

## 黄芩茎叶水浸液安全性系统评价研究

刘德旺<sup>1</sup>, 蔡敏<sup>1</sup>, 吴建美<sup>2</sup>, 曲琳<sup>1\*</sup>

1. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古综合疾控中心, 内蒙古 呼和浩特 010110

**摘要:** 目的 对黄芩茎叶水浸液进行系统的安全性评价, 以期对黄芩药材的综合利用提供安全性依据。方法 称取黄芩茎叶, 经2次90℃的水浸泡30 min, 将2次滤液合并蒸发浓缩至所需浓度作为受试物。急性毒性实验: 设置对照组和受试物(15 g/kg)组, 一次性给药, 观察并记录给药后14 d内的毒性反应、死亡情况和体质量变化。遗传毒性实验: 分别进行了Ames试验、小鼠骨髓微核试验和小鼠精子畸形试验。长期毒性实验: 设置受试物低、中、高剂量(0.417、4.167、8.333 g/kg)组和对照组, 给药90 d, 检测指标包括动物体质量、摄食量、血液学指标、血清生化、脏器质量及系数和病理组织学检查。致畸试验: 将雌、雄大鼠1:1放置使其受孕, 设置受试物低、中、高剂量(0.417、4.167、8.333 g/kg)组、对照组和阳性对照(维生素A醋酸酯, 1 g/kg)组, 在受孕的第7~16天, 每天ig给药, 于第20天断头处死, 记录子宫质量, 吸收胎、早死胎、晚死胎及活胎数, 逐一记录胎仔性别、体质量、体长、检查胎鼠外观有无异常, 并进行骨骼检查。结果 小鼠急性毒性最大耐受量(MTD)为15 g/kg, 按急性毒性分级, 属无毒级。3项遗传毒性试验结果均为阴性, 未见受试物有致突变作用。90 d喂养试验未见动物中毒性损伤改变。致畸试验表明, 未见母体毒性, 无致畸作用。结论 黄芩茎叶水浸液对受试动物无明显毒性。

**关键词:** 黄芩茎叶水浸液; 急性毒性; 长期毒性; 遗传毒性; 致畸试验; 评价

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2020)11-2233-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.11.014

## Toxicological tests on safety assessment of *Scutellaria baicalensis* stem-leaf aqueous extract

LIU Dewang<sup>1</sup>, CAI Min<sup>1</sup>, WU Jianmei<sup>2</sup>, QU Lin<sup>1</sup>

1. Inner Mongolia Medical University, Huhehaote 010110, China

2. Inner Mongolia Center for Comprehensive Disease Control and Prevention, Huhehaote 010110, China

**Abstract: Objective** To systematically evaluate the safety and toxicology of *Scutellaria baicalensis* stem-leaf aqueous extract (SBSLAE), in order to provide safety evidence for the comprehensive utilization. **Methods** SBSL were soaked in water at 90 °C for 30 min for two times. The filtrate was evaporated and concentrated to the required concentration as the test substance. Acute toxicity experiment: set up a control group and a drug administration group, observe and record the situation of toxicity, death and weight within 14 days after drug administration. Long-term toxicity experiment: set three dosage groups (0.417, 4.167, 8.333 g/kg) of SBSLAE and solvent control group. Rats in three dosage groups are given SBSLAE for 13 weeks. The test indicators include the status of animal weight, food intake, hematology index, blood biochemistry, organ weight and coefficient, and histopathological examination. Genotoxicity tests: Ames test, skeletal cell micronucleus test and mouse sperm deformity test were conducted. Teratogenicity test: set up a drug administration group, a negative control group and a positive control group. Male and female rats are placed at the ratio of 1:1 to conceive, and then administer the drug for 10 days. The rats are killed on the 20th day, and record the weight of the uterus. The number of absorbed fetuses, early fetuses, late fetuses and live fetuses are recorded. Recording the sex, weight, and body length of the fetus respectively and inspection of whether the appearance of the fetus is abnormal and perform a bone examination. **Results** The MTD values of acute oral toxicity test in mice were 15.0 g/kg. The results of the three genotoxicity tests were all negative, and test substance has no mutagenic effect. In the ninety-day feeding test, the high-dose group of the test substance did not cause any changes in animal toxic damage. Teratogenic test showed no maternal toxicity and no teratogenic effect.

收稿日期: 2020-06-30

第一作者: 刘德旺, 研究方向为天然药物资源。Tel: (0471)6280662 E-mail: liudewang@sohu.com

\*通信作者: 曲琳, 主任医师。Tel: (0471) 5984918 E-mail: 645148666@qq.com

SBSLAE may promote the growth and development of embryos. **Conclusion** SBSLAE had no obvious toxicity to the tested animals.

