

芒果叶提取物芒果苷安全性评价Ⅳ： 遗传、生殖毒性试验

郝二伟^{1,2} 王勤¹ 谭珍媛³ 王峥屹⁴ 邓家刚^{1,2}

(1 广西中医药大学广西中药药效研究重点实验室, 南宁, 530200; 2 广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心, 南宁, 530200; 3 广西医科大学, 南宁, 530021; 4 四川天然药物研究所, 成都, 610041)

摘要 目的:检测芒果苷是否影响遗传物质,并通过口服灌胃给予妊娠期6~15 d致畸敏感期孕鼠芒果苷,考察其对妊娠动物、胚胎及胎仔发育的影响,观察芒果苷是否具有遗传和生殖毒性。方法:采用微生物回复突变试验、啮齿动物骨髓微核试验、哺乳动物培养细胞染色体畸变试验检测芒果苷的遗传毒性。从妊娠第7天开始,连续10 d,口服灌胃受试药品0.6 mg/(kg·bw)、1.2 mg/(kg·bw)、2.4 mg/(kg·bw),观察其对各组孕鼠妊娠期毒性反应及孕鼠胚胎期各胎鼠生长发育指标致畸变的影响。结果:微生物回复突变试验中芒果苷各剂量组回变菌落数均在正常范围内未超过自发回变菌落数的2倍,骨髓微核试验中芒果苷各剂量组多染红细胞和正染红细胞比例未低于溶媒对照组的20%,染色体畸变试验中CHL细胞染色体畸变率均小于5%。芒果苷低、中、高3种不同剂量对各孕鼠及孕鼠胚胎期各胎鼠的窝胎数,胚胎形体外观、全身骨骼、各内脏重要脏器等的生长发育指标致畸变检测项目显示为阴性。结论:芒果苷无致突变性,对孕鼠胚胎期胎鼠生长发育指标未见有生殖毒性反应的致畸变影响。

关键词 芒果苷;遗传毒性;生殖毒性;致畸

Safety Evaluation of Mangiferin Extracted from Mango Leaf—Genetic and Reproductive Toxicity Test

Hao Erwei^{1,2}, Wang Qin¹, Tan Zhenyuan³, Wang Zhengyi⁴, Deng Jiagang^{1,2}

(1 Guangxi Key Laboratory of Efficacy Study on Chinese Materia Medica, Nanning 530200, China; 2 Guangxi Collaborative Innovation Center for Functional Ingredients Study of Agricultural Residues, Nanning 530200, China; 3 Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530021, China; 4 Sichuan Institute of Natural Medicine, Chengdu 610041, China)

Abstract Objective: To evaluate the genetic and reproductive toxicity of mangiferin and observe its effects on genetic material, pregnant animals, embryos and fetuses. **Methods:** Genotoxicity test: The genetic toxicity of mangiferin was detected by microbial reversion mutation test, rodent bone marrow micronucleus test, mammalian cultured cell chromosome aberration test. Reproductive toxicity test: 0.6 mg/(kg·bw), 1.2 mg/(kg·bw), 2.4 mg/(kg·bw) of mangiferin were administered orally for 10 days from the first 7 days of gestation, in order to observe its toxicity on pregnant women and the changes of growth and development indexes of fetal rats in embryos. **Results:** Genotoxicity test: The number of reversed colonies in each dosage group of mangiferin in the microbial reversion mutation test did not exceed 2 times of the number of spontaneous rejuvenation colonies in the normal range. In the bone marrow micronucleus test, the proportion of red blood cells was not lower than 20% of the vehicle control group, and chromosome aberration test CHL cell chromosome aberration rate was less than 5%. Reproductive toxicity test: in mangiferin low, medium and high dosage groups, the appearance of embryos, body bones, visceral organs and other important growth and development indicators were negative. The results showed that mangiferin was not mutagenic, and there was no reproductive toxicity on the growth and development of embryonic fetus in pregnant rats.

