

doi:10.3969/j.issn.2095-6002.2018.06.003

文章编号:2095-6002(2018)06-0015-06

引用格式:赵辉,王鑫璇.人造甜味剂与人体健康风险[J].食品科学技术学报,2018,36(6):15-20.



ZHAO Hui, WANG Xinxuan. Human health risks of artificial sweeteners[J]. Journal of Food Science and Technology, 2018,36(6):15-20.

人造甜味剂与人体健康风险

赵辉, 王鑫璇*

(天津商业大学 天津市食品生物技术重点实验室/生物技术与食品科学学院, 天津 300134)

摘要:人造甜味剂由于其甜价比高、热量低而备受食品制造行业及消费者青睐。目前我国允许使用的人造甜味剂共9种,可应用至十几大类食品和饮料中。然而已有动物实验及流行病学数据显示,人造甜味剂的长期大量摄入可能会导致高血糖、葡萄糖耐受不良、肥胖等代谢系统性疾病,易怒、抑郁、记忆衰退、阿尔兹海默症等神经系统异常。人造甜味剂甚至被报道具有遗传毒性和致癌性。考虑到人造甜味剂可能对人体造成的健康风险,需对其摄入量进行控制,或有倾向性地选择新型人造甜味剂,同时还需要加强对新型人造甜味剂的安全性深入研究。

关键词:人造甜味剂;健康风险;葡萄糖耐受不良;神经系统异常;记忆衰退

中图分类号: TS202.3

文献标志码: A

区别于直接从植物中提取、纯化的天然甜味剂,人造甜味剂(artificial sweeteners, AS),由于其甜度高、用量少、价格低,特别是它们不参与代谢、不提供热量的优良特性,因此在食品生产工艺中得以广泛应用。然而,近年来的研究结果显示AS的长期大量摄入与代谢紊乱、神经系统疾病、甚至癌症可能密切相关^[1]。

1 我国AS的应用现状

目前世界各国已对部分AS在各类食品中的最大使用量进行了规定。我国经全国食品添加剂标准化技术委员会审定,由卫生部批准实施的食品添加剂标准(GB 2760—2014)中允许使用的AS共9种^[2](见表1),按照化学结构可分为磺胺类、二肽类

表1 GB 2760—2014中允许使用的9种人造甜味剂

Tab. 1 Information about 9 artificial sweeteners which are permitted by GB 2760—2014 national standards of China

化学名称	俗名	英文名称
邻苯甲酰磺酰亚胺	糖精钠	sodium saccharin
环己基氨基磺酸钠	甜蜜素	sodium cyclamate
乙酰磺胺酸钾	安赛蜜	acesulfame potassium
天门冬酰苯丙氨酸甲酯	阿斯巴甜	aspartame
L-α-天冬酰胺-N-(2,2,4,4-四甲基-3-硫化三亚甲基)-D-丙氨酸胺	阿力甜	alitame
N-[N-(3,3-二甲基丁基)]-L-α-天门冬氨-L-苯丙氨酸-1-甲酯	纽甜	neotame
N-[N-[3-(3-羟基-4-甲氧基苯基)丙基]-L-α-天冬酰胺]-L-苯丙氨酸-1-甲酯	爱德万甜	advantame
天门冬酰苯丙氨酸甲酯乙酰磺胺酸	双甜	aspartame-acesulfame salt
三氯蔗糖	蔗糖素	sucralose

收稿日期:2018-10-10

基金项目:国家自然科学基金资助项目(31571832);天津市农产品贮藏加工创新团队项目(TD-13-5087)。

作者简介:赵辉,男,高级工程师,博士,主要从事药食同源天然产物与食品营养方面的研究;

