

丙烯酰胺生殖和发育毒性及其生物标志物的研究进展

鲁静, 周催, 孙娜, 王静, 王翠艳, 车会莲*

(中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083)

摘要: 丙烯酰胺(acrylamide, AA)是含淀粉类食品经过 120 以上高温加热后产生的, 有研究表明 AA 对机体有生殖毒性、发育毒性、神经毒性和基因毒性等, 尤其是 AA 的生殖毒性和发育毒性逐渐引起了人们的广泛关注。在 AA 的生殖毒性和发育毒性研究中, 任何反映生殖系统损伤的指标均可作为 AA 生殖毒性的生物标志物; 同样, 所有能反应发育毒性终点的指标均可作为 AA 发育毒性的生物标志物。随着越来越多的生物标志物的确定, 其在安全性评价中也将发挥重要的作用。因此, 生物标志物的研究对综合评价 AA 的生殖毒性和发育毒性有非常重要的意义。本文综述了国内外对 AA 的生殖毒性和发育毒性生物标志物的研究进展, 为 AA 这两种毒性评价指标的选择提供参考。

关键词: 丙烯酰胺; 生殖毒性; 发育毒性; 生物标志物

Review of the biomarker research of acrylamide reproductive and developmental toxicity

LU Jing, ZHOU Cui, SUN Na, WANG Jing, WANG Cui-Yan, CHE Hui-Lian*

(College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

ABSTRACT: Acrylamide (AA) is primarily generated in starchy food which heated up to 120 . Researches showed that AA had reproductive toxicity, developmental toxicity, neurotoxicity and genetic toxicity to the body. Especially, the reproductive and developmental toxicity of AA attracted a great of attentions gradually. In the research of reproductive toxicity and developmental toxicity of AA, any indexes reflected reproductive system damage could be used as biomarkers of AA reproductive toxicity. As the same, any indexes reflected developmental system damage could also be used as biomarkers of AA developmental toxicity. As more and more biomarkers have been determined, they will play an important role in the risk assessment. Therefore, the evaluation of biomarker has very important significance in comprehensive research of AA reproductive and developmental toxicity. This paper reviewed the biomarker of reproductive and developmental toxicity of AA, and described them from various perspectives.

KEY WORDS: acrylamide; reproductive toxicity; developmental toxicity; biomarker

基金项目: 国家科技支撑计划课题(2012BAK01B03)

Fund: Supported by National Science and Technology Support Plan Project (2012BAK01B03)

*通讯作者: 车会莲, 副教授, 研究方向为食品过敏、食品毒理学研究。E-mail: chehuilian@cau.edu.cn

*Corresponding author: CHE Hui-Lian, associate professor, College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, No. 17 Qinghua East Road, Haidian District, Beijing, 100083, China. E-mail: chehuilian@cau.edu.cn

1 引言

人们生活水平和消费需求的提高使得食品安全性已经成为人们关注的主要问题之一。确定食品中是否含有潜在毒性物质以保证食品安全对人体健康至关重要。随着近年来食品安全检测技术的不断发展和完善,人们发现食品安全问题不仅包括各种加工过程中向食品中加入的有毒有害物质,还包括食品本身在加工过程中由于某些化学反应而产生的一系列有害物质。这些物质会对人体产生不可避免的有害影响。

富含淀粉类的食品在煎炸、烧烤、烘焙等 120 °C 以上的高温处理过程中产生丙烯酰胺(AA),根据目前各国提供的数据,富含 AA 的主要食品有炸薯条、薯片、咖啡以及一些由谷物加工的食品,如各式糕点以及甜饼干、面包、面包卷和烤面包片。由于经油炸或高温烘烤的淀粉类食物中 AA 含量远远高于世界卫生组织规定的饮水中 AA 含量标准(0.5 μg/L),因此,认为通过食物暴露是人们接触 AA 的主要途径^[1]。研究表明,AA 可以通过消化道、呼吸道、皮肤黏膜等多种途径被吸收,其中经消化道吸收最快,通过血液运输到体内各组织中,还可通过胎盘和乳汁进入胎儿和婴幼儿体内。AA 在进入人体后,会对机体产生生殖毒性、发育毒性、神经毒性、基因毒性和致癌性等^[2],由于生殖毒性和发育毒性关乎子孙后代的健康,更加成为国内外学者关注的焦点。

