

# Taigawurzel

*(Eleutherococcus senticosus)*

---

## **Prof. Dr. Sigrun Chrubasik-Hausmann**

Fachärztin für Allgemeinmedizin

Zusatzausbildung in Naturheilverfahren und spezieller Schmerztherapie

Bereich Phytotherapie, Institut für Rechtsmedizin der Universität  
Freiburg im Breisgau

[www.uniklinik-freiburg.de/rechtsmedizin/forschung/phytomedizin.html](http://www.uniklinik-freiburg.de/rechtsmedizin/forschung/phytomedizin.html)

[sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de](mailto:sigrun.chrubasik@klinikum.uni-freiburg.de)

---

<b>1. Zusammenfassung</b> .....	4
<b>2. Einleitung</b> .....	5
<b>3. Adaptogene</b> (EMA, 2008) .....	5
<b>4. Zubereitungen aus der Taigawurzel zur traditionelle Anwendung</b> (EMA 2014) ....	6
<b>5. Hauptinhaltsstoffe in Zubereitungen aus der Taigawurzel</b> .....	6
<b>6. Dosisempfehlung</b> (EMA 2014) .....	6
<b>7. Anwendungsbereiche für die Taigawurzel</b> (EMA 2014) .....	7
7.1. Traditionelle Anwendungen ohne pharmakologische und klinische Hinweise .....	7
<b>8. Experimentell nachgewiesene Wirkungen</b> .....	7
8.1. Anti-Stress- und Anti-Müdigkeit-Wirkung .....	7
8.1.1. <i>Ausserhalb des Organismus</i> .....	7
8.1.2. <i>Tierversuche</i> .....	7
8.2. Immunmodulierende Wirkung .....	8
8.2.1. <i>Ausserhalb des Organismus</i> .....	8
8.2.2. <i>Tierversuche</i> .....	9
8.3. Antioxidative Wirkung .....	9
8.3.1. <i>Ausserhalb des Organismus</i> .....	9
8.3.2. <i>Tierversuche</i> .....	9
8.4. Neuroprotektive Wirkung .....	10
8.4.1. <i>Ausserhalb des Organismus</i> .....	10
8.4.2. <i>Tierversuche</i> .....	10
8.5. Kardioprotektive Wirkung .....	11
8.5.1. <i>Ausserhalb des Organismus</i> .....	11
8.5.2. <i>Tierversuche</i> .....	11
8.6. Hepatoprotektive Wirkung und Blutzuckerregulation .....	12
8.6.1. <i>Ausserhalb des Organismus</i> .....	12
8.6.2. <i>Tierversuche</i> .....	12
8.7. Antiproliferative Wirkung .....	13
8.7.1. <i>Ausserhalb des Organismus</i> .....	13
8.7.2. <i>Tierversuche</i> .....	14
8.8. Antientzündliche Wirkung .....	14
8.8.1. <i>Ausserhalb des Organismus</i> .....	14
8.8.2. <i>Tierversuche</i> .....	15
8.9. Antimikrobielle und antivirale Wirkung .....	15
8.9.1. <i>Ausserhalb des Organismus</i> .....	15
8.9.2. <i>Tierversuche</i> .....	16

8.10. Antidepressive Wirkung .....	16
8.10.1. <i>Tierversuche</i> .....	16
8.11. Gefäßrelaxierende, blutdrucksenkende und antiödematöse Wirkung .....	16
8.11.1. <i>Ausserhalb des Organismus</i> .....	16
8.11.2. <i>Tierversuche</i> .....	16
8.12. Wirkung auf den Knochen .....	16
8.12.1. <i>Ausserhalb des Organismus</i> .....	16
8.12.2. <i>Tierversuch</i> .....	16
8.13. Wirkung auf die Haut .....	17
8.13.1. <i>Ausserhalb des Organismus</i> .....	17
8.14. Wirkung auf die Blutgerinnung .....	17
8.14.1. <i>Tierversuch</i> .....	17
8.15. Wirkung auf die Pankreaslipase .....	17
8.15.1. <i>Ausserhalb des Organismus</i> .....	17
<b>9. Humanpharmakologische Untersuchung</b> .....	17
9.1. Anti-Stress-Wirkung .....	17
9.2. Immunmodulierende Wirkung .....	18
9.3. Bewältigung von Testverfahren .....	18
<b>10. Wirksamkeitsevidenz bei medizinischer Verwendung</b> .....	18
10.1. Bei körperlicher Erschöpfung und Müdigkeit .....	18
10.2. Bei anderen Indikationen .....	19
<b>11. Unerwünschte Wirkungen</b> (EMA, 2014) .....	21
<b>12. Kontraindikation</b> (EMA, 2014) .....	21
<b>13. Dauer der Einnahme</b> (EMA, 2014) .....	21
<b>14. Pharmakodynamische und pharmakokinetische Wirkungen</b> .....	21
14.1. Interaktionen .....	21
14.2. Pharmakokinetik .....	21
<b>15. Präklinische Daten zur Sicherheit</b> .....	22
15.1. Akute Toxizität .....	22
15.2. Toxizität nach Mehrfach-Verabreichung (EMA 2014) .....	22
15.3. Genotoxizität und Wirkung auf Spermienzellen .....	22
15.4. Kanzerogenität .....	22
<b>16. Schwangerschaft, Stillzeit und Teratogenität</b> .....	22
<b>17. Literatur</b> .....	24

## 1. Zusammenfassung

Die Taigawurzel (*Eleutherococcus senticosus*) ist seit mehr als 2000 Jahren eine Heilpflanze der Traditionellen Asiatischen Medizin. Die Wurzel gehört wie Ginseng zu den Adaptogenen und wird deshalb auch Sibirischer Ginseng genannt. Da sie seit mehr als 30 Jahren auch in Europa medizinisch angewendet wird, wurde sie im Jahr 2014 von der European Medicines Agency als traditionelles Arzneimittel monografiert. Zur Anwendung kommen Tees, Pulver, Extrakte und Tinkturen in einer Tagesdosis entsprechend bis zu 4 g getrockneter Wurzel, die mindestens 0,08% Eleutheroside enthalten muss. Diese sind massgeblich an der adaptogenen Wirkung der Taigawurzel beteiligt. Adaptogene verhindern das Auftreten von Stress-Komplikationen und stärken den Allgemeinzustand des Organismus. Deshalb wird die Anwendung der Taigawurzel bei «Körperschwäche bzw. Kraftlosigkeit einhergehend mit Müdigkeit» empfohlen.

Zahlreiche experimentelle und humanpharmakologische Studien liegen zur Anti-Stress- und Anti-Müdigkeits-Wirkung vor und ebenso zur immunmodulierenden Wirkung und der besseren Bewältigung von Testverfahren. Die in vielen Studien ausserhalb des Organismus und in Tierversuchen nachgewiesene antiproliferative, zellschützende (Gehirn, Herz, Leber), und antientzündliche Wirkung beruht vor allem auf der antioxidativen Wirkung der Taigawurzel. An der die Insulinsekretion stimulierenden und den Blutzucker senkenden Wirkung des Taigawurzelwirkstoffs besteht kein Zweifel und auch nicht an der die Glukoseaufnahme aus dem Darm hemmenden Wirkung. Experimentelle Untersuchungen liegen auch zur antimikrobiellen, antiviralen, blut- und leberfettensenkenden, antidepressiven, gefässrelaxierenden, blutdrucksenkenden, antiödematösen, osteoporose- und gerinnungshemmenden Wirkung vor. Zu hohe Dosen bewirkten eine gegenteilige (toxische) Wirkung.

Viele Studien an Freiwilligen und Patienten weisen auf die Anti-Stress- und Anti-Müdigkeit-Wirkung in verschiedenen Testverfahren, bei Belastungen und Erkrankungen sowie auf ein grösseres Durchhaltevermögen und eine schneller Regeneration nach sportlicher Belastung hin. Doch nicht alle Studien kommen zu einem positiven Schluss. Beweisende Studien fehlen derzeit noch, so dass die Wirkgrösse der Taigawurzel weder bei Stress-Belastung noch bei Erkrankungen wie Virusinfektionen, ischämischen Schlaganfall, Diabetes, Osteoporose, Krebserkrankungen usw. angegeben werden kann.

Das Auftreten unerwünschter Wirkungen ist selten und Wechselwirkungen mit Medikamenten sind wenig wahrscheinlich. Patienten mit hohem Blutdruck sollten vorsichtshalber häufiger den Blutdruck kontrollieren, Diabetiker den Blutzucker und Patienten unter Kumin-Einnahme den INR/Quick-Wert. Präparate aus der Taigawurzel sollten nicht bei Kindern unter 12 Jahren, bei bekannter Allergie gegen die Inhaltsstoffe und nicht bei Schwangeren bzw. während der Stillzeit eingesetzt werden. Da Langzeitstudien fehlen, wird empfohlen, Zubereitungen aus der Taigawurzel nicht länger als 2 Monate ohne Untersuchung einzunehmen. Die vorliegenden Daten zur Sicherheit sind inkomplett und weisen auf toxische Wirkungen bei Einnahme zu hoher Dosen hin.

## 2. Einleitung

Die Taigawurzel (*Eleutherococcus senticosus* synonym *Acanthopanax senticosus*), auch Sibirischer oder Russischer Ginseng, Eleuthero, Eleutherokokk, Ci-wu-jia, (borstige) Taigawurzel, Teufelsbusch oder auch Stachelpanax genannt, ist eine Pflanzenart aus der Familie Araliaceae (Araliengewächse). Zur Gattung *Eleutherococcus* gehören 38 Arten von Sträuchern und dornigen Bäume, die in China, Japan, Nordkorea und Sibirien heimisch sind. *Eleutherococcus senticosus* wird seit mehr als 2000 Jahren als Heilpflanze in der Asiatischen Medizin genutzt. Die Taigawurzel ist mit dem asiatischen Ginseng verwandt. In China, Korea und Japan wurden Zubereitungen aus der Rinde der Taigawurzel empirisch bei körperlicher Schwäche und Müdigkeit eingesetzt, aber auch zur Konzentrations- und Appetitsteigerung und als präventive Medizin oder Tonikum bei Erschöpfung und Leistungsabfall. In den vergangenen Jahrzehnten wurde die Taigawurzel auch zur Lebensverlängerung bei Krebsleiden eingesetzt (Li et al., 2016b, EMA, 2014). Im Jahr 1962 wurde die Wurzel als «stimulierende Droge» im russischen Arzneibuch registriert. Hauptsächlich kam ein Alkoholextrakt aus dem Wurzelstock zur Anwendung, der zur Leistungssteigerung in der Raumfahrt und im Hochleistungssport genutzt wurde sowie bei Stress (Wärme-Kälte, Überbelastung, Infektionen, Umweltverschmutzung, hohem Geräuschpegel etc.). Da Präparate aus der Taigawurzel seit mehr als 30 Jahren auch in westlichen Ländern medizinisch angewendet werden (entsprechend der «Directive 2004/24/EC seit mehr als 15 Jahren in Europa), wurde *Eleutherococcus senticosus* im Jahr 2014 von der European Medicines Agency monografiert. Produkte aus der Taigawurzel wurden als traditionelle Arzneimittel mit plausibler Wirksamkeit eingestuft (EMA, 2014). Auch die Früchte und Blätter der Pflanze finden Verwendung zur Herstellung von Getränken mit leberschützender Wirkung bei zu hoher Alkoholfuhr (Zafuski et al., 2016). Sie besitzen darüber hinaus eine starke antioxidative und krebshemmende Wirkung (Kim et al., 2015, Zafuski und Smolarz, 2016).

