

食品安全标准及监督管理

食品原料透明质酸的国内外管理及应用

张梓渲¹,周锦²,孙安然¹,唐瑶琦¹,赵连真³,郭学平³,张立实¹,李晓蒙¹,王瑛瑶^{2,4}

(1. 四川大学华西公共卫生学院/华西第四医院,四川成都 610041;2. 中营惠营养健康研究院,北京 100022;3. 华熙生物科技股份有限公司,山东济南 250101;4. 中国营养学会,北京 100053)

摘要:透明质酸(HA)作为广泛存在于人体的天然物质,具备多种生理调节作用,常以结构更稳定的钠盐形式存在,即透明质酸钠(SH)。目前HA在国外食品领域已得到了广泛应用,日本、美国、欧盟等多个国家/地区允许在普通食品中添加HA;韩国批准HA添加至健康食品和饮料中。中国于2008年批准HA(SH形式)作为保健食品原料,2020年12月将其使用范围扩大至普通食品。本文对作为食品原料的HA的产品特点、口服功效及其在国内外管理批准情况、适用范围、功能声称、安全限量及生产工艺进行概述,了解其适用性和潜在市场需求。同时对相关法规管理及批准使用现状进行梳理分析,以期为HA相关产品的研发、监管、消费等提供系统参考,促进食品行业对HA的合理利用和发展。

关键词:透明质酸(钠);新食品原料;法规标准;食品安全监管

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2023)12-1764-07

DOI:10.13590/j.cjfh.2023.12.011

Management and use of food ingredient hyaluronic acid at home and abroadZHANG Zixuan¹, ZHOU Jin², SUN Anran¹, TANG Yaoyu¹, ZHAO Lianzhen³, GUO Xueping³,
ZHANG Lishi¹, LI Xiaomeng¹, WANG Yingyao^{2,4}

(1. West China School of Public Health/West China Fourth Hospital, Sichuan University, Sichuan Chengdu 610041, China; 2. CNS Academy of Nutrition and Health (Beijing Zhongyinghui Nutrition and Health Research Institute), Beijing 100022, China; 3. Huaxi Biotechnology Co., Ltd, Shandong Ji'nan 250101, China; 4. Chinese Nutrition Society, Beijing 100053, China)

Abstract: Hyaluronic acid (HA), a natural substance widely present in the human body, exhibits diverse physiological regulatory effects and is often found in the structurally stable form known as sodium hyaluronate (SH). HA finds extensive use in the food industry. Many countries and regions, including Japan, the United States, and the European Union, permit the use of HA in common foods. In contrast, Korea allows HA only in healthy foods and beverages. In China, approval for HA (in the SH form) as a health food ingredient was granted in 2008, and its usage was expanded to general food in December 2020. This study provides an overview of the characteristics of the product, its oral efficacy, regulatory categories, production processes, scope of application, safety limits, and approved functional claims both domestically and internationally. The goal is to explore its applicability and potential market demand. Simultaneously, the status of relevant regulations and approved uses are organized and analyzed to offer a systematic reference for the research and development, regulation, and consumption of HA-related food products. The aim is to promote the rational use and development of HA in the food industry.

Key words: Hyaluronic acid (sodium hyaluronate); new food ingredients; regulatory management standards; food safety regulation

收稿日期:2023-04-03

作者简介:张梓渲 女 本科生 研究方向为食品卫生与营养 E-mail:2019141500249@stu.scu.edu.cn

通信作者:李晓蒙 女 助理研究员 研究方向为营养与食品安全 E-mail:lixm516@scu.edu.cn

王瑛瑶 女 研究员 研究方向为营养与现代食品加工技术 E-mail:wyy@ensoc.org

李晓蒙和王瑛瑶为共同通信作者

透明质酸(Hyaluronic acid, HA)是一种高分子糖胺聚糖物质,具有润滑关节、皮肤保湿等多种重要生理作用。2021年,全球食品级原料HA的销量为381.6吨,HA的主要贸易国(地区)如日本、美国、欧盟、韩国均已大量含HA的食品上市。在我国,HA已在医药领域和化妆品领域得到了广泛应用。随着2008年我国卫生部批准其可用于保健食品以及2020年国家卫健委将其使用范围扩大至普通食品以来,HA才逐渐在食品领域开辟出应用空间。本文对作为食品原料的HA的产品特点、口服功效及其在国内外的法规管理与批准使用现状进行综述,从而明确各地对HA的监管要求和分类标准,便于对进口HA产品管理,同时促进我国HA原料出口,可为HA的跨国贸易提供指导,以期为相关从业者和行业提供参考,促进食品行业对HA的合理利用和发展。

