

风险评估

食品接触材料中寡聚物的风险评估范式研究

周士琦^{1,2}, 杨道远¹, 张卫平¹, 闫文杰², 隋海霞¹

- (1. 国家食品安全风险评估中心, 国家卫生健康委员会食品安全风险评估重点实验室, 北京 100022;
2. 北京联合大学生物化学工程学院, 生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100023)

摘要: 研究食品接触材料中包括寡聚物在内的非有意添加物的风险评估, 对于保障食品安全具有重要意义。本文通过收集国内外有关寡聚物的文献和风险评估报告, 系统分析食品接触材料中寡聚物的来源和风险评估方法, 并选择 1,2,3,4-四氢萘-2,6-二甲酸二甲酯和 Cyclo-di-BADGE 等寡聚物为案例, 介绍寡聚物的风险评估步骤和方法, 从而为我国食品接触材料中寡聚物的风险评估和风险管理提供方法学支持。

关键词: 食品接触材料; 寡聚物; 风险评估; 计算毒理学

中图分类号: R155 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2023)06-0865-07

DOI: 10.13590/j.cjfh.2023.06.011

Paradigm study on risk assessment methodology of oligomers in food contact materialsZHOU Shiqi^{1,2}, YANG Daoyuan¹, ZHANG Weiping¹, YAN Wenjie², SUI Haixia¹

- (1. China National Center for Food Safety Risk Assessment, National Health Commission Key Laboratory of Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China; 2. College of Biochemical Engineering of Beijing Union University, Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Foods, Beijing 100023, China)

Abstract: Risk assessment of non-intentionally added substances, including oligomers, in food contact materials is of great importance for ensuring food safety. Research articles and risk assessment reports at home and abroad were collected to analyze the sources and risk assessment methods of oligomers in food contact materials systematically. The steps and methods of risk assessment of oligomers were introduced, using 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene-2,6-dicarboxylic acid, dimethyl ester and Cyclo-di-BADGE as case studies, so as to provide methodological support for the risk assessment and risk management of oligomers in food contact materials in China.

Key words: Food contact materials; oligomers; risk assessment; computational toxicology

聚合物是由重复单体组合而成的一类化合物, 因此单体被认为是聚合物的骨架。经济合作与发展组织 (Organization for Economic Co-operation and Development, OECD) 将聚合物划分为 13 大类, 分别为聚酯、聚烯烃、聚丙烯酸酯、聚醚、聚氨酯、聚酰胺、聚酰亚胺、多糖、聚乙烯、硅氧烷和有机硅、环氧树脂、混合物及其他。当某聚合物归属于多个类别时, 则归为混合物种类, 当聚合物不属于 12 个主要类别或者目前难以确定时, 归为其他种类^[1]。日常

生活中使用最广泛的塑料就是由多种材料配制而成的一种高分子聚合物, 高分子聚合物经缩聚反应可变为寡聚物。寡聚物一般是指由 2~40 个重复单体组成的物质^[2], 通常认为分子量低于 1 000 Da 的物质具有潜在迁移性^[3]。寡聚物是非有意添加物 (Non-intentionally added substances, NIAS) 的重要组成部分。

塑料是一种常用的食品接触材料 (Food contact materials, FCMs), 具有质量轻、透明度高、稳定性好、耐酸碱腐蚀、易于运输等特性^[4], 常被应用于饮料、饭盒、水杯、糖果和保鲜膜等产品的生产制作中。目前 FCMs 比较常见的聚合物材料有聚乙烯 (Polyethylene, PE)、聚丙烯 (Polypropylene, PP)、聚对苯二甲酸乙二醇酯 (Polyethylene glycol terephthalate, PET) 和聚酰胺 (Polyamide, PA) 等^[5]。FCMs 主要优点是保护食品免受外界污染物污染, 但 FCMs 的有

收稿日期: 2023-02-15

基金项目: 国家自然科学基金 (32061160474)

作者简介: 周士琦 女 在读研究生 研究方向为食品安全与功能食品 E-mail: shiqizhougood@163.com

通信作者: 隋海霞 女 研究员 研究方向为食品安全风险评估 E-mail: suihaixia@cfsa.net.cn

意添加物(Intentionally added substance, IAS)和包括寡聚物在内的 NIAS 会发生迁移,可能对消费者造成健康风险,需要开展寡聚物的风险评估,并基于风险评估的结果为保护消费者健康和风险管理提供科学依据。但寡聚物具有特殊性,如有的寡聚物含量很低,无法提取分离足够量的寡聚物用于开展毒理学试验。

本文分析了 FCMs 中寡聚物的来源和风险评估方法,介绍寡聚物在 FCMs 中的风险评估研究进展,在此基础上对未来研究趋势进行展望,以期为我国食品接触材料中寡聚物的风险评估提供方法学指导。

