

本报告包含的是国际专家工作组的集体观点，并不代表联合国环境规划署（UNEP）、国际劳工组织（ILO）或世界卫生组织（WHO）的决策或政策。

This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization or the World Health Organization.

环境健康基准 240 Environmental Health Criteria 240

食品中化学物风险评估的原则和方法 PRINCIPLES AND METHODS FOR THE RISK ASSESSMENT OF CHEMICALS IN FOOD

本专著为联合国粮农组织（FAO）和世界卫生组织（WHO）联合出版物，由联合国环境规划署（UNEP）、国际劳工组织（ILO）和世界卫生组织（WHO）支持，符合政府间化学品良好管理规划组织（IOMC）的框架内容。

A joint publication of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the World Health Organization Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organization and the World Health Organization, and produced within the framework of the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals.

© 世界卫生组织（WHO） 2009

世界卫生组织(WHO)已授权中国疾病预防控制中心营养与食品安全所（北京）翻译并出版本专著的中文版。该机构是中文版的唯一授权单位。

© World Health Organization 2009

World Health Organization has granted translation and publication rights for an edition in Chinese to Chinese Center for Disease Control and Prevention, Institute of Nutrition and Food Safety, Beijing, which is solely responsible for the Chinese edition.



Food and Agriculture
Organization of the
United Nations



World Health
Organization

EHC 240 《食品中化学物的风险评估原则和方法》

总结

FAO/WHO 食品添加剂联合专家委员会(JECFA)和 FAO/WHO 农药残留联席会议(JMPR)在开展化学物风险评估时都遵循相同的基本原则和方法，这些原则和方法已经在两个委员会的报告中公布。上一世纪八十年代，JECFA 和 JMPR 曾建议对当时采用的那些评估程序的有效性进行评价，国际化学品安全规划署(IPCS)针对该建议组织编写了环境卫生基准(EHCs)专著—《食品添加剂和污染物的安全性评估原则》(EHC 70)和《食品中农药残留毒理学评估原则》(EHC 104)。这些专著以及随后的评估报告中提出的原则已经成为 JECFA 和 JMPR 开展评估工作的依据。

虽然 EHC 70 和 EHC 104 中所提出的很多指南目前仍然在沿用，但是从编写这两本专著到现在，食品中化学物质的分析手段、毒理学、膳食暴露评估和风险评估方法方面都取得了重大进展。因此，FAO 和 WHO 启动了一个项目，旨在对 JECFA 和 JMPR 开展食品添加剂、食品污染物、天然毒素和农药、兽药残留开展风险评估时所采用的原则和方法进行更新、协调和统一。本专著就是该项目的成果。

本专著的目的是有两个：一是为 JECFA 和 JMPR 开展食品中化学物风

险评估提供指导，以确保两个委员会能够继续对科学数据进行透明和高质量的专家评估；二是为 JECFA 和 JMPR 评估结果的使用者（如风险管理者）以及成员国和当局的其他风险评估机构提供信息。

本专著覆盖了 JECFA 和 JMPR 在食品中化学物风险评估过程中所考虑的一些关键问题，现总结如下。

风险评估及其在风险分析中的作用

风险分析包括风险评估、风险管理和风险交流三部分。其中风险评估是风险分析的核心，为制定风险管理措施提供科学依据，这些措施是用来保护人体健康的。风险评估考虑所有可用的相关科学数据，并在现有知识的基础上发现任何不确定因素。风险评估由危害识别、危害特征描述（包括剂量-反应评估）、暴露评估和风险特征描述四个步骤组成。它是一个概念性框架，针对食品中化学物的安全性，提供一个固定程序的信息审查和评价机制，这些信息与评估食品中化学物暴露对健康的可能影响有关。

对食品中或食品表面存在的化学物开展风险评估是 JECFA 和 JMPR 的中心工作。各国政府和国际食品法典委员会（CAC）在风险管理中均以这两个委员会的建议为基础采取食品安全控制措施。JECFA 和 JMPR 开展评估时以科学的原则为基础，并确保在作出风险评估决定时保持必要的一致性。而作为风险管理者的 CAC 及其下属的涉及食品中各种化学物的

委员会负责在制定食品中农药残留、兽药残留、污染物和添加剂的最大限量以及采取其他相关措施时作出最终决策。

为了保证风险评估在科学上的独立性，理想的做法是将风险评估的职能活动与风险管理活动分开，但公认的做法是风险管理者在确定风险分析的范围过程中，尤其是在问题形成的过程中，应该与风险评估者进行交流和相互配合。因此，风险评估与风险管理的关系是互动的、经常反复的过程。

化学特征、分析方法和质量规格的制定

本部分介绍风险评估所需的化学信息。这些信息也是对食品中化学物进行监测和控制的基础。

JECFA 和 JMPR 对所提出的分析方法的国际适用性进行评议。分析方法对于确定污染物的形态、测定药代动力学、毒代动力学和残留消除试验中的化学品及其代谢物浓度、对食品中污染物和农/兽药残留进行可靠检测都是十分必要的。本专著介绍了适宜分析方法的主要特点以及这类方法的验证标准。

食品添加剂的质量规格

JECFA 在进行食品添加剂的安全性评估时，必须要制定出添加剂在

性质和纯度方面的质量规格。JECFA 对添加剂的评估依赖于对性质、纯度和物理形态都十分明确的化学物或者产品所进行的试验。只有当产品的成分与质量状况与获取评估数据所用物质的成分与质量状况无明显差异时，其安全性评估方可有效。

农药

FAO/WHO 农药质量规格联席会议 (JMPS) 制定农药工业品和制剂的质量规格。JMPS 在风险评估过程中考虑 JMPS 制定的质量规格。JMPS 负责对残留分析方法进行评价，审核该方法是否适用于有关分析物和样品类型。JMPS 还报告一些其他方面的信息，如监督实施最大残留限量的合适方法、一些特定化合物是否可用多残留方法进行分析等。

