

保健食品上市后再评价

四川大学华西公共卫生学院

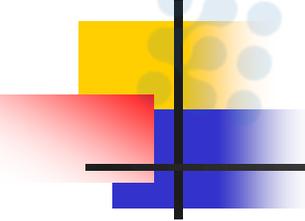
张立实

张立实 四川大学华西公共卫生学院
营养与食品卫生学系二级教授/博士生导师

- ◆ **1986年1月**毕业于原华西医科大学(现四川大学)公共卫生学院营养与食品卫生学专业，获硕士学位。
- ◆ 毕业后留校任教，一直从事营养与食品卫生学和毒理学领域的教学、科研、对外检测与管理等方面的工作。
- ◆ **1994年至1996年**赴日本国立卫生研究所研修。**1998年**破格晋升教授，**1999年**成为博士生导师，并获政府特殊津贴，**2001年**被遴选为四川省学术带头人。
- ◆ 承担完成四十多项国家级和部省级科研课题。获省部级科技奖七项，发表论文**300**多篇，完成国家标准**10**个，主编参编教材、专著四十多本。培养博士、硕士研究生**100**多人。

营养与食品安全相关的主要学术兼职

- 国家食品安全风险评估专家委员会委员
- 食品安全国家标准审评委员会委员
- 中华预防医学会食品卫生分会副主任委员
- 中国毒理学会理事、食品毒理专委会副主任委员
- 中国营养学会监事、营养毒理分会主任委员
- 国家卫健委“三新食品”评审专家
- 国家市场监督管理总局保健食品评审专家
- 国家卫健委国民营养健康专家委员会委员
- 四川省营养学会理事长、四川省食品安全学会理事长



提 纲

- 一、保健食品上市后再评价及其必要性
- 二、保健食品上市后再评价的发展、要求与建议
- 三、保健食品上市后再评价的实践与探索
——以完美系列产品为例
- 四、小结与展望

一、保健食品上市后再评价及其必要性

- 保健食品上市后再评价：对获准注册/备案的保健食品，在上市销售后，通过科学合理的设计，使用适当的方法，对不同人群食用该产品后产生的保健功效和安全性进行较全面的评价。
- 已注册的保健食品，部分功能(如增强免疫力、缓解体力疲劳、耐缺氧、保肝、改善睡眠等)在注册前并未要求进行人体试食试验，其他要求进行人体试食试验的保健功能，在受试人群样本数、食用时间和观察指标等方面也存在一定局限性。
- 因此，对上市后的保健食品，通过较大人群、较长时间和较全面的指标进行“再评价”，不仅对确证上市产品的安全性和“功效性”是十分必要的，而且还有助于树立相应产品在公众心目中的地位和“形象”，有助于产品的改进/升级换代和新产品开发。

二、保健食品上市后再评价的发展、要求与建议

- 我国保健食品注册/备案以及相应的技术评价(毒理、功能、卫生学指标、稳定性试验等)的发展是一个不断完善的过程。
- 随着对保健食品的质量和安全性要求的不断提高,保健食品上市后再评价的作用和意义也越来越受到重视。
- 保健食品上市后再评价可参考已较成熟的药品上市后再评价的模式和方法,但保健食品毕竟不同于药品,更重视和强调的是其食用安全性,以及“调节人体功能”的作用,故保健食品上市后再评价应有其自身的特点。
- 保健食品上市后再评价应充分利用循证医学、真实世界研究、(数字)健康档案和大数据等相关方法技术与数据资料。
- 国家市场监督管理总局2023年8月发布的《保健食品新功能及产品技术评价实施细则(试行)》,正式对保健食品新功能产品的上市后再评价提出了具体要求。

《保健食品新功能及产品技术评价实施细则(试行)》

(国家市场监督管理总局, 2023. 8. 13)

第五章 上市后评价

第二十条 新功能保健食品批准上市的,注册人应当按照以下要求开展新功能保健食品上市后评价:

(一) 制定新功能保健食品上市后评价方案,采集产品销售、人群消费、健康评价和投诉反馈等数据,开展消费人群及健康效应的综合分析,形成上市后评价年度自查报告。

(二) 选取符合要求的食品检验机构或临床试验机构开展新功能评价方法评价,除按照延续注册要求提交资料外,在注册证书有效期届满6个月前,向食品审评中心提供**不少于2家符合要求的食品检验机构或临床试验机构出具的新功能评价方法验证报告**。

(三) 根据自查报告和评价数据提出新功能上市后评价综述,以及评价方法和功能声称限定用语的优化调整建议和理由。

《保健食品新功能及产品技术评价实施细则(试行)》

(国家市场监督管理总局, 2023. 8. 13)

第五章 上市后评价

第二十一条 注册证书有效期届满, 新功能保健食品上市后评价符合要求, 需对功能目录和保健食品功能声称限定用语等相关内容进行调整的, 食品审评中心将调整建议等相关材料报送国家市场监督管理总局。符合要求的, 按程序调整。

第二十二条 注册人未按要求开展新功能保健食品上市后评价的, 食品审评中心应当作出“建议不予注册”或取消新功能声称的延续注册审评结论, 并报送国家市场监督管理总局。经核准后, 注销新功能保健食品注册证书或取消新功能声称。



三、保健食品上市后再评价的实践与探索

——以完美系列产品为例

- 完美(中国)有限公司是生产保健食品和其他健康食品、化妆品、保洁/护理用品等大健康产品的企业，现有注册/备案的保健食品37个。该公司早在十多年前就开始了保健食品上市后再评价的相关探索和研究工作。
- 2010~2012年，该公司委托我们(四川大学华西公共卫生学院分析测试中心)进行了完美牌丹参阿胶珍珠胶囊(国食健字G20050661/国食健字G20090346)祛黄褐斑功能动物实验验证研究。
- 2015~2016年，该公司委托中国保健协会保健咨询服务委员会、大道安康(北京)科技发展有限公司和国内9个科研机构/营养学会/医院对完美“清调补”系列产品(5个产品：肽藻营养粉，芦荟王浆矿物粉，低聚果糖沙棘茶，高纤乐冲剂，活立多牌低聚果糖；3种功能：增强免疫力、润肠通便，调节肠道菌群)进行了多中心、大规模的循证医学临床观察研究。

(一)完美牌丹参阿胶珍珠胶囊祛黄褐斑功能动物实验研究

四川大学华西公共卫生学院分析测试中心

- 成年雌性SD大鼠按体重随机分为空白对照组、雌激素(注射)对照组、雌激素注射+受试物低、中、高剂量(分别相当于人体推荐剂量5倍、15倍、30倍)灌胃组，共5组，每组10只。
- 试验期一个月，末次给予受试物30min后处死大鼠，取皮肤和肝脏各一块，制匀浆，取上清液检测丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)，以及黑色素生成相关指标——皮肤和肝脏组织酪氨酸(Tyr)和酪氨酸酶(TYR)。
- 另取皮肤组织固定于4%中性甲醛，制作石蜡切片后用免疫组化法标记黑色素并用病理图像分析系统对目标图像进行定量分析，测量每张切片黑色素阳性目标面积(Area)、平均光密度(mean density)和累积光密度(IOD)。

完美牌丹参阿胶珍珠胶囊祛黄褐斑功能动物实验研究

四川大学华西公共卫生学院分析测试中心

表 1 完美牌丹参阿胶珍珠胶囊对大鼠皮肤生化指标的影响 ($\bar{X} \pm S$)

组别	n	MDA (mmol/mgprot)	SOD (U/mgprot)	Tyr (ng/ml)	TYR (pg/ml)
空白对照组	10	2.82 ± 1.72	26.55 ± 13.19	1.15 ± 0.17	171.99 ± 87.89
雌激素对照组	10	4.96 ± 1.58**	32.70 ± 6.49**	1.76 ± 0.12**	254.72 ± 63.15**
雌激素+低剂量组	10	5.01 ± 1.30	41.51 ± 9.37▲	1.40 ± 0.12▲▲	216.72 ± 48.15
雌激素+中剂量组	10	4.22 ± 1.30	47.49 ± 4.37▲▲	1.52 ± 0.15▲▲	266.11 ± 44.44
雌激素+高剂量组	10	2.70 ± 0.71▲▲	43.06 ± 6.06▲▲	1.41 ± 0.17▲▲	269.75 ± 49.11

