



转基因动物食用安全评价体系的发展与展望

邹世颖 贺晓云 梁志宏 罗云波 黄昆仑*

中国农业大学 食品科学与营养工程学院, 北京 100083

*通讯作者, hkl009@163.com

摘要 转基因技术是目前具有极大应用前景的生物技术之一,利用转基因技术培育转基因动物已有30年的发展历史。任何转基因动物及其产品进入食物链之前必须经过严格的生物安全评价,其中食用安全评价是其中重要的组成部分。本文参阅部分国内外文献,结合近几年从事国家转基因生物食用安全评价方面的研究,对国内外转基因动物及产品食用安全评价的现状和发展趋势进行了综述,期望为中国转基因动物及其产品的生物安全评价体系提供参考。

关键词 转基因动物,安全评价

The Development and Prospects of Food Safety Evaluation System About Transgenic Animal

ZOU Shi-Ying HE Xiao-Yun LIANG Zhi-Hong LUO Yun-Bo HUANG Kun-Lun*

College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China

* Corresponding author, hkl009@163.com

Abstract Transgenic technology is one of the biotechnologies with great application prospect. The development of transgenic animals has last for 30 years. Transgenic animals and their products must be strictly evaluated for biosafety before entering into the food chain. Food safety evaluation is one of the most important parts. Based on the literatures and our reseach, this review focused on the status and development trend of food safety evaluation in transgenic animals and related products. This may contribute for the transgenic food safety evaluation system of China.

Keywords Transgenic animal, Safety evaluation

1 转基因动物发展状况

转基因技术是目前具有极大应用前景的生物技术之一。到目前为止,转基因动物已经经历了30多年的发展,其技术体系也日趋成熟(张然等,2005)。自Palmiter等(1982)获得最早的莫氏白血病病毒转基因小鼠以来,该领域相继成功培育出转基因兔、绵羊、猪、鱼、昆虫、牛、鸡、山羊、大鼠等20多种转基因动物。依据其应用前景将转基因动物分为4种类型:动物品种改良型、生物反应器型、疾病动物模型、制药或器官移植型。转基因动物因在

畜牧业、医药、环保等领域的巨大发展潜力,成为继转基因植物之后又一新的全球经济增长点,是增强农牧业国际竞争力的重要保障。转基因动物产业的发展十分迅猛,1998年全球动物生物技术产品销售额可达6亿美元。2010年农业领域销售额将达到110亿美元,其中约70%来自转基因动物产品。医学领域预计利用转基因动物生物反应器可产生高达500亿美元的的销售额(张然等,2005)。该项技术可预见的巨大效益早已引起学术界和产业界的关注。

国际上,转基因技术已广泛应用到兔、牛、猪和

羊等动物上。主要集中于提高动物疾病抵抗能力、提高营养学价值等方面。Hammer等(1985)成功通过显微注射方法将 *MT-hGH* 基因转入到家兔和猪体内。美国食品和药品管理局(FDA)于2009年批准首个转基因动物表达药物 *Atryn*, 这是进入人类生活的第一个转基因动物产品。该药物经转基因山羊分泌的羊奶提取纯化, 用于治疗遗传性抗凝血酶缺乏症, 这是转基因动物产业化发展的里程碑。由 Aqua Bounty 公司研发的携带生长激素基因的转基因鲑鱼是食用转基因动物研究的先驱, 该转基因鲑鱼生长速度是普通鲑鱼的4~6倍, 大大缩短生长周期。该产品经过一系列的食用安全评价和环境安全评价后于2013年4月进入公示阶段, FDA正考虑该产品的上市批准。

中国科学家在转基因动物领域的研究, 通过国家转基因新品种培育重大专项和其他高科技项目的支持, 在家畜转基因新品种选育和生物反应器生产功能物质等方面已达到国际先进水平。例如中国农业科学院、军事医学科学院、湖北省农业科学院等研究的节粮型高瘦肉转基因猪、 ω -3脂肪酸去饱和酶基因转基因猪、转生长激素转基因猪、抗猪瘟病毒转基因猪、含绿色荧光蛋白转基因猪等(冯冲等, 2009; 刘楠等, 2012; 魏庆信, 乔宪凤, 2009)。中国农业大学研发的转人乳铁蛋白、人溶菌酶、人 α -乳清白蛋白牛、抗口蹄疫奶牛等。中国农业科学院等开发的 ω -3多不饱和脂肪酸转基因牛(商圣哲等, 2014)。

