

学校编码: 10384  
学号: 21620121152294

分类号 \_\_\_\_\_ 密级 \_\_\_\_\_  
UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学  
硕 士 学 位 论 文

苯醚甲环唑对黑点青鳉生殖能力和脂  
类代谢的影响

Effects of difenoconazole on reproductive ability and lipids  
metabolism of marine medaka (*Oryzias melastigma*)

董晓翠

指导教师姓名: 左正宏副教授  
专业名称: 动物学  
论文提交日期: 2015年4月  
论文答辩时间: 2015年5月  
学位授予日期: 2015年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_  
评 阅 人: \_\_\_\_\_

2015年5月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（）课题（组）的研究成果，获得（）课题（组）经费或实验室的资助，在（）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。）

声明人（签名）：

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

# 目 录

目 录	I
CONTENT	IV
摘 要	VII
ABSTRACT	IX
第一章 前 言	1
1.1 苯醚甲环唑理化性质及使用	1
1.1.1 三唑类农药	1
1.1.2 苯醚甲环唑的理化性质	1
1.1.3 苯醚甲环唑的使用	2
1.2 苯醚甲环唑的污染现状	2
1.3 唑类农药的毒性效应和机制研究	3
1.3.1 唑类农药的肝脏毒性	4
1.3.2 唑类农药的生殖毒性	4
1.3.3 唑类农药的其它毒性	5
1.4 模式生物	5
1.4.1 黑点青鳉的生物学特征	6
1.4.2 黑点青鳉在毒理学中的应用	6
1.5 鱼类生殖发育及脂类代谢过程和相关调控机制	7
1.5.1 鱼类生殖发育过程和相关调控机制	7
1.5.2 鱼类脂类代谢过程和相关调控机制	10
1.6 本研究的内容、目的和意义	12
第二章 材料与方 法	13
2.1 实验仪器和设备	13
2.2 主要试剂	14
2.3 主要试剂配制	15

<b>2.4 实验动物与暴露</b> .....	<b>15</b>
2.4.1 实验动物.....	15
2.4.2 动物暴露实验.....	15
<b>2.5 石蜡切片及染色</b> .....	<b>16</b>
<b>2.6 相关基因表达分析</b> .....	<b>17</b>
2.6.1 组织总 RNA 提取.....	17
2.6.2 1st cDNA 合成.....	17
2.6.3 PCR 扩增.....	18
2.6.4 实时荧光定量 PCR (Realtime-PCR, RT-PCR) 分析.....	18
<b>2.7 脂类含量的测定</b> .....	<b>20</b>
2.7.1 总酯的测定.....	20
2.7.2 脂质质量指数.....	20
2.7.3 长链脂肪酸的测定.....	20
2.7.4 GC/MS 测定长链脂肪酸的含量.....	21
<b>2.8 胚胎发育情况的检测</b> .....	<b>21</b>
2.8.1 产卵率.....	21
2.8.2 孵化成功率和受精成功率.....	21
2.8.3 游泳成功率.....	21
<b>2.9 苯醚甲环唑残留量的检测</b> .....	<b>22</b>
2.9.1 苯醚甲环唑在海水里的残留量检测.....	22
2.9.2 苯醚甲环唑在肌肉中的残留量检测.....	22
2.9.3 GC-MS/MS 测定苯醚甲环唑残留量.....	22
2.10 数据处理.....	22
<b>第三章 结果与分析</b> .....	<b>23</b>
<b>3.1 苯醚甲环唑对雄性黑点青鲈的生殖毒性</b> .....	<b>23</b>
3.1.1 苯醚甲环唑对雄性黑点青鲈性体比的影响.....	23
3.1.2 苯醚甲环唑对雄性黑点青鲈形态学的影响.....	23
3.1.3 苯醚甲环唑对雄性黑点青鲈生殖相关基因表达的影响.....	26
3.1.4 苯醚甲环唑引起雄性黑点青鲈的传代毒性.....	27

