

论著

芹菜素的急性毒性、遗传毒性及亚慢性毒性试验研究

刘海波,隋海霞,支媛,耿桂英,余强,高芃,徐海滨

(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 研究芹菜素的安全性,为其合理开发利用提供科学依据。方法 根据《食品安全性毒理学评价程序和方法》,进行了芹菜素急性毒性试验、小鼠骨髓微核实验、Ames 试验、小鼠精子畸变试验、大鼠 90 天喂养试验。结果 芹菜素大鼠急性毒性的 MTD 大于 8 g/kg BW,遗传毒性试验结果为阴性,未见芹菜素对大鼠体重、摄食量、食物利用率、血常规、血生化、尿常规有生物学意义的影响。芹菜素对大鼠脏器无明显影响。结论 芹菜素属实际无毒物,无遗传毒性,芹菜素的大鼠 90 天喂养实验的 NOAEL 为 8 g/kg BW。

关键词:芹菜素;急性毒性;遗传毒性;亚慢性毒性;食品安全

中图分类号:R995 文献标识码:A 文章编号:1004-8456(2011)06-0489-06

Acute toxicity, genetic toxicity and sub-chronic toxicity of apigenin

Liu Haibo, Sui Haixia, Zhi Yuan, Geng Guiying, Yu Qiang, Gao Peng, Xu Haibin

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

Abstract: Objective To evaluate the safety of apigenin, so as to provide scientific support for the reasonable use and development of apigenin. **Methods** According to the procedure and methods in the Food Toxicological Safety Evaluation, a series of toxicological studies on the ingestion of apigenin were conducted, including acute toxicity, genetic toxicity as well as sub-chronic toxicity experiments. **Results** For the acute toxicity, the maximum tolerated dose (MTD) was higher than 8 g/kg BW. No apigenin-related genetic toxicity was observed. There were no apigenin-related adverse effects on body weight, food intake, food consumption, hematology, serum biochemistry, urine routine as well as histopathology in rats. **Conclusion** The no observed adverse effect level (NOAEL) of apigenin was 8 g/kg BW. Apigenin belongs to actually non-toxic substance with no genetic toxicity.

Key words: Apigenin; acute toxicity; genetic toxicity; sub-chronic toxicity; food safety

芹菜素(apigenin),又称芹黄素,是天然存在的一种黄酮类化合物,广泛存在于多种水果、蔬菜和豆类中^[1],其中芹菜中含量最高。有实验研究报告,芹菜素具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎等多种生物学作用^[2]。目前未见有关芹菜素系统毒性研究的报道。为合理开发利用芹菜素资源,本研究对芹菜素进行了急性毒性试验、遗传毒性试验、亚慢性毒性试验研究。

1 材料与方法

1.1 材料

芹菜素购自陕西慧科植物开发有限公司,样品纯度为 99% (中国疾病预防控制中心营养与食品安

全所检测,HPLC),试验剂量均以芹菜素样品量计,与纯芹菜素之间的换算系数是 99%。

本研究所用动物为 SPF 级 Wistar 大鼠和 SPF 级昆明小鼠,大鼠购自中国军事医学科学院实验动物中心(合格证号:SCXK-(军)2007-004),小鼠购自中国药品生物制品检定所试验动物中心(合格证编号:SCXK(京)2005-0004)。由中国军事医学科学院实验动物中心提供全价营养生长饲料(合格证号:SCXK-(军)2002-001)。动物饲养在中国医学科学院实验动物研究所清洁级动物房,自然采光,12 h 明暗交替,温度 21~26℃,湿度 40%~60%,合格证号:SYXK(京)2006-0010。

Ames 试验菌株为鼠伤寒沙门菌 TA97、TA98、TA100、TA102。

1.2 主要仪器及试剂

日本光电全自动血球计数仪,德国拜尔尿十项分析仪,全自动脱水机、自动包埋机及全自动封片机,半自动石蜡切片机,全自动染色机,全自动生化仪。

收稿日期:2011-04-28

基金项目:国家科技支撑计划课题(2006BAK02A07)

作者简介:刘海波 男 主管技师 研究方向为营养与食品卫生

E-mail: liuhaibo1972@yahoo.com.cn

通信作者:徐海滨 男 研究员 博士生导师 研究方向为营养与食品卫生 E-mail: hbxu1231602@vip.sina.com

1.3 实验方法

1.3.1 急性毒性试验^[3]

