Hans Journal of Food and Nutrition Science 食品与营养科学, 2026, 15(6), 621-632
Published Online November 2026 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/hjfns
https://doi.org/10.12677/hjfns.2026.156065

Hans汉斯

高强度甜味剂多系统效应的斑马鱼证据

翟兆东

内蒙古大学生物医学研究院，内蒙古 呼和浩特

收稿日期：2026年9月11日；录用日期：2026年10月22日；发布日期：2026年11月2日

摘　要

高强度甜味剂因甜度高、添加量低，广泛用于减糖食品。近年来，除传统毒理学终点外，其对肠道屏障、微生物群、糖脂代谢及神经行为的潜在影响受到关注。斑马鱼具有发育快、幼体透明、易于高通量成像和多系统终点整合等特点，已用于糖精、阿斯巴甜、安赛蜜、三氯蔗糖和纽甜等甜味剂的生物效应研究。现有证据显示，不同甜味剂具有明显的分子特异性：安赛蜜和纽甜在特定暴露条件下可引起肠道屏障与炎症改变，部分甜味剂还伴随菌群功能、糖脂代谢、氧化应激及神经行为变化。本文以斑马鱼研究为主线，结合哺乳动物和微生物证据，梳理肠道稳态、菌群代谢、肠－肝轴和肠－脑轴的可能联系。总体上，斑马鱼适合用于高强度甜味剂的多终点筛查与机制筛选，但其结果不能直接外推为人体健康风险，仍需结合实际膳食暴露、毒代动力学及因果干预研究综合判断。

关键词

高强度甜味剂，斑马鱼，肠道菌群，糖脂代谢，食品安全

Multisystem Effects of High-Intensity Sweeteners: Evidence from Zebrafish

Zhaodong Zhai

Institutes of Biomedical Sciences, Inner Mongolia University, Hohhot Inner Mongolia

Received: September 11, 2026; accepted: October 22, 2026; published: November 2, 2026

Abstract

High-intensity sweeteners are widely used in sugar-reduced foods because they provide intense sweetness at low addition levels. Beyond conventional toxicological endpoints, increasing attention has focused on their potential effects on intestinal barrier function, gut microbiota, glucose and lipid metabolism, oxidative stress, and neurobehavior. Zebrafish, with rapid development, transparent larvae, high-throughput imaging, and integrated multisystem endpoints, have been used to evaluate

文章引用: 翟兆东. 高强度甜味剂多系统效应的斑马鱼证据[J]. 食品与营养科学, 2026, 15(6): 621-632.
DOI: 10.12677/hjfns.2026.156065

saccharin, aspartame, acesulfame potassium, sucralose, neotame, and related sweeteners. Available evidence indicates compound-specific effects: under defined exposure conditions, acesulfame potassium and neotame can alter intestinal barrier and inflammatory phenotypes, while several sweeteners are associated with changes in microbial function, metabolic homeostasis, and neurobehavior. This review summarizes zebrafish evidence on intestinal homeostasis, microbial metabolism, and potential gut-liver and gut-brain interactions, supplemented by selected mammalian and microbial studies. Zebrafish are useful for multi-endpoint and mechanistic screening, but their findings should not be directly interpreted as evidence of human health risk without considering dietary exposure, toxicokinetics, and causal intervention studies.

Keywords

High-Intensity Sweeteners, Zebrafish, Gut Microbiota, Glucose and Lipid Metabolism, Food Safety

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.
This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).
http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Open Access

1. 引言

随着减糖食品和无糖饮料的普及，高强度甜味剂因甜度高、添加量低而广泛应用于食品。世界卫生组织(World Health Organization, WHO) 2023 年指南指出，现有长期证据并不支持将非糖甜味剂作为控制体重或降低非传染性疾病风险的长期策略；该建议不替代针对单个甜味剂的毒理学安全评价[1]。我国 GB 2760-2024 对多种甜味剂的使用范围和最大使用量作出规定[2]。近年来，相关研究已由传统毒理学终点进一步扩展至肠道微生态、黏膜屏障、糖脂代谢和神经行为等更敏感的生物学终点[3] [4]。

不同甜味剂的效应具有明显的分子特异性。2024 年 Zhai 等报道，安赛蜜(acesulfame potassium, Ace-K)在小鼠和斑马鱼中诱导与炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)相关的肠道炎症表型，并与黏着斑(focal adhesion)通路抑制有关；该研究还提示 Ace-K 可存在菌群非依赖的直接肠道效应[5]。随后，斑马鱼研究显示 Ace-K 暴露可伴随氧化损伤、神经毒性和糖脂代谢紊乱[6]；纽甜、阿力甜和爱德万甜可诱导模型菌氧化应激、膜应激和多药外排反应，其中纽甜在斑马鱼中表现出更明显的肠道炎症和屏障损伤[7]。这些结果提示，高强度甜味剂的评价应强调分子差异、暴露情境和多系统终点，而不能由单一甜味剂或单一模型结果外推整个类别。

斑马鱼(Danio rerio)具有脊椎动物器官系统相对保守、幼体透明、繁殖量大和易于高通量观察等特点，可在同一动物体系中整合肠道炎症、菌群、代谢和行为学终点[8]-[11]。本文以斑马鱼直接证据为主线，结合必要的哺乳动物、人体和微生物研究，综述高强度甜味剂对肠道稳态、菌群功能、糖脂代谢及神经行为的影响，重点讨论肠–肝轴和肠–脑轴的可能联系，并明确斑马鱼结果向人体食品安全风险外推的边界。

现有斑马鱼研究已从心率、发育和运动等快速筛查终点，逐步拓展到脑神经递质、肝脏代谢、肠道炎症和微生物功能。对于实际使用量较低的新型高强度甜味剂，仅以水体外暴露浓度比较毒性易造成误读，更应结合暴露途径、组织内剂量、作用阈值和实际膳食摄入情境综合判断[6] [7] [11] [12]。

2. 高强度甜味剂与斑马鱼评价基础

2.1. 甜味剂分类与暴露特征

本文所称“高强度甜味剂”主要指相对蔗糖甜度显著升高、以较低添加量实现甜味功能的糖精、阿

斯巴甜、Ace-K、三氯蔗糖、纽甜和爱德万甜等；文献中“非营养性甜味剂”与其范围高度重叠，但并不完全等同。不同化合物在化学结构、相对甜度、吸收和代谢方式上差异明显。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)公布了上述多种甜味剂的可接受每日摄入量(acceptable daily intake, ADI)及相对甜度信息[13]；欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)于 2025 年完成纽甜再评价[12]。ADI 是基于长期膳食暴露建立的风险管理参考值，并不等同于斑马鱼水体暴露浓度。

