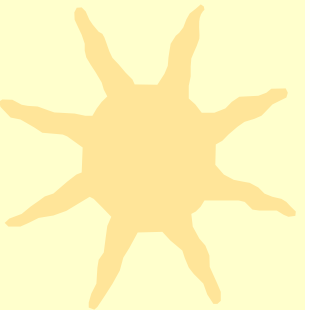
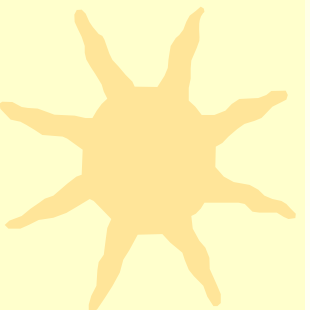


食品毒理学评价与食品安全性



北京中大华远认证中心

马立田 胡军 刘宏霞

2007年10月 长沙



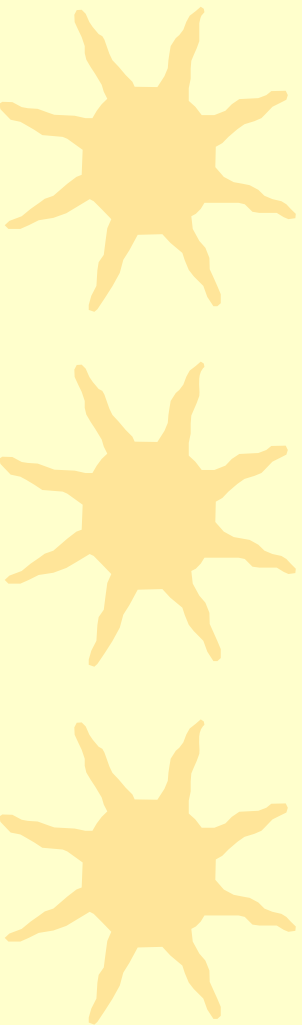
前言

- ★ 应用食品毒理学的方法对食品进行安全性评价，为我们正确认识和安全使用食品添加剂(包括营养强化剂)、开发食品新资源和新资源食品及保健食品的开发提供了可靠的技术保证，为我们正确评价和控制食品容器和包装材料、辐照食品、食品及食品工具与设备用洗涤消毒剂、农药残留及兽药残留的安全性提供了可靠的操作方法。



一. 食品毒理学基本概念

- ★ **1.食品毒理学** (food toxicology) :
应用毒理学方法研究食品中外源化学物的性质，来源与形成，它们的不良作用与可能的有益作用及其机制，并确定这些物质的安全限量和评定食品的安全性的科学。





一. 食品毒理学基本概念

★2.毒物:

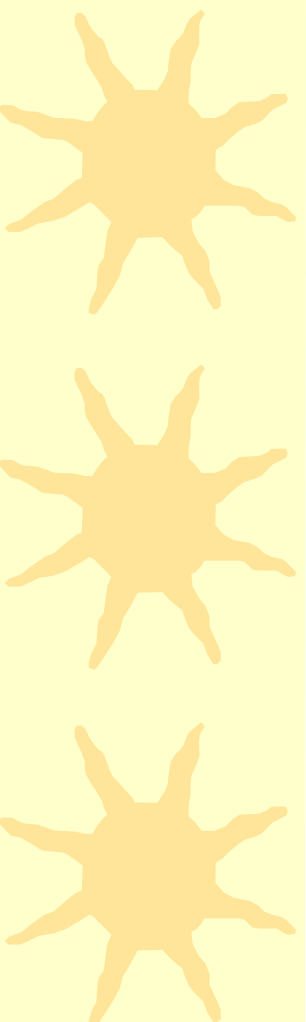
在一定条件下，较小剂量就能够对生物体产生损害作用或使生物体出现异常反应的外源化学物称为毒物。食物中的毒物来源有：天然的或食品变质后产生的毒素等、环境污染物、农兽药残留、生物毒素、以及食品接触所造成的污染。



