临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003692

孕妇新烟碱农药的暴露及其与妊娠期亚临床甲状腺功能减退的关联研究

宋洪澜[1]，白明春[2]，刘佳乐[3]，丁裕斌[4]，石方方[2]

（1.重庆医科大学附属妇女儿童医院妇产科，重庆 401147；2.重庆医科大学附属第一医院酉阳医院产科，重庆 409800；3.重庆医科大学生命科学研究院母胎医学联合实验室，重庆 400016；4.重庆医科大学公共卫生学院生殖与发育教育部国际合作联合实验室，重庆 400016）

【摘 要】目的：探究妊娠妇女新烟碱类农药（neonicotinoid pesticides，NEOs）的暴露情况及其与亚临床甲状腺功能减退（subclinical hypothyroidism，SCH）发生风险的相关性。**方法：**本研究采用病例对照设计，以2020年1月至2021年12月在重庆医科大学附一院酉阳医院进行产前检查的21例SCH孕妇（SCH病例组）及37例正常孕妇（对照组）为研究对象，采用液相色谱串联质谱法检测其血清中8种常见NEOs的浓度。使用单因素分析（独立样本*t*检验）探究妊娠妇女血清单一NEO浓度与SCH发生风险的相关性，采用贝叶斯核机器回归模型（Bayesian Kernel Machine Regression，BKMR）分析NEOs污染物暴露对SCH发生的联合影响和交互作用。**结果：**在本研究检测的8种NEOs中，呋虫胺（dinotefuran，DIN）、噻虫嗪（thiamethoxam，THX）、噻虫胺（clothianidin，CLO）、吡虫啉（imidacloprid，IMI）、氯噻啉（imidaclothiz，IMZ）在研究人群中的检出率为100%，啶虫脒（acetamiprid，ACE）的检出率为19.0%，烯啶虫胺（nitenpyram，NIT）和噻虫啉（thiacloprid，THI）未检出。THX的中位数浓度最高（2.00 μg/L）。独立样本*t*检验分析结果显示，所检测的5种NEOs在SCH组与对照组间的差异无统计学意义。BKMR模型显示孕妇血清NEOs混合暴露与SCH发生之间差异无统计学意义。**结论：**本研究数据显示，酉阳地区妊娠妇女THX暴露程度较高；NEOs暴露与妊娠期SCH发生不存在明显关联，其对人体妊娠期甲状腺功能是否存在扰乱作用还待进一步阐明。

【关键词】新烟碱类农药；妊娠期；亚临床甲状腺功能减退；相关性

【中图分类号】R173 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2024-03-12

Exposure to neonicotinoid pesticides in pregnant women and its association with subclinical hypothyroidism during pregnancy

Song Honglan[1], Bai Mingchun[2], Liu Jiale[3], Ding Yubin[4], Shi Fangfang[2]

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Women and Children's Hospital of Chongqing Medical University;

2. Department of Obstetrics, Youyang Hospital, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

3. Joint Laboratory of Maternal-Fetal Medicine, Institute of Life Sciences, Chongqing Medical University;

4. Joint International Research Laboratory of Reproduction and Development of The Ministry of Education of China, School of Public Health, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objective*: To investigate the exposure to neonicotinoid pesticides (NEOs) and its association with the risk of subclinical hypothyroidism (SCH) in pregnant women. ***Methods*:** A case-control study was conducted among 21 pregnant women with SCH (SCH case group) and 37 normal pregnant women (control group) who received prenatal examination in Youyang Hospital, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, from January 2020 to December 2021, and liquid chromatography-tandem mass spectrometry was used to measure the serum concentrations of eight common NEOs. The univariate analysis (the independent samples *t*-test) was used to investigate the association of the serum concentration of a single NEO with the risk of SCH in pregnant women, and the Bayesian kernel machine regression (BKMR) model was used to analyze the joint effect and interactions of exposure to NEOs pollutant on the development of SCH. ***Results*:** Among the NEOs tested in

作者介绍：宋洪澜，Email：18482114200@163.com，研究方向：妊娠相关疾病的环境与基因因素研究。

通信作者：石方方，Email：tom1635@126.com。

基金项目：重庆市教育委员会科学技术研究资助项目（编号：KJZD-K202200408）。

优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250108.1231.006（2025-01-08）

this study, dinotefuran, thiamethoxam (THX), clothianidin, imidacloprid, and imidaclothiz had a detection rate of 100%, and acetamiprid had a detection rate of 19.0%, while nitenpyram and thiacloprid were not detected. The highest median concentration of THX was 2.00 μg/L. The independent samples *t*-test showed that there were no significant differences in the five NEOs with the detection rate of 100% between the SCH group and the control group. The BKMR model showed no statistical association between mixed exposure to serum NEOs and the onset of SCH in pregnant women. ***Conclusion***: The data from this study show a relatively high level of THX exposure among pregnant women in Youyang. There is no apparent association between NEOs exposure and the onset of SCH during pregnancy, but further studies are needed to determine whether NEOs exposure may disturb human thyroid function during pregnancy.

