

高等 学校 食品 专业 系列 教材



# 食品毒理学

FOOD TOXICOLOGY

王向东 赵良忠 / 主编

东南大学 出版社  
SOUTHEAST UNIVERSITY PRESS

## 内 容 提 要

本书共十一章,主要讲述了食品毒理学的基本概念、研究内容及研究方法,内容涉及外源化学物质在机体内的生物转运机理,毒物在机体内的生物转化过程,毒物作用机制及影响因素,食品毒物的种类、一般毒性及生殖发育毒性、“三致”作用,特别是增加了食品毒理学实验基础及食品安全性毒理学评价的内容。

本书具有理论和实践并重的特点,适宜作农业院校、综合性大学、理工科院校、师范院校、农业技术院校和其他院校食品科学与工程、食品质量与安全等相关专业本科教材和参考书籍。

### 图书在版编目(CIP)数据

食品毒理学/王向东主编. —南京:东南大学出版社,2007.9

ISBN 978-7-5641-0458-0

I. 食... II. 王... III. 食品—毒理学  
IV. R994.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 150606 号

### 食品毒理学

---

出版发行 东南大学出版社  
出版人 江汉  
责任编辑 史建农  
地 址 南京市四牌楼 2 号(210096)  
电 话 025-83795801(发行科)/025-83362442(传真)  
经 销 江苏省新华书店  
印 刷 兴化印刷有限责任公司  
开 本 787mm×1092mm 1/16  
字 数 565 千字 23.25 印张  
版 次 2007 年 9 月第 1 版 2007 年 9 月第 1 次印刷  
书 号 ISBN 978-7-5641-0458-0/TS·27  
印 数 1—4000 册  
定 价 36.80 元

---

\*若有印装质量问题,请直接向读者服务部调换,电话:025-83792328。

# 高等学校食品专业系列教材

## 编写委员会

(以姓氏笔画为序)

- 王晓曦 河南工业大学粮油食品学院副院长、教授
- 邓泽元 南昌大学生命科学学院副院长、教授,博士生导师
- 毛多斌 郑州轻工业学院食品与生物工程学院院长、教授
- 艾志录 河南农业大学食品科学技术学院副院长、副教授
- 刘建学 河南科技大学食品与生物工程学院副院长、教授
- 张 灏 江南大学食品学院院长、教授,博士生导师
- 孟岳成 浙江工商大学食品科学与工程系主任、教授
- 陆兆新 南京农业大学食品科技学院院长、教授,博士生导师
- 陈正行 江南大学食品学院副院长、教授,博士生导师
- 陈锦权 福建农林大学食品科学学院院长、教授,博士生导师
- 杜云建 淮海工学院海洋学院副教授
- 郑铁松 南京师范大学食品科学与营养系主任、副教授
- 姜绍通 合肥工业大学生物与食品工程学院院长、教授,博士生导师
- 赵丽芹 内蒙古农业大学食品科学与工程学院副院长、教授
- 赵希荣 淮阴工学院食品系主任、副教授
- 钱建亚 扬州大学食品科学与工程学院教授
- 董 英 江苏大学食品与生物工程学院总支书记、教授,博士生导师
- 蒋爱民 华南农业大学食品学院教授,博士生导师
- 熊晓辉 南京工业大学食品科学与工程系主任、教授
- 鞠兴荣 南京财经大学食品科学与工程学院院长、教授,博士生导师

# 总 序

受编辑之托,为我等所著的高等学校食品专业系列教材作序,真是诚惶诚恐,迟迟难以下笔。苏轼《与孙子思》云:“……余空纸两幅,留与五百年后人跋尾也!”此一戏语道出了作序之尴尬。回想起当时来自各地高校食品院系的学者们共同讨论系列教材时认真而热烈的场景,我就勉为其难,介绍一下我们编写这套系列教材的来龙去脉和想法。

2005年11月18~20日,经东南大学出版社和江南大学食品学院的联合组织,在江苏无锡召开了“普通高等教育‘十一五’国家级教材规划·食品专业系列教材”编写和申报研讨会,来自江南大学、南昌大学、南京农业大学、合肥工业大学、江苏大学、内蒙古农业大学、福建农林大学、河南工业大学、郑州轻工业学院、河南农业大学、河南科技大学、浙江工商大学、扬州大学、华南农业大学、南京工业大学、南京财经大学、南京师范大学、淮阴工学院、淮海工学院等19所大学食品院系的30余名学者参加了会议。在两天的会议中,学者们探讨了近几年来食品专业教育的得失,研讨了新形势下为进一步推进食品学科创新型人才培养的系列教材的编写要求、体例和分工,明确了31部教材的编写任务。时间过去不到一年,硕果满园的金秋季节在望,这31部教材中已有5部列入普通高等教育“十一五”国家级教材规划,第一部教材《食品添加剂》将正式付梓,其他多部教材也将孕育而生,在近期内陆续出版,真是欣慰之极。

古人曰:教人以道者,师也。作为教师,不仅要教会学生如何掌握知识,更重要的是要教会学生如何运用知识和创造知识。这套系列教材的编者,少则有十多年、多则有二十年左右从事相应课程教学和本专业领域科研的经历。我们一致的想法是希望把多年实践中的感悟和积累融入到这套教材中,使本系列教材的阅读者在理解和掌握知识的同时,也能对知识的运用和创造有所领悟。

