陈静, 杨军, 鞠艳敏, 等. 人工甜味剂的暴露剂量对疾病影响的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2026, 47(18): 603−613. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025080156

CHEN Jing, YANG Jun, JU Yanmin, et al. Research Progress on the Effects of Exposure Doses of Artificial Sweeteners on Diseases[J]. Science and Technology of Food Industry, 2026, 47(18): 603−613. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2025080156

· 前沿综述 ·

人工甜味剂的暴露剂量对疾病影响的研究进展

陈　静[1,2], 杨　军[1], 鞠艳敏[2], 曹　玉[1], 金　鑫[1,*]

（1.南京市食品药品监督检验院, 江苏南京 211198;
2.中国药科大学, 江苏南京 211198）

摘　要: 人工甜味剂（Artificial Sweeteners，ASs）作为高甜度、低热量的糖类替代品，在食品中广泛使用。近年来，随着添加量的上升，其潜在健康风险逐渐引起关注。本文系统综述了不同暴露剂量人工甜味剂对胃肠道、心血管系统、肝脏及肿瘤发生的影响及相关机制。研究表明，三氯蔗糖、阿斯巴甜等常见甜味剂普遍通过破坏肠道菌群、增加肠漏和诱发慢性炎症，从而加剧结肠炎、动脉粥样硬化、脂肪肝及肿瘤风险，尽管个别人工甜味剂在每日允许摄入量（acceptable daily intake，ADI）内或特定剂量下表现出轻微保护作用，但整体仍呈现负面健康效应。综述进一步指出，现行 ADI 标准基于单一的短期暴露评估，严重低估了现实世界中长期、混合暴露带来的累积与协同健康风险。因此，未来应结合多组学与系统毒理学手段，建立基于真实世界的暴露剂量与人群差异的动态风险评估体系，为人工甜味剂的安全使用与监管提供科学依据。

关键词: 人工甜味剂, 剂量-效应关系, 每日允许摄入量, 肠道菌群, 胃肠道疾病, 安全性评估
中图分类号: R151.4　　**文献标识码:** A　　**文章编号:** 1002−0306(2026)18−0603−11
DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2025080156
本文网刊:

Research Progress on the Effects of Exposure Doses of Artificial Sweeteners on Diseases

CHEN Jing[1,2], YANG Jun[1], JU Yanmin[2], CAO Yu[1], JIN Xin[1,*]

（1.Nanjing Food and Drug Supervision and Inspection Institute, Nanjing 211198, China;
2.China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China）

Abstract: Artificial sweeteners (ASs), high-intensity substitutes for sugar with minimal calories, are used extensively in foods. In recent years, their potential health risks to humans have gradually attracted more attention as consumption levels increase. This systematic review examines how different doses of artificial sweeteners affect the gastrointestinal tract, cardiovascular system, liver, and tumor development, along with their underlying mechanisms. Research indicates that common sweeteners like sucralose and aspartame generally increase the risks of colitis, atherosclerosis, fatty liver disease, and tumors by disrupting gut microbiota, raising intestinal permeability, and inducing chronic inflammation. Although individual artificial sweeteners show minor protective effects within acceptable daily intake (ADI) limits or at specific doses, overall negative health effects tend to dominate. The review also highlights that current ADI standards, based only on short-term exposure assessments, significantly underestimate the cumulative and combined health risks from long-term, mixed exposures in real-world settings. Therefore, future efforts should incorporate multi-omics and systems toxicology approaches to develop a dynamic risk assessment system based on real-world exposure levels and population variability. This framework will provide scientific evidence for the safe use and regulation of artificial sweeteners.

收稿日期: 2025−08−15
基金项目: 2023 年国家市场监督管理总局科技项目（2023MK160）; 2023 年江苏省药品监督管理局药品监管科学科研计划项目（202350）。
作者简介: 陈静（2001−）, 女, 硕士研究生, 研究方向: 食药安全监管与检验, E-mail: 2758199263@qq.com。
*** 通信作者:** 金鑫（1988−）, 男, 博士, 副主任药师, 研究方向: 食药安全监管与检验, E-mail: 491799173@qq.com。

Key words: artificial sweeteners; dose-response; acceptable daily intake (ADI); intestinal flora; gastrointestinal diseases; security assessment

受慢性代谢性疾病激增以及人们愈发关注自身健康水平的影响, 人工甜味剂依靠其“零卡路里”特点和比蔗糖甜度更高的优势代替传统糖, 在许多食品、饮料中被大量使用[1−4]。常见的人工甜味剂包括糖精(Saccharin)、三氯蔗糖(Sucralose)、阿斯巴甜(Aspartame)和安赛蜜(Acesulfame)等, 如图 1 所示。美国 FDA、欧洲 EFSA 等监管机构均将这些人工甜味剂列为“公认安全”(Generally Recognized As Safe, GRAS)的产品类别[5−7]。因有促进体重控制及血糖控制等益处, 人工甜味剂在全球范围获得广大消费者青睐。据市场调研公司统计, 截至 2024 年, 约 60% 以上的美国市场包装食品、饮料中有添加人工甜味剂, 另外有 42% 成人偏爱选用低热量甜味剂以实现体重控制和血糖管理的目的[8]。瑞典和其他欧洲国家的废水检测也发现, 三氯蔗糖的使用量在逐年增加, 每年会上升约 20%, 而糖精以及安赛蜜钾也在逐渐被大量地运用, 全球市场需求不断扩大[9]。

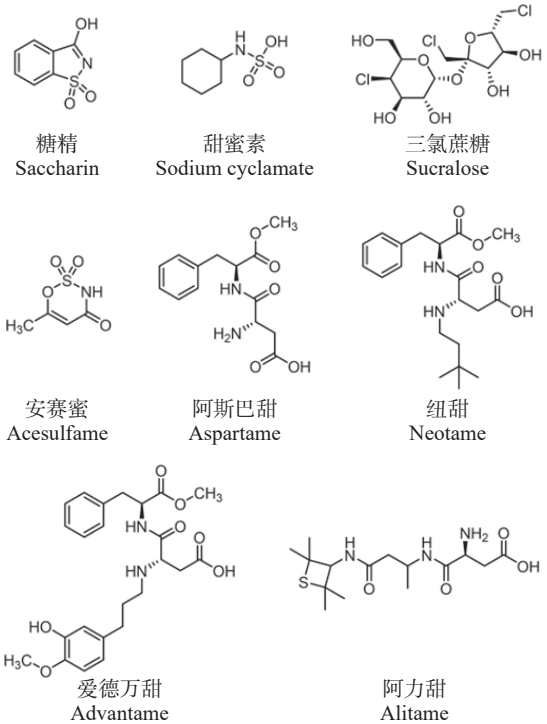


图 1 人工甜味剂的化学结构

Fig.1 Chemical structure of artificial sweeteners

然而人工甜味剂被大量使用的过程中也产生了部分安全隐患问题。虽然许多国家都认定人工甜味剂是安全的添加剂之一, 但却没有确切的数据证实人工甜味剂的长期食用是否对人的身体会产生影响, 相关机制亦未完全阐明。在安全性评估中, 仅以“是否为安全添加剂”进行简单划分已难以反映其真实风险, 应更加重视剂量水平与暴露时长等因素的影响。因此引入了毒理学的核心观点, 即“剂量-效应关系”, 来评定人工甜味剂的风险。并且应该注意到较低到较高的暴露水平所持有的研究数据。越来越多的证据表明, 在特定剂量或模型下, 人工甜味剂可能通过多种机制干扰人体生理稳态, 潜在诱发包括代谢紊乱、炎症反应及免疫失衡在内等一系列健康问题, 在这些方面尤其是一些对于胃肠道的影响早已引起了人们极大的兴趣, 目前这也是较受人们关注的问题之一[1,10−13]。