急性毒性试验采用最大耐受量法进行。

1.3.2 Ames 试验^[4]

用经鉴定符合要求的鼠伤寒沙门菌组氨酸缺陷型 TA97、TA98、TA100、TA102 4 株试验菌株进行试验。根据毒性测定结果,试验设 312.5、625、1 250、2 500、5 000 μg/皿 5 个剂量,同时设未处理对照、溶剂对照(DMSO)和阳性对照皿。如果受试物的回变菌落数是溶剂对照菌落数的 2 倍以上,并具有剂量反应关系者则定为阳性。整个试验在相同条件下重复做一次。

1.3.3 微核试验^[5]

采用间隔 24 h 两次经口灌胃法进行试验。以 40 mg/kg BW 剂量的环磷酰胺为阳性对照,食用植物油为阴性对照,芹菜素剂量为 2、4、8 g/kg BW,用食用植物油配至所需浓度。

1.3.4 小鼠精子畸形试验^[6]

以 40 mg/kg BW 剂量的环磷酰胺为阳性对照,食用植物油为阴性对照,芹菜素剂量为 2、4、8 g/kg BW,用食用植物油配至所需浓度。

1.3.5 亚慢性毒性试验^[7]

将断乳 Wistar 大鼠按体重随机分为对照组和 4 个芹菜素剂量组。采用最大掺入量法,低剂量组芹菜素饲料掺入量为 2.5%,次低剂量组芹菜素饲料掺入量为 5.0%,中剂量组芹菜素饲料掺入量为 7.5%,高剂量组芹菜素饲料掺入量为 10%,分别相当于 2、4、6 和 8 g/kg BW。在各剂量组的基础饲料中分别添加酪蛋白以保证饲料蛋白质的平衡,检测饲料的主要成分,各实验组与对照组间无差别。动物自由饮水,连续 13 周。观察指标如下:一般临床观察、体重、进食量、中期和末期进行血液学、血生化、部分电解质指标以及病理检查。

1.4 数据统计

采用 SPSS 15.0 软件包进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,统计指标均进行正态性及方差齐性检验,正态分布数据多组间比较采用 One-Way ANOVA 分析。 $P < 0.05$ 为统计学显著性意义。

2 结果

2.1 急性毒性试验

以 8 g/kg BW 剂量的芹菜素分别灌胃雄雌大鼠,观察 14 天,未见明显的中毒症状,也无死亡。大鼠的 MTD 大于 8 g/kg BW,推测大鼠经口急性毒性试验的 LD₅₀ 大于 8 g/kg BW,根据急性毒性试验结果

分级,芹菜素属实际无毒物。

2.2 Ames 试验

未处理对照、溶剂对照菌落数均在正常范围,在加与不加 S-9 时,芹菜素各剂量组回变菌落数均未超过溶剂对照菌落数 2 倍,亦无剂量-反应关系。

2.3 微核试验

嗜多染红细胞(PCE)百分比未少于阴性对照组的 20%,表明芹菜素在试验剂量下无细胞毒性;雌雄小鼠环磷酰胺阳性对照组微核发生率均明显高于阴性对照组($P < 0.01$),而芹菜素各剂量组与阴性对照组比较,差异均无显著性($P > 0.05$)。

2.4 小鼠精子畸形试验

环磷酰胺阳性对照组与阴性对照组比较差异有极显著性($P < 0.01$),各剂量组小鼠精子畸形发生率均在正常值范围内。

2.5 亚慢性毒性试验

2.5.1 芹菜素对大鼠体重和食物利用率的影响

以 0、2、4、6、8 g/kg BW 芹菜素喂饲大鼠 13 周,雄雌大鼠各剂量组饮食、活动正常,被毛浓密有光泽,无明显毒作用表现。

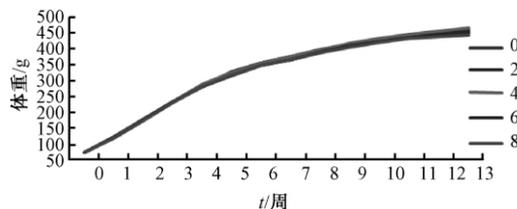


图 1-1 芹菜素对雄性大鼠体重的影响
Figure 1-1 Effect of apigenin on the bodyweight of male rats

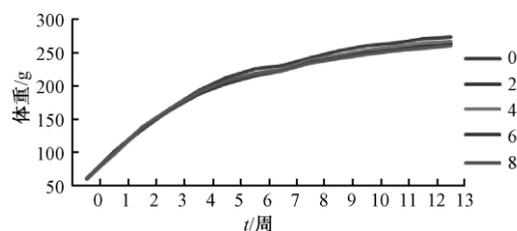


图 1-2 芹菜素对雌性大鼠体重的影响
Figure 1-2 Effect of apigenin on the bodyweight of female rats

