神秘的配料

谁知道你的食品中有什么?

2011年1月，英国厨师及食品专家Jamie Oliver在《大卫莱特曼深夜秀》上说，海狸香这种用来增加草莓和香草风味的物质是来自“加工过的海狸肛门腺”，此言一出，引发了社会的强烈反响。翌年，素食主义者得知星巴克使用胭脂虫提取物，一种取自昆虫壳体的色素添加剂，为草莓星冰乐饮料加色（公司最终决定改用从番茄中提取的番茄红素作为色素），这令他们极为愤怒。

© Daniel Wiedemann/Shutterstock

尽管诸如海狸香和胭脂虫提取物等物质一直以来都属于“令人恶心的东西”，但研究表明这些物质对于大部分人而言都是相当安全的；尖锐的反对之声并非来自安全问题，而是配料的来源。但这些例子说明，公众通常严重缺乏食品中配料及其来源的知识。

这并不是一件新鲜事；食品添加剂的公共关系历经失信、恢复、在某些情况下再度失信的过程。美国在1938年通过了《联邦食品、药品和化妆品法案》（Federal Food, Drug, and Cosmetic，FD&C），就在此前不久，因服用未经检测的新型常用药物而导致了100人死亡，后证实这种药物含有致命性的添加剂。这个新法案以消费者为导向，旨在让人们了解产品中的成分，确保产品的安全。

历年来，这部法案经过数次修改，以简化和规范成千上万的食品、药品和化妆品中物质的评估和分类工作。此项简化工作的一个结果是，根据现行的美国法律，公司可以在食品中添加某些类型的配料，而不需要得到分身乏术的美国食品药品管理局（Food and Drug Administration，FDA）上市前的批准。换言之，FDA并不知晓食品供应中的一些物质。2010年，美国政府问责局（Government Accountability Office，GAO）推断，“越来越多的物质…会被排除在联邦监督范围之外”。这是否是个问题？答案取决于你问谁。

监管简史

食品中的配料有出于特定目的而专门添加的，如维他命、防腐剂、香料、色素添加剂（“直接添加剂”），也有处理、存储、包装过程中无意加入的（“接触食品的物质”或“间接添加剂”）。1958年国会出台《食品添加剂修正案（Food Additives Amendment）》，对1938年的《FD&C法案》做出修正，修改了上市前批准方案并制定了安全标准。

此项1958年的修正案禁止FDA在审批过程中考虑配料的益处，只能考虑其安全性。修正案中还包括德莱尼条款，德莱尼条款规定，凡是已知对动物或人具有致癌性的配料，无论剂量多少，都禁止使用。1996年的《食品质量保护法》（Food Quality Protection Act）废除了德莱尼条款对农药残留的适用。1960年一项独立修正案规定，所有色素添加剂，包括合成色素（如FD&C蓝色2号）和动物、植物和矿物来源的“自然”色素（如胭脂虫提取物），均需经过上市前批准。

FDA将色素和其它添加剂分开管理。目前FDA认证的合成染料有9种——FD&C蓝色1号、蓝色2号、绿色3号、红色3号、红色40号、黄色5号、黄色6号、橘红2号（仅用于橘子皮），以及橘色B号（出于安全的考虑不再使用，但并未禁止使用）。合成色素虽然被称为“煤焦油染料”，但现在均由石油制成；FDA实行批次认证， 以确保符合质量标准。FDA也允许很多天然色素加入食品，如胭脂红、胭脂树红、β-胡萝卜素和焦糖色，但这些天然色素并未获得机构认证。公司必须向FDA申请才能开发和使用新的色素添加剂。

公司提出使用新食品添加剂的申请必须包含其预期效果、将会使用的食物和预计消费水平方面的信息，以及有关物质安全性的数据，这些内容通常以急性和长期毒理研究的形式呈现。根据这些数据，FDA制定每日允许摄入量的值，这些值通常是基于动物实验中的无害作用剂量，再乘以一个安全系数。

即使1958年的修正案对规定使用的添加剂建立了一个严格的安全标准，但它豁免了“先前核准的”物质（已经获得准许在食品中使用）以及“公认安全的”物质（GRAS）。GRAS决定是基于科学数据、专家知识以及食物中物质常见及明确的安全使用史。FDA将“安全”的定义为“科学家合理确定物质在其预期使用情况下无有害性”。GRAS物质在食物中用于特定的预期用途时可认为是安全的，无需FDA审核，除非有数据表明需要考虑其安全性。

