



Toxicological Evaluation of Sleep Well Capsule

Chen Jiejun, Li Ruipeng, Guo Qiuping*

Drug Nonclinical Evaluation and Research Centre of Guangzhou Pharmaceutical Research Institute, Guangzhou, China

Email address:

vipvivenguoguo@163.com (Guo Qiuping)

*Corresponding author

To cite this article:

Chen Jiejun, Li Ruipeng, Guo Qiuping. Toxicological Evaluation of Sleep Well Capsule. *Asia-Pacific Journal of Food Science and Technology*. Vol. 1, No. 1, 2019, pp. 1-6.

Received: November 9, 2018; Accepted: January 6, 2019; Published: February 1, 2019

Abstract: Objective: To study the acute toxicity and genetic toxicity of Sleep Wellcapsule. Methods: Rat oral acute toxicity test, genetic toxicity tests and 30-day feeding test were conducted to evaluate the safety of the capsule. Results: The maximum tolerance dose of acute toxicity test was more than 15 g/kg, indicated that the capsule was a non-toxic substance. The result of Ames test, micronucleus test and sperm deformity test was negative. The results of the 30-day feeding test in rats showed that there was no significant difference in body weight, food utilization, organ coefficients, blood routine and serum biochemical indexes between the dose group and the control group ($P>0.05$). Pathological changes were not shown in the main organs. Conclusion: The Sleep Wellcapsule is non - toxic, and has no genetic toxicity.

Keywords: Capsule, Genotoxicity, Toxicological Evaluation

改善睡眠胶囊的毒理学评价

陈洁君, 李瑞鹏, 郭秋平*

广州医药研究总院有限公司药物非临床评价研究中心, 广州, 中国

邮箱

vipvivenguoguo@163.com (郭秋平)

摘要: 目的: 评价改善睡眠胶囊作为保健食品的安全性, 为其服用提供参考依据。方法: 通过大鼠急性经口毒性试验、遗传毒性试验及大鼠30d喂养实验, 对本胶囊的安全性进行评价。结果: 改善睡眠胶囊的大鼠经口最大耐受量大于15g/kg体重, 属于无毒级; 遗传毒性试验未见致突变作用; 大鼠30d喂养实验结果表明该受试物各剂量组动物体重、进食量、血常规、血生化、脏器重量, 与对照组相比均无显著差异 ($p>0.05$), 主要脏器检查未发现病理性改变。结论: 改善睡眠胶囊为无毒、无致突变作用的保健食品。

关键词: 胶囊, 遗传毒性, 毒理学评价

1. 引言

刺五加益气健脾, 补肾安神, 研究表明, 其主要成分刺五加苷属无毒物质, 无遗传毒性, 急性经口最大耐受量大于20g/kg[1]。酸枣仁能有效治疗老年失眠症, 不良反应小[2]。试验表明酸枣仁制品无急性毒性, 连续口服给药较

安全[3]。天麻具有镇静、抗惊厥、保护神经细胞等作用[4,5]。对天麻制品进行急性毒性和遗传毒性试验, 结果显示天麻制品无明显毒性作用[6]。天麻药材粉对大鼠胚胎及胎仔发育也无明显毒性[7]。五味子益气生津, 补肾宁心, 试验表明其水浸提液未见明显的母体毒性与胚胎和胎仔发育毒性[8]。γ-氨基丁酸 (GABA) 是睡眠有关的抑制性神经递质, 研究表明其为无毒物质, 无蓄积毒性[9]。连续30d经

口给予GABA, 未见体重、脏器系数、血液学及生化指标上的异常[10]。改善睡眠胶囊是以刺五加提取物、酸枣仁提取物、天麻提取物、五味子提取物和 γ -氨基丁酸为原料, 拟开发为具有改善睡眠功能的保健食品。本研究根据我国保健食品评价规范, 对改善睡眠胶囊进行急性毒性和遗传毒性等试验, 以评价其安全性, 为其服用提供参考依据。