食品工业的GDP在我国国民经济中已连续几年居首位,现已接近2万亿元,食品科技进步与产业发展在国民经济发展中越来越发挥举足轻重的作用。目前全国约有200所高校办有食品专业,每年招收学生2万多人,食品专业的教育教学在一定程度上关系到我国食品工业的健康和可持续发展,编写一套反映当今科技发展现状、符合创新创业型人才培养要求的食品专业系列教材,是我们

所有编者的愿望,也是我们义不容辞的责任和义务。

愿我们的国家明天更美好,愿我们的食品工业发展更健康,愿我们在着力创建的和谐社会中享用的食品更安全。让我们所有编写和阅读本系列教材的同仁们共同为此尽绵薄之力!

张 灏

2006年8月3日晚于无锡

# 前 言

食品是人类赖以生存的物质基础。随着人们生活水平的提高,对食品的要求已从温饱型向健康型、功能型转化,有关食品中有毒物质的研究也随之成为了食品科学中的重要内容。但是,迄今为止,在开设食品科学专业的高校中,进行“食品毒理学”教学的不到一半。因此,编撰新版《食品毒理学》教材成了开设食品科学专业的高校所必须进行的、同时也是比较困难的工作。我们根据2005年11月在无锡召开的“普通高等教育‘十一五’国家级教材规划·高等学校食品专业系列教材”会议的精神,2006年8月在南京召开了编委会议,确定了编写大纲和编写人员,开始进行书稿的正式编写。经过近一年的编写、修订与审定,这本新版《食品毒理学》教材在2007年6月终于结稿付梓,即将在“食品毒理学”课程的教学过程中被使用,实在是一件令人欢欣鼓舞的好事。

本教材在编写过程中,采用各章内容由多位撰稿人独立写作,彼此统稿、编委二次统稿、副主编三次统稿、主编终审统稿的多次统稿方式,在集中大家智慧,体现编写特色方面,做了一些大胆有益的尝试。在编写内容上,则尽量采用国内外最新的一些研究成果,以体现学科发展的现状;为了增强实践性教学,特别将“毒理学实验基础”单列一章。这些努力的结果,还需要在实践中进行检验,其不足之处,敬请读者谅解,并提出宝贵意见,以便在再次修订中加以改正。

本教材编写人员分工为:第1章绪论由王向东、卢静编写;第2章由高金燕、高晓平编写;第3章由李开雄编写;第4章由李桂峰编写;第5章由郭军编写;第6章由苏秀榕、姜连芳编写;第7章由霍乃蕊编写;第8章由余有贵、庞美霞编写;第9章由徐丽萍编写;第10章由孙波编写;第11章由李汉臣编写,全书由李桂峰、朱红梅进行了文字、图表整理。

## 目 录

<b>1 绪论</b> .....	1
1.1 食品毒理学概述 .....	1
1.2 食品毒理学和食品安全性 .....	7
1.3 现代技术在食品毒理学中的应用 .....	9
<b>2 外源化学物质在机体内的生物转运</b> .....	13
2.1 食品中外源化学物质的来源 .....	13
2.2 生物转运 .....	15
2.3 吸收 .....	19
2.4 分布 .....	24
2.5 排泄 .....	28
<b>3 毒物在机体内的生物转化</b> .....	32
3.1 生物转化概述 .....	32
3.2 生物转化的反应类型 .....	33
3.3 影响生物转化的因素 .....	45
<b>4 毒性作用机制</b> .....	53
4.1 毒性作用基本概念 .....	53
4.2 毒性损伤的指标 .....	58
4.3 毒性作用机制 .....	66
4.4 影响毒物毒性作用的因素 .....	83
<b>5 食品毒物的一般毒性作用</b> .....	95
5.1 概述 .....	95
5.2 食品毒物的急性毒性 .....	97
5.3 蓄积毒性作用及其评价 .....	121
5.4 亚慢性和慢性毒性 .....	126
<b>6 食品毒物的生殖和发育毒性</b> .....	147
6.1 生殖毒性与发育毒性 .....	147
6.2 生殖与发育毒性实验 .....	154
6.3 发育毒性试验 .....	157
6.4 繁殖实验 .....	159
<b>7 食品毒物的致突变作用</b> .....	172
7.1 诱发突变的类型 .....	172
7.2 致突变作用机制 .....	179

