

# 低聚果糖的生物学效应及其安全性研究进展

杨正梅<sup>1,2</sup>, 卜友泉<sup>1</sup>, 何瑞国<sup>2</sup>

(1. 重庆医科大学 实验动物中心, 中国重庆 400016 2. 华中农业大学 动物科技学院, 中国武汉 430070)

**摘要:** 作为一种应用最早和最广泛的功能性低聚糖, 低聚果糖具有调节肠道菌群、提高机体免疫功能、降低血脂和促进某些营养物质吸收的功能, 且对人体无任何生理毒性。通过对其生物学效应与安全性等方面近年来的最新研究进展进行综述, 以期推动低聚果糖的进一步深入研究开发和在食品上的广泛应用。

**关键词:** 低聚果糖; 肠道菌群; 免疫; 安全性

中图分类号: TS218

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2004)S1-0122-05

## Recent Advances on Biological Effects and Safety of Fructooligosaccharides

YANG Zheng-mei<sup>1,2</sup>, BU You-quan<sup>1</sup>, HE Rui-guo<sup>2</sup>

(1. Laboratory Animal Center, Chongqing University of Medical Science, Chongqing, 400016, China; 2. College of Animal Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430070, Hubei, China)

**Abstract:** As one of the most widely-used functional oligosaccharides, Fructooligosaccharides (FOS) has been shown to have some beneficial effects such as modifying gut microbial populations, stimulating immune function and lowering plasma lipids, and have no toxicity on human. The recent research advances on its biological effects and its safety were emphatically reviewed in this article in order to further promote its research, development and utilization.

**Key words:** fructooligosaccharide, gut microbial populations, immune, safety

(*Life Science Research*, 2004, 8(4): 122 ~ 126)

功能性低聚糖 (functional oligosaccharides) 具有某些独特的生理功能, 是一种重要的功能性食品基料, 其相关研究开发业已引起全世界广泛的关注。常见的功能性低聚糖有低聚果糖、低聚半乳糖、低聚木糖、低聚异麦芽糖等, 其中以低聚果糖 (Fructooligosaccharides, FOS) 的应用最为广泛, 本文拟主要就其生物学效应及其安全性等方面近年来的研究进展情况做一综述。

### 1 低聚果糖的来源与生产

低聚果糖也称果寡糖、果低聚糖或蔗果低聚糖, 是由  $\beta$ -D-果糖残基通过  $\beta$ -2, 1 糖苷键连接而成的直链低聚糖。常用的低聚果糖为由酶法合成的蔗果低聚糖和由菊糖部分水解得到的全果糖低聚糖。二者在结构上稍有不同, 但生理功能基本一样<sup>[1]</sup>。通常所说的低聚果糖一般即指蔗果低

收稿日期: 2004-10-08; 修回日期: 2004-2004-12-02

基金项目: 九五国家重中之重科技攻关项目湖北省分项目资助(99-022-02-03); 重庆医科大学青年基金资助(4548)

作者简介: 杨正梅 (1975-), 女, 河南新县人, 重庆医科大学助理研究员, 硕士, 主要从事动物营养与饲料科学研究; 何瑞国 (1941-),

聚糖。

蔗果低聚糖也称为短链果寡糖 (short-chained FOS, scFOS), 是以蔗糖为基础, 在其果糖残基上再通过  $\beta$ -1, 2 糖苷键结合 1~3 个果糖分子所构成的 3 种短链低聚果糖及其混合物, 包括蔗果三糖 (GF2)、蔗果四糖 (GF3)、蔗果五糖 (GF4)<sup>[1]</sup>。蔗果低聚糖的商业化规模生产常采用微生物发酵法, 即以蔗糖为基料, 利用黑曲霉等微生物在发酵过程中所产生的  $\beta$ -果糖基转移酶的催化作用, 进行分子间果糖基转移反应而制得。所得蔗果低聚糖的聚合度  $\leq 5$ , 平均为 3.7, 甜度是蔗糖的 40%~60%<sup>[2, 3]</sup>。全果糖低聚糖是全部由  $\beta$ -D-果糖通过  $\beta$ -1, 2 糖苷键连接而成。商业生产的全果糖低聚糖是从菊苣根提取的菊糖 (inulin) 经内切糖苷酶 (endoglycosidase) 部分水解产生的, 其聚合度小于 9, 平均为 4.5 左右, 甜度为蔗糖的 30%。菊糖含有聚合度高达 60 的聚合物, 但有时也被认为是低聚果糖<sup>[4]</sup>。