兽药残留

必须确保对 JECFA 评价的所有兽药的特征进行详尽描述，包括其理化性质、主要杂质成分的种类和含量等详细资料。此外，还应该描述兽药的生产过程，并对终产品的一致性和质量进行阐述。

应该确定由每种被批准使用方式所引起的兽药残留及分布，并对可食组织或动物源性食品中的兽药残留消除进行研究。应该确定一个残留标志物，该标志物通常是持续时间最长且浓度最高的一种药物形式（化合物原型或其代谢物），并明确这种残留标志物与兽药总残留之间的关系。

污染物

描述污染物特征所需的资料应该包括该污染物在食品中的浓度以及由尽可能多国家提供的总膳食数据。数据应以全球环境监测规划/食品部分 (GEMS/Food) 的格式提交，以便于数据的审核和质量控制。提交数据时应同时提交获得这些数据所用的采样计划和分析方法等详细信息。

消费量大的物质

应该对诸如大宗添加剂等高消费物质进行全面的化学分析，以发现其中可能存在的杂质，并提供营养方面的信息，尤其是当这类物质代替传统食品时更应如此。在摄入高消费物质的同时，一些有害杂质（如重金属）的暴露量可能增加，因此应开展专项工作来鉴定和定量分析这些杂质。

危害识别和危害特征描述：毒理学和人体试验

试验方法的选择和范围

毒理学试验大致可分为两类：1) 利用来自实验动物或人体的器官、细胞或组织进行培养的体外试验；和，2) 利用实验动物或人体进行的体内试验。上述试验有许多目的，包括发现潜在的不良作用（危害识别），确定产生不良作用所必须的暴露条件以及评估剂量-反应关系（危害特征描述）。JECFA和JMPR在其风险评估过程中对上述两类试验数据均使

用。

目前普遍认为，对动物试验要尽可能切实可行地采用3R原则（减少、优化和替代），由此导致替代试验的发展以及试验设计的优化。食品化学物安全性试验中使用的手段与科学合理的方法同等重要的。因此，尽管体外试验和芯片技术进展较快，但目前对于大多数关注的终点而言，用这些方法来替代动物试验的时机尚不成熟。尽管没有一种动物种属能够完全代表人类，但有证据表明，只要对动物试验数据的解释合理，动物试验通常是评价食品中化学物质潜在毒性的一种有效手段。

一些国际上公认的组织，例如经济合作与发展组织（OECD），提供了毒理学试验设计和实施的最低标准指导原则。对食品中物质风险评估所涉及的所有试验设计和实施的正确性进行评估，并应按照良好实验室规范（GLP）的准则去做。该专著同时讨论了尚未被OECD认可的试验方案的最新研究进展。

在试验初期进行的物质吸收、分布、代谢和排泄（ADME）研究，对于帮助选择合适的实验动物种属和毒理学试验剂量是很重要的。如果可能，受试动物和人在ADME方面的任何定性或定量差异，将会给风险特征描述提供重要的信息。

所需的毒理学试验项目取决于待评估物质的性质和使用情况。为了获

得对某一特定物质的风险评估结论，并不一定需要进行专著中讨论的所有试验。专著中还讨论了多阶段试验方法，包括开展筛选试验或进行少数标准毒性研究，以满足进行风险评估或必要的深入研究的需求。

为了评价物质的系统毒性，通常进行短期和长期毒性试验，以明确毒性靶器官，同时可能提示是否需要进行其他的或更特异的毒性试验（例如神经毒性或免疫毒性）。要检测受试物对一系列毒性观察终点（包括行为、功能、生物化学和病理学）的效应。通常情况下，试验使用两个种属、两个性别的动物，啮齿类和非啮齿类动物各一种或两种啮齿类动物，以最大限度地发现可能的影响（危害识别）。长期试验通常包括两种啮齿类动物的致癌试验。在个案分析的基础上可以用替代试验来替代一种啮齿类动物的试验；致癌试验的替代方法有多种，包括肿瘤的启动/促进模型、新生小鼠模型和转基因小鼠模型等。这些替代试验的肿瘤生成反应得到增强，因此可以缩短试验周期。

试验应该以最能反映人类暴露模式的方法进行。剂量选择应该考虑预期的人类暴露情况、暴露频率以及持续时间。对食品中存在的物质，动物试验中的给药方式通常是掺入饲料中、灌胃或饮水。理想情况下，设计的剂量水平应该是最高剂量组出现毒性效应而无死亡或严重损伤，而最低剂量组则无不良反应，并呈现出随着剂量的增加而毒性效应加强的趋势。试

验设计应足以确定危害特征描述的参考点或分离点 (point of departure , POD) , 例如未观察到不良作用水平(NOAEI)或基准剂量 (BMD) , 后者是出现较轻的但可测量的不良反应的剂量。

对所有试验设计中均应仔细考虑剂量组间隔、试验分组、受试物最大剂量、各试验组包含的雌雄动物数、对照组的选择、受试物给予方案、确认给予剂量与设定剂量的一致性和受试物的真实摄入量 (例如 , 饲料的适口性、饲料的损耗) 。

除了系统毒性试验 , 应该利用一系列适当的体外试验来评价受试物的潜在遗传毒性。如果必要 , 也可以进行体内试验。为了综合评价受试物的潜在遗传毒性 , 需要获得诱导基因突变能力、染色体结构畸变以及非整倍体突变等信息。通常选择经过验证的少数体外试验来检验不同的遗传终点 , 经常使用的成组遗传毒性试验包括细菌的基因突变试验 (例如 , 沙门氏菌/微粒体实验) 、 一个或两个哺乳动物细胞试验来检测点突变或染色体损伤 (染色体断裂/染色体分离异常) 。

