

食品添加剂和 污染物的评估

第 49 届 FAO/WHO

食品添加剂专家联席会议报告



世界卫生组织 编

于洁 译

中国康复研究中心医学研究所



本报告汇集了国际专家组的观点
并不代表世界卫生组织或联合国粮农组织的决议和规定的政策

世界卫生组织技术报告丛书

884

食品添加剂和污染物 的评估

第 49 届 FAO/WHO
食品添加剂专家联席会议报告

世界卫生组织 编
于洁 译
中国康复研究中心医学研究所

人民卫生出版社



世界卫生组织



世界卫生组织委托中华人民共和国
卫生部由人民卫生出版社出版本书中文版

©世界卫生组织 1999

根据《世界版权公约》第二条规定,世界卫生组织出版物享有版权保护。要获得世界卫生组织出版物的部分或全部复制或翻译的权利,应向设在瑞士日内瓦的世界卫生组织出版办公室提出申请。世界卫生组织欢迎这样的申请。

本书采用的名称和陈述材料,并不代表世界卫生组织秘书处关于任何国家、领土、城市或地区或它的权限的合法地位、或关于边界或分界线的划定的任何意见。

本书提及某些专业公司或某些制造商号的产品,并不意味着它们与其他未提及的类似公司或产品相比较,已为世界卫生组织所认可或推荐。为避免差讹和遗漏,专利产品第一个字母均用大写字母以示区别。

食品添加剂和污染物的评估

于洁译

人民卫生出版社出版发行
(100078 北京市丰台区方庄芳群园3区3号楼)

北京人卫印刷厂印刷

新华书店经销

1000 × 1400 32开本 3.375印张 112千字

2000年3月第1版 2000年3月第1版第1次印刷

印数: 00 001—1 000

ISBN 7-117-03643-5/R·3644 定价: 8.50元

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

1. 前言

FAO/WHO 食品添加剂专家委员会联席会议于 1997 年 6 月 17~26 日在罗马召开。会议由 FAO 助理总干事 H. de Hean 博士代表联合国粮农组织 (FAO) 和世界卫生组织 (WHO) 总干事致开幕词。de Hean 博士强调了委员会工作的重要性及其对国际贸易的深远影响, 并强调了委员会决议透明度的必要性。de Hean 博士着重强调了准确、全面、简要地发表委员会会议文集和决议的意义。他指出, 指导“食品法典委员会”工作的那些科学委员会, 应拥有足够的专家和经验, 以确保“食品法典委员会”能够准确和科学地进行评估工作。FAO 和 WHO 尽一切努力确保委员会挑选成员的公开性和透明度以及确保经过这个过程挑选出该权限领域中的资深科学家, 他们所做出的重要决断将会影响世界的食品供应。

2. 总论

根据 1955 年 9 月召开的 FAO/WHO 食品添加剂第一届联席会议⁽¹⁾ 的建议, 已经召开过 48 届专家委员会会议^(附录1)。本届会议是根据第 46 届会议提出的建议召开的^(附录1,122)。

这届委员会会议的任务有:

- 详细策划对食品添加剂及污染物进行更进一步评估的原则 (第 2 节);
- 对某些食品添加剂、食品成分、调味剂和污染物进行毒理学评估 (第 3、4、5 节和附录 2);
- 审议和起草被选定的食品添加剂和调味剂的规格 (第 3、4 和 6 节以及附录 2);
- 评价黄曲霉毒素污染的危险性 (第 5 节);
- 根据“食品添加剂和污染物法典委员会”第 29 届会议的建议, 对评估食品添加剂摄入量的方法进行研究和探讨⁽²⁾ (第 2. 4. 2 节)。

2. 1 议事日程的变更

由于在第 46 届委员会会议上已对调味剂异戊醇、甲酸异戊酯和乙

酸异戊酯进行过评估，因此从本届会议的日程上取消了对它们的毒理学评估^(附录1,122)。虽然调味剂 2-乙基丁酸酐牛儿酯 (2-乙基丁酸反-3,7-二甲基-2,6-辛二烯-1-酯) 包含在脂肪族非环一级醇和支链脂肪族非环羧酸生成的酯类的日程中，然而却与由支链类萜醇和脂肪族非环羧酸产生的酯类一起进行评估。在脂肪族内酯的毒理学评估中增加了对调味剂 4-羟基-3-甲基辛酸 γ -内酯的评估。

在本届会议上，没有对包括在日程内并列入饱和脂肪族非环支链一级醇、醛和酸以及脂肪族内酯下面的 60 种调味剂的规格进行考虑。这些物质的规格将会在今后研讨食品添加剂和污染物的委员会会议上进行审核。

