



新食品原料 透明质酸钠

健康益处、法规现况及应用

2022 科学报告

中国营养学会营养健康研究院
中营惠营养健康研究院

编撰

支持单位





前言

透明质酸 (Hyaluronic Acid, HA) 是一种高分子黏多糖, 在人体内分布广泛, 随着年龄增长, 含量逐渐减少。HA在机体内可发挥润滑关节、保湿皮肤、促进伤口愈合、抗衰老等重要生理作用。在适当的pH条件或生理环境中, HA中糖醛酸的羧基解离后与钠离子结合生成更稳定的钠盐, 即透明质酸钠 (Sodium Hyaluronate, SH), 二者在结构上可以转化, 并且具有相似的功能。透明质酸钠在2020年被国家卫健委批准为新食品原料, 可以应用于普通食品, 丰富了食品开发的原料选择。

透明质酸已在医药领域和化妆品领域广泛应用, 2008年卫生部就批准其在我国保健食品中使用, 截至2022年9月, 我国共有36款含透明质酸钠的保健食品获批上市。随着应用范围的扩大, 提升行业对透明质酸在各类普通食品中的应用特性的了解、认知很有必要。因此, 我们撰写了《新食品原料透明质酸钠: 健康益处、法规现状及应用》, 从透明质酸的结构特点和生理功能出发, 科学综合呈现了其与健康相关的研究进展, 其中, 已有充分的证据支持口服透明质酸在皮肤和骨关节方面的健康益处, 其在干眼症改善、消化道健康、心血管健康等方面的有益作用也逐渐被发现。报告还提供了不同国家和地区食品管理措施、批准使用情况, 及撰写组对食品级透明质酸产业发展趋势的判断。

衷心感谢多位营养与食品相关领域专家的辛勤工作与专业指导! 报告的成稿得到了华熙生物科技股份有限公司的支持, 在此一并表示感谢。期待报告能为透明质酸在我国食品领域的应用与推广提供科学支持, 为我国的食品创新提供启迪。

撰写组 (cnscl@cnscl.org)

目录

一、透明质酸概览.....	1
1 透明质酸概述.....	1
2 透明质酸的结构特点及理化性质	1
3 透明质酸的体内分布、吸收代谢和生理功能.....	2
4 透明质酸的来源与生产工艺.....	5
5 透明质酸的应用.....	7
二、口服透明质酸的功效研究.....	9
1 口服透明质酸与骨关节健康.....	10
2 口服透明质酸与皮肤健康.....	14
3 口服透明质酸与干眼症改善.....	16
4 口服透明质酸与肠道健康.....	17
5 口服透明质酸与胃食管健康.....	19
6 口服透明质酸的其他功效.....	20
三、食品级透明质酸的法规管理及批准使用情况.....	21
1 管理类别	21
2 批准使用的食品类别及功能声称.....	21
四、市场趋势.....	30
1 国内外食品级透明质酸的应用情况概览.....	30
2 食品级透明质酸产业现状及发展趋势.....	33
3.小结.....	34
参考文献.....	35

一 透明质酸概览

1 透明质酸概述

透明质酸 (Hyaluronic Acid, HA) 是一种由N-乙酰氨基葡萄糖和D-葡萄糖醛酸为结构单元的高分子黏多糖 (也称糖胺聚糖), 最早于1934年由美国哥伦比亚大学的Karl Meyer和John W. Palmer从牛眼玻璃体 (vitreous humor) 中提取分离。HA广泛分布于人体的眼玻璃体、关节、脐带、皮肤等部位, 是人体内不可替代的天然物质, 胚胎时期的体内含量最高, 随着年龄增长体内含量逐渐减少。HA在机体内可发挥润滑关节、促进伤口愈合、抗衰老等重要生理作用。HA具有特殊的保水作用, 是目前发现的自然界中保湿性极佳的物质之一, 被称为理想的天然保湿因子^[1]。

在适当的pH条件或生理环境中, HA中糖醛酸的羧基会与钠离子结合生成更稳定的钠盐, 即透明质酸钠 (Sodium Hyaluronate, SH), 二者在结构上可以转化, 并且具有相似的功能, 因此工业生产中的产品多为SH。在我国, SH作为医用生物材料被称为“医用透明质酸钠凝胶”; 在香港和台湾地区, HA多被称为“玻尿酸”^[2]。

2 透明质酸的结构特点及理化性质

HA (CAS号为9004-61-9, 分子式为 $(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$, HA和SH (CAS号为9067-32-7) 的化学结构见图1和图2) 是一种白色、无定形固体, 具有酸性粘多糖的共同性质, 易溶于水而不溶于乙醇等有机溶剂。HA由D-葡萄糖醛酸和N-乙酰葡萄糖胺的双糖重复序列组成, β -1,3和 β -1,4糖苷键在其中交替连接^[3]。HA是目前发现的唯一不含硫的糖胺聚糖, 与普通糖胺聚糖的区别在于HA是由细胞膜表面的膜蛋白而非细胞高尔基体合成。HA分子上羟基的连续定向排列使其在分子链上形成憎水区, 分子链单糖间的氢键使其在空间上形成刚性的柱型螺旋结构^[1]。但即使在浓度很低时, HA也可形成三维蜂窝网状结构, 水分子在网络内通过极性键和氢键与HA分子相结合, 不易流失, HA因此而具有很强的保水性^[4]。

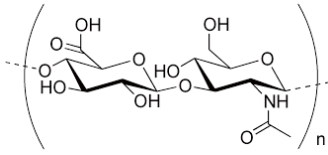


图1 透明质酸化学结构

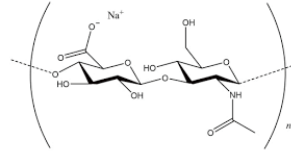


图2 透明质酸钠化学结构

HA吸水能力非常强，亲和吸附的水分约为本身质量的1000倍，因此为公认的天然保湿因子。HA水溶液具有特异的流变学性质和良好的粘弹性，低浓度或小分子量的HA多以单体状态存在，粘度变化小，高浓度或大分子量的HA粘弹性较好。HA还具有优良的非抗原性，可存在于任何一种生物体内，无物种和组织差异^[5]。

HA的分子量影响其理化性质，根据分子量的范围，可分为大分子、中分子、小分子和寡聚HA四类（见表1）^[6]。大分子HA（分子量范围 $\geq 1000\text{kDa}$ ）在水溶液中较为粘稠且在人体中代谢时间较长，具有更好的粘弹性、内聚性和成膜性，非常适合模拟关节滑液；中分子HA（分子量范围 $250\sim 1000\text{ kDa}$ ），也有润滑关节的功效^[7]；小分子HA（分子量范围 $10\sim 250\text{ kDa}$ ）在人体中代谢较快能穿透表皮层到达真皮层，为促进伤口的愈合提供良好条件；寡聚HA（分子量范围 $\leq 10\text{kDa}$ ）具有高吸收率的特性，且易于渗透到真皮层中，可促进损伤修复、提供细胞保护等^[2]。

表1 HA分类（根据分子量大小）

分类	分子量	性质
大分子HA	$\geq 1000\text{kDa}$	代谢时间长，粘弹性、内聚性和成膜性好
中分子HA	$250\sim 1000\text{ kDa}$	介于大分子与小分子之间
小分子HA	$10\sim 250\text{ kDa}$	代谢时间短，能够穿透表皮层
寡聚HA	$\leq 10\text{kDa}$	吸收率高，易于渗透至真皮层

3 透明质酸的体内分布、吸收代谢和生理功能

3.1 透明质酸的体内分布

HA广泛分布于人体的细胞外间质和润滑液中，包括脐带、关节滑液、皮肤、胸淋巴液、玻璃体等，在不同组织中的含量不同（见表2）。HA在人体关节滑液的含量约为 $1400\sim 3600\ \mu\text{g/mL}$ ，年轻人略高于老年人；HA也是眼睛玻璃体的重要组成成分，含量约为 $140\sim 340\ \mu\text{g/mL}$ ；HA是构成皮肤基质的重要成分之一，在表皮层的含量约为 $100\ \mu\text{g/mL}$ ，在真皮层的含量约为 $200\sim 500\ \mu\text{g/mL}$ ；HA在肺、肾、脑和肌肉中也有一定的分布，但在肝脏组织中很少，在血清中的含量最低，为 $0.01\sim 0.1\ \mu\text{g/mL}$ ^[8]。

表2 人体不同组织中HA的含量

组织或体液	HA浓度 ($\mu\text{g/mL}$)
脐带	4100
关节滑液	1400~3600
真皮	200~500
眼玻璃体	140~340
表皮	100
胸淋巴液	0.2~50
尿液	0.1~0.3
血清	0.01~0.1

3.2 口服透明质酸的吸收与代谢

HA经口摄取后，其吸收代谢与分子量有关，但机制尚不明确。采用放射免疫法测定大鼠口服HA吸收的机制，证实HA口服后能被机体吸收，并且能以单糖和非单糖两种形式吸收，部分分解后吸收并在体内再变为HA^[9]。Kimura等^[10]经口给予大鼠300kDa和2kDa的HA研究肠道中HA的降解和吸收，结果表明，口服中分子量HA被盲肠中的细菌降解为寡糖，寡聚HA通过肠道吸收后经血液或淋巴迁移到皮肤，部分HA排泄到粪便中。相关研究证明小鼠口服中分子量HA（900kDa）可通过Toll样受体4（Toll-like receptor 4, TLR4）被肠上皮细胞部分吸收。另一项研究采用同位素标记的方法估计了中分子HA（900kDa）的吸收情况，结果表明超过80%的HA通过大肠吸收并分布到皮肤、血液和关节中，并检测到HA可通过粪便排泄^[11]。有相关研究认为完整的大分子HA部分被淋巴系统吸收^[12]。灌胃给予大鼠2、8、50和300kDa四种不同分子量的HA制剂，结果表明分子量较小的HA更容易被吸收，其中HA-2000主要通过门静脉和胃肠道吸收中的淋巴液吸收^[13]。HA分子大小与其吸收之间的关系及机制还需更多研究阐明。

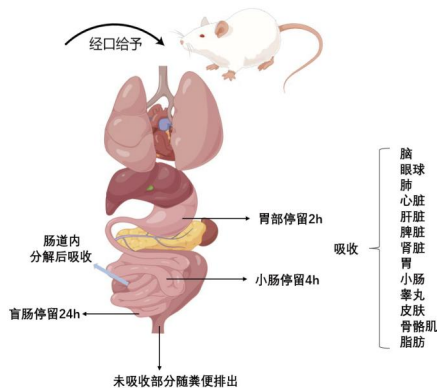


图3 经口给予透明质酸的吸收途径

如图3所示, 相关研究证明, 大鼠口服HA在其脏器中的保留期各异, 在胃中约为2h, 在小肠中约为4h, 在盲肠中约为24h^[11, 12]。人的肠道中存在多种有效降解HA的微生物, 如拟杆菌属HJ-15 (*Bacteroides stercoris* HJ-15)^[14]、金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*)^[15]、产气荚膜梭菌 (*Clostridium perfringens*)^[16], 微生物含有的HA酶可以将HA降解为寡糖(二、四、六、八和十糖), 从而被肠道细胞吸收并转运至关节、血液、皮肤等多个部位。日本早期研究报道, 肠道菌群, 如乳杆菌 (*Lactobacillus*) 和双歧杆菌 (*Bifidobacterium*) 也可能在HA裂解中发挥重要作用^[17]。相关研究发现, 摄入的HA被肠道上皮细胞摄取开始于TLR4受体介导的化学吸附, 肠细胞、M细胞、树突状细胞和巨噬细胞对HA进行内吞作用, 将HA递送到肠道相关淋巴组织或肠腔^[18]。在肠细胞摄取期间, HA经历溶酶体裂解成寡糖再发挥生物学效应^[6, 18]。

通过同位素示踪法使小鼠口服HA (¹²⁵I-HA), 小鼠眼球、脑、皮肤、睾丸等13个受检组织中均有不同程度的放射性分布, 表明HA能够迅速经血液分布至各组织中。随着时间的延长, 0~4 h内多数器官组织的放射性下降, 皮肤的代谢率明显慢于其它器官; 0~12 h内57.3%的放射性物质从粪样及尿样中排泄^[19]。大鼠连续口服31天后, 皮肤中游离HA含量及HA总量均比口服生理盐水组有显著性升高, 由此推测HA口服后能定位集中于皮肤组织^[19]。在大鼠和犬的放射性标记的HA (1000kDa) 口服给药试验中, 约90%的HA被体内摄取, 10%不被吸收从粪便中排出; 被摄取的HA约80%从尿液和呼气中代谢排出, 其余10%留在体内^[12]。

3.3 透明质酸的生理功能

(1) 润滑关节

HA是关节滑液的主要成分, 可起润滑、减震和滋养关节的作用。HA具有良好的粘弹性, 在行走时, 滑液呈粘性, 可减少关节摩擦, 在做跑步等高撞击频率动作时滑液呈弹性, 缓冲应力对关节的损伤, 当关节负重时滑液由流体变为弹性体保护关节软骨^[20]。

(2) 保湿皮肤

HA位于人体皮肤胞外基质内, 起细胞间填充作用, 广泛存在于表皮与真皮中。在真皮中, HA通过其高保水性和黏性调节水平衡和维持细胞结构, 保持皮肤水分。随着年龄的增长, 皮肤中HA含量下降, 皮肤张力降低, 导致皱纹和细纹的出现^[21, 22]。

(3) 修复创伤

HA具有良好的活性, 有助于表皮细胞的增殖与分化, 也可消除危害细胞的游离基, 促进受损部位的皮肤得以迅速修复和再生。当损伤发生时, HA与白细胞和内皮细胞的表面受体CD44结合, 减少迁移到炎症部位的白细胞数量, 从而缓解伤口肿胀。此外, 当皮肤受到了轻微的烫伤或烧伤时, 使用含有HA的物质涂抹受伤皮肤, 可以加速皮肤的愈合, 具有良好的修复性^[22]。

(4) 抗衰老作用

人体HA的含量随年龄增加而降低, HA含量在60岁相比20岁时下降75%^[23]。同龄人体内的HA含量也不同, 含量高的人看起来更年轻, 而含量低的人较易出现衰老症状。这是由于皮肤中

HA含量降低时，细胞间胶状基质所填充的空间减小，从而导致细胞排列紧密，胶原蛋白失水硬化，使皮肤粗糙失去弹性所致。HA可阻挡紫外线透过皮肤，还可有效治疗紫外线造成的皮肤损伤问题，起到修复防晒作用^[22]。

(5) 促进形态发生

体内HA的代谢在胚胎时期的心血管和骨骼的发育中起关键作用。HA通过激活ErbB-Ras信号通路调节房室管分化，透明质酸合成酶2（Hyaluronan synthases, HAS2）缺失的小鼠胚胎表现出明显的生长迟缓，并伴有心血管缺陷^[24]，透明质酸酶2（Hyaluronidase 2, HYAL2）敲除小鼠表现出心房增大、三房心和瓣膜增厚^[25, 26]。HA作为细胞外基质的主要组成部分，在肢体骨骼生长、手指模式化、软骨细胞成熟和滑膜关节形成中起到关键作用^[27]，在HYAL敲除小鼠中表现出软骨缺损、额鼻和椎骨形成的局限性先天性缺陷^[28]。

4 透明质酸的来源与生产工艺

1934年，Karl Meyer和John W. Palmer首先从牛眼玻璃体中提取出一种基本结构为糖醛酸的物质并对其命名。随后他们从诸多动物组织如脐带、关节滑液、公鸡冠中分离出相同的成分。1937年，Kendall等从细菌提取出HA。20世纪40年代有学者通过改变提取剂提高所得HA的纯度，并发现了加盐可使HA的粘度明显下降。20世纪50年代，针对HA提取工艺的研究明显增加，其中多数集中在探索使用不同的沉淀剂从人脐带中提取HA。20世纪60年代，提取原料不再局限于人脐带，有学者从人体滑液和猪气管中成功分离出高纯度HA，并开始使用电泳法、酶解法等分离方法。1973年，Lee Sheng-San选择低浓度盐更好地分离出糖胺聚糖，如HA和硫酸软骨素。1980年后，国内外学者不断探索，形成了方法趋于完善的从人脐带、玻璃体或鸡冠中提取HA的制备工艺。到21世纪初，最常用的组织提取材料仍是人脐带、鸡冠及牛、羊等动物的玻璃体。这些原材料来源有限，成本较高。因此，近年来一些学者致力于畜牧业和渔业中产生的鱼眼、蛋壳膜等废弃物的研究，这些物质为HA的绿色工业化生产提供了可能^[2]。HA技术沿革见表3。

表3 HA技术沿革^[2]

1934年	HA从牛眼的玻璃体中分离出来
1930-40年	HA从滑液、皮肤、脐带、肿瘤和鸡冠肉冠中分离出来
1951年	HA的化学结构被测定出来
1970年代	软骨蛋白聚糖被证明与HA具有特殊的相互作用
1993年	A组链球菌HA合成酶的发现和克隆
1999年	活性HA合成酶的首次纯化
2011年	酶切法的应用实现低分子和寡聚HA的规模化生产