通常还需要确定受试物对两种性别的生殖毒性 , 以及对出生前和出生后子代的发育毒性。生殖毒性和发育毒性试验的目的是评估 : 1) 由于形态学、生物化学、遗传或生理学受到干扰而出现的可能影响 , 表现为亲代或子代的生育率或繁殖力降低 ; 2) 子代的生长发育是否正常。然而 , 生

殖和发育毒性试验不一定能发现化学物干扰内分泌系统而引起的所有效应。在此专著发表之际，一套评价化学物干扰雄激素、雌激素和甲状腺信号系统的筛选试验仍在建立之中。

同样要考虑急性毒性试验的必要性。某些物质（例如某些金属、真菌毒素、兽药残留、农药残留）短期内摄入后能引起急性毒性。JECFA在其评估中引入了急性毒性评估，必要时，应评估敏感个体产生急性效应的可能性。同样，JMPR认为有必要对其评估的所有农药设定急性参考剂量（ARfD）。为了更准确的获取ARfD，JMPR对单次给药动物试验制定了指导原则，这个导则是OECD正在制定的试验指南的基础。

受试物对营养状况、神经毒性（包括成人和发育期儿童的神经行为效应）以及免疫毒性的影响评价还需要其他试验数据。从上面所述标准试验结果可见，有必要进行其他试验。对毒性机制或作用模式的个别研究可为评估提供更多的有效数据。

试验结果的解释

对试验设计和结果的严格评价、试验结果的解释等是风险评估中最重要步骤。试验组的实验结果通常要与同时进行的对照组结果进行比较。试验数据应与历史对照数据比较，尤其对于致癌试验和发育毒性试验的结果，这对理解某一特定试验结果的意义也是十分必要的。

对许多毒理学试验终点评估，有必要采用证据权重方法，对所有可利用的研究数据中相同或功能相关的体液、细胞、组织或器官获得的试验数据进行研究。不同研究中的相似结果以及剂量-反应关系证据增加了危害特征描述的权重。

判定一种化合物是否具有遗传毒性应该基于对现有数据的综合评估结果。除非有特别关注的原因（例如高水平的或持续的人群暴露，结构因素等），否则若体外成套遗传毒性试验的结果均为阴性，通常判定受试物无遗传毒性。相反，若一个或多个体外遗传毒性试验结果为阳性，则通常需进行后续的体内遗传毒性试验。可以将遗传毒性试验结果与啮齿类动物的致癌试验结果一起考虑，因为单独的短期遗传毒性试验结果并不能可靠地预测受试物是否对啮齿类动物具有致癌性。阳性的遗传毒性试验结果确实能够提供致癌物作用模式的信息，并影响后续风险特征描述所采用方法的选择。对啮齿类动物致癌试验阳性结果的解释需要慎重，要考虑作用模式、不同种属动物间肿瘤的本底发生率、对照组与受试物组肿瘤发生率的差异以及从高剂量到低剂量的外推等。IPCS建立了一套用动物实验评估化学物致癌作用模式的概念框架，随后将要扩展到解决动物试验数据与人类相关性的问题上。与人类相关的致癌机制包括脱氧核糖核酸反应性或遗传毒性。某些机制如 α 2u微球蛋白诱导的大鼠肾病和过氧化物酶体增殖等被认为与人类致癌性无关。

在解释生殖毒性和发育毒性结果时，寻找反应模式的生物学相关性、不同反应终点之间的关系、毒理学结果与其它研究结果之间的相关性是非常重要的。由于标准的实验设计要求最高剂量组出现轻微的母体毒性，这样就很难评估发育毒性是受试物对胚胎或胎儿的直接作用，还是受试物改变了母体内环境间接所致。尽管后一种现象有许多案例，但如果没有其它试验结果和评价的支持，不要根据发育毒性与母体毒性之间的关联推断出两者的因果关系，这一点十分重要。

食物过敏和其他的食物超敏反应

食物过敏是敏感个体接触一种食物致敏原后出现的非期望或无法控制的免疫反应。这是由于敏感个体将某些膳食蛋白误认为是“异物”，从而导致机体的免疫反应增强所致。过敏通过致敏过程而呈现。在致敏阶段，暴露于食物致敏原可刺激针对特异性抗原的免疫球蛋白E的产生。

食物过敏性风险评估是一个相对较新的学科，尽管有多种评估方法，但目前就如何进行风险评估仍没有达成共识。例如，目前就引起致敏过程的阈剂量尚未达成共识。阈剂量是指引起致敏反应的抗原剂量，低于此剂量不会引起致敏反应。本专著介绍了使用判断树方法来预测新型食品蛋白质（如转基因食品中的蛋白质）的潜在致敏性。

人体试验的一般原则

来自人体试验的数据对于食品添加剂、污染物、农药残留和兽药残留的危害识别、危害特征描述以及风险评估十分重要。数据可能来自人类志愿者受控试验、监测研究、不同暴露水平的人群流行病学研究（例如生态学研究、病例-对照研究、队列研究、分析或干预研究），以及在特定人群进行的试验或流行病学研究、临床报告（例如中毒）、个案调查等。终点包括安全或耐受检测、食物/食物成分的营养或功效、受试物的代谢或毒代动力学、作用模式、动物试验中确认的潜在效应标志物、意外暴露污染物引起的不良健康效应等。

符合伦理、专业以及合法是任何人体试验都应考虑的关键问题，这能够决定人体试验是否必需、试验程序能否准确执行。受试对象的数量必须满足试验目的，需要考虑何时使用人体组织进行体内或体外试验。利用人体细胞、组织或含有或表达人体酶、受体和其他亚细胞因子的其他制品所进行的体外试验与人体试验有根本的区别，因为前者没有考虑到吸收、分布、整体代谢和排泄。然而，体外试验的一个优势就是允许在受控的条件下进行代谢研究，而这在临床上是不可行的。这些技术对探讨化学物在机体内的代谢途径以及反应机制有重要价值，值得作为暴露或效应标志物进行探讨。

