

◆ 专论:农药应用风险控制(特约稿) ◆

农药在动物中的代谢转化研究进展

郭稳稳, 刘婷婷, 郭璐瑶, 刘佳悦, 李远播*, 李如男*

(中国农业科学院植物保护研究所, 植物病虫害综合治理全国重点实验室, 北京 100193)

摘要: 农药的广泛应用导致人类和其他动物直接或间接暴露于农药, 农药经口、皮肤或呼吸系统进入动物体内后, 其母体及生成的有毒代谢产物可对动物内分泌等方面产生负面影响。农药在动物中的代谢转化过程主要分为2个阶段: 初级代谢(I相)和次级代谢(II相)。I相代谢主要是通过细胞色素P450酶系等参与的过程, 包括氧化、水解和还原等反应; II相代谢则是在谷胱甘肽转移酶等参与下, I相代谢产物(或母体)与内源物质结合的轭合反应。明确农药在动物中的代谢转化行为对准确评估其安全性及安全使用具有重要意义。文章综述了农药在动物中的代谢转化过程、影响因素及代谢转化的研究方法, 分析了农药在动物中代谢存在的潜在风险, 以期为农药合理应用、准确评估及控制农药对非靶标动物的健康风险提供参考。

关键词: 农药; 代谢转化; 动物; 影响因素; 研究方法

中图分类号: TQ 450.2 **文献标志码:** A **doi:** 10.3969/j.issn.1671-5284.2024.06.003

Research progress on metabolic transformation of pesticides in animals

GUO Wenwen, LIU Tingting, GUO Luyao, LIU Jiayue, LI Yuanbo*, LI Runan*

(State Key Laboratory for Biology of Plant Diseases and Insect Pests, Institute of Plant Protection, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China)

Abstract: The wide application of pesticides leads to direct or indirect exposure of humans and other animals to pesticides. After pesticides enter the animal body through the mouth, skin or respiratory system, their mothers and toxic metabolites can have a negative impact on animal endocrine and other aspects. The metabolic transformation process of pesticides in animals is mainly divided into two stages: primary metabolism (phase I) and secondary metabolism (phase II). Phase I metabolism is mainly through the process of cytochrome P450 enzyme system, including oxidation, hydrolysis and reduction. Phase II metabolism is a conjugation reaction between phase I metabolites (or original pesticide) and endogenous substances with the participation of glutathione transferase. It is important to understand the metabolic transformation behavior of pesticides in animals for accurate risk assessment and safe use of pesticides. The metabolic transformation process, influencing factors and research methods of metabolic transformation of pesticides in animals, as well as the potential risks of pesticide metabolism in animals was reviewed in this paper, in order to provide references for rational application of pesticides, accurate assessment and control of pesticide health risks to non-target animals.

Key words: pesticide; metabolic transformation; animal; influencing factor; research method

农药在控制农业病、虫、草、鼠害及提高作物产量和质量等方面发挥着不可替代的作用。然而, 农药的大量频繁使用造成其在土壤、水、空气及动植物源性食品中的累积, 引发的食品安全和生态环境

安全问题已引起全世界广泛关注。研究表明, 人类尿液或血液样本中经常检出多种农药, 如啉虫脒、2,4-滴、毒死蜱和烯酰吗啉等^[1]。这些农药的长期暴露可对人体造成潜在的健康风险。许多农药在环境

收稿日期: 2024-07-23

作者简介: 郭稳稳(2000—), 女, 山东德州人, 硕士研究生, 研究方向为农药代谢与健康效应。E-mail: gww001116@163.com

通信作者: 李远播(1986—), 男, 河南南阳人, 博士, 研究员, 主要从事农药等新兴农业污染物的环境健康安全评价研究。E-mail: liyuanbo@cass.cn

共同通信作者: 李如男(1992—), 女, 河北任丘人, 博士, 副研究员, 主要从事农药代谢与健康效应研究。E-mail: lirunan@caas.cn

中的半衰期较长,如吡虫啉和噻虫胺在土壤中的半衰期分别为28~1 250 d和148~6 931 d^[2]。残留于土壤中的农药对脊椎、无脊椎动物产生负面影响^[3]。水生生态系统中的农药残留则会影响鱼类、两栖动物和爬行动物的生长和发育^[4]。农药通过植物吸收累积到可食部位,再由食物链传递对动物或人体健康造成威胁。进入动物体内的农药,一方面其母体具有毒性,另一方面其在动物体内的代谢物也具有毒性。有的代谢物的毒性甚至高于母体,如啉虫脒、丙硫菌唑在动物体内产生的高毒代谢产物可导致哺乳动物产生生殖毒性和癌变^[5-6]。因此,开展农药在动物体内的吸收、转运、累积与代谢转化研究,对准确评估农药对人类及其他非靶标动物的潜在风险,制定科学的风险控制措施具有重要意义。

1 农药在动物体内的吸收、转运、累积和代谢转化

农药进入动物体内,经过吸收、消化以及转运,并经过多种酶的催化作用,转化成多种代谢产物,然后在其体内残留、累积或排出体外^[7]。具体来说,农药的吸收、转运和累积程度与农药的理化性质、动物接触农药的方式、动物不同器官等方面有关。农药的代谢转化分为Ⅰ相及Ⅱ相代谢,代谢途径不同,并与多种因素(动物种类、农药的化学结构、动物性别等)有关。大鼠、鱼类(如虹鳟鱼和鲑鱼)、蚯蚓等常被用作动物模型开展农药在动物中的代谢研究^[8-10]。通过研究农药在动物体内的吸收、转运、累积及代谢转化等过程,可全面了解农药在生物体内的分布及组成,对准确评估农药的安全性至关重要。

1.1 农药在动物体内的吸收、转运和累积

农药可通过皮肤接触、吸入和食物链富集等方式进入人体或其他动物体内,并经过循环系统被运送到各个组织^[11]。农药的吸收过程通常涉及多个方面,如经口吸收、经皮吸收、跨膜转运等。其中,跨膜转运包括被动转运和主动转运,被动转运是最基本的物质运输方式。药物(包括农药)进入动物体内的速率取决于器官或组织的血液流动速度和血管化程度,血液流动速率越高或血管化程度越高,农药进入体内的速率越高^[11]。吸收后的农药进入体内循环,向各个组织或体液转运并累积,有些农药在动物体内具有强富集性,如用0.01 mg/kg硫丹药浴欧洲鳗鲡,3.5 d后检测到鱼体内的硫丹质量分数高达1.26 mg/kg^[12]。且高血管化的器官,如大脑、肝脏、肾脏、脾脏和肌肉组织,更容易累积农药,从而受到农

