

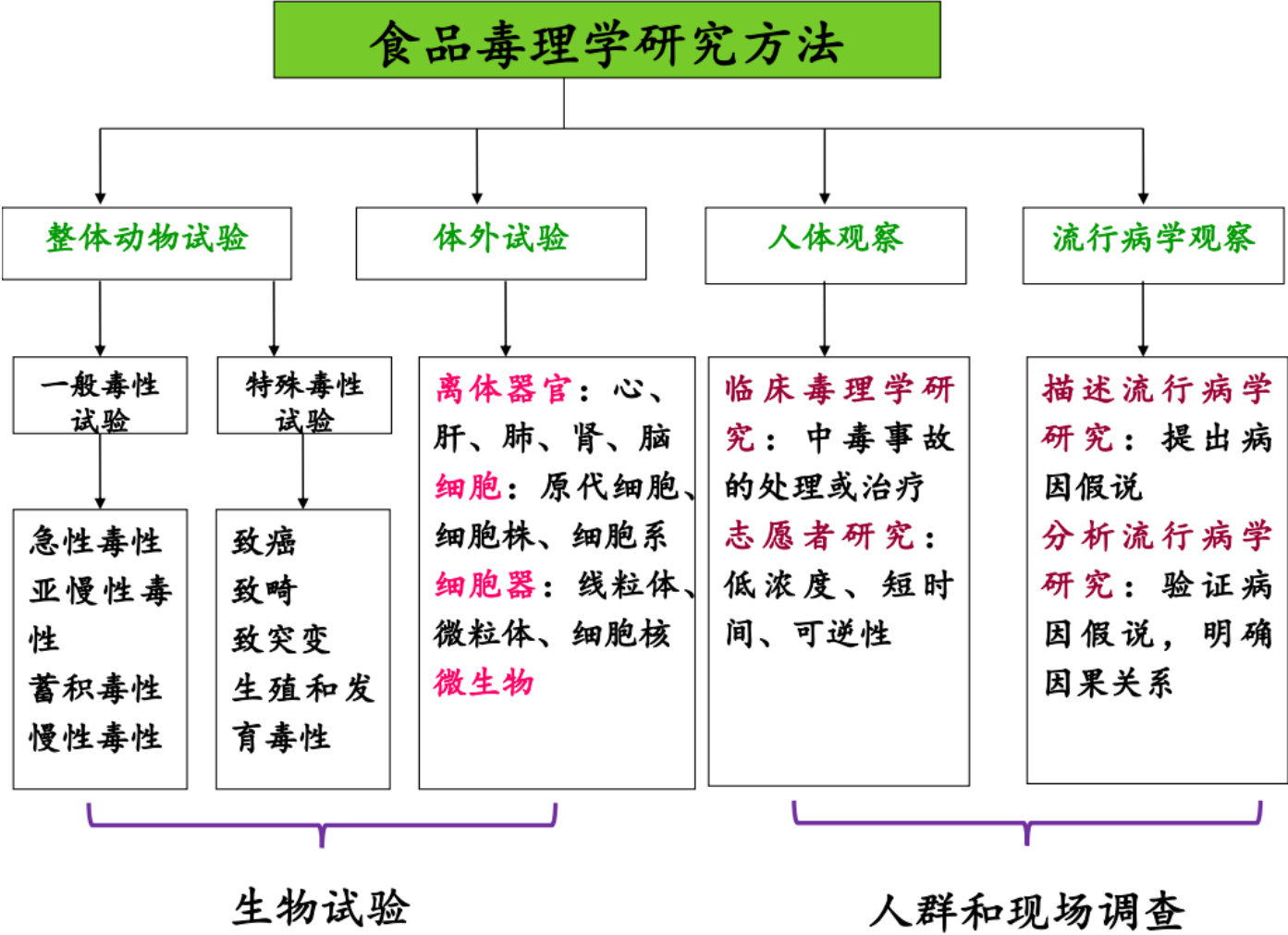
一、什么是食品毒理学（一个重要概念）

食品毒理学就是从毒理学的角度研究食品中可能含有的化学物质的来源、性质、形成过程，以及它们的不良作用及其机制，并确定这些物质的安全限量和评价食品安全性的一门科学。

二、食品毒理学的研究方法、优缺点（了解）

生物试验：动物体内试验，体外试验

人群和现场调查：人体试验，流行病学调查



第2章 食品毒理学基础

一、毒物

在一定条件下，以较小的剂量进入机体，能对机体产生损害，干扰正常的生理功能或生化过程，引起暂时或永久性的病理改变，甚至危及生命的化学物质。

二、半数致死剂量或浓度 (LD50或LC50) (概念答全+简单延伸) (重要!)

