

研究报告

硫酸氨基葡萄糖亚急性毒性研究

陈冠敏^{1,2},黄宗锈¹,郑丽红¹,黄佳宁¹,林秀芬³,孙丽³

(1. 福建省疾病预防控制中心,福建 福州 350001; 2. 福建医科大学教学基地,福建 福州 350001;
3. 厦门蓝湾科技有限公司,福建 厦门 361006)

摘要:目的 了解硫酸氨基葡萄糖的毒性。方法 80只SD大鼠分成4组,雌雄各半,试验剂量设为0.75、1.5、3.0 g/kg BW及空白对照组,将受试物均匀拌入饲料中喂养30 d,每周称重,记录饲料消耗量,试验结束时摘眼球采血作血常规及生化指标测定,然后取肝、肾、脾、胃称重,同时作组织病理学检查。结果 受试物各剂量组大鼠体重增重、食物利用率与对照组比较,差异均无统计学意义;血红蛋白含量、红细胞计数、白细胞计数及白细胞分类均在正常值范围内;血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、血糖、总蛋白、白蛋白测定值均在正常值范围内;各剂量组大鼠的肾体比、脾体比、肝体比、睾体比与对照组比较,差异均无统计学意义;各剂量组大鼠的肝、肾、胃、脾切片染色后光镜检查结果未见特异性病理改变。结论 硫酸氨基葡萄糖喂养30 d对动物机体未产生毒性,提示作为保健食品人们长期服用是安全无毒副作用的。

关键词:硫酸氨基葡萄糖;血常规;血生化;体重;脏器比;毒性

中图分类号:O629.1;S481.1 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2011)03-0239-04

Subacute toxicity of glucosamine sulfate

Chen Guanmin, Huang Zongxiu, Zheng Lihong, Huang Jianing, Lin Xiufen, Sun Li
(Fujian Center for Disease Control and Prevention, Fujian Fuzhou 350001, China)

Abstract: Objective To study whether the long term use of glucosamine sulfate is harmful to people. **Methods** Eighty SD rats were divided randomly into 4 groups by body weight, with 10 male rats and 10 female rats in each group. Then rats were fed with glucosamine sulfate at the dosage of 0, 0.75, 1.5 and 3.0 g/kg for 30 days, and were weighted once every week. Blood samples from eyeballs were collected for blood routine test and biochemical indexes. Liver, kidney, spleen and stomach of rats were weighted and used for histopathological examination. **Results** The weight gain of rats in all treated groups was similar to that in non-treated group. Hb, RBC, WBC and leucocyte differential count of rats in all treated groups were normal. AST, ALT, BUN, Cr, TC, TG, Glu, Alb and TP of rats in all treated groups were normal. Kidney/body, spleen/body, liver/body and testicle/body coefficients of rats in all treated groups were similar to those in non-treated group. No pathological changes in liver, kidney, stomach and spleen of rats in all treated groups were observed under microscope. **Conclusion** No adverse effect was observed in rats fed with glucosamine sulfate for 30 days, which indicate that long term use of glucosamine sulfate might be safe for people.

Key words: Glucosamine sulfate; blood routine test; blood biochemistry; body weight; organ/body coefficients; toxicity

硫酸氨基葡萄糖是由天然甲壳质和硫酸为原料制备而成的一种海洋生物制剂,为雪白色粉末状,易溶于水,不溶于有机溶剂,在空气中易吸湿且易被氧化,其结构式见图1。它是硫酸软骨素的主要成分,其活性高、易吸收,是人体润滑液中重要的活性物质。研究发现^[1-3]:它能预防骨关节损伤、人体滑液贫乏症以及抗衰老等,对辅助治疗骨性关节炎有一定的效果。硫酸氨基葡萄糖作为纯度较高