低聚果糖在日常食用的蔬菜和水果中普遍存在, 尤其在洋葱 (2.8%)、牛蒡 (3.6%)、大蒜 (1%) 和小麦 (0.7%) 中含量较高, 其它的食物来源有洋葱、菊苣、青葱、芦笋等, 在一些谷类食品如黑麦和大麦中也少量存在, 其中耶路撒冷洋葱和菊苣所含的菊糖已被用做 FOS 的商业来源<sup>[5]</sup>。

## 2 低聚果糖在体内的代谢

由于人体和动物消化酶的作用主要限于  $\alpha$ -1, 4 糖苷键, 因而低聚果糖可抵抗消化酶和胃酸的水解作用, 几乎呈完整状态通过胃和小肠直接进入大肠。在盲肠和结肠内, 厌氧菌能产生切断低聚果糖分子中  $\beta$ -2, 1 糖苷键的酶, 将其水解和发酵成短链脂肪酸 (醋酸、丙酸、L-乳酸和丁酸), 之后通过肠壁吸收入体内。在发酵过程中还会产生氢气、二氧化碳和甲烷等气体<sup>[6]</sup>。

对健康志愿者进行 scFOS 的吸收和排泄作用的研究发现, 摄入的 scFOS 中 89% 可在回肠末端检出, 但在粪便中未检测到 scFOS, 说明其在小肠的消化和吸收有限, 到达大肠下端后 scFOS 完全被细菌发酵。在尿中发现的 scFOS 很少<sup>[7]</sup>。

Roberfroid 等 (1993) 报道, 给大鼠饲喂含 10% 或 20% 低聚果糖的饲料, 在盲肠中检出的短链脂肪酸中约 83% 为醋酸盐, 13% 为丙酸盐, 4% 为丁酸盐。由低聚果糖发酵产生的短链脂肪酸仅 5%  $\sim$  10% 从粪中排泄, 其余由肠细菌代谢或吸收进

入门静脉循环<sup>[8]</sup>。

## 3 低聚果糖的生物学效应

### 3.1 调节肠道微生物区系组成

各种研究和试验证明, 低聚果糖能够改变肠道微生物区系, 可使拟杆菌、梭状芽孢杆菌、产气荚膜杆菌、梭形杆菌属等有害菌减少, 而双歧杆菌等有益菌增加, 具有益生元特性<sup>[9, 10, 11]</sup>。

在人上, Buddington 等对 12 名健康受试者每天补充 4 g 的 scFOS 连续 26 d, 发现大肠中双歧杆菌和厌氧菌的浓度提高, 而需氧菌和肠杆菌无变化<sup>[12]</sup>。有报道称, 在足月婴儿的配方奶粉中添加 FOS 可选择性地刺激肠道中乳酸杆菌和双歧杆菌的增殖, 并呈剂量依赖关系<sup>[10]</sup>。中国卫生部食品卫生监督检验所进行的国内首次人体试食试验表明, 低聚果糖可促使肠道菌群中双歧杆菌等有益菌数量显著增加 (达 12 倍以上), 产气荚膜梭菌等有害菌群数量显著减少至原数量的 1/30<sup>[13]</sup>。

在大鼠、犬上的实验也观察到了相似的结果, 低聚果糖可调节盲肠和粪便的微生物区系的组成、降低盲肠 pH 值、增加粪便干重、增加盲肠壁重量<sup>[9, 11]</sup>。然而, Le Blay 等曾经指出, 低聚果糖的促乳酸菌增殖效应仅在短期内显著, 长期则发生消失<sup>[14]</sup>。

