

孕期毒死蜱暴露水平与新生儿体格发育指标的关系

张博雅, 许雨柔, 张济明, 郭剑秋, 齐小娟, 吕沈亮, 常秀丽, 邬春华, 周志俊

复旦大学公共卫生学院/公共卫生安全教育部重点实验室, 上海 200032

DOI 10.13213/j.cnki.jeom.2021.21131

摘要:

[背景] 农药毒死蜱 (CPF) 广泛应用于农业生产, 由此造成的环境污染和人群健康风险受到重视。

[目的] 探究母亲孕期 CPF 暴露水平与新生儿体格发育指标的关系。

[方法] 以江苏射阳小型出生队列 1 100 对母子对为研究对象。由专业助产人员测量新生儿身长、头围和出生体重, 计算体重指数 (BMI) 和重量指数 (PI)。通过问卷调查孕妇的一般人口学特征和孕期信息, 并采集孕妇产前尿样, 采用气相色谱法测定孕妇尿样中 CPF 特异性代谢物 3, 5, 6-三氯-2-吡啶醇 (TCPy) 浓度评估孕妇尿中毒死蜱暴露水平, 并采用广义线性模型评估孕妇暴露水平与新生儿体格发育指标及巨大儿发生风险的关系。

[结果] 本研究中孕妇尿中 TCPy 检出率为 100%, TCPy 肌酐校正浓度范围为 $0.14\sim 135.44 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (以肌酐计, 后同), 中位数 M 及第 25、75 百分位数 (P_{25} , P_{75}) 为 6.96 (4.35 , 11.75) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 几何均值 $7.02 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$; 新生儿的出生体重、身长、头围、BMI、PI 分别为 (3490.49 ± 442.57) g、(51.23 ± 2.35) cm、(34.64 ± 1.45) cm、(13.29 ± 1.41) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、(2.60 ± 0.32) $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, 其中巨大儿 137 例 (12.5%), 本研究发现孕期 TCPy 水平与新生儿 PI [回归系数 (b) = -0.062 , 95% CI : $0.012\sim 0.112$, $P=0.016$]、BMI [b (95% CI): 0.270 ($0.053\sim 0.486$), $P=0.015$] 呈正相关。身长 ($P=0.088$)、BMI ($P=0.033$)、PI ($P=0.013$) 模型性别交互项 P 值均小于交互项检验水准 ($\alpha=0.10$)。性别分层后, 孕妇尿中 TCPy 水平与男性新生儿的 PI [b (95% CI): 0.111 ($0.043\sim 0.179$), $P=0.001$]、BMI [b (95% CI): 0.443 ($0.138\sim 0.748$), $P=0.004$] 正相关; 而在女性新生儿中上述指标的相关均无统计学意义 ($P>0.05$)。

[结论] 孕期 CPF 暴露可能影响宫内发育过程, 且其健康效应可能具有性别差异。

关键词: 毒死蜱; 孕期暴露; 新生儿; 体格发育; 队列研究

Relationship between chlorpyrifos exposure level in pregnancy and neonatal anthropometric indices at birth ZHANG Boya, XU Yurou, ZHANG Jiming, GUO Jianqiu, QI Xiaojuan, LYU Shenliang, CHANG Xiuli, WU Chunhua, ZHOU Zhijun (School of Public Health/Key Laboratory of Public Health Safety of Ministry of Education, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract:

[Background] The organophosphorus pesticide chlorpyrifos (CPF) is widely used in agricultural production, and the resulting environmental pollution and health risk are serious concerns.

[Objective] This study aims to investigate the relationship between CPF exposure level in pregnancy and anthropometric indices of newborns at birth.

[Methods] A total of 1 100 mother-child pairs in Jiangsu Sheyang Mini Birth Cohort Study were enrolled as study subjects. Length, head circumference, and birth weight of the newborns were measured by professional midwives, and body mass index (BMI) and ponderal index (PI) were calculated. A questionnaire survey was conducted to collect maternal socio-demographic characteristics and pregnancy variables. Spot urine samples were collected during pregnancy. Maternal urinary concentrations of 3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol (TCPy, a specific metabolite of CPF) were measured by gas chromatography tandem mass spectrometry. Generalized linear models were used to evaluate the relationships of prenatal exposure to TCPy with anthropometric indices and the risk of macrosomia.