2. 材料与方法

2.1. 药物

改善睡眠胶囊(每粒胶囊含刺五加提取物0.1g、酸枣仁提取物0.07g、天麻提取物0.07g、五味子提取物0.05g、 γ -氨基丁酸0.02g), 推荐成人服用量为3g/日, 试验时样品均用蒸馏水配制和稀释。

2.2. 动物

SPF级昆明小鼠、SD大鼠购自中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心, 生产许可证号SCXK(军)2012-0004。动物饲养于屏障级动物房, 温度20~26℃, 相对湿度40~70%, 12h照明/12h黑暗交替, 动物自由摄食和饮水, 适应性喂养1周后进行试验。

2.3. 试剂

2,4,7-三硝基-9-芴酮(2,4,7-trinitro-9-fluorenone, TNF)(分析纯, 美国Accustandard公司); 还原辅酶II四钠盐(纯度>95%, 购自Roche公司); 叠氮化钠(NaN_3 , 分析纯)、1,8-二羟基蒽醌(dantron, Dan)、2-氨基芴(2-aminofluorene, 2-AF)(分析纯, 美国Fluka公司); 丝裂霉素C(纯度>95%, 浙江海正药业股份有限公司); 环磷酰胺(分析纯, 上海华联制药有限公司)。自制的雄性大鼠肝S9, 经鉴定合格, 液氮保存备用。

2.4. 仪器

BP221S型分析天平(德国Sartorius公司), SW-CJ-2FD超净生物工作台(苏州净化设备有限公司), SHP-80生化培养箱(上海精宏试验设备有限公司), 7100型全自动生化分析仪(日立), Sysmex2000iv型全自动血液分析仪(日本Sysmex公司), CX41RF光学显微镜(日本OLYMPUS公司)。

2.5. 方法

2.5.1. 急性毒性试验

采用最大耐受量法[11], 以20ml/kg体重于动物空腹状态下分两次灌胃, 间隔4h, 给药剂量为15g/kg, 灌胃后连续观察14d, 记录动物中度表现及死亡情况。

2.5.2. 细菌回复突变试验

参照文献方法[12], 受试物设5个剂量, 分别为8、40、200、1000和5000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。所有配制好的受试物均采用高压

(0.103Mpa, 20min)灭菌, 设置自发对照、溶剂对照(灭菌蒸馏水100 $\mu\text{l}/\text{ml}$)和阳性对照。阳性对照设置参照文献, 分为不加S9和加S9两种情况。每个剂量设3个平行皿, 相同条件下进行2次重复实验。

2.5.3. 小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验

参照文献方法[13], 本实验设5组, 分别为阴性对照(蒸馏水)、阳性对照(环磷酰胺40mg/kg)、改善睡眠胶囊3个剂量(1.88g/kg, 3.75g/kg和7.50g/kg)组, 每组10只小鼠, 雌雄各半。分别于第0h和第24h按20ml/kg灌胃, 末次灌胃6h后处死动物, 按程序制片。每只动物计数1000个嗜多染红细胞(PCE), 观察含有微核的PCE, 计算微核率(%), 同时观察200个红细胞中PCE和成熟红细胞(NCE)所占数目, 并计算PCE/NCE比值。

2.5.4. 小鼠精子畸形试验[14]

本实验设5组, 分别为阴性对照(蒸馏水), 阳性对照(环磷酰胺40mg/kg), 改善睡眠胶囊3个剂量(1.88g/kg, 3.75g/kg和7.50g/kg)组, 每组5只小鼠, 雄性。按20ml/kg体重灌胃给药, 连续5d。首次灌胃后第35d处死动物, 取双侧附睾, 按标准程序制片, 每只动物观察1000个完整精子, 记录各类畸形精子数。

2.5.5. 30d喂养实验[15]

