

第一章 绪 论

“民以食为天”，饮食是人类社会生存发展的第一需要。“病从口入”，饮食不卫生，不安全，又是百病之源。食品的安全性，是一个听起来生疏却与人们日常生活关系密切的概念。人们上街购买鱼、肉、禽、蛋等鲜活产品，总要查看一下是否有腐坏、异味或病虫污染。在食品店的柜台上，印有“不含添加剂”、“纯天然”、“绿色食品”等标志的食品，格外吸引购物者的注意。在菜市场，细心的采购者会留心蔬菜的产地，是否有用污水浇灌或被滥用过农药的危险。这些都反映了人们已经把食品的安全性作为购买食品的重要原则和取舍标准。我国食物中毒每年报告例数约为 2~4 万，但专家估计这个数字不到实际发生数的 1 / 10 。由于农药、兽药污染造成的急性食物中毒事件近年有所上升。城乡食品的数量与种类日益丰富，如何提高食品的质量与安全性的问题日益突出。消费者在初步解决了温饱之后，要求吃得更好，吃得安全放心，这是社会发展进步的大势所趋。

第一节 食品毒理学概述

食品是有益人体健康并能满足食欲的物品。人必须每天摄入食物赖以生存，维持健康和繁殖后代。食品质量关系着人们身体健康甚至生命安全。食品应具备的基本条件是：卫生安全、无毒无害；含有人体所需要的营养素和有益成分；感官性状良好、可被人体接受。但是食品除了含有人体必需的营养物外，也可能含有身体非必需的甚至有害生物或化学物质，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，在体内呈现一定的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 (toxicants)；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 (intoxication, poisoning)。当前，地球上污染无处不在，工业化学物种类日益增多，它们进入空气、土壤、水、植物、动物和人体中，我们的食物链不断受污染；食品市场是国际的，因此，食品的安全性是世界各国政府共同关心的问题。

食品毒理学 (food toxicology) 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，从而达到确保人类的健康目的。

本学科的研究对象外源化学物包括有一定毒性的化学物如农药，包括毒性很小通常不称之为“毒物”的化学物如食用色素，也包括潜在有益作用的化学物如大蒜氨酸 (alin)。

对食品中外源化学物来说，毒性大小在很大程度上取决于摄入的剂量。然而毒性是很复杂的生物学现象，取决于多种因素。某种物质在正常食用方式与用量情况下，长期食用不产生毒性，可认为是安全 (safe)。但是安全是有条件的、相对的。食品中的外源化学物也可能在一定条件下呈有益作用或不良作用。

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) 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”(The dose makes the Poison)。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(nitrate)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 200~1000 μg 之间则会导致中毒，如每日摄入量超过 1mg 则可导致死亡。毒性物质按其来源可分为天然、合成和半合成三类，按其用途及分布范围可分为工业、环境、食品有毒成分、农用、医用、军事、放射性、生物性和化妆品中分布的有害化学物，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其损害。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。如有机磷酸酯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。

学科内容 食品毒理学的基本概念和食品外源化学物与机体相互作用的一般规律；食品外源化学物毒理学安全性评价程序和危险度评价的概念和内容；食品中各主要外源化学物(天然物、衍生物、污染物、添加剂)在机体的代谢过程和对机体毒性危害及其机理。

学科任务 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。

学科性质、地位 **毒理学(toxicology)** 是从生物医学角度研究化学物质对生物机体的损害作用及其机制的科学，但近年来，随着客观的需要，毒理学的研究范围已扩大到各种有害因素如放射性、微波等物理因素以及生物因素等对机体损害作用及其机制，不只限于化学物质。**卫生毒理学(health toxicology)** 属于预防医学的范畴，是毒理学的一个分支学科，包括环境毒理学、工业毒理学、食品毒理学、农药毒理学、放射毒理学等。食品毒理学属于预防医学的范畴，是卫生毒理学的一个分支学科，是毒理学的基础知识和研究方法在食品科学中的应用，是现代食品卫生学的一个重要组成部分。食品毒理学是一门综合性边缘学科，需要分析化学、现代生物学、生物化学、病理学、遗传学、免疫学及流行病学的知识与技能，应用实验研究、临床研究和现场调查等研究方法，从各方面深入研究和认识各种毒作用的本质，其研究成果为确定食品外源化学物合理的安全接触界限和制定有效的防治方法、预防化学物对人类的危害提供理论依据。食品毒理学与环境毒理学、工业毒理学有非常密切的内在联系，它们同属预防医学领域，基本概念和方法基本相似，研究对象不同。食物中的化学物质主要经胃肠道与人体接触，接触剂量较低，接触时间较长，接触人群易感性具有较大差异。

