



普通高等教育“十二五”规划教材
全国高等院校食品专业规划教材

食品毒理学



单毓娟 主编

Food
Toxicology



科学出版社



普通高等教育“十二五”规划教材

全国高等院校食品专业规划教材

食品毒理学

单毓娟 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书分上、下两篇,共16章。上篇为“理论篇”,共10章,系统阐述了食品毒理学的基本概念、基本理论以及食品(包括转基因食品)安全性毒理学评价、食品中有毒有害物质限量标准制定、危险性分析等理论体系与应用。下篇为“实验技术与应用篇”,共6章。在介绍了经典的食品毒理学实验的基础上,本书在以下三方面进行了创新性探索:①将食品毒理学的经典理论独立编排成“案例讨论与分析”一章,力求理论与实践的完美切合;②将“优良实验室(GLP)”的基本理论、要点及管理模式引入本书,力求从实验体系和实验操作上进一步规范食品毒理学的实践技能;③增加“常用实验技术”一章,重点介绍了“肝微粒体酶活性测定技术”、“单细胞凝胶电泳技术”、“DNA加合物检测技术”以及“食品中有害物质残留量检测技术”。

本书不仅可作为食品质量与安全、食品科学与工程等相关专业学生的教材,还可作为从事食品安全及其评价、食品科学、食品检验、预防医学等相关科研及工作人员的主要参考和指导用书。

图书在版编目(CIP)数据

食品毒理学/单毓娟主编. —北京:科学出版社,
2013.7

全国高等院校食品专业规划教材
ISBN 978-7-03-037844-6

I. ①食… II. ①单… 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(2013)第127395号

责任编辑:陈露 / 封面设计:殷靓
责任印制:刘学

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

南京展望文化发展有限公司排版

上海叶大印务发展有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013年7月第一版 开本:889×1194 1/16

2013年7月第一次印刷 印张:14 1/2

字数:449 000

定价:38.00元

全国高等院校食品专业规划教材

《食品毒理学》编委会

主 编

单毓娟

副主编

张晓宏 任 锐 李宝龙

编 委

(以姓氏笔画为序)

王舒然 吉林医药学院

王 颖 黑龙江八一农垦大学

包 斌 上海海洋大学

任丹丹 大连海洋大学

任 锐 哈尔滨医科大学

刘志宗 山西农业大学

刘松柏 浙江大学

李宝龙 黑龙江中医药大学

李 晔 宁波大学

宋 微 哈尔滨工业大学

迟玉森 青岛农业大学

张晓宏 宁波大学

单毓娟 哈尔滨工业大学

赵 芹 鲁东大学

段家玉 临沂大学

徐伟丽 哈尔滨工业大学

唐俊妮 西南民族大学

蒋东华 沈阳农业大学

韩晓英 山东师范大学

韩新锋 四川农业大学

全国高等院校食品专业规划教材 筹备专家组

王锡昌 上海海洋大学

刘成梅 南昌大学

叶兴乾 浙江大学

李和生 宁波大学

辛嘉英 哈尔滨商业大学

崔波 齐鲁工业大学

朱珠 吉林工商学院

刘光明 集美大学

沈波 杭州师范大学

白晨 上海商学院

马汉军 河南科技学院

张兰威 哈尔滨工业大学

陆启玉 河南工业大学

赵国华 西南大学

王鸿飞 宁波大学

李燕 上海海洋大学

耿越 山东师范大学

任丹丹 大连海洋大学

蒋小满 鲁东大学

郑艺梅 闽南师范大学

赵利 江西科技师范大学

姚兴存 淮海工学院

(以上专家排名不分先后)

前言

近年来,随着我国食品工业的发展、人民生活水平及健康意识的提升,特别是中国加入 WTO 后,食品产业的国际化贸易日益扩大,食品安全问题引起了国内外广泛的关注。而作为研究、防控食品安全问题的关键理论和方法学——食品毒理学在食品安全性评价、食品检验、食品风险评估及食品营养等领域逐渐显示其指导性作用,目前已成为食品科学与工程、食品卫生检验、食品质量与安全、预防医学等专业的重要必修课。

本次教材编写中,在坚持“三基、五性、三特定”的基本要求前提下,还将“实践应用性”作为本次《食品毒理学》教材编写的一个指导思想。教材具有如下特点:① 本书共有 16 章,分上、下两篇。上篇为理论篇,重点阐述食品中存在的有毒有害物质的种类、在机体内的转运及转化过程、毒作用类型、影响因素及毒作用机制,食品添加剂以及管理毒理学在食品毒理学中应用的理论体系。下篇为实验技术与应用篇,主要以毒理学常用试验技术为核心,同时介绍了与之相关的动物实验基础、其他常用的食品毒理学试验技术以及案例分析与讨论。这样的内容编排使理论知识与实践技能有机结合。② 编写“案例讨论及分析”一章。在食品毒理学发展过程中,有很多典型的案例值得我们去推敲和分析;同时,作为一门应用学科,食品毒理学的最终目的是解决实际问题。基于以上理由,我们精心编排了“食品中有害物质限量标准制定”、“糖精的毒理学研究”、“毒物动力学模型应用举例”、“酱油中黄曲霉毒素 B₁ 的危险性分析”4 个案例分析与讨论;以期更好的理解并掌握食品毒理学重要理论及应用价值。③ 详细阐述优良实验室规范(GLP)。本教材用了一定的篇幅阐述了 GLP 理论、GLP 内容及主要构成、GLP 实验室的资格认证程序等内容。目的是将 GLP 的理论逐渐渗透到从事食品毒理学工作人员的意识以及具体实验研究中,GLP 已经成为将来开展食品毒理学各项试验的一个质量保证。