<b>3.2 苯醚甲环唑对雌性黑点青鲮的生殖毒性</b> .....	<b>28</b>
3.2.1 苯醚甲环唑对雌性黑点青鲮性体比的影响.....	28
3.2.2 苯醚甲环唑对雌性黑点青鲮形态学的影响.....	29
3.2.3 苯醚甲环唑对雌性黑点青鲮生殖相关基因表达的影响.....	32
3.2.4 苯醚甲环唑引起雌性黑点青鲮的传代毒性.....	32
3.2.5 苯醚甲环唑在水体中含量.....	35
<b>3.3 苯醚甲环唑对黑点青鲮脂类代谢的影响</b> .....	<b>35</b>
3.3.1 苯醚甲环唑对黑点青鲮条件指数的影响.....	35
3.3.2 苯醚甲环唑对黑点青鲮肌肉总酯的影响.....	36
3.3.3 苯醚甲环唑对黑点青鲮肌肉脂肪酸的影响.....	36
3.3.4 苯醚甲环唑对黑点青鲮脂类代谢相关基因的影响.....	38
<b>第四章 讨论</b> .....	<b>42</b>
4.1 苯醚甲环唑对雄性黑点青鲮生殖毒性的影响.....	42
4.2 苯醚甲环唑对雌性黑点青鲮生殖毒性的影响.....	44
4.3 苯醚甲环唑对黑点青鲮脂类代谢的影响.....	45
<b>第五章 总结与展望</b> .....	<b>48</b>
<b>参考文献</b> .....	<b>49</b>
<b>致 谢</b> .....	<b>60</b>

# CONTENT

<b>Contents in Chinese .....</b>	<b>I</b>
<b>Contents in English.....</b>	<b>IV</b>
<b>Abstract in Chinese.....</b>	<b>VII</b>
<b>Abstract in English .....</b>	<b>IX</b>
<b>Chapter 1 Preface.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Characters and usage of triazole fungicides.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Triazole fungicides.....	1
1.1.2 Characters of difenoconazole.....	1
1.1.3 Usage of difenoconazole.....	2
<b>1.2 Pollution status of difenoconazole .....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Reseach of effects and mechanisms of triazole fungicides .....</b>	<b>2</b>
1.3.1 Liver toxicity of triazole fungicides.....	3
1.3.2 Reproductive toxicity of triazole fungicides.....	4
1.3.3 Other toxicity of triazole fungicides .....	4
<b>1.4 Marine medaka .....</b>	<b>5</b>
1.4.1 Biological characteristics of marine medaka .....	5
1.4.2 Application of marine medaka in toxicology.....	6
<b>1.5 Process and regulatory mechanisms of fish reproduction and lipids metabolism.....</b>	<b>6</b>
1.5.1 Process and regulatory mechanisms of fish reproduction .....	7
1.5.2 Process and regulatory mechanisms of lipids metabolism .....	10
<b>1.6 Purpose and significance of this study .....</b>	<b>12</b>
<b>Chapter 2 Materials and Methods .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 Instruments and supplies .....</b>	<b>13</b>
<b>2.2 Reagents .....</b>	<b>14</b>

<b>2.3 Reagents preparation</b> .....	<b>15</b>
<b>2.4 Experimental speices and animal treatments</b> .....	<b>15</b>
2.4.1 Animal.....	15
2.4.2 Animal treatments .....	15
<b>2.5 Histological sectioning and staining</b> .....	<b>16</b>
<b>2.6 The analysis of the related gene expression</b> .....	<b>17</b>
2.6.1 Total RNA extraction .....	17
2.6.2 1st strand cDNA synthesis .....	17
2.6.3 Polymerase chain reaction .....	18
2.6.4 Rea ltime-PCR .....	18
<b>2.7 The analysis of the lipids</b> .....	<b>20</b>
2.7.1 The content of total lipid.....	20
2.7.2 Lipid quality index.....	20
2.7.3 The extraction of fatty acids .....	20
2.7.4 The content of fatty acids using GC/MS.....	21
<b>2.8 The analysis of the embryonic development</b> .....	<b>21</b>
2.8.1 Egg number.....	21
2.8.2 Hatch success and fertilization success.....	21
2.8.3 Swim-up success.....	21
<b>2.9 Analysis of the difenoconazole concentration</b> .....	<b>22</b>
2.9.1 Analysis of the difenoconazole concentration in water .....	22
2.9.2 Analysis of the difenoconazole concentration in muscle.....	22
2.9.3 Analysis of the difenoconazole concentration using GC-MS/MS .....	22
<b>2.10 Statistical analysis</b> .....	<b>22</b>
<b>Chapter 3 Results and Analysis</b> .....	<b>23</b>
<b>3.1 Effects of difenocnazole on reproductive development of male madaka</b> . <b>23</b>	
3.1.1 Effects of difenocnazole on GSI.....	23
3.1.2 Histological examination .....	23
3.1.3 The BPG-related gene expression analysis in male medaka .....	26



