

风险评估

定性风险-受益评估方法在蔬菜及蔬菜中硝酸盐摄入
评估中的应用性研究曹佩^{1,2}, 朱江辉², 梁江², 王小丹², 徐海滨²

(1. 中国疾病预防控制中心营养与健康所, 北京 100050;

2. 国家食品安全风险评估中心, 北京 100022)

摘要:目的 通过评估蔬菜及蔬菜中硝酸盐摄入的风险与受益,为我国食物或食物成分的风险-受益评估研究提供参考依据。方法 以欧盟构建的BRAFO (benefit risk analysis for food)模型为基础,对蔬菜及蔬菜中硝酸盐摄入的风险与受益开展一级和二级分级评估,同时与摄入量评估相结合,定性比较蔬菜及蔬菜中硝酸盐摄入的风险与受益。结果 蔬菜作为食物提供人类多种营养素,摄入蔬菜能够降低结肠癌、超重和肥胖、心血管疾病、II型糖尿病等疾病的发生风险,蔬菜中硝酸盐可引起高铁血红蛋白血症的发生。由参考情景转为假设情景时消费者获得的受益大于风险,假设情景要优于参考情景(<300 g/d),即推荐居民消费蔬菜300~500 g/d。结论 分级评估的方式对食物开展风险-受益研究具有科学性和合理性,需要进一步加强人群流行病学、毒理学等方面的研究,优化模型参数,将概率评估与风险-受益评估研究相结合以减少风险-受益评估研究中的不确定性。

关键词:硝酸盐; 蔬菜; 风险-受益评估; 食品安全

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2018)03-0312-05

DOI:10.13590/j.cjfh.2018.03.019

Applied research of qualitative risk-benefit assessment for nitrate in vegetables

CAO Pei^{1,2}, ZHU Jiang-hui², LIANG Jiang², WANG Xiao-dan², XU Hai-bin²

(1. National Institute for Nutrition and Health, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100050, China; 2. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China)

Abstract: Objective Assessing the risk-benefit of nitrate in vegetables, and to provide the guidance for risk-benefit assessment in food or nutrient. **Methods** Primary and secondary risk-benefit assessment for nitrate in vegetables was performed on the basis of BRAFO (benefit risk analysis for food) model, combined with intake assessment of nitrate and qualitative comparison of nitrate in vegetables. **Results** The average vegetable consumption of Chinese resident changed from less than 300 to 300-500 g/d, the benefits were larger than risk, alternative scenario was superior to reference scenario which was recommended. **Conclusion** The method of grading assessment of risks and benefits of food is scientific and reasonable, which need to further strengthen the research of epidemiology and toxicology, to optimize the model parameters. Combining probabilistic assessment with the risk-benefit assessment studies could reduce the uncertainty.

Key words: Nitrate; vegetable; risk-benefit assessment; food safety

对食物或食物成分开展风险-受益评估是食品安全领域的一项新技术,同时也是未来食品安全发展的方向之一^[1-2]。食品安全领域的风险-受益评估是将风险评估与受益评估相结合,利用相关的健康度量指标衡量风险与受益,同时针对食品安全的多

样性和复杂性,确定安全和营养的综合关系,推出精准的食品安全和营养建议。目前,我国在食品安全领域开展风险-受益评估研究的起步较晚,仅仅处于初期阶段^[2]。

欧洲一些机构早在2006年就开展了基于食物或食物中化学物质的风险-受益评估模型研究,其中BRAFO(benefit risk analysis for food)模型是一套适用于食品领域的系统的、阶梯式的风险-受益评估模型^[3]。该模型共分为4个阶段:预评估和构建风险-受益问题,确定评估中的参考情景(当前的膳食模式)和假设情景(推荐或假设的膳食模式);分别评

