

综述

基于脱氢乙酸钠毒性作用的食用添加剂禁用分析

王元军¹, 王一森², 金佳明¹

(1. 济宁学院, 山东 济宁 273155; 2. 山东中医药大学, 山东 济南 250102)

摘要: 脱氢乙酸钠作为一种广谱性防腐剂, 曾被用于多种食品。但随着对脱氢乙酸钠毒性作用的系统研究, 其对人体健康的潜在威胁已经得到全球广泛认同, 逐步被限制或禁止使用。本文结合脱氢乙酸钠代谢动力学特点, 从诱发凝血障碍、损伤心血管系统、破坏骨代谢平衡、诱导过氧化损伤、提高抗生素耐受性、扰乱能量代谢等方面全面综述脱氢乙酸钠毒性作用, 同时通过分析脱氢乙酸钠作为食品添加剂在国内外应用现状与发展历程以探讨其可能存在的安全风险, 旨在提高脱氢乙酸钠的安全认知和风险防范, 进而推动我国脱氢乙酸钠作为食品添加剂应用的全面禁止。

关键词: 脱氢乙酸钠; 毒性作用; 安全风险; 食品添加剂; 禁用分析

中图分类号: R155 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-8456(2025)06-0586-09

DOI: 10.13590/j.cjfh.2025.06.013

Prohibition analysis of sodium dehydroacetate as food additives based on its toxic effects

WANG Yuanjun¹, WANG Yimiao², JIN Jiaming¹

(1. Jining University, Shandong Jining 273155, China; 2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong Ji'nan 250102, China)

Abstract: As a broad-spectrum preservative, sodium dehydroacetate (DHA-S) was once used in a variety of foods. However, with the systematic research on its toxic effects, the potential threats to human health posed by DHA-S have been widely recognized globally, and its use has gradually been restricted or prohibited. Incorporating the metabolic kinetics characteristics of DHA-S, the toxic effects of DHA-S, including inducing coagulation disorders, damaging the cardiovascular system, disrupting bone metabolism balance, inducing oxidative damage, increasing antibiotic resistance, disrupting energy metabolism and causing skin allergies, were comprehensively reviewed. Moreover, by analyzing the current application status and developmental trajectory of DHA-S as a food additive both domestically and internationally, the possible safety risks were discussed. The purpose is to improve the safety cognition and risk prevention of DHA-S, and then promote the comprehensive prohibition of the application of DHA-S as a food additive in China.

Key words: Sodium dehydroacetate; toxic effect; security risks; food additives; prohibition analysis

脱氢乙酸钠(Sodium dehydroacetate, DHA-S), 1989年联合国粮农组织(Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO)和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将其作为食品防腐剂列入食品添加剂国际编码系统以赋予INS码^[1], 但并未查到WHO/FAO批准DHA-S为食品添加剂使用的文献。我国于2000年3月正式批准DHA-S作为食品防腐剂, 但其游离形态脱氢乙酸早在20世纪80年代已在我国获准使用。然而, 随着对DHA-S毒性的系统研究和风险评估的不断深入, 其对人类健康的潜在风险逐渐得到国内外认可^[2], 多数国家

已取消其作为食品添加剂的应用。2025年2月8日起我国开始实施GB 2760—2024《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》, 其中明确对各种淀粉制品、各类面包、糕点、主食、烘烤食品馅料等食品禁用脱氢乙酸及其钠盐, 但是依然保留了腌制蔬菜、复合调味料等食品中使用, 最大使用量限定范围介于0.3~0.5 g/kg。为全面揭示DHA-S限制使用的毒理依据, 本文梳理近些年DHA-S毒性作用的研究进展和其作为食品添加剂的应用历史, 探讨DHA-S可能的安全风险, 为建立更严谨的食品安全标准、保障人民健康提供科学参考。

收稿日期: 2025-01-18

基金项目: 山东省本科教学改革研究面上项目(M2024209)

作者简介: 王元军 男 教授 研究方向为酿酒、食品添加剂及中医药资源开发 E-mail: 350740228@qq.com

1 脱氢乙酸钠特点及代谢分布

1.1 性质和特点

脱氢乙酸钠,又称为脱氢醋酸钠,分子式为 $C_8H_7NaO_4$,白色或近白色结晶性粉末,无臭,水溶液呈中性或微碱性。其可破坏细胞膜通透性及干扰与能量代谢相关的酶,从而显著抑制细菌、酵母菌、霉菌^[3],有效抑菌浓度为0.01%~0.2%^[4];酸性、中性、碱性条件下均具抑菌效果,以酸性条件下抑菌效果最显著;对光和热较稳定,120℃加热2h仍具有抗菌防腐效力。作为脱氢乙酸的钠盐形态,DHA-S更易溶于水,且 Na^+ 可进入细胞内增强 Na^+/K^+ -ATP酶活性以干扰能量供应,提升抑菌效果^[3]。

1.2 药物代谢动力学及分布

DHA-S吸收发生较快,150 mg/kg DHA-S经口给予大鼠后迅速以高浓度分布于血液,达峰时间为0.85~1.0 h,峰浓度为322~406 mg/L^[5]。主要与血清蛋白(Human serum albumin, HSA)结合,这种结合可改变HSA二级结构,具体表现为 α -螺旋减少, β -折叠增加,进而抑制HSA酯酶活性^[2]。DHA-S在体内游离为脱氢乙酸,经肝脏代谢为羟基脱氢乙酸、三乙酸内酯和 CO_2 。

残留分布方面,200 mg/kg DHA-S灌胃连续给予雄鼠14 d或21 d,给药期间DHA-S含量肺脏高于肝脏,均明显高于睾丸;停药后的不同时间点DHA-S含量均显著下降,最终残留量肺脏、肝脏中相近,但依然明显高于睾丸^[6]。以猪和鸡为试验对象,200 mg/kg DHA-S饲料连续投喂30 d,各组织中残留水平由高到低均依次为肾脏、肝脏、肌肉和脂肪^[7-8]。可见,DHA-S在肺脏、肝脏及肾脏中分布更为集中,这些器官可能受到DHA-S的影响更大。

