甜叶菊研究与应用新进展

彭芝[1]，詹爽[1]，阳秀莲[1]，黄思睿[1]，黄华学[1,2,3*]，王炜[3*]

（1.湖南华诚生物资源股份有限公司，湖南省天然甜素工程技术研究中心，湖南长沙 410205）（2.澳门科技大学药学院，澳门 999078）（3.湖南中医药大学药学院，湖南省中医药民族医药国际联合实验室，创新中药现代产业学院，湖南长沙 410208）

摘要：甜叶菊（*Stevia rebaudiana* Bertoni）作为一种兼具重要商业价值和健康应用前景的天然甜味剂，近年来在食品工业和功能性食品领域受到广泛关注。其叶片富含的甜菊糖苷具有高甜度、零热量的特性，使其成为替代人工甜味剂的理想选择。近年来，越来越多的证据表明，甜叶菊及其活性成分不仅具有优异的甜味特性，更展现出包括抗氧化与抗炎、治疗代谢相关疾病、抗癌与调控细胞周期、保护胃肠与肝肾、抗菌与维持口腔健康等在内的多重药理作用。这些突出的利用价值使得甜叶菊在食品、保健品、动物饲料、环境治理等多个领域展现出巨大的应用潜力。该文系统综述了甜叶菊活性成分的化学成分、药代动力学特征、药理性质及安全性评估，并阐述了其在食品、保健、农业等领域的创新应用。此外，文章分析了甜菊糖苷生物合成的最新进展，并提出了促进瑞鲍迪苷 M 规模化生产的策略。该文旨在为甜叶菊在多行业领域的深度开发利用提供科学支撑，以期推动甜叶菊产业向高附加值、多元化方向可持续发展。

关键词：甜叶菊；甜菊糖苷；瑞鲍迪苷；甜味剂；生物合成

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2026.8.0742

Recent Advances in Stevia Research and Applications

PENG Zhi[1], ZHAN Shuang[1], YANG Xiulian[1], HUANG Sirui[1], HUANG Huaxue[1,2,3*], WANG Wei[3*]

(1.Hunan HuaCheng Biological Resources Co. LTD., Hunan Natural Sweetener Engineering Technology Research Center, Changsha 410205, China)(2.School of Pharmacy, Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China)(3.TCM and Ethnomedicine Innovation & Development International Laboratory, Innovative Materia Medica Research Institute, School of Pharmacy, Modernization Industry College for Innovative Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Abstract: *Stevia rebaudiana* Bertoni has gained significant attention in the food industry and functional food sector as a natural sweetener with both commercial value and health benefits. The leaves contain steviol glycosides, which are high-intensity, zero-calorie sweetening compounds that serve as ideal alternatives to artificial sweeteners. Growing evidence indicates that beyond its sweetening properties, stevia and its active components exhibit multiple pharmacological effects, including antioxidant and anti-inflammatory activities, management of metabolic disorders, anticancer and cell cycle regulation, gastrointestinal and hepatorenal protection, as well as antibacterial and oral health benefits. These versatile properties make Stevia a promising ingredient for diverse applications in food products, dietary supplements, animal feed, and environmental remediation. This paper systematically reviews the chemical composition, pharmacokinetic characteristics, pharmacological properties, and safety evaluation of Stevia's bioactive compounds, while highlighting its innovative applications in food, healthcare, and agriculture. We further analyze recent advances in the biosynthesis of steviol glycosides, particularly focusing on strategies to facilitate the industrial-scale production of the more palatable rebaudioside M. Our findings provide scientific support for the expanded utilization of Stevia across multiple industries, with the goal of promoting sustainable development of high-value, diversified Stevia-based products.

Key words: stevia; steviol glycosides; rebaudioside; sweetener; biosynthesis

收稿日期：2025-05-27；修回日期：2025-07-21；接受日期：2025-07-28

基金项目：江西省重大科技研发专项（20233AAE02013）

作者简介：彭芝（1999-），女，硕士，研究方向：药食同源植物的药理学、食品，E-mail：pengzhi3778@163.com

通讯作者：黄华学（1975-），男，硕士，高级工程师，研究方向：提取分离、生物合成学、茶学、药学、药食同源植物，E-mail：river@huachengbio.com；共同通讯作者：王炜（1972-），男，博士，教授，研究方向：药学、天然产物、食品，E-mail：wangwei402@hotmail.com

随着现代生活方式的改变，过量摄入精制糖（如蔗糖、葡萄糖、果糖等）与肥胖、2 型糖尿病等慢性代谢性疾病的关联性已得到广泛证实，促使全球食品工业加速开发代糖解决方案。虽然人工合成甜味剂（如阿斯巴甜、三氯蔗糖）凭借其高甜价比占据主要市场份额[1]。但流行病学研究揭示其长期摄入可能与肠道菌群失调和糖代谢异常相关[2,3]，这一发现推动了天然甜味剂的研发热潮。

甜叶菊（*Stevia rebaudiana* Bertoni）作为原产于南美洲巴拉圭与巴西交界地区的菊科植物[4]，其叶片中富含的甜菊糖苷（Steviol Glycosides，SGs）具有零热量、高甜度（达蔗糖 300 倍）及卓越的理化稳定性（耐 100 ℃高温、pH 2~10）等特性[5,6]，这些优异的理化性质使其成为食品行业理想的糖替代品。

作为食品添加剂，甜叶菊提取物已通过联合国粮农组织和世界卫生组织下的食品添加剂联合专家委员会（Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives，JECFA）[7]、澳大利亚新西兰食品标准局（Food Standards Australia New Zealand，FSFANZ）与欧洲食品安全局（European Food Safety Authority，EFSA）[8]等权威机构的安全评估，被批准在各类食品中应用。除甜味功能外，研究还发现甜叶菊及其活性成分具有治疗代谢性相关疾病、抗氧化与抗炎、抗癌与调控细胞周期、保护胃肠与肝肾、抗菌与维持口腔健康等药理作用[9-11]。作为一种多功能植物资源，甜叶菊产业化应用已从传统甜味剂扩展到健康食品、医药保健和环境治理等多个领域[12-14]。尽管在食品工业中已形成完整的全球供应链，但感官品质缺陷（如后苦味和金属余味）仍是制约其市场拓展的关键因素[15]。为此，研究者开发了酶改性[16-18]、风味掩蔽[19]和分子育种筛选低苦味基因型植株[20]等多种改良技术。值得注意的是，甜叶菊产业正面临不同应用场景下安全性评价的完善、长期使用效果的验证以及生产工艺的优化等挑战。

近年来，随着清洁标签和天然健康食品趋势的兴起，甜叶菊在全球食品市场的应用持续扩大，随着研究的不断深入和技术的持续进步，甜叶菊有望在促进人类健康和可持续发展方面发挥更加重要的作用。本文系统综述甜叶菊的化学成分、药代动力学、药理作用、毒理与安全性、应用与生物合成进展，旨在为开发更优质的甜味解决方案提供科学参考。

1 化学成分

甜叶菊因其叶片富含独特的甜菊糖苷（Steviol Glycosides，SGs）而成为重要的天然甜味剂来源。作为一类具有四环二萜骨架的植物次生代谢产物，SGs 以贝壳杉烯苷元——甜菊醇（Steviol）为核心骨架，在 C-13 和 C-19 位点通过 1,2-、1,3-、1,4-及 1,6-位的 α 或 β 糖苷键与不同种类和数量的糖基团连接，形成结构多样的糖苷类化合物[20]（图 1 和表 1）。目前已鉴定出 40 余种 SGs，其中甜菊苷（Stevioside，STE）和瑞鲍迪苷（Rebaudioside，Reb）A 含量最为丰富，分别占干重的 22%~62%（*m/m*）和 5%~22%（*m/m*）[21]。SGs 的甜味特性和应用价值因其结构差异而不同。STE 的甜度约为蔗糖的 250~300 倍，但存在明显后苦味，这限制了其在食品饮料中的应用。相比之下，Reb A 的甜度可达蔗糖的 450 倍，且苦味较低，因此成为目前食品工业中最广泛使用的甜菊糖苷[22,23]。结构上比 Reb A 多一个 β-1,6 连接的葡萄糖基的 Reb D，甜度约为蔗糖的 200~220 倍[24]。稀有的 SGs——杜尔可苷（Dulcosides）A 和 B，末端都含有 α-l-鼠李糖残基，由于甜度较低且有后苦味，因此商业价值远低于 Reb 和 STE[25]。在众多 SGs 中，Reb M 因其甜度（约为蔗糖的 450 倍）和更接近蔗糖的甜味特性，且几乎无后苦味，被视为“下一代甜菊糖苷”，在高端食品和饮料领域展现出广阔前景[26]。为优化甜味特性，工业上普遍采用纯化工艺来提升 SGs 提取物的品质。