“食品添加剂和污染物法典委员会”的第 29 届会议审议了在第 46 届专家委员会会议上起草的对选定的食品添加剂的鉴别规格和纯度^(附录1,122)。“法典委员会”把 9 种化合物的规格又提交回专家委员会进行复议，这 9 种化合物是：柠檬酸、丙二醇、丙酸烯丙基环己酯 (丙酸 2-烯丙基环己酯)、壬酸乙酯、辛酸乙酯、乙酸异戊酯 (乙酸 3-甲基丁酯)、丁酸异戊酯 (丁酸 3-甲基丁酯)、异丁酸异戊酯 (2-甲基丙酸 3-甲基丁酯) 和异戊酸异戊酯 (3-甲基丁酸 3-甲基丁酯)。这些化合物全部列在了本届会议的日程中。

2. 2 对列在议事日程中化合物的毒理学评估的指导原则

在提出有关食品添加剂、食品成分、调味剂和污染物安全性的建议中，委员会考虑到了《环境卫生标准》第 70 号中“食品中的食品添加剂和污染物的安全性评估原则”所建立和包括的那些原则^(附录1,76)以及后来多届委员会会议上 (包括本届会议在内) 所详细阐述的那些原则^(附录1,77,83,94,101,107,106,122)。至《环境卫生标准》第 70 号在委员会和其他学术团体报告上发表时，它已囊括了大多数有关食品添加剂和污染物安全评估的实验观察、评论和建议。委员会注意到，该文件再次肯定了那些仍然可行的建议的有效性，并且指出了仍然存在着的与现代技术发展不协调的问题。

2. 2. 1 调味剂安全性评估规程

委员会在第 46 届会议上^(附录1,116)根据在第 44 届会议^(附录1,166)总结出来的程序，《调味剂安全性评估规程》 (简称《规程》，见图 1)，对 3 组调味剂进行了评估。在其第 46 届会议上，委员会没有对《规程》右侧最后一个步骤应用于调味剂的评估进行充分的讨论 (“使用条件是否

会导致该物质的摄入量超过 $1.5\mu\text{g}/\text{d}$?”), 因此, 对这一步没有进行考虑。在那届会议上, 委员会建议, 这一步骤应在下一届有关食品添加剂和污染物的会议上予以讨论。