此外,DHA-S的代谢特征与体内分布具明显的性别差异。雌鼠相较于雄鼠,表现出对DHA-S更快的吸收速度和较慢的消除速率。故雌鼠血药浓度高于雄鼠,且同一剂量下肝脏、肺脏等组织中DHA-S残留量均明显高于雄鼠。CYP450酶在药物代谢中起关键作用,药物在体内的生物转化和清除很大程度上依赖于该酶活性。CYP450酶含量雌鼠较雄鼠低10%~30%,且DHA-S对CYP1A2、CYP2C11和CYP3A1酶的抑制作用雌鼠大于雄鼠,这可能导致长期给予DHA-S后在体内蓄积雌鼠高于雄鼠^[5]。因此,雌鼠较雄鼠对DHA-S更敏感、可能会产生更严重的不良反应。应当注意雌雄鼠间差异也可能与剂量有关,100~200 mg/kg灌胃剂量下雌雄大鼠血清DHA-S浓度存在显著差异,但是50 mg/kg灌胃剂量下并无显著差异,这表明低剂量DHA-S处理可能不会导致雌雄鼠间产生显著代谢差异^[4]。

2 脱氢乙酸钠的毒性作用

2.1 毒理学动物试验研究

2.1.1 急性毒性

DHA-S急性染毒中国仓鼠肺细胞24 h,细胞 LC_{50} 为1.78 mg/mL,属中等毒性^[9]。动物试验则表明DHA-S属于低毒,雌性小鼠急性经口 LD_{50} 值为1470 mg/kg,雄性为1710 mg/kg,大鼠为1231.3 mg/kg;所有死亡及存活小鼠心、肝、脑、脾、肺、肾及胃肠未见肉眼明显异常,肝、脑、肾病理组织学检查未见明显病理学改变;急性中毒症状主要表现为明显的中枢神经系统及呼吸系统功能受损,如兴奋、易惊扰、沉郁、呼吸急促、狂躁、四肢抽搐、呼吸衰竭死亡^[9-10]。这些中毒症状以中枢神经系统功能受损表现突出,但其作用机制尚不明确。根据肠-肝-脑轴理论,肝脏可通过肝脑轴与神经系统建立密切的病理生理联系^[11]。鉴于DHA-S在肝脏分布水平较高,DHA-S是否通过影响肝功能以导致中枢神经系统功能受损,值得深入研究。

2.1.2 遗传毒性

选用国际指南推荐的鼠伤寒沙门菌组氨酸缺陷型TA97a、TA98、TA100、TA102和TA1535的五株菌株对DHA-S进行Ames试验,未发现DHA-S具有明显致突变性;微核率试验可反映DNA损伤程度,在该试验中未发现DHA-S对小鼠体细胞微核形成诱导作用;采用DHA-S处理中国仓鼠卵巢细胞,各剂量组细胞染色体结构畸变试验结果为阴性^[12]。可见,DHA-S不具有明显的遗传毒性。

2.1.3 亚急性和亚慢性毒性

未见DHA-S的慢性毒性研究报道。一项为期28 d的Wistar大鼠口服DHA-S亚急性毒性试验中,DHA-S表现出一定的毒性效应^[13]。尽管肝肾组织病理学检查未显示与对照组有明显差异,但是100、200 mg/kg剂量组雌鼠尿素、肌酐、总蛋白和雄鼠天冬氨酸氨基转移酶、肌酐和白蛋白发生显著变化,同时肝脏、肾脏湿重显著降低,表明DHA-S已对肝肾造成损伤,提示肝肾为其主要靶器官。损伤还体现在血液指标上,其中雌鼠受影响显著,如200 mg/kg剂量组雌鼠血小板计数显著增加,凝血酶原时间(Prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT)和凝血酶时间(Thromboplastin time, TT)均显著延长。其次,100、200 mg/kg·BW组雌鼠的体质量、食物消耗量、血红蛋白水平、红细胞压积百分比和血清葡萄糖水平显著降低。再有,100、200 mg/kg剂量组淋巴细胞计数、胸腺和脾脏湿重显著降低,表明DHA-S对免疫器官的毒性作用。

DHA-S 中毒可影响全身各器官,但是主要是造成肝、肾、肺、心、脑等损伤,引发为不同的中毒反应(图 1),突出表现在以下方面:

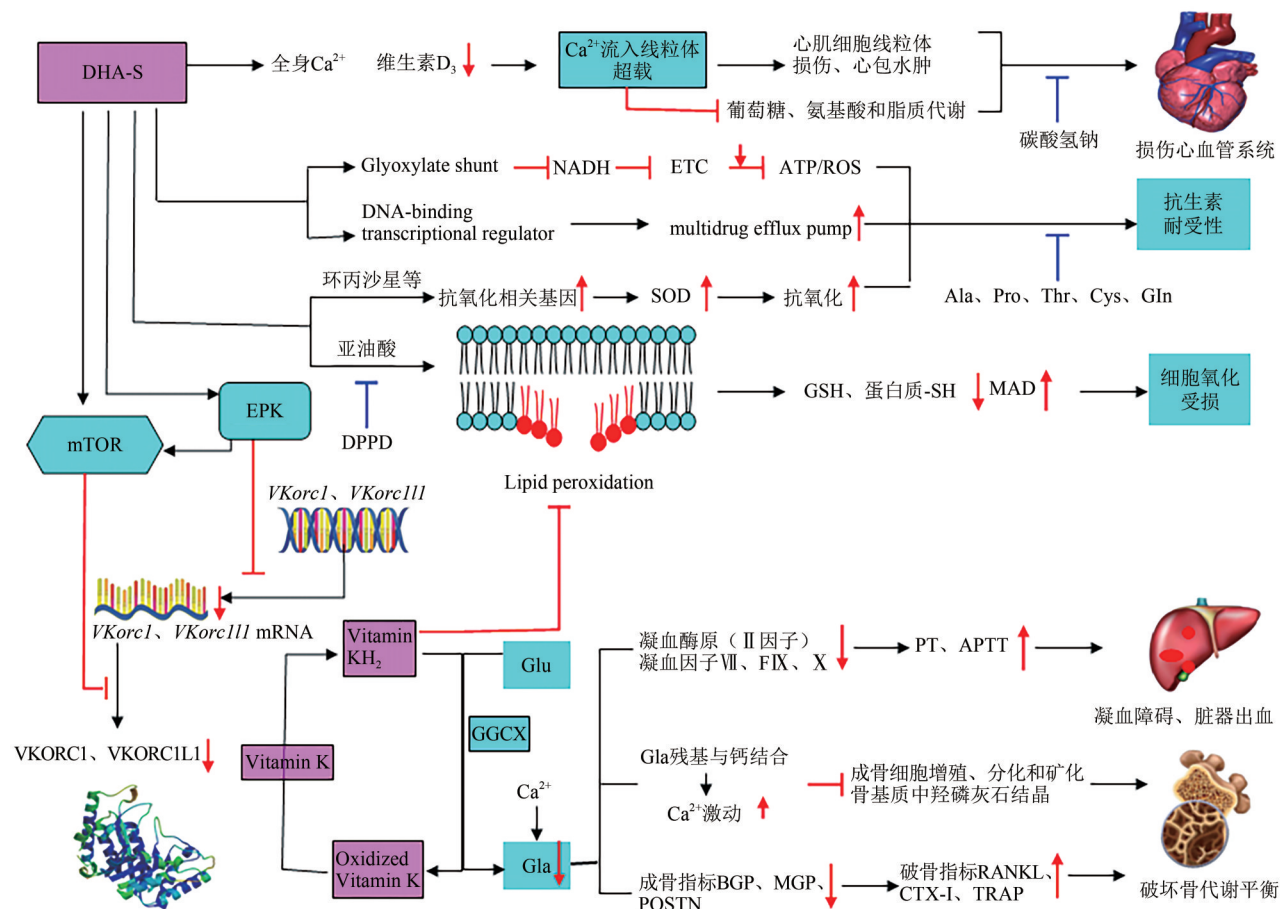


Figure 1 Toxic effects and mechanisms of DHA-S

的 DHA-S 灌胃处理,雄雌鼠 PT 值分别为对照组的 1.18~1.48 倍和 1.28~2.01 倍;血清中凝血维生素 K(VK)、凝血因子 IX(Coagulation factor IX, FIX)含量下降,发生凝血障碍导致肝脏、脾脏、肺脏、肾脏和心脏不同程度出血,且出血程度随 DHA-S 用量增加而加重^[16-17]。相同剂量灌胃处理,SD 大鼠相较于

脏器出血。研究表明较大剂量 DHA-S 可造成大鼠、肉鸡、家兔等 PT 及 APTT 延长,如 200 mg/kg

Wistar 大鼠,胃、肠、睾丸和皮下组织均表现出更为严重的出血症状^[18]。

凝血障碍机制。VK 环氧化物还原酶(Vitamin K epoxide reductase, VKOR)在 VK 循环中扮演关键角色,对血液凝固至关重要,它有两种亚型,即 VKORC1、VKORC1L1。肝脏中的 VKORC1 和 VKORC1L1 通过 VK 循环和 γ -羧化过程共同维持 VK 依赖性凝血因子的活性(图 1)。DHA-S 可抑制 VKORC1 和 VKORC1L1 表达,降低 VK 和 FIX 水平,引起 VK 循环障碍,进而阻止 VK 依赖凝血因子活化,造成凝血功能障碍。200 mg/kg DHA-S 灌胃处理大鼠,其肝脏、肺脏、睾丸、卵巢中 *Vkorc1*、*Vkorc1l1* 的 mRNA 表达均显著降低,而且 VKORC1 和 VKORC1L1 蛋白水平显著下降,引起凝血障碍^[6]。运用 VK 治疗可逆转 DHA-S 降低的血清 VK,减弱延长的 PT 和 APTT,证实 DHA-S 降低血清 VK 水平导致抗凝作用^[19]。在肝组织中 VKORC1 为主要亚型,DHA-S 主要通过抑制 VKORC1 发挥作用。VKORC1L1 作为肝外组织的补充,可能在 VKORC1 受抑制时发挥替代作用^[20]。此外,DHA-S 对凝血功能的影响也存在明显性别差异。如 200 mg/kg 的 DHA-S 灌胃处理,雄雌大鼠 PT 值、APTT 值存在显著差异;雌鼠肝脏 *Vkorc1* mRNA 显著低于雄鼠,提示 DHA-S 通过抑制肝脏 VKORC1 对雌性大鼠凝血功能的影响更为显著^[16]。然而,DHA-S 对雌雄性黄羽肉鸡凝血功能的影响无明显差异,可能与鸡体内不同的 DHA-S 代谢途径、VKORC1 敏感性和其他 VK 来源等有关^[17]。

信号转导机制。研究表明 DHA-S 可通过调节 mTOR/ERK 通路诱导大鼠抗凝血,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)和细胞外信号调节蛋白激酶(Extracellular signal-regulated kinase, ERK)为该通路两个关键的信号传导分子。如用 1.0 mmol/L DHA-S 处理 BRL-3A 细胞发现 VKORC1、VKORC1L1 和 VK 的表达水平降低,mTOR、p-mTOR 和 p-ERK 表达水平显著上升;而当采用 mTOR 抑制剂以阻断 mTOR 的活化,VKORC1 与 VKORC1L1 的蛋白表达水平则显著升高,表明 DHA-S 可通过激活 mTOR 进而抑制 VKOR 以影响凝血过程^[21]。同样,FR180204(p-ERK 抑制剂)可导致 p-ERK 表达水平下降,减弱 DHA-S 对 VKORC1、VKORC1L1 和 VK 水平抑制作用,证实 DHA-S 也可通过提高 p-ERK 抑制 VKOR。但是,也有学者认为 mTOR 被抑制后,机体可通过 p-ERK 蛋白升高以调节 VKOR 表达和确保 VK 循环正常进行^[22]。故 mTOR 和 ERK 信号参与 DHA-S 对凝血过程的调节,然而两者在这一过程中的具体协同机制还需研究。

mTOR 是能量代谢和细胞生长的调节中心,其异常与多种肝脏疾病有关;ERK 也是参与细胞增殖和分化、形状维持、骨架构建和凋亡等。mTOR 和 ERK 通过调节能量代谢和细胞凋亡等,在肝癌的发生与发展中起重要作用^[23]。DHA-S 是否能够通过 mTOR 和 ERK 信号通道影响肝脏能量代谢、细胞凋亡,进而导致肝癌等疾病的发生,非常值得关注。

