

# 天麻酸枣仁胶囊毒理学安全性研究

袁根良\*, 蒋 丽, 殷光玲, 黄远英

(汤臣倍健股份有限公司, 广州 510663)

**摘要:** **目的** 研究天麻和酸枣仁复合胶囊毒理学特性, 为其进一步研究开发奠定基础。**方法** 首先进行小鼠急性经口毒性试验, 采用最大给药量实验法(maximum tolerated dose, MTD), 然后进行遗传毒性试验, 包括Ames 试验、小鼠骨髓细胞微核试验(间隔 24 h 两次经口灌胃法)和小鼠精子畸形试验, 最后进行大鼠 30 d 喂养试验来评价其毒理学安全性, 剂量分别为 334、500、667 mg/kg-bw, 观察大鼠体重、增重量、进食量、食物利用率、血常规等指标的变化。**结果** 以最大给药量(30000 mg/kg)的样品灌胃后, 未见中毒症状, 无动物死亡; Ames 试验、小鼠骨髓细胞微核试验和小鼠精子畸形试验 3 项遗传毒性试验结果均为阴性; 30 d 喂养试验发现, 与对照组相比, 各剂量组大鼠的各项指标差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 天麻酸枣仁胶囊在本实验范围内无毒、无遗传毒性的产品, 可进一步进行开发研究。

**关键词:** 天麻; 酸枣仁; 毒理学; 安全性

## Toxicological safety study of gastrodiae rhizoma-semen ziziphi spinosae capsule

YUAN Gen-Liang\*, JIANG Li, YIN Guang-Ling, HUANG Yuan-Ying

(By-health Co.Ltd, Guangzhou 510663, China)

**ABSTRACT: Objective** To explore the toxicological characteristics of compound capsule of gastrodiae rhizoma and ziziphi spinosae semen, making a foundation for its further step of research and development. **Methods** First step, acute mouth diameter MTD maximum tolerated dose (MTD) was used to perform polar toxicity test. Then, genetic toxicity test was also carried on, including Ames test, micronucleus test of bone marrow cells in mice (24 hours twice oral gavage method) and mouse sperm malformation test. Finally, 30 days rat feeding experiment was carried out to evaluate the toxicological safety. Doses were 334, 500 and 667 mg/kg, respectively. Meanwhile, the changes of body weight, weight gain, food intake, food utilization, routine serum index were observed. **Results** The maximum dosage (30000 mg) of the sample after gavage. No poisoning symptoms and animal death occurred. The genetic toxicity result of Ames test, mouse bone marrow cells micronucleus test and mouse sperm malformation test were negative. Through 30 days feeding test found that blood and serum indexes of each dose group had no significant difference compared with the control group ( $P>0.05$ ). **Results** Gastrodiae rhizoma and ziziphi spinosae semen capsule was not toxic and has no genetic toxicity in the scope of this test, which can come to a further step of development and research.

**KEY WORDS:** gastrodiae rhizome; ziziphi spinosae semen; toxicology; safety

\*通讯作者: 袁根良, 硕士, 主要研究方向为功能食品。E-mail: yuangenliang405@163.com

\*Corresponding author: YUAN Gen-Liang, Master, Product Development Specialist of By-health Co.Ltd, No.3 Kehui 3rd Street, No.99 Kexue Avenue Central, Science City, Luogang District, Guangzhou 510663, China. E-mail: yuangenliang405@163.com

## 1 引言

我国应用天麻具有悠久的历史,历代重要本草书籍均有论述,如两千多年前《神农本草经》将天麻列为上品药物。天麻味甘,性平。我国古代医药学家均认为天麻有广泛的治疗功效,镇痉熄风,是治疗惊悸的重要药物<sup>[1]</sup>。天麻素是其主要的活性成分,临床上主要用于治疗神经系统疾病<sup>[2,3]</sup>。近年研究<sup>[4,5]</sup>表明天麻素还具有其他多种生物活性,如抑制高糖诱导的小神经胶质细胞中炎症因子的表达,该作用可能与天麻素的抗氧化活性有关;控制高脂喂饲肥胖大鼠的体质量,调节大鼠的脂肪酸代谢及降低血糖浓度,并提高胰岛素的敏感性,降低胰岛素抵抗。此外,天麻具有镇静、抗惊厥、抗癫痫、镇痛、改善记忆、保护神经细胞、降压、抗炎、促进免疫等多种功效<sup>[6,7]</sup>。