[Results] TCPy was detected in all maternal urine samples. The creatinine-adjusted TCPy levels

组稿专家

周志俊 (复旦大学公共卫生学院), E-mail: zjzhou@fudan.edu.cn
陶芳标 (安徽医科大学), E-mail: fbtiao@ahmu.edu.cn

基金项目

国家自然科学基金 (82073501); 上海市三年行动计划项目 (GWV-10.1-XK11)

作者简介

并列第一作者。
张博雅 (1999—), 女, 本科生;
E-mail: 17301020130@fudan.edu.cn
许雨柔 (1999—), 女, 本科生;
E-mail: 17301020093@fudan.edu.cn

通信作者

张济明, E-mail: zhangjiming@fudan.edu.cn

伦理审批 已获取

利益冲突 无申报

收稿日期 2021-03-30

录用日期 2021-07-15

文章编号 2095-9982(2021)09-0930-06

中图分类号 R12

文献标志码 A

►引用

张博雅, 许雨柔, 张济明, 等. 孕期毒死蜱暴露水平与新生儿体格发育指标的关系 [J]. 环境与职业医学, 2021, 38 (9): 930-935.

►本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21131

Funding

This study was funded.

Correspondence to

ZHANG Jiming, E-mail: zhangjiming@fudan.edu.cn

Ethics approval Obtained

Competing interests None declared

Received 2021-03-30

Accepted 2021-07-15

►To cite

ZHANG Boya, XU Yurou, ZHANG Jiming, et al. Relationship between chlorpyrifos exposure level in pregnancy and neonatal anthropometric indices at birth [J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2021, 38(9): 930-935.

►Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.13213/j.cnki.jeom.2021.21131

ranged from 0.14 to 135.44 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, the median (P_{25}, P_{75}) was 6.96 (4.35, 11.75) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, and the geometric mean was 7.02 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$. The birth weight, body length, head circumference, BMI, and PI of the newborns were (3 490.49 \pm 442.57) g, (51.23 \pm 2.35) cm, (34.64 \pm 1.45) cm, (13.29 \pm 1.41) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$, and (2.60 \pm 0.32) $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, respectively. There were 137 macrosomia cases (12.5%). The results of generalized linear model indicated that the prenatal TCPy level was positively associated with the PI [b (95% CI): 0.062 (0.012-0.112), $P=0.016$] and BMI [b (95% CI): 0.270 (0.053-0.486), $P=0.015$]. The P values for sex-interaction were all lower than the level of significance ($\alpha=0.10$) for body length ($P=0.088$), BMI ($P=0.033$), PI ($P=0.013$) models. In the sex-stratified analysis, the TCPy level was positively associated with PI and BMI in boys [b (95% CI): 0.111 (0.043-0.179), $P=0.001$; b (95% CI): 0.443 (0.138-0.748), $P=0.001$], but no associations were found in girls ($P>0.05$).

[Conclusion] Prenatal CPF exposure may affect intrauterine development, and this health effect may have sex differences.

Keywords: chlorpyrifos; prenatal exposure; newborn; anthropometric development; cohort study

毒死蜱(又名乐斯本, chlorpyrifos, O, O-二乙基-O-[3, 5, 6-三氯-2-吡啶基]磷酸酯, CPF)是一种新型有机磷类农药,因其高效、杀虫谱广、持效期长等特点被广泛用于农业杀虫剂和除草剂,是全世界消费量第四高的农药^[1]。随着CPF的大量使用,环境中的CPF污染问题逐渐引发关注,CPF在水体中有较低的溶解度和较长的半衰期^[2],因此常在土壤、蔬菜及水果等表面富集并残留,造成环境污染问题^[3]。生物监测研究表明,包括孕妇和儿童在内的非职业人群普遍暴露于CPF,主要途径为摄入受污染的食物^[4]。我国于2016年禁止毒死蜱用于蔬菜种植^[5],但由于其有效、便利、低成本等优势,仍在全球范围保持较高的市场份额^[6]。CPF在体内代谢迅速,一项人体志愿者研究表明口服给药后CPF代谢物尿二烷基磷酸酯的表观消除半衰期为15.5 h,而皮肤给药后为30 h^[7]。特异性代谢产物3, 5, 6-三氯-2-吡啶醇(3, 5, 6-trichloro-2-pyridinol, TCPy)经尿液排出体外,尿液中的TCPy水平可作为CPF的暴露标志应用于生物监测工作^[8]。

