



几种常用的甜味剂对肠道微生物的调节机制

曹承旭, 武俊瑞, 乌日娜*

沈阳农业大学食品学院, 辽宁 沈阳 110866

摘要: 甜味剂是指能赋予软饮料食品甜味的食品添加剂, 它可分为高甜度甜味剂和减热值甜味剂。目前甜味剂对肠道菌群的调节机制已成为研究热点之一, 甜味剂可影响肠道微生物群的生态平衡, 进而影响宿主的健康。越来越多的数据表明, 甜味剂的过度食用可致代谢功能障碍, 同时对宿主体重和葡萄糖耐受量产生影响。本文综述了近年来几种常用的甜味剂对肠道微生物调节方面的研究进展, 以期为研究者提供借鉴。

关键词: 肠道菌群, 高甜度甜味剂, 减热值甜味剂

甜味对于人类是非常重要的基本口味。甜味剂通常被添加到食品中, 以取代普遍由糖提供的甜味, 但甜味剂不同于糖, 其提供少量的能量, 是消费者控制热量或碳水化合物摄入量的有效手段。一个世纪以来, 人造甜味剂成本较低、热量摄入低以及能够减轻体重, 并且使得人体血糖水平正常化。由于这些原因, 人造甜味剂越来越多地被引入常用食品中, 例如苏打水、麦片和无糖甜点等^[1]。它们还有助于预防和控制肥胖、糖尿病和蛀牙等疾病。

我国目前已批准多种用于食品的高甜度甜味剂, 主要有阿斯巴甜、安赛蜜、糖精和三氯蔗糖等。减热值甜味剂中主要有山梨糖醇、木糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇及甘露糖醇等。甜味剂早在 19

世纪就进入了食品工业, 现在已经成为食品添加剂中的主要成员。近些年, 甜味剂因为许多原因而成为公众关注的焦点。甜味剂既是糖尿病患者的完美选择, 而又存在着其他不利于健康的危险因素^[2-3]。随着人们对肠道微生物对代谢健康的重要性认识的持续增长, 一些食品衍生物和食品添加剂(包括低热量甜味剂)在与肠道微生物群相互作用时, 对肠道微生物群和宿主代谢健康的影响也将变得越来越重要^[4-5]。现就常见的几种甜味剂对肠道菌群调节机制和研究进展作一综述。

1 肠道微生物生态

人类的肠道是复杂微生物种群的家园, 这些

基金项目: 国家自然科学基金(31471713); 辽宁省高等学校优秀人才支持计划(LR2015059)

*通信作者。Tel/Fax: +86-24-88487161; E-mail: wrn6956@163.com

收稿日期: 2018-04-10; 修回日期: 2018-08-07; 网络出版日期: 2018-09-07

微生物种群会伴随各种内部因素和外部的刺激而动态变化。肠道微生物群为人体健康提供了至关重要的功能性益处，但是在平衡紊乱的情况下，微生物群落亦会导致对人体有害的结果，例如疾病和癌症^[6]。

1.1 肠道微生物的组成

在人类的平均寿命期间，约有 60 t 食物通过人体的胃肠道，这些来自外界环境的大量微生物对肠道的完整性构成巨大的威胁^[7]。定居在胃肠道内的细菌、古生菌和真核生物的集合被称为“肠道微生物群”。它们与宿主共同进化了数千年，形成了一个错综复杂、互惠互利的关系^[8]。胃肠道内的微生物数量超过 1000 个，其中细菌细胞比人体细胞多 10 倍以上，基因组(微生物组)数量超过人类基因组数量的 100 倍^[9]，过去 10 年，从人体中分离出来 2172 种菌，分为 12 个不同的门类，其中 93.5% 属于变形菌门、厚壁菌门、放线菌门和拟杆菌门。12 个鉴定门中只有 3 个只含有一种从人类中分离出来的菌种，包括一个肠道物种 *Akkermansia muciniphila*，这是唯一已知的疣微菌门的代表。在人体中，386 个菌种被鉴定是厌氧的，它们一般在口腔或者肠道的粘膜区域发现^[10]。肠道微生物群所携带的基因是整个人类基因组所发现基因的 150 倍。在人类的健康和疾病中发挥着重要

的作用^[11]。

1.2 肠道微生物的功能

微生物菌群为宿主提供了许多益处，如增强肠道完整性或塑造肠上皮细胞、收获能量、抵御病原体和调节宿主免疫^[12-15]等。微生物在大量肠道和肠外疾病中的作用也以逐渐显现。肠道微生物群在宿主体内维持动态平衡和预防疾病过程中产生显著影响。在婴儿期肠道微生物群的建立包含许多因素，饮食可被作为形成肠道微生物群的主要动力之一。肠道菌群在维持免疫和代谢稳态以及抵御病原体方面起着至关重要的作用。许多炎症性疾病和感染的发病机制与改变的肠道细菌组成(生态失调)有关^[16]。简言之，人类胃肠道微生物群对肠道完整性和宿主的健康起着重要影响。因此，肠道菌群的相关研究日益成为研究的热点问题。

2 高甜度甜味剂与肠道菌群

高甜度甜味剂的甜度高，为蔗糖的数十倍、数百倍甚至更高，用量很少即可达到预期的甜度，我国目前已批准多种用于食品的高甜度甜味剂，主要有阿斯巴甜、安赛蜜、糖精及三氯蔗糖等(表 1)。