1 口服透明质酸产品特点

1.1 来源与特点

HA的基本单位为N-乙酰氨基葡萄糖和D-葡萄糖醛酸双糖,在一定pH条件下或生理环境中,HA中糖醛酸的羧基会与钠离子结合生成更稳定的钠盐,即透明质酸钠(Sodium hyaluronate, SH),二者在结构上可以相互转化,且具有相似的功能。HA广泛存在于动物组织细胞间质中,其中皮肤、关节腔、眼等部位含量较高,其在人体内的含量会随着年龄的增长而降低。HA为白色、无定形固体,易溶于水但不溶于乙醇等有机溶剂,其分子上的羟基排列形成憎水区,分子链上氢键形成刚性的柱形螺旋结构,使HA具有出色的保水性能。目前,HA的大规模生产主要通过动物组织提取和微生物发酵。动物组织提取法常用的原料包括鸡冠、牛玻璃体、羊玻璃体等,微生物发酵法则通过菌株进行发酵生产,而后通过分离纯化来获取HA。

1.2 吸收、分布、代谢、排泄

目前尚未查见人体口服HA的代谢动力学研究,体内外试验表明口服HA时能以单糖和非单糖两种形式被机体吸收^[1],且HA的分子量大小能够影响其吸收代谢,但机制尚不明确。HISADS等^[2]通过Caco-2细胞体外实验研究发现低分子量的HA(<5 kDa)吸收率更高。KIMURA等^[3]经口给予SD大鼠HA,发现中分子量HA(900 kDa)能被盲肠内容物降解为低聚糖,低聚HA(2 kDa)通过肠道吸收后一部分经血液或淋巴迁移到皮肤。BALOGH等^[4]也通过大鼠和比格犬的体内实验验证口服的高分子量HA(1 MDa)可以少量到达包括关节和皮肤的

外周组织。在大鼠和犬的口服HA试验中,约90%的HA被体内摄取,被摄取的HA约10%留在体内,提示口服HA可以被有效吸收。

1.3 功效及作用机制

1.3.1 维持皮肤健康

HA具有强保水的特性,在化妆品及医疗美容行业应用广泛。目前已有较多关注口服HA与皮肤健康的临床试验研究,结果显示口服HA能够改善皮肤干燥情况和淡化皮肤皱纹^[5-8],研究总结见表1。其作用机制可能为外源性HA经口给予后可进入到皮肤HA的游离库中作为储备,且摄入的HA还有助于增加自身HA的合成,促进皮肤成纤维细胞增殖^[9]。此外,研究表明HA还能与角质形成细胞表面的受体CD44结合,并通过信号传导使皮肤功能正常化^[10]。

1.3.2 缓解关节疼痛

已有较多随机双盲对照临床试验和人群队列研究证明口服HA可有效缓解膝关节疼痛、滑膜炎相关症状及改善肌肉膝关节力量^[11-13],研究总结见表1。研究表明^[14],HA可能通过与肠道中的Toll样受体4(Toll-like receptors 4, TLR4)结合并发挥生物活性,抑制促炎因子的表达,从而达到缓解关节疼痛的效果。HA可参与调节免疫,从而改善关节疼痛。同时,HA具有清除关节滑液内自由基的功能,还可调节关节内巨噬细胞的吞噬作用及白细胞趋化性,从而抑制关节内的炎症反应,阻止关节软骨的退化^[15-16]。HA已被证明可减少软骨细胞凋亡,同时增加软骨细胞增殖^[17],这种作用可能是由HA与CD44、RHAMM和CD13等受体结合引起的。此外,HA组成的N-乙酰氨基葡萄糖也可参与缓解关节疼痛^[18]。

1.3.3 改善眼干燥症

眼干燥症(Dry eye disease, DED)是以泪膜稳态丧失为特征并伴眼部症状的常见眼表疾病,常用人工泪液进行治疗,HA是其常见的活性成分,但口服HA治疗DED的人群研究较少,KIM等^[19]开展了一项小规模口服HA治疗DED的临床试验,研究表明与口服HA联用的疗效优于单用HA人工泪液,研究总结见表1。口服HA可能对DED具有一定的治疗效果,因此人工泪液联合口服HA可能成为有效缓解DED症状的新治疗方式。但该研究规模较小,仍需更大规模的研究来验证该结论。

