

Views & Comments

食品安全与健康——过去的问题与未来的解决方案

Christopher J. Smith

Department of Clinical Sciences and Nutrition, University of Chester, Chester CH1 4BJ, UK

“让食物成为你的药物，药物成为你的食物”，希波克拉底的这句格言可能比以往更加准确，也更加危险。只有在确保食品安全的前提下，这一原则才能在现实中发挥作用。如今在食品生产中，食品加工方式多种多样，原料的供应国与加工方式也各式各样。在加工过程中，人们可能会添加一些改善健康的补剂，或者掺入一些可能有害健康的掺杂物。此外，在生产和加工过程中，食品也可能受到农药和其他物质的污染。因此，我们需要挑出“不安全”的食品。或者应该问：哪些食品是安全的？

食品安全基于六项基本原则：食品生产安全、食品供应链安全、食品加工系统安全、批发食品供应安全、食品零售系统安全，以及食品处理安全。这些原则贯穿了整个食品供应链（图1）。如果在食品生产和食品供应链的每个阶段都采取适当的预防措施，那么食品应该是安全的。图1为食品供应链各环节的简易关系图。

但是，除了考虑供应链中的各个独立环节，也要考

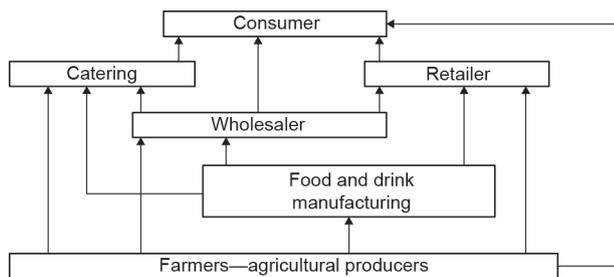


图1. 传统食品供应链。

虑食物网之间的相互联系。实际上，单独地看待食品链的各个环节可能对防止污染毫无用处。图2即为一个简单的例子，食品生产商、加工商、批发商、制造商和消费者这些无法控制的因素会导致产品最终受到严重污染。空气污染和农药在周围地区扩散等因素意味着，他人的活动会使食品“无意间”受到污染。空气污染物和杀虫剂很容易留在草地上，然后再被当地的奶牛吃进去。污染物也可能进入水道，污染鱼类、可食用水生植物和水体。以意大利肉酱面为例，最终产品的污染途径如下：牛吃草，通常还会吃鱼食，同时呼吸时直接接触空气中的污染物。在这个例子中，牛奶被做成奶酪，而牛肉则是肉酱面的基础。来自受污染奶牛的奶酪、牛肉和牛奶均用在了意大利肉酱面的加工生产中。这道菜还可能会进一步被河水、溪水和湖水污染，因为这些水会被用来做意大利面和奶酪酱，以及烹饪牛肉。在清洗设备和清洁工作区域这些本应保障食品安全的活动中，也可能用到这些水。从如此复杂的关系网中可以明显看出，虽然在食品生产过程中防止每个独立环节受到污染十分重要，但是对生产过程进行更全面的认识也同样重要。这个简单的例子展示的是环境污染物对食品造成污染的一种途径。尽管食品业付出了巨大的努力，但是食品仍可能通过该途径受到污染。

这只是一个假设的例子，但是由于食物中毒事件和相应的食品召回措施在媒体报道上屡见不鲜，消费者和生产商均对食品安全隐患感到担忧。食品来自世界各地，因此生产过程是一种不确定因素。消费者和生产者

