

第四章 各类食品外源化学物

在食品中为什么存在着有毒物质？一种解释是，动植物在长期的进化过程中为了防止昆虫、微生物、人类等的危害，这是保护自己的一种手段。例如，含有丰富营养的马铃薯是很好的维生素和碳水化合物的来源，但是它们含有有毒物质生物碱，如茄碱。茄碱是马铃薯中的一种生物碱，它是一种很好的天然农药，在马铃薯中残存可以防止马铃薯甲虫、叶跳虫和其他马铃薯害虫，有利于其物种生存。另外一种解释是，这种有毒物质可能是正常植物在代谢作用中产生的废物，或是代谢产物，这种化合物的产生对植物本身有利，而对哺乳动物有害。

天然有毒物质的中毒条件

因食物中天然有毒物质而引起的中毒，可能有以下几种原因：

1. 遗传原因

食物成分和食用量都正常，因遗传原因而引起症状。如牛奶，对绝大多数人来说是营养丰富的食品，但有些人由于先天缺乏乳糖酶，不能将牛奶中的乳糖分解为葡萄糖和半乳糖，因而不能吸收利用，而且饮用牛奶后还会发生腹胀、腹泻等症状。

2. 过敏反应

食物成分和食用量都正常，因过敏反应而发生症状，如一些日常食而无害的食品，有些人食用后因体质敏感而引起局部或全身症状时，称食物过敏。引起过敏的食物称过敏原食物。各种肉类、鱼类、蛋类以及各种蔬菜、水果都可能成为某些人的过敏原食物。如菠萝是很多人喜欢的水果，但有人对菠萝中含有的一种蛋白酶过敏，当食用菠萝或菠萝汁后出现腹痛、恶心、呕吐、腹泻等症状，同时有头痛、四肢及口舌发麻、呼吸困难，严重者可引起休克、昏迷。另外，有些食物中含有光敏物质引起某些人的过敏反应。

3. 食用量过大

食品的成分正常，但食用量过大也会引起各种症状。例如，荔枝是我国的著名水果，含维生素 C 较多。李时珍在《本草纲目》中记载：荔枝能补脑健身、开胃健脾。但是，连续多日大量吃鲜荔枝，可引起“荔枝病”，发病时有饥饿感、头晕、心悸、无力、出冷汗，重者有抽搐、瞳孔缩小、呼吸不规则、甚至死亡。有人发现荔枝含有一种可降低血糖的物质，即 α -次甲基环丙基甘氨酸，所以，“荔枝病”的实质是低血糖症。

4. 食物成分不正常

在丰富的自然资源中有许多含有有毒物质的动物、植物和微生物，如河豚鱼、鲜黄花菜、毒蘑菇等，少量食用亦可引起相应的中毒症状。

食品中外源化学物根据其来源分为天然物（植物和动物）、衍生物、污染物、添加剂四大类。

第一节 植物类食品中的天然毒素和生理活性成分

植物是人类最重要的食物资源。植物性毒素是人类食源性中毒的重要因素之一，对人类健康和生命有较大的危害。需要指出的是，植物性毒素是指植物体本身产生的对食用者有毒

害作用的成分,不包括那些污染的和吸收入植物体内的外源化合物,如农药残留和重金属污染物等。

植物的毒性主要取决于它所含的化学成分。有毒成分是有毒植物毒性的基础,虽然生态和环境等因素对植物有毒成分的存在影响很大,但植物物种仍是有毒成分存在的决定性因素。某一确定种的植物具有的有毒成分基本相同,所以,有毒植物的物种基本稳定。但是,由于有毒植物的种间差异,生长阶段以及环境因素的不同,其有毒物质的含量也不相同。同一植株中的不同部位,其含量也不相同。如曼陀罗中的生物碱,主茎中为 0.09%,而叶脉中为 1.39%。

我国幅员辽阔,地理成分复杂,植物种类丰富,有毒植物的种类也很多。据陈冀胜等(1987)研究指出,我国有毒植物约有 1300 种,分别属于 140 个科。

需要指出的是,虽然食物、药物、毒物是三种完全不同的概念,但是,许多有毒植物由于其具有强生物活性,而将其作为药物、杀虫剂、灭菌剂等使用。有时药物和毒物很难区分,小剂量时为药物,大剂量时为毒物是很常见的事实。由于有毒成分在植株不同部位的含量不同,所以,同一种植物,当食用其无毒部位时则为食用植物,当利用其有毒部位时则为药用植物或有毒植物。应用不同部位、剂量和条件,可获得不同的结果。因此,同一种植物因用途的不同而将其归属于不同类群是不足为奇的。

有人认为有毒植物都是陌生的野生植物,一些常见的植物,特别是食用的栽培植物都是无毒的,这种认识并不全面。粮食作物、油料作物、蔬菜、水果等食用植物都包括一些可能引起中毒的植物,但引起中毒的情况有所不同,一般可分成以下几类:

(一) 非食用部位有毒

有些植物的可食部位无毒,其有毒成分在非食用部位。一些常见水果,如杏、苹果、樱桃、桃、李、梨等,其果肉鲜美无毒,但其种仁、叶、花芽、树皮等含氰甙,因食用水果种仁造成中毒,甚至死亡的事件并不少见。

(二) 在某个特定的发育期有毒

麦类、玉米等粮食作物在幼苗期含氰甙,如放牧时不慎被牧畜采食,则可引起牧畜中毒;未成熟的蚕豆、发芽的马铃薯都含有有毒成分。

(三) 其有毒成分经加工可去除

富含淀粉的块根植物,如木薯,含有有毒成分,经水浸、漂洗等处理去除后可安全食用,但未经处理或处理不彻底均可引起中毒。菜豆、小刀豆等含有血球凝集素等物质,经煮沸可除去毒性。菜籽油、棉籽油等必须经过炼制,以除去毒蛋白、毒甙、棉酚等有毒成分。

(四) 含有微量有毒成分,食用量过大时引起中毒

蔬菜是人们膳食中的重要组成之一,它们都含有硝酸盐,一般情况下是安全的,但是,如果大量单独连续食用含硝酸盐最高的蔬菜或腐败的蔬菜都能引起中毒。

按化学成分可将植物性毒素分为以下六类:

1. 有毒酚类与醇类 银杏果含鞣酸类(anarcadic acids);它在加热高温时脱羧基转变为如酚类或腰果酚类。这些化合物均会引起皮炎。

木薯、苦杏仁、银杏均含氰基的甙类,在肠胃内被水解,释放出氢氰酸,被吸收入血液中,导致组织缺氧,严重可致死亡。

2. 胆碱酯酶抑制剂 多种蔬菜和水果(如龙葵科中的马铃薯、蕃茄和茄子)含有胆碱

酯酶抑制剂,其中以马铃薯中的龙葵素(solanin)最重要。龙葵素不溶于水,对热稳定,烹调不能破坏。青皮或变黑(受晚疫病霉菌感染的)或发芽薯含龙葵素最高。

3. 蚕豆嘧啶葡萄糖苷与蚕豆中毒(favism) 蚕豆含有二种核苷—蚕豆嘧啶葡萄糖苷(vicine)和伴蚕豆嘧啶核苷(covicine),它们在弱酸环境中被 β -糖苷酶分别水解为蚕豆嘧啶(divicine)和异乌拉米尔(isouramil)。这两个糖苷配基在体内能降低红细胞的GSH含量,使红细胞不能将氧化的谷胱甘酞(GSSH)还原,干扰G-6-PD(6-磷酸葡萄糖脱氢酶),造成NADPH(还原型辅酶II)缺乏,最终发生溶血。维生素C对两个糖苷配基有协同作用。有的人吸入蚕豆花粉也能发生中毒。多数蚕豆中毒发病于餐后5~24小时。曾有死亡报道。中毒症状有乏力、头晕、肠胃不适、黄疸、呕吐、腰痛甚至血尿。无论吃煮蚕豆或鲜生蚕豆后都可能发生中毒。

红细胞中GSH和G-6-PD缺乏的人较易发生蚕豆中毒,G-6-PD缺乏与染色体上一个不完全显性基因有关。这类人对某些药物可能易感而发生溶血。蚕豆中毒的发生,除G-6-PD缺乏还有其他一不完全清楚的因素。

4. 致癌物 作为食品或草药的某些植物含有内源性前致癌物,如单宁、亚硝胺、苏铁素、黄樟素、多环芳烃、苯并花、萜烯等。

5. 抗营养物(antinutritives) 能产生营养缺乏或干扰身体对营养素吸收利用的物质称为抗营养物(antinutritive substances,简称antinutritive)。有些药物和农药具有抗营养作用。

抗营养物可分为三类:

(1) 干扰蛋白质消化或氨基酸及其他营养素的吸收与利用的物质,如消化性蛋白酶抑制剂(黄豆含有)、植物凝集素(黄豆、蚕豆含有)、皂角苷等。

(2) 干扰矿物元素的吸收或代谢利用的一切物质,如肌醇六磷酸、草酸盐、致甲状腺物,膳食纤维。

(3) 抗维生素(antivitamins): 抗维生素是在一定条件下无论是非经口、经口或随食品中维生素一起摄入后能够引起或有可能引起相应维生素缺乏而表现出中毒症状的任何物质。

① 抗坏血酸氧化酶(ascorbic acid oxidase): 它存在多种蔬菜和水果内,如黄瓜、西葫芦、莴苣、水芹、桃子、花菜、青豆、豌豆、胡萝卜、马铃薯、南瓜、香蕉、蕃茄、甜菜、球茎甘蓝。蕃茄的外层,尤以青蕃茄含酶较多。在弱酸性环境(pH5.6~6.0)和38℃时酶活性最高。在切碎菜或水果时,酶从细胞分离出来,使所含维生素C量减少。蔬菜的类黄酮有保护维生素C作用。橙汁中也含保护因子。

② 抗视黄醇和抗胡萝卜素(antiretinol and anticarotene): 过多维生素E起抗视黄醇作用。亚油酸和亚麻油酸拮抗视黄醇和胡萝卜素。黄豆中的脂氧化酶能促进胡萝卜素的氧化。

③ 抗维生素E(antitocols): 维生素E是不饱和脂肪酸的抗氧化剂。时下人们喜欢吃多烯脂酸(不饱和脂肪酸),如深海鱼油,这意味着对维生素E的代谢需求增加。如果不相应补充维生素E就会产生不平衡状态,甚至维生素E缺乏。维生素E-多烯脂酸比值至少应达到0.6mg/g(Harris and Embree, 1963)。深海鱼油不像植物油那样含有维生素E,因此较科学的产品,其配方中应加入适量的维生素E。

④ 抗硫胺素(antithiamine): 多种鱼类(海鱼、淡水鱼)含硫胺素酶(thiaminase)如鲫鱼、鲱鱼以及蛤。它将硫胺素水解而破坏。有些蔬菜和水果亦含抗硫胺素物质,如花椰菜、甜菜、黑加仑子。咖啡酸和氯原酸(chlorogenic acid)都是植物中的抗硫胺素物质。所以茶

有抗硫胺素作用。一升茶汁能破坏 2.1mg 硫胺素。

⑤ 激素类似物(hormonemimetics): 这是近年来研究热点之一。环境中有些外源化学物与激素相关肿瘤、子宫内膜异位症以及不良生殖效应(如男人精子数减少与不育症)有关系。由于这些外源化学物到体内后呈激素的作用,干扰内分泌系统,引起健康效应,故统称为激素类似物,也可称为内分泌干扰物(endocrine-disrupting chemicals 或 endocrine disruptors)。

激素类似物包括天然存在的(如植物性激素)和人工合成的(如农药硫丹)。在植物性食物中含有植物雌激素(phytoestrogens)。黄豆中有丰富的异黄酮类,如金雀异黄素(genistein)、黄豆甙原(daidzein)。人类从食物中摄入的植物雌激素量比从环境中获得的合成雌激素多 4 千倍。

激素类似物是雌激素受体和雄激素受体的激活剂或抗激活剂。激素类似物在体内与激素一样,进入靶细胞后相互竞争甾类受体(或结合蛋白)结合,形成激素-受体复合物,再进入细胞核,与 DNA 结合,从而改变细胞功能。每种激素类似物可以同时影响多个甾类信号通路,而多种激素类似物可以对雌激素有关基因呈协同作用。

性激素对性器官细胞的生长与分化起重要作用。激素类似物与激素一样,极微量就可以引起细胞功能的显著变化。西方医学界认为中国和东南亚(特别是印度尼西亚)妇女乳腺癌患病率远低于欧美妇女的原因与东方妇女经常吃大豆及其制品有关。豆制品中的异黄酮类在大小肠内被细菌的葡糖苷酶分解其糖基部分,而游离出有活性的异黄酮。该说法已有动物试验和初步流行病学研究结果支持,但尚未见国内报道资料。

⑥ 野生菌类: 因为野生菌类(谷称蘑菇)滋味好吸引人们去采摘来吃。食入有毒蘑菇会发生中毒甚至死亡,死亡率比较高。有毒蘑菇含有的毒素可分为:细胞毒、血液毒、神经毒、致幻觉剂、致癌物、胃肠毒。

一、致甲状腺肿物

在世界的许多地区,甲状腺肿仍然严重困扰着人们。虽然仅有 4%的甲状腺肿病例是由碘缺乏以外的因素引起的,但地方性甲状腺肿的病例往往起因于碘缺乏和某种食物成分的共同作用,以十字花科(Cruciferae)的甘蓝属植物(Brassica)为主要膳食成分就是一个重要的致病因素。

甘蓝属植物如油菜、包心菜、菜花、西蓝花和芥菜等是世界范围内的广泛食用的蔬菜。甘蓝植物的可食部分(茎、叶)一般不会引起甲状腺肿,但如果大量食用这类蔬菜则可能引起甲状腺肿。在某些碘摄入量较低的偏僻山区,以甘蓝植物为食是其甲状腺肿发病率高的原因之一。

(一) 致甲状腺肿物质的分布

甘蓝植物含有一些致甲状腺肿的物质(Goitrin)。这些物质的前体是黑芥子硫苷(Glucosinolates),黑芥子硫苷有 100 多种,主要分布在甘蓝植物的种子中,含量约为 2~5mg/g。该物质对昆虫、动物和人均具有某种毒性,是这类植物阻止动物啃食的防御性物质。小鼠服用超过一定剂量(150~200mg/kg)的黑芥子硫苷可引起其甲状腺肥大、生长迟缓、体重减轻及肝细胞损伤。在甘蓝植物的可食部分,黑芥子硫苷在葡萄糖硫苷酶的作用下可转化为几种产物,如腈类化合物、吲哚-3-甲醇、异硫氰酸酯、二甲基二硫醚和 5-乙烯基恶唑-2-硫酮(5-vinyloxazolidine-2-thione, OZT)。据估计,一般人每天通过食用甘蓝蔬菜可摄入约 200mg 的这类化合物。表 4-1 显示不同甘蓝属蔬菜可食部分的芥子硫苷衍生物含量。

表 4-1 甘蓝属蔬菜可食部分（茎叶）的芥子硫苷衍生物含量

植物	硫苷种类	含量
包心菜	3-甲亚磺酰丙基硫苷, 3-吲哚甲基硫苷, 2-烯丙基硫苷	0.42~1.56
中国甘蓝	3-氮吲哚甲基硫苷, 2-苯乙基硫苷, 3-西烯基硫苷	0.13~1.51
花椰菜	3-甲亚磺酰丙基硫苷, 3-吲哚甲基硫苷	0.61~1.16
球茎甘蓝	3-丁烯基硫苷, 2-羟基-3-丁烯基硫苷, 3-氮吲哚甲基硫苷	0.6 ~3.9
油菜	2-羟基-3-丁烯基硫苷, 3-氮吲哚甲基硫苷	0.13~0.76

（二）致甲状腺肿物质的毒性和其他药理性质

甘蓝属食品中抑制甲状腺功能的物质可分为两类——致甲状腺肿大素和硫氰酸酯。致甲状腺肿大素（Goitrin）主要抑制甲状腺素的合成，硫氰酸酯和腈类化合物却抑制甲状腺对碘的吸收。5-乙炔基噻唑硫酮（OZT）是一种致甲状腺肿素，可使实验动物的甲状腺肿大和碘吸收水平的下降。据报道单剂量口服 25mg 的 OZT 可降低人体对碘的吸收。欧洲一些山区的奶牛以甘蓝属蔬菜为饲料，牛奶中含有高达 100 μ g/L 的 OZT，该地区居民甲状腺肿大症也较为普遍。致甲状腺肿素的活性随物种的不同而有所不同，对人而言，其活性约为抗甲状腺素药物——丙基硫尿嘧啶的 1.33 倍；但该物质对老鼠的抗甲状腺活性不高，实验表明用含 0.23% 致甲状腺素（OZT）的饲料长期喂养老鼠，其甲状腺只有轻微肿大。甲状腺激素的释放及浓度的变化对氧的消耗、心血管功能、胆固醇代谢、神经肌肉运动和大脑功能具有很重要的影响。甲状腺素缺乏会严重影响生长和发育。

硫氰酸盐也是黑芥子硫苷和异硫氰酸酯的裂解产物。该物质可抑制甲状腺对碘的吸收，降低了甲状腺素过氧化物酶（将碘氧化的酶类）的活性，并阻碍需要游离碘的反应。碘缺乏反过来又会增强硫氰酸盐对甲状腺肿大的作用，从而造成甲状腺肿大。人和实验动物食用了这类抑制甲状腺素合成的物质后，甲状腺素的分泌仍可继续进行。当组织中的碘源耗尽时，甲状腺素的分泌会因为缺乏再合成物质而减慢。这时，甲状腺释放激素（TSH）的分泌水平会增高，刺激垂体合成和释放促甲状腺素（TSH），造成甲状腺增生。

黑芥子硫苷的裂解产物如异硫氰酸酯、吲哚[3,2-b]甲醇（ICZ）和促甲状腺素（OZT）可激活人体微粒体氧化酶的活性，并明显提高大鼠肝细胞的谷胱甘肽 S 转移酶（GST）的活性。故有预防癌变的作用。目前的研究发现甘蓝黑芥子硫苷的各种有机硫衍生物均具有防癌的作用。1977年，科学家发现从包心菜中提取的异硫氰酸酯类化合物可抑制由致癌物诱发的小鼠恶性肿瘤。目前的资料显示甘蓝属蔬菜所含的各种甘蓝黑芥子硫苷的水解产物或衍生物——吲哚-3-甲醇、异硫氰酸酯、二甲基二硫醚及二硫酚硫酮均有较强的防癌能力，可以抑制由多种致癌物诱发的小鼠肺癌、乳腺癌、食管癌、肝癌及胃癌的发生，特别是对激素依赖性的癌，如乳腺癌及子宫癌有显著的抑制作用。多年的流行病学调查也表明，经常食用十字花科甘蓝属蔬菜的居民的胃癌、食管癌及肺癌的发病率较低。近年来进行的多种蔬菜防癌的实验证明各类蔬菜均有一定的预防结肠癌的能力，而以十字花科甘蓝属蔬菜的防癌能力最强。1994年，在美国进行的一项大型对照控制实验将口腔癌患者分为两组，一组吃甘蓝属蔬菜，一组供给安慰剂，结果发现常吃甘蓝属蔬菜的口腔癌患者癌的复发率比对照组低 40%~60%。

二、生氰糖苷

生氰糖苷(Cyanogenic glycosides)是由氰醇衍生物的羟基和D-葡萄糖缩合形成的糖苷,广泛存在于豆科、蔷薇科、稻科的10000余种植物中。生氰糖苷物质可水解生成高毒性的氰氢酸,从而对人体造成危害。含有生氰糖苷的食源性植物有木薯(*Manihot esculenta*)、杏仁、枇杷和豆类等,主要是苦杏仁苷(Amygdalin)和亚麻仁苷(Linamarin)(见表4-2)。

表4-2 含有生氰糖苷的食物及其中HCN的含量

植 物	HCN含量/mg · (100g) ⁻¹	糖 苷
苦杏仁	250	苦杏仁苷
木薯块根	53	亚麻仁苷
高粱植株	250	牛角花苷
利马豆	10~312	亚麻苦苷

(一) 生氰糖苷的代谢

生氰糖苷产生氰氢酸的反应由两种酶共同作用(见图4-1)。生氰糖苷首先在 β -葡萄糖苷酶的作用下分解生成氰醇和糖,氰醇很不稳定,自然分解为相应的酮、醛化合物和氰氢酸。羟腈分解酶可加速这一降解反应。生氰糖苷和 β -葡萄糖苷酶处于植物不同的位置,当咀嚼或破碎含生氰糖苷的植物食品时,其细胞结构被破坏,使得 β -葡萄糖苷酶释放出来,和生氰糖苷作用产生氰氢酸,这便是食用新鲜植物引起氰氢酸中毒的原因。

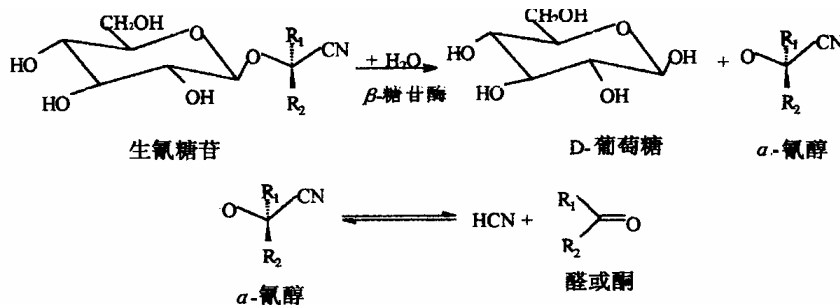


图4-1 生氰糖苷产生氰氢酸的过程

氰离子在人体中的正常代谢如图4-2所示。氰化物的主要转化产物是硫氰酸盐,这一反应由硫氰酸酶(Rhodenase)催化。这种酶广泛存在于大多数哺乳动物的组织中。氰化物还有几种较少见的代谢途径,例如它可以和半胱氨酸反应生成噻唑类化合物并随尿排出。

(二) 氰化物的毒性

生氰糖苷的毒性甚强,对人的致死量为18mg/kg体重。生氰糖苷的毒性主要是氰氢酸和醛类化合物的毒性。氰氢酸被吸收后,随血液循环进入组织细胞,并透过细胞膜进入线粒体,氰化物通过与线粒体中细胞色素氧化酶的铁离子结合,导致细胞的呼吸链中断。生氰糖苷的急性中毒症状包括心律紊乱、肌肉麻痹和呼吸窘迫。氰氢酸的最小致死口服剂量为0.5~3.5mg/kg体重。

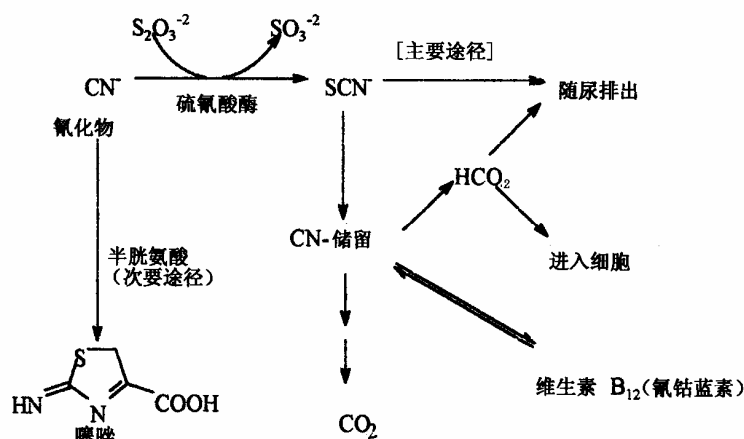


图 4-2 氰离子在人体中的正常代谢

处理急性氰化物类物质中毒时，首先应立刻让病人口服亚硝酸盐或亚硝酸酯（如亚硝酸异戊酯），使病人体中的血红蛋白（Fe²⁺）转变为高铁血红蛋白（Fe³⁺），高铁血红蛋白的加速循环可将氰化物从细胞色素氧化酶中脱离出来，使细胞继续呼吸。其后应让病人口服硫代硫酸盐等解毒剂，使氰化物容易形成硫氰化物而随尿排出。

生氰糖苷引起的慢性氰化物中毒现象也比较常见。在一些以木薯为主食的非洲和南美地区，至少有两种疾病是由生氰糖苷引起的，一种疾病称之为热带神经性共济失调症（TAN），另一种是热带性弱视。热带神经性共济失调症在西非一些以木薯为主要食物的地区已多有发现，该病毒现为视力萎缩、共济失调和思维紊乱。TAN 患者血液中的半胱氨酸、甲硫氨酸等含硫氨基酸的浓度很低，而血浆中硫氰酸盐的含量很高。当患者食用不含氰化物的食物时，病症消退；恢复传统饮食时，病症又会出现。甲状腺肿大在这些地区也同样流行，这说明血中硫氰酸盐水平升高，也可导致甲状腺肿大。

热带性弱视疾病也流行于以木薯为主要食物的人群中，该病病症为视神经萎缩并导致失明。长期以致死剂量的氰化物喂饲动物，也可使这些动物的视神经组织受损。

（三）处理和预防

生氰糖苷有较好的水溶性，水浸可去除产氰食物的大部分毒性。类似杏仁的核仁类食物及豆类在食用前大都需要较长时间的浸泡和晾晒。木薯是南美和北非居民摄取碳水化合物的主要来源，人们将其切片，用流水研磨可除去其中大部分的生氰糖苷和氰氢酸。发酵和煮沸同样用于木薯粉的加工，尽管如此，一般的木薯粉中仍含有相当量的氰化物。

从理论上讲，加热可灭活糖苷酶，使之不能将生氰糖苷转化为有毒的氰氢酸。但事实上，经高温处理过的木薯粉食物对人和动物仍有不同程度的毒性。虽然用纯的生氰糖苷（如苦杏仁苷）大剂量喂饲豚鼠一般不产生毒性反应，而且生氰糖苷在人的唾液和胃液中都很稳定，但食用煮熟的利马豆和木薯仍可造成急性氰化物中毒。这一事实说明人的胃肠道中存在某种微生物，可分解生氰糖苷并产生氰氢酸。

改变饮食中的某些成分可避免慢性氰化物中毒。氰化物导致的视神经损害通常只见于营

养不良人群。如果膳食中有足够多的碘，由氰化物引起的甲状腺肿就不会出现。食物中的含硫化合物可将氰化物转化为硫氰化物，膳食中缺乏硫可导致动物对氰化物去毒能力的下降。而长期食用蛋白质含量低而氰化物含量较高的食物，会加重硫缺乏状况。因此，食用含氰化葡萄糖苷的食物不仅可直接导致氰化物中毒，还可间接造成特征性蛋白质的营养不良症。

三、蚕豆病和山黧豆中毒

(一) 蚕豆病

蚕豆病 (Favism) 是食用蚕豆 (*Vicia faba*) 而引起的急性溶血性贫血症。蚕豆病是我国和地中海地区居民特有的食物中毒现象，发病人群中男性多于女性。该病对婴儿和儿童威胁较大。成人很少死于蚕豆病，只有婴儿和儿童才有蚕豆病的死亡报道。蚕豆病的中毒症状包括：面色苍白、身体疲劳、呼吸短促、恶心、腹痛、发热和寒战，严重者会出现肾衰竭。通常在食用蚕豆 24h 内会出现中毒症状，症状可持续 2d 以上，并可自发性恢复。

由于无法建立舒适的蚕豆病动物模型，因而大大阻碍了蚕豆病的病理学研究。研究发现，蚕豆病患者的血红细胞的葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G6PD) 和还原性谷胱甘肽 (GSH) 的含量很低。G6PD 在葡萄糖代谢生成还原性辅酶 II (NADPH) 中起催化作用，GSH 是人体主要的抗氧化物和脱毒物质。NADPH 与氧化性谷胱甘肽 (GSSG) 反应产生 GSH，因此 G6PD 水平降低导致细胞缺乏 GSH。

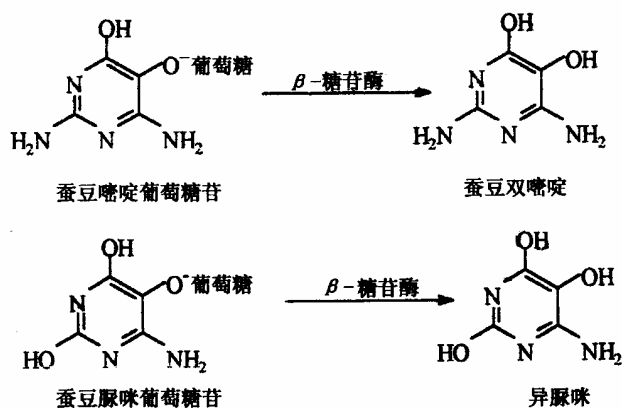


图 4-3 蚕豆中的活性物质

蚕豆的毒性物质可能是嘧啶衍生物蚕豆双嘧啶 (Divicine) 和异脲嘧啶 (Isouramil)，该物质是蚕豆嘧啶葡萄糖苷 (Vicine) 和蚕豆脲嘧啶葡萄糖苷 (Convicine) 的苷元。在实验室条件下发现，这些物质的迅速氧化可促进溶液中的 GSH 向 GSSG 的非酶性转化。因此有理由认为蚕豆病是由蚕豆嘧啶葡萄糖苷在植物或肠道中经过酶作用产生的这些嘧啶衍生物引起的。但这一假说还需合适的动物和人体实验验证。不过人体红细胞悬液实验发现：蚕豆提取物对蚕豆病患者红细胞的 GSH 水平有明显影响，而对正常人红细胞的 GSH 水平则没有这么敏感。

(二) 山黧豆中毒

山黧豆中毒 (Lathyrism) 是食用山黧豆属的豆类如野豌豆、鹰嘴豆和卡巴豆 (Garbanzos) 而引起的食物中毒现象。山黧豆中毒有两种表现形式：骨病性山黧豆中毒 (Osteolathyrism)

和神经性山黧豆中毒 (Neorolathyrisms)。此病在印度等亚洲国家的贫瘠山区仍有流行。

动物食用了山黧豆属的豆类都会引起山黧豆中毒性骨病,其病征为骨头畸形和骨关节脆弱。引起该病的山黧豆毒性物质为 β -L-谷氨酰丙腈 (BAPN, 见图 4-4)。给小鼠食物中添加 BAPN 含量达到 0.1%~0.2% 水平时,小鼠的骨骼变性和关节破裂的情况会有所增加。研究表明, BAPN 主要抑制组织与骨间的基本蛋白——胶原蛋白的交连。胶原蛋白的交连首先由肽链上的赖氨酸残基氧化脱氨基酸残基与相邻肽链上的氨基酸结合,从而形成交连的不溶性胶原。BAPN 不可逆地抑制赖氨酰氧化酶的活性,从而抑制了胶原的形成。

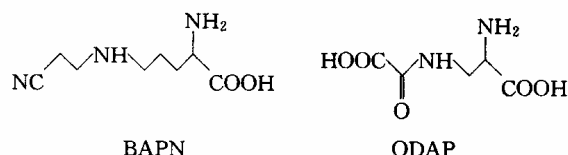


图 4-4 山黧豆中的活性物质

神经性山黧豆中毒是由长期 (超过 3 个月) 食用山黧豆而引起的神经损伤性疾病, 症征为腿麻痹加强、肌肉无力、僵直。此病多见于年轻人, 发病经常很突然。最初的研究表明, 将山黧豆提取物注射到雏鸡中会引起其抽搐和其他神经损伤症状。在这些早期研究中, 从栽培山黧豆中分离出了 β -N-草酰基-L- α , β -二氨基丙酸 (ODAP, 见图 4-4), 研究发现, ODAP 可使幼鼠、小豚鼠和小狗的神经受损。松鼠猴在接受腹膜注射 ODAP 时会出现神经受损症状, 在猴的小脑中也可测到不同浓度的 ODAP。尽管 ODAP 引起人类神经性山黧豆中毒这一假说还未得到证实, 但目前的动物研究资料支持这一假说。

ODAP 对神经系统产生毒性反应的机制仍不明, 然而有证据表明, ODAP 可导致神经触突释放的谷氨酸累积。ODAP 是谷氨酸的类似物, 可竞争性抑制老鼠和猴神经系统触突组织对谷氨酸的吸收, 但这是否会导致神经性中毒还需进一步研究。

四、外源凝集素和过敏原

(一) 外源凝集素

外源凝集素 (Lectins) 又称植物性血细胞凝集素 (Hemagglutinins), 是植物合成的一类对红细胞有凝聚作用的糖蛋白。外源凝集素可专一性结合碳水化合物。当外源凝集素结合人肠道上皮细胞的碳水化合物时, 可造成消化道对营养成分吸收能力的下降。外源凝集素广泛存在于 800 多种植物 (主要是豆科植物) 的种子和荚果中。其中有许多种是人类重要的食物原料, 如大豆、菜豆、刀豆、豌豆、小扁豆、蚕豆和花生等。

外源凝集素由结合多个糖分子的蛋白质亚基组成, 分子量为 91000~130000u (道尔顿), 为天然的红细胞抗原。外源凝集素比较耐热, 80℃ 数小时不能使之失活, 但 100℃ 温度下 1h 可破坏其活性。外源凝集素对实验动物有较高的毒性。在小鼠的食物中加入 0.5% 的黑豆凝集素可引起小鼠生长迟缓。大豆凝集素的毒性相对较小, 但以 1% 的含量喂饲小鼠也可引起其生长迟缓。大豆凝集素的 LD₅₀ 约为 50mg/kg 体重。蓖麻凝集素 (Ricin) 的毒性非常高, 其 LD₅₀ (腹腔注射) 为 0.05mg/kg 体重。所以用蓖麻作动物饲料时, 必需严格加热, 以去除饲料中的蓖麻凝集素。

外源凝集素产生毒性的机制尚在争论中。实验动物食用生的大豆脱脂粉会导致其生长迟缓,一半原因应归于其中的外源凝集素。研究表明,外源凝集素摄入后与肠道上皮细胞结合,减少了肠道对营养素的吸收,从而造成动物营养素缺乏和生长迟缓。但去除外源凝集素的生大豆粉脱脂粉,其营养价值只有轻微的提高。生大豆粉除外源凝集素外,同时也含有胰蛋白酶抑制剂,该物质抑制胰腺分泌过量的蛋白酶,阻碍肠道对蛋白质的吸收(见下文)。另外,一些豆类储藏蛋白(如7S菜豆球蛋白)对消化道蛋白酶的敏感性不高,故豆类蛋白及其制品普遍存在消化率不高的问题,这也是引起动物生长迟缓的原因之一。

(二) 过敏原

“食物过敏”往往被一般消费者表述为对某一特定食物难以解释的不良反应。但从严格意义上讲,“过敏”是指接触(摄取)某种外源物质后所引起的免疫学上的反应,这种外源物质就称为过敏原(Alergen)。由食品成分引致的免疫反应主要是由免疫球蛋白E(Immunoglobulin E, IgE)介导的速发过敏反应(immediate hypersensitivity)。其过程首先是B淋巴细胞分泌过敏原特异的IgE抗体,敏化的IgE抗体和过敏原在肥大细胞和嗜碱细胞表面交连,使肥大细胞释放组胺等过敏介质,从而产生过敏反应。

速发过敏反应的症往往在摄入过敏原后几分钟内发作,不超过1h。影响的器官主要包括皮肤、嘴唇、呼吸道和胃肠道,甚少影响中枢神经。过敏的主要症状为皮肤出现湿疹和神经性水肿,哮喘,腹痛,呕吐,腹泻,眩晕和头痛等,严重者可能出现关节肿和膀胱发炎,较少有死亡报道。产生特定的过敏反应与个体的身体特质和特殊人群有关,例如在美国,花生制品无论对成人还是儿童都是主要的过敏食品,而对中国人则不然。一般而言,儿童对食物过敏的种类和程度都要远比成人强。

从理论上讲,食品中的任何一种蛋白质都可使特殊人群的免疫系统产生IgE抗体,从而产生过敏反应。但实际上仅有较少的几类食品成分是过敏原,这些食品包括牛奶、鸡蛋、虾和海洋鱼类等动物性食品,以及花生、大豆、菜豆和马铃薯等植物性食品(见表4-3)。

表 4-3 食品中的过敏原

食 品	过 敏 原	食 品	过 敏 原
牛 奶	β -乳球蛋白, α -乳清蛋白	花 生	伴花生球蛋白
鸡 蛋	卵粘蛋白, 卵清蛋白	大 豆	Kunitz 抑制剂, β -伴大豆球蛋白
小 麦	清蛋白, 球蛋白	菜 豆	清蛋白(18000u)
水 稻	谷蛋白组分, 清蛋白(15000u)	马 铃薯	蛋白(16000~30000u)
荞 麦	胰蛋白酶抑制剂		

过敏原大多是分子量较小的蛋白质,它们的分子量为10000~70000u(道尔顿)左右。植物性食品的过敏原往往是谷物和豆类种子中的所谓“清蛋白”(albumin),许多过敏原仍未能从种子中纯化和鉴定出来,例如花生的过敏原。

五、消化酶抑制剂

许多植物的种子和荚果中存在动物消化酶的抑制剂,如胰蛋白酶抑制剂(Trypsin inhibitor),胰凝乳蛋白酶抑制剂(Chymotrypsin inhibitor)和 α -淀粉酶抑制剂(α -Amylase inhibitor)。这类物质实质上是植物为繁衍后代,防止动物啃食的防御性物质。豆类和谷类是含有消化酶抑制剂最多的食物,其他如土豆、茄子、洋葱等也含有此类物质。

(一) 消化酶抑制剂的分布

目前, 已从多种豆类(大豆、菜豆和花生等)及蔬菜种子中纯化出各种胰蛋白酶及胰凝乳蛋白酶的抑制剂。多数豆类种子的蛋白酶抑制剂约占其蛋白总量的 8%~10%, 占可溶性蛋白量的 15%~25%。胰蛋白酶抑制剂根据氨基酸序列同源性分为 Kunitz 及 Bowman-Birk 抑制剂(KTI 与 BBTI)两类, 其中, BBTI 也同时是胰凝乳蛋白酶抑制剂。Kunitz 抑制剂分子量约 20000~25000u; BBTI 分子量较小, 约 6000~10000u。大豆和菜豆的胰蛋白酶抑制剂和胰凝乳蛋白酶抑制剂活性分别为 0.15~4.6U/mg 和 0.4~0.8U/mg。BBTI 蛋白酶抑制剂具有较强的耐热酸能力。大豆和菜豆在 80℃干热处理 24h, 其胰蛋白酶抑制活性几乎没有任何降低。100℃干热处理 24h 仍有 70%~90%的残留活性, 150℃湿热处理仍有 7.6%的残留活性, 加热不能彻底钝化豆类蛋白的蛋白酶抑制活性。由于许多胰蛋白酶抑制剂具有很强的耐热性, 因此, 经热处理的植物蛋白制成品, 特别是含植物蛋白配方的婴儿食品也存在安全性问题。

采用 pH 溶液(50mmol/L 醋酸)提取, 丙酮分级沉淀和 DEAE-Sephrose 柱层析的方法, 纯化了花生胰蛋白酶抑制剂(PTI)。研究表明, 花生胰蛋白酶抑制剂的分子量为 5000~8000u。根据花生胰蛋白酶抑制剂的分子量和氨基酸组成, 将其归属于 Bowman-Birk 胰蛋白酶抑制剂(BBTI)。花生胰蛋白酶抑制剂比大豆 BBTI 的分子量更小, 耐热耐酸能力更强。

α -淀粉酶抑制剂主要存在大麦、小麦、琼、高粱等禾本科作物的种子中, 是一种耐热的小分子量蛋白质, 分子量约 14000~6000u。 α -淀粉酶抑制剂可抑制动物(包括人)对淀粉的吸收利用。绝大多数豆类种子同时也含有 α -淀粉酶抑制剂。豆类种子的 α -淀粉酶抑制剂大多含有糖基配体, 含量由 7.5~14.5%不等, 一般含有 3~4 个亚基。近年来发现抑制剂有双功能现象, 一些豆科种子的胰蛋白酶抑制剂也被发现是 α -淀粉酶的抑制剂; 而在一些豆类种子中发现的 α -淀粉酶抑制剂也具有过敏性, 而且与血凝集素有很强的同源性, 说明这类营养限制因子具有共同的结构特征。

(二) 消化酶抑制剂的毒性

豆类中的胰蛋白酶抑制剂和 α -淀粉酶抑制剂是营养限制因子。用含有胰蛋白酶抑制剂的生大豆脱脂粉饲喂实验动物可造成其明显的生长停滞。给小鼠及其他动物饲喂具胰蛋白酶抑制活性的植物蛋白可明显抑制其生长, 并导致胰腺肥大、增生及胰腺瘤的发生。大豆蛋白中高水平的某些必需氨基酸可同胰酶伴随的高分泌结合反应, 从而可能造成生大豆的营养吸收不良的结果。在生大豆中选择去除胰蛋白酶抑制剂, 可使胰腺肥大率减低 4%。含有残留耐热胰蛋白酶抑制剂的大豆食品亦可引致小鼠胰腺肥大。另外, 在供应的生大豆餐的某些氨基酸中去生长抑制物后, 不会造成胰腺肥大的结果。因此, 以上结果显示, 在饮食中含有大量导致胰腺分泌过度的蛋白质, 会造成氨基酸的缺乏并伴随生长抑制。

六、生物碱糖苷

(一) 龙葵碱糖苷

生物碱是一种含氮的有机化合物, 在植物中至少有 120 多个属的植物含有生物碱。已知的生物碱有 2000 种以上。存在于食用植物中的主要是龙葵碱(Solanine)、秋水仙碱(Colchicine)及吡咯烷生物碱。龙葵碱是一类胆甾烷类生物碱, 是由葡萄糖残基和茄啶(Solanidine)组成的生物碱苷(见图 4-5), 广泛存在于马铃薯、西红柿及茄子等茄科植物中。

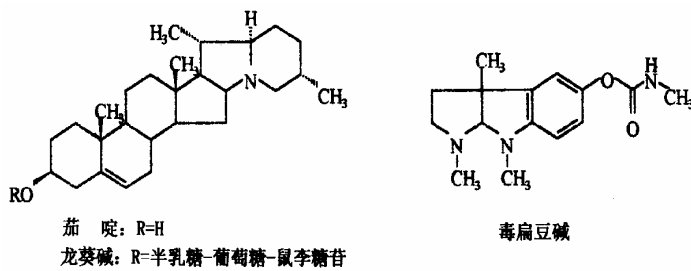


图 4-5 胆甾烷类生物碱的结构

龙葵碱糖苷有较强的毒性，主要通过抑制胆碱酯酶的活性引起中毒反应。胆碱酯酶是水解乙酰胆碱为乙酸盐和胆碱的酶。乙酰胆碱存在于触突的末端囊泡中，是重要的神经传递物质。许多植物成分可抑制胆碱酯酶的活性。除龙葵碱外，最著名的生物碱是毒扁豆碱（Physostigmine），该物质来源于西非的一种不可食用的豆类——卡里巴豆。目前主要的杀虫剂——氨基甲酸酯就是根据毒扁豆碱的结构合成的。

马铃薯的龙葵碱糖苷含量随品种和季节的不同而有所不同，含量一般为 20~100mg/kg 新鲜组织。马铃薯中的龙葵碱主要集中在其芽眼、表皮和绿色部分，其中芽眼部位的龙葵碱数量约占生物碱糖苷总量的 40%。发芽、表皮变青和光照均可大大提高马铃薯中的龙葵碱糖苷含量，可增加数十倍之多。如将马铃薯暴露于阳光下 5d，其表皮中的生物碱糖苷量可达到 500~700mg/kg。而一般人只要口服 200mg 以上的龙葵碱即可引起中毒、严重中毒和死亡。