本实验设4组, 分别为阴性对照组(基础饲料), 改善睡眠胶囊3个剂量组(1.25、2.50、5.00g/kgbw, 分别相当于人体推荐摄入量的25、50和100倍), 每组10只大鼠, 雌雄各半。受试物各剂量组是分别将受试物250g、500g和1000g, 加基础饲料至20kg, 充分混匀后加工成颗粒饲料喂养动物。动物单笼饲养, 自由摄食, 连续观察30d。每天观察动物的一般状况, 每周称1次体重, 记录增重和周摄食量, 计算总的食物利用率(每摄入100g饲料的体重增长克数)。实验结束后颈椎脱臼处死动物, 进行血液学、血清生化学、组织病理学检查和脏器系数测定。

2.6. 统计学处理方法

试验结果以平均值 \pm 标准差形式表示。结果用SPSS22.0软件进行分析, 若 $P < 0.05$ 则具有统计学意义。各实验组与对照组均数比较使用方差分析, 若方差不齐采用秩和检验, 精子畸形率的比较使用秩和检验, 微核率的比较使用泊松分布。

3. 结果

3.1. 急性毒性试验

受试物以15g/kg剂量灌胃给药后, 两周内未见明显异常, 亦无动物死亡(见表1)。表明受试物对雌、雄性SD大鼠急性经口最大耐受量大于15g/kg, 属于无毒级。

表1 受试物对大鼠的经口急性毒性。

性别	动物数 (只)	初始体重 (g)	末期体重 (g)	剂量 (g/kg)	死亡数 (只)	MTD (g/kg)
雄	10	193.7±5.4	254.3±14.5		0	>15
雌	10	191.2±9.4	331.5±8.0		0	>15

注：MTD (最大耐受量)

3.2. Ames试验

无论加与不加S9的试验，自发对照组的每皿平均回变菌落数均在正常范围内，而阳性对照组诱发的每皿平均回变菌落数均为自发对照组二倍以上，呈明显阳性反应。受试物各剂量组和溶剂对照组的平均回变菌落数均未超过自发对照组的一倍，呈阴性反应。提示受试物无诱导试验菌株回复突变的作用。结果见表2。

表2 受试物Ames试验结果。

组别	剂量 (μg/皿)	S9	每皿回变菌落数 (个/皿, $\bar{x} \pm s$)			
			TA97	TA98	TA100	TA102
自发对照	-	-	111.3±5.0	41.7±2.5	142.3±4.9	260.0±5.3
溶剂对照	-	-	116.0±11.1	34.3±4.5	140.3±5.5	248.7±4.0
阳性对照	-	-	3360.0±96.0	1192.0±59.2	3158.0±78.7	1068.7±116.6
受试物	8	-	120.7±4.5	37.7±4.5	136.0±5.3	253.7±10.2
	40	-	114.3±7.6	37.0±3.6	145.0±5.3	244.0±9.5
	200	-	118.3±4.5	41.0±3.6	139.3±8.1	260.0±7.0
	1000	-	120.3±8.7	37.3±4.5	144.7±4.6	252.0±7.5
受试物	5000	-	115.0±5.0	39.3±3.1	147.0±6.6	251.0±9.8
	-	+	115.3±4.2	37.0±3.0	140.3±6.5	254.0±8.0
	-	+	115.7±6.8	39.0±2.6	151.0±5.2	249.3±10.6
	阳性对照	+	1221.3±30.7	5631.3±163.6	1199.3±55.2	816.0±42.0
受试物	8	+	114.0±7.2	36.0±4.0	147.3±4.0	249.7±11.0
	40	+	115.7±4.0	37.3±3.2	149.0±5.2	263.0±8.2
	200	+	124.0±5.0	37.7±4.9	147.7±6.5	260.0±7.8
	1000	+	117.0±9.2	40.7±3.8	140.0±8.0	244.7±12.1
受试物	5000	+	113.0±4.4	40.7±5.1	149.0±8.5	243.7±7.2

注：① $\bar{x} \pm s$ 为2次试验结果总计；②不加S9的阳性对照为0.2μg/皿的2,4,7-三硝基-9-芴酮 (TA97、98)，1.5μg/皿的叠氮化钠 (TA100)，0.5μg/皿的丝裂霉素C (TA102)；加S9试验的阳性对照为10μg/皿的2-氨基芴 (TA97、98、100)和50μg/皿的1,8-二羟基蒽醌 (TA102)。

