

研究报告

黄芩叶毒理学安全性研究

柴建新^{1,2},李英^{1,2},周玉枝³,游蓉丽^{1,2},张辉^{1,2},王高丽^{1,2},王茵⁴,张贻杨⁵

- (1. 山西振东制药股份有限公司,山西长治 047100;2. 药食同源功能食品山西省重点实验室,山西长治 047100;3. 山西大学中医药现代研究中心,山西太原 030006;
4. 杭州医学院食品科学与工程学院,浙江杭州 310013;
5. 山西振东五和医养堂股份有限公司,山西长治 047100)

摘要:目的 对黄芩叶进行系统毒理学研究得到安全性基础数据。方法 以黄芩叶提取物为受试物,采用食品安全国家标准方法,对黄芩叶开展急性经口毒性试验、细菌回复突变试验、哺乳动物红细胞微核试验、小鼠精母细胞染色体畸变试验以及90 d经口毒性试验,进行系统的毒理学安全性评价。结果 黄芩叶提取物急性经口毒性试验雌雄小鼠LD₅₀>20.0 g/kg·BW,雌雄大鼠LD₅₀>15.0 g/kg·BW,属于实际无毒级;细菌回复突变试验、哺乳动物红细胞微核试验及小鼠精母细胞染色体畸变试验3项遗传毒性检测结果均为阴性;90 d经口毒性试验中,2.0、4.0、8.0 g/kg·BW 3个剂量组大鼠的体质量、进食量、食物利用率、血液学、血生化等指标,与对照组比较无显著性差异。结论 在本试验剂量条件下,未发现黄芩叶提取物摄入对实验动物产生毒性作用,换算后黄芩叶NOAEL值为24.0 g/kg·BW。

关键词:黄芩叶;急性经口毒性;遗传毒性;90 d经口毒性

中图分类号:R155 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2022)05-0924-07

DOI:10.13590/j.cjfh.2022.05.010

Toxicological safety study of the *Scutellaria baicalensis* Georgi leafCHAI Jianxin^{1,2}, LI Ying^{1,2}, ZHOU Yuzhi³, YOU Lirong^{1,2}, ZHANG Hui^{1,2}, WANG Gaoli^{1,2},
WANG Yin⁴, ZHANG Yiyang⁵

- (1. Shanxi Zhendong Pharmaceutical Co., Ltd., Shanxi Changzhi 047100, China; 2. Shanxi Key Laboratory of Medical and Edible Homology Functional Food, Shanxi Changzhi 047100, China; 3. Modern Research Center of Traditional Chinese Medicine, Shanxi University, Shanxi Taiyuan 030006, China; 4. Hangzhou Medical College, Academy of Food Science and Engineering, Zhejiang Hangzhou 310013, China; 5. Shanxi Zhendong Wuhe Yi Yang Tang Co., Ltd., Shanxi Changzhi 047100, China)

Abstract: Objective To obtain basic safety data, the systematic toxicology of *Scutellaria baicalensis* Georgi leaf was studied. **Methods** The extract of *Scutellaria baicalensis* Georgi leaf as test substance, the systematic toxicology safety of *Scutellaria baicalensis* Georgi leaf was evaluated by the national food safety standards of acute oral toxicity, bacterial reverse mutation assay, micronuclear test of mammalian, chromosome aberration test of spermatocyte in mice and 90 day oral toxicity test. **Results** The LD₅₀ of acute oral toxicity on *Scutellaria baicalensis* Georgi leaf extract was greater than 20.0 g/kg·BW in male and female mice, simultaneously the LD₅₀ was greater than 15.0 g/kg·BW in male and female rats, which meant actual non-toxic. The detection results of bacterial reverse mutation assay, micronuclear test of mammalian and chromosom aberration test of spermatocyte in mice were negative. The 90 d oral toxicity test showed that compared with the control group, there were no significant differences in the body weight, food intake, food utilization rate, hematology and blood biochemistry in the test groups of 2.0, 4.0, 8.0 g/kg·BW. **Conclusion** Under the conditions of this experiment, toxic effects of *Scutellaria baicalensis* Georgi leaf extract on experimental animals were not found. After conversion, the NOAEL value of *Scutellaria baicalensis* Georgi leaf was 24.0 g/kg·BW.

收稿日期:2022-05-24

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1701900);山西省重点研发计划重点项目(201603D3114015);山西省黄芪资源产业化及产业国际化协同创新中心项目(HQXTCXZX2016-018)

作者简介:柴建新 男 工程师 研究方向为新食品原料、食品安全标准 E-mail:cjxkaoyan@163.com

通信作者:李英 女 工程师 研究方向为食品安全 E-mail:280476228@qq.com

王茵 女 教授 研究方向为营养与食品安全 E-mail:wy3333@163.com

Key words: *Scutellaria baicalensis* Georgi leaf; acute oral toxicity; genetic toxicity; 90 d oral toxicity test

