

食品乳化剂与肠道健康

刘绍庭^{1,2}, 张薇薇², 冉茜², 王建¹

(陆军军医大学第二附属医院 1.营养科; 2.输血科, 重庆 400037)

摘要:随着食品工业的发展,乳化剂在食品加工中的应用日益广泛,但其对肠道健康的影响也逐渐成为公众关注的焦点。乳化剂能够通过改变肠道菌群的结构和丰度,加剧肠道炎症反应,同时其能破坏肠道屏障、降低其完整性、增加肠道疾病风险。此外,乳化剂摄入与代谢综合征的关联亦不容忽视,会促进肥胖、高血糖等代谢异常。最令人担忧的是,孕期或哺乳期摄入乳化剂还可能对下一代的健康产生不良影响。本综述就目前国内外对乳化剂各种潜在危害的研究进行总结分析,探讨其对人体尤其是肠道系统健康的影响。

关键词:乳化剂; 肠道炎症; 肠屏障; 肠道菌群; 肠道内稳态

中图分类号:R459.3;R574

文献标志码:A

Dietary emulsifiers and intestinal health

LIU Shaoting^{1,2}, ZHANG Weiwei², RAN Qian², WANG Jian¹

(1. Department of Nutrition; 2. Department of Blood Transfusion, the Second Affiliated Hospital of Amy Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: With the advancement of the food industry, dietary emulsifiers have gained widespread usage in food processing. However, their impact on intestinal health has increasingly become a matter of public concern. Emulsifiers can aggravate inflammatory responses within the intestines by altering the structure and abundance of intestinal flora. Simultaneously, they can compromise the integrity of the intestinal barrier, thereby elevating the risk of intestinal diseases. Furthermore, it is crucial not to overlook the association between emulsifier consumption and metabolic syndrome as it may contribute to metabolic abnormalities such as obesity and hyperglycemia. Most alarmingly, consuming emulsifiers during pregnancy or breastfeeding may also exert adverse effects on future generations' health. This review aims to summarize and analyze current domestic and international research regarding various potential hazards associated with emulsifiers, and focusing particularly on their impact on human health, specifically the gastrointestinal system.

Key words: Emulsifying; Intestinal inflammation; Intestinal barrier; Gut microbiota; Intestinal homeostasis

食品添加剂是一类“一般不作为食物直接进行食用,但出于某种技术目的需要而添加到食物中的物质”,包括但不限于着色剂、香料(精)、防腐剂和乳化剂等^[1]。食品乳化剂作为食品添加剂的重要成员,其在食品的深加工环节中,扮演着不可或缺的角色。食品乳化剂具有两亲分子,即具有亲水部分又具有疏水部分,能够显著降低油水两相界面张力,使互不相溶的油水形成稳定乳浊液。乳化剂的添

加,能够使食品更加细腻、柔软、光滑,同时也能够延长食品的保质期,不仅极大地丰富了食品的种类和口感,同时也为消费者带来了更为便捷和美味的饮食体验^[2]。

食品乳化剂的应用范围极为广泛,从日常食用的面包、蛋糕、冰淇淋,到工业生产的肉制品、乳制品等,几乎涵盖了食品加工的各个领域,其使用量占有食品添加剂使用总量的50%^[3],在超过75%市场批准销

售食物中,均含有不同类型的乳化剂,因而其也成为当今食品加工产业中使用量最多的添加剂^[4]。

伴随着经济全球化的进一步发展,人们对食品能够具有更长的保质期、更好的口味和性状以及更加丰富的多样性要求日益增加,深加工食品的消费量也呈现指数级上升,食品添加剂的使用也随之增加^[5]。为进一步规范乳化剂类食品添加剂的使用方法和剂量,各个国家和组织均出台了相关法案和规定,联合国粮食和农业组织以及世界卫生组织联合制定了《国际食品标准:食品添加剂通用法典标准》,中国颁布了《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》^[6],日本劳动省发布了《食品添加剂公定书》^[7],美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)以及欧洲食品安全局也都通过法案的形式^[8-9],规范了该类添加剂的使用,对各类添加剂的使用做了明确的剂量限制,即每日允许摄入量(Acceptable daily intake, ADI)。

然而,随着食品乳化剂在食品加工中的广泛应用,其潜在的健康风险也逐渐引起了人们的关注。一方面,食品乳化剂能够改变肠道内微生物的组成

和代谢活动,从而影响肠道的正常生理功能;另一方面,长期摄入食品乳化剂也可能对肠道黏膜造成损伤,引发肠道炎症等健康问题。此外,食品乳化剂还可能与其他食品添加剂或营养素发生相互作用,进一步增加其对肠道健康的影响。因此,对于食品乳化剂与肠道健康之间的关系进行深入研究,不仅有助于我们更好地了解食品乳化剂在食品加工中的作用机制,同时也能够为制定更为科学合理的膳食指南和食品安全标准提供重要的科学依据,同时在日常的临床工作中,对于不同疾病的饮食干预和限制方面,提供了参考意见。

1 乳化剂对肠道的影响

随着科学研究的进一步深入,人们发现即使在安全限定剂量的范围内使用,乳化剂也会对机体产生不同程度的危害,其中对肠道的影响尤为突出,例如炎症性肠病、肠道菌群紊乱、脂代谢障碍等。除此之外,还包括肥胖、胰岛素抵抗以及高心血管疾病发病率等潜在危害。见图1。