近年来随着CPF相关研究的逐渐深入,其神经毒性、环境内分泌干扰作用等不良健康效应也逐渐受到重视^[9]。胎儿期是器官发育的重要阶段,宫内发育水平可影响一生的健康,然而目前国内有关孕期CPF暴露与出生结局相关的人群研究较为有限^[10],国外多项关于孕期CPF暴露与新生儿体格指标(包括出生体重、出生身长和头围)之间关联的流行病学研究回顾中表明,不同研究中可能由于暴露水平、暴露时间及数据采集时间不同,CPF暴露的生物标志物与体格指标之间并未存在一致、显著的关联^[11]。前期研究已报道了射阳小型出生队列人群CPF暴露水平及影响因素^[12],本研究基于队列基础,分析孕妇尿样中TCPy浓度与新生儿体格发育指标的关联。

1 对象与方法

1.1 研究对象

射阳小型出生队列自2009年6月15日至2010年1月20日在江苏省射阳县纳入1303名孕妇及其所分娩的新生儿^[13]。本研究所采用的数据取自该队数据库。排除尿样不足或缺失、出生结局数据缺失、问卷信息缺失、双胞胎、严重出生缺陷者,共1100对母子纳入本研究。所有研究对象(监护人)同意参加并签署知情同意书。本研究已通过复旦大学公共卫生学院医学研究伦理委员会审查和批准(编号:IRB#2021-02-0875)。

1.2 新生儿体格检查

新生儿在当地妇产科医院娩出后,由专业助产人员测量身长、头围和出生体重,并计算新生儿的体重指数(body mass index, BMI)和重量指数(ponderal index, PI, 体重以g计,身长以cm计),计算公式为: $I_{\text{BMI}} = \text{体重} / \text{身长}^2 (\text{kg}\cdot\text{m}^{-2})$, $I_{\text{PI}} = 100 \times \text{体重} / \text{身长}^3 (\text{g}\cdot\text{cm}^{-3})$ 。BMI和PI均为反映新生儿身体匀称性的临床指标,两者均在相关研究中应用于评估新生儿营养状况^[14]。新生儿的出生体重等于或大于4000g者定义为巨大儿^[15]。

1.3 尿样采集及检验

采集孕妇分娩前尿液50 mL置于聚丙烯冻存管中,置于-20°C冰箱冻存,并于1周内低温转运至-80°C冰箱内保存。尿样中TCPy测定采用本课题组建立的尿样中酚类化合物气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrometer, GC-MS/MS)检测方法^[16],样品制备过程包括:酸化水解、液液萃取、硅胶SPE柱洗脱净化以及N, O-双(三甲基硅基)三氟乙酰胺[N, O-Bis(trimethylsilyl) trifluoroacetamide, BSTFA]衍生化处理。完成上述预处理过程后进行GC-MS/MS分析, TCPy质量浓度(简称浓度)的方法定量限为0.10 $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,加标

回收率为99%~102%，日间精密度小于11%。

采用除蛋白法肌酐试剂盒(南京建成, 中国)和ELx800酶标仪(BIO-TEK, 美国)测定尿样中肌酐浓度。

1.4 统计学分析

采用均值±标准差描述连续性资料的变量特征, 分类资料采用例数(构成比)描述。新生儿身长($n=1089$)、头围($n=1060$)、BMI($n=1088$)和PI($n=1088$)存在少量数据缺失。TCPy浓度经肌酐校正和对数转换后服从正态分布, 作为自变量纳入各统计模型。采用Spearman检验分析新生儿体格指标与孕妇尿样TCPy浓度间的联系, 采用Mann-Whitney U 秩和检验分析巨大儿/非巨大儿与尿样TCPy浓度间的联系。应用广义线性模型以新生儿出生时的身长、体重、头围、BMI、PI和巨大儿为应变量分析CPF暴露水平对新生儿体格指标的影响, 将孕妇年龄(岁)、孕前BMI($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)、孕期增重(kg)、孕周(周)、受教育程度(初中及以下/高中及以上)、孕期被动吸烟情况(是/否)、家庭年收入(30000元及以上/30000元以下)、新生儿性别(男/女)作为协变量纳入分析模型。因毒死蜱等有机磷类农药所具有的环境内分泌干扰作用多具有性别差异^[17], 模型中纳入TCPy与性别的交互项以检验孕期母亲尿中TCPy浓度与新生儿体格指标的关联是否存在性别差异, 同时按性别分层分别研究不同性别之间CPF暴露水平对体格指标影响的差异。数据分析采用SPSS 25.0软件(IBM, 美国), 所有检验均为双侧检验, 除性别交互项检验水准 $\alpha=0.10$ 外, 其余检验水准均为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象特征

