

毒死蜱的神经毒性作用及机制

王会平^{1,2} 综述; 伍一军^{1*} 审校

摘要: 毒死蜱是目前世界上生产和销售最大的有机磷杀虫剂之一, 广泛应用于农作物病虫害和家庭卫生害虫防治之中, 其对环境中生物的毒性尤其是对人类健康的影响一直是毒理学研究热点。本综述就毒死蜱的最主要毒性——神经毒性及其毒性作用机制的研究进展作一详细报道。

关键词: 毒死蜱; 神经毒性; 作用机制

Neurotoxicity and Mechanisms of Chlorpyrifos WANG Hui-ping^{1, 2}, WU Yi-jun^{1*} (1. Laboratory of Molecular Toxicology, State Key Laboratory for Integrated Management of Pest Insects and Rodents, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; 2. Graduate School of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China)

Abstract: Chlorpyrifos, one of the organophosphorus insecticides holding the most production and sales volumes in the world, has been widely used in the prevention and control of crop diseases and pests. The toxicity of chlorpyrifos and its mechanisms are being studied by more and more toxicologists. The present article is a review on the neurotoxicity, the most important toxicity induced by chlorpyrifos and the recent progress with the researches on mechanisms of its toxicity.

Key Words: chlorpyrifos; neurotoxicity; mechanism

毒死蜱(chlorpyrifos)是一种高效、低毒、广谱、低残留和低抗药性的有机磷杀虫剂。随着我国农药结构的调整, 毒死蜱作为目前应用最广泛的有机磷农药之一, 可望成为替代甲胺磷、对硫磷、甲基对硫磷、久效磷和磷胺等高毒、高残留农药的最佳选择。然而, 毒死蜱的大量使用也引发人们对其慢性毒性作用及对生态环境影响的担忧。毒死蜱可引发人和动物产生多种毒性反应, 本文拟就毒死蜱的神经毒性及其毒性机制研究进展作一综述。

1 毒死蜱的理化特性

毒死蜱是磷酸酯类有机磷杀虫剂, 其通用名为乐斯本(lorsban), 化学名为O, O-二乙基-O-(3, 5, 6-三氯-2-吡啶基)硫代磷酸酯(图1), 分子式为C₉H₁₁Cl₃NO₃PS, 相对分子质量为350.62。毒死蜱纯品为白色或灰白色颗粒结晶, 具微弱的硫醇味, 熔点为42.5~43.0℃, 易溶于大多数有机溶剂。毒死蜱对昆虫具有触杀、胃毒和熏蒸作用, 是防治粮食、果树、蔬菜和其他经济作物的理想杀虫剂, 对地下害虫的防治效果尤为突出, 特别适合应用于无公害蔬菜的虫害防治。

基金项目: 国家863计划项目(编号: 2006AA06Z423)和科技支撑计划项目(编号: 2006BAK02A02)

作者简介: 王会平(1979-), 女, 博士生, 研究方向: 环境毒理学与分子毒理学

***通讯作者(Correspondent author):** 伍一军教授, Email: wuyj@ioz.ac.cn

作者单位: 1. 中国科学院动物学研究所分子毒理学实验室农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室, 北京 100101; 2. 中国科学院研究生院, 北京 100039

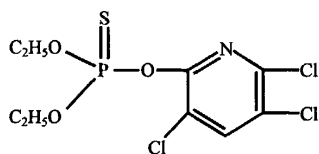


图1 毒死蜱结构式

Figure 1 Structural formula of chlorpyrifos

毒死蜱可经呼吸道、皮肤吸收, 主要分布于肝脏、肾脏、脾脏等血流量较高的器官。大多数以原形或代谢物形式经尿排出, 少量通过粪便排泄。一般认为, 毒死蜱无生物蓄积毒性。用放射性核素标记的毒死蜱生物半衰期, 在雄性大鼠体内为8 h, 雌性大鼠为12 h^[1]。毒死蜱还可在人皮肤或体内积累, 其平均清除半衰期为41 h^[2]。

雄性大鼠急性经口染毒半数致死量(LD₅₀)为163 mg/kg, 雌性大鼠LD₅₀为135 mg/kg; 兔急性经皮染毒LD₅₀约为2 000 mg/kg; 在动物体内能很快解毒。对鱼、虾有毒。人急性毒死蜱中毒可引起头痛、多汗、恶心、呕吐、头晕眼花、呼吸困难、心率减慢等症; 长期或反复接触毒死蜱可引起麻木、刺痛等中枢神经系统症状, 高剂量可导致昏迷死亡。

2 毒死蜱的神经毒性

2.1 毒死蜱引起多种神经递质及其受体和相关酯酶的活性改变

研究发现, 接触毒死蜱的新生小鼠, 脑中乙酰胆碱受体(acetylcholine receptor, AChR)的表达水平短暂降低, 并有突触前胆碱能神经元的持久改变, 而胆碱酯酶(cholinesterase,

ChE)活性的长期降低可使该酶永久失活或老化^[3]。小鼠染毒不同剂量的毒死蜱后,其纹状体中乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)积累程度不同,但ChE活性受抑制的程度却很相似。并且,当脑中广泛积累ACh时,ChE的典型毒性症状不明显,提示突触神经递质积累时,其下游的一些补偿性过程减缓了接触毒死蜱所产生的急性毒性^[4]。

