

沙棘亚麻籽油软胶囊降血脂功能及其安全性评价

侯兴琳¹, 张同军², 兰莹¹

(1. 西北农林科技大学 食品科学与工程学院, 陕西 杨凌 712100; 2. 陕西省疾病预防控制中心, 西安 710054)

摘要:为了开发降血脂食品,以沙棘籽油、亚麻籽油为主要原料,并以天然维生素E、明胶、纯净水、甘油等为辅料制成沙棘亚麻籽油软胶囊,以雄性SD大鼠为实验动物,对沙棘亚麻籽油软胶囊的降血脂功能进行评价,再通过小鼠急性经口毒性实验、遗传毒性实验和大鼠30 d喂养实验对其毒性进行评价,并选择110例符合纳入标准的高脂血症患者,连续服用沙棘亚麻籽油软胶囊45 d后测定相应指标,评价其对人体的降血脂功能和安全性。结果表明:高剂量组(0.667 g/kg)大鼠血清中TC、TG和LDL-C含量分别平均下降了15.6%、22.3%、29.0%,与模型对照组相比均差异极显著($p < 0.01$);毒理学实验结果显示沙棘亚麻籽油软胶囊安全无毒性;受试者试食后血脂下降总有效率为78.4%,与对照组相比差异极显著($p < 0.01$),并且试食期间受试者所有体征均正常。因此,沙棘亚麻籽油软胶囊具有显著降血脂功能,并且对人体健康无不良影响。

关键词:沙棘籽油;亚麻籽油;降血脂;急性毒性;遗传毒性;人体试食

中图分类号:TS201.4;TQ645.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1003-7969(2022)11-0030-09

Lipid-lowering function and safety evaluation of sea buckthorn flaxseed oil soft capsule

HOU Xinglin¹, ZHANG Tongjun², LAN Ying¹

(1. College of Food Science and Engineering, Northwest A & F University, Yangling 712100, Shaanxi, China; 2. Shaanxi Provincial Centre for Disease Control and Prevention, Xi'an 710054, China)

Abstract: In order to develop lipid-lowering food, sea buckthorn seed oil and flaxseed oil were used as the main raw materials, and natural vitamin E, gelatin, purified water and glycerol were used as excipients to make sea buckthorn flaxseed oil soft capsule, and male SD rats were used as experimental animals to evaluate the lipid-lowering function of sea buckthorn flaxseed oil soft capsule. The toxicity of the capsule was assessed by acute oral toxicity test, genotoxicity test in mice and 30 d feeding test in rats. The 110 hyperlipidemia volunteers meeting the inclusion criteria were selected, and the corresponding indexes were measured to evaluate its lipid-lowering function and safety after continuous administration of sea buckthorn flaxseed oil soft capsule for 45 d. The results showed that the mean decreases of TC, TG and LDL-C contents in serum of rats in the high-dose group(0.667 g/kg) were 15.6%, 22.3% and 29.0%, respectively, all of which were highly significant ($p < 0.01$) compared with the model control group. The toxicology test showed that sea buckthorn flaxseed oil soft capsule was safe and non-toxic. The results of human experiment showed that the total effective rate of lowering lipid was 78.4% after the human experiment, which was highly significant ($p < 0.01$) compared with the control group, and all physical signs of the volunteers were normal during the human experiment. Therefore, sea buckthorn

flaxseed oil soft capsule has significant lipid-lowering function and has no adverse effect on human health.

Key words: sea buckthorn seed oil; flaxseed oil; lipid-lowering; acute toxicity; genotoxicity; human experiment

收稿日期:2021-07-30;修回日期:2022-06-06

基金项目:中国博士后科学基金面上资助(2020M680161);
中央高校基本科研业务费专项资金资助(2452018085)

作者简介:侯兴琳(1999),女,在读本科,专业为食品质量与安全(E-mail)houxinglin@126.com。

通信作者:兰莹,讲师,博士(E-mail)ylan@nwafu.edu.cn。

随着人们生活水平的提高,高脂血症的发病率逐渐上升。高脂血症是由脂质代谢障碍导致血脂水平过高而引发的一种慢性疾病,可以引起动脉粥样硬化、冠心病、心肌梗死等心血管疾病^[1-2]。研究表明,心血管疾病引发的死亡率在人类总死亡率中占比约50%,已经成为首位致死病因^[3]。目前的降血脂方法主要是药物治疗,不仅费用较高,而且长期使用可能会产生副作用^[4]。相比之下,具有降血脂功能的保健食品在长期控制血脂方面有较强的优势。

沙棘籽油富含不饱和脂肪酸、类胡萝卜素、生育酚和植物甾醇等多种生理活性物质,其中不饱和脂肪酸含量高达85%~90%,占比最大的是亚油酸(30%~36%),其次是亚麻酸(25%~35%)和油酸(13%~23%)^[5-6]。亚油酸属于人体必需脂肪酸,具有重要的生理功能,能够降血脂、促进血液循环、预防动脉粥样硬化等疾病^[7-9]。

亚麻籽油富含 α -亚麻酸,含量高达50%以上^[10]。 α -亚麻酸是必需脂肪酸,在机体内可以合成二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)^[11],EPA和DHA能够抑制总胆固醇(TC)以及甘油三酯(TG)的合成,并且可以降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的含量,提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的含量,从而起到降血脂的作用^[12-13]。

目前有关沙棘籽油或亚麻籽油降血脂功效的研究主要集中在单品制剂方面^[14],对沙棘籽油与亚麻籽油复配后的降血脂功能及其安全性的研究鲜有报道。亚油酸和 α -亚麻酸的降血脂机制不完全相同,理论上沙棘籽油和亚麻籽油复配后的降血脂途径要比单品制剂更全面,可能会有更好的降血脂效果。此外,天然维生素E作为天然抗氧化剂,能够有效延缓油脂的氧化,从而有效弥补单品制剂的缺陷,并且维生素E本身还具有调节TC平衡的作用^[15]。同时,亚麻籽油的成本比沙棘籽油低,复配之后可以降低沙棘籽油的使用成本。因此,本研究以沙棘籽油、亚麻籽油为主要原料,并以天然维生素E、明胶、纯净水、甘油等为辅料制成软胶囊,利用软胶囊的壁材隔绝空气,减少沙棘籽油和亚麻籽油的氧化,保持其性质稳定。根据我国《保健食品检验与评价技术规范》(卫生部2003年版)^[16]的规定,对沙棘亚麻籽油软胶囊进行降血脂功能实验和毒理学安全性评价实验,旨在探究沙棘亚麻籽油软胶囊的降血脂功能及安全性,为开发具有降血脂功能的保健食品提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 原料与试剂