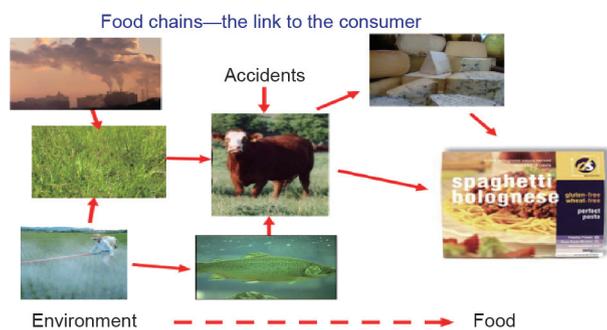


图2. 污染物通过食物链的多种途径对食品造成污染的示例。

希望在超市、商店和市场中购买安全、优质的食品，以维持成功的交易和消费态势。市场上出现受污染的食品对任何人都没有好处，这只会使消费者对产品购买保持谨慎的态度。此外，食用该类食品可能会带来危害健康的风险，从而引发许多后果，例如，生产力下降，使用医疗服务并支付相关费用，以及其他社会后果。因此，各国政府都对防止食品污染尤为关注。

消费者和生产者希望建立：

- (1) 法律法规和食品安全管理；
- (2) 质量体系；
- (3) 安全的食品供应链。

同样令人担忧的是掺假问题。污染属于意外事件，但掺假是犯罪分子在食品业内故意的行为。掺假是一个重大的问题，同样需要通过食品监管进行控制，但是对分析和监管系统的要求不同，对此将在后文进行讨论。

食品安全的管理有几种不同的途径：①立法和监管；②教育和培训。立法、教育和培训都是持续渐进的过程，会随着食品制备方法和使用设施的改变而发生必要改变。法律法规有一万多年复杂的成文史，早在苏美尔文明时期，用楔形文字撰写的苏美尔法律便已涉及食品质量的内容，而最近的是中国于2015年颁布的关于食品质量的现代法律法规。各国相关法律条款中，最著名的是《德国啤酒纯净法》（即1516年颁布的Reinheitsgebot），其至今仍然有效。虽然法律众多，但是意外污染和故意掺假的违法行为仍然存在。因此，仅靠立法不足以确保食品的安全与质量，数千年的教育手段也未能根除食品污染或掺假行径。

很明显，立法和教育不足以控制影响食品安全的人为因素，也就是那些因为人类的冷漠或贪婪而导致的食物掺假或污染。因此，我们需要建立一个执行系统来保证人们遵纪守法。这意味着我们还需要一个流程监管系统来判断人们遵纪守法的情况。因为我们必须要有能力

证明违法行为的存在，所以食品科学家最重要的一个工作就是研发分析方法，能在食品基质复杂的情况下进行正常检测。

食品分析的方法多种多样，但它们都努力顾及食品业和消费者所施加的限制。检测的基本要求包括快速、特异性高、成本低廉、操作简单，而这些要求背后的原因也很易于理解。食品的货架期通常较短，因此检测或结果发布的任何延迟都会缩短产品可销售的时间。因此，快速检测是首要的。同样重要的是检测成本。食品业是公认的低利润率产业，没有能力承担起昂贵的科学设备或实验室设施费用。然而，相反的观点认为，食品质量与安全的监管不力会导致代价高昂的食品召回与调查，甚至可能让公司毁于一旦。因此，我们必须在两者间取得平衡。除此之外，检测还需要具备高特异性，这也不难理解。有很多分析方法都可以满足部分标准。如果分析物已知且具有独特的分子离子特征，那么质谱能够做到高度特异，但是从复杂的基质中提取样本需要大量的准备工作，因此通常只有公共分析人员和类似的监管机构使用这一方法。同样地，基于DNA的检测方法因其灵敏度和特异性最高，经常受到推荐。但遗憾的是，并非所有食品样本都含有DNA，该方法也无法检测没有核酸成分的污染物，如农药、除草剂和杀虫剂。因此，尽管这些检测方法具有高灵敏度和高特异性，但不能广泛使用。

有一种检测方法可以满足所有的要求，也就是免疫测定法[1,2]。虽然免疫测定法的形式多样，但它们都具备类似的特征，使其具有快速、特异性高、灵敏度高和成本低廉的特点。从本质上讲，免疫测定技术以分子形式嵌构而成。如果采取恰当的测定形式，无论涉及的基质有多复杂，抗体、抗原和指示剂的正确组合几乎能够分析所有潜在的分析物。现在，适配体这类可结合配体也纳入了抗体库[3]。除了扩大可检测基团的范围，适配体使得分析人员不用依赖在动物体内制备多克隆抗体或在体外制备单克隆抗体这些昂贵且不完全可靠的方法，就能设计并合成配体。

