

姜雨, 李菲菲, 付雨, 等. 辅酶 Q10 类保健食品注册审评审批状况分析与建议 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(8): 264–272. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020100126

JIANG Yu, LI Feifei, FU Yu, et al. Analysis and Suggestions of Evaluation and Approval for Health Foods Containing Coenzyme Q10[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(8): 264–272. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2020100126

· 分析检测 ·

辅酶 Q10 类保健食品注册审评审批 状况分析与建议

姜 雨, 李菲菲, 付 雨, 李雨虹, 尹秀文
(国家市场监督管理总局食品审评中心, 北京 100070)

摘 要: 辅酶 Q10 是一种脂溶性的类维生素苯醌化合物, 由酪氨酸在人体内内源性合成, 具有参与体内 ATP 产能、清除自由基和抗氧化、增强免疫力、稳定细胞膜等诸多生理功能。自 2003 年批准第一个辅酶 Q10 类保健食品, 至 2020 年辅酶 Q10 作为备案原料进行管理, 我国已批准 171 个辅酶 Q10 类保健食品。为更好了解已批准辅酶 Q10 类保健食品的现状, 本文以参与的辅酶 Q10 保健食品原料目录项目研究工作为切入点, 基于原国家食品药品监督管理局网站及国家市场监督管理总局网站公布的 1996~2020 年已批准产品的数据, 结合注册审评工作实际和相关研究现状, 从安全性、功能声称、质量控制方面综合分析了 20 多年来辅酶 Q10 类保健食品的审评审批情况, 并提出了加强对已公布辅酶 Q10 原料目录的研究, 探索氨基酸、益生菌、蛋白质等膳食营养物质纳入原料目录管理, 注重保健食品用原料的专属性质量标准体系建设等意见建议。

关键词: 辅酶 Q10, 保健食品, 安全性, 有效性, 质量可控性

中图分类号: TS207

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)08-0264-09

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2020100126

本文网刊:



Analysis and Suggestions of Evaluation and Approval for Health Foods Containing Coenzyme Q10

JIANG Yu, LI Feifei, FU Yu, LI Yuhong, YIN Xiuwen

(Center for Food Evaluation, State Administration for Market Regulation, Beijing 100070, China)

Abstract: Coenzyme Q10 is a fat-soluble vitamin-like benzoquinone compound, which is synthesized endogenously from tyrosine in human body. It has many physiological functions, such as participating in ATP production capacity, scavenging free radicals and anti-oxidation, enhancing immunity, stabilizing cell membranes and so on. Since the first coenzyme Q10 health food was approved in 2003, and by 2020, coenzyme Q10 was used as raw material for record management. China has approved 171 coenzyme Q10 health foods. In order to better understand the current situation of approved coenzyme Q10 health foods, the author took the research work of coenzyme Q10 health food raw materials list project which I participated in tracking as the starting point, based on the original China Food and Drug Administration website and the date of approved products from 1996 to 2020 published on the website of the State Administration of Market Supervision, combined with the actual registration review work and related research status, comprehensively analyzed the review and approval of coenzyme Q10 health foods in the past 20 years from the aspects of safety, function claims, and quality control. The author also proposed some opinions and suggestions on strengthening the study of the published coenzyme Q10 raw material catalogue, and to explore the inclusion of amino acids, probiotics, protein and other dietary nutrients into the raw material catalogue management, pay attention to the construction of the exclusive quality standard system of dietary supplement raw materials.

Key words: coenzyme Q10; health foods; security; efficiency; quality controllability

收稿日期: 2020-10-20

基金项目: 辅酶 Q10 等保健食品原料目录研究 (ZBW-2017-BJ-08)。

作者简介: 姜雨 (1978-), 男, 副研究员, 硕士研究生, 研究方向: 保健食品技术审评, E-mail: 42152728@qq.com。

辅酶 Q10(coenzyme Q10), 分子式: $C_{59}H_{90}O_4$, 相对分子质量: 863.36, CAS: 303-98-0^[1], 化学名为 2-[(全-*E*)-3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-十甲基-2,6,10,14,18,22,26,30,34,38-四十癸烯基]-5,6-二甲氧基-3-甲基-*p*-苯醌^[2], 另有泛醌^[3]、癸烯醌^[4]、维生素 Q^[5] 等别称, 是一种脂溶性的类维生素苯醌化合物, 可由酪氨酸在人体内内源性合成, 亦可由食物摄入^[6], 具有参与体内 ATP 产能^[7]、清除自由基和抗氧化^[8-10]、增强免疫力^[11-12]、稳定细胞膜等诸多生理功能^[13-17]。自 1957 年, Frederick Crane 从牛心脏中分离得到辅酶 Q10^[18], 辅酶 Q10 的研究与应用已遍及医学、生理学、食品等诸多领域, 已有多个国家和地区允许辅酶 Q10 作为保健食品或膳食补充剂上市。在我国, 辅酶 Q10 类保健食品是指以辅酶 Q10 为主要原料加工制成一类保健食品。辅酶 Q10 类保健食品的注册审评涉及原料与产品的有效性、安全性和质量可控性。目前, 对辅酶 Q10 类保健食品注册的总体情况及特点与规律缺少系统的整理分析, 对如何结合国内外研究情况进行技术审评也缺乏研究。本文以笔者参与的辅酶 Q10 保健食品原料目录研究专项课题(No.ZBW-2017-BJ-08)研究工作为切入点, 基于原国家食品药品监督管理总局网站及国家市场监督管理总局网站公布的 1996~2020 年已批准产品的数据, 结合注册审评工作实际和相关研究现状, 从安全性、功能声称、质量控制方面综合分析了 20 多年来辅酶 Q10 类保健食品的审评审批情况, 并提出了自己的思考。

1 材料和方法

1.1 数据来源

本文数据来源于原国家食品药品监督管理总局网站及国家市场监督管理总局网站公布的保健食品数据信息, 起始于 1996 年我国保健食品首次注册批准, 截止于 2020 年 12 月 31 日。本文中的批准产品统计数据只针对首次申报产品, 不包括延续注册、转让、变更等产品类型。