*王鑫璇,女,讲师,博士,主要从事食品安全与健康风险评估方面的研究,通信作者。

以及蔗糖衍生物。本文拟对我国目前允许使用的 AS 在食品中的应用及其人体健康风险作系统阐述。

1.1 磺胺类 AS 的应用

糖精钠是第一代 AS, 自 1878 年合成以来已使用了 140 年, 甜度为蔗糖的 300 ~ 500 倍。糖精钠是甜价比最高的 AS, 但耐热、耐碱性差。在酸性条件下加热, 会形成苦味的邻氨基磺酰苯甲酸, 影响风味。由于安全性受到质疑, 其使用范围和用量已受到各国政府的严格限制, 如联合国粮农组织/世界卫生组织食品添加剂联合专家委员会评估, 糖精钠的每日允许摄入量 (acceptable daily intake, ADI) 不超过 5 mg/(kg·bw), 我国国标中规定凉果、话化、果糕类最大使用量为 5.0 g/kg。但目前仍存在糖精钠滥用现象^[3], 在食品标签不做明示的前提下, 大量使用糖精钠替代蔗糖, 会严重影响消费者, 尤其是青少年的身体健康。

甜蜜素的甜度为蔗糖的 30 倍, 风味自然, 稳定性好。甜蜜素的 ADI 为 11 mg/(kg·bw), 常与蔗糖配合使用, 增强甜度、延长食品保存时间。或与糖精钠等甜味剂复配, 能有效遮盖其后苦味并降低成本^[4]。因此具有更为广泛的使用范围, 如凉果、话化、果糕类最大使用量为 8.0 g/kg, 面包、糕点为 1.6 g/kg, 饼干、果冻为 0.65 g/kg。2017 年, 经国家卫生计生委食品安全标准与检测评估司对这一 AS 的安全性评估, 扩大使用范围包含方便米面制品 (仅限调味面制品), 最大使用量为 1.6 g/kg。

安赛蜜的甜度约为蔗糖的 200 倍, 甜味纯正、持续时间长。稳定性极好, 不易光解, 耐高温, pH 值适用范围广。可单独使用或与其他甜味剂复配使用, 协同作用明显。与阿斯巴甜以 1:1 合用可增强甜度 30%^[5]。可应用于罐头、果酱、饮料 (最大使用量为 0.3 g/kg)、风味发酵乳 (0.35 g/kg) 及糖果 (2.0 g/kg) 等食品中, ADI 为 15 mg/(kg·bw)。

1.2 二肽类 AS 的应用

阿斯巴甜是第一个二肽类的甜味物质。甜度为蔗糖的 200 倍, 但热值仅为 1/200。具有最接近蔗糖的口感。稳定性较差, 在强酸强碱及高温条件下, 会产生苦味的苯丙氨酸和二嗪哌酮, 因此无法应用于高温烘焙食品^[6]。同时也不适用于苯丙酮尿症患者, 需在标签中进行明确标注。ADI 为 40 mg/(kg·bw)。在我国国标中允许使用范围较广泛, 共覆盖 13 大类食品, 最大使用量普遍较高, 如胶基糖果为 10 g/kg、面包为 4.0 g/kg、巧克力制品为 3.0 g/kg、蜜饯凉果为

2.0 g/kg。阿斯巴甜可与其他甜味剂复配使用, 如与糖精共同使用, 可有效遮盖其不良口感。或与安赛蜜在水溶液中共结晶生成天门冬酰苯丙氨酸甲酯乙酰磺胺酸, 即双甜^[7], 有明显的协同增效作用, 且甜味持久, 多应用于软饮料及口香糖。

阿力甜是以 L-天冬氨酸与 D-丙氨酸缩合而成的衍生物。甜度为蔗糖的 2 000 倍以上, 改进了阿斯巴甜稳定性较差的缺点, 使其耐热耐酸碱, 可用于高温烘焙食品的使用。但因稍带硫味, 阿力甜的应用范围较狭窄, 目前国标中允许添加的食品包括冷冻饮品、话化类、胶基糖果、餐桌甜味料、饮料类及果冻 6 种。最大使用量也普遍较低, 约为 0.1 ~ 0.3 g/kg, ADI 为 1 mg/(kg·bw)。

纽甜是阿斯巴甜的衍生物, 代谢过程中不会产生单个氨基酸, 因此对苯丙酮尿症患者同样适用。甜度是蔗糖的 7 000 ~ 13 000 倍。干燥状态下稳定性极高^[8], 水溶液状态下受温度、pH、时间等因素影响, 甜度稍有下降, 但已能满足蛋糕等高温烘焙食品的需求^[9]。允许使用的食品种类广泛, 与阿斯巴甜相似。但由于其超高甜度, 允许最大使用量极低, 约为 0.1 ~ 0.3 g/kg。经安全性评估, 扩大使用范围包含方便米面制品 (仅限调味面制品), 最大使用量为 0.06 g/kg。ADI 为 2 mg/(kg·bw)。