【Key words】neonicotinoid pesticides; pregnancy; subclinical hypothyroidism; association

甲状腺作为人体最大的独立内分泌腺体，其分泌的甲状腺激素对身体的正常生长和代谢起着至关重要的作用，包括维持身体的基础代谢率、调节心跳和体温、促进骨骼和神经系统发育等[1]。甲状腺对于生殖系统的正常代谢和胚胎发育也具有非常重要的影响[2]。亚临床甲状腺功能减退症（subclinical hypothyroidism，SCH）可导致自然流产、早产、妊娠期并发症及子代发育缺陷等多种妊娠不良结局[3]。因此，在妊娠期进行甲状腺功能的筛查和监测对保障母胎健康至关重要，但是SCH发生的原因目前尚未阐明。

研究发现多种环境污染物暴露，如多氯联苯、烷基酚类、溴化阻燃剂、农药类及重金属类，可能干扰甲状腺的正常功能[4]。新烟碱类农药（neonicotinoid pesticides，NEOs）是一种新型杀虫剂，由于NEOs能选择性地作用于昆虫的乙酰胆碱受体，对昆虫防治具有高效性和低抗性，自20世纪90年代以来在农业、兽业等领域被广泛应用[5-7]。近年来，NEOs类农药在各种环境介质和食品中不断被检出，提示该类农药可能通过进食、饮水和呼吸等多种途径暴露于人体[8-9]。但是目前尚未有关于NEOs杀虫剂暴露与人体甲状腺激素水平的流行病学研究。仅有报告显示，NEOs杀虫剂暴露会干扰哺乳动物的甲状腺功能，导致甲状腺重量和体积增加，上皮和基质细胞增生，引起血清中促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）的水平降低[10]。同时，NEOs暴露还会对哺乳动物的生殖和发育产生不利的影响，包括精子功能减退，怀孕率降低，死胎，早产以及子代体质量减轻等[11]。

然而，NEOs暴露是否会导致人体甲状腺功能紊乱，诱发妊娠期SCH的发生，目前尚不明了。因此，本研究分析了妊娠妇女血清中8种常见NEOs的暴露情况及其与SCH发生风险的相关性，为NEOs类农药暴露对人类妊娠期甲状腺功能的影响研究提供流行病学依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

血清样本来自于2020年1月至2021年12月在重庆医科大学附一院酉阳医院进行产前检查及分娩的孕妇，该项目获得受试者的知情同意，并经该院伦理委员会批准（批准号：202001）。SCH研究对象纳入标准：①依据《妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南》判定为SCH的孕妇；②单胎妊娠，病例资料完整。排除标准：①有心、肾、肝脏等其他重大疾病；②有糖尿病、高血压等妊娠并发症；③有甲状腺疾病病史。对照组纳入标准：同期在该院进行产前检查的甲状腺功能正常、无其他妊娠并发症的单胎孕妇。

1.2 人群基线资料和孕期诊疗信息收集

在研究对象入院检查时，采取问卷调查的方式对研究人群的人口学特征、居住环境、教育程度、家庭收入、既往病史和诊疗史等信息进行收集。

1.3 生物样本收集

所有研究对象在产前抽取静脉血5 mL于抗凝管中，经3 000 r/min离心5 min后取上清，分装于干净的EP管中，存于-80 ℃冰箱用于NEOs检测。采用电化学免疫发光试剂盒（Roche，上海）检测各项甲状腺功能指标，包括促甲状腺激素（thyroid stimulating hormone，TSH）、游离三碘甲状腺原氨酸（free triiodothyronine，FT3）、游离甲状腺素（free thyroxine，FT4）以及甲状腺过氧化物酶抗体水平。

1.4 NEOs检测

1.4.1 样本前处理及标准物质配置 将血清从-80 ℃冰箱取出，梯度融化。取500 μL血清加入2.5 ng吡虫啉-d4（imidacloprid-d4，sigma，美国，批号BCCD3383）作为内标物质，再加入500 μL 1.0 mol/L的醋酸铵缓冲液（含88单位β-

