

综述

# 阿斯巴甜的安全性评价进展情况

宋 雁 樊永祥 李 宁

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所,北京 100021)

**摘 要:**阿斯巴甜作为一种食品添加剂的甜味剂和增味剂,被全球近 100个国家批准使用。但最近一些动物试验结果显示,在给动物大剂量阿斯巴甜后可能会诱发神经中毒症状和致癌性,因而引起公众对其安全性问题的广泛关注。基于对其安全性问题的质疑,一些国际机构对其安全性再次进行了评价。本文就阿斯巴甜的代谢情况、毒理学资料以及国内外批准使用情况等方面进行了综述。

**关键词:**阿斯巴甜;食品添加剂;安全性;评价

**中图分类号:** R595. 7; TS264. 9; TS201. 6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-8456(2010)01-0084-04

## Advances on the Safety Assessment of Aspartame

SONG Yan, FAN Yong-xiang, L INing

(National Institute for Nutrition and Food Safety, Chinese CDC, Beijing 100021, China)

**Abstract:** As a kind of sweetener and flavoring agent for food additives, aspartame has been widely used in nearly one hundred countries around the world. Recently, some animal experiments showed that neurotoxic symptoms and carcinogenesis appeared in some animals received high dose of aspartame. Attention has been paid widely and closely by the public. The safety of aspartame has been reassessed by some international agencies. The absorption, distribution, excretion and toxicity of aspartame and the approval of its use in China and abroad are reviewed.

**Key words:** Aspartame; Food Additives; Safety; Assessment

阿斯巴甜即天门冬酰苯丙氨酸甲酯,又称甜味素,其甜度约为蔗糖的 100~200倍,由于其味道好、甜度高、热量低等特点被广泛用于甜味剂和增味剂,目前已被近 100个国家批准使用,且许多国家使用已超过 20年。FAO/WHO 食品添加剂与污染物联合专家委员会(JECFA)分别于 1980年和 1993年对其安全性进行了评估,并制定其每日允许摄入量(ADI)为 0~40 mg/kg。美国和加拿大 1981年批准使用阿斯巴甜,设定 ADI值为 0~50 mg/kg,但最近几年有动物试验和流行病学研究结果显示,大剂量阿斯巴甜可能会诱发神经中毒症状和脑瘤。欧洲食品科学委员会(European Scientific Committee for Food, ESCF) 2002年对阿斯巴甜的安全性再次进行了评估。我国第十六次全国食品添加剂标准化技术委员会会议也再次对其安全性进行了评估。

### 1 阿斯巴甜概况

阿斯巴甜是由 L-天冬氨酸和 L-苯丙氨酸缩合而成的二肽化合物。为白色结晶性粉末,分子式为 C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>,相对分子质量 294.31,双熔点约为 190 和 245,微溶于水和乙醇。无臭、有强烈甜味,其稀溶液的甜度约为蔗糖的 100~200倍,其甜味与砂糖十分相似,并有清凉感。

### 2 毒理学资料

#### 2.1 代谢

阿斯巴甜经口进入人体后,在肠道酯酶和肽酶的作用下产生 3种常见的代谢产物包括天门冬氨酸、苯丙氨酸和甲醇,其氨基酸产物可参与正常氨基酸代谢。甲醇水平极低且代谢较快,通常在摄入阿斯巴甜后,血液中基本检测不到。

#### 2.2 毒性

2.2.1 急性毒性 大鼠、小鼠和犬经口急性毒性 LD<sub>50</sub> > 5000 mg/kg,按照急性毒性分级标准属实际无毒物<sup>[1]</sup>。

2.2.2 遗传毒性 Ames试验结果显示,阿斯巴甜在剂量为 10~5000 μg/皿时,在加与不加 S-9(大鼠肝匀浆制备的混合液)的情况下对鼠伤寒沙门菌株

收稿日期: 2009-04-12

基金项目: 国家十一五科技支撑计划(2006BAK02A05)

