

食品安全标准及监督管理

OECD遗传毒性测试方法与我国相关食品安全国家标准的比较研究

张晓鹏¹,赵敏²,于洲¹,贾旭东¹

(1. 国家食品安全风险评估中心,国家卫生健康委员会食品安全风险评估重点实验室,北京 100021;
2. 广东省疾病预防控制中心,广东广州 511430)

摘要:目的 比较 OECD 遗传毒性测试方法与我国相关食品安全国家标准的一致性和差别。方法 对比我国 GB15193.1—2014 食品安全国家标准 食品安全性毒理学评价程序与经济发展与合作组织(OECD)《化学品测试指南》中的遗传毒性测试方法的主要指标,分析两者异同。结果 GB15193 与 OECD《化学品测试指南》中遗传毒性测试方法体系基本一致,但具体试验方法之间存在实验动物/细胞选择、剂量设置和结果判定等方面的差别。结论 OECD《化学品测试指南》作为国际通行的化学品安全性评价指南对我国食品及食品相关产品的遗传毒性评价方法和体系起着一定的引领作用,比较研究有助于进一步完善我国食品安全性遗传毒性评价体系。

关键词: OECD; GB15193; 遗传毒性; 食品安全国家标准; 测试指南

中图分类号: R155 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-8456(2022)02-0353-06

DOI:10.13590/j.cjfh.2022.02.026

Comparative study on genotoxicity methods between OECD Test guidelines and GB15193ZHANG Xiaopeng¹, ZHAO Min², YU Zhou¹, JIA Xudong¹

(1. NHC Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment, China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China; 2. Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Guangdong Guangzhou 511430, China)

Abstract: Objective The purpose of this study is to compare genotoxicity methods between OECD test guidelines and China food safety standards(GB15193). **Methods** Main parameters of related genotoxicity methods in OECD Testing Guidelines and GB 15193 standards were compared and analyzed. **Results** The methodology system of genotoxicity tests was similar between OECD and GB15193. However, there were some different recommendations in some parameters including cells/animal selection, treatment concentrations/dose selection and evaluation of results, etc. **Conclusion** As a set of internationally recognized standards, OECD test guidelines can be beneficial to the improvement of GB15193 standards on genotoxicity.

Key words: OECD; GB15193; genotoxicity; national food safety standard; test guideline

食品国家标准《食品安全性毒理学评价程序和方法》(GB15193)是我国食品及食品相关产品安全性评价的重要依据,是我国食品毒理学评价领域唯一的食品安全国家标准。该标准制订于1994年,包括19项标准^[1],其中遗传毒性试验9项,后经2003和2014两次修订和增补,现行有效遗传毒性试验方法共12项。由于遗传毒性测试终点与致癌性和遗传性疾病之间高度相关,这些方法在食品安

全性评价体系中至关重要。经济发展与合作组织(Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD)《化学品测试指南》中遗传毒性测试部分自1983年开始制订,前后共制订了20项测试方法,并随着遗传毒性测试新理论和新方法的发展、遗传毒性测试需要量的增加、动物福利要求的变化以及各成员国相应法规的改变,定期对测试方法进行修订,现行有效遗传毒性测试方法有13项。OECD在2014—2015年对遗传毒性试验方法开展了集中修订,并出版了“遗传毒性适用通则”对遗传毒性进行了概括^[2]。

GB15193在2014年进行修订^[3]时,为了满足国际上同行评价的需要,在兼顾我国国情的同时,参考了OECD《化学品测试指南》当时有效的各项测试

收稿日期:2021-12-13

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1602104)

作者简介:张晓鹏 女 研究员 研究方向为营养与食品卫生

E-mail:zhangxiaopeng@cfssa.net.cn

通信作者:贾旭东 男 研究员 研究方向为营养与食品卫生

E-mail:jiaxudong@cfssa.net.cn

指南 (Test guideline, TG), 但因同期 OECD TGs 也在修订中, 导致 GB15193 与 OECD 现行有效的遗传毒性指南中存在一些差别, 本文将对两者进行比较, 以便了解我国食品毒理学遗传毒性测试相关标准与国际水平之间的差距, 更好地促进国际交流, 并为我国食品安全性遗传毒性评价体系的修订和完善提供思路和参考。