**Key words:** *Scutellaria baicalensis* stem-leaf; acute toxicity; chronic toxicity test; genotoxicity; teratogenicity test; evaluation

黄芩为常用中药,来源于唇形科黄芩属黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根,黄芩为中医临床处方常用药味和许多中成药的重要原料,使用量大,但黄芩地上部分尚未得到充分的开发利用。文献研究与相关地方饮食习惯调研发现,黄芩茎叶作为茶饮已有数百年历史,在内蒙古、山西、河北、北京等部分地区习用,为餐馆和家庭常备茶饮,普遍认为具有解暑、降压、祛火、解郁等功效,并且饮用后使人精神愉悦并有助于睡眠<sup>[1]</sup>。饮用黄芩茶虽然历史悠久,但迄今黄芩茎叶尚未纳入国家食品原料,仍属民间食品,无国家标准,致使黄芩茎叶不能充分开发利用。

黄芩茎叶具有广泛的生理活性和重要的开发利用价值,文献报道黄芩茎叶含有黄酮类、酚酸类等多种化学成分<sup>[2]</sup>,总黄酮提取物具有较好的解热镇痛、抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、保肝、抗氧化、清除氧自由基、降血糖、调血脂、解毒、保护心肌缺血、保护脑损伤及调节免疫等药理作用<sup>[3-4]</sup>。但迄今尚未见关于黄芩茎叶水浸液安全性评价研究的报道。为了开发黄芩茎叶天然植物资源,本研究依据国家相关标准对黄芩茎叶水浸液开展系统的安全性评价研究,以期对黄芩茎叶的开发利用提供科学依据。

## 1 材料

### 1.1 试验动物

健康 SPF 级昆明种小鼠、Wistar 大鼠均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物生产许可证号 SCXK(京)2012-0001。饲料由北京科澳协力饲料有限公司提供,生产许可证号 SCXK(京)2014-0010。试验动物房为屏障系统,实验室温度 20~25 °C,湿度 40%~70%,使用许可证号 SYXK(蒙)2010-0001。

### 1.2 试验菌株及 S<sup>o</sup>

鼠伤寒沙门氏菌株 TA97、TA98、TA100、TA102,由天津市疾病预防控制中心毒理所提供,S<sup>o</sup>由中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所提供。本实验室对菌株特性进行鉴定,符合 Ames 试验标准。

### 1.3 主要仪器

HEMAVET950FS 动物血液分析仪(美国 Drew Scientific 公司);VIS-7220 可见分光光度计(贵州鑫

博雅仪器仪表有限公司);JA3003B 电子天平、BS200S-WE1、BS224S(赛多利斯科学仪器有限公司);OLYMPUS 生物显微镜(日本 Olympus 公司);LEICA-EZ4 解剖显微镜(德国 Leica 公司);超净工作台(苏州安泰空气技术有限公司);大型旋转蒸发仪(瑞士 Buchi)。

### 1.4 样品与主要试剂

黄芩茎叶由内蒙古瑞琛生物科技有限公司提供,经内蒙医科大学刘德旺教授鉴定为唇形科黄芩属黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥茎叶。

血糖、尿素氮、肌酐、白蛋白、总蛋白、胆固醇、三酰甘油、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)生化试剂盒,购自长春汇力生物技术有限公司(批号 2014021、2014005、2014037、2014021、2014026、2014029、2014005、2014018、2014008);胎牛血清购自天津市正江高科技有限公司(批号 2014021);2,4,7-三硝基-9-芴酮、叠氮化钠、甲基磺酸甲酯(MMS)、2-氨基芴(2-AF)、1,8-二羟基蒽醌购自 Sigma 公司;2,4,6-三硝基酚购自台山市化工厂有限公司;氧化型辅酶II、6-磷酸葡萄糖钠盐、L-组氨酸、Giemsa 染液、环磷酰胺(批号 04120102)均购自 Sigma 公司;D-生物素购自国药集团化学试剂有限公司;伊红染液购自珠海贝索生物技术有限公司;茜素红购自天津市福晨化学试剂厂;水合氯醛购自天津市大茂化学试剂厂;甲醇购自赛默飞世尔科技有限公司;其他试剂均为国产分析纯。

## 2 方法

### 2.1 样品处理

称取黄芩茎叶 75.002 g,加入 1 000 mL 90 °C 的水浸泡 30 min,滤过后再加入等量的水浸泡 30 min,将 2 次滤液合并,经旋转蒸发仪 70 °C 蒸发浓缩至约 80 mL,加水定容至 100 mL,配制成含 750 mg/mL 生药的溶液作为黄芩茎叶水浸液(受试物)。小鼠急性毒性试验使用受试物原液,其他试验按照所需浓度,稀释使用。