在体外的发酵试验中, 也证实了低聚果糖促进有益菌增殖的特性<sup>[4, 15]</sup>。大部分双歧杆菌菌株在含 scFOS 培养基上生长良好, 而纯梭状芽孢杆菌、产气荚膜杆菌、大肠埃希氏杆菌菌株在体外利用 scFOS 的能力很差<sup>[2]</sup>。在被调查的 15 种乳酸杆菌和 8 种双歧杆菌中, 分别有 12 种和 7 种都能很好的分解利用低聚果糖<sup>[15]</sup>。

此外, 由于低聚果糖的益生元特性, 它还能减轻一些胃肠道疾病的严重程度。在膳食中补充 scFOS 能抑制梭状芽孢杆菌的生长, 降低梭状芽孢杆菌引起腹泻的发生率, 并对小鼠盲肠上皮组织有一定的保护作用<sup>[16]</sup>。还可延长梭状芽孢杆菌诱发的患结肠炎地鼠的生存时间<sup>[17]</sup>, 缓解三硝基苯硫酸诱发的结肠炎大鼠的肠道炎症症状<sup>[18]</sup>。另有报道, FOS 可用于肠道易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 的治疗<sup>[19]</sup>。这可能是因为低聚果糖使肠道双歧杆菌和乳酸菌等有益菌增加, 从而抑制了外源性和内源性有害微生物繁殖的结果。

### 3.2 免疫促进作用

调节免疫机能是低聚果糖的另一个重要生物

学效应<sup>[20]</sup>。在20世纪60年代,它就被认为是一种免疫促进剂,可提高动物的免疫功能。这一机能可能与低聚果糖增殖双歧杆菌有关。双歧杆菌细胞壁和分泌物可产生大量免疫物质,如S-TGA免疫蛋白,其阻止细菌附着于宿主肠粘膜组织的能力是其他免疫球蛋白的7~10倍;大量的双歧杆菌还能对肠道免疫细胞产生强烈的刺激,增加抗体细胞的数量,激活巨噬细胞的活性,强化机体免疫体系<sup>[21]</sup>。

Manhart认为,低聚果糖主要通过调节肠道粘膜免疫而实现促进免疫的机能<sup>[22]</sup>。派尔斑或称肠道集合淋巴结(Peyer's patches, PP)是有机体肠道粘膜免疫系统的主要诱导位点,粘膜IgA抗体是肠道免疫保护的重要部分。Manhart等研究了低聚果糖对健康小鼠和注射脂多糖引起的内毒素血症小鼠派尔斑的免疫调节效应,结果表明,富含低聚果糖膳食显著提高了派尔斑内淋巴细胞的数目。B淋巴细胞数目在两组中均表现增加,T淋巴细胞、CD4<sup>+</sup>细胞以及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值在内毒素血症小鼠组则显著增加<sup>[22]</sup>。Hosono等的研究表明,低聚果糖改变了小鼠肠道的微生物区系,使肠粘膜CD4<sup>+</sup> PP细胞的IgA分泌上调, $\gamma$ -干扰素和白介素-5, 6, 10的合成增加<sup>[20]</sup>。Bassonga等则在结肠癌小鼠模型上发现,富含scFOS的膳食显著增加了白细胞介素-15 mRNA的表达<sup>[23]</sup>。

