



世卫组织与粮农组织在加拿大卫生部协助下举行的 审查三聚氰胺与氰尿酸毒理问题专家会议

2008 年 12 月 1 日至 4 日，加拿大渥太华

总体结论与建议

总体结论与建议.....	1
1 三聚氰胺的化学特性和类似物.....	1
2 对食品和饲料中三聚氰胺及其类似物的分析方法.....	2
3 发生数据.....	2
4 接触程度评估.....	4
5 毒理学和流行病学数据.....	4
6 确定每日可耐受摄入量(TDI).....	6
7 风险描述.....	7
8 风险管理.....	7
与会人员名单.....	8

1 三聚氰胺的化学特性和类似物

三聚氰胺产量很高（2007 年总产量为 120 万吨），主要用于合成三聚氰胺甲醛树脂，用以制作复合板、塑料、涂料、商用过滤器、胶水或粘合剂以及餐具和厨具。在三聚氰胺制造过程中产生的杂质可能会形成氰尿酸、三聚氰酸二酰胺和三聚氰酸一酰胺等类似物。如果三聚氰胺未能完全代谢为氨和二氧化碳，经细菌代谢，也可能会形成类似物。

通过分子内氢键网络以及与氰尿酸和其它类似物、尿酸和其它含有环酰亚胺的生物分子之间的芳香环 π - π 堆积作用，三聚氰胺可以形成自缔合的高分子聚合物。在 2008 年发生的三聚氰胺导致肾脏疾病的事件中，中国生产的一部分婴幼儿配方奶粉中添加的三聚氰胺的纯度较高。据报，中国的婴幼儿配方奶粉中氰尿酸、三聚氰酸二酰胺和三聚氰酸一酰胺的含量仅相当于三聚氰胺含量的 0.1% 左右，远低于 2007 年美国、加拿大和南非境内发生的宠物食品的麦麸和大米蛋白精受三聚氰胺污染的程度。

建议

- 查明中国患儿的肾结石中三聚氰胺、尿酸以及合并污染的类似物（氰尿酸、三聚氰酸二酰胺和三聚氰酸一酰胺）的残留情况，并查明所获得的中国患儿食用的婴幼儿配方奶粉样品的三聚氰胺和类似物含量。
- 描述在污染食品中发现的三聚氰胺和羟基三嗪类化合物（氰尿酸、三聚氰酸一酰胺和三聚氰酸二酰胺）以及尿酸构成的复合物在体内和体外的溶解特性，包括沉淀临界值。

2 对食品和饲料中三聚氰胺及其类似物的分析方法

目前已有多种方法筛检、确认和测量三聚氰胺及其类似物，但未对这些方法进行实验室之间的协作评估。因此，各实验室必须认真检查所用方法在其实验环境下实现既定目标的情况。

串联质谱液相色谱法和串联质谱气相色谱法具有很高选择性和高灵敏度，是对三聚氰胺及其类似物进行验证分析的良好方法。

建议

- 制定和认真验证对食品和饲料中三聚氰胺及其类似物的快速、简便和低廉的筛检方法。新的筛检工具最好能供有关人员在实验室环境之外使用。
- 大力鼓励从事三聚氰胺分析的所有实验室参加对食品和饲料中三聚氰胺及其类似物分析水平的测试计划。粮农组织/世卫组织应探索如何鼓励和促进这些测试计划。
- 制定更专门的快速和低成本蛋白测定方法，排除非蛋白质的氮含量，以监督并最终防止利用非蛋白质氮来源进行掺假。

3 发生数据

在本报告中，将三聚氰胺的来源分为“基准”值和“掺假”值。“基准”值指的是未掺假的或未被滥用的食品中三聚氰胺含量，而“掺假”值指的是在食品中蓄意添加三聚氰胺或未经批准地使用或滥用三聚氰胺或可降解为三聚氰胺的物质而导致的食品中三聚氰胺含量。

由于含有三聚氰胺材料的广泛使用，环境和食物链中存在三聚氰胺“基准”值。现已有某些来源（如餐具中三聚氰胺含量的迁移）的三聚氰胺基准值数据，但灭蝇胺或肥料等其它途径造成的三聚氰胺发生数据很有限或无法获得。此外，无法获得其它潜在来源的数据，例如工业使用或制造三聚氰胺导致水中三聚氰胺及其类似物的含量数据。

