

专家述评

营养毒理学研究进展与展望

张立实,李晓蒙

(四川大学华西公共卫生学院 四川省食品安全监测与风险评估重点实验室,四川 成都 610041)

摘要:营养毒理学是营养学与毒理学交叉融合形成的一门新学科,主要研究营养素过量对人体的不良作用及其可耐受最高摄入量的制定、营养素对毒物毒性及其代谢过程的影响、膳食来源的有毒有害物质对营养素代谢和营养过程的影响以及营养素/食物(成分)的风险-收益评估等,并在此基础上提出相应的预防控制措施。经过30多年的发展,营养毒理学的学科体系不断完善,在保障食品安全,促进人类健康方面将发挥越来越大的作用。

关键词:营养毒理学;可耐受最高摄入量;风险-收益评估

中图分类号:R155 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-8456(2019)06-0505-05

DOI:10.13590/j.cjfh.2019.06.001

Progress and prospect of nutritional toxicology

ZHANG Lishi, LI Xiaomeng

(Food Safety Monitoring and Risk Assessment Key Laboratory of Sichuan Province, West China School of Public Health, Sichuan University, Sichuan Chengdu 610041, China)

Abstract: Nutritional toxicology is a new discipline formed by the cross-integration of science of nutrition and toxicology, which mainly investigates the following aspects: adverse effects of excessive nutrients on human body and establishment of tolerable upper intake levels for nutrients, effects of nutrients against toxic effects and toxicokinetics of toxicants, effects of dietary-source toxic substances on nutrients and their metabolism and nutrient processes, risk-benefit assessment of nutrients/food (components), and on these basis, proposing corresponding preventive and control measures. After more than 30 years of development, discipline system of nutritional toxicology has improved gradually, and it will play a more important role in safeguarding food safety and promoting human health.

Key words: Nutritional toxicology; tolerable upper intake level; risk-benefit assessment

1 营养毒理学概述

营养毒理学(nutritional toxicology)是营养学与毒理学交叉融合形成的一门新学科。1982年,HATHCOCK主编的《Nutritional Toxicology》一书中首次提出了营养毒理学的概念^[1]。2002年出版的第二版《Nutritional Toxicology》^[2]和2004年出版的《Food and Nutritional Toxicology》^[3]对营养毒理学的概念、研究内容和方法等作了进一步阐述,逐渐形成了营养毒理学的学科体系。营养毒理学与食品毒理学的研究内容有部分交叉重叠,但二者并不等同。食品毒理学主要研究食品中的有毒有害物质(包括污染物和天然有毒成分)对人体健康的不良影响及其作用机制,而营养毒理学主要研究营养素/营养过程与外源化学物之间的相互作用,以及营养素过量的不良效应及其作用机制。

2 营养毒理学的主要研究内容

营养毒理学是以毒理学的基本原理和方法技术研究探索营养学领域的问题,主要包括三方面的研究:①营养素过量对人体的不良作用及其可耐受最高摄入量(tolerable upper intake level, UL)的制定;②营养素对外源化学物代谢过程和毒作用的影响;③膳食来源的有毒有害物质对营养素代谢和营养过程的影响。近年来,营养毒理学的研究领域已进一步扩展到营养素对基因、遗传和肿瘤发生发展的影响;营养素与药物的相互作用;植物化学物和其他非传统营养素类活性成分的生物学作用和不良健康效应研究等方面。此外,营养素/食物(成分)的风险-收益评估也已成为营养毒理学的重要研究内容和方法。

2.1 营养素摄入过量的不良健康效应

随着全球范围内食物生产和供给量不断增加,食物消费水平明显升高,营养素补充剂和其他膳食补充剂、营养强化食品、保健食品的品种和数量也不断增加,部分人群摄入过量的营养素或/和生物

