

手性农药毒性评价进展

刘维屏, 张颖

(浙江大学 环境与资源学院 环境科学研究所, 浙江 杭州 310058)

摘要 长期以来,手性农药都被当作单一化合物进行环境行为和生态毒性研究,但是由于手性农药对映体与生物大分子相互作用的立体选择性,手性农药对动物及人类的毒性作用可能具有对映体选择性.本文介绍了有机磷、有机氯、拟除虫菊酯、苯基吡唑等手性农药对内分泌、神经、免疫、生殖、发育等毒性作用的对映体选择性,分析了对映体选择性产生的机制,在此基础上提出了未来的研究方向.

关键词 手性农药; 对映体选择性; 内分泌干扰; 神经毒性; 免疫毒性; 发育毒性; 毒性机制

中图分类号 S 481 **文献标志码** A

LIU Wei-ping, ZHANG Ying (*Institute of Environmental Science, College of Environmental and Resource Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China*)

Progress in potential toxicity of chiral pesticides. Journal of Zhejiang University (Agric. & Life Sci.), 2012, 38(1):63-70

Abstract In the past, chiral pesticides were explored as racemic mixtures in environmental fate and ecotoxicities. However, as a result of the enantioselective interactions with chiral molecules, the enantiomers of chiral pesticides may have different potential toxicities to humans and animals. The present review introduced recent findings on enantioselective endocrine disruption, neurotoxicity, immunotoxicity, reproductive and developmental toxicity of organophosphorus, organochlorines, pyrethroids and phenylpyrazole pesticides, as well as the underlying mechanisms. Furthermore, the developmental trends of future investigations were discussed.

Key words chiral pesticides; enantioselectivity; endocrine disruption; neurotoxicity; immunotoxicity; developmental toxicity; toxic mechanism

当今世界上使用的商用农药中有 25% 具有手性中心^[1]. 而在中国, 由于拟除虫菊酯、有机磷及异丙甲草胺等具有手性结构的农药的大量使用, 这一比例估计将超过 40%^[2]. 20 世纪 90 年代以前, 手性农药常被视作单一的化合物进行研究. 但由于蛋白质、酶、核酸、糖类生物

大分子均具有高度专一的立体选择性, 手性化合物在进入生物体后, 各个对映体的吸收、代谢及其潜在的生物毒性都可能显示出较大的差异^[3]. 通过非手性分析得到的结果与实际的生理效应并不相符, 因此, 研究手性污染物的生态毒性在对映体水平上的差异成为环境科学向微

收稿日期: 2011-03-17

基金项目: 国家杰出青年科学基金资助项目(20225721); 国家自然科学基金资助项目(30771255).

作者简介: 刘维屏(1958—), 男, 江苏常州人, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事环境化学与毒理学研究. Tel: 0571-88982740; E-mail: wliu@zju.edu.cn.

观方向发展的一个重要方面.随着现代农业生产和社会发展的需要,农药被广泛使用于农田、家庭和公共场所中,这使得人类和自然界中的生物都不可避免地长期接触到各类农药,由此造成持续低水平暴露下的潜在毒性.目前,手性农药对动物及人类的各种潜在毒性,尤其是对内分泌系统、免疫系统、神经系统等毒性的对映体选择性已经引起越来越多国内外研究者的关注.研究表明,拟除虫菊酯、有机磷、有机氯、苯氧丙酸及咪唑啉酮类农药引起的非靶标毒性都呈现不同程度的对映体选择性^[4].

1 手性农药的急性毒性

手性农药在使用过程中可能会对非靶标生

物造成影响和危害.在农药泄漏、污染、残留等情况下,动物和人类可能在短时间内接触到高浓度农药,继而发生急性中毒.研究者以大型蚤、网纹水蚤、蛤蚧、小龙虾、草虾、斑马鱼等水生生物,蝌蚪、青蛙等两栖类生物以及小鼠等哺乳动物为生物模型来研究手性农药的急性毒性作用;手性有机磷、拟除虫菊酯类杀虫剂、苯基吡唑类杀菌剂锐劲特和二苯醚类除草剂乳氟禾草灵、去乙基乳氟禾草灵等对不同非靶标生物的急性毒性已被广泛研究(表1).多数手性农药都表现出比较明显的急性毒性,且各个对映体对不同生物的半致死浓度之间存在一定的差异性.大部分农药其中一个对映体比其外消旋体(racemate, rac)显示出更强的急性毒性,且与其余对映体的急性毒性存在显著差异,如绝

