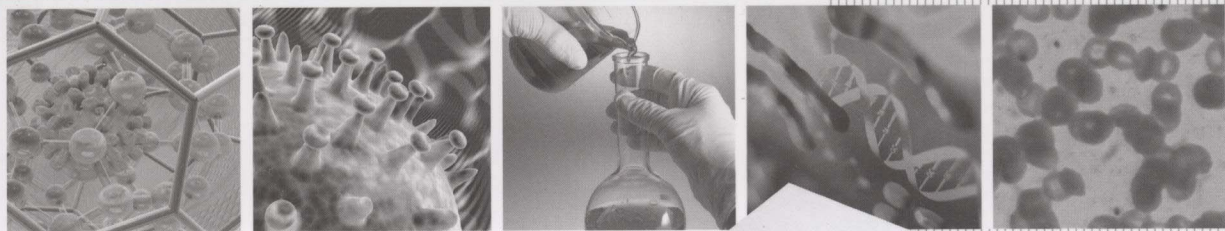


普通高等教育“十一五”规划教材



简明

孙震 主编

食品毒理学

JIANMING SHIPIN DULIXUE



化学工业出版社

普通高等教育“十一五”国家级规划教材



高 明

第二版

食品毒理学

•••••

普通高等教育“十一五”规划教材

简明食品毒理学

孙 震 主编



化学工业出版社

· 北京 ·

本书共分十二章，系统地介绍了毒理学的发展，基本概念，外源性化学物在体内吸收、分布、转化、排泄的基本知识和外源性化学物在体内过程的研究方法；以及它们产生的各种毒效应和影响这些效应的宿主和环境因素及毒物的联合作用；毒物对机体产生毒性的作用机制；详尽地说明了外源化学物的一般毒性、致癌作用、发育毒性与致畸作用及其评价方法；并详细介绍了安全性评价、危险度评价的概念和过程；书中还结合近年来毒理学的理论与实践的一些进展介绍了毒理学研究的新技术。

此外，书中最后还介绍了食品毒理学的主要实验，附录中列出了常用重要毒理学计算用表。

本书是专为食品质量与安全专业的学生编写的教材，同样也适合于从事食品科学、食品工程、粮油加工、食品检验、卫生检验、外贸商检、畜（水）产加工、兽医卫检和预防医学等相关工作，需要一些毒理学基本知识的读者，亦可作为农业、轻工、生物、医药卫生、环境保护等各学科方向的有关研究人员、专业技术工作者及食品监督检验和管理人员的参考书。

图书在版编目 (CIP) 数据

简明食品毒理学/孙震主编. —北京: 化学工业出版社,
2009.9

普通高等教育“十一五”规划教材

ISBN 978-7-122-06347-2

I. 简… II. 孙… III. 食品-毒理学 IV. R994.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2009) 第 125789 号

责任编辑: 赵玉清

文字编辑: 张春娥

责任校对: 战河红

装帧设计: 关 飞

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: 北京永鑫印刷有限责任公司

装 订: 三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 15 $\frac{3}{4}$ 字数 391 千字 2009 年 9 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: 28.50 元

版权所有 违者必究

前 言

食品毒理学历来是食品质量与安全专业、食品科学专业及其以食品安全为前提的相关专业的重要学位课程，是一门理论教学和实验技术并重的专业课。近年来，由于各个院校学科的发展和课程的增多，课程的学时缩短是大势所趋，一些高校的食品毒理学课程的学时仅有20课时左右，现有的教材难以适应教学工作的变化，给教学工作带来了较大的困难。

本书在内容的取舍上注意到食品毒理学的基础性、系统性、应用性和先进性，较好地处理了基础与前沿、传统与现状的关系。在系统介绍食品毒理学基本概念、原理和方法的基础上将相关学科的最新技术应用到食品毒理学中，使之成为一本为食品质量与安全专业的学生编写的教材，同样也适合于从事食品科学、食品工程、粮油加工、食品检验、卫生检验、外贸商检、畜（水）产加工、兽医卫检和预防医学等相关工作，需要一些毒理学基本知识的读者，亦可作为农业、轻工、生物、医药卫生、环境保护等各学科方向的有关研究人员、研究生、专业技术人员及食品监督检验和管理人员的参考书。

