

# 复方芦荟口服液的毒理学安全性与通便功效研究

陈 耿<sup>#</sup>, 鹿奎奎<sup>#</sup>, 刘 协, 俞 萍, 吕中明, 徐 军, 卞 倩, 施伟庆\*, 奚清丽\*

(江苏省疾病预防控制中心, 毒理与风险评估研究所, 南京 210009)

**摘 要:** **目的** 评价一种以低聚果糖、水苏糖、芦荟、黑木耳为原料的复方口服液的毒理学安全性和通便功效。**方法** 依据《保健食品检验与评价技术规范(2003 年版)》, 进行急性/短期经口毒性、遗传毒性以及动物通便功效等试验。**结果** 该样品小鼠急性经口最大耐受剂量(maximum tolerable dose, MTD) $>15.00$  g/(kg·BW); 鼠伤寒沙门氏菌/哺乳动物微粒体酶试验(*Salmonella typhimurium*/mammalian microsomal enzyme test, Ames 试验): 不论加 S9 与否, 样品各剂量组标准测试菌株 TA97a、TA98、TA100 和 TA102 的回变菌落数均未超过相应溶剂对照值的两倍; 小鼠骨髓细胞微核试验和精子畸形试验: 与溶剂对照相比, 样品各剂量组小鼠微核细胞率、精子畸变率未见显著性差异( $P>0.05$ ); 大鼠 30 d 灌胃毒性试验: 样品各剂量组雌、雄大鼠均活动、生长正常, 体质量、进食量、食物利用率以及肝、肾、脾、睾丸等脏器湿重及脏器比均无显著变化( $P>0.05$ ), 血液学、血生化指标检测值均在本实验室历史参考值范围内, 未发现与样品明显有关的组织病理学改变; 小鼠通便功效试验: 与便秘模型对照组相比, 样品各剂量组 5 h 内排便粒数均无显著性差异( $P>0.05$ ), 首次排黑便时间均提前( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 1.0 和 3.0 mL/(kg·BW)剂量组墨汁推进率均提高( $P<0.01$ ), 3.0 mL/(kg·BW)剂量组 5 h 内粪便重量增加( $P<0.05$ )。**结论** 该样品具有通便功效, 未见其急性毒性, 在以 5  $\mu$ L/皿和 10.0 mL/(kg·BW)为最高剂量时, 未见其致突变性或遗传毒性, 其雌、雄大鼠短期经口毒性无可见有害作用剂量(no observed adverse effect level, NOAEL)值均为 10.0 mL/(kg·BW)(相当于成人推荐摄入量的 100 倍)。

**关键词:** 低聚果糖; 水苏糖; 芦荟; 安全性; 通便功效

## Study on toxicological safety and embelish aperient bowel function of compound *Aloe vera* oral liquid

CHEN Geng<sup>#</sup>, LU Kui-Kui<sup>#</sup>, LIU Xie, YU Ping, LV Zhong-Ming, XU Jun, BIAN Qian, SHI Wei-Qing\*, XI Qing-Li\*

(Institute of Toxicology and Risk Assessment, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China)

**ABSTRACT: Objective** To evaluate the toxicological safety and embelish aperient bowel function of a compound oral liquid with fructo oligosaccharide, stachyose, *Aloe vera* and *Auricularia auricula* as raw materials. **Methods**

<sup>#</sup>陈耿、鹿奎奎为共同第一作者

<sup>#</sup>CHEN Geng and LU Kui-Kui are Co-first Authors

\*通信作者: 施伟庆, 副研究员, 主要研究方向为实验动物毒性病理学研究。E-mail: 304968124@qq.com

奚清丽, 主任技师, 主要研究方向为食品毒理学研究。E-mail: 13913946652@163.com

\*Corresponding author: SHI Wei-Qing, Associate Professor, Institute of Toxicology and Risk Assessment, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, No.172, Jiangsu Road, Gulou District, Nanjing 210009, China. E-mail: 304968124@qq.com

XI Qing-Li, Chief Technician, Institute of Toxicology and Risk Assessment, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, No.172, Jiangsu Road, Gulou District, Nanjing 210009, China. E-mail: 13913946652@163.com

According to the *Technical standards for testing & assessment of health food (2003 edition)*, tests of acute/short-term oral toxicity, genotoxicity and embellish aperient bowel function in animal were performed. **Results** The acute oral maximum tolerable dose (MTD) in mice was greater than 15.00 g/(kg-BW); *Salmonella typhimurium*/mammalian microsomal enzyme test (Ames test): No matter whether S9 was added or not, the revertants numbers of standard test strains TA97a, TA98, TA100 and TA102 in all test article concentrations did not exceed twice that in corresponding solvent control; mice bone marrow micronucleus test and sperm malformation test: Compared with the solvent control, the micronucleus frequency and abnormal sperm rate of mice in each dose group of the sample were not changed significantly ( $P>0.05$ ); rats' 30-day gastric perfusion toxicity test: The growth and development of female, male rats in all group generally performed well; no significant changes were observed in body weights, feed intakes, feed utilization rates, organ weights, as well as organ/body weight ratios of liver, kidney, spleen, testis, etc., hematological, biochemical parameters were all within the historical reference values of our laboratory, histopathological examinations showed no damage caused by the sample; compared with the constipation model control group, there was no significant difference in the number of stool within 5 h in each dose group ( $P>0.05$ ), but the first black stool time were shorten ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), the ink propulsion rates in 1.0 and 3.0 mL/(kg-BW) groups and the fecal weight within 5 h in 3.0 mL/(kg-BW) group were increased ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). **Conclusion** The sample has embellish aperient bowel function without acute toxicity, when exposed to the highest dose at 5  $\mu$ L/dish or 10.0 mL/(kg-BW), no mutagenicity or genotoxicity is observed, the no observed adverse effect level (NOAEL) of male and female SD rats in 30-day gastric perfusion study for the sample are both 10.0 mL/(kg-BW) (as 100 times as the recommended dose in adults).

**KEY WORDS:** fructo oligosaccharide; stachyose; *Aloe vera*; safety; embellish aperient bowel function

## 0 引言

便秘(constipation)是一种(组)常见的消化系统症状,表现为排便困难和(或)排便次数减少、粪便干结<sup>[1]</sup>。随着生活习惯、膳食结构的改变以及受精神心理因素的影响,我国便秘患病率呈上升趋势,根据罗马标准,中国功能性便秘(functional constipation, FC)的患病率为 8.5%<sup>[2]</sup>,潜在的风险因素和庞大的人群基数造成极大的健康危害和疾病负担。因此,开发安全有效的润肠通便保健食品展现出广阔的市场前景。

低聚果糖(fructo oligosaccharide, FOS)是由果糖基经 $\beta$ -糖苷键连接而成的聚合度(degree of polymerization, DP)为 2~9 的功能性低聚糖,其结构按末端是否带有 $\alpha$ -D-葡萄糖基可分为蔗-果型和果-果型,分子式均为: $C_6H_{11}O_5(C_6H_{10}O_5)_nOH$ <sup>[3]</sup>。水苏糖(stachyose, STAS)是一种天然存在的四糖,由 $\alpha$ -葡萄糖、 $\beta$ -果糖以 $\alpha$ -1,6糖苷键与 2 个 $\alpha$ -半乳糖结合形成,分子式: $C_{24}H_{42}O_{21}$ <sup>[4]</sup>。库拉索芦荟(*Aloe barbadensis* Miller)系百合科芦荟属多年生常绿肉质多汁草本植物,有泻下通便、清肝泻火、杀虫疗疔之功效<sup>[5-6]</sup>。黑木耳(*Auricularia auricula*)是一种营养丰富的药食两用菌,具滋养益胃、安神润燥之功效<sup>[7]</sup>。上述 4 种原料均显示出一定的润肠通便功效,其中低聚果糖、水苏糖两种水溶性膳食纤维(soluble dietary fiber, SDF)均为具有促进双歧杆菌增殖功效的益生元(prebiotics)<sup>[8-9]</sup>,且两者配伍耐受性好,不良反应发生率低<sup>[10-11]</sup>,芦荟、黑木耳皆具药、食

