

欧洲食品安全：

食物和膳食中化学物的
危险性评估

Food Safety in Europe (FOSIE)

Risk Assessment of Chemicals in Food and Diet

主译：肖颖 李勇

主审：陈君石



北京大学医学出版社



国际生命科学学会

欧洲食品安全：

食物和膳食中化学物的危险性评估

Food Safety in Europe (FOSIE)
Risk Assessment of Chemicals in Food and Diet

主译 肖 颖 李 勇
主审 陈君石



北京大学医学出版社



国际生命科学学会

OUZHOU SHIWU ANQUAN:
SHIWU HE SHANSHI ZHONG HUAXUEWU DE
WEIXIANXING PINGGU

图书在版编目 (CIP) 数据

欧洲食物安全: 食物和膳食中化学物的危险性评估/
肖颖, 李勇主译. —北京: 北京大学医学出版社,
2005

Food Safety in Europe (FOSIE)
Risk Assessment of Chemicals in Food and Diet
ISBN 7-81071-685-9

I. 欧... II. ①肖...②李... III. 食品卫生—评估—
欧洲—文集 IV. R155—53

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 104975 号
北京市版权局著作权合同登记号 图字: 01—2005—4633

欧洲食物安全: 食物和膳食中化学物的危险性评估

主 译: 肖 颖 李 勇

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 莱芜市圣龙印务书刊有限责任公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 赵 蔚 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 22 字数: 635 千字

版 次: 2005 年 8 月第 1 版 2005 年 8 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 7-81071-685-9/R·685

定 价: 69.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

译 者 名 单

主 译：肖 颖 李 勇
主 审：陈君石

审 校：张玉梅 柴巍中 严卫星 许雅君
译 者：方典敏 李 颜 段雪英 齐 智 尹喜玲
宋晓明 唐云安 李卫新 余增丽 王军波
王洪源 许雅君 任 涛 蒋建军 张玉梅

本书由

国际生命科学学会

北京大学医学部科学出版基金

资助出版

序

危险性评估（也称为风险评估）作为毒理学范畴的一门技术，最早应用于新药的安全性评定；近二十年来，逐步应用于食品安全领域，先是评估食物中化学物（如，食品添加剂、污染物等）的安全性，最近几年则又发展到评估食物中致病微生物（如，蛋中沙门菌）的危险性。就食物中化学物而言，近年来又从食品添加剂、农药、兽药、重金属、真菌毒素、环境污染物等发展到评估全食品（whole food）和营养素（如，矿物质、维生素）的安全性。此外，在职业性危害和环境中有毒因素方面的应用也日益加强和扩大。可以说，危险性评估在预防医学和公共卫生领域的应用不但有了飞速的发展，而且已奠定了坚实的技术基础。

无论是制定危险性管理措施（如，法律、法规、标准等），或是评价这些措施的有效性，都需要以危险性评估作为手段。世界贸易组织（WTO）的卫生与植物卫生措施应用（SPS）协定明确规定“世界各国有权制定自己的 SPS 措施，但必须建立在危险性评估的基础上”，“一个国家可以不遵守 SPS 协定认定的国际标准，但必须提供以危险性评估为基础的理由”。WTO 认定作为仲裁标准的国际食品法典（CAC）标准的制定，也十分明确地以危险性评估为基础。危险性评估之重要性和作用在 WTO 的贸易争端解决中体现得最为清楚，尽管在其他领域中还不足以领略其重要作用。约十年前欧盟与美国、加拿大以激素牛肉案对簿公堂这一著名案件可作为这一方面的一个典型例子。案件的缘由是欧盟禁止美国、加拿大用添加激素的饲料喂养的牛肉进口。出于一般人意料的是 WTO 最终裁决这场官司是欧盟输，而美国、加拿大赢。其主要原因是欧盟不能拿出按 SPS 协定根据危险性评估的结果来表明这种牛肉对欧共同体消费者健康有害。官司输了固然要挨罚，官司的赢家也损失了数十万美元的打官司费用。正因为如此，各国政府在保护消费者健康和保证食品公平贸易方面都十分重视运用危险性评估这一技术手段。也正因为如此，联合国粮农组织和世界卫生组织共同组织了国际危险性评估专家组，如 JECFA，负责评估食品添加剂、污染物和兽药残留；JMPA 负责评估农药残留。这些权威性的评估结果成为国际食品法典标准和各国国家标准的重要科学依据。