食用了发芽和绿色的马铃薯可引起中毒，其病症为胃痛加剧，恶心和呕吐，呼吸困难、急促，伴随全身虚弱和衰竭，可导致死亡。在毒性实验中，志愿者直接服用龙葵碱的中毒症状与绿色马铃薯中毒的情形相似，摄取约 3mg/kg 体重的量可导致嗜睡、颈部瘙痒、敏感性提高和潮湿式呼吸，更大剂量可导致腹痛、呕吐、腹泻等胃肠症状。

虽然绿色马铃薯中毒和急性龙葵碱糖苷中毒的症状非常相似，从而确认龙葵碱糖苷是致病因子，但是绿色马铃薯所含龙葵碱糖苷的量并不足以产生中毒症状。在两例马铃薯中毒的病例中测得绿色马铃薯的总生物碱糖苷含量约 420mg/kg，如果假定生物碱糖苷的 50%是龙葵碱糖苷，病人将需要食用相当于 1kg 的绿色马铃薯（约含 200mg 龙葵碱）才能出现中毒症状。动物实验表明，龙葵碱糖苷具有较低的口服毒性，对绵羊、老鼠和小鼠的LD₅₀分别为 500mg/kg 体重、600mg/kg 体重和超过糖苷 1000mg/kg 体重。因此，可以肯定龙葵碱糖苷并不是引起绿色马铃薯中毒的唯一原因，它可能同其他微量的马铃薯成分共同起作用。龙葵碱糖苷和马铃薯其他成分的毒理学原理需要进一步进行研究。

（二）吡咯烷生物碱

吡咯烷生物碱（见图 4-6）是存在于多种植物中的一类结构相似的物质。这些植物包括许多可食用的植物（如千里光属，猪屎豆属，天芥菜属）。许多含吡咯烷生物碱的植物也被用作草药和药用茶，例如日本居民常饮的雏菊茶中就富含吡咯烷生物碱。目前，从各种植物中分离出的吡咯烷生物碱有 100 多种。

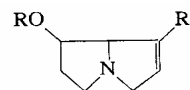


图 4-6 吡咯烷生物碱的结构

研究发现许多种吡咯烷生物碱是致癌物。以含 0.5% 长莪千里光（*Senecio longilobus*）提

取物的食物喂饲小鼠，结果存活下来的 47 只小鼠中 17 只患上肿瘤。在另一实验中，将吡咯烷生物碱以 25mg/kg 胃内给予小鼠，处理组的小鼠癌诱导发生率为 25%。给小鼠每周皮下注射 7.8mg/kg 的毛足菊素 (Lasiocarpine) 1 年，也可诱导出皮肤、骨、肝和其他组织的恶性肿瘤。目前吡咯烷生物碱对人类的致癌性仍不清楚。

吡咯烷生物碱的致癌性和诱变性取决于其形成最终致癌物的形式。吡咯烷核中的双键是其致癌活性所必需的，该位置是形成致癌的环氧化物的关键。除环氧化物可发生亲核反应外，在双键位置上产生脱氢反应生成的吡咯环同样也可发生亲核反应，从而造成遗传物质 DNA 的损伤和癌的发生。

七、血管活性胺

许多动植物来源的食品中含有各种生物活性胺。肉和鱼类制品败坏后产生腐胺 (Putrescine) 和尸胺 (Cadaverine)，而某些植物如香蕉和鳄梨本身含有天然的生物活性胺，如多巴胺 (Dopamine) 和酪胺 (Tyramine)。一些食品，如过期的奶酪中往往含有大量的酪胺，奶酪依据其成熟度，酪胺的含量为 20~2000 μ g/g 不等。这些外源多胺对动物血管系统有明显的影响，故称血管活性胺 (见图 4-7)。表 4-4 列出了一些植物中的生物活性胺含量。

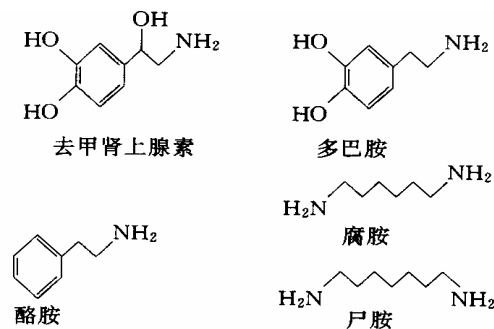


图 4-7 血管活性胺的结构

表 4-4 一些植物中的生物活性胺含量 单位: μ g/g

食 品	5-羟色胺	酪 胺	多巴胺	去甲肾上腺素
香蕉果泥	28	7	8	2
西 红 柿	12	4	0	0
鳄 梨	10	23	4~5	0
马 铃 薯	0	2	0	0.1~0.2
菠 菜	0	1	0	0
柑 橘	0	10	0	0.1

多巴胺又称儿茶酚胺 (catecholamines)，是重要的肾上腺素型神经细胞释放的神经递质。该物质可直接收缩动脉血管，明显提高血压，故又称增压胺。酪胺是哺乳动物的异常代谢产物，它可通过调节神经细胞的多巴胺水平间接提高血压。酪胺可将多巴胺从贮存颗粒中解离出来，使之重新参与血压的升高调节。

一般而言，外源血管活性胺对人的血压没有什么影响。因为它可被人体内的单胺氧化酶（MAO）和其他酶迅速代谢。MAO 是一种广泛分布于动物体内的酶，它对作用于血管的活性胺水平起严格的调节作用。但是当 MAO 被抑制时，外源血管活性胺可使人出现严重的高血压反应，包括高血压发作和偏头痛，严重者可导致颅内出血和死亡。这种情况可能出现在服用 MAO 抑制性药物的精神压抑患者身上。此外，啤酒中也含有较多的酪胺，糖尿病、高血压、胃溃疡和肾病患者往往因为饮用啤酒而导致高血压的急性发作。其他含有酪胺的植物性食品也可引起相似的反应。

八、天然诱变剂

目前，已从许多高等和低等植物中发现多种具有致突变和致癌性的代谢物，最典型的例子是苏铁植物中的苏铁素（甲基氮化甲氧糖苷）。用苏铁果实和糖一起熬制的果酱是世界上许多热带和亚热带居民的主要食品之一。研究发现苏铁素可引起 6 种实验动物产生恶性肿瘤，其中包括对各种化学致癌物有强烈抵抗能力的豚鼠。以苏铁果实为主食的居民的肝癌、胆囊癌的发病率也非常高。另一个例子是东南亚地区居民的口腔癌发病率非常高，这与他们有吃槟榔的习惯密切相关。槟榔果中所含的糖苷也有较强的致突变和致癌能力。

（一）咖啡碱和茶碱

咖啡碱（Caffeine）是一类嘌呤类生物碱，广泛存在于咖啡豆、茶叶和可可豆等食源性植物中，是这类饮料中的主要兴奋成分。一杯咖啡中含有 75~155mg 的咖啡因，一杯茶中的咖啡因量约为 40~100mg。咖啡碱可在胃肠道中被迅速吸收并分布到全身，引起多种生理反应。咖啡碱对人的神经中枢、心脏和血管运动中枢均有兴奋作用，并可扩张冠状和末梢血管，咖啡碱利尿，松弛平滑肌并增加胃肠分泌。咖啡碱虽然可快速消除疲劳，但过度摄入可导致神经紧张和心律不齐。

成人摄入的咖啡碱一般可在几小时内从血中代谢和排出，但孕妇和婴儿的清除速率显著降低。咖啡碱的LD₅₀为 200mg/kg体重，属中等毒性范围。动物实验表明咖啡碱有致突变和致癌作用，但在人体中并未发现有以上任何结果。曾有人研究过乳房肿块、膀胱癌和咖啡碱的关系，但没有确凿的证据证明两者有关。唯一明确的是咖啡碱对胎儿有致畸作用。因此最好是禁止孕妇食用含咖啡碱的食品。

（二）黄樟素及其类似物

黄樟素（Safrole）是许多食用天然香精如黄樟精油、八角精油和樟脑油的主要成分，约占黄樟精油的 80%。黄樟素在用肉豆蔻、日本野姜、加洲月桂树等香料制成的香精中也有少量存在。黄樟精油常被用作啤酒和其他酒的风味添加成分。黄樟树（*Sassafras albidum*）树根皮也是流行的一种药用滋补茶—黄樟茶的主要成分。此外，腐烂的生姜中含有较多的黄樟素。美国食品药品监督管理局（FDA）的研究显示，黄樟素是白鼠和老鼠的致肝癌物。在小鼠的饲料中添加 0.04~1% 的黄樟素，150d 到 2 年可诱导小鼠产生肝癌。鉴于上述结果，在美国不再允许黄樟素作为食物添加剂。此外，黄樟素的类似物—β-细辛脑（β-asarone）也在被禁之列，因为在高剂量喂饲老鼠的实验中，发现其可导致小鼠产生结肠癌。

黄樟素经过代谢转化为活性致癌物的过程目前已经比较清楚。黄樟素在小鼠体内首先代谢为苯乙醇形式，接着被激活转化为乙酸盐或硫酸盐，成为最终的致癌物。后者的双键因其亲电性与遗传物质 DNA 发生反应，最终可导致癌的发生。

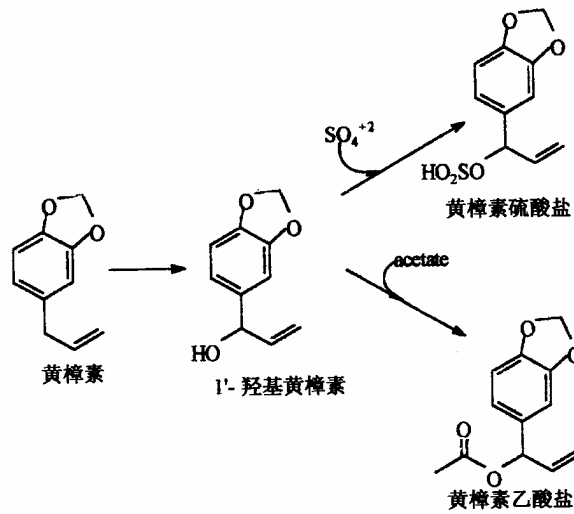


图 4-8 黄樟素的代谢途径

细胞松弛素 (Phytoalexins) 是植物对环境应激反应产生的类似抗生素的物质。各种入侵的生物体，如细菌、病毒、真菌和线虫均可使植物产生细胞松弛素。植物在经受寒冷、紫外线照射、物理损害以及杀虫剂处理时也能诱导产生细胞松弛素。这些植物诱导产生的成分对动物具有潜在的毒性。许多植物次生代谢产物如异黄酮和萜类化合物具有细胞松弛素的杀菌活性。

大豆感染了 *Phytophthora megasperma* 真菌时产生大豆松弛素 (Glyceolin)，它可在一段时间内聚集，其浓度由未被发现增至被感染组织干重的 10%。同样地，马铃薯感染 *Phytophthora infestans* 菌时产生马铃薯松弛素 (Phytuberin)，该物质明显抑制真菌的生长。这一现象在许多其他植物如花生、绿豆、宽豆、大豆、胡萝卜等中也可观察到。植物细胞松弛素大多是异黄酮或萜类化合物，说明植物在经受不良环境时，其正常的代谢会发生改变。

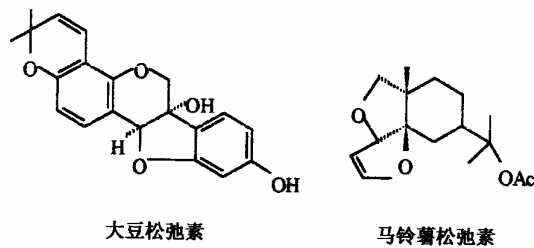


图 4-9 植物细胞松弛素的结构

目前，对甘薯产生的细胞松弛素有较为详细的研究。牛食用腐烂的甘薯导致严重的呼吸窘迫、肺水肿、充血以致死亡。从腐烂的甘薯中分离出几种毒性萜类化合物，其中两种为甘薯黑疤霉酮 (Ipomeamarone) 和甘薯黑疤霉醇 (Ipomeamaronol)。这两种毒物可导致实验

动物发生肝退化性变性, LD_{50} 约为 230mg/kg体重。从受感染的甘薯芽眼部位分离到的另两种细胞松弛素是 4-甘薯黑疤霉二醇(4-ipomeanol, LD_{50} 为 38mg/kg体重)和 1-甘薯黑疤霉二醇(1-ipomeanol, LD_{50} 为 79mg/kg体重), 该物质是致肺水肿因子。用这种物质饲喂小鼠引起的急性毒性反应症状和食用腐烂甘薯引起的急性中毒症状是无法区别的。

人类食用的只有轻微损伤的甘薯中也含有甘薯黑疤霉酮, 其含量为 0.1~7.8mg/g, 可产生一定的毒性。这些毒性蒴在普通烹调条件下表现很稳定, 但在用微波煮或烘烤的情况下, 甘薯中的甘薯黑疤霉酮含量会降低 80%~90%。

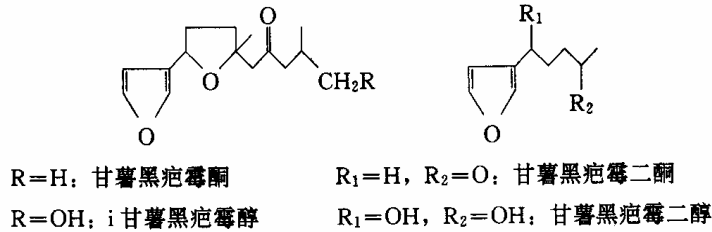


图 4-10 甘薯黑疤霉酮及其衍生物

(四) 类黄酮

类黄酮(Flavonoids)是植物重要的是一类次生代谢产物, 它以结合态(黄酮苷)或自由态(黄酮苷元)形式存在于水果、蔬菜、豆类和茶叶等许多食源性植物中。槲皮素(Quercetin)是最典型的类黄酮, 其在 C_3 位羟基上结合糖分子即形成植物中普遍的成分—芸香苷(芦丁)。柑橘属的多种水果均含有大量的黄酮化合物, 如橘红素(Tangeretin)和川陈皮素(Nobiletin)。大豆中含有一种异黄酮化合物—大豆异黄酮。茶叶中的茶多酚是由没食子酸和类黄酮—儿茶酚组成的。

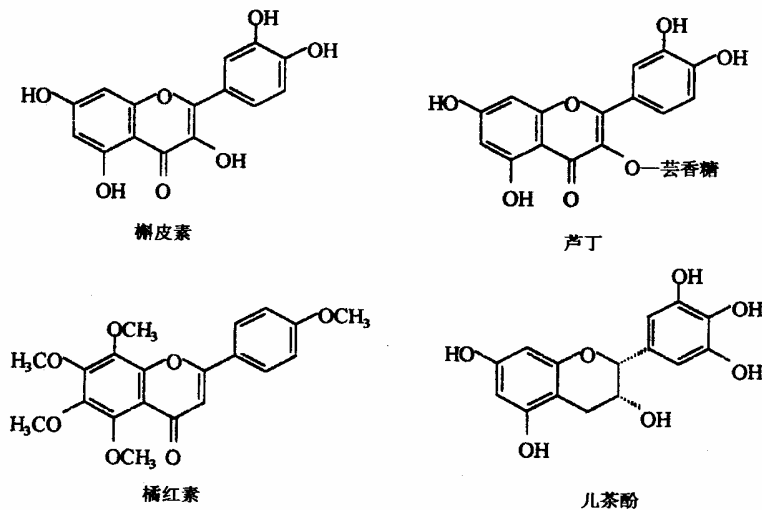


图 4-11 类黄酮化合物的结构

在 Ames 检验中发现，槲皮素具有致诱变性，但没有代谢活性，但在反应系统中加入肝提取物可明显增加其诱变活性。长期的动物饲喂研究表明槲皮素不仅不是致癌物质，而且具有一定的抗癌活性。事实上，目前已发现 61 种黄酮化合物中有 11 种具有抗突变作用，其中有多种对致癌物诱导的动物模型恶性肿瘤有抑制作用，如橘红素和川陈皮素等。

(五) 麦芽酚

麦芽酚 (Maltol) 和乙基麦芽酚作为食品增香剂常添加于焙烤食物、冰淇淋和糖果中，其中麦芽酚的添加量约 110 μ g/kg。据计算，麦芽酚和乙基麦芽酚的平均每日摄入量为 5~29mg，但在某些人群中，实际的消耗水平可能是这一平均量的好几倍。

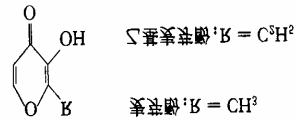


图 4-12 麦芽酚的结构

麦芽酚、乙基麦芽酚和二乙酰麦芽酚为 1,2-二羰基化合物，该系列的化合物在 Ames 试验中表现为弱诱变剂。但在从正常食物来源中摄取这类物质的人当中，并未发现致病的病例。用狗进行的毒性试验表明，麦芽酚和乙基麦芽酚在口服后，迅速转化为无毒的葡萄糖酸衍生物，同样的过程也可能发生在人身上。

实际上，人们通过食物对 1,2-二羰基化合物的摄入量相当大，绝不止于麦芽酚和乙基麦芽酚。食物中酶促褐变和非酶促褐变反应的中间体大多为 1,2-二羰基化合物，这些化合物在 Ames 实验中都是弱诱变剂，但没有证据显示这些物质具有致癌活性（见第九章）。

九、香辛料中的生理活性成分

香辛料 (Spice) 是人类食品的重要添加成分。许多食物的辛辣和风味物质实际上是植物的示警物质和天然的杀虫剂，具有潜在的生物活性。许多香料的辛辣成分在 Ames 试验中显示致突变性。不过，近年来的研究表明，这类物质对人类的许多慢性疾病如癌和心血管疾病有良好的预防作用。以下部分将详细讨论这类物质的毒理学特性。

(一) 大蒜素

大蒜主要的生理活性物质是大蒜素 (Allicin) 及其降解产物 (有机硫化物)。大蒜含有一种特殊的氨基酸—蒜氨酸 (Alliin)。当大蒜破损时，蒜氨酸在蒜酶的作用下产生大蒜

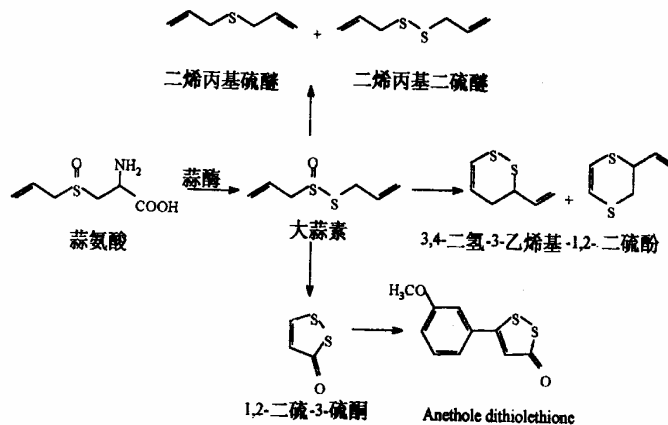


图 4-13 大蒜素 (Allicin) 及其降解产物

素。大蒜素是大蒜的抗生素，具有极强的杀菌能力，其杀菌力约为青霉素的 15 倍。大蒜素对试验动物和人类的视神经有较明显的损伤作用。动物试验发现，从大蒜和洋葱中提取的有机硫衍生物均有抑制恶性肿瘤细胞的活性，这类化合物主要是烯丙基硫醚、烯丙基二硫醚和二硫酚硫酮。

从大蒜油和洋葱油中至少分离到 5 种降血脂和血清胆固醇的物质，其中包括血小板凝固抑制因子—3,4-二氢-3-乙炔基-1,2-二硫酚，这种物质可以减少血管的血流阻力，减缓心率、增加心肌收缩力并扩张末梢血管，预防高血压和动脉硬化的发生。

蒜属蔬菜如蒜、葱和洋葱作为东西方国家主要的药食两用食物已有 5000 年的历史。流行病学调查和动物试验均显示蒜属蔬菜对人类的癌和心血管疾病具有较强的预防作用。大蒜和洋葱提取物对多种由致癌物诱导的恶性肿瘤有明显的抑制作用，其中包括由苯并[α]芘诱导的小鼠前胃癌、硝甲基苯胺诱导的小鼠食管癌以及 NNK 诱导的小鼠肺癌等。大蒜和洋葱也具有明显的降血脂作用，可预防动脉粥样硬化和血栓形成。人食用洋葱或大蒜汁可降低血脂和血清胆固醇的含量。给兔长期喂食洋葱和大蒜提取物，可将胆固醇诱导的主动脉粥样硬化发生率降低一半。

(二) 芹菜镇定素

伞形科的蔬菜，包括芹菜、芫荽、小茴香等，大多具有独特的香辛风味。用伞形科的蔬菜制作的蔬菜油是食品工业常用的风味添加物质。芹菜油的主要风味物质是各种倍半萜及呋喃香豆素类物质，是一类天然的植物杀虫剂。在传统医学中，芹菜籽油主要作为镇静药使用，但人体对这类物质有轻微的过敏反应。

人体的临床研究表明芹菜提取物具有明显的降血脂、降血清胆固醇和降血压的作用，其活性成分主要是香豆素和呋喃香豆素的衍生物，其中的一个化合物是 8-Methoxypsoralen。许多资料将芹菜籽油的镇静作用归因于邻苯二甲酰内酯化合物。目前，已从芹菜油中提取出 5 种邻苯二甲酰内酯化合物，其中的两种化合物为 3-n-丁基-邻苯二甲酰内酯 (3-n-butyl-phthalides) 和芹菜镇定素 (Sedanolid)，它们在芹菜汁中的含量为 4mg/L。这两种物质对小鼠中有弱镇静作用。据测定这两种物质也具有一定的防癌活性，对苯并[α]芘诱导的小鼠前胃癌有抑制作用。

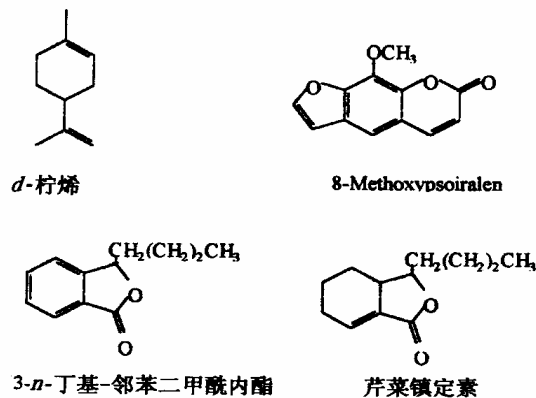


图 4-14 芹菜、芫荽的生理活性成分

芹菜中也含有一种单环萜类化合物---d-柠檬烯 (d-Limonene)，该物质约占芹菜籽油含量的 7%，也是橙、柚和柠檬油中含量最丰富的特之一。在动物试验中，d-柠檬烯能抑制由亚硝胺类致癌物诱导的小鼠前胃癌和 NNK 诱导的小鼠肺癌。单剂量口服 d-柠檬烯粗品，可使由 2mg/kg 体重 NNK 诱导的小鼠肺癌发病率降低 75%，说明该物质有明显的防癌作用。

(三) 姜醇和姜黄素

姜科植物是一类重要的食用香辛料，除生姜外，还包括许多原产于热带的姜科植物，如姜黄、高良姜等。在传统医学中，生姜广泛用于驱寒、止吐、健胃和预防感冒。药理研究发现，生姜含挥发油 0.25%~3.0%，其中包括姜醇 (Cingerol)、姜烯酚、姜油酮、姜辣素、姜甾醇和姜黄酮等成分，具有升体温、兴奋中枢神经的作用。姜黄是原产于印度次大陆的热带姜科植物，其主要成分为姜黄素 (Curcumin)，约占姜黄块茎的 0.3%~4.8%。姜黄素是全世界最重要的食用黄色色素之一。

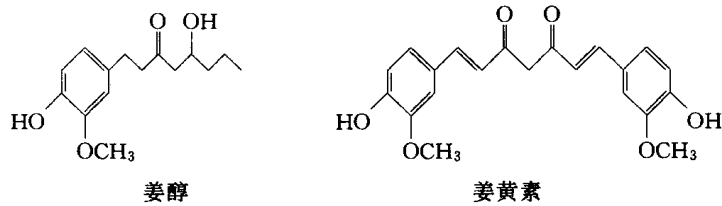


图 4-15 生姜和姜黄的有效成分

腐烂的生姜中含有黄樟素。黄樟素具有致突变性 (见前)，可引起人的肝细胞坏死。但近年的研究发现姜科植物的药理成分，特别是姜黄素具有较强的肿瘤抑制活性。姜黄素可抑制由促癌物质巴豆油诱导的蛋白激酶 C 及鸟氨酸羧化酶的活化，抑制由苯并[α]芘诱导的 DNA 致癌物复合物的形成，同时姜黄素对巴豆油诱导的癌基因表达出强烈的抑制作用，对巴豆油诱发的小鼠肠癌和胃癌发病的抑制率可达 98%。此外，研究发现，姜黄素和从生姜中提取的活性物质可降低小鼠的血清胆固醇含量，避免血脂在血管中的沉积，对血栓和动脉硬化化的形成有预防作用。

(四) 甘草酸和甘草次酸

甘草 (Glycyrrhize glabra L.) 是常见的药食两用食品。甘草提取物作为天然的甜味剂广泛用于糖果和罐头食品。甘草的甜味来自甘草酸 (Glycyrrhizic acid) 和甘草次酸 (Glycyrrhetic acid)。前者是一类三萜类皂苷，约占甘草根干重的 4%~5%，甜度为蔗糖的 50 倍。甘草酸水解脱去糖酸链变形成了甘草次酸，甜度为蔗糖的 250 倍。甘草次酸具有

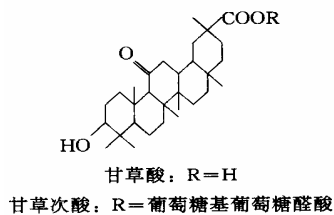


图 4-16 甘草酸和甘草次酸的结构

细胞毒性，长时间大量食用甘草糖（100g/d）可导致严重的高血压和心脏肥大，临床症状表现为钠离子贮留和钾离子的排出，严重者可导致极度虚弱和心室纤颤。

近年的研究表明，甘草酸和甘草次酸均有一定的防癌和抗癌作用。甘草次酸可抑制原癌细胞的信息传递和基因表达。甘草酸对多种致癌物诱导的试验动物恶性肿瘤菌有抑制作用。甘草次酸还具有抗病毒感染的作用，对致癌性的病毒如肝炎病毒、EB 病毒及艾滋病毒的感染均有抑制作用。

十、蘑菇毒素

蘑菇（蕈类）是人们喜食的一种美味。但由于毒蘑菇与可食蘑菇在外观上较难区别，因此容易造成人误食而引起中毒。随着野生蘑菇的大量食用，蘑菇毒素引起的食物中毒事件也时有发生。我国的 800 多种蘑菇中已知约有 80 种可对人产生毒性反应，其中极毒和剧毒者有 10 多种。食用了低毒性的蕈类，多数只有简单的胃肠道不适，症状会很快消失。许多有潜在毒性的蕈类，经过特别的烹调过程可将其变得可食。只有少数种类有剧毒，如果食用可导致死亡。

（一）毒伞毒素

毒伞（*Amanita phalloides*）又名毒鹅膏、绿帽菌、蒜叶菌，是最著名的一种致死性菌类，约有 90%~95% 的蕈中毒死亡事件与之有关。这种蕈通常生长于夏末或秋季，菌体较大，能生长到 20cm（8in）高。这种菌的菌盖颜色可由绿褐色到黄色。毒伞和白毒伞（*Auerna*）因其尺寸大小与其他可食的蘑菇种类相似，因而经常被误食。

毒伞的主要毒性物质是几个环状肽化合物，即毒伞素（Phalloidins）和 α -鹅膏蕈碱（ α -Ammanitin）。毒伞素和鹅膏蕈碱的化学结构相当复杂，它们分别是由七肽和八肽构成的环状肽化合物。有证据表明，这些环状肽只不过是更复杂的多糖成分的一些片段。这个多糖物质的分子量约 60000u，用温和的溶剂可将其从毒伞中提取出来，对提取物用强酸和碱处理可解离出毒伞素和 α -鹅膏蕈碱。鹅膏蕈碱对人和小鼠的致死剂量为 0.1mg/kg 体重以下，经口或经静脉给予均可致中毒。毒伞素在经静脉给予、经口或经静脉给予均可致中毒。毒伞素在经静脉给予时具有剧毒，与鹅膏蕈碱毒性相当，而口服毒性甚低，仅为鹅膏蕈碱的 1/20。 α -鹅膏蕈碱引起中毒的原因是它专一抑制细胞 mR-NA 合成的关键酶—RNA 聚合酶的活性，终止了核糖体和蛋白质的合成，从而可导致严重的肝损伤。同时 α -鹅膏蕈碱也破坏了肾的卷曲小管，使肾不能有效地滤过血中的有毒物质。

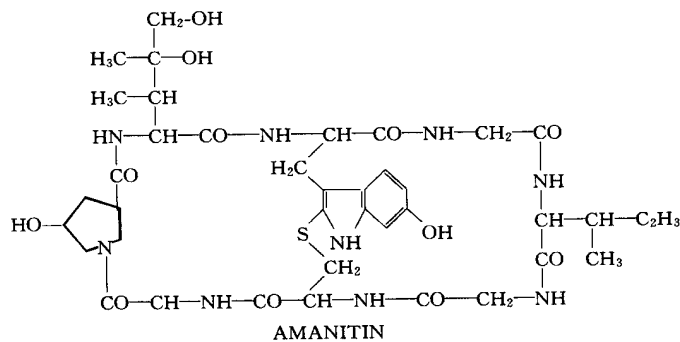


图 4-17 α -鹅膏蕈碱的结构

食用毒伞数小时即可出现中毒症状，人体出现恶心、呕吐、腹泻和腹痛等胃肠炎症状。毒伞素与初期的胃肠中毒过程相关。如果一个成人食用了两个以上的毒伞而又没有采取有效的解毒措施的话，很容易中毒死亡。即使在这一阶段能够存活，也很可能死于后续的毒性效应。食用毒伞死亡的原因是严重的肝、肾损伤， α -鹅膏蕈碱同中毒发生后 3~5d 的肝、肾反应过程紧密相关。毒伞中毒比较有效的解毒剂是细胞色素 C。动物实验表明，细胞色素 C 可有效缓解毒伞中毒的症状，尽管这一过程的机理仍然不清楚，但在临床上发现用细胞色素 C 可有效提高毒伞中毒者的存活率（超过 50%）。

（二）毒蝇碱

许多毒蘑菇含有使食用者出现幻觉甚至导致残废的神经毒素，其中最著名的是毒蝇蕈（*Amanita muscaria*）。这种真菌主要生长在温带地区。几个世纪以来，毒蝇蕈一直被用作麻醉药和致幻剂而不作为食物。食用毒蝇蕈后能产生异常和长时间的欣快感，并产生视听的幻觉，这使之成为世界上许多原始部落倍受推崇的宗教仪式用品。除毒蝇蕈外，裸伞属（*Gymnopilus*）和光盖伞属（*Psilocybe*）也可产生嗜神经毒素。食用毒蝇蕈的个体的神经病学症状是变化的，症状通常是在摄入一小时左右时出现，产生与酒醉相似的症状，出现意识模糊、狂言谵语、手舞足蹈、视物体色泽变异幻觉屡现，并伴有恶心、呕吐。轻者数小时可恢复，重者可导致死亡。

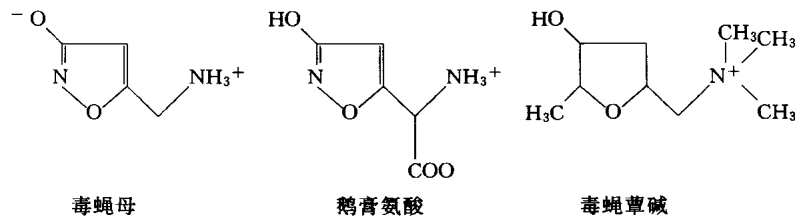


图 4-18 毒蝇蕈的结构

毒蝇蕈的麻醉/致幻效果的主要相关物质是羟色胺类化合物，如毒蝇蕈碱（muscarine）、毒蝇母（muscimol）和鹅膏氨酸（Ibotenic acid）。捕蝇蕈碱是毒蝇蕈和其他蕈类中的主要成分，它很小的剂量（0.01mg/kg）即可降低血压。这类物质和肾上腺素和 5-羟色胺有比较近似的结构，因此具有多巴胺和 5-羟色胺过多时可出现幻觉。蝇蕈碱像乙酰胆碱一样作用于平滑肌和腺体细胞上的毒蝇蕈碱受体。

毒蝇蕈碱致麻痹的效果通常较低，其中毒症状在摄入 30min 内出现，有多涎、流泪和多汗症状，紧接着呕吐和腹泻，脉搏降低、不规律，哮喘，少见死亡。阿托品硫酸盐是该病主要的解毒剂。鹅膏氨酸和毒蝇母的毒性与毒蝇蕈碱相似。据报道人体摄入 15mg 纯的毒蝇母，可引起意识模糊、视觉紊乱、色彩视觉疾病、疲劳和嗜睡。鹅膏氨酸可诱导倦怠和嗜睡，接着出现偏头疼和更小的局部疼痛，可持续几周，毒蝇蕈碱中毒的反应因为个体的敏感性而有所不同，环境和遗传因素也起一定作用。

第二节 动物类食品中的天然毒素

人类的进化史实际上就是寻找食物的历史。有人认为史前的人类可能首先是素食者，然

后才逐渐接受了动物性来源的食物。据估计，史前的人类在 75000 年前学会了使用火种，可以用热处理的方法去除某些食物中的有毒成分，并有效地保存动物类的食品，从而极大地拓展了人类所消费的食物种类和范围。变成肉食者对人类的进化是极其重要的。动物性食品是人类膳食的重要来源之一。由于其营养丰富、味道鲜美，很受欢迎。但是某些动物性食品中含有天然毒素，引起食用者中毒。

一、含有毒物质的动物组织

家畜肉，如猪、牛、羊等肉是人类普遍食用的动物性食品。在正常情况下，它们的肌肉是无毒的，可安全食用。但其体内的某些腺体、脏器或分泌物可用于提取医用药物，如摄食过量，可扰乱人体正常代谢。

(一) 内分泌腺

牲畜腺体所分泌的激素，其性质和功能和人体的腺体大致相同，所以，可作为医药治疗疾病。但如摄入过量，就会引起中毒。

1. 甲状腺

在牲畜腺体中毒中，以甲状腺中毒较为多见。人和一般动物都有甲状腺，甲状腺所分泌的激素叫甲状腺素，它的生理作用是维持正常的新陈代谢。人一旦误食动物甲状腺，因过量甲状腺素扰乱人体正常的内分泌活动，则出现类似甲状腺机能亢进的症状。

猪甲状腺位于气管喉头的前下部，是一个椭圆形颗粒状肉质物，附在气管上，俗称“栗子肉”。屠宰者应先将甲状腺取下，不得与“碎肉”混在一起出售。如果有人食用未摘除甲状腺的血脖肉可引起中毒。

由于突然大量外来的甲状腺激素扰乱了人体正常的内分泌活动，特别是严重影响了下丘脑功能，而造成一系列神经精神症状。体内甲状腺激素增加，使组织细胞氧化速率增高。代谢加快、分解代谢增高、产热增加、各器官系统活动平衡失调，因而出现各种症状、既有与甲状腺机能亢进相似之处，又有其中毒的特点。

潜伏期可从 1h 到 10d，一般为 12~21h。临床主要症状为：头晕、头痛、胸闷、恶心、呕吐、便秘或腹泻。并伴有出汗，心悸等。部分患者于发病后 3~4d 出现局部或全身出血性丘疹，皮肤发痒，间有水泡、皮疹，水泡消退后普遍脱皮。少数人下肢和面部浮肿、肝区痛、手指震颤、严重者发高热，心动过速，从多汗转为汗闭、脱水。个别患者全身脱皮或手足掌侧脱皮。也可导致慢性病复发和流产等。病程短者仅 3~5d，长者可达月余。有些人较长期遗有头晕、头痛、无力、脉快等症状。

甲状腺素的理化性质非常稳定，在 600℃ 以上的高温时才能被破坏，一般的烹调方法不可能作到去毒无害。所以，最有效的防止措施是，屠宰者和消费者都应特别注意检查并摘除牲畜的甲状腺。

2. 肾上腺

人和猪、牛、羊等动物一样，也有自身的肾上腺，它也是一种内分泌腺。肾上腺左右各一，分别跨在两侧肾脏上端，所以叫肾上腺，俗称“小腰子”、大部分包在腹腔油脂内。肾上腺的皮质能分泌多种重要的脂溶性激素，现已知有 20 余种，它们能促进体内非糖化合物（如蛋白质）或葡萄糖代谢、维持体内钠钾离子间的平衡，对肾脏、肌肉等功能都有影响。一般都因屠宰牲畜时未加摘除或髓质软化在摘除时流失，被人误食，使机体内的肾上腺素浓度增高，引起中毒。

此病的潜伏期很短，食后 15~30min 发病。血压急剧升高、恶心呕吐、头晕头痛、四肢与口舌发麻、肌肉震颤，重者面色苍白、瞳孔散大，高血压、冠心病者可因此诱发中风，心绞痛、心肌梗塞等，危及生命。

3. 病变淋巴腺

人和动物体内的淋巴腺是保卫组织，分布于全身各部，为灰白色或淡黄色如豆粒至枣大小的“疙瘩”，俗称“花子肉”。当病原微生物侵入机体后，淋巴腺产生相应的反抗作用，甚至出现不同的病理变化，如充血、出血、肿胀、化脓、坏死等。这种病变淋巴腺含有大量的病原微生物，可引起各种疾病，对人体健康有害。

应强调指出，鸡、鸭、鹅等的臀尖不可食。鸡臀尖是位于鸡肛门上方的那块三角形肥厚的肉块，其内是淋巴腺集中的地方，是病菌、病毒及致癌物质的大本营。虽然淋巴腺中的巨噬细胞能吞食病菌、病毒，但对 3, 4-苯并芘等致癌物却无能为力，它们可以在其中贮存。

无病变的淋巴腺，即正常的淋巴腺，虽然因食入病原微生物引起相应疾病的可能性较小，但致癌物仍无法从外部形态判断。所以，为了食用安全，无论对有无病变的淋巴腺，消费者应将其一律废弃为好。

(二) 动物肝脏中的毒素

动物肝脏是人们常食的美味，它含有丰富的蛋白质、维生素、微量元素等营养物质。此外，肝脏还具有防治某些疾病的作用，因而常将其加工制成肝精、肝粉、肝组织液等，用于治疗肝病、贫血、营养不良等症。但是，肝脏是动物的最大解毒器官，动物体内的各种毒素，大多要经过肝脏来处理、排泄、转化、结合。事实上，肝脏是动物重要的代谢废物和外源毒物的处理工厂。

胆酸 熊、牛、羊、山羊和兔等动物肝中主要的毒素是胆酸 (Bileacids)。动物食品中的胆酸是胆酸(Deoxycholic acid)、脱氧胆酸和牛磺胆酸 (Taurocholic acid) 的混合物，以牛

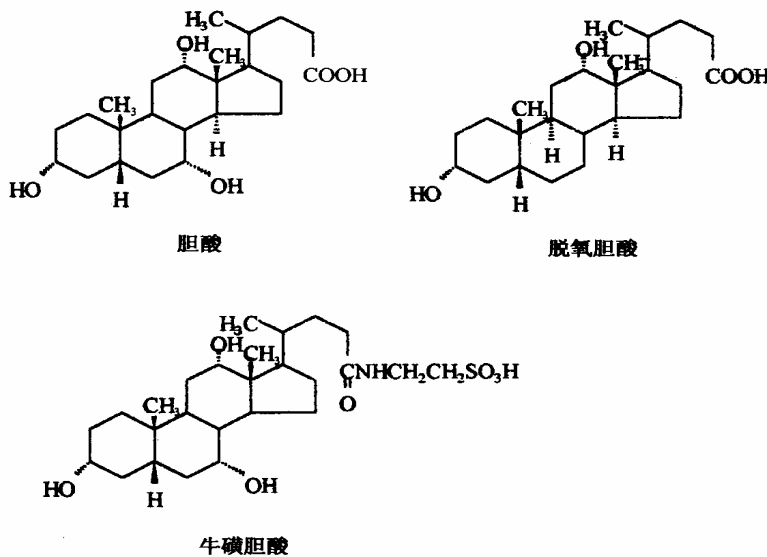


图 4-19 胆酸的结构

磺胆酸的毒性最强，脱氧胆酸次之。动物肝中的胆酸是中枢神经系统的抑制剂，我国在几个世纪之前，就知道将熊肝用作镇定剂和镇痛剂。

在世界各地普遍用作食物的猪肝并不含足够数量的胆酸，因而不会产生毒作用，但是当大量摄入动物肝，特别是处理不当时，可能会引起中毒症状。除此之外，许多动物研究发现，胆酸的代谢物—脱氧胆酸对人类的肠道上皮细胞癌如结肠、直肠癌有促进作用。实际上，人类肠道内的微生物菌丛可将胆酸代谢为脱氧胆酸。

维生素 A 维生素 A (视黄醇) 是一种脂溶性维生素，主要存在于动物的肝脏和脂肪中。尤其是鱼类的肝脏中含量最多。维生素 A 对动物上皮组织的生长和发育导向具有十分重要的影响。维生素 A 也可提高人体的免疫功能。人类缺乏维生素 A 可引起夜盲症及鼻、喉和眼等上皮组织疾病，婴幼儿缺乏维生素 A 会影响骨骼的正常生长。β-胡萝卜素是维生素 A 的另一种形式，主要存在于植物体中，其在动物的小肠粘膜中能分解成维生素 A。

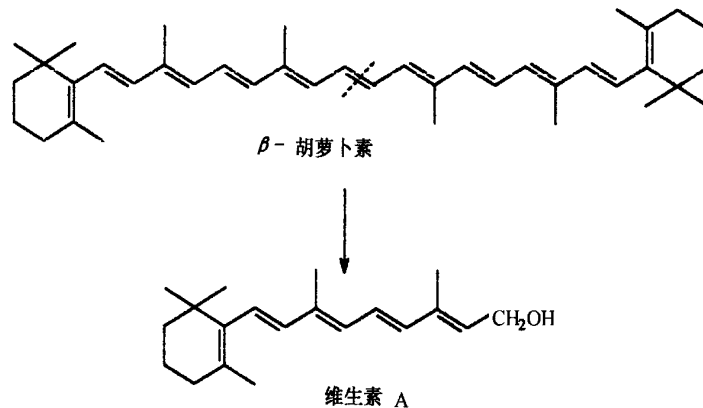


图 4-20 由 β-胡萝卜素形成维生素 A

维生素 A 虽然是机体内所必需的生物活性物质，但当人摄入量超过 2~5 百万 IU (IU 是衡量维生素生物活性的标准单位，1IU 相当于 0.3mg 的纯的结晶维生素 A) 时，就可引起中毒。大剂量服用维生素 A 会引起视力模糊、失明和损害肝脏。维生素 A 在人体血液中的正常水平为 5~15IU/L。一些鱼肝如鲨鱼、比目鱼和鲟鱼鱼肝中含有很高的维生素 A 含量。每克鲨鱼肝含维生素 A 10 000IU，每克比目鱼肝含维生素 A 多达 100 000IU。成人一次摄入 200g 的鲨鱼肝可引起急性中毒。有报道称，一些渔民通过食用比目鱼肝摄取了近 30 百万 IU 的维生素 A，导致其前额和眼的严重疼痛，并出现眩晕、困倦、恶心、呕吐以及皮肤发红、出现红斑、脱皮等症状。北极熊的肝脏中维生素 A 的含量也很高。据报道称，北极探险者及拉雪橇的北极狗由于摄取熊肝和海豹肝而引起急性中毒。据估计，摄取大约 111~278g 的北极熊肝可引起急性的维生素 A 中毒。摄取大量的北极熊肝和海豹肝可发生皮下肿及疼痛，另外，还出现关节痛、瘰疬、唇干、唇出血等症状，甚至也有死亡的病例。