3.1.4 Effect of difenoconazole exposure in transgenerational toxicities .....	27
<b>3.2 Effects of difenocnazole on reproductive development of female madaka</b>	<b>28</b>
.....	
3.2.1 Effects of difenocnazole on GSI .....	28
3.2.2 Histological examination .....	29
3.2.3 The BPG-related gene expression analysis in female medaka .....	32
3.2.4 Effect of difenoconazole exposure on transgenerational toxicities .....	32
3.2.5 The content of difenoconazole concentration in water .....	35
<b>3.3 Effect of difenoconazole exposure on lipids metabolism .....</b>	<b>35</b>
3.3.1 Effect of difenoconazole exposure on condition factor .....	35
3.3.2 Effect of difenoconazole exposure on total lipids.....	36
3.3.3 Effect of difenoconazole exposure on fatty acids .....	36
3.3.4 Effect of difenoconazole exposure on gene expression of lipids metabolism.....	38
<b>Chapter 4 Discussion .....</b>	<b>42</b>
4.1 Effects of difenocnazole on reproductive development of male madaka.	42
4.2 Effects of difenocnazole on reproductive development of female madaka	44
.....	
4.3 Effect of difenoconazole exposure on lipids metabolism .....	45
<b>Chapter 5 Conclusions and Prospective .....</b>	<b>48</b>
<b>References .....</b>	<b>49</b>
<b>Acknowledgement.....</b>	<b>60</b>

## 摘要

苯醚甲环唑 (Difenoconazole) 是一种三唑类农药, 广泛用于水稻、蔬菜等农作物用于防治真菌类感染。苯醚甲环唑对海洋鱼类的毒性报道很少。采用环境浓度的苯醚甲环唑 (0、1、10、100 和 1000 ng/L) 暴露黑点青鳉 180 天。探究苯醚甲环唑对黑点青鳉 (*Oryzias melastigma*) 生殖和脂类代谢的影响。

苯醚甲环唑暴露导致雄性黑点青鳉性体比下降, 并在 1000 ng/L 组出现差异。苯醚甲环唑处理组的精子数目减少以及精原细胞和精母细胞数量增加。脑中促性腺素释放激素 (sGnRH)、促黄体激素 (LH $\beta$ ) 和促卵泡激素 (FSH $\beta$ ) mRNA 的表达量在所有的处理组都呈现显著下降。精巢中的雄激素受体 (AR $\alpha$  和 AR $\beta$ ) 的表达量在所有的处理组都呈现显著下降, 雌激素受体 (ER $\beta$ ) 和芳香化酶 (CYP19B) 的表达量在最高浓度组呈现显著上升。肝脏中的 CYP19A 表达量上升, 并在 10、100 和 1000 ng/L 组出现差异, CYP19B 表达量上升, 并在 100 和 1000 ng/L 组出现差异。ARs 表达量下降可能导致精子细胞数目的减少。sGnRH, LH $\beta$  和 FSH $\beta$  表达量下降表明苯醚甲环唑通过脑-垂体-性腺轴影响精子发生。苯醚甲环唑暴露雄性黑点青鳉抑制子一代的受精率、孵化率和游泳成功率。

苯醚甲环唑暴露导致雌性黑点青鳉性体比, 成熟卵细胞数目和面积在 1、10 和 100 ng/L 组显著下降, 最高浓度组没有显著差异。脑中的 FSH $\beta$  表达量在低浓度组显著下降, 最高浓度组有所恢复。肝脏中的卵黄蛋白原 (VTGs)、ERs、ARs 和 CYP19A 表达量在低浓度组显著下降, 最高浓度组有所恢复。卵巢中 ERs 和 CYP19 在低浓度组表达量显著下降, 最高浓度组有所恢复, ARs 在低浓度组表达量显著上升, 最高浓度组有所恢复。结果说明苯醚甲环唑通过脑-垂体-性腺轴影响卵细胞成熟。苯醚甲环唑暴露雌性黑点青鳉在低浓度组抑制子一代的产卵量、孵化率和游泳成功率。

苯醚甲环唑暴露黑点青鳉引起脂肪酸含量的改变, 总脂含量和条件指数在最高浓度组显著增加, 不饱和脂肪酸 (UFA) 含量在最高浓度组显著增加, 饱和脂肪酸 (SFA) 含量在最高浓度组显著减少, 其中 UFA 的增加主要是由于 C16:1、C18:2、C20:3 和 C20:4, 但是不饱和脂肪酸 C22:6 的含量是减少的, SFA 的减少