危险性评估作为一门技术，尽管历史不长，但近十年来有了长足的发展。特别是在食品中化学物的评估方面已建立了一套比较完整的框架、原则和程序。为了向世人系统地介绍食品中化学物的危险性评估，国际生命科学学会（ILSI）欧洲分会在欧洲委员会（EC）的支持下，组织了数十位欧洲著名毒理学家经过两年的努力完成了包括危险性评估四个组成部分（危害识别、危害特征描述、暴露评估和危险性特征描述）的 7 个主题报告，分别于 2002 和 2003 年发表于 Food and Chemical Toxicology。这些文章组合在一起成为一个体系，覆盖了当前食品中化学物危险性评估的各方面的最新科学信息，特别是在评估方法方面信息量很大，对于从事这方面工作的专业工作者具有重要的指导意义。有些新的概念和方法（如，基准剂量 benchmark dose）近年来已有了新的发展和应用，说明作者们的远见卓识。总之，这些系列文章是食物中化学物危险性评估领域的一部内容最全面和学术水平最高的著作。译者选中这些文章是很有见地的。

随着世界卫生组织/联合国粮农组织、世界贸易组织、食品法典委员会等机构对食品中化学物危险性评估的大力推荐，并见诸于具有法律效用的文件，世界各国政府均将危险性评估作为制定食品安全法规、标准、控制措施的科学依据。我国近几年来在制（修）订食品卫生标准中已开始应用危险性评估这一手段，特别是暴露评估。因为，危害特征描述这一步往往可由国际专家评估组完成，如 JECFA 提出的食品添加剂的 ADI，是适用于世界各国各类人群的；作为发展中国家没有可能，也没有必要重复这一工作。而暴露评估则由于各国食品生产和消费习惯的不同，而必须各自进行。我国的生产消费习惯与西方发达国家不尽相同，必须开展中国居民的暴露评估才能开展适合于我国情况的危险性特征描



述。但总体而言，我国开展危险性评估还刚刚起步，经验也不足，需要加强学习理论和其他国家的经验。

北京大学公共卫生学院的教授和老师们花了不少心血将本书译成中文出版。相信本书的出版对于我国政府部门、学术界和企业界开展危险性评估将有重要的指导作用，对于高等院校的学生和研究生不失为良好的教材。

陈君石

中国疾病预防控制中心

营养与食品安全所

2005年5月25日

原 著 序

“欧洲食物安全：食物和膳食中化学物的危险性评估”共同行动，受到多方面的支持，包括欧洲委员会、DG 研究所、生活质量和生活资源管理纲要（QoL）以及第五届研究纲要的一部分——关于食物、营养和健康的关键法案 1。

生活质量和生活资源管理纲要围绕六个特殊的关键法案制定，这些法案旨在提高欧洲公民生活质量和欧洲工业竞争力。关于食物、营养和健康的关键法案 1，其目的是为了更好地了解消费者的需求并提高欧洲食品工业的竞争力，确保供应健康、安全和高质量的食物，增强消费者对食物供应安全和卫生健康方面的信心以及营养对于健康安全作用的理解。动员进行多学科的研究来广泛汇集专家的意见。

