

风险评估专栏

食用香料风险评估方法与应用

马宁,李凤琴,刘兆平

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所,北京 100021)

摘要:食用香料的风险评估方法与其他食品添加剂相比有一定的特殊性,毒理学关注阈值法是香料评估的主要方法。应用毒理学关注阈值法进行香料评估时,同样要求对人类的暴露水平进行正确估计,目前常用的香料暴露评估方法有源自调查的最大摄入量法、单份暴露技术、双份暴露技术等。本文将介绍食用香料的风险评估方法。

关键词:香料;风险评估;毒理学关注阈值;暴露评估

中图分类号:R15;X820.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-8456(2011)01-0041-05

Methods and application of risk assessment for food flavouring agents

Ma Ning, Li Fengqin, Liu Zhaoping

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

Abstract: In comparison with the risk assessment methods for other food additives, the method for food flavourings is different. The main method for the risk assessment of food flavourings is threshold of toxicological concern (TTC). Accurate estimation of the exposure level of food flavourings in diets is also necessary in the application of TTC method. At present, the commonly used methods for assessing the exposure of food flavourings are maximised survey-derived daily intakes (MSDI), single-portion exposure technique (SPET) and added portion exposure technique (APET). The methods for assessing the risk of food flavourings will be introduced in this paper.

Key words: Flavourings; risk assessment; threshold of toxicological concern (TTC); exposure assessment

食用香料是指能够调配食品用香精的香料,它可以给予、改变或增强食品的香味,但不包括专有的甜味、酸味或咸味的物质(例如糖、醋和精制食盐)。我国将食用香料分为天然香料、天然等同香料和人造香料3种^[1]。近年来,随着食用香料在食品工业中的广泛应用,及全球需求的不断增长,香料的食用安全问题也引起了人们的重视,而科学评估香料安全性是防患香料食品安全问题发生的强有力手段。

目前,全世界在用的香料有2 500多种,用传统毒理学研究方法对所有香料毒理学特征逐一进行研究,是一项艰巨且难以实现的工作。由于香料的使用具有自限性,在食物中的含量相对较低,且多数香料在体内可以很快代谢为无毒物,FAO/WHO食品添加剂联合专家委员会(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA)认为只有少数香料具有安全性风险,多数香料并不需要进行大量的毒理学研究,但香料的代谢和构效关系资

料在安全性评价中至关重要^[2],因此食用香料的风险评估方法与其他食品添加剂相比既有共性,又有其特殊性。

1 毒理学关注阈值法

目前毒理学关注阈值(threshold of toxicological concern, TTC)法已成为香料评估的主要方法,其基本思路为:根据香料的化学结构分为I类结构、II类结构和III类结构;被评价香料按其所属类别选择相应结构类别的TTC;通过暴露评估预测香料的膳食暴露水平;将预测的膳食暴露水平与TTC相比较,从而完成该食用香料的风险估计。TTC法原则上仅适用于评价化学结构明确、能够有效估计人体摄入量^[3]、在食品中浓度较低且缺乏毒性数据的化合物,因此是对那些已有丰富毒理学数据物质风险评估程序的补充。该法相继被JECFA、欧洲食品安全局(European Food Safety Authority European, EFSA)、欧洲药品评价局(European Medicines Evaluation Agency, EMEA)、国际化学品安全规划署(International Programme on Chemical Safety, IPCS)等机构认可并采纳。

