

- [25] Tarazona JV, Courtmarques D, Tiramani M, et al. Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC [J]. Arch Toxicol, 2017, 91 (8): 2723-2743.
- [26] Coalova I, Ríos d M MC, Chauhan G. Influence of the spray adjuvant on the toxicity effects of a glyphosate formulation [J]. Toxicol In Vitro, 2014, 28 (7): 1306-1311.
- [27] Eddleston M, Street JM, Self I, et al. A role for solvents in the toxicity of agricultural organophosphorus pesticides [J]. Toxicology, 2012, 294 (2-3): 94-103.
- [28] Cavas T. In vivo genotoxicity evaluation of atrazine and atrazine-based herbicide on fish *Carassius auratus* using the micronucleus test and the comet assay [J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49 (6): 1431-1435.
- [29] Siviková K, Dianovský J. Cytogenetic effect of technical glyphosate on cultivated bovine peripheral lymphocytes [J]. Int J Hyg Environ Health, 2006, 209 (1): 15-20.

莠去津的毒理学特性

谢广云¹, 温亚男¹, 王全凯¹, 谭枫², 许建宁¹

(1. 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050; 2. 中国疾病预防控制中心, 北京 102206)

摘要: 莠去津 (atrazine) 是一种世界范围内广泛使用的三嗪类除草剂, 大量用于玉米、高粱、咖啡、小麦、甘蔗等田地及针叶林地和草坪, 而且每年的使用量不断递增。本文以现有的毒理学资料为依据, 对莠去津的急性和慢性毒性、生殖发育毒性、遗传毒性、毒代动力学、神经毒性、免疫毒性和人群研究等作简要综述, 拟为制订我国的莠去津职业卫生标准和保护接触者健康提供参考。

关键词: 莠去津; 除草剂; 毒性作用; 农药

中图分类号: R994.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-221X(2018)05-0371-04 **DOI:** 10.13631/j.cnki.zggyyx.2018.05.022

Toxicological characteristics of atrazine

XIE Guang-yun*, WEN Ya-nan, WANG Quan-kai, TAN Feng, XU Jian-ning

(* . National Institute of Occupational Health and Poison Control, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China)

Abstract: Atrazine is one of the triazine herbicides widely used in the world, especially in fields of corn, sorghum, coffee, wheat, sugarcane, in coniferous forest and lawn, the annual consumption increased year by year. This paper summarized the acute and chronic toxicity, the basic toxicities on reproduction, development, heredity, nerve, immune, etc., of atrazine, as well as its toxicokinetics and some research data from human bodies. Thereby provides some reference for formulating occupational hygienic standard and protecting contact persons' health.

Key words: atrazine; herbicide; toxicity; pesticides

莠去津 (atrazine) 是三嗪类除草剂。1958年由瑞士 Geigy 公司研制开发, 1958年在瑞士申请获得专利。由于该除草剂具有除草效果好、应用农作物安全、价格低廉等特点, 一经面世就成为世界范围内广泛应用的除草剂之一。我国从20世纪80年代初开始使用, 近年来使用面积不断扩大。

研究发现莠去津低剂量长期接触可对哺乳动物的生殖系统、免疫系统、神经系统、内分泌系统产生影响。莠去津慢性动物试验中动物出现生化指标异常和乳腺肿瘤^[1]。人群长期接触莠去津农药可能会产生潜在的健康损害, 特别是职业接触人群。为了更好地了解莠去津的健康风险, 加强对农药的管理, 保证广大劳动者的身体健康, 本文根据现有的相关文献, 对莠去津的生物毒性作用及各国制定卫生标准情况做一综述。

