

槲皮素作为饲料添加剂的急性毒性和致突变性评价

冯香安 李 垚* 刘 莹 金 芳 张 琳 呼林林 索艳丽

(东北农业大学动物营养研究所, 哈尔滨 150030)

摘 要: 本试验采用急性毒性试验、污染物致突变性检测(Ames 试验)、小鼠骨髓细胞微核试验和小鼠精子畸形试验对槲皮素作为饲料添加剂的安全性进行评价。结果表明:槲皮素半数致死剂量(LD₅₀) > 10 g/kg BW; Ames 试验鼠伤寒沙门菌突变型各菌株在加与不加肝微粒体多氯联苯诱导剂(S9)情况下, 经过 2 次试验结果均呈阴性; 小鼠骨髓细胞微核试验结果为阴性, 各槲皮素剂量组动物未见细胞毒性作用; 小鼠精子畸形试验结果表明槲皮素剂量组与阴性对照组相比差异均不显著($P > 0.05$), 且没有剂量反应关系。试验结果提示, 槲皮素是一种安全的饲料添加剂。

关键词: 槲皮素; 急性毒性试验; Ames 试验; 微核试验; 精子畸形试验

中图分类号: S816.7

文献标识码: A

文章编号: 1006-267X(2012)12-2469-07

槲皮素是一种广泛存在于自然界水果、蔬菜和谷物中的植源性黄酮类化合物, 具有抗氧化、抗肿瘤、抗菌消炎、保护肝肾和心血管及止腹泻等作用^[1]。在畜牧生产中, 槲皮素可保护胚胎的鸡精原细胞免于三乙基四硝基酚的氧化损伤, 进而防止环境污染物对鸡繁殖性能的损害^[2]。此外, 槲皮素对禽流感感染有一定的防治作用^[3], 还可以显著提高鸡成骨细胞碱性磷酸酶(ALP)活性和细胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化水平^[4], 减少肉鸡脂肪沉积^[5]等。从以上功能来看, 槲皮素可以作为一种饲料添加剂应用于动物生产, 对我国畜牧业可持续发展具有一定意义。然而, 槲皮素作为饲料添加剂的安全性一直未得到证实, 本试验拟通过急性毒性试验、污染物致突变性检测(Ames 试验)、小鼠骨髓细胞微核试验和小鼠精子畸形试验对槲皮素作为饲料添加剂的安全性作出评价。

1 材料与方 法

1.1 受试物

槲皮素(C₁₅H₁₀O₇ · 2H₂O, 纯度为 97%, 阿拉

丁公司)。

1.2 试验动物

清洁级昆明种小鼠, 由吉林大学白求恩医学院动物实验中心提供[许可证号: SCXK-(吉)2007-0003]。

1.3 菌株

Ames 试验采用鼠伤寒沙门菌突变型菌株 TA97、TA98、TA100 和 TA102, 由黑龙江省疾病预防控制中心提供; 肝微粒体多氯联苯诱导剂(S9)由黑龙江省疾病预防控制中心提供。

1.4 试验方法^[6-7]

1.4.1 急性毒性试验

采用限量法进行试验, 选用健康清洁级昆明种小鼠 20 只, 体重 18~20 g, 雌雄各占 1/2。试验前隔夜禁食 16 h, 不禁水。取槲皮素 5 g 加 0.5% 羧甲基纤维素至 20 mL 混匀, 按照 20 mL/kg BW 给予受试物混合物, 间隔 4 h 2 次经口灌胃, 第 2 次灌胃后 2 h 复食。染毒剂量为 10 g/kg BW, 给药后连续观察 14 d, 记录中毒表现和死亡情况。

收稿日期: 2012-06-15

基金项目: 哈尔滨市科学技术局科技创新人才研究专项资金(2011RFLXN015)

作者简介: 冯香安(1986—), 男, 黑龙江依安人, 硕士研究生, 研究方向为动物营养与饲料科学。E-mail: fxiangan@sina.cn

* 通讯作者: 李 垚, 教授, 博士生导师, E-mail: liyao1966@sina.com

1.4.2 Ames 试验

选用鼠伤寒沙门菌突变型菌株 TA97、TA98、TA100 和 TA102 作为测试菌株,设 5 个槲皮素剂量组以及阴性对照组和阳性对照组,槲皮素试验剂量分别为 5 000、1 000、200、40、8 $\mu\text{g}/\text{皿}$ 。由于本试验溶剂采用蒸馏水,所以不重复增设溶剂对照组,阴性对照组中蒸馏水剂量为 0.1 mL/皿;阳性对照组试剂采用敌克松、叠氮钠、2-乙酰氨基苄和 1,8-二羟蒽醌,剂量分别为 50.0、1.5、10.0 和 50.0 $\mu\text{g}/\text{皿}$,在加与不加 S9 混合液的情况下采用平板掺入法进行试验,每个剂量重复 3 皿,每个试验重复 2 次。记录每皿回复突变菌落数。