表1 手性农药的急性毒性

Table 1 Acute toxicity of chiral pesticides

农药种类	农药名称	受试生物	毒性	参考文献
	地虫磷 Fonofos	大型蚤,网纹水蚤	(-)=rac>(+) [9]	[9]
	丙溴磷 Profenofos	大型蚤,网纹水蚤	(-)=rac>(+) [9]	[9]
	噻唑磷 Fosthiazate	大型蚤	峰1>峰2>峰4>rac=峰3 [5]	[5]
	氯胺磷 Chloramidophos	大型蚤	峰3>峰2>峰1>峰4>rac [6]	[6]
有机磷杀虫剂	水胺硫磷 Isocarbophos	大型蚤	(+)>rac>(-) [10]	[10]
	甲胺磷 Methamidophos	大型蚤	(+)>rac>(-) [10]	[10]
	对溴磷 Leptophos	大型蚤	(+)=rac>(-) [10]	[10]
	毒壤磷 Trichloronate	大型蚤	(-)=rac>(+) [10]	[10]
	苯线磷 Fenamiphos	大型蚤	R-(+)=rac>S-(-) [10]	[10]
			R-(+)>rac>S-(-) [11]	[11]
	灭虫菊 Resmethrin	小鼠	(+)-cis>(-)-trans = (+)-trans=rac>其他对映体 [12]	[12]
	顺式-联苯菊酯 cis-Bifenthrin	大型蚤,网纹水蚤	1R-(+)>rac>1S-(-) [8,12]	[8,12]
拟除虫菊酯类杀虫剂	氯菊酯 Permethrin	大型蚤,网纹水蚤	(+)>rac>(-) [9,13]	[9,13]
		小鼠	(+)-cis>rac>(+) -trans>其他对映体 [12]	[12]
	氯氰菊酯 Cypermethrin	网纹水蚤	1R-cis-aS=1R-trans-aS>其他对映体 [13]	[13]
	氯氟氰菊酯 Cyfluthrin	网纹水蚤	1R-cis-aS>1R-trans-aS>其他对映体 [13]	[13]
	功夫菊酯 Lambda-cyhalothrin	斑马鱼	(-)=rac>(+) [14]	[14]
	锐劲特 Fipronil	网纹水蚤	R-(+)=rac>S-(-) [7]	[7]
苯基吡唑类杀菌剂		小龙虾	R-(+)>rac>S-(-) [8]	[8]
		蝌蚪,成年草虾,蛤蚧,青蛙	R-(+)=rac=S-(-) [8]	[8]
		幼年草虾	S-(-)>R-(+)=rac [8]	[8]
二苯醚类除草剂	乳氟禾草灵 Lactofen	大型蚤	R-(-)>rac>S-(+) [15]	[15]
	去乙基乳氟禾草灵 Desethyl-lactofen	大型蚤	R-(-)>rac>S-(+) [15]	[15]

大多数的拟除虫菊酯、部分有机磷与二苯醚. 一部分手性农药外消旋体的急性毒性与毒性较强的对映体相近, 如部分有机磷和锐劲特, 这些外消旋体的毒性可能主要来自于该对映体. 噻唑磷和氯胺磷对大型蚤的急性毒性实验显示, 相较于各个对映体, 外消旋体显示出更低的毒性效应, 表现为拮抗作用^[5-6]. 值得注意的是, 锐劲特对不同水生生物的急性毒性实验结果显示, 只有在网纹水蚤、小龙虾和幼年草虾中外消旋体与 2 个对映体表现出相对显著的对映体选择性, 且对不同生物所表现的毒性强弱并不一致^[7-8]. 说明锐劲特的较强毒性对映体具有物种特异性, 其对映体选择性急性毒性在甲壳类动物中表现得更加明显^[8].

