

[26] Yearley E J, Zhurova E A, Zhurov V V, et al. Binding of genistein to the estrogen receptor based on an experimental electron density study[J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(48): 15013-15021.

[27] Montani C, Penza M, Jeremic M, et al. Estrogen receptor-mediated transcriptional activity of genistein in the mouse testis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2009, 1163: 475-477.

综述

水产品摄入获益与风险及其评估研究进展

高颐雄^{1,2}, 综述; 李筱薇², 尚晓虹², 吴永宁², 审校

(1. 中国疾病预防控制中心, 北京 100050; 2. 国家食品安全风险评估中心, 北京 100021)

摘要: 水产品是人类多种营养素的良好食物来源, 但水产品所含污染物及其所致危害日益受到关注。因此, 对以鱼类为主的水产品摄入进行获益与风险的深入研究及对其进行风险获益综合评估有助于指导人群更加合理消费水产类食物。

关键词: 水产品; n-3 多不饱和脂肪酸; 甲基汞; 风险获益评估; 食品安全

中图分类号: R155.55 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2013)03-0288-04

Research review of benefit, risk and risk-benefit assessment of aquatic food

Gao Yixiong, Li Xiaowei, Shang Xiaohong, Wu Yongning

(1. Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China;

2. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100021, China)

Abstract: Aquatic food is a good nutrients source for human, but the contaminants and their hazard has aroused much attention. Therefore, it will contribute to a more reasonable aquatic food consumption if risk-benefit assessment for aquatic food was carried out.

Key words: Aquatic food; n-3 PUFA; MeHg; risk-benefit assessment; food safety

自然食物提供多种有益于健康的必需营养素, 但同时还可能包含污染物、抗营养成分和有害于健康的生物活性物质, 不同领域学者可能会侧重不同方面提出不同甚至相反的食用建议, 因此对自然食物有必要进行风险获益评估^[1]。从公共健康的角度看, 获益评估与风险评估并非简单确定评估对象安全或不安全, 而是描述摄入剂量的连续范围和可能的效应。科学的风险获益评估过程需要合理整合风险与获益两个评估方面。但到目前为止, 有关获益评估的经验远少于风险评估^[2-3]。

水产品一直以来即作为蛋白质的良好食物来源受到人们重视。近年来, 水产品中主要化学污染成份甲基汞(MeHg)和二噁英因其可能引起心血管系统疾病和具有神经毒性而日益引起人们的关注; 同时, 水产品中富含的 n-3 多不饱和脂肪酸(n-3

PUFA)不仅作为神经系统的重要组成成份, 还可以有效预防各类心血管疾病的发生、发展^[3]。因此对各种水产品的摄入进行风险及获益的深入研究以及对其进行风险获益综合评估显得尤为重要。

1 水产品摄入所获利益

1.1 n-3 PUFA 对心血管系统的益处

观察性研究显示, 鱼类消费对缺血性中风^[4]、突发性/非突发性心肌梗死^[5]和冠心病(CHD)^[6]等疾病的罹患风险具有降低作用。干预性研究也显示, 摄入鱼油^[7]或鱼类^[8]均具有减缓心血管系统疾病发展的作用。这些作用的原因主要涉及改变组织脂肪酸及其代谢产物构成^[9]方面。

1.2 n-3 PUFA 对新生儿神经系统的益处

观察性研究表明, DHA 对于新生儿视神经系统发育至关重要^[10]。干预性研究同样显示, 通过对孕/产妇补充鱼油制剂, 可以有效改善新生儿体内 n-3 长链多不饱和脂肪酸(n-3 LCPUFA)(以 DHA 为主)状况, 进而使新生儿视觉神经发育处于良好水平^[11-12]。

收稿日期: 2013-02-03

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(No. 81172675)