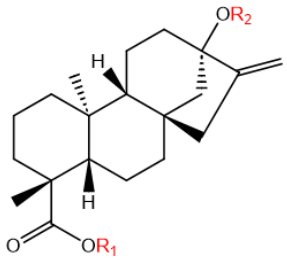

图 1 甜叶菊叶中主要甜苷的化学结构

Fig.1 The chemical structure of the main glycosides in Stevia leaves

表 1 甜叶菊叶中主要甜苷的化学结构

Table 1 The chemical structure of the main glycosides in Stevia leaves

甜菊糖苷(SGs)类型	R1	R2
甜菊醇	H-	H-
甜菊苷	Glc(*β*1)-	Glc(*β*1-2)Glc(*β*1)-
瑞鲍迪苷 A	Glc(*β*1)-	Glc(*β*1-2)[Glc(*β*1-3)]Glc(*β*1)-
瑞鲍迪苷 D	Glc(*β*1-2)Glc(*β*1)-	Glc(*β*1-2)[Glc(*β*1-3)]Glc(*β*1)-
瑞鲍迪苷 M	Glc(*β*1-2)[Glc(*β*1-3)]Glc(*β*1)-	Glc(*β*1-2)[Glc(*β*1-3)]Glc(*β*1)-
杜尔可苷 A	Glc(*β*1)-	Rha(*α*1-2)Glc(*β*)-
杜尔可苷 B	H-	Rha(1-2)[Glc(*β*-3)]Glc(*β*)-

甜叶菊叶片的基础营养成分组成分析显示，其含有 1.9%~4.34%的脂肪、11.2%~20.4%的蛋白质、15.2%~15.5%的膳食纤维以及 35.2%~61.9%的碳水化合物等主要组分[27]。其干提取物富含 6%~8%（*m/m*）的萜烯类化合物和约 5%（*m/m*）的黄酮类化合物[28-30]，同时还含有生物碱、叶绿素、叶黄素、羟基氨基酸（如咖啡酸、绿原酸等）、低聚糖、游离糖、氨基酸、脂质及微量元素等多种成分。在这些成分中，萜烯类化合物与绿原酸（叶片含量可达 52.69 mg g^{-1}）等酚类物质贡献了甜叶菊的抗氧化活性[31]，而单萜类挥发油和黄酮类化合物的存在则可能带来某些不良风味[32]。尽管其完整化学成分尚未完全阐明，但这些功能性成分的系统鉴定已为甜叶菊的多领域应用提供了重要依据。

2 药代动力学

关于甜叶菊代谢的研究主要聚焦于原生糖苷及主要组分如 STE 和 Reb A。但有研究表明，无论是主要糖苷还是次要糖苷在肠道微生物代谢过程中均呈现高度相似的转化模式。实验证实，包括 STE、Reb A、Reb B、Reb C、Reb D、Reb E、Reb F、Reb M、杜尔可苷 A 以及甜菊双糖苷在内的多种 SGs 均能在 24~48 h 内被肠道菌群完全水解为终产物甜菊醇，且这一代谢过程在不同性别和种族上均未表现出显著性差异[33,34]。这些发现表明，尽管不同 SGs 在糖基化程度上存在差异，但其最终代谢命运具有高度一致性，可能仅在水解速率上存在细微差别[33,34]。

2.1 胃肠道代谢特征

SGs 在哺乳动物体内的代谢过程虽有细微的差别，但没有明显的物种特异性差异。多项研究表明，SGs 在上消化道环境中表现出稳定的特性，既不能被胃酸分解，也难以被小肠消化酶水解，所以其在小肠段的吸收率极低[35-37]。这一特性使其成为理想的低热量甜味剂。然而，当这些化合物进入下消化道后，肠道微生物群（特别是拟杆菌属）能够有效地将 SG 转化为甜菊醇[27,35-38]。人体代谢研究表明，即使每天摄入高达 750 mg（推荐的安全剂量为 4 mg kg^{-1} BW）的 SGs，在血液循环中也检测不到原形药物或其代谢产物，仅能在粪便中发现甜菊醇的存在[39,40]，这充分证实了人体对 SGs 的吸收主要依赖于肠道菌群的代谢转化。而相比之下，啮齿类动物（如大鼠）表现出不同的代谢特征，它们可以通过门静脉系统吸收少量完整的 SGs 分子，肝脏微粒体对甜菊醇的清除率高于人类[37]，这可能是由于每单位微粒体蛋白的酶含量不同，或参与 SGs 代谢的酶或酶的亲和力不同。综上所述，SGs 在肝脏代谢在大鼠和人之间不存在主要的物种差异。

2.2 代谢路径

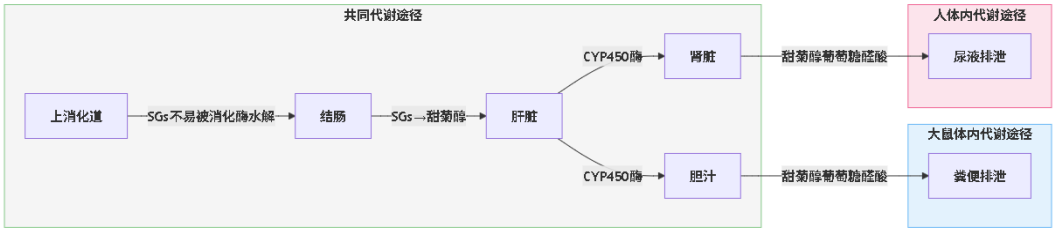

图 2 SGs 在大鼠和人体内的代谢途径

Fig.2 The metabolic pathways of SGs in rats and humans

SGs 的代谢主要经历两个关键阶段（图 2）：（1）SGs 首先在结肠被微生物酶水解为甜菊醇；（2）肝脏和肾脏中经细胞色素 P450 酶系统进一步将代谢产物转化为羟基化衍生物[37]。值得注意的是，甜菊醇在肠肝循环过程中会与葡萄糖醛酸结合形成分子量为 512.9 Da 的甜菊醇葡萄糖醛酸，该结合物在不同物种的排泄途径存在显著差异：在人体主要通过肾脏排泄（遵循≤600 Da 分子量的有机阴离子通过肾脏排泄规律），而在大鼠体内则优先通过胆汁排出（遵循≥325 Da 的化合物通过胆汁排泄规律）[39,41]。

2.3 肠道菌群互作机制

最新研究进展揭示了 SGs 作为零热量甜味剂的关键机制：其在肠道中被微生物代谢时释放的糖基不能被宿主直接吸收利用，而是被肠道菌群作为能量来源[42]。这一发现不仅从分子层面阐明了 SGs 的零热量属性，更揭示了 SGs 可能通过调节肠道微生态平衡，进而影响宿主的能量代谢调控网络。该发现为开发新一代糖尿病专用食品及具有代谢调控功能的功能性甜味剂提供了重要的理论依据和应用方向。