Key Words Mangiferin; Genotoxicity; Reproductive toxicity; Teratogenic

中图分类号:R-33;R99 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.050

芒果苷(Mangiferin),又名芒果素、知母宁,为漆树科植物芒果 *Mangiferin indica* L. 叶的主要活性成分。大量实验证明^[1-4],芒果苷的药理作用明确、植

物来源广泛,目前临床上主要应用于呼吸系统疾病。芒果苷遗传和生殖毒性,是开发芒果苷新药产品必须提供的毒理学数据,为此项目组进行了系统的致

基金项目:广西重点实验室建设项目(15-140-31);广西农作物废弃物功能成分研究协同创新中心建设(CICAR2015-21)

作者简介:郝二伟(1980.04—),男,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中药药效筛选及中药基础理论研究,E-mail:ewhao@163.com;

王勤(1957.06—),男,硕士,教授,硕士研究生导师,研究方向:中药药理学研究,E-mail:wq@gxcmu.edu.cn

通信作者:邓家刚(1953.07—),男,学士,教授,博士研究生导师,研究方向:中药药效筛选及中药基础理论研究,E-mail:dengjg53@126.com

突变试验、生殖毒性试验研究。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SD 大鼠, 150 ~ 170 g, SPF 级, 雌雄兼有, 上海斯莱克实验动物有限公司提供, 合格证号: SCXK(沪)2007-0005。

1.1.2 药物 芒果苷: 广西中医学院制备, 批号: 20070828。

1.1.3 试剂与仪器 叠氮化钠(浙江城关化工厂, 950902)、丝裂霉素(浙江海正 050705/071003)、9-氨基吡啶(美国 Sigma 公司, 96F-05461)、4-硝基喹啉氧化物(美国 Sigma 公司, 84F-0572)、环磷酰胺(0608242/20070201)、羧甲基纤维素钠(20061120)、茜素红(070918)。HP-1100 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); GF-1 型控时调速式高速分散器(江苏海门麒麟医用仪器厂); ELX800UV 型酶标仪(美国 Bio. Tek 仪器公司); DHG-9145A 型电热恒温鼓风干燥箱(上海一恒科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 遗传毒性试验^[5-7] 微生物回复突变试验: 选用鉴定合格鼠伤寒沙门氏菌 TA₉₇, TA₉₈, TA₁₀₀, TA₁₀₂, TA₁₅₃₅ 五菌株, 分为阴性对照组、处理组、阳性对照组, 阴性对照组加入 0.9% 氯化钠注射液; 处理组采用 0.5, 5, 50, 500, 5 000 μg/皿不同浓度芒果苷; 阳性对照组, 不加 S9 混合液时: TA₁₀₀、TA₁₅₃₅ 加入 1.5 μg/皿叠氮化钠, TA₉₇ 加入 9-氨基吡啶 50 μg/皿, TA₉₈ 加入 4-硝基喹啉氧化物 0.5 μg/皿, TA₁₀₂ 加入 2-氨基苄 20 μg/皿; 加 S9 混合液时: TA₁₅₃₅ 加入环磷酰胺 200 μg/皿。加或不加肝微粒体复合因子(S_{9mix}), 37 °C 培养 48 ~ 72 h, 观察五菌株平板回变菌落数变化并观察菌苔存在。

啮齿动物骨髓微核试验 NIH 小鼠随机分为 5 组, 分别为芒果苷低(1.44 g/kg)、中(3.60 g/kg)、高(9.00 g/kg)、剂量组, 溶媒对照组和阳性对照组(环磷酰胺 50 mg/kg), 每组 10 只。芒果苷各剂量组给药 1 次/d, 连续 4 d, 阳性对照组于芒果苷最后一次给药时腹腔注射环磷酰胺 50 mg/kg, 末次给药 24 h 后取骨髓制片。用姬姆萨染色法染片, 油镜下观察, 每只小鼠计数 2 000 个多染红细胞中微核数, 计算微核发生率(%), 同时计数 200 个骨髓细胞, 求出多染红细胞/正染红细胞的比值。

哺乳动物培养细胞染色体畸变试验^[8-12] 取对数生长期 CHL 细胞, 分为芒果苷低、中、高剂量组, 空白对照组和阳性对照组。芒果苷剂量(终浓度)24 h

为 100 μg/mL, 200 μg/mL, 400 μg/mL; 48 h 为 75 μg/mL, 150 μg/mL, 300 μg/mL, 加或不加肝微粒体复合因子(S_{9mix})与细胞作用 6 h, 24 h, 48 h, 收集细胞前加入秋水仙碱, 依次收集细胞进行低渗、固定、制片、染色处理, 显微镜下观察中期相细胞染色体数目和结构的改变。