TTC法作为香料评估的常用方法,无论是否知

收稿日期:2010-09-17

作者简介:马宁 男 助理研究员 研究方向为食品安全 E-mail: ma_ning34@yahoo.com.cn

道化学物质明确的毒性,只要人体预测暴露水平在此阈值以下,该类化合物对人类健康产生风险的可能性就极低。该方法是 Munro 等^[3]在 1996 年以 Cramer 的判断树化学物结构分类为基础,对化学物质的非致癌性毒性资料进行分析建立起来的,即假设化学物质的毒性效应主要与其结构相关,则可依据结构将化合物分成 3 类,其中第Ⅲ类毒性最大,第Ⅱ类毒性次之,第Ⅰ类毒性最小,不同结构分类的化合物对应不同的 TTC 值。Munro 等对 613 个化学结构明确的化学物质经口染毒进行亚慢性、慢性、生殖和发育等毒理学研究,以最为敏感的动物种属、性别和毒性终点为依据,为每个化学物制定了最保守的未观察到有害作用水平 (no observable adverse effect level, NOAEL), 然后依据 Cramer 的结构分类将这些化学物的 613 个 NOAEL 值分别分配入 3 个结构类别的化学物组中。结果显示每个结构分类(I、II、III)中所有化合物 NOAELs 的第 5 百分位点值分别是 3.0、0.91 和 0.15 mg/(kg·d)^[4]。因此对于一个毒性未知的化合物,通过慢性动物试验获得的 NOAEL 值,至少有 95% 的概率高于其所属结构分类化合物 NOAELs 的第 5 百分位点值,这表明用结构分类化合物 NOAELs 的第 5 百分位点值,作为相应类别毒性未知的化合物 NOAEL 值是非常保守的。用 Cramer 结构分类 I、II 和 III 化合物对应 NOAELs 第 5 百分位点值除以不确定系数 100,再乘以 60 kg(成年人平均体重),则 Cramer 结构 I、II 和 III 类化合物相对应的 TTC 值分别为 1 800、540 和 90 μg/(人·d)^[3]。

1.1 JECFA 基于 TTC 法的香料安全性评价程序

JECFA 以 TTC 法为基础,创建了香料安全性评价程序^[5]。该程序的关键在于以 Cramer 的判断树化学物结构分类为基础将被评价香料进行分类,分类标准为: I 类结构化学物具有简单的化学结构和典型的代谢模型,显示出低的经口毒性; II 类结构化学物具有一定的结构特征,可能含有活性功能团,提示毒性比 I 类香料毒性大,但不具有明显毒性; III 类结构化学物具有不能初步判断其是否有食用安全性或明显毒性的结构特征。然后再判断被评价香料是否可以代谢为无毒化学物和内源性化学物。代谢产生的无毒化学物是指香料在体内的代谢物为已知或容易预测到的对人体健康没有危害的物质;内源性化学物是指以游离或结合态形式存在于正常人类组织或体液中的化合物,激素等具有生理活性的物质除外。此外,判断香料及其代谢物是否为内源性化学物的前提是人体摄入香料后不会导致该化合物在体内的水平超出正常生理

范围。

以 (E)-2-甲基-2-丁烯酸乙酯 [(E)-Ethyl tiglate] 为例, JECFA 应用香料安全性评价程序对其进行了评价。依据 Cramer 的结构分类原则,判断该香料属于 I 类结构化学物 [TTC 为 1 800 μg/(人·d)]。由于其代谢物为无毒物,因此将按照 JECFA 香料安全性评价程序(见图 1)的 A 步骤对该物质进行评价。暴露评估结果显示该香料的人群暴露水平远低于 I 类结构香料的 TTC [1 800 μg/(人·d)], 因此可得出结论,该香料不存在食用安全性问题。JECFA 在 1999 年到 2006 年期间,已经用该程序评价了约 1 800 种香料^[5], 详细评价程序见图 1。

1.2 EFSA 基于 TTC 法的香料安全性评价程序

EFSA 对香料的评价同样是以 TTC 为基础进行的。但 EFSA 对香料的评价分为以香料类别为基础的评价程序和香料个案评价程序,即 EFSA 将所有已知的香料分为 34 类,同一类的香料具有相同的代谢和生物学行为,这些香料类就是香料类别评价 (flavoring group evaluations, FGEs) 的基础。如果被提议评价的香料根据其结构和代谢的相似性可以被划入一个已知的香料类别,那么就采用类别评价程序,如果被提议评价的香料不能够被划入一个已知的香料类别,那么就采用香料个案评价程序^[6]。具体见图 2、图 3。

1.3 美国食用香料的安全性评价

美国的食用香料安全性评价^[7]由食用香料和提取物制造者协会 (Flavour Extract Manufacturers Association, FEMA) 组织承担。FEMA 成立于 1958 年,是行业自律性组织。由于香料的特殊性,美国确定了以“一般公认为安全物质”(GRAS)形式对食用香料进行管理。FEMA 内有一个独立的专家组承担 GRAS 的评审工作,专家组由行业内外的化学家、生物学家、毒理学家、药理学家等权威人士组成,且必须经过培训后合格,并具有评估物质安全性的经验。目前到 GRAS24 名单允许使用的食用香料有 2 600 多种。

