

针对近期菊粉、低聚果糖和果胶相关热点研究的立场声明

V1.0

2018年10月18日，知名学术期刊《细胞》发表了一篇关于“在肠道菌群失衡的前提下，可溶性膳食纤维的发酵可诱发胆汁淤积性肝癌”的动物试验研究论文¹，引起了科学和产业界、媒体和大众的广泛关注和讨论。

考虑到该研究在一定程度上可能引发人们对食用菊粉、低聚果糖和果胶等可溶性膳食纤维以及添加了此类物质的食品的安全性担忧，基于热心肠生物技术研究院（以下简称“我们”）对肠道健康领域的长期跟踪观察所得认知，并结合多位业内专家的意见和建议，特发布本立场声明。

针对该研究成果本身，我们认为：

- 1) 这是一项基于试验动物模型（小鼠）完成的基础研究。
- 2) 该研究发出提示，在肠道菌群处于特定失衡状态以及只吃精加工食物的前提下，长期摄入菊粉、低聚果糖或果胶等可溶性膳食纤维，具有潜在的安全风险。
- 3) 该研究有助于人们加深对膳食纤维特性的认知，对制定更合理的推荐食用量和推动膳食纤维的个体化应用都会起到积极作用。

我们认为不能将该小鼠研究简单推导到人体，理由如下：

- 4) 在该研究中，核心数据主要来源于缺失了鞭毛蛋白受体 TLR5 并因此引起肠道菌群严重失调²的基因敲除小鼠（T5KO），部分数据虽来自于野生型小鼠，但这些小鼠因与 T5KO 鼠共饲养或被投喂高脂饲料也产生了明显的肠道菌群失调。

因此支持该研究结果的重要前提是“肠道菌群失衡”，而肠道菌群正常的试验小鼠，不管是 T5KO 小鼠还是野生型小鼠，都未在研究中复现菌群失衡小鼠的情况。

- 5) 小鼠和人之间原本就存在显著差异³，小鼠试验的结果不能轻易推导到人体身上，而解读从基因敲除和肠道菌群失调的小鼠上取得的结果更需慎重。
- 6) 除一项在 T5KO 小鼠中的 1/3 剂量试验外，在核心试验中，长链菊粉（聚合度 > 23，在中国规定为“多聚果糖”⁴）、低聚果糖（2 ≤ 聚合度 ≤ 8）和果胶分别占试验小鼠日常摄入食物总重量的 7.5%。

正常情况下，人不可能食用相当于食物总重量 7.5% 的上述纤维。以长链菊粉为例，中国国家卫生健康委员会所规定的推荐食用量是 ≤ 8.4 克/天⁴。

我们认为产业界人士和大众完全不必对此恐慌，理由还包括：

- 7) “适度有益，过量有害”的例子比比皆是，比如摄入过量蔗糖、淀粉等碳水化合物可能引起中毒⁵或促进肿瘤⁶⁻⁸，摄入过量脂肪或蛋白质可能促进胰腺⁹或肠道肿瘤^{10,11}。

我们不会也不应该因为精制蔗糖可在小鼠中促进肿瘤¹²⁻¹⁴，就否定蔗糖在现代食品工业中的价值，甚至要求大众完全拒绝蔗糖摄入；类似的，面对新研究提示的菊粉、低聚果糖和果胶等精制膳食纤维的潜在安全性问题，我们建议抱以理性和审慎的态度。

- 8) 新研究是关于营养素的极大剂量安全性研究，并未否定适量摄入菊粉、低聚果糖和果胶等可溶性膳食纤维对促进健康的有效性。

事实上，在大部分关于膳食纤维的研究论文中，人们更关注的是在现代社会中，膳食纤维摄入不足所导致的健康问题¹⁵⁻¹⁷。

我们对可溶性膳食纤维的有效性和安全性依然抱有信心，理由如下：

- 9) 已有为数众多的人体试验证据表明，可溶性膳食纤维对特定生理功能有改善益处，包括但不限于菊粉¹⁸、低聚果糖¹⁹、果胶²⁰均可有效应对便秘，菊粉²¹⁻²³、低聚果糖²⁴可有效改善代谢。

特别值得一提的是，2017年8月16日，《自然》杂志发布了一项在印度农村地区开展的大样本随机对照试验的成果，发现采用低聚果糖与植物乳杆菌 ATCC-202195 株的组合，可有效预防婴儿败血症^{25,26}，这是近年来罕见发表在《自然》杂志的随机对照研究结果。