药的负面影响^[13]。徐立伟^[14]研究了7种新烟碱类农药(吡虫啉、啉虫脒、噻虫嗪、烯啉虫胺、噻虫胺和呋虫胺)混合暴露在大鼠体内的归趋。结果表明,血液是混合暴露条件下农药的主要转运载体,富血器官更容易累积新烟碱类农药,从而导致长期累积的风险。因此,研究农药在动物体内进一步代谢转化对农药在动物器官中累积影响,并评估其暴露风险十分重要。

1.2 农药在动物中的代谢转化

农药在动物中的代谢转化一般可以分为初级代谢和次级代谢2个阶段。初级(Ⅰ相)代谢是由动物体内的微粒体或非微粒体混合功能氧化酶系统等参与的反应,包括氧化、还原和水解等反应过程,参与这些反应的酶类主要有氧化酶(如细胞色素P450酶)、还原酶(如硝基还原酶)和水解酶(如酯酶、酰胺酶);次级(Ⅱ相)代谢是农药母体或初级代谢的产物(-OH、-SH、-NH₂、-COOH等基团)与内源物质(谷胱甘肽、甘氨酸、葡萄糖醛酸等)结合的过程,称为轭合反应,参与该过程的酶类有谷胱甘肽-S-转移酶、葡萄糖醛酸基转移酶和磺基转移酶等^[15]。农药在动物体内的主要代谢反应类型及参与酶的具体情况如表1所示^[15]。

表 1 农药在动物中的代谢反应类型及参与酶^[15]

类别	反应类型	参与酶
氧化还原反应	Csp3氧化	细胞色素P450酶
	Csp2和Csp氧化	细胞色素P450酶、醛氧化还原酶、黄嘌呤氧化还原酶
	-CHOH ⇌ C=O 或 C=O → -COOH	脱氢酶
	R ₃ N的氧化	细胞色素P450酶、含黄素单加氧酶
	氮氧化物还原	还原酶
	-NH或-NOH的氧化	细胞色素P450酶、含黄素单加氧酶
	-NO ₂ 、-N=O、-NOH的还原	还原酶
	氧化为醌类或其类似物	过氧化物酶、细胞色素P450酶
	醌类或其类似物的还原	还原酶
	S原子氧化	细胞色素P450酶、含黄素单加氧酶
水解反应	S原子还原	还原酶
	其他氧化还原反应	还原酶、其他黄嘌呤氧化还原酶
	酯、内酯或无机酯的水解	水解酶
	酰胺、内酰胺或多肽的水解	水解酶
	环氧化物水解	水解酶
	其他水合反应或脱水反应	水解酶、非酶水解或(脱)水合

(续表 1)

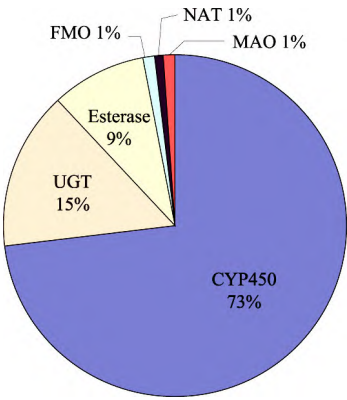
类别	反应类型	参与酶
轭合反应	<i>O</i> -葡萄糖醛酸化或糖基化	UDP-葡萄糖醛酸基转移酶
	其他葡萄糖醛酸反应 (N、S 或 C)	UDP-葡萄糖醛酸基转移酶
	磺酸化	磺转移酶类
	与谷胱甘肽及其序列的结合 (包括还原)	谷胱甘肽-S-转移酶相关酶
	乙酰化	乙酰转移酶
	辅酶As连接氨基酰基	酰基辅酶A相关酶
	辅酶As连接其他序列	酰基辅酶A后续酶
	甲基化	甲基转移酶
	其他轭合反应	其他转移酶或非酶促反应

一般情况下, 农药经过2个阶段的代谢反应后, 倾向于生成低毒性、高极性的代谢产物并排出体外, 但也可能产生高活性或高毒性代谢产物的情况^[14]。如蜜蜂分别暴露于新烟碱类农药吡虫啉及其代谢产物烯啶-吡虫啉48 h后, 母体的半数致死量(LD₅₀)是烯啶-吡虫啉的2倍, 表明烯啶-吡虫啉对蜜蜂的毒性显著高于母体^[16]。此外, 对硫磷在哺乳动物体内可被代谢成毒性更强的对氧磷^[17]。

1.2.1 农药在动物中的 I 相代谢

1.2.1.1 氧化代谢

参与氧化代谢的主要有细胞色素P450(CYP450)酶、含黄素单加氧酶、醛氧化还原酶和过氧化物酶等酶类。其中, 细胞色素P450酶系是微粒体混合功能氧化酶(mixed functional oxidase, MFO)系统中最重要的一类酶系, 也是肝脏中最重要的代谢酶, 在农药代谢过程中占比最大(图1)^[18]。其在微生物、植物、昆虫和人类等绝大多数生物体中均存在, 活性成分主要有细胞色素P450蛋白和还原型辅酶Ⅱ细胞色素P450还原酶。



注: UGT—葡萄糖醛酸基转移酶; Esterase—酯酶; FMO—含黄素单加氧酶; NAT—*N*-乙酰转移酶; MAO—单胺氧化酶。

图1 不同酶在农药代谢过程中所占比例^[18]

肝脏细胞内质网和线粒体是动物体内细胞色素P450酶系存在的主要部位^[19]; 此外, 在皮肤、消化道、肺、肾、肾上腺皮质等组织中也发现了细胞色素P450酶的存在^[20]。细胞色素P450酶参与农药在动物中代谢的反应主要有脱硫氧化、脱烷基化、苯环羟基化、环甲基羟基化和催化酯键断裂等^[21]。有研究表明, 氟吡呋喃酮的15/16位羟基化代谢可能会增强代谢产物同甲状腺激素受体(thyroid hormone receptors, TRs)的氢键相互作用, 从而干扰甲状腺激素的信号^[22]。此外, 在动物和人体中硝基结构的新烟碱类化合物均由醛氧化酶和CYP450酶系催化代谢^[23-24]。