3 药理作用

研究表明，甜叶菊及其活性成分具有多重药理特性，包括抗氧化与抗炎、治疗代谢性相关疾病、抗癌与调控细胞周期、保护胃肠与肝肾、抗菌与维持口腔健康等作用（图 3）。

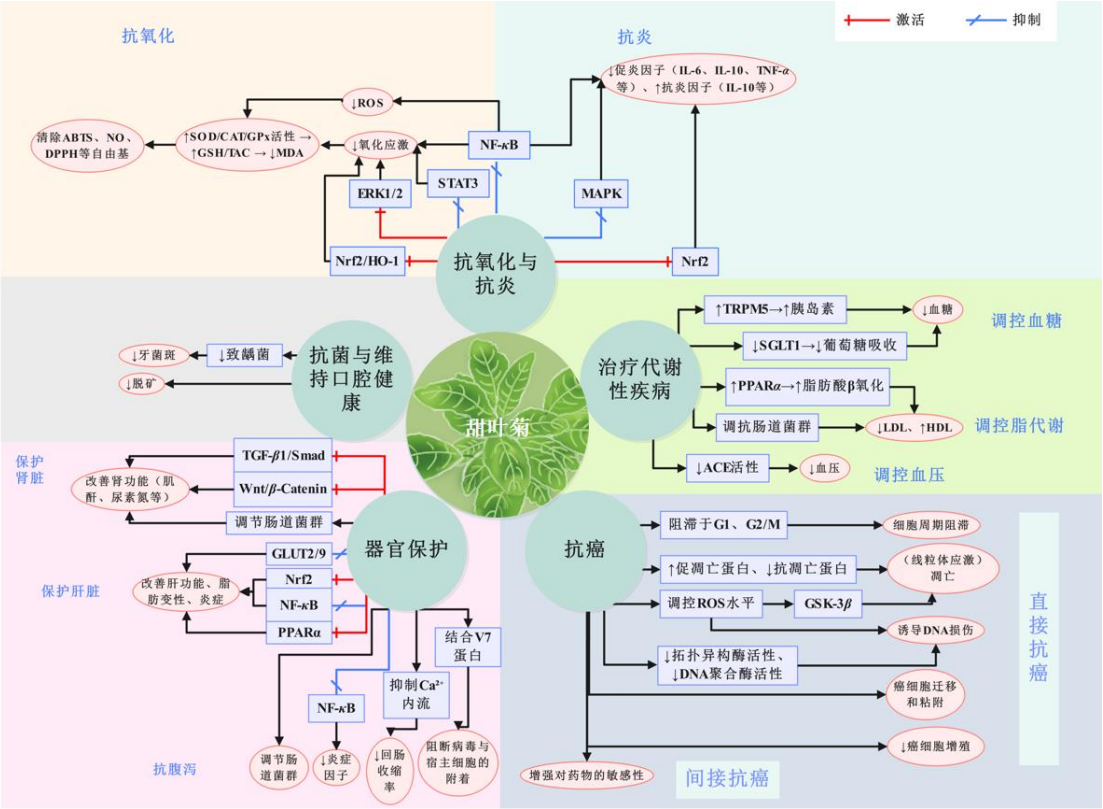

图 3 甜叶菊活性成分的病理作用

Fig.3 Pathological effects of the active components of Stevia

3.1 抗氧化与抗炎

甜叶菊不同溶剂提取物（水、甲醇、乙醇及水醇混合提取物）及其活性成分（STE 和 Reb A、绿原酸等）具有良好的抗氧化活性。在大鼠体内进行的各项实验表明，甜叶菊组分——2~300 mg·kg^{-1} BW 纯糖苷或 80~500 mg·kg^{-1} BW 叶提取物，均能有效调节诸如多囊卵巢综合征和癫痫等多种疾病模型中多个靶组织（包括心脏、骨骼肌、大脑、卵巢等）的氧化应激状态，显著提升超氧化物歧化酶（Superoxide Dismutase，SOD）、过氧化氢酶（Catalase，CAT）、谷胱甘肽过氧化物酶（Glutathione Peroxidase，GPx）等抗氧化酶活性，增加还原型谷胱甘肽（Glutathione，GSH）含量和总抗氧化能力（Total Antioxidant Capacity，TAC），同时降低丙二醛（Malonaldehyde，

MDA）水平[42,43]。D-半乳糖诱导的衰老小鼠模型的研究进一步显示，甜叶菊水、甲醇和乙醇提取物对 2,2′-联氮双-3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸（2,2′-Azabis-3-Ethylbenzothiazoline-6-Sulfonic Acid，ABTS）、一氧化氮（Nitric Oxide，NO）、1,1-二苯基-2-三硝基苯肼（2,2-Diphenyl-1-Picrylhydrazyl Radical，DPPH）自由基表现出良好的清除能力[44]。值得注意的是，甜叶菊中的绿原酸等成分在畜牧养殖中已显示出实际应用价值，能显著提高仔猪抗氧化能力并降低腹泻率，还能缓解蛋鸡因大肠杆菌 O78 感染引起的氧化应激[40]。

分子机制研究表明，甜叶菊活性成分的抗氧化作用涉及多层次的分子调控机制。其通过激活肝脏核因子-红细胞 2 相关因子 2（Nuclear Factor - Erythrocyte 2-Related Factor 2，Nrf2）/血红素氧合酶-1（Heme Oxygenase-1，HO-1）抗氧化通路[42]，增强细胞对氧化应激的防御能力，此外还可调控细胞外信号调节激酶（Extracellular Signal-Regulated Kinase，ERK)1/2 通路、转录的信号换能器和激活器 3（Signal Transducer and Activator of Transcription 3，STAT3），和核因子 κB（Nuclear Factor kappa B，NF-κB)等多条信号通路，形成复杂的抗氧化网络[45]。这些发现不仅从分子层面揭示了甜叶菊的抗氧化机制，也为其在功能食品、药物开发等领域的应用提供了理论依据。

氧化应激通过过量产生的活性氧（Reactive Oxygen Species，ROS）促发炎症反应，而甜叶菊活性成分在多种炎症模型中均表现出显著的抗炎效果，包括非酒精性脂肪肝、骨关节炎和脂多糖（Lipopolysaccharide，LPS）诱导的急性炎症[46-48]。从机制上来说，SGs 通过抑制 NF-κB 和丝裂原活化蛋白激酶（Mitogen Activated Protein Kinase，MAPK）信号通路的磷酸化，显著减少促炎因子如肿瘤坏死因子（Tumour Necrosis Factor，TNF）-α 和白细胞介素（Interleukin，IL）-6 的释放[46,47]。研究还发现，SGs 能同时抗氧化和抗炎，例如 Reb A 既能直接抑制 Toll 样受体 2（Toll-like Receptor 2，TLR2）/NF-κB 炎症信号传导，又能激活 Nrf2 来增强内源性抗氧化系统[49]。

尽管多项研究已初步阐明甜叶菊抗氧化和抗炎的作用机制及相关信号通路，但活性成分与特定靶蛋白的直接相互作用证据不足。此外，对甜叶菊中的微量元素诸如绿原酸抗氧化和抗炎的机制还欠研究。未来应整合多组学技术和计算生物学方法来系统构建“成分-靶点-通路”多维互作网络图谱，完整揭示甜叶菊活性成分的分子作用机制。

3.2 治疗代谢性疾病

甜叶菊及其活性成分对糖尿病、肥胖和高血压等慢性代谢性疾病展现出多靶点、多途径干预的特点。在血糖调控方面，SGs 通过激活葡萄糖诱导的胰岛素分泌来增强胰岛 β 细胞功能，从而发挥降糖作用[50]。其机制可能与 SGs（包括 Reb A 及甜菊醇）激活胰腺 β 细胞钙离子通道，进而触发瞬时受体电位 5（Transient Receptor Potential Melastatin 5，TRPM5）介导的葡萄糖依赖性胰岛素分泌增强有关[51]。此外，甜菊醇还通过抑制仓鼠肠道黏膜中的钠-葡萄糖协同转运蛋白（Sodium-glucose Cotransporter1，SGLT1），减少肠道对葡萄糖的吸收[52]。在脂代谢调节方面，甜叶菊提取物通过上调肝脏过氧化物酶体增殖物激活受体 α（Peroxisome Proliferator Activates Receptor Alpha，PPARα）的表达，促进脂肪酸 β 氧化，显著降低肥胖小鼠血清低密度脂蛋白（Low Density Lipoprotein，LDL）水平[53]。针对高胆固醇血症患者的临床研究显示，每日摄入 750 mg SGs 可使 LDL-受体活性下降，同时提升高密度脂蛋白（High-Density Lipoprotein，HDL）水平[54]。在血压控制方面，SGs 一方面抑制血管平滑肌细胞钙离子内流，另一方面显著降低血管紧张素转换酶（Angiotensin Converting Enzyme，ACE）活性（抑制率达 59.56%），从而有效降低高血压大鼠收缩压[55]。双盲临床试验进一步证实，口服 SGs 可改善轻度高血压患者的舒张压且安全性良好[56]。最近的一项动物研究还揭示了 SGs 的跨代表观遗传调控潜力——可通过改变母代和子代肠道菌群（显著增加乳杆菌丰度）和调节胆汁酸代谢，有效预防母体肥胖诱导的子代代谢异常[57]。

基于现有研究成果，未来研究应着重以代谢性疾病为突破口，整合基因组、代谢组和微生物组等多组学数据，实现对患者的分层分级管理；其次，系统评估甜叶菊活性成分与传统降糖/降压药物的协同效应，开发针对代谢综合征的创新型复方制剂。

3.3 抗癌与调控细胞周期

甜叶菊及其活性成分具有良好的抗癌活性。实验研究表明，含 48.9%（*m/m*）SGs 的混合物可显著抑制 7,12-二甲基苯并[a]蒽（7,12-Dimethylbenz[a]Anthracene，DMBA)/佛波醇-12-十四酸酯-13-乙酸酯（12-O-Tetradecanoylphorbol-13-Acetate，TPA）诱导的小鼠皮肤肿瘤形成[58]。此外，大量体外实验证明，SGs 对胃癌、结直肠癌、胰腺癌、肝细胞癌、膀胱癌、卵巢癌和乳腺癌都具有抑制作用，这可能是由于 SGs 能够增强癌

细胞对抗癌药物，如胸苷酸合成酶抑制药 5-氟尿嘧啶的化学敏感性[59]。在分子水平上，甜叶菊成分（异甜菊醇）可通过干扰 DNA 拓扑异构酶 II 和 DNA 聚合酶的活性，破坏肿瘤细胞的 DNA 复制和修复过程[60]。