收稿日期:2019-08-12

作者简介:张立实 男 教授 研究方向为食品安全与风险评估

E-mail:lishizhang_56@163.com

活性物质的风险增加^[4],营养素过量摄入产生的安全性问题也越来越受到关注。

蛋白质、脂肪和碳水化合物三大供能营养素摄入过多均可造成能量摄入过量。当能量摄入超过人体需要时,便可转化为脂肪贮存在体内,造成超重和肥胖,增加心脑血管疾病、癌症和2型糖尿病等慢性疾病的患病风险。脂溶性维生素过量摄入可导致其在体内蓄积,从而产生毒性。如维生素A摄入过量可导致急慢性中毒,妊娠期维生素A摄入过量可能导致胎儿畸形,并可能对婴幼儿骨骼发育和健康产生不良作用。长期摄入过量碘可导致甲状腺肿和甲状腺功能损伤^[5]。需要注意的是,由于矿物质之间存在相互作用,某元素过量的危害还可表现为对其他元素代谢和功能的影响,如铁过量可对锌、铜、钙等元素代谢和功能产生不良影响^[6]。

营养素导致的健康风险具有“双向性”特征,即缺乏和过量都可导致不良效应,在营养素缺乏和营养素过量摄入的情况下有两条不同的摄入量-反应关系曲线(图1)。两条曲线相互独立,具有不同的机制和通路,而不是简单的、相同效应的“U”形曲线。由于所评价的目标人群等不同,两条曲线的形状和“陡峭度”也可能有很大不同。两条曲线之间的区域即为“安全摄入量范围”或“可接受摄入量范围”,在此范围内,机体可对营养素进行稳态调节,但应注意这个范围并不一定是推荐摄入量范围。

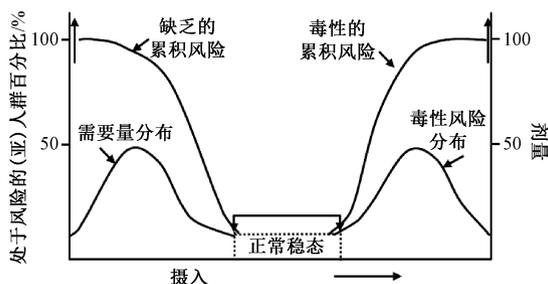


图1 营养素缺乏/过量导致的健康风险^[7]

Figure 1 Health risk of deficiency/excess of nutrients

2.2 营养素的UL及其制定

营养素的UL是指特定人群平均每日摄入某种营养素的最高限量。即只要摄入量低于此限量,对该人群中几乎所有的健康个体都不至于产生有害效应,反之,如摄入量长期大于此限值,发生不良反应的风险逐渐增加。在大多数情况下,某种营养素的UL应包括来自日常膳食、强化食品、营养素补充剂和保健食品等各种来源的营养素之和。如果营养素过量的不良效应主要与摄入强化食品和营养补充剂有关,则其UL值的制定应着重考虑这些来

源。但应注意的是,由于许多营养素还缺乏足够的试验数据和相关支撑材料,目前尚不能制定其UL值,故不能认为未制定UL值的营养素就不存在摄入过量的危害。

2005年联合国粮农组织/世界卫生组织(FAO/WHO)就制定营养物质的最高安全摄入量提出了风险评估指南和在确定UL时应采用的模型^[7],其制定的关键步骤包括:①描述关键不良健康效应;②推导未观察到有害作用水平(no observed adverse effect level, NOAEL)或观察到有害作用的最低水平(lowest observed adverse effect level, LOAEL)或基准阈剂量值;③确定不确定系数;④制定特定年龄/性别/生理状况(如妊娠、哺乳)人群的UL值;⑤将UL值推导至其他人群。其中,剂量-反应关系(摄入-反应关系)评估是建立特定年龄/性别/生理状况人群UL值的关键步骤,也是营养毒理学研究的重点内容。与普通外源化学物的剂量-反应关系评估不同的是,人群流行病学研究资料和证据在营养素的摄入-剂量反应关系评估中一般占更大的权重,并建议进行循证营养学分析。

