

转基因生物食用安全评价技术体系及其发展趋势

祁潇哲¹ 贺晓云^{2,3} 黄昆仑^{2,3*}

(1. 国家粮食和物资储备局标准质量中心,北京 100037;

2. 中国农业大学 食品科学与营养工程学院,北京 100083;

3. 农业农村部 农业转基因生物安全评价(食用)重点实验室,北京 100083)

摘要 针对如何更加科学合理地评价转基因生物食用安全的问题,采用比较研究的方法对国际组织及我国对转基因生物的食用安全评价框架进行对比,结果表明:1)目前全球对转基因生物的食用安全评价主要包括新表达物质毒理学评价、致敏性评价、营养成分分析、全食品安全性评价、食品加工对食用安全的影响、抗生素抗性评价;2)虽然目前全球基本形成了对转基因生物食用安全评价的原则和技术体系框架,但由于新型生物技术产品的出现,转基因生物食用安全评价的具体过程存在争议;3)转基因生物食用安全评价体系需要在营养学检测方面构建作物营养数据库,在毒理学检测方面构建毒蛋白数据库,在致敏性检测方面建立体外细胞评价模型,在非期望效应方面构建非期望效应评价模型。综上,面对新型生物技术产品,需要继续发展、完善已经建立的转基因生物食用安全评价原则和技术体系,以更好地保障人类健康。

关键词 转基因生物; 食用安全; 营养; 毒理; 致敏性; 非期望效应

中图分类号 TS201.6

文章编号 1007-4333(2019)07-0071-08

文献标志码 A

Food safety assessment technology system of genetically modified organisms and its development trend

QI Xiaozhe¹, HE Xiaoyun^{2,3}, HUANG Kunlun^{2,3*}

(1. Standards and Quality Center of National Food and Strategic Reserves Administration, Beijing 100037, China;

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

3. Key Laboratory of Safety Assessment of Genetically Modified Organisms (Food Safety),

Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Beijing 100083, China)

Abstract In view of how to more scientifically assess the food safety of genetically modified organisms (GMOs), a comparative study method is used to compare the food safety assessment framework for GMOs in international organizations and China. The results show that: 1) The current food safety assessment of GMOs in the global is mainly including toxicological assessment of new expressed substances, allergenicity assessment, nutrient assessment, safety assessment for the whole food, food processing impact on food safety and antibiotic resistance assessment; 2) Although principles and technical system frameworks for food safety assessment of GMOs in the global was basically formed, the details of food safety assessment of GMOs is controversial due to new biotechnology products coming out; 3) GMO food safety assessment system needs to build a crop nutrition database in nutrition assessment, construct a toxic protein database in toxicology assessment, establish an *in vitro* assessment model for allergenicity assessment, and construct an unexpected effect assessment model. In summary, facing new biotechnology products, continuing to develop and improve the established principles and technical systems for food safety assessment of GMOs to better protect human health is necessary.

Keywords genetically modified organisms; food safety; nutrition; toxicology; allergenicity; unexpected effects

收稿日期: 2018-11-04

基金项目: 国家转基因生物新品种培育重大专项(2016ZX08011-005)

第一作者: 祁潇哲, 工程师, 博士, 主要从事粮食国际标准化研究, E-mail: qixiaozhe0706030224@126.com

通讯作者: 黄昆仑, 教授, 博士生导师, 主要从事食品源风险因子的检测与安全评价研究, E-mail: huangkun009@sina.com

2017年转基因作物全球种植面积达1.898亿 hm^2 ,比1996年转基因作物开始大规模商业化种植增长了112倍。全球共有24个国家/地区种植了转基因作物,有67个国家/地区应用了转基因作物,包括粮食、饲料和加工方面。转基因大豆的种植面积最大,占全球转基因作物种植面积的50%。美国、巴西、阿根廷、加拿大和印度是转基因种植面积前五位的国家^[1]。转基因作物为解决粮食安全、改善营养健康、应对环境变化作出了巨大贡献。与此同时,转基因生物食用安全问题持续引发热议,如何科学合理地评价转基因生物的食用安全性成为亟待解决的问题。因此,研究建立严谨科学的食用安全评价技术体系是解决转基因生物食用安全争端及促进我国甚至全球转基因产业健康发展的关键。目前国际上已经建立了转基因生物食用安全评价体系框架,但是随着生物技术的飞速发展,新型生物技术产品不断涌现,安全评价技术本身也需要不断进步和完善。本研究基于营养学、毒理学、致敏性和非期望效应四大方面,探讨已经建立的转基因生物食用安全评价技术体系及其未来发展趋势,为转基因生物风险识别和食用安全评价奠定基础。

1 国际组织及我国对转基因生物的食用安全评价框架

1.1 联合国粮农组织(FAO)/世界卫生组织(WHO)