由图 1 和图 2 可见,以 0、2、4、6、8 g/kg BW 芹菜素喂饲大鼠 13 周,各剂量组体重与对照组比较,差异均无显著性($P > 0.05$)。雄性大鼠 6、8 g/kg BW 剂量组的总食物利用率低于对照组,差异有显著性($P < 0.05$)。

2.5.2 芹菜素对大鼠血液学指标的影响

由表 1 可见,以 0、2、4、6、8 g/kg BW 芹菜素喂饲 13 周后,雄性大鼠 2、4 g/kg BW 剂量组的淋巴细胞百分比低于对照组,2 g/kg BW 剂量组的其他细

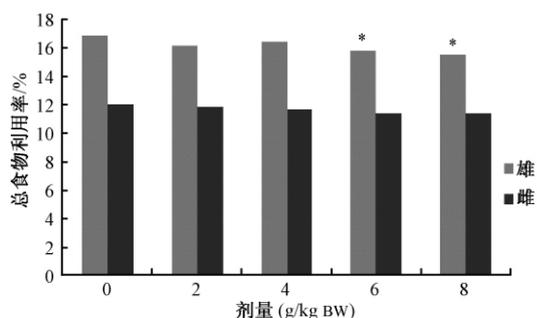


图2 芹菜素对大鼠总食物利用率的影响
Figure 2 Effect of apigenin on total food utilization of rats

胞百分比高于对照组 2、4 g/kg BW 剂量组的中性细胞百分比高于对照组,差异有显著性 ($P < 0.05$); 雌性大鼠 8 g/kg BW 剂量组的红细胞压积低于对照组 2、6、8 g/kg BW 剂量组的红细胞平均体积低于对照组 2、4、8 g/kg BW 剂量组的平均红细胞血红蛋白浓度高于对照组,差异有显著性 ($P < 0.05$)。以上指标均在本室(健康影响评价室)历史对照范围内,认为无生物学意义。由续表 1 可见,雄雌各剂量组末期凝血酶原与对照组比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 芹菜素对大鼠末期血液学指标的影响

Table 1 Effect of apigenin on hematological parameters in rats treated for 13 weeks ($n = 10$)

组别 (g/kg BW)	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	HGB (g/L)	HCT (%)	MCV (fl)	
雄	0	15.6 ± 2.5	8.09 ± 0.59	159 ± 12	40.3 ± 2.8	49.9 ± 1.3
	2	22.6 ± 13.4	8.12 ± 0.56	163 ± 9	41.2 ± 2.7	50.7 ± 0.9
	4	18.6 ± 1.5	8.16 ± 0.45	159 ± 7	41.0 ± 1.8	50.3 ± 0.7
	6	17.5 ± 4.0	8.11 ± 0.44	161 ± 9	40.7 ± 2.2	50.2 ± 0.8
	8	16.7 ± 3.5	8.24 ± 0.29	161 ± 4	41.1 ± 1.4	49.6 ± 0.8
雌	0	15.1 ± 1.8	7.86 ± 0.29	165 ± 5	42.3 ± 2.3	53.0 ± 0.9
	2	18.6 ± 6.8	7.64 ± 0.44	161 ± 10	40.0 ± 2.9	51.8 ± 1.0 ^a
	4	14.0 ± 2.2	7.54 ± 0.17	161 ± 7	40.1 ± 3.8	52.1 ± 1.3
	6	14.9 ± 3.2	7.78 ± 0.52	161 ± 10	40.1 ± 2.2	51.6 ± 1.2 ^a
	8	17.5 ± 3.5	7.57 ± 0.43	158 ± 9	38.6 ± 2.8 ^a	51.3 ± 0.6 ^a