1.2 分析方法

采用 Excel 建立数据库, 按年分别录入批准注册的保健食品产品名称、批准文号、剂型、主要原料、保健功能、食用量、功效成分/标志性成分及含量以及适宜人群、不适宜人群等信息。采用 SPSS 统计软件, 进行描述性统计分析, 数值型资料的集中趋势和离散趋势采用中位数、均数及标准差描述。文中, 保健功能分类依据原卫生部、原国家食品药品监督管理局颁布的关于保健功能名称及项目调整的有关规定^[19], 原辅料分类依据《卫生部关于进一步规范保健食品原料管理的通知》^[20]等有关规定, 剂型分类依据《市场监管总局关于修订公布食品生产许可分类目录的公告》^[21]规定的保健食品类别名称。对于辅酶 Q10 推荐摄入量, 依据产品功效成分/标志性成分及含量的标示值以及产品每日推荐摄入量计算该产品

辅酶 Q10 的每日摄入量, 计算方法为: 辅酶 Q10 的每日摄入量(mg)=辅酶 Q10 的含量标示值(mg/g)×产品每日推荐摄入量(g)。

2 结果与分析

2.1 批准数量与趋势

截至 2020 年 12 月 31 日, 我国已批准辅酶 Q10 类保健食品 171 个(含进口产品 3 个), 约占同期批准保健食品总量的 0.98%。其中, 2011 至 2015 年获批准辅酶 Q10 类保健食品占比约为 83%, 接近 2011 年前获批准辅酶 Q10 类保健食品占比的 8 倍, 明显高于总获批准保健食品占比增长趋势(见图 1)。以上表明, 由于辅酶 Q10 类保健食品具有功效成分明确、保健功能受欢迎、食用方便等特点, 辅酶 Q10 类保健食品在 2011~2015 年得到了飞速发展。2016 至 2020 年, 获批准辅酶 Q10 类保健食品占比明显低于 2011 至 2015 年。这可能是因为 2017 至 2020 年为辅酶 Q10 保健食品原料目录研究论证时期, 很多政策及具体要求尚不明朗。

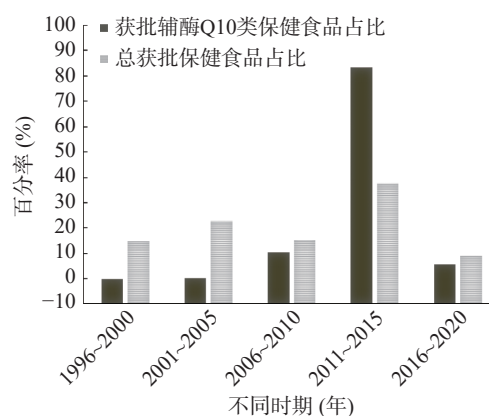


图 1 辅酶 Q10 类保健食品批准情况

Fig.1 Amounts of coenzyme Q10 class health food in different periods

回顾过去 20 多年的历史, 1996~2000 年无辅酶 Q10 类保健食品获得批准, 2003 年我国批准了第一个辅酶 Q10 类保健食品, 2006~2010 年批准 18 个, 2011~2015 年批准 142 个, 呈爆发式增长。获批准辅酶 Q10 类保健食品占比增长趋势与同期国内外论文数量增长趋势不尽相同(见图 2)。表明 2011 年后, 由于国内外辅酶 Q10 相关研究成果的大量累积, 辅酶 Q10 安全性逐步被认可, 辅酶 Q10 在我国的应用从药品领域逐步延伸到保健食品领域, 批准的辅酶 Q10 类保健食品数量有明显增长。2016~2020 年, 国内外研究对辅酶 Q10 的兴趣仍然保持高位运行, 获批准辅酶 Q10 类保健食品占比的降低为暂时现象。随着辅酶 Q10 原料目录相关政策的出台, 新研发辅酶 Q10 类保健食品数量将恢复到正常水平。根据规定^[22], 每个含辅酶 Q10 保健食品注册时已按要求^[23]进行了 30 d 喂养、急性毒性试验, 且辅酶 Q10 保健食品审评至今尚未见明确的不良反应报道, 说明经批准的辅酶 Q10 产品按说明书使用是相对安全的。

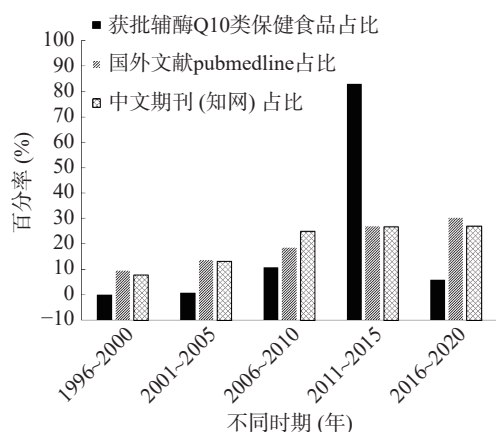


图2 辅酶Q10类保健食品批准数量与国内外论文数量对比

Fig.2 Approval number of coenzyme Q10 class health food compared with domestic and foreign publications

2.2 管理模式

在美国,上世纪80年代辅酶Q10已在市场作为膳食补充剂销售^[24],属于NDI(膳食补充剂原料)管理制度实施前产品^[25];在日本,2001年厚生省批准辅酶Q10作为食品^[26];在加拿大,2007年制定的天然健康食品原料及其功能目录规定了辅酶Q10原料的名称、来源、功能声称、量效关系、适宜人群和质量要求^[27]。

在我国,2009年,原国家食品药品监督管理局以通知形式对辅酶Q10类保健食品的申报与审评事项加以规范^[28];2020年,在前期专题研究并征求意见基础上,经专家充分论证,辅酶Q10正式纳入保健食品原料目录实施备案管理^[29]。

2.3 安全性

2.3.1 辅酶Q10原料的安全性 多年来,已有大量的毒理学实验、长期的人群观察数据对辅酶Q10的安全性进行了研究;也有一些学者或权威机构对辅酶Q10的安全性进行了评估。

洪燕^[30]、隋自杰^[31]、梁慧莉^[32]等对辅酶Q10进行小鼠急性经口毒性试验研究,得出经口LD₅₀均>15.0 g/kgBW,属无毒级,随后进行的30 d喂养试验及遗传毒性实验(Ames试验、小鼠骨髓细胞微核试验、小鼠精子畸形试验)也未见辅酶Q10有遗传毒性和亚急性毒性。姚文环^[33]、Xin^[34]等研究也得出了类似的结果。

2006年,美国CRN的John等^[35]基于2006年前发表的大量经过同行评议的人体干预试验研究,对辅酶Q10进行了风险评估,提出OSL值为1200 mg/d,