## 3. Adaptogene (EMA, 2008)

Der Begriff «Adaptogen» wurde von russischen Wissenschaftlern im Jahr 1958 eingeführt. Sie hatten beobachtet, dass die Taigawurzel den Widerstand des Körpers gegen verschiedene Stressoren erhöht und so der Erschöpfung entgegenwirkt. Zur adaptogenen Wirkung liegen experimentelle Studien bei Tieren vor (siehe «Experimentell nachgewiesene Wirkungen»), auch in Kombination mit anderen pflanzlichen adaptogenen Wirkstoffen wie *Schisandra chinensis*, *Rhodiola rosea* oder *Scutellaria baicalensis* (EMA, 2014).

Adaptogene unterscheiden sich von Sympathomimetika, die das sympathische Nervensystem stimulieren, eventuell eine Euphorie auslösen und den Wachheitsgrad und die Fähigkeit zur Konzentration intensivieren. Adaptogene modulieren die Stressreaktion. Sie unterscheiden sich von Immunstimulanzien dadurch, dass sie nicht akut in die Stressreaktion von Infektionen eingreifen. Adaptogene haben eine unspezifische Wirkung. Ihre unspezifischen Wirkungen verhindern das Auftreten von Stress-Komplikationen, sie stärken den Allgemeinzustand des Organismus. Obwohl Adaptogene eine antioxidative Wirkung besitzen, unterscheidet sich diese von den klassischen Antioxidantien (z.B. Vitamin E), die keine adaptogene Wirkung besitzen.

Das Immunsystem und das endokrine System sind intrinsisch über den neuro-endokrin-immunologischen Regelkreis verbunden. Es wird vermutet, dass die Adaptogene über diesen Weg die Stressoren modulieren.

#### 4. Zubereitungen aus der Taigawurzel zur traditionelle Anwendung (EMA 2014)

##### Zur Herstellung von Tee

- Zerkleinerte Droge

##### Zur Oralen Einnahme

- Pulverisierte Droge, Flüssigextrakte, Trockenextrakte, Tinktur

#### 5. Hauptinhaltsstoffe in Zubereitungen aus der Taigawurzel

Charakteristische Inhaltsstoffe sind die Eleutheroside (EMA, 2014): **Lignanverbindungen:** 0,023% **Eleutherosid B4;** 0,10% **Eleutherosid D;** 0,08% **Eleutherosid E** (möglicherweise eine zu Eleutherosid D epimere Verbindung, deren Konfiguration nicht gesichert ist; möglicherweise handelt es sich auch um das aus der Wurzelrinde isolierte Liriodendrin).

**Phenylpropanverbindungen:** 0,5% **Eleutherosid B** (auch Syringin genannt); Coniferin; Chlorogensäure; 1,5-Di-O-Caffeoylchinasäure; Kaffeesäure und -derivate; Coniferylaldehyd; Coniferylaldehydglucosid; Sinapinaldehydglucosid.

**Cumarine:** Isofraxidin, **Eleutherosid B1.** **Sterole:** 0,1% **Eleutherosid A;** Sitosterol. Das Verhältnis der einzelnen Eleutheroside in *Eleutherococcus senticosus*-Wurzeln beträgt **A:B:C:D:E = 8:30:10:12:4** (evtl. 24). Der Gesamt-Eleutherosidgehalt schwankt zwischen 0,6 und 0,9% (Blaschek et al., 2015).

Triterpensaponine: 0,125% isoliertes Rohsaponin; Zucker: 4 % Eleutherosid C; Galactose, Glucose, Saccharose, Maltose u. a. **Polysaccharide:** 2,3 bis 5,7%; **Sonstige Inhaltsstoffe:**  $\beta$ -Carotin, Vanillin, Vitamin E (Blaschek et al., 2015).

**Flavonoide:** u.a. Hyperin, Rutin, Afzelin, Quercetin und Kaempferol.

Die detaillierte Zusammensetzung des Wirkstoffs ist noch nicht aufgeklärt. Gemäss des Europäischen Arzneibuchs aus dem Jahr 2016 (European Pharmacopeia, 2016) müssen Wurzeln zur arzneilichen Verwendung mindestens 0,08% Eleutherosid A und E enthalten. Aus Kostengründen wird zur Bestimmung des Eleutherosidgehalts als Referenzsubstanz Ferulasäure verwendet und der Gehalt auf Eleutheroside korrigiert. Diese Methode wurde von der Kommission des Europäischen Arzneibuchs akzeptiert (Apers et al., 2005).

#### 6. Dosisempfehlung (EMA 2014)

Getrockneter, zerkleinerter Wurzelstock

- täglich 0,5 – 4 g pro 150 ml kochendes Wasser, aufgeteilt in 3 Portionen

Pulverisierter Wurzelstock

- täglich 0,75 bis 3 g

Flüssigextrakte

- Droge-Extrakt-Verhältnis (DEV) 1:1, Auszugsmittel Ethanol 30 – 40%: 2 – 3 ml pro Tag
- DEV 1:11, Auszugsmittel süsser Wein: 30 ml pro Tag
- DEV 1:20, Auszugsmittel süsser Wein: 25 – 33 g pro Tag

Trockenextrakte

- DEV 13-25:1, Auszugsmittel Ethanol 28 – 40% oder DEV 17-30:1, Auszugsmittel Ethanol 70%: Tagesdosis entsprechend 0,5 bis 4 g Droge
- DEV 15-17:1 Auszugsmittel Wasser: Tagesdosis 90 bis 180 mg

Tinktur

- DEV 1:5, Auszugsmittel Ethanol 40%: 10 – 15 ml pro Tag

**Patienten mit hohem Blutdruck sollten vorsichtshalber häufiger den Blutdruck kontrollieren, Diabetiker den Blutzucker und Patienten unter Kumin-Einnahme den INR/Quick-Wert.**

## 7. Anwendungsbereiche für die Taigawurzel (EMA 2014)

Asthenie (Körperschwäche, Kraftlosigkeit einhergehend mit Müdigkeit)

### 7.1. Traditionelle Anwendungen ohne pharmakologische und klinische Hinweise

Als Aphrodisiakum, zur Fiebersenkung, als Diuretikum, als Sedativum, zur Behandlung von Asthma, als Haarwuchsmittel.

## 8. Experimentell nachgewiesene Wirkungen

### 8.1. Anti-Stress- und Anti-Müdigkeit-Wirkung

#### 8.1.1. Ausserhalb des Organismus

Durch Vorbehandlung mit einer Saponinfraktion aus der Taigawurzel konnte die Toleranz auf Ischämie bei PC12-Zellen erhöht werden. Auf molekularer Ebene waren die Expression und die DNA-Bindungsaktivität des Hypoxie induzierenden Faktors-1 $\alpha$  und das Erythropoietin angestiegen (Chen et al., 2007a). Panossian und Mitarbeiter (2012) fanden bei isolierten Neuroblastomzellen eine durch *E. senticosus*, aber auch *R. rosea*, *S. chinensis* vermehrte Expression von NPY (Neuropeptid Y) und Hsp70 (Hitze-Schockprotein 70). Mit zentralen Stimulantien konnte eine solche Wirkung nicht ausgelöst werden (Asea et al. 2013). An isolierten Muskelzellen erhöhte der Taigawurzel-Wirkstoff die durch Belastung stimulierte Aktivität der AMP-(AMP-activated protein)-Kinase (Zhou und Yang, 2012).

#### 8.1.2. Tierversuche

Zahlreiche experimentelle Studien weisen auf die Anti-Stress- und Anti-Müdigkeitwirkung von Zubereitungen aus der Taigawurzel hin (EMA 2014). So konnten zum Beispiel bei Ratten durch den Wurzelextrakt die unter Stress auftretenden Schrumpfungen der Schilddrüse und der Nebennieren verhindert und die Funktionen der Organe wieder normalisiert werden. Untersuchungen lassen darauf schliessen, dass der Taigawurzel-Extrakt über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse die Stresshormone und Botenstoffe der Stressreaktion beeinflusst wie Cortisol, Neuropeptid Y, Stickstoffmonoxid (NO), G-Proteine der Signaltransduktion zwischen Rezeptor und Second-Messenger-Systemen und die molekularen Chaperone des Hitzeschockproteins 70. Die Autoren vermuteten, dass durch die Mediatoren auf zellulärer Ebene die Gen-Expression der Botenstoffe der intrazellulären Kommunikation in den stress-induzierten Signalwegen moduliert werden könnte (Filaretov et al., 1986). Einige experimentelle Untersuchungen unterstützen die Vermutung der kortisonähnlichen Wirkung des Taigawurzel-Wirkstoffs (EMA, 2014). Hingegen konnte in einer anderen Untersuchung die Antistress-Wirkung nicht bestätigt werden, es fand sich bei den gestressten Mäusen hinsichtlich Ausdauer und Langlebigkeit kein Unterschied zwischen der bis zu 96 Tage dauernden Behandlung mit dem Taigawurzel-Wirkstoff und den Kontrollen (Lewis et al., 1983).

Der Taigawurzel-Wirkstoff reduzierte bei Mäusen die durch Hexobarbiturat, Chloralhydrat, Natriumbarbiturat und Äther induzierte Schlafdauer und erhöhte die Empfindlichkeitsschwelle für Narkotika (Medon et al., 1984, EMA, 2014). Nach Instillation von Eleutherosid B in den Magen von Mäusen nahm die Zeit bis zum Schlaf dosis- und zeitabhängig ab, einhergehend mit der Zunahme der Schlafdauer. Das optimale Schlafverhalten wurde nach 8-tägiger Gabe von 80 mg/kg erzielt. Eleutherosid B senkte die NO-Konzentration und die Aktivität der NO-Synthase (NOS). Die nach Verabreichung der NO-Prodrug «l-Arg» verlängerte Latenz bis zum Schlaf und verkürzte Schlafdauer konnte durch Eleutherosid B antagonisiert werden. Im Einklang damit steht, dass die nach Verabreichung des NOS-Hemmers «NG-Nitro-l-Argininmethylester» reduzierte Latenzzeit bis zum Schlaf und erhöhte Schlafdauer bei gleichzeitiger Gabe von Eleutherosid B verstärkt wurde (Cui et al. 2015).

Die lethale Dosis von Alkohol liess sich durch Taigawurzelextrakt verdoppeln. Durch präventive Verabreichung des Extrakts stieg die LD<sub>50</sub> um das 2,5fache an (EMA, 2014). Nach Vorbehandlung mit Extrakt aus der Taigawurzel (EMA, 2014) oder mit Eleutherosid B (Li et al., 2011) waren die Überlebenszeiten strahlenbehandelter Mäuse verlängert und die Organschäden geringer. Im erzwungenen Schwimmtest (Kimura und Sumiyoshi, 2004) und im Klettertest (EMA, 2014) war die Belastbarkeit der Mäuse durch den Taigawurzelwirkstoff signifikant erhöht. An dieser Wirkung war das Eleutherosid B massgeblich beteiligt (Li et al., 2008). Die experimentell durch körperliche Belastung bei Nagern erhöhten Laktatkonzentrationen

im Blut waren nach Gabe des Taigawurzel-Wirkstoffs geringer (Kato et al., 2013). Nach zweiwöchiger oraler Gabe hemmte der Wirkstoff durch kaltes Wasser induzierte Magengeschwüre bei Ratten dosisabhängig (EMA, 2014). Durch Quantifizierung der c-fos-Expression konnte die Aktivierung supraoptischer (SON) und paraventriculärer (PVN) Kerne sowie die von kaudalen Regionen des Nucleus tractus solitarii (sie innervieren SON und PVN), objektiviert werden. Diese Hirnregionen sind bekanntermaßen an der Regulation der Stressantwort beteiligt (Soya et al., 2008).