2 手性农药的潜在毒性

2.1 内分泌干扰作用

外源性内分泌干扰物通过模拟或拮抗内源性激素、改变天然激素的合成和代谢模式、调整激素受体水平等途径产生的内分泌干扰作用越来越引起了人们的关注^[16]. 在已公布的内分泌干扰物中, 农药占一半以上. 美国 Our Stolen Future 网站“具有内分泌干扰效应的普遍污染物清单”列出的 87 种化合物中就包括了 57 种农药^[17], 其中大部分具有手性中心. 手性农药的对映体选择性内分泌干扰作用首先在拟除虫菊酯类杀虫剂中展开. $1 \times 10^{-11} \sim 1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 1*S-cis*-联苯菊酯比 1*R-cis*-联苯菊酯具有更强的细胞增殖能力, 其诱导青鳉鱼肝脏产生卵黄蛋白原(vitellogenin, VTG)的能力为 1*R-cis*-联苯菊酯的 123 倍. 体内外的实验结果都显示出联苯菊酯对映体能诱导对映体选择性的雌激素效应^[18]. Wang 等^[18]认为联苯菊酯的 2 个对映体引起的细胞增殖可能都是通过经典的雌激素受体(estrogen receptor, ER)通路或是都形成了具有内分泌干扰作用的原位代谢中间产物, 而对映体间的差异性则可能归因于不同异构体与酶等生物大分子相互作用的差异性. Zhao 等^[19]通过雌激素依赖型 MCF-7 细胞增殖实验及雌激素响应基因 *pS2* 和 *ER α* 表达水平的检测也表明 1*S-cis*-联苯菊酯具有更强的

雌激素效应. 在 ER 重组酵母双杂交系统上进行的手性农药内分泌干扰效应实验结果同样也显示了一致的联苯菊酯对映体选择性^[20]. 类似的评价模型表明其他拟除虫菊酯类农药也能引起选择性的内分泌干扰效应: 1*S-cis*-氯菊酯比 1*R-cis*-氯菊酯诱导更高的 β -半乳糖苷酶活性^[20] 和 VTG 1 mRNA 表达^[21], (-)-*trans*-氯菊酯比 (+)-*trans*-氯菊酯更能诱导 VTG 1 和 2 mRNA 的表达^[21]; $1 \times 10^{-9} \sim 1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (-)-功夫菊酯比 (+)-功夫菊酯更能促进细胞增殖并改变相关基因表达水平^[19]; α S-2*S*-氰戊菊酯比其他对映体的雌激素效应更明显^[20]. 对有机氯农药 *o, p'*-DDT 的研究结果发现, 其对映体和外消旋体诱导产生雌激素效应的顺序为 R-(-)-*o, p'*-DDT > rac-*o, p'*-DDT > S-(+)-*o, p'*-DDT, 而这种内分泌干扰效应的产生与 ER α 和 ER β 都相关^[22]. 多数研究者都认为, 手性农药引起的内分泌干扰效应的对映体选择性主要是由于作为类雌激素, 不同对映体与雌激素受体结合时的亲和力具有差异性.

2.2 神经毒性

神经内分泌系统和免疫系统通过共用细胞因子、激素、神经递质、神经肽等构成复杂网络体系, 以下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴为中心, 调节生物体各项功能, 使内环境保持相对稳定^[23-24]. 研究已表明手性农药同样能引起对映体选择性的神经毒性. 作为乙酰胆碱酯酶的抑制剂, 有机磷农药对靶标生物和非靶标生物的作用方式类似^[25]. 有机磷进入生物体后, 能形成稳定的磷酸化胆碱酯酶, 引起神经系统乙酰胆碱的积累, 从而造成神经毒性. 手性有机磷诱导的神经毒性在 20 世纪八九十年代就开始引起研究者的重视, 不同对映体引起的迟发性神经毒性的立体选择性被认为应该纳入毒性评价规范中^[26]. Bertolazzi 等^[27]的研究表明 D-(+)-甲胺磷具有潜在的神经毒性而 L-(-)-甲胺磷则无法引起迟发性的神经损伤. Jianmongkol 等^[28]在 1996 年对异马拉硫磷不同对映体引起的神经毒性的研究表明, 异马拉硫磷对母鸡大脑乙酰胆碱酯酶的抑制实验显示了神经毒性的对映体选择性, 各对映体对乙酰胆碱酯酶的抑制作用强弱相差达到 15 倍, 这种对酶抑制作用

