



普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

供食品卫生与营养学专业使用

食品毒理学

主编 张立实 李宁



科学出版社

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校规划教材
供食品卫生与营养学专业使用

食品毒理学

主 编 张立实 李 宁

副主编 徐培渝 徐海滨

编 委 (按姓氏笔画排序)

于 燕 西安交通大学

王金勇 大理大学

帅 怡 上海市疾病预防控制中心

李 宁 国家食品安全风险

张 波 北京联合大学

评估中心

张立实 四川大学

张青碧 西南医科大学

陈锦瑶 四川大学

罗 鹏 贵州医科大学

单毓娟 哈尔滨工业大学

赵 艳 哈尔滨医科大学

姚 平 华中科技大学

徐海滨 国家食品安全风险

徐培渝 四川大学

评估中心

黄毅娜 四川大学

戴秋萍 同济大学

编写秘书 陈锦瑶 霍 娇 四川大学

科学出版社

北 京

内 容 简 介

食品毒理学是毒理学的重要分支学科之一,是保障食品安全的基础。由于食品的重要性、特殊性、化学复杂性及低剂量长期经口暴露量等原因,使食品毒理学明显有别于毒理学的其他分支学科。本书是我国高等院校“食品卫生与营养学”本科专业系列教材之一,共十六章,重点介绍了毒理学与食品毒理学的基本概念、研究与评价方法;食品中天然有毒有害物质和化学污染物的毒性及其预防控制措施;能量与营养素过量对健康的不良影响及其评价;食品安全风险分析与风险评估等内容。

本书不仅可作为食品卫生与营养学、食品科学与工程类本科专业教材,对其他营养与食品安全相关专业的本科生、研究生以及相关专业人员也有较大的参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

食品毒理学 / 张立实, 李宁主编. —北京: 科学出版社, 2017.2
普通高等教育“十三五”规划教材·全国高等医药院校规划教材
ISBN 978-7-03-050988-8

I. ①食… II. ①张… ②李… 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(2016)第 296238 号

责任编辑: 李国红 周 园 / 责任校对: 刘亚琦

责任印制: 赵 博 / 封面设计: 范 唯

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>

北京市密东印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 2 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2017 年 2 月第一次印刷 印张: 25

字数: 590 000

定价: 69.80 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

普通高等教育“十三五”规划教材
全国高等医药院校规划教材

食品卫生与营养学专家委员会

- 主任委员** 张立实 四川大学华西公共卫生学院
- 副主任委员** (按姓氏笔画排序)
- 刘烈刚 华中科技大学同济医学院
- 胡华强 中国科技出版传媒股份有限公司
- 凌文华 中山大学
- 糜漫天 第三军医大学
- 委 员** (按姓氏笔画排序)
- 于 燕 西安交通大学
- 马玉霞 河北医科大学
- 王 玉 兰州大学
- 毛丽梅 南方医科大学
- 厉曙光 复旦大学
- 吕全军 郑州大学
- 孙桂菊 东南大学
- 孙晓红 贵州医科大学
- 李 云 四川大学华西公共卫生学院
- 肖 荣 首都医科大学
- 汪之瑛 南京医科大学
- 张玉梅 北京大学
- 赵秀娟 哈尔滨医科大学
- 贾 红 西南医科大学
- 殷建忠 昆明医科大学
- 曾 果 四川大学华西公共卫生学院
- 蔡美琴 上海交通大学医学院

序

食品毒理学是应用毒理学的基本原则与方法，研究食品中可能含有（包括天然存在、污染和食品加工烹调过程中产生）的有毒有害物质（如化学污染物、放射性核素、微生物毒素、食品天然有害成分等）的性质、来源与形成、对人体健康的不良影响及其作用机制的学科。食品毒理学是保障食品安全的基础，只有在全面、充分和可靠的食品毒理学研究、安全性评价和风险评估的基础上，才能制定科学合理的措施以控制食品中有毒有害物质的水平，预防其可能对人体产生的危害，保障食品安全和食用者健康。

食品毒理学是毒理学的重要分支学科之一，但食品毒理学在许多方面不同于毒理学的其他分支。这主要是由于食品的特殊性与重要性（食物是维持生命所必需）、化学复杂性（食品中各种各样的营养素、天然活性成分和污染物的综合作用）、暴露途径和暴露量（低剂量长期经口摄入）等因素所致。因此，现代食品毒理学需要借助化学和生物化学、分子生物学、遗传学、统计学与流行病学等相关领域的知识和技术，开展食品中有毒有害物质的检测和对人体的毒性及其作用机制研究，不良健康效应的生物标志物研究与健康风险评估，食品新资源/新原料、转基因食品、强化食品、保健（功能）食品、食品包装材料和食品加工新技术、新工艺、新方法的安全性评价，营养素过量和植物化学物的毒性评价与风险评估等食品安全相关工作。在毒理学研究所获得的信息资料基础上，科学合理地制订相应的风险管理措施，包括制订有关限量标准和防控措施等。