食品毒理学研究方法 一切学科的发展，都与新概念的形成为新方法的发展有密切关系。60年代以来，毒理学获得较大发展，主要原因之一是引入了相邻学科大量新的概念与新的方法。从方法学来说，毒理学的研究方法可分为两大类。一是微观方法。随着生物化学、细胞病理学、细胞生物学、分子生物学等边缘学科的迅速发展，这些学科的研究方法应用到毒理学领域上来，使人们能够从细胞水平甚至分子水平观察到观察到多方面毒作用现象，其中包括一些极微小的毒作用表现。另一大类方法是宏观方法，亦即研究人的整体以至于人的群体与毒物相互作用的关系。要判定某个毒物对人危害程度，它是否属于某种损害现象的原因，单凭人体以外实验所得结果，是不能作出认定的，只能认为有此可能。只有具体在人类本身直接获得证实，才能获得肯定的评价。而直接观察毒物对人的作用，除少数毒物作用可用“志愿者”之外，目前主要使用流行病学方法。

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,观察实验动物的毒性反应,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,这就是动物实验的结果可以外推到人的基础。

毒理学实验可采用整体动物、游离的动物脏器、组织、细胞进行。根据采用的方法不同,可分为体内试验(in vivo test)和体外试验(in vitro test)。毒理学还利用限定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(表1-1)。

表1-1 食品毒理学研究方法的比较

研究方法	流行病学研究	受控的临床研究	毒理学体内试验	毒理学体外试验
优点	真实的暴露条件,在各化学物之间发生相互作用,测定在人群的作用,表示全部的人敏感性,	规定的限定暴露条件,在人群中测定反应,对某组人群(如哮喘)的研究是有力的,能测定效应的强度,	易于控制暴露条件,能测定多种效应,能评价宿主特征的作用(如:性别、年龄、遗传特征等和其他调控因素饮食等),能评价机制	影响因素少,易于控制,可进行某些深入的研究(如:机制,代谢),人力物力花费较少
缺点	耗资、耗时多,(多为回顾性),无健康保护,难以确定暴露,有混杂暴露问题,可检测的危险性增加必需达到2倍以上,测定指标较粗(发病率,死亡率),	耗资多,较低浓度和较短时间暴露,限于少量的人群(一般<50)限于暂时、微小、可逆的效应一般不适于研究最敏感的人群	动物暴露与人暴露相关的不确定性受控的饲养条件与人的实际情况不一致暴露的浓度和时间的模式显著地不同于人群的暴露	不能全面反映毒作用不能作为毒性评价和危险性评价的最后依据难以观察慢性毒作用

1. 体内试验 也称为整体动物试验。可严格控制接触条件,测定多种类型的毒作用。实验对象采用哺乳动物,例如大鼠、小鼠、豚鼠、家兔、仓鼠(hamster)、狗和猴等。在特殊需要情况下,也采用鱼类或其他水生生物、鸟类、昆虫等。检测外源化学物的一般毒性,多在整体动物进行,例如急性毒性试验,亚急性毒性试验、亚慢性毒性试验和慢性毒性试验等。哺乳动物体内试验是毒理学的基本研究方法,其结果原则上可外推到人;但体内试验影响因素较多,难以进行代谢和机制研究。

2. 体外试验 利用游离器官、培养的细胞或细胞器进行研究,多用于外源化学物对机体急性毒作用的初步筛检、作用机制和代谢转化过程的深入观察研究。体外试验系统缺乏整体毒物动力学过程,并且难以研究外源化学物的慢性毒作用。

(1)游离器官:利用器官灌流技术将特定的液体通过血管流经某一离体的脏器(肝脏、肾脏、肺、脑等),借此可使离体脏器在一定时间内保持生活状态,与受试化学物接触,观察在该脏器出现有害作用,以及受试化学物在该脏器中的代谢情况。

(2)细胞:利用从动物或人的脏器新分离的细胞(原代细胞, Primary cell)或经传代培养的细胞如细胞株(cell strain)及细胞系(cell line)。

(3)细胞器(organelle):将细胞制作匀浆,进一步离心分离成为不同的细胞器或组分,例如线粒体、微粒体、核等,用于实验。

体内试验和体外试验各有其优点和局限性,应根据实验研究的目的要求,采用最合适的方法,并且互相验证。

3. 人体观察 通过中毒事故的处理或治疗,可以直接获得关于人体的毒理学资料,这

是临床毒理学的主要研究内容。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。

4. 流行病学研究 对于在环境中已存在的外源化学物,可以用流行病学方法,将动物实验的结果进一步在人群调查中验证,可从对人群的直接观察中,取得动物实验所不能获得的资料,优点是接触条件真实,观察对象包括全部个体,可获得制订和修订卫生标准的资料,以及制定预防措施的依据。利用流行病学方法不仅可以研究已知环境因素(外源化学物)对人群健康的影响(从因到果),而且还可对已知疾病的环境病因进行探索(从果到因)。但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。

