

常见功能性低聚糖的应用研究进展及安全性分析

杨 成^{1,2}, 史润东东^{1,2,3}, 姜 欣^{1,2,3}, 瞿东杨²,
唐晓姝², 李兴伟⁴, 张连富^{*1,2,3}

(1. 食品科学与技术国家重点实验室, 江南大学, 江苏 无锡 214122; 2. 江南大学 食品学院, 江苏 无锡 214122;
3. 北京工商大学 北京食品营养与人类健康高精尖创新中心, 北京 100048; 4. 无锡中粮工程科技有限公司, 江苏 无锡 214035)

摘要: 功能性低聚糖以其多种显著功效日益受到大众关注, 已在保健食品等领域得到诸多应用。然而功能性低聚糖的量化使用及安全性分析还缺乏有效广泛的数据支持。作者通过文献调研、产业调研、国内外法规比较、健康证据与试验结果相结合等方法, 综述了3种常见功能性低聚糖在来源、生产工艺、安全性、使用剂量等方面的研究进展及在保健食品中的应用情况, 并对功能性低聚糖行业的现存问题进行了阐述。

关键词: 功能性低聚糖; 推荐使用剂量; 安全性; 功能性; 应用

中图分类号: TS 218 文章编号: 1673-1689(2020)11-0001-11 DOI: 10.3969/j.issn. 1673-1689.2020.11.001

Progress in Application and Safety Analysis of Common Functional Oligosaccharides

YANG Cheng^{1,2}, SHI Rundongdong^{1,2,3}, JIANG Xin^{1,2,3}, QU Dongyang²,
TANG Xiaoshu², LI Xingwei⁴, ZHANG Lianfu^{*1,2,3}

(1. State Key Laboratory of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 2. School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, China; 3. Beijing Advanced Innovation Center for Food Nutrition and Human Health, Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China; 4. COFCO Engineering Technology Co. Ltd., Wuxi 214035, China)

Abstract: Functional oligosaccharides have drawn increasing attention due to their remarkable effects and have been used in many fields such as healthy foods. However, their utilized dosage and safety analysis still lack the support of effective and extensive research data. Therefore, the study of three common functional oligosaccharides is reviewed, including their source and manufacture technology, their food safety and recommended dosage, as well as their application in the health food industry, based on the investigation of literature progress and industry development, the comparison of domestic and international regulations, and the combination of health evidence and test results. In addition, the existing problems in the functional oligosaccharide industry are also discussed.

Keywords: functional oligosaccharide, recommended dosage, safety, functionality, application

收稿日期: 2019-11-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(31171724, 31901654); 中央高校基本科研业务费专项资金项目(1022050205192040)。

作者简介: 杨 成(1987—), 女, 博士, 副研究员, 主要从事功能性食品方面的研究。E-mail: cheng.yang@jiangnan.edu.cn

* 通信作者: 张连富(1967—), 男, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事功能食品方面的研究。E-mail: lianfu@jiangnan.edu.cn

功能性低聚糖是指由 2~10 个单糖通过糖苷键聚合而成的具有多种生理活性的碳水化合物^[1]。经研究证实具有诸多保健功效,如促进肠道健康、提高免疫力、降低血清胆固醇等。目前国内市场上主要的功能性低聚糖有:低聚果糖(FOS)、异麦芽低聚糖(IMO)、低聚半乳糖(GOS)等^[2]。

添加到已有保健食品或市售产品中的低聚糖种类和来源各异,不同低聚糖的来源、加工工艺、纯度、产品中成分占比、产品形式(粉剂、液态糖浆等)以及添加量和建议摄入量都会影响产品的食用安全性以及预期达到的功能性。因此,研究 3 种功能性低聚糖的原料一致性、产品一致性,阐明原料来源、原料生产工艺、产品纯度和产品添加量对产品的安全性和功能活性的影响规律,明确其量效关系对建立 3 种功能性低聚糖的原料质量技术要求和产品质量技术要求意义重大。作者就 3 种功能性低

聚糖的研究进展、安全性和在食品产业中的使用作一阐述。

1 功能性低聚糖的来源与生产

1.1 低聚果糖

FOS 的天然来源主要有小麦、洋葱、菊苣等植物^[3]。此外还可通过微生物如霉菌或酵母菌的单、混菌发酵制得,常见菌种有:出芽短梗霉、酿酒酵母^[4]、黑曲霉^[5]等。我国标准 GB/T23528—2009^[6]规定,FOS 生产应以蔗糖或菊苣、菊苣等植物根茎为原料。美国 FDA 描述 FOS 的加工工艺为:通过 β -呋喃果糖酶转化蔗糖得到 FOS。再经 *Pachysolen tannophilus* 去除转化时产生的还原糖,后通过活性炭脱色、过滤、微滤澄清除去沉淀得到终产品。FOS 的主要来源及生产方式见表 1。

表 1 低聚果糖的来源及生产

Table 1 Source and production of oligofructose

来源	生产方式	参考文献
蔗糖	出芽短梗霉和酿酒酵母菌种两步培养法	[4]
伊贝菌和酿酒酵母	两菌种共培养发酵	[7]
菊粉、解脂耶氏酵母菌株 Enop56	先用内切菊粉酶水解菊粉,后用菌株 Enop56 在菊粉中发酵。	[8]
酿酒酵母 SAA-612	优化酿酒酵母 SAA-612 转化酶的合成条件,提高 FOS 的产率	[9]
对映体微酵母全细胞	40 g/dL 蔗糖诱导的细胞中获得产物	[10]
甜叶菊根和不定根培养物	甜叶菊根干燥后研磨,80 ℃回流水提 5 h,过滤并旋蒸浓缩,醇沉提取物后以离心收集上清液冻干。	[11]
菊苣菊粉、重组酵母菌株 JZHΔS-TSC	利用菌株可表达异源内切-菊粉酶基因特性,40 ℃、200 g/L 菊苣菊粉中发酵。	[12]
洋葱	洋葱在 80%乙醇中匀浆后 90 ℃水浴 5 min,75 ℃下离心,闪蒸浓缩上清液。	[13]
菊粉、 <i>Aspergillus ficuum</i> 菊粉酶	分离纯化菌株混合酶系:硫酸铵分级沉淀、透析脱盐等,再薄层层析分离酶解产物。	[14]