2.2.2 损伤心血管系统

DHA-S 不仅导致严重的出血和凝血异常,还可损伤心脏功能,造成心血管毒性。斑马鱼在 50 mg/L 的 DHA-S 中暴露 24 h,可导致脑出血、下颌骨发育不良和心包水肿,出现心率降低、心脏凋亡等。诱发心血管毒性的机制与 Ca^{2+} 稳态紊乱相关,DHA-S 可导致大量 Ca^{2+} 流入线粒体,造成 Ca^{2+} 依赖的心肌细胞线粒体损伤,从而诱导心肌细胞凋亡或坏死^[24]。同时,DHA-S 扰乱正常的新陈代谢,抑制心肌细胞葡萄糖的摄取和乳酸产生;还降低斑马鱼体内胆固醇含量,可能造成心脏发育中线粒体磷脂代谢异常。总之,DHA-S 是心血管系统的潜在风险因素,可从多途径发挥毒性作用。

2.2.3 破坏骨代谢平衡

骨骼细胞成分包括成骨细胞、骨细胞和破骨细胞以及软骨细胞。成骨细胞和破骨细胞相互协作可维持正常的骨稳态。VK 在骨稳态中发挥重要作用,主要通过调节骨相关 VK 依赖蛋白(如骨钙素、基质 Gla 蛋白和骨膜蛋白等)的功能来实现。这些蛋白在成骨细胞分化、基因转录调控及骨基质矿化过程中发挥重要作用,DHA-S 通过抑制 VKORC1/VKORC1L1 活性及表达,引起 VK 循环异常,从而抑制骨相关 VK 依赖蛋白的功能,进而影响机体骨骼正常代谢平衡,干扰成骨过程。

1)影响胎鼠骨骼发育:经口 30 和 50 mg/kg DHA-S 组显著降低孕鼠及胎鼠血清 VK 含量及骨组织 VKORC1、VKORC1L1 水平,显著降低骨形成指标和升高骨吸收指标,明显影响胎鼠体长、股骨长及骨的微结构,对胎鼠骨骼发育具有显著抑制作用^[15]。

2)影响成龄动物骨骼发育:苏吉黄鸡注射 200~800 mg/kg DHA-S,可阻断骨 VK 循环,影响成骨细胞活性与分化,显著减少骨小梁的数量、厚度和面积,并增加骨小梁的分离^[25]。同样,DHA-S 能够抑制大鼠成骨细胞矿化,0.2~2.0 mmol/L DHA-S 在第 7 和第 14 天均显著降低成骨细胞矿化结节的形成,并且也抑制了大鼠成骨细胞增殖、分化和矿化,该效应可能与 VK 循环有关^[26]。另外,DHA-S 还可抑制骨组织胶原成熟,降低成骨细胞活性和升高破骨细胞活性,导致破骨作用大于成骨作用,引起成骨

细胞凋亡和骨质疏松。

研究表明,慢性肾脏病可引发矿物质与骨代谢异常综合征,即肾性骨病^[27],这表明肾功能障碍或肾损伤可直接导致骨代谢紊乱。由于 DHA-S 在肾脏中的浓度水平及残留量较高,且已被证实具有肾毒性^[13],故 DHA-S 可能通过肾脏损伤间接影响骨代谢。然而,DHA-S 诱发的骨代谢异常是否与其肾毒性作用直接相关,仍需进一步深入研究以明确其具体机制。

2.2.4 诱导过氧化损伤

高浓度 DHA-S 对大鼠肝细胞脂质过氧化的诱导作用较强,同时导致细胞内谷胱甘肽和蛋白质-SH 水平下降,引起细胞损伤;添加抗氧化剂可有效防止肝细胞脂质过氧化,几乎可以完全阻断 DHA-S 诱导的细胞损伤^[28]。同样,经口 DHA-S>500 mg/kg 时可明显降低水貂抗氧化能力^[29],可能是由于高浓度 DHA-S 抑制抗氧化酶活性,或者动物凝血机制受损导致机体应激,抗氧化能力下降。然而,也有研究表明在抗生素胁迫时 DHA-S 可诱发抗氧化反应增强^[30]。

2.2.5 提高抗生素耐受性

DHA-S 通过多种分子机制促进抗生素耐受性(图1),以剂量依赖的方式显著削弱杀菌抗生素对各种细菌病原体的杀灭作用;预先给予小鼠感染模型相对高剂量 DHA-S 可降低环丙沙星的临床疗效。利用细菌代谢重编程可以有效逆转 DHA-S 介导的抗生素耐受性,如添加5种外源氨基酸,特别是半胱氨酸和脯氨酸,可以有效地逆转 DHA-S 引起的抗生素耐药性,恢复环丙沙星活性^[30]。故 DHA-S 可能会影响人体抗生素的耐受性,降低临床效果等。细菌代谢重编程是涉及细菌代谢网络全局性改变的复杂而精细的过程,深入研究其机制对于解决 DHA-S 引起的系列问题可提供思路和方法。

2.2.6 其他毒性作用

DHA-S 还可引发扰乱能量代谢、皮肤过敏^[31]等,如 DHA-S 可诱导斑马鱼能量代谢异常从而引发各种生理功能障碍,在较低浓度下(25 mg/L)可降低斑马鱼的孵化率和运动持久性,并最终诱导其致死;急性暴露于 100 mg/L DHA-S 使斑马鱼幼体呼吸能力下降,并导致成年斑马鱼 30 h 内快速死亡^[1]。