主要是由于 C14:0、C16:0、C20:0、C22:0 和 C24:0。肌肉中的去饱和酶基因(FADS2 和 SCD)和相关基因(PPARs 和 RXRs)表达量在处理组上升。去饱和酶基因表达量在 10、100 和 1000 ng/L 组显著上升,引起长链脂肪酸去饱和。综合比较评价肌肉营养价值的重要指标,动脉粥样化指数(atherogenic index, AI)在最高浓度组显著减少,C22:6(DHA)含量在 10、100 和 1000 ng/L 组显著减少,C20:5(EPA)含量、n-3/n-6 脂肪酸比例和促凝血指数(thrombogenicity index, TI)无显著变化,表明苯醚甲环唑暴露不会影响黑点青鳉肌肉脂肪酸的营养价值。

**关键词:** 苯醚甲环唑; 生殖毒性; 脂类代谢; 机制

---

## ABSTRACT

Difenoconazole is one of the most widely used triazole fungicides in the aquatic environment. However, effects of difenoconazole on marine fish of reproductive and lipid metabolism have not been adequately researched. In the present work, marine medaka were exposed to difenoconazole at environmental concentrations (0, 1, 10, 100 and 1000 ng/L) for 180 days. The effects on reproductive and lipid metabolism of marine medaka were focused.

The gonadosomatic index of the testes significantly decreased in the 1000 ng/L group. There was a reduced number of sperm and an abundance of the spermatocytes and spermatogonia in the testes. In the brain, the mRNA levels of salmon-type GnRH (sGnRH), the uterine-inhibiting hormone (LH $\beta$ ) and the follicle-stimulating hormone (FSH $\beta$ ) significantly decreased in the difenoconazole groups. In the liver, the expression of CYP19A significantly increased in the 10, 100 and 1000 ng/L groups and CYP19B significantly increased in the 100 and 1000 ng/L groups. In the testes, the expression of androgen receptors (AR $\alpha$  and AR $\beta$ ) significantly decreased in difenoconazole-treated groups and the expression of estrogen receptor (ER $\beta$ ) and CYP19B significantly increased in the 1000 ng/L group. The decrease of ARs mRNA levels might be one of the reasons causing the reduction of sperm. The down-regulation of sGnRH, LH $\beta$  and FSH $\beta$  mRNA levels suggested that difenoconazole cause impacting the spermatogenesis via the brain–pituitary–gonad pathway. The decrease of the fertilization success, the hatch ability and the swim-up success in the F1 generation exposure to difenoconazole for 180 days.

The gonadosomatic index of the ovary significantly decreased in the 1, 10 and 100 ng/L groups. In the ovary, there was a reduced number of and the area of mature oocytes (MO) in the 1, 10 and 100 ng/L groups. In the brain, the mRNA levels of the FSH $\beta$  significantly decreased in the low concentrations and recovered in the 1000 ng/L. In the liver, the expression of ARs significantly increased and the expression of vitellogenins (VTGs), CYP19A and ERs significantly decreased in the low

concentrations and recovered in the 1000 ng/L group. In the ovary, the expression of ERs and CYP19 significantly decreased in the low concentrations and the expression of ARs significantly increased in the low concentrations and recovered in the 1000 ng/L group. The down-regulation of FSH $\beta$  mRNA levels suggested that difenoconazole cause impacting ovary development via the brain–pituitary–gonad pathway. The decrease of the fertilization success, the hatch ability and the swim-up success in the F1 generation exposure to difenoconazole for 180 days.

There was a significant decrease level of saturated fatty acids (SFA) coupled with a significant increase level of unsaturated fatty acids (UFA), total lipids and condition factor in the 1000 ng/L group. The higher content of UFA was major due to higher concentrations of C16:1, C18:2, C20:3 and C20:4 and the lower content of SFA was major due to lower concentrations of C14:0, C16:0, C20:0, C22:0 and C24:0 in muscles, but there was a decrease level of C22:6. In the present study, the up-regulation expression of PPARs, RXRs and desaturase (FADS2 and SCD) in the exposure groups. The expression of FADS2 and SCD significantly increased in the 10, 100 and 1000 ng/L groups, which were associated with increase of polyunsaturated fatty acids (PUFA) and decrease of SFA. In summarizing the results obtained, a decrease of atherogenic index (AI) and docosahexaenoate (DHA) and the unchanged of eicosapentaenoate (EPA) and n-3/n-6 ratio were detected in marine medaka muscles exposure to difenoconazole. Hence, the nutritional quality of lipids in difenoconazole groups were not inferior to the control groups.