Die Wirkstoffe aus der Taigawurzel und aus der Rosenwurz erhöhten in verschiedenen experimentellen Testen den Widerstand gegen Stress (EMA, 2014). Während niedrige Konzentrationen die Überlebenszeit im Modell des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* verlängerten, wurde die Lebensdauer durch hohe Konzentrationen verkürzt. Beide Adaptogene induzierten die Translokation des Langlebigkeitsgens DAF-16 vom Zytoplasma in den Zellkern, wo es auf der Ebene der Transkription die Synthese von Anti-Stress-Proteinen stimulierte, z.B. die Chaperone HSP-16, und damit Langlebigkeit (Wiegant et al., 2009). Bei Mäusen konnte die körperliche und mentale Müdigkeit im Schwimmtest durch lipophile Fraktionen eines Alkoholextrakts aus der Taigawurzel und isolierte Eleutheroside der E-Gruppe bei gleichzeitiger muskelprotektiver Wirkung unterdrückt werden (Huang et al., 2011a,c). Es wurde vermutet, dass der Anti-Müdigkeitseffekt zum Teil auf der antioxidativen Wirkung der Taigawurzel beruht (Huang et al., 2011b). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam die Gruppe von Zhang (EMA, 2014). Bei Schlafentzug stimulierte der Taigawurzel-Wirkstoff initial (über 3 bis 7 Tage) die Erythropoese im Knochenmark (Provalova et al., 2002). Im Treitmühlen-Test bei Ratten verlängerte er die Zeit bis zur Erschöpfung und unterdrückte den belastungsbedingten Anstieg von 5-Hydroxytryptophan (Serotonin) und den der Tryptophanhydroxylase-Expression in der dorsalen Raphe (Rhim et al., 2007). Durch eine 30-tägige Vorbehandlung mit dem Wirkstoff konnte die durch Belastung verstärkte blutkoagulierende Wirkung verhindert werden (Shakhmatov et al., 2010).

## **8.2. Immunmodulierende Wirkung**

### **8.2.1. Ausserhalb des Organismus**

Mit einem lyophilisierten Extrakt aus der Taigawurzel behandelte Lymphozyten von Krebspatienten und gesunden Probanden exprimierten verschiedene immunstimulierende Zytokine (EMA, 2014), zum Beispiel die von TNF- $\alpha$ , aber nicht die von Interferon- $\gamma$  oder Interleukin-2 (Kim et al., 2013). Nur Flüssigextrakte (nicht die isolierten Eleutheroside B und E) stimulierten die Freisetzung von Botenstoffen der Akut-Phase-Immunreaktion *in vitro* (Steinmann et al., 2001). Die Phagozytose von *Candida albicans* durch Granulozyten und Monozyten wurde *in vitro* um etwa 30% stimuliert, nicht aber die von Bakterien und Hefen. (Wildfeuer und Mayerhofer, 1994). Extrakt aus der Taigawurzel stimulierte die Rantes (Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted)-Synthese in aktivierten Blutkulturen bei 10 Probanden. Dies ging mit einer Hemmung der Freisetzung von Interleukinen (IL-4, IL-5 und IL-12) einher. Höhere Konzentrationen hemmten die Freisetzung von G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor), IL-6 und IL-13, während niedrige Konzentrationen des Extrakts diese Mediatoren stimulierten. G-CSF ist ein Zytokin, das vom Körper bei Entzündungen ausgeschüttet wird und die Bildung der Granulozyten anregt (Schmolz et al., 2001). Dies weist eher auf eine immunmodulierende, als auf eine strikt immunstimulierende oder immunsupprimierende Wirkung des Ethanol-Extrakts aus der Taigawurzel. Zu diesem Ergebnis kamen auch Chubarev und Mitarbeiter (1989). Phytochemisch wurden Polysaccharide als Immunmodulatoren identifiziert (Wagner et al. 1984, 1985, Lee et al., 2015).

Aus der Untersuchung von Yi und Mitarbeitern (2001) geht hervor, dass die Taigawurzel eine starke anti-anaphylaktische Wirkung besitzt: Nach Gabe von 1 g pro kg der Zubereitung aus der Taigawurzel wurde der induzierte anaphylaktische Schock um bis zu 50% gehemmt. Vor der Induktion verabreicht, hemmte die Zubereitung die Histaminfreisetzung aus Mastzellen von Ratten und die Produktion des Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  dosisabhängig. Auch die durch Anti-Dinitrophenyl-IgE induzierte passive kutane Anaphylaxie wurde in einer Dosis von 2 g/kg um mehr als 50% gehemmt. Ein wässriger Extrakt aus der Taigawurzel besass *in vitro* in multiplen Tests eine antiallergische Wirkung (EMA, 2014).

Es wird vermutet, dass die immunstimulierende Wirkung der Eleutheroside auf einer Aktivierung der T-Lymphozyten beruht und dass die Glykoside eher unspezifisch in die Immunreaktion eingreifen. Der Taigawurzel-Wirkstoff antagonisierte die durch Morphin und Adrenalin induzierte Immunsuppression (Dolmatova und Romashina, 1998).

### 8.2.2. **Tierversuche**

Mit *Shigella flexneri* kontaminierte und mit Taigawurzelextrakt behandelte Kaninchen überlebten zu 74%, unbehandelte Kaninchen dagegen nur zu 34%. Nach intraperitonealer Gabe von Extrakt war die T-Killerzell-Aktivität um 200% stimuliert (EMA, 2014). Mit pathogenen Darmbakterien infizierte *Drosophila*-Fliegen überlebten nach Gabe eines 10%igen Taiga-Wurzelextrakts länger als unbehandelte Fliegen, ihre Darmzellen waren weniger geschädigt (Li et al., 2013a).

Vor einer Radiotherapie verabreicht, verzögerte eine Zubereitung aus der Taigawurzel den Leukozytenabfall und beschleunigte den Wiederanstieg der Leukozyten. Die Autoren interpretierten das Ergebnis als «nicht vor der Bestrahlung schützende», sondern als «eine die Genesung beschleunigende» Wirkung (EMA, 2014).

Eine zu hohe Cadmiumzufuhr schädigt das Immunsystem. Die gleichzeitige Verabreichung von Taigawurzel-Extrakt und Cadmium bei Mäusen senkte die Cadmiumkonzentration in der Milz. Relativ stieg die Zahl der Makrophagen und der B- und T-Lymphocyten in der Milz dieser Mäuse an (Smalinskiene et al., 2014).

Di Carlo und Mitarbeiter (2005) stellten fest, dass eine 15tägige Behandlung von Ratten mit dem Taigawurzel-Wirkstoff die Prolaktinkonzentration im Serum nicht beeinflusste. Bei anderen, das Immunsystem beeinflussenden Adaptogenen kam es hingegen zu einem Abfall der Prolaktinkonzentration im Serum. Bei Mäusen stimulierte der Wirkstoff die chemokinetische Aktivität der Milzzellen und die humorale Antikörperbildung (Rogala et al. 2003).

## 8.3. **Antioxidative Wirkung**

### 8.3.1. **Ausserhalb des Organismus**

Bei isolierten Makrophagen von Mäusen hemmte ein Extrakt aus der Taigawurzel dosisabhängig die durch Zymosan induzierte Freisetzung von Superoxid-Anionen (Lin et al., 2008a) und ebenso die durch Lipopolysaccharid und Interferon- $\gamma$  induzierte NO-Freisetzung (Lin et al., 2007). Beim Vergleich der antioxidativen Wirkung von Extrakten aus *Rhodiola rosea*, *Eleutherococcus senticosus* und *Embllica officinalis* besass *R. rosea* die stärkste antioxidative Wirkung, doch war die Taigawurzel trotz ihres relativ geringen Polyphenolgehalts der stärkste Hypochlorit-Radikalfänger (Chen et al., 2008). Die Äthylazetatfraktion des Taigawurzel-Extrakts enthielt mehr antioxidativ wirksame Inhaltsstoffe als andere Fraktionen (Jiang und Wang, 2015). Auch Polysaccharide tragen zur antioxidativen Wirkung bei (Zhao et al., 2013).

Mit Hilfe von Gen-Expressionsprofilen wurde der Einfluss von Hitzestress mit und ohne Zusatz von wässrigem Taigawurzel-Extrakt auf die Leber von Ratten untersucht und die antioxidative Wirkung bestätigt (Kim et al., 2010).

Saponine aus der Taigawurzel erhöhten signifikant die Lebensfähigkeit von durch Sauerstoffperoxid-Radikale dosisabhängig geschädigten Herzmuskelzellen. Die morphologischen Zellschäden waren geringer ausgeprägt, die Laktatdehydrogenase-Aktivität und der MDA-Gehalt hatten abgenommen, während die Aktivität der Radikalfänger Superoxid-Dismuthase (SOD) und der Glutathionperoxidase (GSH-Px) angestiegen waren (Liang et al. 2009, 2010).

Relativ zu asiatischem Ginseng hatte ein Extrakt aus der Taigawurzel nur eine geringe lebensverlängernde Wirkung auf isolierte bestrahlte Zellen (Ben-Hur und Fulder, 1981).

### 8.3.2. **Tierversuche**

Zur antioxidativen Wirkung liegen mehrere Studien bei Nagern (EMA, 2014) und eine Studie bei Schweinen (Bekenev et al., 2015) vor. Ein wässriger Extrakt aus der Taigawurzel besserte die durch tert-Butylhydroperoxid ausgelösten oxidativen Stress-Reaktionen bei Mäusen gemessen an der histologischen Leberschädigung, dem Anstieg der antioxidativen Enzyme und dem Verhältnis von reduziertem zu oxidiertem GSH im Serum und im Leberhomogenat. Mittlere und höhere Dosen stimulierten auch die Gen-Expression des Transkriptionsfaktors Nrf2 (NF-E2-related factor-2), aber nicht die der CuZnSOD, MnSOD, KAT, GPX und der Glutamatcystein-Ligase (Wang et al., 2010). Durch Hitzestress steigt über eine vermehrte Expression der Lipidperoxidase der Malonaldehyd (MDA)-Gehalt im Blut und im Gewebe an. Nach oraler Gabe eines wässrigen Extrakts aus der Taigawurzel nahm die MDA-Expression zusammen mit der Expression anderer Stressparameter im Vergleich zu unbehandelten Tieren ab. Die Autoren schlossen daraus, dass Extrakt den Hitzestress durch antioxidative Wirkung beeinflusst (EMA, 2014). Nach intraperitonealer

Injektion von Taigawurzel-Extrakt bei Mäusen war *ex vivo* die durch LPS bzw. Interferon- $\gamma$  induzierte NO-Freisetzung (Lin et al., 2007) und die durch Zymosan induzierte Freisetzung von SO-Anionen gehemmt, ebenso die durch Phorbolmyristatacetat induzierte Wasserstoffperoxid-Freisetzung. Durch den Extrakt nicht beeinflusst wurden die Zellviabilität und die systemische Toxizität (Lin et al., 2008a). Bei Meer-schweinchen besserte die Injektion von Extrakt aus der Taigawurzel die durch Gentamycin induzierte Ototoxizität über eine reduzierte Expression der Caspase-3 (Jia und Tang, 2006). Bei Ratten verstärkte eine 14-tägige Vorbehandlung mit Extrakt aus der Taigawurzel die Widerstandskraft gegen eine Bestrahlung mit 3G-Wellen gemessen an der Abnahme der Leukozyten und der in den Leukozyten enthaltenen Nukleinsäuren (Minkova und Pantev, 1987).