由四川大学张立实教授和国家食品安全风险评估中心李宁研究员联合主编的《食品毒理学》是我国高等院校“食品卫生与营养学”本科专业系列教材之一。其内容涵盖了毒理学与食品毒理学的基本概念、研究与评价方法，食品中天然有毒有害物质和化学污染物的毒性及其预防控制措施，能量与营养素过量对健康的不良影响及其评价，食品安全风险分析与风险评估等各个方面。该教材的主编、副主编和编委在食品毒理学研究与评价领域有较高的学术水平和丰富的实际工作经验，相信此教材不仅可作为该专业本科生的教学用书，而且对相关专业的本科生、研究生以及从事食品毒理和食品安全相关工作的专业人员也应有较大的参考价值。

中国工程院院士

2016年11月2日

目 录

第一章 绪论	1	二、生物转化酶	26
第一节 食品毒理学概述	1	三、生物转化反应类型	27
一、食品毒理学的基本概念	1	四、代谢酶对生物转化的影响	36
二、食品毒理学的主要研究内容	2	第三章 食品中外源化学物的毒性及其评价	40
三、食品毒理学的主要研究方法	3	第一节 食品中外源化学物的毒性	40
第二节 食品毒理学与食品安全	4	一、毒物、毒性及毒作用	40
一、食品污染物和天然有毒有害成分对人体健康的危害及其作用机制研究	4	二、外源化学物作用于人体的毒效应谱	44
二、食源性疾病的病因与发病机制研究	5	第二节 影响外源化合物毒作用的因素	46
三、食品安全突发事件调查处理	5	一、化学物因素	46
四、食品安全标准制定/修订	6	二、机体因素	49
五、食品生产和加工过程的食品安全质量控制	6	三、环境因素	53
六、食品新原料、食品添加剂、食品包装材料、保健食品、转基因食品安全性评价	6	四、动物饲养条件	54
第三节 食品毒理学的历史、现状与发展趋势	7	五、暴露因素	54
一、食品毒理学的历史与现状	7	六、化学物的联合作用	55
二、食品毒理学的发展趋势	8	第三节 剂量-反应关系及评价	57
第二章 食品中外源化学物的生物转运与生物转化	12	一、剂量和暴露特征	57
第一节 食品中外源化学物在体内的生物转运	13	二、剂量-效应关系与剂量-反应关系	58
一、生物膜与生物转运	13	第四节 毒性参数和健康指导值	63
二、吸收	15	一、毒性参数	63
三、分布	18	二、健康指导值	65
四、排泄	22	第四章 常见食品化学物及其毒性	68
第二节 食品中外源化学物在体内的生物转化	24	第一节 植物性食品中的天然毒素	68
一、生物转化的意义	24	一、常见的植物性食品天然毒素	68
		二、植物性食品中天然毒素中毒原因	72
		第二节 动物性食品中的天然毒素	73
		一、常见的动物性食品天然毒素	73
		二、动物性食品中天然毒素中毒原因	74
		第三节 食品加工过程中产生的有害物质	75
		一、N-亚硝基化合物	75

二、多环芳烃化合物	76	二、根据膳食营养素供给量制定的 最高安全摄入量的缺点	122
三、杂环胺类化合物	76	三、营养素可耐受最高摄入量值制定 的风险评估法	124
四、丙烯酰胺	77	四、HOI/OSL 法	126
五、氯丙醇	78	五、营养素可耐受最高摄入量制定 的不确定系数	127
六、氨基甲酸乙酯	79	六、营养素可耐受最高摄入量制定 的发展	128
第四节 食品污染物	79	七、营养素过量的膳食评估与风险 特征描述	128
一、真菌毒素	80	附录 维生素 A 的危害识别和危害特 征描述 (UL 值制定)	130
二、有毒金属	86	第六章 食品毒理学实验与评价要点	134
三、农药残留	89	第一节 实验动物及其选择原则	134
四、兽药残留	91	一、实验动物的选择原则	134
五、持久性有机污染物	93	二、实验动物的选择方法	136
第五节 食品添加剂	95	第二节 食品毒理学实验设计	141
一、食品添加剂概述	95	一、体内毒理学试验设计	141
二、常见的食品添加剂及其毒性	98	二、体外毒理学试验设计	144
第六节 食品容器和包装材料	105	第三节 食品毒理学实验结果统计分 析与评价	145
一、塑料对食品的污染	105	一、试验结果统计分析	145
二、橡胶对食品的污染	107	二、毒理学实验结果的评价	148
三、涂料对食品的污染	108	第四节 食品毒理学实验的原则和局 限性	149
四、复合包装材料对食品的污染	109	一、食品毒理学实验的原则	149
五、其他容器包装材料对食品的污染	109	二、食品毒理学实验的局限性	150
第五章 能量与营养素过量的毒性及其 评价	112	第五节 食品毒理学实验与评价方法的 进展	151
第一节 能量与营养素过量对健康的不良 影响	112	一、食品毒理学的发展趋势	151
一、能量与宏量营养素过量	112	二、食品安全性毒理学评价的进展	153
二、脂溶性维生素过量	113	第七章 一般毒性评价	157
三、水溶性维生素过量	114	第一节 急性毒性试验	157
四、常量元素过量	115	一、急性毒性试验的目的及概念	157
五、微量元素过量	115	二、急性毒性评价的总体实验要求	158
第二节 营养素过量的不良健康效应 评价	118	三、几种常用的急性毒性试验设计 方法	161
一、概述	118		
二、营养素的体内稳态与生物标志物	119		
三、营养素不良健康效应评价的数据 收集与分析	119		
第三节 营养素可耐受最高摄入量的 制定	121		
一、营养素可耐受最高摄入量概述	121		

