

代糖与健康的研究进展

方婷¹, 徐馨², 曲梦影³, 史泽环³, 汪正园³

1. 上海市杨浦区疾病预防控制中心学校与营养卫生科, 上海 200090

2. 复旦大学公共卫生学院, 上海 200032

3. 上海市疾病预防控制中心健康危害因素监测与控制所, 上海 200336

摘要:

随着全世界范围内肥胖人群不断增加, 减糖和控糖已成为人们最迫切的健康需求之一。代糖(分为糖醇类、天然甜味剂和人工甜味剂)因能量低、甜度高等特点, 已被当为糖的替代品, 广泛应用于食品加工。本文从代糖的分类、代谢途径、优势、使用及其对人体健康的影响展开, 重点介绍了代糖摄入与肥胖、糖尿病、肠道微生物、高血压和全因死亡率之间的关系。现有证据显示, 总体上长期大量摄入代糖与不良结局有关, 如血压升高、糖尿病风险增加、致癌和全因死亡率提高, 但糖醇类和天然甜味剂对人体肠道微生物多样性可能产生有益的影响, 而人工甜味剂会导致肠道微生物群失衡。不同代糖产生的健康效应不同, 当前研究更多集中在单一代糖, 而市面上销售的近半数使用代糖的产品中添加了 2 种及以上的代糖, 多种代糖混合暴露对人体的健康效应尚不明确。将来的研究有必要对常见代糖组合的健康影响进行流行病学研究和分子机制研究。

关键词: 代糖; 甜味剂; 人体健康

Research progress on sugar substitutes and human health FANG Ting¹, XU Xin², QU Mengying³, SHI Zehuan³, WANG Zhengyuan³ (1. Department of Schools and Nutrition Hygiene, Shanghai Yangpu District Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200090, China; 2. School of Public Health, Fudan University, Shanghai 200032, China; 3. Division of Health Risk Factors Monitoring and Control, Shanghai Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shanghai 200336, China)

Abstract:

Sugar reduction and restriction have become one of the most urgent health demands as the number of obese people increases globally. Sugar substitutes (mainly classified into sugar alcohols, natural sweeteners, and artificial sweeteners) have been widely used in food processing as alternatives to sugar for their low energy and high sweetness. Thus, the classification, metabolism pathways, advantages, applications, and human health effects of sugar substitutes, their effects on human health were introduced, and the relationships between sugar substitutes and obesity, diabetes, intestinal microbes, hypertension, and all-cause mortality were emphatically summarized in this paper. Generally, long-term high intake of sugar substitutes is associated with adverse health outcomes such as elevated blood pressure, higher risks of diabetes, cancer, and increased all-cause mortality. Meanwhile, sugar alcohols and natural sweeteners are more likely to associate with beneficial effects on human gut microbial diversity, while artificial sweeteners associate with imbalance of gut microbiota based on available evidence. Current published research focuses on single sugar substitute exposure with varied health effects, while nearly half of commercial sugar substitute products contain two or more sugar substitutes. The effects of exposure to multiple sugar substitutes on human health are not clear yet, so further strengthening the relevant epidemiological and molecular mechanism research is necessary.

Keywords: sugar substitute; sweetener; human health

DOI 10.11836/JEOM22468

组稿专家

臧嘉捷(上海市疾病预防控制中心健康危害因素监测与控制所), E-mail: zangjiajie@scdc.sh.cn

基金项目

中国营养学会百胜餐饮健康基金项目(CNS-YUM2021-95); 中国学生营养与健康促进会美赞臣学优营养科研基金项目(CASNHP-MJN2021-21); 中国营养学会营养青年人才领导力提升支持计划(CNS2020100B-2); 上海市“科技创新行动计划”启明星项目(扬帆专项)(23YF1437000)

作者简介

并列第一作者。
方婷(1994—), 女, 硕士, 公卫医师;
E-mail: 1764484049@qq.com
徐馨(2000—), 女, 硕士生;
E-mail: 22211020199@m.fudan.edu.cn

通信作者

汪正园, E-mail: wangzhengyuan@scdc.sh.cn

作者中包含编委会成员 无

伦理审批 不需要
利益冲突 无申报
收稿日期 2022-11-13
录用日期 2023-04-19

文章编号 2095-9982(2023)07-0775-07

中图分类号 R15

文献标志码 A

引用

方婷, 徐馨, 曲梦影, 等. 代糖与健康的研究进展 [J]. 环境与职业医学, 2023, 40(7): 775-781.

本文链接

www.jeom.org/article/cn/10.11836/JEOM22468

Funding

This study was funded.

Correspondence to

WANG Zhengyuan, E-mail: wangzhengyuan@scdc.sh.cn

Editorial Board Members' authorship No

Ethics approval Not required

Competing interests None declared

Received 2022-11-13

Accepted 2023-04-19

To cite

FANG Ting, XU Xin, QU Mengying, et al. Research progress on sugar substitutes and human health[J]. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2023, 40(7): 775-781.