在讨论潜在风险的同时, 也需要关注国际上对人工甜味剂的安全性评估方法。在安全评估中, 每日允许摄入量(acceptable daily intake, ADI)是一项关键指标。ADI 是指在不会对健康产生不利影响下, 人的一生中每天可以摄入的某种食品添加剂的量(以标准体重 60 kg 成年人计算)[14]。1957 年, 联合国粮农组织(FAO)和世界卫生组织(WHO)下属的食品添加剂联合专家委员会(Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA)第一次会议上提出, 确定食品添加剂在食品中的用量时应注意“要有一个适当的安全限值把威胁消费群体健康的危害降到最低”。JECFA 通过设定 ADI 鼓励在技术可行的范围内尽量使用最低水平的添加剂。目前, 学界普遍认为 ADI 值是食品添加剂风险评估的基础, 但并非绝对安全阈值, 因为个体差异、摄入累积效应以及多种甜味剂叠加使用可能导致实际暴露量超过 ADI。各种人工甜味剂的 ADI 见表 1[15]。

表 1 人工甜味剂化学性质及安全指标

Table 1 Chemical properties and safety profiles of artificial sweeteners

名称	化学式	甜度(相对蔗糖)	ADI (mg/kg/d)	IARC分级(致癌性)
糖精	$C_7H_5NO_3S$	300~500	5	3类
甜蜜素	$C_6H_{12}NNaO_3S$	30~40	11	3类
阿斯巴甜	$C_{14}H_{18}N_2O_5$	200	40	2B类
安赛蜜	$C_4H_4KNO_4S$	200	15	3类
三氯蔗糖	$C_{12}H_{19}Cl_3O_8$	600	5	未分类
纽甜	$C_{20}H_{30}N_2O_5$	7000~13000	2	未分类
爱德万甜	$C_{24}H_{30}N_2O_7$	20000	32.8	未分类
阿力甜	$C_{14}H_{25}N_3O_4S$	2000		未分类

注: IARC分级说明: 1类: 对人类明确致癌; 2A类: 可能对人类致癌(证据有限); 2B类: 可能对人类致癌(证据更少); 3类: 对人类致癌性不可归类; 未分类: 未被IARC正式评估。

近期的研究表明人工甜味剂的摄入在一定条件会影响结肠炎的发生发展、促进胃肠道炎症[16−19]。现有证据提示, 在不同暴露剂量条件的人工甜味剂可能会改变人体内肠道菌群组成及代谢活性, 从而影响宿主炎症反应与免疫功能[16,20−22]。但是研究的结果仍不尽相同, 并且由同一种人工甜味剂在不同的暴露剂量下作用于不同实验模型以及基础菌群下所呈现

的生物效应也可能完全不同甚至完全相反，体现出两面性[16,20]。也需要注意到将人工甜味剂实验剂量与 ADI 做比较分析十分必要。另外除了对人体胃肠道的危害外，长期摄入还易引起糖尿病、非酒精性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD）、心血管疾病（cardiovascular disease, CVD）等代谢综合征[23−24]，但这些关联在遵循 ADI 的日常摄入中是否成立仍需进一步研究总结。

在当前的研究趋势下，不少学者逐渐意识到需要采用“剂量–反应–机制”这样一个完整的分析框架，要将不同种类的甜味剂按其 ADI 范围内、超过 ADI 的不同情况来区别对待，同时应当通过菌群、代谢产物、免疫信号通路等多个维度来进行评价。基于此，本文将重点总结不同暴露剂量下人工甜味剂对多种疾病的多效性，并推测可能的作用机制以供后续的机制探究和风险评价参考。

1　不同暴露剂量的人工甜味剂对胃肠道疾病的影响

随着人工甜味剂应用范围的日益扩大，其在人体内的潜在危害也逐渐引起重视。尽管人工甜味剂可以发挥低糖、调节血糖代谢的作用，但大量的实验结果提示，人工甜味剂长期摄入可能对胃肠道功能产生不良影响。人工甜味剂摄入后，首先到达胃肠道，胃肠道是营养吸收和免疫应答的主要场所，也是调控全身代谢和炎症反应的主要门户，且肠道菌群是胃肠道微生态系统的最重要组成部分之一，在人体生理过程中能发挥多种功能，主要包括为机体供能、维持上皮屏障完整、抵御病原体入侵及调节局部和全身免疫反应等。当人体肠道菌群在体内处于一种平衡的状态时，会以共生菌（例如拟杆菌属、乳酸杆菌属和双歧杆菌属等）为主导，来维持肠道菌群结构稳定及生态平衡，一旦菌群失衡将引发菌群紊乱并出现炎症[25−28]（表 2）。越来越多的研究表明，人工甜味剂对肠道炎症的影响具有复杂的生物学特征。总体上，多数的人工甜味剂不管是动物实验还是人群研究表现出了促炎作用，只有少量的人工甜味剂在某种程度和某种剂量下具有保护作用，这一现象提示，人工甜味剂对于肠道稳态的影响并不是简单线性的剂量-效应关系，是受甜味剂种类、暴露剂量以及宿主体内微生态影响的结果。

从已有的研究结果来看，人工甜味剂具有较强的促炎作用。如动物实验证实，给小鼠饲喂 1.5 mg/mL（高于 ADI：5 mg/kg/day）的三氯蔗糖可使其葡聚糖硫酸钠（dextran sulfate sodium, DSS）诱导的结肠炎模型的炎症症状加重[16,19]。同时，相较于未给予三氯蔗糖干预的对照组而言，高于 ADI 剂量的（1.5 mg/mL）三氯蔗糖干预组的小鼠存在明显的体重下降及便血、腹泻情况，且疾病活动指数更高。组织学检查显示，三氯蔗糖干预组的结肠黏膜结构毁坏得更加严重，存在更多隐窝消失、炎性细胞浸润以及上皮脱落的现象，并且结肠长度较未给予三氯蔗糖干预的对照组更短，提示炎症程度更重。与此类似，其他常见甜味剂也表现出促炎效应。例如，阿斯巴甜在接近 ADI 上限剂量（40 mg/kg/d）时也会出现肠道菌群失衡、开启炎症信号通路、破坏肠上皮屏障来加重结肠炎症状[29]。同样地，安赛蜜（150 mg/kg/d，高于 ADI：15 mg/kg/d）会引起肠道菌群失调、促炎因子水平升高以及肠道屏障受损，并且可以使淋巴细胞迁移到肠粘膜上并加重炎症反应[22]。但也有相关研究指出有部分人工合成甜味剂即便处在 ADI 范围之内，还是会存在一些不良反应。以纽甜为例，在体外模型中，纽甜（0.01 μmol~10 mmol，10 mmol 相当于 ADI：2 mg/kg/d）作用于受体 T1R3 增强细菌生物膜形成和细胞毒性，可能增加肠易激综合征风险[11]。

流行病学和临床研究也表明人工甜味剂摄入与肠道炎症性疾病间可能存在联系。高于 ADI 的三氯蔗糖和糖精摄入对肠道菌群产生影响，对肠黏膜微生物产生作用，致使免疫紊乱加剧，引起克罗恩病等疾病的发生发展[21]。在克罗恩病患者实验中，阿斯巴甜（1.9 mg/kg/d，低于 ADI：40 mg/kg/d）可促进变形杆菌门（Proteobacteria）类潜在致病菌的生长，引起微生态失调；三氯蔗糖（0.8 mg/kg/d，低于 ADI：5 mg/kg/d）促进变形杆菌门（Proteobacteria）的增殖，破坏肠道菌群，诱发肠道炎症；糖精（0.6 mg/kg/d，低于 ADI：5 mg/kg/d）可能改变肠道菌群结构，促进致病菌的生长，并抑制有益菌（如 *Faecalibacterium prausnitzii*）的生长[18]。这个结果表明即使摄入量处于 ADI 的范围之内，人们所常见的阿斯巴甜、三氯蔗糖、糖精等人工甜味剂都可在一定程度上通过影响肠道菌群的作用来促进克罗恩病的发生和发展。除此之外，人工甜味剂与功能性胃肠病如肠易激综合征（irritable bowel syndrome, IBS）也有显著关联。有大型前瞻性队列研究显示，长期摄入阿斯巴甜、三氯蔗糖和糖精会增加 IBS 发病的风险[30]，摄入阿斯巴甜、三氯蔗糖和安赛蜜钾与胃肠道症状发生存在时间关联[31]。