- 10) 菊粉、低聚果糖和果胶的发现史已有百年以上²⁷，并在上世纪70年代开始广泛应用于现代食品工业；在上世纪90年代，欧洲人均摄入菊粉和低聚果糖的水平就已达到接近10克/天，美国人均摄入略低，但也在4-8克/天的水平²⁸；果胶则早已广泛应用于果酱、果冻、软糖和酸奶等产品²⁹。

在符合各国规定剂量的添加和直接使用中，除有胀气、腹胀等轻微副作用²⁷以及可能加剧肠易激综合征（IBS）³⁰的报道外，鲜有关于菊粉、低聚果糖或果胶对人体有其它明显副作用的报道。

- 11) 在对食品安全要求最高的婴幼儿配方奶粉中，菊粉和低聚果糖被广泛应用。进入21世纪以来，在全世界范围内，几乎所有一线品牌的主流产品都有添加菊粉（一般与低聚半乳糖 GOS 混合添加）或低聚果糖（FOS，一般单独添加或与 GOS 混合添加）^{31,32}，安全性和有效性证据充分³³⁻³⁵。

- 12) 2015年12月7日，欧盟委员会主席容克签署法令，认可每日摄入12克以上平均聚合度 ≥ 9 （其中单糖比例 $< 10\%$ ）的菊粉混合物，有助于增加排便频次以维持正常的肠道功能^{36,37}；2016年5月和2018年6月，美国FDA先后将果胶、菊粉和低聚果糖列入对人体有潜在益处的膳食纤维清单³⁸，同时发布了相关科学证据综述³⁹。

欧洲和美国监管机构这些立法或推出指南的行为，必须首先经过严格的有效性和安全性的科学评价，因而对清单中的膳食纤维的安全性都有很强背书。

我们针对大众有一些建议：

- 13) 充分参照中国、美国、欧盟等发布的“居民膳食指南”来合理安排饮食结构，避免肠道菌群失衡。

- 14) 主要从蔬菜、水果、坚果、粗粮等食物中摄入足够量的膳食纤维。需要补充可溶性膳食纤维干预者，可选择适量的膳食纤维补充剂或添加了膳食纤维的食品等进行辅助摄取。
- 15) 健康成年人每日摄入的膳食纤维总量控制在 25-35 克⁴⁰，其中额外补充的可溶性膳食纤维部分，按以下标准摄入：菊粉 ≤ 15 克⁴，多聚果糖（长链菊粉） ≤ 8.4 克⁴。
关于低聚果糖、果胶，暂无中国监管或指南机构的明确建议，我们参考上述被提及的文献^{19,20,24}中的使用量，建议每日摄入 $\leq 10-15$ 克。
- 16) 如需长期摄入膳食纤维补充剂，建议寻求经验丰富的专业营养师或医师指导，并考虑定期轮换不同的品种。
- 17) 谨记所有营养素均符合“适量有益，过犹不及”这条原则，不足可补充，超标应减量。

关于媒体解读和传播营养素相关前沿研究，我们有以下建议：

- 18) 媒体应自觉坚守传媒伦理规范，包括真实性原则、最小伤害原则、善意原则和良知原则。注意提升传媒从业者的职业道德并传播正确向善的价值取向。对“科普”行为的社会后果应有自觉和自省意识，对不客观不恰当“科普”带来的负面后果应负责任。
- 19) 审慎解读动物试验研究结果，动物试验结果可以提示风险，但不能过度解读特别是不能直接简单推导到人身上。文章不应过于标题党，标题和正文都应醒目标注动物模型名称，并提醒读者“相关研究仅是动物试验结果”。
- 20) 商业不是科学的敌人，忽悠、伪科学和反科学才是，不能滥用媒体话语权，先入为主地认为所有基于已有科学研究证据而推动的商业化（尤其是食品、保健品领域的商业化）都是骗人的，必须做到具体问题具体分析，并提供高等级证据。
- 21) 不恰当、不准确、不充分循证的“科普”传播造成的恐慌，可能会让普通大众放弃原本可获益的营养素补充，可能伤害一些有坚守的企业、品牌和产品，并对一些行业造成不可逆损伤。