本书编写人员均为江南大学食品学院具有博士学位的中青年教师，具有本领域教学与科研的丰富经验。各章节编写分工如下：孙震，第一章（绪论）、第二章、第七章、第十二章（实验）、附录；孙进，第三章、第八章、第九章；孙秀兰，第十章、第十一章；王周平，第五章、第六章；杨静秋（硕士），第四章。最后由孙震统稿。

限于编写人员的学识和写作水平，加之编写时间仓促，难免存在许多不足之处，恳请广大读者随时提出宝贵意见和建议，以便我们今后改正和进一步完善。

编 者
2009年4月于无锡

目 录

第一章 绪论	1
第一节 毒理学概述	1
一、食品毒理学概念	1
二、食品毒理学的任务	2
三、毒理学的研究领域	2
第二节 毒理学发展简史	2
一、毒理学的起源和发展	2
二、我国食品毒理学的发展	4
第三节 食品毒理学的研究方法	5
一、化学分析法	5
二、生物学方法	5
第四节 食品毒理学实验的原则和局限性	8
一、食品毒理学实验的原则	8
二、食品毒理学实验的局限性	9
第五节 食品毒理学发展趋势	10
一、食品毒理学实验的趋势	10
二、21世纪毒理学的发展趋势	10
三、实验动物由单一性模型向特征性模型发展	11
复习思考题	11
第二章 毒理学的基本概念	12
第一节 毒物、毒性和毒性作用	12
一、毒物与中毒	12
二、毒性、危险性、安全性	13
三、毒作用及其类型	15
四、损害作用与非损害作用	17
五、靶器官	19
六、毒效应谱	19
七、生物标志物	19
第二节 剂量、剂量-量(质)反应关系	22
一、剂量、量反应与质反应	22
二、剂量-量(质)反应关系	23
三、剂量-反应关系曲线	24
第三节 表示毒性的常用参数	27

一、致死剂量	27
二、最小有作用剂量	29
三、无作用剂量	30
四、中毒危险性指标	30
第四节 安全限值	31
一、每日允许摄入量	32
二、最高容许残留量	32
三、参考剂量（浓度）	33
四、基准剂量	34
复习思考题	34
第三章 外源化学物的生物转运	35
第一节 概述	35
第二节 生物转运和生物膜	36
一、生物膜	36
二、被动吸收	37
三、特殊转运	38
四、膜动转运	38
第三节 吸收	39
一、经胃肠道吸收	40
二、经呼吸道吸收	41
三、经皮肤的吸收	42
第四节 分布	43
一、分布的基本概念	43
二、外源化学物的器官分布	43
三、外源化学物在分布过程中的屏障	44
四、外源化学物在组织中的储存	44
第五节 排泄	46
一、经肾脏随同尿液排泄	46
二、经肝脏随同胆汁排泄	47
三、经肺脏随同呼出气排泄	47
四、其他排出途径	47
复习思考题	48
第四章 外源化学物的生物转化	49
第一节 概述	49
一、生物转化的步骤	49
二、生物转化的意义	49
第二节 I相反应的有关酶系	50
一、氧化作用酶系	50
二、水解酶	53
第三节 II相反应	54
一、氧化反应	54