尽管总体上呈现促炎倾向，但是部分研究指出在某些剂量和微生态条件下，可能存在某类甜味剂具有缓解肠道炎症的可能。例如在动物实验中，三氯蔗糖（0.1 mg/mL 相当于 ADI：5 mg/kg/d），研究证明该成分能缓解 DSS 诱导的小鼠结肠炎模型的症状，表现为减轻肠黏膜组织炎症损伤，Th17/Treg 免疫平衡恢复，上调有益菌属 *Mucispirillum* 和 *Alistipes* 水平增加，上调 miR-15b 水平下调 RECK/miR-15b 的表达可下调 MMP-9 表达，能通过上皮屏障介导 AKT/NF-κB 信号通路的下调而发挥对 DSS 诱导的小鼠结肠炎的作用[20]。糖精也在类似剂量（0.1 mg/mL 相当于 ADI：5 mg/kg/d）下表现出改善菌群组成，其在体外肠道模型中可以通过上皮屏障保护机制抑制促炎因子 IL-6、IL-17A 的产生来缓解结肠炎的症状[17,20]。

这些结果说明，人工甜味剂的生物学效应可能

表 2 人工甜味剂对胃肠道疾病的影响

Table 2 Effect of artificial sweeteners on gastrointestinal disorders

名称	实验对象	实验剂量	对肠道菌群的影响	对胃肠道疾病的影响	参考文献
糖精	小鼠(DSS诱导的结肠炎模型)	5 mg/kg/d→0.1 mg/mL(ADI上限)	增加有益菌*Mucispirillum*、*Alistipes*;改善微生态失衡	缓解结肠炎	[20]
糖精	小鼠(DSS诱导的结肠炎模型)	5 mg/kg/d→0.1 mg/mL(ADI上限)	显著降低粪便细菌负荷	缓解结肠炎	[17]
糖精	体外培养的肠道细菌及来自克罗恩病患者的肠黏膜微生物群	0.1%(w/v或v/v)(高于ADI)	对菌*F. prausnitzii*生长有抑制作用	加重克罗恩病	[21]
糖精	澳大利亚、香港和中国大陆的274名CD患者、82名一级亲属、83名家庭成员和92名健康无关对照组	0.6 mg/kg/d(ADI范围内)	可能改变肠道菌群结构,促进促炎菌群生长,减少抗炎菌群(如*Faecalibacterium prausnitzii*)	加重克罗恩病	[18]
阿斯巴甜	小鼠(DSS诱导的结肠炎模型)	40 mg/kg/d(ADI上限)	改变肠道微生物群组成	加重结肠炎	[29]
阿斯巴甜	澳大利亚、香港和中国大陆的274名CD患者、82名一级亲属、83名家庭成员和92名健康无关对照组	1.9 mg/kg/d(ADI范围内)	促进促炎菌群(如变形菌门*Proteobacteria*)的生长,可能改变微生物组成,导致黏膜层破坏	加重克罗恩病	[18]
阿斯巴甜	13名健康成年人	500 mg(在ADI范围内)	增加乙酸和丙酸产量、促进双歧杆菌(*Bifidobacterium*)生长、抑制大肠杆菌(*E. coli*)生长	导致肠道炎症	[42]
安赛蜜	小鼠	150 mg/kg/d(高于ADI)	菌群失调导致促炎因子升高、肠屏障损伤	产生结肠炎	[22]
三氯蔗糖	小鼠(DSS诱导的结肠炎模型)	5 mg/kg/d→0.1 mg/mL(ADI上限)	增加有益菌*Mucispirillum*、*Alistipes*;改善微生态失衡	缓解结肠炎症	[20]
三氯蔗糖	小鼠(DSS诱导的结肠炎模型)	1.5 mg/mL(高于ADI)	改变肠道菌群组成,使有益菌减少,有害菌增加;破坏肠道屏障,加重肠道损伤	加重结肠炎	[16]
三氯蔗糖	C57BL/6小鼠(AOM/DSS诱导的模型)	1.5 mg/mL(高于ADI)	*Ficmicures*、放线菌、口消化链霉菌、共生梭菌和厌氧消化链霉菌的显著增加以及变形菌的减少	加重结肠炎	[19]
三氯蔗糖	体外培养的肠道细菌及来自克罗恩病患者的肠黏膜微生物群	0.1%(w/v或v/v)(高于ADI)	对菌*F. prausnitzii*生长有抑制作用	加重克罗恩病	[21]
三氯蔗糖	澳大利亚、香港和中国大陆的274名CD患者、82名一级亲属、83名家庭成员和92名健康无关对照组	0.8 mg/kg/d(ADI范围内)	促进变形菌门(Proteobacteria)的增殖,破坏肠道微生物平衡	加重克罗恩病	[18]
三氯蔗糖	13名健康成年人	50% ADI	增加戊酸(Valeric acid)产量、增加大肠杆菌/志贺菌(*Escherichia*/*Shigella*)和嗜硫菌(*Bilophila*)丰度	导致肠道炎症	[42]
纽甜	体外细胞和细菌模型	细胞(0.01 μmol/L~10 mmol/L) 细菌(0.1 μmol/L~1 mmol/L) (在ADI范围内)	通过T1R3信号通路影响肠道上皮细胞功能,增加细菌生物膜形成和细胞毒性	增加肠易激综合征的风险	[11]

是双向性的,即多数人工甜味剂在不同的动物试验以及人群的研究中出现促炎作用,但也有少数人工甜味剂在一定剂量或者条件下具有保护作用。具体引起不同的反应机制还不清楚,但可能存在以下几点原因。首先,不同的甜味剂具有不同的化学结构,也会生成不同的代谢产物,因而与肠道菌群发生作用的方式有所不同,导致了不同的结果。比如三氯蔗糖具有较强的氯取代基团稳定性,在肠道内几乎不被吸收,从而直接产生调节菌群的作用以起到保护效果。而阿斯巴甜则会在代谢时释放出苯丙氨酸及甲醇这两种物质,可以直接作用于上皮细胞的代谢过程和氧化应激状态,最终引起机体产生炎症反应。其次,对肠道菌群有选择性调节作用的小分子甜味剂极有可能决定甜味剂的双向性影响,低于 ADI 的剂量时可能促进部分有益菌生长或代谢平衡恢复,而高于 ADI 时则更容易造成对益生菌的抑制,诱导出条件致病菌的扩增。第三,对宿主免疫系统起到的相互作用也可能成为不同表现的重要原因之一。已有研究表明某些人工甜味剂可通过 T1R3、TAS1R2 等甜味受体参与黏膜免疫信号调控作用,在低剂量情况下能够诱发耐受或者抗炎通路,而在高剂量情况下就会刺激促炎通路。因此,人工甜味剂在 ADI 附近出现促炎或保护效应的差异,实质上反映了其在剂量-菌群-宿主免疫三者间复杂的动态平衡。

需要指出的是,上面所说的双向性主要反映不同人工甜味剂在剂量与宿主背景下的效应差异,而即便在相似的炎症结局下,各种人工甜味剂的作用机制也是不一样的。由于不同人工甜味剂的化学结构和代谢特性决定了人工甜味剂在肠道内的稳定性、与菌群之间的相互作用形式和对上皮屏障的作用路径,进一步比较不同结构类型的人工甜味剂有助于阐明其作用于肠道介导的炎症调控的多种机制。以最具