与空白对照组比较, ** P<0.01

与雌激素对照组比较, ▲ P<0.05; ▲▲ P<0.01

完美牌丹参阿胶珍珠胶囊祛黄褐斑功能动物实验研究

四川大学华西公共卫生学院分析测试中心

表 2 完美牌丹参阿胶珍珠胶囊对大鼠肝脏生化指标的影响 ($\bar{X} \pm S$)

	N	MDA (mmol/mgprot)	SOD (U/mgprot)	Tyr (ng/ml)	TYR (pg/ml)
空白对照组	10	2.54±0.64	513.00±47.81	1.65±0.57	204.07±96.38
雌激素对照组	10	3.09±0.87	477.59±120.46	2.27±0.27**	249.51±225.13
雌激素+低剂量组	10	2.89±0.65	524.41±110.30	2.18±0.19	159.37±52.65
雌激素+中剂量组	10	2.35±0.82▲	548.39±205.53	2.16±0.29	108.10±35.26▲▲
雌激素+高剂量组	10	1.82±0.76▲▲	589.87±148.75	2.36±0.19	110.10±81.30▲▲

与空白对照组比较, ** P<0.01

与雌激素对照组比较, ▲ P<0.05; ▲▲ P<0.01

完美牌丹参阿胶珍珠胶囊祛黄褐斑功能动物实验研究

四川大学华西公共卫生学院分析测试中心

表 3 完美牌丹参阿胶珍珠胶囊对大鼠病理指标的影响 ($\bar{X} \pm S$)

分组	n	阳性目标面积 (μm^2)	平均光密度	积累光密度
空白对照组	8	32.58 ± 12.15	0.07 ± 0.03	442.38 ± 406.26
雌激素对照组	8	53.41 ± 14.92**	0.19 ± 0.11	1810.73 ± 738.63*
雌激素+低剂量组	8	35.65 ± 9.99▲	0.09 ± 0.02	1836.02 ± 1525.94
雌激素+中剂量组	8	37.90 ± 12.64▲	0.10 ± 0.03	1172.57 ± 802.90
雌激素+高剂量组	8	33.78 ± 11.68▲	0.10 ± 0.05	980.40 ± 1138.66

与空白对照组比较, *P<0.05; ** P<0.01

与雌激素注射组比较, ▲ P<0.05

结论: 完美牌丹参阿胶珍珠胶囊对黄褐斑模型动物具有较好的祛斑作用, 其机理可能与增强皮肤组织和体内抗氧化活性, 减少黑色素生成有关。

(二) 高纤乐冲剂改善功能性便秘作用的临床观察试验研究

(1) 兰州大学营养，兰州大学第二医院西固医院

(2) 国家食品安全风险评估中心

- **研究对象：** 年龄25-70岁习惯性便秘者(排便次数减少、粪便硬度增加；大便一周少于3次，或间隔时间有大于3天者)；非器质性便秘或其他疾病引起的便秘。
- **研究方法：** 采用自身和组间对照两种试验设计。接受试者的便秘症状(排便次数、粪便性状等)随机分为试食组和对照组，进行均衡性检验，以保证组间的可比性。试食组每日食用高纤乐冲剂两次，每次一包。试验期15天。
- **主要观察指标：** ①**每日排便次数**；②**排便状况**：按排便困难程度分为I~IV级，I级(0分)排便正常；II级(1分)仅有下坠感、不适感；III级(2分)下坠感、不适感明显，排便困难且量少；IV级(3分)经常出现腹痛或肛门烧灼感，影响排便。③**粪便性状**：分为I~III级，I级(0分)平滑且软，像香肠或蛇状，表面可有裂痕和明显的边缘，容易排除；II级(1分)香肠形状但有松散的团块，边缘较粗糙；III级(2分)性状为分离的硬团，像果核，不易排出；④**实验前后粪便含水率**；⑤**日常饮食情况**：纤维素类食物的比例。