黄芩是唇形科黄芩属植物,主要分布于山西、陕西、河北等地^[1-2],使用黄芩叶代茶饮在我国有着悠久的历史,也称为黄芩茶、黄金茶^[3]。黄芩叶中含有丰富的蛋白质、氨基酸、矿物质等营养成分^[4-5],还含有黄芩苷、野黄芩苷、黄芩素、绿原酸等功效成分^[6-14]。

黄芩叶在抗衰老、抗氧化等方面功效明显,课题组前期研究表明,黄芩叶醇提物可以通过调节衰老大鼠尿液样本中差异代谢物的含量、改善大鼠血清和肝脏代谢异常,发挥抗衰老作用,且黄芩叶醇提物的改善作用强于根、茎、花^[15-16];采用果蝇衰老模型研究显示黄芩叶和黄芩茶的水提物都可以达到抗衰老的效果^[17]。目前,黄芩茶产业的发展比较迅速,但也应当看到对其食用安全性的研究尚不深入,相关的安全性基础数据仍比较缺乏,对产业发展形成了制约。基于上述原因,本研究对黄芩叶进行系统的毒理学研究,以期进一步完善和丰富黄芩叶的安全性资料。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 样品

黄芩叶由山西振东制药股份有限公司提供。

1.1.2 实验动物

SPF级SD大鼠、ICR小鼠均购自浙江省实验动物中心,生产许可证号为SCXK(浙)2019-0002;大、小鼠均在温度20℃~25℃、相对湿度40%~70%的动物房饲养,大鼠的使用许可证号为SYXK(浙)2016-0022,小鼠的使用许可证号为SYXK(浙)2019-0011。本研究已通过浙江省医学科学院试验动物伦理审查并批准,编号为2019-0117。

1.1.3 试验菌株

试验菌株采用上海疾控提供的组氨酸营养缺陷型鼠伤寒沙门菌TA_{97a}、TA₉₈、TA₁₀₀、TA₁₀₂及TA₁₅₃₅。

1.1.4 主要仪器与试剂

EX125ZH电子天平购自奥豪斯仪器有限公司,LWC-400型全自动生化分析仪购自深圳蓝韵实业有限公司,XD-685电解质分析仪购自杭州众驰科技有限公司,XL1800血凝仪购自上海迅达医学科技有限公司,TEK-8530全自动五分类血液分析仪购自江西特康科技有限公司。

叠氮钠购自北京鼎国生物技术有限责任公司,2-乙酰氨基苄、1,8-二羟基蒽醌、秋水仙素、环磷酰胺购自Sigma-Aldrich公司,敌克松(Chemservice)、丝裂霉素C购自Roche公司。

1.2 方法

依据食品安全国家标准中毒理学评价的相关方法,对黄芩叶开展急性经口毒性试验^[18]、3项遗传毒性试验^[19-21]及90 d经口毒性试验^[22]的研究。

1.2.1 黄芩叶样品预处理

准确称取黄芩叶54 kg,按照1:10 g/mL的料液比,加水浸泡30 min,在微沸状态下提取2次,每次1 h,合并提取液,过滤;滤过的药渣用75%的乙醇,按照料液比为1:8 g/mL回流提取2次,每次1 h,合并提取液过滤。将水提和醇提的滤液合并,在70~75℃、-0.07~-0.08 MPa的条件下进行浓缩,对浓缩液进行真空干燥,干燥样品粉碎后即受试物。经称量得到黄芩叶提取物干粉18 kg。

1.2.2 急性经口毒性试验

根据急性经口毒性试验限量法一般选用剂量至少应为10.0 g/kg·BW的原则,设置大小鼠的试验剂量分别为15.0和20.0 g/kg·BW。根据急性经口毒性试验评价规程,选用180~220 g的SD大鼠及18~22 g的ICR小鼠各20只,雌雄各半,采用限量法开展研究。试验结束后对大、小鼠在14 d内的一般状况、中毒表现和死亡情况进行记录,实验结束后处死试验动物,并进行大体解剖,观察大体病理学变化。

1.2.3 三项遗传毒性试验

1.2.3.1 细菌回复突变试验

依据细菌回复突变试验受试物推荐的最高剂量为5 000 μg/皿,最低剂量不低于0.2 μg/皿,按照等比组距在最高剂量组下设4个剂量组的原则,设置受试物的剂量分别为8、40、200、1 000、5 000 μg/皿,同时设置阳性对照组叠氮钠2.0 μg/皿、敌克松50 μg/皿、2-乙酰氨基苄10 μg/皿、1,8-二羟基蒽醌25 μg/皿、环磷酰胺200 μg/皿,空白对照组及溶剂对照组。试验选用TA_{97a}、TA₉₈、TA₁₀₀、TA₁₀₂和TA₁₅₃₅菌株,采用平板掺入法在加+S₀和-S₀的条件下进行试验,每个试验皿都设置3个平行样。试验完成后通过培养基上菌株的回复突变菌落数评判黄芩叶对细菌的基因突变作用。

