

有机磷农药神经发育毒性作用机制研究进展

张宇童, 杨兆娜, 谢飞, 马雪梅*, 王明连 (北京工业大学生命科学与生物工程学院, 北京 100124)

摘要 有机磷农药是目前使用最为广泛的一种化学合成杀虫剂, 它所引起的毒性作用已成为全球关注的公共卫生问题。研究表明, 有机磷农药的神经发育毒性作用主要与其不可逆地抑制乙酰胆碱酯酶进而导致乙酰胆碱在突触处的积累有关。而最近也提出了有机磷农药的其他非胆碱酯酶作用机制, 这些作用机制涉及兴奋性氨基酸递质系统、多巴胺能神经递质系统、五羟色胺递质系统、cAMP 反应单元结合蛋白信号通路和氧化应激等。针对有机磷农药神经发育毒性作用机制的研究现状进行综述。

关键词 有机磷农药; 神经发育毒性; 胆碱酯酶; 非胆碱酯酶

中图分类号 S482.2⁺3 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2014)12-03561-04

Research Advance of OPs Neural Development Toxicity Mechanism

ZHANG Yu-tong, MA Xue-mei et al (School of Life Science and Bio-engineering, Beijing University of Technology, Beijing 100124)

Abstract Organophosphate pesticides (OPs) are the most commonly used synthetic chemical compounds at present, and the toxic effect induced by OPs has become a global public health issue. The neurodevelopmental toxicity induced by OPs relates primarily to irreversible inhibition of acetylcholinesterase (AChE) resulting in accumulation of acetylcholine in the cholinergic receptors. However, other putative mechanisms, which have been associated with excitatory amino acid system, dopaminergic neurotransmitters, 5-HT mediator system, cAMP response element and oxidative stress, have also been proposed recently. The purpose of this review is to summarize the current research on the mechanism underlying the OPs induced neurodevelopmental toxicity.

Key words OPs; Neural development toxicity; Cholinesterase; Non cholinesterase

有机磷农药 (organophosphorus pesticides, OPs) 是我国目前应用最广泛的一种杀虫剂, 对农业生产和卫生防疫起着至关重要的作用。由于其应用的广泛性, 在使用过程中有机磷不可避免地进入环境, 不仅对生态环境产生严重危害, 也对人类健康造成诸多不良影响。研究表明, 长期低剂量暴露于 OPs 环境下会造成机体多部位损伤。研究发现, 癌症、老年痴呆、帕金森氏综合症、糖尿病等疾病都与包括有机磷农药在内的环境污染物有关。随着研究的深入, 人们逐渐认识到 OPs 亦具有神经发育毒性。胎儿及发育中的婴幼儿体内各项机能不够完善, 因而这两类人群更易受到有机磷农药的损害, 且这种损害往往是终生性的。目前有机磷农药的危害正日益受到人们的关注。笔者就有机磷农药神经发育毒性作用机制进行了综述, 以期为更加深入的研究提供参考。

1 有机磷农药神经发育毒性

由于胎儿和儿童尚未发育成熟, 其体内各种调节机能并不完善, 且缺乏代偿性自我保护机制, 这在一定程度上增加了有机磷农药暴露的危险性。胚胎期和发育期暴露于 OPs 环境会对儿童神经发育造成诸多不良影响, 有些影响甚至持续终生。

BRANDMAN 等^[1]和 WHYATT 等^[2-3]研究发现, 在脐血羊水和胎粪中均可以检测到有机磷农药, 表明有机磷农药能够通透胎盘屏障对胎儿的生长发育产生影响。进一步研究发现, 胚胎期和发育期 OPs 暴露还可能与儿童社会情感问题, 如孤独症、脑性瘫痪和精神发育迟滞等疾病相关^[4-7]。

