

VITAMIN AND MINERAL SAFETY, 3<sup>RD</sup> EDITION; COPYRIGHT 2014  
FORWARD AND METHODOLOGY  
COUNCIL FOR RESPONSIBLE NUTRITION and INTERNATIONAL ALLIANCE OF DIETARY/FOOD  
SUPPLEMENT ASSOCIATIONS

## 维生素和矿物质的安全性，第三版

美国诚信营养品协会，版权所有2014年

Foreword

### 前言

在这个担忧没有获得足够的必需营养素（即维生素和矿物质）的时代，人们可能会问，提供安全上限的指导有什么用处呢？除了摄入达到有害量的卡路里以外，从发病率和死亡率数据上来看，西方社会的人们并没有过多摄入达到有害量的维生素和矿物质。事实上，对大多数人来说，即使在丰衣足食的社会中，更大的担忧仍是营养不足。然而，John N. Hathcock博士为诚信营养品协会(CRN)编写的《维生素和矿物质的安全性》手册的前两个版本的受欢迎度和作用，似乎证实了对以科学为依据的关于“到底多少就是过多”问题的答案的渴望。科学机构和监管部门等仍在不断的要求以及引用诚信营养品协会“营养素补充剂上限(ULS)”以及用于导出这些数值的关键研究和剂量水平。而且，监管机构使用的假设、模型和数据，包括美国医学研究所(IOM)食品与营养品委员会(FNB)的“可容许最高摄入量(UL)”，欧盟委员会食品科学委员会(ECSCF)的UL及英国维生素和矿物质专家组(UKEVM)的“指导水平(GL)”，让本手册的现行版本成为国际领域上持久的、可信任的信息资源。

由于我们的基本食品大多数强化了营养价值，其添加量通常等于或接近当前的“推荐膳食标准(RDAs)”或“营养素参考值(NRVs)”，因此，许多人认为西方人可能正在过度摄入维生素和矿物质。当同时考虑到无数的产品设计师或是特殊定制的产品正在努力吸引那些运动爱好者、敏感人群、挑选最新趋势的消费者，或是易对促销产生购物冲动的人群时，维生素和矿物质摄入的水平可能已经达到了某些推荐用于特定人群的容许营养素水平的上限。在此背景摄取之上的复合维生素/矿物质的添加说明确实有必要进行某些可靠的、营养素适当的、科学的安全风险评估。

当人们谈到维生素和矿物质的毒性时，需要注意的是，从安全的角度看，存在“容许上限”(ULs)，该数值是在全面考察了相关的安全信息后，完全依据坚实的科学基础而得到的一个人在没有副作用条件下可摄入的最大剂量的值。RDAs和NRVs试图描述一个人应该摄入的特定营养素在最低限度上能获得该营养素提供的期望功效的剂量，即，刚刚好……却不会太多。

由于人类消费者群体的多样性，即摄入量会受到性别、年龄、特殊敏感性、生理因素、饮食以及其他众多节制因素（营养及生活方式）的影响，正常摄入量的推荐是复杂的，并且也没有一个适用于所有人的统一数值。由于无法为人们提供关于应该吃多少以保持健康的确切的定量答案，这恰恰让本手册所提供的容许上限的指导方法成为一种合理、有用的参考。各个国家可自行评估安全数据、功效数据，并制定符合其人群需求的每日推荐摄入量。而当涉及到食品法典时，应由跨国监管和标准制定机构来评估制定。

该手册当前版本，即第三版，尽管再次查阅了许多所需适当的参考文献，仍包括与之前所评估相同的十四种维生素、四种矿物质以及十种微量元素。在前面的介绍中，描述了诚信营养品协会的安全性研究方法、营养素适当的科学风险评估、美国医学研究所食品与营养品委员会容许上限的研究方法、欧盟委员会食品科学委员会的UL数值和关于设定补充剂中维生素和矿物质最大量的建议、英国维生素和矿物质专家组风险评估以及诚信营养品协会关于营养素补充剂安全性的综合方法，以上内容从第二版中完整保留下来，同样保留下来的还有以科学为基础的风险评估方法与RDA为基础的容许上限方法的比较。大多数情况下，RDA（或NRV）和容许上限之间有一个较大范围的安全摄入量，使得消费者能够在该范围内获得不必担心安全风险的安全摄入量。该最新版本，目前正在一章一章地更新，并适当提供了最新的研究和计算结果，而且也再次证明营养过剩的问题与识别营养水平不足的问题相比，需要进行完全不同的分析。