Link to this article

www.jeom.org/article/en/10.11836/JEOM22468

过量摄入添加糖导致的健康问题越来越突出, 大量大人群的队列研究显示高糖饮食与肥胖、糖尿病和全因死亡率等存在正相关^[1-2]。减糖、控糖已成为健康饮食的新趋势。代糖因其低/无热量且具有高甜味的特点而受到广泛关注。食品使用代糖替代添加糖, 在控制能量的同时可保持良好口感, 这似乎为正在

减糖、控糖的人群提供了更健康的选择。近年来,大量研究发现长期摄入此类食品与健康的关系较为复杂^[3]。本文对代糖的分类、代谢途径、优势、使用及其对人体健康影响的相关证据进行论述,为探讨代糖与健康的关系提供理论基础。

1 代糖的分类

1879年,美国科学家发明了糖精钠,代糖的概念应运而生。随着提取合成工艺的发展,代糖的种类日益丰富,主要分为3类^[4]:糖醇类、天然甜味剂和人工甜味剂(artificial sweeteners)。糖醇类是将糖分子上的醛基或酮基还原成羟基而获得的低消化性化合物^[5]。天然甜味剂大多数是植物提取物,而人工甜味剂是通过化学合成或半合成的有机化合物,具有高甜度、低热量和热稳定的特性。经过100多年的发展,代糖已经被广泛应用到食品加工行业,我国《食品添加剂使用标准》(GB2760—2014)中也约定了可用于食品加工的代糖种类:糖醇类,包括木糖醇、赤藓糖醇、山梨糖醇和山梨糖醇液、乳糖醇、麦芽糖醇和麦芽糖醇液、D-甘露糖醇和异麦芽酮糖;天然甜味剂,包括甜菊糖苷、罗汉果甜苷、甘草甜素和索马甜;人工甜味剂,包括安赛蜜、阿斯巴甜、甜蜜素、三氯蔗糖和糖精钠等。

2 常见代糖的吸收、分布、代谢和排泄

不同的代糖进入人体后,有不同的吸收、分布、代谢和排泄途径,仅部分(多为糖醇类)会产生少量能量,其余几乎不产生能量。

2.1 糖醇类

目前市面上常见的糖醇类有木糖醇、赤藓糖醇、山梨糖醇和乳糖醇。木糖醇是体内糖类代谢的中间体,可在体内参与葡萄糖醛酸-木酮糖循环,体内的木糖醇约有85%通过肝,10%通过肾脏代谢,小部分被血液细胞、肾上腺皮质和其他组织利用^[6]。赤藓糖醇在小肠中被迅速吸收并通过尿液排泄,极小比例到达结肠进行细菌发酵,被氧化成赤藓糖或转化为赤磷酸盐,随后随尿液排出^[7]。口服山梨糖醇后,极小部分在小肠经山梨醇脱氢酶氧化成果糖,之后进入果糖-1-磷酸途径代谢,大部分在结肠中被微生物发酵利用^[8],10%随粪便和尿液排出^[9]。乳糖醇在小肠中不被水解和吸收,在结肠中被微生物发酵利用并分解出短链脂肪酸^[10]。

2.2 天然甜味剂

目前使用较多的天然甜味剂主要是甜菊糖苷和罗汉果甜苷。口服甜菊糖苷后,几乎所有的甜菊糖苷

都进入结肠,被肠道菌群分解成甜菊糖生物苷,该中间体迅速代谢为甜菊醇,甜菊醇在肝脏代谢为甜菊醇葡萄糖醋酸结合物,随后随尿液排出^[11]。口服罗汉果甜苷后,大部分不被人体吸收并随尿液排出,极小部分被肠道微生物群降解成罗汉果苷II-E等活性代谢物;动物实验表明这些活性代谢物主要分布在大鼠心脏、肝脏、脾脏和肺脏中,随后随粪便排出^[12]。

2.3 人工甜味剂

糖精钠是第一种被人类使用的人工甜味剂,它不被人体代谢吸收,在体内不被分解,85%~95%以原型从尿液中排出^[13]。20世纪50年代,阿斯巴甜和甜蜜素逐渐投入使用,阿斯巴甜不直接进入血液循环,在肠道酶的作用下生成3种人体内天然存在的物质,分别是苯丙氨酸(50%)、天门冬氨酸(40%)和甲醇(10%),其氨基酸产物可参与体内氨基酸代谢^[14]。口服甜蜜素后,约0.15%的人群可在胃肠道将其代谢为环己烷并随尿液排出,绝大部分人群不吸收甜蜜素,其直接随尿液排出^[15]。之后,安赛蜜、三氯蔗糖等新型甜味剂在消费市场上使用比例攀升。安赛蜜在人体内不被代谢,以原型从尿液中排出^[16]。三氯蔗糖在人体内的代谢与动物相似,其几乎不被人体代谢,约78.3%从粪便排出,其余以三氯蔗糖原型和少量的三氯蔗糖葡萄糖苷酸形式随尿液排出^[17],口服三氯蔗糖后,2h左右血浆中三氯蔗糖浓度最高^[18]。

3 代糖在食品中的使用

近年来,代糖被广泛应用于饮料及其他食品加工中,由于其低热量的特性和较低的生产成本,已经挤占了部分传统甜味剂的市场份额。据全球著名的市场调研公司未来市场洞察(Future Market Insight)估计,2022年全球代糖市场规模为1263亿元,占总甜味剂市场的22.5%,其中欧洲是最大的市场,北美紧跟其后,预计2022—2032年间的复合增长率为5.6%^[19]。代糖的消费在成人和儿童中非常普遍。美国全国健康和营养调查的数据显示美国2009—2012年期间,约25%的儿童和超过41%的成年人消费了含人工甜味剂的食物和饮料^[20]。

2015年,中国糖业协会报告显示,我国代糖的年消费增长率为4.4%,超过了其他甜味剂(食糖和高果糖浆)的增长率(略低于3%)^[21]。2019年我国代糖饮料市场达98.7亿元(2014年为16.6亿元),年复合增长率高达42.84%,预计在2027年将达到276.6亿元^[22]。国家食品安全风险评估中心研究人员分析了2015—

