

研究报告

酵母 β -葡聚糖亚慢性毒性实验研究

张馨, 方瑾, 王伟, 崔文明, 贾旭东

(中国疾病预防控制中心营养与食品安全所, 北京 100021)

摘要:目的 研究酵母 β -葡聚糖的亚慢性毒性, 提出其未观察到有害作用水平 (NOAEL)。方法 80 只断乳 SD 大鼠按体重随机分成 4 组, 即对照组和受试物 3 个剂量组, 每组 20 只, 雌雄各半。低、中、高剂量分别为 0.62、1.25、2.50 g/kg BW。各剂量组灌胃给予受试物, 对照组灌同体积的蒸馏水。动物单笼喂养, 自由饮食, 每周记录大鼠进食量, 每周称 2 次体重以调整灌胃量, 连续观察 90 d, 于实验中期 (45 d) 和实验结束采血测各项血液学和临床生化指标, 并进行病理组织学检查。结果 受试物各剂量组动物体重、进食量、食物利用率、血液学检测指标、临床生化指标、各脏器脏体比与对照组比较, 差异均无统计学意义; 病理指标也未显示由受试物引起的异常改变。结论 根据本次实验结果确定酵母 β -葡聚糖 NOAEL 在雌雄大鼠均为 2.50 g/kg BW, 即本实验的高剂量, 相当于人体推荐量的 600 倍。

关键词: 酵母 β -葡聚糖; 亚慢性毒性; 未观察到有害作用水平

中图分类号: O636.1; R994.4 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2011)03-0236-03

Subchronic toxicity of yeast β -glucan

Zhang Xin, Fang Jin, Wang Wei, Cui Wenming, Jia Xudong

(National Institute for Nutrition and Food Safety, China CDC, Beijing 100021, China)

Abstract: Objective To investigate the subchronic toxicity of yeast β -glucan and to determine its no-observed-adverse-effect-level (NOAEL). **Methods** Eighty Sprague-Dawley rats were randomly divided into four groups with twenty rats (10 males and 10 females) in each group. Four groups of animals were treated respectively with 0, 0.62, 1.25, and 2.50 g/kg BW of test material by gavage for 90 days. Clinical observations were conducted daily. Body weights and food consumption were recorded weekly. Blood samples were collected from all rats on the 45th day and the day by the end of the study. Gross and histopathologic examinations and organ weights were performed on all animals euthanized for necropsy. **Results** All parameters including body weight, food consumption, hematology, clinical chemistry, absolute and relative organ weights and histopathological examination in treatment groups were comparable with the control group. **Conclusion** The NOAEL of yeast β -glucan was 2.50 g/kg BW in male and female rats, which was the highest dose tested in this study and equivalent to 600 times of the quantity of yeast β -glucan recommended for human use.

Key words: Yeast β -glucan; subchronic toxicity; no observed adverse effect level

酵母 β -葡聚糖是从酿酒酵母 (*S. cerevisiae*) 中提取的, 其主要成分是 1,3- β -D-葡聚糖。1,3- β -D-葡聚糖是一组高度保守的碳水化合物聚合物, 在酵母的细胞壁内构成纤维状的结构性细胞外基质。除酵母外, 在多种可食用蘑菇中也存在大量的天然 1,3- β -D-葡聚糖^[1]。近年来的研究发现, 1,3- β -D-葡聚糖具有免疫调节等多种作用^[2-4], 这促进了对这些化合物的潜在药用价值和营养保健功能的广泛研究。尽管在几项临床前研究中, 对从面包酵母

和白色念珠菌中提取的 β -葡聚糖的安全性进行了评价^[5-6], 但是采用不同制备方法提取的 β -葡聚糖的组成变异比较大。因此, 本研究对从酿酒酵母中提取的酵母 β -葡聚糖进行了大鼠亚慢性毒性研究。

1 材料和方法

1.1 受试物

酵母 β -葡聚糖, 由北京某公司提供, 为浅黄色/黄褐色粉末, 人体推荐量为每天 0.25 g/60 kgBW。

1.2 主要仪器与试剂

BECKMAN GS15R 离心机; 日立 7080 型自动生化仪; BECKMAN COULTER Ac. T diff2TM 血液分析仪。血生化检测试剂盒购自中生北控生物科技股

收稿日期: 2011-01-13

作者简介: 张馨 女 副主任技师 研究方向为食品毒理 E-mail: xzhang331@yahoo.com.cn

通信作者: 贾旭东 男 研究员

份有限公司。

1.3 实验动物及处理

1.3.1 实验动物及饲养

SD 大鼠 (SPF 级) 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 合格证号为 [SCXK (京) 2007-0001]; 饲养于首都医科大学附属北京口腔医院实验动物中心, 合格证号为 [SYXK (京) 2005-0031]; 饲料购自中国医学科学院实验动物研究所繁育场, 合格证号 [SCXK (京) 2006-0003]。动物房温度为 20~25℃, 湿度为 40%~70%, 12 h 明暗交替, 换气次数为 10~20 次/h。本实验符合《实验动物管理条例》, 并经中国疾病预防控制中心营养与食品安全所动物伦理委员会批准。