当然，这些说法必须要有根据。简而言之，有人认为使用抗体或适配体进行形式多样的免疫测定，可为各种形式的分析提供食品工业所需的特异性、灵敏度和简便性，因此无需借助其他昂贵、复杂且耗时的测定手段。

如果单独考虑检测方法所要求的每种特性，我们可以理解为何说免疫测定优于其他所有的检测方法。免

疫测定的基础是抗体与其对应的特异性抗原之间的相互作用。检测抗原/抗体相互作用的方法有很多。免疫诊断学的历史表明，随着技术的改善和测定技术的发展，检测方法也得以发展[4]。酶标记物的发展已经催生了快速的视觉检测系统。用酶标记抗体，利用了抗体的结构，使抗体分子获得许多酶联免疫吸附测定所需要的优势。图3是免疫球蛋白G (IgG) 的一般结构。

IgG分子的重要特征是它由两个部分组成，即抗原结合片段 (Fab) 和可结晶片段 (Fc)。重点在于，它有两个相同的抗原结合位点，能让抗体分子同时与两个抗原相互作用。该结构也意味着当标记物和其他分子在Fc片段通过化学作用与抗体连接时，不会对结合位点产生干扰。这些特征与其他特征一起促进了多种测定形式的发展。测定的形式基本上只有三种，即非竞争法、竞争法和夹心法，但是这三种基本形式有许多的衍生形式，人们可以选择直接或间接检测抗体抗原。因此，免疫吸附测定的基本概念就是抗体通过Fc片段固定在一个固体表面，让Fab片段自由结合抗原。这一结合反应的检测方式可以是带有第二个标记抗体的夹心法，也可以是

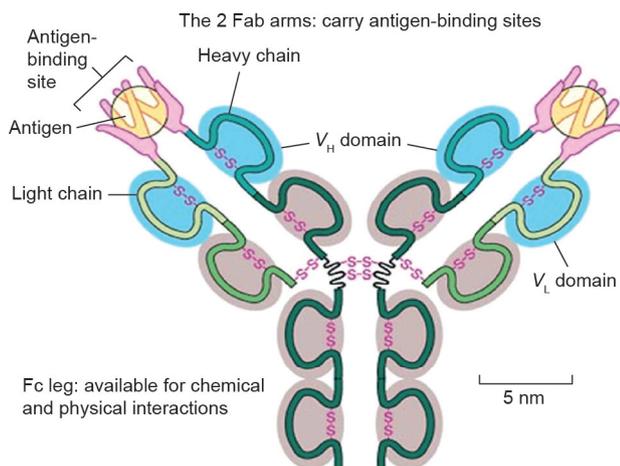


图3. IgG的一般结构。Fab: 抗原结合片段; Fc: 可结晶片段; V_H : 重链可变区; V_L : 轻链可变区。

带有标记抗原的竞争法或非竞争法。竞争法指无标记抗原会与标记抗原竞争，非竞争法指所检测的抗原在测定前已被标记 (图4)。

合适标记物的开发一直是免疫测定开发的重要因素。起初, Ekins [5] 及 Yalow 和 Berson [6] 介绍的是使用放射性标记物的免疫测定。然而, 引入酶标记物后免疫测定的应用才开始迅速发展, 因为它解决了放射性物质的处理问题。辣根过氧化物酶是最常用的酶, 它能将过氧化氢转化为氧气和水, 然后游离的氧气会和一种恰当的在氧化时变色的试剂反应。分析人员还能从多种底物中进行选择。但是, 在快速测定中使用的另一种可视化方法, 即横向流动法, 其通过附着胶体金或有色乳胶纳米颗粒等固体颗粒, 不仅可以有效减少测定的步骤, 而且也能为检测物质的有无提供可视化指标。图5展示了两种可视化测定方式。

