

- homocysteine and methylmalonic acid concentrations [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104: 19995-20000.
- [62] MILLER J W, GARROD M G, ALLEN L H, et al. Metabolic evidence of vitamin B-12 deficiency, including high homocysteine and methylmalonic acid and low holotranscobalamin, is more pronounced in older adults with elevated plasma folate [J]. Am J Clin Nutr, 2009, 90(6): 1586-1592.
- [63] YAJNIK C S, DESHPANDE S S, JACKSON A A, et al. Vitamin B<sub>12</sub> and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study [J]. Diabetologia, 2008, 51(1): 29-38.
- [64] CARMEL R. Mandatory fortification of the food supply with cobalamin: an idea whose time has not yet come [J]. J Inherit Metab Dis, 2010, 34(1): 67-73.

## 综述

# 营养素及相关物质风险评估

刘秀英

(湖南省疾病预防控制中心, 湖南 长沙 410005)

**摘要:** 营养素物质摄入超过某个上限值时,也能导致不良健康作用,其潜在危害可以通过风险评估描述。但一定量的营养素摄入又是机体正常功能所必需的,新的评估模型应充分考虑营养素物质的特殊性。目前,安全摄入上限(UL)法是国际上广泛接受的营养素物质风险评估方法。对于尚未发现不良作用的营养素物质,FAO/WHO提出了所观察到的最高摄入量(HOI)的概念。对于不存在无风险摄入量水平、风险摄入量水平与生物所需摄入量水平有重叠的营养素物质,亟待在上限法的基础上进一步研究其风险评估方法。本文就上述各类营养素物质的风险评估做一简要综述。

**关键词:** 营养素物质; 风险评估; 安全摄入上限; 所观察到的最高摄入量

**中图分类号:** R15; X820.4    **文献标识码:** A    **文章编号:** 1004-8456(2012)04-0399-04

## Risk assessment for nutrients and related substances

Liu Xiuying

(Hunan Provincial Center For Disease Control and Prevention, Changsha 410005, China)

**Abstract:** Nutrients and related substances can produce adverse health effects when the intake of them exceeds certain levels. Their potential hazards can be identified and characterized by risk assessments. The specificity that certain amount of nutrients is uniquely essential for maintenance of normal body functions should be fully considered in the new risk assessment model. The Tolerable Upper Intake Level (UL) for nutrients and related substances is the internationally accepted risk assessment method. FAO and WHO defined a risk assessment value termed the Highest Observed Intake (HOI) for nutrients without established adverse effects. For nutrients and related substances that do not have threshold level for adverse health effect, and the intake levels of them associated with an overlap of risk and essentiality, new risk assessment methods should be explored on the basis of UL model. Risk assessments on the above nutrients and related substances are reviewed in this paper.

**Key words:** Nutrients and related substances; risk assessment; tolerable upper intake level (UL); highest observed intake (HOI)

营养素及相关物质(nutrients and related substances,简称营养素物质,nutrient substances)是生物机体必需或被证明对健康有益的食物固有组

分,包括必需营养素及膳食纤维、食物中的生物活性成分等对健康有益的物质、脂肪酸等非完全必需宏量营养素<sup>[1]</sup>。营养素物质摄入超过某一上限时,也能导致副作用,其潜在危害可通过风险评估进行描述。近几年,世界各地膳食补充剂<sup>[2]</sup>、强化食品、功能性食品生产及上市数量显著增加,营养素物质品种不断扩大,国际、地区间贸易日益增加,大量人

收稿日期:2012-03-01

作者简介:刘秀英 女 主任医师 研究方向为健康相关产品的毒理学安全性评价和保健食品的功能检验与评价 E-mail: mimixiu2006@yahoo.com.cn

群较以前摄入更多的营养物质,加之消费者消费意识提高,各国政府开始关注其摄入安全性<sup>[3]</sup>。目前,各国食品风险管理官员都在关注营养物质最高摄入量的评估方法和标准的国际统一性<sup>[4]</sup>。营养物质风险评估成为科学研究的新领域<sup>[3]</sup>。

传统食品安全风险评估主要针对食品中的化学物(包括食品添加剂、污染物、农药残留等)和致病微生物,评估方法比较成熟。营养素与外来化学物不同,具有特定的、选择性的代谢途径、稳态和特定功能,以致不同国家、国际咨询机构,即使采用相同资料对相同营养素进行风险评估,也会得出不同的结果<sup>[5]</sup>。为阐明营养素风险评估原则,建立统一的风险评估框架,2005年5月,FAO/WHO就营养物质的高摄入量发表了风险评估过程联合报告<sup>[1]</sup>,报告概述了在确定营养物质最高摄入量方面所采用的模型。该模型以非营养素(食品添加剂、污染物、农药)中非致癌物风险评估模型为基础,经过4个公认的风险评估步骤,推导出营养素安全摄入上限(upper levels或tolerable upper intake level,UL),确定、描述风险,为风险管理者提供相关科学信息。