最后,我们还必须将体内和体外实验的结果外推到人,并与人体观察和流行病学研究的结果综合起来,以对所研究的外源化学物进行危险度评价。

食品安全性毒理学评价 是指从毒理学角度对食品进行安全性评价。其法律依据是《中华人民共和国食品卫生法》第九条第二项:禁止生产经营含有毒、有害物质或者被有害物质污染,可能对人体健康有害的食品。从这项规定中可见并非任何含有害物质的食品都不能生产或销售,而是当它们在性质和数量上有可能对人体健康产生损害时不得生产或销售。

食品毒理学发展历史 可以追溯到我们的祖先为了获得丰富的食物而去尝试多种物质的时候。通过观察哪一种物质即能果腹又不至于产生疾病或引起死亡,我们的祖先发展了使人类得以生存繁衍的饮食习惯。早在史前时代,人们就学习制作可供食用的食品。在人类文明的早期,不同地区的民族都以长期的生活经验为基础,在不同程度上形成了一些有关饮食卫生和安全的禁忌。在中国,2500年前的孔子就曾对他的学生讲授过著名的“五不食”原则:“鱼馁而肉败,不食。色恶,不食。臭恶,不食。失饪,不食。不时,不食”。这是文献中有关饮食安全的最早记述。但是,由于人类对客观世界认识的局限性,所选择摄取的食物并非均为人体所需要,其中有一部分不仅是人体所不需要的,而且也是有害的。

随着社会经济的迅速发展和全球生态环境的剧烈变化,这些变化通过食物链对食品质量和安全性(Food Safety)的影响明显增大。人类食物中毒性物质的种类、数量及其对人类健康的长远影响都远较以往严重,从而使人类面临更为严峻的生活和生存挑战。进入20世纪以后,食品工业应用各类添加剂日新月异,农药兽药在农牧业生产中的重要性日益上升,工矿、交通、城镇“三废”对环境及食品的污染不断加重,农产品和加工食品中含有害有毒化学物质问题越来越突出。另一方面,化学检测手段及其精度不断提高,农产品及其加工产品在地区之间流通规模日增,国际食品贸易数量越来越大。这一切对食品安全性问题提出了新的要求,以适应生活水平提高、市场发展和社会进步的新形势。人们关注的焦点与热点,逐渐从食品不卫生、传播流行病、掺杂制伪等,转向某些化学品对食品的污染及对消费者健康的潜在威胁方面来。本世纪对食品安全性影响最为突出的事件,当推有机合成农药的发明、大量生产和使用。例如曾被广泛应用的高效杀虫剂滴滴涕,其发现、工业合成及普遍使用,始于30年代末40年代初,至60年代已达鼎盛时期,世界年产总量可达10万吨。滴滴涕对于消灭传播疟疾、斑疹伤寒等严重传染性疾病的媒介昆虫(蚊、虱)以及防治多种顽固性农业害虫方面,都显示了极好的效果,成为当时人类防病、治虫的强有力武器。其发明者瑞士科学家Paul Muller因此巨大贡献而获1948年诺贝尔奖。滴滴涕的成功刺激了农药研究与生产的加速发展,加上现代农业技术对农药的大量需求,包括六六六在内的一大批有机氯农药此后陆续推出,在50到60年代获得广泛应用。然而时隔不久,滴滴涕及其他一系列有机氯农药被发现难以生物降解而在食物链和环境中的积累起来,在人类的食物和人体中长期残留,危及整个生态系统和人类的健康。进入70和80年代后,有机氯农药在世界多数国家先后被停止生产和使用,代之以有机磷类、氨基甲酸酯类、拟除虫菊酯类等残留期较短、用量较小也易于降解的多种新农药类型。但滥用农药在毒化了环境与生态系统的同时,导致了害虫抗药性的出现与增强,这又迫使人们提高农药用量,或更换农药种类。出现了虫、药、食品、

人之间的恶性循环。尽管农药种类和使用方法不断更新改进,用药水平和残留水平也在下降,但农产品和加工食品中种类繁多的农药残留,至今仍然是最普遍、最受关注的食品安全性课题。

对食品安全新问题的社会反应和政府对策,最早见于发达国家。如美国在 1906 年食品与药物法的基础上,于 1938 年由国会通过了新的联邦食品、药物和化妆品法,1947 年通过了联邦杀虫剂、杀菌剂、杀鼠剂法,两法以后又陆续作过多次修正,至今仍为美国保障食品安全的主要联邦法律。世界卫生组织和粮农组织自 60 年代组织制定了《食品法典》,并数次修订,规定了各种食物添加剂、农药及某些污染物在食品中允许的残留限量,供各国参考并借以协调国际食品贸易中出现的食品安全性标准问题。至此,尽管还存在大量的有关添加剂、农药等化学品的认证与再认证工作,以及食品中残留物限量的科学制定工作有待解决,控制这些化学品合理使用以保障丰足而安全的食品生产与供应,其策略与途径已初步形成,食品安全管理开始走上有序的轨道。