综上所述,DHA-S 作为一种食品防腐剂,已明确展现出急慢性毒性,损害肝、肾、肺、心、脑等多个器官,尤其显著影响凝血功能,并对动物代谢及中枢神经系统造成不利影响。因此,其作为食品添加剂使用的安全性问题值得进一步全面且深入的探讨。

3 脱氢乙酸钠的食品添加剂限(禁)用分析

3.1 国际应用现状

目前,脱氢乙酸及其钠盐作为食品添加剂在全球主要发达国家的使用呈限制性趋势,大多数国家已取消其作为食品添加剂应用。鉴于脱氢乙酸及其钠盐对人类健康可能存在的未知风险,欧盟国家不允许其作为食品防腐剂使用^[32];国际食品法典委员会^[33]、加拿大^[34]均未查到授权脱氢乙酸及其钠盐作为食品添加剂使用。美国仅允许其作为食品防腐剂用于切块或去皮南瓜,且要求残留量不超过 65 ppm^[35];日本和韩国仅允许其作为防腐剂用于奶酪、黄油、人造黄油等特定产品,且最大使用量不能超过 0.5 g/kg^[36-37]。

3.2 国内应用发展

由表1可见,我国对脱氢乙酸及其钠盐的食品应用管理经历了多次调整。2000年 DHA-S 获批 GB 2760—1996 版增补,GB 2760—2007 版正式列入,并经历了应用种类、用量增加,直至 GB 2760—2024 版大幅度删减了应用种类等。整个发展过程体现了我国对脱氢乙酸及其钠盐作为食品添加剂管理的双重考量:一方面,基于脱氢乙酸及其钠盐良好的防腐效果以及公众对食品品质的多元化要求,其应用范围不断扩展;另一方面,随着对脱氢乙酸及其钠盐毒性的认识和公众饮食结构的变化,为避免其潜在的健康风险,其允许使用范围和用量被大幅缩减。可见,我国已明确限制脱氢乙酸及其钠盐在食品领域的应用,全面禁用也将成为必然趋势。

图2可见,国外对脱氢乙酸及其钠盐毒性作用的研究相对有限,相关文献资料不多。我国该领域的研究起步较晚,截至2014年,中国知网(CNKI)关于脱氢乙酸及其钠盐毒性作用的研究文献仅收录一篇。基于国际应用经验为参考,GB 2760—2011 版对脱氢乙酸及其钠盐的应用范围进行了扩充。自2014年以后相关研究逐渐增多,特别是在2016年国家食品安全风险评估中心启动了脱氢乙酸及其钠盐在食品中的安全风险性评估研究,这一举措极大地推动了相关领域的研究发展,使得相关文献数量大幅增多^[4,9-10,12,16]。基于这些研究成果,GB 2760—2024 版对脱氢乙酸及其钠盐的使用进行了更为严格的限制。

3.3 建议

3.3.1 脱氢乙酸钠全面限(禁)用依据

脱氢乙酸钠全面限(禁)用是基于 DHA-S 的安全水平,关于其安全水平实际上早有学者进行了研究。1986年 PRIPUTINA 等^[38]基于 DHA-S 作为食品添加剂的毒理卫生调查结果,并结合计算出的

表1 国内脱氢乙酸及其钠盐的食品添加剂应用演变				
Table 1 Application and development of food additives of dehydroacetic acid and its sodium salt in China				
版次	名称	应用范围	修订变化	用量/(g/kg)
1986	脱氢醋酸	腐乳、什锦酱菜、原汁桔浆	无	0.3
1996	脱氢乙酸	腐乳、酱菜、原汁桔浆	扩大范围	0.3
2007	脱氢乙酸及其钠盐	黄油和浓缩黄油、酱渍的蔬菜、盐渍的蔬菜、发酵豆制品、面包、糕点、焙烤食品馅料、复合调味料、果蔬汁(浆)	种类增加、用量增加	0.3~0.5
2011	脱氢乙酸及其钠盐	黄油和浓缩黄油、腌渍的蔬菜、腌渍的食用菌和藻类、发酵豆制品、淀粉制品、面包、糕点、焙烤食品馅料及表面用挂浆、预制肉制品、熟肉制品、复合调味料、果蔬汁(浆)	种类增加、用量增加	0.3~1.0
2014	脱氢乙酸及其钠盐	黄油和浓缩黄油、腌渍的蔬菜、腌渍的食用菌和藻类、发酵豆制品、淀粉制品、面包、糕点、焙烤食品馅料及表面用挂浆、预制肉制品、熟肉制品、复合调味料、果蔬汁(浆)	种类未变,用量增加	0.3~1.0
2024	脱氢乙酸及其钠盐	腌渍的蔬菜、腌渍的食用菌和藻类、发酵豆制品、熟肉制品(08.03.08肉罐头类除外)、复合调味料	种类减少、用量降低	0.3~0.5

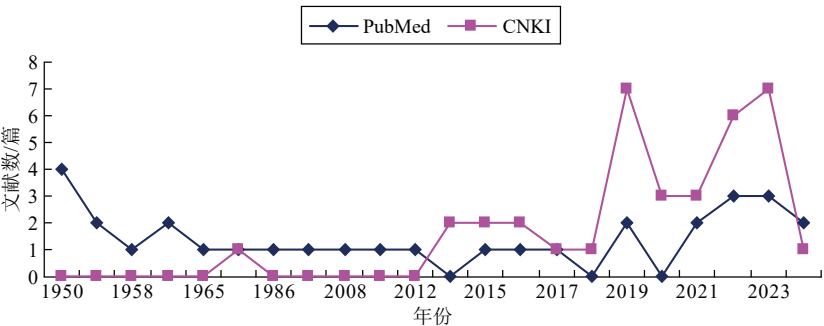


图2 脱氢乙酸及其钠盐毒性作用文献分布

Figure 2 Distribution of literature on the toxic effects of dehydroacetic acid and its sodium salt

