

[11] REEVES P G, CHANEY R L. Marginal nutritional status of zinc, iron, and calcium increases cadmium retention in the duodenum and other organs of rats fed rice-based diets [J]. Environ Res. 2004,96:311-322.

[12] VAHTER M, BERGLUND M, NERMELL B, et al. Bioavailability of cadmium from shellfish and mixed diet in women[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1996, 136: 332-41.

[13] SIMMONS R W, PONGSAKUL P, CHANEY R L. The relative exclusion of zinc and iron from rice grain in relation to rice grain cadmium: Implications for human health[J]. Plant Soil, 2003, 257:163-70.

[14] OOMEN A G, VERSANTVOORT C H M, DUIJS M R, et al. Application of in vitro digestion models to assess release of lead and phthalate from toy matrices and azo dyes from textile: RIVM report 320102003/2004[R]. Bilthoven, 2004.

[15] NG J C, KRATZMANN S M, QIA Lixia, et al. Speciation and absolute bioavailability: risk assessment of arsenic-contaminated sites in a residential suburb in Canberra[J]. Analyst, 1998, 123 (5): 889-892.

## 风险评估专栏

# 健康指导值在食品安全风险评估中的应用

贾旭东

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所,北京 100021)

**摘要:**本文通过介绍健康指导值及其推导过程,来阐明其在食品安全风险评估,尤其是在危害特征描述的剂量-反应评估中的应用。

**关键词:**食品安全;风险评估;健康指导值

**中图分类号:**R15;X820.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-8456(2011)01-0022-04

### Derivation of health-based guidance values in food safety risk assessment

Jia Xudong

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

**Abstract:** By introducing the process of deriving health-based guidance values, the application of health-based guidance values in food safety risk assessment, especially, the description of hazard characterization in dose-response assessment, was illustrated.

**Key words:** Food safety; risk assessment; health-based guidance values

食品安全风险评估包括危害识别、危害特征描述、暴露评估和风险特征描述四个步骤,对食品中的化学性危害而言,危害特征描述的重点就是确定剂量-反应关系,也就是进行剂量-反应评估。由于人为添加到食品中的物质(如食品添加剂、农药和兽药残留等)的暴露是可控的,而大部分污染物的暴露又是不可避免的,并且,通常情况下,这些物质是有阈值的(即没有遗传毒性或致癌性),因此,对这类物质最常用的剂量-反应评估方法就是设定相应的健康指导值(health-based guidance values, HBGV)来对其危害特征进行描述,也就是我们通常

所说的“安全性评价”。本文对主要的健康指导值及其推导过程进行了介绍。

## 1 健康指导值

### 1.1 定义

健康指导值是一个推导值,指人类在一定时期内(终生或24小时)摄入某种(或某些)物质,而不产生可检测到的对健康产生危害的量<sup>[1]</sup>。作为食品中化学物质危害特征描述的一个主要量化指标,其主要用途是通过与膳食暴露量比较来进行风险特征描述。

### 1.2 常用的健康指导值

#### 1.2.1 日容许摄入量

对那些人为加入到食品中的物质,如食品添加剂、食品中的农药和兽药残留,所设定的健康指导

收稿日期:2010-08-30

作者简介:贾旭东 男 研究员 研究方向为食品毒理 E-mail: jiaxudong@yahoo.com

值被称为日容许摄入量 (acceptable daily intake, ADI)。

1961年,FAO/WHO食品添加剂联合专家委员会(JECFA)首次提出ADI这个术语<sup>[2]</sup>,1962年,FAO/WHO农药残留联席会议(JMPR)也开始采用该术语<sup>[3]</sup>。此后,世界各国的相关评估机构均采用该术语对食品和饮用水所含有的化学物质进行安全性评价。

一般将ADI定义为“人类每日摄入某化学物质直至终生,而不产生可检测到的对健康产生危害的量”。以每公斤体重可摄入的化学物质量(mg/kg BW)来表示,通常用零到上限值(0~上限值)这样一个数值范围来描述,如食品添加剂硝酸钠的ADI值为0~3.7 mg/kg BW。

需要强调的是,ADI是基于目前所掌握的科学数据来确定,也就是说,我们无法绝对保证化学物质的安全性,化学物质的ADI值需要根据新的毒性数据不断进行修改。同样的道理,即便是暴露量稍稍超过了ADI,也并不意味着就能对身体造成危害,这需要综合考虑各种因素来进行进一步的评估。

