

- 781-784.
- [14] 梁欢欢, 安达, 王月, 等. 基于 OAT-GIS 技术的地下水污染风险评估指标权重敏感性分析[J]. 环境工程技术学报, 2016, 6(2): 139-146.
- [15] 张淑红, 侯凤伶, 关文英, 等. 2005—2013 年河北省即食食品中单增李斯特菌污染及耐药特征研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2014, 26(6): 596-599.
- [16] 王伟杰, 孙婷婷, 魏彤竹, 等. 2017—2018 年辽宁省食品中食源性致病微生物监测结果分析[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(22): 8566-8571.
- [17] 张雅薇. 2014—2018 年我国多地在售食品中食源性致病菌污染现状分析[J]. 福建轻纺, 2019(11): 18-21.
- [18] 翟明爽, 徐斐, 曹慧, 等. 即食熟肉制品中主要致病菌的半定量风险评估[J]. 微生物学杂志, 2014, 34(2): 92-98.

## 风险评估

# 天然色素栀子黄的危害评估研究

魏洪鑫<sup>1,2,3</sup>, 李思成<sup>1,2,3</sup>, 宁钧宇<sup>2,3</sup>, 张磊<sup>1</sup>, 梁江<sup>1</sup>

(1. 国家食品安全风险评估中心, 北京 100022; 2. 北京市疾病预防控制中心/北京市预防医学研究中心, 食物中毒诊断溯源技术北京市重点实验室, 北京 100013; 3. 首都医科大学公共卫生学院, 北京 100069)

**摘要:**目的 基于栀子黄色素及其主成分已有的毒理学资料, 对栀子黄色素开展危害评估、关键效应和剂量的基准剂量分析。方法 采用系统文献检索方法, 制定检索策略, 收集栀子黄色素毒理学资料, 并根据亚慢性毒性实验结果, 应用基准剂量法测算关键效应和剂量。结果 藏红花酸及其酯类是栀子黄色素中的主要成分, 主要毒性作用靶器官是肝脏和肾脏, 尚未发现特殊毒性。栀子苷是栀子黄色素的主要毒性成分, 具有明显的肝肾毒性。栀子黄色素的无可见不良作用水平 (NOAEL) 为 0.5 g/kg BW, 应用基准剂量法计算出以肾脏毒性为关键终点的 BMDL<sub>10</sub> 为 0.46 g/kg BW。结论 肾小管上皮细胞色素沉着是栀子黄色素的敏感毒效应, 栀子黄风险评估需进一步补充人群暴露资料, 本研究可为进一步开展栀子黄色素的人群摄入风险评估提供参考。

**关键词:** 栀子黄色素; 安全性; 基准剂量法

中图分类号: R155 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2021)04-0468-07

DOI: 10.13590/j.cjfh.2021.04.012

## Hazard assessment of health effects of Gardenia Yellow

WEI Hongxin<sup>1,2,3</sup>, LI Sicheng<sup>1,2,3</sup>, NING Junyu<sup>2,3</sup>, ZHANG Lei<sup>1</sup>, LIANG Jiang<sup>1</sup>

(1. China National Center for Food Safety Risk Assessment, Beijing 100022, China; 2. Beijing Centers for Disease Prevention and Control/Beijing Research Center for Prevention Medicine, Beijing Key Laboratory of Diagnostic and Traceability Technologies for Food Poisoning, Beijing 100013, China; 3. Capital Medical University, Beijing 100069, China)

**Abstract: Objective** Hazard assessment of gardenia yellow were performed based on the existing toxicological data.

**Methods** The systematic literature searches (SLS) was used to collect toxicological data. Then, the reference dose method was employed to calculate the key toxic effects according to the results of subchronic toxicity test. **Results** Crocin is the main components of gardenia yellow, and no special toxicity has been found, but its toxic target organs may be liver and kidney. Geniposide is the main toxic component and has obvious hepatorenal toxicity. The NOAEL of gardenia yellow is 0.5 g/kg BW. The BMDL<sub>10</sub> with nephrotoxicity as the key end point is calculated as 0.46 g/kg BW by reference dose method. **Conclusion** Renal tubular epithelial cytopigmentation is the sensitive toxic effect of gardenia yellow. This study can provide a basis for further population intake risk assessment.

**Key words:** Gardenia yellow; hazard assessment; reference dose method

收稿日期: 2020-08-25

基金项目: 广东省重点领域研究计划 (2019B020210002)

作者简介: 魏洪鑫 女 硕士研究生在读 研究方向为食品安全风险评估 E-mail: 1716146909@qq.com

通信作者: 梁江 女 研究员 研究方向为食品安全风险评估 E-mail: liangjiang@cfsa.net.cn

栀子黄色素是一种优良的天然色素<sup>[1]</sup>,主要应用乙醇浸提法从干燥栀子果实中提炼的混合物,藏红花酸及其酯类是其主要成分,约占 95%,栀子苷是其中的醇溶性杂质<sup>[2]</sup>,栀子黄色素在我国、日本等周边国家被批准使用<sup>[3]</sup>。我国《食品安全国家标准食品添加剂使用标准》(GB 2760—2014)规定栀子黄色素可用于果汁(味)型饮料、配制酒、冰棍、雪糕、膨化食品、果冻、面饼、糖果和栗子罐头等食品中。