RICHARDSON等^[5]用毒死蜱处理成年母鸡[10 mg/(kg·d)],4~20 d后,母脑中乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)和丁酰胆碱酯酶(butylcholinesterase, BuChE)活性抑制率分别为58%~70%和49%~80%,神经病靶酯酶(neuropathy target esterase, NTE)的抑制率在10 d时达到18%,20 d时抑制作用更明显,但仍未达到可引发生有机磷引起的迟发性神经病(organophosphate-induced delayed neuropathy, OPIDN)的阈值;当连续给予毒死蜱60 d后,脑中AChE和BuChE的活性明显降低,分别为对照的67%和51%,而NTE活性没有明显改变,但当毒死蜱分别与抗ChE药物溴吡啶斯的明和N,N-二乙基间甲苯甲酰胺联合作用时,NTE活性分别为对照的73%和74%,且与这两种药物的单独作用相比,联合作用组出现严重的神经病理学改变,这可能是由于复合物与肝和血液中的毒物代谢酶竞争破坏了血脑屏障的完整性,从而导致神经系统中的有效药物浓度比药物单独作用时增加^[6]。

另外,在狗的日粮中加入不同剂量的毒死蜱,连续喂养6周,发现脑和外周神经组织以及红细胞中的AChE活性均被抑制,但神经组织中AChE活性受抑制程度要比红细胞中的强^[7]。将牛微血管内皮细胞(bovine microvascular endothelial cells, BMEC)和新生鼠星形胶质细胞共培养时,低浓度的毒死蜱及其代谢物可抑制BMEC中ChE和羧酸酯酶(carboxylesterase)的活性^[8]。

2.2 毒死蜱对脑发育及认知能力的影响

在神经胚形成期大鼠接触毒死蜱,可引起成年后脑的海马和纹状体中乙酰转移酶活性增加及毒蕈碱型乙酰胆碱受体(muscarinic AChR, mAChR)结合力的明显降低,导致青春期和成年大鼠发生突触胆碱功能失调和脑区细胞学改变,即使是在早期接触毒死蜱后脑区出现原始重建,成年后仍会发生脑的发育缺陷^[9]。而大鼠脑发育的晚期事件(如:突触发生过程)对毒死蜱的毒性则更敏感^[10]。这一结果提示,对毒死蜱神经毒性的准确评估,需建立在接触毒死蜱的动物在不同发育时期的神经毒性进行长期评估基础上。

对毒死蜱诱导的成年小鼠行为变化的研究表明,在怀孕期间以及刚出生阶段接触毒死蜱均可影响小鼠成年后的运动活性,而雌性新生小鼠接触毒死蜱还可导致其成年后的“仔鼠诱导的母性行为(pup-induced maternal behavior)”改变,表现为对仔鼠的应答性母性反应增强;此外,无论是雌性还是雄性新生小鼠接触毒死蜱至成年后焦虑程度均降低(十字迷宫中的测试结果,雌性小鼠焦虑程度的降低更明显)^[11];亚毒性剂量的毒死蜱可明显增强中枢神经系统5-羟色胺神经递质系统的活性,引起与5-羟色胺相关的行为异常,提示小鼠中枢神经系统受到损伤^[12]。发育过程中接触毒死蜱引起鼠性别特异性行为的长期改变^[13],表明毒死蜱可能是增加神经发育紊乱的危险

因素。

RAUH等^[14]对254位出生前接触毒死蜱的儿童进行神经毒性的前瞻性研究表明,接触高剂量(>6.17 pg/g血浆)毒死蜱的3岁儿童,贝莱精神运动发育指数测定平均得分比低剂量组低6.5分,而贝莱智力量表测试结果平均得分低3.3分。而且高剂量组儿童普遍出现注意力不集中、过度活跃及发育不正常等问题。虽然两种测定结果平均分只有几分之差,但高剂量组的儿童中发育延迟的孩子的贝莱精神运动发育指数和贝莱智力量表测试值分别是低剂量组的5倍和2.4倍,提示毒死蜱对儿童的神经系统和脑的发育可能有潜在影响。

2.3 毒死蜱与神经退行性疾病

临床报道和实验室研究表明,当毒死蜱的使用剂量>LD₅₀或在给予毒死蜱之后用OPIDN增强剂苯甲基磺酰氟(phenylmethylsulfonyl fluoride)处理,可导致OPIDN的发生^[15]。Bloomquist等^[16]发现,100 mg/kg的毒死蜱14 d内染毒C57BL-6小鼠3次,可引起黑质纹状体通路中多巴胺转运蛋白转运功能减弱,而该通路的破坏是帕金森病(Parkinson's disease, PD)发生的主要因素。流行病学调查也显示,PD患病率的增加与接触包括毒死蜱在内的杀虫剂及其他有机磷酸酯类化合物有关^[17]。