1.4.3 小鼠骨髓细胞微核试验

选用体重为 25 ~ 30 g 清洁级昆明种小鼠 50 只,雌雄各占 1/2,随机分为 5 组。设 3 个槲皮素剂量组,试验剂量分别为 5.0(高剂量组)、1.0(中剂量组)和 0.2(低剂量组) g/kg BW,阴性对照组为 0.5% 羧甲基纤维素,阳性对照组为环磷酰胺,浓度为 40 mg/kg BW,采用腹腔注射法。各组均按 30 h 给受试物法给药。2 次给受试物间隔 24 h,第 2 次给受试物后 6 h 处死动物。取胸骨常规制片、镜检。每鼠计数 1 000 个骨髓嗜多染红细胞(PCE),并计算微核发生率,以千分率表示。每鼠计数 200 个 PCE,并计算 PCE 与成熟红细胞(RBC)比值(PCE/RBC)。

1.4.4 小鼠精子畸形试验

选用体重 25 ~ 35 g 雄性清洁级昆明种小鼠

50 只,随机分为 5 组。设 3 个槲皮素剂量组,试验剂量分别为 5.0(高剂量组)、1.0(中剂量组)和 0.2(低剂量组) g/kg BW,阴性对照组为 0.5% 羧甲基纤维素,阳性对照组为环磷酰胺,浓度为 40 mg/kg BW。各组每日灌胃 1 次,连续 5 d,在首次给予受试物 35 d 后处死,按常规方法制片,甲醇固定 5 min,用 2% 苏木精-伊红(HE)溶液染色 1 h,每只动物在显微镜下镜检 1 000 个完整精子,计算精子畸形率。

1.5 数据处理

采用 SPSS 17.0 进行统计分析,结果用平均值 \pm 标准差表示。急性毒性试验结果采用单因素方差分析(one-way ANOVA);Ames 试验结果和小鼠骨髓细胞微核试验结果均采用卡方检验方法分析;小鼠精子畸形试验结果采用单因素方差分析(one-way ANOVA)和 Duncan 氏法进行多重比较。

2 结果与分析

2.1 急性毒性试验

由表 1 可见,经过 14 d 观察,本次试验的 20 只小鼠在给药后全部表现正常,饮水、采食及大小便均无较大变化,无一死亡;试验结束时增重差异均不显著($P > 0.05$)。在试验第 14 天将全部小鼠脱颈处死,剖检,肉眼观察其内脏。心、肝、脾、肺、胃、肾、胸腺均未见任何异常变化。结果表明,槲皮素的半数致死剂量(LD_{50}) > 10 g/kg BW,属于实际无毒类物质。

表 1 急性毒性试验
Table 1 Acute toxicity test

性别 Gender	数量 Amount/ 只	剂量 Dosage/ (g/kg BW)	初重 Initial weight/g	末重 Final weight/g	增重 Weight gain/g	死亡数 Death number/只	半数致死剂量 LD ₅₀ / (g/kg BW)
雌 Female	10	10	19.32 \pm 0.85	29.95 \pm 1.15	10.63 \pm 0.93	0	> 10
雄 Male	10	10	19.97 \pm 0.66	30.26 \pm 1.09	10.29 \pm 0.55	0	> 10

同列数据肩标无 * 表示差异不显著($P > 0.05$)。

In the same column, values with no * superscript mean no significant difference ($P > 0.05$).