明确其不良反应并不随服用剂量而变化。2008年,Hidaka等^[26]基于此前的发表的动物和人类试验研究数据描述了辅酶Q10的安全性,提出辅酶Q10每日可摄入量为12 mg/kg,外源性辅酶Q10不影响内源性辅酶Q9/辅酶Q10的生物合成,也不会停止补充后积累到血浆或组织中。

2.3.2 配伍原料的安全性 据统计,已批准辅酶Q10类保健食品中,复方产品占批准总量的53.22%。复方产品中涉及使用与辅酶Q10配伍原料21种,原料总使用频次为154个(次)。其中,维生素E、维生素C、亚硒酸钠等14种已列入《保健食品原料目录(一)》的维生素、矿物质原料使用频次占比约89.1%,米糠油、亚麻籽油、鱼油、共轭亚油酸、葡萄籽提取物、沙棘汁、松花粉等6种普通食品或新资源食品原料使用频次占比约10.2%。仅有1个产品使用了吡啶甲酸铬,使用频次占比约0.7%(见表1)。我国规定的辅酶Q10与食品以及按照传统既是食品又是药品的物品配伍时,申请人须提供充足的配伍依据、文献依据、研究资料、试验数据以及辅酶Q10与其他原料不会发生化学反应的有关资料^[36],以保障产品的安全性,可能是获批辅酶Q10类保健食品配方相对固定的主要原因。

2.4 保健功能

根据存在部位不同,辅酶Q10分为线粒体辅酶Q10与非线粒体辅酶Q10。线粒体辅酶Q10除了在细胞抗氧化防御机制中形成一个必需组分外,对ATP的合成也起着至关重要的作用。非线粒体辅酶Q10通过抑制脂质过氧化和调节神经元活性,在细胞膜和脂蛋白中发挥重要作用^[37]。人体所需的辅酶Q10仅从日常饮食中摄入少量(约5 mg),其余大部分由人体自身合成,不同器官辅酶Q10的合成情况有所不同。其中,25岁时肝脏的辅酶Q10自主合成水平最高,之后稳步下降,65岁时约是25岁的50%^[38-39];心脏组织20岁时辅酶Q10自主合成水平最高,之后稳步下降,80岁时约是20岁的50%^[40]。而辅酶Q10的缺失,会影响辅酶Q10参与的机体生理过程,造成机体的部分生理功能衰退,从而出现某些由辅酶Q10缺失而导致的疾病。因此,辅酶Q10具有参与体内ATP产能、清除自由基和抗氧化、增强免疫力、稳定细胞膜等诸多生理活性与功能。

在我国,保健功能的评价采用“证据评估系统+标准化试验方法+申请人试验验证”模式。据统

表1 含辅酶Q10保健食品的原料分类

Table 1 Amounts of health food containing coenzyme Q10 indifferent formulas

产品类型	配方原料分布	总使用频次(个次)	占比(%)
辅酶Q10+维生素、矿物质	维生素E、维生素C、亚硒酸钠、维生素B ₆ 、β-胡萝卜素、维生素B ₂ 、维生素A、维生素B ₁ 、乳酸锌、叶酸、烟酸、富马酸亚铁、富硒啤酒酵母、硫酸锌、	138	89.6
辅酶Q10+食品类原料	米糠油、亚麻籽油、鱼油、共轭亚油酸、葡萄籽提取物、沙棘汁、松花粉	15	9.7
辅酶Q10+吡啶甲酸铬	吡啶甲酸铬	1	0.7

计, 171 个获批辅酶 Q10 类保健食品中, 具有 1 项功能声称产品为 142 个, 具有 2 项功能声称产品为 28 个, 所声称保健功能为: 增强免疫力(免疫调节)、抗氧化(延缓衰老)、缓解体力疲劳(抗疲劳)、辅助降血脂(调节血脂), 符合我国辅酶 Q10 类保健食品功能声称要求。其中, 获批单方产品的抗氧化与缓解体力疲劳功能频次相仿, 而辅酶 Q10 的抗氧化功能与缓解体力疲劳功能相比更为基础与经典, 抗氧化功能

相比较缓解体力疲劳功能需要增加临床实验, 保健食品功能评价试验更为苛刻, 费用也显著性增加, 可能是导致该类产品申请缓解体力疲劳功能频次高于抗氧化功能的主要原因。鉴于, 近期我国已将辅酶 Q10 纳入原料目录管理, 批准功能为增强免疫力与抗氧化, 辅酶 Q10 单方保健食品批准情况见表 2, 本文将更多针对辅酶 Q10 保健食品中单方产品的增强免疫力与抗氧化功能进行研究。

表 2 辅酶 Q10 单方保健食品批准情况
Table 2 Amounts of health food containing onlycoenzyme Q10 indifferent periods

功能频次*	不同时间段批准频次					合计
	1996~2000年	2001~2005年	2006~2010年	2011~2015年	2016~2020年	
增强免疫力(免疫调节)	0	1	5	69	5	80
抗氧化	0	0	0	7	0	7
缓解体力疲劳	0	0	3	5	0	8
辅助降血脂	0	0	0	1	0	1
合计	0	0	8	82	0	95

注: * 所涉及双功能产品分别计入各自单一功能。

2.4.1 增强免疫力

2.4.1.1 辅酶 Q10 增强免疫力概述 首先, 免疫反应需要大量的能量, 而辅酶 Q10 在细胞能量供应中起关键作用, 因此需要足够的辅酶 Q10 才能使各种类型的免疫系统发挥最佳功能。其次, 辅酶 Q10 还具有重要的脂溶性抗氧化剂的功能, 可以保护吞噬细胞免受自由基产生的自我破坏。此外, 辅酶 Q10 还能够直接调节炎症相关基因的活动, 并且在需要对需要控制促炎症细胞因子释放的疾病中产生一定抑制作用^[41]。

很多文献报道, 在小鼠实验中, 使用一定剂量的辅酶 Q10 干预, 可以达到增强免疫力的效果。徐彩菊等^[42]研究发现, 4.0、8.0、12.0、24.0 mg/kg·bw 的辅酶 Q10 干预量能提高小鼠细胞免疫功能。袁根良等^[43]研究发现, 2.5、5、10 mg/kg·bw 的辅酶 Q10 干预量均能促进小鼠的脾淋巴细胞增殖、转化作用, 促进小鼠的抗体生成细胞增殖, 提高小鼠的血清溶血素水平, 促进小鼠的迟发型变态反应及其单核-巨噬细胞的吞噬功能, 且高剂量组效果更加显著。彭亮等^[44]研究发现, 6.9、13.8 mg/kg·bw 的辅酶 Q10 干预量均能促进小鼠的脾淋巴细胞增殖、转化作用, 促进小鼠的抗体生成细胞增殖, 促进小鼠的迟发型变态反应及其单核-巨噬细胞的吞噬功能, 且 13.8 mg/kg·bw 辅酶 Q10 干预量能提高小鼠的血清溶血素水平, 提高小鼠 NK 细胞活性。