在中国婴幼儿配方奶粉造假事件发生后，各国政府实验室对使用非中国产的牛奶和/或奶制品制作的产品的样本进行了分析。食品行业为本次审查提供的数据十分有限。食品中三聚氰胺含量的一些报告数据并未列明分析方法所用的检出限或限值，而是提供了根据食品中三聚氰胺含量风险管理筛检水平而确定的报告下限（1.0 毫克/公斤和 2.5 毫克/公斤）。因此，从现有数据来看，难以确定三聚氰胺的基准值与掺假值之间的界限。

动物饲料中三聚氰胺与氰尿酸的基准值可能与正确使用经批准的农药、兽药和饲料添加剂有关。而动物饲料中三聚氰胺含量超标则是滥用或掺假的结果。动物（包括鱼类）组织、牛奶和鸡蛋中三聚氰胺含量数据显示，饲料中的三聚氰胺进入了动物组织、牛奶和鸡蛋。但由于目前的数据组有限且不够一致，无法适当估算从饲料转至组织、牛奶和鸡蛋的比率。

关于收集和报告数据的建议

- 确保粮农组织/世卫组织及其会员国建立有效的系统，收集和汇编数据并向粮农组织/世卫组织以及国际食品安全当局网络报告数据。
- 粮农组织/世卫组织应考虑建立与有关食品业以及食物链所涉其它行业的有序合作关系，以便能够迅速获取和/或索要数据。
- 应鼓励政府在可能的情况下及时公布和传播所有检测结果（检出和未检出）数据。
- 应报告食品、饲料和饲料原料中三聚氰胺及其三种类似物（氰尿酸、三聚氰酸一酰胺和三聚氰酸二酰胺）的含量，而不是仅报告三聚氰胺的含量。

今后工作建议

进一步调查：

- 作为农药或兽药使用的灭蝇胺和其它三嗪类化合物导致的三聚氰胺含量；
- 各国在动物饲料和肥料中准许使用三聚氰胺及其类似物添加剂的程度，以确定预期基准值；
- 含有这些化合物的动物饲料中三聚氰胺和类似物转入动物源食品（包括鱼类）的比率；
- 由于从食品接触材料中迁移、加工过程中交叉污染、加工设施、包装材料和/或防腐剂残留等造成食品中三聚氰胺的背景值；
- 饮用水中的三聚氰胺和氰尿酸背景值；
- 奶制品之外和含有奶源性原料（如碳酸氢铵和奶精）的产品之外可疑食品的高含量三聚氰胺。

4 接触程度评估

目前获得的三聚氰胺发生值涵盖的浓度很广泛，这为选择适当数值评估膳食接触程度增添了难度。

专家会议认为，由于单项接触程度评估通常非常保守，将不同来源的膳食接触估算值加在一起是不妥当的。此外，消费者不太可能同时接触各种污染源。

根据三聚氰胺的不同来源，食品中三聚氰胺基准水平造成的膳食接触估值从 0.0019 微克/每日每公斤体重到 13 微克/每日每公斤体重不等。塑料中三聚氰胺含量的迁移导致的膳食接触估值最高，但这是保守的估值，根据的是严格苛刻实验环境下获得的含量，而不是通常消费食品的实际检测值。至于氰尿酸，根据对饮水消毒剂二氯异氰尿酸钠的非常保守的假设，参照的接触估值为 70 微克/每日每公斤体重。

根据三聚氰胺含量中位值计算，出问题的三鹿婴幼儿配方奶粉造成的膳食接触值为 8.6-23.4 毫克/每日每公斤体重。假定三聚氰胺存在于各类食品，并假定每类食品中一种食品三聚氰胺含量最高，根据欧洲食品消费数据，成人食用含有掺假奶粉的食品（不包括婴幼儿配方奶粉）摄入的三聚氰胺量估计为 0.16-0.7 毫克/每日每公斤体重。