1.3.4 维持肠道健康

肠道菌群与肠道功能之间的反馈调节是维持肠道稳态的关键。肠道黏膜免疫系统失调会引起炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD),常伴

表1 口服HA人体功效研究总结

Table 1 Summary of human efficacy studies on oral HA

研究对象	研究类型	HA 剂量及持续时间	HA 平均分子量	研究结果	产品功效	参考文献
年龄 22~59 岁的日本男性和女性,有鱼尾纹, n=60	双盲安慰剂对照试验	120 mg/d,持续 12 周	2、300 kDa	抑制皱纹,改善皮肤状况	皮肤健康	[5]
年龄 30~50 岁的中国男性和女性,皮肤水分≤12%, n=52	双盲安慰剂对照试验	120 mg/d,持续 45 d	—	改善皮肤水份,抗氧化	皮肤健康	[6]
年龄 35~64 岁的亚洲男性和女性, n=40	随机、双盲、安慰剂对照试验	120 mg/d,持续 12 周	200~500 kDa	抑制皱纹,改善皮肤状况	皮肤健康	[7]
年龄 35~70 岁的高加索健康女性,皮肤轻度至中度老化, n=60	随机、双盲、安慰剂对照试验	200 mg/d,持续 28 d	—	改善皮肤衰老	皮肤健康	[8]
年龄 50~75 岁的男性和女性,膝盖疼痛(视觉模拟评分 VAS>50 mm),有积液,临床上需要进行关节内注射, n=40	随机、双盲、安慰剂对照试验	56 mg/d,持续 12 周	—	缓解疼痛,改善骨关节炎症状	骨关节健康	[11]
年龄 20~70 岁的男性和女性,轻度关节不适, VAS 在 3~5 cm 之间。症状性关节不适至少持续 6 个月, n=20	随机、双盲、前瞻性的干预研究	52 mg/d,持续 90 d	—	降低关节疼痛强度和滑膜积液,改善膝关节肌肉力量	骨关节健康	[12]
年龄≥40 岁的男性和女性,患有膝关节骨性关节炎(前一个月疼痛至少 15 d,症状出现≥6 个月, Kellgren/Lawrence 评分≥2), n=20	随机、双盲、安慰剂对照试验	含 60%~70%HA 的活性提取物,持续 8 周	—	缓解膝关节疼痛	骨关节健康	[13]
年龄>18 岁的男性和女性,诊断为 DED,无其他眼部疾病, n=54	单中心、非盲的前瞻性随机对照试验	240 mg/d,持续 12 周	390 kDa	改善角膜上皮伤口愈合,缓解 DED 症状	改善眼部疾病	[19]

肠道菌群失调。一方面,HA 可能作为益生元,为肠道共生菌提供多糖类物质,促进肠道菌群共生,从而维持肠道稳态;另一方面,HA 通过吸附在黏膜表面形成生物膜来增强肠道屏障,抵抗病原微生物的进一步刺激^[20]。此外,HA 作为胃肠道肠壁黏膜、上皮和细胞外基质的主要成分之一,口服 HA 也可能通过愈合黏膜从而恢复肠道屏障功能,且 HA 本身具有免疫调节特性,能够发挥抗炎作用从而修复肠道屏障功能,但这种猜测仍缺乏大规模流行病学调查数据的支持。

2 批准管理情况及适用限量范围

HA 作为食品级原料,国内外并未有统一的批准管理标准和严格的类别划分规定,因此 HA 在不同国家或地区是以不同的形式和管理类别被批准上市的。如我国无 HA 的食用习俗,因此在 2020 年 12 月前,国家卫生健康委员会仅批准 SH 用于保健食品原料。直至国家卫健委发布 2020 年第 9 号公告后,SH 的使用范围才扩大至乳及乳制品、饮料等普通食品。欧盟的新食品原料(Novel food)与我国新食品原料定义类似,但额外包括“来自于第三国的传统食品”,指已通过成分数据和至少一个第三国大量人的习惯饮食持续使用至少 25 年的经验确认了有关食品的安全性。日本早在 20 世纪 80 年