胃肠道因素，包括对肠道菌群的影响

在肠道菌群对食物中化学物的作用以及化学物对肠道菌群的影响方面，应考虑食物中的化学物可能会和胃肠道内的微生物菌群发生相互作用。

研究肠道菌群对物质代谢影响的体内试验方法有：1) 化学物胃肠外给药，与经口给药相比，会导致微生物对吸收较差极性化合物的代谢下降；2) 通过使用抗生素减少肠道细菌的动物试验；3) 无菌动物实验和悉生(gnotobiotic)动物试验(给无菌动物接种已知的细菌菌种)。包括宿主种属、饮食、给药方法和代谢的适应性等许多因素可以通过宿主微生物菌丛而影响外源性化学物的代谢活性。此外，已有各种体外和体内试验方法用于检测化学物诱导肠道菌群产生耐药性的潜力，耐药性的发生是因摄入化学物或具有抗菌作用的残留物所致。

剂量-反应评估

剂量-反应评估是风险评估中危害特征描述的一个重要组成部分。剂量-反应评估用于形成风险评估意见，推导健康指导值。

剂量-反应评估的方法一般采取以下两种形式之一：1) 提供定量或定性风险估计的分析；2) 建立健康指导值的分析，例如每日允许摄入量(ADI)或每日可耐受摄入量(TDI)，即“没有明显健康风险”的人体暴露水平。前一种方法通常用于污染物的评估。后一种方法更常适用于诸

如食品添加剂和食品中农药残留和兽药残留等暴露可控情况下的风险评估。EHC 239“化学物风险评估剂量-反应模型的建立原则”一文中讨论了应用动物实验数据进行剂量-反应评估的方法。

风险评估的首要内容之一是确定是否存在因果关系。如果这种因果关系的存在有足够的可信度，那么剂量-反应数据是必要的。剂量-反应数据可能来自于实验动物或人体实验，这通常为危害特征描述提供了基础。在每种情况下，对产生效应的数据的解释通常需要明确不产生任何效应的暴露水平，以及效应发生率、效应属性或严重程度的增加与暴露剂量增加之间的关系。

建立剂量-反应模型分六个基本步骤。前四个步骤（数据选择、模型选择、统计关联和参数估计）涉及到剂量-反应中数据的分析。在分析中，以一定方式对观察到的剂量-反应数据建模，该方式可以预测某一特定剂量可能引起的反应幅度，这种反应幅度在观察到的剂量-反应范围之内或之外，或者可以预测引起一定反应幅度所需的物质剂量。最后两个步骤涉及到分析结果的实施与评价。

外推法是所有风险评估的必要组成部分。在JECFA和JMPR所评估的大多数案例中，剂量-反应评估所使用的数据来自动物试验，而这些试验使用的剂量大大超过了人类可能的暴露量。此类剂量-反应分析涉及到两

个外推问题：1) 从实验动物外推到人类；和，2) 允许机体反应存在个体差异。本专著中所讨论的外推时所采用方法各不相同，从使用不确定系数到更加复杂的模型方案，但都建立在人类与实验动物的毒代动力学和毒效动力学的差异以及人群个体差异的基础上。

推导健康指导值

建立健康指导值可提供风险评估产生的定量信息，从而使风险管理者能作出有关人群健康保护的决策。健康指导值来自于在最相关物种中进行的最相关终点的剂量反应评估。第一种方法是确定NOAEL或有时是观察到不良作用的最低水平 (LOAEL) 作为POD，这种方法仍然是JECFA和JMPR获得健康指导值以保护有阈值的效应的最常用方法。JECFA和JMPR使用的其它方法有：用基准剂量单侧可信限的下限 (BMDL) 作为POD或计算暴露限值 (MOE) 来获得健康指导值。剂量-反应评估偶尔被用来确定导致反应轻微增加 (如，发病例数在本底基础上增加百万分之一) 的剂量。

食品添加剂及食品中的农药残留和兽药残留的健康指导值被称为ADI (可接受的每日摄入量)。在评估的时候，JECFA和JMPR依据评估时所有可利用的资料来制定ADIs。JECFA通常以最敏感物种的最低相关NOAEL为基础来建立ADIs。ADI以每公斤体重摄入的量 (如，毫克) 来表

示，其范围从0到一个上限。ADIs通常以含1位有效数字的数值表示。根据需要，JECFA和JMPR会基于评估时所获得的所有数据制定ARfD。

ARfD 通常以体重表示，意指在24小时或更短时间内从食品和/或饮用水中摄入某种物质的量，此量不会对人体产生明显的健康风险。

对于食品中通常不可避免的污染物，JECFA使用术语“可耐受的”来描述健康指导值，意味着允许污染物与卫生、有营养的食物一起被摄入。制定可耐受的摄入量的原则和ADIs相同：无论是NOAEL或BMD方法都可以作为POD来建立污染物健康指导值。食品污染物包括重金属、环境污染物如二噁英和真菌毒素、食品添加剂中的杂质、食品加工过程中使用的溶剂、食品加工过程（如加热）中产生的其它物质、食品接触材料中物质的迁移、因使用动物饲料添加剂产生的残留或兽药制剂的非活性成分等。指导值可以表示为TDI（可耐受的每天摄入量）、暂定每日最大可耐受的摄入量（PMTDI）、暂定每周可耐受的摄入量（PTWI）或暂定每月可耐受的摄入量（PTMI）。当人群暴露量接近JECFA关注的水平、而又缺乏可靠的数据支持时，就使用“暂定”一词，这体现了评估的暂时性。已知在体内不会蓄积的食品污染物可建立PMTDIs，可能会在体内蓄积一段时间的污染物，JECFA则使用PTWI和PTMI。