建议

- 在获得更多发生数据后，应调整上述膳食接触值评估。
- 应鼓励政府在可能的情况下及时公布和传播膳食接触估值。

5 毒理学和流行病学数据

单胃动物体内的三聚氰胺与氰尿酸被迅速吸收，并在未加代谢的情况下随尿液排出。氰尿酸或三聚氰胺对人类和动物带来毒性的靶器官是泌尿系统。就三聚氰胺对实验动物影响进行的研究结果显示，通常会产生膀胱结石，有些研究结果还显示微晶尿。在接触氰尿酸后，也有一定程度的膀胱结石。观测到的三聚氰胺致癌作用被认为与结石的刺激有关。如果同时接触三聚氰胺和氰尿酸，可能会引起急性三聚氰胺氰尿酸盐晶体肾病，即使接触剂量大大低于对其中一种化合物的接触剂量，也会造成肾功能衰竭。很少有关于氰尿酸以外的三聚氰胺其它类似物的数据。

2008 年中国牛奶掺假事件的数据显示，如有足够浓度，主要受三聚氰胺污染的婴幼儿配方奶粉可能会导致结石。有限的证据表明，结石的成分是尿酸和三聚氰胺，摩尔比是 1.2:1 至 2.1:1，没有证据显示存在氰尿酸或其他三聚氰胺类似物。虽然已有关于患儿食用的掺假婴幼儿配方奶粉中三聚氰胺和相关化合物含量的有限数据，但这些数据不足以对接触值进行有意义的或切实的估算。

多数结石儿童没有出现患病临床症状。但严重肾功能衰竭和/或肾梗阻的患儿出现了临床症状。根据临床症状的严重程度进行了对症治疗和支持治疗。治疗方法有：饮用口服液（饮水），静脉输液，使用碳酸氢钠或柠檬酸进行尿液碱化（使尿液 pH 值达到 6.5-7.0），血液透析，腹膜透析，手术取出结石。接受治疗的婴幼儿预后良好。

这些婴幼儿数据不同于 2004 年和 2007 年暴发的宠物疫情数据。从迄今报告的所有数据来看，婴幼儿主要接触的是三聚氰胺或同时接触高浓度三聚氰胺和低浓度氰尿酸，而宠物同时接触了三聚氰胺和氰尿酸，可能还接触了三聚氰酸二酰胺和三聚氰酸一酰胺。受影响的婴幼儿出现尿路结石，而宠物肾小管出现晶体并随后患梗阻性肾病。宠物在大量接触这些化合物后两天内即出现急性肾功能衰竭，而大多数结石婴幼儿并未出现明显的临床症状。

关于传播信息的建议

- 专家会议建议研究小组在全球范围内进行沟通和协调，以促进获得所需数据。世卫组织和粮农组织可以成为良好的信息传播平台。

建议进一步开展研究

在对基准值和掺假值进行剂量试验时应考虑采取以下建议：

- 确定单独接触三聚氰胺以及在接触三聚氰胺的同时还接触不同摩尔比的氰尿酸和其它三嗪化合物导致肾脏和尿路结晶的阈剂量和时间，并为治疗目的，研究 pH 值对三聚氰胺引致的结石的溶解度产生的影响。专家小组意识到美国食品和药物管理局正在或正计划对猪和大鼠进行研究，以确定氰尿酸和三聚氰胺的联合接触阈值。加州大学戴维斯分校以及大韩民国和南非还计划对奶牛进行研究。
- 应用人类特别是新生儿尿酸水平的模型开展研究，更好地了解三聚氰胺毒代动力学。还应研究人类以及其他物种的比较毒代动力学。
- 研究各种风险因素（如肾功能减退，年龄，利尿剂等药物的影响）对毒性的作用。
- 由于福尔马林可以溶解三聚氰胺晶体，应采用其他组织保存技术来检测组织制备中的三聚氰胺晶体。需要研究其他三嗪晶体在福尔马林中的溶解度。
- 查明是否能够确定生物标志物和诊断技术，就接触三聚氰胺类化合物对肾脏的损害作出预测。为开展总体人口研究制定尿检方法，检测反映结石形成之前潜在问题的生物标志物（如检测尿液中三聚氰胺-氰尿酸或三聚氰胺-尿酸晶体）。应指出的是，由于其半衰期较短，分子较小，以及摄入含有三聚氰胺及其类似物的食品或水之后几小时内即迅速排出体外，需要采用非常敏感的方法检测尿液中可能存留的少量晶体。还需要大样本抽检尿液，以便进一步获得具有代表性的生物标志物。