早在生物育种技术发展之初,世界卫生组织和联合国粮农组织就对转基因生物安全性评价工作给予了高度重视。1990年,FAO/WHO召开会议提出“用相似的传统食品作物标准评价源于生物技术作物的食品,并考虑到食品的加工和用途”的观点^[2]。该策略后来发展为“实质等同性”评价原则。1991年,WHO出版了《生物技术食品安全性分析策略》的报告^[3]。1995年,WHO正式将“实质等同性原则”应用于现代生物技术植物食品的安全性评价中^[4]。1996年和2000年的FAO/WHO专家咨询会议、2000年和2001年的国际食品法典委员会(CAC)转基因食品政府间特别工作组会议对“实质等同性原则”给予了肯定^[5-7]。2000年,FAO/WHO召开专家咨询会,就转基因植物食品安全评价的内容再次进行讨论^[8]。至此,转基因植物食用安全评价的基本原则得到了世界公认,包括考虑以下因素:新表达蛋白的功能、毒性、致敏性、非期望效应、转基因食品摄入的潜在影响。2001年,FAO/WHO进

一步讨论了转基因植物的过敏性问题,发布了《生物技术食品致敏性评价》报告^[9]。2003年和2007年,FAO/WHO专家咨询会对转基因动物食品的安全性评价做了报告^[10-11],2009年审议了转基因微生物食品的安全性评价标准^[12]。通过FAO/WHO一系列的专家咨询会议,国际上基本对转基因生物的食用安全评价原则形成了共识,为后来国际食品法典委员会(CAC)制定国际间的转基因生物安全评价指南奠定了基础。

1.2 经济合作与发展组织(OECD)

经济合作与发展组织是政府间的国际经济组织,旨在共同应对全球化带来的经济、社会和政府治理等方面的挑战,因此该组织对于生物技术食品带来的机遇和挑战给予高度重视。OECD在1984年发表了《重组DNA注意事项蓝皮书》(OECDs Recombinant DNA Considerations (Blue Book)),是第一个提出转基因生物环境风险及安全评估的国际性文件,其中许多原则和概念被应用到许多国家的法律法规和指导框架中。1993年,OECD专门召开了转基因食品安全性会议,发布了《现代生物技术食品安全性评价:概念与原则》的报告^[13],首次描述了实质等同性原则。实质等同性原则,是指对转基因作物的农艺性状和食品中各主要营养成分、营养拮抗物质、毒性物质及过敏性物质等成分的种类和数量进行分析,并与相应的传统食品进行比较,若二者之间没有明显差异,则认为该转基因食品与传统食品在食用安全性方面具有实质等同性,不存在安全性问题^[14]。2000年由OECD和FAO/WHO联合召开的专家会议审议了实质等同性概念的应用,这个会议也使实质等同性概念获得广泛认可^[15]。

从2001年开始,OECD出版了一系列由成员国相互认可的转基因植物生物学特性与营养组成等方面的生物安全共识文件。这些文件提供了常见作物及其产品的基本数据,并且获得成员国的认可,是非常重要的安全评价参考资料,与标准的地位相当。这些共识文件中,主要作物生物学特性共识文件,重点介绍了作物的起源中心和多样性,而后者与安全性检测直接相关;营养成分共识文件主要介绍了各类作物中需要检测的主要营养因子及抗营养因子、天然毒素及次级代谢产物等,为转基因食品及饲料的安全检测提供科学依据。2001—2012年,共公布18种作物的共识文件,包括甜菜、土豆、玉米、小麦、水稻、棉花、大麦、苜蓿与其他饲料作物、蘑菇、向日

葵、番茄、木薯、高粱、甘薯、木瓜、甘蔗、油菜籽、大豆。

1.3 国际食品法典委员会(CAC)

CAC是FAO和WHO于1963年联合设立的政府间国际组织,专门负责协调政府间的食品标准。在FAO/WHO一系列针对生物技术食品的专家咨询会议报告的基础上,2003年CAC通过了3项指导原则,协调转基因植物上市前的风险评估。3项指导原则分别是:1)《CAC/GL 44-2003 Principles for the Risk Analysis of Foods Derived from Modern Biotechnology(现代生物技术食品的安全风险分析原则)》;2)《CAC/GL 45-2003 Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Derived from Recombinant-DNA Plants(重组DNA植物食品安全评价指南)》;3)《CAC/GL 46-2003 Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Produced Using Recombinant-DNA Microorganisms(重组DNA微生物食品安全评价指南)》。其中《重组DNA植物食品安全评价指南》有3个附件:1)过敏性评价;2)营养改良型重组DNA植物的食用安全评价;3)食品中重组DNA植物低水平混杂的食用安全评价。2008年CAC通过一项关于转基因动物食品的安全性指南《CAC/GL 68-2008 Guideline for the Conduct of Food Safety Assessment of Foods Produced Using Recombinant-DNA Animals(重组DNA动物食品安全评价指南)》。根据CAC《重组DNA植物食品安全评价指南》的规定,对生物技术食品的食用安全性评价需要从新表达物质毒性、新蛋白致敏性、营养成分、食品加工的影响、抗生素抗性等方面进行评估。