目前工业生产 FOS 主要有两种方法:以菊苣、菊粉为原料的酶水解法或以蔗糖为原料的酶转化法,前者在工业上使用更多^[2]。产品主要为 G 型 FOS(纯度 55%~65%)和 P 型 FOS(纯度 96%)。

1.2 异麦芽低聚糖

IMO 天然来源于发酵食品包括味噌、清酒、酱油,在马铃薯、小麦、蜂蜜^[15]等食品中也广泛存在。

我国标准 GB/T 20881—2017^[16]中规定 IMO 是以淀粉或淀粉质为原料,经酶法转化、精制、浓缩等工艺制得的一种淀粉糖制品。FDA 指出制备 IMO 的方法是以玉米、小麦等与水混合制得浆液,通过酶水解形成异麦芽低聚糖。经酵母消耗过量的葡萄糖

后,加热使酵母失活并除去乙醇,混合物纯化后通过喷雾干燥或蒸发得到终产品。加拿大卫生部指出,IMO 是通过酶催化水解淀粉,经糖化产生高浓度糖浆,最后由转葡萄糖苷酶转化为 IMO,其主要来源及生产工艺见表 2。

国内外工业生产 IMO 主要通过耐高温 α -淀粉酶水解原料得到麦芽糖浆,再经由 α -葡萄糖转苷酶的转化、过滤、脱色、脱盐、浓缩等工艺制得。目前我国市场上的 IMO 商品有 IMO-50 和 IMO-90 两种,分别有糖浆和糖粉两种产品形态。

1.3 低聚半乳糖

GOS 天然存在于母乳和水果蔬菜中,目前我国

仅有将其作为营养强化剂使用的国家标准。卫生部 2008 年第 20 号公告批准 GOS 为新资源食品,是以牛乳的乳糖为原料,经 β -半乳糖苷酶催化再通过转

半乳糖苷的转移作用得到 GOS,其主要来源及生产方式见表 3。

表 2 异麦芽低聚糖的来源及生产

Table 2 Source and production of isomalto-oligosaccharides

来源	生产工艺	参考文献
麦芽糖浆	藻酸钙凝胶固定化的 <i>Aureobasidium pullulans</i> 透性化细胞中连续生产	[17]
碎籼米淀粉	用 α -葡萄糖转苷酶在液化后原料中生产,淀粉用量 1.0 U/g, pH 5.0、温度 55 $^{\circ}\text{C}$ 、时间 36 h。	[18]
芭蕉芋淀粉	酶转化法, β -淀粉酶 2.52 U/g、 α -葡萄糖苷酶 3.67 U/g、 α -淀粉酶 1 000 U, 温度 60 $^{\circ}\text{C}$, 时间 75 min。	[19]
麦芽糖	通过水解-转糖基作用在水相体系中生产 IMO	[20]
蔗糖、葡萄糖	用固定在藻酸盐纤维中的明串珠菌 (<i>Leuconostoc mesenteroides</i>) B-512 FM 葡聚糖蔗糖酶产生 IMO	[21]
水稻碎屑淀粉	将水稻碎屑淀粉酶促液化并糖化,通过转葡萄糖基化转化为低纯度 IMO 糖浆。	[22]
葡萄糖	工程化的肠系膜芽孢杆菌 NRRL B-512F 葡聚糖蔗糖酶变体与底物葡萄糖作用,一步生产 IMO。	[23]

表 3 低聚半乳糖的来源及生产

Table 3 Source and production of galactooligosaccharides

来源	生产方式	参考文献
乳糖	β -半乳糖苷酶广泛用于乳品工业,将乳糖转化为 GOS。	[24]
乳糖	乳酸克鲁维酵母来源的 β -半乳糖苷酶水解乳糖酶法	[25]
乳糖	游离 β -半乳糖苷酶催化合成 GOS	[26]
质量浓度 50 g/dL 的乳糖	壳聚糖吸附与戊二醛交联固定化的半乳糖苷酶为催化剂合成 GOS	[27]
乳糖	用环状芽孢杆菌 <i>B. circulans</i> SK28.003 发酵获得 β -半乳糖苷酶液,后用 β -半乳糖苷酶催化得到产物。	[28]
乳糖	含 β -半乳糖苷酶的植物乳杆菌透性化细胞催化生产 GOS	[29]
母乳和水果蔬菜	β -半乳糖苷酶水解乳糖	[30]
乳酸克鲁维酵母	乳酸克鲁维酵母所产 β -半乳糖苷酶合成 GOS	[31]
鹰嘴豆	通过提取与活性炭-硅藻土柱层析分离纯化,制备得到 GOS。	[32]

工业制备 GOS 的方法主要有 5 种:天然提取、微生物发酵、天然多糖酸水解、化学及酶法合成。其中酶法合成用途最为广泛,是以乳糖为底物,经微生物来源的 β -半乳糖苷酶催化合成^[33]。

2 功能性低聚糖的安全性

2.1 低聚果糖

关于 FOS 在动物和人体实验方面的研究见表 4。在安全性上, FDA 在 GRN000044 中声明在为期 104 周的慢性喂养中,每天分别按小鼠体重 2 170 mg/kg 和 2 664 mg/kg 的剂量饲喂雄性和雌性大鼠,没有显示 FOS 具有致癌性,致真菌性或致裂性潜力。FDA 也指出一般人群中摄入 FOS 量最高达 20 g/d,高剂量摄入 FOS 时,在动物和人体中出现腹痛、腹

泻、肠道炎症加剧的情况。

2.2 异麦芽低聚糖

关于 IMO 在动物和人体实验方面的研究见表 5。在适用人群方面, IMO 适用于便秘患者、肠道菌群失调但无明显胃肠疾患、内分泌代谢性疾患的人群及老年人。值得注意的是,英国食品标准局在 2013 年要求:食品中包含 Bioneutra IMO 必须标注不适用于糖尿病患者。结合以上各国和组织的报道,每人食用 10~30 g/d IMO 具有通便功能和调节肠道菌群的作用,且不会产生明显不良作用。

