

## 二、专题报告

### 报告 1. 从毒理学角度辨析“减害降焦”研究



郑玉新：中国毒理学会副理事长，  
中国毒理学会工业毒理学会主任委员  
中华预防医学会卫生毒理专业委员会主任委员  
中国疾病预防控制中心职业卫生与病毒控制研究所副所长

我对这个题目提出以下两个基本观点，并围绕这两个基本观点进行阐述：

一是关于“谢剑平院士”的 2010 年国家科技进步二等奖，有关“局限的卷烟危害指数”（ZTRI）被超范围使用，甚至滥用了。

二是 2004 年的国家科技进步二等奖，该研究使用的初级的、常规的致死急性毒性的指标（并且这些指标已经被人群研究证据所否定了），不能得出中草药卷烟可以降低烟草对人体健康危害的结论。

我的报告将包括以下三个方面的内容：首先介绍毒理学安全评价的基本概念和基本原则；其次讨论卷烟危害指数（ZTRI）应用中的毒理学问题；最后对中草药卷烟的毒理学安全性进行评价。

#### 1. 毒理学安全评价的基本概念和原则

##### 1) 几个基本概念

“减害降焦”是一个组合体，一个是降焦，就是降低焦油的含量，再一个是减害，就是减少对人体健康的危害。“减害降焦”的组合就是降低焦油，减少对健康的危害。

毒理学：是研究外源因素（化学、物理、生物因素）对生物系统的有害作用的应用学科。研究化学物质对生物体的毒性反应、严重程度、发生频率，为毒性作用进行定性和确定安全限值并采取防治措施提供科学依据。

##### 2) 毒理学研究方法和应用范围

包括体外研究、动物实验研究与人体研究三大方面，每一个研究都有每一个研究适用的范围和目的。

- 体外研究：用于外来化合物对机体各种损害作用的初步筛选、作用机理和代谢转化过程的深入研究
- 动物实验研究：
  - 急性毒性试验作为急性毒性分级指标（高毒、剧毒），为亚急性和慢性毒性试验的观察指标及剂量分组提供参考。
  - 亚慢性毒性试验：探讨亚慢性毒性的阈剂量或阈浓度，为慢性试验寻找接触剂量及观察指标。

- 慢性毒性试验：探讨无毒性反应剂量和临床主要检测指标，为制定人用安全剂量提供参考资料。
- 特殊毒性试验：如致畸、致癌试验、免疫毒性、遗传毒性及神经毒性试验
- 人体研究（提供高级的危害和安全性评价证据）
  - 病例报告
  - 病例对照研究
  - 队列研究

### 3) 毒理学评价的基本程序

作为一个毒理学评价的程序，动物实验这一部分是分阶段的，遵循一个由简到难，由筛选到确认的这样一个渐进的过程。第一阶段包括急性的经口毒性、经呼吸道毒性，和经皮肤毒性，以及一些刺激性试验。主要指标是用于探索物质的致死性剂量，比如半数致死量（LD50），也就是能够杀死一半动物的剂量，主要用于急性毒性的分级（剧毒、高毒），为进一步实验的计量的设计和选择提供依据。第二阶段主要进行蓄积实验和筛选突变的实验，蓄积实验主要目的是评价毒性的蓄积性；致突变实验，包括原核细胞基因突变试验、真核细胞染色体畸变实验、微核试验或骨髓细胞染色体畸变分析等，几个试验需要联合使用，以观察不同的遗传学终点，提高筛选的准确性。第三阶段是亚慢性实验、生殖发育毒性实验和代谢实验。亚慢性毒性试验是检测长期接触的毒性效应强度、性质和靶器官，预测对人体健康的危害性，为慢性毒性试验和致癌试验的剂量设计和指标选择提供依据。第四阶段是慢性毒性实验和致癌实验。这些实验完成以后，对于新的物质，才能判断是否能够在人体上进行观察研究。

### 4) 各阶段毒理学评价的关系

多个阶段的毒理学评价试验是一个整体，需要联合使用评价物质的毒性。第一，它是一个由简单到复杂的逐渐深入的过程；第二初级阶段以筛选为主，高级阶段为确认性试验；第三每个试验仅检测和评价特定的毒性特征。例如：当你称重量的时候，需要用天平称多少克；当测量长度的时候要用尺子进行度量。毒理学实验也一样不可能用一个指标来完成所有毒性的描述和评价；第四，低阶段的结果不能替代和推测高阶段的结果；第五高阶段的结果对低阶段的结果具有否定性。