### 2.2 小鼠急性毒性试验

采用最大耐受剂量法(MTD),选用昆明种健康小鼠 20 只,雌雄各半,体质量 18~22 g,一次性 ig 给予受试物(15 g/kg),给药体积 20 mL/kg。给药前动物禁食 16 h,自由饮水。ig 后给予正常饮食,观察、记录 2 周内小鼠的中毒表现及死亡情况。

## 2.3 遗传毒性试验

**2.3.1 Ames 试验** 采用 TA97、TA98、TA100、TA102 4 种菌株:受试物剂量设置为 5 000、1 000、200、40、8  $\mu\text{g}/\text{皿}$ ,同时设空白(自发)对照、溶剂对照和阳性对照。溶剂对照为 100  $\mu\text{g}/\text{皿}$ 的无菌蒸馏水;试验时,在无菌条件下,将最高浓度受试物经 0.2  $\mu\text{m}$  无菌滤膜过滤使用,再以无菌蒸馏水 5 倍稀释得不同浓度的溶液。在加体外代谢活化系统  $S^{\circ}(+S^{\circ})$  和不加  $S^{\circ}(-S^{\circ})$  的试验条件下进行平板渗入法试验:融化的顶层培养基(经 108  $^{\circ}\text{C}$ 、20 min 高压灭菌)分装于无菌小试管,每管加入 2 mL(含 0.05 mmol/L 组氨酸-生物素)融化的顶层培养基,置 45  $^{\circ}\text{C}$  恒温水浴中保温。在保温的顶层培养基中依次加入不同浓度的受试物 0.1 mL、测试菌株新鲜增菌液 0.1 mL,混匀后迅速倒入已制备好的底层培养基平皿上,使其均匀分布,凝固后置 37  $^{\circ}\text{C}$  培养 48 h。每一检测剂量设不加和加  $+S^{\circ}$  混合物各 3 个平行皿,试验重复 1 次。 $-S^{\circ}$  阳性对照物:TA97、TA98 菌株是 2,4,7-三硝基-9-芴酮(0.2  $\mu\text{g}/\text{皿}$ );TA100 菌株是叠氮钠(0.2  $\mu\text{g}/\text{皿}$ );TA102 菌株是 MMS(3.0  $\mu\text{L}$  原液/皿); $+S^{\circ}$  阳性对照物:TA97、TA98、TA100 菌株都是 2-AF(50  $\mu\text{g}/\text{皿}$ );TA102 是 1,8-二羟基蒽酮(50  $\mu\text{g}/\text{皿}$ )。每皿加入阳性对照 MMS 的体积为 3.0  $\mu\text{L}/\text{皿}$ ,其他体积为 0.1 mL。

**2.3.2 小鼠骨髓微核试验** 选用健康昆明种小鼠 25 只,体质量为 25~30 g,按体质量随机分为 5 组,每组 5 只,雌雄各半。按照《食品安全性毒理学评价程序和方法》(GB15193.5-2003),试验设受试物 10.0、5.0、2.5 g/kg 3 个剂量组,另设对照组和阳性对照组,对照组给予蒸馏水,阳性对照组给予环磷酰胺 40 mg/kg,ig 给药。采用 30 h 2 次给药法,即 2 次给受试物间隔 24 h,于第 2 次 ig 后 6 h,颈椎脱臼处死小鼠,取胸骨骨髓,进行涂片、固定、染色、镜检。每只受试动物计数 1 000 个嗜多染红细胞(PCE)的微核细胞数,微核发生率以含微核的千分率计,并计数 200 个 PCE,同时计数成熟红细胞(NCE)数,计算 PCE/NCE,并进行统计学处理。

**2.3.3 小鼠精子畸形试验** 选用昆明种健康雄性小鼠 25 只,分组方式同“2.3.2”项,每天 ig 给药 1 次,连续 5 d,于首次给受试物后的第 35 天脱颈椎处死小鼠,取双侧副睾制片、甲醇固定、1%伊红染色后,于高倍镜下对每只动物计数 1 000 条精子,记录精子畸形、畸形类型及计算精子畸形发生率。

## 2.4 长期毒性试验

选用离乳 Wistar 大鼠 80 只,体质量 60~80 g,

试验设受试物 0.417、4.167、8.333 g/kg 3 个剂量组(分别相当于人体推荐日摄入量的 5、50、100 倍),另设对照组,每组 20 只大鼠,雌雄各半。实验期间,动物单笼饲养,自由摄食和饮水;每天下午按 10 mL/kg ig 给予受试物,对照组给予同体积的蒸馏水;连续 90 d。每天称体质量并观察记录动物的一般表现、行为、中毒体征和死亡情况;试验中期(第 45 天)及末期(第 90 天)取尾血测定血红蛋白、红细胞计数、白细胞计数、白细胞分类等血液学指标;末次给药后禁食 16 h,经股动脉采血,取血清测定 ALT、AST、尿素氮、肌酐、血糖、三酰甘油、总胆固醇、总蛋白和白蛋白等生化指标;解剖动物取心、肝、脾、肾、胃肠、睾丸、卵巢等脏器,称质量,计算脏器系数并观察组织病理变化。

