

苦丁茶水提物的毒理学研究^{*}

许实波¹, 蒋建敏¹, 许东晖¹, 江润祥², 胡秀英²
(1. 中山大学生命科学学院, 广东 广州 510175; 2. 香港中文大学中医学院)

摘要: 研究苦丁茶 (*Ilex latifolia* Thunb.) 水提物对小鼠的急性毒性作用和对大鼠长期毒性作用, 结果表明小鼠对苦丁茶水提物的最大耐受量为 168 g/kg, 属于无毒性级, 服用安全. 在大鼠 90 d 长期毒性试验中, 苦丁茶对大鼠的生长发育、造血功能、血液生化指标等均无不良影响.

关键词: 苦丁茶 (*Ilex latifolia* Thunb.); 急性毒性; 长期毒性

中图分类号: R996.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 0529-6579 (2001) 03-0092-04

苦丁茶, 学名大叶冬青 (*Ilex latifolia* Thunb.), 古称皋卢, 自汉魏就有文字记述, 迄今已有 1700 多年历史^[1], 以大叶冬青制作的苦丁茶, 是岭南地区特产, 尤以大埔苦丁茶闻名境内外. 苦丁茶既是传统饮料, 又有药用价值^[2], 但迄今未见毒理学研究报告, 本文研究苦丁茶对小鼠的急性毒性作用和对大鼠的长期毒性作用, 为进一步合理开发利用苦丁茶提供科学依据.

1 材料和方法

1.1 苦丁茶水提物制备

称取干苦丁茶适量, 加入蒸馏水若干 mL, 80 °C 水浴热提 1 h, 过滤分离, 保留上清液, 滤渣再加入跟前次等量的蒸馏水, 重复以上步骤, 合并 2 次上清液, 80 °C 减压浓缩, 使每 mL 苦丁茶浓缩液含生药量分别为 0.45, 0.9, 1.4 g, 高压灭菌, 冰箱存放备用.

1.2 苦丁茶最大耐受量试验

按文献 [3], 选取健康 NIH 小鼠 (广东省医学实验动物中心提供, 实验动物合格证号: 97A018), 体质量 (20±2) g, 20 只, 雌雄各半, 对小鼠每 20 g 体质量 1 次灌胃生药量为 1.4 g/mL 的苦丁茶浓缩液 0.8 mL, 连续观察 7 d, 小鼠活动正常、敏捷, 毛皮光滑, 未引起动物死亡或异常反应, 限于给受试样品浓度和体积不能再增大, 故进行最大耐受量试验. 另选择健康 NIH 小鼠 20 只, 体质量 (20±2) g, 雌雄各半, 每隔 2 h 1 次, 共 4 次, 灌服生药量为 1.4 g/mL 苦丁茶浓缩液, 每次每 20 g 体质量 0.6 mL, 此后连续

观察 7 d, 此期间让小鼠自由进食和饮水.

1.3 对 SD 大鼠长期毒性试验

按文献 [4], 选择健康 SD 大鼠 (广东省医学实验动物中心提供, 实验动物合格证号: 97A017) 80 只, 体质量 (83.1±9.3) g, 随机分成 4 组, 即苦丁茶高、中、低剂量组和空白对照组, 每组 20 只, 雌雄各半, 受试样品苦丁茶按 70 kg 成人每天服用 5 g 等效换算, 苦丁茶低、中、高剂量组大鼠给样品量分别等效于成年人用量的 10、20、40 倍, 即分别为 4.5, 9, 18 g/kg. 苦丁茶低、中、高剂量组大鼠分别按 10 mL/kg 灌服 0.45, 0.9, 1.8 g/mL 生药浓度苦丁茶浓缩液, 空白对照组大鼠灌服等容量生理盐水, 每天 1 次, 连续灌服 90 d, 每隔 6 d 称量 1 次体质量. 在连续给受试品 90 d 后, 随机抽取大鼠 10 只, 雌雄各半, 进行血象和生化指标的测定, 同时称取动物重要脏器进行解剖检验, 计算内脏指数并取组织块作常规组织学固定、切片、染色后, 光学显微镜下观察.