1 莠去津的理化性质

莠去津纯品为白色晶体, 化学名称为 2-氯-4-乙胺基-6-异丙胺基-1,3,5-三嗪, 为三嗪类化合物。CAS号 1912-24-9, 分子式 $C_8H_{14}ClN_5$, 相对分子质量 215.69, 密度 1.23 g/cm^3 (22°C), 熔点 $173 \sim 175^\circ\text{C}$, 蒸汽压 0.039 mPa (25°C); 溶解性: 难溶于水 (70 ppm, 25°C)、乙醚 (12 000 ppm, 25°C)、甲醇 (18 000 ppm, 25°C) 和氯仿 (52 000 ppm, 25°C); 禁配物为强酸、强碱。

2 莠去津的毒理学研究

2.1 急性、亚急性毒性

莠去津属于低毒类, 大鼠急性经口 $LD_{50} > 1\ 869 \text{ mg/kg}$, 大鼠急性经皮 $LD_{50} > 2\ 000 \text{ mg/kg}$, 家兔急性经皮 LD_{50} 为 $7\ 550 \text{ mg/kg}$, 大鼠急性吸入 $LC_{50} > 5.8 \text{ mg/L}$; 莠去津对家兔皮肤和眼睛均无刺激性; 对豚鼠皮肤无致敏性。在新西兰兔亚急性经皮毒性试验中, 每天经皮染毒 6 h 莠去津, 共持续 25 d, 染毒剂量为 0、10、100 和 $1\ 000 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。1 000 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 剂量组动物可见摄食量和平均体重降低, 脾脏重量增加, 红细胞计数和血球容积比降低。莠去津的新西兰兔亚急性经皮毒性试验

收稿日期: 2018-04-11; 修回日期: 2018-08-29

基金项目: 国家卫生标准项目 (编号: 20150715)

作者简介: 谢广云 (1966—), 女, 主任技师, 硕士, 研究方向: 毒理学。

通信作者: 许建宁, 博士, 研究员, 硕士生导师, E-mail: jnx999@263.net。

NOAEL 为 100 mg/(kg·d)^[1]。

2.2 亚慢性毒性

莠去津的亚慢性(92 d)经口毒性试验结果表明,SD大鼠染毒0、10、50和500 ppm莠去津(雄性染毒剂量相当于0、0.6、3.3和34 mg/(kg·d),雌性染毒剂量相当于0、0.659、3.35和35.3 mg/(kg·d),最高剂量组动物的体重和脾脏含铁血黄素均降低,大鼠亚慢性毒性试验NOAEL为3.3 mg/(kg·d)^[1]。

2.3 慢性毒性/致癌性

Stevens等^[2]的莠去津两年经口毒性实验结果显示,雄性和雌性SD大鼠每日按0、10、70、500和1 000 ppm[相当于0、0.5、3.5、25和50 mg/(kg·d)]喂饲,两组大鼠最高剂量时均可见体重和进食量下降;25 mg/(kg·d)剂量组雄性大鼠未观察到组织病理学改变,而雌性动物可见骨髓粒细胞增生和脾脏髓质造血功能异常;50 mg/(kg·d)剂量组雌性大鼠的血红蛋白、红细胞比容、红细胞数、血清葡萄糖均降低。EPA资料显示25 mg/(kg·d)剂量组除了组织病理学改变外,雌性大鼠还出现肌肉退化,膀胱和肾脏一过性细胞增生,雄性大鼠出现肌肉退化、前列腺增生,肾结石和乳腺增生;此外,乳腺癌的发生存在剂量-反应关系,莠去津两年经口毒性试验致癌性的NOAEL为3.5 mg/(kg·d)。

Stevens等^[3]给正常和切除卵巢的SD大鼠喂饲莠去津104周,剂量分别为0、25、50、70和400 ppm,未发现切除卵巢的大鼠乳腺肿瘤发病率增加。50、400 ppm剂量组动物乳腺肿瘤和乳腺癌的发生率增加并有统计学意义,但25、70 ppm剂量组未发现,故Stevens等认为SD大鼠乳腺肿瘤的发生率增加与动物种属、性别本身内源性雌激素和催乳素增加具有相关性,这种影响与人类不具有生物学相关性。

