

罗汉果甜苷的毒性作用研究

苏小建¹, 徐庆², 梁荣感², 唐祖年², 韦玉先²

(1.广西师范大学桂林思特新技术公司, 广西 桂林 541004;

2.桂林医学院药理教研室, 广西 桂林 541004)

摘要: 目的: 研究罗汉果甜苷的毒性作用。方法: 按文献方法用小白鼠进行急性毒性试验, 用标准伤寒沙门氏菌做 Ames 致突变试验。用家犬进行 4 周毒性试验。结果: 罗汉果甜苷灌胃, 对小白鼠的 $LD_{50} > 10000 \text{mg/kg}$, 属实无毒级。Ames 致突变试验结果为阴性。罗汉果甜苷 3.0g/kg (相当于人用量的 250 倍) 灌胃 4 周, 对家犬的血液学指标、肝、肾、功能、血糖与尿糖以及心、肝、肾、肺、脾的形态学变化均无明显的影响。结论: 罗汉果甜苷是一种基本无毒的物质。

关键词: 罗汉果; 罗汉果甜苷; 毒性

Experiments Studies on the Non-toxicity Action of Mogrosides

SU Xiao-jian¹, XU Qing², LIANG Run-gan², TANG Zu-nian², WEI Yu-xian²

(1.Guilin Site New Technology Company of Guangxi Normal University, Guilin 541004, China;

2.Pharmacology Department of Guilin Medical College, Guilin 541004, China)

Abstract: Objective: To study the toxicity of Mogrosides. Methods: Acute toxicity experiments with mice. Ames test with *Salmonella typhosa* (TA97, TA98, TA100, TA102), and four weeks toxicity experiment with dogs were administrated according to documents. Results: The LD_{50} of Mogrosides by i.g. to mice was large than 10000mg/kg . It was actual no toxicity. The Ames result of Mogrosides was also negative. The dogs were given (i.g.) Mogrosides 3.0g/kg for four weeks and the detection and examination results showed that there were no changes in dog's blood constituents, liver function and kidneys. The dog's blood and urine sugar level were normal. Mogrosides also made no morphologic changes to heart, liver, kidneys, lungs, and spleen in dogs. Conclusion: Mogrosides was one kind of components without toxicity.

Key words: momordica grosueri swingle; mogrosides; toxicity

中图分类号: Q946.83

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2005)03-0221-04

罗汉果, 学名光果木鳖 *Siraitiagrasvenorii* (Swingle) C. Jeffery ex lu et Z. Y. Zhang 是广西桂北地区的特产, 是我国独有的植物, 在广西民间的药用历史已有 300 多年^[1]。罗汉果有清热、润肺、滑肠、通便的功效^[2]。有文献资料表明: 罗汉果有增强免疫^[3]、止咳、祛痰、泻下保肝^[4]的作用。罗汉果甜苷(Mogrosides Mog.)是罗汉果的甜味成分, 主要含罗汉果甜苷III、甜苷IV、甜苷V、甜苷VI、赛门苷1等, 其中甜苷V的甜度为蔗糖的 256~344 倍, 是主要甜味成分。赛门苷1为目前发现的葫芦烷三萜苷中最甜的成分, 在万分之一浓度时为 5% 蔗糖甜度的 563 倍^[5]。罗汉果甜苷为低卡路里的天然甜味剂, 是一种理想的保健调味剂, 更适合于肥胖者与糖尿病患者使用。日本学者近期研究表明: 罗汉果甜苷有抑制 LDL 的氧化作用, 对糖尿病人有辅助疗效^[6], 罗汉果

甜苷 V (Mogrosides V) 有抗促癌的作用, 可作为防癌剂^[7]。王霆等报道: 98% 罗汉果甜苷有止咳、祛痰的作用^[8]。目前, 对于罗汉果甜苷的毒性如何, 国内外尚未见报道, 我们对罗汉果甜苷的毒性进行了初步的研究, 现将结果报道如下。

1 材料与仪器

1.1 动物与微生物

1.1.1 小白鼠 选用健康昆明种小白鼠 40 只, 体重 18~22g, 雌雄各半, 随机分成五组, 每组 8 只(由广西医科大学动物室提供 桂动许字(2000)第 001 号)。