1.4 中国

2001年,国务院颁布《农业转基因生物安全管理条例》(简称《条例》),以国家法律法规的形式规定了国家对农业转基因生物安全的管理。2002年,原农业部颁布《农业转基因生物安全评价管理办法》《农业转基因生物进口安全管理办法》和《农业转基因生物标识管理办法》,对《条例》进行了细化。依据《条例》和《农业转基因生物安全评价管理办法》,并参考FAO/WHO、OECD、CAC等国际组织颁布的转基因植物安全评价指南,原农业部于2010年10月颁布了《转基因植物安全评价指南》(简称《指南》),并在2017年1月进行了修订。在《指南》中,

转基因植物食用安全评价内容包括:新表达物质毒理学评价、致敏性评价、关键成分分析、全食品安全性评价、营养学评价、生产加工对安全性影响的评价,以及按个案分析的原则需要进行的其他安全性评价。

2 转基因生物食用安全评价体系发展趋势

虽然目前全球基本形成了对转基因生物安全评价的原则和技术体系框架,但是对转基因生物评价的具体过程仍存争议,如有研究认为体外评价的方法仍不能取代体内检测的生理、生化指标;有研究认为全食品的毒理学评价过程不是必需的^[16];还有研究认为目前的安全评价框架中仅将转基因生物与传统生物比较分析是不全面的,应该增加大规模的基因、蛋白分析,以及对食用转基因生物的动物肠道健康的分析,即非期望效应分析。

目前很多国家也将转基因生物的非期望效应作为监管安全评价原则及技术策略的必要部分。在同一种生物的不同生长阶段,可能会发生不同的非期望效应;即使在同一阶段,也可能检测到不同的非期望效应,所以很难通过一个实验来确定转基因生物的非期望效应^[17]。组学技术,包括基因组学、转录组学、蛋白组学和代谢组学技术等,成为分析转基因生物非期望效应的重要手段。这些方法已用于分析转基因玉米^[18-19]、水稻^[20-21]、大豆^[22-23]、小麦^[24-25]、马铃薯^[26-27]、番茄^[28]的非期望效应。但是组学方法评价转基因生物食用安全仍存在一些不足,如实验设计、数据分析的目的性不强;样本数量少会对数据分析带来误差;样本选择更加严格,需要比较相同生长状况下的转基因样品和阴性对照;组学数据深度挖掘不够;单一组学可能带来结果的片面性^[29];使用的仪器较昂贵;多组学信息数据库不够全面;应用于转基因生物安全评价的组学技术目前更多的局限在转录组学、蛋白组学和代谢组学技术,其他组学技术涉及较少。转录组的变化不一定会导致蛋白组学和代谢组学检测的变化,也不一定能够准确预测可食用部分的变化情况;不同的检测方法会导致蛋白质组学和代谢组学数据分析的重现性小。因此基于组学技术分析转基因生物的非预期效应仍需要更强有力的技术支撑和理论基础。