1100例孕妇年龄为(26.06±5.42)岁, 孕前BMI为(21.40±2.78) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。63.9%孕妇为初中及以下学历, 48.7%的孕妇所在家庭环境存在被动吸烟, 54.3%的家庭年收入大于30000元。86.0%的新生儿为首产, 分娩方式中剖宫产占64.4%, 新生儿的出生体重、身长、头围、BMI、PI分别为(3490.49±442.57)g、(51.23±2.35)cm、(34.64±1.45)cm、(13.29±1.41) $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 、(2.60±0.32) $\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$ 。巨大儿共137例, 占新生儿总数的12.5%。

2.2 孕妇尿中TCPy浓度水平

先前本课题组研究中已报道研究人群尿中TCPy浓度及影响因素^[12], 本研究纳入的1100份孕晚期

尿液样品中, 100%检出TCPy, 肌酐校正浓度范围为0.14~135.44 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (以肌酐计, 后同), 中位值6.96 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 四分位区间(4.35, 11.76) $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$, 几何均值7.02 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。

2.3 孕妇尿TCPy浓度与新生儿体格指标间的关系

如表1所示, 尿样中TCPy浓度与新生儿出生体重($P=0.001$)、头围($P=0.004$)、BMI($P<0.001$)、PI($P<0.001$)呈正相关; 经肌酐校正后TCPy浓度仅与新生儿的BMI($P=0.002$)和PI($P<0.001$)呈正相关, 而与出生体重、身长、头围和巨大儿发生之间的相关无统计学意义。

表1 孕妇尿TCPy浓度与新生儿体格发育指标间的Spearman相关分析

Table 1 Spearman correlation between TCPy levels in urine samples of pregnant women and neonatal anthropometric indices

指标 Index	例数 n	尿TCPy浓度 Urinary TCPy concentration		尿TCPy肌酐校正浓度 Creatinine-adjusted urinary TCPy concentration	
		r_s	P	r_s	P
出生体重 Birth weight	1100	0.099	0.001	0.032	0.288
非巨大儿* Non-macrosomia	963	—	0.573	—	0.573
巨大儿* Macrosomia	137	—	0.573	—	0.573
身长 Length	1089	0.027	0.374	-0.036	0.235
头围 Head circumference	1060	0.089	0.004	-0.002	0.956
BMI	1088	0.125	<0.001	0.094	0.002
PI	1088	0.105	<0.001	0.109	<0.001

[注]*: Mann-Whitney U 秩和检验。

[Note]*: Mann-Whitney U rank sum test.

如表2所示, 广义线性模型结果表明, 孕妇尿中TCPy浓度水平与新生儿BMI[回归系数 b 及其95%CI为0.270(0.053~0.486), $P=0.015$]、PI [b (95%CI)为0.062(0.012~0.112), $P=0.016$]呈正相关, 而与出生体重、身长、头围及巨大儿发生的相关均无统计学意义。各模型加入性别交互项后, 身长($P=0.088$)、BMI($P=0.033$)、PI($P=0.013$)模型的性别交互项有统计学意义($\alpha=0.10$)。性别分层后, 男性新生儿模型中TCPy浓度水平与BMI呈正相关 [b (95%CI)为0.443(0.138~0.748), $P=0.004$], 与PI也呈正相关 [b (95%CI)为0.111(0.043~0.179), $P=0.001$]; 而在女性新生儿中并未观察到孕期TCPy浓度水平与出生体重、身长、头围、BMI、PI及巨大儿发生之间的相关有统计学意义。

表2 孕期 CPF 暴露水平与新生儿体格发育指标间的广义线性模型分析结果 (n=1 099)