甜叶菊活性成分的抗癌作用呈现出分子机制多样性。研究发现，STE 可选择性抑制膀胱癌细胞活力并诱导其线粒体应激及凋亡级联反应，而对正常细胞无明显毒性[61]。深入机制研究表明，STE 通过促进 ROS 积累激活 GSK-3β 信号通路，一方面促进 F-box/WD 重复域蛋白 7（F-box and WD Repeat Domain-containing Protein 7，FBXW7）介导的抗凋亡蛋白——髓细胞白血病蛋白 1（Myeloid Cell Leukemia Sequence 1，Mcl-1）降解，另一方面触发内质网应激上调凋亡诱导蛋白——佛波-12-肉豆蔻酸-13-乙酸盐诱导蛋白 1（Phorbol-12-myristate-13-acetate-induced Protein 1，Noxa）表达，从而协同激活 Bcl-2 相关 X 蛋白（Bcl-2-associated X Protein，Bax），最终导致癌细胞凋亡[61]。这种通过线粒体途径诱导凋亡的机制同样存在于甜菊醇对胃癌细胞的作用中，其对多种胃癌细胞（Caco-2、HCT-8、HCT-116、MKN-45、MGC-803、HGC-27）的增殖活性表现出剂量依赖性的增殖抑制作用，且在 100~200 μg·mL^{-1} 浓度下与 5-氟尿嘧啶的抑制作用相当，并伴随着 Bax/B 淋巴细胞瘤-2（B-cell Lymphoma-2，Bcl-2）比值升高以及细胞周期阻滞蛋白 p21、人体抑癌基因 p53 等蛋白的活化[62]。值得注意的是，甜菊醇对乳腺癌细胞的作用表现出更为复杂的调控模式。研究显示，甜菊醇能剂量依赖性地诱导乳腺癌 MCF7 细胞停滞于 G1 期和 G2/M 期，提示其通过多靶点干预细胞周期进程[63]。有趣的是，SGs 对不同内质网应激状态下的乳腺癌细胞展现出差异化的调控效应：虽然均能诱导乳腺癌 MCF-7 和 MDA-MB-231 细胞凋亡并降低 BCL2 表达，但在低转移性 ERα+MCF-7 细胞中，SGs 处理反而增强了细胞的迁移和粘附能力；而在高转移性 ERα-/ERβ+MDA-MB-231 细胞中，则显著抑制了细胞的迁移和转移潜能[64]。这一发现提示，甜叶菊活性成分可能通过表观遗传重编程等机制，对不同分子分型的乳腺癌细胞产生特异性调控。

尽管现有研究主要基于体外和动物模型，但这些发现为开发基于甜叶菊成分的新型抗癌制剂提供了重要依据。未来研究可着重以下突破点：（1）建立人源化肿瘤类器官模型，系统评价甜叶菊各种活性成分对不同肿瘤亚型的抑制作用；（2）开发基于甜叶菊活性成分骨架的结构优化策略，通过计算机辅助药物设计提高其靶向性和生物利用度；（3）构建肿瘤微环境响应型递送系统，如纳米粒负载甜叶菊活性成分，实现肿瘤部位精准释放；（4）探索甜叶菊成分与传统化疗药物的协同效应，重点研究其减轻化疗副作用和逆转耐药性的潜力。

3.4 保护胃肠与肝肾

甜叶菊及其活性成分在胃肠道疾病和肝肾保护方面展现出多方面的药理活性。在抗腹泻作用方面，甜叶菊叶提物对大肠杆菌和轮状病毒造成的腹泻具有良好的治疗作用[65,66]。SGs 通过结合轮状病毒 VP7 蛋白，阻断病毒与宿主细胞的附着来发挥抗腹泻的作用[66]。SGs 在 1 mmol Ł$^{-1}$ 浓度下可通过抑制 Ca^{2+}内流，来降低豚鼠回肠收缩率[10]，从而缓解肠道过度收缩。这一发现为甜叶菊治疗肠易激综合征等肠道运动亢进性疾病提供了理论依据。此外，SGs 能够下调 NF-κB，减轻 T2DM 患者肠道炎症，改善肠道菌群和代谢稳态[67]。

在肝保护方面，采用纳米载体技术合成的纳米甜叶菊可通过调节葡萄糖转运蛋白（Glucose Transporter，GLUT）-2/GLUT-9 转运体，有效减轻链脲佐菌素（Streptozotocin，STZ）诱导的肝损伤[68]。甜叶菊对肝保护机制可能涉及激活 Nrf2 抗氧化通路和抑制 NF-κB 炎症通路[69]，并能通过上调 PPARα 改善肝脏脂肪变性[53]。

在肾脏保护方面，甜叶菊提取物可显著改善糖尿病肾病模型的肾小球病变[70]，临床研究显示 SGs 可使慢性肾病患者血清肌酐水平降低，尿微量白蛋白排泄减少[71]。深入机制研究表明，这种肾保护作用与转化生长因子-β1（Transforming Growth Factor Beta 1，TGF-β1）/Smad 和 Wnt/β-连环蛋白（β-Catenin）信号通路的抑制密切相关[70]，同时甜叶菊还能通过调节肠道菌群组成发挥间接保护作用。

虽然现有研究证实了甜叶菊在消化系统和肝肾疾病防治中的多重价值，但其临床应用潜力仍需通过更大规模的人群研究进一步验证，特别是在给药方案优化和长期安全性评估方面需要更深入的研究数据支持。未来可通过构建人源化动物模型，系统评估其对“肠-肝-肾”轴的分子机制。另外，还可开展针对特定疾病表型的临床亚组分析，如区分不同肠道菌群特征的肠易激综合征患者对甜叶菊治疗的响应差异。

3.5 抗菌与维持口腔健康

甜叶菊在口腔健康领域展现出显著的防龋潜力。甜菊叶酒精提取物中的柚皮素、儿茶素、香豆素、山奈酚、类黄酮、生物碱、皂苷、甾醇和单宁等活性成分，对牙菌斑的早期殖民者——血链球菌，以及嗜酸乳杆菌具有良

好的抑菌活性[72,73]。甜叶菊的主要糖苷也表现不凡的防龋和抗菌能力，0.25%~0.5%浓度的 SGs 和 Reb A 不仅本身不具备致龋性，还能有效抑制远缘链球菌等主要致龋菌的生长繁殖[74]。20%浓度的甜叶菊提取物（包括甲醇和水提取物）对牙釉质具有显著保护作用，其抗脱矿效果明显优于传统葡萄糖和果糖溶液[75]。值得注意的是，不同溶剂的甜叶菊提取物对致龋菌的抑制效果存在差异：己烷提取物对 16 种口腔致病菌（包括变异链球菌和乳酸杆菌）表现出最强的抑菌活性（最低抑菌浓度，Minimal Inhibitory Concentration，MIC=30 mg·mL^{-1}），而乙醇和甲醇提取物（MIC=120 mg·mL^{-1}）的抑菌谱更广[76]。

这些发现表明，甜叶菊不仅可作为安全的糖替代品，其提取物更能通过抑制致龋菌生长和减少牙釉质脱矿的双重机制发挥防龋作用。然而，现有研究多局限于体外和动物实验，未来需要更多临床研究来验证其在人类口腔环境中的实际效果。未来，可运用基因组学和代谢组学技术，系统解析甜叶菊对口腔生物膜菌群生态平衡的调控机制；设计多中心临床研究，评估不同剂型的甜叶菊口腔类产品（漱口液、含片等）在特定人群（如正畸患者）中的防龋效果差异；探索甜叶菊与益生菌（如罗伊氏乳杆菌）的协同作用，开发新一代生态型口腔护理方案。

4 毒理学与安全性评估

甜叶菊及其主要活性成分 SGs 的安全性已通过系统的毒理学评估获得充分验证。遗传毒性研究表明，SGs 及其代谢产物甜菊醇在常规食用剂量下均未显示致突变性，细菌反突变试验、小鼠骨髓微核试验和小鼠精子畸形试验结果均为阴性[77]。亚慢性毒性试验显示，大鼠连续 90 d 口服含 1.04%、2.08%和 3.12%（*m/m*）的甜叶菊乙醇提取物的饲料，未出现行为、血液学及组织病理学异常[77]。长期致癌性评估显示，基于 900 多个致癌相关终点的综合分析，SGs 及其衍生物均未表现出遗传毒性和致癌活性[78]。类似的，Wistar 大鼠为期 2 年的慢性毒性试验显示，Wistar 大鼠摄入 0.2%~1.2%（*m/m*）SGs 未引起任何毒性反应[79]。急性毒性数据表明，SGs 具有极高的安全阈值，大鼠和小鼠单次灌胃 15 g·kg^{-1} BW 未导致死亡。值得注意的是，甜菊醇对仓鼠表现出种属特异性肾毒性（半数致死剂量为 5.20~6.10 g·kg^{-1} BW），但该效应未在人类代谢途径中观察到[80]。