葡萄糖醛酸酶，pH=5.3），恒温震荡 200 r/min，37 ℃孵育 12 h。孵育完成后加入 3 mL 乙酸乙酯提取孵育后的样品，剧烈摇匀 3 min，3 000×g 离心 3 min 后取上清转移至 EP 管中。随后在 37 ℃下真空干燥至近干，用 100 μL 50% 的乙腈溶解，12 000 r/min 离心 2 min，取 70 μL 上清转到进样瓶中待测。检测的物质包括：呋虫胺（dinotefuran，DIN）、烯啶虫胺（nitenpyram，NIT）、噻虫嗪（thiamethoxam，THX）、噻虫胺（clothianidin，CLO）、吡虫啉（imidacloprid，IMI）、啶虫脒（acetamiprid，ACE）、噻虫啉（thiacloprid，THI）、氯噻啉（imidaclothiz，IMZ）。DIN、NIT、THX、CLO、IMI、ACE、THI 的标准品为混合标准品，购自北京北方伟业计量技术研究所，批号 20230208；IMZ 的标准品购自上海源叶生物科技有限公司，批号 Y16J11W116491。DIN、NIT、IMI、ACE、THI、IMZ 物质，以血清样本作为基质，配置基质校准曲线对待测样本进行定量。THX 和 CLO 两种物质因基质干扰较大，采用溶剂标准曲线进行定量。校准曲线和标准曲线以 200 μg/L 为最高浓度，以 4 倍倍比稀释，浓度梯度依次为 200 μg/L、50.0 μg/L、12.5 μg/L、3.13 μg/L、0.781 μg/L。血清基质加入混合标准品作为固定浓度的质控品。

1.4.2 样本检测 使用 Ultimate-UHPLC C18 色谱柱及 Agilent 1290-6495C 液相色谱-质谱仪（电喷雾正电离模式和多反应监测模式）对血清中的 NEOs 进行检测。使用 0.1% 甲酸水溶液（A）和乙腈（B）作为流动相进行梯度洗脱，流速：0.3 mL/min，进样量：5.00 μL，柱温：30 ℃。流动相梯度：0~2 min，5% B；2~4 min，5%~35% B；4~6 min，35%~55% B；6~7 min，55%~95% B；7~9 min，95% B。质谱离子源参数为：气体温度：200 ℃；气体流速：14 L/min；喷雾器：35 psi；鞘气温度：350 ℃；鞘气流速：11 L/min；毛细管电压：4 000 V。定量离子对参数等见表 1。每 9 个样品进行一次质控样品分析，以监测仪器稳定性。信噪比等于 10 的浓度定义为定量限。

表 1 质谱参数

物质名称	定量离子对	保留时间（min）	碰撞能量（V）
DIN	203.01>129.1	2.641	9
NIT	271.01>126.0	3.397	37
THX	292.01>211.0	4.031	9
CLO	250.02>169.0	4.334	13
IMI-d4	260.09>178.9	4.438	21
IMI	256.01>209.0	4.455	37
IMZ	262.01>181.0	4.569	13
ACE	223.01>126.0	4.624	21
THI	253.03>126.0	5.001	25

1.5 统计学方法

本研究数据采用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析和处理，所有变量均进行正态性检验。人口学资料中符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用独立样本 t 检验分析差异；计数资料以频数（%）表示，采用 χ^2 检验分析差异。NEOs 浓度数据中 IMI 和 IMZ 分布较偏态，故采用以 2 为底的 log 转换为正态计量资料后进行分析。使用独立样本 t 检验对 SCH 组和对照组中的单一 NEOs 污染物进行比较。混合污染物的分析：基于贝叶斯统计学框架和核函数，建立贝叶斯核机器回归模型（bayesian kernel machine regression，BKRM）以探究混合 NEOs 暴露对 SCH 发生的影响[12]。本研究将 NEOs 暴露水平作为自变量，以 SCH 的发生与否作为因变量，构建高维-暴露响应函数捕捉可能存在的非线性关系。通过使用双暴露—效应函数曲线来探讨暴露混合物之间的交互作用。本研究基于 R 软件的“BKMR”包来构建 BKRM 模型。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 妊娠妇女的 NEOs 类物质暴露情况

