

安赛蜜对大鼠的亚慢性毒性

Subchronic toxicity study of acesulfame in rats

郑思雨 滕晶晶 杨同金 王 岩 夏 新 鲍军辉

ZHENG Siyu TENG Jingjing YANG Tongjin WANG Yan XIA Xin BAO Junhui

(安徽省疾病预防控制中心, 安徽 合肥 230601)

(Anhui Provincial Center for Disease Control and Prevention, Hefei, Anhui 230601, China)

摘要:目的:研究安赛蜜作为食品添加剂的亚慢性毒性。方法:按照 GB 15193.13—2015 的方法进行亚慢性毒性试验,采用 4 周龄无特定病原体(SPF)级健康离乳 Sprague Dawley (SD)大鼠 80 只,雌雄各半,设置 4 个剂量组,分别为阴性对照组和安赛蜜 4 500,1 500,500 mg/kg 体重 3 个剂量组,对大鼠进行 90 d 灌胃染毒,试验结束采血测定血常规及生化指标并进行病理学检测对比。结果:安赛蜜 4 500,1 500,500 mg/kg 体重 3 个剂量组动物一般体征正常,试验末期体重增长量、总摄食量、总食物利用率以及绝对脏器重量、脏器比未发现有意义的异常改变;血液学检测值、生化指标检测值、尿液指标值均在正常波动范围内,与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。动物大体检查未发现心、肝、脾、肺、肾、睾丸、心脏、胸腺和肾上腺等脏器的异常改变,组织病理学镜检未发现与受试物相关的病理改变。结论:安赛蜜在整个试验周期对大鼠均未见明显的毒性作用,90 d 经口未观察到有害作用剂量为 4 500 mg/kg 体重。

关键词:安赛蜜;大鼠;亚慢性毒性;经口毒性试验

Abstract: Objective: This study aimed to study the subchronic toxicity of acesulfame as a food additive and obtain the dosage of harmful effects not observed orally for 90 d. **Methods:** According to GB 15193.13—2015, eighty 4-week-old specific pathogen-free (SPF) healthy detached Sprague Dawley (SD) rats (half male and half female) were randomly divided into 4 groups. Rats were administered 4 500, 1 500, 500 and 0.0 mg/kg BW. acesulfame by gavage for 90 consecutive days, respectively. At the end of the experiment, samples of blood were collected for blood routine and biochemical analysis, and some organs were removed for

histopathological examinations. All the data of the rats were compared and evaluated with the control group. **Results:** The general physical signs of animals in the 3 dosage groups of acesulfame 4 500, 1 500 and 500 mg/kg BW. were normal, and no significant abnormal changes were found in the body weight gain, total food intake, total food utilization rate, absolute organ weight, and viscera/body ratio at the end of the experiment. The values of hematology, biochemical indexes, and urine indexes were all within the normal fluctuation range, and there was no significant difference between the 3 experimental groups and the control group ($P>0.05$). Gross examination showed no abnormal changes in the heart, liver, spleen, lung, kidney, testis, heart, thymus and adrenal glands. Histopathological examination also showed no pathological changes related to the subject. **Conclusion:** Acesulfame has no obvious toxic effects on rats during the whole test period, the NOAEL of male and female SD rats in oral subchronic toxicity study for acesulfame both are 4 500 mg/kg BW.

Keywords: acesulfame; rat; subchronic toxicity; oral toxicity test

安赛蜜甜味纯正而强烈,为蔗糖的 200 倍,对光、热稳定,pH 适用范围较广(pH 为 3~7)^[1]。作为第 4 代合成甜味剂,安赛蜜在体内不代谢、不蓄积,可以单独使用,也可以与其他甜味剂混合使用并产生很强烈的协同效应,被认为是最有前途的甜味剂之一^[2]。目前,普遍使用双乙烯酮和氨基磺酸合成安赛蜜,其原料来源广、生产成本低,适用于连续的工业化生产^[3-4]。GB 2760—2014 中规定了安赛蜜作为甜味剂允许使用的类别和最大使用量^[5]。而食品中超范围、超限量使用甜味剂,滥用复合甜味剂等问题比较突出,已成为高度重视的社会问题^[6]。

近年来,人们对食品添加剂的应用越来越重视,对安赛蜜在各食品中含量检测及其风险评估的研究也越来越多^[7-10]。欧洲食品安全局(EFSA)及粮农组织/世卫组织食品添加剂联合专家委员会(JECFA)对安赛蜜作为食品添加剂的安全性已经过严格的风险评估,但中国对安赛

基金项目:中央补助食品安全风险监测及标准跟踪评价项目(编号:皖卫财秘[2021] 191 号)