## Methodology

### 方法

## Introduction

### 简介

维生素和矿物质对生命和健康而言是必不可少的。某些营养素的补充摄入为很多人提供了明确的功效，其中最明显的是对那些特定年龄和性别的人群。人们通常会用膳食补充剂来达到这些功效，也包括给那些不知道自己是否达到维生素和矿物质推荐摄入量的人们提供“营养保险”。对于那些为了健康而摄取膳食补充剂的人们来说，拥有这些营养素的可以安全食用的容许上限信息是非常重要的。

风险评估是评估任何物质安全性的公认方法。风险评估的方法已经发展了几十年，并且被美国医学研究所(IOM)、欧洲食品安全局(EFSA)和许多其他权威机构、组织以及很多国家政府所接受。

风险评估的第一步是决定哪种数据和哪些来源与评估有关。对于维生素和矿物质来说，动物和人体数据都是可用的。在每一个数据集中，最可靠的数据类型是那些明显的临床指标，而不是替代的生化标记物。每个数据源都有其优点和缺点。动物数据的优点是有相当广泛和巨大的数据集，缺点是需要使用不确定的、甚至成问题的外推法来将其应用到人体。人体数据在许多方面则正好相反——缺点是，人体数据的类型和数量对很多营养素是非常有限的，但优点是与人体的决定几乎不需要外推法。

一般来说，非致癌物的风险评估可以分为两种主要类型：(1)一种是依赖阈值剂量-反应概念（阈值方法）和(2)另一种是构建概率估计（基准剂量方法）。致癌性通常被视为非阈值事件，本文中在大多数情况下不会进一步考虑。使用无可见副作用水平(NOEL)或最低可见副作用水平(LOEL)的风险评估确定了低于(NOEL)或恰好在(LOEL)副作用阈值上的摄入量。至于在任何摄入量均无可见副作用的营养素的不明作用的风险评估的定量方法，将在本章后面讨论。

基于动物数据的维生素和矿物质安全性研究通常使用阈值方法。相比之下，药物、农药和环境化学安全的研究经常使用基准剂量(BMD)方法来确定在人群的某特定比例（通常是10%）中产生副作用的摄入量。该方法构造了一个概率基础来评估被测物质的安全性，但是其需要一个广泛的数据库，该数据库应该包括服用（或接触）一系列剂量的被测物质，而该系列剂量应至少达到可在10%的人群中产生副作用的量值。这些数据几乎从来不用于人体受试者，而通过人体实验来获得这些数据也是不道德的。

《维生素和矿物质的安全性》手册第三版几乎完全是基于人体数据。这种方法是基于以下的被观察所证明的前提，即动物数据集不管其有多么巨大和广泛，将其外推至人体都会带来非常大的不确定性。本文件是基于该判定的结果，并几乎完全依赖于仅使用人体数据的研究。

在过去的几十年中，可容许最高摄入量(UL)已成为国际公认的营养素安全评估的最佳方法。为此，一些国际组织和许多国家的大多数政府机构已经制定

或接受UL值的推荐。这些UL值可能表示成总膳食摄入量、补充摄入量，或两者兼而有之。UL值已经被食品法典委员会接受作为膳食补充剂产品中维生素和矿物质含量的规定最大限量的唯一有效依据，法典采用这种方法使得许多国家政府也纷纷效仿。UL假设一个副作用阈值并根据NOAEL或LOAEL计算出来。