代末就开发和食用含 HA 食品,因此 HA 被归为现有食品添加剂(也称为既存食品添加剂),即在食品加工中使用历史长,被认为是安全的天然添加剂。而美国将 HA 按照一般认为安全(Generally recognized as safe, GRAS)物质管理^[25],因此在美国,HA 产品无需经过食品药品监督管理局(U. S. Food and Drug Administration, FDA)的上市前批准即可使用。韩国、加拿大及巴西虽对 HA 的类别划分不同,但各类别均采用严格的名单制管理。

由表 2 可见,几乎所有国家(地区)都对 HA 的限量做出明确规定,我国每日推荐食用量与发达国家较为类似,但具体到某类食品的添加限量时,则远小于其他国家的安全添加量。日本、韩国及巴西仅规定 HA 每日摄入量而未对具体产品中的添加量做出限定,而其余国家则针对各类食品做出了不同安全添加量的规定。

此外,已有多项关于 HA 的安全性研究。多项^[8, 35-36]随机、双盲、安慰剂对照实验均未报告有不良事件发生(其中最大剂量为 240 mg/d,最长持续时间为 12 个月),一篇综述性文章^[37]也报告了多项经口给予鼠、犬、兔 HA 的一般毒性、生殖和发育毒性试验,体外遗传毒性试验和研究对象为鼠、兔的非口服给药的免疫毒性试验,均未观察到 HA 产生的不良作用,因此可认为 HA 作为食品原料的安全性较高。

表 2 食品级 HA 在国内外的批准管理情况及适用限量范围

Table 2 The approval management and applicable limit range of food grade HA at home and abroad

国家或地区	批准管理类别	批准使用类别	功能声称	适用范围及安全限量
				适用范围及安全限量 推荐食用量≤200 mg/d 乳及乳制品(0.2 g/kg)
中国	新食品原料 ^[21]	保健食品及普通食品 ^[21-22]	未作明确规定,但目前市面上含 HA 的产品所涵盖功能声称有增加骨密度、改善皮肤水分、增强免疫力、抗氧化和祛黄褐斑	饮料类(液体饮料≤50 mL 包装 2.0 g/kg, 51~500 mL 包装 0.20 g/kg, 固体饮料按照冲调后液体体积折算) 酒类(1 g/kg) 可可制品、巧克力和巧克力制品(包括代可可脂巧克力及制品)以及糖果(3.0 g/kg) 冷冻饮品(2.0 g/kg) 婴幼儿、孕妇及哺乳期妇女不宜食用 ^[21]
日本	现有食品添加剂 ^[23]	保健食品及普通食品	缓解关节疼痛,改善皮肤状态 ^[24]	所有食品,每人每日最大摄入量为 250 mg 可用于烘焙食品和烘焙混合物(80 mg/50 g 或 0.16%) 早餐谷物:膨化类(80 mg/15 g 或 0.53%) 常规类(80 mg/30 g 或 0.27%) 饼干类(80 mg/55 g 或 0.15%)
美国	GRAS 物质 ^[25]	保健食品及普通食品	未作明确规定,但可以其预期目的进行营销和销售 ^[25] ,目前产品功效多为美容养颜、维持骨骼和关节健康以及增强免疫力	谷物制品和意大利面(80 mg/40 g 或 0.20%) 奶酪(80 mg/110 g 或 0.073%) 乳制品类似物(80 mg/240 mL 或 0.033%) 乳及乳制品(80 mg/240 mL 或 0.033%) 酸奶(80 mg/225 g 或 0.036%) 运动饮料和电解质饮料(80 mg/240 mL 或 0.033%) 加工水果和果汁(80 mg/120 mL 或 0.067%) 医用食品(160 mg/d) ^[25] 用于乳制品,限量值为 80 mg/d 其中奶类饮品(40 mg/100 mL) 奶类发酵饮品(80 mg/100 mL) 酸奶类产品(65 mg/100 mL) 鲜乳酪(110 mg/100 g) ^[27] 可用于健康食品和饮料中
欧盟	新食品原料 ^[26]	普通食品	未作明确规定	用于乳制品,限量值为 80 mg/d 其中奶类饮品(40 mg/100 mL) 奶类发酵饮品(80 mg/100 mL) 酸奶类产品(65 mg/100 mL) 鲜乳酪(110 mg/100 g) ^[27] 可用于健康食品和饮料中
韩国	健康功能食品功能性原料 ^[28]	健康功能食品	骨骼健康相关、关节健康相关 ^[29] 、对皮肤健康有帮助 ^[30]	作为功能性食品使肌肤保湿时,HA: 120~240 mg/d 作为功能性食品维持皮肤健康,防止紫外线对皮肤造成损伤时,HA: 240 mg/d ^[28]
加拿大	天然健康产品 ^[31]	—	维持关节健康 ^[32]	—
巴西 ^[33]	食品补充剂 ^[34]	—	—	对于大于 19 岁的成年人(孕妇、哺乳期妇女除外), 3.5~157.7 mg/d ^[33]