生物标志物是指能反映生物体与环境因子(化学的、物理的或生物的)相互作用引起的生理、生化、免疫和遗传等多方面分子水平改变的物质^[3]。生物标志物可分为接触性生物标志物、效应性生物标志物和易感性生物标志物。但三者之间并无严格的界限,同一种标志物在一种情况下作为接触生物标志物,而在另一种情况下则可能作为效应生物标志物。生物标志物与 AA 在体内的吸收、分布及代谢密切相关,其对 AA 的毒性评价也有着重要的作用。由于国内外对 AA 的生殖毒性和发育毒性的接触性和效应性生物标志物相关研究更多,同时接触性和效应性生物标志物也更能直观地反应 AA 的生殖和发育毒性,因此本文通过综合分析国内外学者对丙烯酰胺的相关研究,重点介绍了 AA 生殖毒性和发育毒性接触性和效应性生物标志物的研究进展,为 AA 这两种毒性评价指

标的选择提供参考。

2 丙烯酰胺的生殖毒性及其生物标志物的研究进展

AA 进入机体后,在细胞色素酶 P450 的催化下发生环氧化反应形成环氧丙酰胺(glycidamide, GA),AA 和 GA 引起的生殖毒性表现为使雄性动物的生殖行为、精子发生及生殖内分泌功能产生变化等。AA 可以通过多种途径导致生殖毒性,它能和睾丸内鱼精蛋白形成加合物,造成染色体损害,同时影响生殖系统内的支持细胞、睾丸间质细胞的正常功能,干扰睾丸素、卵泡刺激素、黄体生成素等激素的分泌,造成睾丸内分泌和外分泌系统功能紊乱,造成雄性生殖系统损害,进而引起生殖系统肿瘤、生殖细胞染色体变异、精子数量减少、精子活动度降低和畸形率增加等^[3]。

动物实验研究结果显示,AA 或 GA 与生殖细胞鱼精蛋白结合后,可导致生殖细胞的显性致死和精子的形态异常^[4]。在精子鱼精蛋白中半胱氨酸巯基键的烷化是 AA 导致生殖细胞染色体损害的重要表现。Sega 通过腹腔注射途径给予小鼠^[14C]AA 后,从小鼠的睾丸和附睾中获取鱼精蛋白,水解后再进行氨基酸分析,在睾丸内发现了两种放射性加合物,一种加合物是 S-羧乙基半胱氨酸,它是 AA 使鱼精蛋白中的半胱氨酸巯基键烷化形成 S-甲酰胺乙基半胱氨酸后加酸水解产生的;另一种加和物是 S-(2-羧基-2-羧乙基)半胱氨酸,它是 GA 和鱼精蛋白反应产生的 S-(2-甲酰胺基-2-羟乙基)半胱氨酸经加酸水解后生成的。这提示鱼精蛋白是 AA 对生殖细胞造成损害的重要目标。有研究显示,鱼精蛋白的烷化也是 AA 引起生殖细胞基因损害的重要原因^[5,6]。因此,AA 和 GA 与鱼精蛋白反应产生的 S-羧乙基半胱氨酸和 S-(2-甲酰胺基-2-羟乙基)半胱氨酸均可以作为 AA 生殖毒性的接触性生物标志物。

同时,AA 也可能影响动物睾丸内的氧化应激状态,例如,它可以影响雄性生殖器官和其他器官中超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和过氧化氢酶(CAT)的活性,这些酶都是可以清除组织中有害活性氧(ROS)的重要的抗氧化物酶。AA 可以激活细胞色素酶 P450(CYP450)并释放 ROS,由于 SOD、GSH-Px 和 CAT 的活性受到影

响, 导致大量的 ROS 不能及时清除, 体内累积的过量 ROS 会损害细胞功能, 导致 DNA 损害, 脂质过氧化和蛋白降解^[7]。因此, AA 导致睾丸内的氧化应激状态的改变也可以作为 AA 生殖毒性的效应性生物标志物。