作者简介:郑思雨,女,安徽省疾病预防控制中心主管技师,学士。

通信作者:滕晶晶(1983—),女,安徽省疾病预防控制中心副主任技师,硕士。E-mail:23776920@qq.com

收稿日期:2023-04-03 **改回日期:**2023-08-24

蜜食用的安全性较少有报道,对其连续的、长期的食用安全性及相关毒理学评价也缺乏相应研究。随着安赛蜜生产工艺的不同及技术革新,安赛蜜的安全性及其与其他甜味剂的协同使用在长期食用下是否会对人体产生影响仍值得深究^[11-12]。

研究拟依据 GB 15193.13—2015《食品安全国家标准 90 d 经口毒性试验》,旨在通过大鼠的 90 d 经口毒性试验探讨安赛蜜作为食品添加剂的安全性以及得出未观察到有害作用剂量(NOAEI)值,以期为正确认识安赛蜜及食品添加剂提供依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂及仪器

健康离乳 SD 大鼠:4 周龄,80 只(雌雄各半),清洁级,动物质量合格证号 20200812AaZZ0619000686(雌性)、20200812AaZZ0619000206(雄性),试验动物使用许可证号为 SYXK(皖)2019-011,生产许可证号为苏饲证(2019)01008,浙江维通利华实验动物技术有限公司;

安赛蜜:≥99%,安徽维多食品配料有限公司;

生化分析仪试剂:美国贝克曼库尔特有限公司;

血常规分析试剂:日本 Sysmex(希森美康)株式会社;

血凝仪试剂:南京瑞麦科技开发有限公司;

尿液分析试剂:桂林优利特医疗电子有限公司;

全自动生化分析仪:AU480 型,美国贝克曼库尔特有限公司;

五分类血液分析仪:2000i 型,日本 Sysmex 公司;

半自动血凝仪:AYW8001 型,南京瑞麦科技开发有限公司;

尿液分析仪:330 型,桂林优利特医疗电子有限公司;

多功能酶标仪:Spectramax M2e 型,美国 MD 公司;

全封闭式组织脱水机:ASP200S 型,德国 Leica 公司;

包埋机:BMJ-3 型,中威电子仪器有限公司;

石蜡病理切片机:RM2126KT 型,德国 Leica 公司;

显微镜:Eclips Ci 型,日本 Nikon 公司;

电子天平:PB403-S/FACT 型,瑞士 Mettler Toledo 公司。

1.2 方法

1.2.1 试验动物及分组 80 只大鼠按性别、体重随机分成 4 组,每组 20 只,雌雄各半,单笼饲养于安徽省疾病预防控制中心动物房屏障环境中,温度 20~25℃、湿度 50%~70%。所有动物试验前进行适应性饲养 5 d,试验期间大鼠单笼饲养,自由饮水和摄食。

1.2.2 受试物剂量选择及给予方式 分别设高、中、低 3 个剂量组,根据 WHO 联合食品添加剂专家委员会推荐的安赛蜜日均最大摄入量为 15 mg/kg,以推荐摄入量的

300 倍,即 4 500 mg/kg 体重为高剂量组,中、低剂量分别为 1 500、500 mg/kg 体重(相当于人体推荐摄入量的 100、33.3 倍),另设一个阴性对照组,共 4 个剂量组。采用灌胃方式经口染毒,灌胃容量为 10 mL/kg 体重,每日定时染毒一次(每周灌胃 6 d),持续 90 d。

1.2.3 指标测定

(1) 一般观察:观察动物的一般表现和中毒体征等,试验期间,前 4 周每周称体重 2 次,之后每周称体重 1 次,每周称量一次饲料,计算饲料消耗和体重增长情况。

(2) 尿液测定:试验结束时,动物禁食 16 h 后称重,采集尿液,检测尿蛋白(PRO)、尿比重(SG)、酸碱度(pH)、葡萄糖(GLU)以及隐血(BLD)。

(3) 血液学测定:麻醉取血,检测红细胞数(RBC)、血红蛋白含量(HGB)、红细胞压积(HCT)、白细胞数(WBC)及其分类计数(中性粒、淋巴、单核、嗜酸、嗜碱)、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。

(4) 血液生化测定:采血进行生化指标检测,包括肌酐(Cr)、血糖(Glu)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)、谷氨酰转氨酶(GGT)、尿素、氯、钠及钾含量。

(5) 脏器比:肉眼观察大鼠体表、体腔及脏器,称量脑、心脏、胸腺、肾上腺、肝、肾、脾、睾丸、附睾、子宫与卵巢的绝对重量,计算脏器系数。

(6) 组织病理学检查:对脑、甲状腺、心脏、胸腺、肾上腺、肝、肾、脾、胃、十二指肠、结肠、胰、肠系膜淋巴结、卵巢、睾丸及膀胱等脏器做组织病理学检查。

1.3 数据处理

使用 IBM SPSS 22.0 软件进行数据统计分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料使用方差分析,方差不齐进行数据转换,分类资料用 Fisher 精确分布、等级资料用 Ridit 方法进行分析。