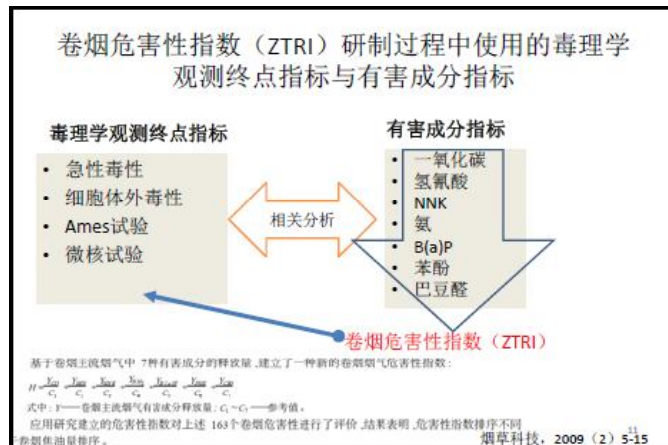
我们经常被问到的毒理学试验的两个问题。一是为什么急性毒性试验结果不能直接用于安全评价，在座的毒理学家和很多人都知道，这个问题是毒理学中血的教训，这个教训教育学术界和社会**不能简单以急性毒性试验结果进行安全性评价**。例如上世纪 60 年代的反应停药物事件，“反应停”这是一种急性毒性很低的药物，它导致了上万人的出生缺陷。二是离我们最近的例子，我们还没有忘记的 2008 年的三聚氰胺事件，它的急性毒性也是很低的，如果按照急性毒性的分级标准来判断，它们都是低毒的，就是这样的物质造成了很严重的公共危害。为什么？原因很简单，因为它判断的终点是以死亡为终点的，而这个终点与对人的健康损害之间还存在着巨大的差异。为什么筛选实验不能直接用于安全评价？顾名思义，筛选实验就是用于筛选的，还需要进一步的试验确认。

## 2. 卷烟危害指数（ZTRI）中的毒理学问题

下面我们讨论卷烟危害指数应用中的毒理学问题。对于卷烟危害指数的分析和研究重点在应用这个层面上。

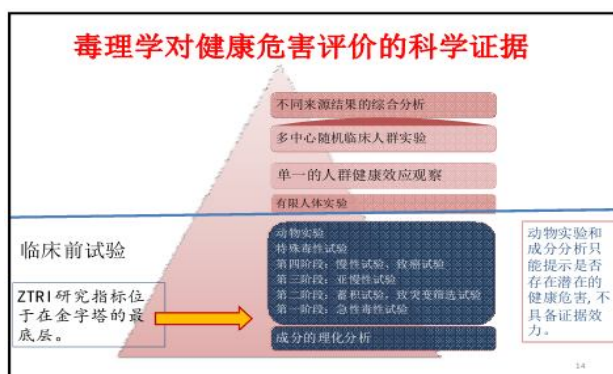
2010 年谢剑平通过“卷烟危害性评价与控制体系建立及其应用”获得国家科技进步二等奖，

获奖情况介绍为：项目针对卷烟危害性评价及控制难题，以影响人体健康的卷烟烟气毒性成分和毒理学指标为研究对象，建立了包括卷烟烟气毒性成分与生物标志物分析方法的危害性识别体现和定量评价卷烟烟气对机体损伤程度的卷烟安全性毒理学评价体系。应用上述两体系对中国市场代表性卷烟产品进行了危害性识别和毒理学评价，建立了毒性成分与毒理学指标之间的量化数学模型，首次确定了 7 种卷烟危害性控制成分，建立了卷烟危害性定量控制指标及低危害卷烟产品的分级评价指标，构建了卷烟危害性控制方法体系。在这里面重点强调了建立卷烟危害指数以及应用。



“卷烟危害性指数 (ZTRI) 研制过程中使用的毒理学观测终点指标与有害成分指标”是 2010 年谢剑平研究员获得国家科技进步二等奖的文章，2009 年发表在《烟草科技》第二卷，对于这篇文章我进行了研究分析，尝试把这几个指标的相关关系给大家解析一下。“卷烟危害性指数”简称为 ZTRI，具体通过以下几个步骤获得：对卷烟的大概 26 种烟气成分