高纤乐冲剂改善功能性便秘作用的临床观察试验研究(1)

兰州大学营养, 兰州大学第二医院西固医院

表 1 两组平均每天排便次数、排便状况比较 (X±SD)

组别	排便次数		排便性状积分	
	试食前	试食后	试食前	试食后
对照	0.34±0.10	0.38±0.12*	1.45±0.56	1.29±0.38
试食	0.30±0.16	0.69±0.16*#	1.45±0.56	1.15±0.32*#

注: 自身对照*P<0.05 组间对照#P<0.05

表 2 两组平均每天粪便性状、粪便含水量比较 (X±SD)

组别	粪便性状		粪便含水量 (%)	
	试食前	试食后	试食前	试食后
对照	1.27±0.50	1.20±0.38	61.94± 4.34	62.36±5.47
试食	1.34±0.28	1.08±0.58*#	62.66±10.08	74.91±8.70*#

注: 自身对照*P<0.05 组间对照#P<0.05

高纤乐组受试者(n=156, 年龄41.99±9.80岁)在试食后与试食前比较, 以及试食后与对照组(n=153, 年龄43.14±5.01岁)比较, 排便次数增加, 排便状况和粪便性状改善, 粪便含水量率增加, 差异有统计学意义(P<0.05), 表明高纤乐冲剂有较好的润肠通便功能。

试食期间未观察到不良反应。

高纤乐冲剂改善功能性便秘作用的临床观察试验研究(2)

国家食品安全风险评估中心

表 4 试食前后受试者的排便次数、排便状况及粪便性状的变化情况

时间	观察项目	对照组	高纤乐组
试食前	平均每天排便次数	0.33±0.11	0.32±0.10
	平均每天排便状况积分	1.52±0.27	1.49±0.17
	平均每天粪便性状积分	0.55±0.17	0.54±0.16
试食后	平均每天排便次数	0.35±0.14	0.74±0.22 ^{Aa}
	平均每天排便状况积分	1.46±0.34	0.56±0.27 ^{Aa}
	平均每天粪便性状积分	0.58±0.17	0.26±0.17 ^{Aa}

注：与对照组比较^A p<0.01, 与试食前自身比较^a p<0.01

高纤乐组受试者 (n=50, 年龄 52±10 岁) 试食后与试食前比较, 以及试食后与对照组 (n=50, 年龄 51±10 岁) 比较, 排便次数增加, 排便状况和粪便性状改善, 差异有统计学意义 (P<0.05), 表明高纤乐冲剂有通便作用。未观察到不良反应。

(三) 三种保健食品联用对肠道菌群和免疫功能影响的人体试验研究

上海市营养学会，上海第一人民医院营养科

● **研究方法：**试食组(n=37，年龄 50.78 ± 12.77 岁)，每日食用完美牌低聚果糖沙棘茶(市售品，每天两次，每次一包)，芦荟王浆矿物粉(市售品，每天两次，每次一包)、肽藻营养粉(市售品，每天一包)，持续15天。

● **主要观察指标：**

安全性观察：一般情况；血/尿/便常规；血生化检测；心电图；不良反应。

功效性指标：

① 粪便中益生菌检验：受试者在试食前后，分别无菌取适量粪便样本，提取DNA，将制备好的cDNA进行PCR扩增。

② 免疫指标：受试者在试食前后检测外周血T细胞亚群(CD3/CD4/CD8)水平并计算CD4/CD8比值。

三种保健食品联用对肠道菌群和免疫功能影响的人体试验研究

上海市营养学会，上海第一人民医院营养科

表 3 受试者试食前后粪便样品细菌定量结果的比较

	试食前	试食后	t	P
双歧杆菌	3368190.09±2781389.06	6047399.95±4747114.46	-2.957386	0.006
乳酸杆菌	368468.32±211245.35	536881.00±274570.84	-2.660318	0.013
肠球菌	287879.77±179723.46	487184.79±229613.43	-3.411586	0.002

试食后受试者一般状况良好，血、尿、便常规及血生化指标均未见异常改变，试食期间未发现不良反应。试食前后受试者粪便样品中双歧杆菌、乳酸杆菌和肠球菌定量检测结果的比较表明，试食后三种菌的数量均显著增加 ($P<0.05$)。表明三种完美牌保健食品联用对受试者肠道菌群有改善作用。