酸枣仁味甘、酸,性平,具有养肝、宁心、安神、敛汗等功能,列入卫生部颁布的第1批药食同源的物品名单,由于其有良好的镇静催眠作用,因此对其药理活性的研究越来越引起学者们的兴趣<sup>[8]</sup>。现代药理学研究<sup>[9]</sup>表明,酸枣仁汤具有镇静催眠、抗惊厥、抗抑郁、抗焦虑、改善记忆等诸多作用。Cao等<sup>[10]</sup>研究了酸枣仁总皂苷对大鼠的镇静催眠作用,结果发现酸枣仁总皂苷会增加总睡眠时间,影响正常大鼠的睡眠昼夜节律,这种影响与5-HT有关。本研究用天麻和酸枣仁复配的胶囊进行了急性毒性、体内体外致突变及30 d喂养等进行了毒性实验,以期临床使用提供安全依据。

## 2 材料和方法

### 2.1 样品

天麻酸枣仁胶囊(汤臣倍健股份有限公司提供,规格:450 mg/粒,主要成分为:天麻,酸枣仁及其他原辅料)。推荐成人服用量为2.7 g/d,实验时采用蒸馏水溶解配制需要浓度。

### 2.2 实验动物及饲养

SPF级KM小鼠和30 d喂养用SD大鼠均由四川省中医药科学院提供,实验动物许可证号:SCXK(川)2008-19号。急毒用SD大鼠由成都达硕生物科技有限公司提供,实验动物许可证号:

SCXK(川)2008-24号。动物房温度20~22℃,相对湿度50%~65%。

### 2.3 主要仪器与试剂

#### 2.3.1 主要仪器

超净生物工作台,恒温孵箱,U-400全自动生化分析仪(日本OLYMPUS公司),瑞典产全自动血液分析仪,OLYMPUS生物显微镜等。

#### 2.3.2 主要试剂

2,4,7-TNFone,叠氮钠( $\text{NaN}_3$ ),2-AF和1,8-二羟基蒽醌均为美国Sigma公司产品;丝裂霉素C(mitomycin, MMC)由江苏恒瑞医药有限公司生产;环磷酰胺(cyclophosphamide, CP)由上海华联制药有限公司生产。自制大鼠肝S9由多氯联苯诱导,经鉴定合格后保存于-80℃。

### 2.4 急性毒性试验

SD大鼠(体重180~220 g)20只,雌雄各半。设20 g/kg·bw一个剂量组,称取受试物100 g,用蒸馏水配制到200 mL,按2 mL/100 g·bw两次经口灌胃,中间间隔4 h,灌胃后观察两周内死亡动物数及一般健康情况,根据最大耐受量判断受试物的急性毒性。

### 2.5 遗传毒性试验

#### 2.5.1 Ames 试验

采用经鉴定符合要求的TA97、TA98、TA100和TA102菌株,进行加与不加大鼠肝S9的标准平皿掺入法试验。设5个剂量组:8、40、200、1000、5000  $\mu\text{g}/\text{皿}$ 。不加S9试验的阳性对照为2,4,7-TNFone(0.2  $\mu\text{g}/\text{皿}$ ,适用菌株TA97、TA98); $\text{NaN}_3$ (1.5  $\mu\text{g}/\text{皿}$ ,适用菌株TA100)、MMC(0.5  $\mu\text{g}/\text{皿}$ ,适用菌株TA102);加S9试验的阳性对照为2-AF(10.0  $\mu\text{g}/\text{皿}$ ,适用菌株TA97、TA98、TA100)、1,8-二羟基蒽醌(1,8-dihydroxy anthraquinone, Dan)(50.0  $\mu\text{g}/\text{皿}$ ,适用菌株TA102)。每个试验剂量作3个平行皿。

#### 2.5.2 小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验

试验设阴性对照(蒸馏水)、阳性对照(环磷酰胺40 mg/kg·bw)和2.5、5.0、10.0 g/kg天麻酸枣仁胶囊试验组(分别称取5.0、10.0 g和20.0 g样品,各加蒸馏水至40 mL)。采用KM种小鼠(体重25~30 g),将25只雄性小鼠先按体重大小分为5个等级范围,然后将每个等级体重范围中的小鼠平均分到5个试验组中。同样方法将25只雌性小鼠分到5个试验组

