

香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取物之口服急性毒性分析

朱心彤¹, 林定威¹, 陈劲初^{1,2,3}

¹葡萄王生技股份有限公司, 台湾 桃园

²实践大学食品营养与保健生技学系, 台湾 台北

³中原大学生物科技学系, 台湾 桃园

收稿日期: 2023年12月5日; 录用日期: 2024年2月9日; 发布日期: 2024年2月19日

摘要

香杉芝(*Antrodia salmonea*)为台湾特有真菌, 经液态发酵培养可大量生产香杉芝菌丝体发酵液粉末, 目前投入研究指出具有抗癌、抗发炎和保护肝脏机能等良好功效, 极适合开发成为健康食品之素材。本研究为首次针对香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取物进行单一剂量口服急性毒性试验, 以香杉芝液态发酵菌丝体粉末(AS)和其水萃取物(AS-W)及酒精萃取物(AS-E), 经由口服投予Institute of Cancer Research (ICR)小鼠单一极限剂量, AS-E为3 ml/kg bw外, AS及AS-W皆为9 mg/kg bw, 观察2周; 以及经由口服投予Sprague-Dawley (SD)大鼠单一极限剂量皆为2000 mg/kg, 观察1周, 以测试可能产生的毒性变化。结果显示不论在ICR小鼠或是SD大鼠的试验中, 在分别投予AS、AS-W及AS-E或对照溶液后, 全部动物均存活, 并在试验期间皆无发现任何临床症状, 而各试验物质处理组在试验期间之体重生长情形均正常及无不良反应, 于血清生化分析亦未发现相关异常。试验终结进行解剖肉眼检查及组织病理学检查, 所有动物皆未发现任何与试验物质处理相关之病变。综观以上香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取物的研究试验结果, 在喂食ICR小鼠之口服急性毒性的2周试验期间, 其AS-E的LD₅₀为大于3 ml/kg bw, AS及AS-W则皆大于9 g/kg bw; 在SD大鼠之口服急性毒性剂量投予至2000 mg/kg, 在1周试验期间未发现不良反应, 此结果将作为人体使用此产品之安全性参考。

关键词

香杉芝, 液态发酵, 口服急性毒性

Acute Oral Toxicity Test of *Antrodia salmonea* Powder Derived from Submerged Fermented Mycelia

Hsin-Tung Chu¹, Ting-Wei Lin¹, Chin-Chu Chen^{1,2,3}

¹Grape King Bio. Ltd., Taoyuan Taiwan

²Department of Food Science, Nutrition, and Nutraceutical Biotechnology, Shih Chien University, Taipei Taiwan

³Department of Bioscience Technology, Chung Yuan Christian University, Taoyuan Taiwan

Received: Dec. 5th, 2023; accepted: Feb. 9th, 2024; published: Feb. 19th, 2024

Abstract

Antrodia salmonea (AS) is a type of fungus that is found only in Taiwan. By using liquid fermentation culture, large quantities of AS mycelium fermentation liquid powder can be produced. Current research suggests that it has beneficial effects in fighting cancer, reducing inflammation, and protecting the liver. It is highly suitable for use as an ingredient in healthy food products. This study is the first to conduct a test on the oral toxicity of the liquid fermented mycelium powder and its extract from AS. The alcohol extract (AS-E) was orally administered to Crl:CD1 (ICR) mice at a maximum single dose of 3 ml/kg bw, while mycelium powder (AS) and AS-W were both administered at a maximum single dose of 9 mg/kg bw. The mice were observed for 2 weeks. In addition, the extract was orally administered to Sprague-Dawley (SD) rats at a maximum single dose of 2000 mg/kg, and these rats were observed for 1 week to check for any potential toxic changes. The results showed that no abnormalities were found in the ICR mice or SD rats during the tests. All animals survived after being given AS, AS-W, AS-E, or the control solution, and no clinical symptoms were observed. The weight gain of each test substance treatment group was normal, with no adverse reactions. Furthermore, the serum biochemical analysis did not reveal any relevant abnormalities. Macroscopic anatomical examination and histopathological examination were conducted after the experiment, and no impairment related to the handling of the test substances was found in any of the animals. Based on the above research and test results on the liquid fermentation mycelium powder and its extract, a 2-week oral acute toxicity test was conducted on ICR mice, and the LD₅₀ of AS-E was found to be greater than 3 ml/kg body weight. The LD₅₀ of AS and AS-W were both found to be greater than 9 g/kg body weight. The acute oral toxicity dose in SD rats was 2000 mg/kg, and no adverse reactions were observed during the 1-week test. These results can serve as a safety reference for future human consumption.