表 1. 高甜度甜味剂对肠道菌群的影响

Table 1. Effect of high sweetness sweeteners on intestinal flora

Sweetener	Microbial effect	Object of study	Reference
Aspartame	Increased abundance of total intestinal bacteria, <i>Enterobacteriaceae</i> and <i>Clostridium leptum</i> in rats.	Rats	[17]
Acesulfame	Functional bacterial gene enrichment related to energy metabolism	CD-1 rice	[18]
Saccharin	Fermentation of glucose in the intestinal flora is inhibited	Cara Rats	[19]
Sucralose	Increased the levels of <i>Ruminococcus</i> and decreased the levels of <i>Streptococcus</i> and <i>Anaerobic bacteria</i> ; Bacterial pro-inflammatory gene enrichment; Fecal metabolite disorder; Increased expression of pro-inflammatory genes in mouse liver; Increased P-glycoprotein and cytochrome p-450 in the intestine.	Rice	[20-21]

Suez 等^[22]采用食品添加剂糖精、三氯蔗糖和阿斯巴甜对小鼠肠道菌群的影响进行研究,发现三者可造成肠道菌群组成及功能的改变,从而引起葡萄糖耐受的不良发展,甜味剂介导的有害代谢影响可通过使用抗生素消除,将摄入甜味剂小鼠的菌群移植给无菌小鼠后可转移有害表型,移植在甜味剂存在下无氧培养的菌群也有相似效果。Palmnas 等^[17]认为服用阿斯巴甜与肥胖代谢疾病有关。通过高脂饮食大鼠模型试验发现,阿斯巴甜升高空腹血糖水平,同时,胰岛素耐量测试显示阿斯巴甜在标准饮食和高脂饮食两者中均削弱胰岛素的分泌。通过粪便分析大鼠肠道细菌的组成发现阿斯巴甜增加了总细菌、*Enterobacteriaceae* 和 *Clostridium leptum* 的丰度。血清代谢组学分析显示阿斯巴甜的代谢可增加细菌代谢产物,其中短链脂肪酸 SCFA 丙酸盐占主导,而丙酸盐的产生可能是肝脏糖异生升高的原因,从而使肝脏葡萄糖的输出量增加。这一机制解释了本研究观察到的胰岛素耐量测试期间空腹血糖水平较高以及高糖异生底物的增加,对胰岛素的耐受性造成影响。Pfeffer 等^[19]将 Cara 大鼠的盲肠菌群与葡萄糖在厌氧条件下进行培养,并且定期测定其 pH 值。分别加入甜味剂安赛蜜、甜蜜素和糖精,观察到三者抑制葡萄糖发酵的 ED₅₀ 值分别为 260、251、140 mmol/L。从细菌生理学方面解释,这是由于甜味剂可能作用于细菌细胞膜上的葡萄糖转运系统,从而抑制细菌葡萄糖的发酵。Bian 等^[18]利用 16S rRNA 测序和气相色谱-质谱(GC-MS)代谢组学分析了安赛蜜对肠道微生物群的影响,通过 16S rRNA 测序发现安赛蜜处理的小鼠肠道中各类杆菌属丰度增加,拟杆菌属具备广泛的聚糖能力,而正是因为聚糖以及能量收集能力的提高导致了小鼠的肥胖。研究人员随后通过 GC-MS 分析发现

丙酮酸的含量增加,而丙酮酸是与能量代谢有关的关键代谢物之一,丙酮酸可以进一步发酵成短链脂肪酸,如丙酸和丁酸。丙酮酸和类杆菌的显著增加解释了相对于对照组安赛蜜组小鼠体重增加的原因。研究人员同样发现安赛蜜扰乱了 CD-1 小鼠的肠道微生物群,使其肠道中乳杆菌属和 *Oxalobacteraceae* 丰度降低并且使其体重增加。综上所述这些结果解释了安赛蜜、糖精和阿斯巴甜等人造甜味剂在肥胖和相关慢性炎症发展中存在的潜在作用。

三氯蔗糖是使用最广泛的人工甜味剂,可改变肠道菌群,其对健康的影响近年来备受争议。Bian 等^[20]对 C57BL/6 雄性小鼠通过饮用水添加三氯蔗糖,干预 6 个月,通过 16S rRNA 基因测序发现疣微菌科瘤胃球菌属丰度增加,链球菌科链球菌、毛菌科厌氧菌和瘤胃球菌丰度降低,通过对肝脏转录组学水平分析,发现小鼠肝脏促炎基因如 iNOS 和 MMP-2 表达提高,粪便代谢组学分析发现代谢产物紊乱,小鼠粪便细菌促炎基因富集。在人体每日摄入量范围内,6 个月的三氯蔗糖摄入可能通过肠道菌群失调而增加发生组织炎症的风险。Abou-Donia^[21]发现三氯蔗糖对于改变的肠道菌群有着消极的影响。服用三氯蔗糖导致肠道微生物菌群中良好的细菌数量显著降低,同时通过蛋白质印迹法(Western 印迹)发现肠道中膜外排转运蛋白 P-糖蛋白和细胞色素 p-450 显著增加,而 P-糖蛋白和细胞色素 p-450 的表达水平增加会对人体代谢系统产生不利影响。一项研究表明,三氯蔗糖改变了大鼠肠道微生物群并诱导炎症性淋巴细胞浸润^[23]。Rodriguez-Palacios 等^[24]通过宏基因组学分析,三氯蔗糖可能促进克罗恩病(CD)等具有促炎倾向个体的易感风险,使其髓过氧化物酶(MPO)活性增加,并且通过 16S rRNA 微生物