二、还原反应	59
三、水解反应	60
第四节 II 相反应酶系	61
第五节 II 相反应	62
第六节 影响生物转化过程的有关因素	65
一、物种差异和个体差异	65
二、外源性化学物代谢酶的抑制和诱导	65
三、代谢饱和状态	66
四、其他影响因素	66
复习思考题	67
第五章 外源化学物中毒的机理	68
第一节 概述	68
一、基本概念	68
二、化学毒物产生毒性的可能途径	68
第二节 毒性作用的一般机制	69
一、直接损伤作用	69
二、受体-配体的相互作用与立体选择性作用	69
三、干扰细胞能量的产生	69
四、与生物大分子结合	70
五、对酶的影响	70
第三节 外源化学物与器官(系统)及细胞、亚细胞损害	70
一、器官(系统)水平的损害	71
二、细胞、亚细胞水平的损害	72
第四节 外源化学物与生物膜损害	72
一、化学毒物对生物膜的组成成分的影响	72
二、化学毒物对膜生物物理性质的影响	73
第五节 外源化学物与细胞钙稳态紊乱	74
一、细胞内钙稳态及其作用	74
二、细胞内钙稳态紊乱与细胞毒性	75
三、细胞内钙稳态失调与细胞凋亡	76
第六节 自由基与生物大分子的氧化损伤	77
一、自由基的概念与类型	77
二、自由基的来源	78
三、自由基对生物大分子的损害作用	79
四、机体对自由基的防御体系	81
五、其他类型终毒物的形成及对机体的损害	84
复习思考题	85
第六章 影响外源化学物毒性作用的因素	86
第一节 外源化学物的因素	86
一、化学结构	86
二、理化性质	88

三、化学物的纯度	89
四、毒物进入机体的途径	89
第二节 机体的因素	90
一、种属和品系	90
二、个体因素	91
第三节 环境因素	92
一、气象因素	93
二、季节和昼夜节律	93
三、饲养方式	93
第四节 外源化学物的联合作用	93
一、联合毒性的定义和种类	93
二、毒物的联合作用方式	94
复习思考题	94
第七章 一般毒性及其评价方法	95
第一节 一般毒性评价的实验设计	95
一、试验动物的选择	95
二、染毒方法的选择	98
第二节 急性毒性试验	102
一、基本概念及实验目的	103
二、实验设计	103
三、急性毒性的主要参数	106
四、LD ₅₀ 的计算方法	107
五、最大耐受量试验	111
六、急性联合毒性试验	111
七、急性毒性分级	112
八、急性毒性试验的局限性	113
第三节 蓄积实验	114
一、基本概念及实验目的	114
二、蓄积毒性试验方法及其评价	115
第四节 亚慢性毒性试验设计	118
一、基本概念及实验目的	118
二、实验设计	118
第五节 慢性毒性试验设计	122
一、基本概念及实验目的	122
二、实验设计	123
复习思考题	125
第八章 外源化学物的特殊毒性	126
第一节 外源化学物的生殖毒性及评价方法	126
一、生殖发育毒性的概念	126
二、生殖毒性试验及评价	126
三、发育毒性实验与评价	130

第二节 外源化学物的致突变作用及评价方法	131
一、致突变作用的概念	131
二、突变的类型	132
三、突变机制	133
四、致突变试验的评价	136
第三节 外源化学物的致癌作用及评价方法	139
一、致癌作用的概念	139
二、致癌作用发生的过程	139
三、致癌试验设计	140
四、化学物致癌性的评价	143
复习思考题	144
第九章 体外试验与新技术在毒理学中的应用	145
第一节 食品毒理学体外试验概述	145
第二节 肝脏灌流技术	146
一、离体肝灌流与原位肝灌流	146
二、循环式肝灌流与一过式肝灌流	147
三、正向灌流与反向灌流	147
四、双重灌流	147
五、肝脏灌流的特点	147
第三节 细胞培养及其在毒理学中的应用	148
一、细胞培养基本技术	148
二、三维细胞培养技术	148
三、转基因细胞和固定化细胞	149
四、肠道屏障系统	149
五、细胞培养在毒理学中的应用	150
第四节 亚细胞组分制备及其在毒理学中的应用	151
一、基于线粒体的毒理学检测技术	151
二、基于微粒体的毒理学检测技术	153
第五节 分子生物学在毒理学中的应用	154
一、细胞凋亡及其检测方法	154
二、DDRT-PCR 技术	156
三、单细胞凝胶电泳技术	157
四、基因芯片技术	158
五、转基因动物实验	159
六、流式细胞技术	160
七、荧光原位杂交技术	161
复习思考题	162
第十章 我国食品的安全性评价	163
第一节 食品安全性毒理学评价的发展	163
一、食品安全性毒理学评价程序的发展进程	163
二、食品安全性毒理学评价程序的意义	165