中。动物分别于第 0 和 24 小时按 2 mL/100 g 经口灌胃, 末次染毒后 6 h 处死动物, 按程序制片。每只动物计数 1000 个嗜多染红细胞(polychromatic erythrocytes, PCE), 观察含有微核的嗜多染红细胞数, 计算微核率(%), 同时观察 200 个红细胞中 PCE 和 RBC 所占数目, 并计算 PCE/RBC 比值。

2.5.3 小鼠精子畸形试验

25 只 KM 雄性小鼠(体重 25~35 g), 先按体重大小分为 5 个等级范围, 然后将每个等级体重范围中的小鼠平均分到 5 个试验组中, 每组 5 只。试验设阴性对照组, 阳性对照组和 2.5、5.0、10.0 g/kg 3 个剂量组(灌胃液配制同微核试验), 按 2 mL/100 g 经口灌胃动物, 连续 5 d。于首次灌胃后第 35 天处死动物, 取双侧附辜, 按标准程序制片, 每只动物观察 1000 个完整精子, 记录各类畸形精子数。

2.6 大鼠 30 d 喂养试验

验设 1 个阴性对照组和 3 个受试物剂量组: 1350、3150、4500 mg/kg·bw(相当于人体推荐摄入量的 30、70 和 100 倍)。SD 大鼠适应性喂养 1 周后, 将 40 只雄性大鼠先按体重大小分为 5 个等级范围, 然后将每个等级体重范围中的大鼠平均分到四个试验组中。同样方法将 40 只雌性大鼠分到四个试验组中。每组 20 只, 雌雄各半。

饲料配制方法: 每 1 kg 饲料中分别加入 13.5、31.5 g 和 45.0 g 样品, 喂养 30 d。每周称 1 次动物体重、两次给食量和剩食量, 并计算摄食量。分别按周增重及周摄食量计算 1 周食物利用率(%), 同时计算总食物利用率(%). 试验结束动物禁食次日处死动物, 进行血液学, 血清生化学及组织病理学检查和脏器系数测定。

2.7 统计学方法

采用 PEMS3.1《中国医学百科全书·医学统计学》

统计软件包(第 3 版) 软件对数据进行处理, 各实验组与对照组均数比较行方差分析, 方差不齐采用秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

3 结 果

3.1 急性毒性试验

天麻酸枣仁胶囊 20 g/kg 剂量经口给予后, 两周内未见动物死亡, 亦无明显的中毒症状或不良反应, 结果见表 1。两周实验结束后剖杀全部动物, 内脏器官未见明显异常改变。即产品对雌、雄性 SD 大鼠的急性经口 MTD 大于 20 g/kg, 属无毒类。

3.2 遗传毒性试验

3.2.1 Ames 试验

无论加与不加 S9 的试验, 自发对照组的每皿平均回变菌落数均在正常值范围内, 而阳性对照组诱发的每皿平均回变菌落数均为自发对照组二倍以上, 呈明显阳性反应。各剂量组的平均回变菌落数均未超过溶剂对照组的 1 倍, 呈阴性反应, 即本产品无诱导试验菌株回复突变的作用, 结果见表 2。

3.2.2 小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验

阳性对照组雌、雄动物的微核率均显著高于阴性对照组( $P < 0.01$ ), 受试物各组的微核率与阴性对照组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 提示本产品在小鼠骨髓细胞微核试验中为阴性结果, 结果见表 3。

3.2.3 小鼠精子畸形试验

阳性对照组的精子畸形率显著高于阴性对照组( $P < 0.01$ ), 天麻酸枣仁胶囊各剂量组的精子畸形率与阴性对照组比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 本产品在小鼠精子畸形试验中为阴性结果, 详见表 4。

表 1 天麻酸枣仁胶囊急性经口毒性试验结果  
Table 1 The results of acute oral toxicity test of gastrodiae rhizoma and ziziphi spinosae semen capsule

| 性别 | 动物数/只 | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 初始体重                  | 终末体重      | 死亡动物/只 | MTD                    | 结论 |
|----|-------|--------------------------|-----------------------|-----------|--------|------------------------|----|
|    |       |                          | (g, $\bar{x} \pm s$ ) |           |        | /(g·kg <sup>-1</sup> ) |    |
| 雄  | 10    | 20                       | 203±10.3              | 266.7±9.6 | 0      | > 20                   | 无毒 |
| 雌  | 10    | 20                       | 195±11                | 243.6±9.7 | 0      | > 20                   | 无毒 |