在本教材的编写过程中,承蒙科学出版社和哈尔滨工业大学食品科学与工程学院的鼎力支持。同时,全国 17 所高等院校长期从事食品毒理学、卫生毒理学、食品营养学等课程教学的一线教师花费了大量宝贵的时间和精力进行编写。在此谨向他们表示衷心的感谢!

由于我们的水平和能力有限,本书难免存在错误和不当之处。恳请使用本书的同行专家、广大师生和其他读者能将使用过程中的意见、建议反馈给我们,以不断改进。

单毓娟

2013 年 1 月 6 日于哈尔滨

目 录

前言

上篇 理论篇

第一章 绪 论

3

- 一、食品毒理学学科来源及发展 /3
- 二、食品毒理学概念 /3
- 三、食品毒理学研究内容 /4
- 四、食品毒理学研究方法 /4
- 五、食品毒理学在食品安全及风险评估中的作用 /6
- 六、食品毒理学展望 /6

第二章 食品毒理学基础

8

- 第一节 毒物、毒性及毒性作用 /8
 - 一、毒物 /8
 - 二、毒性、危险性与安全性 /8
 - 三、毒性作用及其类型 /10
 - 四、损害作用与非损害作用 /10
 - 五、毒效应谱 /11
 - 六、靶器官 /11
 - 七、生物学标志 /11
- 第二节 剂量和剂量-反应关系 /12
 - 一、剂量 /12
 - 二、效应和反应 /12
 - 三、剂量-效应关系和剂量-反应关系 /13
 - 四、剂量-效应曲线和剂量-反应曲线 /13
 - 五、时间因素 /15
- 第三节 表示毒性的常用参数 /16
 - 一、致死剂量或浓度 /16
 - 二、阈剂量和最大无作用剂量 /16
 - 三、毒作用带 /17
 - 四、安全限值 /17

第三章 食品中可能存在的有毒物质

19

- 第一节 天然存在的动植物源性毒物 /19
 - 一、植物源性有毒有害物质 /19
 - 二、动物源性有毒有害物质 /22
- 第二节 化学性有毒物质 /25
 - 一、农药残留 /25
 - 二、兽药残留 /26
 - 三、有毒金属 /28
 - 四、食品加工过程中形成的有毒有害物质 /29
 - 五、二噁英 /30
- 第三节 微生物及毒素 /30
 - 一、细菌及其毒素 /30
 - 二、真菌毒素 /31

第四章 外源化学物的生物转运

34

- 第一节 生物膜与生物转运 /34
 - 一、生物膜的结构与功能 /34
 - 二、生物转运的方式 /36
- 第二节 吸收 /39

- 一、经胃肠道吸收 /39
- 二、经呼吸道吸收 /40
- 三、经皮肤吸收 /41
- 四、其他吸收途径 /42
- 第三节 分布 /42
 - 一、毒物在体内的贮存 /42
 - 二、机体的屏障作用 /43
- 第四节 排泄 /44
 - 一、经肾脏排泄 /44
 - 二、经粪便排泄 /45
 - 三、经肺脏(呼气)排泄 /46
 - 四、其他排泄途径 /46
- 第五节 毒物动力学 /46
 - 一、经典毒物动力学模型 /47
 - 二、生理毒物动力学模型 /50
 - 三、毒代动力学与毒效动力学结合模型(TK-TD模型) /51

第五章 外源化学物的生物转化

53

- 第一节 生物转化概述 /53
 - 一、生物转化的过程 /53
 - 二、生物转化的意义 /53
 - 三、生物转化酶的分布及特性 /53
- 第二节 I相反应 /54
 - 一、氧化反应 /54
 - 二、还原反应 /59
 - 三、水解反应 /61
- 第三节 II相反应 /62
 - 一、葡萄糖醛酸结合反应 /62
 - 二、硫酸结合反应 /62
 - 三、乙酰化结合反应 /63
 - 四、氨基酸结合反应 /63
 - 五、甲基结合反应 /63
 - 六、谷胱甘肽结合反应 /64
- 第四节 终毒物和生物活化 /64
 - 一、终毒物 /64
 - 二、生物活化 /65
- 第五节 影响生物转化的主要因素 /67
 - 一、物种差异和个体差异 /67
 - 二、代谢酶的抑制和诱导 /68
 - 三、代谢饱和 /69
 - 四、营养效应 /69
 - 五、其他影响因素 /70