目前HA的大规模生产的主要方法是动物组织提取和微生物发酵，但前者过程复杂HA产率较低、受限于原料来源，后者因成本较低、产率较高、易规模化生产等优势，逐渐成为工业生产HA的主要方法。

4.1 组织提取法

组织提取法一般来源于动物组织，提取工艺由匀浆、提取、沉淀和除杂几步组成，工艺流程简单，提取到的多为大分子HA，粘度大，保湿性能好，主要用于医药和化妆品行业。但研磨、酸处理和有机溶剂重复萃取等苛刻的萃取条件也导致了该方法存在技术局限性，且通过动物组织提取得到的HA往往容易有动物病毒污染的风险，蛋白等杂质也存在免疫原性。由于这些技术和安全问题以及较高的生产成本，在工业化生产中组织提取法逐渐被发酵法所取代^[2, 8]。

4.2 微生物发酵法

发酵法是由细菌发酵产生HA，工艺流程主要包括菌种培养、发酵、分离纯化、干燥等。与提取法相比，该法不受原料来源的限制，产量高、成本低，无动物来源的病原体的感染，但该方法设备要求高、前期投入大、分离难度高且链球菌等部分细菌生产得到的HA易受细菌内毒素污染。上世纪80年代初，日本资生堂首次建立了以兽疫链球菌经发酵大量生产HA的技术，价格比提纯法低一半左右。但资生堂最初采用的是分批法，成本较高、产量有限，于是发展出高收率的连续发酵法。90年代，我国仍以动物组织提取为主，但已有学者开始研究诱变选育高产菌株的方法。2000年后，我国关于HA制备方法的研究由组织提取法逐渐向微生物发酵法转换^[1, 2, 8]。HA微生物发酵法的工艺流程见图4。

目前所用的菌种是经过诱变处理的链球菌，培养基以各种牛肉浸膏、蛋白胨、氨基酸、酵母膏等作为氮源，其中酵母膏因能提供多种菌种生长所需维生素而最常用。各种单糖、蔗糖和淀粉水解物作为碳源，最常用的是葡萄糖。此外，还需添加磷酸盐、硫酸盐，钾、钠等无机盐，铁、锰等微量元素。在发中添加入一定量的谷氨酸和精氨酸，可以提高HA的产率^[29]。

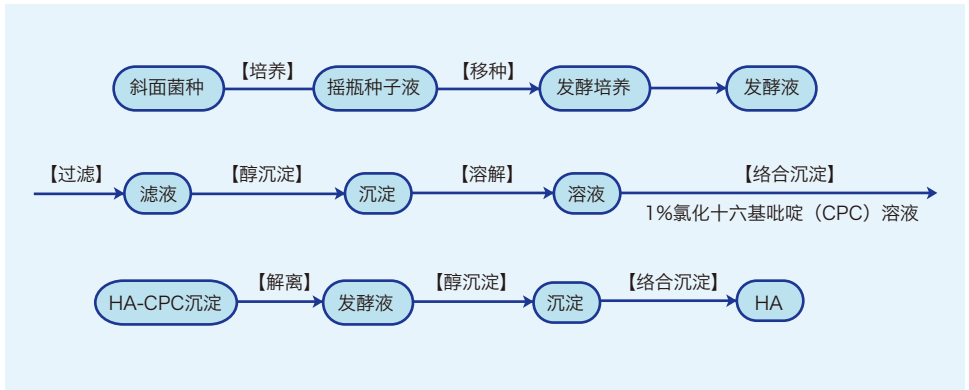


图4 透明质酸的微生物发酵法工艺流程

由于HA天然生产菌发酵培养基成本高，且可能产生毒素的风险难以完全消除，因此，目前大量研究正在探索HA生产的改进方案。在过去几年里，在安全微生物中构建HA的异源生物合成途径已成为颇具吸引力的改进策略。成功构建的HA异源宿主包括枯草芽孢杆菌、酿酒酵母、乳酸乳球菌、大肠杆菌等，具体见表4。

表4 不同突变菌种产量、分子量比较

菌株类型	选育方法	透明质酸产量	平均分子量	参考文献
<i>S. equi</i> 突变株SH0201	NTG化学诱变	2.89 g/L	2060kDa	[30]
<i>S. equi</i> 突变株SH-109	紫外线、5-溴尿嘧啶和NTG复合诱变	-	4360kDa	[31]
溶血素和透明质酸分解酶双缺陷型 <i>S. zooepidemicus</i> 突变株SH0201	亚硝基甲基脲和15keV低能氮离子复合诱变	3.16 g/L	2420kDa	[32]
<i>Bacillus subtilis</i> 突变株TPG223	引入操纵子 <i>pmha-tu-aD-gtaB</i>	6.8 g/L	4500kDa	[33]
<i>Corynebacterium glutamicum</i> (谷氨酸棒状杆菌) 突变株	引入操纵子 <i>ssehasA-hasB</i>	8.3 g/L	1300kDa	[34]
<i>E. coli</i> 突变株JM109	引入操纵子 <i>pmhas-kfiD</i>	3.7 g/L	1500kDa	[35]
<i>Lactococcus lactis</i> (乳酸乳球菌) 突变株	引入链球菌基因 <i>szhasA</i> 、 <i>szhasB</i>	0.59 g/L	569-879 kDa	[36]
	引入链球菌基因 <i>szhasA</i> 、 <i>szhasB</i> 、 <i>szhasC</i>	0.234 g/L	2800kDa	[37]
	引入链球菌基因 <i>szhasA</i> 、 <i>szhasB</i> 、 <i>szhasC</i>	0.68 g/L	4300kDa	[38]
<i>Pichia pastoris</i> (毕赤酵母菌) 突变株	引入基因 <i>xlhasA</i> 、 <i>xlhasB</i>	1.7 g/L	1200-2500 kDa	[39]

随着生产技术的不断进步，人们对HA的需求从高产量转变为高产量与高品质并存，目前的研究主要在于通过基因工程、诱变育种等方式生产特定分子量的HA，以满足HA在不同应用中的需要。今后，建立更高效安全的HA制备方法以生产符合各种应用需求的特定分子量HA将成为研究热点。

5 透明质酸的应用

根据用途和技术要求的不同，HA原料可以分为三类：医药级、化妆品级和食品级，具体见表5。

表5 HA分类（根据用途）^[2]

分类	用途	主要功能	售价	盈利性
医药级	注射液HA	作为润滑或粘弹剂治疗骨关节疼痛	高	强
		用于预防手术粘连		
		作为粘弹剂用于眼科手术		
	滴眼液HA	作为塑形，组织填充剂用于除皱抗衰老		
		作为减轻刺激、延长药效的载体		
化妆品级	外敷HA	用于各种保湿类护肤品中	中等偏高	中等
食品级	食品用HA	用于营养补充食品中	低	低

5.1 医药领域

HA优良的生物相容性、吸水性、粘弹性、非抗原性和降解的无毒性等特性使其可应用于多个医疗领域。通过注射外源性HA对关节滑液进行补充，能够改善关节生理功能，缓解关节疼痛。HA尤其是大分子HA对骨关节炎特别是膝关节炎的治疗效果已经得到广泛认可^[40]。大分子HA被广泛用于视网膜、白内障等相关眼科手术中，也可有效缓解干眼的不适症状^[5, 40]。HA在医美整形中作为填充剂进行皮下注射可以消除面部皱纹和疤痕。HA喷雾可用于患者面部激光术后的修复治疗，能有效恢复皮肤屏障损伤。研究发现在病理条件下体内HA含量升高在很多疾病中都有发生，因此，临床上可通过检测HA在血清中的含量水平反映各种疾病的变化，以辅助诊断^[9]。在组织再生医学中，HA也被广泛应用，基于HA的支架被用于软骨的修复，免疫监视、血管再生、恶性转化、炎症、多药耐药性、组织修复和细胞外基质粘弹性都涉及到HA。HA已成为组织再生医学中最适合生物聚合物^[41]。

5.2 化妆品及日用品

HA作为国家药品监督管理局已批准使用的化妆品原料，在化妆品领域中的应用越来越普遍，较为成熟的应用包括护肤及护发产品，新型应用涉及彩妆、牙膏、消毒剂等。在化妆品领域，常见HA成分投入应用的终端产品主要包括护肤及防晒、护发、彩妆、香水、染发子市场。目前，市场上很多种类的化妆品配方中都含有HA。

HA在口腔领域也越来越多。2020年以来，中国市场也陆续上市了多款含HA的口腔护理产品，包括牙膏、漱口水、口腔喷雾剂等多种剂型^[42]。

5.3 食品领域

食品级HA原料在海外市场已被广泛用于各种饮料及保健品中。在日本，HA除应用于保健类食品外，还在普通食品如饮料、软糖、果酱中广泛应用。在美国，HA主要作为膳食补充剂使用。2008年，国家卫生部第12号公告，将透明质酸钠批准为新资源食品，使用范围是保健食品。2021年1月，国家卫健委发布公告《关于蝉花子实体(人工培植)等15种“三新食品”的公告》(2020年第9号公告)，宣布批准透明质酸钠可扩大使用至乳及乳制品，饮料类，酒类，可可制品、巧克力和巧克力制品(包括代可可脂巧克力及制品)以及糖果，冷冻饮品等普通食品(婴幼儿、孕妇及哺乳期妇女不宜食用)。

口服作为最理想和经济、方便的给药方式，具有更高的使用依从性。本文主要关注口服HA的相关研究成果，尤其是口服HA对眼部、关节、皮肤、肠道健康的功效，并介绍食品级HA的法规批准情况及市场趋势，以期增加大众对口服HA的认知，为后续深度开发利用提供依据。

二 口服透明质酸的功效研究

已报道的口服HA的功效主要包括骨关节健康、皮肤健康、干眼症改善、肠道健康、胃食管健康和其他功效。我们进行了HA与骨关节健康和皮肤健康关系的证据评价^[43]，其内容包括证据等级、一致性、健康影响、研究人群和适用性，综合评价等级均为B，具体见表6。HA与其他健康结局的关系研究报道较少，未进行证据评价。

表6 证据推荐等级

结局	综合评价等级	证据等级	一致性	健康影响	研究人群	适用性	文献编号
骨关节健康	B	良	优	优	良	中	[44-53]
皮肤健康	B	良	优	优	优	良	[54-61]

在HA与骨关节健康和皮肤健康证据等级研究中，根据证据强度（包括试验设计分级及评分标准）、研究的质量评价、效应量评分标准和证据的健康相关性得出HA与骨关节炎的证据评价得分为12.09分，此证据等级为良；与皮肤健康的证据评价得分为10.25，此证据等级亦为良。在HA与骨关节健康的一致性研究中，10项随机对照试验和1项回顾性队列研究发现HA可以改善关节疼痛，所有文献研究结论均一致，等级为优；在HA与皮肤健康一致性研究中，8项随机对照试验研究发现HA可以改善皮肤水分，研究结果均一致，等级为优。在HA与骨关节的健康影响中，所有研究结果显示HA摄入与骨关节炎症状之间存在负相关，故健康影响等级为优；在HA与皮肤的健康影响中，所有研究结果均一致显示HA可改善皮肤健康，故健康影响等级为优。在HA与骨关节健康的研究人群中，其研究人群包括美国、西班牙等欧洲国家以及日本等亚洲国家成年人群，证据体人群含有其与指南目标人群相似（亚洲人群），故研究人群等级为良；在HA与皮肤健康的研究人群中，其研究人群包括美国、意大利等欧美国家人群以及日本、中国等亚洲国家成年人群，证据体人群与指南目标人群一致（中国人群），故研究人群等级为优。在HA与骨关节健康的适用性中，虽然研究人群大部分为欧美国家人群，但研究人群中包含亚洲国家成年人群，故其仍可适用于中国人群，适用性等级为中；在HA与皮肤健康适用性研究中，研究人群主要为亚洲人群，仅有小部分为欧美等国家人群，研究结果可适用于中国目标人群，故适用性等级为良。

1 口服透明质酸与骨关节健康

骨关节炎是60岁以上人群中最常见的肌肉骨骼疾病。作为一种关节退变性疾病，随着近几十年来人口老龄化进程的不断加快，骨关节炎患者的数量也不断增加，其中膝关节炎的患病率最高^[62]。流行病学结果显示，越来越多的中老年人因为关节疼痛，晚年生活质量严重下降，为个人、家庭和社会带来巨大的疾病负担。骨关节炎患者的关节滑膜液中HA浓度和分子量降低，是炎症发生的重要危险因素。HA作为关节运动的润滑剂，可减少关节软骨之间的摩擦，临床上广泛使用HA来减轻疼痛并治疗关节炎^[63-65]，主要包括口服和局部注射两种方式。注射HA虽然可以改善疼痛症状，但口服HA更经济、方便，患者的依从性更高。

一些随机双盲对照临床试验和人群队列研究已经证明口服HA或膳食补充剂可有效缓解膝关节疼痛和滑膜炎相关症状及改善肌肉膝关节力量，相关研究总结见表7。

美国的一项研究结果显示，40岁或以上的膝关节炎患者每日服用200mg高纯度HA（900kDa），持续8周后可有效改善患者膝关节炎症状^[52]。另一项美国的研究发现，膝关节炎患者每日服用富含HA的鸡冠提取物80mg（HA含量为48mg）或安慰剂8周，试验组膝关节疼痛和生活质量有显著改善^[53]。两项西班牙的研究发现，膝关节疼痛的男性患者连续3个月补充含有鸡冠提取物的低脂酸奶后，肌肉力量显著提高、滑膜积液减少、疼痛感知减轻^[66, 67]。与前两项研究类似，关节不适的健康男女个体每天口服含有52mg HA、多糖和胶原蛋白的酸奶，持续90天，可显著降低疼痛强度和滑膜积液的程度，并有效改善肌肉力量参数^[47]。美国学者在2015年对肥胖骨关节炎患者开展一项随机、双盲、安慰剂对照试验，发现口服HA对缓解肥胖患者的骨关节炎也有作用^[46]。血清和滑液样本均显示口服HA组大多数炎症性细胞因子、瘦素和缓激肽显著降低，表明口服HA可以减轻骨关节炎疼痛，并对局部和全身炎症及滑液周转产生影响^[46]。日本一项研究以患有骨关节炎的运动员作为研究对象^[50]，每日补充富含鸡冠提取物的膳食补充剂（HA含量为72mg），共12周，可有效抑制运动员的软骨降解并促进骨重塑。纤维肌痛综合征患者每日服用含有5mg/mL大分子HA（2500~2800 kDa）的液体微生物发酵物或安慰剂，研究前2周服用45mL，后2周服用30mL^[45]。4周后发现，口服HA有助于降低炎症水平，缓解关节僵硬和慢性疼痛，并且受试者自我报告的睡眠质量和身体能量水平显著增加^[45]。

膝关节炎症状随着肌肉力量的下降而加重^[68]。据报道，在膝关节不适的健康个体中每天食用补充含有80mg HA酸奶3个月可改善肌肉力量、关节力学和肌肉功能，提高膝关节弯曲和拉伸的能力，从而减少骨关节炎的危险因素^[48]。日本一项研究显示，每日服用含有60mg HA和630mg鸡冠提取物的食物，共4个月，可缓解膝关节炎受试者的疼痛，还可保护关节软骨，配合股四头肌运动治疗可更好减轻骨关节炎患者的疼痛并改善身体功能^[51]。适度运动不仅可以改善关节症状和功能，还可以改善膝关节炎患者的膝关节软骨氨基葡萄糖含量^[69]。因此，口服HA补充剂与治疗联合可更有效地缓解膝关节炎的症状^[51]。

考虑到膝关节炎是一种在数年数十年内逐渐进展的疾病，并且膝关节炎的症状在疾病过程中随时间波动^[70]，应在更长的时间内评估HA治疗的效果。日本学者为评估口服HA对骨关节炎的疗效进行了一项为期12个月的双盲安慰剂对照研究^[49]，受试者每天口服200mg高纯度HA（超过97%）并进行股四头肌强化运动。结果显示HA有可能在研究的早期阶段缓解相对年轻的受试者（70岁或以下）的膝关节炎症状，而治疗对70岁以上年老受试者的效果较差。

在西班牙进行的一项回顾性队列研究中，比较了口服HA与解热镇痛药扑热息痛（paracetamol, PCT）的治疗效果^[44]。患有膝关节炎和滑膜炎的患者每天服用80mg HA混合物（HA含量48mg）或PCT，持续6个月。超声检查显示，与PCT组相比，HA组髌上凹陷滑膜炎病程明显减少，HA组重度滑膜积液病例数与PCT组相比显著减少。

动物研究发现，经口给予大分子HA后，马的跛行有显著改善^[71]，并能减少马匹关节积液^[72, 73]，升高关节中滑膜HA水平^[72]。连续4周给予佐剂性关节炎小鼠200mg/kg.bw/d的HA（10kDa），小鼠足跖厚度和关节炎指数显著降低，同时血清中IL-1和HA含量亦显著降低，活动能力增强^[74]。小鼠联合口服HA和硫酸氨基葡萄糖（glucosamine sulfate, GS），更有效地减轻了小鼠足跖肿胀度，降低了血清中炎症因子IL-1和TNF- α 的含量，对关节炎起到了更为显著的治愈效果^[75]。在碘乙酸钠诱导的骨关节炎大鼠模型中，连续21天口服给予含有321 mg磷虾油、25~35mg虾青素和33mg HA的混合物，显著降低了血清中的关节软骨变性生物标志物软骨寡聚基质蛋白、交联II型胶原C-端肽及血清中炎症因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的表达水平，以及膝关节组织中的炎症介质、诱导性一氧化氮合成酶、环氧合酶-2、基质降解酶、MMP-2和MMP-9的mRNA表达水平，减少了软骨损伤，改善了骨关节炎的症状^[76]。