因此，“欧洲食物安全：食物和膳食中化学物的危险性评估”共同行动有食物安全领域的相关专家的积极参与，具有多学科研究的广泛性，它对确保当前欧洲以及世界范围的危险评估的一致性作出了巨大的贡献；正因为如此，它还对理解和运用食物安全领域研究计划的成果，发挥着不可替代的重要宣传作用。这个行动对食物安全基准方法进行均匀的、逐条的概括作出了积极贡献，甚至可以被称为迈向定量危险评估的一个里程碑。总而言之，它充分诠释了欧洲的食物安全政策。

Achim Boenke

欧洲委员会，DG 研究

E 生命科学董事会：生物技术

农业和食品研究

E. 2 单位—健康、食物和环境

布鲁塞尔，比利时

国际生命科学学会及 欧洲分会介绍

国际生命科学学会（International Life Sciences Institute, ILSI）是一个非赢利性国际公共基金组织，成立于1978年，其目的是促进人们对营养、食物安全、毒理和环境有关科学议题方面的理解。ILSI联合了来自学术界、政府、企业和公众组织的科学家，寻求用一种平衡的方法来解决与大众利益广泛相关的问题。ILSI作为一个非政府性机构，隶属于世界卫生组织（WHO），并与联合国粮农组织（FAO）保持专门的顾问关系。ILSI总部设在美国华盛顿特区，在阿根廷、澳大利亚、巴西、欧洲、印度、日本、韩国、墨西哥、北非及海湾地区、北美、北安第斯、南非、南安第斯山区、东南亚及泰国设有分会，并且在中国设立了办事处。现在，ILSI已得到了大约300家公司的支持，并与全世界的科学家形成网络。

国际生命科学学会欧洲分会（ILSI Europe）成立于1986年，旨在为企业以及学术界、医学界和公共研究机构的专家提供一个中立性论坛，在整个欧洲范围内探讨与健康、营养、食品和环境安全有关的问题，以促进对该领域科学问题的理解和解决。ILSI欧洲分会通过组织相关的研究、会议、研讨会以及出版物来实现其目标。

目 录

欧洲食品安全 (FOSIE): 食物和膳食中化学物危险性评估:	
概论	(1)
用动物毒理学方法进行危害识别	(5)
体外毒理学研究方法	(52)
食物和膳食中化学物的危害特征描述: 剂量 - 反应关系、 机制和外推问题	(94)
数学模拟及定量方法	(138)
膳食摄入量评估	(182)
流行病学在危险性评估中的应用	(237)
食物和膳食中化学物的危险性特征描述	(275)
词汇表	(329)
附 录	(334)



欧洲食物安全 (FOSIE): 食物和膳食中化学物危险性评估: 概论

1 引言

欧盟的食物安全政策是基于在整个食物链(从农田到餐桌)中进行综合和完整的危险性分析(EC, 2000a)。危险性分析有三个主要部分,即危险性评估(科学建议和资料分析)、危险性管理(法规和控制)及危险性信息交流。

危险性评估是危险性分析的科学基础,是一个“识别存在的不确定性,以及对暴露于危险因素的特定情况下,对人类或环境产生不良影响的可能性和严重程度的评估过程”。

危险性评估是由危害识别、危害特征描述、暴露评估和危险性特征描述几部分组成。为保证本项目中术语使用的一致性,采用了 EC2000b 术语表中列出的术语(见附录 I)。

欧洲委员会的科学指导委员会认识到,人类与环境危险评估程序逐渐协调一致的巨大益处,这种协调基于以下的科学见解:

- 提高危险性评价程序的质量;
- 不同的科学委员会评价同样的或类似的危险来源时,应达到更大程度的一致性;
- 提高透明度,加强危险性信息交流;
- 使欧盟在进行所有关于保护人类健康和环境的危险性评价时,能够向外界展示一致的、高质量的科学方法。

世界贸易组织(WTO)已认识到协调一致的、以科学为基础的危险性评价的重要性。WTO的“卫生和植物卫生措施应用协议”(SPS协议)特别将国际食品法典委员会(Codex)标准、指南和建议作为反映有关保护人类健康免于食源性危害的要求的国际共识。