的立体选择性与在大鼠中的结果较相似^[29]. 对映体选择性慢性神经毒性同样在一种新有机磷农药甲基氯胺磷中发现. 甲基氯胺磷的各个对映体对 SHSY5Y 神经细胞轴突生长的半数轴突抑制在数量上存在峰 2 > 峰 4 > rac > 峰 3 > 峰 1 的顺序, 最强与最弱的抑制效果差异达到 60 倍以上^[30]. 研究者们认为对映体选择性的发生可能与代谢、转运和积累等生物过程以及在细胞培养条件下的选择性转变有关; 另外甲基氯胺磷的对映体选择性可能也与磷手性中心有关, 但这种推论尚未确证. 分子对接方法提示苯线磷对细胞乙酰胆碱酯酶活性的选择性抑制可能是由于氢键和疏水作用强度的差异, 导致 R-(+)-苯线磷与乙酰胆碱酯酶的相互作用比 S(-)-苯线磷更加强烈, 由此造成立体选择性^[11]. Li 等^[31] 利用具有神经内分泌细胞一般特征的小鼠 PC12 细胞研究三氯杀虫酯的神经毒性, 结果表明 $1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ S-(+)-三氯杀虫酯能引起比 R(-)-三氯杀虫酯和外消旋体更强的细胞毒性, 在诱导活性氧和丙二醛的产生以及抑制超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性上也具有更强的作用. 氯菊酯对 PC12 细胞毒性的研究结果表明, 氯菊酯对映体引起的细胞毒性和氧化应激都具有对映体选择性, $20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 1R-*trans*-氯菊酯产生的毒性作用比 1S-*cis*-氯菊酯大 1.6 倍^[32]. 总的看来, 手性农药神经毒性可能主要是由于其不同的立体构型, 对酶等分子的亲和力不同, 相互作用不同, 亲和力越强的对映体毒性越大而造成对映体间的选择性差异.

2.3 免疫毒性

免疫系统、内分泌系统和神经系统一起构成人类和其他动物体的调控系统, 3 大系统既相互独立又相互影响. Basedovsky 等^[33] 在 1977 年提出的神经-内分泌-免疫网络学说阐明了免疫系统、内分泌系统和神经系统之间的相互调节作用. 其中一个系统的毒理学效应往往可能引起其他系统的连锁效应. 由于内分泌系统和免疫系统之间可以通过细胞因子和激素等发生复杂的相互作用^[34], 作为内分泌干扰物的手性农药可能通过直接或间接的方式改变免疫系统正常的调控功能. 目前对手性农药引起的

对映体选择性免疫毒性的研究仍然较少, 但已有的部分研究都表明手性农药对映体能引起选择性的免疫毒性. Zhao 等^[35] 的研究首次发现, 有机氯农药三氯杀虫酯对映体抑制小鼠巨噬细胞 RAW246.7 的生长, 诱导氧化损伤和遗传损伤, 并通过激活 p53 介导的凋亡通路引起免疫毒性, 其中在 $1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度下, S-(+)-三氯杀虫酯的免疫毒性显著高于另一个对映体和外消旋体. 拟除虫菊酯类农药的研究也得到了相似的结果, (-)-功夫菊酯和 1S-*cis*-联苯菊酯能更强烈地诱导免疫细胞凋亡, 使其免疫毒性高于另一个对映体以及外消旋体^[19].

2.4 生殖毒性

作为内分泌系统 3 大分支之一, 下丘脑-垂体-性腺 (HPG) 轴通过各种激素的参与实现反馈与负反馈, 在人类生殖调控中起着关键作用. HPG 轴无论从结构上还是功能上都适合调控环境污染物, 尤其是内分泌干扰物^[36]. 手性农药对 HPG 轴相关的激素分泌、代谢和功能存在潜在的选择性干扰作用, 但目前涉及农药对映体引起的生殖毒性, 尤其是对脊椎动物的生殖毒性研究仍然非常少. 仅有的文献表明, (-)-锐劲特对网纹水蚤成功繁殖作用的风险低于另一对映体和外消旋体^[37]; $2.5 \sim 60 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ *cis*-联苯菊酯对映体通过对映体选择性的氧化损伤和 DNA 损伤机制引起人羊膜 FL 细胞系对映体特异性的细胞毒性^[38].

2.5 发育毒性

胚胎和幼年时期是动物发育的一个重要敏感期, 该时期外源性污染物的吸收和积累可能会严重影响到胚胎发育和器官形成, 导致身体畸形甚至死亡等不可逆转的伤害. 拟除虫菊酯类农药虽然对哺乳类及鸟类的毒性较低, 但对鱼类等水生生物的毒性却很大. 目前大部分对手性农药发育毒性的研究都集中以斑马鱼及其胚胎为模型而展开. 研究表明, α S-2S-氰戊菊酯能引起斑马鱼明显的身体歪曲、心包囊肿、卵黄囊肿等, 该异构体对斑马鱼 96 h 的死亡率为其他对映体的 3.8 倍^[39]. Xu 等^[14] 以身体弯曲、卵黄囊肿、心包囊肿等为观察终点, 发现 $1.8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ (+)-功夫菊酯对斑马鱼胚胎毒性与 (-)-

