

· 专论与综述 ·

## 手性农药毒性机制的对映体选择性

唐梦龄, 王丹, 傅柳松, 刘维屏\*

(浙江大学 环境与资源学院 杭州 310058)

**摘要:** 综述了手性农药在急性毒性、慢性毒性、细胞毒性、藻类与植物毒性及生物体富集方面的对映体选择性差异。大量研究显示, 手性农药的不同对映异构体对于非靶标作用体的毒性存在显著差异, 这种选择性差异既取决于手性农药的对映异构体, 同时又与作用的受体相关。探讨了手性农药毒理学研究的重点和发展方向——在对映体水平上对手性农药的毒理机制进行全面深入的研究, 对于评价农药对健康的风险及生产绿色高效的单一或复合的对映体农药具有指导意义。

**关键词:** 手性农药; 毒理; 对映体选择性; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7303.2011.04.01

中图分类号: S481.1; O641.6 文献标志码: A 文章编号: 1008-7303(2011)04-0335-06

## Enantioselectivity on toxic mechanisms of chiral pesticides

TANG Meng-ling, WANG Dan, FU Liu-song, LIU Wei-ping\*

(College of Environmental and Resource Science Zhejiang University Hangzhou 310058, China)

**Abstract:** The progress of chiral pesticide toxicology on the enantioselective level from the perspectives of chronic toxicity, acute toxicity, cytotoxicity, algae and plants, and the differences of bioaccumulation were reviewed. Many researches have shown that the toxicity of the enantiomers of chiral pesticides are significantly different to non-target receptor. These differences depend on the structure of the enantiomers and also the receptor. Discussing about the biological effects and toxicological mechanisms of chiral pesticides are meaningful to assess the health risk and to produce pure and enriched enantiomer of pesticides.

**Key words:** chiral pesticide; toxicity; enantioselectivity; review

据报道, 全世界范围内每年因农药中毒死亡的人数多达 30 万人<sup>[1]</sup>, 化学农药的大量使用是造成土壤、地表水污染乃至食品安全问题的主要因素之一<sup>[2]</sup>, 当前其发展目标已集中在对靶标生物具有更高效能, 而对非靶标生物及人类更安全和友好的“绿色农药”上。

我国目前使用的农药中具有手性结构的农药

(手性农药) 约占 40%, 由于生物体中酶、蛋白等受体的不对称性, 手性农药在生物体中的富集、转化及代谢过程均受到受体对映体选择性的影响。过去在评价手性农药的药效、环境污染行为及生态效应时, 人们习惯于将其外消旋体当作纯的单一化合物看待, 即使在发达国家, 其环境管理法规亦是如此。近年来, 随着农药毒理学在对映体水平上的深入研究,

收稿日期: 2011-01-04; 修回日期: 2011-06-09.

作者简介: 唐梦龄(1986-), 女, 黑龙江哈尔滨人, 博士研究生; \* 通讯作者(Author for correspondence): 刘维屏(1958-), 男, 江苏常州人, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事农药环境污染化学、环境分析化学及污染控制化学等方面的研究, 电话: 0571-88982740, E-mail: wliu@zju.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金项目(20837002); 国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2009CB421603) 课题。

含有单一对映体或高效对映体的手性农药快速发展起来。由于手性农药的不同对映体对靶标生物具有不同的药效,人们开始广泛关注对靶标生物具有活性的对映异构体,而忽视了处理其滞留在环境中、对非靶标生物具有毒性效应的单一对映异构体。最明显的例子是除草剂异丙甲草胺(metolachlor),其 *S*-构型具有除草活性,而 *R*-构型却可致突变。

美国环保局(EPA)以水生毒性试验生物大型蚤 *Daphnia magna* 和网纹水蚤 *Ceriodaphnia dubia* 为标志生物,建立了手性农药对映体的水生急性毒性试验评价方法。在此基础上,国内外近年来先后建立了多种体内、外研究模型,对手性农药多种毒理学效应的对映体选择性及其分子机理进行了一系列研究<sup>[3-4]</sup>。我国科学家已先后建立了近百种手性农药的分离、分析技术和方法,获得了其单一对映体标样<sup>[5-6]</sup>,为随后进行的手性农药生物活性对映体选择性及其分子机理研究探索提供了强大的技术支撑。已有很多研究关注了手性农药的拆分技术<sup>[7]</sup>、不同对映异构体在环境中的代谢<sup>[8-9]</sup>及转化差异<sup>[10-11]</sup>等,也有研究针对手性农药对水生标志生物的对映体选择性毒性进行了探讨<sup>[12]</sup>,但对于不同对映体对非靶标生物的影响及分子机理等尚缺乏全面深入的论述。本文主要介绍和评述了手性农药在生物毒理学效应的对映体选择性方面的最新研究成果,并探讨了今后手性农药毒理学研究的重点和发展方向。