通过NOAEL方法获得健康指导值的关键步骤是选择适当的数据和确

定NOAEL。在计算健康指导值时为了提供一个保守的安全边界，设定NOAEL是采用了安全系数或不确定系数，这是因为毒性资料从实验动物外推到人类以及人类个体之间的差异均存在固有的不确定性。术语“安全系数”和“不确定系数”往往交替使用，过去经常使用“安全系数”，但现在倾向于使用“不确定系数”。在可能的情况下，可以引入化学特异性调节因子的概念，利用种属或人群在毒代动力学或毒效动力学方面的差异或变异的特定数据，推导出来源于数据的不确定系数，而不是使用默认系数。

BMD方法可作为NOAEL方法的替代。该方法确定了风险评估中一个产生可以测量的低效应的暴露水平，或确定作为风险评估POD的反应水平。BMD方法有许多优点，包括统计分析中使用所有的剂量 - 反应数据，这使信息的不确定性得到了量化。诸如样本量较小或组内个体变异大等数据的高度不确定性，可通过较低的健康指导值而反映出来。

在某些情况下，JECFA和JMPR认为赋予ADI一定的数值是不恰当的，如添加剂的估计摄入量远远低于任何以常规方法确定的数值。在这种情况下，就会使用术语“未规定”ADI (ADI “not specified”)。

也可能存在下述情形：由于某种物质在某一方面获得的数据有限，或JECFA、JMPR以前已经确定了该化学物的ADI，而新的数据对其安全

性产生了质疑。当委员会确信该物质在相对较短时间内使用是安全的，需要获得更多的安全性资料进行评价，但不能确定终生使用该物质是否安全时，在规定的时间内尚未提交适当的数据来证明其安全性之前，往往先建立一个“暂时的” ADI。

当遵循良好农业生产规范来使用兽药和农药时，ADI可用来确认建议的MRLs的安全性。建立兽药或农药残留的ADI需要考虑原型药和其代谢产物的毒性，其ADI是建立在最受关注化合物的毒理学终点基础上的。

如果某兽药在低于产生毒理学效应暴露量的水平影响人体的肠道菌群，则应该基于这个终点建立ADI。国际兽药产品注册技术要求协调合作会（VICH）制定了一个国际协调统一的判断树方法指南，该判断树方法用于确定是否需要建立微生物性的ADI。前三个步骤要考虑：1）药物残留和/或其代谢产物对人体肠道菌群的代表性菌株是否具有抗菌活性；2）残留物是否可以进入结肠；3）进入结肠的残留物是否仍具有抗菌活性。如果前三个步骤的答案均为“否”，那么没有必要建立微生物性的ADI。然而，如果存在这样的残留物，那么需要考虑两个公共卫生关注的终点：1）定植屏障的破坏；2）耐药性细菌菌群的增加。

如果几种拟用作食品添加剂、农药/兽药的物质或者污染物具有相似

的毒性效应或共同的毒性代谢产物，那么将这几种物质作为一组物质建立一个健康指导值可能是比较适当的，这有利于限制这些物质的总摄入量。要确保上述方法可行，这些物质必须有相似的作用模式和相似的毒性作用。

最好是建立覆盖整个人群的健康指导值。这些指导值通常是建立在最敏感的关键健康指标的基础上，可以保护最敏感的亚人群。然而，目前已经认识到，最敏感的关键健康指标可能并不总是和一些亚人群相关。举例来说，确保任何健康指导值要足以保护子宫内受各种潜在影响的胚胎或胎儿，这一点是非常重要的。因此，在某些情况下，发育毒性或针对亚人群的观察终点可以确定一个物质的健康指导值，使其不表现出其它毒性，这时，就应提出建议，建立针对其它人群的第二个（或较高的）健康指导值。

食品中化学物的膳食暴露评估

在进行化学物的膳食暴露评估时，利用食物消费数据与食物中化学物含量数据，可得到膳食暴露量的估计值。再将该估计值与相关的健康指导值或毒理学上的POD（NOAEL；BMDL）比较来进行风险特征描述。评估可分为急性暴露评估或慢性暴露评估。膳食暴露评估应当覆盖一般人群和重点人群。重点人群是指那些对化学物造成的危害更敏感的人群或与一

般人群的暴露水平有显著差别的人群，如婴儿、儿童、孕妇、老年人和素食者。

原则上，膳食中所有被确定要进行风险评估的化学物都需要进行膳食暴露评估。污染物、农药和兽药残留、食品添加剂（包括香料）、加工助剂及食品中的其它化学物均可采用类似的方法进行评估。推荐采用分级评估的方法。首先采用资源需求最少的筛选方法，可在短时间内将食品中那些没有安全问题的化学物从众多的化学物中筛选出来。筛选出的化学物不需要再进行精确的评估。在接下来进行的精确膳食暴露评估方案设计时，应当保证潜在的高暴露情况不会被低估。

食品中化学物的含量数据来源包括：建议的最大水平（ML）或最大残留限量（MRL）、建议的最大使用限量、监测数据、总膳食研究（TDS）、GEMS/Food数据库、兽药残留消除试验、农药监管试验中的最高和平均残留水平以及科学文献。最精确的数据是测量即食状态食物得到的数据。获取食物中的化学物含量需要有效的采样计划和分析方法。通过调查获取数据时有两类主要的食物分析方法：1）对混合食物样品进行分析；2）对单一食物样品进行分析。

食物消费资料可以从食物平衡表中得到。食物平衡表包含有大多数国家的用于人类消费的食物数量，这一数据是从各国食物生产、损失或使用

情况的国家统计资料中导出。GEMS/Food的膳食分类是WHO基于FAO的食物平衡表建立的，并以人均食物消费量来表示。这一膳食分类替代了WHO之前使用的5个区域膳食模式。