以人体尿样中 OPs 代谢产物 DAP (dialkyl phosphate) 含量作为有机磷农药暴露水平评价指标的研究发现, 孕期母亲

体内 DAP 水平升高可能导致新生儿的异常反射增多^[8-9]。另有研究表明, 7 岁学龄期儿童的 DAP 水平升高可以导致儿童简单反应时间延长^[10]。

周淑芳等^[11]利用有机磷农药敌百虫研究胚胎的生长发育及细胞遗传学的影响, 结果发现, 其未对母鼠的胚胎着床率、异常胚胎百分率等生殖功能造成明显影响, 也未见着床前期胚胎的遗传学损伤的剂量下, 孕期母鼠低剂量慢性 OPs 暴露可致着床前期胚胎的生长发育迟缓, 表现为胚胎平均细胞数目、胚泡胚百分率显著减少, 桑葚胚百分率显著增多等。

陈伟峰^[12]在研究中令妊娠早期母鼠分别暴露于地亚农、毒死蜱、乙酰甲胺磷 3 种有机磷农药后取出胚胎, 对新生鼠进行组织切片学、形态学、细胞计数定量以及细胞分裂平面去向等方面分析发现, 新生鼠皮层、海马区细胞均有不同程度的损伤; 胶质细胞、海马区锥体细胞数量明显下降; 细胞垂直分裂减少, 水平和倾斜分裂不同程度增加。

目前, 针对 OPs 毒性机制, 得到广泛认可的是胆碱酯酶活性抑制作用, 而新研究发现, OPs 亦可通过其他递质系统及信号通路发挥神经毒性。

2 神经发育毒性机制

2.1 胆碱能机制

传统研究认为, 对乙酰胆碱酯酶 (AChE) 的抑制作用是 OPs 主要毒性来源。乙酰胆碱 (ACh) 作为一种神经递质, 在神经系统高级认知功能中发挥着重要作用。有机磷农药的重要作用途径之一是通过抑制 AChE 活性使 ACh 不能降解而大量聚积。OPs 与 AChE 形成磷酸化酶后, 脱磷酸基反应速度极慢, 很难自发活化成为自由酶, 且随着时间推移其磷酸基的部分基因脱落而发生老化, 从而彻底失去恢复水解 ACh 活性的能力。长期亚剂量暴露于 OPs 环境下, 中枢神经胆碱能细胞内的 AChE 处于持续轻微抑制状态, 脑内 ACh 含量维持在较高水平。机体为适应这种高浓度

基金项目 公益性行业 (农业) 科研专项 (201303023)。

作者简介 张宇童 (1993 -), 女, 北京人, 本科生, 专业: 生物技术。
* 通讯作者, 教授, 从事环境因素与病毒协同致癌机理研究。

收稿日期 2014-04-11

ACh 状态,一方面,胆碱能受体将产生负向调节,表现为 M 受体数目减少,亲和力降低,使得机体处于对 ACh 耐受状态^[13-16]。由于突触后膜的 M 受体在学习记忆等认知功能过程中起重要作用,可以推断 M 受体的表达下调与认知功能障碍具有密切相关性。另一方面,机体对 ACh 的合成也将逐渐减少。通过以上 2 种机体适应性调节,即胆碱能受体下调和 ACh 合成减少,从而产生耐受可能是 OPs 长期低剂量暴露人群出现认知功能损伤的一个重要原因^[17]。

研究发现,OPs 除抑制 AChE 活性外,对体内同属 B 酯酶的 BehE 和 CarBE 活性也具有一定的抑制作用^[18]。这种作用的意义在于降低血液中游离的有机磷含量,降低其对 AChE 的抑制作用,从而减轻因乙酰胆碱酯酶被抑制而引起的有机磷中毒症状,因此这 2 种酶被称为机体内源性清除剂^[19]。

尽管胆碱酯酶抑制理论已被大量试验验证并得到广泛认可,但仅用这一机制并不能很好地解释 OPs 中毒时出现的如抽搐、惊厥、癫痫样发作等脑神经系统变化,这提示 OPs 很可能存在非胆碱酯酶作用途径。目前研究发现,体内其他一些递质系统和信号通路亦可能是 OPs 的作用靶点。

