

Research Progress on Toxicity of Atrazine

Yanqiu Huang Jiani Liu Hao Yin

Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 211166, China

Abstract

Atrazine is one of the herbicides widely used in the world. At present, the residue of ATR has been found in the environment, and there are accumulations of ATR in humans and several other animals. Due to its non-degradable characteristics, a large amount of ATR accumulated in the body will cause serious problems of systems such as nervous system, reproductive system. This paper describes the toxicity, oxidative damage and carcinogenic effects of ATR exposure to these systems.

Keywords

ATR; neurotoxicity; reproductive toxicity

阿特拉津毒性研究进展

黄焱秋 刘嘉妮 殷昊

南京医科大学, 中国·江苏南京 211166

摘要

阿特拉津(Atrazine, 简称ATR)是世界上广泛使用的除草剂。目前已在环境中发现ATR的残留,且在人体和其他动物体内均发现了ATR的蓄积,由于其难降解的特征,大量的ATR积留于体内可能对机体神经系统、生殖系统造成严重危害。论文从ATR暴露对这些系统的毒性、机体氧化损伤以及致癌作用进行综述。

关键词

阿特拉津; 神经毒性; 生殖毒性

1 引言

阿特拉津也称莠去津,化学名称为2-氯-4-乙胺基-6-异丙胺基-1,3,5-三嗪,分子式为 $C_8H_{14}ClN_5$,分子量为215.69。阿特拉津外观为白色粉末,熔点为173~175℃,20℃时蒸汽压为40Pa,在水中溶解度为33mg/L,且易溶于有机溶剂,可在微酸或微碱介质中稳定存在。在25℃,PH为4的环境中,其半衰期为244天。

阿特拉津是低毒性除草剂,对草虾96小时 LC_{50} 为9.0mg/L,对各种鱼类96小时 LC_{50} 范围为4.5~100 mg/L^[1]。由于毒性较低且半衰期较长,它可以在生物体内残留较长时间,造成机体多系统器官的亚急性或慢性损伤。

随着长久来的广泛使用,其潜在毒性亦越来越被研究者所关注。论文将从神经、生殖系统来详细阐述阿特拉津生物毒性的研究进展。

【作者简介】黄焱秋(1999-),男,中国江苏盐城人,本科,从事生殖毒理研究。

2 神经系统毒性

近些年来,研究ATR对神经系统的毒性作用成为了热门,神经系统受损与其他系统的发育调节等密切相关。本部分将从神经核、神经递质分子和信号通路等方面叙述。

2.1 神经核

神经核的功能表现往往能够直接反映神经系统的损伤。研究ATR的急性作用时,用100 mg/kg ATR处理SD大鼠90 min后,神经元活性标记物*c-Fos*在丘脑、中央杏仁核、丘脑底核、上丘和黑质中阳性细胞数量增加,行为学上表现为大鼠运动活性下降。基底神经节细胞群及其靶核的激活可能促成ATR这种急性毒效应。用10 mg/kg ATR来长期暴露处在哺乳期以及幼年期的家鼠,监测发现家鼠的一些大脑区域出现清晰的II型神经变性模式,可显示出海马和下丘脑核在内的其他区域神经元损伤。2015年Jennifer L. Walters等就证实了100 μ g/kg剂量即可长期诱导SD大鼠下丘脑、齿状回和纹状体的神经元损伤。而在10 mg/kg剂量长期暴露下的成年期大鼠出现运动协调受损和自发运动减少,这可能与大鼠的刻

板行为(无原因的重复动作,强迫症的特征)有关。更高剂量 100 mg/kg ATR 暴露的大鼠也出现了运动活性降低的行为学改变。之前的研究除了发现 ATR 诱导了大鼠运动行为的改变,还注意到大鼠在学习、记忆行为方面同样受到影响,这与海马体损伤有密切关系,具体的分子机制目前认为是降低了 MEK/ERK/CREB 信号通路表达以及关键下游因子 BDNF 和 ZIF270 的表达。ATR 对大鼠造成的这些行为学效应,研究者在分析斑马鱼模型时同样得到了相似结果,比如 ATR 可能导致斑马鱼游泳行为的缺失^[2]。