之功效<sup>[12-14]</sup>。截止 2021 年年底,在我国已获批的 645 件通便类保健食品中,主要原料为低聚果糖、水苏糖、芦荟、黑木耳的分别有 62、17、176 和 1 件,而以低聚果糖-水苏糖、水苏糖-低聚果糖、低聚果糖-芦荟、芦荟-低聚果糖、水苏糖-芦荟以及芦荟-水苏糖配伍的保健食品分别为 1、1、2、5、0 和 0 件<sup>[15]</sup>。由此可见,以芦荟为主要原料的通便类保健食品在数量和成分比例上均占有相当比重。

在我国,低聚果糖、水苏糖和黑木耳均可作为普通食品<sup>[7,16-17]</sup>,GB 14880—2012《食品安全国家标准 食品营养强化剂使用标准》还将低聚果糖列入营养强化剂名录。芦荟(特别是芦荟全叶)所含既是其主要生物活性成分也是其标志性成分的蒽醌类化合物—芦荟甙(aloi,分子式: $C_{21}H_{22}O_9$ ),在以原形到达大肠后,在肠道菌群作用下可被氧化生成与大黄素结构相似、致泻作用更强的芦荟大黄素(aloe-emodin,分子式: $C_{15}H_{10}O_5$ )。长期大剂量食用芦荟可影响生长发育,并造成肾损伤、结肠黑变病(melanosis coli, MC)、增生等毒害效应<sup>[18-21]</sup>,国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)将芦荟列为可疑的人类致癌物(group 2B)<sup>[22]</sup>,因此我国卫生行政部门规定仅其特定品种的特定部位—库拉索芦荟凝胶方可用于各类食品,食用量应 $\leq 30$  g/(人·d),且不宜孕妇、婴幼儿食用<sup>[23]</sup>,至今未批准其为普通食品<sup>[24]</sup>,但因其独特的药效被作为中药材编入药典<sup>[5]</sup>,也被列入可用于保健食品的物品名单<sup>[25]</sup>。由于长期食用芦荟存在健康风险,因此研究开发替代芦荟或减少其用量的新型润肠通便保健食品,具有现实必要性和紧迫

性。以传统中医养生保健理论和现代营养科学理论为指导, 结合现代生产工艺, 由低聚果糖、水苏糖、芦荟、黑木耳 4 种原料开发的口服液型通便功效保健食品表现出配方新颖、配伍科学、服用方便的潜在优势, 具有较好的应用前景。

为进一步验证该口服液的食用安全性和通便功效, 本研究依据《保健食品检验与评价技术规范(2003 年版)》对其进行毒理学安全性评价及动物通便功效学研究, 为其开发利用提供科学依据。

## 1 材料与方 法

### 1.1 材 料

#### 1.1.1 受试物

某通便口服液的 10 倍浓缩液(以下简称“口服液”), 经粉碎、过筛、煮沸、过滤、调配、精滤、灌装、灭菌等主要加工工艺制成, 由山东某生物工程公司生产, 批号: 20140621。1 mL 10 倍浓缩液含低聚果糖 1.00 g、水苏糖 0.33 g、去皮库拉索芦荟冻干粉 0.10 g、黑木耳 0.07 g; 标志性成分为低聚果糖, 含量 $\geq 0.8$  g/mL。成人(体质量以 60 kg 计)推荐剂量以 10 倍浓缩液折算为 6 mL/d 即 0.1 mL/(kg·BW)。本研究中受试物剂量均以 10 倍浓缩液计。

#### 1.1.2 菌 株

经鉴定基因型符合要求的 TA97a、TA98、TA100 和 TA102(美国 Molecular Toxicology 公司); 经营养肉汤培养液增菌培养, 各菌株细菌浓度均 $\geq 10^9$  个/mL。

#### 1.1.3 实验动物及设施

ICR (institute of cancer research)小鼠、4 周龄 SD (sprague-dawley)大鼠, 无特定病原体级(specific pathogen free, SPF), 北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 生产许可证号: SCXK(京)2012-0001 号。灭菌鼠饲料来源及合格证号: 北京科澳协力饲料有限公司, SCXK(京)2014-0010。实验动物屏障环境设施使用许可证号: SYXK(苏)2012-0037 号。环境温度: 20~24°C; 相对湿度: 40%~70%。

#### 1.1.4 主要试剂与仪器

1,8-二羟基蒽醌(1,8-dihydroxyanthraquinone, 1,8-DHAQ, 纯度 $\geq 95.5\%$ )、环磷酰胺(cyclophosphamide, CP, 纯度 $\geq 97.0\%$ )(美国 Sigma-Aldrich 公司); 2-氨基苄(2-aminofluorene, 2-AF, 纯度 $\geq 97.5\%$ , 瑞士 Fluka 公司); 敌克松(fenaminosulf, Dexon, 纯度 $\geq 95.0\%$ , 美国 Accustandard 公司); 叠氮钠(sodium azide,  $\text{NaN}_3$ , 纯度 $\geq 99.5\%$ , 东阳市天宇化工有限公司); Aroclor 1254 诱导的大鼠肝细胞微粒体混合功能氧化酶(S9, 货号: 6-1002, 江苏齐氏生物科技有限公司); 二甲基亚砷(dimethyl sulfoxide, DMSO, 纯度 $\geq 99.0\%$ , 国药集团化学试剂有限公司); 全套血液学分析试剂及质控品(美国 Siemens Medical Solutions 公司); 全套生化试剂盒及质控品(宁波美康生物科技股份有限公司); 10% (V:V)中性福尔马林组织保存液(爱尔兰 Serosep 公司); 苏木素染液(货号:

BA-4041)、伊红染液(货号: BA-4099)(珠海贝索生物技术有限公司); 复方地芬诺酯(每片含 2.5 mg 盐酸地芬诺酯和 0.025 mg 硫酸阿托品, 国药准字 H32022716, 常州康普药业有限公司)。

DS-671 电子秤(分度值 1 g, 上海寺冈电子有限公司); PL203 电子天平[分度值 0.001 g, 梅特勒-托利多国际贸易(上海)有限公司]; 微量移液器(量程: 100~1000  $\mu\text{L}$ , 不精确度: 0.6~2.0  $\mu\text{L}$ , 美国 Thermo Fisher Scientific 公司); Flash & Go 全自动菌落成像分析系统(西班牙 IUL 公司); ADVIA<sup>®</sup>2120 五分类血细胞分析仪(美国 Siemens Medical Solutions 公司); AU640 全自动生化分析仪(日本 Olympus 株式会社); AUTO STAINER XL5010 自动染色机(德国 Leica Biosystems Nussloch 公司); Panoramic MIDI 1.18.2 数字病理扫描分析仪(匈牙利 3DHISTECH 公司)。

### 1.2 试验方 法

#### 1.2.1 小鼠急性经口毒性试验

称取口服液 15.00 g 加纯净水至 20 mL 配制成受试物。体质量 18.1~21.5 g ICR 小鼠 20 只, 雌、雄各半, 禁食 16 h(饮水不限)后 1 次灌胃给予受试物, 灌胃容量 20 mL/(kg·BW), 灌胃后 4 h 给食, 观察并详细记录动物的中毒表现、死亡数和死亡时间, 观察期 14 d。中毒死亡及人道处死的动物立即进行大体解剖检查, 如见异常则取材进行组织病理学检查。