### 3.3 对脂类代谢的影响

目前,国内外绝大多数研究结果都支持低聚果糖具有降血脂效应这一观点。

Fiordaliso等(1995)用含10%低聚果糖的饲料饲喂大鼠,一周后血浆甘油三酯、磷脂和胆固醇开始降低,并持续到16周。甘油三酯降低伴随着血浆VLDL脂蛋白的降低。分离实验组大鼠肝脏进行体外研究发现,长期摄入含10%低聚果糖的饲料降低了肝脏合成甘油三酯的能力<sup>[24]</sup>。Kok等(1996)在雄性大鼠粉状基础饲料中添加10%低聚果糖饲喂30d后,大鼠血和肝脏中甘油三酯、磷脂水平显著低于对照组,但总胆固醇浓度未受影响<sup>[25]</sup>。在国内,1997年11月中国卫生部食品卫生监督检验所试验证明:低聚果糖具有降低血脂的功能<sup>[13]</sup>。徐进等报道,添加0.5~2.5g/kg体重的低聚果糖28d后,可显著降低高脂动物模型的大鼠血清总胆固醇和甘油三酯的水平;但对高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的水平无显著影响<sup>[26]</sup>。

然而,需要指出的是,尽管低聚果糖的显著降

血脂效应已在动物模型上观察到,实验中往往都使用了高剂量的低聚果糖。同时,在人体上的报道尚为数不多。其中有两篇研究报道低聚果糖对健康个体血脂无影响,Williams和Pereira等则报道可显著降低健康个体血清甘油三酯水平(分别为19%和27%),但血清总胆固醇水平和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)变化不大<sup>[27,28]</sup>。迄今为止,已有的研究资料表明,对于高脂血症个体来说,低聚果糖的主要效应是胆固醇水平降低;而对于血脂水平正常的个体来说,低聚果糖的主要效应则是血清甘油三酯水平降低<sup>[28]</sup>。

### 3.4 促进矿物质吸收作用

绝大多数研究结果表明,低聚果糖具有明显的促进钙、镁、磷等矿物质元素吸收的作用<sup>[29-34]</sup>。

在大鼠上的试验发现,补充低聚果糖可明显增加钙、镁、铁、和锌储留<sup>[29]</sup>,促进钙、镁、磷等矿物质元素吸收,进而提高了股骨中相应矿物质元素的含量并导致股骨体积显著增加<sup>[30]</sup>。Baba等报道,饲喂含scFOS的饲料增加从食物摄入的镁和从盲肠灌注的镁的吸收,作者由此认为食物scFOS可增加镁在后肠吸收<sup>[31]</sup>。Van den Heuvel等用稳定性同位素方法对12个年龄14~16岁的青少年测定了15g低聚果糖对钙吸收的影响,钙吸收的百分率从对照组的47.8%(安慰剂)上升到60.1%(低聚果糖)<sup>[32]</sup>。因此,膳食低聚果糖可能有助于骨骼的钙化,预防胃切除术后小梁骨与皮质骨退化类的骨疾病<sup>[33]</sup>。

关于低聚果糖促进矿物质吸收的详细机制,主要集中于钙方面。体外实验表明,低聚果糖可通过直接作用于肠粘膜上皮组织而显著促进钙的转运与吸收<sup>[34]</sup>。目前认为,低聚果糖一方面可以通过提高肠粘膜钙结合蛋白的水平而促进钙吸收,另一方面,难消化的低聚果糖在肠道内转化为L-乳酸,L-乳酸吸附钙化合物使其溶解性增加,因而导致钙吸收能力增强<sup>[35]</sup>。

### 3.5 其它

另有研究表明,低聚果糖具有改善血糖值的作用,2型糖尿病患者摄入scFOS可显著降低空腹血糖<sup>[36]</sup>,给雄性大鼠饲喂低聚果糖可显著降低空腹血糖和胰岛素水平<sup>[25]</sup>。此外,低聚果糖也具有可溶性膳食纤维的基本特性,不仅能调节肠道菌群,而且摄入后不会引起血糖和胰岛素水平的波动,具降血脂效应,还能增强小肠运动,改善便秘状态,因此可作为高血压、糖尿病和肥胖症患者

者的食品甜味剂<sup>[1]</sup>。有趣的是, 还有研究表明, 低聚果糖不能被导致龋齿的突变链球菌利用, 一定程度上阻止了口腔微生物的沉积、产酸和腐蚀, 具有抗龋齿作用<sup>[1]</sup>。