在我国,近代食品安全性的研究与管理起步较晚,它随卫生工作的发展而发展,近半个世纪以来食品卫生与安全状况也有了很大的改善。解放后虽然我国食品卫生工作有较大的发展,但各生产企业和监督机构管理还是处于较低的水平。随着我国的改革开放不断地深入,食品工业得到迅速的发展。六十年代食品工业产值为国民经济总产值的 31~32 位,1986 年升为 8~9 位,到 1990 年达到第 3 位,1996 年为第 1 位,至今持续保持。食品产量、品种增加和质量的改进使大量化学物质进入食用范围,直接应用于食品的化学物质(如食品添加剂)以及间接与食品接触的化学物质(如农药及污染物)日益增多。五十年代中央卫生研究院营养学系与卫生部药品生物鉴定检定所已开始食品毒理学研究,并于六十年代对木薯毒性、农残毒性、粮食熏蒸剂及白酒中甲醇毒性等进行了食品安全性毒理学评价从而制定了相应的标准。至七十年代,一些国家已提出安全性评价系统。当时我国尚无系统的食品卫生标准和安全性评价法规,致使食品卫生质量监督管理工作产生了相当的困难,而在国际食品贸易中,食品质量发生问题时,常因无章可循,给国家带来政治经济上的重大损失。据此,为制定食品卫生标准以及为新产品上市前的安全性评价提供科学依据,制定一个统一的《食品安全性毒理学评价程序和方法》(下称“程序”),以保证食品安全是十分重要的。我国食品添加剂标准化技术委员会于 1980 年年会首次提出制定毒性评价问题。卫生部(81)卫防字第 11 号文件将制定“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》。从此“程序”得到政府立项,投入经费、组织人才、集中设备优势,开展广泛而深入的研究,促使食品毒理学的成长与发展。一些食源性传染病得到了有效的控制,农产品和加工食品中的有害化学残留也开始纳入法制管理的轨道。我国于 1982 年制定了《中华人民共和国食品卫生法》(试行),经过 13 年的试行阶段 1995 年由全国人大常务委员会通过,成为具有法律效力的食品卫生法规。在工农业生产和市场经济加速发展、人民生活水平提高和对外开放条件下,食品安全状况面临着更高水平的挑战。国家相继制定和强化了以《食品卫生法》为主体的有关食品安全性的一系列法律法规,初步形成了以卫生管理部门、工商管理部门和技术监督部门为主体的管理体制。但是,我国在进入 21 世纪和面向全球经济一体化的时代,食品的安全性问题形势依然严峻,还要从认识、管理、法规、体制,以及研究、监测等方面作更多的工作,才能适应客观形势发展的需要。

20 世纪末时,特别是进入世纪之交的 90 年代以来,人类社会发展的多个方面通过人类食物链对食品安全性的影响,进一步显露出来。而人类对全球生态环境变化及其与自身生存发展关系的认识深化,则激发了人们的生态环境意识。这就使食品安全性再次作为人类面临的重大生活或生存问题,从多个侧面被提上社会的议程。这一期间,新的致病微生物引起食物中毒,畜牧业中滥用兽药、抗生素、激素类物质的副作用,食品的核素污染,以及最近发生的英国疯牛病事件等等,都是有代表性的。首先,近年来食源性疾病的爆发性流行仍在世

界不同国家不断发生,但病的种类有所变化。其中,肉蛋奶类动物制成品或半制成品带菌致病事件有上升趋势,主要是经动物及其制品传染给人的“人兽共患病”。最为常见的沙门氏菌病是经由灭菌不充分的鸡蛋、牛奶及其制品如冰淇淋、奶酪等传播的。现代低温、冷冻条件则有利于一些嗜冷性致病菌发育繁殖,如利斯特氏菌、耶尔森氏菌等对妇幼群体危害更严重的疾病,呈增多势头。大规模的生产、加工、制作、销售在卫生管理不善的条件下则增加了许多交叉感染的机会。最近,一种被称作肠道出血性大肠杆菌O-157:H7(EHEC)感染的新的食源性疾病,在欧、美、日本、香港等地先后导致多起群体染病的爆发性病案,引起广泛的震动。新的食源性疾病的出现与发展,是在食品生产、加工、保存以及品种、消费方式发生变化条件下食品安全性新态势的反映。其次,在由癌症及其他与饮食营养有关的慢性病上升、化学药物对人类特别是妇幼群体危害日益明显、以及动物性食品在饮食结构中重要性增大的条件下,兽药使用不当、饲料中过量添加抗生素及生长促进素对食品安全性的影响,逐渐突出起来,一些研究趋向于认为,最近动物性食品中的某些致病菌如沙门氏菌和大肠杆菌O-157,可能是在滥用抗生素条件下抗性提高了的新的致病菌系。现在把抗生素作为饲料添加剂虽有显著的增产防病作用,但除了抗生素本身在使用不当时可产生有害副作用外,也导致了这些抗生素对人的医用效果逐渐丧失。尽管世界卫生组织呼吁减少用于农业的抗生素种类和数量,但由于兽药产品对现代畜牧业的重要支撑作用及其给畜牧业和医药工业带来的丰厚经济效益,要把兽医用药纳入有节制的合理使用轨道远非易事。由于人工合成激素(如乙烯雌酚等)被发现对人有严重的副作用(包括后代致癌),欧洲除已建立较严格的有关各种兽药的使用限制外,还禁止用激素处理的肉类进口。另外,自英国科学家发现疯牛病可使人感染导致致命疾病后,欧洲特别是英国的养牛业和牛肉市场陷入严重的危机。此病据信是由于患该病牛羊的屠宰下脚料内脏又被再加工用于牛饲料而使病源进入人类食物链的。最后需要提及的,是在人类进入核时代以后食品安全性中的核安全问题。近年来世界范围的核试验、核事故已构成对食品安全性的新威胁。1986年发生于前苏联境内切尔诺贝利的核事故,是人类迄今已知的最严重核事故,使几乎整个欧洲都受到核沉降的影响,牛羊等草食动物首当其冲。欧洲许多国家当时生产的牛奶、肉类、肝脏中都发现有超量的 ^{131}I 、 ^{137}Cs 、 ^{110}Ag 等放射性核素而被大量弃置。日本在牛奶中测出有超出常量4~5倍的 ^{131}I 。远在南美的巴西也因从德国进口的奶制品发现 ^{137}Cs 含量超标10倍,不得不将70t进口品弃置处理。在这种情况下,已经多年研究被认定较为安全的食品辐照技术,受核辐射对人体危害的深远心理影响,在商业上的应用长期受限,有待研究的问题和立法方面也都进展缓慢。