组测序分析发现三氯蔗糖在所有小鼠中随着 *Proteobacteria* 的富集和大肠杆菌的过度生长而使得小鼠肠道菌群失调。

综上，如图 1 所示，高甜度甜味剂可改变肠道微生物群，同时改变菌群的代谢通路并与宿主对代谢疾病的易感性相关，尤其在肠道菌群葡萄糖耐受性和诱发组织炎症方面，是威胁人类健康的潜在因素。

3 减热值甜味剂与肠道菌群

高甜度甜味剂在食品中使用不能提供容量，作为减热值甜味剂，糖醇的特点为甜度较蔗糖低，提供较低热值，能起增量作用，并能改善食品组织和口感，我国目前已批准多种用于食品的减热值甜味剂，主要有山梨糖醇、木糖醇、乳糖醇麦芽糖醇及甘露糖醇等(表 2)。

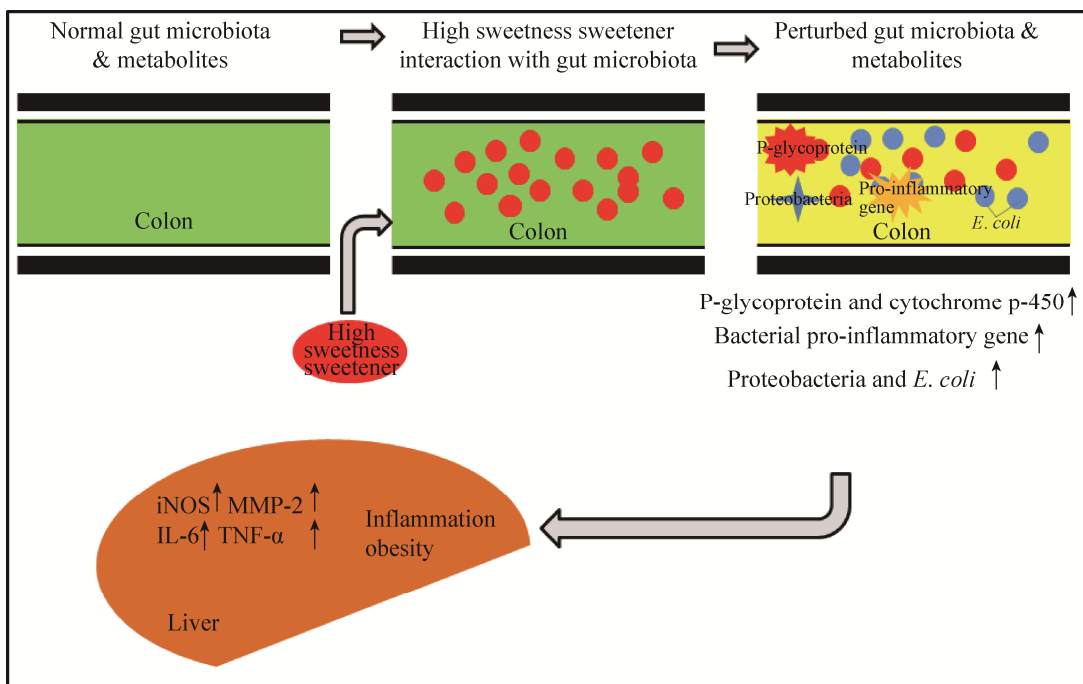


图 1. 高甜度甜味剂对肠道菌群的调节机制

Figure 1. Regulation mechanism of high sweetness sweetener on intestinal flora.

表 2. 减热值甜味剂对肠道菌群的影响

Table 2. Effects of Reduced-value sweeteners on intestinal flora

Sweetener	Prebiotic effect	Object of study	Reference
Sorbitol	The rat fecal microbiota is converted from Gram-negative bacteria to Gram-positive bacteria.	Rats	[25]
Xylitol	Moderate metered xylitol decreased the levels of <i>Bacteroidetes</i> and <i>Barnesiella</i> , and increased the levels of <i>Odoribacter</i> in the feces of High fat diet and normal diet mice; The fecal microbial converted from G ⁻ bacteria to G ⁺ bacteria.	Rice	[5,26]
Lactitol	The number of <i>Bifidobacteria</i> , <i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Streptococcus</i> and <i>Bacteroides</i> increased; The activity of carcinogenic enzymes decreased, and the amount of short-chain fatty acids in feces increased.	Rats	[27–28]
Maltitol	The amount of dry matter in the feces is reduced, and the α -glucosidase activity is increased.	Rats	[29]
Mannitol	Mannitol is utilized by the fish gut microbiota and is fermented into short chain fatty acids in the hind gut.	Marine herbivore	[30]