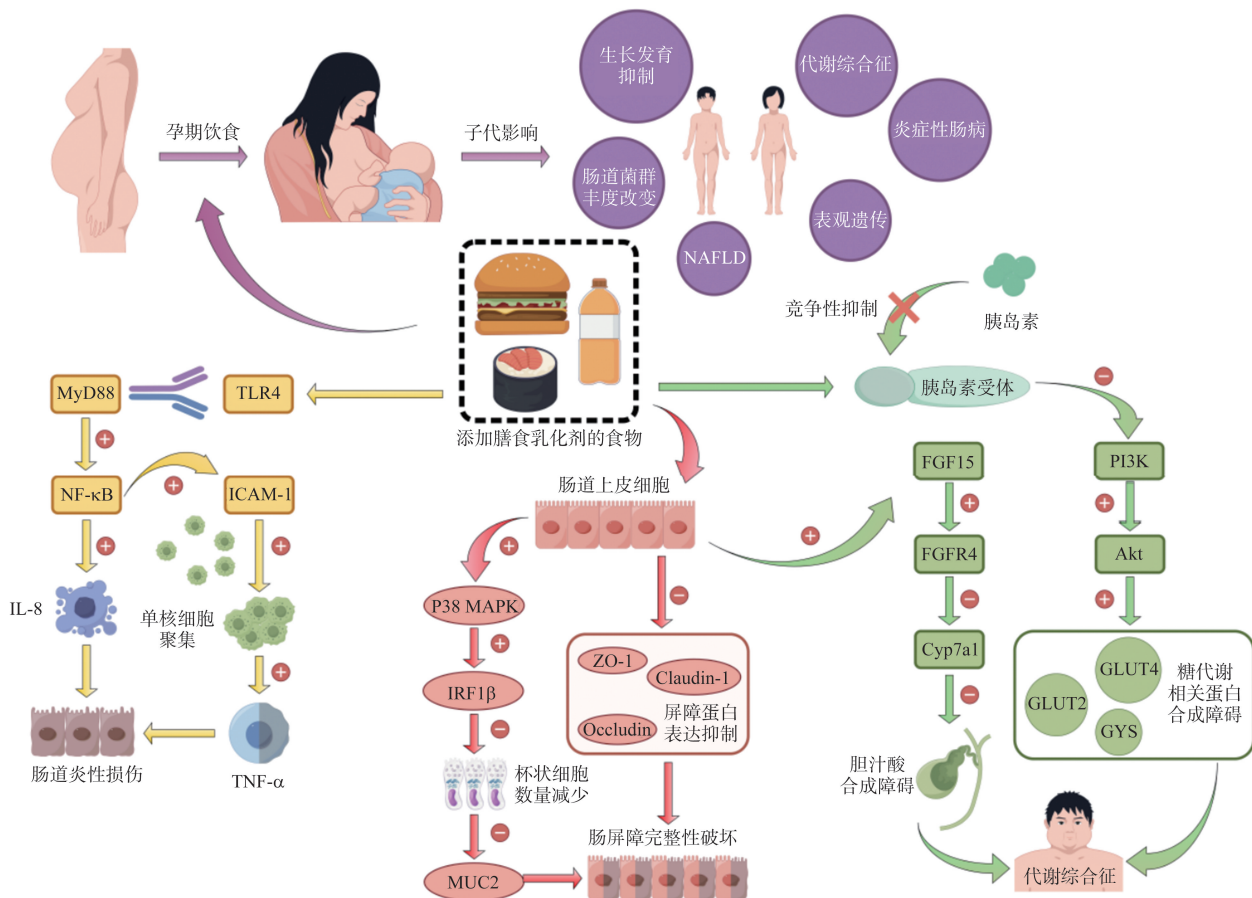


图1 食品乳化剂的摄入带来的潜在危害及影响机制

Figure 1 The potential hazards and mechanism of food emulsifier intake

1.1 乳化剂与肠道炎症

炎症对于肠道的损害研究已经十分深入,而乳化剂的促炎效能,已在许多体外实验和动物实验模型中得到证实。卡拉胶(Carrageenan, CGN)是从一种红海藻中提取的高分子量食品乳化剂,能够增加肠道细胞中间黏附分子-1(Intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)表达,刺激体外依赖ICAM-1的单核细胞聚集,增加肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达和分泌^[10];同样的,在正常人肠上皮细胞系暴露于瓜尔胶(Guar gum, GG)后,将Toll样受体4蛋白(Toll-like receptors 4, TLR4)作为炎症诱导的启动因子,通过B细胞淋巴瘤因子-10(B-cell CLL/lymphoma 10, Bcl-10)活化B细胞的核因子-Kappa轻链增强子(Nuclear factor- κ B, NF- κ B),从而激活相关炎症途径产生IL-8,而如果阻断NF- κ B上游的TLR4受体,则可以降低CGN干预对IL-8的促进作用^[11],这与我们日常所认知的TLR4/NF- κ B/IL-6炎症调控途径是有所区别。由此可见,乳化剂在肠道内通过对不同通路的调控,诱发了肠道组织内炎症的激活效应。

除了对炎症的直接调控外,乳化剂还能通过改变肠道内菌群的分布而诱发炎症反应。羧甲基纤维素钠(Sodium carboxymethylcellulose, CMC-Na)与聚山梨酯80(Polysorbate-80, P80)也是被广泛认为具有致炎效应的乳化剂。Chassaing等^[12]设计小鼠动物实验,给予不同浓度的P80和CMC-Na,并通过M-SHIME系统(一种模拟管腔相关和黏液相关人类肠道微生物生态系统的动态体外模型),检测不同乳化剂对肠道内微生物菌群的直接影响作用。发现当小鼠的日常饮水中,CMC-Na或P80的浓度达到1%以上时,机体的微生物菌群本身即可成为乳化剂的直接作用靶点,进而增强肠道炎症反应;Viennois等^[13]通过实验进一步确认这种乳化剂带来的菌群改变,即长期食用P80的食物会导致肠道内梭菌属完全消失,而CMC-Na则会使副拟杆菌属的出现减少趋势。同时,这两个团队在特定菌群定植小鼠(Altered schaedler flora, ASF)模型中发现,乳化剂导致的肠道炎症变化,完全来自于肠道菌群丰度或组成的改变,而非乳化剂对肠道细胞产生的直接效应。但是,这一研究结果,无法很好的解释体外实验中,乳化剂干预条件下细胞中炎症因子分泌增加的现象。