随着生物技术的飞速发展,新型生物技术产品,如RNAi干扰产品、复合性状产品、药用工业用产品、基因组编辑产品等,相对传统转基因生物无论是

基因改造技术上还是新特征上都更加复杂,所以急需建立针对这些产品的成熟、高效、标准化的食用安全评价体系。1)基于 RNAi 技术的转基因生物并未产生新蛋白,因此,这种生物技术产品可省略对产生的外源蛋白进行安全评价的步骤,但另一方面,由于需要小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 针对特定的靶标 RNA 进行沉默,评价 siRNA 的靶向准确性及其带来的非期望效应将成为评价 RNAi 生物技术产品食用安全性的关键。目前国际上还没有明确的针对 RNAi 生物技术产品的食用安全评价策略,评价流程与传统转基因生物基本一致^[30]。2)针对复合性状转基因生物,目前国际上并未建立统一的食用安全评价体系,全球对复合性状转基因植物的安全评价体系根据是否依赖单性状转基因植物的食用安全评价数据可分为宽松型、适中型、严格型^[31]。由于复合性状间可能存在相互作用,从而带来非期望效应,所以复合性状转基因生物的食用安全评价重点考虑检测不同基因间的相互作用。3)药用、工业用生物技术产品的食用安全评价技术体系也尚未建立。到目前为止,药用转基因植物的安全性评价一般是按照临床医学评价体系进行评价;工业用转基因生物还没有建立其食用安全评价体系^[32]。但因为药用、工业用生物技术产品有混入食品的可能性,所以建立药用、工业用转基因生物的食用安全评价体系是必然要求。4)基因编辑技术将外源 DNA 序列定点插入整合,与传统转基因技术相比,降低了由于随机插入和整合所带来的非期望效应产生的安全性风险。关于基因编辑生物的食用安全评价,世界各国还没有明确的、有针对性的法律法规,美国、阿根廷、澳大利亚、日本、加拿大普遍认为最终产品中不含有外源基因的基因组编辑产品不属于转基因产品^[33],欧盟对基因组编辑植物和转基因植物的态度一致,需要进行严格的法律程序审批,但目前欧盟暂未出台相关政策或法规明确基因组编辑植物的管理^[34]。目前我国尚未明确规定如何监管基因组编辑生物,对基因组编辑生物的食用安全评价程序参考转基因生物食用安全评价规程进行。针对基因组编辑产品将来必定需要根据碱基缺失、敲除或者外源 DNA 插入的不同情况分类进行食用安全评价,尤其是对非期望效应方面的安全评价。

对转基因生物食用安全评价体系未来发展趋势的思考和建议如下。

2.1 完善转基因生物营养学检测与评价技术体系,构建作物营养数据库

对转基因生物的营养学评价主要包含对营养成分和抗营养因子的检测^[35]。营养成分主要是淀粉、蛋白质、氨基酸、脂肪、脂肪酸、纤维素、维生素、灰分等与人类营养健康相关的物质。抗营养因子主要包括蛋白酶抑制剂、植酸、凝集素、芥酸、棉酚、单宁、硫苷等。如果是营养改良型转基因生物,还要针对改变的目标营养物质及其代谢产物进行有针对性的安全评价^[36]。

目前,针对转基因生物的营养学评价,已经建立了 OECD 的系列成分文件和国际生命科学学会 (ILSI) 的常见作物数据库^[37],但在实际工作中仍存在一些问題,例如国际作物成分数据库主要针对国外的农作物品种和种植环境,与我国本土的农作物品种和环境存在很大差异;此外,国外采用的检测方法与我国的检测方法存在差异,会影响数据范围。针对以上问题,建议未来转基因生物营养学检测与评价体系的发展应从以下 3 个方面继续完善:

1) 围绕玉米、大豆、水稻、小麦、油菜、棉花等主要粮食作物和经济作物,开展主要营养成分、抗营养因子、天然毒性物质检测技术研究,包括检测试剂、检测仪器、检测方法的研究,形成国际技术标准。全球转基因生物在统一的技术标准下进行检测,营养成分更具有可比性。

2) 通过系统收集整理文献数据,并结合历史检测数据,构建我国常见作物的营养数据库、抗营养因子和天然毒性物质数据库,实现在数据库中快速查询作物营养成分的历史数据。通过与传统生物的营养数据进行比较,可更全面获取转基因生物营养安全性的信息;对于营养改良型转基因生物,还能够在数据库中获取该营养成分的人群膳食暴露量、营养成分日最大摄取剂量,从而得知该作物的营养改善是否会对人体健康产生影响。

3) 采用大鼠、猪、鸡等模式动物,构建转基因生物营养利用率的动物评价模型。生物营养利用率是营养学检测的重要部分,转基因技术是否影响了作物的实际营养价值,或者特定营养成分的改变是否对作物的整体营养吸收产生了影响都是营养学需要评价的内容。整合作物营养利用率历史数据是构建营养数据库的内容之一。

2.2 完善转基因生物毒理学检测与评价技术体系,构建毒蛋白数据库

转基因生物毒理学检测是指对转基因生物新产

生的物质或对全食品进行毒性检测。转基因生物毒理学评价包括对外源基因评估、对新表达蛋白的毒性分析、转基因全食品毒理学分析^[38]。完善现有的转基因生物毒理学评价体系,可以从以下3点进行考虑:

1)利用生物信息学技术预测外源蛋白的毒性。通过蛋白信息数据库查询蛋白分子和生化特征,包括分子量、氨基酸序列、翻译后修饰、功能等^[39];收集和识别国际公共数据库中已知的毒蛋白信息,构建毒蛋白数据库,提供查询、预测、分析功能。通过数据库,比较新表达蛋白质与已知毒蛋白的氨基酸序列、热稳定性、体外模拟消化稳定性等信息,初步判断新表达蛋白的潜在毒性。