## **8.4. Neuroprotektive Wirkung**

### **8.4.1. Ausserhalb des Organismus**

Die Wirkung von Eleutherosid B übertraf die von Eleutherosid E und Isoflaxidin auf durch  $A\beta(25-35)$ -Amyloid geschädigte kortikale Nervenzellen von Ratten. Obwohl wässriger Extrakt einen geringen Gehalt an Eleutherosiden besass, war er dem Methanolextrakt in seiner Wirkung auf die Regeneration der Nervenfasern und die Rekonstruktion der Synapsen nicht unterlegen (Tohda et al., 2008). Die neuroprotektive Wirkung des Taigawurzel-Wirkstoffs wurde von anderen Gruppen bestätigt (Bai et al., 2011, Wu et al., 2013). Eine erste Untersuchung auf molekularer Ebene weist auf die Beeinflussung von intrazellulären Signalkaskaden in Hippocampus- und Mikrogliazellen (Jin et al., 2013a). Darüber hinaus hemmte Extrakt aus der Taigawurzel die Acetylcholinesterase und die Butyrylcholinesterase, zwei Enzyme, die mit der Alzheimer-Krankheit in Zusammenhang stehen (Zaluski und Kuźniewski, 2016). Jiang et al. (2015) fanden eine hemmende Wirkung von Extrakt aus der Taigawurzel auf die durch LPS induzierte NO-Bildung in BV-2-Mikrogliazellen. *In-vitro* stimulierte der Taigawurzel-Wirkstoff Knochenmarks-Stammzellen zu neuronähnlichen Zellen. Mittels Immunfluoreszenz konnte bei diesen Zellen eine vermehrte Expression von Nestin und  $\beta$ -Tubulin III nachgewiesen werden, nicht aber von GFAP (glial fibrillary acidic protein) (Yang et al., 2009b).

Eine proteomische Untersuchung am Zellmodell der Parkinson-Krankheit mit vermehrter Expression von A53T mutantem  $\alpha$ -Synuclein weist darauf hin, dass der Taigawurzel-Wirkstoff die pathologische Expression von Proteinen (Li et al., 2014a) und Botenstoffen (Li et al., 2014b) verhindern kann. Ob diese Beobachtung klinisch relevant ist, müssen weitere Untersuchungen zeigen.

### **8.4.2. Tierversuche**

Bei Ratten war nach peritonealer Gabe eines wässrigen Taigawurzel-Extrakts im Vergleich zur Kontrolle das Hirninfarktvolumen nach Okklusion der mittleren Hirnarterie um 40% reduziert. Dies ging immunhistochemisch mit einer verringerten Expression des Entzündungs-Markers Zyklus-oxygenase-2 und des Mikrogliamarkers OX-42 einher (Bu et al., 2005). Die Saponin-Fraktion aus der Taigawurzel trug wesentlich zur neuroprotektiven Wirkung nach Hypoxie bei (Chen et al., 2011). Auch isolierte Polysaccharide aus der Taigawurzel besserten bei Ratten nach der Gefässunterbindung die Symptome der Hirnschädigung. Das Infarktvolumen und der Flüssigkeitsgehalt des Gehirns waren im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer. Im Hirngewebe nahmen die SOD-, GSH-Px- und IL-10-Konzentration zu und die von MDA, IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  ab (Xie et al., 2015).

Bei Ratten mit pankreatitis-induzierter Hirnschädigung senkte der Taigawurzel-Wirkstoff die Mortalität. Dies ging im Vergleich zur Kontrollgruppe mit niedrigeren Konzentrationen von TNF- $\alpha$  und IL-6 im Serum und niedrigeren Expressionen von NF- $\kappa$ B p65, TNF- $\alpha$  und IL-6 mRNA im Gehirn einher, während die Konzentration von IL-10 im Serum bzw. die Expression der IL-10 mRNA im Gehirn erhöht waren. Die Autoren werteten das Ergebnis als Erklärung für die neuroprotektive Wirkung der Taigawurzel (Wang et al., 2015). Nach einmaliger oraler Gabe von Extrakt aus der Taigawurzel stieg im gesamten Gehirn von Ratten die Noradrenalin- und die Dopamin-Konzentration dosisabhängig an. Nach zweiwöchiger Gabe des Extrakts waren erhöhte Dopamin-Konzentrationen ausschliesslich im Striatum nachweisbar, während erhöhte Noradrenalin-Konzentrationen nur im frontalen Cortex und vorderen Hypothalamus detektiert werden konnten. Die Lokalisation der Neurotransmitter-Anstiege weist auf die regulatorische Wirkung bei Stress und beim M. Parkinson hin (Fujikawa et al., 2002).

Bei genetisch veränderten Mäusen mit toxisch induziertem M. Parkinson verringerte ein über 20 Tage verabreichter Extrakt (Auszugsmittel Ethanol 20%) die Kletterzeit ab Tag 5. Dies ging mit einer Zunahme der Dopamin-Konzentration und einer Abnahme der Dopamin-Rezeptoren 1 und 2 im Striatum einher sowie einer Abnahme des Caspase-3-Proteins in der *Substantia nigra* des Gehirns. Die Autoren werteten das Ergebnis als protektive Wirkung gegenüber einer induzierten dopaminergen Nervenzellschädigung (Liu et al., 2012). Eine metabolomische Untersuchung weist darauf hin, dass bei Mäusen mit induzierter Parkinson-Krankheit Zubereitungen aus der Taigawurzel den Krankheitsverlauf über den Stoffwechsel von Tyrosin, Methionin, Sphingolipid und Fettsäuren sowie über die mitochondriale Beta-Oxidation langkettiger gesättigter Fettsäuren beeinflussen könnten (Li et al., 2013b). Bei Ratten, die über 2 Wochen mit einem Neurotoxin und wässrigem Taigawurzel-Extrakt behandelt wurden, waren die induzierte Parkinson-Bradykinesie und Katalapsie geringer ausgeprägt. Dies ging mit einem geringeren Verlust an tyrosinhydroxylase-positiven Zellen in der *Substantia nigra* des Gehirns einher (Fujikawa et al., 2005a). Der Inhaltsstoff Sesamin (ein Lignan) ist an dieser Wirkung beteiligt (Fujikawa et al., 2005b).

Der Inhaltsstoff Hyperin aus der Taigawurzel hemmte die Aktivität der AChE und besserte den scopolamin-induzierten Gedächtnisverlust im passiven Vermeide-Test bei Mäusen (Referenzsubstanz war der synthetische Cholinesterasehemmer Tacrin) (Nam und Lee, 2014).

## **8.5. Kardioprotektive Wirkung**

### **8.5.1. Ausserhalb des Organismus**

An isolierten Herzmuskelzellen hemmte der Taigawurzel-Wirkstoff die Aktivierung der spannungsgesteuerten Kalziumkanäle vom L-Typ (L langanhaltender Strom) und hemmte so den intrazellulären Kalzium-Einstrom und die myokardiale Kontraktilität (Guan et al., 2015). Es gibt einen Hinweis, dass Polysaccharide aus der Taigawurzel an der kardioprotektiven Wirkung beteiligt sind (Lu et al., 2015).

### **8.5.2. Tierversuche**

Eine Vorbehandlung mit Taigawurzel-Extrakt über 8 Tage bei Ratten verhinderte eine stressinduzierte Herzschiädigung. Bei chronischer Verabreichung stieg die Schwelle für die kardiotoxische Wirkung von Isoproterenol und Epinephrin an bei gleichzeitiger Erhöhung der Endorphin-Konzentration im Blut. Nach Vorbehandlung mit Naloxon blieb diese Wirkung aus (Maimeskulova und Maslov, 2000, Maslov und Guzarova, 2007). Die Herzrhythmusstörungen auslösende Wirkung einer 45-minütigen Koronararterien-Okklusion wurde durch den Wirkstoff nicht beeinflusst (auch nicht durch Zusatz von Extrakt aus der Rosenwurz und Ginseng (Lishmanov et al. 2008)) und auch nicht das durch die Gefässunterbindung resultierende Nekroseareal im Herzmuskel (Maslov und Guzarova, 2007). Nach 30minütiger Okklusion hatte hingegen das Herzinfarktareal abgenommen wie auch die Kreatinkinase-, LDH-, Endothelin-, Angiotensin II-, Thromboxan A2- und die Lipidperoxid-Konzentrationen im Blut. Die Konzentrationen von Prostaglandin-I2 war angestiegen und auch die Aktivitäten der SOD und GSH-Px (Sui et al. 2004). Unter Gabe des Taigawurzel-Wirkstoffs nahmen die ultrastrukturellen Infarktveränderungen im Ischämiegebiet ab, es kam zu einer schnelleren Zellregeneration. In Lipozyten reicherten sich Glycogen, Lipide und Lysosomen an. Die Autoren vermuteten, dass zwischen der myokardialen Regeneration und der Lipidtransformation zu Glycogen ein Zusammenhang bestand (Afanas'eva und Lebkova, 1987). Im Einklang damit steht, dass durch Ischämie und Reperfusion bei Ratten ausgelöste ventrikuläre Arrhythmien durch Gabe eines oral verabreichten Taigawurzel-Extrakts nicht beeinflusst wurden (Maslov et al., 2009). Hingegen wurde nach intravenöser Injektion des Extrakts eine kardioprotektive Wirkung beobachtet: die Zeit, bis zum Auftreten von Rhythmusstörungen wurde verlängert und die Dauer der Arrhythmien verkürzt. Die im EKG registrierten ST-Hebungen waren geringer ausgeprägt. Die myokardialen Kalzium- und MDH-Konzentrationen hatten abgenommen und die Konzentrationen der SOD- und der GSH-Px waren angestiegen (Wang et al., 2007). Bei chronischer oraler Verabreichung des Extrakts fand sich eine erhöhte Schwelle für das nach dem Infarkt auftretende Kammerflimmern (Maslov et al., 2009). Bei Mäusen hemmte Eleutherosid B die durch Aorteneinengung induzierte kardiale Hypertrophie. Auf zellulärer Ebene waren die über Adenosin-monophosphat aktivierte Proteinkinase- $\alpha$  und Signalkaskaden der Autophagie an der Wirkung beteiligt (Li et al., 2017).

## 8.6. Hepatoprotektive Wirkung und Blutzuckerregulation

### 8.6.1. *Ausserhalb des Organismus*

Die Diacylglycerin-O-Acyltransferase ist ein wesentliches Enzym für die Triacylglycerin-Synthese (Triacylglycerin entspricht einem mit drei Fettsäuren veresterten Glycerin). Sesqui-Lignane aus der Taigawurzel hemmen die Aktivität der Diacylglycerin Acyltransferase (Li et al., 2016a). Dies könnte die fettensenkende Wirkung der Taigawurzel erklären.

Das Lebertoxin Tetrachlorkohlenstoff erhöht intrazellulär die Konzentrationen der NO-Synthase-2 und von TNF- $\alpha$ . Ein Extrakt aus der Taigawurzel verhinderte den Anstieg dieser Botenstoffe (Pechenkina et al., 2015).

