



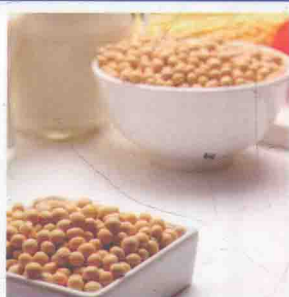
国家科学技术学术著作出版基金资助出版

食品安全风险分析技术丛书

食品安全风险评估 ——毒理学原理、方法与应用

Food Safety Risk Assessment
Principles, Methods and Applications of Toxicology

杨杏芬 吴永宁 贾旭东 黄俊明 等编著



化学工业出版社



国家科学技术学术著作出版基金资助出版

食品安全风险分析技术丛书

食品安全风险评估 ——毒理学原理、方法与应用

Food Safety Risk Assessment
Principles, Methods and Applications of Toxicology

杨杏芬 吴永宁 贾旭东 黄俊明 等编著

严卫星 张永慧 李 宁 主审



化学工业出版社

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

食品安全风险评估: 毒理学原理、方法与应用/杨杏芬等编著. —北京: 化学工业出版社, 2017.7

(国家科学技术学术著作出版基金)

(食品安全风险分析技术丛书)

ISBN 978-7-122-29806-5

I. ①食… II. ①杨… III. ①食品安全-风险评价-研究
IV. ①TS201.6

中国版本图书馆CIP数据核字 (2017) 第120791号

责任编辑: 傅四周
责任校对: 边涛

文字编辑: 向东
装帧设计: 王晓宇

出版发行: 化学工业出版社 (北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷: 三河市延凤印装有限公司

装订: 三河市胜利装订厂

787mm×1092mm 1/16 印张21 字数515千字 2017年11月北京第1版第1次印刷

购书咨询: 010-64518888 (传真: 010-64519686) 售后服务: 010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书, 如有缺损质量问题, 本社销售中心负责调换。

定 价: 128.00元

版权所有 违者必究



《食品安全风险评估——毒理学原理、 方法与应用》

编著委员会

编委（按所在单位及编者姓氏笔画排序）：

广东省疾病预防控制中心

王凤岩 吕颖坚 何国群 李文立 李庆 李欣

张紫虹 杨颖 张蕴蕊 陈壁锋 胡帅尔 赵敏

高燕红 黄俊明 黄琼

南方医科大学

杨杏芬

国家食品安全风险评估中心

马宁 毛伟峰 方海琴 刘兆平 吴永宁 李建文

张磊 杨辉 贾旭东 隋海霞

广东省公共卫生研究院

王萍 陈子慧 唐娇 黄芮 蒋琦 谭彦君

主审：严卫星 张永慧 李宁

秘书：谭彦君 胡帅尔

序 Preface



食品安全不仅关乎公众身体健康和生命安全，还影响国家的经济发展、政治安定和社会稳定；不仅是基本民生问题，也是重要的公共安全问题，是惠民生、促和谐、扩内需、调结构的重要抓手。随着工业化、城市化和市场化不断发展，当前和今后相当长一段时间内，食品安全问题仍将处于矛盾凸显期和问题高发期。近年来，威胁公众健康的重大食品安全事件时有发生，而消费者对食品安全的要求和对健康保护的期望值却越来越高，各国的食品安全监管体系面临着严峻的挑战。当前的国际共识是，无论压力多大，食品安全监管措施必须基于风险（risk based），即根据风险的性质与大小来确定适当的管理措施。这就是风险分析框架中的风险评估与风险管理。而风险评估的基础和手段主要依赖于毒理学。因此，只有深入了解食品安全风险评估工作中如何应用毒理学原理、方法，才能出色完成风险评估任务。《食品安全风险评估——毒理学原理、方法与应用》就是根据这个理念而编写的一本实用性很强的参考书。

本书编委会由我国从事食品毒理学及风险评估领域既有理论基础又有丰富实际工作经验的专家学者组成，其中不乏年富力强的中青年科技人员。本书介绍了食品安全风险评估中常用的毒理学原理及方法，阐述了危害识别与危害特征描述、暴露评估及风险特征描述中的毒理学关键技术，介绍了包括天然毒素、食品添加剂、农药残留、兽药残留等在内的常见食品化学物质安全风险评估的毒理学方案，还对转基因食品、新资源食品、纳米食品等的食品安全风险评估方案进行了介绍。本书开辟专章，结合社会关注的热点问题，通过对反式脂肪酸、三聚氰胺等多个评估案例进行分析，详细展示如何将毒理学原理和技术应用于食品安全风险评估实践。