Table 2 The results of generalized linear model of CPF exposure levels during pregnancy and neonatal anthropometric indices (n=1 099)

项目 (Item)	全体 (Total)			男孩 (Boy)		女孩 (Girl)		无协变量模型 (Unadjusted model)	
	b (95% CI)	P	P _{性别交互}	b (95% CI)	P	b (95% CI)	P	b (95% CI)	P
出生体重 Birth weight	36.835 (-28.259~101.929)	0.267	0.605	47.608 (-48.244~143.460)	0.330	28.795 (-58.138~115.728)	0.516	5.203 (-95.388~105.795)	0.919
身长 Length	-0.238 (-0.601~0.126)	0.200	0.088	-0.476 (-0.983~0.031)	0.066	0.009 (-0.513~0.001)	0.972	-0.073 (-0.610~0.464)	0.789
头围 Head circumference	0.059 (-0.164~0.283)	0.603	0.748	-0.009 (-0.336~0.318)	0.957	0.127 (-0.177~0.430)	0.413	0.059 (-0.275~0.393)	0.730
BMI	0.270 (0.053~0.486)	0.015	0.033	0.443 (0.138~0.748)	0.004	0.110 (-0.195~0.415)	0.479	0.045 (-0.279~0.368)	0.787
PI	0.062 (0.012~0.112)	0.016	0.013	0.111 (0.043~0.179)	0.001	0.015 (-0.059~0.089)	0.685	0.103 (0.002~0.203)	0.855
巨大儿发生 Macrosomia	-0.355 (-1.870~1.161)	0.646	0.408	0.109 (-0.505~0.724)	0.727	0.545 (-0.365~1.456)	0.241	0.128 (-0.351~0.608)	0.560

[注] 模型调整混杂因素：孕妇年龄、孕前 BMI、家庭年收入、孕妇学历、孕期吸烟情况、新生儿性别、孕周、胎次以及交互作用 (性别×TCPy 水平)。
[Note] The models are adjusted for maternal age, pre-pregnancy BMI, household annual income, maternal education, smoking during pregnancy, newborn's sex, pregnancy week, parity, and interaction (sex×TCPy level).

3 讨论

本研究基于射阳小型出生队列，以 GC-MS/MS 测定孕妇尿样中有机磷类农药 CPF 的特异性代谢产物 TCPy 浓度水平，分析其与新生儿体格发育指标间的关系，发现孕妇孕期尿 TCPy 浓度与新生儿 BMI 和 PI 的正相关结果在男女性新生儿中存在差异。

本研究孕妇尿中全部检出 TCPy，表明研究地区孕妇普遍暴露于 CPF 农药。与国外同类研究相比，本研究地区孕期尿样 TCPy 检出率 (100%) 和负荷水平 [中位值 (M) 6.96 μg·g⁻¹，几何均值 (G_M) 7.02 μg·g⁻¹] 高于孟加拉国 [97.9%，G_M (3.17 μg·g⁻¹)]^[18]、丹麦 [90.4%，M (1.61 μg·L⁻¹)]^[19] 和美国波多黎各 [81.4%，M (3.2 μg·L⁻¹)]^[20]，这可能与不同地区的孕妇生活方式、居住环境等不同，以及各地环境中 CPF 污染情况以及相关法规不同有关。

本研究发现射阳小型出生队列孕妇孕期 CPF 暴露水平与新生儿 BMI 和 PI 呈正相关，提示孕期 CPF 暴露可能影响宫内发育过程。毒死蜱等有机磷农药可通过抑制胆碱酯酶，提高乙酰胆碱对子宫收缩的刺激作用，影响宫内发育过程^[21]。动物实验中发现怀孕小鼠 CPF 暴露引起子代 COX2 基因与相关蛋白表达上升^[22]，进而影响胎儿内分泌调节的机制，促进胎儿生长发育^[23]。亦有报道 CPF 及 TCPy 可以促进分化的 3T3-L1 前脂肪细胞的数量增加，脂质滴储存能力增强，进而促进脂肪形成过程^[24]。

多项人群流行病学研究探讨了孕期 CPF 暴露可能对新生儿体格发育有影响，但结果并不一致。Wohlfahrt-Veje 等^[25]在对欧洲人群的研究中报道妇女在孕早期 CPF 等农药暴露会导致新生儿的出生体重