2019 年全球新产品数据库和我国食品安全风险监测数据, 结果表明我国使用代糖的食品中有 54.4% 仅使用 1 种代糖, 45.61% 使用 2 种及以上代糖, 其中 2 种代糖组合 (27.18%) 使用率最高; 同时, 一般人群单独的安赛蜜、糖精钠和甜蜜素理论暴露量超过每日允许摄入量 (acceptable daily intake, ADI) 的个体约占总人数的 3%^[23]。

4 代糖的优势

4.1 能量低

天然糖类 (如蔗糖、葡萄糖和果糖) 其热量为 $16.74 \text{ kJ} \cdot \text{g}^{-1}$ 。市场上常见的代糖具有不提供或只提供很少热量、高甜味的特点^[24]。《食品甜味剂科学共识 (2022)》指出, 甜蜜素、安赛蜜、糖精钠、三氯蔗糖和甜菊糖苷产生的热量几乎为零; 阿斯巴甜每克产生 $12.56 \sim 16.74 \text{ kJ}$ 的热量, 但其甜度是蔗糖的 200 倍, 同等甜度下, 用量非常少, 产生的热量可忽略不计; 糖醇类每克产生 $6.70 \sim 10.88 \text{ kJ}$ 的热量, 其中赤藓糖醇每克仅产生 0.879 kJ 热量, 但它们进入人体后几乎不会参与代谢, 被人体吸收的热量极低^[25]。

4.2 提高饮品感官特性

部分代糖不仅可替代蔗糖的甜味, 还可增加特定饮品的风味, 提高饮品的感官特性。将安赛蜜、甜菊糖苷和罗汉果甜苷分别添加到红茶和原味酸奶中, 与添加蔗糖相比, 均可突显红茶本来的苦味, 降低酸奶甜味刺激; 将甜菊糖苷和罗汉果甜苷分别添加到巧克力牛奶中, 均可激发巧克力本来的苦味^[26]。在益生菌酸奶中添加罗汉果甜苷, 可显著增加干酪乳杆菌和保加利亚乳杆菌的含量, 获得较高的感官属性得分^[27]。

4.3 不造成龋齿

过多摄入含糖饮料是造成龋齿的危险因素之一, 而多数代糖不能被口腔细菌有效利用, 产生较少对牙齿有腐蚀作用的酸副产物。木糖醇和赤藓糖醇可通过减少唾液流量和牙菌斑酸来抑制口腔中细菌的数量, 在预防龋齿中发挥重要作用^[28]。4 种人工甜味剂 (安赛蜜、阿斯巴甜、糖精钠和三氯蔗糖) 对生物膜致龋潜力的影响研究显示, 与同等甜度的蔗糖相比, 4 种人工甜味剂均可抑制口腔中变形链球菌和血链球菌的生长与产酸能力, 并减少生物膜形成, 而变形链球菌是牙菌斑的主要成分, 也是龋病的主要致病菌^[29]。

5 代糖对人体健康的影响

国际上代糖上市前后会经过国际食品法典委员

会、欧盟食品安全局和美国食品药品监督管理局等国际食品安全机构的评估, 在 ADI 范围内使用, 食品安全风险可忽略不计, 但长期摄入可能会带来潜在健康风险。

5.1 肥胖

随着肥胖人群的比例在全球范围内持续上升, 代糖由于其可控制总能量摄入^[30]和增加饱腹感 (如赤藓糖醇^[31]) 而迅速流行。虽然理论上代糖干预有利于体重控制, 但其作为长期体重管理策略的有效性仍然受到质疑^[32]。有研究显示, 代糖饮料可能会增强对甜食和饮料的渴望, 从而导致肥胖^[33]。研究发现在神经通路排序中, 甜味的优先级高于咖啡因等成瘾物质, 频繁食用代糖, 其高强度的甜味可能会过度刺激甜味受体, 使人体味觉恢复到婴儿状态 (对复杂口感耐受有限), 久而久之人体发现高饱腹感、低甜味的食物 (如苹果、蔬菜和豆类) 不够有吸引力, 低甜度的食物不能满足味觉, 增加对高甜度、高能量食物的欲望, 降低整体摄入食物的质量, 导致能量摄入增加和体重增加^[34]。

2019 年, 《英国医学杂志》(The BMJ) 发表的一项系统评价显示, 虽然少数小型研究的非常低和低确定性的证据表明, 代糖对体重指数 ($-0.6 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$, 95%CI: $-1.19 \sim -0.01$; 2 项研究, $n=174$) 和空腹血糖 ($-0.16 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 95%CI: $-0.26 \sim -0.06$; 2 项研究, $n=52$) 有很小的好处, 但代糖暴露组和未暴露组之间的大多数健康结果没有差异^[35]。荷兰一项包含 78 286 人为期 4 年的队列, 在调整相关混杂因素后, 显示每天增加 150 mL 代糖饮料消费, 其每年体重增加 0.06 kg , 腰围增加 0.11 cm ; 超重/肥胖发生率增加 8% (95%CI: 6%~11%), 腹部肥胖发生率增加 5% (95%CI: 2%~7%); 替代分析发现, 用等量水代替代糖饮料后, 饮品摄入与体重 ($-0.05 \text{ kg} \cdot \text{年}^{-1}$) 和腰围 ($-0.08 \text{ cm} \cdot \text{年}^{-1}$) 存在负相关, 超重/肥胖发生率降低 9% (95%CI: 3%~14%), 而用等量代糖饮料替代含糖饮料可使超重/肥胖发生率增加 6% (95%CI: 2%~10%)^[36]。2022 年, 另一项发表在《JAMA 网络开放获取》(JAMA Network Open) 杂志的系统评价发现, 在患有糖尿病或糖尿病高风险的超重肥胖人群中使用代糖替代添加糖与体重的微小降低有关, 这与用水代替添加糖的健康效应类似^[37]。综合现有研究, 代糖控制体重更多基于理论层面, 在肥胖的糖尿病人群中也可能产生较小的收益; 对于一般人群而言, 长期食用代糖可能会增强对甜食和饮料的渴望, 从而导致肥胖。世界卫生组织发布的指南也不建议用代糖来控制体重^[38]。