沙棘籽油,甘肃艾康沙棘制品有限公司;亚麻籽油,内蒙古蒙宏农牧业科技开发有限公司;甘油、天然维生素E,南京绿意生物科技有限公司;明胶,河南聚灿生物工程有限公司;环磷酸胺,北京华迈科生物技术有限责任公司;阿的平,南京都莱生物技术有限公司;柔毛霉素、丝裂霉素C、二甲基亚砷,上海源叶生物科技有限公司;叠氮化钠、2-氨基苄、1,8-二羟基蒽醌,美国Sigma公司;鼠伤寒沙门氏菌组氨酸缺陷型菌株TA97、TA98、TA100、TA102及大鼠肝S9代谢活化系统,美国Moltox公司;食用玉米油,河南省乾星实业有限公司;TC、TG、HDL-C和LDL-C试剂盒,日本奥林巴斯公司。

1.1.2 仪器及设备

AU-400型全自动生化分析仪,日本奥林巴斯公司;HEMAVET 950 FS型全自动血细胞计数仪,美国Drew公司;KX-21N型全自动血球分析仪,日本东亚公司;Mejer-600 II型尿液化学分析仪,深圳市美侨医疗科技有限公司;DP-9900型B超机,深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司;XUO151B-30型X射线透视机,日本岛津公司;ECG-9130P型心电图机,日本光电公司;TE2101-L型电子天平,赛多利斯科学仪器有限公司;DM4000B型生物显微镜,德国Leica公司。

1.1.3 实验动物

SPF级SD大鼠(实验动物许可证号SCXK(京)2012-0001),北京维通利华实验动物技术有限公司;SPF级昆明种小鼠(实验动物许可证号SCXK(陕)2012-003),西安交通大学医学院实验动物中心;实验动物房(使用许可证号SYXK(陕)2013-005)为屏障系统,温度21~23℃,相对湿度45%~55%;动物饲料(高脂饲料配方为标准饲料中添加20.0%蔗糖、15.0%猪油、1.2%胆固醇、0.2%胆酸钠,适量的酪蛋白、磷酸氢钙、石粉等),北京科澳协力饲料有限公司提供。

1.2 实验方法

1.2.1 沙棘亚麻籽油软胶囊的制备

称取280g沙棘籽油、190g亚麻籽油、30g天然维生素E于配液罐中,搅拌混合20min,抽真空(-0.075~-0.085MPa)脱气后备用(作为囊液);称取150g明胶、60g甘油、150g纯净水于化胶罐中,加热至65~75℃,待明胶完全吸水溶胀,搅拌均匀,抽真空(-0.075~-0.085MPa)脱气后,过

0.15 mm(100目)筛,50~55℃保温备用(作为胶液);将胶液与囊液进行压丸、定型、洗丸、干燥、选丸,即得沙棘亚麻籽油软胶囊(每粒内容物质量0.5g)。采用相同的方法,将内容物换成食用玉米油,制成外观、性状、规格与沙棘亚麻籽油软胶囊基本一致的食用玉米油软胶囊。

1.2.2 沙棘亚麻籽油软胶囊降血脂功能实验

选取体质量为160~180g的雄性SD大鼠50只,随机分成5组,每组10只。沙棘亚麻籽油软胶囊剂量(以体质量计,下同)设计为高(0.667g/kg)、中(0.334g/kg)、低(0.167g/kg)3个剂量组,另设1个模型对照组和1个空白对照组。剂量组和模型对照组饲喂高脂饲料,空白对照组饲喂标准饲料,先适应性饲养1周再进行干预饲养。分别称取沙棘亚麻籽油软胶囊内容物6.67、3.34、1.67g,用食用玉米油定容至100mL,混合均匀,制成混悬液,按设定的剂量每天灌胃1次,灌胃量为10mL/kg(以体质量计,下同),模型对照组和空白对照组给予同量的食用玉米油,连续灌胃30d。实验期间观察大鼠一般状态,定期称量其体质量。实验结束后不禁食采血,采血后尽快分离血清,测定血清中TC、TG、LDL-C、HDL-C含量。

1.2.3 沙棘亚麻籽油软胶囊安全性评价

1.2.3.1 小鼠急性经口毒性实验

选取雌雄各半、体质量为19~22g的小鼠20只。实验前隔夜禁食16h,不限饮水。实验按最大耐受剂量法确定灌胃剂量(以体质量计)为18.476g/kg(相当于人体推荐用量的554.28倍)。称取沙棘亚麻籽油软胶囊内容物18.476g,用食用玉米油定容至20mL,混合均匀,制成混悬液,间隔4h于2次灌胃给予样品,每次灌胃量为10mL/kg。观察灌胃后14d内小鼠的中毒症状及死亡情况,实验第1天、第7天、第14天称量体质量,最后处死小鼠做大体解剖。

1.2.3.2 遗传毒性实验

(1)小鼠骨髓细胞微核实验

选取体质量为25~30g的小鼠50只,随机分为5组,每组10只,雌雄各半。实验设高(10.0g/kg)、中(5.0g/kg)、低(2.5g/kg)3个剂量组,同时设阴性对照组(食用玉米油)和阳性对照组(环磷酰胺,40mg/kg),灌胃量为20mL/kg。分别称取沙棘亚麻籽油软胶囊内容物10.0、5.0、2.5g,用食用玉米油定容至20mL,混合均匀,制成混悬液。按设定量采用2次灌胃给予受试物,中间间隔24h,第2次灌胃6h后处死小鼠,取股骨骨髓进行制片,

