



附：食品毒理学自学考试大纲

食品毒理学

[2006年版]

组编/全国高等教育自学考试指导委员会
主编/郝卫东

全国高等教育自学考试指定教材
培养、食品与健康专业(独立本科段)

北京大学医学出版社

SHIPIN DULIXUE

图书在版编目 (CIP) 数据

食品毒理学 (2006 年版) / 郝卫东主编. —北京: 北京大学医学出版社, 2006

全国高等教育自学考试指定教材

ISBN 7-81116-090-0

I. 食... II. 郝... III. 食品—毒理学—高等教育—自学考试—教材 IV. R994.4

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 075131 号

食品毒理学 (2006 年版)

主 编: 郝卫东

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: 莱芜市圣龙印务有限责任公司

责任编辑: 刘 燕 责任校对: 金彤文

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 14 字数: 344 千字

版 次: 2006 年 10 月第 1 版 2006 年 10 月第 1 次印刷 印数: 1—3000 册

书 号: ISBN 7-81116-090-0/R·090

定 价: 22.00 元

版权所有 不得翻印 违者必究

本书如有质量问题, 请与教材供应部门联系。

组 编 前 言

21 世纪是一个变幻莫测的世纪，是一个催人奋进的时代。科学技术飞速发展，知识更替日新月异。希望、困惑、机遇、挑战，随时随地都有可能出现在每一个社会成员的生活之中。抓住机遇，寻求发展，迎接挑战，适应变化的制胜法宝就是学习——依靠自己学习，终身学习。

作为我国高等教育组成部分的自学考试，其职责就是在高等教育这个水平上倡导自学、鼓励自学，为每一个自学者铺就成才之路。组织编写供读者学习的教材就是履行这个职责的重要环节。毫无疑问，这种教材应当适合自学者增强创新意识、培养实践能力、形成自学能力，也有利于学习者学以致用，解决实际工作中所遇到的问题。具有如此特点的书，我们虽然沿用了“教材”这个概念，但它与那种仅供教师讲、学生听，教师不讲、学生不懂，以“教”为中心的教科书相比，已经在内容安排、形式体例、行文风格等方面都大不相同了。希望读者对此有所了解，以便从一开始就树立起依靠自己学习的坚定信念，不断探索适合自己的学习方法，充分利用已有的知识基础和实际工作经验，最大限度地发挥自己的潜能，达到学习的目标。

祝每一位读者自学成功。

本教材由全国考委医药类专业委员会遴选作者、安排编写、组织审稿，保证了医学药类自考教材的质量。

欢迎读者提出意见和建议。

全国高等教育自学考试指导委员会

2006 年 4 月

编写说明

本教材供全国高等教育自学考试“营养、食品与健康”专业（独立本科段）学生使用。食品毒理学研究食品中的外源化学物对机体的毒性作用及其机理。本教材主要介绍食品毒理学的基本概念、研究方法和食品中常见污染物的毒性。希望通过本教材的学习，初步掌握食品毒理学的基础理论、基本知识和基本实验技能，了解食品中常见污染物的毒性特点，为从事食品卫生研究、食品卫生管理、新食品资源的开发打下基础。

本教材的编写参考了近年来国内外毒理学及营养与食品卫生学的教科书和专著。本教材第一至第十章是食品毒理学的基本原理和食品毒性评价试验，注意与食品安全性毒理学评价的现行规范密切联系，没有更多涉及毒作用机理方面的内容，也不含靶器官毒理学内容。第十一至第十六章介绍食品中常见有毒、有害物及食品成分的毒性，注意了与食品卫生学教材中相关内容的区别，重点在化学物的毒性特点上。本书后列出几个目前我国食品安全性毒理学评价中的常用试验，供实验课参考。其他常用试验，如 30d、90d 喂养试验和致畸试验的方法在相关章节有较详细的介绍。

限于我们的业务水平和编写经验，在教材中肯定会存在不少缺点和错误，希望得到使用本教材的老师、学生及其他各方面的批评和指正，以便再版时修改和完善。

编者

2006 年 6 月

目 录

食 品 毒 理 学

第一章 绪 论	(1)
第一节 食品毒理学及其研究内容	(1)
第二节 食品毒理学的历史和研究范畴	(3)
第三节 食品毒理学的研究方法	(4)
第二章 食品毒理学基本概念	(7)
第一节 毒性和安全性的基本概念	(7)
第二节 剂量—效应关系和剂量—反应关系	(8)
第三节 常用毒性参数	(11)
第四节 生物学标志	(13)
第三章 食品中外源性化学物的生物转运和生物转化	(15)
第一节 生物转运基础	(15)
第二节 外源化学物的吸收	(17)
第三节 外源化学物的分布	(20)
第四节 外源化学物的排泄	(22)
第五节 外源化学物的生物转化	(24)
第四章 影响食品中化学物毒性作用的因素	(30)
第一节 化学物的结构、理化性质与毒性的关系	(30)
第二节 实验动物因素对化学物毒性的影响	(31)
第三节 环境因素对化学物毒性的影响	(33)
第四节 实验条件对化学物毒性的影响	(34)
第五节 外源化学物的联合作用及其评价方法	(35)
第五章 食品毒理学实验基础	(39)
第一节 实验动物的选择	(39)
第二节 常用的染毒方法	(41)
第三节 受试物的处理方法	(42)
第四节 毒理学试验设计原则	(43)
第六章 一般毒性及其评价	(46)
第一节 急性毒性及其评价方法	(46)
第二节 亚慢性、慢性毒性及其评价方法	(48)
第三节 蓄积毒性及其评价	(51)
第七章 遗传毒性及其评价	(54)