四、观察指标	165	六、人群肿瘤流行病学研究	216
五、数据处理及结果评价	166	第三节 哺乳动物致癌试验	216
第二节 短期、亚慢性和慢性毒性 试验	167	一、哺乳动物短期致癌试验	217
一、概述	167	二、哺乳动物长期致癌试验	217
二、研究方法	168	三、转基因动物在致癌实验中的应用	219
三、结果评价	172	第四节 营养、食品成分及肿瘤	219
第八章 遗传毒性及其评价	176	一、营养、食物与肿瘤的关系	220
第一节 遗传毒性的类型及其形成 机制	176	二、食物中主要的致癌物质或前体	223
一、基因突变	177	三、食物中的抗癌成分及作用机制	223
二、染色体畸变	178	四、肿瘤的营养防治	225
三、染色体数目异常	179	第十章 生殖发育毒性及其评价	228
四、DNA 损伤	180	第一节 生殖毒性与发育毒性	228
五、遗传毒性的形成机制及影响 因素	180	一、生殖和发育毒性的基础知识	228
六、遗传损伤的不良后果	183	二、生殖毒性及其评价	231
第二节 遗传毒性试验方法	185	三、发育毒性	235
一、常用的遗传毒性试验	185	第二节 生殖毒性试验	235
二、新发展的遗传毒性试验方法	190	一、三段生殖毒性试验	236
三、遗传毒性试验中应注意的问题	192	二、生殖发育毒性试验	240
第三节 遗传毒性试验策略及其在安 全性评价中的应用	194	第三节 繁殖毒性试验	242
一、遗传毒性与致突变性、致癌性、 致畸性的关系	194	一、繁殖毒性试验的历史	242
二、遗传毒性试验组合及其选择原则	195	二、繁殖毒性试验的分类	242
三、遗传毒性试验组合的应用	198	第四节 生殖发育毒性试验的替代 方法	246
第九章 化学致癌性及其评价	204	一、发育毒性的体内预筛试验 (C.K. 试验)	246
第一节 化学致癌机制和致癌物的机制 与分类	204	二、发育毒性检测的体外替代试验	246
一、化学致癌机制	204	三、常用的体外胚胎毒性试验方法	247
二、化学致癌物的分类	210	四、发育毒性体外筛选技术的进展	249
第二节 化学物致癌筛查的基本方法	214	第十一章 免疫毒性及其评价	253
一、定量构效关系分析	214	第一节 免疫应答的生物学基础	253
二、致突变试验	214	一、免疫系统的组成及功能	253
三、细胞恶性转化试验	215	二、免疫异常的类型	257
四、哺乳动物致癌试验	215	三、免疫应答与癌症发生的相关性	259
五、促癌剂的检测	215	第二节 免疫毒性评价方法	259
		一、免疫抑制作用的评价原则与方案	260
		二、自身免疫反应评价方法	264
		三、超敏反应评价方法	264
		四、免疫毒性检测方法技术的发展	265

第三节 食品中常见有害物质对免疫系统的影响	268	三、2003 年版	316
一、外源化合物对机体的免疫毒性的特点	268	四、2014/2015 年版	317
二、食品中常见的免疫毒性物质的种类及作用	269	五、GB15193 系列标准中试验项目的变化	317
第十二章 神经行为毒性及其评价	272	第二节 食品安全性毒理学评价程序的主要内容	319
第一节 神经毒理学的研究及评价方法	272	一、适用范围	319
一、神经毒物作用靶点	272	二、对受试物的资料要求	319
二、神经毒物的毒作用特点	274	三、食品安全性毒理学评价试验	319
三、神经毒物作用机制	275	四、评价试验的运用原则	324
四、神经毒理学研究方法	280	五、进行食品安全性评价时需要考虑的因素	326
第二节 行为毒理学的研究及评价方法	284	第三节 转基因食品的安全性评价程序与方法	327
一、行为毒理学的研究内容	284	一、转基因食品概述	327
二、行为毒理学的研究方法	286	二、转基因食品安全性评价的原则	328
第十三章 其他毒性及其评价	293	三、转基因食品安全性评价的程序和要点	328
第一节 肝毒性及其评价	293	四、转基因食品的标识和管理	331
一、肝损伤的类型及机制	293	五、转基因食品安全性评价前景与发展	332
二、肝毒性的评价方法	296	第十五章 食品安全风险分析	335
第二节 肾毒性及其评价	299	第一节 食品安全风险分析与风险评估概述	335
一、肾损伤的类型及机制	299	一、食品安全风险分析	335
二、肾毒性的评价方法	301	二、食品安全风险管理	337
第三节 心血管系统毒性及其评价	302	三、食品安全风险交流	339
一、心脏损伤的类型和机制	303	四、食品安全风险评估	342
二、血管损伤的类型和机制	305	第二节 化学性危害的风险评估	347
三、心血管毒性的评价方法	306	一、危害识别与危害特征描述	348
第四节 消化系统毒性及其评价	307	二、暴露评估	352
一、消化系统损伤的类型和机制	308	三、风险特征描述	355
二、可诱发消化系统肿瘤的化学物	310	第三节 生物性危害的风险评估	355
三、消化系统毒性的评价方法	310	一、危害识别与危害特征描述	356
四、胰腺毒性的类型和机制	312	二、暴露评估	360
第十四章 食品安全性毒理学评价程序	315	三、风险特征描述	361
第一节 我国食品安全性毒理学评价的发展	315	附录 15-1 风险交流案例：欧盟如何化解“疯牛病危机”	362
一、起步	315		
二、1994 年版	316		