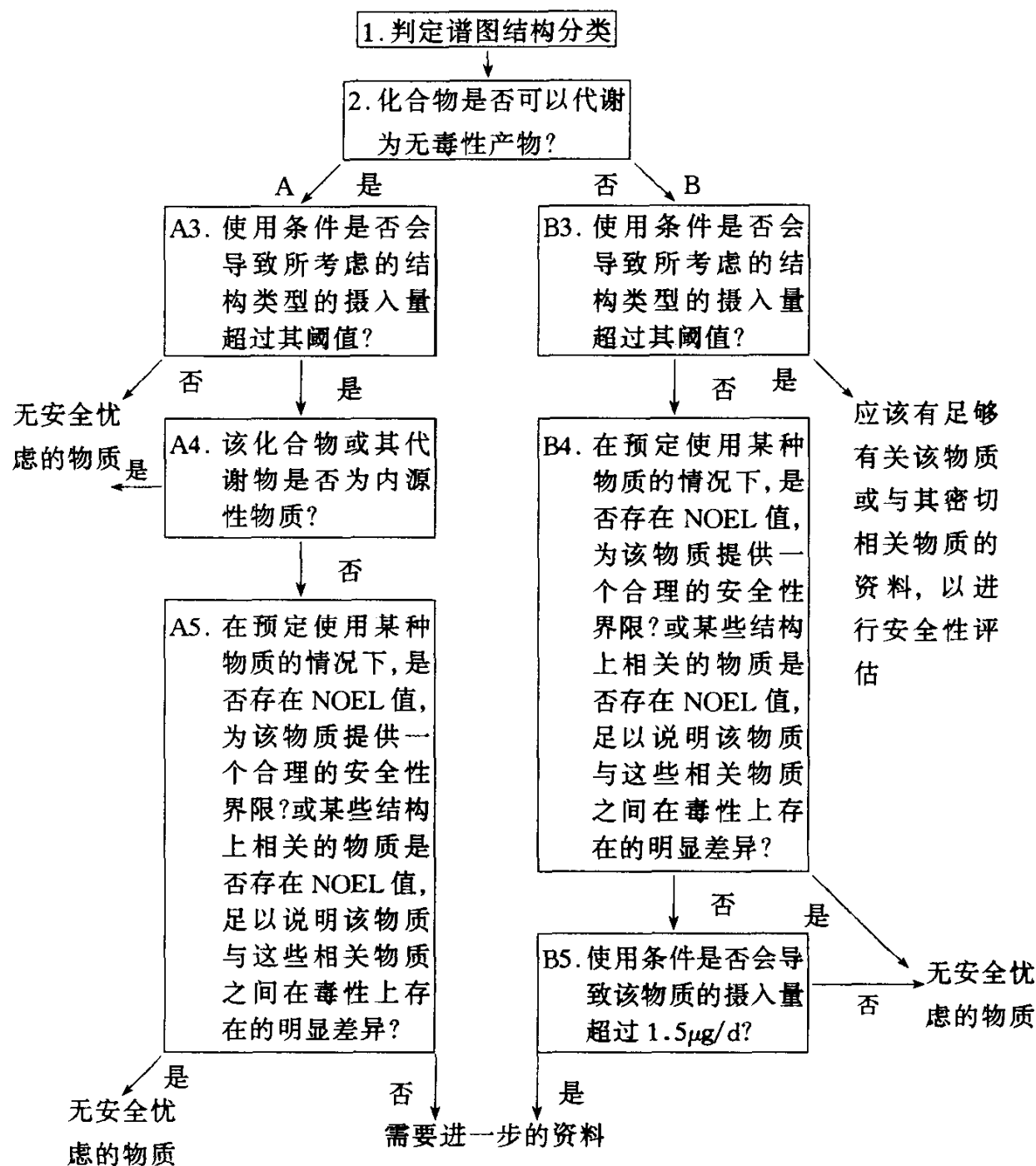


图 1 在本次会议上委员会所采用的调味剂的安全性评估规程

在本届会议上, 委员会对《调味剂安全性评估规程》各个步骤的编号进行了讨论, 并对在第 46 届会议上《规程》中使用的编码系统提出了疑问: 该系统所显示的《规程》的 2 条路线 (左侧和右侧, 见图 1) 是相互平行的。为了避免这一混淆状态, 委员会决定将《规程》左右两侧分别冠以 “A” 和 “B” 以示区分。

在本届会议上，委员会也对将在 WHO 食品添加剂系列出版物上发表的一篇文章进行了讨论，这篇文章将进一步提供有关摄入量为每人每天 $1.5\mu\text{g}$ 这一数据来源的资料。委员会注意到，这个数据的提出，是以一个具有几种保守性假定因素的已知致癌危险性分析为基础的。其他有关进展性毒性、神经性毒性和免疫性毒性的研究资料支持采用这个数据。根据委员会的判断，他们应用《规程》的前几步对调味剂进行评估还缺乏充足的证据，然而，对那些剂量不超过每人每天 $1.5\mu\text{g}$ 的调味剂来说，并不存在有关安全性方面的忧虑。委员会建议，第 46 届会议上所使用的《调味剂安全性评估规程》应该加以修正，并且应该将原始《规程》中右侧最后一个步骤包括在内（“使用条件是否会导致该物质的摄入量超过 $1.5\mu\text{g}/\text{d}$ ？”）（图 1）。委员会认识到，那些尚未澄清毒性问题的调味剂可以采用《规程》步骤 B3、B4 和 B5 来进行评估，但同时重申了他们在第 46 届会议上阐述过的观点，正如同其他方案一样，需要对其应用情况进行鉴定并应听取专家意见。因此，当有关特殊调味剂的资料需要专家鉴定时，委员会有权使用其他的方法。

图 1 是在本届会议上委员会所采用的《调味剂安全性评估规程》。

在本届会议上应用《规程》的情况下，提出了以下问题。

以分组的形式对调味剂进行讨论

委员会按照调味剂的结构和/或代谢情况对它们进行分组评估。结构方面的系统性变化是理解一种物质的结构对其化学和生物学性质影响的基础^(附录1,117,附录5)。当应用《规程》时，按组对调味剂进行评估更有利于应用它们共同的代谢途径对该组每个成员进行讨论。应对导致总摄入量的所有相关物质加以考虑。应对这类来自同组或交叉组的相关调味剂的总摄入量进行评估，因为对摄入量数据和毒理学特性的评估要求有一个全面的评价。对那些产生同样强毒性代谢物的物质应考虑总的摄入量（例如委员会第 46 届会议上所讨论的烯丙醇酯类^(附录1,122)）。委员会得出结论，那些产生无毒和内源性代谢产物的调味剂不会产生安全性方面的忧虑，其相关物质所引起的总摄入量也不会高出正常生理范围而引起代谢紊乱。应重视对这类理论上的联合摄入量的评估，如有可能的话，还要对共同摄入的不同的调味剂的相似性进行考虑。

天然存在

一些用作调味剂的物质同样也是食品中的天然成分。委员会的第 46 届会议就这种天然存在的物质对于《规程》应用的影响进行了讨论^(附录1,117,附录5)。需要考虑食用调味剂所导致的摄入量相对于来自天然

成分的摄入量。这是一个复杂的问题，对于天然存在物质资料的解释取决于：

- 调味剂性质及其结构分类（步骤 1）；
 - 该物质的天然来源；
 - 来自于天然来源的摄入量；
 - 总摄入量中，使用调味剂所造成的摄入量的比例。
- 对于该类天然存在的物质应该以个例为基础进行考虑。

有关调味剂摄入量的资料

委员会现有唯一的有关调味剂摄入量估计值的资料是来自于美国和欧洲的调查报告，并欢迎其他区域也能提供此类资料。委员会注意到，采用《规程》对这些资料进行评估，是以在讨论调味剂的会议上现有的摄入量估计值为基础的，改变一种调味剂的摄入量需要对其进行重新评价。委员会建议，有关摄入量的资料应不断进行更新以确保安全性评估工作的有效性，特别是对于每年产量都不相同的调味剂来说更应如此。