爱德万甜是一种新型食品添加剂, 以阿斯巴甜和香兰素为原料反应制得。其甜味可达蔗糖 20 000 倍, 是已知甜度最高的甜味剂, 因此用量可远低于现有市场上其他甜味剂。具有和阿斯巴甜相似的感官味道, 但仅需 1/100 的使用量即可达到与阿斯巴甜相同的甜度, 不会引发苯丙酮尿症或其他氨基酸代谢性疾病。我国于 2017 年 10 月, 由国家卫生计生委食品安全标准与监测评估司第 8 号文件公布, 允许添加到发酵乳、加工水果、饮料、果冻等 9 大类食品中, 最大使用范围为 0.000 4 ~ 0.12 g/kg。ADI 为 5 mg/(kg·bw)。

1.3 蔗糖衍生物 AS 的应用

三氯蔗糖是蔗糖分子中的三个羟基被氯原子所取代形成的衍生物, 甜度为蔗糖的 600 倍。耐热性比阿力甜更好, 在高温烘焙、灭菌、干燥等食品加工工艺中不受影响。对酸性至中性食品均适用, 且在碳酸饮料高速灌装过程中不易产生气泡。不被人体代谢、吸收, 不产生热量。感官特性与蔗糖相似, 因此应用范围较广泛, 特别可应用于醋、酱油、沙拉酱等调味品中, 最大使用范围为 0.25 ~ 1.25 g/kg, ADI

为 15 mg/(kg·bw)。

2 AS 的健康风险

2.1 代谢性疾病

糖精钠、三氯蔗糖、阿斯巴甜、安赛蜜^[10]等 AS 的长期摄入会加剧葡萄糖耐受不良,这是通过改变肠道菌群的组分和功能而诱导产生的^[11]。Chi 等^[12]研究了喂食组甜 4 周的小鼠肠道微生物组分,发现厚壁菌显著减少,而拟杆菌明显增多。与对照组小鼠的代谢模式有所不同,一些关键基因,如丁酸合成基因在摄入甜食的小鼠中明显减少,同时这些小鼠的粪便代谢物中多重脂肪酸、脂质、胆固醇含量增加,而苹果酸、甘油酸等却有很大程度降低。Palmnas 等^[13]发现喂食阿斯巴甜 8 周的小鼠粪便中存在大量的肠杆菌科和梭状芽孢杆菌属,相比于对照组虽然小鼠摄入热量少,体重减轻,但由于阿斯巴甜经代谢可产生大量的葡萄糖异生反应前体物质丙酮酸,因此这些小鼠发生了高空腹血糖及显著的胰岛素耐受性。同时,和小鼠实验结果类似,健康人群与 II 型糖尿病患者之间也存在这种肠道微生物组分的差异^[14-15]。Suez 等^[16]对 7 位摄入大量 AS 的健康志愿者进行血糖检测,其中 4 位受试者后来出现了葡萄糖耐受不良现象。Lertrit 等^[17]对未摄入 AS、血糖正常的健康志愿者进行葡萄糖耐量试验,随机交叉盲服 200 mg 三氯蔗糖或安慰剂,其中三氯蔗糖组志愿者的急性胰岛素反应、全身胰岛素敏感性等指标均低于对照组,而活性 GLP-1 含量显著高于对照组。

此外,肠道菌群失调也可能引发代谢性炎症,进而产生糖尿病和肥胖症。Bian 等^[18]在小鼠饮用水中连续 6 个月加入三氯蔗糖,经 16S rRNA 基因测序、功能基因富集分析和代谢组学方法测定发现实验组小鼠肠道菌群有明显改变,促炎基因富集,代谢产物紊乱。此时三氯蔗糖添加量尚低于其 ADI,表明可接受摄入量下的三氯蔗糖长期食用仍会增加代谢性炎症的风险。