因此，高甜度本身不能预测安全风险。甜味剂的生物效应取决于实际摄入量、胃肠道局部暴露、宿主吸收代谢及微生物可接触程度。纽甜虽使用量很低，但体外肠上皮和模型菌研究仍可观察到特异性效应[7] [14]；Ace-K 也在不同模型中显示出肠道、神经和代谢表型[5] [6] [15]。安全性评价应区分“危害信号”和“实际风险”：前者用于发现潜在作用靶点，后者还需结合真实膳食剂量、毒代动力学和跨物种证据判断。常见高强度甜味剂的基本特征与斑马鱼研究概况见表 1。

Table 1. Basic characteristics of common high-intensity sweeteners and zebrafish evidence
表 1. 常见高强度甜味剂的基本特征与斑马鱼研究概况

甜味剂	相对甜度/倍	FDA ADI mg/(kg·bw·d)	主要暴露/代谢特征	斑马鱼主要证据	参考文献
糖精	200~700	15	较稳定；较大比例以原形排泄	成年鱼行为、神经递质	[13] [16]
阿斯巴甜	约 200	50	消化道水解为氨基酸及甲醇相关代谢物	行为、神经递质、发育	[13] [17] [18]
安赛蜜	约 200	15	较稳定；主要以原形排泄	神经行为、肠炎、糖脂代谢	[5] [6] [13] [15]
三氯蔗糖	约 600	5	吸收有限，结构较稳定	发育氧化应激、行为及菌群/代谢	[13] [19]-[21]
纽甜	7000~13,000	0.3	使用量低；存在去酯化代谢	肠道炎症、上皮及微生物应激	[7] [12] [14]
爱德万甜	约 20,000	32.8	使用量极低	微生物应激，鱼体证据较少	[7] [13]
阿力甜	约 2000	—	二肽类；地区批准状态不同	微生物应激，鱼体证据较少	[7]
甜菊来源高倍甜味成分	约 200~400	—	天然来源，成分及代谢受制品类型影响	糖代谢、菌群和行为	[21]

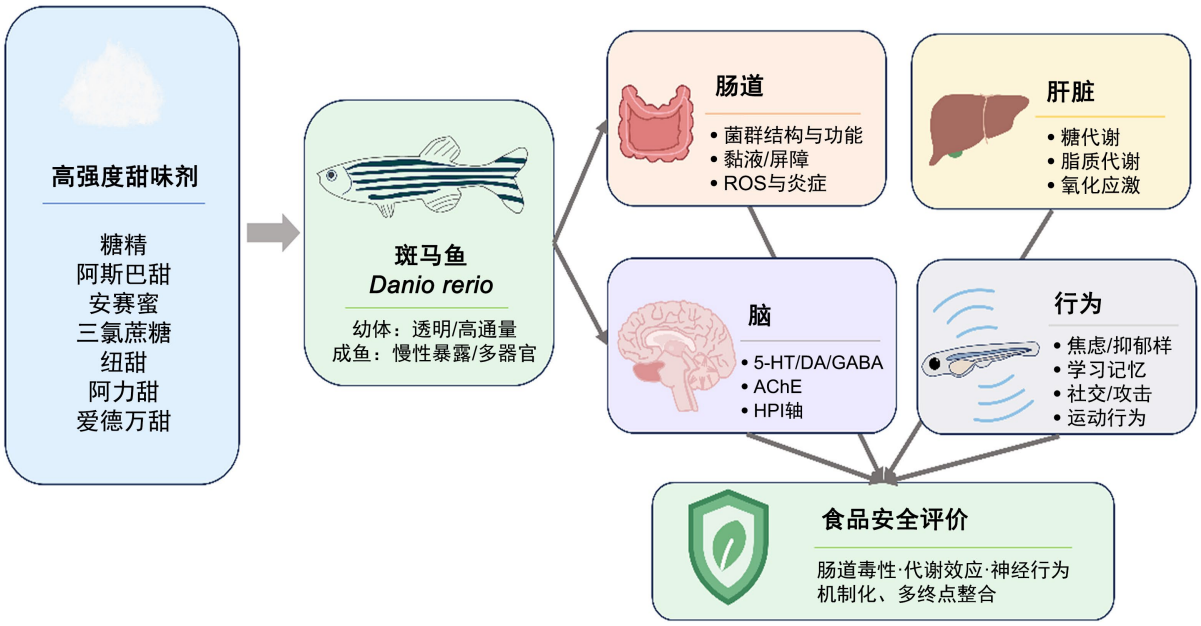
注：相对甜度及 FDA ADI 数据主要据 FDA 公开资料[13]；EFSA 于 2025 年完成纽甜再评价[12]。bw 为体重(body weight)。斑马鱼水体暴露浓度不能直接换算为人体 ADI 或实际膳食摄入量。

2.2. 斑马鱼模型的优势与边界

斑马鱼消化道在上皮细胞、先天免疫、营养感知和微生物定植方面具有较好的功能保守性；幼体适于活体观察炎症细胞、黏液、组织形态及活性氧(reactive oxygen species, ROS)，成年鱼则适合慢性暴露、菌群测序、肝脏代谢、脑神经递质和行为分析[8] [9]。无菌(germ-free, GF)斑马鱼、抗生素去菌及粪菌移

植(fecal microbiota transplantation, FMT)可用于检验菌群是否为必要中介[10]；多组学研究也显示，微生物存在状态能够以化合物特异性方式改变斑马鱼的毒性表型[22]。因此，斑马鱼更适合承担“快速发现－多终点整合－机制筛选”的功能，最终健康风险仍需哺乳动物、人群暴露和毒代动力学证据支持。

幼体和成鱼可形成互补研究链。幼体适于短周期成像、炎症细胞追踪和发育毒性筛查，成鱼更适于模拟持续摄入并检测肠道菌群、肝脏脂质及复杂行为。若同一化合物在两个阶段出现方向一致的表型，可提高结果稳健性；若结果不一致，则应优先考虑发育阶段、摄入途径、内暴露水平及微生态成熟度的差异，而不宜简单归因于“模型不稳定”。斑马鱼多系统生物效应评价框架见图 1。