附录 15-2 风险分析案例	363	三、转基因技术在食品毒理学中的	
一、相关背景	363	应用	371
二、风险评估过程	363	第三节 代谢组学	374
三、风险评估结果的意义和作用	364	一、代谢组和代谢组学	374
附录 15-3 鸡蛋中沙门氏菌风险评估	364	二、代谢组学的研究内容及策略	374
第十六章 分子生物学技术在食品毒理		三、代谢组学在食品毒理学中的应用	378
学中的应用与发展	367	第四节 生物信息学	379
第一节 生物芯片技术	367	一、生物信息学概念	379
一、生物芯片技术的概念	367	二、生物信息学的研究内容	379
二、生物芯片技术的主要类型	368	三、生物信息学在食品安全检测中的	
三、生物芯片技术在食品毒理学中		应用	381
的应用	369	第五节 其他常用技术	382
第二节 转基因技术	370	一、电泳技术	382
一、转基因技术的概念	370	二、聚合酶链反应	384
二、转基因技术的常用方法	370	三、流式细胞术	385

第一章 绪 论

学习要求

掌握：食品毒理学的基本概念；食品毒理学的主要研究方法。

熟悉：食品毒理学的主要研究内容；食品毒理学发展趋势。

了解：食品毒理学与食品安全的联系与应用。

“民以食为天，食以安为先”，饮食是人类生存和社会发展的第一需要，也是保障人类健康水平的基本条件之一。饮食不卫生、不安全，是人体健康的一大隐患，也是许多疾病发生发展的重要原因和影响因素，甚至关系到生命安全。随着我国经济迅速发展，人民生活水平不断提高，消费者在解决温饱问题后，自然对食品安全有了更高的要求，这也是社会发展进步的大势所趋。此外，随着科学进步和检测分析技术的发展，食品中有害物质的检测灵敏度越来越高、检出限越来越低，不良健康效应的评价发展也日趋完善，致使一些以往认为没有太大问题的食品也发现了新的安全隐患。加之大众的科学文化水平和健康意识不断提高，对食品安全的要求也越来越高，食品安全已成为公众、媒体和政府关注的焦点问题。

食品应具备的两个基本条件是营养与安全，即应含有人体所需要的营养素和有益成分，感官性状良好，不含有毒有害物质或其含量控制在“无健康风险”水平。按毒理学的基本概念，“有毒”和“无毒”是相对的，取决于“量”，即某种物质是“有毒”还是“无毒”，以及毒性和健康风险的大小，主要是由暴露（接触）剂量而定。实际上，即使是人体所必需的营养素，过量摄入对人体也是有害的；而非人体必需的许多污染物，在目前不能做到完全从食品中消除的情况下，只要其含量控制在一定水平之下，也不会对人体健康产生危害，即“无健康风险”。因此，如何评价和判断食品及其成分/污染物的安全性和健康风险正是食品毒理学的主要目标和研究内容。

第一节 食品毒理学概述

食品毒理学是毒理学的重要分支学科之一，也是食品安全和食品卫生学的重要组成部分。食品毒理学是食品安全的基础，只有在全面、充分和可靠的食品毒理学研究、安全性评价和风险评估的基础上，才能制定科学合理的措施以控制食品中有毒有害物质的水平，预防其可能对人体产生的危害，保障食品安全。

一、食品毒理学的基本概念

食品毒理学（food toxicology）是应用毒理学的基本原则与方法，研究食品中可能含有（包括天然存在、污染和食品加工烹调过程中产生）的有毒有害物质对人体健康的不良影

响及其作用机制的学科。通过食品毒理学评价和相关研究，可阐明食品中有毒有害物质的毒作用强度、剂量-反应和时间-反应关系、安全性和风险水平，为预防其危害提供科学依据。