ADI 近似值,明确指出 DHA-S 不能被推荐为食品添加剂,因其在技术上的有效浓度显著高于 ADI。根据现有研究结果,DHA-S 有效抑菌浓度为 0.01%~0.2%,在食品中要达到有效抑菌需要添加量大约为 100~2 000 mg/kg。毒性试验表明 100 mg/kg 用量即可对试验大鼠带来毒性伤害,2 000 mg/kg 用量也已超出小鼠、大鼠的 LD₅₀。国际法典委员会等权威机构并未发布 DHA-S 的 ADI 值,若根据前述动物毒理试验安全数据[50~51.7 mg/(kg·BW)],设定安全系数为 100,人体 ADI 应为 0.5~0.517 mg/kg。以平均体质量 60 kg 为例,每天允许最多摄入量 DHA-S 为 30~31.02 mg。另外,对于特殊人群如孕妇,其 ADI 值设定还应更为严格。可见,多数国家取消 DHA-S 作为食品添加剂应用具有一定科学合理性。

3.3.2 脱氢乙酸钠在我国食品中全面禁用问题

根据 GB 2760—2024 规定,腌渍的蔬菜、腌渍的食用菌和藻类、发酵豆制品、熟肉制品(08.03.08 肉罐头类除外)、复合调味料中 DHA-S 作为防腐剂的 最大用量分别介于 0.3~0.5 g/kg 之间。目前,鲜有 关于 DHA-S 在上述食品类别中的具体应用以及毒 性作用的研究文献报道。实际应用中,DHA-S 的 单独有效用量在酱油中为 0.4~0.8 g/kg、糟辣椒 中为 0.3 g/kg、熟肉制品中为 0.32~0.5 g/kg^[39]、腌制

蔬菜中为 0.3 g/kg,这些用量普遍超过 0.3 g/kg。 上述食品的日常消费量相对较低,且我国在上述食 品中实际单独使用 DHA-S 的情况也不多,摄入 DHA-S 一般应达不到限量,从而在一定程度上降低 了潜在风险。但仍须重视和重新审视 DHA-S 在上 述食品中应用的合理性,并加强其用量监管,防止 超量、超范围使用。

更为关键的是,应着手开展在我国食品中 DHA-S 全面禁用的相关工作。鉴于 DHA-S 的毒性 作用已被证实,全面禁止,也符合国际全面禁用的 基本趋势,因此我国应逐步取消 DHA-S 在食品中的 应用。首先,全面开展消费人群中 DHA-S 应用的相 关安全风险评估,内容包括我国食品 DHA-S 分布情 况、人群实际摄入量、与疾病关联性等,为全面取消 提供基础数据。其次,开展全面取消 DHA-S 食品添 加剂使用的可行性研究。DHA-S 实际应用种类有 限,并且 GB 2760—2024 已经禁止在烘焙食品等集 中使用 DHA-S 的食品类别上应用,为全面禁止奠定 了基础。随着工艺技术的进步、新防腐剂种类的开 发和公众对食品安全水平要求的提高,全面禁用 DHA-S 具有可行性,符合我国食品发展的趋势。

3.3.3 限用脱氢乙酸钠安全风险的应对措施

首先,提升公众对 DHA-S 潜在毒性作用的认

识。尽管 DHA-S 在我国近 20 年的广泛应用期间,未发生大规模的显性安全风险事件,消费者可能对其潜在危害缺乏足够的警觉。因此,必须加强 DHA-S 毒性作用的正确宣传,促进对 DHA-S 合理使用的正确认识。另一方面,要加强生产者管理,消除其侥幸心理,防止违规使用,避免引发食物中毒等安全风险事件的发生。如 2019 年发生的牛奶中 DHA-S 中毒事件即为个人违规使用^[40],该事件也证实了高剂量 DHA-S 可诱发急性中毒。

其次,采取科学合理的措施以应对脱氢乙酸钠的安全风险问题。一方面,针对被禁止使用的食品类别,应积极研发新配方,寻找替代解决方案。另一方面,在允许使用的食品中通过复配等方式降低 DHA-S 用量以减轻安全风险。如将 DHA-S 与山梨酸钾、乳酸链球菌素、那他霉素等合理复配,在降低防腐剂用量的同时确保有效防腐保质,还可根据 DHA-S 的危害机制,有针对性地在配方设计中添加 VK、外源氨基酸等成分,以预防 DHA-S 可能产生的毒性作用。

最后,重视不同人群的安全风险防范。根据 DHA-S 毒性作用分析可知,女性敏感度要高于男性,孕产妇、青少年耐受度要明显低于常人水平,并且可通过母乳^[41]、胎盘等途径对胎儿产生不良影响。鉴于此,女性、孕产妇、少年儿童、老人等特殊人群更要重视 DHA-S 带来的潜在危害,也可以考虑在应用 DHA-S 作为防腐剂的食品包装上标注相关提示以提醒风险防范。