注：5-HT，5-羟色胺；DA，多巴胺；GABA，γ-氨基丁酸；AChE，乙酰胆碱酯酶；HPI，下丘脑－垂体－间肾轴。

Figure 1. Framework for evaluating the multisystem biological effects of high-intensity sweeteners in zebrafish
图 1. 高强度甜味剂的斑马鱼多系统生物效应评价框架

3. 肠道稳态与菌群代谢效应

3.1. 肠道屏障、炎症与甜味感受

肠道是膳食甜味剂与宿主直接接触的重要界面。黏液层、上皮细胞和紧密连接共同维持黏膜屏障，屏障破坏会增加腔内抗原和微生物产物与免疫系统的接触[23]。斑马鱼中，纽甜暴露可伴随肠腔扩张、杯状细胞减少、上皮损伤和中性粒细胞聚集[7]。Ace-K 在小鼠研究中可引起菌群失衡、肠黏膜损伤和通透性增加[24]；Zhai 等进一步在小鼠和斑马鱼中观察到巨噬细胞聚集、黏液分泌受抑等与 IBD 相关的炎症表型，并将其与黏着斑通路失活联系起来[5]。

甜味感受并非仅发生于口腔。肠道味觉受体 1 型成员 2/3 (taste receptor type 1 member 2/3, T1R2/T1R3)及味觉 G 蛋白 gustducin 参与营养感知和胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1)分泌[25]。Shil 等发现，纽甜可通过 T1R3 相关信号直接损害肠上皮屏障，并改变模型肠道细菌的黏附、侵袭和生物膜等表型[14]，提示宿主直接感知与菌群介导作用可能并存。该机制在斑马鱼中仍需结合受体遗传操作、GF/FMT 和屏障成像进一步验证。

氧化应激和黏膜免疫是连接上皮损伤与炎症的重要中间环节。过量 ROS 可引起膜脂过氧化、线粒体

功能受损和细胞死亡，并激活核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB)等炎症通路。甜味剂研究中可将 ROS 与杯状细胞、黏液、紧密连接蛋白、中性粒细胞/巨噬细胞及肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1β 等指标联合分析，从而区分一般应激与具有组织学意义的肠道炎症[5]-[7] [23]。

3.2. 从菌群结构到微生物功能重塑

非营养性甜味剂与肠道菌群的关系具有明显的分子和宿主依赖性。糖精可通过菌群改变影响葡萄糖耐受[26]，人体研究也提示不同甜味剂可产生个体化菌群和血糖反应[27]；然而临床综述尚未得到统一的“甜味剂菌群特征”，差异可能来自剂量、饮食背景、暴露时长和检测方法[3] [28]。动物研究中，纽甜和 Ace-K 均有菌群或代谢物改变报道[29] [30]，人十二指肠研究也提示人工甜味剂摄入与局部微生物结构、功能变化相关[31]。

更值得关注的是微生物功能。2026 年研究显示，纽甜、阿力甜和爱德万甜可诱导模型菌 ROS 升高、膜应激及多药外排相关反应，并使细菌对氨苄西林的最低抑菌浓度升高；其中纽甜在斑马鱼中的肠道效应最明显[7]。因此，甜味剂–菌群研究不宜仅依据 16S 核糖体 RNA 基因(16S ribosomal RNA gene, 16S rRNA)测序获得的分类学丰度判断效应，还应结合转录、代谢物、膜应激和药物敏感性等功能终点。

菌群组成结果的可重复性还受到水体微生物、饲料、饲养密度和测序流程影响[9]。因此，比较研究宜设置统一饲养批次并同时记录基础菌群，避免仅凭某一菌属升降判断“有益”或“有害”。对于具有明显抑菌或促应激作用的甜味剂，还应比较体外有效浓度与肠腔实际浓度；只有当功能改变在整体动物中仍能出现，并可通过 GF、定义菌群或 FMT 改变宿主表型时，才能较有力支持菌群介导机制[7] [10] [22]。