1.2.2 生殖毒性试验^[13-16] 分组给药: 孕鼠 32 只, 随机分 4 组, 每组 8 只。即: 空白对照组用生理盐水 0.5 mg/100 g, 芒果苷低(72.125 mg/kg)、中(144.25 mg/kg)、高(288.5 mg/kg)剂量组用; 以上各组孕鼠逐只按上述所示剂量在妊娠第 7 天开始口服灌胃给药, 1 次/d, 连续 10 d, 至妊娠第 17 天。于开始给药后, 各组逐只称体重 1 次/3 d, 根据体重变化, 调整给药量。在自然分娩前 1 d 脱颈椎处死妊娠孕鼠, 各组逐窝逐只仔细检查。

1.2.3 观测指标与方法 1) 孕鼠检查处死后, 立即从腹中线解剖, 暴露子宫和卵巢。仔细检查黄体数、着床数、吸收数、死胎数、活胎数及胎盘重量, 按窝进行数量登记。2) 胎数外观检查对每个活胎测量身长、体重、鉴定性别。观察头部有无脑积水、露脑、脑膜膨出、无眼、小眼、无耳、小耳、腭裂等; 四肢有无并趾、少趾、无趾、多趾、足内外翻、短肢等; 躯干有无脐疝、腹裂、内脏和脊髓膨出、脊柱裂、脊柱侧突等; 有无短尾、卷尾、无尾、尾分叉等; 有无肛门闭锁等。3) 骨骼检查将每窝 2/3 的活胎盘剥皮去内脏后放入 Bouin 液中固定数天, 取出流水冲洗干净, 移至 1% 透明液中, 2 ~ 3 d 见肌肉完全透明能清晰看见骨骼为止, 用小镊子将透明后的胎鼠放滤纸上吸干, 用单面刀片和镊子轻轻地、仔细地将腐蚀的剩余脏器和组织除去, 然后将胎数放入茜素红染色液中 2 ~ 3 d, 见胎数骨骼全部着色(其间更换 1 ~ 2 次新鲜染液)。染色后的胎鼠再置透明液中 1 d, 即成肌肉透明而骨骼为殷红色的胎鼠标本, 用放大镜观察骨骼的形态。观察内容为: 头部骨骼是否完整、骨化状况; 肋骨(正常 13 对)是否有多肋、少肋、肋骨分叉、肋骨融合等; 胸骨(正常 6 块)观察有无胸骨节缺失和骨化不全; 颈、胸、腰、尾椎有无异常; 四肢骨骼主要观察骨化程度、短肢或无肢、畸形、多趾(指)、少趾(指)等。4) 内脏检查将每窝另 1/3 活胎鼠不剥皮浸泡于甲醛溶液中 2 ~ 3 周固定。标本固定期满后冲洗, 将胎鼠放在腊板上用刀片切片检查内脏, 首先将胎鼠头部切四刀, 即沿口经耳作水平切面, 检查有无腭裂、舌异常; 再沿顶部作 3 个纵切面, 即眼球前沿切面, 观察鼻道是否扩大, 是否单鼻道等; 眼球正中垂直切面,