第六章 外源化学物的毒作用机制

71

- 第一节 一般毒作用机制 /71
 - 一、直接损伤 /71
 - 二、化学物与受体的相互作用 /71
 - 三、与生物大分子的结合 /74
- 第二节 增毒及诱导终毒物形成的机制 /75
 - 一、亲电物的形成 /75
 - 二、自由基的形成 /76
 - 三、亲核物的形成 /76
 - 四、活性氧化还原反应物的形成 /76
- 第三节 终毒物与靶分子结合的机制 /77
 - 一、共价结合 /77
 - 二、非共价结合 /77
 - 三、酶促反应 /77
 - 四、电子转移 /78
 - 五、去氢反应 /78
- 第四节 诱发细胞功能障碍 /78
 - 一、细胞调节功能障碍 /78
 - 二、细胞维持功能障碍 /79

第七章 影响外源化学物毒作用的因素

82

- 第一节 外源化学物的自身因素 /82
 - 一、外源化学物的结构 /82
 - 二、外源化学物的纯度及理化性质 /83
 - 三、外源化学物的作用方式和特征 /83
- 第二节 机体因素 /84
 - 一、物种与品系 /84
 - 二、遗传因素 /84
 - 三、个体因素 /85
 - 四、机体代谢酶 /86
- 第三节 环境因素 /86
 - 一、气象因素 /86
 - 二、季节和昼夜节律 /87
 - 三、噪声、震动及紫外线 /87
 - 四、溶剂特性 /87

- 第四节 外源化学物的联合作用 /87
- 一、增强作用 /88
- 二、拮抗作用 /88
- 三、相加作用 /88
- 四、协同作用 /88
- 五、独立作用 /88

第八章 外源化学物的毒作用表现

89

- 第一节 一般毒性作用 /89
- 一、概述 /89
- 二、急性毒性作用 /89
- 三、蓄积毒性作用 /90
- 四、亚慢性毒性作用和慢性毒性作用 /91
- 第二节 致突变作用 /93
- 一、概述 /93
- 二、致突变作用的类型 /93
- 三、致突变作用机制 /94
- 四、外源化学物致突变作用试验与评价 /94
- 第三节 外源化学物生殖发育毒性 /95
- 一、概述 /95
- 二、生殖毒性与发育毒性 /96
- 三、发育毒性与致畸作用的原理及作用机制 /97
- 四、生殖与发育毒性试验及评价 /98
- 第四节 外源化学物致癌作用 /100
- 一、概述 /100
- 二、化学致癌物的致癌机制 /101
- 三、化学致癌物的分类 /101
- 四、化学致癌物的筛查方法 /102

第九章 食品添加剂的毒性与安全

106

- 第一节 概述 /106
- 一、食品添加剂的定义及分类 /106
- 二、食品添加剂的使用要求 /107
- 三、食品添加剂的管理 /108
- 第二节 各类食品添加剂的毒性与安全 /109
- 一、着色剂 /109
- 二、增味剂 /110
- 三、防腐剂 /111
- 四、发色剂 /113
- 五、甜味剂 /113
- 六、抗氧化剂 /115
- 七、酸度调节剂 /116
- 八、漂白剂 /117
- 九、消泡剂 /117

第十章 管理毒理学及其在食品毒理学中的应用

119

- 第一节 我国食品安全性毒理学评价 /119
- 一、概述 /119
- 二、我国食品安全性毒理学评价程序 /120
- 三、食品安全性毒理学评价需要考虑的因素 /122
- 四、转基因食品的安全性毒理学评价 /123
- 第二节 危险性分析及在食品领域的应用 /124
- 一、危险性分析的基本概念 /124
- 二、危险性分析的构成 /125
- 三、食品中有毒有害物质的风险评估和管理 /126
- 第三节 食品中有毒有害物质限量标准的制定 /132
- 一、概述 /132
- 二、食品中有毒有害物质限量标准制定的步骤和程序 /133
- 三、国际组织对食品中有毒有害物质残留安全限量的制定 /135

下篇 实验技术与应用篇

第十一章 食品毒理学动物实验基础

139

- 第一节 食品毒理学动物实验概述 /139
- 第二节 动物实验 /140
- 第三节 食品毒理学实验的统计分析 /149
- 第四节 优良实验室规范 /152

第十二章 一般毒性试验

157

- 第一节 急性经口毒性试验 /157
 第二节 蓄积毒性试验 /161
 第三节 亚慢性毒性试验 /163
 第四节 慢性毒性试验 /165

第十三章 致突变毒性试验

168

- 第一节 鼠伤寒沙门氏菌/哺乳动物微粒体酶试验 /168
 第二节 小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验 /172
 第三节 哺乳动物骨髓细胞染色体畸变分析试验 /175
 第四节 小鼠精子畸形试验 /177
 第五节 哺乳动物细胞基因突变试验 /180