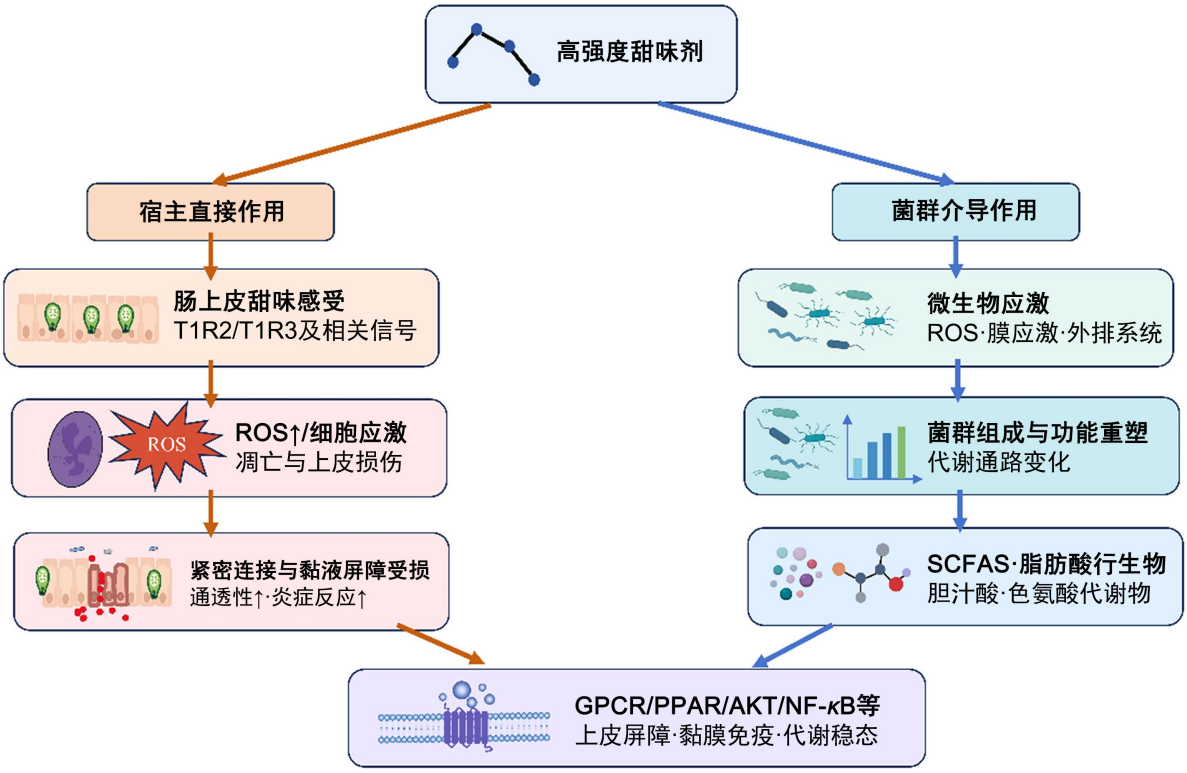
3.3. 微生物代谢物与肠道稳态

短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)参与上皮能量供给、黏膜免疫和屏障维持[32]；菌群还可将膳食或宿主来源脂肪酸、甾醇和胆汁酸转化为免疫代谢信号[33] [34]。此外，肠屏障受损可增加脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等微生物相关分子及炎症因子与宿主免疫系统的接触[23]。因此，SCFAs、LPS、胆汁酸、色氨酸代谢物和炎症因子可作为连接肠道界面与肝脏或脑的候选关键介质。甜味剂研究已有粪便代谢物和肝脏代谢改变线索[29] [35]，但“甜味剂→特定菌群功能→特定代谢物→宿主表型”的闭环证据仍不足。后续可将菌群测序与脂肪酸、胆汁酸及色氨酸代谢组联合，并通过代谢物回补验证功能。图 2 概括宿主直接作用与菌群介导作用的并行路径。

值得强调的是，脂肪酸变化本身并不能证明菌群因果作用。宿主肝脏和肠上皮同样可改变脂肪酸合成、氧化和吸收，因此应结合菌群去除、代谢物来源追踪及宿主代谢通路判断其来源。若某一脂肪酸在甜味剂暴露后稳定改变，且可通过外源补充复制或逆转屏障/炎症表型，才更接近“功能介质”而非伴随性生物标志物。

3.4. 小结与讨论

现有证据在肠道与菌群层面并不完全一致：Ace-K 和纽甜在动物或体外模型中可出现屏障损伤、炎症和菌群/微生物功能改变[5] [7] [14] [29] [30]，但临床研究尚未形成稳定一致的“甜味剂菌群特征”[3] [28]。这种差异可能与甜味剂分子结构、剂量与暴露时间、经水体或膳食摄入的暴露方式、宿主发育阶段及基础菌群不同有关，也可能受到 16S 测序分辨率和功能终点设置差异的影响。目前最薄弱的证据链是“特定甜味剂→菌群功能改变→特定代谢物变化→肠屏障/炎症表型”的因果闭环；后续应在同一实验体系中结合 GF 或抗生素去菌、FMT、定义菌群和代谢物回补，并同步测定内暴露水平，以区分宿主直接作用与菌群介导效应[7] [10] [22]。



注：SCFAs，短链脂肪酸；GPCR，G 蛋白偶联受体；PPAR，过氧化物酶体增殖物激活受体；AKT，蛋白激酶 B；NF-κB，核因子 κB。

Figure 2. Potential mechanisms by which high-intensity sweeteners affect intestinal homeostasis and microbial metabolism
图 2. 高强度甜味剂影响肠道稳态及菌群代谢的可能机制

4. 糖脂代谢与肠－肝轴

4.1. 糖脂代谢表型

高强度甜味剂常用于减少添加糖和能量摄入，但现有代谢研究结果并不一致。糖精研究提示菌群改变可参与葡萄糖耐受受损[26]；在健康成人中，一项随机、双盲交叉试验显示，短期摄入阿斯巴甜或三氯蔗糖未显著改变葡萄糖、胰岛素、活性 GLP-1 和瘦素反应[36]，而另一项 10 周三氯蔗糖干预研究观察到菌群变化以及葡萄糖和胰岛素反应改变[37]。斑马鱼中，三氯蔗糖/甜菊来源甜味成分慢性暴露可伴随葡萄糖稳态、体脂和代谢酶变化[21]；2026 年 Ace-K 研究进一步显示其可引起氧化损伤，并影响葡萄糖转运、胰岛素相关信号及脂肪酸氧化通路[6]。这些差异提示，代谢结局需要结合具体甜味剂、剂量、暴露时间和宿主背景解释。

4.2. 菌群－脂质代谢连接

肠道菌群可通过 SCFAs、脂质衍生物和胆汁酸参与肠－肝信息交流[32]-[34]。小鼠慢性三氯蔗糖研究显示，菌群胆汁酸代谢功能下降可伴随法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)信号减弱以及肝脏脂质和胆固醇稳态异常[35]。因此，斑马鱼研究可进一步同步检测菌群功能、肠道/肝脏脂质组及 AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)、蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)、过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)等代谢通路，以检验“菌群代谢物－肝脏信号－整体代谢表型”是否具有时间和剂量上的一致性。

在这一框架中，脂肪酸既可能是代谢终点，也可能是信号分子。SCFAs 可通过 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)调节上皮和免疫反应，部分菌群来源脂质可影响 PPAR 等核受体，而胆汁酸则通过 FXR 等通路参与肝肠代谢反馈[32]-[34]。因此，相较于单独检测胆固醇或甘油三酯，更有价值的实验设计是：在同一批动物中同步获得肠道菌群、脂肪酸/胆汁酸谱、肝脏信号与组织病理数据，明确各层面变化是否存在时间、剂量上的连续关联。

4.3. 小结与讨论

代谢研究的主要不一致体现在不同模型和暴露周期的结局差异：短期人体随机交叉试验未观察到阿斯巴甜或三氯蔗糖明显改变葡萄糖和胰岛素反应[36]，而较长期三氯蔗糖干预、斑马鱼及小鼠研究则报道了葡萄糖稳态、脂质代谢或胆汁酸-FXR 信号改变[6] [21] [35] [37]。原因可能包括甜味剂种类、持续时间和剂量不同，以及基础饮食、代谢状态、暴露途径和检测终点不一致。当前最薄弱的环节是菌群来源 SCFAs、胆汁酸或脂质衍生物是否为肝脏变化的必要中介。未来应在同批动物中进行菌群－代谢组－肝脏信号的时间序列测定，并通过 GF/FMT、SCFAs 或胆汁酸回补以及 FXR、AMPK 或 PPAR 通路干预验证中介关系。