参考文献

- [1] FAO/WHO. Class names and the international numbering system for food additives; International Numbering 300 System; CAC GL 36-INS No.265, 266[S]. Rome: FAO, 1989.
- [2] XU M, CUI Z, XIAO Y, et al. Probing the potential toxicity by characterizing the binding mechanism of sodium dehydroacetate to human serum albumin[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2022, 102(9): 3655-3664.
- [3] TANG X, OUYANG Q, JING G, et al. Antifungal mechanism of sodium dehydroacetate against *Geotrichum citri-aurantii* [J]. World Journal of Microbiology and Biotechnology, 2018, 34(2): 29.
- [4] 毕思才, 肖宜容, 王存凯, 等. 脱氢乙酸钠对不同性别 Wistar 大鼠凝血功能的影响[J]. 动物医学进展, 2024, 45(1): 83-88.
BI S C, XIAO Y R, WANG C K, et al. Effects of sodium dehydroacetate on coagulation function in Wistar rats of different sex[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2024, 45(1): 83-88.
- [5] 肖金吒. 脱氢乙酸钠在鸡和大鼠的药代动力学及对 CYP450 的影响[D]. 扬州: 扬州大学, 2021.
XIAO J Z. The pharmacokinetics of sodium dehydroacetate in chickens and rats and the effect on CYP450 [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2021.
- [6] 庞艳华. 脱氢乙酸钠致大鼠凝血障碍的 VKORC1/VKORC1L1 机制[D]. 扬州: 扬州大学, 2019.
PANG Y H. The VKORC1/VKORC1L1 mechanism of anticoagulation induced by sodium dehydroacetate in rats [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2019.
- [7] LIU H, HAN L L, XIE J Y, et al. The tissue residues of sodium dehydroacetate used as feed preservative in swine[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2018, 98(2): 787-791.
- [8] 丁丽军, 赵伟亚, 刘海龙, 等. 脱氢乙酸钠在肉鸡组织中的残留消除[J]. 畜牧与兽医, 2019, 51(11): 87-91.
DING L J, ZHAO W Y, LIU H L, et al. Elimination of sodium dehydroacetate residue in broiler chicken [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2019, 51(11): 87-91.
- [9] 杜宏举, 谭壮生, 张楠, 等. 常用食品添加剂脱氢乙酸钠的急性毒性效应研究[J]. 毒理学杂志, 2022, 36(4): 292-296, 303.
DU H J, TAN Z S, ZHANG N, et al. The acute toxicity of sodium dehydroacetate as a common food additive[J]. Journal of Toxicol, 2022, 36(4): 292-296, 303.
- [10] 戴有金, 夏亮. 脱氢乙酸钠大小鼠急性毒性实验[J]. 中国畜禽种业, 2019, 15(12): 52.
DAI Y J, XIA L. Acute toxicity test of sodium dehydroacetate in rats and mice [J]. China Livestock and Poultry Seed Industry, 2019, 15(12): 52.
- [11] YAN M Y, MAN S L, SUN B Y, et al. Gut liver brain axis in diseases: the implications for therapeutic interventions[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023, 8(1): 443.
- [12] 耿雪, 张晓鹏, 李永宁, 等. 脱氢乙酸钠遗传毒性研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2020, 32(2): 118-123.
GENG X, ZHANG X P, LI Y N, et al. Genotoxicity evaluation of sodium dehydroacetate[J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2020, 32(2): 118-123.
- [13] DU H J, TONG G H, NING J Y, et al. A repeated dose 28-day oral toxicity study of sodium dehydroacetate (DHA-S) in Wistar rats[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2023, 137: 105313.
- [14] FANG J, LIU H B, ZHI Y, et al. Subchronic oral toxicity evaluation of sodium dehydroacetate: a 90-day repeated dose study in rats[J]. Biomedical and Environmental Sciences, 2022, 35(4): 296-311.
- [15] 毕思才. 孕期脱氢乙酸钠暴露对孕鼠及胎鼠骨代谢影响及其机制初探[D]. 扬州: 扬州大学, 2023.
BI S C. Effects of sodium dehydroacetate exposure during pregnancy on bone metabolism and its mechanism in pregnant and fetal rat [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2023.
- [16] 肖宜容, 陈怡梦, 庞艳华, 等. 脱氢乙酸钠通过抑制肝脏中 VKORC1 影响大鼠的凝血功能[J]. 动物医学进展, 2023, 44(10): 37-42.
XIAO Y R, CHEN Y M, PANG Y H, et al. Sodium dehydroacetate affects the coagulation function of rats by inhibiting VKORC1 in the liver[J]. Progress in Veterinary Medicine, 2023, 44(10): 37-42.
- [17] XU J, HAO F, WANG C, et al. Sodium dehydroacetate-induced disorder of coagulation function in broiler chickens and the protective effect afforded by vitamin K [J]. Poultry Science, 2023, 102(3): 102482.
- [18] ZHANG Y M, YING D L, LIU H, et al. Serum pharmacokinetics