丙烯酰胺还可通过对一些睾丸支持细胞及其附近的连接蛋白或紧密连接蛋白造成影响而造成生殖毒性。Yang 等用丙烯酰胺处理大鼠后发现大鼠睾丸内部产生了空泡, 这很有可能是由支持细胞的凋亡导致生精细胞的凋亡和脱落造成的。出现此种现象的原因一方面可能是丙烯酰胺对睾丸内部精子和生精细胞造成了直接损害; 另一方面也可能是由于毒性致使睾丸支持细胞发生凋亡以及连接蛋白表达水平发生变化引起^[4]。而支持细胞和睾丸间质细胞又分别是卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)作用的靶细胞, FSH、LH 和睾丸素对维持睾丸正常生理功能均有着非常重要的作用。因此, 丙烯酰胺可通过影响 FSH、LH、睾丸素与支持细胞、睾丸间质细胞间的相互作用对生殖系统造成损害, 诱发生殖毒性^[8]。

此外, 丙烯酰胺还可通过抑制驱动蛋白的活性、阻碍细胞有丝分裂和减数分裂引发生殖损害。Hansen 等的研究结果显示, AA 和 GA 通过影响能够改变精子活力、精子数量的驱动蛋白及相关蛋白质的表达间接干扰了细胞的有丝分裂、鱼精蛋白的烷化, 从而使受精卵或胚胎中的染色体发生畸变^[5]。

AA 不仅能影响生殖系统相关细胞的正常功能, 还能影响精子形成过程中相关基因的表达, 导致了附睾中精子储存量的减少, 还扰乱了细胞增殖和细胞周期相关基因的表达^[9], 导致生殖器官的组织学表现异常, 精子的形成过程不能正常进行, 最终导致生殖毒性的发生。精子细胞末期和精母细胞早期是 AA 诱发显性致死和 DNA 断裂的敏感期, Yang 等使用 cDNA 基因芯片对 SD 雄性大鼠进行分析的结果表明, 丙烯酰胺影响了 25 种睾丸相关基因的表达, 其中睾丸特异性转运体 TST1、类固醇受体 RNA 激活剂 1 基因、动力蛋白结合蛋白 RKM23 和转硫蛋白基因这 4 种与睾丸功能相关的基因表达被上调^[4]。TST1 是在睾丸中, 特别是在支持细胞和睾丸间质细胞中表达的运载蛋白, 它能够运输甲状腺激素和脱氢异雄酮硫酸酯, 并且能调节性腺中性激素的运输和精子的发生。而类固醇受体 RNA 激活剂 1 基因在人类和大鼠前列腺癌细胞系中均有所表达, 它与雄激素受体相关, 能

调节类固醇激素的转运和精子的发生, 对提高前列腺中雄激素受体活性有重要作用^[10]。

综上所述, AA 和 GA 与鱼精蛋白反应产生的 S-羧乙基半胱氨酸和 S-(2-甲酰胺基-2-羟乙基)半胱氨酸可以作为 AA 生殖毒性的接触性生物标志物; AA 导致的雄性大鼠精子数量减少、精子活动度降低和畸形率增加, 生殖系统内支持细胞、睾丸间质细胞功能异常, 睾丸素、卵泡刺激素、黄体生成素等激素的分泌异常, 睾丸内 SOD、GSH-Px、CAT 酶活性异常, 精子形成过程中相关基因表达异常等能直接反应雄性生殖系统受到损害的指标均可以作为 AA 生殖毒性的效应性生物标志物。这些 AA 生殖毒性生物标志物从不同的层面直接反应了 AA 对机体造成的生殖毒性, 为进一步研究和评价 AA 的生殖毒性提供了重要的依据。

3 丙烯酰胺的发育毒性及其生物标志物的研究进展

丙烯酰胺导致发育毒性的表现是多方面的, Ferguson 等通过饮水给予孕鼠 AA, 每天观察幼鼠的发育表征, 如表皮发育, 耳廓分离、眼睛睁开等现象研究丙烯酰胺对幼鼠的发育毒性。研究发现丙烯酰胺没有显著影响幼鼠的表皮发育、耳廓分离、眼睛睁开, 且对幼鼠身体翻正反射、斜板反应和前肢悬挂行为等行为活动也没有明显影响, 但对幼鼠的笼外活动量产生了显著影响, 幼鼠的体重也出现了显著的下降^[11]。而 Garey 的研究表明, 丙烯酰胺对眼睛睁开、皮毛发育等发育指标没有显著影响, 但能显著影响耳廓分离的时间^[12]。