3.1 山梨糖醇对肠道菌群的影响

山梨糖醇为六碳糖, 为白色吸湿性粉末或晶状粉末、片状或颗粒, 无臭; 有清凉的甜味, 甜度约为蔗糖的一半; 用于提高食品保湿性, 或作为稠化剂之用; 可作甜味剂, 如常用于制造无糖口香糖, 也用作化妆品及牙膏的保湿剂、赋形剂, 并可用作甘油代用品。Salminen^[25]研究了 Wistar 白天化大鼠日服山梨糖醇对其粪便微生物群落数量和质的影响。大鼠逐渐适应了每日饮食 20% 山梨糖醇, 并且分析了粪便样品中主要细菌的数量。研究发现喂养山梨糖醇后, 好氧或厌氧菌数量没有发生大的变化, 然而, 喂食山梨糖醇后引起大鼠粪便微生物群从革兰氏阴性菌向革兰氏阳性菌转变。说明大鼠对于含有高浓度的山梨糖醇的食物具有耐受性。这项研究对于评估动物甜味剂的饮食耐受性和安全性具有重要意义。Suzuki 等^[31]探讨了乳糖和山梨糖醇对矿物质利用和对肠道微生物区系的影响。实验采用 24 只体重 75 g 的 Wistar 系雄性白化大鼠。饲喂对照组饮食数日后, 将大鼠随机分为 4 组: 乳糖、乳果糖、山梨糖醇和对照组。分别喂食了 46 d。结果显示与对照组相比, 山梨糖醇组表现出更高的钙离子和镁离子的保留, 并且山梨糖醇组粪便表现出较低的 pH 值和较高的盲肠重量。益生菌在人体肠道内代谢生成短链脂肪酸, 这些短链脂肪酸能使肠道内的 pH 值降低, 抑制病原菌的生长, 改善肠道通透性以及肠粘膜的屏障功能, 并合成一些维生素供机体吸收, 研究发现山梨糖醇组粪便乙酸和乳酸的浓度显著增加, 说明山梨糖醇在帮助宿主调节肠道环境发挥潜在的作用。山梨糖醇作为一种糖的替代品, 其安全性得到广泛的调查和研究, 但山梨糖醇的微生物效应得到很少详细的关注, 因此对

于山梨糖醇安全性的评估还有待更深入的研究。

3.2 木糖醇对肠道菌群的影响

木糖醇为五碳糖, 木糖醇甜度与蔗糖相当, 溶于水时可吸收大量热量, 是所有糖醇甜味剂中吸热值最大的一种, 故以固体形式食用时, 会在口中产生愉快的清凉感。木糖醇不致龋且有防龋齿的作用^[32-33]。木糖醇的代谢不受胰岛素调节, 故可作为糖尿病人的热能源。Uebanso 等^[5]分析摄入低剂量或中等计量木糖醇对小鼠的肠道菌群及脂质代谢的影响, 通过宏基因组学 16S rRNA 基因测序结合 DGGE 二维主成分分析图发现木糖醇显著改变了小鼠粪便菌群的组成, 中等计量的木糖醇降低高脂饮食及正常饮食的小鼠的粪便拟杆菌门及 *Barnesiella* 菌属的丰度, 增加高脂饮食小鼠的厚壁菌门丰度, 同时小鼠的身体成分、肝脏及血清中的脂质参数、口服葡萄糖耐受性、肠腔代谢物不受木糖醇的影响。同样的, 在 Lin 等^[26]的研究中, 通过微生物多样性的分析发现食用含有木糖醇大米粥的志愿者, 其粪便中乳酸杆菌的含量显著增加, 而致病菌产气荚膜梭菌的数量减小。木糖醇的益生元效应可以通过短链脂肪酸(SCFAs)存在的潜在机制解释, 随着 SCFA 产量的增加, 肠道 pH 值下降, 从而抑制了病原菌的过度生长, 保护了宿主的健康。Salminen 等^[34]在 Wistar 白化大鼠、CD-1 小鼠和健康人志愿者中研究了木糖醇对粪便微生物菌群数量和质的影响。调查了小鼠适应木糖醇的情况及喂养 4 周木糖醇的效果。数据显示粪便中需氧链球菌的数量对剂量依赖性降低, 同时观察到需氧链球菌、厌氧链球菌或酵母菌的数量没有大的变化。然而, 喂食木糖醇使啮齿动物粪便微生物群体从革兰氏阴性菌向革兰氏阳性细菌转变。在人类志愿者中, 即使在单次

30 g 口服剂量的木糖醇之后也观察到类似的转变。所有动物都能够适应喂食 20% 的木糖醇, 并观察到盲肠和粪便菌群利用木糖醇的能力增强。木糖醇的喂养影响着肠道微生物群。研究人员将雄性小鼠随机分为 2 组: 喂食含 5.00% 木糖醇的 0.05% 大豆黄素饮食组(XD 组)和含 0.05% 大豆黄素对照饮食组(CD 组), 喂养 28 d。XD 组的血浆总胆固醇浓度显著低于 CD 组($P < 0.05$)。XD 组的雌马酚尿量显著高于 CD 组($P < 0.05$)。XD 组的粪便脂质含量(%干重)显著高于 CD 组($P < 0.01$)。两个饮食组之间的盲肠微生物群落不同。CD 中拟杆菌的占有率显著高于 XD 组($P < 0.05$)。这项研究表明, 木糖醇可以通过改变肠道微生物群来影响大豆黄素的代谢。木糖醇也有助于肠道微生物群中类杆菌和梭菌的相对减少。并且参与了原代胆汁酸向次级胆汁酸的转化^[35]。