## 2.5 致畸试验

选用成年 Wistar 大鼠 156 只,雌性 104 只,体质量 240~260 g,雄性 52 只,体质量 270~290 g。试验设受试物 0.417、4.167、8.333 g/kg 3 个剂量组(分别相当于人体推荐日摄入量的 5、50、100 倍),另设对照组和阳性对照组。将性成熟雌、雄大鼠按 1:1 同笼后,每天早晨观察阴栓,检出阴栓,认为该鼠已交配,当日作为“受孕”0 d。试验中分别对检出的“孕鼠”随机分到各组,每组 17~18 只,并称质量和编号,在受孕的第 7~16 天,每天 ig 给予受试物,对照组给予同体积的蒸馏水;阳性对照组每天 ig 给予维生素 A 醋酸酯(研磨后用色拉油溶解),剂量为 1 g/kg,给药体积 5 mL/kg;受孕 0、7、12、16、20 d 称质量,并计算给受试物的量。于大鼠妊娠第 20 天直接断头处死,剖腹取出子宫称质量,计量并检查吸收胎、早死胎、晚死胎及活胎数。逐一记录胎仔性别、体质量、体长、检查胎鼠外观有无异常。将每窝 1/2 的活胎(奇数或偶数)放入 95%乙醇中固定,1%的氢氧化钾溶液中透明,茜素红染色,再放入透明液中透明,待骨骼染红而软组织基本褪色进行骨骼检查。将每窝的 1/2 活胎鼠放入 Bouins 液中固定 2 周,作为内脏检查。

## 2.6 试验数据统计

采用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计处理,采用  $\chi^2$  检验及单因素方差分析。

## 3 结果

### 3.1 急性毒性试验结果

给受试物后小鼠的一般表现和行为均未见异常,观察期内未见动物死亡,试验结束时,处死动物,大体肉眼未见异常。受试物对小鼠急性毒性试

验结果MTD值为15.0 g/kg,按急性毒性分级标准判定,受试物属无毒级。

### 3.2 遗传毒性试验结果

**3.2.1 Ames 试验** 在加与不加 $S^o$ 条件下,受试物各剂量组的平均回变菌落数均未超过溶剂对照组2倍,而阳性对照组的平均回变菌落数超过溶剂对照组2倍以上,呈现明显阳性反应。结果表明,该受试物未诱导4种菌株回变菌落数增加,结果见表1。

**3.2.2 骨髓细胞微核试验** 受试物各剂量组的微核率与对照组比较,经 $\chi^2$ 检验,雌、雄鼠的微核率均无显著性差异,而环磷酰胺组显著高于溶剂对照组( $P<0.01$ )。结果未见受试物诱发小鼠骨髓PCE微核率增高。结果见表2。

**3.2.3 小鼠精子畸变试验** 受试物各剂量组精子

畸形率与对照组比较,经 $\chi^2$ 检验,无显著性差异,而环磷酰胺组与对照组比较显著升高( $P<0.01$ )。精子畸变类型主要表现以不定形、胖头为主。结果表明受试物未诱发小鼠精子畸形率增高。结果见表3。

### 3.3 长期毒性试验结果

试验期间动物健康状况良好,大、小便未见异常改变,每组大鼠均未出现中毒症状,也未见动物死亡。

**3.3.1 受试物对大鼠体质量的影响** 各剂量组大鼠的初始体质量、给药后每周体质量与对照组比较均无显著性差异。

**3.3.2 受试物对大鼠总增质量、总进食量及总食物利用率的影响** 低、高剂量组雌性大鼠总增质量、

表1 Ames 试验各组回变菌落数( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 1 Number of reverted colony of each group in Ames test ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	剂量/ $(\mu\text{g} \cdot \text{皿}^{-1})$	TA97回变菌落数		TA98回变菌落数		TA100回变菌落数		TA102回变菌落数	
		$-S^o$	$+S^o$	$-S^o$	$+S^o$	$-S^o$	$+S^o$	$-S^o$	$+S^o$
空白对照	—	127±10	157±8	34±4	34±1	123±4	131±4	275±4	279±6
溶剂对照	—	133±9	153±8	29±3	33±3	128±8	130±6	277±6	301±6
受试物	5 000	164±5	166±3	38±5	37±6	140±6	158±6	290±9	294±6
	1 000	144±10	173±8	29±1	34±3	137±8	148±7	255±8	295±8
	200	149±9	158±10	32±3	41±2	129±8	134±10	259±9	285±10
	40	143±6	144±5	33±4	40±2	135±8	141±4	276±9	288±3
	8	148±10	50±8	32±1	47±1	124±9	134±5	259±3	292±7
2,4,7-三硝基-9-芴酮	0.2	1 951±260		1 528±180					
2-AF	50	2 061±251		1 845±259		1 848±115			
叠氮钠	2.0					2 065±227			
MMS	3.0 ( $\mu\text{L}$ )							2 040±259	
1,8-二羟基蒽酮	50							1 012±161	