目前, 已有研究证明丙烯酰胺对幼鼠骨骼的发育也有明显影响, 一定剂量的 AA 可导致幼鼠的肋骨、胸骨、头骨及四肢等骨骼发育不全, 并随着剂量的增加使致畸率和致畸强度增大, 对动物骨骼的生长发育造成严重影响。Field 等人对此进行了研究, 用高剂量 AA(45 mg·kg⁻¹·d⁻¹)灌胃孕鼠, 结果显示随着 AA 剂量的增加, 大鼠畸变发生率和小鼠的特异性多肋畸变率也在增加^[13]。因此, AA 导致的幼鼠骨骼发育异常可以作为 AA 发育毒性的效应性生物标志物。

在研究 AA 对幼鼠的发育毒性时, 在不同时间段, 幼鼠接触 AA 的途径是不同的, 可以分为直接接触和间接接触。在母鼠子宫内, 胎鼠直接接触 AA 是不可

能的。因为在用 AA 处理孕鼠时, 孕鼠体内的 AA 和 GA 能穿过胎盘屏障, 间接使幼鼠染毒, 对母鼠染毒就可以达到让胎鼠暴露 AA 的目的。由于幼鼠体内缺乏细胞色素酶 P450, 幼鼠体内还不能很好地将 AA 转化为 GA, 因此幼鼠体内 GA 的含量仍然很低。Garey 通过对怀孕 20 天的母鼠和胎鼠中的血液进行分析, 低剂量组二者中 AA 含量水平大致相等。直接和间接接触 AA 对幼鼠发育毒性也有很大差异^[12]。Takahashi 等人对此作了进一步的研究, 他通过对出生 2~21 天的幼鼠(0、25、50、100 ppm)进行母乳间接染毒和腹腔注射直接染毒(50 mg·kg⁻¹·d⁻¹), 对两种染毒途径下的幼鼠进行测定, 发现腹腔注射组的胎鼠表现出和成年组一样明显的毒性, 而通过母乳暴露 AA 的幼鼠中没有观察到明显的异常。这表明, 当直接暴露 AA 时, AA 对幼鼠造成更加明显的毒性^[14]。研究中还对出生 14 天的幼鼠的血液和胃中乳汁中 AA 的含量进行了分析。通过 HPLC 分析, 各剂量组的胎鼠血液中均未检测到游离的 AA, 同时, 高剂量组胎鼠胃中的乳汁中也没有检测到游离的 AA, 这可能是由于 AA 在血液中的存在周期较短的原因。虽然现在的检测技术较先进, 但还是很难检测到血液和乳汁中的游离 AA。

AA 进入机体后, 会和血液中的血红蛋白(Hb)中 N-末端缬氨酸反应生成较稳定的 AA-Hb 加合物, 幼鼠中检测到的 AA-Hb 加合物来源有两种, 一是通过乳汁接触 AA 形成加合物, 二是经过胎盘传递。幼鼠从乳汁中接触到的 AA 是很低的, 因此幼鼠血液中的 AA-Hb 含量很低^[15]。若幼鼠和成年鼠暴露在相同剂量的 AA 时, 幼鼠中 AA-Hb 加合物的含量仍小于成年鼠, 这是由于幼鼠的红细胞生命周期小于成年鼠的, 所以幼鼠中 AA-Hb 加合物的半衰期也小于成年鼠的^[16,17]。因此 AA-Hb 加合物常作为 AA 暴露的接触性生物标志物^[18-20]。

AA 进入体内不仅可以和血红蛋白生成加合物, 还能和 DNA 形成加合物, 导致 DNA 损伤, 影响 DNA 的表达, 对幼鼠的发育造成一定的影响。Errol Z 通过对丙烯酰胺和 DNA 加合物进行分析, 表明 AA 和 GA 均可以和 DNA 生成加合物, 在特定器官和组织中引起基因毒性。AA 形成的 DNA 加合物主要有 N7-GA-Gua 和 N3-GA-Ade, 其中 N7-GA-Gua 是主要的 DNA 加合物^[21]。Mani'erea 等对此也进行了研究, 结果表明 AA 灌胃动物后, 能在大鼠的各个器官检测