### 8.6.2. *Tierversuche*

Extrakt aus der Taigawurzel verringerte die toxische Leberschädigung von Tetrachlorkohlenstoff und Acetaminophen gemessen am Transaminasenverlust der Leberzellen und den histologischen Veränderungen um die Zentralvene. Allerdings wurde die protektive Wirkung nur nach Gabe niedriger Extraktdosen beobachtet, höhere Dosen verstärkten die Leberschädigung (Lin und Huang, 2000). Die hepatoprotektive Wirkung *in vivo* beruht zum Teil auf der antioxidativen Wirkung der Lignane (Lee et al., 2004b).

Durch intraperitoneale Gabe von Eleutherosid B konnte bei Mäusen die Mortalität des durch D-Galaktosamin und LPS induzierten fulminanten Leberversagens dosisabhängig reduziert werden. Auf zellulärer Ebene senkte Eleutherosid B die NF $\kappa$ B induzierte Expression von TNF $\alpha$  (Gong et al., 2014). Dies konnte auch für Diterpene aus der Taigawurzel gezeigt werden (Park et al., 2004a, Nan et al., 2008). Aber auch Glykoproteine (Choi et al., 2006), Polyphenole (Kushnerova et al., 2005) und Polysaccharide (Park et al., 2004b) sind an der hepatoprotektiven Wirkung der Taigawurzel beteiligt. Bei Ratten besserte eine zweiwöchige Vorbehandlung mit dem Taigawurzel-Wirkstoff und isoliertem Eleutherosid D die durch Ischämie und Reperfusion ausgelöste Leberschädigung. Dies ging mit einem Anstieg der SOD-Konzentrationen und einem Abfall an TNF- $\alpha$ , IL-6, der Transaminasen, der alkalischen Phosphatase und des LDH einher und einem Anstieg von IL-10 als Ausdruck der antioxidativen und antientzündlichen Wirkung. Das histologische Korrelat objektiviert die durch die Taigawurzel-Vorbehandlung geringer ausgeprägte Lebernekrose (Lim et al., 2013a). Auch ein Diterpen aus der Taigawurzel besass bei Mäusen nach intraperitonealer Gabe einer sublethalen Dosis von Acetaminophen eine hepatoprotektive Wirkung gemessen an den Transaminasen, den antioxidativen Enzymen, den histologischen Leberveränderungen und der Leberzell-expression der Caspase-3 und des HIF (hypoxia inducible factor)-1 $\alpha$  (Wu et al., 2010). Ein isoliertes Diterpen aus der Taigawurzel reduzierte bei Mäusen auch den durch intraperitoneal verabreichten Tetrachlorkohlenstoff ausgelösten Leberschaden. Dies ging mit der Abnahme der Expression von Fibrosemarkern und einer Zunahme der Expression von Leber-X-Rezeptoren einher (Bai et al., 2014).

Ein Flüssigextrakt aus der Taigawurzel verringerte bei Mäusen die Aufnahme von Cadmium in das Blut und in die Leber und so die durch Cadmium ausgelöste Leberschädigung (Smalinskiene et al., 2009). Die Überlebenszeit von Ratten nach Inhalation von NO konnte durch das Antidot Antizol von 20% auf 50% gesteigert werden, durch additive Gabe des Taigawurzel-Wirkstoffs auf 80%. Dies ging mit einer Besserung der Leberfunktion einher (Kushnerova und Rakhmanin, 2008).

Gendefekte Mäusen mit Anfälligkeit zu Übergewicht, Insulinresistenz und Typ 2-Diabetes mellitus erhielten unter normokalischem oder hyperkalischem Futter entweder 0,5 g/kg Extrakt aus Taigawurzel oder destilliertes Wasser. Der in Zellkulturen hergestellte Extrakt erhöhte die Produktion antioxidativer Enzyme (wie SOD, GSH-Px, Katalase (KAT)) und senkte die Bildung freier Sauerstoffradikale in der Leber der Mäuse (Hong et al., 2009). Er senkte bei übergewichtigen Mäusen die Gewichtszunahme, den Cholesterin-Anstieg im Serum und die Triglyzerid-Akkumulation in der Leber (Cha et al., 2004). Auf zellulärer Ebene ist an der vermehrten Triglyzerid-Clearance die durch den Taigawurzel-Wirkstoff stimulierte Lipoproteinlipase-mRNA beteiligt (Yang et al., 2004).

Durch eine 3-tägige orale Gabe eines wässrigen Extrakts aus der Taigawurzel liess sich bei Ratten der durch Fruktose angereichertes Futter erhöhte Glukose-Insulin-Index senken. Der Index wurde während eines intraperitonealen Glukosetoleranztests aus den Flächen unter der Glukose- und Insulinkurve ermittelt. Dies bestätigt die Abnahme der Insulinresistenz unter der Behandlung mit dem Taigawurzel-Wirkstoff. Durch Fruktose-Zusatz zum Futter wird bei Ratten die Zeit, bis zur Abnahme der Glukosekonzentration im Blut nach Gabe von Tolbutamid verlängert. Diese Wirkung konnte durch wiederholte Gabe eines

wässrigen Extrakts verkürzt werden. Bei Ratten mit durch Streptozotocin induziertem Diabetes wurde die Ansprechbarkeit auf exogen zugeführtes Insulin verbessert (Liu et al., 2005).

Bei Mäusen mit induzierter Hyperglykämie und Hyperlipidämie konnte mit einem Extrakt aus der Taigawurzel (Auszugsmittel Ethanol 50%) das Körpergewicht und die Insulinresistenz reduziert werden (Park et al., 2006). Bei insulinresistenten Mäusen mit Fettleber besserte eine 8-wöchige Behandlung mit dem Extrakt die Hepatomegalie gemessen am Quotienten Lebergewicht zu Gesamtkörpergewicht in Prozent. Die Glukose- und Lipid-Konzentrationen im Blut waren abgesunken und die Insulinwirkung in der Leber verstärkt. Die Triglyzeridsynthese in der Leber und im Muskel wurde gehemmt. Genexpressionsstudien bestätigten die Abnahme der Glukose-6-phosphatase und die lipogener Enzyme in der Leber (Park et al., 2006). Bei übergewichtigen Mäusen war nach dreitägiger Vorbehandlung mit dem Taigawurzel-Wirkstoff die Glukosekonzentration im Plasma 30 Minuten nach Gabe der Glukose im Toleranz-Test geringer, ohne dass die Insulinkonzentration im Plasma beeinflusst wurde (EMA 2014). Auf die blutzuckersenkende Wirkung weist auch eine weitere Studie in diesem Tiermodell zu Übergewicht und Diabetes hin. Die genetisch veränderten Mäuse erhielten über 5 Wochen mit dem Futter Taigawurzel-Extrakt oder Eleutherosid E. Beide Behandlungen senkten die erhöhten Lipid- und Blutzucker-Konzentrationen und besserten die Insulinresistenz. Immunohistochemische Untersuchungen liessen erkennen, dass die diabetischen Schäden am Pankreas geringer ausgeprägt waren (Ahn et al., 2013). Alle Eleutheroside tragen zur blutzuckersenkenden Wirkung bei (Hikino et al., 1986). Nach intravenöser Gabe von Eleutherosid B stieg die Insulin-Konzentration im Blut von Ratten dosisabhängig an. Dies ging mit einer Senkung der Blutzucker-Konzentrationen einher (Liu et al., 2008). Die nach Eleutherosid B auftretende Blutzuckersenkung bzw. der Anstieg der Insulin- und C-Peptidkonzentrationen wurden aber nur bei anästhesierten Ratten beobachtet, nicht bei Ratten ohne Anästhesie. Bei Ratten ohne Anästhesie konnte aber nach intraperitonealer Gabe von Guanethidin (sog. chemisch ausgelöste Sympathektomie) oder nach Gabe des  $\alpha$ -1-Adrenorezeptor-Blockers Prazosin die Blutzuckersenkung und der Insulin- und C-Peptid-Anstieg durch Eleutherosid B-Gabe getriggert werden. Dies weist darauf hin, dass das sympathische Nervensystem die Wirkung von Eleutherosid B reguliert (Niu et al., 2008a). Bei Ratten mit durch Streptozotocin induziertem Diabetes mellitus senkte intravenös verabreichtes Eleutherosid B den Blutzucker dosisabhängig und erhöhte die Glukoseaufnahme in den Muskel (Niu et al., 2008b). Die hypoglykämische Wirkung ging mit einem Anstieg der  $\beta$ -Endorphinkonzentration einher. Weder nach beidseitiger Adrenalektomie noch nach Gabe von Opioid-Antagonisten oder bei Opioidrezeptor-Knockout-Mäusen konnte eine blutzuckersenkende Wirkung durch Eleutherosid B nachgewiesen werden (Niu et al., 2007). Dies weist darauf hin, dass der Taigawurzel-Wirkstoff über verschiedene Targets in den Stoffwechsel eingreifen kann. Zusammen mit Metformin verabreicht, verbesserte eine Polysaccharid-Fraktion aus der Taigawurzel die diabetogene Stoffwechsellage über die Metformin-Wirkung hinaus (Fu et al., 2012).

In der Darmschleimhaut der Mäuse betrug die  $\alpha$ -Glukosidase-Hemmung durch den Taigawurzel-Wirkstoff 1/13 der von Acarbose, die  $\alpha$ -Amylase blieb unbeeinflusst. Die Hemmung der Resorption von Deoxy-D-Glukose durch menschliche intestinale Caco-2-Zellen betrug etwa 1/40 der von Phloretin (Antioxidans). Eine Analyse der Kinetik ergab, dass die Taigawurzel nicht die passive Glukose-Diffusion beeinflusste, sondern den Transport der Glukose durch die Zellen (Watanabe et al., 2010). Die Taigawurzel könnte daher die postprandiale Hyperglykämie senken und der Entstehung eines Diabetes mellitus vorbeugen. Triterpenglykoside tragen zur  $\alpha$ -Glukosidasehemmung bei (Wang et al., 2012).

## **8.7. Antiproliferative Wirkung**

### **8.7.1. Ausserhalb des Organismus**

*In vitro* verstärkte der Taigawurzel-Wirkstoff die antiproliferative Wirkung von Zytostatika bei Leukämiezellen (Hacker und Medon, 1984). Isolierte Triterpenglykoside hemmten die Proliferation von Leukämie-, Brustkrebs- und Lungenkrebszellen (Nhiem et al., 2009, Nguyen et al., 2010). Der Inhaltsstoff Isofraxidin aus der Taigawurzel hemmte die Zellaktivität isolierter Lebertumorzellen (Yamazaki und Tokiwa, 2010), der Inhaltsstoff Taiwanin E die Proliferation von Brustkrebszellen (Wang et al., 2014a), ein wasserlösliches Polysaccharid die Proliferation isolierter Leberkarzinomzellen durch Induktion der Apoptose (Wang et al., 2016). Ein Methanolextrakt aus der Taigawurzel hemmte *in vitro* die Proliferation verschiedener isolierter Krebszellen (A-549 (kleinzelliges Lungenkarzinom), XWLC-05 (Yunnan Lungenkrebszellen), CNE (menschliche

Nasopharyngeal-Krebszellen), HCT-116 (menschliche Colon-Karzinomzellen), Beas-2b-Zellen (menschliche Lungenepithelkarzinomzellen)) dosisabhängig bis zum Erreichen von Plateaukonzentrationen (Cichello et al., 2015). Bei isolierten Prostatakarzinomzellen hemmte ein lipophiler Äthylazetat-Extrakt die Aktivität von NF- $\kappa$ B und die Expression der Transkriptionsfaktoren Phospho-Erk1/2 und Phospho-Akt stärker als weniger lipophile Extrakte. Als Indikator der Apoptose stieg die Caspase-3-Konzentration an (Jang et al., 2003, Wang et al., 2014b). Ein Diterpen aus der Taigawurzel erhöhte *in vitro* die Apoptose in Leukämiezellen über die P38-MAP (mitogen-activated protein)-Kinase vermittelte Signalkaskade (Kim et al., 2012a).