同时,前述的炎症反应尤其在免疫损伤或免疫缺陷的动物模型中,表现更加明显且剧烈。在对

IL-10^{-/-}免疫缺陷模型小鼠使用乳化剂进行饮食干预后,出现更加明显的细菌侵袭能力。这主要表现在长期食用乳化剂后粪便中脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)和鞭毛蛋白的表达增强,结肠炎患病概率明显增加^[14];而在IL-10^{-/-}无菌小鼠中进行黏附性侵入性大肠杆菌(Adherent-invasive Escherichia coli, AIEC)定植后,相较于对照组,乳化剂处理的小鼠肠道中的AIEC表达出更强的侵袭能力,且在后者干预后40d出现死亡^[13]。这也提示,对于临床上一些处于特殊状态的病患,例如清髓术后、严重免疫缺陷等,进食含有乳化剂的食物,或使用添加有乳化剂的药品时,可能会带来更加严重的后果,甚至影响疾病的治疗期望。

在一项多中心临床试验中,选取了15例处于溃疡性结肠炎(Ulcerative Colitis, UC)缓解期的受试者,随机给予含有CGN或含有葡萄糖的安慰剂胶囊,以一年为干预周期。发现CGN饮食组的5例患者中有3例患者的肠炎活性指数(Simple Clinical Colitis Activity Index, SCCAI)的平均评分增加>2分,安慰剂组的7例患者中只有1例评分增加($P < 0.05$),提示UC复发概率增加^[15]。但对于炎症指标的检测,该多中心临床实验仅进行SCCAI评分,其它标志炎症指标如IL-1 β 、IL-6以及TNF- α 等,在对照组和干预组之间的差异性并不显著,同时考虑到实验为多中心试验,各患者的饮食习惯和结构,受地域影响存在较大差异性。因而该实验中涉及到对人体影响的实验数据,其参考性尚值得进一步推敲。

值得一提的是,虽然有充分的流行病学证据,证明了人群对深加工食品的摄入量,与炎症性肠病(Inflammatory bowel disease, IBD)的发病呈正相关^[16]。但事实上,食物在进行二次加工的过程中,除了乳化剂外,还添加有防腐剂、抗氧化剂、着色剂以及各类人工合成香精等食品添加剂。而受限于实验样本和伦理要求,我们尚无法明确其所产生的炎症效应,是否完全归因于乳化剂,还需要通过进一步改良实验方法和条件进行验证。

1.2 乳化剂与肠道屏障

肠道屏障并不是一个静态的生物屏障,而是一个具有特定功能的主动装置。它一方面允许生物体所必需的细菌在肠道内稳定存在,另一方面也能够阻止大分子和病原体渗透入腔内。它的变化多出现于一些危重疾病的患者当中,例如全身炎症反应^[17]、重度创伤等情况^[18],这同样也成为危重病患中菌血症或脓毒血症高发病率的重要原因之一。

黏蛋白 2 (Mucin-2, MUC2) 是人体肠道中发现的一种重要的分泌蛋白,是肠道内主要的微生物屏障,其主要作用是使得肠道内微生物和上皮之间保持一定的距离,避免直接接触,在正常条件下细菌是无法穿透 MUC2 所形成的筛网状结构防护层的^[19]。通过实验发现,乳化剂会使带负电荷的羧基颗粒在黏液中的扩散速度更慢,导致其运动轨迹明显受阻,中位移动速度下降,从而影响大肠杆菌等有害菌在肠道黏液中的扩散效率和流动能力,使之有更多时间和机会与肠上皮直接进行接触^[20]。

除了对功能的影响外,乳化剂还会造成黏液屏障在物理结构上的变化。在给予外源性麦芽精糊 (Maltodextrin, MD) 和 CMC-Na 喂养的小鼠中,MD 通过 p38-MAPK 依赖途径,上调肌醇需求蛋白-1 β (Inositol requiring protein-1 β , IRE1),使肠道内杯状细胞数量减少,导致黏液的生成出现改变,引发黏液层完整性受损,利用荧光原位杂交 (Fluorescence in situ hybridization, FISH) 技术,显示微生物与上皮之间的距离显著减少^[21]。这种细菌与上皮距离的减少,也发生在 P80 干预的小鼠当中^[14]。

除黏液蛋白屏障外,肠道中还存在紧密连接蛋白 (Tight junction protein, TJ) 屏障。紧密连接也被称为闭塞蛋白,在上皮细胞和内皮细胞之间形成连续的细胞间屏障,能够分隔组织空间并调节肠上皮的通透性和选择性,阻止水和溶质的自由扩散,防止肠道内致病性抗原进入黏膜固有层,引起肠道的炎症和免疫反应^[22]。TJP 是由外周膜蛋白、跨膜蛋白以及细胞骨架蛋白等多种蛋白组成的蛋白复合体,其中最主要的三种蛋白分别为:ZO-1 (也称为 TJP1)、Occludin 和 claudin。TJP 表达的完整性与肠道炎症呈反相关^[23-24]。经由乳化剂处理后的肠道细胞,会抑制 ZO-1 的基因表达,使蛋白呈现不连续和不规则的分布状态,分布密度也较对照组更加疏松^[25]。P80 通过剂量浓度依赖的方式,当 >0.1% 浓度时,即会造成细胞中 claudin-1 和 Occludin 蛋白表达的缺失,而当 >0.25% 时, Occludin 蛋白甚至出现异质性的表达^[26],并且出现细胞通透性的增加,造成有害物质的进一步侵袭损伤^[27]。