7.3	突变的不良后果	192
7.4	食品毒物的致突变试验	194
<b>8</b>	<b>食品毒物的致癌作用</b>	<b>208</b>
8.1	致癌物的分类	208
8.2	致癌机制	210
8.3	致癌作用的影响因素	218
8.4	致癌试验	219
8.5	几种致癌作用试验方法	225
<b>9</b>	<b>食品中的毒性物质</b>	<b>230</b>
9.1	植物性食品中的天然毒素	230
9.2	动物性食品中的天然毒素	238
9.3	食品中的生物毒素	246
9.4	食品中的工业污染物	267
9.5	食品中的农药残留	276
9.6	食品中的兽药残留	285
9.7	食品添加剂	290
9.8	食品加工过程中形成的毒素	295
<b>10</b>	<b>食品安全性毒理学评价</b>	<b>305</b>
10.1	食品安全性毒理学评价程序	305
10.2	食品安全性毒理学评价方法	309
10.3	食品毒理学实验室操作规范	312
10.4	食品安全性的风险评价	317
10.5	转基因食品的安全性毒理学评价	318
<b>11</b>	<b>毒理学实验基础</b>	<b>327</b>
11.1	实验动物概述	327
11.2	常用实验动物的一般处理	343
11.3	毒理学试验设计	351
<b>附录</b>		<b>355</b>
附表1	霍恩(Horn)法 $LD_{50}$ 计算表(引自 GB 15193.3—2003)	355
附表2	霍恩(Horn)法 $LD_{50}$ 计算表(引自 GB 15193.3—2003)	357
<b>参考文献</b>		<b>359</b>



## 1

## 绪 论

## 学习目的与要求

1. 掌握食品毒理学的基本概念和食品安全性的概念。
2. 熟悉食品毒理学的内容、目的、任务和研究方法。
3. 了解食品毒理学的历史、现状、发展趋势、国内外食品安全概况和食品毒理学现代技术的应用。

## 1.1 食品毒理学概述

食品是人类生存和发展必不可少的物质基础。随着社会的迅速发展和人民生活水平的提高,各种新技术、新工艺、新资源加工的食品不断涌现,人们对更富营养、更安全的食品的需求也比以前更为迫切。但不容忽视的是,近年来世界各国的环境污染日趋严重,各种工业、农业及生活污染物对大气、土壤、水源的污染日渐加剧,使得进入食品中的各种有毒及致癌、致畸物质大量增加,世界范围内重大食品安全事件时有发生。据世界卫生组织(WHO)2002年的统计,全球每年发生食源性疾病病例高达40亿~60亿,其中,仅美国每年就约有8100万人患食源性疾病,5000人死亡,在食源性疾病上的花费达数十亿美元。因此,食品安全问题已成为世界关注的焦点,保障食品的安全性是食品行业最主要的任务之一。食品毒理学是一门与食品安全密切相关的应用科学,在社会可持续发展中起着日益重要的作用。

## 1.1.1 食品毒理学的基本概念

食品毒理学(food toxicology)是研究食品中外源化学物的性质、来源与形成,以及它们的不良作用与机制,并确定这些物质的安全限量和评定食品的安全性的科学。其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致毒作用和机理,检验和评价食品(包括食品添加剂)的安全性或安全范围,为食品安全性评估和监控提供理论依据,从而保障人类的健康。

毒理学(toxicology)一词是由希腊文“toxikon”和“logos”两词演变组合而来的,原意是描述毒物的科学。它是从生物医学角度研究化学物质对生物机体的损害作用及其机制的科学,但近年来,随着客观的需要,毒理学的研究范围已扩大到各种有害因素如放射性、微波等物理因素以及生物因素等对机体的损害作用及其机制,不只限于化学物质。卫生毒理学(health toxicology)属于预防医学的范畴,是毒理学的一个分支学科,包括环境毒理学、工业毒理学、食品毒理学、农药毒理学、放射毒理学等。可见,食品毒理学属于预防医学的范畴,

是卫生毒理学的一个分支学科,是毒理学的基础知识和研究方法在食品科学中的应用,是现代食品卫生学的一个重要组成部分。食品毒理学是一门综合性边缘学科,需要分析化学、现代生物学、生物化学、病理学、遗传学、免疫学及流行病学的知识与技能,同时应用实验研究、临床研究和现场调查等研究方法,从各方面认识和深入研究各种致毒作用的本质,其研究成果为确定食品外源化学物合理的安全接触界限、制定有效的防治方法、预防化学物对人类的危害提供理论依据。

食品毒理学的研究对象是食品中的外源化学物。外源化学物(xenobiotics)是在人类生活的外界环境中存在,可能与机体接触并进入机体,在体内呈现一定的生物学作用的一些化学物质,又称为“外源生物活性物质”。食品中除了含有人体必需的营养物外,也可能含有身体非必需的甚至有害的生物性或化学性物质,这些物质总称为外源化学物。它既包括在食品生产、加工中人类使用的物质,如农药、除草剂、食品添加剂、各种环境污染物、动物用抗生素等,也包括食物本身生长中存在的物质,如动物毒素、植物毒素。有些外源化学物如蔬菜水果上残留的农药是有一定毒性的;有些则毒性很小,通常是不能称为“毒物”的,如食用色素;还有些不仅无害,还有可能具有潜在的有益的作用,如大蒜氨酸(alin)。所以,不应把外源化学物统统认为是对健康有害的。毒性是很复杂的生物学现象,取决于多种因素。对食品中外源化学物来说,毒性的大小在很大程度上取决于摄入的剂量。某种物质在正常的食用方式与用量情况下,长期食用不产生毒性,可认为是安全的,但是安全是有条件的、相对的。

与外源化学物相对的概念是内源化学物,是指机体内原已存在的和代谢过程中所形成的产物或中间产物。

### 1.1.2 食品毒理学的研究内容

食品毒理学研究的是食品中的外源化学物及其与机体相互作用的一般规律,检验并评价食品的安全性,并对食品中的外源化学物进行安全限量,制定相应的卫生标准。其概念和研究内容随着毒理学、卫生毒理学及其他交叉学科的发展而不断发展,具体来说主要包括以下几个方面。