此外, 一些人群临床试验也表明, 辅酶 Q10 有助于增强人体免疫力。Trushina 等^[45]报道了一例营养干预试验。空白组为基本饮食, 试验组中一组设定为除基本饮食外, 接受 4 周 60 mg/d 的辅酶 Q10 干预量, 试验人群为 30 名青少年运动员(9 女 21 男, 年龄为 14~18 岁)。结果表明, 身体对过敏反应的抵抗力增加。刘湘宁等^[46]、鲍福全等^[47]研究发现, 辅酶

Q10 日服用 30 mg, 可以通过增强人体免疫力, 改善复发性口腔溃疡。

2.4.1.2 既往批准情况 2006~2020 年, 共获批辅酶 Q10 增强免疫力单方产品 67 个(未包括 3 个两种功能辅酶 Q10 单方产品), 占全部辅酶 Q10 单方产品的 83.75%。辅酶 Q10 增强免疫力单方产品中辅酶 Q10 每日摄入量最高值为 50 mg/d, 最低值为 17.6 mg/d, 均值为 41.6 mg/d, 中位数为 42.4 mg/d。其中, 每日摄入量最低值 17.6 mg/d 产品为 2008 年批准的老产品, 所申请功能为免疫调节, 所用辅料为精白米粉。辅酶 Q10 每日摄入量在 30~50 mg/d 范围产品在总辅酶 Q10 增强免疫力单方产品占比, 2006~2010 年为 60%, 2011~2015 年为 98%, 2016~2020 年为 100%(见表 3)。由此可见, 随着对辅酶 Q10 研究的深入, 在符合保健食品规定的辅酶 Q10 用量不大于 50 mg 的前提下, 绝大多数申请人更倾向于将辅酶 Q10 增强免疫力单方产品中辅酶 Q10 用量设置在 30~50 mg/d。

表 3 增强免疫力功能辅酶 Q10 单方产品的每日食用量的分布情况

Table 3 Daily consumption of health food only containing coenzyme Q10in different periods

辅酶Q10用量 (mg/d)	增强免疫力功能不同时间段批准数量(个)			
	2006~2010年	2011~2015年	2016~2020年	合计
<20	1	0	0	1
<30	1	1	0	2
<40	0	10	2	12
≤50	3	46	3	52
合计(个)	5	57	5	67

2.4.2 抗氧化

2.4.2.1 辅酶 Q10 抗氧化功能概述 辅酶 Q10 通过氧化还原性结构的变换, 能加强细胞内膜抵抗外界氧

化因子的损害,在生物体某些部位其作用效果与 V_E 相类似,而在阻止低密度脂氧化方面比 V_E 、胡萝卜素及番茄红素更有效。辅酶 Q10 又是 V_E 增效剂,其活力再生类似于 V_C 的作用,是唯一的一种天然存在的、在人体中能再生(转化成活性形式)的脂溶性抗氧化剂。

很多文献报道,使用一定剂量的辅酶 Q10 干预小鼠试验,可以达到抗氧化的效果。彭亮等^[48]研究发现,3.75、7.5、15 mg/kg·bw 的辅酶 Q10 干预量均能促进大鼠血清、脑和肝组织中的 MDA 含量呈不同程度下降;SOD 和 GSH-Px 活性量呈不同程度升高,脑和肝组织中脂褐质(Lip)不同程度下降。

此外,一些人群临床试验也表明,辅酶 Q10 有助于增强抗氧化功能。彭亮等^[49]将 120 例符合要求的健康志愿者按血清丙二醛含量随机分为样品组和对照组,样品组连续服用受试物 120 d,测定两组人群血清中丙二醛(MDA)含量及超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性和安全性指标。研究表明,40 mg/d 辅酶 Q10 可有效降低人体内过氧化脂质 MDA 的含量,并提高两种主要的抗氧化酶 SOD 和 GSHPx 的活性,说明辅酶 Q10 对人体具有抗氧化作用。

2.4.2.2 既往批准情况 2006~2020 年共批准抗氧化辅酶 Q10 单方产品 4 个,辅酶 Q10 每日摄入量均在 30~50 mg/d 期间。显然,在符合保健食品规定的辅酶 Q10 用量不大于 50 mg 的前提下,绝大多数申请人更倾向于将抗氧化辅酶 Q10 单方产品中辅酶 Q10 设置在 30~50 mg/d(见表 4)。

表 4 抗氧化功能辅酶 Q10 单方产品的每日食用量的分布情况

Table 4 Daily consumption of health food only containing coenzyme Q10 in different periods

辅酶Q10用量 (mg/d)	抗氧化功能不同时间段批准数量(个)			
	2006~2010年	2011~2015年	2016~2020年	合计
<20	0	0	0	0
<30	0	0	0	0
<40	0	2	0	2
≤50	0	2	0	2
合计(个)	0	4	0	4

表 5 辅酶 Q10 类保健食品的产品剂型情况

Table 5 Amounts of of health food containing coenzyme Q10 indifferent forms and different periods

产品剂型	不同时间段批准数量(个)				
	2001~2005年	2006~2010年	2011~2015年	2016~2020年	合计
软胶囊	0	8	78	2	88
硬胶囊	0	4	25	3	32
片剂	0	3	22	0	25
颗粒剂	0	2	10	0	12
其他(口服液、粉)	1	0	7	0	8
合计	1	17	142	5	165

2.5 质量可控性

2.5.1 辅酶 Q10 原料标准与检测标准明确可控 辅酶 Q10 不属于普通食品、药食两用、新食品原料,在我国被允许作为药品与保健食品原料使用。《中华人民共和国药典》自 2000 版起,欧洲、英国、美国药典均收录了辅酶 Q10,并对其质量做出了规定。根据《通知》要求,自 2009 年批准的含辅酶 Q10 保健食品所用原料辅酶 Q10 均符合《中华人民共和国药典》的要求。鉴于,2009 年后批准的含辅酶 Q10 保健食品占全部批准含辅酶 Q10 保健食品总量的 90% 以上,且已批准含辅酶 Q10 保健食品中辅酶 Q10 检测方法,均采用 GB/T 22252-2008《保健食品中辅酶 Q10 的测定》或《中华人民共和国药典》辅酶 Q10 片剂、胶囊、软胶囊项下含量测定规定的方法。可以确定,截止目前批准的含辅酶 Q10 保健食品基本可以做到原料标准与检测标准明确可控。