## 1 手性农药慢性毒性的对映体选择性

### 1.1 内分泌干扰的对映体选择性

多种手性农药都具有内分泌干扰效应,部分手性农药中对非靶标生物无毒性的活性对映体在环境和生物体内往往优先被代谢,而将具有毒性的对映体滞留在环境中 and 生物体内,从而对生态安全和健康造成了潜在的威胁。近年来研究者先后建立了多种体内、外模型[如人乳腺癌细胞 MCF-7<sup>[13]</sup>、雌激素受体(ER)重组酵母双杂交系统<sup>[14]</sup>、卵黄蛋白原(VTG)分析<sup>[15]</sup>等],对不同种类手性农药的内分泌干扰效应进行了评价,结果显示,多种拟除虫菊酯类(SPs)<sup>[15-17]</sup>、有机氯类(OCPs)<sup>[13]</sup>等手性农药都具有对映体选择性类雌激素或抗雄激素效应。在所研究的具有类雌激素活性手性农药中,主要存在两个普遍的特点:一是这些化合物的雌激素效应均与其与雌激素受体的相互作用有关,不同对映体与ER的亲和力不同是其雌激素效应对映体选择性差异的重要原因;二是这些化合物对下丘脑-垂体-生殖轴

系的功能均有一定的干扰作用,同时会影响甾体类激素的代谢(胆固醇合成雌二醇的经典途径),并具有显著的对映体差异性。其中最为系统的是对几种典型的拟除虫菊酯类农药和滴滴涕(DDT)合成副产物——2,4'-滴滴涕(*o,p'*-DDT)对内分泌干扰的对映体选择性的研究。Wang等<sup>[13]</sup>的研究表明,*o,p'*-DDT的对映体可以选择性地诱导雌激素依赖型人乳腺癌MCF-7细胞的增值和雌激素受体基因表达,表现出明显的对映体选择性雌激素效应,其类雌激素效应顺序为  $R(-) \rightarrow p' \text{-DDT} > (\pm) \rightarrow p' \text{-DDT} > S(+)$   $\rightarrow p' \text{-DDT}$ ;在人滋养层细胞模型中的研究则表明,*R(-)*  $\rightarrow p' \text{-DDT}$ 对促性腺激素释放激素(GnRH)、孕酮及其受体(PR)的影响效应显著高于  $S(+)$   $\rightarrow p' \text{-DDT}$ ;随后用Gold软件进行的高效分子对接分析结果表明,*R(-)*  $\rightarrow p' \text{-DDT}$ 与雌激素受体的亲和力显著高于  $S(+)$   $\rightarrow p' \text{-DDT}$ ,这是*o,p'*-DDT雌激素效应对映体选择性差异的主要原因。而在斑马鱼模型试验中,500 ng/L的4个不同氯菊酯(permethrin,PM)对映体可以选择性地诱导成年斑马鱼中的卵黄蛋白原基因VTG1及VTG2的表达,其中(-)-*trans*-PM所表现出的雌激素效应最强<sup>[15]</sup>。大量的研究结果表明,对于手性农药的内分泌干扰效应,对映体选择性可能是一个普遍现象。

### 1.2 胚胎发育毒性的对映体选择性

以斑马鱼胚胎和幼鱼为研究模型的发育毒性研究是手性农药毒理学研究的一个重要方向。试验结果显示,多种拟除虫菊酯类农药如氰戊菊酯(fenvalerate, FV)<sup>[18]</sup>、氰氟菊酯(cypermethrin, CP)<sup>[19]</sup>、联苯菊酯(bifenthrin, BF)<sup>[20]</sup>、氯菊酯<sup>[15]</sup>、 $\gamma$ -功夫菊酯( $\gamma$ -cyhalothrin, LCT)<sup>[21]</sup>和有机氯类农药三氯杀虫酯(acetofenat, AF)<sup>[22-23]</sup>对斑马鱼胚胎发育均具有明显的对映体选择性毒性。例如,以斑马鱼胚胎为对象,以卵黄囊肿、心包囊肿、身体弯曲和平均心率为毒理学终点指标,研究三氯杀虫酯的对映体选择性胚胎毒性,结果表明,其在卵黄囊肿和心包囊肿两个指标上存在显著的对映体差异性,毒性大小规律为  $(+) \text{-AF} > (\pm) \text{-AF} > (-) \text{-AF}$ ;在利用实时荧光定量PCR研究胚胎中雌激素受体基因ER $\alpha$ 的表达变化时,发现AF两个对映体对ER $\alpha$  mRNA表达的诱导能力差异达3.2倍,这种差异性可能是导致斑马鱼胚胎发育产生对映体选择性的原因<sup>[22]</sup>。