2 中国转基因动物及其产品安全性评价现状

相对于转基因植物, 转基因动物的发展还相对滞后。随着转基因动物的研发和未来产业化规模不断扩大, 转基因动物食品及其制品也必将更加丰富。相伴随的便是转基因动物及其产品的安全性评价体系的建立, 这一领域的发展将是未来转基因动物食品的重点, 也是对转基因动物食品顺利进入市场的安全保证。中国在这一方面紧跟各国脚步, 设立了中国转基因动物安全评价的标准。国际食品法典委员会(CAC)颁布了转基因动物的食用安全评价指南(CAC/GL68-2008), 中国农业部也颁布了相应的指导原则(农业部令第8号附录II), 但是国内外还没有建立起一套适用于转基因动物及其产品的食用安全评价技术体系, 而且目前对生物技术发展的动物性食品的安全性尚无定论。普遍认可

的是“对比评价原则”, 也就是最初的实质等同性原则, 将目前传统的食品认作安全的食品, 在组成成分和食用功能上与传统食品无区别的食品即可被认为是安全的食品(周艳华, 2011)。中国转基因动物安全评价的总体要求是, 在现有法规框架内细化转基因动物安全评价的资料要齐全, 不涉及伦理、道德、社会经济和动物福利相关内容, 从转基因动物的分子特征、遗传稳定性、健康状况、环境安全和食用安全性等5个方面分别进行评价。食用安全方面主要从5个方面进行判断(van Duijn et al., 2002; 国务院, 2001《农业转基因生物安全管理条例》)。

1. 重组DNA动物的健康状况。考虑到发育阶段的情况下将重组DNA动物与传统对照动物的健康状况相比较。
2. 表达产物(非核酸物质)毒性或生物活性评价。对蛋白质进行潜在毒性评价时, 重点考察一下几个方面: 1)生物信息学分析 2)对热或加工的稳定性。3)模拟肠胃消化系统中的降解情况。当食品中含有的蛋白质不同于有安全食用史的已知蛋白时, 要适当采用适当的口服毒性研究进行评价。对于无安全食用史的非蛋白质物质的潜在毒性评价可开展代谢研究、毒代动力学研究、亚慢性毒性研究、慢性毒性(致癌性研究)、生殖和发育毒性研究等。
3. 表达产物(蛋白)潜在致敏性评价。主要通过以下几方面进行综合分析: 1)蛋白质来源。2)氨基酸序列的同源性。3)抗胃蛋白酶稳定性。4)特异性血清筛选。如果转入的遗传物质源于小麦、黑麦、大麦、燕麦等谷类应该对重组DNA植物表达蛋白诱发谷蛋白敏感性肠病的可能性进行评价。
4. 关键成分组成分析。主要对以下几点进行分析: 1)主要营养成分分析。2)代谢物评价。3)食品加工的影响。4)营养修饰评价。当现有的评价手段不足以说明该重组DNA动物生产的食品安全时需要对其安全性进行全面的评价, 需要设计恰当的动物实验来对全食品进行评价。
5. 非期望效应。主要考虑的非期望效应有 1)影响人类健康物质的潜在积累。2)抗生素标记基因的应用(连庆等, 王伟威, 2012)。

目前对转基因动物的安全性评价还不多, 农业部转基因生物食用安全监督检验测试中心(北京)利用以上食用安全评价体系对中国农业大学研发的转 α -乳清白蛋白基因(α -lactalbumin, α -LA)奶牛肉、转Toll样受体4(toll-like receptor 4, *TLR4*)基因的绵羊肉, 中国军事医学科学院研发的转 ω -3脂肪酸去饱和酶基因(ω -3 fatty acid desaturase gene, *sFat*-