## 1 UL法风险评估模型

营养素安全摄入上限(UL)是指营养物质对目标人群(包括最敏感个体)不产生不良健康作用的最高日摄入量,在这种摄入水平下,即使每天摄入某种营养素,也不会对目标人群几乎所有个体带来不良健康作用风险。UL常用于评估和管理营养素过量摄入风险<sup>[1]</sup>。

### 1.1 评估步骤

与传统化学物风险评估一样,UL法营养物质风险评估也包括危害识别、危害特征描述、暴露评估以及风险特征描述4个步骤。

#### 1.1.1 危害识别、危害特征描述

通过广泛的文献检索来完成。首先确定文献检索策略和范围,而后广泛检索文献,从文献中提取有价值的信息,设定数据优先使用等级,制定筛选特定研究的标准,设定研究结果在决策制定中的权重标准。同时收集营养物质化学结构、生物转运、转化、稳态机制、摄入量、功能作用、毒性及机制等信息。危害特征描述中,确定ULs制定所依据的重要不良作用非常关键。应选择最大可能提供公共卫生保护的不良作用:最低摄入量时出现的不良作用,或最能保护最敏感人群的不良作用,或量效关系曲线最陡的不良作用。通过查阅不同亚群的资料,找到有足够信息建立ULs的亚群,阐明

摄入量-反应关系,确定重要不良作用的未观察到不良作用水平(NOEL)、观察到不良作用的最低水平(LOEL)或基准摄入量(BI)。采用定量校正因子和/或不确定系数对其校正,推导出亚群的ULs。通过适当方法对ULs进行调整,得出其他亚群的ULs。

#### 1.1.2 膳食摄入量评估

目的是阐明当前人群(亚群)的摄入量水平。首先确定膳食摄入评估类型和评估方法。选择食物消费数据进行摄入量分布估计,最后进行统计学调整,阐明相关的不确定性及其对结果的影响。

#### 1.1.3 风险特征描述

描述:阈值水平的性质、摄入量-反应关系;重要不良作用的性质(严重程度、可逆性和罕见性);易感亚群的风险;所研究人群(亚群)中摄入量超过UL的比例及其分布信息;不确定性对结论的影响。

上述步骤中,通过危害识别和危害特征描述推导出的ULs可全球通用,但摄入量评估、风险特征描述具有人群特异性。

### 1.2 模型适用性

UL法风险评估模型适用于现有资料表明对人体有不良健康作用、且能得出NOEL、LOEL或BI值的营养物质。目前,UL法已经成为国际上广泛接受的营养物质风险评估方法。美国一项有关微量营养素(维生素B<sub>6</sub>、B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、叶酸、烟酸、C、D、E、K、磷、钙、锌、铁、铜、硒、钾、镁)的摄入量调查表明,大多数营养素摄入量超过UL的比例很低,而烟酸和锌摄入量超过UL的比例分别为10.3%和8.4%<sup>[6]</sup>。但UL法对以下3类营养物质的应用受限:(1)未发现不良健康作用的营养物质(如维生素B<sub>12</sub>);(2)未发现“无风险摄入量水平”的营养物质(如食物固有的非必需宏量营养素—饱和脂肪酸、胆固醇);(3)现有资料表明,导致风险的摄入量水平与生物所需或对健康有益的摄入量水平有重叠的营养物质(如维生素A)。

### 1.3 充分考虑营养物质的特殊性

#### 1.3.1 建立不同年龄、性别、不同生命阶段亚群的ULs的必要性

尽管许多风险评估据终生暴露推导ULs,但由于不同年龄、性别、生命阶段(如妊娠、哺乳)人群因生理差异,同种营养素可能出现不同的摄入量-反应关系,甚至不同的不良作用,营养物质风险评估最好分别求出不同年龄、性别、不同生命阶段亚群的ULs。针对营养充足的健康人群推导出的ULs不适于营养不良和/或经常遭受病患的人群。

#### 1.3.2 充分认识必需营养素稳态机制的作用

稳态机制使得机体在不同的“营养素环境”下

维持正常的生理功能。营养素的风险有双重特征：在营养素缺乏、营养素高水平摄入情况下有两条不同的摄入量-反应关系曲线。两条曲线相互独立，具有不同的机制和通路，不是简单的“U”形曲线。依营养物质、目标人群不同，两条曲线的形状、陡峭度可能有很大不同。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”，但不是推荐摄入量。