5. 神经代谢、行为与肠－脑轴

5.1. 神经行为与神经递质

斑马鱼可利用明暗偏好、新缸潜水、学习记忆和社交等范式形成多维行为表型[38]。长期糖精、阿斯巴甜和 Ace-K 暴露均有神经行为改变报道[15]-[17]；三氯蔗糖单独或与 Ace-K 混合暴露也可影响发育、氧化稳态和神经行为相关指标[19] [20]，早期食品添加剂暴露还被用于观察昼夜节律和多巴胺系统变化[18]。神经递质方面，阿斯巴甜研究采用液相色谱－串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)检测 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)和 γ-氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)等，提示行为异常与递质稳态变化并存[17]。

5.2. 肠－脑联动机制与证据缺口

在哺乳动物研究中，SCFAs 可参与菌群－脑信息传递并影响血脑屏障完整性[39]。斑马鱼三氯蔗糖/甜菊研究观察到菌群、5-HT、乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)、皮质醇和行为变化并存[21]；其他营养干预研究也显示“菌群－氨基酸代谢－5-HT－行为”链条在斑马鱼中具有可操作性[40]。基于这些证据，图 3 将 SCFAs、LPS 和色氨酸代谢物指向脑/神经内分泌的路径标记为相关性或间接证据，而非已建立的甜味剂特异性因果通路。但甜味剂相关神经表型既可能源于化合物或其代谢物对神经系统的直接作用，也可能经肠屏障、微生物代谢物、免疫或神经内分泌间接产生。目前尚缺乏 GF、FMT、定义菌群和代谢物回补对这一链条的直接因果验证。

神经内分泌应激也是解释行为结果时需要区分的变量。斑马鱼以下丘脑－垂体－间肾轴(hypothalamic-pituitary-interrenal axis, HPI axis)为主要应激内分泌系统，皮质醇变化可同时影响行为、代谢和免疫[21]。因此，当甜味剂暴露伴随焦虑样行为或运动改变时，宜联合 5-HT、DA、GABA、AChE 和皮质醇等指标，区分神经递质稳态扰动与全身应激反应，避免将所有行为变化简单解释为“神经毒性”。

5.3. 小结与讨论

神经行为研究也存在明显异质性：糖精、阿斯巴甜、Ace-K 及部分复配暴露均可出现行为或神经递质改变[15]-[17] [20]，但不同研究所观察到的行为类型、效应方向和敏感剂量并不完全一致，且部分表型

可能同时受到全身应激和运动能力改变影响。差异可能来自幼体/成鱼阶段、急性与慢性暴露、水体暴露与膳食摄入、行为测试时相以及基础活动水平等设计因素。当前最薄弱的证据链是“菌群变化→微生物代谢信号→脑内递质/神经内分泌→行为”的因果关系；现有研究多为菌群、5-HT、皮质醇和行为的并行变化[21]。后续应结合脑组织内暴露测定、GF/FMT、代谢物回补以及 5-HT/HPI 轴靶向干预，以区分直接神经作用与肠－脑轴介导作用[39] [40]。见表 2。

Table 2. Representative zebrafish evidence for biological effects of high-intensity sweeteners
表 2. 高强度甜味剂在斑马鱼中的代表性研究证据

甜味剂/研究	模型与暴露	主要终点	主要发现	研究意义	文献
8 种人工甜味剂	胚胎/幼体，100 μg/L；急性/亚慢性	心率、血流等	总体心血管效应较小，部分指标变化	建立多终点筛查思路	[11]
Ace-K	成年鱼，亚致死慢性暴露	行为、脑递质	行为谱及脑化学改变	提示神经敏感终点	[15]
糖精	成年鱼，1/10/50 mg/L，2 个月	行为、神经递质	出现浓度相关行为和脑化学变化	连接行为与递质	[16]
阿斯巴甜	成年鱼，1/10/100 mg/L，2 个月	行为、LC-MS/MS 递质	行为毒性伴递质稳态改变	支持神经机制研究	[17]
三氯蔗糖	胚胎/幼体，低浓度急性暴露	发育、ROS、凋亡信号	发育异常伴氧化应激	关注发育窗口	[19]
三氯蔗糖 + Ace-K	斑马鱼，单独/混合暴露	行为、氧化损伤、AChE	复配可改变部分神经行为终点	提示混合暴露效应	[20]
食品添加剂/阿斯巴甜	胚胎至幼鱼，多剂量	运动、节律/多巴胺相关基因	发育期暴露影响神经发育相关指标	拓展至节律与发育	[18]
三氯蔗糖/甜菊	成年鱼，慢性暴露	菌群、葡萄糖、5-HT、行为	代谢与神经表型并存	提示肠－脑/代谢关联	[21]
Ace-K	小鼠+斑马鱼	肠屏障、炎症、黏着斑通路	诱导 IBD 样表型并抑制黏着斑通路	强化肠道机制证据	[5]
Ace-K	成年鱼，0.01/1/10 mg/L，28 d	ROS、脑、肝糖脂代谢	氧化应激、神经毒性及代谢紊乱	多器官整合评价	[6]
纽甜/阿力甜/爱德万甜	模型菌 + 斑马鱼；纽甜 0.3 mg/L 等	细菌应激、肠道炎症	纽甜肠道效应较突出	连接微生物功能与肠表型	[7]