1.2.1.2 水解代谢及水化代谢

初级代谢以水解反应为主的农药有: 有机磷酸酯类、氨基甲酸酯类、硫代氨基甲酸酯类、苯脲类、酰胺、腈和羧酸等。这些反应多由羧酸酯水解酶(carboxyl ester hydrolase)、羧酸酰胺水解酶(carboxylamide hydrolase)、丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase)等催化完成^[15]。其中, 有机磷酸酯类农药水解反应速度较快, 因此药效持续时间较短。农药的水解反应通常为解毒反应, 如有机磷的水解代谢具有更低的磷酸化能力, 因此对动物的毒性更低。但也有少数例外, 如杀虫脒在人体内的水解产物4-氯邻甲苯胺具有致癌作用^[25]。水化代谢与水解代谢相似, 且存在两类反应: 一类发生在分子的不饱和键, 另一类则发生在分子的环氧键。参与动物和人体水化代谢的环氧化物水解酶(epoxide hydrolase)主要存在于肝微粒中^[26]。

1.2.1.3 还原代谢

能催化农药发生还原反应的酶种类有限, 主要涉及细胞色素P450酶系、黄嘌呤氧化还原酶、硝基还原酶等, 且还原反应在农药的初级代谢中远不如氧化反应和水解反应重要。还原反应通常包括硝基还原为氨基的反应、氢化反应及脱卤反应^[27]。硝基还原为氨基这一代谢途径可增强农药的极性, 使其更易于通过排泄系统排出体外。含有硝基苯母核的农药苯硫磷、对硫磷、杀螟硫磷等在反刍动物的胃液中很容易还原为氨基衍生物^[28]; 有机磷类农药分子中的硝基被还原为氨基后会失去原有的生物活性与毒性^[29]; 有机氯类农药在动物体内还原脱卤后, 一般还需经历羟基化反应、轭合反应等过程后才能通过尿液排出。

1.2.2 农药在动物中的 II 相代谢

轭合反应多是解毒反应^[30]。母体化合物或代谢产物与内源性小分子反应形成轭合物后, 通过其毒

性、活性降低或极性增加,并易于从动物体内排出。II相代谢通过酶促反应完成,如尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶(UGTs)、磺基转移酶和谷胱甘肽-S-转移酶等。葡萄糖醛、硫酸盐和谷胱甘肽分别与化合物的亲电基团结合,生成酯、酰胺或糖苷等^[31-32]。其中葡萄糖醛酸化是人体最重要的II相代谢,催化酶为UGTs,将内源性物质与农药的-OH、-COOH、-SH、-NH₂结合,形成极性代谢产物 β -D-葡萄糖醛酸苷,从而促进其随血液循环,并通过尿液或胆汁排出体外。在哺乳动物中,共发现UGTs的117个异构酶,如UGT1、UGT2等^[33]。不同的UGTs在人体器官组织中的表达水平不同,如UGT1A1、1A3、1A4、1A6、2B7在肝脏组织中高表达,而UGT1A7、UGT1A10和UGT2B28在胃肠道中的表达高于在肾脏组织中,UGT2A1则主要通过鼻的上皮组织表达^[34]。UGTs的基因多态性造成的酶活性改变可能会影响内外源性物质的代谢,进而导致某些疾病的易感性增加及外源物质(如农药)毒性反应的发生。

农药在动物体内经过II相酶类代谢可生成多种代谢产物。Xu等^[35]利用典型的哺乳动物模型SD大鼠,使其暴露在氟啶虫胺腈中,6周后对体内产生的代谢产物进行鉴定。代谢产物如图2所示,包括4种II相代谢产物,其中,化合物M8是在谷胱甘肽-S-转移酶的作用下形成的轭合物。Oliveira等^[36]对暴露于戊唑醇(TEB)的斑马鱼进行了代谢产物鉴定,其中,TEB-S是II相代谢中生成的代谢产物,且该代谢产物是I相代谢产物羟基戊唑醇硫化而来,TEB-S的发现首次证明了戊唑醇在斑马鱼体内发生了硫化反应。

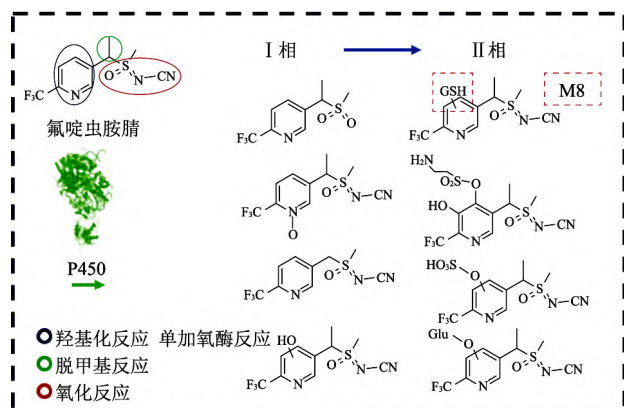


图2 氟啶虫胺腈在SD大鼠体内的I相和II相生物转化^[35]

2 农药在动物中代谢转化的影响因素

2.1 动物种类

农药在动物体内代谢方面的研究,主要涉及到

脊椎动物(哺乳动物、鱼类、鸟类、两栖动物和爬行动物)和无脊椎动物(昆虫、蚯蚓等),同一农药在不同动物中的代谢会有所差异,如代谢途径差异。解析农药在不同物种中的代谢规律以更好地理解不同物种之间对农药代谢能力的差异,进而准确评估农药对不同物种的暴露风险^[37]。同种农药在不同物种中的代谢产物种类存在差异,Kolanczyk等^[38]比较了氟啶胺、氟氯吡啶酯和醚菌酯等5种农药在鱼类和大鼠体内的代谢途径及其代谢产物。研究结果显示:二硝基苯胺类杀菌剂氟啶胺在大鼠和蓝鳃鱼中的共同代谢产物是氨基甲基膦酸(AMPA)和二氨基代谢产物(DAPA);AMPA-硫酸盐为小鼠中特有的代谢产物。不同物种对同种农药代谢能力存在差异。Nallani等^[39]采用体外代谢方法研究了苯霜灵暴露在人、狗、大鼠肝细胞中的代谢率。结果显示:苯霜灵在大鼠和人的肝细胞中被广泛代谢,代谢率分别为75%和86%;在狗的肝细胞中被完全代谢,代谢率为100%。