## 4 低聚果糖的生物安全性

### 4.1 摄入量与耐受性

低聚果糖在日常食用的蔬菜和水果中普遍存在, 据估计一名 75 kg 体重的北美洲人, 平均摄入菊糖和低聚果糖 1~4 g/d, 约有 0.5% 人群的摄入量为平均摄入量的 10 倍。在欧洲, 人均摄入 3~11 g/d, 一些食物, 如法国洋葱汤或波罗门参可显著增加其膳食中菊糖和低聚果糖的摄入量<sup>[37]</sup>。

Tomomatsu 报道低聚糖 (纯品) 的每日有效剂量为 3.0 g<sup>[38]</sup>。Hata 等评价了胃肠道对增加摄入 scFOS 水平的不耐受性。在 85 名健康的日本男性和女性志愿者中, 测定了 scFOS 的最大有作用剂量 (不引起腹泻的最高剂量) 和 50% 有作用剂量 (50% 受试对象发生腹泻的剂量)。男性和女性的最大有效剂量分别为 0.3 g 和 0.4 g/kg 体重。以男性和女性的体重分别为 70 和 60 kg 计, 男性和女性每天摄入 scFOS 分别可达 21 g 和 24 g。男性和女性的 50% 有效作用剂量分别为 0.78 和 0.84 g/kg 体重, 或者每天分别约为 55 g 和 50 g<sup>[39]</sup>。

### 4.2 毒性

在体内和体外的多项研究中评价了 scFOS 的毒性。在体外进行的微生物回复突变试验 (microbial reverse mutation assay, Ames 试验)、哺乳动物细胞基因突变分析 (mammalian gene mutation assay) 和期外 DNA 合成试验 (unscheduled DNA synthesis) 中, 均未发现 scFOS 有潜在的基因毒性<sup>[40]</sup>。在大鼠体内进行的亚慢性和慢性毒性试验中, 长期摄入 scFOS 对大鼠的无副作用水平 (no-observed-adverse effect level, NOAEL) 为每天 2170 mg/kg 体重。摄入大量 scFOS 后观察到的副作用仅为稀便和腹泻<sup>[40]</sup>。

### 4.3 应用情况

目前, 欧盟已经将天然来源的菊糖和由菊糖制备的低聚果糖列为食物和食物组分 (Food Ingredient), 在美国, 菊糖和寡果糖也已经被美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准为一般公认为安全的 (Generally Recognized as Safe, GRAS) (见 FDA, GRN No. 000044, 2000) 其在食品中的应用以在日本和欧盟最为普遍。其

中以日本的产量为最高。在市场上约有 200 种以上的含有低聚果糖的食品在销售, 如乳制品、烘烤食品、酱类食品、冰激凌和控制饮食用的食品等<sup>[3]</sup>。

## 5 结语与展望

综上所述, 低聚果糖作为一种新型的功能性糖源, 其相关的理论研究与生产应用均已取得了长足的发展和可喜的成就。然而, 在相关理论研究方面, 尚有待进一步的深入研究, 如对部分生理功能的研究结果尚有不一致的地方、体内分布状况 (资料缺乏)、分子水平上的作用机制等。同时, 还应加强相关的功能应用研究, 不断拓广其应用范围, 使其更广泛地应用于食品保健领域, 为人类的健康作出贡献。

