刺五加苷食用安全性毒理学评价

杨 平[1]，李润国[1]，孟宪军[2,*]
(1.沈阳师范大学粮食学院，辽宁 沈阳 110034；2.沈阳农业大学食品学院，辽宁 沈阳 110161)

摘 要：目的：研究刺五加苷的食用安全性，为促进其合理开发利用提供科学依据。方法：根据《保健食品检验与评价技术规范》，对刺五加苷进行急性毒性实验、小鼠骨髓微核实验、Ames实验、小鼠精子畸变实验、大鼠30d喂养实验。结果：刺五加苷对雌雄小鼠的急性经口的最大耐受剂量(MTD)均大于20g/kg(以体质量计)；Ames实验、小鼠骨髓微核实验、小鼠精子畸形实验均为阴性；大鼠30d喂养实验中，实验动物生长情况良好，血液学检查、生化学检查、主要脏体比及组织学检查结果与对照组相比，均无明显差异。结论：刺五加苷属实际无毒物质，未显示有遗传毒性，初步估计其未观察到损害作用的剂量(NOAEL)为20g/kg。

关键词：刺五加苷；急性毒性；遗传毒性；亚急性毒性；食品安全

Food Safety and Toxicological Assessment of Eleutheroside

YANG Ping[1]，LI Run-guo[1]，MENG Xian-jun[2,*]
(1. College of Grain, Shenyang Normal University, Shenyang 110034, China；
2. College of Food Science, Shenyang Agricultural University, Shenyang 110161, China)

Abstract：Objective: To evaluate the safety of eleutheroside, and to provide scientific support for the reasonable utilization and development of eleutheroside. Methods: According to the national standard procedures and methods in food safety and toxicological evaluation, a series of toxicological studies on the ingestion of eleutheroside were conducted, which included acute toxicity, genetic toxicity and subacute toxicity tests. Results: For acute toxicity, the maximum tolerated dose (MTD) was higher than 20 g/kg. The results of Ames test, mouse bone marrow micronucleus test and mouse sperm abnormality test were negative. After 30 d of feeding, rats showed no significant difference in body growth, organ development or histological observation. Conclusion: Eleutheroside is actually non-toxic with no genetic toxicity. No adverse effect of eleutheroside at 20 g/kg has been observed during trails for 30 d.

Key words：eleutheroside；acute toxicity；genetic toxicity；subacute toxicity；food safety
中图分类号：TS201.1 文献标志码：A 文章编号：1002-6630(2013)11-0258-05
doi:10.7506/spkx1002-6630-201311056

刺五加苷是从刺五加中提取的天然活性成分之一，是由糖或糖衍生物的半缩醛羟基与另一非糖物质中的羟基以缩醛键(苷键)脱水缩合而成的环状缩醛衍生物，从刺五加叶中分离出以齐墩果酸为配基或在齐墩果烷型配基上连有单糖链或双糖链的13种三萜皂苷[1]，多以刺五加苷B和E作为其提取物标准[2]。有研究报道，刺五加苷具有提高血浆地高辛水平[3]，对抗睡眠剥夺能引起动物学习记忆能力的降低[4]、延缓衰老[5]、减肥[6]等多种生物学作用，对人体肝、肾功能无负面影响[7]，在全球范围内广泛应用。目前未见有刺五加苷的系统毒性研究报道，为促进刺五加苷资源的合理开发利用，本研究对刺五加苷进行了急性毒性实验、遗传毒性实验、30d喂养实验的研究。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

刺五加苷(HPLC测定刺五加苷B+E≥0.8%)购于湖南九汇现代中药有限公司，为棕色粉末，灌胃时用蒸馏水配制各剂量的浓度，充分混匀后作为受试样品。

注射用环磷酰胺、顺铂 通化茂祥制药有限公司；小牛血清 上海锐聪科技发展有限公司；无水乙醇(分析纯)、冰醋酸(分析纯) 重庆川东化工有限公司；二甲基亚砜(DMSO)、伊红、Giemsa 北京西美杰科技有限公司；阿的平、2-氨基芴、NaN_3、甲基甲烷磺酸酯(均为分析纯) 美国Sigma公司。