“按比例而言，香料在食品GRAS配料中占比最高，”FDA食品添加剂安全办公室的前代理主任Mitchell Cheeseman说。由于未经处理的食物中的味道通常会在处理过程中发生改变，因此商家添加天然或合成的香料，从而恢复食物固有或预期的味道，或增强这种味道。

Cheeseman说，食物的标签中不需要包含香料的化学名称或所有香料的完整清单。“部分（原因）在于保护行业的商业机密配方，另一部分是由于大多数食品的标签可能比现在长得多。”美国农业部国家有机计划（National Organic Program）规定不允许在认证的有机食物中使用人工香料，但可以使用非有机的天然香料。

公司有权通过符合资质的专家组审核安全性数据来制定自己的GRAS决定。然后各公司可以选择——而非有义务——通知FDA其专家组的结果。1960年开始，香料和萃取物制造者协会（Flavor and Extract Manufacturers Association，FEMA）——一个贸易组织，建立了自己的GRAS决定流程，独立于FDA。FEMA的120家成员公司将GRAS申请递交给该组织的专家组，由专家组在商业杂志《食品

技术》（*Food Technology*）上公布结果。迄今，FEMA已经宣布了2600多种香料物质为GRAS。

但是公司不能将任何物质都宣布为GRAS——“需要一个科学的程序来确定风险，”食品行业顾问David Acheson如是说，他曾在2009年前担任FDA食品副专员。FDA表示，“有关物质用途的科学数据和信息必须广而告之，而且这些符合资质的专家必须达成共识，这些数据和信息确立物质在其预期用途的情况下是安全的”。

优化流程

20世纪60年代后期出现了GRAS体系的第一大问题，当时研究发现一种GRAS甜味剂环氨酸盐在啮齿类动物中引发癌症。因此FDA禁止使用环氨酸盐，尼克松总统命令FDA对所有GRAS物质进行审核；最终审核了最初所列的422种物质。

20世纪70年代初期，FDA开启了新一轮的GRAS认定流程，与所管理的添加剂的流程相似，但为自愿性质。FDA在《联邦公报》（*Federal Register*）上公布了新的GRAS申请，听取公众意见，审核所有收到的数据，肯定或否定GRAS状态。但1997年，由于人员和资源有限，FDA提出了一项新的自愿通知项目。在新流程下，FDA不再公布GRAS通知和要求评论，而是内部审核通知；不再肯定或否定一项决定，而是在三种可能的回应之中择一给予回复：“没有问题”函、表明“信息不足，无法进行GRAS决定”的信函（这可能是出于安全考虑或数据缺乏）或FDA终止对公司的请求进行评估的通知。