第一节	概述	(54)
第二节	遗传损伤的类型	(55)
第三节	致突变作用机理	(57)
第四节	突变的不良后果	(59)
第五节	致突变作用的评价	(60)
第八章	化学致癌作用及其评价	(69)
第一节	化学致癌概念	(69)
第二节	化学致癌的机制	(70)
第三节	化学致癌物的分类	(72)
第四节	化学致癌作用的评价	(75)
第九章	生殖毒性和发育毒性及其评价	(78)
第一节	生殖毒性和发育毒性的基本概念	(79)
第二节	生殖毒性与发育毒性的靶器官及作用特点	(81)
第三节	化学致畸作用	(81)
第四节	生殖和发育毒性的评价	(86)
第十章	食品中外源化学物的毒理学	
	安全性评价和危险性评价	(89)
第一节	食品安全性毒理学评价	(89)
第二节	食品中外源化学物的危险性评价	(91)
第三节	食品卫生标准	(95)
第十一章	食品中无机污染物的毒性	(97)
第一节	重金属毒物	(97)
第二节	N-亚硝基化合物	(106)
第十二章	食品中有机污染物的毒性	(110)
第一节	农药	(110)
第二节	多氯联苯	(112)
第三节	多环芳烃	(114)
第四节	杂环胺类化合物	(116)
第五节	二噁英	(117)
第六节	丙烯酰胺	(119)
第十三章	食品中生物毒素的毒性	(122)
第一节	真菌毒素	(122)
第二节	细菌毒素	(127)
第三节	海洋生物毒素	(132)
第四节	植物毒素	(134)
第十四章	食品添加剂	(138)
第一节	食品添加剂的使用目的和分类	(138)
第二节	食品添加剂的安全性评价和使用原则	(139)
第三节	常用食品添加剂及其毒性	(140)

第十五章 主要营养素过量与中毒	(149)
第一节 维生素 A 过量与中毒	(149)
第二节 维生素 D 过量与中毒	(150)
第三节 氟过量与中毒.....	(151)
第四节 硒过量与中毒.....	(154)
第五节 碘过多症.....	(155)
第六节 铁过量与中毒.....	(156)
第七节 锌过量与中毒.....	(157)
第八节 铜过量与中毒.....	(158)
第十六章 转基因食品及其安全性	(160)
第一节 转基因食品的种类.....	(160)
第二节 转基因食品安全问题.....	(161)
第三节 转基因食品安全性评价.....	(163)
第四节 转基因食品管理.....	(166)
食品毒理学常用实验	(168)
实验一 急性经口毒性实验.....	(168)
实验二 鼠伤寒沙门菌回复突变试验(Ames 试验)	(172)
实验三 小鼠骨髓细胞微核试验.....	(177)
实验四 小鼠精子畸形试验.....	(180)
主要参考书目	(182)
后 记	(183)

附 食品毒理学自学考试大纲

食品毒理学课程自学考试大纲出版前言.....	(187)
目录.....	(188)
I 课程性质与设置目的.....	(189)
II 课程内容与考核目标.....	(190)
III 关于大纲的说明与考核实施要求.....	(210)
附录 试题类型举例.....	(212)
后 记.....	(213)

第一章 绪 论

第一节 食品毒理学及其研究内容

一、食品毒理学的概念

食品毒理学是毒理学的一个分支学科。毒理学 (toxicology) 是从生物医学角度研究化学物质和其他环境因素对生物机体的损害作用及其机制的科学。环境毒理学、工业毒理学、食品毒理学、农药毒理学、放射毒理学等与人群健康有直接联系的各个毒理学分支总称为卫生毒理学 (health toxicology)。这些分支学科的基础理论相同、研究方法相似,但研究的对象各有所侧重。食品毒理学 (food toxicology) 研究与食品有关的毒理学问题,研究食品中外源化学物的性质、来源与形成、不良作用及其机制,并确定这些物质的安全限量和评定食品的安全性。食品毒理学的研究对象主要是与食品关系密切,可以随同食品进入人体并具有一定毒性的一些外来化学物质,其中包括各种食品添加剂、农用化学物质、工业三废、容具包装材料中可能污染食品的物质以及在某些食品中天然存在或一定条件下形成的有害物质等。随着人类生产活动的迅速发展,环境污染问题日趋严重,食物链不断受到污染,食品的化学性污染及其对人体健康的危害问题十分突出。同时,在食品加工保藏的过程中,各种食品添加剂的使用也不断增加,如使用不当,也可对人体产生一定的毒性作用。食品的安全性越来越受到人们的重视,食品毒理学不断发展,成为毒理学的一个重要分支。食品毒理学的目的就在于研究存在于食品中的或在食品贮放和加工烹调过程中产生的外源化学物质的毒性和产生毒性作用的条件,阐明剂量—效应 (反应) 关系,为制订卫生标准及防治措施提供依据。