第十四章 生殖发育毒性与致畸作用试验

184

- 第一节 三段生殖毒性试验 /184
 第二节 繁殖试验 /187
 第三节 大鼠体外全胚胎培养试验 /190
 第四节 行为发育毒性测试方法 /192

第十五章 其他常用实验技术

196

- 第一节 肝微粒体酶活性测定 /196
 第二节 单细胞凝胶电泳检测技术 /198
 第三节 DNA 加合物检测技术 /200
 第四节 食品中有害物质残留量检测技术 /202

第十六章 案例讨论与分析

206

- 第一节 食品中有害物质限量标准制定 /206
 第二节 糖精的毒理学研究 /208
 第三节 毒物动力学模型应用举例 /209
 第四节 酱油中黄曲霉毒素 B₁ 的危险性分析 /212

参考文献 /215

附录 /217

第一章

绪论

一、食品毒理学学科来源及发展

食品毒理学(food toxicology)是毒理学(toxicology)的一个分支学科,是食品卫生学的组成部分。毒理学一词由希腊文“taxikon”和“logos”组合演变而来,含义为“描述毒物的科学”。在毒理学漫长的发展历史中,其研究领域、研究对象、管理系统等方面都发生着革命性的变革,并已形成涵盖不同领域、不同角度、不同深度的毒理学交叉分支学科。根据宏观研究领域不同,毒理学被划分为描述毒理学、机制毒理学和管理毒理学。根据研究角度不同即从化学物的角度和机体的角度,毒理学被分为毒理学各论和靶器官毒理学两部分,从而派生出药物毒理学、农药毒理学、放射毒理学和靶器官毒理学;靶器官毒理学则进一步细分为血液毒理学、免疫系统毒理学、生殖与内分泌毒理学、神经系统与行为毒理学、心血管系统毒理学等。随着现代生命科学高新技术和检测手段的发展,毒理学又被细分为分子毒理学、细胞毒理学、遗传毒理学、生化毒理学、受体毒理学等。根据毒物的不同性质,毒理学主要划分为农药毒理学、金属毒理学、有机溶剂毒理学、纳米毒理学和放射毒理学等。而根据研究对象和学科领域不同,毒理学又分化为食品毒理学、药物毒理学、分析与法医毒理学、环境毒理学、职业毒理学等。

人类最早对毒理学的认识主要是一些动植物体内的天然毒素以及有毒的矿物质,如蛇毒、毒芹、乌头属植物、铅及砷等。5 000 多年前,神农尝百草时就开始区分食物、药物及毒物。正如瑞士人 Paracelsus 所说,“所有物质都是有毒的,是否为毒物取决于剂量的高低”。早在 20 世纪 60 年代,我国食品毒理学工作者就开始从事农药残留量标准及水果保鲜工作研究。70~80 年代,举办了两届食品毒理学培训班,培养了大批食品毒理学专业人才,从而奠定了我国食品毒理学发展的基础。在此期间,我国对农药残留量进行了一系列的安全性毒理学实验,这些基础数据为制定农药标准提供了重要依据。同时,还发现污水灌溉粮食作物可导致胎鼠的胚胎毒性,该项研究结果为农业部制定农田水质灌溉标准提供了重要参考。另外,我国毒理学工作者还参与制定了一系列农药、塑料包装材料、添加剂、污染物和辐照食品等的卫生学标准,开创了危险性评价应用于食品卫生标准制定的先河。

改革开放后,我国率先在预防医学专业开设了食品毒理学基础课程。20 世纪 80 年代以来,全国各地的食品毒理学学科派出了大批学者赴美国、欧洲、日本等国进修学习,极大地推动了我国食品毒理学事业的发展,并与国际水平接轨。与此同时,随着我国食品工业的快速发展,特别是 2002 年教育部批准设立“食品质量与安全专业”以后,诸多相关高等院校都将食品毒理学设置为“食品科学与工程专业”和“食品质量与安全专业”的学位课程。这些举措都在不同层面上传播了食品毒理学相关知识,培养了大批食品毒理、食品安全方面的专业人才,极大促进了我国食品毒理学学科的发展和壮大。当前,食品毒理学的发展与生命科学学科的发展紧密相连,特别是生命科学领域中新理论和新技术日益渗透到食品毒理学学科,拓宽和加深了食品毒理学的研究内容,促进了食品毒理学由宏观向微观、由整体向细胞乃至分子水平的发展转变,迎来了我国食品毒理学迅猛发展的新时期。

二、食品毒理学概念

现代毒理学被定义为研究外源因素(包括化学、物理和生物因素)对生物系统的损害作用、生物学机制、安全性评价与危险性分析的科学。据此,可将食品毒理学定义为“应用毒理学方法研究食品中可能存在或混入的外源性物质(化学、生物或物理因素)对人体健康的不良影响及其作用机制;并通过危险性分析及安全性