作者简介: 宋 雁 女 助理研究员 研究方向为营养与食品安全

E-mail: songyan3000@sina.com

通信作者: 李 宁 女 研究员

TA98、TA100、TA1535、TA1537和 TA1538均未见有致基因突变作用。显性致死试验发现,给大鼠喂饲 2 g/kg的阿斯巴甜对母鼠的受孕率以及早期或晚期胚胎死亡率均未见有不良影响。体内细胞遗传学研究发现,阿斯巴甜对大鼠骨髓细胞染色体和精原细胞染色体均未见致畸变作用<sup>[1]</sup>。

2.2.3 生殖发育毒性 分别于受孕前、怀孕过程中以及哺乳时给大鼠喂饲 2和 4 g/kg的阿斯巴甜,未见阿斯巴甜对母鼠生存率、交配、产仔数、体重增重有不良影响,也未见对胎鼠存活率以及外观、内脏和骨骼畸形有影响。大鼠两代繁殖试验也发现,给予动物 4 g/kg的阿斯巴甜,除二代断乳小鼠的体重较对照组显著降低外,阿斯巴甜对母鼠生存率、交配、产仔数、体重增重均未见不良影响,也未见对胎鼠存活率和断乳鼠外观、行为以及生长和体格发育有不良影响。5项家兔生殖与发育毒性研究,未发现 2 g/kg的阿斯巴甜有胚胎毒性和致畸作用。鸡胚胎生殖发育毒性试验表明,给鸡注射 0.5 mg的阿斯巴甜后并未影响受精鸡蛋的孵化率,胚胎和孵出的小鸡也均未见任何形态学异常<sup>[1]</sup>。

2.2.4 神经毒性 目前关于阿斯巴甜的安全性问题多侧重于神经毒性的作用。一些动物试验结果显示,在给动物大剂量 (>1000 mg/kg)的阿斯巴甜后可能会改变中枢神经系统神经递质的水平<sup>[2,3]</sup>。有假说认为,这可能与阿斯巴甜的代谢产物苯丙氨酸的产生有关。苯丙氨酸可与其他大分子的中性氨基酸竞争性通过血脑屏障,改变脑部血液中苯丙氨酸与中性氨基酸的比值,并增加脑部苯丙氨酸的水平,从而可能干扰单胺类神经递质的传递<sup>[4]</sup>。因此,多家研究机构进行了大量的动物试验,以期观察是否在给予动物大剂量的阿斯巴甜后会造脑部去甲肾上腺素、多巴胺、5羟色胺及其代谢物水平的改变,但基本上结果为阴性<sup>[5,6]</sup>。在一次性给予大鼠 >2000 mg/kg和 28 d持续给予 863 mg/kg的阿斯巴甜后并没有引起脑部这些神经递质的改变,也并没有引发动物任何的神经毒性体征。在经口给予小鼠 13、130和 650 mg/kg的阿斯巴甜后虽然脑部有一些区域的神经递质水平有差异,但无显著性改变,且无剂量反应关系<sup>[7]</sup>。

在阿斯巴甜被作为食品添加剂广泛使用以来,在 20世纪 80年代初,美国有一些消费者抱怨,在摄入含阿斯巴甜的食品后身体产生了不适,约 2/3的症状为神经行为方面的,包括头痛、情绪波动、失眠和眩晕<sup>[8]</sup>。美国 FDA 遂组织专家对此进行了分析论证,对正常和敏感人群(包括儿童和苯丙酮尿症患者)进行了大量的调查研究。儿童每日给予

34 mg/kg的阿斯巴甜,连续 2周,并未发现对神经行为和认知功能产生任何影响<sup>[9]</sup>。20世纪 80年代进行的一项人体试验也显示,每日给予 74 mg/kg的阿斯巴甜,持续 24周,虽然可引起苯丙氨酸水平显著增加,但未见对行为、情绪和脑电图有明显影响,而且一系列临床研究试验的结果也为阴性,头痛症状在试验组和对照组之间无显著性差异。每日给予苯丙酮尿症患者补充 15和 45 mg/kg的阿斯巴甜,持续 12周,虽然可引起苯丙氨酸的水平以及苯丙氨酸与中性氨基酸的比值显著增加,但未见对行为、情绪和认知有明显的影 响,头痛症状在试验组和对照组之间无显著性差异<sup>[10,11]</sup>。因此,专家组得出结论,尚无神经行为方面的疾病和症状与阿斯巴甜的摄入有关。

