



中华人民共和国国家标准

GB/T 21787—2008

化学品 啮齿类动物神经毒性试验方法

Chemicals—Test method of neurotoxicity study in rodents

2008-05-12 发布

2008-09-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会 发布

前 言

本标准等同采用经济合作与发展组织(OECD)化学品测试指南 No. 424 (1997 年)《啮齿类动物神经毒性试验》(英文版)。

本标准做了下列编辑性修改：

- 增加了范围；
- 计量单位改为我国法定计量单位；
- 删除了 OECD 的参考文献部分。

本标准的附录 A、附录 B 为规范性附录。

本标准由全国危险化学品管理标准化技术委员会(SAC/TC 251)提出并归口。

本标准负责起草单位：中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所。

本标准参加起草单位：上海出入境检验检疫局、宁波出入境检验检疫局。

本标准主要起草人：邱璐、刘清君、李朝林、陈小青、李霜、林振兴。

OECD 引言

1. OECD 化学品试验指南根据科学技术的发展进行定期审查,从而使危害识别和产生的相关数据与科学进步保持充分的一致。OECD 成员国、OECD 秘书处以及国际科学团体可提出建立或更新试验指南。建立试验指南的程序指导文件见 OECD 环境专题 No. 76。

2. 1990 年 3 月在华盛顿召开的神经毒性试验的 OECD 专题会议产生了本试验指南草案的建议,1992 年 2 月在巴黎召开了关于系统性短期和(迟发的)神经毒性的专家工作组协调会议。在这些会议提出的建议和美国环保局神经毒性指南基础上提出了本草案。1995 年 3 月在加拿大渥太华由 OECD 神经毒性特设工作组提出最终的建议稿。工作组综合考虑了 OECD 指南项目的协调成员以及加拿大对神经毒性试验指南的建议。

3. 本试验指南可获得化学品是否引起成年动物潜在神经毒性作用的信息,并可进一步确定潜在神经毒性特征。它既可以与现有的重复剂量毒性试验联合,也可单独进行。进行以本试验指南为基础的试验设计,尤其是在对本指南中常规观察项目和试验程序进行修改时,推荐参考 OECD 关于神经毒性试验策略和方法的指导性文件。OECD 指导性文件也便于在一些特殊情况下选择使用其他试验方法。发育神经毒性评价有单独的试验指南。

4. 在化学品毒性特征的鉴定和评价中,神经毒性是非常重要的一个方面。重复剂量系统毒性试验指南已经包含了筛选潜在神经毒性的观察指标。使用本试验指南设计的试验,可以获得更多的神经毒性信息,也可进一步证实在重复剂量系统毒性试验中观察到的神经毒性作用。然而,考虑某些种类化学品的潜在神经毒性,使用本指南而不是重复剂量试验的指标对化学品进行评价更为合理。考虑的内容应有:

- 除了重复染毒系统毒性试验,本指南试验可观察到的其他神经症状或神经病理损伤。或
- 与其他已知神经毒物的结构关联或相关的信息。

5. 适用于本试验指南的其他情况,可进一步参考 OECD 神经毒性策略和方法的指导性文件。

6. 本试验指南能够满足证实化学品特定组织病理学和神经行为毒性的特殊需要,并能对神经毒性反应做出定性和定量的评价。

7. 过去认为神经毒性即是神经病学,包括神经病理损伤和神经功能障碍,如癫痫、瘫痪或震颤。尽管神经病变是神经毒性的重要表现形式,但现在逐渐认识到其他一些神经系统毒性的症状如运动协调障碍、感觉障碍、学习和记忆功能障碍等在神经病学或其他类型试验中无法反映。

8. 本神经毒性试验指南用来检测成年啮齿类动物的主要神经行为和神经病理变化。即使没有形态学变化,对神经行为的影响依然可以反映出机体的毒性作用,当然并不是所有的行为变化都是神经系统特异的。因此,所有观察到的变化要结合相关病理学、血液学或生化资料以及其他类型的系统毒性资料进行评价。本试验指南要求试验能够对神经毒性反应进行定性和定量,包括特定的组织病理学和行为学上的改变,行为学改变可能需要进一步的电生理和(或)生化检查支持。

9. 神经毒物可能通过多种机制作用于神经系统的多个靶器官。因而,没有一个单独的试验能完全评价所有化学品潜在的神经毒性,因此,对于某些观察到的或预期的特异的神经毒性可以联合使用其他的体内或体外试验。

10. 本试验指南可结合 OECD 神经毒性试验策略和方法的指导性文件设计试验,以便进一步确定毒性特征或增加剂量-反应的灵敏性,从而更好地估算出 NOAEL 水平或证实化学品已知或可疑的危险性。如,可以用来确定和评价神经毒性机制或对已有的、通过基本的神经行为和神经病理观察方法得到的资料进行补充。如果是在本指南推荐的标准试验程序下得到的相关资料并且不需要对结果进行解

释,则不必进行重复试验。

11. 神经毒性试验单独使用或与其他试验组合使用,可以提供以下信息:

- 鉴别受试物对神经系统影响是否可逆;
- 对化学品染毒引起的神经系统变化进行定性,了解具体机制;
- 探讨剂量-反应和时间-反应关系,确定 NOAEL(可用于确定化学品暴露的安全标准)。

12. 本试验指南适用于经口染毒受试物。其他染毒途径(如经皮或吸入)的受试物也适用,但需要对推荐方法进行适当修改。对染毒途径的选择要参照人群的暴露情况及可获得的毒理学或毒代动力学资料。

化学品 啮齿类动物神经毒性试验方法

1 范围

本标准规定了啮齿类动物神经毒性试验的范围、术语和定义、缩略语、试验基本原则、试验方法、试验数据和报告。

本标准适用于检测化学品的神经毒性。

2 术语和定义、缩略语

2.1 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

2.1.1

有害作用 adverse effect

任何与处理因素有关的,引起机体存活、生殖或环境适应能力降低的变化。

2.1.2

剂量 dose

所受受试物的量,常以质量(g、mg)或动物单位体重所给予的受试物的量(mg/kg)来表示;如将受试物掺入饲料进行喂养染毒时,也可以用受试物在饲料中的恒定质量分数(mg/kg)来表示。

2.1.3

用量 dosage

包括染毒剂量、染毒次数及染毒期限在内的一般性术语。

2.1.4

神经毒性 neurotoxicity

由于暴露于化学、生物学或物理学因素而引起的神经系统结构或功能的有害变化。

2.1.5

神经毒物 neurotoxicant

能够引起神经毒性的化学、生物或物理因素。

2.1.6

无可见有害作用的剂量 no-observed-adverse-effect level(NOAEL)

未发现与染毒有关的有害作用的最高剂量。

2.2 缩略语

下列缩略语适用于本标准。

苏木精-伊红染色

H&E(haematoxylin and eosin)

3 试验基本原则

一定剂量范围的受试物经口对多组啮齿类动物进行染毒。试验通常需要多次染毒,染毒时间可以是28 d,亚急性(90 d)或慢性(1年或更长)。本试验指南的方法也可用于急性神经毒性试验。观察期间对神经毒物引起的行为变化进行评价,对行为和(或)神经系统异常进行检测或定性。试验结束时,对各组中两种性别的动物分别进行原位灌注固定,对大脑、脊髓和周围神经进行病理组织学检查。

单独使用该试验进行神经毒性筛选或对神经毒性作用定性时,不进行原位灌注和组织病理学检查