针对特定组分的研究证实，长期摄入 Reb D 对大鼠生理状态无不良影响，血液学、生化和尿液指标均正常[81]。体外代谢实验显示，多种 SGs 可在 24 h 时内被肠道菌群完全水解为甜菊醇，且代谢效率不受初始浓度影响。由于甜菊醇难以被宿主吸收，这一代谢特性进一步佐证了 SGs 的安全性[82]。

基于充分科学依据，国际权威机构 JECFA 将 SGs 的每日允许摄入量（Acceptable Daily Intake，ADI）设定为 4 mg·kg^{-1} BW（以甜菊醇当量计）[7]，该标准被 FSANZ 和 EFSA 广泛采纳[8]。临床研究证实，规范摄入范围内 SGs 不影响肠道菌群多样性、短链脂肪酸谱及心脏代谢指标[83]。体外粪便代谢实验显示，在 200 μg·mL^{-1} 使用浓度下 SGs 代谢过程不会改变成年男性、女性和儿童细菌种群结构[84]。流行病学调查未发现其与过敏性疾病的相关性[85]。

现有证据充分表明，SGs 在规范使用条件下具有可靠的安全性。未来研究应重点关注特殊人群长期摄入影响、肾脏转运蛋白调控作用及复合组分的毒理学特征等方向。

5 应用

甜叶菊作为一种战略性天然甜味剂资源，其产业化发展已实现从单一甜味剂到全产业链高值化利用的转型升级。在全球供应链体系支撑下，甜叶菊资源已成功拓展至食品添加剂、功能保健产品、动物饲料添加剂和环境修复材料等多元应用领域，实现了全株资源的开发和利用。

中国作为全球最大的甜叶菊种植国，其 80%的产量出口至日本、韩国等主要消费市场[20,86]。相较于高热量的蔗糖或木糖醇，SGs 凭借其零热量特性成为理想的甜味替代品[87]。自 20 世纪 70 年代日本率先批准其作为食品添加剂以来，甜叶菊提取物已广泛应用于饮料、糖果、巧克力、冰淇淋等食品中[88]，并通过不同纯度的 SGs 产品（包括粗提物、50%（*m/m*）纯度和 90%（*m/m*）纯度）满足差异化市场需求。在国际食品巨头如可口可乐的产品配方中，甜叶菊提取物常与蔗糖、果糖或其他人工甜味剂复配使用，在部分国家可替代高达 30%~50%的糖需求[12,17,86]。在功能性食品领域，甜叶菊的应用价值得到进一步拓展。乳制品中添加 SGs 不仅能有效降低产品热量、改善口感，还能促进双歧杆菌和乳酸杆菌增殖，维护肠道菌群平衡[12]。在保健食品开发方面，甜叶菊提取物已成功应用于片剂、口服液等剂型，在预防龋齿、肥胖及代谢性疾病的同时，兼具营养补充和免疫调节功能[12]。然而，我国在甜叶菊保健食品研发方面仍存在关键技术瓶颈，如何深度挖掘其独特的药理作用并实现精准应用，是未来产业升级的重要方向。

除此之外，甜叶菊在食品工业中还展现出多重应用价值。研究发现 SGs 具有独特的表面活性特性，可形成粒径 4.70 nm 的胶束，有效稳定饮料微乳体系[89]。自甜叶菊中提取的绿原酸和异绿原酸可加工为动物饲料，用于提高蛋鸡的生产力和鸡蛋品质[90,91]、改善肥猪的生长性能与肉品质[92]、改善仔猪的腹泻等问题[93]。其叶片还可作为茶饮原料，兼具着色和增强风味作用[88]。

最新研究进展表明，甜叶菊在环境治理领域展现出广阔的应用前景。在水处理方面，改性甜叶菊材料对重金属和有机污染物具有卓越的去除性能：在 pH 5 的条件下对废水中镉离子的去除率可达 92%[13]；经氢氧化钠修饰的甜叶菊叶吸附剂能有效清除孔雀石绿染料[14]；甜叶菊叶制成的活性炭具有良好的除氟能力[94]；以甜叶菊为还原剂制备的氧化锌纳米颗粒不仅能高效去除水中抗生素污染物（如环丙沙星和四环素），还具有可循环利用特性，为废水处理提供了可持续解决方案[95]。在土壤改良领域，甜叶菊残叶（无论新鲜或堆肥状态）与化肥配施能显著提升土壤酶活性（脱氢酶、转化酶和脲酶），促进芽孢杆菌等有益微生物增殖，在提高甜叶菊自身 Reb A 产量的同时，实现土壤质量的协同改善[96]。这些创新应用为甜叶菊资源的高值化利用开辟了新途径。

6 生物合成进展

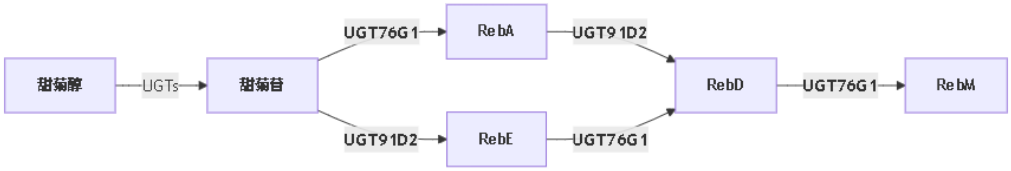

图 4 两种生物合成 Reb M 的 UGT76G1 依赖途径

Fig.4 Two UGT76G1-dependent pathways for the biosynthesis of Reb M

甜叶菊产业当前面临的核心技术挑战在于糖苷苦味残留问题，这一问题直接影响终端产品的市场接受度。以添加 STE 的百香果汁为例，消费者可明显感知到苦涩余味和金属味，严重制约了产品应用[12]。为解决这一关键问题，科研界已开发出多种创新解决方案。其中最具前景的是通过生物转化法将口感较差的 STE 转化为风味更优的 Reb 系列糖苷（如 Reb A 和 Reb M）。在所有 SGs 中，Reb M 具有优越的感官特征，甜味高且苦味最小，是目前最具商业化潜力的天然甜味剂，但其天然含量不足<0.5%（*m/m*）[14]，这一瓶颈严重制约了其工业化应用。因此，开发高效的生物转化途径，如通过酶催化将含量丰富的甜菊醇转化为 Reb M。目前主要通过两种 UGT76G1 依赖途径实现 Reb M 的生物合成：甜菊醇→Reb A→Reb D→Reb M 或甜菊醇→Reb E→Reb D→Reb M[13-15]（图 4）。

UGT76G1 作为当前唯一被证实能够催化合成 Reb M 的糖基转移酶，其工业化应用面临重大挑战：在原核表达系统中易形成包涵体，严重限制了酶法制备 Reb M 的工业化应用。针对这一瓶颈，研究者已取得系列突破性进展：在可溶性表达方面，Chen 等[97]通过在大肠杆菌表达系统中构建 N 端，CysQ 融合蛋白使 UGT76G1 可溶性表达提升 40%；Shu 等[98]采用 Smt3 助溶蛋白结合内源基因共表达技术，实现 1.97g L^{-1} Smt3-UGT76G1 的高效表达；在催化效率优化方面，UGT76G1-T284S/M88L/L200A 变体通过底物结合构象优化实现 90.5%的中试收率[99]；Zhang 等[100]则创新性地引入水稻糖基转移酶 OsUGT91C1，通过增强 β(1-2)葡糖基化，消除 β(1-6)葡糖基化减少了 Reb M 合成过程中副产物的产生；Wang 等[101]重组糖基转移酶 OsEUGT11/SrUGT76G1 共固定化技术，提高了 Reb A 转化为 Reb M 的转化率和循环活性。

尽管取得进展，Reb M 产业化仍面临转化效率低、酶稳定性差和纯化工艺复杂等挑战，导致生产成本居高不下。为突破这些技术瓶颈，未来研究需要采取多学科交叉的创新策略：首先，可借鉴 Zhao 等[102]的研究方法，运用人工智能技术结合分子动力学模拟，深入分析糖基转移酶在催化过程中的构象变化规律；其次，通过整合铰链区分析、共同进化保守性分析和能量计算等方法，对目标酶进行精准改造，显著提升其催化 Reb A/D 向 Reb M 转化的效率。此外，基于已解析的 OsUGT91C1 和 UGT76G1 晶体结构，采用理性设计与定向进化相结合的策略，系统优化酶的催化活性和底物特异性；同时，通过挖掘天然酶库资源、应用蛋白质工程技术增强酶的热稳定性，以及开发新型级联反应体系与固定化技术，全面提升催化剂利用效率。针对 Reb M 水溶性差的特点，开发创新性的增溶和原位分离技术（两相体系、吸附分离等），并通过筛选设计特异性糖基转移酶来减少副产物生成，这些都将成为未来技术攻关的重点方向。

