

改革开放 30 年专栏

毒理学的发展是实施食品安全保障的技术支撑

徐海滨

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所,北京 100021)

摘 要:为了解改革开放 30 年来食品毒理学的进展,从承担国家重大科技项目、为政府对保健食品等产品的审批提供技术支撑、制定修订法规和标准的角度进行介绍。食品毒理学的发展取得了辉煌的成就,在保障食品安全和确保食品食用安全性方面发挥了重要作用,但在科学研究、检验和评价法规、标准等领域仍有许多不足。为进一步提高我国食品安全性毒理学检验的规范性及检验结果的国际认可度,建立与国际接轨的食品安全性毒理学评价方法体系以及 CLP 管理规范下的质量保证体系已迫在眉睫。

关键词:毒理学;食品;立法

Development of Toxicology is the Technical Support for the Implementation of Food Safety Guarantee

XU Hai-bin

(National Institute for Nutrition and Food Safety, Chinese CDC, Beijing 100021, China)

Abstract: To understand the development of food toxicology during 30 years of reform and opening-up in China, it is introduced from the perspectives of undertaking National Key Scientific and Technical Project, providing technical support for examination and approval of health food by the government, formulating and revising regulations and standards. The development of food toxicology has gained brilliant achievements, and played an important role in ensuring food safety and the safety of food consumption. But

针,最终才能实现食品安全监管工作的跨越发展。

5.5 企业是食品卫生管理的第一责任人

多年来的实践证明,只有政府的重视和监管是不够的,食品生产经营企业才是食品安全的“主角”,符合卫生要求的食品不是监管出来的,而是企业生产经营出来的,企业是食品安全的第一责任人。特别是在市场经济条件下,企业是市场经济的主体,食品质量是企业的生命。政府监管除了制订“游戏规则”,及时发现和纠正“违规”行为,更重要的是指导、督促企业经营者树立质量意识和第一责任人意识,了解和掌握食品安全管理要求,协助企业建立自身管理体系,自觉履行法律义务。因此,食品从业人员食品安全知识掌握率是评价一个城市食品卫生水平的重要指标。

5.6 人民群众是食品安全监督的重要力量

食品安全监督的根本目的是保障人民群众的健康,向广大人民群众宣传、普及食品安全知识是食品

安全监管的重要内容。只有掌握了食品安全知识,人民群众才能自觉抵制不安全食品,不买、不吃不洁食品,让不洁食品没有市场;只有掌握了食品安全法律知识,人民群众才能保护自己的合法权益,积极监督、举报违法行为,让违法行为成为“过街老鼠,人人喊打”。近年来,我们将食品安全知识进社区、进学校、进企业,作为食品卫生监督员的职责。上海市政府已将“市民食品安全知识知晓率”列入城市食品安全水平考核指标。通过努力,经城市抽样调查表明,上海市民食品安全知识知晓率达到 78 分。

参考文献

- [1] 上海卫生志[M]. 上海:上海社会科学院出版社,1998.
- [2] 第五届全国人民代表大会常务委员会第二十五次会议. 中华人民共和国食品卫生法(试行)[Z]. 1982 - 11 - 19.
- [3] 中华人民共和国主席令第 59 号. 中华人民共和国食品卫生法[Z]. 1995 - 10 - 30.

[收稿日期:2009 - 02 - 20]

中图分类号:R15;R914;D922.16;DF36;R197.2 文献标识码:A 文章编号:1004 - 8456(2009)04 - 0299 - 06

作者简介:徐海滨 男 研究员

many defects still exist in the fields of scientific research, testing and evaluation of regulations and standards. In order to further enhance international recognition on the normative of China's food safety toxicology test and our test results, it is necessary to establish a food safety evaluation system in line with international practice and a quality assurance system based on Good Laboratory Practice (GLP) management specification.