2.5.2 辅酶 Q10 原料生产工艺明确可控 辅酶 Q10 的生产工艺包括三种,分别为化学合成法^[50]、动植物组织提取法和微生物发酵法^[51-53]。获批辅酶 Q10 类保健食品注册申请时提供的辅酶 Q10 生产工艺,包括动物组织(牛心肌)中提取、微生物发酵制备、化学合成法三种。其中,因牛心肌属于普通食品,牛心肌提取物制备的辅酶 Q10 其原料工艺和辅酶 Q10 质量要求,按保健食品原料提取物有关规定进行注册审评。化学合成法制备的辅酶 Q10 注册时提供了原料药药品批件,其质量要求为符合《中华人民共和国药典》规定。发酵法所用菌株均为酵母菌或类球红细菌,主要通过发酵、提取、精制的过程制得辅酶 Q10 原料,其质量要求同样为符合《中华人民共和国药典》规定。

2.5.3 产品工艺简单成熟可控 由表 5 可以看出,不同剂型间分布存在显著性差异($P<0.0001$),从数量上看,软胶囊占到超 1/2(53.3%),其次硬胶囊(19.4%),再次片剂(15.1%),颗粒剂(7.3%)以上四种剂型合在一起已占到全部含辅酶 Q10 保健食品的 95% 以上。从趋势上看,软胶囊呈现明显上升趋势,硬胶囊、片剂,呈现平均化状态。考虑软胶囊、片剂、硬胶囊、颗粒剂均为《中华人民共和国药典》规定的常

见剂型,产品工艺设备普遍,工艺简单成熟可控,适合作为辅酶 Q10 的载体形式。

3 讨论

3.1 辅酶 Q10 原料目录设定与行业现状

通过前述分析可见,辅酶 Q10 用于保健食品注册申请已有多年历史,OSL 为 1200 mg/g,既往批准辅酶 Q10 类保健食品规定用量未见有文献依据反映安全性问题,安全性有保证;辅酶 Q10 原料标准、生产工艺和检测方法较为明确,质量可控;原料目录规定的辅酶 Q10 原料来源、用量、适宜人群、不适宜人群、注意事项等符合既往注册审批情况、国内外研究、产业发展及监管现状。

社会老龄化和“健康中国”战略让保健食品具有巨大的市场潜力^[54-55]。辅酶 Q10 纳入备案管理将有助于政府管理部门和生产企业节约制度性成本、加快产品上市节奏,进一步激发落实生产企业主体责任,激发市场活力,聚焦保健食品安全性、有效性和质量可控性等核心问题。

3.2 辅酶 Q10 原料目录中功能设定

2019 年,发布实施的《保健食品原料目录与保健功能目录管理办法》^[56]将保健食品按功能声称划分为补充膳食营养物质、维持改善机体健康状态、降低疾病发生风险因素三类。通过上文对辅酶 Q10 注册审批情况及国内外研究情况的分析可见,辅酶 Q10 更符合《办法》规定的膳食营养物质,这与美国膳食补充剂对其的定位类似。目前,原料目录中,依然沿用传统的功能声称表述,为“增强免疫力、抗氧化”。考虑到辅酶 Q10 功能的多样化,这样的功能声称不能准确表达其健康价值,建议调整为补充辅酶 Q10,以更好打击违法宣传,减少申请人虚假宣传。

3.3 辅酶 Q10 原料目录中用量设定

根据辅酶 Q10 原料目录规定,辅酶 Q10 用量范围为 30~50 mg,低于西班牙、比利时、意大利、丹麦等类似规定的辅酶 Q10 最大日摄入量,高于法国规定的辅酶 Q10 推荐剂量(30 mg)^[57](见表 6)。随着研究深入,辅酶 Q10 安全性得到进一步肯定,辅酶 Q10 最大食用剂量也逐步放宽,如加拿大政府已于 2019 年将辅酶 Q10 的最大食用剂量从 100 mg 提高

到 300 mg。鉴于,辅酶 Q10 原料目录制定时依据的注册审批情况截至 2016 年,此后辅酶 Q10 相关人群干预试验剂量均在 100 mg/d 以上,进一步佐证了辅酶 Q10 的安全性,且截止目前国内外官方报道辅酶 Q10 最大用量在 3000 mg/d 时没有显示副作用倾向,建议进一步研究提高辅酶 Q10 用量范围上限的可能性,并根据研究结果适时调整辅酶 Q10 用量范围。

3.4 如何推进保健食品备案工作

3.4.1 探索扩大备案原料范围 辅酶 Q10 等 5 种功能性原料纳入备案管理标志着,保健食品注册备案双规制改革在此前维生素、矿物质原料进行备案管理的基础上迈出了一大步。为进一步扩大备案原料范围,鉴于在美国和欧盟等国家与地区,氨基酸、益生菌、蛋白质等营养物质均作为膳食(食品)补充剂管理等,且申请人研究时功能背景多为现代医学尤其是营养学,原料国际通用安全性较为确切,能实现标准化生产。下一步可探索对此类产品开展专题研究,并在此基础上,经充分论证适时纳入目录实施备案管理。

3.4.2 激励和保护社会力量参与社会共治 《保健食品原料目录与保健功能目录管理办法》允许单位或个人在研究基础上,提出建议。这为单位或个人就原料与功能目录的创新及监督提供了路径与可能,同时也是调动社会力量,参与社会共治的一种形式。由于目录研究本身需要大量投入,因此政府部门需要考虑如何激励和保护社会力量更好参与相关的社会共治。对此,加强保健食品原料与功能目录研究成果的产权保护激发社会投入热情,增加保健食品原料与功能目录研究相关保险产品降低社会投入风险,成为可能的选择方向。

3.5 建立保健食品用原料质量标准体系

比较辅酶 Q10 现有的国内外研究现状与我国已批准辅酶 Q10 产品的注册审评还可看到,保健食品所用原料辅酶 Q10 并无专属性标准,而是借用中国药典标准。根据《食品安全法》及《食品安全国家标准保健食品》(GB 16740-2014)^[58]规定,保健食品整体符合食品安全标准的规定,其中所用原料和辅料应符合相应食品标准和有关规定。而目前,辅酶 Q10、硫酸软骨素、核酸等诸多保健食品用原料并无相应的食品标准,而这一现状离中央要求的建立最严谨的标准^[59-60]尚有距离。鉴于此,亟需制定一个与保健食品行业发展相适应的标准发展规划,逐步建立保健食品用原料的专属性质量标准体系。

参考文献

- [1] 万艳娟,吴军林,吴清平.辅酶 Q10 生理功能及应用研究进展[J].食品工业科技,2014,35(14):390-395. [WAN Y J, WU J L, WU Q P. Research progress in physiological functions and application of coenzyme Q10[J]. Science and Technology of Food Industry, 2014, 35(14): 390-395.]