1)猪肉及中国农业大学研发的转乳铁蛋白全奶粉进行了转基因动物食用安全评价,未发现有异常变化。祁潇哲等研究证实长期饲喂含转乳铁蛋白全奶粉的饲料可以显著增加血清铁和铁蛋白水平,显著提高了实验动物机体铁的营养状况(祁潇哲等, 2010)。Zhou等(2011)研究发现,长期(90 d)饲喂转乳铁蛋白基因奶粉未对大鼠体重、营养利用率、血液学、生化、脏器系数、病理组织学产生不良影响。中国疾病预防控制中心营养与食品安全所对转人 α -乳清白蛋白基因奶粉进行亚慢性毒性试验(支媛等, 2011),未发现转人 α -乳清白蛋白基因奶粉对Wistar大鼠体重、食物利用率、血液学、血生化、脏器系数、病理组织学观察有生物学意义的改变,证实给予大鼠转人 α -乳清白蛋白基因奶粉90 d未发现对实验动物有毒性作用。天津医科大学对一转人乳铁基因奶粉进行了相对完善的食用安全性评价,研究表明,在毒理学评价中,新表达的物质重组人乳铁蛋白未见明显毒性作用;在致敏评价中,该奶粉蛋白在模拟胃液具有消化不稳定性;在关键成分分析中,该转基因牛奶粉在主要营养成分分析方面与亲本对照无统计学差异;在全食用安全性评价中,该转基因奶粉在精子畸形发生率、微核发生率、回复突变菌落方面均与亲本对照组没有统计学差异,实验尚未发现该转基因牛奶粉对受试动物有毒理作用或其他明显的不良作用(王洋, 2011)。

3 未来转基因动物食用安全评价体系的研究重点

转基因食品带来的非期望效应是不可预测的,如果不经过严格的安全审查直接进入市场,可能会带来安全隐患。大量的科研用、药用、工业用转基因动物是否会像克隆动物一样流入市场,成为公众关注的焦点问题之一。因此,应对各种转基因动物及其产品进行科学、规范、严格的食用安全性评价,为政府管理和决策提供技术支撑,为其产业化提供科学数据支持,消除公众疑虑,保障公众健康,维护社会稳定。针对中国转基因动物特点及现有转基因安全评价体系,未来转基因动物食用安全评价的重点主要有以下几方面。

3.1 转基因动物及其产品的非期望效应评价

对于转基因动物及其产品,可能因插入DNA序列以及随后的杂交育种过程中引起非预期效应,

非预期效应可能形成新的代谢物或改变代谢物的模式,对动物的生长或动物源食品的安全性可能是有害、有益或中性的。对转基因动物的食品安全性评估应包括可能对人类产生非预期不良反应的数据和信息。有人指出因为动物的生存周期长,某些转入基因的特征可能导致动物体内对兽药、重金属等外源化学物质的累积(Kleter, Kok, 2010),瑞典Gotherberg大学的一项报告称,转基因鱼可能会潜在地积累更高数量级的有害物质;有些转基因动物可能与新的病原菌共生,从而增加人畜共患病的风险(张晓鹏, 李宁, 2006);Nancarrow等(1991)研究转入绵羊生长激素基因后引起后代跛足和糖尿病,转入生长激素的某类鲑鱼出现了身体畸形(Devlin et al., 1995)。这些都可能影响食物安全,安全性评估应分析转基因操作对动物可能造成的变化以及这些变化对食用安全性的影响,所以,单一性的评价某一个/类指标并不能给出转基因动物及其产品一个客观的评价。应采用非定向检测方法,如代谢组学、蛋白质组学等技术检测转基因食品带来的对动物生理生化、代谢、免疫、毒理等综合指标造成的非预期影响。Cao等(2011)利用核磁共振方法监测大鼠尿液代谢组学,这是一种新型的无创性检测非期望效应方法。