二、食品毒理学的研究内容

食品毒理学的主要研究内容有:

1. 食品中外源化学物质的化学结构、理化性质、在食品中的存在形式以及降解过程和降解产物。即研究外源化学物质的接触相。
2. 外源化学物质随同食品进入机体后的吸收、分布、代谢转化和排泄过程。即研究外源化学物质的动力学相。
3. 随同食品进入机体的外源化学物质及其代谢产物对机体可能造成的毒性损害及其机制。包括急性毒性、慢性毒性、生殖发育毒性、致突变性、致癌性以及对神经行为、免疫机能等的影响。即研究外源化学物质的毒效相。

三、食品中的毒物 (素)

(一) 外源化学物

外源化学物 (xenobiotics) 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，在体内呈现一定的生物学作用的一些化学物质，又称为“外源生物活性物质”。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。

（二）毒物、毒素

毒物（toxicant）是指以较小剂量进入机体后，能够使生物体发生有害反应、严重功能破坏甚至危及生命的任何物质。化学物质只有在一定剂量下才具有毒性。人们在生活和生产活动中接触和使用大量的化学物质。据统计，目前登记在册的化学物质大约有 1000 余万种，其中常用化学物质有 8 万种，食品添加剂估计有 2500 种，并且每年还有 1000 多种新化学物质问世。实际上任何化学物，只要给予的量足够大，都能引起损伤和死亡。在 16 世纪，瑞士医生 Paracelsus 就曾指出，不存在无毒的物质，在一定的剂量条件下，化学物质才具有毒性。但通常我们不把需要极高剂量才引起有害作用的化学物称为毒物。

毒素（toxin）又统称生物毒素，是指由生物体，包括植物、动物、真菌或细菌产生的有毒物质，有动物毒素、植物毒素、细菌毒素、真菌毒素、海洋生物毒素等。人类最早接触的毒物主要是动植物中的天然毒素。

（三）食品中的毒物（素）的来源

食品应当无毒、无害，但在食品生产、加工、贮存、运输、销售及烹调过程中都有可能受到外来有害物质的污染或产生一些有害物质。人体摄入的量超过一定的剂量，就有可能对健康造成不良影响。

1. 天然来源的毒物（素） 有些用于食品的植物在其生长过程中可产生有害的代谢物质，如木薯、苦杏仁、银杏均含氰基的苷类，在肠胃内被水解，释放出氢氰酸，吸收进入血液可导致组织缺氧，严重时可致死亡；马铃薯（特别是青皮、变黑或发芽薯）中含的龙葵素是胆碱酯酶抑制剂，它不溶于水，对热稳定，烹调时也不被破坏；广泛存在于植物（如未成熟的芒果、椰枣、柿子等）中的单宁，具有致癌作用。动物性食品有的时候本身含有毒性物质，如河豚鱼体内含有的河豚毒素，其产生与与鱼共生的细菌有关。河豚毒素是一种神经毒素，可以导致中枢神经系统的麻痹和外周神经麻痹。

2. 污染食品的有毒有害物质 食品污染物可来源于生产、生活和环境中的污染物，如农药、兽药、有毒重金属、多环芳族化合物、N-亚硝基化合物、二噁英、杂环胺、三氯丙醇等。在食品生产加工过程中使用的容器、工具、管道清洗不净或使用不当，可使其中的有害物质析出，对食品造成污染。例如，镀锌铁皮容器盛装酸性饮料使饮料受锌的污染。农产品受微生物侵袭，在适宜条件下可产生有毒的内毒素或外毒素如黄曲霉毒素等。受污染的饲料（包括在饲料中添加生长刺激素、抗生素等）喂饲禽畜后，可使其肉、蛋、奶中含有污染物。

3. 食品加工、储存中产生的有害物质 如酒中有害的醇类、醛类；蛋白和糖类高温烹任可产生杂环胺，具有致突变性；烧烤食品中含有致癌性多环芳烃；腌制的腊肉、鱼食品中可以产生致癌物亚硝胺等。

4. 食品添加剂 食品添加剂是为防腐和改善食品品质、加工工艺有目的地加入食品的外源化学物质。食品添加剂在一定的使用条件和剂量下，对人体应该是无害的。但不适宜或过量使用，有可能引起毒性。

另外，维持人类正常生理所必需的营养素，如各种维生素、必需微量元素等的过量摄取也可以引发某些毒副作用。如当维生素 A 的服用量超过预防维生素 A 缺乏症所需剂量 10 倍