2.3 低聚半乳糖

关于 GOS 在动物和人体实验方面的研究见表 6。1991 年日本厚生省推荐 GOS 的日摄入量 2.5 g。FDA 将 GOS 列为国际公认安全的食品添加剂。

表 4 低聚果糖的动物及人体实验

Table 4 Animal and human experiments of oligofructose

受试物	剂量	受试者	例数	分组方法	功能及安全性	参考文献
FOS 和长双歧杆菌 (BB536-y)	6 mg/d FOS	健康受试者	27	随机	预防结肠直肠癌发生,联合效果更好。	[34]
FOS 和 Ca	800 mg Ca 和 3 g scFOS	绝经妇女	300	随机	上调抗炎细胞因子 IL-4 的表达,抑制炎症反应	[35]
FOS	20 g/d	慢性便秘的老年 CAPD 患者	9	随机	通便功能	[36]
FOS	每组分别补充 Ca 800 mg/d+3.6 g scFOS,9.8 g 麦芽糖糊精	非骨质疏松性绝经后妇女	300	随机	助于维持骨骼健康	[37]
FOS	15 g/d	糖尿病患者	60	随机	降低血糖效果明显	[38]
FOS	20 g/d	高血压前期人群	140	随机	调节血压、血脂,保护心血管。	[39]
菊粉和双歧杆菌动物亚种 BB-12	10% FOS BB-12 菌粉 (3×10^{10} CFU)	成年雄性 SD 大鼠	40	随机	减少肥胖和改善肠道微生物群	[40]
水飞蓟宾中 FOS	2 000 mg/kg	鼠	48	随机	治疗非酒精性脂肪肝有增效作用	[41]
FOS	2.5%、5%	鼠	70	随机	辅助改善记忆,减轻阿尔茨海默病。	[42]
短链 FOS	0.15%	猪	12	随机	益于肠道早期防御和免疫力成熟	[43]
FOS	10%	鼠	48	随机	抑制大鼠结肠癌前期病变形成	[44]
FOS	分别配制 0%、1%、3%、5% FOS 的膳食	鼠	40	随机	预防骨质疏松、促进 Ca 吸收	[45]
FOS	每日 2 次灌喂 300 mg/kg FOS 0.2 mL	鼠	30	随机	改善 UC 模型小鼠肠道菌群屏障功能	[46]

表 5 异麦芽低聚糖的动物及人体实验

Table 5 Animal and human experiments of isomalto-oligosaccharides

受试物	剂量	受试者	例数	分组方法	功能及安全性	参考文献
IMO	每人 10 g/d	13 名(其中 5 名男性,8 名女性),便秘受试者,年龄(82.5±1.9)岁	13	随机	调节菌群、降血液胆固醇。	[47]
IMO	每人 30 g/d	20 名血液透析患者	20	随机	改善便秘,降低总胆固醇和甘油三酯,提高 HDL-C 水平。	[48]
橡子粉低聚异麦芽糖	低中高剂量分别为 0.03、0.3、3.0 g/kg	雄性小鼠	90	A:空白;B:便秘模型对照组;C、D、E:分别为低、中、高剂量组。	促双歧杆菌增殖、润肠通便。	[49]
IMO 粉剂,主要成分 IMO 和乳酸钙	衰老观察组保持 30 d,每日灌胃 IMO0.3 g/kg。	Wistar 大鼠	30	1:青年对照组;2:衰老对照组;3:衰老观察组(衰老+IMO)。	维护肠道生物屏障和免疫屏障功能	[50]
IMO	一组为基础饮食;另一组为前者基础上包含 6 g/kg 的 IMO。	72 只杂交断奶仔猪,平均体质量为(8.76±1.04) kg	72	分为 2 组,每组 6 只,雌雄各半,分为前后 2 个试验期各 14 d。	调节肠道微生物群	[51]
IMO	IMOs 1 g/kg	雄性瑞士白化小鼠	40	分为 4 组:正常饮食;高脂饮食;高脂饮食+蔓越莓提取物;高脂饮食+蔓越莓提取物+异麦芽糖低聚糖。	改善肥胖,有助于肠道健康。	[52]

续表 5

受试物	剂量	受试者	例数	分组方法	功能及安全性	参考文献
IMO	5%IMO 溶液	Wistar 雄性大鼠 160~180 g		WAS(避水应激)造模后分成两组:水对照组和 IMO 试验组。	改善大鼠内脏痛觉过敏	[53]
IMO	IMOs 8 g/kg 体重	5 周龄 F344 鼠	36	分为 3 组:IMO、菊粉、对照组。	促进肠道乳酸杆菌增殖	[54]
IMO 硫酸盐	8 组每天分别注射 IMOS 0.30、60、90、180、360、480、600 mg/kg	BALB/c 裸小鼠	80	随机	抗肿瘤作用,抵抗肝细胞生长和转移。	[55]
IMO	低 2 g/kg,高 4 g/kg	C57BL/6 型小鼠	30	对照组 (CN)、模型组 (DSS)(葡聚糖硫酸钠)、IMO 低 (2 g/kg IMO + DSS) 及高剂量 (4 g/kg IMO+DSS)。	抑制炎症因子表达,缓解溃疡性结肠炎。	[56]

表 6 低聚半乳糖的动物及人体实验

Table 6 Animal and human experiments of galactooligosaccharide

受试物	剂量	受试者	例数	分组方法	结论	参考文献
益生元 B-GOS 和麦芽糖糊精	2.75 g	患有胃肠疾病的志愿者	83	随机	促进双歧杆菌增生,治疗腹胀、腹痛。	[57]
GOS	0.5%、1%、2%	斑马鱼	420	随机	增加免疫相关基因表达。	[58]
FOS,GOS,INL	2%	鲤鱼	240	随机	增强免疫调节。	[128]
益生元、益生菌和益生元	1% GOS	鳟鱼	240	随机	提高了抗氧化酶活性和抗病性。	[59]
B-GOS	5.5 g/d	成人	18	两组:患有哮喘和不患有哮喘	降低哮喘的严重程度。	[60]
GOS	50、100、200 mg/kg	鼠	48	随机	具有免疫调节能力。	[61]
GOS	0.5%、1%、2%	金鱼	180	随机	对金鱼皮肤粘液和全身免疫反应的有益作用。	[62]
GOS	2%	海蟑螂	270	随机	改善生长性能,存活率,对盐度胁迫的抗性。	[63]
GOS	8 mL/(kg·d)	成人	48	随机	减轻运动神经元损失、肌肉萎缩和功能障碍。	[64]

