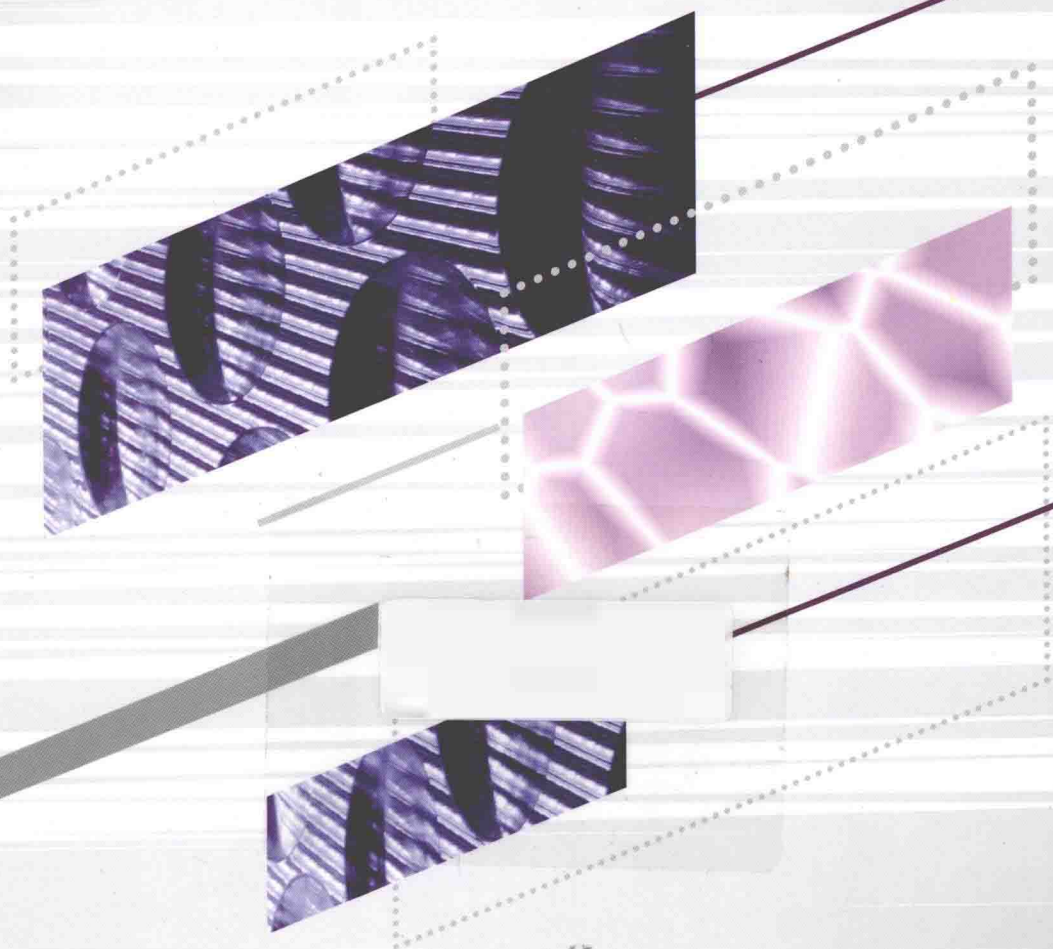




普通高等教育“十二五”规划教材
食品类专业教材系列

食品毒理学

沈明浩 易有金 王雅玲 主编



科学出版社

普通高等教育“十二五”规划教材

食品类专业教材系列

食品毒理学

沈明浩 易有金 王雅玲 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书共 15 章,系统地介绍了食品毒理学的基本概念、基本理论、研究内容和研究方法。内容涉及外源化学物质在机体内的生物转运及生物转化,毒物作用机制及影响因素,食品毒物一般毒性、生殖毒性、“三致”作用及免疫毒性。书中详细介绍了食品毒理学安全风险评估、毒理学评价程序及转基因食品的安全性评价等内容,最后还增加了食品毒理学基础实验的内容。