一. 食品毒理学基本概念

★3.外源化学物（**xenobiotics**）：

是存在于外界环境中，而能被机体接触并进入体内的化学物；它不是人体的组成成分，也不是人体所需的营养物质。近来，确切的概念应称为“外来生物活性物质”。

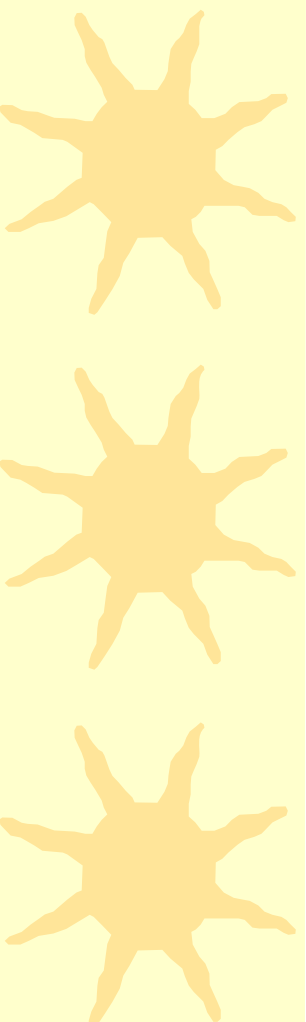




一. 食品毒理学基本概念

★4. 毒性:

是指外源化学物与机体接触或进入体内的易感部位后，能引起损害作用的相对能力，或简称为损伤生物体的能力。也可简述为外源化学物在一定条件下损伤生物体的能力。

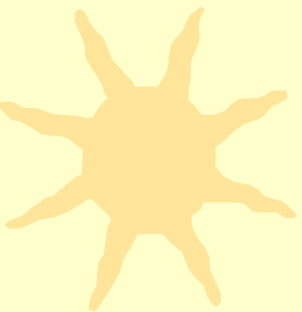
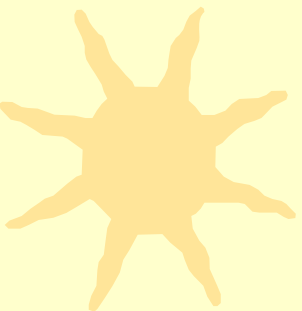
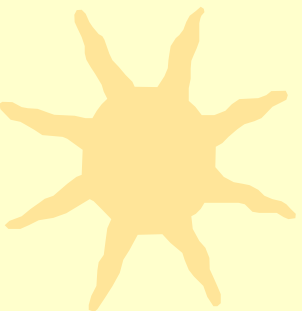




一. 食品毒理学基本概念

★5. 化学损害:

所谓化学损害是指通过改变生物体内的生物化学过程甚至导致器质性病变的损伤。





一. 食品毒理学基本概念

★ 6. 毒性物质的分类：

(1) 按其来源：分天然、合成和半合成三类；

(2) 按其用途及分布范围：分工业、环境、食品有毒成分、农用、医用、军事、放射性、生物性和化妆品中分布的有害化学物质；

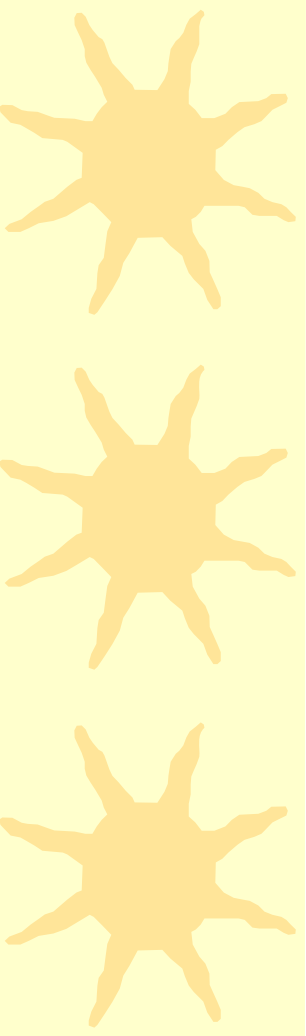
(3) 按其毒性强弱又可分为剧毒、高毒、中毒、低毒、微毒等。



一. 食品毒理学基本概念

7. 毒物的毒效应

(1) 急性毒性:指机体一次给予受试化合物,低毒化合物可在24小时内多次给予,经吸入途径和急性接触,通常连续接触4小时,最多连续接触不得超过24小时。在短期内发生的毒效应。

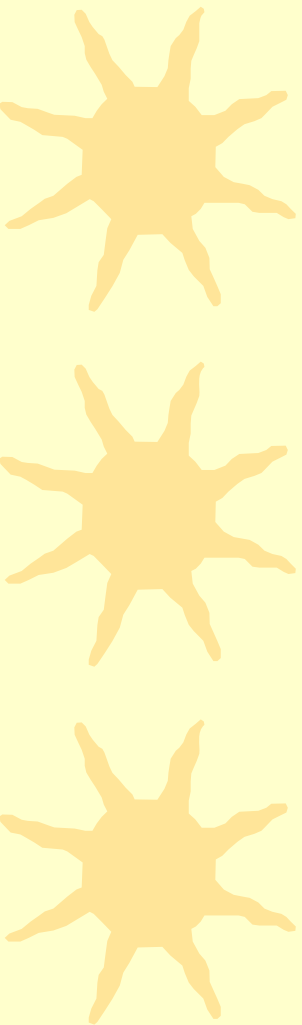




一. 食品毒理学基本概念

7. 毒物的毒效应

(2)蓄积毒性：指低于一次中毒剂量的外源化学物，反复与机体接触一定时间后致使机体出现的中毒作用。一种外源化学物在体内蓄积作用的过程，表现为物质蓄积和功能蓄积两个方面。





一. 食品毒理学基本概念

7. 毒物的毒效应

(3) 亚慢性、慢性毒性

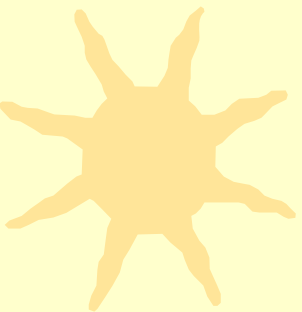
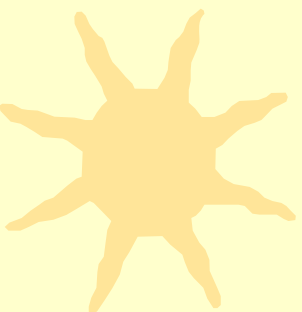
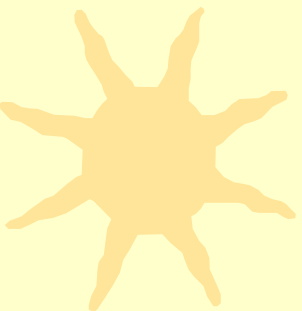
- ★ 亚慢性毒性：指机体在相当于**1/20**左右生命期间，少量反复接触某种有害化学和生物因素所引起的损害作用。
- ★ 慢性毒性：指外源化学物质长时间少量反复作用于机体后所引起的损害作用。



一. 食品毒理学基本概念

7. 毒物的毒效应

(4)“三致”作用：指致突变、致畸、致癌作用。





二. 我国食品安全性毒理学评价法律法规和标准

1. 中华人民共和国食品卫生法

第九条第二项：禁止生产经营含有毒、有害物质或者被有害物质污染，可能对人体健康有害的食品。



二. 我国食品安全性毒理学评价法律法规和标准

2. 食品安全性毒理学评价程序和试验方法 (共十二个标准)