Giemsa染色后镜检^[17]。每只小鼠计数1000个嗜多染红细胞(PCE),计数含有微核的PCE,并计算微核率,同时观察200个PCE,计算PCE与成熟红细胞(NCE)的比值(PCE/NCE)。

(2)小鼠精子畸形实验

选取体质量为25~35g的雄性小鼠25只,分组及剂量设计同小鼠骨髓细胞微核实验。各组均按20mL/kg灌胃,每日1次,连续5d。首次灌胃后第35d颈椎脱臼处死小鼠,制备精子标本,1%伊红染色。在光学显微镜下观察,每只小鼠计数1000个精子,记录精子畸形数、畸形类型并计算精子畸形率。

(3)Ames实验

采用鼠伤寒沙门氏菌组氨酸缺陷型菌株TA97、TA98、TA100和TA102,进行加与不加S9的标准平皿渗入法实验。实验设5000、1000、200、40、8μg/皿5个剂量组,同时设自然回变组、溶剂对照组(无菌二甲基亚砷)和阳性对照组。称取沙棘亚麻籽油软胶囊内容物1.0g,加二甲基亚砷至20mL,配成质量浓度为5g/100mL的混悬液(高剂量),高压灭菌(0.103MPa,20min)后备用,依次用无菌二甲基亚砷5倍稀释为其他各剂量浓度的混悬液备用。不加S9实验的阳性对照物为10.0μg/皿的阿的平(TA97)、6.0μg/皿的柔毛霉素(TA98)、1.5μg/皿的叠氮化钠(TA100)、0.5μg/皿的丝裂霉素C(TA102);加S9实验阳性对照物为50.0μg/皿的1,8-二羟基蒽醌(TA102)和10.0μg/皿的2-氨基芴(TA97、TA98、TA100)。每皿加入阳性对照物和每个剂量的体积为0.1mL,各菌株每个剂量做3个平行皿,重复实验2次。

1.2.3.3 大鼠30d喂养实验

选用体质量为73~90g的SD大鼠80只,按体质量随机分为4组,每组20只,雌雄各半。实验设高(3.34g/kg)、中(1.67g/kg)、低(0.84g/kg)3个剂量组,另设溶剂对照组(食用玉米油)。分别称取沙棘亚麻籽油软胶囊内容物33.4、16.7、8.4g,用食用玉米油定容至100mL,混合均匀,制成混悬液。灌胃量为10mL/kg,每日1次,连续灌胃30d。实验期间动物自由进食、饮水。观察小鼠的一般表现、行为、中毒症状及死亡情况。每周称量1次大鼠体质量和2次进食量,计算食物利用率。实验结束时,摘眼球取血,用全自动血细胞计数仪测定血常规指标,用全自动生化分析仪测定血液生化指标。然后将实验小鼠脱颈椎处死,进行大体解剖,观察内脏改变,称量肝、肾、脾、睾丸湿质量,计算其脏

体比,取肝、肾、脾、胃、肠、睾丸(卵巢)进行组织病理学检查。

1.2.3.4 人体试食实验

按自愿原则选择18~65岁符合纳入标准的高脂血症患者110名。采用自身对照及组间对照设计,接受试食者的血脂水平随机分为试食组和对照组,每组55人。试食前对试食组和对照组进行组间均衡性检验,其中年龄、性别、血压、血脂水平无显著差异($p > 0.05$)。试食组服用沙棘亚麻籽油软胶囊,对照组服用食用玉米油软胶囊,每人每日2次,每次2粒,试食45d,期间保持正常生活和饮食习惯。试食前后分别进行胸透、心电图、腹部B超检查,分别测定血清中TC、TG、LDL-C、HDL-C含量,以及血压、血常规、尿常规、便常规、血液生化等指标。

1.2.4 数据处理

实验结果以“平均值±标准差”表示,采用SPSS19.0统计软件,运用 t 检验、方差齐性检验、秩和检验、卡方检验等方法进行方差分析和统计分析。

2 结果与分析

2.1 沙棘亚麻籽油软胶囊降血脂功能分析

2.1.1 沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠一般状态和体质量的影响

实验过程中各组大鼠精神状态、行为活动、摄食、饮水、分泌物等均未见异常。实验期间各组大鼠体质量变化见图1。由图1可知,各组大鼠体质量正常增长,空白对照组及各剂量组大鼠体质量与模型对照组相比,均无显著差异($p > 0.05$),表明沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠体质量无显著影响。

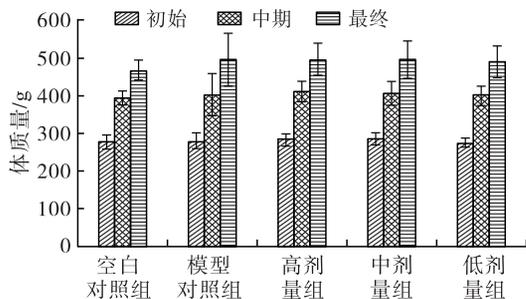
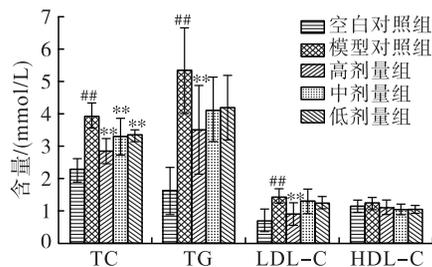


图1 沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠体质量的影响

2.1.2 沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠血脂的影响

实验结束后,空白对照组、模型对照组和各剂量组大鼠的血脂指标测定结果见图2。由图2可知,与空白对照组相比,模型对照组大鼠血清中TC、TG、LDL-C含量极显著升高($p < 0.01$),表明高脂模型建立成功。与模型对照组相比,沙棘亚麻籽油软胶囊各剂量组大鼠血清中TC含量均极显著降低($p < 0.01$),HDL-C含量均无显著变化($p >$