3.3. 小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验

受试物各剂量组PCE/NCE比值与阴性对照组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)，提示受试物对小鼠骨髓细胞增殖无不良影响。泊松分布结果显示，阳性对照组雌、雄动物的微核率均显著高于阴性对照组 ($P < 0.05$)，受试物各组的微核率与阴性对照组比较无显著性差异 ($P > 0.05$)，提示受试物在小鼠骨髓细胞微核试验中为阴性结果，结果见表3。

表3 受试物对小鼠骨髓细胞微核发生率的影响。

性别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	PCE数 (个/只)	NCE (个/只)	PCE/NCE	微核数 (个/只)	微核率 (‰)
雌	0	5	200	197	1.02±0.07	2.2±0.8	2.2
	1.88	5	200	194	1.04±0.08	2.0±1.2	2.0
	3.75	5	200	192	1.05±0.07	1.8±0.8	1.8
	7.50	5	200	195	1.03±0.07	2.0±0.7	2.0
	环磷酰胺	5	200	197	1.02±0.04	24.4±3.0	24.4*
雄	0	5	200	192	1.05±0.08	1.8±0.8	1.8
	1.88	5	200	194	1.04±0.06	2.0±1.2	2.0
	3.75	5	200	193	1.04±0.06	1.8±0.8	1.8
	7.50	5	200	193	1.04±0.08	2.2±0.8	2.2
	环磷酰胺	5	200	201	1.00±0.14	24.8±1.9	24.8*

注：剂量“0”为阴性对照；*与阴性对照组比较， $P < 0.05$ 。

3.4. 小鼠精子畸形试验

结果显示，阳性对照组的精子畸形率显著高于阴性对照组 ($P < 0.05$)，复合提取物各剂量组的精子畸形率与阴性对照组比较均无显著性差异 ($P > 0.05$)，提示本复合提取物在小鼠精子畸形试验中为阴性结果。结果见表4。

表4 受试物小鼠精子畸形试验结果。

剂量 (g/kg)	动物数 (只)	畸形精子类型及数目							畸形精子数 (个/只)	精子畸形率 (%)
		无钩	无定型	胖头	香蕉头	双头	双尾	尾折叠		
0	5	21	53	14	18	0	0	0	21.2±1.3	2.12
1.88	5	14	68	14	11	0	0	0	21.4±1.1	2.14
3.75	5	18	63	13	14	0	0	0	21.6±0.9	2.16
7.50	5	17	66	14	10	0	0	0	21.4±1.8	2.14
环磷酸胺	5	47	148	58	45	0	3	0	60.2±5.8	6.02*

注：*与阴性对照组比较， $P<0.05$ 。

3.5. 大鼠30天喂养试验

3.5.1. 对大鼠体重和食物利用率的影响

以1.25、2.50、5.00g/kg剂量给予受试物30天，各剂量组动物体重和食物利用率与阴性对照组相比均无显著差异 ($P>0.05$)。结果见表5和6。

表5 受试物对大鼠体重的影响 (n=10)。

性别	剂量/(g/kgbw)	第0周 (g)	第1周 (g)	第2周 (g)	第3周 (g)	第4周 (g)
雌	阴性对照	70.5±5.9	112.8±7.6	157.7±6.6	188.8±12.5	212.4±16.0
	1.25	70.1±6.0	113.1±8.2	160.2±11.8	189.5±18.0	214.2±17.8
	2.50	70.6±5.6	111.4±8.6	156.4±10.1	185.1±12.8	212.5±14.6
	5.00	70.2±5.6	109.4±8.1	154.1±11.3	183.7±9.5	208.0±10.4
	阴性对照	74.4±4.2	123.1±9.1	189.2±16.8	258.7±18.6	328.3±24.7
雄	1.25	74.5±4.4	125.4±9.0	195.3±16.0	263.3±21.8	329.7±24.5
	2.50	74.5±3.9	120.6±7.7	186.7±18.8	255.3±29.7	321.5±35.6
	5.00	74.7±4.6	122.8.5±10.2	192.1±15.6	260.4±17.1	328.6±18.8