3 毒死蜱的神经毒性作用机制研究

3.1 影响多种基因表达水平

在常规大鼠毒性实验中,剂量为1 mg/kg的毒死蜱几乎不抑制出生后1~4 d大鼠脑内ChE的活性,而应用基因芯片技术对出生后第5天大鼠的脑干和前脑基因转录谱进行分析,则发现有252个经由毒死蜱诱导的差异表达基因,这些基因参与神经细胞生长、神经胶质和髓磷脂的发生、神经细胞分化、cAMP介导的细胞信号传导、细胞凋亡、氧化应激反应、神经递质的合成以及ACh与去甲肾上腺素和多巴胺的储存等过程^[18]。这些结果提示,除ChE以外,还有其他机制参与了毒死蜱诱导的神经发育毒性过程。

MENSE等^[19]利用基因芯片技术对毒死蜱(浓度为25 μmol/L)染毒原代培养的人脑星形胶质细胞7 d所产生的潜在神经毒性的靶分子进行分析,发现610个毒死蜱诱导的差异表达基因中433个基因表达上调,177个基因表达下降。这些基因包括编码分子伴侣、信号传导因子、转录调控因子、发育和行为相关的基因等。更进一步的生化分析表明,毒死蜱可上调多种细胞因子的表达,如γ干扰素、胰岛素信号通路中磷酸化的细胞外信号调节激酶1/2(extracellular signal regulated kinase 1/2)、致炎因子白细胞介素-6(interleukin 6)、神经胶质细胞炎症反应的生物标记物——胶质原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)等。这些结果提示,神经胶质细胞的炎症反应可能是毒死蜱诱导的潜在神经毒性的重要作用机制。

3.2 对细胞增殖及细胞分化的影响

毒死蜱持续染毒可诱导鼠嗜铬细胞瘤细胞PC12细胞分化,抑制其DNA合成,在高浓度下PC12细胞生长可被完全阻滞^[20]。细胞分化特异性核转录因子Sp1的表达在复制期和分化的PC12细胞都降低,而促进转录激活因子AP-1的表达只在分

化的细胞受影响^[21]；且分化起始阶段细胞的胆碱能表现型减少，在未分化和分化的细胞儿茶酚胺能表现型增加^[22]，提示毒死蜥可影响 PC12 细胞转录因子的表达及神经干细胞的表型，并具有时期特异性效应。

毒死蜥可抑制未分化的神经胶质瘤细胞 C6 细胞 DNA 的合成，且呈剂量依赖性，这种效应要比在分化细胞强；它不受胆碱能途径的影响，而是非胆碱能途径参与了多神经细胞间的信号调节和激素输入，尤其是 cAMP 信号转导途径^[23]。

3.3 致细胞氧化损伤及诱发凋亡

体内和体外实验均显示，毒死蜥能使细胞产生活性氧，出现 DNA 氧化损伤，并释放乳酸脱氢酶；而活性氧的产生对毒物作用和病理状态下发生的细胞凋亡起着调节作用^[24]。研究表明，毒死蜥引起 PC12 细胞产生的活性氧效应呈剂量依赖性，一旦药物作用终止，这种效应也随即消失，提示细胞的防御机制可减缓氧化损伤效应^[25]。在分化的 C6 细胞，毒死蜥可促进活性氧形成，降低分化特异性核转录因子 Sp1 的表达^[23]。GIORDANO 等^[26]发现，在谷氨酰半胱氨酸连接酶缺陷小鼠和野生型小鼠，毒死蜥可提高小脑颗粒神经元细胞内活性氧和脂质过氧化反应。小鼠在出生后第 2 周（神经细胞分化和突触形成的高峰时期）接触毒死蜥，即使在不引起全身毒性的剂量下，也可引起脑中脂质过氧化物硫代巴比妥酸反应物（thiobarbituric acid-reactive species）明显增加^[27]。大鼠在连续染毒毒死蜥 16 周后，肝脏中的脂质过氧化物明显升高，且其抗氧化酶保护系统被激活，提示活性氧参与了毒死蜥诱导的氧化损伤反应^[28]。另有研究显示，用毒死蜥处理小鼠成神经瘤 N2a 细胞后，热激蛋白（heat shock protein, HSP）-70 合成增加，NTE 活性降低^[29]，提示 HSP 可能参与了毒死蜥诱导的氧化损伤的防御反应。毒死蜥还可通过调节 p38、ERK 和 JNK 间的平衡诱导原代培养的大鼠皮层神经细胞凋亡^[30]。NAKADAI 等^[31]发现，caspase-3 的激活参与了毒死蜥诱导人单核细胞样细胞系 U937 细胞的凋亡，且呈时间和剂量依赖性。毒死蜥还可诱导体外培养的人外周血淋巴细胞产生凋亡和坏死^[32]。