#### 1.2.2 鼠伤寒沙门氏菌/哺乳动物微粒体酶试验(*Salmonella typhimurium*/mammalian microsomal enzyme test, Ames 试验)

取口服液 1 mL 用灭菌纯净水定容至 20 mL, 121°C 20 min 灭菌后作为受试物。试验中最高剂量组每皿加入 0.1 mL 受试物, 即 5  $\mu\text{L}$ /皿, 预试验未见污染或抑菌。正式试验时, 将最高剂量组受试物用灭菌纯净水依次连续作 5 倍稀释, 配成 1、0.2、0.04、0.008  $\mu\text{L}$ /皿其余 4 个剂量受试物, 形成 5 个样品剂量组, 另设 1 个溶剂对照组(灭菌纯净水)、1 个空白对照组(自发回变组)及 4 个阳性对照组, 阳性对照物叠氮钠、敌克松、2-氨基苄和 1,8-二羟基蒽醌配制所需的溶媒和剂量见表 1。在 45°C 水浴中保温的顶层培养基中依次加入测试菌株新鲜增菌液和受试物各 0.1 mL, 需活化时加入 10% (V:V) S9 混合液 0.5 mL, 不需活化则加入等体积 0.2 mol/L pH 7.4 的磷酸盐缓冲液, 充分混匀后, 迅速倾入底层培养基上, 转动平板使顶层培养基均匀分布在底层上。平板固化后, 37°C 培养 48 h 观察结果, 每个剂量设 3 个平行样。相同试验条件下测试 2 次。

#### 1.2.3 小鼠骨髓细胞微核试验

分别取口服液 2.5、5.0、10.0 mL 加纯净水至 20 mL 配制各剂量组受试物(分别相当于成人每日推荐摄入量的 25、50、100 倍)。阳性对照取环磷酰胺 0.04 g 加纯净水至 20 mL 备用。体质量 25.1~30.0 g ICR 小鼠 50 只, 分性别按体质量随机分入 2.5、5.0、10.0 mL/(kg·BW) 3 个样品

表1 Ames 试验中的阳性物及其剂量  
Table 1 Positive reagents and doses in Ames test

菌株	+S9			-S9		
	阳性对照物	溶媒	剂量/( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	阳性对照物	溶媒	剂量/( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
TA97a、TA98	2-AF	DMSO	10	Dexon	DMSO	50
TA100	2-AF	DMSO	10	NaN <sub>3</sub>	纯净水	1.5
TA102	1,8-DHAQ	DMSO	50	Dexon	DMSO	50

注: +S9 表示反应体系中加入大鼠肝细胞微粒体混合功能氧化酶; -S9 表示反应体系中不加大鼠肝细胞微粒体混合功能氧化酶。

剂量组、1 个溶剂对照组(纯净水)和 1 个阳性对照组[CP 0.04 g/(kg·BW)], 每组 10 只, 雌、雄各半。每次灌胃容量为 20 mL/(kg·BW), 第 2 次灌胃后 6 h 取股骨骨髓悬于小牛血清中直接涂片、甲醇固定、Giemsa 染色, 镜检嗜多染红细胞(polychromatic erythrocyte, PCE) 1000 个/鼠, 计数含微核的 PCE 数。每只动物观察 200 个 PCE 的同时计数所见到的正染红细胞(normochromatic erythrocyte, NCE)数, 计算两者的比率(PCE/NCE)。

#### 1.2.4 小鼠精子畸形试验

阳性对照及样品的剂量设计与配制方法见小鼠骨髓细胞微核试验。体质量 25.3~29.8 g 健康雄性 ICR 小鼠 25 只, 按体质量随机分入 2.5、5.0、10.0 mL/(kg·BW) 3 个样品剂量组, 1 个溶剂对照组(纯净水)和 1 个阳性对照组[CP 0.04 g/(kg·BW)], 每组 5 只。各组动物均每天灌胃给予 1 次, 连续 5 d, 灌胃容量均为 20 mL/(kg·BW)。于首次给予受试物后第 35 d 处死取两侧附睾, 用眼科剪将附睾纵向剪开, 过滤、涂片、干燥、甲醇固定、2% (m:V)伊红染色、镜检。

#### 1.2.5 大鼠 30 d 灌胃毒性试验

80 只 SD 大鼠入室检疫适应 3 d 后分性别按体质量随机分入 0.0、2.5、5.0 和 10.0 mL/(kg·BW) 4 个剂量组(分别相当于成人每日推荐摄入量的 0、25、50、100 倍), 每组 20 只, 雌、雄各半, 均单笼饲养。分别取口服液 50、100 和 200 mL, 加入纯净水至 300 mL 配制成各剂量组受试样品, 密闭、避光存放于 4℃冰箱, 每 2 d 配制 1 次。1 次/d 经口灌胃给予大鼠, 灌胃容量为 15 mL/(kg·BW), 连续灌胃 30 d, 溶剂对照组以等容量纯净水灌胃, 灭菌鼠饲料和灭菌水自由食用。

##### (1) 观察指标

每天观察大小便、进食及活动等情况 2 次, 视纳食情况调整喂食量, 每周称 1 次体质量和 2 次饲料摄入量, 计算每周及总的食物利用率, 见公式(1)。试验结束前禁食 16 h(饮水不限), 称量空腹体质量, 摘眼球采血。

$$\text{食物利用率}/\% = \frac{\text{体质量增长}(\text{g})}{\text{食物摄入量}(\text{g})} \times 100\% \quad (1)$$

##### (2) 血液学及生化测定指标及方法

参考文献[26-27], 对白细胞(white blood cell, WBC)、红细胞(red blood cell, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, HGB)、血小板(platelet, PLT)计数; 中性粒细胞(neutrophil, NE)、淋

巴细胞(lymphocyte, LY)、单核细胞(monocyte, MO)、嗜酸性粒细胞(eosinophil, EO)、嗜碱性粒细胞(basophil, BA)分类; 丙氨酸氨基转移酶(alanine amino transferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate amino transferase, AST)、总蛋白(total protein, TP)、白蛋白(albumin, ALB)、血糖(blood glucose, GLU)、尿素氮(urine nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, CRE)、总胆固醇(total cholesterol, CHO)、甘油三酯(triglyceride, TG)指标进行测定。

##### (3) 病理学检查

动物经脱颈椎处死后进行大体解剖检查, 摘取肝、肾、脾、睾丸等脏器称重并计算脏体比, 见公式(2)。选取肝、肾、胃、十二指肠、脾、睾丸、卵巢等组织脏器, 经 10% 中性福尔马林固定, 石蜡包埋, 5  $\mu\text{m}$  切片, 苏木素-伊红(hematoxylin-eosin)染色后行组织病理学检查。

$$\text{脏体比}/\% = \frac{\text{脏器湿重}(\text{g})}{\text{空腹体质量}(\text{g})} \times 100\% \quad (2)$$