FEMA 对于评审一种香料是否可以列入 GRAS 名单,大多采用传统化学物质评价的方法,即收集被评价香料的毒代、毒动力学和毒理学等资料,通过所收集的资料制定其 ADI,再与人群暴露水平相比较,评价其是否具有食用安全性问题。近些年来随着 JECFA 和 EFSA 等机构对 TTC 方法的应用, FEMA 也开始逐渐采用该方法对本国的香料开展评价。

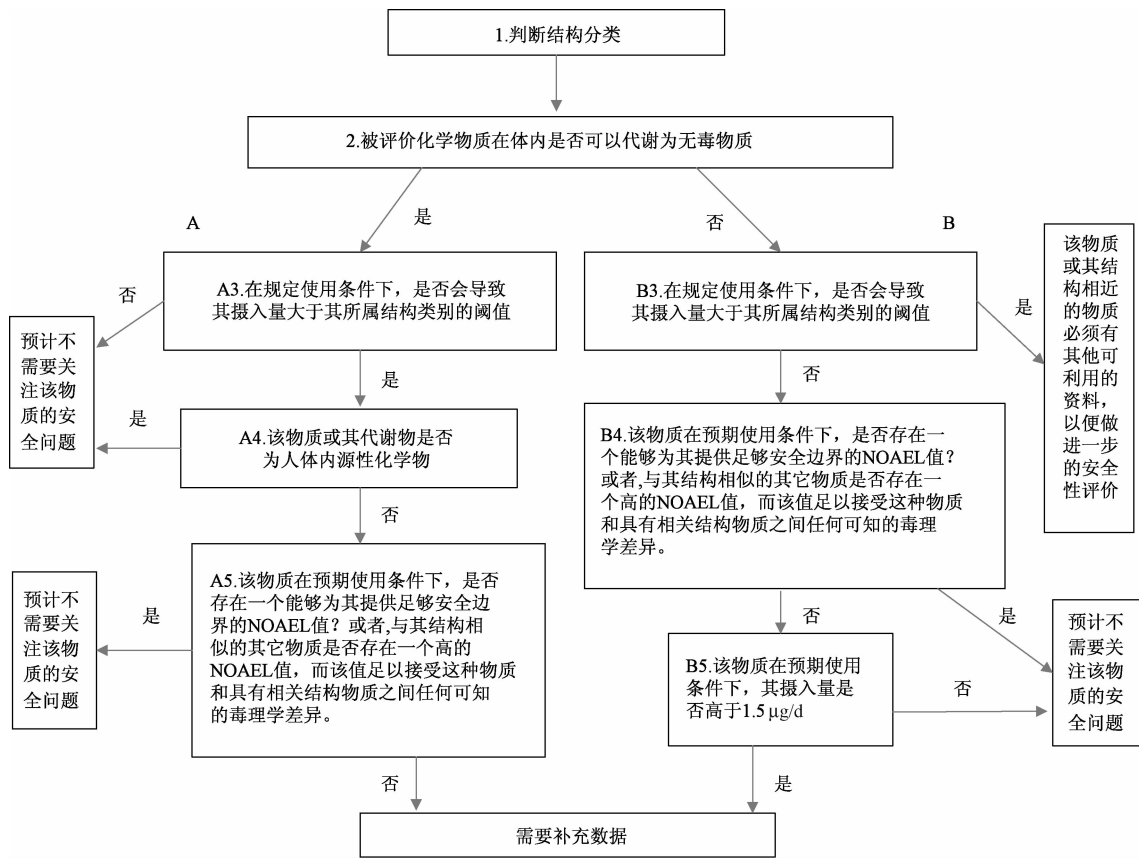


图1 JECFA 香料安全性评价程序