0.05),高剂量组大鼠血清中TG、LDL-C含量极显著降低($p < 0.01$),其他剂量组大鼠血清中TG、LDL-C含量降低,但无显著差异($p > 0.05$)。说明沙棘亚麻籽油软胶囊可以显著降低大鼠血清中TC、TG、LDL-C含量(高剂量组大鼠血清中TC、TG和LDL-C含量分别平均下降了15.6%、22.3%、29.0%),对HDL-C含量无明显影响,根据《保健食品检验与评价技术规范》(卫生部2003年版)^[16]可以判定,沙棘亚麻籽油软胶囊具有显著降血脂功能。



注:##表示模型对照组与空白对照组相比有极显著差异($p < 0.01$);**表示剂量组与模型对照组相比有极显著差异($p < 0.01$)

图2 沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠血脂的影响

2.2 沙棘亚麻籽油软胶囊安全性分析

2.2.1 小鼠急性经口毒性分析

实验期间小鼠体质量的变化见图3。由图3可知,以18.476g/kg剂量的沙棘亚麻籽油软胶囊灌胃后,小鼠体质量正常增长。实验过程中,小鼠饮食活动正常,生长状况良好,无明显中毒症状及死亡现象。实验结束后解剖小鼠,大体观察肝、肾、脾、胃、肠、心、肺等主要脏器均未发现异常改变。结果说明沙棘亚麻籽油软胶囊对小鼠无急性经口毒性。

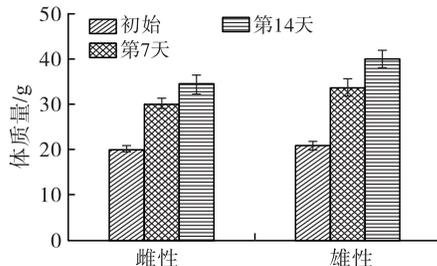


图3 小鼠急性经口毒性实验过程中体质量的变化

2.2.2 遗传毒性分析

2.2.2.1 小鼠骨髓细胞微核实验结果

沙棘亚麻籽油软胶囊对小鼠骨髓细胞微核的影响见表1。由表1可知,沙棘亚麻籽油软胶囊各剂量组小鼠的PCE/NCE值与阴性对照组相比均无显著差异($p > 0.05$),表明沙棘亚麻籽油软胶囊对小鼠骨髓细胞增殖没有产生抑制作用。阳性对照组雌、雄小鼠的微核率分别为2.58%、2.62%,与阴性

对照组相比有极显著差异($p < 0.01$),而沙棘亚麻籽油软胶囊各剂量组小鼠的微核率为0.10% ~ 0.14%,与阴性对照组相比均没有显著差异($p >$

0.05)。结果说明沙棘亚麻籽油软胶囊对雌、雄小鼠的骨髓细胞微核率无显著影响,未表现出致突变效应。

表1 沙棘亚麻籽油软胶囊对小鼠骨髓细胞微核的影响

组别	雌性			雄性		
	含微核 PCE 总数(个)	微核率/%	PCE/NCE	含微核 PCE 总数(个)	微核率/%	PCE/NCE
阳性对照组	129	2.58 ± 0.43**	0.99 ± 0.11	131	2.62 ± 0.53**	0.96 ± 0.10
阴性对照组	6	0.12 ± 0.08	1.17 ± 0.10	7	0.14 ± 0.06	1.15 ± 0.11
高剂量组	5	0.10 ± 0.10	1.15 ± 0.10	7	0.14 ± 0.11	1.16 ± 0.10
中剂量组	7	0.14 ± 0.09	1.10 ± 0.06	6	0.12 ± 0.08	1.18 ± 0.08
低剂量组	6	0.12 ± 0.05	1.18 ± 0.11	5	0.10 ± 0.07	1.12 ± 0.07

注:**表示与阴性对照组相比有极显著差异($p < 0.01$)

2.2.2.2 小鼠精子畸形实验结果

沙棘亚麻籽油软胶囊对小鼠精子畸形的影响见表2。由表2可知,阳性对照组的总畸形率为8.84%,与阴性对照组之间存在极显著差异($p < 0.01$),而沙棘亚麻籽油软胶囊高、中、低剂量组的

精子总畸形率分别为2.28%、2.06%、2.22%,与阴性对照组相比均无显著差异($p > 0.05$),表明沙棘亚麻籽油软胶囊未改变小鼠精子畸形发生率。结果说明沙棘亚麻籽油软胶囊对雄性小鼠的精子没有产生畸变作用。

表2 沙棘亚麻籽油软胶囊对小鼠精子畸形的影响

组别	各类精子畸形数(个)						精子畸形数(个)	总畸形率/%
	无钩	香蕉形	无定形	胖头	尾折叠	双头		
阳性对照组	81	48	285	28	0	0	442	8.84**
阴性对照组	25	18	64	2	0	0	109	2.18
高剂量组	21	15	75	3	0	0	114	2.28
中剂量组	20	18	63	2	0	0	103	2.06
低剂量组	22	19	68	2	0	0	111	2.22

注:**表示与阴性对照组相比有极显著差异($p < 0.01$)

2.2.2.3 Ames 实验结果

Ames 实验结果分别见表3、表4。由表3、表4可知,对鼠伤寒沙门氏菌组氨酸缺陷型菌株 TA97、TA98、TA100 和 TA102,无论是否加入 S9,沙棘亚麻籽油软胶囊各剂量组及溶剂对照组各菌株回变菌落

数均未超过自然回变组菌落数的2倍,也未呈现剂量相关性,而阳性对照组超过自然回变组菌落数的2倍。结果说明沙棘亚麻籽油软胶囊在实验剂量8~5 000 $\mu\text{g}/\text{皿}$ 范围内没有诱变作用。

