



普通高等教育食品类专业“十三五”规划教材
高等学校食品类国家特色专业建设教材

食品毒理学 (第二版)

SHIPIN DULIXUE



沈明浩 宫志勇 王雅玲◎主编



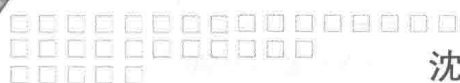
郑州大学出版社



普通高等教育食品类专业“十三五”规划教材
高等学校食品类国家特色专业建设教材

食品毒理学 (第二版)

SHIPIN DULIXUE



沈明浩 宫志勇 王雅玲◎主编

 郑州大学出版社

郑 州

内容提要

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,毒性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,可作为各类院校食品科学与工程和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/沈明浩,宫智勇,王雅玲主编.—2 版.—郑州:郑州大学出版社,2017.2

普通高等教育食品类专业“十三五”规划教材

ISBN 978-7-5645-3736-4

I. ①食… II. ①沈…②宫…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 (2016) 第 321076 号

郑州大学出版社出版发行

郑州市大学路 40 号

出版人:张功员

全国新华书店经销

郑州市诚丰印刷有限公司印制

开本:787 mm×1 092 mm 1/16

印张:19.25

字数:470 千字

版次:2017 年 2 月第 2 版

邮政编码:450052

发行部电话:0371-66966070

印次:2017 年 2 月第 4 次印刷

书号:ISBN 978-7-5645-3736-4

定价:32.00 元

本书如有印装质量问题,由本社负责调换



编写指导委员会

(按姓氏笔画排序)

- | | |
|-----|------------------------|
| 王茂增 | 河北工程大学农学院副教授 |
| 艾志录 | 河南农业大学食品科学技术学院教授 |
| 权伍荣 | 延边大学农学院食品科学系教授 |
| 刘延奇 | 郑州轻工业学院食品与生物工程学院教授 |
| 刘全德 | 徐州工程学院食品生物工程学院副教授 |
| 孙俊良 | 河南科技学院食品学院教授 |
| 朱 珠 | 吉林工商学院食品工程分院教授 |
| 肖安红 | 武汉工业学院食品科学与工程学院教授 |
| 李新华 | 沈阳农业大学食品学院教授 博导 |
| 汪东风 | 中国海洋大学食品科学与工程学院教授 博导 |
| 张凤宽 | 吉林农业大学发展学院生物食品学院教授 |
| 张进忠 | 安阳工学院生物与食品工程学院教授 |
| 陆启玉 | 河南工业大学粮油食品学院教授 博导 |
| 陈从贵 | 合肥工业大学生物与食品工程学院教授 |
| 邵秀芝 | 山东轻工业学院食品与生物工程学院教授 |
| 岳田利 | 西北农林科技大学食品科学与工程学院教授 博导 |
| 胡耀辉 | 吉林农业大学食品科学与工程学院教授 博导 |
| 侯玉泽 | 河南科技大学食品与生物工程学院教授 |
| 章超桦 | 广东海洋大学食品科技学院教授 博导 |
| 蔺毅峰 | 运城学院生命科学系教授 |
| 阚建全 | 西南大学食品科学学院教授 博导 |



Food

本书作者

主 编 沈明浩 宫智勇 王雅玲

副 主 编 张德新 柳春红 刘美玉 吕 娜

编 委 (按姓氏笔画排序)

丁志刚 王彦波 王雅玲

吕 娜 任大勇 刘美玉

冯 印 孙力军 杜雄伟

李兆周 何庆峰 沈明浩

张晓燕 张德新 陈 颖

柳春红 宫智勇 袁 媛

聂芳红 高晓平 蒋冬华



Food

前言 (第二版)

2012年郑州大学出版社组织专家编写了第一版《食品毒理学》教材,至今教材已面世五年,期间为培养食品、医学相关专业的人才做出了重要的贡献。在这五年的时间里,食品毒理学领域研究发展迅速,出现了很多新知识、新理论、新概念。为满足食品安全、医学理论的知识更新需求,跟上时代步伐,郑州大学出版社再次组织专家对第一版教材进行适时更新和修订,就形成了现在的第二版《食品毒理学》教材。

在第一版教材基础上,经过编者的精心修改、编撰,完成了本教材第二版的编写工作。新版教材具有以下特点:保持连续性,全书仍保留第一版的编写体系,基本构架不变;坚持以基础理论、基本知识、基本技能为重心的原则,注意思想性、科学性、先进性、启发性和适用性;对内容进行了全面的更新,参考了近五年最新的研究成果,对第一版中的内容进行了修订与补充。