时就可能有毒性。因此,食品毒理学研究外源化学物毒作用的同时,也应关注营养素过量摄入所引起的毒性作用。

第二节 食品毒理学的历史和研究范畴

毒理学是一门古老的科学,其起源可追溯到数千年前,人们在识别食物的同时鉴别出药物和有毒的动植物。在中国古代医药文献和古埃及、古希腊及古罗马等有关文献中都有关于有毒植物和矿物的描述,积累了关于有毒物质及中毒的知识。但直至16世纪瑞士医生Paracelsus(1493~1541年)注意到物质毒作用的剂量依赖性,才奠定了毒理学的基础。此后,随着欧洲工业化的进展,劳动环境的恶化,许多职业性疾病上升,对于职业中毒的研究促进了毒理学的发展。至1880年,已合成了上万种有机化合物,包括氯仿、四氯化碳、乙醚和碳酸,石油和煤炭气化的副产品也已开始商业交易。很多研究者进行实验,研究毒物的作用,确定这些新合成的化合物的潜在毒性,构成毒理学的科学基础。20世纪以来,大量化学物进入人类环境,这些外源化学物对人类的严重危害备受关注,如发生了震惊世界的反应停事件、水俣病事件等,人们认识到研究了解化学物质对人体健康和环境的危害具有非常重要的意义;工业生产中合成有机化合物的大量涌现,中毒事故不断发生,促使了工业毒理学的形成和发展;随着食品开始立法,推动了对色素和防腐剂的毒理学研究方法的发展。此后化学物中毒机理的研究也伴随着生物学、化学与物理学的发展而广泛展开。近几十年来,毒理学发展非常快,取得了令人瞩目的进展。很多生命科学如生物化学、生物物理学、遗传学和分子生物学的新概念、新技术推动了毒理学的发展,形成了一系列专门化的分支学科,如遗传毒理学、免疫毒理学、神经行为毒理学、生殖发育毒理学、生化毒理学等。在外源化学物危险性评价、生物标志物的研究、毒物基因组学等方面都有明显的进展。

在我国当神农尝百草时就已开始区分食物、药物与毒物。明朝时代《天工开物》一书中不仅描述了有毒物质,还提出了一些预防生产过程中中毒的防护措施。明代《本草纲目》可视为世界上第一部药物学与毒理学的专著。但在很长时期,我国毒理学一直停滞不前。20世纪50年代现代毒理学才在我国建立和发展,起初我国毒理学的成长也主要是依职业病防治的需要而得以发展的。食品毒理学作为现代毒理学的一门分支学科,在我国开始于20世纪60、70年代。从20世纪60年代初开始,开展了农药残留量标准及农药残留的毒理安全性试验。20世纪80年代初我国在预防医学专业开设了毒理学基础课程,在食品卫生学的课程中也包含有食品毒理学的内容。经过近几十年的发展,我国食品毒理学已形成了比较完备的研究体系及技术队伍,在食品中重点污染物的毒性及其机制研究、食品安全性及危险度评价等方面作出了许多成绩。对外源化学物中毒与危害的机理研究已进入分子水平。

毒理学的研究工作总的来讲可分为描述毒理学研究、机理毒理学研究和管理毒理学研究三个领域,虽然每个方面都有自己的独特性,但互相之间是相互影响、相互联系的。

描述毒理学主要通过各种毒性试验研究外源化学物的毒作用特征。描述毒理学的研究目的主要在于:①阐明受试物毒作用的表现和特征;②阐明剂量-反应(效应)关系;③确定毒作用的靶器官;④确定损害的可逆性等。描述毒理学的研究资料是进行危险性评价的基本内容,是进行安全性评价和管理法规制订的科学依据,并且可为化学物的毒作用机制研究提供线索。

机理毒理学研究外源化学物对生物体毒作用的细胞、分子以及生化机制。毒理学对外源化学物毒作用机制的研究取得了巨大的进展,许多中毒的理论和假说已在分子水平上得以深入地阐明。在定性和定量描述化学物有害效应特征的基础上,深入研究毒作用的机制,即阐明外源化学物如何进入机体、如何在靶部位与关键性的生物大分子作用而引起各种结构和功能异常,以及机体如何对这种侵害作出反应等,对于评价化学物的危险性具有重要价值。在将动物试验观察到的毒性反应结果外推到人类危险性时,有关毒性机理研究资料是非常有用的。只有全面深入地了解不同物种毒性反应差异的基本机制,才能确定动物资料与人类反应关联的性质与程度。遗传多态性的研究有助于解释个体对毒性反应的差异,确定高危人群。如生物转化代谢酶方面的遗传差异可能是个体对化学物产生敏感性差异的重要因素。毒作用机制的阐明也有助于对外源化学物有害作用的预防、诊断和治疗。