表 2 天麻酸枣仁胶囊 Ames 试验结果  
Table 2 The results of Ames test of gastrodiae rhizoma and ziziphi spinosae semen capsule

| 剂量/ $\mu\text{g}$ | S9 | 每皿回变菌落数( $\bar{x} \pm s$ ) |                   |                   |                    |
|-------------------|----|----------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
|                   |    | TA97                       | TA98              | TA100             | TA102              |
| 自发对照              | —  | 118.7 $\pm$ 11.9           | 39.7 $\pm$ 2.5    | 141.0 $\pm$ 14.0  | 280.3 $\pm$ 15.9   |
| 溶剂对照              | —  | 119.3 $\pm$ 7.6            | 39.3 $\pm$ 2.5    | 144.7 $\pm$ 17.1  | 279.7 $\pm$ 19.9   |
| 8.0               | —  | 118.3 $\pm$ 12.1           | 40.3 $\pm$ 4.0    | 142.3 $\pm$ 17.5  | 287.3 $\pm$ 19.6   |
| 40.0              | —  | 120.7 $\pm$ 16.3           | 39.7 $\pm$ 4.9    | 145.0 $\pm$ 12.7  | 280.0 $\pm$ 12.8   |
| 200.0             | —  | 121.0 $\pm$ 11.5           | 41.0 $\pm$ 2.6    | 144.0 $\pm$ 18.0  | 284.7 $\pm$ 9.1    |
| 1000.0            | —  | 117.3 $\pm$ 14.3           | 38.3 $\pm$ 1.5    | 142.3 $\pm$ 15.5  | 275.7 $\pm$ 18.6   |
| 5000.0            | —  | 116.0 $\pm$ 12.5           | 38.7 $\pm$ 2.5    | 145.0 $\pm$ 14.9  | 279.3 $\pm$ 18.1   |
| 阳性对照              | —  | 1274.7 $\pm$ 65            | 1893.3 $\pm$ 76.4 | 1249.3 $\pm$ 64.0 | 1316.0 $\pm$ 113.1 |
| 自发对照              | +  | 118.7 $\pm$ 15.9           | 40.0 $\pm$ 2.0    | 142.7 $\pm$ 16.6  | 284.3 $\pm$ 17.0   |
| 溶剂对照              | +  | 117.0 $\pm$ 16.1           | 41.0 $\pm$ 4.4    | 147.3 $\pm$ 17.0  | 289.7 $\pm$ 19.6   |
| 8.0               | +  | 121.3 $\pm$ 19.2           | 41.3 $\pm$ 3.1    | 145.7 $\pm$ 15.9  | 287.0 $\pm$ 9.5    |
| 40.0              | +  | 124.7 $\pm$ 13.1           | 40.0 $\pm$ 2.0    | 149.7 $\pm$ 9.9   | 285.0 $\pm$ 19.5   |
| 200.0             | +  | 123.7 $\pm$ 16.6           | 41.3 $\pm$ 4.0    | 149.3 $\pm$ 14.8  | 289.0 $\pm$ 12.1   |
| 1000.0            | +  | 118.3 $\pm$ 8.5            | 39.0 $\pm$ 3.0    | 145.3 $\pm$ 13.1  | 276.3 $\pm$ 18.9   |
| 5000.0            | +  | 118.7 $\pm$ 7.0            | 40.0 $\pm$ 2.6    | 147.0 $\pm$ 16.1  | 282.0 $\pm$ 16.5   |
| 阳性对照              | +  | 1319.3 $\pm$ 89            | 1957.3 $\pm$ 73.0 | 1278.0 $\pm$ 77.5 | 950.7 $\pm$ 56.0   |