第二节 食品安全性毒理学评价程序	165
一、试验前的准备工作	166
二、食品安全性毒理学评价程序的基本内容	167
三、食品安全性毒理学评价程序的选用原则	169
四、食品安全性毒理学评价时需要注意的因素	170
第三节 食品安全危险评估	171
一、危害鉴定	172
二、危害特征描述	173
三、暴露评估	175
四、危险特征描述	176
五、危险管理	177
复习思考题	178
第十一章 食品中常见的毒性物质	179
第一节 植物性食品中的天然毒素	179
一、分类	179
二、常见植物性食物中毒的发生与预防	181
第二节 动物性食品中的天然毒素	182
第三节 食品中的生物毒素	183
一、真菌毒素	183
二、细菌毒素	186
第四节 食品中的环境污染物	189
一、农药	189
二、重金属	190
三、多氯联苯化学物	190
第五节 食品中的农药残留	190
第六节 食品中的兽药残留	194
一、兽药的种类	195
二、食品中的兽药残留对人类健康的潜在危害	196
三、抗微生物药物和抗生素	196
四、合成代谢类药物	198
五、驱虫剂	199
第七节 食品添加剂	203
一、食品添加剂的生产概况	203
二、食品添加剂的使用	203
三、过量食品添加剂产生的危害	203
四、JECFA 对食品添加剂的毒理学评价	204
第八节 食品加工过程中形成的有毒物质	204
一、热解产物	204
二、苯并[a] 芘的污染	205
三、亚硝胺的污染	205

四、铅、砷等有害物质的污染·····	206
五、微生物、病毒等生物性污染·····	206
复习思考题·····	206
第十二章 实验 ·····	207
实验一 实验动物的分组、染毒及生物材料的收集·····	207
实验二 实验动物生物材料的采集和制备·····	211
实验三 经口急性毒性试验·····	214
实验四 大鼠肝微粒体制备及有关酶活性的测定·····	216
实验五 小鼠精子畸形试验·····	219
实验六 小鼠骨髓细胞微核试验·····	222
实验七 骨髓细胞染色体畸变分析试验·····	225
实验八 鼠伤寒沙门菌回复突变试验·····	226
附录 ·····	232
附录一 霍恩氏法 (Horn) LD ₅₀ 值计算用表 ·····	232
附录二 随机数字表·····	235
参考文献 ·····	238

第一章 绪 论

●● 第一节 毒理学概述 ●●

一、食品毒理学概念

毒理学 (toxicology) 是一门研究外源性化学物对生物有机体有害作用的综合性学科。“toxicology”一词是由希腊文“toxikon”与“logos”两个词组合演变而来,前者义为“弓箭”,后者义为“描述”,原文含义是“描述毒物的科学”,所以有人称之为“毒物学”。

外源性化学物 (xenobiotics) 泛指存在于外界环境中,而能被机体接触并进入体内呈现一定的生物学作用的一些化学物质。

常见的外源性化学物包括:天然有害的化学物质,如动植物毒素、微生物毒素等天然生物毒物;人工合成的化学物质,如农用化学品、工业化学品、化妆品、日用化学品、药物、食品添加剂、食品加工过程中形成的有害物质、各种环境污染物、重金属元素等。它们不是人体的组成成分,也不是人体所需的营养物质;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过程中存在的物质。