神经核功能损伤有两种可能途径:神经元的凋亡和自噬作用。目前的研究还不能阐明其具体的分子机制,但其相关蛋白表达量的改变可以佐证 ATR 对神经元损伤的毒作用。在 10、50、100 mg/kg ATR 暴露下,神经细胞中 *Bax*、*Beclin* 和 *LC3-II* 在基因和蛋白水平持续上调,*Bcl-xl* 则呈下调趋势,但 *Caspase-3* 基因在低剂量下表达增高,在中、高剂量表达下降,呈剂量依赖性,最终表现出神经元细胞线粒体肿胀及线粒体自噬。新近研究发现 *Kolaviron* 可阻止 ATR 对这些蛋白表达的影响,由此可建立对 ATR 诱导的神经元损伤的保护作用模型。

此外,部分研究发现 ATR 暴露可引起神经支配肌肉的效率受损、肌节长度缩短以及白肌纤维排列的显著改变。除了影响肌肉发育外,ATR 损伤胚胎初级神经元(Rohon-Beard 细胞)会影响胚胎细胞和器官在发育过程中的凋亡。据此,其他研究用小鼠胚胎干细胞模型来评估 ATR 对由维甲酸介导的神经元分化的影响,但仅观察到类视黄醇前体合成受到影响而其他均无明显异常,但可能还存在未检测到胚胎前体发育改变。这些 ATR 导致的中枢神经系统毒效应与生物体发育之间的联系虽然是当前研究的主流方向,但是仍然还需要探索周围神经系统的相关效应。

2.2 神经递质分子

据报道 35 μ g/L ATR 可以减少小鼠胚胎植入前胚胎向胚泡的发育,发现其内在的机制涉及到一些神经元亚型效应。例如,ATR 可以影响多巴胺能、生长抑素能和嗅觉神经元等。

2.2.1 多巴胺(DA)

越来越多的研究发现 ATR 的神经毒性作用与神经递质分子多巴胺水平相关。暴露于 ATR 的未分化神经元前体细胞和活脑组织中发现由神经元合成的儿茶酚胺神经递质(多巴胺和去甲肾上腺素)的水平有显著改变。在使用 10mg/kg ATR 处理 SD 大鼠后,纹状体多巴胺(DA)含量下降,且随着年龄的增加,DA 损伤更为严重;而伏隔、下丘脑或皮质中单胺含量没有影响,提示了 ATR 为多巴胺能毒物,以 DA 神经

元凋亡为标志的帕金森病的发生可能与此机制有关。此外,有研究初步解释了 DA 减少的分子机制,目前认为是 DA 转换率增加,与 DA 降解相关的单胺氧化酶(MAO)表达上调,囊泡单胺转运体 2(VMAT2)表达下调,多巴胺能神经元发育相关的转录因子核受体相关因子 1(*nurr1*)表达也下调。同时,也有研究从信号通路解释多巴胺神经元损伤机制,其认为 p62/SQSTM1 和 Parkin 信号通路是 ATR 造成多巴胺神经元线粒体功能障碍的关键。

黑质纹状体和边缘系统是中枢神经系统的两条主要多巴胺能通路,在调节一系列重要的运动和认知功能方面发挥着关键作用,例如导致学习能力改变。和其他多巴胺能途径相比,长期暴露于 ATR 会优先靶向黑质纹状体多巴胺能途径,诱导神经化学和行为改变。已有研究发现, γ -氨基丁酸- β 拮抗剂可以部分逆转 ATR 暴露后产生的异常行为。但 ATR 是否增加了谷氨酸和 γ -氨基丁酸的释放,以及这两种分子未来是否可以作为药理学靶点调节 ATR 诱导的神经行为改变还需进一步研究。