3.4 其他的作用机制研究

HOWARD 等^[33]将从鼠胚颈上神经节分离的交感神经细胞进行原代培养，发现毒死蜥通过抑制神经轴突和树突的生长干扰神经细胞的形态发生，且这种抑制效应与 AChE 活性的抑制无关。另外，毒死蜥可明显降低小鼠神经生长因子、reelin 蛋白、mAChR 和星形胶质细胞中 GFAP 的 mRNA 的表达水平，增加少突细胞中髓磷脂相关糖蛋白（myelin-associated glycoprotein）mRNA 的表达水平，提示毒死蜥能逆转参与脑早期发育过程中重要基因的表达^[34]。本实验室曾用毒死蜥的代谢物氧毒死蜥（chlorpyrifos oxon）对大鼠脑组织进行体外实验，发现毒死蜥可以抑制大鼠脑皮质细胞的烟碱型乙酰胆碱受体（nicotinic AChR, nAChR）功能，但对对照的有机磷药物对氧磷却无此作用，表明毒死蜥对 nAChR 功能的特异性抑制，此外，本实验室通过体内实验研究还发现，给予不同年龄大鼠各自最大耐受剂量的毒死蜥后，成年鼠和老年鼠的 nAChR 功能被抑制，但幼年鼠的 nAChR 功能则不受影响，然而，各年龄组大鼠脑 AChE 活性均被抑制（抑制率相似，均大于 80%），提示毒死蜥

的这种对 nAChR 功能的抑制作用与年龄有关，而与其对 AChE 活性抑制无关^[35]。

此外，研究还发现毒死蜥可引起成年大鼠脑的海马区 N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）受体亚单位 NR2A 和 NR2B 的表达水平升高，这可引起谷氨酸能活性提高，从而导致神经元损伤和学习记忆能力降低^[36]。而大鼠隔日染毒低浓度的毒死蜥 30 d 后，可见其神经生长因子受体和 nAChR、囊泡 ACh 转运蛋白（vesicular acetylcholine transporter）以及高亲和性胆碱转运蛋白（high affinity choline transporter）表达均下降，同时伴随着坐骨神经逆行性和逆行性轴突运输减少，该效应可能缘于毒死蜥对快速轴突运输的抑制，而这些神经生化物质的改变则可引起信息加工和认知功能缺陷^[37]。

随着我国经济发展的加快，粮食和经济作物多种病害并存以及农药残留量的增加使病虫害的抗性迅速增加，迫使农民越来越多地使用多种农药，而农药作为广泛存在且危害效应比较突出的污染物，严重威胁着人类的健康。毒死蜥作为一种高效、低毒、广谱、低残留和低抗药性的有机磷农药，其慢性、低剂量和长期接触所产生的毒性效应很难简单通过对污染物进行传统的急性毒性试验推论其综合毒性效应。因此，建立一套切实可行的用于评价实际生产和生活环境中低剂量接触农药污染物所产生的毒性效应的测试评价方法及发现可以早期预警的生物效应标志具有十分重要的理论意义和实际意义。

参考文献：

- [1] SCHARDEIN JL, SCIALLI AR. The legislation of toxicologic safety factors: the food quality protection act with chlorpyrifos as a test case [J]. *Reprod Toxicol*, 1999, 13(1): 1-14.
- [2] MEULING WJ, RAVENSBERG LC, ROZA L, et al. Dermal absorption of chlorpyrifos in human volunteers [J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2005, 78(1): 44-50.
- [3] RICHARDSON JR, CHAMBERS JE. Effects of repeated oral postnatal exposure to chlorpyrifos on cholinergic neurochemistry in developing rats [J]. *Toxicol Sci*, 2005, 84(2): 352-359.
- [4] KARANTH S, LIU J, MIRAJKAR N, et al. Effects of acute chlorpyrifos exposure on *in vivo* acetylcholine accumulation in rat striatum [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 216(1): 150-156.
- [5] RICHARDSON RJ, MOORE TB, KAYALI US, et al. Chlorpyrifos: assessment of potential for delayed neurotoxicity by repeated dosing in adult hens with monitoring of brain acetylcholinesterase, brain and lymphocyte neurotoxic esterase, and plasma butyrylcholinesterase activities [J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1993, 21(1): 89-96.
- [6] ABOU-DONIA MB, WILMARTH KR, ABDEL-RAHMAN A, et al. Increased neurotoxicity following concurrent exposure to pyridostigmine bromide, DEET, and chlorpyrifos [J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1996, 34(2): 201-222.
- [7] MARABLE BR, MAURISSEN JP, MATSSON J L, et al. Differential sensitivity of blood, peripheral, and central cholinesterases in beagle dogs following dietary exposure to chlorpyrifos [J]. *Regul*