工业的快速发展和城市化的提高,使大气、土壤和饮用水中的工业、农业及生活污染物逐渐加剧,使得高度稳定的化学物质进入外环境,并通过食物链的生物学富集效应蓄积在食品中,构成对有机体甚至下一代的严重威胁。人类的各种食品,包括供食用的处于生长状态的各种植物和动物,以及食品加工、储运及包装等各个环节都有可能受到有毒物质的污染。据统计,我国目前每年发生的食物中毒事件有20~40万例,我国80%的传染病为肠道传染病,一些有关伤寒、痢疾、霍乱等疾病的地方性爆发性流行,大多与食品和饮水被微生物污染有关,近年来,农药、兽药污染造成的急性食物中毒事件的上升也较快,出售掺杂掺假、过期变质和有毒有害食品坑害消费者的事例也屡禁不止,已成公害。随着我国经济的快速发展,如何提高食品安全性的问题日益突出。

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。我国于七八十年代在全国各个省市建立了食品检验和食品卫生检测网。1994和1995年我国又分别正式颁布和实施了《食品安全性毒理学评价程序和方法》标准和《食品卫生法》。这些法规标准、及食品监督机构为我国食品质量和

安全性提供了法律和行政上的保障。

食品毒理学发展现状 随着对食品营养素,特别是非营养性外源化学物及其对人体功能和健康影响的深入研究,对食品的认识正在发生根本性变化:

1. 食品中除了营养素外还有对人体健康有益的外源化学物。如姜含有的姜黄素在体内有抗诱变抗致癌作用。大蒜素能拮抗某些促癌剂对细胞间隙通讯的抑制和氧自由基的损害。

2. 食物中有害物质在体内的损害作用还受食物中其他成分影响,最终结果可以是消除/减弱或加强其损害作用。

3. 外源化学物对营养素吸收与代谢有影响,同时身体营养状态可以影响外源化学物的毒效应。例如饮浓茶干扰食物中铁和钙的吸收;核黄素缺乏的大鼠体内苯并芘与DNA结合增加,补充核黄素时降低。

4. 一种化合物透过肠粘膜屏障并达到粘膜固有层的细胞间隙内(由此进入血液毛细血管或淋巴管内)才算吸收了。食品中营养素和外源化学物在肠道内吸收、代谢、降解还受肠道微生态影响。

5. 食品在加工烹调过程中可能产生有害外源物,有的毒作用剂量很小(ng级)。例如西式煎牛排和煎炸鱼块时产生多种致突变、致癌杂环胺类。韩国西南的酸白菜中的大量硝酸盐在胃内可被亚硝基化,可能与当地居民原发性胃癌高发有关(占癌的1/3~1/4)。由此提出了对传统食品的危险性评价与管理问题。

6. 食品含有的成分超过20万种之多,一杯茶有几百种成分,还要加上添加剂、污染物、衍生物,我们食入的食品是非常复杂的混合物(还可能有微生物、寄生虫……)。在这个意义上人类对食品了解得还远远不够。

7. 对某个特定物质来说,天然存在的与人工合成的毒性是相等的;它们应该有统一的纯度标准;化学分析不能区别某个物质的来源是两者中的某一个。因此,FAO/WHO早在1973年就明确提出:天然物质也要制定ADI和规定用量。

