

- International Dairy Journal, 2009, 19(10): 617-623.
- [11] 岳巧云, 陈定虎, 伍朝晖, 等. 实时荧光 PCR 在鉴别奶粉中掺入大豆成分的应用研究[J]. 食品科学, 2009, 30(12): 190-193.
- [12] 李亮, 丁武. 掺有植物性填充物牛奶的近红外光谱判别分析[J]. 光谱学与光谱分析, 2010, 30(5): 1238-1242.
- [13] 覃芳芳, 邓鸿铃, 郭新东, 等. 牛奶中植物成分的 PCR 检测方法研究[J]. 食品科学, 2008, 29(6): 234-236.
- [14] 宁淑萍, 颜海飞, 郝刚, 等. 植物 DNA 条形码研究进展[J]. 生物多样性, 2008, 16(5): 417-425.

## 论著

# 双酚 A 对小鼠睾丸组织的损伤作用及对细胞凋亡的影响

包汇慧<sup>1,2</sup>, 余锐萍<sup>2</sup>, 耿雪<sup>1</sup>, 贾旭东<sup>1</sup>, 田纪景<sup>2</sup>, 夏抗抗<sup>3</sup>, 高贤彪<sup>2</sup>, 丁叶<sup>2</sup>, 肖鹏<sup>2</sup>, 杜芳<sup>2</sup>,  
常玲玲<sup>2</sup>, 岳卓<sup>2</sup>, 毛晶晶<sup>2</sup>, 陈建<sup>2</sup>, 汪会玲<sup>1</sup>, 支媛<sup>1</sup>

(1. 国家食品安全风险评估中心 卫生部食品安全风险评估重点实验室, 北京 100021;

2. 中国农业大学动物医学院, 北京 100193; 3. 北京市丰台区动物卫生监督所, 北京 100071)

**摘要:**目的 从毒性病理学角度了解双酚 A(BPA) 对小鼠睾丸组织病理损伤的作用, 为研究 BPA 毒性作用提供形态学依据。方法 选用 108 只 SPF 雄性 CD-1 小鼠, 称重后随机分为 4 个剂量组(0、100、300、600 mg/kg BW)。BPA 经口染毒 8 周, 取睾丸组织固定, HE 及免疫组化染色后进行光镜和电镜观察, 并进行半定量统计。结果 BPA 染毒 8 周后与对照组比较, BPA 300、600 mg/kg BW 组小鼠体重降低, 睾丸指数呈现下降趋势。光镜观察发现 BPA 染毒小鼠睾丸曲精小管支持细胞、各级生精细胞变性坏死、脱落, 精子数量减少; 透射电镜观察发现 BPA 引起睾丸生精细胞出现核固缩、顶体囊和顶体帽发育不良或发育畸形, 基膜增厚。免疫组化检测结果表明, 与对照组比较, BPA 染毒组小鼠睾丸组织 NF- $\kappa$ B 表达量明显升高( $P < 0.01$ ); BPA 300、600 mg/kg BW 剂量组 Caspase-3 表达量明显升高( $P < 0.01$ )。TUNEL 检测表明 BPA 染毒组小鼠睾丸凋亡阳性信号与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。结论 上述结果表明经口染毒不同剂量 BPA 对小鼠睾丸组织均产生了不同程度的损伤, 诱导睾丸组织细胞凋亡。

**关键词:** 双酚 A; 小鼠; 睾丸; 经口毒性; 病理损伤; 细胞凋亡; 食品污染物; 毒理学实验

中图分类号: R155; R99; Q955 文献标志码: A 文章编号: 1004-8456(2014)02-0127-06

DOI: 10.13590/j.cjfh.2014.02.006

## Effects of bisphenol A on morphology and cells apoptosis of testicle in mice

BAO Hui-hui, SHE Rui-ping, GENG Xue, JIA Xu-dong, TIAN Ji-jing, XIA Kang-kang,  
GAO Xian-biao, DING Ye, XIAO Peng, DU Fang, CHANG Ling-ling, YUE Zhuo,  
MAO Jing-jing, CHEN Jian, WANG Hui-ling, ZHI Yuan

(Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment of Ministry of Health, China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China)

