

《食品安全国家标准 神经发育毒性试验》（征求意见稿）编制说明

一、标准起草基本情况

本标准于 2021 年立项（项目编号 spaq-2021-019），项目承担单位为皖南医学院、南方医科大学和北京市疾病预防控制中心。2021 年 7 月 1 日正式启动，2021 年 7 月 10 日召开食品安全国家标准项目启动会，2021 年 9 月 1 日至 2022 年 5 月 30 日开展方法标准实验室间验证工作，2022 年 6 月 20 日形成草案，2022 年 8 月 1 日至 9 月 30 日进行行业内征求意见，2022 年 10 月 20 日形成《食品安全国家标准 神经发育毒性》草稿。2023 年 9 月 12 日经第二届食品安全国家标准审评委员会毒理学评价程序与方法专业委员会第四次会议审查通过。

二、标准的主要技术内容

本标准内容涉及神经发育毒性试验的基本原则、方法和要求。在妊娠期和哺乳期暴露于受试物，子代在发育过程中出现神经系统结构或功能的异常改变，常用的观察指标包括个体发育、感觉运动能力、空间学习记忆能力、神经生理、神经生化、神经病理等和神经发育相关的终点。适用于评价食品及其原料、食品添加剂、新食品原料、辐照食品、食品相关产品以及食品污染物的神经发育毒性。本部分内容包括范围、术语和定义、试验目的和原理、试验方法、观察指标、病理学检查、数据处理和结果评价、试验报告等。

关于验证实验的说明：

为了验证神经发育毒性试验的灵敏性和特异性，皖南医学院、南方医科大学和北京市疾病预防控制中心作为本标准验证实验的组织单位，选择三家验证单位分别为：中国疾病预防控制中心营养与健康所、上海市疾病预防控制中心和哈尔滨医科大学，采用本标准，即神经发育毒性试验开展验证实验。由于神经发育毒性试验具有周期长、成本高的特点，因此验证试验重在验证试验程序、试验指标设置的科学性与合理性。验证单位采用统一的神经发育毒性试验方法，并基于本单位重点关注物质，结合自身科研项目选择不同受试物。

三家验证单位的结果显示：

中国疾病预防控制中心营养与健康所：以咖啡因作为受试物，低、中、高剂量分别为：5、20、80 mg/kg 体重，开展神经发育毒性试验。咖啡因高剂量组出现母体和子代毒性，表现为明显的食仔现象。仔鼠出发时间随剂量增高而延迟，雄鼠的前肢悬崖时间随剂量增加而缩短。咖啡因低剂量组的阴道开放时间早于溶剂对照组，高剂量组的阴道开放时间则明显迟于溶剂对照组。Morris 水迷宫试验显示咖啡因对子代学习与记忆能力具有低剂量兴奋、高剂量抑制的作用。运动能力实验显示咖啡因对子代的运动能力有不良影响。咖啡因神经发育毒性的 LOAEL 值为 5 mg/kg 体重。

上海市疾病预防控制中心：以邻苯二甲酸二（2-乙基己基）酯（DEHP）为受试物，低、中、高剂量分别为：5、50、500 [mg/kg 体重]，开展神经发育毒性试验。各剂量组雄性仔鼠体重均较溶剂对照组明显降低，中剂量组和高剂量组大脑脏器系数较溶剂对照组明显升高，出现以上结果可能是因为 DEHP 暴露对脑重影响不大，但会导致雄性仔鼠体重明显降低。低剂量组雌性仔鼠脏器系数较溶剂对照组明显降低，而体重较对照组无明显升高，提示 DEHP 能够对青年期雌性大鼠脑组织产生一定损伤。

哈尔滨医科大学：以全氟辛基磺酸钾（PFOS-K）为受试物，低、中、高剂量分别为：15、30、60 mg/kg 体重，开展神经发育毒性试验。显示高剂量组脑重量明显降低，病理学检查大脑组织可见自溶现象，小脑可见空泡变性。高剂量组脑干内神经束及基质空泡变性，脑干内神经束及基质空泡变性。说明 PFOS-K 有一定的脑毒性，但未见此类报道。神经发育毒性研究显示，SD 大鼠抓力在青春期有降低，但成年后恢复，说明对其运动感觉能力的影响可随机体发育代偿。而学习记忆能力实验主要体现在运动速度的减慢，但其他指标无显著性变化，而尚不能确定存在学习记忆障碍。

三家标准验证单位均成功开展了神经发育毒性试验，验证了本标准试验程序和试验指标的科学与合理性。

三、国内外相关法规标准情况

欧洲经合组织（OECD）早在 1995 年 6 月讨论了需要在生殖和发育毒性的基础上，开发新的检测方法，1996 年 6 月确定了神经发育毒性新试验指南大纲，并于 2007 年 OECD 正式发布了神经发育毒性评价方法指南（TG426: Developmental Neurotoxicity Study）。该指南对我国建立神经发育毒性评价方法具有较大的参考价值。

《食品安全国家标准 扩展一代生殖毒性试验》（GB 15193.29—2020）虽涉及了神经发育毒性相关内容，但无法替代神经发育毒性试验方法。目前我国食品安全国家标准尚未制定神经发育毒性试验。

未查到 AOAC、ISO 等其他相关国际法规标准的规定。涉及到的国内外相关标准情况如表 1 所示。

表 1、国内外相关检测标准

序号	来源国家或组织	标准号	标准名称	方法名称	检测范围/适用基质	与制修订标准的关系
1	中国	GB 15193.29-2020	《食品安全国家标准 扩展一代生殖毒性试验》	扩展一代生殖毒性试验	全食品类型和污染物	非等效
2	OECD	TG426	Developmental Neurotoxicity Study	神经发育毒性	全食品类型和污染物	非等效

四、其他需要说明的事项

无。