表3 第1次 Ames 实验结果

组别	TA97		TA98		TA100		TA102	
	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
剂量组 5 000 $\mu\text{g}/\text{皿}$	159 ± 11	137 ± 24	37 ± 2	32 ± 2	172 ± 8	167 ± 12	292 ± 18	276 ± 12
剂量组 1 000 $\mu\text{g}/\text{皿}$	147 ± 14	157 ± 26	34 ± 2	34 ± 3	181 ± 20	179 ± 19	275 ± 33	285 ± 11
剂量组 200 $\mu\text{g}/\text{皿}$	144 ± 15	133 ± 7	33 ± 4	37 ± 2	176 ± 31	173 ± 10	282 ± 15	287 ± 13
剂量组 40 $\mu\text{g}/\text{皿}$	149 ± 19	137 ± 12	35 ± 4	35 ± 3	161 ± 16	183 ± 6	280 ± 5	289 ± 7
剂量组 8 $\mu\text{g}/\text{皿}$	159 ± 9	152 ± 22	34 ± 4	32 ± 3	173 ± 8	168 ± 11	299 ± 12	291 ± 13
自然回变组	142 ± 18	135 ± 19	35 ± 4	34 ± 2	165 ± 8	184 ± 18	289 ± 14	279 ± 20
溶剂对照组	143 ± 15	143 ± 24	36 ± 4	35 ± 4	169 ± 8	177 ± 20	279 ± 15	293 ± 13
阳性对照组	2 769 ± 96	1 808 ± 150	2 950 ± 79	5 804 ± 212	2 809 ± 227	2 971 ± 179	2 660 ± 94	965 ± 89

表 4 第 2 次 Ames 实验结果

组别	TA97		TA98		TA100		TA102	
	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9	-S9	+S9
剂量组 5 000 μg/皿	133 ± 11	139 ± 16	36 ± 3	32 ± 2	175 ± 27	172 ± 23	284 ± 16	287 ± 16
剂量组 1 000 μg/皿	155 ± 8	144 ± 20	32 ± 2	33 ± 4	177 ± 12	178 ± 19	289 ± 23	291 ± 17
剂量组 200 μg/皿	130 ± 26	136 ± 10	33 ± 2	31 ± 1	175 ± 12	187 ± 16	294 ± 5	285 ± 17
剂量组 40 μg/皿	146 ± 11	146 ± 12	35 ± 3	34 ± 2	168 ± 22	175 ± 11	290 ± 16	283 ± 17
剂量组 8 μg/皿	149 ± 18	140 ± 9	33 ± 4	36 ± 2	169 ± 12	172 ± 8	287 ± 16	289 ± 20
自然回变组	131 ± 14	154 ± 9	34 ± 4	36 ± 4	182 ± 16	183 ± 28	292 ± 26	288 ± 11
溶剂对照组	157 ± 11	138 ± 19	31 ± 2	34 ± 2	177 ± 12	182 ± 14	286 ± 11	299 ± 16
阳性对照组	2 775 ± 99	1 840 ± 149	2 971 ± 102	5 795 ± 205	2 811 ± 217	2 950 ± 194	2 670 ± 118	966 ± 88

2.2.3 大鼠 30 d 喂养安全性分析

状和死亡现象。

2.2.3.1 一般状态

2.2.3.2 沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠体质量、总进食量和总食物利用率的影响(见表 5、图 4)

实验期间大鼠健康状况良好,体质量持续增长,沙棘亚麻籽油软胶囊各剂量组大鼠均未出现中毒症

表 5 沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠体质量的影响

g

组别	雌性				雄性			
	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
溶剂对照组	124.6 ± 6.5	163.4 ± 10.7	196.7 ± 23.8	224.3 ± 27.8	139.8 ± 8.9	203.6 ± 16.7	268.2 ± 24.3	347.1 ± 27.4
高剂量组	125.6 ± 6.6	160.9 ± 10.3	188.7 ± 6.3	219.5 ± 12.5	139.1 ± 11.3	202.3 ± 21.8	271.6 ± 30.6	355.5 ± 32.6
中剂量组	125.1 ± 7.7	164.0 ± 13.6	195.5 ± 15.6	227.2 ± 20.5	139.6 ± 8.7	197.1 ± 10.8	261.6 ± 7.9	341.1 ± 11.1
低剂量组	125.6 ± 6.8	164.2 ± 13.5	197.4 ± 17.0	228.6 ± 19.7	140.4 ± 10.7	204.4 ± 19.6	271.0 ± 26.7	352.6 ± 32.4

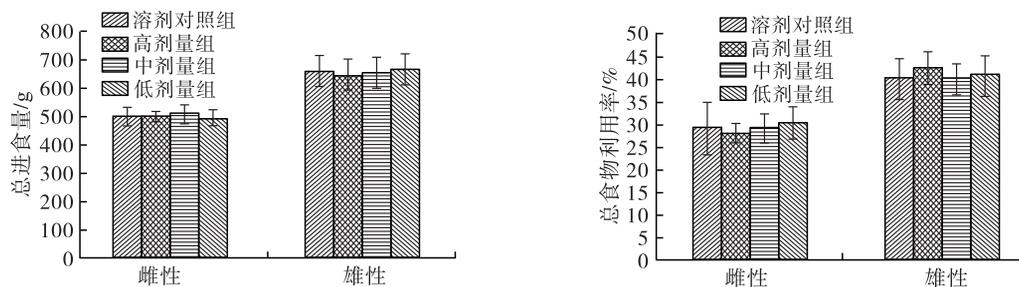


图 4 沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠 1~4 周总进食量和总食物利用率的影响

由表 5 和图 4 可知,各剂量组与溶剂对照组相比,雌、雄大鼠的体质量,总进食量和总食物利用率均无显著差异($p > 0.05$),表明沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠的

体质量、总进食量和总食物利用率无显著影响。

2.2.3.3 沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠血常规指标的影响(见表 6)