医学研究所(IOM)、欧盟委员会的食品科学委员会(ECSCF)及其继任者欧洲食品安全局、英国维生素和矿物质专家组(EVM)、行业组织和同行评审刊物，全都审核并发表了一种或几种维生素和矿物质（包括微量元素）的风险评估。一些国家政府以及欧盟委员会、东南亚国家联盟(ASEAN)和特殊膳食用食品与营养法典委员会(CCNFSDU)已经或正在考虑指定膳食补充剂中维生素和矿物质的最大值或提供其他指导原则的监管策略。该法典指导原则是被世界贸易组织(WTO)承认作为维生素和矿物质安全性的最权威观点，从而对国际贸易产生特殊的影响。该法典指导原则是一个方法，由食品法典委员会批准，但是具体的定量值还没有被确定。

由美国医学研究所定义并执行的UL方法是用于其他物质如食品添加剂和环境化学物质的风险评估的早期计量方法的一个延伸。因为美国医学研究所出版物的权威性，营养素的UL风险评估方法已得到其他组织，如欧盟委员会的食品科学委员会/欧洲食品安全局和英国维生素和矿物质专家组的广泛支持和采用，只做了一些细微的修改。所有现行的UL方法都强调营养素适当的概念、定量风险评估，但是在安全性有关的可用科学文献的选择和解释上的差距和处理不确定性的具体方法，有时会导致一些营养素的由不同方法得到的具体数值间差异巨大。本文中使用的安全评估方法利用这些组织机构的方法

的基本特征。然而，在可行的情况下，诚信营养品协会强调补充摄入量的直接评估，而不是总摄入量。

## Intake Level: Definitions and Applications 摄入量：定义和应用

有几种类型的摄入量被用在维生素和矿物质安全性的文献中。本节回顾了其中最常见的两个的定义和区别。

### *可容许最高摄入量(UL)*

在其营养风险评估报告中，美国医学研究所的陈述如下：

“*可容许最高摄入量(UL)*是每日营养摄入量的最高水平，对普通人群中几乎所有个体可能都没有造成对健康不利的影响。”

对于大多数营养素，UL定义适用于所有来源的营养总摄入量，包括食品、强化食品、水和膳食补充剂。对于有些营养素，已确定的UL值仅适用于补充剂来源。例如，镁的UL是基于能引起腹泻或无法忍受轻度腹泻所需的剂量（参见关于镁的一章）。这种作用当镁以单次剂量服用时最有可能发生，因此该UL仅适用于作为正常饮食的补充而服用的镁。此外，丸剂镁化合物有时被用作非处方药物（泻药），该UL因此可以用作开始达到这种效果所需剂量的指标。

美国医学研究所对此定义的解释导致他们没有为一些未知副作用的营养素确定UL值，如维生素B<sub>1</sub>、维生素B<sub>2</sub>、维生素B<sub>12</sub>、生物素、泛酸和三价铬。该解

释是基于如下前提：关于风险的交流将充分解释一些营养素为什么没有UL值；所以，在这些例子中，UL值是没什么用的。欧盟委员会的食品科学委员会/欧洲食品安全局也已做出类似的决定。

没有定义具体程序或给它起个名字，英国维生素和矿物质专家组为没有足够副作用证据确定安全上限(SUL)的营养素确定了指导剂量水平(GL)，大致相当于UL。英国维生素和矿物质专家组表明，相比表征为SUL（相当于UL）值的那些数值，其对于描述成GL的数值的信心会低一些。尽管如此，GL的解释和预期用途与SUL(UL)是一样的。

设定UL值的主要问题是确定用于NOAEL或LOAEL的不确定性因素(UF)或安全系数的大小。在某些情况下，无论何时只要在低于公认NOAEL的摄入量时可能出现的任何迹象都要给予信任。这一点在2010年美国医学研究所关于维生素D的刊物中有相当详细的说明，同样也会在本文的维生素D章节中进行介绍。

*Highest Observed Intake (HOI)*  
**最高可见摄入量(HOI)**

最高可见摄入量(HOI)是由联合国粮食及农业组织(FAO)和世界卫生组织(WHO)制定的，以便为那些美国医学研究所或食品科学委员会/欧洲食品安全局没有确立UL的营养素提供指导原则。国际粮农组织和世卫组织根据该指导原则和定义采用了最高可见摄入量(HOI)：

“*最高可见摄入量*只有当鉴定没有对健康有不利影响的时候才会得到。其为某个或某些质量合格研究中所报道的观察到的或使用到的最高摄入量。”