组别 (g/kg BW)	MCH (pg)	MCHC (g/L)	LY (%)	MO (%)	GR (%)	PLT ($\times 10^3/\mu l$)	
雄	0	19.7 ± 0.6	394 ± 6	73.9 ± 8.0	1.5 ± 0.2	24.6 ± 8.0	596 ± 187
	2	20.0 ± 0.7	395 ± 8	62.4 ± 5.4 ^a	1.9 ± 0.4 ^a	35.7 ± 5.2 ^a	633 ± 55
	4	19.7 ± 0.5	392 ± 8	66.2 ± 6.1 ^a	1.7 ± 0.2	32.1 ± 6.0 ^a	648 ± 77
	6	19.9 ± 0.4	395 ± 4	68.0 ± 5.7	1.6 ± 0.3	30.4 ± 5.7	642 ± 53
	8	19.6 ± 0.4	395 ± 6	69.2 ± 6.0	1.6 ± 0.3	29.2 ± 5.9	711 ± 83
雌	0	21.0 ± 0.3	396 ± 3	72.0 ± 5.0	1.8 ± 0.3	26.3 ± 5.2	718 ± 100
	2	21.1 ± 0.5	408 ± 6 ^a	69.3 ± 8.7	2.1 ± 0.7	28.6 ± 8.3	639 ± 64
	4	21.1 ± 0.5	404 ± 8 ^a	75.0 ± 7.5	1.7 ± 0.3	23.3 ± 7.6	691 ± 90
	6	20.7 ± 0.5	401 ± 4	73.8 ± 7.3	1.6 ± 0.2	24.6 ± 7.3	670 ± 74
	8	20.7 ± 0.5	405 ± 7 ^a	74.6 ± 7.3	1.8 ± 0.3	23.6 ± 7.4	676 ± 68

注:与对照组比较,^a为 $P < 0.05$ 。

续表 1 芹菜素对大鼠末期凝血酶原指标的影响

Table 1 Effect of apigenin on hematological parameters in rats treated for 13 weeks ($n = 10$) -continued

组别 (g/kg BW)	雄		雌	
	PT (s)	APTT (s)	PT (s)	APTT (s)
0	20.0 ± 2.0	16.4 ± 1.9	18.3 ± 0.6	21.2 ± 1.7
2	19.9 ± 1.4	16.5 ± 1.8	19.2 ± 2.3	21.1 ± 2.1
4	20.8 ± 1.3	16.6 ± 0.9	18.7 ± 1.5	20.1 ± 1.7
6	20.7 ± 1.4	17.2 ± 1.1	17.5 ± 1.4	19.7 ± 2.8
8	20.6 ± 3.1	18.0 ± 1.4	19.2 ± 1.3	20.5 ± 1.4

2.5.3 芹菜素对大鼠血生化指标的影响

由表 2 可见,喂养 13 周后,雄性 8 g/kg BW 剂量组的血钙高于对照组;雌性 8 g/kg BW 剂量组的白蛋白高于对照组 2、8 g/kg BW 剂量组的碱性磷酸酶低于对照组,6、8 g/kg BW 剂量组的血钙高于对照组,各剂量组的乳酸脱氢酶均低于对照组,差异有

显著性 ($P < 0.05$)。

2.5.4 芹菜素对大鼠尿常规指标的影响

在试验中期和末期进行尿液常规检查。包括外观、尿胆原、亚硝酸盐、红细胞、酮体、白细胞、尿蛋白、比重、酸碱度、葡萄糖等,同时进行尿 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(尿 NAG 酶)分析。雌雄各剂量组尿常规与对照组比较,差异无显著性 ($P > 0.05$)。

2.5.5 病理检查

2.5.5.1 大体观察

大体解剖观察大鼠实体脏器质软、颜色正常,未见肿瘤和结节,肠腔未见胀气。

由表 3 可见,雄性大鼠 4、6、8 g/kg BW 剂量组的肝体比和脾体比高于对照组,差异有显著性 ($P < 0.05$)。雌性各剂量组脏器体重比值与对照组比较,差异无显著性。

表2 芹菜素对大鼠末期血生化指标的影响

Table 2 Effect of apigenin on biochemical parameters in rats treated for 13 weeks($n=10$)