近年来,关于栀子黄色素的安全性国际上存在一些争议。栀子黄色素<sup>[4]</sup>主要成分藏红花酸及其酯类<sup>[5]</sup>在一定剂量下可对大鼠产生肝肾组织的亚慢性毒性,醇溶性杂质栀子苷及其代谢产物京尼平对大鼠具有明显肝肾毒性<sup>[6]</sup>和遗传毒性<sup>[7]</sup>。因此栀子黄色素作为一种早期被批准的且在我国广泛使用的食品添加剂,有必要对其安全性开展系统评估。

本文根据系统文献检索方法,制定检索策略,收集栀子黄色素毒理学资料,对栀子黄色素进行系统研究和危害评估,并根据栀子黄色素已有的亚慢性毒性实验结果,应用基准剂量法计算关键效应和基准剂量下限值(BMDL),为栀子黄色素的风险评估及管理提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

通过检索文献型数据库和国内外专业机构网站,综合分析毒理学资料,开展栀子黄色素及其主要成分的危害评估。

计算机检索文献型数据库中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、PubMed、Toxline,和国内外专业机构网站:世界卫生组织(WHO)、美国食品药品监督管理局(FDA)、欧洲化学工业生态学与毒物学中心(ECETOC)、世界卫生组织化学品安全国际项目(IPCS)、联合国粮农组织/世界卫生组织食品添加剂联合专家委员会(JECFA)、粮农组织/世界卫生组织农药残留联席会议(JMPR)、美国国家环境保护局(USEPA)、德国联邦风险评估中心(BfR)、欧洲食品安全局(EFSA)、澳新食品标准局(FSANZ)、美国农业部(USDA)、新西兰食品安全局、日本食品安全委员会(FSCJ)、国际食品法典委员、中华人民共和国环境保护部、国家食品药品监督管理局。

中文检索词包括:栀子黄、西红花、番红花、藏红花,检索表达式包括:(1)限定生物对象:人+人类+人群+动物+啮齿类动物+体外细胞+作用模式+MOA+替代方法+分子机制+生物标志物。(2)毒性:毒性+危害+急性毒性+慢性毒性+28天毒性+遗

传毒性+神经毒性+生殖毒性+发育毒性+致癌性。(3)风险评估:安全评价+安全评估+危险性评估+风险评估+危险评估+暴露评估+毒理学+健康。英文检索词包括:Gardenia Yellow, Crocus[Mesh], Saffron及选择相关范围:Adverse Effects, Pharmacology, Toxicity等。通过检索词和检索公式的组合检索文献,并追踪纳入文献的参考文献。检索时间从建库至2020年2月25日。

### 1.2 文献筛选

根据研究问题定义纳入与排除标准:(1)非哺乳动物物种的体内研究。(2)动物染毒途径:非经口染毒。(3)会议摘要,不提供全文。利用NoteExpress软件过滤重复文献,再通过人工筛选、整理文献题录和原文,最后提取数据汇总结果。

### 1.3 危害特征描述

基于系统文献检索结果,选择相关性高、代表性好的研究进行基准效应分析,应用美国EPA基准剂量软件(BMDs Version 2.6.0.1),选用不同模型进行数据拟合( $P>0.1$ ),计算脏器比、血生化指标、病理结局等各个毒性终点的BMDL,进而分析栀子黄对大鼠一般毒性效应的剂量反应关系,计算栀子黄色素的基准剂量。

## 2 结果与讨论

### 2.1 系统文献检索结果

CNKI和万方数据知识服务平台检索得到1206篇文章,去重后1058篇文章,PubMed、Toxline数据库检索得到291篇文章,去重后文献249篇,WHO、JECFA等专业机构检索的报告2篇,人工筛选后最终纳入本文参考文献24篇。

### 2.2 栀子黄理化性质

栀子黄色素是以栀子果实为原料,经乙醇提取、纯化而成的食品添加剂。栀子黄通常由14~17种藏红花酸(图1)及其酯类组成,约占95%,其中藏红花素(图2)约占40%~55%(w/w),由藏红花酸和两个双糖组成<sup>[8]</sup>。其余5%为醇溶性杂质,根据夏洁如等<sup>[9]</sup>报道已知其中含有栀子苷,通常低于0.1%(w/w),目前还有未知的醇溶性杂质成分。

栀子黄色素热稳定性强<sup>[10]</sup>,易溶于水、乙醇等极性溶剂,难溶于苯、汽油等有机溶剂。天然栀子黄色素色彩鲜艳,其0.1%水溶液颜色呈亮黄色<sup>[11]</sup>。