3 国内外政策法规

3.1 低聚果糖

各国法规对于 FOS 的使用声明见表 7。欧盟食品科学委员会指出,使用 90%的“低聚半乳糖基乳糖”和 10%的“高相对分子质量 FOS 基蔗糖”高达 8 g/L 的配方,无证据表明不良影响。

根据各国标准的情况来看,各国在一般食品中对于 FOS 的使用无较为明确和统一的用量规定,但在对婴儿配方食品中均特别限定添加量。FOS 对于

健康足月婴儿来说是安全的。

3.2 异麦芽低聚糖

各国法规对于 IMO 的使用声明见表 8。欧洲食品安全局表示食用 IMO 产品每天 15~20 g 可达到低升糖指数的目的。另外,根据 Oku and Nakamura 的结果显示,男性对于 IMO 的最大允许剂量为 1.5 g/kg,此剂量不会造成暂时性腹泻。

值得注意的是,英国食品标准局在 2013 年要求食品中包含 BioNeutra IMO 必须标注不适用于糖尿病患者。

表 7 各国法规对低聚果糖的使用说明

Table 7 Instructions for the use of oligofructose in national regulations

国家/组织机构	标准名称	安全限量
中国国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会	GB/T23528-2009 低聚果糖	1.在部分特殊膳食食用食品中,如婴幼儿配方食品、婴幼儿谷类辅助食品等食品中,菊苣来源 FOS(纯度 93.2%以上)才可作为营养强化剂使用。2.FOS 在干粉形式的调制乳粉(仅限儿童用乳粉和孕产妇用乳粉)婴幼儿配方食品、婴幼儿谷类辅助食品单独或混合使用时物质总量不超过 64.5 g/kg。3.婴儿(0~12 个月)食品推荐使用量每份 0.4%~3.6%,幼儿(12~24 个月)食品推荐使用量每份 0.8%~7%。
欧洲食品安全局(EFSA)	Request No EFSA-Q-2003-020	定期给健康足月儿服用最大剂量 3.0 g/L 的 FOS。血清蛋白质、矿物质以及肾功能的标志物均在正常范围内。
澳大利亚新西兰食品标准局	Addition of inulin/FOS&GOS to food	无关于在一般食品中添加菊粉/FOS 的具体用量,但在婴儿的配方食品中 FOS 最大允许量 8 g/L,大多成年人耐受量为 20~30 g/d。
美国食品药品监督管理局(FDA)	GRAS Notification for Fructo-oligosaccharides	一般人群的最高摄入量是 20 g/d,不到 1 岁的婴儿最高摄入量 4.2 g/d。
美国食品药品监督管理局(FDA)	GRAS Notice No. GRN 000605	允许含菊粉的 43 种婴幼儿食品中(婴儿配方奶粉明确排除在外),菊粉摄入量 1 岁以下婴儿约 6 g/d,1 岁以上婴儿约 15 g/d,一般人群约 20 g/d(两岁及以上)。

表 8 各国法规对异麦芽低聚糖的使用说明

Table 8 Instructions for the use of isomalto-oligosaccharides innational regulations

国家/组织机构	标准名称	安全限量
中国国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会	GB/T20881-2017 低聚异麦芽糖	未规定安全使用剂量。
美国食品药品监督管理局(FDA)	GRAS Notice No. GRN 000779	IMO 混合物的摄入量约为每人每天 30 g,并视其为安全食品,安全食用周期暂定为 1~8 周。
加拿大卫生部	Novel Food Information – Isomalto-oligosaccharide (VitaFiber™)	一般不会引起腹泻的 IMO 的最大摄入量为 1.5 g/kg。每人每日最高摄入 30 g IMO 无毒性问题,高于这一指数则可能导致胃肠道问题。
澳大利亚新西兰食品标准局	A1123-Isomalto-oligosaccharide as a Novel Food	健康人受试者对 40 g 的剂量耐受良好。单次剂量 1.5 g/kg 的 IMO 不会引起腹泻。
欧洲食品安全局	Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to isomalto-oligosaccharides and reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 798), and increase in the frequency of daily bowel movements (ID 800) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/20061	不良作用无报道,孕妇及计划怀孕的女性遵医嘱。

结合各国报道,每人食用 10~30 g/d IMO 具有通便和调节肠道菌群的作用,适用于便秘患者、肠道菌群失调但无明显胃肠疾患、内分泌代谢性疾患的人群及老年人,每人摄入 IMO 不应超过 30 g/d。

3.3 低聚半乳糖

各国关于 GOS 的使用声明见表 9。日本厚生

省推荐 GOS 日摄入量为 2.5 g。FDA 将其列为国际公认安全的食品添加剂。目前,我国仅有将其作为营养强化剂使用的国家标准。另外动物实验证明,每人每日摄入 GOS 3~10 g 即能显示各种生理功能。结合相关研究及法规,GOS 添加量为 0.5%~6.0%。

表9 各国法规对低聚半乳糖的使用说明

Table 9 Instructions for the use of galactooligosaccharides in national regulations

国家/组织机构	标准名称	安全限量
中华人民共和国卫生部	食品安全国家标准食品营养强化剂使用标准	单独或混合使用,该类物质总量不超过 64.5 g/kg。且仅限用于婴幼儿配方食品和婴幼儿辅助类食品。GOS $\geq$ 57%,无水乳糖(以干基计) $\leq$ 23%,无水葡萄糖(以干基计) $\leq$ 22%,干物质 74.0%~76.0%。
中华人民共和国卫生部	关于批准低聚半乳糖等新资源食品的公告	GOS 的日摄入量不超过 15 g/d
澳大利亚新西兰食品标准局	Addition of inulin/FOS&GOS to food	建议加到婴儿配方奶粉中的最高含量少于母乳中含量