本书理论结合实践,吸收了食品毒理学研究的最新成果,可作为高等院校食品类相关专业的教材和参考书籍。

图书在版编目 (CIP) 数据

食品毒理学/沈明浩,易有金,王雅玲主编. —北京:科学出版社,2014
(普通高等教育“十二五”规划教材·食品类专业教材系列)
ISBN 978-7-03-039839-0

I. ①食… II. ①沈…②易…③王… III. ①食品毒理学—高等学校—教材 IV. ①R994.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 033373 号

责任编辑:沈力匀 / 责任校对:王万红
责任印制:吕春珉 / 封面设计:耕者设计工作室

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

铭浩彩色印务有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2014 年 3 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2014 年 3 月第一次印刷 印张:22 1/2

字数:550 000

定价:46.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈俊杰〉)

销售部电话 010-62134988 编辑部电话 010-62135235 (HP04)

版权所有,侵权必究

举报电话:010-64030229; 010-64034315; 13501151303

前 言

毒理学是一门古老的科学，是研究化学、物理、生物等因素对机体负面影响的科学。从几个文明古国的历史看，人们在识别食物的同时也鉴别出药物和有毒的动植物。但直至欧洲文艺复兴时期，瑞士人 Paracelsus 才奠定了毒理学的基础。他明确提出剂量的概念，指出剂量决定毒性。此后，随着欧洲工业生产的发展，劳动环境的恶化，出现了各种职业中毒现象。学者们在研究职业中毒过程中促进了毒理学的发展。20 世纪 50 年代，毒理学真正摆脱了以描述为主的阶段，由于工业生产的快速发展，大量化学物进入人类环境，对生物界尤其是对人类产生了巨大的负面效应，如震惊世界的反应停事件、水俣病事件、TCDD 污染以及多种化学物的致癌作用等。毒理学者对此做了很大的努力，加之科学技术的发展，使毒理学研究有了长足的进步。化学物中毒机理的研究也伴随着生物学、化学与物理学的发展而广泛展开，从而使毒理学从不同领域、不同角度、不同深度形成了众多的、交叉的毒理学分支学科。

食品毒理学是现代毒理学的一门分支学科。食品毒理学原是毒理学和食品卫生学的一个组成部分，20 世纪 70 年代，WHO、FAO 和 FDA 等组织提出应以食品安全性评估为重点，将食品毒理学从食品营养和卫生学科中单独分离出来。食品毒理学是研究食品中外源化学物的性质、来源与形成，它们的不良作用与可能的有益作用及其机制，并确定这些物质的安全限量和评定食品的安全性的科学。食品毒理学的作用就是从毒理学的角度，研究食品中可能含有的外源化学物质对食用者的毒作用机理，检验和评价食品（包括食品添加剂）的安全性或安全范围，从而达到确保人类的健康目的。

本书共 15 章，系统介绍了食品毒理学的基本概念、基本理论、研究内容和研究方法。内容包括外源化学物的来源与在体内的生物转运及生物转化，毒物作用机制及影响因素，食品毒物一般毒性、生殖毒性、“三致”作用及免疫毒性。书中详细介绍了食品毒理学安全风险评估、毒理学评价程序及转基因食品的安全性评价等内容，并介绍了相关食品毒理学的基础实验。

本书的编撰人员都是长期从事食品毒理学教学及科研的骨干教师，他们在不同的层面对食品毒理学进行了许多细致的研究。具体撰写分工为：绪论由沈明浩（吉林农业大学、长春科技学院）编写；第一章由绕朝龙（成都中医药大学）编写；第二章由丁志刚（安徽科技学院）、徐丽萍（哈尔滨商业大学）编写；第三章由王雅玲（广东海洋大学）、绕朝龙编写；第四章由袁媛（吉林大学）、吕娜（吉林农业大学）编写；第五章由王彦波（浙江工商大学）、毕云枫（吉林农业大学）编写；第六章由宫智勇（武汉工学院）、马井喜（长春科技学院）编写；第七章由易有金（湖南农业大学）、李文平（湖南农业大学）编写；第八章由沈明浩、任大勇（吉林农业大学）编写；第九章由曾绍校（福建农林大学）、任大勇编写；第十章由韩俊华（河北科技大学）编写；第十一章由韩新峰（四川农业大学）、吕娜编写；第十二章由柳春红（华南农业大学）、毕云枫编写；第十