- 研究胎儿是否在子宫内接触这些化合物以及母乳受影响的程度，并研究生殖和发育可能受到的影响。
- 开展研究，了解毒性机理，并了解亚慢性低剂量三聚氰胺或者接触间歇短、高剂量三聚氰胺引致的肾脏细微变化。设计研究项目，构建 2008 年事件的模型，通过对婴幼儿接触三聚氰胺情况进行流行病学调查（见下文），寻找能反映长期后果的生物标志物（见上文）。
- 长期随访曾有结石的婴幼儿，检查其肾功能和调查癌症发病率。

6 确定每日可耐受摄入量(TDI)

对患儿进行的流行病学研究表明，接触三聚氰胺时间最长且接触剂量最高的婴幼儿罹患肾结石的风险最大。但根据现有数据尚无法作出详细的剂量-反应评估。因此，必须依靠对实验动物的适当毒理学研究结果开展风险评估。

针对饲喂三聚氰胺的幼鼠开展的为期 13 周的两项研究被视为与评估工作最相关。使用了三种模型对这些数据进行了基准剂量法（剂量-反应模型）分析。鉴于零星发现实验鼠出现膀胱结石，而雄鼠对照组的亚慢性研究显示其发病率为 4.5%，因此将基准剂量的 10% 反应率下限（BMDL10）定为适当的毒理学终点。经测算，35 毫克/每日每公斤体重导致 10% 的反应率。必须指出的是，这是保守值，因为对连续四周摄入剂量约为 168 毫克/每日每公斤体重的断奶幼鼠的观测并未发现膀胱结石。

可以根据 10% 反应率估算每日可耐受摄入量。考虑到在大鼠与人类之间的推算、人际差异以及与数据有关的不确定性，采用相当于此数值 200 倍的安全系数，经四舍五入，将每日可耐受摄入量定为 0.2 毫克/每日每公斤体重。

这一限量值仅适用于接触三聚氰胺。尽管数据不足以确定与三聚氰胺结构类似的化合物（如三聚氰酸二酰胺和三聚氰酸一酰胺）的每日可耐受摄入量，世卫组织曾估算氰尿酸每日可耐受摄入量为 1.5 毫克/每公斤体重，这表明这些类似物的毒性不及三聚氰胺。现有数据表明，同时接触三聚氰胺和氰尿酸比单独接触其中一种化合物的毒性更大，但由于数据不足，无法估算同时接触这两种化合物对健康影响的指导值。在获得更多关于同时接触的剂量-反应数据后，世卫组织应予重估。

7 风险描述

根据中国疾病预防控制中心提供的数据，按照所通报的受污染最严重品牌的三聚氰胺含量中位值计算，食用掺有三聚氰胺的婴幼儿配方奶粉的婴幼儿摄入量估计从 8.6 毫克/每日每公斤体重至 23.4 毫克/每日每公斤体重。这是每日可耐受摄入量（0.2 毫克/每公斤体重）的大约 40-120 倍，对中国婴幼儿健康造成了极为严重的后果。据保守估算，成年人可能从含有掺假奶制品成分的食品中摄入的三聚氰胺量为每日可耐受摄入量的 0.8-3.5 倍。据估计，对各种来源的三聚氰胺基准水平（不超过 13 微克/每日每公斤体重）的接触远低于每日可耐受摄入量。

为确定每日可耐受摄入量，专家会议专门审议了婴幼儿的敏感度。每日可耐受摄入量来自对断奶幼鼠的毒理学研究，此外，考虑到数据库的某些不确定性因素，还采用了一个不确定系数。因此，这一每日可耐受摄入量适用于包括婴幼儿在内的全体人口。

制定每日可耐受摄入量并不意味着掺假食品的含量低于每日可耐受摄入量是可以接受的。这不仅适用于上文确定的三聚氰胺每日可耐受摄入量，也适用于从前确定的氰尿酸每日可耐受摄入量。

每日可耐受摄入量是长期限量值，旨在提供终身保护。偶尔略超每日可耐受摄入量不太可能会引起健康问题，但长期超标则可能会造成健康问题。无后果的超标量和超标持续时间因化合物而异，并取决于具体接触情况。

