

## 【 安全性评价 】

## 牛蒡子苷元对大鼠和家兔的胚胎-胎仔发育毒性研究

王恩力<sup>1,3,4</sup>, 董方<sup>1</sup>, 刘忠<sup>2,3</sup>, 姚景春<sup>1,3,4</sup>

1. 鲁南制药集团股份有限公司 新药安评中心, 山东 临沂 273400
2. 山东新时代药业有限公司, 山东 临沂 273400
3. 中药制药共性技术国家重点实验室, 山东 临沂 273400
4. 临沂市天然药物免疫毒理企业重点实验室, 山东 临沂 273400

**摘要:** **目的** 以受精大鼠和家兔为实验系统, 评价牛蒡子苷元对动物胚胎-胎仔发育的影响, 为其药用价值的进一步开发提供参考。**方法** 100只受精雌鼠分为溶媒对照组和牛蒡子苷元高、中、低剂量(64、16、4 mg/kg)组, 每组25只; 72只受精雌兔分为溶媒对照组和牛蒡子苷元高、中、低剂量(25、10、4 mg/kg)组, 每组18只。全部动物于妊娠第6天(GD6)开始给药, 每天ip给药1次, 大鼠连续给药至GD15, 停药至GD20解剖检查, 家兔连续给药至GD18, 停药至GD29解剖检查。试验期间, 每天观察动物一般状态, 定期检测动物体质量和摄食量, 解剖时计数卵巢黄体数量、检查着床数和活胎数, 测量活胎顶臀长和尾长, 检查活胎外观、内脏和骨骼。**结果** 给药期间, 动物除给药方法导致的注射部位炎症反应外, 其他未见异常体征变化; 与溶媒对照组比较, 牛蒡子苷元未引起大鼠和家兔体质量异常增长; 母本动物受孕率、平均黄体数量和受精卵着床丢失率也未见异常改变; 窝均活胎率、死胎率和吸收胎率, 胎仔顶臀长和尾长也未见明显改变; 也未见受试物导致的胎仔外观、内脏和骨骼畸形。**结论** 牛蒡子苷元未见潜在的大鼠和家兔胚胎-胎仔发育毒性。在本试验条件下, 牛蒡子苷元大鼠和家兔胚胎-胎仔发育毒性的无明显损害作用剂量(NOEL)分别为64和25 mg/kg。

**关键词:** 牛蒡子苷元; 胚胎; 发育毒性; 畸形; 妊娠

**中图分类号:** R965.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)03-0345-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.011

## Developmental toxicity of Arctigenin on embryo-fetal of rats and rabbits

WANG En-Li<sup>1,3,4</sup>, DONG Fang<sup>1</sup>, Liu Zhong<sup>2,3</sup>, YAO Jing-Chun<sup>1,3,4</sup>

1. Center For Drug Safety Evaluation of Lunan Pharmaceutical Group Corporation, linyi 273400, China
2. Shandong New Times Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi 273400, China
3. State Key Laboratory of Generic Manufacture Technology of Chinese Traditional Medicine, Linyi 276006, China
4. Enterprise Key Laboratory of Immunotoxicity of Natural Drug, Linyi 273400, China

**Abstract: Objective** To provide a reference for drug development of Arctigenin, the study is designed to evaluate the developmental toxicities of Arctigenin on embryo-fetal of rats and rabbits. **Methods** Totally 100 fertilized rats were divided randomly into vehicle control group, Arctigenin 4, 16, and 64 mg/kg groups, and 72 fertilized rabbits were divided randomly into vehicle control group, Arctigenin 4, 10, and 25 mg/kg groups. Animals were ip administered with Arctigenin from day 6 of pregnancy (GD6) once daily, rats were treated until GD15 and sacrificed on GD20, while rabbits were treated until GD18 and sacrificed on GD29. The clinical manifestation of animals was observed every day during test period, feed take and bodyweight were detected regularly. Corpora lutea number, implantation number, and living fetus number were counted. Lengths of fetus Crown-Rump and tail were measured and the appearance, skeleton, and viscera of fetus were detected. **Results** With the exception of inflammation caused by treated method, no apparent toxic reaction in pregnant animals was shown in all groups. Compared with