Key words: Toxicology; Legislation, Food

人类最早对毒理学的认识,主要是一些动植物中的天然毒素以及有毒的矿物质,如蛇毒、毒芹、乌头属植物、铅和砷等,对自然界中存在的有毒物质的认识可以追溯至5 000年前,当神农尝百草时就开始区分食物、药物与毒物。到了20世纪50年代,社会生产快速发展,大量化学物进入人类社会,古老的毒理学融入了现代科学技术的内涵,进入了新的发展时期。据不完全统计,目前世界上市售的化学物质已达5万多种,其中食品添加剂估计有2 500种,每年进入市场的新化学物质约100~1 000种,科学家在对中毒控制和研究过程中促进了毒理学科的进步,毒理学独立于药理学、法医学,而成为预防医学的主要学科之一。^[3]

新中国的毒理学研究和实践工作在20世纪50年代才建立,毒理学的工作主要是根据职业病防治的需要而开展的。20世纪70年代初,开展了对合成纤维、塑料、合成橡胶等新化学物质毒性的研究。食品毒理学是现代毒理学的一门分支学科,也是一门新兴的学科^[1]。20世纪50年代中央卫生研究院营养学系与卫生部生物鉴定检定所已开始食品毒理学研究,早期的代表性工作是20世纪60年代初开始木薯毒性、农残毒性、粮食熏蒸剂及白酒中甲醇等标准及水果保鲜的研究工作。食品毒理学人才培养和学科的推广工作也起始于1975年春,届时首届全国食品毒理培训班在上海举办,学员50人,为期半年,从一般毒理学理论讲授到进行实验示教及具体操作,建立了最早的食品毒理学队伍。1978年改革开放为我国食品毒理学带来了巨大的发展,20世纪70年代末至80年代初,原中国预防医学科学院营养与食品卫生研究所(以下简称营卫所)和原卫生部食品卫生监督检验所(以下简称食检所)举办了两届食品毒理学习班,为各省、市防疫部门和高等院校培养了一大批食品毒理学工作者,为我国食品毒理学的发展与研究打下了良好的基础^[3]。进入20世纪90年代,中国的经济飞速发展,科学技术和法制建设上了新的台阶,国民的健康意识和消费权益的保护观念深入人心,不断出现的突发公共事件使政府对食品安全的高度关注,也为毒理学发展带来了新的机遇。综合国力的增强,政府对消费市场的监管等多种因素共同促进了我国食品毒理学改革开放的30年辉煌成就。

1 抓住发展机遇,承担国家重大科技项目,促进食品毒理学技术和学科发展

改革开放初期,部分经济发展较好的省级卫生防疫站建立了食品毒理科(组),卫生部所属的医学院有卫生系毒理学教研室。毒理学研究和评价的人员队伍从小到大,各个级别的科研课题从无到有,营卫所和食检所获得多个级别,包括“国家自然科学基金”预防医学科目下设立的毒理学基金课题,但是至20世纪末期,国家科技部尚未在食品卫生或食品安全领域进行直接的科研资助立项。1996年,传统医学与现代生物科学结合发展起来的保健食品形成了新兴的产业,成为新的经济增长点。由于缺乏必要的监管和毒理学评价资料,造成对消费者的健康危害。例如美国发生了4例服用减肥食品消费者的死亡事件,FDA认为致泻成分与4人死亡有关,并公布了部分具有致泻作用的植物名单(番泻叶、芦荟、大黄根、蓖麻油及鼠李等),一些国内外广泛应用的食品成分,随着研究的深入也发现了新的安全问题(银杏酸、DHEA等)。这些情况的存在,促使社会各界对保健食品的安全性给予极大的关注。保健食品安全性评价关键技术与标准的缺乏是目前制约保健食品发展的技术瓶颈,大力加强保健食品安全性评价关键技术与标准的研究迫在眉睫。在此情况下“保健食品原料安全评价技术与标准的研究”被首次列入国家科技部“十五”食品安全关键控制技术”。食检所作为该项目的承担单位,主要研究保健食品原料成分安全性快速筛检技术,对芦荟、五味子、决明子、泽泻等代表性原料成分的作用特点和安全作用剂量谱进行研究,完成了19种保健食品原料成分的快速筛选评价,调查螺旋藻类保健食品原料及产品中的微囊藻毒素的污染现状^[1]。通过课题研究,为企业合理开发和政府科学管理提供科学依据。