指化学物引起一组受试对象中半数成员出现死亡所需要的剂量或浓度，又称致死中量。

- 延伸：1.LD50或LC50是评价化学物急性毒性大小最重要的参数，也是对不同化学物进行急性毒性分级的基础标准。
- 2.化学物的急性毒性与LD50或LC50呈反比，即急性毒性越大，LD50或LC50的数值越小。

三、最大无作用剂量 (ED0或EC0或NOAEL)

指化学物在一定的条件下与机体接触，用最先进的检测方法和最灵敏的观察指标不能发现任何损害作用的最高剂量或浓度。

四、主动转运

外来化合物通过生物膜由低浓度处向高浓度处移动的过程。

五、生物学标志物 (非常重要!) (作为名词解释、简答、论述分别怎样回答)

概念：指针对通过生物学屏障进入组织或体液的化学物或其代谢产物、以及它们所引起的生物学效应而采用的检测指标

分类：暴露生物学标志物、效应生物学标志物、易感生物学标志物

体内剂量效应
生物效应剂量标志
早期效应生物学标志、结构和功能改变效应生物学标志、疾病效应生物学标志

研究与应用生物学标志物的意义

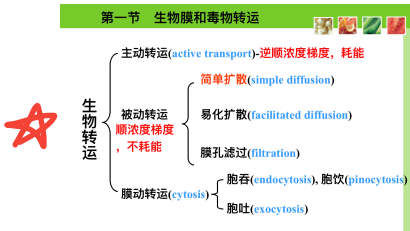
- 可准确判断机体接触化学物的实际水平；
- 有利于早期发现特异性损害并进行防治；
- 对于阐明毒作用机制、建立剂量-反应关系、进行毒理学资料的物种间外推具有重要意义；
- 是阐明毒物接触与健康损害之间关系的有力手段。

六、转运

(吸收、分布和排泄过程中，以物理学过程为主) 外源化学物主要依据物理学规律，本身不发生化学结构改变，从接触部位吸收，转运进入血液、再转运至组织与脏器、最终转运到排泄器官离开机体过程。

转运过程包括哪些阶段 吸收、分布、代谢、排泄

- 吸收：外源化学毒物经与机体接触部位进入血液的过程为吸收。
- 分布：由体循环分散到全身组织细胞中为分布。
- 代谢：在组织细胞内经酶类催化发生化学结构与性质变化的过程称为生物转化或代谢转化 (在代谢过程中可能形成新的衍生物以及分解产物)
- 排泄：外源化学毒物及其代谢物离开机体称为排泄。
- (与转运方式区分：主动、被动、膜动)



七、生物转化

又称代谢转化，是指外源化学物进入机体后，经多种酶催化发生的一系列化学结构与性质改变，并形成衍生物以及分解产物的过程。

生物转化分类

第一阶段反应 (I相反应)

氧化反应、还原反应和水解反应

第二阶段反应 (II相反应)

葡萄糖醛酸化、硫酸化、乙酰化、甲基化，与谷胱甘肽结合以及与氨基酸结合，即形成结
合物。

(每个反应记老师讲的一些点)

八、影响外源化学物毒性作用的因素 (简答和论述分别咋答) 背图片上的总结

遗传生理因素主要反映在代谢酶的多态性；此外动物的物种、性别、年龄也有影响。

环境因素主要通过影响代谢酶和辅酶的合成过程以及催化过程来干扰外源化学物的生物转
化，如代谢酶的诱导和抑制。

其他影响因素还有营养状态、疾病等。

一.毒物本身的影响

毒物对代谢酶的诱导作用

有些外来化合物可使某些代谢过程催化酶系活力增强或酶的含量增加，此种现象称为酶的
诱导。凡具有诱导效应的化合物称为诱导物。

诱导的结果可促进其他外来化合物的生物转化过程，使其增强或加速。

2.毒物对代谢酶的抑制作用

化学物使生物转化过程减弱或速度减慢的现象称为抑制作用

3.毒物的代谢饱和状态

毒物的剂量或浓度可影响毒物的代谢状况，机体在单位时间内代谢毒物的容量有一定限
度，当毒物达到一定浓度时，代谢酶催化能力达到饱和——代谢饱和，此时，毒物正常的
代谢途径可能被改变。