收稿日期: 2016-09-13

基金项目: 山东省自主创新及成果转化专项(2015ZDQJ05004)

作者简介: 王恩力(1983—), 男, 陕西汉中, 硕士, 从事新药药理与毒理研究。E-mail: weli51@163.com

\*通信作者 姚景春(1976—), 男, 山东临沂人, 高级工程师, 从事新药药理和毒理研究。E-mail: yaojingchun@lunan.cn

vehicle control, rats and rabbits treated with Arctigenin had no abnormal change on maternal pregnancy rate, average corpora lutea number, average implantation loss rate, and average living fetus rate, and likewise, average lengths of fetus Crown-Rump and tail were normal. Moreover, rats and rabbits treated with Arctigenin had no malformation in fetus appearance, skeleton, and viscera compared with vehicle control. **Conclusion** Arctigenin has no potential developmental toxicities on embryo-fetal of rats and rabbits. Under the experimental conditions, the no observed adverse effect levels (NOAEL) of Arctigenin developmental toxicity on embryo-fetal of rats and rabbits are 64 and 25 mg/kg.

**Key words:** Arctigenin; fetus; developmental toxicity; malformation; gestation

牛蒡子是菊科两年生草本植物牛蒡属牛蒡 *Arctium lappa* L. 的干燥成熟果实, 作为我国传统的中草药, 其有疏散风热、宣肺透疹、消肿解毒之功效。牛蒡子苷元 (arctigenin) 是通过现代提取分离技术从牛蒡子中得到的木脂素类单体化合物, 既往研究报道其有抗炎<sup>[1-3]</sup>、抗流感病毒<sup>[4]</sup>、降压<sup>[5]</sup>、抗帕金森<sup>[6]</sup>、抗肿瘤<sup>[7-9]</sup>等多种药理活性, 但其毒理学特性鲜有人报道, 其胚胎-胎仔发育毒性至今未有人报道。为进一步评价牛蒡子苷元的药用价值, 本研究以牛蒡子苷元为受试物, 以受精大鼠和家兔为实验系统, 对其发育毒性进行安全性评价, 考察牛蒡子苷元对胚胎-胎仔发育的影响。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

SPF级SD大鼠, 雄性65只, 体质量300~360g, 雌性120只, 体质量200~260g, 均由鲁南制药集团股份有限公司提供, 生产许可证号SCXK(鲁)2012-0002; 饲养于本机构屏障环境大、小鼠饲养室内, 温度20~26℃, 日温差≤4℃, 湿度40%~70%, 光照12h明暗交替。

普通级家兔, 雄性20只, 体质量3.5~4.5kg, 雌性90只, 体质量2.5~3.5kg, 均由青岛康大生物科技有限公司提供, 生产许可证号SCXK(鲁)2012-0005; 饲养于本机构普通环境兔房, 温度16~26℃, 日温差≤4℃, 湿度40%~70%, 光照12h明暗交替。

### 1.2 药物与试剂

牛蒡子苷元注射液, 批号121201, 质量浓度50mg/mL, 由山东新时代药业有限公司提供, 保存于本机构供试品管理室, 使用前在无菌状态下直接用委托方提供的溶媒稀释为所需浓度。

戊巴比妥钠、阿辛蓝、茜素红, 均购自Sigma(中国); 甲醛、冰醋酸、氢氧化钾, 均购自西陇化工股份有限公司; 无水乙醇, 由山东新时代药业有限公司提供。

### 1.3 仪器

PL-2002 电子天平, 梅特勒-托利多中国;