评价,制定这些物质在食品中的安全限量标准,最终达到保护人类健康的目的”。由此可见,食品毒理学的研究对象涵盖了与食品的生产、加工、包装、贮藏和销售过程中诸多可能对健康造成危害的化学、物理及生物因素,如食品添加剂、食品(生物性、化学性和物理性)污染物、食品中的天然毒素、食品辐照、食品加工烹调中产生的致突变物或致癌物等。近年来,食品毒理学的研究对象又延伸到天然食物成分的抗突变/抗癌作用领域。针对食品毒理学的研究对象,其主要任务有:研究食品中外源性毒物的结构、分布、理化特性及进入人体的途径与代谢规律;阐明影响毒性发生及引起潜在危害的各种因素及其分子机制;阐明毒性的基本特征如急性和慢性毒性,特别是致突变、致畸、致癌和致敏等特殊毒性;研究并制定食品中有害物质的限量标准和残留量;评定食品的安全性;食品中潜在有害物质的危险性分析。简而言之,食品毒理学研究的最终目标就是阐明存在于食品中的外源性因素的毒理学安全性,制定安全限量,提出食品及食品中有毒物质的预防及管理措施,保障食品安全。

三、食品毒理学研究内容

食品毒理学既是一门基础性学科,又是一门方法学科,其主要的研究内容简述如下。

1. 食品中可能存在的或混入的有毒有害物质的化学结构、理化性质、在食品内外环境中存在的形式以及降解过程及降解产物等 近年来,因工业、农业及环境等对食品种植业、养殖业、加工及贮藏等的影响,一些新的食品污染物如环境持久性有机污染物(POPs)中的二噁英及其类似物、氯丙醇、丙烯酰胺,其结构、理化性质特别是其有毒降解产物将是食品毒理学新的研究内容。另外,营养素过量的毒性问题也被外延到食品毒理学的研究内容中。

2. 外源性物质随食品被机体吸收后在体内的分布、代谢转化、排泄过程及毒物代谢动力学规律 毒物动力学是应用速率论的观点,用数学模型分析和研究外源化学物在体内的吸收、分布、代谢过程及规律。上述研究资料将为毒理学研究的实验设计如剂量选择、剂量效应关系研究、毒作用机制解释以及危险性分析提供基础。近年来,随着代谢组学技术在毒理学中的广泛应用,寻找其特异性代谢标志物及生物标志物的研究逐渐成为该领域的新热点。

3. 外源性物质对机体造成的毒性损害及中毒机制研究 该研究内容既包括了描述毒理学,又涵盖了机制毒理学的内容。重点探讨食品中潜在有毒物质的毒性损伤特征及是否会产生特殊毒性及毒作用特点。机制研究成果为解释描述性毒性资料、评估食品中化学物的有害效应以及确定预防和拮抗毒性效应的方法等方面提供了关键性资料。由于受到生命科学如生物化学、生物物理学、遗传学和分子生物学飞速发展的影响,食品中外源性物质对机体的中毒机制研究已经深入到分子水平。外源性物质与酶、受体等的结合还可能导致生命细胞信息传递的改变,这对解释外源性物质的作用机制及化学物危害都极为重要。

4. 安全性毒理学评价 食品安全性毒理学评价是保障食品安全和国民健康的重要手段。我国政府也历来重视食品安全性毒理学评价的工作,在短短的近20年里,制定和修订完善了新资源食品、保健食品、食品添加剂、转基因食品的相关管理法规,出台了针对这些不同食品开展安全性毒理学评价的标准和技术规范,发展了食品安全性毒理学评价的新方法和新技术,使得我国整体食品安全性毒理学评价水平无论是检验设备、人员素质,还是检验的技术等均有显著提高,并逐渐与国际接轨,在保障食品安全和确保食品食用安全性方面发挥了重要作用。

5. 食品中有害因素的危险性评估 危险性评估是世界贸易组织(World Trade Organization, WTO)和国际食品法典委员会(Codex Alimentarius Commission, CAC)强调的用于制定食品安全控制措施的必要技术手段,是政府制定食品安全法规、标准和政策的主要基础,也是实施危险管理措施的主要依据。因此目前国际上对食品安全性评价均采用危险性评估原则。危险性评估包括危害识别、危害特征描述、摄入量评估和危险性特征描述,而通过毒理学安全性检测对这些有害因素进行危害认定及特征描述,确定剂量效应关系,是对食品中有害因素进行危险性评估的基础。

四、食品毒理学研究方法

食品毒理学的研究方法主要有实验研究和人群流行病学研究两大方面;而实验研究又可细分为整体动

物试验方法和体外试验方法。

1. 整体动物试验方法 动物试验是食品毒理学发展最早、应用最广的方法,是进行食品毒理学相关研究的主要手段。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,但不可能在人身上直接进行研究和观察。因此,毒理学研究主要是借助于整体动物试验方法,观察所研究的外源化学物对动物造成的各种毒性反应类型、毒作用靶器官和毒作用机制,最后再将动物试验的研究结果外推到人。