表 6 辅酶 Q10 保健食品类似产品食用剂量 (mg/d)

Table 6 Edible dose of coenzyme Q10 health food similar products (mg/d)

国家名称	最小食用剂量(mg/d)	最大食用剂量(mg/d)	推荐剂量(mg/d)
比利时	4	200	/
意大利	/	200	/
法国	/	/	30
丹麦	/	180	/
日本	/	300	/
美国	/	300	/
加拿大	30	300	/
中国	30	50	30~50

- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典二部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 1457. [Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China volume 2 [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020: 1457]
- [3] 邓云菲. 辅酶 Q10 及其胶囊剂的相关杂质谱研究[D]. 上海: 中国医药工业研究总院, 2019. [DENG Y F. Study on correlation impurities profile of coenzyme Q10 and its capsules[D]. Shanghai: China State Institute of Pharmaceutical Industry, 2019.]
- [4] 廖杰, 赵黎博. 辅酶 Q10 在化妆品中应用的专利分析[J]. 河南科技, 2019, 668(6): 56–58. [LIAO J, ZHAO L B. Patent analysis of coenzyme Q10 applied in cosmetics[J]. Journal of Henan Science and Technology, 2019, 668(6): 56–58.]
- [5] 杨敬源, 黄卫. 辅酶 Q10 与癌症治疗相关研究进展[J]. 海南医学, 2018, 29(2): 242–245. [YANG J Y, HUANG W. Progress in application of coenzyme Q10 in cancer therapy[J]. Hainan Medical Journal, 2018, 29(2): 242–245.]
- [6] 林晓明. 高级营养学[M]. 第2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2017: 99–105. [LIN X M. Advanced nutrition[M]. 2nd Edition. Beijing: Peking University Medical Press, 2017: 99–105]
- [7] 姜之歆, 王从容. 辅酶 Q10 治疗线粒体疾病的临床应用进展[J]. 医学综述, 2017, 23(23): 4644–4648. [JIANG Z X, WANG C R. Clinical research and application of coenzyme Q10 in mitochondrial diseases[J]. Medical Recapitulate, 2017, 23(23): 4644–4648.]
- [8] 王虹玲, 武婷茹, 战秀梅. 辅酶 Q10 抗氧化性及应用研究进展[J]. 食品研究与开发, 2015, 36(19): 188–190. [WANG H L, WU T R, ZHAN X M. Recent advance on antioxidant and application of coenzyme Q10[J]. Food Research and Development, 2015, 36(19): 188–190.]
- [9] ALMA M, LARA T, ALESSANDRO C, et al. Coenzyme Q10: Clinical applications in cardiovascular diseases[J]. Antioxidants, 2020, 9(4): 341.[2021–06–28].
- [10] HUO J, XU Z, HOSOE K, et al. Coenzyme Q10 prevents senescence and dysfunction caused by oxidative stress in vascular endothelial cells [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity 2018, 2018: 1–15.[2021–06–28][https://doi.org/10.1155/2018/3181759]
- [11] 黄聘和, 田嘉军, 蒋勇等. 辅酶 Q10 胶囊对小鼠免疫功能调节作用研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(4): 377–379. [HUANG P H, TIAN J J, JIANG Y, et al. The mediate effect of coenzyme Q10 capsule on the immune function of mice[J]. Journal of Qiqihar Medical University, 2018, 39(4): 377–379.]
- [12] DAVID M. Coenzyme Q10 supplementation for diabetes and its complications: An overview[J]. The British Journal of Diabetes, 2017, 17(4): 145–148.
- [13] HARGREAVES I, MANTLE D, MILFORD D. Chronic kidney disease and coenzyme Q10 supplementation[J]. Kidney Care, 2019, 4(2): 82–90.
- [14] 王彬苏, 杨宁, 杨国红等. 辅酶 Q10 在治疗高血压方面的应用进展[J]. 医学综述, 2018, 24(22): 4616–4420. [WANG B S, YANG N, YANG G H, et al. Advances in application of coenzyme Q10 in treatment of hypertension[J]. Medical Recapitulate, 2018, 24(22): 4616–4420.]
- [15] DAVID M, IAIN H. Coenzyme Q10 and degenerative disorders affecting longevity: An overview[J]. Antioxidants, 2019, 8(2): 44.
- [16] ZHAI J Y, BO Y C, LU Y, et al. Effects of coenzyme Q10 on markers of inflammation: A systematic review and meta analysis [J]. PLoS One, 2017, 1(12): e0170172.
- [17] SANAZ M, GHOLAMREZA A, MARYAM M, et al. Effect of coenzyme Q10 supplementation on fatigue: A systematic review of interventional studies[J]. Complementary Therapies in Medicine, 2019, 4(43): 181–187.
- [18] CRANE F L, HATEFI Y, LESTER R L, et al. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 1957, 25: 220–221.
- [19] 李美英, 姜雨, 余超. 我国保健食品功能与原料管理的一点思考[J]. 营养学报, 2018, 40(3): 215–221. [LI M Y, JIANG Y, YU C. Perspectives on regulatory policies for the functions and raw materials of health food[J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2018, 40(3): 215–221.]
- [20] 孙桂菊. 我国保健食品产业发展历程及管理政策概述[J]. 食品科学技术学报, 2018, 36(2): 12–20. [SUN G. J. Review of development and management policy of health food industry in China[J]. Journal of Food Science and Technology, 2018, 36(2): 12–20.]
- [21] 国家市场监督管理总局. 市场监管总局关于修订公布食品生产许可分类目录的公告[EB/OL]. (2020-02-26)[2021-06-28]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/27/content_5496236.htm. [State Administration for Market Regulation. Announcements of the state administration for market regulation on the amendment and publication of the classified catalogue of food production permits[EB/OL].(2020-02-26)[2021-06-28].http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/27/content_5496236.htm.]
- [22] 杜鹃, 张晓娜, 董诗源. 藻类保健食品研发状况及问题探讨[J]. 海峡预防医学杂志, 2020, 26(6): 73–75. [DU P, ZHANG X N, DONG S Y. Research and development status and problems of algae health food[J]. Strait J Prev Med, 2020, 26(6): 73–75.]
- [23] 中华人民共和国卫生部. 保健食品检验与评价技术规范(2003年版)[M]. 北京: 中华人民共和国卫生部, 2003. [Ministry of Health of the People's Republic of China. Technical standards for testing& assessment of health food (2003 edition) [M]. Beijing: Ministry of Health of the People's Republic of China, 2003.]
- [24] 黄娟, 王云娟, 白华, 等. 复配亚麻籽油和辅酶 Q10 乳液的制备及表征[J]. 农业工程学报, 2020, 36(6): 292–299. [HUANG J, WANG Y J, BAI H, et al. Preparation and characterization of linseed oil and coenzyme Q10 co-loaded emulsions[J]. Transactions of the Chinese Society of Agricultural Engineering, 2020, 36(6): 292–299.]
- [25] 田明, 冯军, 宛超, 等. 国外保健食品类似产品原料管理的研究及启示[J]. 中国食品学报, 2020, 20(10): 316–321. [TIAN M, FENG J, WAN C, et al. The research and enlightenment of raw material management for health food in foreign[J]. J Chin Inst Food Sci Technol, 2020, 20(10): 316–321.]
- [26] HIDAKA T, FUJII K, FUNAHASHI I, et al. Safety assessment of coenzyme Q10 (CoQ10)[J]. Bio Factors, 2008, 32(1/4): 199–208.