### 参考文献 (References):

- [1] 郑建仙. 低能量食品[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2001.
- [2] HIDAKA H, HIRAYAMA M, YAMADA K. Fructooligosaccharides-enzymatic preparation and biofunctions[J]. J Carbohydrate Chemistry, 1991, 10: 509-522.
- [3] SPIEGEL J E, ROSE R, KARABELL P, et al. Safety and benefits of fructooligosaccharides as food ingredients[J]. Food Technol, 1994, 1: 85-89.
- [4] ROBERFROID M B, van LOO J A E, GIBSON G R. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products[J]. J Nutr, 1998, 128: 11-19.
- [5] PEDRESCHI R, CAMPOS D, NORATTO G, et al. Andean yacon root (Smallanthus sonchifolius Poepp. Endl) fructooligosaccharides as a potential novel source of prebiotics[J]. J Agric Food Chem, 2003, 51(18): 5278-5284.
- [6] DELZENNE N M, AERTSSENS J, VERPLAETSE H, et al. Effect of fermentable fructooligosaccharides on mineral, nitrogen and energy digestive balance in the rat[J]. Life Sci, 1995, 57: 1579-1587.
- [7] MOLIS C, FLOURIE B, OUAME F, et al. Digestion, excretion, and energy value of fructooligosaccharides in healthy humans [J]. Am J Clin Nutr, 1996, 64: 324-328.
- [8] ROBERFROID M, GIBSON G R, DELZENNE N. The biochemistry of oligofructose, a nondigestible fiber: An approach to calculate its caloric value[J]. Nutr Rev, 1993, 51: 137-146.
- [9] CAMPBELL J M, FAHEY J R G C, WOLF B W. Selectde indigestible oligosaccharides affect large bowel mass, cecal and fecal short-chain fatty acids, pH and microflora in rats[J]. J Nutr, 1997, 127: 130-136.
- [10] MORO G, MINOLI I, MOSCA M, et al. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2002, 34(3): 291-295.
- [11] SAKAI K, ARAMAKI K, TAKASAKI M, et al. Effect of di-