1 现行有效的遗传毒性试验比较

由表 1 可见, OECD 现行有效的遗传毒性试验方法共 13 项, GB15193 现行有效的遗传毒性试验方法有 12 项。以下将按照试验方法的相似性分类进行比较。

1.1 细菌回复突变试验

GB15193.4—2014 细菌回复突变试验^[4]参考 TG471—1997 制订, 因现行有效的 TG471—2020^[5]对比 TG471—1997 仅增加不加 S9 情况下 WP2, WP2 uvrA and WP2 uvrA (pKM101) 菌株的阳性物 1-甲基-3-硝基-1-亚硝基胍 (CAS no. 70-25-7), 并订正了 1-乙基-3-硝基-1-亚硝基胍 (4 245-77-6) 的 CAS 号, 所以 GB15193.4—2014 与 TG471—2020 两者间差别不大。主要差别为试验方法和结果判定。

在试验方法上 GB15193—2014 包含点试法的相关内容, 而 TG471—2020 不含点试法。在结果判定方面, TG471—2020 提出多种阳性结果判定方法, 比如有剂量-反应关系和/或某一测试点有可重复的回变菌落数增加, 重视生物学意义, 统计学方法作为辅助工具。而 GB15193.4—2014 明确规定各菌株的回变菌落数需等于或大于未处理对照组的 2 倍, 且有剂量-反应关系和(或)某一测试点有可重复的阳性结果的情况下才可判定阳性。

1.2 体外哺乳类细胞染色体畸变试验和体外哺乳类细胞微核试验

因体外哺乳类细胞染色体畸变试验和体外哺乳类细胞微核试验在细胞选择和试验方法等方面的相似性, 将这两个试验合并比较。这两个试验所用细胞基本相同, 都可以采用人或哺乳动物外周血淋巴细胞、啮齿类细胞系 (CHO、CHL 等) 或人源细胞系 TK6, OECD 指南和 GB15193 的差别在于后者仅推荐使用啮齿类的细胞株, 无人外周血淋巴细胞和 TK6 细胞的相关信息, 而且 OECD 允许使用更多的细胞, 如 HT2, Caco-2, Hepa RG, HepG2, A549 和原代叙利亚仓鼠胚胎细胞等。其他方面的主要差异见表 2。

表 1 遗传毒性测试指南或标准

Table 1 Guidelines or standards of genotoxicity tests

名称	OECD		GB15193	
	编号	状态	编号	状态
细菌回复突变试验	TG471	有效	GB15193.4	有效
体外哺乳类细胞染色体畸变试验	TG473	有效	GB15193.23	有效
哺乳动物红细胞微核试验	TG474	有效	GB15193.5	有效
哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验	TG475	有效	GB15193.6	有效
体外哺乳类细胞 Hprt / xpirt 基因突变试验	TG476	有效	GB15193.12 ^a	有效
啮齿类动物显性致死试验	TG478	有效	GB15193.9	有效
哺乳动物精原细胞染色体畸变试验	TG483	有效	GB15193.8	有效
小鼠可遗传易位试验	TG485	有效	—	—
体内哺乳动物肝细胞非程序性 DNA 合成试验	TG486	有效	—	—
体外哺乳类细胞微核试验	TG487	有效	GB15193.28	有效
转基因啮齿类动物体细胞和生殖细胞基因突变试验	TG488	有效	—	—
哺乳动物体内碱性彗星试验	TG489	有效	GB31655	有效
体外哺乳类细胞 TK 基因突变试验	TG490	有效	GB15193.20	有效
大肠杆菌回复突变试验	TG472	废止	—	—
果蝇伴性隐形致死实验	TG477	废止	GB15193.11	有效
体外哺乳类细胞姊妹染色体交换试验	TG479	废止	—	—
酵母菌基因突变试验	TG480	废止	—	—
酵母菌线粒体重组试验	TG481	废止	—	—
体外哺乳类细胞非程序性 DNA 合成试验	TG482	废止	GB15193.10	有效
小鼠斑点试验	TG484	废止	—	—
小鼠精子畸形试验	—	—	GB15193.7	废止

^a GB15193.12—2014 的名称为《体外哺乳类细胞 HGPRT 基因突变试验》(不包含 XPRT 基因突变试验)