表2 骨髓细胞微核试验结果( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

Table 2 Micronucleus test results of bone marrow cells ( $\bar{x} \pm s, n=5$ )

性别	组别	剂量/ $(\text{g} \cdot \text{kg}^{-1})$	检查PCE数	微核数	微核率/%	PCE/NCE
雌	对照	—	5 000	4	0.08	1.42±0.02
	受试物	2.5	5 000	5	0.10	1.65±0.29
		5.0	5 000	4	0.08	1.49±0.34
		10.0	5 000	5	0.10	1.34±0.09
		环磷酰胺	0.04	5 000	57	1.14*
雄	对照	—	5 000	7	0.14	1.54±0.34
	受试物	2.5	5 000	5	0.10	1.55±0.38
		5.0	5 000	5	0.10	1.43±0.21
		10.0	5 000	6	0.12	1.36±0.19
		环磷酰胺	0.04	5 000	68	1.36**

与对照组比较:\*\* $P<0.01$

\*\* $P<0.01$  vs control group

表3 黄芩茎叶水浸液对小鼠精子的影响  
Table 3 Effect of SBSLAE on sperm of mice

组别	剂量/ (g·kg <sup>-1</sup> )	畸形精子数							总数	畸形率/%
		不定形	香蕉	胖头	无沟	双头	双尾	卷尾		
对照	—	32	9	81	21	2	3	0	148	29.60±3.85
受试物	2.5	53	28	36	44	1	0	3	165	33.00±3.94
	5.0	55	12	47	21	0	0	2	137	27.40±5.94
	10.0	32	11	82	26	0	0	3	154	30.80±11.39
环磷酸胺	0.04	209	12	81	97	2	0	9	410	82.00±22.00**

与对照组比较:\*\*P<0.01

\*\*P<0.01 vs control group

总进食量及总食物利用率与对照组比较均无显著性差异;雄性大鼠各指标与对照组比较均无显著性差异。中剂量组雌性大鼠总食物利用率(10.87±0.64)%与对照组(11.65±0.57)%比较显著降低(P<0.05);但作用不呈剂量相关性,且变动幅度不大,考虑不是药物毒性引起。

**3.3.3 受试物对大鼠血常规的影响** 各剂量组雌性大鼠试验中期、末期的血液学指标(白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、淋巴细胞百分比、单核细胞百分比、嗜酸细胞百分比、嗜碱细胞百分比、中性细

胞百分比)检测结果与对照组比较,各项指标均无显著性差异。

**3.3.4 受试物对大鼠试验末期血清生化的影响** 由表4和5可见,低剂量组雌、雄大鼠血清生化指标检测结果与对照组比较,均无显著性差异;中、高剂量组雌性大鼠血糖与对照组比较显著性降低(P<0.05);高剂量组雌性大鼠三酰甘油与对照组比较显著性降低(P<0.05);其余各项血生化指标检测结果与对照组比较均无显著性差异。

**3.3.5 受试物对大鼠脏器湿质量及脏器系数的影**

表4 黄芩茎叶水浸液对大鼠部分生化指标的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 4 Effects of SBSLAE on some biochemical indexes in rats( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

性别	组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )	ALT/ (U·L <sup>-1</sup> )	尿素/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	肌酐/ (μmol·L <sup>-1</sup> )	胆固醇/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	三酰甘油/ (mmol·L <sup>-1</sup> )
雌	对照	—	127.50±20.27	56.88±6.93	4.62±1.82	173.57±16.64	1.38±0.41	0.50±0.10
	受试物	0.417	116.09±18.65	44.20±7.88	4.75±0.86	168.51±25.83	1.62±0.54	0.38±0.11
		4.167	108.44±21.38	49.02±20.45	5.62±1.67	163.05±20.96	1.81±0.40	0.38±0.09
		8.333	116.72±16.00	46.43±5.14	5.86±1.04	152.13±17.73	1.86±0.60	0.30±0.14**
雄	对照	—	107.66±15.09	52.59±8.19	5.74±2.78	160.40±10.69	1.77±1.06	1.01±0.29
	受试物	0.417	98.75±10.12	44.55±9.83	5.32±1.96	188.59±23.58	2.00±0.74	1.27±0.84
		4.167	120.31±24.85	50.89±14.68	5.57±1.73	177.43±45.21	2.16±0.68	0.95±0.46
		8.333	96.72±18.71	42.95±20.47	5.91±2.06	135.66±12.19	2.20±0.58	0.86±0.34