1.3.2 动物分组和处理

选用健康断乳大鼠 80 只, 随机分为 4 组, 即对照组和受试物 3 个剂量组, 每组 20 只, 雌雄各半。设低、中、高剂量分别为 0.62、1.25、2.50 g/kg BW, 分别相当于人体推荐量的 150、300 和 600 倍。各剂量组灌胃给予受试物, 灌胃体积均为 10 ml/kg BW。受试物当天配制, 对照组灌同体积的蒸馏水。动物单笼饲养, 自由饮食, 每周记录大鼠进食量, 每周称两次体重以调整灌胃量, 连续观察 90 d, 于实验中期 (45 d) 和实验结束采血测各项血液学和临床生化指标, 并进行病理组织学检查。

1.4 观察指标

1.4.1 体重、进食量和日常观察

每周记录大鼠体重、进食量 2 次; 每日观察大鼠的活动、进食及饮水情况。

1.4.2 血液学及临床生化指标

分别于试验中期和末期进行白细胞计数及其分类、红细胞计数、血小板计数和血红蛋白、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、尿素氮、肌酐、胆固醇、甘油三酯、血糖、总蛋白、白蛋白测定。

1.4.3 脏器比

实验结束处死动物取肝、肾、脾、心脏、胸腺、睾丸称重, 计算相应的脏器比 (以百克体重计算)。

1.4.4 病理组织学

解剖进行大体观察及病理组织学检查。在对各剂量组动物做大体检查未发现明显病变, 且生化指标未见异常改变时, 仅先对高剂量组和对照组动物进行心、肝、脾、肾、肾上腺、胸腺、胃、十二指肠、睾丸、卵巢组织等脏器进行病理观察。

1.5 数据分析

数据经 EXCEL 计算均数和标准差, 经 PEMS 统计软件包进行方差分析, 方差不齐者采用非参数分析。

2 结果

2.1 体重、进食量和食物利用率

各组动物活动正常, 被毛浓密有光泽。以 0.62、1.25、2.50 g/kg BW 剂量的酵母 β-葡聚糖灌胃给予大鼠 90 d, 各受试物剂量组动物体重、进食量和食物利用率与对照组比较, 差异均无统计学意义。见图 1、图 2 和表 1。

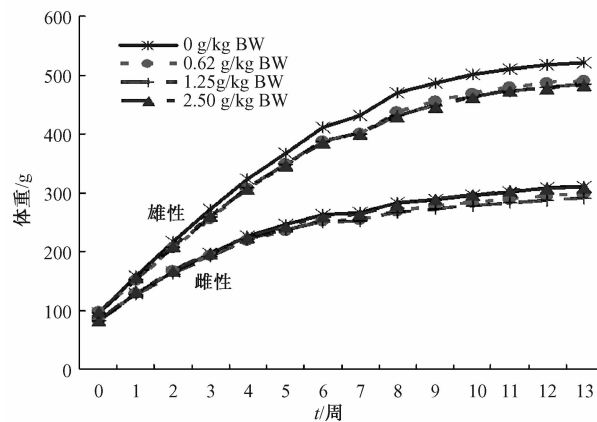


图 1 酵母 β-葡聚糖对大鼠体重的影响

Figure 1 Effect of yeast β-glucan on body weight of rats

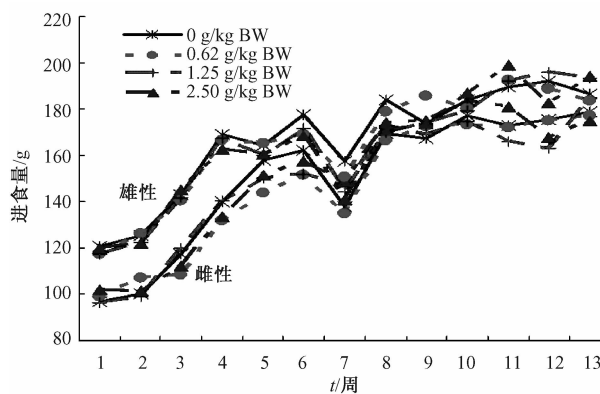


图 2 酵母 β-葡聚糖对大鼠进食量的影响

Figure 2 Effect of yeast β-glucan on food consumption of rats

表 1 酵母 β-葡聚糖对大鼠总食物利用率的影响

Table 1 Effect of yeast β-glucan on food efficiency of rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

