

## 针对《一起牛奶中脱氢乙酸钠中毒事件调查分析》文章质疑的回复

针对收到在2019年第31卷第5期发表《一起牛奶中脱氢乙酸钠中毒事件调查分析》文章的质疑,编辑部高度重视,迅速组织专家进行论证评审,现将评审意见及作者回复刊登如下:

### 专家评审意见:

专家1:“一起牛奶中脱氢乙酸钠中毒事件调查分析”一文,试图通过对疑似牛奶中违规超范围使用食品添加剂脱氢乙酸钠引发儿童食物中毒事件进行分析,题材角度具有一定实际警示意义。但从总体看,论文逻辑性不强,一些关键流行病学资料欠缺(如饮用牛奶与发病关系、除发病儿童外有无其他使用人群及其情况,潜伏期及发病群体流行病学特征、牛奶中脱氢乙酸钠与发病量效关系等)。总体上证据支持有所欠缺,结论推导不够严密。

该文经过多轮审稿,专家所提问题作者已多次回复,表明论文关键问题仅仅作者本人已难以解决。对于这样一宗罕见的超范围使用防腐剂引发敏感人群中中毒事件,刊发该文所涉及事件选题具有实际指导价值。一般上撤稿多发生在造假等科学共同体不可容忍情形,该文章并不属于该类情形。

专家2:文章有一定的新颖性,但从证据链的角度看,需要补充以下信息:(1)牛奶与发病的流行病学关联;(2)牛奶中脱氢乙酸钠和儿童发病的剂量关系以及临床症状的一致性。回看之前审稿专家的意见,其实也都提到了这些修改建议,建议作者进一步补充。

专家3:脱氢乙酸钠属于有条件使用的食品添加剂,该案例属于超范围使用食品添加剂导致的食物中毒事件。虽然从流行病学角度,案例的证据链不够充分,但案例对于食品添加剂的管理和预防食物中毒还是有公共卫生学意义的。建议作者充分收集该案的原始证据,针对专家的质疑补充证据并与专家评述一同刊登。

### 作者回复:

脱氢乙酸钠是一种广谱类防腐剂,广泛应用于面制品、腌渍食品及食品包装领域。GB 2760—2014《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》规定了其在部分食品中的最大使用量,而在牛奶中不允许添加。

2017年7月20日宁夏回族自治区吴忠市发生一起饮用添加脱氢乙酸钠牛奶引起的中毒事件,中毒患者均为婴幼儿。根据调查,患儿有饮用丁某销售的添加脱氢乙酸钠牛奶共同史。丁某给附近村民销售牛奶一年多,之前均为鲜奶,未有饮用者中毒。2017年7月17日丁某购买了脱氢乙酸钠,分别于7月19、20、21日将自产约100 kg牛奶经过巴氏消毒锅消毒后,加入约250 g脱氢乙酸钠进行搅拌后灌装销售。村民饮用添加脱氢乙酸钠牛奶后,陆续出现了中毒病例,在停止饮用添加脱氢乙酸钠牛奶后,无新增病例。文章主要是从实验室检测角度对此次事件进行调查分析。通过实验室检测,在2份患儿饮用剩余牛奶中检出高浓度的脱氢乙酸钠,含量分别为1.70和1.71 g/kg。在采集的9份患者血液标本中检出脱氢乙酸钠,采集10份正常人的血液进行检测,未检出脱氢乙酸钠(见表1)。检测结果表明患者饮用的牛奶中含有高浓度的脱氢乙酸钠,在体内有一定的蓄积。另外,实验室检测排除了市售脱氢乙酸钠存在质量问题的可能性以及诺如病毒和细菌引起食物中毒的可能性。

表1 中毒患者和正常人血液中脱氢乙酸钠的含量

血液标本	脱氢乙酸钠含量/(g/kg)	血液标本	脱氢乙酸钠含量/(g/kg)
中毒患者 W1	0.26	中毒患者 W6	0.10
中毒患者 W2	0.21	中毒患者 W7	0.09
中毒患者 W3	0.15	中毒患者 W8	0.14
中毒患者 W4	0.17	中毒患者 W9	0.08
中毒患者 W5	0.17	正常人	未检出

据文献报道,脱氢乙酸钠大小鼠经口急性毒性试验中,大鼠LD<sub>50</sub>为1 231.3 mg/kg,小鼠LD<sub>50</sub>为1 768.10 mg/kg,急性毒性试验表明脱氢乙酸钠属于低毒级别,但高剂量的脱氢乙酸钠也存在一定的安全风险。

险,犬在给予脱氢乙酸钠后表现出流涎、呕吐、惊厥、共济失调等临床症状,小鼠高剂量组表现出兴奋、沉郁、呼吸急促、腹式呼吸等症状。此次事件中毒患儿临床表现与以上文献报道中毒症状较为一致。

