

怀地黄提取物对大鼠的致畸性研究

柯翔鸿, 夏莹, 袁媛, 田辉, 曲敏, 樊柏林, 田洁*

(湖北省疾病预防控制中心/湖北省应用毒理学重点实验室, 武汉 430079)

摘要: 目的 研究怀地黄提取物对无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级SD (Sprague-Dawley)大鼠的胚胎毒性与致畸毒性。**方法** 受孕的雌鼠按体重随机分为5组: 怀地黄提取物低、中、高剂量组[分别为0.5、2.0、8.0 g/(kg·BW)]、阴性对照组(等容量蒸馏水)和阳性对照组[13 mg/(kg·BW)维生素A]。在受孕第6~15 d, 每天灌胃给予受试物, 试验期间记录大鼠孕期体重, 并于孕期第20 d处死母鼠, 剖腹取出子宫称量子宫连胎重, 检查并记录黄体数、活胎数、吸收胎数及死胎数。同时记录活胎仔的体长、体重, 检查活胎仔的外观、骨骼和内脏的发育情况。**结果** 怀地黄提取物各剂量组大鼠体重增重、胎鼠体重、胎鼠外观畸形率、胎鼠骨骼畸形率、胎鼠内脏畸形率均无显著性差异($P>0.05$)。高剂量组胎鼠体长极显著降低($P<0.01$), 下降率为1.4%, 无毒理学意义。低、中、高剂量组未观察到明显的孕鼠、胎鼠毒性, 未发现致畸作用。**结论** 在本研究条件下, 未发现怀地黄对SD大鼠的母体毒性、胚胎毒性和致畸毒性。

关键词: 怀地黄提取物; 胚胎毒性; 致畸毒性

Study on teratogenicity of *Rehmannia glutinosa* extract in rats

KE Xiang-Hong, XIA Ying, YUAN Yuan, TIAN Hui, QU Min, FAN Bo-Lin, TIAN Jie*

(Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention Key Laboratory of Application Toxicology,
Wuhan 430079, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the embryo toxicity and teratogenic toxicity of *Rehmannia glutinosa* extract in specific pathogen free (SPF) grade SD (Sprague-Dawley) rats. **Methods** The pregnant female rats were randomly divided into 5 groups according to body weight: Low-dose, medium-dose and high-dose groups [0.5, 2.0, 8.0 g/(kg·BW)] of *Rehmannia glutinosa* extract, negative control group (constant volume distilled water) and positive control group [13 mg/(kg·BW) vitamin A]. On the 6th to 15th day of pregnancy, the pregnant rats were given *Rehmannia glutinosa* extract every day, the weights of the rats were recorded during the experiment, and the female rats were killed on the 20th day of pregnancy, the uterus was taken out to weigh the uterus and fetus, and the numbers of corpus, live births, absorbed fetuses and stillbirths were examined and recorded. At the same time, the body lengths and body weights of live foetus were recorded, and the appearance, bone and visceral development of live fetus were examined. **Results** There was no significant difference in weight gains of rats, weight of fetal rats, appearance deformity rates of fetal rats, bone deformity rates of fetal rats, and visceral deformity rates of fetal rats in each dose of *Rehmannia glutinosa* extract group ($P>0.05$). There were significant differences in fetal body lengths in the high-dose group ($P<0.01$), but the decrease rate was 1.4%, which had no toxicological significance. No significant toxicity was observed in the low, medium and high dose groups in pregnant rats and fetal rats, and no teratogenic effects were

*通信作者: 田洁, 副主任医师, 主要研究方向为食品毒理学。E-mail: 1172433902@qq.com

*Corresponding author: TIAN Jie, Deputy Chief Physician, Hubei Provincial Center for Disease Control and Prevention Key Laboratory of Application Toxicology, No.35, Zhuodaquan South Road, Hongshan District, Wuhan 430079 China. E-mail: 1172433902@qq.com

found. **Conclusion** The maternal toxicity, embryo toxicity and teratogenic toxicity in SD rats are not found under the experimental conditions.