#### 1.2.6 小鼠小肠运动试验

体质量 18.2~22.0 g 健康雄性 ICR 小鼠 60 只, 按体质量随机分成 5 组, 每组 12 只, 分别设 0.5、1.0 和 3.0 mL/(kg·BW)(分别相当于成人每日推荐摄入量的 5、10、30 倍)3 个样品剂量组, 以及 1 个便秘模型对照组和 1 个溶剂对照组。分别取口服液 2.5、5.0 和 15.0 mL 加纯净水至 100 mL 充分混匀后作为受试物, 经口灌胃给予, 便秘模型和溶剂对照组给予纯净水灌胃, 1 次/d, 灌胃容量均为 20 mL/(kg·BW), 连续灌胃 12 d 后, 各组小鼠禁食 16 h(饮水不限), 样品剂量组和模型对照组灌胃给予 5 mg/(kg·BW)复方地芬诺酯, 溶剂对照组给予纯净水灌胃。30 min 后, 样品各剂量组分别灌胃给予含相应剂量口服液的墨汁[含 10% (m:V)活性炭粉、10% (m:V)阿拉伯树胶], 溶剂对照组和模型对照组给予墨汁灌胃。25 min 后立即处死动物, 打开腹腔分离肠系膜, 剪取上端自幽门、下端至回盲部的肠管, 置于托盘上, 轻轻将小肠拉成直线, 测量肠管长度即“小肠总长度”, 从幽门至墨汁前沿为“墨汁推进长度”, 计算墨汁推进率, 见公式(3)。

$$\text{墨汁推进率}/\% = \frac{\text{墨汁推进长度}(\text{cm})}{\text{小肠总长度}(\text{cm})} \times 100\% \quad (3)$$

#### 1.2.7 小鼠排便试验

除建立便秘模型时灌胃给予复方地芬诺酯的剂量为 10 mg/(kg·BW)外, 样品剂量设计、给予方式、动物分组以

及试验周期等均同于小鼠小肠运动试验。给予墨汁灌胃后, 各组小鼠均单笼饲养, 正常饮水进食, 观察记录每只小鼠首次排黑便时间(首便时间)、5 h 内排便粒数及重量。

以上动物试验研究方案均通过江苏省疾病预防控制中心实验动物福利伦理委员会伦理审查。

### 1.3 数据统计

所有数据均以 Excel 2010 和 SPSS 25.0 软件进行统计处理和推断。资料以平均数±标准偏差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 计量资料组间差异优先采用单因素方差分析法(one-way analysis of variance, one-way ANOVA), 不符合正态分布或方差不齐的资料则采用 Kruskal-Wallis 秩和检验; 计数资料、组织病理学等级资料分别采用卡方检验和 Kruskal-Wallis 秩和检验进行组间差异性比较。与溶剂对照组、模型对照组之间的差异显著性分别以“\*”、“\*\*”和“#”、“##”表示“ $P < 0.05$ ”、“ $P < 0.01$ ”。

## 2 结果与分析

### 2.1 小鼠急性经口毒性试验

经口灌胃后, 小鼠未见明显中毒表现, 7、14 d 的体质量增加无明显异常, 观察期内无死亡, 观察期结束时大体剖检未见明显异常。本次试验最大耐受剂量(maximum tolerable dose, MTD) $> 15.00$  g/(kg·BW), 根据急性毒性分级标准, 该口服液对小鼠急性经口毒性属无毒级。

### 2.2 Ames 试验

不论加 S9 与否, 2 次重复测试中, 溶剂对照组 4 组菌株的回变菌落数均与相应自发回变组数值相当, 而阳性对照组 4 组菌株的回变菌落数均达相应溶剂对照的 2 倍以上, 表明该测试体系敏感、可靠。在最高剂量达 5  $\mu$ L/皿的条件下, 样品各剂量组标准测试菌株 TA97a、TA98、TA100 和 TA102 的回变菌落数均未超过相应溶剂对照值的 2 倍, 也无剂量-反应关系, 且结果可重复, 表明该口服液无明显诱变活性。见表 2。

### 2.3 小鼠骨髓细胞微核试验

样品各剂量组小鼠 PCE/NCE 值不少于对照组的 20%, 提示 PCE 的形成未明显受抑, 对微核的观察无明显影响。与溶剂对照相比, 阳性对照组微核细胞率极显著增高( $P < 0.01$ ), 而在 10.0 mL/(kg·BW)的最高测试剂量下, 样品各剂量组未见显著变化( $P > 0.05$ ), 也无剂量-反应关系, 表明该口服液对雌、雄小鼠 PCE 均无致微核作用, 结果见表 3。

### 2.4 小鼠精子畸形试验

与溶剂对照相比, 阳性对照组小鼠精子畸形率极显著增加( $P < 0.01$ ), 而在 10.0 mL/(kg·BW)的最高测试剂量下, 样品各剂量组精子畸形率无显著性差异( $P > 0.05$ ), 也无剂量-反应关系, 表明该口服液对小鼠精子细胞无诱变活性, 结果见表 4。

表 2 口服液 Ames 试验结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )  
Table 2 Ames test results of oral liquid ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	TA97a		TA98		TA100		TA102	
	+S <sub>9</sub>	-S <sub>9</sub>	+S <sub>9</sub>	-S <sub>9</sub>	+S <sub>9</sub>	-S <sub>9</sub>	+S <sub>9</sub>	-S <sub>9</sub>
第 1 次试验								
自发回变	124±9	106±6	38±3	35±6	156±16	122±9	283±11	250±9
溶剂对照	126±11	113±8	38±5	33±4	146±10	115±12	273±32	249±14
0.008 $\mu$ L/皿	129±6	123±8	41±2	38±1	153±6	131±10	262±13	255±10
0.04 $\mu$ L/皿	156±12	123±11	39±1	36±5	159±18	133±6	291±6	258±12
0.2 $\mu$ L/皿	154±13	120±5	41±2	37±2	174±22	143±21	268±26	245±5
1 $\mu$ L/皿	158±11	121±11	42±3	35±5	165±6	133±8	266±7	241±6
5 $\mu$ L/皿	163±10	125±17	38±3	39±2	172±7	136±6	277±14	254±13
阳性对照	947±90	888±113	1058±225	937±80	1009±21	931±70	954±68	951±71
第 2 次试验								
自发回变	117±7	96±9	39±4	33±3	151±4	132±8	273±19	253±10
溶剂对照	123±9	114±12	38±4	29±3	145±8	131±9	283±12	251±10
0.008 $\mu$ L/皿	145±11	113±8	38±4	37±5	151±6	138±7	269±24	244±8
0.04 $\mu$ L/皿	143±16	114±9	37±3	34±2	144±10	133±8	265±8	242±10
0.2 $\mu$ L/皿	133±8	119±5	38±5	37±4	155±9	145±15	277±8	240±5
1 $\mu$ L/皿	152±15	118±3	34±3	33±3	125±9	137±3	278±11	247±4
5 $\mu$ L/皿	139±13	121±4	42±3	34±2	148±15	128±11	279±14	256±7
阳性对照	1061±74	1027±180	1094±140	1019±80	1117±111	985±107	1085±104	933±68

表 3 口服液对小鼠骨髓微核试验结果( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Mice bone marrow micronucleus test results of oral liquid ( $\bar{x} \pm s$ )

性别	组别	PCE 数/个	含微核 PCE 数/个	微核细胞率/‰	PCE/NCE
雌性	0.0 mL/(kg·BW)	1000×5	7	1.40±1.14	1.04±0.14
	2.5 mL/(kg·BW)	1000×5	9	1.80±1.30	1.04±0.15
	5.0 mL/(kg·BW)	1000×5	11	2.20±0.84	1.15±0.21
	10.0 mL/(kg·BW)	1000×5	9	1.80±1.10	1.09±0.18
	CP 0.04 g/(kg·BW)	1000×5	78	15.60±5.41**	1.08±0.12
雄性	0.0 mL/(kg·BW)	1000×5	8	1.60±0.55	1.08±0.09
	2.5 mL/(kg·BW)	1000×5	7	1.40±1.14	1.01±0.15
	5.0 mL/(kg·BW)	1000×5	9	1.80±0.84	1.10±0.21
	10.0 mL/(kg·BW)	1000×5	9	1.80±0.84	1.13±0.16
	CP 0.04 g/(kg·BW)	1000×5	87	17.40±5.77**	1.02±0.13