组别 (g/kg BW)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TP (g/L)	ALB (g/L)	TBIL (μ mol/L)	ALP (U/L)
雄	0	25 ± 5	138 ± 29	69.5 ± 1.7	38.6 ± 0.9	1.09 ± 0.37
	2	27 ± 5	156 ± 38	69.1 ± 2.3	38.1 ± 1.7	1.47 ± 0.79
	4	32 ± 6	157 ± 39	68.3 ± 3.2	37.8 ± 1.5	1.36 ± 0.51
	6	28 ± 7	139 ± 32	68.5 ± 2.9	38.3 ± 1.9	1.47 ± 0.72
	8	28 ± 8	171 ± 54	71.9 ± 4.6	40.3 ± 2.0	1.70 ± 0.63
雌	0	41 ± 10	221 ± 68	65.7 ± 1.4	34.1 ± 0.8	0.63 ± 0.31
	2	34 ± 10	199 ± 58	65.8 ± 2.2	34.8 ± 0.8	0.55 ± 0.35
	4	38 ± 9	242 ± 71	65.8 ± 2.1	34.8 ± 1.0	0.73 ± 0.32
	6	34 ± 8	190 ± 49	67.0 ± 3.2	35.3 ± 0.8	0.76 ± 0.26
	8	43 ± 7	250 ± 73	67.4 ± 3.2	35.3 ± 1.1 ^a	0.69 ± 0.34

组别 (g/kg BW)	Glu (mmol/L)	BUN (mmol/L)	Cr (mmol/L)	Ca (mmol/L)	P (mmol/L)	
雄	0	10.56 ± 2.06	4.38 ± 0.57	70.12 ± 5.76	2.29 ± 0.06	3.16 ± 0.24
	2	9.47 ± 1.11	4.90 ± 0.56	70.24 ± 4.79	2.28 ± 0.05	3.20 ± 0.16
	4	10.29 ± 1.27	4.56 ± 0.58	69.09 ± 7.28	2.30 ± 0.07	3.36 ± 0.22
	6	9.58 ± 0.98	4.44 ± 0.32	65.47 ± 6.27	2.31 ± 0.07	3.39 ± 0.15
	8	9.75 ± 1.78	4.65 ± 1.12	71.02 ± 6.07	2.40 ± 0.08 ^a	3.37 ± 0.25
雌	0	10.70 ± 1.15	6.13 ± 1.15	68.79 ± 4.69	2.22 ± 0.04	3.76 ± 0.16
	2	11.36 ± 1.41	5.17 ± 0.72	70.80 ± 7.60	2.27 ± 0.08	3.71 ± 0.16
	4	11.10 ± 1.66	6.11 ± 0.47	70.20 ± 3.79	2.25 ± 0.07	3.69 ± 0.12
	6	11.31 ± 1.46	6.05 ± 1.31	71.08 ± 4.86	2.32 ± 0.09 ^a	3.80 ± 0.45
	8	10.65 ± 0.78	5.41 ± 0.62	65.26 ± 4.95	2.32 ± 0.06 ^a	3.77 ± 0.17

组别 (g/kg BW)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	LDH (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	
雄	0	1.33 ± 0.18	0.90 ± 0.41	0.15 ± 0.02	800.9 ± 474.0	1.63 ± 0.27
	2	1.34 ± 0.13	0.68 ± 0.13	0.15 ± 0.02	1207.1 ± 606.9	1.67 ± 0.17
	4	1.44 ± 0.22	0.68 ± 0.15	0.14 ± 0.03	873.3 ± 474.4	1.76 ± 0.30
	6	1.40 ± 0.26	0.75 ± 0.12	0.17 ± 0.04	783.9 ± 294.5	1.76 ± 0.33
	8	1.43 ± 0.34	0.63 ± 0.10	0.16 ± 0.03	586.8 ± 251.2	1.78 ± 0.44
雌	0	1.56 ± 0.25	0.65 ± 0.15	0.30 ± 0.05	1046.9 ± 495.9	1.61 ± 0.30
	2	1.60 ± 0.22	1.02 ± 0.44	0.30 ± 0.06	600.5 ± 161.6 ^a	1.72 ± 0.27
	4	1.40 ± 0.14	0.66 ± 0.25	0.26 ± 0.04	621.5 ± 473.1 ^a	1.47 ± 0.19
	6	1.50 ± 0.21	0.75 ± 0.24	0.28 ± 0.0	527.3 ± 310.0 ^b	1.57 ± 0.28
	8	1.49 ± 0.22	0.70 ± 0.18	0.30 ± 0.05	505.9 ± 180.4 ^b	1.55 ± 0.24