作者简介: 高颐雄 男 博士生 E-mail: youxiang20080919@126.com

通信作者: 吴永宁 男 研究员 E-mail: wuyncdc@yahoo.com.cn

1.3 n-3 PUFA 对免疫系统的益处

DHA 等 n-3 PUFA 及其代谢产物均可与致敏成份存在竞争代谢作用从而抑制过敏反应的发生、发展^[13]。观察性研究显示,较高的孕妇鱼类摄入水平对于新生儿罹患哮喘、湿疹和被尘螨至敏等疾病的风险具降低作用^[14-15]。干预性研究在给予受试者鱼油补充剂后发现其体内可导致过敏反应发生的免疫成份合成下降^[16-17]。

1.4 鱼类所含有的其他营养素

鱼类产品富含碘、铁、胆碱、硒及其它微量元素^[18-19],并且作为相当一部分人群动物性蛋白的主要来源^[20]。

2 水产品摄入所带来的风险

2.1 汞对心血管系统的损害

队列研究发现,鱼类摄入量大(≥ 30 g/d)的芬兰东部地区人群急性心肌梗死罹患风险增大,经由鱼类消费所摄入的汞与 CHD 发生风险增加具有相关性^[21]。病例对照研究也提示,过量摄入高汞含量的鱼类可能会抵消其所含的 n-3 PUFA 对心血管系统所带来的益处^[22]。

2.2 汞对新生儿神经系统的损害

关于汞对新生儿神经系统影响的队列研究主要在法罗群岛、新西兰和塞舌尔群岛开展。法罗群岛和西兰的研究显示,由于摄入水产品(包括海洋哺乳动物和鱼类)而导致的高水平 MeHg 暴露主要影响新生儿语言能力、注意力、记忆能力、运动功能和智力商数等^[23-24]。塞舌尔群岛的研究中部分评估项目成绩随产前 MeHg 暴露增加而降低,但该研究未发现因摄入海鱼所致的产前 MeHg 暴露导致的胎儿神经发育风险^[25]。

2.3 汞对免疫系统的损害

低剂量无机汞可阻碍人 Jurkat T 细胞介导的细胞凋亡过程^[26]。动物实验也表明 MeHg 可抑制免疫组份的正常激活^[27-28]。

2.4 二噁英对机体的损害

二噁英被认为可以导致人类的多种癌症^[29]和糖尿病^[30],并且具有神经毒性^[31]。但是关于二噁英类化合物膳食暴露与其对于人的负效果的剂量-效应曲线不易获得,且目前为止没有较为标准的从动物实验推断人类二噁英剂量-效应曲线的方法^[1]。

3 水产品摄入的风险获益评估

3.1 风险获益指数(RBI)方程

Ginsberg 等^[32]根据既往研究所得剂量-效应曲线,针对经由鱼类摄入 n-3 PUFA 和 MeHg 对于人心

血管系统和胎儿/新生儿神经系统发育的影响,建立 RBI 方程。当方程计算所得数值(指数)为正时,表明以该种频率摄入该种鱼类时所带来的总效果表现为“获益”,反之总效果表现为“风险”。

Loring 等^[33]利用 RBI 方程分析阿拉斯加地区多种野生鱼类消费对于人体产生的效果,发现同一鱼种在不同地区,或同一地区同一鱼种不同年份研究所得 RBI 亦存在较大差别。提示此方法所得结果似乎难以提供大多数水产品较为持久且前后一致的消费指导。

3.2 质量调整生命年(QALYs)法

Cohen 等^[34]利用其他研究所得鱼类消费与 CHD 死亡率、中风发生率和 MeHg 与 n-3 PUFA 对认知发育影响的剂量-效应关系,将其对健康的影响以 QALYs 法量化。结果显示,对于 5 类成年目标人群而言,降低鱼类食用量 17% 的目标人群与基线相比会导致总 QALYs 下降(-41 000),其余目标人群 QALYs 与基线相比均有所增加。生育年龄降低鱼类食用量 17% 的妇女虽总 QALYs 有所增加(9 700),但远较生育年龄仅食用低 MeHg 污染鱼类妇女增加值(49 000)低,更低于增加鱼类食用量 50% 的除生育年龄妇女的其他目标人群和增加鱼类食用量 50% 的全人群(总增加 QALYs 分别为 120 000 和 90 000)。此结果表明食用鱼类对于人群可能会带来更大的利益。