本书的具体编写分工如下:绪论由沈明浩(吉林农业大学、长春科技学院)编写;第1章由李兆周(河南科技大学)编写;第2章由刘美玉(河北工程大学)、张晓燕(通化师范学院)编写;第3章由袁媛(吉林大学)、李兆周编写;第4章由陈颖(河南工业大学)、冯印(长春科技学院)编写;第5章由王雅玲、王彦波、孙力军(广东海洋大学)编写;第6章由官智勇(武汉工业学院)、李兆周编写;第7章由张德新(湖北中医药大学)、李兆周编写;第8章由沈明浩、吕娜(吉林农业大学)编写;第9章由高晓平(河南农业大学)、李兆周编写;第10章由何庆峰(天津农学院)、冯印编写;第11章由吕娜、任大勇(吉林农业大学)编写;第12章由柳春红(华南农业大学)编写;第13章由丁志刚(安徽科技学院)、张晓燕编写;第14章由杜雄伟(大连民族学院)、张晓燕编写;第15章由蒋冬华(沈阳农业大学)、任大勇编写;附录由聂芳红(广东海洋大学)编写。全书由沈明浩统稿。

第二版《食品毒理学》教材广泛吸收了国内外近五年最新相关参考文献,可作为大、中专院校食品类相关专业师生的教科书。由于目前学术资料和编者水平的局限,书中难免存在遗漏和不足,敬请广大读者批评指正。

沈明浩

2016年10月



前言 (第一版)

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科学。食品毒理学是现代毒理学的一门分支学科,是毒理学和食品卫生学的一个组成部分,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制,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,毒性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,最后附录部分还增加了食品毒理学基础试验的内容。

本书的具体编写分工如下:绪论由沈明浩(吉林农业大学、吉林农业大学发展学院)编写;第 1 章由李兆周(河南科技大学)编写;第 2 章由刘美玉(河北工程大学)编写;第 3 章由袁媛(吉林大学)、李兆周编写;第 4 章由陈颖(河南工业大学)编写;第 5 章由王雅玲、王彦波、孙力军(广东海洋大学)编写;第 6 章由官智勇(武汉工业学院)、李兆周编写;第 7 章由张德新(湖北中医药大学)、李兆周编写;第 8 章由沈明浩、任大勇(吉林农业大学)编写;第 9 章由高晓平(河南农业大学)、李兆周编写;第 10 章由何庆峰(天津农学院)编写;第 11 章由吕娜(吉林农业大学)、任大勇编写;第 12 章由柳春红(华南农业大学)编写;第 13 章由丁志刚(安徽科技学院)编写;第 14 章由杜雄伟(大连民族学院)编写;第 15 章由蒋冬华(沈阳农业大学)、任大勇编写;附录由聂芳红(广东海洋大学)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,可作为大、中专院校食品类相关专业师生的教科书。限于目前学术资料和个人能力的局限,书中难免有遗漏和错误,恳请广大读者批评指正。

沈明浩

2012 年 5 月



Food

目录

第0章	绪论	1
0.1	食品毒理学概述	1
0.2	食品毒理学在食品安全评价中的应用	4
第1章	食品毒理学中常用的基本概念	7
1.1	定义和术语	7
1.2	剂量、剂量-效应关系和剂量-反应关系	14
1.3	安全限值	18
第2章	食品中外源化学物的来源与在体内的生物转运	20
2.1	食品中外源化学物的来源	20
2.2	食品中外源化学物在体内的生物转运	22
2.3	吸收	24
2.4	分布	28
2.5	排泄	30
2.6	毒物动力学	32
第3章	食品中外源化学物在体内的生物转化	35
3.1	生物转化概述	35
3.2	I相反应	37
3.3	II相反应	46
3.4	毒物代谢酶的诱导、激活、抑制和阻遏	49
第4章	食品中外源化学物的毒性损伤和影响因素	51
4.1	食品中外源化学物引起的毒性损伤	51
4.2	表示毒性损伤的指标	54
4.3	影响毒性作用的因素	59
第5章	食品中外源化学物的毒性作用机制	66
5.1	概述	66
5.2	食品中外源化学物对生物膜的损害作用	68
5.3	食品中外源化学物对细胞钙稳态的影响	70
5.4	食品中外源化学物对机体内生物大分子的氧化损伤	73
5.5	食品中外源化学物与细胞大分子的共价结合	78