二、种属和个体差异

主要在于体内酶的种类和活力

1.物种差异

代谢酶活力不同——影响半衰期。

代谢酶种类不同——影响生物转化途径。

2.个体差异：酶活力不同。

三、年龄及性别的影响

1.年龄：年龄的增长伴随着代谢酶活动的变化。初生到成年到老年呈钟形变化。

2.性别：性激素决定两性转化的差异。一般而言雄性大于雌性。

3.激素：除性别影响之外，性激素可使妊娠期间肝微粒体单加氧酶、甲基转移酶等活性下
降，有些酶在妊娠后期下降。此外，甲状腺素、胰岛素、肾上腺皮质激素等都可影响酶活
性。

4.昼夜节律：生理节律、光、季节。与内分泌功能的昼夜节律有关。

四、营养状况的影响

生物体的营养状况也可引起体内代谢水平和酶活性的变化从而改变毒物在体内吸收、转化和排泄速度，影响动物对毒物的毒性反应。膳食中如缺乏维生素A、维生素C、维生素B1、磷脂等，一般也可以使得化合物毒性改变。

因维生素A可影响内质网的结构，使混合功能酶活性受损。维生素C可参与细胞色素P-450的功能过程；维生素B2是黄酶素的辅基；磷脂是生物膜的重要组成部分。

九、外源化合物毒作用机制

第五章ppt

哪几条

简答、论述举例

第4章 食品的一般毒性作用及评价

(主要讲动物实验)

一、一般毒性作用包括几个部分 (对比记忆)

1.急性毒性作用

是指机体（实验动物或人）一次或24h内多次经口给予实验动物受试物后，动物在短期内（24 h-14 d）出现的毒性效应，通常用LD50来表示，包括一般中毒体征和死亡。

2.慢性毒性作用

是指实验动物或人以低剂量外源化合物长期（甚至终生）反复接触所产生的毒性效应；

•所谓“长期”，一般是指2年；

•对大鼠相当于终生染毒，对兔相当于生命期的36%，对犬为20%，对猴为13%。

•对于有些远期毒性评价，试验期要求达到7~10年，甚至在有些动物上要包括若干代试验。

3.亚慢性毒性作用

亚慢性毒性作用（90天经口毒性作用）是指实验动物或人较长时间内连续接触较大剂量的外源化学物所产生的毒性作用。

•试验期限介于急性和慢性试验之间，通常为试验动物的1/30-1/10。

•如小鼠试验期通常为1个月，大鼠1~3个月，狗4~12个月。

4.蓄积毒性作用

当受试物连续地、反复多次地进入机体，进入机体的速度或总量超过代谢转化和排泄的速度或总量时，化学物质或代谢产物就有可能在机体逐渐增加并储留，这种现象称为化学物质的蓄积作用。