3 生产工艺及含量要求

目前,获准使用的 HA 的生产方式主要包括动物组织提取和微生物发酵,但前者过程复杂、HA 产率较低、受限于原料来源,而后者设备要求高、前期投入大、分离难度高且链球菌等部分细菌生产得到的 HA 易受细菌内毒素污染,两种方法各有利弊,因此目前各国对于批准 HA 的生产工艺并未统一,主要贸易国(地区)食品级 HA 的生产工艺及含量要求见表 3。

从表 3 中可以看出,主要贸易国(地区)对于 HA 的工艺及含量要求有所不同,我国主要采用微生物发酵法即兽医链球菌发酵而成的 HA,对于 HA 含量要求高,且特别关注灰分这一指标,其意义可

能是用于鉴定 HA 是否受到污染。美国和欧盟则主要采用动物组织提取法,即公鸡鸡冠中提取的 HA,质量要求中增加了干燥损失的限制量及对于重金属及其他杂质的要求,要求改变的原因除各国卫生管理要求不同外,可能是受到生产工艺的影响,如动物提取法过程较为复杂,中间途径存在干燥过程,且潜在污染风险较高。除韩国特别注明用于皮肤健康相关的 HA 仅能由微生物发酵获得外,其余国家或地区对于生产方法无特殊要求。

4 结论

随着应用和研究的深入,HA 在骨关节健康、皮肤健康,以及干眼症改善、肠道健康方面的研究和

表3 食品级HA在国内外的生产工艺及含量要求

Table 3 Production process and content requirements of food-grade HA at home and abroad

国家/地区	批准物质名称	质量要求	生产工艺
中国 ^[21]	透明质酸钠	SH含量, ≥87.0 g/100 g 水分, ≤10.0 g/100 g pH, 6.0~8.0 灰分, ≤13 g/100 g 铅(Pb), ≤0.5 mg/kg 砷(As), ≤0.3 mg/kg	以葡萄糖、酵母粉、蛋白胨等为培养基, 由马链球菌兽疫亚种经发酵生产而成
日本 ^[23]	透明质酸	—	从公鸡鸡冠中用凉或温的碱性或酸性水溶液萃取, (酶处理后)用乙醇或含水乙醇处理, 纯化提取; 或通过兽疫链球菌发酵, 在冷却时除菌, 用乙醇或含水乙醇处理纯化获得
美国 ^[25]	鸡冠提取物	SH含量, 60%~80% 氯化物, ≤1% 氮气, ≤8% 蛋白质, ≤25% 干燥损失, ≤10% 汞, ≤0.1 mg/kg 铅, ≤0.5 mg/kg 丙酮, ≤3 000 mg/kg HA含量, 60%~80% pH, 5.0~8.5 氯化物, ≤1% 氮气, ≤8%	从公鸡鸡冠中提取
欧盟 ^[26]	鸡冠提取物	干燥损失, ≤10% 汞, ≤0.1 mg/kg 砷, ≤1 mg/kg 镉, ≤1 mg/kg 铬, ≤10 mg/kg 铅, ≤0.5 mg/kg 水分, ≤10% 镉, ≤2.0 mg/kg 镉, ≤0.5 mg/kg 汞, ≤0.5 mg/kg 砷, ≤1.0 mg/kg	从公鸡鸡冠中提取
韩国 ^[28]	鸡冠提取物或兽疫链球菌发酵物	SH含量, ≥900 mg/g HA分子量(公鸡鸡冠提取纯化), 平均800 kDa HA分子量(马链球菌发酵制取), 平均900 kDa 硫酸化糖胺聚糖: 如果从公鸡鸡冠中提取, 则最多1%	提取鸡冠或兽疫链球菌发酵物后精制或用钠盐沉淀而得(维持皮肤健康的功能食品仅使用兽疫链球菌发酵物)
加拿大 ^[32,38]	透明质酸	核酸: 溶液在260 nm处的吸光度最大为0.5 蛋白质: 最大0.3% 微生物污染: 需氧微生物总数为10 ² CFU/g	从公鸡鸡冠中提取纯化或从细菌发酵中提取
巴西 ^[33]	鸡冠提取物, 兽疫链球菌发酵物	—	—