因此，科普文章行文应做足功课，充分阅读研究文献原文及其他相关文献后再做判断，避免内容失真；尤其要避免为吸引眼球、增加粉丝而做“标题党”。

针对相关产品、品牌和企业，我们有以下建议：

- 22) 重视和正视动物试验研究带来的安全性风险提示，避免超过监管或指南机构的推荐摄入量向消费者或患者推广产品，避免“绝对无风险论”，避免无差别地向低龄幼儿、孕妇或重症病人推荐产品。
- 23) 消费者和患者越来越高知化，而在移动互联网极其发达的当下，人们获取信息的渠道越来越便捷。企业应更加敬畏科学，紧密跟踪科学研究新进展，对外宣传和推广所用材料应基于充分的文献调研工作，对新研究的解读和批评都应做到有理有据。
- 24) 充分重视开展原创性科学研究战略意义，特别是在充分公开商业利益冲突的基础上，依照伦理和科学研究规范，开展能帮助企业积累自身产品的有效性、安全性证据并有利于获取自有话语权的研究。

比如，菊粉、低聚果糖和果胶相关企业，可迅速开展符合监管或指南机构推荐剂量水平的健康动物和人体试验，跟踪试验期间的肝功能指标的变化，以直接有效地回应行业和大众的重大关切。

- 25) 发起或参与关于膳食纤维的个体化应用研究，了解不同人、不同菌群结构对膳食纤维补充的不同需求，并开发相应的产品或解决方案。

商业利益声明

热心肠研究院全称为北京热心肠生物技术研究院有限公司，是一家盈利型的商业化机构。部分经营菊粉、低聚果糖和果胶的企业曾通过会议赞助、品牌推广费、讲课费等方式向我们支付费用。我们努力以独立和客观的态度做出以上立场声明，但商业利益冲突真实存在。我们会密切跟踪相关领域的科学研究，吸收读者的中肯意见和建议，不断以开放、透明的方式更新和优化本声明。

作者

主笔：热心肠先生

审校：李丹宜博士、周畅博士、沈志勋同学(在读博士)、谭玉龙博士、高春辉博士

感谢张发明教授、马永慧教授、邹爱标先生、余永平先生以及多位不具名专业人士提出的宝贵意见和建议。

参考文献

1. Singh V, Yeoh BS, Chassaing B, et al. Dysregulated Microbial Fermentation of Soluble Fiber Induces Cholestatic Liver Cancer. *Cell*. 2018;175(3):679-694.e622.
2. Fulde M, Sommer F, Chassaing B, et al. Neonatal selection by Toll-like receptor 5 influences long-term gut microbiota composition. *Nature*. 2018;560(7719):489-493.
3. Mestas J, Hughes CC. Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. *J Immunol*. 2004;172(5):2731-2738.
4. 关于批准菊粉、多聚果糖为新资源食品的公告（2009年第5号）。
<http://www.moh.gov.cn/sps/s7891/200904/13298dbae507421f9a3fc5ce94a70585.shtml>. Accessed.
5. Kroemer G, López-Otín C, Madeo F, de Cabo R. Carbotoxicity-Noxious Effects of Carbohydrates. *Cell*. 2018;175(3):605-614.
6. Friberg E, Wallin A, Wolk A. Sucrose, high-sugar foods, and risk of endometrial cancer--a population-based cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(9):1831-1837.
7. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(5):1171-1176.
8. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC, Colditz GA, Fuchs CS. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(17):1293-1300.
9. Chen M, Zhang J, Sampieri K, et al. An aberrant SREBP-dependent lipogenic program