研究共纳入 58 例研究对象，表 2 是所有研究对象血清中 8 种常见 NEOs 类物质的检出情况。DIN、THX、CLO、IMI、IMZ、ACE、NIT、THI 的定量限分别是 0.20、0.05、0.15、0.12、0.12、0.05、0.10、0.05 μg/L。DIN、THX、CLO、IMI、IMZ 在本次研究人群中均有检出。ACE 检出率较低，为 19.0%；NIT 和 THI 未检出。其中，THX 的中位数浓度最高（2.00 μg/L），其次为 IMI（0.72 μg/L）、IMZ（0.72 μg/L）、DIN（0.71 μg/L）和 CLO（0.59 μg/L）。ACE 的中位数浓度低于定量限。

2.2 病例及对照人群的人口学及临床信息

本研究纳入的 SCH 孕妇共 21 例（SCH 病例组），对照组孕妇共 37 例（对照组）。病例组孕妇的平均年龄为（25.19±0.78）岁，平均体质指数（body mass index，BMI）为（27.68 ± 1.06）kg/m^2，81.0% 为土家族及其他少数民族。病例组均没有自然流产史，42.9% 的孕妇为初孕妇。与对照组相比，病例组的家庭人均月收入在 5 000~8 000 元的比例较高（52.4%），2 组间差异有统计学意义（P<0.01），其他特征的组间差异无统计学意义（表 3）。

2.3 NEOs 单污染暴露与妊娠期 SCH 的关联

使用独立样本 t 检验，比较病例组与对照组间血清 NEOs 类物质的浓度差异。因 ACE 的检出率较低，故未在 2 组间进行比较，其余 5 种 NEOs 类物质的组间差异无统计学意义（P>0.05）（表 4）。

2.4 NEOs 暴露的联合效应和交互作用分析

使用 BKMR 混合模型来研究 NEOs 混合物对 SCH 发生的联合影响，当 5 种 NEOs 水平均高于其第 50 百分位数时，估计结果不包含 0 的 95% 可信区间被认为差异有统计学意义。结果显示，5 种 NEOs 的联合作用对 SCH 发生没有明显影响（图 1）。

表2 孕妇外周血中8种NEOs浓度（μg/L）

项目	定量限	检出率（%）	Min	P_{25}	P_{50}	P_{75}	Max
DIN	0.20	100	0.31	0.47	0.71	0.86	1.13
THX	0.05	100	1.46	1.91	2.00	2.12	2.68
CLO	0.15	100	0.50	0.55	0.59	0.63	0.72
IMI	0.12	100	0.64	0.71	0.72	0.73	0.88
IMZ	0.12	100	0.56	0.69	0.72	0.75	0.83
ACE	0.05	19	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.09
NIT	0.10	0	–	–	–	–	–
THI	0.05	0	–	–	–	–	–

注：Min，研究人群中检出的最小浓度。P_{25}，研究人群的第25百分位数浓度；P_{50}，研究人群的第50百分位数浓度，即中位数浓度；P_{75}，研究人群的第75百分位数浓度。Max，研究人群中检出的最大浓度。<LOQ，浓度低于定量限。

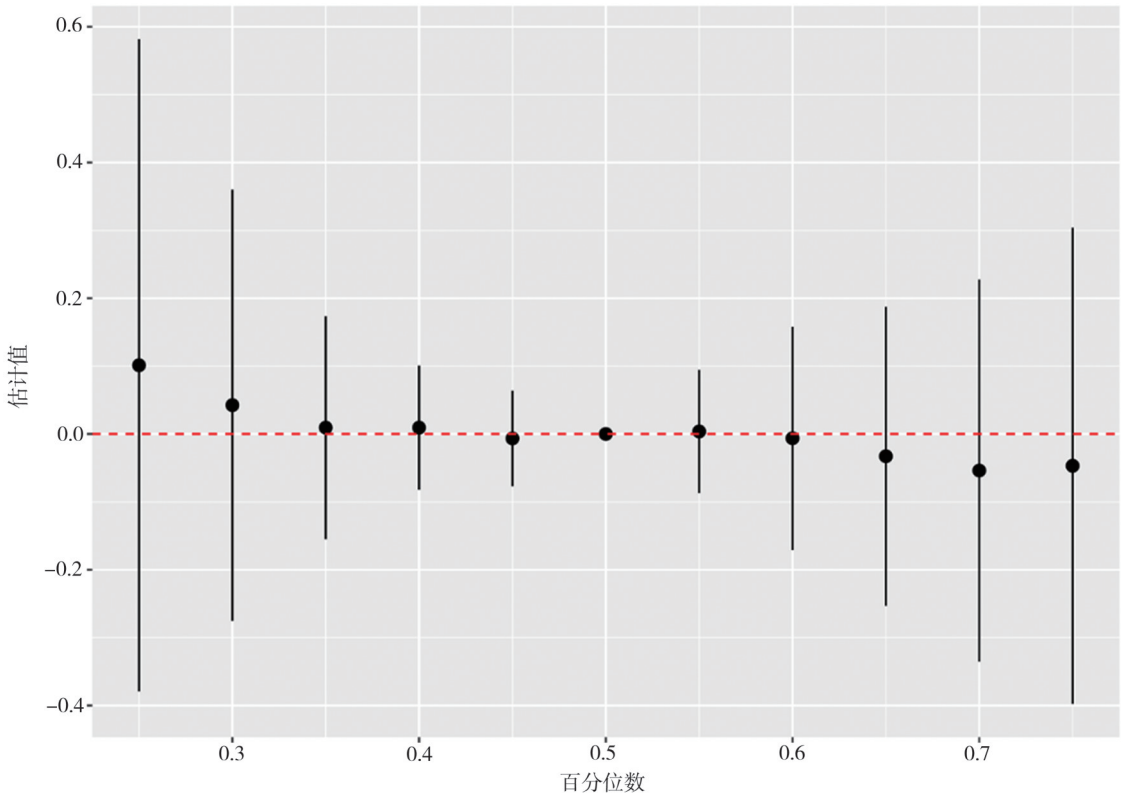
表3 亚临床甲减孕妇与对照孕妇的基本特征比较（$\bar{x}\pm s$；n，%）