根据这些指导原则，营养素的完整风险评估将包括，对于那些具有可见副作用的营养素确定其UL值，以及对于那些没有已知副作用的营养素，确定其HOI值。UL和HOI的程序是完全相同的——都是风险评估。如果数据的评估显示有风险，可以设置一个UL；如果在数据分析中没有发现风险，HOI可以设定为一个最高摄入量，而且有足够的数据支持当摄入该最高摄入量时，不会发生任何副作用。

在本文的前一版中，一个相当于HOI的概念被称为可见安全量(OSL)。该术语是国际粮农组织/世卫组织委员会最初建议的，但是他们最终采用了HOI术语。HOI和OSL的基本概念是完全相同的。由于国际粮农组织/世卫组织对HOI术语的认可以及其在营养风险分析的法典指导方针中的进一步采用（2010年食品法典委员会），诚信营养品协会将在本文中使用时使用HOI术语。

## Sources of Nutrients

### 营养素的来源

为了评估营养素的安全性，必须考虑所有重要的摄入源；而对某些营养素来说，该因素尤其重要。每个来源的相对重要性取决于几个因素，包括UL值与推荐摄入量之间的差异，比如每日推荐膳食摄入量(RDA)，或是UL值与常吃食物的典型摄入量之间的差异，以及作为UL基础的副作用的慢性或急性特点。

例如，钙的摄入量等于UL是很困难的，但是坚持食用多份（但不是单份）乳制品可以实现。此外，在短时间内过度摄入钙不会导致任何急性毒性，而急性高摄入量并未被发现会导致慢性副作用。因此，钙的摄入量暂时超过UL是无害的。此外，钙是一种相对来说大量需要的常量矿物质（每天大约1克），因此超过UL（2000毫克）的补充剂会是非常大的（体积庞大）。在膳食钙的安全评估中，应该考虑所有来源：食品、强化食品和膳食补充剂。此外，消费者应该意识到，一些非处方抗酸药里含有碳酸钙作为活性成分，但这些在短期使用时未被发现会造成任何损害。

与钙正好相反，通过持续的摄入肝脏或其他内脏可超过维生素A（视黄醇或其酯类之一形式的既成维生素A）的UL。此外，视黄醇是微量营养素而UL只有3毫克；因此，一个小的药片或胶囊就可以导致过量摄入。另外一个因素是，维生素A的副作用可能是长期的（例如，孕妇在关键早期阶段服用太多会导致以后婴儿的出生缺陷）。在维生素A的安全评估中，必须考虑所有视黄

醇的来源，但是来自于大量摄入胡萝卜素所导致的维生素A活性似乎没有产生维生素A的不良剂量。β-胡萝卜素本身的安全性将会与维生素A分开讨论。

维生素B<sub>12</sub>没有已知的副作用，RDA和从食物中的摄入量在低微克范围内。相比之下，建议HDI是2000微克。该HDI值可能考虑仅适用于膳食补充剂，因为食物提供的剂量对其安全评估来说是微不足道的。

### **Methodologies for Determining Safety Levels: A Comparison 确定安全摄入量的方法：比较法**

本文中描述的方法和确定的定量值旨在协助解释不良反应报告，形成营养安全问题的定量方法，并制定政策帮助确保消费者安全，在“营养需求”的当前概念或最常见食物的成分的基础上没有不适当的和不必要的限制。这些科学概念和分析做一些调整后在任何国家或人群中都是有效的，比如与特定地区或国家的饮食成分和膳食结构相关的营养摄入量方面的调整。大多数营养素确定的定量值有足够的安全界限区间，因此几乎不需要调整。确切地说，UL定义中包括“普通人群中几乎所有个体”的概念，因此将UL值应用于平均体重有巨大差异的人群应该是有效的。

一些国家的政府和机构将其安全建议建立于维生素和矿物质的RDA基础上。以下几节将讨论膳食补充剂使用RDA的局限性和风险评估方法的适当性。

## *The Limitations of RDA-Based Methods* **基于RDA方法的局限性**

最近一些政府已使用RDA制定膳食补充剂中维生素和矿物质的上限并且将药品监管应用到营养素剂量高于RDA的产品。RDA标准虽然看起来方便，但是这样使用RDA会有几个问题。