早期,毒理学属于药理学、法医学及病理学研究的范畴,其主要任务是探讨化学物质进入机体后引起的病理变化、毒作用机理、中毒症状和后果以及寻找有效的解毒方法和治疗方法。继而形成的经典毒理学 (classical toxicology) 是研究化学物质的测定、事故、特性、效应和调节的中毒有害作用机理和保护作用的一门学科。主要研究内容是外源性化学物对生物有机体的有害作用及机理。

20世纪40年代以来,由于社会生产的快速发展,人工合成的化学物大量进入人类环境,因此而严重污染了环境,导致各种疾病发生,这引起了各国科学工作者的重视,再加上科学技术飞速发展的促进,使毒理学获得了长足进步,形成了多学科交叉的现代毒理学。现代毒理学 (modern toxicology) 是研究环境、物理、化学和生物因素对生物体的毒作用性质、量化机理及防治措施的一门科学。包括毒性作用机制、毒素和毒性测定、化学物质毒性分级以及各种应用毒理学如食品毒理学、卫生毒理学和机制毒理学,可为制订法规、申报药品和保健食品提供必备的权威性研究资料及环境因素的危险性评价。

食品毒理学是现代毒理学的一个分支学科,属于预防医学的范畴,它随着预防医学的发展而建立起来,是现代食品卫生学的一个重要组成部分,也是食品质量与安全专业不可或缺的一项知识,其是毒理学的基础知识和研究方法在食品科学中的具体应用。

因此,食品毒理学 (food toxicology) 是应用毒理学方法,研究食品中有毒有害外源化学物的性质、来源以及对人体健康的损害作用及其作用规律,评价其安全性,并确定其安全限值,以及提出预防管理措施的一门学科。

二、食品毒理学的任务

食品毒理学是应用毒理学方法研究食品中可能存在或混入的有毒、有害物质对人体健康的潜在危害及其作用机理的一门学科，包括急性食源性疾病以及具有长期效应的慢性食源性危害。涉及从食物的生产、加工、运输、储存直至销售的全过程各个环节，食物生产的工业化和新技术的采用，以及对食物中有害因素的新认识。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。在食品加工过程中，有时可以形成多种污染物，如烤鸭和烤羊肉串可以产生某些致癌物和致突变物（如多环芳烃和杂环胺等）；腊肉、咸鱼和腌制蔬菜中可以产生致癌物（如亚硝胺）。另外，还须指出的是维持人类正常生理所必需的营养素，如各种维生素、必需微量元素，甚至脂肪、蛋白质和糖等的过量摄取也可以引发某些毒副作用，尤其是一些微量元素，如锌、硒、锰等。因此，在食品毒理学领域研究外源化学物的同时，也应研究必需营养素过量摄入所引起的毒性作用。

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，从而达到确保人类健康的目的。

三、毒理学的研究领域

目前国际上较为认同的毒理学研究工作可分为以下三个领域。

(1) 描述毒理学 (descriptive toxicology) 该领域主要是观察和识别外源性化学物对人体和环境的毒性作用和影响，包括用动物实验来预测外源性毒物的潜在危害和对接触人体(群)的直接观察，为外源性化学物的安全性评价和管理提供科学依据。

(2) 机制毒理学 (mechanistic toxicology) 该领域旨在探讨外源性化学物对生物体产生有害影响的作用机制和原理。这类研究通常在细胞组织学、生物化学和分子生物学水平进行。通过研究能明确外源性化学物产生毒性的生物学过程。

(3) 管理毒理学 (administrative toxicology) 该领域根据描述毒理学和机制毒理学提供的资料，负责确定是否允许人工合成的新化学物进入人类环境，并提出相应的安全使用(或接触)标准和管理措施，按照政策法规对现存的外源性毒物进行管理和控制，参与政策法规的制定并且履行监督和执法职能。