2.2 Ames 试验

由表 2、表 3、表 4、表 5 可见,槲皮素各剂量组对 Ames 试验各菌株在加与不加 S9 情况下,经过 2 次试验的回复突变菌落数均在正常范围内,并且没有剂量反应关系;各剂量组与阴性对照组的回

复突变菌落数比较差异不显著($P > 0.05$),与阳性对照组的回复突变菌落数比较差异极显著($P < 0.01$),Ames 试验结果均呈阴性,即鼠伤寒沙门氏菌试验为致突变阴性结果。

表 2 槲皮素第 1 次 Ames 试验 (-S9)

Table 2 The first Ames test for quercetin (-S9)

组别 Groups	回复突变菌落数 The amount of mutated bacterial colony				
	TA97	TA98	TA100	TA102	
剂量组 Dosage group/ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	5 000	102.33 \pm 3.05	42.00 \pm 6.08	156.33 \pm 11.02	262.00 \pm 9.85
	1 000	102.67 \pm 2.52	41.00 \pm 3.61	156.67 \pm 10.97	255.67 \pm 6.66
	200	99.33 \pm 5.86	41.00 \pm 5.57	152.33 \pm 4.04	261.33 \pm 8.50
	40	99.33 \pm 9.45	42.00 \pm 5.58	162.00 \pm 10.82	262.00 \pm 7.55
	8	103.33 \pm 5.69	40.67 \pm 2.52	158.67 \pm 7.09	255.00 \pm 5.57
阴性对照组 Negative control group		107.67 \pm 7.77	45.00 \pm 6.93	165.33 \pm 11.59	256.67 \pm 13.05
阳性对照组 Positive control group	敌克松 Dexon 叠氮钠 Sodium azide	1 172.33 \pm 384.35 *	1 102.67 \pm 52.17 *	1 124.00 \pm 38.00 *	1 022.33 \pm 22.37 *

同列数据肩标 * 表示与剂量组和阴性对照组相比差异极显著 ($P < 0.01$)。下表同。

In the same column, values with * superscripts mean significant difference compared with dosage groups and negative control group ($P < 0.01$). The same as below.

表 3 槲皮素第 1 次 Ames 试验 (+S9)

Table 3 The first Ames test for quercetin (+S9)

组别 Groups	回复突变菌落数 The amount of mutated bacterial colony				
	TA97	TA98	TA100	TA102	
剂量组 Dosage group/ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	5 000	104.33 \pm 10.07	40.33 \pm 4.51	159.00 \pm 10.54	263.67 \pm 6.11
	1 000	110.33 \pm 6.11	37.67 \pm 4.16	162.00 \pm 8.19	262.33 \pm 7.64
	200	100.00 \pm 5.29	41.67 \pm 3.06	152.67 \pm 7.09	257.00 \pm 16.52
	40	107.67 \pm 8.74	41.33 \pm 3.21	160.00 \pm 7.00	266.33 \pm 6.59
	8	107.00 \pm 2.65	40.67 \pm 2.08	162.67 \pm 11.68	261.33 \pm 6.11
阴性对照组 Negative control group		101.33 \pm 4.16	38.00 \pm 7.00	162.00 \pm 11.52	261.00 \pm 4.37
阳性对照组 Positive control group	2-乙酰氨基苄 2-acetamidofluorene 1,8-二羟蒽醌 1,8-dihydroxyanthraquinone	1 195.33 \pm 89.95 *	1 146.67 \pm 32.72 *	1 205.33 \pm 45.94 *	1 052.00 \pm 65.34 *

表 4 槲皮素第 2 次 Ames 试验 (-S9)

Table 4 The second Ames test for quercetin (-S9)

组别 Groups	回复突变菌落数 The amount of mutated bacterial colony				
	TA97	TA98	TA100	TA102	
剂量组 Dosage group/ ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	5 000	102.67 \pm 5.69	39.67 \pm 5.03	150.00 \pm 9.54	254.33 \pm 12.22
	1 000	99.33 \pm 5.13	42.00 \pm 6.25	155.67 \pm 6.59	246.00 \pm 10.82
	200	108.67 \pm 4.04	38.00 \pm 4.58	154.33 \pm 5.86	258.00 \pm 10.54
	40	108.00 \pm 4.36	43.67 \pm 5.03	159.00 \pm 6.56	244.67 \pm 10.02
	8	105.67 \pm 5.86	40.00 \pm 6.56	145.00 \pm 8.19	244.67 \pm 17.21
阴性对照组 Negative control group		106.33 \pm 10.02	43.00 \pm 2.65	160.67 \pm 7.23	249.67 \pm 6.35
阳性对照组 Positive control group	敌克松 Dexon 叠氮钠 Sodium azide	1 288.67 \pm 20.00 *	1 029.00 \pm 46.94 *	1 314.33 \pm 235.10 *	1 080.33 \pm 54.72 *

表 5 槲皮素第 2 次 Ames 试验 (+ S9)

Table 5 The second Ames test for quercetin (+ S9)