1.2.3.2 哺乳动物红细胞微核试验

按照哺乳动物红细胞微核试验要求,在急性毒性试验给予受试物最大剂量动物无死亡而求不出LD₅₀时,试验高剂量组为10.0 g/kg·BW,中、低剂量组分别取高剂量组的1/2和1/4。据此本试验选用25~30 g雌雄小鼠各25只,随机分为5组,每组雌雄小鼠各5只。设置2.5、5.0、10.0 g/kg·BW三个剂量

组,同时设置阳性对照组(黄磷酰胺 40 mg/kg·BW)和阴性对照组(1% 羧甲基纤维素钠),依据哺乳动物红细胞微核试验规程开展研究。试验结束后,计算嗜多染红细胞(Polychromatic erythrocytes, PCE)在总红细胞(Red blood cells, RBC)中的比例以及含微核细胞率。

1.2.3.3 小鼠精母细胞染色体畸变试验

根据小鼠精母细胞染色体畸变试验的要求,在急性毒性试验无法得出 LD₅₀ 时,高剂量组首选 10.0 g/kg·BW,中、低剂量组依据等比级数 2~4 倍向下设置。据此本试验选用 25~35 g 雄性小鼠 25 只,随机分为 5 组,每组 5 只。设置受试物 3 个剂量组为 2.5、5.0、10.0 g/kg·BW,同时设置阳性对照组(黄磷酰胺 40 mg/kg·BW)和阴性对照组(1% 羧甲基纤维素钠),依据小鼠精母细胞染色体畸变试验规程开展研究。实验结束后在油镜下观察分裂相细胞,采用二项分布分别对性染色体单价体、常染色体单价体及畸变细胞率等进行统计处理。

1.2.4 90 d 经口毒性试验

依据 90 d 经口毒性试验的要求,以受试物最大给予量作为高剂量组(受试物在基础饲料中以 10% 的最大添加比例进行添加,大鼠的每日摄食量按照体质量的 8% 计算,换算到受试物的高剂量组为 8.0 g/kg·BW),设置 2.0、4.0、8.0 g/kg·BW 的低、中、高三个剂量组,同时设计阴性对照组(基础饲料添加 10% 甲基纤维素钠);另外,在阴性对照组和高剂量组设置卫星组。选用 60~80 g SD 大鼠 100 只,雌性各半,随机分入各剂量组,每组 20 只大鼠,雌雄各半;卫星组每组 10 只,雌雄各半。实验期间记录大鼠的一般行为,每周记录体质量和进食量并计算食物利用率。试验中期对卫星组进行尿常规检测,禁食过夜,腹主动脉采血,进行血液学及血生化指标的检测;试验末期对各组大鼠进行尿常规检测,禁食过夜,腹主动脉采血,进行血液学及血生化指标的检测;解剖大鼠观察各脏器大体变化,取脑、心脏、肝脏、脾脏、肾脏、睾丸/卵巢、附睾/子宫、肾上腺、胸腺称质量计算脏器比;取心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏、脑、垂体等脏器经制作石蜡切片后进行病理组织学检查。

1.3 统计学分析

试验数据采用 Excel、SPSS 等软件进行统计处理,采用 Poisson 分布分析实验组含微核细胞率;采用 Dunnett 检验、秩和检验等方法分析 90 d 经口毒性试验研究数据,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性经口毒性试验

黄芩叶急性经口毒性试验结果表明,各组试验的大、小鼠活动正常,未出现明显的中毒及死亡现象,大体解剖后大小鼠各脏器均无病理性改变。依据急性毒性分级评价标准,黄芩叶提取物对雌雄大鼠 LD₅₀ > 15 g/kg·BW(相当于黄芩叶 45 g/kg·BW),雌雄小鼠 LD₅₀ > 20 g/kg·BW(相当于黄芩叶 60 g/kg·BW),属实际无毒级。

2.2 遗传毒性试验

2.2.1 细菌回复突变试验

黄芩叶细菌回复突变试验结果显示,黄芩叶提取物的 5 个剂量组在 -S₀ 及 +S₀ 的试验条件下回变菌落数与阴性对照组相似,均未超过阴性对照组的 2 倍,而阳性对照组的回变菌落数均高于阴性对照组的 2 倍以上。结果表明黄芩叶未诱导鼠伤寒沙门菌 TA_{97a}、TA₉₈、TA₁₀₀、TA₁₀₂、TA₁₅₃₅ 回复突变数量增加,无致突变作用。

2.2.2 哺乳动物红细胞微核试验

由表 1 可知,同阴性对照组相比,雌雄小鼠黄芩叶提取物各剂量组 PCE/RBC 比值均未低于 20%,说明黄芩叶没有细胞毒性。雌雄小鼠阳性对照组同阴性对照组相比均具有显著性差异($P < 0.01$);而受试物各剂量组含微核细胞率同阴性对照组相比均无显著性差异($P > 0.05$)。试验结果表明黄芩叶未对小鼠红细胞含微核率产生明显影响,结果呈阴性。