目前口服HA治疗膝关节疼痛的机制尚不完全清楚（部分机制见图5）。HA是高分子量聚合物，一般认为，人体很难直接吸收多糖。据报道，不同分子量的HA表现出不同的生物学效应，这可能是由它们与CD44受体的独特结合介导的^[77]。许多研究表明，大分子HA通过抑制细胞在体内的增殖和迁移而表现出抗炎作用^[78]。相反，小分子HA刺激细胞增殖和迁移，从而产生促炎作用^[79]。Caco-2细胞的实验结果显示分子量大于等于100kDa的HA很难被细胞直接吸收^[80]。Asari等^[81]研究称，HA缓解关节疼痛不一定需要HA的吸收。大分子HA可能与肠道TLR4结合并发挥生物活性，促进白细胞介素-10（interleukin-10, IL-10）和细胞因子信号传导3的抑制因子的分泌^[81]，抑制促炎因子的表达，从而达到缓解关节炎的效果。HA与TLR4的结合也抑制了多效性蛋白的表达，也有助于抑制炎症。这种作用机制认为HA可以直接调节免疫，抑制炎症反应，从而改善关节疼痛。IL-1被认为是发炎关节中存在的主要分解代谢细胞因子，研究显示HA抵消了IL-1分解代谢过程诱导的蛋白质和mRNA水平的MMP产生^[82, 83]。同时，Julovi等^[84]研究发现800kDa HA穿透软骨组织，定位于软骨细胞周围的细胞周围基质中，并与CD44结合在软骨细胞上，抑制MMP产生。另外，HA本身具有清除关节滑液内自由基的功能，还可调节关节内巨噬细胞吞噬作用及白细胞趋化性，从而抑制关节内的炎症反应，阻止关节软骨的退化^[74, 75, 85]。

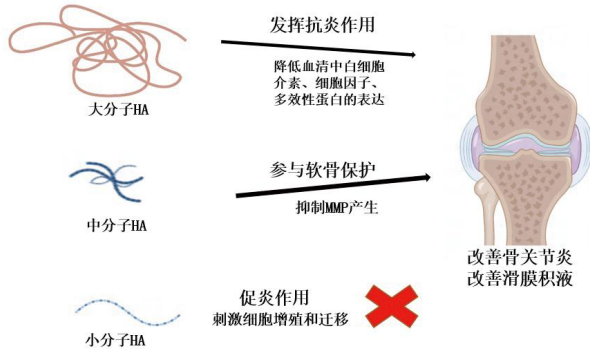


图5 口服透明质酸与骨关节炎的保护机制

据报道，HA还可能具有类似于葡萄糖胺的抗炎作用^[86]。葡萄糖胺是一种膳食补充剂，研究认为葡萄糖胺可以通过保护软骨并发挥抗炎作用，从而改善膝关节炎的症状并抑制疾病的进展^[87-91]。细胞内的溶酶体酶将葡萄糖胺转化为活性物质N-乙酰氨基葡萄糖^[92]，对关节疼痛起到缓解作用。HA是由N-乙酰氨基葡萄糖和D-葡萄糖醛酸一起组成的大分子黏多糖^[40]，因此口服HA在体内可分解产生N-乙酰氨基葡萄糖，并进一步生成N-乙酰基谷氨酰胺，通过与葡萄糖胺类似的机制改善关节疼痛^[49]。

此外，HA能够调控先天免疫，进一步影响骨稳态。例如，大分子天然HA聚合物通过抑制前列腺素E合成来减少由骨关节炎引起的骨吸收^[81]。因此，大分子HA还具有改善骨质减少相关疾病的潜力。骨质减少和骨质疏松症是全世界最常见的骨骼疾病，通常是由遗传、年龄相关和/或激素依赖性原因引起的疾病。骨质疏松性骨折也是老年人发病和死亡的主要原因之一。研究结果显示，以卵巢切除术引起的骨质减少的年轻大鼠为模型，口服HA可显著减缓年轻雌性大鼠卵巢切除引起的早期轻度骨量减少^[93]，可以有效逆转卵巢切除大鼠的骨质流失情况^[94]，表明口服HA可以作为营养补充剂改善女性更年期后的骨骼健康。

HA对骨关节炎的疗效已被证明有效且安全性高，但仍需进一步研究以优化临床效果并扩展其应用范围。此外，还需更多大样本长期的随机对照试验，观察HA与其他膳食补充剂成分联合使用的效果以及与其他疗法联用的效果。

表7 口服HA与骨关节健康改善的人群研究总结

研究类型	剂量与持续时间	研究对象	研究结果	证据等级评分	参考文献
随机、双盲、安慰剂对照试验	HA混合物每日80mg (HA 48mg; MW 1000kDa), 持续2个月	20名40岁以上膝关节炎患者 (美国)	可以显著减轻膝关节炎患者的疼痛, 改善身体机能, 提高生活质量	13	Kalman等, (2008年) [53]
随机、双盲、安慰剂对照试验	HA 每日200 mg (MW 900kDa), 持续 8 周	25名膝关节炎患者[WOMAC 疼痛评分>10] (美国)	显著改善 WOMAC 评分和日常活动	12	Sato等, (2009年) [52]
回顾性队列研究, 扑热息痛对照试验	HA混合物每日80mg (HA 48mg; MW N/A), 持续6个月	69名膝关节炎和滑膜炎患者 (西班牙)	显著改善滑膜积液和膝关节疼痛	11	Moller等, (2009年) [44]
随机、双盲、安慰剂对照试验	HA混合物每日630mg (HA 60mg; MW <5kDa), 持续4个月	40名膝关节炎和滑膜炎患者 (日本)	显著改善患者的疼痛和其他症状	12	Nagaoka等 (2010年) [51]
随机、双盲、安慰剂对照试验	HA混合物每日2520mg (HA 72mg; MW <5kDa), 持续12周	29名膝关节炎和滑膜炎患者 (日本)	骨代谢标志物显著改善	10	Yoshimura等, (2012年) [50]
随机、双盲、安慰剂对照试验	HA每日 200mg (MW 900kDa), 持续 12个月	38名膝关节炎患者 (日本)。 21名<70岁膝关节炎患者 (日本)	可改善70岁或以下患者膝关节炎的症 状, 当与股四头肌强化运动相结合时 效果更好	12	Tashiro等, (2012年) [49]
随机、双盲、安慰剂对照试验	HA混合物每日80mg (HA 52mg; MW N/A), 持续90天	40名患有轻度关节不适的健康人 (西班牙)	显著改善关节力学和肌肉功能	12	Martinez-Puig等, (2013年) [48]
随机、双盲、安慰剂对照试验	HA混合物每日80mg (HA 52mg; MW N/A), 持续90 天	68名患有轻度关节不适的健康人 (西班牙)	显著改善关节疼痛、滑膜积液和膝关 节肌肉力量	13	Sánchez等, (2014年) [47]
随机、双盲、安慰剂对照试验	HA混合物每日80mg (HA 56mg; MW N/A), 持续 3 个月	40名膝关节炎患者 (美国)	显著改善 WOMAC 总评分和膝关节 疼痛	13	Nelson等, (2015年) [46]
随机、双盲、安慰剂对照试验	HA混合物每日, 持续4周 (前2周每日 HA 225mg, 最后2周每日HA 150mg; MW 2500~2800 kDa)	72名膝关节疼痛患者 (美国)	显著改善膝关节疼痛	12	Jensen等, (2015年) [45]
随机、双盲、安慰剂对照试验	HA混合物每日80mg (HA 48mg; MW N/A), 持续 3 个月	148名患有轻度膝关节疼痛的 健康人 (西班牙)	显著改善肌肉功能和滑膜积液, 减轻 疼痛	13	Moriña等, (2018年) [67]

MW: 分子量; N/A: 未提及; WOMAC: 西安大略麦克马斯特大学骨关节炎指数。

2 口服透明质酸与皮肤健康

皮肤是人体最大的器官，覆盖全身，使体内各种组织和器官免受机械性、物理性、化学性及生物性等损害侵袭。皮肤老化是一个多因素的过程，可以归因于内在（遗传和年龄）因素和外在因素。皮肤不断受到外界环境的侵害，其中来自太阳的紫外线辐射最具破坏性^[95, 96]。因此，外在老化的影响往往比内在因素产生的影响更大，皮肤老化的主要原因是光老化。长期暴露于紫外线会加速皮肤老化并导致光老化，增加皮炎及恶性肿瘤的易感风险^[97, 98]。光老化皮肤的特征是皱纹、干燥、粗糙、色素斑点、组织学变化和皮肤屏障功能下降^[99]。HA是维持皮肤组织的湿润、保持皮肤健康的重要成分^[100]。然而，随着年龄的增长，细胞并不总能产生足够多的HA，HA减少时，皮肤会变得干燥松弛、皱纹增多^[101]。由于HA具有良好的保湿作用，其被广泛应用于化妆品、保健食品和医疗美容中。

目前已有较多关于口服HA对皮肤改善作用的人群研究，总结见表8。一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验系统研究了口服HA对皮肤水分的影响及体内抗氧化作用。研究分为两个部分，皮肤水分的改善作用组的受试者连续服用45天120mg的HA或安慰剂，分析了受试者皮肤水分变化；抗氧化组的受试者连续服用180天120mg的HA或安慰剂，分析受试者血清中血清丙二醛（malondialdehyde, MDA）、超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）和谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GSH-Px）的含量变化，综合结果发现口服HA可增加人体皮肤水分，也具有体内抗氧化作用^[59]。另一项研究选择皮肤干燥的女性人群作为受试者，每天口服HA（800kDa和300kDa）或安慰剂120mg，持续6周，结果显示，与安慰剂组相比，HA两组受试者的皮肤水分含量增加更多，皮肤状态有明显改善^[60]。日本一研究纳入出现鱼尾纹的男性和女性受试者，随机分配到HA 2kDa组、HA 300kDa组或安慰剂组，每天服用120mg HA或安慰剂，持续12周，发现与安慰剂组相比，HA 300kDa和HA 2kDa干预均可抑制皮肤皱纹并增加皮肤光泽和弹性，尤其是HA 300kDa组的鱼尾纹显著减少^[58]。

有较多人群试验评估了含有HA的多组分膳食补充剂对面部皮肤的功效。健康女性每日服用含有小分子HA、可溶性天然存在的水解II型胶原蛋白和硫酸软骨素的胶囊2g（HA含量为200mg），共补充12周^[61]。结果显示受试者真皮层的血红蛋白和胶原蛋白的含量显著增加，真皮层微循环增强，同时减少了面部皱纹和皮肤干燥的面部衰老迹象^[61]。面部皮肤光老化的女性受试者在两个月的时间里每天服用含有200mg HA、500mg L-肌肽和400mg甲基磺酰甲烷的保健食品或安慰剂^[55]。结果显示，与安慰剂组相比，实验组皮肤水合作用和眼周弹性增加，皮脂腺分泌减少，面部皱纹深度略有改善，同时受试者对皮肤外观、幸福感和生活质量的满意度更高^[55]。近期中国几项人群试验发现，含HA的冰糖燕窝饮品^[56, 102]和胶原蛋白复合粉^[54, 57]可改善皮肤水分，并且安全性高。然而，这些试验的质量受到其方法和多组分测试材料等影响，应通过进一步研究，以确认HA的独立疗效。

表8 口服摄入HA对皮肤改善作用的人群研究总结

研究类型	HA剂量	研究对象	结果	证据等级评分	参考文献
开放、试点试验	HA 混合物每日2 g (HA 200mg; MW N/A) , 持续12周	29名35-59岁面部出现光老化的女性受试者 (美国)	真皮层的血红蛋白和胶原蛋白的含量显著增加, 真皮层微循环增强, 面部衰老迹象显著改善	7	Schwartz等, (2012年) ^[61]
随机、双盲、安慰剂对照	HA每日120mg, 持续6周 (MW 800kDa和300kDa)	61名35-60岁皮肤干燥的女性受试者 (日本)	皮肤水分含量和皮肤状态显著改善	11	Kawada等 (2015年) ^[60]
随机、双盲、安慰剂对照	皮肤水分试验: HA每日120mg, 持续45天 (MW N/A)	104名30-50岁、皮肤水分≤12%的健康人 (中国)	可提高人体皮肤水分	12	冯宁等, (2016年) ^[59]
	抗氧化试验: HA每日120mg, 持续180天 (MW N/A)	102名45-65岁健康人 (中国)	具有体内抗氧化作用		
随机、双盲、安慰剂对照	HA每日120mg, 持续12周 (MW 2kDa和300kDa)	60名22-59岁出现鱼尾纹的男性和女性受试者 (日本)	皱纹显著减少, 皮肤光泽和柔软度均有显著改善	13	Oe等, (2017年) ^[58]
随机、安慰剂对照	HA混合物每日4.5g (HA 27mg; MW N/A) , 持续30天	100名30-50岁、皮肤水分≤12%的受试者 (中国)	皮肤水分得到改善	8	周致莹等, (2019年) ^[57]
安慰剂对照, 双盲、试食	HA混合物6g (HA 90mg; MW N/A) , 持续30天	102名>30岁的健康人 (中国)	皮肤水分得到改善	9	查圣华等, (2019年) ^[56]
随机, 安慰剂对照, 单盲	HA每日200mg (MW 1200-1500 kDa) , 持续60天	50名年龄在40-65岁面部皮肤光老化影响的女性受试者 (意大利)	皮肤水合作用和弹性提高, 皮肤状态改善	12	Guaitolini等, (2019年) ^[55]
随机、对照	HA 混合物每日2g (HA 80mg; MW N/A) , 持续12周	105名30~50岁, 皮肤水分≤12%受试者 (中国)	皮肤水分得到改善	10	司秋霞等, (2020年) ^[54]

MW: 分子量; N/A: 未提及。

皮肤真皮层的成纤维细胞可以合成HA, 相关体外试验证明, HA也可以促进真皮层的成纤维细胞增殖^[103, 104]。相关临床研究表明HA通过口服经消化吸收, 增加体内HA合成的前体, 促进皮肤成纤维细胞中HA的合成, 从而提高皮肤的保水性能, 使皮肤富有弹性, 皱纹减少^[105-108]。

口服HA对光老化皮肤的预防作用也引起了人们的兴趣，日本有两项研究发现口服HA 6周逆转了紫外线照射导致的小鼠皮肤水分含量降低和表皮厚度增加^[109, 110]。此外，口服HA（分子量小于10kDa）增加了小鼠皮肤中HAS2基因的表达量。因此，推测口服HA可以通过对皮肤细胞产生影响来预防内部光老化症状。

如图6所示，大分子和小分子HA的吸收过程和生物学活性存在区别。口服大分子HA可被吸收并转移到皮肤^[12]，可经过肠道菌群分解为HA寡糖后吸收^[10]或经过淋巴系统吸收^[12]，而寡聚HA可以直接通过Caco-2细胞单层吸收^[80]。目前，口服HA已被证明可以增加干燥皮肤受试者角质层的水分含量^[111]，通过CD44敲除小鼠模型发现HA在角质形成细胞增殖和分化中起作用^[112]，体外实验发现HA可提高人上眼角膜细胞的细胞活力并减少紫外线诱导的细胞凋亡^[113]，在特定情况下HA还可以通过降解清除过量的自由基^[114]。日本相关研究发现HA寡糖片段以与HA相同的方式增强角质形成细胞分化，即均通过CD44的磷酸化诱导表皮分化，且HA寡糖片段诱导角质形成细胞分化速度快于HA^[115]。此外，还发现HA寡糖可以增加人成纤维细胞中HA的产生^[103]，且HA寡糖清除自由基和抗氧化活性比HA更强^[110]，因此推测口服HA寡糖在体内可发挥更强的清除自由基和抗氧化活性，在减少紫外照射对皮肤的氧化应激方面更具潜力。

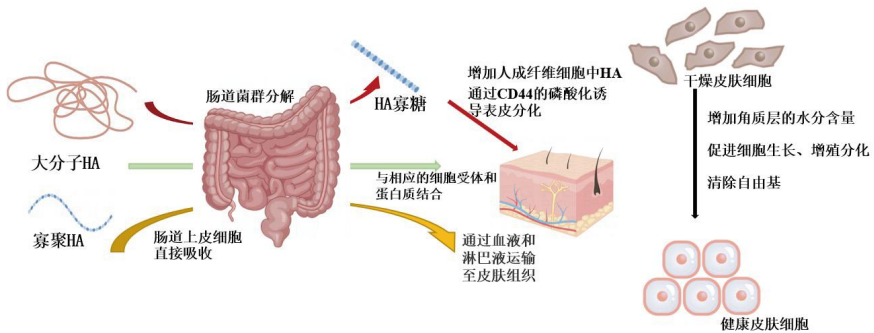


图6 口服透明质酸改善皮肤的机制^[10, 12, 80, 111-115]