1.1.2 家犬 选用体重 8.0~9.0kg、24~30 周龄健康家犬 8 只, 雌雄各半, 随机分成二组, 每组 4 只(由桂林

收稿日期: 2004-03-30

作者简介: 苏小建(1957-), 男, 高级工程师, 硕士生导师, 主要从事天然有机化学研究。

医学院动物室提供)。组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌 TA97、TA98、TA100、TA102 四种标化菌株, 由美国加州大学 Ames 实验室赠送。采用多氯联苯(PCB)诱导的大鼠肝匀浆制备的 S₉ 作为体外代谢活化系统。

1.2 药物与试剂

1.2.1 罗汉果甜苷粉 甜苷含量为 81.6%, 采用香醛显色分光光度法测定^[9], 由广西师范大学桂林思特新技术公司提供。

1.2.2 生化试剂 各生化指标检测试剂盒由北京华美生物工程公司提供。

1.3 仪器

1.3.1 全自动生化分析仪(日本岛津)

2 方法与结果

2.1 小白鼠急性毒性试验

选用健康昆明种小白鼠 40 只, 体重 18~22g, 雌雄各半, 随机分成五组: 蒸馏水(组、罗汉果甜苷(Mog.) 1000mg/kg 组、2150mg/kg 组、4640mg/kg 组、10000mg/kg 组, 每组 8 只。实验前禁食不禁水 16h, 各组动物按 0.2ml/10g 灌胃给药一次, 饲养观察一周, 记录小鼠

表 1 罗汉果甜苷小鼠急性毒性试验(最大耐受量)结果
Table 1 Result of the acute toxicity experiment of Mogrosides with mice

Group	Nom. of animals	Concen- tration (%)	Dose (mg/kg)	Body Weight ($\bar{x} \pm SD, g$)		Nom. of Died (n)
				Before Test	After Test	
Control	8	--	----	20.25 \pm 1.20	25.86 \pm 0.46	0
Mog	8	5.0	1000	19.83 \pm 1.21*	24.68 \pm 0.74*	0
Mog	8	10.8	2150	20.26 \pm 1.78*	26.32 \pm 0.42*	0
Mog	8	23.2	4640	20.45 \pm 1.04*	26.36 \pm 0.62*	0
Mog	8	50.0	10000	20.13 \pm 0.84*	25.32 \pm 0.48*	0

注: 1、# 与蒸馏水组(Control)比较 P>0.05。2、Mog: 表示罗汉果甜苷组, 以下同。

活动、饮食、二便、体重、死亡情况, 于实验第 7 d 用 Horn 氏法统计^[10], 罗汉果甜苷对雌雄小白鼠(经口)的 LD₅₀ > 10000mg/kg, 结果见表 1。

2.2 致突变试验 (Ames 试验)^[10]

采用组氨酸缺陷型鼠伤寒沙门氏菌 TA₉₇, TA₉₈, TA₁₀₀, TA₁₀₂ 菌株, 菌株经生物学鉴定。试剂配制及试验操作均按平板掺入法进行。罗汉果甜苷设 5 个计量组, 另设一个无菌蒸馏水为阴性对照组。按 GB15193.4—94 受试物剂量要求, 罗汉果甜苷剂量设 50、5、0、5、0.05、0.002mg/ml 五种浓度, 在加体外活化系统(+S₉)

表 2 罗汉果甜苷 3.0g/kg·d 日灌服 28d 对狗血液的影响 ($\bar{x} \pm SD$)
Tabl 2 Blood index of dogs which were administrated Mogrosides by i.g. 30g/kg·d for four weeks

Index	0d	7d	14d	21d	28d
Mog(n=4)					
RBC($\times 10^9/mm^3$)	7.40 \pm 0.42*	6.20 \pm 0.68*	6.31 \pm 1.32*	5.20 \pm 0.16*	5.92 \pm 0.71*
WBC($\times 10^3/mm^3$)	8.13 \pm 2.12*	8.17 \pm 3.18*	9.40 \pm 2.02*	11.03 \pm 8.46*	10.51 \pm 4.85*
Hb(g%)	14.20 \pm 1.11*	11.66 \pm 1.43*	11.03 \pm 0.32*	10.10 \pm 0.61*	12.13 \pm 0.29*
Control (n=4)					
RBC($\times 10^9/mm^3$)	7.50 \pm 0.81	7.13 \pm 1.28	6.94 \pm 0.56	6.57 \pm 0.86	7.33 \pm 0.43
WBC($\times 10^3/mm^3$)	7.47 \pm 0.95	8.00 \pm 0.61	8.61 \pm 0.45	8.39 \pm 0.51	8.07 \pm 0.49
Hb(g%)	13.17 \pm 1.10	12.23 \pm 0.87	12.63 \pm 0.21	13.53 \pm 0.38	13.73 \pm 1.23