表 1 黄芩叶哺乳动物红细胞微核试验结果

Table 1 Micronuclear test of mammalian of *Scutellaria baicalensis* Georgi leaf

性别	组别	剂量/(g/kg·BW)	PCE/RBC/%	含微核细胞率/%
雌性	阴性对照	0	51.7±0.6	2.4±0.4
		2.5	51.8±0.6	2.6±0.4
	样品	5.0	51.7±0.8	2.5±0.5
		10.0	51.4±0.7	2.7±0.3
		环磷酰胺	0.04	48.4±0.7
雄性	阴性对照	0	51.5±0.6	2.5±0.5
		2.5	51.8±0.6	2.6±0.4
	样品	5.0	51.3±0.6	2.4±0.4
		10.0	51.0±0.6	2.5±0.7
		环磷酰胺	0.04	48.5±0.8

注:**与阴性对照组比较, $P < 0.01$

2.2.3 小鼠精母细胞染色体畸变试验

黄芩叶对小鼠精母细胞染色体畸变结果表明,阴性对照组染色体异常细胞率为 1.0%,黄芩叶提取物的低、中、高三个剂量组对应的染色体异常细胞率分别为 0.8%、1.0%、0.6%,经统计学分析这 3 个

剂量组相对于阴性对照组无显著性差异($P>0.05$);而阳性对照组染色体异常细胞率则达到了10.2%,显著高于阴性对照组的1.0%($P<0.01$)。由此可知黄芩叶未对小鼠精母细胞染色体畸变产生明显影响,结果呈阴性。

2.3 90 d经口毒性试验

2.3.1 黄芩叶对大鼠体质量增长、进食量及食物利用率的影响

黄芩叶90 d经口毒性试验期间各组大鼠饮水、进食正常,生长状况良好,未发现异常表现和体征,也无动物死亡;阴性对照组和高剂量组大鼠角膜、晶状体、球结膜及虹膜均未见明显病变。黄芩叶对大鼠的体质量增长、进食量及食物利用率结果见表2,与阴性对照组相比,黄芩叶三个剂量组雌雄大鼠体质量增长、进食量及食物利用率均无显著性差异($P>0.05$)。

表2 黄芩叶对大鼠体质量增长、进食量及食物利用率的影响
Table 2 The effects of *Scutellaria baicalensis* Georgi leaf on weight gain, food intake, food utilization rate in rats

性别	剂量/(g/kg·BW)	体质量增长/g	进食量/g	食物利用/%
雌性	0	216.9±13.8	1 840.9±126.6	11.8±1.0
	2	212.3±18.5	1 819.2±183.6	11.7±1.3
	4	222.6±19.4	1 849.5±167.3	12.1±0.7
	8	216.8±18.2	1 835.1±108.9	11.9±1.6
雄性	0	427.0±55.5	2 660.1±97.4	16.6±0.6
	2	424.4±58.7	2 609.5±107.2	16.3±1.5
	4	418.2±53.2	2 637.2±101.9	15.9±1.5
	8	402.2±31.3	2 659.4±59.8	15.1±0.8

2.3.2 黄芩叶对大鼠血液学的影响

试验中期,卫星组血液学检测结果表明,与卫星阴性对照组相比,卫星高剂量组的血液学指标差异均无统计学意义($P>0.05$);试验末期,实验组血液学检测结果见表3,黄芩叶各剂量组对试验大鼠的血液学指标也未见明显影响,与阴性对照组相比差异也无统计学意义($P>0.05$)。

表3 黄芩叶对大鼠血液学指标的影响

Table 3 The effect of *Scutellaria baicalensis* Georgi leaf on hematological indexes in rats

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)	淋巴细胞/%	中性粒细胞/%
雌性	0	164.1±8.5	7.71±0.57	2.8±0.8	82.6±5.9	13.2±5.5
	2	165.9±6.2	7.97±0.40	3.5±1.5	79.2±3.5	17.1±3.7
	4	165.0±5.4	7.45±0.43	2.8±0.8	79.5±4.5	16.9±4.4
	8	165.6±7.0	7.79±0.59	3.2±1.3	80.4±5.7	15.7±4.2
雄性	0	173.0±5.5	8.24±0.47	5.9±2.1	67.8±12.1	28.9±12.1
	2	170.6±8.6	8.20±0.46	4.7±1.6	59.5±9.4	36.6±9.2
	4	171.8±3.3	8.63±0.34	4.9±1.3	58.9±8.5	37.4±8.2
	8	171.7±8.2	8.63±0.37	5.1±1.1	61.4±8.0	34.4±7.7