2 结果与分析

2.1 一般临床观察、动物体重增长量、总摄食量、总食物利用率

由表 1 可知,试验期间雌性阴性对照组大鼠及雄性中、高剂量组大鼠各死亡 1 只,各剂量组其余动物染毒期间未见明显中毒体征和其他方面改变。受试物以高、中、低剂量进行大鼠灌胃染毒 90 d,各组动物体重增长量、总摄食量、总食物利用率与对照组相比差异均无统计学意义($P>0.05$),认为安赛蜜喂养大鼠 90 d 对其体重增长、摄食量和食物利用率无影响。

2.2 血液学检测

试验结束对各剂量组雌、雄大鼠的血液学指标进行

表 1 安赛蜜对大鼠体重增长量、总摄食量、总食物利用率的影响

Table 1 Effects of acesulfame on weight gain, total food intake and total food utilization in rats ($n=10$)

性别	组别	数量/只	体重增长量/g	总摄食量/g	总食物利用率/%
雄	阴性对照	10	314.6±61.8	2 120.1±233.2	0.15±0.01
	低剂量组	10	347.3±70.2	2 221.5±213.4	0.16±0.02
	中剂量组	9	330.8±58.3	2 134.4±252.5	0.15±0.01
	高剂量组	9	353.3±77.3	2 178.1±223.3	0.16±0.02
雌	阴性对照	9	162.6±34.5	1 521.3±148.2	0.11±0.01
	低剂量组	10	157.1±21.2	1 499.6±123.9	0.10±0.01
	中剂量组	10	144.9±44.4	1 437.3±205.2	0.10±0.02
	高剂量组	10	150.6±43.4	1 438.4±232.8	0.10±0.02

检测,由表 2 可知,仅雄性大鼠低剂量组血红蛋白浓度和雌性中剂量组血小板计数与对照组相比具有显著性差异($P<0.05$),各剂量组之间也未表现出明显的剂量一反应关系。其余各项指标与对照组相比差异均无统计学意义($P>0.05$),认为安赛蜜对大鼠血液学指标无影响。

2.3 血生化指标检测

由表 3 可知,各剂量组雌、雄大鼠的血清生化指标结果仅雌性动物低剂量组总胆固醇与对照组比较具有显著性差异($P<0.05$)。这可能是由于安赛蜜只提供甜味不

提供能量,只在味觉上得到甜的感知,使得大鼠进一步增加饮食获得饱腹感,进而导致总胆固醇含量升高^[13]。其余各项指标与对照组相比差异均不明显($P>0.05$),各剂量组血生化指标均在正常范围内。

2.4 尿液检测

试验结束对大鼠尿液进行检测,由表 4 可知,各剂量组雌、雄大鼠的尿常规指标与对照组相比差异均无显著性差异($P>0.05$),各项指标均在正常范围内,提示安赛蜜对大鼠尿常规无明显影响。

表 2 安赛蜜对大鼠血液学指标的影响[†]

Table 2 Effects of acesulfame on hematological indexes in rats ($n=10$)

性别	组别	数量/只	白细胞/ ($\times 10^9 \mu\text{L}^{-1}$)	红细胞/ ($\times 10^{12} \mu\text{L}^{-1}$)	血红蛋白/ ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	红细胞压积/ ($\times 10^{-1} \%$)	血小板/ ($\times 10^9 \mu\text{L}^{-1}$)	中性粒细胞/ ($\times 10^9 \mu\text{L}^{-1}$)
雄	阴性对照	10	615.6±176.0	844.9±56.1	147.6±6.6	425.0±16.6	1 083.9±102.1	69.6±21.7
	低剂量组	10	668.1±161.8	875.4±30.8	154.4±3.1 *	437.6±8.6	1 165.6±97.4	79.0±29.3
	中剂量组	9	643.3±144.5	859.9±46.7	149.1±10.4	422.6±31.1	1 193.8±149.9	63.6±22.9
	高剂量组	9	616.1±187.3	870.8±28.8	150.6±4.0	428.6±12.9	1 195.6±134.7	61.8±30.3
雌	阴性对照	9	393.7±91.9	767.1±28.9	143.6±4.5	412.8±12.0	1 021.1±78.1	52.9±31.1
	低剂量组	10	471.5±127.9	773.2±40.2	145.2±5.7	420.7±23.5	1 020.2±164.4	45.6±15.1
	中剂量组	10	384.2±101.3	750.8±50.9	142.9±9.3	412.7±23.1	825.7±189.5 *	41.0±29.1
	高剂量组	10	382.2±112.6	761.3±32.2	140.6±5.3	406.8±15.2	1 034.0±135.4	46.2±27.4