的生物制剂长期服用,其食用安全性值得关注,作为保健食品长期服用对机体是否产生毒副作用,目前国内尚未见报道,本文对此进行了研究,报告如下。

1 材料与方法

1.1 受试物

胶囊制剂由福建省某企业提供,人日推荐用量为1.8 g,内容物为淡黄色、无特殊气味、有甜味略带苦味的粉末,硫酸氨基葡萄糖含量为96.5%。

1.2 实验动物

清洁级SD大鼠80只,购自上海斯莱克实验动

收稿日期:2010-09-14

作者简介:陈冠敏 女 主任技师 研究方向为卫生毒理及保健食品功学 E-mail:chinacgm@sina.com

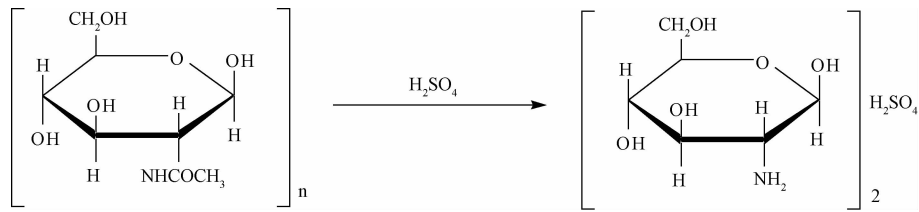


图1 硫酸氨基葡萄糖制备及结构式

Figure 1 Preparation of glucosamine sulfate and its structural formula

物有限责任公司,雌雄各半,体重 53 ~ 63 g,许可证号[SCXK(沪)2003-0003]。饲养环境:福建省疾病预防控制中心 SPF 级(屏障系统)动物实验室,温度 22 ~ 24 °C,湿度 52% ~ 64%。饲养合格证号[SYXK(闽)2005-0001]。

1.3 仪器

日立 7060C 全自动生化分析仪、全自动密封脱水机、生物组织冷冻包埋机、石蜡切片机、摊片烤片机、电热鼓风干燥箱、OLYMPUS BX-51 研究型生物显微镜、美国雅培 CELL-DUN3700 血球分析仪、全自动染色机、电子天平。

1.4 试验方法

两性动物均按体重随机分成 4 组,每组雌雄各 10 只。试验剂量按 100 倍安全系数进行设计,3 个剂量分别为:0.75、1.5、3.0 g/kg BW,设阴性对照组(空白),将受试物掺入饲料给予动物,连续喂养 30 d,饲料摄入量按动物体重 10% 计算。实验期间动物单笼喂养,自由进食饮水,每天观察动物状况,记录饲料洒漏量,每周称体重一次。试验结束时,摘眼球采血作血常规及生化指标测定,取出肝、肾、脾、睾丸称重,并对肝、肾、脾、胃肠、睾丸、卵巢作病理学检查。

1.5 测定指标及试剂

血红蛋白采用氧化高铁血红蛋白(HICN 法)^{[4]124},红细胞、白细胞计数均采用稀释直接计数法^{[4]126,132},白细胞分类采用激光五分类直接计数法^{[4]133},血常规试剂采用 cell-DUN3700 雅培血球分析仪专用试剂。谷丙转氨酶、谷草转氨酶采用酶法^{[4]406,410},甘油三酯采用 GPO-PAP 酶比色法^{[4]479},葡萄糖采用 GOD-PAP 酶比色法^{[4]360},尿素采用 GLDH-酶法^{[4]463},总蛋白采用双缩脲法^{[4]337},白蛋白采用 B. C. G 比色法^{[4]339},总胆固醇采用 CHOD-PAP 酶联比色法^{[4]477},肌酐采用苦味酶比色法^{[4]466},生化试剂采用 G-cell 试剂盒,购自北京九强生物技术有限公司。

1.6 数据分析

实验数据以 SPSS 11.0 软件包进行单因素方差分析,比较各组间差异。

2 结果

2.1 对动物体重增长与食物利用率的影响

试验期间,动物的生长状况良好,3 个试验组与对照组无明显区别;连续给受试物 30 d 后,各剂量组大鼠各周体重及其增重、总进食量、总食物利用率与对照组比较,差异均无统计学意义,见表 1。

表 1 硫酸氨基葡萄糖受试物对大鼠体重、总进食量、总食物利用率的影响

Table 1 Effects of glucosamine sulfate on body weight gain, feed consumption and feed efficiency ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