Keywords

Antrodia salmonea, Submerged Fermentation, Acute Oral Toxicity Test

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

香杉芝(*Antrodia salmonea*)为台湾特有真菌，寄生于台湾特有的香杉树(*Cunninghamia konishii*)枯树干中，香杉芝与樟芝同属多孔菌科(Polyporaceae)，薄孔菌属(*Antrodia*)，两者外型极为相似[1]，由于樟芝价格昂贵，早期有许多不肖商人以掺入型态相似但价格相对较便宜的香杉芝，来进行贩卖以获取暴利，但因食用者日渐众多，口碑上也不遑多让，再加上其生长速度缓慢，目前尚无法以人工经济培养，只能靠

野外采集方式获得[2]。香杉芝的特性与樟芝相似，而樟芝液态发酵菌丝体早已成功开发，樟芝生理活性特性，及药理有关功效成分也研究的相当透彻[3]，因此，同属的香杉芝应也具有成为开发潜力的新兴菇菌类[4][5]，液态发酵的香杉芝菌丝体中发现许多的马来酸衍生物[6]，其中的潜力活性成分 Antrodin C，具有护肝[6]、对抗癌细胞(乳癌、肺癌及大肠癌)[7][8][9][10]、可预防或治疗糖尿病相关的心血管疾病[11]、阿兹海默症[12]等活性，但在安全性的研究甚微。本试验目的为初步进行香杉芝的安全性试验，依据行政院卫生福利部「健康食品安全性评估方法」[13][14]及行政院卫生署药品非临床试验安全性规范[15][16][17]，以香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取物，经单一极限剂量喂食小鼠及大鼠后，分析评估口服急性毒性的影响。

2. 材料与方法

2.1. 液态发酵菌丝体发酵条件[18]及萃取物制备方法

香杉芝(*A. salmonaea*) (BCRC 36937)菌种购自台湾新竹市食品工业发展研究所生物资源保存及研究中心。在无菌操作台中，将 PDA 平板上长好的香杉芝菌丝体，取 0.5 cm 大小正方的菌块，接种入 2 L 三角瓶中(内含 1 L 液体培养基，液体培养基组成为 1.0% 葡萄糖、0.5% 黄豆粉、0.5% 蛋白胨、0.3% $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 、0.1% $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$)，于 25°C、100 rpm 中震荡培养 2 周，后接种入 500 公升级发酵槽，在 90 rpm 的搅拌，0.5 vvm 的通气量、25°C 中培养 7 天后，可得到香杉芝菌丝体液态发酵液；经冷冻干燥、磨粉后可得到香杉芝液态发酵菌丝体粉末(AS)。取香杉芝液态发酵菌丝体粉末加入 10 倍量的纯水，加热至 100°C 萃取 1 小时，离心取上清液，经冷冻干燥后可得香杉芝液态发酵菌丝体水萃取物(AS-W)粉状物。取香杉芝液态发酵菌丝体粉末加入 10 倍量的酒精，以超音波震荡萃取 1 小时，离心取上清液，以减压浓缩抽干后之液状物即为香杉芝液态发酵菌丝体酒精萃取物(AS-E)。

2.2. 试验动物

2.2.1. ICR 小鼠组

5~6 周龄，雌雄性各半共 40 只，购自乐斯科生物科技股份有限公司。投予试验物质之前，进行动物称重及临床观察。挑选健康且体重相近之动物，进行随机分组。每组 10 只雌雄性各半，共 4 组。经食品工业发展研究所实验动物照护及使用委员会审核通过之动物实验审查字号「动管字第 105-01 号」。