第二节 食品毒理学和食品安全性

食品毒理学是食品安全性的基础。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理,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。

一种化学物质对机体健康引起有害作用的能力,称为该物质的毒性(toxicity)。毒性较高的物质,只要相对较小的剂量,即可对机体造成一定的损害;而毒性较低的物质,需要较大的剂量,才呈现毒性。但是一个物质的“有毒”与“无毒”,毒性的大小也是相对的,关键是此种物质与机体接触的量(接触、暴露和染毒有相同的含义)。在一定意义上,只要到达一定的剂量,任何物质对机体都具有毒性。危险度(risk)在文献中也称为危险性或风险度,系指一种物质在具体的接触条件下,对机体造成损害可能性的定量估计。危险度的定义是,在特定的接触条件下终生接触某环境因素引起个体或群体产生有害效应(损伤、疾病或死亡)的预期频率。危险度可分为归因危险度和相对危险度。归因危险度是指人群接触某因素而发生有害效应的可能频率。如归因危险度为0.01表示100个接触者中有1人可能发生有毒效应,归因危险度为 10^{-6} 表示100万个接触者中可能有1人发生有害效应。相对危险度是指接触组与对照组的危险度的比值。如相对危险度为2.5表示接触组发生有害效应的危险度是对照组(非接触组)的2.5倍。对接触外源化学物的危险度进行估计,即危险度评价(risk assessment)是毒理学的重要

要内容。

危害性(hazard)定性表示外源化学物对人群健康引起的有害作用。安全性是指无危险或危险度可为社会接受(即危险度可忽略),即笼统地指在通常条件下接触化学物对人体和人群不会引起对健康有害作用。在毒理学中,安全性评价是利用规定的毒理学程序和方法评价化学物对机体产生有害效应(损伤、疾病或死亡),并外推在通常条件下接触化学物对人体和人群的健康是否安全。由于安全性难以确切定义和定量,因此近年来危险度评价得到了迅速的发展。

食品安全性与毒性及其相应的风险概念也是分不开的。安全性常被解释为无风险性和无损伤性。众所周知,没有一种物质是绝对安全的,因为任何物质的安全性数据都是相对的。即使进行了大量的实验,证明某一种物质是安全的,但从统计学上讲,总有机会碰到下一个实验证明该物质不安全。此外,评价一种食品成分是否安全,并不仅仅决定于其内在的固有毒性,而要看其是否造成实际的伤害。事实上,随着分析技术的进步,已发现在越来越多的食品,特别是天然品中含有多种微量的有毒成分,但这些有毒成分并不一定造成危害。

1984年,世界卫生组织(WHO)在题为《食品安全在卫生和发展中的作用》的文件中,曾把“食品安全”认为是“食品卫生”的同义语,将其定义为:“生产、加工、储存、分配和制作食品过程中确保食品安全可靠,有益于健康并且适合人消费的种种必要条件和措施”。1996年,WHO在其发表的《加强国家级食品安全性计划指南》中则把食品安全性与食品卫生作为两个概念加以区别。其中,食品安全性被解释为“对食品按其原定用途进行制作和食用时不会使消费者受害的一种担保”,食品卫生则指“为确保食品安全性和适用性在食物链的所有阶段必须采取的一切条件和措施”。目前,食品安全性是指:“在规定的使用方式和用量的条件下长期食用,对食用者不产生不良反应的实际控制”。不良反应既包括一般毒性和特异性毒性,也包括由于偶然摄入所导致的急性毒性和长期微量摄入所导致的慢性毒性,例如致癌和致畸性等,这些都需要更明确地加以说明。

关于食品的安全性或安全食品,至今尚缺乏一个明确的、统一的定义。综合现有的认识与理解,对什么是食品安全性的回答应该是:食品中不应含有可能损害或威胁人体健康的有毒、有害物质或因素,从而导致消费者急性或慢性毒害或感染疾病,或产生危及消费者及其后代健康的隐患。不过,在这一表述中可能包含着不同的理解或解释。如哪些物质成分应划作有毒、有害类?许多物质或成分的毒性是与剂量多少有关的,所谓“不应”或“不能”含有某种有毒有害物质,是指不得检出或检出剂量不得超过某个阈值之外?现代超微量分析方法发展很快,许多化学成分的检出精度不断提高,不少曾被认为是“无污染”食品或“清洁”食品远非那么纯净,而许多被宣布为有毒有害的化学物质实际上在环境中和食品中都被发现以极微数量广泛存在,这个安全性怎么界定?从对人体健康的影响来看,除明显致病的以外,所谓慢性毒害、慢性病、健康隐患、对后代的后效等,也都需要更明确的解释。

影响食品安全性的因素很多,包括微生物、寄生虫、生物毒素、农药残留、重金属离子、食品添加剂、包装材料释出物和放射性核素等。另外,食品中营养素不足或数量不够,也容易使食用者发生诸如营养不良、生长迟缓等代谢性疾病,这也属于食品中的不安全因素。