因此, 木糖醇对肠道菌群的调节及人类的健康具有有利的影响, 尤其对于治疗和预防某些疾病起到辅助的作用。在过去的 10 年中, 纯木糖醇和木糖醇的可食用产品(如树胶和糖果)已在市场中常见, 尤其是一些保护婴幼儿牙齿健康的口服木糖醇药片, 因此, 婴幼儿可能会摄入更多的木糖醇^[36]。因为肠道细菌群落在儿童早期阶段生长相对缓慢^[37], 因此今后应着重评估木糖醇对生命早期阶段肠道微生物群的影响。

3.3 乳糖醇对肠道菌群的影响

乳糖醇为 12 碳糖醇, 甜味爽口, 常与高甜度甜味剂结合使用, 乳糖醇适用于许多食品, 例如烘焙食品、涂糖衣的糖果以及冷冻含乳甜食等。Watanabe 等^[27]研究乳糖醇对肠道细菌的影响, 并且将乳果糖在体外和体内的作用进行了比较。培养 48 h 后, 通过测定培养基的 pH 值, 测定人体

肠道细菌(11 属 35 种 48 株)的乳糖醇和乳果糖的利用率。其中 15 株乳糖醇被利用, 37 株乳果糖被利用。在口服 7.5 d 乳糖醇或乳果糖的大鼠中检查盲肠微生物菌群。乳糖醇引起的盲肠菌群变化中, 双歧杆菌数量的增加特别显著, 同时肠杆菌科、链球菌属和类杆菌科也有所增加。Ballongue 等^[38]研究乳果糖和乳糖醇对结肠微生物群落和酶活性的影响, 在 36 名健康志愿者中乳果糖(10 g/d)和乳糖醇(10 g/d)的作用与安慰剂相比较。通过对粪便中酶活性的测定, 偶氮还原酶、7 α -脱羟基酶和硝基还原酶等促致癌酶的活性显著降低。服用乳糖醇后粪便 pH 值从最初的 6.9 降至 5.8, 这是由于粪便中短链脂肪酸的数量增加, 而这有利于益生菌的增加, 腐败菌和潜在病原体的减少。

乳糖醇不仅可以单独使用, 同时也可与其他菌株、营养素联合使用, 这种协同效应应用于调节肠道微生物效果更佳。Piva 等^[28]将乳糖醇(LCT)与两株乳酸菌分离株(短乳杆菌和唾液乳杆菌)组合使用以调节肠道发酵, 用于断奶仔猪生长的研究。在 24 h 体外盲肠发酵期间, LCT 单独或与细菌分离物组合使用均提高产气率($P < 0.05$)。LCT 单独使用和与细菌分离物组合使用分别在 24 h 后降低 26% 和 31% 的氨水平($P < 0.05$), 说明乳糖醇无论单独使用还是与乳酸菌菌株联合使用对于体内蛋白质的水解都有促进作用, 并且, 组合使用的效果要好于乳糖醇单独使用。Piva 等^[39]将三丁酸甘油酯和乳糖醇联合使用喂食断奶仔猪, 由前文可知, 短链脂肪酸对于肠道微生物的调节有着积极的影响, 短链脂肪酸中丁酸盐是各种癌细胞系中有效的抗增殖和分化剂, 研究发现盲肠中丁酸的浓度在乳糖醇组比喂养其他饮食组高出 3 倍, 并且空肠和盲肠中组胺水平降低, 并且空肠绒毛增

长、盲肠隐窝更浅。因此,乳糖醇对于调节肠道菌群具有积极的影响,尤其是在与其他营养素联合使用的情况下,可改善肠道的营养状态。

3.4 麦芽糖醇对肠道菌群的影响

麦芽糖醇为 12 碳糖醇,其甜度为蔗糖的 85%–95%。具有耐热性、耐酸性、保湿性和非发酵性等特点,基本上不起美拉德反应。热值仅为蔗糖的 5%,不使血糖升高,不增加胆固醇,为疗效食品的理想甜味剂,可用于儿童食品预防龋齿。Thabuis 等^[40]用 5% 麦芽糖糊精(对照组)和 5% 麦芽糖醇(麦芽糖醇组)喂食两组大鼠,研究麦芽糖醇的益生元作用。第三组首先喂食 5% 麦芽糖醇,随后喂食 5% 麦芽糖糊精(麦芽糖醇/麦芽糖糊精组),在整个实验过程中监测粪便参数,随后监测盲肠参数。麦芽糖醇组盲肠内容物和盲肠壁重量明显高于对照组,而麦芽糖醇/麦芽糖糊精组结果不显著。麦芽糖醇组中的 SCFAs 丙酸浓度显著高于对照组和麦芽糖醇/麦芽糖糊精组。粪便参数显示,麦芽糖醇组粪便中干物质的量减少, α -葡萄糖苷酶活性增加,而这归因于肠道中拟杆菌的数量增加。这些结果均表明麦芽糖醇具有益生元作用。目前对于麦芽糖醇的研究相对比较少,但是由于其有良好的益生效果,在肠道微生物研究领域得到越来越多的重视。