注:与对照组比较,^a为 $P < 0.05$;^b为 $P < 0.01$ 。

2.5.5.2 组织病理检查

对照组有1/20例肝细胞点状坏死、6/20例心肌细胞坏死;2 g/kg BW剂量组有4/20例肝细胞点状坏死、4/20例心肌细胞坏死、1/20例肾盂肾炎;4 g/kg BW剂量组有3/20例肝细胞点状坏死、3/20例心肌细胞坏死、1/20例肾盂肾炎;6 g/kg BW剂量组有2/20例肝细胞点状坏死、4/20例心肌细胞坏死;8 g/kg BW剂量组有2/20例肝细胞点状坏死、5/20例心肌细胞坏死、1/20例肾盂扩张、2/20例肾小管内钙盐沉积。

3 讨论

黄酮类化合物具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化等多种生物活性^[8]。Lu等^[9]通过大鼠、小鼠的急性与亚慢性毒性试验以及致突变性试验

证实,竹叶多酚类物质提取物(主要成分为类黄酮和酚酸)安全无毒。但是也有一些实验提示类黄酮有潜在的毒性。Rueff等^[10]研究表明,确证的有遗传毒性的槲皮素的代谢物,因遗传毒性观察终点的不同而变化,且黄酮类化合物在体内的代谢可以部分解释遗传毒性和致癌性研究得出冲突结论的原因。芹菜素是黄酮的一种,有研究发现芹菜素有多种生理作用。Popp等^[11]研究发现,芹菜素能够诱导人淋巴细胞微核率增加、姐妹染色单体互换试验阳性,提示具有遗传毒性。本研究采用Ames试验、小鼠骨髓微核试验、小鼠精子细胞畸形试验研究芹菜素的遗传毒性,结果未显示有遗传毒性。本实验结果与文献报道的不一致有可能与实验体系和实验对象的不同有关,芹菜素的致突变性还需要继续研究。

表3 芹菜素对大鼠脏器系数的影响——脏器体重比
Table 3 Effect of apigenin on relative organ weight of rats treated for 13 weeks (n = 10)

组别 (g/kg BW)	脑体比 (%)	胸腺体比 (%)	心脏体比 (%)	肝体比 (%)	脾体比 (%)	
雄	0	0.466 ± 0.025	0.055 ± 0.016	0.270 ± 0.040	2.500 ± 0.226	0.187 ± 0.021
	2	0.477 ± 0.027	0.049 ± 0.007	0.259 ± 0.013	2.584 ± 0.141	0.203 ± 0.013
	4	0.470 ± 0.033	0.056 ± 0.008	0.253 ± 0.016	2.700 ± 0.110 ^a	0.215 ± 0.010 ^b
	6	0.476 ± 0.020	0.055 ± 0.009	0.263 ± 0.022	2.825 ± 0.191 ^b	0.210 ± 0.022 ^a
	8	0.489 ± 0.028	0.051 ± 0.014	0.252 ± 0.011	2.797 ± 0.141 ^b	0.218 ± 0.016 ^b
雌	0	0.738 ± 0.058	0.104 ± 0.023	0.331 ± 0.022	2.830 ± 0.075	0.271 ± 0.029
	2	0.752 ± 0.067	0.102 ± 0.026	0.351 ± 0.041	2.885 ± 0.192	0.255 ± 0.017
	4	0.762 ± 0.060	0.096 ± 0.022	0.330 ± 0.030	2.836 ± 0.148	0.269 ± 0.030
	6	0.776 ± 0.044	0.095 ± 0.012	0.322 ± 0.015	2.798 ± 0.202	0.270 ± 0.014
	8	0.742 ± 0.093	0.094 ± 0.015	0.318 ± 0.026	2.771 ± 0.094	0.278 ± 0.020