表1 芒果苷对五菌株平板回变菌落数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别 $\mu\text{g}/\text{皿}$	S ₉	TA ₉₇	TA ₉₈	TA ₁₀₀	TA ₁₀₂	TA ₁₅₃₅
阴性对照组	-	151 ± 9	36 ± 2	167 ± 10	273 ± 21	17 ± 2
	+	157 ± 16	34 ± 1	171 ± 17	295 ± 18	15 ± 2
处理组						
芒果苷(0.5)	-	134 ± 12	33 ± 2	180 ± 11	268 ± 17	14 ± 3
	+	165 ± 16	33 ± 3	156 ± 22	267 ± 20	12 ± 3
芒果苷(5)	-	159 ± 15	36 ± 6	141 ± 12	275 ± 27	16 ± 4
	+	160 ± 24	34 ± 4	131 ± 13	261 ± 16	15 ± 3
芒果苷(50)	-	168 ± 16	39 ± 3	166 ± 11	270 ± 27	8 ± 2
	+	155 ± 19	38 ± 3	147 ± 33	269 ± 26	10 ± 1
芒果苷(500)	-	165 ± 10	33 ± 3	167 ± 20	279 ± 16	14 ± 1
	+	166 ± 12	35 ± 4	154 ± 40	274 ± 17	14 ± 3
芒果苷(5000)	-	142 ± 12	34 ± 5	171 ± 5	264 ± 47	13 ± 1
	+	160 ± 23	36 ± 4	167 ± 37	266 ± 23	12 ± 2
叠氮化钠(1.5)	-	-	-	>1 000	-	>1 000
9-氨基吡啶(50)	-	>1 000	-	-	-	-
4-硝基喹啉氧化物(0.5)	-	-	947 ± 46	-	-	-
丝裂霉素(0.5)	-	-	-	-	>1 000	-
2-氨基芬(20)	+	>1 000	>1 000	>1 000	>1 000	-
环磷酸胺(200)	+	-	-	-	-	569 ± 126

检查眼球大小;眼球后沿垂直切面、检查有无脑水肿等;然后沿腹中线和肋下缘水平各切一刀,检查各脏器大小、位置等,再取出心、肝、脾、肺、肾、子宫和睾丸等重要器官检测观察有无畸形改变。

2 结果

2.1 芒果苷微生物回复突变试验结果 在加与不加肝微粒体复合因子(S_{9mix}), TA₉₇、TA₉₈、TA₁₀₀、TA₁₀₂、TA₁₅₃₅空白对照组和芒果苷各剂量组回变菌落数均在正常范围内,未超过自发回变菌落数2倍,而阳性对照组回变菌落数均超过2位。见表1。

2.2 芒果苷啮齿动物骨髓微核试验结果 芒果苷各剂量组多染红细胞和正染红细胞比例未低于溶媒对照组的20%,提示对骨髓无抑制作用。芒果苷各剂量组及溶媒对照组多染红细胞微核发生率均<5%以下,而阳性对照组多染红细胞微核发生率为18.55%。见表2。

表2 芒果苷对NIH小鼠骨髓微核发生率的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	PCE/NCE	微核率(%)
溶媒对照组(0.5% CMC-Na)	1.1 ± 0.2	2.45 ± 0.69
阳性对照组[环磷酸胺(50 mg/kg)]	1.1 ± 0.2	18.55 ± 3.58*
低剂量组(MGG 1.44 g/kg)	1.1 ± 0.2	2.55 ± 0.69
中剂量组(MGG 3.60 g/kg)	1.1 ± 0.2	2.50 ± 0.58
高剂量组(MGG 9.00 g/kg)	1.1 ± 0.2	2.50 ± 0.62

注:与溶媒对照组比较,*P<0.05。

2.3 芒果苷哺乳动物培养细胞染色体畸变试验结果 在加或不加肝微粒体复合因子(S_{9mix})芒果苷和细胞作用6 h或6 h、24 h、和48 h,CHL细胞染色体

畸变率均在5%以下。见表3。

表3 芒果苷体外CHL细胞染色体畸变试验

剂量组	S _{9mix}	作用时间(h)	计数细胞数(个)	畸变率(%)	结果判定
阴性对照组	-	6	200	3.0	-
丝裂霉素组	-	6	200	17.5*	+
浓度1组(100)	-	6	200	1.0	-
浓度2组(200)	-	6	200	1.5	-
浓度3组(400)	-	6	200	2.0	-
阴性对照组	-	24	200	2.5	-
丝裂霉素组	-	24	200	22.5*	++
浓度1组(100)	-	24	200	2.0	-
浓度2组(200)	-	24	200	3.0	-
浓度3组(400)	-	24	200	2.5	-
阴性对照组	-	48	200	2.5	-
丝裂霉素组	-	48	200	13.0*	+
浓度1组(75)	-	48	200	2.0	-
浓度2组(150)	-	48	200	1.5	-
浓度3组(300)	-	48	200	2.5	-
阴性对照组	+	6	200	1.5	-
环磷酸胺组	+	6	200	21.5*	++
浓度1组(100)	+	6	200	1.5	-
浓度2组(200)	+	6	200	1.0	-
浓度3组(400)	+	6	200	2.5	-