物质蓄积

指机体反复多次接触外源化学物一定时间后出现慢性毒性效应，可以用分析方法检测出体内该物质的原型或其代谢产物。

功能蓄积

指机体反复多次接触化学外源化学物一定时间后，用最先进和最灵敏的分析方法也不能检测出这种化学物在体内存在形式，但能够出现慢性中毒现象。

熟悉整体动物试验的操作

二、慢性毒性试验的设计（重要！）剂量组至少几个组，怎么设，达到什么效果

三、慢性毒性试验设计

2、染毒途径和时限

染毒途径：一般采用经口染毒(饲喂法)；

染毒时限：要求1年以上或2年。

3、剂量分组

至少3个剂量组及1个相应的对照组：

高剂量组：有轻微或较明显毒性反应，个别动物可能死亡

中剂量组介于之间：应为可能产生较轻微的毒性效应

低剂量组：不应引起任何毒性反应（NOAEL）

4、剂量设计

一般认为以亚慢性毒性试验的阈剂量来确定：

高剂量组为1/5~1/2阈剂量；

中剂量组为1/50~1/10阈剂量；

低剂量组为1/100阈剂量。

如无亚慢性试验资料，可以参照LD₅₀值设计剂量：

高剂量组：1/10 LD₅₀；

中剂量组为1/100 LD₅₀；

低剂量组为1/1000 LD₅₀；

组间剂量差一般以2~5倍为宜，最低不小于2倍。

三、亚慢性毒性试验的设计

4、剂量选择和分组

实验原则：尽量控制在受试动物在整个试验期既不发生死亡，又有明显毒性反应。

一般至少应设3个剂量组和1个阴性（溶剂）对照组。

低剂量组：高于人群实际接触水平；

中剂量组：

高剂量组：LD₅₀的5%-20%

阴性对照组：

组距：3~10倍，最低不小于2倍

4、剂量选择和分组

分组原则：

高剂量组：原则上应使部分动物出现比较明显的毒性反应，但不引起过多死亡（<10%）。

中剂量组：应为最低可见不良作用水平（LOAEL）。

低剂量组：应相当于未观察到有害作用水平（NOAEL），且高于人的实际接触水平。

第 5 章 特殊毒性作用之致突变
(三个重要概念)