人口学资料	对照组（n=37）	SCH组（n=21）	t/χ^2值	P值
年龄（岁）	26.27 ± 0.74	25.19 ± 0.78	0.942	0.350
BMI（kg/m^2）	28.52 ± 0.67	27.68 ± 1.06	0.699	0.490
民族			0.000	1.000
汉族	7（18.9）	4（19.0）		
土家族及其他民族	30（81.1）	17（81.0）		
职业			0.485	0.784
工人或服务人员	8（21.6）	5（23.8）		
农民	8（21.6）	3（14.3）		
其他	21（56.8）	13（61.9）		
教育程度			0.126	0.723
初中	9（24.3）	6（28.6）		
高中及以上	28（75.7）	15（71.4）		
家庭人均月收入（元）			7.010	0.008[a]
0~5 000	30（81.1）	10（47.6）		
>5 000~8 000	7（18.9）	11（52.4）		
妊娠史			3.620	0.164
0	9（24.3）	9（42.9）		
1~2	16（43.2）	8（38.1）		
≥3	12（32.4）	4（19.0）		
自然流产史			1.050	0.307
0	33（89.2）	21（100）		
≥1	4（10.8）	0（0.0）		

表4 SCH组和对照组血清NEOs水平的比较（$\bar{x}\pm s$）

NEOs类	对照组（n=37）	SCH组（n=21）	t值	P值
DIN	0.69 ± 0.03	0.67 ± 0.06	0.471	0.640
THX	2.01 ± 0.04	2.01 ± 0.03	0.126	0.901
CLO	0.59 ± 0.01	0.59 ± 0.01	0.365	0.717
Log_2IMI	−0.46 ± 0.01	−0.46 ± 0.02	0.009	0.993
Log_2IMZ	−0.49 ± 0.02	−0.46 ± 0.02	−0.927	0.358

通过双暴露-效应曲线来探究不同NEOs间的交互效应。结果显示IMI与DIN，IMI与CLO，THX与IMI的效应曲线存在不同变化趋势，提示其可能存在交互作用（图2），其余物质的效应曲线呈重合或平行趋势，表明无明显交互作用。