2.2.2. SD 大鼠组

7~8 周龄，雄性 20 只，购自乐斯科生物科技股份有限公司。投予试验物质之前，进行动物称重及临床观察。挑选健康且体重相近之动物，依体重大小，进行随机分组。每组 5 只雄鼠，共 5 组。实验动物管理及使用委员会核准之计划书编号「CTPS-15-004」。

2.3. 试验设计

2.3.1. 分组与剂量

按照表 1 进行试验动物分组与试验物质剂量设计。

2.3.2. 试验物质投与

依 ICR 小鼠组及 SD 大鼠组之体重计算所需之喂食试验物质数量，AS 及 AS-W 为粉末样品，经注射用水配制悬浊液后，分两次喂食以达剂量；AS-E 为液状物样品，于 ICR 小鼠组试验时直接以设计剂量口服喂食，SD 大鼠组试验则以玉米油配制悬浊液后直接喂食。动物于投药前一天禁食至少 16 小时，按照动物投药当天之体重计算投予之体积。

Table 1. Experimental design of oral acute toxicity test for AS, AS-W and AS-E
表 1. 香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取物口服急性毒性试验之试验设计

试验动物	试验物质	剂量	动物数量(只)
ICR 小鼠	Control (water)	10 ml/kg	雄 5/雌 5
	AS	9 g/kg	雄 5/雌 5
	AS-W	9 g/kg	雄 5/雌 5
	AS-E	3 ml/kg	雄 5/雌 5
SD 大鼠	Control (water)	15 ml/kg	雄 5
	Control (oil)	10 ml/kg	雄 5
	AS	2000 mg/kg	雄 5
	AS-W	2000 mg/kg	雄 5
	AS-E	2000 mg/kg	雄 5

1. Control (water): 对照组(注射用水); 2. Control (oil): 对照组(玉米油); 3. AS: 香杉芝液态发酵菌丝体粉末; 4. AS-W: 香杉芝液态发酵菌丝体水萃取物; 5. AS-E: 香杉芝液态发酵菌丝体酒精萃取物。

2.4. 试验观察及纪录

2.4.1. 临床观察

试验观察期间，每日观察及记录试验动物之临床症状，包括动物中毒症状、异常症状的发生、复原及死亡时间等；ICR 小鼠观察期为 2 周，SD 大鼠观察期为 1 周。

2.4.2. 动物秤重

于试验第一天投药前及试验结束前(ICR 小鼠组 2 周，SD 大鼠组 1 周)进行秤重。

2.4.3. 血清生化分析

所有试验动物于试验结束前一天禁食至少 16 小时，于试验结束当天，进行二氧化碳安乐死，将血液收集在不含任何抗凝剂的集血管中，离心并分离血清后，以血清生化自动分析仪(Vitros® 350, US)测定丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)等三项生化值。

2.4.4. 解剖与肉眼检查及组织病理切片

试验结束当天，所有动物于采血、放血后进行解剖，以肉眼检查外观及所有组织器官，并拍照记录。肝脏、肾脏及脾脏以 10% 中性福马林缓冲液固定保存。将所有固定之肝脏、肾脏及脾脏进行组织修切、蜡块制作、切片、染色(Hematoxylin and Eosin stain)，再进行病理镜检观察。

2.5. 统计分析

试验数据以平均值(Mean) ± 平均数标准误差(SEM)来表示，以 Dunnett t-test 与对照组比较，当 $p < 0.05$ 表示具有显著性差异。

3. 结果

本研究旨在评估以液态发酵生产所得到的香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取物，经单一极限剂量投予喂食 ICR 小鼠及 SD 大鼠后，分析对其口服急性毒性的影响。参考卫生福利部公告的「健康食品安全性评估方法」及药品非临床试验安全性规范，利用管喂方式喂食香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取

物，藉由对动物临床观察，体重变化，血清生化分析，解剖与肉眼检查及组织病理切片等，评估对小鼠及大鼠的口服急性毒性影响。

3.1. 物临床观察与死亡率

在喂食所有试验物质及对照溶液后，试验期间各组试验动物均存活、活动状况正常，且无观察发现到任何临床异常症状。

3.2. 体重变化

试验动物之平均体重增长百分率总结于表 2。各试验物质处理组在试验期间之体重与对照组无显著差异($p > 0.05$)。

Table 2. Body weight of rats at the beginning and the end of AS, AS-W and AS-E
表 2. 香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取物试验期间动物体重增长百分率变化