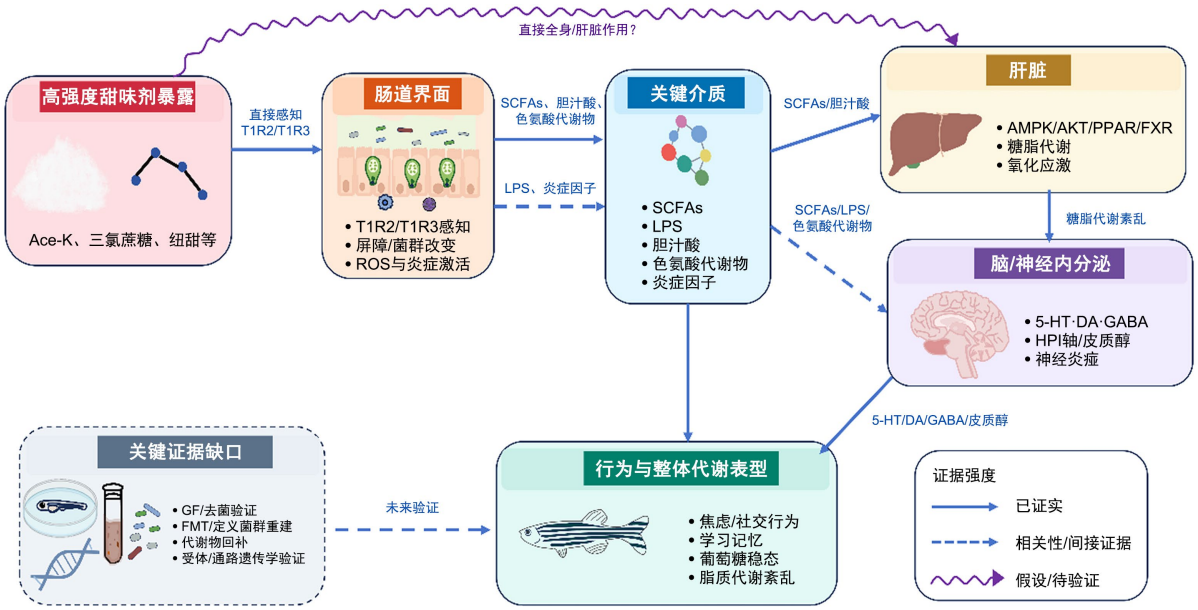
注：具体暴露设计以原始文献为准；水体浓度不能直接外推为人体膳食剂量。

6. 斑马鱼用于甜味剂安全评价的价值与局限

斑马鱼的优势在于可在相对较低成本和较短周期内，将存活/发育、肠道屏障与炎症、糖脂代谢、神经递质/行为以及菌群/代谢组纳入同一评价框架[11] [22]。基于前述证据，图 3 进一步将“高强度甜味剂

暴露–肠道界面–关键介质–肝脏/脑–行为与整体代谢表型”重构为可供实验检验的假说网络。肠道界面在 T1R2/T1R3 感知、屏障和菌群改变后，可伴随 SCFAs、LPS、胆汁酸、色氨酸代谢物及炎症因子等信号变化；其中 SCFAs/胆汁酸与肝脏 AMPK/AKT/PPAR/FXR 及糖脂代谢的联系具有相对较多的机制依据[32]-[35]，而 SCFAs/LPS/色氨酸代谢物与脑内 5-HT、DA、GABA 及 HPI 轴/皮质醇之间，在甜味剂斑马鱼模型中仍以相关或间接证据为主[21] [39] [40]。为避免将相关性误写为因果，图 3 采用实线、虚线和波浪线分别表示已有研究支持、相关性/间接证据和假设/待验证路径，并将 GF/去菌验证、FMT/定义菌群重建、代谢物回补及受体/通路遗传学验证列为关键证据缺口。由此可进一步检验“甜味剂→肠道/菌群→关键介质→肝脏或脑→整体表型”各环节的必要性与充分性。模型局限主要来自暴露方式和剂量外推。人体 ADI 以 mg/(kg·bw·d)表示，食品标准规定具体食品类别中的最大使用量；斑马鱼研究常采用水体 mg/L 或 μg/L 连续暴露，化合物可经鳃、皮肤和消化道进入机体，因此不能与人体膳食口服剂量直接等同[2] [12] [13]。此外，幼体与成鱼的菌群和代谢背景不同，不同实验室的水体、饲料和微生态也可影响结果[9]。后续研究宜增加饲料掺入或定量口服暴露、组织内浓度测定和跨物种毒代动力学比较，并在真实食品基质及常见复配甜味剂条件下验证。

真实食品中甜味剂常与酸味剂、香味剂、糖醇或其他甜味剂共存，单一化合物水暴露不能完全模拟膳食情境。后续可采用“单体–常见复配–真实食品基质”的递进设计，并报告实际摄入量、组织内浓度及关键代谢物。对于出现明显肠道、代谢或神经表型的甜味剂，还应设置等甜度或等摄入量对照，以尽可能区分甜味感知、化学结构和摄食改变本身的影响。



注：实线表示已有研究支持的联系，虚线表示相关性或间接证据，波浪线表示假设/待验证路径；“关键证据缺口”包括 GF/去菌验证、FMT/定义菌群重建、代谢物回补以及受体/通路遗传学验证。

Figure 3. A testable gut-liver-brain network driven by high-intensity sweeteners
图 3. 高强度甜味剂驱动的肠–肝–脑网络：可检验的假说网络

7. 结论与展望

高强度甜味剂的研究正在由一般毒理学终点拓展到肠道微生态、代谢和神经行为等多系统层面。现有斑马鱼证据表明，不同甜味剂的作用具有明显分子特异性，且研究结果受剂量、暴露方式和发育阶段

影响。未来研究应推动三个转变：由单器官终点转向肠－肝－脑联合评价；由菌群组成描述转向 SCFAs、LPS、胆汁酸及色氨酸代谢物等关键介质的功能验证；由相关性观察转向 GF、FMT、定义菌群、代谢物回补及遗传学支持的因果验证。尤其应围绕图 3 所示关键证据缺口，逐级检验关键介质对肝脏代谢、脑内神经递质/神经内分泌及行为表型的必要性与充分性，同时提高斑马鱼暴露与实际膳食摄入的可比性，并与哺乳动物和人群证据交叉验证。

对于食品安全评价，关键不是将斑马鱼中观察到的生物学变化直接等同于人体健康风险，而是建立可比较的标准化证据链：明确甜味剂纯度和配方，记录外暴露与内暴露，采用一致的肠道、代谢与神经终点，并在关键节点进行因果干预。只有区分“危害信号识别”和“风险判定”，斑马鱼模型才能更有效地服务于甜味剂筛查、机制研究和跨物种风险评价。

致　谢

本研究得到内蒙古自治区自然科学基金(批准号：2025QN03141)资助。

基金项目

自治区级项目——内蒙古自治区自然科学基金青年基金项目(项目名称：非营养性甜味剂促进炎症性肠病的机制研究；项目编号：2025QN03141)。

参考文献

[1] World Health Organization (2023) Use of Non-Sugar Sweeteners: WHO Guideline. World Health Organization. https://www.who.int/publications/i/item/9789240073616

[2] GB 2760-2024 食品安全国家标准 食品添加剂使用标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 2024.