**Abstract: Objective** In order to investigate the effects of bisphenol A (BPA) on testicle tissue of mice from toxicologic pathological perspective, and provided morphological evidences of BPA toxicity. **Methods** 108 SPF CD-1 male mice were randomly allocated into four groups with BPA concentration of 0, 100, 300 and 600 mg/kg BW. All BPA groups were administrated orally with different doses for 8 weeks continuously. Then testicles were taken and fixed to perform pathological observation and analysis. **Results** After 8 weeks of BPA administration, body weight and testicle index of BPA groups were decreased compared to control group. Degeneration and necrosis were observed in sustentacular cell of seminiferous tubule, and spermatozoon number decreased. Karyopyknosis and maldevelopment were occurred at acrosome vesicle and cap of spermatogenic cells observed by TEM. Immunohistochemistry test showed that NF- $\kappa$ B and Caspase-3 expression were up-regulated ( $P < 0.01$  or  $P < 0.05$ ) in BPA groups compared to control group. TUNEL test indicated that

收稿日期: 2014-01-05

基金项目: 教育部长江学者和创新团队发展计划支持项目 (IRT0866); 高等学校博士学科点专项科研基金 (20B0008110030)

作者简介: 包汇慧 女 助理研究员 研究方向为毒性病理学 E-mail: bhhdamao@126.com

通讯作者: 余锐萍 女 教授 研究方向为动物病理学、分子黏膜免疫学 E-mail: sheruiping@126.com

the number of apoptosis positive cells was higher in BPA groups than control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Different doses of BPA could lead to testicle tissue damage at different level, and induce cell apoptosis of testicle.

**Key words:** Bisphenol A; mice; testicle tissue; oral toxicity; pathological injury; apoptosis; food contaminant; toxicological experiment

双酚 A (bisphenol A, BPA) 作为一种食品包装材料添加成份,是日常生活中经常接触的环境雌激素,广泛添加于婴儿奶瓶、食品饮料包装及其他食品包装产品中,其潜在风险受到广泛关注。研究表明,高温、高压、油炸等方式可促使 BPA 从包装材料中析出,经饮食暴露于人体,如 60 °C 下接触时间 >20 min 时, BPA 向酒类模拟物的迁移率达到饱和。BPA 在机体内可干扰内分泌信号通路、雌激素受体介导通路,影响组织内的酶系,引起生殖、神经、免疫系统异常。美国的调查研究显示,超过 2 000 人(6 岁以上)的尿样中,92.6% 含有 BPA<sup>[1]</sup>。国内的研究表明在对近 1 000 人进行 BPA 含量检测中,50% 的尿样中含有 BPA,17% 的血清中含有 BPA<sup>[2]</sup>。虽然对 BPA 毒理效应及生殖毒性的研究已有报道,但从毒性病理学角度观察不同剂量 BPA 染毒对雄性小鼠睾丸组织病理学及超微病理学的损伤作用,研究 BPA 对小鼠睾丸组织细胞凋亡的影响及其途径尚鲜有报道。本研究以雄性 SPF 级 CD-1 小鼠为实验动物,对 BPA 经口染毒 8 周后,通过组织病理学及超微病理学技术观察睾丸组织的损伤情况。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

#### 1.1.1 实验动物

SPF 级健康雄性 CD-1 小鼠 108 只,21 日龄,体重 14 ~ 16 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司(许可证号:11400700029782),小鼠饲养于中国农业大学动物医学院动物房(许可证号:SYXK-0001),按常规方法饲养,自由采食、饮水,每天 12 h 光照,室内温度 20 ~ 25 °C,湿度 30% ~ 70%。

#### 1.1.2 主要试剂与仪器

Tissue-TEK 脱水机、包埋机、封片机(日本樱花)、病理切片机(英国 SHANDON)、Leica 全自动染色机(德国 Leica)、Olympus 光学显微镜、Motic 电子图像采集模块和图像分析系统(迈克奥迪公司)、JEOL-1200EX 透射电镜(日本 JEOL 电子)。

BPA(纯度 99%,CAS NO. 80057,美国 Sigma)、兔抗鼠 NF- $\kappa$ B 单抗(上海依克赛生物制品有限公司)、兔抗鼠 Caspase-3 单抗(武汉博士德生物工程有限公司)、二抗及免疫组化染色试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司)、TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒(罗氏公司)。