注:与阴性对照组比较,*P<0.05。

表4 芒果苷对胚胎发育的影响(子宫胎仔重及子宫重量情况, $\bar{x} \pm s$)

组别	孕鼠数(只)	子宫胎仔重(g)	子宫重(g)
溶媒对照组	20	66.82 ± 22.65	5.47 ± 1.54
低剂量组	21	63.85 ± 33.97	5.04 ± 2.40
中剂量组	21	72.75 ± 27.65	6.06 ± 1.81
高剂量组	23	81.25 ± 21.65	6.71 ± 1.79

表5 孕鼠平均妊娠黄体数及平均着床数(个/只, $\bar{x} \pm s$)

组别	孕鼠数(只)	妊娠黄体数(个/只, $\bar{x} \pm s$)			着床数(个/只, $\bar{x} \pm s$)			着床率(%)
		左	右	合计	左	右	合计	
溶媒对照组	20	7.95 ± 2.36	7.19 ± 2.19	15.14 ± 2.75	5.70 ± 3.29	6.00 ± 2.38	11.70 ± 4.23	76.22 ± 25.41
低剂量组	21	7.67 ± 2.61	7.43 ± 2.56	15.10 ± 3.62	5.57 ± 3.28	5.24 ± 3.67	10.81 ± 5.72	67.95 ± 29.81
中剂量组	21	7.86 ± 2.01	7.90 ± 1.61	15.76 ± 2.84	6.14 ± 3.00	6.33 ± 2.56	12.48 ± 4.84	76.92 ± 25.29
高剂量组	23	8.52 ± 2.61	8.87 ± 1.71	17.30 ± 2.69	6.78 ± 3.38	7.39 ± 2.82	14.17 ± 4.09	80.83 ± 16.80

表6 芒果苷对胚胎发育的影响(活胎数及吸收胎数)(个/窝,组, $\bar{x} \pm s$)

组别	孕鼠数	每窝平均活胎数			每窝平均吸收胎数		
		左侧子宫	右侧子宫	合计	左侧子宫	右侧子宫	合计
溶媒对照组	20	5.05 ± 2.95	5.65 ± 2.30	10.70 ± 3.97	0.65 ± 0.88	0.35 ± 0.49	1.00 ± 1.08
低剂量组	21	5.19 ± 3.23	4.95 ± 3.69	10.14 ± 5.63	0.29 ± 0.56	0.14 ± 0.36	0.43 ± 0.81
中剂量组	21	5.81 ± 2.86	6.14 ± 2.56	11.95 ± 4.72	0.29 ± 0.56	0.19 ± 0.40	0.48 ± 0.75
高剂量组	23	6.13 ± 3.06	7.17 ± 2.77	13.30 ± 4.00	0.61 ± 0.84	0.22 ± 0.42	0.83 ± 1.03

3.2 生殖毒性试验 芒果苷 0.6、1.2、2.4 g/kg 体重灌胃妊娠 6 ~ 15 d 敏感期孕大鼠,除高剂量组(2.4 g/kg 体重)1 只大鼠出现一过性腹胀不良反应,后自行恢复外,其他怀孕大鼠体重增加、摄食量正常,黄体数、胎仔着床数、活胎数、死胎、吸收胎、胎仔体重、身长、胎盘重量、性别比、骨骼和内脏等均无影响,与对照组比较差异均无统计学意义。骨骼及内脏检查,与对照组比较差异无统计学意义,其他各指标亦无明显影响。见表 4 ~ 14。

表7 芒果苷对胚胎发育的影响(吸收胎数及吸收胎率)

组别	孕鼠数	吸收(只)	胎仔(只)	有吸收胎	吸收胎率(%)
溶媒对照组	20	20	234	12	8.55
低剂量组	21	9	222	5	4.05
中剂量组	21	10	261	7	3.83
高剂量组	23	19	325	13	5.85

表8 芒果苷对胚胎发育的影响(死胎数及死胎率)