XS-204 分析天平, 赛多利斯泰帝公司; SZ61 变焦体视显微镜, 奥林巴斯(中国)有限公司; 数显游标卡尺, 深圳市德盛昌精密工具有限公司。

## 2 方法

### 2.1 动物交配

大鼠检疫合格后按照雌雄1:1比例同笼交配, 次日检查雌鼠阴道内或垫板上有无阴栓, 未发现阴栓的雌鼠进行阴道涂片检查, 发现阴栓或涂片检查有精子者判定为受精成功, 将该日定为妊娠第0天(GD0)。

家兔检疫合格后每日检查雌兔发情情况, 选择发情期雌兔放置于雄兔笼中与之交配, 每只雌兔分别于两只雄兔配对, 两次交配时间间隔10min左右。每次交配结束后, 轻拍雌兔臀部, 使其肌肉收缩, 防止精液倒流, 以提高交配成功率, 并将该日定为妊娠第0天(GD0)。

### 2.2 动物分组和给药

按照《药物生殖毒性研究技术指导原则》要求: 为观察量效关系, 至少应设3个剂量组, 高剂量组应该出现轻微的母体毒性, 低剂量组为生殖毒性方面的“未观察到不良反应的剂量水平”(NOAEL)。根据上述要求, 将受精成功的雌鼠按照体质量随机分为溶媒对照组和牛蒡子苷元4、16、64mg/kg 3个剂量组, 每组25只, 共100只; 受精成功的雌兔按照体质量随机分为溶媒对照组和牛蒡子苷元4、10、25mg/kg 3个剂量组, 每组18只, 共72只。

受精雌鼠和雌兔自妊娠第6天(GD6)开始给药, 每天1次, sc给药; 雌鼠连续给药至GD15, 给药体积2mL/kg, 雌兔连续给药至GD18, 给药体积1mL/kg; 牛蒡子苷元各剂量组给予对应剂量的受试物, 溶媒对照组给予同等体积溶媒, 给药期间按照动物体质量调整给药量。

### 2.3 指标检测

试验期间, 每日观察动物体征, 观察内容包括但不限于外观体征、行为活动、腺体分泌、呼吸、异常分娩等。定期称量动物体质量, 检测摄食量。

孕鼠在GD20时解剖检查, 孕兔在GD29时解

剖检查。检查时将动物用戊巴比妥钠麻醉，仰卧固定，沿腹中线切开，肉眼检查脏器有无异常改变。

暴露子宫和卵巢，计数两侧卵巢黄体数；切下子宫和卵巢，称量子宫连胎质量；剥离胎仔和胎盘，检查活胎数、吸收胎数、死胎数，计算着床数、活胎率、死胎率、吸收胎率、着床丢失率；称量单个活胎质量和窝胎盘总质量。指标计算方法如下：

着床数 = 活胎数 + 吸收胎数 + 死胎数

着床丢失率 = (吸收胎数 + 死胎数) / 着床数

受孕率 = 受孕动物数 / 交配成功动物数

活胎率 = 活胎数 / 着床数

吸收胎率 = 吸收胎数 / 着床数

死胎率 = 死胎数 / 着床数

检查全部活胎的外观，观察胎仔发育是否匀称，暴露组织的大小、形状、颜色和纹理；用游标卡尺测量胎仔的顶臀长和尾长。

取每窝胎鼠偶数位编号胎仔用改良 Davidson's 液固定 2 周后行内脏检查；奇数位编号胎仔用 80% 酒精浸泡固定，去皮和内脏后用阿辛蓝和茜素红双重染色行骨骼检查；全部的胎兔用戊巴比妥钠麻醉后行新鲜内脏检查，再去皮和内脏后用 80% 酒精固定，经阿辛蓝和茜素红双重染色行骨骼检查。

### 2.4 统计学分析

实验数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示，利用 SPSS 11.5 软件进行统计分析。计量数据采用 one-way ANOVA 分析，计数数据采用  $\chi^2$  检验。