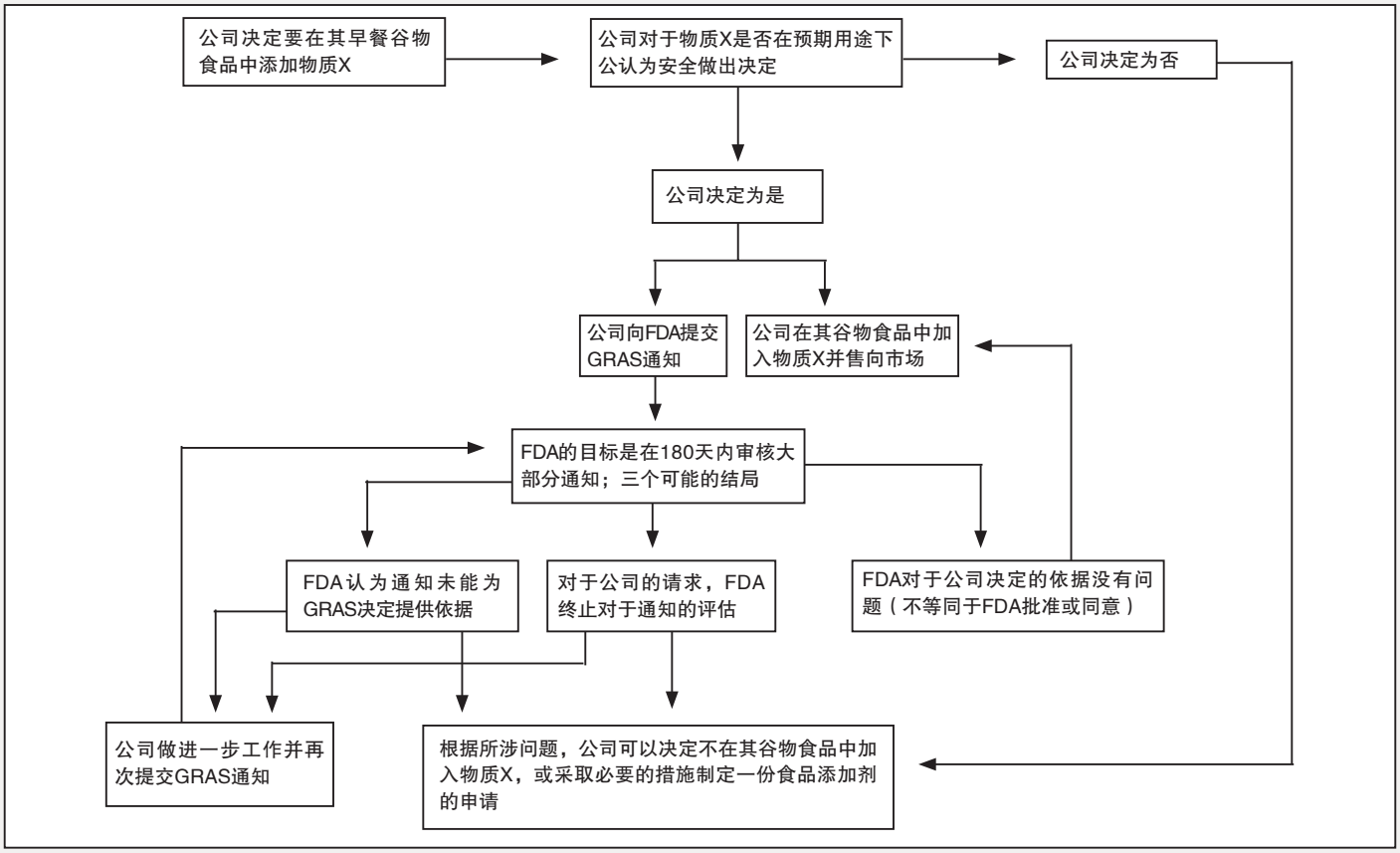
“没有问题”函意为：FDA对于公司的安全声明没有问题；这些信函明确声明FDA“没有…对GRAS状态做出决定”。GAO表示，收到这样的函会“提高公司”对潜在买家“销售GRAS物质的能力”。

收到信息不充分的通知后，公司会决定不使用该配料或进一步研究并再次提交GRAS通知。1998至2008年期间，提交的通知有274份，超过四分之三的通知获得了“没有问题”函。

“你提交数据，FDA审核，最后你收到‘没有问题’的回复。这让你先尝到了甜头，” Acheson说；其后果是如果公司使用了该物质，而后FDA判定它有问

总体而言，近30年来美国消费者对于添加剂的担忧在减少。在一项1997年的民意调查中，21%被调查的超市购物者认为食品添加剂是一种严重的健康危害，这一比例在1987年为36%。当被问及对于食品安全的担忧时，不到1%的人选择添加剂、防腐剂或人工色素，而69%的人提到了细菌。

© Reed Saxon / AP / Corbis



参与自愿GRAS通知项目的公司的可选项

此流程图表明，在FDA自愿通知项目中，公司可能采取的一些行动方案；但这并非所有可能的变化。在过程中的任一环节，公司都可以决定不在其产品中加入该物质，或在没有FDA回应的情况下继续销售。但是，必须有证据支持该物质在其预期用途的条件下是安全的。

转载自GAO（2012）。

题。“这是一个宽松的规定，宽松的流程，” Acheson说。“没有人会从一个相对风险角度过多地关注它，而且成千上万的物质向来以GRAS为绝对安全。”

尽管自1997年计划提出以来FDA一直在按计划行事，但这些规定从未被最终确定下来。据估计，自1958年以来超过3700种物质在未获得FDA通知的情况下被加入食品中。工程纳米材料（例如，用于食品包装的抗微生物纳米薄膜）就是可能被宣布为GRAS而又未获得FDA通知的其中一种物质——这是一个潜在的危害，因为我们对此类物质毒性的科学知识有限。