综上所述,通过实验室对患儿饮用剩余牛奶和患儿血液标本检测结果,饮用添加脱氢乙酸钠牛奶前后病例数的变化及患儿临床表现与文献报道动物试验表现的一致性可以证明该起事件是由违规超范围添加脱氢乙酸钠引起的中毒事件。

### 具体质疑回复:

**问题 1:**没有统计潜伏期分布及其中位数。没有统计患儿每天摄入牛奶的量。无法计算患儿每天摄入脱氢乙酸钠的摄入量,无法看到剂量-效应关系。无患儿临床检查,检验资料佐证。

回复:关于潜伏期分布及其中位数、剂量-效应关系、临床检查、每位患儿每日饮用量等流行病学内容,由于本文主要是从实验室检测角度进行分析,流行病学资料只是对事件经过进行介绍,让大家了解此次中毒事件。

**问题 2:**未测定患儿呕吐物,患儿血液,患儿饮用剩余的牛奶中的脱氢乙酸钠含量。

回复:实验室对 2 份患儿饮用剩余牛奶样品中脱氢乙酸钠进行了检测,牛奶中检出高浓度脱氢乙酸钠,其含量为别 1.70 和 1.71 g/kg。事件发生后,采集样品 68 份,为了准确、快速查明中毒原因,其中 43 份样品委托北京相关单位进行检测,我实验室只参与了 28 份样品的检测,由于样品量有限,对便样、呕吐物只是进行了病毒、细菌方面的检测。委托检测的血液标本中检测出脱氢乙酸钠,其含量为 0.08~0.26 g/kg。

**问题 3:**表 1 是中毒病例症状。是据病例统计还是家长代主诉? 1 岁患儿 15 人,2 岁患儿 11 人,其主诉可靠性有多大? 在该文的“调查对象”及“事件经过”中提及患儿出现呼吸急促,走路不稳,呼吸困难,伴乏力,表 1 中都没有了,何故?

回复:关于问题 3 中中毒症状,调查时以家长代主诉,由于中毒患者均为婴幼儿,只能通过其日常监护人进行调查。文章中呼吸急促和呼吸困难表现为气喘,走路不稳主要表现为站立不稳。

**问题 4:**该文提及患儿在某镇居住,并未说明是散居,还是托幼机构。

回复:此次事件发生在农村地区,中毒患儿为散居。

**问题 5:**首发病例(20 日 8:30 发病)是每天饮用牛奶 1 次还是几次发病? 间隔多少时间? 发病时的饮用量是多少? 发病当日总共饮用多少牛奶? 可计算摄入脱氢乙酸钠的含量。

回复:首发病例 7 月 19 日 20:00 饮用丁某家当晚 19:00 送来的牛奶约 180 mL,7 月 20 日 8:30 出现不适,主要表现为气喘,这表明患儿第一次喝了牛奶后,约 12.5 h 后出现了症状。之后 7 月 20~22 日均继续饮用丁某家送的牛奶,每天喝牛奶 1 kg,随着牛奶的持续饮用,患儿摄入的脱氢乙酸钠越来越多,症状随之加重,7 月 22 日陆续才到医院救治。而患者血液检测结果说明脱氢乙酸钠在体内有蓄积。

**问题 6:**表 2 中可以看出最多摄入 3 kg 的发病,最少摄入 1 kg 的也发病。喝多喝少都发病。看不到喝奶量与发病关系,喝奶量与脱氢乙酸钠中毒没有任何关联。所有患儿摄入的牛奶量,不会是一次摄入的量。喝几次几天的?

回复:表 2 统计的是 7 月 19 日晚至 7 月 23 日期间患儿饮用量的调查,28 名患儿均到医院就诊,肯定是都中毒了,这是不容置疑的。虽然从表 2 直接看不到喝奶量与发病关系,但根据患儿饮用牛奶的量和患儿饮用剩余牛奶中脱氢乙酸钠的含量,可以得出患儿摄入了高浓度的脱氢乙酸钠。

**问题 7:**表 2 只是记录了 28 名患儿各自喝奶的总量,按其计算 28 名患儿共喝了 60.5 kg,宋某配送 100 kg,其余 39.5 kg 牛奶是其他人群喝了,还是销毁了?

回复:据调查丁某家以往剩余牛奶用于自家小牛饮用,而此次事件发生后,丁某得知消息对现场也进行了清理,所以剩余牛奶去向不确定。

**问题 8:**7 月 20~24 日连续五天,在每天的自然时间节点有病人发病,其中 7 月 20~23 日第 1 例发病后每间隔 2 小时发病,很奇怪这样整齐划一! 这是一份记录自然时间节点上发病人数的原始记录图。没有进行统计学分组。为什么连续 5 天发病?