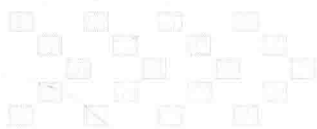
本书为我国食品安全工作者了解毒理学方法在食品安全风险评估的应用、热点食品污染物风险评估以及该领域国内外先进技术提供了大量相关知识和信息，本书的出版对于我国食品安全相关领域科技人员进一步提升食品安全工作水平，推动处理食品安全问题中全面实施风险分析框架，保障消费者健康具有积极意义。

中国工程院院士

国家食品安全风险评估中心技术总顾问

2017年7月

前言 Foreword



食品安全关系到广大人民群众的身体健康和生命安全，关系到经济健康发展与社会和谐稳定，关系到政府和国家形象，受到社会各界的广泛关注。近年来，世界各地不断发生一系列重大食品安全事件，食品安全已成为全球的焦点问题，各国的食品安全工作都面临困难和挑战。2009年《中华人民共和国食品安全法》出台，食品安全风险评估首次作为国家制度纳入食品安全的基本工作中；2015年4月新修订和10月1日实施的《中华人民共和国食品安全法》实行“预防为主、风险管理、全程控制、社会共治”，进一步强调食品安全风险评估工作的重要性。食品安全风险评估是风险管理和风险交流的科学基础，是食品安全风险分析的核心。毒理学评价已作为风险评估的科学内涵和重要的技术手段，应用于食品化学物的风险评估。

目前，已出版的毒理学与食品安全风险评估方面的相关书籍和著作多以理论论述为主，这类书籍为从事毒理学与食品安全风险评估工作提供了重要理论基础。随着毒理学与风险评估方法在食品安全等多方面应用的深度和广度不断增加，毒理学的原理、方法如何应用于食品安全风险评估中，从理论到实践，进行系统而专业介绍的专著是非常必要的。应用先进的毒理学方法，提高食品安全风险评估能力，保障公众健康，推动食品行业发展，具有重要的经济和社会效益。本书共包含十一章。第一至第九章，对食品安全风险评估中所涉及的毒理学原理及方法进行了详细介绍，包括危害识别中常用的毒理学方法，如体内试验、体外替代试验、毒理学测试新技术与新方法、人群流行病学研究和人体试验，并全方位阐述了危害特征描述、暴露评估及风险特征描述中应用的毒理学关键技术。第十章，从实用角度出发，介绍了常见食品添加剂和污染物及其在食品安全风险评估中的毒理学方案。第十一章，结合近年社会关注的热点问题，以反式脂肪酸、黄曲霉毒素、甲基汞、三聚氰胺等为例，进行食品安全评估案例分析，阐述毒理学原理和方法在食品安全风险评估中的应用，为当今我国食品安全工作者迫切需要的风险评估技术应用提供帮助。本书作者基于实践经验，以案例形式展示毒理学原理、方法在食品安全风险评估中的应用，为系统而准确地应用风险评估技术评估我国食品安全风险提供帮助。

本书可供食品安全监管部门及相关技术机构、食品安全风险监测评估等相关领域科技人员使用，也可供食品安全科学及公共卫生安全相关学科的教师与研究生使用。受作者水平限制，并且国际上风险评估及毒理学内容不断更新，书中可能有不妥和疏漏之处，恳请广大读者批评指正。

编著者

2017年8月

目录 Contents

第一章 概述 /001

第一节 食品安全风险分析 /001

- 一、背景 /001
- 二、食品安全风险分析框架 /002
- 三、食品安全风险分析的主要特征 /004

第二节 食品安全风险评估 /004

- 一、相关概念与主要研究对象 /004
- 二、食品安全风险评估步骤 /006
- 三、风险评估的基本特征 /008
- 四、食品安全风险评估的发展概况 /009