1 FCMs 中寡聚物的来源

寡聚物的类型,按照其来源一般划分为两类,一类为 FCMs 中为保证材料具有某种特性而有意添加使用的化合物,属于 IAS^[6]。另一类是由 FCMs 中不同成分间相互作用或降解形成,或由生产原料中存在的杂质带入,这些物质统属于 NIAS^[7]。IAS 的化学特性较 NIAS 已有更为全面的认识,在迁移研究中更易建立合适的检测方法。此外,由于 IAS 的添加与增加 FCMs 的稳定性或抗氧化性等特性有关,因此可以通过调整 IAS 添加比例来控制该类型寡聚物的迁移量,从而降低风险。但 NIAS 一般鉴定识别困难,研究难度较大^[8]。NIAS 类型的寡聚物,其来源需要从 FCMs 的接触条件、添加成分及各成分间作用方式三方面来综合分析^[9]。

FCMs 的接触条件具体包括接触食品的类型、温度、时间等因素。CAVAZZA 等^[10]探究了使用时间对聚碳酸酯餐具迁移物的影响,发现接触时间和餐具清洗方式影响寡聚物迁移量和分子量。ZHAO 等^[11]研究了温度、溶剂等因素对短芳香低酰胺结构的影响,结果表明温度会影响寡聚物迁移量和迁移种类。FCMs 中添加成分和各成分间的作用方式对寡聚物的影响主要与该成分物理化学特性有关。KARPAGAM 等^[12]研究发现,季磷盐和对苯二甲醛通过 Wittig 反应可合成新型喹啉取代对苯乙炔齐聚物,该寡聚物分子量较低,且在普通有机溶剂中具有很高的溶解性。KUBICOVA 等^[13]以 3% 乙酸, 10%、20% 和 50% 乙醇作为食品模拟物,探究以苯乙烯-丙烯腈-共聚物(Styrene-acrylonitrile copolymer, SAN)和丙烯腈-丁二烯-苯乙烯-共聚物(Acrylonitrile butadiene styrene, ABS)为原料的样品中寡聚物迁移情况,研究发现以 50% 乙醇作为食品模拟物,由丙烯腈和苯乙烯单体形成的三聚体迁移量最高,说明食品模拟物影响寡聚物的迁移量^[14]。

从聚碳酸酯餐具与以 SAN 或 ABS 为原料的样品中迁移出的寡聚物种类不同。FCMs 所含添加成分的种类也影响寡聚物的迁移种类。

2 FCMs 中寡聚物的风险评估

FCMs 中所有可能迁移出的物质都需要评估,包括 IAS 和 NIAS。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)食品添加剂安全办公室(Office of Food Additive Safety, OFAS)指出,分子量等于或低于 1 000 Da 的低聚物会迁移到食品基质中,被肠道吸收^[15]。因此,明确寡聚物毒理学性质对开展风险评估十分必要。如果 FCMs 是一种聚合物,OFAS 建议对低分子量聚合物(Low molecular weight fraction, LMWF, 通常 $\leq 1\ 000$ Da, 含氟化合物除外)进行毒性测试,而不是对 FCMs 本身进行毒性测试,因为从 FCMs 中迁移出的主要物质是 LMWF 而非聚合物本身^[16]。

根据欧盟 10/2011 法规^[3],在塑料材料和制品的制造和使用过程中,会形成反应产物和降解产物,这些反应和降解产物是塑料材料中的 NIAS。只要其与风险评估相关,就需要考虑在预期使用条件下,这些主要反应和降解产物的安全性,并基于风险评估结果制定相应的风险管理措施。

我国和欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)、德国联邦风险评估研究所(German Federal Institute for Risk Assessment, BfR)、美国 FDA 等机构风险评估均采用分层毒性测试策略的方法对 FCMs 进行安全性评估^[1]。以 EFSA 为例,EFSA 规定在迁移量 ≤ 0.05 mg/kg 的情况下,仅需测试物质的遗传毒性,当迁移量 > 0.05 mg/kg 时,则需要亚慢性毒性等动物试验数据^[17]。迁移量在 0.05~5 mg/kg 时,除需要提供遗传毒性资料外,还必须提供亚慢性毒性试验和体内蓄积性数据^[18]。迁移量 > 5 mg/kg 时,则必须提供完整的毒理学资料(吸收、分布、代谢和排泄数据,生殖毒性、致畸性、慢性毒性/致癌性资料)等来做进一步分析判断迁移物的安全性^[15]。

已有评估标准和法规表明,IAS 和 NIAS 的评估原则相同,风险评估顺利进行的关键因素包括完备的物理、化学和毒理学资料。一部分寡聚物可通过迁移试验得出迁移量,再结合毒理学资料进行风险评估。但大部分寡聚物迁移量不高,难以提取,迁移试验和毒理学试验设计困难,给风险评估带来了极大的挑战;基于目前技术和研究水平,既不能对所有寡聚物进行定性、定量分析,又无法获得所有寡聚物的全套毒理学资料^[19-20]。因此寡聚物的风险