GB 15193.1-2003 食品安全性毒理学评价程序

GB 15193.3-2003 急性毒性试验

GB 15193.9-2003 显性致死试验

GB 15193.12-2003

体外哺乳类细胞(V79/HGPRT)基因突变试验



二. 我国食品安全性毒理学评价法律法规和标准

GB 15193.13-2003 30天和90天喂养试验

GB 15193.14-2003 致畸试验

GB 15193.17-2003 慢性毒性和致癌试验

GB 15193.18-2003 日容许摄入量(ADI)的制定

GB 15193.19-2003 致突变物、致畸物和致癌物的处理方法

GB 15193.20-2003 TK基因突变试验

GB 15193.21-2003 受试物处理方法



二. 我国食品安全性毒理学评价法律法规和标准

3. 保健食品安全性毒理学评价规范（包括评价程序和评价方法两部分）

第一部分 评价程序

- (1) 主题内容与适用范围
- (2) 对受试物的要求
- (3) 对受试物处理的要求
- (4) 保健食品安全性毒理学评价试验的四个阶段和内容
- (5) 不同保健食品选择毒性试验的原则要求
- (6) 保健食品安全性毒理学评价试验的目的和结果判定
- (7) 保健食品毒理学安全性评价时应考虑的问题

题



二. 我国食品安全性毒理学评价法律法规和标准

第二部分 评价方法

- (1) 急性毒性试验
- (2) 鼠伤寒沙门氏菌/哺乳动物微粒体酶
试验
- (3) 骨髓细胞微核试验
- (4) 哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验
- (5) 小鼠精子畸变试验
- (6) 小鼠睾丸染色体畸变试验
- (7) 显性致死试验
- (8) 非程序性**DNA**合成试验
- (9) 果蝇伴性隐性致死试验



二. 我国食品安全性毒理学评价法律法规和标准

第二部分 评价方法

(10) 体外哺乳类细胞 (**V79/HGPRT**)
基因突变试验

(11) **TK**基因突变试验

(12) **30天和90天**喂养试验

(13) 致畸试验

(14) 繁殖试验

(15) 代谢试验

(16) 慢性毒性和致癌试验

(17) 日容许摄入量 (**ADI**)

(18) 致突变物, 致畸物和致癌物的处



三. 毒性参数和安全限值

- 1、半数致死量 (median lethal dose, LD_{50})
- 2、绝对致死剂量 (absolute lethal dose, LD_{100})
- 3、最小致死剂量 (minimal lethal dose, MLD 或 MLC 或 LD_{01})
- 4、最大耐受剂量 (maximal tolerance dose, MTD 或 LD_0 或 LC_0)
- 5、最小有作用剂量 (minimal effective dose) 或称阈剂量或阈浓度
- 6、最大无作用剂量 (**maximal no-effective dose**)



三. 毒性参数和安全限值

7. 安全限值

- (1) 每日容许摄入量 (acceptable daily intake, ADI) 是以体重表达的每日容许摄入量, 以此量终生摄入无可测量的健康危险性 (标准人为60kg)。
- (2) 可耐受摄入量 (tolerable intake, TI) 是由IPCS (国际化学品安全规划署) 提出的, 是指没有可估计的有害健康的危险性对一种物质终生摄入的容许量。



三. 毒性参数和安全限值

7. 安全限值

(3) 参考剂量和参考浓度是美国环境保护局(EPA)对非致癌物质进行危险性评价提出的概念。参考剂量(reference dose, RfD)和参考浓度(reference concentration, RfC), 是指一种日平均剂量和估计值。

(4) 最高容许浓度(maximal allowable concentration, MAC): 系指某一外源化学物可以在环境中存在而不致对人体造成任何损害作用的浓度。



三. 毒性参数和安全限值

8. 不确定系数和安全系数

安全系数(safety factor, SF):