第三节 毒理学在食品安全风险评估中的应用 /012

- 一、数据来源多元化 /012
- 二、研究方法多样化 /012
- 三、风险评估程序标准化 /013
- 四、风险评估对象复杂化 /013

参考文献 /014

第二章 毒理学原理 /016

第一节 毒理学基本概念 /016

- 一、术语和定义 /016
- 二、剂量和剂量-反应(效应)关系 /020
- 三、表示毒性的常用指标 /021

第二节 毒物在体内的生物转运和转化 /022

- 一、生物膜与生物转运 /022
- 二、吸收 /024
- 三、分布 /025
- 四、排泄 /026

五、生物转化 / 027

第三节 毒作用机制 / 030

一、毒物的ADME过程与靶部位 / 030

二、靶分子的反应 / 031

三、细胞调节功能障碍 / 032

四、修复障碍 / 034

第四节 影响毒性作用的因素 / 035

一、化学物因素 / 035

二、环境因素 / 037

三、机体因素 / 038

参考文献 / 040

第三章 危害识别中的毒理学方法——体内试验 / 041

第一节 概述 / 041

一、试验原则 / 041

二、毒理学试验设计 / 042

三、毒理学试验方法 / 044

第二节 急性毒性试验 / 049

一、急性毒性试验目的 / 049

二、受试物的配制与给予 / 049

三、实验动物 / 050

四、急性毒性试验方法 / 050

五、急性毒性试验的观察指标 / 055

六、急性毒性试验结果 / 055

第三节 亚急性和亚慢性毒性试验 / 058

一、概述 / 058

二、试验方法 / 059

三、观察指标 / 061

第四节 慢性毒性试验与致癌试验 / 063

一、慢性毒性试验 / 063

二、致癌试验 / 065

第五节 遗传毒性试验 / 066

一、概述 / 066

二、试验方法	/ 067
第六节 致畸试验	/ 078
一、概述	/ 078
二、试验方法	/ 079
第七节 生殖发育毒性试验	/ 080
一、概述	/ 080
二、试验方法	/ 080
第八节 特殊毒性试验	/ 084
一、神经毒性试验	/ 084
二、内分泌毒性试验	/ 088
三、免疫毒性试验	/ 090
参考文献	/ 102

第四章 危害识别中的毒理学方法——体外替代试验 / 105

第一节 概述	/ 105
一、动物试验替代方法的形成与发展	/ 105
二、动物替代试验的研究途径和方法	/ 106
三、动物替代试验的试验设计	/ 106
四、动物试验替代方法在食品安全风险评估中的应用前景	/ 108
第二节 急性毒性试验替代方法	/ 108
一、中性红摄取试验	/ 109
二、台盼蓝拒染试验	/ 109
三、乳酸脱氢酶释放试验	/ 109
四、MTT 试验	/ 110
五、Alamar Blue 还原法	/ 110
六、脱氧胸苷嘧啶掺入法	/ 110
七、集落形成试验	/ 110
第三节 遗传毒性试验替代方法	/ 111
一、哺乳动物细胞体外微核试验	/ 111
二、单细胞凝胶电泳试验	/ 111
三、体外哺乳动物细胞姐妹染色单体交换试验	/ 112
四、DNA 加合物检测	/ 112
五、酿酒酵母基因突变试验	/ 112

六、酿酒酵母有丝分裂重组试验	/ 113
第四节 重复剂量毒性试验替代方法	/ 113
一、定量构效关系与计算机模型	/ 114
二、靶器官毒性体外模型	/ 114
三、组学和影像技术	/ 116
四、旨在减少、优化和替代动物使用的策略	/ 117
第五节 致癌性试验替代方法	/ 117
一、结构与生物活性关系分析	/ 117
二、遗传毒性试验/体外转化试验用于预测致癌性	/ 117
三、肿瘤流行病学研究	/ 118
第六节 生殖发育毒性试验体外方法	/ 118
一、生殖毒性体外评价试验	/ 119
二、发育毒性细胞培养评价模型	/ 122
参考文献	/ 123

第五章 危害识别中的毒理学方法——毒理学测试新技术与新方法 / 126

第一节 定量构效关系	/ 126
第二节 高通量筛选技术	/ 129
第三节 组学技术	/ 131
一、基因组学	/ 132
二、转录组学	/ 132
三、蛋白质组学	/ 132
四、代谢组学	/ 133
第四节 生物信息学/数据库管理	/ 133
第五节 计算系统生物学技术	/ 135
第六节 新的毒性测试策略	/ 136
第七节 有害结局路径	/ 137
第八节 毒理学关注阈值	/ 139
参考文献	/ 141