首先，基于RDA的限量对于确定补充剂安全性没有科学的有效性。RDA并没有被定义或确定为描述安全性或代表总摄入量或补充剂摄入量的一个安全限量。风险评估是确定补充剂最高值的唯一科学有效的方法。例如，食品法典委员会已宣布，国际贸易中供应的食品中营养素的最高值必须首先基于风险评估。

其次，基于RDA的限量在补充剂中的应用会导致不同产品间的容许UL不一致。一些国家已经将药品监管应用到营养素剂量高于RDA的产品中。这些药品监管比传统食品的规定要严格得多，其中一些传统食品也含有为RDA值好几倍量的某些维生素。例如，传统食物比如肝脏和一些贝类中的维生素B<sub>12</sub>的天然含量可达到每100克量中有100微克。该维生素的成人RDA通常设置为大约2-2.5微克。因此，这些普通、传统食品可能含有超过RDA值40-50倍的维生素B<sub>12</sub>。由于人类口服维生素B<sub>12</sub>没有已知的毒性，所以基于RDA的上限毫无用处。

第三，RDA值或其等价值比如人群参考摄入量(PRI)，各个国家都是在一个非常类似的基础上进行设定的，因为这代表一个科学意见的共识——确保公认

和基本的生理功能运行所需的营养素剂量。因此，RDA值的发展方向是避免典型的营养缺乏症状和体征或者满足一些被认为可接受的营养存储量。虽然这种方法可能适合于帮助营养不良的人群确定并达到最低水平，但是用于制定RDA或其当量的数据和方法并不适用于制定安全上限。

第四，对于没有制定RDA值的营养素来说，根本不存在基于RDA的限量。例如，叶黄素、番茄红素、硼和许多其他重要的有营养价值的物质都没有被设置RDA。这些物质具有有益的作用，但是已有的证据被认为并不适合于确定其RDA。再次说明，风险评估才是确定这些重要营养素安全限量的适当方法。

第五，药品监管法规不适合于食品法典委员会已制定标准或指导原则的食品。法典被世贸组织确认为食品问题方面的推定的国际权威，世贸组织协议要求，所应用的监管措施不能比保护消费者健康的必要措施更严格。法典指导原则的存在直接证明了，具有更严格限制的药品监管法规有着许多不必要的严格限制。

最后，达到或接近RDA的规定的限量可能阻止了一些营养素的某些功效。目前有许多文件记录了超过RDA营养量的功效。例如，在2010年美国医学研究所更新了维生素D的RDA，就是完全基于其对骨骼的作用。虽然有强有力的证据支持该维生素的其他一些有益作用，但是美国医学研究所判定该证据不足以作为制定RDA值的基础。其他一些功能，如神经肌肉活动，需要比骨骼作用所需量更大的维生素D剂量。因此，基于RDA的上限可能阻止了这些额外的

潜在功效。同样的，叶酸、维生素B<sub>6</sub>和维生素B<sub>12</sub>也已知可帮助控制血浆同型半胱氨酸的浓度。同型半胱氨酸尚未被视作心脏病的公认风险因素，但有越来越多的科学证据支持这一结论。这三种维生素的补充有助于控制同型半胱氨酸的血浆浓度并且被证明有可能减少患心脏病的风险。

所有这些事实表明在膳食补充剂中使用基于RDA的限量是不适合的。标注（而非限制）可以提供正确的用法，通过在包装内提供有关含量的信息、注明与RDA或任何其他功效度量相关的任何功效，并提请注意出于安全考虑所施加的限制，而该限制是由风险评估所确定的。

### *The Risk Assessment Method* **风险评估方法**

正如前面指出的，风险评估是公认的评估物质安全性的方法。风险评估的方法已制定好并且被美国医学研究所、欧洲食品安全局和许多其他权威机构和组织所接受。下面几节将阐述风险评估方法中的一些最新发展和变化。