注: 1.# 与蒸馏水对照组(control)比较 p>0.05; 2.RBC: 红细胞, WBC: 白细胞, Hb: 血红蛋白。

表 3 罗汉果甜苷 3.0g/kg·d 日灌服 28d 对狗肝功能的影响 ($\bar{x} \pm SD$)
Table 3 Liver function index of dogs which were administrated Mogrosides by i.g. 30g/kg·d for four weeks

Index	0d	7d	14d	21d	28d
Mog(n=4)					
TP(g/L)	59.13 \pm 3.34*	59.67 \pm 5.34*	56.18 \pm 3.86*	53.33 \pm 3.86*	61.69 \pm 3.02*
ALB(g/L)	27.15 \pm 6.25*	27.19 \pm 0.96*	24.16 \pm 2.28*	25.67 \pm 0.47*	26.96 \pm 2.38*
GLO(g/L)	31.78 \pm 7.17*	32.47 \pm 6.05*	32.03 \pm 3.22*	27.67 \pm 4.19*	30.03 \pm 5.06*
ALT(U/L)	21.70 \pm 1.93*	21.87 \pm 6.10*	24.45 \pm 3.70*	22.67 \pm 5.44*	20.07 \pm 6.49*
AST(U/L)	25.55 \pm 5.15*	30.23 \pm 9.89*	38.43 \pm 11.84*	25.67 \pm 3.86*	24.60 \pm 1.92*
Control(n=4)					
TP(g/L)	57.74 \pm 3.46	63.70 \pm 0.75	64.84 \pm 3.02	60.28 \pm 1.59	64.65 \pm 4.53
ALB(g/L)	30.47 \pm 2.69	35.17 \pm 4.46	29.18 \pm 2.08	28.83 \pm 2.37	28.35 \pm 3.81
GLO(g/L)	30.04 \pm 3.82	29.92 \pm 2.43	35.88 \pm 4.09	37.95 \pm 2.54	36.37 \pm 6.41
ALT(U/L)	29.36 \pm 2.42	28.10 \pm 2.51	29.83 \pm 1.41	29.44 \pm 1.68	33.15 \pm 4.76
AST(U/L)	31.86 \pm 2.70	35.69 \pm 5.14	34.74 \pm 2.92	35.78 \pm 5.03	33.56 \pm 4.17

注: 1.# 与蒸馏水对照组比较 p>0.05; 2.TP: 总蛋白; 3.ALB: 白蛋白; 4.GLO: 球蛋白; 5.ALT: 谷丙转氨酶; 6.AST: 谷草转氨酶。

表4 罗汉果甜苷 3.0g/kg·d 灌服 28d 对狗肾功能的影响 (x±SD)
Table 4 Kidney function index of dogs which were administrated Mogrosides by i.g. 30g/kg·d for four weeks

Index	0d	7d	14d	21d	28d
Mog(n=4)					
Volume of Urine(ml/d)	274±43.51*	265±50.03*	300±48.22*	284±51.04*	295±41.55*
Urine pH	6.3±0.32*	6.5±0.29*	6.7±0.93*	6.2±0.93*	6.0±0.21*
BUN(mmol/L)	3.47±0.78*	3.97±0.70*	4.96±2.63*	4.00±1.68*	4.78±0.27*
Cr(mmol/L)	90.1±13.72*	78.8±0.55*	61.1±5.20*	73.0±2.65*	84.2±4.31*
Hb(g/L)	0	0	0	0	0
Control(n=4)					
Volume of Urine(ml/d)	284±47.26	258±41.06	261±52.12	244±34.80	247±42.48
Urine pH	6.7±0.33	6.5±0.56	6.2±0.91	6.5±0.38	6.4±0.94
BUN(mmol/L)	3.0±0.83	3.61±0.39	3.69±0.63	3.71±0.53	4.12±0.37
Cr(mmol/L)	68.1±10.45	76.3±5.90	71.1±10.72	69.83±3.90	69.90±8.17
Hb(g/L)	0	0	0	0	0