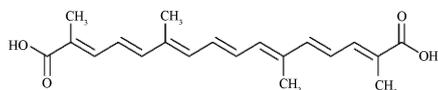


图1 藏红花酸的主要结构

Figure 1 The main structure of crocetin

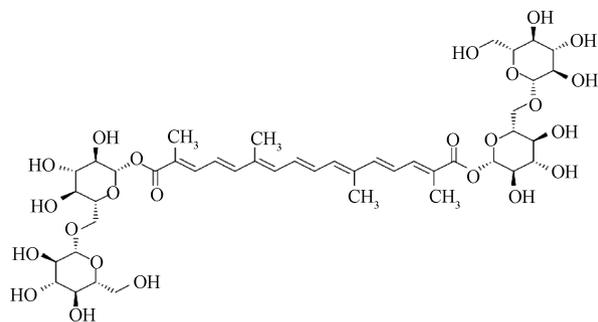


图2 藏红花素的主要结构

Figure 2 The main structure of crocin

## 2.3 梔子黄色素及其主要成分的毒理学资料及危害识别

### 2.3.1 藏红花酸及藏红花酯类(以藏红花素为代表)

#### 2.3.1.1 毒代动力学

藏红花素在肠道中经脱糖作用变为藏红花酸,然后被吸收的藏红花酸在小鼠体内代谢为单葡萄糖醛酸和二葡萄糖醛酸结合物<sup>[12]</sup>。

#### 2.3.1.2 急性毒性

HOSSEINZADEH<sup>[12]</sup>分别进行了经口暴露和腹腔注射藏红花素急性实验,藏红花素经口暴露小鼠和大鼠的LD<sub>50</sub>>5 g/kg,属无毒类物质,小鼠腹腔注射LD<sub>50</sub>在1~5 g/kg,属低毒类物质。另一团队的结论<sup>[13]</sup>为,纯度92%藏红花素的模型大鼠经口LD<sub>50</sub>为4.64 g/kg BW,而纯度50%藏红花素经口LD<sub>50</sub>为3.16 g/kg BW(其他成分不详)。

#### 2.3.1.3 亚急性毒性

研究<sup>[12]</sup>发现大鼠灌胃180 mg/kg BW藏红花素21 d后,红细胞计数、血红蛋白和血小板数量明显下降,胆固醇、甘油三酯和碱性磷酸酶降低。病理未发现藏红花素对肝脏和脾脏的毒性作用,但在肾脏和肺部可见轻微病理改变。ERDEMLI等<sup>[14]</sup>研究发现大鼠灌胃50 mg/kg BW藏红花素21 d后,肾脏组织中谷胱甘肽(GSH)和总抗氧化态(TAS)的水平显著增加,提示肾脏可能是藏红花素的毒性靶器官。

#### 2.3.1.4 亚慢性毒性

张陆勇等<sup>[15]</sup>研究表明,非啮齿类动物Beagle犬静脉注射藏红花素13周后,112和250 mg/kg BW藏红花素实验组的动物可表现出皮肤搔痒,黏膜、巩膜黄染,尿液、粪便颜色加深等症状,且总胆红素和白细胞显著升高,认为藏红花素对Beagle犬的无毒剂量为50 mg/kg BW。

#### 2.3.1.5 遗传毒性

学者在彗星实验中先用对甲烷磺酸甲酯(MMS)诱导小鼠发生DNA损伤,而后发现再加以藏红花素处理可显著降低MMS所致的DNA损伤

(肝脏为4.69倍),且呈剂量依赖性<sup>[16]</sup>。PAWAR等<sup>[17]</sup>采用Ames试验评价藏红花素的遗传毒性,结果显示在125~2 000 μg剂量范围内,藏红花素不具有遗传毒性。

### 2.3.1.6 人群实验

MODAGHEGH等<sup>[18]</sup>设计了为期1周的藏红花素的临床对照试验,健康成人志愿者被分为3组,分别是安慰剂组,和200、400 mg藏红花素片组。试验结果显示志愿者的总体健康状况无明显变化。另一项研究<sup>[19]</sup>评估了健康志愿者使用20 mg藏红花素片治疗1个月的情况。除血液学参数的微小变化外,未见重大不良反应。

### 2.3.2 梔子苷

#### 2.3.2.1 毒代动力学

梔子苷经口暴露后的生物利用度较低,只有9.67%,在一项关于梔子苷不同途径生物利用度比较的研究中,梔子苷生物利用度大小顺序为:尾静脉>肌注>滴鼻>灌胃<sup>[20]</sup>。

梔子苷进入体内主要分布于肾脏、肝脏、脾脏、脑中,其中肾脏蓄积性最高。WANG等<sup>[21]</sup>研究表明,梔子苷在脏器蓄积性大小的顺序为肾>肝>脾>脑,也有研究<sup>[22]</sup>认为梔子苷的脏器蓄积性排序为肾>脾>肝>肺>脑。