试验动物	试验物质	体重增长百分率
ICR 小鼠	Control (water)	13.4 ± 1.6/9.5 ± 1.6
	AS	14.2 ± 1.0/10.4 ± 2.6
	AS-W	14.0 ± 1.4/6.5 ± 1.8
	AS-E	16.4 ± 0.6/10.3 ± 3.3
SD 大鼠	Control (water)	47.8 ± 4.3
	Control (oil)	41.8 ± 7.9
	AS	43.8 ± 7.5
	AS-W	41.8 ± 6.8
	AS-E	39.4 ± 7.2

平均体重以平均值 ± 标准偏差表示($n = 5$)，雄、雌分别计算。

3.3. 血清生化分析

各项血清生化分析结果总结于表 3。各试验物质处理组与对照组动物于所有血清生化分析项目的结果皆无显著差异($p > 0.05$)。

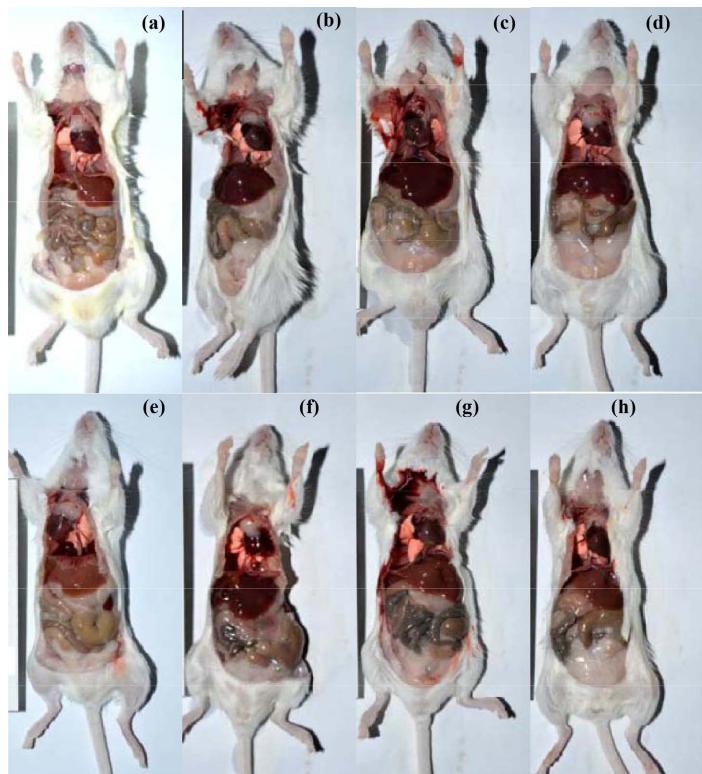
Table 3. Serum biochemical analysis values during the test of AS, AS-W and AS-E
表 3. 香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取物试验期间之血清生化分析值

试验动物	试验物质	ALT (U/L)	AST (U/L)	BUN (mg/dL)
ICR 小鼠	Control (water)	37.4 ± 2.8/45.2 ± 1.9	76.0 ± 7.6/75.4 ± 3.6	29.6 ± 1.3/22.8 ± 2.0
	AS	31.4 ± 3.6/34.2 ± 2.2	81.4 ± 7.9/98.4 ± 19.0	22.2 ± 1.0/24.0 ± 2.3
	AS-W	31.0 ± 2.2/36.2 ± 3.7	78.0 ± 7.2/87.8 ± 14.7	21.8 ± 1.1/2.64 ± 1.5
	AS-E	38.6 ± 2.4/32.6 ± 2.5	67.6 ± 1.2/69.8 ± 18.1	24.2 ± 1.2/18.8 ± 0.8
SD 大鼠	Control (water)	60.6 ± 13.1	111.8 ± 24.0	22.18 ± 3.56
	Control (oil)	149.2 ± 185.9	285.2 ± 381.4	22.96 ± 4.19
	AS	68.4 ± 18.8	155.2 ± 62.9	21.40 ± 4.11
	AS-W	68.0 ± 24.4	121.6 ± 35.3	22.38 ± 2.96
	AS-E	60.4 ± 9.8	127.8 ± 44.1	21.14 3.48