功夫菊酯相比有明显的差异, $0.1 \sim 0.3 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 1R-*cis*- α S- β -氯氰菊酯和 1R-*trans*- α S- β -氯氰菊酯对斑马鱼胚胎的发育毒性比其他对映体更强^[40]. 联苯菊酯对斑马鱼的胚胎发育和心血管发育毒性实验显示, 2 个对映异构体对胚胎发育的致畸及致死效应都有显著差异, 1R-联苯菊酯处理组产生了包括身体歪曲、心包囊肿等现象, 而另一对映体即使是在最高质量浓度 ($300 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) 下也没有引起明显的畸形情况^[41]. 有机氯农药三氯杀虫酯对斑马鱼胚胎-幼鱼的实验结果也显示了对映体选择性发育毒性的存在, S-(+)-三氯杀虫酯和外消旋体都能引起身体弯曲、卵黄囊肿、心包囊肿等缺陷^[42]. 但是对映体特异性发育毒性的发生原因尚不清楚.

2.6 肝细胞毒性

手性农药对肝细胞毒性及其分子机制的研究也已逐渐展开. 以肝癌细胞 Hep G2 为体外模型研究联苯菊酯引起对映体特异性细胞凋亡的原因, 发现 1S-*cis*-联苯菊酯选择性地诱导活性氧产生, 激活 JNK/MAPK 信号通路, 引起细胞凋亡并抑制细胞增殖, 而 1R-*cis*-联苯菊酯则对 JNK/MAPK 信号通路无显著影响^[43]. 锐劲特对虹鳟鱼原代肝细胞的细胞毒性实验结果显示, S-(+)-锐劲特比另一对映体毒性稍大, 而外消旋体则能引起比 2 个对映体明显强烈的毒性作用, 这可能是由于原代肝细胞中发生了生物转化, 外消旋体的毒性作用表现为 2 个对映体的协同效应^[44].

3 手性农药对映体选择性毒性机制

手性农药引起的各种对映体选择性毒性已被广泛研究, 但产生这种立体特异性的机制尚不明确. 根据已有的研究结果, 手性农药对映体的毒性差异可能是由于选择性的生物吸收、转化、代谢或积累过程引起的, 也可能是由酶或受体相互作用部位的活性差异引起的.

3.1 生物吸收的差异性

尽管手性农药通常以外消旋形式进入环境或生物体, 但通过对映体选择性的跨膜吸收和

生物积累, 产生毒性作用的可能并非是等量的单一对映体. 单一对映体的累积在生物体内被广泛观察到^[45]. 对映体比值的细微变化表明, α^2 -HCH 在脑组织中代谢、吸收与分泌并不是引起 (+)-HCH 在生物体内累积的原因, 该对映体选择性地穿过血脑屏障可能是引起对映体选择性的主要原因^[46]. 联苯菊酯对映体在青鳉鱼体内吸收实验表明, 无论是在肝脏中, 还是在除肝脏外的其他组织中, 1S-*cis*-联苯菊酯的吸收明显低于 1R-*cis*-联苯菊酯, 但却引起了更强烈的雌激素效应^[18]. 手性农药对映体选择性的跨膜作用和特异性的生物吸收, 使得实际产生毒性作用的单一对映体的含量与进入生物体内的初始含量并不一致, 这也导致农药对映体的毒性作用可能比实验室条件下得到的结果更强或更弱.

3.2 生物转化和代谢作用的差异性

手性农药在进入生物体后, 通过对映体选择性的生物转化、代谢和降解等过程, 某一对映体可能会被优先降解或转化, 而最终的毒性作用很有可能由代谢产物所引起. 研究手性化合物在生物体内的转变过程对选择性的毒性作用机制解释非常重要. Nillos 等^[47] 研究表明, 不同氯菊酯异构体在体内的酯解速率不同, 且细胞色素 P450 酶在氯菊酯降解中的羟基化作用及酯解作用存在对映体选择性, 这些选择性降解产生了雌激素效应更强的代谢产物, 使 1S-*cis*-氯菊酯无论在体内的 VTG 诱导还是体外的 VTG 相关基因表达中都表现出比 1R-*cis*-氯菊酯更强的雌激素效应. Lehmler 等^[45] 认为手性化合物对映体在与 P450 等生物大分子作用时可能存在对映体选择性, 这导致生物转化及毒性效应中的对映体选择性. 一项关于海洋生物对 PCB 对映体选择性生物转化表明, 在各物种不同组织中都存在着特异性降解、吸收和代谢过程, 且对映体比值的动态变化与其母体化合物在组织中的浓度无关^[48]. 研究提示, 手性农药对映体选择性毒性可能是生物体内立体选择转化、降解、代谢等转变过程的综合结果, 这种毒性很可能也与其代谢产物的作用相关.