梔子苷进入机体后会在肠道转化为京尼平<sup>[23]</sup>。HOU等<sup>[24]</sup>观察到小鼠口服梔子苷后可在血浆中检测到京尼平硫酸盐。DENG等<sup>[25]</sup>利用正负离子交换模式液相色谱质谱联用(LC-MS)方法对大鼠单次灌胃梔子苷后48 h内血浆中的京尼平含量进行检测,并得出梔子苷在大鼠体内的动力学参数为C<sub>max</sub>(峰浓度):(2 822±1 672) ng/mL, T<sub>w</sub>(达峰时间):(0.847±1.07) h, t<sub>1/2</sub>(半衰期):(10.5±5.88) h。

梔子苷主要经尿液或粪便排泄。张丽茹等<sup>[26]</sup>收集分析大鼠灌胃50 mg/kg梔子苷后不同时间段的尿液和粪便,发现24 h后梔子苷在尿液中的排泄量约等于血浆中总量。

#### 2.3.2.2 急性毒性

研究<sup>[27]</sup>经口灌胃SD大鼠1次连续观察14 d,染毒剂量为819.2、1 024、1 280、1 600、2 000、2 500 mg/kg BW,实验结果发现所有剂量组大鼠均出现行动迟缓,LD<sub>50</sub>为1 431.1 mg/kg BW。程生辉等<sup>[28]</sup>的急性毒性实验观察了Wistar大鼠单次经口染毒1.2 g/kg BW梔子苷后不同时间的状态,大鼠分别于48 h和72 h各死亡2只,240 h死亡3只,病理组织学检查出现不同程度的肝汇管区炎细胞浸润、细胞坏死、汇管区胆管轻度增生、纤维组织增生等病理变化,在染毒48 h损伤最严重,因此认为梔子苷

对肝肾有明显急性毒性。

### 2.3.2.3 亚急性毒性

栀子苷的亚急性毒性表现主要为肝肾毒性。杨洪军等<sup>[6]</sup>的亚急性毒性实验发现 0.28 g/kg BW 栀子苷经口给予 SD 大鼠 3 d 后,大鼠出现肝重增加、肝脏指数增大,大鼠血清谷丙转氨酶(ALT),谷草转氨酶(AST)的活性增高,总胆红素(TBIL)含量增大,病理观察可见明显的大鼠肝细胞肿胀、坏死,大量炎症细胞浸润等形态改变。另一项连续 3 d 灌胃 SD 大鼠栀子苷的实验研究<sup>[29]</sup>表明 0.28 g/kg BW 剂量组的大鼠病理学检查可见汇管区有大量的毛细胆管增生。张海虹等<sup>[30]</sup>开展栀子苷经口灌胃 SD 大鼠 14 d 的研究,实验发现 360 mg/kg BW 栀子苷组血清(TBIL)和肌酐(SCr)明显升高,病理切片也可见肝肾组织出现轻度的炎症细胞浸润和肾小管嗜碱性变。

### 2.3.2.4 亚慢性毒性

田婧卓等<sup>[31]</sup>开展栀子苷经口灌胃 SD 大鼠 6 个月的慢性毒性实验,发现 50 mg/kg BW 剂量组的大鼠出现肉眼可见的肝脏和肾脏颜色深染,病理结果为肝细胞轻度变性、胆管增生和炎症细胞浸润,肾小管细胞肿胀、细胞脱落等。综上所述,栀子苷的慢性毒性表现主要为肝肾毒性。

## 2.3.3 栀子黄色素

### 2.3.3.1 急性毒性

李袭丽等<sup>[32]</sup>选用栀子黄色素粉末(含量 92%)和膏剂(含量 50%)对 Wistar 大鼠进行急性经口毒性实验,其中粉剂对雌雄大鼠的 LD<sub>50</sub> 分别为 3.16 g/kg BW 和 4.64 g/kg BW,膏剂对雌雄大鼠的 LD<sub>50</sub> 均为 3.16 g/kg BW。TANG 等<sup>[4]</sup>对栀子黄色素 E500(50 kg 干燥栀子果实提炼出 1 kg 的栀子黄色素)开展急性毒性实验。经高效液相色谱测定,栀子黄色素 E500 样品含有 44.82%(w/w)的藏红花酸及其酯类,0.234%(w/w)的栀子苷。将 SD 大鼠 24 h 内以每次 20 ml/kg BW(15.0 g/kg BW)的栀子黄色素 E500 灌胃 3 次,实验结果显示 15 g/kg BW 剂量组的大鼠均未见明显异常,由此可认为栀子黄色素的 LD<sub>50</sub>>15 g/kg BW。

UEKUSA 等<sup>[33]</sup>发现单次口服给予大鼠 800~5 000 mg/kg BW 的栀子黄色素会导致腹泻和谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)活性的增加。

### 2.3.3.2 亚慢性毒性

SATO 等<sup>[34]</sup>评价了分别含 0.284%、0.938%和 2.783%栀子苷的栀子黄色素粉末亚慢性毒性。研究人员以 3%饲料混合物形式饲喂 SD 大鼠 13 周,栀子苷平均摄入量分别为 5.72、18.9 和 56.3 mg/kg BW,