Guevel 等^[35]利用 QALYs 量化方法对法国鱼类高消费人群进行风险获益评估,结果同样发现鱼类高消费人群(1 104 g/周)较鱼类中等消费人群(334 g/周)总 QALYs 增加(116 800, 95% CI 为 -219 569~561 871),但其 95% 置信区间包含 0 提示随鱼类摄入增加对食用者而言获益与风险同时增加。

3.3 现有水产品摄入风险获益评估方法的局限性

现有水产品摄入风险获益评估方法中对除 MeHg 和 n-3 PUFA 以外的其他污染物和营养成份对人体的影响几乎未加考虑^[3];对 MeHg 和 n-3 PUFA 而言,现有方法主要针对其对人体心血管系统和新生儿神经系统发育的影响进行评估^[3];现有研究中 n-3 PUFA 主要涉及 EPA 与 DHA,对于水产品中其他 n-3 PUFA 的获益量化及其在体内可转化为 EPA 或 DHA 的事实^[36]较少考虑。

3.4 BRAFO 计划

BRAFO(benefit-risk analysis of foods)旨在发展出一套适用于食品领域的风险获益评估体系,在比较与食品及其组份有关的人类健康风险和获益的同时,考虑受到影响的人群规模及影响程度。该体

系主要层次包括:

1) 评估之前问题的构建:在此层次下确定参考方案和对照方案。

2) 第一水平评估:分别单独评估风险与健康效应。该层次评估的目标为明确从参考方案变更至对照方案时所有的健康效应,包括有益与有害两个方面。在此层次下关注是否有有益或有害效应。

3) 第二水平评估:风险与获益的定性整合。该层次下的评估限于当第一水平评估显示在变更方案后产生潜在健康效应时,并且关注有益或有害效应哪个明显占主导地位。

4) 第三水平评估:风险与获益的定量整合。该层次使用可比较的度量(common metric)评估有益与有害效应。此时有益与有害效应被表达为同一维度下的度量数据,如发病率、预期寿命、伤残调整寿命年(DALYs)或QALYs等,其中BRAFO计划推荐使用DALYs或QALYs。在此层次下的评估属于点评估,关注度量数据是否表现为净获益或净风险。

5) 第四水平评估:度量的概率计算。该层次使用蒙特卡洛模拟法(Monte Carlo simulation)产生净健康效应的概率分布,这一分布可以用于代表变异(如不同个体的摄入差异)和不确定性(如测量误差)。蒙特卡洛模拟多次重复整个评估计算,直至输出的分布达到稳定,每一次分布得出的参数值均不相同。每次循环所得结果与输出的概率分布相结合,包括各参考方案下的各健康效应和参考方案变更时产生的总体健康效应^[37]。在此层次下的评估属于概率评估。

以养殖鲑鱼的食用为例^[1],对其进行风险获益评估的第一层次为问题构建。结合已有的欧洲地区鱼类消费数据,以不摄入为参考方案,以每周摄入200g为对照方案。

第二层次的评估依据已有基础数据,其结果提示从参考方案变更至对照方案时可能提供健康效益(特别是在降低CHD发生率方面),其暴露于主要有害成分MeHg的水平可能在安全范围内[养殖鲑鱼MeHg平均含量50ppb,对照方案下摄入量为每周0.17 $\mu\text{g}/\text{kg BW}$,低于暂定每周可耐受摄入量(PTWI),即1.6 $\mu\text{g}/\text{kg BW}$]。因此在此层次对照方案似乎就可以被接受。然而从风险角度来看,某些不确定性使得评估可以推进至第三层次,即第二水平的评估。

在此水平下,获益/风险的特征基于其严重程度和被影响的潜在人数而被描述。因为CHD对人而言是致死的主要因素,且养殖鲑鱼摄入与该终点效应呈负相关,因此从对照方案获益的人群数量较