## 3 结果

### 3.1 对受精动物受孕率的影响

与溶媒对照组比较，牛蒡子苷元大鼠和家兔各给药组受孕率未见明显差异，结果见表 1、2；下文观察指标均为受孕动物，未怀孕动物不再纳入统计。

### 3.2 对动物一般体征的影响

给药期间，溶媒对照组和牛蒡子苷元各剂量组均有部分动物注射部位出现皮肤硬结、破损，被毛脱落等情况，但症状的发生率未见组间差异，症状

表 1 牛蒡子苷元对大鼠受孕率的影响

Table 1 Effect of Arctigenin on rat conception rate

| 组别    | 剂量/<br>(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 受精动物<br>数/只 | 受孕动物<br>数/只 | 受孕率/% |
|-------|-------------------------------|-------------|-------------|-------|
| 溶媒对照  | —                             | 25          | 22          | 88.0  |
| 牛蒡子苷元 | 4                             | 25          | 21          | 84.0  |
|       | 16                            | 25          | 22          | 88.0  |
|       | 40                            | 25          | 21          | 84.0  |
|       | 64                            | 25          | 21          | 84.0  |

表 2 牛蒡子苷元对家兔受孕率的影响

Table 2 Effect of Arctigenin on rabbit conception rate

| 组别    | 剂量/<br>(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 受精动物<br>数/只 | 受孕动物<br>数/只 | 受孕率/% |
|-------|-------------------------------|-------------|-------------|-------|
| 溶媒对照  | —                             | 18          | 14          | 77.8  |
| 牛蒡子苷元 | 4                             | 18          | 13          | 72.2  |
|       | 10                            | 18          | 14          | 77.8  |
|       | 25                            | 18          | 13          | 72.2  |

严重程度也未见剂量依赖关系。除此之外，各组动物表现良好，未见外观和行为活动异常。

与溶媒对照组比较，牛蒡子苷元大鼠和家兔各给药组动物摄食量正常，体质量稳步增长，未见异常改变，结果见图 1、2。

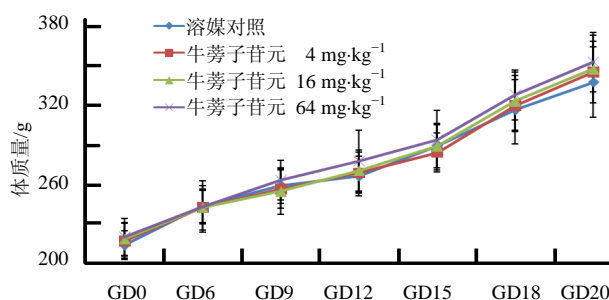


图 1 牛蒡子苷元对孕鼠体质量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Fig. 1 Effect of arctigenin on body weight of pregnant rats ( $\bar{x} \pm s$ )

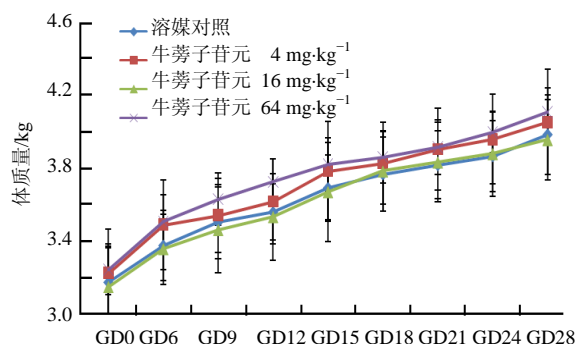


图 2 牛蒡子苷元对孕兔体质量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Fig. 2 Effect of arctigenin on body weight of pregnant rabbits ( $\bar{x} \pm s$ )

### 3.3 对黄体数、着床丢失率、子宫连胎质量和胎盘质量的影响

与溶媒对照组比较，牛蒡子苷元大鼠和家兔各给药组动物平均黄体数没有异常变化；牛蒡子苷元大鼠 64 mg/kg 组平均着床丢失率有降低趋势，但差异不显著；大鼠 4、16 mg/kg 组和家兔 4、10、25 mg/kg 组平均着床丢失率没有异常改变。