采用风险评估法制定UL值的前提是该营养素或相关物质具有已知的不良作用、能得出LOAEL/NOAEL或其他毒性参考值。但有些营养素即使在一般的最高使用剂量下,都未观察到不良健康效应,如维生素B₁₂等,但这并不表示此类营养素无论多高剂量长期摄入都不会产生健康风险。故FAO/WHO营养素风险评估专家组建议采用“所观察到的最高摄入量(highest observed intake, HOI)”作为参考值。即现有充分资料表明,摄入量达到HOI都未观察到不良健康作用^[8]。与HOI的含义相似,“观察到的安全水平(observed safe level, OSL)”指有足够证据表明安全的最高摄入量^[9]。HOI/OSL适用于尚未发现不良健康作用的营养素以及植物化学物等“非传统营养素”,现已用于维生素B₁₂及某些生物活性成分(如辅酶Q₁₀、肌酸、叶黄素、番茄红素、牛磺酸、L-精氨酸等)的风险评估和UL值制定^[10]。

2.3 营养素/营养过程与外源化学物的相互作用

2.3.1 营养素/营养过程对外源化学物及其毒作用的影响

基于作用环节和机制的不同,营养素/营养过程对外源化学物的影响可大致分为4类:①营养素与外源化学物相互作用而影响其吸收和转运。通常涉及转运过程中的生物化学或物理反应过程(结合、水解、中和、氧化还原和沉淀等),如氨基酸、脂肪酸、膳食纤维等能与某些毒物形成络合/螯合物

而降低其吸收率。②通过对生物转化酶的影响而影响外源化学物的毒性。如葡萄糖作为葡萄糖醛酸的前体,与Ⅱ相解毒反应相关。③营养素和其他生物活性成分对外源化学物导致损伤的保护作用。如硒和锌对铅、镉、砷、汞等导致的细胞/组织损伤具有保护作用^[11]。④机体营养状态对外源化学物毒效应和易感性的影响。如营养不良(尤其是蛋白质和某些微量营养素缺乏)可通过影响机体解毒功能和免疫系统功能、改变内稳态而使外源化学物的毒效应和机体易感性明显增加^[12]。

2.3.2 外源化学物对营养素/营养过程的影响

基于作用环节和机制,外源化学物对营养素/营养过程的作用亦可大致分为4类:①外源化学物与营养素直接作用而影响其吸收,如植酸、草酸等有机酸和能与钙、铁、锌等结合而影响其吸收利用。②直接作用于营养素,降低食物中营养素的含量,如动植物性食物中含有的酶和微生物污染产生的某些酶以及某些具有辅酶作用的化合物、金属离子等可加速食物中的蛋白质、碳水化合物和维生素等营养素的分解。③外源化学物对营养素的生物转化/生物转运相关酶或受体等的作用而影响营养素的代谢,如铅可与钙、铁、锌等竞争相关受体而影响其吸收和代谢^[13]。④外源化学物所致机体组织器官功能和结构损伤(如肝、肾、胃肠道损伤)而影响营养素的代谢和功能。

2.3.3 营养素与药物的相互作用

某些药物可通过与营养素的直接作用,或对相关组织器官结构和功能的影响而影响营养素的代谢和功能。许多可影响消化功能、有胃肠道毒性的药物可降低大部分营养素的吸收利用,如秋水仙碱、对氨基水杨酸等药物可损伤肠黏膜、破坏肠道绒毛和微绒毛,抑制刷状缘的运动、抑制消化酶活性和肠道吸收转运系统,从而降低肠道吸收营养素的能力。膳食摄入量、营养素水平与相对构成、体内营养素水平和营养素的吸收等可影响胃的pH值、胃排空时间、肠道蠕动、肠系膜和肝门静脉血流或胆汁流,以及肠道中某些消化酶的活性,从而影响药物的吸收代谢。营养不良或营养过剩亦可通过影响相关组织器官结构和功能而影响药物的吸收、分布及清除,最终影响药物疗效或产生不同强度的副作用。

2.4 营养素/食物(成分)的风险-收益评估

风险-收益评估是对某种物质/行为的风险和收益进行综合评定的一种方法。欧洲食品安全局(EFSA)在2006年提出了营养素/食物(成分)风险-收益评估的原则与方法^[14]。该方法目前主要应用