2.2.5 慢性毒性和致癌性 大鼠致癌性试验结果显示,给予大鼠 1、2和 4 g/kg的阿斯巴甜 104周,未见阿斯巴甜诱发脑肿瘤及其他肿瘤<sup>[12-15]</sup>。流行病学资料:1996年,Olney等<sup>[16]</sup>公布了一项流行病学研究结果,认为阿斯巴甜的摄入与美国人群脑部肿瘤发生率的增加可能有关。该研究依据的是国家癌症研究所的资料,认为 1975年至 1992年期间,尤其在 20世纪 80年代中期,其人群脑瘤发生率显著增高与美国 FDA 批准阿斯巴甜进入市场有直接相关,但该项研究的方法、依据资料的准确性和结果解释均受到许多科学家的质疑,且未提供阿斯巴甜人群摄入量与脑部肿瘤发生率之间的定量或定性的证据,研究并未排除混杂因素<sup>[17-19]</sup>。Gumey等<sup>[20]</sup>对 56名脑部肿瘤患者和 94名正常对照进行了病例对照研究,未发现阿斯巴甜的摄入与脑部肿瘤的发生有关。在法国,对阿斯巴甜进入市场后 1980 - 1997年间的人群脑部肿瘤发生情况进行了分析,也未发现阿斯巴甜的使用有导致人群脑部肿瘤发生增加的趋势。

### 3 国际组织及其他国家阿斯巴甜的批准应用情况和安全性评估

阿斯巴甜作为食品添加剂在世界范围内被许多国家使用已超过 20年。FAO/WHO JECFA、以及全球近 100个国家已批准阿斯巴甜作为食品添加剂使用。1980年和 1993年 JECFA 分别对阿斯巴甜的安全性进行了评估,设定其 ADI为 0~40 mg/kg<sup>[21]</sup>。1981年美国 FDA 批准使用阿斯巴甜,设定 ADI为 0~50 mg/kg,加拿大也于 1981年批准使用阿斯巴甜。在欧洲,法国等一些国家 1980年就批准使用阿斯巴甜。1994年欧盟委员会食品科学委员会(SCF)依据其评估结果(1984年、1988年对阿斯巴

甜进行了评估),批准在全欧洲范围内使用阿斯巴甜<sup>[22,23]</sup>。基于对其安全性存在的质疑,SCF于2002年又依据一些新的关于阿斯巴甜的毒理学资料 and 人群流行病学资料(涉及研究文献500余篇)对其安全性进行了评估,评估结果认为,在规定使用条件下阿斯巴甜是安全的,没有必要对其设定的ADI值进行修订<sup>[24]</sup>。近年来,基于欧洲环境科学基因拉马奇尼基金会(ERF)2006年发表的给予大鼠100 mg/kg的阿斯巴甜可引起多脏器肿瘤包括淋巴细胞瘤、白血病、神经鞘瘤的研究报道,阿斯巴甜的致癌性问题再次引起了全球的关注<sup>[25]</sup>。欧盟委员会委托欧洲食品安全局(EFSA)对其致癌风险进行评估,EFSA又委托食品接触物食品添加剂、香料和加工助剂科学委员会(AFC)对该项研究进行了评审,包括发表的研究结果和原始数据档案资料。委员会认为,该项研究研究设计及结果判断上存在漏洞,得出阿斯巴甜具有致癌作用的结论不具有说服力,同时结合其他毒理学研究资料和流行病学资料,认为仍维持2002年SCF对阿斯巴甜的评估结果,即:使用条件是安全的,没有必要对其安全性重新评估。鉴于ERF的研究结果,毒理学家、流行病学家以及一些非盈利政府机构也要求美国FDA对其该毒理学研究资料进行评估。2007年4月20日FDA发表声明,同样认为ERF的毒理学研究在研究设计、原始记录、结果解释上存在不足,其得出的阿斯巴甜具有致癌性的结论不具有说服力。