Figure 1 Procedures for the safety evaluation of food flavouring agents

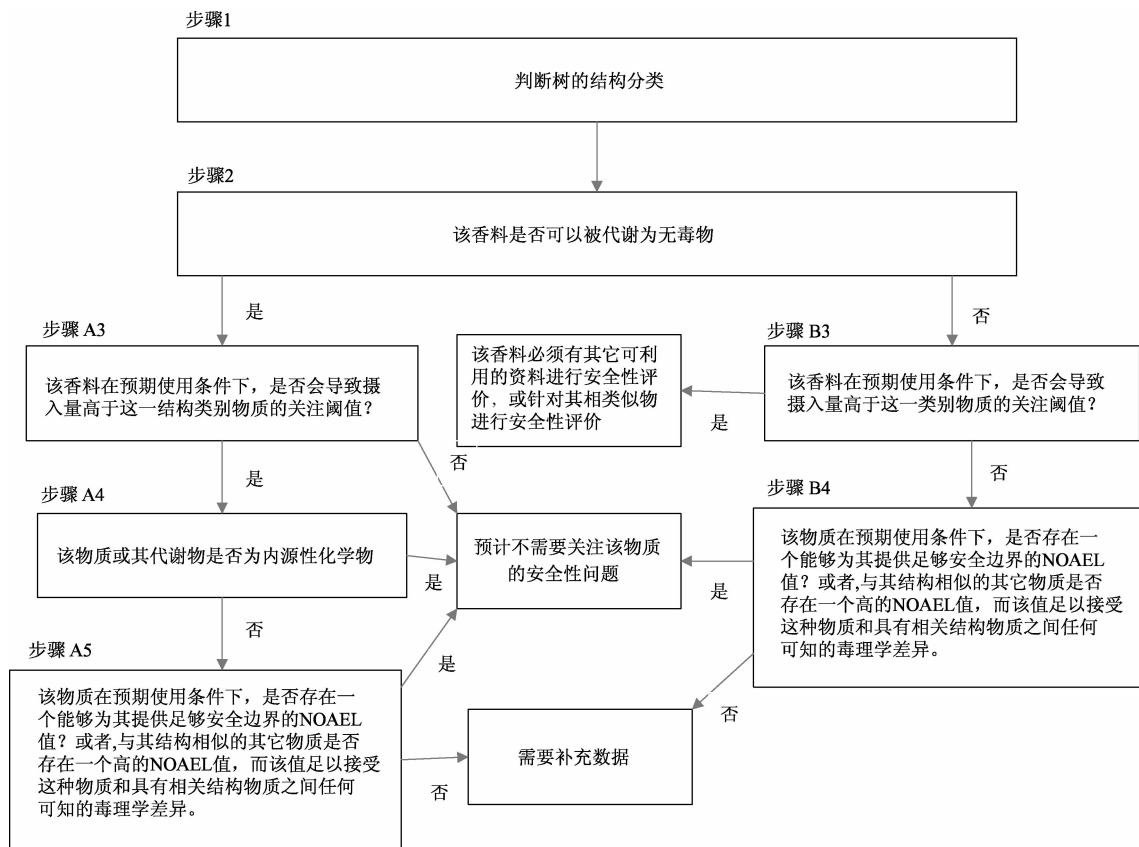


图2 以类别为基础的香料评价程序

Figure 2 Procedures for safety evaluation of chemically defined flavouring substances