[3] Sun, Y. and Xu, B. (2025) A Critical Review on Effects of Artificial Sweeteners on Gut Microbiota and Gastrointestinal Health. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, **105**, 2737-2747. https://doi.org/10.1002/jsfa.14148

[4] Feng, J., Peng, J., Hsiao, Y., Liu, C., Yang, Y., Zhao, H., *et al*. (2024) Non/Low-Caloric Artificial Sweeteners and Gut Microbiome: From Perturbed Species to Mechanisms. *Metabolites*, **14**, Article 544. https://doi.org/10.3390/metabo14100544

[5] Zhai, Z., Zhang, Y., Liang, X., Li, J., Chen, Z., Zhang, J., *et al*. (2024) Acesulfame Potassium Triggers Inflammatory Bowel Disease via the Inhibition of Focal Adhesion Pathway. *Journal of Hazardous Materials*, **476**, Article 134901. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2024.134901

[6] Liu, X., Wang, Q., Lv, H., Mu, B., Zhou, Y., Li, X., *et al*. (2026) Artificial Sweetener Acesulfame Induces Oxidative Stress, Neurotoxicity, and Glycolipid Metabolic Disruption in Zebrafish (*Danio rerio*). *Environmental Pollution*, **397**, Article 127951. https://doi.org/10.1016/j.envpol.2026.127951

[7] Jin, X., Zhang, L., Yang, J., Cao, Y., Dai, Z., Ge, X., *et al*. (2026) Newer High-Intensity Artificial Sweeteners Reduce Bacterial Susceptibility to Ampicillin and Induce Intestinal Inflammation in Zebrafish. *Journal of Hazardous Materials*, **511**, Article 142123. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2026.142123

[8] Zhong, X., Li, J., Lu, F., Zhang, J. and Guo, L. (2022) Application of Zebrafish in the Study of the Gut Microbiome. *Animal Models and Experimental Medicine*, **5**, 323-336. https://doi.org/10.1002/ame2.12227

[9] Garibay-Valdez, E., Olivas-Bernal, C.A., Vargas-Albores, F., Martínez-Porchas, M., García-Godínez, D.M., Medina-Félix, D., *et al*. (2024) Deciphering the Gut Microbiota of Zebrafish, the Most Used Fish as a Biological Model: A Meta-Analytic Approach. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A*: *Molecular & Integrative Physiology*, **297**, Article 111713. https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2024.111713

[10] Jia, P.P., Junaid, M., Wen, P.P., *et al*. (2021) Role of Germ-Free Animal Models in Understanding Interactions between Gut Microbiota and Host. *Environmental Pollution*, **279**, Article 116925.

[11] Saputra, F., Lai, Y.H., Fernandez, R.A.T., *et al*. (2021) Acute and Sub-Chronic Exposure to Artificial Sweeteners at the Highest Environmentally Relevant Concentration Induce Less Cardiovascular Physiology Alterations in Zebrafish Larvae. *Biology*, **10**, Article 548. https://doi.org/10.3390/biology10060548

[12] EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF) (2025) Re-Evaluation of Neotame (E 961) as Food Additive. *EFSA Journal*, **23**, e9480.

[13] U.S. Food and Drug Administration (2026) Aspartame and Other Sweeteners in Food. https://www.fda.gov/food/food-additives-petitions/aspartame-and-other-sweeteners-food

[14] Shil, A., Ladeira Faria, L.M., Walker, C.A. and Chichger, H. (2024) The Artificial Sweetener Neotame Negatively Regulates the Intestinal Epithelium Directly through T1R3-Signaling and Indirectly through Pathogenic Changes to Model Gut Bacteria. *Frontiers in Nutrition*, **11**, Article 1366409. https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1366409

[15] Dong, G., Li, X., Han, G., Du, L. and Li, M. (2020) Zebrafish Neuro-Behavioral Profiles Altered by Acesulfame (ACE) within the Range of "No Observed Effect Concentrations (NOECS)". *Chemosphere*, **243**, Article 125431. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125431

[16] Han, G., Li, X., Dong, G., Zhang, L., Gao, J., Li, M., *et al*. (2021) Phenotyping Aquatic Neurotoxicity Induced by the Artificial Sweetener Saccharin at Sublethal Concentration Levels. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **69**, 2041-2050. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05872

[17] Li, X., Dong, G., Han, G., Du, L. and Li, M. (2021) Zebrafish Behavioral Phenomics Links Artificial Sweetener Aspartame to Behavioral Toxicity and Neurotransmitter Homeostasis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **69**, 15393-15402. https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c06077

[18] Christy, L.D., Vignesh, K., Nellore, J. and Tippabathani, J. (2024) Impact of Food Additives on Neurodevelopmental Processes in Zebrafish (*Danio rerio*): Exploring Circadian Clock Genes and Dopamine System. *Developmental Neurobiology*, **84**, 191-202. https://doi.org/10.1002/dneu.22947

[19] Colín-García, K., Elizalde-Velázquez, G.A., Gómez-Oliván, L.M., Islas-Flores, H., García-Medina, S. and Galar-Martínez, M. (2022) Acute Exposure to Environmentally Relevant Concentrations of Sucralose Disrupts Embryonic Development and Leads to an Oxidative Stress Response in Danio Rerio. *Science of the Total Environment*, **829**, Article 154689. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154689

[20] Colín-García, K., Elizalde-Velázquez, G.A., Gómez-Oliván, L.M. and García-Medina, S. (2023) Influence of Sucralose, Acesulfame-K, and Their Mixture on Brain's Fish: A Study of Behavior, Oxidative Damage, and Acetylcholinesterase Activity in *Danio rerio*. *Chemosphere*, **340**, Article 139928. https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2023.139928

[21] Harika, R., Vasantharekha, R., Reddy, S.S., Chauhan, A., Achudhan, A.B., Suresh, A., *et al*. (2025) Sweetener Synapse: Exploring Non-Nutritive Sweeteners' Role in Zebrafish Glucose Homeostasis. *Environmental Technology & Innovation*, **39**, Article 104322. https://doi.org/10.1016/j.eti.2025.104322