2.2.2 其他神经递质分子

有研究发现 ATR 暴露不会显著改变斑马鱼幼苗或成年雄性脑组织中的 5-HT,但观察到其代谢物(5-HIAA)转换率的减少,提示了 ATR 神经毒性具有潜在的性别特异性^[3]。由于其与 HPG 轴的关联,通过 GABA 能系统可以显示由 ATR 引起的 GnRH 和 LH 减少的潜在机制。然而,由于 ATR 对中枢神经系统和内分泌系统作用的交叉作用,需要更多的研究来确定其对 GABA 能系统的潜在影响。转录组分析发现神经递质系统的 mRNA 水平可能受到胚胎期 ATR 暴露的影响,被改变的原发基因包括 5-羟色胺能受体、DDC、GABA 受体和胆碱能受体。值得注意的是,成年女性脑组织的转录组学特征也报道了神经递质功能的改变,其中以 5-羟色胺能系统的改变尤为显著。这些研究结果支持进一步研究胚胎期 ATR 暴露对神经递质传递改变的重要性。

ATR 对神经系统的毒作用常以调控凋亡蛋白和神经递质分子或其受体表达水平的机制导致神经元凋亡,影响下丘脑纹状体和海马体等神经核功能,进而干扰生物体的学习或认知行为。但是,ATR 对中枢神经系统和周围神经系统的其他毒性作用仍需要进一步探索。

3 生殖系统毒性

目前很多研究者认为除草剂 ATR 的生殖毒性不容忽视,其对成年生物生殖系统损伤作用可关系到种群的繁衍和后

代的健康。因此, ATR 的生殖毒性是研究 ATR 的热点。

3.1 雄性生殖系统

雄性生殖系统的改变往往可以通过生殖器官睾丸和生精细胞的变化来反映。研究发现 154 mg/kg ATR 处理雄性大鼠 30 天后, 处理组大鼠睾丸重量显著低于对照组。但也有研究表明, 在短期暴露 ATR 时, 睾丸质量会短暂增加, 而长期暴露可导致睾丸逐渐萎缩。病理分析结果显示, ATR 暴露后生殖细胞数量急剧减少, 正常生精细胞结构被破坏, Leydig 和 Sertoli 细胞出现空泡化细胞质, 胶原纤维减少, 形状不规则, 曲精小管有不同程度的损伤, 生精小叶不规则且出现大量空白空间。在分子水平上, 睾丸标志酶 AKP、ACP、LDH、SDH 活性均显著降低。精子功能对生殖健康具有决定作用, 研究显示 ATR 暴露可引起附睾中精子数量减少, 同时精子畸形率增加, 无头和双头精子比例呈剂量依赖关系上升。除了精子数量和结构受到损伤外, 其活性功能也受到影响。在其他研究中证实 ATR 可降低精子的活性和功能, 主要表现在质膜损伤, 顶体膜完整性受损, 以及精子膜的改变。有研究者发现了槲皮素可以加剧 ATR 对睾丸的损伤作用, 其机制认为是氧化应激干扰精子发生等过程。另有研究用 100 mg/kg 剂量 ATR 处理青春期大鼠, 检测到睾丸间质细胞中过氧化氢酶 (CAT) 和谷胱甘肽 S- 转移酶 (GST) 的活性均下降, 降低了机体的自我保护功能。睾丸 γ -GT 的活性已知与精子的数量和成熟有关, ATR 处理大鼠 γ -GT 活性随剂量依赖性增加也可以表明 ATR 可影响生精过程。其他研究报道了, 雄性大鼠在幼年暴露 ATR 后, 成年时出现包皮分离延迟和前列腺炎的情况。在研究 ATR 后遗症的恢复效果时, 研究者将雄鼠用 ATR 处理 40 天, 并给予了 75 天恢复期, 结果发现睾丸萎缩以及类固醇脱氢酶 (HSD) 减少更加明显, 表明虽然经历比生精周期更长的恢复期, 成年大鼠暴露于 ATR 引起的睾丸损伤仍然长期存在。更为严重的是, ATR 会导致雄性性腺退化, 最终会部分或完全女性化, 遗传雄性转化为完全功能性雌性。而在爪蟾模型中, 研究者发现蝌蚪的性腺畸形可能与 ATR 作用无关, 其为自然行为。一些与生殖系统发育相关的基因在 ATR 暴露下同样能够发生表达量的改变, 目前已获悉 ATR 可致 Acp2、Acp6、prss8、npm2 和 mcm3 这些基因表达下降。对文昌鱼的精子中含有的 Acps 对精子的增殖和成熟有作用, 因此推测 Acps 的下调可能会影响生殖能力。此外, prss8 编码胰蛋白酶原, 由于胰蛋白酶原在前列腺上皮和精液中起着重要作用, prss8 基因的下调可能暗示了 ATR 改变生殖功能的另一种机制。