食品资源是人类得以生存的物质基础和保障。随着人口的不断增加,人均占有食品资源量日益减少,人类将面临食品资源日益紧张的威胁;加之随着生活水平的提高,人们已不再仅仅局限于“吃饱”,而是对膳食结构合理性、多样性要求越来越高;此外,随着健康意识的提高,人们普遍希望发现和开发出对健康有益的食物新资源,因此食品资源的开发是人类生存发展的战略问题,也是食品工业经济发展

的一个增长点。无论从食品工业发展还是从人类食品多样性需要等其他角度出发,国家均鼓励对新资源食品的研究和开发利用。加强对新资源食品的监督管理,保障消费者身体健康,必须实行上市前的安全性评估和审批。为适应这项工作的要求,在国家科技部的“十一五”支撑计划中,设立了《食品新资源与功能食品的安全性评价和检验技术研究》,营养与食品安全所承担了此项课题,预期利用细胞毒理学技术和分子毒理学技术,开展食品新资源安全性评价技术和检验方法研究,建立神经毒性、免疫毒性、内分泌干扰作用和致敏性评价的 4 套方法体系,在神经行为毒性、免疫毒性与过敏性、内分泌干扰作用、食品致癌作用等方面建立替代筛选的新技术和新方法,对《食品安全性毒理学评价程序和检验方法》进行修订,特别是针对食品新资源评价中的全食品安全性评价新技术;针对我国食品新资源因不当食用所致食物中毒问题研究去毒加工关键技术,重点研究河豚鱼等食品新资源安全利用技术与控制措施;选择大豆异黄酮、葛根素、人参皂甙、茶多酚、花青素、硫氰酸盐、多肽类多糖类、抗氧化天然色素类等植物提取物化学品,寻找用于安全性与功效评价的效应性生物标志物,研制评估模型及其技术规范和毒理学检验标准化方法^[1]。

自从转基因食品问世以来,其食用安全性一直是国内外各界关注的焦点问题。有关国际组织(包括 WHO,FAO,OECD 等)及各国政府都先后颁布了转基因产品安全性评价的指南、政策、法规、程序等。我国在转基因食品安全研究方面虽然起步较晚,但也取得了重大的进展。营卫所和食检所共同承担了 2002 年科技部设立的《转基因植物及其产品安全性评价研究》专项课题、2002 年国家科技部“973”课题《转基因产品对人体健康影响的研究》,科技部“863”项目《转基因食品安全性及标识研究》,通过一系列课题研究,建立了一系列转基因食品食用安全性技术平台,包括蛋白表达纯化体系、体外模拟胃肠消化体系、致敏性动物模型、致敏原数据库和血清库及对有关外源基因表达的蛋白 CpTI、HPT、Cry1Ab、Cry1Ic 等我国自主研发的转基因水稻等进行了毒性、致敏性、营养利用等安全性评估。随着新问题的提出,目前已经建立转基因安全性评价的方法还需要完善,新的技术和方法还要建立和发展,如在致敏性评价方面,外源蛋白的消化稳定性主要采用胃肠模拟的方法,但体外的模型还不能完全符合体内的状况;致敏性动物模型目前主要采用啮齿类动物,但与人的生理特点还有很大差距;有关转基因动物食品的安全性评价研究还很少,体内基因水平转移模型的研

究还不够深入等^[1,5]。前期的研究中,营养与食品安全所 2007 年继续申请并获得了“973”课题《转基因产品食用安全性评价模型》,拟在前期研究工作的基础上,进一步开展转基因食品对机体生物效应包括毒性、致敏性和基因水平转移及机体生物利用的影响研究,建立识别转基因食品对机体生物效应影响的新技术和新方法,为解决转基因食品目前存在的关键技术问题,突破食用安全性评价技术瓶颈提供重要科学支撑。