评估,需要借助同类化合物性质和 21 世纪计算毒理学技术等手段以完善资料。比如通过物质结构相似性推导寡聚物性质,基于定量构效关系(Quantitative structure-activity relationship, QSAR)预测寡聚物毒性,利用具有相同理化性质的物质的毒理学数据进行评估^[21]。

若寡聚物不属于不适用于毒理学关注阈值(Threshold of toxicological concern, TTC)的物质,则可通过 TTC 的方法获得其安全暴露水平,再依据计算获得的暴露量,对寡聚物进行风险评估^[22]。对于尚不明确化学结构和缺乏毒理学资料的寡聚物,可先依据已有图谱信息对寡聚物结构进行推导^[23],再依据推导结构寻找结构类似物的理化性质及毒理学资料,最后结合计算机软件构建相关模型来计算相关毒性。对于难以定性的寡聚物,可通过检测单体的迁移量,结合迁移预测模型来推导该寡聚物迁移量,依据迁移量补充相应的毒理学资料^[24],一般认为寡聚物的反应性低于其单体^[1],最后再根据暴露水平来判断该寡聚物是否存在安全问题^[25]。

2.1 TDCM 的风险评估

2.1.1 TDCM 的基本信息

1,2,3,4-四氢萘-2,6-二甲酸二甲酯(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalene-2,6-dicarboxylic acid, dimethyl ester, TDCM)属于物理、化学信息已知,可开展迁移试验定性分析寡聚物的种类、单体毒理学资料已知的寡聚物类型。TDCM 拟申请作为生产聚酯材料的共聚单体。该聚酯材料不与食品直接接触,包含聚酯材料的多层材料的成品用于包装水、酸性和低酸性食品,接触条件为灭菌后室温下长期保存^[26]。

2.1.2 TDCM 的风险评估步骤及方法

为明确 TDCM 在预期用途下的安全性,2017 年,EFSA 对其开展了风险评估^[26]。

首先,通过分析 TDCM 的物理化学信息,得知 TDCM 分子量为 248.3 Da,易溶于异丙醇,但在非极性有机溶剂和水中溶解性很差,大气压下沸点为 263 °C,在温度高于 300 °C 时比较稳定,预计在酸性条件下 TDCM 会发生水解。

其次,对不同预期用途条件下 TDCM 及其衍生物的迁移量进行分析。申请人通过将食品模拟物填充到由环烯烃聚合物\聚酯(TDCM 制造)\环烯烃聚合物(由内到外)制成的多层容器中,在 3% 乙酸、10% 乙醇和 50% 乙醇(121 °C、0.5 h + 60 °C、10 d)和 95% 乙醇(100 °C 2 h + 60 °C、10 d)的条件下,进行总迁移量试验。结果发现,酸性条件下测得的总迁移量最高,为 0.6 mg/dm²。由聚丙烯\聚酯(TDCM 制造)\聚丙烯(由内到外)制成的多层容器中,总迁移

量可达 4 mg/dm²。根据残留量,假定 100% 迁移,计算最坏情形下 TDCM 的特定迁移量。对于厚度为 0.025 cm、密度为 1.25 g/cm³ 的单层聚酯,计算出 TDCM 的特定迁移量高达 0.032 mg/6 dm²。根据 TDCM 的理化性质,采用与总迁移量试验相同的条件,使用液相色谱-质谱联用(Liquid chromatography-mass spectrometry, LS-MS)法检测 1 000 Da 以下的、与 TDCM 相关的低聚物和反应产物的迁移。结果发现,在由聚烯烃聚合物\聚酯(TDCM 制造)聚烯烃聚合物(由内到外)制成的多层容器中,在 3% 乙酸、20% 乙醇、50% 乙醇和 95% 乙醇的条件下,鉴定出 TDCM 相关的线性和环状二聚体及其氧化产物以及其他 TDCM 相关的反应产物。由环丙烯\聚酯(TDCM 制造)\环丙烯(由内到外)制成的多层容器中,未检测到与 TDCM 相关的低聚物和反应产物(检测限为 0.01 mg/kg)。