收稿日期：2012-03-22
基金项目：辽宁省自然科学基金项目(2011205001)
作者简介：杨平(1975—)，女，讲师，博士，主要从事功能食品开发研究。E-mail：jqaio666@163.com
*通信作者：孟宪军(1960—)，男，教授，博士，主要从事保健食品开发研究。E-mail：mengxjsy@126.com

1.2 动物与菌株

实验动物由中国科学院上海实验动物中心提供，SD大鼠和昆明种小鼠(SCXK(沪)2007-0005)，SD大鼠体质量为200～300g，昆明种小鼠体质量为18～22g，实验前均在实验室预饲养1周，自由进食普通标准饲料和蒸馏水，实验室温度(24±2)℃，相对湿度(50±20)%，自然光照。菌株TA97、TA98、TA100、TA102由辽宁省疾病预防控制中心提供，生物学性状经鉴定合格。

1.3 仪器与设备

CX21FS1生物显微镜 日本Olympus公司；Bp-3100s分析天平 萨多利斯公司；CL8000全自动生化仪 日本岛津公司；CD3700 血液分析仪 美国Cell-DYN公司；Mikro-22台式离心机 德国Hettich公司；HM340E切片机、HMP110脱水机、AP280包埋机、HMS70染色机 德国蔡司公司；GNP-9270型隔水式恒温培养箱 上海精宏实验设备有限公司。

1.4 方法

1.4.1 急性毒性实验[8]

预实验结果表明昆明种小鼠的接受剂量超过25000mg/kg，因此本实验选取20只昆明种小鼠，雌雄各10只，同性别小鼠之间体质量之差不超过3g，按30000mg/kg剂量一次性灌胃，给药后雌雄小鼠分笼正常饲养，每天观察小鼠的一般状态、中毒症状和死亡情况等，观察期为2周。

1.4.2 骨髓细胞微核实验[9]

将昆明种小鼠随机分为5组，分别为刺五加苷3个剂量组(10000、5000、2500mg/kg)、蒸馏水阴性对照组、环磷酰胺(40mg/kg)阳性对照组，每组10只，雌雄各半。采用30h两次灌胃法，按0.4mL/20g灌胃(以体质量计)。实验结束时，颈椎脱臼处死该组小鼠，取其胸骨骨髓用小牛血清稀释后进行涂片、固定、Giemsa染色，每只小鼠计数5000个嗜多染红细胞。

1.4.3 精子畸形实验[10]

将昆明种小鼠随机分为5组，每组5只，分别作为样品高、中、低3个剂量组(10000、5000、2500mg/(kg·d))及蒸馏水阴性对照组和环磷酰胺(40mg/kg)阳性对照组。实验中各组小鼠每日1次，连续5d灌胃，于首次给样35d后，颈椎脱臼处死动物，取二侧副睾放入生理盐水中，剪碎，4层过滤，取滤液涂片，固定，2%伊红染色制片。每鼠镜检观察5000个精子的畸形数，计算精子畸形率。

1.4.4 Ames实验[11]

Ames实验设5000、2500、1250、625、312.5μg/皿5个刺五加苷剂量组。另设自然回变对照组、阳性对照组，用Ames实验标准菌株TA97、TA98、TA100和TA102。在有和没有肝S9混合液的条件下，分别对上述5个刺五加苷剂量做平板掺入法Ames实验。各菌株每剂量做3个平行皿，每皿加菌样0.1mL。培养48h，记录各皿中回变菌落数量，阳性对照用DMSO作溶剂。

1.4.5 30d喂养实验[12]

将SD大鼠随机分为阴性对照组和3个剂量组，每组10只，雌雄各半，3个剂量组分别为1.5、3、6g/(kg·d)刺五加苷灌胃。按样品人体推荐剂量为12g/(60kg·d)，相当于人体推荐剂量的25、50、100倍。灌胃容量为20mL/kg，每天受试物一次灌胃，对照组灌胃等量蒸馏水，连续30d。大鼠自由进食、水，每天观察并记录动物的一般表现，每周称量一次动物体质量，连续喂养30d。禁食12h后，逐只称大鼠体质量，乙醚麻醉后，腹主动脉取血进行血清学、生化学检查，大体解剖肉眼观察有无明显病变，取脑、胸腺、心、肝、脾、肾等脏器进行称质量，计算脏体比，进行组织病理学检查。