2.2 兴奋性氨基酸递质系统机制 近年来,中枢兴奋性氨基酸(excitatory amino acid, EAA)的兴奋性毒性(exitotoxicity)在中枢神经系统的细胞死亡、凋亡机制研究中越来越受到关注。研究表明,在正常生理情况下 EAA 递质系统(excitatory amino acid system, EAAs)与胆碱能神经系统相互影响、协调作用^[20-24]。在某些因素作用下,氨基酸神经递质谷氨酸(Glu)对其受体过度或持续激活而产生兴奋性毒性,进而导致神经细胞死亡。该过程在众多急性中毒、脑损伤和慢性神经退行性变性疾病过程中都起到重要作用。一些有关有机磷战争毒剂梭曼的研究表明,梭曼中毒后中枢兴奋性氨基酸神经递质系统受到一定影响,氨基酸神经递质含量及其受体功能发生改变^[25-26]。吴强恩^[27]用乐果对成年 SD 大鼠染毒 90 d 后发现,其中枢皮层 EAA 明显下降,其原因很可能是一种机体自我代偿性保护机制。而海马区由于缺乏该保护机制,导致染毒 90 d 后 EAA 含量显著升高。这种改变是否对海马区功能造成影响,以及是否最终影响动物的学习、记忆等高级功能值得进一步探讨。

还有研究发现,胆碱能递质系统和 EAAs 共同参与 OPs 诱导的神经毒性,并能引起神经标志物 NSE、GFAP 以及 S100B 等脑特异性蛋白表达下调^[28]。这一发现为 OPs 神经毒性的研究提供了新思路。

2.3 多巴胺能神经递质系统机制 研究结果显示,对于发育期幼鼠,多巴胺(dopamine, DA)能神经递质系统很可能是 OPs 的作用靶点之一。多巴胺属于儿茶酚胺类神经递质,在纹状体内含量极高,约占全脑的 70%。研究表明,毒死蜱可引起幼鼠儿茶酚胺突触区广泛缺乏,并持续到成年^[29]。KAREN 等^[30]也发现有机磷农药对 DA 系统产生影响,且在大鼠出生后前 14 d 最为敏感,因此推测纹状体多巴胺能通路是毒死蜱的作用靶点。另外 DA 系统与机体情绪与运动功能有关,提示婴儿时期暴露于有机磷农药环境中可能会影响

到儿童的情绪和自主运动。

中脑黑质致密部(substantia nigra compact, SNc) DA 神经元进行性丢失是帕金森病的特征性病理改变^[31-32]。因此黑质致密部多巴胺神经元的相关损害已成为帕金森病研究的重要方向。研究发现,大鼠脑发育期暴露于亚剂量毒死蜱能迅速激活黑质小胶质细胞和星形胶质细胞,并诱发黑质多巴胺能神经元迟发进行性损伤^[33]。这一发现提示 OPs 慢性中毒很可能是影响帕金森病发病的潜在的环境因素之一,为帕金森病的病因学研究和可行的预防控制手段提供新的思路;同时为生命晚期发病为主的神经变性疾病研究提供了一个新的视角,即生命早期事件可能在成年后诱发相关疾病。

2.4 5-羟色胺递质系统机制 除上述多巴胺能递质系统外,5-羟色胺递质系统有可能是 OPs 毒性另一靶点。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)亦称血清素,属于单胺能神经递质,具有营养因子的作用,在神经系统结构形成中起着重要作用,且持续控制神经元生长进入发育后期阶段。研究表明,OPs 能够扰乱血清素能神经系统,影响血清素递质含量、血清素递质更新率、血清素转运体及受体的表达和血清素正常代谢等^[34-37]。发育期受 OPs 染毒的大鼠在成年时会表现出抑郁症状,而这种抑郁症状的出现与 5-HT 功能下降有关,提示 5-HT 系统受到损伤。