管理毒理学是依据描述和机制毒理学对外源化学物毒作用规律的研究成果,确定需要管理的外源性化学物,制订相应的管理法规及卫生标准,并以此为依据对外源化学物进行有效的管理,以保障接触人群的健康。在化学品管理过程中,毒理学工作者发挥重要的作用,主要体现在:①参与有关法律、法规的制订,提供技术支持和技术咨询;②根据研究资料,基于保护健康和环境的考虑,对于人体可能接触的高毒性、有致癌、致畸、致突变作用或在环境中难以降解的化学物质提出需严格管理的建议;③对化学品分类、分级、标签管理提供技术咨询和技术支持;④通过进行动物体内试验、体外试验、人体研究和流行病学调查等研究,阐明外源化学物对人体健康的影响,确定剂量—反应关系,在制订安全限值中发挥关键性作用;⑤对新化学物质和新产品根据有关法规、规范进行毒理学安全性评价,并参与其专业技术评审;⑥对重要的化学品进行健康危险度评价;⑦参与中毒事故的应急救援等。

在新的世纪,食品安全越来越受到人们的关注和重视,食品毒理学的发展面临着巨大的挑战。生命科学领域中新的理论和研究手段日益渗透到食品毒理学科中,食品中外源化学物中毒机理研究将继续深入,毒作用机制的阐明会更多地服务于对外源化学物的危险性评价及有害作用的早期预防、早期诊断和早期治疗;对食品中化学物联合毒作用的评价和机制研究还有待于深入开展;对用遗传工程技术生产的食物的安全性的认识在理论和评价方面都有待深入探讨;在我国,食品安全法规标准体系面临着全面应用危险性评价手段来制定符合WTO/SPS协定的食品安全管理措施的挑战。

第三节 食品毒理学的研究方法

食品毒理学的研究方法主要有实验研究和人群研究两个方面。实验研究可采用整体动物或游离的动物脏器、组织、细胞进行。根据所采用的方法不同,可分为体内试验(in vivo test)和体外试验(in vitro test)。人群研究可进行限定的人体试验和流行病学调查,直接研究外源化学物对人体和人群健康的影响。这些方法各有利弊,应根据不同的试验目的来选择。

1. 体内试验 也称为整体动物试验。由于不可能直接在人体对化学物质的毒性进行系统的研究,所以动物毒性试验是食品毒理研究中的基本研究方法,占有特殊重要的地位。传统的毒理学研究一般是以实验动物为模型,研究实验动物接触外源化学物质后所发生的毒性

效应，然后将动物试验的结果外推至人进行评价。动物试验可严格控制接触条件，测定多种类型的毒作用。实验多采用代谢方式与人类近似的哺乳动物，个别情况下，也采用微生物、水生生物以及鸟类等。食品毒理学研究的动物毒性试验包括急性毒性试验、亚急性毒性试验、亚慢性毒性试验和慢性毒性试验、致畸试验、致突变试验、致癌试验、繁殖试验、代谢试验、迟发神经毒性试验等。

一般来讲，人与其他动物在对外源化学物的毒性反应性质方面大多数情况下是相似的，当然要除外那些在人才能表现出来的毒性反应，如精神症状、头痛、耳鸣等。基于动物的毒理学试验资料进行的安全性评价对于防止和减少外源化学物对人类的危害，保护人类的健康起到了很大的作用。但是，用实验室的毒理学试验资料外推到人群接触的安全性时，会有很大的不确定性。这是因为，外源化学物的毒性作用受到许多因素的影响。首先，实验动物与人对外源化学物的反应敏感性不同，有时甚至存在着质的差别。虽然在毒理学试验中通过用两种或两种以上的动物，并尽可能选择与人对毒物反应相似的动物等来避免这种差异导致对结果评价的影响，但要完全避免是不可能的。第二，在毒理学试验中，为了寻求毒作用的靶器官，并能在相对少量的动物上就能得到剂量—反应或剂量—效应关系，往往选用较大的染毒剂量，这一剂量通常要比人实际接触的剂量大得多。对于有些化学物高剂量与低剂量的毒性作用规律并不完全一致，这就存在大剂量向小剂量外推的不确定性。第三，毒理学试验所用动物数量有限，那些发生率很低的毒性反应，在少量动物中难以发现。而化学物一旦进入市场，接触人群往往会很大。这就存在小数量实验动物到大量人群外推的不确定性。第四，实验动物一般都是实验室培育的品系，一般选用健康动物，反应较单一，而接触人群分不同的人种、种族，而且包括年老体弱及患病的个体，在对外源化学物毒性反应的易感性上存在很大差异。以上这些都构成了从毒理学试验向人群安全性评价外推时的不确定因素。为了补偿这些不确定性，有效地保护人类的健康，一方面在从动物实验的未观察到有害作用剂量或有毒阈剂量外推出人的允许接触量时，使用合适的安全系数，另一方面，应尽最大可能收集受试化学物对人群毒作用的资料。人体资料对于评价外源化学物对人体的危害是最直接、可靠的，往往是对外源化学物安全性进行再评价的重要资料。