#### 4 中国阿斯巴甜的批准使用情况

我国于1985年第二次食品添加剂标准化技术委员会年会讨论通过使用阿斯巴甜,并将其列入GB 2760—1986《食品添加剂使用卫生标准》。1995年第十六次全国食品添加剂标准化技术委员会会议基于新闻媒体关于阿斯巴甜安全性问题的报道和一些消费者对其安全性的质疑,就阿斯巴甜的安全性问题再次进行了讨论,讨论结果认为,凡列入GB 2760—1986《食品添加剂使用卫生标准》中的食品添加剂,均是依据其申请者提供的安全性资料,并参照JECFA对其安全性评估结果以及其他国家批准使用情况严格审批的,只要在标准规定的范围内使用不会对健康造成不良影响。卫生部1996年12月29日发布了上述标准的修订版GB 2760—1996,修订版将阿斯巴甜列入21类食品添加剂之中。1999年11月15日,国家质量技术监督局以质技监函[1999]189号文批准了GB 2760—1996的第2号修改单(自2000年2月1日起实施),修改单中将添加阿斯巴甜的食品应标明“苯丙酮尿症患者不宜使

用 修改为添加甜味素或阿斯巴甜的食品应标明“甜味素或阿斯巴甜(含苯丙氨酸)”,以免引起不必要的恐慌心理。卫生部近年来又对GB 2760—1996《食品添加剂使用卫生标准》进行了修订,修订的GB 2760—2007同样将阿斯巴甜列入了允许使用的食品添加剂名单中。

#### 5 结语

鉴于对阿斯巴甜是否具有神经毒性和致癌性问题的再次关注,国内外多家权威机构对动物试验和人群试验结果进行了分析评估,评估结果认为,阿斯巴甜没有致癌和神经毒性作用,阿斯巴甜作为添加剂使用是安全的。

#### 参考文献

- [1] IPCS Aspartame [EB/OL]. [2008-10-12]. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v15je03.htm>.
- [2] TOLLEFSON L. Monitoring adverse reactions to food additives in the U. S. Food and Drug Administration [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 1988, 8(4): 438-446.
- [3] LAJTHA A, REILLY M A, DANLOP D S. Aspartame consumption: Lack of effects on neural function [J]. J Nutr Biochem, 1994, 5(6): 226-283.
- [4] WURTMAN R J. Neurochemical changes following high-dose aspartame with dietary carbohydrate [J]. N Engl J Med, 1985, 309(7): 429-430.
- [5] SCHOMER D L, SPIERS P A, SABOUNJIAN L A. Evaluation of behaviour, cognition, mood and electroencephalograms in normal adults and potentially vulnerable populations [M]. Florida: CRC Press, 1996: 217-234.
- [6] DALEY J W, LASLEY S M, BURGER R L, et al. Amino acids, monoamines and audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats: effects of aspartame [J]. Epilepsy Res, 1991, 8(2): 122-133.
- [7] COULOMBE R A, SHARMA R P. Neurobiochemical alterations induced by the artificial sweetener aspartame [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1986, 83(1): 79-85.
- [8] BUTCHKO H H, STARGEL W W. Aspartame: scientific evaluation in the postmarketing period [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2001, 34(3): 221-233.
- [9] SHAYWITZ B A, ANDERSON G M, NOVOTNY E J, et al. Aspartame has no effect on seizures or epileptiform discharges in epileptic children [J]. Ann Neurol, 1994, 35(1): 98-103.
- [10] SPIERS P A, SABOUNJIAN L, RENER A, et al. Aspartame: neurophysiologic evaluation of acute and chronic effects [J]. Am J Clin Nutr, 1998, 68(3): 531-537.
- [11] LEON A S, HUNNINGHAKE D B, BELL C, et al. Safety of long-term large doses of aspartame [J]. Arch Int Med, 1989, 149(10): 2318-2324.
- [12] ISHII H. Incidence of brain tumours in rats fed aspartame [J]. Toxicol Lett, 1981, 7(6): 433-437.
- [13] KOESTNER A. Aspartame and brain tumours: pathology issues