于生理剂量曲线与毒性剂量曲线比较接近或有交叉重合的某些营养素,以及营养强化食品、鱼类等风险与收益矛盾较为突出的食物。如食用深海鱼类可提供人体必需的多种营养成分,尤其是二十二碳六烯酸(DHA)、二十碳五烯酸(EPA)等必需脂肪酸,但甲基汞等污染物含量也较高,故应对这类食物进行风险-收益评估^[15],通过评估可得出孕妇等特殊人群是否推荐食用深海鱼类以及食用量和食用品种的建议。风险-收益评估也已用于叶酸强化面包^[16]和维生素D补充剂^[17]等评估,以协助制定和评价营养强化剂/营养素补充剂的相关法规和限量标准^[18]。

目前风险-收益评估的方法主要有BRAFO(benefit risk analysis for food)模型^[19]和Qalibra模型^[20]。BRAFO模型为阶梯式的风 险-收益评估模型,从“预评估与确定风险-收益评估问题”开始,依次进行“分别评估食物或食物成分的有害与有益健康效应”“定性比较风险与收益”“定量比较风险与收益(确定性评估)”和“概率评估”四阶段评估。Qalibra模型主要包括9个步骤:①确定风险-收益问题,包括参考情景与对照情景和目标人群等;②确定需要评估的有害与有益健康效应;③评估产生健康效应的暴露量;④建立每一个健康效应的剂量-反应关系模型;⑤估计受影响个体康复或死亡的概率;⑥选择统一的健康度量指标;⑦描述效应的严重程度和持续时间;⑧计算净健康效应;⑨评估不确定性和变异性。

3 营养毒理学的发展

营养学与毒理学以往被看作是两门无关联的独立学科。但随着科学技术和食品工业的发展,人们在研究食品中外源化学物的同时,发现维持人类正常生理功能所必需的营养素如过量摄入也会对机体产生有毒有害作用,而对这种危害的认识不足常导致营养素的盲目过量摄入。营养学家和毒理学家以及食品卫生/安全领域的专家们意识到这一问题的重要性并对其进行跨学科的关注,从而促进了营养毒理学的形成与发展。1982年出版的HATHCOCK主编的《Nutritional Toxicology》是营养毒理学的第一本专著,首次提出了营养毒理学的概念,并对与营养学相关的毒理学问题(如营养素与毒物的相互作用等)进行了探讨。该书将营养毒理学定义为毒理学和营养学的分支学科,主要研究膳食来源的毒物对营养素和营养过程的影响、营养素和营养代谢对毒物的影响,以及为膳食成分的毒理学安全决策提供科学依据。此后,陆续出版的若干

教材/专著对营养毒理学的概念、研究内容和方法等进行了进一步的阐述和探讨,进一步完善了营养毒理学的研究范畴并促进了营养毒理学的发展。目前将营养毒理学定义为营养学和毒理学交叉融合形成的一门学科,是研究营养素对外源化学物及其代谢过程和毒作用的影响、膳食来源的有毒有害物质对营养素代谢/功能和营养过程的影响以及营养素过量对人体(和其他生物体)的不良作用及其作用机制,并在此基础上提出相应的预防控制措施的一门学科。

此外,由我国营养与食品卫生学和毒理学相关领域的专家团队编写(张立实教授主编)的《Nutritional Toxicology》英文专著近期已完成编写,即将由 Springer 出版社出版。该书以食品毒理学和营养毒理学的基本理论入手,围绕营养素和膳食中天然或污染的有毒有害物质展开,重点介绍了近年来营养毒理学的研究进展、营养素相关毒性、法规管理以及风险-收益评估的发展和应用等。该书不仅可对营养毒理学领域的研究和评估工作起到重要的参考和指导作用,对相关领域的研究和应用也有一定的参考意义。另外,中国营养学会也拟于近期成立营养毒理学会,这将进一步促进营养学与毒理学的交叉融合,促进我国营养毒理学学科的发展和相关应用。

