

## 中华人民共和国国家职业卫生标准

GBZ/T 240.17—2011

---

### 化学品毒理学评价程序和试验方法 第 17 部分：亚急性吸入毒性试验

Procedures and tests for toxicological evaluations of chemicals—  
Part 17: Sub-acute inhalation toxicity test

2011-08-19 发布

2012-03-01 实施

---



中华人民共和国卫生部 发布

## 前 言

根据《中华人民共和国职业病防治法》制定本部分。

GBZ/T 240《化学品毒理学评价程序和试验方法》现分为以下四十四部分：

- 第 1 部分：总则；
- 第 2 部分：急性经口毒性试验；
- 第 3 部分：急性经皮毒性试验；
- 第 4 部分：急性吸入毒性试验；
- 第 5 部分：急性眼刺激性/腐蚀性试验；
- 第 6 部分：急性皮肤刺激性/腐蚀性试验；
- 第 7 部分：皮肤致敏试验；
- 第 8 部分：鼠伤寒沙门氏菌回复突变试验；
- 第 9 部分：体外哺乳动物细胞染色体畸变试验；
- 第 10 部分：体外哺乳动物细胞基因突变试验；
- 第 11 部分：体内哺乳动物骨髓嗜多染红细胞微核试验；
- 第 12 部分：体内哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验；
- 第 13 部分：哺乳动物精原细胞/初级精母细胞染色体畸变试验；
- 第 14 部分：啮齿类动物显性致死试验；
- 第 15 部分：亚急性经口毒性试验；
- 第 16 部分：亚急性经皮毒性试验；
- 第 17 部分：亚急性吸入毒性试验；
- 第 18 部分：亚慢性经口毒性试验；
- 第 19 部分：亚慢性经皮毒性试验；
- 第 20 部分：亚慢性吸入毒性试验；
- 第 21 部分：致畸试验；
- 第 22 部分：两代繁殖毒性试验；
- 第 23 部分：迟发性神经毒性试验；
- 第 24 部分：慢性经口毒性试验；
- 第 25 部分：慢性经皮毒性试验；
- 第 26 部分：慢性吸入毒性试验；
- 第 27 部分：致癌试验；
- 第 28 部分：慢性毒性/致癌性联合试验；
- 第 29 部分：毒物代谢动力学试验；
- 第 30 部分：皮肤变态反应试验-局部淋巴结法；
- 第 31 部分：大肠杆菌回复突变试验；
- 第 32 部分：酵母菌基因突变试验；
- 第 33 部分：果蝇伴性隐性致死试验；
- 第 34 部分：枯草杆菌基因重组试验；
- 第 35 部分：体外哺乳动物细胞程序外 DNA 合成(UDS)试验；
- 第 36 部分：体内哺乳动物外周血细胞微核试验；

- 第 37 部分:体外哺乳动物细胞姊妹染色单体交换试验;
- 第 38 部分:体内哺乳动物骨髓细胞姊妹染色体交换试验;
- 第 39 部分:精子畸形试验;
- 第 40 部分:繁殖/生长发育毒性筛选试验;
- 第 41 部分:亚急性毒性合并繁殖/发育毒性筛选试验;
- 第 42 部分:一代繁殖试验;
- 第 43 部分:神经毒性筛选组合试验;
- 第 44 部分:免疫毒性试验。

.....

本部分为 GBZ/T 240 的第 17 部分。

本部分由卫生部职业卫生标准专业委员会提出。

本部分由中华人民共和国卫生部批准。

本部分起草单位:河北省疾病预防控制中心、中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所。

本部分主要起草人:徐颖、袁树华、李朝林、孙金秀、高耘、李霜。





# 化学品毒理学评价程序和试验方法

## 第 17 部分：亚急性吸入毒性试验

### 1 范围

GBZ/T 240 的本部分规定了啮齿类动物亚急性吸入(14 d/28 d)毒性试验的试验目的、试验概述、试验方法、数据处理与结果评价、评价报告和结果解释。

本部分适用于检测化学品亚急性吸入(14 d/28 d)毒性。

### 2 规范性引用文件

下列文件对于本文件的应用是必不可少的。凡是注日期的引用文件,仅所注日期的版本适用于本文件。凡是不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于本文件。

GBZ/T 224 职业卫生名词术语

GBZ/T 240.1 化学品毒理学评价程序和试验方法 第 1 部分:总则

### 3 术语和定义

GBZ/T 240.1 确立的术语和定义适用于本文件。

#### 3.1

**蓄积毒性** accumulative toxicity

受试样品在体内蓄积引起的有害效应,蓄积有两种形式:

- a) 物质蓄积,即长期反复接触受试样品时,由于吸收速度超过消除速度导致的该物质在体内逐渐增多;
- b) 功能蓄积,即受试样品虽然在体内的代谢和排出速度较快,但其造成的损伤恢复慢,在前一次的损伤未恢复前又发生新的损伤,如此残留损伤的累积称为功能蓄积。

### 4 试验目的

为确定一定时期内反复多次吸入染毒受试样品而引起的健康危害,以明确化学品对动物的蓄积作用及其靶器官,并确定其最大无作用剂量和最低有作用剂量,为亚慢性、慢性毒性或致癌试验的剂量设计提供依据。

### 5 试验概述

实验动物分成几个吸入浓度梯度的组别,每组一个浓度,连续吸入染毒 14 d 或 28 d。染毒期间每日密切观察动物的毒性反应,期间死亡、濒死或试验结束被处死的动物要进行解剖。

由于 14 d 与 28 d 重复吸入试验,除在染毒时间长短上和临床及病理结果程度上有所不同外,余者基本相同,二者同属短期试验,因此本部分适用于以上两个试验。

## 6 试验方法

### 6.1 受试样品处理

尽量使用物理方法,使受试样品能在空气中保持一定浓度,并能持续较长的时间。必要时使用无毒、不与受试样品反应并不影响受试样品吸收的介质。

### 6.2 实验动物和饲养环境

#### 6.2.1 实验动物

可使用多种实验动物,首选大鼠,一般选用6周~8周龄的大鼠。实验动物应是常规实验动物品系的健康年轻动物。染毒开始时,动物体重的差异不得超过平均体重的20%。

#### 6.2.2 饲养环境

动物可单笼饲养或按性别群养,大鼠群养时每笼不超过5只,以不干扰动物个体活动及观察反应为度。动物实验室应符合国家相应规定。

### 6.3 剂量设计

动物应随机分配到试验组与对照组中。试验至少设三个剂量组和一个对照组,还可增设一个附加组。每组至少应有10只(雌雄各半)皮肤健康的动物。若计划在试验过程中处死动物,应增加动物数。高染毒剂量的设计应为引起动物明显毒效应但不造成动物死亡,中剂量应引起较轻的可观察到的毒性效应,低剂量应不出现任何毒效应。剂量组的剂量间距以2倍~4倍为宜。对照组除不接触受试样品外,其他处理应与染毒组完全相同。必要时可设介质对照组,以研究介质的影响。对照组中介质的浓度可采用高浓度组的介质用量。如染毒后出现严重的呼吸道刺激症状,则应降低受试样品的浓度,即使高剂量组由于浓度的降低导致了其他毒性反应的明显下降或消失,也应如此。如试验初就出现严重呼吸道刺激症状,应停止试验并以较低浓度进行新的试验。

如受试样品具有爆炸性,所用浓度应低于其爆炸浓度。

### 6.4 染毒装置

亚急性吸入毒性试验应采用动式染毒设备。染毒时,染毒柜内应每小时换气12次~15次,含氧量应为19%,染毒气体在柜内应分布均匀。应使柜内保持轻度负压状态,以防止受试样品从柜内逸出。染毒柜内动物应避免过于拥挤,尽量使其暴露于受试样品,动物的总体积不应超过染毒柜总容积的5%。为避免经口和经皮接触,也可采用仅口-鼻或仅头部暴露的方式。

应在试验前确定和建立柜内空气中受试样品浓度的监测控制方法和空气流量调节,以保证整个设备的条件基本一致。

染毒过程中应进行染毒柜中气流流速、温度、湿度、受试样品浓度、颗粒物粒度、分散度的测定,并保持试验中上述各因素水平恒定。

染毒时装置内温度最好保持在 $22\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,相对湿度为40%~70%。但有时由于受试样品状态(如气溶胶)的要求,此条件可适当变化,并注明。

### 6.5 染毒方法的选择

6.5.1 气体受试样品,经流量计与空气混合成设计浓度后,直接输入染毒柜。

6.5.2 易挥发液体受试样品,通过空气鼓泡或适当加热促使挥发后输入染毒柜。



6.5.3 对一些液体、固体粉末,采用适当方式雾化成气溶胶后输入染毒柜。

## 6.6 试验步骤

取已在试验室适应环境至少 3 d 的实验动物称重,然后放入染毒柜中染毒,除有特殊要求外,一般应每日吸入染毒 6 h。柜内受试样品浓度恒定后开始染毒。吸入染毒每周 7 d,连续染毒 14 或 28 d。考虑到实际工作情况,也可每周染毒 5 d。在染毒期间应停止供食供水。