委员会认为，根据生产的产量来评估摄入量是一种既实用又现实的方法。进一步深入讨论那些已见报道、在食品和饮料中使用较多而且从其生产量数据统计来看摄入量较低的调味剂的摄入量，这对于那些估算摄入量稍低于评估规程（即 A3、B3 或 B5）中阈值的调味剂尤为重要。然而，委员会认识到，除根据报道的使用水平而得出的调味剂摄入量外，尚需要添加调味剂的那种特殊产品的详细资料、使用的实际水平和消费者对每个单独的含有调味剂的食品摄入量的详细资料。

2. 2. 2 委员会在“食品法典委员会”危险性分析程序中的作用

“食品法典委员会”希望加强专家技术鉴定的实际作用，这项技术鉴定是由科学委员会提供，以作为危险性评估的基础。这样的专家和专门知识对于进一步掌握危险性评估（如毒性的机理、实验动物种类及其与人类之间的差别以及人的多样化和遗传差异等）的科学基础越来越重要。委员会希望制订对危险性进行评估的方法，这将会为“食品法典委员会”在提供指导方面奠定更为坚实的科学基础。

2. 3 指导《规程》的建立和修订的原则

2. 3. 1 鉴别和纯度要求的意义

委员会注意到了规格专题报告“鉴别实验”和“纯度实验”两个子

标题中包括的要求，强调化合物应该满足列在这些子标题下的所有要求，“鉴别”和“纯度”的具体含义在 FAO 食品和营养报告第 5 号中都有明确规定^(附录1,100)。

2. 3. 2 对砷、铅和其他重金属的限制

根据早期作出的对砷、铅和其他重金属极限值的决定^(附录1,116,122)，委员会对以下 4 点问题进行了考虑：

- 现行的有关重金属（以铅表示）极限值实验缺乏特异性。实验在干燥灰化过程中将丢失大量的金属，明显影响了实验的有效性；
- 应该用特异性检测实验取代常规的铅、镉、汞和砷检测方法；
- 应该采用特异性更强和灵敏度更高的分析方法，例如原子吸收光谱法（包括石墨炉技术）并应该改善样品制备方法；
- 应该考虑消费的食品添加剂的数量及其被特殊重金属污染的可能性。

为了更加深入地强调这些问题，委员会将继续收集有关添加剂中重金属特别含量的数据资料及其分析方法。在本届会议上，委员会决定从规格专题中（其中已有铅的规格）中取消重金属（以铅计）限定量的规格。

2. 3. 3 分析方法

新方法

委员会的策略一直是主张对一种规格中带有极限值的分析物只详述一种分析方法。而现在则认为在某些情况下，由于经济或简化操作等原因也值得尝试新的分析方法。例如，采用核磁共振谱的方法，由于其相当简便易行的样品制备和仪器分析，从而可以取代以气相色谱法对规格专题中的酯类混杂物进行分析。

残留溶剂和其他易挥发物质的检测方法

委员会注意到，许多规格的制定要求对易挥发物质的分析，如残留溶剂和反应副产品等。而以往所采用的分析方法中许多已很陈旧。因此委员会希望并鼓励使用新技术、新手段，如新一代的气相色谱等。将来有希望把对这类方法的描述作为修订的或新规格资料的一部分来提供。

标准方法的参考文献

在对已有规格进行修订的过程中委员会注意到，所发表的标准分析程序（如：美国材料检测学会方法，American Society for Test and Ma-

terials—ASTM) 中没有对方法本身进行详细阐述, 而是引用了几个参考文献。这类参考文献也被纳入到本届会议起草的新专题报告中。但委员会决定, 将来应以完整的方法描述而不是仅提供参考文献。

2. 3. 4 由基因工程修饰的微生物产生的酶类

委员会把 2 种经基因工程修饰的微生物产生的酶类制剂的新规格定为“暂行”。作出这一决定是因为所参考的附录 1 (用于食品加工的酶制剂的基本规格) 中“食品添加剂规格纲要”(附录 1, 96, 第 2.3.4 节) 的附录 B (由经处理过的微生物生产的酶的基本要求与规格) 本身就是暂行性的。委员会决定在 1998 年召开的下一届会议上对附录 B 进行审议, 从而对参考附录 B 的酶制剂的规格进行重新评估。

2. 3. 5 调味剂

在本届会议上, 委员会应对 224 种调味剂进行讨论, 并完善第 46 届会议上所采用的调味剂规格表^(附录 1, 124), 而特异的方法和图谱将以调味剂规格表的附录形式继续保留在内。如果一种化合物还具有除调味剂以外的其他功能的话, 还应该包括一个标准规格格式。

化合物的俗名、化学名和同义词将编入索引。为了方便委员会的工作, 将给予每一种化合物一个新代码, 而且将来所要评估的每一种化合物都应给予一个代码。委员会提出建立一个按化学结构的分类体系, 以便于将来进行的安全性评估。