组别 (g/kg BW)	肾体比 (%)	肾上腺体比 (%)	睾丸体比 (%)	附睾体比 (%)	卵巢体比 (%)	
雄	0	0.581 ± 0.055	0.015 ± 0.003	0.722 ± 0.079	0.332 ± 0.039	
	2	0.611 ± 0.033	0.015 ± 0.002	0.765 ± 0.059	0.315 ± 0.045	
	4	0.615 ± 0.031	0.015 ± 0.002	0.757 ± 0.035	0.313 ± 0.046	
	6	0.608 ± 0.061	0.013 ± 0.002	0.778 ± 0.048	0.325 ± 0.022	
	8	0.620 ± 0.049	0.013 ± 0.003	0.782 ± 0.060	0.322 ± 0.041	
雌	0	0.722 ± 0.055	0.032 ± 0.004		0.049 ± 0.006	0.216 ± 0.052
	2	0.708 ± 0.063	0.029 ± 0.005		0.047 ± 0.008	0.226 ± 0.054
	4	0.722 ± 0.061	0.029 ± 0.004		0.044 ± 0.008	0.232 ± 0.087
	6	0.723 ± 0.057	0.031 ± 0.006		0.049 ± 0.008	0.201 ± 0.034
	8	0.707 ± 0.041	0.028 ± 0.006		0.047 ± 0.009	0.208 ± 0.052

注:与对照组比较,^a为 P < 0.05; ^b为 P < 0.01。

随着对芹菜素应用的扩展,较大量摄入芹菜素的安全性受到研究者的关注。本研究以 0、2、4、6、8 g/kg BW 芹菜素喂饲大鼠 13 周,虽然雄性大鼠 6、8 g/kg BW 剂量组食物利用率低于对照组,但在本室历史对照范围内,认为无生物学意义。提示芹菜素不影响大鼠生长发育。从血常规和血生化检查结果看,虽然部分指标与对照组比较,差异有显著性,但这些指标无剂量-反应关系,并且在本室历史对照范围内,认为与受试物无关。虽然部分剂量组脾脏的绝对重量和相对重量均显著高于对照组,但这些差异既无剂量-反应关系,又在本室历史对照范围内;同时,反映脾脏功能的 RBC 和 WBC 计数与对照组比较,差异均无显著性。因此,结果提示,芹菜素对大鼠血常规和血生化检查无不良影响。肝脏、肾脏和心脏的病理学变化,在各处理组均零星出现,这些病变在试验动物中常有发生,与受试物无关。

在 90 天大鼠喂养实验中,本次试验芹菜素经口亚慢性毒性试验未观察到不良作用水平 (NOAEL) 为 8 g/kg BW。此结果为合理开发应用芹菜素资源提供了科学依据。

参考文献

- [1] DUTHIE G, CROZIER A. Plant-derived phenolic antioxidants [J]. *Curr Opin Lipidol* 2000, 11(1): 43-47.
- [2] 隋海霞,徐海滨,萌士安. 芹菜素的生物学作用[J]. *国外医学卫生学分册* 2008, 35(2): 103-107.
- [3] 中华人民共和国卫生部,中国国家标准化管理委员会. GB15193. 3—2003 食品安全性毒理学评价程序急性毒性试验[S]. 北京:中国标准出版社 2003.
- [4] 中华人民共和国卫生部,中国国家标准化管理委员会. GB15193. 4—2003 食品安全性毒理学评价程序鼠伤寒沙门氏菌/哺乳动物微粒体酶试验[S]. 北京:中国标准出版社 2003.
- [5] 中华人民共和国卫生部,中国国家标准化管理委员会. GB15193. 5—2003 食品安全性毒理学评价程序骨髓细胞微核试验[S]. 北京:中国标准出版社 2003.
- [6] 中华人民共和国卫生部,中国国家标准化管理委员会. GB15193. 7—2003 食品安全性毒理学评价程序小鼠精子畸形试验[S]. 北京:中国标准出版社 2003.
- [7] 中华人民共和国卫生部,中国国家标准化管理委员会. GB15193. 13—2003 食品安全性毒理学评价程序 30 天和 90 天喂养试验[S]. 北京:中国标准出版社 2003.
- [8] 张华峰,王瑛,黄宏文. 黄酮类化合物生物合成途径的进化及其在淫羊藿中的研究展望[J]. *中草药* 2006, 37(11): 1745-1751.
- [9] LU B, WU X, TIE X, et al. Toxicology and safety of anti-oxidant of bamboo leaves. Part I: Acute and subchronic toxicity studies on anti-oxidant of bamboo leaves [J]. *Food Chem Toxicol* 2005, 43

(5) : 783-792.
 [10] RUEFF J, LAIRES A, BORBA H. Genetic toxicology of flavonoids: the role of metabolic conditions in the induction of reverse mutation SOS functions and sister-chromatid exchanges [J]. *Mutagenesis*, 1986, 1(3) : 179-183.