1. 食品中的外源化学物的性质、来源和分类 食品中的外源化学物的理化性质包括溶解度、解离度、旋光度等。食品中外源化学物根据其来源分为四大类:天然物、衍生物、污染物、添加剂。天然物是动、植物本身存在的;衍生物是食物在贮存和加工烹调过程中产生的;污染物和添加剂都属于外来的。

2. 食品毒理学的基本概念和外源化学物与机体相互作用的一般规律 包括毒性、毒物、毒作用、剂量、损害作用、非损害作用、靶器官、毒效应谱等基本概念。外源化学物进入机体的途径、机体对外源化学物的处置(吸收、分布、代谢、排泄)、外源化学物对机体的毒性作用和机制、毒性作用的影响因素等。

3. 外源化学物对机体毒性作用的评定方法 包括毒理学试验,如急性、亚急性和慢性毒性动物试验、代谢试验、蓄积毒性试验、致畸试验、致突变试验、致癌试验和迟发神经毒性试验等,个体观察和流行病学调查。

4. 食品中的外源化学物在体内的代谢过程、对机体的损害作用及机理 各种有代表性的主要外源化学物(动植物食品中天然毒素、生物毒素、食品工业中的污染物、农药残留、食

品添加剂、食品加工过程中的有毒产物)在机体的代谢过程和对机体毒性危害及其机理。

5. 食品安全的含义和相关内容 食品安全的概念、食品外源化学物毒理学安全性评价程序、危险度评价的概念和内容。

### 1.1.3 食品毒理学研究方法

一切学科的发展都与新概念的形成与新方法的应用有密切关系,食品毒理学借鉴了毒理学和生物化学、细胞病理学、细胞生物学、分子生物学等边缘学科的新方法而获得了较大的发展。从方法学来说,毒理学的研究方法可分为两大类:一是微观方法,它使人们能够从细胞水平甚至分子水平观察到多方面毒作用现象,其中包括一些极微小的毒作用表现;另一类方法是宏观方法,亦即研究人的整体以至于人的群体与毒物相互作用的关系,直接观察毒物对人的作用。

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)及其机理,但在人体的研究实际上难以实现。因此,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在解剖、生理和生化代谢过程等方面有很多相似之处,所以理论上动物试验的结果可以外推到人。

毒理学试验可采用整体动物,游离的动物脏器、组织、细胞进行。根据采用的方法不同,可分为体内试验(in vivo test)和体外试验(in vitro test)。毒理学还利用限定人体试验和流行病学调查直接研究外源化学物对人体和人群健康的影响(表 1-1)。

表 1-1 食品毒理学研究方法的比较

研究方法	体内试验	体外试验	个体观察	流行病学研究
优 点	可严格控制接触条件,能测定多种类型的毒作用、测定多种效应,能评价宿主特征(如性别、年龄、遗传特征等和其他调控因素等)的作用	多用于外源化学物对机体急性毒作用的初步筛检,可进行某些深入的研究(如机制、代谢),影响因素少,易于控制,人力物力花费较少	能规定限定的暴露条件,能直接在人群中测定毒效应,能测定效应的强度	暴露条件真实,在各化学物之间可发生相互作用,直接测定对人群的毒作用,能表示全部人的敏感性
缺 点	影响因素较多,难以进行代谢和机制研究,动物暴露与人暴露相关的不确定性	缺乏整体毒物动力学过程,不能全面反映毒作用,不能作为毒性评价和危险性评价的最后依据,难以观察慢性毒作用	耗资多,限于较低浓度、较短时间、较少量的人群(一般少于 50 人)、暂时、微小、可逆的毒效应的暴露,一般不适于研究最敏感的人群	耗资、耗时多(多为回顾性),无健康保护,干扰因素多,难以明确暴露条件,有混杂暴露问题,测定的毒效应不深入

1. 体内试验 也称为整体动物试验。可严格控制接触条件,测定多种类型的毒作用。试验对象采用哺乳动物,例如大鼠、小鼠、豚鼠、家兔、仓鼠(hamster)、狗和猴等。在特殊需要情况下,也采用鱼类或其他水生生物、鸟类、昆虫等。检测外源化学物的一般毒性,多用整体动物进行,例如急性毒性试验、亚急性毒性试验、亚慢性毒性试验和慢性毒性试验等。哺乳动物体内试验是毒理学的基本研究方法,其结果原则上可外推到人。但体内试验影响因

素较多,难以进行代谢和机制研究。

2. 体外试验 利用游离器官、培养的细胞或细胞器进行研究,多用于外源化学物对机体急性毒作用的初步筛检、作用机制和代谢转化过程的深入观察研究。体外试验系统缺乏整体毒物动力学过程,并且难以研究外源化学物的慢性毒作用。

(1) 游离器官:利用器官灌注技术将特定的液体通过血管流经某一离体的脏器(肝脏、肾脏、肺、脑等),借此可使离体脏器在一定时间内保持生活状态,与受试化学物接触,观察在该脏器出现有害作用,以及受试化学物在该脏器中的代谢情况。