与对照组比较:\*\*P<0.01

\*\*P<0.01 vs control group

表5 黄芩茎叶水浸液对大鼠部分生化指标的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Table 5 Effects of SBSLAE on some biochemical indexes in rats( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

性别	组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	血糖/(mmol·L <sup>-1</sup> )	总蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )	白蛋白/(g·L <sup>-1</sup> )
雌	对照	—	5.98±0.73	63.38±2.94	30.89±3.63
	受试物	0.417	5.79±0.71	64.65±3.25	32.26±3.33
		4.167	4.78±0.50**	63.32±3.09	33.33±1.89
		8.333	4.27±0.26**	61.54±3.78	30.87±3.14
雄	对照	—	5.28±0.88	61.79±4.78	26.99±3.94
	受试物	0.417	5.47±0.91	62.30±4.27	28.81±3.38
		4.167	5.98±1.13	65.96±4.92	29.45±2.98
		8.333	5.54±0.74	63.29±4.64	30.33±1.93

与对照组比较:\*\*P<0.01

\*\*P<0.01 vs control group

响 各剂量组大鼠肝、脾、肾、睾丸脏器湿质量及脏器系数与对照组比较均无显著性差异。

**3.3.6 大体解剖及组织病理学检查** 试验结束时对所有动物进行大体解剖,肉眼未见异常改变。组织病理学检查未见异常,未见受试物高剂量组引起动物中毒性损伤改变。见图1。

**3.4 致畸试验结果**

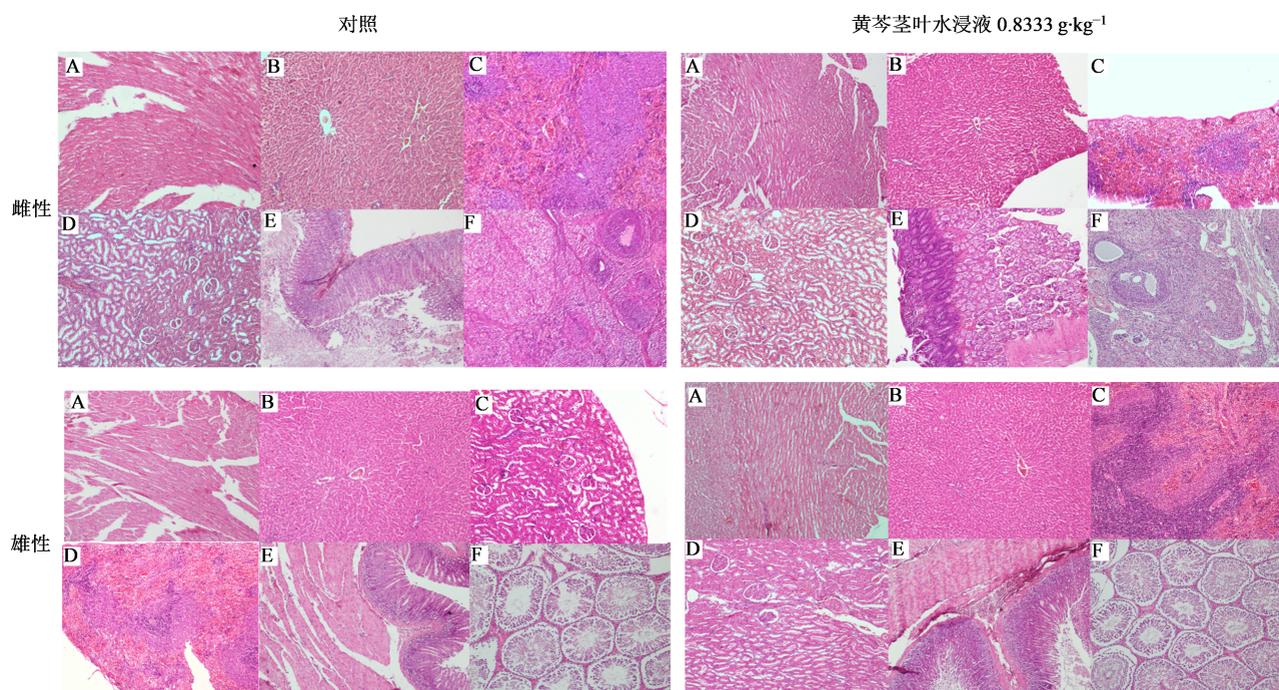
**3.4.1 受试物对孕鼠体质量的影响** 各剂量组孕鼠体质量与对照组比较无显著性差异,而维生素A醋酸酯组第12、16、20天体质量和妊娠期增质量明显低于对照组( $P < 0.01$ )。结果见表6。