表6 受试物对大鼠进食量和食物利用率的影响 (n=10)。

性别	剂量/(g/kgbw)	第1周 (g)	第2周 (g)	第3周 (g)	第4周 (g)	体重增量 (g)	总食物利用率 (%)
雌	阴性对照	104.3±7.9	130.7±8.1	157.7±6.6	188.8±12.5	212.4±16.0	27.4±3.4
	1.25	103.1±6.0	133.7±8.9	160.2±11.8	189.5±18.0	214.2±17.8	28.1±2.8
	2.50	101.3±3.4	127.8±6.4	156.4±10.1	185.1±12.8	212.5±14.6	29.0±2.4
	5.00	100.1±9.5	129.3±12.1	154.1±11.3	183.7±9.5	208.0±10.4	27.6±2.1
	阴性对照	115.3±9.3	157.3±16.2	189.2±16.8	258.7±18.6	328.3±24.7	36.8±2.3
雄	1.25	110.9±8.5	155.2±14.7	195.3±16.0	263.3±21.8	329.7±24.5	38.4±2.4
	2.50	107.2±12.0	153.0±23.7	186.7±18.8	255.3±29.7	321.5±35.6	38.4±1.8
	5.00	113.3±6.4	164.2±11.6	192.1±15.6	260.4±17.1	328.6±18.8	36.9±1.9

3.5.2. 血液学指标

由表6可见，以1.25、2.50、5.00g/kg剂量给予受试物30天，2.50g/kg剂量组雄性大鼠红细胞计数、血红蛋白含量与对照组比较明显降低 ($P<0.05$)，1.25、2.50、5.00g/kg剂量组雌性大鼠单核细胞百分比与对照组明显升高，上述数据均在本实验室正常背景数据范围内，无明显生物学意义。其余各剂量组雌雄大鼠血液学指标与对照组相比均无显著性差异 ($P>0.05$)。

表6 受试物对大鼠血液学指标的影响 (n=10)。

性别	剂量/(g/kgbw)	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白 (g/L)	血小板 ($\times 10^9/L$)	中性粒细 胞 (%)	淋巴细胞 (%)	单核细胞 (%)	嗜酸细 胞 (%)	嗜碱细 胞 (%)
雌	阴性对照	5.29±1.09	6.93±0.26	134±4	1013±98	14.6±5.2	82.8±5.0	1.6±0.4	1.0±0.4	0.0±0.1
	1.25	4.19±0.80	6.93±0.27	134±5	1033±129	12.8±4.0	83.1±3.8	2.8±0.7*	1.3±0.5	0.0±0.0
	2.50	5.14±1.42	6.81±0.31	134±4	990±70	15.2±8.3	80.5±8.3	3.2±0.7*	1.2±0.4	0.0±0.1
	5.00	4.55±0.70	7.03±0.25	138±6	1057±94	13.6±5.4	82.1±5.9	3.1±1.1*	1.2±0.5	0.0±0.0
	阴性对照	6.13±1.34	7.00±0.32	136±3	1150±119	15.9±5.6	80.3±6.0	3.1±0.7	0.7±0.3	0.0±0.0
雄	1.25	5.62±1.11	6.92±0.28	138±5	1111±145	14.5±2.1	82.2±2.3	2.6±0.7	0.7±0.2	0.0±0.0
	2.50	5.51±1.32	6.63±0.30*	131±3*	1117±63	15.6±4.5	80.9±4.5	2.8±0.5	0.7±0.3	0.0±0.0
	5.00	7.29±1.35	6.72±0.19	135±5	1139±45	13.4±4.1	82.6±4.2	3.3±0.7	0.8±0.2	0.0±0.0