所有动物研究期间均存活,栀子苷含量为 2.783%的组可见:色素沉着、血浆总胆红素轻度升高、肾脏和肝脏呈暗褐色、肾近端管状上皮呈褐色,血浆总胆红素轻度升高。研究者认为可归因于栀子苷代谢物的色素沉着或变色,与栀子苷毒性无关。因此得出结论栀子苷含量为 2.783%的栀子黄色素混合物口服 3 个月不会引起严重毒性反应。

在 TANG 等<sup>[4]</sup>栀子黄色素 E500 的亚慢性实验中,以 0、0.50、1.50 和 4.50 g/kg BW 的剂量连续 90 d 对 SD 大鼠进行灌胃。其中 0.50 g/kg BW 剂量组未观察到明显的毒性相关变化。而当栀子黄色素剂量在 1.50 g/kg BW 以上时,SD 大鼠出现体质量减轻、胃肠道功能障碍、肝肾毒性等炎症反应和局部损伤。在该研究中,栀子黄色素的 NOAEL 为 0.5 g/kg BW。

### 2.3.3.3 遗传毒性

根据已有 Ames 试验的结果,未发现栀子黄色素具有致突变性<sup>[35]</sup>,但是在 OZAKI<sup>[7]</sup>对栀子黄色素及其成分藏红花素、栀子苷和京尼平的基因毒性研究结果表明栀子黄色素和栀子苷在姊妹染色单体互换(SCE)试验中可引起 DNA 损伤,栀子黄诱导 SCE 频率呈剂量依赖性增加(1 000 mg/mL 为溶剂对照值的 8.6 倍),而后采用毛细管电泳法(CE)对栀子黄制剂进行分析,检测到了栀子苷,却没有检测到京尼平。因此,OZAKI 等<sup>[7]</sup>认为栀子苷具有遗传毒性,栀子黄中可能还含有未知的遗传毒性物质。

## 2.4 危害特征描述

如图 3 所示,根据栀子黄色素及其主要成分对实验动物不同靶器官的敏感效应水平,栀子黄色素的毒性主要体现在肝肾毒性。藏红花酸及藏红花酯类以 180 mg/kg BW 剂量灌胃大鼠 21 d 后<sup>[12]</sup>出现肝肾毒性,以 112 和 250 mg/kg BW 剂量染毒 Beagle 犬 13 周后<sup>[15]</sup>出现肝肾毒性。栀子苷以 0.28 g/kg BW 染毒大鼠 3 d 后观察到肝肾毒性<sup>[6]</sup>。栀子黄色素以 1.50 g/kg BW 剂量灌胃 SD 大鼠 90 d 后出现肝肾毒性<sup>[4]</sup>。因此后期研究中可考虑将肝肾毒性作为危害识别终点。

综合对比栀子黄色素 90 d 喂养实验,SATO 和 TANG 的研究对象均为大鼠,所选试剂也均为栀子黄色素,但 Sato 的研究中主要提供了栀子黄色素 A、B、C 粉末中栀子苷的含量,缺乏栀子黄色素的纯度信息,最终的结论也是 2.783%栀子苷含量的栀子黄色素混合物口服 3 个月不会产生毒性。所以本文基于 TANG 等采用高纯度的栀子黄色素 E500 对大鼠 90 d 喂养实验,应用美国 EPA 基准剂量软件

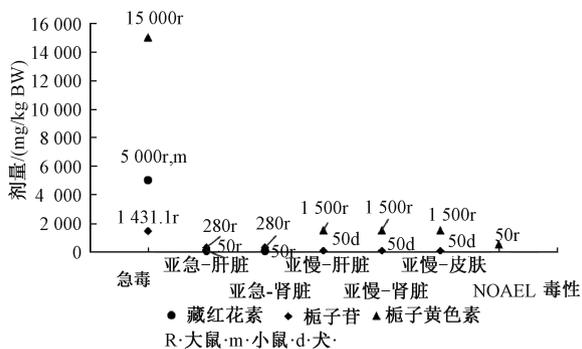


图3 栀子黄色素及其主要成分对不同靶器官的敏感效应水平比较

Figure 3 Comparison on gardenia yellow and its main components sensitivity to different target organs

(BMDs Version 2.6.0.1),分析栀子黄对大鼠一般毒性效应的剂量反应关系,计算栀子黄色素的基准剂量。

选用不同的模型对数据进行拟合,分别计算比较脏器比、血生化、病理结局等不同有害终点的BMDL,如表1~3所示,相同有害终点下AIC值最小的模型为最优模型。综合比较不同结局终点的计算结果,确定BMDL最小敏感的毒效应为肾小管上皮细胞色素沉着,BMDL<sub>10</sub>为0.46 g/kg BW,与该研究亚慢性毒性实验得出的NOAEL 0.50 g/kg BW较为接近,该值可作为栀子黄色素肾小管上皮细胞色素沉着效应的参考剂量。

表1 栀子黄色素 E500 90 d 喂养实验脏器比的剂量反应关系拟合优度检验

Table 1 Dose-response relationship for relative organ weights to brain of gardenia yellow E500