2. 4 食品添加剂和污染物摄入量评估的指导原则

FAO/WHO 有关将危险性分析运用于食品标准化问题的专家联席会议认为, 对于食品添加剂、污染物以及农药、兽用药物摄入量的评估, 应该作为这些物质危险性评估流程中的一个完整部分。在本届会议上, 委员会还认识到, 饮食摄入量评估对于认识由食品添加剂和污染物所引起的任何危险因素是十分重要的。

2. 4. 1 饮食摄入量的评估方法

委员会赞同 FAO/WHO 有关食品消耗量和化学物质污染评估会议的结论, 在原则上, 对于所有化学物质可能的饮食摄入量的估计值是相同的。但是, 在提供的食品中, 它们的含量有所不同。对于食品添加剂和污染物摄入量的评估, 可能会根据不同类型的食品消耗量和食品中化学物质含量的资料来进行。为农药残留物建立的程序, 也可用于评估存

在于未加工农产品中污染物的饮食摄入量⁽⁶⁾。黄曲霉毒素摄入量的评估应用了这些程序（见第5节）。

大多数情况下，对食品添加剂摄入量的评估是根据所调查的食品消费情况资料进行的。对于某些食品添加剂来说，以磅为单位来评估其每人摄入量。在一些国家的国家级评估中，已采用了5种用于评估食品添加剂摄入量的方法^(7,8)。这些方法往往对慢性（长期）的每日摄入量估计过高，但这可以补偿人口中不同人群之间的摄入量以及个体中天与天之间摄入量的波动，这5种评估方法归纳如下。

预算法

这种方法在评估以固体和液体形式消耗食品时，考虑到了对能量和液体的生理需要。委员会强调，预算法并不是评估食品添加剂经口摄入的量的程序。但是，对于在国际水平和国家水平上鉴别那些需要进一步评估的食品添加剂来说，由于该法简单易行，而且作为一种合适的筛查工具，已被普遍接受。

以磅计量的方法

这种方法采用对食品添加剂的统计学方法，其中对进出口和非食品用途进行了校正。

应用食品平衡表进行家庭调查的方法

这种方法是以国家水平或家庭水平上的食品消费为基础的。食品平衡表用于校定被调查的每种未加工农产品中可能含有所研究的食品添加剂的比例。

模型膳食法

这种方法是对选定人群组应用特殊的膳食模型，从而进行食品消费情况的研究。

个体饮食记录

这是一种根据饮食消费情况的调查数据进行研究的方法，这些数据来自有代表性国家中的个体。

上述方法被列于此，是由于它们在精确预测饮食摄入量中越来越显示出优越性。然而，为了不断提高预测的精确度，还需要有关食品消费和食品添加剂使用的更加综合性的资料以及来源更为广泛的对饮食摄入量进行评估的资料。也可以使用其他的评估摄入量的方法，如双重饮食

研究和总饮食研究等研究方法。

2. 4. 2 特殊添加剂饮食摄入量的评估

在“食品添加剂和污染物法典委员会”第 29 届会议上，要求委员会对 5 种食品添加剂进行评估：苯甲酸及其苯甲酸盐、丁基化羟基苯甲醚（BHA）、丁基化羟基甲苯（BHT）、叔丁基对苯二酚（TBHQ）和亚硫酸盐。因为这些食品添加剂的摄入量在最开始的评估过程中就显示出了接近或超过专家委员会设立的 ADIs 值，从而引起了“食品法典委员会”的特别注意。

现在，需要各个国家提供有关这 5 种食品添加剂摄入量国家水平的评估资料，这些资料应符合委员会制订的评估规程。委员会建议在下一届讨论食品添加剂和污染物的委员会会议上对来自不同国家的摄入量调查结果进行评估，并对这些物质在全球范围内相近似的摄入量进行评估，为这些食品添加剂摄入量超出其 ADIs 的可能性提供指南，从而满足“食品法典委员会”的要求。

3. 特殊食品添加剂和食品配料

委员会对多种食品添加剂和食品配料进行了第一次评估，并对前几届会议已讨论过的几种食品添加剂和黄曲霉素类进行了重新评估。此外，委员会还根据《调味剂安全性评估规程》（见 2. 2. 1）对一大批调味剂进行了评估。有关资料和它们的规格汇总于附录 2。

3. 1 抗氧化剂：四丁基氢醌（TBHQ）

在委员会的第 19、21、30、37 和 44 届会议上已对 TBHQ 进行过评估^(附录1,38,44,73,94,116)。第 44 届会议决定，在取得新的啮齿类动物长期毒性实验结果之前，沿用以前所制定的暂时性 ADI：0~0.2mg/kg，该 ADI 值得出的方法是：以第二个最高剂量值 5000mg/kg 食物时所观察到的血液学变化为基础，采用一个没有观察到任何效应的剂量值（noobserved-effect level, NOEL）1500mg/kg 食物（相当于每天 37.5mg/kg 体重）饲养实验狗 117 周，从这一实验中得出 ADI 值。在该届会议上，委员会总结了小鼠和大鼠长期毒性实验结果。另外，还有关于 TBHQ 的代谢、对酶降解作用的影响及其急性和可重复性毒性的新资料，以供总结之用。此外，还重新评估了用狗所做的与 TBHQ 破