因为超量摄入任何食物都可引起毒性反应，所以，维生素 A 并不因为它的超量消费可引起毒性反应而被划为有毒物质。尽管数据的来源不同，但普遍认为，人每天摄入 100mg (约 3 000IU/kg 体重) 维生素 A 可引起慢性中毒。表 4-5 列出了不同动物肝脏中的维生素 A 的含量。

表 4-5 动物肝中的维生素 A 含量

动物	含量/IU · (100g鲜重) ⁻¹
北极熊	1 800 000
海豹	1 300 000
羊和牛	4 000~45 000
黄鼬	2 400~4 000

总之，动物肝脏有营养，可食，但必须善于选择和烹调。一般来说，食用动物肝脏时应注意以下三点：

第一，要选择健康肝脏。肝脏瘀血、异常肿大、内包白色结节、肿块或干缩，坚硬或胆管明显扩张，流出污染的胆汁或见有虫体等，都可能为病态肝脏，不可食用。

第二，对可食肝脏，食前必须彻底清除肝内毒物。一般方法是，反复用水浸泡 3~4h，如急用，可在肝表面切上数刀，以增加浸泡效果，缩短浸泡时间。当彻底除去肝脏内的积血之后，方可烹调。而且要加热充分，使之彻底熟透，不可半生带血食用。

第三，要慎重食用，不可一次过量食用，或小量连续食用，防止过量维生素 A 中毒。

二、海洋鱼类的毒素

目前，由陆生动物引起的食物中毒事件较少，大多数不包括微生物活动的食物中毒均由海洋鱼类引起。海洋鱼类毒素的存在已成为热带、亚热带地区摄取动物性蛋白食品来源的重大障碍，因误食中毒者各国皆屡见不鲜，因此，海洋鱼类毒素是食品中很重要的不安全因素。

鱼类是人们经常食用的食品。我国目前年消费鱼类的量约占总肉类消费的 5%左右，其中主要是淡水养殖鱼类。海洋产品不是我国居民膳食的重要组成部分。但对东南亚、日本、太平洋岛国和南欧国家的居民而言，海洋鱼类是他们摄取蛋白质的最重要来源。我国的海洋鱼类资源比较丰富，随着海洋农业的发展，我国居民对海洋产品的消费量将呈上升趋势。表 4-6 列出了海生动物中毒不同类型的一些例子。

表 4-6 海洋动物的毒物类型

海洋动物	毒物类型
海葵、海蜇、章鱼	蛋白质
鲍鱼	Pyropheophorbide a
贝类、蟹类	岩蛤毒素
河豚、加州蝾螈	河豚毒素
梭鱼、黑鲈、真鲷、鳗鱼、鹦嘴鱼	雪卡毒素
青花鱼、金枪鱼、蓝鱼	组胺

(一) 鲭鱼中毒

在非冰冻下贮存而导致鱼类的细菌性分解是食用海洋鱼类中毒的主要原因。鱼的蛋白质含量比较丰富，比其他动物组织更易腐败，故对微生物的侵入也很敏感。海洋鱼类腐败变质后将产生一定数量的组胺 (Histamine)，该物质为强生物活性物质，摄入后使机体发生中毒，是食品中较为重要的不安全因素。在海产品中，鲭鱼亚目 (Scombroid) 的鱼类 (如青花鱼、金枪鱼、蓝鱼和飞鱼等) 在捕获后易产生组胺，所以，海产品中毒常常与这些种群有关，并

称为鲭鱼（Scombrid）中毒。其他鱼类如沙丁鱼、凤尾鱼和鲷鱼中毒也与组胺有关。

鲭鱼中毒的症状主要是人体对组胺的过敏反应，鱼中存在的其他物质如腐胺和尸胺似乎引发了组胺的毒性。中毒症状可在摄入污染鱼类之后 2h 出现，病程通常持续 16h，一般没有后遗症，死亡也很少发生。组胺对人胃肠道和支气管的平滑肌有兴奋作用，从而导致人呼吸急促、疼痛、恶心、呕吐和腹泻，这些症状经常伴随神经性和皮肤的症状如头痛、刺痛、发红或荨麻疹等。

鱼组织中的游离组氨酸在链球菌、沙门氏菌等细菌中的组氨酸脱羧酶作用下产生组胺，这个反应如图 4-21 所示。青花鱼、金枪鱼、沙丁鱼等鱼类在 37℃ 放置 96h 即可产生 1.6~3.2mg/g 的组胺，在同样的情况下鲷鱼可产生 0.2mg/g 的组胺，而鲤鱼、鲫鱼和鳊鱼等淡水鱼类产生的组胺更少，仅为 1.2~1.6mg/kg。故淡水鱼类与组胺中毒关系不大。



图 4-21 鱼组织中组胺的形成过程

组胺在鱼中的浓度可达到 5mg/g 而不会出现异味，故很难被察觉。目前，我国和日本食品中组胺的最大允许含量为 100mg/100g。组胺对人类的口服毒性较低，经口摄入多达 180mg 没有观察到效应。一般引起人体中毒的组胺摄入量为 1.5mg/kg 体重，与个体对组胺的敏感程度有关。组胺为碱性物质，烹饪鱼类时加入食醋可降低其毒性。对易于形成组胺的鱼类来说，要在冷冻条件下运输和储藏，防止其腐败变质产生组胺。

（二）雪卡鱼中毒

雪卡鱼中毒泛指食用热带和亚热带海域珊瑚礁周围的鱼类而引起的食鱼中毒（Ichthyosarcotoxism）现象。雪卡中毒广泛存在于热带地区，是许多年来一直困扰生活在南太平洋岛屿居民的一个严重问题，而且也是人类从海洋生物中发掘新的蛋白质资源的主要障碍。雪卡鱼（Ciguatera）一词来自名词 Cigua，Cigua 原是指生长在加勒比海的一种卷贝品种，现在是指栖息于热带和亚热带海域珊瑚礁附近因食用的毒藻类而被毒化的鱼类的总称。有超过 400 多种的鱼被认为是雪卡鱼，实际含毒的有数十种，其中包括几种经济上比较重要的海洋鱼类如梭鱼、黑鲈和真鲷等。雪卡鱼的种类随海域不同而有所不同，但在外观上与相应的无毒鱼无法区别。

1. 毒性作用模式

雪卡中毒主要影响人类的胃肠道和神经系统。雪卡中毒的症状与有机磷中毒有些相似：一些受害者开始感到唇、舌和喉的刺痛，接着在这些地方出现麻木；另一些病例首先的症状是恶心和呕吐，接着是口干、肠痉挛、腹泻、头痛、虚脱、寒颤、发热和广泛肌肉痛等症状，口腔有食金属味，接触冷水犹如触电般刺痛，中毒持续恶化直到患者不能行走。症状可持续几小时到几周，甚至数月的时间。在症状出现的几天后，有时有死亡现象发生。

2. 毒性原理

由雪卡鱼中毒症状的广泛性也可看出雪卡中毒可能是由几种不同来源的毒素所造成的。

目前已从雪卡鱼中分离到至少有 4 种毒性物质，它们的分子量和化学性质都不同，其中包括雪卡毒素 (Ciguatoxin)、刺尾鱼毒素 (Maitotoxin) 和鹦嘴鱼毒素 (Scaritoxin)。但是还没有弄清这些化合物的结构。雪卡毒素对小鼠的LD₅₀为 0.45 μg/kg体重，毒性比河豚毒素强 20 倍。刺尾鱼毒素对小鼠的LD₅₀为 0.17 μg/kg体重。

大多数雪卡毒性鱼聚居在海底，以珊瑚礁上的各种海洋藻类为食。现在已证实几种海洋微生物是雪卡毒素的来源，其中包括蓝绿海藻 (岗比亚藻)、裸甲藻和海洋细菌。雪卡鱼对这些有毒藻类无任何致病反应，但同一种群中体形较大者通常毒性更强，说明雪卡毒素在鱼体中有累积效应。还有一些证据表明，雪卡毒素在人体中也有富集效应，并导致累积性中毒。

目前，已经发展了几种验证雪卡毒性鱼的方法，包括用小鼠和海虾的生物分析法、放射免疫法和酶联免疫分析法 (ELIA)，免疫分析比生物分析法敏感性高，然而并不是所有的雪卡毒素都有同样的免疫反应，而单一毒素的免疫分析法又不能代表所有雪卡毒性鱼的检测。此外，加热或冷冻均不能破坏雪卡毒鱼的毒性，所以，目前对雪卡鱼毒素的预防尚缺乏行之有效的方法。

(三) 鱼卵和鱼胆中毒

我国能产生鱼卵毒素的鱼有十多种，其中包括淡水石斑鱼、鳊鱼和鲢鱼等。鱼卵毒素为一类毒性球蛋白，具有较强的耐热性，100℃约 30min 的条件使毒性部分被破坏，120℃约 30min 的条件能使毒性全部消失。一般而言，耐热性强的鱼卵蛋白毒性也强，其毒性反应包括恶心、呕吐、腹泻和肝脏损伤，严重者可见吞咽困难、全身抽搐甚至休克等现象。

鱼胆毒素含于鱼的胆汁中，是一种细胞毒和神经毒，可引起胃肠道的剧烈反应、肝肾损伤及神经系统异常。一般人认为鱼的胆汁可清热、解毒、明目，其中恰恰相反，鱼胆毒素往往会引起中毒乃至死亡。胆汁中含有毒素的鱼类是草鱼、鲢鱼、鲤鱼、青鱼等我国主要的淡水经济鱼类。

三、河豚毒素

河豚毒素 (Tetrodotoxin) 首先得之于河豚鱼 (Fugu rubripe)，河豚鱼是味道极鲜美但含有剧毒的鱼类。河豚鱼在大多数沿海国家的沿海和大江河口均有分布，全球有 200 种，我国有 70 多种。河豚毒素多存在于河豚鱼、海洋翻车鱼、斑节虾虎鱼和豪猪鱼等多种豚科鱼类的卵巢、皮肤、肝脏甚至肌肉中。许多两栖类爬虫如水晰、加利福尼亚蝾螈的皮肤中也含有河豚毒素，南美和非洲的土著居民常从一些两栖动物的皮肤上收集河豚毒素用以制箭毒。

大多数关于河豚毒素的食物中毒案例是由河豚鱼引起的。造成河豚鱼中毒的原因主要是未能识别出河豚鱼而误食。在我国，早在 2 世纪就有关于河豚鱼中毒的记载。河豚鱼的某些品种，特别是圆头河豚 (Fugu rubripe) 是烹饪的普遍菜肴，东亚国家的居民，特别是日本人将这些鱼看作美味，但由于处理不当或有意不彻底处理，河豚鱼中毒事件时有发生。据统计，日本每年由食河豚鱼导致中毒的人数多达 50 人，过去 100 年间每 10 年有超过 1 000 例的河豚中毒事件。由河豚中毒引起的死亡人数占由食物中毒引起的总死亡人数的 60%~70%。河豚毒素的毒性比氰化钠强 1 000 倍，如不经特殊加工手段，则中毒甚至死亡事件在所难免。我国《水产品卫生管理办法》中严禁餐馆将河豚鱼作为菜肴经营，也不得流入市场销售。

(一) 河豚毒素的分布

大约 80 种河豚鱼已知含有或怀疑含有河豚毒素。在大多数河豚鱼的品种中，毒素的浓

度由高到低依次为卵巢、鱼卵、肝脏、肾脏、眼睛和皮肤，肌肉和血液中含量较少。由于鱼的肌肉部分河豚毒素的含量很低，所以，中毒大多数是由于可食部受到卵巢或肝脏的污染，或是直接进食了这些内脏器官引起的。对死亡较久的河豚来说，因内脏腐烂，其中的毒素也会侵染进其肌肉中。

河豚毒素主要存在于雌性河豚的卵巢中，而且含量随季节变化而有不同。在产卵期的冬季，河豚卵巢和鱼卵中含毒素的浓度最高，有趣的是这时也是河豚鱼风味最佳的时候。

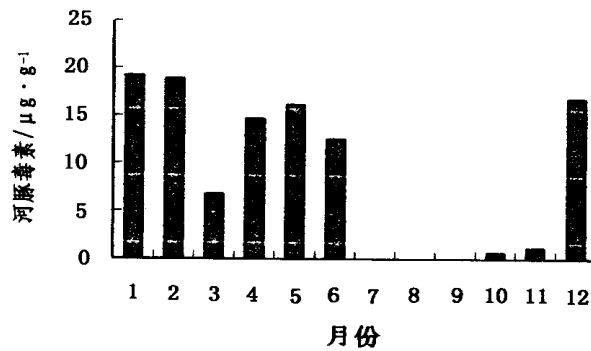


图 4-22 雌河豚卵巢和鱼卵中毒素的季节变化

(二) 河豚毒素的毒性

河豚鱼中毒一般发生在进食后的 30~60min 内（偶尔会更早）。中毒的典型进程包括以下四个阶段：

- ① 唇、舌和手指有轻微麻痹和刺感，这是中度中毒的明显征兆。
- ② 唇、舌及手指逐渐变得麻痹，随即发生恶心、呕吐等症状，口唇麻痹进一步加剧，但存在知觉。
- ③ 麻痹出现说话困难现象，运动失调更为严重，并肢端肌肉瘫痪。
- ④ 知觉丧失，呼吸麻痹而导致死亡。

如果中毒症状发展迅速，河豚中毒者一般不大可能得救。由于河豚鱼毒素无抗原性，所以没有抗血清。如果呕吐严重或者中毒症状处在第三和第四阶段，则没有抗毒药物可救。目前，对河豚毒素中毒的最好疗法是清洗和排出胃肠道中的毒素，并马上进行人工辅助呼吸。河豚毒素是一种毒性很强的神经毒素，它对神经细胞膜的Na⁺通道有专一性作用，能阻断神经冲动的传导，使呼吸抑制，引起呼吸肌和血管神经麻痹。河豚毒素对小鼠的经口LD₅₀为 8.7 μg/kg 体重。对人的经口最小致死量为 40 μg/kg 体重。大约 1~2mg 河豚鱼毒素结晶可使一个成人致死，相当于高毒性河豚品种 1g 卵巢的毒素含量。一般河豚品种多于 10g 的河豚鱼卵也可产生致命性中毒。河豚鱼毒素比麻痹毒素毒性强，这是因为河豚毒素经口摄入的吸收比麻痹毒素好，并且即使通过口腔粘膜也能吸收。

(三) 河豚毒素化学

河豚毒素微溶于水，在低 pH 时较稳定，碱性条件下河豚毒素易于降解。河豚毒素对热稳定，于 100℃ 温度下处理 24h 或于 120℃ 温度下处理 20~60min 方可使毒素完全受到破坏。实际上，河豚毒素是很难去除的，所以预防很重要。

1909年，科学家分离并命名了河豚毒素，但是直到1970年，对一些河豚毒素衍生物的X-射线分析才最终使研究者弄清了其结构（见图4-23）。河豚毒素是一种全氢化喹啉化合物，分子式为 $C_{11}H_{17}N_3$ 。河豚毒素衍生物的毒性依不同的 C_4 的取代基而有所不同。河豚毒素化学结构中 C_5 和 C_{10} 间的氧连接似乎是衍生物具有毒性必需的，这可从没有这个氧连接的河豚酸是无毒的事实中得到证明。河豚毒素衍生物的相对致死性见表4-3。

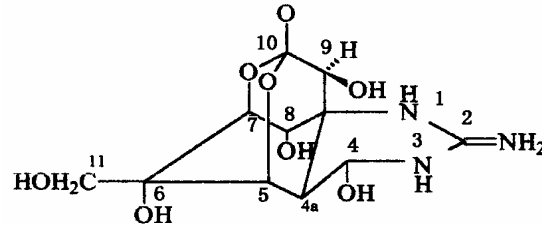


图 4-23 河豚毒素的结构

表 4-7 河豚毒素衍生物的相对毒性

化合物	C_4	相对毒性
河豚素	—OH	1.000
无水河豚素	—O—	0.001
氨基河豚素	—NH ₂	0.010
甲氧基河豚素	—OCH ₃	0.024
乙氧基河豚素	—OC ₂ H ₅	0.012
脱氧河豚素	—H ₂	0.079
河豚酸	—	0.000

四、贝类毒素

贝类是人类动物性蛋白质食物的来源之一。世界上可作食品的贝类约有28种，已知的大多数贝类均含有一定数量的有毒物质。只有在地中海和红海生长的贝类是已知无毒的，墨西哥湾的贝类也比其他地区固有的那些贝类的毒性低。实际上，贝类自身并不产生毒物，但是当它们通过食物链摄取海藻或与藻类共生时就变得是有毒的了，足以引起人类食物中毒。

直接累及贝类使其变得有毒的藻类包括原膝沟藻（*Gonyaulax cafenella*、*Gacatnell*、*Gtamarensis*）、涡鞭毛藻、裸甲藻及其他一些未知的海藻。这些海藻主要感染蚝、牡蛎、蛤、油蛤、扇贝、紫蛤贝和海扇等贝类软体动物。主要的贝类毒素包括麻痹性贝类毒素（Paralytic shellfish poison, PSP）和腹泻性贝类毒素（Diarrhetic shellfish poison, DSP）两类。

（一）岩蛤毒素和膝沟藻毒素

近年来，由于环境污染日渐加剧和其他一些因素的影响，在我国及其他一些国家的沿海地区频繁发生“红潮”现象。“红潮”是指在海洋中某些甲藻和原膝沟藻呈爆发性的快速生长使海水为之变红的现象。一般而言，每毫升海水中可含多达1百万的这些藻体。“红藻”

不仅可使所在海域的鱼类因缺氧而大面积死亡,而且也使鱼类吸入有毒藻体中毒而死亡。“红潮”导致的鱼类和贝类中毒主要是麻痹性贝类中毒(PSP),它目前已成为影响公众健康的最严重的食物中毒现象之一。

几个世纪以前,人们已经认识到红潮与麻痹性贝类中毒(PSP)有关的问题。北美洲西海岸的印第安人一旦发现海水变为红色,即相互警告不要再食用污染海域的鱼和贝类,并设立岗哨以注意海水颜色的变化直到颜色趋于正常。虽然红潮和有关的麻痹毒素中毒的发生已遍布全世界,但是直到1937年才确定了其与甲藻和原膝沟藻的关系。PSP的发生遍布全世界,通常是在欧洲、北美、日本海域以及南亚的南部海域等北纬30度以上的海域上发生得比较频繁。1976年,西班牙、西德、日本、马来西亚、加拿大和美国报告了大约1600宗PSP案例。除了引起健康问题外,PSP的爆发还严重损害了世界的贝类产业。

麻痹性贝类毒素专指摄食有毒的涡鞭毛藻、莲状原膝沟藻、塔马尔原膝沟藻被毒化的双壳贝类所产生的生物毒素。自1954年纯的岩蛤毒素从加利福尼亚蚝和阿拉伯加油蛤中分离到后,已有7种有关的麻痹毒素样毒素(PSP)从甲藻和软体动物中分离得到,它们主要是岩蛤毒素(Saxitoxin)、膝沟藻毒素(Gonyautoxin)和新岩蛤毒素(Neosaxitoxin)。这些毒素对贝类本身没有致病作用,大多数贝类在红潮停止后3周内将毒素分解或排泄掉。目前的工作表明,贝类组织具有对这些毒素进行生物转化的能力。

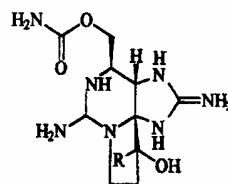


图 4-24 岩蛤毒素 (Saxitoxin) 的结构

麻痹性贝类毒素很少量时就对人类产生高度毒性,是低分子毒物中毒性较强的一种。麻痹性贝类毒素毒性与河豚毒素相似,主要表现为摄取有毒贝类后15min到2~3h,人出现唇、手、足和面部的麻痹,接着出现行走困难、呕吐和昏迷,严重者常在2~12h之内死亡。死亡率一般为5%~18%。1mg岩蛤毒素即可使人中度中毒,岩蛤毒素对人的最小经口致死剂量为1.4~4.0mg/kg体重,对小鼠的经口LD₅₀为0.263mg/kg体重,腹腔注射的LD₅₀为10mg/kg体重,大约是经口饲喂量的1/10。岩蛤毒素不会因洗涤而被冲走,热对之也不起作用,而且没有已知的解毒药。

由于毒化贝和非毒化贝在外观上无任何区别,因此,必须根据“红潮”发生地域和时期的规律性对海产贝类作严格的监控。美国自1925年开始就试图防止麻痹性贝类中毒事件的发生。1958年以来,FDA建立了限制冰冻和罐装贝类PSP的含量为80μg/100g的规定。如果产地贝类可食部中的PSP含量超过这个值,则不允许进行商业性捕鱼。在美国的加利福尼亚,为了防治麻痹毒素中毒,有关当局设计了一整套的“贝类观察程序”,其中包括观察是否有捕食贝类的动物死亡,是否有红潮发生的迹象,以决定发出严禁捕捞和出售的命令。

考虑到贝类毒素不易被加热所破坏,对一般消费者而言,最重要的是对贝类食品要有“如果怀疑,就扔掉”的观念。

(二) 蟹类毒素和螺类毒素

世界上可供食用的蟹类超过20多个品种,所有的蟹或多或少的都含有有毒物质。至今还不清楚这些蟹类是如何产生毒素的,但是已经清楚受“红潮”影响的海域出产的沙滩蟹(*Emerifa analoga*)是有毒的。有毒的蟹类还包括生活于南太平洋的蟹类,如 *Zosium aeneus*, *Platypodia granulosa* 和 *Atergatis floridus* 等。

蛾螺科 (Buccinidae) 贝类 (接缝香螺、间肋香螺和油螺) 唾液腺毒素的主要成分是四甲胺 (Tatramine)。四甲胺为箭毒样神经毒, 其中毒的症状是后脑部头痛、眩晕、平衡失调、眼痛、呕吐和荨麻疹, 通常几小时后可恢复正常。一般香螺的唾液腺中每克腺体含 7~9mg 四甲胺。

乌贼和章鱼的唾液腺是其捕食工具和防御性武器, 含有一种神经性蛋白毒素——头足毒素 (Cephalotoxin), 对神经有阻断和麻痹作用。

(三) 鲍鱼毒素

鲍鱼的内脏器官含有一种称为 Pyropheophorbide a 的毒素, 是海草叶绿素的衍生物, 一般在春季聚集在鲍鱼的肝脏中。这种毒素具有光化活性, 是一种光敏剂。如果有人吃了含有这种化合物的鲍鱼 (如日本北部居民有吃盐腌鲍鱼的习惯), 然后又暴露于阳光中的话, 该物质会促使人体内的组氨酸、酪氨酸和丝氨酸等胺化化合物的产生, 从而引起皮肤的炎症和毒性反应。鲍鱼毒素的中毒症状为脸和手出现红色水肿, 但不致死。

(四) 海兔

海兔又名海珠, 是一种生活在浅海中的贝类。但多数其贝壳已退化、变小, 一般不呈螺旋形, 亦有无壳者。海兔种类甚多, 其卵含有丰富营养、为我国东南沿海人民所喜爱的食品, 还可入药。头部有触角两对, 一对较短, 是触觉器官, 一对较长, 是嗅觉器官, 休息时, 触角向上伸展, 像兔子的两个耳朵, 所以称为海兔。常见的种类有蓝斑背肛海兔 (Notarchus leachii cirrosus) 和黑指纹海兔。

海兔生活在浅海潮流较畅通、海水清澈的海湾, 以及低潮线附近的海藻丛间。以各种海藻为食, 其体色和花纹与栖息环境中的海藻相似。当它们食用某种海藻之后, 身体就能很快地变为这种海藻的颜色, 以此来保护自己。

海兔体内的毒腺又叫蛋白眼, 能分泌一种略带酸性的乳状液体, 具有令人恶心的气味, 从中提取出的海兔毒素是一种芳香异环溴化合物。在海兔皮肤组织中所含的有毒物质是一种挥发油, 对神经系统有麻痹作用。所以, 误食其有毒部位, 或皮肤有伤口时接触海兔, 都会引起中毒。

五、海参类

海参属于棘皮动物门的海参纲。它们生活在海水中的岩礁底、沙泥底、珊瑚礁和珊瑚沙泥底, 活动缓慢, 在饵料丰富的地方, 其活动范围很小。主要食物为混在泥沙或珊瑚泥沙里的有机质和微小的动植物。

海参的形体为蠕虫状或长圆筒形。有前、后、背、腹之分。前端有口, 周围有 10~30 个触手, 后端有肛门。海参是珍贵的滋补食品, 有的还能制药, 受到人们的重视。但有少数海参含有毒物质, 引起人类中毒。目前已知致毒海参有 30 多种, 我国有近 20 种, 较常见的有紫轮参 (Polycheria rufescens)、荡皮海参 (Holothuria uagabunda) 及参等。

海参体内含有海参毒素。大部分毒素集中在与泄殖腔相连的细管状的居维叶氏器内。有的海参, 如荡皮海参的体壁中也含有高浓度的海参毒素。海参毒素经水解后, 一种三萜系化合物皂甙配质被离析出来, 称为海参毒素甙。经光谱分析, 认为海参毒素甙是一种属于萜烯系的三羟基内酯二烯。海参毒素的溶血作用很强。人除了误食有毒海参发生中毒外, 还可因接触到海参消化道排出的粘液而引起中毒。但大部分可食用海参的海参毒素很少, 而且少量的海参毒素能被胃酸水解为无毒的产物, 所以, 一般人们常吃的食用海参是安全的。

因接触发生中毒时常表现局部症状，即局部有烧灼样疼痛、红肿，呈皮炎反应；当毒液接触眼睛时可引起失明。

六、蟾蜍

蟾蜍的俗名为癞蛤蟆，属两栖类无尾目蟾蜍科。在我国分布较广的有花背蟾蜍（*Bufo raddei*）、黑眶蟾蜍（*Bufo melanostictus*）和大蟾蜍（*Bufo bufo*）三种。

蟾蜍的形态似青蛙，但其背部为黑色，全身有点状突起，蟾蜍的耳后腺及皮肤腺能分泌一种具有毒性的白色浆液。蟾蜍中毒主要是有人将蟾蜍剥皮充当田鸡（青蛙）销售而引起的。因为蟾蜍的毒性成分不单纯存在于耳下腺及皮肤腺中，因食用肌肉、残存肢爪、肝脏、卵巢、卵子等而中毒的报道也不少。此外，我国的传统中药，加六神丸、金蟾丸、蟾蜍丸等的制作中也以蟾蜍为原料。有人为了治病而服用鲜蟾蜍或蟾蜍焙干粉末，但因服用量过大而引起中毒。

蟾蜍分泌的毒液成分复杂，约有 30 多种。主要的是蟾蜍毒素。蟾蜍毒素水解可生成蟾蜍配质、辛酸及精氨酸。蟾蜍配质的作用与治疗心力的洋地黄相似。蟾蜍对心脏的毒理作用，类似洋地黄配糖体，其作用机理是通过迷走神经中枢或未梢，或直接作用于心肌。蟾蜍中毒与洋地黄的中毒相似，但蟾蜍毒排泄迅速，无蓄积作用。此外，蟾蜍尚有催吐、升压、刺激胃肠道及对皮肤粘膜的麻醉作用。

一般在餐后 0.5~4h 发病，有多方面的症状表现。在消化系统方面有胃肠道症状。在循环系统方面有胸部胀闷、心悸、脉缓，重者发绀、休克、房室传导阻滞、心房颤动及中室性心动过速等。也有因传导严重阻滞而导致心脑综合症、发生惊厥。神经系统的症状是头昏头痛、流涎、唇舌或四肢麻木，重者抽搐、不能言语和昏迷，可在短时间内因心跳剧烈、呼吸停止而死亡。

蟾蜍中毒的死亡率较高，而且无特效的治疗方法，所以主要是预防。严格不食蟾蜍，如用蟾蜍治病，须经有经验医生的认可，服用量不能过大。

第三节 衍生物

衍生毒物是食品在制造、加工（包括烹调）或贮放过程中化学反应或酶反应形成的（或潜在）有毒物质。有时用同义词有毒反应物（toxic reactive product）。

食品的各种加工技术，包括烟熏、煎炸、烘烤、焙炒、盐腌、高温杀菌、辐照杀菌、冷冻和罐装等，在现代社会中极大地拓展了食品应用的潜力，增加了食品风味，改善了食品的外观和质地，并提高了食品的可利用程度。例如，烟熏使肉制品保存一年左右成为可能，并且给肉制品增加了独特和诱人的风味。家庭烹饪也是一种重要的食品加工方法，烹调增加了食品的风味，杀灭了有毒的微生物，钝化了有毒物质如酶抑制剂、凝集素和过敏原的活性，还提高了食品的消化度。

但是，加工技术也能引起食品成分的变化。例如，煎炸、烘烤、焙炒等食品处理方法常常引起食品成分如氨基酸、蛋白质、糖、碳水化合物、维生素和脂类的化学变化，这些处理方法除了能使食品的营养素含量降低外，还随之产生一些有毒和致癌的物质，如多环芳烃（PAHs）、杂环胺和 N-亚硝胺等。在食品加工过程中产生的致癌物可使人患癌，这在许多癌症高发区的食品分析中都得到了证实。例如，在喜食熏鱼的北欧国家——冰岛芬兰和挪威，

胃癌的发病率非常高。我国胃癌和食管癌高发区的居民也有喜食烟熏肉和腌制蔬菜的习惯。在发生于加工食品的许多反应中,美拉德反应和亚硝基化反应在毒素和致癌物形成过程中起着十分重要的作用。

此外,在食品加工过程中常有一些外来物质混进食物。尽管大多数现代食品工厂都尽量避免在加工过程中发生食品污染事件,但是一些低水平的污染难以完全消除。

有毒物质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。

1. 热解衍生毒物

(1) 多环芳烃;

(2) 诱变性杂环胺类(heterocyclic aromatic amines, HAAs);

(3) 油脂氧化产生的毒物:热油脂产生的毒物、油脂臭败产生的毒物;

2. 氨基酸的非热解衍生毒物

3. 碱处理产生的毒物

加压胺类(pressor amines):其中以组胺和酪胺最重要。

4. 自然衍生物

5. 与污染物反应产生的毒物-亚硝酸盐

一、苯并[α]芘

熏制食品(熏鱼、熏香肠、腊肉、火腿等)、烘烤食品(饼干、面包等)和煎炸食品(罐装鱼、方便面等)中主要的毒素和致癌物是多环芳烃(PAHs),具体来讲主要是3,4-苯并[α]芘。苯并[α]芘是已发现的200多种多环芳烃中最主要的环境和食品污染物,而且污染广泛、污染量大、致癌性强。多环芳烃也广泛分布于环境中,对食品造成直接的污染。蔬菜中的多环芳烃明显是环境污染所致。大多数加工食品中的多环芳烃主要源于加工过程本身,而环境污染只起到很小的作用。

熏制食品所用的木材燃烧时产生的烟和脂肪燃烧时产生的烟是熏制食品中多环芳烃的主要来源。有人对木材燃烧时所产生的高温裂解产物进行了分析,发现在所有的燃烧温度下均可产生多环芳烃。而在烤制过程中动物食品所滴下的油粒中苯并[α]芘的含量高于动物食品本身的量达10~70倍。食品中的脂类、胆固醇、蛋白质、碳水化合物在很高的烘烤温度(800~1000℃)下发生热解,经过环化和聚合就形成了大量的多环芳烃。而当食品在烟熏和烘烤过程焦烤或炭化时,苯并[α]芘的生成量将显著增加,特别是烟熏温度在400~1000℃时,苯并[α]芘的生成量随温度的上升而急剧增加。烟熏时产生的苯并[α]芘直接附着在食品表面,随着保藏时间的延长而逐步深入到食品内部。

食品的3,4-苯并[α]芘污染还与食品的种类以及加工的方法有关。一般而言,烧烤油和熏红肠的苯并[α]芘含量要高于烤肉和腊肠。加热方法不同,苯并[α]芘含量的差异也很大,用煤炭和木材烧烤的食品往往有较高的苯并[α]芘含量。

烧烤和熏制食品的苯并[α]芘含量一般在0.5~20 μ g/kg的范围内(表4-8)。但从国际抗癌研究组织发表的材料中看到熏肉中,3,4-苯并[α]芘的含量可高达107 μ g/kg。熏火腿和熏肉肠的苯并[α]芘含量可超过15 μ g/kg。熏鱼的苯并[α]芘含量更高,一盒油浸熏鱼的苯

并[α]芘含量相当于 60 包香烟或一个人在一年内从空气中呼吸到的苯并[α]芘量的总和。苯并[α]芘在人体中有累积效应，而且也有极强的致癌性。

表 4-8 食品中的多环芳烃含量

单位: $\mu\text{g}/\text{kg}$

种 类	苯并[α]蒽	苯并[α]芘	苯并[e]芘	苯并萤蒽	芘
烟熏牛肉	0.4	--	--	0.6	0.5
熏奶酪	--	--	--	2.8	2.6
熏青鱼	1.7	1.0	1.2	1.8	1.8
熏鲑鱼	0.5	--	0.4	3.2	2.0
熏鲟鱼	—	0.8	—	2.4	4.4
熏香肠	—	—	—	6.4	3.8
熏火腿	2.8	3.2	1.2	14.0	11.2

食品工业中使用的煎炸油经常反复使用。方便面和罐装鱼等食品的煎炸温度一般可高达 185~200℃或更高。煎炸油在这一温度下进行着复杂的氧化、聚合和环化反应，从而产生一系列酮环氧化物、过氧化物、脂肪杂环化合物及大量的脂质自由基。另外，食品长时间煎炸会使食品轻微碳化，其中有脂肪酸和氨基酸在高温反应形成的苯并[α]芘化合物，这几类物质均具有一定的致癌活性。用煎炸油饲喂实验动物可诱导恶性肿瘤的发生。

面包和饼干的烘烤温度一般高达 400℃，最高可达 600℃。大量实验数据表明食品成分在这一温度下会产生苯并[α]芘。淀粉在加热至 390℃时产生 0.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的苯并[α]芘，加热至 650℃产生 17 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的苯并[α]芘；在这一温度下，每百克葡萄糖产生 0.7mg 苯并[α]芘；每百克脂肪酸产生的苯并[α]芘含量高达 8.8mg，大大高于诱导小鼠肝癌所需要的剂量。另外，油料种子在榨油前一般要进行烘烤，烘烤时产生的焦炭颗粒与谷物直接接触。因此，也有人认为各类植物油的多环芳烃含量较高与油料种子的烘烤有关。咖啡和茶叶在炒制过程中也可形成类似的多环芳烃。在高温烘烤时淀粉、氨基酸和脂及酸形成的多环芳烃见表 4-9。

表 4-9 各类食品成分在高温烘烤时形成的多环芳烃

单位: $\mu\text{g}/50\text{g}$

PAH	淀 粉		D-葡萄糖		L-亮氨酸		硬脂酸	
	500	700	500	700	500	700	500	700
芘	41	965	23	1680	—	1200	0.7	18700
萤蒽	13	790	19	1200	—	320	—	6590
苯并[α]芘	7	179	6	345	—	58	—	4440

二、美拉德反应产物和杂环胺

(一) 美拉德反应产物

1912 年，法国化学家美拉德发现葡萄糖和甘氨酸溶液共热时可产生褐化反应，并证明蛋白质（氨基酸）的氨基与葡萄糖的羰基发生了聚合反应，这一反应后来被证实在生物和食品系统中具有广泛性，并被称为美拉德反应（Maillard Reaction）或羰氨反应。美拉德反应如图 4-25 所示。在面包、糕点和咖啡等食品的烘烤过程中，美拉德反应能产生诱人的焦黄色和独特风味。美拉德反应也是食品在加热或长期储藏时发生褐变的主要原因。

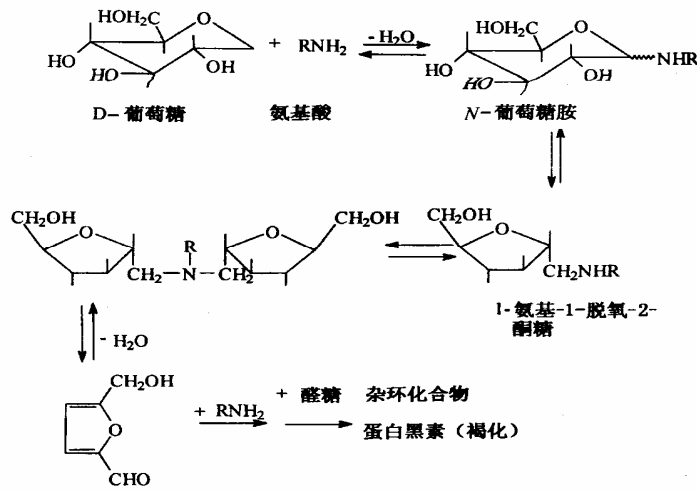


图 4-25 美拉德反应过程

美拉德反应除形成褐色素、风味物质和多聚物外，还可形成许多杂环化合物。从美拉德反应得到的混合物表现为很多不同的化学和生物特性，其中，有促氮化物和抗氧化物、致突变物和致癌物以及抗突变物和抗致癌物。事实上，美拉德反应诱发生物体组织中氨基和羰基的反应并导致组织损伤，后来证明这是导致生物系统损害的原因之一。在食品加工过程中，美拉德反应形成的一些产物具有强致突变性，提示可能形成致癌物。由等摩尔还原性单糖和氨基酸组成的美拉德反应模型形成的许多产物在 Ames 检验中呈现致突变性，其中包括由淀粉/甘氨酸、乳糖/酪胺和麦芽糖/氨组成的反应模型。

(二) 杂环胺

70 年代末，人们发现从烤鱼或烤牛肉炭化表层中提取的化合物具有致突变性。对烤鱼中主要致突变物的研究表明，这类物质主要是复杂的杂环胺类化合物 (Heterocyclic amine)，例如，咪唑喹啉 (Imidazoquinoline, IQ) 和甲基咪唑喹啉 (Methylimidazoquinoline, MeIQx)。这类物质也是煎牛肉提取物中致突变物质的主要成分，其结构见图 4-26。含 IQ 和 MeIQx 的

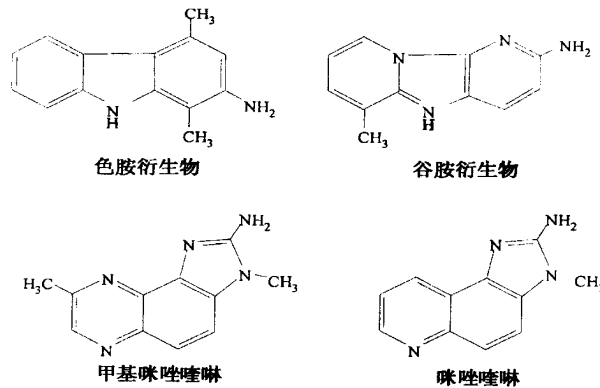


图 4-26 杂环胺的结构

牛肉提取物在几种实验动物和人体肝组织中被代谢转化为活性致突变物。虽然在 Ames 检验中发现这类物质是高度潜在的致突变物质，但在大鼠身上表现为很弱的致癌性。

在烹调富含蛋白质的食物时，蛋白质的降解产物——色氨酸和谷氨酸首先形成一组多环芳胺化合物，如色胺热解产物 (Trp-p-1 和 Trp-p-2) 和谷胺热解产物 (Glu-p-1)。致畸研究发现，色胺和谷胺的热解产物对大鼠、仓鼠和小鼠动物均有致突变性。例如，小鼠喂饲含 Trp-p-1 或 Trp-p-2 的饮料后观察到其肿瘤发生率提高。其他一些报道指出，氨基酸和蛋白质的热解对实验动物的消化道表现为致癌性。但是其他富含蛋白质的食品如牛奶、奶酪、豆腐和各种豆类在高温处理时，虽然严重炭化但仅有微弱的致突变性。另外，加热程度也影响致突变活性的水平。目前，正在进行进一步的研究以证实杂环胺是否在烹调过程中产生了对人类有害的物质。

三、硝酸盐和亚硝酸盐

(一) 硝酸盐和亚硝酸盐的分布和转化

硝酸盐 (Nitrate) 和亚硝酸盐 (Nitrite) 是腌制食品如腊肠、肉肠、灌肠、火腿和午餐肉中的防腐剂，用于肉类保藏已经几个世纪的历史。事实上，在冰箱发明之前，硝酸盐和亚硝酸盐是唯一的保存肉制品的方法。直到最近，人们才认识到其防腐作用来自亚硝酸根离子 (NO_2^-)。 NO_2^- 对肉毒梭菌 (*Clostridium botulinum*) 有很强的抑制作用。这种细菌所产生的肉毒素 (Botulism toxin) 是目前所知道的最剧毒的神经中毒因子。如果在肉制品中不加亚硝酸盐，将会有大量的食肉中毒事件发生。此外，亚硝酸盐同时还是一种发色剂。亚硝酸盐和肉类的血红蛋白反应，形成一种可增进食欲的桃红色。亚硝酸盐还赋予香肠、火腿和其他肉制品一种诱人的腌肉风味。腌制食品中允许的亚硝酸盐含量各国有所不同，范围从 10~200mg/kg 不等。肉制品中亚硝酸盐的使用量标准为 150mg/kg。我国规定，肉制品和肉类罐头的硝酸盐的使用量不得超过 500mg/kg，亚硝酸盐添加量不得超过 150mg/kg，容许含量不得超过 50mg/kg。

最近数十年来，世界上氮肥使用量增长特别快，造成土壤中硝酸盐的含量增加，同时加剧了土壤硝酸盐的淋溶过程。硝酸盐由土壤渗透到地下水，对水体造成严重污染。我国对 118 个城市地下水的分析资料显示：72% 的城市地下水的硝酸盐含量超过国家标准 (20mg/L)，64% 的城市亚硝酸盐含量超过国家标准 (0.1mg/L)。由于大量使用氮肥，一些蔬菜如卷心菜、花椰菜、胡萝卜、芹菜和菠菜通常有很高的硝酸盐 (Nitrate) 含量 (1000~3000mg/kg)，一般成年人每天摄入约 100mg 硝酸盐。1993 年有人曾对 9~24 岁青少年的硝酸盐和亚硝酸盐摄入进行评估研究表明硝酸盐和亚硝酸盐的每天人均摄入量分别为 54mg 和 1.4mg，基本上在 WHO/FAO 有 ADI 值允许值 (0.13mg/kg 体重·d) 之内。其中超过 70%~90% 的硝酸盐来自叶类和根类蔬菜，而腌肉仅占 9%。目前我国还没有蔬菜中硝酸盐和亚硝酸盐残留限量标准。

亚硝酸盐在大多数食物中的含量不是很高，成人每天摄入亚硝酸盐约 2.0~11.2mg，主要来自腌制食品。肉制品，特别是香肠占亚硝酸盐摄入量的 69%。蔬菜在腌制过程中，亚硝酸盐含量会增高，例如腌制过程中青菜的亚硝酸盐含量可达 78mg/kg，远超过我国对于腊肉制品亚硝酸盐的标准 (30mg/kg)。硝酸盐在人体的口腔和肠道中可由细菌还原形成亚硝酸盐。有些特殊食品中含有较高的亚硝酸盐含量。例如，在我国胃癌和食管癌高发的河南林州市，当地居民喜食的腌制蔬菜 (泡菜) 中有一种霉菌——白地霉菌，可将蔬菜中的硝酸盐转