1.5 数据处理

对骨髓细胞微核实验和精子畸形实验数据进行卡方检验，对大鼠30d喂养实验数据进行方差分析。

2 结果与分析

2.1 急性毒性实验结果

表1 刺五加苷经口急性毒性实验结果

Table 1 Acute toxicity test of eleutheroside in mice

动物性别	剂量/(g/kg)	动物数	死亡数	最大耐受剂量(MTD)/(g/kg)
雄性	30	10	0	＞30
雌性	30	10	0	＞30

由表1可见，大、小鼠经空腹灌胃后，观察14d，实验期间各组小鼠活动正常，毛色正常，未见任何中毒症状和死亡。到期处死动物，解剖后肉眼观察各脏器情况，未见异常。雌、雄小鼠急性经口MTD均大于30g/kg，其剂量相当于人体推荐的750倍。结果表明，刺五加苷属实际无毒级。

2.2 骨髓嗜多染红细胞微核实验结果

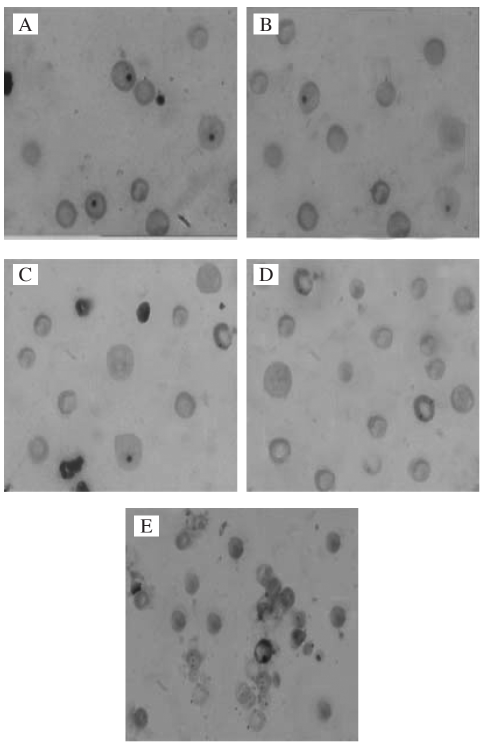
表2 刺五加苷对小鼠骨髓嗜多染红细胞微核发生率的影响($\bar{x}\pm s$，n=5)

Table 2 Effect of eleutheroside on marrow micronucleus rate in mice ($\bar{x}\pm s$，n=5)

组别	性别	受检细胞数	微核细胞数	微核率/‰	微核率P值	嗜多染红细胞/正染红细胞(PCE/NCE)
阴性对照组	雌性	5000	6	1.33±0.52		0.92±0.04
	雄性	5000	5	1.01±0.04		1.04±0.08
阳性对照组	雌性	5000	145**	29.07±1.42*	＜0.01	0.94±0.09
	雄性	5000	143**	28.71±1.74*	＜0.01	1.07±0.12
刺五加苷低剂量组	雌性	5000	6	1.33±0.52	＞0.05	1.01±0.09
	雄性	5000	4	0.80±0.19	＞0.05	0.95±0.04
刺五加苷中剂量组	雌性	5000	5	1.40±0.55	＞0.05	0.91±0.05
	雄性	5000	6	1.33±0.52	＞0.05	0.93±0.05
刺五加苷高剂量组	雌性	5000	5	1.40±0.55	＞0.05	1.06±0.07
	雄性	5000	4	0.80±0.28	＞0.05	0.89±0.06

注：*. 与阴性对照组相比，有显著性差异(P＜0.05)；**. 与阴性对照组相比，有极显著性差异(P＜0.01)。

由表2可知，微核实验中各刺五加苷实验剂量条件下，嗜多染红细胞(PCE)微核率、PCE/NCE与阴性对照组的差异均无显著性，而阳性对照组显示强烈的致突变作用。因此，刺五加苷在各实验剂量条件下对小鼠骨髓嗜多染红细胞微核发生率都没有显著影响，显微镜观察见图1。



A. 阳性对照组；B. 阴性对照组；C、D、E. 刺五加苷低、中、高剂量组。下同。

图 1　刺五加苷对小鼠骨髓嗜多染红细胞微核影响的显微镜观察(×1000)