表 4 口服液对小鼠精子畸形试验结果( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Mice sperm malformation test results of oral liquid ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	检查精子数/个	畸形精子类型							畸形精子总数/个	畸形率/%
		无钩	香蕉形	胖头	无定形	双头	双尾	尾折叠		
0.0 mL/(kg·BW)	1000×5	27	3	1	47	0	0	1	79	1.58±0.26
2.5 mL/(kg·BW)	1000×5	31	2	1	58	1	0	1	94	1.88±0.34
5.0 mL/(kg·BW)	1000×5	25	1	2	40	0	0	2	70	1.40±0.38
10.0 mL/(kg·BW)	1000×5	28	2	1	50	0	1	1	83	1.66±0.43
CP 0.04 g/(kg·BW)	1000×5	162	2	5	143	2	2	6	322	6.44±0.79**

## 2.5 大鼠 30 d 灌胃毒性试验

### 2.5.1 一般情况

试验期间各组大鼠被毛、行为活动、饮水、尿液外观及大便等均未见明显异常。

### 2.5.2 体质量、摄食量和食物利用率情况

与溶剂对照组相比,样品各剂量组雌、雄大鼠多个观察点及总的体质量、进食量和食物利用率均无显著性差异( $P>0.05$ )。见图 1 和表 5。

### 2.5.3 血液学和血生化检测结果

与溶剂对照组相比,雌性大鼠 10.0 mL/(kg·BW)剂量组 HGB 值显著升高( $P<0.05$ ),雄性大鼠 2.5 mL/(kg·BW)剂量组 MO 值极显著升高( $P<0.01$ ),5.0 mL/(kg·BW)剂量组 ALT 值极显著降低( $P<0.01$ ),但数值均在本实验室历史正常值范围内,且无剂量-反应关系,各剂量组其余血液学、血生化指标值差异均无显著性( $P>0.05$ ),且大体剖检和组织病理学检查也未观察到与之有关的异常变化,即与之相关联的指标均无共变性,因此不认为上述指标的变化具有生物学意义,也不能确定为毒害效应,具体见表 6。

### 2.5.4 大体剖检及组织病理学检查结果

各组大鼠肝、肾、胃、十二指肠、脾、性腺等大体剖检均未见明显异常。与溶剂对照组相比,样品各剂量组大鼠空腹体质量和部分脏器湿重及脏器比未见明显差异( $P>0.05$ )。

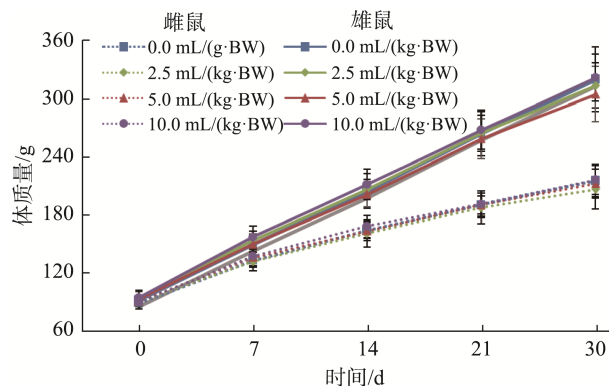
图 1 大鼠 30 d 灌胃毒性试验的体质量变化( $n=10$ )Fig.1 Body weight changes of rats in 30-day gastric perfusion toxicity test ( $n=10$ )

表 5 30 d 灌胃毒性试验大鼠进食量和食物利用率( $\bar{x} \pm s, n=10$ )Table 5 Feed intakes and utilization rates of rats in 30-day gastric perfusion toxicity test ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

项目	雌鼠/[mL/(kg·BW)]				雄鼠/[mL/(kg·BW)]			
	0.0	2.5	5.0	10.0	0.0	2.5	5.0	10.0
进食量								
1~7 d/g	92±9	91±10	92±7	96±8	102±5	102±5	101±5	105±5
8~14 d/g	106±10	101±8	101±9	102±8	131±7	130±6	129±9	134±7
15~21 d/g	111±7	108±11	108±9	107±11	149±8	147±6	149±7	148±6
22~30 d/g	136±12	126±14	130±14	131±10	185±9	181±7	180±10	184±6
总进食量/g	444±14	426±23	431±19	436±21	567±14	560±13	558±13	571±13
食物利用率								
1~7 d/%	48.5±8.8	45.7±10.1	49.4±7.6	48.9±9.0	56.1±4.3	58.9±4.7	55.6±3.6	59.9±4.8
8~14 d/%	29.6±4.7	28.8±5.8	27.2±4.2	30.1±5.7	42.1±6.8	40.7±5.7	40.5±7.5	41.0±8.2
15~21 d/%	23.9±3.7	24.9±5.5	25.0±5.4	21.8±5.2	40.1±5.4	39.3±4.8	38.4±8.3	37.9±4.1
22~30 d/%	18.1±6.2	15.1±4.4	16.9±4.3	19.3±5.8	30.2±6.7	27.2±4.0	25.7±6.1	29.7±4.9
总食物利用率/%	28.5±3.4	27.2±4.5	28.2±3.2	28.9±3.1	40.2±5.3	39.3±3.4	37.9±5.5	39.9±4.1

表 6 30 d 灌胃毒性试验大鼠血液学和血生化数值( $\bar{x} \pm s, n=10$ )Table 6 Hematological and biochemical values of rats in 30-day gastric perfusion toxicity test ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

项目	雌鼠/[mL/(kg·BW)]				雄鼠/[mL/(kg·BW)]			
	0.0	2.5	5.0	10.0	0.0	2.5	5.0	10.0
血液学								
WBC/( $10^9$ /L)	6.1±1.1	5.7±1.1	7.1±1.9	6.6±1.4	7.4±1.9	7.3±1.4	7.8±1.4	7.7±1.4
RBC/( $10^{12}$ /L)	6.8±0.4	7.1±0.3	6.9±0.4	7.2±0.2	7.1±0.4	6.9±0.4	7.2±0.4	6.9±0.3
HGB/(g/L)	128±6	133±7	129±6	134±3*	132±6	129±7	133±6	128±7
PLT/( $10^9$ /L)	1214±151	1088±113	1124±130	1064±108	996±165	1105±88	1087±134	1023±79
NE/%	14.7±5.2	14.3±6.7	13.3±4.7	14.8±5.6	17.6±3.7	18.2±3.3	15.7±2.2	16.4±4.3
LY/%	81.6±5.1	81.3±7.0	81.8±5.0	81.5±6.0	79.1±3.9	77.2±3.8	80.7±2.4	80.1±4.4
MO/%	1.7±0.7	2.2±0.8	2.3±0.9	1.4±0.4	1.8±0.4	2.9±0.7**	1.8±0.7	2.1±0.4
EO/%	1.3±0.4	1.5±0.4	1.5±0.8	1.5±0.8	0.9±0.3	1.0±0.5	1.0±0.5	0.7±0.3
BA/%	0.13±0.07	0.14±0.10	0.21±0.09	0.14±0.05	0.16±0.07	0.16±0.07	0.22±0.09	0.18±0.06
血生化								
ALT/(U/L)	31±4	33±9	34±8	32±5	45±8	43±7	34±5**	41±7
AST/(U/L)	123±20	135±15	146±24	132±21	143±23	135±25	134±21	121±11
GLU/(mmol/L)	5.5±0.4	5.5±0.3	5.5±0.5	5.6±0.5	5.3±0.6	5.2±0.4	5.1±0.4	5.4±0.5
TG/(mmol/L)	0.56±0.21	0.51±0.08	0.61±0.14	0.55±0.06	0.70±0.12	1.03±0.45	0.82±0.28	1.01±0.42
CHO/(mmol/L)	2.13±0.53	2.32±0.22	2.06±0.42	2.41±0.37	1.79±0.34	1.91±0.27	1.89±0.20	1.81±0.36
TP/(g/L)	67±6	68±4	66±4	67±3	59±2	58±3	58±3	58±2
ALB/(g/L)	33±3	34±2	34±2	34±2	29±1	29±1	29±1	29±1
BUN/(mmol/L)	4.9±1.2	4.7±0.5	5.4±0.8	5.7±0.8	4.1±0.9	4.2±0.7	4.2±0.5	4.3±0.8
CRE/( $\mu$ mol/L)	28±4	29±3	30±4	30±5	23±3	23±2	24±3	22±2