综上，HA和HA寡糖均可转移至皮肤，促进成纤维细胞增殖和HA再合成，最终延缓皮肤老化，改善皮肤状态。越来越多的研究显示口服外源性HA可以补充内源性HA，而与HA经皮吸收和皮下/局部注射的方式相比，口服HA是最方便、舒适的服用方式。

3 口服透明质酸与干眼症改善

干眼病（dry eye disease, DED）是以泪膜稳态丧失为特征并伴眼部症状的常见眼表多因素疾病，泪膜不稳定、高渗透压、眼表炎症和损伤及神经感觉异常为病因^[116, 117]。全球流行病学研究发现，DED患病率在5~50%之间^[118]，且随着年龄的增长而增加，从50岁左右开始急剧上升^[119]。DED患者长期眼部不适，视力下降明显，严重影响生活质量，限制日常工作和生活，并且增加了医疗成本，给患者和整个社会带来了巨大的经济负担^[118, 120, 121]。人工泪液有助于恢复和稳定泪膜并保护眼表，临床治疗中通常作为DED的第一治疗方案，在必要时与其他治疗联合

使用^[122, 123]。人工泪液可以含有不同的活性成分，HA天然存在于泪膜、外角膜和玻璃体液中，是一种常用的成分^[124]。HA富含羟基，吸湿能力强^[125, 126]，可增厚和稳定泪膜^[127, 128]，并通过润滑减少机械创伤对眼表的影响^[129]。HA的黏膜粘附性可为眼表提供有效持久的保护层，减少眼表的泪液蒸发^[130-132]。此外，它对角膜上皮细胞具有抗氧化保护作用和高再生及抗炎能力^[133, 134]。

目前经口给予HA对眼表疾病的影响和改善作用的相关研究很少。韩国一项单中心、非盲前瞻性随机对照试验评价了口服HA在DED患者中的临床疗效^[135]。该试验招募了54名受试者，实验组和对照组每日均使用0.15%HA混悬滴眼液作为局部润滑剂，实验组每日再结合口服HA 240mg (390kDa)，持续3个月^[135]。通过眼表疾病指数、泪膜破裂时间和角膜荧光素染色3个评分的变化评估两种治疗方式的效果。结果表明，口服和局部施用HA的联合治疗比单独局部施用HA更有效地改善角膜上皮伤口愈合速度和缓解相关症状^[135]。

相关体外实验研究发现，HA可以加速修复受损的角膜上皮细胞，促进伤口愈合，并减轻细胞凋亡和炎症反应，可以作为临床未来缓解DED的治疗方式。一项体外试验将损伤的人角膜上皮细胞与不同浓度的HA一起培养，评估其促进细胞迁移的效率和调节修复因子的变化。结果显示，0.3% HA组细胞增殖率最高，损伤后12 h形成新细胞团；0.03% HA组细胞增殖率较高，损伤后36h观察到明显的新细胞团；对照组48h后细胞间隙开始逐渐缩短细胞间隙^[136]。实验同时测定了纤连蛋白和CD44蛋白的表达水平，其中0.3% HA组的纤连蛋白平均表达水平比对照组增加2倍，CD44蛋白的平均表达水平在0.3% HA组最高^[136]。由此表明HA可促进细胞迁移，有效促进伤口闭合并增加修复因子的表达。在高渗条件下，通过显微镜观察细胞形态的变化、流式细胞术测定细胞凋亡率和实时荧光定量PCR比较3组基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 的mRNA表达水平，结果均显示HA促进了高渗诱导的细胞凋亡和炎症反应的减少。

另一项体外研究将兔眼的角膜块与不同浓度和分子量范围的HA共培养20h，当加入分子量为800~1400 kDa的HA时，上皮细胞迁移的距离与浓度成正比，在0.2%的透明质酸浓度下观察到最好的效果^[137]，表明这种作用是具有浓度依赖性的。先前研究发现角膜中存在HA受体^[138]，可能与HA对角膜损伤修复机制的剂量依赖性作用有关。正常人角膜上皮细胞中存在CD44，CD44是一种细胞表面粘附分子，上皮伤口愈合和角膜上皮细胞的迁移可能是通过细胞上的CD44与HA之间的粘附来促进的^[139, 140]。基于体外结果，构建角膜上皮缺损的大鼠模型^[136]和兔模型^[137]，体内实验结果表明HA明显加速角膜上皮修复过程，提示HA经口给予也可能促进角膜上皮伤口愈合。美国、我国台湾等市场已有含SH的膳食补充剂产品上市。

4 口服透明质酸与肠道健康

肠道是一个复杂的生态系统，主要生理功能是消化食物和吸收营养物质，与此同时还蕴藏着一个巨大的有益微生物群落。这些微生物与宿主以共生关系共存，在维持人类健康方面起着重要作用，同时保护宿主免受致病微生物的侵害^[141, 142]。维持健康的肠道屏障，即肠道微生物和潜在的固有层之间的主要物理屏障，对人体健康具有重要作用。而平衡的肠道通透性对于维持健康的屏障功能至关重要，通透性增加会增加细菌侵袭的机会，但通透性降低会影响水或养

分的正常吸收^[143]。肠道保护屏障失调可能会产生非常严重甚至致命的后果，特别是对于新生儿，老年人和免疫功能低下人群^[144-146]。

炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 的发病机制与肠道黏膜炎症有关^[147, 148]，肠道上皮失调和肠道微生物组失衡^[149, 150]可导致肠道屏障功能障碍^[151]，通过黏膜愈合恢复肠道屏障功有望成为IBD的一种治疗方法^[152, 153]。如图7所示，肠道炎症使得上皮细胞之间的紧密完整性被破坏，病原体趁机入侵。HA是胃肠道肠壁的黏膜、上皮和细胞外基质的主要成分之一^[154]，一些研究还显示HA在降低肠道通透性方面起着至关重要的作用^[154-156]。最近有研究通过多种不同的感染和炎症模型，经口给予小鼠HA后，小鼠对肠道李斯特氏菌 (*Listeria monocytogenes*)、柠檬酸杆菌 (*Citrobacter rodentium*) 和肠致病性大肠杆菌 (*enteropathogenic Escherichia coli*) 感染的控制能力提高，表明HA可促进肠道稳态的维持，提示HA或能通过

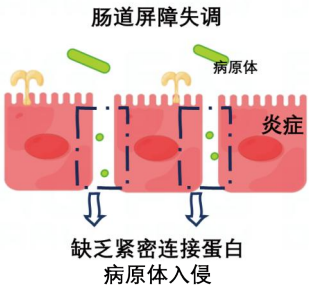


图7 肠道屏障失调

体外实验发现HA具有促进益生菌增殖的潜力，这可为人类肠道内的菌群移植的实验难题提供新的思路。为了探索HA与肠道微生物群之间的相互作用，Di Cerbo等^[158]利用人体肠道微生物体外发酵HA，结果表明，HA可被肠道微生物群发酵降解，HA发酵后可调节肠道中的拟杆菌属 (*Bacteroides spp.*)、双歧杆菌属 (*Bifidobacterium spp.*)、Dialister属 (*Dialister spp.*) 和粪便杆菌属 (*Faecalibacterium spp.*) 并产生短链脂肪酸乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐，在机体的免疫、代谢和内分泌等方面发挥重要作用。

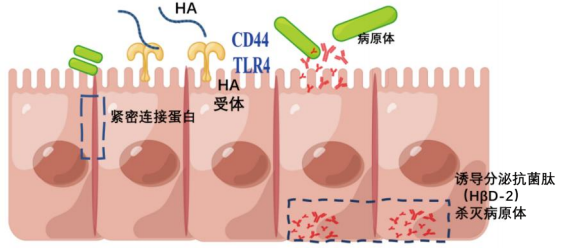


图8 透明质酸增强肠道上皮屏障对细菌的防御机制

现有研究表明，HA可以加强屏障完整性，并且增强上皮屏障完整性，图8展示了相关的防御机制。在所有特定分子量的HA中，HA-35 (35-kDa HA) 在多个研究中被认为是紧密连接蛋白和抗菌肽表达的最有效诱导剂。Hill等^[159]的研究表明，HA可以特异性诱导HT-29结肠上皮细胞中人β防御素-2 (Human beta-defensin-2, HβD-2) 的表达，HβD-2在HT29细胞中的诱导取决于HA大小和浓度，通过免疫荧光染色和蛋白质印迹分析，发现HA-35为最佳诱导表达。研究进一步发现HA-35促进肠上皮细胞中HβD-2蛋白的表达也发生在体内正常肠上皮中。Kim

等^[160]根据已经建立的鼠枸橼杆菌感染模型，发现用HA-35治疗可改善体内的肠道健康功能，其作用类似于大肠杆菌 Nissle 1917 (*Escherichia coli* Nissle1917, EcN)，通过增加上皮屏障完整性来增强肠道健康。该研究还发现HA-35可在健康小鼠远端结肠的肠道上皮中诱导紧密连接蛋白zonula occludens-1 (ZO-1) 表达，ZO-1是肠上皮细胞之间形成紧密连接复合物以防止细菌感染的关键成分。同时，HA-35可降低被硫酸葡聚糖钠损伤的小鼠肠道的肠道通透性并增强上皮ZO-1表达^[161]。口服HA-35可抑制小鼠体内沙门氏菌感染并降低渗漏性紧密连接蛋白Claudin-2的表达。HA-35在上皮细胞表面的宿主先天免疫防御中具有双重作用，既能诱导抗菌肽的产生，又能阻断病原体引起的肠道泄漏^[161]。一项先导试验纳入20名健康受试者，每日口服140mg HA-35，连续7天，结果表明HA-35是健康个体的安全治疗方法，其剂量可以提供显著的肠道保护和全身抗炎反应，如临床前模型中观察到的那样^[162]。

口服HA有效降低婴儿的胃肠道感染风险。人乳中也存在HA片段 (<500kDa) ^[163, 164]，这意味着新生儿从出生后就会接触HA，推测HA可能参与新生儿消化系统成熟过程，表明HA可能对新生儿有益，类似于可保护婴儿免受感染的母乳寡糖^[165]。此外，Hill等^[163]发现，从母乳中分离出的HA还可以通过CD44和TLR4在体外和体内增强肠道上皮细胞的抗菌活性，增加H β D-2的表达，并在体外抑制肠道沙门氏菌感染，刺激保护性抗菌防御。

临床中治疗肠道感染，口服给药是药物递送的首选途径，因为它侵入性低，患者依从性高。最近的研究揭示了HA的一个被低估的功能，即可以作为上皮防御机制的促进因子，对抗肠道中的病原体^[160, 161]。聚合物纳米凝胶作为生物活性化合物的纳米载体一直是广泛研究的目标，其可延长血液循环时间并增强药物溶解度^[166, 167]。HA具有亲水性，可以使疏水性的抗氧化药物（例如胆红素）得以通过口服吸收进入细胞内发挥作用，同时，HA本身也可以发挥抗炎、修复肠道屏障功能的作用。因此，基于HA的纳米颗粒药物安全性高、副作用小、且治疗效果好，可以作为预防或治疗的补充疗法。Xavier等^[168]利用体外模型评估了HA 纳米凝胶的摄取和肠道通透性，通过荧光标记证明HA纳米凝胶具有黏膜粘附性，并可被肠细胞有效吸收。最近研究发现HA-胆红素纳米药物能够靶向调节结肠炎模型小鼠的肠道屏障功能、菌群稳态以及免疫反应^[156]。

5 口服透明质酸与胃食管健康

胃食管反流在人群中越来越常见，目前我国的发病人数高达1.65亿，典型的胃食管反流症状是胃灼热和反流，由患者的胃酸和胆汁由胃部返流至食管引起。Newburg等^[169]研究发现，HA可防止高分子量物质的扩散，因为HA是一种高分子量的糖胺聚糖，能够组装成网状结构和分子框架，作为过滤器控制胃食管返流。临床研究表明，具有胃食管反流症患者每日口服HA和硫酸软骨素的混合物14天，可有效控制胃食管反流，并且起效迅速^[170]。这可能是由于HA参与溃疡愈合的关键过程，包括调控上皮细胞分化、促进上皮形成和黏膜水化等^[6, 64]。另一方面，HA和硫酸软骨素这种生物黏合剂可以覆盖食管黏膜，作为保护屏障，从而改善胃酸和胃蛋白酶造成的食管黏膜损伤、减弱黏膜渗透性，对于胃食管反流症具有良好的改善效果^[171]。

6 口服透明质酸的其他功效

随着人类健康问题的复杂化和多样化，口服HA功效的研究还延伸至许多相关热点领域，包括促进心血管健康、增强免疫力等。

心血管疾病多年来一直是全球发病和死亡的主要原因^[172]。HA在血管组织和血液成分的相互作用中起着重要作用，对正常和动脉粥样硬化的人体动脉细胞的研究发现，不同分子量的HA诱导不同的功能。HA与细胞膜受体的相互作用有助于细胞结构生成、组织重塑和炎症消除^[172]。作为细胞外基质的主要成分，HA不同的功能取决于其分子量适当分子量的HA可调控心血管的稳态，抑制血管平滑肌细胞合成表型的变化和增殖，抑制血小板的活化和聚集，促进内皮细胞单层修复和功能性，并防止炎症和动脉粥样硬化^[173]。

张晓崧^[174]研发了一种以HA作为功效成分的口服液，通过迟发变态反应足趾增厚法及果蝇生存实验后，又经38人口服试食，证明其口服液具有调节免疫功能等功能。另有研究发现，含有HA的口服液能有效镇定中枢神经系统，改善睡眠^[175]。

三 食品级透明质酸 法规管理及批准使用情况

1 管理类别

HA作为食品级原料，在各个国家或地区以不同的形式和管理类别被批准上市。我国于2008年批准HA（SH形式）为新资源食品，使用范围为保健食品原料^[176]。2020年12月国家卫健委发布2020年第9号公告，将SH的使用范围扩大到乳及乳制品，饮料类，酒类，可可制品、巧克力和巧克力制品（包括代可可脂巧克力及制品）以及糖果，冷冻饮品等普通食品^[177]。日本将HA按照既存食品添加剂（Existing Food Additives）管理，美国将HA（鸡冠提取物）按照一般认为安全（Generally Recognized As Safe, GRAS）物质管理，欧盟将HA（鸡冠提取物）按照新食品原料（novel food）管理，韩国将SH（鸡冠提取物或兽医链球菌发酵物）按健康功能食品功能性原料（건강기능식품 기능성 원료）管理，HA作为食品添加剂管理，加拿大将HA按照天然健康产品（natural health products, NHPs）管理，中国台湾将HA按照食品原料管理。

2 批准使用的食品类别及功能声称

2.1 中国

2008年起，我国批准HA的应用范围限于保健食品原料，截止到2022年拥有批文的保健食品产品仅涵盖“增加骨密度”“改善皮肤水分”“增强免疫力”“抗氧化”“祛黄褐斑”5项功能。2020年12月，国家卫健委发布公告，将SH的使用范围扩大到乳及乳制品，饮料类，酒类，可可制品、巧克力和巧克力制品（包括代可可脂巧克力及制品）以及糖果，冷冻饮品等普通食品，大大拓宽了HA的食品应用范围。截至2022年9月，我国共有36款含HA的保健食品获批上市，具体产品类别及功能声称见表9。市场上也出现了软糖、气泡水、饮用水、酸奶等多种普通食品^[179]。

表9 中国批准使用的含HA食品类别及功能声称

产品名称	保健功能	HA含量	批准文号
黎妮诗牌黎妮诗口服液	改善皮肤水分	-	国食健字 J20110003
同仁堂牌透明质酸维生素C粉（苹果味）	改善皮肤水分、 抗氧化	-	国食健注 G20120010
同仁堂牌透明质酸海洋鱼胶原蛋白粉（桔子味）	改善皮肤水分、 抗氧化	-	国食健注 G20120011
维固康牌氨糖透明质酸钙片	增加骨密度	-	国食健注 G20120489