KEY WORDS: *Rehmannia glutinosa* extract; embryo toxicity; teratogenic toxicity

0 引言

《按照传统既是食品又是中药材物质目录管理办法》收录的药食同源品种中,地黄为最常用的“药食两用”品种之一^[1]。地黄因其地下块根为黄白色而得名,作为中草药在我国已有数千年的应用历史。地黄以栽培品入药,根据加工炮制不同,可分为鲜地黄、生地黄、熟地黄,主产于河南、山东、山西、陕西等地,以河南的武陟、温县、孟县、博爱、沁阳即古怀庆府为地道产区^[2-3]。旧称“怀庆府”的河南焦作产地黄被称为“怀地黄”,质量优良,有重要的药用价值和经济价值,在我国有着悠久的药食两用历史。怀地黄(*Rehmannia glutinosa* Libosch)为玄参科(Scrophulariaceae)地黄属(*Rehmannia*)多年生草本植物,其根部为传统中药之一,怀地黄含有环烯醚萜类、多糖类、苷类、黄酮类等 120 余种化学成分^[4-5]。研究显示,熟地黄提取物可缓解小鼠视疲劳、增强小鼠的运动耐力^[6-7]、改善心肌梗死模型大鼠心功能、促进心肌组织血管新生、改善病理损伤^[8],还可能通过诱导前列腺癌细胞凋亡或影响其凋亡相关蛋白的表达来抑制前列腺癌细胞增殖^[9]。地黄多糖具有止血和促进血细胞增殖的药理活性,以及增强免疫力、抗衰老、降血糖、抗肿瘤、抗炎症及抗氧化等功能^[10-13]。以上研究的侧重点均为活性功效等,在怀地黄被开发成食品,并广泛应用于保健品的今天,其安全性研究报道相对较少,故有必要对其安全性进行评价。

本研究以熟地黄为原料,对 SD (Sprague-Dawley)大鼠进行致畸敏感期毒性试验,了解怀地黄是否具有胚胎-胎仔毒性和致畸性,以期对怀地黄的深度开发和在保健食品中的应用提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 试验材料

受试物:怀地黄提取物,河南省焦作市行业协会提供,其主要成分为多糖、水苏糖、总环烯醚萜苷、氨基酸等。

无特定病原体(specific pathogen free, SPF)级 SD 大鼠由湖北省实验动物研究中心提供,生产许可证号为 SCXK(鄂)2015-0018,动物体重依试验要求而定。实验动物质量合格证 No.42000600022113。

1.2 试剂与仪器

1.2.1 主要仪器

CX21 生物显微镜(日本奥林巴斯株式会社型); Motic SMZ168-BL 体视显微镜(厦门市麦克奥迪实业集团有限公司)。

1.2.2 主要试剂

苦味酸、茜素红(化学纯)、氢氧化钾、甲醛、冰乙酸、丙三醇(分析纯)(国药集团化学试剂有限公司); 维生素 A[2.5 万单位/粒, 国药控股星鲨制药(厦门)有限公司]; 戊巴比妥钠(纯度 99%, 德国默克公司)。

1.3 饲养条件

动物饲料:武汉万千佳兴生物科技有限公司提供,许可证号为 SCXK(鄂)2016-0011。

饲养环境:SPF 级动物实验室,温度 20~26 °C,湿度 40%~70%,使用许可证号为 SYXK(鄂)2012-0065。

1.4 步骤与方法

1.4.1 剂量设置及样品配制

剂量设置:依据 GB 15193.14—2015《食品安全国家标准 致畸试验》进行剂量设计,根据怀地黄提取物 90 d 喂养试验初步结果,怀地黄提取物 90 d 喂养试验未观察到有害作用的最大剂量(no observed adverse effect level, NOAEL)为 8.0 g/(kg·BW),故本研究以怀地黄提取物 90 d 喂养试验的 NOAEL 8.0 g/(kg·BW)为最高剂量,按递减剂量组间距 4 倍设计中、低剂量,则中、低剂量分别为 2.0、0.5 g/(kg·BW)。阳性对照组给予维生素 A [13 mg/(kg·BW)],阴性对照组给予等量纯水。

样品配制:准确称取受试样品 50.000、12.500、3.125 g,分别放入量杯中,加适量纯水充分搅拌均匀,定容至 100 mL,配制成均匀的悬浊液,临用前摇匀,未用完的样品放入 4 °C 冰箱保存,各剂量组及阴性对照组灌胃容量为 16 mL/(kg·BW);准确量取 125 万 IU 的维生素 A 内容物(每 1 万 IU 维生素 A 相当于 3000 μg),用适量食用植物油充分混匀并定容至 144 mL。阳性对照组灌胃容量为 5 mL/(kg·BW)。