2 结果

2.1 苦丁茶最大耐受量试验

小鼠最大耐受量试验, 测得对苦丁茶生药最大耐受量为 168 g/kg, 给受试样品观察期间, 小鼠活动敏捷, 皮毛光滑, 未引起死亡. 由此可知苦丁茶的最大耐受量大于 168 g/kg, 属于无毒性级, 服用安全.

2.2 对 SD 大鼠的长期毒性试验

2.2.1 苦丁茶对 SD 大鼠体重变化的影响 对

^{*} 基金项目: 香港工业署工业发展科基金资助项目 (AF/323/97)

收稿日期: 2000-07-03; 作者简介: 许实波 (1933—), 男, 教授, 博士生导师.

SD 大鼠连续灌胃受试苦丁茶样品，每隔 6 d 称量大鼠体质量，与同期空白对照组相比较，均无显著差异， $P>0.05$ ，提示受试样品苦丁茶对大鼠的体重无明显影响，结果如图 1 所示。

2.2.2 对SD 大鼠内脏指数、血象、生化指标的影响 连续灌服受试样品 90 d 后，对大鼠的血象、生化指标及重要内脏指数，与空白对照组相比较，均无显著属性差异， $P>0.05$ (表 1, 2)。

2.2.3 对SD 大鼠重要脏器的病理剖检及组织学镜检 连续灌服苦丁茶 90 d 后断椎处死大鼠，作病理学剖检内脏并进行观察，结果描述如下：

头颅：颅骨无畸形，软硬脑膜、脑垂体无异常，脑沟和脑回深浅正常，脑室结构清楚。

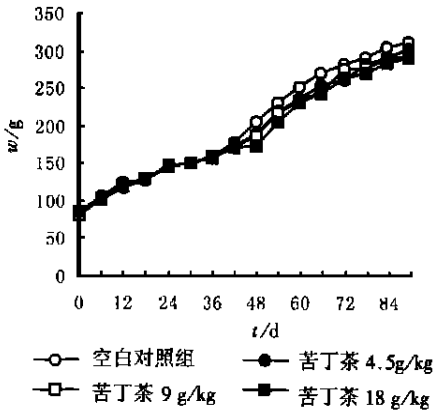


图 1 连续灌服苦丁茶 90 d 对 SD 大鼠体质量(g)的影响
Fig.1 Body weight changes in rats treated orally with Kudingcha for 90 days

表 1 连续灌服受试样品苦 茶 90 d 对大鼠内脏指数的影响¹⁾

项目	动物数	空白对照组	苦丁茶组, ρ/ (g·kg ⁻¹)		
			4.5	9.0	18
大脑指数 (×10 ⁻³)	10	6.63±1.10	6.69±0.75	6.16±1.00	6.33±0.88
心脏指数 (×10 ⁻³)	10	3.39±0.65	3.18±0.20	3.10±0.37	3.14±0.77
肝脏指数 (×10 ⁻²)	10	2.78±0.17	2.70±0.21	2.53±0.19	2.57±0.19
脾脏指数 (×10 ⁻³)	10	2.40±0.41	2.28±0.20	2.35±0.30	2.31±0.19
肺脏指数 (×10 ⁻³)	10	6.14±1.42	6.26±2.10	6.22±1.05	6.02±0.84
肾脏指数 (×10 ⁻³)	10	2.60±0.19	2.59±0.21	2.46±0.13	2.55±0.16
睾丸指数 (×10 ⁻³)	5	2.35±0.52	2.12±0.33	1.96±0.32	2.24±0.75
子宫指数 (×10 ⁻³)	5	2.20±0.47	2.45±0.41	2.20±0.25	2.09±0.19