性别	剂量(g/kg·BW)	中间细胞/%	凝血酶原时间/s	活化部分凝血活酶时间/s	血小板计数/($\times 10^9$ /L)	红细胞压积/(L/L)
雌性	0	4.2±1.9	14.7±1.5	13.8±2.8	613.6±68.8	0.425±0.017
	2	3.7±1.3	14.1±3.5	14.9±3.1	627.7±64.0	0.421±0.021
	4	3.7±1.5	13.8±3.3	14.5±2.7	604.7±73.7	0.405±0.018
	8	3.9±1.9	13.7±3.5	16.6±5.1	617.5±64.9	0.408±0.020
雄性	0	3.3±1.4	15.6±6.0	13.2±2.2	631.9±70.4	0.431±0.015
	2	3.9±1.5	13.6±4.1	14.6±1.7	581.6±65.1	0.429±0.020
	4	3.8±1.7	13.6±3.8	15.2±1.3	613.1±53.4	0.434±0.009
	8	4.2±1.9	12.6±3.4	14.1±2.0	593.8±69.7	0.443±0.020

2.3.4 黄芩叶对大鼠血生化的影响

试验中期,卫星组血生化指标检测结果表明,与阴性对照组相比,卫星高剂量组的血液学指标差异均无统计学意义($P>0.05$);大鼠血生化指标分析结果见表4,雄性大鼠低剂量组尿素氮、中剂量组及高剂量组的肌酐这三个指标显著低于阴性对照组($P<0.05$),但其检测值均在正常参考值范围内,因此不认为该指标的变化具有毒理学意义;其余指标与阴性对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.5 黄芩叶对大鼠尿液的影响

试验中期,卫星组尿液检测结果表明,大鼠尿液外观正常,与卫星阴性对照组相比,卫星高剂量组的葡萄糖、尿蛋白、潜血、密度及pH等指标差异均无统计学意义($P>0.05$);试验末期,黄芩叶各剂量组

对试验大鼠的尿液指标也未见明显影响,与阴性对照组相比差异也无统计学意义($P>0.05$)。

2.3.6 脏器重量和脏器比

试验对大鼠的脑、心脏、肝脏、肾脏、脾脏、睾丸、附睾、卵巢、子宫、胸腺、肾上腺等器官进行称重,并对脑体比、心体比、肝体比、肾体比、脾体比、睾丸体比、附睾体比、卵巢体比、子宫体比、胸腺体比及肾上腺体比进行分析,实验结果见表5,黄芩叶各剂量组雌雄大鼠的各脏器质量、脏器比与对照组比较差异均无显著性($P>0.05$)。

2.3.7 病理学检查

通过大体解剖检查,脑、心脏、肝脏等主要脏器的色泽、大小、形态结构等均未见明显异常。组织病理学检查,各剂量组与对照组比较,并未发现有

表4 黄芩叶对大鼠血生化指标的影响

Table 4 The effects of *Scutellaria baicalensis* Georgi leaf on biochemical indexes in rats

性别	剂量(g/kg·BW)	丙氨酸氨基	门冬氨酸氨基	总蛋白	白蛋白	总胆固醇	甘油三酯	血糖
		转移酶/(U/L)	转移酶/(U/L)	/(g/L)	/(g/L)	/(mmol/L)	/(mmol/L)	/(mmol/L)
雌性	0	44.1±8.4	112.9±25.5	63.4±2.8	34.9±2.1	2.08±0.39	0.51±0.05	7.95±0.89
	2	45.0±4.9	120.8±29.6	66.4±3.5	33.5±1.7	2.09±0.49	0.49±0.04	8.20±1.18
	4	43.3±7.6	110.1±19.0	64.4±2.9	34.5±2.2	2.10±0.60	0.50±0.05	8.40±0.85
	8	50.8±13.1	124.6±25.3	66.7±3.0	33.9±3.6	2.14±0.26	0.50±0.06	7.84±1.52
雄性	0	57.1±12.2	170.7±29.1	59.3±4.8	30.5±2.8	1.42±0.21	0.65±0.04	7.91±1.06
	2	59.5±11.7	158.1±27.3	58.4±1.3	30.2±1.3	1.64±0.29	0.71±0.15	7.74±0.69
	4	51.8±7.6	142.5±23.2	58.9±2.3	30.8±1.3	1.64±0.28	0.70±0.14	7.58±1.61
	8	56.8±12.4	147.9±37.0	59.0±1.1	30.8±0.9	1.62±0.29	0.68±0.16	7.81±0.92

性别	剂量/(g/kg·BW)	尿素氮	肌酐/(μmol/L)	谷氨酰转胺酶/	碱性磷酸酶/	钾	钠	氯
		/(mmol/L)		(U/L)	(U/L)	/(mmol/L)	/(mmol/L)	/(mmol/L)
雌性	0	9.70±1.68	48.9±4.8	2.0±0.5	66.3±14.7	4.39±0.30	139.4±4.7	108.8±3.8
	2	10.50±2.10	52.0±5.1	1.6±0.7	63.9±12.5	4.37±0.65	137.7±5.3	108.6±3.7
	4	10.65±1.81	49.9±2.1	1.9±0.7	70.8±11.1	4.23±0.29	137.7±5.6	108.5±4.7
	8	9.30±1.81	48.7±2.5	1.9±0.9	68.2±29.6	4.29±0.30	139.2±4.8	108.7±2.8
雄性	0	8.65±1.53	46.0±4.0	1.9±0.9	118.0±19.6	4.98±0.26	137.7±4.3	104.8±1.6
	2	6.81±0.85*	44.6±2.4	1.6±0.7	122.6±24.0	5.07±0.33	137.7±5.0	104.7±1.5
	4	7.74±1.34	42.5±2.0*	1.7±0.5	121.5±24.2	4.85±0.27	137.4±5.5	104.5±1.4
	8	7.74±1.34	41.7±3.8*	1.7±0.6	120.0±30.2	4.79±0.32	138.7±5.3	104.8±1.3