3.5 甘露糖醇对肠道菌群的影响

甘露糖醇是褐藻的主要光合产物,因此许多海洋食草鱼类以其为食。由于脊椎动物缺乏糖醇的肠转运蛋白,所以甘露糖醇不能被脊椎动物有效地消化。但是糖醇可作为后肠菌群发酵的底物。White 等^[29]测量了 12 种新西兰海藻中的甘露糖醇,作用于 8 种新西兰海洋草食性鱼类,后检测其肠内容物和肠道内液体,这 8 种新西兰海洋草食性

鱼类包括 *Odax pullus*、*Kyphosus sydneyanus*、*Kyphosus vaigiensis*、*Girella tricuspidata*、*Girella cyanea*、*Parma alboscapularis*、*Aplodactylus arctidens* 和 *Aplodactylus etheridgii*。藻类中甘露糖醇含量在 *Cystophora scalaris* 中为 $6.76\% \pm 0.83SE$ 干重,在 *Marginariella boryana* 中为 $28.81\% \pm 2.03 SE$ 。鱼消耗了不同数量的甘露糖醇,在 *O. pullus* 和 *K. sydneyanus* 中肠内容物中甘露糖醇的量在后肠显著降低。这种降低说明甘露糖醇被鱼肠道微生物群所利用,肠道微生物群与发酵产物密度的相关性表明甘露糖醇在后肠被发酵成短链脂肪酸,而不是被鱼直接摄取。因此,甘露糖醇可作为以藻类为食的鱼类后肠菌群发酵的底物。而甘露糖醇作为益生元食品、动物饲料添加剂的开发有待进一步研究。

综上所述,低热值甜味剂通过降低肠道 pH 值,通过产生短链脂肪(SCFAs),改变细菌酶浓度,有益宿主的健康。

4 结语

常见几种甜味剂对肠道菌群的调节机制,如三氯蔗糖、甜蜜素、糖精、山梨糖醇、木糖醇、乳糖醇及麦芽糖醇。通过甜味剂对肠道菌群调节机制的研究,目前研究比较成熟的甜味剂有三氯蔗糖、木糖醇和乳糖醇。对于高甜度甜味剂,如三氯蔗糖、糖精等可改变菌群的代谢通路并与宿主对代谢疾病的易感性相关,尤其在肠道菌群葡萄糖耐受性方面,是威胁人类健康的潜在因素。对于低热值甜味剂,木糖醇和乳糖醇对肠道菌群的调节及人类的健康具有有利的影响,尤其对于治疗和预防某些疾病起到辅助的作用。低热值甜味剂通过降低肠道 pH 值,通过产生短链脂肪(SCFAs),改变细菌酶浓度,有益地影响宿主的健

康。目前对山梨糖醇、麦芽糖醇和甘露糖醇的研究相对较少,但它们都具有良好的益生效果,其作为益生元食品、动物饲料添加剂的开发有待进一步研究。本课题组前期以枯草芽孢杆菌、果聚糖微杆菌、荧光假单胞菌为底物,并且通过蔗糖发酵,合成 levan 果聚糖^[30],其作为天然甜味剂广泛应用于低热量饮料添加剂,本课题组通过酶催化工艺来生产 levan 果聚糖,并对其生产条件进行优化,相关工作也为研究 levan 果聚糖对肠道微生物的影响提供了新的思路。

甜味剂在食品和饲料方面的应用已十分广泛,但在与肠道微生物互作方面的研究相对较少,因此,建议从生理生化、转录组、宏基因组和代谢组水平全面分析甜味剂对肠道微生物组成的影响。这将使我们能够更好地确定甜味剂对个体影响的关键因素,这对于甜味剂的使用和公共卫生指导具有重要意义。未来可以老人、婴儿和幼儿等特殊群体作为研究对象,分析甜味剂的摄入对其肠道微生态的改变。亦可从性别和种族方面分析摄入甜味剂后的差异。同时,在提供针对甜味剂的使用指导时,需仔细考虑甜味剂消费个体之间的差异。因此,甜味剂的食用对人类健康的影响仍需要更多研究。