- [M]. New York: Marcel Dekker NC, 1984: 447-457.
- [14] CORNELL R G, WOLFE R A, SANDERS P G. Aspartame and brain tumours: statistical issues[M]. New York: Marcel Dekker NC, 1984: 459-479.
- [15] FLAMM W G. Increasing brain tumour rates: is there a link to aspartame[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1997, 56(1): 105-106.
- [16] OLNEY J W, FARBER N B, SPIZNAGEL E. Increasing brain tumor rates: is there a link to aspartame[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1996, 55(11): 1115-1123.
- [17] LEVY P, HEDEKER D. Statistical and epidemiological treatment of the SEER incidence data[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 1996, 55(12): 1280.
- [18] LNER M S, RIESL A, SMITH M A, et al. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States[J]. J Natl Cancer Inst, 1999, 91(12): 1382-1390.
- [19] ROSS J A. Brain tumours and artificial sweeteners[J]. Med Pediatr Oncol, 1998, 30(1): 7-8.
- [20] GURNEY J G, FOGODA J M, HOLLY E A, et al. Aspartame consumption in relation to childhood brain tumour risk: results from a case-control study[J]. J Nat Cancer Inst, 1997, 89(14): 1072-1074.
- [21] JECFA. Aspartame: Evaluation of certain food additives Technical Report Series 653[R]. Geneva: WHO, 1980.
- [22] FDA. Food additives permitted for direct addition to food for human consumption: aspartame[R]. Silver Springs: FDA, 1984, 49: 6672.
- [23] SCF. Sweeteners: reports of the scientific committee for food (sixteenth series), EUR 10210 EN [R]. Luxembourg: Scientific Committee on Food, 1985.
- [24] SCF. Sweeteners: reports of the scientific committee for food (twenty-first series), EUR 11617 EN [R]. Scientific Committee on Food, 1985.
- [25] SCF. Opinion of the Scientific Committee on Food: update on the safety of aspartame [EB/OL]. [2008-10-20]. <http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/aspartameopinion.pdf>

## 综述

# 部分国家母乳中黄曲霉毒素 M<sub>1</sub> 的污染状况

高秀芬 荫士安 计 融

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所, 北京 100021)

**摘 要:** 为了解母乳中黄曲霉毒素 M<sub>1</sub> 的污染状况, 并为控制我国母乳中黄曲霉毒素 M<sub>1</sub> 的污染和降低对婴幼儿的危害提供借鉴和依据, 本文从研究对象及采样、污染状况、对健康的影响等方面进行了综述。

**关键词:** 黄曲霉毒素 M<sub>1</sub>; 黄曲霉毒素; 母乳; 婴儿; 食品污染

**中图分类号:** R15; R155.57; TS201.6; R996.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-8456(2010)01-0087-05

## Occurrence of Aflatoxin M<sub>1</sub> in Breast Milk in Some Countries

GAO Xiu-fen, YN Shi-an, JI Rong

(National Institute for Nutrition and Food Safety, Chinese CDC, Beijing 100021, China)

**Abstract:** To understand the occurrence of aflatoxin M<sub>1</sub> in breast milk in some countries, and to provide reference and basis for the control of aflatoxin M<sub>1</sub> contamination in breast milk of mother in China. The subjects of the studies, sampling methods, the situation of contamination and the impact on health were reviewed.

**Key words:** Aflatoxin M<sub>1</sub>; Aflatoxins; Breast Milk; Infant; Food Contamination

黄曲霉毒素是某些真菌产生的有毒代谢产物, 其中黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> (AFB<sub>1</sub>) 的毒性和污染程度最

高, 黄曲霉毒素 M<sub>1</sub> (AFM<sub>1</sub>) 是 AFB<sub>1</sub> 的羟化代谢产物, 在人体内由细胞色素 P450 1A2 催化形成, 对于哺乳动物和人, AFM<sub>1</sub> 是 AFB<sub>1</sub> 在乳中的主要代谢形式<sup>[1]</sup>。乳及乳制品的 AFM<sub>1</sub> 污染及婴幼儿的 AFM<sub>1</sub> 暴露已受到广泛关注, 到 2003 年底, 已有 60 多个国家制定了乳及乳制品与相关食品中 AFM<sub>1</sub> 的限量标准。母乳是婴儿的最佳食物, 但母乳也可能受到

收稿日期: 2009-05-11

作者简介: 高秀芬 女 助理研究员 研究方向为食品卫生微生物

E-mail: gaofen5220@163.com

通信作者: 计 融 男 研究员