- [27] Health Canada. Coenzyme Q10 (Ubiquinone-10) [S]. Ottawa: Health Canada, 2007.
- [28] 刘霖, 白鸿. 我国保健食品注册管理制度的演变与安全监管[J]. 癌变·畸变·突变, 2012, 24(4): 321-324. [LIU J, BAI H. Evolution and safety supervision of health food registration management system in China[J]. Carcinog Teratogs Mutag, 2012, 24(4): 321-324.]
- [29] 国家市场监督管理总局, 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局公告. 关于发布辅酶 Q10 等五种保健食品原料目录的公告(2020 年第 54 号)[EB/OL]. [2020-12-01]. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/tssps/202012/t20201201_324007.html [2021-08-22]. [State Administration for Market Regulation. National Health Commission of the People's Republic of China, National Administration of Traditional Chinese Medicine Administration. Announcement on releasing the catalogue of five raw materials for health food such as coenzyme Q10 (No. 54 of 2020) [EB/OL]. [2020-12-01]. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/tssps/202012/t20201201_324007.html [2021-08-22].]
- [30] 洪燕, 郑洋滨, 刘波. 辅酶 Q10 毒理学安全性的小鼠实验评价[J]. 基础医学论坛, 2017, 21(25): 3461. [HONG Y, ZHENG Y B, LIU B. Toxicological safety evaluation of coenzyme Q10 in mice[J]. Public Medical Forum Magazine, 2017, 21(25): 3461.]
- [31] 隋自洁, 宋昕恬, 崔贞玉, 等. XAP 辅酶 Q10 的毒理学安全性试验[J]. 中国实用医药, 2010, 5(34): 60-61. [SUI Z J, SONG X T, CUI Z Y, et al. Toxicology safety trials of XAP coenzyme Q10[J]. China Practical Medicine, 2010, 5(34): 60-61.]
- [32] 梁慧莉, 赵鹏, 李凤文, 等. 辅酶 Q10 毒理学安全性评价[J] 中国热带医学, 2009, 9(2): 237-240. [LIANG H L, ZHAO P, LI F W, et al. Toxicology and safety evaluation of coenzyme Q10[J]. China Tropical medicine, 2009, 9(2): 237-240.]
- [33] 姚文环, 杨非, 颜磊, 等. 辅酶 Q10 软胶囊的急性毒性、遗传毒性和亚急性毒性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(23): 293-296. [YAO W H, YANG F, YAN Y, et al. Study of acute toxicology, inheritance toxicology and subacute toxicology of coenzyme Q10 [J] Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(23): 293-296.]
- [34] XIN F, JI R, JORGEN D. Acute, subacute toxicity and genotoxic effect of Bio-Quinone Q10 in mice and rats[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2009, 53(1): 1-5.
- [35] JOHN N, ANDREW S. Risk assessment for coenzyme Q10 (Ubiquinone)[J]. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2006, 45: 282-288.
- [36] 中华人民共和国中央人民政府. 含辅酶 Q10 和含大豆异黄酮保健食品注册规定印发 [EB/OL]. (2009-09-05) [2021-11-02]. http://www.gov.cn/gzdt/2009-09/05/content_1409772.htm. [The Central People's Government of the People's Republic of China. Revisions on registration of health foods containing coenzyme Q10 and soybean isoflavone[EB/OL]. (2009-09-05) [2021-11-02]. http://www.gov.cn/gzdt/2009-09/05/content_1409772.htm.]
- [37] AASETH J, ALEXANDER J, ALEHAGEN U. Coenzyme Q10 supplementation - In ageing and disease[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2021, 197(4): 111521.
- [38] IAIN H, ROBERT A H, DAVID M. Disorders of human coenzyme Q10 metabolism: An overview[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(18): 6695.
- [39] ANDERS K, EEVA-LIISA A, GUSTAV D. Age-related changes in the lipid compositions of rat and human tissues[J]. Lipids, 1989: 24.
- [40] GUTIERREZ-M F M, YUBERO-S E, VILLALBA J M, et al. Coenzyme Q 10: From bench to clinic in aging diseases, a translational review[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2018, 59(14): 1-63.
- [41] MANTLE D, HEATON R A, HARGREAVES I P. Coenzyme Q10 and immune function: An overview [J]. Antioxidants 2021, 10(5): 759. <https://doi.org/10.3390/antiox10050759>.
- [42] 徐彩菊, 孟佳, 傅剑云. 辅酶 Q10 在免疫调节中的作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2007, 17(2): 222-224. [XU C J, MENG J, FU J Y. Effect of coenzyme Q10 in immunoregulation[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2007, 17(2): 222-224.]
- [43] 袁根良, 蒋丽, 殷光玲, 等. 辅酶 Q10 软胶囊增强免疫力功能的试验研究[J]. 食品研究与开发, 2014, 4(8): 111-114. [YUAN G L, JIANG L, YIN G L, et al. Experimental study on effect of coenzyme Q10 soft capsule on the strengthen immune function[J]. Food Research and Development, 2014, 4(8): 111-114.]
- [44] 彭亮, 韩彦彬, 王彦武, 等. 辅酶 Q10 对小鼠免疫功能影响的实验研究[J] 中国卫生检验杂志, 2010, 20(12): 3125-3127. [PENG L, HAN Y B, WANG Y W, et al. Experimental study on effect of coenzyme Q10 on the immune function in mice[J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2010, 20(12): 3125-3127.]
- [45] TRUSHINA E N, VYBORNOV V D, RIGER N A, et al. Immunomodulating effects of using L-carnitine and coenzyme Q10 in the nutrition of junior athletes[J]. Voprosy Pitaniia, 2019, 88(2): 40-49.
- [46] 刘湘宁, 冯智强, 李小玲, 等. 辅酶 Q10 联合 21 金维他治疗复发性阿弗他溃疡 59 例 [J] 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2005, 4(26): 267-268. [LIU X N, FENG Z Q, LI X L, et al. Treatment of 59 cases of recurrent aphthous ulcer with coenzyme Q10 combined with 21 jinvita[J]. Journal of Jinan University(Medicine Edition), 2005, 4(26): 267-268.]
- [47] 鲍福全, 鲍朝霞, 夏仕意, 等. 辅酶 Q10 治疗复发性口腔溃疡 [J] 临床医学, 2012, 4(32): 99-100. [BAO F Q, BAO C X, XIA S Y, et al. Coenzyme Q10 provides treatment for recurrent oral ulcers[J]. Clinical Medicine, 2012, 4(32): 99-100.]
- [48] 彭亮, 姚思宇, 何励, 等. 辅酶 Q10 对自然衰老大鼠的抗氧化作用研究[J] 应用预防医学, 2012, 1(6): 378-380. [PENG L, YAO S Y, HE L, et al. Study on the antioxidant effect of coenzyme Q10 on natural aging rats[J]. Journal of Applied Preventive Medicine, 2012, 1(6): 378-380.]
- [49] 彭亮, 赵鹏, 李彬, 张洁宏, 等. 辅酶 Q (10) 的人体抗氧化作用研究[J]. 实用预防医学, 2011(18): 1546-1548. [PENG L ZHAO P L I B, et al. Study on antioxidant function of coenzyme Q10 on human body[J]. Practical Preventive Medicine, 2011(18): 1546-1548.]
- [50] 陈田, 杨运泉, 刘文英, 等. 辅酶 Q10 化学合成方法与工艺研究进展评述 [J] 精细化工中间体, 2007, 13(1): 13-18. [CHEN T, YANG Y Q, LIU W Y, et al. Review on chemosynthesis meth-