SLOTKIN 等^[38]在大鼠出生后 1~4 d 连续进行皮下亚剂量毒死蜱染毒,在大鼠 5 个月龄时,测定 5-HT₁、5-HT₂ 受体密度及 5-HT 转运体含量,结果发现以上 3 个指标均有所增加。这些生化指标的变化表面上与 5-HT 系统功能降低相矛盾,这可能是由于在 5-HT 神经元与其他神经细胞发生早期损伤后,细胞间的联络发生了变化,导致 5-HT 功能下降;而在动物成年后,存留下来的神经元出现了代偿性的功能增强,但早期 5-HT 功能损伤并不能得到完全修复,因此仍会出现抑郁症状^[39]。

YAO 等^[40]对马粪海胆的研究表明,久效磷能够导致 5-HT 递质系统发育延迟、细胞数量减少、轴突生长抑制、受体网络的形成障碍等。许磊等^[41]在进一步研究中发现久效磷农药能够影响马粪海胆早期发育阶段 5-HT 递质的正常合成、转运和降解,导致突触间隙 5-HT 递质代谢活性发生变化,进而影响胚胎以及幼虫 5-HT 神经递质系统的发育。

以上研究结果均表明,OPs 对 5-HT 递质系统的损伤作用可能是其发育神经毒的又一作用途径。

2.5 ERK/CREB 信号通路作用机制 cAMP 反应单元结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB)信号途径与学习记忆的发生密切相关,其磷酸化是学习记忆能够发生的关键。研究表明,在学习记忆过程中 CREB 的磷酸化显著增加,而 CREB 突变将阻碍这一过程,进而导致记忆缺陷的发生^[42]。细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinase, ERK)是一种重要的丝裂原蛋白活化激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK),对调节神经细胞生长、增殖、分化等过程起着重要作用。ERK/CREB 信号通路在中枢神经系统中具有调控细胞增殖分化和学习记忆等多种功能。

研究发现,当动物在迷宫中进行水下平台探索时,海马组织中 ERK 被激活;而向海马组织中注入 ERK 上游分子 MAPK/ERK 激酶抑制剂 PD98059 或 ERK 抑制剂 SL327 后,动物空间学习记忆能力受到严重损伤。KELLY 等^[43]对 SD 大鼠注射 MAPK 和 ERK 抑制剂 UO126 后,动物的长时程记忆功能明显下降;MAZZUCHELLI 等^[44]也发现,敲除纹状体内 ERK 基因的小鼠长时程记忆受到影响。以上结果说明 ERK 信号通路参与空间学习记忆,并在其调控中具有非常重要的作用。

闫长会等^[45-46]利用毒死蜱对 44 只 6~7 周龄雄性 Wistar 大鼠重复染毒后观察其学习记忆功能的改变,发现染毒大鼠海马区 CREB 蛋白磷酸化表达出现抑制,由此推测该通路的抑制可能与 CPF 低剂量长期暴露致学习记忆改变有关。对大鼠重复染毒 12 周后染毒组大鼠 CREB 蛋白表达与对照组相比显著降低,检测主要信号途径的关键激酶,发现在 PKA、p-CaMK II 含量没有明显改变的情况下,ERK 含量显著降低,这提示 ERK 很可能是 CREB 路径的主要调控激酶。

2.6 氧化应激 氧化应激(oxidative stress)是许多疾病的重要发病机制,近年来研究表明,OPs 能破坏机体的氧化还原体系平衡,引起氧化应激反应,造成氧化损伤,因此氧化应激被认为是 OPs 中毒的非胆碱能机制之一^[47]。由于神经细胞特殊的膜结构以及大脑所处的富氧状态,大脑相对身体其他部分较易受到氧化损伤。对于发育期脑组织因为代谢活动频繁,抗氧化物质较少,相比成熟脑而言,氧化损伤对其造成的损伤更加严重^[48]。