1. ALT：丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase)、AST：天门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase)、BUN：尿素氮(blood urea nitrogen)；2. 血清生化分析值以平均值 ± 平均数之标准误差表示($n = 5$)，雄、雌分别计算。

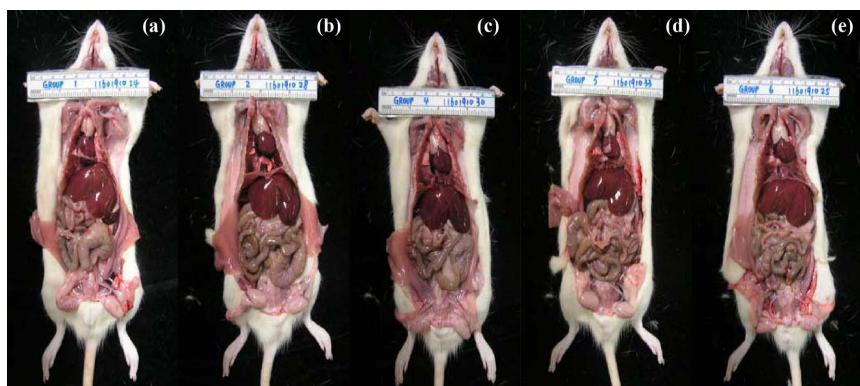
3.4. 肉眼病变解剖检查

肉眼检查结果图片总结于图 1 及图 2。试验终结进行解剖与肉眼检查，所有动物皆未发现与试验物质处理相关之病变。各试验物质之处理组与对照组比较，ICR 小鼠组与 SD 大鼠组之肝脏、肾脏及脾脏皆无明显与试验物质处理相关之病变。



1. 雄鼠解剖肉眼检查图示, (a) Control (water), (b) AS, (c) AS-W, (d) AS-E; 2. 雌鼠解剖肉眼检查图示, (e) Control (water), (f) AS, (g) AS-W, (h) AS-E。

Figure 1. Anatomy examination of the ICR mice feed AS, AS-W and AS-E
图 1. ICR 小鼠组喂食香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取物后解剖肉眼检查结果