三章由高晓平（河南农业大学）编写；第十四章由杜雄伟（大连民族学院）、高晓平编写；第十五章由卢静（吉林大学）编写；附录部分由关爽（吉林大学）、高晓平编写。全书由沈明浩统稿。

本书内容全面具体，广泛吸收了国内外相关文献和教材，内容具有较强的科学性和逻辑性，并编入了部分实验内容，参考价值高，可作为高等院校食品类相关专业师生的教材。虽然参加编写者著书勤奋耕耘，力求全面反映食品毒理学所涉及的问题，但限于目前学术资料和个人能力的局限，加之时间仓促，难免有遗漏和错误，恳请广大读者批评指正。

目 录

前言	
绪论	1
第一节 食品毒理学概述	1
第二节 食品毒理学的现状和发展	5
第一章 食品毒理学基础	7
第一节 毒物、毒性和毒作用	8
第二节 剂量-反应(效应)关系	15
第三节 毒性损伤的常用表示方法	17
第四节 食品中残留物的安全限量	19
第二章 食品中外源化学物在体内的生物转运	21
第一节 食品中的外源化学物	22
第二节 生物膜与生物转运	24
第三节 吸收	27
第四节 分布	30
第五节 排泄	33
第六节 毒物动力学	35
第三章 食品中外源化学物在体内的生物转化	40
第一节 生物转化概述	41
第二节 I相反应	45
第三节 II相反应	48
第四节 毒物代谢酶的诱导和激活、抑制和阻遏	52
第四章 食品中外源化学物的毒作用机制	55
第一节 概述	56
第二节 食品中外源化学物对生物膜的损害作用	57
第三节 食品中外源化学物对细胞钙稳态的影响	58
第四节 自由基与生物大分子的氧化损伤	61
第五节 食品中外源化学物与细胞大分子的共价结合	64
第六节 食品中外源化学物致细胞表观遗传变异	66
第七节 食品中生物毒素的中毒机制	67
第八节 食品中其他物质的中毒机制	71
第五章 影响食品中外源化合物毒性作用的因素	76
第一节 毒物因素	77
第二节 环境因素	81

第三节	机体因素	83
第四节	外源化合物的联合作用	86
第六章	食品毒理学试验基础	89
第一节	概述	89
第二节	食品毒理学研究中常用试验动物的选择	93
第三节	食品毒理学试验设计	99
第四节	试验动物的染毒和处置	102
第五节	食品毒理学研究中动物模型的制作和应用	108
第六节	食品毒理学试验数据处理和分析	117
第七节	现代生物技术在食品毒理学试验中的应用	120
第七章	食品中外源化学物的一般毒性作用及评价	124
第一节	急性毒性作用及评价	125
第二节	蓄积毒性作用及评价	146
第三节	亚慢性毒性作用及评价	149
第四节	慢性毒性作用及评价	155
第八章	食品中外源化学毒物的生殖毒性	161
第一节	雄性生殖毒性	163
第二节	雌性生殖毒性	168
第三节	致畸试验	172
第四节	繁殖试验	176
第五节	胚胎毒性-胎儿动脉管畸形的研究方法	178
第九章	食品中外源化学物的致突变作用	180
第一节	概述	180
第二节	食品中外源化学物的致突变类型	182
第三节	食品中外源化学物致突变作用的机理及后果	187
第四节	食品中外源化学物致突变作用的研究方法	197
第十章	食品中外源化学物的致癌作用	203
第一节	化学致癌物质及分类	204
第二节	化学致癌机制与过程	209
第三节	化学致癌作用的评价方法	216
第十一章	食品中外源化学物的免疫毒性	222
第一节	机体免疫系统及免疫功能	222
第二节	食品中外源化学物对机体免疫功能影响及作用机制	231
第三节	食品中外源化学物免疫毒性的常见分析方法	248
第十二章	食品安全风险评估	255
第一节	食品安全风险分析概述	255
第二节	风险评估	258
第三节	风险管理	264