啮齿类动物如大鼠、小鼠是传统的食品毒理学常用的实验动物。通过动物试验的毒理学数据建立剂量-反应关系及生物学机制模型,观察毒作用终点,以评估化学物质对人类健康所造成的潜在风险,其中生理毒物动力学模型(physiologically-based toxicokinetics models, PBPK)和生物剂量-反应关系模型(biologically-based dose response models, BBDR)是毒理学中最经典的两个模型。此外,近年来,利用新型模式生物开展的高通量筛选方法对于快速筛检潜在毒物并研究毒物的分子机制有着十分重要的作用。模式生物(model organism)不是生物系统的一个分类单位,而是一类为理解一系列的生物学现象而被广泛使用的非人类的种属。目前将模式生物划分为传统模式生物和新型模式生物两大类。小鼠是哺乳动物中经典的传统模式生物,由于与人类基因的高同源性,已广泛应用于安全性评价、毒性试验、生物效应测定和药物效价比较、药物筛选、遗传、免疫及衰老等多个研究领域。新型模式生物主要有果蝇、斑马鱼、大型蚤、秀丽隐杆线虫、爪蟾、大肠杆菌和酵母菌等。通过对其研究所获得的数据和理论可以应用于其他生物中,特别是在一定程度上应用于比此模式生物更复杂的生物中。自1970年以来,尤其在人类及部分模式生物的基因组测序计划完成之后,模式生物研究得到前所未有的发展。据统计,刊登在 *Nature*、*Science* 和 *Cell* 等重要期刊上的论文中,80%以上有关生命过程和机制的研究都是通过模式生物进行的。这些新型模式生物具有许多特点和优势,如易于培养,繁殖速度较快,后代数量众多,可以获得丰富的突变型;相对于较高等生物,新型模式生物形态结构比较简单,从而减少了特有生命现象的干扰,更有利于研究生命体的基础代谢机制。

2. 体外试验方法 尽管体外试验尚不能代替整体动物试验,但在化学物的毒性筛选以及作用机制的研究方面具有很大的优越性和发展前途。目前,食品毒理学常用的体外实验方法主要有微生物试验和哺乳动物体外试验。

(1) 微生物试验:毒理学中典型的微生物学试验主要是鼠伤寒沙门氏菌营养缺陷型回复突变试验(*Salmonella typhimurium*/reverse mutation assay),又称 Ames 试验。该方法的遗传学终点是基因突变,用于检测受试物能否引起基因组碱基置换或移码突变,具有敏感、简便、检出率高的特点,已成为毒理学致突变遗传学终点初筛检测的标准方法,并被各国列为食品安全性毒理学评价的试验内容之一。由于微生物与哺乳动物在种属上差异较大,因此,Ames 试验结果与哺乳动物体内的实际情况会有一定差异。

(2) 哺乳动物体外试验:分以下三个水平。

1) 器官水平:包括器官灌流和组织培养两种方法。器官灌流技术是将一定的灌流液通过血管流经某一器官,观察脏器在保持活的状态下对受试物的反应,包括脏器出现的形态和功能变化以及化学物质在脏器中的代谢情况。该方法的优点是基本保持器官完整性,常用的灌流器官有肝脏、肾脏、肺脏和脑。

2) 细胞水平:细胞培养是在多学科研究中被广泛采用的技术。所用的细胞既可以是已建系的并可无限传代的细胞株,也可以是从器官组织中分离并培养的原代细胞株(一般只能在3代以内)。细胞培养方法可用于外源性化学物毒性和致癌性研究及筛选,由于细胞培养的可操作性、重复性、周期短等优势,以及近年来分子生物学相关技术在细胞培养体系中的成熟应用,细胞培养方法已经成为深入研究毒作用机制、代谢机制的关键手段。

3) 亚细胞水平:即细胞器水平检测。毒理学中经常制备的细胞器有微粒体、线粒体。微粒体是指组织匀浆液经超速离心后获得的内质网碎片形成的小泡。微粒体富含细胞色素 P-450 酶系(由多种同工酶组成)、细胞色素 b5 等,这些酶类(通常被统称为混合功能氧化酶)为氧化反应的多样性和广泛性提供了基础。目前,亚细胞水平检测技术在中毒机制、毒性的亚细胞定位以及化学物代谢中有广泛的应用。

3. 人群流行病学研究 由于种属以及体外实验环境条件与人体的差异,整体动物试验和体外实验研究的结果都无法准确反映人体的真实情况。食品毒理学的最终目的是服务于人类,所以必须尽可能地对接

触人群进行实地调研。人群流行病学研究就是采取一定安全的方式,对人体直接进行观察。原则上,人类应该避免摄入含有毒或可能有毒的物质,更不能有意识地对人体进行有毒物质的试验。但有时由于缺乏认识或偶然发生的意外事故,某些人群可能摄入有毒物质或含有有毒物质的食物。对这些人群采用流行病学调查方法,了解一般健康状况、发病率、可能有关联的特殊病症或其他异常现象,对接触者进行横向(断面)或纵向观察;将整体动物试验或体外实验得到的结果与人群研究结果相互印证,才能获得较正确的结论。可见,人群流行病学研究资料对于明确一些潜在毒性物质是否对人体造成损伤是必不可少的。例如,人造甜味剂糖精可致大鼠膀胱癌,而人群研究发现正常饮食中的糖精摄入量并不引起人类膀胱癌,即使在大量饮食后,人的膀胱中也不可能达到如此高的糖精浓度。此外,在保证人体安全并充分了解毒物的毒作用性质、特点的前提下,还可进行人体自愿者试验,例如,在了解潜在毒性物质的代谢规律时,会使用同位素标记人体自愿者试验;此外,人体自愿者试验还用于对某些食品中污染物感官性状的分析,如味觉、嗅觉刺激作用,以便确定对人的阈剂量或阈浓度。