**Keywords:** difenoconazole; reproductive toxicity; lipids metabolism; mechanisms

## 第一章 前言

### 1.1 苯醚甲环唑理化性质及使用

#### 1.1.1 三唑类农药

三唑类杀菌剂是指结构当中包含有一个三氮唑的一类化合物，且 N-甲基碳上的取基团可广泛的被其他基团所取代，而它的生物活性保持不变或有所提高，将取代集团变换，苯基可以被五元或六元杂环、各类型的饱和或不饱和的烷基、酯、酮等官能团或桥节基所取代，合成并筛选出具有杀菌活性的三唑类化合物<sup>[1]</sup>。三唑类农药具有一些特点，比如具有较强的化学及光化学稳定性，低生物降解性以及在水中容易传播<sup>[2]</sup>。因此也使得它在水体和土壤中更容易得到累积<sup>[3]</sup>。三唑类农药包括三唑酮（triadimefon）、三唑醇（triadimenol）、苯醚甲环唑（difenoconazole）、氟三唑（flutrimazole）、乙环唑（etaconazole）、苄氯三唑醇（diclobutrazol）、多效唑（paclobutrazol）等。三唑类农药在农业上用于控制水果、蔬菜、谷类和种子的防腐防霉，以及也会使用在商业用地和居民区，同时在药物的使用上也可以有效治疗系统的真菌感染<sup>[4]</sup>。

#### 1.1.2 苯醚甲环唑的理化性质

苯醚甲环唑分子量：406.3，疏水常数：5.84，熔点 76℃，沸点 220℃/4Pa。由瑞士正达公司自主研发的，化学名是：顺,反-3-氯-4-[4-甲-2-1H-1,2,4-三唑-1-基甲基)-1,3-二噁戊烷-2-基)苯基 4-氯苯基醚，属于三唑类杀虫剂的一种<sup>[5]</sup>。结构如图 1-1

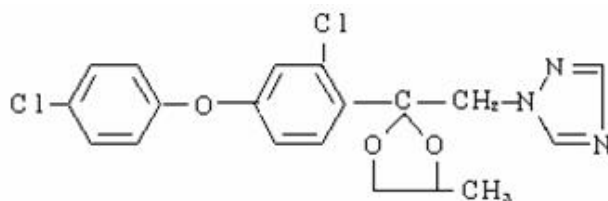


图 1-1 苯醚甲环唑的化学结构

Fig.1-1 Chemical structure of difenoconazole

### 1.1.3 苯醚甲环唑的使用

苯醚甲环唑在 1989 年生产，和其他许多抗真菌农药一样具有广谱性控制植物的病原菌，包括不同种类的镰刀菌<sup>[6]</sup>。苯醚甲环唑主要用于防治水稻、葡萄、香蕉和甜菜等多种作物上的叶枯病、炭疽病、叶斑病、白粉病和黑星病等多种病害对水稻后期病害防效尤其显著同时具有后期生长调节抗早衰等作<sup>[7]</sup>。苯醚甲环唑在许多国家广泛用于各种农作物由于其很好控制各种的真菌疾病<sup>[8]</sup>。在中国，苯醚甲环唑作为主要的杀虫剂用来治疗水稻的疾病<sup>[9]</sup>。