一、致突变作用（重要！！）

外源化学物及其他环境因素引起核内遗传物质发生变化，并且这种改变随细胞分裂过程而传递的过程。

二、细菌回复突变试验（Ames试验）（非常重要！）

细菌回复突变试验是以营养缺陷型的突变体菌株为对象，观察受试物能否引起其发生回复突变的方法。（该试验获得的信息已成为遗传毒理学的标准）

三、微核试验（重要！）

微核是染色体的无着丝粒片段或整条染色体在细胞分裂后期，不能进入子代细胞核中，而在子代细胞的间期胞浆内形成的游离团块物质，它与细胞核着色一致但体积小。

•微核试验用于检测染色体断裂剂及非整倍体诱变剂。

1. 基因突变 2. 染色体畸变

四、致突变作用分类（不用特别细）

一、基因突变

1.按照基因结构改变的机制或方式分类：碱基置换、移码突变、整码突变、三核苷酸重复和大段损伤。

2.按照对遗传信息的改变分类：同义突变、错义突变、链终止突变、延长突变。

二、染色体结构畸变

染色单体型畸变、染色体型畸变

染色体结构异常类型：断裂、缺失、重复、倒位、易位、微核等

染色体数目改变：整倍体畸变、非整倍体畸变

DNA损伤的概念

五、致突变作用的检验方法（重中之重！！！！）至少记住哪几个试验，列出来

一、经典致突变试验

1.细菌回复突变试验（Ames试验）

2.哺乳动物细胞基因突变试验

二、染色体畸变试验

1.微核试验

2.染色体畸变分析试验

三、其他DNA损伤检测方法

1.程序外DNA合成试验

2.单细胞凝胶电泳（SCGE）（彗星试验）

3.果蝇伴性隐性致死试验

组合原则

•为了尽可能防止在预测外源化学物遗传毒性中的假阴性结果，需要成组应用遗传毒性试验

初步判断：检测其致基因突变及染色体畸变的能力

终点的检测：需要其他的遗传毒性试验

至少需要2个试验，通常是细菌回复突变试验和培养细胞的染色体畸变试验。

•根据初筛试验结果、化学物的种类及人体接触情况进行进一步的试验，以确定在体外试验具有致突变作用的化学物是否在体内对体细胞和/或生殖细胞也具有活性。

一、化学致癌

化学物质引起正常细胞发生**恶性转化**并发展成肿瘤的过程

二、化学致癌物

指凡能引起动物和人类肿瘤、增加其发病率或死亡率的化合物，如黄曲霉毒素、苯等。

三、化学致癌物的分类

根据致癌**作用机制**分类

1.遗传毒性致癌物

直接致癌物、间接致癌物、无机致癌物

2.非遗传毒性致癌物

促长剂、内激素调控剂、免疫抑制剂、细胞毒剂等

四、癌基因分类

原癌基因、癌基因、抗癌基因

分哪几个过程 **怎么做**

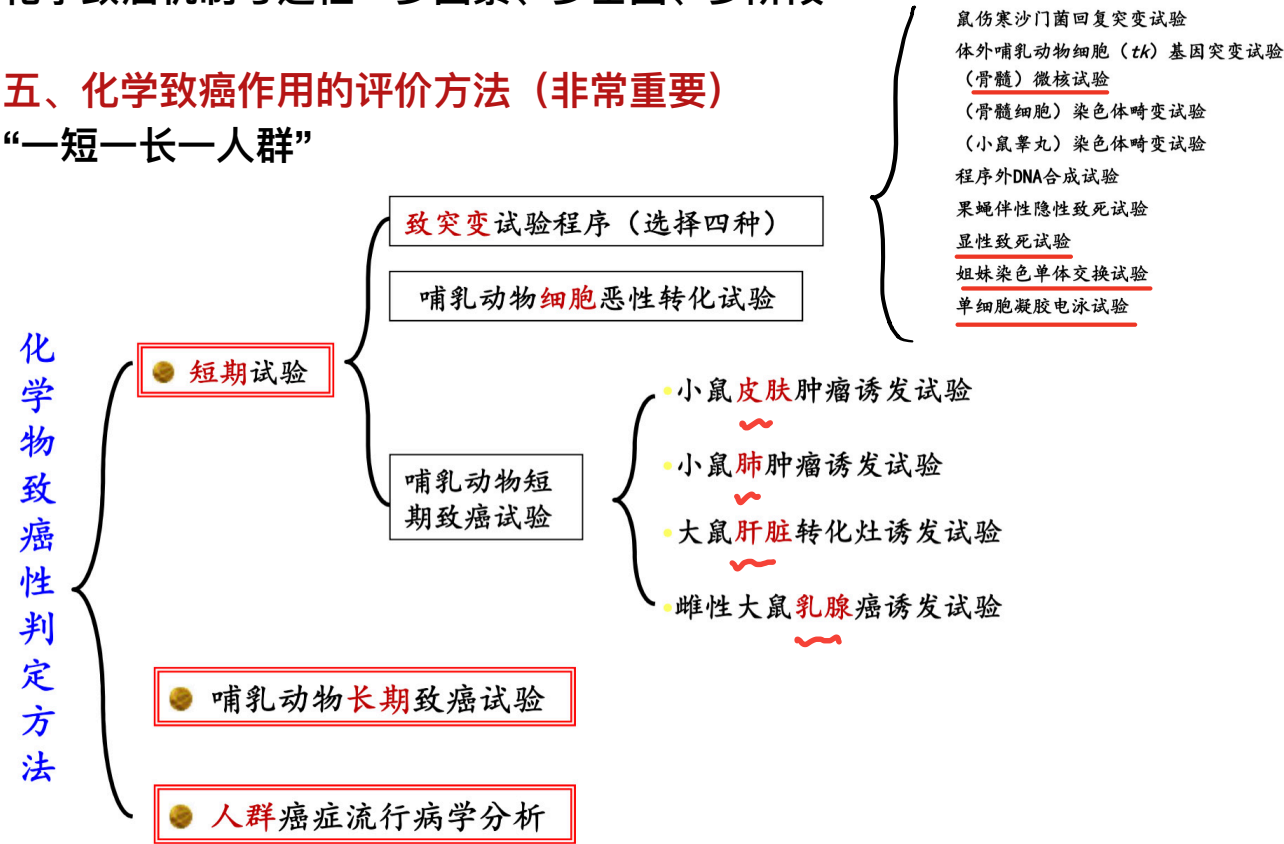
引发阶段、促长阶段、进展阶段

(过程发生的了解一下) 这些过程的特点可能选择题考

化学致癌机制与过程：多因素、多基因、多阶段

五、化学致癌作用的评价方法（非常重要）

“一短一长一人群”



