

## · 天然药物进展 ·

## 甜味剂研究进展及评价(上)

第二军医大学朝晖药厂 郑棣君

空军上海第一医院药局 丁来英 何继红

有史以来人们对产生甜味感觉的物质—甜味剂(Sweetening Agents)怀有极大的兴趣。我国和印度甜味剂的使用可追溯到公元前1000多年以前,那时人们已发现某些含糖植物咀嚼后具有甜味。16世纪中叶,欧洲食糖的使用还仅限于药房中出售,病人以外其他人一律不卖<sup>(1)</sup>。然而随着社会的进步,甜味剂的来源扩大,使用也日益普及,广泛用于食品、饮料和药物制剂等。由于医药和科技水平的提高,人们认识到某些甜味剂对健康有不利的一面,摄入甜味剂开始更多地考虑其安全性、营养价值及热能的控制等。近年来世界卫生组织(WHO)、美国食品药品监督管理局(FDA)、日本厚生省和我国卫生部门等对甜味剂的研究、开发、评价、生产和应用持更为谨慎的态度,从安全性考虑也提出了更为严格的要求。

医药工作者更多地了解甜味剂并正确识别和评价其性质、应用范围、安全性和禁忌等,以及给病人及广大消费者予以指导已提到议事日程。面临这一发展趋势,本文对各类甜味剂的研究进展、使用及其质量作一回顾和评述。

## 糖 类

通常糖类以蔗糖为主,包括双糖化合物蔗糖、麦芽糖、乳糖和单糖类葡萄糖、果糖和半乳糖。食品、饮料和药品制剂常用的是蔗糖、葡萄糖、果糖和乳糖,这些糖摄入体内除每g产生4卡热能外无其他营养价值。FDA 1985年统计资料表明,美国人均年消费糖量为801b(尚不包括乳糖)<sup>(1)</sup>。糖类是

使用历史最长、使用范围最广的甜味剂,具有良好的甜味素质、特有的甜味口感而受人欢迎。药品制剂中除利用糖类作甜味剂外,还具赋形剂和粘合剂的作用。但是近年来发现糖摄入过多对人体健康有害,使应用上有所禁忌。美国、日本市场的消费量逐年降低,有被其他更安全的甜味剂替代的趋势。糖类作为甜味剂的主要问题:

(1) 容易引起龋齿。口腔中各种链球菌产生的酶使糖发酵形成粘性多糖,并与蛋白质和无机物共同附着于牙齿表面发生齿污,发酵生成的乳酸等使牙齿脱钙腐蚀,最终引起龋齿。

(2) 糖类在体内水解消化吸收,增加过多热能易致肥胖,血糖迅速升高易发糖尿病。

(3) 过多摄入糖类血糖血脂都会增高,导致高血脂、动脉硬化等症。

(4) 过多摄入糖类可使血中酸度增加,促使蛋白酶分泌增加,可能成为胃和十二指肠溃疡的诱因。

(5) 造成血粘度升高,皮肤血液的微循环不充分,易诱发皮肤病。<sup>(2)</sup>

## 从糖类中开发新的甜味剂

主要针对克服常用糖类高热量和致龋齿的缺点,从低分子糖类中寻找蔗糖的代用品。

(1) 山梨醇(Sorbitol): 甜度0.6, 消化道吸收缓慢,并有缓泻作用,故虽与蔗糖具有相同的热能,但吸收量少,可谓是低热的甜味剂。缺点是甜度低,多服易致腹

泻,高浓度易生成结晶<sup>(2)</sup>。

(2) 木糖醇(Xylitol):甜度1,有清凉感,摄入也能产生热能。但体内代谢和胰岛素无关。不影响血葡萄糖浓度,故可作为糖尿病患者的蔗糖代用品。缺点是能转化成热能,且价格较昂贵。

(3) 麦芽糖醇(maltitol):由麦芽糖加氢反应制成,甜度0.8。口服在消化道不被水解,故不被吸收,不产生热能也不导致龋齿。在pH3~7稳定,pH3以下加热可缓慢分解。美国Roguette公司的麦芽糖醇产品商品名为“Cyasin”,甜度0.75无遗味。