注：控制变量为BMI、家庭人均月收入

图1　5种NEOs与SCH发生的联合效应图

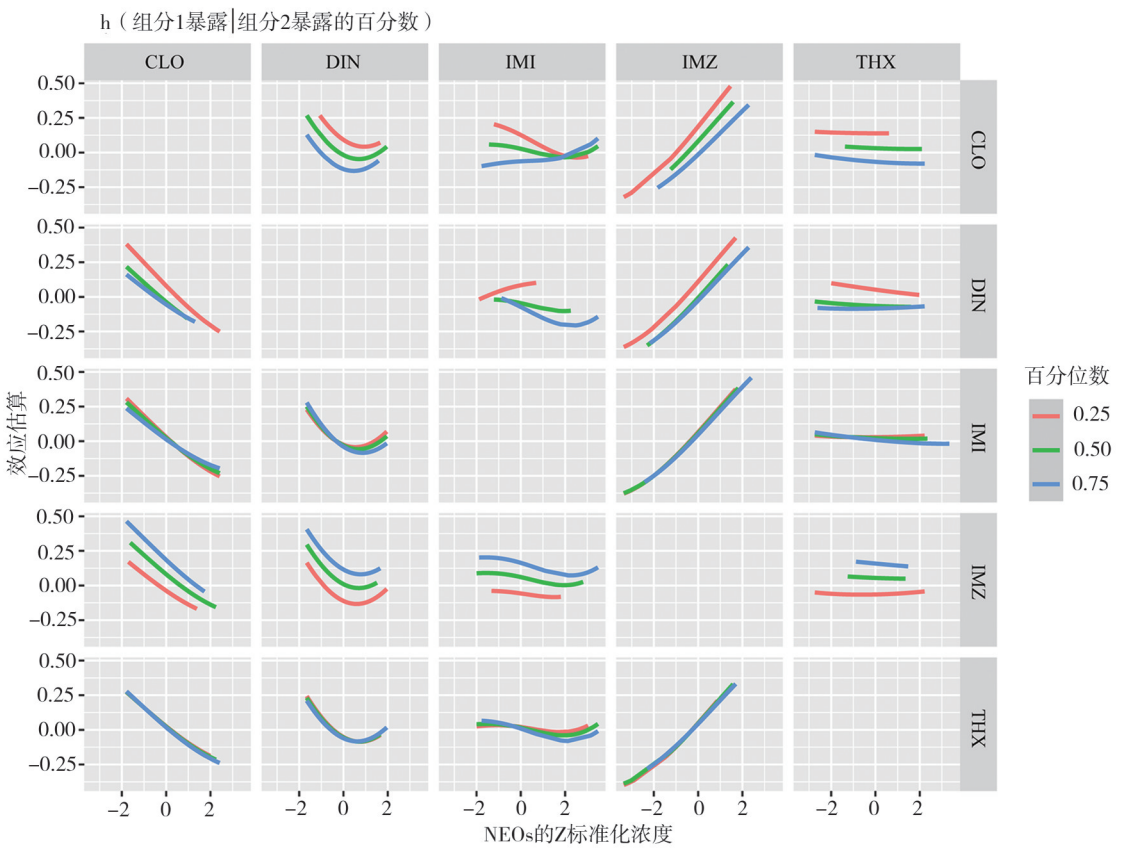


图2　NEOs与SCH的双暴露-效应曲线

3 讨 论

甲状腺对维持机体正常的生理功能至关重要。SCH是一种常见的甲状腺功能障碍症，它与自然流产、早产、子代神经智力发育缺陷等多种妊娠不良结局相关，对母胎健康具有重要的影响[13]，然而其发生原因尚未完全阐明。

研究显示，SCH的发生与遗传及免疫因素、微量元素缺乏和环境因素等密切相关[14]。其中，环境污染物暴露已经成为扰乱甲状腺功能的重要原因之一，已有超过100种天然和合成的环境污染物被报道对甲状腺功能或甲状腺激素的代谢具有不良影响[4]。新烟碱类农药（NEOs）是一种新型杀虫剂，因其对昆虫灭杀的高效性以及对哺乳动物的低毒性，被广泛应用于虫病防治，已成为有机氯、有机磷等传统高毒农药的替代品[15]。但随着使用和研究的深入，越来越多的证据表明，NEOs类物质对多种哺乳动物具有潜在的生理毒性[16]。

流行病学研究表明，NEOs暴露与不良神经系统结局、氧化应激、代谢疾病以及肝癌的发生密切相关[17-19]。在生殖发育相关的研究中，NEOs类物质IMI已被证实可通过DNA损伤、氧化应激和细胞凋亡等多种途径损害哺乳动物的生殖系统[20]。妊娠人群的流行病学研究表明，母体孕期NEOs暴露会降低新生儿的头围[21]，阻碍儿童的神经发育[22]。然而，目前关于NEOs暴露与妊娠期并发症的研究较少，仅Mahai GG等[23]报道了氧化应激介导的NEOs暴露与妊娠期糖尿病风险的相关性。