性别	酵母 β-葡聚糖 (g/kg BW)	体重增重 (g)	总进食量 (g)	总食物利用率 (%)
雌	0	227.1 ± 31.1	1953.8 ± 108.2	11.6 ± 1.5
	0.62	213.5 ± 21.1	1912.6 ± 63.4	11.2 ± 1.0
	1.25	206.5 ± 23.5	1934.5 ± 75.7	10.7 ± 1.1
	2.50	225.7 ± 27.7	1962.9 ± 71.5	11.5 ± 1.2
雄	0	425.3 ± 28.0	2167.9 ± 66.7	19.6 ± 1.5
	0.62	393.3 ± 29.3	2145.1 ± 61.7	18.3 ± 1.4
	1.25	388.6 ± 58.1	2128.8 ± 59.4	18.2 ± 2.3
	2.50	386.1 ± 42.9	2127.0 ± 56.0	18.1 ± 1.9

2.2 血液学和临床生化指标

受试物各剂量组雌雄两种性别的大鼠各项血

液学指标(白细胞计数及其分类、红细胞计数、血红蛋白、血小板计数)和临床生化指标(谷草转氨酶、谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、尿素氮、肌酐、胆固醇、甘油三酯、血糖、总蛋白、白蛋白)与对照组比较,在试验中期和末期差异均无统计学意义。

2.3 大体病理及组织学检查

各受试物剂量组宰杀体重、肝脏、肾脏、脾脏、心脏、胸腺、肾上腺、胃、睾丸的重量及各脏器脏体比与对照组比较,差异均无统计学意义。大体解剖肉眼观察各脏器均未发现异常。病理组织学检查除部分动物出现肝细胞点状坏死(对照组4/20例、2.50 g/kg BW剂量组5/20例)外,其他脏器均未见异常。

3 讨论

酵母β-葡聚糖是从酿酒酵母中提取的不溶性β-葡聚糖。利用小鼠进行的一项酵母β-葡聚糖急性临床前有效性研究未见有任何不良反应^[3],一项临床实验结果显示人类每天接受酵母β-葡聚糖剂量高达15 g也是安全的^[4]。

在本实验研究中,以0.62、1.25、2.50 g/kgBW剂量的酵母β-葡聚糖灌胃给予大鼠90 d,受试物各剂量组动物观察指标与对照组比较,大部分差异均无统计学意义;在组织病理学检测中发现的少数动物肝细胞点状坏死为实验动物常见病变,且受试物组

与对照组比较,差异均无统计学意义,故认为与受试物无关。因此,根据本次亚慢性毒性研究结果,将本次实验的最高剂量,即2.50 g/kg BW 确定为本研究的未观察到有害作用水平,相当于人体推荐量的600倍。

参考文献

- [1] KO Y T, LIN Y L. 1,3-β-glucan quantification by a fluorescence microassay and analysis of its distribution in foods [J]. J Agric Food Chem, 2004, 52: 3313-3318.
- [2] CHEUNG N K Y, MODAK S, VICKERS A, et al. Orally administered β-glucans enhance anti-tumor effects of monoclonal antibodies [J]. Cancer Immunol Immunother, 2002, 51: 557-564.
- [3] VETVICKA V, TERAYAMA K, MANDEVILLE R, et al. Pilot study: orally administered yeast β-glucan prophylactically protects against anthrax infection and cancer in mice [J]. J Am Nutraceut Assoc, 2002, 5: 1-5.
- [4] NICOLOSI R, BELL S J, BISTRAN B R, et al. Plasma lipid changes after supplementation with β-glucan from yeast [J]. Am J Clin Nutr, 1999, 70: 208-212.
- [5] WILLIAMS D L, SHERWOOD E R, BROWDER I W, et al. Pre-clinical safety evaluation of soluble glucan [J]. Int J Immunopharmacol, 1988, 10: 405-414.
- [6] FELETTI F, de BERNARDI D I BALSERRA M, CONTOS S, et al. Chronic toxicity study on a new glucan extracted from *Candida albicans* in rats [J]. Arzneimittelforschung, 1992, 42: 1363-1367.

请示批复

卫生部办公厅关于糖干海参有关问题的复函

卫办监督函〔2011〕242号

中国水产流通与加工协会:

你协会《关于市场中“糖干海参”问题的情况反映》(中水协函〔2011〕03号)收悉。经商工业和信息化部、农业、商务、工商、质检、食品药品监管等部门,现函复如下:

根据《食品安全法》规定,食品安全国家标准公布前,食品生产经营者应当按照现行食用农产品质量安全标准、食品卫生标准、食品质量标准和有关食品的行业标准生产经营食品。生产经营干海参,应当执行《干海参》(SC/T 3206—2009)标准,不允许使用除食盐以外的其他食品添加剂。

专此函复。

二〇一一年三月二十四日