2.2 性别和年龄

有研究表明,包括农药在内的多种环境污染物在动物雌雄物种中的代谢情况存在差异,且与雌、雄之间内分泌功能障碍等方面的差异有关^[40]。暴露于化学物质后,雄性和雌性之间的mRNA、蛋白质和代谢产物的差异主要是由2个关键途径引起:(1)核受体对激素的反应;(2)细胞色素P450酶的性别依赖性表达^[41-42]。因此,性别是农药健康风险评估需要考虑的一个重要因素。Shao等^[43]发现香草硫烷在雄性大鼠体内24 h后的代谢率低于雌性。Santana等^[44]研究了鱼类分别暴露于有机磷和有机氯类农药后的抗氧化防御和生物转化系统。结果表明,代谢酶具有性别特异性,雄鱼中细胞色素P450酶、谷胱甘肽转移酶的表达和活性都要高于雌性。Xu等^[45]研究得出,氟吡呋喃酮(FPF)的代谢属于性别依赖型,雄性以N-脱烷基化和水解代谢为主,而雌性则以羟基化代谢为主,其原因在于细胞色素P450酶的基因表达具有性别差异性。此外,年龄也是影响某些农药在动物中代谢差异的因素之一。Heffernan等^[46]报道了人体中有机磷代谢产物(二硫代磷酸二甲酯、硫代磷酸二甲酯、硫代磷酸二乙酯、3,5,6-三氯吡啶-2-醇、对硝基酚)的浓度与年龄呈正相关。Liu等^[47]研究了顺式氯氰菊酯在不同阶段鸡(胚胎、雏鸡、成年鸡)体内的代谢差异。结果表明,胚胎和雏鸡中顺式氯氰菊酯及其代谢产物的代谢能力最弱。

2.3 农药的化学结构

一些含有相同化学结构的农药在动物中的代谢途径存在相似性。新烟碱类杀虫剂噻虫嗪和噻虫胺都含有氯噻唑基,二者在小鼠体内产生相同的代谢产物;呋虫胺由于甲基硝基胍部分的存在,其与噻虫胺在小鼠体内也有相同的代谢产物^[48]。但是即使存在相同化学结构的不同农药,在动物体内产生的代谢产物及代谢途径也可能不同。Liang等^[49]采用低剂量的拟除虫菊酯类农药氯菊酯和溴氰菊酯分别处理大鼠,其尿液样本中2种农药的代谢产物差异明显,氯菊酯可代谢为肌酐,而溴氰菊酯代谢为2-氧戊二酸盐。

手性农药的不同对映体在动物中的吸收、代谢和转化也存在差异,暴露后,农药对于动物和人体的神经、内分泌、免疫、生殖等系统潜在毒性也存在着复杂的对映体选择性现象。因此,进行农药在哺乳动物中的代谢转化及毒性机制研究对合理使用手性农药并规避健康风险十分重要。徐立伟^[14]研究了呋虫胺手性对映体在大鼠体内的代谢动力学。结果表明,在肝脏中,*S*-呋虫胺表现出更高的代谢或清除率,并经胆汁排出,从而使胆汁中的*S*-呋虫胺累积量显著高于*R*-呋虫胺。虹鳟鱼肝微粒可将三唑酮代谢为三唑醇,其对*S*-三唑酮的催化速率比*R*-三唑酮高27%,且4个三唑醇异构体的生成速率各不相同^[50]。高风险的*S*-戊唑醇在兔的血浆中优先降解代谢^[51]。不同物种对同种手性农药的选择性代谢也通常存在差异,如*S*-苯霜灵在鼠肝微粒中降解较快,而*R*-苯霜灵在兔肝微粒中降解较快^[52]。

此外,还有其他一些因素也会影响农药在动物体内代谢转化,如动物体内的不同代谢酶,环境因素中的温、湿度等。Chang等^[53]的研究表明,在15℃、25℃和35℃等3种温度条件下,蜥蜴暴露于氟虫腈污染的土壤中时,随着环境温度的升高,其组织内氟虫腈的代谢产物氟虫腈砒的浓度显著增加。Varela-Alvarez等^[54]探究了有机氯类农药滴滴涕在雌性绵羊的不同生理状态(妊娠期和哺乳期)下暴露5周后的代谢特征。在妊娠期的绵羊体内,滴滴涕及其代谢产物滴滴伊的浓度并未发生显著变化;相比之下,在哺乳期的绵羊中,滴滴涕及其代谢产物滴滴伊的浓度则显著降低。这表明哺乳期和非哺乳期可能是影响滴滴涕及其代谢物滴滴伊在绵羊体内代谢速率的关键生理阶段。但是,基于这些影响因素的研究较少,研究农药对动物代谢转化的影响因素可为人体及其他动物的健康风险评估及控制提

供理论依据。

3 农药在动物体中代谢转化的研究方法

3.1 PBTK/TD模型

PBTK/TD模型是生理毒物代谢动力学(physiologically based toxicokinetic, PBTK)模型及生理毒效学(physiologically based toxicodynamic, PBD)模型联用统称。PBTK是研究药物的体内过程(即药物的吸收、分布、代谢和清除),PBD则是研究药物的作用机制以及药物浓度与临床疗效、毒性反应的关系^[55]。可根据体内组织和器官血液循环的质量平衡原理,构建微分方程组模拟化学物质在体内的代谢和作用过程。该模型被普遍应用于环境化学物毒性(如农药毒性)方面,利用具有生物学意义的参数,构建接近实际代谢过程的剂量反应关系,使得动物实验结果推进到人体中具有更强的可信度^[56]。Beamer等^[57]应用PBTK模型定量评估了有机磷类杀虫剂毒死蜱和二嗪磷在吸入、皮肤和非膳食摄入等不同暴露途径下,在儿童体内的代谢情况。研究结果显示,毒死蜱和二嗪磷可通过粪便排出体外,二者的共同代谢产物磷酸二乙酯和二乙基硫代磷酸盐也通过粪便排出。Chang等^[58]运用药代动力学模型研究大鼠分别经静脉和口服2种途径给药氟虫腈后的代谢情况。结果显示,氟虫腈砒主要由氟虫腈转化而来,且其持续时间较氟虫腈更长。

3.2 高分辨质谱技术

高分辨质谱(quadrupole time of flight mass spectrometry, QTOF-MS)技术应用于农药在动物体中代谢产物鉴定手段方面。其是在超高分辨率下将化合物转化为离子,并对其分离、检测和定量分析,它能够分辨相对分子质量非常接近的离子。由于其具有高质荷比(m/z)的准确性和稳定性,被频繁用于农药代谢产物的鉴定方面^[59-60]。Tust等^[61]利用液相高分辨质谱技术开展了7种农药(咪唑菌酮、螺虫乙酯、环磷酮、精噁唑禾草灵、氟唑菌苯胺、戊唑醇和肟菌酯)在鲤鱼和虹鳟鱼的肝脏S9组分和肝细胞中的代谢研究。结果显示,咪唑菌酮、氟唑菌苯胺、螺虫乙酯、精噁唑禾草灵和肟菌酯在虹鳟鱼肝脏组分中的代谢能力高于在鲤鱼肝脏组分中。Shao等^[43]利用液相色谱-高分辨质谱(LC-QTOF-MS)技术对新型香草醛衍生农药vanisulfane在大鼠体内的代谢产物进行了研究,其代谢产物包括1种葡萄糖醛酸偶联物和2种氧化代谢产物。Shi等^[62]采用LC-QTOF-MS技术鉴定出小鼠在氟咯草酮暴露后