### 1.2 方 法

小鼠经 1 周平衡饲养后开始试验。称重后随机分为正常对照组(0 mg/kg BW),BPA 低、中、高组(剂量分别为 100、300、600 mg/kg BW),每组 27 只。BPA 溶于玉米油,根据 LD<sub>50</sub>(2 400 mg/kg BW)及预试验确定 BPA 染毒剂量。小鼠于 28 日龄开始灌胃,灌胃体积 1 ml/只,1 次/d,每周称重。染毒 8 周后称重,麻醉后心脏采血处死,迅速取出睾丸组织称重,2.5% 多聚甲醛-戊二醛混合固定液固定,一部分按常规石蜡切片方法制作 4  $\mu$ m 石蜡切片,常规 HE 染色及免疫组化染色,其余部分树脂包埋后制作超薄切片,用于电镜观察。利用 Motic 电子图像采集模块和图像分析系统对免疫组化及 TUNEL 染色后的所有切片进行半定量统计,每张切片随机取 5 个视野。

## 2 结 果

### 2.1 BPA 染毒后对小鼠体重和睾丸指数的影响

染毒期间各组小鼠体重变化见图 1。BPA 染毒 8 周后,与正常对照组比较,BPA 中、高剂量(300、600 mg/kg BW)组小鼠体重降低,但差异无统计学意义。体重降低与 BPA 染毒剂量、染毒时间呈正相关。

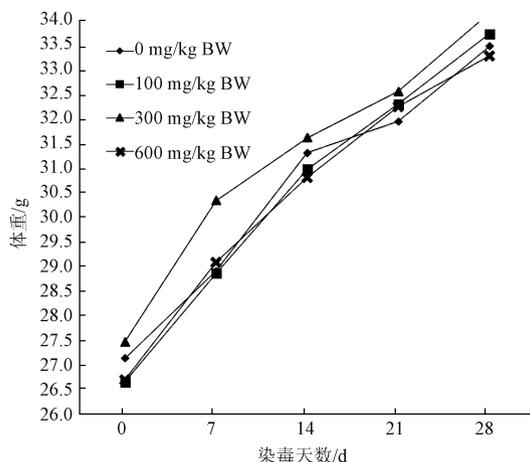


图 1 BPA 染毒后小鼠体重的变化( $n = 27$ )

Figure 1 Effect of BPA-exposure on body weight of CD-1 mice

染毒 8 周后,小鼠睾丸指数(左、右侧)变化见图 2。染毒 8 周后 BPA 各剂量组小鼠两侧睾丸指数均呈现下降趋势。其中 BPA 高剂量组(600 mg/kg BW)小鼠两侧睾丸指数与正常对照组比较,差异均有统计学意义( $P_{左} < 0.05, P_{右} < 0.01$ )。睾丸指数降低与染毒剂量呈正相关。

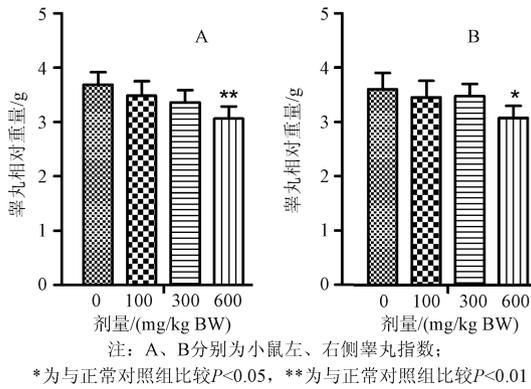


图2 BPA 染毒 8 周后各组小鼠睾丸指数比较 ( $n = 27$ )

Figure 2 Effect of BPA on testicle index of CD-1 mice after 8 weeks exposure

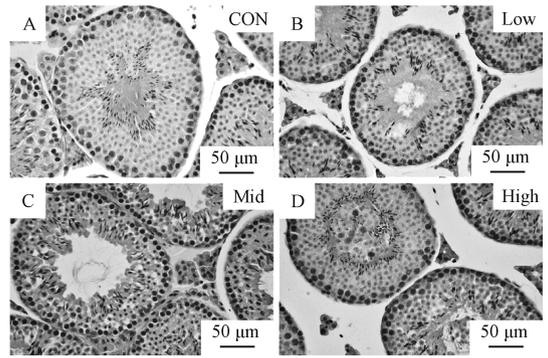
### 2.2 BPA 染毒后对小鼠睾丸组织的损伤作用

如图 3 所示,光镜观察发现对照组小鼠睾丸曲精小管排列整齐,结构完整,管内支持细胞和各级生精细胞排列紧密有序,细胞形态清晰,精子细胞及精子排列整齐密集,结构完整;不同剂量 BPA 染毒 8 周后引起睾丸组织不同程度的病理性损伤,表现为曲精小管内支持细胞、各级生精细胞变性坏死、脱落,精子数量减少,甚至消失。在 BPA 高剂量组(600 mg/kg BW)小鼠睾丸组织变性脱落的生精细胞及炎性渗出物充满管腔,上皮基膜增厚,各级生精细胞正常形态消失。睾丸组织损伤程度随着染毒剂量的增加而加重。