Wetzel等^[4]进行了莠去津两年经口毒性实验,总计344只雄性和雌性Fisher大鼠分别喂饲0、10、70、200和400 ppm,雄性大鼠染毒剂量相当于0、0.49、3.43和9.87 mg/(kg·d),雌性染毒剂量相当于0、0.61、4.35、12.71和26.18 mg/(kg·d)。最高剂量组大鼠出现体重降低和增加,雄性和雌性动物的肿瘤发生率均未见增加,莠去津两年经口毒性试验的NOAEL为3.43 mg/(kg·d)。

在莠去津52周狗慢性毒性实验中^[1],分别喂饲0、15、150和1000 ppm,相当于0、0.48、4.97和33.65 mg/(kg·d),中、高剂量组均出现体重和摄食量降低,且高剂量组雌性动物出现心脏重量下降和雄性动物肝脏重量增加;此外,高剂量组动物还观察到心电图改变、心房扩张和心肌溶解,莠去津狗慢性毒性试验的NOAEL为4.97 mg/(kg·d)。

Thakur^[5]和Stevens^[2]等91周莠去津CD-1小鼠致癌性实验,分别喂饲0、10、300、1500和3000 ppm,相当于雄性/雌性染毒剂量为0/0、1.4/1.6、38.4/47.9、194.0/246.9和385.7/482.7 mg/(kg·d),结果显示,与对照组相比未见肿瘤发生率增加;最高剂量组雌雄小鼠均出现体重和摄食量降低,心脏血栓增加,红细胞、红细胞比容和血红蛋白浓度降低,雌性小鼠脑和肾脏重量减轻及中性粒细胞和淋巴细胞减少,

莠去津CD-1小鼠致癌性试验的NOAEL为43 mg/(kg·d)。

2.4 生殖和发育毒性

在莠去津SD大鼠二代繁殖试验中,最大喂饲浓度500 ppm,相当于25 mg/(kg·d)染毒剂量,未见生殖毒性效应。SD大鼠妊娠第6~15天染毒0、10、20、70和700 mg/(kg·d)及新西兰兔妊娠第7~19天喂饲0、1、5、75 mg/(kg·d)的莠去津,均未发现致畸性或胚胎毒性^[6]。Hovey^[7]等在大鼠妊娠第13~19天染毒0、6.5、50或100 mg/(kg·d)莠去津,未见对子代发育有影响。Cummings^[8]等在Holtzman、SD、Long-Evans和Fisher 344四种大鼠妊娠1~8 d,经口喂饲0、50、100和200 mg/(kg·d)莠去津,Fisher 344大鼠100和200 mg/(kg·d)剂量组出现着床数减少;Holtzman大鼠200 mg/(kg·d)剂量组出现着床数减少和血清中孕酮的减少。Rayner^[9]等对妊娠15~19 d Long-Evans大鼠灌胃100 mg/(kg·d)剂量莠去津,在产后第1天有一半仔鼠交叉抚育,可见雄性仔鼠出现包皮分离延缓、前列腺重量增加等中毒症状。Foradori^[10]等经口灌胃成年Wistar大鼠莠去津4 d,剂量分别为50、100和200 mg/(kg·d),动物出现与排卵相关的黄体酮和促排卵素均显著减少。Eldridge^[11]等SD大鼠经口染毒莠去津6个月,浓度为400 ppm组导致动物发情期延长,50 ppm组未观察到发情周期延长和体重变化,SD大鼠经口染毒莠去津6个月的NOAEL为50 ppm,相当于3.3 mg/(kg·d)。

2.5 遗传毒性

在体外哺乳动物细胞染色体畸变试验中,有或无代谢活化条件下,莠去津均无致突变作用^[12];莠去津的中国仓鼠卵巢细胞姐妹染色体交换试验结果为阴性;在果蝇伴性隐性致死试验中,未见莠去津诱发隐性致死突变增加。Jr^[13]等发现小鼠经口染毒1 500~2 000 mg/(kg·d)莠去津能够引起小鼠骨髓细胞染色体断裂,且具有显性致死作用(精子畸变)。