ods and techniques of coenzyme Q10 [J]. *Fine Chemical Intermediates*, 2007, 13(1): 13-18.]

[51] 施亚群, 杜维力, 姚鹏, 等. 酵母发酵生产辅酶 Q10 提取方法研究进展[J]. *生物资源*, 2017, 39(3): 168-174. [SHI Y Q, DU W L, YAO J, et al. Progress in extracting coenzyme Q10 produced by yeast fermentation[J]. *Biotic Resource*, 2017, 39(3): 168-174.]

[52] 徐敏强, 扶教龙, 钱大伟, 等. 酸热辅助超声法提取类球红细菌发酵产物 CoQ10[J]. *食品工业*, 2017, 38(8): 47-51. [XU M Q, FU J L, QIAN D W, et al. Extraction of coenzyme Q10 from rhodobacter sphaeroides with acid heating-assisted ultrasonication [J]. *The Food Industry*, 2017, 38(8): 47-51.]

[53] 张君奇. 类球红细菌高效合成辅酶 Q10 代谢机制研究 [D]. 天津: 天津科技大学, 2019. [ZHANG J Q. Studying on the efficient of synthesis coenzyme Q10 metabolic mechanism in rhodobacter sphaeroides[D]. Tianjin: Tianjin University of Science and Technology, 2019.]

[54] 白悦彤, 郭秀云, 郑梦凡. 我国保健食品市场现状分析及对策研究 [J]. *现代商业*, 2019(21): 7-8. [BAI Y T, GUO X Y, ZHEN M F. Current situation analysis and countermeasures of health food market in China[J]. *Modern Business*, 2019(21): 7-8.]

[55] 兰韬, 吴琦, 赵琳, 等. 保健食品功效成分、功能声称及其检测标准现状研究 [J]. *食品工业科技*, 2021, 42(1): 387-396. [LAN T, WU Q, ZHAO L, et al. Study on functional ingredients, functional claims and detection standards of health food[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2021, 42(1): 387-396.]

[56] 国家市场监督管理总局. 保健食品原料目录与保健功能目录管理办法 [EB/OL]. 2019-08-20. <http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/>

fgs/201908/t20190820_306117. html. [State Administration for Market Regulation. Management method of health food raw material catalogue and health function catalogue [EB/OL]. 2019-08-20. http://gkml.samr.gov.cn/nsjg/fgs/201908/t20190820_306117.html.]

[57] ROVIRA R F, BERMUDO F M. Report of the Scientific Committee of the Spanish Agency for Food Safety and Nutrition (AESAN) on the use conditions for certain substances other than vitamins, minerals and plants in food supplements [J]. *Aesa. msc. es*.

[58] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. GB 16740-2014 食品安全国家标准保健食品 [S] 北京: 中国标准出版社, 2014. [State Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. GB 16740-2014 National food safety standards health food[S]. Beijing: China Standards Press, 2014.]

[59] 中华人民共和国中央人民政府. 中共中央国务院关于深化改革加强食品安全工作的意见 [EB/OL]. [2019-05-20]. http://www.gov.cn/zhengce/2019-05/20/content_5393212.htm [2021-08-23]. The Central People's Government of the People's Republic of China. Opinions of the CPC Central Committee and the State Council on deepening reform and strengthening food safety work[EB/OL].[2019-05-20].http://www.gov.cn/zhengce/2019-05/20/content_5393212.htm [2021-08-23].]

[60] 鲁曦, 邓希妍, 丁凡, 等. 食品安全标准化现状及对策研究 [J]. *中国标准化*, 2021(3): 106-111. [LU X, DENG X Y, DING F, et al. Status and countermeasures of food safety standardization [J]. *China Stand*, 2021(3): 106-111.]