和胎龄体重明显降低。Zhao 等^[26]报道了相似的结果，纽约研究人群中孕妇暴露 CPF 水平与新生儿 BMI 负相关，但与 PI 关联无统计学意义；而本研究中 CPF 暴露与婴儿出生体重无关联，但与 BMI、PI 均呈正相关。有研究表明脐带血浆中 CPF 水平与出生体重和身长之间呈负相关^[27-28]，但欧登塞儿童队列 (OCC) 并未观察到母亲尿样中 TCPy 等农药代谢产物的浓度与新生儿出生指标间的关联^[29]。本研究结果与上述研究不尽相同，可能与不同研究在队列人群、暴露水平、研究设计、样本量及地域人种等因素的差异有关。

本研究发现 TCPy 水平与性别交互项在以身长、PI 和 BMI 为应变量的广义线性模型中有统计学意义，且相关结果在性别分层模型中存在差异，这一结果提示 CPF 宫内暴露的健康效应可能存在性别差异。Guo 和 De Felice 等^[30-31]均报道了男孩对孕期 CPF 暴露更为敏感。近年来研究表明有机磷农药可通过干扰性激素合成，影响下丘脑-垂体-性腺轴等机制诱导生殖毒性，具体表现为类雌激素/抗雄激素效应^[32]，这可能可以解释 CPF 暴露对新生儿的影响存在一定的性别差异，在男孩中暴露水平与 PI 和 BMI 的相关性比女孩更加显著。此外，Lassiter 等^[33]发现在宫内暴露于 CPF 的子代雄性大鼠断奶后出现体重增加并具有统计学意义，而子代雌性大鼠的体重并无统计学差异，提示产前 CPF 暴露在导致子代肥胖中存在性别差异，与本研究结果一致。

本研究以队列随访人群为基础，以较大的样本量评估孕期 CPF 暴露与新生儿出生结局的相关性，先进的 GC-MS/MS 方法实现了测定孕妇尿样中 TCPy 水平的高检出率，为应用广义线性模型探究孕期 CPF 暴露

水平与出生结局间的关系奠定了基础。但本研究仍存在局限性,单一的研究地点限制了研究结果的外推,CPF较短的半衰期使采用单点尿样评估暴露水平的方法存在暴露错分的风险。

综上所述,孕期CPF暴露与新生儿体格发育指标存在关联,CPF水平与新生儿BMI、PI呈正相关,性别分层后在男孩中发现与BMI及PI存在正向关联,而与女孩并无明显的相关性。本研究及国内外研究结果可为我国毒死蜱健康风险评估及农药使用制度的制定提供一定的依据,基于宫内CPF暴露对儿童健康的不良影响,建议监管部门加强对农药环境暴露及食品残留的管控力度,加强宣教,提高孕妇的防护意识,从而保障胎儿的健康成长。