3.2 雌性生殖系统

比对现有的研究结论可以得到初步印象, 即 ATR 对雌性生殖系统的影响可能更严重。在给雌性 SD 大鼠染毒 22 天后, 200mg/kg ATR 组中雌鼠的子宫湿重和卵巢湿重减少, 其子宫脏器系数以及卵巢脏器系数较对照组 (0mg/kg) 也显著降低。同时发现子宫和卵巢中芳香化酶活力明显比对照组低, 这种改变在雄性大鼠睾丸内同样出现^[4]。在其他的实验中可观察到大鼠的卵子、闭锁卵泡和囊性卵巢退化减少, 这可能与垂体释放黄体生成素 (LH) 减少有关。此外, 已经证实 ATR 可通过激活 ATM 信号通路活化下游 P53 和 CHEK 检验点, 从而阻碍了细胞周期, 导致闭锁卵泡发生。而在其他动物模型中同样发现, 成年母猪连续 19 天暴露于 2mg/kg ATR, 可导致其卵巢囊性变性以及出现黄体持久性增加; ATR 暴露使斑马鱼其平均产卵数量减少, 闭锁卵泡增加, 腹部肿胀, 生殖行为受到影响; 在蝌蚪卵巢生殖发育研究中, 暴露 21 μ g/L ATR 达 48h 后, 其卵巢闭锁过程中初级和次级卵原细胞数量下降了约 20%, 且已经形成的卵原细胞有 20% 不能完成发育, 在进入初级卵母细胞阶段之前经历了再吸收, 降低了蝌蚪的生殖能力。

除细胞水平外, 口服 ATR 可缩短成年雌性大鼠发情周期, 且大鼠卵母细胞的数量也在减少。300mg/kg ATR 暴露于阴道发情前大鼠, 在检查阴道涂片显示, 9 只雌性大鼠有 7 只出现了假性妊娠。而较低剂量 75 或 150mg/kg ATR 对卵母细胞脱落的数量并没有影响。从第 1 天的阴道发情期开始, 继续给予 300mg/kg ATR 3 天, 发现 ATR 可阻止或延长之后的发情周期。同时 ATR 直接抑制颗粒细胞上相关受体的表达, 减少排卵。而在其他研究发现 ATR 会改变卵巢细胞分泌功能, 并抑制子宫肌层收缩, 影响受精过程, 增加分娩延迟的风险。用仓鼠卵巢细胞系 (CHO-K1) 评价 ATR 的生殖毒性时, 发现在 20~80mg/mL ATR 剂量下, 仓鼠卵巢细胞增殖减少, 细胞凋亡水平也降低。此外, 部分研究证实 ATR 暴露时间窗的不同可能产生不同的生殖后果: 大鼠交配前 ATR 预处理对产仔数和性别比例无显著影响, 而交配后暴露 ATR 可造成产仔量和雄性后代数量呈减少趋势。但是在以雌性鹌鹑为模型的研究中发现, 在性成熟期对雌性鹌鹑的生殖毒性有限, 而且在 109mg/kg ATR 剂量下给药, 雌性鹌鹑的卵巢和输卵管重量未出现明显变化, 这些观察提供了 ATR 对鹌鹑缺失生殖毒性的证据。因此, 在不同模型下, ATR 对雌性的生殖毒性有所不同。