食品毒理学在许多方面不同于毒理学的其他分支，这主要是由于食品的特殊性、化学复杂性、暴露途径和暴露量（低剂量长期暴露）等因素所致。现代食品毒理学借助于化学、生物学等相关领域的知识和技术，使用毒理学的原理与方法，研究食品或食品中特定物质的毒性及其作用机制，为开展食品安全风险评估，制定科学合理的预防控制措施和监管措施提供依据。

毒理学（toxicology）是研究化学物和其他有害因素对生物体造成的不良反应及其作用机制的学科。简言之，是研究“毒物”的学科，也是生物医学领域的一门重要基础学科。毒理学研究结果是风险管理（如制定人类生活/工作环境、食品和其他相关产品中有毒有害物质限量标准，制定相关健康管理政策法规等）的主要依据。

传统毒理学主要研究外源化学物（xenobiotics）与生物体的有害交互作用。外源化学物指外界环境中存在、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化学物质。外源化学物与生物体的有害交互作用包括毒物对机体的影响和不良作用（毒物效应学，简称毒效学）和机体对毒物作用的影响（毒物动力学，简称毒动学）两方面。

现代毒理学的研究对象已从单纯的外源化学物和“化学毒物”发展到营养素、植物化学物（phytochemicals）、物理因素（射线、电磁波等）、微生物及其毒素等。其研究内容也从研究狭义的“毒作用”发展到研究各种因素与生物体之间的所有交互作用（包括应激反应、低剂量兴奋效应、可逆的不良反应、潜在的有害作用等）。

毒性（toxicity）通常指化学物或其他有害因素对生物体造成有害作用的能力。毒性与物质的化学结构有关，化学物的毒性一般是不能改变的。毒效应是指由于化学物的毒性，在一定条件下引起机体健康损害的表现，如条件改变，毒效应也可能受到影响或随之改变。

中毒（poisoning）指生物体受到毒物作用而引起功能性或器质性改变后出现的疾病状态。根据病变发生的速度，中毒可分为急性中毒和慢性中毒。

毒物和非毒物之间没有严格的界限。同一种化学物，由于使用剂量和对象的不同，可能是毒物，也可能是非毒物。例如，一定量的亚硝酸盐对正常人而言是毒物，但对氰化物中毒者则是有效的解毒剂。剂量更是决定“毒物”还是“非毒物”的关键因素，如铁、铜、锌等对人体是必需微量元素，但如过量摄入，也会产生不同程度的毒性作用。广义而言，任何物质，超过一定量对生物体都可能产生有害作用，而在一定剂量以下，都可能是相对安全甚至是有益的。即“The dose makes the poison”，这已成为毒理学的名言和最基本的概念，毒理学的主要目的和研究内容也就是对毒性进行定量。

毒物对生物体的损害主要是化学性损伤，即通过改变体内的生物化学过程进而导致器质性病变。如有机磷类农药可抑制胆碱酯酶的活性，使体内乙酰胆碱超常累积，导致生物体极度兴奋，严重时导致死亡。

二、食品毒理学的主要研究内容

食品中可能存在的有毒有害物质主要包括以下几类：①动植物性食品中的天然毒素，如河豚毒素、毒蕈碱、含氰甙、秋水仙碱等；②食品贮存、加工和烹调过程中产生的有毒

有害物质，如龙葵碱、组胺、亚硝胺类化合物、苯并(a)芘和其他多环芳烃类化合物、杂环胺类化合物、氯丙醇和丙烯酰胺等；③食品添加剂/加工助剂，如防腐剂、甜味剂、合成色素、香精、抗氧化剂、保鲜剂、乳化剂等；④农用化学品，如农药、兽药、化肥等；⑤工业“三废”（废水、废气、废渣）污染物，如有毒重金属、化工毒物、持久性有机污染物（POPs）等；⑥细菌毒素、霉菌毒素和其他微生物产生的有毒代谢产物，如葡萄球菌肠毒素、肉毒梭状芽孢杆菌毒素、黄曲霉毒素和赭曲霉毒素、镰刀菌毒素、伏马菌素等；⑦放射性核素，如 ^{131}I 、 ^{90}Sr 、 ^{137}Cs 等。

食品毒理学是应用毒理学的原则与方法，研究食品中外源化学物和其他有害因素（如放射性核素引起的辐射、微生物毒素、食品天然有害成分等）的性质、来源与形成、对人体的生物学作用（不仅包括毒作用与不良作用，还包括可能的有益作用）及其作用机制，在此基础上评定食品的安全性和健康风险，并确定这些物质在食品中的安全限量的学科。换言之，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有毒有害物质对食用者的不良作用和作用机理，评价食品（包括食品添加剂和包装材料等）的安全性或安全范围，并提出相应的控制措施，从而达到确保人类健康的目的。