与质谱、表面等离子共振和实时TaqMan聚合酶链反应 (PCR) 等非常复杂的测定方式相比, 该类测定似乎相对简单。但是, 简单正是其显著优势, 因为在所有的检测技术中, 免疫测定的性能是最优秀的。例如, 在表面等离子体共振等检测方法中, 速度是一个重要因素。许多检测方法需要先提取特定分析物, 然后才能进行分析。但是对于免疫分析而言, 只要分析物可溶于水性缓冲液, 所需的准备工作只是溶解样品, 接着抗体会达到特异性和灵敏度的要求。朝这些方向推进免疫测定发展的一个例子是对大豆的检测。最初, 根据提取大豆蛋白所需时长, Hitchcock 等[7]研发了一种耗时5天的免疫测定法。但是, Rittenburg 等[8]将时间缩短到了30 min。他们使用 $6 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的尿素提取蛋白质并使蛋白质变性, 然后检测稀释尿素后得到的复性大豆。

表1总结了不同检测方法的的速度。

分析食品掺假时, 另一个本应很重要的要求是灵敏度, 但是掺假食品中添加的物质含量并不少。掺假的目的是赚钱, 食品中的掺假物越多, 利润就越大。因此,

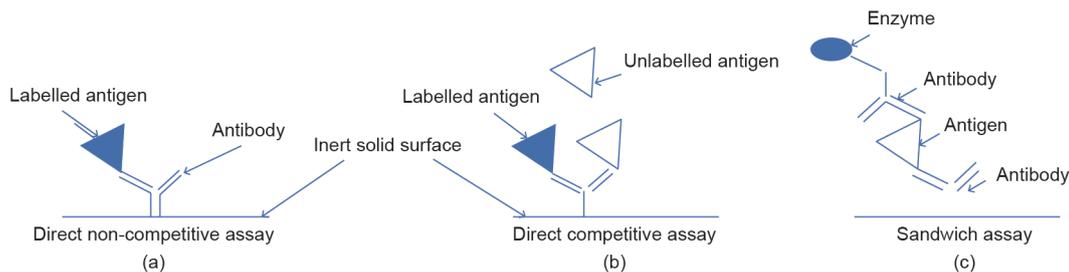


图4. 检测结合反应的基本测定形式。(a) 直接非竞争测定法; (b) 直接竞争测定法; (c) 夹心测定法。

尽管灵敏度很重要，但对于掺假检测而言，灵敏度并非必不可少。比较不同检测方法所报道的灵敏度后可以发现，免疫测定法比最灵敏的替代法还要灵敏（表2）。

由表2可得，就灵敏度而言，1989年报道的增强酶联免疫吸附测定（ELISA）[9]是最灵敏的DNA测定的100倍。实际上，检测特意降低了市面上肉类成分分析法的灵敏度。

食品分析的另一个方面是污染情况，它对检测方式的灵敏度是有要求的。因为与掺假不同，污染其实是偶然情况，而且少量的污染物就能造成相当大的危害（表3是掺假和污染之间的对比）。

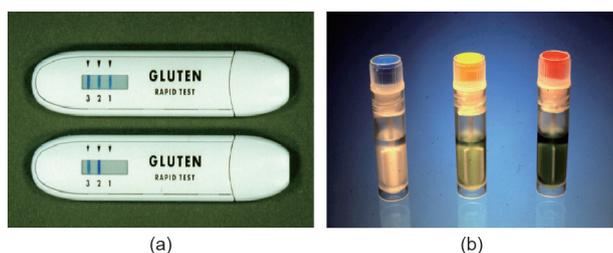


图5. 快速测定形式。(a)横向流动式，利用乳胶标签将结果可视化；(b)试纸条式，利用酶将结果可视化。

免疫测定法具有很高的灵敏度，这是检测有毒农药的一个重要条件，因为即使农药的浓度非常低，也会带来严重的健康问题。人们对微生物污染物的检测也有同样的考量。但是，对这些类型的物质进行基于DNA的测定是行不通的，因为农药、除草剂、杀虫剂和细菌毒素不含有DNA、RNA或核苷酸。