性别	组别	数量/只	淋巴细胞/ ($\times 10^9 \mu\text{L}^{-1}$)	单核细胞/ ($\times 10^9 \mu\text{L}^{-1}$)	嗜酸性粒细胞/ ($\times 10^9 \mu\text{L}^{-1}$)	嗜碱性粒细胞/ ($\times 10^9 \mu\text{L}^{-1}$)	凝血酶原 时间/s	活化凝血活酶 时间/s
雄	阴性对照	10	521.2±157.5	16.6±5.4	8.2±2.5	0.0±0.0	14.9±1.4	31.3±4.7
	低剂量组	10	565.4±158.8	14.5±4.7	9.1±3.2	0.1±0.3	13.1±0.6	34.9±9.9
	中剂量组	9	553.9±126.8	18.0±3.8	7.9±2.9	0.0±0.0	14.9±0.7	28.1±5.7
	高剂量组	9	530.8±155.5	14.9±6.3	8.7±3.6	0.0±0.0	14.7±0.7	25.4±2.7
雌	阴性对照	9	328.2±77.9	7.1±3.7	5.4±1.3	0.0±0.0	13.7±0.9	29.3±7.0
	低剂量组	10	408.8±123.6	12.1±7.0	4.9±1.3	0.1±0.3	12.2±0.6	33.5±2.9
	中剂量组	10	327.4±102.4	7.8±4.9	8.0±7.1	0.0±0.0	12.7±1.0	29.8±6.8
	高剂量组	10	323.5±94.9	8.4±5.1	4.1±1.7	0.0±0.0	12.2±0.6	27.6±5.7

† * 表示与阴性对照组比较差异显著($P<0.05$)。

表 3 安赛蜜对大鼠血生化指标的影响[†]

Table 3 Effects of acesulfame on blood biochemical indexes in rats (*n* = 10)

性别	组别	数量/ 只	总蛋白/ (g · L ⁻¹)	白蛋白/ (g · L ⁻¹)	甘油三酯/ (mmol · L ⁻¹)	总胆固醇/ (mmol · L ⁻¹)	血糖/ (mmol · L ⁻¹)	肌酐/ (μmol · L ⁻¹)	尿素/ (mmol · L ⁻¹)
雄	阴性对照	10	58.0±4.0	30.9±2.3	1.4±0.7	1.7±0.2	6.5±0.9	29.8±2.9	5.3±0.6
	低剂量组	10	60.2±3.2	31.8±1.2	1.3±0.6	1.7±0.4	7.1±0.8	31.8±1.7	5.7±0.4
	中剂量组	9	53.1±18.9	27.8±9.9	1.4±1.0	1.5±0.6	5.6±2.1	26.9±7.6	5.6±0.5
	高剂量组	9	51.8±18.4	27.3±9.6	1.0±0.6	1.5±0.6	6.4±2.3	27.5±8.3	5.4±0.5
雌	阴性对照	9	55.9±20.1	31.9±11.4	0.9±0.5	1.4±0.6	5.7±2.1	28.6±8.4	5.4±0.5
	低剂量组	10	66.7±4.8	37.6±2.7	1.3±0.9	1.9±0.3 *	12.7±12.5	33.3±3.0	5.6±0.4
	中剂量组	10	62.8±5.5	35.6±4.3	1.0±0.4	1.6±0.4	6.6±0.9	31.7±4.4	5.7±0.6
	高剂量组	10	61.7±3.8	35.5±2.1	1.1±0.6	1.7±0.3	6.8±0.6	30.4±4.1	6.0±0.8

性别	组别	数量/ 只	门冬氨酸氨基转 移酶/(U · L ⁻¹)	丙氨酸氨基转移 酶/(U · L ⁻¹)	碱性磷酸酶/ (U · L ⁻¹)	谷氨酰转肽酶/ (mmol · L ⁻¹)	钠/ (mmol · L ⁻¹)	钾/ (mmol · L ⁻¹)	氯/ (mmol · L ⁻¹)
雄	阴性对照	10	118.8±24.2	26.4±4.2	111.7±39.2	6.0±0.4	139.6±1.0	4.9±0.6	102.1±1.3
	低剂量组	10	128.2±37.2	29.4±2.8	127.0±19.3	6.0±0.6	139.4±0.8	4.8±0.4	101.5±1.6
	中剂量组	9	126.7±21.0	27.6±4.7	112.7±54.6	6.1±0.4	126.4±43.0	4.4±1.6	92.7±30.1
	高剂量组	9	114.1±28.9	26.2±1.2	109.1±14.4	4.9±1.1	126.3±43.0	4.6±1.7	92.3±30.0
雌	阴性对照	9	99.1±17.2	26.0±6.9	73.9±28.5	5.5±0.4	124.8±42.1	4.2±1.5	91.6±29.8
	低剂量组	10	116.8±23.5	29.6±6.0	63.5±10.2	6.0±0.3	138.7±0.9	5.3±2.0	99.0±4.8
	中剂量组	10	119.3±28.7	29.1±12.0	85.0±51.4	5.9±0.4	138.6±0.8	4.3±0.5	100.7±1.5
	高剂量组	10	109.3±12.5	24.7±4.8	77.1±16.4	6.0±0.4	138.8±0.9	4.4±0.5	101.3±0.9