性别	剂量 (g/kg BW)	始重 (g)	第 1 周 (g)	第 2 周 (g)	第 3 周 (g)	第 4 周 (g)	体重增重 (g)	总进食量 (g)	总利用率 (%)
雄	0	58.6 ± 2.1	96.4 ± 3.6	151.7 ± 6.0	197.4 ± 7.4	249.0 ± 6.8	190.4 ± 7.1	551.4 ± 24.9	34.58 ± 1.84
	0.75	58.5 ± 2.5	97.7 ± 3.9	151.5 ± 5.4	200.4 ± 5.6	249.7 ± 5.9	191.2 ± 4.7	546.6 ± 25.2	35.05 ± 1.83
	1.50	58.6 ± 1.9	98.8 ± 4.3	154.0 ± 4.8	198.6 ± 5.7	248.7 ± 8.3	190.1 ± 8.3	553.9 ± 30.7	34.43 ± 2.71
	3.00	58.8 ± 2.0	98.6 ± 4.7	154.0 ± 4.1	199.3 ± 7.2	250.8 ± 7.1	192.0 ± 6.5	562.3 ± 28.5	34.21 ± 1.90
雌	0	55.8 ± 1.6	93.7 ± 2.1	145.6 ± 5.1	178.8 ± 7.3	206.7 ± 8.9	150.9 ± 10.1	503.6 ± 15.1	29.98 ± 2.09
	0.75	55.9 ± 1.9	94.4 ± 2.8	147.8 ± 8.0	179.8 ± 7.5	206.4 ± 8.3	150.5 ± 7.8	501.1 ± 13.7	30.07 ± 2.02
	1.50	56.0 ± 1.8	95.6 ± 2.4	145.2 ± 3.0	178.4 ± 7.0	201.5 ± 7.2	145.5 ± 7.1	495.6 ± 18.2	29.41 ± 2.11
	3.00	56.0 ± 1.8	95.8 ± 3.0	145.0 ± 5.1	181.2 ± 8.1	203.2 ± 8.6	147.2 ± 8.5	499.0 ± 16.4	29.56 ± 2.51

2.2 对脏器比的影响

连续给药 30 d 后,各剂量组大鼠的肝体比、肾体比、脾体比以及睾丸比与对照组比较,差异均无统计学意义,见表 2。

2.3 对血常规的影响

连续给药 30 d 后,除了低剂量组雄性大鼠白细胞计数、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞,中剂量组雌性大鼠红细胞计数与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)外,受试物其他各剂量组大鼠的血红蛋白含量、红细胞计数、白细胞计数和白细胞

分类与对照组比较差异均无统计学意义;且所测指标均在本实验室正常值范围内,见表3、表4。

表2 硫酸氨基葡萄糖受试物对大鼠脏器体比的影响

Table 2 Effects of glucosamine sulfate on organ/body weight ratio ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

性别	剂量 (g/kg BW)	肝/体 (%)	肾/体 (%)	脾/体 (%)	辜/体 (%)
雄	0	32.1 ± 1.7	7.6 ± 0.6	2.7 ± 0.4	10.4 ± 0.6
	0.75	33.2 ± 2.4	7.3 ± 0.7	2.8 ± 0.5	10.0 ± 0.6
	1.50	31.3 ± 2.7	7.3 ± 0.4	2.7 ± 0.3	10.4 ± 0.5
	3.00	31.6 ± 1.1	7.4 ± 0.8	2.9 ± 0.5	10.3 ± 0.5
雌	0	28.6 ± 2.6	7.0 ± 1.1	2.6 ± 0.4	
	0.75	28.4 ± 1.9	7.0 ± 0.8	2.6 ± 0.3	
	1.50	29.0 ± 1.9	7.1 ± 0.6	2.8 ± 0.3	
	3.00	28.3 ± 2.5	7.2 ± 0.4	2.7 ± 0.2	

表3 血常规检测结果

Table 3 Blood routine test of rats after treated with glucosamine sulfate ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

性别	剂量 (g/kg BW)	血红蛋白 (g/L)	红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$)	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)
雄	0	142 ± 6	7.1 ± 0.4	13.0 ± 1.9
	0.75	145 ± 3	7.3 ± 0.1	11.3 ± 1.4 ^a
	1.50	145 ± 5	7.4 ± 0.3	12.8 ± 2.0
	3.00	147 ± 4	7.4 ± 0.3	12.4 ± 2.2
雌	0	147 ± 6	7.3 ± 0.4	11.5 ± 1.9
	0.75	147 ± 7	7.5 ± 0.3	11.0 ± 2.5
	1.50	150 ± 4	7.6 ± 0.4 ^a	11.2 ± 2.4
	3.00	147 ± 5	7.5 ± 0.3	11.9 ± 2.6