是根据所得的最大无有害作用剂量(NOAE)提出安全限值时,为解决由动物实验资料外推至人的不确定因素及人群毒性资料本身所包含的不确定因素而设置的转换系数。安全系数一般采用100,据认为安全系数100是为物种间差异(10)和个体间差异(10)两个安全系数的乘积。



三. 毒性参数和安全限值

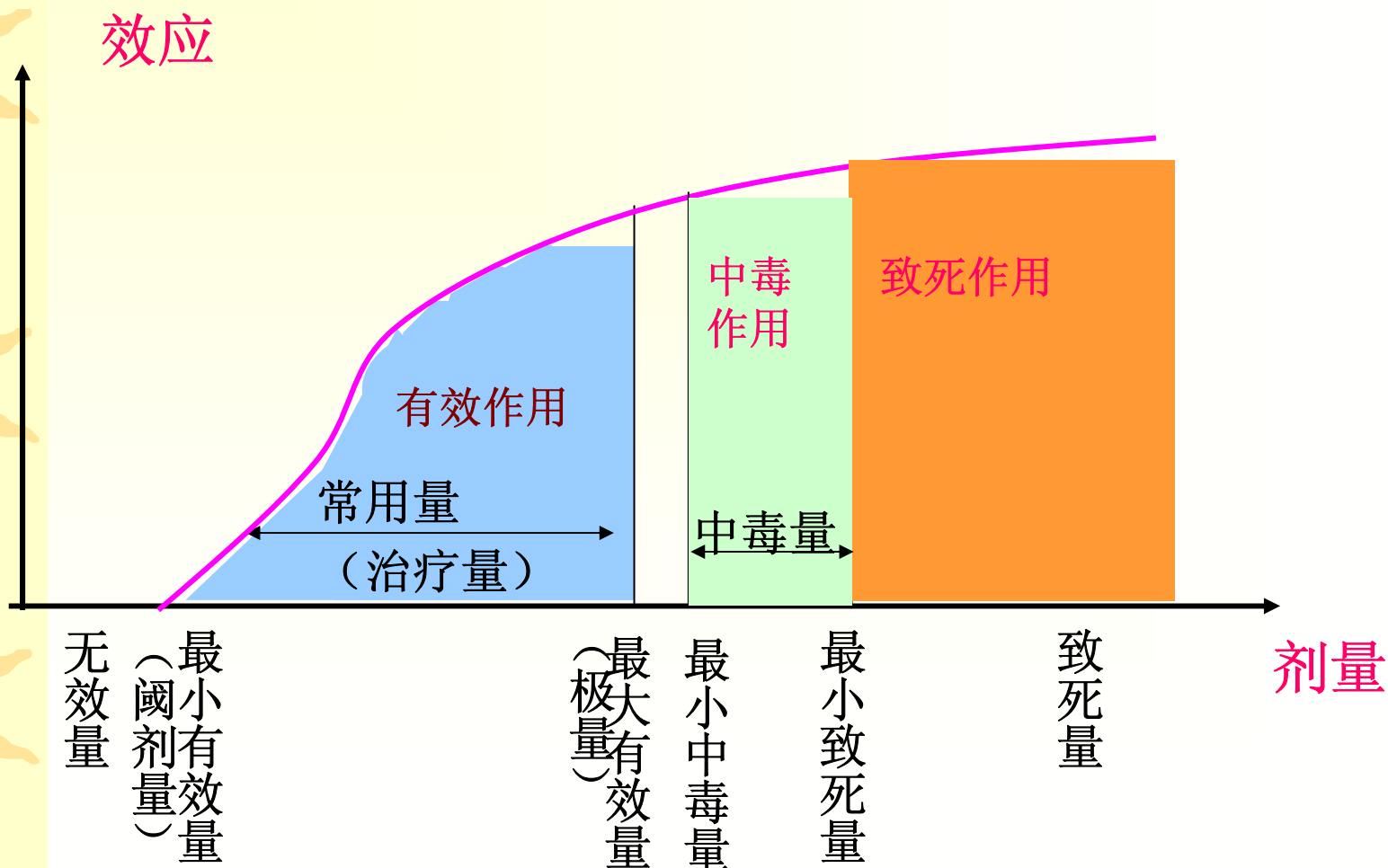
8. 不确定系数和安全系数

不确定系数(UF)：

为求得可耐受摄入量(TI)说明关键研究(pivotal study)的适宜性(可信性)，物种间外推，在人个体间变异，全部资料的适宜性(充分性)和毒性的性质的各个因子的乘积。将临界效应(critical effect)的NOAEL或LOAEL除以不确定系数即求得安全限值。



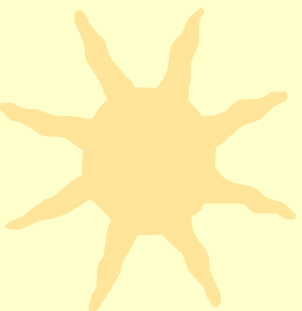
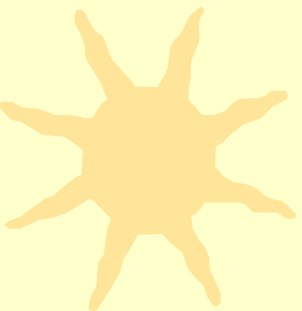
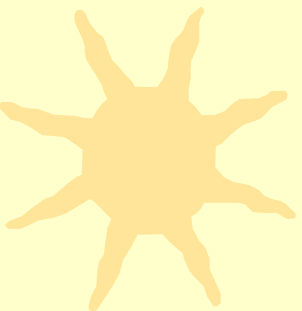
剂量与作用关系示意图