再次,进行毒理学资料分析。首先是申报物质 TDCM 的遗传毒性。申请人对申报物质 TDCM 进行了细菌回复突变试验、体外哺乳动物细胞基因突变试验和体外哺乳动物细胞微核试验等三项体外遗传毒性。遗传毒性试验表明,TDCM 的遗传毒性为阴性。然后对 TDCM 相关的寡聚物及其氧化产物进行遗传毒性分析。基于前述的寡聚物分析可知,与 TDCM 相关的寡聚物主要是 TDCM 二聚体,以及微量的其他的寡聚物和氧化的寡聚物的衍生物。由于非氧化的寡聚物是酯类,基于 TDCM 共聚单体的遗传毒性数据,EFSA 认为非氧化的寡聚物的遗传毒性也是阴性。利用 3 种计算机软件对 TDCM 二聚体的氧化产物的遗传毒性进行(定量)构效关系((Q)SAR)分析。在(Q)SAR 分析中,评估了一羟基化、二羟基化和酮氧化的二聚体的所有可能的异构体,未发现氧化的 TDCM 二聚体具有遗传毒性警示结构;其他与 TDCM 相关的氧化的反应产物含有与 QSAR 分析的氧化的 TDCM 二聚体相同的结构片段。因此,这些氧化反应产物也无遗传毒性。考虑到在 0.05 mg/kg 的迁移水平下,与主要迁移成分 TDCM 二聚体相比,所有这些氧化产物的迁移潜力均较低,EFSA 的食品接触材料、酶制剂、调味料和加工助剂专家组(The panel on food contact materials, enzymes, flavourings and processing aids, CEF)没有要求提供关于它们的遗传毒性潜力的额外数据。基于上述对申报物质及与申报物质相关的寡聚物和氧化产物的遗传毒性综合分析认为,TDCM 相关的寡聚物及其反应产物的遗传毒性均为阴性。

基于上述数据,CEF 小组得出结论:TDCM 用于

制造多层聚酯材料的内层材料(非食品接触层),终产品接触水性、酸性(3%乙酸)、低醇性(20%、50%乙醇)食品时,TDCM及其二聚体(环链和开链)的总迁移限量为0.05 mg/kg时,不会引起健康风险。

2.1.3 TDCM风险评估方法小结

了解申报物质的基本信息、物理化学特性;基于申请人提供的基于预期用途和使用条件的迁移试验结果,分析不同条件下的实际迁移物质,确定需要评估的物质,包括申报物质TDCM、TDCM相关的寡聚物及其反应产物;选择适合的方法分析申报物质及其相关物质的遗传毒性;综合所有数据得出评估建议。

案例中申报物质本身有遗传毒性试验,缺乏申报物质相关的二聚体的氧化产物及其衍生物的遗传毒性资料。EFSA使用了3种计算机软件分析TDCM相关的TDCM二聚体的氧化产物及其反应产物的遗传毒性。具体应用时,可依据已有资料选择合适的工具帮助构建。

2.2 Cyclo-di-BADGE的风险评估

2.2.1 Cyclo-di-BADGE的基本信息

Cyclo-di-BADGE(CdB)属于物理化学信息已知、迁移量已知,毒理学资料缺乏的寡聚物类型。CdB是由双酚A(Bisphenol A,BPA)和双酚A二缩水甘油醚(Bisphenol A diglycidyl ether,BADGE)形成的环状化合物,是环氧树脂生产过程中形成的副产物之一^[27]。

2.2.2 CdB的风险评估步骤及方法

BIEDERMANN等^[27]使用反相液相色谱(Reverse-phase liquid chromatography,RPLC)方法检测发现不同涂层的罐头产品中均存在CdB的迁移,且在2010年检测的17个鱼罐头样品中发现,有8个样品CdB含量低于25 μg/kg,9个样品CdB含量为230~1 980 μg/kg。后续在2012年对鱼类罐头和蔬菜、水果罐头的检测时发现,CdB在肉类和油脂类罐头中含量更高,蔬菜和水果罐头中较低,均在25 μg/kg以下。

在人肝肿瘤细胞(Hep-G2细胞)中性红试验中发现CdB的半数抑制浓度(Half maximal inhibitory concentration,IC₅₀)与BADGE及其衍生物值类似,为10 μg/mL,因此推断CdB有细胞毒性。鉴于除了可能的细胞毒性外,没有其他毒性数据可用于推导CdB的健康指导值。因此,Biedermann等^[27]采用计算机模拟方法预测CdB及其预测的代谢产物的毒性。

CdB在体内代谢成环状和无环状代谢物。对于预测的某些无环代谢物,构效关系(Structure-activity relationship,SAR)分析显示存在遗传毒性

(中间体I2a/I4a)或染色体损伤(中间体I2a/I4a,代谢物M2和M3)。然而,无环代谢物与BADGE的代谢物结构相似。BADGE的体内遗传毒性为阴性。在一项大鼠体内的慢性毒性/致癌性研究中,未发现BADGE的致癌性^[28]。因此,可以推断CdB的无环代谢物在体内同样没有遗传毒性和致癌性。在此基础上,利用ToxTree软件将其归类为Cramer III类结构。即,其TTC为每天1.5 μg/kg·BW^[18]。利用VirtualToxLab进行靶蛋白结合预测,表明CdB有潜在内分泌干扰性,与BPA作用相当。

暴露评估结果表明,基于瑞士人群消费量数据,在不考虑CdB的其他食物来源时,CdB对消费人群的健康风险可以接受,只有极少数具有品牌忠实度的罐头高消费人群存在一定健康风险,相关企业需做出一定调整以降低该风险。