注:^a 与对照组相比, $P < 0.05$ 。

表4 白细胞分类结果

Table 4 Leucocyte differential count of rats after treated with glucosamine sulfate ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

性别	剂量 (g/kg BW)	嗜酸性粒细胞 (%)	嗜碱性粒细胞 (%)	中性粒细胞 (%)	淋巴细胞 (%)	单核细胞 (%)
雄	0	1.4 ± 0.2	2.3 ± 0.7	7.9 ± 1.4	82.7 ± 2.1	5.6 ± 1.1
	0.75	1.6 ± 0.4	3.4 ± 2.8	10.6 ± 2.3 ^a	75.4 ± 8.3 ^a	8.9 ± 5.1 ^a
	1.50	1.4 ± 0.3	2.7 ± 0.9	8.1 ± 1.8	81.3 ± 3.1	6.5 ± 1.6
	3.00	1.7 ± 0.5	2.7 ± 0.8	9.4 ± 2.0	78.6 ± 4.4	7.6 ± 3.2
雌	0	1.7 ± 0.8	2.5 ± 0.5	7.5 ± 2.6	82.8 ± 3.3	5.6 ± 0.9
	0.75	1.9 ± 0.7	2.6 ± 0.5	8.4 ± 2.5	81.3 ± 4.8	5.7 ± 2.3
	1.50	1.6 ± 0.4	2.3 ± 0.6	7.1 ± 1.2	83.9 ± 2.1	5.2 ± 1.0
	3.00	1.6 ± 0.4	2.8 ± 1.3	6.8 ± 2.3	82.1 ± 6.4	6.7 ± 3.8

注:^a 与对照组相比, $P < 0.05$ 。

2.4 对血生化指标的影响

连续给药 30 d 后,除了雄性大鼠中、高剂量组尿素,高剂量组肌酐,低、高剂量组血糖、白蛋白,雌性大鼠低、中剂量组肌酐,高剂量组血糖,3 个剂量组的总蛋白、白蛋白含量与对照组比较差异均有统

计学意义 ($P < 0.05$) 外,受试物其他各剂量组大鼠的血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素、肌酐、总胆固醇、甘油三酯、血糖、总蛋白、白蛋白含量与对照组比较差异均无统计学意义,且所测指标均在正常值范围内,见表5。

表5 血生化指标检测结果

Table 5 Blood biochemical indexes of rats after treated with glucosamine sulfate ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

性别	剂量 (g/kg BW)	谷丙转氨酶 (U/L)	谷草转氨酶 (U/L)	尿素 (mmol/L)	肌酐 (umol/L)	血糖 (mmol/L)	白蛋白 (g/L)	总蛋白 (g/L)	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)
雄	0	46.4 ± 5.0	146.9 ± 17.6	5.4 ± 0.9	50.54 ± 3.98	4.48 ± 0.89	33.5 ± 0.9	57.8 ± 2.3	2.45 ± 0.23	1.20 ± 0.36
	0.75	48.4 ± 4.4	147.8 ± 31.3	4.1 ± 1.0	49.18 ± 0.84	6.27 ± 0.29	34.4 ± 0.8 ^a	57.3 ± 1.7	2.45 ± 0.21	1.20 ± 0.48
	1.50	44.2 ± 6.8	146.4 ± 20.6	3.6 ± 0.5 ^a	48.59 ± 2.03	4.84 ± 0.58	33.9 ± 1.1	57.0 ± 2.5	2.28 ± 0.33	0.98 ± 0.32
	3.00	44.3 ± 5.7	142.9 ± 16.5	4.1 ± 0.3 ^a	47.73 ± 3.38 ^a	6.26 ± 0.64	34.6 ± 1.0 ^a	57.1 ± 1.9	2.30 ± 0.17	0.98 ± 0.24
雌	0	44.8 ± 8.9	144.4 ± 14.7	5.1 ± 0.7	52.71 ± 2.22	5.68 ± 0.59	35.6 ± 1.1	61.6 ± 2.1	2.63 ± 0.27	1.30 ± 0.37
	0.75	37.6 ± 5.3	159.2 ± 30.4	5.1 ± 0.7	57.01 ± 3.50 ^a	5.14 ± 0.72	37.6 ± 1.6 ^a	67.0 ± 4.0 ^a	2.50 ± 0.23	1.26 ± 0.51
	1.50	45.6 ± 11.9	163.3 ± 25.4	5.3 ± 0.5	55.62 ± 1.64 ^a	5.13 ± 0.61	38.2 ± 0.6 ^a	65.3 ± 1.9 ^a	2.64 ± 0.32	1.36 ± 0.25
	3.00	39.0 ± 4.5	154.4 ± 10.7	4.9 ± 0.7	54.52 ± 3.18	4.94 ± 0.53	37.5 ± 0.7 ^a	65.2 ± 2.3 ^a	2.58 ± 0.24	1.25 ± 0.49