回复:此次患者均为婴幼儿,调查是以其日常监护人主诉为主,发病时间是根据主诉回忆叙述而统计,且此次事件发病人数多,发病时间相对集中,存在相对整齐的时间节点也是有可能的。没有进行统计学分组,是为了让读者清晰的看到患者发病时间节点。

问题9:“发病高峰为21日,发病14人”,用绝对数比较,没有显著性检验。

回复:关于“发病高峰为21日,发病14人”,用绝对数比较的问题,此处确没有进行显著性检验,从统计学的角度来说缺乏科学性。

问题10:脱氢乙酸钠不是毒物,是GB 2760允许使用的食品添加剂,其有ADI。为什么没有用脱氢乙酸钠引起患儿中毒的剂量与ADI进行比对?

回复:关于“脱氢乙酸钠不是毒物”这一结论需要界定在一定的范围内,首先GB 2760只是允许部分食品使用脱氢乙酸钠,而牛奶不在其规定的范围内,所以在牛奶中添加脱氢乙酸钠属于超范围。另外在允许添加的食品中也有最大使用量的规定,而此次患儿饮用的牛奶中脱氢乙酸钠的含量远高于其他允许添加食品的最大使用量。据文献报道,高浓度的脱氢乙酸钠是存在一定安全风险的。本人查阅了有关标准,目前脱氢乙酸钠还没有确定可接受的每日允许摄入量(ADI),所以文中没有对患儿饮用牛奶中脱氢乙酸钠含量和ADI进行比较说明。

问题11:该文“讨论”中:“研究表明,长期使用脱氢乙酸钠可能会引起……”,其引用的参考文献是[9-10],都是脱氢乙酸(DHA)的文献。可以用DHA的文献论证脱氢乙酸钠吗?两者的理化性质不同,前者难溶于水,后者易溶于水。两者在体内的代谢产物也不同。况且文献[9]是小白鼠的急性毒性试验和三致试验,喂饲鸡DHA后,其在鸡肉组织中消除规律的研究。引用文献[9]能论证脱氢乙酸钠中毒什么呢?“研究表明,长期使用……”,“使用”与食用(摄入)能联系到一起吗?

回复:引用的参考文献[9-10]标题是脱氢乙酸(DHA),但文献内容中都有脱氢乙酸钠的相关报道,特别是参考文献[10],有详细的脱氢乙酸钠试验报道。引用文献是为了说明脱氢乙酸钠是有一定的毒性,而且有过报道。“使用”和“食用”是有一定的联系的,如果没有使用,就不存在食用,也就不存在食品中毒事件。

问题12:该文第一句:“2017年7月24日…多名儿童出现呼吸急促…等疑似食物中毒症状。”事件经过中:“2017年7月20日,…多名4岁以下儿童陆续出现呼吸急促…等症状”,“7月22日出现症状者相继到…医院就诊,截至25日共有名28名儿童入院治疗。”到底是哪天发生的食物中毒?图1上没有25日发病患儿,怎么截止25日?

回复:2017年7月24日为疾控中心接到卫生行政部门通知和赴现场展开调查的日期。2017年7月20日为患者出现症状的时间。7月22日是患者开始到医院就诊的时间。7月25日是调查统计日期。事件经过的描述是按时间顺序进行,时间节点非常明确。该起食物中毒事件是7月20日发生。图1统计的是中毒患者发病时间,25日已经没有患者,不需要在图1中进行统计。

问题13:调查对象:“…饮用过丁某配送的牛奶后出现‘呼吸急促,呼吸困难,…”任一症状者。”存在错误

回复:1.1.1调查对象中,“2017年7月19日后,在某市某镇居住且饮用过丁某配送的牛奶后出现‘气喘或站立不稳’任一症状者。”为病例定义。作为此次事件的病例定义是准确的,不存在错误。而事件的调查肯定是以丁某供应牛奶的所有农户进行的。

问题14:表1中毒症状中,胃肠道症状反应不突显仅为22.5%(16/71),这在化学性食物中毒是不多见的。

回复:关于表1中毒症状中,胃肠道症状反应不突显问题,调查是通过患儿监护人主诉进行的,中毒症状也是据此统计的。脱氢乙酸钠引起中毒未见报道,中毒机理尚不明确,可能需要进一步的研究。

#### 编辑部意见:

编辑部将质疑的有关问题与稿件及其作者答复意见交3位特邀专家独立审查,认为本论文属于检验相关的调查报告,为国家对该事件调查工作的描述。有关此事件的流行病学研究是该单位另外科室的工作,可以单独发表流行病学调查结果。因此,不需要撤稿。编辑部组织了有关定稿会,定稿会专家、特邀对质疑处理的专家和原审稿专家参加了该会议。会议认为该文作者从检测角度对读者的质疑进行了回复,补充了相关内容且数据较为有说服力,不需要做撤销稿件的处理,并请编辑部邀请该单位尽快发表流行病学调查研究结果。