表 6 沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠血常规的影响

组别	雌性						雄性					
	白细胞数/ ($10^9/L$)	红细胞数/ ($10^{12}/L$)	血红蛋白 白/(g/L)	粒细胞/ %	淋巴细 胞/%	其他细 胞/%	白细胞数/ ($10^9/L$)	红细胞数/ ($10^{12}/L$)	血红蛋白 白/(g/L)	粒细胞/ %	淋巴细 胞/%	其他细 胞/%
溶剂对照组	7.3 ± 2.4	7.5 ± 0.3	150.6 ± 7.7	24.8 ± 6.3	70.0 ± 6.8	5.2 ± 1.6	11.0 ± 2.7	7.2 ± 0.4	143.8 ± 9.3	32.3 ± 5.3	61.2 ± 5.0	6.6 ± 2.2
高剂量组	9.3 ± 1.7	7.3 ± 0.3	148.2 ± 7.0	25.9 ± 7.1	69.4 ± 8.6	4.7 ± 2.4	11.1 ± 3.7	7.1 ± 0.7	150.7 ± 8.5	34.2 ± 4.9	59.3 ± 4.6	6.5 ± 2.5
中剂量组	7.5 ± 2.5	7.3 ± 0.4	145.3 ± 12.4	25.3 ± 5.6	70.3 ± 6.6	4.4 ± 2.4	9.7 ± 2.5	6.9 ± 0.4	142.8 ± 7.9	29.2 ± 9.7	63.1 ± 9.8	7.7 ± 2.6
低剂量组	6.9 ± 1.4	7.4 ± 0.3	147.0 ± 6.6	25.9 ± 5.0	69.9 ± 5.4	4.2 ± 1.7	9.0 ± 1.8	6.8 ± 0.2	140.8 ± 5.1	28.7 ± 7.5	63.3 ± 7.7	8.1 ± 2.7

由表6可知,各剂量组大鼠的白细胞数、红细胞数、血红蛋白含量、粒细胞占比、淋巴细胞占比等指标与溶剂对照组相比均无显著差异($p > 0.05$),表明沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠的血常规无明显影响。

2.2.3.4 沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠血液生化指标的影响(见表7、表8)

由表7、表8可知:雌鼠高剂量组谷草转氨酶和

尿素氮含量显著低于溶剂对照组($p < 0.05$),雄鼠高剂量组谷丙转氨酶含量显著低于溶剂对照组($p < 0.05$),但以上各指标的变化均在正常范围内,因此上述差异无生物学意义;各剂量组大鼠其余各项生化指标与溶剂对照组相比均无显著差异($p < 0.05$)。结果表明沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠血液生化指标无不良影响。

表7 沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠血液中转氨酶和蛋白含量的影响

组别	雌性					雄性				
	谷丙转氨酶/(U/L)	谷草转氨酶/(U/L)	总蛋白/(g/L)	白蛋白/(g/L)	白蛋白/球蛋白	谷丙转氨酶/(U/L)	谷草转氨酶/(U/L)	总蛋白/(g/L)	白蛋白/(g/L)	白蛋白/球蛋白
溶剂对照组	50.1 ± 10.1	186.2 ± 58.2	71.0 ± 7.0	39.7 ± 4.0	1.28 ± 0.08	58.4 ± 10.4	216.2 ± 28.2	60.1 ± 1.9	32.3 ± 0.8	1.17 ± 0.05
高剂量组	40.4 ± 6.9	145.7 ± 29.9*	68.6 ± 5.5	39.3 ± 2.9	1.36 ± 0.08	52.5 ± 6.3*	214.1 ± 21.5	59.8 ± 2.2	31.9 ± 1.8	1.15 ± 0.08
中剂量组	42.4 ± 5.2	146.0 ± 31.5	67.9 ± 3.1	38.4 ± 1.7	1.31 ± 0.07	56.5 ± 10.1	229.5 ± 43.0	58.6 ± 2.9	31.8 ± 1.6	1.19 ± 0.07
低剂量组	46.8 ± 6.3	152.0 ± 26.7	68.6 ± 3.2	38.9 ± 1.7	1.32 ± 0.08	56.7 ± 6.8	199.2 ± 22.4	58.9 ± 2.4	32.2 ± 1.1	1.21 ± 0.07

注:*表示与溶剂对照组相比有显著差异($p < 0.05$)。下同

表8 沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠血液中血糖、尿素氮、TC、TG含量的影响

mmol/L

组别	雌性				雄性			
	血糖	尿素氮	TC	TG	血糖	尿素氮	TC	TG
溶剂对照组	5.02 ± 0.89	5.58 ± 0.74	2.56 ± 0.72	0.37 ± 0.08	4.28 ± 0.36	4.72 ± 1.09	2.06 ± 0.35	0.68 ± 0.18
高剂量组	4.89 ± 0.54	4.91 ± 0.42*	2.27 ± 0.36	0.35 ± 0.09	4.29 ± 0.64	4.54 ± 1.01	1.92 ± 0.45	0.62 ± 0.29
中剂量组	4.88 ± 0.82	5.20 ± 0.34	2.13 ± 0.36	0.39 ± 0.09	4.24 ± 0.25	4.23 ± 0.43	2.06 ± 0.45	0.65 ± 0.17
低剂量组	4.93 ± 0.70	5.14 ± 0.54	2.32 ± 0.42	0.38 ± 0.06	4.22 ± 0.34	4.31 ± 0.35	2.06 ± 0.39	0.63 ± 0.21

2.2.3.5 沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠脏器质量和脏器比的影响(见表9)

由表9可知,各剂量组大鼠的肝、肾、脾和雄鼠睾丸质量,以及各组大鼠的肝体比、肾体比、脾体比

和雄鼠辜体比与溶剂对照组相比,均无显著差异($p > 0.05$),表明沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠的脏器质量及脏器比无明显影响。