## 1.2 苯醚甲环唑的污染现状

目前为止，许多关于苯醚甲环唑的研究都集中在它对不同菌株的影响<sup>[10]</sup>。然而由于它具有强和广谱的杀菌特性，苯醚甲环唑作为一种杀虫剂对环境还是存在一定的副作用且不能被忽视。因为它会大量用在水果和谷类作物当中<sup>[11]</sup>，尤其是水稻，苯醚甲环唑有很大的机会和水体环境接触，因此三唑类农药会大量进入土壤，以及水体中。在中国南部，许多农田采取稻田里面养殖鱼的模式，这样的生态农业科技具有经济和生态的优点<sup>[12, 13]</sup>。不幸的是，近期的研究显示每公顷稻田里会使用 11.25 g 苯醚甲环唑，在喷洒的季节甚至达到了 1.98 mg/L，苯醚甲环唑的半衰期是 6 天<sup>[14]</sup>，这有可能会影响农田里面的生物体。有研究显示澳大利亚水体表面检测到的浓度达到了 0.15  $\mu\text{g/L}$ <sup>[15]</sup>。在一些亚洲的国家情况更为严重，有报道苯醚甲环唑的预测环境浓度（predicted environmental concentration, PEC）在泰国农田附近的水体中是 0.028 mg/L<sup>[16]</sup>。Latiff 等发现在马来西亚苯醚甲环唑喷洒一个星期以后附近的河流检测到的浓度是 0.3 mg/L<sup>[17]</sup>。根据近期公布的欧盟食品安全局（European Food Safety Authority, EFSA），已经证实了苯醚甲环唑对水生动物是有很强的毒性，鉴于对水蚤的毒性的最大无效应浓度（no observed effect concentration, NOEC）是 0.0056 mg/L。我们实验室的未发表的数据显示苯醚甲环唑在九龙江口和厦门西海域浓度达到 139.4 ng / L。

## 1.3 唑类农药的毒性效应和机制研究

关于苯醚甲环唑的毒性效应报道并不多，苯醚甲环唑属于三唑类农药，关注

三唑类农药的毒性效应是非常重要的。众所周知,许多环境污染物会扰乱有机体正常的生理和内分泌活动。这些物质,称之为内分泌干扰物(endocrine disrupting chemicals, EDCs),定义为是外源物质能对完好有机体或其后代的健康带来有害的影响的外来物质<sup>[18]</sup>。三唑类农药属于内分泌干扰物质<sup>[19]</sup>。

唑类农药由于它的抗真菌作用广泛用在农业和医药业当中,它的作用原理是通过抑制 14 $\alpha$ -去甲基酶活性来影响甾醇合成<sup>[20, 21]</sup>。CYP51 (cytochrom P450 aromatase, CYP) 介导羊毛甾醇转化成麦角甾醇,麦角甾醇对于真菌细胞的完整性具有非常重要的作用。在植物、真菌及动物中,CYP51 在进化上是保守的,并且在动物中它是胆固醇合成的关键,因此也是类固醇合成的关键<sup>[22]</sup>。另外除了 CYP51 以外,在哺乳动物肝脏和其它组织中三唑类农药还调节很多细胞色素 P450 的基因表达和酶活性,以及其它的代谢酶<sup>[23, 24]</sup>。CYP 酶是固醇,类固醇,维生素 D 和其它内生源生物化学物的合成和分解所必需的<sup>[22]</sup>。CYP19 芳香酶在合成睾酮(testosterone, T)和雌二醇(17 $\beta$ -estradiol, E<sub>2</sub>)具有关键作用<sup>[24]</sup>。在哺乳动物细胞中,麦角甾醇是不能生成的,CYP51 对于固醇类合成有关键作用,另外,三唑类农药可能抑制其它的 p450-介导的活动导致哺乳动物的毒性<sup>[25]</sup>。三唑类杀菌剂中的活性基为三唑环。三唑环对菌产生活性的一个首要条件,就是能够进入到菌里面和菌中的铁叶琳的中心铁实行原子配位来阻碍铁叶琳铁氧络合物的形成,抑制麦角甾醇的合成,从而达到杀菌的目的。三唑类杀菌剂分子中的脂肪基是一种能透过细胞脂肪屏障层的成型基<sup>[1]</sup>。

苯醚甲环唑是新一代水稻杀菌剂,具有保护和治疗双重功效属于甾醇抑制剂中的三唑类杀菌剂,其作用机制为通过抑制麦角甾醇的生物合成而干扰病菌的正常生长,对植物病原菌的孢子形成有强烈抑制作用,它对大多数真菌病害有较好的防治作用<sup>[26]</sup>。作为一种系统的甾醇脱甲基酶抑制剂,苯醚甲环唑具有很好的能力干扰菌丝的生长和抑制孢子萌发的病原体,最终抑制真菌的生长<sup>[7]</sup>。

### 1.3.1 唑类农药的肝脏毒性

对于雄性小鼠肝脏,三唑类农药干扰脂类和类固醇生物合成通路由此而引起肝脏的重量减轻<sup>[27, 28]</sup>。一项最新的调查显示在小鼠肝脏中,三唑酮激活雄烷受体(constitutive activator of retinoid response, CAR)是由于对肝肿大的响应,



Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.