4 功能性低聚糖在保健食品中的应用

根据国家食品药品监督管理局和卫生部的批示,目前国产保健食品中已获批准的以 FOS 为原料或配料的产品共计 218 例,进口保健食品 1 例。以 IMO 为原料或配料的保健食品共计 108 例,无进口保健食品。含 GOS 的保健食品共计 12 例,无进口保健食品。我国主要包含 3 种功能性低聚糖的产品见表 10。国外如比利时 ORAFIT 公司和荷兰 SENSUS

公司已经对菊粉进行工业化生产,成功地开发出菊粉系列的功能性食品基料。

我国含功能性低聚糖的产品形式多样,主要包含口服液、胶囊、粉剂等。功效主要为改善胃肠道功能、增强免疫。不适宜人群集中在少年儿童、孕期及哺乳期妇女、腹泻者这 3 类人群。从批准的产品例数上可得出,我国对 3 种功能性低聚糖的应用为 FOS>IMO>GOS。

表10 我国含3种功能性低聚糖的保健食品举例

Table 10 Examples of health food products containing three oligosaccharides in China

产品名称	原料	产品形式	功效成分含量	功能声称
金百通牌低聚果糖口服液	FOS	液体	59.0 g/dL	改善胃肠道功能
合辉牌低聚果糖牛初乳咀嚼片	FOS、牛初乳粉、脱脂乳粉、葡萄糖、二氧化硅、硬脂酸镁	片剂	59.0 g/dL	增强免疫力
知蜂堂牌天赐软胶囊	蜂胶、FOS	胶囊	FOS 质量分数 40%,总黄酮质量分数 3 700%	延缓衰老、改善胃肠道功能
健能牌益菌奶	牛奶、FOS、GOS、嗜酸乳杆菌、双歧杆菌	液体	低聚糖 0.5 g/dL、嗜酸乳杆菌 1×10^8 CFU/dL、双歧杆菌 1×10^8 CFU/dL	免疫调节、改善胃肠道功能。
君瑞牌低聚异麦芽糖粉	IMO 粉	粉剂	质量分数 95%	调节肠道菌群、增强免疫力。
沐林牌清畅饮料	IMO、菊粉、芦荟凝胶原汁	液体	5.6%	改善胃肠道功能
青蓝牌合丰胶囊	IMO	胶囊	42.2%	通便
黄金库牌人参花蕾花颗粒	人参花蕾、GOS	颗粒	GOS 质量分数 8.66%,总皂甙质量分数 3.43%	增强免疫力、缓解体力疲劳

5 现存问题

5.1 不同国家法律法规及标准要求存在差异

5.1.1 原料来源不统一、产品纯度不明确 功能性低聚糖的生产方式包括:天然原料中提取、天然多糖的水解(酸解、酶解)、化学法、发酵法或酶法合成。仅酶法合成就有不同酶可以选择,而多样的选择带来产品质量的不稳定性,纯度参差不齐,且安

全性没有保障。以 GOS 为例,不同酶源合成的 GOS 糖链组成也有差别,导致 GOS 产物的耐酸性、热稳定型及保存稳定性均有所差异。

不同生产方式得到的低聚糖原料纯度、杂质含量不同,而各个国家的标准规定没有全面考虑该差异。以 IMO 为例,不同国家的标准对产品中 IMO 的纯度也有不同规定。加拿大卫生部要求 IMO 制剂(糖浆或粉末)中 IMO>90%,葡萄糖<5%。而我国

GB/T 20881—2017 IMO 中仅对 IMO-50 型 (干物质 $\geq 75\%$, 其中 IMO 占干物质 $\geq 50\%$) 和 IMO-90 型 (干物质 $\geq 75\%$, 其中 IMO 占干物质 $\geq 90\%$) 产品做出要求。

5.1.2 推荐剂量参差不齐、适宜人群不明确 根据欧洲食品安全局(EFSA)提供数据可知, 每天食用 IMO 产品 15~20 g 可达到低升糖指数的目的, 每天 30 g 可保持正常的胃肠道等功能; 加拿大卫生部规定每天 IMO 摄入量应不超过 30 g; FDA 规定 IMO 混合物的摄入量约为每人 30 g/d; 澳大利亚和新西兰食品标准局、日本厚生劳动省(MHLW)和我国国标(GB/T 20881—2017 低聚异麦芽糖)均未对 IMO 的使用剂量以及适用人群做出描述。

5.2 产品功能性评价方法、作用原理不明确

根据前期文献采集及分析发现, 针对 3 种功能性低聚糖的研究论文多采用人体试验和动物试验等研究方法, 而细胞实验等机理性研究欠缺。此外, 以 IMO 为例, 人体和动物试验中, 受试物基本不统一, IMO 总量不同, 且异麦芽糖、潘糖、异麦芽三糖、异麦芽四糖的比例也不同。因此试验所用原料具有差异性, 也会影响对产品的功能性指标的评价和判定。

6 解决办法

6.1 明确标准、加强机理研究

低聚糖已成功应用于食品产业并深受消费者喜爱, 然而其测定方法、评价方法不一, 机理研究仍较缺乏。因此, 仍需企业和院校的研发人员和科研工作者在该领域开疆扩土, 深耕细作, 促进低聚糖的广泛应用, 形成良好的产业发展环境。

6.2 信息共享、及时更新

信息不畅是造成各国标准不一、产品质量良莠不齐的原因之一。应充分利用大数据时代的先进网络技术, 征集功能性低聚糖相关的产业调研、试验数据和健康证据, 信息共享, 明确功能性低聚糖的作用机理、产品形态、纯度及对应推荐用量。

7 展望

随着我国消费升级和人们对健康、养生需求的日益增长, 营养、保健食品将会愈加受到大众青睐, 人们比以往更加注重甜味剂的质量、营养及保健特性。功能性低聚糖作为一款理想的化学甜味剂替代品, 不仅能保证产品感官品质, 又能发挥其独特的保健功能, 与此同时还可避免人们因摄入过多蔗糖而产生的对身体的危害, 减少人们的饮食负担。因此, 开发功能性低聚糖的相关保健食品, 促进我国人群的健康, 已成为食品行业工作者的一项迫切任务。