变为亚硝酸盐。

在适宜的条件下，亚硝酸盐可与肉中氨基酸发生反应，也可在人体的胃肠道内和蛋白质的消化产物二级胺（叔胺）和四级胺（季胺）反应，生成亚硝基化合物（NOC），尤其是生成 N-亚硝胺（Nitrosamine）和亚硝酰胺这类致癌物，因此也有人将亚硝酸盐称为内生性致癌物。图 4-27 显示硝酸盐、亚硝酸盐和亚硝胺之间的转化。

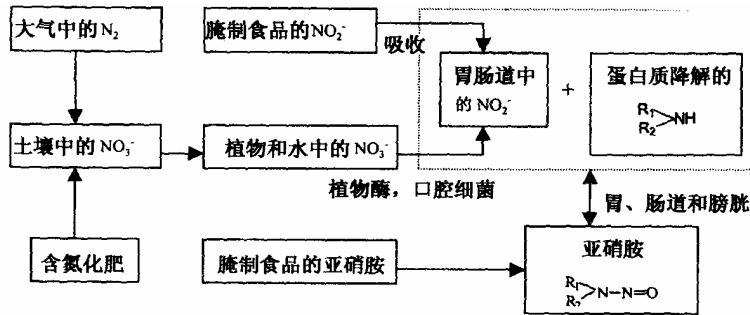


图 4-27 亚硝基化合物之间的转化

（二）硝酸盐和亚硝酸盐的毒性

硝酸盐和亚硝酸盐广泛存于自然环境（水体、土壤、植物）中。其中硝酸盐为植物中天然成分之一。因此FDA将硝酸盐列为GRAS类食品添加剂。硝酸盐的大鼠经口 LD_{50} 为3236mg/kg体重，ADI为0~5mg/kg体重·d。亚硝酸盐的急性毒性较强，小鼠经口 LD_{50} 为200mg/kg体重，人中毒剂量为0.3~0.5g，致死量为3g，ADI为0~0.2体重。由于植物、霉菌、人的口腔和肠道细菌有将硝酸盐转化为亚硝酸盐的能力（见前），因此，硝酸盐往往表现为亚硝酸盐的毒性。

大量摄入硝酸盐和亚硝酸盐可诱导高铁血红蛋白血症，临床表现为口唇、指甲发绀，皮肤出现紫斑等缺氧症状，可致死亡。该病经常发生在饮用水中硝酸盐含量较高的地区，而且多发于婴儿。该病主要是由于人体内大量的亚硝酸盐与血液中的血红蛋白结合，使高铁血红蛋白含量上升，因高铁血红蛋白不能与氧结合，导致缺氧的发生。硝酸盐的摄入也能减少人体的碘的消化吸收，从而导致甲状腺肿。

有研究表明硝酸盐有致畸性。孕妇摄入大量的硝酸盐后会引起婴儿先天畸形，主要是中枢神经瘤。1982年有人发现澳大利亚南部一种地方性新生儿先天畸形，主要是中枢神经系统疾病。经过大量病例调查，他们指出地下水含硝酸盐过高是致病的原因，研究表明当饮用水的 NO_3^- 含量超过15mg/L时，新生儿先天畸形发病率提高了4倍。

硝酸盐和亚硝酸盐的致癌性一直有很大的争议。很多人倾向于认为它是形成致癌物—亚硝胺的前体。在一份利弊调查报告中，FDA计算出全美国每年有135例癌症患者的死亡和亚硝酸盐有关，但如果在肉制品中不加亚硝酸盐，也将有22例由于肉毒素中毒而死亡。据报道有13个国家的生态学相关分析中发现 NO_3^- 摄入量与胃癌死亡率呈正相关。但我国69个县的生态学相关研究中未能发现 NO_3^- 暴露程度与胃癌死亡率的关系。这可能与我国居民的膳食结构有很大关系，因为我国居民膳食多以粮谷和蔬菜为主，蔬菜虽然含有大量的硝酸盐，但蔬菜同时也含有亚硝基化反应的阻断剂（如维生素C和黄酮类物质等）。

四、N-亚硝胺

(一) N-亚硝胺的分布

二级胺和四级胺的亚硝基化反应产生了稳定的 N-亚硝胺 (N-nitrosamine)。这一反应称为亚硝基化 (Nitrosation) 反应。人类摄入的大多数亚硝胺主要是通过亚硝基化反应产生的。人和动物均可利用硝酸盐、亚硝酸盐和胺合成亚硝基化合物。亚硝基化反应依赖 pH, 亚硝基反应的最适 pH 为 3.4, 这一反应主要在胃液的酸性环境下进行。存在于食物和消化液中的卤化物和硫氰酸盐离子能催化形成 N-亚硝基化合物。研究表明人和实验动物同时摄入亚硝酸盐和胺类化合物, 在胃液中即可检出二乙基亚硝胺 (DEN) 和二甲基亚硝胺 (DMN)。亚硝基化反应在肿瘤发生学上具有非常重要的意义, 许多人类肿瘤的产生与亚硝基化反应有关。同时用亚硝酸盐和胺类化合物饲喂动物也可直接诱导出实验动物的恶性肿瘤, 其效果与单纯使用亚硝胺化合物诱导一样。

许多食品主要是腌制的肉类、熏肉和咸鱼 (见表 4-10) 含有亚硝胺。肉制品, 特别是鱼类保存过长时间可产生各种多胺 (仲胺和季胺), 很容易在体外与亚硝酸盐防腐剂发生反应生成亚硝胺化合物。腌制食品如果再用烟熏, 则亚硝胺化合物的含量将会更高。

表 4-10 各种食物中的亚硝胺含量

单位: $\mu\text{g}/\text{kg}$

食物品种	加工方法	含量
猪肉	新鲜	0.5
熏肉	烟熏	0.8~2.4
腌肉 (火腿)	烟熏, 亚硝酸盐处理	1.2~24
腌腊肉	烟熏, 亚硝酸盐处理, 放置	0.8~40
鲤鱼	新鲜	4
烟熏	熏鱼	4~9
咸鱼	亚硝酸盐处理	12~24
蜡鱼	烟熏, 亚硝酸盐处理	20~26
腊肠	亚硝酸盐处理	5.0
熏腊肠	烟熏, 亚硝酸盐处理	11~84

鱼类在经亚硝酸盐处理后会自然形成亚硝胺化合物, 形成速率与加工时的温度有关。用亚硝酸盐处理冰冻鱼较鲜鱼产生较少的亚硝胺。对用亚硝酸盐处理过的食物进行加热或油煎也可产生亚硝胺。例如, 对含一定量亚硝酸盐和胺类的咸肉进行加热后, 可在肉中检出亚硝胺化合物。加热可增加亚硝胺的形成量, 这可能与加热过程中蛋白质分解产生的二级胺的增加有关。经亚硝酸盐处理的腌肉 (咸肉) 在油煎时, 可产生含量高达 $100\text{mg}/\text{kg}$ 的强致癌物——亚硝基吡咯烷。据测定, $5\text{mg}/\text{kg}$ 的该化合物就可使大鼠患癌。另外, 啤酒中的亚硝胺也与其加工工艺有关。如果直接用火而不是用空气干燥法干燥麦芽, 生产的啤酒中就含有较高的亚硝胺的含量。

(二) 亚硝胺的致癌和致畸

亚硝胺是一种很强的致癌物质。目前尚未发现哪一种动物能耐受亚硝胺的攻击而不致癌的。目前, 在已经检测的 100 种亚硝胺类化合物中, 已证实有 80 多种至少可诱导一种动物致癌, 在 100 种亚硝胺类化合物中乙基亚硝胺、二乙基亚硝胺和二甲基亚硝胺至少对 20 种

动物具有致癌活性。亚硝胺化合物不仅可诱发各种部位的癌症，而且不分剂量大小。一次给予大剂量或长期小剂量皆可诱发癌症。在大鼠的饲料中添加 50mg/kg 的二甲基亚硝胺，持续 26~40 周即可诱导大鼠患肝癌，较高剂量可使大鼠产生肾肿瘤。即使亚硝胺的含量降低到 0.075mg/kg，也可使大鼠患癌，只不过延长了大鼠患癌的时间（830d）。目前，还没有确定膳食中亚硝胺产生致癌性的阈值剂量。

亚硝胺的致癌性存在器官特异性，并与其化学结构有关。例如，二甲基亚硝胺是一种肝活性致癌物，同时对肾脏也表现出一定的致癌活性，苯基甲基亚硝胺对食管有特异性。表 4-11 列出了各种亚硝胺的致癌性。

亚硝胺也具有较强的致畸性，主要使胎儿神经系统畸形，包括无眼、脑积水、脊柱裂和少趾，且有量效关系。给怀孕动物饲以一定量的亚硝胺也可导致胚胎产生恶性肿瘤。胚胎似乎对亚硝胺的致癌作用非常敏感。例如，仅给怀孕雌鼠 2mg/kg 体重的 N-亚硝基乙基脲（N-Nitrosoethylurea），即成年所需致癌剂量的 2%，即可引起仔鼠胚胎神经细胞的癌变。

表 4-11 各种亚硝胺对动物的致癌性

化 合 物	LD ₅₀ /mg · kg ₋₁	肿瘤种类	致癌性
二甲基亚硝胺	27~41	肝癌、鼻窦癌	+++
二乙基亚硝胺	200	肝癌、鼻腔癌	+++
二正丙基亚硝胺	400	肝癌、膀胱癌	+++
乙基丁基亚硝胺	380	食管癌、膀胱癌	++
甲基苯基亚硝胺	200	食管癌、肾癌	++
甲基亚硝基脲	180	前胃癌、脑癌、胸腺癌	+++
二甲基亚硝基脲	240	脑癌、神经癌、脊髓癌	+++
亚硝基吗啉	—	肝 癌	+++
亚硝基吡咯烷	—	肝 癌	+

注：LD₅₀为大鼠经口。+++强；++中；+弱。

目前，国内外大多数学者都认为，亚硝胺类是人类主要的致癌物质。例如，智利盛产硝石，食品中亚硝酸盐含量较高，其胃癌死亡率也居世界首位。日本人的胃癌发病率也较高，据认为与日本人多食咸鱼和腌菜有关。在对我国的河南省林州市等食管癌高发区、江苏省启东市等肝癌高发区、广东省西北部鼻咽癌高发区、四川省少数民族聚集地等胃癌高发区居民的食品进行调查时发现，上述地区居民普遍和特殊的膳食中均有相当高的亚硝胺检出率，这一地区居民尿中的亚硝胺含量较高。值得一提的是烟草为什么能致癌也和亚硝胺化合物有关。烟草中的烟碱（尼古丁）在加工和燃烧时会发生亚硝基化反应，产生 4-甲基亚硝胺-1-(2-吡啶)-1-丁酮（NNK）这类亚硝基化合物。NNK 是一种强致癌物，可引起多种人体组织产生亚性肿瘤，是肺癌的主要致病因子。

（三）亚硝胺的转化和预防

如同其他化学致癌物一样，亚硝胺需要代谢成活性物质才能表现出它们的毒性。活化过程由肝细胞多功能氧化酶介导，并且要经过 α-碳原子的羟基化并转化为偶氮烷烃，最终以惰性代谢产物经肾随尿排出。亚硝胺的转化过程如图 4-28 所示。

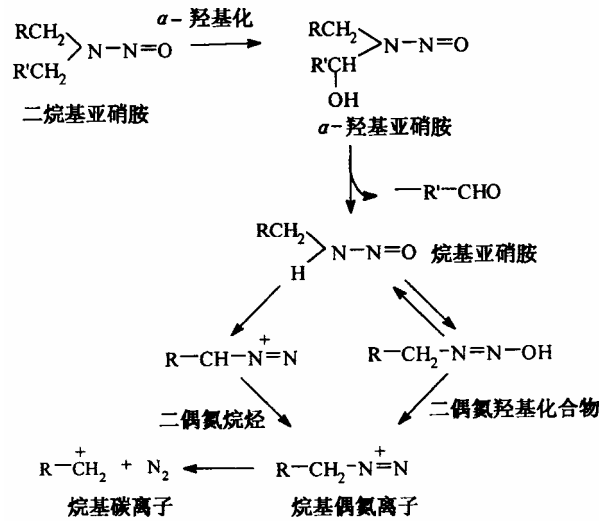


图 4-28 亚硝酸胺的生物转化反应

鉴于人类无法避免从天然和加工的食品中摄入硝酸盐、亚硝酸盐和二级胺，因此，阻断亚硝酸盐和二级胺形成亚硝酸胺的反应对预防由亚硝酸胺诱发的癌的发生有十分重要的现实意义。有多种方法可以降低腌肉和其他腌制食品中的亚硝酸胺含量。近年的大量研究发现，大多数的抗氧化剂如维生素 C、维生素 E 及茶多酚可明显抑制亚硝基化反应。在腌制肉类食品时加入异抗血酸盐（Erythroate）或抗坏血酸盐等还原剂，可大大除低腌制食品中亚硝酸胺的形成。

1975 年，米尔维希的研究表明在大鼠的饮料中添加 23g/kg 的维生素 C，可完全抑制由亚硝酸钠和甲基脲共同诱导的大鼠胰腺癌的发生。我国研究人员发现，在大鼠的饲料中添加维生素 C 可以防止食管癌的发病。维生素 C 在人体胃肠道中可以有效阻止亚硝酸盐和胺类形成亚硝酸胺致癌物。研究发现，河南省林州市食管癌高发区的居民每日服用 900mg 的维生素 C 后，尿中亚硝酸胺的含量下降了 60%。通过对增加新鲜蔬菜和水果的摄入量来预防食管癌的间接观察，充分证明了维生素 C 及其他蔬菜中的抗氧化剂可阻断亚硝基化反应，能有效预防由亚硝酸胺诱发的亚性肿瘤的发生。此外，根据茶叶种植区和大蒜种植区居民癌发病率的调查结果，也得出茶叶中的茶多酚和大蒜中的大蒜素具有防癌作用的结论。研究表明，它们的防癌作用主要是通过阻断亚硝酸盐和二级胺合成亚硝酸胺的反应而实现的。

第四节 污染物

食品可从多方面受污染——空气、水、土壤、及其他植物。土壤和水中的天然有毒无机物被植物、禽畜和水生动物吸收，积累，有的达到可引起人中毒的水平，如硝酸盐、汞、砷以及硒。受污染的饲料喂禽畜后，可使其肉、蛋、奶含有污染物。生长中的农作物或收获后贮放的农产品受微生物侵袭，在适宜条件下可产生致病内毒素或外毒素。例如粮食中的黄曲

霉毒素，广泛存在于蔬菜和水果（尤以腐烂的）中的交替霉菌毒素（*Alternaria toxin*）。现代农业生产中广泛使用的农药、兽药、激素、生长刺激素等饲料添加剂和抗生素均会使食品含有残留。食品贮存和包装用的容器和包装材料中含有的化学物质能迁移到食物上。食品加工、烹调用的炊具、器皿、用具都有可能受材料中的化学物质污染。瓷器碗碟上的彩釉含的铅能游离到盛装的食物中。食品生产工艺过程污染物，运输、住宅、家庭生活、娱乐活动、教育、医疗以及科研使用的有害化学物质都有可能直接或间接污染食品，产生健康危害。

总的说来，多数情况下，污染量不大，引起急性中毒的机会较小，引起慢性危害则不能马上发生效应，不易觉察。

一、食物中的真菌毒素

真菌（Fungi）在新陈代谢过程中可产生大量化学结构各异的生物活性物质，许多这类物质对人和动物具有毒性，被称为真菌毒素。真菌毒素一般分为霉菌毒素（Mycotoxins）和蘑菇毒素（Mush-room toxins）两类。霉菌毒素通常是指丝状真菌产生的毒素。

人类对真菌毒素的认识已有几个世纪。公元前 1 世纪就记载腐败的谷物可引起某些疾病，或导致怀孕妇女流产或出现畸胎。霉变的饲料可使家畜的生长减缓、导致其出现畸胎并引起其死亡。但在早期的研究中，研究者并未考虑发霉的食物对人类健康的长期影响，直到本世纪 60 年代，人们才认识到有些霉菌毒素不仅具有很强的毒性，而且也是人类重要的致癌物质。目前已知的真菌毒素已有 200 种以上，其中有相当部分具有较强的致癌和致畸性，其中最重要的霉菌毒素是黄曲霉毒素（Aflatoxin）。

（一）黄曲霉毒素

1960 年，英国一家农场发生了 10 万只雏火鸡突然死亡的事件。解剖显示，这些火鸡的肝脏已严重坏死。经过调查发现，这些雏火鸡食用了霉变的花生粉，这是造成其肝坏死和中毒死亡的主要原因。霉变的花生粉中含有一系列由黄曲霉菌（*Aspergillus flauus*）产生的活性物质，这些物质就是黄曲霉毒素（Aflatoxin AF），它不仅可引起剧烈的急性中毒，而且还是目前所知致癌性最强的化学物质。

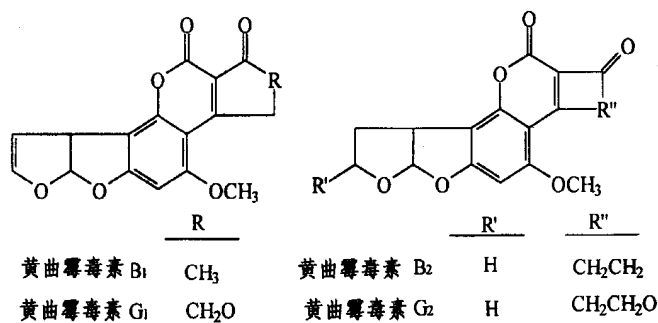


图 4-29 黄曲霉素的化学结构

黄曲霉毒素是一类化学结构相似的二呋喃香豆素的衍生物，有 10 余种之多。根据其在紫外光下可发出蓝色或绿色荧光的特性，分为黄曲霉毒素 B₁（AFB₁）、黄曲霉毒素 AFB₂、黄曲霉毒素 AFG₁ 和黄曲霉毒素 AFG₂。其中以 AFB₁ 的毒性最强。黄曲霉毒素 B₂ 和 G₂ 的羟基衍生物称作黄曲霉毒素 B_{2a} 和 G_{2a}。黄曲霉毒素微溶于水，易溶于油脂和一些有机溶剂，耐高温（280

℃下裂解), 故在通常的烹调条件下不易被破坏。黄曲霉毒素在碱性条件下或在紫外线辐射时容易降解。

1. 黄曲霉菌的分布

黄曲霉菌是空气和土壤中存在的非常普遍的微生物, 世界范围内的绝大多数食品原料和制成品均有不同程度的污染。黄曲霉菌在有氧、温度高 (30~33℃) 和湿润 (89%~90%) 的条件下容易生长, 并可淘汰其拮抗菌种如青霉菌 (Penicillium) 和镰刀霉菌 (Fusarium) 的生长, 从而造成贮存的花生、玉米、大米、小麦、大麦、棉籽和大豆等多种谷物的污染变质, 其中, 又以花生和玉米的污染最为严重。

随着对黄曲霉毒素分析水平的提高, 许多食物原料和食物中的黄曲霉毒素被检测出来。从世界各地, 特别是从亚洲和非洲收集的食物样品的分析显示, 黄曲霉毒素可存在于小麦、木薯、玉米、花生、豌豆、小米、芝麻、高粱、大豆和甘薯中。其中玉米的阳性检出率为 3.2%~94%, 黄曲霉毒素含量为 0.18~12.5mg/kg; 花生的阳性检出率为 6.2%~97.5%, 黄曲霉毒素含量为 3.3~10mg/kg。我国南方地区、印度、美国和一些东南亚国家的黄曲霉毒素污染率较高。1960 年的研究显示, 美国超过一半的花生酱样品中含有黄曲霉毒素, 干燥的意大利通心面中也含有黄曲霉毒素。一般而言, 如果食物和食物原料的贮存条件足够潮湿, 允许黄曲霉生长但又并不足以潮湿到使其他生物生长时, 都有可都含有黄曲霉毒素。

2. 黄曲霉毒素的转化

黄曲霉毒素 B_1 (AFB $_1$) 在生物体内的代谢和转化过程如图 4-30 所示。AFB $_1$ 至少可转化为 7 种代谢产物。给奶牛饲喂含黄曲霉毒素 B_1 的食物时, 可在牛奶中检出黄曲霉毒素 M_1 (AFM $_1$), 据计算约有 1% 的 AFB $_1$ 在牛奶中转化为该代谢物。用含黄曲霉毒素 B_1 的食物饲喂绵羊和老鼠, 也可在其肝、肾和尿中发现这一代谢物。在生物体内的 AFM $_1$ 约占总黄曲霉毒素代谢物量的 2%, 尽管黄曲霉毒素 B_1 和 M_1 的急性中毒剂量几乎完全相同, 但黄曲霉毒素 M_1 对小鼠的致癌活性只及 AFB $_1$ 的 1/10。

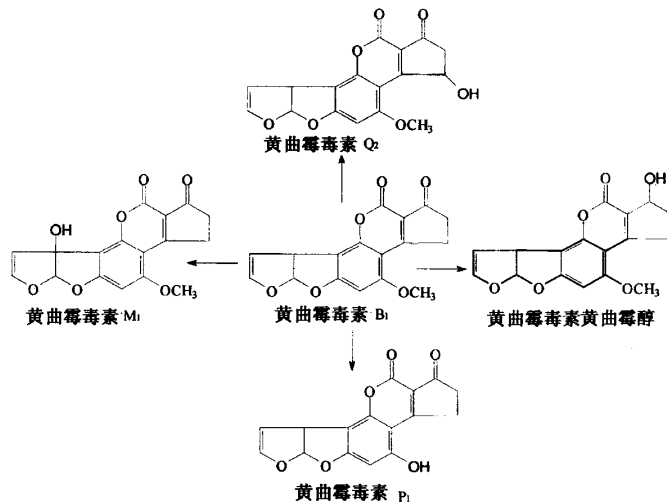


图 4-30 黄曲霉素的化学结构

黄曲霉醇 (Aflatoxical) 是黄曲霉毒素 B_1 在生物体内的还原产物, 其急性毒性是黄曲霉毒素 B_1 的 1/20 (用雏鸭生物测定)。Ames分析显示黄曲霉醇的致突变活性是黄曲霉毒素 B_1 的 1/15, 对鳟鱼的致癌活性约为黄曲霉毒素 B_1 的 1/2。由于黄曲霉醇在体内可完全氧化形成黄曲霉毒素 B_1 , 故其很可能是黄曲霉毒素 B_1 在体内的存储池 (Storage pool)。但在不同的生物实验中, 黄曲霉醇产生的速率与黄曲霉毒素中毒关系不大, 因而其作用尚不清楚。黄曲霉毒素 B_1 的其他两种代谢物是黄曲霉毒素 P_1 和黄曲霉毒素 Q_1 , 它们的急性毒性均低于黄曲霉毒素 B_1 , 其中, 黄曲霉毒素 Q_1 对鳟鱼无致癌作用。

黄曲霉毒素 B_1 在生物体内可代谢为不稳定的产物—黄曲霉毒素 B_1 -8, 9-环氧化物, 该物质也是黄曲霉毒素的最终致癌物, 但该代谢产物存在的证据尚不直接。代谢研究的结果表明, 在一定条件下 AFB_1 可形成黄曲霉毒素 B_1 -8, 9-二醇。另一种黄曲霉毒素 B_1 的衍生物可被分离出来, 即黄曲霉毒素 B_1 -8, 9-环氧化物结合核酸中鸟苷酸碱基的产物。

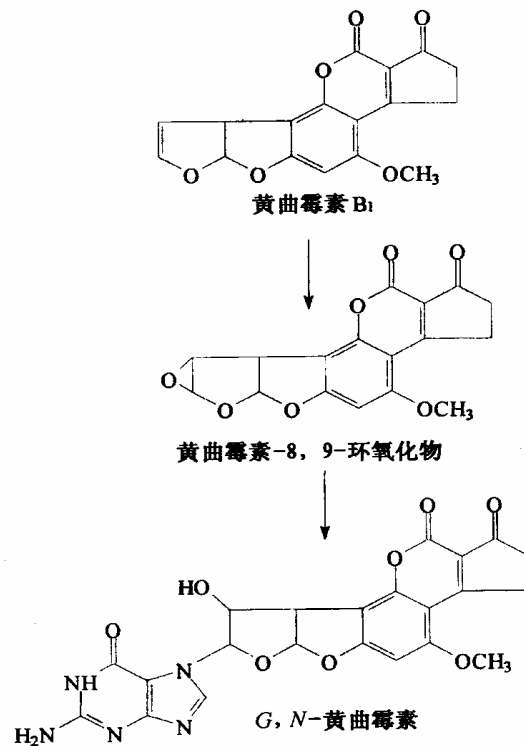


图 4-31 黄曲霉毒素的代谢

3. 黄曲霉毒素的毒性

(1) 急性毒性

黄曲霉毒素是一种毒性极强的化合物。黄曲霉毒素 B_1 的急性毒性如表 4-12 所示。雏鸭和初生的大鼠对黄曲霉毒素最为敏感, 随年龄增长敏感性逐渐降低。黄曲霉毒素 B_1 、 G_1 、 G_2 、 M_1 和 M_2 对雏鸭的经口 LD_{50} 分别为 $12 \mu g/只$ 、 $84.8 \mu g/只$ 、 $39.2 \mu g/只$ 、 $172.5 \mu g/只$ 、 16.6

$\mu\text{g}/\text{只}$ 和 $62\mu\text{g}/\text{只}$ 。人对黄曲霉毒素 B_1 也较敏感，日摄入黄曲霉毒素 B_1 2~6mg即可发生急性中毒甚至死亡。黄曲霉毒素的急性中毒症状主要表现为呕吐、厌食、发热、黄疸和腹水等肝炎症状。小鼠的急性中毒反应包括伴有水肿的肝损害、胆管增生和实质性细胞坏死，恒河猴的急性中毒反应为肝脏脂肪浸润和胆管增生，并伴有静脉纤维化。因此，黄曲霉毒素的急性毒性主要表现为肝毒性。

表 4-12 黄曲霉毒素单剂量的 LD_{50} 单位: mg/kg 体重

物种	年龄	LD_{50}	物种	年龄	LD_{50}
雏鸭	1d	0.24-0.3	猫	—	0.55
小鼠	1d	1.0	狗	—	0.62
小鼠	21d	5.5	恒河猴	—	2.2
地鼠	21d	10.2	人	成年	10.0

(2) 致突变性、致癌和致畸性

黄曲霉毒素在Ames实验和仓鼠细胞体外转化实验中均表现为强致突变性，它对大鼠和人均有明显的致畸作用。大鼠妊娠第15d静脉注射黄曲霉毒素 B_1 80mg/kg体重可导致其出现畸胎。

黄曲霉毒素是目前所知致癌性最强的化学物质。黄曲霉毒素不仅能诱导鱼类、禽类、各种实验动物、家畜和灵长类动物的实验肿瘤，而且其致癌强度也非常大，并诱导多种癌症。当饲料中的黄曲霉毒素 B_1 含量低于 $100\mu\text{g}/\text{kg}$ 时，26周即可使敏感生物如小鼠和鳟鱼出现肝癌，其致癌活性是奶油黄的900倍，诱导肝癌的能力比二甲基亚硝胺强75倍。黄曲霉毒素除可诱导肝癌外，还可诱导前胃癌、垂体腺癌等多种恶性肿瘤。但不同种属的黄曲霉毒素的慢性中毒效应有所不同。例如，用含 $2\text{mg}/\text{kg}$ 黄曲霉毒素 B_1 的饲料饲喂雄性Fisher小鼠可诱发高百分率的肿瘤，但对雄性白化病小鼠喂饲相同量的黄曲霉毒素 B_1 时却不能诱发肿瘤的发生。

黄曲霉毒素对人的致癌性虽然缺乏直接的证据，但大量的流行病学调查均证实，黄曲霉毒素的高水平摄入和人类肝癌的发病率密切相关。在有关主要地区，东南亚、中国南方进行的对比性研究中发现，原发性肝癌和食物中黄曲霉毒素含量的多少有关。例如我国广西扶绥县为肝癌高发区，县境内低、中和高发地区主粮中黄曲霉毒素 B_1 的平均含量分别为 $25.6\mu\text{g}/\text{kg}$ 、 $56.4\mu\text{g}/\text{kg}$ 和 $164.8\mu\text{g}/\text{kg}$ ，人年均摄入黄曲霉毒素分别为 0.638mg 、 1.197mg 和 6.016mg ，其各区每10万人的年均肝癌死亡率分别为14.1、30.7和131.4。此外，广西扶绥县和我国的另一个肝癌高发区—江苏启东市地处潮湿的三角洲地带，粮食易于霉变，流行病学调查发现这一地区玉米和花生所含的黄曲霉毒素 B_1 含量大多超过了诱发动物肿瘤所需要的剂量。

从流行病学资料分析来看，黄曲霉毒素是否就是人类的致癌因素，仍然是科学界长期争论的问题。不管黄曲霉毒素在人类患癌中充当怎样的角色，都应尽量减少人类继续接触这些物质的机会。在黄曲霉毒素高污染区，应大力改进农作物的干燥和贮存方法，这样能有效地防止真菌污染和黄曲霉毒素的产生，对降低肝癌的发病率也是非常重要的。

鉴于黄曲霉毒素具有极强的致癌性，世界各国都对食物中的黄曲霉毒素含量作出了严格的规定。FAO/WHO规定，玉米和花生制品的黄曲霉毒素（以 AFB_1 表示）最大允许含量为

15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ；美国FDA规定牛奶中黄曲霉毒素的最高限量为 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，其他大多数食物为 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，动物性原料中的黄曲霉毒素最大允许含量为 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，超标的污染食物和原料产品将被没收和销毁。我国食品中黄曲霉毒素的允许量如表 4-13 所示。

表 4-13 我国黄曲霉毒素的最大允许量 单位： $\mu\text{g}/\text{kg}$

食品种类	最大允许量
玉米、花生及其制品	20
大米和食用油脂（花生油除外）	10
其他粮食、豆类和发酵食品	5
酱油和醋	5
婴儿代乳品	0

4. 黄曲霉毒素的脱毒方法

除控制仓储粮食的含水量，防止其发霉外，还可采用其他方法降低污染食物中的黄曲霉毒素含量。黄曲霉和其他几种真菌在紫外光照射下可发出明亮的黄、绿色荧光，利用这个特征可将污染的花生和玉米和其他谷物分离开来；同时，紫外线照射也可使毒素的含量下降。对污染的谷物进行加热处理也常用于黄曲霉毒素的脱毒。虽然在干热处理时黄曲霉毒素非常稳定，但普通烘烤半小时后，花生中的黄曲霉毒素 B_1 也可减少 80%。一般而言，湿热处理比干热处理能更有效地降低黄曲霉毒素的含量。有机溶剂萃取的方法也有部分应用，但这种方法非常昂贵和耗时，毒素不能完全清除，同时也使食物中的营养素损失了。

许多化学品如过氧化氢、臭氧和氯气曾被用于降解食物中的黄曲霉毒素，这些物质容易同食物中的黄曲霉毒素反应，但同时也和维生素等营养物质反应。较为有效的化学去毒方法是使用氨水，可用于玉米和粗棉籽的脱毒。将严重污染黄曲霉毒素的棉籽（含黄曲霉毒素 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）和氨水混合，密封于大塑料袋中，保存于阳光下几周，可使其黄曲霉毒素含量降至 FDA 要求的低于 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的水平。脱毒后的食物原料可促进鳟鱼、母牛和其他动物的生长而没有明显的疾病反应。

(二) 其他曲霉和青霉毒素

1. 杂色曲霉毒素和赭曲霉毒素

杂色曲霉毒素(Sterigmatocystin)是一类结构类似的化合物，它主要由杂色曲霉(*Aspergillus versicolor*)和构巢曲霉(*A.nidulans*)等真菌产生。杂色曲霉主要污染玉米、花生、大米和小麦等谷物，但污染范围和程度不如黄曲霉毒素。不过在肝癌高发区居民所食用的食物中，杂色曲霉毒素污染较为严重；在食管癌的高发地区居民喜食的霉变食品中也较为普遍。杂色曲霉毒素的急性毒性不强，对小鼠的经口 LD_{50} 为 800 mg/kg 体重以上。杂色曲霉毒素的慢性毒性主要表现为肝和肾中毒，但该物质有较强的致癌性。以 0.15~2.25 $\text{mg}/\text{只}$ 的剂量饲喂大鼠 42 周，有 78%的大鼠发生原发性肝癌，且有明显的量效关系。该物质在Ames实验中也显示出强致突变性。

赭曲霉毒素(Ochratoxin)的产毒菌株有赭曲霉(*Aspergillus Ochratoxin*)和硫色曲霉(*A.sulphureus*)等。赭曲霉毒素的污染范围较广，几乎可污染玉米、小麦等所有的谷物，而且从样品检测来看，国内外均有污染。赭曲霉毒素的急性毒性较强，对雏鸭的经口 LD_{50} 仅为

0.5mg/kg体重，与黄曲霉素相当；对大鼠的经口LD₅₀为 20mg/kg体重。赭曲霉素的致死原因是肝、肾的坏死性病变。虽然已发现赭曲霉素具有致畸性，但到目前为止，未发现其具有致癌和致突变作用。在肝癌高发区的谷物中可分离出赭曲霉素，其与人类肝癌的关系尚待进一步研究。

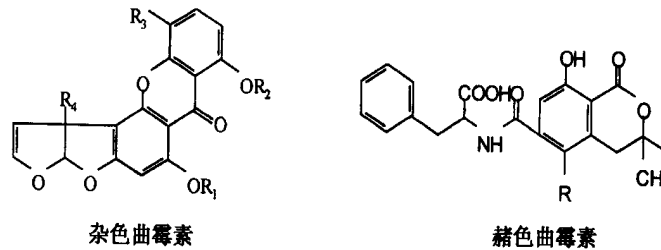


图 4-32 杂色曲霉素和赭曲霉素的化学结构

2. 岛青霉素和黄天精

稻谷在收获后如未及时脱粒干燥就堆放很容易引起发霉。发霉谷物脱粒后即形成“黄变米”或“沤黄米”，这主要是由于岛青霉（*Penicillium islandicum*）污染所致。黄变米在我国南方、日本和其他热带和亚热带地区比较普遍。小鼠每天口服 200g 受岛青霉污染的黄变米，大约一周可死于肝肥大；如果每天饲喂 0.05g 黄变米，持续两年可诱发肝癌。流行病学调查发现，肝癌发病率和居民过多食用霉变的大米有关。吃黄变米的人会引起中毒（肝坏死和肝昏迷）和肝硬化。岛青霉除产生岛青霉素（Silanditoxin）外，还可产生环氯素（Cyclochlorotin）、黄天精（Luteoskyrin）和红天精（Erythrokyrin）等多种霉菌毒素。

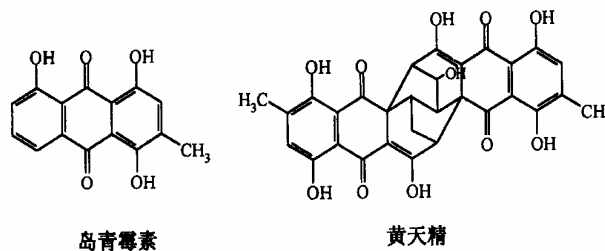


图 4-33 黄变米中的霉菌毒素

岛青霉素和黄天精均有较强的致癌活性，其中黄天精的结构和黄曲霉素相似，毒性和致癌活性也与黄曲霉素相当。小鼠口服 7mg/kg体重的黄天精数周可导致其肝坏死，长期低剂量摄入可导致肝癌。环氯素为含氯环结构的肽类，对小鼠经口LD₅₀为 6.55mg/kg体重，有很强的急性毒性。环氯素摄入后短时间内可引起小鼠肝的坏死性病变，小剂量长时间摄入可引起癌变。

3. 玉米赤霉烯酮

玉米赤霉烯酮（Zearalenone）又称 F-2 毒素，它首先从有赤霉病的玉米中分离得到。玉

米赤霉烯酮其产毒菌主要是镰刀菌属 (*Fusarium*) 的菌株, 如禾谷镰刀菌 (*F.graminearum*) 和三线镰刀菌 (*F.tricinctum*)。玉米赤霉烯酮主要污染玉米、小麦、大米、大麦、小米和燕麦等谷物, 其中玉米的阳性检出率为 45%, 最高含毒量可达到 2909mg/kg; 小麦的检出率为 20%, 含毒量为 0.364~11.05mg/kg。玉米赤霉烯酮的耐热性较强, 110℃下处理 1h 才被完全破坏。

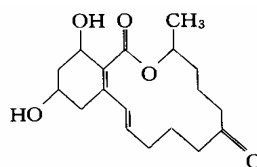


图 4-34 玉米赤霉烯酮的结构

玉米赤霉烯酮具有雌激素作用, 主要作用于生殖系统, 可使家畜、家禽和实验小鼠产生雌性激素亢进症。妊娠期的动物 (包括人) 食用含玉米赤霉烯酮的食物可引起流产、死胎和畸胎。食用含赤霉病麦面粉制作的各種面食也可引起中枢神经系统的中毒症状, 如恶心、发冷、头痛、神智抑郁和共济失调等。

(三) 麦角中毒和食物中毒性白细胞缺乏症

1. 麦角中毒

早在 17 世纪中叶, 人们就认识到食用含有麦角 (*Ergot*) 的谷物可引起中毒, 即麦角中毒 (*Ergotism*)。麦角是麦角菌 (*Claviceps purpurea*) 侵入谷壳内形成的黑色和轻微弯曲的菌核 (*Sclerotium*), 菌核是麦角菌的休眠体。在收获季节如碰到潮湿和温暖的天气, 谷物很容易受到麦角菌的侵染。人类的麦角中毒可分为两类, 即坏疽性麦角中毒和痉挛型麦角中毒。坏疽性麦角中毒的症状包括剧烈疼痛、肢端感染和肢体出现灼焦和发黑等坏疽症状, 严重时可出现断肢。痉挛型麦角中毒的症状是神经失调, 出现麻木、失明、瘫痪和痉挛等症状。

坏疽性麦角中毒的原因是麦角毒素具有强烈收缩动脉血管的作用, 从而导致肢体坏死。麦角毒素可无需通过神经递质, 直接作用于平滑肌而收缩动脉。麦角毒素的这一作用很早就被人认识和利用, 麦角毒素的成分目前经常用于处理怀孕和生产期出现的各种突发性事件。低剂量的麦角毒素常用于中止产后出血; 麦角毒素还可促进子宫收缩, 故具有催产的作用。目前, 人们对痉挛型麦角中毒的生理基础了解得甚少, 可能与中毒个体对麦角毒素的易感性及麦角真菌生物合成的变异性有关, 其机理需要更进一步的研究。

麦角毒素的活性成分主要是以麦角酸为基本结构的一系列生物碱衍生物, 如麦角胺 (*Ergotamine*)、麦角新碱 (*Ergonovine*) 和麦角毒碱 (*Ergotoxin*)。Stowell 在 1918 年第一次分离出了麦角胺。麦角胺与麦角中毒引起特征性坏疽症状有关, 大剂量的麦角胺引起严重的血管收缩并可导致肢体的干性坏疽。

麦角生物碱具有广泛的医疗作用。麦角胺酒石酸盐常用于处理几乎所有的偏头痛和血管性头痛。麦角新碱是子宫收缩有效的诱导剂, 也可引起特征性血管收缩。麦角新碱及其衍生

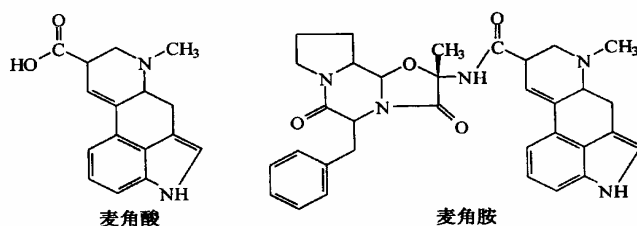


图 4-35 麦角酸和麦角胺的结构

物—甲基麦角新碱常用于妇产科中分娩的第三产程中，主要为了减低分娩后的出血。麦角毒碱和麦角胺一样，具有收缩平滑肌和阻断去甲肾上腺素和肾上腺素的作用，其氢化衍生物常用于处理末梢血管和脑血管障碍及原发性高血压。此外，麦角酸酰胺衍生物即 LDS，是人体的高效致幻剂。

2. 食物中毒性白细胞缺乏症

食物中毒性白细胞缺乏症 (Alimentary toxic aleukia, ATA) 又称败血病疼痛 (Septic angina)，是一种由霉菌中引起的严重疾病。这种疾病主要是因食用了被镰刀菌属的三线镰刀菌 (*F. tricinctum*) 和拟枝孢镰刀菌 (*F. sporotrichioides*) 污染的谷物所引起，与该霉菌产生的 T-2 毒素有关。该病在 1913 年和 1932 年有过两次爆发性流行。该病的爆发性流行通常是突发的，死亡率往往高于 50%。人患病的症状包括发热、出疹，鼻咽和牙龈出血坏死性疼痛 (Necrotic angina) 等，持续性中毒可使血液中的白细胞和粒细胞数减少、凝血时间延长、内脏器官出血和骨髓造血组织坏死。

俄罗斯科学家对该病有详细的研究，并列出了这种疾病的 4 个病程。第一阶段的症状在食用有毒食物后很快就表现出来，包括口、喉、食管和胃火烧一样的感觉，接着可能因胃肠粘膜感染而出现呕吐、腹泻和腹痛；在此阶段也感觉到头痛、麻木、发热和心动过速。这些症状能持续 3~9d，然后消退，但这也示着第二阶段的发生。在第二阶段病人可能感觉稍好，有正常活动能力，但在这一阶段，血细胞形成系统受到破坏，淋巴细胞继续减少并伴有贫血，肌体对细菌感染的抵抗力下降，身体虚弱、头痛和血压下降。这种症状可持续几周或几个月。此时如停止食用有毒食物并住院治疗，则恢复机会非常大，但如果继续食用有毒食物则可导致第三阶段的发生。在第三阶段，人体出现皮肤、口腔、舌、粘膜以及胃肠的出血症状，食管等组织发生坏死性损伤，造成咽喉水肿和呼吸困难，许多病人因此窒息而死。如果病人在第三阶段能继续存活，通过输血和提供抗生素，那么恢复期即第四阶段将开始。一般而言，造血系统的完全恢复需要几个月。

目前，ATA 的病因仍不完全清楚。早期的研究者发现此疾病是由于食用了弃在田里过冬后的谷类引起的。检验 ATA 流行期过冬谷类的真菌菌落显示其富含镰刀菌属 (*Fusarium*) 真菌，包括三线孢镰刀菌、拟支孢镰刀菌和梨孢镰刀菌 (*F. poae*)。这类真菌本来是很常见的真菌，但其在特殊的条件（如在接近 0℃ 的生长温度）下具有产生毒性物质和增加毒性物质数量的能力。将真菌提取物涂抹在兔子的皮肤上进行鉴定，分离出大量的毒性化合物，其中与 ATA 的爆发性流行有关的化合物主要是三线镰刀毒素 (Trichothecins) 和 T-2 毒素。将 T-2 毒素制成明胶胶囊喂饲小鼠，可产生具有 ATA 特征的所有中毒症状，从镰刀菌提取物中支队 T-2 毒素，结果此提取物的毒性完全消失，说明 T-2 毒素是 ATA 的可能致病因子。