注:*与阴性对照组比较, P < 0.05

表5 黄芩叶对大鼠脏器重量及脏器比的影响

Table 5 The effects of *Scutellaria baicalensis* Georgi leaf on organs weight and organ body ratio in rats

性别	剂量(g/kg·BW)	脑		心脏		肝脏	
		质量/g	脑体比/%	质量/g	心体比/%	质量/g	肝体比/%
雌性	0	1.387±0.046	0.52±0.03	0.911±0.072	0.343±0.037	7.44±0.56	2.79±0.16
	2	1.414±0.100	0.55±0.04	0.875±0.088	0.343±0.030	7.22±0.71	2.82±0.18
	4	1.445±0.055	0.54±0.04	0.893±0.081	0.332±0.026	7.83±0.62	2.90±0.10
	8	1.424±0.076	0.56±0.04	0.911±0.084	0.355±0.030	7.68±0.88	2.99±0.28
雄性	0	1.612±0.100	0.35±0.03	1.481±0.260	0.317±0.047	13.43±2.16	2.87±0.35
	2	1.531±0.136	0.33±0.05	1.486±0.264	0.319±0.039	12.61±1.97	2.70±0.16
	4	1.515±0.129	0.34±0.04	1.477±0.209	0.326±0.029	13.06±2.15	2.87±0.23
	8	1.506±0.063	0.34±0.02	1.451±0.162	0.328±0.039	12.88±1.35	2.91±0.24

性别	剂量/(g/kg·BW)	肾脏		脾脏		卵巢/睾丸	
		质量/g	肾体比/%	质量/g	脾体比/%	质量/g	脏体比/%
雌性	0	1.94±0.11	0.73±0.06	0.445±0.062	0.167±0.025	0.128±0.032	0.048±0.012
	2	1.93±0.22	0.75±0.06	0.430±0.052	0.168±0.017	0.134±0.019	0.053±0.008
	4	2.01±0.19	0.74±0.03	0.483±0.068	0.179±0.021	0.154±0.022	0.057±0.010
	8	2.00±0.06	0.78±0.08	0.449±0.032	0.175±0.026	0.131±0.032	0.051±0.014
雄性	0	3.31±0.36	0.71±0.04	0.779±0.218	0.166±0.042	3.622±0.333	0.78±0.09
	2	3.27±0.36	0.71±0.06	0.716±0.165	0.154±0.029	3.356±0.206	0.73±0.09
	4	3.43±0.64	0.75±0.07	0.721±0.111	0.159±0.018	3.627±0.459	0.80±0.08
	8	3.32±0.34	0.75±0.07	0.636±0.097	0.143±0.019	3.523±0.280	0.80±0.06

性别	剂量/(g/kg·BW)	子宫/附睾		胸腺		肾上腺	
		质量/g	脏体比/%	质量/g	胸腺体比/%	质量/g	肾上腺体比/%
雌性	0	0.74±0.18	0.28±0.07	0.309±0.092	0.117±0.040	0.074±0.012	0.028±0.005
	2	0.64±0.21	0.25±0.09	0.372±0.092	0.146±0.037	0.081±0.020	0.032±0.008
	4	0.55±0.14	0.20±0.06	0.364±0.055	0.135±0.020	0.077±0.012	0.029±0.006
	8	0.58±0.20	0.22±0.08	0.333±0.090	0.129±0.032	0.079±0.014	0.031±0.006
雄性	0	1.54±0.15	0.33±0.04	0.372±0.064	0.080±0.013	0.072±0.021	0.015±0.004
	2	1.45±0.18	0.32±0.05	0.355±0.084	0.077±0.017	0.063±0.012	0.014±0.002
	4	1.43±0.12	0.32±0.02	0.306±0.036	0.068±0.009	0.073±0.016	0.016±0.003
	8	1.46±0.09	0.33±0.02	0.383±0.057	0.087±0.013	0.070±0.012	0.016±0.004

意义的病理学变化。

3 讨论

课题组前期对黄芩叶中的化学成分进行了深入研究,采用 LC-MS 分别对黄芩叶水提^[23]及醇提^[24]

样品中的化学成分进行分析,结果表明在黄芩叶水提样品中鉴定出了 32 个黄酮类化合物,在醇提样品中则鉴定出了 19 个黄酮类化合物,通过对比分析表明,黄芩素、黄芩苷、白杨素等 17 个黄酮类化合物在醇提样品中未被检测到,而 5,7,8,3',4'-五羟