3.3 生物大分子相互作用的差异性

研究者对农药的内分泌干扰作用研究显

示,包括有机氯、联苯醚、有机磷、拟除虫菊酯、氨基甲酸类等在内的农药都能通过雌激素受体和/或雄激素受体介导产生潜在的雌激素效应和/或抗雄激素效应,而其他类似的人工合成化合物也可能通过类似的通路产生内分泌干扰作用^[49].而对拟除虫菊酯和有机氯农药的对映体选择性雌激素效应的研究都显示,与雌激素受体结合时亲和力的差异性可能是选择性的内分泌干扰作用产生的主要原因^[18,22].这些结果也提示,与雌激素受体或雄激素受体通路相关的毒性效应,例如内分泌干扰作用、免疫毒性、生殖毒性等的立体选择性,可能都和单一对映体与受体的选择性结合有关.

由于生物体内各个反应过程中的每一个酶反应都具有高度的立体专一性,这也可能是手性农药对映体选择性毒性产生的主要原因之一.不同的氨基酸残基对对映体具有选择性反应,活性部位选择性匹配单个对映体,使酶能区分对映体.以有机磷农药产生的对映体选择性神经毒性为例,无论是实验结果还是分子对接的结果都显示,与乙酰胆碱酯酶相互作用的立体选择性造成了对映体间明显的毒性差异.

4 展 望

手性农药的对映体选择性毒性是一个全新的研究领域.手性农药对动物及人类的对映体特异性毒性作用,尤其是对各种潜在毒性的研究多数集中在近10年间.很多方面的毒性研究仍未展开,特别是对映体选择性的机制还不清楚,需要继续全面深入地研究.由于手性农药对映体选择性毒性的复杂性,同一对映体对不同物种、不同毒性的作用效果并不一致,所以在评价手性农药的毒性作用时,必须将物种、器官等因素考虑在内,进行全面的整合评价.通过研究:1)不同物种间的毒性差异;2)靶器官和非靶器官的不同毒性;3)手性农药与受体、酶等生物大分子的相互作用;4)手性农药在生物体内结构与构型转化、代谢、吸收过程等,不仅能对手性农药对映体选择性毒性的研究得到更深更广的发展,还能利用全面的毒理学评价准确判断手性农药的环境效应,为绿色安全农药的研发、

使用以及相关法律法规的制定提供有效的理论指导.

References:

- [1] Williams A. Opportunities for chiral agrochemicals [J]. *Pesticide Science*, 1996, 46(1):3-9.
- [2] Zhou Y, Li L, Lin K, *et al.* Enantiomer separation of triazole fungicides by high-performance liquid chromatography [J]. *Chirality*, 2009, 21(4):421-427.
- [3] Smith S W. Chiral toxicology: It's the same thing... only different [J]. *Toxicological Sciences*, 2009, 110(1):4-30.
- [4] Ye J, Zhao M R, Liu J, *et al.* Enantioselectivity in environmental risk assessment of modern chiral pesticides [J]. *Environmental Pollution*, 2010, 158(7):2371-2383.
- [5] Lin K D, Zhang F, Zhou S S, *et al.* Stereoisomeric separation and toxicity of the nematicide fosthiazate [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2007, 26(11):2339-2344.
- [6] Zhou S S, Lin K D, Yang H Y, *et al.* Stereoisomeric separation and toxicity of a new organophosphorus insecticide chloramidophos [J]. *Chemical Research in Toxicology*, 2007, 20(3):400-405.
- [7] Konwick B J, Fisk A T, Garrison A W, *et al.* Acute enantioselective toxicity of fipronil and its desulfinyl photoproduct to *Ceriodaphnia dubia* [J]. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 2005, 24(9):2350-2355.
- [8] Overmyer J P, Rouse D R, Avants J K, *et al.* Toxicity of fipronil and its enantiomers to marine and freshwater non-targets [J]. *Journal of Environmental Science and Health Part B*, 2007, 42(5):471-480.
- [9] Liu W P, Gan J Y, Schlenk D, *et al.* Enantioselectivity in environmental safety of current chiral insecticides [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 2005, 102(3):701-706.
- [10] Lin K D, Liu W P, Li L, *et al.* Single and joint acute toxicity of isocarbophos enantiomers to *Daphnia magna* [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56(11):4273-4277.
- [11] Wang C, Zhang N, Li L, *et al.* Enantioselective interaction with acetylcholinesterase of an organophosphate insecticide fenamiphos [J]. *Chirality*, 2010, 22(6):612-617.
- [12] Miyamoto J. Degradation, metabolism and toxicity of synthetic pyrethroids [J]. *Environmental Health Perspectives*, 1976, 14:15-28.
- [13] Liu W P, Gan J J, Qin S. Separation and aquatic