(2) 细胞:利用从动物或人的脏器新分离的细胞(原代细胞,primary cell)或经传代培养的细胞如细胞株(cell strain)及细胞系(cell line)。

(3) 细胞器(organelle):将细胞制作匀浆,进一步离心分离成为不同的细胞器或组分,例如线粒体、微粒体等,用于试验。

体内试验和体外试验各有其优点和局限性,应主要根据试验研究目的和要求,采用最适当的方法,并且互相验证。

3. 个体观察 通过中毒事故的处理或治疗,可以直接获得关于人体的毒理学资料,这是临床毒理学的主要研究内容。有时可设计一些不损害人体健康的受控的试验,但仅限于低浓度、短时间的接触,并且毒作用应有可逆性。由于健康志愿者的毒性试验能减少由动物试验结果外推于人的不确定性,特别是一些神经毒物出现的毒性效应,如头晕、目眩、复视等需要表达的中毒症状,只有人才能真实地反映出来,所以健康志愿者的毒理学研究资料备受重视。

4. 流行病学研究 将动物试验的结果进一步在人群调查中验证,可以从人群的直接观察中取得动物试验所不能获得的资料。其优点是接触条件真实,观察对象包括全部个体,可获得制订和修订卫生标准的资料,以及制定预防措施的依据。利用流行病学方法不仅可以研究已知环境因素(外源化学物)对人群健康的影响(从因到果),而且还可对已知疾病的环境病因进行探索(从果到因)。但流行病学研究干扰因素多,测定的毒效应还不够深入,有关的生物学标志还有待于发展。

最后,我们还必须将体内和体外试验的结果外推到人,并与人体观察和流行病学研究的结果综合起来,以对所研究的外源化学物进行危险度评价。

#### 1.1.4 食品毒理学的历史和现状

食品毒理学是毒理学的一个分支,其整个发展过程即是人类起源和文明史的发展过程,是随着毒理学及边缘学科的发展而发展的。

##### (一) 古代人类对毒物和毒性的认识

远古时代,人类在获取食物的过程中,常因误食有毒的动植物而引起中毒,如我国古籍《淮南子》的《修务训》中记载:“神农尝百草,一日而遇七十毒”。经过长期的实践,古人逐渐学会了辨认毒物和非毒物,并将毒物作为他们狩猎、战争和谋杀的工具。我国的古代医药文献,以及埃及、古罗马、古希腊等古文明中都有有毒植物、矿物的记载,如《周礼·天官》称胆矾、丹砂、雄黄、兽石和磁石为“五毒”。公元前4世纪古罗马人把毒物作为杀人工具。公元前3000年,我们的祖先将涂了毒乌头汁的箭(矛)作为狩猎的工具。古人在长期的生活经验的基础上,逐渐形成了一些有关饮食卫生和安全的禁忌,如2500年前的孔子就曾对他的学生讲授过著名的“五不食”原则:“鱼馁而肉败,不食。色恶,不食。臭恶,不食。失饪,不食。

不时,不食。”这是文献中有关饮食安全的最早描述。当然,限于当时的年代,人类对客观世界的认识有很多局限性,所选择摄取的食物有些不仅不是人体所需要的,有时反而是有害的,如古代的炼丹术,追求长生不老的许多帝王就因食用丹药而发生慢性重金属中毒而死亡。公元前370—公元前286年,Theophrastus出版了《理论植物学》和《植物学史》,被认为是食品毒理学的奠基人。

## (二) 近代食品毒理学的发展

在1000多年前,我们的祖先就对动植物、矿物中的毒物、毒性作用、测试方法和预防对策等有比较详细的观察,并用于实践。我国古代第一部药学专著《神农本草经》记载了植物药、动物药、矿物药共计365种,分为上、中、下三品,并认识到药物具有毒副作用,且毒副作用与服药疗程及剂量有关系:上品“多服、久服不伤人”;中品“无毒、有毒斟酌为宜”;下品“多毒,不可久服”。隋巢元方的《诸病源候论》中把蛇毒、蜂毒、蝎毒等作为致病(中毒)原因,并掌握了有毒气体的产生、浓度变化、检测和预防的规律及方法。宋代宋慈著的《洗冤集录》较早地提出了如何进行解毒和毒物鉴定的方法,他被认为是法医学的鼻祖。明李时珍在《本草纲目》中不仅对许多毒物都有记载,而且对铅中毒的危害作了详尽的描述。明宋应星的《天工开物》记载了职业性汞中毒及其预防的方法。西方近代毒理学的研究始于16世纪,最值得一提的是瑞士科学家Paracelsus(1493—1541),他提出了剂量的概念,认为所有的物质都是有毒的,药物和毒物的区别就在于剂量的不同,这对毒理学的发展有划时代的意义。随着欧洲资本主义工业生产的发展,工人因生产劳动环境的恶化发生了各种职业中毒,学者们由此对职业中毒研究,大大促进了毒理学的发展。此时期西班牙学者Orfila(1787—1853)出版了第一部毒理学专著而被认为是现代毒理学的奠基人。此后,食品毒理学就依附于现代毒理学的发展而迅速发展起来,并在理论和实验上都取得了许多进展。