- etary short-chain fructooligosaccharides on the cecal microflora in gastrectomized rats[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2001, 65(2): 264-269.
- [12] BUDDINGTON R K, WILLIAMS C H, CHEN S C, *et al.* Dietary supplement of neosugar alters the fecal flora and decreases activities of some reductive enzymes in human subjects[J]. *Am J Clin Nutr*, 1996, 63: 709-716.
- [13] 顾维雄. 保健食品[M]. 上海: 上海人民出版社, 2001.
- [14] le BLAY G, MICHEL C, BLOTTIERE H M, *et al.* Prolonged intake of fructo-oligosaccharides induces a short-term elevation of lactic acid-producing bacteria and a persistent increase in cecal butyrate in rats[J]. *J Nutr*, 1999, 129(12): 2231-2235.
- [15] KAPLAN H, HUTKINS R W. Fermentation of fructooligosaccharides by lactic acid bacteria and bifidobacteria[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2000, 66(6): 2682-2684.
- [16] MAY T, MACKIE R I, GARLEB K A. Effect of dietary oligosaccharides on intestinal growth of and tissue damage by *Clostridium difficile*[J]. *MicroecolTherapy*, 1995, 23: 158-170.
- [17] WOLF B W, MEULBROEK J A, JARVIS K P, *et al.* Dietary supplementation with fructooligosaccharides increase survival time in a hamster model of *Clostridium difficile*-colitis[J]. *Biosci Microflora*, 1997, 16: 61-66.
- [18] CHERBUT C, MICHEL C, LECANNU G. The prebiotic characteristics of fructooligosaccharides are necessary for reduction of TNBS-induced colitis in rats[J]. *J Nutr*, 2003, 133(1): 21-27.
- [19] OLESEN M, GUDMAND-HOYER E. Efficacy, safety, and tolerability of fructooligosaccharides in the treatment of irritable bowel syndrome[J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 72(6): 1570-1575.
- [20] HOSONO A, OZAWA A, KATO R, *et al.* Dietary fructooligosaccharides induce immunoregulation of intestinal IgA secretion by murine Peyer's patch cells[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2003, 67(4): 758-764.
- [21] 蓝景刚. 双歧杆菌的免疫赋活作用及其意义[J]. *国外医学 - 临床生物化学与检验学分册*, 1998, 19(5): 231-233.
- [22] MANHART N, SPITTLER A, BERGMEISTER H, *et al.* Influence of fructooligosaccharides on Peyer's patch lymphocyte numbers in healthy and endotoxemic mice[J]. *Nutrition*, 2003, 19(7-8): 657-660.
- [23] BASSONGA E, FOREST V, PIERRE F, *et al.* Cytokine mRNA expression in mouse colon: IL-15 mRNA is overexpressed and is highly sensitive to a fibre-like dietary component (short-chain fructo-oligosaccharides) in an Apc gene manner[J]. *Cytokine*, 2001, 14(4): 243-246.
- [24] FIORDALISO M, KOK N, DESAGER J P, *et al.* Dietary oligofructose lowers triglycerides, phospholipids and cholesterol in serum and very low density lipoproteins of rats[J]. *Lipids*, 1995, 30: 163-167.
- [25] KOK N, ROBERFROID M, DELZENNE N. Involvement of lipogenesis in the lower VLDL secretion induced by oligofructose in rat[J]. *Br J Nutr*, 1996, 76: 881-890.
- [26] 徐进, 严卫星. 低聚果糖降血脂作用的动物研究[J]. *中国食品卫生杂志*, 2001, 13(4): 6-7.
- [27] WILLIAMS C M. Effects of inulin on lipid parameters in humans[J]. *J Nutr*, 1999, 129(7 Suppl): 1471-1473.
- [28] PEREIRA D I, GIBSON G R. Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans[J]. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2002, 37(4): 259-281.
- [29] DELZENNE N, AERTSSENS J, VERPLAETSE H, *et al.* Effect of fermentable fructooligosaccharides on mineral, nitrogen and energy digestive balance in the rat[J]. *Life Sci*, 1995, 57: 1579-1587.
- [30] TAKAHARA S, MOROHASHI T, SANO T, *et al.* Fructooligosaccharide consumption enhances femoral bone volume and mineral concentrations in rats[J]. *J Nutr*, 2000, 130(7): 1792-1795.
- [31] BABA S, OHTA A, OHTSUKI M, *et al.* Fructooligosaccharides stimulate the absorption of magnesium from the hindgut in rats[J]. *Nutr Res*, 1996, 16: 657-666.
- [32] van den HEUVEL E G, SCHAAFSMA G, MUYS T, *et al.* Nondigestible oligosaccharides do not interfere with calcium and nonheme-iron absorption in young, healthy men[J]. *Am J Clin Nutr*, 1998, 67(3): 445-51.
- [33] MOROHASHI T, OHTA A, YAMADA S. Dietary fructooligosaccharides prevent a reduction of cortical and trabecular bone following total gastrectomy in rats[J]. *Jpn J Pharmacol*, 2000, 82(1): 54-58.
- [34] MINEO H, HARA H, KIKUCHI H, *et al.* Various indigestible saccharides enhance net calcium transport from the epithelium of the small and large intestine of rats *in vitro*[J]. *J Nutr*, 2001, 131(12): 3243-3246.
- [35] TAKASAKI M, INABA H, OHTA A, *et al.* Dietary short-chain fructooligosaccharides increase calbindin-D9k levels only in the large intestine in rats independent of dietary calcium deficiency or serum 1, 25 dihydroxy vitamin D levels[J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2000, 70(5): 206-213.
- [36] YAMASHITA K, KAWAI K, ITAKURA M. Effect of fructooligosaccharides on blood glucose and serum lipids in diabetic subjects[J]. *Nutr Res*, 1984, 4: 961-966.
- [37] van LOO J, COUSSEMENT P, de LEENHEE R, *et al.* On the presence of inulin and oligofructose as natural ingredients in the Western diet[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1995, 35: 525-552.
- [38] TOMOMATSU H. Health effects of oligosaccharides[J]. *Food Technol* 1994, 10: 61-65.
- [39] HATA Y, NAKAJIMA K. Studies on relationship between intake of fructooligosaccharides and abdominal symptoms-estimation of the maximum non-effective dose and 50% laxative dose[J]. *Geriatric Med*, 1985, 23: 817-828.
- [40] CLEVENGER M, TURNVULL K, INOUE H, *et al.* Toxicological evaluation of neosugar genotoxicity, carcinogenicity and chronic toxicity[J]. *J Am Coll Nutr*, 1988, 7: 643-662.