第7章 食品中外源化学物的生殖发育毒性作用及评价

一、生殖毒性

是指外来化学物对雄性和雌性生殖功能或能力损害及对子代的有害反应。

二、雄性生殖毒性的评价（检测）方法（重点）

(1) 精子生成分析

①精子计数 ②精子形态观察 ③精子状态分析

(2) 精子穿透试验

(3) 睾丸中标志酶活性的测定

(4) 体外试验

(5) 雄性激素检测

(6) 显性致死试验

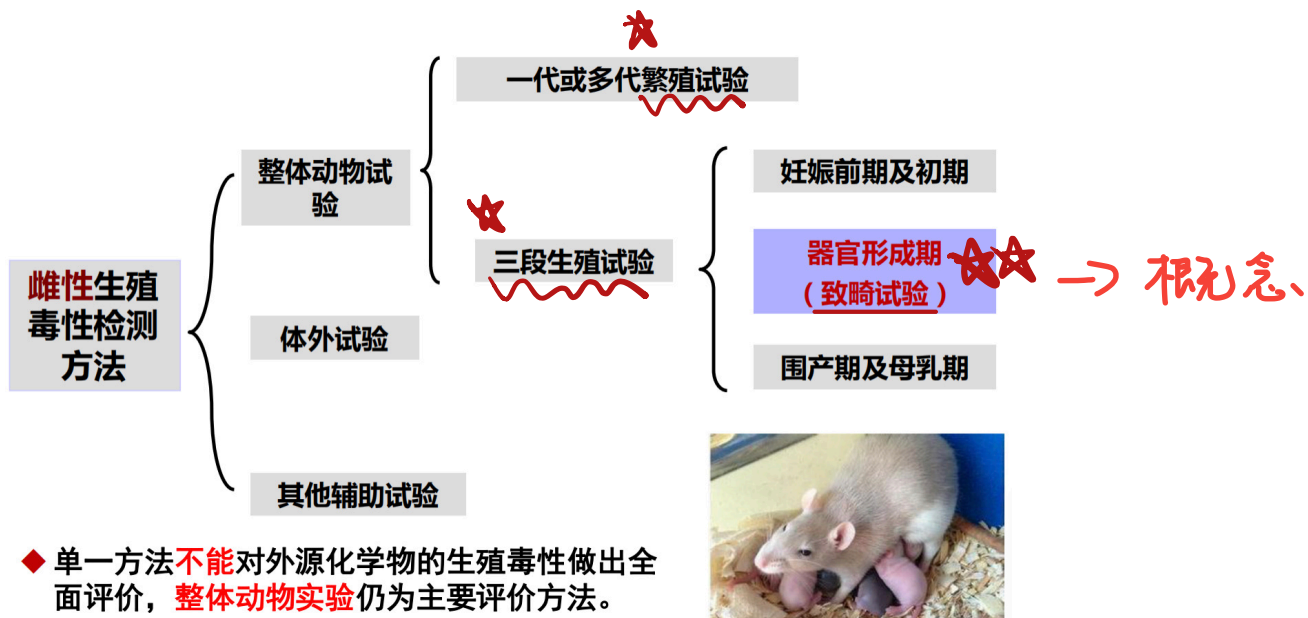
(7) 雄性生殖细胞的遗传毒性试验（DNA受损实验）

：单细胞凝胶电泳试验（彗星试验）

(8) 病理学检查

①大体检查 ②病理组织学检查

三、雌性生殖毒性评价（重要）



四、致畸试验中如何观察畸形

胎仔检查

三方面：外观畸形、内脏畸形、骨骼畸形

发育毒性基本了解 ☆

主要哪两个试验

三段生殖毒性试验、一代或多代生殖毒性试验

一、什么是食品安全

指食品无毒、无害，符合应当有的营养要求，对人体健康不造成任何急性、亚急性或者慢性危害。

二、什么是食品安全性毒理学评价

通过毒理学实验和对人群的观察，阐明食品中的某种物质的毒性及潜在的危害，对该物质能否投入市场做出安全性方面的评估或提出人类安全接触的条件研究过程。

三、食品安全性毒理学评价程序的内容（包括哪十个实验，非常重要）



试验的选择原则是什么（重中之重！！）

4. 试验的选择原则（普遍性和特异性）

（1）凡属我国首创的物质，一般要求进行所有阶段的试验项目，特别是有潜在提示的。

（2）凡属与已知物质（经过安全性评价并允许使用者）的化学结构基本相同的衍生物或类似物，或在部分国家和地区有安全食用历史的物质，则可先进行急性、遗传、90急性和致畸试验，根据试验结果判断是否需进行后面的试验。

(3) 凡属已知的或在多个国家有食用历史的物质，
申请单位又有资料证明我国产品的质量规格与国外
产品一致，可先进行急性经口毒性试验、遗传毒性
试验和28天经口毒性试验，根据结果判断是否进行
进一步的毒性试验。