### 1.2.2 耐受摄入量

对于食品中的污染物(通常是不可避免的如汞、铅、镉等),JECFA使用“耐受摄入量”(tolerable intake, TI)这个术语来作为健康指导值<sup>[4]</sup>。从管理和健康的角度考虑,污染物是不“可接受的(acceptable)”,但是人体对一定的量是“可耐受的(tolerable)”,不会对健康产生危害。以三聚氰胺为例,不考虑人为掺假因素,它可以从环境及食品包装材料中迁移进食品,而这个迁移量是很微量的,对我们的身体不会造成危害,也就是说,我们人体对这个剂量的三聚氰胺是可以耐受的,因此,考虑到三聚氰胺的环境自然暴露等因素,WHO设定三聚氰胺的日耐受摄入量(TDI)为0.2 mg/kg<sup>[5]</sup>。

TI的定义与ADI类似,是指“人类摄入某污染物直至终生,而不产生可检测到的对健康产生危害的量”。这类健康指导值包括TDI、暂定最大日耐受摄入量(PMTDI)、暂定每周耐受摄入量(PTWI)和暂定每月耐受摄入量(PTMI)。同样需要强调的是,TI的确定也是基于目前所掌握的评估数据,而使用“暂定(provisional)”这个术语也正是基于这种考虑。此外,由于有的污染物(汞、铅和镉)具有蓄积毒性,如果用每日的摄入量来表示则变异较大(特别是汞),而基于每周或每月的摄入量则变化不大,因此,对这类具有蓄积毒性的污染物以“暂定每周或月耐受摄入量(PTWI/PTMI)”来表述。

### 1.2.3 类别ADI/TI

如果毒性作用类似的几种物质(食品添加剂、农药或兽药、或者污染物如二恶英)用于或出现在食品中,为了限制这类物质的总摄入量,最好将这些物质归为一类来设定ADI或TI,这种健康指导值就称为类别ADI/TI(group ADIs/TIs)。制定类别ADI/TI的前提是这类物质具有相似的作用机制和类似的毒性强度范围。

如果一种物质的毒理学信息很有限,但它属于化学结构密切相关的一类物质(如脂肪酸)中的一种,那么可以考虑用这一类物质的类别ADI/TI来对该物质进行评价,其前提是这类物质中至少有一种物质具有大量的毒理学信息,并且各种物质已知的毒理学特性一致。JECFA在进行相关安全性评价时所采用的结构-活性关系就是这种方法的具体体现。

对那些能导致相加生理或毒性作用的物质来说,即便是他们化学结构不相关,也可以设定类别ADI。比如,对于那些具有轻泻作用且不能被吸收的甜味剂就可以设定类别ADI。

### 1.2.4 急性参考剂量

JMPR在评价食品中农药残留的急性作用时采用急性参考剂量(acute reference dose, ARfD)这个健康指导值<sup>[6]</sup>。当然,ARfD并不仅仅限于农药,有时候,JECFA也采用ARfD作为那些具有急性作用的化合物(如兽药)的健康指导值。

ARfD是指“人类在24小时或更短的时间内摄入某化学物质(如农药),而不产生可检测到的对健康产生危害的量”。与ADI或TI类似,ARfD的设定也是建立在现有的评价资料的基础上<sup>[7]</sup>。

## 2 健康指导值的推导

### 2.1 几个相关概念

为了更好地说明健康指导值的推导过程,有必要首先了解以下几个概念。

#### 2.1.1 未观察到有害作用剂量(NOEL)

在同样的暴露条件下,与相同品系的对照组相比,通过动物试验或观察,未发现与受试物有关的形态、功能、生长、发育等有害作用的最大浓度或量。

#### 2.1.2 基准剂量(BMD)

通过剂量-反应曲线获得的,与背景值相比,达到预先确定的损害效应发生率(通常为1%~10%)的统计学可信区间的剂量。通常将BMD的95%可信区间的下限值(BMDL)作为基准剂量。