- toxicity of enantiomers of synthetic pyrethroid insecticides [J]. **Chirality**, 2005, 17:127-133.
- [14] Xu C, Wang J J, Liu W P, *et al.* Separation and aquatic toxicity of enantiomers of the pyrethroid insecticide lambda-cyhalothrin [J]. **Environmental Toxicology and Chemistry**, 2008, 27(1): 174-181.
- [15] Diao J L, Xu P, Wang P, *et al.* Enantioselective degradation in sediment and aquatic toxicity to *Daphnia magna* of the herbicide lactofen enantiomers [J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2010, 58(4):2439-2445.
- [16] Soto A M, Sonnenschein C, Chung K L, *et al.* The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens - an update on estrogenic environmental-pollutants [J]. **Environmental Health Perspectives**, 1995, 103:113-122.
- [17] Our Stolen Future. Widespread pollutants with endocrine-disrupting effects [OL]. <http://www.ourstolenfuture.org/Basics/chemlist.htm>.
- [18] Wang L M, Liu W, Yang C X, *et al.* Enantioselectivity in estrogenic potential and uptake of bifenthrin [J]. **Environmental Science and Technology**, 2007, 41(17):6124-6128.
- [19] Zhao M, Chen F, Wang C, *et al.* Integrative assessment of enantioselectivity in endocrine disruption and immunotoxicity of synthetic pyrethroids [J]. **Environmental Pollution**, 2010, 158(5):1968-1973.
- [20] Wang C, Zhang Q, Zhang X F, *et al.* Understanding the endocrine disruption of chiral pesticides: the enantioselectivity in estrogenic activity of synthetic pyrethroids [J]. **Science China Chemistry**, 2010, 53(5): 1-7.
- [21] Jin Y, Wang W, Xu C, *et al.* Induction of hepatic estrogen-responsive gene transcription by permethrin enantiomers in male adult zebrafish [J]. **Aquatic Toxicology**, 2008, 88(2):146-152.
- [22] Wang L, Zhou S, Lin K, *et al.* Enantioselective estrogenicity of *o, p'*-dichlorodiphenyltrichloroethane in the MCF-7 human breast carcinoma cell line [J]. **Environmental Toxicology and Chemistry**, 2009, 28(1): 1-8.
- [23] Jiang C L, Lu C L, Liu X Y. Multiple actions of cytokines on the CNS [J]. **Trends in Neurosciences**, 1995, 18(7):296-296.
- [24] Straub R H, Miller L E, Scholmerich J, *et al.* Cytokines and hormones as possible links between endocrinosenescence and immunosenescence [J]. **Journal of Neuroimmunology**, 2000, 109(1): 10-15.
- [25] Nillos M G, Gan J, Schlenk D. Chirality of organophosphorus pesticides: analysis and toxicity [J]. **Journal of Chromatography B**, 2010, 878(17-18): 1277-1284.
- [26] Battershill J M, Edwards P M, Johnson M K. Toxicological assessment of isomeric pesticides: a strategy for testing of chiral organophosphorus (OP) compounds for delayed polyneuropathy in a regulatory setting [J]. **Food and Chemical Toxicology**, 2004, 42(8):1279-1285.
- [27] Bertolazzi M, Caroldi S, Moretto A, *et al.* Interaction of methamidophos with hen and human acetylcholinesterase and neuropathy target esterase [J]. **Archives of Toxicology**, 1991, 65(7): 580-585.
- [28] Jianmongkol S, Berkman C E, Thompson C M, *et al.* Relative potencies of the four stereoisomers of isomalathion for inhibition of hen brain acetylcholinesterase and neurotoxic esterase *in vitro* [J]. **Toxicology and Applied Pharmacology**, 1996, 139(2):342-348.
- [29] Jarv J. Stereochemical aspects of cholinesterase catalysis [J]. **Bioorganic Chemistry**, 1984, 12(4): 259-278.
- [30] Zhou S S, Wang L M, Li L, *et al.* Stereoisomeric separation and bioassay of a new organophosphorus compound, *O, S*-dimethyl-*N*-(2, 2, 2-trichloro-1-methoxyethyl) phosphoramidothioate: some implications for chiral switch [J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2009, 57(15): 6920-6926.
- [31] Li L, Hu F, Wang C, *et al.* Enantioselective induction of oxidative stress by acetofenat in rat PC12 cells [J]. **Journal of Environmental Sciences-China**, 2010, 22(12): 1980-1986.
- [32] Hu F, Li L, Wang C, *et al.* Enantioselective induction of oxidative stress by permethrin in rat adrenal pheochromocytoma (PC12) cells [J]. **Environmental Toxicology and Chemistry**, 2010, 29(3):683-690.
- [33] Besedovsky H, Sorkin E, Felix D, *et al.* Hypothalamic changes during the immune response [J]. **European Journal of Immunology**, 1977, 7(5): 323-325.
- [34] Ansar Ahmed S. The immune system as a potential target for environmental estrogens (endocrine disrupters): a new emerging field [J]. **Toxicology**, 2000, 150:191-206.
- [35] Zhao M R, Liu W P. Enantioselectivity in the immunotoxicity of the insecticide acetofenat in an *in vitro* model [J]. **Environmental Toxicology and Chemistry**, 2009, 28(3):578-585.
- [36] Gore A C. Environmental toxicant effects on neuroendocrine function [J]. **Endocrine**, 2001, 14(2): 235-246.