### 1.3 免疫毒性的对映体选择性

目前对由氯氟菊酯<sup>[24]</sup>、有机磷<sup>[25]</sup>等农药引起

的一些免疫损伤已有报道,研究表明这类环境雌激素污染物会抑制哺乳动物的免疫反应,减少抗体的产生,并且影响免疫基因的表达<sup>[26]</sup>,但在手性农药免疫毒性的对映体选择性方面却鲜有研究报道。赵美蓉等<sup>[27]</sup>通过小鼠巨噬细胞 RAW264.7 模型评价,发现 *S*-(+)-AF 可选择性地诱导免疫细胞氧化损伤和遗传损伤,激活 p53 介导的细胞凋亡信号,引起三氯杀虫酯免疫毒性的对映体选择性。而对联苯菊酯和功夫菊酯的研究也得到类似的结果,即 *1S*-*cis*-BF 和 (-)-LCT 的免疫细胞毒性显著高于其另一个对映异构体<sup>[28]</sup>。

#### 1.4 水生慢性毒性的对映体选择性

近年来,有关水生慢性毒性对映体选择性的试验逐渐增多,试验生物多选择美国 EPA 标准水生毒性试验生物大型蚤和网纹水蚤,由于它们具有分布广、繁殖期短、易于培养和对污染物敏感等特性,亦多被用作水生环境评价的指示生物<sup>[29]</sup>。对联苯菊酯的研究发现,其 *cis*-BF 对大型蚤的慢性毒性试验结果表现出对映体选择性:即 *1R*-*cis*-BF 的慢性毒性远远高于 *1S*-*cis*-BF,在 7 d 及 14 d 的慢性暴露试验中,*1S*-*cis*-BF 对大型蚤的存活率及繁殖力的最小有效浓度 (MED) 分别为 *1R*-*cis*-BF 的 40 和 80 倍,且大型蚤对 *1R*-*cis*-BF 的生物累积作用是 *1S*-*cis*-BF 的 14~40 倍<sup>[16,30]</sup>,其中 *1R*-*cis*-BF 在环境中的代谢速率相对 *1S*-*cis*-BF 较慢可能是其富集浓度差异的原因之一<sup>[31]</sup>。有研究表明,氟虫腈 (fipronil) 对网纹水蚤的毒性存在对映体选择性,其 (+)-氟虫腈及其外消旋体对网纹水蚤的慢性毒性显著高于 (-)-氟虫腈<sup>[32]</sup>。这些结果表明,手性农药的水生慢性毒性对映体选择性可能与水生生物的选择性吸收等生理过程有关。

## 2 手性农药急性毒性的对映体选择性

早期对手性农药毒性效应对映体选择性的研究多以急性毒性试验为主。多项研究结果表明,手性农药对哺乳动物神经系统的急性毒性具有对映体选择性。1983 年,Cremer 在研究拟除虫菊酯类农药对哺乳动物的神经毒性时发现,苯呋菊酯 (resmethrin) 对哺乳动物的神经毒性具有对映体选择性;氯菊酯中 C-3 手性中心的立体结构也被认为是直接导致哺乳动物急性神经毒性的原因,在 *1R*、*1S*、*2R* 和 *2S* 异构体中,只有 *1R* 和 *2S* 异构体对动物中枢神经系统具有明显的急性毒性<sup>[33-34]</sup>。

在研究手性农药对映异构体和外消旋体的水生

急性毒性时发现,手性农药对水生生物的急性毒性也存在显著的对映体选择性<sup>[35-36]</sup>。从联苯菊酯、氯菊酯、氯氟菊酯、氟虫腈、丙草胺 (pretilachlor) 及甲霜灵 (metalaxyl) 等手性农药的外消旋体对于大型蚤和网纹水蚤的半数致死浓度 ( $LC_{50}$ ) 来看,大多数手性农药对大型蚤和网纹水蚤都表现出了显著的急性毒性效应,即  $LC_{50} < 1 \mu\text{g/L}$ ;而同一组份不同对映异构体的  $LC_{50}$  值则表现出明显差异<sup>[12]</sup>。例如,在大型蚤和网纹水蚤的急性毒性与拟除虫菊酯类农药的对映体选择性相关研究中,针对 *cis*-BF 而言,只有 *1R*-*cis*-BF 表现出对网纹水蚤的急性毒性;在氰戊菊酯对大型蚤的急性毒性试验中, $\alpha$ *S*-*2S*-FV 的急性毒性显著高于  $\alpha$ *R*-*2R*-FV<sup>[18]</sup>;在氯菊酯中,*1R*-顺式体和 *1R*-反式体表现出相对显著的农药活性<sup>[37]</sup>。在研究噻唑磷 (thiazoline) 的外消旋体及其对映异构体对大型蚤的水生急性毒性效应试验中发现,其不同对映异构体对大型蚤的  $LC_{50}$  值存在显著差异,其中外消旋体在 24 h 暴露试验中相对于其他对映异构体显示出了较低的毒性效应<sup>[38]</sup>。