食品毒理学的主要研究内容包括：食品中有毒有害物质的检测；食品中有毒有害物质（包括化学物、放射性核素和生物毒素等）对人体的毒性及其作用机制研究、不良健康效应的生物标志物研究与健康风险评估；食品新资源/新原料、转基因食品、强化食品、保健（功能）食品、食品包装材料和食品加工新技术、新工艺、新方法的安全性评价；营养素过量和植物化学物的毒性评价与风险评估；在毒理学研究的基础上提出预防和控制食品中有毒有害化学物和放射性核素对人体危害的措施，包括制定有关限量标准和防控措施等。

三、食品毒理学的主要研究方法

食品毒理学的主要研究方法包括化学物构效关系研究、体外试验（*in vitro test*）、动物（体内）毒性试验（*in vivo test*）和人群调查研究，其中以动物毒性试验最为重要。结构-毒性/活性相关性研究已广泛应用于外源化学物毒性/活性的预测，可大量节省以往通过实验才能得到相关数据的财力、物力和时间，计算毒理学的发展也进一步促进了化学物构效关系研究的快速进展。体外试验可使用培养的细菌等微生物、哺乳类细胞、组织和器官等进行，也包括各种物理化学分析测试等。动物毒性试验可使用多种实验动物进行，但通常使用大鼠和小鼠等哺乳动物，并主要使用消化道（经口）染毒方式（灌胃或将受试物混入饲料、饮水中给予），其观察指标应尽量选择敏感、可靠、易于测定分析和稳定、可重复者。一般而言，对血液等生物样品进行生化检测和相关功能异常的分析与病理组织学检查是必需的，但对于食品毒理学研究而言，检测和分析在较早期出现的生化指标和功能异常往往更为重要。人群调查研究主要指运用流行病学方法，对食品或食品中的/营养素/天然活性成分/有毒有害物质的摄入与人群不良健康效应的关系进行调查分析。通过人群调查，不仅可验证体外试验和动物毒性试验的结果，而且还能得到其影响人体健康的直接资料和相关证据，为制订有关限量标准和其他预防控制措施提供更为可靠的依据。

第二节 食品毒理学与食品安全

近几十年来,全球范围内食品安全事件层出不穷,政府、公众、媒体和学术界等对食品安全重要性的关注和认识日益增加。大多数食品安全事件本质上就是由食品中的污染物(包括人为掺杂造假等)和天然有毒有害成分引起的人体急性/慢性中毒。只有搞清楚食品中各种各样的可能危害健康的物质对人体健康的危害及其作用机理,才能制定和实施针对性的预防控制措施,以减少其对健康的危害或降低其健康风险。食品毒理学正是研究食品中可能存在的有毒有害物质对人体健康的危害及其作用机制的学科,食品安全性毒理学评价是应用毒理学方法来评价食品中可能存在的有毒有害物质的毒性和安全性,而食品安全风险评估是对正常摄入食品中可能存在的有毒有害物质在一定量(即膳食暴露量)的情况下对健康的危害(即健康风险)进行全面的评价。因此,食品毒理学研究与评价是保障食品安全的前提与基础,只有在充分和可靠的食品毒理学研究与评价的基础上,才能提出和制定针对性的预防控制措施,以保障食品安全。

食品安全风险分析(risk analysis)框架是世界贸易组织(World Trade Organization, WTO)和国际食品法典委员会(Codex Alimentarius Commission, CAC)处理食品安全问题的重要技术原则。风险分析包括风险评估(risk assessment)与风险管理(risk management)和风险交流(risk communication)。风险评估是风险分析的核心和基础,是评估食品中各类危害因素造成不良健康损害的可能性和严重性的科学过程,包括危害识别(hazard identification)、危害特征描述(hazard characterization)、暴露评估(exposure assessment)和风险特征描述(risk characterization)四个步骤。

FAO/WHO食品添加剂联合专家委员会(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA)、FAO/WHO农药残留联席会议(Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues, JMPR)和FAO/WHO微生物风险评估联合专家委员会(Joint FAO/WHO Expert Meetings on Microbiological Risk Assessment, JEMRA)是评估食品安全风险的三个重要的专家组织。JECFA主要负责添加剂和污染物的评估,JMPR主要负责农药残留的评估,而JEMRA则负责微生物的风险评估。近年来,随着对风险评估重要性的认识不断增加和风险分析框架的普及,欧盟、德国、日本等先进国家和地区相继建立了专门的风险评估机构,这些机构在应用和发展风险评估方法及解决食品安全问题上发挥了重要的作用。我国也于2011年10月成立了国家食品安全风险评估中心,该中心针对我国食品安全热点和关注问题组织开展风险监测与风险评估,进行相关的专项研究,还承担风险交流和组织食品安全标准制定/修订计划等职能,在提高我国食品安全和风险评估水平,保护公众健康,加强国际合作交流等方面发挥着重要作用。

一、食品污染物和天然有毒有害成分对人体健康的危害及其作用机制研究

食品毒理学研究和食品安全风险评估方法在阐明食品污染物和天然有毒有害成分对人体健康的危害及其作用机制,评估在不同的膳食暴露条件下的健康风险等方面有重要作用,也是提出和制定/修订相应的预防控制措施(如制定食品中有毒有害物质限量标准)的