大(对照方案下每日可提供854mg n-3 PUFA,对于CHD而言与零摄入相比 $RR = 0.64$ ^[6]),由此,对照方案获益超过风险占主导地位。二噁英类污染物高暴露人群(P99)在接受对照方案时(每周15.96pg WHO-TEQ/kg BW)可能会略微超过其安全水平(每周14pg WHO-TEQ/kg BW),对于这部分极端消费者在理论上推荐进行第三水平评估,在此水平下,有益和有害效应将被定量化整合。但基于本文2.4部分的论述,必要的数据现阶段不可获得。

基于以上的评估可得出如下结论:对照方案可以显著降低CHD发生率。虽然该方案可以增加污染物(如MeHg、二噁英)的摄入,但对大多数人而言增加量仍处于安全范围以内。因此在第二层次即可认为通过对照方案所获利益超过风险。对二噁英类污染物高暴露人群而言,对照方案对其暴露增加的贡献可能较小。由于信息的缺乏,对于二噁英类污染物高暴露人群BRAFO相应层次的评估不可进行。

4 小结

水产品风险获益评估基于其所含成份对人体有益和有害两方面效应的研究,推导出该种水产品摄入对人体产生的总体效应。因此,对于水产品营养成分和污染物的健康效应的进一步深入研究,以及更合理的整合方案的提出,都有利于现有风险获益评估方法的改进,使之更加有助于指导人群合理消费水产品。

参考文献

- [1] Watzl B, Gelencser E, Hoekstre J, et al. Application of the BRAFO-tiered approach for benefit-risk assessment to case studies on natural foods [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50: S699-S709.
- [2] Tjihuis M J, De Jong N, Pohjola M V, et al. State of the art in benefit-risk analysis: food and nutrition [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2012, 50: 5-25.
- [3] ESFA Scientific Committee. Guidance on human health risk-benefit assessment of foods [J]. *EFSA Journal*, 2010, 8(7): 1673-1712.
- [4] He K, Rimm E B, Merchant A, et al. Fish consumption and risk of stroke in men [J]. *JAMA*, 2002, 288: 3130-3136.
- [5] Daviglus M L, Stamler J, Orenica A J, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 1997, 336: 1046-1053.
- [6] Mozaffarian D, Rimm E B. Fish intake, contaminants, and human health evaluating the risks and the benefits [J]. *JAMA*, 2006, 296: 1885-1899.
- [7] Von Schacky C, Angerer P, Kothny W, et al. The effect of dietary v-3 fatty acids on coronary atherosclerosis a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Ann Intern Med*, 1999, 130:

- 554-562.
- [8] De Mello V D, Erkkilä A T, Schwab U S, et al. The effect of fatty or lean fish intake on inflammatory gene expression in peripheral blood mononuclear cells of patients with coronary heart disease [J]. *Eur J Nutr*, 2009, 48 : 447-455.
- [9] Holub D J, Holub B J. Omega-3 fatty acids from fish oils and cardiovascular disease [J]. *Mol Cell Biochem*, 2004, 263 : 217-225.
- [10] Williams C, Birch E E, Emmett P M, et al. Stereoacuity at age 3.5 y in children born full-term is associated with prenatal and postnatal dietary factors; a report from a population-based cohort study [J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73 : 316-322.
- [11] Malcolm C A, Hamilton R, McCulloch D L, et al. Scotopic electroretinogram in term infants born of mothers supplemented with docosahexaenoic acid during pregnancy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44 : 3685-3691.
- [12] Lauritzen L, Jorgensen M H, Mikkelsen T B, et al. Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on visual acuity and n-3 fatty acid content of infant erythrocytes [J]. *Lipids*, 2004, 39 : 195-206.
- [13] Calder P C. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83 (suppl) : 1505S-1519S.
- [14] Salam M T, Li Y F, Langholz B, et al. Maternal fish consumption during pregnancy and risk of early childhood asthma [J]. *J Asthma*, 2005, 42 : 513-518.
- [15] Romieu I, Torrent M, Garcia-Esteban R, et al. Maternal fish intake during pregnancy and atopy and asthma in infancy [J]. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37 : 518-525.
- [16] Wallace F A, Miles E A, Calder P C. Comparison of the effects of linseed oil and different doses of fish oil on mononuclear cell function in healthy human subjects [J]. *Brit J Nutr*, 2003, 89 : 679-689.
- [17] Trebble T M, Wootton S A, Miles E A, et al. Prostaglandin E2 production and T cell function after fish-oil supplementation; response to antioxidant cosupplementation [J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 78 : 376-382.
- [18] Clarkson T W, Strain J J. Nutritional factors may modify the toxic action of methyl mercury in fish-eating populations [J]. *J Nutr*, 2003, 133 : 1539S-1543S.
- [19] Strain J J, Bonham M P, Duffy E M, et al. Nutrition and neurodevelopment: the search for candidate nutrients in the Seychelles Child Development Nutrition Study [J]. *Seychelles Med Dental J*, 2004, 7 : 77-83.
- [20] Food and Agriculture Organization of WHO. The state of the world fisheries and aquaculture [EB/OL]. (2010) [2012-11-29]. <http://www.fao.org/docrep/013/i1820e/i1820e.pdf>.
- [21] Salonen J T, Seppänen K, Nyyssönen K, et al. Intake of mercury from fish, lipid peroxidation, and the risk of myocardial infarction and coronary, cardiovascular, and any death in eastern Finnish men [J]. *Circulation*, 1995, 91 : 645-655.
- [22] Guallar E, Sanz-Gallardo M I, Veer P, et al. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2002, 347 : 1747-1754.
- [23] Grandjean P, Weihe P, White R F, et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 1997, 19 : 417-428.
- [24] Choi A L, Grandjean P. Methylmercury exposure and health effects in humans [J]. *Environ Chem*, 2008, 5 : 112-120.
- [25] Myers G J, Davidson P W, Cox C, et al. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study [J]. *Lancet*, 2003, 361 : 1686-1692.
- [26] Whitekus M J, Santini R P, Rosenspire A J, et al. Protection against CD95-mediated apoptosis by inorganic mercury in Jurkat T cells [J]. *J Immunol*, 1999, 162 : 7162-7170.
- [27] Nakatsuru S, Oohashi J, Nozaki H, et al. Effect of mercurials on lymphocyte functions in vitro [J]. *Toxicology*, 1985, 36 : 297-305.
- [28] Blakley B R, Sisodia C S, Mukkur T K. The effect of methylmercury, tetraethyl lead, and sodium arsenite on the humoral immune response in mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1980, 52 : 245-254.
- [29] Kogevinas M. Human health effects of dioxins; cancer, reproductive and endocrine system effects [J]. *Human Reproduction Update*, 2001, 7 (3) : 331-339.
- [30] Lee D H, Lee I K, Song K, et al. A strong dose-response relation between serum concentrations of persistent organic pollutants and diabetes results from the national health and examination survey 1999—2002 [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29 : 1638-1644.
- [31] Jacobson J L, Jacobson A S W. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age [J]. *J Pediatr*, 2003, 143 : 780-788.
- [32] Ginsberg G L, Toal B F. Quantitative approach for incorporating methylmercury risks and omega-3 fatty acid benefits in developing species-specific fish consumption advice [J]. *Environ Health Perspect*, 2009, 117 : 267-275.
- [33] Loring P A, Duffy L K, Murray M S. A risk-benefit analysis of wild fish consumption for various species in Alaska reveals shortcomings in data and monitoring needs [J]. *Science of the Total Environment*, 2010, 408 : 4532-4541.
- [34] Cohen J T, Bellinger D C, Connor W E, et al. A quantitative risk-benefit analysis of changes in population fish consumption [J]. *Am J Prev Med*, 2005, 29 : 325-334.
- [35] Guevel M, Sirot V, Volatier J, et al. A risk-benefit analysis of French high consumption; a QALY approach [J]. *Risk Anal*, 2008, 28 : 37-48.
- [36] Rosell M S, Lloyd-Wright Z, Appleby P N, et al. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids in plasma in British meat-eating, vegetarian, and vegan men [J]. *Am J Clin Nutr*, 2005, 82 : 327-334.
- [37] Hoekstra J, Hart A, Boobis A, et al. BRAFO tiered approach for benefit-risk assessment of foods [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50 : S684-S698.