Fig.1　Effect of eleutheroside on mouse marrow micronucleus (×1000)

2.3　精子畸形实验结果

表 3　刺五加苷对小鼠精子畸形发生率的影响($\bar{x}\pm s$，n=5)

Table 3　Effect of eleutheroside on sperm abnormality rate in mice ($\bar{x}\pm s$，n=5)

组别	受检精子数	畸形类型数							畸变精子数	畸形率/‰	P
		无钩	香蕉形	胖头	无定形	尾折叠	双头	双尾			
阴性对照组	5000	2	1	0	54	0	0	0	57	11.4±1.7##	
阳性对照组	5000	7	35	18	156	24	2	4	246	49.2±4.6**	<0.01
刺五加苷低剂量组	5000	0	1	1	49	0	1	0	52	10.4±1.4##	>0.05
刺五加苷中剂量组	5000	0	0	1	52	0	0	0	53	10.6±1.9##	>0.05
刺五加苷高剂量组	5000	0	0	0	58	0	0	0	58	11.6±2.3##	>0.05

注：**. 与阴性对照组相比，有极显著性差异(P＜0.01)；##. 与阳性对照组相比，有极显著性差异(P＜0.01)。

由表3可知，阴性对照组小鼠的精子畸形率为11.4‰，阳性对照组的精子畸形率为49.2‰，两组精子畸形发生率差异具有显著性；而3个剂量刺五加苷组精子畸形率分别为10.4‰、10.6‰、11.6‰，与阴性对照组比都没有显著性差异，但显著低于阳性对照组。因此，刺五加苷在本实验剂量条件下不会诱发精子畸变，显微镜观察结果见图2。

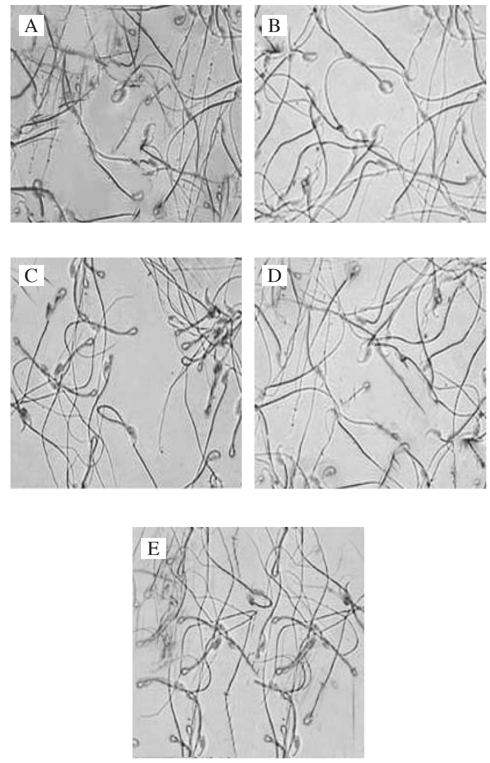


图 2　刺五加苷对小鼠精子畸形的影响 (×400)

Fig.2　Effect of eleutheroside on sperm abnormality (×400)

2.4　Ames实验结果

表 4　刺五加苷Ames结果($\bar{x}\pm s$)

Table 4　Ames test of eleutheroside($\bar{x}\pm s$)

组别	TA97菌株		TA98菌株		TA100菌株		TA102菌株	
	S9(−)	S9(+)	S9(−)	S9(+)	S9(−)	S9(+)	S9(−)	S9(+)
溶剂对照组	176±9	178±12	49±5	46±4	179±11	194±40	249±11	235±15
自然回变组	179±6	173±11	46±6	48±6	175±8	197±6	268±10	258±6
5000μg	185±7	180±14	45±3	49±5	193±14	182±9	262±12	267±6
2500μg	183±9	183±9	48±8	46±3	185±8	180±6	282±9	284±12
1250μg	168±15	167±6	44±1	45±6	186±12	179±11	293±36	294±34
625μg	175±12	177±22	42±5	46±3	179±10	182±10	301±53	276±32
312.5μg	168±10	154±12	46±3	45±6	181±13	186±12	307±30	278±15
阳性对照组	2593±294** (阿的平(10μg/皿))	1646±164** (2-氨基芴(10μg/皿))	1815±237** (NaN_3(1μg/皿))	3464±351** (2-氨基芴(10μg/皿))	2345±97** (甲基甲烷磺酸酯(1μL/皿))	2597±267** (2-氨基芴(10μg/皿))	2137±84** (甲基甲烷磺酸酯(1μL/皿))	2459±258** (顺铂(25μg/皿))