参 考 文 献

- [1] Gardner C, Wylie-Rosett J, Gidding SS, Steffen LM, Johnson RK, Reader D, Lichtenstein AH. Nonnutritive sweeteners: current use and health perspectives: a scientific statement from the American heart association and the American diabetes association. *Diabetes Care*, 2012, 35(8): 1798–1808, doi: 10.2337/dc12-9002.
- [2] Carocho M, Morales P, Ferreira ICFR. Sweeteners as food additives in the XXI century: a review of what is known, and what is to come. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 2017, 107: 302–317, doi: 10.1016/j.fct.2017.06.046.
- [3] Koyama E, Kitazawa K, Ohori Y, Izawa O, Kakegawa K, Fujino A, Ui M. *In vitro* metabolism of the glycosidic sweeteners, stevia mixture and enzymatically modified stevia in human intestinal microflora. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 2003, 41(3): 359–374, doi: 10.1016/s0278-6915(02)00235-1.
- [4] Nettleton JE, Reimer RA, Shearer J. Reshaping the gut microbiota: impact of low calorie sweeteners and the link to insulin resistance? *Physiology & Behavior*, 2016, 164: 488–493, doi: 10.1016/j.physbeh.2016.04.029.
- [5] Uebanso T, Kano S, Yoshimoto A, Naito C, Shimohata T, Mawatari K, Takahashi A. Effects of consuming xylitol on gut microbiota and lipid metabolism in mice. *Nutrients*, 2017, 9(7): 756, doi: 10.3390/nu9070756.
- [6] Lee PY, Chin SF, Neoh HM, Jamal R. Metaproteomic analysis of human gut microbiota: where are we heading? *Journal of Biomedical Science*, 2017, 24(1): 36, doi: 10.1186/s12929-017-0342-z.
- [7] Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut*, 1998, 42(1): 2–7, doi: 10.1136/gut.42.1.2.
- [8] Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 2005, 307(5717): 1915–1920, doi: 10.1126/science.1104816.
- [9] Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 2006, 312(5778): 1355–1359, doi: 10.1126/science.1124234.
- [10] Hugon P, Dufour JC, Colson P, Fournier PE, Sallah K, Raoult D. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *The Lancet Infectious Diseases*, 2015, 15(10): 1211–1219, doi: 10.1016/s1473-3099(15)00293-5.
- [11] Wang BH, Yao MF, Lv LX, Ling ZX, Li LJ. The human microbiota in health and disease. *Engineering*, 2017, 3(1): 71–82, doi: 10.1016/J.ENG.2017.01.008.
- [12] Natividad JMM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: pathological and therapeutic implications. *Pharmacological Research*, 2013, 69(1): 42–51, doi: 10.1016/j.phrs.2012.10.007.
- [13] den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research*, 2013, 54(9): 2325–2340, doi: 10.1194/jlr.r036012.
- [14] Bäumlér AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*, 2016, 535(7610): 10.1016/j.fct.2017.06.046.

- 85–93, doi: 10.1038/nature18849.
- [15] Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, 2016, 352(6285): 539–544, doi: 10.1126/science.aad9378.
- [16] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 2017, 474(11): 1823–1836, doi: 10.1042/BCJ20160510.
- [17] Palmnäs MSA, Cowan TE, Bomhof MR, Su J, Reimer RA, Vogel HJ, Hittel DS, Shearer J. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109841, doi: 10.1371/journal.pone.0109841.
- [18] Bian XM, Chi L, Gao B, Bei G, Tu PC, Ru HY, Lu K. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0178426, doi: 10.1371/journal.pone.0178426.
- [19] Pfeffer M, Ziesenitz SC, Siebert G. Acesulfame K, cyclamate and saccharin inhibit the anaerobic fermentation of glucose by intestinal bacteria. *Zeitschrift Für Ernährungswissenschaft*, 1985, 24(4): 231–235, doi: 10.1007/bf02023668.
- [20] Bian XM, Chi L, Gao B, Tu PC, Ru HY, Lu K. Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice. *Frontiers in Physiology*, 2017, 8: 487, doi: 10.3389/fphys.2017.00487.
- [21] Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. *Journal of Toxicology & Environmental Health*, 2007, 71(21): 1415–1429. doi.org/10.1080/15287390802328630.
- [22] Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature*, 2014, 514(7521): 181–186, doi: 10.1038/nature13793.
- [23] Abou-Donia MB, El-Masry EM, Abdel-Rahman AA, McLendon RE, Schiffman SS. Splenda alters gut microflora and increases intestinal p-glycoprotein and cytochrome p-450 in male rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2008, 71(21): 1415–1429, doi: 10.1080/15287390802328630.
- [24] Rodriguez-Palacios A, Harding A, Menghini P, Himmelman C, Retuerto M, Nickerson KP, Lam M, Croniger CM, McLean MH, Durum SK, Pizarro TT, Ghannoum MA, Ilic S, McDonald C, Cominelli F. The artificial sweetener Splenda promotes gut *Proteobacteria*, dysbiosis, and myeloperoxidase reactivity in Crohn's disease-like ileitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2018, 24(5): 1005–1020, doi: 10.1093/ibd/izy060.
- [25] Salminen S, Salminen E, Bridges J, Marks V. The effects of sorbitol on the gastrointestinal microflora in rats. *Zeitschrift Für Ernährungswissenschaft*, 1986, 25(2): 91–95, doi: 10.1007/bf02020738.
- [26] Lin SH, Chou LM, Chien YW, Chang JS, Lin CI. Prebiotic effects of xylooligosaccharides on the improvement of microbiota balance in human subjects. *Gastroenterology Research and Practice*, 2016, 2016(6): 5789232, doi: 10.1155/2016/5789232.
- [27] Watanabe M, Ozaki T, Hirata Y, Yoshikuni Y, Kimura K, Ishiko H, Yokota E, Uchino U, Mitsuoka T. Effect of lactitol on intestinal bacteria. *BIFIDUS--Flores, Fructus et Semina*, 1995, 9(1): 19–26, doi: 10.11209/jim1987.9.19.
- [28] Piva A, Casadei G, Gatta PP, Luchansky JB, Biagi G. Effect of lactitol, lactic acid bacteria, or their combinations (synbiotic) on intestinal proteolysis *in vitro*, and on feed efficiency in weaned pigs. *Canadian Journal of Animal Science*, 2005, 85(3): 345–353, doi: 10.4141/a04-087.
- [29] White WL, Coveny AH, Robertson J, Clements KD. Utilisation of mannitol by temperate marine herbivorous fishes. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, 2010, 391(1/2): 50–56, doi: 10.1016/j.jembe.2010.06.007.
- [30] Gao S, Qi XH, Hart DJ, Gao HR, An YF. Expression and characterization of levansucrase from *Clostridium acetobutylicum*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2017, 65(4): 867–871, doi: 10.1021/acs.jafc.6b05165.
- [31] Suzuki K, Endo Y, Uehara M, Yamada H, Goto S, Imamura M, Shiozu S. Effect of lactose, lactulose and sorbitol on mineral utilization and intestinal flora. *Nipponyo Eiyo Shokuryo Gakkaishi*, 1985, 38(1): 39–42, doi: 10.4327/jsnfs.38.39.
- [32] Söderling EM, Ekman TC, Taipale TJ. Growth inhibition of *Streptococcus mutans* with low xylitol concentrations. *Current Microbiology*, 2008, 56(4): 382–385, doi: 10.1007/s00284-007-9076-6.
- [33] Campus G, Cagetti MG, Sale S, Petrucci M, Solinas G, Strohmenger L, Lingström P. Six months of high-dose xylitol in high-risk caries subjects—a 2-year randomised, clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 2013, 17(3): 785–791, doi: 10.1007/s00784-012-0774-5.
- [34] Salminen S, Salminen E, Koivistoinen P, Bridges J, Marks V. Gut microflora interactions with xylitol in the mouse, rat and man. *Food & Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 1985, 23(11): 985–990, doi: 10.1016/0278-6915(85)90248-0.
- [35] Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *Journal of Lipid Research*, 2006, 47(2): 241–259, doi: 10.1194/jlr.r500013-jlr200.
- [36] Söderling E, Elsalhy M, Honkala E, Fontana M, Flannagan S, Eckert G, Kokaras A, Paster B, Tolvanen M, Honkala S. Effects of short-term xylitol gum chewing on the oral microbiome. *Clinical Oral Investigations*, 2015, 19(2): 237–244, doi: 10.1007/s00784-014-1229-y.
- [37] Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I,

- Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012, 486(7402): 222–227, doi: 10.1038/nature11053.
- [38] Ballongue J, Schumann C, Quignon P. Effects of lactulose and lactitol on colonic microflora and enzymatic activity. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1997, 32(S222): 41–44, doi: 10.1080/00365521.1997.11720716.
- [39] Piva A, Prandini A, Fiorentini L, Morlacchini M, Galvano F, Luchansky JB. Tributyrin and lactitol synergistically enhanced the trophic status of the intestinal mucosa and reduced histamine levels in the gut of nursery pigs. *Journal of Animal Science*, 2002, 80(3): 670–680, doi: 10.2527/2002.803670x.
- [40] Thabuis C, Herbomez AC, Desailly F, Ringard F, Wils D, Guérin-Deremaux L. Prebiotic-like effects of sweetPearl® maltitol through changes in caecal and fecal parameters. *Food and Nutrition Sciences*, 2012, 3(10): 1375–1381, doi: 10.4236/fns.2012.310180.

Regulatory mechanism and research progress of several common sweeteners on intestinal microbes

Chengxu Cao, Junrui Wu, Rina Wu*

College of Food Science, Shenyang Agricultural University, Shenyang 110866, Liaoning Province, China

Abstract: Sweeteners are food additives that impart the sweetness to soft drink foods, which can be divided into high-intensity sweeteners and low-calorie sweeteners. At present, the regulatory mechanism of sweeteners on intestinal flora has become one of the hot spots. Sweeteners can affect the ecological balance of the gut microbiota, and then affects the health of the host. More and more data indicates that excessive consumption of sweeteners can cause metabolic dysfunction, and affecting host weight and glucose tolerance. This article reviews the recent research progress of several commonly used sweeteners on intestinal microbial regulation, in order to provide reference for the researchers.

Keywords: intestinal flora, high-intensity sweetener, caloric value sweetener

(本文责编: 李磊)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (31471713) and by the Liaoning Province Higher Education Excellent Talent Support Program (LR2015059)

*Corresponding author. Tel/Fax: +86-24-88487161; E-mail: wrn6956@163.com

Received: 10 April 2018; Revised: 7 August 2018; Published online: 7 September 2018



乌日娜, 副教授, 全国百篇优秀博士论文提名论文获得者, 破格博士生导师, 从事益生菌及肠道微生态调控研究。辽宁省百千万人才工程百人层次, 辽宁省青年农业创新人才, 辽宁省高等教育优秀人才第一层次, 沈阳市青年创新人才, 沈阳农业大学“天柱山英才”, 食品安全与营养协同创新中心“乳制品创新平台”岗位专家, 辽宁省食品安全委员会畜产品加工技术委员会委员, 辽宁省乳品加工与利用创新团队首席助理。担任《乳品科学与技术》编委, IFT 高级会员。主持国家自然科学基金等项目 14 项, 发表科研论文 80 余篇, 其中 SCI 收录 32 篇, 最高影响因子 8.79。编著教材和著作 8 部, 其中, 英文专著 2 部。荣获神农中华农业科技三等奖、辽宁省自然科学三等奖、辽宁省科技进步三等奖、沈阳市科技进步二等奖等各级奖励 12 项。