四. 食品安全性毒理学评价试验的四个阶段和内容

- ★ **第一阶段：急性毒性试验：**它是一次性投较大剂量后观察动物的变化，观察期大约为1周，从而判定动物的致死量（LD）和半致死量（LD₅₀）。半致死量是指实验动物死亡一半的投药量。如果投药量大于5000mg/kg，无死亡，可认为该品毒性较低，无需做致死量精确测定。





四. 食品安全性毒理学评价试验的四个阶段和内容

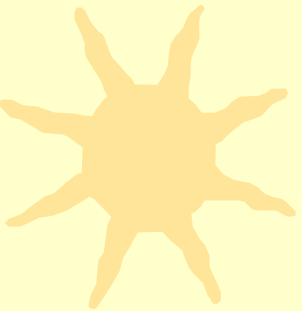
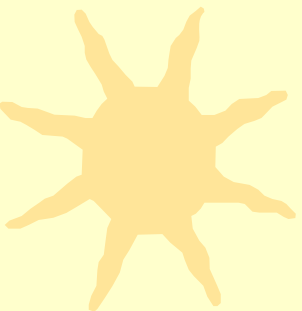
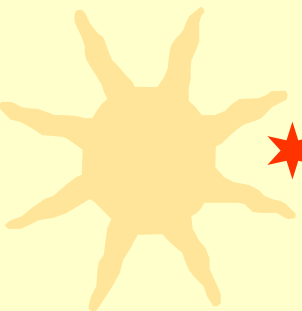
- ★ 第二阶段：遗传毒性试验，**30** 天喂养试验，传统致畸试验
- ★ 遗传毒性试验的组合应该考虑原核细胞与真核细胞、体内试验与体外试验相结合的原则。从Ames 试验或V79/HGPRT 基因突变试验、骨髓细胞微核试验或哺乳动物骨髓细胞染色体畸变试验、TK 基因突变试验或小鼠精子畸形分析（或睾丸染色体畸变分析试验）中分别各选一项。