### 8.7.2. *Tierversuche*

Die Überlebenszeit von Ratten mit induzierten Hirntumoren wurde durch den Taigawurzel-Wirkstoff verlängert (Bespalov et al., 1992), auch in einem etablierten Tumor-Modell bei Mäusen (Shan et al. 2004). Ein wässriger Extrakt aus der Taigawurzel hemmte bei Nagern dosisabhängig die Lungenmetastasierung bei einem Colonkarzinom (Yoon et al., 2004). Glykoproteine aus dem Taigawurzel-Wirkstoff sind an dieser Wirkung beteiligt (Ha et al., 2004).

Bei mit Gammastrahlen induzierten Krebserkrankungen bei Ratten senkte eine über das Trinkwasser zugeführte Zubereitung aus der Ginsengwurzel die Krebsinzidenz sehr viel stärker als eine Zubereitung aus der Taigawurzel (Bespalov et al., 2014). Eine Polysaccharid-Fraktion aus der Taigawurzel hemmte tierexperimentell das Wachstum transplantierte Tumoren (Shen et al., 1991).

## 8.8. Antientzündliche Wirkung

### 8.8.1. *Ausserhalb des Organismus*

Qiu und Mitarbeiter (2006) fanden an isolierten Makrophagen eine stärkere hemmende Wirkung auf die Zyklusloxygenase-2 verglichen mit der Hemmung der Zyklusloxygenase-1. Bei mit LPS aktivierten Makrophagen hemmte der Taigawurzel-Wirkstoff die Expression der induzierbaren NO-Synthase, aber nicht die der Zyklusloxygenase-2. Auf molekularer Ebene hemmte der Wirkstoff u.a. die Aktivierung der JN (c-Jun N-terminale) Kinasen- und der Akt Prokinase B (Jung et al., 2007a), die DNA-Bindungsaktivität des Transkriptionsfaktors NF $\kappa$ B $\alpha$ , die mit LPS plus Interferon- $\gamma$  induzierte Degradation von Inhibitory-Factor- $\kappa$ B $\alpha$  und den nukleären Transport der p65-Untereinheit von NF $\kappa$ B sowie die intrazelluläre Peroxid-Produktion (Lin et al., 2008b, Soo et al., 2012). Der Taigawurzel-Wirkstoff hemmte die LPS-induzierte Adhäsion der Monozyten an Endothelzellen stärker als Eleutherosid E. Darüber hinaus hemmte er auch die Expression der Signaltransduktor-Integrine LFA (Lymphozyten-funktions-assoziiertes Antigen)-1 und Mac (Makrophagen-Antigen)-1 über die Hemmung von I $\kappa$ B- $\alpha$  (Kim et al., 2014). Die Flavonoide Hyperin, Isoquercitrin und Quercetin (Lee et al., 2008a) sowie ein Syringaresinol-Derivat (Lee et al., 2004a, Yamazaki et al., 2007) und ein Diterpenderivat (Kim et al., 2004) sind an der antientzündlichen Wirkung des Taigawurzel-Wirkstoffs beteiligt.

Die Dichloromethan-Fraktion eines Extrakts besass die stärkste antientzündliche Potenz. Sie hemmte bei mit LPS stimulierten RAW 264.7-Zellen die Expression der induzierbaren NOS, der Zyklusloxygenase-2, von TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$  (Jiang und, Wang, 2015). Isolierte Phenole hemmten die NF $\kappa$ B-Freisetzung im Luciferase-Assay mit menschlichen embryonalen Nierenzellen (Sun et al., 2014). Auch Diterpene (Wu et al., 2014) und Liriodendrin (Jung et al., 2003) könnten an der antientzündlichen Wirkung beteiligt sein. Darüber hinaus besitzt die Taigawurzel auch ein proinflammatorisches Potential (Pomari et al., 2014).

### 8.8.2. *Tierversuche*

Bei Mäusen mit LPS-induzierter Lungenschädigung hemmte der Taigawurzel-Wirkstoff das Ausmass der Entzündung im Lungengewebe. Dies ging mit einer Reduktion von TNF- $\alpha$  und IL-6 in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit einher, in der auch weniger Neutrophile nachweisbar waren. Der Wirkstoff senkte die Expression von NF- $\kappa$ B und die der DNA-Bindungsaktivität von NF- $\kappa$ B (Fei et al., 2014). An dieser Wirkung ist Eleutherosid B beteiligt das auch die Expression des Nrf2 (nuclear factor-erythroid 2-related factor-2) erhöht (Zhang et al., 2016). Durch intraperitoneale Injektion von LPS und D-Galactosamin wurde bei Mäusen ein endotoxischer Schock ausgelöst. Wurde Taigawurzel-Extrakt vor der Injektion des Toxins verabreicht, war die Überlebensrate der Mäuse höher. Dies ging mit einer Abnahme der TNF- $\alpha$ - und einem Anstieg der Interleukin-10-Konzentrationen im Serum und in der Leber, einer Abnahme der induzierbaren NOS in der Leber und einer vermehrten NO-Expression im Serum einher. Die NF $\kappa$ B-Aktivität in der Leber wurde gehemmt. In Herz, Leber und Lunge fanden sich weniger entzündliche Infiltrate (Lin et al., 2008c). Bei Mäusen mit Dextransulfatnatrium-induzierter Colitis besserte die 7-tägige Gabe eines Diterpens aus der Taigawurzel den Aktivitätsindex der Entzündung, die histologischen Darmwand-veränderungen und hemmte die Aktivität der Myeloperoxidase. Auf zellulärer Ebene wurde die Expressionen der Proteine TNF- $\alpha$ , COX-2, NF $\kappa$ B und der Chymase gehemmt sowie die mRNA-Expression von TNF- $\alpha$  und COX-2 (Kang et al., 2010). Es gibt einen Hinweis darauf, dass Eleutherosid B an der antientzündlichen Wirkung im Adjuvans-Arthritis-Test bei Ratten beteiligt ist (Song et al., 2010). Takahashi und Mitarbeiter (2014) untersuchten die prophylaktische und therapeutische Gabe von Taigawurzel-Extrakt bei Mäusen mit kollagen-induzierter Arthritis. Wurde der Extrakt vor Beginn der Arthritis-Induktion verabreicht, verzögerte er die Entstehung der Arthritis und den Schweregrad des Verlaufs. Bei Verabreichung des Extrakts nach der Arthritis-Induktion wurde keine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs gesehen. Allerdings verstärkte der Extrakt die Wirkung einer Behandlung mit Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörpern.

Acht Wochen alten Mäuse mit experimentell erzeugten Hauttaschen am Rücken erhielten an den Tagen 3 bis 6 eine Wurzelextrakt-Mischung aus *A. senticosus* : *A. sinensis* : *S. baicalensis* im Verhältnis 5:4:1 oder die Trägersubstanz als Kontrolle. Am Tag 6 wurde in die Hauttaschen 2 mg Natriumsalz der Harnsäure injiziert, um eine Entzündung zu erzeugen. Bei den mit der Extrakt-Mischung behandelten Mäusen stiegen alle Entzündungsparameter sehr viel geringer an als bei den unbehandelten Kontrollen. Die Zahl der Leukozyten im Exsudat war um 82%, die Zahl der Neutrophilen in der Taschenwand um 68%. IL-6- und TNF- $\alpha$  mRNA waren in der Taschenwand der mit Extrakt behandelten Tiere nicht mehr nachweisbar. Im Exsudat der Taschen war die Konzentration von IL-6 halbiert und die Konzentration von PGE2 hatte um 69% abgenommen. Das antientzündlich wirkende PGD2 im Exsudat hatte um das 5fache zugenommen, was zu einer Normalisierung des PGD2:PGE2 Verhältnisses führte. Dies ging mit einem 4-fachen Anstieg der Prostaglandin D-Synthase einher (Jung et al., 2007b). Lignane aus dem Taigawurzel-Wirkstoff sind an der hemmenden Wirkung auf die Prostaglandin E2-Wirkung beteiligt (Lee et al., 2005).

## 8.9. Antimikrobielle und antivirale Wirkung

### 8.9.1. *Ausserhalb des Organismus*

Extrakte aus der Taigawurzel besaßen eine hemmende Wirkung auf Bakterien, Pilze und Viren (EMA 2014). Die Dosis für die Hemmung der Replikation der RNA-Viren (Rhinovirus, Influenza A-Virus, Respiratorisches Synzytial-Virus) um 50% betrug 1:120. DNA-Viren wie das Adenovirus 5 oder das *Herpes simplex*-Virus Typ 1 wurden nicht gehemmt (Glatthaar-Saalmüller et al., 2001). Die Replikation des Vesicular Stomatitis Virus wurde nur dann gehemmt, wenn die Fibroblastenkulturen mit Taigawurzel-Extrakt vorbehandelt waren (EMA, 2014).

### **8.9.2. Tierversuche**

Durch parenterale Verabreichung eines Taigawurzel-Extrakts (Auszugsmittel Ethanol 33%) 15 Tage vor der Kontaminierung mit *Listeria monocytogenes* wurde bei Mäusen und Kaninchen die Widerstandskraft gegen die Infektion erhöht, während die simultane Verabreichung den Krankheitsverlauf intensiviert (EMA, 2014). Bei mit dem Influenza-Virus infizierten Mäusen blieb nach Gabe des Taigawurzel-Wirkstoffs die Bildung von Antikörpern aus (EMA 2014). Bei mit pathogenen Darmbakterien infizierten Kaninchen besserte der Taigawurzel-Wirkstoff den Krankheitsverlauf und stimulierte die Phagozytose der Leukozyten (Simonová et al., 2013). Eine Polysaccharidfraktion aus der Taigawurzel hemmte die Lymphknotenreaktion und die quantitative Vermehrung der bakteriellen Erreger (Shen et al., 1991).

## **8.10. Antidepressive Wirkung**

### **8.10.1. Tierversuche**

Eine einwöchige intragastrische Applikation von Taigawurzel-Extrakt reduzierte die Dauer der Immobilität im erzwungenen Schwimmtest bzw. im Schwanz-Suspension-Test bei Mäusen. Im Gehirn waren die Expressionen der Neurotransmitter Serotonin, Noradrenalin und Dopamin sowie von CREB (cyclic AMP response element binding)-Protein erhöht (Jin et al., 2013b). In beiden Tiermodellen der Depression unterblieb durch den Taigawurzel-Extrakt der stressbedingte Anstieg von Kortison. Dies ging mit einer Abnahme der Expression der c-fos (eines Bestandteils des Transkriptionsfaktors AP-1) in paraventriculären Kernen des Hippocampus und Hypothalamus einher (Gaire und Lim, 2014).