2. 体外试验 利用游离器官、培养的细胞或细胞器进行毒理学研究，多用于外源化学物对机体急性毒作用的初步筛选、作用机制和代谢转化过程的深入观察研究。体外试验系统缺乏动物的整体调控及毒物在体内的动力学过程，不能全面反映毒作用特点，并且难以观察外源化学物的慢性毒作用。尽管体外试验尚不能代替体内试验，但在化学物的毒性筛选以及作用机理的研究方面而具有很大的优越性和发展前途。

3. 人体观察 有时可设计一些不损害人体健康的受控的实验，但仅限于低浓度、短时间的接触，并且毒作用应有可逆性。如在确保无害情况下，可摄入某种外来化学物质进行代谢试验。

4. 流行病学研究 原则上，人类应该避免摄入含有有毒或可能有毒的物质，更不能有意识地在人体进行有毒物质的试验。但对于食品，可在一定范围的人群中初步试行食用。经过一段时间后，对直接接触或食用的人群进行前瞻性调查。有时由于缺乏认识或偶然发生的意外事故，某些人群可能摄入有毒物质或含有有毒物质的食物。可在这些人群进行流行病学调查。对于已长期食用的物质，需要对其安全性进行再评价时，可在有关人群中进行回顾性调查。人群调查包括了解一般健康状况、发病率、可能有关的特殊病症或其他异常现象、生

长发育指标及其他与毒性作用有关的指标。还应根据研究对象的毒性特点选择相应的生物学标志,包括接触标志和效应标志。人群调查的结果可以与动物毒性试验结果互相印证,取得动物实验所不能获得的资料。优点是接触条件真实,对于评价外源化学物对人体的危害是最直接、可靠的。但人类生活环境异常复杂,流行病学研究干扰因素多,测定的毒效应还不够深入,有关的生物学标志还有待于发展。

思考题

1. 食品毒理学研究的主要目的和主要内容是什么?
2. 食品毒理学的主要研究方法有哪几种?各自的特点是什么?
3. 解释名词:外源化学物、毒物、毒素。
4. 简述食品中毒物(素)的主要来源。

(郝卫东)

第二章 食品毒理学基本概念

第一节 毒性和安全性的基本概念

一、毒性

毒性 (toxicity) 指某种化学物对机体产生有害作用的能力。高毒性的化学物在较小剂量就可造成机体的损害, 而低毒性的化学物则需要较大的剂量才能呈现有害作用。广义地讲, 几乎所有物质都具有毒性, 因为任何化学物只要达到一定剂量, 都会对机体产生毒性。

有毒物质在一定条件下引起生物体发生功能性或器质性改变, 出现毒性反应称为中毒 (poisoning)。根据疾病发生的快慢, 中毒可分为急性中毒和慢性中毒。

二、危害性

危害性 (hazard) 定性表示外源化学物对机体产生有害作用的可能性。化学物的毒性与其危害性并不一定一致。如对于挥发性很低的化学物, 即使其具有较高的毒性, 通过呼吸道吸入引起中毒的可能性也很小。

三、安全性及安全限值

1. 安全性 某种物质在正常食用方式与用量情况下, 长期食用不会引起对健康有害作用, 就可认为是安全 (safe)。安全性是一个相对的概念, 通过安全性评价而认为安全的食品只是确定在合理程度上的接触对机体无害。对于食品成分, 没有必要要求在任何剂量或者任何使用条件下都“绝对安全”。一般我们把食用普通的传统食品都认为是安全的。

2. 安全限值 安全限值是对各种有害因素规定的接触限量要求, 在低于此种接触量时, 根据现有的知识, 不会观察到任何直接和/或间接的有害作用。对于食品常用的安全限值是日容许摄入量。

日容许摄入量 (acceptable daily intake, ADI) 是指人类每日摄入某物质直至终生, 不产生可检测到的对健康危害的量。以每千克体重可摄入的量表示, 即 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。ADI 通常通过最大未观察到有害作用剂量 (NOAEL) 除以安全系数计算得出。

安全系数 (safety factor) 是考虑到动物试验结果外推到人群时的不确定性及人群毒性资料本身所包含的不确定因素, 确定的安全性界限范围。安全系数的确定需综合考虑受试物的性质和其毒作用特点、已有的毒理学资料的数量和质量、人群接触的范围、数量等。一般采用 100, 即假设人比实验动物对受试物敏感 10 倍, 人群内敏感性差异为 10 倍。

四、危险性

危险性 (risk) 是指一定时期内从事某种活动, 如通过食物接触外源化学物, 引起有害

作用，如造成机体损伤、产生疾病或死亡的概率。定量地对食品中接触外源化学物的危险性进行评估，正在成为食品毒理学的重要任务，详见第十章。

第二节 剂量—效应关系和剂量—反应关系

一、剂量

剂量 (dose) 是决定外源化学物对机体损害作用的重要因素，大多数化学物在体内的生物学效应随剂量增加而转化。剂量有多种表示方式，可指机体摄入化学物的量 (接触剂量)、化学物被吸收入血的量 (吸收剂量) 或化学物在组织、器官中的量 (靶剂量) 等。