因此,这个审议和更新食物中化学物危险性评估的项目是一项非常及时的行动,在项目进行中,考虑了以下几个方面:

- 正在进行的 WTO 的国际间协调工作;
- 建立欧洲食品管理局;
- 为欧盟第六个框架分配研究经费提出一些

关键课题。

为回应上述发展,国际生命科学学会欧洲分会向欧洲协调一致行动(European Action)准备了一个项目建议书,以认真审议和进一步发展危险性评价的方法学。

2 现有的危险性评价方法面临的挑战

当前应用的危险性评价程序在保护人类健康方面起着很好的作用。但是,与任何一个科学领域一样,危险性评价程序也需要重新评价和逐步改进。两个主要的原因是:

- i. 新的科学方法和知识的发展;
- ii. 需要对新的食物和食物成分,如宏量营养素以及完整食物进行安全性评价。

在列举了当前的危险性评价方法后,下面对这些议题进行简要讨论。

目前的危险性评价方法主要是针对食物中存在的或食物中添加的低分子量化学物质(如食品添加剂)而建立的。危险性评价的大多数毒理学数据来自动物实验,同时用体外实验加以补充,解释实验结果的机制。这类研究有必要应用国际上普遍接受的,并经过验证的实验程序和方法进行。这里所讲的经过验证的包括几个方面,其中之一就是测试系统对于特定目的应当是有效的,比如说,该测试系统应能够预测可能对人体产生的特殊影响。另一方面,实验本身也需要经过验证(即在不同实验室进行这一实验时的准确性和精确性)。

体内实验应既可识别受试物的主要毒性作用,也能确定不产生不良作用的摄入水平,即无可观察到的不良作用水平(NOEL)。通过 NOEL 和应用不确定因子(有时称安全因子)即可制订每日允许摄入量(ADI)。不确定因子既包括了从动物结果外推到人的不确定性,也包括了人体之间的不确定性。ADI 是终身每日摄入该化学物而不出现明显健康危险(理论上的零危险)的估计

摄入量。一般对于那些对公众健康的危险性可忽略不计的物质，可不必进行定量的危险性评价来制订 ADI 值。

上述策略要求体内实验所用的剂量或摄入量明显高于人体可能的接触水平。这对于在食物中随意加入的低剂量的成分（如食品添加剂）是可行的。但体内实验研究膳食中宏量营养素时，营养素的高剂量在技术上来讲就比较难以进行，因为这将引起由于受试动物饲料营养不平衡而引起的毒性反应。因此，在这种情况下，就需要有新的方法。

体外实验有助于进行危害识别和阐明体内实验结果的作用机制。然而，为了充分满足有效的危险性评估所需的信息，应该综合考虑体内实验和体外实验（Hugget et al., 1996）。危险性评估面临多种挑战，如分析技术的灵敏度大大增加，以致可以检测和测定食物中未知毒理学意义的低水平的化学物质。

直到现在，该领域内所应用的人体（流行病学）资料极为有限，目前面临的挑战是如何将人体数据应用于危险性评估。

在危险性评估中应用的一个重要工具是生物学标志物（反映生物系统与环境因素的相互作用的指标），作为测量接触、效应和易感性的替代指标。Bottrill（1998）扩展了暴露生物学标志物的定义，包括了外剂量、内剂量和生物学有效剂量的标志物，而效应生物学标志物包括早期效应和亚临床疾病的标志物。生物学标志物有各种不同的定义和分类（COST Action B15 report 2000），该项目中用的是 Bottrill 的定义。虽然在毒理学评价中应用生物学标志物不是新鲜的，但困难是将其扩展用于致癌实验的可靠性和可接受性。

对基因组学的认识及应用基因组学和蛋白质组学技术的进展为改善危险性评估的质量提供了很好的机会。然而，与其他科学进展一样，必须做进一步的工作对结果进行有效的解释，以便有助于危险性评估。例如，必须了解所检测到的信号是反映一种有害的变化，还是仅仅反映一种没有毒理学意义的适应性反应。