#### 2.1.3 参考点(reference point)或起始点(point of departure, POD)

基于与人类相关的最灵敏观察指标的剂量-

反应所确定的一个值,如 NOAEL 和 BMD 等。

#### 2.1.4 不确定系数[ uncertainty factor, UF/安全系数(safety factor)]

风险评估者在推导健康指导值(如 ADI 或 TDI)时所应用的一个复合系数,该系数取决于受试物毒作用的性质、受试物应用的范围和用量、适用的人群、以及毒理学数据的质量等因素。历史上一直使用“安全系数”这个术语,但目前更倾向于使用“不确定系数”,其他评估机构应用的类似术语还包括“调整系数”和“评估系数”。

一般将不确定系数定为 100,主要考虑种属间差异和种属内差异,即假设人比实验动物对受试物敏感 10 倍,人群内敏感性差异为 10 倍。100 倍的不确定系数主要是根据经验而定,因此不是固定不变的。

### 2.2 健康指导值的推算

健康指导值的计算可以简单描述如下:

$$HBGV = \text{POD}/UF$$

如前所述,HBGV 代表健康指导值,POD 包括 NOAEL 或 BMD/BMDL,UF 表示不确定系数(或安全系数)。

可以通过两种方法来推导健康指导值:NOAEL 法和 BMD 法。

#### 2.2.1 NOAEL 法

##### 2.2.1.1 NOAEL 法的推导步骤

NOAEL 法已经使用 50 多年了,主要包括以下几个步骤:

第一,选择合适的数据:足够的样本量,至少有一个剂量组没有统计学显著性差异,相关品系要有相关的观察终点等。

第二,统计学分析:各受试物组和对照组之间进行统计学上的两两比较。

第三,确定 NOAEL:通过第一步的数据选择和第二步的统计学分析后,基本上就可以确定一个未观察到有害作用的最大剂量水平,这就是 NOAEL。

第四,确定 UF:一般使用默认值 100,如前所述,这个值不是一成不变的,一般而言,在确定健康指导值时,100 倍的不确定系数只是将动物实验的结果外推到人的一个起点,可以根据现有的数据进行适当的调整,比如,如果已经有了相关的人群资料,就可以省略种属间差异的 10 倍系数;另外,如果资料不充分,也可以进一步增加不确定系数,比如,WHO 对三聚氰胺进行评估时,考虑到婴幼儿及其他不确定因素,就选用了 200 倍不确定系数<sup>[7]</sup>。

第五,计算健康指导值:HBGV = NOAEL/UF

NOAEL 法的关键步骤是第一步和第三步,即选

择合适的数据和确定 NOAEL。该方法面临的主要挑战是它对实验方法灵敏性的极端依赖。第二步的统计学分析决定了各个剂量组与背景(如对照组)比较是否能产生有统计学显著性的效应。如果反应没有统计学显著性,一般就认为这个摄入水平不会产生具有生物学意义的有害作用,不产生这种有害作用的最高剂量水平就确定为 NOAEL。

#### 2.2.1.2 确定 NOAEL 的关键要素

NOAEL 值的确定主要依赖于实验设计的以下几个要素:

(1) 剂量组的样本数量:确定某剂量水平为 NOAEL 的力度直接取决于该剂量水平所选择的样本数的多少,样本数越大,NOAEL 就越小。

(2) 剂量选择:NOAEL 必须是在实验中设定的一个剂量水平,因此,真正的阈值有可能高于或低于 NOAEL,如果阈值高于 NOAEL,二者之间的距离有可能很有限(与所选择的剂量间距有关),而一旦真正的阈值低于 NOAEL,则二者之间的距离则可能无限。

(3) 实验相关的差异:包括个体间生物性的差异(如遗传)、实验条件的差异(如喂饲时间、实验室地点等)和相关措施的误差。个体间差异越大,统计学力度就越低,从而得到的 NOAEL 就越大。

#### 2.2.2 BMD 法

##### 2.2.2.1 BMD 法的推导步骤

BMD 法推导健康指导值包括以下几个步骤:

第一,选择合适的数据:充足的具有不同反应水平的剂量组和足够的个体总数。

第二,选择合适的模型:进行剂量-反应模型的拟合(如 Weibull 模型)。

第三,统计学分析:预计的结果和观察到的结果要基本一致,他们之间的“距离”可以通过优化某些拟合标准函数(如基于假设分布的似然函数)来尽可能的缩小。

第四,确定 BMD(BMDL):在相关实验反应的范围内选择一个合适的反应,通常称为基准反应(BMR),然后估计 BMD 的 95% 可信区间的下限(BMDL)。

第五,确定 UF:同 NOAEL 法。

第六,计算健康指导值:HBGV = BMDL/UF

在数据的选择方面(第一步),所要考虑的基本要素与 NOAEL 法类似。各剂量组的大小不是很关键,因为 POD 的确定不是基于某一个暴露水平。模型的选择(第二步)取决于现有数据的类型和反应的特征,目前已经有 BMDs 软件(Benchmark dose software, www. epa. gov/ncea)和 PROAST 软件