代表性的阿斯巴甜[32]、纽甜[33]与爱德万甜[34]为例，这 3 种二肽类甜味剂结构中都是由天冬氨酸和苯丙氨酸甲酯组成，只是它们由不同的化学修饰得到了 3 种完全不同的甜味剂。阿斯巴甜分子结构相对简单，易被水解；纽甜以阿斯巴甜为母体结构，引进了 3,3-二甲基丁基，这样使甜度提升且更稳定；爱德万甜则进一步在苯丙氨酸甲酯部分连接 4-甲氧基苯乙基基团，使其甜度可达蔗糖的 20000~37000 倍（图 1）。而这些逐步加强的分子稳定性决定其肠道内代谢行为、与微生物间的相互作用，最终产生不同的潜在生理作用。在低于 ADI 的剂量下，三者均被认为具有良好的系统性和安全性。但近年来的研究表明，有关其对胃肠道的作用机制可能并不完全相同[27,35−36]。阿斯巴甜在肠道中迅速分解为苯丙氨酸、天冬氨酸和甲醇[37]，这些代谢产物被宿主吸收，并且不能直接被肠道微生物利用[38]。但在炎症易感状态下（如结肠炎模型），阿斯巴甜或可加重肠损害，并且促进促炎细胞因子（TNF-α、IL-6）的表达（基于动物模型研究推断）[29,39]。另外，它的代谢产物可能会干扰短链脂肪酸（short chain fatty acids, SCFAs）生成及黏液层稳定性，进而影响肠屏障稳态[40]。纽甜由于分子结构比阿斯巴甜更为稳定，体内代谢缓慢，且有部分中间代谢产物不能完全代谢。因此，在体内纽甜会有一部分化合物没有被完全代谢而在肠道内直接与肠腔菌群接触。动物实验表明，长期低剂量纽甜摄入可明显地改变小鼠的肠道菌群分布情况，比如 Firmicutes 相对含量下降、Bacteroidetes 相对含量上升，并出现肠道代谢产物谱紊乱（包括 SCFA 相关代谢产物等）[41]。体外研究发现，在肠上皮细胞和菌群共培养模型中，纽甜能够损伤肠道黏膜屏障结构、提高上皮通透性，推测其可以通过“微生态-上皮-炎症”的途径破坏肠屏障稳态，而非主要依赖系统性代谢产物的方式发挥作用[11]。目前关于爱德万甜的研究很少，其分子的空间位阻以及苯基部分使它在肠道中的停留时间延长，有可能与肠道菌群发生更多的物理接触并干扰它们的代谢过程或者毒素清除能力，扰乱菌群稳态而最终导致黏膜完整性下降。

从机制层面来看，不同类型的人工甜味剂以多种途径作用于肠道菌群，导致胃肠道疾病的产生与发展（图 2）。一方面，人工甜味剂会影响肠道菌群结构，有益菌如双歧杆菌（*Bifidobacterium*）和乳杆菌（*Lactobacillus*）的显著减少，而一些与炎症相关的拟杆菌属（*Bacteroides*）、脱硫弧菌属（*Desulfovibrio*）和产气荚膜梭菌（*Clostridium perfringens*）等相对丰度升高[12−42]。但是由于不同类型的人工甜味剂对于肠道菌群中微生物有着独特的选择作用，在临床上会对肠道菌群产生不同程度的影响。部分人工甜味剂如安赛蜜等能短时间内提高肠道菌群的种类，然而会造成肠道内微生态平衡性变差以及菌群代谢网络稳定性丧失，发生菌群失衡[43]。而菌群失衡打破肠道微生态平衡，会导致致病菌定植以及毒素产生，继而引发

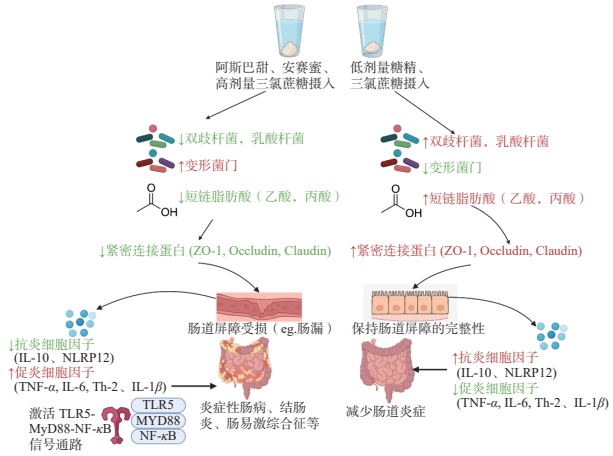


图 2　人工甜味剂对胃肠道疾病的作用机制

Fig.2　Mechanism of artificial sweeteners on gastrointestinal disorders

黏膜损伤。菌群结构改变也会影响其产生的代谢产物，例如 SCFAs、胆汁酸代谢物及芳香族胺类化合物等。SCFA（如丁酸）为结肠上皮细胞提供能量来源并发挥屏障维持、调节 Treg 细胞、抗炎因子的作用，而人工甜味剂诱导 SCFAs 合成下降可削弱这些保护性机制，促进炎症反应[44]。人工甜味剂还可以增强肠壁通透性，刺激肠道局部黏膜免疫活性等，加重肠道炎症反应。例如，安赛蜜会诱导肠上皮结构破坏和肠黏膜淋巴细胞的过度迁移，这一过程与促炎趋化因子（如 CCL20）上调及局部免疫细胞活化密切相关[22]。与此同时，甜味剂通过调节微生物功能通路，如芳香族氨基酸代谢、硫代谢、鞭毛合成及 ABC 转运蛋白表达，参与微生态和宿主免疫交互调控[42]。不同的甜味剂对肠道生态以及宿主免疫的影响可能存在差别。三氯蔗糖在多项动物实验中加重 DSS 诱导的结肠炎并伴随菌群多样性的减少及致病菌富集，其对丁酸菌的抑制作用可能是其发挥促进炎症的因素之一[44]。而糖精虽在某些模型中显示负面效应，但也有研究表明其可通过抑制病原菌以及改善代谢通路而对实验性结肠炎产生缓解作用，具有一定的剂量依赖性和宿主差异[45]。

总之，人工甜味剂对胃肠道疾病的影响与暴露剂量关系密切，并且与化学结构、暴露时长、饮食构成以及可能存在炎症等状态相关联。人工甜味剂摄入低于 ADI 水平时，以糖精为 0.1 mg/mL、三氯蔗糖为 0.1 mg/mL 的摄入量水平为例[17,20]，少数表现为温和调节菌群结构，还能改善 SCFAs 代谢、增强免疫耐受，维护肠道屏障功能并可能缓解炎症。但是即使剂量处于低于 ADI 水平（例如三氯蔗糖 0.8 mg/kg/d、阿斯巴甜 1.9 mg/kg/d、糖精 0.6 mg/kg/d 等都在 ADI 范围内）[18]，在特定宿主微生态背景下或者疾病状态中可能会产生成分致病的细菌而产生紊乱，甚至引起炎症。当摄入量超过 ADI（如三氯蔗糖 1.5 mg/mL[16]、安赛蜜 150 mg/kg/d[22]）时，则可能破坏菌群多样性，增加致病菌丰度，抑制丁酸生成，并激

活促炎信号通路(如 TLR4/NF-κB),导致黏膜损伤和慢性低度炎症。因此,ADI 不仅是安全性的评价标准之一,也为理解人工甜味剂在肠道微生态中产生不同效应提供了剂量依据。在 IBD、克罗恩病或肠易激综合征患者中,即便剂量低于 ADI 的人工甜味剂也可能放大其促炎反应并导致黏膜损伤。这表明,ADI 值虽然为一般人群提供安全参考,但对于微生态易感个体而言其阈值可能低于常规 ADI,还需要针对人群状态加以评估。从临床和公共健康角度来看,将甜味剂摄入量与 ADI 结合分析,在一定程度上可以看到其安全范围和危害程度。如果长期摄入量靠近或者高于 ADI 值,尤其在伴随高脂饮食或抗生素使用的背景下,可能会造成菌群失衡,出现肠粘膜屏障破坏的情况,发生慢性炎症。但是对于 IBD 或肠道菌群失衡患者,不能盲目停掉全部的甜味剂,应该谨慎分析是否具有过量或者长时间高剂量暴露。