2010年，GAO在《食品安全：FDA应加强公认安全食品配料的监管》（*Food Safety: FDA Should Strengthen Its Oversight of Food Ingredients Determined to Be Generally Recognized as Safe*）报告中记录这一内容以及其他问题。GAO总结认为，FDA的监管流程“并不有助于确保所有新GRAS决定的安全性”。“我们争论的（焦点之一）是公司是否做好记录，” GAO自然资源和环境组的主管Alfredo Gomez说。此外，FDA开始落实1997年自愿GRAS通知的规定时，他们是“打算进行随机审计，但当我们与他们沟通时，他们说并没有进行这些审计。”

GAO的报告提出了若干建议，包括要求任何进行GRAS决定的公司都要向FDA提供——并可公开获取——关于决定的基本信息。其他建议包括对公司决定的适宜性进行抽样调查，制定指南以最小化公司委任的专家组利益冲突的可能性，以及完成管理自愿通知项目的1997年规定。该报告进一步建议，在新数据出现的情况下，FDA应使用一个更系统的方法重新考虑GRAS物质的安全性。这需要战略来确保工程纳米材料在机构不知晓的情况下被定为GRAS确实安全。

“该机构还未完全实施我们的建议，” Gomez说。然而，2010年12月，

FDA对1997年的规定开放了新的公众评论期，希望完成此项规定。（据Gomez介绍，2012年5月GAO最新的随访显示，该机构仍在审核这些评论）。2012年4月，FDA发布了制造商使用现有食品物质新纳米级形式的指南草案。

安全的本质

1995年有一篇文章探讨了FEMA 对GRAS决定的流程，该团队的律师和高级科学顾问写到，“食品配料是否GRAS取决于对于安全的共同认可，而非安全本身。”换言之，作者认为，即便某一物质在较高剂量时具有毒性，但大多数物质都是在安全水平使用。作者写到，“FEMA专家组已经注意到肿瘤发展的最新进展，这使专家组在几个案例中得出结论，高剂量水平引起实验室动物肿瘤的物质，在人类食品中预期用途的条件下仍可以被归为GRAS，因为无论出于什么原因，动物研究的结果都与人类安全不相关。”