组别 Groups	回复突变菌落数 The amount of mutated bacterial colony				
	TA97	TA98	TA100	TA102	
5 000	108.00 ± 8.00	43.33 ± 5.13	149.00 ± 8.19	256.00 ± 7.00	
剂量组 Dosage group/ (μg/皿)	1 000	99.00 ± 9.54	38.00 ± 2.65	161.67 ± 4.73	246.00 ± 9.85
200	104.33 ± 7.09	39.33 ± 6.51	162.67 ± 7.51	245.33 ± 9.29	
40	106.33 ± 8.08	39.67 ± 4.16	157.33 ± 8.02	252.33 ± 12.50	
8	111.67 ± 7.64	38.33 ± 7.57	152.33 ± 11.24	248.33 ± 10.07	
阴性对照组 Negative control group	105.67 ± 6.03	42.00 ± 3.00	158.00 ± 9.54	250.67 ± 6.66	
阳性对照组 Positive control group	2-乙酰氨基苄 2-acetamidofluorene	1 227.33 ± 51.86 *	1 061.67 ± 72.60 *	1 294.00 ± 17.35 *	
1,8-二羟基蒽醌 1,8-dihydroxyanthraquinone				1 114.00 ± 65.78 *	

2.3 小鼠骨髓细胞微核试验

由表 6 可见,雌、雄小鼠的 PCE/RBC、微核数和微核率高、中、低剂量组与阴性对照组相比差异均不显著($P > 0.05$),并且无剂量反应关系;阳性

对照组与其余各组相比差异极显著($P < 0.01$),说明槲皮素的小鼠骨髓细胞微核试验结果为阴性。此外,各剂量组的 PCE/RBC 差异均不显著($P > 0.05$),说明各剂量组动物未见细胞毒性作用。

表 6 小鼠骨髓细胞微核试验

Table 6 Micronucleus test of mouse bone marrow cells

性别 Gender	组别 Groups	数量 Amount/只	检查细胞数 Cells number/ 个	嗜多染红细胞/ 成熟红细胞 PCE/RBC	微核数 Micronuclei number/个	微核率 Micronuclear rate/%
雄 Male	高剂量组 High dosage group	5	5 000	1.08 ± 0.02	69	13.8
	中剂量组 Middle dosage group	5	5 000	1.09 ± 0.03	67	13.4
	低剂量组 Low dosage group	5	5 000	1.07 ± 0.04	70	14.0
	阴性对照组 Negative control group	5	5 000	1.09 ± 0.03	46	9.8
	阳性对照组 Positive control group	5	5 000	1.97 ± 0.08 *	161	32.2 *
雌 Female	高剂量组 High dosage group	5	5 000	1.10 ± 0.05	90	18.0
	中剂量组 Middle dosage group	5	5 000	1.10 ± 0.05	79	15.9
	低剂量组 Low dosage group	5	5 000	1.09 ± 0.04	69	13.9
	阴性对照组 Negative control group	5	5 000	1.10 ± 0.04	54	10.8
	阳性对照组 Positive control group	5	5 000	1.26 ± 0.33 *	272	54.4

2.4 小鼠精子畸形试验

由表 7 可见,各组小鼠均有一定数量的畸形精子出现,高、中、低剂量组与阴性对照组相比差异均不显著($P > 0.05$),且没有剂量反应关系;高、

中、低剂量组及阴性对照组与阳性对照组比较差异极显著($P < 0.01$)。结果表明,槲皮素对小鼠精子畸形发生率没有影响,即槲皮素对小鼠精子畸形试验的结果为阴性。

表 7 小鼠精子畸形试验
Table 7 Mouse sperm abnormality test

组别 Groups	数量 Amount/只	受检精子数 Sperm number/个	精子畸形数 Number of sperm abnormality/个	精子畸形率 Sperm abnormality rate/%
高剂量组 High dosage group	5	5 000	45	9.0
中剂量组 Middle dosage group	5	5 000	39	7.8
低剂量组 Low dosage group	5	5 000	30	6.0
阴性对照组 Negative control group	5	5 000	30	6.0
阳性对照组 Positive control group	5	5 000	512 *	102.4 *

3 讨论

急性毒性试验是为了了解受试物的毒性强度和性质,槲皮素对小鼠的 $LD_{50} > 10$ g/kg BW,小鼠未出现中毒表现、死亡和其他迹象。按照安全评价程序^[6-7],当 $LD_{50} > 10$ g/kg BW 时属实际无毒物质,可不必求得确切的 LD_{50} 值。在 20 世纪 50 年代有国外学者采用家兔来评价槲皮素的急性毒性,其结果也表明槲皮素为无毒物质^[8]。