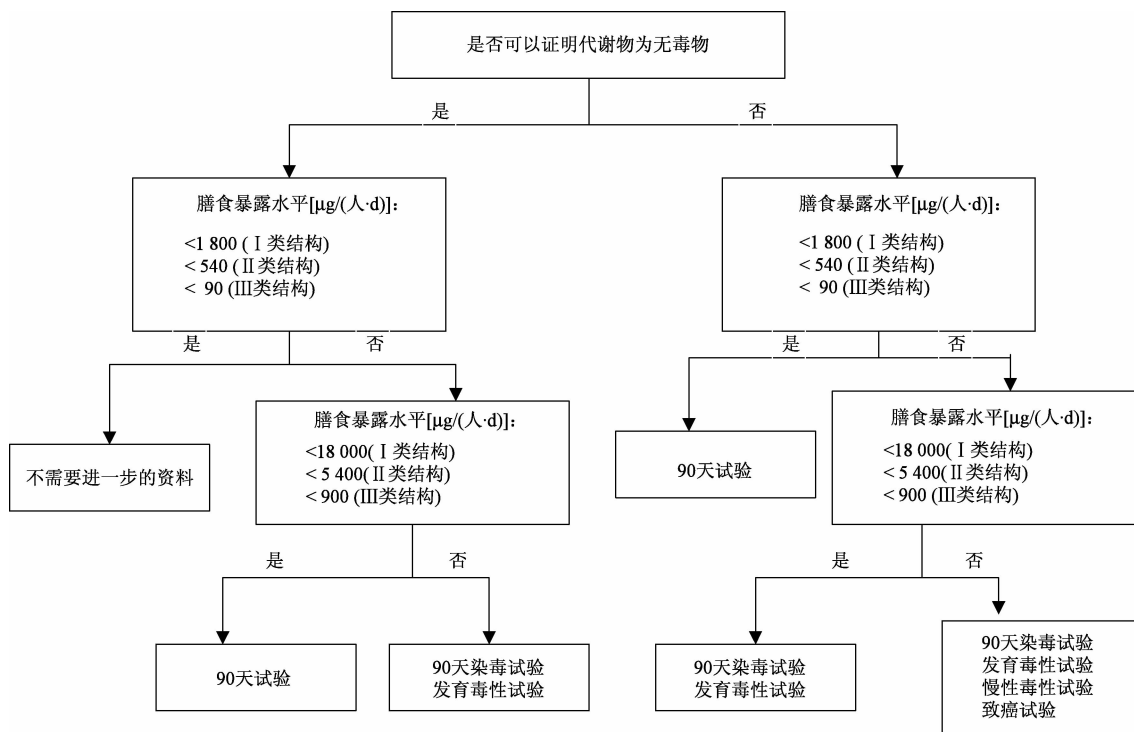


图 3 香料的个案评价程序

Figure 3 Procedures for individual evaluation of flavouring substances

2 香料的暴露评估方法

应用 TTC 方法进行香料的评估时,同样要求对人类的暴露水平进行正确估计,再将其与已知的 TTC 进行比较,来确认食用香料是否存在安全风险。因此对香料的暴露水平进行预测是 TTC 法评估香料的又一基础。目前 JECFA 和 EFSA 常用的香料暴露评估方法有源自调查的最大摄入量 (maximised survey-derived daily intake, MSDI)、单份暴露技术 (single portion exposure technique, SPET)、双份暴露技术 (added portion exposure technique, APET) 等。

2.1 MSDI

JECFA 从 1997 年第 46 届会议开始使用 MSDI 方法对化学物进行暴露评估,该方法可预测群体消费者对于香料的平均暴露水平,但不能充分反映具有品牌偏爱的某些消费者的每日平均暴露量。MSDI 是以香料生产者在某一特定区域、每年的市场供应量报告为基础,结合香料的年生产总量数据推算而来。JECFA 认为,要得到消费者的香料膳食暴露估计值,利用不同地区的香料年度生产量数据是切实可行的方法^[8]。但近年来,JECFA 发现并非所有生产商都会将香料产量如实上报,调查中可能会对产量低估。因此针对调查的香料年销售量 JECFA 制定了校正系数,并在 2007 年第 68 届大会上将该系数确定为 0.8。此外,JECFA 还假定并非该区域的所有人都食用含有被评价香料的食物,而是只有 10% 的人群食用含有该香料的食物^[4]。基

于以上假设,MSDI 的计算公式如下:

$$MSDI [g / (人 \cdot d)] = \frac{\text{某香料的年销售量} (kg) \times 10^9 (\mu g / kg)}{\text{区域总人口数} \times 10\% \times \text{调查校正因子} (0.8) \times 365 d}$$

2.2 SPET

随着 MSDI 方法在香料评估中的使用,JECFA 发现香料在不同的食品类别中的分布不尽相同,而且每个人对于各类食品的喜好程度也不同。因此,采用 MSDI 方法可能没有充分反映出那些忠实于某一品牌的特殊香味食品消费者的每日暴露量。为了更准确地评估不同人群的暴露水平,2007 年 JECFA 在 68 届大会上制定了另外一种新的香料暴露量评估方法即 SPET 法,作为 MSDI 方法的补充。SPET 法是以生产企业推荐的香料添加水平和不同食品消费的“标准份”为基础进行暴露评估。其目的是对长期每天食用含有被评价香料的某一特定食品种类人群的暴露情况进行估计。计算的前提条件是假设消费者一天只消费一份含有被评价香料的食品。该方法首先确定香料的预期添加水平和所有可能含有该香料的食品类别,然后为每类食品制定一个消费“标准”份额,最后确定最高的膳食暴露贡献食物类别。标准份额代表消费者对该类食品的长期日平均消费量。标准份并不能反映膳食调查中的高端消费水平,但是它可以代表比较实际的人群长期消费模式。目前,JECFA 和 EFSA 都有其各自的标准份表^[6,9],作为 SPET 法评估的依