脏器比	SD 大鼠	Linear		Polynomial		Power	
		BMDL <sub>5</sub> /(g/kg BW)	AIC	BMDL <sub>5</sub> /(g/kg BW)	AIC	BMDL <sub>5</sub> /(g/kg BW)	AIC
胸腺	雌性	3.66	-189.13	0.95	-188.35	3.66	-189.13
	雄性	1.97	-130.32	1.12	-128.33	1.97	-128.38
心脏	雌性	2.36	-181.78	0.85	-180.73	2.36	-181.78
	雄性	1.47	-136.41	0.96	-134.41	1.49	-134.64
肝脏	雌性	1.40	-18.12	1.24	-16.78	1.45	-16.74
	雄性	4.22	57.11	4.09	59.09	4.22	57.11
脾脏	雌性	1.14	-117.62	1.36	-178.05	1.36	-178.04
	雄性	1.24	-155.92	0.95	-154.04	1.24	-153.94
肾脏	雌性	1.73	-139.19	1.35	-137.53	1.78	-137.58
	雄性	2.86	-68.42	1.78	-66.47	2.90	-66.55
肾上腺	雌性	4.67	-323.29	4.67	-321.32	4.67	-323.29
	雄性	2.43	-306.76	1.44	-304.77	2.43	-306.76

注:AIC表示 Akaike information criterion,是衡量统计模型拟合优良性的一种标准,AIC越小说明模型复杂程度和拟合数据的结果越好。

表2 栀子黄色素 E500 90 d 喂养实验血生化指标的剂量反应关系拟合优度检验

Table 2 Dose-response relationship for clinical biochemistry parameters of gardenia yellow E500

血生化指标	SD 大鼠	Linear		Polynomial		Power	
		BMDL <sub>5</sub> /(g/kg BW)	AIC	BMDL <sub>5</sub> /(g/kg BW)	AIC	BMDL <sub>5</sub> /(g/kg BW)	AIC
ALT	雌性	3.77	211.91	5.43	211.88	3.77	211.91
	雄性	1.34	143.56	1.34	143.56	2.12	139.71
AST	雌性	4.11	282.81	4.49	292.30	4.22	291.88
	雄性	3.74	242.35	0.82	241.99	3.74	242.35
TP	雌性	1.04	117.84	0.64	119.59	1.04	117.85
	雄性	1.60	105.66	2.79	101.13	2.70	101.47
ALB	雌性	0.92	91.77	0.75	93.61	0.92	93.62
	雄性	2.81	66.35	4.19	49.95	3.52	61.84
TBIL	雌性	3.35	-49.27	4.18	-50.28	3.71	-48.63
	雄性	2.91	-13.08	0.93	-12.09	2.91	-13.08
ALP	雌性	1.51	267.09	1.25	268.63	1.55	268.62
	雄性	3.13	239.55	3.83	239.74	3.48	240.52
GLU	雌性	1.42	5.22	1.04	7.09	1.42	7.18
	雄性	0.80	-7.13	0.47	-6.60	1.02	-7.13
BUN	雌性	1.55	13.10	1.49	14.07	1.70	13.72
	雄性	5.08	12.24	4.95	14.23	4.56	12.24
CREA	雌性	1.57	227.65	0.63	227.90	1.57	227.65
	雄性	0.95	173.73	0.75	175.66	0.95	175.65
CHOL	雌性	1.83	-45.73	1.89	-45.04	2.01	-45.07
	雄性	2.25	-54.71	2.23	-53.64	2.52	-53.91
TG	雌性	1.33	-77.11	0.48	-79.58	1.33	-77.11
	雄性	2.79	-23.69	0.64	-25.93	2.79	-23.69

表3 栀子黄色素 E500 90 d 喂养实验不同病理结局的剂量反应关系拟合优度检验  
Table 3 Dose-response relationship for histopathological findings of gardenia yellow E500

靶器官	效应	SD 大鼠	Gamma		Logistic		Multistage		Probit	
			BMDL <sub>10</sub> /(g/kg BW)	AIC						
肝脏	肝内色素沉着	雌性	0.53	15.46	0.68	17.46	0.34	16.75	0.63	17.46
		雄性	1.40	2.35	1.44	4.00	0.71	8.61	-	4.00
	卵圆细胞增殖	雌性	1.44	12.59	2.33	14.59	1.12	13.64	2.03	14.59
		雄性	1.40	10.32	2.02	12.32	1.03	11.82	1.83	12.32
肾脏	肾小管上皮细胞变性	雌性	1.39	2.39	1.36	4.00	0.68	9.26	1.45	4.00
		雄性	1.40	2.35	1.44	4.00	0.71	8.61	-	4.00
	肾小管上皮细胞坏死	雌性	1.39	2.39	1.36	4.00	0.68	9.26	1.45	4.00
		雄性	1.40	2.35	1.44	4.00	0.71	8.61	-	4.00
	肾小管上皮细胞色素沉着	雌性	0.46	8.53	0.50	10.50	0.21	12.81	0.47	10.50
		雄性	1.40	2.35	1.44	4.00	0.71	8.61	-	4.00
淋巴结	淋巴组织增生、色素沉着	雌性	1.44	12.59	2.23	14.59	1.12	13.64	2.03	14.59
		雄性	1.39	7.42	1.65	9.41	0.82	10.94	1.54	9.41