2.6 吸收、分布、代谢和排泄

目前,三嗪类除草剂吸收、分布、代谢等作用机制的研究有限,主要是在碳水化合物代谢上。氯化s-三嗪通过阻断生糖来抑制淀粉蓄积^[14],含有甲氧基和甲硫基的s-三嗪也有类似的作用。s-三嗪通过激活磷酸-苯基丙酮酸羧化酶影响三羧酸循环,导致消除蔗糖和甘油酸生成天冬氨酸及苹果酸。

s-三嗪类除草剂在动物组织和体液中存留时间较短,主要通过尿液和粪便排出体外。已有研究报道,大鼠染毒莠去津72 h后,65.5%放射性标记的莠去津存在于尿液中,20.3%在粪便中,只有不足0.1%经气体呼出;组织分析显示,高浓度染毒组主要蓄积于肝脏、肾脏和肺脏中,而低浓度染毒组蓄积于肌肉和脂肪中^[15]。Robbins^[16]等发现同位素标记的扑灭津能从山羊乳汁中分泌,约8 h后,在尿液中能检测到43%,粪便中检测到41.5%,乳汁中能检测到的最高浓度为1.5 ppm;72 h后,在血液、大脑、心脏、肾脏、肝脏、肺、肌肉、脾脏和乳房里均可检测到放射性标记的扑灭津及其代谢产物,在大网膜脂肪或肾脏脂肪中未检测到放射性物质的存在。Hutson^[14]等用¹⁴C-环标记草净津,4 d后尿液排泄约40%,粪便排泄约47%,仅有3%留在体内。

Bakke 等^[17]用放射性标记扑灭津定量染毒, 12 d 后在大鼠组织中还可检测到标记物; 标记环丙津定量染毒, 72 h 后, 大鼠体内放射性标记物仍有 7.5%。非氯化 *s*-三嗪比氯化 *s*-三嗪排除的更快。定量染毒 72 h 后, 大鼠组织内放射性¹⁴C-标记过的莠去津、扑灭通、密草通、莠灭净及其羟基苯丙酮和它的两个二烷基类似物水平很低或根本检测不到。

2.7 神经毒性

Belloni 等^[18]的研究显示, 用莠去津染毒孕期及哺乳期母鼠, 观察 2~15 d 的仔鼠行为反射指标, 对照组与莠去津染毒组仔鼠在出生质量、抓握反射成熟、超声波发声分布及光谱特性等方面具有显著差异, 且低剂量莠去津染毒组对行为反射的影响更为明显, 提示在孕期和哺乳期母鼠低剂量接触莠去津也可能干扰仔鼠大脑发育和分化, 诱导仔鼠的行为反射发育模式发生改变。Giusi 等^[19]将莠去津染毒小鼠妊娠 14 d 到仔鼠出生后 21 d, 高浓度莠去津可诱导仔鼠的下丘脑以上神经元如大脑皮质和纹状体发生神经元损伤, 海马和下丘脑核亦发生显著变化, 其中雌性仔鼠的变化更为典型。Coban A^[20]等用 C57BL/6 小鼠灌胃染毒莠去津两周, 染毒一周后动物纹状体多巴胺水平及其代谢显著降低; 同时黑质致密层和腹侧被盖区酪氨酸强化酶阳性水平显著降低, 而且这种降低是持续性、不可逆的; 染毒停止后 7 周, 神经元的减少仍然很明显, 说明莠去津诱发了神经毒性。