OGUT 等^[49]研究了 94 名至少接触农药 5 年的工人红细胞中氧化酶类,发现过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)和脂质过氧化酶水平均显著变化。李鹏等^[50]随机抽取长期接触有机磷农药的农民 382 人,分别检测其体内 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、脂质过氧化终产物丙二醛(MDA)和过氧化物酶(LPO)的水平与活力。结果表明,接触有机磷农药 10 年以上的农民体内 SOD、GSH-Px 含量与对照组相比显著降低,且 MDA、LPO 含量显著增加,由此证明长期接触有机磷农药会造成体内氧化应激水平增高。

AMBALI 等^[51]采用低剂量毒死蜱处理大鼠 17 周后发现,染毒大鼠运动速率、运动强度、正位反射、兴奋性得分均下降,MDA 含量显著升高;维生素 C 作为一种广为接受的抗氧化剂可以有效地缓解上述症状。此外,LU 等^[52]研究表明,高灭磷、甲胺磷、马拉松、马拉氧磷等有机磷农药能够诱导神经细胞 PC12 发生脂质过氧化以及 DNA 损伤。

3 展望

综上所述,有机磷农药神经毒性对胎儿及发育期的婴幼儿神经系统发育具有严重的损伤作用,且作用机制较为复杂。由于现阶段有机磷农药在生产生活中的重要作用,人类将不可避免地暴露在其环境下,因此对其神经毒性的深入研究显得日益迫切。目前针对胆碱酯活性抑制机理的研究已较为成熟,但对于其他机制的研究还处于起步阶段。希望在未来的研究中,能够发现更多 OPs 神经毒性作用机制和途径,为临床