近年来,一些新技术如基因重组技术、PCR技术、基因组学技术、DNA测序技术、突变检测技术、代谢组学技术、磁共振技术、荧光原位杂交技术等逐步应用于食品毒理学的研究领域,但是这些技术的普及性不高,尚没有被权威机构颁布的相关标准所采纳。相信这些新技术和新方法在食品毒理学领域的成熟应用以及在全国各毒理学检测机构的广泛普及,将使我国食品毒理学检测能更好地为人群健康服务,并能被早日列入我国政府发布的权威检测方法中。

五、食品毒理学在食品安全及风险评估中的作用

2009年6月1日,我国开始施行《中华人民共和国食品安全法》,明确了以食品安全风险监测和评估为基础的科学管理制度,确定将食品安全风险评估结果作为制定、修订食品安全标准和对食品安全实施监督管理的科学依据。2011年,我国正式建立国家食品安全风险评估中心。风险评估的技术方法和体系已经在农产品、水产品等领域进行了广泛的应用并取得一定成效。《食品中农药最大残留限量标准》、《食品中污染物限量》均较大程度地引用了CAC标准的风险评估数据。我国农业部成立的农业转基因生物安全评价专家委员会,可针对转基因动植物和微生物进行风险评估和安全评价。风险评估是WTO和CAC强调用于制定食品安全控制措施的必要技术手段,是政府制定食品安全法规、标准和政策的主要基础,也是实施危险管理措施的主要依据,目前国际上对食品的安全性评价均采用风险评估原则。在国际上,风险评估已经成为构建国家级食品安全管理体系时考虑的重要因素。多个国家的实践证实,风险评估是以科学为基础,合理有效地解决食品安全问题的强有力手段。

食品毒理学是食品安全及风险评估的关键技术手段和技术支撑。风险评估是风险分析的核心环节,包括危害识别、危害特征描述、暴露评估和危险性特征描述4个环节。风险评估的最终目的是为制定食品安全标准奠定科学依据。通过流行病学调查、动物试验、志愿者试验、数学模型等手段,对这些有害因素进行危害认定及特征描述,确定剂量-效应关系,推测危害剂量与人体不良反应之间的作用关系,这些资料将是对有害因素进行风险评估的基础。因此,食品毒理学检验是风险评估的第一步,是对食品安全实施风险评估和安全性评价的基础。目前,我国食品风险评估的应用主要集中于农产品中的农药残留和霉菌毒素污染、饮用水中的重金属、保健食品的安全性评价及功能性评价、转基因动植物和微生物风险评估和安全评价、食品添加剂毒性效应和新资源食品安全性的评估。

六、食品毒理学展望

可以预见,随着我国食品工业的发展、生命科学各相关领域的发展,食品毒理学将会更加深入地探索毒物结构与毒性、混合毒物联合作用、模式生物研究结果的外推等问题,并取得更大成果。

1. 确定食物中潜在毒性物质的结构与毒性关系 应用定量的构-效关系建立食物中潜在毒性物质的预测系统是今后一个阶段食品毒理学的重要任务。食品中具有潜在毒性的物质可能是食品本身存在的,或者是在食品生产加工及贮存中产生的,亦或是外源性的化学物污染所致。研究化学物的构-效关系,建立食品中潜在毒性物质的毒性预测系统,对快速确定其毒性具有重要意义。

2. 混合化学物的联合作用及食品安全性毒理学评价 随着科学技术的进步和人们需求的增加,具有一定保健功能、绿色天然的食品形式如保健食品、新资源食品、新型食品(如转基因食品),越来越受到关注和青睐。特别是我国传统医学的中草药材,其强大的保健功能逐渐被认识和挖掘,其中相当部分的中草药都是由多种复杂的化学成分或功能成分组成。另外,混合膳食中我们会经常会同时摄入多种具有潜在毒性的化学物质,如何评价食品中多种化学物的毒性作用及特点、联合作用及方式,特别是如何对保健食品、新型食品、新资源食品进行恰当的食品安全性毒理学评价,仍将是食品毒理学的重要工作内容。

3. 整体动物试验(乃至模式生物)研究结果的外推到人 人体试验资料对于毒理学的最终评价是最重要的,但是伦理道德的限制使人体资料十分不易获得,生物学标志物在人体试验中的研究与应用已成为当前研究的前沿方向。此外,食品毒理学在体外试验方法特别是模式生物研究中的发展迅速,虽然它不能代替体内试验,但对化学物的毒性筛选具有很大的优越性。在食品毒理学的研究中,如何提高检测的敏感性、如何将模式生物所获得的实验资料用于人等问题将是食品毒理学今后开展的重要课题。毋庸置疑,转基因技术为解决这些问题提供了崭新的手段。在代谢途径上,通过基因转移能人为控制某一化学物的代谢;在整个水平上,可以人为控制某一基因的表达水平,从而阐明该基因在化学物致毒过程中的作用。