食品安全性的现代问题 人类社会的发展和科学技术的进步,正在使人类的食物生产与消费活动经历巨大的变化。与人类历史上任何时期相比,一方面是现代饮食水平与健康水平普遍提高,反映了食品的安全性状况有较大的甚至是质的改善,另一方面则是人类食物链环节增多和食物结构复杂化,这又增添了新的饮食风险和不确定因素。社会的发展提出了在达到温饱以后如何解决吃得好、吃得安全的要求。食品安全性问题正是在这种背景下被提出,而且涉及的内容与方面也越来越广,并因国家、地区和人群的不同而有不同的侧重。以下是英国 C.E.Fisher(1993)对当代发达和较发达社会或国家提出的一张饮食风险清单可以代表一般:

- (1) 营养过剩或营养失衡;
- (2) 酗酒;
- (3) 微生物污染;
- (4) 自然产生的食品毒素;
- (5) 环境污染物 (包括核污染);
- (6) 农药及其他用化学品残留物;
- (7) 兽用药物残留;
- (8) 包装材料污染;
- (9) 食品添加剂和饲料添加剂;
- (10) 新开发食品及新工艺产品 (如生物技术食品、辐照处理食品等);
- (11) 其他化学物质引起的饮食风险 (如工业事故污染食品)。

此外, 假冒伪劣食品 (劣质、掺杂毒物异物等) 在食品安全性问题中也占有重要地位。

以上可归纳为现代食品安全性的六大类问题, 即: 营养失控、微生物致病、自然毒素、环境污染物、人为加入食物链的有害化学物质、其他不确定的饮食风险。其中, 营养失控或营养素不平衡就其涉及人群之多和范围之普遍而言, 在当代食品安全性问题中已处于较发达社会之首位。在食品相对丰裕的条件下, 因饮食结构失调使高血压、冠心病、肥胖症、糖尿病、癌症等慢性病显著增多。这说明食品供应充足不等于食品安全性改善。高能量、高脂肪、高蛋白、高糖、高盐和低膳食纤维, 以及某些矿物质和必要维生素摄入, 都可能给人的健康带来慢性损害。而有些矿物质和维生素用量过多 (例如硒、维生素 A 等) 也可能引起严重后果。微生物因素导致食品腐败变质、微生物毒素及传染病流行, 是多年危害人类的顽症。人类历史上一些猖獗一时的瘟疫, 在医药卫生及生活条件改善的情况下, 已受到一定程度的控制。但现实证明人类在与病原微生物较量中的每一次胜利, 都远非一劳永逸。原因是社会经济及文化发展的不平衡、食品生产与消费方式的改变、以及病原微生物适应性与抗性在与人类的共同进化中不断提高。如果说前述营养不平衡问题在很大程度上是由个人行为决定的, 那么, 微生物污染致病则始终是行政和社会控制的首要重点。

自然产生的食品毒素是指食品本身成分中含有的天然有毒有害物质, 如一些动植物中含有生物碱、氢氰糖苷等, 其中有一些是致癌物或可转变为致癌物。天然的食品毒素, 实际上广泛存在于动植物体内, 所谓“纯天然”食品不一定是安全的。

衍生毒物可由食品的任何内在成分与外源成分 (如污染物与添加剂) 相互作用形成, 或这些物质与外界物质 (如氧) 相互作用形成。由热、光、酶或其他物质引起食物化学降解也会产生有毒物质。衍生毒物可分为热解有机毒物、非热解毒物、油脂氧化物以及污染物反应产生的毒物等。

在人为特定条件下食品中产生的某些有毒物质, 如粮食、油料等在从收获到储存过程中产生的黄曲霉毒素, 食品烹饪过程中产生的多环芳烃类, 都是毒性极强的致癌物。

环境污染物在食品成分中的存在, 有其自然背景和人类活动影响两方面的原因。其中, 无机环境污染物在一定程度上受食品产地的地质地理条件所左右, 但是更为普遍的污染源则主要是工业、采矿、能源、交通、城市排污及农业生产等带来的, 通过环境及食物链而危及人类饮食健康。无机污染物中的汞、镉、铅等重金属及一些放射性物质, 有机污染物中的苯、邻苯二甲酸酯、磷酸烷基酯、多氯联苯等工业化合物及多氯二噁英、多氯氧芑、多环芳烃等工业副产物, 都具有在环境和食物链中富集、难分解、毒性强等特点, 对食品安全性威胁极大。在人类环境持续恶化的情况下, 食品成分中的环境污染物可能有增无减, 必须采取更有效的对策加强治理。

人为加入食物链的化学物质, 包括农牧业生产及食品加工过程中为保障生产、提高质量及安全性所使用的多种化合物, 既有人工合成的, 也有自然生成的, 其应用数量、残留量及