1.3 体外哺乳类细胞 TK 基因突变试验和体外哺乳类细胞 Hprt/xprt 基因突变试验

因体外哺乳类细胞 TK 基因突变试验和体外哺乳类细胞 Hprt/xprt 基因突变试验在细胞选择、试验

方法和原理等方面的相似性, 将这两个试验合并比较。同为体外哺乳类细胞基因突变, 这两个试验在细胞毒性、剂量设置、阳性对照设置方面的差别与表 2 所述类似, 而在结果评价方面这两个试验各有

表2 TG473—2016/TG487—2016与GB15193.23—2014/GB15193.28—2018的主要差异

Table 2 Main Differences Between TG473-2016/TG487-2016 and GB15193.23-2014/GB15193.28-2018

指标	TG473—2016 ^[7] /TG487—2016 ^[9]	GB15193.23—2014 ^[6] /GB15193.28—2020 ^[8]
剂量设置	对于细胞毒性很低的化学品,最高浓度通常为10 mmol/L, 2 mg/mL或2 μL/mL,但如果受试物的成分不明,如环境提取物,则需增加最高剂量,比如到5 mg/mL。根据剂量反应曲线可适当缩小剂量间隔和增加检测剂量。	对无细胞毒性或细胞毒性很小的化合物,最高剂量应达到5 μL/mL、5 mg/mL或10 mmol/L。
阳性对照	每个试验都应做平行阳性对照组,对于同时进行加和不加S9两种试验的情况,可只在加S9时设置平行阳性对照。	无相关规定
结果判定	阳性结果需同时满足以下3个条件:任一剂量观察指标显著升高,有剂量反应关系,均在阴性历史对照范围(95%可信限)之外;反之则为阴性。 明确的阴性和阳性结果不需要验证;可疑结果需进行专家讨论或者开展进一步的研究,比如观察更多的细胞、改变剂量等;也可判定最终结果为可疑。	下列两种情况可判定受试物在本试验系统中为阳性结果: a) 受试物引起观察指标的增加差异具有统计学意义,并与剂量相关;b) 受试物在任何一个剂量条件下,引起的观察指标增加差异均具有统计学意义,并有可重复性。

特定的判断方法。OECD TK 基因突变实验^[11]中使用 L5 178Y 小鼠淋巴瘤细胞的试验,使用通用评价因子(Global evaluation factor, GEF)法进行结果判定,突变频率超过 GEF(比如采用平板法 GEF 为 60×10^{-6})且有剂量反应关系则结果判定为阳性;对 TK 基因突变试验中使用 TK6 人类淋巴母细胞的试验和体外哺乳类细胞 Hprt / xprt 基因突变试验^[13]暂未制定 GEF,所以采用与表 2 相同的“结果判定”通用评价标准。在我国 GB15193 中,这两个试验都采用了类似于 GEF 的判定方法,GB15193. 12^[12]中规定突变频率超过溶剂对照组 3 倍或 3 倍以上等 3 种情况即可判定阳性,GB15193. 20—2014^[10]规定突变频率是溶剂对照组 3 倍以上且有剂量反应关系可判定为阳性。

1.4 哺乳动物红细胞微核试验和哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验

GB15193. 5—2014 哺乳动物红细胞微核试验^[14]参考了 TG474—1997^[15],GB15193. 6—2014 哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验^[16]参考了 TG475—1997^[17],因在实验动物等方面的相似性,将这两个试验合并比较。

在实验动物方面,TG474—2016 推荐采用大鼠、小鼠或其他哺乳动物,通常单性别,可通过饲料或饮水给予受试物。GB15193. 5—2014 推荐使用大鼠或小鼠,两个性别,每性别最少 5 只用于分析,灌胃给予受试物。OECD 严格遵守实验动物使用的 3R 原则,体内测试方法尽量使用最少的动物最小的损伤来满足科学研究的要求,如果观察终点在雌雄动物之间无差异,只采用单性别动物开展研究。但 GB15193 为了保证结果的充分可靠,谨慎起见通常采用每个剂量组雌雄各半的方式。因为 OECD 的实验动物政策,他们还主张将体内遗传毒性试验与其他重复喂养试验合并开展,这种情况下可以兼顾