注: \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$  表示与溶剂对照组相比, 具有显著性差异。

对 10.0 mL/(kg·BW)剂量组和溶剂对照组全部大鼠的肝、肾、胃、十二指肠、脾、卵巢及睾丸进行组织病理学检查, 除肝、肾和脾存在一些偶发的自发性病变外, 未发现与该口服液明显有关的组织病理学改变。未对其余剂量组大鼠进行组织病理学检查。

## 2.6 小鼠小肠运动试验

与溶剂对照组相比, 模型对照组小鼠小肠墨汁推进率极显著降低( $P<0.01$ ), 表明建模成功。与模型对照组相比, 样品各剂量组小鼠墨汁推进率均提高, 1.0、3.0 mL/(kg·BW)剂量组有显著性差异( $P<0.01$ ), 结果呈阳性, 具体见表 7。

## 2.7 小鼠排便试验

小肠运动试验和排便试验两批小鼠试验前、后各组间体质量均无显著性差异( $P>0.05$ ), 表明该口服液对小鼠体质量增长无明显影响。与溶剂对照组相比, 模型对照组小鼠首便时间极显著延长( $P<0.01$ )、5 h 内排便粒数及粪便重量均极显著减少( $P<0.01$ ), 表明建模成功。与模型对照组相比, 样品各剂量组小鼠首便时间均提前, 差异均有显著性( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 结果呈阳性; 样品各剂量组小鼠 5 h 内排便粒数均无显著性差异( $P>0.05$ ), 结果呈阴性; 3.0 mL/(kg·BW)剂量组小鼠 5 h 内排便重量显著增加( $P<0.05$ ), 结果呈阳性, 结果见表 7、表 8。

表 7 口服液对小鼠小肠运动的影响( $\bar{x} \pm s, n=12$ )Table 7 Effects of oral liquid on small intestine movement in mice ( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

项目	模型对照组	0.0 mL/(kg·BW)	0.5 mL/(kg·BW)	1.0 mL/(kg·BW)	3.0 mL/(kg·BW)
0 d 体质量/g	20.4±1.0	20.7±0.9	20.7±0.8	20.4±0.9	20.3±0.8
12 d 体质量/g	29.2±2.3	29.2±1.5	28.8±1.8	28.8±1.9	28.5±2.3
墨汁推进长度/cm	16.9±2.1	32.7±3.1	19.4±2.9	20.9±2.9	23.2±3.1
小肠总长度/cm	49.5±2.6	50.5±3.9	52.3±4.8	50.4±4.0	49.8±1.9
墨汁推进率/%	34.3±3.9**	64.8±5.7 <sup>###</sup>	36.9±3.7	41.7±5.7 <sup>###</sup>	46.7±6.0 <sup>###</sup>

注: \*\* $P<0.01$  表示与溶剂对照组相比, 具有显著性差异; <sup>#</sup> $P<0.05$ , <sup>###</sup> $P<0.01$  表示与模型对照组相比, 具有显著性差异, 下同。

表 8 口服液对小鼠首便时间和 5 h 粪便粒数、粪便重量的影响( $\bar{x} \pm s, n=12$ )Table 8 Effects of oral liquid on the time of first black stool and the number and weight of stool within 5 hours ( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

项目	模型对照组	0.0 mL/(kg·BW)	0.5 mL/(kg·BW)	1.0 mL/(kg·BW)	3.0 mL/(kg·BW)
0 d 体质量/g	20.6±0.7	20.7±0.9	20.9±0.8	21.1±0.9	20.8±0.9
12 d 体质量/g	28.8±1.6	29.0±1.1	28.0±1.4	29.2±1.7	29.3±1.6
首便时间/min	182.2±23.1**	77.7±23.0 <sup>###</sup>	143.2±29.8 <sup>###</sup>	153.6±27.1 <sup>#</sup>	135.7±20.7 <sup>###</sup>
5 h 内排便粒数/粒	21.7±6.4**	34.1±10.3 <sup>###</sup>	22.2±6.1	22.9±6.5	28.2±6.4
5 h 内粪重/mg	405±129**	639±166 <sup>###</sup>	421±147	459±116	563±149 <sup>#</sup>

### 3 讨论与结论

根据该口服液的组方结合成人质量(以 60 kg 计), 在安全性与功效学试验最高灌胃剂量 10.0、3.0 mL/(kg·BW)(分别相当于成人每日推荐摄入量的 100、30 倍)中, 低聚果糖、水苏糖、去皮库拉索芦荟、黑木耳的摄入量分别为 600、198、60、42 g/(人·d)和 180、59.4、18、12.6 g/(人·d), 即安全性与功效学试验最高剂量组中芦荟的摄入量分别是规定最高限量 30 g/(人·d)的 2.0、0.6 倍。由此可见, 本研究安全性试验的最高剂量已经覆盖现行规定对芦荟的最高摄入量, 而功效学试验的剂量设计均在芦荟的最高摄入量范围内。根据产品原液配方, 低聚果糖的占比为 10% ( $m:V$ ), 超过 GB/T 23528—2009《低聚果糖》中 6.7% ( $m:V$ )的推荐使用限量和 GB 14880—2012《食品安全国家标准 食品营养强化剂使用标准》中 6.45% ( $m:V$ )的最高强化量, 但由于低聚果糖已被列为普通食品<sup>[16]</sup>, 且新版国家标准修订中删除了对其在食品中推荐使用(强化)量的内容<sup>[28-29]</sup>, 而且美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)于 2018 年发布的最新低聚果糖“一般认为安全的物质通报(generally recognized as safe substances notice, GRN)” No.000797, 取消了低聚果糖在普通食品中的使用限量规定, 仅对其在婴儿配方奶粉中的使用限量进行了限定, 即不足 6 月龄的婴儿添加量 $\leq 4$  mg/mL, 满 6 月龄的婴儿添加量 $\leq 5$  mg/mL<sup>[30]</sup>, 因此该产品中低聚果糖的“超限量使用”是符合要求的。

对该口服液开展的急性经口毒性试验以及原核生物的遗传毒性试验、哺乳动物体细胞和生殖细胞的致突变试验、啮齿动物 30 d 重复剂量灌胃毒性试验等毒理学安全性研究, 均未发现与之相关的毒性效应。这与 WU 等<sup>[31]</sup>