† * 表示与阴性对照组比较差异显著(*P* < 0.05)。

2.5 大体解剖及组织学检查

2.5.1 大体解剖 由表 5 可知,所有大鼠大体解剖未发现心、肝、脾、肺、肾、睾丸、心脏、胸腺和肾上腺等脏器的异常。各剂量组脏器重量与对照组相比均无统计学意义(*P* > 0.05)。雌性低、中剂量组肝脏系数与对照组具有极显著差异(*P* < 0.01),雄性中剂量组心脏系数、肾脏系数、高剂量组心脏系数与对照组具有显著性差异(*P* < 0.05)。有研究^[14-15]表明,安赛蜜可增加小鼠肝脏脂肪的生成,诱导脂质异常从而加剧动脉粥样硬化,安赛蜜还可能引

起小鼠肠道菌群的变化和体重增加。但这并未导致每个剂量组的指标发生改变,也未在体重增重及脏器重量上有所体现,考虑为单一剂量组的偶发现象。其余各项指标与对照组比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.5.2 组织病理学检查 由表 6 可知,试验结束,对高剂量组和阴性对照组所有大鼠的脑、甲状腺、胸腺、心脏、肝、肾、脾、肾上腺、胃、十二指肠、结肠、胰、肠系膜淋巴结、卵巢、睾丸和膀胱等做组织病理学检查,检查发现的主要病理改变见表 7。但这些病理改变无特异性,也无剂

表 4 安赛蜜对大鼠尿常规指标的影响[†]

Table 4 Effects of acesulfame on urine routine indexes in rats (*n* = 10)

性别	组别	数量/只	尿蛋白 [#]	尿比重	pH	葡萄糖 [#]	隐血 [#]
雄	阴性对照	10	0	1.015±0.006	6.40±0.74	0	2
	低剂量组	10	0	1.013±0.003	6.94±0.17	0	1
	中剂量组	9	0	1.011±0.003	6.95±0.16	0	1
	高剂量组	9	0	1.014±0.002	7.00±0.25	0	0
雌	阴性对照	9	1	1.013±0.004	6.56±0.46	0	1
	低剂量组	10	0	1.016±0.004	6.55±0.55	0	0
	中剂量组	10	1	1.013±0.003	6.55±0.55	0	1
	高剂量组	10	0	1.015±0.016	6.85±0.34	0	0

† # 表示该指标用阳性结果数表示。

量—反应关系,考虑为自发性病变,与受试物无关,未对其他剂量组进行组织病理学检查。

3 结论

安赛蜜分别以 4 500,1 500,500 mg/kg 体重(相当于

人体推荐摄入量的 300,100,33.3 倍)的剂量经口染毒 90 d,雌、雄性大鼠的体重增长、摄食量、食物利用率均无明显异常;各剂量组的血液、血生化、尿常规指标、脏器重量、脏体比等虽出现了部分指标的异常改变,但无剂量—

表 5 安赛蜜对大鼠脏器重量的影响

Table 5 Effects of acesulfame on organ weight in rats (n=10)

性别	组别	数量/只	脑	心脏	胸腺	肾上腺	肝	肾
雄	阴性对照	10	2.09±0.09	1.63±0.27	0.46±0.12	0.06±0.02	17.03±2.57	3.08±0.44
	低剂量组	10	2.08±0.08	1.64±0.18	0.43±0.14	0.04±0.02	17.72±2.59	3.09±0.33
	中剂量组	9	2.13±0.08	1.53±0.15	0.47±0.26	0.05±0.01	17.04±2.04	2.92±0.32
	高剂量组	9	2.06±0.15	1.56±0.21	0.47±0.12	0.05±0.02	17.63±2.75	3.12±0.49
雌	阴性对照	9	1.90±0.04	1.03±0.13	0.36±0.10	0.06±0.01	9.05±1.26	1.96±0.21
	低剂量组	10	1.89±0.08	0.97±0.11	0.42±0.16	0.06±0.01	10.43±1.06	2.00±0.16
	中剂量组	10	1.88±0.08	0.94±0.14	0.41±0.15	0.06±0.01	9.49±1.29	1.88±0.17
	高剂量组	10	1.92±0.12	0.99±0.20	0.38±0.11	0.06±0.02	8.87±1.70	1.94±0.28
性别	组别	数量/只	脾	睾丸	附睾	子宫	卵巢	
雄	阴性对照	10	0.81±0.20	3.20±0.25	1.29±0.10	—	—	
	低剂量组	10	0.75±0.06	3.35±0.29	1.28±0.09	—	—	
	中剂量组	9	0.56±0.03	3.39±0.39	1.31±0.13	—	—	
	高剂量组	9	0.57±0.01	3.32±0.41	1.31±0.17	—	—	
雌	阴性对照	9	0.54±0.09	—	—	0.83±0.21	0.13±0.03	
	低剂量组	10	0.52±0.06	—	—	0.72±0.31	0.14±0.03	
	中剂量组	10	0.54±0.09	—	—	0.67±0.26	0.13±0.02	
	高剂量组	10	0.54±0.10	—	—	0.69±0.21	0.13±0.03	