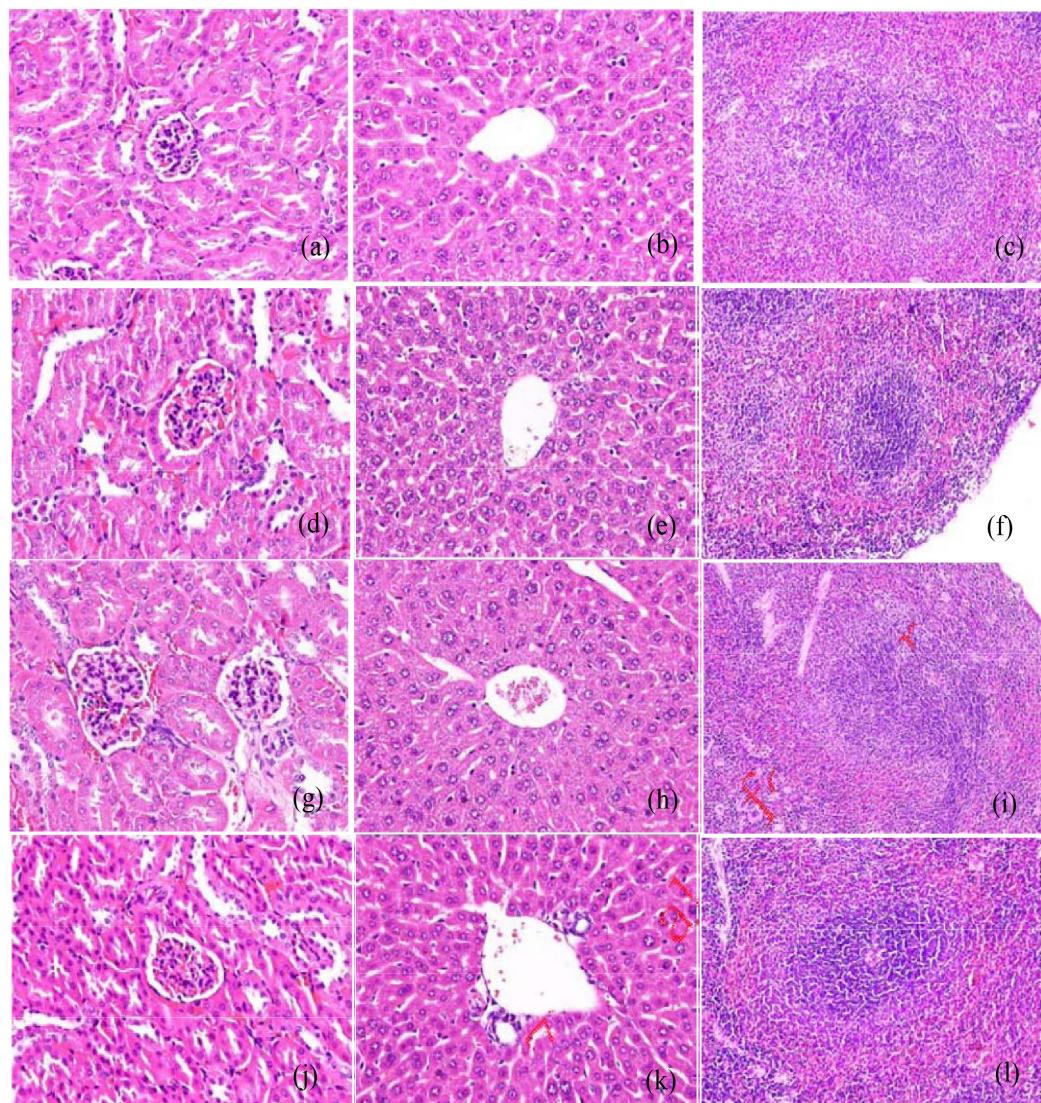


大鼠解剖肉眼检查图示, (a) Control (water), (b) Control (oil), (c) AS, (d) AS-W, (e) AS-E。

Figure 2. Anatomy examination of the SD rats feed AS, AS-W and AS-E
图 2. SD 大鼠组喂食香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取物后解剖肉眼检查结果

3.5. 织病理评估

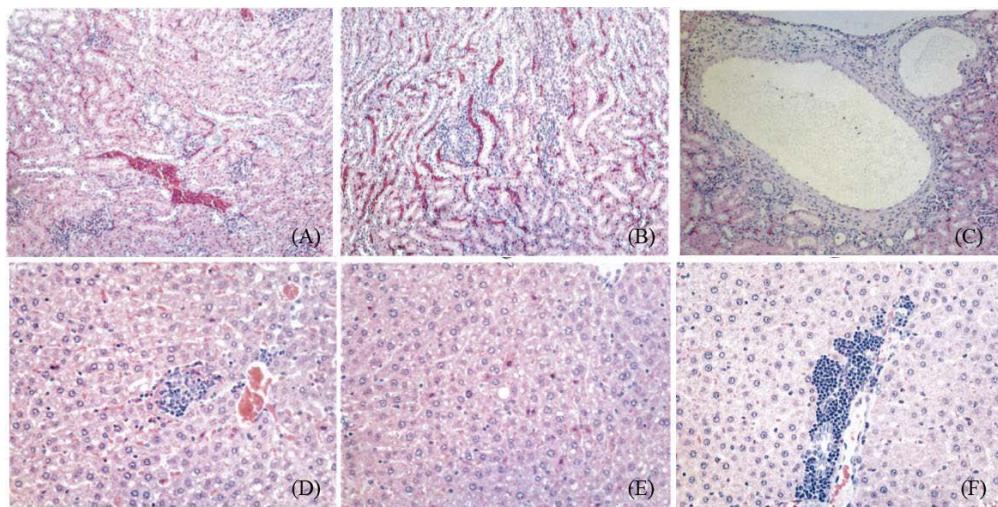
组织病理评估结果图片总结于图3及图4。ICR小鼠组经由组织病理切片结果显示，各试验物质之处理组之肾脏、肝脏及脾脏均无明显与试验物质有关之组织病理变化，如图3。部分鼠只出现弥漫性糖原浸润，与未禁食完全有关，与试验物质无关。其他如肝脏轻微局部或多发局部坏死等病变，于对照组与各处理组病变程度及发生率并无相关性，为非特异性病变，与试验物质无关。SD大鼠组经由组织病理切片结果显示，各试验物质之处理组之肾脏及肝脏均无与试验物质有关之病变，于SD大鼠组肝肾观察到的病变属于此物种常见之非特异性病变，如图4，病变严重性均为极微，且对照组及各试验组间之病变发生率亦无显著差异。