3.3 子代生殖系统

成年父系或母系遭受 ATR 的生殖毒作用后, 其子代发

育是否受到影响同样值得关注。有报道称, ATR 可能不会导致胎儿宫内发育迟缓,但在怀孕大鼠妊娠的第 6~15 天时接触 270mg/L ATR 后出现了轻微的胎儿缺陷。在其他研究中发现,如邻苯二甲酸酯等部分内分泌干扰物可影响胎儿睾丸发育,导致多核淋球菌感染,但是实验发现 ATR 没有此致病效应。在 LE 大鼠妊娠的第 15~19 天开始连续接触 ATR 7 个月后,其后代大鼠青春期出现延迟,表现在成年大鼠前列腺炎症的发生率增加,并且前列腺质量增加。另有实验对受孕的 SD 大鼠产前进行 ATR 高剂量(200 mg/kg)暴露,可致新生雄性大鼠出现尿道下裂。而且流行病学调查发现,产前暴露 ATR 可产生不良分娩后果,而这些结果也在实验中得到了证实:产前暴露于 ATR 可以延迟 LE 大鼠后代的阴道口(VO)和乳房发育。但有研究表明在较低水平(20 mg/kg)时,ATR 暴露对雌性后代没有明显影响。可知,ATR 暴露对子代生殖发育是剂量依赖性的,而且由于胚胎期和哺乳期是生殖器官发育的关键时期,一旦存在 ATR 暴露即可对后代发育产生长期影响。

成年雄性 ATR 暴露主要导致生殖腺损伤、生殖细胞的减少和精子发育异常;成年雌性 ATR 暴露可影响激素水平、诱发排卵受阻和卵巢退化等病变;生命早期 ATR 暴露可致雄雌子代生殖器官、管道出现异常;而 ATR 暴露所导致生殖系统损伤的代内/跨代遗传效应还需要开展更多的研究进行阐述。

(上接第 53 页)

物中获得充足的能量及营养,不然就会导致机体出现营养不良的情况,这也是对患者的生命健康有害的。正确的饮食护理应该结合自身的实际情况,比如自身体重、日常工作量大小以及饮食习惯来适当的调整饮食,搭配出最适合自己饮食结构。应遵循少吃多餐、按时吃饭的原则,严格控制每日摄入的总热量在一个合理范围。

6 结语

综上所述,正确的饮食护理不仅是保障人体健康所必需的,更是患者治疗过程中至关重要的方法之一。只要能够对该病有着充分认识并且能够积极面对,将心态放平和,确诊

4 结语

阿特拉津作为目前世界上广泛使用的除草剂之一,由于其难降解的特征,会在生物体内产生蓄积作用,对生物体神经、生殖等系统产生毒作用。现有资料还缺乏人类在环境 ATR 剂量暴露下,暴露时长与产生毒作用相关性的风险评估。易感人群包括孕期妇女以及新生儿,长期暴露在自然环境过量的 ATR 下,可能更容易造成生殖障碍和免疫缺陷。因此,农药机构应对于易感人群确定其可接触量的最大值,以指导 ATR 作为农药使用。未来的研究应更加着眼于 ATR 的主要代谢产物 DACT 的毒性作用,此法有助于解析 ATR 在环境中长期蓄积所产生的二次慢性毒作用。

参考文献

- [1] 孟顺龙.阿特拉津在水环境中的残留及其毒理效应研究进展[J].环境污染与防治,2009,31(6):64-68+83.
- [2] Saglio, P S Trijasse. Behavioral responses to atrazine and diuron in goldfish[J]. Arch Environ Contam Toxicol,1998,35(3):484-491.
- [3] 孟顺龙,陈家长,冷春梅.除草剂阿特拉津与丁草胺对麦穗鱼的联合毒性研究[J].环境污染与防治,2007(4):254-256+260.
- [4] Rodriguez, V M. Behavioral effects and neuroanatomical targets of acute atrazine exposure in the male Sprague-Dawley rat[J]. Neurotoxicology,2017(58):161-170.

该病后积极应对,及时实施有效的治疗方法,再结合合理的饮食护理方法,根据自身情况保证每天都能进行适当的体育运动,就能够有效控制病情的继续发展,降低产生各种并发症的概率,提升患者的日常生活水平。

参考文献

- [1] 刘宏勇.糖尿病患者的饮食护理[J].医学美学美容:中旬刊,2015(4):458.
- [2] 纪文莉.糖尿病患者的饮食护理[J].黑龙江医药,2010(6):132-134.
- [3] 肖秀霞,蓝勇明,黄满华.饮食健康教育对糖尿病酮症酸中毒患者的护理效果分析[J].中国医药科学,2014(15):96-98.