基础。许多食品污染物和天然有毒有害成分的健康危害及其作用机制,如黄曲霉毒素和赭曲霉毒素、*N*-亚硝基化合物、多环芳烃和杂环胺的致癌性与致突变性,大豆异黄酮、香豆雌酚和木酚素等植物雌激素以及玉米赤霉烯酮(真菌毒素)的内分泌干扰活性,二噁英类化合物的致癌性、致畸性和内分泌干扰活性,食品放射性污染的健康危害等,都是在大量的毒理学研究和评价试验基础上才得到阐明。而还有很多食品污染物和天然有毒有害成分对人体的危害及其作用机制、健康风险大小等还有待通过更多更深入的毒理学研究和风险评估进一步加以阐明。

二、食源性疾病的病因与发病机制研究

食源性疾病指由食物中的生物性、化学性和物理性致病因子引起的感染性或中毒性疾病,包括食物中毒、食源性肠道传染病、食源性寄生虫病、人畜共患传染病、食物过敏,以及由食物中有毒、有害物质引起的慢性中毒性疾病等。食品毒理学研究和相关分析对于阐明食源性疾病,尤其是由食源性致病因子引起的急性中毒(即食物中毒)和慢性中毒的病因与发病机制有重要作用。在化学性食物中毒(如有机磷农药、亚硝酸盐、砷中毒等)、真菌毒素中毒(如赤霉病麦中毒、霉变甘蔗中毒等)、细菌毒素中毒(如酵米面黄杆菌毒素、肉毒梭菌毒素、葡萄球菌肠毒素中毒等)、有毒动植物中毒(如河豚中毒、毒蕈中毒、木薯中毒、发芽土豆中毒等)以及慢性重金属中毒等食源性疾病的病因与发病机制研究中,许多都涉及毒理学的研究分析与评价方法。通过食品毒理学研究,可有助于确定食物中毒的致病因子从而提出科学合理的防控措施,如确定赤霉病麦中毒的主要致病因子是镰刀菌产生的单端孢霉烯族毒素,霉变甘蔗中毒的致病因子是节菱孢霉产生的3-硝基丙酸;确认水俣病实际上是慢性食源性甲基汞中毒、痛痛病是慢性食源性镉中毒;以及将小鼠毒性试验和毒素确证/中和试验用于肉毒梭菌毒素中毒的诊断/治疗(确定抗毒素血清型别)等。

三、食品安全突发事件调查处理

食品安全突发事件是指食物中毒等食源性疾病和食品污染等源于食品,对人体健康有危害或者可能有危害的突发事件,以及食品安全舆情事件。食品安全突发事件的调查处理常常需要毒理学相关的方法和技术手段。如我国的《食品安全突发事件应急预案》中的“应急检验检测”项规定,应由专业技术机构对引发食品安全突发事件的相关检品及时进行应急检验检测,专家组对检测数据进行综合分析,提交科学的检验检测报告,为制定事件调查和应急处置方案等提供技术支撑;在“事件调查”中规定,应依照依法依规、实事求是、尊重科学的原则,及时开展事件调查工作,事件调查应当准确查清事件性质和原因,分析评估事件风险和发展趋势,认定事件责任,研究提出防范整改措施和整改意见建议,并提交调查报告。食品安全事件评估应使用食品安全风险监测、评估和预警等科学手段,提出检测方案和要求,组织实施相关检测,综合分析各方检测数据,查找事故原因和评估事故发展趋势,预测事故后果,为制定现场抢救方案和采取控制措施提供参考。在以上过程中,应急检验检测常涉及毒理学快速检验和动物实验,而“准确查清事件性质和原因,分析评估事件风险和发展趋势,提出防范整改措施和整改意见建议”也需要依据相关毒理学分析,尤其

是风险评估方法所得的结果。同样，在重大食品安全舆情事件的处置过程中，毒理学监测数据的支撑和食品安全风险评估的结论常常也可起到十分重要的作用。

四、食品安全标准制定/修订

制定和严格执行食品安全标准是保障食品安全和公众健康的重要措施之一。我国《食品安全法》规定，“食品安全风险评估结果是制定、修订食品安全标准和实施食品安全监督管理的科学依据”，“食品安全标准是强制执行的标准”，“制定食品安全标准，应当以保障公众身体健康为宗旨，做到科学合理、安全可靠”，“制定食品安全国家标准，应当依据食品安全风险评估结果并充分考虑食用农产品安全风险评估结果，参照相关的国际标准和国际食品安全风险评估结果”。以法律形式明确了食品安全风险评估是制定食品安全标准的基础和前提条件，而食品安全风险评估则是基于毒理学研究（即危害识别和危害特征描述）和食物暴露评估两方面的综合分析结果。