报道不断增多。《透明质酸钠健康益处、法规现状和应用》^[39]中对HA的功效研究及证据等级进行了系统评价。目前我国HA的适用范围囊括的食品类别已较丰富, 未来以人群研究和量效关系为依据, 可为法规管理和HA在不同食品中的应用开发提供更为科学的指导。

食品原料的创新将给食品的创新带来很多机会, 随着HA作为新食品原料的获批, 相信HA在食

品行业会有更加广阔的应用场景。

参考文献

- [1] 蒋秋燕, 凌沛学, 黄思玲, 等. 口服透明质酸在大鼠体内吸收机制的研究[J]. 中国药学杂志, 2005, 40(23): 1811-1813.
JIANG Q Y, LING P X, HUANG S L, et al. Study on absorption of hyaluronic acid after an oral administration in rats [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2005, 40(23): 1811-1813.
- [2] HISADA N, SATSU H, MORI A, et al. Low-molecular-weight

- hyaluronan permeates through human intestinal Caco-2 cell monolayers via the paracellular pathway [J]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2008, 72(4): 1111-1114.
- [3] KIMURA M, MAESHIMA T, KUBOTA T, et al. Absorption of orally administered hyaluronan [J]. *Journal of Medicinal Food*, 2016, 19(12): 1172-1179.
- [4] BALOGH L, POLYAK A, MATHE D, et al. Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56(22): 10582-10593.
- [5] OE M, SAKAI S, YOSHIDA H, et al. Oral hyaluronan relieves wrinkles: A double-blinded, placebo-controlled study over a 12-week period [J]. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2017, 10: 267-273.
- [6] 冯宁, 石艳丽, 郭凤仙, 等. 口服透明质酸对皮肤水分的改善作用及体内抗氧化作用研究 [J]. *食品与药品*, 2016, 18(6): 386-390.
- FENG N, SHI Y L, GUO F X, et al. Improving effect of oral hyaluronan on skin moisture and its antioxidation function *in vivo* [J]. *Food and Drug*, 2016, 18(6): 386-390.
- [7] HSU T F, SU Z R, HSIEH Y H, et al. Oral hyaluronan relieves wrinkles and improves dry skin: A 12-week double-blinded, placebo-controlled study [J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2220.
- [8] MICHELOTTI A, CESTONE E, DE PONTI I, et al. Oral intake of a new full-spectrum hyaluronan improves skin profilometry and ageing: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial [J]. *European Journal of Dermatology*, 2021, 31(6): 798-805.
- [9] 王钊, 徐康, 王方, 等. 经口给予透明质酸的生理功能及其作用机制研究进展 [J]. *食品科学*, 2021, 42(23): 1-10.
- WANG Z, XU K, WANG F, et al. Progress in research on physiological function and mechanism of oral hyaluronic acid [J]. *Food Science*, 2021, 42(23): 1-10.
- [10] BOURGUIGNON L Y W. Matrix hyaluronan-activated CD44 signaling promotes keratinocyte activities and improves abnormal epidermal functions [J]. *The American Journal of Pathology*, 2014, 184(7): 1912-1919.
- [11] NELSON F R, ZVIRBULIS R A, ZONCA B, et al. The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (Oralvisc®) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses [J]. *Rheumatology International*, 2015, 35(1): 43-52.
- [12] SÁNCHEZ J, BONET M L, KEIJER J, et al. Blood cells transcriptomics as source of potential biomarkers of articular health improvement: Effects of oral intake of a rooster combs extract rich in hyaluronic acid [J]. *Genes & Nutrition*, 2014, 9(5): 417.
- [13] KALMAN D S, HEIMER M, VALDEON A, et al. Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: A pilot randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Nutrition Journal*, 2008, 7: 3.