1.4.2 方法

选体重 200~250 g 雌性大鼠 120 只和 250~300 g 雄性大鼠 60 只,雌雄大鼠按 2:1 同笼交配,次日晨阴道涂片检查雌鼠,发现精子确定为受孕 0 d。如果 5 d 内未交配,则

更换雄鼠。每天查出的交配雌鼠按体重随机分到各组, 并称重、编号、单笼饲养(阳性对照组和高剂量组 $n=17$, 阴性对照组、低剂量组、中剂量组 $n=16$), 在受孕的第 6~15 d 灌胃给予受试物, 每日在同一时间灌胃 1 次, 根据母体体重调整灌胃量, 连续灌胃 10 d, 并分别在受孕第 0、6、9、12、15、20 d 称孕鼠体重, 妊娠第 20 d, 用 3% 戊巴比妥腹腔注射麻醉后剖腹取出子宫称重; 剖开子宫观察胎鼠状况, 记录总着床数、活胎、死胎和吸收胎数; 逐一检查胎鼠有无畸形, 如脑膨出、露脑、小头、小耳、眼小、唇裂、短肢、多趾等; 然后测量体长(身长+尾长)、体重; 再将每窝胎鼠的 1/2 置于 Bouin 氏液中固定, 2 周后切片检查内脏是否有畸形; 另 1/2 胎鼠剥皮去内脏和脂肪, 经茜素红溶液染色, 透明后检查骨骼是否有畸形。

1.4.3 数据统计

数据用 Microsoft Excel 软件建立数据库, 计量资料采用 t 检验, 计数资料采用非参数统计法。

2 结果与分析

2.1 对孕鼠一般状况及体重的影响

试验期间, 各组大鼠一般观察状况良好, 未见明显的异常症状和体征; 与阴性对照组相比, 阳性对照组孕鼠体重从受孕第 9 到第 20 d 偏低, 净增值也偏低, 差异均有显著性($P<0.05$)。各剂量组体重均无明显影响($P>0.05$)。结果见图 1。

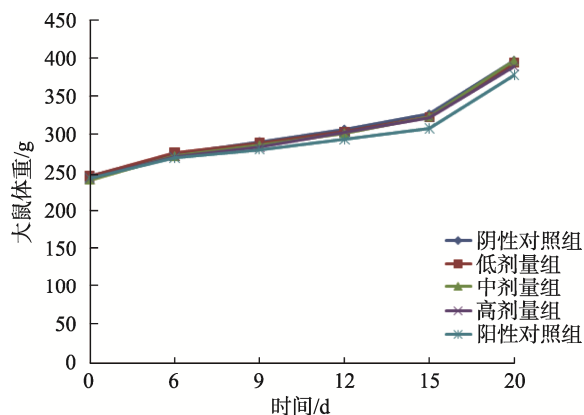


图 1 怀地黄对孕大鼠体重的影响

Fig.1 Effects of *Rehmannia glutinosa* on weight of pregnant rats

2.2 对母鼠生殖能力的影响

各剂量组大鼠平均着床数、活胎总数、平均活胎数、吸收胎率、死胎率与阴性对照组比较, 差异均无显著性($P>0.05$), 结果见表 1~2。但高剂量组吸收胎率明显降低, 差异有显著性($P<0.05$), 但吸收胎率降低无毒理学意义。综上, 怀地黄提取物对孕鼠胚胎毒性指标无

明显影响, 表明本研究所选剂量范围内, 怀地黄提取物无胚胎毒性。

2.3 对胎鼠外观和发育的影响

对胎鼠外观和发育的影响结果见表 3, 与阴性对照组比较, 阳性对照组及各剂量组胎鼠子宫重(子宫+胎鼠重量)正常, 差异无显著性($P>0.05$); 与阴性对照组比较, 阳性对照组胎鼠体重偏低、胎鼠体长偏短, 差异有极显著性($P<0.01$); 高剂量组胎鼠体长偏短, 差异有极显著性($P<0.01$), 但各剂量组之间没有明显的剂量反应关系, 且高剂量胎鼠体长下降率为 1.4%, 下降率不超过 10%, 无毒理学意义。这与刘泳廷等^[14]报道的结果相一致, 低、中、高剂量组体长及体重虽有显著下降, 但胎鼠体长体重的下降无毒理学意义。怀地黄提取物低、中剂量组对胎鼠生长发育各项指标无明显影响($P>0.05$)。另外, 与阴性对照组比较, 阳性对照组外观畸形胎仔的窝数及胎鼠外观异常只数偏多, 差异有显著性($P<0.01$)。低、中、高剂量组外观畸形胎仔的窝数及胎鼠外观异常只数无明显影响, 差异无显著性($P>0.05$)。综上可得, 本研究所选剂量范围内, 怀地黄提取物对胎鼠体长、体重及外观无明显影响, 无发育毒性。