2)研究外源基因表达系统。根据农业转基因生物转入基因的特点,综合考虑表达水平、表达周期、安全性、蛋白质性质等因素,研究高效适宜的表达式,如原核生物、酵母细胞、昆虫细胞、哺乳动物细胞等。除了表达式,还要研究蛋白纯化技术及蛋白质等同性分析技术,确保体外表达蛋白与转基因生物中新表达蛋白在序列、免疫原性、蛋白活性等方面的一致性,为后续抗体制备、安全性评价奠定基础。

3)构建体外细胞毒理评价模型。细胞毒理评价结合自动化高通量检测与筛选技术以其周期短、成本低、目标范围广、保护动物福利而发展迅速^[40],能解决动物实验局限性的问题。选择适宜的细胞类型、合适的评价指标和检测方法是构建细胞毒理评价模型的关键,要不断在探索中优化评价模型。

2.3 优化转基因生物致敏性检测与评价技术体系,建立体外细胞评价模型

转基因食品中新基因表达的新蛋白有可能引入新的致敏风险,如对巴西坚果过敏的人食用了转巴西坚果基因的大豆也会发生过敏^[41],因此转基因生物的致敏性一直是安全评价中高度关注的内容。对转基因生物致敏性的评价重点主要包括新蛋白与已知致敏原氨基酸序列的同源性评价、新蛋白的抗消化作用和热稳定性、血清筛选试验以及动物致敏性检测^[42]。

完善现有的转基因生物致敏性评价技术体系,可以从以下3点进行考虑:

1)建立过敏血清库。由于血清有限,在实际试验中很难用已知过敏血清筛选潜在致敏蛋白,所以要尽快建立过敏血清库,收集多个国家、多个地区、特定人群、对不同食品过敏患者的血清,在血清筛选

试验中有的放矢。另外,要突破血清筛选试验技术瓶颈,使用含高浓度抗体的血清,提高血清筛选技术灵敏性。

2)建立评估外源蛋白致敏性的体外细胞模型。为保护动物利益,科学家们一直在寻找替代动物实验的方法,利用外周血单细胞^[43]、嗜碱性白血病粒细胞系 RBL-2H3 细胞^[44]等体外细胞模型不仅可检测过敏原与 IgE 抗体的亲和程度,而且能检测过敏反应诱导的 T 细胞级联反应,具体的检测指标还需研究确定。

3)研发高效蛋白致敏性检测试剂盒。一些食物过敏源如花生、大豆、小麦等营养丰富,却因其致敏性影响着很多人的生活,因此研制高效快速致敏蛋白的快速筛查试剂盒对食物致敏风险预警有着重要意义。通过检测转基因生物及其非转基因对照的常见致敏原含量,可以比较分析转基因技术是否对生物的致敏原含量造成了非预期的影响。

2.4 探索转基因生物非期望效应检测与评价技术,构建非期望效应评价模型

非期望效应是指,在考虑了目的基因插入产生的可预料效应的情况下,转基因与非转基因亲本(在相同环境和条件下种植)在表型、反应和组成上所显示的统计学上的显著性差异,非期望效应分为可预料和不可预料的。可预料的非期望效应是指,插入了目的基因后超出其预期作用的效应,但是用目前所拥有的植物学知识和有关代谢途径的整合和交流的知识是可以解释的;不可预料的非期望效应指目前的认识水平所不能解释的变化^[39]。

目前已经进行了许多关于生物技术产品非期望效应检测与评价的探索,如蛋白质组学技术和基因组学技术的应用。但是,随着近年来生物技术的迅猛发展,越来越多的生物机理被发掘和发现,随之而来的检测技术手段也需不断更新和发展:

1)在传统安全评价与检测体系基础上,利用多组学分析手段,如功能基因组学、代谢组学、蛋白组学、miRNA 组学、circRNA 组学、lncRNA 组学、甲基化组学、转录组学等,结合光谱分析技术,建立农业转基因生物的非期望效应评价体系。扩展组学综合分析数据库,制定快速、准确、高通量的转基因生物非期望效应多组学评价标准,包括样本选择、样品制备、检测方法、分析方法等,提出转基因生物非期望效应评价的国际通用规则,尤其是针对新型生物技术产品,如药用工业用产品、复合性状产品、基因

编辑产品、RNAi 干扰产品等,使全球不同实验室不同平台多组学分析的数据具有可比性。随着新一代测序技术发展,蛋白表达谱覆盖度的提升,代谢谱分析中多维技术的应用,生物信息学工具日趋完善,多组学手段分析转基因生物食用安全性的数据会更加可靠^[45]。

2)要针对复合性状转基因生物评价多种蛋白相互作用可能引发的非期望效应。复合性状转基因生物是指同一种转基因生物中含有 2 种及 2 种以上的不同目标性状,目前较多的是耐除草剂和抗虫 2 种基因的复合^[31]。随着科技发展和社会不断进步,复合性状转基因生物必定会包含越来越多营养品质相关基因,其切实关系到转基因生物本身研发以及人类健康,因此研究多种蛋白相互作用是非常必要的。