3.2 转基因动物及其产品的过敏与免疫学评价

世界上约2%的成年人和6%~8%的儿童患有食物过敏症,几乎所有的食物致敏原都是蛋白质。转基因家畜及其产品如肉、蛋、奶等是食物中优良蛋白质的主要来源,其本身就是主要的食物过敏原,如蛋中的卵清白蛋白,奶中的 α -酪蛋白与 β -乳球蛋白等。动物机体的免疫与过敏有着极其复杂的关系,过敏性评估是免疫学评估中非常重要的一个组成部分。FDA指导文件对转基因动物进行的常规免疫学和毒理学的评价,主要是对常规动物和同类转基因动物的已知毒素和过敏源进行了筛选比对。因此,对于转基因动物及产品的评估,必须重视过敏与免疫学研究,分析引入外源蛋白质是否是潜在过敏原,以及基因插入对动物及其产品本身的过敏原水平的影响。Zhou等(2014)对一人转血清白蛋白奶粉中的蛋白进行了BN大鼠血清学过敏性分析,未发现该蛋白对BN大鼠的IgE、IgG、IgG2a和Eosinophil有显著性影响,证实该rhLF蛋白无潜在致敏性。目前还没有试验可以准确预测人类对新表达蛋白质的过敏性反

应,因此对于新蛋白的潜在致敏性分析需要采取整合的、逐步、个案的方法来进行评价(Ahmed, 2002)。未来过敏及免疫学评价主要从免疫基因的转录水平、免疫球蛋白、免疫细胞功能等方面着手,从分子水平、蛋白水平、细胞水平进行综合分析。

3.3 转基因动物及其产品对实验动物肠道健康的评价

肠道是人体主要的营养吸收器官,同时也是人体免疫系统对食物的第一道屏障,因此肠道健康是转基因产品对机体健康影响的核心问题之一,也是近年来转基因产品食用安全性评价的热点之一。状态良好的肠道不仅可以很好地吸收营养供给身体所需,还能通过改善肠道免疫功能从而促进机体免疫机能(Mohr et al., 2003)。将宏基因组学和核酸技术用来分析转基因动物及其产品对实验动物或人类肠道微生物种群变化、基因突变、肠道健康等多方面的变化来研究转基因动物及产品对肠道微环境的影响。Yuan 等(2013)在传统的基于亚慢性毒理学研究(转基因植物及其产品食用安全检测-大鼠 90 天喂养试验)基础上,采集食用转基因 TA-1 水稻 90 天的大鼠粪便及胃肠道样品,进行了一系列的肠道健康检测,包括肠道微生物种群的组成成分、肠道通透性改变、肠粘膜结构变化、粪便酶类活性改变和肠道免疫力改变等。研究结果表明,与常规饲料组相比,未发现转基因 T2A-1 水稻 90 天喂养对大鼠肠道健康产生不良影响,通过研究建立了一种系统性评价转基因食品对肠道健康影响的模型。此安全评价模型可以应用到转基因动物及其产品的安全性评价中。

转基因技术是 21 世纪最重要的农业育种技术之一。随着转基因生物研发和产业化规模的不断扩大,转基因技术带来的安全问题也日益受到关注。2012 年 11 月,法国里昂大学一研究小组在食品化学毒理《Food and Chemical Toxicology》杂志上发表了一篇文章,主要研究内容是一转基因抗除草剂玉米对大鼠为期两年的喂养试验,结果声称该转基因抗除草剂玉米和“农达”除草剂都不同程度引起大鼠肿瘤数量的增加和死亡率的显著升高。该结果一经发布,在学术界引起了巨大轰动并受到世界各国研究者的强烈质疑,该研究在实验设计、数据处理、结果分析等多方面不严谨,结果不足以支持结论。2013 年 1 月,我教研组研究人员也在该杂志上发表了一篇针对转基因抗除草剂玉米的亚

慢性毒性评价的文章,结果表明该转基因玉米与传统玉米一样安全(Zhu et al., 2013)。两篇文章研究对象相似,但结论相悖。同年 11 月份,法国玉米的文章被撤稿,撤稿声明中讲到“该研究工作时间长、耗时耗力,是值得尊重的。但在实验设计方面存在诸多不足,实验结果不能作为评估转基因玉米健康风险的有效依据”。此事也进一步的提醒研究者转基因生物安全评价工作的严谨性、科学性(邹世颖等, 2013)。