转基因克隆动物生物反应器的制备、重组蛋白的大规模纯化工工艺、重组蛋白产品的安全性、功能评价是动物生物反应器产业化的技术瓶颈。2007 年营养与食品安全所承担的科技部“863”《重组蛋白纯化工工艺、安全和功能评价规范》课题,通过体细胞核移植技术和自然繁殖技术,获得转人乳铁蛋白基因牛、乳清白蛋白牛,以转基因奶牛乳汁分泌的乳铁蛋白和乳清白蛋白为目标蛋白,通过对酪蛋白沉淀、分子筛、分子膜过滤和仿生亲和分离等重组蛋白大规模纯化技术和纯化过程的研究,制定重组蛋白纯化技术、生产标准和监控流程。针对市场的需求和技术的成熟度,开展以重组人乳铁蛋白和重组人乳清白蛋白为模式蛋白的安全性和功能性评价研究,为重组蛋白的深化利用奠定坚实的基础。

通过以上这些国家级重大课题的研究,对促进和完善食品毒理学的技术的发展和学科建设起到了极大的推动作用。

2 加强安全评估,为政府对保健食品等产品的审批提供技术支撑,促进了食品毒理学科软硬件的全面提高

食品毒理学是应用毒理学方法研究食品中可能存在或混入的有毒、有害物质对人体健康的潜在危害,及其作用机理的一门学科。它所研究的外源化学物,除包括工业品及工业使用的原材料、食品色素与添加剂、农药等传统的物质外,近来又出现了二噁英污染、氯丙醇、丙烯酰胺、疯牛病、兽药(包括激素)残留、霉菌毒素污染等新的毒理学问题。食品毒理学的评价结果成为政府提出管理与监督措施,制定相应法规与标准的主要依据。20 世纪 80 年代原卫生研究所承担国家科委下达辐照保藏食品的安全性和应用卫生标准的研究,组成全国大规模的协作组,在大量的动物试验和人体试食试验的基础上,除分别制定了辐照食品管理办法、人体试食试验管理办法、15 项单种食物的辐照卫生标准外,还制定了 6 大类食物(谷类、水果类、蔬菜类、干果类、禽肉类和调味品)的辐照卫生标准,此项工作处于国际领先地位。^[1,3,4]通过此项

工作,进一步推动了我国食品毒理学的进展,涌现出一大批食品毒理学技术和管理人才。

1996年卫生部开始进行保健食品规范管理,对上市产品进行行政审批。保健食品的出现引发了一系列技术和方法学上的问题,它涉及产品的安全性、保健功能、功效成分和作用机理等方面的研究。原食检所作为此项工作的技术中心,配合卫生部陆续出台了多项技术法规和标准。根据法规,所有宣称可能的食品必须进行保健食品的审批,保健食品的检验包括安全性评价、功能学评价、卫生学检验、稳定性检验和功效成分的检验五大检验,特别是在全国认定了31家保健食品检验机构,开展保健食品的功能学评价,安全性评价工作在医学院卫生系和省级卫生防疫站毒理科或食品卫生科毒理学组开展,由于保健功能是基于动物试验的,绝大多数检验机构把功能学评价都安排在毒理科进行。毒理学试验涉及安全性评价的常规试验10多项、功能学评价项目27项。巨大的检验需求,大量的安全性评价和功能检测工作,促进了全国食品毒理学科的大发展,极大的壮大了我国食品毒理学工作者的队伍。据不完全统计,截止2009年4月份,已经获得批准的保健食品已经近万个。通过12年的工作,除西北、西南等个别省份的卫生防疫站没有搭上发展的快车,绝大部分保健食品的检验机构利用此项工作培养了一大批毒理学工作者,更新了现代科学仪器设备,提高了实际操作水平,同时也为制修订我国的保健食品毒理学评价、功能学方法奠定了基础。同样,食品包装容器材料、新资源食品、食品添加剂和转基因食品的安全评价都作为毒理学评价的主要工作在不同的检验机构开展着,全面促进了食品毒理学科软硬件的全面提高。