与高热量糖分的过量摄入所导致的肥胖不同,以 AS 替代糖类会引发神经元系统的补偿机理^[19],这是因为虽然 AS 刺激了口咽部的甜味受体,满足了感官需求,但由于其不供能或不参与代谢使得血糖和胰岛素分泌无法达到同等水平^[20],从而引起更大的食物和能量的渴求^[21]。Feijo 等^[22]在饲料中添

加甜度水平相近的蔗糖、糖精钠、阿斯巴甜喂养大鼠 12 周,其中添加了 AS 的两组大鼠体重远高于添加蔗糖组,但总能量摄入没有组间差别。流行病学研究也表明 AS 的使用与人群 BMI 的增长有正相关关系。Chia 等^[23]通过对 1 454 名志愿者历经 10 年的追踪研究发现,日常饮食中含 AS 的人群,其 BMI 和腰围都显著高于不摄入 AS 的人群。妊娠期妇女每日饮用含 AS 的饮料也会增加婴儿 BMI 过高的风险^[24]。若双亲经常饮用添加糖分的饮料,其子女发生肥胖的风险为 1.18;而双亲饮用添加 AS 的饮料,其子女发生肥胖的风险则上升为 1.59^[25]。

2.2 神经系统疾病

动物和人体实验均表明,AS 会对神经行为和功能产生影响^[26]。Ibi 等^[27]在小鼠的低碳水化合物饲料中添加安赛蜜喂食 4 周,行为分析结果显示,实验组小鼠的水摄入量明显增加,在 Y 型迷宫测试中的短期记忆、新物体识别测试中的对象认知记忆都有所降低,原因在于其额叶皮质的葡萄糖水平降低,从而影响认知功能。阿斯巴甜的代谢产物——甲醇会增加大脑的氧化应激以及记忆衰退速度,与阿尔兹海默症的发病密切相关^[28]。Ashok 等^[29]给大鼠喂食阿斯巴甜 90 d,发现神经源性一氧化氮合酶的蛋白表达明显增加,诱导一氧化氮合酶产生,使一氧化氮自由基增多,从而改变细胞膜完整性,导致神经元坏死或凋亡。他们还发现,大鼠海马锥体细胞层 NMDAR1-CaMKII-ERK/CREB 信号通路活化受到抑制,造成学习能力及空间识别记忆的下降。Lindseth 等^[30]将健康成人分为两组,分别在日常饮食中添加高(25 mg/(kg·bw))、低(10 mg/(kg·bw))含量的阿斯巴甜,食用 8 d 后对比其食物摄入量、情绪和抑郁量表,进行工作记忆和空间取向的认知测试。结果表明,摄入高含量阿斯巴甜的人群表现出更多的易怒、沮丧情绪,并且在空间取向的认知测试中表现不佳。但此时阿斯巴甜摄入量尚未超过其 ADI 值(40 mg/(kg·bw)),提示应进一步研究并注意控制 AS 的摄入量,避免长期的摄入累积。

2.3 心脑血管疾病

饮用含 AS 的软饮料会增加脑卒中及痴呆的风险。Pase 等^[31]对 2 888 名年龄大于 45 岁以及 1 484 名年龄大于 60 岁的志愿者进行了 10 年的跟踪调查,分析其罹患意外中风及新发痴呆的风险,并应用食物频率调查问卷对饮料摄入量进行量化。整个随访过程中,他们共观察到 97 例脑卒中(包括 82 例缺

血性中风)和 81 例痴呆(包括 63 例阿尔兹海默症)。分析结果显示,含 AS 软饮料的短期大量摄入及长期积累会增加缺血性中风、痴呆和阿尔兹海默症的风险,风险比为 2.96 和 2.89。Bernstein 等^[32]对 84 085 名女性和 43 371 名男性进行了前瞻性队列研究,探索含 AS 的饮料的摄入与罹患脑卒中的相关性。经 20 年以上跟踪调查,共记录到 1 416 名男性、2 938 女性患脑卒中,分析得每日摄入含 AS 的饮料患脑卒中的风险比为 1.16,这一数值与每日摄入含糖饮料的风险比相似,表明 AS 虽然大多不参与代谢、不提供热量,但与糖一样都可能诱发心脑血管疾病。