四. 食品安全性毒理学评价试验的四个阶段和内容

★ 第三阶段：亚慢性毒性实验：

实验期在 3 个月左右，检验该品的毒性对机体的重要器官或生理功能的影响包括繁殖和致畸实验

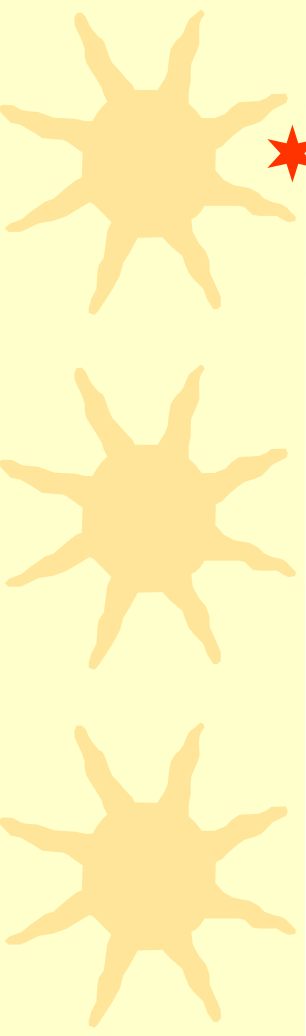




四. 食品安全性毒理学评价试验的四个阶段和内容

★ 第四阶段：慢性毒性实验：

考查少量该品长期对机体的影响，确定最大无作用量（MNL），一般以寿命较短敏感的动物的一生为一个试验阶段，如用大白鼠试验 2 年小白鼠试验 1.5 年。





五. 食品添加剂的使用限量与相关参数

- ★ 国际上常用ADI、LD₅₀作为主要毒性安全性指标为，其中，ADI值（Acceptable Daily Intake）也就是每天每千克体重允许摄入的毫克数，联合国FAO/WHO所属的食品添加剂专家联合委员会（JECFA）每年依据各国所用食品添加剂的毒性报告提出，由联合国食品添加剂法规委员会（CCFA）每年年会讨论，并对某种食品添加剂的ADI做出评价、修改或撤销各国对此都已接受。



五. 食品添加剂的使用限量与相关参数

- ★ ADI值是根据对小动物（大鼠、小鼠等）近乎一生的长期毒性试验中所求得的最大无作用量（MNL），取其1/100-1/500作为ADI值。各国依据ADI值制定出允许在食品中的最大添加量，就食品安全性方面来看，应该说是有保障的。

$$\frac{\text{最大无作用量 (MNL)}}{100\text{到}500} = \text{ADI}$$



五. 食品添加剂的使用限量与相关参数

★ 1) 几种常见的食品添加剂的**ADI**值见表1

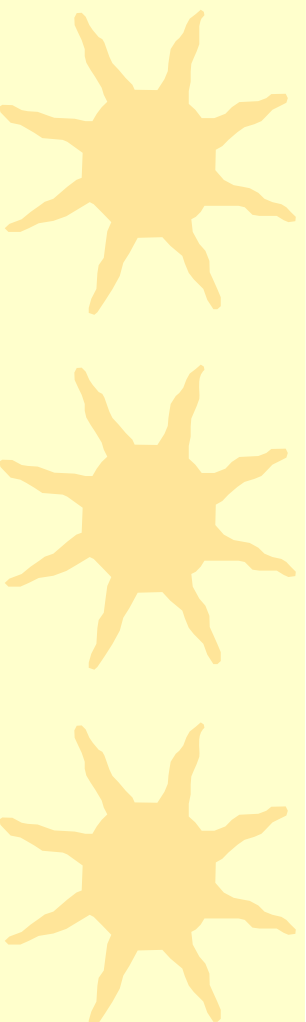
品名	ADI mg/kg	最大使用量 g/kg	用途
六偏磷酸钠	0-70	5.0	方便面
磷酸二氢钙	0-70	4.0	面包,馒头,饼干
过氧化苯甲酰	0-40	0.06	面粉熟化,增白
苯甲酸	0-5	0.2-1	食品防腐
二丁羟基甲苯 (BHT)	0-0.3	0.2	早餐谷类食品