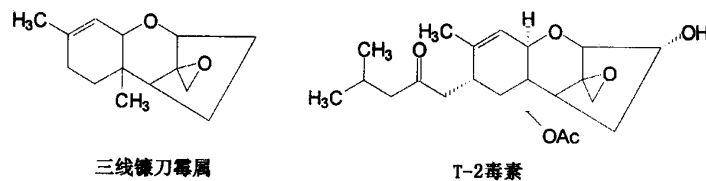


图 4-36 镰刀菌属 (*Fusarium*) 毒素 的结构

T-2 毒素主要污染玉米、大麦、小麦、燕麦和饲料等，多数国家都有不同程度的污染，其中以欧美各国的谷物和饲料污染较为严重。T-2 毒素对雏鸡和新生小鼠的LD₅₀分别为 1.75mg/kg体重和 10.5mg/kg体重。T-2 毒素具有致畸性和致突变性，在Ames实验中显示为诱变阳性，但致癌活性较弱，用含T-2 毒素 1~4mg/kg的饲料饲喂大鼠约 27 个月，可观察到垂体、胰腺和十二指肠腺癌，但用低剂量饲喂小鼠和鳟鱼约一年不能诱导出肝癌。

研究表明，不同物种的生物对 T-2 毒素有不同的反应。用 0.2mg/kg 体重的 t-2 毒素经口喂饲猪和小鼠超过 78d，并未诱导出临床上的出血症状。许多物种可能对食物中-2 毒素的易感效力有耐受性，或者在实际发生的霉菌毒素中毒中，其他毒素可能较 T-2 毒素更为重要。另外，饮食和其他因素（包括不同的霉菌毒菌）也可能改变了 T-2 毒素的毒性。

二、食品中的工业污染毒素

随着我国社会工业化步伐的加快，环境污染也随之日趋严重，各种工业废水、废气和废料对大气、土壤和水源的污染日渐加剧，各种供食用的植物和动物在生长过程中以及食品在加工、储运、销售等各个环节也可能受到工业“三废”的污染，使进入食品中的各种有毒及致畸致癌物质大量增加，从而严重危害消费者的身体健康。对全球的大气、土壤和水源造成污染的工业污染物主要是多环芳烃（PAHs）多氯联苯（PCBs）和二噁英等，这些物质在人类周围环境中的聚集和循环具有全球性的意义。其他如铅、汞、镉等重金属也是比较主要的工业污染物。

（一）多环芳烃

多环芳烃（Polycyclic Aromatic Hydrocarbons PAHs）是煤、石油、木材、烟草、有机高分子化合物等有机物不完全燃烧时产生的挥发性碳氢化合物，是重要的环境和食品污染物。迄今已发现有 200 多种 PAHs，其中有相当部分具有致癌性，如苯并[α]芘、苯并[α]蒽等。PAHs 广泛分布于环境中，可以在我们生活的每一个角落发现，任何有有机物加工、废弃、燃烧或使用的地方都有可能产生多环芳烃，例如炼油厂、炼焦厂、橡胶厂和火电厂等任何一家排放烟尘的工厂，各种机动车辆排放的尾气中，煤气及其他取暖设施甚至居民的炊烟中等。据美国对八个洲大气成分的分析显示工业区大气中的多环芳烃比农业区高 10 多倍。多环芳烃污染物已成为环境污染中极重要的物质。

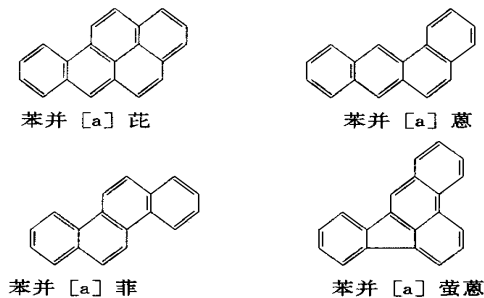


图 4-37 部分多环芳烃的结构

1. 多环芳烃的分布

人类在工农业生产、交通运输和日常生活中大量使用的煤炭、石油、汽油、木柴等燃料，可产生多环芳烃的污染。每公斤燃料燃烧所排出的苯并[α]芘量分别约为：煤炭 67~137mg，

木柴 61~125mg, 原油 40~68mg, 汽油 12~50.4。因此, 人类的外环境如大气、土壤和水中都不同程度地含有苯并[α]芘等多环芳烃。多环芳烃在大气的污染为其直接进入食品—落在蔬菜、水果、谷物和露天存放的粮食表面创造了条件。食用植物也可以从受多环芳烃污染的土壤及灌溉水中聚集这类物质, 多环芳烃污染水体, 可以使之通过海藻、甲壳类动物、软体动物和鱼组成的食物链向人体转移, 最终都有可能聚集在人体中。

前苏联科学家的研究表明, 在城市及大型工厂附近生长的谷物、水果和蔬菜中的苯并[α]芘含量明显高于农村和偏远山区谷物和蔬菜中所含的量, 用这一地区的谷物制成的植物油和用这一地区谷物喂养的食用动物的肉及奶制品中都有明显的高的苯并[α]芘含量。不过, 即使在远离工业中心地区的土壤中, PAHs 的水平也可能很高, 在远离人群居住的一些地方发现土壤中的 PAHs 含量可达到 100~200 μg/kg, 主要是腐烂的蔬菜残留造成的。有机物质在土壤微生物的作用下也可形成多环芳烃。我国一些地区的农民在沥青路面上晾晒粮食, 可造成多环芳烃对食物的直接污染。另外, 甲壳类动物由于降解多环芳烃的能力较差, 因而往往在体内积聚有相当多的苯并[α]芘。多环芳烃作为环境污染物在食物中的作用不可被高估, 食品在熏制和烘烤等加工过程中往往产生大量的多环芳烃, 对人体的健康更具危害性。

2. 多环芳烃的毒性和致癌性

多环芳烃的致癌性已被人们研究了 200 多年。早在 1775 年, 英国医生波特就确认烟囱清洁工阴囊癌的高发病率与他们频繁接触烟灰(煤焦油)有关。然而直到 1932 年, 最重要的多环芳烃—苯并[α]芘才从煤矿焦油和矿物油中被分离出来, 并在实验动物中发现有高度致癌性。多环芳烃的种类很多, 其致癌活性各有差异。

苯并[α]芘是一种较强的致癌物, 主要导致上皮组织产生肿瘤, 如皮肤癌、肺癌、胃癌和消化道癌。用含 25 μg/kg 苯并[α]芘的饲料饲喂小鼠 140d, 除使小鼠产生胃癌外还可诱导其白血球增多和产生肺腺瘤。每周三次摄入 100mg 的苯并[α]芘, 有超过 60% 的大鼠发生皮肤肿瘤; 当剂量降为 3mg 时, 大鼠皮肤肿瘤的发生率下降到约 20%; 当剂量恢复到 10mg 后, 皮肤肿瘤的发生率又可急剧上升至近 100%。因此, 大鼠皮肤肿瘤与苯并[α]芘有明显的量效关系。1973 年, 沙巴特等人的研究表明, 苯并[α]芘除诱导胃癌和皮肤癌外, 还可引起食管癌、上呼吸道癌和白血病, 并可通过母体使胎儿致畸。

随食物摄入人体内的苯并[α]芘大部分可被人体吸收, 经过消化道吸收后, 经过血液很快遍布人体, 人体乳腺和脂肪组织可蓄积苯并[α]芘。人体吸收的苯并[α]芘一部分与蛋白质结合, 另一部分则参与代谢分解。与蛋白质结合的苯并[α]芘可与亲电子的细胞受体结合, 使控制细胞生长的酶发生变异, 使细胞失去控制生长的能力而发生癌变。参与代谢分解的苯并[α]芘在肝组织氧化酶系中的芳烃羟化酶(Aryl hydrocarbon hydroxylase, AHH)介导下生成其活化产物—7, 8-苯并[α]芘环氧化物, 该物质可在葡萄糖醛酸和谷胱甘肽结合, 或在环氧化物水化酶催化下生成二羟二醇衍生物随尿排出。但苯并[α]芘二羟二醇衍生物经细胞色素 P₄₅₀ 进一步氧化可产生最终的致癌物—苯并[α]芘二醇环氧化物(Benzo[α] pyrene diolepoxide)。该物质不可被转化且具有极强的致突变性, 可以直接和细胞中不同成分(包括 DNA)反应, 形成基因突变, 从而导致癌的发生。

鉴于种种原因, FAO/WHO 对食品中的 PAHs 允许含量未作出规定。有人估计, 成年人每年从食物中摄取的 PAHs 总量为 1~2mg, 如果累积摄入 PAHs 超过 80mg 即可能诱发癌症, 因此建议每人每天的摄入总量不可超过 10 μg。

(二) 多氯联苯

多氯联苯 (Polychlorinated biphenyl, PCBs) 是一大类含不等量氯的联苯化合物, 种类有 210 种之多。PCBs 具有极强的耐酸、碱、高温、氧化、光解性和良好的绝缘性, 广泛用作液压油、绝缘油、传热油和润滑油, 并广泛应用于成形剂、涂料、油墨、绝缘材料、阻燃材料、墨水、无碳复印纸和杀虫剂的制造。

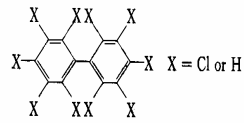


图 4-38 多氯联苯的结构

多氯联苯 (PCBs) 对环境的影响直到 20 世纪 60 年代才受到注意。由于公众对氯代烃杀虫剂如 DDT 污染的强烈关注, 同 DDT 化学结构相近的 PCBs 也引起了人们的注意, 通过调查人们才认识到 PCBs 对环境和食物的污染实际上比 DDT 还要严重。多氯联苯在使用过程中通过泄漏、流失、废弃、蒸发、燃烧、堆放、掩埋及废水处理进入外环境, 从而对水源、大气和土壤造成污染。目前全世界年产 PCBs 超过 100 万吨, 在美国每年有 400 吨以上的 PCBs 以废弃的润滑油、液压油和热交换液的形式排入江河, 使河床沉积物中的 PCBs 含量达到 13mg/kg, 而日本近海的 PCBs 蓄积多氯联苯的残留总量在 25~30 万吨左右。由于这种化合物具有极强的稳定性, 很难在自然界降解, 因而通过食物链发生生物富集, 从而造成严重的残留问题。PCBs 的污染具有全球性效应, 在北极熊、北极海豹和南极的海鸟蛋中也可检出 PCBs, 且含量高于 DDT。

1. 多氯联苯的分布

PCBs 主要通过对水体的大面积污染, 通过食物链的生物富集作用污染水生生物, 因而这类物质最容易集中在海洋鱼类和贝类食品中。以美国和加拿大交界的大湖地区为例, 受污染的湖水中的 PCBs 含量为 0.001mg/L, 而湖中鱼的该物质含量达到 10~24mg/kg, 捕食湖鱼的海鸥脂肪中该物质的含量高达 100mg/kg, 海鸥蛋中 PCBs 的含量为 40~60mg/kg。此外, 水生生物不同部位中的 PCBs 含量也有表现差异, 例如, 海洋鱼类可食部分 (肌肉) 的 PCBs 含量一般为 1~10mg/kg, 但鱼肝中的 PCBs 含量可高达 1000~6000mg/kg。

非鱼类食物中 PCBs 的含量一般不超过 15 μg/kg, 但有些食物油的 PCBs 含量可达 150 μg/kg。这是因为在食用油精炼过程中, 作为传热介质的传热油和食品加工机械的润滑油由于密封不严而渗入食品, 从而导致 PCBs 污染。1978 年, 在日本九州发生的米糠油精炼中加热管道的 PCBs 渗漏所致, 在该次事件中有 14000 人中毒, 124 人死亡。经测定, 污染的米糠油中的 PCBs 含量超过 2400mg/kg。另外, 食品储罐的密封胶和食品包装箱的废纸板中的 PCBs 含量也很高, 可污染食品。

2. 多氯联苯的吸收和代谢

美国曾广泛调查人体脂肪组织、血液和人乳中的 PCBs 含量。测定结果显示, 人体的 PCBs 水平为 0.1~0.3mg/kg 体重, 主要来源于食用的被此物质污染鱼类。人体的 PCBs 含量和污染地区的 PCBs 水平显著相关。食物中的 PCBs 主要由胃肠道吸收, 其吸收和代谢的特点为稳定性和脂溶性, 在胃肠中不被破坏, 吸收率可超过 90%。吸收的 PCBs 主要贮存在人体的脂肪组织中, 另一部分贮存在皮肤、肾上腺和主动脉中, 血中的浓度最低。动物实验显示 PCBs 在雄鼠体内的生物半衰期为 8 周, 雌性鼠为 12 周, 在血液中的浓度下降最快而在脂肪组织中下降最慢。

PCBs 含氯量的多少对其代谢和转化有很大影响。含有少量氯的联二苯衍生物的代谢和

排泄速度比含有高浓度氯的联二苯衍生物快很多。PCBs 的代谢途径主要通过脱氯转化为相应的酚，主要的排出途径是通过粪便，少量 (<10%) 通过尿排出。胆汁排出也是一个重要的途径。PCBs 通过人奶排出的量相对较少。但乳牛对 PCBs 的主要排泄途径是通过牛奶，因此，经母牛喂饲污染了 PCBs 的饲料将会产生污染的牛奶。

3. 多氯联苯的毒性

(1) 急性和慢性毒性

PCBs 的毒性强弱与动物种类有很大关系。PCBs 对大鼠的急性毒性不强，它对大鼠的经口 LD₅₀ 为 4000mg/kg 体重。狗的 PCBs 中毒症状包括体重下降、水肿、呼吸急促、心包积液、肝脏增大和内脏出血，猪和羊对 PCBs 的敏感性低于狗，而绵羊对食物中的 PCBs 无任何反应。当 PCBs 含量为 250~400mg/kg 体重时，成年恒河猴可产生急性中毒反应，包括胃粘膜肥大、增生，广泛的脱发、水肿和痔疮，中断 PCBs 给予后 8 个月，症状可缓慢消失。

PCBs 对某些动物具有较强的致畸性和生殖毒性，它对胎儿的存活率、畸胎率、胎儿肝胆管和外形发育均有影响。以 25mg/kg 体重 PCBs 喂饲兔子 21d 可引起 25% 的兔子出现流产。对每只怀孕大鼠每天经口饲以 0、0.1mg/kg 体重、1mg/kg 体重、2mg/kg 体重、4mg/kg 体重、6mg/kg 体重、8mg/kg 体重和 16mg/kg 体重的 PCBs，其畸胎率分别为 0.9%、3.6%、4.3%、11.7%、36.9%、65.5% 和 60.6%，因此可见，PCBs 的口饲量与大鼠的畸胎率之间有明显的量效关系。雌鼠长期喂饲含 PCBs 的饲料可引起其血液中激素水平下降，并出现生殖功能降低。对雌性恒河猴给予相对低剂量的 PCBs (2.5~5.0mg/kg 体重) 也可诱发妊娠问题，即使成功妊娠，幼猴的体重也相对较轻，分析显示幼猴脂肪组织的 PCBs 含量接近 25mg/kg。

PCBs 对人类急性毒性的记录主要来自 1978 年在日本发生的米糠油中毒事件。人的中毒症状包括：皮肤和指甲色素沉着、眼流泪、全身肿胀、虚弱、恶心、腹泻和体重减轻。摄入大量 PCBs 会使儿童生长停滞，孕妇摄入大量 PCBs 会使胎儿的生长停滞。

(2) 致癌性

PCBs 在动物实验中显示为致癌物，主要导致肝癌和胃肠肿瘤，研究表明，184 只雌性小鼠长时间摄入 100mg/kg 体重的 PCBs，结果有 26 只出现肝肿瘤，146 只发生肝脏的癌前病变；而在对照组，78 只中只有 1 只出现肝肿瘤。对日本米糠油中毒者进行长达九年的调查显示，PCBs 对人有致癌性。

表 4-14 食品中 PCBs 的最大容许量

单位：mg/kg

食 物	WHO	FDA	日 本	中 国
鱼类等水产品	2.0	2.0	3.0	<3.0
牛奶等乳制品	--	1.5	0.1~1.0	
家禽 (脂肪)	0.5	3.0	--	<1.0
蛋 类	0.2	0.3	0.2	--
肉 类	0.5	0.5	0.5	0.5
饲 料	--	0.5	0.5	--
婴儿奶粉	0.1	0.1	0.1	0.1

虽然许多研究仍然证明 PCBs 有致癌效果，并且确定人对此敏感，但 PCBs 仍只表现为是相对较弱的致癌物。在美国的环境中广泛存在 PCBs 污染，有的地方甚至污染非常严重，

但美国的肝癌病人仍相对少见。可见 PCBs 在人类致癌物中只充当一个相当微小的直接角色。这些物质在其他有效的环境致癌活性的敏感度不高，故世界各国食品中 PCBs 的容许含量一般较高（见表 4-14）。日本建议人的 PCBs 的容许摄入量（ADI）为 $7 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重 $\cdot \text{d}$ ，美国暂定为 $150\sim 300 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。

（三）二噁英

二噁英(dioxin)是在有机氯化物(如农药等)的合成过程中作为微量不纯物而生成的非商业性目的的副产品。随着现代化学工业的发展，有机氯化物的使用在全球范围内大大增加，这些物质被混入废弃物中，随废弃物燃烧时产生了二噁英。因此，含氯固体垃圾的焚烧处理是城市二噁英污染的主要来源。其生成机制主要是有机物分解后所产生的氯酚、氯苯等小分子在高温下的缩合作用。此外，也可在燃烧灰烬的表面触媒作用下，由碳骨结构与氯合成(denovo 合成)。其他来源有造纸工业的漂白过程、金属精炼等，随三废物质排放到环境中。因其毒性极高，世界卫生组织规定人体暂定每日允许摄入量为 $1\sim 4\text{pg}/\text{kgBW}$ ，由于公众对环境污染问题的广泛关注，对其研究已成为当今环境研究领域的前沿课题。

1. 结构与术语

二噁英从化学术语上是不准确的，实际上它指一类氯代含氧三环芳烃类化合物。属于含氧三环芳烃类化合物二苯并-对-二噁英(dibenzo-p-dioxin)和二苯并呋喃(dibenzo furan)，这类化合物环上的氢可以被氯取代，如 2,3,7,8-四氯代二苯并-对-二噁英(2,3,7,8-TCDD 或 TCDD)。因此，确切的术语应为多氯代二苯并-对-二噁英(PCDDs)和氯代二苯并呋喃(PCDFs)。

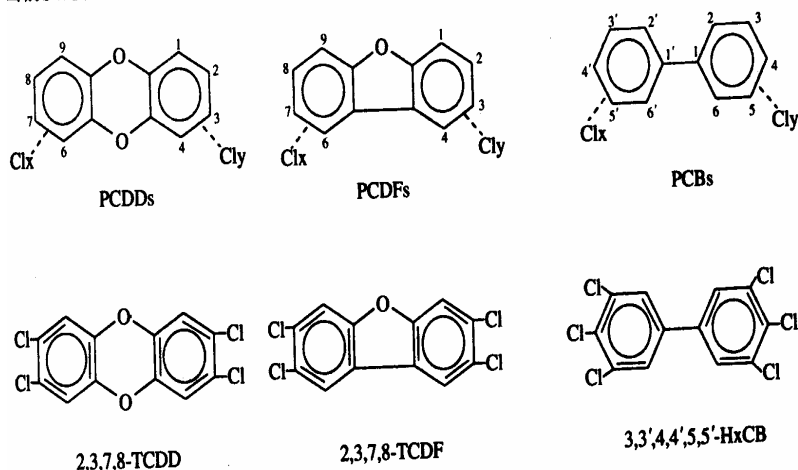


图 4-39 部分二噁英及其类似物的结构

氯取代的数量和位置决定了其同系物异构体的数量，如 PCDDs 有 75 个异构体，而 PCDFs 有 135 个异构体，后者异构体的数量更多是由于呋喃这一不对称结构所致。有时，文献中将具有二噁英活性的更广泛的卤代芳烃化合物统称为二噁英及其类似物(dioxin-like compounds)，这还包括多氯联苯(PCBs)、氯代二苯醚和氯代萘等。除了氯代化合物外，溴代(PBDD/Fs 和 PBBs)及其他混合卤代化合物也包括在内。20 多年来，世界各国学者对二噁英

特别是其中毒性最强的 2,3,7,8-TCDD 进行了大量的研究工作, 积累了大量的数据。下面以试验结果最丰富的 2,3,7,8 -TCDD 的资料为中心, 全面介绍二噁英类环境污染物的来源与毒性等。

2. 化学特性

这类氯化化合物的化学特性相似, 均为固体, 沸点与熔点较高, 具有亲脂性而不溶于水。PCDD/Fs 在环境中具有以下 4 个共同特征:

(1) 热稳定性: PCDD/Fs 极其稳定, 加热到 800°C 才降解, 然而要大量破坏时温度需要超过 1000°C。

(2) 低挥发性: 这些化合物的蒸汽压极低, 因而除了气溶胶颗粒吸附外在大气中分布较少, 而在地面可以持续存在。

(3) 脂溶性: 极具亲脂性, 辛烷/水的分配系数的对数值极高(log Kow 在 6 左右)。因而在食物链中, PCDD/Fs 可以通过脂质发生转移和生物富积。

(4) 环境中稳定性高: 尽管紫外线可以很快破坏 PCDD/Fs, 但在大气中由于主要吸附于气溶胶颗粒而可以抵抗紫外线。一旦进入土壤, 对理化因素和生物降解都具有抵抗作用, 平均半衰期约为 9 年, 因而可在环境中持续存在。

3. 食品污染

一般人群对二噁英的接触具有不同的途径, 包括直接通过吸入空气与摄入空气中的颗粒、污染的土壤及皮肤的吸收接触、食物消费等。人体接触的二噁英 90% 以上是通过膳食接触的, 而动物性食品是其主要来源。PCDD/Fs 对食物的污染主要是由农田里各种沉积物引起的, 废弃的溢出物、淤泥的不恰当使用, 随意放牧, 奶牛、鸡和鱼食用污染饲料, 食品加工, 以及氯漂白包装材料的迁移。由于食物链的浓缩作用, 在鱼类、贝类、肉类、蛋类和乳制品中可达到较高的浓度。由于二噁英是脂溶性物质, 在蔬菜类等农产品中含量甚少。因此环境中的二噁英主要通过污染的动物性食品进入人体内。

PCDD/Fs 的食品来源有以下途径: 食物链的生物富集, 由于 PCDD/Fs 的脂溶性及其在环境中的稳定性极高, 由含氯化学品生产与使用、固体垃圾的焚烧、造纸时的漂白过程等造成的环境污染, 大多在水体中通过水生植物、浮游动植物—>食草鱼—>食鱼鱼类及鹅、鸭等家禽这一食物链过程, 在鱼体和家禽及其蛋中富积; 同时, 由于环境大气的流动, 在飘尘中的 PCDD/Fs 沉降于地面植物上, 污染蔬菜、粮食与饲料, 动物食用污染的饲料也造成 PCDD/Fs 的蓄积, Furst 提示空气—>草料—>母牛途径较土壤—>草料—>母牛途径更加重要。不同 PCDD/Fs 在草料与牛奶中转移差别较大, 以 2,3,7,8-TCDD/Fs 为高, 这与其在体内存储与排除有关。因此, 鱼、家禽及其蛋类、肉类等成为主要污染的食品; 纸包装材料的迁移伴随着工业化进程, 食品包装材料发生改变。许多软饮料及奶制品采用纸包装。由于纸张在氯漂白过程中产生 PCDD/Fs, 作为包装材料可以发生迁移造成食品污染; 意外事故, 众所周知的米糠油事件就是使用 PCBs 作为加热介质生产米糠油, 由于意外事故引起食物污染。如相继发生在日本和台湾的米糠油事件就是 PCBs 及其杂质 PCDD/Fs 的污染造成的食物中毒。

4. 二噁英的体内动态

(1) 吸收 二噁英的主要吸收途径有消化道、皮肤和肺, 其吸收的程度与化合物的种类、吸收途径及投入媒体有很大的关系。有关 2,3,7,8-TCDD 的经口投与试验表明, 溶解于植物

油中的 2,3,7,8-TCDD 的吸收率约为 90%，与食物混合时的吸收率为 50%~60%。消化道的吸收无明显的动物种属差异。皮肤的吸收率仅为 1%，且大部分停留于皮肤的角质层。附着在空气中粒子上的二噁英约有 25%被肺吸收。吸入后没有到达肺的以及被肺排出的二噁英，大部分经过吞咽移行到消化道内，被进一步吸收。因此，除了爆炸事故等意外情况外，日常生活中二噁英的总摄取量的 90%来自于食物。

(2) 分布 二噁英试验动物经口投与时，主要分布于血液、肝脏、肌肉、皮肤、脂肪，特别是在肝脏和脂肪组织等脂质丰富的器官。2,3,7,8-TCDD 在肝脏与脂肪的分布比例有一定的种属差异，人主要蓄积于脂肪，试验动物除豚鼠外主要蓄积于肝脏。其他同类化合物的分布无明显的种属差异。血清中 2,3,7,8-TCDD 的浓度与脂肪组织中的 2,3,7,8-TCDD 的浓度有良好的相关性。

(3) 代谢与排泄 一般来说，二噁英比较难以代谢，且有显著的种属差异。在某些实验动物可将其部分代谢成极性产物，并与葡萄糖醛酸内酯结合，经胆汁或尿排泄。代谢物的毒性较原形物降低。二噁英主要经粪便排泄，其速度有显著的种属差异。在人体内的半衰期长达 1~10 年，因此，人体内的二噁英蓄积量与年龄呈正相关。而在啮齿类动物的半衰期则相对较短，灵长类的半衰期是啮齿类的 10~40 倍。此外，当投与量为 1ng/kg 时，二噁英还可诱导大鼠肝脏细胞色素 P 450 酶系(CYP1A1)，投与量为 15ng/kg 时也可观察到小鼠同样的影响，该作用被认为是机体的一种适应性反应。

(4) 母子间的移行 二噁英可通过胎盘移行到胎儿体内，但胎儿体内的浓度一般不会高于母亲。还可分泌于乳汁中，借助于乳汁移行到婴儿体内。

5. 二噁英的毒性

一般毒性：急性毒性：2,3,7,8-TCDD 的半数致死量(LD₅₀)有着显著的种属差异。毒性为迟发型反应，通常在暴露数周后死亡。最敏感的豚鼠(雄)的半数致死量(LD₅₀)为 600ng/kg，敏感性最低的仓鼠(雄)的 LD₅₀则高达 5051000ng/kg，相差 8000 倍以上。毒性的出现有性别差异，雌性的敏感性有大于雄性的倾向。出现毒性反应的脏器主要有肝脏、胸腺、性腺、甲状腺、肾上腺等。人以外的灵长类动物的最显著的毒性反应为皮肤的病变，与发生于人的氯痤疮非常相似。慢性毒性：大白鼠终生经口投与 2,3,7,8-TCDD 时未观察到有害作用剂量 (NOAEL) 为 1ng/kg.d，观察到的毒性反应有体重减少，肝功能损害等。瑞士小白鼠 1 年间经口投与 2,3,7,8-TCDD 时的最低观察到有害作用剂量 (LOAEL) 为 1ng/kg.d，观察到的毒性有皮肤淀粉样变性、皮肤炎。

遗传毒性：有关 2,3,7,8-TCDD 的沙门氏菌回复突变实验、体外哺乳类细胞培养实验及各种在体实验均为阴性，也无 DNA 损伤或与 DNA 结合的证据，不直接导致体细胞的变异，表明 2,3,7,8-TCDD 可能无遗传毒性。

致癌性：有关 2,3,7,8-TCDD 及其类似物的致癌性在大白鼠和小白鼠进行了众多的经口长期投与实验，证明该类化合物致癌作用的主要标的脏器有肝脏、甲状腺、和肺，此外还有皮肤和软组织，且存在着种系和性别差异。在大鼠，100ng/kg.d 连续投与 2 年可导致肝细胞癌、硬腭及鼻甲和肺的扁平上皮癌的有意增加。在小鼠，71ng/kg.d 连续投与 2 年可导致肝细胞癌、甲状腺腺泡细胞腺瘤的增加。这些肿瘤发生率的增加均发生在投与量小于最大耐量时。大白鼠和小白鼠的肝脏、肺和皮肤的两阶段致癌模型实验表明，2,3,7,8-TCDD 不损伤细胞基因(即无遗传毒性作用)，它不是直接的引发剂(initiator)，而是强烈的促进剂(promoter)。

因此, 它的致癌毒性的发生有一定的阈值。世界卫生组织(W H O)国际癌症研究所(IARC)将二噁英定为 2 B 类, 即对人类可能是致癌物。

生殖毒性: 在妊娠和哺乳期投与二噁英时, 其对胎儿及子代的生殖毒性大于对母体的毒性。主要毒性作用如下。致畸作用: 在小鼠的胚胎器官形成期经口连续投与 2,3,7,8-TCDD, 暴露量为 1000ng/kg. d 以上时, 可导致腭裂、肾盂积水的增加, 未观察到有害作用剂量为 100ng/kg. d。大鼠高用量连续经口投与 2,3,7,8-TCDD 时, 在母体毒性量时即可引起胎儿死亡、低体重等胎儿毒性, 并导致肾形成异常的频度增加, 未观察到有害作用剂量为 125ng/kg. d。对生殖的影响: 大鼠的 3 代繁殖实验表明, 2,3,7,8-TCDD 连续经口投与时, 有着受孕率低、同腹胎儿数的减少、生后存活率的低下等生殖毒性作用, 且对子代的毒性强于对母代的毒性, 未观察到有害作用剂量为 1 ng/kg. d。对子代生殖系统的影响: 在妊娠及哺乳期暴露于较低水平的 2,3,7,8-TCDD 即可导致子代的生殖器的形态与机能的异常。如 Mably 等发现给妊娠 15 d 的大鼠一次性投与含有 64 ng/kg 二噁英的饲料(极低的暴露水平), 可导致子鼠睾丸生精细胞的减少、附睾尾部精子数的减少、附睾重量的降低等。

免疫毒性: 2,3,7,8-TCDD 的免疫毒性表现为胸腺萎缩、体液免疫及细胞免疫的抑制、抗病毒能力的降低、抗体产生能力的抑制等。小鼠对病毒感染的抵抗力的降低是 2,3,7,8-TCDD 在啮齿类的免疫毒性的最敏感的指标, 单次经口投与时未观察到有害作用剂量为 5ng/kg。给灵长类动物投与 0.3ng/kg 及 10ng/kg 时, 可引起血中淋巴细胞的水平的改变。大鼠妊娠母鼠投与时, 可引起子鼠迟发型变态反应的抑制和抗体产生能力的抑制, 这些反应均在单回投与量达 100ng/kg 时出现, 有着明确的用量依存性。

6. 人类的二噁英暴露及毒性 人所受到的二噁英的暴露可分为普通暴露、职业暴露与事故暴露。有关二噁英对健康影响的流行病学调查资料, 来源于职业暴露者与事故暴露者。(1)普通暴露: 日常生活中所受到的暴露 90%以上来源于饮食, 特别是肉类、乳制品等动物性食品的摄取。在婴儿主要来源于母乳。据发达国家的调查, 成人二噁英的 1 日摄取量约为 1~3pg TEQ/kg.d (TEQ toxic equivalencies 毒性当量)。婴儿所摄取的二噁英类的量如按单位体重计算则远远大于成人, 约为 60 pg TEQ/kg.d。普通饮食暴露情况下未见对健康有影响的报道。鉴于母乳对婴儿的身体与精神发育的有益影响, W H O 在积极采取措施降低母乳中二噁英类的浓度的同时, 仍继续提倡母乳喂养。(2)职业暴露与事故暴露: 职业暴露与事故暴露的集团通常受到较高水平的暴露。职业暴露的典型事例是农药 2,4,5-三氯苯氧基醋酸(2,4,5-Trichlorophenoxyacetic acid, 2,4,5-T)的制造业者与散布者所受到的较高浓度的 2,3,7,8-TCDD 的暴露。事故暴露的事例有, 美国纽约州 Lovecanal 发生的含有二噁英的产业废弃物埋葬处理所致的污染(1978)、意大利赛卫索(Seveso)化学工厂爆炸事故(1976)、发生于日本(1968)及台湾(1978)的食用油多氯联苯污染事件以及近来发生于比利时的禽畜饲料污染事件(1999)。此外尚有越南战争时的橙色落叶剂的使用等。人暴露于高浓度的 2,3,7,8-TCDD 时所观察到的非致癌性毒性反应主要有皮肤氯痤疮等。特别值得注意的是, 高浓度暴露可导致人体各部位的癌症发病率普遍增加, 尤其以发生软组织肉瘤的危险性的增加最为显著。有关意大利赛卫索(Seveso)污染事故的追踪调查研究表明, 男性和女性各部位(如消化道、淋巴造血系和肝脏等)的癌症死亡率均有显著增加。此外, 越南战争退伍军人的落叶剂暴露与其后代的脊柱裂的发生率的增加有。

7. 二噁英的每日容耐摄入量

二噁英不同于食品添加剂、农药等有意识地被使用的化学物质，它是非意识性地产生并通过环境摄取到人体内的。因此，国际上一般用每日容耐摄入量(tolerable daily intake, TDI)而不是用反映食品中农药等的残留基准的每日容许摄入量(acceptable daily intake, ADI)作为衡量摄入情况的指标。由于二噁英是非遗传毒性物质，其 TDI 可根据 NOAEL 或 LOAEL 及不确定性系数(U F)亦即安全系数(S F)来计算。1990 年 WHO 欧洲地域事务局根据由动物生殖毒性试验、慢性毒性实验等结果综合判断 NOAEL 为 1ng/kg.d, 不确定性系数设定为 100 时，将 2,3,7,8-TCDD 的 TDI 设定为 10 pg/kg.d。TDI 如以 2,3,7,8-TCDD 的毒性当量来表示，则为 103pgTEQ/kg.d。1998 年 5 月，WHO 欧洲地域事务局和国际化学物质安全性计划(IPCS)的专家们在瑞士日内瓦召开共同会议，进一步将包括 coplanar PCB 在内的二噁英类的 TDI 修正为 1~4 ng/kg.d。它的计算依据是根据动物毒性试验的 LOAEL 得到人体的最小体内负荷量(body burden)为 86 ng/kg, 再算出与此相应的 1 日摄取量为 436pg/kg.d, 当不确定性系数设定为 10 时，得出二噁英类的 TDI 为 1~4pg/kg.d。4 pg/kg.d 为适合于当前的最大每日容耐摄入量，而 1 pg/kg.d 或以下则为最终所追求的理想目标。

(四) 铅

铅(Pb)是地壳中发现的含量最丰富的重金属元素，土壤中通常含有 2~200mg/kg 的铅，平均含量为 16mg/kg。在我国古代，炼丹的术士很早就知道通过加热过程在矿石中分离出 Pb₂O₃ (黄丹)、Pb₃O₄ (红丹)和 PbO (密陀僧)。铅中毒引发人类最早的食物中毒事件。服用“丹丸”是我国古代许多帝王暴病致死的主要原因之一。古代腓尼基人、埃及人、希腊人和东印度人早期就用铅制作食具、水管、盛各种液体的器皿、装饰物和砝码。古罗马人不仅用铅制作远距离的输水管道和盛酒、食物的器皿，而且用铅制器皿蒸煮葡萄糖浆来制作罗马酒。根据古罗马的制酒方法生产出的糖浆混合物含铅高达 240~1000mg/kg。据记载古罗马帝国时代的上层贵族大量饮用铅污染的酒，并且大多数出现痛风现象，这种情况是由于铅中毒导致肾功能衰竭所引起的。许多历史学家认为，古罗马人过度使用含铅的器皿，可能影响到古罗马领导人头脑和意识的不稳定性，并导致了罗马帝国的毁灭。

铅及其化合物是现代工业重要的原料，广泛用于冶金、油漆、印刷、陶瓷、医药、农药、塑料等制造业。目前，铅对环境的污染主要是废弃的含铅蓄电池和汽油防爆剂(含铅汽油)对土壤、水源和大气的污染。全世界每年使用铅约 400 万吨，其中 40%用于蓄电池的生产，20%以四甲基铅和四乙基铅的形式加入汽油中用作防爆剂，12%用作建筑材料，6%作由缆外套，5%用于制造弹药，17%用于其他方面。这些铅约有 1/4 被重新回收利用，其余大部分以各种形式排放到环境中造成环境污染，因而也引起食品的铅污染。大气中的铅 80%来自汽车尾气，一般的含铅汽油每升含铅 440~880mg，以一个地区 1300 万辆交通工具计算，每年仅由汽车尾气排入大气的铅就达 26000 吨。在城市交通繁忙的中心地带，每立方米大气的含铅量可达 6~30 μg，是农村地区大气含铅量的 60~300 倍。

1. 铅的分布

地表水和地下水中的铅浓度分别为 05ug/L 和 1~60ug/L 在石灰地区，天然水中铅含量可高达 400~800ug/L。WHO 建议饮用水中的最大允许限量为 50ug/L。饮用水中的来源可以来自河流、岩石、土壤和大气沉降，含铅废水，含铅的工业废水、废渣的排放以及含铅农药的使用，也能严重污染局部地面水或地下水。但饮用水管的自来水中铅的含量可高达 50ug/L。由于“酸雨”的影响，城市或工业区的饮用水的 pH 较低，酸性水是铅的溶剂，它

能缓慢溶解出含铅金属水管中大量的铅，进而污染水源。

由于铅的广泛分布和利用，以及铅的半衰期较长（4年），在食物链中产生生物富集作用，对食品造成严重的污染。在所有食品，甚至在远离工业区的地区所生产的食物中均可测出铅的存在。分析显示在远海洋产鱼中铅的自然含量为 $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ ，这些鱼类没有受到地区性局部污染，可以作为铅对全球环境污染的平均指标。铅可以在日常食用的食物中检测到，生长在城市郊区、交通干线、大型工业区和矿山附近的农作物往往有较高的含铅量。例如，生长在高速公路附近的豆荚和稻谷含铅量约为 $0.4\sim 2.6\text{mg}/\text{kg}$ ，是种植在乡村区域的同种植物的10倍。一些海洋鱼类含铅量也较高，可达 $0.2\sim 25\text{mg}/\text{kg}$ 。

使用含铅的铅锡金属管道和劣质陶瓷器皿运输、盛装和烧煮食品，可造成铅对食品的直接污染。由于使用了不合格的金属或上釉陶瓷容器贮藏产品而引起铅中毒的事件时有发生。在不久以前，铅锡焊罐还是食品重要的铅污染源，特别对炼乳、婴儿果汁等婴儿食物造成严重污染，使这些食物中的含铅量达到 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 的高水平。而目前广泛采用的电阻焊罐可降低铅的污染程度，用这样的罐头可使婴儿食品的含铅量降低到原来的 $10\%\sim 20\%$ 。事实上，罐装食品生产过程也会显著升高食品中的铅水平。例如在青鱼罐头生产中，如果将青花鱼剖开并密封在电阻焊罐中，其含铅量升高20倍。将鱼肉切碎、风干装罐，最后的铅含量可升高400倍，如果将鱼肉密封于焊罐中，青花鱼中铅含量可升高到4000倍。此外，啤酒厂和酒厂所使用的铅管和其他含铅设备常会引起酒中铅污染，而现代酒厂由于采用不锈钢或其他无铅的材料，使铅的污染程度减少，但所使用金属箔盖和使用铅或铅合金的设备时，还会引起一些污染。我国传统食品—松花蛋（皮蛋）由于在加工中使用了黄丹粉（ PbO ），往往有很高的含铅量。

WHO 暂定成人对铅的耐受量为 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ 体重·周（ $3\text{mg}/\text{周}$ ），儿童为 $0.025\text{mg}/\text{kg}$ 体重·周。我国规定一般食品中的含铅量不得超过 $1\text{mg}/\text{kg}$ 或 $1\text{mg}/\text{L}$ ，罐头食品不得超过 $2\text{mg}/\text{kg}$ 。

2. 铅的吸收和转化

据估计人每天摄入铅约 $200\sim 400 \mu\text{g}$ ，大多数来自食品中，从污染的空气中摄取的铅仅约 $10\sim 40 \mu\text{g}$ 。铅在人体胃肠道内的吸收率取决于铅的化学形式，虽然人体从食品中摄取的铅较多，但这些铅为无机铅形式，只有 $5\%\sim 10\%$ 被消化道吸收，大部分从尿（ 75% ）和粪（ 16% ）中排出。而大气中的铅为四乙基铅等有机铅形式，胃肠道很容易吸收（ $>90\%$ ），它们大部分以不溶性磷酸铅的形式沉积在骨骼中，少部分贮留于肝、肾、肌肉和中枢神经系统中。动物的新鲜骨髓中的含铅量是外周血液中的50倍。由于动物摄入的铅有 90% 沉积在骨骼中，因而含铅量最高的动物性食物骨。

几种食物因素影响人和实验动物对铅的吸收。食物中植物油所占的比例从 5% 提高到 40% ，可使动物对铅的吸收增加 $4\sim 7$ 倍。食物中钙含量水平低也可引起铅的吸收量增加，并引起铅中毒，用缺钙食物饲喂的小鼠，其血铅含量比对照小鼠血中的铅含量高4倍。这是因为在吸收过程中，钙可以同铅竞争。此外，铁的缺乏也影响到铅在胃肠道中的吸收。据报导，体内铁贮存量降低的小鼠，其对有机铅的吸收增加约6倍之多。降低锌的摄入也会引起铅的胃肠道吸收增加和引起铅中毒。

食物因素也影响到铅在身体中的分布。低钙饮食限制了贮存在骨中的铅含量，正常情况下，铅在骨中的生物半衰期约为 10000d 。由于缺钙骨的再生能力减弱，在低钙摄入时，因为骨的再吸收，大量的铅可能从骨中释放。贮存的铅也释放入血液中。在这种情况下，试验

动物中可发现肾和血中有大量的铅。在老年人中，这种情况特别明显。衰老常伴随骨质疏松和贮存铅的释放。由于血铅含量较高而使老年人出现严重的肾病和泌尿问题。

3. 铅的毒性

急性铅中毒现象比较少见。铅的毒性主要是由于其在人体的长期蓄积所造成的神经性和血液性中毒。慢性铅中毒的第一阶段通常无相关的行为异常或组织功能障碍，其特征在于血液中的含量变化。在相对较轻的铅中毒中，低色素贫血是易出现的早期症状。铅降低了红细胞的寿命并抑制了血红素的合成。作为特异性结合二硫键的重金属元素，铅主要抑制血红素合成的关键酶— δ -氨基酮戊二酸 (ALA) 合成酶和 ALA 脱氢酶等巯基酶的活性，从而提高了血中尿卟啉原 III (Uroporphyrinogen III) 的累积。铅也降低了由铁螯合酶介导的铁嵌入尿卟啉原 III 中的反应 (见图 4-40)。此外，铅也使红细胞膜的脆性增加，导致溶血和红细胞寿命缩短，使血细胞比体积及血红蛋白价值降低。在慢性铅中毒的第二阶段，贫血现象非常常见，出现中枢神经系统失调，并诱发多发性神经炎。患者的症状包括机能亢进、冲动行为、知觉紊乱和学习能力下降。在许多严重病例中，症状包括坐立不安、易怒、头痛、肌肉震颤、运动失调和记忆丧失。如果继续摄入大量的铅，患者将进入第三阶段，症状为肾衰竭、痉挛、昏迷以至死亡。