1. 对照组之肾脏(a. 400X), 肝脏(b. 400X), 脾脏(c. 200X); 2. AS 组之肾脏(d. 400X), 肝脏(e. 400X), 脾脏(f. 200X); 3. AS-W 组之肾脏(g. 400X), 肝脏(h. 400X), 脾脏(i. 200X); 4. AS-E 组之肾脏(j. 400X), 肝脏(k. 400X), 脾脏(l. 200X); 5. H&E 染色。

Figure 3. Pathological tissue results of the ICR mouse group feed AS, AS-W and AS-E

图3. ICR 小鼠组喂食香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取物后病理组织结果



(A) 肾脏慢性进展性肾病; (B) 肾脏间质单核细胞浸润; (C) 肾脏肾小管囊肿样扩张; (D) 肝脏散在单核细胞浸润/微小肉芽肿; (E) 肝脏中间区肝细胞巨泡性空泡化; (F) 肝窦门脉/状隙髓外造血; H&E 染色, 放大倍率为 40×(A、B、C)及 100×(D、E、F)

Figure 4. Pathological tissue results of the SD rats group feed AS, AS-W and AS-E
图 4. SD 大鼠组喂食香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取物后病理组织结果

4. 结论

本研究为首次针对香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取物进行单一剂量口服急性毒性试验，依据行政院卫生福利部「健康食品安全性评估方法」及药品非临床试验安全性规范，分别经由口服投予 ICR 小鼠及 SD 大鼠单一极限剂量，以测试可能产生之毒性变化。结果显示不论 ICR 小鼠组或是 SD 大鼠组试验中，在分别投予 AS、AS-W 及 AS-E 或对照溶液后，全部的动物均存活，并在试验期间皆无发现任何临床症状，而各试验物质处理组在试验期间之体重生长情形均无不良反应；于血清生化分析亦未发现相关异常。试验终结进行解剖肉眼检查及组织病理学检查，所有动物皆未发现任何与试验物质处理相关之病变。

综观以上香杉芝液态发酵菌丝体粉末及其萃取物的研究试验结果，喂食 ICR 小鼠的口服急性毒性的 2 周试验期间，其 AS-E 的 LD₅₀ 为大于 3 ml/kg bw，AS 及 AS-W 则皆大于 9 g/kg bw；在 SD 大鼠的口服急性毒性剂量投予至 2000 mg/kg，在 1 周试验的期间内皆未发现不良反应，此结果将可作为人体使用此素材的安全性参考依据。

参考文献

- [1] Chang, T.T. and Chou, W.N. (2004) *Antrodia cinnamomea* Reconsidered and *A. salmonaea* sp. nov. on *Cunninghamia konishii* in Taiwan. *Botanical Bulletin of Academia Sinica*, **45**, 347-352.
- [2] 陈劲初. 樟芝为元气之宝-最新版[M]. 台北: 元气斋出版社有限公司, 2010.
- [3] 陈劲初. 科学看樟芝[M]. 台北: 元气斋出版社有限公司, 2023.
- [4] Shen C.C., Lin C.F., Huang Y.L., Wan S.T., Sheu S.J., Lin Y.C. and Chen C.C. (2008) Bioactive Components from the Mycelium of *Antrodia salmonaea*. *Journal of the Chinese Chemical Society*, **55**, 854-857.
<https://doi.org/10.1002/jccs.200800127>
- [5] Norio, N., Akiko, H., Gao, J.J., Hiroko, K., Motoo, S., Yasuhiro, K., Sheu, C.C. and Masao, H. (2004) Five New Maleic and Succinic Acid Derivatives from the Mycelium of *Antrodia camphorata* and Their Cytotoxic Effects on LLC Tumor Cell Line. *Journal of Natural Products*, **67**, 46-48.
- [6] Do, T.P., Ma, C.M., Masao, H. and Jong, S.J. (2009) Inhibitory Effects of Antrodins A-E from *Antrodia cinnamomea* and Their Metabolites on Hepatitis C virus Protease. *Phytotherapy Research*, **23**, 582-584.
<https://doi.org/10.1002/ptr.2657>