**3.4.2 受试物对孕鼠生殖能力的影响** 各剂量组

孕鼠窝质量、卵巢质量、胎盘质量、着床数、窝平均活胎数与对照组比较均无显著性差异;而维生素A醋酸酯阳性对照组孕鼠的窝平均活胎数明显低于对照组( $P < 0.01$ ),表明受试物对孕鼠无明显毒性作用。结果见表7。

**3.4.3 受试物对孕鼠胚胎形成的影响** 受试物各剂量组孕鼠活胎率、死胎率、吸收胎率与对照组比较均无显著性差异;而维生素A醋酸酯组孕鼠的活胎率明显低于对照组,死胎率和吸收胎率明显高于对照组,有显著性差异( $P < 0.01$ ),表明受试物对胚胎形成无明显不良影响。结果见表8。

**3.4.4 受试物对胎鼠生长发育的影响** 受试物中、



A-心脏; B-肝脏; C-脾脏; D-肾脏; E-肠道; F-卵巢(雌性)、睾丸(雄性)  
A-heart; B-liver; C-spleen; D-kidney; E-intestine; F-ovary (female), testes (male)

图1 组织病理学变化(200×)

Fig. 1 Changes of histopathology (200×)

表6 黄芩茎叶水浸液对孕鼠体质量的影响( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

Table 6 Effect of SBSLAE on body weight of pregnant rats( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

组别	剂量/ (g·kg <sup>-1</sup> )	体质量/g					妊娠期增质量/ g
		第0天	第7天	第12天	第16天	第20天	
对照	0	264.77±10.55	294.26±11.32	320.98±11.51	348.37±20.15	407.83±36.57	143.06±29.84
受试物	0.417	266.10±8.92	298.28±11.28	325.46±16.88	359.23±20.49	425.53±37.32	159.43±34.06
	4.167	267.31±10.22	300.76±13.77	319.64±13.26	340.16±19.71	400.26±42.76	132.95±40.57
维生素A醋酸酯	8.333	265.15±7.56	300.33±15.24	321.00±19.16	343.99±23.67	406.03±30.85	140.88±28.86
	1.000	265.71±10.64	297.35±8.72	282.67±16.13**	302.67±40.57**	337.23±51.95**	71.53±45.97**

与对照组比较:\*\* $P < 0.01$

\*\* $P < 0.01$  vs control group

表7 黄芩茎叶水浸液对孕鼠生殖能力的影响( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

Table 7 Effect of SBSLAE on reproductive ability of pregnant rats( $\bar{x} \pm s, n=12$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	窝质量/g	卵巢质量/g	胎盘质量/g	着床数	窝平均活胎数
对照	—	81.17±31.78	0.20±0.03	8.74±3.20	13.83±5.20	13.33±5.23
受试物	0.417	82.49±29.52	0.19±0.02	8.65±2.40	13.50±4.74	13.25±4.52
	4.167	80.94±32.51	0.19±0.02	8.44±3.47	13.31±5.30	13.15±5.19
	8.333	80.09±32.94	0.19±0.02	8.35±3.30	13.00±5.58	12.58±5.47
维生素A醋酸酯	1.000	55.66±45.86	0.18±0.02	6.22±5.22	13.83±4.11	6.75±6.23**

与对照组比较:\*\*P<0.01

\*\*P<0.01 vs control group

表8 黄芩茎叶水浸液对孕鼠胚胎形成的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 8 Effect of SBSLAE on embryo formation in pregnant rats( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	着床数	活胎数	死胎数			活胎率/%	死胎率/%	吸收胎率/%
				吸收胎	早死胎	晚死胎			
对照	—	166	160	6	0	0	96.39	0	3.61
受试物	0.417	162	159	3	0	0	98.15	0	1.85
	4.167	173	171	2	0	0	98.84	0	1.16
	8.333	156	151	5	0	0	96.79	0	3.21
维生素A醋酸酯	1.000	166	81	70	8	7	48.80**	9.03**	42.17**

与对照组比较:\*\*P<0.01

\*\*P<0.01 vs control group

高剂量组胎鼠的体质量与对照组比较均明显增高(P<0.01),高剂量组胎鼠的身长与对照组比较显著性增高(P<0.01),而维生素A醋酸酯组胎鼠的体质量、身长、尾长均明显低于对照组(P<0.01)。表明受试物对胎鼠生长发育无不良影响,且可能有促进胚胎形成的作用。结果见表9。

**3.4.5 受试物对胎鼠外观的影响** 各剂量组胎鼠的外观异常率与对照组比较均无显著性差异,而维生素A醋酸酯组胎鼠出现脑膨出、眼球突出、舌大、无耳、无尾、少眼等畸形,与对照组比较有显著性差异(P<0.01)。结果见表10。

**3.4.6 受试物对胎鼠内脏的影响** 各剂量组胎鼠

的内脏畸形率与对照组比较均无显著性差异,而维生素A醋酸酯组胎鼠出现脑膨出、眼球突出、舌大、肾盂积水等畸形,与对照组比较有显著性差异(P<0.01)。结果见表11。