缺点是制备较复杂,设备要求较高。由淀粉用酶选择性水解获麦芽糖后进行加氢反应要求在180~250kg/cm<sup>2</sup>的高压釜中进行,反应后尚需回收催化剂,活性炭脱色,再经离子交换树脂精制,故成本较高。<sup>(3,4)</sup>

(4) 蔗糖光学异构体:L-蔗糖和D,L-蔗糖、蔗糖β-D-呋喃果糖基-α-D-吡喃葡萄糖甙(D,D-蔗糖)的光学异构体、L-蔗糖(β-L-呋喃果糖基-α-L-吡喃葡萄糖甙)和D,L-蔗糖(β-L-呋喃果糖基-α-D-吡喃葡萄糖甙)与蔗糖具有相同甜味,但摄入体内不被代谢,为无热能甜味剂。缺点是光学异构体的转换和分离较困难。

(5) 可口糖(Palatinose):由蔗糖经肠杆菌科微生物作用转化而成,是葡萄糖和果糖以α-1,6-键相结合形成的双糖,甜度0.42,熔点123~124℃,溶解度、吸湿性均比蔗糖低,热稳定性良好。20%溶液pH2,100℃加热60分钟不被水解,消化吸收较缓慢,水解形成果糖和葡萄糖产生热量。口腔中链球菌对可口糖的发酵作用很弱,故致龋性不大。缺点是工业生产从蔗糖通过固定化酶生物反应器,需严格控制pH与温度,反应后尚需经离子交换树脂脱盐精制,成本较高。

(6) 低聚糖:包括偶联糖(Coupling Sugar)和果低聚糖(fructooligose)等,前者是在蔗糖分子的葡萄糖基上利用CGT酶的转位作用再接上几个葡萄糖分子形成的低聚糖。后者是在蔗糖分子的果糖基部位接上1~3个果糖分子,均为低热能无致龋性的新型甜味剂。果低聚糖有增加肠道内双叉乳杆菌和降低胆固醇的作用,对健康有利。<sup>(3,5)</sup>

(7) 红糖低聚糖:从精制蔗糖后利用残留物中提取的红糖低聚物,分子中的葡萄糖部位上有甲氧基酚与醚键相连。该物质能抑制消化道中葡萄糖和果糖的吸收,动物试验证明,对高糖摄入所致高血糖、高血脂有降低作用,并能抑制胆固醇的生成<sup>(6)</sup>。

### 合成甜味剂

从1879年首次合成糖精以来,它已逐渐成为最常用的糖代用品。合成甜味剂的研究、生产和使用越来越普遍,消费量十分惊人,经历了一个蓬勃发展的时期。但是近来考虑到合成化合物对人体健康的种种不良影响,对合成甜味剂的种种评论出现了。由此,从安全性着手,对以糖精为代表的合成甜味剂进行再评价,显然此举对人类健康安全有重要意义。

(1) 糖精(Saccharin)甜度300~500,由苯二酸酐为原料合成,性质稳定,能与其它甜味剂合用。糖精为非营养性物质,体内循环后以原形经肾脏排泄,24小时内约能排出摄入量的90%。在排泄过程中糖精在膀胱中浓缩,但膀胱组织中糖精的积蓄量并不比身体其他组织多。

对于糖精的安全性及其管理法规,美国FDA曾有过反复,了解此情况无疑对正确认识合成甜味剂有参考价值。

1958年FDA把糖精列入安全的食品、药物和化妆品等添加剂范畴,1972年加拿大医学工作者报告了糖精对大鼠有致膀胱癌的实验研究结果。由此加拿大开始禁用糖精。为此FDA相继也宣布了禁令。1977年美国