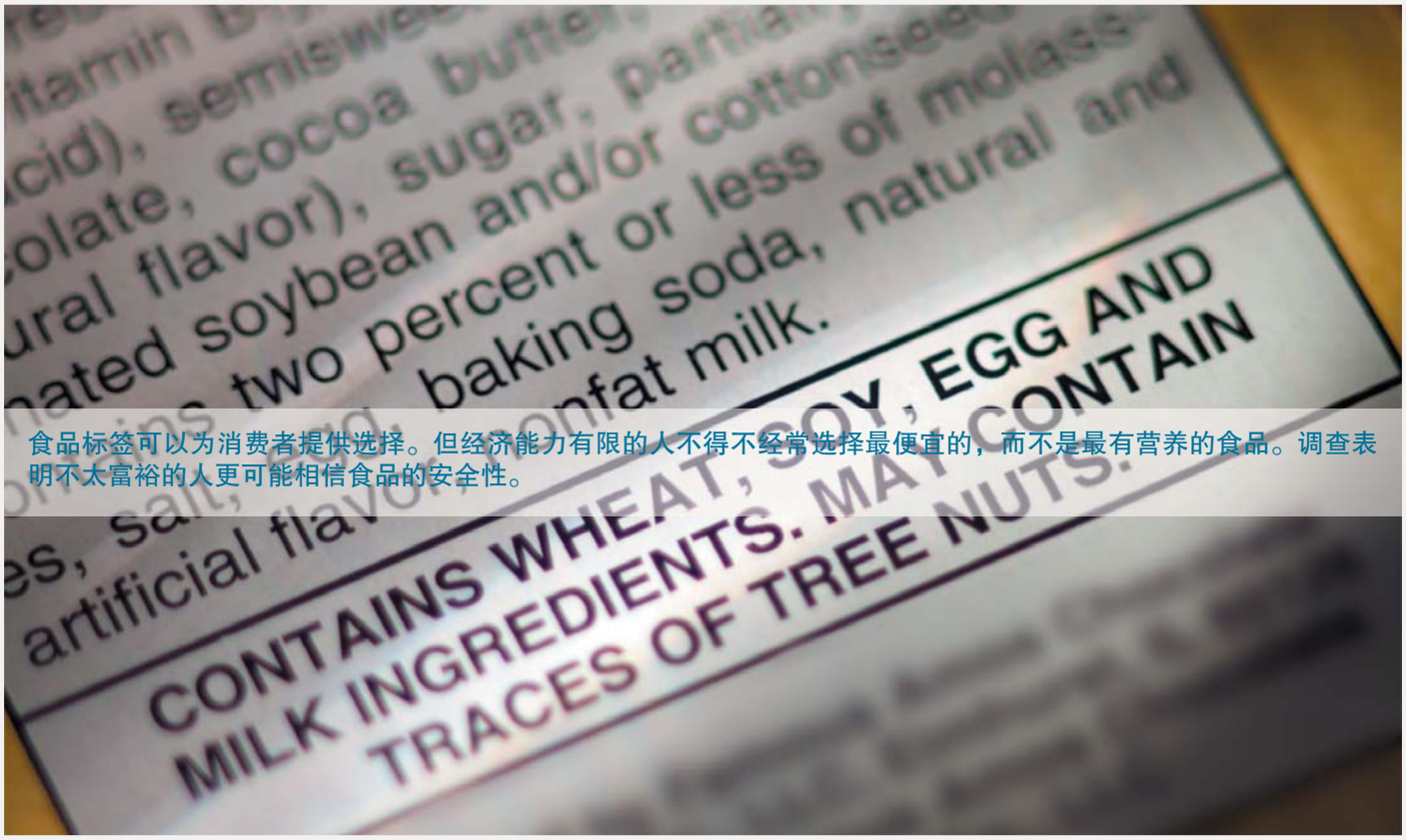
上述解释在异丁香酚一例中得以证实，异丁香酚提取自丁香、罗勒、栀子花和其它植物，并常添加入饮料、口香糖和烘焙物种。由于异丁香酚在结构上与包括黄樟素（1960年禁止的一种源自黄樟的香料）在内的多种致癌化合物相似，美国国家癌症研究院将其列入国家毒理学计划（National Toxicology Program，NTP）的研究。NTP 2010年发表的研究发现，有明显的证据表明异丁香酚引起B6C3F$_1$雄性小鼠肝癌，有可疑证据表明对B6C3F$_1$雌性小鼠和F344/N雄性大鼠具有致癌性。

然而，FEMA在《食品技术》上发表的一项GRAS决定宣布异丁香酚是安全的。文章称肿瘤是“对于剂量依赖性肝脏毒性的次级生物学反应”，并指出B6C3F$_1$雄性小鼠更易患自发性肝脏肿瘤。FEMA总结认为，“目前研究中这些肿瘤的发生被认为是高剂量所致现象，与异丁香酚用作食品香料的潜在癌症风险评估无关。”

FEMA的文章中列出美国每日人均异丁香酚香料的摄入量估值为0.02 μg/kg bw/day(体重/天)，而NTP测试的浓度为75、150和300 mg/kg bw/day。世界卫生组织估计美国人异丁香酚的摄入量为40 μg/day。

NTP毒理部主管Paul Foster参与了此项研究，他说FEMA没有准确地呈现啮齿类动物研究的结果。“肝细胞癌呈剂量依赖性明显上升，” Foster说。“所谓‘明显’是指我们做出致癌危害结论时呈现的是证据最强的水平。比如说80%经高剂量处理的雄性小鼠有肝脏肿瘤。”

FEMA“鉴于慢性肝脏毒性，试图



食品标签可以为消费者提供选择。但经济能力有限的人不得不经常选择最便宜的，而不是最有营养的食品。调查表明不太富裕的人更可能相信食品的安全性。

© Envision / Corbis

不考虑这些结果，”Foster进一步说道。“如果他们的论点站得住脚，那么你就会在没有产生肝脏肿瘤的动物身上看到肝脏损伤，但你没看到。在这项为期2年的研究中，没有肝脏肿瘤的动物并没有在异丁香酚处理后表现出肝脏毒性。”而且，Foster说，“进行啮齿类动物癌症生物测定的意义在于他们可以预知人类疾病。”这是国会议员James Delaney决定将人类和动物致癌性纳入其备受争议的条款的依据。