[22] Gugescu, L., Yang, Y., Kool, J.F., Fyhrquist, N., Wincent, E. and Alenius, H. (2025) Microbiota Modulates Compound-Specific Toxicity of Environmental Chemicals: A Multi-Omics Analysis in Zebrafish Embryos. *Environment International*, **204**, Article 109828. https://doi.org/10.1016/j.envint.2025.109828

[23] Turner, J.R. (2009) Intestinal Mucosal Barrier Function in Health and Disease. *Nature Reviews Immunology*, **9**, 799-809. https://doi.org/10.1038/nri2653

[24] Hanawa, Y., Higashiyama, M., Kurihara, C., Tanemoto, R., Ito, S., Mizoguchi, A., *et al*. (2021) Acesulfame Potassium Induces Dysbiosis and Intestinal Injury with Enhanced Lymphocyte Migration to Intestinal Mucosa. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **36**, 3140-3148. https://doi.org/10.1111/jgh.15654

[25] Jang, H.J., Kokrashvili, Z., Theodorakis, M.J., Carlson, O.D., Kim, B., Zhou, J., *et al*. (2007) Gut-Expressed Gustducin and Taste Receptors Regulate Secretion of Glucagon-Like Peptide-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **104**, 15069-15074. https://doi.org/10.1073/pnas.0706890104

[26] Suez, J., Korem, T., Zeevi, D., Zilberman-Schapira, G., Thaiss, C.A., Maza, O., *et al*. (2014) Artificial Sweeteners Induce Glucose Intolerance by Altering the Gut Microbiota. *Nature*, **514**, 181-186. https://doi.org/10.1038/nature13793

[27] Suez, J., Cohen, Y., Valdés-Mas, R., Mor, U., Dori-Bachash, M., Federici, S., *et al*. (2022) Personalized Microbiome-Driven Effects of Non-Nutritive Sweeteners on Human Glucose Tolerance. *Cell*, **185**, 3307-3328.e19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.07.016

[28] Gauthier, E., Milagro, F.I. and Navas-Carretero, S. (2024) Effect of Low- and Non-Calorie Sweeteners on the Gut Microbiota: A Review of Clinical Trials and Cross-Sectional Studies. *Nutrition*, **117**, Article 112237. https://doi.org/10.1016/j.nut.2023.112237

[29] Chi, L., Bian, X., Gao, B., Tu, P., Lai, Y., Ru, H., *et al*. (2018) Effects of the Artificial Sweetener Neotame on the Gut Microbiome and Fecal Metabolites in Mice. *Molecules*, **23**, Article 367. https://doi.org/10.3390/molecules23020367

[30] Bian, X., Chi, L., Gao, B., Tu, P., Ru, H. and Lu, K. (2017) The Artificial Sweetener Acesulfame Potassium Affects the Gut Microbiome and Body Weight Gain in CD-1 Mice. *PLOS ONE*, **12**, e0178426. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178426

[31] Hosseini, A., Barlow, G.M., Leite, G., Rashid, M., Parodi, G., Wang, J., *et al*. (2023) Consuming Artificial Sweeteners May Alter the Structure and Function of Duodenal Microbial Communities. *iScience*, **26**, Article 108530. https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108530

[32] Mann, E.R., Lam, Y.K. and Uhlig, H.H. (2024) Short-Chain Fatty Acids: Linking Diet, the Microbiome and Immunity.

Nature Reviews Immunology, **24**, 577-595. https://doi.org/10.1038/s41577-024-01014-8

[33] Zhang, H., Xie, Y., Cao, F. and Song, X. (2024) Gut Microbiota-Derived Fatty Acid and Sterol Metabolites: Biotransformation and Immunomodulatory Functions. *Gut Microbes*, **16**, Article 2382336. https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2382336

[34] Collins, S.L., Stine, J.G., Bisanz, J.E., Okafor, C.D. and Patterson, A.D. (2023) Bile Acids and the Gut Microbiota: Metabolic Interactions and Impacts on Disease. *Nature Reviews Microbiology*, **21**, 236-247. https://doi.org/10.1038/s41579-022-00805-x

[35] Chi, L., Yang, Y.F., Bian, X., Gao, B., Tu, P., Ru, H., *et al*. (2024) Chronic Sucralose Consumption Inhibits Farnesoid X Receptor Signaling and Perturbs Lipid and Cholesterol Homeostasis in the Mouse Livers, Potentially by Altering Gut Microbiota Functions. *Science of the Total Environment*, **919**, Article 169603. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.169603

[36] Ahmad, S.Y., Friel, J.K. and MacKay, D.S. (2020) The Effect of the Artificial Sweeteners on Glucose Metabolism in Healthy Adults: A Randomized, Double-Blinded, Crossover Clinical Trial. *Applied Physiology*, *Nutrition*, *and Metabolism*, **45**, 606-612. https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0359

[37] Méndez-García, L.A., Bueno-Hernández, N., Cid-Soto, M.A., De León, K.L., Mendoza-Martínez, V.M., Espinosa-Flores, A.J., *et al*. (2022) Ten-Week Sucralose Consumption Induces Gut Dysbiosis and Altered Glucose and Insulin Levels in Healthy Young Adults. *Microorganisms*, **10**, Article 434. https://doi.org/10.3390/microorganisms10020434

[38] Nelson, J.C. and Granato, M. (2022) Zebrafish Behavior as a Gateway to Nervous System Assembly and Plasticity. *Development*, **149**, dev177998. https://doi.org/10.1242/dev.177998

[39] Mei, C.H., Li, W.X., Zhao, B.C., *et al*. (2025) Short-Chain Fatty Acids Mediate Gut Microbiota-Brain Communication and Protect the Blood-Brain Barrier Integrity. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1545**, 116-131. https://doi.org/10.1111/nyas.15299

[40] Zhang, C., Zhang, X., Qiu, H., Song, Q., Wang, Y., Zhang, C., *et al*. (2025) Fermented Gastrodia Elata Bl. Intervenes Gut Microbiota and Amino Acid Metabolism in Zebrafish to Promote 5-HT Homeostasis against Sleep Disturbances. *Food Research International*, **217**, Article 116757. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2025.116757