2.4 遗传毒性

体外实验证实阿斯巴甜^[33]和糖精^[34]等 AS 都会造成 DNA 损害,且具有遗传毒性。Bandyopadhyay 等^[35]应用单细胞凝胶电泳技术检测发现,口服不同浓度阿斯巴甜、安赛蜜及糖精钠等 AS 均对大鼠骨髓细胞 DNA 造成损伤,并且安赛蜜和糖精钠的影响要高于阿斯巴甜。长期摄入高浓度阿斯巴甜的大鼠,嗜多染红细胞微核率、染色体总畸变数及不正常精子数目均有显著增加^[36]。过量 AS 的摄入也会对妊娠期个体及子代健康产生影响,妊娠期母鼠每日接受 50.4 mg 阿斯巴甜胃饲后,母鼠及其娩出的幼鼠与对照组相比体重减轻,肝组织损伤率高,骨髓细胞染色体畸变和 DNA 断裂等不良事件都明显增加^[37]。

2.5 肝损伤和癌症

长期摄入 AS 会导致肝组织中氧化还原状态失衡^[38]。Alkafafy 等^[39]喂食大鼠 4 倍 ADI 的糖精(100 mg/(kg·bw))或阿斯巴甜(1 000 mg/(kg·bw))8 周,发现糖精是潜在的氧化应激诱导物,引起总抗氧化能力及过氧化氢酶活的显著降低,大鼠肝脏切片显示阿斯巴甜和糖精可明显改变组织学形态,肝组织结构紊乱、中央静脉和肝窦瘀塞、单核细胞浸润、门静脉周纤维化、胆道增生,肝脏中活性氧增多,伴随白细胞浸润增加等炎症反应,引起肝中毒。Dhurandhar 等^[40]将大鼠灌胃三氯蔗糖(3 g/(kg·d))30 d,观察肝脏的石蜡切片可见肝细胞呈斑片状变性,伴 Kupffer 细胞增生、淋巴细胞浸润、肝窦扩张、肝纤维化。此外,关键致癌基因 h-Ras 的超表达和肿瘤抑制基因 P27 的表达下调提示长期暴露 AS 可能引起肝癌。另有研究表明,将阿斯巴甜作用于宫颈癌 HeLa 细胞,细胞活性没有

明显改变,而肿瘤抑制基因 p53 和促凋亡基因 BAX 表达下调,同时抗凋亡基因 BCL-1 表达上调,提示阿斯巴甜可抑制肿瘤细胞凋亡^[41]。

3 结束语

自第一代糖精钠被发明以来,已历经多种 AS 的更新换代。而全球糖价的持续走高,使得甜味剂行业替代效应开始凸显,也反映了甜味剂市场的巨大需求。我们应该审慎地意识到,随着人们对糖精、甜蜜素等初代 AS 的安全性质疑,其使用范围和用量已受到各国政府的严格限制;而目前对爱德万甜、阿力甜等新型 AS 的初步研究表明,其在动物和人体内都有较好的耐受性,无全身毒性,较之传统的甜味剂具有更高的安全性^[42],但其长期效应仍需观察,人类对甜味剂的开发和健康风险研究仍然在路上。

参考文献:

- [1] PUROHIT V, MISHRA S. The truth about artificial sweeteners: are they good for diabetics[J]. Indian Heart Journal, 2018, 70(1): 197-199.
- [2] 国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准 食品添加剂使用标准:GB 2760-2014[S]. 北京:中国标准出版社,2014.
- [3] 关丽丽,夏文娟,卢志晓,等. HPLC 法同时检测肉制品中 9 中防腐剂和甜味剂[J]. 食品研究与开发, 2013, 34(23): 48-51.
- [4] GUAN L L, XIA W J, LU Z X, et al. Simultaneous determination of 9 preservatives and sweeteners in meat products with high performance liquid chromatography[J]. Food Research and Development, 2013, 34(23): 48-51.
- [5] 郭卓钊,陈宇,何建妹,等. 三华李果糕中甜味剂复配的优化研究[J]. 现代食品科技, 2012, 28(6): 659-661.
- [6] GUO Z Z, CHEN Y, HE J M, et al. Optimization of sweetener compounds for plum fruit cake preparation[J]. Modern Food Science and Technology, 2012, 28(6): 659-661.
- [7] 胡国华. 功能性高倍甜味剂[M]. 北京:化工出版社, 2008: 3.
- [8] 吴美红. 超高甜度阿斯巴甜类似物的研究与开发[D]. 广州:华南理工大学, 2010: 2-4.
- [9] 马正智,王飞,杨琴,等. 一种新型高倍甜味剂:双甜[J]. 中国食品添加剂, 2009, 1(s1): 38-41.