## (三) 食品毒理学的现状

进入20世纪以后,特别是进入世纪之交的90年代以来,工业、农业等以前所未有的速度迅速发展。一方面,各类添加剂在食品工业中广泛使用,农药、兽药在农牧业生产中大量应用,工矿、交通、城镇“三废”对环境及食品的污染日益严重,农产品和加工食品中含有毒有害化学物质的问题越来越突出。另一方面,食品流通规模和范围日益扩大,使人类社会的发展给食品安全性带来的影响越来越严重。并且随着化学检测手段及其精度不断提高及人类对自身生存和发展意识的增强,人们对食品安全问题的关注达到了前所未有的高度。人类食物中毒性物质的种类、数量及其对人类健康的长远影响都远较以往严重,这一期间出现了新的致病微生物引起的食物中毒,滥用农药、兽药、抗生素、激素类物质的副作用,食品的核素污染,疯牛病、口蹄疫、二噁英、SARS、禽流感等影响比较大的食品安全事件。

世界卫生组织(WHO)、世界粮农组织(FAO)和美国食品药品监督管理局(FDA)是现代食品毒理学的先驱。20世纪70年代,这些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,并成立了有关食品卫生方面的机构。

鉴于人们对食品安全的重视和食品毒理学的重要地位,食品毒理学的研究取得了很大进展。国外尤其是欧美等发达国家,对食品毒理学的研究起步较早,其食品毒理学理论与实验研究水平都较高,其法律法规也较完善。自20世纪初叶以来,美国、法国、德国等一些国家开始了医疗卫生方面的专门立法,陆续制定和颁布了关于有毒化学品的管理法规。如美国在1906年食品与药物法的基础上,于1938年由国会通过了新的联邦食品、药物和化妆品

法,1947年通过了联邦杀虫剂、杀菌剂、杀鼠剂法,两法以后又陆续做过多次修正,至今仍为美国保障食品安全的主要联邦法律。国际食品法典委员会(CAC)自1963年成立以来,已经制定了8000个左右的食品标准。至此,尽管食品安全性标准制定工作还有亟待解决的问题,但食品安全管理开始走上有序的轨道。

我国食品毒理学研究开始于20世纪50年代,并于60年代对木薯毒性、农药残留毒性、粮食熏蒸剂及白酒中甲醇毒性等进行了食品安全性毒理学评价,从而制定了相应的标准,但此后一段时间进展缓慢甚至停滞不前,直到80年代才有了迅速的发展。1980年中国食品添加剂标准化技术委员会首次提出制定毒性评价问题,并列入国家规划。1981年有关食品毒理学的基础理论被写入营养与食品卫生学的篇章,在医药院校中开设毒理专业课程,从此,食品毒理学迅速地成长并发展起来。我国于1982年制定了《中华人民共和国食品卫生法》,于1994和1995年又分别正式颁布和实施了《食品安全性毒理学评价程序和方法》及《食品卫生法》,目前两法已经成为最具法律效力的食品法规。

虽然我国食品毒理学的研究近年来取得了一定的进展,但与国际上毒理学理论和技术水平比,仍有相当大的差距,如二噁英的毒性研究,无论是理论研究,还是食物、环境和人体样品的检测,均为空白。目前制定的食品卫生标准474个,无论数量还是范围上都与国际标准有很大的差距,我国食品国家标准只有40%左右等同或采用了国际标准,多数食品的质量标准低于国际标准和发达国家的食品标准。

### 1.1.5 食品毒理学的任务和发展趋势

随着对食品营养素,特别是非营养性外源化学物及其对人体功能和健康影响的深入研究,人们对食品的认识也发生了根本性变化。

1. 食品中除了营养素外还含有对人体健康有益的非营养性外源化学物。如,姜含有的姜黄素在体内有抗诱变抗致癌作用;大蒜素能拮抗某些促癌剂对细胞间隙通讯的抑制和氧自由基的损害。

2. 食品中有害物质在体内的损害作用还受食物中其他成分的影响,最终结果可以是消除、减弱或加强其损害作用。

3. 外源化学物对营养素吸收与代谢有影响,同时身体营养状态可以影响外源化学物的毒效应。例如,饮浓茶干扰食物中铁和钙的吸收;核黄素缺乏的大鼠体内苯并芘与DNA结合增加,补充核黄素时降低。

4. 一种化合物透过肠黏膜屏障达到黏膜固有层的细胞间隙内(由此进入毛细血管或淋巴管内)才算吸收。食品中营养素和外源化学物在肠道内的吸收、代谢、降解受肠道微生态环境影响。

5. 食品在加工烹调过程中可能产生有害物质。例如,西式煎牛排和煎炸鱼块烹调时产生多种致突变、致癌杂环胺类;腌制的酸白菜中的大量硝酸盐在胃内可被亚硝基化,可能与原发性胃癌发病有关。

6. 食品含有的成分超过20万种之多,一杯茶有几百种成分,还要加上添加剂、污染物、衍生物(还可能有微生物、寄生虫……),我们食入的食品是非常复杂的混合物,因此对食品安全性的考察是很复杂的。