第6章	食品毒理学试验基础	81
6.1	食品毒理学试验的原则和局限性	81
6.2	食品毒理学毒性评价试验的基本目的	83
6.3	食品毒理学试验中试验动物的选择和处理	84
6.4	食品毒理学试验设计要点	89
6.5	试验动物的染毒和处置	92
6.6	食品毒理学试验数据处理和分析	97
第7章	食品中外源化学物的一般毒性作用	100
7.1	急性毒性作用	100
7.2	蓄积毒性作用及其评价	120
7.3	亚慢性、慢性毒性作用及其评价	123
第8章	食品中外源化学毒物的生殖毒性	132
8.1	雄性生殖毒性	133
8.2	雌性生殖毒性	138
8.3	致畸试验	142
8.4	繁殖试验	145
8.5	胚胎毒性-胎儿动脉管畸形的研究方法	147
第9章	食品中外源化学毒物的致突变作用	150
9.1	概述	150
9.2	化学毒物的致突变类型	152
9.3	化学毒物致突变作用的机制及后果	154
9.4	化学毒物致突变作用的研究方法	157
第10章	食品中外源化学毒物的致癌作用	166
10.1	化学致癌物质	166
10.2	化学致癌过程	171
第11章	食品中外源化学毒物的免疫毒性	178
11.1	机体免疫系统及免疫功能	178
11.2	化学毒物对机体免疫功能影响及其作用机制	184
第12章	食品安全风险评估	192
12.1	风险分析概述	192
12.2	风险评估	194
12.3	风险管理	201
12.4	风险交流	202
第13章	我国食品安全性毒理学评价程序和方法	206
13.1	毒理学安全性评价的概念及意义	206
13.2	毒理学安全性评价程序的内容	209
13.3	食品安全性毒理学评价程序	213

13.4	食品安全性毒理学评价方法概述	217
13.5	稀土元素农用安全性毒理学研究	218
第 14 章	其他化学物的安全性毒理学评价程序和方法	225
14.1	农药安全性毒理学评价程序和方法	226
14.2	化妆品安全性毒理学评价程序和方法	231
14.3	新药毒理学研究的技术要求	237
第 15 章	转基因食品的安全性评价	240
15.1	转基因食品安全性评价的目的与原则	240
15.2	关于转基因食品安全性评价的内容	245
15.3	发达国家对转基因技术和食品的政策	252
15.4	我国对转基因食品的管理	255
15.5	食品转基因技术的发展和未来展望	256
附录	试验指导书	258
参考文献		296

Food

第0章 绪论

0.1 食品毒理学概述

0.1.1 食品毒理学的发展历史

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。其起源可追溯到数千年前。毒理学(toxicology)一词是由希腊文“toxikon”与“logos”两个词组合演变而来的,原文含义是“描述毒物的科学”。从几个文明古国(古埃及、古巴比伦、古印度)的历史看,人们都在识别食物的同时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 (1493 ~ 1541 年)才奠定了毒理学的基础。他明确提出剂量概念,指出所有物质都是有毒的,是否为毒物只是由于剂量不同。此后,随着欧洲工业生产的发展,劳动环境的恶化,发生了各种职业中毒。学者们在研究职业中毒过程中促进了毒理学的发展。此时期出版了毒理学书籍,西班牙学者 Orfila (1798 ~ 1853 年)就是最早的论著者,但在很长时期只是描述中毒的表现。毒理学真正摆脱以描述为主的时期是 20 世纪 50 年代,由于社会生产的快速发展,大量化学物进入人类环境,这些外源化学物对生物界,尤其是对人类的巨大负面效应引起了关注,如震惊世界的反应停事件、水俣病事件、TCDD(四氯二苯并-p-二噁英)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努力,加之科学技术的发展,使毒理学研究有了长足的进步,此后化学物中毒机制的研究也伴随着生物学、化学与物理学的发展而广泛展开,以至目前毒理学从不同领域、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,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。

虽然我国在几千年前就出现了食品毒理学的萌芽,但由于社会经济和科学技术的限制,我国食品毒理科学一直停滞不前,直到新中国成立后,我国才开始现代食品毒理的科学的研究。20 世纪 50 年代,中央卫生研究院营养学系与卫生部药品生物鉴定所最先开始了食品毒理学研究,并于 20 世纪 60 年代对木薯毒性、农残毒性、粮食熏蒸剂及白酒中甲醇毒性等进行食品安全性毒理学评价,为制定食品卫生标准提供依据。随着我国食品工业的快速发展,食品毒理学也有了长足的发展,具体体现在以下几方面。

1975 年春,为期半年的首届全国食品毒理培训班在上海举办,讲授了毒理学基础理论,并进行了毒理试验示教及操作;随后又分别于 1980 年、1984 年、1992 年举办了三期食