体内产生的代谢产物,其尿液中共检测到3-羟基-脱氯氟咯草酮和4-羟基甲基二氯氟咯草酮等19种代谢产物。

3.3 放射性同位素示踪法

放射性同位素示踪法是将可探测的放射性核素加入化学、生物或物理系统中,标记研究材料,以追踪发生过程、运行情况或研究物质结构等的科学手段,具有快速、灵敏、简便、准确等特点^[63]。将同位素示踪技术用于农药在动物体内的吸收、转运和分布的研究非常普遍,且该方法的使用有助于优化提取效率和快速量化代谢产物^[64]。此外,该方法与自显成像技术结合,可以非常直观地确定农药在动物体内的分布情况。用于标记化合物的同位素多用¹⁴C、³²P、³⁵S、³⁶Cl,由于放射性测定技术的提高,³H标记的化合物也开始使用^[65]。张增利等^[66]利用同位素示踪技术,研究氰戊菊酯在小鼠中经静脉注射后的分布情况,¹⁴C-氰戊菊酯在肺脏中的浓度最高,是肝脏中的53倍。肺脏中含有较多的羧基酯酶,体外试验发现,菊酯类农药可以被羧基酯酶水解^[67]。说明该农药的代谢可能发生在肺脏中。孙慧等^[68]利用放射性同位素示踪法研究得出,氟啶虫酰胺在蛋鸡体内的主要代谢途径是N-去烷基化。Sakurai等^[69]用¹⁴C标记新开发的除草剂epyrifenacil,且大鼠以1 mg/kg质量分数口服后,约73%~74%的剂量被吸收、代谢。

近年来,高分辨质谱与稳定同位素示踪技术联用已被应用于农药在动物中的代谢研究,可以对代谢产物进行定性和定量分析^[63-64]。毛健^[70]利用高分辨质谱与稳定同位素示踪技术,建立了烟碱及其代谢产物在大鼠脑组织样品中的测定方法。该方法灵敏度高,选择性好。此外,荧光成像技术也可用于研究药物在动物体内的代谢,该技术通过标记与药物代谢相关基因(如CYP3A4),研究不同药物对基因表达情况的影响,从而间接了解药物在体内的代谢情况。荧光成像技术具有标记能力强,信号强度、灵敏度高和高空间分布规律等优势^[71]。然而,该技术用于农药在动物体内的代谢研究还相对较少,未来可重点关注该技术的应用。

4 农药在动物中代谢转化的健康效应

农药母体及其在体内产生的有毒代谢产物不仅对动物繁殖和发育产生内分泌(性激素、甲状腺激素等)干扰,致畸、致突变,肿瘤发病率升高等,也威胁着环境生物及人体健康^[72]。农药在动物中生成的代谢产物可能具有不同的毒性水平。一般来说,

代谢产物的毒性比母体小,但有些代谢产物的毒性甚至比母体化合物更强,其对动物产生的健康风险也更大。硫代氨基甲酸盐类杀菌剂代森锰锌形成的代谢产物乙撑硫脲,对大鼠有致畸、致突变效应,而母体代森锰锌则无此效应^[73]。吡虫啉的代谢产物5-羟基吡虫啉的毒性与母体相似,而另一代谢产物烯炔吡虫啉的毒性高于母体,且5-羟基吡虫啉和烯炔吡虫啉在96 h内对蜜蜂均有致命毒性^[74]。有研究发现,克百威的有毒代谢产物3-羟基克百威和3-酮基克百威在死亡的野生动物秃鹫中检出,表明该有毒代谢产物是秃鹫致死原因之一^[9]。在杀虫双中毒死亡者的血液样品中检测到杀虫双的毒性代谢产物二甲基沙蚕毒素^[75]。Tian等^[76]研究发现,丙硫菌唑及其代谢产物脱硫丙硫菌唑可使雄性小鼠睾丸和雌性小鼠卵巢发生损伤。此外,二者也会破坏蜥蜴的性腺功能,导致睾丸结构改变和生殖细胞数量减少^[77]。

人体长期接触农药会诱发运动技能降低、反应迟缓、记忆不良等其他神经发育问题,甚至增加哮喘、肥胖和非传染性疾病的发生概率^[78]。此外,农药的暴露也会影响动物的种群数量、种类组成,改变动物的栖居地和动物的正常习性,刺激或抑制动物生长,改变食物营养组成等,严重的会对生态系统的平衡造成破坏。全球两栖类动物种群衰退现象严重,其中约1/3的种类受到了有害物质的威胁,且这些有害物质包括农药及其产生的有毒代谢产物^[79-80]。因此,研究农药在人体及其他动物体内的代谢转化对人类健康及环境安全评估极其重要。

5 展望

农药在动物中的代谢转化是多种酶共同参与的复杂生化过程。人类及其他动物都可通过环境暴露或食物链直接或间接接触到农药及其代谢产物,它们产生的毒性效应不容忽视。因此,深入研究农药在动物体内的代谢转化过程及机制,代谢转化对环境与健康的影响,可以为农药的安全使用和可持续发展提供重要的理论支撑。

未来,该领域的研究可进一步聚焦农药在动物中的特异性代谢,如性别、年龄、物种特异性等,这对准确评估农药在动物中代谢造成的不同健康风险和环境影响具有重要意义;农药代谢产物与母体可能产生毒性协同效应,亟需科学可靠的方法开展准确的风险评估;进一步开展农药在动物中的代谢机制研究,如高毒代谢产物产生及调控机制、代谢酶及基因表达、代谢产物毒性作用机制、代谢途径

研究等方面,有助于从分子水平进一步理解代谢差异的原因;开发新型的代谢转化机制研究技术,如酶工程技术、基因编辑技术等来解释代谢酶基因对农药的代谢解毒机制。此外,通过跨学科的合作,整合各方面的知识和技术,更全面地解析农药在动物体内的代谢转化过程、机制及其对环境和动物健康的影响。

