖毒性及其可能机制作一简要介绍。

关键词: 有机磷农药; 生殖毒性; 雄性

中图分类号: R144 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2014)05-0357-03 DOI:10.13631/j.cnki.zggyx.2014.05.015

Male reproductive toxicity induced by organophosphorus pesticides

GENG Xiao*, SHAO Hua

(* . Shandong Provincial Academy of Medical Sciences, Shandong Institute of Prevention and Control of Occupational Health and Occupational Disease, Jinan 250062, China)

Abstract: Widespread use of organophosphate pesticides (OPPs) has produced a serious threat to environment and human health, additionally, the long-term exposure can also cause reproductive toxicity. This paper will make a brief introduction on the male reproduction toxicity of OPPs according to results of animal experiments and epidemiological investigation.

Key words: organophosphate pesticides (OPPs); reproductive toxicity; male

有机磷农药 (organophosphate pesticides, OPPs) 大多为磷酸酯类或硫代磷酸酯类化合物, 具有高效、广谱、低残留等特点^[1], 广泛应用于我国农业生产中, 随着使用量不断增加, 其在环境和食物中的残留现象已较为普遍。有机磷农药种类繁多, 大多属剧毒或高毒类农药, 长期接触可造成有机磷农药中毒^[2]。本文拟从动物实验研究和人群研究两方面就有机磷农药对生殖系统毒性的研究现状作一综述。

1 动物实验研究

1.1 对精子及睾丸的毒性作用及机制

睾丸是生成精子和雄性激素的主要部位, 也是环境性化合物最重要的潜在靶点; 精子数量、精子活力和精子形态是检测各种理化因子对生殖细胞影响的重要指标, 也是研究农药雄性生殖毒性的常用指标^[3]。长期低剂量接触农药会影响生精细胞的增殖分裂, 降低精子数量和精子活力, 同时会引起生殖系统组织病理学和细胞病理学改变^[4]。

Dirican^[5]等分别以 1.6 mg/kg 敌敌畏、200 mg/kg 维生素、1.6 mg/kg 敌敌畏和 200 mg/kg 维生素混合液体对雄性大鼠连续灌胃染毒 7 周, 结果显示, 与对照组相比, 敌敌畏处理组和敌敌畏-维生素处理组均出现精子活力降低、精子畸形率上升, 生精小管出现病理变化, 造成曲细精管和间质组织明显坏死和水肿; 此外, 亚急性敌敌畏暴露可导致细胞线粒体空泡和肿大, 增加溶酶体结构, 诱发氧化应激, 进而损害生精细胞和间质细胞, 降低精子数量; 而血清睾酮水平的降低和曲细精管的破坏亦同时造成精子活力降低。焦利飞^[6]以

1 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg 毒死蜱对大鼠连续染毒 16 周, 结果显示, 染毒组大鼠睾丸生精细胞凋亡增加, 凋亡调控蛋白 bax、bcl-2 (bax/bcl-2), 以及 Fas、FasL 和 caspase-3 表达均显著升高, 提示毒死蜱诱发雄性大鼠生殖毒性的机制之一是诱发生殖细胞凋亡, 影响生精过程的动态平衡。Uzun^[7]等研究发现, 有机磷农药对精子的氧化损伤会抑制线粒体酶活性、破坏精子微管结构, 致使精子活率降低, 其氧化损伤程度可通过测量脂质过氧化物的分解产物来评估^[8]。

有机磷农药还通过破坏精子染色体结构进而对生殖细胞产生毒性作用。有研究报道, 有机磷农药可通过氧化应激造成人和动物 DNA 损伤, 产生细胞毒性^[9]。Lu^[10]等探讨甲胺磷、马拉硫磷等有机磷农药在 5~80 mg/L 内产生的细胞毒性和 DNA 损伤程度, 结果显示, 马拉硫磷可促进精子细胞内活性氧和丙二醛积累, 抑制抗氧化酶活性, 其机制是氧化应激过程中氧自由基生成可造成 DNA 碱基破坏或链断裂, 进而诱导产生细胞毒性。Nwani^[11]等研究发现, 草甘膦可损伤鱼精子 DNA 结构, 且损伤程度与草甘膦暴露时间和暴露浓度成正比。作者认为其机制是草甘膦及其代谢物通过抑制 DNA 修复酶引起 DNA 单键及双键断裂。