3)分析不同组织中目标基因表达差异。转基因生物或新型生物技术产品中新性状基因的表达水平在不同组织中有可能差异较大,为使新性状在最需要的组织器官中表达,实现最高效率,要对组织器官的特异性表达进行研究。要利用分子检测手段,分析转基因生物或新型生物技术产品中不同组织、器官目标基因的表达差异。

4)建立体外细胞评价模型。体外细胞模型将有助于我们进一步了解非期望效应作用的结果和机理。例如,肠道状态能反映人体健康,利用肠道细胞代谢模型可以了解转基因生物对人体健康造成的影响,如检测肠道微生物、肠道渗透性、粘膜免疫等指标,来评价农业转基因生物中外源物质或功能性物质对肠道细胞分化、发育、凋亡等方面的影响。

3 结束语

经过 30 多年的发展和验证,目前已经建立的生物技术食品安全评价原则和技术体系,基本保证了传统生物技术食品的安全性。但随着新技术和新产品不断涌现,需要不断发展和完善在现有的食用安全评价技术体系,以适应新时代的发展,充分保障人类健康与环境安全。

参考文献 References

[1] 国际农业生物技术应用服务组织. 2017 年全球生物技术/转基因作物商业化发展态势[J]. 中国生物工程杂志, 2018, 38(6): 1-8
ISAAA. Global status of commercialized biotech/GM crops,

2017[J]. *China Biotechnology*, 2018, 38(6): 1-8 (in Chinese)

[2] 许文涛,贺晓云,黄昆仑,罗云波. 转基因植物的食品安全性问题及评价策略[J]. 生命科学, 2011, 23(2): 179-185
Xu W T, He X Y, Huang K L, Luo Y B. Food safety and its assessment strategies of genetically modified plant[J]. *Chinese Bulletin of Life Sciences*, 2011, 23(2): 179-185 (in Chinese)

[3] FAO/WHO. Strategies for assessing the safety of foods produced by biotechnology[R]. Geneva: FAO/WHO, 1990

[4] FAO/WHO. Application of the principles of substantial equivalence to the safety evaluation of foods or food components from plants derived by modern biotechnology [R]. Geneva: FAO/WHO, 1995

[5] FAO/WHO. Biotechnology and food safety[R]. Rome: FAO/WHO, 1996

[6] FAO/WHO. Safety aspects of genetically modified foods of plant origin[R]. Geneva: FAO/WHO, 2000

[7] FAO/WHO Codex Alimentarius Commission. Report of the first session of the codex ad hoc intergovernmental task force on foods derived from biotechnology, Chiba, 14-17 March 2000 [R]. Rome: FAO/WHO, 2001

[8] FAO/WHO. Safety aspects of genetically modified foods of plant origin[R]. Geneva: FAO/WHO, 2000

[9] FAO/WHO. Evaluation of allergenicity of genetically modified foods[R]. Rome: FAO/WHO, 2001

[10] FAO/WHO. Safety assessment of foods derived from genetically modified animals, including fish[R]. Rome: FAO/WHO, 2003

[11] FAO/WHO. FAO/WHO expert consultation on the safety assessment of foods derived from recombinant-DNA animals [R]. Geneva: FAO/WHO, 2007

[12] Schlundt J. Safety assessment of foods derived from genetically modified microorganisms[J]. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 2001, 13(4): 195-211

[13] OECD. Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology: concepts and principles[R]. Paris: OECD, 1993

[14] 包琪,贺晓云,黄昆仑. 转基因食品安全性评价研究进展[J]. 生物安全学报, 2014, 23(4): 248-252
Bao Q, He X Y, Huang K L. Review of food safety evaluation on genetically modified food[J]. *Journal of Biosafety*, 2014, 23(4): 248-252 (in Chinese)

[15] Schenkelaars Biotechnology Consultancy. GM food crops and application of substantial equivalence in the European Union [R]. The Netherlands: Schenkelaars Biotechnology Consultancy, 2001

[16] Bartholomaeus A, Parrott W, Bondy G, Walker K. The use of whole food animal studies in the safety assessment of genetically modified crops: limitations and recommendations