7. 对某个特定物质来说,天然存在的与人工合成的毒性是相等的,它们应该有统一的

纯度标准,化学分析不能区别某个物质的来源是两者中的某一个。因此,FAO/WHO早在1973年就明确提出:天然物质也要制定ADI和规定用量。

学习食品毒理学的任务是研究食品中外源化学物的分布、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;研究外源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;研究食品中外源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,从而确保人类的健康。

食品毒理学是诸多学科的交叉,涉及广泛的学科领域,且相互渗透。因而食品毒理学的研究不可避免地借鉴了其他边缘学科(如生物化学、生物物理学、遗传学、细胞生物学、解剖学和分子生物学等)的先进技术和手段,并随着这些边缘学科的发展而发展,而且反过来也促进了边缘学科的发展。例如,微粒体混合功能氧化酶的发现大大推进了对外源化学物代谢转化的研究,反之其又推动了其同工酶的发现。随着现代分析技术和研究方法的超速发展,食品毒理学的研究理论、技术、评价过程和相关管理系统正发生着革命性的变化,未来食品毒理学的研究方法和手段必然更为先进有效,某些复杂的整体试验必将逐渐为体外试验或数学模型所代替,其研究水平将愈来愈精细,检测能力将会有更大的提高,其监督管理也会进一步完善,最终形成具有传统和现代相结合、宏观和微观相结合、整体和局部相结合、定性研究和定量研究相结合、多种研究方法相结合、分析和综合相结合、现象和机制相结合等特点的交叉学科体系。

## 1.2 食品毒理学和食品安全性

### 1.2.1 食品安全性的概念

食品的生产、加工、运输和使用的各个环节中有很多因素,如微生物、寄生虫、生物毒素、农药残留、重金属离子、食品添加剂、包装材料释出物、放射性核素、食品中营养素比例不当或数量不够、烹饪不当、掺杂制假等等,都会影响食品的安全性。关于食品的安全性,至今尚缺乏一个明确的、统一的定义。1984年,世界卫生组织(WHO)在《食品安全在卫生和发展中的作用》的文件中,曾把“食品安全”认为是“食品卫生”的同义语,将其定义为:“生产、加工、储存、分配和制作食品过程中确保食品安全可靠,有益于健康并且适合人消费的种种必要条件和措施”。1996年,WHO在《加强国家级食品安全性计划指南》中则把食品安全性与食品卫生作为两个概念加以区别。其中,食品安全性被解释为“对食品按其原定用途进行制作和食用时不会使消费者受害的一种担保”,食品卫生则指“为确保食品安全性和适用性在食物链的所有阶段必须采取的一切条件和措施”。目前,食品安全性是指“在规定的使用方式和用量的条件下长期食用,对食用者不产生不良反应的实际把握”。

食品安全性与毒性密切相关。一种化学物质对机体健康引起有害作用的能力称为该物质的毒性(toxicity)。毒性较高的物质,只要相对较小的剂量即可对机体造成一定的损害;而毒性较低的物质,需要较大的剂量才呈现毒性。但是一个物质的“有毒”与“无毒”,毒性的大小也是相对的,关键是此种物质与机体接触的量(接触、暴露和染毒有相同的含义)。在一定意义上,只要达到一定的剂量,任何物质对机体都具有毒性。评价一种食品成分是否安全,并不仅仅决定于其内在的固有毒性,而要看其是否造成实际的伤害。事实上,随着分析

技术的进步,已发现在越来越多的食品中,特别是天然食品中,含有多种微量的有毒成分,但这些有毒成分并不一定造成危害。

### 1.2.2 食品毒理学与食品安全性

食品毒理学是食品安全性的基础。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对食用者的毒作用和机理,检验和评价食品(包括食品添加剂)的安全性或安全范围,从而确保人类的健康。利用规定的毒理学程序和方法评价食品中外源化学物对机体的毒性和潜在的危害,并外推在通常条件下接触化学物对人体和人群的健康是否安全的过程,就是食品毒理学的安全性评价(safety evaluation)过程,它通过由动物试验获得的数据来推算人的一些限量标准。但到了20世纪50年代末,人们发现某些物质,如致癌物不能用安全性评价的方法制定限量标准,于是提出了危险度评价(risk assessment)的方法和“可接受的危险度”的概念。危险度(risk)也称为危险性或风险度,系指在特定的接触条件下终生接触某环境因素引起个体或群体产生有害效应(损伤、疾病或死亡)的预期频率。危险度可分为归因危险度和相对危险度。归因危险度是指人群接触某因素而发生有害效应的可能频率。如归因危险度为0.01,表示100个接触者中可能有1人发生有害效应,归因危险度为 $10^{-6}$ ,表示100万个接触者中可能有1人发生有害效应。相对危险度是指接触组与对照组的危险度的比值。如相对危险度为2.5,表示接触组发生有害效应的危险度是对照组(非接触组)的2.5倍。对接触外源化学物的危险度进行估计,即危险度评价(risk assessment),是毒理学的重要内容。