到 DNA 加合物的存在, 但是 DNA 加合物是有半衰期的, 在 AA 处理后 DNA 加合物在大鼠器官中能在 3 天内保持一个较高的水平之后逐渐消失^[22-24], 在不同器官中的半衰期相同, N3-GA-Ade 的半衰期只有 N7-GA-Gua 的一半。因此, AA 形成的主要 DNA 加合物 N7-GA-Gua 和 N3-GA-Ade 也是 AA 发育毒性的接触性生物标志物。

内分泌系统中各种激素分泌和释放的平衡是维持机体的正常运转和生长发育的基础^[25], 有研究者发现 AA 可通过影响机体内各种腺体功能和激素水平而产生发育毒性。对此, Bowyer 等研究了 AA 对 F344 大鼠下丘脑垂体甲状腺轴在基因表达、神经化学、激素水平方面造成的影响。结果表明, 经过 14 天的 AA 处理, 下丘脑-垂体-甲状腺轴的调节功能没有受到影响, 几种重要脑垂体激素(生长素、催乳素、加压素、促黄体生成激素)的 mRNA 表达水平也未发生变化, 同时, 在下丘脑和垂体中相关基因的表达, 包括甲状腺激素调节基因均没有显著性变化, 这表明脑垂体的功能总体上并未受到 AA 的影响^[26]。Ling 等人对 AA 对甲状腺的影响也进行了研究, 结果显示 AA 对甲状腺激素以及 TSH 水平没有显著影响, 同时也未观察到 AA 对腺体组织学的影响, 认为 AA 不能通过影响体内激素的分泌和释放水平来影响幼鼠的生长发育^[27]。但是, Hamdy 等研究发现 AA 对内分泌组织甲状腺、睾丸及肾上腺结构和功能造成了明显干扰, 影响了腺体组织的正常生理功能, 造成相关激素的分泌异常, 对机体的生长发育造成一定的损害^[28-30]。以上研究结果对 AA 是否能通过内分泌系统影响机体的正常生长发育还未有确切的定论。因此对机体内各种腺体功能和激素水平是否可以作为 AA 发育毒性的生物标志物还需要进一步证实。

4 小 结

由于很多富含淀粉的食品在加工过程中容易产生丙烯酰胺等毒性物质, 其存在的安全隐患不容忽视, 这些毒性物质对机体造成的生殖毒性和发育毒性直接关系到食用者自身以及后代的健康。

丙烯酰胺的生殖毒性和发育毒性研究成为各国食品安全科学家的研究热点, 其毒性机制也正逐步被揭示, 很多研究资料表明 AA 可以通过多种途径造成机体生殖毒性和发育毒性。S-羧乙基半胱氨酸和 S-(2-甲酰胺基-2-羟乙基)半胱氨酸、雄性大鼠精子数

表 1 丙烯酰胺生殖毒性和发育毒性的生物标志物
Table 1 The biomarker of reproductive and developmental toxicity of acrylamide

	接触性生物标志物	效应性生物标志物
生殖毒性	S-羧乙基半胱氨酸; S-(2-甲酰胺基-2-羟乙基)半胱氨酸	精子数量减少、精子活动度降低和畸形率增加; 生殖系统内支持细胞、睾丸间质细胞功能异常; 睾丸素、卵泡刺激素、黄体生成素等激素的分泌异常; 睾丸内的 SOD、GSH-Px 和 CAT 的活性异常; 精子形成过程中相关基因表达异常。
发育毒性	N7-GA-Gua 和 N3-GA-Ade; AA-Hb 加合物	体重下降、笼外活动量下降、幼鼠骨骼发育异常; 脏器组织结构异常(幼鼠体表发育特征、行为特征和体内激素的分泌和释放水平异常能否作为效应性生物标志物还需进一步研究)。