- [J]. *Critical Reviews in Toxicology*, 2013, 43(S2):1-24
- [17] Huang K L. *Safety Assessment of Genetically Modified Foods*[M]. Beijing:Springer, 2017:181-206
- [18] Coll A, Nadal A, Rossignol M, Puigdomènech P, Pla M. Proteomic analysis of MON810 and comparable non-GM maize varieties grown in agricultural fields[J]. *Transgenic Research*, 2011, 20(4):939-949
- [19] Barros E, Lezar S, Anttonen M J, van Dijk J P, Rohlig R M, Kok E J, Engel K H. Comparison of two GM maize varieties with a near-isogenic non-GM variety using transcriptomics, proteomics and metabolomics[J]. *Plant Biotechnology Journal*, 2010, 8(4):436-51
- [20] Wu J, Yu H C, Dai H F, Mei W L, Huang X, Zhu S F, Peng M. Metabolite profiles of rice cultivars containing bacterial blight-resistant genes are distinctive from susceptible rice[J]. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2012, 44(8):650-659
- [21] Cao S S, He X Y, Xu W T, Luo Y B, Yuan Y F, Liu P F, Cao B, Shi H, Huang K L. Safety assessment of transgenic *Bacillus thuringiensis* rice T1c-19 in Sprague-Dawley rats from metabolomics and bacterial profile perspectives[J]. *IUBMB Life*, 2012, 64(3):242-250
- [22] Cheng K, Beaulieu J, Iqura E, Belzile F J, Fortin M G, Strömvik M V. Effect of transgenes on global gene expression in soybean is within the natural range of variation of conventional cultivars[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56(9):3057-3067
- [23] Clarke J D, Alexander D C, Ward D P, Ryals J A, Mitchell M W, Wulff J E, Guo L N. Assessment of genetically modified soybean in relation to natural variation in the soybean seed metabolome[J]. *Scientific Reports*, 2013, 3:3082
- [24] Gregersen P L, Brinch-Pedersen H, Holm P B. A microarray-based comparative analysis of gene expression profiles during grain development in transgenic and wild type wheat [J]. *Transgenic Research*, 2005, 14(6):887-905
- [25] Baker J M, Hawkins N D, Ward J L, Lovegrove A, Napier J A, Shewry P R, Beale M H. A metabolomic study of substantial equivalence of field-grown genetically modified wheat[J]. *Plant Biotechnology Journal*, 2006, 4(4):381-392
- [26] Iwaki T, Guo L, Ryals J A, Yasuda S, Shimazaki T, Kikuchi A, Watanabe K N, Kasuga M, Yamaguchi-Shinozaki K, Ogawa T, Ohta D. Metabolic profiling of transgenic potato tubers expressing *Arabidopsis* dehydration response element-binding protein 1A (DREB1A)[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2013, 61(4):893-900
- [27] Kondrák M, Marincs F, Antal F, Juhász Z, Bánfalvi Z. Effects of yeast trehalose-6-phosphate synthase 1 on gene expression and carbohydrate contents of potato leaves under drought stress conditions[J]. *BMC Plant Biology*, 2012, 12(1):74
- [28] Kusano M., Redestig H., Hirai T., Oikawa A., Matsuda F, Fukushima A., Arita M., Watanabe S., Yano M., Hiwasa-Tanase K, Ezura H, Saito K. Covering chemical diversity of genetically-modified tomatoes using metabolomics for objective substantial equivalence assessment[J]. *Plos One*, 2011, 6(2):e16989
- [29] 王晨光, 许文涛, 朱鹏宇, 付伟. 转基因组学分析技术研究进展[J]. *食品科学*, 2015, 36(17):288-295
Wang C G, Xu W T, Zhu P Y, Fu W. Recent progress in "omics" technologies for safety assessment of genetically modified crops[J]. *Food Science*, 2015, 36(17):288-295 (in Chinese)
- [30] 焦悦, 付伟, 翟勇. RNAi 技术在作物中的应用及安全评价研究[J]. *作物杂志*, 2018(1):9-15
Jiao Y, Fu W, Zhai Y. Application of RNAi in crop breeding and its safety assessment [J]. *Crops*, 2018(1):9-15 (in Chinese)
- [31] 柳晓丹, 许文涛, 黄昆仑, 梅晓宏. 复合性状转基因植物安全性评价的研究进展[J]. *生物技术通报*, 2016, 32(6):1-6
Liu X D, Xu W T, Huang K L, Mei X H. Research progress on the safety assessment of stacked genetically[J]. *Biotechnology Bulletin*, 2016, 32(6):1-6 (in Chinese)
- [32] 邢福国, 滑慧娟, 刘阳. 转基因农产品安全性评价研究进展[J]. *生物技术通报*, 2015, 31(4):17-24
Xing F G, Hua H J, Liu Y. The safety assessment of genetically modified agro-products[J]. *Biotechnology Bulletin*, 2015, 31(4):17-24 (in Chinese)
- [33] 沈平, 章秋艳, 杨立桃, 张丽, 李文龙, 梁晋刚, 李夏莹, 王颢潜, 沈晓玲, 宋贵文. 基因组编辑技术及其安全管理[J]. *中国农业科学*, 2017, 50(8):1361-1369
Shen P, Zhang Q Y, Yang L T, Zhang L, Li W L, Liang J G, Li X Y, Wang H Q, Shen X L, Song G W. The safety management of genome editing technology[J]. *Scientia Agricultura Sinica*, 2017, 50(8):1361-1369 (in Chinese)
- [34] 焦悦, 吴刚, 黄耀辉, 熊鹏, 翟勇. 基因组编辑技术及其安全管理[J]. *中国农业科技导报*, 2018, 20(4):12-19
Jiao Y, Wu G, Huang Y H, Xiong L, Zhai Y. Genome editing technology and its safety assessment management[J]. *Journal of Agricultural Science and Technology*, 2018, 20(4):12-19 (in Chinese)
- [35] König A, Cockburn A, Crevel R W R, Debruyne E, Grafstroem R, Hammerling U, Kimber I, Knudsen I, Kuiper H A, Peijnenburg A A C M, Penninks A H, Poulsen M, Schauzu M, Wal J M. Assessment of the safety of foods derived from genetically modified (GM) crops [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2004, 42(7):1047-1088