注：**. 与溶剂对照组相比，有显著性差异(P＜0.01)。

由表4可知，自然回变组、溶剂对照组菌落数均在正常范围，每剂量实验组的菌株回变菌落数均未超过自然回变菌落数的2倍，亦无剂量-反应关系；阳性对照组超过自然回变菌落数的2倍以上；在有无S9条件下，各剂量刺五加苷组对4个菌株诱发的回变菌落数均未超过对照组2倍。Ames实验为阴性结果，刺五加苷对鼠伤寒沙门氏菌无直接和间接致突变作用。

2.5 30d喂养实验结果

2.5.1 刺五加苷对大鼠体质量的影响

表 5　刺五加苷对大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s$，$n=5$)

Table 5　Effect of eleutheroside on body mass of rats ($\bar{x} \pm s$，$n=5$)

g

组别	性别	初始质量	第7天	第14天	第21天	第28天	第30天
阴性对照组	雌性	201.5±9.12	216.8±8.2	235.5±7.6	252.5±4.8	277.3±5.4	283.5±8.4
	雄性	209.5±7.79	224.8±20.9	242.8±15.6	270.5±12.7	296.6±18.5	310.4±12.4
刺五加苷低剂量组	雌性	206.5±12.2	223.3±16.1	242.1±20.3	262.9±20.7	285.5±18.3	289.3±20.3
	雄性	216.5±12..2	243.3±22.4	262.1±23.5	262.9±19.4	285.5±17.6	290.3±20.3
刺五加苷中剂量组	雌性	206.5±14.1	223.3±24.0	242.1±22.5	262.9±20.5	285.5±16.7	296.3±21.2
	雄性	209.2±19.1	226.2±27.4	248.1±22.2	265.0±14.8	289.0±21.4	301.0±21.7
刺五加苷高剂量组	雌性	208.6±22.3	217.1±22.3	237.7±24.5	255.0±21.6	279.4±20.9	289.3±20.3
	雄性	210.2±21.7	236.2±22.4	258.1±22.3	275.0±20.6	299.0±22.4	305.0±23.0

由表5可知，不同剂量刺五加苷组喂食大鼠30d后，大鼠毛发正常，无异常行为，无死亡。各剂量刺五加苷组大鼠体质量和体质量的变化率与阴性对照组比较都无显著差异。

2.5.2 刺五加苷对大鼠脏器系数的影响

表 6　刺五加苷对大鼠脏器质量的影响($\bar{x} \pm s$，$n=5$)

Table 6　Effect of eleutheroside on organ index of rats ($\bar{x} \pm s$，$n=5$)

g/100g

组别	性别	脑	胸腺	心	肝	脾	肾
阴性对照组	雌性	0.48±0.03	0.07±0.01	0.27±0.04	2.67±0.19	0.17±0.02	0.58±0.06
	雄性	0.49±0.04	0.08±0.02	0.26±0.01	2.78±0.18	0.23±0.03	0.57±0.03
刺五加苷低剂量组	雌性	0.57±0.08	0.11±0.03	0.35±0.041	2.89±0.19	0.26±0.01	0.57±0.07
	雄性	0.67±0.05	0.10±0.01	0.32±0.02	2.57±0.20	0.27±0.02	0.76±0.04
刺五加苷中剂量组	雌性	0.73±0.04	0.11±0.01	0.28±0.02	2.72±0.17	0.27±0.01	0.65±0.04
	雄性	0.52±0.09	0.09±0.01	0.32±0.03	2.44±0.09	0.28±0.02	0.71±0.09
刺五加苷高剂量组	雌性	0.47±0.02	0.07±0.01	0.29±0.02	2.73±0.19	0.21±0.02	0.66±0.02
	雄性	0.49±0.04	0.06±0.02	0.25±0.01	2.79±0.14	0.22±0.01	0.62±0.05