对由全叶芦荟冻干粉、低聚木糖、葵花籽油、蜂蜡等原料制成的通便软胶囊的毒理学安全性研究结果是一致的。小鼠通便功能试验各观测点及终末期动物体质量均无组间差异( $P>0.05$ ); 样品各剂量组首便时间均提前( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 且 1.0 和 3.0 mL/(kg·BW)剂量组墨汁推进率均提高( $P<0.01$ ), 3.0 mL/(kg·BW)剂量组 5 h 内粪便重量增加( $P<0.05$ ), 表明该口服液对小鼠生长无不良影响且通便功效显著, 这与孙鹏鹏等<sup>[32]</sup>的研究结果一致。3.0 mL/(kg·BW)剂量组 5 h 内排便粒数未见显著变化( $P>0.05$ )而粪便重量显著增加( $P<0.05$ ), 提示样品组粪便的含水量增加, 推测该口服液可通过增加粪便持水量而促进排便。其作用机制可能是芦荟大黄素抑制肠黏膜  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶活性, 减少对  $\text{H}_2\text{O}$  及  $\text{Na}^+$  的重吸收, 使肠腔内水分大量增加, 同时刺激肠肌丛内神经节, 促进大肠蠕动和排便<sup>[33]</sup>。此外, 也可能与低聚果糖、水苏糖经肠道益生菌发酵生成的乳酸、乙酸等亲水性有机酸可促进粪便含水量增加有关<sup>[3,34-35]</sup>。

该口服液配方设计及推荐服用剂量符合国家对保健食品原料毒理学安全性及配伍科学性的有关规定, 动物试验研究表明: 其食用安全性及通便效果满足我国通便功能保健食品的基本要求。但是, 由于动物试验结果外推至人存在不确定性, 因此有必要开展人体试食试验以进一步验证其食用安全性和通便功效。

### 参考文献

- [1] 消化系统疾病基层诊疗指南编写专家组. 慢性便秘基层诊疗指南(2019 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(12): 1100-1107. Expert Group of Guidelines for Primary Care of Gastrointestinal Disease. Guideline for primary care of chronic constipation (2019) [J]. Chin J Gen Pract, 2020, 19(12): 1100-1107.
- [2] CHEN Z, PENG YY, SHI QY, et al. Prevalence and risk factors of



- functional constipation according to the rome criteria in China: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Med*, 2022. DOI: 10.3389/fmed.2022.815156
- [3] 黄婷婷, 邹爱标, 游海军, 等. 低聚果糖的保健功效、应用现状及安全性评价[J]. *慢性病学杂志*, 2018, 19(11): 1515–1519.  
HUANG TT, ZOU AIB, YOU HJ, *et al*. Health effects, application status and safety evaluation of fructooligosaccharides [J]. *Chron Pathematol J*, 2018, 19(11): 1515–1519.
- [4] 韩诗雯, 高加涛, 桑若杰, 等. 水苏糖调节肠道功能及作用机制研究[J]. *食品科技*, 2019, 44(4): 281–284.  
HAN SW, GAO JT, SANG RJ, *et al*. The function and mechanism of stachyose on intestinal tract [J]. *Food Sci Technol*, 2019, 44(4): 281–284.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020 年版)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.  
Chinese Pharmacopoeia Commission. *Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2020 edition)* [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020.
- [6] SANCHEZ M, GONZALEZBE, IGLESIAS I, *et al*. Pharmacological update properties of *Aloe vera* and its major active constituents [J]. *Molecules*, 2020, 25(6): 1324–1360.
- [7] 黄年来, 林志彬, 陈国良, 等. 中国食药菌学(下册)[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2010.  
HUANG NL, LIN ZB, CHEN GL, *et al*. *Medicinal and edible fungi (Vol. II)* [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technological Literature Press, 2010.
- [8] ZHONG XF, ZHANG YB, HUANG GD, *et al*. Proteomic analysis of stachyose contribution to the growth of *Lactobacillus acidophilus* CICC22162 [J]. *Food Funct*, 2018, 9(5): 2979–2988.
- [9] TOPOROVSKI MS, MORAIS MD, ABUHAB A, *et al*. Effect of polydextrose/fructooligosaccharide mixture on constipation symptoms in children aged 4 to 8 years [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1634–1643.
- [10] MA HR, ZHAO Y, LI LQ, *et al*. Effects of combinations of goat milk and oligosaccharides on altering the microbiota, immune responses, and short chain fatty acid levels in the small intestines of mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(31): 8828–8837.
- [11] HAN Y, MA HR, LIU YL, *et al*. Effects of goat milk enriched with oligosaccharides on microbiota structures, and correlation between microbiota and short-chain fatty acids in the large intestine of the mouse [J]. *J Dairy Sci*, 2021, 104(3): 2773–2786.
- [12] RODRIGUEZ ER, MARTIN JD, ROMERO CD. *Aloe vera* as a functional ingredient in foods [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2010, 50(4): 305–326.
- [13] GAO Y, KUOK KI, JIN Y, *et al*. Biomedical applications of *Aloe vera* [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2019, 59(sup.1): 244–256.
- [14] LIU EC, YUAN J, ZHANG F, *et al*. Review on *Auricularia auricula-judae* as a functional food: Growth, chemical composition, and biological activities [J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(6): 1739–1750.
- [15] 中华人民共和国市场监督管理总局. 国家特殊食品信息查询平台 [DB/OL]. <http://tsspxx.gsxt.gov.cn/gcbjp/tssindex.xhtml> [2021-12-31].  
State Administration for Market Regulation of the People's Republic of China. National information inquiry platform of special food [DB/OL]. <http://tsspxx.gsxt.gov.cn/gcbjp/tssindex.xhtml> [2021-12-31].
- [16] 中华人民共和国国家食品药品监督管理总局办公厅. 关于低聚果糖生产许可有关问题的复函(食药监办食监一函[2015]745 号)[EB/OL]. [2015-11-30]. [http://law.pharmnet.com.cn/laws/detail\\_3279.html](http://law.pharmnet.com.cn/laws/detail_3279.html) [2021-12-31].  
General Office of the State Food and Drug Administration of the People's Republic of China. Reply on issues related to fructooligosaccharides production permits (ShiJianYiHan [2015]745) [EB/OL]. [2015-11-30]. [http://law.pharmnet.com.cn/laws/detail\\_3279.html](http://law.pharmnet.com.cn/laws/detail_3279.html) [2021-12-31].
- [17] 中华人民共和国卫生部. 关于批准再生红球藻等新资源食品的公告(2010 年第 17 号)[EB/OL]. [2010-10-29]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=7957c2f1326c4990b5e67ce2d3ceb783> [2021-12-31].  
Ministry of Health of the People's Republic of China. Notice on the approval of *Haematococcus pluvialis* new resources food (2010 Notice NO.17) [EB/OL]. [2010-10-29]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=7957c2f1326c4990b5e67ce2d3ceb783> [2021-12-31].
- [18] 李启虔, 李军生, 阎柳娟, 等. 芦荟保健食品的潜在安全隐患分析[J]. *中医杂志*, 2010, 51(Sup.1): 260–262.  
LI QQ, LI JS, YAN LJ, *et al*. Potential hazard analysis of *Aloe vera* health food [J]. *J Tradit Chin Med*, 2010, 51(sup.1): 260–262.
- [19] BOUDREAU MD, BELAND FA, NICHOLS JA, *et al*. Toxicology and carcinogenesis studies of a nondecolorized [corrected] whole leaf extract of *Aloe barbadensis* Miller (*Aloe vera*) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water study). [R]. Natl Toxicol Program, Technical Report Series No.577. Research Triangle Park, NC, 2013.
- [20] BOUDREAU MD, MELLICK PW, OLSON GR, *et al*. Clear evidence of carcinogenic activity by a whole-leaf extract of *Aloe barbadensis* Miller (*Aloe vera*) in F344/N rats [J]. *Toxicol Sci*, 2013, 131(1): 26–39.
- [21] GUO XQ, MEI N. *Aloe vera*: A review of toxicity and adverse clinical effects [J]. *J Environ Sci Health C Environ Carcinogen Ecotoxicol Rev*, 2016, 34(2): 77–96.
- [22] International Agency for Research on Cancer. *Aloe vera*. In: *Some drugs and herbal products (Vol.108)* [R]. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2016.
- [23] 中华人民共和国卫生部. 卫生部等 6 部局关于含库拉索芦荟凝胶食品标识规定的公告(2009 年第 1 号公告)[EB/OL]. [2009-02-06]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s7891/200902/c833fa6d4f2e4ca993215d59707354ca.shtml> [2021-12-31].  
Ministry of Health of the People's Republic of China. Notice of ministry of health and other five departments on food labeling regulations of *Aloe barbadensis* Miller (2009 Notice NO.1) [EB/OL]. [2009-02-06]. <http://www.nhc.gov.cn/sps/s7891/200902/c833fa6d4f2e4ca993215d59707354ca.shtml> [2021-12-31].
- [24] 中华人民共和国卫生部. 关于“黄芪”等物品不得作为普通食品原料使用的批复[EB/OL]. [2007-10-12]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=38058> [2021-12-31].  
Ministry of Health of the People's Republic of China. Reply on disapproval of '*Astragalus*' and other articles as ordinary food raw materials [EB/OL]. [2007-10-12]. <http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm?id=38058> [2021-12-31].
- [25] 中华人民共和国卫生部. 关于进一步规范保健食品原料管理的通知(卫法监发[2002]51 号)[EB/OL]. [2002-10-27]. [https://www.cfe-samr.org.cn/zcfg/bjisp\\_134/gfxwj/202104/t20210409\\_674.html](https://www.cfe-samr.org.cn/zcfg/bjisp_134/gfxwj/202104/t20210409_674.html) [2021-12-31].  
Ministry of Health of the People's Republic of China. Notice on further