- [36] 吴景欢,杨丽琛,朴建华,杨晓光. 营养改良型转基因作物的营养及特殊功效评价研究进展[J]. 卫生研究, 2012, 41(6): 1033-1038
Wu J H, Yang L C, Piao J H, Yang X G. The research advance of assessment of nutrition and special effect for nutrition-enhanced genetically modified crops[J]. *Journal of Hygiene Research*, 2012, 41(6): 1033-1038 (in Chinese)
- [37] Kuiper H A, Kleter G A, Noteborn H P, Kok E J. Assessment of the food safety issues related to genetically modified foods [J]. *The Plant Journal*, 2001, 27(6): 503-528
- [38] 盛耀, 贺晓云, 祁潇哲, 邹世颖, 许文涛, 黄昆仑. 转基因植物食用安全评价[J]. 保鲜与加工, 2015, 15(4): 1-7
Sheng Y, He X Y, Qi X Z, Zou S Y, Xu W T, Huang K L. Foodsafety assessment of genetically modified plants [J]. *Storage and Process*, 2015, 15(4): 1-7 (in Chinese)
- [39] 中国农业大学, 农业部科技发展中心. 国际转基因生物食用安全检测及其标准化[M]. 北京: 中国物资出版社, 2010: 120-126
China Agricultural University, Development Center for Science and Technology, MOA. *International Food Safety Detection and Standardization of Genetically Modified Organisms* [M]. Beijing: China materials press, 2010: 120-126 (in Chinese)
- [40] Astashkina A, Mann B, Grainger D W. A critical evaluation of in vitro cell culture models for high-throughput drug screening and toxicity[J]. *Pharmacology and Therapeutics*, 2012, 134(1): 82-106
- [41] Nordlee J A, Taylor S L, Townsend J A, Thomas L A, Bush R K. Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans [J]. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334(11): 688-692
- [42] 陈如程, 李十月, 刘家发. 转基因食品致敏性评价研究进展[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(11): 1707-1709
Chen R C, Li S Y, Liu J F. The research advance of allergenicity assessment of genetically modified food [J]. *Chinese Journal of Public Health*, 2013, 29(11): 1707-1709 (in Chinese)
- [43] 匡华, 高毕远, Yevonne Vissers, 高中山. 热处理对食物致敏性的影响及其体外细胞学评价[J]. 食品与生物技术学报, 2013, 32(9): 907-913
Kuang H, Gao B Y, Vissers, Y, Gao Z S. Food allergenicity influenced by thermal processing and in vitro cellular assay[J]. *Journal of Food Science and Biotechnology*, 2013, 32(9): 907-913 (in Chinese)
- [44] 孙娜, 周催, 王翠燕, 孙璐, 车会莲. 大鼠嗜碱性白血病粒细胞系 RBL-2H3 和 RBL-1 细胞模型在评价食品潜在致敏性中的比较[J]. 农业生物技术学报, 2013, 21(12): 1465-1472
Sun N, Zhou C, Wang C Y, Sun L, Che H L. Comparison of rat (*rattus norvegicus*) basophilic leukaemia (RBL)-2H3 and RBL-1 cell models for evaluating potential allergenicity of foods[J]. *Journal of Agricultural Biotechnology*, 2013, 21(12): 1465-1472 (in Chinese)
- [45] Valdés A, Simó C, Ibáñez C, García-Cañas V. Profiling of genetically modified organisms using omics technologies[J]. *Comprehensive Analytical Chemistry*, 2014, 64: 349-373

责任编辑: 刘迎春