注：*与阴性对照组比较， $P<0.05$ 。

3.5.3. 血液生化指标

由表7可见，以1.25、2.50、5.00g/kg剂量给予受试物30天，5.00g/kg剂量组雄性大鼠AST与对照组比较明显降低 ($P<0.05$)，1.25g/kg剂量组雌性大鼠CRE含量与对照组比较明显降低 ($P<0.05$)，2.50、5.00g/kg剂量组雄性大鼠GLU

含量与对照组比较明显降低($P<0.05$), 1.25、2.50、5.00g/kg剂量组雄性大鼠BUN含量与对照组比较明显降低($P<0.05$), 上述指标的差异无生物学意义, 其余雌雄各组的血液生化指标与对照组比较均无显著差异($P>0.05$)。

表7 受试物对大鼠血液生化指标的影响 (n=10)。

性别	剂量/(g/kg bw)	ALT (U/L)	AST (U/L)	TP(g/L)	ALB(g/L)	GLU(mmol/L)	BUN(mmol/L)	CRE(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
雌	阴性对照	37±7	151±17	57.7±3.2	31.0±1.7	6.49±0.90	7.74±0.76	36.5±3.1	2.08±0.55	0.30±0.12
	1.25	33±6	146±13	57.4±2.7	31.4±1.5	6.69±1.01	6.42±1.23	32.7±3.4*	2.00±0.29	0.28±0.06
	2.50	33±7	142±11	56.8±2.4	30.5±0.9	7.04±0.42	7.15±0.71	34.1±2.6	2.17±0.23	0.28±0.08
	5.00	35±6	133±9*	60.0±2.1	31.5±1.5	7.09±0.62	6.89±1.39	33.3±3.0	2.24±0.47	0.37±0.14
雄	阴性对照	44±8	126±30	56.0±2.2	29.9±0.9	6.99±1.33	6.45±0.92	27.3±2.4	1.95±0.37	0.49±0.16
	1.25	39±4	130±15	56.2±2.6	29.6±1.5	6.33±0.79	5.08±0.49*	26.1±6.1	2.02±0.31	0.39±0.14
	2.50	38±8	120±25	56.8±2.1	29.4±0.7	5.64±1.20*	4.48±0.94*	27.0±4.3	2.24±0.32	0.41±0.10
	5.00	39±6	124±12	56.4±1.8	29.4±0.9	5.77±0.75	4.84±0.78*	25.6±1.6	1.85±0.28	0.38±0.16

注: *与阴性对照组比较, $P<0.05$ 。ALT (谷丙转氨酶), AST (谷草转氨酶), TP (总蛋白), ALB (白蛋白), GLU (血糖), BUN (尿素氮), CRE (肌酐), TC (胆固醇), TG (甘油三酯)。

3.5.4. 大鼠脏器系数

由表8可见, 以1.25、2.50、5.00g/kg剂量给予受试物30天, 雌雄各剂量组大鼠脏器系数与对照组无显著性差异。

表8 受试物对大鼠脏器系数的影响 (n=10)。

性别	剂量/(g/kg bw)	体重 (g)	肝脏 (%)	脾脏 (%)	肾脏 (%)	睾丸 (%)
雌	阴性对照	206.4±16.7	3.400±0.225	0.241±0.013	0.843±0.072	-
	1.25	207.7±18.0	3.337±0.226	0.246±0.033	0.901±0.077	-
	2.50	201.2±12.7	3.410±0.150	0.246±0.039	0.910±0.085	-
	5.00	201.0±13.4	3.532±0.262	0.261±0.041	0.905±0.069	-
雄	阴性对照	321.6±25.3	3.350±0.116	0.251±0.016	0.860±0.095	0.906±0.085
	1.25	323.2±24.8	3.507±0.146	0.246±0.025	0.853±0.068	0.822±0.086
	2.50	316.3±35.8	3.389±0.228	0.285±0.027	0.858±0.048	0.920±0.181
	5.00	320.1±17.8	3.506±0.180	0.260±0.036	0.883±0.036	0.867±0.093