值得关注的是，国家卫生健康委已正式批准弈柯糖生物采用酶转化法制备 Reb M，这一里程碑式的进展标志

着我国甜叶菊产业正实现从初级原料供应向高附加值产品制造的转型升级。行业分析预测，随着这些关键技术的突破和应用，未来五年内酶转化法产能有望突破万吨级规模，催生百亿元级市场空间[103]。

7 讨论

当前研究证实，甜叶菊活性成分不仅具有调节血糖、改善代谢性疾病的药理作用，还能通过抗氧化、抗炎、抗菌等机制对多种疾病产生干预作用，特别是其独特的肠道菌群代谢特征和快速清除特性为临床应用提供了安全性保障。然而，当前研究仍存在显著局限：一方面，现有药理机制研究主要集中于甜叶菊提取物或高含量糖苷（如STE、Reb 和甜菊醇），对提取物中复杂成分的协同作用机制及微量成分（如绿原酸）的作用机制等关键科学问题尚未阐明；另一方面，临床转化证据不足和高附加值产品开发滞后等瓶颈严重制约了产业升级。

值得注意的是，当前甜菊产业面临产能过剩与国际贸易壁垒的双重挑战。受市场预期驱动，主要生产国种植面积快速扩张导致供应过剩，产品价格持续走低，行业竞争日趋激烈[104]。与此同时，美国等主要消费市场持续加征关税，使得国内企业面临出口成本攀升、供应链调整和市场准入受限等压力[104]。在此背景下，国内甜叶菊提取企业亟需通过优化全球供应链布局、拓展多元化市场、强化技术创新和提升合规能力来实现战略突破。

8 结论

甜叶菊凭借其低热量、高甜度特性及多重药理作用优势，正从传统甜味剂向多功能健康原料转型，在食品工业、农业和保健领域展现出广阔的跨学科应用前景。尽管其安全性已获国际权威机构认可但感官缺陷（如后苦味）和产业化瓶颈（如 Reb M 的低产率）仍需通过酶工程、分子育种等技术进一步优化。未来需加强基础研究与产业协同，推动甜叶菊在减糖战略和慢性病防控中的应用，实现从单一甜味剂向高附加值功能性原料的转型升级。

参考文献

[1] IIZUKA K. Is the use of artificial sweeteners beneficial for patients with diabetes mellitus? The advantages and disadvantages of artificial sweeteners [J]. Nutrients, 2022, 14(21): 4446.

[2] SUN Y, XU B. 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.

[3] SHIL A, CHICHGER H. Artificial sweeteners negatively regulate pathogenic characteristics of two model gut bacteria, *E. coli* and *E. faecalis* [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(10): 5228.

[4] ISMAIL1&2 T, PONYA Z, MUSHTAQ A, et al. Stevia a bio sweetener scope in the European Union as a commercial product [J]. American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture, 2020, 14(2): 23-26.

[5] RIBEIRO M M, DIAMANTINO T, DOMINGUES J, et al. *Stevia rebaudiana* germplasm characterization using microsatellite markers and steviol glycosides quantification by HPLC [J]. Molecular Biology Reports, 2021, 48(3): 2573-2582.

[6] BIAN J, XIA Y, HAN R, et al. How to determine Iso-sweet concentrations for various sweeteners: insights from consumers and trained panels [J]. Food Quality and Preference, 2023, 107: 104824.

[7] EFSA Panel on Food Additives and Flavourings (FAF), YOUNES M, AQUILINA G, et al. Safety of a proposed amendment of the specifications for steviol glycosides (E 960) as a food additive: To expand the list of steviol glycosides to all those identified in the leaves of *Stevia rebaudiana* Bertoni [J]. EFSA Journal, 2020, 18(4): e06106.

[8] RUSSELL C, BAKER P, GRIMES C, et al. Non-nutritive sweetener regulation and health: analysing applications to vary Australian and New Zealand food standards [J]. Health Promotion International, 2023, 38(2): daac101.

[9] AHMAD J, KHAN I, BLUNDELL R, et al. *Stevia rebaudiana* Bertoni.: an updated review of its health benefits, industrial applications and safety [J]. Trends in Food Science & Technology, 2020, 100: 177-189.

[10] ORELLANA-PAUCAR A M. Steviol glycosides from *Stevia rebaudiana*: an updated overview of their sweetening activity, pharmacological properties, and safety aspects [J]. Molecules, 2023, 28(3): 1258.

[11] BORGO J, LAURELLA L C, MARTINI F, et al. Stevia genus: phytochemistry and biological activities update [J]. Molecules, 2021, 26(9): 2733.

[12] WU H. The application and development prospects of the natural sweetener Stevia [J]. Food Industry, 2021, 1: 96.

[13] ELHADDAD E. Sportive removal of cadmium (II) pollutant by modified Stevia plant: kinetics and sorption studies [J]. Arabian Journal of Geosciences, 2020, 13(19): 1046.

[14] MULLICK A, NEOGI S. Synthesis of potential biosorbent from used Stevia leaves and its application for malachite green removal from aqueous solution: kinetics, isotherm and regeneration studies [J]. RSC Adv, 2016, 6(70): 65960-65975.

[15] SAHARUDIN A M B, NAZRI N B M, ROSLEE H B, et al. Acceptance of Stevia as a sugar substitute and its determinants among health educated individuals [J]. 2020, 8(1): 226-237.

[16] CHEN L, CAI R, WENG J, et al. Production of rebaudioside D from stevioside using a UGTSL2 Asn358Phe mutant in a multi-enzyme system [J]. Microbial Biotechnology, 2020, 13(4): 974-983.

[17] OKONKWO C E, ADEYANJU A A, ONYEAKA H, et al. A review on rebaudioside M: The next generation steviol glycoside and noncaloric sweetener [J]. Journal of Food Science, 2024, 89(11): 6946-6965.

[18] PING Q, YANG L, JIANG J, et al. Efficient synthesis of rebaudioside D2 through UGT94D1-catalyzed regio-selective glycosylation [J]. Carbohydrate Research, 2022, 522: 108687.

[19] AN J P, WANG Y, MUNGER S D, et al. A review on natural sweeteners, sweet taste modulators and bitter masking compounds: structure-activity strategies for the discovery of novel taste molecules [J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2025, 65(11): 2076-2099.

[20] AMARAKOON S. *Stevia rebaudiana* -A review on agricultural, chemical and industrial applications [J]. Journal of Nature and Applied Research, 2021, 1: 14-27.

[21] GARDANA C, SIMONETTI P, CANZI E, et al. Metabolism of stevioside and rebaudioside A from *Stevia rebaudiana* extracts by human microflora [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003, 51(22): 6618-6622.

[22] 吴则东,马龙彪,周艳丽,等.甜菊糖的生物合成、转化与糖基化[J].中国糖料,2018,40(2):58-60.

[23] RUMELHARD M, HOSAKO H, EURLINGS I M J, et al. Safety evaluation of rebaudioside A produced by fermentation [J]. Food and Chemical Toxicology, 2016, 89: 73-84.

[24] PRAKASH I, CAMPBELL M, CHATURVEDULA VSP. Catalytic Hydrogenation of the Sweet Principles of *Stevia rebaudiana*, Rebaudioside B, Rebaudioside C, and Rebaudioside D and Sensory Evaluation of Their Reduced Derivatives [J]. International Journal of Molecular Sciences. 2012; 13(11): 15126-15136.

[25] SPOHNER S C, ZAHN D, SCHAUM V, et al. Recombinant α-l-rhamnosidase from Aspergillus terreus in selective trimming of α-l-rhamnose from steviol glycosides [J]. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 2015, 122: 248-254.

[26] ZHANG R, TANG R, BI J, et al. Efficient bioconversion of stevioside and rebaudioside A to glucosylated steviol glycosides using an *Alkalihalobacillus oshimesis*-derived cyclodextrin glucanotransferase [J]. Molecules, 2023, 28(3): 1245.

[27] WANG Y, LUO X, CHEN L, et al. Natural and low-caloric rebaudioside A as a substitute for dietary sugars: A comprehensive review [J]. Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety, 2023, 22(1): 615-642.

[28] 李亚辉,罗敏花,高庆超,等.甜叶菊主要功能性成分研究进展[J].中国糖料,2023,45(2):33-40.

[29] 王少甲,尤飒飒.甜叶菊功能性成分研究进展[J].食品工业科技,2017,38(20):323-327.

[30] 刘琼,潘芸芸,吴卫.甜叶菊化学成分及药理活性研究进展[J].天然产物研究与开发,2018,30(6):1085-1091.