不论是黏膜屏障还是紧密连接蛋白屏障,目前的大部分研究,倾向于肠道微生物群或炎症受体蛋白的变化,从而对肠屏障造成损伤。在小鼠动物模型中,当肠道受到如药物^[28]、ROS^[29]、LPS^[30] 等外界损伤刺激后,通过激活 NF- κ B 途径,上调 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、干扰素- γ (Recombinant Human Interferon-gamma, IFN- γ) 等炎症相关因子的表达,同时

抑制 MUC2、ZO-1、Occludin、claudin-1 等屏障蛋白的表达。

尽管在这些研究报道中,实验者通过营养、药物等干预措施,在改善肠屏障功能的同时,也抑制了肠道炎症反应,但这并不能证明二者之间存在必然相关性。有报道指出,抑制炎症相关信号通路 NF- κ B 的活性,会通过降低 ZO-1 的基因表达导致 CGN 对肠道屏障的破坏^[25]。因此,肠道内炎症变化与屏障功能改变之间的因果关系,仍存在进一步讨论的空间,这对肠道疾病中治疗靶点的选择,具有重要指导意义。

同时,本课题组前期实验中还发现,长期摄入添加有 CMC-Na 食物的小鼠,结肠中干细胞群的比例出现明显下降^[31]。这导致了肠道细胞自身增殖功能受损,在受到体外放射损伤后肠道组织无法及时完成损伤后的自我修复,从而使肠道结构的完整性遭到破坏,肠屏障严重受损,降低了小鼠放射损伤后的生存能力。但对于食品乳化剂为何会引发肠道干细胞群比例下调这一现象,目前尚不明确。在后续的科学研究中,进一步确定肠道干细胞的来源以及影响因素,对于当前临床当中肠道疾病的治疗,以及加速肠道损伤后的恢复,具有重大意义。

2 乳化剂与代谢综合征

生物个体的饮食结构对自身机体的代谢影响是十分深远的,它不仅会改变机体对外源性营养物质的吸收能力^[32],还有可能造成自身代谢水平的异常^[33]。乳化剂对机体代谢的影响也是十分广泛的,这其中包括体质量、血脂、体脂量、血糖等多个方面。胆汁酸 (Bile acid, BAs) 在体内主要作用是促进肠道吸收脂类物质 (尤其是胆固醇) 和脂溶性维生素,并且能够和微生物相互作用,调节微生物群的组成。在体内,BAs 几乎存在于所有的器官当中,用以调节全身的代谢水平^[34]。暴露于乳化剂干预的小鼠,其肝脏和粪便中的 BAs 含量降低,在高脂饮食的小鼠中尤为明显,导致体脂率上升以及血清和肝脏脂肪含量增加^[35],并且这种不良影响可以通过母体遗传至下一代,这可能是与乳化剂介导的胆汁酸-法尼醇 X 受体 (Farnesoid X receptor, FXR) 生物轴失调相关^[36]。但乳化剂对于胆汁酸的这种影响,是否源于肠道内微生物群的变化,还需要进一步研究和讨论。

除脂类外,乳化剂还会影响机体糖代谢。CGN 可以通过剂量依赖的方式,竞争性的与胰岛素受体结合,从而抑制小鼠肝脏和 HepG2 细胞对胰岛素的

磷酸化(Ser473)-Akt反应,降低PI3K/Akt通路的活性,使体内胰岛素的效价受损,进而下调葡萄糖转运蛋白和糖原合成酶的表达,最终导致胰岛素和葡萄糖抵抗^[37-38]。

除此之外,长期进食含有乳化剂的食物,会导致小鼠体质量和皮下脂肪含量增加等^[36,39-40],这可能是由于前述BAs的代谢障碍,导致脂类物质堆积所造成的,但这与血糖代谢障碍研究中发现的糖耐量受损导致的体质量下降这一结果相悖,在近乎相同的干预条件下,小鼠的体质量变化出现了不同的趋势表现^[41-42]。

尽管,食品乳化剂对于体质量变化的影响尚有争论,但其对肠道微生物菌群的影响已得到动物实验的充分证实。通过回顾已发表的数据,大量摄入食品乳化剂后将导致粪便短链脂肪酸的丰度改变,使丁酸盐含量减少和丙酸盐含量增加^[43],而这被证明是饮食所致的代谢紊乱,从而造成人体胰高血糖素水平升高和胰岛素抵抗的主要原因。

除上述影响之外,对乳化剂的不良反应的报道,包括但不限于结肠长度缩短和稀便^[44],提高肠道对外界刺激的敏感性^[27,45],并增加结肠炎^[21]甚至是结肠癌的发病率^[46]。

3 乳化剂与子代遗传影响

乳化剂还有可能会通过影响孕期母体的健康,从而间接的对子代婴幼儿产生不良的后果。同一个体在婴幼儿时期和成人阶段的肠道菌群在丰度和组成上,存在着很大的差异性,这其中的转变主要由三个阶段,即0~3岁、3~17岁以及17岁以后,而在生命早期,婴幼儿肠道内菌群构成,几乎完全从母体通过粪便、阴道分娩、皮肤和母乳喂养等方式,在母子的胃肠道之间垂直遗传^[47],因而母体肠道微生物的状态对子代是有着直接影响的。