Delaney条款过于严苛，无法在实践中执行，这代表了添加剂行业更广泛的观点。1981年，由于科技进展和癌症风险评估本身的不确定性，GAO敦促国会重新评估此项条款。但是，国会没有更改Delaney条款，随后的法庭案件支持国会的请求。1987年哥伦比亚特区巡回法庭案（公民对Young）支持橙 nr 17条款，橙 nr 17的终身癌症风险为190亿分之一；法官说国会的立场“极其强硬”，食品制造商会找到非致癌性的替代品，事实上，他们的确找到了。被告向最高法院上诉，但最高法院拒绝审理。

迄今为止的事件表明，公民的行动被证明是最有效的监管手段之一：任何人对某种GRAS物质、色素添加剂或食品添加剂感到怀疑都可以向FDA提出申请。该机构已收到有关丁二酮（在微波爆米花中用作奶油香精）、谷氨酸钠、部分氢化食用油和其它添加剂的申请。公共利益科学中心（Center for Science in the Public Interest，CSPI）于2001年提交了一份关于食品中未申报过敏原的申请，结果导致一项新的要求：胭脂虫提取物应在标签中标明，而非模棱两可地标为“有添加色素”或“人工色素”。正是在那个时候，消费者开始注意到星巴克草莓星冰乐中的非素食胭脂虫提取物。

健康问题

20世纪60年代后期，过敏症专家Ben Feingold提出假设，染料和其它添加剂可能与儿童期行为问题有关。色素被单独选出来验证Feingold的假设，因为与香味料和防腐剂相比，色素的数量太少。通过“排除饮食法”来剔除所有添加剂，调查人员检测单纯色素或添加剂混合物如何影响儿童期行为，尤其是注意缺陷/多动症（ADHD）的症状。若干年后，研究显示结果不一，因而对此研究的兴趣逐渐减弱，但没有完全消失。

2007年，一项由英国食品标准局（British Food Standards Agency）资助、在英国南开普敦进行的大型随机双盲研究结果发表后，再度引起了关注。研究人员在未诊断为ADHD的儿童身上检测了若干染料加防腐剂苯甲酸钠的混合物。其中一种混合物——由苯甲酸钠、黄色5号、黄色6号及2种未在美国使用的色素（偶氮玉红和丽春红4R）组成——与多动症显著增强相关，尽管之后欧洲食品安全局（European Food Safety Authority，EFSA）对此数据的分析发现，这些结果并不足以作为改变相关添加剂标准的基础。EFSA指出，结果的不一致性可能表明特定个体对食品添加剂或尤其对色素的特殊敏感性。

在美国，CSPI于2008年向FDA申请撤

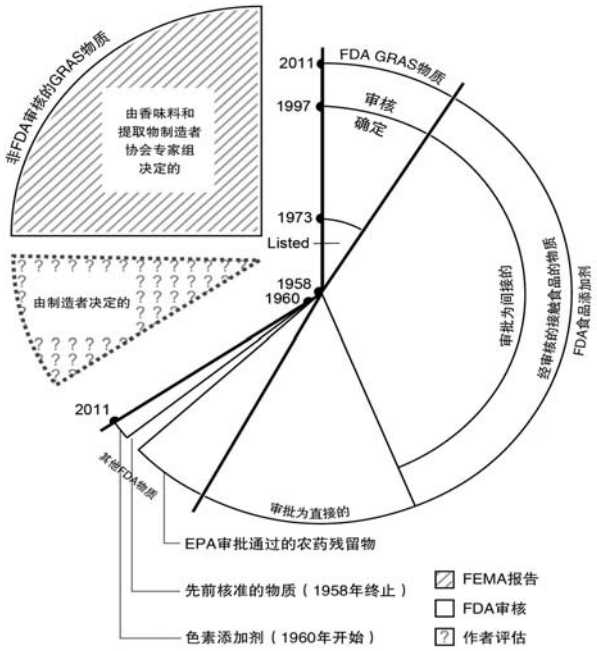
谁决定安全性?