第六章 危害识别中的毒理学方法——人群流行病学研究和人体试验 / 144

第一节 概述	/ 144
第二节 人群流行病学研究	/ 145

- 一、流行病学研究方法类型 / 145
- 二、风险评估中流行病学研究方法类型 / 145
- 第三节 人群流行病学在食品安全风险评估中的应用实例 / 155
 - 一、黄曲霉毒素暴露、HBV感染与肝癌的巢式病例对照研究 / 155
 - 二、居民膳食镉暴露与基准剂量初探 / 155
- 参考文献 / 156

第七章 危害特征描述 / 157

- 第一节 概述 / 157
- 第二节 剂量-反应关系 / 158
 - 一、基本概念 / 158
 - 二、剂量-反应模型 / 160
 - 三、剂量-反应评估与健康指导值 / 162
 - 四、关于剂量-反应模型的综合考虑 / 167
- 第三节 外推和不确定性 / 167
 - 一、种属间外推(从动物到人) / 168
 - 二、种内外推(从人群到人群) / 169
 - 三、高剂量到低剂量的外推 / 170
 - 四、途径-途径外推 / 171
 - 五、暴露时间外推 / 172
 - 六、不确定系数的综合考虑 / 173
- 参考文献 / 174

第八章 暴露评估中需要考虑的毒理学问题 / 175

- 第一节 概述 / 175
- 第二节 暴露评估方法 / 176
 - 一、数据来源 / 176
 - 二、暴露评估方法 / 178
- 第三节 暴露评估方法研究进展 / 181
 - 一、生物标志物 / 181
 - 二、累积暴露 / 182
- 参考文献 / 184

第九章 风险特征描述涉及的毒理学考虑 /185

第一节 概述 /185

第二节 风险特征描述的分类 /185

一、定性风险特征描述 /185

二、半定量风险特征描述 /186

三、定量风险特征描述 /187

第三节 不确定性和变异性分析 /188

第四节 多种物质的暴露风险 /190

一、多物质暴露的作用方式 /190

二、多物质暴露的评价方法 /191

第五节 对具有遗传毒性和致癌性的化合物的风险特征描述 /193

第六节 亚人群的风险 /195

参考文献 /196

第十章 食品安全风险评估的毒理学方法与评价 /198

第一节 天然毒素 /198

一、概述 /198

二、天然毒素的毒性 /200

三、天然毒素的毒理学研究 /203

四、天然毒素的毒理学试验方法与评价 /203

第二节 食品添加剂 /206

一、概述 /206

二、食品添加剂的毒性 /207

三、食品添加剂的毒理学试验方法与评价 /208

四、食品添加剂的风险评估 /209

第三节 农药残留 /210

一、概述 /210

二、农药残留的毒理学试验方法与评价 /211

三、农药残留的风险评估 /213

第四节 兽药残留 /214

一、概述 /214

二、成分结构与毒性分析 /215

三、兽药残留的毒理学试验方法与评价	/ 215
四、兽药残留的风险评估	/ 217
第五节 包装材料带来的化学污染	/ 218
一、概述	/ 218
二、各种包装材料中污染物的理化性质、结构与毒性分析	/ 219
三、毒理学试验方法与评价	/ 223
四、食品包装材料危险性评估	/ 226
第六节 过敏原	/ 229
一、概述	/ 229
二、过敏原的种类与结构	/ 230
三、食物过敏的危害	/ 231
四、食物过敏的机制	/ 232
五、食物过敏原的检测方法	/ 232
六、食物过敏原的毒理学试验方法与评价	/ 233
第七节 营养素及其相关物质	/ 234
一、营养素的毒理学考虑	/ 235
二、营养素的安全性评估	/ 235
第八节 全食品	/ 239
一、概述	/ 239
二、全食品的安全性评估	/ 239
第九节 转基因食品	/ 241
一、概述	/ 241
二、转基因食品的种类	/ 241
三、转基因食品食用安全性和营养质量评价策略	/ 242
四、转基因食品食用安全性与营养质量评价内容	/ 246
第十节 新食品原料	/ 247
一、概述	/ 247
二、新食品原料毒理学安全性评价	/ 247
三、新食品原料毒理学安全性评估	/ 248
四、新食品原料安全性评估报告	/ 250
第十一节 纳米食品	/ 250
一、概述	/ 250
二、纳米食品的安全性	/ 251
三、毒理学研究	/ 252