对食物化学物危险性评估的高要求越来越多，但必须权衡使用动物实验研究的三 R 原则（改进，减少和替代）。这提出一个伦理道德上的问题，但是同时也要从实际出发，考虑危险性评估

资源的有限性。因此，就有必要建立一致的、客观的方案来评估食物化学物。所制订的方案既要保证科学上的最高标准和保护消费者的利益，又要使有限的资源得到最佳利用。要做到这一点，需要更好地利用现有的知识（例如，应用生物信息学），以避免毒理学研究中不必要的重复。

3 本项目的目的

欧洲食品安全：食物和膳食中化学物的危险性评估（缩写为 FOSIE）项目是一项欧盟第五个框架资助的欧盟联合行动。该项目的目的是建立一个多学科的欧洲网络，以便认真检查和进一步发展进行食源性危害评估所需的定性和定量的方法。

本项目的具体目的归纳如下：

1. 探索改进对天然毒素、食品添加剂和食物链中的污染物进行危险性评估的应用原理和科学基础。探索食物中化学物之间的相互作用及食物基质的作用。
2. 识别可能会导致对毒理学和暴露资料的不同解释的知识上的差距以及减少这些差距所需要开展的研究。
3. 研究根据化学物的性质、在膳食中的使用水平和人群中的暴露水平（包括新食品和营养素补充剂）来确定安全性评价所需要的实验和检测水平。
4. 在把危险性评估的原理、术语和方法统一起来的国际活动中作出欧洲的贡献。
5. 为在危险性评估科学上的透明性和公正性方面达成共识作出贡献。
6. 帮助危险性管理者建立合适的、有依据的保护消费者安全的食物标准的同时，允许食物生产和加工的革新。

虽然，目前对危险性评估中所包含的阶段有一个大致的统一意见；但是，对于在实际情况下如何进行危险性评估，每一阶段的要求或者如何运用总体资料中的部分信息，还存在分歧。

本项目成立了若干专题小组（ITGs）来评估目前的状况，为新的危险性评估方法建立科学基础，并且判断现有知识的缺陷以及能填补这些缺陷的研究需求。我们要求专题小组运用注重实效的方法来探讨危险性评估中所涉及的所有步骤。然而，现在已经认识到，以危险性评估步骤为基



础的这样一种主观分隔不应该限制对重叠的科学问题的探讨; 因此, 在某些情况下, ITGs 所涵盖的内容要比其标题所指的范围更加广泛。各 ITGs 组如下:

危害识别:

ITG: 通过动物毒理学实验进行危害识别

ITG: 体外毒理学方法

危害特征描述:

ITG: 剂量-反应关系、机制和外推问题

ITG: 数学模拟和定量方法

暴露评估:

ITG: 对膳食摄入量的估计

ITG: 流行病学的贡献

最后, 各 ITG 的以上结果, 被综合起来进行危险性特征描述和定量评价

危险性特征描述:

ITG G: 危险性的特征描述和定量

本项目的重点是建立综合的方法来改善危险性评估的质量。采用的方法不仅能描述需解决的问题的特征, 而且还能确定有助于解决问题所需的方法及研究。

4 项目所涉及的内容

本项目的标题中的“化学物”(chemical)一词具有广泛的含义, 包括食物中的天然化学物(如植物毒素、藻类毒素和真菌毒素)、有意引入食物链中的化学物(如食品添加剂, 农药, 其他农业化学物, 饲料添加剂和兽药), 以及那些食物中被非有意加入的化学物(污染物)。

本项目各 ITGs 负责的食物分类如下:

- a. 低分子量化学物(如食品添加剂)
- b. 微量营养素和营养补充剂
- c. 宏量营养素
- d. 完整食品(全食品)
- e. 新食物
- f. 食品加工方法

本项目不包括以下两项热门和重要的食品安全问题:

1. 转基因生物(GMO)和食物中转基因组分的危险性评估。另一项欧盟资助项目“EN-TRANSFOOD”专门研究这个问题。

2. 可传播性海绵状脑病(TSEs 或朊病毒病)的危险性评估, 这是在许多哺乳动物(包括人)发生的一种致命性脑病。例如, 牛的可传播性海绵状脑病疯牛病(BSE)和人新克雅病(vCJD)。尽管对危险性评估来说, 这是一个非常重要的问题, 但是, 对于这种疾病的传播机制, 我们几乎一无所知。FOSIE 项目小组成员没有合适的专业知识来有效地阐明这一问题。目前欧盟的科学指导委员会正积极建立牛的可传播性海绵状脑病(疯牛病)的危险性评估方法(http://europa.eu.int/comm/food/fs/bse/index_en.html)。

本项目(FOSIE)中不考虑危险性评价(危险和效益)。效益分析是与危险性评估不同的一种单独的领域, 因此它不在此项目的研究范围之内。在一些特殊食物成分(例如, 一种新的食品添加剂)的危险性评估中, 其本身就要考虑一定的危险和效益, 如考虑一种新的食品添加剂的工艺需求。另外, 对一些污染物可使用“可以达到的最低水平”的方法来权衡这种污染物的风险与多样化食物供给的益处。(“可以达到的最低水平”是指一种污染物在食物中的浓度很低, 除非弃去整个食物或严重破坏该食物的可利用性, 才能去除该浓度的污染物)

然而, 权衡危险和益处不仅是一个科学范畴的问题, 而且需要危险(益处)管理者在危险性评估者的指导下作出社会性决策。

5 FOSIE 的工作方式

本项目的建议书得到批准之后, 工作组就组织了第一次全体会议, 邀请危险性评估过程不同阶段的专家出席会议。各个专题都在指定主席的主持下进行了热烈的讨论。对每一小组的人员组成和工作计划达成了一致意见。在全体会议上讨论了工作计划, 以确保在各专题间没有空白点和不必要的重叠。

为保证完成工作计划的制定和写出报告, 每个 ITG 都召开了 2~3 次会议。

为了保证方法的一致性并能涵盖所有的相关问题, 各 ITG 的报告在各 ITG 组间交叉审议。然后, 召开第二次全体会议讨论 ITG 报告(会议邀

请没参加该项目的危险性评估专家参加讨论)。在这种严格的审议过程之后，有了前言之后的各篇文章。

6 危险性特征描述

各个危害识别、危害特征描述和暴露评估 ITG 工作的最后阶段，第 7 个 ITG (危险性特征描述) 才开始工作。这一 ITG 将评价前 6 个 ITG 的工作结果，并将它们汇总成危险性特征描述的一个完整的建议。其结果涉及如何处理变异和不确定性，并对如何对不确定性进行最好的特征描述提出建议，以便帮助危险性管理者作出决策。关于危险性特征描述的报告和建议将在 FOSIE 项目最后的全体会议上进行讨论，其结果将在科学期刊上发表。在发表后的一年左右，将正式发表危险性特征描述的报告。

致 谢

参考文献

- EC, 2000a. EC White Paper on Food Safety 12 January 2000 Comm(1999)719final.
- EC, 2000b. Glossary of terms — report of EC Scientific Steering Committee's Working Group on Harmonisation of Risk Assessment procedures in Scientific Committees.
- Hugget, A.C., Schilter, B., Roberfroid, M., Antignac, E., Koeman, J.H., 1996. Comparative methods of toxicity testing. *Food and Chemical Toxicology* 34, 183–192.
- Bottrill, K., 1998. The use of biomarkers as alternatives to current animal tests on food chemicals. *ATLA* 26, 421–480.
- COST Action B15 Report, 2000. Report of Expert meeting "Mechanism-based PK/PD modelling as the basis for the development and validation of biomarkers", Leiden, April 27–28.