量减少、精子活动度降低和畸形率增加, 生殖系统内支持细胞、睾丸间质细胞功能异常, 睾丸素、卵泡刺激素、黄体生成素等激素的分泌异常, SOD、GSH-Px 和 CAT 的活性异常, 精子形成过程中相关基因表达异常等能直接反应雄性生殖系统受到损害的指标均可以作为 AA 生殖毒性的生物标志物。幼鼠体重下降、笼外活动量下降、幼鼠骨骼发育异常、组织结构发育异常、血红蛋白加合物 AA-Hb、DNA 加合物 N7-GA-Gua 和 N3-GA-Ade 等反应机体发育系统受到损害的指标均可以作为 AA 发育毒性的生物标志物, 但幼鼠的发育特征, 如表皮发育, 耳廓分离、眼睛睁开等现象, 身体翻正反射、斜板反应和前肢悬挂行为等行为活动, 体内激素的分泌和释放水平能否作为 AA 发育毒性的生物标志物还没有确定, 还需进一步的研究。生物标志物的研究和确定在 AA 生殖毒性和发育毒性评价中发挥重要的作用, 虽然目前对 AA 的研究比较多, 其毒性涉及范围较广泛, 但丙烯酰胺的生殖毒性和发育毒性的作用机制还不十分明确, 根据丙烯酰胺的毒性机制深入研究丙烯酰胺特异性更强的生物标志物(尤其是接触性标志物), 寻找有效的预防途径和生物治疗方法还需进行深入的研究和探索。

参考文献

- [1] 马红莲, 杨建一. 丙烯酰胺遗传毒性研究进展[J]. 山西医科大学学报, 2007, 38(8): 754-756.
Ma HL, Yang JY. A review of genetic toxicity of acrylamide [J]. J Shanxi Med Univ, 2007, 38(8): 754-756.
- [2] 汤菊莉, 李宁, 严卫星, 等. 食品中丙烯酰胺的毒理学研究现状[J]. 中国食品卫生杂志, 2006, 18(4): 350-353.
Tang JL, Li L, Yan WX, et al. Status Quo of Toxicological Study on acrylamide in Food [J]. Chin J Food Hyg, 2006, 18(4): 350-353.
- [3] 张志荣. 丙烯酰胺的生物标志物研究概况[J]. 毒理学杂志, 2011, 25(2): 149-152.
Zhang ZR. The biomarker research situation of acrylamide [J]. J Tox, 2011, 25(2): 149-152.
- [4] Yang HJ, Lee SH, Jin Y, et al. Genotoxicity and toxicological effects of acrylamide on reproductive system in male rats [J]. J Vet Sci, 2005, 6(2): 103-109.
- [5] Hansen SH, Olsen AK, Søderlund EJ, et al. In vitro investigations of glycidamide-induced DNA lesions in mouse male germ cells and in mouse and human lymphocytes [J]. Mutat Res, 2010: 55-61.
- [6] Sega GA, Ruby P, Alcota V, et al. Acrylamide binding to the DNA and protamine of spermiogenic stages in the mouse and its relationship to genetic damage [J]. Mutat Res, 1989, 216: 221-230.
- [7] Zhu YJ, Zeng T, Zhu YB, et al. Effects of acrylamide on the nervous tissue antioxidant system and sciatic nerve electrophysiology in the rat [J]. Neurochem Res, 2008, 33: 2310-2317.
- [8] Ma Y, Shi J, Zheng M, et al. Toxicological effects of acrylamide on the reproductive system of weaning male rats [J]. Toxicol Ind Health, 2011, 27(7): 617-627.
- [9] Manjanatha MG, Aidoo A, Shelton SD, et al. Genotoxicity of acrylamide and its metabolite glycidamide administered in drinking water to male and female Big Blue mice [J]. Environ Mol Mutagen, 2006, 47: 6-17.
- [10] Sun JC, Schnackenberg LK, Pence L, et al. Metabolomic analysis of urine from rats chronically dosed with acrylamide using NMR and LC/MS [J]. Metabolomics, 2010, 6: 550-563.
- [11] Ferguson SA, Garey J, Smith ME, et al. Prewaning behaviors, developmental landmarks, and acrylamide and glycidamide levels after pre- and postnatal acrylamide treatment in rats [J]. Neurotoxicol Teratol, 2010, 32: 373-382.
- [12] Garey J, Ferguson SA, Paule MG, et al. Developmental and behavioral effects of acrylamide in Fischer 344 rats [J]. Neurotoxicol Teratol, 2005: 553-563.
- [13] Field EA, Price CJ, Sleet RB, et al. Developmental toxicity