**营养素适宜性：**风险评估方法的一个重要改进就是营养素适当方法的概念。在UL出现并广泛采用之前，术语 *营养素适当* 被用于描述维生素和矿物质的风险评估中。该术语表示，并不是所有的风险评估方法都适合于这个任务。某些风险评估方法使用默认UF（有时称为安全因素），虽然其通常被认为可以用来确定食品添加剂和环境污染物的安全摄入量，但对于应用到维生素和矿物质的风险评估来说是大得不可接受的。这些因素的应用可能导致确定了某些年龄-性别组若干营养素的推荐摄入量以下的“安全限量”。例如，美国

环境保护署所用的每日容许摄入量(ADI)和参考剂量(RfD)包含某些人群RDA以下的锌安全限量的规定UF。基准剂量是一个没有显示对维生素和矿物质的人体数据有用的概率估计。

**危险识别：**通过使用UL方法中描述的指导原则和程序，危险识别可以确定与维生素或矿物质的过度服用相关的危险。最好从人体数据判定危险，但是在必要时可以使用动物数据。生化或其他间接指标应该仅在其为某些病理过程的替代指标时被用来代表相关的危险。如果没有危险被识别，则可以使用UL方法中的额外步骤来确定HOI值。应该使用因果关系的标准，包括关联的强度、关联的一致性、关联的特异性、剂量-反应关系、时间上的关系、生物合理性和整体连贯性。如果一个营养素有超过一个的单一副作用，那么发生在最低摄入量的危险是通过以下步骤设置UL的风险评估的*临界效应*。如果不能识别临界效应，以下步骤可以确定HOI值。食品法典委员会使用术语*危险*指的是化学或物理试剂，而在其所引用的科学文献中术语*危险*意指用作政策标准或指导原则的基础的一个不可接受的副作用。这种定义上的差异若是公认的并且已被考虑进去的话就不应该产生问题。

**剂量-反应评估：**如果可能的话，该过程从人体数据中确定NOAEL。另外，如果数据合适但不支持NOAEL，那么可以建立LOAEL。只有在没有合适的人体数据，而且该动物数据还可以指导发现可能在人体数据中识别的危险时，才使用动物数据。评估数据的不确定性，并指定UF数值。它被应用在用来建立NOAEL或LOAEL的综合数据库和特定数据。必须运用合理的判断以便避免UF的选择代表了可能最坏的但其实非常不可能的情况。如果使用LOAEL，UF必须大于1(1.0)，并且应该适合于转换成NOAEL。如果NOAEL或LOAEL从动物数据中

确定，要指定适当的UF给人体UL值的外推法。如果没有副作用，这些程序可以用来确定HOI。

**通过风险评估导出UL：** 维生素或矿物质的UL可通过风险评估以下列方式计算：

$$UL = \text{NOAEL} \div \text{UF} \quad (\text{或} \quad UL = \text{LOAEL} \div \text{UF})。$$

如果HOI基于零散数据，可以使用一个类似程序调整该值的不确定性；然而，如果总数据集是广泛的（例如，维生素B<sub>12</sub>），任何摄入量上均没有任何副作用这一点支持以下论点：不再需要修正不确定性（即，UF应该是1.0）。对于具备包括多个涉及到服用一系列剂量的临床试验的大型数据集的所有营养素，其不确定性可以通过以下方式处理：按摄入量递减顺序排列数据，然后向下选取，直到相信数据足以支持所选择的NOAEL或HOI的UF为1.0。关于维生素D的章节中提供了这样一个例子。

*European Commission Methodology*  
**欧盟委员会方法**

食品科学委员会 (SCF) 成立于1974年，向欧盟委员会提供食品安全的科学建议。2002年欧洲食品安全局 (EFSA) 创建后，该授权转移到后者。欧洲食品安全局对已有的和新出现的风险提供独立的科学建议和交流。

食品科学委员会/欧洲食品安全局发布了一些维生素和矿物质的UL值，使用类似于由美国医学研究所制订并在1997年首次公布的方法。欧盟委员会的《膳食补充剂法令》要求通过至少名义上是来自所有来源的总摄入量的风险评估来确定补充剂的最大值。欧盟委员会尚未发表推导补充剂最大值的方法（截至2012年9月）。不过，《法令》中指定的方法将包括以下步骤：