坏作用相关的长期毒性实验及遗传毒性实验的实验结果。

委员会早期会议总结的那些研究结果^(附录1,39,117)显示,大鼠、狗和人对 TBHQ 有相当强的吸收作用并能通过消化作用将其迅速排泄掉。这 3 种实验对象尿中的主要代谢产物都是 O-葡萄糖苷酸结合物和 O-硫酸盐,其中又以 O-硫酸盐占多数。许多体外实验显示, TBHQ 通过一种不依赖乙酰胆碱(Ah)受体机制诱导的包括葡萄糖醛苷酸转移酶和谷胱甘肽转移酶在内的 II 相酶的活性。当向雌性小鼠饲料中短时期加入 TBHQ 后,也可以观察到诱发谷胱甘肽转移酶活性的作用。

TBHQ 也可随着相应的醌经历氧化还原循环,伴之产生有反应性氧的物质。这届会议总结的一项研究显示,在雌性小鼠的胆汁中检测出多种 TBHQ 谷胱甘肽结合物,而在尿中,检测出含硫的 TBHQ 代谢物。在另外一些实验研究中, TBHQ 的谷胱甘肽结合物显示出比不结合的 TBHQ 有更高的氧化还原循环活性,而且,当雌性大鼠静脉给予该化合物时,对肾脏和膀胱都显示出了毒性作用。

一项最新实验中,用 TBHQ 喂养小鼠 13 周的结果显示,在雌雄两性中都有相当大的与喂饲 TBHQ 相关的效应。其中包括体重增加减慢和贲门窦粘膜上皮增生减少等。后一种效应只发生在使用很高剂量的 TBHQ 时,即 20g/kg 食物(相当于每天 4000mg/kg 体重)时才能观察到。NOEL 等于每天 870mg/kg 体重。在用含有 TBHQ 的饲料喂养大白鼠 13 周的动物实验中(动物实验开始于宫内阶段)在雌雄两性中皆观察到与 TBHQ 有关的胰腺含铁血黄素沉着效应。此外,在接受 2.5g/kg 食物和 5g/kg 食物剂量的雌性大鼠中,观察到了与 TBHQ 相关的胰脏红质萎缩增加。骨髓和血液检查指标在该剂量时没有变化。虽然在另一个用 TBHQ 为 20g/kg 的饲料短时间喂养大白鼠的实验中,观察到贲门窦增生,但在上述实验中却未观察到贲门窦增生现象,甚至在最大剂量时(含 TBHQ 10g/kg 食物,相当于每天 800mg/kg)也没有观察到贲门窦的增生效应。用 TBHQ 喂饲动物,对动物的求偶周期或对生殖器官的组织学特征并没有什么影响。用最低剂量进行实验时,在雌性大白鼠中注意到了胰腺的色素沉着作用,在这种情况下,还不能够建立 NOEL 值,而只能建立最低观察效应一剂量值(lowest-observed-effect level, LOEL),该值为每天 190mg/kg 体重。在小鼠的鼻上皮以及小鼠的皮肤上所观察到的炎症和增生现象可以认为是小鼠与饲料中的 TBHQ 直接接触所致。

本届会议对最近进行的 2 项致癌性研究也进行了总结。在雌性小鼠中,在所有的剂量水平上, TBHQ 都可使甲状腺滤泡细胞增生的机率上升。据报道,在最高剂量 5mg/kg 食物(相当于每天 500mg/kg 体重)

的水平时，观察到了卵泡细胞腺瘤的发生率上升，然而其发生率则在以往的控制范围之内。没有观察到发生卵巢卵泡细胞癌。最高剂量情况下，在雌雄两性中还观察到体重增加变缓。由于委员会了解到氢醌（未取代的母体化合物）可引起小鼠的甲状腺毒性反应但并不引起大鼠的甲状腺中毒反应⁽⁹⁾，因此认为，在该研究中使用 TBHQ 时观察到的卵泡细胞增生可能是一种毒理学意义上的效应。由此可以得出结论，该实验不能确定 TBHQ 的 NOEL 值，而用最低剂量值 1.25g/kg 食物（相当于每天 130mg/kg 体重）来代表 LOEL。在对大鼠的实验研究中，毒理学意义上的影响只是在最高实验剂量 5mg/kg 食物（相当于每天 220mg/kg 体重）时才观察到；这些影响包括移行上皮细胞增生率上升、雄性大鼠肾脏化脓感染以及雌性大鼠的胰脏含铁血黄素沉着。委员会认为，2500mg/kg 食物（相当于每天 110mg/kg 体重）这一剂量值代表了 NOEL，而且 TBHQ 在小鼠和大鼠中没有致癌作用。