## **8.11. Gefäßrelaxierende, blutdrucksenkende und antiödematöse Wirkung**

### **8.11.1. Ausserhalb des Organismus**

Auf isolierte Gefässringe aus der A. Carotis von Hunden, der Aorta und der Mesenterialarterie von Ratten hatte ein wässriger Extrakt aus der Taigawurzel nach Präkontraktion mit dem Sympathomimetikum Phenylephrin eine spasmolytische Wirkung. Diese Wirkung wurde endothelial über NO und/oder den aus dem Endothel stammenden «hyperpolarisierenden Faktor» vermittelt. Doch ist ein Wirkungsmechanismus über den Kaliumkanal und die Aktivierung muskarinergere Acetylcholinrezeptoren nicht ausgeschlossen (Kwan et al., 2004).

*In vitro* induzierte der Taigawurzel-Wirkstoff die Phosphorylierung des endothelspezifischen Rezeptors Tie2 mit nachfolgender Stabilisierung der lymphatischen Endothelzellen. Dies wurde im Permeabilitäts-Assay demonstriert (Fukada et al. 2016).

### **8.11.2. Tierversuche**

Bei spontan hypertensiven Ratten senkte ein über 14 Wochen zusätzlich zu fettreichem Futter verabreichter Taigawurzel-Extrakt und sein Inhaltsstoff Eleutherosid (Acanthosid) D den Blutdruck ab Woche 10. Die Dicke der Aortenwand war tendentiell unter der Taigawurzel-Applikation geringer und die Expression der endothelialen NOS (eNOS) in der Intima und Media vermehrt. Das Ergebnis der Untersuchung weist darauf hin, dass die Taigawurzel über das durch eNOS vermehrt produzierte NO die Blutgefässe erweitert und so den Blutdruck reguliert (Park et al., 2014).

## **8.12. Wirkung auf den Knochen**

### **8.12.1. Ausserhalb des Organismus**

*In vitro* stimulierte ein Triterpen aus der Taigawurzel die Differenzierung isolierter Osteoblasten (Park et al. 2010).

### **8.12.2. Tierversuch**

Bei ovariectomierten (zur Osteoporose disponierten) Nagern erhöhte die 8-wöchige Gabe von Extrakt aus der Taigawurzel in hohen Dosen die Knochendichte, ohne die Funktionen der Organe oder die Östrogenkonzentration im Körper zu beeinflussen. Die Osteoporose-Marker im Blut waren niedriger als in der Kontrollgruppe (Lim et al., 2013b).

### **8.13. Wirkung auf die Haut**

#### **8.13.1. Ausserhalb des Organismus**

Die Wirkung des Inhaltsstoffs Phlorizin aus der Taigawurzel stimulierte das proliferative Potential isolierter menschlicher Keratozyten und erhöhte die Dicke der Epidermis von Hautäquivalenten (Choi et al., 2016). Auf molekularer Ebene stimulierte Phlorizin über mTOR (mechanistic Target of Rapamycin) die Bildung von Integrinen (Lee et al., 2013). Das Protein mTOR reguliert das Überleben, das Wachstum, die Proliferation und die Motilität von Zellen, indem es als Starter eine Phosphatgruppe zu anderen Proteinen und Enzymen hinzufügt.

Ein Diterpen aus der Taigawurzel hemmte die Melatonin-Biosynthese über die Hemmung der Expression des mikrophthalmie-assoziierten Transkriptionsfaktors, eines Schlüsselenzyms der Melanogenese (Yoon et al., 2013). Ob sich die hautbleichende Wirkung klinisch bei Lichtschäden, Pigmentflecken und unregelmässiger Hautfärbung nutzen lässt, muss jetzt untersucht werden.

Ein Triterpen aus der Taigawurzel stimulierte das Haarwachstum bei von Ratten entnommenen isolierten Haarfollikeln. Auf zellulärer Ebene ging dies mit einer vermehrten Expression von nukleärem  $\beta$ -Catenin, Cyclin D1, Cyclin E und CD (cyclin-dependent)- Kinase-2 und einer verringerten Expression des zellregulierenden Proteins p27(kip1) einher (Kim et al., 2012b).

### **8.14. Wirkung auf die Blutgerinnung**

#### **8.14.1. Tierversuch**

Die Behandlung von Ratten mit einer Zubereitung aus der Taigawurzel über 60 Tage verdünnte die durch Thromboplastininjektion induzierte Aktivität der Blutgerinnung (Bazaz'ian et al., 1987).

### **8.15. Wirkung auf die Pankreaslipase**

#### **8.15.1. Ausserhalb des Organismus**

Isolierte Saponine besaßen eine mehr oder weniger ausgeprägte hemmende Wirkung auf die Pankreaslipase *in vitro* (Jiang et al., 2006).

## **9. Humanpharmakologische Untersuchung**

### **9.1. Anti-Stress-Wirkung**

Fünfunddreissig unkontrollierte Erfahrungsberichte an mehr als 2100 Teilnehmern weisen auf eine Besserung von Stressreaktionen unter täglicher Einnahme von 2-20 ml eines Extrakts aus der Taigawurzel (Auszugsmittel Ethanol 33%) über bis zu 60 Tage hin (EMA, 2014).

Der Stroop-Effekt ist ein experimentalpsychologisches Phänomen, das bei mentalen Verarbeitungskonflikten auftritt. Er zeigt, dass trainierte Handlungen nahezu automatisch ablaufen, während ungewohnte Handlungen eine grössere Aufmerksamkeit benötigen. Im klassischen Experiment sollen die Probanden die Farben der dargebotenen Wörter benennen. Handelt es sich um Farbwörter, die nicht ihrer Druckfarbe entsprechen, steigen Reaktionszeit und Fehlerzahl. In einer explorativen Studie erhielten 45 junge Versuchspersonen über 30 Tage entweder eine Zubereitung aus der Taigawurzel oder ein Plazebo. Die Stressreaktion wurde anhand des Blutdrucks und der Herzfrequenz beurteilt. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass der Taigawurzel-Wirkstoff die Stressreaktion herabsetzt (EMA, 2014).

Bei Gesunden wurde das Sehvermögen und das Erkennen von Farben verbessert (Arushanian und Shikina, 2004).

Bei untrainierten Versuchspersonen beschleunigte der Taigawurzel-Wirkstoff die Normalisierung der durch körperlichen Stress ausgelösten Verstärkung der Gerinnung. Bei trainierten Versuchspersonen blieb diese Reaktion aus (Shakhmatov et al., 2011). Für isolierte Inhaltsstoffe aus der Taigawurzel wurde eine gerinnungshemmende Wirkung nachgewiesen (Yang et al., 2009a).

## 9.2. Immunmodulierende Wirkung

In einer Hinweis gebenden randomisierten Doppelblindstudie erhielten 36 gesunde Teilnehmer über 4 Wochen entweder dreimal 2 g eines Taiga-Wurzel-Ethanolextrakts (DEV 1:1, standardisiert auf 0,2% Eleutherosin B) oder eine Kontrollsubstanz. Mit Hilfe eines Durchfluss-Zytometers wurden die Immunzellen quantifiziert. Der Taigawurzel-Wirkstoff erhöhte die Anzahl aktivierter T-Zellen (Bohn et al., 1987). Nach 7-tägiger Gabe von 2 ml eines Flüssigextrakts aus der Taigawurzel war *ex vivo* der Prozentsatz aktivierter Lymphozyten erhöht. Dies wurde anhand der Reduktion von Nitroblau-Tetrazolium zu Nitroblau-Diformazan gemessen (Mass für die Phagozytoseaktivität der Zellen) (EMA, 2014). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Szolomicki und Mitarbeiter (2000), die die blastischen Transformationen der Lymphozyten als Mass der Aktivierung beurteilten.

## 9.3. Bewältigung von Testverfahren

Die Einnahme von 75 mg Flüssigextrakt aus der Taigawurzel pro Tag über 30 Tage resultierte in einer Zunahme der ergospirometrisch gemessenen maximalen Sauerstoffaufnahme (Szolomicki et al., 2000). Über 10 Tage verabreicht, erhöhten 2 ml Flüssigextrakt pro Tag die Arbeitsleistung des Flugpersonals (Piloten, Copiloten, Flug-Ingenieure) in verschiedenen psychophysischen und kognitiven Testverfahren (EMA, 2014).

Die Verabreichung von 20 Tropfen eines Flüssigextrakts führte bei gesunden Versuchspersonen zum Anstieg der auditiven Gedächtnisleistung und zur Abnahme der reaktiven Angstempfindung bzw. der individuellen Reaktionszeit. Das Ergebnis war nicht nur vom Tageszeitpunkt der Testdurchführung abhängig, sondern auch vom individuellen Chronotyp der Testpersonen (Arushanian und Mastiagina, 2009). Auch das Kurzzeit-Gedächtnis nahm bei jungen Versuchspersonen unter dem Taigawurzel-Wirkstoff zu (EMA 2014).

Etwa eine Stunde nach Gabe von 4 ml Flüssigextrakt konnte der im Drehstuhl induzierte starke Schwindel bei gesunden Versuchspersonen mit niedriger Schwelle für Drehschwindel unterbunden werden (EMA, 2014). Zur Verbesserung des Seh- und Hörvermögens unter Zubereitungen aus der Taigawurzel liegen viele Studien vor (EMA, 2014). Zum Beispiel besserte die 40-tägige Gabe einer Kombination von Zubereitungen aus der Taigawurzel und *Schisandra* bei Frauen, die optische Kontrollen bei Halbleiter-Apparaten durchführten und die Fähigkeit zur Diskriminierung von Farben. Die Müdigkeit und die Zeit für die Durchführung der Arbeit nahmen ab, die Qualität der Arbeit und die Produktivität stiegen an (EMA, 2014).

## 10. Wirksamkeitsevidenz bei medizinischer Verwendung

Trotz des Vorliegens vieler Studien ist die Wirksamkeitsevidenz für den Taigawurzel-Wirkstoff nur mässig, da Studien mit einem beweisenden Studiendesign fehlen.

### 10.1. Bei körperlicher Erschöpfung und Müdigkeit

Der in 35 humanpharmakologischen Studien untersuchte Extrakt (Auszugsmittel 33% Ethanol) wurde auch in weiteren 35 unkontrollierten Erfahrungsberichten an mehr als 2200 Patienten mit verschiedenen Krankheiten (z.B. Arteriosklerose, akutem Hirntrauma, Bluthochdruck, Hypotonie, Neurosen, Neurasthenie, chronischer Bronchitis, chronischer Gastritis, Pneumoconiosis, rheumatischen Erkrankungen) und bei Arbeitern unter Stress geprüft und zeigte einen Wirksamkeitstrend hinsichtlich der Besserung des Allgemeinzustands (EMA 2014). Darüber hinaus liegen positive Berichte bei Seemännern in den Tropen, bei Bergsteigern in grossen Höhen, bei Polarforschern in der Arktis und bei Mannschaften von U-Booten vor. Der Taigawurzel-Wirkstoff besserte die kognitiven Funktionen und depressive Stimmungen, beruhigte bei erhöhter Reizbarkeit, normalisierte den gestörten Schlafrythmus und stärkte die Widerstandskraft des Körpers (EMA, 2014). Bei mehr als 1500 Sportlern wurde ein grösseres Durchhaltevermögen und eine schnellere Regeneration nach der sportlichen Belastung dokumentiert (EMA, 2014). Unter Zufuhr von 4 ml Extrakt mit 106 mg Eleutherosid B und 0,24 mg Eleutherosid D pro Tag nahm bei maximaler Belastung im Fahrrad-Ergometer die maximale Sauerstoffaufnahme zu und nach dem Test nahm die Zeit der Erschöpfung ab (EMA, 2014). Nach einer 20-tägigen Behandlung mit einer Tinktur aus der Taigawurzel war die Fliesseigenschaft des Blutes bei den Athleten verbessert (Azizov, 1997). Hingegen haben Dowling und

Mitarbeiter (1996) bei Sportlern keinen Unterschied zwischen einer 6-wöchigen Zufuhr des Taigawurzel-Wirkstoffs und eines Placebos während submaximaler und maximaler sportlicher Belastung gefunden. Eine Übersicht aus dem Jahr 2005 kam aufgrund der schlechten Qualität der Studien zu dem Schluss, dass die Gabe bis zu 1200 mg Extrakt pro Tag über bis zu 6 Wochen bei Ausdauerübungen bis zu 2 Stunden nicht wirksam war (Goulet und Dionne, 2005, siehe auch Eschbach et al., 2000). Es gibt einen Hinweis darauf, dass höhere Dosen des Taigawurzel-Wirkstoffs zu einem Anstieg der Stresshormon-Parameter führen, während geringere Dosen die Stressreaktion hemmen (Gaffney et al. 2001).