- Toxicol Pharmacol, 2007, 47(3): 240-248.
- [8] PARRAN DK, MAGNIN G, LI W, et al. Chlorpyrifos alters functional integrity and structure of an *in vitro* BBB model: co-cultures of bovine endothelial cells and neonatal rat astrocytes [J]. Neurotoxicology, 2005, 26(1): 77-88.
- [9] QIAO D, SEIDLER FJ, ABREU-VILLACA Y, et al. Chlorpyrifos exposure during neurulation: cholinergic synaptic dysfunction and cellular alterations in brain regions at adolescence and adulthood [J]. Brain Res Dev Brain Res, 2004, 148(1): 43-52.
- [10] QIAO D, SEIDLER FJ, PADILLA S, et al. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: what is the vulnerable period? [J]. Environ Health Perspect, 2002, 110(11): 1097-1103.
- [11] RICCIERI L, VENEROSI A, CAPONE F, et al. Developmental neurotoxicity of organophosphorous pesticides: fetal and neonatal exposure to chlorpyrifos alters sex-specific behaviors at adulthood in mice [J]. Toxicol Sci, 2006, 93(1): 105-113.
- [12] VENEROSI A, CALAMANDREI G, RICCIERI L. A social recognition test for female mice reveals behavioral effects of developmental chlorpyrifos exposure [J]. Neurotoxicol Teratol, 2006, 28(4): 466-471.
- [13] CANADAS F, CARDONA D, DAVILA E, et al. Long-term neurotoxicity of chlorpyrifos: spatial learning impairment on repeated acquisition in a water maze [J]. Toxicol Sci, 2005, 85(2): 944-951.
- [14] RAUH V A, CARFINKEL R, PERERA F P, et al. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children [J]. Pediatrics, 2006, 118(6): 1845-1859.
- [15] RICHARDSON R J. Assessment of the neurotoxic potential of chlorpyrifos relative to other organophosphorus compounds: a critical review of the literature [J]. Toxicol Environ Health, 1995, 44(2): 135-165.
- [16] BLOOMQUIST JR, BARLOW RL, GILLETTE JS, et al. Selective effects of insecticides on nigrostriatal dopaminergic nerve pathways [J]. Neurotoxicology, 2002, 23(4-5): 537-544.
- [17] DI MONTE DA, LAVASANI M, MANNING-BOG AB. Environmental factors in Parkinson's disease [J]. Neurotoxicology, 2002, 23(4-5): 487-502.
- [18] SLOTKIN T A, SEIDLER F J. Comparative developmental neurotoxicity of organophosphates *in vivo*: transcriptional responses of pathways for brain cell development, cell signaling, cytotoxicity and neurotransmitter systems [J]. Brain Res Bull, 2007, 72(4-6): 232-274.
- [19] MENSE S M, SENGUPTA A, LAN C, et al. The common insecticides cyfluthrin and chlorpyrifos alter the expression of a subset of genes with diverse functions in primary human astrocytes [J]. Toxicol Sci, 2006, 93(1): 125-135.
- [20] SLOTKIN T A. Developmental cholinotoxicants: nicotine and chlorpyrifos [J]. Environ Health Perspect, 1999, 107(Suppl 1): 71-80.
- [21] CRUMPTON T L, SEIDLER F J, SLOTKIN T A. Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos *in vivo* and *in vitro*: effects on nuclear transcription factors involved in cell replication and differentiation [J]. Brain Res Dev Brain Res, 2000, 857(1-2): 87-98.
- [22] JAMESON R R, SEIDLER F J, QIAO D, et al. Chlorpyrifos affects phenotypic outcomes in a model of mammalian neurodevelopment: critical stages targeting differentiation in PC12 cells [J]. Environ Health Perspect, 2006, 114(5): 667-672.
- [23] GARCIA S J, SEIDLER F J, CRUMPTON T L, et al. Does the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos involve glial targets? Macromolecule synthesis, adenylyl cyclase signaling, nuclear transcription factors, and formation of reactive oxygen in C6 glioma cells [J]. Brain Res, 2001, 891(1-2): 54-68.
- [24] BAGCHI D, BAGCHI M, HASSOUN E A, et al. *In vitro* and *in vivo* generation of reactive oxygen species, DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides [J]. Toxicology, 1995, 104(1-3): 129-140.
- [25] CRUMPTON T L, SEIDLER F J, SLOTKIN T A. Is oxidative stress involved in the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos? [J]. Brain Res Dev Brain Res, 2000, 121(2): 189-195.
- [26] GIORDANO G, AFSHARINEJAD Z, GUIZZETTI M, et al. Organophosphorus insecticides chlorpyrifos and diazinon and oxidative stress in neuronal cells in a genetic model of glutathione deficiency [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2007, 219(2-3): 181-189.
- [27] SLOTKIN T A, OLIVER C A, SEIDLER F J. Critical periods for the role of oxidative stress in the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and terbutaline, alone or in combination [J]. Brain Res Dev Brain Res, 2005, 157(2): 172-180.
- [28] TUZMEN N, CANDAN N, KAYA E, et al. Biochemical effects of chlorpyrifos and deltamethrin on altered antioxidative defense mechanisms and lipid peroxidation in rat liver [J]. Cell Biochem Funct, 2008, 26(1): 119-124.
- [29] SACHANA M, FLASKOS J, ALEXAKI E, et al. The toxicity of chlorpyrifos towards differentiating mouse N2a neuroblastoma cells [J]. Toxicol In Vitro, 2001, 15(4-5): 369-372.
- [30] CAUGHLAN A, NEWHOUSE K, NAMGUNG U, et al. Chlorpyrifos induces apoptosis in rat cortical neurons that is regulated by a balance between p38 and ERK/JNK MAP kinases [J]. Toxicol Sci, 2004, 78(1): 125-134.
- [31] NAKADAI A, LI Q, KAWADA T. Chlorpyrifos induces apoptosis in human monocyte cell line U937 [J]. Toxicology, 2006, 224(3): 202-209.
- [32] DAS G P, SHAIK A P, JAMIL K. Estimation of apoptosis and necrosis caused by pesticides *in vitro* on human lymphocytes using DNA diffusion assay [J]. Drug Chem Toxicol, 2006, 29(2): 147-156.
- [33] HOWARD A S, BUCCELLI R, JETT D A, et al. Chlorpyrifos exerts opposing effects on axonal and dendritic growth in primary neuronal cultures [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2005, 207(2): 112-124.
- [34] BETANCOURT A M, BURGESS S C, CARR R L. Effect of