本研究首次探究了孕妇NEOs暴露的情况及其与孕期SCH发生风险的关联性。基于重庆酉阳地区58例孕妇的血清样本，本课题组检测了妊娠期孕妇NEOs类物质的暴露情况，在所检测的8种常见NEOs类物质中，有5种在人群样本中均有检出；其中THX和CLO的中位数浓度较高。2017年进行的新烟碱内暴露研究表明，全国13个城市人群尿液样本中6种NEOs检出率>90%[24]，Xu MM等[25]对广东大学生血清的NEOs检测数据显示，原体NEOs中THX的中位数浓度最高。上述研究与本研究检出的高浓度NEOs类别相似，但本研究的THX血清中位浓度为2.00 μg/L，是广东大学生血清中THX检出中位浓度（1.13 μg/L）的1.77倍。上述结果表明，NEOs暴露类别具有一定的相似性，但是不同地域的暴露浓度存在差异。本研究的人群主要来自于武陵山脉地区，农业经济产业发展旺盛[26]，且早期生态环境意识的缺乏可能导致NEOs农药的过度使用[27]。因此，不同研究间NEOs检出率和检出量的差异可能与地区间新烟碱农药使用量，使用方法、人群生活习惯、生物样本类型等的差异性有关。此外，本研究样本量略小，控制的混在因素较少，有必要在未来的研究中增加检测样本量，进一步分析NEOs慢性暴露对妊娠期甲状腺功能的潜在影响。

本研究使用病例对照设计，分析了新烟碱暴露与妊娠期亚临床甲状腺功能减退的联系。使用BKMR统计模型，探讨了5种NEOs暴露潜在的非线性或非加性效应。本研究假设了不同新烟碱物质间可能存在交互作用，但BKMR模型显示妊娠期血清NEOs混合暴露与SCH发生不存在明显的关联性。在现有研究中，Şekeroğlu V等[28]发现，单一THI溶液和THI与溴氰菊酯的混合溶液的亚急性暴露均可使大鼠血清FT3和FT4水平升高，可能诱发甲状腺炎症；Wang YH等[16]报道了IMI暴露可抑制蜥蜴甲状腺激素的分泌，导致甲状腺激素受体及其相关Ⅱ相代谢酶基因表达下调。但是哺乳动物的细胞毒性试验发现，测试的7种NEOs未对MCF-7细胞和GH3细胞的甲状腺激素产生干扰作用[29]。以上研究表明，NEOs类物质暴露与甲状腺功能的影响在不同物种间可能存在差异性，其对人体甲状腺功能是否存在扰乱作用还待进一步阐明。

参 考 文 献

[1] Mullur R, Liu YY, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism[J]. Physiol Rev, 2014, 94(2): 355-382.

[2] Concepción-Zavaleta MJ, Coronado-Arroyo JC, Quiroz-Aldave JE, et al. Thyroid dysfunction and female infertility. A comprehensive review[J]. Diabetes Metab Syndr, 2023, 17(11): 102876.

[3] Springer D, Jiskra J, Limanova Z, et al. Thyroid in pregnancy: from physiology to screening[J]. Crit Rev Clin Lab Sci, 2017, 54(2): 102-116.

[4] Pearce EN, Braverman LE. Environmental pollutants and the thyroid[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2009, 23(6): 801-813.

[5] Bass C, Denholm I, Williamson MS, et al. The global status of insect resistance to neonicotinoid insecticides[J]. Pestic Biochem Physiol, 2015, 121: 78-87.

[6] Yamamuro M, Komuro T, Kamiya H, et al. Neonicotinoids disrupt aquatic food webs and decrease fishery yields[J]. Science, 2019, 366(6465): 620-623.

[7] Chen DW, Zhang YP, Lv B, et al. Dietary exposure to neonicotinoid insecticides and health risks in the Chinese general population through two consecutive total diet studies[J]. Environ Int, 2020, 135: 105399.

[8] Wan YJ, Wang Y, Xia W, et al. Neonicotinoids in raw, finished, and tap water from Wuhan, Central China: assessment of human exposure potential[J]. Sci Total Environ, 2019, 675: 513-519.

[9] Wang AZ, Mahai GG, Wan YJ, et al. Neonicotinoids and carbendazim in indoor dust from three cities in China: spatial and temporal variations[J]. Sci Total Environ, 2019, 695: 133790.

[10] Leemans M, Couderq S, Demeneix B, et al. Pesticides with potential thyroid hormone-disrupting effects: a review of recent data[J]. Front Endocrinol, 2019, 10: 743.

[11] Cimino AM, Boyles AL, Thayer KA, et al. Effects of neonicotinoid pesticide exposure on human health: a systematic review[J]. Environ Health Perspect, 2017, 125(2): 155-162.