## 6.7 临床观察

观察期限一般为 14 d/28 d,每天观察一次,观察并记录皮肤、被毛、眼、黏膜的改变和呼吸系统、循环系统、神经系统、肢体活动、行为方式等变化发生的时间、程度和持续时间,特别注意观察并记录呼吸系统的变化。如发现动物死亡或濒危及及时解剖或冷藏后解剖检查,以减少动物同类互残及死后组织自溶。每日测量一次饲料消耗量,每周测体重一次。

## 6.8 临床检查

### 6.8.1 血液学检查

试验结束时测定血红蛋白浓度、红细胞数、白细胞总数和分类、红细胞压积等,必要时测定凝血功能如凝血时间、凝血酶原时间、凝血激酶时间或血小板等指标。

血液标本应在专用实验室采取,并在适当条件下储存。

### 6.8.2 临床血液生化检查

在试验结束时进行。检查指标主要包括丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、白蛋白(Alb)、总蛋白(TP)。如有必要还应做电解质平衡、钙(Ca)、磷(P)、氯(Cl)、钠(Na)、钾(K)、空腹血糖(Glu)(禁食时间要适当)、碱性磷酸酶(ALP)与总胆红素。在某些情况下,还须检测与肝或其他器官有关的酶和胆酸,以及酯类化合物、激素、高铁血红蛋白、胆碱酯酶(ChE)活性等分析。如出现肉眼可见的脏器改变,可增加与之相应的血液生化指标。还可增加其他脏器以进一步对观察到的毒性反应进行研究。

### 6.8.3 尿液检查

一般应进行尿液的常规检查,包括外观、pH 值、尿蛋白、尿糖和血细胞。如尿样分析可作为预期或观察得到的毒性指标,则可增加有关的尿液检查项目。

### 6.8.4 大体解剖

所有动物皆应进行大体解剖,内容应包括体表、体腔的各开口处,颅、胸、腹腔及其内容物。肝、肺、肾、肾上腺、睾丸(卵巢)、附睾、脾、脑、心脏应在分离后尽快称重,以防水分丢失,并应立即保存在固定液中,备病理组织学检查。

心、肝、脾、肺、肾、脑、睾丸的绝对重量和脏器系数(脏器系数=脏器重量/体重×100%)为必测指标,必要时加测其他脏器绝对重量和脏器系数。应详细检查呼吸道的损害情况。

### 6.8.5 病理组织学检查

凡符合以下条件的皆应进行重要脏器的组织病理学检查,特别是对呼吸系统的检查:

- a) 所有高剂量组和对照组动物的肝、肺、肾及染毒区及非染毒区皮肤等重要的和可能受到损伤的

器官或组织；

- b) 如高剂量组动物的器官或组织有组织病理学病变时,则应扩展至其他剂量组的相应器官和组织;各剂量组大体解剖有异常的器官和组织;
- c) 附加组动物的被其他试验组证明有病变的器官和组织。

## 7 数据处理与结果评价

### 7.1 数据处理

试验结果以表格形式总结,内容包括:各组动物数、出现损伤的动物数、损伤的类型和每种损伤动物的百分比。采用适当的统计学方法进行统计。

### 7.2 结果评价

综合临床观察、临床检查、大体解剖、组织病理学检查的结果,对受试样品吸入 14 d/28 d 染毒有无毒作用及其毒作用特点,包括受试样品的靶器官、蓄积毒性等做出初步评价;对是否需要进行更长时间的毒理学试验及其剂量和观察指标提出建议。如发现试验组与对照组有显著性差异或能得出剂量-效应或剂量-反应曲线时,应对 NOAEL 和 LOAEL 作出初步评价。

## 8 评价报告

除 GBZ/T 240.1 规定的一般项目外,评价报告还应包括以下内容:

- a) 受试样品及介质的有关理化特性、受试样品的给予方法及浓度、染毒柜中实际测得的受试样品浓度、用标准方法测得的受试样品颗粒物粒度和分散度(均要求均数、标准差、变异系数);
- b) 试验环境、所用设备及其他条件如试验时染毒柜中温湿度、气流流速等的介绍;
- c) 各组动物染毒开始时间、结束时间、染毒方式、毒物浓度及测定方法的介绍,染毒过程的描述;
- d) 观察次数及持续时间,分性别和观察组描述观察中发现症状出现、消失的时间,对症状特点的文字描述,动物体重及变化,动物死亡及剖检的时间,大体解剖及病理检查所见病变特点的详细文字描述,血液及生化结果并附参考正常值,食物消耗量;
- e) 统计学分析方法及各种效应的频数、发生率或均值及标准差的计算结果;
- f) 有可能时绘出剂量-效应或剂量-反应曲线。

## 9 结果解释

本项试验结果可提供亚急性吸入(14 d/28 d)染毒的毒作用资料。其结果外推至人的有效性有限。

---