- [14] ASARI A, KANEMITSU T, KURIHARA H. Oral administration of high molecular weight hyaluronan (900 kDa) controls immune system via Toll-like receptor 4 in the intestinal epithelium [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(32): 24751-24758.
- [15] BERGIN B J, PIERCE S W, BRAMLAGE L R, et al. Oral hyaluronan gel reduces post operative tarsocrural effusion in the yearling Thoroughbred [J]. *Equine Veterinary Journal*, 2010, 38(4): 375-378.
- [16] 陈洁, 增田泰伸, 白田美香, 等. 口服透明质酸对小鼠佐剂性关节炎的作用 [J]. *食品科学*, 2012, 33(23): 287-290.
- CHEN J, ZENG T, JIU T, et al. Therapeutic effect of oral administration of hyaluronic acid on adjuvant arthritis in mice [J]. *Food Science*, 2012, 33(23): 287-290.
- [17] BLUME-PEYTAVI U, KOTTNER J, STERRY W, et al. Age-associated skin conditions and diseases: Current perspectives and future options [J]. *The Gerontologist*, 2016, 56(S2): S230-S242.
- [18] MEIKLE P J, WHITTLE A M, HOPWOOD J J. Human acetyl-coenzyme A: α -glucosaminide *N*-acetyltransferase. Kinetic characterization and mechanistic interpretation [J]. *Biochemical Journal*, 1995, 308(1): 327-333.
- [19] KIM Y, MOON C H, KIM B Y, et al. Oral hyaluronic acid supplementation for the treatment of dry eye disease: A pilot study [J]. *Journal of Ophthalmology*, 2019, 2019: 5491626.
- [20] 牛沂菲, 王海方, 付杰, 等. 透明质酸促进肠道抵抗感染 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2018, 45(9): 981-986.
- NIU Y F, WANG H F, FU J, et al. Hyaluronic acids protects against gastric infection [J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2018, 45(9): 981-986.
- [21] 食品安全标准与监测评估司. 关于蝉花子实体(人工培植)等15种“三新食品”的公告 [EB/OL]. (2021-01-07) [2022-08-30]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s7892/202101/59f6380209494ea6b67a49648e59fd84.shtml>.
- Department of Food Safety Standards, Risk Surveillance and Assessment. Announcement on *Isaria cicadae* Miq. fruiting body (Artificial Cultivation) and Other 15 “New Foods” [EB/OL]. (2021-01-07) [2022-08-30]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s7892/202101/59f6380209494ea6b67a49648e59fd84.shtml>.
- [22] 食品安全标准与监测评估司. 卫生部关于批准嗜酸乳杆菌等7种新资源食品的公告(2008年第12号) [EB/OL]. (2008-05-26) [2022-08-30]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s7890/201407/6cf796469dd04538a2908c546847e37b.shtml>.
- Department of Food Safety Standards, Risk Surveillance and Assessment. The Announcement of the Ministry of Health of the People's Republic of China on the Approval of Seven New Resource Foods Including *Lactobacillus acidophilus* (No. 12 of 2008) [EB/OL]. (2008-05-26) [2022-08-30]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s7890/201407/6cf796469dd04538a2908c546847e37b.shtml>.
- [23] 公益财团法人日本食品化学研究振興財団. 既存添加物名簿 [EB/OL]. (2020-02-26) [2022-08-30]. <https://www.ffcr.or.jp/tenka/list/post-12.html>.
- The Japan Food Chemical Research Foundation. List of Existing Food Additives [EB/OL]. (2020-02-26) [2022-08-30]. <https://www.ffcr.or.jp/tenka/list/post-12.html>.
- [24] 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所. 「健康食