(www.rivm.nl/proast) 可供选择来进行模型拟合。BMDL 的确定(第四步)实际上就是 BMR 的选择,因为模型所输出的结果只是所选择的 BMR 对应的 BMD 和 BMDL。因此,BMD 法面临的主要挑战是反应水平即 BMR 的选择。一般来说,选择的 BMR 要接近于实验的检测限,或者能代表对人类健康不会造成危害的那个水平。通常选择的 BMR 包括 1%、5% 和 10%。BMR 选择的差异可能导致不同评估机构所确定的健康指导值的不同。

#### 2.2.2.2 BMD 法的主要优点

作为 NOAEL 的潜在替代方法,BMD 法主要有以下优点:

(1)方法更科学:BMD 法与某个明确的反应水平(BMR)联系起来,不同实验均能提供针对符合某个反应终点的反应水平上的作用剂量,使得同一反应水平的不同实验之间具有可比性。而 NOAEL 仅局限于某个实验剂量。

(2)结果更可靠:BMD 法利用了统计学分析的全部剂量-反应资料,从而可以对数据的不确定性进行定量。而 NOAEL 值只是基于单一的试验剂量,由于不确定因素无法量化,因此 NOAEL 的可靠性和准确性难以评估。

(3)对样本量的依赖性低:BMD 法使用 BMDL 作为推算健康指导值的 POD,使样本量问题的处理更加合理,例如:样本量越小,模型估计结果的不确定性越大,可信限的范围也就越大,从而使相应的 BMDL 降低。NOAEL 法高度依赖样本量的大小,样本量较少的实验会倾向于产生较大的 NOAEL 值,这样就会产生因实验设计缺陷而导致的误差。

### 3 结语

JECFA 和 JMPR 在对食品中的化学物质(食品添加剂、农药和兽药残留、污染物等)进行风险评估时,所做的主要工作之一就是通过对剂量-反应评估来对相关化学性危害的特征进行描述,主要的产出之一就是确定合适的健康指导值。健康指导值的设定为风险管理者提供了来自风险评估的定量信息,有助于他们采取适当的措施来保护人类健康。因此,健康指导值的设定在食品安全风险评估中发挥了比较重要的作用。

### 参考文献

- [1] IPCS. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food [R]. Geneva: World Health Organization, 2009.
- [2] FAO/WHO. Evaluation of the toxicity of a number of antimicrobials and antioxidants [R]. Geneva: World Health Organization, 1962.
- [3] FAO/WHO. Principles governing consumer safety in relation to pesticide residues [R]. Geneva: World Health Organization, 1962.
- [4] FAO/WHO. Evaluation of certain food additives and the contaminants mercury, lead, and cadmium [R]. Geneva: World Health Organization, 1972.
- [5] WHO. Executive summary of Expert meeting to review toxicological aspects of melamine and cyanuric acid [R]. Ottawa: WHO, 2008.
- [6] FAO/WHO. Procedures for estimating acute reference dose. In: Pesticide residues in food—1998 [R]. Rome: FAO, 1999.
- [7] FAO/WHO. Pesticide residues in food—2002 [R]. Rome: FAO, 2002.

## 消息

### 陈啸宏副部长出席国家食品安全风险评估专家委员会第三次会议

2010年11月16日,陈啸宏副部长出席国家食品安全风险评估专家委员会第三次会议并讲话。

陈啸宏副部长在讲话中指出,食品安全风险评估工作是食品安全监管的基础性工作,做好食品安全风险评估工作,一要依法履职;二要科学评估;三要持续改进;四要注重交流。在今后的工作中,卫生部将进一步推进食品安全风险监测、评估与预警方面的能力建设,做好制度、能力、人才和技术体系等方面的建设。陈啸宏副部长希望委员会充分发挥食品安全风险评估的作用,科学地认识、分析和解决食品安全问题。