2.2.3 CdB评估方法小结

收集毒理学和非毒理学资料,了解CdB的基本信息;收集关于CdB在罐头类食品中的含量数据以及不同罐头涂层中CdB的含量和性质,便于定性和定量分析;在已有信息基础上明确CdB缺少毒理学资料,应用计算机技术进行建模分析,得出相关性信息;采用TTC方法,对CdB进行结构归类,得出安全阈值;结合消费量数据,开展不同情形的暴露评估;在危害评估和暴露评估的基础上,进行风险特征描述。在该化合物评估中,最重要的环节是计算机模拟,由此可知建模对毒性数据不完善的化合物分析十分重要,符合动物实验的3R原则。

2.3 乙烯-乙酸乙烯酯共聚物蜡的风险评估

2.3.1 乙烯-乙酸乙烯酯共聚物蜡基本信息

乙烯-乙酸乙烯酯共聚物蜡是一种聚合物添加剂,属于部分物理、化学信息已知,LMWF的迁移数据和毒理学资料缺乏的寡聚物类型,拟申请用作添加剂,如分散剂、润滑剂、颜料载体和/或加工助剂,最大用量为2%(w/w),用于聚合物如PE、PP或PET制成的塑料制品中,终产品可重复使用并在各种温度时间下接触各种类型的食品。

乙烯和乙酸乙烯酯为欧盟已批准使用的FCMs单体,其中乙酸乙烯酯的特定迁移限量(Specific migration limit,SML)为12 mg/kg食品,乙烯的SML未做规定。乙烯-乙酸乙烯酯共聚物蜡中低于1 000 Da的LMWF估计低于10%(w/w),因此在终产品中低于0.2%(2 000 mg/kg)。

2.3.2 乙烯-乙酸乙烯酯共聚物蜡风险评估步骤及方法

2014年,EFSA对乙烯-乙酸乙烯酯共聚物蜡开展了风险评估^[29]。首先,针对申报物质的理化特性

分析发现,共聚物不溶于水和正辛醇,但申请人未提供辛醇/水分配系数。共聚物在 230 °C 以上的温度下开始分解,这高于 PE 和 PP 的最高工艺温度,但低于 PET 的最高工艺温度。因此,在生产含有该添加剂的 PET 材料和制品的过程中,共聚物可能会发生热分解。鉴于申请人未提及可能的降解物,缺乏可能的热分解产物的信息,应排除在 PET 中使用该物质作为添加剂。

其次,对不同预期用途条件下的迁移量进行分析。共聚物中残留的乙烯和乙酸-乙烯酯单体估计分别不超过 50 和 150 mg/kg,考虑到乙烯的挥发性以及生产过程的处理,乙烯不太可能残留于终产品中。经计算,可能迁移到食品中的乙酸-乙烯酯的量至少比 SML(12 mg/kg)低两个数量级。通过气相色谱(Gas chromatography, GC)和凝胶渗透色谱(Gel permeation chromatography, GPC)对食品模拟物进行分析,并结合迁移预测模型,保守估计 LMWF 从含有最高预期共聚物浓度(即 2%)的最坏情形下的迁移最高约 5.8 mg/kg。分析发现约 90% 的 LMWF 由分子量低于 500 Da 的低聚物组成,剩余的 10% 为 500~1 000 Da。

再次,对提供的毒理学资料进行分析。首先是遗传毒性,乙烯的遗传毒性为阴性,不需要引起健康关注。乙酸乙烯酯被羧酸酯酶快速水解成乙酸和乙烯醇,然后迅速重排成乙醛。在高浓度的乙酸乙烯酯下,乙醛脱氢酶的解毒作用占主导地位,产生细胞内非生理性的高浓度的乙醛。乙醛是一种低背景浓度的代谢中间体,其遗传毒性和致癌作用仅限于非生理性的高浓度。乙酸乙烯酯的遗传毒性数据符合其遗传毒性由乙醛介导的假设。欧盟风险评估报告(European Union risk assessment report, EU-RAR)认为,乙酸乙烯酯的遗传毒性和致癌性是有阈值的,且仅局限于高剂量下。乙烯-乙酸乙烯酯共聚物蜡在预期使用条件下乙酸酯基团可能被酯酶水解,类似于乙酸乙烯酯。申请人提供的氧化聚乙烯蜡的三项体外遗传毒性试验(Ames 试验、体外哺乳动物细胞基因突变试验、体外哺乳动物细胞染色体畸变试验)表明,氧化聚乙烯蜡的遗传毒性为阴性。综上,共聚物本身及其水解产物均不具有遗传毒性警示结构。因此乙烯-乙酸乙烯酯共聚物蜡的遗传毒性不需要引起关注。

1966 年进行的一项为期 120 d 的大鼠经口毒性试验研究,受试物为一种聚合物添加剂,乙酸乙烯酯含量为 12%~13% (w/w), 乙烯含量为 87%~88% (w/w), 与申报物质(乙酸乙烯酯含量为 6%~15%, 乙烯含量为 85%~94%)有关,其未观察到不良