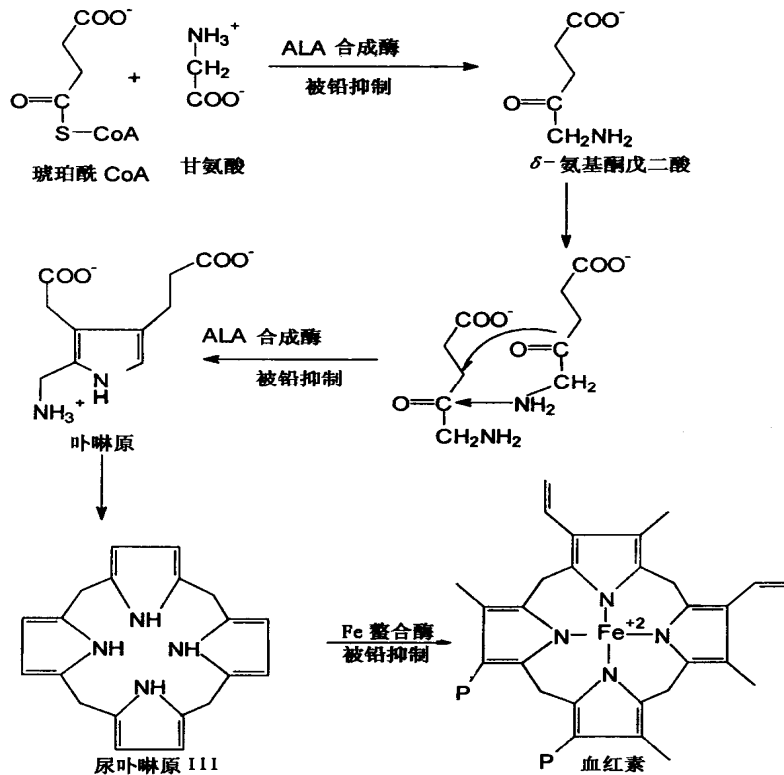


图 4-40 铅对血红素的合成过程的抑制

儿童对铅特别敏感，儿童对食品中铅的主要形式—无机铅的吸收率要比成人高很多，可达到40%~50%（成人仅为5%~10%）。当饮用水中的铅含量达0.1mg/L时，儿童的血铅含量可超过300 μ g/L。我国1990年的全膳食研究表明，根据能量摄入的比例估算，我国5岁以下儿童铅摄入量的平均值已达到FAO/WHO规定的ADT值（0.025mg/kg体重·周）的92.6%。儿童连续摄入低水平铅可诱发各种神经性症状。一项研究证明了这个问题的严重程度。根据儿童脱落的牙齿中的铅水平，一组学校儿童被分为高铅摄入组和低铅摄入组。虽然在这项研究中没有一个儿童出现铅中毒的临床症状，但高铅组儿童表现出明显的注意力分散、方向不明和冲动增加症状，他们在标准IQ试验和语言试验中的得分也较低。

铅对实验动物有致癌、致畸和致突变作用。在大鼠的饲料和饮用水中加入剂量为1000mg/kg的乙酸铅，可诱发良性和恶性肿瘤。这个剂量相当于人吸收的剂量达到550mg/d。因此还没有证据显示铅可使人致癌。

(五) 汞

和铅一样，汞及其衍生物作为古代炼丹术的产物被描述为是有神奇的力量（仙丹），并引发世界上最早的食物中毒事件。汞是地球上储量很大、分布极广的重金属元素，在地壳中平均含量约为80 μ g/kg。地壳中的汞大部分与硫结合形成硫化汞，据估计每年通过岩石风化逸出外部环境的汞约有5000吨。汞是重要的工业原料，汞及其化合物在皮毛加工、制药、选矿、造纸、电解、电镀工业和催化剂制造等方面有广泛的应用。许多形式的有机汞也是常用的抗腐败剂，通常用作医疗仪器的消毒溶液。这些汞，特别是化学工业产生的废水中的汞是导致环境污染的重要因素。

直到近代，金属汞都被认为在环境中是稳定的。因此，废弃的金属汞只被简单埋于地下或直接排入水体中。但近年的研究发现，江河淤泥中沉积的金属汞可在厌氧细菌作用下发生氧化反应和烷化反应，产生水溶性的汞盐（无机汞）和脂溶性的甲基汞等烷基汞。汞盐可同水中的其他成分形成无活性的沉淀；而烷基汞成分相对易挥发，能散发到空气和水体中。甲基汞等有机汞是最具毒性的汞成分，是人类汞中毒的主要原因。

1954年，日本发生大规模汞中毒的报导可能是人类第一次了解到有机汞有毒。1950~1954年间，日本南部沿海城市水俣的居民，甚至当地的水鸟和宠物陆续发生严重的类似抽疯的神经肌肉异常性疾病，被称为“水俣病”。受害人达2万多人，严重中毒1000人，其中有50多人死亡。调查发现，这种疾病是由于食用了受甲基汞严重污染的鱼引起的。在盲目发展化学工业的水俣市有多个生产乙醚和氯乙烯的化工厂，这些工厂均以汞作为催化剂，工厂的废水未经处理直接排入八代湾。调查发现，在八代湾水体的淤泥中，汞的含量达到2.01g/kg。金属汞在水体的淤泥中转化为甲基汞，然后通过食物链富集在鱼体中，从而导致了灾难的发生。

在20世纪70年代，因食用汞杀虫剂处理过的小麦而出现多次爆发性汞中毒事件，其中一次发生在1972年的伊拉克，有6530人入医院，459人死亡。经调查，伊拉克发生的这次大规模中毒事件是由于病人食用了小麦种子制作的面包造成的。原本用作种子的小麦用甲基汞杀菌剂处理，并染成红棕色，由英国运往伊拉克，并在包装袋上贴上相应的警告标签。但农夫们未注意这些警告标志，而小麦上的红棕色可以洗净，这样人们就认为毒物已被消除，然后用这些小麦制作面包，从而酿成灾难的发生。

1. 汞的分布

无机汞是植物性食物中汞的主要存在形式，主要来自植物对外环境中无机汞的吸收。不同植物对汞的吸收不同。大多数植物性食物中汞水平通常很低，在马铃薯、豆类和大米中的含量范围为 $1\sim 7\mu\text{g}/\text{kg}$ ，在小麦等谷类中的水平通常低于 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ 。鱼和贝类是被汞污染的主要食品，对人体的危害最大，是人类膳食中汞的主要来源。

水生生物对汞有很强的蓄积能力。藻类等浮游植物和水生植物可将水中的汞浓缩 2000~17000 倍；鱼类可蓄积比周围水体环境高 1000 倍的汞；而贝类的蓄积能力更强，贝壳类从水生动植物中吸收的汞约为水中的 3000~10000 倍。海鱼的汞含量一般不超过 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ ，但来自污染海域的鱼和贝类含有较大量的汞。例如，在日本汞污染严重的八代湾中捕获的贝类含汞为 $11\sim 30\text{mg}/\text{kg}$ ，而鱼类更高达 $40\text{mg}/\text{kg}$ ，高出食用标准近百倍。一般而言，大型海鱼比小型海鱼含有更多的汞。FDA 的分析表明，大金枪鱼的汞含量 $0.25\text{mg}/\text{kg}$ ，而小金枪鱼的汞含量平均为 $0.13\text{mg}/\text{kg}$ 。其他动物如食肉和鱼的鸟类，通过食物链也可蓄积比周围环境多 1000 倍的汞。

目前，加拿大和日本将鱼中汞的最高限量定为 $0.1\sim 0.15\text{mg}/\text{kg}$ ，贝类为 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 。WHO 规定鱼和贝类以外汞在食物中的最大限量为 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ 。我国目前规定鱼和贝类的汞含量不得超过 $0.3\text{mg}/\text{kg}$ ，其中甲基汞不超过 $0.2\text{mg}/\text{kg}$ ，肉、蛋、油为 $0.05\text{mg}/\text{kg}$ ，乳制品为 $0.01\text{mg}/\text{kg}$ ，谷物为 $0.02\text{mg}/\text{kg}$ ，水果和蔬菜为 $0.02\text{mg}/\text{kg}$ 。1973 年，WHO 根据能使人类中毒的汞含量分析，建议成人每周摄入的汞总量最多不可超过 0.3mg ，甲基汞不能超过 0.2mg 。这样，如果每周食用含汞量为 $0.5\text{mg}/\text{kg}$ 的鱼 600g （接近 $87\text{g}/\text{d}$ ），将不会超过人对铅的耐受量。但可以肯定的是人食用鱼的量越大，汞中毒的潜在危险越大。值得注意的是，尽管人们将沿海鱼体内的含汞量高归咎于沿海的环境污染，但对博物馆中的鱼类的分析显示，过去 100 年来鱼类的含汞量没有明显的变化。另外，鱼中汞的毒性低于汞本身。因为汞的毒性会被硒降低，二者在鱼体内的含量比接近 1:1，这种现象需要进一步的研究。

2. 汞的体内吸收和毒性

人体和其他动物对汞的吸收率取决于其被吸收的部位和汞的化学形式。人体经胃肠道对金属汞的吸收率低于 0.01% 。无机汞（汞盐）在消化道内的吸收率取决于其溶解度，一般为 $7\%\sim 15\%$ 。小鼠经胃肠道对氯化汞的吸收约为 2% ；对醋酸汞时的吸收率接近 20% 。但胃肠道对有机汞的吸收率很高，因为甲基汞的高度脂溶性，其吸收和分布均比其他非有机形式广泛。

对志愿者人群和几种动物实验的研究结果显示，甲基汞在消化道中几乎被完全吸收。吸收后的甲基汞随后进入血液，并同红细胞结合（ 90% 以上），输送到胃、结肠、肌肉和其他组织中。脑中甲基汞的浓度要比血中高 10 倍。虽然甲基汞通过血脑屏障的速度相对较慢，但从脑中清除甲基汞要比从其他组织中清除要慢。研究显示，甲基汞在人体中的半衰期约为 80 天，而在脑组织的半衰期约为 200d。另外，由于胎儿血中的血红蛋白浓度较高，甲基汞中毒时，胎儿血中的甲基汞浓度要高出母体的约 20% 。

大部分的无机汞被代谢为二甲基汞，并从尿和大便中排出。甲基汞等烷基汞主要由肝脏排泄，并通过胆汁分泌和胃肠道的上皮细胞脱落形成大便后排出，排出速度较慢。 90% 以上的甲基汞可经肠再吸收，这是其生物半衰期较长的主要原因。

人类对汞的毒性反应已经了解了几十年。无机汞中毒主要影响肾脏，饮食中汞盐的含量超过 $175\text{mg}/\text{kg}$ 体重时可引起急性肾反应，造成尿毒症。急性无机汞中毒的早期症状是胃肠

不适、腹痛、恶心、呕吐和血性腹泻，而甲基汞中毒主要影响神经系统和生殖系统。对水俣病患者的观察显示，这种疾病的早期症状是协调性丧失、言语模糊、视觉缩小（也叫管视）和听力消失，其后期症状包括进行性失明、耳聋、缺乏协调性和智力减退。怀孕的妇女暴露于甲基汞可引起出生婴儿的智力迟钝和脑瘫。水俣病结束后4年间，日本水俣湾出生的胎儿先天性痴呆和畸形的发生率大大增加。

(六) 镉

镉在自然界中常与锌、铜、铅并存，是铅、锌矿的副产品。镉在工业上有广泛的用途，主要用于电容器、电线及其他金属的电镀，防止其被腐蚀。镉的硬脂酸盐是很好的稳定剂，在塑料工业和贮电池制造中有广泛的应用。大气中的镉主要来自锌冶炼厂和煤燃烧时产生的废气。燃煤含镉1~2mg/kg，一般的市区大气中镉的含量为0.02 μg/m³，而工业区可达到0.6 μg/m³，锌矿区甚至可达3 μg/m³，水和土壤中的镉主要来自电镀，电解和蓄电池等含镉工业所排出的废水。利用含镉废水灌溉农田，会引起土壤中镉的积累。研究表明，工业生产排放镉污染废水时，能很快被水中的颗粒物所吸附，且80%~90%吸附在土壤中，农作物通过根部吸收镉，并在植物体内富集。镉主要通过对水源的直接污染以及通过食物链的生物富集作用对人类的健康造成危害。

有关镉污染食物造成人类流行性疾病的事件至少有一宗，这次流行病发生在日本的富山县神通川。1946~1955年，该地方医生发现了许多原因不明的地方性病例，共发病258例，其中死亡128例，死亡率高达50%。孕妇、哺乳妇女和老人等钙缺乏者最易患此病。因该病患者终日喊痛，因而其非正式的定名为“哎唷-哎唷”病(itai itai disease)。又因为该病主要引起骨骼的巨痛和严重的骨质疏松，因而也称骨痛病。1960~1968年调查病因时发现，该病主要是因人食用了镉污染的大米所致，并将此病确定为慢性镉中毒。镉的污染是由于神通川上游的铅锌班的选矿废水和尾矿渣污染了河水，使其下游用河水灌溉的稻田土壤受到污染，产生了“镉米”。分析显示，“镉米”灰分中镉含量高达120~350mg/kg，日本有些镉污染区稻米的平均含镉量高达1~41mg/kg，是其他地区大米含镉量的100~500倍。病死者骨中的镉含量也较对照组高出159倍。由于镉的生物半衰期长达20~40年，在人体内有强烈的蓄积作用，因而对人的健康危害较大。

1. 镉的分布

被镉污染的食物主要是鱼类、贝类等水生生物。鱼和贝类可从周围的水体中富集镉，其体内浓度比水高出4500倍。据调查，日本东京湾的海水含镉为0.1~0.3 μg/L，但在该水域捕获的鱼体内含镉约为0.1~0.3mg/kg，是海水的许多倍。在镉污染严重的海域中捕获的牡蛎体内含镉可达到200~300mg/kg。有报道称，新西兰的牡蛎中含镉高达8mg/kg湿重。有些植物如烟草也具有很强的聚镉能力，如在含镉量为1mg/kg的土壤上生长的烟草，含镉可达20~30mg/kg。一般食物中通常含镉量低于0.05mg/kg，例如苹果含镉0.003mg/kg，大豆含镉0.09mg/kg。WHO定期分析全世界所提供的各种食物，分析结果显示镉污染最严惩的食物除贝类外，还有各种食用动物的肾脏其镉含量往往超过10mg/kg，大多数肉类含镉量平均为0.03mg/kg。

据研究，人通过膳食摄入的镉在非污染区一般人群中约为10~40 μg/d，污染区一般人群为150~200 μg/d，平均为73 μg/d，这一数值同1988年FAO/WHO暂时规定的可接受摄入量(7~8.3 μg/kg体重·周，相当于57~71 μg/d)接近。这一数值基于实验动物的结果

和对人类镉中毒工业事件的分析,在此限度内长期摄入镉对肾脏的损害可减至最低限度。在通常情况下,饮食中的镉水平并未引起人的健康损害。但对于特别的大量食用贝类和肾脏的个体,以及处于镉严重污染区的居民而言,食物中镉的日摄入量可能明显超过可耐受摄入量。据调查我国一引起污灌区居民的摄入量可达 $520 \mu\text{g/d}$,一些冶炼厂附近生产的大米含镉为 1.8mg/kg ,居民通过主食摄入体内的镉高达 $810 \mu\text{g/d}$ 。1984 年我国污灌区中镉的最大容许含量分别为:大米面粉为 $0.1\sim 0.2\text{mg/kg}$,水果蔬菜为 $0.03\sim 0.05\text{mg/kg}$,肉类和鱼为 0.1mg/kg 。

2. 镉的体内吸收和毒性

同汞和铅相比,镉在人体中生物转化的资料较少,经口喂饲的镉只有约 5%经胃肠道吸收。镉的吸收与其化学形式密切相关。动物实验表明刚出生的小鼠的胃肠道吸收镉的能力比老年小鼠高。出生 2h 和 24h 的幼鼠吸收氯化镉的能力分别是 6 周大小鼠的 20 倍和 10 倍。镉在人体内的吸收受营养因素的影响。钙、蛋白质和锌的缺乏明显增加了人体对镉的吸收能力。另外,镉同牛奶一起喂饲比无牛奶时对镉的吸收高 20 倍。

实验动物表明,小鼠在 48h 内吸收的镉主要分布于肝、脾、肾上腺和十二指肠。吸收的镉大约有 50%分布在肾脏和肝脏中。镉在肾中的积累较慢,达到峰值需要 6d。在其他器官中浓度相对很低。

镉在体内相当稳定,其摄入后与金属硫蛋白(Metallothionein)结合,故生物半衰期较长。小鼠摄入镉和锌可同时提高金属硫蛋白的合成。金属硫蛋白也出现于其他几个器官中。但为什么只有肾脏有高浓度的镉含量,原因还不是很清楚。金属硫蛋白本身并不能降低镉的毒性。镉/金属硫蛋白结合物实际上比单独的镉更具有毒性。

镉为有毒金属,其化合物毒性更大,尤其是氧化镉的毒性非常大,镉对小鼠的经口 LD_{50} 为 72mg/kg 体重,氯化镉为 93.7mg/kg 体重,硬脂酸镉为 590mg/kg 体重。急性中毒症大多表现为呕吐、腹痛、腹泻,继而引发中枢神经中毒。镉的慢性毒性主要表现在使肾中毒和骨中毒方面,并对生殖系统造成损害。肾脏是对镉最敏感的器官,剂量为 0.25mg/kg 体重时就可引起肾脏中毒症状的发生,包括尿中蛋白质的排出增加和肾小管功能障碍。高剂量时(2mg/kg 体重)可引起人前列腺萎缩、肾上腺增生伴随肾上腺素和去甲肾上腺素的水平升高,并引起高血糖。对日本镉中毒患者的研究发现,镉能引起肾损害和骨骼损伤,可导致严重的骨萎缩和骨质疏松。

有大量证据表明镉有致癌活性。实验动物无论皮下注射或口服硫酸镉、氯化镉,均可诱发恶性肿瘤的发生。美国对近万名接触镉的工人进行流行病学调查,发现他们患肺癌和前列腺癌的危险性比一般人高 2 倍,但这些结论还未得到证实。饮食中的几种成分,如锌、硒、铜、铁和抗坏血酸可减低和排出镉的部分毒性效果,这些保护性反应的机理还不清楚。

三、食物中的农药残毒

农药(Pesticides)是指那些对有害生物具有杀灭、抑制和驱除作用的人工合成或天然物质,农药分为杀昆虫剂(Insecticides)、杀菌剂(Fungicides)、除草剂(Herdicides)、杀螨剂(Acaricides)、杀螺剂(Molluscicides)和灭鼠剂(Rodenticides)等。早在公元前 1550 年,人们就知道用一些化学物质(如硫磺)能驱除和杀死环境中的害虫。而人工合成农药并作为商业产品只是近代的事情。1874 年,DDT 被人工合成。1936 年,瑞士化学家穆勒发现了 DDT 的杀昆虫作用,并因此获得了 1948 年的诺贝尔奖。二次世界大战期间,德国因为化学战的需要,研制了第一种有机磷杀虫剂—特普(焦磷酸四乙酯)。1944 年,德国科学家施罗德合

成了硫磷。DDT 和硫磺是商业上最重要的首类杀虫剂，在农业生产中得到了广泛的使用。

据估计，在全世界范围内各种害虫造成的农作物损失约占当年农业总产值的 35%，而仓储的粮食每年约有 10% 因虫害而损失。由于农药的使用，人类有效地控制了病虫害，消灭了杂草，使农作物大幅度增产，并促成了 20 世纪六七十年代的“绿色革命”。农药的作用不仅仅在防治农作物病虫害，提高农作物产量和质量方面，而且在控制人畜传染，保障人体健康方面都起着十分重要的作用。由于农药的使用，人类基本上控制了由昆虫、蜱类、鼠类和螺类为中间寄主的伤寒、鼠疫和登革热等 20 种传染病。例如，在二次世界大战中及战后的欧洲和亚洲。DDT 用于杀灭传播疟原虫的蚊子，挽救了数千人的生命。

但另一方面，随着近几十年来农药的大量使用，其对人体、土壤和空气等人类外环境的污染日趋严重。当农药过量施用，超过最大残留限量（MRL）时，将对人畜产生不良影响或通过食物链对生态系统中的生物造成毒害。由于这类物质具有较高的脂溶性和稳定性，在自然界中较难降解，很容易经食物链进行生物富集，随着营养级提高，农药的浓度也逐级提高，从而导致最终受体生物的急性、慢性和神经中毒。人类处在食物链的最顶端，所受农药残留生物富集的危害也最严重。进入人体的农药将对人体产生急性毒性和慢性毒性，包括致突变性、致癌性、和对生殖以及下一代的影响。我国是世界上农药生产和消费较高的国家，由于大量使用有机物农药，我国农药中毒人数越来越多，1994 年，我国农药中毒人数已超过 10 万人，大部分是由于食物农药残留而引起。目前，农药残留是主要的世界公害之一。杀虫剂在现代社会的角色成为最引起争论的问题。食物中的农药残留也成为目前全世界重要的食物安全性问题。

（一）概述

1. 农药的富集和残留

农药及其代谢物对供人类食用的植物和动物均有严重的影响。在农业地区，喷施农药使大量杀虫剂直接进入环境，并通过灌溉水和雨水污染地表土壤和地下水，人类可因饮水以及用水冲洗和准备食物而摄入农药，这是食物中农药残留物对人体的直接影响。另外，农药可通过植物的吸收从土壤和水源中进入人体内，并通过食物链富集在食用动物体内。

有些杀虫剂在环境中可迅速降解，或同土壤紧密结合，或不易溶解、不挥发，对环境的污染程度较小。但有些杀虫剂在环境中非常稳定，如 DDT 在土壤中的半衰期为 3~10 年，在土壤中消失 95% 需 16~33 年的时间。DDT 在食物链中的生物富集作用也很强。例如水鸟体内的 DDT 残留为 25mg/kg，比 DDT 污染的水（0.000 003mg/kg）要高出 800~1000 万倍。DDT 的污染具有全球性的影响。在人迹罕至的南极的企鹅、海豹、北极的北极熊、甚至未出生的胎儿体内均可检出 DDT 的存在，其中南极企鹅脂肪中 DDT 同系物的含量可高达 0.152mg/kg。

非农用杀虫剂也对人类的食物造成污染。由于各种驱虫剂、驱蚊剂、杀蟑剂逐渐进入家庭，使人类食品受污染的范围扩大。据美国 FDA 统计，目前进入市场的各类农业用型和家居型杀虫剂有一半以上可造成杀虫剂残留。在森林的管理中，通常使用大量除草剂和杀昆虫剂；高尔夫球场的保持和其他宽阔的草地也经常需要使用大量的杀虫剂和杀菌剂。这些高浓度的杀虫剂经雨水冲刷流入河流，对环境造成严重的污染，进而污染人类的食物。

目前，人类食品一半以上可检出杀虫剂的残留。美国 1986~1991 年全膳食研究的结果

指出了 17 种经常发现的农药，其中以马拉硫磷残留最为常见，DDT 次之，1986 年的检出率为 16%，1991 年则下降至 10%，表明 DDT 这种稳定的环境残留物在逐渐降解。美国 FDA 在 1992 年对食物中农药残留进行了监测和全膳食研究，结果表明从监测的 313 种农药中实际上检出 99 种，以马拉硫磷、毒死稗、地亚农残留最为常见，占检出农药残留的 81%。养殖水产品中检出了 DDT、氯丹和狄氏剂，残留量小于 0.1mg/kg，奶及奶制品中检出的农药主要是 pp'-DDE 和狄氏剂，残留量小于 0.04mg/kg。均低于 FAO/WHO 农药残留联合会议 (JMPR) 所制定的 ADI 标准 (例如 DDT 为 0.02mg/kg 体重·d)。

批注 [pan1]:

我国于 1990 年对 12 个省、市、自治区食品中有机磷和有机氯农业药残留及人群摄入量进行研究，结果表明谷物、豆类、薯类、肉、蛋、水产品、乳品、蔬菜和水果等九类食品样品中均检出六六六 (BHC) 和 DDT。对 12 种有机磷农药进行检测。检出 5 种有机磷农药，其中甲胺磷检出率最高，膳食中甲胺磷摄入量占有机磷农业药总摄入量的 71.3%，与 WHO/FAO 规定的 ADI 值有较大的差异。

表 4-15 1990 年我国成年人的农药残留摄入量

农药名称	摄入量/ $\mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$	ADI/ $\mu\text{g} \cdot (\text{kg} \cdot \text{体重} \cdot \text{d})^{-1}$
DDT(总)	20.47	20
BHC(总)	5.04	8
有机磷(总)	33.48	—
甲胺磷	23.87	4
敌敌畏	5.81	4
敌百虫	2.87	—
乐果	0.63	4
对硫磷	0.3	20

2. 农药残留量的规定

FAO/WHO 农药残留联席会议 (JMPR)、FDA 和我国卫生部门都对农药的最大容许残留量 (MRL 作出规定) (表 4-16、表 4-17、表 4-18)。我国截至 1994 年已正式颁发的农药残留限量标准有 7 个，包括 20 种农药在各类食品中的 MRL。

表 4-16 我国 1994 年颁布的农药残留标准

单位: mg / kg

食品	DDT	BHC	甲胺磷	马拉硫磷	对硫磷	敌敌畏
成品粮食	0.2	0.3	0.1	3.0	0.1	0.1
蔬菜水果	0.1	0.2	ND	ND	ND	0.2
肉类	0.2	0.4	—	—	—	—
蛋	1.0	1.0	—	—	—	—
鱼类	1.0	2.0	—	—	—	—
植物油	—	—	—	ND	0.1	ND

注: ND 为不得检出, 一为标准未制定(下同)。

表 4-17 FAO / WHO 的农药残留标准 单位: mg / kg

食 品	DDT	BHC	狄氏剂	氯 丹	马拉硫磷	敌敌畏
成品粮食	0.2	0.3	0.2	0.05	2.0	2.0
蔬菜水果	0.1	0.2	0.045~0.1	0.02~0.2	0.5~4.0	0.1~0.5
低脂肉类	0.2	0.4	0.2	0.5	ND	0.05
牛 奶	0.1	0.1	0.15	0.5	ND	0.05
蛋	<0.1	<0.1	0.1	0.2	ND	0.05
鱼	1.0	2.0	ND	ND	ND	ND
食 用 菌	0.1	0.1	ND	ND	ND	ND
茶 叶	0.2	0.4	ND	ND	ND	ND

表 4-18 美国 FDA1992 年的有机氯农药残留量(MRL)标准 单位: mg / kg

食 品	DDT, DDE, TDE	BHC	狄(艾)氏剂	氯 丹	七 氯	毒杀酚
动物饲料	0.5	0.5	0.03	0.1	0.03	0.5
甜 玉 米	0.1	0.2	0.03	0.1	0.05	1.0
粮 谷 米	0.5	0.05	0.02	0.1	0.03	ND
植 物 油	1.0	0.3	0.3	0.5	ND	ND
牛 奶	<0.1	0.3	0.3	0.2	ND	ND
花 生	1.0	2.0	0.03	0.1	0.05	ND
蛋 类	0.5	0.05	0.03	ND	0.03	ND
鱼(可食)	5.0	ND	0.3	0.3	0.3	5.0
柑橘水果	0.1	0.05	0.02	0.1	0.05	1.0
甘 薯	1.0	0.05	0.1	0.1	0.05	1.0
甘 蓝	0.2	0.05	0.05	0.1	0.05	1.0
胡 萝 卜	0.3	0.05	0.1	0.1	0.05	1.0

在美国, 农药的残留量在环境保护局 (EPA)、FDA 和美国农业部 (USDA) 的共同管辖之下。EPA 负责杀虫剂的注册, 并根据 FDA 和 USDA 监测的食物中杀虫剂的残留水平确定杀虫剂的最大使用量。美国食品、药品与化妆品法案 (FACA) 第 408 条规定, 加工食品中的农药残留应被作为食品添加剂对待。FDA 已特准不对谷物等农业业初产品作出农业初产品作出农药最高限量的规定。该法律还规定任何在加工食品中可检出的杀虫剂—无论检出的是原成分、分解产物还是代谢产物—在 EPA 未制定最大残留量之前, 均不得注册。新型杀虫剂的最大残留量要根据深入的毒理学检验结果而定。一般而言最大残留量不会高于该农药的“最大无作用剂量”(NOEL) 的 1%。某些在动物实验中证明有致癌性的农药受到更严格的限制。FDCA 第 409 条的条款规定: 在加工食品中均不得对任何一种致癌物质设定最大残留量。而没有最大残留量的成分便成为非法的食品添加物。目前 EPA 甚至拒绝这类杀虫剂在未加工的农产品中的使用。EPA 要求对这类杀虫剂重新进行注册, 并对它们进行更多的毒理学实验以满足公认的标准。

(二) 有机氯农药

有机氯农药曾广泛用于杀灭农业、林业、牧业和卫生害虫。常用的包括 DDT、BHC (六

六六)、林丹、艾氏剂、狄氏剂、氯丹、七氯和毒杀酚等。绝大部分有机氯农药因其残留严重，并具有一定的致癌活性而被禁止使用。目前仅有少数有机氯农药用于疾病（如疟疾）的预防。但由于这类农药在环境中具有很强的稳定性，不易降解，易于在生物体内蓄积，目前仍对人类的食物造成污染，是食品中最重要的农药残留物质。

我国使用 DDT 和 BHC 有 30 多年的历史，于 1983 年停止生产和使用。该农药具有高度的选择性，多贮存在动植物体脂肪组织或含脂肪多的部位，在各类食品中普遍存在，但含量在逐步减少，目前基本上处在 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的水平。我国 1990 年的膳食研究表明食品的 DDT 和 BHC 残留量与 70 年代调查结果比较，其残留量明显降低。

1. DDT

DDT (见图 4-41) 自 20 世纪 40 年代人类开始使用，到 1987 年全球停止生产 DDT，全世界一共生产了 2152 万吨，其中 40% 约 800 万吨残留在地球的环境中。DDT 残留在环境中无处不在，在几乎所有生物和环境样本中均可分离出来。DDT 在食物链中的富集作用很强。据研究奶牛摄入含 $7\sim 8\text{mg}/\text{kg}$ DDT 的干草，泌出的牛奶中含 DDT 约 $3\text{mg}/\text{kg}$ ，奶油约 $65\text{mg}/\text{kg}$ 。当 DDT 广泛使用时，发现母乳和脂肪组织中 DDT 的水平也比肉类和奶制品的限量浓度高。DDT 的蓄积水平和与其接触时间有明显的关系，例如接触 DDT 5 年以上的人脂肪中 DDT 含量比接触一年者高出 40 多倍。DDT 被禁止使用后，它在人体组织中贮存的水平明显下降。据估计，我国居民体内的 DDT 含量为西方国家居民的 1.2~4.4 倍，这与我国停止生产 DDT 的时间（1983 年）较短有关。

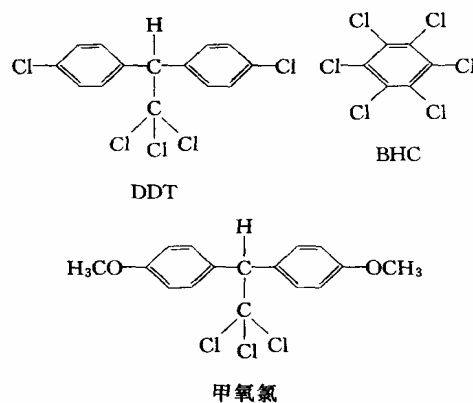


图 4-41 DDT、BHC (六六六)、甲氧氯的结构

(1) 毒性

根据 FAO/WHO 建议的农药分级标准，DDT 为中度危害性农药。DDT 等有机氯杀虫剂属于神经毒剂，对哺乳动物的急性毒性主要表现为中枢神经系统中毒，其对各种动物的 LD_{50} 如表 4-19 所示。DDT 对人的急性毒性不强。1945 年，一名科学家亲身研究了 DDT 对人体的临床反应，在为期一年的实验中，他每天吸入 100mg 纯的 DDT，并饮用含 DDT 为 $3240\text{mg}/\text{m}^3$ 的水。结果吸入的雾滴大部分沉积于呼吸道和咽喉。然后，他食用 1 个月用含 DDT 为 $2160\text{mg}/\text{m}^3$ 的水喷雾过的食物。在所有实验中，没有发生任何种类的疾病反应。

表 4-19 DDT对各种动物的LD₅₀ 单位: mg / kg体重

动物种	一次经口	一次皮下注射
大 鼠	500~2 500	1000
小 鼠	300~1 600	375
猪	250~560	1000
兔	300~1 770	300~2 820
狗	>300	
猫	100~410	

DDT 对人的危害主要是由于其较强的蓄积性所造成的慢性毒性。DDT 的慢性毒性表现在其对肝、肾和神经系统的损伤, 不仅可引起肝脏和神经系细胞的变性, 而且常伴有不同程度的贫血、白细胞增多等病变。DDT 对生殖系统、免疫和内分泌系统也有明显的影响。DDT 可引起动物的性周期和胚胎发育障碍, 可引起子代死亡和发育不良。研究表明, 早产婴儿血液中 DDT 代谢产物 DDE 的浓度明显高于足月婴儿。

对 DDT 是否具有致癌性人们仍有争议。有些研究表明, 以 800mg/kg 体重的大剂量 DDT 饲喂大鼠可诱发肝癌, 而低剂量不能诱导出癌的发生。DDT 对小鼠的致癌活性较强。用 3mg/kg 体重的低剂量 DDT 饲喂小鼠, 第二代和第三代小鼠肿瘤和白血病发病率明显增加, 而第五代小鼠肺癌发病率增加 25 倍。目前尚未看到 DDT 等有机氯杀虫剂和人体恶性肿瘤关系的确切数据。鉴于种种原因, FAO/WHO、FDA 和国际癌症研究中心对大多数有机氯农药, 包括 DDT 的致癌性未作出最终的结论。

(2) 生物转化

DDT 的脂溶性较强, 且有挥发性, 它除随食品在消化道吸收外, 也可随呼吸和皮肤接触而吸收。DDT 被吸收后, 主要在多功能氧化酶的作用下, 由 DDE、DDMU、DDNU 和 DDOH 转化为毒性较弱的 DDA[二(p-氯苯基)乙酸], 这一过程在肝脏中进行(见图 4-42)。在小鼠和仓鼠中发现, DDA 在葡萄糖苷酸转移酶作用下代谢为不稳定的 DDA 葡萄糖苷酸, 并通过尿液排出。在小鼠的尿中还发现许多稳定的 DDA 丙氨酸和 DDA 甘氨酸等共轭化合物。DDT 代谢的中间产物 1-氯-2, 2-双(p-氯苯基)乙烷(DDMU)在老鼠体内大部分代谢为 2-羟基-2, 2-(p-氯苯基)乙酸(OHDDA)和其他代谢产物, 它们均从尿中排出。除此之外, DDT 通过乳汁排泄也是一个重要的途径(见前)。DDT 在人体中有较强的蓄积性, DDT 被人体摄入后, 除进入脂肪储库外, 也可进入富含脂质的淋巴组织和神经组织。DDE 是 DDT 在人体内的主要蓄积形式, 约占 DDT 总储留量的 60%~70%。

在人体实验方面, 自愿者每天口服剂量 5mg、10mg、20mg 的 DDT, 其中一部分作为 DDA 排出。人体实验发现, DDA 在吸收时实际没有组织贮存, 可迅速和有效地从尿排出。这一结果显示, 测量尿中 DDA 排出量可提供监测人体对 DDT 摄入程度的有效方法。甲氧氯(Methoxychlor)是另一种 DDT 的代替物。甲氧氯不能在动物组织中贮存, 也不能在环境中长期残留。哺乳动物和土壤生物中的酶能催化甲氧基氧原子的脱甲基作用, 产生更多的降解产物, 并从尿中排出。甲氧氯对哺乳动物的半数致死量(LD₅₀)为 5000~6000mg/kg 体重, 比 DDT 高 40~60 倍。

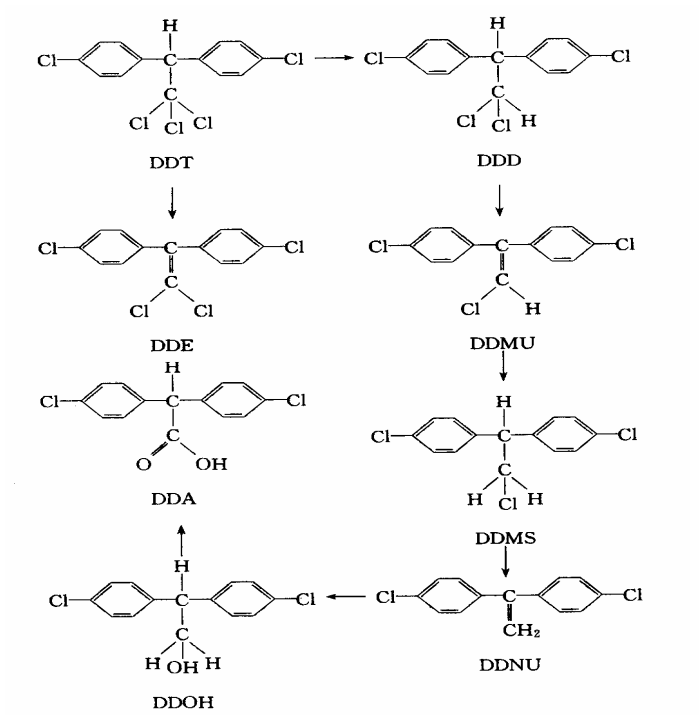


图 4-42 DDT 在生物体内的转化

2. 艾氏剂和狄氏剂

艾氏剂 (Aldrin) 和狄氏剂 (Dieldrin) 属氯化环戊二烯类杀虫剂，这类化合物大部分根据 Diels-Alder 反应原理合成，故而得名。氯化环戊二烯类杀虫剂还包括异艾氏剂 (Isodrin)、异狄氏剂 (Endrin)、七氯 (Heptachlor) 和氯丹 (Chlordane) 等化合物 (见图 4-43)。

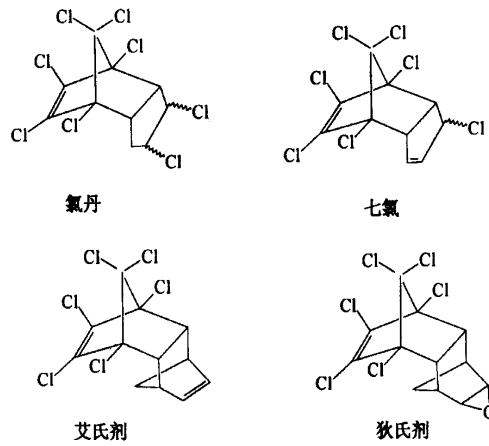


图 4-43 环戊二烯类杀虫剂的结构

氯化环戊二烯类杀虫剂具有很强的急性毒性，其中异狄氏剂按FAO/WHO农药分类标准列为Ia类极度危害性农药。FDA将异狄氏剂和异艾氏剂列为重要的检控农药，并停止了其使用。表 4-20 列出它们对大鼠的LD₅₀。哺乳动物摄入氯化环戊二烯类杀虫剂可产生严惩的神经中毒症状，例如痉挛。但其毒性作用的机理不很清楚，估计与神经递质的破坏有关。许多哺乳动物喂养研究显示其慢性毒性引起的病变同DDT中毒相似、肝实质性坏死等。氯化环戊二烯类杀虫剂的中毒剂量范围为 5~150mg/kg体重。

表 4-20 氯化环戊二烯杀虫剂对大鼠的LD₅₀ 单位: mg/kg体重

杀虫剂	LD ₅₀
艾氏剂	25~95
异艾氏剂	10~35
狄氏剂	24~98
异狄氏剂	5~43
七氯	100~163
氯丹	150~700

和 DDT 一样，氯化环戊二烯类杀虫剂具有高脂溶性且相当稳定，可在动物组织中积累，通过食物链的生物富集作用而增加其浓度。氯化环戊二烯类杀虫剂的慢性毒性包括有生殖毒性和致癌性。有许多研究证据表明这些成分是动物可能的致癌物。此外，也有氯化环戊二烯类杀虫剂使动物致突变和致畸的报告。

(三) 有机磷农药

有机磷 (Organophosphate) 农药是人类最早合成而且仍在广泛使用的一类杀虫剂。也是目前我国使用最主要的农药之一，被广泛应用于各类食用作物，有机磷农药早期发展的大部分是高效高毒品种，如对硫磷 (Parathion)、甲胺磷 (Methamidophos)、毒死蜱 (Chlorpyrifos) 和甲拌磷 (Phorate) 等；而后逐步发展了许多高效低毒低残留品种，如乐果 (Dimethoate)、敌百虫 (Trichlorfon)、马拉硫磷 (Malathion)、二嗪磷 (Diazinon) 和杀螟松 (Cyanophos) 等，成为农药的一大家族。部分有机磷农药的结构见图 4-44 所示。

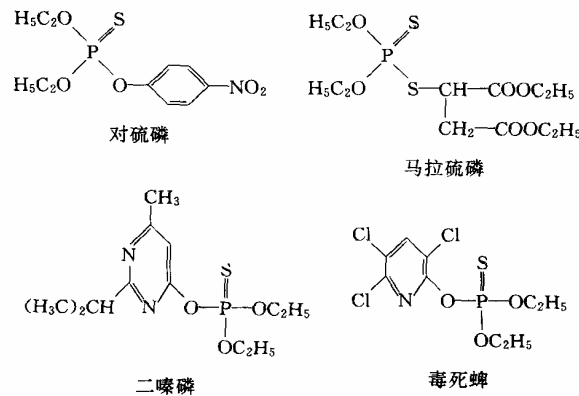


图 4-44 有机磷杀虫剂的结构

有机磷农药的溶解性较好,易被水解,在环境中可被很快降解,在动物体内的蓄积性小,具有降解快和残留低的特点,目前成为我国主要的取代有机氯的杀虫剂。但是由于有机磷农药的使用量越来越大,而且对农作物往往要反复多次使用,因此,有机磷对食品的污染比 DDT 还要严重。有机磷农药污染食品主要表现在植物性食品中残留,尤其是水果和蔬菜最易吸收有机磷,且残留量高。近年来,有机磷农药的慢性毒性作用也得到肯定并逐渐引起人们的重视。有机磷农业药虽然蓄积性差,但具有较强的急性毒性,目前我国的急性食物中毒事件多由有机磷引起。表 4-21 列出了各类有机磷农药对老鼠的 LD₅₀。

表 4-21 有机磷杀虫剂的经口 LD₅₀和 ADI

有机磷	ADI	LD ₅₀ (小鼠)	LD ₅₀ (大鼠)
	mg/kg 体重·d	mg/kg 体重	mg/kg 体重
对硫磷	0.005	5.0~10.4	---
甲拌磷	0.001	2.0~3.0	1.0~4.0
二嗪磷	0.002	18~60	86~270
倍硫磷	0.0005	74~180	190~375
敌敌畏	0.004	50~92	450~500
杀螟松	0.001	700~900	870
乐果	0.02	126~135	185~245
马拉硫磷	0.02	1190~1582	1634~1751
敌百虫	0.01	400~600	450~500

1. 有机磷杀虫剂的经口 LD₅₀和 ADI

有机磷酸酯类农药有水溶性和脂溶性两种,可以通过消化道、呼吸道和皮肤被吸收。吸收后的有机磷酸酯类农药随血液分布于全身。它们会被迅速的代谢和排出,一般不会在生物体内蓄积。有机磷在哺乳动物体内代谢的快慢与其化学结构有关。例如,马拉硫磷很容易被脂酶水解,所以,对哺乳动物具有极低的毒性;而对硫磷含有芳香族磷脂,对脂酶的水解作用很稳定,故具有很高的毒性。

有机磷农药的种类很多,所以,在生物体内的转化有一定的差异。一般而言,氧化和相继的磷酸三脂酶水解是有机磷酸酯类农药主要的代谢途径。在肝细胞多功能氧化酶的作用下,马拉硫磷、对硫磷对位的硫原子被氧取代形成对氧磷和马拉氧磷;乐果脱去对位的烷基(甲氧基)形成脱甲基乐果,第二步,肝细胞的磷酸三脂酶将氧化的产物如对氧磷、马拉氧磷或脱甲基乐果水解;第三步,脂酶的水解产物在葡萄糖醛酸转移酶、葡萄糖基转移酶、硫酸转移酶或 GST 的作用下,与葡萄糖醛酸、葡萄糖、硫酸或谷胱甘肽结合,使其溶解性增加、毒性降低或消失,并易于从体内排出。有机磷酸酯类在人体和动物体内的转化很快,摄入后 6~12h 在血中浓度达到峰值,24~48h 可完全排出。