五、食品生产和加工过程的食品安全质量控制

在整个食品生产和加工过程中，可能发生各种各样的污染，从而影响食品质量与安全。从毒理学角度来看，从食品原料或初级农产品开始就可能受到各种有毒有害物质的污染，如种植业使用的化肥和农药，养殖业使用的兽药，以及由于环境污染而造成的食品污染等。尤其是滥用农药、抗生素、生长激素和催熟剂等，可造成严重的食品（原料）污染。在食品生产加工、储存运输和销售等过程中，滥用食品添加剂或非法添加非食用物质，使用不合格的或非食品用的包装材料，以及接触食品的各种机械设备、容器和表面等，都可能对食品造成污染。又如，食品烹饪和高温加工过程中可产生多环芳烃、杂环胺、丙烯酰胺等致癌物，食品储藏不当或放置时间较长等也可产生组胺、亚硝酸盐、N-亚硝基化合物等。对这些有毒有害污染物的控制，应基于其蓄积性和生物富集性的强弱和毒性大小，尤其是“三致”（致癌、致畸、致突变）活性的大小，以及在食品生产和加工过程中的消减和变化规律（是否容易分解，或生成毒性更大的衍生物等）等，采取不同类型的针对性控制措施。因此，食品毒理学的基础资料和数据，也是食品生产和加工过程的食品安全质量控制的重要参考依据。应用食品毒理学的理论和方法，可更好地掌握食品生产和加工过程中各类污染的发生发展和变化规律，是对其进行有效控制、保证食品安全的基础。

六、食品新原料、食品添加剂、食品包装材料、保健食品、转基因食品安全性评价

按《食品安全法》和其他相关法律法规的要求，并从保障消费者健康的目的出发，对食品新原料、食品添加剂、食品包装材料、保健食品、转基因食品等“特殊食品和食品相关产品”在批准使用前，必须进行严格的安全性毒理学评价。我国《食品安全国家标准 食品安全性毒理学评价程序和方法》（GB15193.1~27）、《保健食品检验与评价技术规范》等对相关食品/产品的毒理学检验方法与评价程序作出了明确的规定。因此，此类食品/产品

的毒理学安全性评价也是食品毒理学的主要工作内容之一,对于保证其食用/使用安全性有重要作用。

以上仅列举了食品毒理学与食品安全之间关系的一些主要方面,实际上,食品毒理学与食品安全是密切相关的,不可能面面俱到地在此罗列。理化检验、微生物检验和毒理学检验是食品质量与安全性评价的“三大支柱”,而食品毒理学检验与相关研究、安全性评价和风险评估是保障食品安全和有效进行风险管理的基础。食品毒理学既是一门重要的基础学科,又是一门应用性很强的学科,其不仅是学习其他相关课程的基础,而且对将来从事的食品安全相关工作也大有裨益。随着社会和科学的进步、公众对健康和食品安全的关注以及相关法律法规体系不断完善,食品毒理学得到了长足的发展。作为食品毒理学和食品安全相关领域的学生和研究者,应了解和掌握该学科的基本理论知识、研究方法与发展趋势,才能加入并促进食品毒理学事业的发展,做好食品安全技术支撑,更好地为保障人民健康和促进经济发展服务。

第三节 食品毒理学的历史、现状与发展趋势

食品毒理学是毒理学的一个重要分支,食品毒理学学科的发展也是伴随着毒理学的发展而逐渐成熟和发展壮大。

一、食品毒理学的历史与现状

食品毒理学起源于我们的祖先为了获得丰富的食物而去尝试多种物质的远古时期,他们通过观察和尝试哪些动植物既能充饥又不会产生疾病甚至引起死亡,逐渐形成了人类赖以生存繁衍的食物体系和饮食习惯。食品毒理学的一些基本概念和实验方法技术可以追溯到很久远的历史。在古代中国,很早就形成了一些有关饮食卫生和食物安全的禁忌,如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”,并逐渐发展了一些鉴别食物“是否有毒”的原始和粗糙的方法。在其他古代文明和西方文明的发展历史中,也逐渐发展了一些食物毒性评价的方法,形成了食品毒理学的萌芽。

现代食品毒理学的发展,始于第二次世界大战以后。20世纪50~60年代,由于有机氯农药的大量使用,对环境和食品的污染逐渐受到重视,促进了食品毒理学的形成和发展。由于环境污染和食品污染所致的公害事件不断发生(如日本水俣病事件、“痛痛病”事件和米糠油事件等),以及环境和食品农药残留问题、食品添加剂的滥用和安全性问题等日趋恶化,食品毒理学研究和安全性评价越来越受到重视,其学科发展和相关研究也日益得到加强。

20世纪60年代,世界卫生组织(WHO)和联合国粮农组织(FAO)联合成立了国际食品法典委员会(CAC),并组建了食品添加剂和污染物联合专家委员会(JECFA)和农药残留专家联席会(JMPR),负责对食品中的添加剂、污染物和农药进行风险评估并制定《食品法典标准》,供各国参考并用以协调国际贸易中出现的食品安全性争端。进入21世纪以来,一方面由于各国的食品污染和食品安全事故仍不断发生,引起了公众和媒体、政府、学术界的广泛关注和高度重视;另一方面,随着科学技术、医学和毒理学相关学科的