与溶媒对照组比较，牛蒡子苷元大鼠和家兔各

给药组子宫连胎质量未见明显差异, 平均胎盘质量也未见异常改变, 结果见表3、4。

### 3.4 对胎仔存活和发育的影响

与溶媒对照组比较, 牛蒡子苷元大鼠 64 mg/kg 组窝均吸收胎率有降低趋势, 家兔 4、10

mg/kg 组窝均吸收胎率有升高趋势, 但差异没有统计学意义。

与溶媒对照组比较, 牛蒡子苷元大鼠和家兔各给药组窝均活胎质量、窝均活胎顶臀长和尾长均未见明显差异, 结果见表5、6。

表3 牛蒡子苷元对孕鼠黄体数、着床丢失率、子宫连胎质量和胎盘质量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Effect of arctigenin on rat corpora lutea number, implantation loss rate, weight of uterus containing fetus and placenta weight ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | n/只 | 平均黄体数/个  | 平均着床丢失率/% | 平均子宫连胎质量/g | 平均胎盘质量/g  |
|-------|---------------------------|-----|----------|-----------|------------|-----------|
| 溶媒对照  | —                         | 22  | 12.2±3.2 | 11.5±2.8  | 62.0±18.4  | 0.63±0.23 |
| 牛蒡子苷元 | 4                         | 21  | 12.5±3.2 | 11.1±3.0  | 64.4±16.8  | 0.59±0.07 |
|       | 16                        | 22  | 12.3±3.0 | 13.0±3.4  | 63.0±16.6  | 0.60±0.08 |
|       | 64                        | 21  | 12.3±2.1 | 6.2±1.8   | 67.4±12.1  | 0.58±0.05 |

表4 牛蒡子苷元对孕兔黄体数、着床丢失率、子宫连胎质量和胎盘质量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Effect of actigenin on rabbit corpora lutea number, implantation loss rate, weight of uterus containing fetus and placenta weight ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | n/只 | 平均黄体数/个   | 平均着床丢失率/% | 平均子宫连胎质量/g  | 平均胎盘质量/g  |
|-------|---------------------------|-----|-----------|-----------|-------------|-----------|
| 溶媒对照  | —                         | 14  | 6.57±2.38 | 2.93±1.10 | 398.3±142.2 | 6.83±1.11 |
| 牛蒡子苷元 | 4                         | 13  | 6.85±2.88 | 1.71±3.86 | 379.6±167.3 | 6.46±3.02 |
|       | 10                        | 14  | 8.64±1.60 | 2.82±2.11 | 384.8±164.2 | 6.93±1.49 |
|       | 25                        | 13  | 6.92±2.22 | 1.96±3.47 | 387.5±106.9 | 6.85±2.19 |

表5 牛蒡子苷元对孕鼠活胎率、死胎率、吸收胎率、胎仔体质量、顶臀长和尾长的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 5 Effect of arctigenin on rat fetuses living rate, dead rate, abortion rate, fetus weight, Crown-Rump length, and tail length ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | n/只 | 窝均活胎率/%   | 窝均死胎率/% | 窝均吸收胎率/%  | 窝均胎仔体质量/g | 窝均胎仔顶臀长/mm | 窝均胎仔顶尾长/mm |
|-------|---------------------------|-----|-----------|---------|-----------|-----------|------------|------------|
| 溶媒对照  | —                         | 22  | 87.5±14.1 | 0.0±0.0 | 12.5±14.4 | 3.85±0.49 | 35.22±2.61 | 13.10±1.05 |
| 牛蒡子苷元 | 4                         | 21  | 86.9±13.8 | 0.0±0.0 | 13.1±13.8 | 3.78±0.72 | 35.23±2.95 | 13.21±0.93 |
|       | 16                        | 22  | 87.3±14.7 | 0.0±0.0 | 12.7±14.7 | 4.00±0.38 | 35.63±2.41 | 13.17±0.82 |
|       | 64                        | 21  | 93.2±7.4  | 0.0±0.0 | 6.8±7.4   | 3.89±0.55 | 34.59±1.92 | 13.05±1.07 |