**第1步：**第1步包含如下内容：(1)使用食品科学委员会/欧洲食品安全局的UL值，其为通过与美国医学研究所制订的方法几乎相同的UL方法来确定的，(2)考虑其他膳食来源的摄入量。

**第2步：**当使用第1步时，“预期数值”可能会提供给人群参考摄入量（大概是RDA或等值），但欧盟委员会尚未发表确定或应用这种预期数值的方法（截至2012年9月）。两个行业协会已提议，RDA可以与UL以及食物来源的摄入量一起使用来计算人群安全指标，将营养素分为三个类别，分别需要不同级别的监管和监控。

诚信营养品协会建议，第2步中提到的人群参考摄入量也可以用来确保其他摄入量的风险评估和确定不会过分保守，从而产生低于RDA的UL和补充剂最大值。

欧盟委员会的提议似乎需要确定膳食补充剂加上强化食品的最大值作为UL和其他来源的摄入量之间的差异。就是说，补充食品最大值将是UL减去传统食品的预期摄入量。欧盟委员会还没有提议如何将UL和未强化摄入量之间的差异分配到补充和增强强化的部分内，也未包括各个国家或各种饮食模式之间的预期摄入量变化。据报道，欧盟委员会正通过使用欧洲食品安全局所做的风险评估来致力于制定膳食“补充剂最大值”，但还没有针对任何营养素这样做。当此信息可用时，这些值与相应的分析将添加到本书以后的版本中。

### *EVM Methodology*

### **英国维生素和矿物质专家组方法**

英国维生素和矿物质专家组的维生素和矿物质安全性报告中的风险评估是基于美国医学研究所制订的UL方法，但他们将该方法得到的值称为另一个术语，安全上限(SUL)。英国维生素和矿物质专家组声明，对于大多数营养素，其数据库不足以设定SUL；因此，确定了一个指导水平量(GL)。尽管如此，该GL经常被导出并以与SUL值同样的方式被用到整体安全性评估和关于政策选择的讨论当中。与诚信营养品协会的观点正相反，英国维生素和矿物质专家组在确定某些SUL值时完全基于相关的高质量动物数据，尽管从动物到人体的定量外推有其内在的巨大的不确定性。

对于一些营养素，英国维生素和矿物质专家组报告采取了膳食补充剂风险管理建议的一个附加步骤。基于膳食补充剂摄入量作用的安全值从逻辑上可以被用来确定作为膳食补充剂进行销售和监管的产品的最高含量。事实上，由英国维生素和矿物质专家组确定的大多数SUL和GL值是在补充剂摄入量的基础上得出的。在此类情况下，英国维生素和矿物质专家组使用典型食物摄入量相关数据连同补充剂的SUL或GL来计算总摄入量的这些值。此外，英国维生素和矿物质专家组明确地说明其假定了一个每日消耗量，贯穿成年人的一生（16岁到去世）；而美国医学研究所和食品科学委员会/欧洲食品安全局在所有营养素上都没有明确的对该点进行说明。

## Methodologies for Determining Supplement Safety: A Summary 确定补充剂安全性的方法：总结

本手册的前提是，膳食补充剂的安全性评估最好是以逐案处理的方式、通过营养素适当的风险评估来确定，而不是以RDA的任意倍数的方式来确定。用于确定充分摄入量的科学评估（RDA或其等价物）用来识别危险不是很适合。营养素适当的风险评估包含国际公认的方法并以可靠的毒理学原理为依据。

营养素适当的风险评估要求安全性评估取决于与过量摄入有因果联系的危险识别，已识别危险的剂量-反应关系的评估，不确定性的考虑，最后推导出一个不仅安全而且还包括合理安全边际的补充量。

在识别营养素过量服用相关的风险中，必须注意区分代表真性危险的作用和仅仅是小麻烦的作用。例如，当空腹服用补充剂时可能发生的轻微肠胃不适，不应被视为等同于有严重后果的风险，比如肝毒性。此外，可能因烟酸导致的皮肤“发红”的确是个小麻烦，但不会产生任何已知的病理状况。尽管如此，美国医学研究所、欧盟委员会的食品科学委员会/欧洲食品安全局和英国维生素和矿物质专家组使用发红作为临界效应来建立UL或等效值。