我国有丰富的大豆、甜菜糖蜜、淀粉、砂糖等制造功能性低聚糖的原料, 具备开发功能性低聚糖相关产品的优势, 尽管对低聚糖的研究起步较晚, 但随着研究的深入, 发展势头强劲。北京、无锡、山东等地均有生产厂家, 产品种类及数量也在逐年增多。

功能性低聚糖的市场发展前景广阔。作者针对目前国际市场常用的 3 种功能性低聚糖的安全性以及法律法规要求进行梳理, 初步得到不同低聚糖的推荐或安全使用剂量, 并指出目前低聚糖应用研究方面存在的问题, 有利于功能性低聚糖在食品和饲料方面的应用, 并对其在保健及医药领域的深入开发提供理论基础支撑。

参考文献:

- [1] 董占能, 邢思敏. 一类新型保健食品——低聚糖[J]. 昆明理工大学学报: 理工版, 1998, 23(6): 66-70.
- [2] 肖敏. 功能性低聚糖及其生产应用[J]. 生物产业技术, 2018, 68(6): 30-35.
- [3] 毕云枫, 徐琳琳, 姜珊, 等. 低聚糖在功能性食品中的应用及研究进展[J]. 粮食与油脂, 2017, 30(1): 5-8.
- [4] NOBRE C, CASTRO C C, HANTSON A L, et al. Strategies for the production of high-content fructo-oligosaccharides through the removal of small saccharides by co-culture or successive fermentation with yeast[J]. *Carbohydrate Polymers*, 2016, 136: 274-281.
- [5] BALIV, PANESAR P S, BERA M B, et al. Fructo-oligosaccharides: production, purification and potential applications [J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2015, 55(11): 1475-1490.
- [6] 中华人民共和国卫生部, 国家卫生与计划生育委员会. 食品安全国家标准 GB/T23528-2009 低聚果糖[S]. 北京: 中国标准出

- 版社,2009.
- [7] NOBRE C, GONCALVES D A, TEIXEIRA J A, et al. One-step co-culture fermentation strategy to produce high-content fructo-oligosaccharides[J]. **Carbohydrate Polymers**, 2018, 201: 31-38.
 - [8] HAN Y Z, ZHOU C C, XU Y Y, et al. High-efficient production of fructo-oligosaccharides from inulin by a two-stage bioprocess using an engineered *Yarrowia lipolytica* strain[J]. **Carbohydrate Polymers**, 2017, 173: 592-599.
 - [9] CHAND B T, THAKUR N, THAKUR N. Invertase of *Saccharomyces cerevisiae* SAA-612: production, characterization and application in synthesis of fructo-oligosaccharides[J]. **LWT-Food Science and Technology**, 2017, 77: 178-185.
 - [10] OJHA S, RANA N, MISHRA S. Fructo-oligosaccharide synthesis by whole cells of microbacterium paraoxydans[J]. **Tetrahedron Asymmetry**, 2016, 27(24): 1245-1252.
 - [11] LOPES S M S, FRANCISCO M G, HIGASHI B, et al. Chemical characterization and prebiotic activity of fructo-oligosaccharides from *Stevia rebaudiana* (Bertoni) roots and in vitro adventitious root cultures[J]. **Carbohydrate Polymers**, 2016, 152: 718-725.
 - [12] WANG D, LI F L, WANG S A. A one-step bioprocess for production of high-content fructo-oligosaccharides from inulin by yeast [J]. **Carbohydrate Polymers**, 2016, 151: 1220-1226.
 - [13] KUMAR V P, PRASHANTH K V H, VENKATESH Y P. Structural analyses and immunomodulatory properties of fructo-oligosaccharides from onion (*Allium cepa*) [J]. **Carbohydrate Polymers**, 2015, 117: 115-122.
 - [14] 王静, 金征宇, 江波, 等. *Aspergillus ficuum* 菊粉酶的分离纯化及其酶解菊粉制备低聚果糖[J]. 食品与生物技术学报, 2006, 25(1): 5-9, 20.
 - [15] GOFFIN D, DELZENNE N, BLECKER C, et al. Will isomalto-oligosaccharides, a well-established functional food in Asia, break through the European and American market? the status of knowledge on these prebiotics [J]. **Critical Reviews in Food Science & Nutrition**, 2011, 51(5): 394-409.
 - [16] 中华人民共和国卫生部, 国家卫生与计划委员会. 食品安全国家标准 GBT20881-2017 低聚异麦芽糖[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017.
 - [17] YUN J W, LEE M G, SONG S K. Continuous production of isomalto-oligosaccharides from maltose syrup by immobilized cells of permeabilized *Aureobasidium pullulans* [J]. **Biotechnology Letters**, 1994, 16(11): 1145-1150.
 - [18] 刘晶, 蔡勇建, 梁盈, 等. 籼米淀粉酶法制备低聚异麦芽糖糖化转苷工艺研究[J]. 食品工业科技, 2014, 35(23): 182-185.
 - [19] 李虎, 唐亚芳, 王成, 等. 芭蕉芋淀粉生产低聚异麦芽糖的研究[J]. 食品工业科技, 2014, 35(7): 158-162, 167.
 - [20] ZHAO N, XU Y, WANG K, et al. Synthesis of isomalto-oligosaccharides by *Pichia pastoris* displaying the *Aspergillus niger* α -glucosidase[J]. **Journal of Agricultural & Food Chemistry**, 2017, 65(43): 9468-9474.
 - [21] TANRISEVEN A, DOGAN S. Production of isomalto-oligosaccharides using dextranase immobilized in alginate fibres[J]. **Process Biochemistry**, 2002, 37(10): 1111-1115.
 - [22] PAN Y C, LEE W C. Production of high-purity isomalto-oligosaccharides syrup by the enzymatic conversion of transglucosidase and fermentation of yeast cells[J]. **Biotechnology & Bioengineering**, 2010, 89(7): 797-804.
 - [23] MOULIS C, MEDINA G V, SUWANNARANGSEE S, et al. One-step synthesis of isomalto-oligosaccharide syrups and dextrans of controlled size using engineered dextranase[J]. **Biocatalysis & Biotransformation**, 2015, 26(1/2): 141-151.
 - [24] YIN H, BULTEMA J B, DIJKHUIZEN L, et al. Reaction kinetics and galactooligosaccharide product profiles of the β -galactosidases from *Bacillus circulans*, *Kluyveromyces lactis* and *Aspergillus oryzae* [J]. **Food Chemistry**, 2017, 225: 230-238.
 - [25] 付文佳, 姜淑娟, 钱方, 等. 乳酸克鲁维酵母乳糖酶合成低聚半乳糖的研究[J]. 食品科技, 2016, 41(6): 2-6.
 - [26] YU J H, ZHANG S Q, ZHANG L F. Evaluation of the extent of initial Maillard reaction during cooking some vegetables by direct measurement of the amadori compounds[J]. **Journal of the Science of Food & Agriculture**, 2018, 98(1): 190-197.
 - [27] 刘鑫龙, 王立晖, 汤卫华, 等. 固定化半乳糖苷酶催化合成低聚半乳糖的研究[J]. 食品工程, 2016, (1): 20-22, 39.
 - [28] 李美玲, 江波, 张涛. β -半乳糖苷酶催化乳糖合成低聚半乳糖[J]. 食品与生物技术学报, 2016, 35(3): 234-239.
 - [29] 魏春, 孔令民, 刘利峰. 植物乳杆菌透性化细胞催化生产低聚半乳糖的工艺优化[J]. 发酵科技通讯, 2016, 45(1): 18-22.
 - [30] 李素岳, 张鸣明, 严晓娟, 等. 低聚半乳糖分离纯化研究进展[J]. 中国酿造, 2015, 34(11): 6-9.
 - [31] 邢肖肖, 齐巍, 王梦凡, 等. β -半乳糖苷酶酶学性质及其在低聚半乳糖合成中的应用[J]. 生物加工过程, 2015, 13(2): 30-34.
 - [32] 罗存回, 贺晋艳, 曾晓雄. 鹰嘴豆 α -低聚半乳糖的稳定性和美拉德反应特性[J]. 食品科学, 2011, 32(23): 91-95.
 - [33] 滕超, 查沛娜, 曲玲玉, 等. 功能性寡糖研究及其在食品中的应用进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2014, 5(1): 123-130.