●● 第二节 毒理学发展简史 ●●

一、毒理学的起源和发展

毒理学是一门既古老又年轻的学科。有人将其形成发展的历史分为原始阶段、毒理学形成阶段和现代毒理学发展阶段等三个阶段。

1. 原始阶段

人类对自然界中存在的有毒物质的认识可以追溯至 5000 年前，当神农尝百草时就已开始区分食物、药物与毒物，人类在识别食物的同时鉴别着药物和有毒的动植物以及有毒的矿物质，并且应用动物毒汁或植物提取物用以狩猎、战争或行刺，如我国早先用作箭毒的乌头

碱、毒芹等，这些行为已经为毒理学的形成奠定了基础。在中国古代医学文献中，“神农尝百草”是鉴别药物与毒物的典型记载；宋代宋慈著《洗冤集录》（公元1247年），对服毒、解毒和检验毒物的方法有相当系统的记载，是世界上第一部法医毒理学著作。明朝时代《天工开物》一书中不仅描述了有毒物质，而且提出了一些预防生产过程中的中毒防护措施。明代李时珍的《本草纲目》不仅对许多毒物都有记载，而且对生产性铅中毒的危害作了详尽描述：“铅生山穴石间……其气毒人，若连月不出，则皮肤痿黄，腹胀不能食，多致病而死。”其可视为世界上第一部药物学与毒理学的专著。

在国外，中世纪古希腊、古罗马和古埃及的文献中，也有关于有毒植物和金属毒物中毒等的记载，如伞形科有毒草类植物（毒芹、钩吻叶芹等）、蛇毒、硒、砷、锡、金、汞、铅、铜等对人体的毒性。

1198年Maimonides发表了世界上第一本有关毒物的专著《毒物及其解毒药》（Poisons and Their Antidotes），描述了治疗昆虫蜇咬、毒蛇和狂犬咬伤的方法，探讨了生物利用度，注意到牛奶、奶油和黄油可以延缓小肠对毒物的吸收，并且驳斥了某些当时流行的非科学的中毒治疗方法。

古代人类对外源性毒物与毒性知识的应用，主要反映在两个方面。一是在实践中逐渐积累了用天然毒物治疗疾病和解救中毒的经验；另一方面，被识别和发现的各种天然毒物也被用于狩猎、战争冲突和谋杀。

2. 近代毒理学的萌芽和发展

(1) 萌芽 一直到中世纪末期，社会上发生的中毒事件均以毒杀和误服占很大的比例。欧洲文艺复兴时期，著名的医学家瑞士人Paracelsus（1493—1541）最早指出毒理学实验研究的重要性，明确指出剂量的概念，指出所用物质都是有毒的，是否为毒物只是由于剂量不同（All substances are poisons, there is none which is not a poison. The right dose differentiates a poison from a remedy—Paracelsus）。同时Paracelsus提出了至理名言“The dose make the poison”。在此期间他与其他学者共同研究职业性铅中毒、汞中毒、煤烟和烟垢的毒性危害等，并提出了职业毒理学、法医毒理学和环境毒理学的早期概念，对药理学、毒理学、治疗学等生物医学的诸多领域都做出了前所未有的重要贡献，为近代毒理学的起源奠定了基础。

(2) 发展 进入19世纪欧洲工业革命后，由于生产环境的极端恶劣，体力劳动极其繁重又缺乏防护，因而职业中毒非常严重与频繁，如陶瓷工人发生铅中毒，多数采矿工人发生汞中毒、磷中毒，矿工多数患有硅沉着病（旧称硅肺、矽肺），甲醛中毒也屡见不鲜，为了适应当时的需要，学者们在研究职业中毒过程中展开了大量的实验研究工作，并出版了第一批毒理学书籍，促进了毒理学的发展。