- 品」の安全性・有効性情報 ヒアルロン酸[EB/OL]. (2016-06-16) [2022-09-03]. https://hfnet.nibiohn.go.jp/contents/individ.php? btn_id=1&q=Hyaluronic+acid.
- National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition. Health Foods Network Hyaluronic acid[EB/OL]. (2016-06-16) [2022-09-03]. https://hfnet.nibiohn.go.jp/contents/individ.php? btn_id=1&q=Hyaluronic+acid.
- [25] U.S. Food and Drug Administration. GRAS notices GRN No. 491 rooster combs extract[EB/OL]. (2013-12-19) [2022-08-30]. https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm? set=GRASNotices&id=491&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=491.
- [26] EUR-Lex Commission Implementing Decision of 29 November 2013 authorising the placing on the market of rooster comb extract as a novel food ingredient under Regulation (EC) No 258/97 of the European Parliament and of the Council (notified under document C(2013) 8319) [EB/OL]. (2013-12-03) [2022-08-30]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/? uri=CELEX%3A32013D0705&qid=1660119120554>.
- [27] European Commission. Novel food [EB/OL]. [2022-08-30]. https://food.ec.europa.eu/safety/novel-food_en
- [28] 식품안전나라. 건강기능식품 원료별 정보[EB/OL]. (2017-05-01) [2022-09-01]. https://www.foodsafetykorea.go.kr/portal/board/board.do? menu_grp=MENU_NEW01&menu_no=2660.
- Food Safety Nation. Information on Health Functional Food Ingredients [EB/OL]. (2017-05-01) [2022-09-01]. https://www.foodsafetykorea.go.kr/portal/board/board.do? menu_grp=MENU_NEW01&menu_no=2660.
- [29] 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원 [식품] 건강기능식품기능성평가 가이드 개정 (민원인안내서)_뼈건강관련, 관절건강관련 [EB/OL]. (2020-10-23) [2022-09-03]. http://www.nifds.go.kr/brd/m_15/view.do? seq=12901.
- Ministry of Food and Drug Safety, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation [Food] Revision of Health Functional Food Functional Evaluation Guide (Complainant's Guide) Bone Health, Joint Health. [EB/OL]. (2020-10-23) [2022-09-03]. http://www.nifds.go.kr/brd/m_15/view.do? seq=12901.
- [30] 식품의약품안전처 식품의약품안전평가원. [식품] 건강기능식품 기능성 평가 가이드 개정 (민원인안내서)_‘피부건강에 도움을 줄 수 있음’ 편 [EB/OL]. (2019-08-01) [2022-09-03]. http://www.nifds.go.kr/brd/m_15/view.do? seq=12703.
- Ministry of Food and Drug Safety, National Institute of Food and Drug Safety Evaluation [Food] Revision of Health Functional Food Functional Evaluation Guide (Complainant's Guide) 'May Help Skin Health' [EB/OL]. (2019-08-01) [2022-09-03]. http://www.nifds.go.kr/brd/m_15/view.do? seq=12703.
- [31] Government of Canada. Natural health products [EB/OL]. (2022-07-25) [2022-08-30]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/natural-non-prescription.html>.
- [32] Health Canada. Multiple ingredient joint health products [EB/OL]. (2019-02-25) [2022-09-03]. <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/nd-bdipsn/atReq.do? atid=multiple.joint.health&lang=eng>.
- [33] Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa Lista de ingredientes (constituíntes) autorizados para uso em suplementos alimentares [EB/OL]. (2022-04-25) [2022-11-27]. <https://app.powerbi.com/view? r=eyJrIjoiNDU4Y2UxNmEtZjc0Y0ZTkYLTk3N2EtZTEyZTI5MjdkNzQ2IiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWZzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9&pageName=ReportSection%20Power%20BI%20Report%20Report%20powered%20by%20Power%20BI>.
- [34] Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Instrução normativa - IN N° 102, DE 15 DE outubro de 2021 [EB/OL]. (2021-10-15) [2022-11-27]. http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6254004/IN_102_2021_.pdf/855785e7-43cc-438b-aa6a-7893e26afdd2.
- [35] OLIVIERO F, RAMONDA R, HOXHA A, et al. Effect of an oral preparation containing hyaluronic acid, chondroitin sulfate, hydrolyzed collagen type II and hydrolyzed keratin on synovial fluid features and clinical indices in knee osteoarthritis. A pilot study[J]. Reumatismo, 2020, 72(3): 125-130.
- [36] TASHIRO T, SEINO S, SATO T, et al. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: A double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period [J]. The Scientific World Journal, 2012, 2012: 167928.
- [37] OE M, TASHIRO T, YOSHIDA H, et al. Oral hyaluronan relieves knee pain: A review[J]. Nutrition Journal, 2016, 15: 11.
- [38] Health Canada. Chemical Substance - Hyaluronic acid [EB/OL]. (2022-06-29). [2022-08-30]. <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/nd-bdipsn/ingredReq.do? id=3142&lang=eng>.
- [39] 中营惠营养健康研究院. 科学报告《新食品原料透明质酸钠: 健康益处、法规现况及应用》[EB/OL]. (2023-01-29) [2023-01-29]. <https://mp.weixin.qq.com/s/04bN93qXxPgXsbcVhWFyZQ>.
- CNS Academy of Nutrition and Health (Beijing Zhongyinghui Nutrition and Health Research Institute). Scientific Report Sodium Hyaluronate as a New Food Ingredient: Health Benefits, Regulatory Status and Applications [EB/OL]. (2023-01-29) [2023-01-29]. <https://mp.weixin.qq.com/s/04bN93qXxPgXsbcVhWFyZQ>.