5.2 糖尿病

近年来, 在人群研究和体内外实验中均发现了特

定代糖与糖尿病发生发展的相关性,但潜在的长期健康影响仍需继续探索。

一项动物实验将 44 只雄性大鼠随机分为正常饮食组(摄入能量的 12%来源于脂肪)和高脂饮食组(摄入能量的 60%来源于脂肪)2 组,2 周后,2 组再分别随机分为阿斯巴甜组(每天摄入阿斯巴甜 $5\sim 7\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,该剂量相当于人每天喝 2~3 瓶 330 mL 阿斯巴甜饮料)和饮水组,持续 8 周,与饮水组相比,摄入阿斯巴甜后,不管是正常饮食组还是高脂饮食组大鼠糖耐量均受损^[39],这提示长期大量食用阿斯巴甜可能是导致胰岛素抵抗的诱因。一项针对 64 850 例绝经后妇女的前瞻性观察性研究,平均随访 8.4 年后发现,与每周饮用 < 1 份(每份 355 mL)代糖饮料相比,每天饮用 ≥ 2 份代糖饮料会使糖尿病发病风险增加 43%(95%CI: 1.17~1.75),用水代替 1 份代糖饮料,可降低 5%的风险(95%CI: 0.91~0.99)^[40]。美国护士队列显示,每天饮用 113.4 g 含人工甜味剂的饮料,4 年内糖尿病患病风险增加 18%,而用咖啡、茶和水替代代糖饮料,风险会降低 2%~10%^[41]。美国一项多种族人群(6 814 人,为期 8 年)的队列研究显示,与每周饮用 < 1 次含阿斯巴甜无糖汽水相比,每天饮用 ≥ 1 次无糖汽水会使 2 型糖尿病和代谢综合征的相对风险分别增加 67%和 36%^[42]。人工甜味剂(如阿斯巴甜和糖精钠)使机体血糖上升的可能原因是摄入含人工甜味剂的食物,其强烈的甜味会刺激口腔中甜味受体,并激活相关糖代谢路径,如引起头相胰岛素释放,引起胰岛素释放,使机体血糖降低,从而会代偿性地刺激食欲并导致能量和糖摄入增加^[43]。也有体外实验提出三氯蔗糖会通过诱导钙、环磷酸腺苷、细胞外调节蛋白激酶的激活和核糖体蛋白 S6 的位点特异性磷酸化,影响 β 细胞对葡萄糖等促分泌剂的反应,从而影响糖尿病发展^[44]。

人群研究显示大量食用代糖可能会使糖尿病患病风险增加,但一些动物实验发现糖尿病动物使用特定代糖可能会降低血糖。将糖尿病大鼠分为 2 组,对照组提供水,实验组提供 10%木糖醇溶液,持续 5 周,与对照组相比,实验组摄食量、饮水量、体重及血糖均明显降低,血清胰岛素浓度和糖耐量能力显著提高^[45]。将成年雄性白化小鼠分为 6 组,1 组为正常小鼠(阴性对照组),其余 5 组为糖尿病小鼠(1 组为阳性对照组,4 组为实验组),提供相同食物,2 个对照组每天喂超纯水,实验组分别喂不同剂量的甜菊糖苷(2、3、4、5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$),持续 8 周,实验组与阳性对照组相比,小鼠饲料摄入量减少,体重降低,热量摄入减少,血糖、空

腹血糖和糖化血红蛋白分别降低 73.24%、66.09%和 5.32%,甜菊糖苷水浓度越高各指标越接近阴性对照组,且各实验组胰岛素和肝糖原水平也有改善^[46]。

动物实验和人群研究的结果不一致,这可能是由于人群研究矫正了能量摄入的影响,而动物实验因数量较少无法进行矫正,无法排除食物摄入减少对血糖的影响。基于现有证据认为非糖尿病人群大量摄入代糖可导致糖尿病风险增加,对于糖尿病人群摄入代糖与糖尿病发生发展之间关系需更多研究探索。

5.3 肠道微生物群

代糖对肠道微生物群的作用可能与其来源有关。天然甜味剂(如甜菊糖苷^[47])和糖醇类甜味剂(如异麦芽酮糖醇^[48]和木糖醇^[49]等)可与肠道微生物群相互作用,增加有益肠道微生物群的多样性,从而能预防和联合治疗与代谢综合征相关的疾病。将来自 3 个志愿者的粪便分批在不同条件下(空白对照组、阿拉伯木寡糖溶液和甜菊糖苷溶液)发酵 48 h,与对照组相比,实验组双歧杆菌和拟杆菌丰度均显著增加^[50]。