收稿日期:2018-04-23

作者简介:曹佩 女 博士生 研究方向为卫生毒理学

E-mail:apple_caopei@126.com

通信作者:徐海滨 男 研究员 研究方向为卫生毒理学

E-mail:hbxu1231602@cfsa.net.cn

估食物或食物成分的有害与有益健康效应;利用健康度量指标定性比较风险与受益;风险与受益的定量比较^[3]。

蔬菜是人们日常生活中所不可缺少的重要食物,它能够提供丰富的维生素、矿物质、碳水化合物等营养物质,但同时蔬菜是易于蓄积硝酸盐的作物^[4-8]。一定剂量的硝酸盐摄入可能会诱发癌症和高铁血红蛋白血症,但是研究^[7]发现硝酸盐对人体健康也有不少有益作用。本研究以欧盟构建的 BRAFO 模型为基础,对蔬菜及蔬菜中

硝酸盐摄入开展定性的风险-受益评估研究,为我国食物或食物成分的风险-受益评估研究提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本次评估主要针对我国城市居民(≥ 18 岁)。

1.2 方法

借鉴欧盟构建的 BRAFO 模型^[3,9],本研究的技术路径见图 1。

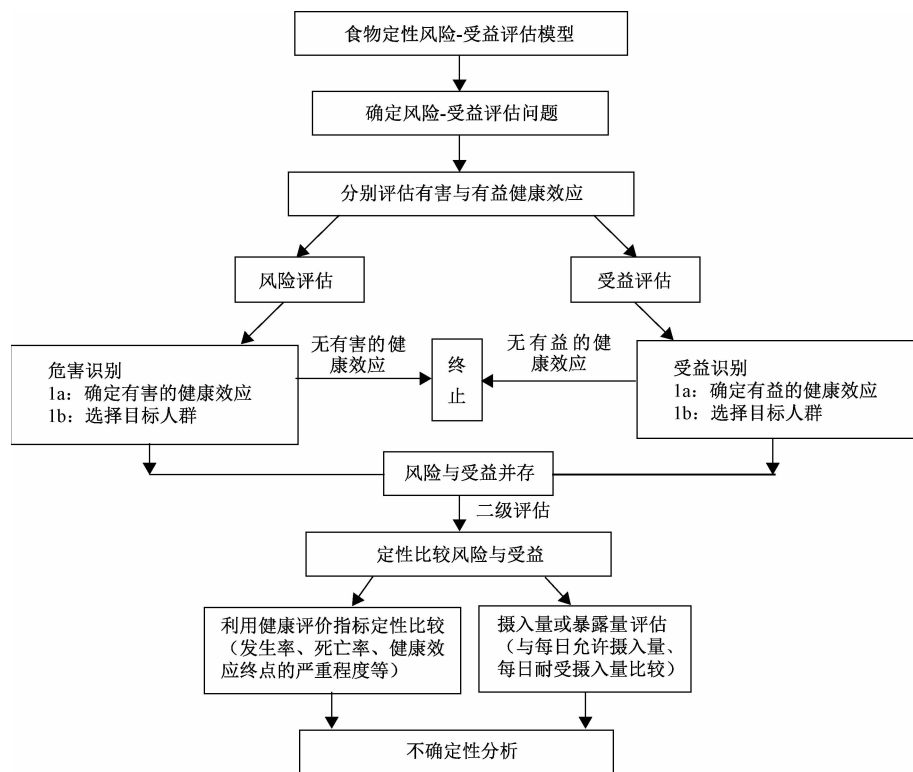


图 1 食物或食物成分定性风险-受益评估研究模型判断树

Figure 1 Qualitative risk-benefit assessment model of food and food ingredients

1.2.1 数据来源

根据《中国居民膳食指南(2016)》建议成人每日摄入新鲜蔬菜的量为 300 ~ 500 g^[10]。参考情景中蔬菜的消费量为 < 300 g/d,假设情景中蔬菜的消费量为 300 ~ 500 g/d。蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐含量数据主要来源于我国蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐含量的相关文献研究^[4-8];相关的疾病负担数据主要来自于国内外相关文献研究^[11]。

根据我国蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐含量的相关文献研究^[4-8],由于不同种类蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐的含量差异较大,因此本研究蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐的浓度为获得的文献报道中各类蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐含量的中位数,即硝酸盐为 409.38 mg/kg,亚硝酸盐为 0.57 mg/kg。