（更多细节请参看关于烟酸的章节。）

### *Direct Safety Evaluation of Supplemental Intakes* 补充摄入量的直接安全评估

如果有特定维生素或矿物质的补充摄入量有关的适当数据的话，可以直接由这些数据的风险评估来判定安全性，如英国维生素和矿物质专家组报告中所阐明的那样。如果补充摄入剂量-反应关系是从最强的数据来确定的，并经过保守的评估，则不需要额外的不确定性因素（就是说，隐式UF是1.0）。对于一些营养素，NOAEL或HOI数据与维生素或矿物质的补充剂量有关，超出由饮食提供的剂量；因此，这种数据不需要额外考虑从传统食品中摄取的剂量。

传统食物中大多数营养的预期摄入不会使这种方法失效，这有两个主要原因：(1)摄入量同UL或HOI比较起来通常是很少的（例如，维生素B<sub>12</sub>），(2)补充剂量的安全证据是在传统食物中消耗的营养素剂量是众所周知的条件下形成的（例如，在硒的情况下）。这些注意事项在特定营养素的每小节中都有考虑。

*Indirect or Difference Method for Supplement Safety*  
**补充剂安全性的间接法或差分法**

如果没有维生素或矿物质的补充摄入量的适宜数据的话，可以使用差分程序，类似于欧盟委员会确定的方法。差分法包括以下内容：

- 测定所有来源总摄入量的UL或HOI。
- 通过适当食物摄入量调查及食物成分表来确定传统食品的日常摄入量，并考虑到强化食品的消耗量。关于摄入量数据的选择和管理存在

相当大的争论。哪种数据来源是合适的？什么样的摄入量百分比是应该考虑的？

- 补充剂UL的计算结果作为差异。这种方法仍有未解决的争端：如何分配该差异到补充和强化之间, 以及如何理解饮食模式和成分的差异。

### Characteristics of CRN' s Safety Methodology 诚信营养品协会安全方法的特点

如上所述的诚信营养品协会方法包括美国医学研究所和国际粮农组织/世界卫生组织方法的基本元素。对于某些营养素，诚信营养品协会和英国维生素和矿物质专家组的方法是相同的；对于其他营养素，诚信营养品协会和英国维生素和矿物质专家组使用了不同的方法。诚信营养品协会偏离所有这三个方法的主要观点包括以下内容。

- 诚信营养品协会优先考虑补充摄入量作用的数据，而不是总摄入量，从而不再需要校正传统食物的摄入量。
- 诚信营养品协会更优先考虑使用人体数据而不是动物数据，从而避免了物种之间外推法所涉及的不确定性。
- 诚信营养品协会更优先考虑从人体研究的临床试验数据（如有），并同时使用流行病学数据。
- 诚信营养品协会更优先考虑确定NOAEL值而不是LOAEL值，从而消除了从LOAEL向下外推有关的不确定性。
- 诚信营养品协会只考虑代表真正危险的作用（即，健康受损的风险），而不是小麻烦作用。

- 诚信营养品协会优先使用不良反应的直接证据（如有），而不是生化标记物或其他间接指标。
- 如果有必要，当一种营养素对人体的副作用没有被识别时，诚信营养品协会利用使用数据的历史来确定HOI和UL。这种方法取决于以前的人类经验，当其与对某些营养素来说包括高阶安全的指示的科学证据一致时。
- 诚信营养品协会保守选择人体NOAEL，其证明选择UF为1.0是合理的，从而不再需要选择一个特殊的数值。
- 诚信营养品协会认为，对消费者来说补充剂的使用是一个自主选择，消费者不会把增加摄入量强加于任何不选择它的人身上。这与食品强化计划形成对比，这些计划要求消费者仔细检查标签来试图获得或避免增加营养的摄入。

## References

### 参考资料

食品法典委员会。2010年。《食品法典委员会程序手册》。第19版。罗马：世界卫生组织。