目前,人工甜味剂和肠道微生物群关联的研究主要集中在动物层面,人群研究相对不多,研究结果显示人工甜味剂可改变人体肠道微生物群的组成和功能。一项体外实验将 13 名健康志愿者的粪便样本与人工甜味剂(阿斯巴甜和三氯蔗糖)进行发酵,结果显示,与对照相比,阿斯巴甜可促进短链脂肪酸产生和双歧杆菌生长,且未诱导肠道菌群失调,而三氯蔗糖诱导微生物群落结构(β 多样性)发生显著变化,埃希氏菌、志贺氏菌的相对丰度也有所增加,这可能增加肠道炎症和疾病发生的概率^[51]。动物实验显示,4 种常用的人工甜味剂(糖精钠、三氯蔗糖、阿斯巴甜和安赛蜜)对革兰氏阴性(大肠杆菌和肺炎克雷伯菌)和阳性(枯草芽孢杆菌)菌株均有抑制作用,机制是增加活性氧和损伤细胞包膜^[52]。用 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的三氯蔗糖溶液(剂量相当于人体每天食用 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 三氯蔗糖,与美国食品药品监督管理局推荐的 ADI 相同)喂养雄性小鼠,为期 6 个月,与饮用自来水的对照组相比,实验组小鼠粪便和肝脏中与促炎介质相关的细菌基因的丰度增加,表明三氯蔗糖可能会抑制肠道细菌并改变肠道微生物群,从而影响宿主健康^[53]。Ahmad 等^[54]选择年龄在 18~45 岁且体重指数为 $20\sim 25\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 的 17 名健康参与者进行 2 个为期 14 d 的交叉实验,洗脱期 4 周,每人每天接受阿斯巴甜溶液(含量为 ADI 的 14%)或三氯蔗糖溶液(含量为 ADI 的 20%),分析实验前后粪便样品的微生物组成和短链脂肪酸,未发现阿斯巴

甜和三氯蔗糖对肠道微生物群组成或短链脂肪酸产生有显著影响。

代糖对肠道微生物群的作用总体呈现天然甜味剂和糖醇类甜味剂可与肠道微生物群相互作用,增加有益肠道微生物群的多样性,但人工甜味剂更可能损害肠道微生物群的多样性,不过总体上目前的研究周期长短不一,样本量较小,需要更多大样本研究来探讨代糖与人体肠道炎症及肠道菌群的关系。

5.4 高血压

多项研究发现,尽管用代糖饮料代替含糖饮料可减少糖摄入量,但代糖饮料消费与高血压的风险之间存在正相关关系^[55-56]。摄入代糖饮料对高血压不利影响的机制暂不清楚,可能涉及食欲失调、激素调节和肠道微生物群改变^[57],也可能与代谢紊乱有关^[58]。英国一项横断面研究发现,与非消费者和含糖饮料消费者相比,饮用代糖饮料青少年的收缩压和舒张压最高^[59]。Crichton 等^[60]研究发现,代糖饮料与更高的代谢综合征患病率有关,继而增加患心血管疾病、冠心病和中风的风险。但甜菊糖苷可以控制轻度高血压患者的血压^[61]。2023 年,《自然医学》(*Nature Medicine*)杂志发表的一项包含 4147 人的研究表明,赤藓糖醇既与主要心血管不良事件有关,又能促进血栓形成,血液中赤藓糖醇水平较高的人,罹患心脏导致的重大疾病风险会升高^[62]。代糖对人体高血压主要产生负面影响,容易引起心血管事件,相关机制暂时不清楚,可能与食欲失调和肠道菌群改变有关。

5.5 全因死亡率

过量摄入代糖可能会增加早死风险。哈佛大学公共卫生学院开展的卫生人员队列(Health Professionals Follow-Up Study, HPFS; 始于 1986 年,均为男性)和护士队列(Nurses' Health Study, NHS; 始于 1976 年,均为女性)结果显示与含糖饮料相比,成人每天喝 <1 份(约 250 mL)代糖饮料可以降低过早死亡的风险,HRs(95%CI)为 0.94(0.91~0.98),但是每天喝 ≥2 份代糖饮料会增加女性的死亡风险,HRs(95%CI)为 1.10(1.04~1.16),调整高血压、高胆固醇血症、2 型糖尿病、冠心病和卒中等疾病的影响后,关联有所减弱,但依然存在;在男性中未发现这种关联^[63]。欧洲十国软饮料消费和死亡率的研究表明,饮用代糖饮料 ≥500 mL·月⁻¹者死亡风险是 <250 mL·月⁻¹者的 1.26 倍^[64]。2020 年的一项 meta 分析(含 4 项前瞻性队列研究,人数为 66.5 万,中位随访 19.7 年)也表明,代糖饮料摄入每增加 250 mL·d⁻¹,全因死亡风险会增加 6%,RR(95%CI)=

1.06(1.02~1.10)^[57]。

5.6 其他健康影响

代糖对人体的影响可能会因为其来源不同而不同。如甜菊糖苷具有抗高血压、抗肥胖、抗糖尿病、抗氧化、抗癌、抗炎、抗菌和改善肾功能的特性^[65],还被证明对治疗皮炎、痤疮和湿疹等皮肤病有良好的效果^[66]。也有研究发现罗汉果苷有助于减轻哮喘和糖尿病症状,防止氧化和癌症,保护肝脏,调节免疫功能及降低血糖水平^[67]。2023 年 3 月《自然》(*Nature*)杂志上发表的包含体内体外实验和糖尿病动物模型的文章显示,小鼠摄入高剂量的三氯蔗糖可限制 T 细胞增殖和分化。在皮下肿瘤模型和细菌感染模型中,给予三氯蔗糖的小鼠的 CD8+T 细胞抗原特异性反应降低^[68]。