表6 牛蒡子苷元对孕兔活胎率、死胎率和吸收胎率的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 6 Effect of arctigenin on rabbit fetus living rate, dead rate, and abortion rate ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | n/只 | 窝均活胎率/%   | 窝均死胎率/% | 窝均吸收胎率/%  | 窝均胎仔体质量/g | 窝均胎仔顶臀长/cm | 窝均胎仔顶尾长/cm |
|-------|---------------------------|-----|-----------|---------|-----------|-----------|------------|------------|
| 溶媒对照  | —                         | 14  | 97.1±8.1  | 1.9±4.9 | 1.0±3.8   | 41.6±6.8  | 9.86±0.66  | 1.40±0.14  |
| 牛蒡子苷元 | 4                         | 13  | 88.3±27.9 | 0.0±0.0 | 11.7±27.9 | 42.3±7.2  | 9.63±0.56  | 1.38±0.10  |
|       | 10                        | 14  | 92.2±9.1  | 0.0±0.0 | 7.8±9.1   | 39.9±6.3  | 9.86±0.59  | 1.42±0.10  |
|       | 25                        | 13  | 99.0±3.5  | 0.0±0.0 | 1.0±3.5   | 41.0±5.4  | 9.68±0.51  | 1.39±0.10  |



### 3.5 牛蒡子苷元对胎仔致畸的影响

活胎外观畸形方面,大鼠溶媒对照组胎仔出现1例皮下出血,牛蒡子苷元4 mg/kg组胎仔出现1例卷尾,16 mg/kg组胎仔出现1例爪内翻,64 mg/kg组胎仔未见外观畸形;家兔牛蒡子苷元10 mg/kg组

胎仔出现1例皮下出血,溶媒对照组和牛蒡子苷元4、25 mg/kg组胎仔未见外观畸形;上述胎仔的外观畸形发生率未见组间显著差异。

内脏和骨骼方面,大鼠和家兔溶媒对照组及牛蒡子苷元各给药组均未检查到畸形发生。见表7、8。

表7 牛蒡子苷元对大鼠胎仔外观畸形、骨骼畸形和内脏畸形的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 7 Effect of arctigenin on rat fetus apparent deformity, skeleton deformity, and viscera deformity ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | n/只 | 窝均胎仔外观畸形率/% | 窝均胎仔骨骼畸形率/% | 窝均胎仔内脏畸形率/% |
|-------|---------------------------|-----|-------------|-------------|-------------|
| 溶媒对照  | —                         | 22  | 0.36±1.75   | 0.00±0.00   | 0.00±0.00   |
| 牛蒡子苷元 | 4                         | 21  | 0.29±2.13   | 0.00±0.00   | 0.00±0.00   |
|       | 16                        | 22  | 0.34±1.65   | 0.00±0.00   | 0.00±0.00   |
|       | 64                        | 21  | 0.00±0.00   | 0.00±0.00   | 0.00±0.00   |

表8 牛蒡子苷元对家兔胎仔外观畸形、骨骼畸形和内脏畸形的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 8 Effect of arctigenin on rabbit fetuses apparent deformity, skeleton deformity, and viscera deformity ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | n/只 | 窝均胎仔外观畸形率/% | 窝均胎仔骨骼畸形率/% | 窝均胎仔内脏畸形率/% |
|-------|---------------------------|-----|-------------|-------------|-------------|
| 溶媒对照  | —                         | 14  | 0.00±0.00   | 0.00±0.00   | 0.00±0.00   |
| 牛蒡子苷元 | 4                         | 13  | 0.00±0.00   | 0.00±0.00   | 0.00±0.00   |
|       | 10                        | 14  | 0.81±2.72   | 0.00±0.00   | 0.00±0.00   |
|       | 25                        | 13  | 0.00±0.00   | 0.00±0.00   | 0.00±0.00   |