OPs 中毒以及相关神经系统疾病的防治提供理论基础。

参考文献

- BRADMAN A, BARR D B, HENN B G C, et al. Measurement of pesticides and other toxicants in amniotic fluid as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study [J]. *Environ Health Perspect*, 2003, 111(14): 1779-1782.
- WHYATT R M, CAMANN D, PERERA F P, et al. Biomarkers in assessing residential insecticide exposures during pregnancy and effects on fetal growth [J]. *Toxicol Appl Pharm*, 2005, 206(2): 246-254.
- WHYATT R M, BARR D B. Measurement of organophosphate metabolites in postpartum meconium as a potential biomarker of prenatal exposure: a validation study [J]. *Environ Health Perspect*, 2001, 109(4): 417-420.
- ESKENAZI B, BRADMAN A, CASTORINA R. Exposures of children to organophosphate pesticides and their potential adverse health effects [J]. *Environ Health Perspect*, 1999, 107(S3): 409-419.
- SLOTKIN T A, LEVIN E D, SEIDLER F J. Comparative Developmental Neurotoxicity of Organophosphate Insecticides: Effects on Brain Development Are Separable from Systemic Toxicity [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(5): 746-751.
- COLBORN T. A Case for Revisiting the Safety of Pesticides: A Closer Look at Neurodevelopment [J]. *Environ Health Perspect*, 2006, 114(1): 10-17.
- GUILLETTE E A, MEZA M M, AQUILAR M G, et al. An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico [J]. *Environ Health Perspect*, 1998, 106(6): 347-353.
- ENGEL S M, BERKOWITZ G S, BARR D B, et al. Prenatal Organophosphate Metabolite and Organochlorine Levels and Performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a Multiethnic Pregnancy Cohort [J]. *Am J Epidemiol*, 2007, 165(12): 1397-1404.
- YOUNG J G, ESKENAZI B, GLADSTONE E A, et al. Association Between In Utero Organophosphate Pesticide Exposure and Abnormal Reflexes in Neonates [J]. *Neurotoxicology*, 2005, 26(2): 199-209.
- GRANDJEAN P, HARARI R, BARR D B, et al. Pesticide Exposure and Stunting as Independent Predictors of Neurobehavioral Deficits in Ecuadorian School Children [J]. *American Academy of Pediatrics*, 2006, 117(3): 546-556.
- 周淑芳, 沈莉, 高宇, 等. 母鼠低剂量亚慢性暴露致百虫对着床前期胚胎生长发育及细胞遗传学影响的研究[C]//二〇〇七年上海公共卫生国际研讨会. 上海, 2007: 92-96.
- 陈伟峰. 三种有机磷农药胚胎期暴露对发育期脑细胞组织结构的影响[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2011.
- SCHWAB B W, COSTA L G, MURPHY S D. Muscarinic receptor alterations as a mechanism of anticholinesterase tolerance [J]. *Toxicol Appl Pharm*, 1983, 71(1): 14-23.
- FITZGERALD B B, COSTA L G. Modulation of M1 and M2 muscarinic receptor subtypes following repeated organophosphate exposure in rats [J]. *Toxicol Appl Pharm*, 1992, 117(1): 122-125.
- CAÑADAS F, CARDONA D, DÁVILA E, et al. Long-Term Neurotoxicity of Chlorpyrifos: Spatial Learning Impairment on Repeated Acquisition in a Water Maze [J]. *Toxicological Sciences*, 2005, 85(2): 944-951.
- PADILLA S, MARSHALL R S, HUNTER D L, et al. Neurochemical Effects of Chronic Dietary and Repeated High-Level Acute Exposure to Chlorpyrifos in Rats [J]. *Toxicol Sci*, 2005, 88(1): 161-171.
- 闫长会, 檀德宏, 彭双清. 有机磷农药长期低剂量暴露致认知功能损伤的研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2011, 25(4): 67-71.
- 郑捷, 周志俊, 张雪梅, 等. 慢性有机磷农药接触对羧基酯酶活性的影响 [J]. *工业卫生与职业病*, 2005, 31(2): 68-71.
- 王青定, 陈惠琼, 李凤珍, 等. Distribution of the scavenger esterases against organophosphorus compounds in human tissues [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 1998, 12(2): 91-93.
- DOCHERTY M, BRADFORD H F, WU J Y. Co-release of glutamate and aspartate from cholinergic and GABAergic synaptosomes [J]. *Nature*, 1987, 330(6143): 64-66.
- SHOAI B M, SCHINDLER C W, GOLDBERG S R, et al. Behavioral and biochemical adaptations to nicotine in rats: influence of MK801, an NMDA receptor antagonist [J]. *Psychopharmacology*, 1997, 134(2): 121-130.
- SZIRÁKI I, SERSHEN H, BENUCK M, et al. Receptor systems participating in nicotine-specific effects [J]. *Neurochem Int*, 1998, 33(5): 445-457.
- GIOVANNINI M G, RAKOVSKA A, DELLA CORTE L, et al. Activation of non-NMDA receptors stimulates acetylcholine and GABA release from dorsal hippocampus: a microdialysis study in the rat [J]. *Neurosci Lett*,