表 3 天麻酸枣仁胶囊对小鼠骨髓细胞微核发生率的影响  
Table 3 The effect of gastrodiae rhizoma and ziziphi spinosae semen capsule on the micronucleus rate of bone marrow cells of mice

| 性别 | 组别   | 剂量/( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) | 动物数/只 | 观察细胞数/个         | 微核细胞数/个 | 微核率/%           | PCE/RBC         |
|----|------|----------------------------------------|-------|-----------------|---------|-----------------|-----------------|
| 雄  | 阴性对照 | 0                                      | 5     | 1000 $\times$ 5 | 5       | 1.0 $\pm$ 1.00  | 1.13 $\pm$ 0.14 |
|    | 低剂量组 | 2.5                                    | 5     | 1000 $\times$ 5 | 7       | 1.4 $\pm$ 1.14  | 1.16 $\pm$ 0.13 |
|    | 中剂量组 | 5.0                                    | 5     | 1000 $\times$ 5 | 6       | 1.2 $\pm$ 0.84  | 1.19 $\pm$ 0.25 |
|    | 高剂量组 | 10.0                                   | 5     | 1000 $\times$ 5 | 7       | 1.4 $\pm$ 1.34  | 1.18 $\pm$ 0.17 |
|    | CP   | 0.04                                   | 5     | 1000 $\times$ 5 | 126     | 25 $\pm$ 4.66** | 1.26 $\pm$ 0.33 |
| 雌  | 阴性对照 | 0                                      | 5     | 1000 $\times$ 5 | 6       | 1.2 $\pm$ 1.30  | 1.18 $\pm$ 0.30 |
|    | 低剂量组 | 2.5                                    | 5     | 1000 $\times$ 5 | 4       | 0.8 $\pm$ 1.10  | 1.10 $\pm$ 0.25 |
|    | 中剂量组 | 5.0                                    | 5     | 1000 $\times$ 5 | 7       | 1.4 $\pm$ 0.89  | 1.17 $\pm$ 0.17 |
|    | 高剂量组 | 10.0                                   | 5     | 1000 $\times$ 5 | 8       | 1.6 $\pm$ 0.55  | 1.16 $\pm$ 0.23 |
|    | CP   | 0.04                                   | 5     | 1000 $\times$ 5 | 120     | 24 $\pm$ 5.34** | 1.28 $\pm$ 0.14 |

注: \*\* $P < 0.01$ , 与阴性对照比较

3.3 大鼠 30 d 喂养试验

阴性对照组和 3 个剂量组动物在 30 d 喂养期间, 摄食、饮水、大小便正常生长发育情况和一般表现良好, 未观察到明显行为改变和中毒表现。受试物各剂量组动物各周体重、总增重和总食物利用率与阴性对照组比较, 差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 表明该受试物对机体生长发育无不良影响。

3.3.1 脏器系数测定结果

表 6 显示受试物各剂量组的重要脏器的重量和脏器系数(脏器湿重/体重 $\times 100$ ), 雌、雄鼠各剂量组重要脏器的重量和脏器系数与阴性对照组比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 详见表 5。

3.3.2 末期血液学检验结果

试验末期的常规血液学指标(红细胞、血红蛋白、白细胞及分类)测定结果见表 6。受试物各剂量组雌雄鼠的血液学测定指标与阴性对照组比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

3.3.3 末期生化指标检验结果

表 7 显示各实验组肝功、肾功、血脂和血糖等生化指标, 雄鼠中剂量组谷草转氨酶较对照组降低( $P<0.05$ ), 雌鼠低剂量组肌酐较对照组降低( $P<0.05$ ), 但无生物学意义。其余各剂量组生化指标与阴性对照组比较, 差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 4 天麻酸枣仁胶囊小鼠精子畸形试验结果  
Table 4 The results of mice sperm shape abnormality test of gastrodiae rhizoma and ziziphi spinosae semen capsule

| 组别   | 剂量                     | 动物数 | 观察精子数 | 畸形精子类型及数目 |      |     |    | 精子畸形率/% |                     |
|------|------------------------|-----|-------|-----------|------|-----|----|---------|---------------------|
|      | /(g·kg <sup>-1</sup> ) | /只  | /个    | 不定型       | 香蕉型头 | 无钩头 | 其他 | 总数      | ( $\bar{x} \pm s$ ) |
| 阴性对照 | 0                      | 5   | 5000  | 99        | 10   | 0   | 0  | 109     | 2.18±0.33           |
| 低剂量组 | 2.5                    | 5   | 5000  | 108       | 4    | 1   | 0  | 113     | 2.266±0.24          |
| 中剂量组 | 5.0                    | 5   | 5000  | 98        | 7    | 1   | 1  | 107     | 2.14±0.38           |
| 高剂量组 | 10.0                   | 5   | 5000  | 111       | 7    | 2   | 1  | 121     | 2.42±0.34           |
| CP   | 0.04                   | 5   | 5000  | 307       | 28   | 17  | 6  | 358     | 7.16±0.64*          |