基黄烷酮-7-*O*-葡萄糖醛酸苷、异红花素-7-*O*-葡萄糖醛酸苷、三羟基甲氧基黄烷酮-*O*-葡萄糖醛酸苷及柚皮素等4个黄酮类化合物在水提样品中未被检测到。这表明处理方式不同,提取的成分也有所差异。同时考虑到黄芩叶开发为新食品原料后在使用时会采用水提及醇提的方式。因此,在受试物处理方面,本研究对黄芩叶采取水提结合醇提的方式,这样可以更全面地评估黄芩叶的毒理学情况,使评估的结果更加真实客观。

本研究采用食品安全国家标准中规定的方法,对黄芩叶的毒理学安全性进行了系统的评估,其中黄芩叶的急性经口毒性试验中雌雄大鼠经口 LD₅₀>45 g/kg·BW,雌雄小鼠经口 LD₅₀>60 g/kg·BW,属实际无毒级;黄芩叶三项遗传毒性试验的结果均为阴性,表明在试验剂量下无遗传毒性;90 d 经口毒性试验,黄芩叶对大鼠的最大无作用剂量值为24.0 g/kg·BW,相当于黄芩叶推荐摄入量(6 g/d)的240倍。上述研究表明在本试验剂量下,黄芩叶不会对实验动物产生毒性作用。

本试验进一步完善和丰富了黄芩叶的毒理学评价研究,其结果与刘德旺等^[25]采用黄芩茎叶水浸液开展的毒理学安全性评价的结论相同。这为黄芩叶开发为新食品原料的毒理学安全性提供了更多的参考资料。

参考文献

- [1] 李子. 黄芩的本草考证及道地产区分布与变迁的研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
- LI Z. Study on herbal textual research and distribution and change of authentic region of Huang Qin [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2010.
- [2] 肖蓉, 袁志芳, 王春英, 等. 不同产地黄芩药材 HPLC 指纹图谱的研究[J]. 中草药, 2005, 36(5): 743-747.
- XIAO R, YUAN Z F, WANG C Y, et al. Fingerprints of *Scutellaria baicalensis* from different habitats by HPLC [J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 2005, 36(5): 743-747.
- [3] 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, 19.
- HE C N, PENG Y, XIAO W, et al. Application history and research status of *Scutellaria baicalensis*, skullcap tea [J]. Modern Chinese Medicine, 2011, 13(6): 3-7, 19.
- [4] 生吉萍, 陈海荣, 申琳. 人工种植黄芩与野生黄芩叶中 Se 含量及氨基酸含量的比较研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2009, 29(1): 211-213.
- SHENG J P, CHEN H R, SHEN L. Comparative study on selenium and amino acids content in leaves of planted and wild *Scutellaria baicalensis* [J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2009, 29(1): 211-213.
- [5] 朱艳霞, 骆翔, 赵东平, 等. 黄芩、黄芩茶及其水溶液中矿质元素含量分析[J]. 光谱学与光谱分析, 2011, 31(11): 3112-3114.
- ZHU Y X, LUO X, ZHAO D P, et al. Analysis of the content of mineral elements in *Scutellaria baicalensis*, skullcap tea and its solution [J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2011, 31(11): 3112-3114.
- [6] 王云龙, 刘春生, 陈立柱, 等. 高效液相色谱法同时测定黄芩茎、叶、花中野黄芩苷含量[J]. 中国药业, 2021, 30(17): 76-78.
- WANG Y L, LIU C S, CHEN L Z, et al. Simultaneous determination of scutellarin in the stems, leaves and flowers of *Scutellaria baicalensis* by HPLC [J]. China Pharmaceuticals, 2021, 30(17): 76-78.
- [7] MAKINO T, HISHIDA A, GODA Y, et al. Comparison of the major flavonoid content of *S. baicalensis*, *S. lateriflora*, and their commercial products [J]. Journal of Natural Medicines, 2008, 62(3): 294-299.
- [8] ZGÓRKA G. Retention behavior of silica-bonded and novel polymeric reversed-phase sorbents in studies on flavones as chemotaxonomic markers of *Scutellaria L.* genus [J]. Journal of Chromatography A, 2006, 1120(1-2): 230-236.
- [9] 何春年, 彭勇, 肖伟, 等. 黄芩地上部分与根部的化学成分比较研究[J]. 中国现代中药, 2011, 13(12): 32-35, 52.
- HE C N, PENG Y, XIAO W, et al. Comparative study chemical composition in aerial parts and roots of *Scutellaria baicalensis* [J]. Modern Chinese Medicine, 2011, 13(12): 32-35, 52.
- [10] CHA J H, KIM H W, KIM S G, et al. Antioxidant and antiallergic activity of compounds from the aerial parts of *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. Yakhak Hoeji, 2006, 50(2): 136-143.
- [11] CHIRIKOVA N K, OLENNIKOV D N. Composition of the aerial part of *Scutellaria baicalensis* [J]. Chemistry of Natural Compounds, 2008, 44(3): 361-362.
- [12] 杨琳琳, 柴建新, 陈强, 等. 基于 LC-MS 代谢组学技术的不同采收期黄芩叶化学成分比较研究[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(11): 1244-1254.
- YANG L L, CHAI J X, CHEN Q, et al. Comparative study on chemical components of *Scutellaria baicalensis* leaves in different harvest periods based on LC-MS metabolomics [J]. Journal of Shanxi Medical University, 2020, 51(11): 1244-1254.
- [13] OLENNIKOV D N, CHIRIKOVA N K, TANKHAEVA L M. Lamiaceae carbohydrates. IV. water-soluble polysaccharides from *Scutellaria baicalensis* [J]. Chemistry of Natural Compounds, 2008, 44(5): 556-559.
- [14] 乔丽芳, 王喜明, 杨莹莹, 等. HPLC 法同时测定山西不同区域黄芩叶中 3 种黄酮类成分含量[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(4): 494-498.
- QIAO L F, WANG X M, YANG Y Y, et al. Simultaneous determination of three flavonoids in *Scutellaria baicalensis* leaves from three regions in Shanxi by HPLC [J]. Journal of Shanxi Medical University, 2021, 52(4): 494-498.
- [15] 李萌茹, 周玉枝, 柴建新, 等. 基于 ¹H NMR 尿液代谢组学的黄芩不同生长部位抗衰老作用研究[J]. 药理学学报, 2020, 55(11): 2702-2712.
- LI M R, ZHOU Y Z, CHAI J X, et al. The anti-aging effects of different parts of *Scutellaria baicalensis* Georgi based on ¹H NMR urine metabolomics [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2020, 55