而有更多的文献报道了人工甜味剂的不利影响。多项病例-对照研究显示,人工甜味剂与胃癌、胰腺癌、膀胱癌和结直肠癌存在相关性,主要是糖精钠和甜蜜素有致癌作用^[63-64]。同样在卫生人员队列及护士队列中,研究人员探究了代糖饮料摄入量与癌症发病率之间的关联,与不饮用无糖汽水的男性相比,每天饮用 ≥1 份(约 250 mL)含阿斯巴甜的无糖汽水的男性会增加患非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤和白血病的风险^[63]。2022 年 12 月《美国国家科学院院刊》(*PNAS*)上发表的一项动物研究表明,持续 6~8 周每天摄入安全剂量范围内阿斯巴甜的小鼠,表现出明显的焦虑样行为,且这种效应不仅影响服用者,还会传递到后代^[69]。

6 总结及展望

根据现有文献,代糖种类较多,不同代糖有不同的代谢特性,其健康效应也不尽相同,将单一代糖的健康效应外推至所有代糖是不合适的。现有证据显示,总体上长期大量摄入代糖与不良结局有关,如血压升高、糖尿病风险增加、致癌和全因死亡率提高,但糖醇类和天然甜味剂对人体肠道微生物多样性可能产生有益的影响,而人工甜味剂会导致肠道微生物群失衡。另外,目前市面上的产品常用组合性代糖,已有研究多集中在单一代糖对健康的影响上,组合性代糖彼此之间的交互作用或修饰作用对人体健康的影响需更多的研究论证。不能简单认为使用代糖的食品是含糖食品的理想替代品,应引导大众正确认识代糖及其对健康的影响,同时也需要加强新资源食品或新型食品的研究,期望找到能在减少添加糖对健康危害的同时不引入更多潜在危害的食品。