2 不同暴露剂量的人工甜味剂对心血管疾病的影响

大量研究表明人工甜味剂存在心血管方面的风险,许多研究指出某些人工甜味剂可能在特定条件下会促进动脉粥样硬化发展。阿斯巴甜在临床前模型下反复被证明通过胰岛素刺激引发的炎症反应促进动脉粥样硬化发展,并且该过程可能是经由放大“胰岛素-内皮 CX3CL1 表达-骨髓 CX3CR1 信号”轴活性的方式实现的[46−47]。安赛蜜钾在动物模型中通过引起肝脏脂生成增多及 β-氧化减少导致高脂血症发生,最终促进动脉粥样硬化的发展,其实验剂量为 15 mg/kg/d(接近人类 ADI: 15 mg/kg/d),提示效应可能依赖于高暴露水平[48]。最近的研究结果指出,上述作用可能源于人工甜味剂对肠道菌群结构和功能的影响。人工甜味剂通过改变有益菌与致病菌的比例、SCFA 生成量以及肠上皮屏障通透性的变化来调节动脉粥样硬化的形成和发展。其中,部分试验动物模型研究结果显示三氯蔗糖或糖精可诱发肠道菌群失衡,激活肠道促炎通路,造成全身慢性低度炎症状况,而慢性低度炎症同样是动脉粥样硬化及心脑血管疾病的诱发因素之一[44,49−50]。但是这些动物实验用到的剂量(如三氯蔗糖 0.1 mg/mL 饮用水)往往较高,需谨慎外推至人类日常摄入的三氯蔗糖 ADI 值(5 mg/kg/d)。临床研究进一步支持这一关联,对于有症状的颈动脉粥样硬化患者血浆中糖精和安赛蜜钾含量明显升高[51]。大型人群队列研究显示人工甜味剂(特别是阿斯巴甜、安赛蜜钾和三氯蔗糖)的总摄入量与心血管疾病总体风险增加相关,包括冠心病和脑血管疾病,但是该队列中多数人的人工甜味剂摄入量都处于“远低于 ADI”的状态,意味着长期低剂量的接触可能造成心血管疾病的风险的增加[52]。此外,糖精的摄入量也与美国成年人的心血管疾病死亡风险成正比[53]。

总之,人工甜味剂在 ADI 范围内对心血管疾病的影响呈现剂量依赖性和累积效应。接近或低于 ADI 的三氯蔗糖能改变肠道菌群、损害肠屏障并产生轻度慢性炎症,阿斯巴甜和安赛蜜则可能通过胰岛素-内皮轴或脂质代谢紊乱引起血脂异常及动脉粥样硬化。即使是在低剂量下,其因肠道菌群、炎症及代谢通路而产生的长期毒性可能会累加并增加心血管风险,而高于 ADI 时会出现明显的副作用(显著炎症、血脂异常和动脉粥样硬化加速)(表 3、图 3)。

表 3 人工甜味剂对其他疾病的影响

Table 3 Effects of artificial sweeteners on other diseases

名称	实验对象	实验剂量	疾病	作用机制	参考文献
糖精	雄性C57BL/6J小鼠	0.3 mg/mL(高于ADI)	肝炎	糖精摄入→改变肠道菌群组成(有害菌增多,有益菌减少)→促炎功能基因富集(LPS合成、鞭毛装配、毒素产生)→粪便代谢产物紊乱(抗炎代谢物减少,促炎代谢物增加)→激活宿主TLR信号通路→肝脏促炎基因(*TNF-α*、*iNOS*)表达上调→慢性肝脏炎症发生	[45]
糖精	雌性C57BL/6小鼠	0.1 mg/mL(ADI上限)	NAFLD	消耗*A. muciniphila*→破坏肠屏障完整性 降低AhR配体水→抑制AhR通路 LPS入血→全身炎症→NAFLD	[56]
糖精	雄性Wistar大鼠	0.5 mg/mL(高于ADI)	ALD	乙醇+高脂饮食→肠道菌群紊乱(厚壁菌门↓/拟杆菌门↑/变形菌门↑) 菌群失调与血清LPS、肝脂质沉积正相关	[57]
糖精	MASLD模型: 雄性Sprague Dawley大鼠; ALD模型: 雄性Wistar大鼠	0.5 mg/mL(高于ADI)	ALD、MASLD	MASLD: 拟杆菌门↑,厚壁菌门↓ ALD: 蓝藻菌门↑,疣微菌门↑	[58]
糖精	人卵巢癌细胞(Ovcar-3细胞系)	12.5 mmol/L	卵巢癌(上皮性)	抑制碳酸酐酶IX→癌细胞pH↓→激活caspase-3	[62]
糖精	症状性/无症状颈动脉粥样硬化患者、健康人	–	颈动脉粥样硬化	糖精降低粪便丁酸及*Faecalibacterium*丰度	[51]
糖精	雌性SD大鼠	5 mg/kg/d(ADI上限)	多囊卵巢综合征	激活T1R2/T1R3味觉受体→通过“肠道-胰腺轴”和“卵巢局部”两条通路→共同加剧胰岛素抵抗与高雄激素血症→恶化PCOS	[63]
糖精	美国成年人	低于ADI	心血管疾病、癌症、糖尿病、	可能通过代谢紊乱、胰岛素抵抗、炎症反应等途径	[53]

续表 3

名称	实验对象	实验剂量	疾病	作用机制	参考文献
阿斯巴甜	小鼠	（0.15%w/w）	动脉粥样硬化	阿斯巴甜通过放大“胰岛素→内皮CX3CL1表达↑→骨髓CX3CR1信号→动脉粥样硬化”这一轴线的活性，在高脂血症背景下加剧动脉粥样硬化	[46]
阿斯巴甜	ApoE$^{-/-}$小鼠、食蟹猴、人内皮细胞	（0.15%w/w）	动脉粥样硬化、心血管疾病	激活迷走神经→升高胰岛素→上调内皮细胞CX3CL1→促进单核细胞黏附/炎症→加剧斑块形成	[47]
阿斯巴甜	103388名法国成年人	–	总体心血管疾病、冠心病、脑血管疾病	未明确机制，但提示甜味剂可能直接促进心血管病变	[52]
阿斯巴甜	102865名法国成年人（前瞻性队列）	远低于ADI	总体癌症、乳腺癌、肥胖相关癌症	可能通过肥胖相关代谢紊乱、DNA损伤、肠道菌群失调或直接致癌作用	[61]
阿斯巴甜	1881例结直肠癌、1510例乳腺癌、972例前列腺癌、351例胃癌、109例慢性淋巴细胞白血病及3629名健康对照	–	结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、胃癌、慢性淋巴细胞白血病	未明确直接机制，但提出假设：肠道菌群改变（尤其糖尿病患者）代谢紊乱（肥胖、糖尿病作为中介）	[66]
阿斯巴甜	计算模型（网络毒理学）、人类遗传数据（孟德尔随机化）	–	肝癌	激活坏死性凋亡（Necroptosis）、NF-κB和TNF信号通路；上调CASP1表达（内皮细胞中最高）	[60]
安赛蜜	ApoE$^{-/-}$小鼠、HepG2细胞	15 mg/kg/d（ADI上限）	动脉粥样硬化、高脂血症	促进肝脏脂生成 抑制β-氧化→血脂异常	[48]
安赛蜜	症状性/无症状颈动脉粥样硬化患者、健康人	–	颈动脉粥样硬化	安赛蜜钾与白细胞计数正相关	[51]
安赛蜜	怀孕C57BL/6J小鼠	12.5 mmol/L	葡萄糖耐受不良、肥胖相关代谢疾病、胎儿发育异常	下调胰岛素受体（IR）和过氧化物酶体增殖物激活受体γ（PPARγ）表达；增加脂肪细胞肥大；缩短妊娠期	[68]
安赛蜜	102865名法国成年人（前瞻性队列）	远低于ADI	总体癌症、乳腺癌、肥胖相关癌症	可能通过肥胖相关代谢紊乱、DNA损伤、肠道菌群失调或直接致癌作用	[61]
安赛蜜	103388名法国成年人	–	总体心血管疾病、冠心病、脑血管疾病	未明确机制，但提示甜味剂可能直接促进心血管病变	[52]
三氯蔗糖	雄性C57BL/6J小鼠	0.1 mg/mL（ADI上限）	肝炎	三氯蔗糖摄入→改变菌群结构与功能→粪便代谢组紊乱（如脂类、氨基酸类物质）→肝组织促炎基因上调→慢性炎症发生	[44]
三氯蔗糖	C57BL/6小鼠	0.1 mg/mL（ADI上限）	NAFLD	肠道菌群-胆汁酸轴：拟杆菌/梭菌↑→脱氧胆酸↑→抑制肝脏FXR信号→脂质合成↑→NAFLD	[54]
三氯蔗糖	C57BL/6小鼠+HepG2细胞	500 ppm饲料（≈5 mg/kg/d）（ADI上限）	NAFLD	T1R3-ROS-内质网应激轴：三氯蔗糖激活肝脏T1R3受体→ROS↑→内质网应激→脂质合成基因↑→脂肪堆积	[55]
三氯蔗糖	雌性C57BL/6小鼠	0.1 mg/mL（ADI上限）	NAFLD	消耗*A. muciniphila*→破坏肠屏障完整性 降低AhR配体水→抑制AhR通路 LPS入血→全身炎症→NAFLD	[56]
三氯蔗糖	103388名法国成年人	–	总体心血管疾病、冠心病、脑血管疾病	未明确机制，但提示甜味剂可能直接促进心血管病变	[52]
三氯蔗糖	102865名法国成年人（前瞻性队列）	远低于ADI	总体癌症、乳腺癌、肥胖相关癌症	可能通过肥胖相关代谢紊乱、DNA损伤、肠道菌群失调或直接致癌作用	[61]