第四节 风险交流	266
第十三章 食品安全性毒理学评价程序和方法	269
第一节 食品安全性毒理学评价的概念及意义	269
第二节 食品安全性毒理学评价程序的内容	271
第三节 我国食品安全性毒理学评价程序	275
第十四章 其他化学物的安全性毒理学评价程序和方法	282
第一节 农药安全性毒理学评价程序和方法	284
第二节 化妆品安全性毒理学评价程序和方法	291
第三节 新药毒理学研究的技术要求	298
第十五章 转基因食品的安全性评价	301
第一节 转基因食品安全性评价的目的与原则	301
第二节 关于转基因食品安全性评价的内容	308
第三节 发达国家对转基因技术和食品的政策	313
第四节 我国对转基因食品的管理	315
第五节 食品转基因技术的发展和未来展望	316
主要参考文献	319
附录	324
附录一 我国食品安全性毒理学评价程序和方法	324
附录二 试验指导书	331

使生物体受其损害。所谓化学损害是指通过改变生物体内的生物化学过程甚至导致器质性病变的损伤,如有机磷酯化合物类农药主要通过抑制胆碱酯酶的活性,使生物体乙酰胆碱超常累积,因而导致生物体的极度兴奋而死亡。

食品毒理学的主要任务就是研究食品中化学物的分布、形态及其进入人体的途径与代谢规律,阐明影响中毒发生和发展的各种条件;研究化学物在食物中的安全限量,评定食品的安全性,制定相关卫生标准;研究食品中化学物的急性和慢性毒性,特别应阐明致突变、致畸、致癌和致敏等特殊毒性,提出早期诊断的方法及健康监护措施。

毒理学的一个基本原则和首要目的就是要对毒性进行定量。欧洲中世纪的科学家 Paracelsus (1493~1541) 曾说过:“所有的物质都是毒物,没有一种不是毒物的。正确的剂量才使得毒物与药物得以区分”。一般来说,毒物和非毒物之间没有严格的界限。同一种化学物质,由于使用剂量、对象和方法的不同,则可能是毒物,也可能是非毒物。例如,亚硝酸盐对正常人是毒性物质,但对氰化物中毒者则是有效的解毒剂。另外,人体对硒 (Se) 的每日安全摄入量为 50~200 μg ,如低于 50 μg 则会导致心肌炎、克山病等疾病,并诱发免疫功能低下和老年性白内障的发生;如摄入量在 200~1000 μg 则会导致中毒;如每日摄入量超过 1mg 则可导致死亡。

三、食品毒理学的研究方法

食品毒理学研究的最终目的是研究外源化学物对人体的损害作用(毒作用)及其机制,但在人体的研究实际上难以实现,毒理学主要是借助于动物模型模拟引起人体中毒的各种条件,观察试验动物的毒性反应,再外推到人。由于动物,特别是哺乳动物和人体在解剖、生理和生化代谢过程方面有很多相似之处,这就是动物试验的结果可以外推到人的基础。

食品毒理学的研究方法包括:①生物试验。采用各种哺乳动物、水生动物、植物、昆虫、微生物等,但常用的仍是哺乳动物,可采用整体动物、离体的动物脏器、组织、细胞、亚细胞甚至 DNA 进行。②人群和现场调查。根据已有的动物试验结果和食物的化学特性,采用流行病学的方法,选择适当的指标,观察试食人群的反应及量-效关系。