表 5 天麻酸枣仁胶囊对大鼠脏器重量和系数的影响  
Table 5 The effect of gastrodiae rhizoma and ziziphi spinosae semen capsule on rat organ weight and coefficient  
( $n=10, \bar{x} \pm s$ )

| 性别 | 剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ) | 肝脏        |           | 肾脏        |           | 脾脏        |           | 睾丸        |           |
|----|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|    |                          | 重量/g      | 系数/%      | 重量/g      | 系数/%      | 重量/g      | 系数/%      | 重量/g      | 系数/%      |
| 雄  | 0                        | 8.94±0.55 | 2.87±0.15 | 2.38±0.16 | 0.76±0.05 | 0.81±0.07 | 0.26±0.03 | 2.92±0.21 | 0.94±0.06 |
|    | 1.35                     | 8.69±0.76 | 2.85±0.22 | 2.37±0.21 | 0.78±0.05 | 0.76±0.11 | 0.25±0.04 | 2.94±0.21 | 0.96±0.09 |
|    | 3.15                     | 9.15±0.72 | 2.86±0.20 | 2.35±0.15 | 0.73±0.03 | 0.82±0.11 | 0.26±0.04 | 2.91±0.10 | 0.91±0.05 |
|    | 4.50                     | 8.58±0.71 | 2.81±0.15 | 2.28±0.14 | 0.75±0.05 | 0.75±0.14 | 0.24±0.04 | 2.94±0.14 | 0.97±0.07 |
| 雌  | 0                        | 5.97±0.52 | 2.94±0.17 | 1.56±0.10 | 0.77±0.06 | 0.45±0.03 | 0.22±0.03 | -         | -         |
|    | 1.35                     | 5.92±0.37 | 2.84±0.19 | 1.58±0.17 | 0.76±0.06 | 0.42±0.10 | 0.20±0.05 | -         | -         |
|    | 3.15                     | 5.88±0.67 | 2.88±0.22 | 1.52±0.16 | 0.75±0.08 | 0.44±0.07 | 0.22±0.04 | -         | -         |
|    | 4.50                     | 6.06±0.49 | 2.93±0.15 | 1.58±0.14 | 0.76±0.03 | 0.46±0.03 | 0.22±0.02 | -         | -         |

表 6 天麻酸枣仁胶囊对大鼠血液学指标的影响  
Table6 The effect of gastrodiae rhizoma and ziziphi spinosae semen capsule on rat blood indexes ( $\bar{x} \pm s$ )

| 性别 | 剂量<br>(g·kg <sup>-1</sup> ) | 动物数<br>/只 | 红细胞<br>(10 <sup>12</sup> ·L <sup>-1</sup> ) | 血红细胞<br>(g·L <sup>-1</sup> ) | 白细胞<br>(10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> ) | 树突状细胞/%   |           |
|----|-----------------------------|-----------|---------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------|-----------|-----------|
|    |                             |           |                                             |                              |                                            | 粒细胞       | 淋巴细胞      |
| 雄  | 0                           | 10        | 6.65±0.24                                   | 145.5±5.56                   | 7.48±1.83                                  | 18.2±3.36 | 82.4±5.56 |
|    | 1.35                        | 10        | 6.83±0.66                                   | 150.7±15.00                  | 7.92±1.31                                  | 16.8±5.07 | 82.8±5.16 |
|    | 3.15                        | 10        | 6.77±0.31                                   | 148.3±5.96                   | 7.41±1.36                                  | 16.5±3.87 | 83.1±3.37 |
|    | 4.50                        | 10        | 6.73±0.31                                   | 144.4±6.79                   | 7.33±1.52                                  | 17.3±3.27 | 81.9±3.21 |
| 雌  | 0                           | 10        | 7.22±0.48                                   | 158.6±10.42                  | 7.38±2.26                                  | 16.7±3.53 | 83.1±3.54 |
|    | 1.35                        | 10        | 7.14±0.43                                   | 155.1±4.53                   | 7.60±1.16                                  | 19.3±3.77 | 80.2±3.68 |
|    | 3.15                        | 10        | 7.07±0.46                                   | 151.7±4.85                   | 7.19±1.54                                  | 17.6±4.06 | 81.7±4.35 |
|    | 4.50                        | 10        | 6.97±0.23                                   | 153.5±4.70                   | 7.94±1.20                                  | 17.5±2.51 | 82.4±2.50 |