随着食品毒理学由宏观到微观、整体到细胞,进而到分子的演变。风险评估的技术和中毒与危害的机理研究已进入分子水平。一些新发展的技术如基因重组、克隆技术、核酸杂交技术、PCR技术、DNA测序技术和一系列突变检测技术,近年来发展的荧光原位杂交技术、流式细胞技术、单细胞凝胶电泳、以及转基因动物等广泛用于环境致癌物引起的DNA损伤、基因突变、加合物的形成、与抑癌基因的检测等已广泛应用于各项食品毒理学研究中。在为保障消费者的饮食安全,为政府的监管部门提供技术支持方面还有很多工作要做。

3 与时俱进,以法规和标准的制修订为龙头,促进管理毒理学发展和风险评估开展

食品安全问题是关系到人民健康和国计民生的

重大问题。而食品安全性毒理学评价则是针对某种食品的食用安全性展开的评价,包括新资源食品、保健食品、食品添加剂、转基因食品、食品容器和包装材料及食品中各种化学和生物等的污染物。通过对其急性毒性、遗传毒性、亚慢性毒性、慢性毒性、致畸性和致癌性的评估,为其是否能够安全食用、政府审批和上市或制定食品中污染物限量标准并进行监督和管理提供科学依据。因此食品毒理学安全性评价是保障食品安全和国民健康的重要手段。我国政府也历来重视食品安全性毒理学评价的工作,在改革开放30年中,制定和修订完善了新资源食品、保健食品、食品添加剂、转基因食品的相关管理法规,出台了针对这些不同食品开展安全性毒理学评价的标准和技术规范,发展了食品安全性毒理学评价的新方法和新技术,在保障食品安全和确保食品食用安全性方面发挥了重要作用^[1,3,4,]。

积极开展我国食品安全性毒理学检验的法规建设。依据《中华人民共和国食品卫生法》的有关规定,为加强新资源食品、食品添加剂、保健食品等的管理,我国卫生部针对新资源食品、保健食品、食品添加剂相继制定和颁布了一系列法规。包括卫生部制定颁布的《新资源食品管理办法》、《食品添加剂卫生管理办法》、《保健食品卫生管理办法》和国家食品药品监督管理局(SFDA)制定颁布的《保健食品注册管理办法》试行。

开展我国食品安全性毒理学检验和评价标准或技术规范的制修订。为加强实验室间的比对,规范方法,制定标准化的毒理学安全性评价程序和检验方法对提高我国毒理学检验水平至关重要。卫生部于1983年颁布了《食品安全性毒理学程序》试行草案,并于1994年以国标形式颁布了《食品安全性毒理学评价程序和方法》(GB 15193.19-1994)^[3]。在该标准中,规定了我国食品安全性毒理学检验的四阶段试验内容,第一阶段为急性毒性试验。第二阶段包括遗传毒性试验、传统致畸试验和30天喂养试验。第三阶段为亚慢性毒性试验,包括90天喂养试验、繁殖试验和代谢试验。第四阶段为慢性毒性试验(包括致癌试验)。并规定了不同食品添加剂包括香料、新资源食品所需要进行的毒理学检验阶段和项目以及各项毒理学试验的结果判定原则,并制定了急性毒性试验、亚慢性毒性试验、慢性毒性试验、遗传毒性试验、致畸试验、繁殖毒性试验和代谢试验等各项毒理学试验的标准化方法。该标准以食品添加剂、新资源食品、食品容器和包装材料以及食品中污染物为主要适用对象,它的颁布为我国食品毒理学安全性评价工作进入规范化、标准化轨道以及与

国际接轨提供了保证。随着国际毒理学技术的发展,新的毒理检测方法和手段的不断出现以及新的食品安全性问题要求安全性评价范围的拓展,卫生部组织专家对1994年颁布的《食品安全性毒理学评价程序和方法》进行了修订,并于2003年实施了《食品安全性毒理学评价程序和方法》(GB 15193.21—2003)^[8]。