4 营养毒理学的挑战与展望

从 1982 年首次提出营养毒理学的概念至今,经过 30 多年的发展,营养毒理学的学科体系已不断完善,但仍存在以下一些挑战。

首先,营养素不良健康效应的试验研究较一般化学物的同类研究更为困难。近年来,替代毒理学方法、系统毒理学、计算毒理学和循证毒理学等新兴学科的兴起,为营养素不良健康效应的毒理学评价提供了新的策略和方法。毒作用模式(mode of action, MOA)和有害结局通路(adverse outcome pathway, AOP)的评价方法有助于阐明营养素过量的毒作用机制,并能与同类化学物的毒性进行比较,起到良好的毒性预测作用,并可增加体外/动物试验结果外推到人类的准确性,也是确定其安全摄入范围的有效手段。目前,许多营养素/生物活性物质的毒性仍未得到完全阐明,且它们之间的相互作用及其与其他化学物联合作用的研究资料也十分有限,需要进一步深入研究。

其次,在制定营养素的 UL 时需考虑从观察资料外推到人群时产生的不确定性,从而恰当地设定营养素的不确定系数(uncertainty factors, UF)。根

据数据来源的不同,UF 可能有很大不同。如根据人群得来的数据资料,UF 的值可在 1~5 之间,而根据动物试验结果外推时,UF 一般为 100~300,因此,应重视人群资料和流行病学调查资料在营养毒理学研究和评价中的应用,充分考虑来自种族、个体、研究期限与数据质量等多方面的不确定因素,根据不同的情况设定适当的 UF。

再次,营养素与外源化学物的相互作用,尤其是营养素与药物的交互作用对人体健康的危害可能是目前被严重低估和忽视的重要问题。对患有多种疾病和服用多种药物的患者和老年人等,营养素与药物的交互作用更需要引起重视。应加强营养学、食品科学、毒理学和药理学等相关领域专家的合作,促进营养毒理学与分子营养学、食品毒理学和药理学等学科的进一步交叉融合,深入研究营养素与外源化学物的相互作用及其机制。

此外,营养素/食物(成分)的风险-收益评估是营养毒理学领域的一个新的研究热点和发展方向,我国对营养素/食物(成分)的风险-收益评估工作和相关研究开展还较少,有待进一步加强。目前关于风险-收益评估的基础数据较为缺乏,加之营养素/食物(成分)与有益/有害健康效应的剂量-反应关系不易获得和疾病负担数据缺乏、定量评估不易实施等问题,使得可靠的营养素/食物(成分)风险-收益评估难以完成,需进一步开展相关研究。

最后,营养缺乏和营养相关疾病的毒理学机制、营养与肿瘤发生发展、营养基因组和代谢组学等是否应纳入营养毒理学的研究领域和范围,也需进一步讨论。

目前我国已开展了一些营养毒理学相关的研究,但仍需在一些研究方向进一步加强,如目前我国制定营养素 UL 值常参照欧美国家人群研究的数据,而我国关于营养素/生物活性物质过量对人体不良作用的研究尤其是人群研究较缺乏,亟需相关研究数据以制定基于我国人群特征的 UL 值。此外,我国关于营养素/食物(成分)的风险-收益评估的相关研究刚刚起步,仅进行了少量水产品、茶叶和咖啡的风险-收益评估,仍待进一步构建与优化适合我国居民饮食行为和膳食结构特点的风险-收益评估模型,结合我国的疾病负担特征,并对我国人群摄入营养素/食物(成分)的风险-收益进行评估,为我国营养相关政策制定(营养素补充和食品强化等)提供科学依据。同时,在基础研究方面,也应加强分子毒理学、营养代谢组学、生物信息学等在营养毒理学研究中的应用和融合。相信随着营养毒理学的进一步发展,该学科在保障食品安全、促进