- developmental exposure to chlorpyrifos on the expression of neurotrophin growth factors and cell-specific markers in neonatal rat brain[J]. *Toxicol Sci*, 2006, 92(2): 500-506.
- [35] WU Y J, HARPP, YAN X R, et al. Nicotinic autoreceptor function in rat brain during maturation and aging: possible differential sensitivity to organophosphorus anticholinesterase[J]. *Chem-Biol Interact*, 2003, 142(3): 255-268.
- [36] GULTEKIN F, KARAKOYUN I, SUTCU R, et al. Chlorpyrifos increases the levels of hippocampal NMDA receptor subunits NR2A and NR2B in juvenile and adult rats[J]. *Int J Neurosci*, 2007, 117(1): 47-62.
- [37] TERRY JR A V, GEARHART D A, BECK W D, et al. Chronic, intermittent exposure to chlorpyrifos in rats: protracted effects on axonal transport, neurotrophin receptors, cholinergic markers, and information processing[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 322(3): 1117-1128.

(收稿日期: 2007-08-07)

(校对: 王晓宇)

文章编号: 1006-3617(2008)03-0318-02

中图分类号: R73-31

文献标识码: C

【调查与分析】

某煤矿恶性肿瘤发病情况调查

伍传仁

摘要: [目的] 了解某煤矿恶性肿瘤发病情况。[方法] 采用流行病学现况调查的方法, 分析某煤矿 1992~2006 年因恶性肿瘤住院的临床资料。[结果] 恶性肿瘤年均粗发病率为 22.22/10 万, 其中, 男性 35.221/10 万、女性 8.51/10 万, 前 10 位的恶性肿瘤依次为肝癌、肺癌、鼻咽癌、肠癌、胃癌、食管癌、白血病、乳腺癌、骨肉瘤、胆管癌。[结论] 肝癌、肺癌是该矿的主要恶性肿瘤, 在防治上要高度重视。

关键词: 恶性肿瘤; 发病率; 构成比

Analysis of Prevalence of Malignant Tumors in a Coal Mine WU Chuan-ren (Liuzhou Center for Disease Control and Prevention, Guangxi, Liuzhou 545001, China)

Abstract: [Objective] To survey the prevalence of malignant tumors in a coal mine. [Methods] The malignant tumor patients admitted in hospital from 1992 to 2006 were analyzed by epidemiological investigation. [Results] Average crude prevalence was 22.22×10^{-5} , in which men accounted for 35.22×10^{-5} and women for 8.51×10^{-5} . The top ten malignant tumors were liver cancer, lung cancer, nasopharyngeal cancer, intestines cancer, esophageal cancer, leukemia, breast cancer, osteogenic sarcoma, and cancer of bile duct. [Conclusions] Liver cancer and lung cancer were the main kinds of malignant tumors in the mine and more attention should be paid on malignant tumor prevention and cure.

Key Words: malignant tumors; incidence; proportion

恶性肿瘤是危害人类生命安全的常见疾病。本分析拟对某煤矿 1992~2006 年间发生的恶性肿瘤病例进行分析讨论, 从而了解该煤矿恶性肿瘤的构成比和发生原因, 为预防恶性肿瘤提供一定的依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料

来自 1992~2006 年间某煤矿医院住院、转院登记资料。所有病例均由县及县以上医院确诊。疾病分类标准按国际疾病分类标准 ICD-10 分类。

作者简介: 伍传仁 (1969-), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 职业卫生

作者单位: 柳州市疾病预防控制中心, 广西 柳州 545001

1.2 人口资料

由当地公安部门提供, 该矿 1992~2006 年年均人口数 7.56 万人 (男 3.88 万人, 女 3.68 万人)。

2 结果

2.1 一般情况

该矿 1992~2006 年 15 年间共发生恶性肿瘤 252 例 (男性 205 例、女性 47 例), 最小年龄 13 岁, 最大 89 岁。恶性肿瘤年均粗发病率为 22.22/10 万, 其中, 男性 35.221/10 万、女性 8.51/10 万。

2.2 恶性肿瘤谱

由表 1 可见, 该矿恶性肿瘤的构成比排序依次为: 肝癌、肺癌、鼻咽癌、肠癌、胃癌、食管癌、白血病、乳腺癌、骨肉瘤、胆管癌。肝癌和肺癌的构成比大于其他恶性肿瘤。

毒死蜱的神经毒性作用及机制

作者: [王会平](#), [伍一军](#), WANG Hui-ping, WU Yi-jun
作者单位: [王会平, WANG Hui-ping \(中国科学院动物学研究所分子毒理学实验室农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室, 北京, 100101; 中国科学院研究生院, 北京, 100039\)](#), [伍一军, WU Yi-jun \(中国科学院动物学研究所分子毒理学实验室农业虫害鼠害综合治理研究国家重点实验室, 北京, 100101\)](#)
刊名: [环境与职业医学](#) **ISTIC PKU**
英文刊名: [JOURNAL OF ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL MEDICINE](#)
年, 卷(期): 2008, 25(3)
被引用次数: 3次