表 6 安赛蜜对大鼠脏器系数的影响[†]

Table 6 Effects of acesulfame on visceral-body ratio in rats (n=10)

性别	组别	数量/只	脑/体	心脏/体	胸腺/体	肾上腺/体	肝/体	肾/体
雄	阴性对照	10	0.41±0.04	0.32±0.02	0.09±0.02	0.011±0.003	3.33±0.29	0.60±0.05
	低剂量组	10	0.39±0.05	0.30±0.04	0.08±0.03	0.008±0.004	3.26±0.23	0.57±0.06
	中剂量组	9	0.41±0.04	0.29±0.02 *	0.09±0.04	0.009±0.002	3.24±0.16	0.56±0.03 *
	高剂量组	9	0.38±0.05	0.29±0.02 *	0.09±0.02	0.010±0.004	3.21±0.15	0.57±0.01
雌	阴性对照	9	0.62±0.06	0.34±0.04	0.12±0.03	0.020±0.004	2.94±0.20	0.64±0.02
	低剂量组	10	0.63±0.04	0.32±0.02	0.14±0.05	0.020±0.005	3.47±0.35 * *	0.67±0.06
	中剂量组	10	0.67±0.11	0.33±0.03	0.14±0.05	0.022±0.005	3.30±0.21 * *	0.66±0.07
	高剂量组	10	0.66±0.11	0.34±0.04	0.13±0.03	0.020±0.005	3.00±0.21	0.66±0.06
性别	组别	数量/只	脾/体	睾丸/体	附睾/体	子宫/体	卵巢/体	
雄	阴性对照	10	0.16±0.02	0.63±0.04	0.25±0.02	—	—	
	低剂量组	10	0.14±0.02	0.62±0.09	0.24±0.04	—	—	
	中剂量组	9	0.14±0.01	0.65±0.04	0.25±0.02	—	—	
	高剂量组	9	0.15±0.02	0.61±0.07	0.24±0.03	—	—	
雌	阴性对照	9	0.18±0.02	—	—	0.27±0.08	0.04±0.01	
	低剂量组	10	0.17±0.02	—	—	0.24±0.10	0.05±0.01	
	中剂量组	10	0.19±0.03	—	—	0.24±0.10	0.05±0.01	
	高剂量组	10	0.18±0.02	—	—	0.23±0.05	0.04±0.01	

[†] 与阴性对照组比较,* 表示差异显著(P<0.05);* * 表示具有极显著性差异(P<0.01)。

表 7 大鼠脏器病理改变异常结果

Table 7 Abnormal results of pathological changes in rat viscera

组织	病理改变	高剂量组		阴性对照组	
		雌 (n=10)	雄 (n=9)	雌 (n=9)	雄 (n=10)
脑	部分组织缺失	0	1	0	0
甲状腺	变性坏死	0	1	0	0
	炎细胞浸润	0	1	0	0
胸腺	萎缩	2	0	1	0
	出血	2	1	1	1
肝	脂肪浸润	1	1	0	0
	炎细胞浸润	0	1	0	0
脾	色素沉着	0	0	1	0
肺	出血	2	0	1	1
肾上腺	血管扩张	0	0	0	1
空肠	炎细胞浸润	0	0	1	0
子宫	炎细胞浸润	1	/	0	/

反应关系,并且异常指标均在参考范围之内,多考虑是偶发因素,无生物学意义;组织病理学检查中部分组织病理改变程度较轻且无组间差异,考虑与试验动物质量及动物自发性病变有关,与安赛蜜的影响无关;雌性大鼠的肝脏系数与对照组比较存在显著性差异,与文献[16]结果基本一致,安赛蜜对大鼠长期染毒导致体重及肝脏重量的变化,但组织病理学检查未发现异常改变,也未在高剂量组中得以验证,所以多考虑为单一组别的偶发现象。总体来说,在试验条件下以每天4 500 mg/kg 体重剂量(相当于人体推荐摄入量的300 倍),连续 90 d 对大鼠进行安赛蜜灌胃染毒,试验动物完全耐受,认为在推荐摄入量以内食用安赛蜜是安全的,大鼠 90 d 经口未观察到有害作用剂量值雌雄均为 4 500 mg/kg 体重。但是,安赛蜜作为一种新兴污染物存在于环境中对人类是否会产生影响仍是未来研究的重点探讨。

参考文献

[1] 陈英. 食品中常见添加剂的检测与评价[D]. 苏州: 苏州大学, 2007: 10-11.
CHEN Y. Detection and evaluation of common additives in food[D]. Suzhou: Soochow University, 2007: 10-11.
[2] 闫福安. 国内外合成甜味剂的发展现状及趋势[J]. 广州食品工业科技, 2003, 19(1): 46-47.
YAN F A. Development status and trend of synthetic sweeteners at home and abroad[J]. Guangzhou Food Science Technology, 2003, 19 (1): 46-47.
[3] 江玉. 甜味剂安赛蜜的合成研究[J]. 科技创新导报, 2008, 35 (5): 9.