食物消费数据的格式应与膳食暴露评估中使用的含量数据相匹配。基于人群的方法收集到的数据通常以生的或半加工的农产品形式进行编排和报告，并且代表了国内每年商品的消费总量。来自个体食物消费量调查的数据通常不会以原始数据（即个体水平数据）的方式公开，风险评估者只能依赖于发表的汇总统计数据。加工食品的消费数据或精加工作物的比例可应用市场份额校正，该方法主要用于被评估的物质系故意添加入食品的情况。

膳食暴露评估方法有两种，一种是单一点估计，另一种对消费者暴露的全分布进行描述。点估计包括的方法有：1) 筛选法；2) 依靠对消费量粗略估计的暴露评估方法，如理论最大添加每日摄入量（TAMDI）及其它模型膳食；3) 以实际食物消费数据和食品中化学物含量数据为基础更为精确的暴露评估方法，如总膳食研究、个体食物选择性研究和双份饭研究。膳食暴露的确定性评估或点评估只是一个单一数值，它可对一些消费者暴露参数进行描述（如人群的平均暴露）。对消费者暴露的全分布进行描述则是数据需要量最大的一种评估方法，它要求数据能反映出食物的实

际消费量范围和食物中化学物的浓度范围的特征。膳食暴露估计所要求达到的精确程度部分地依赖于物质的性质和毒性特征。

筛选法通过对食物消费量和化学物含量的保守性推测来对高消费人群的膳食暴露量进行高估，因为这些方法的目标不是评估真实的膳食暴露水平，而是筛选需要进行更全面评估的化学物。筛选方法包括消费量（poundage data）法（用于食品添加剂，包括香料）、预算法（budget method）（已被用于某些食品添加剂的每日最大膳食理论暴露量的评估）和模型膳食法（根据已有的食物消费量数据构建的代表目标人群的典型膳食模式）。

点评估模型也适用于分级评估方法的第二步。所选择模型的保守程度可大、可小，这要视使用目的和可用信息的情况而定。可根据公开的食物消费量调查数据建立高消费人群的模式膳食，因此可作为预算方法的替代或作为筛选过程的附加步骤。高消费人群的食物消费量和膳食暴露水平也可由分布数据得出。在进行膳食暴露评估时要考虑消费者重复购买或消费同一种食品的倾向（即消费忠实性）、化学物在食品中的含量范围，以便在暴露评估时可覆盖消费者的各种消费行为情形。

对于那些需要采用比筛选法和点估计法更为精确的评估方法的物质，可以对暴露变异性进行概率分析。建立膳食暴露评估概率模型的方法包括

简单的经验分布估计、由数据集(data set)建立概率模型、分层采样、随机采样 (蒙特卡洛模拟法) 和拉丁超正方体模型。

对于一项概率暴露评估，当前可用的食物消费量分布数据都来自于短期调查，并不能真正代表长期的消费量。目前用于估计长期消费量的方法包括：将食物频率数据与消费量信息结合的方法、使用消费天数间的相互关系来估计目标物质“平时”摄入量的统计模型。

除食品外，人体也可能会通过食物外的其它途径接触同种化学物，也可能会同时暴露于具有相同作用（毒性）机理的不同化学物或药物。单一化合物通过多种途径（经口、皮肤、呼吸道）和多种媒介（食品、饮水、居住环境）产生的联合暴露称作集合暴露（aggregate exposure）。具有相同毒性机制的多农药残留造成的共同暴露风险也应考虑，这种情形的暴露称为累积暴露（cumulative exposure）。集合暴露估计的指导手册已经出版。

风险特征描述

风险特征描述是风险评估过程的第四步，是将危害特征描述和暴露评估的信息进行整合后，向风险管理者提供科学建议。过去，曾使用许多不同方法进行毒性效应的风险特征描述，这些毒性效应有些被认为有观察到的副作用阈值，有些则没有阈值。JECFA和JMPR对有阈值效应的物质设

定健康指导值。这类物质的风险特征描述是将估计的或计算出的人体暴露值与健康指导值进行比较。

当暴露值超过健康指导值时，这些数值本身不会给风险管理者提供高暴露可能导致的风险严重程度的信息。首先应该认识到的是，健康指导值本身已经考虑了安全系数或不确定系数，因此少量或偶尔的膳食暴露超过根据亚慢性或慢性研究得到的健康指导值，并不意味着一定会对人体健康产生副作用。

对于数据不足以建立一种物质的健康指导值或作用方式不存在阈值的情况，JECFA和JMPR会对在动物身上产生毒性效应的剂量与估计人类膳食暴露剂量之间的MOE进行评价。

风险特征描述应考虑到不确定性和变异性，并对之进行描述。不确定性是指风险评估者对于所使用数据和模型了解的局限性。变异性反映了暴露或反应固有的生物异质性。因此，尽管不确定性和变异性都可以用概率分布进行特征描述，但它们的概念不同。不确定性可以随着已有信息质量和数量的提升而降低。变异性的模型化使用的是描述性统计分析，得到的是一个针对人群而不是个体的模型。例如，对于人群膳食暴露变异性的特征描述，可通过获得更多的信息来改善，但是无法消除。风险特征描述应包括对于暴露和健康效应不确定性的描述性评价。可采用敏感性分析这一

定量技术来发现那些对不确定性影响程度最大的输入性因素（如浓度或食物消费数据）。

目前，需要进行风险评估的混合物所引起的联合暴露风险越来越引起关注。有四种类型的联合效应或相互作用：剂量相加作用、反应相加作用、协同作用和拮抗作用。JECFA和JMPR已经对某些以混合物形式生产和测试的食品添加剂、农药和兽药以及某些共存的污染物混合物进行了评价。对于以混合物形式存在的农药和兽药，JMPR和JECFA分别根据受试混合物的资料建立农药残留和兽药残留的ADI值。在某些情况下，会使用一个类别ADI值。对于某些可在体内代谢为具有相同毒性代谢产物的食品添加剂以及具有密切关系的污染物混合物，JECFA也使用类别ADI值。毒性当量因子法（TEF）是考虑到剂量相加作用的一种方法，它将混合物中每种成分与指示化合物的毒性相比，来计算其暴露量（如，二噁英及二噁英类化合物）。