品毒理学习班,培养了一大批食品毒理学工作者,为我国食品毒理学的发展与研究打下了良好的基础。

1978年,我国首次出版了《食品毒理学》专著。

1980年,我国食品添加剂标准化技术委员会首次提出制定毒性评价。

1981年,食品毒理学的基础理论开始写入营养与食品卫生学教材,医药院校中开始设立毒理专业课程,部分省级卫生防疫站建立了食品毒理科(组),开始对食品的毒性进行安全性评价。同年卫生部将制定“食品安全性毒理学评价程序和方法”列入《1981~1985年全国食品卫生标准科研规划》。

1982年,我国第一次进行试验样品(辐照食品)的大规模人群试食试验。

1983年,卫生部颁布《食品安全性毒理学评价程序和方法》,并在全国试行。

1984年,我国在预防医学专业开设了食品毒理学基础课程,并陆续设立了食品毒理学硕士学位、博士学位点和博士后流动站。

1985年,卫生部颁布了修改后的《食品安全性毒理学评价程序和方法》(试行),并在全国执行。

20世纪80年代是食品毒理学科高速发展的年代,食品毒理学工作者按《食品安全性毒理学评价程序和方法》对1000多个农药、食品添加剂、金属毒物、霉菌毒素、食品包装材料、新资源食品及辐照食品等进行了毒性研究,取得了可喜的成果,并完成了有机氯农药四个阶段的毒性试验和较大规模的辐照食品人群试食试验。

1992年,《食品安全性评价程序和方法》及《食品毒理学试验操作规范》在我国食品卫生标准分会通过,1994年由国家技术监督局编号为GB 15193.19—1994颁布实施。

1994年,中华医学会食品卫生分会成立食品毒理学组;同年中国毒理学食品毒理分会成立,大大促进了食品毒理学科的发展。

2003年,《食品安全性毒理学评价程序和方法》(GB 15193.1—2003)和《保健食品检验与评价技术规范》颁布实施。

1996年至今,我国保健食品行业的快速发展促进了食品毒理科学的长足进步,食品毒理工作者对5000多个保健食品进行安全性毒理学评价,保证了保健食品的安全,也加快了食品毒理学的发展。新理论、新技术的开展推动了我国食品毒理学与国际水平的接轨,缩小了我国毒理学研究与国际水平差距,我国食品毒理学已深入到分子毒理学领域。

0.1.2 食品毒理学的研究对象和任务

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,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制,检验和评价食品(包括食品添加剂)的安全性或安全范围,从而达到确保人类健康的目的。

食品毒理学所研究的外源化学物,除包括工业品及工业使用的原材料、食品色素与添加剂、农药等传统的物质外,近来又出现了二噁英(dioxin)污染、氯丙醇、丙烯酰胺、疯牛病、兽药(包括激素)残留、霉菌毒素污染等新的毒理学问题。这些有毒的化学性物质按其毒性强弱又可分为剧毒、高毒、中毒、低毒、微毒等。毒性物质主要通过化学损伤使

生物体受损害。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。如有机磷酸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。食品除了含有人体必需的营养物外,也可能含有人体非必需的甚至有害的生物或化学物质,后者总称为外源化学物(xenobiotics)。外源化学物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,在体内呈现一定生物学作用的一些化学物质,又称为“外源生物活性物质”。它既包括在食品生产、加工中人类使用的物质,也包括食物本身生长中存在的物质。蔬菜上的农药残留是有害无益的,但有些外源化学物对健康有利,如大蒜中的大蒜素。所以,不应把外源化学物统统认为是对健康有害的。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。某种物质通过物理损伤以外的机制引起细胞或组织损伤时称为有毒(toxic)。传统上把摄入较小剂量即能损害身体健康的物质称为有毒物质或毒物(toxicant);它具有的对细胞和(或)组织产生损伤的能力称为毒性(toxicity)。有毒物质在一定条件下产生的临床状态称为中毒。

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年)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200~1 000 μg 则会导致中毒,如每日摄入量超过1 mg则可导致死亡。

0.1.3 食品毒理学的研究方法

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: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、荧光原位杂交技术、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。

0.2 食品毒理学在食品安全评价中的应用

0.2.1 食品毒理学与食品安全评价的关系

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制,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制,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还是按照传统的毒理学评价程序:初步工作→急性毒性试验→遗传毒理学试验→亚慢性毒性试验(90 天喂养试验、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,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。

0.2.2 应用举例

(1)在食品添加剂安全评价中的应用 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 28 天)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。