有机磷农药对雄性生殖器官的毒性及作用机制主要有: (1) 降低睾丸及附属器官重量。Akhtar^[12]等以 3 mg/kg、6 mg/kg、9 mg/kg 毒死蜱对雄性大鼠连续染毒 90 d 后发现, 染毒组大鼠睾丸及附睾重量减轻, 作者推断其重量减轻是由于毒死蜱降低了雄激素分泌水平, 减少了睾丸和睾丸糖原的唾液酸含量, 诱发睾丸损伤。(2) 生精上皮细胞、曲细精管脱落坏死。Cabaj^[13]研究发现二噻磷染毒 36 h 后可导致生精上皮空泡形成, 造成上皮细胞坏死、脱落至管腔。Fattahi^[14]等通过组织病理学检查发现, 二噻磷 30 mg/kg 连续染毒 30 d 可导致曲细精管发生退化性改变。作者认为, 二噻磷可使睾丸

收稿日期: 2014-02-24; 修回日期: 2014-05-23

基金项目: 山东省科技发展计划项目 (编号: 2010GSF10256)

作者简介: 耿晓 (1990—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 职业卫生。

通讯作者: 邵华, 研究员, E-mail: chinashaohua5888@163.com。

间质细胞和支持细胞破损,损伤曲细精管。(3)间质水肿、缺血。Jorsaraei^[15]研究发现,有机磷农药穿过血睾屏障致使间质细胞间质增大,致使间质水肿、缺血及精组织坏死。

1.2 对雄性内分泌和生育能力的影响及机制

临床和流行病学研究发现有机磷农药可影响雄激素分泌,导致内分泌紊乱^[16]。Aguilar-Garduño^[17]等研究发现,有机磷农药可降低血清睾酮水平,同时导致促卵泡生成激素(FSH)、促黄体生成素(LH)含量降低。睾酮是促进精子发生、维持雄性特征、提高生育能力的重要因素,睾酮分泌主要受促性腺激素释放素(GnRH)调节。睾酮水平降低的可能机制是(1)睾丸损伤导致继发性激素紊乱,使GnRH分泌减少和垂体对GnRH反应降低,抑制睾酮合成;(2)抑制睾丸间质细胞和支持细胞的分裂和成熟,影响睾酮合成;(3)通过调节睾酮合成相关蛋白及关键酶的表达而调节睾丸中激素水平;(4)有机磷农药引起氧化损伤,产生脂质过氧化物,阻碍甾类激素的合成进而降低血清睾酮水平^[18,19]。同时睾酮刺激素可产生抑制素B,睾丸激素水平的下降会导致抑制素B分泌减少,进而降低FSH、LH水平^[20]。

Adamkovičová^[21]研究发现,毒死蜱作为睾丸毒物会干扰雄性繁殖,暴露于毒死蜱会增加人和动物生育能力紊乱的风险。ElMazoudy^[22]等使用二噉磷对大鼠连续28d染毒后发现,高、中剂量组与对照组相比,交配指数、生育指标明显降低。作者认为二噉磷对妊娠结局的雄性介导效应不应直接归因于睾丸毒性,而应归因于精子DNA损伤和染色质破坏。精子DNA损伤与精子浓度、精子形态和精子活力水平降低显著相关。

1.3 对睾丸标志酶的影响及机制

睾丸是精子生长和发育的主要场所,睾丸内微环境对精子发生起着至关重要的作用。精子发生是一个复杂的过程,需要经历细胞增殖、精母细胞成熟和精子的形成。乳酸脱氢酶(LDH)主要位于生精小管内,参与能量代谢及生精上皮成熟。Sai^[23]观察暴露于5.4 mg/kg和12.8 mg/kg毒死蜱中,雄性大鼠睾丸标志酶LDH活力呈递增趋势。LDH活力与生精上皮的成熟度密切相关。作者认为,毒死蜱损坏成熟的生精上皮,进而刺激生精上皮的再发展,这可能是LDH活力增加的原因。 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)是睾丸支持细胞的特异性标志酶,其活性变化与支持细胞功能紧密相关。李晓凤^[24]等通过对妊娠期氟戊菊酯暴露雄性仔鼠生殖系统的观察发现,高剂量组雄性仔鼠 γ -GT活性明显下降,其机制可能是通过干扰细胞膜表面离子通道,降低膜脂质流动性,抑制 Ca^{2+} -ATP酶,干扰细胞内钙稳态。