五. 食品添加剂的使用限量与相关参数

★注：食品添加剂在食品中的最大使用量一般是依据JECFA推荐的“丹麦预算法(DBM)”来推算的,这种方法目前已被世界各国公认和采用,即:

食品添加剂的最大使用量=40 × ADI





五. 食品添加剂的使用限量与相关参数

★ 2) 半数致死量(LD₅₀)与毒性分级, 表2

毒性级别	大鼠口服 LD ₅₀ mg/kg	相当于人的致死 剂量 mg/kg	相当于人的致 死剂量 g/人
极 毒	<1	稍尝	0.05
剧 毒	1—50	500—4000	0.5
中等毒	51—500	4000—30000	5
低 毒	501—5000	30000—250000	50
实际无毒	5001— 15000	250000— 500000	500
无 毒	>15000	>500000	2500



五. 食品添加剂的使用限量与相关参数

★ 几种常见的食品添加剂的LD₅₀，表3

品名	LD ₅₀ mg/kg	GB2760 规定 最大使用量	主要用途
过氧化苯甲酰	7710	0.60	面粉处理剂
苯甲酸	2530	0.2-0.8	食品防腐剂
二丁羟基甲苯 (BHT)	890	0.2	抗氧化剂
亚硝酸钠	220	0.15残留0.05	肉制品着色剂

通过表3可以看出,过氧化苯甲酰属于实际无毒类,苯甲酸、二丁羟基甲苯(BHT)属于低毒类,而肉制品常用的亚硝酸钠属于中毒类。



五. 食品添加剂的使用限量与相关参数

★ 食品防腐剂的最大使用量和安全参数，表4

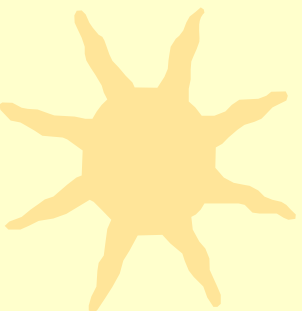
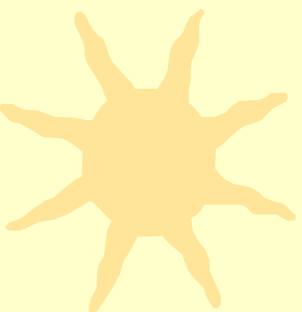
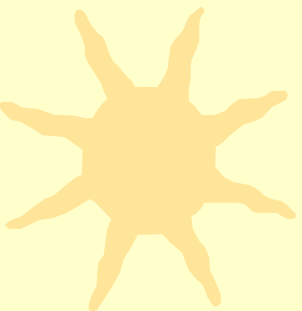
食品添加剂（代码）	ADI mg/kg (bw)	LD ₅₀ mg/kg
苯甲酸（17.001）	0—5.0	2530 低毒
十二烷基二甲基溴化胺 （新洁尔灭）（17.026）		15.0ml/L(96h)；无蓄毒性，实际无毒
乳酸链球菌素（17.019）	0-33000IU/kg (bw) (FAO/WHO,1994)	14.7g/kg (bw) (雄性)；口服 6.81g/kg (bw) (雌性)，实际无毒
2，4-二氯苯氧乙酸 （17.027）	0.3	375 中等毒

从表4通过可以看出，十二烷基二甲基溴化胺（新洁尔灭）、乳酸链球菌素属于实际无毒类，苯甲酸属于低毒类，2，4-二氯苯氧乙酸属于中毒类。



总结

综上所述，我国已建立起了较为完善的食品安全性毒理学评价程序和方法，只要我们能按照法规标准的要求严格执行评价程序，并按照食品添加剂、洗涤剂、消毒剂、农药残留、兽药残留等限量条件对食品进行控制，就能有效保证食品安全。



谢谢!

请多赐教!