2 结果与分析

2.1 一级评估

2.1.1 确定风险-受益评估的问题

本次定性风险-受益评估需要解决的问题是评估我国城市居民蔬菜摄入量为 300 ~ 500 g/d 时蔬菜及蔬菜中硝酸盐的风险与受益。

2.1.2 分别评估有害与有益健康效应

根据食品添加剂专家联合委员会(Joint Expert Committee on Food Additives, JECFA)、欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)对蔬菜及蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐与人群健康效应之间的流行病学研究报告,将蔬菜及蔬菜中的硝酸盐对人体主要的有害与有益健康效应汇总见表 1^[12-24]。通过一级评估阶段的评估,消费蔬菜可以降低肥胖和超重、心

血管疾病的发生风险,一定剂量的硝酸盐对人体心血管系统有保护效应,但蔬菜中的硝酸盐能够增加高铁血红蛋白血症的发生风险,尤其是婴幼儿。同时硝酸盐可能转化为亚硝酸盐,亚硝酸盐摄入增加了癌症的

发生风险。现有研究显示硝酸盐摄入与癌症的发生之间仍然存在一定的不确定性,因此,仅通过一级评估不能确定消费蔬菜的风险与受益哪一方占据优势,需要进入二级评估阶段开展评估。

表1 消费蔬菜及蔬菜中硝酸盐可能带来的有益与有害健康效应汇总

Table 1 Description of beneficial and harmful health effects of nitrate and vegetables

物质	摄入量改变	健康效应终点	摄入量引起健康效应终点发生的预期改变	影响人群	对人体健康的可能影响	参考文献
蔬菜	摄入增加	癌症 ¹	降低发生率,但也有研究显示蔬菜摄入和某些癌症发生无相关性	全人群	有益/无相关性	[12-15,21]
蔬菜	摄入增加	肥胖和超重	降低发生率	全人群	有益	[16,21]
蔬菜	摄入增加	心血管疾病	降低发生率	全人群	有益	[17-19,22]
蔬菜	摄入增加	II型糖尿病	降低发生率	全人群	有益	[20,22]
硝酸盐	摄入增加	心血管疾病	降低发生率	成人	有益	[21-22]
硝酸盐	摄入增加	高铁血红蛋白血症	增加发生率	全人群尤其是婴幼儿	有害	[21-22]
硝酸盐	摄入增加	癌症 ²	可能增加发生率,但存在不确定性	全人群	有害/不确定	[22-24]
亚硝胺(硝酸盐可能转化)	摄入增加	肝癌、胃癌、食管癌等 ³	增加发生率	全人群	有害	[22-24]

注:¹:研究显示蔬菜摄入量增加能够降低结肠癌的发生风险,而膀胱癌、上消化道癌症、肺癌等与蔬菜摄入量之间未发现相关性;²:研究显示硝酸盐摄入与胃癌、结肠癌的发生呈正相关性,但又有研究显示硝酸盐与癌症发生之间无相关性;³:研究显示硝酸盐的代谢产物具有强致癌性,能够增加肝癌、鼻咽癌、食道癌、胃癌的发生风险

2.2 二级评估

2.2.1 定性比较消费蔬菜的风险与受益

第二阶段利用健康效应持续时间、年龄标化死亡率、伤残调整寿命年(disability adjusted life year, DALY)的损失以及获得健康效应证据的权重综合比较消费蔬菜及蔬菜中硝酸盐可能带来的有益和有害健康效应,见表2。研究显示,消费蔬菜能够降低结肠癌、肥胖、心血管疾病以及II型糖尿病的发生风险,其中心血管疾病的持续时间、年龄标化死亡率和DALY率的损失都要严重

于其他疾病。同时,硝酸盐引起的有害健康效应高铁血红蛋白血症是可治愈的,其疾病的严重性要低于心血管疾病,因此,通过比较有益与有害健康效应终点的相关疾病负担指标以及所获得证据的权重初步可以判断消费蔬菜的受益大于风险。但是,考虑到硝酸盐可能转化成亚硝酸盐,亚硝酸盐又可与食物或人体中的仲胺类物质作用生成强致癌物亚硝胺,因此,需要结合假设情景蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐的摄入量开展进一步的评估。