- and coagulation aberration induced by sodium dehydroacetate in male and female Wistar rats[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 46210.
- [19] CHEN X, WEI Q, LU Q, et al. Sodium dehydroacetate induces coagulation dysfunction by inhibiting liver vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 in Wistar rats[J]. *Research in Veterinary Science*, 2019, 124: 399-405.
- [20] 陈玢霖. 脱氢乙酸钠对大鼠肝细胞凝血因子的影响及 Vkorc1/11 作用机制初探[D]. 扬州: 扬州大学, 2022.
- CHEN B L. Effects of sodium dehydroacetate on coagulation factors in rats hepatocytes and preliminary study on the Vkorc1/11 mechanism[D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2022.
- [21] ZHANG M, ZHANG Q, ZHAO W, et al. The mechanism of blood coagulation induced by sodium dehydroacetate via the regulation of the mTOR/ERK pathway in rats[J]. *Toxicology Letters*, 2024, 392: 1-11.
- [22] 赵伟亚. 脱氢乙酸钠调控 mTOR 和 ERK1/2 致大鼠凝血障碍的机制研究[D]. 扬州: 扬州大学, 2021.
- ZHAO W Y. Study on the mechanism of coagulation induced by sodium dehydroacetate via regulating mTOR and ERK1/2 in rats[D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2021.
- [23] LIU Y F, LI H L, DONG J Y, et al. mTOR and ERK regulate VKORC1 expression in both hepatoma cells and hepatocytes which influence blood coagulation[J]. *Clinical & Experimental Medicine*, 2019, 19: 121-132.
- [24] HUANG X, ZHAO X, ZHU K, et al. Sodium dehydroacetate induces cardiovascular toxicity associated with Ca^{2+} imbalance in zebrafish[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2021, 208: 111613.
- [25] ZHANG M, DU P, WAN J, et al. Effects of sodium dehydroacetate on broiler chicken bones[J]. *Poultry Science*, 2024, 103(7): 103834.
- [26] 张蒙, 陈新, 张雨梅. 脱氢乙酸钠对大鼠成骨细胞增殖、分化和矿化的影响[C]//中国毒理学会. 中国毒理学会第十次全国毒理学会大会论文集. 扬州大学兽医学院, 2023: 1.
- ZHANG M, CHEN X, ZHANG Y M. Effect of sodium dehydroacetate on proliferation, differentiation and mineralization of rat osteoblasts[C]//China Toxicology Society. Proceedings of the 10th National Toxicology Congress of China Toxicology Society. College of Veterinary Medicine, Yangzhou University, 2023: 1.
- [27] 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(1): 52-57.
- National Clinical Medical Research Center for Kidney Disease. Summary of the Chinese national guidelines for the diagnosis and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney [J]. *Journal of Nephrology and Dialysis Renal Transplantation*, 2019, 28(1): 5-57.
- [28] SUGIHARA N, SHIMOMICHI K, FURUNO K. Cytotoxicity of food preservatives in cultured rat hepatocytes loaded with linolenic acid[J]. *Toxicology*, 1997, 120(1): 29-36.
- [29] 尹红吉, 赵伟臣, 郝健中, 等. 脱氢乙酸钠对育成期水貂抗氧化能力的影响[J]. *饲料研究*, 2022, 45(22): 78-81.
- YIN H J, ZHAO W C, HAO J Z, et al. Effect of sodium dehydroacetate on antioxidant capacity of mink in maturity[J]. *Feed Research*, 2022, 45(22): 78-81.
- [30] LIU Y, FANG D, YANG K, et al. Sodium dehydroacetate confers broad antibiotic tolerance by remodeling bacterial metabolism[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2022, 432: 128645.
- [31] FOT C, ROMITA P, ETTORRE G, et al. Allergic contact dermatitis caused by resorcinol and sodium dehydroacetate in a patient with leg ulcers[J]. *Contact Dermat*, 2016, 74: 383-384.
- [32] European Commission. Regulation (EC) No 1333/2008 on food additives[S]. Official Journal of the European Union, 2008.
- [33] Codex Alimentarius Commission. General Standard for Food Additives (GSFA): CXS 192—1995[S]. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2024.
- [34] Health Canada. List of permitted preservatives [EB/OL]. (2024-12-18) [2024-12-18]. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/food-nutrition/food-safety/food-additives/lists-permitted/11-preservatives.html>.
- [35] U.S. FDA. 21 CFR 172.130: Dehydroacetic acid and its sodium salt[S]. Washington, DC: U.S. Government Publishing Office, 1977.
- [36] Ministry of Health, Labour and Welfare. Japan's Specifications and Standards for Food Additives[S]. Tokyo: MHLW, 2024.
- [37] Ministry of Food and Drug Safety (Korea). Food Additives Code (Notice 2023-60)[S]. Cheongju: MFDS, 2023.
- [38] PRIPUTINA L S, INGRE V G, OL' SHEVSKAIA O D, et al. Eksperimental' noe izuchenie vozmozhnosti ispol' zovaniia natrievoi soli degidratsetovoi kisloty v kachestve pishchevoi dobavki [Experimental study of the possible use of sodium dehydroacetate as a food additive][J]. *Voprosy Pitaniia*, 1986(5): 50-53.
- [39] 王明. 防腐剂在熟肉制品保藏中的应用研究[D]. 成都: 西华大学, 2016.
- WANG M. Application of preservatives in the preservation of cooked meat products[D]. Chengdu: Xihua University, 2016.
- [40] 刘峰, 徐飞, 袁秀娟, 等. 一起牛奶中脱氢乙酸钠中毒事件调查分析[J]. *中国食品卫生杂志*, 2019, 31(5): 490-493.
- LIU F, XU F, YUAN X J, et al. An analysis of sodium dehydroacetate in milk poisoning event[J]. *Chinese Journal of Food Hygiene*, 2019, 31(5): 490-493.
- [41] Woods L A, Shideman F E, SeEVERS M H, et al. Dehydroacetic acid (DHA). Estimation, absorption and distribution[J]. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1950, 99: 84-97.

《中国食品卫生杂志》2025年征稿征订启事

《中国食品卫生杂志》创刊于1989年,由中华人民共和国国家卫生健康委员会主管,中华预防医学会、中国卫生信息与健康医疗大数据学会共同主办,刊号:ISSN 1004-8456/CN 11-3156/R,邮发代号:82-450,月刊,国内公开发行人。本刊是2008、2011、2017、2020、2023版中文核心期刊,中国科学引文数据库核心刊(C刊),中国科技核心期刊,中国精品科技期刊。中国知网(CNKI)全文收录。2023年版影响因子1.862,在预防医学领域影响力指数排名第17(17/84)。曾连续多年获得中华预防医学会优秀期刊一等奖。

刊登范围:食品卫生领域的科研方法及成果,检验检测技术(包括化学分析技术、微生物检验技术、毒理学方法),有毒有害物质的监测、评估、标准的研究,监督管理措施及方法,应用营养等。

主要栏目:专家述评、论著、研究报告、实验技术与方法、监督管理、调查研究、食品安全标准及监督管理、风险监测、风险评估、应用营养、食源性疾病、综述及国际标准动态。

刊发周期:审稿通过后一般在2个月左右刊出。对具有创新性的优秀论文开通绿色通道,加急审稿、优先发表。

欢迎投稿 欢迎订阅

投稿网址:<http://www.zgspws.com>

订 阅:2025年《中国食品卫生杂志》。每期定价40元,全年480元。

订阅方式可以通过以下:

- 1、杂志官方网站订阅(详情见官网www.zgspws.com、可咨询购买过刊)。
- 2、通过邮局订阅,邮发代号82-450。
- 3、通过杂志淘宝店,微信公众号线上购买(详情请扫描以下二维码关注)。

地 址:北京市朝阳区广渠路37号院2号楼802室

《中国食品卫生杂志》编辑部

电 话:010-52165596 邮政编码:100021 E-mail:spws462@163.com



杂志公众号



杂志淘宝店



杂志微店