参考文献

- [1] NIJSSEN R, LOMMEN A, VAN DEN TOP H, et al. Assessment of exposure to pesticides: residues in 24 h duplicate diets versus their metabolites in 24 h urine using suspect screening and target analysis [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2024, 416: 635-650.
- [2] AKTAR M W, SENGUPTA D, CHOWDHURY A. Impact of pesticides use in agriculture: their benefits and hazards [J]. *Interdiscip Toxicol*, 2009, 2(1): 1-12.
- [3] BEAUMELLE L, TISON L, EISENHAEUER N, et al. Pesticide effects on soil fauna communities—a meta-analysis[J]. *Journal of Applied Ecology*, 2023, 60: 1239-1253.
- [4] WANG X, CHANG L, ZHAO T, et al. Metabolic switch in energy metabolism mediates the sublethal effects induced by glyphosate-based herbicide on tadpoles of a farmland frog *Microhyla fissipes* [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2019, 186: 109794.
- [5] PHOGAT A, SINGH J, KUMAR V, et al. Toxicity of the acetamiprid insecticide for mammals: a review[J]. *Environ Chem Lett*, 2022, 20: 1453-1478.
- [6] OTIENO P O, LALAH J O, VIRANI M, et al. Carbofuran and its toxic metabolites provide forensic evidence for furadan exposure in vultures (*Gyps africanus*) in Kenya [J]. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2010, 84(5): 536-544.
- [7] 戚澄九, 范垂生. 农药在环境中的变化[J]. *农业环境与发展*, 1985 (2): 9-12.
- [8] BODE G, CLAUSING P, GERVAIS F, et al. The utility of the minipig as an animal model in regulatory toxicology[J]. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 2010, 62(3): 196-220.
- [9] DOWNS C A, FAUTH J E, DOWNS V D, et al. In vitro cell-toxicity screening as an alternative animal model for coral toxicology: effects of heat stress, sulfide, rotenone, cyanide, and cuprous oxide on cell viability and mitochondrial function [J]. *Ecotoxicology*, 2010, 19(1): 171-184.
- [10] PAGAN O R, COUDRON T, KANERIA T. The flatworm planaria as a toxicology and behavioral pharmacology animal model in undergraduate research experiences[J]. *J Undergrad Neurosci Educ*, 2009, 7(2): 48-52.
- [11] KLEINOW K M, NICHOLS J W, HAYTON W L, et al. Toxicokinetics in fishes[M]// DI GIULIO R T, HINTON D E. The toxicology of fishes. America Florida: CRC Press, 2008: 153-234.
- [12] 亢卫民, 肖德雄, 郭少忠. “疏丹残留”警钟再次敲响[J]. *中国检验检疫*, 2007(5): 16-17.
- [13] RIBEIRO Y M, MOREIRA D P, WEBER A A, et al. Adverse effects of herbicides in freshwater neotropical fish: a review[J]. *Aquat Toxicol*, 2022, 252: 106293.
- [14] 徐立伟. 新烟碱农药的生物转化和代谢毒性效应机制研究[D]. 江苏无锡: 江南大学, 2022.
- [15] TESTA B, PEDRETTI A, VISTOLI G. Reactions and enzymes in the metabolism of drugs and other xenobiotics[J]. *Drug Discov Today*, 2012, 17(11/12): 549-560.
- [16] SUCHAIL S V, GUEZ D, BELZUNCES L P. Discrepancy between acute and chronic toxicity induced by imidacloprid and its metabolites in *Apis mellifera* [J]. *Environ Toxicol Chem*, 2001, 20: 2482-2486.
- [17] HODGSON E. In vitro human phase I metabolism of xenobiotics I: pesticides and related compounds used in agriculture and public health[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2003, 17(4): 201-206.
- [18] ZHAO M Z, MA J S, LI M, et al. Cytochrome P450 enzymes and drug metabolism in humans[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(23): 12808.
- [19] EL-SHERBENI A A, EL-KADI A O S. Microsomal cytochrome P450 as a target for drug discovery and repurposing[J]. *Drug Metabolism Reviews*, 2017, 49(1): 1-17.
- [20] 朱雨田. 辛硫磷对鲫鱼体内CYP450酶系的影响及其体内代谢研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2013.
- [21] 刘德立, 张山, 赵莉. 细胞色素P450与农药相互作用及其机理研究[J]. *华中师范大学学报(自然科学版)*, 2005, 39(4): 518-524.
- [22] HASSAN A Q, KOH J T. Selective chemical rescue of a thyroid-hormone-receptor mutant, TRbeta (H435Y), identified in pituitary carcinoma and resistance to thyroid hormone [J]. *Angewandte Chemie*, 2008, 47(38): 7280-7283.
- [23] BAI A, CHEN A, CHEN W, et al. Residue behavior, transfer and risk assessment of tolfenpyrad, dinotefuran and its metabolites during tea growing and tea brewing[J]. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 2021, 101(14): 5992-6000.
- [24] WANG Y, HAN Y, XIE Y, et al. The metabolism distribution and effect of dinotefuran in Chinese lizards (*Eremias argus*) [J]. *Chemosphere*, 2018, 211: 591-599.
- [25] 薛寿征, 汪敏, 李枫, 等. 农药杀虫剂致癌危险度评定[J]. *农药科学与管理*, 1989(2): 3-7.
- [26] 戚澄九, 范垂生. 农药在人体中的变化(二) [J]. *四川环境*, 1985 (2): 47-53.
- [27] YANG Y, SU L, HUANG Y, et al. Bio-uptake, tissue distribution and metabolism of a neonicotinoid insecticide clothianidin in zebrafish[J]. *Environ Pollut*, 2022, 292: 118317.
- [28] 高素, 汝少国. 氨基脲的毒性效应研究进展[J]. *环境科学研究*, 2013, 26(6): 637-644.
- [29] 王志超, 康志娇, 史雪岩, 等. 有机磷类杀虫剂代谢机制研究进展 [J]. *农药学报*, 2015, 17(1): 1-14.
- [30] 董岩. 农药的代谢作用[J]. *世界农药*, 1999(4): 51-54.
- [31] HAMED R R, SALEH N S, SHOEKER A, et al. Glutathione and its related enzymes in the gonad of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) [J]. *Fish Physiol Biochem*, 2016, 42(1): 353-364.
- [32] DANIEL S. Chapter 6 Pesticide biotransformation in fish[J]. *Biochemistry and Molecular Biology of Fishes*, 2005, 6: 171-190.
- [33] 石淑亚, 王连生. II 相代谢及其酶的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2014, 19(1): 82-89.
- [34] SNEITZ N, COURT M H, ZHANG X, et al. Human UDP-glucuro-