注: 1.# 与蒸馏水对照组比较 p>0.05; 2.BUN: 尿素氮; 3.Cr: 肌酐; 4.Hb 血红蛋白。

表5 罗汉果甜苷 3.0g/kg·d 灌服 28d 对狗体重和血糖的影响 (x±SD)
Table 5 Blood sugar and weight index of dogs which were administrated Mogrosides by i.g. 30g/kg·d for four weeks

Index	0d	7d	14d	21d	28d
Mog(n=4)					
Body Weight(kg)	9.53±0.55*	9.73±0.46*	10.20±0.52*	10.27±0.40*	10.70±0.44*
Blood Sugar(mmol/L)	5.73±1.22*	4.89±1.06*	5.76±2.34*	4.90±0.82*	4.94±0.18*
Urine Sugar(mmol/L)	0	0	0	0	0
(n=4)					
Body Weight(kg)	9.13±0.32	9.27±0.31	9.40±0.26	9.63±0.12	10.00±0.20
Blood Sugar(mmol/L)	6.22±1.94	5.29±0.64	4.85±0.52	5.27±0.80	5.08±0.26
Urine Sugar(mmol/L)	0	0	0	0	0

注: 1.# 与蒸馏水对照组比较 p>0.05。

表6 罗汉果甜苷 3.0g/kg·d 灌服 28d 对狗五种器官的病理检查结果
Table 6 Morphologic changes in heart, liver, kidneys, lungs, and spleen of dogs which were administrated Mogrosides by i.g. 30g/kg·d for four weeks

Groups	Organs	Weight (x±SD,g)	Appearance	Cloudy Swelling	Vacuolar Degeneration	Inflammatory Focus	Necrotic Focus
Mog(n=4)	Liver	341±14.51*	Normal	No	No	No	No
	Heart	100.3±3.42*	Normal	No	No	No	No
	Kidney	39.7±2.88*	Normal	No	No	No	No
	Lung	212.3±4.80*	Normal	No	No	No	No
	Spleen	61.8±3.14*	Normal	No	No	No	No
Control(n=4)	Liver	350±0.41	Normal	No	No	No	No
	Heart	98.9±2.18	Normal	No	No	No	No
	Kidney	39.9±3.03	Normal	No	No	No	No
	Lung	207.8±4.13	Normal	No	No	No	No
	Spleen	60.5±4.05	Normal	No	No	No	No

注: 1.# 与蒸馏水对照组比较 p>0.05; 2. Cloudy Swelling 浊肿; 3. Vacuolar Degeneration 空泡样变; 4. Inflammatory Focus 炎症灶; 5. Necrotic Focus 坏死灶。

和不加(-S₉)的条件下同时进行检测, 各剂量组皆进行 3 个平行样本, 计算其回变菌落数并重复试验 2 次。结果, 罗汉果甜苷各剂量组在加与不加 S₉ 的条件下, 各菌株自发回变数均在正常范围内, 罗汉果甜苷各剂量组测试菌株的回变菌落数均未高于自发回变的两倍, 表明罗汉果甜苷对测试菌株无直接和间接的诱变作用。

2.3 家犬毒性试验

将家犬置于自然空气对流, 室内温度 22±5℃, 相对湿度 30%~40% 的动物房适应 4d 后, 分为给药组和蒸馏水对照组 2 组, 每组 4 只, 给药组每日每只于 17:00~17:30 一次性灌服(i·g·)罗汉果甜苷 10ml/kg(3.0g/kg, 相当于人用量 12mg/kg 的 250 倍), 另一组 i·g·蒸

馏水 10ml/kg, 连续 28d。给罗汉果甜苷期间, 观察动物的饮食, 大小便及一般行为的变化, 每周称体重一次, 并收集尿样和取血作化验检查。第 29d 处死动物取器官做病理检查, 结果见表 2~5。