人类健康方面将发挥更大的作用。

参考文献

- [1] HATHCOCK J N. Nutritional toxicology [M]. New York: Academic Press, 1982.
- [2] KOTSONIS F, MACKEY M. Nutritional toxicology [M]. Second ed. Abingdon: Taylor & Francis, 2002.
- [3] STANLEY O. Food and nutritional toxicology [M]. Boca Raton: CRC Press, 2004.
- [4] CHEN W, ZHANG Y X, HAO Y M, et al. Adverse effects on thyroid of Chinese children exposed to long-term iodine excess: optimal and safe tolerable upper intake levels of iodine for 7-to 14-y-old children [J]. Am J Clin Nutr, 2018, 107(5):780-788.
- [5] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for iodine [J]. EFSA Journal, 2014, 12(5):3660.
- [6] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for iron [J]. EFSA Journal, 2015, 13(10):4254.
- [7] WHO/FAO. A model for establishing upper levels of intake for nutrients and related substances; report of a joint FAO/WHO technical workshop on nutrient risk assessment, 2-6 May 2005 [EB/OL]. (2005-05-18) [2019-06-19]. https://www.who.int/ipcs/highlights/nutrientproject_may18/en.
- [8] HATHCOCK J, KRIENGSIYOS W. Highest observed intake: definition, regulatory uses and provisional values [J]. Regul Toxicol Pharm, 2011, 61(1):115-118.
- [9] HATHCOCK J N, SHAO A. Expanded approach to tolerable upper intake guidelines for nutrients and bioactive substances [J]. J Nutr, 2008, 138(10):1992S-1995S.
- [10] 刘秀英. 营养素及相关物质风险评估 [J]. 中国食品卫生杂志, 2012, 24(4):399-402.
- [11] RAHMAN M M, HOSSAIN K, BANIK S, et al. Selenium and zinc protections against metal-(loids)-induced toxicity and disease manifestations: a review [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2019, 168(10):146-163.
- [12] HOFFMAN J B, HENNIG B. Protective influence of healthful nutrition on mechanisms of environmental pollutant toxicity and disease risks [J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1398(1):99-107.
- [13] KWONG W T, FRIELLO P, SEMBA R D. Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis [J]. Sci Total Environ, 2004, 330(1/3):21-37.
- [14] EFSA. Guidance on human health risk-benefit assessment of foods [J]. EFSA Journal, 2010, 8(7):1673.
- [15] EFSA. Statement on the benefits of fish/seafood consumption compared to the risks of methylmercury in fish/seafood [J]. EFSA Journal, 2015, 13(1):3982.
- [16] HOEKSTRA J, VERKAIK-KLOOSTERMAN J, ROMPELBERG C, et al. Integrated risk-benefit analyses: method development with folic acid as example [J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46(3):893-909.
- [17] BISCHOFF-FERRARI H A, SHAO A, DAWSON-HUGHES B, et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation [J]. Osteoporos Int, 2010, 21(7):1121-1132.
- [18] VERKERK R H, HICKEY S. A critique of prevailing approaches to nutrient risk analysis pertaining to food supplements with specific reference to the European Union [J]. Toxicology, 2010, 278(1):17-26.
- [19] HOEKSTRA J, HART A, BOOBIS A, et al. BRAFO tiered approach for benefit-risk assessment of foods [J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(Suppl 4):S684-698.
- [20] Quality of Life-integrated Benefit and Risk Analysis. Web-based tool for assessing food safety and health benefit [EB/OL]. (2012-01-13) [2019-06-28]. <http://www.qalibra.eu/>.

· 公告 ·

市场监管总局关于发布《食品中柑橘红 2 号的测定》 等 4 项食品补充检验方法的公告

2019 年第 45 号

按照《食品补充检验方法工作规定》有关要求,《食品中柑橘红 2 号的测定》、《食品中辛基酚等 5 种酚类物质的测定》、《茶叶中氯喹啉的测定》、《含乳饮料及其乳原料中酪蛋白含量的测定》4 项食品补充检验方法已经市场监管总局批准,现予发布。

特此公告。

- 附件:1. 食品中柑橘红 2 号的测定 (BJS 201912)
2. 食品中辛基酚等 5 种酚类物质的测定 (BJS 201913)
3. 茶叶中氯喹啉的测定 液相色谱串联质谱法 (BJS 201914)
4. 含乳饮料及其乳原料中酪蛋白含量的测定 (BJS 201915)

市场监管总局

二〇一九年十月十七日

(相关链接:http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/spcjs/201910/t20191024_307858.html)