食品毒理学的试验方法是随着生物、化学、物理等学科的发展而发展的。目前的毒理学研究过程中广泛采用新技术、新方法,极大地方便了科学研究,促进了分子毒理学领域的发展。这些新技术包括基因重组、克隆技术、核酸杂交技术、PCR 技术、DNA 测序技术和一系列突变检测技术、荧光源位杂交技术、流式细胞技术、单细胞凝胶电泳以及转基因动物、加合物的形成、抑癌基因的检测等。

四、食品毒理学与食品安全性

1. 食品安全性评价的重要性

要确保食品安全和人体健康,就必须对食品进行安全性评价。而食品毒理学的作用就是从毒理学的角度,研究食品中可能含有的外源化学物质对食用者的毒作用机理,检验和评价食品的安全性或安全范围,从而确保人类的健康。现代食品毒理学着重于通过

化学和生物学领域的知识找寻毒性反应的详细机理，并研究特定物质产生的特定的化学或生物学反应机制，为食品安全性评估和监控提供详细和确凿的理论依据。因此，食品毒理学是食品安全评价的基础。

目前我国现行的对食品安全性评价的方法和程序也还是按照传统的毒理学评价程序，即初步工作→急性毒性试验→遗传毒理学试验→亚慢性毒性试验（90d 喂养试验、繁殖试验、代谢试验）→慢性毒性试验（包括致癌试验）。除了传统的毒理学评价研究外，还需有人体研究、残留量研究、暴露量研究、消费水平（膳食结构）和摄入风险评价等。在进行整体的食品安全性评价过程中，不仅要进行食品中某危害成分的单项评价、某食品综合评价、膳食结构的综合评价以及最终的风险评价，同时还要把化学物质评价、毒理学评价、微生物学评价和营养学评价统一起来得出结论，这也是现代食品安全性评价的发展趋势。

2. 食品毒理学与食品添加剂安全评价

凡是有意加入食品的添加剂，一般都经过比较严格的毒理学试验和评审。世界卫生组织（WHO）和粮农组织（FAO）于 1955 年设立了食品添加剂联合专家委员会（JECFA），定期评审食品添加剂的安全性，并提出每人每日容许摄入量（ADI）和建议用量。因此，具有明显毒性作用和致癌性的添加剂均已被排除在允许使用名单之外。食品添加剂的管理工作关键在于安全性评价。为了将有限的人力和物力用于最重要的毒理学试验，美国食品和药品管理局（FDA）提出了“关注水平”（level of concern）这一新概念。首先是根据人体接触水平、分子结构和毒性资料将食品添加剂分为三个“关注水平”。凡属“关注水平”Ⅰ的添加剂只需进行一种啮齿类动物的短期（至少 28d）喂养试验和若干致突变试验；“关注水平”Ⅱ的添加剂则需要进行一种啮齿类和一种非啮齿类动物的亚慢性喂养试验以及一种啮齿类动物的多代繁殖试验（包括致畸试验）；而“关注水平”Ⅲ的添加剂则需进行两种啮齿类动物的致癌试验、一种啮齿类和一种非啮齿类动物的慢性喂养试验、啮齿类动物的多代繁殖试验（包括致畸）以及若干致突变试验。

3. 食品毒理学与环境毒素安全评价

以二噁英（dioxin）为例，在环境中至少有 200 余种二噁英的异构体，其代表性化合物为 2,3,7-四氯二苯基-P-二噁英（2,3,7,8-TCDD）。目前毒理学研究已表明，二噁英类化合物为急性毒性物质，其对豚鼠的口服 LD_{50} 为 $0.6\mu\text{g}/\text{kg}$ ，对 Fisher 334 大鼠为 $164\sim 340\mu\text{g}/\text{kg}$ ，而且有很强的蓄积作用（啮齿类动物体内消除半衰期为 12~14d，人类为 2~6 年），以及明显的免疫毒性、致畸性、生殖毒性和致癌性（肝癌）。此类化合物污染食物的直接和间接来源有包装材料（纸盒装牛奶）、城市垃圾焚烧而污染土壤和水，以及氯酚类化合物（如五氯酚钠）的杂质等。世界卫生组织欧洲地区办事处建议 TCDD 的容许摄入量为 $10\text{pg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。各国正在积累人群血液和食物中含量的资料。如英国估计一般人群的平均摄入量为每天 125pg （总的 TCDD 当量），主要来自于肉、禽、乳和油脂。法国和加拿大的膳食摄入量分别为 $94\sim 203\text{pg}/(\text{人}\cdot\text{d})$ 和 $92\text{pg}/(\text{人}\cdot\text{d})$ 。