组别	孕鼠数	死胎(只)		胎仔(只)	死胎率(%)
		早期	后期		
溶媒对照组	20	0	0	234	0
低剂量组	21	0	0	222	0
中剂量组	21	1	0	261	0.38
高剂量组	23	0	0	325	0

表9 芒果苷对胚胎发育的影响(活胎仔总数及活胎率)

组别	孕鼠数	活胎仔(只)	胎仔(只)	活胎率(%)
溶媒对照组	20	214	234	91%
低剂量组	21	213	222	96%
中剂量组	21	251	261	96%
高剂量组	23	306	325	94%

表10 芒果苷对孕鼠胚胎发育的影响(活胎体重)(S g/只,窝,组, $\bar{x} \pm s$)

组别	孕鼠数	胎仔数(只)	雌性胎仔重	雄性胎仔重	平均胎仔重
溶媒对照组	20	212(雌:雄=103:109)	3.64 ± 0.34	3.85 ± 0.38	3.74 ± 0.37
低剂量组	21	211(雌:雄=112:99)	3.78 ± 0.44 *	3.98 ± 0.47	3.87 ± 0.46 *
中剂量组	21	131(雌:雄=131:110)	3.73 ± 0.37	3.99 ± 0.41	3.84 ± 0.41
高剂量组	23	306(雌:雄=165:141)	3.64 ± 0.53	3.88 ± 0.46	3.75 ± 0.51

注:与溶媒对照组比较,* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

表11 芒果苷对孕鼠胚胎发育的影响(活胎身长)(cm/个,窝,组, $\bar{x} \pm s$)

组别	孕鼠数(只)	胎仔数(只)	雌性胎鼠身长	雄性胎鼠身长	胎鼠平均身长
溶媒对照组	20	212	4.107 ± 0.164	4.235 ± 0.205	4.172 ± 0.196
低剂量组	21	211	4.168 ± 0.209	4.286 ± 0.244	4.223 ± 0.233
中剂量组	21	241	4.144 ± 0.219	4.299 ± 0.155	4.212 ± 0.208
高剂量组	23	306	4.132 ± 0.216	4.256 ± 0.199	4.189 ± 0.217

表 12 芒果苷对孕鼠胚胎胎仔的影响(胎仔性别)

组别	孕鼠数	雌性胎仔(只)	雄性胎仔(只)	雌雄比(%)
溶媒对照组	20	103	109	94.5
低剂量组	21	112	99	113.1
中剂量组	21	131	110	119.1
高剂量组	23	163	141	115.6

表 13 芒果苷对孕鼠胚胎胎仔发育的影响(胎仔外观)

组别	胎儿数	无头无脑畸形数	外观畸形数	发生率(%)
溶媒对照组	214	0	0	0
低剂量组	213	0	0	0
中剂量组	251	1	1	0.398
高剂量组	306	0	0	0

表 14 仔鼠骨骼异常情况统计表

骨骼异常	溶媒对照组骨骼检查 胎仔数(102只)		高剂量组骨骼检查 胎仔数(151只)	
	异常数	骨骼畸形率(%)	异常数	骨骼畸形率(%)
胸骨缺失	12	11.76	26	17.22
胸骨骨化不全	53	51.96	87	57.62
肋骨(多肋)	14	13.73	24	15.89
肋骨短小	1	0.98	0	0.00
颅顶骨骨化不全	3	2.94	2	1.32

表 15 芒果苷对仔鼠内脏的影响

内脏异常表现	溶媒对照组内脏检查 胎仔数(112只)		高剂量组内脏检查 胎仔数(155只)	
	异常数	窝发生率 (%, $\bar{x} \pm s$)	异常数	窝发生率 (%, $\bar{x} \pm s$)
内脏畸形胎仔数	2	1.62 ± 5.70	1	0.57 ± 3.77
脑积液	1	1.93 ± 5.81	0	0
腭裂	1	1.32 ± 5.74	1	1.14 ± 5.33
内脏变异胎仔数	7	9.15 ± 15.29	13	7.56 ± 10.87
肾脏位置变异	7	9.15 ± 15.29	13	7.56 ± 10.87