表 1 怀地黄提取物对母鼠受孕率的影响

Table 1 Effects of *Rehmannia glutinosa* extract on pregnancy rates of female rats

组别	涂片见精子数/只	受孕数/只	黄体数/个	着床数/个
阴性对照组	17	16	265	225
阳性对照组	21	17	260	239
低剂量组	18	16	253	221
中剂量组	18	16	266	243
高剂量组	19	17	259	219

2.4 对胎鼠内脏发育的影响

胎鼠内脏畸形检查结果见表 4, 阳性对照组内脏异常例数显著高于阴性对照组($P<0.01$)。低、中、高剂量组胎鼠内脏异常例数与阴性对照组无显著性差异($P>0.05$)。其中阳性对照组内脏异常表现有脑室异常、肾积水等。其余各剂量组个别动物内脏异常主要表现为脑室异常、眼大小不一、腭裂、肾积水, 不具统计学意义。阳性对照组内脏畸形胎仔的窝数及内脏畸形胎仔的窝数率偏高, 差异有显著性($P<0.01$)。低、中、高剂量组内脏畸形胎仔的窝数及内脏畸形胎仔的窝数率无明显影响, 差异无显著性($P>0.05$), 且低、中、高剂量组没有明显的剂量反应关系, 综上可得, 本研究所选剂量范围内, 怀地黄提取物无致畸性。

表2 怀地黄提取物对母鼠生殖能力的影响($\bar{x} \pm s$)Table 2 Effects of *Rehmannia glutinosa* extract on reproductive abilities of female rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	受孕数/只	平均着床数/个	活胎总数/个	平均活胎数/个	死胎总数/个	吸收胎总数/个	死胎率/%	吸收胎率/%
阴性对照组	16	14.1±2.11	213	13.3±2.70	0	12	0	5.33
阳性对照组	17	14.1±1.85	226	13.3±2.62	1	12	0.42	5.02
低剂量组	16	13.8±2.83	209	13.1±3.02	0	12	0	5.43
中剂量组	16	15.2±2.34	235	14.7±2.65	0	8	0	3.29
高剂量组	17	12.9±3.79	217	12.8±3.75	0	2	0	0.91*

注: * $P < 0.05$, 与阴性对照组比较具有显著性差异, 下同。

表3 怀地黄提取物对胎鼠生长发育影响($\bar{x} \pm s$)Table 3 Effects of *Rehmannia glutinosa* extract on growth and development of fetal rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	孕鼠数/只	子宫重/g	体重/g	体长/mm	外观异常(异常胎鼠数/受检胎鼠数)	外观畸形窝数率/%
阴性对照组	16	75.96±16.13	3.60±0.38	58.48±3.20	0/213	0.0(0/16)
阳性对照组	17	77.04±12.95	3.31±0.48**	56.67±6.01**	37/226	64.7**(11/17)
低剂量组	16	71.44±15.82	3.56±0.31	58.03±3.50	0/209	0.0(0/16)
中剂量组	16	81.63±12.50	3.61±0.49	58.07±3.81	0/235	0.0(0/16)
高剂量组	17	71.92±19.84	3.57±0.33	57.62±3.64**	0/217	0.0(0/17)

注: **为 $P < 0.01$, 与阴性对照组比较具有极显著性差异, 下同。

表4 怀地黄提取物对胎鼠内脏的影响

Table 4 Effects of *Rehmannia glutinosa* extract on visceral organs of fetal rats