三种保健食品联用对肠道菌群和免疫功能影响的人体试验研究

上海市营养学会，上海第一人民医院营养科

表 4 受试者试食前后免疫指标的变化情况

	试食前	试食后	t	P
CD3+	34.96±20.50	39.21±17.71	-3.40	0.001580
CD4+	9.75±5.85	12.97±6.71	-5.38	0.000004
CD8+	12.48±7.54	10.59±6.80	2.91	0.005992
CD4+/CD8+	1.15±1.30	1.88±1.97	-3.44	0.001380

受试者试食前后自身比较，试食后CD3+和CD4+升高，CD8+降低，CD4+/CD8+比值升高(P均<0.01)，表明三种完美牌保健食品联用有增强受试者免疫功能的作用。

四、小结与展望

- 保健食品上市后再评价对保证已注册/备案产品的安全性和有效性有重要意义。但目前相关工作大多还处于“起步”阶段，对上市后再评价的要求、原则和方法内容等都还有许多有待规范和完善的方面。
- 保健食品上市后再评价可参照药品、化妆品等上市后再评价的方法，但应注意保健食品自身的特点，以及“安全第一”的要求。
- 对不同类别保健食品上市后再评价的方案设计应充分考虑不同不同保健功能及其适宜人群的特殊性，选择有针对性的评价内容和观察指标。
- 应重视使用循证医学方法和真实世界研究方法，并充分利用(数字)健康档案和大数据资料等，完善保健食品上市后再评价的研究设计和数据收集。
- 保健食品上市后再评价应注重整个评价过程的质量控制，并注重与科研院所的合作，开展“再评价”相关研究，发表高质量的研究论文。

· 专家论坛 ·

我国保健食品监管的历史与发展

张立实

四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院 食品安全监测与风险评估四川省重点实验室, 四川 成都 610041

摘要: 自从 1995 年颁布实施的《中华人民共和国食品卫生法》将保健食品纳入法制化管理以来,我国对保健食品的监管机制与监管部门发生了许多变化,监管机制从单一的审批/注册制发展到注册与备案双轨制,监管部门从原卫生部/国家食品药品监督管理局负责保健食品审批/注册,质量监督管理部门和工商行政管理部门负责保健食品生产和市场监管的分段管理模式过渡到由国家市场监督管理总局负责保健食品注册和进口保健食品备案,省级市场监督管理部门负责国产保健食品备案,各级市场监督管理部门共同负责保健食品生产和市场监管的“一过程进行简要介绍与述评,以期能为感兴趣的读者了解我国保健食品监管的发展变化

关键词: 保健食品;保健食品监管机制;保健食品监管部门

中图分类号: TS218 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-8507(2022)14-2497-0

DOI: 10.20043/j.cnki.MPM.202201522

History and development of health food superv

ZHANG Li-shi

Food Safety Monitoring and Risk Assessment Key Laboratory of Sichuan Province, West Chengdu, Sichuan 610041, China

中国食品卫生杂志, 2022, 34(3):399~403

我国保健食品功能的变化与发展新功能的建议:述评——张立实

—399—

专家述评

我国保健食品功能的变化与发展新功能的建议:述评

张立实

(四川大学华西公共卫生学院/食品安全监测与风险评估四川省重点实验室, 四川 成都 610041)

摘要: 自 1996 年我国规范保健食品管理以来,26 年中允许申报和批准/注册的保健食品功能名称发生了多次变更,功能名词/声称的表述和释义逐渐完善,也更加合理,为进一步规范监管和市场奠定了良好的基础,也为开发新的保健功能提供了空间和可能性。本文对我国保健食品功能的发展变化过程进行简要介绍与述评,并对发展保健食品新功能提出了若干建议。

关键词: 保健食品;保健功能;注册备案

中图分类号: R155

文献标识码: A

文章编号: 1004-8456(2022)03-0399-05

DOI: 10.13590/j.cjfh.2022.03.001



谢谢!