虽然靶剂量直接决定了化学物质所致机体损伤的性质与强度，但由于检测比较复杂，且一般而言，摄入的剂量愈大，靶器官内的剂量也愈大，故毒理学中的剂量通常是指机体接触化学物质的量或给予机体化学物质的量，一般以 mg/kg 表示。有观点认为，用单位体重表示剂量不如用单位体表面积合适，对于引起等效生物学效应的剂量，用单位体表面积表示的剂量在不同物种间可能更接近。通常体表面积可用体重的 $2/3$ 次方近似。

二、毒作用

(一) 效应和反应

效应 (effect) 指接触外源化学物所引起的生物学改变。此种变化的程度用计量单位来表示。如有机磷农药抑制血中胆碱酯酶活性，可用酶活性单位的测定值表示。毒效应是化学物质对机体所致的不良或有害的生物学改变，又可称为不良效应、损伤作用或损害作用。通常讲到的毒性反应，实际上包括了毒效应，也可称为量反应。

反应 (response) 是指接触外源化学物的群体中出现某种效应的个体在群体中所占比例，一般以百分率或比值表示，如死亡率、畸胎率、肿瘤发生率等。

(二) 毒作用靶器官

化学物进入机体后，对体内各器官的毒作用并不一样，往往表现出一定的选择性，外源化学物直接发挥毒性作用的器官就称为该物质的靶器官 (target organ)。许多化学物质有一个或几个特定的靶器官。如脑是甲基汞的靶器官，肾是镉的靶器官等。毒作用的强弱，主要取决于该物质在靶器官中的浓度。但靶器官不一定是该物质浓度最高的场所。例如铅可大量浓集在骨中，但其毒性则主要表现为对造血系统、神经系统等其他组织的作用。

(三) 有阈和无阈毒性作用

一般认为，外源化学物的一般毒性 (器官毒性) 和致畸作用是有阈值的，即达到一定的剂量水平才对机体产生毒性作用；而遗传毒性致癌作用和致突变作用则无阈值，即只要接触就可能产生有害作用。

(四) 急性毒性和慢性毒性

毒理学一般将动物实验按染毒期限分为急性、亚急性、亚慢性和慢性毒性四种类型。急性毒性指 24 小时内一次或多次染毒引起的毒性；亚急性毒性试验是指在 1 个月或短于 1 个月的重复染毒引起的毒性；亚慢性毒性试验一般是连续染毒 1~3 个月引起的毒性；慢性毒性试验一般是连续染毒 6 个月至 2 年，甚至终生染毒引起的毒性。

(五) 一般毒性和特殊毒性

一般毒性是与特殊毒性相对而言的，主要包括急性毒性、亚慢性和慢性毒性、蓄积毒性及局部毒性等，特殊毒性则主要指致癌作用、致突变作用、生殖和发育毒性等。

(六) 速发毒性作用和迟发毒性作用

有些外源化学物在一次接触后，短时间内可迅速引起毒作用，称为速发性毒作用(immediate toxic effect)。有些化学物则在给药后需经过一定时间间隔才出现毒作用，如在接触某些有机磷类化合物(如磷酸三邻甲苯酯，TOCP)后8~14天，出现迟发性神经毒作用，主要表现为弛缓性麻痹或轻瘫，而后出现共济失调或强直等。人类接触化学致癌物，出现肿瘤一般要在初次接触后20~30年。大部分毒物是引起速发毒性作用。

(七) 可逆毒作用和不可逆毒作用

可逆毒作用(reversible effect)是指接触化学物质造成的毒性作用在停止接触后可逐渐恢复。一般常见于接触外源化学物的剂量较低、接触的时间较短、损伤较轻时。不可逆毒作用(irreversible effect)则指在停止接触外源化学物后其毒性作用不能恢复，甚至可能进一步发展或加重。例如，化学物的致癌与致畸毒作用等一般都是不可逆的。

(八) 过敏反应和特异体质反应

1. 过敏反应 过敏反应(hyper sensitivity)也称为变态反应(allergic reaction)，是机体对外源化学物产生的一种免疫介导的有害反应。引起过敏性反应的外源化学物称为过敏原，过敏原可以是完全抗原，也可以是半抗原。大多数外源化合物及其代谢产物的分子都较小，进入机体后，可与内源性蛋白质结合形成抗原，进而激发抗体的产生。过敏原首次接触可使机体处于致敏状态，当再次接触极少量的该种化学物就可能引起变态反应。变态反应可以涉及不同的器官系统，轻者可有轻微的皮肤症状，重者可出现休克，甚至死亡。化学物质所致的过敏反应在低剂量下即可发生，一般认为没有典型的S型剂量—反应关系曲线。但对某一个体而言，变态反应的发生是与剂量相关的。例如对花粉过敏的人，其发病及发病强度和空气中花粉的浓度有关。