经作者允许，一项作为暂时性 ADI 依据的用狗所进行的 117 周的实验研究被作为补充资料进行了再评估。根据现行的摄入量数据，所列出的 500、1580 和 5000mg/kg 食物几个浓度，相当于每天 21、72 和 260mg/kg 体重的剂量。给予最大剂量的雌雄两性狗的实验组，在整个实验的取样间隔中观察到了血红蛋白浓度和红细胞体积分量有所降低，尽管这些值都在以往的控制范围内，但此次所观察到的降低的确具有统计学意义。在 112 周时，红细胞数量在雌雄两性中都有显著的降低（112 周是这项指标测量数据唯一报告的时间点）。所有实验动物的外周血中，网织红细胞数量（以红细胞的百分数计）的增加和形成的不成熟红细胞的存在（据报道发生于实验后期）都不是与剂量相关的，而且，在 500 和 1580mg/kg 食物的剂量下喂养动物，也不伴有红细胞指标的改变。以这项实验的重新评价为基础，委员会将狗的长期毒性 NOEL 值定为 1580mg/kg 食物，相当于每天 72mg/kg 体重。

由于对前几届委员会会议讨论过的遗传毒性实验的结果有争议，在这届会议上，对许多 TBHQ 研究结果都从实验的整体设计和数据分析的合理性方面进行了重新评价。评价的结果是，不再延续使用以前许多实验研究的结论。而有一部分设计实施较好的实验研究结果表明，TBHQ 在代谢增强作用存在或不存在的条件下在体外具有致裂解作用，但在体内不诱导微核的形成。在姊妹染色体交换实验中，TBHQ 在小鼠体内呈阳性，在一种体外实验体系中也呈阳性。几项研究的结果都表明，因接触了 TBHQ 所致的 DNA 损害，其中包括染色体缺失和断裂是由于具有反应性氧的一类物质的作用所致。根据这一资料，以及 TBHQ 在大鼠或小鼠中均无致癌作用的事实，委员会得出结论，TBHQ 作为

抗氧化剂使用，在体内不具有遗传毒性作用，并且也无需再进行进一步的遗传毒性研究。

委员会还对 4 项生殖毒性研究的结果进行了评价，并将这些研究的结果综合在一起进行了研究，其结果显示，TBHQ 在 $\geq 5\text{g/kg}$ 食物的剂量时，对幼年动物的成活和/或体重具有副作用。它对幼年动物体重的影响产生于哺乳期后期。NOEL 值为 2.5mg/kg 食物，相当于每天 125mg/kg 体重。

委员会对小鼠、大鼠和狗中进行的 TBHQ 长期毒性实验以及在大鼠中进行的 TBHQ 生殖毒性实验进行了总结。根据此次会议总结的这些资料，委员会作出结论，对 TBHQ 最敏感的种属为狗。根据 NOEL 值每天 72mg/kg 体重和安全系数 100，并按通常使用习惯，将 NOEL 值四舍五入保留小数点后一位，因此，委员会将 TBHQ 的 ADI 值定最终定在 $0\sim 0.7\text{mg/kg}$ 体重范围内。

会议将最新资料和从早期有关毒理学的专题文章而来的资料结合起来，总结归纳出一篇新的毒理学专题报告，对已有的化合物规格进行了几点修正。

3. 2 乳化剂

3. 2. 1 微晶纤维素

在委员会的第 15、17 和 19 届会议上已对微晶纤维素进行过评估^(附录1,26,32,38)。在第 19 届会议上，ADI 被定为“无特定值”。因考虑到微细颗粒可能的吸混作用及其所引起的副作用，这次会议又对该物质进行了重新评估。

在早期的研究中，微晶纤维素的吸混作用在许多种属（其中包括大鼠）动物实验中都有过报道。在最近的一项研究中，将特殊制备的微晶纤维素颗粒（平均直径 $6\mu\text{m}$ ）以口服途径给予大鼠（每天 5g/kg 体重），喂饲 90 天后，其结果与早期的观察未能吻合。在这项研究中充分注意了在做动物尸体解剖时不产生微细颗粒性物质的在组织间的交差污染。

在肠道外给予微晶纤维素的不同的动物急性毒性实验中，其表现始终与组织对外来颗粒的反应相一致。与此类似，当为“药物依赖者”静脉注射后，微晶纤维素就被结合，以肉芽肿的形式存在于人的肺内。目前尚未见到大鼠或人口服微晶纤维素而引起的损伤的报道。

在一个 90 天的毒性实验中，将微晶纤维素以 $25\sim 500\text{g/kg}$ 的浓度掺入饲料中喂养大鼠，从中观察到了由于这种饲料含有较低的能量成

分，因而饲料的消耗量有所增加。尽管这对矿物质的吸收可能会有些负面影响，但总的来说不存在与化合物有关的系统性毒性问题。NOEL 值为 50g/kg 食物，相当于每天 3.8g/kg 体重。

还有一项为期 2 年的大鼠实验研究引起了委员会的注意。尽管在该实验中，经饲料给予大鼠微晶纤维素，却没有引起任何毒性效应。尽管如此，委员会认为此项研究的设计实施与报道还不足以用来确定 NOEL 值。体外和体内的遗传毒性作用研究结果为阴性。