Maurice Smith
Unilever, The Netherlands
Chair of the Steering Committee
On behalf of the FOSIE Steering Committee

用动物毒理学方法进行危害识别

S.M. Barlow^a, J.B. Greig^b, J.W. Bridges^c, A. Carere^d, A.J.M. Carpy^e, C.L. Galli^f, J. Kleiner^{g,*}, I. Knudsen^h, H.B.W.M. Koeterⁱ, L.S. Levy^a, C. Madsenⁱ, S. Mayer^j, J. F. Narbonne^k, F. Pfannkuch^l, M.G. Prodanchuk^m, M.R. Smithⁿ, P. Steinberg^o

^aMRC Institute for Environment and Health, University of Leicester, 94 Regent Road, Leicester LE1 7DD, UK

^bIndependent Consultant, UK

^cUniversity of Surrey, European Institute of Health and Medical Sciences, Sterling House Campus, Sterling Road, Surrey Research Park, Guildford GU2 5RF, UK

^dLaboratorio di Tossicologia, Istituto Superiore di Sanita, Viale Regina Elena 299, I-00161 Rome, Italy

^eUniversité de Bordeaux, Laboratoire de Physico & Toxicologie des Systèmes Naturels, 351 Cours de la Libération, F-33405 Talence Cedex, France

^fUniversity of Milan, Department of Pharmacological Sciences, Via G. Balzaretti, 9, I-20133 Milan, Italy

^gILSI Europe, Av. E. Mounier 83, B-1200 Brussels, Belgium

^hDanish Veterinary and Food Administration, Institute of Food Safety and Toxicology, Mørkhøj Bygade 19, DK- 2860 Søborg, Denmark

ⁱOECD, Environment, Health & Safety Division, F-75775 Paris Cedex 16, France

^jRed Bull GmbH, Brunn 115, A-5330 Fuschl am See, Austria

^kUniversité de Bordeaux, Laboratoire de Physico & Toxicologie des Systèmes Naturels, Avenue des Facultés, F-33405 Talence Cedex, France

^lRoche Vitamins Ltd, Human Nutrition and Health—Safety (Toxicology), Building 72/Room 49a, CH-4070 Basel, Switzerland

^mMinistry of Health, Institute of Ecology and Toxicology, 6, Heroiv Oborony str., UA-252022 Kiev, Ukraine

ⁿUnilever Research, Laboratory Vlaardingen, Olivier van Noortlaan 120, 3133 AT Vlaardingen, The Netherlands

^oUniversity of Potsdam, Institute of Nutrition Research, Arthur-Scheunert-Allee 114-116, D-14558 Bergholz-Rehbrücke, Germany

摘要

本文是由国际生命科学会 (ISLI) 欧洲分会组织的欧洲委员会协调行动项目——“欧洲食品安全：食物和膳食中化学物的危险性评估 (FOSIE)”项目中的一部分。FOSIE 项目的目的是应用四阶段危险性评估的方法，即危害识别、危害特征描述、暴露评估和危险性特征描述，对食物和膳食中化学物危险性评估的研究现状进行综述。本文论述了动物毒理学实验方法在食物和膳食中化学物危害识别中的作用，并且强调首先应用现有技术和化学知识来进行食物中化学物安全性检测程序设计的重要性。本文还介绍现有和普遍应用的包括急性毒性、重复给药毒性、生殖和发育毒性、神经毒性、遗传毒性、致癌性、免疫毒性和食物过敏反应的手段和检测方法，并讨论这些方法是否适用于食物中化学物的评价以及能否检测出食物中已知的或预期的危害。确定现有知识与未来研究需要之间的差距，对这些差距进行研究将有助于改进食物中化学物危害识别方法。文中也讨论一些新技术和毒理学中出现的新问题对食物中化学物危害识别产生的潜在影响，例如新的检测方法、转基因动物的应用、激素平衡评定以及利用人类常见疾病模型进行研究的可能性。