2. 有机磷酸酯类农药的毒性

各有机磷农药的 LD₅₀见表 4-21。有机磷酸酯为神经毒素,主要是竞争性抑制乙酰胆碱酯酶(AchE)的活性,导致神经突触和中枢的神经递质—乙酰胆碱(Ach)的累积,从而引起中枢神经中毒。Ach在平滑肌接头处的蓄积导致持续的刺激,如胸廓紧张,流涎,流泪增加,出汗增多,肠蠕动提高(可导致恶心、呕吐、痛性痉挛和腹泻),心动过缓和眼睛瞳孔

特征性的缩小等等，严重者可形成对呼吸中枢的抑制，呼吸肌麻痹，支气管平滑肌痉挛，导致人体缺氧和窒息死亡。一般而言，喷施有机磷农药的工人容易产生有机磷急性中毒。不良菜农在蔬菜销售前大量喷施农业药也可造成消费者的急性中毒症状。

近年的研究发现，有机磷酸酯类农药也具有一定的慢性毒性。根据动物实验和人群调查资料，长期反复摄入有机磷农业药可造成肝损伤，一般急性中毒者的肝功能也有明显的下降。这些有机磷酸酯类农业药如马拉硫磷和敌敌畏在 Ames 实验中也呈现致突变性。虽然目前还没有有机磷导致实验动物产生恶性肿瘤的报告，但有证据表明马拉硫磷可促进动物肿瘤的产生。

(四) 氨基甲酸酯农药

氨基甲酸酯 (Carbamate) 类杀虫剂是 40 年代美国加州大学的科学家研究卡立巴豆时发现的毒性生物碱—毒扁豆碱 (Physostigimine) 的合成类似物，是人类针对有机氯和有机磷农药的缺点而开发出的新一类杀虫剂。氨基甲酸酯杀虫剂具有选择性强、高效、广谱、对人畜低毒、易分解和残毒少的特点，在农业、林业和牧业等方面得到了广泛的应用。氨基甲酸酯农业药已有 1000 多种，其使用量已超过有机磷农药，销售额仅次于除虫菊酯类农药位居第二。氨基甲酸酯杀虫剂使用量较大的有速灭威 (Metolcarb)、西维因 (Carbaryl)、涕灭威 (Aldicarb)、克百威 (Carbofuran)、叶蝉散 (Isoprocab) 和抗蚜威 (Pirimicarb) 等。氨基甲酸酯类杀虫剂在酸性条件下较稳定，遇碱易分解，暴露在空气和阳光下易分解，在土壤中的半衰期为数天至数周。图 4-45 列出了部分氨基甲酸酯农药的结构。

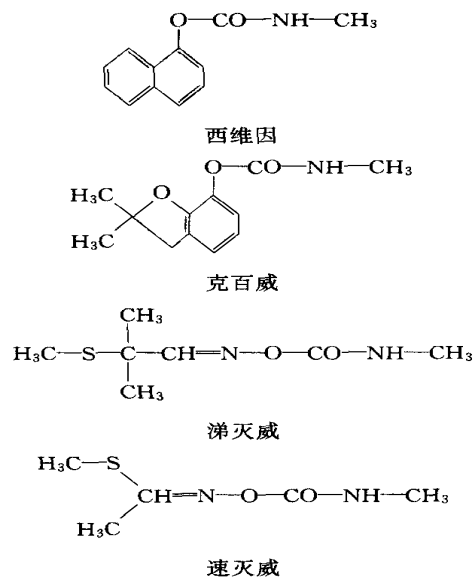


图 4-45 氨基甲酸酯 (Carbamate) 类杀虫剂的结构

氨基甲酸酯的杀虫范围较有机磷更窄，而且它对有益昆虫如蜜蜂也具有高效毒性。氨基甲酸酯经口喂饲时对哺乳动物产生很高的毒性 (见表 4-22)，而经皮肤吸收所产生的毒性较低。尽管氨基甲酸酯的残留较有机氯和有机磷农药轻，但随着其使用量和应用范围的扩大、

使用时间的延长，残留问题也逐渐突出，并引了多起食物中毒事件。1985年，在美国加州由于涕灭威污染西瓜造成281人生病入院。涕灭威具有高度水溶性，可以在含水分多的食物中富集至危险的水平。

表 4-22 氨基甲酸酯杀虫剂对小鼠和大鼠的经口急性毒性 单位: mg/kg 体重

农药	小鼠 LD ₅₀	大鼠 LD ₅₀
西维因	170~200	850
速灭威	380	268
抗蚜威	107	147
克百威	2.0	8~14
涕灭威	0.66	0.93
叶蝉散	300	260

氨基甲酸酯杀虫剂的毒性机理和有机磷一样，都是哺乳动物 AchE 的阻断剂。氨基甲酸酯是 AchE 的直接阻断剂，但与有机磷不同的是它们不能让使神经中毒的脂酶钝化，因此与迟发的神经疾病的症状无关。氨基甲酸酯杀虫剂的中毒症状是特征性的胆碱性流泪、流涎，瞳孔缩小，惊厥和死亡。氨基甲酸酯对人的毒性不强。国外有人给成年男性志愿者每天口服西维因 0mg、0.06mg、0.12mg 连续 6 周，经生理学、生物化学和组织学检查未见异常。

氨基甲酸酯具有致突变、致畸和致癌作用。将西维因以各种方式处理小鼠目寸光和大鼠，均可引起癌变，并对豚鼠、狗、小鼠、猪、鸡和鸭有致畸作用。西维因等氨基甲酸酯进入人体后，在胃的酸性条件下可与食物中的硝酸盐和亚硝酸盐生成的 N-亚硝基化合物，在 Ames 实验中显示出较强的致突变活性。但目前还没有氨基甲酸酯引起癌症的流行病学报告。

拟除虫菊酯农药

早在 19 世纪时，欧洲人已认识到从菊属植物的花中挤压出的物质（除虫菊粉）可杀灭昆虫害虫。1953 年，Schechter 合成了第一个商业上使用的拟除虫菊酯—丙烯菊酯。拟除虫菊酯杀虫剂菊粉对人和哺乳动物的毒性均很低，同时也具有低残留和低污染的优势，许多以这些天然酯为模型的合成已得到广泛使用。目前，有近 20 种拟除虫菊酯杀虫剂投入使用，约占世界杀虫剂市场总份额的 25%。拟除虫菊酯杀虫剂主要的品种有氯氰菊酯（Cypermethrin）、氰戊菊酯（Fenvalerate）、溴氰菊酯（Deltamethrin）和甲氰菊酯（Cyhalotrin）等。图 4-46 显示了几种拟除虫菊酯的结构。

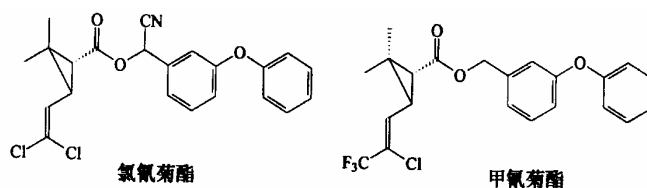


图 4-46 几种拟除虫菊酯的结构

除虫菊酯和拟除虫菊酯杀虫剂在光和土壤微生物作用下易转化为极性化合物，不易造成污染。例如，天然除虫菊酯在土壤中的残留期不足一天，拟除虫菊酯在农业作物中的残留期

为7~30d。拟除虫菊酯在喷施时与果实、谷物直接接触，是造成其污染的主要原因。

拟除虫菊酯在生物体内基本不产生蓄积效应，对哺乳动物的毒性不强。除虫菊酯对大鼠的经口LD₅₀为420mg/kg体重，胺菊酯的LD₅₀为4640mg/kg体重，溴灭菊酯的LD₅₀甚至高达710g/kg体重。拟除虫菊酯主要为中枢神经毒，毒性作用机理目前尚不清楚，但有资料显示拟除虫菊酯能改变神经细胞膜的钠离子通道功能，而使神经传导受阻，出现痉挛和共济失调等症状。

(六) 除草剂

1. 氯酚酸酯

杂草的生长每年可使全世界谷物的损失达到10%以上。在现代社会中，集约化的农业业生产往往需要大面积喷施杀草剂，从而对环境和农作物造成较严重的污染。氯酚酸酯类

(Chlorophenoxy acid esters)是目前广泛使用的除草剂。

这类除草剂主要模仿植物的生长激素—吲哚乙酸，从而干扰阔叶野草和木本植物的生长，而对禾本科植物（包括大多数的谷物）的影响较小。2,4-D（2,4-二氯苯氧乙酸）和2,4,5-T（2,4,5-三氯苯氧乙酸，见图4-47）是此类除草剂的代表。在越南战争中，美国军队使用的落叶剂—橙剂的活性成分就是2,4-D和2,4,5-T。2,4-D和2,4,5-T对哺乳动物具有相对较低的急性毒性。

2,4-D和2,4,5-T对大鼠经口的LD₅₀分别是373mg/kg体重和500mg/kg体重。

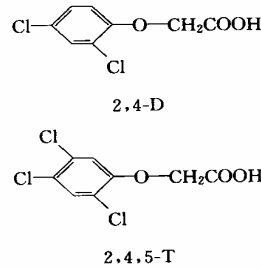


图4-47 氯酚酸酯类除草剂的结构

氯酚酸酯类除草剂对哺乳动物的毒性机理目前尚不清楚。摄入较低剂量的该类物质可造成非特征性的肌肉虚弱。大剂量摄入该类物质可引起肢体进行性僵硬、共济失调、麻痹和昏迷。这些症状主要出现在喷施杀草剂的农业工人身上。氯酚酸酯类化合物容易水解成酸，直接从尿中排出，在人体中的蓄积性较差，故慢性中毒并不常见。氯酚除草剂曾被发现在许多动物中具有致畸作用，现在认为致畸作用是由另一种除草剂TCDD污染引起的。

2. TCDD

氯化氧撑萘类化合物也是一类重要的除草剂，其中最重要的化合物是四氯二苯-p-二恶英（Tetrachlorodibenzo-p-dioxin TCDD）。TCDD（见图4-48）有22种不同的异构体，在环境中通常以混合物形式出现。TCDD的化学性质相当稳定，在超过700℃的温度下才发生化学分解。TCDD具有亲脂性，与土壤中的固体及其他物质紧密结合。这类杀草剂容易在环境中扩散，不过TCDD的污染环境显然不只是除草剂生产造成的。在不生产除草剂的化工厂焚化炉烟囱中也发现高含量的TCDD。无论何时，有机物和含氯的物质一起燃烧都可产生微量的TCDD。由于对其特殊毒性和扩散性的逐渐认识，人们开始研究这些成分对人类健康的危险性和潜在影响。

TCDD对人和各种实验动物的急性毒性反应不尽一致。几内亚猪是对TCDD最敏感的动物，LD₅₀低于1mg/kg体重；而田鼠是对TCDD最不敏感的动物，其LD₅₀比几内亚猪高1000多倍。TCDD中毒最常见的症状是氯痤疮（Chloracne），这可以在人、兔、大鼠、猴子和马中见到，症状通常在中毒后2~3周内出现，和中毒程度有关。肾是TCDD的靶器官，摄入TCDD后肾功能出现异常。在实验动物中，也可观察到其他的病理症状，如下丘脑肥大、水

肿、骨髓感染和多神经病等。其他症状随暴露的增加而增加，包括感觉疲劳、末梢神经系统反应失调（比如神经传递通过肢体的速度减低）和肝中毒。

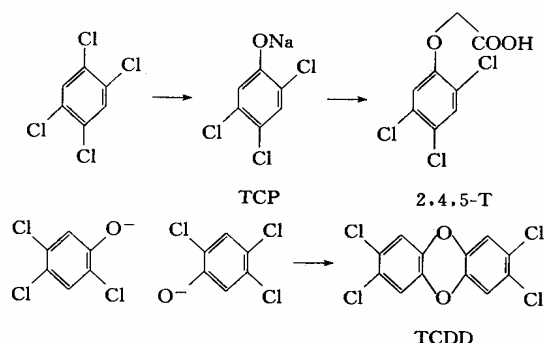


图 4-48 2,4,5-D 和 TCDD 的形成途径

TCDD 对老鼠和兔是一种高效的致畸物。兔子在怀孕 6~15d 摄入低于 1mg/kg 的 TCDD，明显增加了流产率，而且有剂量效应。即使胚胎存活，其骨和内脏也出现严重的损伤。以 1.7ng(kg·d) 的剂量饲喂恒河猴两年，发现 7 例怀孕母猴中有 4 例流产，更大剂量的 TCDD 可致受孕母猴出现更多的流产症状甚至死亡。

目前，已经发现 TCDD 是最具毒性和致癌性的化学物质之一，其对雌鼠的致癌性比黄曲霉毒素 B₁ 强 3 倍。TCDD 还是致癌效应的促进者，能增强几类致癌物的致癌能力。用 10~100ng/kg 体重 TCDD 喂饲老鼠，结果显示其发生肝肿瘤数目明显提高。更大剂量水平时，大鼠口腔、鼻、肺和肝的肿瘤数目也明显增加。

虽然动物实验的结果明确显示 TCDD 具有高毒性、致畸性和致癌性。但对人类 TCDD 中毒事件的研究揭示出 TCDD 对人的急性毒性不如动物敏感。1976 年，有接近 37000 名意大利居民作为三氯苯酚生产事故的受害者，摄入了高浓度的 TCDD，但没有人因此而死亡。1982 年，在美国密苏里州发生了 TCDD 中毒事件，许多动物如鼠、猫、狗和马出现死亡，但没有人死亡的报导。但长期摄入低剂量的 TCDD 可能对人造成危害，包括使人致癌。例如，美国的越南老兵曾暴露于 TCDD 中，这些人软组织癌的发病率比较高。在工业事故中暴露于 TCDD 的工人，其软组织癌的发病率有所升高。有研究显示，含 TCDD 的苯氧基除草剂可增加人体肌肉、神经和脂肪组织肉瘤发生。暴露于苯氧基除草剂的人群发生以上肿瘤的人数是未暴露的人群的 5~6 倍。但在一般情况下，人类对 TCDD 的急性毒性有较高的耐受力，这可能是因为在给予动物同样剂量水平下，人类对 TCDD 的摄入量较少。

四、兽药残留

为了预防和治疗家畜和养殖鱼患病而大量投入抗生素、磺胺类、激素类等化学药物，往往造成药物残留于食品动物组织中，伴随而来的是对公众健康和环境的潜在危害。随着膳食结构的不断改善和对动物性蛋白质的需求的不断增加，人们对肉制品、奶制品和鱼制品等动物性食品的要求也就越来越高，对食品的兽药残留也引起了普遍关注，国际有关组织已经开始重视这个问题的严重性，并认为兽药残留将是今后食品安全性问题上重要问题之一。1984

年,在食品法典委员会(CAC)的倡导下,由FAO和WHO联合发起并组织了食品中兽药残留立法委员会(CCRVDF),于1986年正式成立。食品中兽药残留立法委员会每年在华盛顿召开一次全体会议,根据制定世界或地区性“法规标准”的步骤,来制定动物组织及产品中兽药残留的最高残留限量(MRLVDs)法规和休药期法规。欧共体建立了兽药产品委员会(Committee for Veterinary Medicinal Product, CVMP)来配合兽药产品的许可证程序的执行。我国的兽药使用和兽药残留问题由农业部管理,1991年我国国务院办公厅提出了加强农药、兽药管理的通知,1994年农业部发布了《动物性食品中兽药的最高残留量(试行)》的通知,要求各级农牧行政管理机关的兽药管理、监察机构要积极开展动物性食品中兽药残留的监测、检查工作。

FAO/WHO联合组织的食品中兽药残留立法委员会把兽药残留定义为:兽药残留是指动物产品的任何可食部分所含兽药的母体化合物及/或其代谢物,以及与兽药有关的杂质的残留。所以兽药残留既包括原药,也包括药物在动物体内的代谢产物。另外,药物或其代谢产物与内源大分子共结合产物称为结合残留。动物组织中存在共价结合物(结合残留)则表明药物对靶动物具有潜在毒性作用。主要残留兽药有抗生素类、磺胺药类、呋喃药类、抗球虫药、激素药类和驱虫药类。

(一) 食品中兽药的污染

1. 进入食品的途径

预防和治疗畜禽疾病用药 以治疗、预防或诊断为目的,给食用动物(包括产肉或产奶的动物、家禽、鱼或蜜蜂等)使用某些药物以改变其生理功能和行为。这类药物品种繁多,主要有抗生素类(包括四环素类、呋喃药类及磺胺药类)、驱虫抗虫类以及激素类。通过口服、注射、局部用药等方法给药,药物由于残留动物体内而污染食品。

促进生长、泌乳、甚至肌肉脂肪分配而使用的药物 促进畜禽的生长、提高产肉量、产奶量或者瘦肉率等而使用的药物,如促生长激素、甲状腺素、性激素、孕激素、蛋白同化激素等。此外还有催眠镇静剂等,如安定、安眠酮等,这些药物也是通过口服、注射、局部药等方法给药,药物由于残留动物体内而污染食品。

在食品保鲜中引入药物 为食品保鲜有时加入某些抗生素等药物来抑制微生物的生长、繁殖,这样也会不同程度地造成食品的污染。

其他途径进入食品中的激素样物质 为使蔬菜、水果更快成熟而使用的植物生长调节剂,环境中广泛存在的内分泌干扰物,如洗涤剂、塑料和包装材料中的某些物质以及环境中有机氯杀虫剂、除草剂等通过食物链进入食品造成污染。

2. 兽药残留污染的主要原因

造成食品中抗生素、激素残留污染的主要原因归纳如下:

不遵守休药期规定 休药期是指畜禽停止给药到其产品允许上市或制成为食品的间隔时间。一些农户受经济利益驱使,将不到休药期的动物或动物产品送到市场,从而使其兽药的残留量超过标准规定。

未正确使用兽药和滥用兽药 使用兽药时,在用药剂量、给药途径、用药部位和用药动物的种类等方面不符合用药规定,造成药物残留在体内,并使存留时间延长。一些亚治疗水平的抗生素被用来作为生长促进剂,使用量提高,从而造成高水平的残留。

使用未经批准的药物 一些农户为促进畜禽生长,提高产(瘦)肉率或产奶率,往往使

用未经批准的药物(如禁用的激素),造成食用动物的兽药残留,如为了使动物改变肌肉和脂肪比例,多长瘦肉而使用盐酸克伦特罗。为使甲鱼和鳗鱼长得肥壮而使用己烯雌酚等。

饲料在加工、生产过程中受到污染 将盛过抗菌药物的容器用于贮藏饲料,或使用没有充分洗净的盛过药物的贮藏容器,造成饲料加工过程中的兽药污染。

屠宰前使用兽药、厩舍粪池中所含兽药 屠宰前使用兽药用来掩饰临床症状,逃避屠宰前检查。这样一来很可能造成食用动物的兽药残留。厩舍粪池中含有抗生素等药物的废水和排放的污水以及动物的排泄物中含有兽药,都将引起污染和再污染。

环境内分泌干扰物质(EEDs)进入食物链 目前已被证实或疑为内分泌干扰物的环境化合物达数百种之多,可来自天然和人工合成化学品,包括烷基酚类(来自洗涤剂)、多氯联苯与二噁英(来自环境)、有机氯杀虫剂和除草剂(如 DDT)、双酚 A 和邻苯二甲酸酯类(来自塑料和包装材料)、霉菌毒素(如玉赤霉烯酮)、金属类(如四丁基锡)等。这些物质进入食物链对食品造成污染。

1970 年美国 FDA 对兽药残留的调查结果表明,造成兽药残留原因所占比例为:未遵守休药期的占 76%,饲料加工或运输错误的占 12%,盛过药物的贮藏器没有充分清洗干净占 6%,使用未经批准的药物占 6%。1985 年美国兽医中心(CVM)的调查结果则是不遵守休药期的占 51%,使用未经批准的药物占 17%,未作用药记录的占 12%。

3. 污染食品的分布

兽药在动物体内的分布与残留是和兽药授予时动物的状态(如食前、食后)、给药方式(是随饲料授予还是随饮水授予,是强制授予还是注射等)及兽药种类有很大关系。兽药在食用动物不同的器官和组织中含量不同,在一般情况下,对兽药有代谢作用的脏器,如肝脏、肾脏,其兽药浓度高;在鸡蛋中,与蛋白质结合率高的脂溶性药物容易在卵黄中蓄积,且可能向卵白中迁移;使用了激素或抗生素的乳牛可将其代谢产物通过泌乳过程而排到牛奶中;近些年抗生素在蜜蜂中使用逐渐增多(冬季蜜蜂常发生细菌性疾病,一定量的抗生素可治疗细菌性疾病),致使蜂蜜中残留的抗生素也成为一个问题。一般说来,各种畜禽、鱼类的肌肉、脂肪组织、肝、肾、奶、蛋、蜂蜜等都可成为抗生素和激素的污染对象。

理论上讲,进入动物体内的兽药其代谢和排出体外的量是随着时间的推移而增加,也就是兽药在动物体内的浓度是降低的。兽药在 24h、12h、6h 内的半衰期随兽药的种类和动物的个体而不同。比如鸡通常所用的药物其半衰期大多数在 12h 以下,多数鸡用药物的休药期为 7d。一般按规定的休药,其给药的动物性食品食用是安全的。

(1) 抗生素类药物残留 由于抗生素应用广泛,用量也越来越大,不可避免会存在残留问题。有些国家动物性食品中抗生素的残留比较严重,如美国曾检出 12%肉牛,58%犊牛,23%猪,20%禽肉有抗生素残留;日本曾有 60%的牛和 93%的猪被检出有抗生素残留。但是,许多调查结果表明,抗生素残留很少超过法定的允许量标准,个别使用抗生素类兽药治疗的动物则发现含有不能接受的残留水平。近几年来抗生素在蜜蜂中在逐渐增多。因为在冬季蜜蜂常发生细菌性疾病,一定量的抗生素可治疗细菌性疾病。由于大量的使用抗生素治疗,致使蜂蜜中残留抗生素,主要的抗生素残留有四环素、土霉素、金霉素等。

(2) 磺胺类药物的残留 磺胺类药物是一类具有广谱抗菌活性的化学药物,广泛应用于医学临床和兽医临床。磺胺类药物可在肉、蛋、乳中残留。因为其能被迅速吸收,所以在

24h 内均能检查出肉中兽药残留。磺胺类药物残留主要发生在猪肉中，其次是小牛肉和禽肉中残留。磺胺类药物大部分以原形态自机体排出，且在自然环境中不易被生物降解，从而容易导致再污染，引起兽药残留超标的现象。另外，磺胺类药物常和一些磺胺增效剂合用，增效剂多属苯氨基嘧啶化合物，国内外广泛使用的有三甲氧苄氨嘧啶（TMP）、二甲氧苄氨嘧啶（DVD）和二甲氧甲基苄氨嘧啶（OMP）。由于增效剂常和磺胺类药物合并使用，因此它们的残留情况也就发生变化。据报道在给鳟鱼（野外试验）1 周连续每日给予 90mg 的磺胺间二甲嘧啶和三甲氧苄氨嘧（SMZ-TMP）复方制剂量，停药后当天立即检验，结果在鳟鱼肌肉中磺胺间二甲嘧啶（SMZ）的浓度最高达 3.9mg/kg，2d 后，最高达到 1.2mg/kg。

(3) 呋喃类药物的残留

由于常用的呋喃类药物如呋喃西林，其外用时很少被人体吸收，呋喃唑酮内服时极少吸收以及呋喃妥因吸收后排泄迅速，因此，一般常用呋喃类药物在组织中的残留问题也就不显得那么重要。由于呋喃西林毒性太大，所以通常被禁止内服。英、美国国家对呋喃类兽药在食品中的允许最大残留限量（MRL）规定为：呋喃西林、呋喃唑酮在猪中残留限量为 0。欧盟对硝基呋喃类药物规定在各种肉用动物的肌肉、肝脏、肾脏和脂肪中的 MRL 为 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ 。我国 1994 年农业部发布《动物性食品中兽药的最高残留量（试行）》中规定：呋喃唑酮在猪和家禽中的 MRL 为 0。

(4) 重组牛生长激素(rBST)

1993 年美国 FDA 允许在奶牛中使用重组牛生长激素(recombinant bovine somatotropin, 简称 rBST)，以提高牛奶产量。牛生长激素(即 BST)是动物脑垂体分泌的内源性激素，八十年代末，美国开始用生物法体外合成这类激素，以用于奶牛的生长及产奶过程。rBST 的商业化和广泛使用，使世界许多国家以及消费者组织对其健康危害产生关注。1993 年，第 40 次 JECFA 会议对 rBST 进行了安全性评估，得出的结论是“无需制定 ADI”（即根据现有的毒理学资料，没有必要制定特别的 ADI 值，意即其使用不会有太大的健康危险），但与此同时，荷兰、英国等欧洲国家也着手进行新的安全性评估研究，并指出有资料证明 rBST 的摄入会降低牲畜免疫力，使得动物易于受到病毒和细菌的侵袭，并会摄入更多的抗生素。rBST 能否用于奶牛，欧美之间展开了著名的“牛肉贸易战”，至今仍未有结果。由于目前尚无方法可以区分牛奶中的天然 BST 和 rBST，因此，美国通常采用自动标识、使用记录或 Disclaimer(声称不含)的方式对 rBST 的使用进行管理。到目前为止，CAC 尚未制定 rBST 的限量值。我国也未允许这类促泌乳激素的使用。

(5) 盐酸克伦特罗(Clenbuterol)

盐酸克伦特罗又称“瘦肉精”，曾使用于饲料中作为减肥药，专用于饲养瘦肉型猪。它是一种 β 受体阻断剂，具有舒缓支气管平滑肌、扩张气管以及抑制过敏性物质的释放等作用从而用于治疗动物呼吸系统疾病。治疗剂量通常为 $0.8\mu\text{g}/\text{kg BW}$ ，一天两次。盐酸克伦特罗的毒理学资料显示它是中等毒性， $\text{LD}_{50}=0\sim 800\text{mg}/\text{kg BW}$ ，其主要毒性作用有嗜睡、心动过速以及强直性惊厥。JECFA 得出的 ADI 值为 $0\sim 0.004\mu\text{g}/\text{kg BW}$ 。盐酸克伦特罗是世界上许多国家(如欧盟)都明令禁用的药物，中国也将其列入禁用名单。根据 2001 年美国允许使用兽药名单(GreenBook)，盐酸克伦特罗仍作为拟肾上腺素类药物使用(允许商业化生产，编号为 140-973)。国际食品法典委员会 CCRVDF 讨论过其最大使用量问题，但至今尚未列入标准中。

除以上药物的残留问题外,激素类药物残留主要是己烯雌酚、己烷雌酚、双烯雌酚和雌二醇。我国在出口食品中也曾检出过此类兽药,如1993年前湖北省在出口香港的鸡中均检出以上的四种激素残留。香港1995年后要求不准使用这四种激素,因为这四种激素可使小孩患肥胖症。

(二) 健康危害

人们食用残留兽药的动物性食品后,虽不表现为急性毒性作用,但人如果经常摄入低剂量的兽药残留物,在经过了一定时间后,残留物可在人体内慢慢蓄积而导致各种器官的病变,对人体产生一些不良反应,主要表现在以下几方面。

1. 一般毒性作用

人长期摄入含兽药抗生素残留的动物性食品后,药物不断在体内蓄积,当浓度达到一定量后,就会对人体产生毒性作用。如磺胺类药物可引起肾损害,特别是乙酰化磺胺在酸性尿中溶解降低,析出结晶后损害肾脏;氯霉素可以造成再生障碍性贫血;氨基糖苷类的链霉素可以引起药物性耳聋等。特别应指出,一些兽药具有急性毒性,如 β -受体阻断剂、 β -受体激动剂、镇静剂、血管扩张剂以及致敏药物如青霉素等,在污染食品后带来的健康危害更应引起关注。

2. 过敏反应和变态反应

经常食用一些含低剂量抗菌药物残留的食品能使易感的个体出现变态反应,这些药物包括青霉素、四环素、磺胺类药物以及某些氨基糖苷类抗生素等。它们具有抗原性,刺激机体内抗体的形成,造成过敏反应,严重者可引起休克,短时间内出现血压下降、皮疹、喉头水肿、呼吸困难等严重症状。

3. 细菌耐药性

动物在经常反复接触某一种抗菌药物后,其体内的敏感菌株可能会受到选择性的抑制,从而使耐药菌株大量繁殖。在某些情况下,经常食用含药物残留的动物性食品,动物体内的耐药菌株可通过动物性食品传播给人体,当人体发生疾病时,会给临床上感染性疾病的治疗带来一定的困难,耐药菌株感染往往会延误正常的治疗过程。日本、美国、德国、法国和比利时学者研究证明,在乳、肉和动物脏器中都存在耐药菌株。当这些食品(如肉馅、牛肉调味酱等)被人食用后,耐药菌株就可能进入消费者消化道内。耐药因子的转移是在人的体内进行的,但至今为止,具有耐药性的微生物通过动物性食品迁移到人体内而对人体健康产生危害的问题尚未得到解决。

4. 菌群失调

在正常条件下,人体肠道内的菌群由于在多年共同进化过程中与人体能相互适应,不同菌群相互制约而维持菌群平衡,某些菌群能合成B族维生素和维生素K以供机体使用。过多应用药物会使这种平衡发生紊乱,造成一些非致病菌死亡,使菌群的平衡失调,从而导致长期的腹泻或引起维生素缺乏等反应,造成对人体的危害。

5. 致畸、致癌、致突变作用

苯并咪唑类药物是兽医临床上常用的广谱抗蠕虫药,可持续地残留于肝内并对动物具有潜在的致畸性和致突变性。1973年至1974年发现丁苯咪唑对绵羊有致畸作用,多数为骨骼畸形胎儿。1975年至1982年先后发现苯咪唑、丙硫咪唑和苯硫苯氨酯有致畸作用,同时,洛硝哒唑通过Ames试验表明有很高的致突变性,因此,其残留对人将具有潜在的毒性。另

外，残留于食品中的克球酚和某些雌激素具有致癌作用。

6. 内分泌及其它影响

儿童食用给予促生长激素的食品导致性早熟；一些属于类甲状腺素药物的 β 受体激动剂，如盐酸克伦特罗，可导致嗜睡、心动过速甚至强直性惊厥等不良反应。20世纪后期，发现环境中存在一些影响动物内分泌、免疫和神经系统功能的干扰物质，称为“环境激素样物质(或环境内分泌干扰物质)”，这些物质通过食物链进入人体，会产生一系列的健康效应，如导致内分泌相关肿瘤、生长发育障碍、出生缺陷和生育缺陷等，给人体健康带来深远影响。

(三) 控制动物性食品中兽药残留措施

1. 加强药物的合理使用规范

包括合理配伍用药、使用兽用专用药，能用一种药的情况下不用多种药，特殊情况下一般最多不超过三种抗菌药物。

2. 严格规定休药期和制定动物性食品药物的最大残留限量(MRL)。为保证给予动物内服或注射药物后药物往动物组织中残留浓度能降至安全范围，必须严格规定药物休药期，并制定最大残留限量(MRL)。

3. 加强监督检查工作

肉品检验部门、饲料监督检查部门以及技术监督部门应该加强动物饲料和动物性食品中的药物残留的检测，建立并完善分析系统，以保证动物性食品的安全性，提高食品质量，减少因消费动物性食品引起变态反应的危险性。

4. 合适的食品食用方式

消费者可通过烹调加工、冷藏等方法减少食品中的兽药残留。如WHO估计肉制品中的四环素类兽药残留经加热烹调后，5~10mg/kg的残留量可减低至1mg/kg。氯霉素经煮沸30min后，至少有85%失去活性。

国务院颁布的《兽药管理条例》明确规定，凡用于防治动物疫病，促进动物生长的兽药(含饲料药物添加剂)品种，必须经农业部批准。未经批准，不得生产和使用。经农业部批准使用的兽药品种归入《中国兽药典》中。对于农牧民日常使用最多的饲料药物添加剂，农业部于1997年公布了《允许作饲料药物添加剂的兽药品种及使用规定》，批准使用的饲料药物添加剂品种共3大类31个品种。1994、1997和1999年农业部先后发布了《关于动物性食品中兽药最高残留限量的通知》，目前规定了101种兽药的使用品种及在靶组织的最大残留限量。为加强激素、抗生素使用的管理，农业部还于1997年和1999年先后下发了《关于严禁非法使用兽药的通知》以及《关于查处生产、使用违禁药物的紧急通知》，特别重申，禁止所有激素类及有激素样作用的物质作为动物促生长剂使用。

目前，农业部严禁使用的促生长作用的激素和兽药包括：1) β 受体激动剂，如盐酸克伦特罗(Clenbuterol)、沙丁胺醇(Salbutamol)等；2)性激素，如己烯雌酚；3)促性腺激素；4)同化激素；5)具有雌激素样作用的物质(如玉米赤霉醇等)；5)催眠镇静药(如安定、安眠酮)；6)肾上腺素能药(如异丙肾上腺素、多巴胺)等。随着国家关于饲料和食品安全管理工作的加强，我国动物食品的安全质量正在得到有效保障。

第五节 添加剂

食品添加剂最早来源于天然物质，我国“天工开物”等有所记载，人们为了调剂饮食，加入的植物色素，呈香物质及点制豆腐使用的卤水、煮肉用的硝等，在我国有些地区仍在延续。近年来，以化学合成方法制成与色、香、味及营养等成分相同的物质添加入食物，从而改善食品质量和色、香、味的添加剂使用不断增多。

我国《食品卫生法》规定：食品添加剂（Food Additives）是指为了改善食品品质、外观、风味和防腐等性质而加入食品中的化学合成物质或天然物质。联合国粮农组织(FAO)和世界卫生组织(WHO)联合组成的食品法典委员会(CAC)1983年规定：“食品添加剂是指本身不作为食品消费，也不是食品特有成分的任何物质，而不管其有无营养价值，它们在食品的生产、加工、调制、处理、充填、包装、运输、贮存等过程中，由于技术(包括感官)的目的，有意加入食品中或者预期这些物质或其副产物会成为(直接或间接)食品的一部分，或者改善食品的性质。它不包括污染物或者为保持、提高食品营养价值而加入食品中的物质。”此定义既不包括污染物也不包括食品营养强化剂。日本、美国规定的食品添加剂，则均包括食品营养强化剂。

作为食品，人们不仅是从营养的角度考虑其价值，而且也关注其味道、色泽和质地，因此在食品中添加一些物质，从而改善其外观和风味就是很自然的想法。从本世纪初开始，人们就在食品中添加化学物质使之更易被人们接受。如果没有食品添加剂，面包的货架寿命会大大缩短，油脂会氧化酸败，饮料和冷冻甜品会失去风味，花生酱会分层，食盐会变硬结块。

目前，全世界发现各类食品添加剂有 9 万多种，国际上使用的食品添加剂种类已达 14000 种，其中直接使用的 4000 余种，香精香料占 80%左右。FAO / WHO 推荐使用的食品添加剂有 400 多种(不包括香精、香料)；欧盟约使用 1000~15000 种。我国许可使用的食品添加剂品种，在 70 年代仅有 14 类，100 多种，1981 年为 213 种，1987 年增为 15 类 724 种，至 1997 年达 21 类，所许可使用的品种至 1999 年已达 1587 种，其中包括食品用香料及其他(不包括复合食品添加剂)。事实上，在现代工业社会中，几乎所有的加工食品均含有或多或少的食品添加剂。据估计我们每天平均摄入约 60~100 种的各种不同的食品添加剂。如加工的海产品有 70 多种食品添加剂，我们在喝果汁饲料时就摄入了包括异抗血酸、活性碳、海藻酸、山梨糖醇、合成香料和羧甲基纤维素在内的 100 种食品添加剂。

食品添加剂的分类可按其来源、功能和安全性评价的不同而有不同划分。食品添加剂分类的主要目的是便于按用途需要，迅速查出所需的添加剂，因此既不宜太粗，也不宜太细，故按主要功能作用进行分类较为适宜。我国 1990 年颁布的“食品添加剂分类和代码”，按其 主要功能作用的不同其分类和代码分别为：酸度调节剂(01)、抗结剂(02)、消泡剂(03)、抗氧化剂(04)、漂白剂(05)、膨松剂(06)、胶姆糖基础剂(07)、着色剂(08)、护色剂(09)、乳化剂(10)、酶制剂(11)、增味剂(12)、面粉处理剂(13)、被膜剂(14)、水分保持剂(15)、营养强化剂(16)、防腐剂(17)、稳定和凝固剂(18)、甜味剂(19)、增稠剂 20 类、其他(00)类共 21 类，另有食用香料、加工助剂。

但是，食品添加剂毕竟不是食品的基本成分。尽管添加剂在用于食品之前，其安全性已在实验室中进行了多次测试，但其使用还是在公众中引起广泛的争议与关注。的确，有些食

品添加剂的安全性是值得怀疑的, 尽管这类物质添加剂的剂量及其微小, 但是我们不能因为它们添加的量及其微小而认为它们是无害的, 因为要考虑到有些食品添加剂的持续使用在人体内有累积效应并长期作用于人体, 即具有慢性毒性, 如致癌性、致突变性和致畸性等, 对人类健康具有潜在的威胁。另外, 多种食品添加剂在混合使用还有叠加毒性的问题。当它们和其他物质如农药残留、重金属等一起摄入时, 使原本无致癌性的化学物质转化为致癌物质。事实上, 在我国, 除了基本的食品被农药残留等许多有毒的物质所污染外, 在加工食品中还普遍存在食品添加剂严重超标的情况。因此, 为了给消费者提供大限度的保护, 研究目前普遍使用的食品添加剂的慢性毒性及其叠加毒性不失为明智的做法。

一、食品添加剂的毒性

(一) 急性和慢性中毒

建国初期, 普遍使用 β -萘酚、罗达明 B、奶油黄等防腐剂和色素, 而后证实它们存在有致癌物质。盐酸中含砷过高曾发生中毒。饼干、点心中使用硼砂也较普遍, 用矿酸制作食醋, 在农村中生产红色素加入砷作防虫剂。天津、江苏、新疆等地皆因使用含砷的盐酸、食碱、及过量食用添加剂如亚硝酸盐、漂白剂、色素而发生急、慢性中毒。

在国外, 如 1955 年初日本西部发生婴儿贫血, 食欲不振, 皮疹、色素沉着、腹泻、呕吐, 全国患者达 12000 人, 死 130 人, 经调查患儿都是食用了“森永”牌调合乳粉, 乳粉中检出砷 30~40mg/kg, 4~5 个月婴儿一日摄入奶粉 100 克, 则摄入亚砷酸达 2~4mg。经查明砷的来源是由于加入稳定剂磷酸氢二钠(含砷 3%~9%)所致。至 1975 年调查仍有 11% 患者有脑神经症状。日本使用多年的防腐剂 AF-2, 近年来也证实是致畸物质, 近年来各国安全名单删除的添加剂日益增多, 如色素中的金胺、奶油黄、碱性菊橙、品红等 13 种, 硼砂、硼酸、氯酸钾、溴化植物油等二十余种。

(二) 引起变态反应

近年来添加剂引起的变态反应报道日益增多, 有的变态反应很难查明与添加剂有关, 部分报道如下:

1. 糖精可引起皮肤瘙痒症, 日光性过敏性皮炎(以脱屑性红斑及浮肿性丘疹为主)。
2. 苯甲酸及偶氮类染料皆可引起哮喘等一系列过敏症状。
3. 香料中很多物质可引起呼吸道器官发炎、咳嗽、喉头浮肿、支气管哮喘、皮肤瘙痒、皮肤划痕症、荨麻疹、血管性浮肿、口腔炎等。
4. 柠檬黄等可引起支气管哮喘、荨麻疹、血管性浮肿的报道。

(三) 体内蓄积

国外在儿童食品中加入维生素 A 作为强化剂, 如蛋黄酱、奶粉、饮料中加入这些强化剂, 经摄食后 3~6 个月总摄入量达到 25~84 万国际单位时, 则出现食欲不振、便秘、体重停止增加、失眠、兴奋、肝脏肿大、脱毛、脂溢、脱屑、口唇龟裂、痉挛, 甚至出现神经症状, 头痛、复视、视神经乳头浮肿, 四肢疼痛, 步行障碍。动物试验大量食用, 则会发生畸形。维生素 D 过多摄入也可引起慢性中毒。

还有些脂溶性添加剂, 如二丁基羟基甲苯(BHT)如过量也可在体内蓄积。

(四) 食品添加剂转化产物问题

制造过程中产生的一些杂质, 如糖精中产生杂质, 邻甲苯磺酰胺, 用氨法生产的焦糖色中的 4-甲基咪唑等, 食品贮藏过程中添加剂的转化, 如赤癣红色素转内荧光素等。同食品

成分起反应的物质,如焦碳酸二乙酯,形成强烈致癌物质氨基甲酸乙酯,亚硝酸盐形成亚硝基化合物等,又如偶氮染料形成游离芳香族胺等。

以上这些都是已知的有害物质,某些添加剂共同使用时能否产生有害物质还不太清楚,尚待进一步研究。

(五) 禁止使用的食品添加剂

1. 甲醛(formaldehyde) 日本报道在牛奶中加入万分之一的甲醛,婴儿连服 20 天即引起死亡,对果蝇和微生物有致突变性,由于防腐力强,欧洲各国曾用于酒类、肉制品、牛乳及其制品的防腐,其五万分之一即可防止细菌发育,但食后引起胃痛、呕吐、呼吸困难等,我国曾由酚醛树脂容器而引起中毒,国内外皆已禁用。

2. 硼酸、硼砂(boric acid, borax) 早年各国曾用其作为肉、人造奶油等防腐剂和饼干膨松剂,该物质在体内蓄积,排泄很慢,影响消化酶的作用,每日食用 0.5 克即将引起食欲减退,妨碍营养物质的吸收,以致体重下降,致死量成人约 20 克,幼儿约 5 克,成人 1~3 克即可引起中毒。

3. β -萘酚(6-naphthol) 由于对丝状菌和酵母菌有抑制作用,曾用作酱油的防腐剂,毒性很强,对人体粘膜有刺激作用,造成肾脏障碍,引起膀胱疼痛,蛋白尿、血尿,大量可引起石炭酸样毒性,也可引起神经萎缩,有报道可导致动物膀胱癌。

4. 水杨酸(柳酸salicylic acid) 水杨酸对蛋白质有凝固作用,对大鼠 LD_{50} 1500~2000mg/kg·bw,慢性中毒剂量为 500mg/kg·bw,一日 10 克以上可引起中枢神经麻痹,呼吸困难,听觉异常,目前世界各国皆禁用。

5. 吊白块(sodium formaldehyde sulfoxylate) 为甲醛-酸性亚硫酸钠制剂,有强烈的还原作用,曾用于食品漂白剂,由于有甲醛残留,对肾脏有损害,我国禁止使用。

6. 硫酸铜(copper sulfate) 摄入本品可引起金属热,大白鼠经口 LD_{50} 300mg/kg·bw,人服 0.3 克可引起胃部粘膜刺激,呕吐,大量可引起肠腐蚀,部分被肠吸收,在肝、肾蓄积可引起肝硬化,人长期食用可引起呕吐、胃痛、贫血、肝大和黄疸、昏睡死亡。

7. 黄樟素(safrole) 国际肿瘤中心已确证黄樟素、异黄樟素、二氢黄樟素有致癌作用,在大鼠饲料中投入含 5000mg/kg·bw 黄樟素饲养,50 只大鼠中 19 只发生肿瘤,其中 14 只为恶性肿瘤。我国首先对香精中黄樟素禁止使用。