国内对禁用糖精抗议激烈, FDA 决定将禁令延缓18个月, 在此期间对糖精的安全性组织力量进行重新研究评价; 1985年 FDA 因未获得可靠的科学资料确认糖精的致癌作用, 被迫将原先的禁令进行第4次延期, 一直推迟到1987年。此后美国卫生基金会和哈佛大学公共卫生学院对糖精进行了较大范围的流行病学调查, 在服用糖精人群的第二代中并未观察到糖精的致癌作用。有关人士指出, 无论是动物试验还是流行病学研究要评价有微弱致癌活性的物质是困难的。最近美国医学会提出, 由于流行病学的研究没有提供膀胱癌增加的依据, 糖精可继续作为食品添加剂使用。但注意到尚没有事实和数据说明糖精对孕妇及儿童的影响, 应继续对这类人群使用糖精有健康不利的报告予以关注和评价。如果没有更确切的增加癌症危害的依据, 糖精将继续在美国消费者的食物中占一席之地。

通过上述史实的回顾, 可见糖精使用的安全与否, 至今尚无定论。因此建议在使用中应持谨慎态度, 因为糖精的前景如何尚难预料。(1987)

除上述有争议的毒副作用外, 糖精尚有苦味、遗味和不愉快味, 故使用浓度不宜大于0.01%, 要求高甜度时, 应配合其他甜味剂。

(2) 环氨糖精 (Cyclamate) 和甜精 (dulcin) 甜度30~50, 口味良好, 无后遗症, 价格较低, 与糖精配伍使用能掩盖糖精的不愉快味。环氨糖精以三种化学形式面市: 环己烷氨基磺酸、环己烷氨基磺酸钙盐和钠盐。环氨糖精曾占据甜味剂市场达20年之久, 1970年环氨糖精被FDA禁用, 因为给大鼠喂5%的环氨糖精和糖精混合物(10:1) 2年, 发现有致癌作用。美国国家科学院 (NAS) 进行了更多的试验研究, 新近对大鼠的两项试验认为, 环氨糖精有可能起癌症促进剂或肿瘤增强剂的作用。为此 FDA

将对环氨糖精进行更为广泛的再考察, 不久可望作出裁定<sup>(8)</sup>。

甜精的甜味素质优良, 口味好, 甜度约250, 曾是大量生产和普遍使用的合成甜味剂, 后来发现其毒性较大, 现已禁用。<sup>(2)</sup>

(3) 阿糖精 (acesulfam-k) 甜度130, 甜味口感和环氨糖精类似, 化学性质稳定, 体内不被破坏, 吸收循环后以原形排泄。研究表明: 反复摄入在体内无蓄积, 不显其他药理活性, 无毒害和副作用, 英国于1984年批准使用, 现已有10余个国家也申请作为甜味剂使用。<sup>(2)</sup>

(4) 天冬甜肽 (Aspartame, APM) 本品为 $\alpha$ -L-天冬酰-L-苯丙氨酸甲酯, 无色针晶或白色粉末。mp246~247°C,  $[\alpha]_D^{20} -23$  (1mol/L HCl); pH2.2时溶解度最大(10%), 25°C和等电点(pH5.2)时水中溶解度约1%。干燥状态和酸性条件下的水溶液较稳定, 高温加热部分转变为无甜味的二酮哌嗪衍生物。甜度180~200, 甜味感和蔗糖近似, 口味好, 无习惯性和嗜好性, 无苦、涩等不良后遗症。每g产生4卡热能, 与蔗糖相似, 但因其甜度高, 与蔗糖同等甜度用量时, 产热只相当于蔗糖的1/200, 微不足道。天冬甜肽在体内水解为天冬氨酸和苯丙氨酸被吸收, 由此产生的氨基酸浓度较每天食物来源摄入的蛋白质氨基酸低得多, 故对人体不会发生影响。可见天冬甜肽是一种有营养的低卡甜味剂 (Nutra Sweet)。