由表6可知，刺五加苷喂食大鼠30d后，各剂量组雌、雄大鼠肝、肾、脾、睾丸和卵巢器官质量/体质量系数与阴性对照组比较均无显著差异。对大鼠的肝、肾、脾、睾丸和卵巢进行解剖发现，上述器官外观颜色、大小均正常，未见明显萎缩、水肿、渗出、增生等病变，未见有明显中毒性病理改变。

2.5.3 对大鼠血常规指标的影响

表 7　刺五加苷对大鼠血常规指标的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 7　Effect of eleutheroside on blood cells in rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	白细胞数/(10^9个/L)	红细胞数/(10^{12}个/L)	血红蛋白质量浓度/(g/L)	平均红细胞体积/(10^{-7}L)	红细胞压积/%	血小板数目/(10^9个/L)
阴性对照组	5.38±1.24	7.31±0.29	152.00±6.89	43.43±1.29	58.07±1.13	899.63±77.59
刺五加苷低剂量组	6.33±0.68	7.04±0.47	148.38±3.66	42.31±2.14	58.43±1.49	913.50±37.89
刺五加苷中剂量组	6.17±0.92	6.74±0.84	147.71±3.99	41.87±2.40	58.23±1.45	921.43±56.74
刺五加苷高剂量组	5.99±1.05	7.23±0.56	147.89±3.30	41.72±1.61	58.17±1.33	901.22±57.17

由表7可知，各实验组血常规指标检验结果与阴性对照组相比均无显著差异。表明刺五加苷对大鼠血液生化指标无明显影响。

2.5.4 对大鼠血清生化指标的影响

表 8　刺五加苷对大鼠血清生化指标的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 8　Effect of eleutheroside on biochemical properties of rat serum ($\bar{x} \pm s$)

nmol/L

组别	谷丙转氨酶	谷草转氨酶	总蛋白	白蛋白	球蛋白	血肌酐	血尿酸
阴性对照组	35.86±2.67	112.00±11.36	69.30±3.06	37.42±1.94	33.89±3.99	62.00±4.34	169.50±15.78
刺五加苷低剂量组	35.50±3.78	113.00±11.31	70.85±6.41	35.96±1.02	32.33±2.81	59.25±5.57	161.13±12.77
刺五加苷中剂量组	36.17±3.37	136.50±4.43	68.50±3.18	35.93±1.32	31.50±3.25	53.25±9.27	159.00±27.11
刺五加苷高剂量组	37.80±1.64	123.00±6.25	66.82±2.88	41.10±9.56	31.56±1.78	55.30±9.66	157.50±20.63

由表8可知，雌、雄大鼠的对照组空白和各剂量组血液生化指标，谷丙转氨酶、谷草转氨酶、总蛋白、白蛋白、球蛋白、血肌酐、血尿酸与阴性对照组相比无明显异常改变。结果表明，刺五加苷对大鼠血液生化指标无明显影响。

3 讨　论

刺五加是五加科刺五加属的落叶灌木，作为第3代果品，化学成分多样，营养成分丰富。刺五加苷B和E可以被大鼠肠道菌群代谢[13]，在免疫调节、抗疲劳、中枢神经系统及心血管方面的生物活性较为显著，具有增强血管性痴呆大鼠的学习、记忆能力[14]，增强免疫功能和促诱生干扰素的能力[15]，对癌细胞有一定的抑制作用[16]。随着对刺五加应用的不断扩展，较大量摄入刺五加苷的安全性受到研究者的关注。本研究依照《保健食品检验与评价技术规范》[17]的规定，刺五加苷的急性毒性结果须满足动物未现死亡剂量≥10g/kg(即涵盖人体推荐量的100倍)，才能进行第2阶段毒理学研究。本实验中刺五加苷第1阶段急性毒性实验小鼠雌、雄两性MTD均大于20g/kg，其剂量相当于人体用量1.67g/kg，人体推荐用量1000倍，属实际无毒级，因而可以进入第2阶段毒理学实验。刺五加苷第2阶段毒理学实验主要进行了遗传毒性实验和30d喂养实验。遗传毒性实验进行小鼠骨髓细胞微核实验、小鼠精子畸形实验和Ames实验，从三方面探讨了刺五加苷的遗传毒性，其3项实验结果均为阴性，表明刺五加苷在实验条件下对小鼠无遗传毒性。30d喂养实验通过高中低剂量刺五加苷每天灌胃，观察其对大鼠引起有害效应的剂量、毒作用性质和靶器官，估计亚慢性摄入的危害性，并可初步估计其最大无作用剂量。结果表明，刺五加苷对雌、雄大鼠的体质量、脏体比、血常规、血清生化指标均无明显影响，脑、胸腺、心、肝、脾、肾均未见明显病理组织学改变，其最大无作用剂量为6g/kg，相当于人体推荐剂量的100倍。从毒理学角度看，刺五加苷在实验剂量范围内无急性毒性，无遗传毒性，长期食用对人无害，可以作为保健食品进行相关功能研究。