[11] POPP R, SCHIMMER O. Induction of sister-chromatid exchanges (SCE), polyploidy and micronuclei by plant flavonoids in human lymphocyte cultures. A comparative study of 19 flavonoids [J]. *Mut Res*, 1991, 246(1) : 205-213.

论著

广西香港海鸥菌分离菌株脉冲场凝胶电泳分子分型研究

孙贵娟, 黄彦, 唐振柱, 卢桂宁, 苏伟东, 甘永新
 (广西壮族自治区疾病预防控制中心, 广西 南宁 530028)

摘要:目的 探讨香港海鸥菌分子分型方法,了解广西水产品监测所分离的香港海鸥菌的相关性。方法 以 Not I 限制性内切酶对 2005 年分离的香港海鸥菌酶切后进行脉冲电泳,用 BioNumerics 5.1 聚类分析获得电泳图谱。结果 7 株香港海鸥菌分为 6 个分子型,其中从南宁分离的与从河池分离的 2 株香港海鸥菌高度同源,相似度达 100%。结论 PFGE 可应用于香港海鸥菌分子分型,有助于发现香港海鸥菌流行规律和传播途径,水鸟可能是香港海鸥菌传播环节的一种重要媒介。

关键词: 香港海鸥菌; 脉冲场凝胶电泳; 分子分型; 食源性病原菌; 媒介

中图分类号: R446.5; R155.5 文献标识码: A 文章编号: 1004-8456(2011)06-0494-03

Molecular typing of *Laribacter hongkongensis* isolated in Guangxi province by pulsed-field gel electrophoresis

Sun Guijuan, Huang Yan, Tang Zhenzhu, Lu Guining, Su weidong, Gan Yongxin
 (Guangxi Zhuang Autonomous Region Center for Disease Prevention and Control, Guangxi Nanning 530028, China)

Abstract: Objective To study the molecular typing of *Laribacter hongkongensis* by pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), and to find out the relationship of 7 strains of *L. hongkongensis* isolated from fishery products in Guangxi on 2005. **Methods** Total DNA of each isolate was digested with restriction enzyme Not I, and the DNA fingerprints were obtained by running PFGE. These fingerprints of different stains were compared and their relationship was investigated by BioNumerics 5.1 clustering. **Results** Seven strains of *L. hongkongensis* were attributed to six PFGE pattern combinations. One isolate from Nanning and another one from Hechi were homologous with 100% similarity. **Conclusion** PFGE is an effective way for molecular typing *L. hongkongensis* and is helpful in discovering the epidemiology and transmission of this bacteria. Waterfowl might be an important medium in the spreading of *L. hongkongensis*.

Key words: *Laribacter hongkongensis*; pulsed-field gel electrophoresis (PFGE); molecular typing; food-borne pathogenic; medium

香港海鸥菌 (*Laribacter hongkongensis*) 是一种新发现的食源性病原菌,属奈瑟氏科,为需氧及兼性厌氧菌, HKU1 株是它的模式株。香港海鸥菌最早的报道见于 2001 年,由香港大学从一名来自中国

大陆的患有肝硬化的病人血液和胸腔脓汁中分离出^[1]。香港海鸥菌可引起社区性胃肠炎 (community-acquired gastroenteritis) 和旅行者腹泻 (traveler's diarrhea)。目前该菌在中国香港、中国大陆、日本、瑞士、非洲及中美洲相继被发现。我国于 2005 年在河北、福建、浙江、广西、广东等 5 个沿海省份开展了水产品香港海鸥菌污染调查研究^[2-4]。为探讨分离自广西水产品的 7 株香港海鸥菌间的亲缘关系,应用脉冲场凝胶电泳 (pulsed-field

收稿日期: 2011-04-19
 作者简介: 孙贵娟 女 副主任技师 研究方向为微生物检测及分子生物学 E-mail: sungj0707@vip.sina.com
 通信作者: 黄彦 男 主管技师