1) n=10, $\bar{x}\pm s$ d, 与空白对照组相比, $P>0.05$

表 2 连续灌服受试样品苦 茶 90 d 对大鼠血象及生化指标的影响¹⁾

项目	空白对照组	苦丁茶组, ρ/ (g·kg ⁻¹)		
		4.5	9.0	18
WBC/ (10 ⁹ ·L ⁻¹)	8.81±0.79	8.96±0.52	9.20±0.51	8.88±0.52
RBC/ (10 ¹² ·L ⁻¹)	5.74±0.51	5.92±0.51	5.81±0.60	5.95±0.46
HGB/ (g·L ⁻¹)	147.9±11.9	154.2±9.9	152.2±9.9	149.5±13.7
MCV/ (10 ⁻¹⁵ ·L ⁻¹)	53.5±8.5	56.5±8.1	54.7±5.2	57.9±7.0
MCH/ (10 ⁻¹² ·L ⁻¹)	23.1±3.8	20.8±3.0	21.9±2.8	22.9±3.5
MCHC/ (g·L ⁻¹)	436.9±34.7	431.5±27.4	423.2±25.3	430.9±26.5
PLT/ (10 ⁹ ·L ⁻¹)	541.9±40.8	528.9±27.4	536.5±37.0	534.1±28.8
LYM/ %	0.72±0.05	0.73±0.06	0.73±0.05	0.75±0.05
GLU/ (mmol·L ⁻¹)	5.82±0.70	5.66±0.59	5.92±0.59	5.71±0.71
Creat/ (mol·L ⁻¹)	80.7±8.4	75.6±8.2	78.3±10.8	80.4±6.0
BUN/ (mmol·L ⁻¹)	7.28±1.30	7.04±1.08	7.27±1.15	7.16±0.86
ALT/ (u·L ⁻¹)	57.1±6.9	53.1±7.5	56.8±5.2	55.2±4.8
AST/ (u·L ⁻¹)	165.2±17.2	159.9±14.9	156.8±11.5	154.2±7.9
ALP/ (u·L ⁻¹)	143.0±21.3	140.5±20.9	150.1±16.4	144.6±23.6
ALB/ (u·L ⁻¹)	50.7±5.1	47.1±5.3	48.2±3.6	52.6±3.6

1) n=10, $\bar{x}\pm s$ d, 与空白对照组相比, $P>0.05$

心: 心外膜光滑, 无出血点, 心肌厚薄及色泽未见异常, 未见心肌细胞结构坏死或疤痕, 心瓣膜厚薄正常, 腱索未见粘连, 心内膜光滑, 冠脉未见狭窄或硬化。

肝: 色泽暗红, 表面光滑润泽, 肝小叶结构清楚, 门静脉区无变化, 未见主要静脉扩张, 胆道内无结石, 胆管腔形态正常。

肺: 左右二肺大小、硬度、色泽均正常, 切面轮廓整齐明确, 未见肺褐色硬变, 未见支气管、血管异常变化。

脾: 硬度色泽均正常, 切面轮廓整齐明确, 未见异常变化。

肾: 左右肾大小及硬度色泽均正常, 切面光滑, 未见包膜粘连, 切面皮、髓质交界明确, 皮层条纹清楚, 输尿管内未见结石, 肾动脉壁未见异常。

睾丸: 大小、质量及硬度均正常, 睾丸曲精小管具弹性 (可用镊子拉引出来), 附睾、精束和尿道口未见异常。

子宫及卵巢: 子宫位置、大小、形状等均未见异常; 未见输卵管与邻近脏器粘连, 腔内未见阻塞, 卵巢大小正常, 两侧对称, 色泽正常。

上述组织块作常规组织学固定、切片、染色, 光学显微镜下观察, 结果如下:

心: 肌纤维结构清楚, 未见心肌变性、坏死、水肿或炎变, 未见疤痕; 未见粘液或纤维样变性, 未见风湿小结; 瓣膜亦未见粘液水肿, 未见灶性细胞坏死性或炎性细胞浸润, 未见肉芽等组织形成或胶原纤维增生等现象。