善尔牌胶原蛋白透明质酸钠维生素C粉	改善皮肤水分	-	国食健字G20120558
纽崔莱®胶原蛋白维C饮品	改善皮肤水分	每100g 含220mg	国食健注G20130388
千林® 胶原蛋白透明质酸钠维生素E粉	改善皮肤水分	-	国食健注G20140137
鼎维芬R增加骨密度粉	增加骨密度	-	国食健字G20140201
汉森元牌氨糖软骨素钙片	增加骨密度	-	国食健注G20140238
江大源® 氨糖软骨素钙胶囊	增加骨密度	-	国食健注G20140319
植水牌透明质酸钠鱼胶原蛋白维E粉	改善皮肤水分	-	国食健注G20140350
修正牌胶原蛋白透明质酸钠维生素C片	改善皮肤水分	-	国食健注G20140378
鼎维芬®胶原蛋白透明质酸钠维生素C粉	改善皮肤水分	-	国食健注G20140493
圆素牌胶原蛋白透明质酸钠维生素C粉	改善皮肤水分	-	国食健注G20140493
康富森牌乳矿物盐盐酸氨基葡萄糖硫酸软骨素钠片	增加骨密度	-	国食健注G20140495
白特丽亚®透明质酸胶原蛋白葡萄籽胶囊	改善皮肤水分、 祛黄褐斑	每100g 含1.37g	国食健注G20140498
万润牌乳矿物盐氨糖软骨素颗粒	增加骨密度	-	国食健注G20140608
济生源®氨糖软骨素骨碎补片	增加骨密度	-	国食健注G20140624
东北健宜®氨糖软骨素钙胶囊	增加骨密度	-	国食健注G20140680
谷比利®氨糖软骨素透明质酸钠片	增强免疫力、 增加骨密度	每100g含 0.64g	国食健注G20140904
昇生源牌乳酸钙鱼胶原蛋白粉	增加骨密度	-	国食健注G20140968
海王牌胶原蛋白透明质酸钠粉	改善皮肤水分	每100g含 0.66g	国食健注G20141227
颜如玉®海洋鱼皮胶原低聚肽维生素C口服液	抗氧化、祛黄 褐斑	-	国食健注G20150333
海明健牌透明质酸胶原低聚肽葡萄籽胶囊	抗氧化、改善 皮肤水分	每100g 含5.0g	国食健注G20150699
美乐家牌氨糖软骨素乳矿物盐胶囊	增加骨密度	-	国食健注G20160242
姿美堂牌透明质酸钠维生素C胶原蛋白粉	改善皮肤水分	-	国食健注G20190176
优纳康R氨糖软骨素钙片	增加骨密度	-	国食健注G20190321
鼎维芬®胶原蛋白透明质酸钠针叶樱桃粉	改善皮肤水分	-	国食健注G20200167
中得R甲鱼肽粉透明质酸钠颗粒	增强免疫力	-	国食健注G20200239
维乐维®胶原蛋白透明质酸钠口服液（蓝莓味）	改善皮肤水分	-	国食健注G20200603
维乐维®胶原蛋白透明质酸钠口服液（水蜜桃味）	改善皮肤水分	-	国食健注G20200632
汤臣倍健®胶原蛋白透明质酸钠粉	改善皮肤水分	-	国食健注G20210008
艾玫凯牌胶原蛋白透明质酸钠维C粉	改善皮肤水分	-	国食健注G20210009

汤臣倍健®胶原蛋白肽芦荟透明质酸片	改善皮肤水分	-	国食健注G20210010
每日每加®鱼胶原蛋白大豆肽透明质酸钠粉 (橘子味)	改善皮肤水分	-	国食健注G20210025
同仁堂牌雪莲培养物透明质酸钠粉	抗氧化	-	国食健注G20220119

资料来源：国家市场监督管理总局。

2.2 日本

日本作为最早批准HA食用的国家，是食品级HA产品的主要市场，也是食品级HA终端应用产品最丰富的市场。日本医学基础健康营养研究所（医薬基盤健康栄養研究所）认为摄入HA成分能够缓解关节疼痛，改善皮肤状态^[180]。截至2022年9月，日本市场上使用的部分含HA食品共有93款，具体类别及功能声称见表10。

表10 日本市场上使用的部分含HA食品类别及功能声称

种类	产品名称	HA添加量	功能声称
谷类	Myvitamins Salted Caramel Almond Flavoured Beauty Bites	50mg/100g	美容美颜类
肉鱼蛋类	Nipponham Chicken with Tomato Jelly for Salad	25mg/83g	-
肉鱼蛋类	Nipponham Herb Jelly Chicken	25mg/83g	-
乳品	Meiji Glucosamine 1500 And Collagen 3000 Milk Drink	5mg/100mL	美容美颜类
乳品	Nestle Brite Collagen Milk Powder	-	-
乳品	Sujahta Yuuki Daizu Shiyou Muscat: Soy Milk Drink with Muscat Juice	3.4mg/100mL	-
软饮料	Ako Kasei Perfect Jelly All in One Beauty Jelly Drink	-	美容美颜类
软饮料	Asahi Fruit Enzyme Green Juice	-	美容美颜类
软饮料	Asahi Slim Up Slim Superfood Shake Mix: Royal Milk Tea Flavor	-	美容美颜类
软饮料	Beauty Princess Blood Orange Drink with Acerola	35mg/230g	-
软饮料	Beauty Princess Mango Drink with Aloe	35mg/230g	-
软饮料	Beauty Princess Muscat Drink with Pineapple	35mg/230g	-
软饮料	Beauty Princess Peach Drink with Rose	35mg/230g	-
软饮料	C1000 Vitamin Lemon Collagen and Hyaluronic Acid Drink	-	-
软饮料	Cj Foods Micho Beauty Vinegar Drink: Strawberry and Jasmine	5mg/100mL	美容美颜类
软饮料	Coca Cola Body Touring Tea Moistia	-	美容美颜类

软饮料	J Food Extra Charge Berry Mix Beauty Drink	2mg/100mL	-
软饮料	Morinaga Premio Delicious Collagen Drink with Blueberry Flavor	40mg/125mL	美容美颜类
软饮料	Morinaga TBC Apple & Peach Beauty Juice Drink	5mg/330ml	美容美颜类
软饮料	Morinaga Yorucare Refreshing Grape Water Drink	2.5mg/100ml	-
软饮料	Shiseido Grapefruit Flavored Beautiful Scenery Jelly Drink	-	美容美颜类
软饮料	Shiseido Lychee Flavored Beautiful Scenery Jelly Drink	-	美容美颜类
软饮料	Sinnappai Hyaluronic Acid Plus Collagen Powder	7.5mg/3g	-
软饮料	Sinnipai Placenta Jelly Mix: Mango Flavor	105mg/100g	-
软饮料	Sujahta Meiraku Tebes Beauty Plus Honnori Peach Aji: Complete Balanced Drink with Slight Peach Flavor	20mg/250mL	美容美颜类
软饮料	Tbc Beauty Apple and Peach Juice Drink	5mg/330mL	美容美颜类
软饮料	Tbc Beauty Apple and Peach Juice Drink with Hyaluronic Acid And 2000mg Collagen	5mg/330mL	美容美颜类
膳食补充剂	Alfe Beauty Conc Powder Supplement	2mg/2g	美容美颜类
膳食补充剂	Alfe Beauty Conc Supplement	10mg/100mL	美容美颜类
膳食补充剂	Alfe Deep Essence Supplement	20mg/100mL	美容美颜类
膳食补充剂	Alfe Grace Lifternal Supplement	5mg/2g	美容美颜类
膳食补充剂	Alfe Grace Moisternal Supplement	5mg/2g	美容美颜类
膳食补充剂	Asahi Dear Natura All for Women Supplement: 60 Tablets	1mg/3 count	美容美颜类
膳食补充剂	Asahi Dear Natura Style Pearl Barley Extract Supplement: 20 Tablets	1mg/2 count	美容美颜类
膳食补充剂	Asahi Dear Natura Style Placenta X Collagen Supplement: 180 Tablets	1mg/3 count	美容美颜类
膳食补充剂	Asahi Perfect Aster Collagen Powder Supplement	-	美容美颜类
膳食补充剂	Asahi Perfect Collagen Drink Dietary Supplement: Muscat Flavor	2.0mg/100mL	美容美颜类
膳食补充剂	Asahi Slim Up Slim Collagen Protein Powder with Peach Flavor	5mg/15g	美容美颜类
膳食补充剂	Attenir Moist Effector Supplement: 30 Softgels	50mg/4.2g	美容美颜类
膳食补充剂	Azabu Gozen Ya Well Salacia Dietary Supplement: 180 Capsules	-	美容美颜类; 改善肠道健康
膳食补充剂	Be Smart Life Beauty Protein Supplement: Cocoa Flavor	-	美容美颜类

膳食补充剂	Beaupower Proteoglycan Supplement Powder: 10000Ug, Lemon and Muscat Flavor	-	美容美颜类
膳食补充剂	Belta Folate Supplement, 120 Capsules	-	美容美颜类
膳食补充剂	Dhc Glucosamine Supplement 2000, 120 Tablets	-	骨骼健康类
膳食补充剂	Dhc Glucosamine Supplement: 2000mg, 180 Tablets	18mg/6 count	骨骼健康类
膳食补充剂	Dhc Goku Raku Raku: Very Comfort Supplement, 120 Capsules	-	美容美颜类
膳食补充剂	Domohorn Wrinkle Collagen Drink Supplement	20mg/100mL	美容美颜类; 改善睡眠质量
膳食补充剂	Egao Me Mamoru Lutein Supplement, 62 Capsules	-	缓解视力模糊
膳食补充剂	Eterno Concentrated Placenta Supplement	1mg/100mL	美容美颜类
膳食补充剂	Fancl Deep Charge Collagen Dietary Supplement: White Peach and Mango Flavor	1mg/20g	美容美颜类
膳食补充剂	Fancl Deep Charge Collagen Drink Supplement: Fruity Peach Flavor	20mg/100mL	美容美颜类
膳食补充剂	Fancl Deep Charge Collagen Jelly Supplement: Apple Flavor, 10 Jellies	1mg/20g	美容美颜类
膳食补充剂	Fancl Deep Charge Collagen Powder Supplement	1mg/3.4g	美容美颜类
膳食补充剂	Fancl Deep Charge Collagen Supplement: Lemon Flavor	1mg/4.6g	美容美颜类
膳食补充剂	Finc Fish Collagen Supplement: Lychee Flavor	60mg/10g	美容美颜类
膳食补充剂	Fine Japan Hyaluron and Collagen Supplement	60mg/7g	美容美颜类
膳食补充剂	Inpex Glucosamine Plus Hyaluronic Acid	6mg/6 count	改善消化功能
膳食补充剂	Itoh Collagen Low Molecular Weight Hyaluronic Acid	5mg/5g	美容美颜类; 骨骼健康类
膳食补充剂	Meiji Amino Collagen Premium Dietary Supplement	20mg/7g	美容美颜类
膳食补充剂	Meiji Amino Collagen Premium Dietary Supplement	20mg/7g	美容美颜类
膳食补充剂	Meiji Amino Collagen Premium Drink	60mg/100mL	美容美颜类
膳食补充剂	Minami Firm Glucosamine and Chondroitin Plus Muscles and Bones Herbs Supplement: 240 Tablets	10.8mg/8 count	-
膳食补充剂	Minami Glucosamine and Boswellia Food Supplement: 240 Tablets	10mg/2.24g	-
膳食补充剂	Minami Plant Mellon Placenta Dietary Supplement: 62 Capsules	30mg/2 count	-
膳食补充剂	Minami Royal Placenta Supplement: 15000 mg, 90 Capsules	20mg/3 count	-
膳食补充剂	Morinaga Delicious Collagen Powder	30mg/2 count	美容美颜类

膳食补充剂	Morinaga Hyaluronic Acid Plus Supplement: 30 Capsules	30mg/1 count	美容美颜类
膳食补充剂	N By Nutrilite Suiine Supplement	0.1mg/5g	-
膳食补充剂	N By Nutrilite Vivichu Supplement: Grape Flavor	-	-
膳食补充剂	Nexest Hyaluronic Acid Supplement: 90 Capsules	40mg/1 count	骨骼健康类; 美容美颜类; 保湿
膳食补充剂	Noguchi Chondroitin and Glucosamine Dietary Supplement, 30 Tablets	4mg/10 count	骨骼健康类
膳食补充剂	Orihiro High Purity Glucosamine Supplement: Plum Flavor	5mg/2g	骨骼健康类
膳食补充剂	Pola Inner Liftia Qq Liquid Supplement with Collagen and Hyaluronic Acid: Peach Yogurt Flavor	100mg/100mL	-
膳食补充剂	Refre Blueberry and Lutein Alpha Supplement: 31 Tablets	-	缓解视力疲劳
膳食补充剂	Refre Blueberry and Lutein Supplement: 31 Tablets	-	缓解视力疲劳
膳食补充剂	Saraya Direct Collagen Powder	-	美容美颜类
膳食补充剂	Shiseido The Collagen Exr Supplement: 1000mg, 126 Tablets	10mg/6 count	-
膳食补充剂	Shiseido The Collagen Supplement: 126 Tablets	5mg/6 count	美容美颜类
膳食补充剂	Uha Collagen Gummy Supplement: Grapefruit Flavor, 28 Gummies	5mg/2 count	美容美颜类
膳食补充剂	Wave Hyaluronic Acid Collagen	-	美容美颜类
膳食补充剂	Yamii Fish Roe Pomegranate Multi Berry Drinks	-	美容美颜类
糖果	Asahi Vitamin Candy with Kiwi Flavor	2.5mg/15.2g	美容美颜类
糖果	Coris Premium Rich Chewy Gummy Candy with Peach Flavor	1.4mg/34g	美容美颜类
糖果	Kanro Pure Supli Assorted Gummies with Grapefruit, Blueberry and Peach Flavor with Hyaluronic Acid, Collagen and Vitamin C	9.45mg/27.8g	-
糖果	Kasugai Bara No Kuchiduke Rose Aroma: Rose Hard Throat Candies	-	-
糖果	Kasugai Hana Kokyu Aroma Nodo Ame Rose Peach Rose Muscat: Sugar Free Aromatic Throat Candies with Rose Peach and Rose Muscat Flavor	-	-
糖果	Kracie Fluffy Soft Candy with Peach and Rose Flavor	0.1g/32g	美容美颜类
糖果	Kracie Funwarika Beauty Fruity Rose Soft Candies with Hyaluronic Acid and Collagen	25mg/60g	美容美颜类

糖果	Kracie Fuwarinka Premium Soft Candy with Grape and Rose Flavor	25mg/60g	美容美颜类
糖果	Kracie Fuwarinka Premium Soft Candy with Lemon and Rose Flavor	25mg/60g	美容美颜类
小吃点心类	Tanpaku Otome Popcorn with Berry Flavor	-	美容美颜类
运动营养食品	Gat Sport Essentials Joint Support Dietary Supplement: 60 Tablets	20mg/2 count	骨骼健康类
运动营养食品	Kentai Super Joint Supplement: 360 Capsules	12mg/3.6g	骨骼健康类

资料来源: Innova数据库 (检索日期: 2022-10)。

2.3 美国

美国的口服HA市场发展成熟, 产品品牌知名度高, 细分产品矩阵丰富, 销售渠道多元化, 占全球市场的主导地位。美国没有明确规定HA的功能声称, 但在公告中允许HA可以在没有根据《CFR》第21篇颁布食品添加剂法规的情况下, 在美国以其预期目的进行营销和销售^[178]。据Innova数据库统计, 截止到2022年, 在美国市场上有687种食品使用了HA作为原料, 产品功效多为美容养颜及维持骨和关节健康。美国批准使用的部分含HA食品类别及功能声称见表11。

表11 美国市场上使用的部分含HA食品类别及功能声称

种类	产品名称	HA添加量	功能声称
谷类	Wtf Bar Beauty Mixed Berry Collagen Hyaluronic Acid Bar	200mg/50g	-
糖果	Compartes Beauty Dark Chocolate with Plant Based Collagen, Blueberry and Almond	-	美容美颜类
软饮料	Clevr Limited Edition Rose Matcha Superlatte	-	美容美颜类
软饮料	Gnc Luster and Lum Sparkling Collagen Water with Cherry Kiss	-	美容美颜类
软饮料	Gnc Luster and Lum Sparkling Collagen Water with Lush Lemon	-	美容美颜类
膳食补充剂	Synchro Rejuve Dietary Supplement, 60 Capsules	-	骨骼健康类
膳食补充剂	Komplex Nutrition Collagen Peptides Dietary Supplement	100mg/9g	骨骼健康类; 美容美颜类
膳食补充剂	Skinny Fit Super Youth Multi Collagen Peptides Dietary Supplement	50mg/17.5g	骨骼健康类; 美容美颜类
膳食补充剂	Skinny Fit Super Youth Dietary Supplement: Tropical Punch Flavor	50mg/17.5g	骨骼健康类; 美容美颜类
膳食补充剂	Skinny Fit Super Youth Dietary Supplement: Peach Mango Flavor	50mg/17.3g	骨骼健康类; 美容美颜类