4 总结与展望

任何一个技术的发明都是为了推进人类及社会的发展,然而任何一种新技术都会存在潜在的风险性。控制得当会给生活带了便利,相反,则有可能会带来灾难性后果(周艳华, 2011)。面对转基因动物技术,为保障生物技术的健康发展,当务之急是制定一套切合实际可用的可以被各国认可的转基因动物食用安全评价体系,全面的评估转基因技术带来的风险。开展具有产业化前景的符合国家安全许可要求的转基因动物食用安全性评价工作,可以建立转基因动物及其产品的食用安全评价体系,获得面向国家化市场的安全评价数据,辅助产品向美国、欧盟、南美和世界其他国家地区提交安全许可申请,这些信息储备不仅可以公正科学地引导大众了解转基因生物及其产品安全性,也可更好的推进转基因动物产业的发展。

参考文献

- 冯冲,周艳荣,龙川,等. 2009. 体细胞核移植生产转 ω -3 脂肪酸去饱和酶基因(sFat-1)的猪胚胎[J]. 畜牧兽医学报 3: 295-302. (Feng C, Zhou Y R, Long C, et al. 2009. Production of ω -3 fatty acid desaturase gene(Sfat-1) transgenic embryos by somatic cell nuclear transfer in pig[J]. Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica 3: 295-302.)
- 连庆,王伟威. 2012. 我国转基因动物研究进展及安全评价管理[J]. 江苏农业科学, 40(8): 287-289(Lian Q, Wang W WQ. 2012. The progress and safety evaluation management on transgenic animal[J]. Jiansu Agricultural Sciences, 40(8): 287-289.)
- 刘楠,阮进学,杨述林. 2012. 猪肌肉发育调控和高瘦肉率基因改良猪的研究进展[J]. 农业生物技术学报, 20(8): 955-964. (Liu N, Ruan J X, Yang S L. 2012. Regulation of porcine muscle development and research progress of improved pigs with high lean meat percentage[J] Journal of Agricultural Biotechnology, 20(8): 955-964.)