当前，食品科学家在努力确保食品质量时必须考虑更多的因素。在食物链中，从生产者到消费者的环节更多了，食品生产的规模更大了，故意掺假和意外污染的机会也越来越多了。为了应对这种日益复杂的情况，我们必须不断保持警惕。为了有效监管，我们需要了解各种不同类型的掺假物。只有经常保持警惕，不断检测食品样本以发现新的掺假物，我们的目标才有可能实现。尽管法律法规已存在多个世纪，但掺假仍然是一个不断发生且日益复杂的问题。有些形式的掺假对消费者有害，有些则无害，而后者通常涉及欺诈。在不降低价格的情况下用更便宜的成分替代食品可以增加供应商的利润。据报道，此类欺诈行为最简单的例子是在制作羊奶酪时用牛奶代替羊奶。除损害他人经济利益外，这没有其他害处，但有些欺诈行为会带来更大的危害。例如，

表1 根据单次测定用时对不同检测方法进行比较

Type of assay	Number of simultaneous assays	Time per experiment (min)	Time per individual assay (min)
ELISA	20+ controls per 96-well plate	40	2
Dipstick	Single sample	5	5
Transverse flow	Single sample	2	2
Lateral flow	Single sample	2	2
Surface plasmon resonance	Single sample	2	2

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay.

表2 用于掺假测试的肉类检测方法的灵敏度

Date	Format	Pork serum albumin detected in beef samples (%)
1989	Direct non-competitive ELISA	1.00
1989	Enhanced ELISA	0.005
2002	Quantitative PCR	1.00
2005	TaqMan real-time PCR	0.5–5.0

表3 掺假和污染的对比

Adulteration	Contamination
Deliberate	Accidental
Large quantities	Small amounts
Normally does not involve contamination	Includes microbial content
Will be disguised as colorings or flavorings	May be visually obvious
Involves cost	—

在牛肉里掺猪肉或马肉以增加牛肉售卖量，这触犯了多种宗教和社会禁忌。除了造成他人经济损失外，还可能对其心理造成伤害。最严重的是，在食品中添加苏丹红和三聚氰胺等有毒物质来增添色彩或增加表面蛋白质含量，会导致消费者死亡。因此，我们必须要考虑食品的严格定期监管是否意味着人们需要研发高通量或多分析物的检测方法。免疫测定再次脱颖而出，因为它有潜力发展成可由机器控制的高通量测定方法。在非常简单的条件下，我们可以利用如图6所示的多线横向流动测定法，为食品业提供廉价快速的现场初步筛选检测方法。

我们也许可以对各式各样的化学污染物进行这种简单的判断有无的检测，而且特异性相当高。中国的一个实验室（江南大学食品科学与技术国家重点实验室）已开发了100多种不同的免疫测定，例如，在动物屠宰前可快速无创地检测猪尿中的可乐定[10]，还有免疫测定用于伏马菌素B1的检测[11]。

各种形式的免疫测定似乎能够满足食品工业的所有理想要求。但是，我们在有些领域仍需进一步的努力。抗体的生产可能会引发伦理学问题，因为我们现在必须使用动物或动物细胞来产生抗体。但是，我们还有另一种选择。适配体具有与抗体一样的结合特异性和灵敏度，其本质上是短核苷酸序列，同时还有可以从头合成的优点。从所需的特定适配体组成的天然抗体库中进行选择，可确定所需适配体的结构。一旦知道了它们的序列，就可以根据需要对其进行合成，从而避免与使用动物有关的伦理问题[12]。

新型食品的研发，如用昆虫研发的食品，为免疫测定研究提供了另一个机会，因为新型食品会带来更多不同的在特殊基质中掺假和污染的问题。由替代谷物或昆虫蛋白制成的面粉很可能会通过混合谷物和混合蛋白产品进入人们的饮食。

总而言之，为了确保食品安全并保护人们免受欺诈行为的伤害，我们需要时刻保持警惕，对食物链的各个环节进行监管和检测。在过去一万多年的时间里，我们已经出台了大量的法律法规，但是法律的存在并不能阻止掺假和污染。引入区块链方法或许可以确保食品在固