膳食补充剂	Skinny Fit Super Youth Multi Collagen Dietary Supplement: Chocolate Flavor	50mg/19.8g	骨骼健康类; 美容美颜类
膳食补充剂	Skinny Fit Super Youth Multi Collagen Dietary Supplement: Orange Pineapple Flavor	50mg/17g	骨骼健康类; 美容美颜类
膳食补充剂	Cvs Health Hyaluronic Acid Dietary Supplement: 100mg, 60 Capsules	100mg/1 count	骨骼健康类; 美容美颜类
膳食补充剂	Equilife Daily Hair Support Dietary Supplement, 60 Capsules	4mg/2 count	美容美颜类
膳食补充剂	Vitauthority Radiant Plant Based Hair Health Formula Dietary Supplement, 30 Liquid Capsules	-	美容美颜类
膳食补充剂	Vitauthority Plant Based Collagen Booster Dietary Supplement: Natural Pink Lemonade Flavor	-	美容美颜类
膳食补充剂	Vitauthority Multi Collagen Protein Plus Dietary Supplement: Pina Colada Flavor	50mg/9.4g	骨骼健康类; 美容美颜类
膳食补充剂	Piping Rock Hydrolyzed Collagen Dietary Supplement, 120 Quick Release Capsules	150mg/1 count	骨骼健康类; 美容美颜类
膳食补充剂	Lifeseasons Ageless Skincare Dietary Supplement, 90 Capsules	50mg/3 count	美容美颜类
膳食补充剂	Obvi Multi Collagen and Hyaluronic Acid Dietary Supplement, 120 Capsules	50mg/3 count	骨骼健康类; 美容美颜类
运动营养食品	Apollon Nutrition Collagen Dietary Supplement	200mg/14g	美容美颜类
运动营养食品	Komplex Nutrition Super Greens Plus Reds Dietary Supplement	10mg/12.7g	骨骼健康类; 美容美颜类
运动营养食品	Nutricost Women Pink Drink Flavored BCAA Dietary Supplement with Hyaluronic Acid, Folate, Biotin and Calcium	100mg/16g	-
运动营养食品	Nutricost Women Green Apple Flavored BCAA Dietary Supplement with Hyaluronic Acid, Folate, Biotin and Calcium	100mg/9g	-
运动营养食品	Nutricost Women Grape Flavored BCAA Dietary Supplement with Vitamin D3, Folate, Biotin and Calcium	100mg/10g	-
运动营养食品	Nutricost Women Strawberry Lemonade Flavored BCAA Dietary Supplement with Hyaluronic Acid, Folate, Biotin And Calcium	100mg/11g	-
运动营养食品	Nutricost Women Peach Mango Flavored BCAA Dietary Supplement with Vitamin D3, Folate, Biotin and Calcium	100mg/10g	-
运动营养食品	Nutricost Women Watermelon Flavored BCAA Dietary Supplement with Hyaluronic Acid, Folate, Biotin and Calcium	100mg/10g	-

运动营养食品	Glaxon Xeno Amino Tigers Blood Flavored Essential Aminos Dietary Supplement	90mg/19g	骨骼健康类
运动营养食品	It Works Skinny Hydrate Dietary Supplement with Cocomango Flavor	-	-
运动营养食品	It Works Skinny Hydrate Dietary Supplement with Summer Splash Flavor	-	-
运动营养食品	1 Up Nutrition Grass Fed Hydrolyzed Collagen Peptides Dietary Supplement with Hazelnut Cream Flavor	100mg/23g	美容美颜类
运动营养食品	Animal Alpha F Dietary Supplement, 150 Capsules	-	骨骼健康类; 美容美颜类
运动营养食品	Gaspari Nutrition Proven Joint Dietary Supplement, 90 Tablets	100mg/3 count	骨骼健康类
运动营养食品	Redcon1 Canteen Hydration Plus Electrolytes Dietary Supplement with Icy Lemonade Flavor	100mg/12.5g	-

资料来源: Innova数据库 (检索日期: 2022-10)。

2.4 其他国家

目前全球市场上用于保健食品和普通食品的HA产品已经十分普遍。全球市场上, 含有HA的膳食补充剂及其他HA食用产品受到医生的推荐, 同时, 许多抗衰老的美容保健食品中也含有HA。

1 国内外食品级透明质酸的应用情况概览

1.1 透明质酸在全球食品饮料中的应用情况

透明质酸除作为有效的保湿剂帮助人体皮肤保存水分和改善皮肤质地外，也作为可以服用的膳食补充成分起到润滑关节、改善眼睛粘膜水分含量等诸多保健效果，从而促进身体机能保持健康状态,其作为原料在食品饮料中的应用也日益广泛。

使用“透明质酸”、“透明质酸钠”作为原料的关键词在Innova全球新品数据库中检索到2388款产品（仅包括食品饮料类产品，本节数据均以此为前提）。近五年，使用透明质酸作为原料的产品逐年增加，美国的产品数量最为丰富。

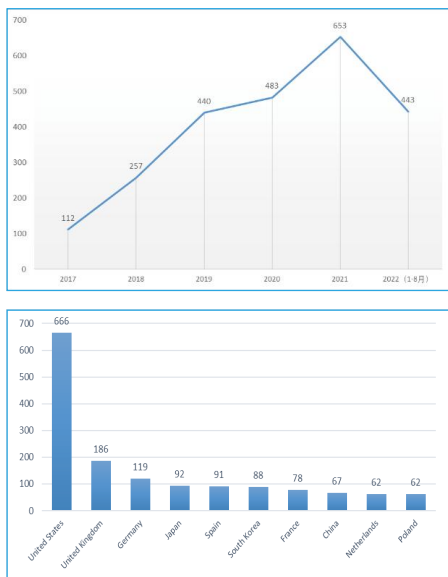


图9 全球使用透明质酸作为原料的产品数量（数据来源：Innova）

使用透明质酸作为原料的产品类别及定位如图10。可以看出，透明质酸在食品饮料中的应用集中于营养补充剂和运动营养类产品，产品定位也侧重于对皮肤、关节、骨骼的健康益处。

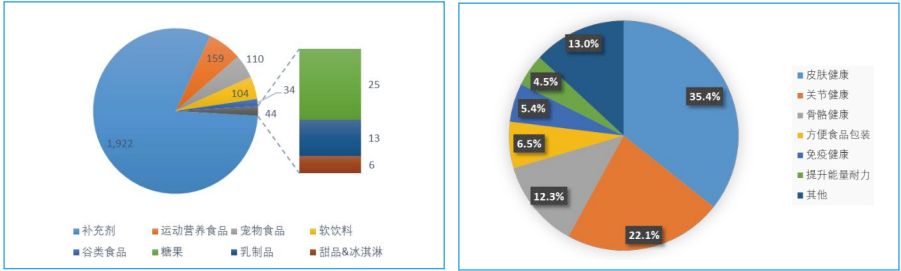


图10 全球透明质酸作为原料的产品类别及定位（数据来源：Innova）

1.2 透明质酸在我国食品饮料中的应用情况

原卫生部2008年第12号公告中批准透明质酸钠为新资源食品，使用范围为保健食品的原料，同时要求透明质酸钠食用量 ≤ 200 毫克/天。国家卫生健康委2020年第9号公告批准透明质酸钠为新食品原料，使用范围为乳及乳制品，饮料类，酒类，可可制品、巧克力和巧克力制品以及糖果，冷冻饮品。透明质酸自此可在保健食品及多种普通食品中使用。

根据Innova全球新品数据库数据，我国目前使用透明质酸作为原料的产品绝大多数为2021年上市。软饮料、营养补充剂和糖果是我国使用透明质酸最多的产品品类。国内市场含有透明质酸食品的生产企业见表12。

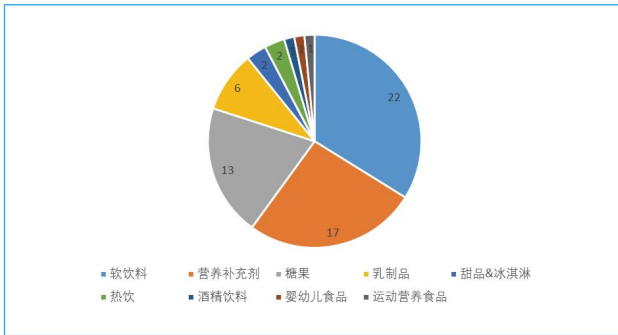


图11 我国透明质酸作为原料的产品类别（数据来源：Innova）

表12 2017-2022年国内含有透明质酸食品生产企业（数据来源：Innova）

企业名称	产品类型
北京唯维乐品健康技术有限公司	软饮料：其他软饮料
北京姿美堂生物技术股份有限公司	营养补充剂：粉剂

福州聚春园食品股份有限公司	糖果：巧克力
鼓励发条GuliCoffee	软饮料：冰咖啡
广东千林健康产业有限公司	营养补充剂：粉剂
广东润科生命科学有限公司	糖果：口香糖
广东思维佳食品有限公司	糖果：硬糖
广东正当年生物科技有限公司	软饮料：浓缩饮料&混合饮料
广州药业股份有限公司	糖果类：果冻
杭州娃哈哈集团有限公司	乳制品：酸奶饮料
杭州维天梦健康食品有限公司	糖果：软糖
河南百芝堂药业集团有限公司	营养补充剂：固体饮料
河南花花牛生物工程有限公司	乳制品：酸奶饮料
华熙生物科技股份有限公司	软饮料：其他软饮料/瓶装水 营养补充剂：软糖 酒精饮料：风味酒精饮料 热饮：固体饮料 糖果：巧克力/压片糖
环太生物科技股份有限公司	软饮料：代餐&其他饮料
健安喜	营养补充剂：胶囊
金冠食品有限公司	果味饮品
蓝河营养品有限公司	乳制品：奶粉
良品铺子股份有限公司	营养补充剂：果冻
美庐生物科技股份有限公司	乳制品：奶粉
奶牛梦工场	乳制品：酸奶饮料
奈雪的茶（深圳市品道餐饮管理有限公司）	软饮料：冰茶
内蒙古伊利实业集团股份有限公司	乳制品：酸奶饮料
启丰食品科技有限公司	糖果：果冻
厦门起点生物药业有限公司	软饮料：水果风味饮料
厦门仟草食品科技有限公司	热饮：果茶
山东七闲堂生物科技有限公司	糖果：软糖
上海薄荷健康科技股份有限公司	糖果类：软糖/巧克力
深圳精准健康食物科技有限公司	营养补充剂：软糖
深圳市阿麦斯食品科技有限公司	糖果类：软糖
思碧丽蓝株式会社	软饮料：代餐&其他饮料
太古糖业	热饮：固体饮料
汤臣倍健	营养补充剂：片剂

完达山乳业股份有限公司	配方奶粉（3岁以上）
武汉恒润拾运营管理有限公司	软饮料：风味瓶装水
希夫营养	营养补充剂：片剂
喜茶（深圳美西西餐饮管理有限公司）	软饮料：冰茶 甜品&冰淇淋：冰淇淋
营养屋(成都)生物医药有限公司	营养补充剂：片剂
浙江卡姿蔓生物科技有限公司	营养补充剂：饮料
正大益生科技发展（北京）有限公司	蜂蜜饮品
重庆品正食品有限公司	软饮料：风味瓶装水
Gat Sport	运动营养品：胶囊

2 食品级透明质酸产业现状及发展趋势

2.1 全球透明质酸产品市场概述

2021年，全球食品级透明质酸终端产品市场预计达到约4.0亿美元，2021年至2026年期间预计年平均复合增长率将达到5.94%。该市场预计在2026年将达到约5.3亿美元。据沙利文调查^[2]，日本2021年食品类透明质酸终端产品市场规模已经达到423亿日元，约为3.9亿美元，说明日本是食品级透明质酸终端产品的主要市场。日本的保健食品在世界拥有较高知名度，产品形式丰富。日本法规对机能食品或保健食品对透明质酸允许应用的空间较为广泛，终端产品应用形式多种多样。

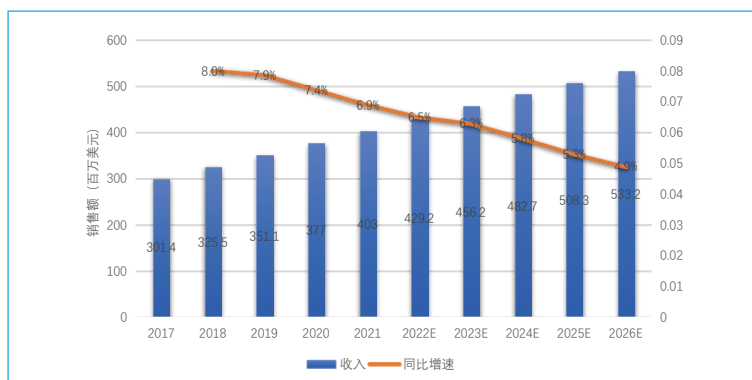


图12 全球食品级透明质酸终端产品市场规模^[2]

目前在保健食品全球市场领域中，日本和美国的食品级透明质酸终端产品因其市场发展成熟，品牌知名度高，明星产品生命力强，面对不同细分人群的产品矩阵丰富，销售渠道多元化等原因占据了全球市场的优势地位。目前，日本批准HA添加至所有食品，包括保健机能食品

(健康食品)和普通食品两种。保健机能食品主要用于补充水分和增强皮肤弹性及减肥类产品。含有HA成分的保健食品在日本广泛流行,该类产品的主要功效为增加皮肤弹性、改善皮肤质地、美白和润滑人体关节。普通食品包含饮料、酸奶、口香糖、果酱、果冻、沙拉酱、茶粉、速溶汤、蜂蜜、软糖、面条、绿茶等产品。美国市场上含有食品级透明质酸的终端应用产品主要为膳食补充产品,主要功能定位在改善皮肤和关节保健。韩国市场上含有透明质酸成分的饮料类产品较为丰富,有维生素水和茶饮料等。全球市场上用于保健食品和普通食品的透明质酸终端产品已经十分普遍,被消费者接受。

2.2 我国透明质酸产业发展趋势

我国在食品卫生方面的法律法规制度不断完善,2008年5月原国家卫生部按照《新资源食品管理办法》的规定发布相关公告,批准透明质酸钠作为新资源食品用作保健食品原料。自公告发布后,透明质酸作为保健食品原料被应用于国内市场保健食品产品中。这一公告的发布推动了我国食品级透明质酸的应用。

2021年1月,国家卫生健康委员会发布“三新食品”公告,正式批准透明质酸钠可应用于普通食品添加。透明质酸使用范围的扩大,不仅为原料市场打开新的成长空间,而且显示了食品级透明质酸终端产品的发展潜力。中国人口结构老龄化进一步加速,2021年末,60岁及以上人口为26736万人,占全国人口的18.9%,其中65岁及以上人口为20056万人,占全国人口的14.2%。未来将出现较大规模的老龄人口群体,我国“银发一族”催生更多人群关注保健食品与功能性食品。目前我国市场上添加透明质酸的普通食品虽然数量不多,但类型已呈现出多样化的趋势,包括饮料、软糖、巧克力、果冻、蜂蜜、奶制品等。未来随着中国市场对食品级透明质酸终端产品的认可,国内添加透明质酸的普通食品种类和数量也将更加丰富并带来新的消费趋势。

3.小结

由于透明质酸具有改善皮肤状态、保护骨关节健康、改善干眼症、维护消化道健康的特性,新食品原料透明质酸钠在普通食品中的应用将与保健食品和化妆品市场的整体增长相辅相成,该市场将迎来更高的需求。目前已有充分的研究发现口服透明质酸对于皮肤和骨关节健康的益处,但在其他领域的益处尚缺乏充分人群研究证据,需要更多研究为透明质酸作为功能性原料在食品中的应用与推广提供助力。

参考文献

- [1] 崔媛, 段潜, 李艳辉. 透明质酸的研究进展 [J]. 长春理工大学学报 (自然科学版), 2011, 34(3): 101-6.
- [2] 沙利文, 2021.
- [3] G K, L S, R S, et al. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications [J]. *Biotechnology Letters*, 2007, 29(1): 17-25.
- [4] 张堃, 简军, 张政朴. 透明质酸的结构、性能、改性和应用研究进展 [J]. *高分子通报*, 2015(09): 217-26.
- [5] 王翠凤. 透明质酸的应用现状 [J]. *中国医疗器械杂志*, 2018, 42(1): 74-6,8.
- [6] 王钊, 徐康, 王方, et al. 经口给予透明质酸的生理功能及其作用机制研究进展 [J]. *食品科学*, 2021, 42(23): 1-10.
- [7] MOCHIZUKI T, IKARI K, YANO K, et al. Comparison of patient-reported outcomes of treatment with low- and intermediate molecular weight hyaluronic acid in Japanese patients with symptomatic knee osteoarthritis: A prospective, randomized, single-blind trial [J]. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol*, 2020, 21, 22-6.
- [8] 卢方云, 吴瑛婕, 黄瑾, et al. 透明质酸的制备及其应用的研究进展 [J]. *食品工业科技*, 2022, 43(05) 440-7.
- [9] 蒋秋燕, 凌沛学, 黄思玲, et al. 口服透明质酸在大鼠体内吸收机制的研究 [J]. *中国药学杂志*, 2005, 40(23): 1811-3.
- [10] KIMURA M, MAESHIMA T, KUBOTA T, et al. Absorption of Orally Administered Hyaluronan [J]. *J Med Food*, 2016, 19(12): 1172-9.
- [11] OE M, MITSUGI K, ODANAKA W, et al. Dietary hyaluronic acid migrates into the skin of rats [J]. *ScientificWorldJournal*, 2014, 2014: 378024.
- [12] BALOGH L, POLYAK A, MATHE D, et al. Absorption, Uptake and Tissue Affinity of High-Molecular-Weight Hyaluronan after Oral Administration in Rats and Dogs [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2008, 56(22): 10582-93.
- [13] SATO Y, JOUMURA T, TAKEKUMA Y, et al. Transfer of orally administered hyaluronan to the lymph [J]. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 2020, 154: 210-3.
- [14] AHN M Y, SHIN K H, KIM D H, et al. Characterization of a *Bacteroides* species from human intestine that degrades glycosaminoglycans [J]. *Can J Microbiol*, 1998, 44(5): 423-9.
- [15] JONES R C, DECK J, EDMONDSON R D, et al. Relative quantitative comparisons of the extracellular protein profiles of *Staphylococcus aureus* UAMS-1 and its sarA, agr, and sarA agr regulatory mutants using one-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis and nanocapillary liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry [J]. *J Bacteriol*, 2008, 190(15): 5265-78.
- [16] SHIMIZU T, OHTANI K, HIRAKAWA H, et al. Complete genome sequence of *Clostridium perfringens*, an anaerobic flesh-eater [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(2): 996-1001.
- [17] ISHIBASHI G, YAMAGATA T, RIKITAKE S, et al. Digestion and Fermentation of Hyaluronic Acid [J]. *Journal for the Integrated Study of Dietary Habits*, 2002, 13(2): 107-11.
- [18] DE SOUZA A B, CHAUD M V, SANTANA M H A. Hyaluronic acid behavior in oral administration and perspectives for nanotechnology-based formulations: A review [J]. *Carbohy-*