- MA Z Z, WANG F, YANG Q, et al. A new type of high sweetener: twin sweet[J]. *China Food Additives*, 2009, 1(s1): 38–41.
- [8] 于小颖. 新型甜味剂纽甜的合成及其应用研究[D]. 济南: 山东大学, 2016: 35–39.
- [9] 周家华, 崔英德, 曾颢. 食品添加剂[M]. 北京: 化学工业出版社, 2008: 221.
- [10] BIAN X M, CHI L, GAO B, et al. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice[J]. *Plos One*, 2012, 12(6): e178426.
- [11] 高玉婷, 张鹏, 杜刚, 等. 人造甜味剂对人体健康的影响[J]. *食品科学*, 2018, 39(7): 285–290.
- GAO Y T, ZHANG P, DU G, et al. Effects of artificial sweeteners on human health[J]. *Food Science*, 2018, 39(7): 285–290.
- [12] CHI L, BIAN X M, GAO B, et al. Effects of the artificial sweetener neotame on the gut microbiome and fecal metabolites in mice[J]. *Molecules*, 2018, 23(2): 367.
- [13] PALMNAS M S A, COWAN T E, BOMHOF M R, et al. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obeserats[J]. *Plos One*, 2014, 9(10): e109841.
- [14] KARLSSON F H, TREMAROLI V, NOOKAEW I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control[J]. *Nature*, 2013, 498(7452): 99–103.
- [15] QIN J, LI Y, CAI Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55–60.
- [16] SUEZ J, KOREM T, ZEEVI D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiotic[J]. *Nature*, 2014, 514(7521): 181–186.
- [17] LERTRIT A, SRIMACHAI S, SAETUNG S, et al. Effects of sucralose on insulin and glucagon-like peptide-1 secretion in healthy subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Nutrition*, 2018, 55(1): 125–130.
- [18] BIAN X M, CHI L, GAO B, et al. Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice[J]. *Frontiers in Physiology*, 2017, 8(1): 487.
- [19] AVENA N M, RADA P, HOEBEL B G. Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake[J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2008, 32(1): 20–39.
- [20] SMEETS PA M, DE GRAAF C, STAFLEU A, et al. Functional magnetic resonance imaging of human hypothalamic responses to sweet taste and calories[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2005, 82(5): 1011–1016.
- [21] STICE E, SPOOR S, BOHON C, et al. Relation of reward from food intake and anticipated food intake to obesity: a functional magnetic resonance imaging study[J]. *Journal of Abnormal Psychology*, 2008, 117(4): 924–935.
- [22] FEIJO F DE M, BALLARD C R, FOLETTO K C, et al. Saccharin and aspartame, compared with sucrose, induce greater weight gain in adult Wistar rats, at similar total caloric intake levels[J]. *Appetite*, 2013, 60(1): 203–207.
- [23] CHIA C W, SHARDELL M, TANAKA T, et al. Chronic low-calorie sweetener use and risk of abdominal obesity among older adults: a cohort study[J]. *Plos One*, 2016, 11(11): e167241.
- [24] AZAD M B, SHARMA A K, DE SOUZA R J, et al. Association between artificially sweetened beverage consumption during pregnancy and infant body mass index[J]. *JAMA Pediatrics*, 2016, 170(7): 662–670.
- [25] RUANPENG D, THONGPRAYOON C, CHEUNGPA-SITPOM W, et al. Sugar and artificially-sweetened beverages linked to obesity: a systematic review and meta-analysis[J]. *QJM*, 2017, 110(8): 513–520.
- [26] BURKE M V, SMALL D M. Physiological mechanisms by which non-nutritive sweeteners may impact body weight and metabolism[J]. *Physiology and Behavior*, 2015, 152(s1): 381–388.
- [27] IBI D, SUZUKI F, HIRAMATSU M. Effect of AceK (acesulfame potassium) on brain function under dietary restriction in mice[J]. *Physiology and Behavior*, 2018, 188(1): 291–297.
- [28] RYCERZ K, JAWORSKA-ADAMU J E. Effects of aspartame metabolites on astrocytes and neurons[J]. *Folia Neuropathologica*, 2013, 51(1): 10–17.
- [29] ASHOK I, SHEELADEVI R. Oxidant stress evoked damage in rat hepatocyte leading to triggered nitric oxide synthase (NOS) levels on long term consumption of aspartame[J]. *Journal of Food and Drug Analysis*, 2015, 23(4): 679–691.
- [30] LINDSETH G N, COOLAHAN S E, PETROS T V, et al. Neurobehavioral effects of aspartame consumption[J]. *Research in Nursing and Health*, 2014, 37(3): 185–193.