- nosyltransferase UGT2A2: cDNA construction, expression, and functional characterization in comparison with UGT2A1 and UGT2A3[J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2009, 19(12): 923-934.
- [35] XU L, GUO L, WANG Z, et al. Profiling and identification of biocatalyzed transformation of sulfoxaflor in vivo[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(37): 16218-16224.
- [36] OLIVEIRA M, SILVA E K P, BROVINI E M, et al. Identification of metabolites generated in the biotransformation process by the *Danio rerio* (zebrafish) exposed to the fungicide tebuconazole[J]. *Aquat Toxicol*, 2023, 265: 106770.
- [37] MAROUANI N, TEBOURBI O, CHERIF D, et al. Effects of oral administration of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) on reproductive parameters in male Wistar rats[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24(1): 519-526.
- [38] KOLANCZYK R C, SERRANO J A, TAPPER M A, et al. A comparison of fish pesticide metabolic pathways with those of the rat and goat[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018, 94: 124-143.
- [39] NALLANI G C, EINAGGAR S F, SHEN L, et al. In vitro metabolism of [¹⁴C]-benalaxyl in hepatocytes of rats, dogs and humans[J]. *Toxicology and Pharmacology*, 2017, 84: 26-34.
- [40] TAYLOR P, ALBRECHT D, SCHOLZ A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2018, 14: 301-316.
- [41] LIANG X, FESWICK A, SIMMONS D, et al. Environmental toxicology and omics: a question of sex[J]. *Journal of Proteomics*, 2018, 172: 152-164.
- [42] QIAN L, QI S, ZHANG J, et al. Exposure to boscalid induces reproductive toxicity of zebrafish by gender-specific alterations in steroidogenesis[J]. *Environmental Science & Technology*, 2020, 54(22): 14275-14287.
- [43] SHAO S, ZHENG R, CHENG X, et al. Diverse positional ¹⁴C labeling-assisted metabolic analysis of pesticides in rats: the case of vanisulfane, a novel vanillin-derived pesticide[J]. *Sci Total Environ*, 2022, 826: 153920.
- [44] SANTANA M S, DOMINGUES M G, SANDRINI-NETO L, et al. A meta-analytic review of fish antioxidant defense and biotransformation systems following pesticide exposure[J]. *Chemosphere*, 2022, 291(1): 132730.
- [45] XU L, XU X, WU X, et al. Sex-dependent environmental health risk analysis of flupyradifurone[J]. *Environ Sci Technol*, 2022, 56(3): 1841-1853.
- [46] HEFFERNAN A L, ENGLISH K, TOMS L, et al. Cross-sectional biomonitoring study of pesticide exposures in Queensland, Australia, using pooled urine samples[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(23): 23436-23448.
- [47] LIU X, LIU C, WANG P, et al. Distribution, metabolism and metabolic disturbances of *alpha*-cypermethrin in embryo development, chick growth and adult hens[J]. *Environ Pollut*, 2019, 249: 390-397.
- [48] FORD K A, CASIDA J E. Unique and common metabolites of thiamethoxam, clothianidin, and dinotefuran in mice[J]. *Chem Res Toxicol*, 2006, 19(11): 1549-1556.
- [49] LIANG Y J, WANG H P, LONG D X, et al. A metabonomic investigation of the effects of 60 days exposure of rats to two types of pyrethroid insecticides[J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 206(2): 302-308.
- [50] KENNEKE J F, EKMAN D R, MAZUR C S, et al. Integration of metabolomics and in vitro metabolism assays for investigating the stereoselective transformation of triadimefon in rainbow trout[J]. *Chirality*, 2010, 22(2): 183-192.
- [51] WANG Q, QIU J, ZHOU Z, et al. Stereoselective pharmacokinetics of diniconazole enantiomers in rabbits[J]. *Chirality*, 2009, 21(7): 699-703.
- [52] ZHANG P, ZHU W, DANG Z, et al. Stereoselective metabolism of benalaxyl in liver microsomes from rat and rabbit[J]. *Chirality*, 2011, 23(2): 93-98.
- [53] CHANG J, AN Q, XIE Y, et al. Temperature-dependent bioaccumulation, metabolism, and hepatotoxicity of flupiprole in lizards (*Eremias argus*) [J]. *Environmental Science & Technology*, 2023, 57(31): 11612-11625.
- [54] VARELA-ALVAREZ H, SINK J D, WILSON L L. Certain physiological factors affecting organochlorine pesticide metabolism in ovine females[J]. *J Agric Food Chem*, 1973, 21(3): 407-409.
- [55] 刘扬, 胡英华, 丁国华, 等. 急性有机磷农药中毒解毒药的药动力学研究现状[J]. *航空航天医学杂志*, 2015, 26(3): 363-366.
- [56] 姚欣雅. 幼年大鼠毒死蜱经口暴露的生理毒代动力学/毒效学(PBTK/TD)模型研究[D]. 南京: 东南大学, 2015.
- [57] BEAMER P I, CANALES R A, FERGUSON A C, et al. Relative pesticide and exposure route contribution to aggregate and cumulative dose in young farmworker children[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2012, 9(1): 73-96.
- [58] CHANG Y N, TSAI T H. Preclinical transplacental transfer and pharmacokinetics of fipronil in rats[J]. *Drug Metab Dispos*, 2020, 48(10): 886-893.
- [59] CHIAIA-HERNANDEZ A C, SCHERINGER M, MULLER A, et al. Target and suspect screening analysis reveals persistent emerging organic contaminants in soils and sediments[J]. *Sci Total Environ*, 2020, 740: 140181.
- [60] ZHU M, ZHANG H, HUMPHREYS W G. Drug metabolite profiling and identification by high-resolution mass spectrometry[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(29): 25419-25425.
- [61] TUST M, KOHLER M, LAGOJDA A, et al. Comparison of the in vitro assays to investigate the hepatic metabolism of seven pesticides in *Cyprinus carpio* and *Oncorhynchus mykiss* [J]. *Chemosphere*, 2021, 277: 130254.
- [62] SHI J, XIE C, LIU H, et al. Metabolism and bioactivation of fluorochloridone, a novel selective herbicide, in vivo and in vitro [J]. *Environ Sci Technol*, 2016, 50(17): 9652-9660.
- [63] 折冬梅, 黄啟良, 李凤敏. 同位素示踪技术在农药学研究中的应用[C]//中国植物保护学会. 植物保护科技创新与发展——中国植物保护学会2008年学术年会论文集. 北京: 中国农业出版社, 2008: 5.
- [64] 王绪卿, 陈君石, 赵云峰. 农药杀虫双的代谢毒理学研究[J]. *环境化学*, 1997(2): 159-162.
- [65] 甘剑英, 陈子元. 放射性同位素示踪法研究农药代谢中的几个问题(下转第41页)