参考文献

- [1] SHARMA S, SINGH P, CHADHA P, et al. Toxicity assessment of chlorpyrifos on different organs of rat : exploitation of microbial-based enzymatic system for neutralization [J] . Environ Sci Pollut Res, 2019, 26 (29) : 29649-29659.
- [2] SHARMA S, SINGH P B, CHADHA P, et al. Chlorpyrifos pollution : its effect on brain acetylcholinesterase activity in rat and treatment of polluted soil by indigenous *Pseudomonas* sp. [J] . Environ Sci Pollut Res, 2017, 24 (1) : 381-387.
- [3] 张凯, 马利民. 毒死蜱的环境污染及其降解研究综述 [J] . 山东化工, 2020, 49 (7) : 67-69.
ZHANG K, MA L M. Review on environmental pollution and degradation of chlorpyrifos [J] . Shandong Chem Ind, 2020, 49 (7) : 67-69.
- [4] LIU P, WU CH, CHANG XL, et al. Assessment of chlorpyrifos exposure and absorbed daily doses among infants living in an agricultural area of the Province of Jiangsu, China [J] . Int Arch Occup Environ Health, 2014, 87 (7) : 753-762.
- [5] 中华人民共和国农业部公告 第2032号 [EB/OL] . [2021-03-20] . http://www.moa.gov.cn/nybg/b/2014/dyq/201712/t20171219_6104266.htm.
Announcement No. 2032 of the Ministry of Agriculture of the People's Republic of China [EB/OL] . [2021-03-20] . http://www.moa.gov.cn/nybg/b/2014/dyq/201712/t20171219_6104266.htm.
- [6] 秦恩昊. 杀虫剂全球市场情况、出口现状及未来趋势分析 [J] . 农药市场信息, 2020 (16) : 33-36.
QIN E H. Analysis of the global market, export status and future trends of pesticides [J] . Pestic Market News, 2020 (16) : 33-36.
- [7] GRIFFIN P, MASON H, HEYWOOD K, et al. Oral and dermal absorption of chlorpyrifos : a human volunteer study [J] . Occup Environ Med, 1999, 56 (1) : 10-13.
- [8] FARAHAT FM, ELLISON CA, BONNER MR, et al. Biomarkers of chlorpyrifos exposure and effect in Egyptian cotton field workers [J] . Environ Health Perspect, 2011, 119 (6) : 801-806.
- [9] 邱胜男, 赵倩倩, 方静, 等. 有机磷农药对动物毒性作用的研究进展 [J] . 饲料工业, 2020, 41 (23) : 58-64.
QIU S N, ZHAO Q Q, FANG J, et al. Research progress on the toxicity of organophosphorus pesticides on animals [J] . Feed Ind, 2020, 41 (23) : 58-64.
- [10] 徐庆华. 妇女早孕期有机磷农药暴露与胎儿发育的相关性研究 [D] . 昆明: 昆明医科大学, 2020.
XU Q H. The associations between maternal exposure to organophosphate pesticide during early pregnancy and fetal development [D] . Kunming : Kunming Medical University, 2020.
- [11] MINK PJ, KIMMEL CA, LI AA. Potential effects of chlorpyrifos on fetal growth outcomes : implications for risk assessment [J] . J Toxicol Environ Health, Part B, 2012, 15 (4) : 281-316.
- [12] 于海星, 吕沈亮, 郭剑秋, 等. 孕妇毒死蜱暴露水平评估及影响因素分析 [J] . 环境与健康杂志, 2015, 32 (9) : 798-802.
YU H X, LÜ S L, GUO J Q, et al. Exposure assessment and influencing factors of chlorpyrifos among pregnant women living in a county of Jiangsu province [J] . J Environ Health, 2015, 32 (9) : 798-802.
- [13] QI X, ZHENG M, WU C, et al. Urinary pyrethroid metabolites among pregnant women in an agricultural area of the Province of Jiangsu, China [J] . Int J Hyg Environ Health, 2012, 215 (5) : 487-495.
- [14] 宗心南, 李辉, 张亚钦, 等. 中国不同出生胎龄新生儿体重身长比、体质指数和重量指数的参照标准及生长曲线 [J] . 中华儿科杂志, 2021, 59 (3) : 181-188.
ZONG X N, LI H, ZHANG Y Q, et al. Reference values and growth curves of weight/length, body mass index, and ponderal index of Chinese newborns of different gestational ages [J] . Chin J Pediatr, 2021, 59 (3) : 181-188.
- [15] 李裕. 226例巨大儿临床分析 [J] . 贵阳医学院学报, 2001, 26 (6) : 494-496, 498.
LI Y. An clinical analysis of 226 macrosomia cases [J] . J