### 1.3.3 不良健康作用及生物标志物的选择

不良健康作用指生物机体出现形态、生理、生长、发育、生殖或寿命的改变，导致机体功能、对额外应激的代偿能力受损，对其他损害的易感性增加。一般情况下，营养素过量摄入可导致机体依次出现以下可观察到的作用：a. 尚在稳态范围内、不产生不良后果的生化改变；b. 超出稳态范围、不产生已知后果的生化改变；c. 超出稳态范围、将引起潜在不良作用的生化改变；d. 提示微小、可逆变化的临床表现；e. 提示明显、可逆变化的临床表现；f. 提示明显、可逆器官损害的临床表现；g. 提示不可逆器官损害的临床表现。

d ~ g 可直接用于风险评估，但过量摄入营养素出现临床症状的资料极少。a ~ c 中生化改变若是不良健康作用发生过程中的“重要事件”，可作为生物标志物来制定 UL。通常选用与不良健康作用有因果联系的生物标志物。选用原则是：可行，有效，重复性、灵敏度、特异度高；可准确测定。资料允许的条件下，最好采用 c 作为观察终点。

## 2 OSL、HOI 法风险评估

根据 UL 的定义，采用 UL 法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 或 NOAEL<sup>[7]</sup>。有些营养物质，即使在最高的使用或观察剂量下，都未见产生不良健康作用，如维生素 B<sub>1</sub>、维生素 B<sub>2</sub>、维生素 B<sub>12</sub>、生物素、泛酸<sup>[8]</sup>。但不代表此类营养物质无论多高剂量长期摄入都无风险。这种情况下，如果风险管理者出于管理需求，需对摄入量上限提出科学建议，FAO/WHO 营养素风险评估技术小组（FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment）建议采用所观察到的最高摄入量（highest observed intake, HOI）给予指导。HOI 指研究中所报道的未出现不良健康作用的营养物质的最高摄入量<sup>[9]</sup>。即现有充分资料表明，摄入量达到 HOI 都不出现不良健康作用<sup>[10]</sup>。HOI 常出现在官方报告中<sup>[7]</sup>，文献<sup>[11]</sup>中出现的所观察到的安全水平（observed safe level, OSL）与 HOI 含义相似，指有足够证据表明安全的最高摄

入量。但 OSL、HOI 并不意味着待评价物质在任何可能的摄入量水平都安全。

一些维生素、许多生物活性物质、大多数氨基酸的补充摄入，高摄入量均未观察到不良作用。数据足够充分时，可采用 OSL-HOI 技术提供风险评估值。OSL-HOI 技术已用于一些非必需营养素即生物活性成分（包括肉碱<sup>[12]</sup>、辅酶 Q<sub>10</sub><sup>[13]</sup>、硫酸软骨素、氨基葡萄糖<sup>[14]</sup>、肌酸<sup>[15]</sup>、叶黄素和番茄红素<sup>[16]</sup>）的风险评估，也用于牛磺酸、L-谷氨酰胺、L-精氨酸的风险评估<sup>[17]</sup>。

## 3 不存在无风险摄入量水平的宏量营养物质物质的风险评估

有些宏量营养素是食物的固有成分，不为人体所必需但广泛分布于食物中。其中有些营养素只要摄入就会导致危险，没有明显的危险阈值水平。这是营养物质风险评估的新领域。IOM（Institute of Medicine）曾试图建立饱和脂肪酸的 UL<sup>[18]</sup>，发现不存在无风险的阈值水平。由于饱和脂肪酸是很多食物的固有成分，若把 UL 定为零，意味着须摒弃大量食品，人体因此得不到充足的蛋白质、必需脂肪酸、微量元素等必需营养素。这显然是不现实的。可能的解决方法是建立一种膳食模式，确定可以提供需要量的必需营养素、同时最大限度减少危险营养物质（饱和脂肪酸、胆固醇）摄入的最低食物量，由此为风险管理者提出定量的摄入量水平。在这方面，是否采用术语 UL 描述摄入量、多大程度上借鉴 UL 法的评估原则，目前尚无定论。Trumbo 和 Shimakawa<sup>[18]</sup>最近通过临床试验和前瞻性观察研究进一步证实，对于增加慢性病风险缺乏摄入阈值的食物成分（反式脂肪、饱和脂肪和胆固醇，只要摄入就会增加低密度脂蛋白胆固醇浓度），UL 风险评估模型不能确定其 ULs。