- drate Polymers, 2019, 222: 115001.
- [19] 蒋秋燕, 凌沛学, 程艳娜, et al. 口服透明质酸在动物体内的分布 [J]. 中国生化药物杂志, 2008, 29(02): 73-6.
- [20] 吴国兵. 透明质酸钠治疗膝骨关节炎的研究进展 [J]. 中国城乡企业卫生, 2021, 36(4): 26-8.
- [21] 宫建辉, 徐熙明, 董彦博, et al. 透明质酸钠胶原蛋白果饮功能性评价研究 [J]. 现代食品, 2022, 28(5): 187-91.
- [22] 刘硕, 王景召. 透明质酸的特性及其在食品中的应用 [J]. 化工设计通讯, 2018, 44(8): 62.
- [23] 郭学平, 贺艳丽, 孙茂利, et al. 透明质酸在保健品中的应用 [J]. 中国生化药物杂志, 2002, 23(1): 49-51.
- [24] CAMENISCH T D, SCHROEDER J A, BRADLEY J, et al. Heart-valve mesenchyme formation is dependent on hyaluronan-augmented activation of ErbB2-ErbB3 receptors [J]. Nat Med, 2002, 8(8): 850-5.
- [25] CHOWDHURY B, XIANG B, MUGGENTHALER M, et al. Hyaluronidase 2 deficiency is a molecular cause of cor triatriatum sinister in mice [J]. International Journal of Cardiology, 2016, 209: 281-3.
- [26] CHOWDHURY B, HEMMING R, HOMBACH-KLONISCH S, et al. Murine Hyaluronidase 2 Deficiency Results in Extracellular Hyaluronan Accumulation and Severe Cardiopulmonary Dysfunction* [J]. Journal of Biological Chemistry, 2013, 288(1): 520-8.
- [27] MATSUMOTO K, LI Y, JAKUBA C, et al. Conditional inactivation of Has2 reveals a crucial role for hyaluronan in skeletal growth, patterning, chondrocyte maturation and joint formation in the developing limb [J]. Development, 2009, 136(16): 2825-35.
- [28] JADIN L, WU X, DING H, et al. Skeletal and hematological anomalies in HYAL2-deficient mice: a second type of mucopolysaccharidosis IX? [J]. Faseb j, 2008, 22(12): 4316-26.
- [29] 张玉, 张朝中. 发酵法生产透明质酸 [J]. 北方药学, 2006, 3(2): 10-1.
- [30] 冯建成, 冯浩, 牛成, et al. 高分子量透明质酸生产菌SH0201的诱变选育 [J]. 中国酿造, 2011(3): 45-7.
- [31] 张容鹤, 冯建成, 张剑韵, et al. 高分子量透明质酸产生菌选育及发酵条件优化 [J]. 中国酿造, 2008, 27(19): 17-21.
- [32] 陈奕涵, 钱悦, 侯永泰, et al. 复合诱变选育高分子量透明质酸高产菌株 [J]. 中国酿造, 2012, 31(9): 98-101.
- [33] JIA Y, ZHU J, CHEN X, et al. Metabolic engineering of *Bacillus subtilis* for the efficient biosynthesis of uniform hyaluronic acid with controlled molecular weights [J]. Bioresour Technol, 2013, 132: 427-31.
- [34] CHENG F, GONG Q, YU H, et al. High-titer biosynthesis of hyaluronic acid by recombinant *Corynebacterium glutamicum* [J]. Biotechnol J, 2016, 11(4): 574-84.
- [35] MAO Z, SHIN H D, CHEN R. A recombinant *E. coli* bioprocess for hyaluronan synthesis [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2009, 84(1): 63-9.
- [36] SHENG J Z, LING P X, ZHU X Q, et al. Use of induction promoters to regulate hyaluronan synthase and UDP-glucose-6-dehydrogenase of *Streptococcus zoepidemicus* expression in *Lactococcus lactis*: a case study of the regulation mechanism of hyaluronic acid polymer [J]. J Appl Microbiol, 2009, 107(1): 136-44.
- [37] PRASAD S B, JAYARAMAN G, RAMACHANDRAN K B. Hyaluronic acid production is enhanced by the additional co-expression of UDP-glucose pyrophosphorylase in *Lactococcus lactis* [J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2010, 86(1): 273-83.

- [38] HMAR R V, PRASAD S B, JAYARAMAN G, et al. Chromosomal integration of hyaluronic acid synthesis (has) genes enhances the molecular weight of hyaluronan produced in *Lactococcus lactis* [J]. *Biotechnol J*, 2014, 9(12): 1554-64.
- [39] JEONG E, SHIM W Y, KIM J H. Metabolic engineering of *Pichia pastoris* for production of hyaluronic acid with high molecular weight [J]. *J Biotechnol*, 2014, 185, 28-36.
- [40] 陈建澍, 王婧茜, 易喻, et al. 透明质酸及其衍生物研究进展 [J]. *中国生物工程杂志*, 2015, 35(2): 111-8.
- [41] HEMSHEKHAR M, THUSHARA R M, CHANDRANAYAKA S, et al. Emerging roles of hyaluronic acid bioscaffolds in tissue engineering and regenerative medicine [J]. *International Journal of Biological Macromolecules: Structure, Function and Interactions*, 2016, 86, 917-28.
- [42] 王海英, 施裔磊. 透明质酸在口腔护理产品领域的应用 [J]. *日用化学品科学*, 2021, 44(2): 40-4.
- [43] 中国营养学会. 食物与健康: 科学证据共识 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [44] MOLLER I, MARTINEZ-PUIG D, CHETRIT C. LB012 ORAL ADMINISTRATION OF A NATURAL EXTRACT RICH IN HYALURONIC ACID FOR THE TREATMENT OF KNEE OA WITH SYNOVITIS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY [J]. *Clinical Nutrition Supplements*, 2009, 4(2): 171-2.
- [45] JENSEN G S, ATTRIDGE V L, LENNINGER M R, et al. Oral intake of a liquid high-molecular-weight hyaluronan associated with relief of chronic pain and reduced use of pain medication: results of a randomized, placebo-controlled double-blind pilot study [J]. *J Med Food*, 2015, 18(1): 95-101.
- [46] NELSON F R, ZVIRBULIS R A, ZONCA B, et al. The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (Oralvisc®) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses [J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(1): 43-52.
- [47] SáNCHEZ J, BONET M L, KEIJER J, et al. Blood cells transcriptomics as source of potential biomarkers of articular health improvement: effects of oral intake of a rooster combs extract rich in hyaluronic acid [J]. *Genes Nutr*, 2014, 9(5): 417.
- [48] MARTINEZ-PUIG D, MÖLLER I, FERNÁNDEZ C, et al. Efficacy of oral administration of yoghurt supplemented with a preparation containing hyaluronic acid (Mobilee™) in adults with mild joint discomfort: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention study [J]. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*, 2013, 6(1): 63-8.
- [49] TASHIRO T, SEINO S, SATO T, et al. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period [J]. *ScientificWorldJournal*, 2012, 2012: 167928.
- [50] YOSHIMURA M, AOBA Y, WATARI T, et al. Evaluation of the effect of a chicken comb extract-containing supplement on cartilage and bone metabolism in athletes [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 4(4): 577-80.
- [51] NAGAOKA I, NABESHIMA K, MURAKAMI S, et al. Evaluation of the effects of a supplementary diet containing chicken comb extract on symptoms and cartilage metabolism in patients with knee osteoarthritis [J]. *Exp Ther Med*, 2010, 1(5): 817-27.
- [52] SATO T, IWASO H. An Effectiveness Study of Hyaluronic acid" Hyabest® (J)# in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee on the Patients in the United States#, F, 2009 [C].
- [53] KALMAN D S, HEIMER M, VALDEON A, et al. Effect of a natural extract of chicken combs

- with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: a pilot randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Nutr J*, 2008, 7: 3.
- [54] 司秋霞. 透明质酸钠改善皮肤水份状态的研究 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(31): 2.
- [55] GUAITOLINI E, CAVEZZI A, COCCHI S, et al. Randomized, Placebo-controlled Study of a Nutraceutical Based on Hyaluronic Acid, L-carnosine, and Methylsulfonylmethane in Facial Skin Aesthetics and Well-being [J]. *J Clin Aesthet Dermatol*, 2019, 12(4): 40-5.
- [56] 查圣华, 王俊亮, 廉翠翠, et al. 透明质酸胶原蛋白冰糖燕窝研制及其改善皮肤水分功效 [J]. *食品工业*, 2020, 41(02): 129-34.
- [57] 周致莹, 乔小青, 张旭光. 一款胶原蛋白复合粉改善皮肤水分人体试食实验研究 [J]. *食品安全导刊*, 2019, 26): 68-72.
- [58] OE M, SAKAI S, YOSHIDA H, et al. Oral hyaluronan relieves wrinkles: a double-blinded, placebo-controlled study over a 12-week period [J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2017, 10: 267-73.
- [59] 冯宁, 石艳丽, 郭风仙, et al. 口服透明质酸对皮肤水分的改善作用及体内抗氧化作用研究 [J]. *食品与药品*, 2016, 18(06): 386-90.
- [60] KAWADA C, YOSHIDA T, YOSHIDA H, et al. Ingestion of hyaluronans (molecular weights 800 k and 300 k) improves dry skin conditions: a randomized, double blind, controlled study [J]. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 2015, 56(1): 66-73.
- [61] SCHWARTZ S R, PARK J. Ingestion of BioCell Collagen[®], a novel hydrolyzed chicken sternal cartilage extract; enhanced blood microcirculation and reduced facial aging signs [J]. *Clin Interv Aging*, 2012, 7: 267-73.
- [62] JINKS C, JORDAN K, CROFT P. Osteoarthritis as a public health problem: the impact of developing knee pain on physical function in adults living in the community: (KNEST 3) [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(5): 877-81.
- [63] BOWMAN S, AWAD M E, HAMRICK M W, et al. Recent advances in hyaluronic acid based therapy for osteoarthritis [J]. *Clin Transl Med*, 2018, 7(1): 6.
- [64] 王钊, 徐康, 王方, 郭彦南. 经口给予透明质酸的生理功能及其作用机制研究进展 [J]. *食品科学*, 2021, 42(23): 1-10.
- [65] OE M, TASHIRO T, YOSHIDA H, et al. Oral hyaluronan relieves knee pain: a review [J]. *Nutr J*, 2016, 15: 11.
- [66] SOLÀ R, VALLS R M, MARTORELL I, et al. A low-fat yoghurt supplemented with a rooster comb extract on muscle joint function in adults with mild knee pain: a randomized, double blind, parallel, placebo-controlled, clinical trial of efficacy [J]. *Food Funct*, 2015, 6(11): 3531-9.
- [67] MORIÑA D, FERNÁNDEZ-CASTILLEJO S, VALLS R M, et al. Effectiveness of a low-fat yoghurt supplemented with rooster comb extract on muscle strength in adults with mild knee pain and mechanisms of action on muscle regeneration [J]. *Food Funct*, 2018, 9(6): 3244-53.
- [68] Gür H, CAKIN N. Muscle mass, isokinetic torque, and functional capacity in women with osteoarthritis of the knee [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2003, 84(10): 1534-41.
- [69] ROOS E M, DAHLBERG L. Positive effects of moderate exercise on glycosaminoglycan content in knee cartilage: a four-month, randomized, controlled trial in patients at risk of osteoarthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2005, 52(11): 3507-14.

- [70] SHARIF M, KIRWAN J R, ELSON C J, et al. Suggestion of nonlinear or phasic progression of knee osteoarthritis based on measurements of serum cartilage oligomeric matrix protein levels over five years [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(8): 2479-88.
- [71] PIERCE S W. Efficacy of orally administered sodium hyaluronate gel in the racing thoroughbred. In *Hyaluronan 2003 Proceedings. Chapter 6 Musculoskeletal System*: Balazs, E. A.; Hascall, V. C., Eds.; Matrix Biology Institute: Cleveland, OH, 2004; pp 1– 4. [M]. 2004.
- [72] MARTINEZ D, CARMONA J, ARGUELLES D, et al. 96 ORAL HYALURONIC ACID ADMINISTRATION IMPROVES OSTEOCHONDROSIS CLINICAL SYMPTOMS AND SLIGHTLY INCREASES INTRA-ARTICULAR CONCENTRATION OF HYALURONIC ACID IN A HORSE MODEL: A PILOT SURVEY [J]. *Osteoarthritis and Cartilage - OSTEOARTHRITIS CARTILAGE*, 2007, 15: C62-C63.
- [73] BERGIN B J, PIERCE S W, BRAMLAGE L R, et al. Oral hyaluronan gel reduces post operative tarsocrural effusion in the yearling Thoroughbred [J]. *Equine Vet J*, 2006, 38(4): 375-8.
- [74] 陈洁, 增田泰伸, 臼田美香, et al. 口服透明质酸对小鼠佐剂性关节炎的作用 [J]. *食品科学*, 2012, 33(23): 287-90.
- [75] 杭兴伟, 增田泰伸, 木村守, et al. 硫酸氨基葡萄糖对口服透明质酸缓解小鼠佐剂性关节炎的增效作用 [J]. *食品科学*, 2015, 36(05): 189-94.
- [76] PARK M H, JUNG J C, HILL S, et al. FlexPro MD®, a Combination of Krill Oil, Astaxanthin and Hyaluronic Acid, Reduces Pain Behavior and Inhibits Inflammatory Response in Monosodium Iodoacetate-Induced Osteoarthritis in Rats [J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 956.
- [77] YANG C, CAO M, LIU H, et al. The high and low molecular weight forms of hyaluronan have distinct effects on CD44 clustering [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(51): 43094-107.
- [78] NOBLE P W. Hyaluronan and its catabolic products in tissue injury and repair [J]. *Matrix Biol*, 2002, 21(1): 25-9.
- [79] WANG Y Z, CAO M L, LIU Y W, et al. CD44 mediates oligosaccharides of hyaluronan-induced proliferation, tube formation and signal transduction in endothelial cells [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2011, 236(1): 84-90.
- [80] HISADA N, SATSU H, MORI A, et al. Low-Molecular-Weight Hyaluronan Permeates through Human Intestinal Caco-2 Cell Monolayers via the Paracellular Pathway [J]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2008, 72(4): 1111-4.
- [81] ASARI A, KANEMITSU T, KURIHARA H. Oral administration of high molecular weight hyaluronan (900kDa) controls immune system via Toll-like receptor 4 in the intestinal epithelium [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(32): 24751-8.
- [82] MASUKO K, MURATA M, YUDOH K, et al. Anti-inflammatory effects of hyaluronan in arthritis therapy: Not just for viscosity [J]. *Int J Gen Med*, 2009, 2: 77-81.
- [83] KARNA E, MILTYK W, PAŁKA J A, et al. Hyaluronic acid counteracts interleukin-1-induced inhibition of collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes [J]. *Pharmacol Res*, 2006, 54(4): 275-81.
- [84] JULOVI S M, YASUDA T, SHIMIZU M, et al. Inhibition of interleukin-1 beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(2): 516-25.
- [85] 董军峰, 郑之和. 透明质酸治疗骨关节炎 [J]. *中国临床医学*, 2006(03): 483-4.