3.5.5. 组织病理学检查

取高剂量组和阴性对照组雌、雄动物的肝、脾、肾、胃肠、睾丸、卵巢等脏器进行组织病理学检查。结果各剂量组动物脏器未见由受试物引起的毒性病理学改变。

4. 结论

改善睡眠胶囊以刺五加提取物、酸枣仁提取物、天麻提取物、五味子提取物和 γ -氨基丁酸为原料, 我们根据《保健食品检验与评价技术规范》, 对其进行安全性评价。结果表明, 改善睡眠胶囊对大鼠的急性经口MTD大于15g/kg, 属于无毒类。Ames试验、小鼠骨髓细胞微核试验和小鼠精子畸形试验三项遗传毒性试验结果均为阴性, 表明该受试物在本实验条件下对小鼠无致突变作用。以1.25、2.50、5.00g/kg剂量连续喂养大鼠30d, 各剂量组动物活动正常, 体重、周进食量、总食物利用率、血液学、血清生化指标、脏器系数与对照组相比均无异常改变, 而且组织学检查未见主要脏器出现由受试物引起的异常改变。其最大无作用剂量为5g/kg, 相当于人体推荐剂量的100倍。从毒理学角度看, 改善睡眠胶囊在实验剂量范围内, 无遗传毒性, 长期食用对动物无害, 可以作为保健食品进行相关功能研究。

参考文献

- [1] 杨平,李润国,孟宪军.刺五加苷食用安全性毒理学评价[J].食品科学,2013,34(11):258-262。
- [2] 杨玉玲,王雪婷,田玉双,等.酸枣仁治疗老年失眠症疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2012,21(3):258-259。
- [3] 李应超,张发明,何诚,等.酸枣仁口服液的急性和亚慢性毒性试验研究[J].中国兽医科学,2010,40(9):978-983。
- [4] 李燕,谢淼,邵明莎,等.近10年来天麻的药理作用及化学成分研究进展[J].中华中医药学刊,2017,35(12):2987-2993。
- [5] Choi DK, Koppula S, Suk K. Inhibitors of microglial neurotoxicity: focus on natural products [J]. Molecules, 2011, 16(2):1021-1043.
- [6] 田洁,田辉,王玉娥,等.天麻含片的毒理和免疫功能实验研究[J].公共卫生与预防医学,2011,22(3):12-15。
- [7] 袁芳,冯玉茹,李勇,等.天麻药材粉对SD大鼠的胚胎发育毒性[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(3):604-605。
- [8] 张旻,刘晓萌,宋捷,等.五味子水浸提液对SD大鼠胚胎和胎仔的发育毒性研究[J].癌变畸变突变,2010,22(3):226-229。

- [9] 杨海峰,葛竹兴,郁杰. γ -氨基丁酸的急性毒性和蓄积毒性的研究[J].安徽农业科学,2008,36(13):5464。
- [10] 李艳艳,陈桂银,杨海峰,等. γ -氨基丁酸对小鼠的急性毒性及亚急性毒性试验[J].江苏农业科学,2010,(1):216-217。
- [11] Belcik MK, Trusz-Zdybek A, Zaczyńska E, et al. Genotoxic and cytotoxic properties of PM2.5 collected over the year in Wrocław (Poland) [J]. *Sci Tot Environ*, 2018, (637-638): 480-497.
- [12] Elespuru R, Pfuhler S, Aardema M, et al. Genotoxicity assessment of nanomaterials: recommendations on best practices, assays and methods [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 164(2): 391-416.
- [13] Muthusamy S, Peng C, Ng JC. Genotoxicity evaluation of multi-component mixtures of polyaromatic hydrocarbons (PAHs), arsenic, cadmium, and lead using flow cytometry based micronucleus test in HepG2 cells [J]. *Mutat Res*, 2018, (827): 9-18.
- [14] 杨晓,王畋,刘畅,等.大豆肽胶囊的安全性毒理学评价[J].食品研究与开发,2018,39(4):193-199.
- [15] 赵立芸,张俏,李颖,等.芒果苷大鼠30天喂养实验研究[J].中国公共卫生,2017,33(10):1459-1462.