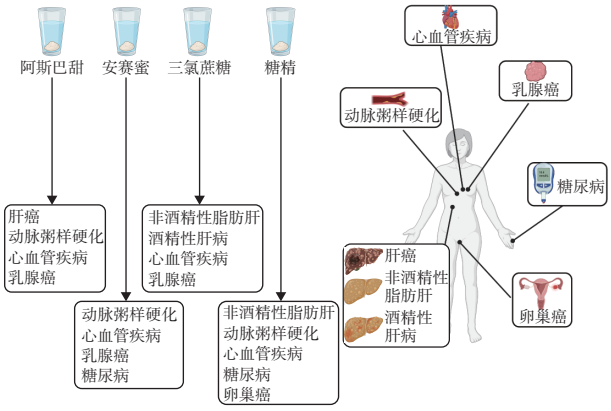


图 3　人工甜味剂与非胃肠道疾病

Fig.3　Artificial sweeteners and non-gastrointestinal diseases

3　不同暴露剂量的人工甜味剂对肝脏疾病的影响

在肝脏健康与代谢领域，人工甜味剂亦被认为具有潜在的生理影响。有研究显示三氯蔗糖能够通过激活味觉受体 T1R3，扰乱肠道菌群及其代谢物（例如脱氧胆酸），加剧高脂饮食导致的肝脏脂肪变性，促进 NAFLD 的发生发展[54−55]，这些实验设计给药剂量 0.1 mg/mL 饮用水或 500 ppm 饲料，大概相当于 ADI：5 mg/kg/d；糖精也有实验表明可在动物体内可能通过肠道菌群（如嗜粘蛋白阿克曼菌）改变和芳烃受体信号途径参与 NAFLD 的发生发展过程[56]。即使在酒精性肝病（alcoholic liver disease，ALD）模型和代谢功能障碍相关脂肪性肝病（metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease，MASLD）模型中，作为常用对照的糖精也有肠道菌群改变及肝损伤指标改变的现象[57−58]，表明其可能通过肠道-肝轴路径作用于肝脏。

4　不同暴露剂量的人工甜味剂对肿瘤的影响

在部分动物模型或体外研究中，即使接近或甚

至低于 ADI 水平的长期摄入，人工甜味剂可能通过一定机制影响肿瘤的发生发展。例如，已证实即使高于 ADI（5 mg/kg/d）的三氯蔗糖（1.5 mg/mL）也能促进结肠炎相关的结直肠癌发生，原因可能是肠道菌群产生更多的致癌性代谢产物以及促进炎症微环境的维持和恶化[19]。同时，最新研究发现三氯蔗糖还可能通过免疫途径影响肿瘤发生过程。在接近 ADI（5 mg/kg/d）浓度下的长期摄入三氯蔗糖可显著抑制 T 细胞增殖、分化，下调 T 细胞受体介导的信号传导与 Ca^{2+} 流动，导致 CD8+T 细胞抗肿瘤效应下降，并促进小鼠模型上肿瘤的生长；但在 T 细胞介导自身免疫模型上则有炎症减轻，疾病改善的作用[59]。人工甜味剂对肿瘤风险的影响呈现出复杂且存在争议的局面。有一些实验室和人群研究发现人工甜味剂可能与肿瘤之间有关联，比如大分子信息网络预测阿斯巴甜可通过上调 CASP1 蛋白来提升肝癌风险[60]；阿斯巴甜等人工甜味剂总摄入量高者患乳腺癌风险更大[61]，并且所摄入的是“远低于 ADI”水平，提示即使低剂量也可能有微弱效应。此外，在体外试验中糖精（12.5 mmol）能降低 Ovcar-3 卵巢癌细胞碳酸酐酶 IX 活性，降低细胞内 pH，激活 caspase-3 通路，抑制癌细胞增殖[62]。有研究表明糖精（5 mg/kg/d，ADI：5 mg/kg/d）可以通过激活味觉受体在动物模型中加剧多囊卵巢综合征（polycystic ovary syndrome，PCOS）病理进程[63]，这从临床的角度证明了人若长期低量食用人工甜味剂可能会通过恶化 PCOS 的内分泌代谢环境（如加剧胰岛素抵抗与高雄激素血症的恶性循环），间接引起女性子宫内膜癌的发生概率增加。另有研究发现，即使是低于 ADI 的糖精摄入也会增加成人癌症死亡率[53]。也有研究发现人工甜味剂会影响肠道微生物，且因此会促进肿瘤的发生。另外发现，人工甜味剂（如阿斯巴甜、糖精及三氯蔗糖）会改变肠道微生物群构成和多样性，降低有益细菌数量而提高致病细菌比例，进而减少 SCFAs 的产生。这种变化可导致肠道屏障功能障碍以及“肠漏”发生，使内毒素（如 LPS）进入血液循环并经 TLR4/NF-κB 信号通路激活诱导产生系统性慢性炎症反应，而慢性炎症已被广泛认为是包括乳腺癌在内多种肿瘤发生和发展的重要驱动因素[64]。流行病学发现低热量人工甜味剂（如阿斯巴甜、三氯蔗糖、安赛蜜和糖精）摄入可导致脂多糖结合蛋白及可溶性 CD14 水平升高，这两者是常用的肠漏和内毒素转移标志物，提示人工甜味剂可能会通过引起肠道屏障损伤加重和机体炎症状况的恶化，从而促进机体患癌风险[65]。但是并非所有的研究都得出了人工甜味剂增加癌症风险的结论[66]。综合性的毒理学和流行病学综述认为目前没有确切证据说明人工甜味剂有致癌风险[67]，阿斯巴甜促肝癌的机制也主要基于预测，需更多实验验证[60]。

总体而言，就人工甜味剂和肿瘤的风险而言，两者的关系仍然非常复杂且存有争议。有研究显示不论是高于 ADI 的剂量还是接近或低于 ADI 的长期摄入，某些甜味剂（如三氯蔗糖、阿斯巴甜、糖精）都可能通过影响肠道菌群、免疫功能、炎症反应或内分泌代谢等多途径参与肿瘤的发生与发展；但是也有些证据表明二者没有关联或者没有充足证据证明人工甜味剂能引起机体癌症发生。因此，目前不能简单认定人工甜味剂一定致癌，但鉴于部分实验提示潜在风险，由于它们的种类不同、作用剂量各异、敏感的人群也各不相同，需加以分类，从种类、剂量以及是否存在相关代谢或疾病情况的角度做出评价。避免在高危人群中长期大量食用，更要在实验室、动物实验取得令人信服的结果后，再评价肿瘤的危险度（表 3、图 3）。

5 结论与展望

从食品科学的角度来看，人工甜味剂的应用一方面充满希望；另一方面又存在不确定性和风险。虽然替代糖类可以降低卡路里，但由于每个人的体质差异，它们对于健康的影响并不一致。现有研究显示大多数人工甜味剂在符合或超过 ADI 值的条件下，在动物模型或人群研究中可能与某些疾病的发生或加重相关。但是少量的人工甜味剂可能会在特定条件下起到保护作用。因此人工甜味剂的剂量—效应关系呈非线性提醒人工甜味剂的安全性评价不能依赖传统毒理学观点，应扩大至多元的生理作用，综合判断人工甜味剂的风险高低。