表2 二级评估定性比较风险与受益

Table 2 Secondary assessment qualitative comparison of risk and benefits

物质	健康效应终点	健康效应持续的时间	年龄标化死亡率/(1/10万)(95%可信区间)	年龄标化DALY率/(1/10万)(95%可信区间)	健康效应证据的权重	对人体健康的可能影响	参考文献
蔬菜	结肠癌 ¹	患病后终身	10.6(9.1~13.0)	230.7(203.2~300.8)	+++	有益	[11-14,20,23]
蔬菜	肥胖、超重	终身或10~20年	—	—	+++	有益	[15,20,23]
蔬菜	心血管疾病	患病后终身	230.8(207.4~241.1)	4065.1(3707.6~4264.6)	+++	有益	[16-18,23]
蔬菜	II型糖尿病	患病后终身	11.5(8.8~12.7)	531.8(431.6~664.0)	+++	有益	[19,21,23]
亚硝胺(硝酸盐可能转化)	肝癌 ²	患病后终身	25.0(21.6~31.4)	659.7(574.1~866.3)	+++	有害	[21-23]
硝酸盐	高铁血红蛋白血症	可治愈	—	—	++	有害	[20-23]

注:¹:文献研究显示蔬菜摄入量增加能够降低人类结肠癌的发生风险;²:文献研究显示硝酸盐可转化为亚硝酸盐,亚硝酸盐可与仲胺类物质作用生成亚硝胺,亚硝胺是强致癌物,本研究中选择肝癌作为硝酸盐、亚硝酸盐可能引起的人群健康效应终点;—表示该项未检索到统计结果;+表示所获得健康效应证据的权重,+越多表示证据的权重越强

2.2.2 蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐摄入的暴露量评估

采用点评估的方法对蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐开展暴露量评估。成年人平均体重按照60 kg计,假设情景中成人蔬菜的最大消费量为500 g/d。成人通过消费蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐的暴露水平分

别为每天3.41和 0.05×10^{-1} mg/kg BW。JECFA制定的硝酸钠和亚硝酸钠的每日允许摄入量分别为每天3.7和0.07 mg/kg BW,假设情景中成人消费蔬菜300~500 g/d,仅蔬菜中存在的硝酸盐和亚硝酸盐对人群健康的风险较低,但是对于喜欢摄入

咸菜、腌菜、腌肉等亚硝酸盐含量较高的人群应予以重点关注^[25]。

2.3 不确定性分析

2.3.1 获得的蔬菜和硝酸盐、亚硝酸盐的有益与有害健康效应证据存在一定的不确定性

本研究中蔬菜和硝酸盐、亚硝酸盐的有害与有益健康效应均来自于国内外相关文献研究,硝酸盐、亚硝酸盐与癌症之间的关系研究主要来自于人类流行病学研究,不同研究之间试验设计的优劣、研究对象数量的差异以及实验室之间和实验室内部检测膳食中硝酸盐和亚硝酸盐的浓度均存在不确定性。

2.3.2 定性比较风险与受益过程中的不确定性

根据所获得文献中试验设计的类型和方法、纳入的研究对象数量、研究对象的依从性、队列研究随访的时间、失访率等判断获得证据权重的强弱,由于判断存在主观性使结果存在一定的不确定性。同时,不同健康效应终点的年龄标化死亡率、DALY率的损失来自于我国2010年的数据资料,随着医疗卫生的发展,上述健康效应终点目前的年龄标化死亡率和DALY率的损失可能会低于2010年。

2.3.3 暴露评估中的不确定性

本次暴露评估蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐的浓度来自于文献报道。不同种类蔬菜、不同地区和不同储存时间等硝酸盐和亚硝酸盐含量均有差异。此外,不同的加工处理方式,例如清洗、烹饪等都会降低蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐的水平,因此,未考虑加工处理因素会对硝酸盐、亚硝酸盐的暴露水平造成一定的高估。此外,本研究仅考虑蔬菜中硝酸盐、亚硝酸盐对人群健康的风险,未考虑其他食品来源的硝酸盐、亚硝酸盐的健康风险。