重复喂养试验的需要选择动物的品系。配合这种整合试验的需求,OECD 也提出体内遗传毒性试验的受试物可以通过饲料或饮水的方式给予试验动物。GB15193 在未引入试验整合理念之前,仍主张受试物要灌胃给予。其他方面的主要差异见表 3。

1.5 啮齿类动物显性致死试验

TG478 啮齿类动物显性致死试验因为所需实验动物数量巨大而不作为首选试验,只作为辅助试验使用,比如可以用来验证其他体内研究的阳性结果,并预测通过生殖细胞遗传的疾病对人类的危害。GB15193. 9—2014 啮齿类动物显性致死试验^[18]与 TG478—2016^[19]在剂量设置和结果判定上的差别见表 3,此外主要的差别为试验方法。TG478—2016 认为该方法可以反映受试物对雄性生殖细胞各个发育阶段的作用,需要根据研究目的确定给受试物的次数和交配的次数,比如给受试物一次后连续数周交配可以观察对受试物更敏感的生殖细胞发育阶段,而连续数周给受试物后一次交配能判断该受试物是否有引起致死性突变。GB15193. 9—2014 只规定了前一种方法。

1.6 哺乳动物精原细胞染色体畸变试验

GB15193. 8—2014 小鼠精原细胞或精母细胞染色体畸变试验^[20]中精原细胞试验参考了 TG483—1997 哺乳动物精原细胞染色体畸变试验,精母细胞试验部分来自于 GB15193. 8—2003 小鼠睾丸染色体畸变试验,这是既靠近国际指南又适应国内学科水平的一种过渡方案,但自 GB15193. 8—2014 实施以来,国内检测机构均着手建立精原细胞染色体畸变试验方法。TG483—2016^[21]在 OECD 和 GB15193. 8—2014 之间的差别主要表现在实验动物选择、对照设置、剂量设置和结果判定等方面,具体请参见“1.4 哺乳动物红细胞微核试验和哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验”。

表3 TG474—2016/TG475—2016与GB15193.5—2014/GB15193.6—2014的主要差异
Table 3 Main differences between TG474—2016/TG475—2016 and GB15193.5—2014/GB15193.6—2014

指标	TG474—2016/TG475—2016	GB15193.5—2014/GB15193.6—2014
对照设置	阳性对照组:如果经验丰富又有历史对照数据(每6~18个月重复一次,制作一批计数玻片备用),则不需设平行阳性对照组,但要将阳性玻片放到每次试验中。 阴性对照组:溶剂对照,通常每个采样时间点都应设平行阴性对照组,但有些情况下(如历史对照数据表明各个采样点嗜多染红细胞数/染色体畸变细胞数稳定)可只在第一个时间点设置平行阴性对照。	设溶媒对照组和阳性对照组
剂量设置	设三个剂量组,剂量间隔2~4:有MTD,最高剂量设为MTD,剂量涵盖最大毒性到没有毒性;没有MTD,设2 000 mg/kg bw为最高剂量。可用限量实验。 根据骨髓毒性或精原细胞毒性设定最高剂量。	有LD ₅₀ ,设3个剂量:1/2LD ₅₀ , 1/4LD ₅₀ , 1/8LD ₅₀ ; 无LD ₅₀ ,高剂量依次可选10 mg/kg bw;人的可能摄入量的100倍;一次最大灌胃剂量;再下设中低剂量组。
骨髓暴露	适时采集血液测定嗜多染红细胞和成熟红细胞的比值或者受试物含量判断受试物是否暴露于骨髓。	无相关规定
结果判定	阳性结果需同时满足以下3个条件:任一剂量观察指标显著升高,至少在一个取材时间有剂量反应关系,均在阴性历史对照范围(95%可信限)之外。 阴性结果需同时满足以下4个条件:观察指标没有升高、没有剂量反应关系、都在阴性历史对照范围(95%可信限)内,且证据表明受试物可以到达骨髓。 明确的阴性和阳性结果不需要验证。可疑结果需进行专家讨论或者开展进一步的研究,比如观察更多的细胞、改变剂量等。也可判定最终结果为可疑。	试验组与对照组相比,有明显的剂量-反应关系并有统计学意义时,即可确认为有阳性结果。若统计学上差异有显著性,但无剂量-反应关系时,则应进行重复试验。结果能重复可确定为阳性。