- standardizing the material management of health food (Wei FaJianFa [2002]51) [EB/OL]. [2002-10-27]. [https://www.cfe-samr.org.cn/zcfg/bjsp\\_134/gfxwj/202104/t20210409\\_674.html](https://www.cfe-samr.org.cn/zcfg/bjsp_134/gfxwj/202104/t20210409_674.html) [2021-12-31].
- [26] 陈耿, 张颖, 施伟庆, 等. SPF 级 SD 大鼠血液学指标 95%参考区间的建立及性别差异探讨[J]. 江苏预防医学, 2019, 30(6): 614-616, 621.  
CHEN G, ZHANG Y, SHI WQ, *et al.* The establishment of reference ranges with 95% confidence levels of hematological indexes of SPF grade SD rats and investigation of differences between genders [J]. *Jiangsu J Prev Med*, 2019, 30(6): 614-616, 621.
- [27] 陈耿, 刘协, 施伟庆, 等. L-阿拉伯糖大鼠 28 d 重复剂量经口毒性研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(19): 7778-7786.  
CHEN G, LIU X, SHI WQ, *et al.* Study on the L-arabinose 28 d repeated dose oral toxicity in rats [J]. *J Food Saf Qual*, 2021, 12(19): 7778-7786.
- [28] 中华人民共和国国家市场监督管理总局标准技术司. 关于征求《玻璃容器白酒瓶质量要求》等 13 项推荐性国家标准(报批稿)意见的通知 [EB/OL]. [2021-02-03]. [https://www.samr.gov.cn/bzjss/zqyj/202102/t20210203\\_325780.html](https://www.samr.gov.cn/bzjss/zqyj/202102/t20210203_325780.html) [2021-12-31].  
Standard Technology Division of State Administration for Market Regulation of the People's Republic of China. Notice on request for opinions on 13 recommended national standards (draft approved) such as *Quality requirements for liquor bottles glass containers* [EB/OL]. [2021-02-03]. [https://www.samr.gov.cn/bzjss/zqyj/202102/t20210203\\_325780.html](https://www.samr.gov.cn/bzjss/zqyj/202102/t20210203_325780.html) [2021-12-31].
- [29] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会办公厅. 关于征求《食品安全国家标准食品营养强化剂葡萄糖酸镁》等 9 项食品安全国家标准(征求意见稿)意见的函(国卫办食品函[2016]2号)[EB/OL]. [2016-01-04]. <https://www.cfsa.net.cn/Article/News.aspx?id=B71A5EE23EBF05E9057D16771EAA043535397C24E3FA1189> [2021-12-31].  
General Office of the National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Letter on request for opinions on 9 national food safety standards (draft) such as *National food safety standards food nutrition intensifier magnesium gluconate* (Shi Pin Han [2016] NO.2) [EB/OL]. [2016-01-04]. <https://www.cfsa.net.cn/Article/News.aspx?id=B71A5EE23EBF05E9057D16771EAA043535397C24E3FA1189> [2021-12-31].
- [30] United States of America Food and Drug Administration. Fructooligosaccharides generally recognized as safe notices No.000797 [EB/OL]. [2018-11-15]. [https://www.cfsanappexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&id=797&sort=GRN\\_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=fructooligosaccharide](https://www.cfsanappexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&id=797&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=fructooligosaccharide) [2021-12-31].
- [31] WU J, ZHANG Y, LV ZM, *et al.* Safety evaluation of *Aloe vera* soft capsule in acute, subacute toxicity and genotoxicity study [J]. *PLoS One*, 2021, 16(3): e0249356.
- [32] 孙鹏鹏, 张秀婷, 李惠, 等. 芦荟苷和低聚果糖复配物润肠通便作用研究[J]. 山东化工, 2021, 50(18): 199-200, 203.  
SUN PP, ZHANG XT, LI H, *et al.* Individual and combined laxative effects of aloin and fructooligosaccharide in constipation model rat [J]. *Shandong Chem Ind*, 2021, 50(18): 199-200, 203.
- [33] SRINIVAS G, BABYKUTTY S, SATHIADEVAN PP, *et al.* Molecular mechanism of emodin action: Transition from laxative ingredient to an antitumor agent [J]. *Med Res Rev*, 2007, 27(5): 591-608.
- [34] 黄伟志, 钟先锋, 彭家伟, 等. 水苏糖生产、功能及其应用简述[J]. 食品工业科技, 2018, 39(1): 327-332.  
HUANG WZ, ZHONG XF, PENG JW, *et al.* Brief description on the production, function of stachyose and its application [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2018, 39(1): 327-332.
- [35] 李雅丽, 王默涵, 周志桥. 6 种低聚糖对肠道益生菌生长情况的影响及代谢产物分析[J]. 食品科技, 2021, 46(3): 7-13.  
LI YL, WANG MH, ZHOU ZQ. Effects of six oligosaccharides on the growth of intestinal probiotics and analysis of metabolites [J]. *Food Sci Technol*, 2021, 46(3): 7-13.

(责任编辑: 张晓寒 韩晓红)

## 作者简介



陈耿, 副研究员, 主要研究方向为保健食品功能与毒理学研究。  
E-mail: cheng@jscdc.cn



鹿奎奎, 实验师, 主要研究方向为保健食品功能与毒理学研究。  
E-mail: lukuikui@126.com



施伟庆, 副研究员, 主要研究方向为实验动物毒性病理学研究。  
E-mail: 304968124@qq.com



奚清丽, 主任技师, 主要研究方向为食品毒理学研究。  
E-mail: 13913946652@163.com