四、风险评估 / 252

参考文献 / 254

第十一章 食品安全风险评估中的应用实例 / 260

第一节 食品中黄曲霉毒素的风险评估 / 260

一、一般背景资料 / 260

二、危害识别 / 261

三、危害特征描述 / 263

四、暴露评估 / 265

五、风险特征描述 / 265

六、风险管理措施 / 266

第二节 海水鱼中甲基汞的风险评估 / 266

一、一般背景资料 / 266

二、危害识别 / 267

三、危害特征描述 / 268

四、暴露评估 / 270

五、风险特征描述 / 271

六、风险管理措施 / 271

七、风险交流情况 / 272

第三节 氨基甲酸酯类农药呋喃丹的风险评估 / 273

一、一般背景资料 / 273

二、危害识别 / 273

三、危害特征描述 / 274

四、暴露评估和风险特征描述 / 275

第四节 含铝食品添加剂的风险评估 / 276

一、一般背景资料 / 276

二、危害识别 / 276

三、危害特征描述 / 280

四、暴露评估 / 281

五、风险特征描述 / 282

六、风险管理 / 283

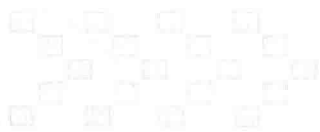
第五节 邻苯二甲酸二(2-乙基)己酯的风险评估 / 283

一、一般背景资料 / 283

二、危害识别	/ 284
三、危害特征描述	/ 286
四、暴露评估	/ 287
五、风险特征描述	/ 288
六、风险管理措施	/ 289
第六节 反式脂肪酸的风险评估	/ 290
一、一般背景资料	/ 290
二、危害识别	/ 290
三、危害特征描述	/ 291
四、暴露评估	/ 292
五、风险特征描述	/ 294
六、风险管理措施	/ 294
第七节 三聚氰胺的风险评估	/ 295
一、一般背景资料	/ 295
二、危害识别	/ 296
三、危害特征描述	/ 298
四、暴露评估	/ 299
五、风险特征描述	/ 300
六、风险管理措施	/ 301
七、风险交流情况	/ 302
参考文献	/ 303

附录 书中所涉重要术语及英文缩写	/ 314
------------------	-------

中文索引	/ 319
------	-------



第一章 概述

第一节 食品安全风险分析

一、背景

国以民为本，民以食为天，食以安为先。近年来，食品安全作为关系公众健康的重大民生问题，已成为全球关注的焦点。无论是在发达国家还是发展中国家，食品安全问题都是政府、食品工业界、媒体、消费者等社会各界共同关注的一项基本公共卫生问题。在发展经济的同时，如何确保食品安全、保障公众健康，是各国政府共同面临的一项重大挑战。经济、贸易、科技快速发展的同时，全球食品安全形势也日益复杂：首先，从农田到餐桌的整个过程中，食品在生产、加工、贮存、运输、销售等各个环节都可能受到各种危害因素的污染；其次，现代食品生产加工新技术、新食品原料的应用，使得食品中的潜在危害因素日趋多样化；再次，人口流动性增加以及国际间食品贸易往来的日益频繁也在一定程度上增加了食品安全形势的复杂性。近年来，威胁公众健康的重大食品安全事件时有发生，消费者对食品安全的要求和期望值越来越高，各国的食品安全监管体系都面临着严峻的考验。过去以终端食品检测为主的监管模式已不能有效保障食品安全。针对当前的食品安全新形势，同时也出于国际食品公平贸易的需要，为了科学地评估食品安全风险，制定并实施最佳的风险管理措施以控制或降低风险，风险分析的理念逐渐被引入到食品安全监管领域。

风险分析理论最初应用于环境危害控制领域，较早在航天、金融、通信等领域得到了广泛应用。不同领域对风险分析的具体定义有所不同。相对而言，食品安全风险分析起步较晚，是20世纪80年代逐渐发展起来的为食品安全决策提供依据的一门结构化、系统化的新兴学科^[1]。基于“从农田到餐桌”全过程控制的理念，食品安全风险分析通过对食品中各种危害因素致人群健康损害的潜在风险进行科学评估，根据风险的性质、程度并综合考虑实际操作的可行性、监管可及性、经济、政治等各种相关因素，采取相应的管理措施将风险控制在一个可接受的水平，并且强调在整个过程中各利益相关方的共同参与和相互交流。