## 3 手性农药细胞毒性的对映体选择性

以原代细胞、肿瘤细胞、组织培养等为研究模型的体外检测技术近年来在毒理学研究领域的应用日益广泛,它们不但可以减少实验动物的用量,实现快速、高通量分析,而且对于解释化合物毒理学效应的分子机理也具有重要意义。科学家在人羊膜细胞系 (FL)<sup>[39]</sup>、肝癌细胞系 (Hep G2)<sup>[40]</sup>、大鼠交质瘤细胞系 (PC 12)<sup>[41]</sup> 等细胞模型中深入研究了典型手性农药细胞毒性的对映体选择性及其分子机理。结果表明 *cis*-BF 对 FL 细胞和 Hep G2 细胞均具有对映体特异性氧化损伤介导的对映体选择性细胞毒性,即 *1S*-*cis*-BF 对细胞的毒性远高于 *1R*-*cis*-BF。而 *1S*-*cis*-BF 选择性地激活控制细胞增值与凋亡的经典 MAPK 信号通路可能是一个重要的原因<sup>[40]</sup> (图 1)。Nillos 等<sup>[42]</sup>研究了氟虫腈对虹鳟鱼 *Oncorhynchus mykiss* 肝细胞毒性的对映体选择性,发现其外消旋体的毒性显著高于其任意单一对映体,且 *S*-(+)-氟虫腈的毒性略高于 *R*-(-)-氟虫腈。

## 4 手性农药对藻类和植物毒性的对映体选择性

之前对手性农药毒性效应的研究主要集中在动物和人类风险水平上,在对映体水平上研究手性农药对植物的毒性及其机理是近几年才开始的。除草

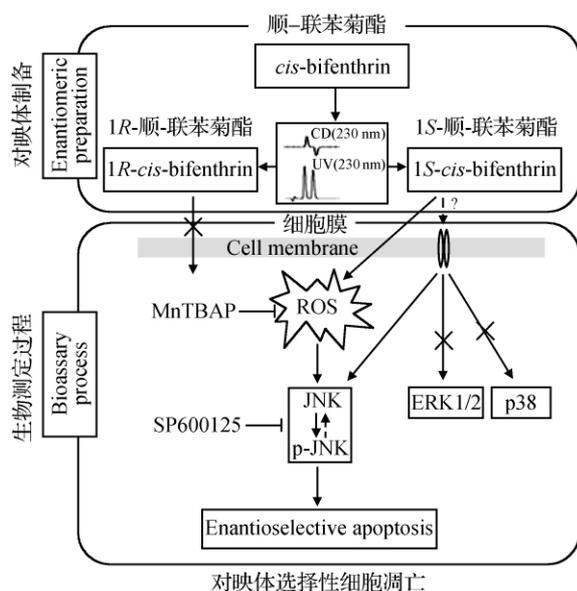


图1 联苯菊酯激活控制细胞增殖与凋亡的 MAPK 信号通路的对映体选择性<sup>[40]</sup>

Fig. 1 The MAPK signaling pathway enantioselectivity of cell proliferation and apoptosis actively controlling by bifenthrin<sup>[40]</sup>