3 分析与讨论

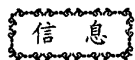
81.6% 罗汉果甜苷小白鼠进行急性毒性试验, $LD_{50} > 10000\text{mg/kg}$, 属实际无毒级, 用标准伤寒沙门氏菌做 Ames 致突变试验, 结果为阴性, 3.0g/kg(相当于人用量的 360 倍)灌胃 4 周, 对家犬的血液学指标、肝、肾、功能、血糖与尿糖以及心、肝、肾、肺、脾的形态学变化均无明显的影响。表明罗汉果甜苷是一种基本无毒的物质, 毒性试验结果初步证实罗汉果甜苷作为食品调味品是安全的, 以上实验结果对于罗汉果甜苷的推广应用, 发展我国特有的天然保健食品添加剂有一定的意义。关于罗汉果甜苷的安全性评价实验有待进一步深入研究。

参考文献:

[1] 李碘鹏, 等. 广西特产罗汉果的研究与应用[J]. 广西植物,

2000, 20: 270.

- [2] 中国药典(一部). 1995, 183.
- [3] 王密, 宋志军, 柯美珍, 等. 不同剂量的罗汉果对大鼠免疫功能的影响[J]. 广西医科大学学报, 1994, 11(4): 408.
- [4] 王勤, 李爱媛, 李献萍, 等. 罗汉果的药理作用研究[J]. 中国中药杂志, 1999, 24(7): 425.
- [5] 齐一萍, 唐明仪. 罗汉果果实的化学成分与应用研究[J]. 福建医药杂志, 2001, 23(5): 158.
- [6] Eiichiro Takeo, Hiroshi Yoshida, Norio Tada, et al. Sweet element of of Siraitia Grosvenori inhibit oxidative modification of low — density lipoprotein[J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2001, 9 (2): 114-120.
- [7] 木岛孝夫, 等. 罗汉果中甘味物质的抑癌作用[J]. 国外医学中医中药分册, 2003, 23(3): 174.
- [8] 王霞, 黄志江, 蒋毅民, 等. 罗汉果甜苷的生物活性研究[J]. 中草药, 1999, 30(12): 914.
- [9] 常琪, 陈迪华. 罗汉果皂甙的含量测定[J]. 中国中药杂志, 1995, 20(9): 554.
- [10] 吕圭源, 王一涛. 中药新产品开发学[M]. 人民卫生出版社, 1997. 383-395.



中国蕃茄酱吸引全球

根据最新的贸易统计, 在 2004 年 1~9 月份, 中国出口的蕃茄酱总计达 226,680 吨, 比上一年同期出口增加 24%。近几年来, 中国的蕃茄酱, 以质量较好, 而赢得了声誉。意大利是中国蕃茄酱的最大买主。2004 年的前 9 个月, 意大利从中国进口数量比上一年同期增加 5%。近 3 年来, 日本进口的中国蕃茄酱一直在稳步增加, 2004 年的前 9 个月比上一年进口增加 8%；此外, 中国还有许多小的买主, 一般进口数千吨, 如: 韩国、英国、也门、加纳、德国、菲律宾、波兰、法国、荷兰等。

美科学家证实绿茶提取物能有效遏制癌症

美国科学家通过对膀胱癌的研究, 证实了绿茶提取物能有效遏制癌肿瘤发展, 同时不损害健康细胞。由美籍华人科学家领导的这个研究小组认为, 绿茶提取物可能成为一种有效的抗癌药物。这一成果已发表在《临床癌症研究》杂志上。绿茶提取物能破坏“肌动蛋白重塑”进程, 使得癌细胞粘附在一起, 其运动受到阻碍, 此外, 它还能使癌细胞加快老化。主持这项研究的加利福尼亚大学洛杉矶分校副教授饶建宇说, 癌细胞具有“侵略性”, 而绿茶提取物打破了它“侵略”的路径, 能限制癌细胞, 使其“局部化”, 使癌症治疗和愈后工作都变得相对简单。他们研究小组的一些成员正在验证绿茶提取物对胃癌等其他癌症的效力。他说, 与以前类似的研究不同, 他们使用的绿茶提取物, 其成分和饮用的绿茶非常相似, 这意味着常饮绿茶可能有某种抗癌效果, 至少可以增强人体对癌症的防御能力。不过研究人员也认为, 目前他们只实验了有限的几个膀胱癌细胞系, 要揭示绿茶的抗癌机理还有待进一步的研究。