进行了分析，用这种卷烟烟气，对小鼠进行了急性毒性实验、细胞的体外实验、Ames 实验和微核实验。将这 20 多种指标和毒理学检测指标进行复杂的相关分析，通过这个复杂的相关分析，从 26 种有害的成份中选出最具代表性的、贡献最大的 7 种有害成分。因为这 7 种物质跟这些指标相关性最大，所以使用这 7 个指标制定卷烟危害性指数（如上图）。我个人认为从科学研究上来看，探索这些指标之间的关系无可厚非，因为这属于一种科学研究的自由探索活动。但是当我看到这篇文章对于这个指标的应用，我非常不同意并对此提出质疑。我为什么质疑说不能应用呢？因为 ZTRI 实质上还是来源于低阶段的毒理学指标，依据毒理学指标获得的。急性毒性指标属于低阶段的指标，是属于急性致死性的指标；细胞体外毒性试验是被定义为筛选型的指标；Ames 实验和微核是属于致突变筛选和致癌筛选的指标。而学术界公认的吸烟对健康危害的后果，应该包括公认的致癌性结局、呼吸系统毒性的结局、心血管毒性的指标、神经毒性的指标、生殖毒性的指标等需要评价的终点指标都没有做。因此，ZTRI 应用于烟草对人的健康危害的评价是不正确的。



我们看一下毒理学的另一个基础的原则。毒理学对安全性评价是以科学证据为基础的。在科学证据方面，有一个公认的金字塔。在金字塔的顶尖，最高级的证据是人体研究层面的证据，包括系统综述、meta 分析、随机多中心的临床实验、人群健康效应观察和有限人体实验。在下面的动物实验和体外研究位于证据金字

塔的底层。同样，不同的毒理学研究也是在这个金字塔的不同位置。我们看到 ZTRI 这样一些指标，位于第一阶段、第二阶段和理化分析的阶段。这样一些指标是初期的临床前实验，而动物实验和成份分析只能提示是否具有潜在的危害，使用这样一个安全性评价证据的指标评价烟草的危害显然是不成熟的和没有足够的科学根据。

关于低焦油卷烟的危害，国际上做了大量的研究，Jeffrey E Harris 等分析 1982 年产卷烟品牌的焦油含量等级，并对 36.4 万名男性及 57.7 万名女性进行了 6 年观察（1982 年-1988 年），分析了 1982 年产卷烟品牌的焦油含量等级与其后六年间肺癌死亡率间相关性。结果发现，吸中度、低度和超低度焦油卷烟罹患肺癌风险增大的情况是类似的。吸较低焦油卷烟导致烟雾进入肺部的方式改变，使肺部腺癌发病率增加。在中国，甘泉等做了相关的研究，发现吸食不同焦油含量的卷烟，他的尿中的致癌性亚硝胺的含量没有差别，甚至吸低焦油卷烟者尿中亚硝胺的含量还要高。这些高级别的人群研究证据形成了对低级证据的否定。

根据证据分析，我认为 ZTRI 采用的是致死性的毒理学指标，它的证据级别决定了不能用于评价卷烟的健康危害。高级别的人群研究证据与低级动物实验得出的结果不一致，形成了对这个指数的否定。

这是谢剑平院士的提名书上提到的主要内容：依据项目研究结果，国家烟草局发布了一系列控制卷烟危害性的指令性文件，有力促进了卷烟危害性的控制和降低。研究成果应用于“黄鹤楼”、“芙蓉王”和“红塔山”等卷烟品牌，2007 至 2009 年卷烟危害性指数降低 10%，焦油释放量降低 1.0mg/支，累计新增利税 48.6 亿元，创汇 2.43 亿美元。从上面的内容可以看到，烟草业需要的只是伪科学带来的效益，至于是否符合科学并不是非常重要。

**国际上对“低害烟草制品”的研究标准：与其他涉及人的健康的产品（食品、药品）的原则一致：**

第一：需要多学科研究提供广泛的证据，包括卷烟成分的研究、体外毒理学实验、动物试验、人群暴露研究、人群健康效应研究、成瘾和滥用的可能性，以及公众对产品的接受性和认识的研究以及相关证据；