- [34] OHARA T, SUZUTANI T. Intake of bifidobacterium longum and fructo-oligosaccharides prevents colorectal carcinogenesis[J]. **Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology**, 2018, 8(1): 11.
- [35] CRONIN B E, ALLSOPP P J, SLEVIN M M, et al. Effects of supplementation with a calcium-rich marine-derived multi-mineral supplement and short-chain fructo-oligosaccharides on serum lipids in postmenopausal women[J]. **British Journal of Nutrition**, 2016, 115(4): 658-665.
- [36] MEKSAWAN K, CHAOTRAKUL C, LEEAPHORN N, et al. Effects of fructo-oligosaccharide supplementation on constipation in elderly continuous ambulatory peritoneal dialysis patients[J]. **Peritoneal Dialysis International**, 2016, 36(1): 60-66.
- [37] SLEVIN M M, ALLSOPP P J, MAGEE P J, et al. Supplementation with calcium and short-chain fructo-oligosaccharides affects markers of bone turnover but not bone mineral density in postmenopausal women[J]. **Journal of Nutrition**, 2014, 144(3): 297-304.
- [38] 于学华, 韩萍, 张晓峰, 等. 大豆膳食纤维和低聚果糖临床降糖效果研究[J]. 河南预防医学杂志, 2011, 22(3): 166-167, 172.
- [39] 曲丹. 低聚果糖对原发性高血压作用效果的实验及临床试验研究 [D]. 上海: 第二军医大学, 2010.
- [40] BOMHOF M R, SAHA D C, REID D T, et al. Combined effects of oligofructose and bifidobacterium animalis on gut microbiota and glycemia in obese rats[J]. **Obesity**, 2014, 22(3): 763-771.
- [41] 李秀侠, 文雪华, 王燕平, 等. 果寡糖对水飞蓟宾治疗非酒精性脂肪肝的增效作用研究[J]. 中国药理学通报, 2017, 33(11): 1535-1541.
- [42] YEN C H, WANG C H, WU W T, et al. Fructo-oligosaccharide improved brain beta-amyloid, beta-secretase, cognitive function, and plasma antioxidant levels in D-galactose-treated Balb/cJ mice[J]. **Nutritional Neuroscience**, 2017, 20(4): 228-237.
- [43] LE BOURGOT C, LE NORMAND L, FORMAL M, et al. Maternal short-chain fructo-oligosaccharide supplementation increases intestinal cytokine secretion, goblet cell number, butyrate concentration and *Lawsonia intracellularis* humoral vaccine response in weaned pigs[J]. **British Journal of Nutrition**, 2017, 117(1): 83-92.
- [44] 陈尔真, 曹伟新, 燕敏, 等. 低聚果糖对大鼠结肠癌前期病变形成的影响[J]. 中国临床营养杂志, 2005, 13(5): 268-272.
- [45] 朱志怀, 李永民, 王志园. 低聚果糖对钙元素吸收的作用研究[J]. 中国乳品工业, 2008, 36(8): 63-64.
- [46] 韩桂华, 王春敏, 孙雪丹, 等. 低聚果糖对溃疡性结肠炎模型小鼠肠黏膜屏障影响的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(2): 139-141.
- [47] YEN C H, TSENG Y H, KUO Y W, et al. Long-term supplementation of isomalto-oligosaccharides improved colonic microflora profile, bowel function, and blood cholesterol levels in constipated elderly people—a placebo-controlled, diet-controlled trial[J]. **Nutrition**, 2011, 27(4): 445-450.
- [48] WANG H F, LIM P S, KAO M D, et al. Use of isomalto-oligosaccharide in the treatment of lipid profiles and constipation in hemodialysis patients[J]. **Journal of Renal Nutrition**, 2001, 11(2): 73-79.
- [49] 张智, 李晴, 洪化菱, 等. 橡子粉低聚异麦芽糖功能性实验分析[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(22): 30-34.
- [50] 王春敏, 李丽秋, 任继秋, 等. 异麦芽低聚糖对 D- 半乳糖致衰老大鼠肠道菌群、血清 IgG 和肠黏膜 sIgA 的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2009, 21(1): 7-8.
- [51] WU Y, PAN L, SHANG Q H, et al. Effects of isomalto-oligosaccharides as potential prebiotics on performance, immune function and gut microbiota in weaned pigs[J]. **Animal Feed Science and Technology**, 2017, 230: 126-135.
- [52] SINGH D P, SINGH S, BIJALWAN V, et al. Co-supplementation of isomalto-oligosaccharides potentiates metabolic health benefits of polyphenol-rich cranberry extract in high fat diet-fed mice via enhanced gut butyrate production[J]. **European Journal of Nutrition**, 2018, 57(8): 2897-2911.
- [53] WANG W, XIN H, FANG X, et al. Isomalto-oligosaccharides ameliorate visceral hyperalgesia with repair damage of ileal epithelial ultrastructure in rats[J]. **Plos One**, 2017, 12(4): 1-14.
- [54] KETABI A, DIELEMAN L A, GANZLE M G. Influence of isomalto-oligosaccharides on intestinal microbiota in rats[J]. **Journal of Applied Microbiology**, 2011, 110(5): 1297-1306.
- [55] XIAO C L, TAO Z H, GUO L, et al. Isomalto oligosaccharide sulfate inhibits tumor growth and metastasis of hepatocellular carcinoma in nude mice[J]. **BMC Cancer**, 2011, 11(1): 1-11.
- [56] 王雅倩, 黄叶飞, 朱庆庆, 等. 异麦芽低聚糖对葡聚糖硫酸钠所致小鼠溃疡性结肠炎的改善作用研究[J]. 营养学报, 2017, 39(5): 478-483.