表 7 天麻酸枣仁胶囊对大鼠血清生化指标的影响 (n=10,  $\bar{x} \pm s$ )  
Table 7 The effect of gastrodiae rhizoma and ziziphi spinosae semen capsule on rat serum biochemical indexes

| 性<br>别 | 剂量<br>(g·kg <sup>-1</sup> ) | 谷草转氨酶<br>(U·L <sup>-1</sup> ) | 谷丙转氨酶<br>(U·L <sup>-1</sup> ) | 总蛋白<br>(g·L <sup>-1</sup> ) | 白蛋白<br>(g·L <sup>-1</sup> ) | 血尿酸<br>(mmol·L <sup>-1</sup> ) | 肌酐<br>(μmol·L <sup>-1</sup> ) | 葡萄糖<br>(mmol·L <sup>-1</sup> ) | 胆固醇<br>(mmol·L <sup>-1</sup> ) | 甘油三酯<br>(mmol·L <sup>-1</sup> ) |
|--------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 雄      | 0                           | 54.3±7.4                      | 171.6±18.1                    | 58.2±2.4                    | 34.5±2.2                    | 6.6±0.7                        | 50.4±3.5                      | 4.41±0.38                      | 1.58±0.19                      | 0.65±0.20                       |
|        | 1.35                        | 48.9±8.3                      | 179.2±27.4                    | 61.3±3.7                    | 36.4±2.2                    | 7.8±1.6                        | 52.5±5.5                      | 4.50±0.52                      | 1.66±0.23                      | 0.63±0.31                       |
|        | 3.15                        | 44.2±5.3*                     | 176.0±25.3                    | 60.8±4.3                    | 35.7±2.5                    | 7.5±1.4                        | 53.4±6.1                      | 4.48±0.32                      | 1.62±0.22                      | 0.63±0.20                       |
|        | 4.5                         | 47.6±6.6                      | 181.3±29.4                    | 61.9±3.7                    | 36.4±2.1                    | 7.5±1.2                        | 52.0±6.5                      | 4.19±0.50                      | 1.61±0.23                      | 0.68±0.12                       |
| 雌      | 0                           | 41.2±6.9                      | 170.5±27.4                    | 63.3±4.2                    | 37.2±1.7                    | 7.6±1.5                        | 61.4±8.3                      | 4.42±0.54                      | 1.64±0.25                      | 0.66±0.14                       |
|        | 1.35                        | 47.3±11.6                     | 174.0±26.7                    | 60.6±2.4                    | 35.4±1.7                    | 6.4±1.1                        | 54.0±3.3*                     | 4.19±0.55                      | 1.60±0.17                      | 0.66±0.20                       |
|        | 3.15                        | 47.9±9.4                      | 171.1±31.9                    | 60.3±4.6                    | 35.0±2.2                    | 7.1±1.8                        | 56.0±4.3                      | 4.22±0.68                      | 1.64±0.25                      | 0.61±0.16                       |
|        | 4.5                         | 45.7±8.0                      | 172.0±36.2                    | 61.0±5.1                    | 35.8±2.9                    | 6.6±1.1                        | 56.1±5.0                      | 4.22±0.53                      | 1.59±0.28                      | 0.64±0.14                       |

3.3.4 组织学检查结果

试验结束时对肝、肾、胃、空肠、脾脏和卵巢/睾丸等进行大体检查和组织病理学检查。大体检查未发现明显病变, 因此仅选高剂量组和阴性对照组作组织学检查, 也发现无明显的异常。综上所述, 各剂量组动物脏器均未见由受试物引起的损害性改变。

以上各项生物学指标的检查表明, 在最高剂量为人体推荐摄入量 100 倍(4.5 g/kg·bw)的大鼠 30 d 喂养试验中, 本产品未观察到大鼠的整体健康状况、生理生化功能和器官形态学各重要指标的异常变化。