- [37] Wilson W A, Konwick B J, Garrison A W, *et al.* Enantioselective chronic toxicity of fipronil to *Ceriodaphnia dubia* [J]. **Archives of Environmental Contamination and Toxicology**, 2008, 54(1):36-43.
- [38] Liu H G, Zhao M R, Zhang C, *et al.* Enantioselective cytotoxicity of the insecticide bifenthrin on a human amnion epithelial (FL) cell line [J]. **Toxicology**, 2008, 253(1-3):89-96.
- [39] Ma Y, Chen L H, Lu X T, *et al.* Enantioselectivity in aquatic toxicity of synthetic pyrethroid insecticide fenvalerate [J]. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, 2009, 72(7):1913-1918.
- [40] Xu C, Tu W Q, Lou C, *et al.* Enantioselective separation and zebrafish embryo toxicity of insecticide beta-cypermethrin [J]. **Journal of Environmental Sciences-China**, 2010, 22(5):738-743.
- [41] Jin M Q, Zhang Y, Ye J, *et al.* Dual enantioselective effect of the insecticide bifenthrin on locomotor behavior and development in embryonic-larval zebrafish [J]. **Environmental Toxicology and Chemistry**, 2010, 29(7):1561-1567.
- [42] Xu C, Zhao M R, Liu W P, *et al.* Enantioselectivity in zebrafish embryo toxicity of the insecticide acetofenatate [J]. **Chemical Research in Toxicology**, 2008, 21(5):1050-1055.
- [43] Liu H G, Xu L H, Zhao M R, *et al.* Enantiomer-specific, bifenthrin-induced apoptosis mediated by MAPK signalling pathway in Hep G2 Cells [J]. **Toxicology**, 2009, 261(3):119-125.
- [44] Nillos M G, Lin K, Gan J, *et al.* Enantioselectivity in fipronil aquatic toxicity and degradation [J]. **Environmental Toxicology and Chemistry**, 2009, 28(9):1825-1833.
- [45] Lehmler H J, Harrad S J, Huhnerfuss H, *et al.* Chiral polychlorinated biphenyl transport, metabolism, and distribution: a review [J]. **Environmental Science and Technology**, 2010, 44(8):2757-2766.
- [46] Yang D, Li X, Tao S, *et al.* Enantioselective behavior of α -HCH in mouse and quail tissues [J]. **Environmental Science and Technology**, 2010, 44(5):1854-1859.
- [47] Nillos M G, Chajkowski S, Rimoldi J M, *et al.* Stereoselective biotransformation of permethrin to estrogenic metabolites in fish [J]. **Chemical Research in Toxicology**, 2010, 23(10):1568-1575.
- [48] Warner N A, Norstrom R J, Wong C S, *et al.* Enantiomeric fractions of chiral polychlorinated biphenyls provide insights on biotransformation capacity of arctic biota [J]. **Environmental Toxicology and Chemistry**, 2005, 24(11):2763-2767.
- [49] 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]. **Environmental Health Perspectives**, 2004, 112(5):524-531.