[12] Bobb JF, Valeri L, Claus Henn B, et al. Bayesian kernel machine regression for estimating the health effects of multi-pollutant mixtures [J]. Biostatistics, 2015, 16(3): 493-508.

[13] Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, et al. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(10): 610-622.

[14] Chaker L, Razvi S, Bensenor IM, et al. Hypothyroidism[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8: 30.

[15] Casida JE. Neonicotinoid metabolism: compounds, substituents, pathways, enzymes, organisms, and relevance[J]. J Agric Food Chem, 2011, 59(7): 2923-2931.

[16] Wang YH, Xu P, Chang J, et al. Unraveling the toxic effects of neonicotinoid insecticides on the thyroid endocrine system of lizards[J]. Environ Pollut, 2020, 258: 113731.

[17] Marfo JT, Fujioka K, Ikenaka Y, et al. Relationship between urinary N-desmethyl-acetamiprid and typical symptoms including neurological findings: a prevalence case-control study[J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0142172.

[18] Li AJ, Martinez-Moral MP, Kannan K. Variability in urinary neonicotinoid concentrations in single-spot and first-morning void and its association with oxidative stress markers[J]. Environ Int, 2020, 135: 105415.

[19] Zhang H, Zhang RW, Zeng XJ, et al. Exposure to neonicotinoid insecticides and their characteristic metabolites: association with human liver cancer[J]. Environ Res, 2022, 208: 112703.

[20] Bal R, Naziroğlu M, Türk G, et al. Insecticide imidacloprid induces morphological and DNA damage through oxidative toxicity on the reproductive organs of developing male rats[J]. Cell Biochem Funct, 2012, 30(6): 492-499.

[21] 梁怡嫚，焦雪丹，张清学，等. 低体质指数不利于不明原因原发不孕患者人工授精诱导排卵周期妊娠结局[J]. 中山大学学报(医学科学版)，2024，45(2)：283-289.

Liang YH, Jiao XD, Zhang QX, et al. Low BMI is associated with poor OI-IUI outcomes in patients with unexplained primary infertility[J]. J Sun Yat Sen Univ Med Sci, 2024, 45(2): 283-289.

[22] Wang AZ, Wan YJ, Mahai GG, et al. Association of prenatal exposure to organophosphate, pyrethroid, and neonicotinoid insecticides with child neurodevelopment at 2 years of age: a prospective cohort study[J]. Environ Health Perspect, 2023, 131(10): 107011.

[23] Mahai GG, Wan YJ, Wang AZ, et al. Exposure to multiple neonicotinoid insecticides, oxidative stress, and gestational diabetes mellitus: association and potential mediation analyses[J]. Environ Int, 2023, 179: 108173.

[24] Zhang T, Song SM, Bai XY, et al. A nationwide survey of urinary concentrations of neonicotinoid insecticides in China[J]. Environ Int, 2019, 132: 105114.

[25] Xu MM, Zhang ZP, Li ZY, et al. Profiles of neonicotinoid insecticides and characteristic metabolites in paired urine and blood samples: Partitioning between urine and blood and implications for human exposure[J]. Sci Total Environ, 2021, 773: 145582.

[26] 陈 真. 重庆直辖20余年来酉阳农业经济发展成效及未来发展方向[J]. 西部学刊，2019(24)：44-47.

Chen Z. Achievements and future development direction of agricultural economy in Youyang since Chongqing was directly under the central government for more than 20 years[J]. J West, 2019(24): 44-47.

[27] 王雪晴，田海龙. 浅析酉阳大棚蔬菜种植常见问题与对策[J]. 农家致富顾问，2018(14)：30-30，47.

Wang XQ, Tian HL. Analysis of Common Problems and Countermeasures in Greenhouse Vegetable Cultivation in Youyang[J]. Agric. Wealth Adv, 2018(14): 30-30, 47.

[28] Sekeroglu V, Sekeroglu ZA, Demirhan E. Effects of commercial formulations of deltamethrin and/or thiacloprid on thyroid hormone levels in rat serum[J]. Toxicol Ind Health, 2014, 30(1): 40-46.

[29] Mesnage R, Biserni M, Genkova D, et al. Evaluation of neonicotinoid insecticides for oestrogenic, thyroidogenic and adipogenic activity reveals imidacloprid causes lipid accumulation[J]. J Appl Toxicol, 2018, 38(12): 1483-1491.

（责任编辑：李青颖）

本文引用格式：

宋洪澜，白明春，刘佳乐，等. 孕妇新烟碱农药的暴露及其与妊娠期亚临床甲状腺功能减退的关联研究[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(1)：98-104.