近代毒理学的形成始于18世纪下半叶，巴黎大学西班牙学者Orfila（1787—1853）首次于1815年提出毒理学是一门独立科学，并定义其为研究毒物的科学。他又在法国对当时认为有毒的物质用数千只狗进行了实验验证，第一次用化学分析方法，系统地阐明了化学物质引起的中毒症状与该物质在机体内的浓度之间存在“剂量-效应（反应）关系”，并写出了第一部专门研究化学物质有害作用的论著，为现代毒理学奠定了基础。Orfila被视为现代毒理学奠基人。随后Kobert（1854—1919）和Lewin（1854—1929）相继于1893年和1920年出版了毒理学教科书，爱尔兰医师Marsh（1790—1860）创立了砷的检测方法，为现代毒理学和药理学的发展进一步奠定了科学基础。

进入20世纪以来，毒理学家们也有很多突出的成就，如对砷的毒作用机理探讨

(Voegtlin, 1923), 氰化物中毒的治疗 (Chen, 1934), BAL 对砷中毒的治疗 (Peter 等, 1945), 对有机磷农药的研究 (Muller, 1944—1946) 等, 促进了近代毒理学的成熟。19 世纪末到 20 世纪初近代毒理学成为了一门独立的学科。

但在 20 世纪 50 年代以前, 多数的毒理学研究是描述性的, 主要依靠形态学的变化进行判断, 着重研究中毒的后果、中毒的症状, 可认为是药理学和法医学的延伸。

3. 现代毒理学阶段

毒理学真正摆脱了以描述为主的时期, 是 20 世纪 50 年代由于社会生产的快速发展, 外源化学物日渐增多, 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 污染以及多种化学物的致癌作用等, 毒理学者因此而作了很大努力, 做了许多相关的研究工作, 再加之科学技术的发展, 使毒理学研究有了长足的进步。此后化学物中毒机理的研究也伴随着生理学、化学与物理学的发展而广泛展开, 特别是生物化学与遗传学的飞速发展, 推动毒理学从不同领域、不同角度、不同深度形成了众多的、交叉的分支学科, 为毒理学发展提供了必要的基础理论。可以说现代毒理学的发展和生命科学的发展是同步进行的, 生命科学的新理论、新技术又推动了现代毒理学的迅速发展。

随着生产发展, 外源性化学物的大量使用造成的中毒事件频发引起了人们的重视, 欧美各国先后通过了有关外源性化学物的管理法规, 规定了新化学物在投放市场前需经过毒理评价, 为毒理学的发展提供了社会需求。1906 年美国率先通过了第一部《美国食品与药品法》。1938 年美国建立了美国联邦管理和执法机构——食品和药品管理局 (FDA)。20 世纪 50 年代, 美国著名的毒理学家 Lehman (1900—1979) 等人出版的《食品、药品和化妆品中化学物的安全评价》首次通过 FDA 为毒理学研究提供指南。20 世纪 70 年代, 美国环境保护局 (EPA) 开始制定危险度评定方法, 并通过了《有毒物质控制法》和《污染治理法》。从 1975 年开始, 毒理学的一个新的分支——“管理毒理学”应运而生, 产品安全评价和危险度评定开始成为毒理学研究的主要目的和产物, 各种危险度评定的规范和指导原则得以正式颁布。1992 年, 美国 EPA 又提出了生态危险度评定的框架, 并于 1996 年正式颁布。目前, 现代毒理学研究已从传统的自然毒素鉴定和参与药品开发, 扩展到识别、评价和控制空气、水、食品、化妆品、动物饲料等人类环境中的外源性化学物, 以及这些外源性化学物对人类健康和环境的危害。

二、我国食品毒理学的发展

尽管我们的祖先在毒理学的早期形成中做出了卓越的贡献, 但我国毒理学研究在很长一段时间内一直停滞不前, 直至 20 世纪 50 年代现代毒理学才在我国建立和发展。

我国食品毒理学早期的代表性工作是 20 世纪 60 年代初开始从事农药残留量标准制定及水果保鲜的研究工作。我国卫生部于 1975 年组织举办了第一期食品毒理学培训班, 为各省、市防疫部门和高等院校培养了一大批食品毒理学工作者, 在短时间内形成了一支庞大的食品毒理学队伍, 在培训班讲义的基础上于 1978 年修订出版了我国第一部食品毒理学著作, 为我国食品毒理学的发展与研究打下了良好的基础。