剂杀草隆 (dimuron) 的衍生物 1- $\alpha$ -甲基苄基-3-(甲基) 脲 (*R/S*-MBTU) 对植物具有对映体选择性抑制作用, 其 *R*-MBTU 可抑制水稻生长却对小麦无害, 而 *S*-MBTU 则相反。研究认为这是由于它具有活性的异构体减少了植物根尖游离氨基酸的含量, 所导致的氮代谢和纤维素合成异常影响了多种基因的转录, 从而抑制了根系的生长<sup>[43]</sup>。Ye 等<sup>[44]</sup> 以丙酸类除草剂为模式化合物, 选用水稻、蓝藻为非靶标植物, 分别从对植物生长的影响 (如  $EC_{50}$  值)、植物生理 (如光合作用) 以及细胞形态变化、蓝藻群落变化、氧化损伤、藻毒素释放等方面, 阐述了禾草灵 (diclofop-DC) 对映异构体及其外消旋体对植物的对映体选择性作用, 由其在水稻幼苗的  $EC_{50}$  值可知 *R*-DC 对根的毒性比 *S*-DC 大, 而 *S*-DC 对叶的毒性大于 *R*-DC。Wen 等<sup>[45]</sup> 的最新研究结果显示, 手性除草剂 2,4-滴丙酸 (dichlorprop) 对于小球藻的对映体选择性毒性受壳聚糖影响: 无壳聚糖时, *R*-构型对映体对小球藻的毒性比 *S*-构型的大, 有壳聚糖时则刚好相反。对手性植物生长调节剂咪草烟 (imazethapyr, IM) 的系列研究结果显示, 其不同对映异构体对水稻的形态、体外抗氧化酶、氧化剂标记和基因转录等各项指标的影响均存在很大差异, 其中 *R*-(-)-IM 比 *S*-(+)-IM 对水稻生长的毒性更

大<sup>[46]</sup>。咪草烟对玉米幼苗根部的毒性同样显示出对映体选择性, 其 *R*-(-)-IM 对根生长的影响比 *S*-(+)-IM 更严重<sup>[47]</sup>。

## 5 手性农药在生物体富集方面的对映体选择性

生物体对手性农药的富集和代谢普遍存在对映体差异, 在由低营养级到高营养级的积累过程中, 手性农药的富集放大作用具有对映体选择性。手性农药的对映体选择性富集大都发生在生物体的特定器官中, 例如肝脏<sup>[48]</sup>、肾脏<sup>[49]</sup>、脑组织<sup>[50-51]</sup>等, 这是生物体及其器官内立体选择性降解、代谢、结合、吸收和排泄等过程的综合结果。对于 *o,p'*-DDT 在中国南方多种食用鱼体内富集的研究发现, 多数种类的鱼选择性地富集 (+)-*o,p'*-DDT, 而对于其代谢产物 *o,p'*-DDD, 大多数种类的鱼则选择性地富集 (-)-*o,p'*-DDD<sup>[51]</sup>。也有研究发现, 北极附近的低等生物鳕鱼 *Boreogadus saida* 体内  $\alpha$ -六六六 ( $\alpha$ -HCH) 的对映体比率 (ER) 值接近于 1, 而高等生物北极熊、海豹体内  $\alpha$ -HCH 的 ER 值却明显高于 1, 表明 (+)- $\alpha$ -HCH 更容易在高等生物体内富集<sup>[52]</sup>。对于 (+)- $\alpha$ -HCH 优先积累于脑组织的原因, 目前主要有 3 种解释: 1) 血脑屏障可选择性地允许 (+)- $\alpha$ -HCH 进入脑组织; 2) (-)- $\alpha$ -HCH 在脑组织中优先被选择性地降解; 3) (+)- $\alpha$ -HCH 选择性地被滞留在脑组织中<sup>[53]</sup>。虹鳟鱼对手性农药的摄取和代谢也表现出对映体选择性, 实验表明, 氯丹 (chlordan) 在虹鳟鱼体内代谢过程中, 其 (-)-反式体优先被降解<sup>[54]</sup>。通过对生物体内手性农药 ER 值的监测, 对于了解不同生物体在积累有害物质方面的对映体选择性, 探究对映体的生物毒性效应具有重要意义。

## 6 展望

手性农药的生产和使用量正逐年上升, 在我国, 就农药总量而言, 已有超过 60% 的农药为手性农药, 市场上常用的数百种农药中, 手性农药约占了四分之一<sup>[55]</sup>。由于手性化合物对映体在生物活性、毒性与生理生化等方面的差异, 手性农药的环境安全和健康风险已引起人们的关注, 通过非手性分析得到的农药的毒性可能与实际的生态毒理效应并不完全相符, 因此在研究手性化合物时必须弄清它们对非靶标生物的毒性以及在敏感生态系统中生物降解或生物累积过程中的对映体选择性。

深入研究对映体选择性毒性将为手性农药的环

境安全和人体健康风险评价提供不可或缺的技术支持和科学依据。尽管已有不少国内外科学家开展了相关的工作,但是要得出普遍的规律,还需要更多研究结果的支撑,需要通过化学、生物学等各方面的结合来加强这一领域的研究,尤其是其中与人体健康密切相关的手性农药对映体选择性毒性(如内分泌干扰、神经毒性、免疫毒性等)的研究。只有充分考虑到手性农药的对映体选择性,才能真实、准确地评价其健康风险,从而为相关法规的制定及其正确使用提供依据。