利用 Motic 分析系统对各组小鼠睾丸曲精小管直径进行测量发现,与正常对照组比较,染毒 8 周后 BPA 中、高剂量组(300、600 mg/kg BW)曲精小管直径减小(见表 1),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.3 BPA 染毒对小鼠睾丸组织超微结构的影响

透射电镜观察发现正常对照组小鼠睾丸支持细胞轮廓清晰,结构完整,细胞间紧密连接清晰可见(图 4),曲精小管生精细胞排列整齐,管腔中精子排列整齐有序,膜结构完整,无杂物,各级生精细胞



注：A~D剂量分别为 0、100、300、600 mg/kg BW

图3 BPA 染毒 8 周对小鼠睾丸组织的损伤作用 (HE 染色),  $40 \times$

Figure 3 Pathological injures of testicle of CD-1 Mice after 8 weeks BPA-Exposure

表 1 BPA 染毒 8 周对小鼠睾丸曲精小管直径的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 27$ )

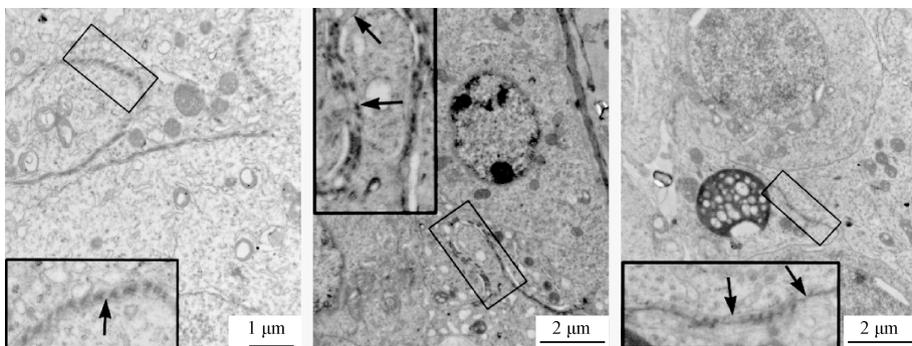
剂量/(mg/kg BW)	直径/ $\mu\text{m}$
0	331.13 $\pm$ 19.04
100	318.22 $\pm$ 14.72
300	283.44 $\pm$ 16.81 *
600	311.21 $\pm$ 22.48 *

注：\* 表示与正常对照组比较,  $P < 0.05$

基膜结构完整(图 5)。染毒 8 周后 BPA 各剂量组小鼠睾丸超微结构出现明显的形态学改变:支持细胞间紧密连接松解,结构模糊不清,断断续续(图 4),各级生精细胞排列紊乱,生精细胞出现核固缩、顶体囊和顶体帽发育不良或发育畸形(图 5),基膜增厚、不连续(图 5)。随着染毒剂量增加,BPA 对小鼠睾丸超微结构的损伤越为严重。

### 2.4 BPA 染毒对小鼠睾丸组织细胞凋亡的影响

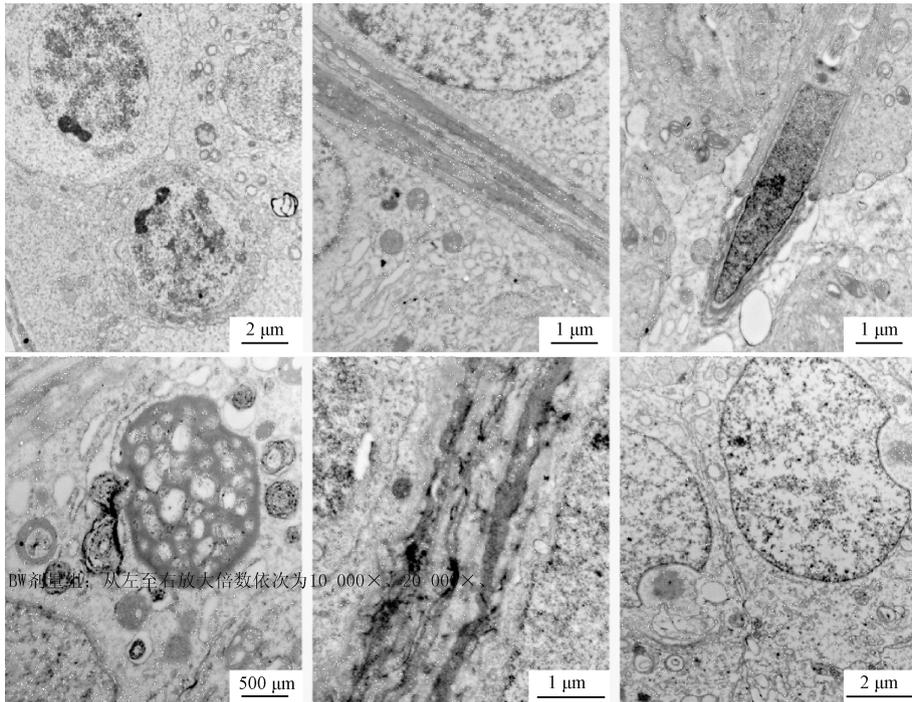
TUNEL 法检测小鼠睾丸组织细胞凋亡发现,正常对照组小鼠睾丸组织细胞凋亡较少见(图 6)。BPA 各剂量组凋亡阳性信号主要见于各级生精细胞,偶见于支持细胞(图 6)。半定量分析结果显示