注:^a 与对照组相比, $P < 0.05$ 。

2.5 对脏器病理学的影响

各组大鼠肝、肾、肠、脾、睾丸、卵巢等肉眼观察未发现明显病变,组织病理学检查结果:各组大多数动物正常肝小叶结构存在,肝窦未见充血、炎细胞浸润,肝细胞无明显浊肿、肝细胞坏死等变化,肝

汇管区无明显炎细胞浸润,无纤维组织增生改变;肾皮髓结构正常,肾小球无变性、坏死改变,肾小管上皮无浊肿、水样变、脂肪变及炎细胞浸润等改变,肾间质血管无充血及炎细胞浸润;肠粘膜无充血、出血、水肿、溃疡等改变;脾皮髓结构正常,脾血窦

无充血、无纤维组织增生改变;生精上皮细胞无减少、变性及坏死,间质无明显充血、水肿;卵泡发育正常,间质无变性坏死。其中对照组有1例雄性、3例雌性大鼠肝小叶出现空泡变性;对照组和高剂量组雄性大鼠各出现1例肝小叶颗粒变性及肝细胞肿胀;对照组1例雌性大鼠、高剂量组2例雌性大鼠肝汇管区出现炎症细胞浸润。以上现象均为轻度,且受试物各组动物肝、肾、胃、脾等组织病理学检查未见明显病理性损伤。

3 讨论

本试验按《保健食品检验与评价技术规范》(2003年版)^[5]为依据对硫酸氨基葡萄糖进行毒理学安全性评价。未见硫酸氨基葡萄糖对动物产生不良影响。本试验结果与纪立伟^[6]报道的以2700 mg/kg剂量经口给予动物12个月未见不良反应的

结果较一致。本研究为硫酸氨基葡萄糖作为保健食品原料开发利用进一步提供了资料。

参考文献

- [1] 张斌,姚浩群,程世高,等. 硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎的应用研究进展[J]. 江西医学院学报,2004,44(4):123-124.
- [2] 吴文坚,曾炳芳. 硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎新进展[J]. 国外医学骨科学分册,2005,26(1):22-24.
- [3] 邱贵兴,翁习生,张克,等. 盐酸/硫酸氨基葡萄糖治疗骨关节炎的平行对照临床研究[J]. 中华医学杂志,2005,85(43):3067-3070.
- [4] 叶应妩,王毓三,申小瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3版. 南京:东南大学出版社,2006.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 保健食品检验与评价技术规范[S]. 北京:卫生部卫生法制与监督司,2003:223-224.
- [6] 纪立伟,傅得兴. 氨基葡萄糖的药理作用及安全性[J]. 中国药理学杂志,2007,42(19):1513-1516.

法规文件

卫生部关于发布《食品添加剂二十二碳六烯酸油脂(发酵法)》 等7项食品安全国家标准公告

2011年 第7号

根据《中华人民共和国食品安全法》和《食品安全国家标准管理办法》的规定,经食品安全国家标准审评委员会审查,现发布《食品添加剂二十二碳六烯酸油脂(发酵法)》(GB 26400—2011)等7项食品安全国家标准。其编号和名称如下:

GB 26400—2011 食品添加剂 二十二碳六烯酸油脂(发酵法)

GB 26401—2011 食品添加剂 花生四烯酸油脂(发酵法)

GB 26402—2011 食品添加剂 碘酸钾

GB 26403—2011 食品添加剂 特丁基对苯二酚

GB 26404—2011 食品添加剂 赤藓糖醇

GB 26405—2011 食品添加剂 叶黄素

GB 26406—2011 食品添加剂 叶绿素铜钠盐

添加剂标准文本(略)

特此公告。

二〇一一年三月十五日