委员会在第 15 届会议上对一项大鼠的 3 代生殖毒性研究已经进行过总结^(附录1,27)，结果发现，每公斤饲料中加入 300g 微晶纤维素喂养动物对于动物的生殖能力有一些影响，而这些影响被认为是由于降低了饲料中的能量成分从而降低了饲料的质量而引起的。最近的大鼠胚胎毒性和致畸研究，在妊娠的第 6~15 天时给予达 50g/kg 食物（相当于每天 4.6g/kg 体重）的剂量时，也没有观察到与受试物相关的副作用的证据。

在临床研究中，有一些关于服用微晶纤维素以后胃肠道功能改变的报道。这些胃肠道功能的改变似乎与系统性毒性无关。委员会认为，来自临床和动物实验的毒理学数据证明，如果按照食品生产法在食品中使用微晶纤维素则在人类不会引起毒性反应。应该认识到其他材料的小颗粒也可能被吸混，而越是小的颗粒其被吸混的程度越高（直径 $<1\mu\text{m}$ ）。尽管在最近的大鼠实验研究中没有显示出任何有关微晶纤维素吸混的资料，作为预防措施，委员会在这次会议上还是修改了微晶纤维素的规格，对那些小于 $5\mu\text{m}$ 直径的颗粒成分加以限制。委员会根据这些规格将微晶纤维素的 ADI 保留为“无特定值”。

将已补充了新数据的早期毒理学专题文章与这次会议上首次总结的综合资料相结合，总结归纳出一篇新的毒理学专题报告。对原有的规格进行了修改，将粒度大于 $5\mu\text{m}$ 的颗粒物质数量不应超过 10% 改为粒度小于 $5\mu\text{m}$ 的颗粒物质数量不应超过 10%。

3. 2. 2 脂肪酸蔗糖酯和蔗糖甘油酯

在委员会的第 13、17、20、24、35、39 和 44 届会议上，已对脂肪酸蔗糖酯和蔗糖甘油酯做过了总结^(附录1,19,32,41,53,88,101,116)。在第 44 届会议上，采用了一个由新的大鼠长期毒性/致癌性实验研究所得到的 NOEL 值来作为 ADI 的依据。在该实验中所使用的蔗糖酯的组成成分中不含有单甘油酯或二甘油酯，最大实验剂量是 50g/kg 食物，相当于每天 1970mg/kg 体重。根据一项临床耐受性实验研究的结果，提出了有关该化合物潜在的轻度腹泻作用及与之相关的腹部症状的问题。根据

采用大鼠进行的长期毒性实验所获得的结果并将安全因子 100 考虑在内，把脂肪酸蔗糖酯和蔗糖甘油酯中的蔗糖酯组的 ADI 值暂定为 0~20mg/kg 体重。那一项经周密设计进行的临床耐受性实验研究结果在 1997 年就已提请委员会进行重新复核。

在早期的临床研究中，一次性给予 1.5~3.0g 或每天分 2 次给予 3.0~4.5g，给药 5~7 天后可引起轻度腹泻及与受试物相关的腹部症状。一项新的临床研究结果显示，每日给予男性和女性脂肪酸蔗糖酯 1.5g（分别相当于每天 27 和 29mg/kg 体重）共 5 天，并没有造成他们大便次数和性质改变，也没有出现消化系统症状。尽管早期研究中的设计不足（如人数少、缺乏合适的质控指标等）在新的实验研究中已得到纠正，但是这些实验只采用了单一剂量，而这个剂量比原来采用的胃肠道给药的剂量要低，因而，其结果无法证实原来实验中观察到的那些影响是否是因脂肪酸蔗糖酯引起。

委员会注意到，在一项严格设计实施的大鼠长期毒性实验研究中，直至每天 1970mg/kg 体重的实验最大剂量时都没有观察到与受试物相关的系统性影响。因此，根据这项新的临床研究，不采用安全系数，只是将脂肪酸蔗糖酯和蔗糖甘油酯的一组 ADI 值定为 0~30mg/kg 体重。

根据现有资料，委员会总结起草了毒理学专题报告。对原有的脂肪酸蔗糖酯和蔗糖甘油酯的规格进行了修正。

3. 3 酶制剂

3. 3. 1 α -乙酰乳酸脱氢酶

α -乙酰乳酸脱氢酶是一种由短颈杆菌属（*B. brevis*）提供的携带有 α -乙酰乳酸脱羧酶基因编码的枯草杆菌浸没发酵而产生的酶。它在酿造业和制酒业中作为一种辅助剂，来防止发酵过程由 α -乙酰乳酸盐所产生的 α -二乙酰基的令人不愉快的味道。

委员会还是首次对 α -乙酰乳酸脱羧酶在枯草杆菌中的表达进行评估。

经由委员会审核的资料包括原始菌和供体菌致病性的资料以及关于酶制剂急性毒性和遗传毒性的研究资料。

两种形式的 α -乙酰乳酸脱羧酶被用于毒性实验研究，即，一种不稳定的形式和一种戊二醛稳定形式，后者是用于最终商业产品的形式。

已有的资料显示，来源有机体枯草杆菌和供体有机体短颈杆菌被认为是非致病菌种属。枯草杆菌在适当的控制条件下生长于含有某些成分