[31] 付晓,尹忠平,上官新晨,等.HPLC 法同时测定甜叶菊中 3 种绿原酸类化合物[J].食品科技,2014,39(8):276-280.

[32] BAO Y, LIU C, SHAO T, et al. Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Stevia rebaudiana* and its quality marker prediction analysis [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2024, 55(3): 1014-1025.

[33] PURKAVASTHA S, MARKOSYAN A, PRAKASH I, et al. Steviol glycosides in purified Stevia leaf extract sharing the same metabolic fate [J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2016, 77: 125-133.

[34] PURKAVASTHA S, PUHG G, LUNCH B, et al. *In vitro* metabolism of rebaudioside B, D, and M under anaerobic conditions: comparison with rebaudioside A [J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2014, 68: 259-268.

[35] KOYAMA E, KITAZAWA K, OHORI Y, et al. *In vitro* metabolism of the glycosidic sweeteners, Stevia mixture and enzymatically modified Stevia in human intestinal microflora [J]. Food and Chemical Toxicology, 2003, 41(3): 359-374.

[36] M. HUTAPEA A, TOSKULKAO C, BUDDHASUKH D, et al. Digestion of stevioside, a natural sweetener, by various digestive enzymes [J]. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 1997, 23(3): 177-186.

[37] KOYAMA E, SAKAI N, OHORI Y, et al. Absorption and metabolism of glycosidic sweeteners of Stevia mixture and their aglycone, steviol, in rats and humans [J]. Food and Chemical Toxicology, 2003, 41(6): 875-883.

[38] GEUNS J M C, AUGUSTIJNS P, MOLS R, et al. Metabolism of stevioside in pigs and intestinal absorption characteristics of stevioside, rebaudioside A and steviol [J]. Food and Chemical Toxicology, 2003, 41(11): 1599-1607.

[39] GEUNS J, BUYSE J, VANKEIRSBILCK A, et al. Identification of steviol glucuronide in human urine [J]. Journal of agricultural and food chemistry, 2006, 54: 2794-2798.

[40] GEUNS J, BUYSE J, VANKEIRSBILCK A, et al. Metabolism of stevioside by healthy subjects [J]. Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.), 2007, 232: 164-173.

[41] WHEELER A, BOILEAU A C, WINKLER P C, et al. Pharmacokinetics of rebaudioside A and stevioside after single oral doses in healthy men [J]. Food and Chemical Toxicology, 2008, 46(7): S54-S60.

[42] ZHAO L, YANG H, XU M, et al. Stevia residue extract ameliorates oxidative stress in d-galactose-induced aging mice via Akt/Nrf2/HO-1 pathway [J]. Journal of Functional Foods, 2019, 52: 587-595.

[43] PAPAEFTHIMIOU M, KONTOU P I, BAGOS P G, et al. Antioxidant Activity of leaf extracts from *Stevia rebaudiana* Bertoni exerts attenuating effect on diseased experimental rats: a systematic review and meta-analysis [J]. Nutrients, 2023, 15(15): 3325.

[44] ALI A, SHAHU R, BALYAN P, et al. Antioxidation and antiglycation properties of a natural sweetener: *Stevia rebaudiana* [J]. Sugar Tech, 2022, 24: 563-575.

[45] POTOČNJAK I, BROZNIĆ D, KINDL M, et al. Stevia and stevioside protect against cisplatin nephrotoxicity through inhibition of ERK1/2, STAT3, and NF-*κ*B activation [J]. Food and Chemical Toxicology, 2017, 107: 215-225.

[46] CAI T, YE H, JIANG H, et al. Stevioside targets the NF-*κ*B and MAPK pathways for inhibiting inflammation and apoptosis of chondrocytes and ameliorates osteoarthritis *in vivo* [J]. International immunopharmacology, 2023, 115: 109683.

[47] MUBARAK S, FARUQI A, QURESHI S L, et al. Potential restoration of fatty liver enzymes with POTENTIAL *Stevia rebaudiana* [J]. Pakistan Journal of Physiology, 2024, 20(1): 22-25.

[48] JIANG J, QI L, WEI Q, et al. Maternal stevioside supplementation ameliorates intestinal mucosal damage and modulates gut microbiota in chicken offspring challenged with lipopolysaccharide [J]. Food & Function, 2021, 12(13): 6014-6028.

[49] CASAS. S, REYES. K, CERDA. C. M. et al. Rebaudioside A administration prevents experimental liver fibrosis: an *in vivo* and *in vitro* study of the mechanisms of action involved [J]. Journal of Applied Toxicology, 2019, 39(8): 1118-1131.

[50] KUREK J M, ZIELIŃSKA-WASIELICA J, et al. Modulating effects of steviol and steviol glycosides on adipogenesis, lipogenesis, glucose uptake and insulin resistance in 3T3-L1 adipocyte model [J]. Journal of Functional Foods, 2022, 94: 105141.

[51] PHILIPPAERT K, PIRONET A, MESUERE M, et al. Steviol glycosides enhance pancreatic beta-cell function and taste sensation by potentiation of TRPM5 channel activity [J]. Nature Communications, 2017, 8(1): 14733.

[52] TOSKULKAO C, SUTHEERAWATTANANON M, PIYACHATURAWAT P. Inhibitory effect of steviol, a metabolite of stevioside, on glucose absorption in everted hamster intestine *in vitro* [J]. Toxicology Letters, 1995, 80(1): 153-159.

[53] PARK M, SHARMA A, BAEK H, et al. Stevia and Stevioside Attenuate Liver Steatosis through PPARα-Mediated Lipophagy in db/db Mice Hepatocytes [J]. Antioxidants, 2022, 11(12): 2496.

[54] SHARMA N. Effect of Stevia extract intervention on lipid profile [J]. Studies on Ethno-Medicine, 2017, 3(2): 137-140.

[55] WANG L, WU W. Angiotensin-converting enzyme inhibiting ability of ethanol extracts, steviol glycosides and protein hydrolysates from Stevia leaves [J]. Food & Function, 2019, 10(12): 7967-7972.

[56] HSIEH M H, CHAN P, SUE Y M, et al. Efficacy and tolerability of oral stevioside in patients with mild essential hypertension: A two-year, randomized, placebo-controlled study [J]. Clinical Therapeutics, 2003, 25(11): 2797-2808.

[57] YE J, SHI R, WU X, et al. Stevioside mitigates metabolic dysregulation in offspring induced by maternal high-fat diet: the role of gut microbiota-driven thermogenesis [J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2452241.

[58] YASUKAWA K, KITANAKA S, SEO S. Inhibitory effect of stevioside on tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mouse skin [J]. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 2002, 25(11): 1488-1490.

[59] AKIHISA T, HAMASAKI Y, TOKUDA H, et al. Microbial transformation of isosteviol and inhibitory effects on Epstein−Barr virus activation of the transformation products [J]. Journal of Natural Products, 2004, 67(3): 407-410.

[60] MIZUSHINA Y, AKIHISA T, UKIYA M, et al. Structural analysis of isosteviol and related compounds as DNA polymerase and DNA topoisomerase inhibitors [J]. Life Sciences, 2005, 77(17): 2127-2140.

[61] CHEN C, NA X, WANG L, et al. High-throughput screening identifies stevioside as a potent agent to induce apoptosis in bladder cancer cells [J]. Biochemical Pharmacology, 2022, 203: 115166.

[62] CHEN J, XIA Y, SUI X, et al. Steviol, a natural product inhibits proliferation of the gastrointestinal cancer cells intensively [J]. Oncotarget, 2018, 9(41): 26299-26308.

[63] GUPTA E, KAUSHIK S, PURWAR S, et al. Anticancer potential of steviol in MCF-7 human breast cancer cells [J]. Pharmacognosy Magazine, 2017, 13(51): 345.

[64] VELESIOTIS C, KANELLAKIS M, VYNIOS D H. Steviol glycosides affect functional properties and macromolecular expression of breast cancer cells [J]. IUBMB Life, 2022, 74(10): 1012-1028.

[65] MORAN A W, AL-RAMMAHI M A, DALY K, et al. Consumption of a natural high-intensity sweetener enhances activity and expression of rabbit intestinal Na^+/glucose cotransporter 1 (SGLT1) and improves colibacillosis-induced enteric disorders [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 68(2): 441-450.

[66] TAKAHASHI K, MATSUDA M, OHASHI K, et al. Analysis of anti-rotavirus activity of extract from *Stevia rebaudiana* [J]. Antiviral Research, 2001, 49(1): 15-24.

[67] HUANG H, LIU S, PENG Z, et al. Comparative effects of different sugar substitutes: Mogroside V, stevioside, sucralose, and erythritol on intestinal health in a type 2 diabetes mellitus mouse [J]. Food & Function, 2025, 16(5): 2108-2123.