- 1998,243(1/3):152-156.
- [24] LEVIN E D, TIZABI Y, REZVANI A H, et al. Chronic nicotine and dizocilpine effects on regionally specific nicotinic and NMDA glutamate receptor binding [J]. *Brain Res*, 2005, 1041(2):132-142.
- [25] JOHNSON E A, DAUGHERTY K S, GALLAGHER S J, et al. Glutamate receptor pathology is present in the hippocampus following repeated sublethal soman exposure in the absence of spatial memory deficits [J]. *Neurotoxicology*, 2008, 29(1):73-80.
- [26] SHIH T, MCDONOUGH J H. Neurochemical Mechanisms in Soman-induced Seizures [J]. *J Appl Toxicol*, 1997, 17(4):255-264.
- [27] 吴强恩. 兴奋性氨基酸递质系统在乐果神经毒性中的作用[D]. 上海: 复旦大学, 2007.
- [28] 崔红梅. 乐果对兴奋性氨基酸递质系统以及脑特异性蛋白的影响[D]. 上海: 复旦大学, 2010.
- [29] SLOTKIN T A, TATE C A, COUSINS M M, et al. Functional alterations in CNS catecholamine systems in adolescence and adulthood after neonatal chlorpyrifos exposure [J]. *Dev Brain Res*, 2002, 133(2):163-173.
- [30] KAREN D J, LI W, HARP P R, et al. Striatal Dopaminergic Pathways as a Target for the Insecticides Permethrin and Chlorpyrifos [J]. *Neurotoxicology*, 2001, 22(6):811-817.
- [31] OLANOW C W. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease-2007 [J]. *Movement Disord*, 2007, 22(S17):335-342.
- [32] PRZEDBORSKI S. Pathogenesis of nigral cell death in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat D*, 2005, 11(S1):3-7.
- [33] 张洁. 亚中毒剂量毒死蜱脑发育期暴露对大鼠黑质多巴胺能神经元的远期影响及机制[D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [34] SLOTKIN T A, LEVIN E D, SEIDLER F J. Developmental neurotoxicity of parathion: Progressive effects on serotonergic systems in adolescence and adulthood [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2009, 31(1):11-17.
- [35] ALDRIDGE J E, MEYER A, SEIDLER F J, et al. Alterations in Central Nervous System Serotonergic and Dopaminergic Synaptic Activity in Adulthood after Prenatal or Neonatal Chlorpyrifos Exposure [J]. *Environ Health Perspect*, 2005, 113(8):1027-1031.
- [36] 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.
- [37] SLOTKIN T A, RYDE I T, LEVIN E D, et al. Developmental neurotoxicity of low dose diazinon exposure of neonatal rats: Effects on serotonin systems in adolescence and adulthood [J]. *Brain Res Bull*, 2008, 75(5):640-647.
- [38] SLOTKIN T A, SEIDLER F J. The alterations in CNS serotonergic mechanisms caused by neonatal chlorpyrifos exposure are permanent [J]. *Dev Brain Res*, 2005, 158(1/2):115-119.
- [39] RAINES K W, SEIDLER F J, SLOTKIN T A. Alterations in serotonin transporter expression in brain regions of rats exposed neonatally to chlorpyrifos [J]. *Dev Brain Res*, 2001, 130(1):65-72.
- [40] YAO D, RU S, KATOW H. The neurotoxic effects of monocrotophos on the formation of the serotonergic nervous system and swimming activity in the larvae of the sea urchin *Hemicentrotus pulcherrimus* [J]. *Environ Toxicol Phar*, 2010, 30(2):181-187.
- [41] 许磊. 久效磷农药扰乱马粪海胆 5-羟色胺能神经系统发育的机制研究[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2012.
- [42] LIU R, FIORAVANTE D, SHAH S, et al. cAMP Response Element-Binding Protein 1 Feedback Loop Is Necessary for Consolidation of Long-Term Synaptic Facilitation in Aplysia [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2008, 28(8):1970-1976.
- [43] KELLY Á, LAROCHE S, DAVIS S. Activation of Mitogen-Activated Protein Kinase/Extracellular Signal-Regulated Kinase in Hippocampal Circuitry Is Required for Consolidation and Reconsolidation of Recognition Memory [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2003, 23(12):5354-5360.
- [44] MAZZUCHELLI C, VANTAGGIATO C, CIAMEI A, et al. Knockout of ERK1 MAP Kinase Enhances Synaptic Plasticity in the Striatum and Facilitates Striatal-Mediated Learning and Memory [J]. *Neuron*, 2002, 34(5):807-820.
- [45] 闫长会, 焦利飞, 赵君, 等. 毒死蜱低剂量重复染毒致学习记忆功能障碍及 CREB 信号途径的抑制 [J]. *生态毒理学报*, 2010, 5(6):823-828.
- [46] 闫长会, 焦利飞, 赵君, 等. 毒死蜱致大鼠空间记忆损伤及 ERK/CREB 信号途径抑制 [J]. *军事医学*, 2012, 36(5):341-344.
- [47] 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 Pharm*, 2007, 219(2/3):181-189.
- [48] 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.
- [49] OGUZ S, GULTEKIN F, KISIOGLU A N, et al. Oxidative stress in the blood of farm workers following intensive pesticide exposure [J]. *Toxicol Ind Health*, 2011, 27(9):820-825.
- [50] 李鹏, 尹雅玲, 卢光洲, 等. 长期接触有机磷农药农民体内氧化应激水平的调查 [J]. *工业卫生与职业病*, 2010, 36(5):282-284.
- [51] AMBALI S, AYO J. Vitamin C Attenuates Chronic Chlorpyrifos-induced Alteration of Neurobehavioral Parameters in Wistar Rats [J]. *Toxicol Int*, 2012, 19(2):144-152.
- [52] LU X, 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]. *J Environ Sci Health B*, 2012, 47(5):445-454.