目前，食品安全风险分析概念已被国际组织和许多地区、国家所接受，并将其原理和方法也逐渐应用于食品安全领域。通过风险分析可为风险管理决策制定提供科学依据，保障公众健康，并且能够对风险监管措施的效果以及可能带来的各种影响进行系统评价。通过风险

分析可对风险管理决策的实施成本和预期收益进行综合对比分析, 权衡利弊, 为各项食品安全政策的制定提供科学支撑, 筛选出需要优先控制的危害因素。通过运用国际通用的风险分析原理和方法, 促使各国政府在国际食品贸易中履行《世界贸易组织实施卫生与植物卫生措施协定》(World Trade Organization Agreement on the Application of Sanitary and Phytosanitary Measures, WTO/SPS agreement) 义务, 提高本国在国际食品贸易中的地位。通过风险分析能够发现科学知识 with 风险认知之间的差距, 了解科学研究中的不确定性, 有利于确立科学研究的优先顺序, 并且从长远来看, 这也促进了学术界在食源性危害因素研究领域的突破以及研究水平的提高。因此, 在食品安全领域中引入风险分析的理念是各国面对全球食品安全新形势的内在需求, 也是参与国际食品贸易的必然选择。风险分析为食品安全监管提供了一个科学框架, 在此框架下, 能够对各种备选的食品安全监管措施所带来的收益和影响进行综合分析, 并对需要关注的食品安全危害因素进行排序以促进公共卫生资源的整合及有效利用, 有助于提高监管部门应对食品安全突发事件的科学性和有效性, 促进食品安全标准体系的发展和完善, 并使各利益相关方从中获益^[2]。

二、食品安全风险分析框架

风险分析是一个结构化的过程, 国际食品法典委员会 (Codex Alimentarius Commission, CAC) 将风险分析定义为由风险评估、风险管理和风险交流三个部分组成的过程^[3]。各部分在食品安全领域都经历了长期的发展与应用, 在地区、国家或国际层面经过了初步形成、逐步完善, 并最终整合至统一的风险分析框架中, 如图 1-1 所示^[4]。在食品安全风险分析框架中, 风险评估、风险管理和风险交流这三部分在功能上相互独立, 同时又紧密相关、互为补充和相互融合, 统一于风险分析框架中。

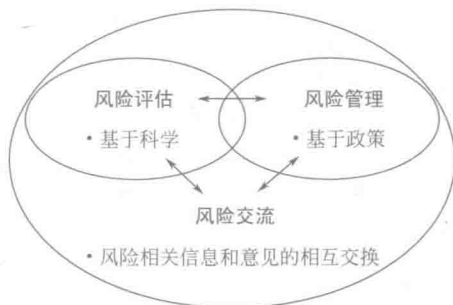


图 1-1 风险分析框架^[4]

(一) 食品安全风险分析框架的主要内容

1. 风险评估

风险评估是一个以科学为基础的过程, 由以下各步骤组成: 危害识别、危害特征描述、暴露评估以及风险特征描述^[3]。

在风险分析框架中, 风险评估是其科学核心。它是对人体暴露于食源性危害而产生的已知或潜在健康损害效应所进行的科学评估, 科学研究是风险评估的基础支撑。风险评估基于科学的原理, 通过系统地整合科学数据信息并考虑科学研究中可能存在的不确定性, 来回答健康风险发生的可能性和程度大小的具体问题。因此, 风险评估是连接科学知识与管理措施的纽带, 其结果将应用于食品安全相关政策的制定。关于风险评估的具体内容将在以下各章详细阐述。

2. 风险管理

风险管理是在风险评估的基础上, 各利益相关方通过对各种备选的食品安全监管措施或方案进行磋商, 权衡利弊, 最终选择最适宜的预防或控制方案^[3]。风险管理过程中主要考虑和权衡的因素包括风险评估结果、消费者健康保障、技术可行性、成本-效益、促进公平贸易等。

风险管理是基于风险评估的结果, 选择并实施合适的监管措施或政策, 尽可能有效控制食品安全风险, 保障公众健康。风险管理过程通常分为两个阶段进行: 第一阶段是在风险概