《保健食品安全性毒理学评价程序和方法》的制定是为加强保健食品的管理。卫生部1996年颁布《保健食品卫生管理办法》后,又相继出台了《保健食品评审技术规程》等一系列技术法规,在保健食品评审技术规程中规定,保健食品安全性毒理学评价试验应严格按照《食品安全性毒理学评价程序和方法》(GB 15193.19—1994)的规定执行。但鉴于保健食品具有推荐量大毒性小的特点,《食品安全性毒理学评价程序和方法》的适用对象主要是针对毒性大、摄入量小的食品添加剂和食品污染物制定,因此依据《食品安全性毒理学评价程序和方法》进行保健食品检验,在受试物处理、某些试验方法和结果判定等方面均不太合适,因此卫生部又组织专家讨论并于2003年颁布了《保健食品安全性毒理学评价程序和方法》技术规范。在该技术规范中,对不同原料生产的保健食品所需要完成的毒理学试验项目做了规定,并对受试物的处理做了要求,对某些毒理学试验方法和结果的判定原则也做了修订。至目前为止,我国保健食品的安全性毒理学检验均依据《保健食品安全性毒理学评价程序和方法》进行^[1]。

为加强转基因食品的安全管理,促进我国转基因食品的产业化,规范转基因食品的安全性检验和评价,提高我国转基因食品食用安全性评价检验水平,农业部制定并颁布了行业标准NY/T 1101—2006《转基因植物及其产品食用安全性评价导则》和NY/T 1102—2006《转基因植物及其产品食用安全检测大鼠90d喂养试验》标准^[5,6]。依据现行标准已对进口和国内研发的转基因食品开展了几十项转基因食品的食用安全性检测和评价工作。

市场上业已存在的数千种包装材料相对于已经制定的千余项国家标准对食品包装材料毒理学安全性评价造成了巨大的压力,有关包装材料的安全性

评价标准的制定是迫在眉睫的工作。原则上《食品安全性毒理学评价程序和方法》也适用于食品包装材料的毒理学检测,但鉴于国际上对包装材料安全性评估所需要的毒理学资料的发展,如美国依据食品包装材料的人群暴露水平进行不同的毒理学检验,欧盟依据食品包装材料迁移到食品中的不同水平进行不同的毒理学检验^[2,3]。食品包装材料毒理学评价程序的出台,将对我国食品包装材料的安全性毒理学检验和评价与国际接轨是一个促进。

30年改革开放,我国食品毒理学自改革开放以来已有了长足的发展,但是与国际水平相比,在食品安全性毒理学的科学研究、检验和评价法规、标准等领域仍有许多不足。毒理学实验室良好操作规范(Good Laboratory Practice, GLP)是国际上公认的进行毒理学安全性评价的管理要求,我国食品药品监督管理局已经对药品的毒理学安全性评价检验机构推行GLP管理,我国农业部也已颁布了行业标准《农药毒理学安全性评价良好实验室规范》,为进一步提高我国食品安全性毒理学检验的规范性及检验结果的国际认可度,建立与国际接轨的食品安全性毒理学评价方法体系以及GLP管理规范下的质量保证体系已迫在眉睫。

参考文献

- [1] 李宁. 国内食品安全性毒理学评价的现状和发展[J]. 毒理学杂志, 2007, 21(5): 368-369.
- [2] 陈君石. 国外食品毒理学进展[J]. 卫生研究, 1995, 24, 特辑: 2-5.
- [3] 李悠慧. 我国食品毒理学发展50年[J]. 中国食品卫生杂志, 1999, 11(6): 5-7.
- [4] 韩驰. 中国食品毒理学的现状和发展[J]. 中国食品卫生杂志, 2003, 15(6): 481-483.
- [5] 吴又桐, 杨杏芬, 罗建波, 等. 全国部分食品毒理学实验室现状调查[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(12): 1513-1514.
- [6] 王彦波, 韩剑众. 食品毒理学的教学改革和实践[J]. 现代食品科技, 2007, 23(12): 95-97.
- [7] 郑定仙. 我国食品毒理学回顾与发展[J]. 中国热带医学, 2006, 6(10): 1880-1881.
- [8] 国家标准化管理委员会, 中华人民共和国卫生部. 食品安全性毒理学评价程序和方法 GB 15193.21—2003. 北京: 中国标准出版社, 2003.

[收稿日期: 2009-04-10]

中图分类号: R15; R595.7; R994.4 文献标识码: A

文章编号: 1004-8456(2009)04-0304-05