- promotes metastatic prostate cancer. *Nat Genet.* 2018;50(2):206-218.
10. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1599-1600.
 11. Schulz MD, Atay C, Heringer J, et al. High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity. *Nature.* 2014;514(7523):508-512.
 12. Singhal G, Kumar G, Chan S, et al. Deficiency of fibroblast growth factor 21 (FGF21) promotes hepatocellular carcinoma (HCC) in mice on a long term obesogenic diet. *Mol Metab.* 2018;13:56-66.
 13. Jiang Y, Pan Y, Rhea PR, et al. A Sucrose-Enriched Diet Promotes Tumorigenesis in Mammary Gland in Part through the 12-Lipoxygenase Pathway. *Cancer Res.* 2016;76(1):24-29.
 14. Tessitore A, Mastroiaco V, Vetuschi A, et al. Development of hepatocellular cancer induced by long term low fat-high carbohydrate diet in a NAFLD/NASH mouse model. *Oncotarget.* 2017;8(32):53482-53494.
 15. Slavin JL. Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc.* 2008;108(10):1716-1731.
 16. O'Keefe SJ, Li JV, Lahti L, et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun.* 2015;6:6342.
 17. Bello MGD, Knight R, Gilbert JA, Blaser MJ. Preserving microbial diversity. *Science.* 2018;362(6410):33-34.
 18. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, et al. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut.* 2017;66(11):1968-1974.
 19. Dahl WJ, Wright AR, Specht GJ, et al. Consuming foods with added oligofructose improves stool frequency: a randomised trial in healthy young adults. *J Nutr Sci.* 2014;3:e7.
 20. Ge X, Tian H, Ding C, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Combination with Soluble Dietary Fiber for Treatment of Slow Transit Constipation: A Pilot Study. *Arch Med Res.* 2016;47(3):236-242.
 21. van der Beek CM, Canfora EE, Kip AM, et al. The prebiotic inulin improves substrate metabolism and promotes short-chain fatty acid production in overweight to obese men. *Metabolism.* 2018;87:25-35.
 22. Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, et al. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon-Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Metab Res.* 2017;49(11):886-891.
 23. Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer RA. Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. *Gastroenterology.* 2017;153(3):711-722.
 24. Bomhof MR, Parnell JA, Ramay HR, et al. Histological improvement of non-alcoholic steatohepatitis with a prebiotic: a pilot clinical trial. *Eur J Nutr.* 2018.
 25. Panigrahi P, Parida S, Nanda NC, et al. A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature.* 2017;548(7668):407-412.
 26. Panigrahi P, Parida S, Nanda NC, et al. Corrigendum: A randomized synbiotic trial to prevent sepsis among infants in rural India. *Nature.* 2018;553(7687):238.

27. Coussement PA. Inulin and oligofructose: safe intakes and legal status. *J Nutr.* 1999;129(7 Suppl):1412S-1417S.
28. van Loo J, Coussement P, de Leenheer L, Hoebregs H, Smits G. On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the western diet. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1995;35(6):525-552.
29. Thakur BR, Singh RK, Handa AK. Chemistry and uses of pectin--a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 1997;37(1):47-73.
30. Chumpitazi BP, McMeans AR, Vaughan A, et al. Fructans Exacerbate Symptoms in a Subset of Children With Irritable Bowel Syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(2):219-225.e211.
31. Veereman G. Pediatric applications of inulin and oligofructose. *J Nutr.* 2007;137(11 Suppl):2585S-2589S.
32. Veereman-Wauters G. Application of prebiotics in infant foods. *British Journal of Nutrition.* 2005;93(S1):S57-S60.
33. Closa-Monasterolo R, Gispert-Llaurado M, Luque V, et al. Safety and efficacy of inulin and oligofructose supplementation in infant formula: results from a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2013;32(6):918-927.
34. Szajewska H, Ruszczyński M, Szymański H, et al. Effects of infant formula supplemented with prebiotics compared with synbiotics on growth up to the age of 12 mo: a randomized controlled trial. *Pediatr Res.* 2017;81(5):752-758.
35. Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52(2):238-250.
36. (EU) CR. Authorising a health claim made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health and amending Regulation (EU) No 432/2012. https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2015.328.01.0046.01.ENG&toc=OJ:L:2015:328:TOC. Published 2015. Accessed.
37. Theis S. Authorised EU health claim for chicory inulin. In: *Foods, Nutrients and Food Ingredients with Authorised EU Health Claims*. Vol 3. Elsevier; 2018:147-158.
38. FDA. Guidance for Industry: The Declaration of Certain Isolated or Synthetic Non-Digestible Carbohydrates as Dietary Fiber on Nutrition and Supplement Facts Labels. <https://www.fda.gov/Food/GuidanceRegulation/GuidanceDocumentsRegulatoryInformation/ucm610111.htm>. Published 2018. Accessed.
39. FDA. Review of the Scientific Evidence on the Physiological Effects of Certain Non-Digestible Carbohydrates. <https://www.fda.gov/Food/LabelingNutrition/ucm610115.htm>. Published 2018. Accessed.
40. 中国营养学会. *中国居民膳食指南 (2016)*. 人民卫生出版社; 2016.

发布时间

2018年10月29日