8 风险管理

许多国家对婴幼儿配方奶粉以及其它食品规定了三聚氰胺限量值。就接触食品中三聚氰胺含量而言，相对于每日可耐受摄入量，将婴幼儿配方奶粉的三聚氰胺限量值定为 1 毫克/公斤和将其它食品的二聚氰胺限量值定为 2.5 毫克/公斤，足以保障安全。

与会人员名单

澳大利亚首都地区斯特灵市澳大利亚和新西兰粮食标准局食品成分、评价和建模处 **J. Baines 女士**

中国北京中国疾病预防控制中心营养食品所 **J. Chen 博士**

英国哈罗盖特市 Exponent 国际有限公司食品安全与营养部（欧洲）**S.J. Crossley 先生**

美国马里兰州科里奇帕克市美国食品和药物管理局/美国驻食品法典分析和抽样方法委员会代表团 **G.W. Diachenko 博士**

加拿大安大略省渥太华市加拿大卫生部卫生产品和食品司化学安全局化工健康危险评估处 **M. Feeley 先生**

美国阿肯色州杰斐逊市美国食品和药物管理局国家毒理学研究中心**G. Gamboa da Costa¹**

美国马里兰州科里奇帕克市美国食品和药物管理局食品安全和应用营养中心食品添加剂安全办公室 **D.G. Hattan 博士**

加拿大安大略省渥太华市加拿大卫生部食品署化学安全局 **C. Hilts 女士**

日本食品安全委员会委员 **M. Hirose 博士**

加拿大安大略省圭尔夫市圭尔夫大学实验室服务处动物健康实验室 **B. Hoff 博士**

大韩民国安阳市农林水产部全国兽医学检疫服务司毒理学和化学处 **S.-H. Jeong 博士**

中国台湾台北市国立台湾大学医学院毒理学研究所 **J.-J. Kang 博士**

马来西亚吉隆坡市马来亚大学医学院 **M.A. Mohd 教授**

美国明尼苏达州圣保罗市明尼苏达大学兽医学院兽群医学系 **M.J. Murphy 博士**

¹ 获邀，但未能与会。

加拿大安大略省渥太华市加拿大卫生部食品署化学安全局 **L. Pelletier** 先生

美国北卡罗莱纳州研究三角园区国家环境卫生科学研究所风险评估研究办公室 **C.J. Portier** 博士²

美国加利福尼亚州加州大学戴维斯分校兽医学院 **B. Puschner** 博士

美国马里兰州劳雷尔市美国食品和药物管理局兽药中心研究办公室 **R. Reimschuessel** 博士

南非东加斯风丹市兽医病理学家、顾问 **F. Reyers** 博士

伊朗德黑兰市德黑兰医科大学药剂学院毒理学和药理学系 **O. Sabzevari** 教授

印度古吉拉特邦阿南德市全国奶业发展局国家分析实验室 **S.K. Saxena** 博士

中国北京市北京儿童血液透析中心 **Y. Shen** 教授

加拿大安大略省渥太华市加拿大卫生部食品研究司 **S. Tittlemier** 博士

中国北京市中国疾病预防控制中心疾病预防控制中心 **Z. Wang** 博士

中国国家饲料质检中心/农业质量标准与检测技术研究所畜产品研究室 **S. Yang** 博士³

大韩民国首尔市韩国食品和药物管理局食品评估司 **H.J. Yoon** 博士

秘书处

意大利罗马市联合国粮食及农业组织农业和消费者保护司动物生产和卫生处 **D. Battaglia**

意大利罗马市联合国粮食及农业组织营养和消费者保护司食品质量和标准服务处 **R. Clarke**

² 获邀，但未能与会。

³ 获邀，但未能与会。

加拿大安大略省渥太华市加拿大卫生部食品署化学品安全局 **S.B. Godefroy** 博士

瑞士日内瓦世界卫生组织食品安全、人畜共患疾病和食源性疾病司 **J. Schlundt** 博士

瑞士日内瓦世界卫生组织食品安全、人畜共患疾病和食源性疾病司 **A. Tritscher** 博士

加拿大渥太华市世卫组织编辑 **M. Sheffer** 女士