据。计算时用生产厂家提供的香料推荐使用量数据和标准份表中食物消费的标准份额相结合来预测每种食品类别中香料的摄入量,然后比较所有计算出的摄入量,其中最高摄入量即为 SPET 的评估结果。JECFA 将 SPET 和 MSDI 的评估结果进行比较,结果发现 SPET 结果要比 MSDI 结果高出几个数量级,JECFA 认为这两种方法各有利弊,相互间提供了不同的和相互补充的信息^[4]。

2.3 APET

APET 暴露评估方法是 EFSA 以 JECFA 的 SPET 法为基础研发的。因此 APET 法同样也是以生产企业推荐的香料添加水平和不同食品消费的“标准份”为基础进行暴露评估。但其与 SPET 法不同之处是假设消费者每天都要消费固定水平的含有被评价香料的固体食物和液体饮料,而 SPET 法只是考虑了一种食物(或者是固体食品,或者是液体饮料)。APET 的评估则既考虑了固体食品,同时又兼顾液体饮料,结果相当于 SPET(液体饮料) + SPET(固体食品)之和,即 APET 是通过综合液体饮料和固体食品中潜在膳食暴露最高水平而计算得来的,因此,它的评估结果比 SPET 法更加保守^[6]。

3 结语

传统的风险评估包括 4 部分:危害识别、危害特征描述、暴露评估和风险特征描述,其中危害识别和危害特征描述需要根据化合物的毒性试验获得的资料进行分析,风险特征描述则是危害特征描述和暴露评估的综合,对化合物的毒性作出定性和定量评价。对于一个有详尽毒性数据的化合物,危害识别和危害特征描述能够对化合物的毒性进行定性和定量。而对于缺乏详尽毒性数据的化合物,评估者虽然能根据结构类似的化合物对其潜在危害进行判断,但是多数不能对其毒性进行定量。因此如果把 TTC 原则作为风险评估的第一步,就能定量评价低暴露水平化合物的安全性,同时也避免了不必要的毒性研究^[10]。

我国食用香料的风险评估工作刚刚起步,方法是依照 GB 15193.1—2003《食品安全性毒理学评价

程序》对香料的安全性进行毒理学评价,但人群香料膳食暴露评估工作尚未开展,而且也没有适合我国国情的暴露评估方法。现阶段我国食用香料的安全性评价难以满足食品行业的发展需求。因此我国在对香料进行风险评估时可以借鉴国际组织和发达国家制定的毒性阈值,根据我国居民的膳食消费模式,制定出适合我国国情的评价香料膳食暴露评估方法是当务之急。

参考文献

- [1] 卫生部. GB 2760—2007 食品添加剂使用卫生标准[S]. 北京:中国标准出版社,2007.
- [2] IPCS. Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food. Environmental Health Criteria, No. 70, International Programme on Chemical Safety [R]. Geneva: WHO, 1987.
- [3] MUNRO I C, FORD R A, KENNEPOHL E. Correlation of structural class with no-observed-effect levels: A proposal for establishing a threshold of concern [J]. Food Chem Toxicol, 1996, 34: 829-867.
- [4] MUNRO I C, KENNEPOHL E, KORES R. A procedure for the safety evaluation of flavouring substances [J]. Food Chem Toxicol, 1999, 37(2/3): 207-232.
- [5] JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants: Sixty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives [R]. Geneva: WHO, 2007.
- [6] EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids. Guidance on the data required for the risk assessment of flavourings to be used in or on foods [J]. EFSA J, 2010, 8(6): 1623.
- [7] SMITH R L, COHEN S M, DOULL J. Criteria for the safety evaluation of flavoring substances The Expert Panel of the Flavor and Extract Manufacturers Association [J]. Food Chem Toxicol, 2005, 43: 1141-1177.
- [8] JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants: Forty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives [R]. Geneva: WHO, 1997.
- [9] JECFA. Evaluation of certain food additives and contaminants: Sixty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives [R]. Geneva: WHO, 2006.
- [10] KORES R, KLEINER J, RENWICK A. The threshold of toxicological concern concept in risk assessment [J]. Toxicolog Sci, 2005, 86(2): 226-230.