JIANG Y. Study on the synthesis of the sweetener acesulfame potassium[J]. Science and Technology Innovation Herald, 2008, 35 (5): 9.
[4] 黄林峰. 安赛蜜工厂工艺流程设计探讨[D]. 南昌: 南昌大学, 2011: 6-9.
HUANG L F. Discussion on process design of acesulfame factory [D]. Nanchang: Nanchang University, 2011: 6-9.
[5] 李善举, 赵乃育. 安赛蜜, 用对才“甜蜜”[J]. 中国食品药品监管, 2016, 14(8): 59-60.
LI S J, ZHAO N Y. Acesulfame, "sweetness" with the right talent[J]. China Food Drug Administration, 2016, 14(8): 59-60.
[6] 毛伟峰, 宋雁. 食品中常见甜味剂使用方面存在的主要问题及危害[J]. 食品科学技术学报, 2018, 36(6): 9-14.
MAO W F, SONG Y. Main problems and hazards in the use of common sweeteners in food [J]. Journal of Food Science and Technology, 2018, 36(6): 9-14.
[7] 常炯炯, 雍凌, 肖潇, 等. 我国食品甜味剂联合使用情况及累积风险评估[J]. 毒理学杂志, 2021, 35(3): 184-192.
CHANG J J, YONG L, XIAO X, et al. Combined use of food sweeteners and cumulative risk assessment in China[J]. Journal of Toxicology, 2021, 35(3): 184-192.
[8] 蔡琛, 常洪. 蚌埠市 2016—2020 年糖精钠和安赛蜜两种甜味剂监测结果分析[J]. 安徽预防医学杂志, 2021, 27(5): 406-407, 410.
CAI C, CHANG H. Analysis of monitoring results of two sweeteners, sodium saccharin and acesulfame potassium, in Bengbu City from 2016 to 2020[J]. Anhui Journal of Preventive Medicine, 2021, 27(5): 406-407, 410.
[9] 程水连, 何建国, 卢桂英, 等. 食品中多组分甜味剂和防腐剂同时快速测定方法的建立[J]. 食品与机械, 2020, 36(1): 88-94.
CHENG S L, HE J G, LU G Y, et al. Establish ment of a high-speed method with simultaneous determination of multi-component sweeteners and preservatives in food[J]. Food & Machinery, 2020, 36(1): 88-94.
[10] 钟菲菲, 雷德卿, 周金沙, 等. 高效液相色谱法检测药品糖浆剂中 4 种人工合成甜味剂[J]. 食品与机械, 2022, 38(7): 75-79.
ZHONG F F, LEI D Q, ZHOU J S, et al. Determination of four kinds of illegally-added artificial sweeteners in syrups by high performance liquid chromatography[J]. Food & Machinery, 2022, 38(7): 75-79.
[11] 谢鹏, 刘星, 杨旭萍. 常见人工甜味剂的介绍及其发展建议[J]. 现代食品, 2021, 7(3): 77-82.
XIE P, LIU X, YANG X P. Introduction of common artificial sweeteners and suggestions for their development [J]. Modern Food, 2021, 7(3): 77-82.
[12] 刘妍岭. 人工甜味剂的应用及其对人体带来的影响[J]. 山东化工, 2020, 49(15): 153-155.
LIU Y L. Application of artificial sweetener and its influence on human body [J]. Shandong Chemical Industry, 2020, 49 (15): 153-155.

(下转第 37 页)