(2)在环境毒素安全评价中的应用 以二噁英为例,在环境中至少有 200 种二噁英的异构体,其代表性化合物为 2,3,7-四氯二苯并-p-二噁英(2,3,7-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 $0.6 \mu\text{g/kg}$,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 $12 \sim 14$ 天, 人类为 $2 \sim 6$ 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 125 pg (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 $94 \text{ pg}/(\text{人} \cdot \text{天})$ 和 $92 \text{ pg}/(\text{人} \cdot \text{天})$ 。由于二噁英类的分析方法比较复杂(主要是净化步骤), 且费用昂贵, 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制和生物学检测方法也是当前的研究重点。

(3) 在转基因食品安全评价中的应用 从 1996 年转基因作物/食品商业化种植以来, 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 亿公顷, 相当于 1996 年(170 万公顷)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, 主要包括实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。

(4)在保健食品安全评价中的应用 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,即适宜于特定人群食用,具有调节机体功能,不以治疗疾病为目的,并且对人体不产生任何急性、亚急性或者慢性危害的食品。保健食品与药品的主要区别是保健食品不能以治疗为目的,但可以声称保健功能,不能有任何毒性,可以长期使用。在对保健食品进行安全性评价时,必须综合考虑受试物的原料来源、理化性质、毒性大小、代谢特点、蓄积性、接触的人群范围、食品中的使用量与使用范围、人的可能摄入量及保健功能等因素,确保其对人体健康的安全性。

思考题

1. 什么是毒理学? 食品毒理研究的范畴包括哪些方面?
2. 食品毒理学与食品安全评价的关系是什么?
3. 谈谈生活中接触到的与食品毒理学研究相关的案例。



第1章 食品毒理学中常用的基本概念

1.1 定义和术语

1.1.1 毒物、毒性和毒作用

1.1.1.1 毒物及其分类

(1) 毒物 在一定条件下,以较小剂量进入机体即能够对机体产生损害作用或使机体出现异常反应,引起暂时或永久性的病理改变,甚至危及生命的外源性化学物称为毒物(toxicant)。毒物的形态可以是气体、液体和固体,也可以是雾、烟、蒸气和粉尘等。

关于“毒物”的定义经历了较长时期的发展过程。瑞士医师 Paracelsus(1493 ~ 1541 年)指出“物皆有毒,没有不是毒物的物质,只是剂量决定了它是毒物还是药物”,从而提出了“剂量决定毒物”的至理名言;英国医师 William Withering(1744 ~ 1799 年)指出“小剂量的毒物是最好的药物,而有效的药物用过了量也就成了毒物”;Starkenstein(1929 年)提出“毒物是那些进入机体后依据其理化性质损害机体生命活动的物质”;Black's Veterinary Dictionary(the third edition)(1953 年)中将毒物定义为:“毒物可以是任何物质(固体、液体或气体),当作用于体表或经任何途径进入体内,由于其本身固有的特性,未经活化,不影响体温,则能毁坏生命”;Humphreys D. J. (1988 年)在 Veterinary Toxicology(the third edition)中认为:“毒物可能是自然存在的或人造的化学物质,经任何途径或较小剂量进入机体后,导致生物化学的异常和(或)生理性损害,严重时影响机体的健康或行为”。

毒物和非毒物之间并不存在明显的界限,接触的剂量和途径是二者发生互变的条件。例如,正常情况下氟是人体组成所必需的微量元素,属于非毒物质。但当过量的氟化物进入机体后,可作用于骨骼,与骨盐晶体表面羟磷灰石的羧基和碳酸氢根离子发生交换,并抑制骨磷酸化酶或与体液中的钙离子结合形成难溶性氟化钙,从而导致机体的钙和磷代谢紊乱,导致血钙降低、氟斑牙和氟骨症等一系列的病理变化。如果直接接触呼吸道和皮肤,氟及氟化物还可以产生强烈的刺激和腐蚀作用,此时转化为有毒物质。由此可见,任何一种外源性化学物在某些特定条件下可能是非毒物,而在另外一些条件下有可能转化为毒物。

(2) 毒物的分类 按毒物的来源可以分为以下两类。

1) 内源性毒物 指机体自身代谢所形成的毒物。当机体的生理活动发生紊乱时,自体解毒或排泄的机制和能力会发生障碍,致使体内的毒性产物蓄积而发生毒性作用。例如,肾功能不全时,机体内的代谢产物不能完全排出,非蛋白氮和尿素等物质就会在体内蓄积,产生自体毒性作用;水盐代谢紊乱时,可导致高钾血症和高磷血症。