1.7 哺乳动物体内碱性彗星试验

GB 31655-2021 哺乳动物体内碱性彗星试验^[22]为2021年新标准,制订中参考了现行有效的TG489—2016^[23],两者之间差异较小。但值得一提的是TG489—2016要求每次测试必须设定平行阳性对照,而OECD其他体内遗传毒性试验要求定期做阳性对照即可,原因是彗星试验于2014年制订后大部分测试机构在能力建设的初期,所以要求做平行阳性对照物,这一要求符合OECD保证试验室能力和数据可靠的要求。

1.8 转基因啮齿类动物体细胞和生殖细胞基因突变试验

遗传毒性的检测终点包括基因突变、染色体结构畸变和染色体数目异常,需要通过试验组合来涵盖所有检测终点。OECD指南中体外测试方法能够检测所有终点,体内测试方法缺少测定基因突变的方法,因此TG471细菌回复突变试验一直都是检验基因突变的金标准。但是体内试验能够体现体内代谢过程所带来的影响,更好地模拟受试物对人的真实作用,因此OECD于2011年制定了TG488转基因啮齿类动物体细胞和生殖细胞基因突变试验^[24],采用体内试验方法检测基因突变,从而弥补体内测试基因突变的空白。TG488在2013年和2020年进行了修订和完善,进一步提出探索与其他重复喂养试验整合的可行性。我国食药总局2018

年修订了《药物遗传毒性研究技术指导原则》,推荐转基因小鼠体内突变试验(参考TG488)作为第二项体内遗传毒性试验的可选项,GB15193食品安全国家标准尚未将其纳入遗传毒性的评价体系。对于食品及食品相关产品的特点,体内暴露更容易实施也更接近受试物真实的暴露途径反应更真实的毒性效应,但该试验也存在转基因动物成本较高等缺陷。

1.9 其他遗传毒性试验

TG485小鼠可遗传易位试验和TG486体内哺乳动物肝细胞非程序性DNA合成试验从制订到本文成稿时未进行修订也并未废止,OECD在讨论之中,GB15193历次版本均无此两项试验。

2 OECD废止的遗传毒性试验比较

由表1可见OECD废除的试验有7项。TG477、TG480和TG481的删除原因是针对酵母菌或者昆虫的研究结果推导到人的可信性较差,最好采用哺乳类研究对象。多年经验表明TG479、TG482和TG484很少开展,其删除并不影响对化学品安全性的评价^[2]。与OECD相比,GB15193中有两个试验仍在开展,分别是体外哺乳类细胞非程序性DNA合成试验(GB15193.10—2014)和果蝇伴性隐性致死试验(GB15193.11—2015),这两个方法在我国食品安全性评价中也很少开展,2014修订工作

对其在食品领域的实用性和必要性进行过讨论,下一步将根据它们在国内外的使用情况考虑逐步退出食品安全国家标准。

3 小结

通过对 OECD 和 GB15193 相关遗传毒性测试方法的比较可以看出,OECD 整套遗传毒性测试方法的要求非常统一,与 GB15193 相比,主要差别体现在三个方面:试验整合、实验室能力建设以及检测手段和样本量。

在试验整合方面,OECD 主张上述所有体内遗传毒性试验都应与其他遗传毒性试验合并开展,比如目前证据最充分的是将体内碱性彗星试验与体内微核试验合并开展,或者与重复喂养试验(比如 28 d 喂养试验)合并开展,在实验动物选择、取材时间设定上都为实验的合并提供了良好的建议。降低对平行阳性对照组设置的要求也为整合试验提供了有利条件,除碱性彗星试验因为处于实施初期,要求做平行阳性对照外,其他体内遗传毒性试验都可以定期(比如 6—18 月)开展阳性试验,制作标本供每次测试使用。整合的方法在保证科学研究性的同时能够减少动物使用,节约经费和人力消耗,提高生物样本的利用率。

在实验室能力建设方面,OECD 对开展每项测试的实验室都提出资质要求,除了要符合良好实验室操作规范外,还要求首次开展试验之前要熟练掌握操作并稳定得到足够多的观察样本(比如每只动物能够得到 200 个中期相细胞),进行足够多的常用溶剂和阳性物的测试,结果应与文献报道一致并建立本实验室的历史对照数据集,每次测试平行阴性和阳性(如果设置)对照要在相应的历史对照范围内(95%的可信限),阳性对照显著高于阴性对照,试验设计(如可分析细胞数、剂量设计等)符合相应指南要求等。