## 4 健康有益作用、有害作用相关的摄入水平有重叠的营养物质的风险评估

维生素 A 就是这样一种营养素<sup>[1]</sup>。有资料表明，维生素 A 高水平摄入可导致骨密度降低、髌骨骨折危险增加。量-效反应曲线显示，导致风险的摄入量水平距离维生素 A 的推荐摄入量很近，二者有重叠。此类营养物质物质的风险评估很大程度上依赖于科学判断。判断的结论可以是：已有资料证据不足，据此提出推荐摄入量会遭受质疑。但从保护公共健康的需要出发，当不良健康作用的严重性可以确定、延迟考虑不妥当时，最好帮助风险管理者制定 UL（UL 应不低于推荐摄入量）。风险描述中，

应告知风险管理者对此类营养物质采用的风险评估方法,并提供有助于风险管理者制定风险管理决策的科学信息。即使采用另一种不良健康作用推导 UL,风险特征描述也应包含与此潜在严重不良健康作用相关的科学信息。

## 5 小结

对于营养物质,UL法已经成为国际上广泛接受的风险评估方法。UL法不适用于目前尚未发现不良作用的营养物质,为此提出了 HOI 的概念。国际权威组织 FAO/WHO 已在报告中对 HOI 的概念进行定义并予以接受。营养物质完整的风险评估应该确定具有已知不良健康作用的营养物质的 UL,确定不具有已知不良健康作用的营养物质的 HOI。HOI 值被广泛接受和使用之前,其推导方法尚待权威机构的进一步认可。针对 ULs 风险评估模型应用受限的另两种营养物质——不存在无风险摄入量水平、风险摄入量水平与生物所需或健康有益的摄入量水平有重叠的营养物质,其风险评估方法亟待 UL 法的基础上进一步研究。

## 参考文献

- [ 1 ] FAO/WHO. 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]. <http://www.who.int/ipcs/methods/nra/en/>.
- [ 2 ] BAILEY R L, GAHCHE J J, LENTINO C V, et al. Dietary supplement use in the United States, 2003 - 2006 [J]. *J Nutr*, 2011, 141: 261-266.
- [ 3 ] TAYLOR C L. Highlights of 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, May 2-6, 2005 [J]. *Nutr Rev*, 2007, 65(1): 31-38.
- [ 4 ] TAYLOR C L, YETLEY E A. Nutrient risk assessment as a tool for providing scientific assessments to regulators [J]. *J Nutr*, 2008, 138(10): 1987S-1991S.
- [ 5 ] AGGETT P J. Nutrient risk assessment; setting upper levels and an opportunity for harmonization [J]. *Food Nutr Bull*, 2007, 28 (1 Suppl International): S27-37.
- [ 6 ] FULGONI V L R D, KEAST D R, BAILEY R L, et al. Foods, Fortificants, and Supplements: Where Do Americans Get Their Nutrients? [J]. *J Nutr*, 2011, 141(10): 1847-1854.
- [ 7 ] FAO/WHO. A model for establishing upper levels of intake for nutrients and related substances [M]. Geneva: FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment, 2006.
- [ 8 ] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes; thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B-6, folate, vitamin B-12, pantothenic acid, biotin and choline [M]. Washington, DC: National Academy Press, 1998.
- [ 9 ] Environmental Health Criteria 240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food [EB/OL]. [http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO\\_EHC\\_240\\_12\\_eng\\_Chapter9.pdf](http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_240_12_eng_Chapter9.pdf).
- [ 10 ] HATHCOCK J, KRIENGSIYOS W. Highest Observed Intake: Definition, regulatory uses and provisional values [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2011, 61(1): 115-118.
- [ 11 ] 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.
- [ 12 ] HATHCOCK J N, SHAO A. Risk assessment for carnitine [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2006, 46: 23-28.
- [ 13 ] HATHCOCK J N, SHAO A. Risk assessment for coenzyme Q10 (ubiquinone) [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2006, 45: 282-288.
- [ 14 ] HATHCOCK J N, SHAO A. Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2007, 47: 78-83.
- [ 15 ] SHAO A, HATHCOCK J N. Risk assessment for creatine monohydrate [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2006, 45: 242-251.
- [ 16 ] SHAO A, HATHCOCK J N. Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2006, 45: 289-298.
- [ 17 ] SHAO A, HATHCOCK J N. Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2008, 50(3): 376-399.
- [ 18 ] TRUMBO P R, SHIMAKAWA T. Tolerable upper intake levels for trans fat, saturated fat, and cholesterol [J]. *Nutr Rev*, 2011, 69(5): 270-278.