参考文献：

[1] 涂正伟, 周渭渭, 单淇, 等. 刺五加的研究进展[J]. 药物评价研究, 2011, 34(3): 213-216.

[2] DONOVAN J L, DEVANE C L, CHAVIN K D, et al. Siberian ginseng (*Eleutheroccus senticosus*) effects on CYP2D6 and CYP3A4 activity in normal volunteers[J]. Drug Metab Dispos, 2003, 31(5): 519-522.

[3] GAFFNEY B, HUGEL H, RICH P. The effects of *Eleutherococcus senticosus* and *Panax ginseng* on steroidal hormone indices of stress and lymphocyte subset numbers in endurance athletes[J]. Life Sci, 2001, 70: 431-442.

[4] 张茹, 李廷利, 刘晓岩, 等. 刺五加对睡眠剥夺大鼠学习记忆及海马LTP的影响[J]. 中药药理与临床, 2011(1): 63-66.

[5] 孟宪军, 杨平, 张丽. 刺五加苷对*D*-半乳糖致衰老模型大鼠免疫功能的实验研究[J]. 中国老年学杂志, 2010(2): 216-218.

[6] PODDAR K, KOLGE S, BEZMAN L, et al. Invited reviews: nutraceutical supplements for weight loss: a systematic review[J]. Nutr Clin Pract, 2011, 26(8): 539-552.

[7] KUO J, YANG H C, CHENG I S, et al. Supplementation of eleutherococcus senticosus (CIWUJIA) on anti-fatigue function in human[C]//The 18th International Congress of Nutrition in South Africa. 2005, 11: 19-23.

[8] 中华人民共和国卫生部. GB 15193.3—2003 急性毒性实验标准[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.

[9] 中华人民共和国卫生部. GB 15193.5—2003骨髓细胞微核实验标准[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.

[10] 中华人民共和国卫生部. GB 15193.4—2003 小鼠精子畸形实验标准[S]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.

[11] 中华人民共和国卫生部. GB 15193.4—2003 鼠伤寒沙门氏菌哺乳动物微粒体酶实验[S]. 北京: 中国标准出版社, 2003.

[12] 中华人民共和国卫生部. GB15193.13—2003食品安全性毒理学评价程序30天和90天喂养实验[S]. 北京: 中国标准出版社, 2003.

[13] 刘树民, 杨补科, 卢芳, 等. 刺五加苷B、苷E在体外大鼠肠道菌群中的代谢[J]. 中国药师, 2011, 14(8): 1075-1081.

[14] 曲绍春, 于晓风, 梁启明, 等. 刺五加叶皂苷对实验性血管性痴呆大鼠学习、记忆及病理损伤的保护作用[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2011, 37(3): 465-469.

[15] DASGUPTA A, MEREDITH A. Effect of Brazilian, Indian, Siberian, Asian, and North American ginseng on serum digoxin measurement by immunoassays and binding of digoxin-like immunoreactive components of ginseng with fab fragment of antidigoxin antibody (digibind) reyes[J]. Am J Clin Pathol, 2005, 124(8): 229-236.

[16] MCCULLOCH M, BROFFMAN M, van der LAAN M, et al. Lung cancer survival with herbal medicine and vitamins in a whole-systems approach: ten-year follow-up data analyzed with marginal structural models and propensity score methods[J]. Colford Integr Cancer Ther, 2011, 10(9): 260-279.

[17] 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.