作用水平(No observed adverse effect level, NOAEL)为 8 000 mg/kg·BW(最高剂量组),该聚合物添加剂的 LMWF 含量是未知的。考虑到聚合物类型之间的相似性,预期该研究中 LMWF 的含量与申报物质的 LMWF 的含量相似(即约 10%)。然而,保守地考虑,假设在 120 d 的研究中使用的聚合物添加剂的 LMWF 含量仅为 1%,则申报物质中的 LMWF 的 NOAEL 可估计为 80 mg/kg·BW(假设 LMWF 比重越高,毒性越小)。因此,专家组认为,与暴露于最大迁移水平为 5 mg/kg 食品的乙烯-乙酸乙烯酯共聚物中的 LMWF 相比,LMWF 的 NOAEL 与暴露水平之间的安全系数为 1 000 倍(同时应考虑到交叉参照带来的不确定性)。该结论与提交的氧化聚乙烯蜡的 90 d 喂养试验的支持性数据的结论一致。在支持性数据中,有 5 个不同规格的氧化聚乙烯蜡的 90 d 喂养试验,其中最小的 NOAEL 为 500 mg/kg·BW,氧化聚乙烯蜡的 LMWF 的生殖发育毒性的 NOAEL 为 1 000 mg/kg·BW。

尽管缺乏蓄积毒性数据,但考虑到氧化聚乙烯蜡在水和正辛醇中的溶解度非常低,与乙烯-乙酸乙烯酯共聚物蜡的溶解性类似,可认为氧化聚乙烯蜡在体内无蓄积性。最终结论为,如果乙烯-乙酸乙烯酯共聚物蜡仅在聚烯烃材料和制品中用作添加剂,含量不超过 2% (w/w),并且低于 1 000 Da 的 LMWF 的迁移不超过 5 mg/kg 食品,则该物质不会对消费者产生安全问题。

2.3.3 乙烯-乙酸乙烯酯共聚物蜡寡聚物的风险评估方法小结

通过 GC 和 GPC 对食品模拟物进行分析,并结合迁移预测模型,估计寡聚物的迁移量;依据迁移量,确定需要的毒理学数据。既要考虑组成寡聚物的单体,也要考虑寡聚物本身及其水解产物(若有)的毒性。利用已有的毒理学文献进行评估时,需要考虑受试物与待评估物质的一致性,必要时,需要进行合理的假设。最后结合预期用途,迁移数据和毒理学数据得出评估结论。

3 结果和展望

寡聚物的鉴定分析和风险评估是一项与食品接触材料安全相关且具有挑战性的研究。目前存在的主要技术瓶颈问题是由于寡聚物成分复杂,部分寡聚物化学结构信息、体内代谢和毒理学资料缺乏,无法按照传统的方法开展风险评估。因此,针对寡聚物的风险评估,首先需要做好文献资料收集和毒理学数据收集,明确寡聚物的理化性质、毒性效应和已有法规文件,选择合适的寡聚物分离、定

性和定量分析。对于难以分离和无法开展毒理学试验的寡聚物,可根据寡聚物组成单体的毒理学数据以及 TTC、QSAR 等计算毒理学方法进行危害评估。对于相关毒性资料缺乏的化学物,可通过计算机模拟等计算毒理学手段建模分析得到相关毒理学资料。对于理化资料比较完善的寡聚物可通过特定迁移试验或残留量、总迁移量以及迁移率和迁移建模计算等方法获得寡聚物的迁移水平,结合消费量数据开展暴露评估,基于该寡聚物的毒理学数据进行风险表征,最终得出是否安全的结论。

目前我国已经建立了较为完善的食品安全风险评估体系,建立了我国食品接触材料安全性评估体系^[30],并完成了不锈钢制品中金属元素^[31]、回收 PET 中 NIAS^[32]、婴幼儿配方粉和辅助食品中矿物油的风险评估^[33]等工作,为我国食品安全规范化管理提供了众多科学建议^[34]。但在寡聚物评估、数据库建立、计算机模型建立应用和数据收集工作方面存在些许不足^[35]。未来可通过科研机构、医疗机构和众多高校建立长期合作,做好数据收集、模型建立等基础工作,推动检测技术的发展,提高工作效率,共同做好寡聚物相关的风险评估。进一步根据评估结果为相关法律法规管理条例的完善提供科学基础,推动食品安全体系的科学构建,为相关产品的生产、运输、贮存和销售提供建议,指导大众健康饮食,从而落实“最严谨的标准”要求,保障人民舌尖上的安全。