**3.4.7 受试物对胎鼠骨骼的影响** 各剂量组胎鼠的骨骼畸形率与对照组比较均无显著性差异,而维生素A醋酸酯组胎鼠的骨骼出现头骨骨化不全、椎骨缺失、胸骨缺失、肋骨分叉等畸形,与对照组比较有显著性差异(P<0.01)。结果见表12。

#### 4 讨论

本研究依据(GB15193-2014)《食品安全性毒理学评价程序》对黄芩茎叶水浸液开展了系统的安全

表9 黄芩茎叶水浸液对胎鼠生长发育的影响( $\bar{x} \pm s$ )

Table 9 Effect of SBSLAE on growth and development of fetal rats( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	活胎数	体质量/g	身长/cm	尾长/cm
对照	—	160	3.98±0.46	3.76±0.22	1.51±0.09
受试物	0.417	159	4.08±0.40	3.78±0.20	1.49±0.14
	4.167	171	4.14±0.41**	3.81±0.18	1.50±0.11
	8.333	151	4.22±0.47**	3.83±0.20**	1.50±0.09
维生素A醋酸酯	1.000	81	3.47±0.61**	3.64±0.24**	1.36±0.25**

与对照组比较:\*\*P<0.01

\*\*P<0.01 vs control group

表10 受试物对胎鼠外观的影响( $\bar{x} \pm s$ )Table 10 Effect of SBSLAE on appearance of fetal rats( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	孕鼠/只	活胎数	外观异常数	外观异常率/%
对照	—	12	160	0	0.00
受试物	0.417	12	159	1	0.63
	4.167	13	171	1	0.58
	8.333	12	151	0	0.00
维生素A醋酸酯	1.000	12	81	64	42.38**

与对照组比较:\*\* $P < 0.01$ \*\* $P < 0.01$  vs control group表11 受试物对胎鼠内脏的影响( $\bar{x} \pm s$ )Table 11 Effect of SBSLAE on viscera of fetal rats( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	孕鼠/只	受检胎鼠/只	内脏畸形/只	内脏畸形率/%
对照	—	12	80	2	2.50
受试物	0.417	12	79	3	3.80
	4.167	13	83	4	4.82
	8.333	12	73	2	2.74
维生素A醋酸酯	1.000	12	41	39	95.12**

与对照组比较:\*\* $P < 0.01$ \*\* $P < 0.01$  vs control group表12 受试物对胎鼠骨骼的影响( $\bar{x} \pm s$ )Table 12 Effect of SBSLAE on skeleton of fetal rats( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> )	孕鼠/只	受检胎鼠/只	骨骼畸形/只	骨骼畸形率/%
对照	—	12	80	5	6.25
受试物	0.417	12	80	6	7.50
	4.167	13	88	9	10.23
	8.333	12	78	12	15.38
维生素A醋酸酯	1.000	12	40	40	100.00**

与对照组比较:\*\* $P < 0.01$ \*\* $P < 0.01$  vs control group

性评价试验,结果表明,黄芩茎叶无毒、无致畸、无致突变作用。急性毒性试验表明,小鼠急性毒性MTD为15.0 g/kg;90 d喂养试验未见动物中毒性损伤改变,大鼠高剂量为8.333 g/kg(相当于人体推荐日摄入量的100倍),提示食用黄芩茎叶安全、无毒。本研究为进一步开展黄芩茎叶的食用研究和作为新食品原料开发提供了参考依据。

黄芩根为常用中药材,用量大、使用广泛。黄芩为多年生草本植物,药材采收一般需要3~4年,在此期间农民没有收入,加之药材市场价格多变,影响农民种黄芩的积极性。黄芩地上部分目前基本废弃,已有文献研究表明,黄芩茎叶具有很好的

开发利用价值,且可每年进行采收,茎叶的综合利用能够提高其资源利用率,变废为宝,增加黄芩种植加工业的经济效益,有助于提高农民的经济收入。

#### 参考文献

- [1] 何春年,彭勇,肖伟,等.黄芩茶的应用历史与研究现状[J].中国现代中药,2011,13(6):3-7.
- [2] 严宝飞,刘嘉,段金殿,等.基于UPLC法和网络药理学的黄芩茎叶防治新型冠状病毒肺炎潜在作用机制研究[J].药物评价研究,2020,43(6):991-1002.
- [3] 黄贤荣,梁爱君,黄忠,等.黄芩茎叶药理作用研究进展[J].解放军药学学报,2012,28(3):264-270.
- [4] 萨其儿,吴香杰.黄芩茎叶的药理作用研究进展[J].中国民族医药杂志,2014,6(6):51-55.