- [86] PUNZI L, SCHIAVON F, CAVASIN F, et al. The influence of intra-articular hyaluronic acid on PGE2 and cAMP of synovial fluid [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 1989, 7(3): 247-50.
- [87] FENTON J I, CHLEBEK-BROWN K A, PETERS T L, et al. Glucosamine HCl reduces equine articular cartilage degradation in explant culture [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2000, 8(4): 258-65.
- [88] GOUZE J N, BORDJI K, GULBERTI S, et al. Interleukin-1beta down-regulates the expression of glucuronosyltransferase I, a key enzyme priming glycosaminoglycan biosynthesis: influence of glucosamine on interleukin-1beta-mediated effects in rat chondrocytes [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(2): 351-60.
- [89] HUA J, SAKAMOTO K, NAGAOKA I. Inhibitory actions of glucosamine, a therapeutic agent for osteoarthritis, on the functions of neutrophils [J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 71(4): 632-40.
- [90] HUA J, SAKAMOTO K, KIKUKAWA T, et al. Evaluation of the suppressive actions of glucosamine on the interleukin-1beta-mediated activation of synoviocytes [J]. *Inflamm Res*, 2007, 56(10): 432-8.
- [91] HUA J, SUGURO S, HIRANO S, et al. Preventive actions of a high dose of glucosamine on adjuvant arthritis in rats [J]. *Inflamm Res*, 2005, 54(3): 127-32.
- [92] MEIKLE P J, WHITTLE A M, HOPWOOD J J. Human acetyl-coenzyme A:alpha-glucosaminide N-acetyltransferase. Kinetic characterization and mechanistic interpretation [J]. *Biochem J*, 1995, 308 (Pt 1)(Pt 1): 327-33.
- [93] MA J, GRANTON P V, HOLDSWORTH D W, et al. Oral administration of hyaluronan reduces bone turnover in ovariectomized rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2013, 61(2): 339-45.
- [94] STANČIKOVÁ M, SVÍK K, ISTOK R, et al. The effects of hyaluronan on bone resorption and bone mineral density in a rat model of estrogen deficiency-induced osteopenia [J]. *Int J Tissue React*, 2004, 26(1-2): 9-16.
- [95] SPIERING A L, PEREIRA-SMITH O M, SMITH J R. Correlation between complementation group for immortality and DNA synthesis inhibitors [J]. *Exp Cell Res*, 1991, 195(2): 541-5.
- [96] WAN Y S, WANG Z Q, VOORHEES J, et al. EGF receptor crosstalks with cytokine receptors leading to the activation of c-Jun kinase in response to UV irradiation in human keratinocytes [J]. *Cellular Signalling*, 2001, 13(2): 139-44.
- [97] KURBAN R S, KURBAN A K. Common skin disorders of aging: diagnosis and treatment [J]. *Geriatrics*, 1993, 48(4): 30-1, 5-6, 9-42.
- [98] BLUME-PEYTAU U, KOTTNER J, STERRY W, et al. Age-Associated Skin Conditions and Diseases: Current Perspectives and Future Options [J]. *Gerontologist*, 2016, 56 Suppl 2: S230-42.
- [99] CHUNG J H. Photoaging in Asians [J]. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2003, 19(3): 109-21.
- [100] STERN R, MAIBACH H I. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation [J]. *Clin Dermatol*, 2008, 26(2): 106-22.
- [101] OH J H, KIM Y K, JUNG J Y, et al. Intrinsic aging- and photoaging-dependent level changes of glycosaminoglycans and their correlation with water content in human skin [J]. *J Dermatol Sci*, 2011, 62(3): 192-201.
- [102] 查圣华, 张兴龙, 王俊亮, et al. 透明质酸胶原蛋白冰糖燕窝饮品安全性及有效性评价 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2019, 10(20): 6886-92.
- [103] LÜKE H J, PREHM P. Synthesis and shedding of hyaluronan from plasma membranes of

- human fibroblasts and metastatic and non-metastatic melanoma cells [J]. *Biochem J*, 1999, 343 Pt 1(Pt 1): 71-5.
- [104] GRECO R M, IOCONO J A, EHRlich H P. Hyaluronic acid stimulates human fibroblast proliferation within a collagen matrix [J]. *J Cell Physiol*, 1998, 177(3): 465-73.
- [105] KAJIMOTO O, ODANAKA W, SAKAMOTO W, et al. Clinical effect of hyaluronic acid diet for Dry skin - objective evaluation with microscopic skin surface analyzer [J]. *J New Rem & Clin*, 2001, 50(5):548 - 560. (in Japanese)
- [106] SATO T, YOSHIDA T, KANEMITSU T, et al. Clinical effects of hyaluronic acid diet for moisture content of dry skin [J]. *Aesthe Derma*, 2007, 17:33 - 39. (in Japanese)
- [107] YOSHIDA T K T, NARABE O, TOBITA M. Improvement of dry skin by a food containing hyaluronic acids derived from microbial fermentation [J]. *J New Rem & Clin*, 2009, 58(8):143 - 155. (in Japanese)
- [108] TERASHITA T S N, KUSUDA M, WAKAYAMA S. Chemical composition of low-molecular weight hyaluronic acid from (chicken) and maintaining the moisture effect of ski by a clinical test [J]. *Memoirs of the Faculty of Agri of Kinki University*, 2011, 44:1 - 8. (in Japanese)
- [109] KAWADA C, KIMURA M, MASUDA Y, et al. Orally administered hyaluronan affects skin dryness and epidermal thickening in photoaged hairless mice [J]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2016, 80(6): 1192-5.
- [110] KAWADA C, KIMURA M, MASUDA Y, et al. Oral administration of hyaluronan prevents skin dryness and epidermal thickening in ultraviolet irradiated hairless mice [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2015, 153: 215-21.
- [111] KAWADA C, YOSHIDA T, YOSHIDA H, et al. Ingested hyaluronan moisturizes dry skin [J]. *Nutr J*, 2014, 13: 70.
- [112] BOURGUIGNON L Y. Matrix hyaluronan-activated CD44 signaling promotes keratinocyte activities and improves abnormal epidermal functions [J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(7): 1912-9.
- [113] PAULOIN T, DUTOT M, JOLY F, et al. High molecular weight hyaluronan decreases UVB-induced apoptosis and inflammation in human epithelial corneal cells [J]. *Mol Vis*, 2009, 15: 577-83.
- [114] 蒋秋燕, 凌沛学, 张天民. 透明质酸口服给药的研究进展 [J]. *中国药理学杂志*, 2006(10): 729-31.
- [115] KAGE M, TOKUDOME Y, MATSUNAGA Y, et al. Effect of hyaluronan tetrasaccharides on epidermal differentiation in normal human epidermal keratinocytes [J]. *Int J Cosmet Sci*, 2014, 36(1): 109-15.
- [116] The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007) [J]. *Ocul Surf*, 2007, 5(2): 75-92.
- [117] CRAIG J, NICHOLS K, NICHOLS J, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report [J]. *The Ocular Surface*, 2017, 15(3): 276-283.
- [118] STAPLETON F, ALVES M, BUNYA V Y, et al. TFOS DEWS II Epidemiology Report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 334-65.
- [119] VEHOFF J, SNIEDER H, JANSONIUS N, et al. Prevalence and risk factors of dry eye in 79,866 participants of the population-based Lifelines cohort study in the Netherlands [J]. *Ocul Surf*, 2021, 19: 83-93.
- [120] MORTHEN M K, MAGNO M S, UTHEIM T P, et al. The physical and mental burden of dry

- eye disease: A large population-based study investigating the relationship with health-related quality of life and its determinants [J]. *Ocul Surf*, 2021, 21: 107-17.
- [121] MORTHEN M K, MAGNO M S, UTHEIM T P, et al. The vision-related burden of dry eye [J]. *Ocul Surf*, 2022, 23: 207-15.
- [122] BEHRENS A, DOYLE J J, STERN L, et al. Dysfunctional Tear Syndrome: A Delphi Approach to Treatment Recommendations [J]. *Cornea*, 2006, 25(8): 900-907.
- [123] JONES L, DOWNIE L E, KORB D, et al. TFOS DEWS II Management and Therapy Report [J]. *Ocul Surf*, 2017, 15(3): 575-628.
- [124] POSARELLI C, PASSANI A, DEL RE M, et al. Cross-Linked Hyaluronic Acid as Tear Film Substitute [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2019, 35(7): 381-7.
- [125] GUILLAUMIE F, FURRER P, FELT-BAEYENS O, et al. Comparative studies of various hyaluronic acids produced by microbial fermentation for potential topical ophthalmic applications [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2010, 92(4): 1421-30.
- [126] KOGAN G, SOLTÉS L, STERN R, et al. Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications [J]. *Biotechnol Lett*, 2007, 29(1): 17-25.
- [127] SZEGEDI S, SCHECHY U, SCHMIDL D, et al. Effect of Single Instillation of Two Hyaluronic Acid-Based Topical Lubricants on Tear Film Thickness in Patients with Dry Eye Syndrome [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2018, 34(9): 605-11.
- [128] KAYA S, SCHMIDL D, SCHMETTERER L, et al. Effect of hyaluronic acid on tear film thickness as assessed with ultra-high resolution optical coherence tomography [J]. *Acta Ophthalmol*, 2015, 93(5): 439-43.
- [129] VAN SETTEN G B. Impact of Attrition, Intercellular Shear in Dry Eye Disease: When Cells are Challenged and Neurons are Triggered [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4333.
- [130] GREAVES J L, WILSON C G. Treatment of diseases of the eye with mucoadhesive delivery systems [J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 1993, 11(3): 349-83.
- [131] SAETTONI M F, MONTI D, TORRACCA M T, et al. Mucoadhesive ophthalmic vehicles: evaluation of polymeric low-viscosity formulations [J]. *J Ocul Pharmacol*, 1994, 10(1): 83-92.
- [132] TSUBOTA K, YAMADA M. Tear evaporation from the ocular surface [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1992, 33(10): 2942-50.
- [133] FALLACARA A, VERTUANI S, PANOZZO G, et al. Novel Artificial Tears Containing Cross-Linked Hyaluronic Acid: An In Vitro Re-Epithelialization Study [J]. *Molecules*, 2017, 22(12): 2104.
- [134] GOMES J A P, AMANKWAH R, POWELL-RICHARDS A, et al. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro [J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(6): 821-5.
- [135] KIM Y, MOON C H, KIM B Y, et al. Oral Hyaluronic Acid Supplementation for the Treatment of Dry Eye Disease: A Pilot Study [J]. *J Ophthalmol*, 2019, 2019: 5491626.
- [136] ZHONG J, DENG Y, TIAN B, et al. Hyaluronate Acid-Dependent Protection and Enhanced Corneal Wound Healing against Oxidative Damage in Corneal Epithelial Cells [J]. *J Ophthalmol*, 2016, 2016: 6538051.
- [137] CAMILLIERI G, BUCOLO C, ROSSI S, et al. Hyaluronan-induced stimulation of corneal wound healing is a pure pharmacological effect [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2004, 20(6): 548-53.

- [138] INOUE M, KATAKAMI C. The effect of hyaluronic acid on corneal epithelial cell proliferation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1993, 34(7): 2313-5.
- [139] ZHU S N, NÖLLE B, DUNCKER G. Expression of adhesion molecule CD44 on human corneas [J]. *Br J Ophthalmol*, 1997, 81(1): 80-4.
- [140] GOMES J A, AMANKWAH R, POWELL-RICHARDS A, et al. Sodium hyaluronate (hyaluronic acid) promotes migration of human corneal epithelial cells in vitro [J]. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88(6): 821-5.
- [141] MAZMANIAN S K, ROUND J L, KASPER D L. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease [J]. *Nature*, 2008, 453(7195): 620-5.
- [142] ROOKS M G, GARRETT W S. Gut microbiota, metabolites and host immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6): 341-52.
- [143] TURNER J R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(11): 799-809.
- [144] SHIM S, JANG H S, MYUNG H W, et al. Rebamipide ameliorates radiation-induced intestinal injury in a mouse model [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2017, 329: 40-7.
- [145] MABBOTT N A. A breakdown in communication? Understanding the effects of aging on the human small intestine epithelium [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 129(7): 529-31.
- [146] HALPERN M D, DENNING P W. The role of intestinal epithelial barrier function in the development of NEC [J]. *Tissue Barriers*, 2015, 3(1-2): e1000707.
- [147] PARIKH K, ANTANAVICIUTE A, FAWKNER-CORBETT D, et al. Colonic epithelial cell diversity in health and inflammatory bowel disease [J]. *Nature*, 2019, 567(7746): 49-55.
- [148] OKUMURA R, TAKEDA K. Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers [J]. *Inflamm Regen*, 2018, 38: 5.
- [149] GARCIA-CARBONELL R, YAO S J, DAS S, et al. Dysregulation of Intestinal Epithelial Cell RIPK Pathways Promotes Chronic Inflammation in the IBD Gut [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1094.
- [150] RAMOS G P, PAPADAKIS K A. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94(1): 155-65.
- [151] BLANDER J M. Death in the intestinal epithelium-basic biology and implications for inflammatory bowel disease [J]. *Febs j*, 2016, 283(14): 2720-30.
- [152] KOTLA N G, RANA S, SIVARAMAN G, et al. Bioresponsive drug delivery systems in intestinal inflammation: State-of-the-art and future perspectives [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 146: 248-66.
- [153] SPECA S, GIUSTI I, RIEDER F, et al. Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(28): 3635-61.
- [154] KOTLA N G, BONAM S R, RASALA S, et al. Recent advances and prospects of hyaluronan as a multifunctional therapeutic system [J]. *J Control Release*, 2021, 336: 598-620.
- [155] KIM Y, WEST G A, RAY G, et al. Layilin is critical for mediating hyaluronan 35kDa-induced intestinal epithelial tight junction protein ZO-1 in vitro and in vivo [J]. *Matrix Biol*, 2018, 66: 93-109.
- [156] LEE Y, SUGIHARA K, GILLILLAND M G, 3RD, et al. Hyaluronic acid-bilirubin nanomedicine for targeted modulation of dysregulated intestinal barrier, microbiome and immune responses in colitis [J]. *Nat Mater*, 2020, 19(1): 118-26.
- [157] 牛沂菲, 王海方, 付杰, et al. 透明质酸促进肠道抵抗感染 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2018, 45(09):

981-6.

- [158] DI CERBO A, APONTE M, ESPOSITO R, et al. Comparison of the effects of hyaluronidase and hyaluronic acid on probiotics growth [J]. *BMC Microbiol*, 2013, 13: 243.
- [159] HILL D R, KESSLER S P, RHO H K, et al. Specific-sized hyaluronan fragments promote expression of human β -defensin 2 in intestinal epithelium [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(36): 30610-24.
- [160] KIM Y, KESSLER S P, OBERY D R, et al. Hyaluronan 35kDa treatment protects mice from *Citrobacter* rodentium infection and induces epithelial tight junction protein ZO-1 in vivo [J]. *Matrix Biol*, 2017, 62: 28-39.
- [161] KESSLER S P, OBERY D R, NICKERSON K P, et al. Multifunctional Role of 35 Kilodalton Hyaluronan in Promoting Defense of the Intestinal Epithelium [J]. *J Histochem Cytochem*, 2018, 66(4): 273-87.
- [162] BELLAR A, KESSLER S P, OBERY D R, et al. Safety of Hyaluronan 35 in Healthy Human Subjects: A Pilot Study [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1135.
- [163] HILL D R, RHO H K, KESSLER S P, et al. Human milk hyaluronan enhances innate defense of the intestinal epithelium [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(40): 29090-104.
- [164] YUAN H, AMIN R, YE X, et al. Determination of hyaluronan molecular mass distribution in human breast milk [J]. *Anal Biochem*, 2015, 474: 78-88.
- [165] BODE L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama [J]. *Glycobiology*, 2012, 22(9): 1147-62.
- [166] PEDROSA S S, GONÇALVES C, DAVID L, et al. A novel crosslinked hyaluronic acid nanogel for drug delivery [J]. *Macromol Biosci*, 2014, 14(11): 1556-68.
- [167] JIAO Y, PANG X, ZHAI G. Advances in Hyaluronic Acid-Based Drug Delivery Systems [J]. *Curr Drug Targets*, 2016, 17(6): 720-30.
- [168] XAVIER M, GARCÍA-HEVIA L, AMADO I R, et al. In Vitro Intestinal Uptake And Permeability Of Fluorescently-Labelled Hyaluronic Acid Nanogels [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 9077-88.
- [169] NEWBURG D S. Neonatal protection by an innate immune system of human milk consisting of oligosaccharides and glycans [J]. *J Anim Sci*, 2009, 87(13 Suppl): 26-34.
- [170] PALMIERI B, MERIGHI A, CORBASCIO D, et al. Fixed combination of hyaluronic acid and chondroitin-sulphate oral formulation in a randomized double blind, placebo controlled study for the treatment of symptoms in patients with non-erosive gastroesophageal reflux [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2013, 17(24): 3272-8.
- [171] PELLEGATTA G, MANGIAVILLANO B, SEMERARO R, et al. The Effect of Hyaluronic Acid and Chondroitin Sulphate-Based Medical Device Combined with Acid Suppression in the Treatment of Atypical Symptoms in Gastroesophageal Reflux Disease [J]. *Journal of Clinical Medicine*, 2022, 11(7): 1890.
- [172] HYMAN S E. The Unconscionable Gap Between What We Know and What We Do [J]. *Science Translational Medicine*, 2014, 6(253): 253cm9.
- [173] LI J, WU F, ZHANG K, et al. Controlling Molecular Weight of Hyaluronic Acid Conjugated on Amine-rich Surface: Toward Better Multifunctional Biomaterials for Cardiovascular Implants [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(36): 30343-58.
- [174] 张晓崧. 以透明质酸作为功效成份的口服液, CN1436537 [P/OL]. 2002-02-07].
- [175] 吴剑英, 徐雯, 周权, et al. 一种镇定舒缓缓释口服液及其制备方法, CN113133534A [P/OL].

- [176] 卫生部关于批准嗜酸乳杆菌等7种新资源食品的公告（2008年第12号）[M]. 食品安全标准与监测评估司.
- [177] 关于蝉花子实体（人工培植）等15种“三新食品”的公告 [M]. 食品安全标准与监测评估司.
- [178] GRAS Notices GRN No. 491 Rooster combs extract [M]. U.S. Food and Drug Administration.
- [179] 王胜男, 宫建辉, 徐照明, et al. 透明质酸钠功能机制及其在食品中的应用进展 [J]. 食品安全导刊, 2022(11): 181-3.
- [180] 「健康食品」の安全性・有効性情報 ヒアルロン酸 [M]. 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所.