实践证明,手性农药中某些对映异构体的存在不仅会降低药效、污染环境,而且还有可能产生毒副作用,导致药害或抗药性的产生,其具体的分子机理非常复杂,尚有很多问题有待深入研究。想要减少环境中数以万计废弃的化学物质对非靶标生物的不利影响,营造更安全的环境状态,应通过广泛的毒理学研究,明确手性农药中高效、安全的新构型,建立基于对映体选择性毒理学分析的高效、安全的新型农药研究方法。这类可预测对映体选择性的研究方法,可以为手性农药的开发和结构改造奠定理论基础,为我国农药高新技术和绿色新农药创制提供理论指导和技术支持,从而科学引导农药对映体制造商生产出更高效的单一或复合的农药对映体产品。

## 参考文献:

- [1] GOEL A, AGGARWAL P. Pesticide poisoning [J]. *Natl Med J India* 2007, 20(4): 182 - 191.
- [2] LIU Wei-ping(刘维屏). Pesticide Environmental Chemistry(农药环境化学) [M]. Beijing(北京): Chemical Industry Press(化学工业出版社) 2006: 1 - 2.
- [3] NILLOS M G, RODRIGUEZ-FUENTES G, GAN J, et al. Enantioselective acetylcholinesterase inhibition of the organophosphorous insecticides profenofos, fonofos, and crotoxyphos [J]. *Environ Toxicol Chem* 2007, 26(9): 1949 - 1954.
- [4] MIYASHITA M, SHIMADA T, NAKAGAMI S, et al. Enantioselective recognition of mono-demethylated methoxychlor metabolites by the estrogen receptor [J]. *Chemosphere* 2004, 54(8): 1273 - 1276.
- [5] YE J, WU J, LIU W P. Enantioselective separation and analysis of chiral pesticides by high-performance liquid chromatography [J]. *Trends Anal Chem* 2009, 28(10): 1148 - 1163.
- [6] LI L, ZHOU S S, JIN L X, et al. Enantiomeric separation for organophosphorus pesticides by high performance liquid chromatography, gas chromatography and capillary electrophoresis and their application in environmental behavior and toxicity assay [J]. *J Chromatogr B* 2010, 878(17 - 18): 1264 - 1276.
- [7] PEREZ-FERNANDEZ V, GARCIA M A, MARINA M L. Characteristics and enantiomeric analysis of chiral pyrethroids [J]. *J Chromatogr A* 2010, 1217(7): 968 - 989.
- [8] LEWIS D L, GARRISON A W, WOMMACK K E, et al. Influence of environmental changes on degradation of chiral pollutants in soils [J]. *Nature* 1999, 401(28): 898 - 901.
- [9] NILLOS M G, GAN J, SCHLENK D. Chirality of organophosphorus pesticides: analysis and toxicity [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010, 878(17 - 18): 1277 - 1284.
- [10] WONG C S. Environmental fate processes and biochemical transformations of chiral emerging organic pollutants [J]. *Anal Bioanal Chem* 2006, 386(3): 544 - 558.
- [11] SEKHON B S. Chiral pesticides [J]. *J Pestic Sci* 2009, 34(1): 1 - 12.
- [12] LIU W P, GAN J Y, SHNEAK D, et al. Enantioselectivity in environmental safety of current chiral insecticides [J]. *Proc Natl Acad Sci USA (PNAS)* 2005, 102(3): 701 - 706.
- [13] WANG L M, ZHOU S S, LIN K D, et al. Enantioselective estrogenicity of *o,p'*-dichlorodiphenyltrichlor in the MCF-7 human breast carcinoma cell line [J]. *Environ Toxicol Chem* 2009, 28(1): 1 - 8.
- [14] 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): 1003 - 1009.
- [15] JIN Y X, CHEN R J, WANG W Y, et al. Enantioselective induction of estrogen-responsive gene expression by permethrin enantiomers in embryo-larval zebrafish [J]. *Chemosphere* 2009, 74(9): 1238 - 1244.
- [16] WANG L M, LIU W P, YANG C X, et al. Enantioselectivity in estrogenic potential and uptake of bifenthrin [J]. *Environ Sci Technol* 2007, 31(18): 6124 - 6128.
- [17] JIN Y X, WANG W Y, XU C, et al. Induction of hepatic estrogen-responsive gene transcription by permethrin enantiomers in male adult zebrafish [J]. *Aquatic Toxicol* 2008, 88(2): 146 - 152.
- [18] MA Y, CHEN L A, LU X T, et al. Enantioselectivity in aquatic toxicity of synthetic pyrethroid insecticide fenvalerate [J]. *Ecotoxicol Environ Saf* 2009, 72(7): 1913 - 1918.
- [19] XU C, TU W Q, LOU C, et al. Enantioselective separation and zebrafish embryo toxicity of insecticide *beta*-cypermethrin [J]. *J Environ Sci* 2010, 22(5): 738 - 743.
- [20] JIU M Q, ZHANG X F, WANG L J, et al. Developmental toxicity of bifenthrin in embryo-larval stages of zebrafish [J]. *Aquatic Toxicol* 2009, 95(4): 347 - 354.
- [21] XU C, WANG J J, LIU W P, et al. Separation and aquatic toxicity of enantiomers of the pyrethroid insecticide *lambda*-cyhalothrin [J]. *Environ Toxicol Chem* 2008, 27(1): 182 - 187.
- [22] XU C, ZHAO M R, LIU W P, et al. Enantioselective separation and zebrafish embryo toxicity of insecticide acetofenatate [J]. *Chem Res Toxicol* 2008, 21(5): 1050 - 1055.
- [23] JIN Y X, ZHENG S S, FU Z W. Embryonic exposure to cypermethrin induces apoptosis and immunotoxicity in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Fish Shellfish Immun* 2011, 30(4 - 5): 1049 - 1054.
- [24] ESQUIVEL-SENTIES M S, BARRERA I, ORTEGA A, et al. Organophosphorous pesticide metabolite (DEDTP) induces