栀子黄进行基准剂量分析时,由于各实验室栀子黄生产工艺不一致,导致不同实验间试验剂量和成分无法准确统一,本次的 BMDL<sub>10</sub> 是基于一项亚慢性毒性实验受试物 E500 得出的结论,因此建立该值时未考虑成分差异的影响,存在不确定性。

### 3 结论

藏红花酸及其酯类是栀子黄色素的主要成分,亚慢性毒性研究发现肝脏和肾脏可能是其毒性作用的主要靶器官。栀子苷是栀子黄色素的主要毒性成分,在一定剂量下具有明显的肝肾毒性。根据栀子黄色素的亚慢性毒性研究得出 NOAEL 为 0.5 g/kg BW,应用基准剂量法计算以肾脏毒性为敏感效应终点的 BMDL<sub>10</sub> 为 0.46 g/kg BW。

### 参考文献

- [1] 李雄. 栀子黄色素的提取及抗氧化活性的研究[D]. 长沙: 中南林业科技大学, 2012.
- [2] JECFA. Chemical and technical assessments, Gardenia yellow from *Gardenia jasminoides* E[R]. 2015.
- [3] YAMADA S, OSHIMA H, SAITO I, et al. Adoption of crocetin as an indicator compound for detection of gardenia yellow in food products[J]. *Food Hygiene and Safety Science*, 1996, 37(6): 372-377.
- [4] TANG X, WANG Y, YANG W, et al. Acute and subchronic oral toxicity study of gardenia yellow E500 in sprague-dawley rats [J]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, 17(2): 531.
- [5] ABURADA M, SASAKI H, HARADA M. Pharmacological studies of *Gardenia fructus*. II. Contribution of the constituent crude drugs to choleric activity of "Inchinko-to" in rats[J]. *Yakugaku Zasshi*, 1976, 2(96): 147-153.
- [6] 杨洪军, 付梅红, 吴子伦, 等. 栀子对大鼠肝毒性的实验研究[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(13): 1091-1093.
- [7] OZAKI A, KITANO M, FURUSAWA N, et al. Genotoxicity of

Gardenia yellow and its components [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2002, 40(11): 1603-1610.

- [8] 刘丽伟. 藏红花红景天与中药组方联合治疗冠心病心绞痛的疗效分析[J]. *内蒙古中医药*, 2017, 36(2): 24.
- [9] 夏洁如, 向晨茜, 王洪伟. 食用天然色素功能应用及发展趋势[J]. *中国酿造*, 2008, 27(22): 1-4.
- [10] 齐雅静, 顾军强, 王立, 等. 栀子果功能性成分研究进展[J]. *食品工业科技*, 2013, 34(14): 363-369.
- [11] SKOVGAARD N. Evaluation of certain food additives [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2005, 101(3): 348-349.
- [12] HOSEENINZADEH H, SHAKIB S S, SAMENI A K, et al. Acute and subacute toxicity of safranal, a constituent of saffron, in mice and rats [J]. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2013, 1(12): 93.
- [13] LI X, SHANG R, BAI J, et al. The toxicity and the induction study of crocin colour [J]. *Journal of Health Toxicology*, 1989(3): 187-188.
- [14] ERDEMLI M E, GUL M, ALTINOZ E, et al. The protective role of crocin in tartrazine induced nephrotoxicity in Wistar rats [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 96: 930-935.
- [15] 张洁勇, 江振洲, 曹于平, 等. 栀子西红花甙对 Beagle 犬静脉给药的长期毒性研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2000, 20(6): 280-283.
- [16] HOSSEINZADEH H, ABOOTORABI A, SADEGHNIA H R. Protective effect of *Crocus sativus* Stigma extract and crocin (trans-crocetin 4) on methyl methanesulfonate-induced DNA damage in mice organs [J]. *DNA and Cell Biology*, 2008, 27(12): 657-664.
- [17] PAWAR N, PANCHAL S, KAWLE D, et al. Evaluation of genotoxic and modulatory effects of *Nyctanthes arbor-tristis* Calyx extract and the isolated crocin in Ames' assay [J]. *Natural Product Research*, 2019, 33(6): 884-888.
- [18] MODAGHEGH M H, SHAHABIAN M, ESMAEILI H A, et al. Safety evaluation of saffron (*Crocus sativus*) tablets in healthy volunteers [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(12): 1032-1037.
- [19] MOHANADPOUR A H, AYATI Z, PARIZADEH M R, et al. Safety evaluation of crocin (a constituent of saffron) tablets in healthy volunteers [J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2013, 16(1): 39-46.