表9 沙棘亚麻籽油软胶囊对大鼠脏器质量和脏器比的影响

性别	组别	肝质量/g	肝体比/%	肾质量/g	肾体比/%	脾质量/g	脾体比/%	睾丸质量/g	辜体比/%
雌	溶剂对照组	8.07 ± 1.91	3.69 ± 0.53	1.77 ± 0.27	0.82 ± 0.06	0.52 ± 0.11	0.24 ± 0.03		
	高剂量组	7.71 ± 0.66	3.65 ± 0.26	1.79 ± 0.09	0.85 ± 0.03	0.52 ± 0.07	0.25 ± 0.03		
	中剂量组	8.11 ± 0.97	3.69 ± 0.28	1.80 ± 0.15	0.82 ± 0.04	0.54 ± 0.07	0.25 ± 0.04		
	低剂量组	7.75 ± 0.96	3.52 ± 0.18	1.88 ± 0.17	0.86 ± 0.05	0.54 ± 0.08	0.25 ± 0.04		
雄	溶剂对照组	11.76 ± 2.00	3.51 ± 0.37	2.86 ± 0.24	0.86 ± 0.07	0.83 ± 0.18	0.25 ± 0.04	2.87 ± 0.19	0.86 ± 0.06
	高剂量组	12.30 ± 2.13	3.56 ± 0.35	2.98 ± 0.37	0.86 ± 0.06	0.85 ± 0.16	0.25 ± 0.04	2.91 ± 0.15	0.85 ± 0.08
	中剂量组	10.62 ± 1.18	3.27 ± 0.27	2.76 ± 0.27	0.85 ± 0.07	0.78 ± 0.20	0.24 ± 0.06	2.84 ± 0.16	0.88 ± 0.05
	低剂量组	11.63 ± 1.68	3.43 ± 0.23	2.90 ± 0.25	0.86 ± 0.06	0.86 ± 0.13	0.25 ± 0.03	2.90 ± 0.22	0.86 ± 0.10

2.2.3.6 组织病理学检查结果

实验结束后处死大鼠,进行大体解剖,发现大鼠组织器官发育良好,外观颜色和脏器大小正常,无渗

出、增生、水肿、萎缩等病变。对高剂量组和溶剂对照组大鼠的肝、脾、肾、胃、肠、睾丸、卵巢等主要脏器取材进行组织病理检查,结果显示,高剂量组雌、雄

鼠及溶剂对照组雌鼠各有1只肝脏肝小叶出现轻度的空泡变,溶剂对照组有1只雄鼠肝脏小叶出现轻度的颗粒变,其余组织均未见异常,变化均在正常形态学范围内。

2.3 沙棘亚麻籽油软胶囊人体试食实验结果

实验初始两组各有55例志愿受试者,实验终末失访8例,试食组和对照组最终进入有效统计人数均为51例。

2.3.1 沙棘亚麻籽油软胶囊对人体血脂的影响

试食组51人中,40人的血脂(TG、TC、LDL -

C)降低,11人的无显著变化,说明试食后血脂下降总有效率为78.4%。试食前后人体血脂变化见表10。由表10可知:试食组试食后TC、TG分别平均下降了15.2%、22.6%,LDL - C也显著降低,与试食前自身和对照组相比均有极显著差异($p < 0.01$);试食组试食后HDL - C没有显著变化($p > 0.05$)。根据《保健食品检验与评价技术规范》(卫生部2003年版)^[16]可以判定,沙棘亚麻籽油软胶囊对人体具有显著的降血脂功能。

表10 沙棘亚麻籽油软胶囊对人体血脂的影响

mmol/L

项目	试食组		对照组	
	试食前	试食后	试食前	试食后
TC	5.64 ± 0.34	4.78 ± 0.36 ^{**##}	5.72 ± 0.34	5.64 ± 0.46
TG	2.08 ± 0.14	1.61 ± 0.20 ^{**##}	2.06 ± 0.14	2.00 ± 0.19
LDL - C	3.48 ± 0.43	3.06 ± 0.23 ^{**##}	3.43 ± 0.41	3.28 ± 0.37
HDL - C	1.41 ± 0.10	1.41 ± 0.12	1.39 ± 0.12	1.38 ± 0.10

注:**表示与对照组相比有极显著差异($p < 0.01$);##表示与试食前自身相比有极显著差异($p < 0.01$)

2.3.2 沙棘亚麻籽油软胶囊对人体的安全性

实验期间,受试人群一般症状体征均未见异常,试食前后受试人群的血压、血常规、尿常规、便常规、血液生化指标检查结果均在正常范围内,且与对照组相比无显著差异($p > 0.05$),试食期间受试者精神正常,饮食情况与日常饮食一致,睡眠无异常表现,试食前后胸透、腹部B超、心电图均正常。结果表明沙棘亚麻籽油软胶囊对人体健康无不良影响。

3 结论

制备的沙棘亚麻籽油软胶囊可以显著降低大鼠血清中TC含量(高、中、低剂量组 $p < 0.01$)、TG含量(高剂量组 $p < 0.01$)以及LDL - C含量(高剂量组 $p < 0.01$),对HDL - C含量无明显影响($p > 0.05$)。

沙棘亚麻籽油软胶囊无急性毒性和遗传毒性,30 d喂养实验期间沙棘亚麻籽油软胶囊各剂量组大鼠的体质量、总进食量、总食物利用率、血常规指标、血液生化指标、脏器质量及脏器比等均无显著变化($p > 0.05$),大体解剖观察和组织病理学检查均未见异常改变,在受试范围内未观察到其他毒副作用,并且人体试食实验结果表明,受试者试食后血脂下降总有效率为78.4%,与对照料组相比差异极显著($p < 0.01$),且沙棘亚麻籽油软胶囊对人体安全无毒。由此可见,沙棘亚麻籽油软胶囊具有显著的降血脂功能和较高的安全性。

参考文献:

- [1] MUKTHAMBA P, SRINIVASAN K. Hypolipidemic and antioxidant effects of dietary fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds and garlic (*Allium sativum*) in high-fat fed rats[J]. Food Biosci, 2016, 14: 1-9.
- [2] RIPATTI P, SODERLUND S, RAMO J T, et al. Polygenic hyperlipidemias and coronary artery disease risk[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 73(9): 1690-1691.
- [3] WANG D Y, LI C X, FAN W C, et al. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of a polysaccharide from *Fructus corni* in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 133: 420-427.
- [4] 郭剑霞,张谨华,潘玉峰,等. 华山松籽油亚油酸的富集纯化及降血脂活性研究[J]. 中国油脂, 2019, 44(11): 131-136.
- [5] 臧茜茜,邓乾春,从仁怀,等. 沙棘油功效成分及药理功能研究进展[J]. 中国油脂, 2015, 40(5): 76-81.
- [6] ZIELIŃSKA A, NOWAK I. Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil[J/OL]. Lipids Health Dis, 2017, 16(1): 95[2021-07-30]. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0469-7>.
- [7] 张春娥,张惠,刘楚怡,等. 亚油酸的研究进展[J]. 粮油加工, 2010, 40(5): 18-21.
- [8] 戚登斐,张润光,韩海涛,等. 核桃油中亚油酸分离纯化技术研究及其降血脂功能评价[J]. 中国油脂, 2019, 44(2): 104-108.
- [9] 李加兴,陈双平,黄诚,等. 湘西野生牡丹籽油脂脂肪酸组成及体内辅助降血脂作用[J]. 食品工业科技, 2017, 38(8): 335-337.