- [31] PASE M P, HIMALI J J, BEISER A S, et al. Sugar and artificially sweetened beverages and the risks of incident stroke and dementia a prospective cohort study[J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1139–1146.
- [32] BERNSTEIN A M, DE KONING L, FLINT A J, et al. Soda consumption and the risk of stroke in men and women[J]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2012, 95(5): 1190–1199.
- [33] KASHANIAN S, KHODAEI M M, KHEIRDOOSH F. *In vitro* DNA binding studies of aspartame, an artificial sweetener[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2013, 120(1): 104–110.
- [34] ICSEL C, YILMAZ V T. *In vitro* DNA binding studies of the sweetening agent saccharin and its copper(II) and zinc(II) complexes[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2014, 130(1): 115–121.
- [35] BANDYOPADHYAY A, GHOSHAL S, MUKHERJEE A. Genotoxicity testing of low-calorie sweeteners: aspartame, acesulfame-K, and saccharin[J]. *Drug and Chemical Toxicology*, 2008, 31(4): 447–457.
- [36] KAMATH S, VIJAYNARAYANA K, SHETTY D P, et al. Evaluation of genotoxic potential of aspartame[J]. *Pharmacology*, 2010, 1(1): 753–769.
- [37] ABD E A A M, GHALY I S, HANAFY S M. Cytotoxic effects of aspartame (diet sweet) on the histological and genetic structures of female albino rats and their offspring[J]. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 2012, 15(19): 904–918.
- [38] ABHILASH M, PAUL M V S, VARGHESE M V, et al. Effect of long term intake of aspartame on antioxidant defense status in liver[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2011, 49(6): 1203–1207.
- [39] ALKAFIFY M E, IBRAHIM Z S, AHMED M M. Impact of aspartame and saccharin on the rat liver: biochemical, molecular, and histological approach[J]. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2015, 28(2): 247–255.
- [40] DHURANDHAR D, BHARIHOKE V, KALRA S. A histological assessment of effects of sucralose on liver of albino rats[J]. *Morphologie*, 2018, 102(338): 197–204.
- [41] PANDURANGAN M, ENKHTAIVAN G, MISTRY B, et al. Investigation of role of aspartame on apoptosis process in HeLa cells[J]. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2016, 23(4): 503–506.
- [42] OTABE A, FUJIEDA T, MASUYAMA T, et al. Advantage: an overview of the toxicity data[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2011, 49(s): 2–7.

Human Health Risks of Artificial Sweeteners

ZHAO Hui, WANG Xinxuan*

(Tianjin Key Laboratory of Food Biotechnology/School of Biotechnology and Food Science,
Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China)

Abstract: Artificial sweeteners (AS) are favored by food manufacturing markets and consumers due to their high sweetness, low prices and low calories. At present, 9 kinds of AS are approved in more than 10 categories of food and beverages in China. However, the emerging animal experimental and epidemiological studies have shown that long-term and high consumption may lead to metabolic diseases including hyperglycemia, glucose intolerance and obesity, and cause nervous system abnormalities such as irritability, depression, memory decline and Alzheimer's disease. Moreover, some AS even are linked to genotoxicity and carcinogenicity. Given the possible health risks of AS, it is necessary to control AS consumption, or to develop new AS with a tendency. Meanwhile, the further safety studies regarding new AS should be enhanced.

Keywords: artificial sweeteners; health risks; glucose intolerance; neurologic abnormality; memory decline

(责任编辑:李 宁)