- Reports, 2021, 11: 9955.
- [90] OLADELE S O, ADEYEMO A J, AWODUN M A. Influence of rice husk biochar and inorganic fertilizer on soil nutrients availability and rain-fed rice yield in two contrasting soils[J]. Geoderma, 2019, 336: 1-11.
- [91] HUANG M, YANG L, QIN H D, et al. Fertilizer nitrogen uptake by rice increased by biochar application[J]. Biology and Fertility of Soils, 2014, 50: 997-1000.
- [92] ZHANG Q Q, SONG Y F, WU Z, et al. Effects of six-year biochar amendment on soil aggregation, crop growth, and nitrogen and phosphorus use efficiencies in a rice-wheat rotation[J]. Journal of Cleaner Production, 2020, 242: 118435.
- [93] SHI G, HOU R, FU Q, et al. Effects of biochar and compost on microbial community assembly and metabolic processes in glyphosate, imidacloprid and pyraclostrobin polluted soil under freeze-thaw cycles[J]. Journal of Hazardous Materials, 2024, 471: 134397.
- [94] SHANG Q, CHI J. Impact of biochar coexistence with polar/nonpolar microplastics on phenanthrene sorption in soil[J]. Journal of Hazardous Materials, 2023, 447: 130761.
- [95] KUMAR R, VERMA A, RAKIB M R J, et al. Adsorptive behavior of micro (nano) plastics through biochar: co-existence, consequences, and challenges in contaminated ecosystems[J]. Science of the Total Environment, 2023, 856: 159097.
- [96] FANG Y, SINGH B, SINGH B P, et al. Biochar carbon stability in four contrasting soils[J]. European Journal of Soil Science, 2014, 65(1): 60-71.
- [97] FARRELL M, KUHN T K, MACDONALD L M, et al. Microbial utilisation of biochar-derived carbon[J]. Science of the Total Environment, 2013, 465: 288-297.
- [98] LENG L J, HUANG H J. An overview of the effect of pyrolysis process parameters on biochar stability[J]. Bioresource Technology, 2018, 270: 627-642.
- [99] LI W Q, DANG Q, BROWN R C, et al. The impacts of biomass properties on pyrolysis yields, economic and environmental performance of the pyrolysis-bioenergy-biochar platform to carbon negative energy[J]. Bioresource Technology, 2017, 241: 959-968.
- [100] JINDO K, SONOKI T. Comparative assessment of biochar stability using multiple indicators[J]. Agronomy, 2019, 9: 254.
- [101] WINDEATT J H, ROSS A B, WILLIAMS P T, et al. Characteristics of biochars from crop residues: potential for carbon sequestration and soil amendment[J]. Journal of Environmental Management, 2014, 146: 189-197.
- [102] LI Y, LIU X, WU X, et al. Effects of biochars on the fate of acetochlor in soil and on its uptake in maize seedling[J]. Environmental pollution, 2018, 241: 710-719.
- [103] LAWRENSEN M, LAIRD D A, JOHNSON R L, et al. Accelerated aging of biochars: impact on anion exchange capacity[J]. Carbon, 2016, 103: 217-227.

(编辑:顾林玲)

(上接第 30 页)

- 题[J]. 核农学通报, 1988(6): 251-254.
- [66] 张增利, 童建, 周建伟, 等. 农药氟戊菊酯混配前后的代谢动力学研究[J]. 工业卫生与职业病, 2002(5): 270-273.
- [67] LENG G, LEWALTER J, ROHRIG B, et al. The influence of individual susceptibility in pyrethroid exposure[J]. Toxicol Lett, 1999, 107: 123-130.
- [68] 孙慧, 王泽华, 王喜乐, 等. 放射性同位素示踪法研究氟啶虫酰胺在蛋鸡中的代谢[J]. 农药, 2023, 62(2): 129-133.
- [69] SAKURAI K, ABE J, HIRASAWA K, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of a new herbicide, epyrifenacil, in rats[J]. J Agric Food Chem, 2021, 69(44): 13190-13199.
- [70] 毛健. UHPLC-HESI-Q-Orbitrap/稳定同位素标记示踪法测定大鼠脑组织中烟碱及其代谢产物[C]//中国化学会. 中国化学会第十一届全国生物医药色谱及相关技术学术交流会议论文集. 北京: [出版者不详], 2016: 1.
- [71] YANG Y, CHEN Y, PEI P, et al. Fluorescence-amplified nanocrystals in the second near-infrared window for in vivo real-time dynamic multiplexed imaging[J]. Nat Nanotechnol, 2023, 18: 1195-1204.
- [72] 万旗东, 郑培忠, 沈健英. 农药对生物体内分泌影响的研究进展[J]. 农药, 2010, 49(9): 640-642; 657.
- [73] TERAMOTO S, SAITO R, SHIRASU Y. Teratogenic effects of combined administration of ethylenethiourea and nitrite in mice[J]. Teratology, 1980, 21(1): 71-78.
- [74] SUCHAIL S, SOUSA G, RAHMANI R, et al. In vivo distribution and metabolism of [¹⁴C]-imidacloprid in different compartments of *Apis mellifera* L[J]. Pest Manag Sci, 2004, 60: 1056-1062.
- [75] 王绪卿, 赵云峰, 冯燕, 等. 杀虫双中毒死者血液、胃及肝中原型物及其代谢产物分析[J]. 卫生研究, 1995(6): 346-349; 389.
- [76] TIAN S, YAN S, MENG Z Y, et al. Widening the lens on prothioconazole and its metabolite prothioconazole-desthio: aryl hydrocarbon receptor-mediated reproductive disorders through in vivo, in vitro, and in silico studies[J]. Environmental Science & Technology, 2022, 56(24): 17890-17901.
- [77] XIE Y, JIANG H, CHANG J, et al. H. Gonadal disruption after single dose exposure of prothioconazole and prothioconazole-desthio in male lizards (*Eremias argus*)[J]. Environ Pollut, 2019, 255: 113297.
- [78] PASCALE A, LABORDE A. Impact of pesticide exposure in childhood[J]. Rev Environ Health, 2020, 35(3): 221-227.
- [79] GYLLENHAMMAR I, ERIKSSON H, SODERPVIST A, et al. Clotrimazole exposure modulates aromatase activity in gonads and brain during gonadal differentiation in *Xenopus tropicalis* frogs[J]. Aquatic Toxicology, 2009, 91(2): 102-109.
- [80] SAKA M, TADA N, KAMATA Y. Application of an amphibian (*Silurana tropicalis*) metamorphosis assay to the testing of the chronic toxicity of three rice paddy herbicides: simetryn, mefenacet, and thiobencarb[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2013, 92: 135-143.

(编辑:顾林玲)