对于有遗传毒性和致癌性的物质，传统观点认为没有阈值剂量并且在任何暴露水平都有不同程度的风险。因此，对于这类物质，JECFA并未设定其健康指导值。但是对于那些可通过有阈值的非遗传毒性机制诱导实验动物发生癌症的化学物，可为其设定健康指导值。

对于既有遗传毒性又有致癌性的物质，通常认为不合作为食品添加

剂、农药或兽药。JECFA仔细研究了一些既有遗传毒性又有致癌性的污染物，同时也讨论了一些制定向风险管理者提出建议的可能手段，以更好地提供这些物质在人体不同摄入水平下可能需要给予的健康关注度信息。对一种既有遗传毒性又有致癌性的化合物的暴露（摄入）评估与其它类型的污染物并无不同。风险特征描述可采取不同的形式：1）计算在引起较低但确定的肿瘤发生率（通常来自动物实验）的剂量与人体估计暴露量之间的MOE；2）用超出动物实验观测剂量范围的剂量-反应分析来计算理论上与人体估计暴露值相关的肿瘤发生率或与预定的肿瘤发生率（如一生中癌症风险增加百万分之一）有关的暴露量；3）由POD（如BMDL）进行的线性低剂量外推。目前MOE和由POD进行的线性低剂量外推是最实用和有效的。JECFA已经决定，对于既有遗传毒性又有致癌性化合物的相关建议应以估计的MOE为基础提出。本专著强调，在给风险管理者提供建议时，应同时指出用于计算MOE数据所固有的优缺点，并附有针对MOE解释的建议。

农药和兽药的最大残留限量

农药残留和兽药残留的最大限量（MRL）是允许存在于食物中的最大残留含量。MRL的国际标准分别由国际食品法典农药残留委员会（CCPR）和国际食品法典兽药残留委员会（CCRVDF）推荐，并被国际

法典委员会 (CAC) 采纳。这些推荐值源自JMPR和JECFA所提供的建议。对于ADI、ARfD和MRL正在评议中的物质，JECFA和JMPR对它们的识别和特征描述有相似的要求。

JMPR通过评价在良好农业操作规范 (GAP) 条件下使用的农药残留数据来估计该农药在食品和饲料中的最大残留水平。JMPR将动物 (家畜) 和农作物代谢试验作为确定食品和饲料中残留的主要依据。不同农作物的建议最大残留水平主要是根据在GAP条件下使用最大注册剂量的农药进行监管残留试验数据确定的。试验应考虑到实际使用中所涉及的各种情况，包括使用方法、季节、栽培技术以及作物差异。如果加工产品的残留水平超过农产品原料的残留水平，并且这种差异大到足以需要一个比农产品原料更高的MRL，则需要JMPR为加工产品估计一个MRL值。家畜的农残膳食负担是由饲料的监管残留试验数据乘以基于OECD家畜饲喂表的标准动物饲喂量而得出的。从监管试验中获得的估计最大残留水平和最大残留值 (HRs) 以及从外源性动物实验推导出的监管试验残留中值 (STMRs) 与那些由饲料暴露获得的值进行比较。选择经比较后的较高值作为建议的最大残留水平、HRs和STMRs。慢性暴露的估计是以监管试验的STMRs和食品加工试验以及长期食物消费量为基础进行的。急性暴露评估是以监管试验中的HRs为基础进行农残的单日高摄入量估计。

对于兽药，JECFA通过评价一些针对目标动物的试验来推荐动物源性原料产品的MRL，这些试验包括采用放射标记的原型药进行残留消除试验以及采用未标记原型药进行的其他试验。从放射标记物质试验得到的数据被用于估计总残留浓度的时间变化，并且确定残留标志物。MRL是根据残留标志物推导出的。残留标志物可以是原型药、主要代谢产物、原型药和代谢物的混合或者是在分析过程中由药物残留形成的反应产物。残留标志物不一定是一种从毒理学或微生物学角度需要关注的残留物，但是对于监测目的是非常有用的。使用未标记物质的试验所得数据用于估计兽药在批准的操作条件下（即兽药良好使用规范，GPVD）使用时，动物源性原料产品中的残留标志物含量的时间变化。为了估计膳食暴露量，可以利用残留标志物和总残留物间的关系，将残留标志物的含量转换为总残留物含量。

通常情况下，根据可食组织和产品的不同用途，分别提出各自合适的MRL，例如，屠宰动物的肌肉、肝脏、肾脏及脂肪，自然比例的禽类（适当时也可用于猪）脂肪和皮肤，自然比例的鱼肉和鱼皮，以及奶、蛋、蜂蜜。

为了保守地估计兽药残留每日摄入量，即EDI，目前JECFA根据慢性摄入量的估计值提出MRL建议，该估计值是根据残留水平中位数和理论食

物摄入量（包括300g肌肉，100g肝脏，50g肾脏，50g脂肪，150g牛奶，100g鸡蛋以及20g蜂蜜）计算的。之前使用的理论最大每日摄入量（TMDI）本质上是一种点估计，因为它所利用的MRL是代表残留分布高百分位数上限的一个单一值。JECFA认为，该方法不符合实际，在进行慢性摄入量估计时应将残留分布中的所有浓度都考虑在内。在数据质量不足以进行残留水平中值或摄入量的估计时，可使用TMDI作为保守的摄入量估计。

根据ADI和充分的残留数据，JECFA对某些食源性动物及组织中的兽药提出充分的MRL推荐值。当有ADI值但残留数据不充分或缺乏分析方法操作资料，或者ADI值是临时值时，JECFA会建议使用临时MRL。当估计的残留摄入量和ADI之间的安全限值很大时，委员会可能会建议使用“未规定”或“不必要”的MRL。