注:从左至右剂量依次为 0、100、600 mg/kg BW;放大倍数依次为  $20\,000 \times$ 、 $15\,000 \times$ 、 $15\,000 \times$

图4 BPA 染毒后小鼠睾丸支持细胞间紧密连接超微变化

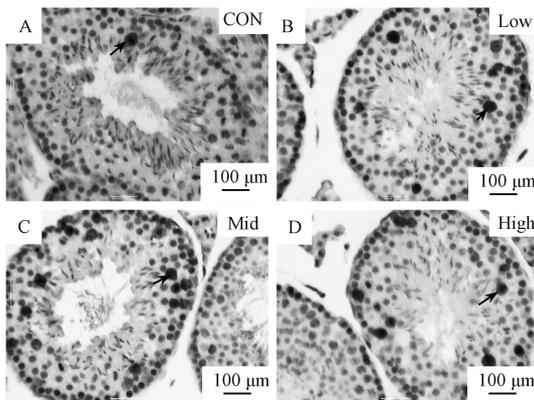
Figure 4 Ultra-pathological changes of tight junction between sertoli cells after BPA-exposure



注:上:0 mg/kg BW 剂量组;从左至右放大倍数依次为 10 000 ×、20 000 ×、20 000 ×;  
下:从左至右剂量依次为 600、300、100mg/kg BW;放大倍数依次为 40 000 ×、30 000 ×、15 000 ×

图 5 BPA 染毒后小鼠睾丸生精细胞超微结构变化

Figure 5 Ultra-pathological changes of spermatogenic cell of testicle after BPA-exposure



注:图示BPA剂量A-D分别为0、100、300、600 mg/kg BW

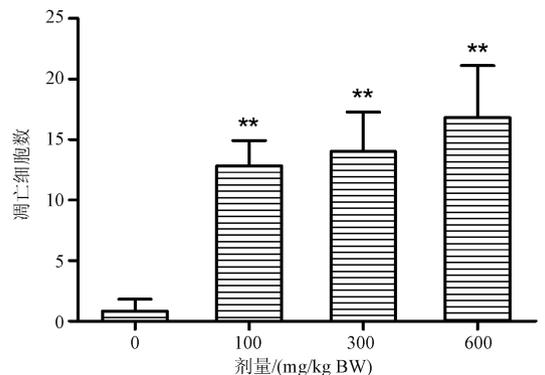
图 6 BPA 染毒 8 周后 TUNEL 方法检测小鼠睾丸组织细胞凋亡变化(箭头所示为凋亡细胞),200 ×

Figure 6 TUNEL assay for cell apoptosis in testicle of CD-1 mice after 8 weeks BPA-exposure

BPA 染毒 8 周后,与对照组比较各剂量组小鼠睾丸组织 TUNEL 阳性细胞数明显增加(图 7),差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

### 2.5 BPA 染毒对小鼠睾丸 NF-κB 及 Caspase-3 表达的影响

免疫组化法检测 NF-κB 在小鼠睾丸组织中表达结果表明:正常对照组 NF-κB 在睾丸组织中呈弱阳性表达,NF-κB 阳性信号在 BPA 各剂量组主要见于精原细胞、次级精母细胞以及精子细胞中。半定量分析显示:与正常对照组比较,BPA 染毒 8 周后,各剂量