## 4 讨论

牛蒡子苷元的药理作用目前已有大量文献报道,但对于其毒性作用研究却鲜有文献报道。化合物的有效性和安全性是其成药性的关键,缺一不可<sup>[10]</sup>,牛蒡子苷元的药理活性已经毋庸置疑,但其毒理学特性仍需要探索,鉴于此,本课题组依据国家药品食品监督管理局(CFDA)颁布的《药物生殖毒性研究技术指导原则》,分别以大鼠和家兔为实验系统,对牛蒡子苷元的胚胎-胎仔发育毒性进行安全性评价,考察牛蒡子苷元对胚胎-胎仔发育的影响,拟为其进一步的开发利用提供参考。

试验结果显示牛蒡子苷元给药期间,大鼠和家兔各给药组均有部分动物注射部位出现皮肤硬结、破损,被毛脱落等情况,但与溶媒对照组比较,症状的发生率没有明显差异,症状的严重程度也未见剂量依赖关系,考虑为给药方法导致的炎症反应,而不是牛蒡子苷元的毒性作用。

与溶媒对照组比较,牛蒡子苷元大鼠64 mg/kg组平均着床丢失率有降低趋势(11.5% vs 6.2%),窝均吸收胎率有降低趋势(12.5% vs 6.8%),家兔4、

10 mg/kg组窝均吸收胎率有升高趋势(分别为11.7% vs 1.0%, 7.8% vs 1.0%),上述指标虽有改变,但差异没有统计学意义,指标的变化也没有剂量依赖关系,故认为没有毒理学意义。

胎仔畸形方面,溶媒对照组大鼠胎仔出现1例皮下出血畸形,但其畸形发生率较低(0.36%),在大鼠胎仔外观畸形自发率范围之内;牛蒡子苷元大鼠4、16 mg/kg组和家兔10 mg/kg组各有1例胎仔外观畸形,但其畸形发生率较低,呈散发性且无剂量依赖关系,认为不具备毒理学意义。

综上所述,牛蒡子苷元未见潜在的大鼠和家兔胚胎-胎仔发育毒性。在本试验条件下其大鼠胚胎-胎仔发育毒性的无明显损害作用剂量(NOEL)为64 mg/kg,家兔发育毒性的NOEL为25 mg/kg。

### 参考文献

- [1] Chae S H, Kim P S, Cho J Y. Isolation and identification of inhibitory compounds on TNF- $\alpha$  production from *Magnolia fargesii* [J]. Arch Pharm Res, 1998, 21(1): 67-69.
- [2] Cho J Y, Kim A R, Yoo E S. Immunomodulatory effect of

- Arctigenin, a lignin compound, on tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide production, and lymphocyte proliferation [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1999, 51(11): 1267-1273.
- [3] 张淑雅, 王小萍, 陈 昕, 等. 牛蒡苷抗炎和解热作用研究 [J]. *药物评价研究*, 2013, 36(6): 422-425.
- [4] Cos P, Maes L, Vlietinck A. Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection - an update (1998-2007) [J]. *Planta Med*, 2008, 74(11):1323-1337.
- [5] 刘 影. 牛蒡苷元降压作用及机制的研究 [D]. 哈尔滨: 哈尔滨医科大学, 2010.
- [6] Li D W, Dou D Q. Preliminary research of arctiin and arctigenin in anti-Parkinson's disease activity [J]. *MMJC*, 2015, 17(4): 20-22.
- [7] Yuan G U, Qi C T, Sun X X. Arctigenin preferentially induces tumor cell death under glucose deprivation by inhibiting cellular energy metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2012, 84(4): 468- 476.
- [8] Sun S R, Wang X, Wang C H. Arctigenin suppresses unfolded protein response and sensitizes glucose deprivation-mediated cytotoxicity of cancer cells [J]. *Planta Med*, 2011, 77 (2): 141-145.
- [9] 王 瀚, 赵 烽, 刘 珂. 牛蒡子苷及牛蒡子苷元的药理作用研究进展 [J]. *中草药*, 2008, 38(3): 467-470.
- [10] Wang Q L. Logical structure of comprehensive evaluation for investigational new drug and drug gability [J]. *PPS*, 2015, 39 (1): 1-4.