第二，对每类研究的研究设计，包括研究对象的选取、样本的大小等都有明确的要求；

第三，所有的研究设计、实验和临床研究的数据，都必须公开透明。这些要求也不特别，在涉及到人类健康的研究，都是沿用这样的原则来进行的。

总之，ZTRI 这个指数被超范围应用了。将通过致死性指标制定的 ZTRI 指标扩大到评价“健康危害”，是对毒理学指标的不正当使用。

### 3. 中药卷烟的毒理学安全性评价——新产品安全性评价

下面讨论中药卷烟的毒理学安全评价问题。我归纳为这是一个对新产品的的评价问题，其实我们国家有很多新的化学物质、新的食品、新的化学药品的评价都有要求和原则。2004 年的成果，有两篇研究论文。我们分析第一篇研究论文，这是发表在食品毒理专业委员会学术会议以及国际生命科学学会组织的学术活动上的。这篇论文提出来了一个神农提取液的中药，添加到卷烟之后，用烟雾来做了一些实验。这些实验的结果表明，添加了这个提取液的卷烟自由基减少，大鼠和小鼠的急性致死时间增加，这个论文结果中没有下安全的结论。第二篇文章是 2003 年发表的一篇论文，进行了一系列的添加神农提取液和不添加神农提取液产品的体外实验，这篇文

章的结论是神农提取液降低卷烟的危害，提高安全性。

解析这两篇研究报告，添加神农提取液和不添加神农提取液的，观测到大鼠、小鼠的自由基水平减少以及死亡时间增加。另外一个主要是进行体外研究，包括用支气管上皮细胞，细胞的致死剂量增加，细胞的氧化膜的损伤、染色体突变作用都降低。我们分析一下它的结果，一个是急性的动物实验，一个是体外的研究。这项结果如果在论文上发表，顶多是属于学术上的争鸣，你可以提出你的结论，我也可以提出我的不同意见。但是在获奖成果的简介里面明确提出神农提取液研制的什么什么品牌卷烟，对细胞组织的损害程度低于对照卷烟。我们看到在这个成果简介里面，比较仔细的说明对细胞组织的损害程度，而没有说对人体损害。我们再从毒理学研究证据上来评判，两篇研究报告是属于急性的试验，体外的研究，根据毒理学的四个阶段来进行评判，有急性的动物试验，有筛选试验，而**进一步的亚慢性试验，慢性试验、致癌试验和人群研究证据都没有。但是根据毒理学对健康相关新产品的评价，这些是需要的。**

美国 FDA 烟草控制咨询委员会主席，南加州大学的 Jonathan M Samet 教授指出：在美国，FDA 对卷烟有监管权，如果某一个公司对生产的产品自己声称健康风险更低，他们必须证明这种产品降低了健康风险。

总之，对中药卷烟安全性评价的结果的分析得出结论，使用初级的、常规的、致死性的急性毒性指标，得不到中药卷烟对人健康危险降低这样的结论，同时，这种结果已经被高级的人群研究结果所否定了。

综上所述，从毒理学专业角度分析，局限的 ZTRI 被超范围使用、甚至滥用。初级的、常规的致死急性毒性指标，已经被人群的研究结果否定了，不能得出中药卷烟对人的健康危害降低的结论。但是，这样的结论已经被应用于了卷烟生产和宣传中并欺骗了公众，是急性的毒理学指标和体外筛选实验的局限性被有意和无意被忽视的结果。希望通过此研究能够澄清。

## 报告 2. 烟草业“减害降焦”策略的中外比对及“烟草院士”



甘泉：国际防痨和肺部疾病联合会高级项目官员

国际跨国烟草公司在五六十年代就开始推行“减害降焦”这样一个策略。推行这个策略的背景是什么呢？就是公众对于吸烟与健康危害问题认识的提高。中国烟草总公司在 90 年代末、20 世纪初的时候也开始推行同样的“减害降焦”的策略，而背景其实是非常相似的，就是国内的公众对于吸烟有害健康的

认识逐步提高，以及控烟运动高涨。无论是中国烟草公司还是跨国烟草公司，在“减害降焦”这样一个策略的驱使下都同样的开发了“低焦油”卷烟，而且向公众宣传这样的卷烟是低危害的，导致公众产生错误认识，就是使吸烟者认为，淡味、低焦油的卷烟对健康的危险更低。对于跨国烟草公司来讲，过去几十年公共卫生界的研究已经揭示出“减害降焦”策略其实是一种骗局，其真正的目的是维护烟草公司的利益。今天的报告我想比较一下跨国烟草公司和中国烟草公司在“减害降焦”策略、工艺、时间方面的一些问题，来证明中国烟草公司“减害降焦”