- changes in the activation status of human lymphocytes by modulating the interleukin 2 receptor signal transduction pathway [J]. *Toxicol Appl Pharm* 2010 248(2): 122 – 133.
- [25] FILBY A L ,NEUPARTH T ,THORPE K L *et al.* Health impacts of estrogens in the environment ,considering complex mixture effects [J]. *Environ Health Perspect* ,2007 ,115 ( 12 ) : 1704 – 1710.
- [26] JIN Y X ,ZHENG S S ,FU Z W. Embryonic exposure to cypermethrin induces apoptosis and immunotoxicity in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Fish Shellfish Immun* ,2011 ,30 ( 4 – 5 ) : 1049 – 1054.
- [27] ZHAO M R ,LIU W P. Enantioselective in the immunotoxicity of the insecticide acetofenatate in an *in vitro* model [J]. *Environ Toxicol Chem* 2009 29(3): 578 – 585.
- [28] ZHAO M R ,CHEN F ,WANG C *et al.* Integrative assessment of enantioselectivity in endocrine disruption and immunotoxicity of synthetic pyrethroids [J]. *Environ pollut* 2010 ,158 ( 3 ) : 1968 – 1973.
- [29] WANG Y S ,TAI K T ,YEN J H. Separation ,bioactivity ,and dissipation of enantiomers of the organophosphorus insecticide fenamiphos [J]. *Ecotoxicol Environ Saf* 2004 57: 346 – 353.
- [30] ZHAO M R ,WANG C ,LIU K K ,*et al.* Enantioselectivity in chronic toxicology and uptake of the synthetic pyrethroid insecticide bifenthrin in *Daphnia magna* [J]. *Environ Toxicol Chem* 2009 28(7): 1475 – 1479.
- [31] AARON W ,BRAD J ,ARTHUR W ,*et al.* Enantioselective chronic toxicity of fipronil to *Ceriodaphnia dubia* [J]. *Arch Environ Contam Toxicol* 2008 54: 36 – 43
- [32] LIU W P ,GAN J Y ,LEE S *et al.* Isomer selectivity in aquatic toxicity and biodegradation of bifenthrin and permethrin [J]. *Environ Toxicol Chem* 2005 24(8): 1861 – 1866.
- [33] RAY D E ,FRY J R. A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides [J]. *Pharmacol Ther* ,2006 ,111 ( 1 ) : 174 – 193.
- [34] HUANG Han-feng( 黄海凤) ,ZHOU Bing( 周炳) ,ZHAO Mei-rong( 赵美蓉) . 拟除虫菊酯类农药对哺乳动物神经毒性的研究进展 [J]. *Chin J Pestic Sci* ( 农药学报) 2007 9( 3 ) : 209 – 214.
- [35] JAY P ,OVERMYER ,DAVID R *et al.* Toxicity of fipronil and its enantiomers to marine and freshwater non-targets [J]. *J Environ Sci Health* 2007 42(5) 471 – 480.
- [36] BRAD J ,AARON T ,ARTHUR W *et al.* Acute enantioselective toxicity of fipronil and its desulfinyl photoproduct to *Ceriodaphnia dubia* [J]. *Environ Toxicol Chem* ,2005 ,24 ( 9 ) : 2350 – 2355.
- [37] LIU W P ,GAN J Y ,LEE S J *et al.* Isomer selectivity in aquatic toxicity and biodegradation of bifenthrin and permethrin [J]. *Environ Toxicol Chem* 2005 24(8): 1861 – 1866.
- [38] LIN K D ,ZHANG F ,ZHOU S S *et al.* Stereoisomeric separation and toxicity of the nematocidal fosthiazate [J]. *Environ Toxicol Chem* 2007 26(11): 2339 – 2344.
- [39] 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.