组别	内脏畸形和异常例数(异常胎鼠数/受检胎鼠数)					合计	畸形窝数	畸形窝数率/%
	脑室异常及发育不全	眼缺失或大小不一	腭裂	肾积水或单肾	畸形率/%			
阴性对照组	6/102	0/102	0/102	0/102	6/102	5.9	5	31.25
阳性对照组	56/108	1/108	1/108	19/108	65/108	60.2**	16**	94.12**
低剂量组	5/103	0/103	0/103	5/103	9/103	8.7	8	50.00
中剂量组	5/115	0/115	0/115	6/115	10/115	8.7	8	50.00
高剂量组	8/103	0/103	0/103	11/103	12/103	11.7	9	52.94

2.5 对胎鼠骨骼发育的影响

怀地黄提取物对胎鼠骨骼的影响结果见表5和表6。胎鼠骨骼畸形检查时, 阳性对照组主要表现为头顶间骨和后头骨缺失、第2、5、6胸骨缺失、骨化不全及多肋等现象, 其他各剂量组主要表现为第5、6胸骨缺失, 骨化不全; 阳性对照组骨骼畸形例数及骨骼畸形率与阴性对照组比较, 差异有显著性($P < 0.01$)。各剂量组骨骼畸形例数及骨骼畸形率与阴性对照组比较, 差异均无显著性($P > 0.05$)。各剂量组胎鼠前囟宽度与阴性对照组比较, 差异无显著性($P > 0.05$), 阳性对照组骨骼畸形胎仔的窝数及骨骼畸形胎仔的窝数率偏高, 差异有显著性($P < 0.05$)。

低、中、高剂量组骨骼畸形胎仔及窝数骨骼畸形胎仔的窝数率无明显影响, 差异无显著性($P > 0.05$), 且无明显的剂量反应关系。胎鼠骨骼畸形率虽偏高, 但主要集中在胸骨缺失及钙化不全、头顶间骨及后头骨缺失, 且胸骨缺失及钙化不全、头顶间骨及后头骨缺失主要是源于胎鼠发育不完全。类似的胸骨缺失及骨化不全等畸形率较高也有文献出现过^[15-16]。

3 结论与讨论

早在《神农本草经》中, 怀地黄就被列为上品, 已有报道显示^[17-19], 地黄提取物的急性、亚急性和急性试验结

果均为无毒性作用,一定程度上说明地黄提取物是安全无毒的。本研究依据 GB 15193.14—2015 进行剂量设计,在母鼠妊娠的第 6~15 d 灌胃给予受试物。结果显示,与阴性对照组比较,维生素 A 阳性组孕鼠体重降低,外观、内脏及骨骼畸形率均较高(60%以上),其结果与奚清丽等^[20]的研究结果基本一致。各剂量组孕鼠体重及体重增重、胎鼠体重无显著性差异($P>0.05$),表明怀地黄无母体毒性作用。0.5、2.0、8.0 g/(kg·BW) 3 个剂量组胎鼠外观畸形率、胎鼠骨骼畸形率、胎鼠骨骼畸形胎仔窝数及窝数率、胎鼠内脏

畸形率、胎鼠内脏畸形胎仔窝数及窝数率等均无显著性差异。表明怀地黄提取物对母鼠的生殖功能、胚胎形成、胎儿发育均无明显影响,同时对胎鼠外观、内脏和骨骼无明显致畸作用。综上所述,在本试验条件下,怀地黄提取物对 SD 大鼠无明显胚胎毒性,无明显致畸作用,致畸作用的未观察到有害作用剂量为 8.0 g/(kg·BW)。《中国药典》2005 年版规定,熟地黄的用量为 9~15 g,怀地黄中剂量 2.0 g/(kg·BW)为按体表面积折算的大鼠等效剂量,为我们安全使用地黄提供了理论依据。

表 5 怀地黄提取物对胎鼠骨骼的影响
Table 5 Effects of *Rehmannia glutinosa* extract on bones of fetal rats

组别	骨骼畸形(异常胎鼠数/受检胎鼠数)					畸形率/%
	头顶间骨及后头骨缺失	胸骨缺失及钙化不全	肋骨数目异常(多肋、缺肋)	脊柱骨数目异常	合计	
阴性对照组	8/111	20/111	10/111	5/111	25/111	22.5
阳性对照组	38/118	48/118	20/118	16/118	98/118	83.1**
低剂量组	8/106	22/106	6/106	4/106	28/106	26.4
中剂量组	12/120	24/120	8/120	5/120	32/120	26.7
高剂量组	20/114	30/114	11/114	8/114	38/114	33.3