此图获Neltner等（2011）许可转载。此图总结了联邦政府、制造商和各专家组在评估自2011年1月11日起允许用于美国食品的10787种物质中做出赞成性安全决定的贡献。这个数字包括4646种GRAS物质、5292种食品添加剂和849种“其它”物质——色素添加剂、农药/残留物和先前核准的物质。

4646种GRAS物质中，2702种被FEMA专家组判定为安全，1000种被独立制造商判定为安全，944种被FDA判定为安全。

联邦政府也对1483种直接食品添加剂、3007种间接食品添加剂、802种接触食品的物质、120种先前核准的物质、148种色素添加剂和581种农药/残留物做出安全性决定。大部分这些政府的决定都由FDA制定；但是，部分先前核准的物质的安全性是由美国农业部审批，而农药/残留物的安全性则由美国环境保护署审批。

轴线上的年份反映FDA审核和确定安全性方法的进展。



销除橘红2号外所有合成染料的批准，并要求在此期间加上警告标识。2011年，FDA食品咨询委员会听取了专家的建议，并以五分之四的多票数宣布这一证据不支持一般人群中儿童的合成色素添加剂消费和不良行为效果之间的因果关系。委员会以微弱多数（8比6）决定含有合成色素添加剂的产品不使用过渡性警告标识。但FDA并没有终结这一争议，据说他们正在收集食品中染料水平的数据，以期重新评估每日的摄入水平。

英国和欧盟现在采取更具预防性的方法，要求含有合成染料的食品要有警告标识，并鼓励食品公司改用天然色素。然而Cheeseman表示，公司已逐渐不使用合成染料，这并不是出于安全的考虑，而是因为媒体的报道让消费者相信这其中确有问题。

还有专家认为染料的确能够对儿童也许还能对成人引起不良健康影响。两份独立的meta分析汇总了多项研究，评估是否免除添加剂和色素的摄入会与ADHD症状减少相关。“我们的确发现了具有统计学意义的显著影响，”俄勒冈健康与科学大学精神病学教授Joel Nigg说，他是其中一项meta分析的第一作者。“这很重要，因为就本质而言大家直到现在才相信。”

尽管最近的关注集中在合成染料上，但一些来自大自然的色素也可能引起不良健康效应。例如，有证据显示胭脂虫红提取物可能引起过敏反应和哮喘，焦糖色素因发现含有4-甲基咪唑（4-MEI）而饱受非议，4-MEI是加工过程中的副产品，具有动物致癌性。2011年，4-MEI被列入加州65号法案（1986年《安全饮用水和毒性物质管制执行法》）的致癌物质和生殖毒性物质中，2012年1月起，在加州销售的每份含有29 μg 以上4-MEI的产品必须带有警告标识。为了避免这些标签，现在在加州百事可乐和可口可乐都使用低水平4-MEI的焦糖色素。

CSPI已向FDA提出申请，要求全国范围内都使用高水平MEI焦糖色素的标签。同时，经CSPI检测发现，来自其他8个国家的可乐中所含有的4-MEI为加州限值的2~10倍。针对这一结果，一篇新闻报道指出，其他国家的人喝苏打水比美国人少，所以他们的4-MEI暴露也相对较低。“但既然我们知道将这种致癌物质几乎完全排除出可乐是有可能的，”用CSPI执行官Michael F. Jacobson的话说，“那就没有理由…公司仅仅只是在加州而不在全球范围内推行此举。”

Wendee Nicole，居住于德克萨斯州休斯顿，曾为《自然》（*Nature*）、《科学美国人》（*Scientific American*）、《国家野生动物》（*National Wildlife*）及其他杂志撰稿。

译自*EHP* 121(4):A126–A133 (2013)
翻译：汪 源

***本文参考文献请浏览英文原文**

原文链接

http://dx.doi.org/10.1289/ehp.121-a126

在一篇食品添加剂学术论文的前言中，食品科学家A. Larry Branen和农业专家Robert J. Haggerty写到，尽管添加剂使大量的食品能在货架上保留更长时间，但它们也随之带来了直接和间接的风险，尤其是它们促使“食品的便利性增高，营养度降低”。垃圾食品便利性的增高，进一步增加了安全隐患和监管差异的复杂性，这在肥胖率空前高攀的时代尤为重要。

© Damian Dovarganes / AP / Corbis