参考文献

- [1] OECD Environment, Health and Safety Publications. Data analysis of the identification of correlations between polymer characteristics and potential for health or ecotoxicological concern [R/OL]. Organization for Economic Co-operation and Development, 2009. <https://www.oecd.org/env/ehs/risk-assessment/42081261.pdf>.
- [2] HOPPE M, DE VOOGT P, FRANZ R. Identification and quantification of oligomers as potential migrants in plastics food contact materials with a focus in polycondensates - a review[J]. Trends in Food Science & Technology, 2016, 50: 118-130.
- [3] EFSA. Union Guidelines on Regulation (EU) No 10/2011 on plastic materials and articles intended to come into contact with food[J]. EFSA Journal, 2014.
- [4] 周万维. 食品塑料包装材料安全性的探讨[J]. 食品安全导刊, 2020, 277(18): 37.
ZHOU W W. Discussion on the Safety of Food Plastic Packaging Materials[J]. China Food Safety Magazine, 2020, 277(18): 37.
- [5] LAHIMER M C, AYED N, HORRICHE J, et al. Characterization of plastic packaging additives: Food contact, stability and toxicity [J]. Arabian Journal of Chemistry, 2017, 10: S1938-S1954.
- [6] 蔡小芳, 封棣, 袁航, 等. 食品接触材料中非有意添加物及其来源研究进展[J]. 食品工业科技, 2021, 42(8): 376-387.
CAI X F, FENG D, YUAN H, et al. Research progress on non-intentional added substances and their origins in food contact materials[J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(8): 376-387.
- [7] 夏禹, 郭项雨, 孔玉明, 等. 塑料食品接触材料样品前处理与检测技术研究进展[J]. 分析测试学报, 2021, 40(11): 1663-1671.
XIA Y, GUO X Y, KONG Y M, et al. Research advances in sample pretreatment and analytical techniques for plastic food contact materials [J]. Journal of Instrumental Analysis, 2021, 40(11): 1663-1671.
- [8] NERIN C, ALFARO P, AZNAR M, et al. The challenge of identifying non-intentionally added substances from food packaging materials: A review[J]. Analytica Chimica Acta, 2013, 775: 14-24.
- [9] ARRIETA M P, PELTZER M A, LÓPEZ J, et al. PLA-based nanocomposites reinforced with CNC for food packaging applications: From synthesis to biodegradation [J]. Industrial Applications of Renewable Biomass Products. Past, Present and Future, 2017: 265-300.
- [10] CAVAZZA A, BIGNARDI C, GRIMALDI M, et al. Oligomers: Hidden sources of bisphenol A from reusable food contact materials [J]. Food Research International, 2021, 139: 109959.
- [11] ZHAO Y Y, CONNOR A L, SOBIECH T A, et al. Effects of oligomer length, solvents, and temperature on the self-association of aromatic oligoamide foldamers [J]. Organic Letters, 2018, 20(17): 5486-5489.
- [12] KARPAGAM S, GUHANATHAN S. Emitting oligomer containing quinoline group: Synthesis and photophysical properties of conjugated oligomer obtained by Wittig reaction[J]. Journal of Luminescence, 2014, 145: 752-759.
- [13] KUBICOVA M, PUCHTA E, SÄGER S, et al. Styrene-acrylonitrile-copolymer and acrylonitrile-butadiene-styrene-copolymer: A study on extractable and migratable oligomers [J]. Food Additives & Contaminants: Part A, 2022, 39(2): 397-414.
- [14] KUBICOVA M, ECKARDT M, SIMAT T J. Oligomers in polybutylene terephthalate for food contact—Strategies on identification, quantification, and risk assessment [J]. Food Additives & Contaminants: Part A, 2022, 39(12): 2002-2023.
- [15] SILANO V, BOLOGNESI C, CASTLE L, et al. Note for guidance for the preparation of an application for the safety assessment of a substance to be used in plastic food contact materials[J]. EFSA Journal, 2008, 6(7): 21r.
- [16] NELSON C P, PATTON G W, ARVIDSON K, et al. Assessing the toxicity of polymeric food-contact substances [J]. Food and Chemical Toxicology, 2011, 49(9): 1877-1897.
- [17] EFSA Scientific Committee. Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC)[J]. EFSA Journal, 2012, 10(7): 2750.
- [18] German Federal Institute for Risk Assessment (BfR), BENEVENTI E, TIETZ T, et al. Risk assessment of food contact materials[J]. EFSA Journal, 2020, 18: e181109.
- [19] PFAFF K, WÖLFLE D, LUCH A. Kontaminanten aus lebensmittel-