- (11): 2702-2712.
- [16] 庞溢媛, 周玉枝, 宋佳, 等. 基于 ^1H NMR血清和肝脏代谢组学的黄芩叶抗衰老作用研究[J]. 药学学报, 2020, 55(1): 74-82.
PANG Y Y, ZHOU Y Z, SONG J, et al. Anti-aging effect of *Scutellaria baicalensis* Georgi leaves based on ^1H NMR serum and liver metabolomics [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2020, 55(1): 74-82.
- [17] 冯雪, 周玉枝, 柴建新, 等. 基于 ^1H NMR代谢组学的黄芩茶与黄芩叶水提物延长果蝇寿命研究[J]. 药学学报, 2020, 55(6): 1214-1221.
FENG X, ZHOU Y Z, CHAI J X, et al. *Scutellaria baicalensis* Georgi leaf and tea extracts prolong lifespan and alter the metabolomic aging profile in a *Drosophila melanogaster* aging model [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2020, 55(6): 1214-1221.
- [18] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准 急性经口毒性试验: GB 15193.3—2014[S]. 北京: 中国标准出版社, 2015.
Gazette of the National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. National food safety standard-Acute toxicity test: GB 15193.3—2014[S]. Beijing: Standards Press of China, 2015.
- [19] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准 细菌回复突变试验: GB 15193.4—2014[S]. 北京: 中国标准出版社, 2015.
Gazette of the National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. National food safety standard-bacterial reverse mutation assay: GB 15193.4—2014[S]. Beijing: Standards Press of China, 2015.
- [20] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准 哺乳动物红细胞微核试验: GB 15193.5—2014[S]. 北京: 中国标准出版社, 2015.
Gazette of the National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. National food safety standard-micronuclear test of mammalian: GB 15193.5—2014 [S]. Beijing: Standards Press of China, 2015.
- [21] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准 小鼠精原细胞或精母细胞染色体畸变试验: GB 15193.8—2014[S]. 北京: 中国标准出版社, 2015.
Gazette of the National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. National food safety standard-Mice testicle cells chromosome aberration test: GB 15193.8—2014[S]. Beijing: Standards Press of China, 2015.
- [22] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 食品安全国家标准 90天经口毒性试验: GB 15193.13—2015[S]. 北京: 中国标准出版社, 2015.
Gazette of the National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. National food safety standard-Ninety days feeding study: GB 15193.13—2015 [S]. Beijing: Standards Press of China, 2015.
- [23] 冯雪. 黄芩叶茶化学成分及延缓果蝇衰老的作用研究[D]. 太原: 山西大学, 2020.
FENG X. Chemical constituents and anti-aging effect of aqueous extract from *Scutellaria baicalensis* tea and its mechanism on *drosophila melanogaster* [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2020.
- [24] 庞溢媛. 黄芩根、茎、叶抗衰老作用及谱效关系研究[D]. 太原: 山西大学, 2019: 17-24.
PANG Y Y. The anti-aging effect and spectrum-effect study of root, stem and leaf of *Scutellaria baicalensis* Georgi [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2019: 17-24.
- [25] 刘德旺, 蔡敏, 吴建美, 等. 黄芩茎叶水浸液安全性系统评价研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43(11): 2233-2240.
LIU D W, CAI M, WU J M, et al. Toxicological tests on safety assessment of *Scutellaria baicalensis* stem-leaf aqueous extract [J]. Drug Evaluation Research, 2020, 43(11): 2233-2240.