2.4 蔬菜中硝酸盐摄入的定性风险-受益评估结果

由于人类膳食途径摄入硝酸盐、亚硝酸盐的致癌性研究仍存在质疑,同时暴露评估结果显示假设情景蔬菜中的硝酸盐和亚硝酸盐的摄入水平均低于ADI值。考虑到上述不确定性,由参考情景转为假设情景即我国居民蔬菜消费量由低于300 g/d改变为300~500 g/d时,消费者获得的受益大于风险,推荐假设情景。

3 讨论

当评估者所获得的资料和证据有限或者时间、经费有限的情形下,或者风险管理者向社会推行一项营养政策、膳食措施等并要求尽快获得评估结果的情况下,可以考虑使用定性风险-受益评估。定性风险-受益评估模型能够快速、高效的解决生活中一

些食品安全问题,指导人们合理膳食,同时为风险管理者制定食品安全政策提供理论依据。

2008年,EFSA针对欧洲市场上的蔬菜与蔬菜中的硝酸盐摄入开展了定性的风险-受益评估研究,与本研究不同的是,EFSA的风险-受益评估研究按照国际上风险评估的4大步骤开展,即包括危害/受益识别、危害/受益特征描述、暴露评估、风险与受益的比较^[21]。EFSA认为每天摄入400 g蔬菜的受益大于风险。与EFSA开展的风险-受益评估不同的是,本研究用一级评估和二级评估阶梯式的评估方法,同时考虑到不同健康效应终点对人群死亡率、DALY率的损失以及硝酸盐与健康效应证据的权重,并结合摄入量评估的结果,综合判断得出风险-受益评估的结论。

对食物开展风险-受益评估具有一定的局限性,并非所有的食品安全问题都可以开展。风险-受益评估一般用于解决食品安全领域的某种政策建议或推行膳食计划。食物或食物成分的风险-受益评估需要足够的人群流行病学数据和疾病负担数据的支持。一级评估阶段评估者需要根据获得的文献确定最主要的健康效应终点,如果缺乏人群流行病学资料,即使待评估物质具有全面、系统的体内体外毒理学评价信息,但是该物质的作用机制以及体内体外模型中观察到的结果与人体相关的健康效应之间仍然存在不确定性,评估者需要考虑是否有必要纳入该健康效应终点。二级评估定性比较风险与受益的过程则具有一定的主观性,受限于纳入文献的质量和数量,需要多学科专家共同判断或者根据国际权威机构评价文献权重的方法以降低主观性。如果二级评估后仍存在较多不确定性,可根据现有资料是否充足以确定是否需要进入下一阶段定量比较风险与受益。我国食物中有害物质的来源广泛,同时对食物的加工、烹饪方法较国外复杂,使得风险-受益评估研究具有较多的不确定性,下一步需要加强人群流行病学、毒理学等方面的研究,优化风险-受益评估模型参数,将概率评估与风险-受益评估研究相结合以减少风险-受益评估研究中的不确定性。

参考文献

- [1] VERHAGEN H, TIJHUIS M J, GUNNLAUGSDOTTIR H, et al. State of the art in benefit-risk analysis: introduction [J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(1):2-4.
- [2] 曹佩,马宁,刘兆平,等. 风险-受益评估技术在食物及其成分方面的应用和研究进展[J]. 中国食品卫生杂志, 2015, 27(3):113-116.
- [3] VERHAGEN H, ANDERSEN R, ANTOINE J M, et al. Application of the BRAFO tiered approach for benefit-risk