天冬甜肽由G.D.Searle于1965年合成, 1981年美国FDA批准作为甜味剂应用, 在准许使用前进行了比其他任何食物添加剂更全面和严格的试验。WHO、欧洲经济共同体及50多个国家的卫生机构对天冬甜肽进行了考察与评价, 提供的资料证明天冬甜肽对于正常人使用是安全的, 唯一例外的是对遗传性苯丙酮尿症(PKU)或必须控制苯丙氨酸摄入的病人不能服用。PKU是一种隐性

遗传性疾病,不能正常代谢苯丙氨酸。苯丙氨酸浓度在脑血液中水平增高,对发育中的神经原和半成熟的脑组织均有损害。对患儿尤应注意,但是,此病在美国新生儿中的发病率仅为1/15000,并且在出生时即可鉴别出来。尽管如此,由于天冬甜肽是苯丙氨酸饮食的新来源之一,FDA提出所有含天冬甜肽的产品均应在说明书中声明:“PKU者注意,本品含有苯丙氨酸”。

由于苯丙氨酸在体内可转变为酪氨酸,后者被认为是神经介质多巴胺和去甲肾上腺素的前体,故有人提出大剂量天冬甜肽的摄入能使神经介质水平发生改变。实际考察结果表明,大剂量天冬甜肽对灵长类动物的学习能力、行为举止并无改变作用,何况许多食品的摄入均可影响神经介质水平的变化。

对体内天门冬氨酸和甲醇水平的影响:天冬氨酸和谷氨酸等氨基酸有协调作用,考虑到谷氨酸盐高剂量时可引起脑损害,在天冬甜肽毒理学研究中也考察了天冬甜肽水解产物天冬氨酸水平增加所造成的影响。结果表明,在血脑屏障尚未发育完全的新生小鼠,当给予大剂量天冬氨酸或谷氨酸时,丘脑下部和视网膜神经原发生明显的变化,而对猴

子和大鼠即使高于正常剂量100倍的天冬甜肽,均未发现视网膜和脑细胞的损害。

天冬甜肽进入体内消化吸收的第一步是脱甲基,由此形成甲醇。含天冬甜肽的产品在贮存中也有10%转化成甲醇。甲酸盐是甲醇的代谢物,是其毒性的根源。正常成人和1岁儿童的临床试验表明,超过FDA规定的日允许摄入量(ADI)4倍的天冬甜肽,体内甲醇水平仍稳定在安全范围以内,血甲酸盐水平也不升高。同时用以天冬甜肽矫味的饮料和同体积水果或蔬菜汁作比较,后者的甲醇含量比前者的高2~3倍。

大量科学证据支持天冬甜肽是安全的糖代替品,为了慎重起见,FDA制定了每天每kg体重50mg的日允许摄入量。<sup>(1)</sup>

目前美国已在至少160种产品中使用天冬甜肽作为矫味添加剂。由于天冬甜肽不能耐受长时间高温,故在烘烤食物中不宜使用。

自发现天冬甜肽以来,已合成了多种L一天冬氨酸衍生物,其中许多化合物的甜度较天冬甜肽高。由于尚需进行严格的安全性试验,还未进入广泛性使用阶段<sup>(9)</sup>。

(未完待续)

## 野生云芝多糖成分初步分析

第二军医大学药学院

陈海生 廖时荃

第二军医大学训练部

谭建权

云芝又称彩云草盖菌,为多孔菌科真菌云芝[*Coriolus versicolor*(L.)Fr.]的子实体。云芝的主要有效成分为多糖(或称糖肽)。据报道,云芝多糖具有提高免疫功能<sup>(1)</sup>,抗肿瘤<sup>(2)</sup>,治疗肝炎<sup>(3)</sup>等作用。我们从东北长白山区野生云芝中,用热水提取,乙醇沉淀法得到云芝多糖(*Coriolus*

*versicolor*polysaccharide简称CVPS),并对CVPS中的多糖,氨基酸,部分微量元素进行了分析测定。同时与深层培养云芝菌丝体中提得的云芝糖肽(PSP)进行了比较。

### 实验与结果

一、仪器与试剂:721分光光度计,日