[68] MOHEB-ALIAN M, GHANIMATI E, ABDOLLAH-POUR F, et al. Nano-Stevia attenuates the liver injury in STZ-induced diabetes by targeting hepatic glucose transporter GLUT-2/GLUT-9[J]. Iranian Journal of Science, 2024, 48(2): 321-329.

[69] RAMOS-TOVAR E, FLORES-BELTRÁN R E, GALINDO-GÓMEZ S, et al. An aqueous extract of *Stevia rebaudiana* variety Morita II prevents liver damage in a rat model of cirrhosis that mimics the human disease [J]. Annals of Hepatology, 2019, 18(3): 472-479.

[70] HAGH-NAZARI L, GOODARZI N, ZANGENEH M M, et al. Stereological study of kidney in streptozotocin-induced diabetic mice treated with ethanolic extract of *Stevia rebaudiana* (bitter fraction) [J]. Comparative Clinical Pathology, 2017, 26(2): 455-463.

[71] RIZWAN F, RASHID H U, YESMINE S, et al. Preliminary analysis of the effect of Stevia (*Stevia rebaudiana*) in patients with chronic kidney disease (stage I to stage III) [J]. Contemporary Clinical Trials Communications, 2018, 12: 17-25.

[72] AHMED M I, HAMAD S A, ABDULSALAM M. Phytochemical Analysis and Antibacterial Activity of *Stevia rebaudiana* Bertoni Leaves Extract against *Streptococcus sanguis* (A Primary Inhabitant of Dental Plaque): *In Vitro* Study[J]. Dentistry, 2025, 13(1): d3000.

[73] DEVIYANTI S. Cariogenic antibacterial potential of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves extract against Lactobacillus acidophilus [J]. Nusantara Science and Technology Proceedings, 2022, 25: 96-103.

[74] SAI M Y. Influence of sugar and Stevia to the cariogenicity of oral streptobacilli [D]. Malaysia: UTAR, 2023.

[75] REZAEI-SOUFI L, RAEDI S, ALIKHANI M, et al. Comparison the effect of Stevia extract with glucose and fructose on dental enamel caries formation [J]. Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences, 2016, 9: 685-689.

[76] GAMBOA F, CHAVES M. Antimicrobial potential of extracts from *Stevia rebaudiana* leaves against bacteria of importance in dental caries [J]. Acta Odontol. Latinoam., 2012, 25(2): 171-175.

[77] ZHANG Q, YANG H, LI Y, et al. Toxicological evaluation of ethanolic extract from *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves: Genotoxicity and subchronic oral toxicity [J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2017, 86: 253-259.

[78] CHAPPELL G A, HEINTZ M M, BORGHOFF S J, et al. Lack of potential carcinogenicity for steviol glycosides-Systematic evaluation and integration of mechanistic data into the totality of evidence [J]. Food and Chemical Toxicology, 2021, 150: 112045.

[79] XILI L, CHENGJIANY B, ERYI X, et al. Chronic oral toxicity and carcinogenicity study of stevioside in rats [J]. Food and Chemical Toxicology, 1992, 30(11): 957-965.

[80] TOSKULKAC C, CHATURAT L., TEMCHAROEN P., et al. Acute toxicity of stevioside, a natural sweetener, and its metabolite, steviol, in several animal species [J]. Drug and Chemical Toxicology, 1997, 20(1-2): 31-44.

[81] PRAKASH I, MARKOSYAN A, BUNDERS C. Development of next generation Stevia sweetener: rebaudioside M [J]. Foods, 2014, 3(1): 162-175.

[82] PURKAYASTHA S, PUGH G, LYNCH B, et al. *In vitro* metabolism of rebaudioside B, D, and M under anaerobic conditions:

comparison with rebaudioside A [J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2014, 68(2): 259-268.

[83] KWOK D, SCOTT C, STROM N, et al. Comparison of a Daily Steviol Glycoside Beverage compared with a Sucrose Beverage for Four Weeks on Gut Microbiome in Healthy Adults [J]. The Journal of Nutrition, 2024, 154(4): 1298-1308.

[84] PURKAYASTHA S, KWOK D. Effects of Steviol Glycosides and Steviol on the Relative Abundance and Diversity of the Human Gut Microbiome in the Fecal Homogenates from Healthy Adults and Children[A/OL]. Preprints, 2025[2025-05-12].

[85] URBAN J D, CARAKOSTAS M C, TAYLOR S L. Steviol glycoside safety: Are highly purified steviol glycoside sweeteners food allergens? [J]. Food and Chemical Toxicology, 2015, 75: 71-78.

[86] PAL P K, PRASAD R, PATHANIA V. Effect of decapitation and nutrient applications on shoot branching, yield, and accumulation of secondary metabolites in leaves of *Stevia rebaudiana* Bertoni [J]. Journal of Plant Physiology, 2013, 170(17): 1526-1535.

[87] CHEN N. Application and research progress of Stevia [J]. Food Science and Technology, 2022, 18: 172-174.

[88] SCHIATTI-SISÓ I P, QUINTANA S E, GARCÍA-ZAPATEIRO L A. Stevia (*Stevia rebaudiana*) as a common sugar substitute and its application in food matrices: an updated review [J]. Journal of Food Science and Technology, 2023, 60(5): 1483-1492.

[89] WAN Z, WANG J, WANG L, et al. Enhanced physical and oxidative stabilities of soy protein-based emulsions by incorporation of a water-soluble stevioside–resveratrol complex [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2013, 61(18): 4433-4440.

[90] 吴丽飞,高伟,赵鹏宇,等.甜叶菊异绿原酸盐对蛋鸡产蛋后期生产性能、免疫及血清激素指标的影响[J].黑龙江省畜牧兽医科学,2023,9:100-104.

[91] ZHANG S, XIAO Y, CHEN A, et al. Effects of Stevia chlorogenic acid on performance, egg quality, plasma biochemical indexes and intestinal morphology of laying hens during late laying period [J]. Chinese Journal of Animal Nutrition, 2024, 2(36):946-955.

[92] TANG J, QIU Y, YE G, et al. Effects of dietary Stevia chlorogenic acid on growth performance, meat quality, immune function and antioxidant capacity of finishing Pigs [J]. Chinese Journal of Animal Nutrition, 2025, 1(37): 250-260.

[93] LIU S, XIONG Y, CAO S, et al. Dietary Stevia residue extract supplementation improves antioxidant capacity and intestinal microbial composition of weaned piglets [J]. Antioxidants, 2022, 10(11): 2016.

[94] SRIVASTAVA A, TIWARI S, THAPA U, et al. Defluoridation of water using Stevia-based adsorbent [J]. Journal of Dispersion Science and Technology, 2025, 46: 1985-1995.

[95] GUIRGUIS H A, YOUSSEF N, WILLIAM M, et al. Bioinspired *Stevia rebaudiana* green zinc oxide nanoparticles for the adsorptive removal of antibiotics from water [J]. ACS Omega, 2024, 9, 12881-12895.

[96] XU J, FENG Y, WANG Y, et al. Soil microbial mechanisms of *Stevia rebaudiana* (Bertoni) residue returning increasing crop yield and quality [J]. Biology and Fertility of Soils, 2013, 49(7): 839-846.

[97] CHEN L, SUN P, LI Y, et al. A fusion protein strategy for soluble expression of Stevia glycosyltransferase UGT76G1 in Escherichia coli [J]. 3 Biotech, 2017, 7(6): 356.

[98] SHU W, ZHENG H, FU X, et al. Enhanced heterologous production of glycosyltransferase UGT76G1 by co-expression of endogenous prpD and malK in *Escherichia coli* and its transglycosylation application in production of rebaudioside [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(16): 5752.

[99] GUO B, DENG Z, MENG F, et al. Enhancement of rebaudioside M production by structure-guided engineering of glycosyltransferase UGT76G1 [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(16): 5088-5094.

[100] ZHANG J, TANG M, CHEN Y, et al. Catalytic flexibility of rice glycosyltransferase OsUGT91C1 for the production of palatable steviol glycosides [J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 7030.

[101] WANG Z, LIU W, LIU W, et al. Co-immobilized recombinant glycosyltransferases efficiently convert rebaudioside A to M in cascade [J]. RSC Advances, 2021, 11(26): 15785-15794.

[102] ZHAO L, LIU Y, LI Y, et al. Modification of glycosyltransferase SrUGT76G1 based on computer-aided screening of mutation sites for efficient synthesis of rebaudioside M [J]. Food Bioscience, 2024, 61: 104795.

[103] 杨晓晶.甜味剂市场格局或将变化[N].中国食品报,2024-05-06(6).

[104] 2025 年全球及中国甜叶菊提取物企业出海业务规划及策略研究报告[EB/OL]. 2025-5-19. https://www.gelonghui.com/p/2196693.