8. 香豆素(coumarin) 用香豆素经动物试验结果表明可导致肝脏损害,将配成溶液给大白鼠灌胃 100mg/kg·bw。9~16 天肝有病变,25mg/kg·bw 33~330 天肝有病变。饲料中加入 10000mg/kg·bw,4 周即有明显肝脏损坏。二氢香豆素、6-甲基香豆素有类似毒性作用,黑香豆酊和黑香豆浸膏主要成分为香豆素,故均禁用。

二、食品添加剂的有关法案和规定

世界各国对食品添加剂的使用都有严格的规定。美国是最早对食品添加剂的安全性进行监控的国家。在 20 世纪 20 年代,美国农业部开展了食品添加剂生物毒性的研究,在此基础上,美国国会于 1938 年通过了《联邦政府食品、药物和化妆品法案》。1956 年,WHO 和 FAO 组成的食品添加剂联合专门委员会(JECEA)对食品中使用的添加剂进行了毒性学评价,并制定了《使用食品添加剂的一般原则》。1958 年美国国会又通过了《食品添加剂修正案》,对美国的食品制造业产生了巨大的影响。1960 年美国又通过了《着色添加剂修正案》。它将天然和人工合成的着色添加剂加以区分,并将其分为“一般认为是安全的”(Generally

recognized as safe,GRAS)和“毒性已证明”两类。一般而言,除非是GRAS类的物质或已有明确规定其安全使用条件的食品添加剂,其他所有物质一律不得直接添加在食品中。随着现代医学的发展,世界各国,包括FDA都要对现有食品添加剂的毒性进行定期的复检,并对其使用范围和用量随时作出调整。JECFA、FDA和食品添加剂法规委员会(CCFA)一直根据现行的安全标准优先和定期检验GRAS类食品添加剂。当GRAS物质复检完成后,原来属GRAS类的物质将会被:

- (1) 重新被确认为GRAS类,其使用量没有特定的限制。
- (2) 被归类为非GRAS类食品添加剂,同时限定其使用条件、程度和其它限制条件。
- (3) 进一步取得该物质的毒性方面的详细资料,但仍能用于食品。
- (4) 被禁止使用。

1986年我国制定了《食品添加剂使用卫生标准》(GB2760-86)和《食品添加剂卫生管理办法》,我国食品添加剂标准化技术委员会也于1989年、1992年和1995年连续对食品添加剂的种类和应用范围进行调整。1997年我国卫生部重新颁布了新的《食品添加剂使用卫生标准》(GB2760-1996)。并颁布和执行新食品添加剂审批程序以及颁布执行生产食品添加剂审批程序等配套法规。

食品添加剂的使用要求

1. 经过食品安全性毒理学评价证明在使用限量内长期使用对人体安全无害。
2. 不影响食品感官理化性质,对食品营养成分不应有破坏作用。
3. 食品添加剂应有严格的卫生标准和质量标准,并经中华人民共和国卫生部正式批准、公布。
4. 食品添加剂在达到一定使用目的后,经加工,烹调或贮存时,它可能被破坏或允许有少量残留。
5. 不得使用食品添加剂掩盖食品的缺陷或作为伪造的手段。不得使用非定点生产厂、无生产许可证及污染或变质的食品添加剂。

三、防腐剂

防腐剂(Preservatives)是人类使用历史最悠久、最广泛的食品添加剂。在人类历史的开端之时,人类为了生存已不断地努力保存足够的食物以备不时之需。保存食品方法的进步使史前的人类社会从游牧生活过渡到定居的农业社会成为可能。人类最早发明的保存食品的方法主要是烟熏和盐腌。我国古代人民很早就认识到用二氧化硫作为熏蒸消毒剂来保存食物。而有些食品防腐剂如亚硝酸盐作为肉类的防腐剂,其使用已有数千年的历史。即使现在,谷物等农产品在收获之后仍有超过1/3会损失掉。造成损失的原因主要是因为微生物的活动或氧化作用。许多微生物,如酵母、霉菌和细菌不仅对食品的外观、味道和营养性产生不良的影响,而且也产生危害人类健康的毒素。而防腐剂的作用就是要防止由微生物的活动或氧化作用引起的食品变质。由于食品从生产到消费有相当长的一段时间,为了防止食品变质,在食品中添加防腐剂是十分必要的。

(一) 苯甲酸及钠盐

苯甲酸(钠)和山梨酸(钾)是我国目前最常用的食品防腐剂,而且两者往往混合使用。苯甲酸钠(Sodium benzoate)有较好的水溶性,在酸性条件(pH2.5~4)下能转化为苯甲酸,对多种细菌、霉菌和酵母有抑制作用,长期以来一直用其作果浆、碳酸饮料和泡菜等酸性食

品的防腐剂。

苯甲酸钠的急性毒性较弱，动物最大无作用剂量（MNL）为 500mg/kg 体重。但其在人体胃肠道的酸性环境下可转化为毒性较强的苯甲酸。小鼠摄入苯甲酸及其钠盐，会导致体重下降、腹泻、内出血、肝肾肥大、过敏、瘫痪甚至死亡。若持续 10 周给小鼠饲以 80mg/kg 的苯甲酸，可导致 32% 的小鼠死亡。苯甲酸钠其毒性作用是通过改变细胞膜的透性，抑制细胞膜对氨基酸的吸收，并透过细胞膜抑制脂肪酶等酶的活性，使 ATP 合成受阻实现的。

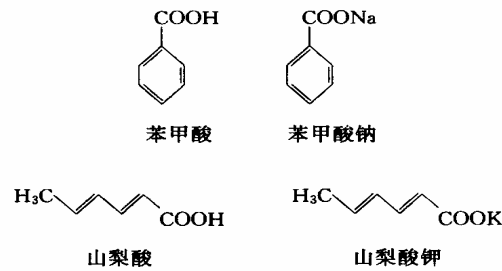


图 4-49 苯甲酸(钠盐)和山梨酸(钾盐)的结构

苯甲酸没有慢性毒性。以含苯甲酸 0, 0.5%和 1%的食品饲喂雄性大鼠和雌性大鼠连续 8 周，通过对其子代（二、三和四代）的观察和形态解剖测定其慢性毒性，结果表明小鼠子代的生长、繁殖和形态上没有异常的改变。其他一些试验也表明苯甲酸无蓄积性、致畸、致癌、致突变和抗原作用。

表 4-23 苯甲酸钠盐的急性毒性

单位:g/kg 体重

动物	方法	LD ₅₀
小鼠	口服	2700
小鼠	静脉注射	1714
兔	口服	2000
兔	皮下注射	2000
狗	口服	2000

苯甲酸钠的 ADI 为 0~5mg/kg 体重·d。苯甲酸在动物体内会很快降解，75%~80%的苯甲酸可在 6h 内排出，10~14h 内完全排出体内。苯甲酸的大部分（99%）主要与甘氨酸结合形成马尿酸，其余的则与葡萄糖醛酸结合形成 1-苯甲酰葡萄糖醛酸。

（二）山梨酸及钾盐

山梨酸（己二烯酸）及其钾盐（Potassium Sorbate）对各种酵母和霉菌有较强的抑制能力，但对细菌的抑制能力较弱。1939 年，在美国和德国的科学家发现具有与 α-不饱和脂肪酸相似结构的化合物对抑制真菌有效，山梨酸正好具有这种结构。山梨酸的抗菌机理，一般认为是抑制了微生物的各种巯基酶的活性。山梨酸钾对人造黄油、鱼、奶酪面包和蛋糕等食品的防腐作用比苯甲酸盐更强。低浓度的山梨酸钾主要用于控制霉菌和酵母的生长，适用于奶酪、烘焙食品、水果饮料、泡菜、水果、蔬菜、鱼、肉制品和酒类等食品的防腐，其使用

范围和最大使用量与苯甲酸钠相似。

山梨酸实际上是一种直链不饱和脂肪酸，它基本上是无毒的。动物试验表明即使长时间大剂量地摄入山梨酸，也不会出现明显的异常。连续 2 个月每日给大鼠直接注射 40mg/kg 体重的山梨酸，其生长和食欲等方面都没有什么改变。但当剂量增加到 80mg/kg 体重，时间再延长 3 个月后，小鼠的生长出现滞缓。以 1%和 2%剂量的山梨酸钾持续饲喂狗 3 个月，并没有发现任何异常的现象发生。持续两代（1000d）喂给大鼠 5%山梨酸，发现大鼠的生长率、繁殖率和其他行为表现并没改变。此例可证明山梨酸的急性和慢性毒性可以忽略不计。山梨酸经口听取通行证体内后，吸收和代谢与一般的脂肪酸类似。表 4-24 列出山梨酸及其钾盐的急性毒性。

表 4-24 山梨酸及其钾盐的急性毒性 单位: g/kg 体重

动物	化合物	LD ₅₀
大鼠口服	山梨酸	10.5
大鼠口服	山梨酸钾	4.2
小鼠口服	山梨酸	8
小鼠口服	山梨酸钾	4.2
小鼠静脉注射	山梨酸	2.8
小鼠静脉注射	山梨酸钾	1.3

在所有的合成食品添加剂中，山梨酸钾的毒性的被研究得最彻底的。山梨酸钾在 1965 年的罗马国际会议上被确定为安全的食品添加剂，尽管有人曾发现该物质长期经皮下注射可诱发大鼠的纤维瘤，但口报未发现有任何不良的影响。1985 年，FAO/WHO 将山梨酸钾确定为 GRAS 类食品添加剂，ADI 定为 0~50mg/kg·d。用山梨酸钾长期饲喂动物曾发现有体重下降等问题，但未发现其具有再生毒性，其也不是诱变剂和致癌的。

（三）对羟基苯甲酸酯

对羟基苯甲酸酯又称尼泊金酯（Nipagin A），对霉菌、酵母和细菌均有抑制作用，但对格兰氏阴性细菌和乳酸菌的抑制能力较弱。这类化合物的抑菌作用在于抑制了微生物的呼吸酶系和电子传递链酶系的活性。其抑菌能力不像上述防腐剂一样受 pH 的影响，故广泛应用于食品、饮料、化妆品和医药等各个领域。对羟基苯甲酸酯的防腐性与其烷基链的长度有关，烷基链越长其抗菌能力越强，但水溶性也随之降低。我国目前只容许对羟基苯甲酸酯的低碳醇酯（乙酯和丙酯）用于食品。对羟基苯甲酸乙酯在浆油中的最大用量为 0.25g/kg，醋中为 0.1g/kg。对羟基苯甲酸丙酯在碳酸饮料中的最大用量为 0.1g/kg，在水果和蔬菜中的用量为 0.012g/kg，在果汁和果酱中的用量为 0.2g/kg。美国容许其正庚酯用于啤酒保鲜，日本容许其正辛酯用于啤酒保鲜。

对羟基苯甲酸乙酯（Etyl-p-hydroxybenzoate）有明显的膜毒性，它可破坏细胞膜的结构，对细胞的电子传递链有抑制作用。对羟基苯甲酸酯小鼠经口的 LD₅₀为 5g/kg对羟基苯甲酸乙酯和丙酯的混合物（按 4：6）比例饲喂小鼠 18 个月，在初期观察到小鼠生长缓慢，其余未见异常。有人每天口服对羟基苯甲酸甲酯 2g 约一个月，也未发现异常。对羟基苯甲酸丙酯的毒性与对羟基苯甲酸乙酯相似，对小鼠的经口 LD₅₀为 8g/kg体重，对狗的 LD₅₀为 6g/kg体重。

四、抗氧化剂

脂肪中的不饱和脂肪酸容易被氧化。当油脂及含油脂食品置于空气中，与空气中的氧接触时，或者是通过溶于油中的氧，能逐渐自动氧化，这种现象称作油脂变败（Deterioration）。油脂变败往往产生游离脂肪酸，因此也将油脂的变败称为酸败（Rancidity）。油脂的酸败不仅使其颜色和气味发生变化，还会降低其营养价值，有时还会产生有毒物质。在食品中添加抗氧化剂（Antioxidants）是防止油脂及含油脂食品酸败，延长货价寿命的有效手段。BHA、BHT、PG 是目前广泛应用于油脂工业的合成抗氧化剂。但由于发现 BHA 可导致 DNA 的损伤及小鼠前胃癌的发生，合成抗菌素氧化剂的安全性受到质疑。目前，已从迷迭香、鼠尾草、百里香等植物的茎叶及种子中提取出多种天然抗氧化剂，其中迷迭香提取物已经 FDA 认可投入商业应用。

近年来，人们认识到抗氧化剂不仅可以防止由超氧自由基引发的油脂酸败，亦可消除由人体产生的内源性活性氧自由基，阻断自由基对人体细胞膜及大分子如蛋白质、DNA 的损伤，防止炎症及恶性肿瘤的发生，并出现了“抗氧化营养素”的概念。这类物质包括维生素 A、β-胡萝卜素、类胡萝卜素（如番茄红素）、维生素 C（抗坏血酸）和维生素（α-生育酚）等，目前广泛用于癌和心血管疾病的预防。

（一）BHA、BHT 和 PG

丁基羟基茴香醚（Butylated Hydroxyanisole, BHA）、特丁基羟基甲苯（Butylated Hydroxytoluene, BHT）和没食子酸丙酯（Propyl Gallate, PG）是目前食品工业中最常用的抗氧化剂（见图 4-50）。BHA、BHT 和 PG 经常混合使用。1983 年 FAO/WHO 规定 BHA 和 BHT 的 ADI 为 0~0.5mg/kg 体重·d，PG 的 ADI 为 0~0.2mg/kg 体重·d。我国规定 BHA 在油脂、油炸食品、干鱼、饼干、方便面、速煮米、干制食品、罐头和腌肉等食品中的最大使用量不得超过 0.2g/kg，BHA 与 BHT 混合使用，在油脂中的含量不得超过 0.25g/kg，BHA、BHT 和 PG 混用时，BHA 和 BHT 的总量不得超过 0.1g/kg，PG 不得超过 0.05g/kg。

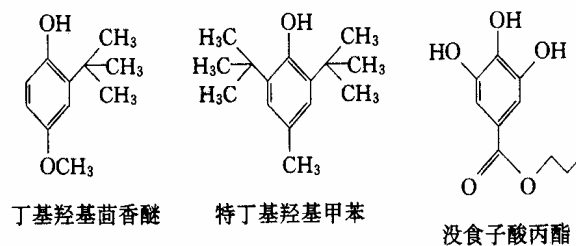


图 4-50 BHA、BHT 和 PG 的结构

BHA、BHT 和 PG 的急性毒性较弱。BHA 以 1.4~4.7g/kg 体重的剂量持续喂养狗 4 个星期，会使狗产生轻微的腹泻。BHA 也会导致慢性过敏反应和代谢紊乱。以含 0.2%~0.8%BHA 的饲料喂养大鼠 24 个月，未发现病变；当剂量增加到 1%时，大鼠出现食欲不振和组织病变。用含 0.2%~1.0%BHT 的饲料混饲大鼠 105d，未见病理学异常。当 1%~2%或 2%~3%的 PG 被加进饲料中饲喂大鼠时，可观察到大鼠体重减轻，这可能是由于大鼠不愿意吃这些带苦味的食品造成的。当用含 2%~3%PG 的饲料大剂量喂养大鼠 10~16 月时，40%的大鼠在头一个月就死亡，解剖发现 PG 的吸收损坏了大鼠的肾。然而，PG 对其他动物并

不造成严惩的影响。深入的研究表明，PG 并不引起严重的慢性中毒。

表 4-25 BHA、BHT和PG的经口LD₅₀ 单位: mg/kg体重

动物	BHA	BHT	PG
小鼠	2000	1390	2500~3100
大鼠	2200~5000	1970	2300~4000

BHA 和 BHT 曾被认为是具有抗癌作用的食物添加剂。1967 年，美国科学家高尔特发现 BHA 可抑制由二甲基偶氮苯（奶油黄）诱导的大鼠肺癌。在 1976 年美国科学家钱伯顿的综述中认为 BHA 可抑制由苯并[a]芘、二甲基苯并[a]蒽（DMBA）、二甲基亚硝胺（DNA）等致癌物诱导的大鼠和小鼠的胃、肝、肺和乳腺等器官恶性肿瘤的发生。甚至有人认为，美国人胃癌发病率的显著下降与加工食品中加入的 BHA 有关。但 1997 年日本科学家木原发现，用含 2%BHA 的饲料喂大鼠，有 34.6%的雄鼠和 29.4%的雌鼠发生前胃癌。因此，日本目前禁止在食品中添加 BHA。美国将 BHA 和 BHT 从 GRAS 类食品添加剂的名单中删除。但 JECEF 肯定 BHT 无致癌性。

近年的研究表明，BHA 可导致试验动物胃肠道上皮细胞的损伤。但 1994 年公布的总结报告中指出，BHA 具有致癌和防癌的双重作用，取决于癌发生的不同时期。食品抗氧化剂在癌发生学中的作用仍未被确切了解，需要进行进一步的研究。

（二）维生素 C

许多植物性食品本身含有大量的维生素 C (Ascorbic acid, 见图 4-51)，但在加工过程中很容易降解损失。在食品中添加维生素 C 主要是用于营养强化，维生素 C 作为水溶性抗氧化剂的主要作用是保护食品的色泽（不变色）及风味。

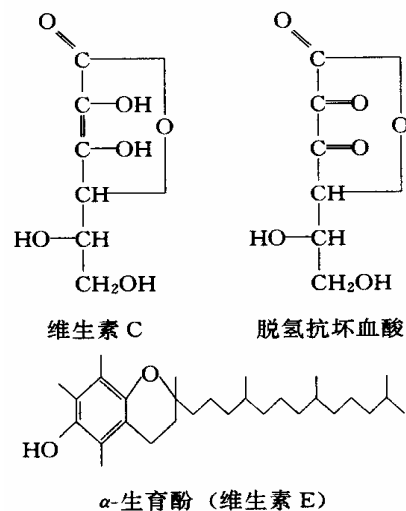


图 4-51 维生素 C 和维生素 E 的结构

直到目前为止,还没有发现维生素 C 中毒的报道。FDA 将维生素 C 列为 GRAS 类物质而未加限量。维生素 C 是目前所知化学物质中毒性最小的一种。有证据表明,成年人每天口服 10~20g 维生素 C 未见有毒副作用,有数百人日服维生素 C 10~20g 长达 10 年之久亦未见毒副作用。但是过度大量食用维生素 C 会引起其他一些物质的毒害。例如大剂量服用维生素 C 会导致肾结石的形成。维生素 C 可促进铁的吸收,在人体含铁量过高的情况下,大量服用维生素 C 可作为助氧化剂带来伤害。此外,过多摄入维生素 C 也可延长有机汞在体内的停留时间并增加镉的毒性。过量摄入维生素 C 会引发精神紧张和心跳减慢。

维生素 C 是一种广谱性的抗氧化营养素,它的存在可以保护维生素 A、E 及其他多种天然抗氧化剂免遭氧化破坏。维生素 C 在一定的生理范围内可以有效摧毁活性氧自由基,从而阻止活性氧自由基对细胞和 DNA 的伤害。关于维生素 C 和癌发生学的关系主要集中于增加新鲜蔬菜的摄入量可预防食管癌和胃癌的高发方面,而且这种观察多是间接的。目前最确凿的证据是维生素 C 可阻断亚硝酸盐形成致癌物的亚硝基化反应(见第十章)。

WHO 建议每日维生素 C 的摄入量(ADI)为 0.25mg/kg 体重·d。目前我国成年人每天的维生素 C 摄入量为 70mg,孕妇为 100mg,完全达到了正常人对维生素 C 的需求量(60mg/d)。最近,美国国立卫生研究院(NIH)认为成年人每天的维生素 C 摄入量最好为 200~400mg,因为人体对这个剂量的生物利用性最好。摄入剂量如超过 500mg,则利用率开始下降;摄入剂量超过 1g,则很容易形成草酸盐排出。

(三) 维生素 E

维生素 E 又名 α -生育酚(α -Tocopherol),是一种脂溶性维生素。作为一种抗氧化剂,维生素 E 常添加在一些高级果油和天然深海鱼油中,抑制油脂的酸败和脂质过氧化。大多数植物油和鱼油中均富含维生素 E,只是含量各有不同。一些特殊的植物油,例如沙棘油、麦胚油和芝麻油因富含维生素 E 而不易酸败,相反,在植物油精炼过程中,维生素 E 可能会从油中除去,结果被精炼过的蔬菜油会因氧化作用而变得不稳定。

维生素 E 几乎是无毒的。维生素 E 大鼠的经口 LD₅₀ 为 10g/kg 体重。病人每日口服 300mg 的维生素 E 连续几个月,并没有出现不良影响。但有报道称,成年人长时间每天摄入 720mg 维生素 E,可出现头痛、呕吐、疲乏、昏眩和视力模糊症状。长时间每天口服 1g 维生素 E 可诱发高血压、糖尿病和生殖系统障碍,更高剂量可能会导致出血、破坏免疫系统功能,导致免疫性疾病如哮喘、类风湿性关节炎及红斑狼疮的恶化。

有许多实验证据表明服用一定剂量的维生素 E 可预防癌和心血管疾病的发生。1984 年和 1991 年,在高危人群中所作的流行病学调查报告认为服用维生素 E 有抗乳腺癌和消化道癌的作用。1992 年科学家所作的临床病理研究发现,日服 9mg 维生素 A、1000mg 维生素 C 和 70mg 维生素 E 可有效降低结肠息肉患者的细胞癌变。美国国立癌症研究所(NCI)自 1985~1995 年在芬兰进行了 α -生育酚、 β -胡萝卜素预防肺癌的研究(ATBC),该研究给近三万名老年吸烟者每天供应 50mg 的维生素 E 和 20mg 的 β -胡萝卜素,试验结束时发现服用维生素 W 的高危人群前列腺癌发病率下降了 34%,结肠、直肠癌发病率下降了 16%。NCI 和我国医学科学院在我国食管癌和胃癌高发区—河南省林州市所作的研究表明,服用维生素 E 的高危人群胃癌死亡率下降了 16%,说明维生素 E 有防癌作用。

从目前的研究结果来看,维生素 E 的防癌作用是由其抗氧化性质决定的。除此之外,维生素 E 还有增强人体免疫功能的作用。1992 年进行的一项干预研究表明,每日口服 800mg

维生素 E 可强化老年人的免疫功能。维生素 E 也有预防心血管疾病的作用。美国在一项对 3.4 万名高龄妇女进行了为期 7 年的调查研究中发现，食品中维生素 E 的缺乏可导致心脏病的高发。

FAO/WHO 建议维生素 E 的每日摄入量 (ADI) 为 2mg/kg 体重 $\cdot \text{d}$ ，也就是说一个 75kg 的成年人每天摄入 150mg 维生素 E 为宜。试验证明每天摄入 300mg 的维生素 E 无毒副作用。我国营养学会推荐的维生素 E 日摄入量为 $10\sim 12\text{mg/d}$ ，美国 FDA 推荐的日摄入量为 10mg/d ，美国 NIH 推荐的维生素 E 摄入量为 25mg/d 。而我国目前居民的维生素 E 摄入量仅为 $4\sim 5\text{mg/d}$ ，远未达到推荐摄入量，因此在食品中添加维生素 E 是十分必要的。

四、合成甜味剂

(一) 糖精钠

食品工业中常用的合成甜味剂包括山梨醇、麦芽糖醇、阿期巴甜、糖精钠和甜蜜素等。在一些低热量软饮料及糖尿病患者的食品中往往添加合成的甜味剂。而糖精钠 (Sodium Saccharin) 是其中使用历史最长 (1884 年生产和使用)，但也是最引起争议的合成甜味剂。糖精钠比蔗糖甜 $300\sim 500$ 倍，在生物体内不被分解，由肾排出体外。但其急性毒性不强，其争议主要在其致癌性。

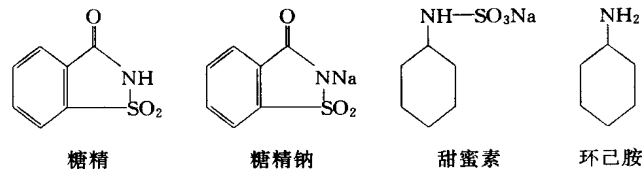


图 4-52 糖精和甜蜜素的结构

从 50 年代开始，对糖精钠的安全性有争议。美国科学院于 1955 年、1968 年、1970 年及 1974 年分别成立过专门委员会对糖精钠的安全性进行大规模的评估，FAO/WHO 食品添加剂专家委员会也曾在 1968 年、1974 年和 1977 年对糖精钠的致癌性进行讨论。虽然大多数流行病学、毒理学及代谢的研究都表明糖精钠不会致癌，但也有一些糖精钠致癌的报告。1971 年，美国 FDA 报告糖精钠可导致大鼠的移行性上皮细胞癌，1972 年发现糖精钠有胚胎致癌性，用含 7.5% 糖精钠的饲料喂养大鼠，其子代可出现膀胱癌。1976 年，加拿大科学家发现用含 5% 糖精钠的食物饲喂大鼠 50 个星期，100 只大鼠有 3 只患膀胱癌。糖精钠也有明显的辅助致癌作用。将糖精钠和胆固醇的颗粒 (1:4) 直接置入大鼠的膀胱中，40~52 周之后即可出现肿瘤。以 $2\sim 6\text{g/kg}$ 剂量的甜蜜素与糖精钠的混合物 (10:1) 连续饲喂大鼠 80d，105 周之后，有 8 只大鼠产生膀胱肿块。但 JECFA 于是 1987 年和 1988 年对糖精进行了审定，并在 1993 年再次研究这个问题。最近的研究显示出糖精致癌性可能不是糖精所引起，而是与钠离子及大鼠的高蛋白尿有关。糖精的阴离子可作为钠离子的载体而导致尿液生理性质的改变。

1984 年 JECFA 将以前制定的糖精钠的 ADI 值由 $0\sim 5\text{mg/kg}$ 体重暂改为 $0\sim 2.5\text{mg/kg}$ 体重，并禁止在婴儿食品中添加糖精钠。FDA 要求在食品中禁止使用糖精钠。我国在酱油、浓缩果汁、蜜饯、果脯、冷饮、糕点、饼干、面包中容许使用糖精钠。最大使用量为 0.15g/kg ，碳酸饮料中为 0.08g/kg 。

表 4-26 糖精钠的急性毒性 单位: g/kg 体重

动物	方法	LD ₅₀
小鼠	口服	17.5
小鼠	静脉注射	6.3
大鼠	口服	17.0
大鼠	静脉注射	7.1
兔	口服	5~8

(二) 甜蜜素

甜蜜素 (Sodium cyclamate) 的化学名称为环乙氨基磺酸钠, 其甜度约为蔗糖的 30 倍。甜蜜素的急性毒性如表 4-27 所示。1968 年, FDA 在大鼠中发现了甜蜜素的致畸、致癌和致突变性。1969 年, 世界各国相继禁止其用于食品中。但随后很多试验表明其无致癌性, 目前已有 40 多个国家承认它是安全的。1982 年 JECFA 重新审议, 将原来暂定的 ADI 值由 0~4mg/kg 体重·d 改为 0~11mg/kg 体重·d。我国主要在碳酸饮料、酱菜、饼干和面包中使用甜蜜素, 最大用量为 0.25g/kg, 用于蜜饯的最大用量为 1.0g/kg, 果冻为 0.5~2.0g/kg。但由于该物质的甜度较低, 因此在蜜饯等食品中往往存在糖精钠和甜蜜素超标的情况。

表 4-27 甜蜜素的急性毒性 单位: g/kg 体重

动物	方法	LD ₅₀
小鼠	口服	10~15
小鼠	静脉注射	7
小鼠	口服	4~5
大鼠	静脉注射	12~17
大鼠	口服	6

在动物试验中发现, 每日以 2.6g/kg体重的剂量将甜蜜素和糖精的混合物 (10:1) 喂给 80 只大鼠, 8 只大鼠的膀胱出现移行性细胞癌。而剂量加大到 25g/kg体重, 饲喂 78 周到 105 周, 则 70 只大鼠中有 12 只出现膀胱癌。尽管在食品中达不到这么大的剂量, 但研究表明甜蜜素在生物体内可转化形成毒性更强的环己基胺。环己基胺是一类亚胺化合物, 具有一定的致癌性, 甜蜜素的对大鼠的经口LD₅₀为 12g/kg体重, 而环己基胺的LD₅₀仅为 157mg/kg体重。

(三) 阿斯巴甜和甘草素

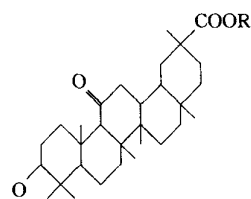
阿斯巴甜 (Aspartam) 又名蛋白糖、甜味素, 其化学名称为天门冬酰苯丙氨酸甲酯, 是一种二肽衍生物。阿斯巴甜的甜度为蔗糖的 100~200 倍。由于阿斯巴甜的耐热性差, 因而其主要用于碳酸饮料、果汁、速溶咖啡、酒、糕点等食品中。阿斯巴甜几乎无毒, 小鼠经口LD₅₀为 10g/kg体重, 但有弱的蓄积性 (蓄积系数>5)。阿斯巴甜的ADI为 0~11mg/kg体重·d。1982 年, FAO/WHO将其定为GRAS类食品添加剂, 1991 年确定甜蜜素的ADI为 0~40mg/kg体重·d。

阿斯巴甜含有苯丙氨酸成分, 因而对苯丙酮酸尿 (Phenylketonuria, PKU) 患儿不利。据统计, 每 1~2 万个新生儿中就有一人属于苯丙酮酸尿患者。该病是一种遗传性疾病, 患

者肝细胞中的苯丙氨酸羟化酶（Phenylalanine hydroxylase）含量仅为正常人的 1/4，不能将苯丙氨酸转化为酪氨酸，从而在血和尿中蓄积大量的苯丙酮酸，进而危及大脑。因此，含有阿斯巴甜的食品应带有警告标志。

甘草素是从植物甘草（*Glycyrrhiza glabra* L.）根部提取的天然甜味剂。甘草素的甜味来自甘草酸（Glycyrrhizic）和甘草次酸（Glycyrrhetic acid）。前者是一类三萜类皂苷，约占甘草根干重的 4%~5%，甜度为蔗糖的 50 倍。甘草酸水解脱去糖酸链就形成了甘草次酸，甜度为蔗糖的 250 倍。利用生物化学技术将甘草次酸进行修饰，形成甘草次酸-β-葡萄糖醛酸苷（MGGA），MGGA 的甜度为蔗糖的 941 倍。甘草提取物作为天然的甜味剂广泛用于糖果（甘草糖）、蜜饯和罐头等食品中。

甘草酸的苷元即甘草次酸具有细胞毒性，长时间大量食用甘草糖（100g/d）可导致严重的高血压和心脏肥大，临床症状表现为钠离子贮留和钾离子的排出，严重者可导致极度虚弱和心室纤颤，尤其对老年人及心血管病和肾脏病患者，易致高血压和充血性心脏病。甘草次酸的结构与糖皮质激素的结构类似，对体内糖皮质激素受体有同样的激活作用，其毒性表现为糖皮质激素受体被激动后所产生的效应。因此，甘草次酸不适合加入到经常和普遍食用的食品中。



甘草次酸：R=H

甘草酸：R=葡萄糖基葡萄糖醛酸

图 4-53 甘草酸和甘草次酸的结构

近年的研究表明，甘草酸、MGGA 和甘草次酸均有一定的防癌和抗癌作用。甘草酸对多种致癌物诱导的试验动物恶性肿瘤均有抑制作用。给小鼠皮下注射甘草酸和甘草次酸，可使 7,12-二甲基苯并[α]蒽诱导的小鼠皮肤癌发病率由 97%降为 40%，肿瘤体积缩小 80%。甘草次酸也可抑制原癌细胞的信息传递和基因表达，例如，甘草次酸可抑制癌细胞蛋白激酶 C 的活性。此外，甘草次酸还具有抗病毒感染的作用，对致癌性的病毒如肝炎病毒、EB 病毒及艾滋病毒的感染均有抑制作用，可以抑制由这类病毒诱发的肝癌和鼻咽癌的发生。

六、食用色素

食用色素作为食品添加剂已有相当长的时间。自远古时代起，色素就被用来使用食品的外观更加吸引人。糖果通常被赋予鲜艳的颜色以取悦儿童的购买欲望。橙子的果皮中如果不含色素，外表就显得青涩而且污点斑斑，看上去像没熟的或是劣质的果实一样。消费者们也不喜欢喝橙汁，除非它看上去颜色鲜艳，即使它的味道和营养价值是相同的。由于许多食品中的自然色素在加热和氧化作用下不稳定，所以，在食品储藏和加工过程中，虽然其营养价值不变，但外观上的颜色会发生变化，使得消费者认为食品已经变质。因此，在食品中添加食用色素在商业上是有必要的。

但是，食用色素也是引起争议最多的食品添加剂。早期的食用色素大多是由煤焦油合成的偶氮化合物、联苯和三苯胺化合物、黄嘌呤化合物和嘧啶化合物，这些染料大多都曾被用作纺织染料，在用于食品前仅仅进行了急性毒性的测定。这类色素曾给人类造成了很大的危害。由于糖果等食品的消费者主要是儿童，因此其危害性较为严重。早在 20 世纪初，英国人和德国人就发现从事苯胺染料制造的工人膀胱癌的发病率和死亡率相当高。1937 年，人们发现奶油黄（二甲基偶氮甲苯）会使大鼠患膀胱癌，使人们开始将注意力集中在偶氮染料上。

鉴于煤焦油染料的危害性，1960年，美国通过了着色添加剂修正案，停止使用了大多数的煤焦油染料。我国也逐步取消了煤焦油染料在食品中的应用。在美国和许多欧洲国家禁止使用的食用色素除奶油黄外，还有给橘子上色的2号橘红和40号红。研究表明，2号橘红有一定的致癌能力。2号橙红、丽春红MX也是活性很强的致癌物，至少可诱导两种动物产生肿瘤。油橙SS、1号橙、猩黄色OB、苏丹1号红及2号红至少对一种动物有致癌作用。酒石碘、亮青FSF和暗绿FSF也被禁止用于食品。近20年来，美国已禁止使用业已证明对人体有害或致癌的200种食用色素，包括我国目前还在使用的苋菜红。我国目前容许使用的合成色素及其急性毒性见表4-28。

表4-28 合成色素的ADI和急性毒性

单位: mg/kg 体重

名称	ADI	LD ₅₀ (小鼠经口)	致癌和致突变	最大使用量
苋菜红	0~0.5	10 000	+	50
胭脂红	0~0.125	8 000	—	50
赤藓红	0~0.6	1 260	—	50
新红	—	10 000	—	50
柠檬黄	0~0.75	12 750	—	50
橘黄	0~2.5	2 000	—	50
靛蓝	0~2.5	2 500	—	50
亮蓝FCF	0~12.5	3 000	—	50

(一) 苋菜红和柠檬黄

苋菜红 (Amaranth, 见图4-54) 是目前广泛使用的合成染料, 几乎每一种偏红色或偏棕色的加工食品都使用过苋菜红。由于发现苋菜红具有致癌作用, 1976年, 美国FDA和英国等国家禁止其在食品中使用。目前, 我国规定苋菜红可用于碳酸饮料、配制酒、罐头、浓缩果汁、蜜饯、果酒、果味软饮料等食品, 用量为0.05g/kg。其他一些国家容许其用于冰淇淋、沙拉调味料、香口胶、巧克力、咖啡等食品。

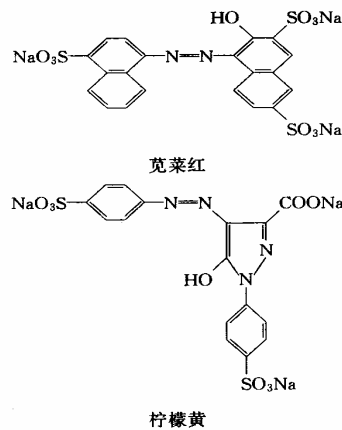


图4-54 苋菜红和柠檬黄的结构

苋菜红的急性毒性较低,对其使用的争议性主要在致癌性方面。苋菜红是一类偶氮色素,这类物质大多具有一定的致癌性。尽管碘化偶氮染料的毒性已经大大降低,但其在生物体内可脱去碘化基团,恢复其毒性。此外,这类化合物在生物体的胃肠道中很容易还原为亚胺类致癌物。据研究,102种偶氮化合物中只有12种不能转化为亚胺化合物。1968年,前苏联科学家发现苋菜红可使大鼠患癌。苋菜红使大鼠患癌的时间较长,每天用含苋菜红0.2% (0.1g/kg体重)的剂量喂养大鼠持续830d时,发现一例肠癌。此外,还有报道称苋菜红具有胚胎毒性,可致畸胎的发生。因此,苋菜红的使用应当加以控制。

柠檬黄从1916年起已被用作食品添加剂。柠檬黄虽然属于偶氮染料,但其被认为是合成色素中毒性最弱的,其LD₅₀为12.17g/kg体重。猫和狗食用含2%柠檬黄的食物持续2年,没有发现不良反应。以1.5%的剂量饲喂64周或以5%的剂量持续饲喂2年,未发现肿瘤。柠檬黄色素为水溶性物质,它的主要问题是其致畸性。据统计,每万人中就有一人对柠檬黄敏感,尤其是阿斯匹林过敏者发病率更高。柠檬黄的过敏症状包括风疹、哮喘和血管性浮肿等,具有潜在的生命危险。

虽然许多合成色素具有毒性和致癌性,但天然色素也不总是安全无害的。例如,焦糖色(Caramel)含有少量致癌的苯并[α]芘;用氨法制造的焦糖色还含有致惊厥的4-甲基咪唑,对中枢神经系统有强烈的毒性。在慢性毒性试验中,发现试验动物摄入该物质后淋巴细胞和白细胞数目减少。

(二) β -胡萝卜素和番茄红素

β -胡萝卜素是广泛存在于水果、蔬菜、谷物等食品中的脂溶性天然色素。 β -胡萝卜素在生物体内可分解为维生素A(视黄醇),故又称维生素A原。据估计人体摄入的维生素A约有1/3来自 β -胡萝卜素。但是,人体对 β -胡萝卜素的吸收率不高,仅为10%~70%。摄入过多的 β -胡萝卜素,仅使血清中的 β -胡萝卜素含量升高,而维生素A的含量未见明显增加。大量摄入 β -胡萝卜素可使其沉积在人体的皮下脂肪中,使皮肤变黄。但是到目前为止,还没有发现因摄入过多 β -胡萝卜素引起中毒的报道,因此,该物质被列为是安全的食用色素。FAO/WHO食品添加剂专家委员会(JECFA)规定 β -胡萝卜素的ADI为0~5mg/kg体重·d,在食品中的最大使用量为200mg/kg。

β -胡萝卜素不仅仅是一种食品色素,而且也是一种天然抗氧化剂。目前,最为关注的是 β -胡萝卜素的防癌作用。把大剂量服用 β -胡萝卜素与防癌联系起来起因于70年代在美国芝加哥进行的一项流行病学调查。这项长达19年的随访调查发现,无论吸烟与否,肺癌和支气管癌的发病率和从新鲜水果、蔬菜中摄入的 β -胡萝卜素含量呈负相关。到目前为止进行的130项有关 β -胡萝卜素预防癌症的流行病学调查均确认,多吃富含 β -胡萝卜素的水果和蔬菜对预防癌症有效。但是,单纯大量服用 β -胡萝卜素能否预防癌症,特别是头颈部癌仍有很大的争议。美国的癌症研究所(NCI)和我国的预防医学研究院合作,在我国河南林州市同时进行了服用 β -胡萝卜素防癌的干预研究。研究表明,服用 β -胡萝卜素组的人群胃癌死亡率减少了21%,但同时芬兰进行的长达10年的试验中却发现服用 β -胡萝卜素组的人群的肺癌发病率增加了18%,死亡率增加了8%。在另一项对2.2万名美国医务人员进行服用 β -胡萝卜素的长达12年的研究表明,单纯服用 β -胡萝卜素对癌及心血管疾病既无预防作用,也无有害作用。目前,我国人均每天摄入 β -胡萝卜素约3~4mg;美国FDA/NCI推荐的 β -胡萝卜素摄入剂量为5~6mg/d,安全摄入剂量为30mg/d。

番茄色素是一种天然食用色素，广泛存在于番茄、桑葚、草莓、西瓜和红色葡萄柚中，每百克含量可达3~14mg。番茄红素是类胡萝卜素的一种。在所有类胡萝卜素中，番茄红素的抗氧化活性最强，其抗氧化活性比β-胡萝卜素高出一倍。目前，已发现番茄红素对消化道癌、前列腺癌和胰腺癌有良好的防治作用。

1989年，美国科学家发现胰腺癌和膀胱癌患者血液中番茄红素的含量很低，其后又发现血液中番茄素含量很低的人，其患肺癌的可能性是浓度最高者的4倍。在1994年对3000多名患有各种消化道癌的病人进行了为期7年的研究，确认少吃番茄的人的各种消化道癌的发病率较高。美国哈佛大学对4.7万名男性医务人员进行了为期9年的饮食行为调查，发现前列腺癌的高发病率与番茄红素的摄入量低有关。

七、食用香料

食用香料有1700种以上，是食品添加剂中最大的家族，其中，约有1300种是从人类普遍食用的香料植物中提取出的天然物质，在特殊或普遍的地区有安全的食用历史。由于这些物质的使用量较小且挥发性较强，很难对人体造成损害，因而大多数的天然食用香料都被认为是安全的（GRAS类物质）。人们在食品中大量使用这些物质而没有考虑其安全性，特别是人们还将与天然产物结构相同或相似的合成香料等同于天然产物。目前有超过3000种的合成香料被用于食品。事实上，这类合成香料的毒性特别是慢性毒性没有被很好地研究。

即使是天然香料也具有一定的药用活性和毒性。例如，将黄樟素（Safrole）用作香料添加剂已有60多年的历史。美国FDA发现无论是从黄樟中提取的，还是来自化学合成的黄樟素都可使大鼠患肝癌（见第五章）。大茴香（八角）和生姜也含有微量的黄樟素。香兰素和乙基香兰素大多是合成产品，广泛添加于奶粉等食品中，该物质的急性毒性不强。香兰素对大鼠经口的LD₅₀为2000mg/kg体重，ADI为0~10mg/kg体重·d，但具有嗜神经性，可产生麻醉作用。其他芳香醛类如苦杏仁油（苯甲醛）对中枢神经也有麻醉作用，对皮肤、粘膜和眼睛也有刺激性作用。邻氨基苯甲醛（Anthranilate）是一种具有葡萄甜香的无色液体，广泛用于制造具有葡萄香味食品，邻氨基苯甲醛其天然对等物质在橙油、柠檬油和茉莉油中可以找到，该物质也会引起人类皮肤的过敏。

还有一些食物添加剂可增强食品的风味，被称为风味增强剂或增香剂，例如，味精（谷氨酸钠）和麦芽酚（maltol）。麦芽酚和乙基麦芽酚和乙基麦芽酚在Ames试验中表现为是弱诱变剂。但从正常食物来源中摄取这类物质的人当中，并未发现致病的病例（见第五章）。味精是世界上除食盐外消耗量最多的调味剂，1987年以前味精的使用经常与所谓“中国餐馆综合症”联系在一起，从而引起较大的争议。这类综合病的病症包括出现过敏反应、头痛和昏昏欲睡等。广泛研究确定，谷氨酸钠的小鼠经口LD₅₀为16200mg/kg体重，属于无毒物。谷氨酸是一种氨基酸，在人体内代谢可与酮酸发生氨基转移合成其他氨基酸，经过食用，有96%可被人体吸收，其一般用量不会存在毒性问题。FDA确认味精属GRAS类食品添加剂，1988年，JECFA在第19次会议结束了对谷氨酸钠安全性的讨论，肯定了其安全性，并取消了对未满12周婴儿不宜使用的限制。

（史永亮 王枫）