参考文献

- [1] NAVARRETE-MUÑOZ EM, WARK PA, ROMAGUERA D, et al. Sweet-beverage consumption and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)[J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104(3): 760-768.
- [2] ANDERSON JJ, GRAY SR, WELSH P, et al. The associations of sugar-sweetened, artificially sweetened and naturally sweet juices with all-cause mortality in 198, 285 UK Biobank participants: a prospective cohort study[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 97.
- [3] SCHIANO C, GRIMALDI V, SCOGNAMIGLIO M, et al. Soft drinks and sweeteners intake: possible contribution to the development of metabolic syndrome and cardiovascular diseases. Beneficial or detrimental action of alternative sweeteners?[J]. *Food Res Int*, 2021, 142: 110220.
- [4] 祝玉婷, 胡志和. 无糖食品的研究进展[J]. *饮料工业*, 2021, 24(3): 75-79. ZHU YT, HU ZH. Research progress of sugar-free foods[J]. *Beverage Ind*, 2021, 24(3): 75-79.
- [5] HONG SJ, AHN MH, SANGSHETTI J, et al. Sugar alcohol-based polymeric gene carriers: synthesis, properties and gene therapy applications[J]. *Acta Biomater*, 2019, 97: 105-115.
- [6] SARAIVA A, CARRASCOSA C, RAHEEM D, et al. Maltitol: analytical determination methods, applications in the food industry, metabolism and health impacts[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(14): 5227.
- [7] ORTIZ SR, FIELD MS. Mammalian metabolism of erythritol: a predictive biomarker of metabolic dysfunction[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2020, 23(5): 296-301.
- [8] SCHELL DOMPERT E, SIEBERT G. Metabolism of Sorbitol in the intact organism[J]. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*, 1980, 361(7): 1069-1075.
- [9] ADCOCK LH, GRAY CH. Metabolism of sorbitol[J]. *Nature*, 1956, 177(4503): 329-330.
- [10] GRIMBLE GK, PATIL DH, SILK DB. Assimilation of lactitol, an 'unabsorbed' disaccharide in the normal human colon[J]. *Gut*, 1988, 29(12): 1666-1671.
- [11] GARDANA C, SIMONETTI P, CANZI E, et al. Metabolism of stevioside and rebaudioside A from *Stevia rebaudiana* extracts by human microflora[J]. *J Agric Food Chem*, 2003, 51(22): 6618-6622.
- [12] XU F, LI DP, HUANG ZC, et al. Exploring *in vitro*, *in vivo* metabolism of mogroside V and distribution of its metabolites in rats by HPLC-ESI-IT-TOF-MSⁿ[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 115: 418-430.
- [13] COLBURN WA, BEKERSKY I, BLUMENTHAL HP. A preliminary report on the pharmacokinetics of saccharin in man: single oral dose administration[J]. *J Clin Pharmacol*, 1981, 21(4): 147-151.
- [14] RYCKERZ K, JAWORSKA-ADAMU JE. Effects of aspartame metabolites on astrocytes and neurons[J]. *Folia Neuropathol*, 2013, 51(1): 10-17.
- [15] COLLINGS AJ. Metabolism of cyclamate and its conversion to cyclohexylamine[J]. *Diabetes Care*, 1989, 12(1): 50-55.
- [16] RENWICK AG. The metabolism of intense sweeteners[J]. *Xenobiotica*, 1986, 16(10/11): 1057-1071.
- [17] WOOD SG, JOHN BA, HAWKINS DR. The pharmacokinetics and metabolism of sucralose in the dog[J]. *Food Chem Toxicol*, 2000, 38(Suppl 2): S99-S106.
- [18] ROBERTS A, RENWICK AG, SIMS J, et al. Sucralose metabolism and pharmacokinetics in man[J]. *Food Chem Toxicol*, 2000, 38(Suppl 2): S31-S41.
- [19] Future Market Insights. Sugar substitutes market outlook (2022 to 2032) [EB/OL]. [2022-10-24]. <https://www.futuremarketinsights.com/reports/sugar-substitutes-market>.
- [20] SYLVETSKY AC, JIN Y, CLARK EJ, et al. Consumption of low-calorie sweeteners among children and adults in the United States[J]. *J Acad Nutr Diet*, 2017, 117(3): 441-448.e2.
- [21] 中国糖业协会. 我国甜味剂行业发展及市场消费情况分析[EB/OL]. (2015-07-20)[2022-10-16]. <http://www.chinasugar.org.cn/i,109,1755,0.html>. China Sugar Association. Analysis of the development of sweetener industry and market consumption in China [EB/OL]. (2015-07-20)[2022-10-16]. <http://www.chinasugar.org.cn/i,109,1755,0.html>.
- [22] 町芒研究院. 2022无糖饮料行业研究报告[EB/OL]. (2022-05-26)[2022-10-26]. https://data.eastmoney.com/report/zw_industry.jshtml?infocode=AP202205261568020049. TIMON. China's sugar-free beverage industry research report in 2022 [EB/OL]. (2022-05-26)[2022-10-26]. https://data.eastmoney.com/report/zw_industry.jshtml?infocode=AP202205261568020049.
- [23] 常炯炯, 雍凌, 肖潇, 等. 我国食品甜味剂联合使用情况及累积风险评估[J]. *毒理学杂志*, 2021, 35(3): 184-192. CHANG JJ, YONG L, XIAO X, et al. Combined use of food sweeteners in China and its cumulative risk assessment[J]. *J Toxicol*, 2021, 35(3): 184-192.
- [24] FITCH C, KEIM KS. Position of the academy of nutrition and dietetics: use of nutritive and nonnutritive sweeteners[J]. *J Acad Nutr Diet*, 2012, 112(5): 739-758.
- [25] 科信食品与健康信息交流中心. 食品甜味剂科学共识(2022)[EB/OL]. (2022-10-26)[2022-10-27]. <http://www.kexinzhongxin.com/html/huodong/4887.html>. China Food Information Center. Scientific consensus on food sweeteners (2022)[EB/OL]. (2022-10-26)[2022-10-27]. <http://www.kexinzhongxin.com/html/huodong/4887.html>.
- [26] TAN VW K, WEE MS M, TOMIC O, et al. Rate-All-That-Apply (RATA) comparison of taste profiles for different sweeteners in black tea, chocolate milk, and natural yogurt[J]. *J Food Sci*, 2020, 85(2): 486-492.
- [27] ABDEL-HAMID M, ROMEIH E, HUANG Z, et al. Bioactive properties of probiotic set-yogurt supplemented with *Siraitia grosvenorii* fruit extract[J]. *Food Chem*, 2020, 303: 125400.
- [28] DE COCK P. Erythritol functional roles in oral-systemic health[J]. *Adv Dent Res*, 2018, 29(1): 104-109.
- [29] ZHU J, LIU J, LI Z, et al. The effects of nonnutritive sweeteners on the cariogenic potential of oral microbiome[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9967035.
- [30] SWITHERS SE. Not-so-healthy sugar substitutes?[J]. *Curr Opin Behav Sci*, 2016, 9: 106-110.
- [31] SORRENTINO ZA, SMITH G, PALM L, et al. An erythritol-sweetened beverage induces satiety and suppresses ghrelin compared to aspartame in healthy non-obese subjects: a pilot study[J]. *Cureus*, 2020, 12(11): e11409.
- [32] 顾景范. 《2015年美国膳食指南》简介[J]. *营养学报*, 2016, 38(1): 1-6. GU JF. Introduction to 2015 dietary guidelines for Americans[J]. *Acta Nutr Sin*, 2016, 38(1): 1-6.
- [33] YUNKER AG, ALVES JM, LUO S, et al. Obesity and sex-related associations with differential effects of sucralose vs sucrose on appetite and reward processing: a randomized crossover trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(9): e2126313.
- [34] LUDWIG DS. Artificially sweetened beverages: cause for concern[J]. *JAMA*, 2009, 302(22): 2477-2478.
- [35] TOEWS I, LOHNER S, DE GAUDRY DK, et al. Association between intake of non-sugar sweeteners and health outcomes: systematic review and meta-analyses of randomised and non-randomised controlled trials and obser-