(下转第79页)

生油加工企业生产的复合吸附剂和吸附条件,为复合吸附剂添加量2%、活性白土与FCIX活性炭质量比20:1、吸附时间20 min、吸附温度130℃,在此条件下经吸附脱除花生油中苯并(a)芘含量降为0.12 μg/kg,远低于欧盟限量2 μg/kg,花生油澄清透明,呈淡黄色,能够满足实际生产过程中产品的各项指标要求,该结果可为花生油的实际生产提供参考。

参考文献:

- [1] DAVIS J P, PRICE K M, DEAN L L, et al. Peanut oil stability and physical properties across a range of industrially relevant oleic acid/linoleic acid ratios [J]. *Peanut Sci*, 2016,43:1-11.
- [2] YANG Q L, SUN Y X, SUN W H, et al. Cellulose derived biochar: preparation, characterization and benzo(a)pyrene adsorption capacity [J]. *Grain Oil Sci Technol*, 2021,4(4):182-190.
- [3] GUO Y, ZHAO W J, DENG Z F, et al. Determination of benzo[a]pyrene in edible oil using tetraoxocalix[2]arene [2]triazine bonded silica SPE sorbent [J]. *Food Addit Contam*, 2018,35(7):1356-1365.
- [4] Commission regulation (EC) No 208//2005 of 4 February 2005 amending regulation (EC) No 466/2001 as regards polycyclic aromatic hydrocarbons [J]. *Off J Eur Union*, 2005,34(208):3-5.
- [5] LEE T, PULIGUNDLA P, MOK C. Degradation of benzo(a)pyrene on glass slides and in food samples by low-pressure cold plasma [J]. *Food Chem*, 2019, 286: 624-628.
- [6] 余盖文,史训旺,黄庆德,等.浅析食用油脂中苯并芘的产生来源及控制措施[J].*粮食与油脂*,2019,32(10):82-84.
- [7] KIM D Y, HAN G T, SHIN H S. Adsorption of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) by cellulosic aerogels during smoked pork sausage manufacture [J/OL]. *Food Control*, 2021, 124(2):107878 [2022-02-12]. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.107878>.
- [8] 董志文.不同植物油复合脱色材料选择的研究[D].武汉:武汉轻工大学,2020.
- [9] CHOI S K, CHOE S B, KANG S T. Reduction of benzo(a)pyrene content in sesame oil by using adsorbents [J]. *J Korean Soc Food Sci Nutr*, 2014, 43(4):564-569.
- [10] LEE S M, JEONG J Y, LEE J G, et al. Effects of the absorbent types on changes in benzo[a]pyrene and volatile compounds in sesame oil [J]. *Appl Biol Chem*, 2021,64(1):1-9.
- [11] 吴雪辉,李叶青,郑艳艳.茶油中苯并芘的活性炭吸附工艺研究[J].*中国食品学报*,2014,14(9):170-175.
- [12] 崔玲,周美林,邱朝坤.活性炭对茶油苯并(a)芘脱除效果研究[J].*农产品加工*,2021,10(19):34-36.
- [13] 赵欢欢,刘玉兰,张小涛,等.吸附法脱除芝麻油中苯并芘及脱色效果研究[J].*粮油食品科技*,2013,21(4):23-27.
- [14] 罗凡,费学谦,方学智,等.脱色工艺中不同脱色剂对油茶籽油中苯并芘脱除效果的影响[J].*中国油脂*,2012,37(6):47-50.
- [15] 房涛,王月华,孙冬梅.用活性炭脱除玉米油中苯并芘动力学模型及数值模拟的研究[J].*粮食与食品工业*,2015,22(6):18-21.
- [16] 王月华,温江涛,孙冬梅,等.用活性炭吸附玉米油中苯并芘的条件探讨及热力学研究[J].*粮食与食品工业*,2016,23(2):21-24.
- [17] 李文娟.活性炭处理玉米油中苯并芘的工艺和机理研究[D].济南:齐鲁工业大学,2016.

(上接第37页)

- [10] 梁少华,王金亚,董彩文,等.亚麻籽和亚麻籽油理化特性及组成分析[J].*中国粮油学报*,2016,31(12):61-66.
- [11] 牛佳卉,付梦琪,周茜,等.亚麻籽油对链脉佐菌素诱导大鼠糖尿病肾病的保护作用[J].*食品科学*,2020,41(3):120-126.
- [12] 肖玫,欧志强.深海鱼油中两种脂肪酸(EPA和DHA)的生理功效及机理的研究进展[J].*食品科学*,2005,26(8):522-526.
- [13] RIMM E B, APPEL L J, CHIUVE S E, et al. Seafood long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2018, 138(1):35-47.
- [14] 黄庆德,刘列刚,郭萍梅,等.亚麻籽油降脂作用的实验研究[J].*食品科学*,2004(3):162-165.
- [15] TANG F T, LU M L, ZHANG S P, et al. Vitamin E conditionally inhibits atherosclerosis in *ApoE* knockout mice by anti-oxidation and regulation of vasculature gene expressions [J]. *Lipids*, 2014, 49(12):1215-1223.
- [16] 中华人民共和国卫生部.保健食品检验与评价技术规范[M].北京:人民卫生出版社,2003:35-37.
- [17] 侯兴琳,吴晓霞,兰莹,等.橄榄油提取物复配左旋肉碱酒石酸盐抗疲劳功能及其安全性评价[J].*食品科学技术学报*,2021,39(4):104-115.