注: \*\*为与正常对照组比较 $P < 0.01$

图 7 BPA 染毒 8 周后小鼠睾丸组织细胞凋亡数目比较( $n = 27$ )

Figure 7 Comparison of apoptotic cells in testicle of CD-1 mice after 8 weeks BPA-exposure

组小鼠睾丸组织中 NF-κB 表达量与正常对照组比较明显上升(图 8),差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

小鼠睾丸组织 Caspase-3 免疫组化染色发现,正常对照组 Caspase-3 呈弱阳性表达,BPA 染毒后 Caspase-3 阳性信号见于精原细胞、初级精母细胞、次级精母细胞及精子细胞,凋亡细胞胞浆呈强阳性表达。半定量分析结果显示:与正常对照组比较,染毒 8 周后 BPA 中、高剂量组(300、600 mg/kg BW) Caspase-3 表达量明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),BPA 低剂量组(100 mg/kg BW) Caspase-3 表达与正常对照组比较有所升高,但差异无统计学意

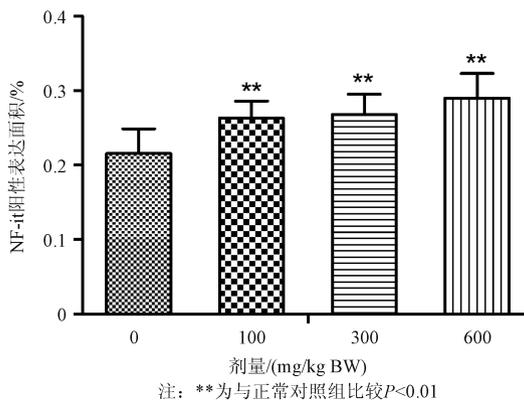


图8 BPA 染毒后各组小鼠睾丸组织中 NF-κB 阳性表达面积比较 ( $n = 27$ )

Figure 8 Area densities of NF-κB positive signals in testicle after BPA-exposure

义 ( $P > 0.05$ ), 见图 9。

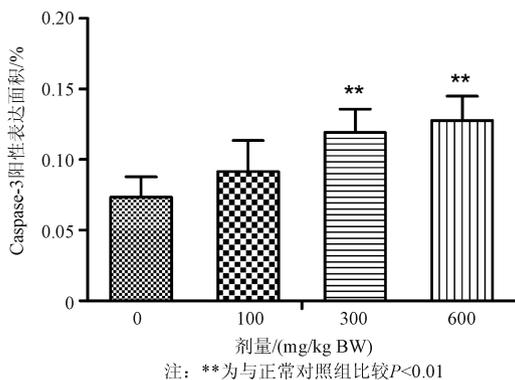


图9 BPA 染毒后各组小鼠睾丸组织中 Caspase-3 阳性表达面积比较 ( $n = 27$ )

Figure 9 Area densities of Caspase-3 positive signals in testicle after BPA-exposure

### 3 讨论

环境内分泌干扰物 (EEDs/EDCs) 是可改变内分泌功能, 从而对生物有机体及其后代或亚群的健康产生不利影响的外源性化学物质<sup>[3]</sup>。BPA 是从食品包装材料及相关产品中发现的一种环境内分泌干扰物, 属烷基酚类环境雌激素。在塑料制品中添加 BPA 可使其具有无色透明、耐用、轻巧和防冲击等特性, 尤其能防止酸性食品从内部侵蚀容器<sup>[4]</sup>。

我国是食品包装材料生产和使用大国, 许多塑料制品、食具、容器及罐装食品和饮料等已成为生活必需品。高温、高压等环境条件变化可促进 BPA 释放, 进而通过饮食、饮水等途径进入人体, 参与机体的多个生理和病理过程。丁梅梅等<sup>[5]</sup>研究发现, BPA 可引起早孕胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、转化生长因子  $\beta_1$  (TGF  $\beta_1$ ) 及解整合素样金属蛋白酶 12 (ADAM12) 异常表达, 导致绒毛发生病理学改变; 曹娜等<sup>[6]</sup>研究发现, BPA 对暴露于不同浓度下 96 h 后

的斑马鱼肝脏有损伤作用; McKelvey-Martin 等<sup>[7]</sup>发现 BPA 染毒可降低小鼠脾脏内 T、B 细胞及巨噬细胞数量, 抑制淋巴细胞和巨噬细胞在感染部位的迁移、聚集。