肝: 肝细胞轮廓及内部结构清晰, 未见细胞膨胀及炎性细胞浸润。

肺: 未见肺泡膨胀, 间隔变窄, 间孔变大等现象, 未见小支气管炎性病变或炎性细胞浸润; 未见肺泡壁毛细管扩张充血水肿或肺泡内充满渗出物。

肾: 包膜正常无粘连, 肾皮质与髓质分界清楚, 肾盂肾盏大小正常, 未见肾小球上皮细胞增生或脂变、肿胀; 未见肾组织破坏、充血、水肿或炎性细胞浸润。

睾丸: 细胞排列正常; 结构未见异常; 未见器质性病变或炎症。

子宫: 未见腺上皮过度增殖, 未见绒毛间质

高度水肿或绒毛间质内血管消失, 未见滋养层上皮细胞高度增生。

卵巢: 皮质髓质结构清楚, 未见组变性或炎变, 未见卵巢囊肿或实质瘤。

以上剖检观察及病理学镜检表明, 受试样品苦丁茶低、中、高剂量组和空白对照组大鼠的主要脏器没有发现有毒性反应及病理性损害的改变。

3 讨 论

苦丁茶是我国南部及西南部民间传统的药用植物, 民间使用悠久, 饮用苦丁茶具有清热解毒、杀菌消炎、健胃消积、止咳化痰、生津止渴、提神醒脑、明目益思和抗辐射、抗衰老、活血脉、调节血脂等功效^[3]。在中国古籍上, 六朝即有苦丁茶的记载, 但其后一直备受冷落, 自 20 世纪 70 年代起, 各种苦丁茶产品在市面上纷纷出现, 但其毒理学研究几乎是一个空白。如何使民间的苦丁茶纳入科学研究的范畴, 从药学角度明确其毒性和效用, 是我们作药学研究人一个不可推卸的责任。

本文的急性毒性试验结果表明, 苦丁茶服用安全, 对小鼠的最大耐受量为 168 g/kg。从大鼠 90 d 长期毒理试验的结果表明, 与空白对照组比较, 受试样品苦丁茶对大鼠的生长发育、造血功能、血液生化指标等, 均无明显的影响, 对大鼠重要脏器的剖检及组织学镜检未发现有病理性改变, 提示在上述实验条件下受试样品无毒副作用, 服用安全。

参考文献:

- [1] 向华林, 许宏大, 田文艺, 等. 中国皋卢 (苦丁) 茶降脂作用的实验研究[J]. 中国中药杂志, 1994, 19 (8): 497~498.
- [2] 邱以祥. 中国苦丁茶资源及其开发利用[J]. 自然资源, 1997 (4): 63~68.
- [3] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 118~119.
- [4] 徐叔云, 卞如谦, 陈修. 药理实验方法学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1994. 206~207.
- [5] 陈杖洲. 开发利用前景广阔的苦丁茶[J]. 茶叶通报, 1996, 18(3): 9~11.

(下转第 111 页)

参考文献:

[1] 陈爽,姚士谋. 中小城市用地扩展中节约用地措施

的探索[J] . 地理科学, 1998, 18(5) : 425— 432.
[2] 贾绍凤,张豪禧, 孟向京. 我国耕地变化趋势与对策再探讨[J] . 地理科学进展, 1997, 16(1) : 24— 30.

Issues and Measures in Landuse for Non agricultural
Construction of Shunde City

XIONG Shou ping

(Department of City and Resource Planning, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China)

Abstract: Based on investigation and statistics data, the following problems that exist in the land exploitation of Shunde City are analyzed: ①Scattered distribution of town industry wastes the land seriously; ② The land use efficiency is low because the land area used for urban construction and industry is large; ③ The lose of agricultural land is most serious as a result of the rural construction land increase. The paper proposes that in order to achieve future rational and sustainable exploitation of land, the Shunde City government should stick to the landuse master plan and fortify the land administration. It should apply an intensive mode of development in the land use for non-agricultural construction which digests the laid off land and digs into potentials of the existing construction land.

Keywords: land use; land use for non agricultural construction; Shunde city

(上接第 94 页)

The Toxicological Studies of Kudingcha *Ilex latifolia*
Thunb Water Extractive on Mice and Rats

XU Shi-bo¹, JIANG Jian-min¹, XU Dong-hui¹,
JIANG Run-xiang (KONG Yun-cheung)², HU Xiu-ying²

(1. School of Life Sciences, Zhongshan University, Guangzhou 510275, China;
2. School of Chinese Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong, China)

Abstract: Acute toxicity in mice and long-term toxicity in rats of Kudingcha water extractive were studied. The maximum tolerance dose was 168 g/kg in mice. And the long term tests showed that Kudingcha had little effects on body weight, hematopoiesis and biochemical index in blood of rats. These results suggested that Kudingcha water extractive was without toxicity under these experimental conditions.

Keywords: Kudingcha; acute toxicity; long-term toxicity