- ational studies[J]. *BMJ*, 2019, 364: k4718.
- [36] BUSO ME C, BROUWER-BROLSMA EM, NAOMI ND, et al. Dose-Response and substitution analyzes of sweet beverage consumption and body weight in Dutch adults: the lifelines cohort study[J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 889042.
- [37] MCGLYNN ND, KHAN TA, WANG L, et al. Association of low- and no-calorie sweetened beverages as a replacement for sugar-sweetened beverages with body weight and cardiometabolic risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(3): e222092.
- [38] World health organization. Use of non-sugar sweeteners: WHO guideline [EB/OL]. [2023-06-19]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240073616>.
- [39] PALMÄS MS A, COWAN TE, BOMHOF MR, et al. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109841.
- [40] HUANG M, QUDDUS A, STINSON L, et al. Artificially sweetened beverages, sugar-sweetened beverages, plain water, and incident diabetes mellitus in postmenopausal women: the prospective Women's Health Initiative observational study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2017, 106(2): 614-622.
- [41] DROUIN-CHARTIER JP, ZHENG Y, LI Y, et al. Changes in consumption of sugary beverages and artificially sweetened beverages and subsequent risk of type 2 diabetes: results from three large prospective U. S. cohorts of women and men[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(12): 2181-2189.
- [42] NETTLETON JA, LUTSEY PL, WANG Y, et al. Diet soda intake and risk of incident metabolic syndrome and type 2 diabetes in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(4): 688-694.
- [43] PULLICIN AJ, GLENDINNING JI, LIM J. Cephalic phase insulin release: a review of its mechanistic basis and variability in humans[J]. *Physiol Behav*, 2021, 239: 113514.
- [44] GUERRA ML, KALWAT MA, MCGLYNN K, et al. Sucralose activates an ERK1/2-ribosomal protein S6 signaling axis[J]. *FEBS Open Bio*, 2017, 7(2): 174-186.
- [45] ISLAM MS, INDRAJIT M. Effects of xylitol on blood glucose, glucose tolerance, serum insulin and lipid profile in a type 2 diabetes model of rats[J]. *Ann Nutr Metab*, 2012, 61(1): 57-64.
- [46] AHMAD U, AHMAD RS. Anti diabetic property of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves in Streptozotocin-induced diabetes in albino rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 179.
- [47] KASTI AN, NIKOLAKI MD, SYNODINOU KD, et al. The effects of stevia consumption on gut bacteria: friend or foe?[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(4): 744.
- [48] YANG ZD, GUO YS, HUANG JS, et al. Isomaltulose exhibits prebiotic activity, and modulates gut microbiota, the production of short chain fatty acids, and secondary bile acids in rats[J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2464.
- [49] XIANG S, YE K, LI M, et al. Xylitol enhances synthesis of propionate in the colon via cross-feeding of gut microbiota[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 62.
- [50] VAN DEN ABEELE P, TAMINIAU B, PINHEIRO I, et al. Arabinosylo-oligosaccharides and inulin impact inter-individual variation on microbial metabolism and composition, which immunomodulates human cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(5): 1121-1130.
- [51] GERASIMIDIS K, BRYDEN K, CHEN X, et al. The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity[J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(7): 3213-3230.
- [52] YU Z, GUO J. Non-caloric artificial sweeteners exhibit antimicrobial activity against bacteria and promote bacterial evolution of antibiotic tolerance[J]. *J Hazard Mater*, 2022, 433: 128840.
- [53] BIAN X, CHI L, GAO B, et al. Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 487.
- [54] AHMAD SY, FRIEL J, MACKAY D. The effects of non-nutritive artificial sweeteners, aspartame and sucralose, on the gut microbiome in healthy adults: secondary outcomes of a randomized double-blinded crossover clinical trial[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3408.
- [55] RISDON S, BATAULT S, ROMO-ROMO A, et al. Sucralose and cardiometabolic health: current understanding from receptors to clinical investigations[J]. *Adv Nutr*, 2021, 12(4): 1500-1513.
- [56] AZAD MB, ABOU-SETTA AM, CHAUHAN BF, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies[J]. *CMAJ*, 2017, 189(28): E929-E939.
- [57] QIN P, LI Q, ZHAO Y, et al. Sugar and artificially sweetened beverages and risk of obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, and all-cause mortality: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Eur J Epidemiol*, 2020, 35(7): 655-671.
- [58] COHEN L, CURHAN G, FORMAN J. Association of sweetened beverage intake with incident hypertension[J]. *J Gen Intern Med*, 2012, 27(9): 1127-1134.
- [59] SOUZA BD SN, CUNHA DB, PEREIRA RA, et al. Soft drink consumption, mainly diet ones, is associated with increased blood pressure in adolescents [J]. *J Hypertens*, 2016, 34(2): 221-225.
- [60] CRICHTON G, ALKERWIA, ELIAS M. Diet soft drink consumption is associated with the metabolic syndrome: a two sample comparison[J]. *Nutrients*, 2015, 7(5): 3569-3586.
- [61] OLAS B. *Stevia rebaudiana* Bertoni and its secondary metabolites: their effects on cardiovascular risk factors[J]. *Nutrition*, 2022, 99-100: 111655.
- [62] WITKOWSKI M, NEMET I, ALAMRI H, et al. The artificial sweetener erythritol and cardiovascular event risk[J]. *Nat Med*, 2023, 29(3): 710-718.
- [63] MALIK VS, LI Y, PAN A, et al. Long-term consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened beverages and risk of mortality in us adults[J]. *Circulation*, 2019, 139(18): 2113-2125.
- [64] MULLEE A, ROMAGUERA D, PEARSON-STUTTARD J, et al. Association between soft drink consumption and mortality in 10 European countries[J]. *JAMA Intern Med*, 2019, 179(11): 1479-1490.
- [65] LUCENTEFORTE E, SCITA V, BOSETTI C, et al. Food groups and alcoholic beverages and the risk of stomach cancer: a case-control study in Italy[J]. *Nutr Cancer*, 2008, 60(5): 577-584.
- [66] BRAVI F, SCOTTI L, BOSETTI C, et al. Food groups and endometrial cancer risk: a case-control study from Italy[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(3): 293.e1-293.e7.
- [67] SCHERNHAMMER ES, BERTRAND KA, BIRMANN BM, et al. Consumption of artificial sweetener- and sugar-containing soda and risk of lymphoma and leukemia in men and women[J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 96(6): 1419-1428.
- [68] ZANI F, BLAGIH J, GRUBER T, et al. The dietary sweetener sucralose is a negative modulator of T cell-mediated responses[J]. *Nature*, 2023, 615(7953): 705-711.
- [69] JONES SK, MCCARTHY DM, VIED C, et al. Transgenerational transmission of aspartame-induced anxiety and changes in glutamate-GABA signaling and gene expression in the amygdala[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(49): e2213120119.

(英文编辑: 汪源; 责任编辑: 王晓宇)