3 讨论

药物遗传毒性,是指药物诱发的遗传物质在染色体水平、分子水平和碱基水平上的各种损伤而造成的毒性作用,主要包括药物致染色体畸变、药物致DNA损伤和药物致基因突变3类^[10]。生殖毒性试验是评价受试物对哺乳动物(啮齿类大鼠为首选)生殖的影响,与其他的药理学、毒理学研究资料综合比较,以推测受试物对人的生殖可能产生的毒性或危害性。

本文采用微生物回复突变试验、啮齿动物骨髓微核试验、哺乳动物培养细胞染色体畸变试验检测芒果苷的遗传毒性,以上3项遗传毒性试验从不同的角度对芒果苷进行了遗传毒性检测,结果显示芒果苷 Ames 试验、小鼠骨髓微核试验和体外中国仓鼠肺成纤维细胞染色体畸变试验均为阴性结果,提

示芒果苷对遗传物质无诱变性。通过口服灌胃不同剂量芒果苷,观察该受试药品对SD品系孕鼠妊娠期胚胎的影响,结果显示芒果苷各剂量组子宫胎儿重、子宫重、黄体数、着床数、着床率、死胎数、死胎数、吸收胎数、吸收胎率等胚胎发育指标与溶媒对照组比较差异均无统计学意义,说明芒果苷在高剂量不引起明显的胚胎仔死亡,无明显胚胎毒性作用。关于芒果苷的安全性评价,国内外的文献结果,以及本实验对芒果苷的安全性评价结果,都显示芒果苷没有遗传毒性和生殖毒性。因此,本研究结果证实了芒果苷的安全优势,为芒果苷的产品开发提供了科学实验依据。

参考文献

- [1] Yoshimi N, Matsunaga K, Katayama M, et al. The inhibitory effects of mangiferin, a naturally occurring glucosylxanth. In bowel carcinogenesis of male F344 Fats[J]. Cancer Lett, 2001, 163(2): 163-170.
- [2] Martinez G, Giuliani A, Leon S, et al. Effect of Mangiferin india I. extract(QF808) on protein and hepatic microsome peroxidation[J]. Phytother Res, 2001, 15(7): 581-585.
- [3] Muruganandan S, Gupta S, Kataria M, et al. Mangiferin protects the streptozotocin induced oxidative damage to cardiac and renal tissues in rats[J]. Toxology, 2002, 176(3): 165-173.
- [4] 覃丽兰, 梁爱武, 邓家刚. 芒果苷片治疗急性上呼吸道感染 30 例[J]. 山东中医药杂志, 2008, 27(9): 587-588.
- [5] 林梁鹏, 李大伟, 张士康, 等. 酰化茶多酚的急性毒性与遗传毒性试验研究[J]. 中国食品添加剂, 2014(9): 65-70.
- [6] 胡明臣, 任发政, 罗红霞, 等. 遗传毒性试验方法的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2011(2): 75-82.
- [7] 傅鹏, 张宗鹏. 新药评价中遗传毒性试验方法学研究及其发展趋势[J]. 天津药学, 2004, 16(5): 43-46.
- [8] 国家食品药品监督管理局. 药物非临床研究质量管理规范[J]. 中国医药导刊, 2003, 5(5): 364-366.
- [9] 《药物遗传毒性研究技术指导原则》课题研究组. 药物遗传毒性研究技术指导原则[S]. 国家食品药品监督管理局药品审评中心, 2007: 24-32.
- [10] 王治乔, 袁伯俊. 新药临床前安全性评价与实践[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 1997: 117-151.
- [11] 陈奇. 中药药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 528-534.
- [12] 高梅, 曹冲, 汤连升, 等. 毛蚶提取物的遗传毒性试验研究[J]. 药物评价研究, 2016, 39(3): 357-361.
- [13] 孙祖越, 周莉, 闫晗, 等. 如何成功开展药物非临床生殖毒性试验[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(22): 2195-2204.
- [14] 刘雁, 吴纯启, 施畅, 等. 新药生殖毒性试验规范性操作介绍[J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 19-21.
- [15] 王兴海, 崔毓桂, 马鼎志, 等. 肾炎灵片生殖毒性试验[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2009, 28(1): 66-69.
- [16] 韩铁, 吴纯启, 廖明阳. 生殖毒性试验的质量保证[J]. 中国新药杂志, 2006, 15(12): 941-945.