表 6 怀地黄提取物对胎鼠骨骼畸形窝数及前卤宽度的影响
Table 6 Effects of *Rehmannia glutinosa* extract on the numbers of skeletal malformations and the widths of anterior halogens of fetal rats

组别	骨骼畸形窝数	骨骼畸形窝数率/%	前卤宽度($\bar{x} \pm SD$)/mm
阴性对照组	11	68.75	2.78±0.21
阳性对照组	17*	100.00*	2.81±0.32
低剂量组	11	68.75	2.80±0.19
中剂量组	11	68.75	2.76±0.18
高剂量组	9	52.94	2.76±0.17

参考文献

- [1] 王红丽. 常用药食两用中药药食相关性分析[J]. 光明中医, 2018, 33(6): 869-871.
WANG HL. Correlation analysis of Chinese medicine and food with common medicines and food [J]. Guangming Chin Med, 2018, 33(6): 869-871.
- [2] 王太霞, 李景原, 胡正海. 地黄的形态结构与化学成分研究进展[J]. 中草药, 2004, 35(5): 585-587.
WANG TX, LI JY, HU ZH. Advances in the morphological structure and chemical composition of *Rehmannia* materials [J]. Chin Herb Med, 2004, 35(5): 585-587.
- [3] 王丰青, 谢彩侠, 孙瑞斌, 等. 地黄种质创新与品种选育研究进展[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(21): 4203-4209.
WANG FQ, XIE CX, SUN RB, et al. Progress in *Rehmannia* germplasm innovation and breed selection [J]. China J Chin Mater Med, 2018, 43(21): 4203-4209.
- [4] 郭琳, 苗明三. 生(鲜)地黄的化学、药理与应用特点[J]. 中医学报, 2014, 29(3): 375-377.
GUO L, MIAO MS. Chemical, pharmacological and application characteristics of raw (fresh) *Rehmannia glutinosa* [J]. Chin Med J, 2014, 29(3): 375-377.
- [5] 李红伟, 孟祥乐. 地黄化学成分及其药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 218-228.
LI HW, MENG XL. Progress in the chemical composition of *Rehmannia* materials and its pharmacological effects [J]. Drug Eval Res, 2015, 38(2): 218-228.
- [6] 李丽维, 王玥, 周王谊, 等. 熟地黄对视网膜损伤小鼠的影响[J]. 食品研究与开发, 2021, 42(4): 72-76.
LI LW, WANG Y, ZHOU WY, et al. Effects of cooked *Rehmannia glutinosa* on retinal injury mice [J]. Food Res Dev, 2021, 42(4): 72-76.
- [7] 耿杰, 梅子萍, 董功武, 等. 大孔树脂分离纯化熟地黄黄酮及其小鼠运动耐力的影响[J]. 食品工业科技, 2020, 41(24): 292-297.
GENG J, MEI ZP, DONG GW, et al. Effects of macroporous resin on separation and purification of cooked *Rehmannia glutinosa* flavone and its