- [40] 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.
- [41] HU F ,LI L ,WANG C ,*et al.* Enantioselective induction of oxidative stress by permethrin in rat PC12 cells [J]. *Environ Toxicol Chem* 2010 29(3): 683 – 690.
- [42] NILLOS M G ,LIN K D ,GAN J ,*et al.* Enantioselectivity in feipronil aquatic toxicity and degradation [J]. *Environ Toxicol Chem* 2009 28(9): 1825 – 1833.
- [43] COVACI A ,GHEORGHE A ,SCHEPENS P. Distribution of organochlorine pesticides ,polychlorinated biphenyls and  $\alpha$ -HCH enantiomers in pork tissues [J]. *Chemosphere* ,2004 ,56(8): 757 – 766.
- [44] YE J ,ZHANG Q ,ZHANG A P *et al.* Enantioselective effects of chiral herbicide diclofop acid on rice Xiushui 63 seedlings [J]. *Bull Environ Contam Toxicol* 2009 82(1): 85 – 91.
- [45] WEN Y Z ,YUAN Y L ,CHEN H *et al.* Effect of chitosan on the enantioselective bioavailability of the herbicide dichlorprop to *Chlorella pyrenoidosa* [J]. *Environ Sci Technol* ,2010 44(13): 4981 – 4987.
- [46] QIAN H F ,HU H J ,MAO Y Y ,*et al.* Enantioselective phytotoxicity of the herbicide imazethapyr in rice [J]. *Chemosphere* 2009 76(7): 885 – 892.
- [47] ZHOU Q Y ,XU C ,ZHANG Y S ,*et al.* Enantioselectivity in phytotoxicity of herbicide imazethapyr [J]. *J Agric Food Chem* , 2009 57(4): 1624 – 1631.
- [48] OEHME M ,KALLENBORN R ,WIBERG K *et al.* Simultaneous enantioselective separation of chlordane  $\alpha$  nonachlor compound , and *o p'*-DDT in environmental samples using tandem capillary columns [J]. *J High Res Chromatogr* ,1994 ,17(8): 583 – 588.
- [49] KALLENBORN R ,HUHNERFUSS H ,KONIG W A. Enantioselective metabolism of  $\alpha$ -HCH in organs of the eider duck [J]. *Angew Chem Int Ed Eng* ,1991 30(3): 320 – 321.
- [50] YANG D B ,LI X Q ,TAO S *et al.* Enantioselective behavior of  $\alpha$ -HCH in mouse and quail tissues [J]. *Environ Sci Tech* 2010 ,44: 1854 – 1859.
- [51] MENG X Z ,GUO Y ,MAI B X *et al.* Enantiomeric signatures of chiral organochlorine pesticides in consumer fish from South China [J]. *J Agric Food Chem* 2009 57(10): 4299 – 4304.
- [52] WIBERG K ,BIDLEMAN T F. The enantioselective bioaccumulation of chiral chlordane and  $\alpha$ -HCH contaminants in the polar bear food chain [J]. *Environ Sci Tech* 2000 34: 2668 – 2674.
- [53] ULRICH E M ,WILLETT K L ,CAPERELL-GRANT A *et al.* Understanding enantioselective processes: a laboratory rat model for  $\alpha$ -hexachlorocyclohexane accumulation [J]. *Environ Sci Tech* 2001 35(8): 1604 – 1609.
- [54] WONG C S ,LAU F ,CLARK M ,*et al.* Rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) can eliminate chiral organochlorine compounds enantioselectively [J]. *Environ Sci Tech* ,2002 ,36: 1257 – 1262.
- [55] LIAO Yong( 廖永) ,ZHAO Yang( 赵扬) ,PAN Can-ping( 潘灿平) . 手性农药的环境行为研究进展 [J]. *Pestic Sci Admin* ( 农药科学与管理) 2008 29(1): 47 – 53.

( 责任编辑: 唐 静 )