Ames 试验、小鼠骨髓细胞微核试验及小鼠精子畸形试验均属于致突变试验,其目的是对槲皮素是否具有致突变作用的可能性进行筛选。Ames 试验是通过鼠伤寒沙门氏菌来检测受试物是否具有诱变性的一种体外试验方法;小鼠骨髓细胞微核试验主要是对染色体结构完整性的改变进行评估;小鼠精子畸形试验是基于已知的生殖细胞对致突变物具有高度的敏感性,是检测受试物对生殖细胞致突变作用的一种标准的体内试验方法。在本试验中,槲皮素的 Ames 试验、小鼠骨髓细胞微核试验及小鼠精子畸形试验结果均呈阴性,表明槲皮素不具有致突变作用。国内外对植物黄酮类物质的安全评价研究很多,本试验与大多数植物黄酮类化合物的安全性评价结果一致^[9],如大豆异黄酮^[10]、麻竹叶黄酮^[11]、葡萄多酚^[12]、苹果多酚^[13]、蛇麻素^[14]等植物黄酮类物质的致突变试验结果均为阴性。而国外有研究表明,槲皮素具有致突变性,这与本试验结果不符,但是对这一结果的安全评估系统尚未建立,所以这一结果是不

确切的^[15];又有 Helena 等^[16]、Silva 等^[17]、Utesch 等^[18]对槲皮素的致突变性做过研究,其结果均为阴性,与本试验相一致。

由于槲皮素潜在的抗氧化功能和其他有益于健康的功能,其在各种食品中的应用一直有增无减。但是,槲皮素在毒性方面又被证实了体外阳性诱变结果^[19]。然而,很多动物试验一直未能证明槲皮素的摄入与肿瘤患病率增加有任何关系。一些研究指出,槲皮素虽然在体外显示有诱变活性,但是在体内并没有显现致癌效果^[1,20-23]。Okamoto^[24]在研究中指出口服槲皮素是不会产生任何不利影响的。所以,结合本试验结果,在适当剂量下口服槲皮素不会对动物产生毒性作用。

总之,本试验采用急性毒性试验、Ames 试验、小鼠骨髓细胞微核试验及小鼠精子畸形试验 4 种方法,兼顾了体内与体外、体细胞和生殖细胞以及真核细胞和原核细胞的原则,较全面地评价了槲皮素的安全性,表明槲皮素是一种安全的饲料添加剂,可以广泛地应用于畜牧生产中。

4 结论

① 槲皮素的 $LD_{50} > 10$ g/kg BW,属于实际无毒类物质。

② 槲皮素对鼠伤寒沙门氏菌各菌株无致突变性。

③ 槲皮素对小鼠骨髓细胞微核试验结果为阴性,且未见细胞毒性。

④ 槲皮素对小鼠精子畸形发生率没有影响。

参考文献:

- [1] ERLUND I. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin and naringenin. Dietary sources, bioactivities, and epidemiology [J]. *Nature Research*, 2004, 24: 851 – 874.
- [2] MI Y, ZHHANG C, LI C M, et al. Quercetin protects embryonic chicken spermatogonial cells from oxidative damage intoxicated with 3-methyl-4-nitrophenol in primary culture [J]. *Toxicology Letters*, 2009, 190: 61 – 65.
- [3] 潘德敏, 罗开健. 槲皮素对禽流感病毒感染试验鸡的防治作用 [J]. *广东畜牧兽医科技*, 2011, 36 (4): 37 – 39.
- [4] 刘洪柱, 李垚, 陈鑫, 等. 沙棘总黄酮、槲皮素对鸡成骨细胞碱性磷酸酶活性作用机制的体外研究 [J]. *动物营养学报*, 2011, 23 (8): 1378 – 1385.
- [5] 赵伟. 槲皮素对肉鸡肝细胞和脂肪细胞脂质代谢的作用及机制 [D]. 博士学位论文. 哈尔滨: 东北农业大学, 2012.
- [6] 中华人民共和国卫生部. GB/T 15193—2003 食品安全毒理学评价程序和方法 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2004.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 保健食品检验与评价技术规范 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2003.
- [8] AMBROSE A M, ROBBINS D J, DEEDS F. Comparative toxicities of quercetin and quercitrin [J]. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, 1952, 41: 119 – 122.
- [9] 冯香安, 刘红南, 刘莹, 等. 植物黄酮作为饲料添加剂的安全性评价研究进展 [J]. *中国饲料*, 2011 (12): 31 – 33.
- [10] 李立, 王亚东, 张焱, 等. 大豆异黄酮复合胶囊毒理学安全性评价 [J]. *河南预防医学杂志*, 2010, 21 (1): 38 – 41.
- [11] 唐浩国, 魏晓霞, 向进乐, 等. 麻竹叶黄酮的毒理学实验 [J]. *时珍国医国药*, 2007, 18 (10): 2408 – 2410.
- [12] 沈继红, 张爱军. 葡萄多酚的毒性实验 [J]. *毒理学杂志*, 2006, 20 (2): 96 – 97.
- [13] SHOJI T, AKAZOME Y, KANNDA T, et al. The toxicology and safety of apple polyphenol extract [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2004, 42: 959 – 967.
- [14] NAGASAKO-AKAZOME Y, HONMA D, TAGASHIRA M, et al. Safety evaluation of polyphenols extracted from hop bracts [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2007, 45: 1383 – 1392.
- [15] HARWOOD M, DANIELEWSKA-NIKIE B, BORZELLECA J F, et al. A critical review of the data related to the safety of quercetin and lack of evidence of *in vivo* toxicity, including lack of genotoxic/carcinogenic properties [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2007, 45: 2179 – 2205.
- [16] CARIA H, CHAVECA T, LAIRES A, et al. Genotoxicity of quercetin in the micronucleus assay in mouse bone marrow erythrocytes, human lymphocytes, V79 cell line and identification of kinetochores-containing (CREST staining) micronuclei in human lymphocytes [J]. *Mutation Research*, 1995, 343: 85 – 94.
- [17] SILVA J D, HERRMANN S M, HEUSER V, et al. Evaluation of the genotoxic effect of rutin and quercetin by comet assay and micronucleus test [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2002, 40: 941 – 947.
- [18] UTESCH D, FEIGE K, DASENBROCK J, et al. Evaluation of the potential *in vivo* genotoxicity of quercetin [J]. *Mutation Research*, 2008, 654: 38 – 44.
- [19] PAMUKCU A M, YALC I S, HATCHER J F, et al. Quercetin, a rat intestinal and bladder carcinogen present in bracken fern (*Pteridium aquilinum*) [J]. *Cancer Research*, 1980, 40: 3468 – 3472.
- [20] DAS A, WANG J H, LIEN E J. Carcinogenicity, mutagenicity and cancer preventing activities of flavonoids: a structure-system-activity relationship (SSAR) analysis [J]. *Progress in Drug Research*, 1994, 42: 133 – 166.
- [21] STAVRIC B. Quercetin in our diet: from potent mutagen to probable anticarcinogen [J]. *Clinical Biochemistry*, 1994, 27: 245 – 248.
- [22] FORMICA J V, REGELSON W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 1995, 33: 1061 – 1080.
- [23] LAMSON D W, BRIGNALL M S. Antioxidants and cancer, part 3: quercetin [J]. *Alternative Medicine Review*, 2000, 5: 196 – 208.
- [24] OKAMOTO T. Safety of quercetin for clinical application [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2005, 16: 275 – 278.

Evaluation of Acute Toxicity and Mutagenicity of Quercetin as a Feed Additive

FENG Xiang'an LI Yao* LIU Ying JIN Fang ZHANG Lin HU Linlin SUO Yanli
(Institute of Animal Nutrition, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: This trial was conducted to evaluate quercetin safety as a feed additive. Acute toxicity test, Ames test, micronucleus test of bone marrow cells and sperm abnormality test were performed to evaluate quercetin safety. The results showed as follows: median lethal dosage (LD_{50}) of quercetin >10 g/kg BW; twice results of Ames test with and without liver microsomal polychlorinated biphenyl revulsive (S9) were negative; the result of micronucleus test of bone marrow cells was negative and there was no cytotoxic effect on experimental animals; the result of mouse sperm abnormality test showed that there was no significant difference in different quercetin treatments ($P > 0.05$), and not in a dose-dependent manner, compared with the negative control group. Quercetin is safe as a feed additive. [*Chinese Journal of Animal Nutrition*, 2012, 24(12):2469-2475]

Key words: quercetin; acute toxicity test; Ames test; micronucleus test of mouse bone marrow cells; mouse sperm abnormality test

* Corresponding author, professor, E-mail: liyao1966@sina.com