- verpackungen[J]. Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz, 2017, 60(7): 707-714.
- [20] Kato L S, Conte-Junior C A. Safety of plastic food packaging: The challenges about non-intentionally added substances (NIAS) discovery, identification and risk assessment[J]. Polymers, 2021, 13(13): 2077.
- [21] GELBKE H P, BANTON M, BLOCK C, et al. Risk assessment for migration of styrene oligomers into food from polystyrene food containers [J]. Food and Chemical Toxicology, 2019, 124: 151-167.
- [22] 胡雅静. 塑料食品接触材料中难挥发性迁移物的筛查及风险评估[D]. 北京: 北京化工大学, 2020.
- HU Y J. Screening and risk assessment of non-volatile migration in plastic food contact materials[D]. Beijing: Beijing University of Chemical Technology, 2020.
- [23] 杨犇, 张尧, 张杨, 等. 扫描拉曼埃分辨显微术: 一种新的分子化学结构解析方法[J]. 真空科学与技术学报, 2021, 41(9): 835-849.
- YANG B, ZHANG Y, ZHANG Y, et al. Scanning Raman picoscopy: A new methodology for the determination of molecular chemical structures[J]. Chinese Journal of Vacuum Science and Technology, 2021, 41(9): 835-849.
- [24] EFSA Panel on Food Contact Materials E. Scientific Opinion on the safety assessment of the substance 1, 7-octadiene, CAS No 3710-30-3, for use in food contact materials[J]. EFSA Journal, 2015, 13(1): 3979.
- [25] EFSA Panel on Food Contact Materials E. Scientific Opinion on the safety evaluation of the substance, (ethyl acrylate, methyl methacrylate) copolymer, CAS No. 9010-88-2, for use in food contact materials[J]. EFSA Journal, 2011, 9(12): 2464.
- [26] EFSA Panel on Food Contact Materials E, SILANO V, BOLOGNESI C, et al. Safety assessment of the substance 1, 2, 3, 4-tetrahydronaphthalene-2, 6-dicarboxylic acid, dimethyl ester for use in food contact materials[J]. EFSA Journal, 2017, 15(5): e04840.
- [27] BIEDERMANN S, ZURFLUH M, GROB K, et al. Migration of cyclo-diBA from coatings into canned food: Method of analysis, concentration determined in a survey and *in silico* hazard profiling [J]. Food and Chemical Toxicology, 2013, 58: 107-115.
- [28] European Food Safety Authority (EFSA). Opinion of the scientific panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to 2, 2-bis(4-hydroxyphenyl) propane bis(2, 3-epoxypropyl) ether (Bisphenol A diglycidyl ether, BADGE). REF. No₁₃₅₁₀ and 39700 [J]. EFSA Journal, 2004, 2(7): 86.
- [29] EFSA Panel on Food Contact Materials E. Scientific Opinion on the safety assessment of the substance ethylene-vinyl acetate copolymer wax, CAS No 24937-78-8 for use in food contact materials[J]. EFSA Journal, 2014, 12(2): 3555.
- [30] 隋海霞, 刘兆平. 我国食品接触材料安全性评估体系构建[J]. 中国食品卫生杂志, 2018, 30(6): 551-557.
- SUI H X, LIU Z P. Establishment of safety assessment system for food contact materials in China[J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2018, 30(6): 551-557.
- [31] 袁悦, 杨道远, 张泓, 等. 我国食品接触用不锈钢制品中金属元素迁移的理论风险评估 [J/OL]. 中国食品卫生杂志, (2022-09-01) [2023-01-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3156.R.20220901.0836.002.html>.
- YUAN Y, YANG D Y, ZHANG H, et al. Theoretical risk assessment of metal elements from stainless-steel products for food contact in China[J/OL]. Chinese Journal of Food Hygiene, (2022-09-01) [2023-01-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3156.R.20220901.0836.002.html>.
- [32] 马鑫, 隋海霞, 杜振霞. 食品接触用聚对苯二甲酸乙二醇酯材料回收再利用风险评估方法学进展[J]. 中国食品卫生杂志, 2019, 31(6): 592-597.
- MA X, SUI H X, DU Z X. Advances in risk assessment methodology for recycling polyethylene terephthalate materials for food contact[J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2019, 31(6): 592-597.
- [33] 杨道远, 肖潇, 武彦文, 等. 婴幼儿辅助食品中矿物油的污染水平及其健康影响评估[J]. 中国食品卫生杂志, 2022, 34(2): 302-307.
- YANG D Y, XIAO X, WU Y W, et al. Contamination level of mineral oil hydrocarbons in complementary foods and their health impact assessment for infants and young children aged 0-3 years [J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2022, 34(2): 302-307.
- [34] 张立实, 李晓蒙, 吴永宁. 我国食品安全风险评估及相关研究进展[J]. 现代预防医学, 2020, 47(20): 3649-3652.
- ZHANG L S, LI X M, WU Y N. Food safety risk assessment in China and related research progress [J]. Modern Preventive Medicine, 2020, 47(20): 3649-3652.
- [35] 马娇豪, 周志强, 郑其良, 等. 我国食品安全风险评估现状分析[J]. 饮料工业, 2021, 24(3): 71-74.
- MA J H, ZHOU Z Q, ZHENG Q L, et al. Status analysis of food safety risk assessment in China[J]. Beverage Industry, 2021, 24(3): 71-74.