在检测手段和样本量方面,自动分析系统的发展为可分析细胞数的增加提供了技术支持,比如微核测试指南中明确提出了可以借助自动分析系统进行微核的查找,进而把需观察的嗜多染红细胞数提高到了 4 000 个,是 GB15193 目前要求的 2 倍。提高观察样本数量的根本目的是提高测试结果的可靠性,没有自动分析系统辅助的染色体畸变试验也同样提高了可分析样本量,由原来分析 100 个中期相细胞增加到 200 个。

此外,OECD 还提出不适用本指南或需特别关注的受试物,如纳米颗粒、激素和有丝分裂原等。当然,考虑到 GB15193 的测试对象主要是食品及其

原料,以及食品安全国家标准的强制性要求和社会各界对食品安全的高度重视,我国的评价体系对最高剂量的要求一直高于 OECD,而且未正式使用限量试验的定义,剂量反应关系也是评价安全性的重要指标。

总之,本文通过逐条比较 OECD 和 GB15193 遗传毒性测试方法的主要差别后发现,尽管两者标准体系比较一致,但我国国标的相关遗传毒性评价指标与国际水平尚有一定差距,该研究将为我国食品安全性遗传毒性评价体系的修订和完善提供技术支持。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 食品安全性毒理学评价程序和方法: GB15193.1—GB15193.19—1994[S]. 北京:中国标准出版社, 1994.
Ministry of Health of the People's Republic of China. Procedures and Methods for Toxicological Assessment of Food. GB15193.1—GB15193.19—1994 [S]. Beijing: China Quality and Standards Publishing and Meida Co., Ltd., 1994.
- [2] Organisation for Economic Co-operation and Development. Overview of the set of OECD Genetic Toxicology Test Guidelines and updates performed in 2014-2015[S]. Paris: OECD, 2017.
- [3] 张婧, 张晓鹏, 贾旭东, 等. 我国食品毒理学评价程序和方法标准现状与管理对策[J]. 毒理学杂志, 2015, 29(2): 109-113.
ZHANG J, ZHANG X P, JIA X D, et al. Analysis of the current situation and management countermeasures on food standards of procedures and methods for toxicological assessment[J]. Journal of Toxicology, 2015, 29(2):109-113.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准 细菌回复突变试验: GB 15193.4—2014[S]. 北京: 中国标准出版社, 2015.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Food Safety Standard Bacterial Reverse Mutation Test: GB 15193.4—2014[S]. Beijing: China Quality and Standards Publishing and Meida Co., Ltd., 2015.
- [5] Organisation for Economic Co-operation and Development. Test No. 471: Bacterial Reverse Mutation Test [M/OL]. (2020-06-29) [2021-12-8]. <https://doi.org/10.1787/9789264071247-en>.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准 体外哺乳类细胞染色体畸变试验: GB 15193.23—2014 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2015.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Food Safety Standard In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Test: GB 15193.23—2014[S]. Beijing: China Quality and Standards Publishing and Meida Co., Ltd., 2015.
- [7] Organisation for Economic Co-operation and Development. Test No.473: In Vitro Mammalian Chromosomal Aberration Test [M/OL]. (2016-07-29) [2021-12-08]. <https://doi.org/10.1787/9789264264649-en>.

- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会 国家市场监督管理总局 . 食品安全国家标准 体外哺乳类细胞微核试验 : GB 15193.28—2020[S]. 北京 : 中国标准出版社, 2021.
National Health Commission of the People's Republic of China, State Administration for Market Regulation. Food Safety Standard In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test: GB 15193.28—2020[S]. Beijing: China Quality and Standards Publishing and Meida Co., Ltd., 2021.
- [9] Organisation for Economic Co-operation and Development. Test No.487: In Vitro Mammalian Cell Micronucleus Test [M/OL]. (2016-07-29) [2021-12-8]. <https://doi.org/10.1787/9789264264861-en>.
- [10] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 . 食品安全国家标准 体外哺乳类细胞TK基因突变试验 : GB 15193.20—2014[S]. 北京 : 中国标准出版社, 2015.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Food Safety Standard In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene: GB 15193.20—2014[S]. Beijing: China Quality and Standards Publishing and Meida Co., Ltd., 2015.
- [11] Organisation for Economic Co-operation and Development. Test No.490: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests Using the Thymidine Kinase Gene [M/OL]. (2016-07-29) [2021-12-08]. <https://doi.org/10.1787/9789264264908-en>.
- [12] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 . 食品安全国家标准 体外哺乳类细胞HGPRT基因突变试验 : GB 15193.12—2014[S]. 北京 : 中国标准出版社, 2015.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Food Safety Standard In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the HGPRT genes: GB 15193.12—2014[S]. Beijing: China Quality and Standards Publishing and Meida Co., Ltd., 2015.
- [13] Organisation for Economic Co-operation and Development. Test No.476: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Tests using the Hprt and xpRT genes [M/OL]. (2016-07-29) [2021-12-08]. <https://doi.org/10.1787/9789264264809-en>.
- [14] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 . 食品安全国家标准 哺乳动物红细胞微核试验 : GB 15193.5—2014[S]. 北京 : 中国标准出版社, 2015.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Food Safety Standard Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test: GB 15193.5—2014[S]. Beijing: China Quality and Standards Publishing and Meida Co., Ltd., 2015.
- [15] Organisation for Economic Co-operation and Development. Test No. 474: Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test [M/OL]. (2016-07-29) [2021-12-08]. <https://doi.org/10.1787/9789264264762-en>.
- [16] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 . 食品安全国家标准 哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验 : GB 15193.6—2014[S]. 北京 : 中国标准出版社, 2015.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Food Safety Standard Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test: GB 15193.6—2014[S]. Beijing: China Quality and Standards Publishing and Meida Co., Ltd., 2015.
- [17] Organisation for Economic Co-operation and Development. Test No.475: Mammalian Bone Marrow Chromosomal Aberration Test [M/OL]. (2016-07-29) [2021-12-08]. <https://doi.org/10.1787/9789264264786-en>.
- [18] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 . 食品安全国家标准 啮齿类动物显性致死试验 : GB 15193.9—2014[S]. 北京 : 中国标准出版社, 2015.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Food Safety Standard Rodent Dominant Lethal Test: GB 15193.9—2014[S]. Beijing: China Quality and Standards Publishing and Meida Co., Ltd., 2015.
- [19] Organisation for Economic Co-operation and Development. Test No.478: Rodent Dominant Lethal Test [M/OL]. (2016-07-29) [2021-12-08]. <https://doi.org/10.1787/9789264264823-en>.
- [20] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会 . 食品安全国家标准 小鼠精原细胞或精母细胞染色体畸变试验 : GB 15193.8—2014[S]. 北京 : 中国标准出版社, 2015.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Food Safety Standard Mammalian Spermatogonial and Spermatocytal Chromosomal Aberration Test: GB 15193.8—2014[S]. Beijing: China Quality and Standards Publishing and Meida Co., Ltd., 2015.
- [21] Organisation for Economic Co-operation and Development. Test No. 483: Mammalian Spermatogonial Chromosomal Aberration Test [M/OL]. (2016.7.29) [2021-12-8]. <https://doi.org/10.1787/9789264264847-en>.
- [22] 中华人民共和国国家卫生健康委员会 国家市场监督管理总局 . 食品安全国家标准 哺乳动物体内碱性彗星试验 : GB 31655—2021[S]. 北京 : 中国标准出版社, 2021.
National Health Commission of the People's Republic of China. Food Safety Standard In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay: GB 31655—2021[S]. Beijing: China Quality and Standards Publishing and Meida Co., Ltd., 2021.
- [23] Organisation for Economic Co-operation and Development. Test No. 489: In Vivo Mammalian Alkaline Comet Assay [M/OL]. (2016-07-29) [2021-12-08]. <https://doi.org/10.1787/9789264264885-en>.
- [24] Organisation for Economic Co-operation and Development. Test No. 488: Transgenic Rodent Somatic and Germ Cell Gene Mutation Assays [M/OL]. (2016-07-29) [2021-12-08]. <https://doi.org/10.1787/9789264264885-en>.