- [57] VULEVIC J, TZORTZIS G, JURIC A, et al. Effect of a prebiotic galactooligosaccharide mixture (B-GOS(R)) on gastrointestinal symptoms in adults selected from a general population who suffer with bloating, abdominal pain, or flatulence [J]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2018, 30(11): e13440.
- [58] YOUSEFI S, HOSEINIFAR S H, PAKNEJAD H, et al. The effects of dietary supplement of galactooligosaccharide on innate immunity, immune related genes expression and growth performance in zebrafish (*Danio rerio*) [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2018, 73: 192-196.
- [59] HOSEINIFAR S H, HOSEINI S M, BAGHERI D. Effects of galactooligosaccharide and *pediococcus acidilactici* on antioxidant defence and disease resistance of rainbow trout, *oncorhynchus mykiss* [J]. *Annals of Animal Science*, 2017, 17(1): 217-227.
- [60] WILLIAMS N C, JOHNSON M A, SHAW D E, et al. A prebiotic galactooligosaccharide mixture reduces severity of hyperpnoea-induced bronchoconstriction and markers of airway inflammation [J]. *British Journal of Nutrition*, 2016, 116(5): 798-804.
- [61] 马丽苹, 赵君锋, 汪伦记, 等. 银条 α -低聚半乳糖体外肠道益生功能研究 [J]. *食品科技*, 2013, 38(5): 217-223.
- [62] MIANDARE H K, FARVARDIN S, SHABANI A, et al. The effects of galactooligosaccharide on systemic and mucosal immune response, growth performance and appetite related gene transcript in goldfish (*Carassius auratus gibelio*) [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2016, 55: 479-483.
- [63] SEYED H H, MOHSEN K, HOSSEINALI K R, et al. Dietary galactooligosaccharide affects intestinal microbiota, stress resistance, and performance of Caspian roach (*Rutilus rutilus*) fry [J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2013, 35(5): 1416-1420.
- [64] SONG L, GAO Y, ZHANG X, et al. Galactooligosaccharide improves the animal survival and alleviates motor neuron death in SOD1 G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neuroscience*, 2013, 246(5): 281-290.

科 技 信 息

科学家解密和重编真菌聚酮天然产物的内源和外源生物合成程序

近日, 中国农业科学院生物技术研究所和美国亚利桑那大学合作在真菌聚酮天然产物合成生物学领域取得重要研究成果, 解密了控制真菌聚酮天然产物生物合成的内源和外源程序, 并通过改造聚酮合酶装配线合成了 23 种新型聚酮化合物用于临床或农用药物筛选, 为利用合成生物技术工程化改造聚酮合酶创制新型农药奠定了基础。该研究成果在线发表于《美国化学会志 (*Journal of the American Chemical Society*)》。

据徐玉泉研究员介绍, 由微生物聚酮合酶合成的聚酮天然产物一方面是临床和农用药物的重要来源 (如抗生素红霉素、杀虫剂阿维菌素等), 另一方面也作为毒素和毒力因子 (如黄曲霉素、伏马菌素等) 危害人和农作物健康。因此, 挖掘活性聚酮天然产物并研究其生物合成机制对于药物研发和有害生物防治具有重要意义。在生物合成过程中, 聚酮合酶以装配线模式程序化地将乙酸或丙二酸等小分子化合物组装成化学结构多样的聚酮产物, 随后经过甲基化、糖基化、卤化等结构修饰生成最终的活性物质。近年来, 国内外研究人员在聚酮合酶生物合成程序的解析和工程化改造研究中不断取得突破, 但是对真菌聚酮合酶程序化控制产物合成的内源和外源机制还缺乏深入的了解。

该研究以真菌苯二酚内酯合酶为模式系统, 利用聚酮合酶合成模块和结构域重组手段阐明了起始单元酰基转移酶 (SAT) 和硫酯酶 (TE) 结构域根据自身的内源 (结构域对特定底物的偏好性和催化效率) 和外源程序 (结构域之间的相互作用和对特定底物的动态竞争) 调控苯二酚内酯产物链长和释放形式的分子机制。同时, 通过改造苯二酚内酯合酶获得了 23 个“非天然”苯二酚内酯结构类似物, 可用于临床和农用药物筛选。

[信息来源] 中国农业科学院生物技术研究所王辰. 科学家解密和重编真菌聚酮天然产物的内源和外源生物合成程序 [EB/OL]. (2020-9-11). <http://www.caas.cn/xwzx/kyjz/307641.html>