参考文献(37条)

1. SCHARDEIN J L; SCIALLI A R [The legislation of toxicologic safety factors: the food quality protection act with ehlorpyrifos as a test case](#) [外文期刊] 1999(01)
2. MEULING W J; RAVENSBERG LC; ROZA L [Dermal absorption of chlorpyrifos in human volunteers](#) [外文期刊] 2005(01)
3. RICHARDSON J R; CHAMBERS J E [Effects of repeated oral postnatal exposure to ehlorpyrifos on cholinergic neurochemistry in developing rats](#) [外文期刊] 2005(02)
4. KARANTH S; LIU J; MIRAJKAR N [Effects of acute chlorpyrifos exposure on in vivo acetylcholine accumulation in rat striatum](#) [外文期刊] 2006(01)
5. RICHARDSON R J; MOORE T B; KAYALI U S [Chlorpyrifos: assessment of potential for delayed neurotoxicity by repeated dosing in adult hens with monitoring of brain acetylcholinesterase, brain and lymphocyte neurotoxic esterase, and plasma butyrylcholinesterase activities](#) [外文期刊] 1993(01)
6. ABOU-DONIA M B; WILMARTH K R; ABDEL-RAHMAN A A [Increased neurotoxicity following concurrent exposure to pyridostigmine bromide, DEET, and chlorpyrifos](#) [外文期刊] 1996(02)
7. MARABLE BR; MAURISSEN JP; MATTSSON J L [Differential sensitivity of blood, peripheral, and central cholinesterases in beagle dogs following dietary exposure to ehlorpyrifos](#) [外文期刊] 2007(03)
8. PARRAN D K; MAGNIN G; LI W [Chlorpyrifos alters functional integrity and structure, of an in vitro BBB model: co-cultures of bovine endothelial cells and neonatal rat astrocytes](#) [外文期刊] 2005(01)
9. QIAO D; SEIDLER F J; ABREU-VILLACA Y [Chlorpyrifos exposure during neurulation: cholinergic synaptic dysfunction and cellular alterations in brain regions at adolescence and adulthood](#) [外文期刊] 2004(01)
10. QIAO D; SEIDLER F J; PADILLA S [Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos: what is the vulnerable period?](#) [外文期刊] 2002(11)
11. RICCERI L; VENEROSI A; CAPONE F [Developmental neurotoxicity of organophosphorous pesticides: fetal and neonatal exposure to chlorpyrifos alters sex-specific behaviors at adulthood in mice](#) [外文期刊] 2006(01)
12. VENEROSI A; CALAMANDREI G; RICCERI L [A social recognition test for female mice reveals behavioral effects of developmental chlorpyrifos exposure](#) [外文期刊] 2006(04)
13. CANADAS F; CARDONA D; DAVILA E [Long-term neurotoxicity of chlorpyrifos: spatial learning impairment on repeated acquisition in a water maze](#) [外文期刊] 2005(02)

14. [RAUH V A;GARFINKEL R;PERERA F P Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children](#)[外文期刊] 2006(06)
15. [RICHARDSON R J Assessment of the neurotoxic potential of chlorpyrifos relative to other organophosphorus compounds:a critical review of the literature](#)[外文期刊] 1995(02)
16. [BLOOMQUIST J R;BARLOW R L;GILLETTE J S Selective effects of insecticides on nigrostriatal dopaminergic nerve pathways](#)[外文期刊] 2002(4-5)
17. [DI MONTE DA;LAVASANI M;MANNING-BOG AB Environmental factors in Parkinson's disease](#)[外文期刊] 2002(4-5)
18. [SLOTKIN TA;SEIDLER FJ Comparative developmental neurotoxicity of organophosphates in vivo:transcriptional responses of pathways for brain cell development,cell signaling,cytotoxicity and neurotransmitter systems](#)[外文期刊] 2007(4-6)
19. [MENSES M;SENGUPTA A;LAN C The common insecticides cyfluthrin and chlorpyrifos alter the expression of a subset of genes with diverse functions in primary human astrocytes](#)[外文期刊] 2006(01)
20. [SLOTKIN T A Developmental cholinergic agents:nicotine and chlorpyrifos](#)[外文期刊] 1999(z1)
21. [CRUMPTON T L;SEIDLER F J;SLOTKIN T A Developmental neurotoxicity of chlorpyrifos in vivo and in vitro:effects on nuclear transcription factors involved in cell replication and differentiation](#) 2000(1-2)
22. [JAMESON RR;SEIDLER F J;QIAO D Chlorpyrifos affects phenotypic outcomes in a model of mammalian neurodevelopment:critical stages targeting differentiation in PC12 cells](#)[外文期刊] 2006(05)
23. [GARCIA S J;SEIDLER F J;CRUMPTON TL Does the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos involve glial targets?Macromolecule synthesis,adenylyl cyclase signaling,nuclear transcription factors,and formation of reactive oxygen in C6 glioma cells](#)[外文期刊] 2001(1-2)
24. [BAGCHI D;BAGCHI M;HASSOUN E A In vitro and in vivo generation of reactive oxygen species,DNA damage and lactate dehydrogenase leakage by selected pesticides](#)[外文期刊] 1995(1-3)
25. [CRUMPTON TL;SEIDLER F J;SLOTKIN TA Is oxidative stress involved in the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos?](#) 2000(02)
26. [GIORDANO G;AFSHARINEJAD Z;GUIZZETTI M Organophosphorus insecticides chlorpyrifos and diazinon and oxidative stress in neuronal cells in a genetic model of glutathione deficiency](#)[外文期刊] 2007(2-3)
27. [SLOTKIN T A;OLIVER C A;SEIDLER F J Critical periods for the role of oxidative stress in the developmental neurotoxicity of chlorpyrifos and terbutaline,alone or in combination](#)[外文期刊] 2005(02)
28. [TUZMEN N;CANDAN N;KAYA E Biochemical effects of chlorpyrifos and dehamethrin on altered antioxidative defense mechanisms and lipid peroxidation in rat liver](#)[外文期刊] 2008(01)
29. [SACHANA M;FLASKOS J;ALEXAKI E The toxicity of chlorpyrifos towards differentiating mouse N2a neuroblastoma cells](#)[外文期刊] 2001(4-5)
30. [CAUGHLAN A;NEWHOUSE K;NAMGUNG U Chlorpyrifos induces apoptosis in rat cortical neurons that is regulated by a balance between p38 and ERK/JNK MAP kinases](#)[外文期刊] 2004(01)