2 人群研究

有研究发现,短期和长期暴露有机磷农药会导致内分泌水平改变,胎儿发育畸形,造成生殖功能障碍,引发癌症^[25]。一些研究已经证实接触有机磷杀虫剂会改变精液质量,增加精子畸形率,从而直接或间接地影响生育能力^[26]。Miranda-Contreras^[27]报告,有机磷农药慢性职业暴露可损害委内瑞拉男性工人生殖功能,破坏精子染色质,增加DNA碎片

指数,降低精子质量和性激素分泌水平,导致不良生殖健康结局产生。还有研究显示,精子质量具有季节依赖性,在农药喷洒较多的季节精子质量明显下降,反之精子质量提高。有机磷农药作为内分泌干扰物之一,还会增加男性患隐睾、尿道下裂、睾丸癌的机率,造成男性生殖发育障碍^[28]。

3 结语

综上所述,有机磷农药对雄性生殖毒性的影响主要表现在对生殖细胞及生殖器官的影响,对内分泌和生育能力的影响,对睾丸标志酶活力的影响。其作用机制主要是氧化应激和脂质过氧化、干扰激素水平、DNA和染色质损伤、酶抑制。

目前关于有机磷农药的雄性生殖系统毒理学研究大多侧重于动物实验研究,人群研究偏少。有机磷农药在体内组织器官转化分布和种属间生殖功能的差异会使动物实验和人群研究之间存在较大误差,需在动物实验的基础上进一步加强人群研究,寻找有机磷农药对雄性生殖毒性的早期特异性生物标记物及其相应的检测方法十分迫切。

参考文献:

- [1] Dordević M, Sazdanović P, Dordević G, et al. Morbidity in newborns exposed to organophosphorus pesticides [J]. Medicinski Pregled, 2010, 63 (5-6): 414-417.
- [2] 龚春雨, 胡渝华, 李虹. 有机磷农药的生殖发育毒性研究 [J]. 华西医学, 2009, 24 (4): 1049-1051.
- [3] 刘衍忠, 李兰波, 李相鑫, 等. 毒死蜱对大鼠生精功能和睾丸组织酶活力的影响 [J]. 环境与健康杂志, 2011, 28 (4): 311-313.
- [4] Blanco-Muñoz J, Morales M M, Lacasaña M, et al. Exposure to organophosphate pesticides and male hormone profile in floriculturist of the state of Morelos, Mexico [J]. Human Reproduction, 2010, 25 (7): 1787-1795.
- [5] Dirican E K, Kalender Y. Dichlorvos-induced testicular toxicity in male rats and the protective role of vitamins C and E [J]. Experimental and Toxicologic Pathology, 2012, 64 (7): 821-830.
- [6] 焦利飞. 有机磷农药毒死蜱低剂量重复染毒致雄性大鼠生殖毒性及其作用机制研究 [D]. 中国人民解放军军事医学科学院, 2011.
- [7] Uzun F G, Kalender S, Durak D, et al. Malathion-induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E [J]. Food and Chemical Toxicology, 2009, 47 (8): 1903-1908.
- [8] Slotkin T A, Seidler F J. Oxidative stress from diverse developmental neurotoxicants: antioxidants protect against lipid peroxidation without preventing cell loss [J]. Neurotoxicology and Teratology, 2010, 32 (2): 124-131.
- [9] Guilherme S, Santos M A, Barroso C, et al. Differential genotoxicity of Roundup® formulation and its constituents in blood cells of fish (Anguilla): considerations on chemical interactions and DNA damaging mechanisms [J]. Ecotoxicology, 2012, 21 (5): 1381-1390.
- [10] Lu X T, Ma Y, Wang C, et al. Cytotoxicity and DNA damage of five organophosphorus pesticides mediated by oxidative stress in PC12 cells and protection by vitamin E [J]. Journal of Environmental Science and Health, Part B, 2012, 47 (5): 445-454.
- [11] Nwani C D, Nagpure N S, Kumar R, et al. DNA damage and oxi-