(上接第 3560 页)

不同植物所释放化感物质的种类与数量不同, 不同种的植物以及同种植物不同品系的基因型不同, 其生理特性不同, 对不同类型化感物质的敏感性也不同^[8]。植物种子的萌发与生长是一个极其复杂的生理过程, 也受多种因素的共同作用。北美车前抽提液中化感物质的成分, 以及受影响的作物种类、作用机制等, 需要进一步研究。

4 结论

北美车前抽提液对花菜种子的萌发和生长会产生较大的不利影响, 甚至影响其产量和品质。对白皮棒菜、改良榨菜种子的发芽率也会产生不利影响, 但对其生长受到的不利影响较小。对五月慢、杨花萝卜、紫钻种子萌发、生长受到的不利影响较小。对嫩苔根、茎的生长, 尤其是根的生长, 还有一定的促进作用。因此, 在受北美车前危害较严重的蔬菜种植地, 十字花科相关作物的种植, 合理选择品种十分必要, 尤其是花菜的种植, 应慎重对待。

参考文献

- [1] 谢莲萍. 我国生物入侵的现状及对策[J]. *农技服务*, 2009, 26(3):139-140.
- [2] 李博, 柄声, 陈家宽. 从上海外来杂草区剖析植物入侵的一般特征[J]. *生物多样性*, 2001, 9(4):446-457.
- [3] 李蕴, 肖宜安, 王春香, 等. 北美车前和车前的生长特征与相对竞争能力[J]. *生态学杂志*, 2008, 27(4):514-518.
- [4] 万方浩, 郭建英, 王德辉. 中国外来入侵生物的危害与管理对策[J]. *生物多样性*, 2002, 12(1):44-47.
- [5] 李培英, 孙宗玖, 阿不来提. PEG 模拟干旱胁迫下 29 份偃麦草种子萌发期抗旱性评价[J]. *中国草地学报*, 2010, 32(1):32-39.
- [6] 王赞, 李源, 吴欣明, 等. PEG 渗透胁迫下鸭茅种子萌发特性及抗旱性鉴定[J]. *中国草地学报*, 2008, 30(1):50-55.
- [7] 李秀丽, 张庆霞, 纪璞, 等. 苦参根水浸液对玉米种子萌发和幼苗生长的影响[J]. *中国种业*, 2010(3):53-55.
- [8] 高增祥, 季荣, 徐汝梅, 等. 外来种入侵的过程、机理和预测[J]. *生态学报*, 2003, 23(3):559-570.
- [9] 马晔, 沈珍瑶. 外来植物的入侵机制及其生态风险评价[J]. *生态学杂志*, 2006, 25(8):983-988.
- [10] 徐汝梅, 叶万辉. *生物入侵*[M]. 北京: 科学出版社, 2003.