2.8 免疫毒性

Karrow 等^[21]用莠去津染毒 B6C₃F₁ 小鼠 14 d 发现, 小鼠胸腺和脾脏的脏器系数、脾细胞和肺泡巨噬细胞总数均下降, 脾 CT8⁺细胞、自然杀伤细胞和白细胞反应性显著增加, 小鼠对 B16F10 黑色素瘤的抵抗力显著降低。Rowe 等^[22]对妊娠 10~12 d Balb/c 小鼠皮下注射染毒莠去津 21 d, 染毒剂量为 700 μg/(kg·d), 分析子代雄性小鼠细胞免疫和体液免疫功能的改变, 结果显示 T 细胞增殖及其裂解细胞的活性均有所增加, 脾脏中分泌肺炎链球菌特异性抗体的 B 细胞数量显著增加, 提示莠去津可能引起自身免疫性疾病和超敏反应。Filipov 等^[23]给 1 月龄的 C57/6 小鼠染毒莠去津 14 d, 发现高浓度莠去津染毒后小鼠胸腺和脾脏脏器系数与对照组比较显著降低, 7 d 后胸腺脏器系数回复正常, 而脾脏的脏器系数与对照组比较仍有统计学意义的降低; 胸腺所有细胞表型均受莠去津的影响, 其中以 CD4⁺/CD8⁺T 细胞最为显著; 低剂量组小鼠胸腺细胞数比对照组显著减少而脾脏变化不明显, 提示胸腺对莠去津更为敏感。莠去津染毒 1 d 后小鼠外周血 CD4⁺细胞显著减少, 停药 7d 后其 CD4⁺和 MHC-II 细胞均减少。上述结果提示, 莠去津可通过减少构成细胞并影响淋巴细胞分布干扰幼鼠的免疫系统, 且某些毒性作用在终止染毒后仍持续存在。

3 莠去津流行病学研究

在美国路易斯安那州一个生产莠去津和其他三嗪类除草剂的工厂进行了一系列流行病学研究。MacIennan 等^[24]等最初的研究旨在评估 2 045 名至少在该厂工作 6 个月以上工人的癌症发病率, 这项研究时间跨度从 1985 年至 1997 年, 研究发现

工人癌症发病率与当地人群癌症发病率一致 (SIR = 114, CI = 83~152), 11 名癌症病例中, 前列腺癌病例增加 (SIR = 175, CI = 87~312), 前列腺癌病例增加与工人健康体检中多次检测 PSA 指标相关, 与莠去津接触年限无关。Hessel^[25]等用前列腺癌病例做发病率研究, 采用巢式病例对照研究, 选取了有前列腺癌筛查史和莠去津接触史的 130 人作对照组进行评估, 病例组较对照进行了多次 PSA 检测 (一次或多次 PSA 测试 OR = 8.54, 95% CI = 1.69~82.2), 未发现接触莠去津与前列腺癌发病相关。MacIennan^[26]等 1997 年在同一工厂对 2 213 名工人 (在职年限中位数为 15.8 年) 进行的 32 473 人年随访中, 实际癌症死亡人数与预期人数比为 22/21, 总体而言, 接触年限与总体死亡率和归因死亡率无关。

4 莠去津的职业接触限值制定

目前国际上, 美国 ACGIH 制定莠去津职业接触限值为 2 mg/m³ (2014 年修订)^[27], 美国 NIOSH 为 5 mg/m³ (1998 年)^[28], 德国 DFG-MAK 委员会提出 1 mg/m³ (2013 年修订)^[29]。美国 ACGIH 和德国 DFG-MAK 委员会制 (修) 订莠去津职业接触限值情况见表 1、表 2。我国的莠去津职业接触限值正在制定中。

表 1 美国 ACGIH 莠去津职业接触限值制 (修) 订年表

时间	制 (修) 订内容
1976	建议: TLV-TWA, 10 mg/m ³
1978~1982	TLV-TWA, 10 mg/m ³
1981	建议: TLV-TWA, 5 mg/m ³
1983~2013	TLV-TWA, 5 mg/m ³
1995	A4
1996~2013	TLV-TWA, 5 mg/m ³ 接触; A4
2013	建议: TLV-TWA, 2 mg/m ³ ; A3
2014	TLV-TWA, 2 mg/m ³ ; A3