- dative stress modulatory effects of glyphosate-based herbicide in freshwater fish, *Channa punctatus* [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2013, 36 (2): 539-547.
- [12] Akhtar N, Srivastava M K, Raizada R B. Assessment of chlorpyrifos toxicity on certain organs in rat, *Rattus norvegicus* [J]. *Journal of Environmental Biology*, 2009, 30 (6): 1047-1053.
- [13] Cabaj M, Toman R, Adamkovičová M, *et al.* Structural changes in the rat testis caused by diazinon and selenium [J]. *Potravinárstvo*, 2010, 4 (2): 8-16.
- [14] Fattahi E, Parivar K, Jorsaraei S G A, *et al.* The effects of diazinon on testosterone, FSH and LH levels and testicular tissue in mice [J]. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 2009, 7 (2): 59-64.
- [15] Jorsaraei A, Gholam S, Firoozjaee A, *et al.* Histopathological effects of single dose treatment of diazinon on testes structure in rat [J]. *Yakhteh Medical Journal*, 2010, 12 (1): 39-42.
- [16] Schilman A, Lacasaña M, Blanco-Muñoz J, *et al.* Identifying pesticide use patterns among flower growers to assess occupational exposure to mixtures [J]. *Occupational and Environmental Medicine*, 2010, 67 (5): 323-329.
- [17] Aguilar-Garduño C, Lacasaña M, Blanco-Muñoz J, *et al.* Changes in male hormone profile after occupational organophosphate exposure. A longitudinal study [J]. *Toxicology*, 2013, 307: 55-65.
- [18] Barr D B, Wong L Y, Bravo R, *et al.* Urinary concentrations of dialkylphosphate metabolites of organophosphorus pesticides: National health and nutrition examination survey 1999-2004 [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2011, 8 (8): 3063-3098.
- [19] Kavvalakis M P, Tsatsakis A M. The atlas of dialkylphosphates, assessment of cumulative human organophosphorus pesticides' exposure [J]. *Forensic Science International*, 2012, 218 (1): 111-122.
- [20] Blanco-Muñoz J, Morales M M, Lacasaña M, *et al.* Exposure to organophosphate pesticides and male hormone profile in floriculturist of the state of Morelos, Mexico [J]. *Human Reproduction*, 2010, 25 (7): 1787-1795.
- [21] Adamkovičová M, Toman R, Cabaj M. Diazinon and cadmium acute testicular toxicity in rats examined by histopathological and morphometrical methods [J]. *Slovak Journal of Animal Science (Slovak Republic)*, 2010, (3): 134-140.
- [22] ElMazoudy R H, Attia A A. Endocrine-disrupting and cytotoxic potential of anticholinesterase insecticide, diazinon in reproductive toxicity of male mice [J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2012, 209: 111-120.
- [23] Sai L, Li X, Liu Y, *et al.* Effects of chlorpyrifos on reproductive toxicology of male rats [J]. *Environmental Toxicology*, 2014, 29 (9): 1083-1088.
- [24] 李晓凤, 杨旸, 周义军. 妊娠期氟戊菊酯暴露对雄性仔鼠睾丸标志酶的影响 [J]. *上海交通大学学报医学版*, 2011, 31 (8): 1117-1120.
- [25] Ndong J R, Blanchet P, Multigner L. Pesticides and prostate cancer: epidemiological data [J]. *Bulletin du Cancer*, 2009, 96 (2): 171-180.
- [26] Perry M J. Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review [J]. *Human Reproduction Update*, 2008, 14 (3): 233-242.
- [27] Miranda-Contreras L, Gómez-Pérez R, Rojas G, *et al.* Occupational exposure to organophosphate and carbamate pesticides affects sperm chromatin integrity and reproductive hormone levels among Venezuelan farm workers [J]. *J Occup Health*, 2013, 55: 195-203.
- [28] Gore A C. Neuroendocrine targets of endocrine disruptors [J]. *Hormones (Athens, Greece)*, 2010, 9 (1): 16.

欢迎订阅《中国工业医学杂志》

主管单位：国家卫生和计划生育委员会

主办单位：中华预防医学会 沈阳市劳动卫生职业病研究所

主要内容：职业病、工作相关疾病、劳动卫生基础研究和实验研究的科研论著、综述、讲座、调查报告，职业病及职业因素所致疾病、生活中毒、农药中毒、药物中毒的预防、急救、诊断、治疗、护理的临床病例报道、经验总结等。

主要栏目：论著、专题交流、临床实践、调查报告、综述、讲座、专家论坛、病例报告、监测与检验、劳动卫生管理、卫生评价、尘毒防治等。

订阅方式：邮发代号 8-215，全国各地邮局均可订阅。本刊为双月刊，每期定价 6.00 元，全年定价 36.00 元（含邮费）。订者可随时与本刊编辑部联系。款到即寄发票。本刊现存少量过刊期刊，需要者也可随时联系订阅。

邮局汇款

收款人：中国工业医学杂志编辑部

地址：沈阳市铁西区南十一西路 18 号（邮编：110024）

电话：024-25731414

银行汇款

账户：中国工业医学杂志编辑部

开户行：交通银行沈阳分行铁西办事处（邮编：110021）

账号：21111203012015204308