31. [NAKADAI A;LI Q;KAWADA T Chlorpyrifos induces apoptosis in human monocyte cell line U937](#)[外文期刊] 2006(03)
32. [DAS G P;SHAIK A P;JAMIL K Estimation of apoptosis and necrosis caused by pesticides in vitro on human lymphocytes using DNA diffusion assay](#)[外文期刊] 2006(02)
33. [HOWARD A S;BUCELLI R;JETT D A Chlorpyrifos exerts opposing effects on axonal and dendritic growth in primary neuronal cultures](#)[外文期刊] 2005(02)
34. [BETANCOURT AM;BURGESS SC;CARR RL Effect of developmental exposure to ehlorpyrifos on the expression of neurotrophin growth factors and cell-specific markers in neonatal rat brain](#)[外文期刊] 2006(02)
35. [WU Y J;HARPP;YANXR Nicotinic autoreceptor function in rat brain during maturation and aging:possible differential sensitivity to organophosphorus anticholinesterase](#)[外文期刊] 2003(03)
36. [GULTEKIN F;KARAKOYUN I;SUTCU R Chlorpyrifos increases the levels of hippocampal NMDA receptor subunits NR2A and NR2B in iuvenile and adult rats](#)[外文期刊] 2007(01)
37. [TERRY JR A V;GEARHART D A;BECK W D Chronic, intermittent exposure to chlorpyrifos in rats:protracted effects on axonal transport, neurotrophin receptors, cholinergic markers, and information processing](#)[外文期刊] 2007(03)

本文读者也读过(5条)

1. [王香. 陈晓萍. 方舒. 钱伶俐. WANG Xiang. CHEN Xiao-ping. FANG Shu. QIAN Ling-ling 毒死蜱对神经系统发育毒性作用的研究进展](#)[期刊论文]-[生物学杂志](#)2009, 26(3)
2. [蒋淑霞. 陈晓萍. 李敏寅. 边文杰. 董静尹 毒死蜱引起胎鼠胆碱酯酶抑制和母鼠脑损伤](#)[期刊论文]-[毒理学杂志](#) 2008, 22(4)
3. [王会平. 伍一军 有机磷杀虫剂毒死蜱的毒理学研究进展](#)[会议论文]-2007
4. [郑光. 周志俊 毒死蜱的毒理学研究进展](#)[期刊论文]-[中国公共卫生](#)2002, 18(4)
5. [刘占山. 黄安辉. 肖明山. LIU Zhan-shan. HUANG An-hui. XIAO Ming-shan 毒死蜱的研究应用现状及产业发展前景](#)[期刊论文]-[世界农药](#)2009, 31(z1)

引证文献(3条)

1. [王胜利. 杨光红. 汪希兰 5.5%阿维菌素·毒死蜱乳油对大鼠肝肾功能的影响](#)[期刊论文]-[贵州医药](#) 2009(4)
2. [李正. 许鸿源. 周凤珏. 司瑞利. 李界秋. 李永健. 庞洁. 蔡典雄 毒死蜱对土壤微生物及碳、氮含量的生态效应](#)[期刊论文]-[科技信息](#) 2009(13)
3. [徐焯. 王灿楠. 袁宝君. 马永建. 刘沛 江苏省居民膳食毒死蜱农药暴露评估](#)[期刊论文]-[中国公共卫生](#) 2010(6)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_ldyx200803029.aspx