- evaluation of acrylamide in rats and mice [J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1990, 14(3): 502–512.
- [14] Takahashi M, Inoue K, Koyama N, *et al.* Life stage-related differences in susceptibility to acrylamide-induced neural and testicular toxicity [J]. *Org Tox Mech*, 2011, 85: 1109–1120.
- [15] Friedman MA, Tyl RW, Marr MC, *et al.* Effects of lactational administration of acrylamide on rat dams and offspring [J]. *Reprod Toxicol*, 1999, 13: 511–520.
- [16] Landaw SA, Guancial RL. Shortened survival of fetal erythrocytes in the rat [J]. *Pediatr Res* 1977, 11: 1155–1158.
- [17] Linderkamp O, Nash GB, Wu PY, *et al.* Deformability and intrinsic material properties of neonatal red blood cells [J]. *Blood*, 1986, 67: 1244–1250.
- [18] Bergmark E, Callemann CJ, Costa LG, *et al.* Formation of hemoglobin adducts of acrylamide and its epoxide metabolite glycidamide in the rat [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1991, 111: 352–363.
- [19] Bergmark E, Callemann CJ, He F, *et al.* Determination of hemoglobin adducts in humans occupationally exposed to acrylamide [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1993, 120: 45–54.
- [20] Sumner SC, Williams CC, Snyder RW, *et al.* Acrylamide: a comparison of metabolism and hemoglobin adducts in rodents following dermal, intraperitoneal, oral, or inhalation exposure [J]. *Toxicol Sci*, 2003, 75: 260–270.
- [21] Zeiger E, Recio L, Fennell TR, *et al.* Investigation of the low-dose response in the *in vivo* induction of micronuclei and adducts by acrylamide [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 107(1): 247–257.
- [22] Mani`erea I, Godard T, Doerge DR, *et al.* DNA damage and DNA adduct formation in rat tissues following oral administration of acrylamide [J]. *Mutat Res*, 2005: 119–129.
- [23] Gamboa da Costa G, Churchwell MI, Hamilton LP, *et al.* DNA adduct formation from acrylamide via conversion to glycidamide in adult and neonatal mice [J]. *Chem Res Toxicol*, 2003: 1328–1337.
- [24] Segerback D, Callemann CJ, Schroeder JL, *et al.* Formation of *N*-7-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)-guanine in DNA of the mouse and the rat following intraperitoneal administration of [¹⁴C]acrylamide [J]. *Carcinogenesis*, 1995: 1161–1165.
- [25] Pelucchi C, La Vecchia C, Bosetti C, *et al.* Exposure to acrylamide and human cancer—a review and meta-analysis of epidemiologic studies [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22: 1487–1499.
- [26] Bowyer JF, Latendresse JR, Delongchamp RR, *et al.* The effects of subchronic acrylamide exposure on gene expression, neurochemistry, hormones, and histopathology in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis of male Fischer 344 rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008: 208–215.
- [27] Ling J, Vanessa CG, Claude M, *et al.* Acrylamide does not induce tumorigenesis or major defects in mice *in vivo* [J]. *J Endocrinol*, 2008, 198: 301–307.
- [28] Hamdy SM, Bakeer HM, Eskander EF, *et al.* Effect of acrylamide on some hormones and endocrine tissues in male rats [J]. *Human Exp Toxicol*, 2012, 31(5): 483–491.
- [29] Camacho L, Latendresse JL, Muskhelishvili L, *et al.* Effects of acrylamide exposure on serum hormones, gene expression, cell proliferation, and histopathology in male reproductive tissues of Fischer 344 rats [J]. *Toxicol Lett*, 2012: 135–143.
- [30] Paulsson B, Granath F, Grawe J, *et al.* The multiplicative model for cancer risk assessment: application of acrylamide [J]. *Carcinogen*, 2001, 22: 816–819.

(责任编辑: 赵静)

作者简介



鲁静, 硕士, 主要研究方向为食品毒理学。

E-mail: yinghua8879@163.com



车会莲, 副教授, 主要研究方向为食品过敏、食品毒理学。

E-mail: chehailian@cau.edu.cn