### 1.2.3 国内外食品安全概况

尽管现有科学技术的发展已达到了相当高的水平,但在保证食品安全的问题上,食源性疾病仍然是一个困扰世界的问题。目前的调查数据表明,与其他任何一类疾病相比,由致病微生物和其他有毒、有害因素引起的食物中毒和其他食源性疾病是危害最大的一类。据美国疾病控制中心统计和分析,美国每年有约30%的人患食源性疾病,而发展中国家的食源性疾病发病率更是难以统计。据世界卫生组织估计,全世界每分钟就会有10名儿童死于腹泻病,加上其他的食源性疾病,如霍乱、伤寒和寄生虫病、化学毒物等,在全世界范围内受到食源性疾病侵害的人数更多得令人震惊。

食品安全不仅涉及消费者的健康,还关系到一个国家经济的正常发展,关系到社会的稳定和政府的威望,特别是近年来国际上发生的疯牛病、二噁英等重大食品安全事件,使公众对食品安全的重视程度提高到了一个前所未有的水平。由于经济发展、食品贸易及流通的全球化,新技术、新研究成果的应用和推广,任何一个食品安全问题都容易造成国际化。但由于地区之间和各国经济与技术发展的不平衡,各国在一定时间内所面对的主要食品安全问题也不尽相同。随着社会、经济和技术的发展以及人类对健康要求的提高,重新评估人类所面临的食品安全问题,并及时采取相应对策,是各国政府都在积极努力解决的课题。

近年来,我国的食品安全工作取得了一些成绩:①根据世界卫生组织和联合国粮农组织1989年对世界各国食品安全监管情况的评价,全世界10%的国家尚缺乏有效和系统的食品卫生法规、标准体系,而我国早在1983年就制定了《中华人民共和国食品卫生法(试行)》,及其他食品相关法规、标准和行政执法体系。目前,我国卫生系统有10万人的食品卫生监



督执法队伍,20 万人的检验和技术支持队伍,从事着大量的食品卫生监督和检验检测工作。② 危害人民生命安全的霍乱、伤寒、痢疾等食源性传染病和食物中毒已经得到有效控制。③ 食物中毒事件发生数量和涉及人数总体呈下降趋势。④ 食品卫生抽检监测合格率逐年升高。总之,我国食品卫生总体状况是在向好的方向发展。可以说,我国已经建立了与现阶段生产力发展水平相一致、符合我国国情的食品卫生监督管理体制,食品卫生状况与发达国家的差距正在不断缩小。但不容忽视的是,我们缺乏食品安全的系统监测与评价背景资料,关键检测技术和设备与发达国家仍有较大差距,至今仍尚未全面采用与国际接轨的危险性评估技术和控制技术,在新技术、新工艺、新资源加工食品的安全性评估,法律、法规和标准的建设方面与国外存在差距。另外,我国是农药生产和使用大国,农药年产量已超过 100 万吨,是发达国家使用量的 2~5 倍,并且由于我国经济技术水平仍较落后,科学规范用药远未普及,在食品生产过程中化肥、农药、兽药、添加剂的使用不当,加工技术和工艺不合理、设备陈旧落后等经常会导致食品中有害物质残留超标,因而发生食物中毒、瘦肉精中毒、“红心鸭蛋”、“八宝鱼”等食品安全事件,使我国食品安全工作面临重大挑战。

### 1.3 现代技术在食品毒理学中的应用

近十几年来,随着生物化学、遗传学、细胞生物学和分子生物学等交叉学科的发展,一些先进的理论和技术被引入毒理学中,给毒理学的研究提供了新的思路和研究工具,使毒理学研究从经典的整体器官水平向细胞和分子水平飞跃。特别是 PCR 技术、基因差异分析技术、转基因技术、基因芯片技术等分子生物学新技术的建立和引入,大大提高了毒理学研究的整体水平。美国科学家 Marshall 于 1993 年在 *Science* 杂志上发表的题为“毒理学进入分子水平”的专题文章,标志着分子毒理学时代的到来。

#### 1.3.1 PCR 技术

PCR(polymerase chain reaction)技术即聚合酶链反应技术,又称无细胞克隆技术(“free bacteria” cloning technique),是一种对特定的 DNA 片段在体外进行快速扩增的新方法。

##### (一) PCR-单链构象多态性分析技术

PCR-单链构象多态性分析(PCR-single-strand conformation polymorphism, PCR-SSCP)是用于基因分析和检测的方法之一。原理是单链 DNA 分子在变性的聚丙烯酰胺电泳(PAGE)中电泳迁移率随其构象的变化而改变,而单链 DNA 分子的构象变化既可由 DNA 多态性引起,又可由基因突变引起,因而可根据电泳迁移率判断 DNA 的多态性或基因有无突变,亦即根据泳动率的差异而将变异 DNA 与“正常”DNA 进行比较并加以区别,但该技术不能确定基因变异的类型和部位。

##### (二) 免疫 PCR

免疫 PCR(immune PCR)是利用抗体与 DNA 特异性结合来检测抗原,把抗原-抗体反应与 PCR 联合应用而建立的一种抗原检测系统。它的原理是采用一个具有同时与 DNA 和抗体分子特异结合能力的中介分子,其一端与作为标记物的 DNA 连接,另一端与抗原-抗体复合物连接,形成一个特殊的抗原-抗体-DNA 连接物。作为标记物的 DNA 分子可用 PCR 扩增,如存在特异的 PCR 产物即表明作为标记物的 DNA 分子已特异地与抗原-抗体复合物