- Guiyang Med Coll, 2001, 26 (6) : 494-496, 498.
- [16] LU D, FENG C, WANG D, et al. Analysis of twenty phenolic compounds in human urine : hydrochloric acid hydrolysis, solid-phase extraction based on K_2CO_3 -treated silica, and gas chromatography tandem mass spectrometry [J]. Anal Bioanal Chem, 2015, 407 (14) : 4131-4141.
- [17] WEI B, O'CONNOR R, GONIEWICZ M, et al. Association between urinary metabolite levels of organophosphorus flame retardants and serum sex hormone levels measured in a reference sample of the US general population [J]. Expo Health, 2020, 12 (4) : 905-916.
- [18] JAACKS LM, DIAO N, CALAFAT AM, et al. Association of prenatal pesticide exposures with adverse pregnancy outcomes and stunting in rural Bangladesh [J]. Environ Int, 2019, 133 : 105243.
- [19] DALSAGER L, FAGE-LARSEN B, BILENBERG N, et al. Maternal urinary concentrations of pyrethroid and chlorpyrifos metabolites and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) symptoms in 2-4-year-old children from the Odense Child Cohort [J]. Environ Res, 2019, 176 : 108533.
- [20] CASTORINA R, BRADMAN A, FENSTER L, et al. Comparison of current-use pesticide and other toxicant urinary metabolite levels among pregnant women in the CHAMACOS cohort and NHANES [J]. Environ Health Perspect, 2010, 118 (6) : 856-863.
- [21] ESKENAZI B, HARLEY K, BRADMAN A, et al. Association of *in utero* organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population [J]. Environ Health Perspect, 2004, 112 (10) : 1116-1124.
- [22] 张群峰, 何浣滢, 廖云豪, 等. 母源毒死蜱暴露对子代小鼠海马 COX2、CREB 和 BDNF mRNA 及蛋白表达的影响 [J]. 神经药理学报, 2019, 9 (6) : 1-5.
- ZHANG QF, HE HY, LIAO YH, et al. The effects of maternal chlorpyrifos exposure on the expression of COX2, CREB and BDNF in hippocampus of offspring mice [J]. Acta Neuropharmacol, 2019, 9 (6) : 1-5.
- [23] 李旻, 邹丽. 前列腺素 E_2 与胎儿宫内发育及分娩 [J]. 实用医学进修杂志, 2001, 29 (4) : 196-200, 213.
- LI M, ZOU L. Prostaglandin E_2 and fetal development and delivery [J]. J Pract Train Med, 2001, 29 (4) : 196-200, 213.
- [24] BLANCO J, GUARDIA-ESCOTE L, MULERO M, et al. Obesogenic effects of chlorpyrifos and its metabolites during the differentiation of 3T3-L1 preadipocytes [J]. Food Chem Toxicol, 2020, 137 : 111171.
- [25] WOHLFAHRT-VEJE C, MAIN KM, SCHMIDT IM, et al. Lower birth weight and increased body fat at school age in children prenatally exposed to modern pesticides : a prospective study [J]. Environ Health, 2011, 10 (1) : 79.
- [26] ZHAO Q, GADAGBUI B, DOURSON M. Lower birth weight as a critical effect of chlorpyrifos : a comparison of human and animal data [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2005, 42 (1) : 55-63.
- [27] PERERA FP, RAUH V, TSAI WY, et al. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population [J]. Environ Health Perspect, 2003, 111 (2) : 201-205.
- [28] WHYATT RM, RAUH V, BARR DB, et al. Prenatal insecticide exposures and birth weight and length among an urban minority cohort [J]. Environ Health Perspect, 2004, 112 (10) : 1125-1132.
- [29] DALSAGER L, CHRISTENSEN LE, KONGSHOLM MG, et al. Associations of maternal exposure to organophosphate and pyrethroid insecticides and the herbicide 2, 4-D with birth outcomes and anogenital distance at 3 months in the Odense Child Cohort [J]. Reprod Toxicol, 2018, 76 : 53-62.
- [30] GUO J, ZHANG J, WU C, et al. Associations of prenatal and childhood chlorpyrifos exposure with Neurodevelopment of 3-year-old children [J]. Environ Pollut, 2019, 251 : 538-546.
- [31] DE FELICE A, GRECO A, CALAMANDREI G, et al. Prenatal exposure to the organophosphate insecticide chlorpyrifos enhances brain oxidative stress and prostaglandin E_2 synthesis in a mouse model of idiopathic autism [J]. J Neuroinflammation, 2016, 13 (1) : 149.
- [32] 王汝平, 王军, 孙长青, 等. 有机磷农药类雌 / 抗雄激素效应研究进展 [J]. 海洋科学, 2014, 38 (12) : 128-135.
- WANG RP, WANG J, SUN CQ, et al. Research progress of estrogenic/anti-androgenic activity induced by organophosphorus pesticides [J]. Mar Sci, 2014, 38 (12) : 128-135.
- [33] LASSITER TL, BRIMIJOIN S. Rats gain excess weight after developmental exposure to the organophosphorothionate pesticide, chlorpyrifos [J]. Neurotoxicol Teratol, 2008, 30 (2) : 125-130.

(英文编辑 : 汪源 ; 责任编辑 : 丁瑾瑜)