表 2 德国 DFG-MAK 委员会莠去津职业接触限值制 (修) 订年表

时间	制 (修) 订内容
1981	MAK, 2 mg/m ³
1999	MAK, 2 mg/m ³ E
2002	MAK, 2 mg/m ³ E; 最高峰值 8 mg/m ³
2013	MAK, 1 mg/m ³ E; 最高峰值 2 mg/m ³ ; 胚胎毒性 (C)

5 展望

莠去津作为一种低毒、高效的除草剂, 已在世界范围内得到广泛应用, 我国的使用面积也在不断扩大。由于莠去津具有较长的 *t*_{1/2} (244 d), 在土壤、水体、农作物乃至动物体内等均检测到其残留物, 能够对生物体造成潜在的危害^[30]。莠去津的毒理学安全性评价仍需进一步研究, 特别是关于莠去津的内分泌毒性、生殖毒性和致癌性及毒性作用机制, 完善现有的莠去津毒代动力学及其代谢产物毒性数据等, 系统地评估莠去津的健康毒性效应, 为科学使用莠去津, 保护健康和生态环境提供科学实验数据。

参考文献:

- [1] EPA. US EPA-Pesticides-Combined PDF of Atrazine Decision Documents [Z]. 2015.
- [2] Stevens JT, Breckenridge CB, Wetzel LT, *et al.* Hypothesis for mammary tumorigenesis in Sprague-Dawley rats exposed to certain triazine herbicides [J]. *Toxicol Environ Health*, 1994, 43 (2): 139-153.
- [3] Stevens JT, Breckenridge CB, Wetzel L. A risk characterization for atrazine: oncogenicity profile [J]. *Toxicol Environ Health*, 1999, 56 (2): 69-109.
- [4] Wetzel LT, Luempert LG, Breckenridge CB, *et al.* Chronic edffects of atrazine on estrus and mammary tumor formation in femal Sprague-Dawley and Fischer 344 rats [J]. *Toxicol Environ Health*, 1994, 43 (2): 169-182.
- [5] Thakur AJ, Wetzel LT, Voelker RW, *et al.* Realts of a two-year oncogenicity study in Fischer 344 rats with atrazine [J]. *ACS Symposium*, 1998 (683): 384-398.
- [6] European Chemicals Rureau-European Commission; Atrazine, In; International Uniform Chemical Information Database (IUCLID) Dataset [Z]. 2000.
- [7] Hovey RC, Coder PS, Wolf JC, *et al.* Quantitative assessment of mammary gland development in female Long-Evans rats following in utero exposure to atrazine [J]. *Toxicological Sciences*, 2011, 119 (2): 380-390.
- [8] Cummings AM, Rhodes BE, Cooper RL. Effect of atrazine on implantation and early pregnancy in 4 strains of rats [J]. *Toxicol Sci*, 2000, 58 (1): 135-143.
- [9] Rayner JL, Enoch RR, Wolf DC, *et al.* Atrazine-induced reproductive tract alterations after transplacental and/or lactational exposure in male Long-Evans rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007, 218 (3): 238-248.
- [10] Foradori CD, Hinds LR, Hanneman WH, *et al.* Effects of atrazine and its withdrawal on gonadotrophin-releasting hormone neuroendocrine function in the adult female Wister rat [J]. *Biol Repord*, 2009, 81 (6): 1099-1105.
- [11] Eldridge JC, Wetzel LT, Tyrey L. Estrous cycle patterns of Spradge-Dawley rats during acute and chric atrazine administraton [J]. *Reprod Toxicol*, 1999, 13 (6): 491-499.
- [12] Bertoldi MD, Griselli M, Giovannetti M, *et al.* Mutagenicity of pesticides evaluated by means of gene-conversion in saccharomyces cerevisiae and in aspergillus nidulans [J]. *Environmental & Molecular Mutagenesis*, 2010, 2 (3): 359-370.
- [13] Jr LESJ, Wagner DG, Lisk DJ. Fate of atrazine, kuron, silvex, and 2, 4, 5-T in the dairy cow [J]. *Journal of Dairy Science*, 1964, 47 (11): 1267-1270.