- [7] Kumar, K.J.S., Vani, M.G., Chueh, P.J., Mau, J.L. and Wang, S.Y. (2015) Antrodin C Inhibits Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Metastasis of Breast Cancer Cells via Suppression of Smad2/3 and Beta-Catenin Signaling Pathways. *PLOS ONE*, **10**, e0117111. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117111>
- [8] Yang, H., Bai, X., Zhang, H., et al. (2019) Antrodin C, an NADPH Dependent Metabolism, Encourages Crosstalk between Autophagy and Apoptosis in Lung Carcinoma Cells by Use of an AMPK Inhibition-Independent Blockade of the Akt/mTOR Pathway. *Molecules*, **24**, 993. <https://doi.org/10.3390/molecules24050993>
- [9] Hsieh, Y.Y., Lee, K.C., Cheng, K.C., Lee, K.F., Yang, Y.L., Chu H.T., et al. (2023) Antrodin C Isolated from *Antrodia cinnamomea* Induced Apoptosis through ROS/AKT/ERK/P38 Signaling Pathway and Epigenetic Histone Acetylation of TNF α in Colorectal Cancer Cells. *Antioxidants-Basel*, **12**, 764. <https://doi.org/10.3390/antiox12030764>
- [10] Yang, H.L., Liu, H.W., Shrestha, S., Thiagarajan, V., Huang, H.C. and Hseu, Y.C. (2021) *Antrodia salmonea* Induces Apoptosis and Enhances Cytoprotective Autophagy in Colon Cancer Cells. *Aging*, **13**, 15964-15989. <https://doi.org/10.18632/aging.203019>
- [11] Kumar, K.J.S., Vani, M.G. and Wang, S.Y. (2017) Activation of Nrf2-Mediated Anti-Oxidant Genes by Antrodin C Prevents Hyperglycemia-Induced Senescence and Apoptosis in Human Endothelial Cells. *Oncotarget*, **8**, 96568-96587. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19951>
- [12] Tsay, H.J., Liu, H.K., Kuo, Y.H., Chiu, C.S., Liang, C.C., Chung, C.W., Chen, C.C., Chen, Y.P. and Shiao, Y.J. (2021) EK100 and Antrodin C Improve Brain Amyloid Pathology in APP/PS1 Transgenic Mice by Promoting Microglial and Perivascular Clearance Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 10413. <https://doi.org/10.3390/ijms221910413>
- [13] 行政院卫生福利部. 单一剂量毒性试验 药品非临床试验安全性规范[S]. 台北: 行政院卫生福利部, 2000: 46-48.
- [14] 行政院卫生福利部. 口服急性毒性试验(Acute Oral LD₅₀ Study) 健康食品安全性评估方法[S]. 台北: 行政院卫生福利部, 1999.
- [15] 卫生部. 食品安全性毒理学-急性毒性试验[S]. 北京: 卫生部, 1994: 14-28.
- [16] 行政院卫生福利部. 行政院卫生署药品非临床试验安全性规范(第五版) [S]. 台北: 行政院卫生福利部, 2014.
- [17] FDA (1996) Single Dose Acute Toxicity Testing for Pharmaceuticals. FDA-1992-N-0026.
- [18] Chu, H.T., Pao, H.C., Liang, M.T., Lin, T.W. and Chen, C.C. (2022) Supercritical Fluid Extraction of Antrodin C from *Antrodia salmonea* Mycelia and Subsequent Isolation by Simulated Moving Bed Chromatography. *Taiwanese Journal of Agricultural Chemistry and Food Science*, **60**, 146-155.