2. 特异体质反应 特异体质反应(idiosyncratic reaction)系由于遗传因素所致的对某些化学物质的反应异常。特异体质反应的个体，在反应的性质上与一般个体没有明显的差别，所不同的是反应的程度。例如，在一般人体，肌肉松弛剂琥珀酰胆碱可被血浆中的拟胆碱酯酶迅速分解，故作用时间很短。但有些病人由于这种酶的缺乏，可出现较长时间的肌肉松弛甚至呼吸暂停。又如，体内缺乏NADH高铁血红蛋白还原酶的人，对亚硝酸盐及其他能引起高铁血红蛋白症的外源化学物异常敏感。

三、剂量—效应关系和剂量—反应关系的类型

(一) 剂量—效应关系和剂量—反应关系

剂量—效应关系(dose-effect relationship)表示化学物质的剂量与个体或群体中发生的量—效应强度之间的关系。测定的效应为连续性的变量值，如血液中铅浓度增加引起ALAD(氨基乙酰丙酸脱水酶)的活性相应下降。剂量—反应关系(dose-response relationship)表示化学物质的剂量与某一群体中某种反应发生率之间的关系，反映反应在群体中的分布特征。通常在讲剂量—反应关系时，实际上同时包含了剂量—效应关系和剂量—反应关系的概念。

剂量—效应关系和剂量—反应关系是毒理学以及食品毒理学中的一种基本和普遍的规

律，外源化学物接触量和引起毒性作用的剂量—效应和剂量—反应关系研究是毒理学研究的核心，食品毒理学的重要任务之一就是要确定食品中的化学物质与其毒效应之间的关系，而剂量—效应和剂量—反应关系的存在是受试物与机体损伤之间存在因果关系的最重要证据。

（二）剂量—效应关系和剂量—反应关系类型

剂量效应关系和剂量反应关系都可用曲线表示，即以表示效应强度的计量单位或表示反应的百分率或比值为纵坐标，以剂量为横坐标绘制散点图，得到曲线。不同外源化学物在不同条件下，引起的效应或反应类型是不同的。常见的关系曲线有以下几种形式：

1. 直线型 剂量和由它引起的效应强度或反应发生率严格按比例增减，呈直线关系。在生物体内，效应和反应的产生要受到多种因素的影响，情况十分复杂，此种直线型关系较少出现，仅在某些体外实验中，在一定的剂量范围内存在。

2. 抛物线型 为先陡峭后平缓的曲线，类似于数学中的对数曲线，又称为对数曲线型。即随着剂量的增加，效应或反应的强度也增高，且最初增高急速，随后变得缓慢。如将剂量换成对数值可转变为一条直线。

3. S形曲线 在外源化学物的剂量—反应关系中较为常见，部分剂量与效应关系中也出现。此种曲线的特点是呈两端平缓中间陡峭的“S”形曲线，即在低剂量范围内，随着剂量增加，反应或效应强度增高较为缓慢，然后剂量较高时，反应或效应强度也随之急速增加；但当剂量继续增加时，反应或效应强度增高又趋向缓慢。这是由于生物机体的耐受性和个体差异等原因所致。可分为对称S形曲线和非对称S形曲线两种形式。当群体中的全部个体对某一化学物质的敏感性差异呈正态分布时，剂量与反应率之间的关系表现为对称S形曲线（图2-1），此种情况比较少见。由于毒理学试验使用的实验组数和动物数有限，受试群体中又存在一些高耐受性的个体，故非对称S形曲线最为常见。与对称S形曲线比较，非对称S形曲线在靠近横坐标左侧的一端曲线由平缓转为陡峭的距离较短，而靠近右侧的一端曲线则伸展较长。它表示随着剂量增加，反应率的变化呈偏态分布（图2-2）。如将非对称S形曲线的剂量以对数表示，则可成为一对称S形曲线，如再将反应率换成概率单位（probit）则可成一直线。

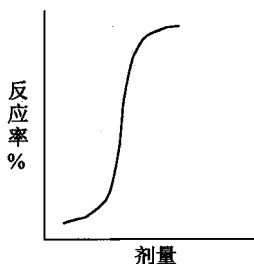


图2-1 对称S形曲线

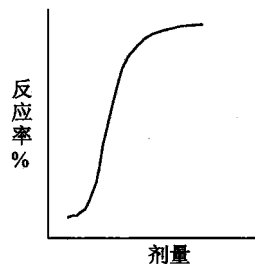


图2-2 非对称S形曲线

S形曲线的中间部分，即在50%反应率处的斜率最大，此时剂量略有变动，反应即有较大增减。因此，常用引起50%反应率的剂量来表示化学物质的毒性大小。如半数致死剂量（LD₅₀）、半数中毒剂量（TD₅₀）、半数效应剂量（ED₅₀）等。

4. U形曲线 对维持正常生理功能所需要的物质，如维生素和必需微量元素等，剂量—效应关系曲线的形状可呈U形（图2-3）。此类物质剂量极低时表现营养缺乏的有害效应；随着剂量的增加，此种有害效应逐渐减弱，当剂量继续加大至不再缺乏时，有害效应消