目录

1 引言	8
1.1 内容	8
1.2 研究设计和把握度	8
1.3 种属选择	9
1.4 剂量选择	9



1.5	给药途径	9
1.6	效应生物标志物	10
1.7	数据质量	10
1.8	动物实验方法的预测性	10
1.9	需要开展危害识别实验的决策	10
2	毒性检测中动物模型的历史沿革	11
2.1	引言	11
2.2	动物模型及其基本状况	13
2.2.1	实验动物的遗传物质组成	13
2.2.2	动物的营养健康状况	13
2.2.3	动物的微生物疾病状况	13
2.2.4	动物的常见微生物菌群	13
2.2.5	动物的生命阶段	13
3	背景资料	13
3.1	引言	13
3.2	研究现状	14
3.2.1	技术资料	14
3.2.2	化学方法	14
3.2.3	毒代动力学	16
3.3	存在的差距和需要解决的问题	16
4	现行的实验项目——急性毒性	17
4.1	急性毒性实验简介和目的	17
4.2	急性毒性实验研究现状	17
4.2.1	经口急性毒性实验	17
4.2.2	优点	17
4.2.3	缺点	17
4.2.4	相关性	17
4.3	存在的差距和需要解决的问题	18
5	现行的实验项目——重复给药毒性检测	18
5.1	重复给药毒性实验简介和目的	18
5.2	重复给药毒性实验的研究现状	18
5.2.1	优点	19
5.2.2	缺点	19
5.2.3	相关性	20
5.3	存在的差距和需要解决的问题	20
6	现行的实验项目——生殖和发育毒性	21
6.1	生殖和发育毒性实验简介和目的	21
6.2	生殖和发育毒性实验的研究现状	21
6.2.1	多代生殖毒性研究	21
6.2.2	发育毒性研究（原致畸研究）	22
6.3	存在的差距和需要解决的问题	24
7	现行的实验项目——神经毒性	25
7.1	神经毒性实验简介和目的	25

7.2 神经毒性实验的研究现状	26
7.2.1 优点和不足	27
7.3 存在的差距和需要解决的问题	28
7.3.1 基础理论知识	28
7.3.2 检测过程	28
8 现行的实验项目——遗传毒性	28
8.1 体内遗传毒性实验简介和目的	28
8.2 遗传毒性实验的研究现状	28
8.3 存在的差距和需要解决的问题	29
9 现行的实验项目——致癌实验	29
9.1 致癌实验简介和目的	29
9.2 致癌实验的研究现状	29
9.2.1 优点	30
9.2.2 缺点	30
9.3 存在的差距和需要解决的问题	31
10 现行的实验项目——免疫毒性	31
10.1 免疫毒性实验简介和目的	31
10.2 免疫毒性实验的研究现状	32
10.2.1 动物种属	32
10.2.2 改进	32
10.2.3 分级检测方案	32
10.2.4 免疫毒性反应中非功能性实验的扩展	33
10.2.5 免疫毒性反应中的功能性实验	33
10.2.6 宿主抵抗模型	34
10.3 存在的差距和需要解决的问题	34
11 现行的实验项目——食物过敏	35
11.1 食物过敏实验简介和目的	35
11.2 食物过敏实验的研究现状	35
11.2.1 食物过敏的动物模型	35
11.3 存在的差距和需要解决的问题	36
12 新问题——未来发展趋势	36
12.1 动物实验中新的检测方法	36
12.1.1 损伤性技术	36
12.1.2 非损伤性技术	37
12.2 毒性实验中可考虑的新的研究终点	37
12.3 存在的差距和需要解决的问题	38
13 新问题——激素平衡	38
13.1 引言	38
13.2 现行实验项目的研究现状	38
13.3 存在的差距和需要解决的问题	39
14 新问题——转基因动物	40
14.1 简介和目的	40
14.2 现行的实验项目及其优缺点	40