改革开放后, 鉴于国际上毒理学的发展和我国实际需要, 我国在一些医学院校的预防医学专业开设了卫生毒理学基础课程。此后, 又设立了毒理学硕士学位及博士学位点。20 世纪 80 年代以来, 随着食品工业的快速发展, 以及食品科学与工程专业的迅速增多, 一些院校又相继开设了食品毒理学课程。2002 年教育部批准食品质量与安全专业, 许多院校将食

品毒理学课程设为必修课甚至为学位课。

20世纪80年代以来,食品毒理的学术团体与杂志也相继建立和出版。食品毒理学机构派出了大批学者赴美、欧、日等国访问、进修,他们学成归国后及时将国际上食品毒理学最新发展、理论、信息及研究技术带回国内,推动了我国食品毒理学与国际水平的接轨。1989年中华预防医学会成立了卫生毒理学及生化毒理学组;1993年中国毒理学会(Chinese Society of Toxicology, CST,以下简称学会)成立,随后成立了18个专业委员会,其中包括食品毒理学专业委员会。学会通过举办全国性的以及国际性的学术会议交流不仅传入了国外的毒理学理论和技术,同时也将我国食品毒理学研究成果介绍给了全世界,从总体上推动着我国食品毒理学发展到了一个新水平,同时缩小了我国食品毒理学与国际先进水平的差距,迎来了我国食品毒理学的新的发展时期。

目前我国已建立了一批高水平的生化和分子毒理学实验室,涌现出一大批中青年科学家,构成了我国毒理学研究的骨干基地和力量。

近年来,一些新技术,如差异显示技术、荧光原位杂交技术、流式细胞仪技术、单细胞凝胶电泳以及穿梭质粒、转基因动物和转基因细胞等也得到了开发,有的成绩斐然,如中国军事医学科学院放射医学研究所报道的“粒子辐射致大鼠气管上皮细胞恶性转化相关基因的克隆”,据称已达到国际先进水平。目前人类基因组计划已完成,人的数万个基因序列呈现在人们面前。后基因组计划和环境基因组计划也正在或即将实施。这些成就和创举必将迅速地推动生物学的发展。毒理学将面临巨大的机遇和严峻的挑战,因而也将取得蓬勃的发展。

●● 第三节 食品毒理学的研究方法 ●●

食品毒理学是在药理学的基础上发展起来的综合性学科,需要应用多方面的知识和方法,如生理学、生物化学、遗传学、生态学、免疫学、生物学、微生物学、药理学、病理学、食品卫生学、流行病学、数理统计学、分析化学、仪器分析等才能完成其广泛而多样的研究任务。随着近年来分析化学、生物化学、分子生物学的飞速发展,毒理学的研究方法已从宏观的整体动物实验、临床观察和流行病学研究发展到探索细胞、亚细胞和分子水平的有害效应,层次分明地进行深入研究。

食品毒理学的研究方法基本上可以分为两大类。

一、化学分析法

化学分析法即运用化学分析方法研究化学物的组成、杂质的鉴定和不同条件下化学物的稳定性、溶解度及解离特性,以及生物材料(血液、尿等)、空气、水、食品和化妆品中的外源性毒物或其代谢产物的分析测定等。食品中有毒有害化学物质的化学分析主要采用的仪器有气相色谱(GC)仪、高效液相色谱(HPLC)仪、色谱联用(HPLC-MS)仪、串联质谱(MS-MS)仪、原子吸收分光光度计、电耦合等离子体发光分光光度计(ICP)、可见或紫外分光光度计及其他一些常规化学分析仪器等。

二、生物学方法

运用生物学方法观察毒物对生物体的作用,包括生理、生化以及病理学等各方面的变化,以及对中毒事故的治疗或处理。