- 231-237.
- [9] 袁灿, 何莲, 胡金祥, 等. 基于电子舌和电子鼻结合氨基酸分析鱼香肉丝调料风味的差异[J]. 食品工业科技, 2022, 43(9): 48-55.
- YUAN C, HE L, HU J X, et al. The flavour difference of yu-shiang shredded pork seasoning revealed by electronic nose, electronic tongue and automatic amino acid analyzer [J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(9): 48-55.
- [10] 冯瑶, 樊一鸣, 任洪利, 等. 炒制时间对不同复配比例黑皮鸡枞菌—平菇复合酱风味的影响[J]. 食品科学, 2022, 43(20): 275-282.
- FENG Y, FAN Y M, REN H L, et al. Effect of cooking time on the flavor of *Oudemansiella raphanipes*-oyster mushroom mixed sauce with different mixing ratios [J]. Food Science, 2022, 43(20): 275-282.
- [11] 陈丽兰, 陈祖明, 袁灿. GC-IMS 结合化学计量法分析不同炒制时间对郫县豆瓣酱挥发性化合物的影响[J/OL]. 食品科学. (2023-01-31) [2023-02-23]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.2206.TS.20230131.0850.008.html>.
- CHEN L L, CHEN Z M, YUAN C. Study on the effect of different cooking time on volatile compounds of Pixian bean paste by GC-IMS combined with chemometrics[J/OL]. Food Science. (2023-01-31) [2023-02-23]. <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.2206.TS.20230131.0850.008.html>.
- [12] 周蓓蓓, 吴向骏, 张雷, 等. 后熟过程对封鳊鱼风味物质及氨基酸、脂肪酸组成的影响[J]. 食品科技, 2021, 46(8): 116-126.
- ZHOU B B, WU X J, ZHANG L, et al. Effect of post ripeness process on flavor components, amino acids and fatty acids of sealed bream [J]. Food Science and Technology, 2021, 46(8): 116-126.
- [13] 卢琳, 路索, 武润琳, 等. 第二段加热方式对鱼饼食用品质及脂肪含量的影响[J]. 华中农业大学学报, 2022, 41(6): 255-261.
- LU L, LU S, WU R L, et al. Effects of second-step heating on edible quality and content of fat in fish cakes [J]. Journal of Huazhong Agricultural University, 2022, 41(6): 255-261.
- [14] SONG S Q, ZHANG X M, HAYAT K, et al. Formation of the beef flavour precursors and their correlation with chemical parameters during the controlled thermal oxidation of tallow [J]. Food Chemistry, 2011, 124(1): 203-209.
- [15] NI R J, YAN H Y, TIAN H L, et al. Characterization of key odorants in fried red and green huajiao (*Zanthoxylum bungeanum* maxim. and *Zanthoxylum schinifolium* sieb. et Zucc.) oils [J]. Food Chemistry, 2022, 377: 131984.
- [16] O'QUINN T G, WOERNER D R, ENGLETT E, et al. Identifying consumer preferences for specific beef flavor characteristics in relation to cattle production and postmortem processing parameters [J]. Meat Science, 2016, 112: 90-102.
- [17] 魏光强, 李子怡, 黄艾祥, 等. 基于游离氨基酸、挥发性组分和感官评价的两种酸化技术加工乳饼的滋味特征差异分析[J]. 食品科学, 2021, 42(22): 263-268.
- WEI G Q, LI Z Y, HUANG A X, et al. Differential taste characteristics of milk cakes processed by two acidification methods revealed by free amino acids, volatile compounds and sensory evaluation[J]. Food Science, 2021, 42(22): 263-269.
- [18] 李锦, 刘玉兰, 徐晨辉, 等. 花椒风味油的制取及品质研究[J]. 中国油脂, 2020, 45(2): 24-29.
- LI J, LIU Y L, XU C H, et al. Preparation and quality of *Zanthoxylum bungeanum* flavor oil [J]. China Oils and Fats, 2020, 45(2): 24-31.
- [19] CHIANG J H, EYRE G T, SILCOCK P J, et al. Changes in the physicochemical properties and flavour compounds of beef bone hydrolysates after Maillard reaction [J]. Food Research International, 2019, 123: 642-649.
- [20] LEE S M, KWON G Y, KIM K O, et al. Metabolomic approach for determination of key volatile compounds related to beef flavor in glutathione-Maillard reaction products[J]. Analytica Chimica Acta, 2011, 703: 204-211.
- [21] 蒋晨毓, 邱伟强, 贡三月, 等. 草鱼油爆前后风味物质的变化分析[J]. 食品科学, 2019, 40(2): 192-199.
- JIANG C Y, QIU W Q, YUN S Y, et al. Changes in flavor compounds during processing of deep-fried grass carp [J]. Food Science, 2019, 40(2): 192-199.
- [22] 陈启航, 方旭博, 陈小娥, 等. 鲮鱼蒸煮液美拉德反应优化及氨基酸分析[J]. 核农学报, 2021, 35(3): 651-659.
- CHEN Q H, FANG X B, CHEN X E, et al. Optimization of maillard reaction for skipjack tuna cooking liquid and amino acid analysis[J]. Journal of Nuclear Agricultural Science, 2021, 35(3): 651-659.

(上接第 28 页)

- [13] 陈巧, 王小宁. 味觉替代的膳食模式在健康促进中的新趋势[J]. 中国食品学报, 2023, 23(4): 473-480.
- CHEN Q, WANG X N. New trends in gustatory substitution dietary patterns in health promotion[J]. Chinese Journal of Food Science, 2023, 23(4): 473-480.
- [14] BIAN X, CHI L, GAO B, et al. The artificial sweetener acesulfame potassium affects the gut microbiome and body weight gain in CD-1 mice[J]. PLoS One, 2017, 12(6): 426-442.
- [15] 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): 3 984-3 996.

[16] PROGRAM N T. NTP toxicology studies of acesulfame potassium (CAS No. 55589-62-3) in genetically modified (FVB Tg.AC Hemizygous) mice and carcinogenicity studies of acesulfame potassium in genetically modified [B6.129-Trp53(tm1Brd) (N5) Haploinsufficient] mice (feed studies) mice [M]// Discussion and Conclusions. Maryland: National Institutes of Health, 2005: 23-40.