- 祁潇哲, 王静, 周催, 等. 2010. 较长期喂养转人乳铁蛋白全乳粉对 SD 大鼠血清铁, 铁蛋白含量的影响[J]. 食品科学, 31: 340-343. (Qi X Z, Wang J, Zhou C, et al. 2010. Effect of transferred human lactoferrin milk powder on serum iron and ferritin in rats[J]. Food Science, 31: 340-343.)
- 商圣哲, 赵杰, 李宁. 2014. 转基因动物生物反应器研究及产业化进程[J]. 生物产业技术, 17-25. (Shang S Z, Zhao J, Li N. 2014. The research and industrialization progress in transgenic animal bioreactor[J]. Biotechnology and Business, 1: 17-25.)
- 王洋. 2011. 转人乳铁蛋白基因牛奶粉食用安全性评价[D]. 硕士学位论文, 天津医科大学, 导师: 刘洪亮. (Wang Y. 2011. Food safety assessment of genetically modified milk with human lactoferrin gene[D]. Thesis for M.S., Medical University Of Tianjin, Supervisor: Liu H L.)
- 魏庆信, 乔宪凤. 2009. 转基因猪研究的回顾及今后发展方略之我见[J]. 湖北农业科学, 47: 1509-1513. (Wei Q X, Qiao X F. 2009. Review and the development strategy on transgenic swine[J]. Hubei Agricultural Sciences, 47: 1509-1513.)
- 张然, 徐慰倬, 孔平, 等. 2005. 转基因动物应用的研究现状与发展前景[J]. 中国生物工程杂志, 25: 16-24. (Zhang R, Xu W Z, Kong P, et al. 2005. The current status of research and development of transgenic animal[J]. China Biotechnology, 25: 16-24.)
- 张晓鹏, 李宁, 2006. 转基因动物的食用安全性评价[J]. 国外医学(卫生学分册), 33(4): 250-253. (Zhang X P, Li N, 2006. Food safety evaluation of transgenic animal[J]. Foreign Medical Sciences(Section of Hygiene), 33(4): 250-253.)
- 支媛, 刘海波, 耿桂英, 等. 2011. 转人 α -乳清白蛋白基因奶粉亚慢性毒性试验[J]. 卫生研究 40: 426-430. (Zhi Y, Liu H B, Geng G Y, et al. 2011. Study on sub-chronic toxicity of powdered milk containing transgenic human α -lactalbumin[J]. Journal of Hygiene Research, 40: 426-430.)
- 周艳华. 2011. 转基因动物的安全性评价-动物安全和食品安全[J]. 现代畜牧兽医, (9): 64-65. (Zhou Y H. 2011. Safety evaluation of transgenic animal- animal safety and food safety[J]. Modern Journal of Animal Husbandry and Veterinary Medicine, (9): 64-65.)
- 邹世颖, 祁潇哲. 2013. 法国“转基因玉米致癌”研究结论遭强烈质疑被撤稿[J]. 农业生物技术学报, 21(12): 1487. (Zou S Y, Qi X Z, 2013. Study on genetically modified maize inducing rat tumor from a French group was strongly questioned and retracted[J]. Journal of Agricultural Biotechnology, 21(12): 1487.)
- Ahmed F E. 2002. Detection of genetically modified organisms in foods[J]. Trends in Biotechnology, 20(5): 215-223.
- Cao S, Xu W, Luo Y, et al. 2011. Metabonomics study of transgenic *Bacillus thuringiensis* rice (T2A-1) meal in a 90-day dietary toxicity study in rats[J]. Molecular BioSystems, 7(7): 2304-2310.
- Devlin R H, Yesaki T Y, Donaldson E M, et al. 1995. Production of germline transgenic Pacific salmonids with dramatically increased growth performance[J]. Canadian Journal of Fisheries and Aquatic Sciences, 52(7): 1376-1384.
- Hammer R E, Pursel V G, Rexroad C E, et al. 1985. Production of transgenic rabbits, sheep and pigs by microinjection[J]. Nature, 315(6021): 680-683.
- Kleter G A, Kok E J. 2010. Safety assessment of biotechnology used in animal production, including genetically modified (GM) feed and GM animals-a review[J]. Animal Science Papers and Reports, 28(2): 105-114.
- Mohr A, Heiss C, Bergmann I, et al. 2003. Value of micro-CT as an investigative tool for osteochondritis dissecans. A preliminary study with comparison to histology[J]. Acta Radiologica, 44(5): 532-537.
- Nancarrow C D, Marshall J T, Clarkson J L, et al. 1991. Expression and physiology of performance regulating genes in transgenic sheep[J]. Journal of Reproduction and Fertility(Supplement), 43: 277-291.
- Palmiter R D, Brinster R L, Hammer R E, et al. 1982. Dramatic growth of mice that develop from eggs microinjected with metallothionein-growth hormone fusion genes[J]. Nature, 300(5893): 611-615.
- van Duijn G J, van Biert R, Bleeker-Marcelis H, et al. 2002. Detection of genetically modified organisms in foods by protein- and DNA-based techniques: Bridging the methods[J]. Journal of Aoac International, 85(3): 787-791.
- Yuan Y, Xu W, He X, et al. 2013. Effects of genetically modified T2A-1 rice on the GI health of rats after 90-day supplement[J]. Scientific Reports, 3: 1962.
- Zhou C, Wang J W, Huang K L, et al. 2011. A 90-day safety study in Sprague-Dawley rats fed milk powder containing recombinant human lactoferrin (rhLF) derived from transgenic cloned cattle[J]. Drug and Chemical Toxicology, 34(4): 359-368.
- Zhou C, Wang J, Sun N, et al. 2014. Allergenicity of recombinant human lactoferrin to an animal model Brown Norway rats[J]. Food and Agricultural Immunology, 25(1): 34-48.
- Zhu Y, He X, Luo Y, et al. 2013. A 90-day feeding study of glyphosate-tolerant maize with the G2-aroA gene in Sprague-Dawley rats[J]. Food and Chemical Toxicology, 51: 280-287.