动物实验的结果表明,在妊娠和哺乳期引起母体肠道内的菌群失调,可能会干扰子代的个体发育、营养代谢和免疫系统。例如小鼠在妊娠期间,母体摄入益生菌有助于促进幼崽在出生后的体质量生长和发育;而子代在断奶后,结肠中双歧杆菌和丁酸的相对丰度也会提高^[48],并同时降低成年小鼠的高血压发病风险^[49]。同样的,当母体在妊娠期间,由于不良的饮食或生活习惯导致肠道菌群紊乱,则会增加子代结肠炎的患病风险^[50]。

小鼠在妊娠期间摄入乳化剂P80,还会降低肠道内菌群中副拟杆菌的含量,并增加幽门螺旋杆菌

的比例^[50],进而通过母乳喂养,影响子代小鼠生命早期的肠道菌群,增加子代在成年后罹患炎症性肠病的概率^[51]。更加严重的问题是,这种对子代肠道菌群的影响是长远且持久的,并不会因为断奶的行为,使肠道菌群恢复到一般小鼠的正常状态,即使是发育至成年后,这种对炎症性肠病的敏感性仍然存在^[52]。

除能够提高肠道炎症的发病率外,母体在哺乳期间摄入P80,还可以通过母乳喂养,造成子代体内成纤维细胞生长因子受体4(Fibroblast Growth Factor Receptor 4, FGFR4)的表达异常激活,从而抑制胆汁酸的生成,导致子代小鼠的胆汁酸代谢紊乱^[36],进而引发生态失调、代谢综合征和非酒精性脂肪性肝病(Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)等一系列不良事件。

4 展望与思考

在我国食品添加剂法案中,按照功能进行分类,有22大类共计上百种添加剂,任何一种食品添加剂想要获得使用授权,必须首先经过一系列严格的动物实验进行安全性测试,这其中包括半数致死量(50% Lethal does, LD50)和最大无副作用量MNL(Maximum no-effect level, MNL),在此基础上除以一个安全系数(通常设置为100,即ADI值是MNL的百分之一)计算出ADI。从计算方法上来看,在规定的范围内使用食品添加剂是安全可靠的。除了在食品方面的应用外,它还常用于紫杉醇、喜树碱等化疗药物的生产制造,能够增强药物的靶向性和活性^[53-54]。而对于接受放化疗治疗的肿瘤患者,由于免疫功能低下以及自身炎症损伤的情况存在,恰恰是能够放大乳化剂危害的受众人群。

对于前文中所述的研究结果不必过于恐慌,其主要原因有:一是绝大多数的实验都是基于动物(尤其是小鼠)模型之上,其与人类在肠道微生物群组成、免疫功能、胃肠道代谢以及机体应激等方面存在较大差异;并且人类的日常饮食方式和结构是多元化的,实验研究中获得的结果并不能完全适用于人体当中。与此同时,因为受困于伦理要求的限制,很多干预性实验无法在人群当中进行。鉴于此,体外肠道类器官可以在没有伦理问题影响的情况下,研究食品添加剂,甚至其他有毒有害物质对人体的影响^[55]。二是从目前的研究报告来看,乳化剂对人体的健康效应可能并不完全是负面影响,譬如有文献提出人工合成和天然来源的乳化剂所产生的影响

可能是不同的^[56]。乳化剂单癸酸甘油酯(Glyceryl monocaprato, GMC)可以通过调节肠道内双歧杆菌和乳酸杆菌含量,促进短链脂肪酸(Short-chain fatty acid, SCFA)产生,显著改善高脂肪饮食(High fat diet, HFD)喂养小鼠的内脏脂肪积累和全身炎症^[57]。况且即便是同一乳化剂产品,其影响也是不确定的。前文中阐述的会引发肠道慢性炎症的GG,也有研究报道其自身可以提升肠道内琥珀酸含量,上调AKT磷酸化水平,增加MUC2的分泌,从而增加肠道内黏液屏障厚度^[58]。

虽然,膳食中乳化剂摄入量的统计数据非常少,并且缺乏关于饮食中乳化剂及其含量多少对人类肠道内环境影响的直接证据;但仍有大量的动物研究表明,乳化剂在炎症发生、屏障破坏、代谢异常等方面具有潜在危害。与此同时,随着食品工业的发展和生活方式的日益加快,预制菜、料理包以及深加工的零食糕点等预包装食品消费量,在国内外均处于上升趋势^[4,59]。因此,对于食品乳化剂的摄入还是需要引起社会的广泛关注。

目前需要尽快解决的重要问题有:一是改进现有的实验方法和材料,明确乳化剂对人体的影响。从现有的文献报道来看,对于乳化剂在人体内产生的影响和作用机制,我们仍缺乏明确的认识;已有的研究数据主要来源于动物实验和细胞实验,且在哪些研究中,如体重变化、炎症表达等结果方面存在不同。目前来看,通过模拟肠道类器官结构和功能提供一种新的研究途径,它是由来自肠道的隐窝或干细胞在培养基质的三维(3D)支撑下构建形成,可以更加有效地模拟肠道的生理结构与功能,更好地还原肠道的真实生态^[60];二是尽快完善食品安全相关法案,特别是对于尚未设置ADI的添加剂,需要通过更加详实的实验数据订立更加明确的标准。从法规中ADI的计算方法可以看出,该数值的设立已经完全考虑了同类型食品添加剂的叠加效应和生物体内的积累效应,但例如CMC-Na等食品乳化剂,由于缺乏足够的毒理学证据并未设立严格ADI值,这导致在流行病学调查时无法准确估算这些添加剂的实际摄入量,增加了食品安全监管的难度。更重要的是,包括食品乳化剂在内的各个食品添加剂在进行毒理检测时,均是在生理条件下进行的,但通过文献报道我们可以看出,在诸如免疫缺陷、严重损伤等情况下,食品乳化剂所产生的影响更加严重和显著^[41]。