4 小 结

安全性毒理学评价的目的是通过快速、灵敏、经济、特异的方法对外源化合物的安全性作出评价, 通常采用组合试验对受试物进行检测<sup>[11]</sup>。本研究按照《保健食品检验与评价技术规范》<sup>[12]</sup>对天麻酸枣仁胶囊进行了安全评价, 结果表明, 天麻酸枣仁胶囊对 SD 大鼠的急性经口 MTD 大于 2 g/kg·bw, 为无毒类。Ames 试验、小鼠骨髓细胞微核试验和小鼠精子畸形试验 3 项遗传毒性试验均为阴性结果, 表明该受试

物无致突变作用。在最高剂量为人体推荐摄入量100倍(4.5 g/kg·bw)的大鼠30 d喂养试验中,未观察到大鼠整体健康状况、生理生化功能和器官组织形态学各重要指标的异常变化,初步估计该检品最大无作用剂量大于45 g/kg·bw。说明天麻酸枣仁胶囊在本实验范围内无毒、无遗传毒性。

#### 参考文献

- [1] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 1406-1415.  
Gao XM. Science of Chinese materia medica [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2000: 1406-1415.
- [2] Lv H, Li A, Liu F, *et al.* Effects of gastrodin on the dopamine system of Tourette's syndrome rat models [J]. Biosci Trends, 2009, 3(2): 58-62.
- [3] Choi D K, Koppula S, Suk K. Inhibitors of microglial neurotoxicity: focus on natural products [J]. Molecules, 2011, 16(2): 1021-1043.
- [4] 杜晓红, 毛瑞阳, 刘毅, 等. 天麻糖素对高糖诱导的神经小胶质细胞 TL-1 $\beta$ , IL-6 表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(12): 1535-1539.  
Du XH, Mao RY, Liu Y, *et al.* Gastrodine represses expression of IL-1 $\beta$ , IL-6 induced by hyperglycemia in glial cells [J]. China J Chin Mater Med, 2009, 34(12): 1535-1539.
- [5] Wang J, Wang H, Guo Z, *et al.* Gastrodin in modulating body mass and metabolism in obese rats fed with high-fat diet[J]. J Clin Rehabil Tissue Eng Res, 2008, 12(20): 3992-3996
- [6] 王本祥. 现代中药药理与临床[M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2004: 228-229.  
Wang BX. Modern pharmacology and clinic of Chinese traditional medicine [M]. Tianjing: Tianjin Science and Technology Translation Publishing Company, 2004: 228-229.
- [7] 李永利, 于滨. 天麻粉片改善睡眠的实验研究[J]. 中国医药导报, 2009, 16(6): 39-41.
- Li YL, Yu B. An experimental study of effect of gastrodia tablets on sleep [J]. Chin Med Her, 2009, 16(6): 39-41.
- [8] 刘志梅, 徐颖娟, 李巍. 可用于保健食品中药酸枣仁的药理活性研究进展[J]. 亚太传统研究, 2011, 7(3): 152-154.  
Liu ZM, Xu YJ, Li W. Advances in the pharmacological effects of semen ziziphi spinosae—a Chinese medicine can be used for function food [J]. Asia-Pac Tradit Med, 2011, 7(3): 152-154.
- [9] 朱秀美, 杨国松, 李秀才. 酸枣仁汤的药理学作用研究进展[J]. 中医临床研究, 2013, 5(14): 121-122.  
Zhu XM, Yang GS, Li XC. Research review on pharmacological effect of the Suanzaoren decoction[J]. Clin J Chin Med, 2013, 5(14): 121-122.
- [10] Cao JX, Zhang QY, Cui SY, *et al.* Hypnotic effect of jujubosides from semen Ziziphi spinosae [J]. J Ethnopharm, 2010, 130(1): 163-166
- [11] 吴爱琴, 郑定仙, 黄业宇, 等. 海南沉香茶的安全性毒理学评价[J]. 中国热带医学, 2007, 7(7): 1226-1227.  
Wu AQ, Zheng DX, Huang YY, *et al.* Toxicological assessment of safety of Chenxiang Tea in Hainan[J]. Chin Trop Med, 2007, 7(7): 1226-1227.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 《保健食品检验与评价技术规范》(2003 版).  
Ministry of health of the people's Republic of China. 《Technical standards for testing and assessment of health food》(2003).  
(责任编辑: 张宏梁)

#### 作者简介



袁根良, 硕士, 主要研究方向为功能食品。  
E-mail: yuangenliang405@163.com