- assessment to case studies on dietary interventions [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50 (Suppl 4): 710-723.
- [4] 封锦芳, 李敬光, 吴永宁, 等. 北京市蔬菜硝酸盐和亚硝酸盐污染状况评价[J]. *中国食品卫生杂志*, 2004, 16(5): 400-403.
- [5] 杨国义, 罗薇, 张天彬, 等. 广东省典型地区蔬菜硝酸盐与亚硝酸盐污染状况评价[J]. *生态环境*, 2007, 16(2): 476-479.
- [6] 都韶婷, 金崇伟, 章永松. 蔬菜硝酸盐积累现状及其调控措施研究进展[J]. *中国农业科学*, 2010, 43(17): 3580-3589.
- [7] 都韶婷, 章永松, 林咸永, 等. 蔬菜积累的硝酸盐及其对人体健康的影响[J]. *中国农业科学*, 2007, 40(9): 2007-2014.
- [8] 周泽义, 胡长敏, 王敏健, 等. 中国蔬菜硝酸盐和亚硝酸盐污染因素及控制研究[J]. *环境科学进展*, 1998, 7(5): 1-12.
- [9] HOEKSTRA J, HART A, BOOBIS A, et al. BRAFO tiered approach for benefit-risk assessment of foods [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(1): 684-698.
- [10] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2016) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [11] YANG G H, WANG Y, ZENG Y X, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010: findings from the global burden of disease study 2010 [J]. *Lancet*, 2013, 381 (9982): 1987-2015.
- [12] VIEIRA A R, VINGELIENE S, CHAN D S, et al. Fruits, vegetables, and bladder cancer risk: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Med*, 2015, 4(1): 136-146.
- [13] BRADBURY K E, APPLEBY P N, KEY T J. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) [J]. *Am J Clin Nutr*, 2014, 100(Suppl 1): 394-398.
- [14] WCRF/AICR (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective [M]. Washington DC: AICR, 2007.
- [15] IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC handbooks of cancer prevention [R]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2003, 8: 1-375.
- [16] WHO (World Health Organization). Dietary intake of fruit and vegetables and management of body weight [R]. Beth Carlton Tohill, Geneva: World Health Organization, 2005.
- [17] LEE H A, LIM D, OH K, et al. Mediating effects of metabolic factors on the association between fruit or vegetable intake and cardiovascular disease: the Korean national health and nutrition examination survey [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(2): e019620. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019620.
- [18] WHO (World Health Organization). Dietary intake of fruit and vegetables and risk of diabetes, mellitus and cardiovascular diseases [R]. Lydia A, Bazzano, Geneva: World Health Organization, 2005.
- [19] RIVM (National Institute for Public Health and the Environment). Our food, our health-healthy diet and safe food in the Netherlands [R/OL]. [2018-03-23]. https://www.rivm.nl/Documenten_en_publicaties/Wetens_chappelijk/Rapporten/2006/mei/Our_food_our_health_Healthy_diet_and_safe_food_in_the_Netherlands.
- [20] LI M, FAN Y L, ZHANG X W, et al. Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies [J]. *BMJ Open*, 2014, 4(11): e005497.
- [21] 张玉梅. 蔬菜中的硝酸盐的危险-效益分析 [G]. 中国食物与营养高层论坛论文集, 北京, 2008.
- [22] European Food Safety Authority (EFSA). Nitrate in vegetables. Scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain [J]. *The EFSA Journal*, 2008, 6(6): 1-79.
- [23] 李智文, 张乐, 王丽娜. 硝酸盐、亚硝酸盐及 N-亚硝基化合物与人类先天畸形 [J]. *环境与健康杂志*, 2005, 22(6): 491-493.
- [24] 皇甫超申, 许靖华, 秦明周, 等. 亚硝酸盐与癌的关系 [J]. *河南大学学报(自然科学版)*, 2009, 39(1): 35-40.
- [25] 马宁, 梁江, 曹佩, 等. 典型膳食来源硝酸钠暴露对我国人群健康风险的研究 [J]. *中国食品卫生杂志*, 2013, 25(3): 275-278.

· 资讯 ·

韩国发布《食品法典》部分修改告示, 修改部分农药的残留限量

5月1日, 韩国食品药品安全处(MFDS)发布了第2018-33号告示, 对《食品法典》的部分内容进行了修改, 其主要修改内容如下:

1. 修改食品原料分类;
2. 增加、修改畜产品、水产品残留物质的残留限量标准;
3. 修改一般检测方法。增加鸡肉鸡蛋杀虫剂的检测方法, 对检测方法中的缺失事项进行修改;
4. 增加、修改乐果等33种农产品中相关农药的残留限量标准及22种畜产品的农药残留限量标准。

(来源食品伙伴网, 相关链接: <http://news.foodmate.net/2018/05/466733.html>)