低剂量 BPA (25 ~ 100 ng/kg BW) 饲喂小鼠 30 d 即可导致睾丸精子数量及生精能力下降, 同时睾丸、附睾和精囊腺绝对湿重也降低<sup>[8]</sup>。高剂量 BPA 染毒 (160 ~ 960 mg/kg BW) 30 d, 不仅使染毒组小鼠体重、睾丸湿重下降, 并且对睾丸结构产生影响, 如曲精小管萎缩、睾丸间质细胞减少、精子数量减少等<sup>[9]</sup>。

本研究发现 BPA 染毒 8 周小鼠体重及睾丸指数均降低, 呈现一定的剂量-效应关系, 与其他报道结果一致。组织病理学及超微病理学观察发现不同剂量 BPA 染毒对小鼠睾丸细胞及亚细胞水平结构具有不同程度的损伤作用。组织病理学变化主要表现为各级生精细胞的变性坏死, 在亚细胞水平可观察到生精细胞顶体囊、顶体帽发育异常, 血-睾屏障结构破坏。提示 BPA 可透过血-睾屏障从而危害各级生精细胞的增殖、分化, 引起生精细胞及精子发育畸形。本研究结果提示, 动物长期接触 BPA 可导致睾丸曲精小管生精不全或生精障碍, 精子计数减少, 还可影响精子的受精能力。

为初步了解 BPA 对睾丸细胞损伤作用的途径, 本研究利用 TUNEL 染色技术检测原位细胞凋亡情况。结果表明 BPA 染毒 8 周可引起小鼠睾丸细胞凋亡增加, 呈现明显的剂量-效应关系, 揭示 BPA 经口染毒可诱导睾丸细胞凋亡。XU 等<sup>[10]</sup>研究发现不同浓度 BPA 与卵巢颗粒细胞共培养 24 ~ 72 h, TUNEL 染色表明细胞凋亡数量增加, 流式细胞法检测发现细胞 G2-M 期停滞。

为进一步了解 BPA 染毒引起的睾丸细胞凋亡途径, 本研究应用免疫组化法检测核转录因子  $\kappa B$  (transcription factor kappa B, NF- $\kappa B$ ) 以及凋亡诱导因子 Caspase-3 表达变化情况。NF- $\kappa B$  在睾丸曲精小管生精细胞凋亡过程中发挥着重要作用<sup>[11]</sup>, 在受到有害物质损伤时, NF- $\kappa B$  在睾丸组织中可发挥抗凋亡和促凋亡两种作用机制<sup>[12]</sup>。Saradha 等<sup>[13]</sup>研究发现 NF- $\kappa B$  在小鼠睾丸生殖细胞凋亡过程中发挥促凋亡作用。本研究发现 BPA 染毒 8 周后小鼠睾丸 NF- $\kappa B$  表达量上升, 促进睾丸细胞凋亡, NF- $\kappa B$  还可通过上调 iNOS 基因的表达加剧组织损伤。随着染毒时间增加, NF- $\kappa B$  表达量逐渐上升, 促凋亡作用增加, 各级生精细胞凋亡数量增加。BPA 染毒引起的 NF- $\kappa B$  表达上调可能为导致细胞凋亡的途径之一。

Caspase-3 是介导细胞凋亡的一类蛋白水解酶, 是凋亡执行的重要效应分子, 广泛表达于正常机体

的各个组织<sup>[14]</sup>。Caspase-3参与生精上皮的调控、精子分化和睾丸成熟<sup>[15]</sup>。LI等<sup>[9]</sup>研究发现,小鼠高剂量BPA染毒后,睾丸细胞中活化的Caspase-3表达水平上升。本研究利用免疫组化染色法检测发现BPA染毒后凋亡细胞胞浆内Caspase-3呈强阳性表达,半定量分析表明BPA染毒可导致小鼠睾丸组织Caspase-3表达量升高,凋亡细胞数量增加,与形态学观察结果一致,提示BPA对睾丸组织各类细胞具有损伤作用。

本研究结果得出:BPA经口染毒可导致小鼠睾丸组织在细胞及亚细胞水平的损伤,而这种损伤作用与染毒剂量呈正相关。从TUNEL及免疫组化法检测结果可以推断BPA的这种损伤作用可能为上调NF- $\kappa$ B及Caspase-3表达诱导细胞凋亡发生。BPA对小鼠睾丸组织的损伤机理还需进一步研究。

## 参考文献

[1] Calafat A M, YE X, WONG L Y, et al. Exposure of the U. S. population to bisphenol A and 4-tertiary calafat-octylphenol; 2003 - 2004[J]. Environmental Health Perspectives, 2007, 116(1): 39-44.