4. 新技术在食品毒理学上的应用和普及 这是今后食品毒理学的发展方向。随着我国经济特别是食品工业的迅猛发展,食品新原料、新的食品污染物大量涌现,出现了氯丙醇、丙烯酰胺、环境持久性有机污染物(如二噁英等)、兽药(包括激素)残留、霉菌毒素污染等新的毒理学问题;新食品加工技术的应用,不可避免地产生一些新的污染物,从而亟需研发一些灵敏度更高、检测速度更快的新检测仪器和检测方法。虽然我国食品毒理学研究已与国际接轨,进入到分子水平,但是,近年来新涌现出来的生物技术在食品毒理学研究中的普及率并不高。在目前使用的《食品安全性毒理学评价程序和方法》中,依然沿用了多年来传统的毒理学研究方法。同时,上述新技术在我国大多数食品毒理检测机构中并未广泛实施。这些弊端无疑限制了我国食品毒理学的发展及解决实际问题的能力。

(单毓娟)

思考题

1. 简述食品毒理学的概念及学科来源。
2. 简述食品毒理学的研究内容及方法。
3. 试述食品毒理学的地位及作用。

第一节 毒物、毒性及毒性作用

一、毒物

在一定条件下,以较小剂量进入机体就能干扰正常的生化过程或生理功能,引起暂时或永久性的病理改变,甚至危及生命的化学物质称为毒物(toxicant)。实际上,几乎所有的化学物质都有损伤机体的可能。例如,食盐是人类不可缺少的调味品,但一次摄入60g左右会导致体内电解质紊乱,超过200g即可因电解质严重紊乱而死亡,另外长期高盐饮食也会增大血管的脆性,诱发心脑血管疾病。可见,毒物与非毒物之间并没有严格的界限,使二者发生转变的重要条件是剂量。通常认为,按人们日常接触方式,以较小剂量即可引起机体产生损害作用的化学物质称作毒物。

人类最早接触的毒物主要是动植物中的一些天然毒素以及有毒的矿物质,如蛇毒、毒芹、乌头属植物、铅和砷等。自19世纪工业革命以来,化学合成物大量面世。特别是20世纪40年代以来,随着科学技术的迅猛发展,越来越多的化学成品进入人类的生产和生活领域。目前,全世界登记的化学物质已达1000多万种,人们经常使用和接触的有7万~8万种。此外,每年还有1000多种新产品投入市场,人们接触的化学物质无论是种类还是数量都在不断增加。目前毒物分类有多种方法,如按化学物结构、理化性质、毒性级别、毒作用性质和部位、毒作用机制等进行划分。较常用的是按照化学物的用途和分布范围进行分类:①工业毒物,如生产原料、辅料、中间体、副产品、杂质、成品、废弃物等;②环境污染物,如生产中排放的废气、废液和废渣,汽车尾气中的各种化学物质等;③食品中的有毒成分,如天然毒素、食品变质后产生的毒素以及食品中不规范使用的添加剂等;④农用化学品,如农药、化肥等;⑤医用化学品,如各种剂型的人用药物、医用消毒剂、血管造影剂以及兽药等;⑥日用品,如嗜好品(如卷烟)、化妆品、洗涤用品、家庭卫生防虫杀虫用品等;⑦生物毒素,如动植物毒素、细菌毒素、真菌毒素等;⑧军事毒物,如芥子气、沙林、索曼、塔崩等化学武器毒剂;⑨放射性核素。

与食品相关的毒物按其来源可大致分为5类:第1类是食品原料自身含有或因有害微生物或环境污染产生的,如大豆中的蛋白酶抑制剂、马铃薯发芽产生的龙葵素、河豚毒素、发霉花生和玉米中的黄曲霉毒素、工业污染物(如铅、汞、砷、镉)等;第2类是食品动植物原料生产过程中人类使用的化学物质,如农药、兽药等;第3类是食品加工过程中人类使用的一些化学物质,如食品包装材料和食品添加剂等,此类物质使用不当会危害人类健康;第4类是食品加工过程中产生的有毒化学物质,如酱油酿造时产生的氯丙醇,食品在高温、油炸烹调过程中形成的多环芳烃、丙烯酰胺等;第5类是食品在体内代谢过程中产生的有害中间产物或终产物,如亚硝酸盐和仲胺类物质在胃内酸性环境中可反应生成致癌物亚硝胺。前4类物质均来自外部环境,将其统称为外源化学物,它们是食品毒理学研究的主要对象;第5类物质属于内源化学物,目前毒理学也加强了对内源性毒物的研究,如含氧自由基、含氮自由基、同型半胱氨酸等。

二、毒性、危险性与安全性

1. 毒性(toxicity) 毒性是指外源化学物与机体接触或进入体内的易感部位后,能引起损害作用的能力。相同剂量下,对机体损害能力越大的外源化学物,其毒性越高;而对于同一损害指标,需要剂量越小的外