由于二噁英类的分析方法（主要是净化步骤）比较复杂和费用昂贵，目前有关环境、食品和人体中含量的数据还不充分。另外，对于二噁英类的毒作用机理和生物学检测方法也是当前的研究重点。

4. 食品毒理学与转基因食品安全评价

从1996年转基因作物商业化种植以来，世界转基因作物种植面积连续12年保持迅速和稳定增长，2008年又较2007年增长了9.4%，总面积已达1.25亿 hm^2 ，相当于1996年（170万 hm^2 ）面积的74倍。同时，围绕转基因食品是否安全的争论也从未停止过，主要原因在于尚未有一个公认的安全评价程序。

1993年，联合国经济合作与发展组织（OECD）提出了食品安全性分析的原则——“实质等同性”（substantial equivalence）原则，即如果某个新食品或食品成分与现有的食品或食品成分大体等同，那么它们是同等安全的。虽然“实质等同性”原则的结果评价方法看起来似乎是非常的科学和可靠，但是对于转基因食品这种可能带来高风险的新事物来说，这种结果评价法还是存在许多问题。第一，科学证据往往具有一定的滞后性和非预见性。科学试验和科学评价往往需要建立在大量数据的基础之上，而这些数据可能需要一种产品在投放市场多年之后才能齐备，转基因食品的安全评价的数据就是如此，这就是科学证据具有一定的滞后性和非预见性的特点。例如，农药杀虫剂在几十年后被发现对生态环境带来巨大破坏，四环素在十几年后才被发现是黄牙的罪魁祸首。要完全等到可靠的有害证据才对转基因食品实行管制显然是非常危险的。第二，转基因食品有自身的特殊性。它作为一种新型的食品，出现的时间还不长，作为一种比较特殊的食品，一些科学家和广大公众都担忧转基因食品的安全性。我们很难用这个所谓的“可靠的科学原则”让公众相信转基因食品是安全的。而且，目前我们还没有充足的科学证据证明转基因食品是安全的。“实质等同性”原则的结果评价方法往往并非安全、科学和可靠。因为转基因食品的安全评价具有复杂性和不可预测性的特点，单一的结果评价方法远远不能满足复杂的转基因食品的安全评价的需要，应该考虑多种方法的组合评价转基因食品的安全性。

过程评价法是对转基因食品的研究、发展、商业化以及销售和消费的全过程进行动态的全面检测和安全评估，主要包括试验室产品研究的严格的毒性、过敏性和抗性试验的安全评价，大田试验的环境影响的安全评估和生态评价，商业化的环境监测与评估，消费者消费转基因食品的人体健康效用（包括短期效用和长期的累积效用）的安全评价。欧盟各国主要采用过程评价法对转基因食品的安全性进行评价。我国对转基因食品的安全评价是采用结果评价法和过程评价法相结合的原则，即将“实质等同性”原则和严格的毒性、过敏性和抗性试验，大田试验、商业化和消费的全过程的安全评价及其监控有机结合起来评价转基因食品的安全性，但更侧重于使用过程评价法评价转基因食品的安全性。

5. 食品毒理学与保健食品安全评价

保健食品是指声称具有特定保健功能或者以补充维生素、矿物质为目的的食品，即

原
书
缺
页

原
书
缺
页

原
书
缺
页

原
书
缺
页

原
书
缺
页

原 书 缺 页