- [20] CHEN C G, HAN F X, ZHANG Y, et al. Simultaneous determination of geniposide and its metabolites genipin and genipinine in culture of *Aspergillus niger* by HPLC [J]. *Biomedical Chromatography*, 2008, 22(7): 753-758.
- [21] WANG F G, CAO J, HAO J F, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution and relative bioavailability of geniposide-solid lipid nanoparticles following oral administration [J]. *Journal of Microencapsulation*, 2014, 31(4): 382-389.
- [22] WANG F G, CAO J, HAO J F, et al. Pharmacokinetics, bioavailability and tissue distribution of geniposide following intravenous and peroral administration to rats [J]. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 2014, 35(2): 97-103.
- [23] 余丹. 京尼平苷在大鼠体内的毒代动力学研究[D]. 广东: 广州中医药大学, 2015.
- [24] HOU Y C, TSAI S Y, LAI P Y, et al. Metabolism and pharmacokinetics of genipin and geniposide in rats[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2008, 46(8): 2764-2769.
- [25] DENG Z P, WANG X, ZHAO H X, et al. A validated LC-MS/MS method for rapid determination of brazilin in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study [J]. *Biomedical Chromatography*, 2013, 27(6): 802-806.
- [26] 张丽茹, 于治国, 范岩, 等. 栀子中京尼平苷的分离及其含量测定[J]. *中草药*, 2004, 35(11): 57-59.
- [27] KUMARI R, MEYYAPPAN A, NANDI D. Natural product research: formerly natural product letters [J]. *Natural Product Research*, 2012, 10(27): 929-933.
- [28] 程生辉, 赵子凤, 李会芳. 栀子苷单次给药肾毒性在正常大鼠和黄疸大鼠体内的量毒关系对比研究[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(5): 1096-1098.
- [29] 王波, 杨洪军, 高双荣, 等. 栀子对大鼠肝肾毒性的病理学观察[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2007, 13(5): 45-48.
- [30] 张海虹, 卫璐戈, 李会芳. 栀子苷对正常和黄疸模型大鼠的亚急性肝、肾毒性[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(20): 140-144.
- [31] 田婧卓, 梁爱华, 易艳等. 栀子及其复方栀子豉汤长期用药潜在安全风险研究及建议[J]. *中国食品药品监管*, 2018(10): 25-34.
- [32] 李袭丽, 白成江, 许尔怡, 等. 栀子黄色素毒性研究[J]. *中国公共卫生学报*, 1989, 8(1): 22.
- [33] UEKUSA Y, SUGIMOTO N, SATO K, et al. Neocrocin A: A novel crocetin glycoside with a unique system for binding sugars isolated from gardenia yellow [J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2007, 55(11): 1643-1646.
- [34] SATO S, KITAMURA H, CHINO M, et al. A 13-week oral dose subchronic toxicity study of gardenia yellow containing geniposide in rats[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2007, 45(8): 1537-1544.
- [35] 方文娟, 苗琦, 罗光明, 等. 栀子毒性研究进展[J]. *江西中医药*, 2015, 46(6): 70-72.

## 风险评估

### 2018—2019年嘉兴市社区人群急性胃肠炎疾病负担评估

林云<sup>1</sup>, 孙炆明<sup>1</sup>, 何海涛<sup>2</sup>, 方惠千<sup>3</sup>

(1. 嘉兴市疾病预防控制中心, 浙江 嘉兴 314050; 2. 秀洲区疾病预防控制中心, 浙江 嘉兴 314031; 3. 桐乡市疾病预防控制中心, 浙江 嘉兴 314500)

**摘要:**目的 了解社区人群急性胃肠炎流行特征和经济负担, 为评估人群食源性疾病的患病情况及单病种疾病负担提供更准确的基础数据。方法 采用分层多阶段随机抽样方法抽取秀洲区和桐乡市共10个街道(乡镇)的20个居委会(行政村)作为调查点, 于2018年7月至2019年6月, 每月入户问卷调查急性胃肠炎发病情况和经济负担等。结果 现场实际调查2400户2400人, 发现急性胃肠炎病例62人次, 月发病率2.58%(95%CI: 1.95%~3.22%), 城镇和农村、不同年龄性别发病差异无统计学意义。根据人口性别、年龄构成调整后的月发病率为2.92%(95%CI: 2.25%~3.60%), 推算年发病率为0.38次/人年(95%CI: 0.36~0.40)。7~9月为高发季节, 医院就诊率12.77%, 72.34%的病例与不洁饮食相关, 62.50%的29岁及以下年龄病例, 83.33%的学龄前儿童, 以及学生和办事员病例, 均在食用外购食品后发病。病例次均经济负担399.62元, 其中次均直接医疗费用294.61元, 次均直接非医疗费用39.83元, 次均间接费用65.18元, 估算全市急性胃肠炎总经济负担为7.19亿元, 其中食源性急性胃肠炎总经济负担为5.20亿元。结论 嘉兴市急性胃肠炎疾病负担较重, 建议加强重点人群健康教育, 引导建立健康饮食行为, 并持续开展相关监测。

**关键词:** 社区人群; 急性胃肠炎; 疾病负担

**中图分类号:** R155 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-8456(2021)04-0474-06

**DOI:** 10.13590/j.cjfh.2021.04.013