虽然目前的毒理学评估表明，在 ADI 范围内的人工甜味剂摄入通常被认为风险较低，但这种结论仅来源于单个化合物、短时间暴露和动物试验，在人类日常生活中的长期、混合适应情况下和不同的群体之间存在着许多局限性。实际生活中人们会以低剂量、长周期、混合作用等多种甜味剂摄入形成“混合暴露”，可能会出现协同或叠加效应而使现有的 ADI 不能反映出人体的真实情况。传统的 ADI 只是基于一种暴露来估计毒理学风险，忽略了各种甜味剂之间的交互以及个体间差异问题。另外，现代人群中还存在着饮食不合理、菌群结构多样性和代谢紊乱的“易感”体质状况，甚至平时低剂量服用甜味剂也可能出现患病的情况，长期多源暴露可能通过代谢残留或慢性炎症等途径产生隐性危害，所以传统的 ADI 值参考具有一定的局限性，不能完全代表真实生活状态下膳食的影响。

未来的相关研究需要打破过去传统静态毒理学的局限，建立基于真实世界的人群暴露和个体差异的动态风险评估系统。还要用多种组学相结合的方式研究多甜味剂联合作用引起的肠道微生态紊乱、代谢紊乱和免疫调节作用的长期损伤效应，在此基础上根据儿童、孕妇、老年人、慢性病患者等特殊人群特点建立分级分类的风险模型。应对人工甜味剂从是否安全向如何科学安全添加使用上转变，科学指导食品工业发展及维护人民群众的身体健康。

© The Author(s) 2026. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

参考文献

[1] SUN Yizhe, XU Baojun. A critical review on effects of artificial sweeteners on gut microbiota and gastrointestinal health[J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2025, 105(5): 2737−2747.

[2] FITCH C, KEIM K S. Position of the academy of nutrition and dietetics: Use of nutritive and nonnutritive sweeteners[J]. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 2012, 112(5): 739−758.

[3] MATTES R D, POPKIN B M. Nonnutritive sweetener consumption in humans: Effects on appetite and food intake and their putative mechanisms[J]. The American Journal of Clinical Nutrition, 2009, 89(1): 1−14.

[4] SYLVETSKY A C, ROTHER K I. Trends in the consumption of low-calorie sweeteners[J]. Physiology & Behavior, 2016, 164: 446−450.

[5] U. S. Food and Drug Administration. High-intensity sweeteners: FDA-authorized food additives[R]. Silver Spring, MD, USA: FDA, 2014.

[6] Additives E P O F, Nutrient Sources added to F. Scientific Opinion on the re-evaluation of aspartame (E 951) as a food additive[J]. EFSA Journal, 2013, 11(12): 3496.

[7] U. S. Food and Drug Administration. Aspartame and other sweeteners in food[R]. Silver Spring, MD, USA: FDA, 2025.

[8] Research, Markets. Artificial sweeteners market report–industry size, competition, trends and growth opportunities by region–forecast by types and applications (2024–2032)[R]: Research and Markets, 2024.

[9] HAALCK I, SZÉKELY A, RAMNE S, et al. Are we using more sugar substitutes? Wastewater analysis reveals differences and rising trends in artificial sweetener usage in Swedish urban catchments[J]. Environment International, 2024, 190: 108814.

[10] AL-ISHAQ R K, KUBATKA P, BÜSSELBERG D. Sweeteners and the gut microbiome: Effects on gastrointestinal cancers [J]. Nutrients, 2023, 15(17): 3675.

[11] SHIL A, LADEIRA FARIA L M, WALKER C A, et al. The artificial sweetener neotame negatively regulates the intestinal epithelium directly through T1R3-signaling and indirectly through pathogenic changes to model gut bacteria[J]. Frontiers in Nutrition, 2024, 11: 1366409.

[12] HOSSEINI A, BARLOW G M, LEITE G, et al. Consuming artificial sweeteners may alter the structure and function of duodenal microbial communities[J]. iScience, 2023, 26(12): 108530.

[13] LIU Caiguang, ZHAN Shukai, TIAN Zhenyi, et al. Food additives associated with gut microbiota alterations in inflammatory bowel disease: Friends or enemies?[J]. Nutrients, 2022, 14(15): 3049.

[14] MBABAZI J. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food[J]. International Journal of Environmental Studies, 2011, 68(2): 251−252.

[15] 吴鹏, 张成云, 朱旭丽, 等. 人工甜味剂对人体的影响及国内外标准现状探讨[J]. 食品科学, 2024, 45(15): 383−392. [WU Peng, ZHANG Chengyun, ZHU Xuli, et al. Effect of artificial sweeteners on human body and current domestic and foreign standards on artificial sweeteners: A review[J]. Food Science, 2024, 45(15): 383−392.]

[16] GUO Mengru, LIU Xinran, TAN Yiwei, et al. Sucralose enhances the susceptibility to dextran sulfate sodium (DSS) induced colitis in mice with changes in gut microbiota[J]. Food & Function, 2021, 12(19): 9380−9390.

[17] SÜNDERHAUF A, PAGEL R, KÜNSTNER A, et al. Saccharin supplementation inhibits bacterial growth and reduces experimental colitis in mice[J]. Nutrients, 2020, 12(4): 1122.

[18] TRAKMAN G L, LIN W Y Y, HAMILTON A L, et al. Processed food as a risk factor for the development and perpetuation of Crohn's disease: The ENIGMA study[J]. Nutrients, 2022, 14(17): 3627.

[19] LI Xueting, LIU Yuanli, WANG Yan, et al. Sucralose promotes colitis-associated colorectal cancer risk in a murine model along with changes in microbiota[J]. Frontiers in Oncology, 2020, 10: 710.

[20] ZHANG Xuejiao, GU Jiaxin, ZHAO Congying, et al. Sweeteners maintain epithelial barrier function through the miR-15b/RECK/MMP-9 axis, remodel microbial homeostasis, and attenuate dextran sodium sulfate-induced colitis in mice[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(1): 171−183.

[21] LOAYZA J J J, KANG S, SCHOOTH L, et al. Effect of food additives on key bacterial taxa and the mucosa-associated microbiota in Crohn's disease. The ENIGMA study[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2172670.

[22] HANAWA Y, HIGASHIYAMA M, KURIHARA C, et al. Acesulfame potassium induces dysbiosis and intestinal injury with enhanced lymphocyte migration to intestinal mucosa[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2021, 36(11): 3140−3148.

[23] OKORO F O, MARKUS V. Artificial sweeteners and type 2 diabetes mellitus: A review of current developments and future research directions[J]. Journal of Diabetes and Its Complications, 2025, 39(2): 108954.

[24] KOSSIVA L, KAKLEAS K, CHRISTODOULI F, et al. Chronic use of artificial sweeteners: Pros and cons[J]. Nutrients, 2024, 16(18): 3162.

[25] SUEZ J, KOREM T, ZEEVI D, et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota[J]. Nature, 2014, 514(7521): 181−186.

[26] UEBANSO T, OHNISHI A, KITAYAMA R, et al. Effects of low-dose non-caloric sweetener consumption on gut microbiota in mice[J]. Nutrients, 2017, 9(6): 560.

[27] PALMNÄS M S, COWAN T E, BOMHOF M R, et al. Low-dose aspartame consumption differentially affects gut microbiota-host metabolic interactions in the diet-induced obese rat[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109841.

[28] RUIZ-OJEDA F J, PLAZA-DÍAZ J, SÁEZ-LARA M J, et al. Effects of sweeteners on the gut microbiota: A review of experimental studies and clinical trials[J]. Advances in Nutrition, 2019, 10: S31−S48.

[29] ZHONG Mengdan, LI Lifang, LIU Wenhui, et al. Acceptable daily intake of aspartame aggravates enteritis pathology and systemic inflammation in colitis mouse model[J]. Journal of Food Science, 2024, 89(12): 10202−10221.

[30] WU Shanshan, YANG Zhirong, LIU Si, et al. Sugar-sweetened beverages, artificially sweetened beverages and sugar forms with long-term risk of irritable bowel syndrome: A large-scale prospective cohort study[J]. Food Science & Nutrition, 2025, 13(3): e70094.

[31] CLEVERS E, LAUNDERS D, HELME D, et al. Coffee, alcohol, and artificial sweeteners have temporal associations with gastrointestinal symptoms[J]. Digestive Diseases and Sciences, 2024, 69(7): 2522−2529.