特殊物质的评估原则

许多已经被JECFA评估的物质，如食品生产用香料、加工助剂、萃取溶剂和酶等在食物中的含量较低，采用本章节所述方法对这些物质进行评估可能更为合适。

其中一个方法就是毒理学关注阈值(TTC)。TTC概念的理论基础是我们对毒性的认识，即毒性与化学结构和暴露程度密切相关。因此，当仅凭

很低的膳食暴露水平和化学结构二者中的任何一项即可判断某种化学物造成健康危害的可能性不大时，TTC方法可以使风险评估者做出科学建议。所以，TTC方法并不是有意取代JECFA和JMPR已创建的针对有丰富可用毒理学数据的物质的风险评估程序。

JECFA所采用的TTC方法利用了人类对三种结构类型化合物的暴露阈值(TTC 值)，而在此暴露阈值以下，该类化合物对人类健康产生明显风险的可能性极低。这些TTC值是根据化合物现有的毒理学数据推算出来。依结构不同将其分为I、II和III三类，相对应的TTC值分别为1800，540和90 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{天}$ 。由于需要将人类的暴露阈值与已知或预期暴露量进行比较，TTC方法要求对人类暴露水平进行正确估计。

JECFA在采用TTC方法对香料进行风险评估时，创建了判断树方法（香料安全性评价程序）。在此程序被采纳之初，JECFA认为，要得到消费者的香料膳食暴露估计值，利用不同地区的年度生产量数据是切实可行的方法。该估计值又称为源自调查的最大摄入量（MSDI），由香料的年生产总量数据推算而来，并且根据并非所有生产的化合物都会上报的事实，对估计值进行了调整，此外还假定目标人群中只有10%摄入此香料。

JECFA指出，由于采用MSDI指标可能会低估那些经常食用某种食品的人群对这种食物中所含香料的膳食暴露水平，因此又制定了另外一种评

估香料膳食暴露水平的新方法，即单份暴露技术 (SPET)。SPET是根据业界提供的添加水平，来假设单份含有香料食品的日消费量。SPET首先确定所有可能含有该香料的食品类别，并为每类食品分配一个“标准”份额添加水平，然后确定膳食暴露贡献可能最高的食物类别。标准份额代表消费者对该类食品的平均消费量，且假设是每天、长期摄入。标准份额并非反映国家膳食调查报告中这类食物的高消费量，因此，是一种对长期消费模式更切实可行的预测方法。JECFA认为，MSDI和SPET的膳食暴露估计提供了两种不同但互补的信息。本程序将使用两种膳食暴露估计 (MSDI 或 SPET) 中得出的最高值。

JECFA已考虑将TTC方法用于香料和膳食中其他低含量成分的风险特征描述。关于TTC方法的进一步推广，委员会指出，应该将TTC方法与膳食暴露的保守估计结合，可能需要补充结构相关物质的毒理学数据。委员会进一步建议，应当制定出将TTC方法用于评估膳食中低含量物质 (如某些加工助剂残留、包装材料和污染物) 的指导性文件，以为那些无法获得或不需要完整毒理学数据物质的风险评估提供建议。

食品包装材料的安全性评估问题比较特殊。由于食品包装材料的使用量非常大、物质从接触材料迁移到食品中的预期量较低，因此这些物质的膳食暴露水平也比较低。原则上，对食品接触材料进行安全性评估时，存

在两种备选方案。一是不考虑潜在的膳食暴露，只是根据毒理学数据进行安全性评估；二是采用分阶段方法，所需的毒理学资料数量与迁移实验估计的预期的暴露程度有关。

加工助剂可能由多种物质组成，包括但不限于食品加工过程中使用的载体或萃取溶剂和酶类。JECFA已详细制定了酶制剂的安全性评估原则和程序，并定期对其进行更新。

对于消费量很大物质（如大宗甜味剂、改性淀粉、营养素和相关物质、以及非传统的全营养食品）的安全性评估存在许多特殊问题。因为这类物质膳食暴露量高，其中的少量成分和加工杂质可能带来更为严重的后果，因此对这类物质的安全性评估与其他食品添加剂不同。

强化食品、膳食或食物补充剂、特别是配方食品和所谓的“功能性食品”的应用日益广泛，已引起世界范围内营养素类物质的摄入量增加。JECFA仅根据本章节所介绍的原则和方法对这些成分进行安全性评估，并声明这些评估不应被解释为对其营养或健康声称的认可。

营养素类物质是机体所必需的，摄入特定量时具有明确的健康促进作用。对于用来估计健康指导值的数据，这些因素会影响与之相关的不确定度的校正方法，并且不得不考虑必需营养素类物质特有的自我平衡机制。因此，需要对经典的非营养素评估方法进行修改。国际上，营养素及相关

物质风险评估导则推荐使用最高摄入量（UL），以及各人群避免出现营养素缺乏所需的最低摄入量。UL是不会带来明显的健康风险的日常最高摄入量的估计值。可以用类似生物和化学因素的风险评估原则来推算某营养素的UL。

新资源食品包括传统和非传统食品、新型食品和特殊膳食食品。为了降低新资源食品中可能的有害污染物（如真菌毒素和重金属等）水平，必须制定质量规格。应该确定新物质的引入对于整个膳食营养构成的影响，特别是对于儿童、老年人和“受控人群”（如医院病人和学生）的影响。新型食品营养价值的评估，应从与宏量营养素和微量营养素相关的化学成分开始，并考虑进一步加工和储藏所产生的影响。根据新型食品的特性和应用目的，可能还需要进行动物实验，以对化学试验进行补充。新型食品的人体试验设计应当采用个案原则。人群食用史也是食品使用情况数据收集的必要组成部分。对于新型食品，需要根据其推荐使用情况来估计其暴露水平。MOE方法可能适合于对新型食品进行风险特征描述。