食品乳化剂对肠道健康的影响为临床治疗提供了新的视角。首先是进行个性化饮食指导,对于已

患有糖尿病的人群,或存在家族史的高风险人群,减少添加有CGN食物的摄入,降低代谢综合征的发病和加重因素,而在孕期和哺乳期的妇女更应该减少含有此类添加剂食物的摄入。其次是做好临床治疗期间的饮食管理,对于IBD急性期患者、接受放疗的临床肿瘤患者以及存在免疫缺陷疾病的患者,应进行必要的饮食管理,尤其对于CMC-80和P80等高促炎能力的食品乳化剂更要加以限制,从而降低治疗期间的并发症和不良反应,改善疾病的预后情况。最后是要加强跨学科合作研究,食品乳化剂对机体的影响涉及肠道消化、肝脏代谢、子代遗传等多个方面,涵盖营养学、毒理学、微生物学等多个学科,涉及消化、普外、内分泌等多个专业,人类机体是一个会“牵一发而动全身”的复杂系统,科学研究不能只在各自领域探索,多学科专业联动,开发新的预防和治疗药物,有助于进一步改善患者的肠道健康状况,提高临床疾病的治疗效果。

随着消费者对健康饮食的关注度不断提高,食品乳化剂行业正朝着更加天然、健康的方向发展。尤其是食品添加剂的合理使用和潜在危害,成为了近年来的讨论热点。虽然,目前对于单一食品乳化剂所带来的危害性研究数据,绝大部分仅针对于动物实验和体外细胞实验,与人体当中的反应表现始终存在差异性。但我们仍应该重视这些动物和细胞实验结论。尤其是在临床治疗当中,对患者的饮食成分和结构,需要做好精确指导和必要限制,这对于维护肠道健康、预防肠道疾病以及改善患者疾病预后等,均具有重要意义。

参考文献:

- [1] Union E. Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives[S]. 2008.
- [2] Cox S, Sandall A, Smith L, et al. Food additive emulsifiers; a review of their role in foods, legislation and classifications, presence in food supply, dietary exposure, and safety assessment[J]. *Nutr Rev*, 2021, 79(6): 726-741.
- [3] 徐宝财,王瑞,张桂菊,等.国内外食品乳化剂研究现状与发展趋势[J]. *食品科学技术学报*, 2017, 35(4): 1-7. XU Baocai, WANG Rui, ZHANG Guiju, et al. Research progress and prospect in food emulsifiers[J]. *Journal of Food Science and Technology*, 2017, 35(4): 1-7.
- [4] Shah R, Kolanos R, DiNovi MJ, et al. Dietary exposures for the safety assessment of seven emulsifiers commonly added to foods in the United States and implications for safety[J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2017, 34(6): 905-917.

- [5] Roca-Saavedra P, Mendez-Vilabrille V, Miranda JM, et al. Food additives, contaminants and other minor components: effects on human gut microbiota—a review [J]. *J Physiol Biochem*, 2018, 74(1): 69-83.
- [6] 王竹天. GB 2760-2014《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》实施指南[M]. 北京: 中国质检出版社, 2015.
- [7] National Institute of Health Sciences J. Japan's Specifications and Standards for Food Additives (JSFA) [EB/OL]. (2022-07-12) [2024-05-17]. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/syokuten/kouteisho9e.html.
- [8] Administration USPH. Food Code [EB/OL]. (2023-01-18) [2024-05-17]. <https://www.fda.gov/media/164194/download?attachment>.
- [9] European Parliament, Council of the European Union. Regulation (EC) No 1333/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on food additives (Text with EEA relevance) [EB/OL]. (2008-12-16). [2024-05-17]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32008R1333&qid=1725959469672>
- [10] Benard C, Cultrone A, Michel C, et al. Degraded carrageenan causing colitis in rats induces TNF secretion and ICAM-1 upregulation in monocytes through NF-kappaB activation [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8666. doi:10.1371/journal.pone.0008666.
- [11] Borthakur A, Bhattacharyya S, Dudeja PK, et al. Carrageenan induces interleukin-8 production through distinct Bcl10 pathway in normal human colonic epithelial cells [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2007, 292(3): 829-838.
- [12] Chassaing B, van de Wiele T, De Bodt J, et al. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation [J]. *Gut*, 2017, 66(8): 1414-1427. doi:10.1136/gutjnl-2016-313099.
- [13] Viennois E, Bretin A, Dubé PE, et al. Dietary emulsifiers directly impact adherent-invasive E.coli gene expression to drive chronic intestinal inflammation [J]. *Cell Rep*, 2020, 33(1): 108229. doi:10.1016/j.celrep.2020.108229.
- [14] Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, et al. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome [J]. *Nature*, 2015, 519(7541): 92-96.
- [15] Bhattacharyya S, Shumard T, Xie H, et al. A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity [J]. *Nutr Healthy Aging*, 2017, 4(2): 181-192.
- [16] Srour B, Kordahi MC, Bonazzi E, et al. Ultra-processed foods and human health: from epidemiological evidence to mechanistic insights [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(12): 1128-1140.
- [17] Wu LM, Sankaran SJ, Plank LD, et al. Meta-analysis of gut barrier dysfunction in patients with acute pancreatitis [J]. *Br J Surg*, 2014, 101(13): 1644-1656.
- [18] de Haan JJ, Lubbers T, Derikx JP, et al. Rapid development of intestinal cell damage following severe trauma: a prospective observational cohort study [J]. *Crit Care*, 2009, 13(3): R86. doi:10.1186/cc7910.
- [19] Fekete E, Buret AG. The role of mucin O-glycans in microbiota dysbiosis, intestinal homeostasis, and host-pathogen interactions [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2023, 324(6): 452-465.
- [20] Lock JY, Carlson TL, Wang CM, et al. Acute exposure to commonly ingested emulsifiers alters intestinal mucus structure and transport properties [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10008. doi:10.1038/s41598-018-27957-2.
- [21] Zangara MT, Ponti AK, Miller ND, et al. Maltodextrin consumption impairs the intestinal mucus barrier and accelerates colitis through direct actions on the epithelium [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 841188. doi:10.3389/fimmu.2022.841188.
- [22] Anderson JM, Van Itallie CM. Physiology and function of the tight junction [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(2): a002584. doi:10.1101/cshperspect.a002584.
- [23] Poritz LS, Garver KI, Green C, et al. Loss of the tight junction protein ZO-1 in dextran sulfate sodium induced colitis [J]. *J Surg Res*, 2007, 140(1): 12-19.
- [24] 谭悦, 郑长清. 紧密连接蛋白 occludin、ZO-1 在溃疡性结肠炎中的表达及其临床意义 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(7): 1803-1808.
- [25] Choi HJ, Kim J, Park SH, et al. Pro-inflammatory NF- κ B and early growth response gene 1 regulate epithelial barrier disruption by food additive carrageenan in human intestinal epithelial cells [J]. *Toxicol Lett*, 2012, 211(3): 289-295.
- [26] Ogulur I, Yazici D, Pat Y, et al. Mechanisms of gut epithelial barrier impairment caused by food emulsifiers polysorbate 20 and polysorbate 80 [J]. *Allergy*, 2023, 78(9): 2441-2455.
- [27] Khuda SE, Nguyen AV, Sharma GM, et al. Effects of emulsifiers on an in vitro model of intestinal epithelial tight junctions and the transport of food allergens [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(4): e2100576. doi:10.1002/mnfr.202100576.
- [28] Barbosa SJA, Oliveira MMB, Ribeiro SB, et al. The beneficial effects of *Lacticaseibacillus casei* on the small intestine and colon of Swiss mice against the deleterious effects of 5-fluorouracil [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:

954885. doi:10.3389/fimmu.2022.954885.
- [29] Lu RH, Hu JH, Liu XX, et al. Mogroside-rich extract from *Siraitia grosvenorii* fruits protects against heat stress-induced intestinal damage by ameliorating oxidative stress and inflammation in mice [J]. *Food Funct*, 2023, 14(2): 1238-1247.
- [30] Bhatia R, Sharma S, Bhadada SK, et al. Lactic acid bacterial supplementation ameliorated the lipopolysaccharide-induced gut inflammation and dysbiosis in mice [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 930928. doi:10.3389/fmicb.2022.930928
- [31] 刘绍庭, 李忠俊, 陈立, 等. 食品添加剂羧甲基纤维素钠通过破坏肠内环境加剧辐射对小鼠肠道的损伤 [J]. *陆军军医大学学报*, 2024, 46(6): 522-534.
- LIU Shaoting, LI Zhongjun, CHEN li, et al. The food additive of Sodium Carboxymethylcellulose aggravated the damage of intestinal to mice by radiation by disrupting intestinal homeostasis [J]. *J Amry Med Univ (J Third Mil Med Univ)*, 2024, 46(6): 522-534.
- [32] 孙凤娇, 李艳, 王雨心, 等. 膳食结构与硒对大鼠糖代谢的作用 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2020, 58(2): 36-43.
- SUN Fengjiao, LI Yan, WANG Yuxin, et al. Effects of dietary structure and selenium concentration on glucose metabolism in rats [J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2020, 58(2): 36-43.
- [33] 谌红珊, 陈垚, 刘晟忻, 等. 水摄入及其他膳食因素对血脂异常人群的影响 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2015, 53(1): 81-86.
- CHEN Hongshan, CHEN Yao, LIU Shengxin, et al. Impact of water intake and other dietary factors on dyslipidemia population [J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2015, 53(1): 81-86.
- [34] Perino A, Schoonjans K. Metabolic Messengers: bile acids [J]. *Nat Metab*, 2022, 4(4): 416-423.
- [35] Lv WW, Song JY, Nowshin Raka R, et al. Effects of food emulsifiers on high fat-diet-induced obesity, intestinal inflammation, changes in bile acid profile, and liver dysfunction [J]. *Food Res Int*, 2023, 173(1): 113302. doi:10.1016/j.foodres.2023.113302.
- [36] Tang Q, Wang C, Jin G, et al. Early life dietary emulsifier exposure predisposes the offspring to obesity through gut microbiota-FXR axis [J]. *Food Res Int*, 2022, 162(A): 111921. doi:10.1016/j.foodres.2022.111921.
- [37] Bhattacharyya S, O-Sullivan I, Katyal S, et al. Exposure to the common food additive carrageenan leads to glucose intolerance, insulin resistance and inhibition of insulin signalling in HepG2 cells and C57BL/6J mice [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(1): 194-203.
- [38] Zhou JW, Wang F, Chen JJ, et al. Long-term kappa-carrageenan consumption leads to moderate metabolic disorder by blocking insulin binding [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 165: 105417. doi:10.1016/j.phrs.2020.105417.
- [39] Laster J, Bonnes SL, Rocha J. Increased use of emulsifiers in processed foods and the links to obesity [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2019, 21(11): 61. doi:10.1007/s11894-019-0723-4.
- [40] Singh RK, Wheildon N, Ishikawa S. Food additive P-80 impacts mouse gut microbiota promoting intestinal inflammation, obesity and liver dysfunction [J]. *SOJ Microbiol Infect Dis*, 2016, 4(1): 10. doi:10.15226/sojmid/4/1/00148.
- [41] Roustae E, Oka A, Liu B, et al. The emulsifier carboxymethylcellulose induces more aggressive colitis in humanized mice with inflammatory bowel disease microbiota than polysorbate-80 [J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3565. doi:10.3390/nu13103565.
- [42] Bhattacharyya S, Feferman L, Unterman T, et al. Exposure to common food additive carrageenan alone leads to fasting hyperglycemia and in combination with high fat diet exacerbates glucose intolerance and hyperlipidemia without effect on weight [J]. *J Diabetes Res*, 2015: 513429. doi:10.1155/2015/513429.
- [43] Elmén L, Zlamal JE, Scott DA, et al. Dietary emulsifier sodium stearoyl lactylate alters gut microbiota in vitro and inhibits bacterial butyrate producers [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 892. doi:10.3389/fmicb.2020.00892.
- [44] Bancil AS, Sandall AM, Rossi M, et al. Food additive emulsifiers and their impact on gut microbiome, permeability, and inflammation: mechanistic insights in inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(6): 1068-1079. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa254.
- [45] Harusato A, Chassaing B, Dauriat CJG, et al. Dietary emulsifiers exacerbate food allergy and colonic type 2 immune response through microbiota modulation [J]. *Nutrients*, 2022, 14(23): 4983. doi:10.3390/nu14234983.
- [46] Viennois E, Merlin D, Gewirtz AT, et al. Dietary emulsifier-induced low-grade inflammation promotes colon carcinogenesis [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(1): 27-40.
- [47] Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography [J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 222-227.
- [48] Thum C, McNabb WC, Young W, et al. Prenatal caprine milk oligosaccharide consumption affects the development of mice offspring [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2016, 60(9): 2076-2085.
- [49] Hsu CN, Lin YJ, Hou CY, et al. Maternal administration of probiotic or prebiotic prevents male adult rat off-