- exercise endurance in mice [J]. Food Ind Technol, 2020, 41(24): 292–297.
- [8] 胡勇军, 彭翔, 王鹏, 等. 熟地黄提取物对心肌梗死模型大鼠血小板衍生生长因子及 Bcl-2D 的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2019, 41(6): 592–595.
HU YJ, PENG X, WANG P, *et al.* Effects of *Rehmannia glutinosa* extract on platelet-derived growth factor and Bcl-2D in rats with myocardial infarction [J]. Int J Tradit Chin Med, 2019, 41(6): 592–595.
- [9] 史建华, 刘瑞强, 尹茂轩, 等. 生地黄制剂对前列腺癌晚期患者血清标志物的改善作用与安全性研究[J]. 临床研究, 2019, 40(8): 1073–1076.
SHI JH, LIU RQ, YIN MX, *et al.* Effect and safety of Shengdihuang preparation on serum markers in patients with advanced prostate cancer [J]. Clin Stud, 2019, 40(8): 1073–1076.
- [10] 王志江, 魏国栋, 马思缇. 地黄多糖的化学和药理作用研究进展[J]. 中国试验方剂学杂志, 2015, 16: 239–243.
WANG ZJ, WEI GD, MA ST. Advances in studies on chemical and pharmacological effects of *Rehmannia glutinosa* polysaccharide [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2015, 16: 239–243.
- [11] 张明焕, 毛文, 刘雷, 等. 熟地黄多糖对骨关节炎软骨细胞增殖、凋亡及炎症因子的影响及其机制[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(7): 1491–1494.
ZHANG MH, MAO W, LIU L, *et al.* Effects of *Rehmannia glutinosa* polysaccharide on proliferation, apoptosis and inflammatory factors of chondrocytes in osteoarthritis and its mechanism [J]. Chin J Gerontol, 2021, 41(7): 1491–1494.
- [12] 孙继建, 崔洪泉, 潘世杰, 等. 地黄提取物对人 PC-3 细胞凋亡机制的影响[J]. 中医临床研究, 2020, 12(2): 1–3.
SUN JJ, CUI HQ, PAN SJ, *et al.* Effects of *Rehmannia glutinosa* extract on apoptosis mechanism of human PC-3 cell [J]. Clin J Chin Med, 2020, 12(2): 1–3.
- [13] 李哲, 刘树佳, 陈进杰, 等. 熟地黄多糖治疗鼻咽癌对其 STAT3 通路相关生化指标的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(5): 685–690.
LI Z, LIU SJ, CHEN JJ, *et al.* The effect of *Rehmannia glutinosa* polysaccharide on biochemical indexes related to STAT3 pathway of nasopharyngeal carcinoma [J]. J Mod Oncol, 2018, 26(5): 685–690.
- [14] 刘泳廷, 高敏, 刘佳, 等. 铁皮石斛粉对 SD 大鼠致畸作用研究[J]. 中医药信息, 2019, 36(5): 34–38.
LIU YT, GAO M, LIU J, *et al.* Study on teratogenesis of *Dendrobium officinale* powder on SD rats [J]. Tradit Chin Med Inf, 2019, 36(5): 34–38.
- [15] 瞿晶菁, 于添, 田洁, 等. 藜叶碎米荠的致畸研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2020, 30(19): 2317–2319.
QU JJ, YU T, TIAN J, *et al.* Study on the teratogenicity of *Cardamine violifolia* [J]. Chin J Health Lab Technol, 2020, 30(19): 2317–2319.
- [16] 楼敏涵, 张丽婧, 梅松, 等. 食叶草粉对 SD 大鼠的致畸性研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(3): 945–950.
LOU MH, ZHANG LJ, MEI S, *et al.* The teratogenicity of leaf vorous meal in SD rats [J]. J Food Saf Qual, 2021, 12(3): 945–950.
- [17] 刘佳, 李强, 郭莉, 等. 地黄提取物的急性毒性和亚慢性毒性[J]. 中国畜牧兽医, 2017, 44(11): 3372–3378.
LIU J, LI Q, GUO L, *et al.* Acute and subchronic toxicity *Rehmannia glutinosa* extract [J]. Chin J Anim Husb Vet Med, 2017, 44(11): 3372–3378.
- [18] 马志会, 张静, 朱桃桃, 等. 熟地黄口服给药大鼠慢性毒性实验研究[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(6): 330–333.
MA ZH, ZHANG J, ZHU TT, *et al.* Experimental study on chronic toxicity of cooked *Rehmannia glutinosa* oral administration in rats [J]. Chin J Pharmacov, 2011, 8(6): 330–333.
- [19] 刘华荣, 刘昕玮, 黄宗锈. 熟地黄植物胶囊亚急性毒性实验研究[J]. 海峡药学, 2014, 26(3): 30–33.
LIU HR, LIU XW, HUANG ZX. Experimental study on subacute toxicity of cooked opha capsules [J]. Straits Pharm, 2014, 26(3): 30–33.
- [20] 奚清丽, 周伟. 维生素 A 对大鼠致畸作用的实验观察[J]. 江苏预防医学, 2005, 16(3): 69–70.
XI QL, ZHOU W. Experimental observation of the teratogenic effect of vitamin A in rats [J]. Jiangsu Prev Med, 2005, 16(3): 69–70.

(责任编辑: 郑丽 张晓寒)

作者简介



柯翔鸿, 硕士, 主管技师, 主要研究方向为食品功能学与毒理学研究。
E-mail: kexianghong724@126.com



田洁, 副主任医师, 主要研究方向为食品毒理学。
E-mail: 1172433902@qq.com