- [14] Huston DH, Hoadley EC, Griffiths MA, *et al.* Mercapturic acid formation in the metabolism of 2-chloro-4-ethylamino-6- (1-methyl-1-cyanoethylamino) -s-triazine in the rat [J]. *Argic Food Chem*, 1970, 18 (3): 507-512.
- [15] Bakke JE, Larson JD, Price CE. Metabolism of atrazine and 2-hydroxyatrazine by the rat [J]. *Argic Food Chem*, 1972, 20 (3): 602-607.
- [16] Robbins JD, Bakke JE, Feil VS. Metabolism of 2-chloro-4,6-bis (isopropylamino)-s-triazine (carbon-labeled propazine) in the milk of goat and sheep, Balance study and urinary metabolite separation [J]. *Argic Food Chem*, 1968, 16 (4): 698-700.
- [17] Bakke JE, Robbins JD, Feil VS. Metabolism of 2-chloro-4, 6-bis (isopropylamino)-s-triazine (prometone) in the rat, balance study and urinary metabolite separation [J]. *Argic Food Chem*, 1967, 15 (3): 628.
- [18] Belloni V, Alleva E, Dessi-Fulgheri F, *et al.* Effects of low dose of atrazine on the neurobehavioural development of mice [J]. *Ethol Ecol Evilut*, 2007, 19 (14): 309-322.
- [19] Giusi G, Faccilo RM, Canonaco M, *et al.* The endocrine disruptor atrazine accounts for adimorphic somatostatinergic neuronal expression pattern in mice [J]. *Toxicol Sci*, 2006, 89 (1): 257-264.
- [20] Coban A, Filipov NM. Dopaminergic toxicity associated with oral exposure to the herbicide atrazine in juvenile mal C57BL/6 mice [J]. *Neurochem*, 2007, 100 (5): 1177-1187.
- [21] Karrow NA, McCay JA, Brown RD, *et al.* Oreal exposure to atrazine modulators cell-mediated immune function and decreases host resistance to the B16F10 tumor model in femal B6C3F1 mice [J]. *Toxicology*, 2005, 209 (1): 15-28.
- [22] Rowe AM, Brundage KM, Cchafer R, *et al.* Immunomodulatory effects of materal atrazine exposure on male Ballb/c mice [J]. *Toxicology & Applied Pharmacology*, 2006, 214 (1): 69-77.
- [23] Filipov NF, Pinkchuk LM, Boyd BL, *et al.* Immunotoxic effects of short-term atrazine exposure in young male C57BL/6 mice [J]. *Toxicological Sciences*, 2005, 86 (2): 324-332.
- [24] Macleannan PA, Delzell E, Sathiakumar N, *et al.* Cancer incidence among triazine herbicide manufacturing workers [J]. *Journal of Occupational & Environmental Medicine*, 2002, 44 (11): 1048-1058.
- [25] Hessel PA, Kalmes R, Smith TJ, *et al.* A nested case control study of prostate cancer and atrazine exposure [J]. *Journal of Occupational & Environmental Medicine*, 2004, 46 (4): 379-385.
- [26] Macleannan PA, Delzell E, Sathiakumar N, *et al.* Mortality among triazine herbicide manufacturing workers [J]. *Toxicol Environ Health*, 2003, 66 (6): 501-517.
- [27] ACGIH. Atrazine: TLV (R) Chemical Substances 7th Edition Documentation [Z]. 2014.
- [28] NIOSH. Manual of Analytical Methods, Method 5602 [Z]. 2003.
- [29] Hartwig A. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety [M]. Hoboken; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2002.
- [30] 梁秋云, 谭珍媛, 黄慧学, 等. 阿特拉津及其代谢物在大鼠尿液中的排泄动力学研究 [J]. *中国药房*, 2011, 22 (21): 1929-1931.