[2] HE Y, MIAO M, Herrinton L J, et al. Bisphenol A levels in blood and urine in a Chinese population and the personal factors affecting the levels[J]. Environmental Research, 2009, 109(5): 629-633.

[3] Kniewald J, Jakominic M, Tomljenovic A, et al. Disorders of male rat reproductive tract under the influence of atrazine[J]. J Appl Toxicol, 2000, 20(1): 61-68.

[4] 孙小娜, 李晓彩, 马爱团, 等. 双酚 A 对雄性小鼠睾丸发育和生殖激素分泌水平的影响[J]. 中国兽医科学, 2010(9): 949-952.

[5] 丁梅梅, 张毅, 黄元华, 等. 双酚 A 对人早孕绒毛组织 IGF1、TGF $\beta$ 1、ADAM12 表达的影响[J]. 海南医学院学报, 2011(3): 305-308.

[6] 曹娜, 魏华, 吴陵广, 等. 双酚 A 对斑马鱼肝脏和性腺的作用[J]. 生态学杂志, 2010(11): 2192-2198.

[7] McKelvey-Martin V J, Green M H, Schmezer P, et al. The single cell electrophoresis assay: a European review [J]. Mutation Research, 1993(288): 47-63.

[8] Al-Hiyasat A S, Darmani H, Elbetieha A M. Effects of bisphenol A on adult male mouse fertility [J]. Eur J Oral Sci, 2002, 110(2): 163-167.

[9] LI Y J, SONG T B, CAI Y Y, et al. Bisphenol A exposure induces apoptosis and upregulation of Fas/FasL and caspase-3 expression in the testes of mice[J]. Toxicological Sciences, 2009, 108(2): 427-436.

[10] XU J, Osuga Y, YANO T, et al. Bisphenol A induces apoptosis and G2-to-M arrest of ovarian granulosa cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002, 292(2): 456-462.

[11] Pentikäinen V, Suomalainen L, Erkkilä K, et al. Nuclear factor- $\kappa$ B activation in human testicular apoptosis [J]. Am J Pathol, 2002, 160(1): 205-218.

[12] Kaur P, Kaur G, Bansal M P. Tertiary-butyl hydroperoxide induced oxidative stress and male reproductive activity in mice: role of transcription factor NF-kappa B and testicular antioxidant enzymes[J]. Reprod Toxicol, 2006, 22(3): 479-484.

[13] Saradha B, Vaithinathan S, Mathur P P. Lindane induces testicular apoptosis in adult Wistar rats through the involvement of Fas-Fas L and mitochondria-dependent pathways [J]. Toxicol, 2009, 255(3): 131-139.

[14] Cohen G M. Caspases: the executioners of apoptosis[J]. Biochem J, 1997, 326(1): 1-16.

[15] Almeida C, Cardoso M F, Sousa M, et al. Quantitative study of caspase-3 activity in semen and after swim-up preparation in relation to sperm quality[J]. Hum Reprod, 2005, 20(5): 1307-1313.

# 国家卫生计生委办公厅关于印发食品安全风险交流工作技术指南的通知

国卫办食品发[2014]12号

各省、自治区、直辖市卫生计生委(卫生厅局),新疆生产建设兵团卫生局,中国疾病预防控制中心、卫生监督中心、国家食品安全风险评估中心:

根据《国家食品安全监管体系“十二五”规划》、《国务院关于加强食品安全工作的决定》有关要求,为指导卫生计生系统科学有效地开展食品安全风险交流工作,我委组织制定了《食品安全风险交流工作技术指南》(以下简称《指南》)。现印发给你们,并提出以下工作要求:

一、各级卫生计生行政部门要在政府的统一领导下加强食品安全风险交流工作,完善工作制度,科学进行指导。各级疾病预防控制机构、卫生监督机构等要结合本机构承担的食品安全任务,对食品安全风险交流工作作出具体规定,明确专人负责。

二、各地在使用《指南》过程中应当注意与相关法律、法规和规章的衔接。法律、法规和规章有明确规定的,适用有关规定。

三、《指南》作为开展食品安全风险交流的参考性技术文件,尚不能涵盖实际工作中所有内容,各地在执行中的问题和意见,请及时反馈我委食品司。

附件:食品安全风险交流工作技术指南

(相关链接:<http://www.moh.gov.cn/sps/s7885/201402/c73f0cf331234ef285c010fd1df5b915.shtml>)

国家卫生计生委办公厅  
二〇一四年一月二十八日