[32] MAGNUSON B A, BURDOCK G A, DOULL J, et al. Aspartame: A safety evaluation based on current use levels, regulations, and toxicological and epidemiological studies[J]. Critical Reviews in Toxicology, 2007, 37(8): 629−727.

[33] NOFRE C, TINTI J M. Neotame: Discovery, properties, utility[J]. Food Chemistry, 2000, 69(3): 245−257.

[34] OTABE A, FUJIEDA T, MASUYAMA T, et al. Advantame–An overview of the toxicity data[J]. Food and Chemical Toxicology, 2011, 49: S2−S7.

[35] CHOUDHARY A K, PRETORIUS E. Revisiting the safety of aspartame[J]. Nutrition Reviews, 2017, 75(9): 718−730.

[36] EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food. Scientific opinion on the safety of advantame for the proposed uses as a food additive[J]. EFSA Journal, 2013, 11(7): 3301.

[37] RANNEY R E, OPPERMANN J A, MULDOON E, et al. Comparative metabolism of aspartame in experimental animals and humans[J]. Journal of Toxicology and Environmental Health, 1976, 2(2): 441−451.

[38] SUEZ J, COHEN Y, VALDÉS-MAS R, et al. Personalized microbiome-driven effects of non-nutritive sweeteners on human glucose tolerance[J]. Cell, 2022, 185(18): 3307−3328. e19.

[39] LOBACH A R, ROBERTS A, ROWLAND I R. Assessing the *in vivo* data on low/no-calorie sweeteners and the gut microbiota[J]. Food and Chemical Toxicology, 2019, 124: 385−399.

[40] RÍOS-COVIÁN D, RUAS-MADIEDO P, MARGOLLES A, et al. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health[J]. Frontiers in Microbiology, 2016, 7: 185.

[41] CHI Liang, BIAN Xiaoming, GAO Bei, et al. Effects of the artificial sweetener neotame on the gut microbiome and fecal metabolites in mice[J]. Molecules, 2018, 23(2): 367.

[42] GERASIMIDIS K, BRYDEN K, CHEN Xiufen, et al. The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity[J]. European Journal of Nutrition, 2020, 59(7): 3213−3230.

[43] RICHARDSON I L, FRESE S A. Non-nutritive sweeteners and their impacts on the gut microbiome and host physiology[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 988144.

[44] BIAN Xiaoming, CHI Liang, GAO Bei, et al. Gut microbiome response to sucralose and its potential role in inducing liver inflammation in mice[J]. Frontiers in Physiology, 2017, 8: 487.

[45] BIAN Xiaoming, TU Pengcheng, CHI Liang, et al. Saccharin induced liver inflammation in mice by altering the gut microbiota and its metabolic functions[J]. Food and Chemical Toxicology, 2017, 107: 530−539.

[46] PEPINO M Y, AMENGUAL J. Does sweet turn sour? How aspartame aggravates atherosclerosis in a preclinical model[J]. Cell Metabolism, 2025, 37(5): 1043−1045.

[47] WU Weijie, SUI Wenhai, CHEN Sizhe, et al. Sweetener aspartame aggravates atherosclerosis through insulin-triggered inflammation[J]. Cell Metabolism, 2025, 37(5): 1075−1088. e7.

[48] LIN C H, LI H Y, WANG S H, et al. Consumption of non-nutritive sweetener, acesulfame potassium exacerbates atherosclerosis through dysregulation of lipid metabolism in ApoE$^{-/-}$ mice[J]. Nutrients, 2021, 13(11): 3984.

[49] RIDKER P M, EVERETT B M, THUREN T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. The New England Journal of Medicine, 2017, 377(12): 1119−1131.

[50] LIBBY P. Inflammation in atherosclerosis[J]. Nature, 2002, 420(6917): 868−874.

[51] STØ K, SKAGEN K R, VALEUR J, et al. Increased plasma levels of non-sugar sweeteners in patients with symptomatic carotid atherosclerosis[J]. Scandinavian Cardiovascular Journal, 2023, 57(1): 2205068.

[52] DEBRAS C, CHAZELAS E, SELLEM L, et al. Artificial sweeteners and risk of cardiovascular diseases: Results from the prospective NutriNet-Santé cohort[J]. BMJ, 2022, 378: e071204.

[53] GAO Ya, YIN Li, ZHANG Yuntao, et al. Associations of saccharin intake with all-cause, cardiovascular and cancer mortality risk in USA adults[J]. The British Journal of Nutrition, 2024: 1−9.

[54] SHI Zunji, CHEN Gui, CAO Zheng, et al. Gut microbiota and its metabolite deoxycholic acid contribute to sucralose consumption-induced nonalcoholic fatty liver disease[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2021, 69(13): 3982−3991.

[55] WU H T, LIN C H, PAI H L, et al. Sucralose, a non-nutritive artificial sweetener exacerbates high fat diet-induced hepatic steatosis through taste receptor type 1 member 3[J]. Frontiers in Nutrition, 2022, 9: 823723.

[56] SHI Zunji, LEI Hehua, CHEN Gui, et al. Impaired intestinal *Akkermansia muciniphila* and aryl hydrocarbon receptor ligands contribute to nonalcoholic fatty liver disease in mice[J]. mSystems, 2021, 6(1): e00985−e00920.

[57] THOEN R U, LONGO L, LEONHARDT L C, et al. Alcoholic liver disease and intestinal microbiota in an experimental model: Biochemical, inflammatory, and histologic parameters[J]. Nutrition, 2023, 106: 111888.

[58] PERLIN C M, LONGO L, THOEN R U, et al. Comparison of gut microbiota in alcoholic and metabolic-dysfuncion associated steatotic liver disease in animal models[J]. Arquivos de Gastroenterologia, 2024, 61: e23100.

[59] ZANI F, BLAGIH J, GRUBER T, et al. The dietary sweetener sucralose is a negative modulator of T cell-mediated responses[J]. Nature, 2023, 615(7953): 705−711.

[60] LI Niren, ZENG Yixuan, GU Yufeng, et al. Aspartame increases the risk of liver cancer through CASP1 protein: A comprehensive network analysis insights[J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2025, 294: 118089.

[61] DEBRAS C, CHAZELAS E, SROUR B, et al. Artificial sweeteners and cancer risk: Results from the NutriNet-Santé population-based cohort study[J]. PLoS Medicine, 2022, 19(3): e1003950.

[62] LEE S J, PARK S Y, BAK S, et al. Synergistic effect of saccharin and caffeine on antiproliferative activity in human ovarian

carcinoma ovcar-3 cells[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(19): 14445.

[63] MAGDY N, ABDELKADER N F, ZAKI H F, et al. Potential exacerbation of polycystic ovary syndrome by saccharin sodium via taste receptors in a letrozole rat model[J]. Food and Chemical Toxicology, 2024, 191: 114874.

[64] YU Xianqiang, YU Zeng, CHEN Xiaoli, et al. Research progress on the relationship between artificial sweeteners and breast cancer[J]. Biomedicines, 2024, 12(12): 2871.

[65] ZHU Xinyu, SYLVETSKY A C, MCCULLOUGH M L, et al. Association of low-calorie sweeteners with selected circulating biomarkers of intestinal permeability in the cancer prevention study-3 diet assessment substudy[J]. The Journal of Nutrition, 2025, 155(4): 1226−1235.

[66] PALOMAR-CROS A, STRAIF K, ROMAGUERA D, et al. Consumption of aspartame and other artificial sweeteners and risk of cancer in the Spanish multicase-control study (MCC-Spain)[J]. International Journal of Cancer, 2023, 153(5): 979−993.

[67] PAVANELLO S, MORETTO A, La VECCHIA C, et al. Non-sugar sweeteners and cancer: Toxicological and epidemiological evidence[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2023, 139: 105369.

[68] PLOWS J F, MORTON-JONES J, BRIDGE-COMER P E, et al. Consumption of the artificial sweetener acesulfame potassium throughout pregnancy induces glucose intolerance and adipose tissue dysfunction in mice[J]. The Journal of Nutrition, 2020, 150(7): 1773−1781.