- spring against developmental programming of hypertension induced by high fructose consumption in pregnancy and lactation[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1229. doi: 10.3390/nu10091229.
- [50] Xie RX, Sun Y, Wu JY, et al. Maternal high fat diet alters gut microbiota of offspring and exacerbates DSS-induced colitis in adulthood[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2608. doi:10.3389/fimmu.2018.02608.
- [51] Liang YR, Liu DH, Li Y, et al. Maternal polysorbate 80 intake promotes offspring metabolic syndrome through vertical microbial transmission in mice [J]. *Sci Total Environ*, 2024, 909: 168624. doi:10.1016/j.scitotenv.2023.168624.
- [52] Jin G, Tang Q, Ma JH, et al. Maternal emulsifier P80 intake induces gut dysbiosis in offspring and increases their susceptibility to colitis in adulthood [J]. *mSystems*, 2021, 6(2): 1337-1320.
- [53] Yin LP, Zhang KY, Sun WC, et al. Carboxymethylcellulose based self-healing hydrogel with coupled DOX as Camptothecin loading carrier for synergetic colon cancer treatment [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 249: 126012. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.126012.
- [54] Liu ZX, Liu Y, Liu H, et al. Design of carboxymethylcellulose-conjugated polymeric prodrug micelles for enhanced in vivo performance of docetaxel[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 253(8): 127690. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.127690.
- [55] Zhang MK, Zhu L, Wu GC, et al. The impacts and mechanisms of dietary proteins on glucose homeostasis and food intake: a pivotal role of gut hormones[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2023; 1-15. doi:10.1080/10408398.2023.2256400.
- [56] Miclotte L, de Paepe K, Rymenans L, et al. Dietary emulsifiers alter composition and activity of the human gut microbiota in vitro, irrespective of chemical or natural emulsifier origin [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 577474. doi:10.3389/fmicb.2020.577474.
- [57] Zhang JH, Yu HL, Zhong H, et al. Dietary emulsifier glycerol monodecanoate affects the gut microbiota contributing to regulating lipid metabolism, insulin sensitivity and inflammation[J]. *Food Funct*, 2022, 13(17): 8804-8817.
- [58] Kajiwara-Kubota M, Uchiyama K, Asaeda K, et al. Partially hydrolyzed guar gum increased colonic mucus layer in mice via succinate-mediated MUC2 production[J]. *NPJ Sci Food*, 2023, 7(1): 10. doi:10.1038/s41538-023-00184-4.
- [59] Sandall A, Smith L, Svensen E, et al. Emulsifiers in ultra-processed foods in the UK food supply [J]. *Public Health Nutr*, 2023, 26(11): 2256-2270.
- [60] 强龙征, 毛海光, 王梦婷, 等. 肠道类器官在肠疾病机制研究中的运用[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2024, 51(2): 394-403.
- QIANG Longzheng, MAO Haiguang, WANG Mengting, et al. Application of Intestinal Organoids in The Study of Intestinal Disease Mechanism[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2024, 51(2): 394-403.

(编辑:李伟)

读者·作者·编者

正文中参考文献的标注

按文献出现的先后顺序用阿拉伯数字连续编码,并将序号置于方括号中。可根据具体情况分别按下述3种格式之一标注。a. 薛社普等^[1]指出棉酚从体内排泄缓慢。b. 麦胶敏感性肠病的发病有3种机制参与^[2,4-6]。c. 间质细胞cAMP含量测定方法见文献[7]。正文指明原始文献作者姓名时,序号标注于作者姓名右上角(如例a);正文未指明作者或非原始文献作者时,序号标注于句末(如例b);正文直接提及文献序号将之作为语句的组成部分时,不用角码标注(如例c)。

(本刊编辑部)