稳定性均极不相同。农药、兽药、饲料添加剂及食品添加剂等,近年成为当今食品安全性方面的关心焦点,原因有多方面。其中,科技发展加深了对某些化学残留物性质及规律性的认识,以及消费者风险意识、对食品质量及安全性要求的提高,是决定性的因素。我国在工农业生产迅速发展过程中这类化学物质引起的食品安全性问题,呈潜性上升趋势。从世界范围看,科技界、企业界和管理部门为降低这类物质所致的食品风险,投入了巨大的人力物力与财力。美国近年提出要对现行各种农药残留限量作重新审定,改变以“良好生产措施”为确定限量标准依据的做法,代之以对人体健康影响为依据的方法,以提高安全性保险系数,并要求对儿童和婴儿这一敏感群体在制定残留限量方面给以特别的保护。此外,为加强致癌化合物的控制,一批农药可能被禁用。这一切都反映了在科技与社会进步过程中对这一大类化学物质加强管理、减少饮食风险的总趋势。

由于科技进步、管理水平及社会发展的不平衡性,食品安全性的问题内涵及轻重缓急在不同国家不同地区不完全相同,公众对食品安全性的认同意识也有不同程度的差距。但是从民族健康与繁荣、社会进步与持续发展的角度来看,充分、全面地理解食品安全性问题的意义与趋势,则是一个普遍的、至关重要的课题。

食品安全性控制与人类食物链 人类食物生产规模的扩大,加工、消费方式的日新月异,储藏、运输等环节的增多,以及食品各类、来源的多样化,使原始人类赖以生存的自然食物链,逐渐演化为今天的自然链和人工链组成的复杂食物链网。这当然一方面满足了人口增长、消费水平提高的要求,另一方面,也使人类饮食风险增多,确保食品的安全性成为现代人类日益重要的社会问题。食品安全性的隐患,可能产生于人类食物链的不同环节。首先,人类农牧业生产的生态环境,包括水、土、大气的质量是否良好,生物学环境是否健康无害,都会影响到食品的质量和安全性。农业措施不当引起生态环境退化或生态循环失调,可能使产量、品质下降,加剧农作物及养殖动物的病虫害,进而危及人类的食品安全。其次,在整个生产、流通和消费过程中,都存在着因管理不善使病原菌、寄生虫滋生及有毒有害化学物质进入人类食物链的机会。现代人类食物链通常可分为自然链和加工链两部分,从自然链部分来看,种植业生产中有机肥的搜集、堆制、施用如忽视严格的卫生管理,可能将多种侵害人类的病原菌、寄生虫引入农田环境、养殖场和养殖水体,进而进入人类食物链。滥用化学合成农药或将其他有害物质通过施肥、灌水或随意倾倒等途径带入农田,可使许多合成的、难于生物代谢的有毒化学成分在食物链中富集起来,构成人类食物中重要的危害因子。由于忽视动物保健及对有害成分混入饲料的控制,可能导致真菌毒素、人畜共患病原菌、有害化学杂质等大量进入动物产品,为消费者带来致病风险。而滥用兽药、抗生素、生长刺激素等化学制剂或生物制品,可因畜产品中微量残留在消费者体内长期超量积累,产生不良副作用,尤其对儿童可能造成严重后果。从人类食物链的加工链部分来看,现代市场经济条件下,蔬菜、水果、肉、蛋、奶、鱼等应时鲜活产品及其他易腐坏食品,在其储藏、加工、运输、销售的多个环节中如何确保不受危害因子侵袭而影响其安全性,这是经营者和管理者始终要认真对待的问题,不能有丝毫疏忽。食品加工、包装中滥用人工添加剂、防腐剂、包装材料等,也是现代食品生产中新的不安全因素。在食品送达消费者餐桌的最后加工制作完成之前,清洗不充分、病原菌污染、使用调味品、高温煎炸烤等,仍会使一些新老危害因子一再出现,形成新的饮食风险。由以上可见,食品安全性中的危害因子,可能产生于人类食物链的不同环节上,其中某些有害物质或成分特别是人工合成的化学品,可因生物富集作用而使处在食物链顶端的人类受到高浓度毒物之害。认识处在人类食物链不同环节的可能危害因子及其可能引发的饮食风险,应用食品毒理学的理论和方法,掌握其发生发展的规律,是有效控制食品安全性问题的基础。

食品安全性已成为当今影响广泛而深远的社会性问题。加强对食品安全性的管理控制,既是社会进步的需要,也是民族健康的保证。历史的经验和国内外的形势都说明,确保

食品的安全性必须建立起完善的社会管理体系，这应包括以下几个方面：就食品安全性进行完整的立法；对食品生产和供应系统所用的各类化学品，建立严格的管理机制；对食源性疾病风险实行环境全过程控制；采用绿色的或可持续的生产技术，生产对人与环境无害的安全食品；建立健全市场食品安全性的检验制度，加强执法，保障人民健康。

(王 枫 史永亮)