定检查点之间的安全，但是我们仍然需要检测区块链空缺的地方。现在已经有许多检测方法可以使用，但还不够全面，这为研究人员开发新型检测方法提供了机会。能够为食品工业提供常规、快速、简单、廉价的现场检测的方法也已存在。使用复杂精密的方法来开发验证性的检测体系或许也很重要，但这些方法无法为业界提供常规检测。最后，我们迫切需要制定可用于控制测试本身质量的食物标准。在许多情况下，检测是在实验室中进行的，人们很少会去考虑分析物可能存在的基质，也不会考虑分析物经过的处理、加热、干燥、酸洗等过程。因此，我们有必要制备以特定方式掺假或污染的标准样品，在分析前经过常规处理以证明测定方法的实用性、准确性和精确性。因为我们还需要将烤箱/微波炉即食的全餐纳入考量，这类餐食因为食材众多，掺假或污染的方式也很多，所以需要我们进一步努力。为此，我们必须了解基质如何影响检测方法的灵敏度和特异性。

因此，我们需要进行更多的测试，也就是已经在真正的、质量达标的食品中得到认可的测试。在商定国际认可的食物质量和安全标准时，我们应该考虑以上所有因素。

References

- [1] Allen JC, Smith CJ. Enzyme-linked immunoassay kits for routine food analysis. *Trends Biotechnol* 1987;5(7):193-9.
- [2] Bonwick GA, Smith CJ. Immunoassays: their history, development and current place in food science and technology. *Int J Food Sci Technol* 2004;39(8):817-27.
- [3] Kärkkäinen RM, Drasbek MR, McDowall I, Smith CJ, Young NWG, Bonwick GA. Aptamers for safety and quality assurance in the food industry: detection of pathogens. *Int J Food Sci Technol* 2011;46:445-54.
- [4] Smith CJ. Evolution of the immunoassay. Development and application of immunoassay for food analysis. London: Elsevier Applied Science Publishers; 1990.
- [5] Ekins RP. The estimation of thyroxine in human plasma by an electrophoretic technique. *Clin Chim Acta* 1960;5(4):453-9.
- [6] Yalow RS, Berson SA. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man. *J Clin Invest* 1960;39(7):1157-75.
- [7] Hitchcock CHS, Bailey FJ, Crimes AA, Dean DAG, Davis PJ. Determination of soya proteins in food using an enzyme-linked immunosorbent assay procedure. *J Sci Food Agric* 1981;32(2):157-65.
- [8] Rittenburg JH, Adams A, Palmer J, Allen JC. Improved enzyme-linked immunosorbent assay for determination of soy protein in meat products. *J Assoc Off Anal Chem* 1987;70(3):582-7.
- [9] Ayob MK, Ragab AA, Allen JC, Farag RS, Smith CJ. An improved, rapid, ELISA technique for detection of pork in meat products. *J Sci Food Agric* 1989;49(1):103-16.
- [10] Feng M, Suryoprabowo S, Tao H, Liu L, Zheng Q, Kuang H. Rapid detection of clonidine and its cross-reactivity with apraclonidine in pig urine using an immunochromatographic test strip. *Food Agric Immunol* 2018;29(1):821-32.
- [11] Hao K, Suryoprabowo S, Hong T, Song S, Liu L, Zheng Q, et al. Immunochromatographic strip for ultrasensitive detection of fumonisin B1. *Food Agric Immunol* 2018;29(1):699-710.
- [12] Karkkainen RM, Bonwick GA, Drasbek MR, McDowall I, Young NWG, Smith CJ. Aptamers for food safety and quality assurance: selection of aptamers against live bacterial cells. In: *Proceedings of the 5th International Symposium on Recent Advances in Food Analysis*. 2011 Nov 1-4; Prague, Czech; 2011.

Multi-line lateral flow assay



图6. 能够提供廉价快速的现场初步筛选检测的多线横向流动法。