Aus einer explorativen randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie geht hervor, dass der über 8 Wochen verabreichte Taigawurzel-Wirkstoff im Vergleich zu Placebo die Gedächtnisfunktion und das Wohlbefinden besserte, ohne aber die Konzentrationsleistung zu beeinflussen (EMA, 2014). In einer Hinweis gebenden Studie wurde bei digitalisierten Senioren mit Bluthochdruck nach 4wöchiger Einnahme einer Zubereitung aus der Taigawurzel eine Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in den Dimensionen soziale und körperliche Aspekte festgestellt, die aber bis zum Ende der Behandlung nach 8 Wochen wieder abgenommen hatte (Cicero et al., 2004). Bei Patienten mit seit mindestens 6 Monaten bestehender chronischer Müdigkeit wurde nach Gabe eines Extrakts mit 2,24 mg Eleutherosid B plus E pro Tag keine Beeinflussung der Müdigkeit beobachtet (Hartz et al., 2004). In einer explorativen Studie erhielten 9 Studenten zusätzlich zum Erholungstraining über 8 Wochen entweder 800 mg Extrakt mit 0,11 % Eleutherosid B und 0,12 % Eleutherosid E oder ein Placebo. Die Zubereitung aus der Taigawurzel erhöhte die Ausdauerkapazität und die kardiovaskulären Funktionen. Der Glykogenabbau in den Muskeln wurde gesenkt (Kuo et al., 2010). Die Sauerstoffaufnahme pro Herzschlag nahm bei 50 bis 59jährigen Sportlern um etwa 20% zu (Wu et al. 1998). Schaffler und Mitarbeiter (2013) untersuchten in einer offenen, dreiarmligen Studie an 144 Teilnehmern mit Asthenie und reduzierter Arbeitsleistung aufgrund von chronischem Stress drei Behandlungen: (1) ein zweitägiges professionelles Stresstraining, (2) die Gabe von Taigawurzel-Extrakt (120 mg pro Tag, DEV 16-25:1, Auszugsmittel Ethanol 30%) über 8 Wochen und (3) die Kombination von (1) und (2). Als Messparameter dienten validierte Fragebögen und Tests. Die Kombination der Antistressbehandlung zusammen mit der Gabe des Taigawurzel-Wirkstoffs war der zweitägigen Antistressbewältigung nicht überlegen. Aber die Kombination übertraf die Wirkung der alleinigen Gabe des Taigawurzel-Wirkstoffs hinsichtlich mentaler Müdigkeit und Ruhelosigkeit. Die zusätzliche Verabreichung des Taigawurzel-Wirkstoff zur Antistressbewältigung ist daher nicht zu empfehlen.

## 10.2. Bei anderen Indikationen

In einer explorativen Doppelblindstudie wurde die prophylaktische Gabe von 2 ml eines Taigawurzel-Flüssigextrakts auf die Morbidität und den Krankheitsverlauf von Influenza-Virusinfektionen untersucht. Es fand sich kein Unterschied hinsichtlich der Morbidität, aber der Krankheitsverlauf verlief unter Einnahme des Taigawurzel-Wirkstoffs sanfter (EMA, 2014). Dies müsste jetzt in einer Studie mit einem definitiven Studiendesign bewiesen werden. Zwei Studien an Kindern geben einen Hinweis darauf, dass die prophylaktische Gabe des Taigawurzel-Extrakts die Morbidität von Virusinfektionen herabsetzt (EMA, 2014). Auch scheint es, dass die Häufigkeit des Auftretens, der Schweregrad der Infektion und die Dauer von *Herpes simplex*-Erkrankungen gebessert werden (EMA, 2014). Bei Kindern mit Erythromycin behandelter Dysenterie waren unter zusätzlicher Behandlung mit dem Taigawurzel-Wirkstoff die Gammaglobulin-Konzentrationen im Serum, die Antidysenterie-Antikörper und die Phagozytoseeigenschaft der Lymphozyten erhöht (Vereshchagin, 1978). Der Autor empfiehlt deshalb die Gabe der Taigawurzel-Zubereitung zusätzlich zur Antibiotikabehandlung bei Kindern mit Dysenterien.

In einem Cochrane-Review wurde die Wirksamkeit des Taigawurzel-Wirkstoffs beim akuten ischämischen Schlaganfall evaluiert. 13 randomisierte klinische Studien (962 Patienten) wurden einbezogen. Die Dauer der Behandlung betrug 10 bis 30 Tage. Obwohl die Studien zu dem Schluss kamen, dass sich die neurologischen Defizite unter dem Taigawurzel-Wirkstoff besserten, erlaubt die Qualität der Studien keine gültige Schlussfolgerung. Hierzu müssen Studien mit einem beweisenden Studiendesign das Ergebnis bestätigen (Li et al., 2009).

Bei 47 Patienten mit Diabetes Typ 2 und persistierender Mikroalbuminurie bei normalem Blutdruck kam es nach 8-wöchiger Behandlung mit Extrakt aus der Taigawurzel zur Abnahme der Eiweiss-Ausscheidung. Diese korrelierte mit der Abnahme der Endothelinkonzentrationen im Plasma und im Urin (Ni et al., 2001).

Um die Wirksamkeit von Taigawurzel-Extrakt auf den Knochenstoffwechsel zu untersuchen, erhielten 81 Frauen mit Osteopenie oder Osteoporose in der Menopause und einem Alter unter 65 Jahren über 6 Monate entweder 500 mg Kalzium pro Tag (N=40, Kontrollgruppe) oder 500 mg Kalzium plus 3 g Taigawurzel-Extrakt pro Tag (N=41, Verumgruppe). Nach der Behandlung fand sich in der Verumgruppe eine erhöhte Osteocalcinkonzentration im Serum. Die Knochendichte gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie unterschied sich aber zwischen den Gruppen nicht (Hwang et al., 2009). Bei 40 Frauen mit klimakterischen Beschwerden, die über 6 Monate entweder mit Kalzium (Kontrollgruppe) oder mit Kalzium und Taigawurzel-Extrakt (Verumgruppe) behandelt wurden, waren in der Verumgruppe die Konzentrationen des LDL-Cholesterins und des Proteincarbonyls im Serum sowie das LDL- zu HDL-Verhältnis abgesunken. Die Reparaturkapazität der Erbinformation von Lymphozyten gemessen anhand des Comet Assays hatte zugenommen (Lee et al., 2008b).

Patienten mit Lungenkarzinom (N=39) erhielten über 21 Tage Injektionen mit dem Taigawurzel-Wirkstoff. Im Vergleich zu den Kontrollgruppen (31 Patienten mit anderen Krankheiten und 30 gesunde Teilnehmer) waren in der Verumgruppe die Konzentrationen von TNF- $\beta$ , IgA, IgG und IgM angestiegen und die Aktivität der natürlichen Killerzellen erhöht. Die Aktivität von TNF- $\alpha$  blieb unbeeinflusst (Huang et al., 2005). Die Autoren werteten dies als Zeichen dafür, dass der Taigawurzel-Wirkstoff die zelluläre Immunität reguliert. Bei 50 gesunden Frauen hatten die Beinödeme nach der Einnahme einer Zubereitung aus der Taigawurzel abgenommen (Fukada et al., 2016). Bei 7 bis 10jährigen Kindern mit Hypotonie kam es unter der Einnahme eines Flüssigextrakts zu einer Normalisierung des Blutdrucks (Kaloeva, 1986). Bei Patienten mit einem positiven ventrikulären Spätpotential kam es unter einer 2wöchigen Infusionsbehandlung mit dem Taigawurzel-Wirkstoff zu einer Normalisierung des Befunds (Shang et al., 1991). Ob sich psychopathischen Symptome bei Menschen mit Alterspsychosen bessern, muss in weiteren Studien geprüft werden (EMA, 2014). Ein Extrakt aus der Taigawurzel mit einem hohem Polysaccharid-Gehalt hatte zwar keine Wirkung auf die Alkoholkonzentration im Blut, besserte aber gemessen an der Alkohol-Hang-Over-Skala Müdigkeit, Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Magenschmerzen und Übelkeit (und damit den Gesamtscore) und hemmte die alkoholbedingte Hypoglykämie und den Anstieg des CRP (Bang et al., 2015).

Explorative Studien untersuchten Kombinationspräparate mit dem Taigawurzel-Wirkstoff bei Gonarthrose (Park et al., 2009), psychisch gestressten Frauen (Aslanyan et al., 2010), bei Infektionen der oberen Luftwege (Gabrielian et al., 2002, Shakhova et al., 2003, Narimanian et al., 2005a, Barth et al., 2015) inklusive Pneumonien (Narimanian et al., 2005b), Burnout (Jacquet et al., 2005) und familiärem Mittelmeerfieber (Amaryan et al., 2003). Es lässt sich nicht abschätzen, wie hoch der Anteil der Taigawurzel an den Wirkgrößen ist. Eine zweiwöchige Behandlung mit einem Kombinationspräparat aus Taigawurzel, *Achillea millefolium* (Schafgarbe) and *Lamium album* (weisser Taubnessel) war in einer explorativen plazebokontrollierten Doppelblindstudie bei Patienten mit atopischer Dermatitis unwirksam (Shapira et al., 2005). Ein systematisches Review schloss 7 Studien mit dem Präparat «Shuganjieyu», einer Kombination aus Johanniskraut- und Taigawurzel-Extrakt zur Behandlung schwerer Depressionen ein. Das Kombinationspräparat war der Behandlung mit dem Plazebo überlegen. Ebenso war die gemeinsame Verabreichung des Pflanzenpräparats zusammen mit Venlafloxin der alleinigen Gabe des Synthetikums überlegen. Doch lässt die Qualität der einbezogenen Studien keine gültige Schlussfolgerung zu (Zhang et al., 2014b).

## 11. Unerwünschte Wirkungen (EMA, 2014)

Selten treten unerwünschte Wirkungen auf wie Schlafstörungen, Reizbarkeit, Tachykardie, Kopfschmerzen, eventuell auch Extrasystolen Palpitationen, perikardiale Schmerzen, ein Blutdruckanstieg, melancholische Stimmung und Angstzustände. Überdosierungen sind nicht dokumentiert.

Nach der Einnahme von Zubereitungen aus der Taigawurzel kann ein vorübergehendes Gefühl von Müdigkeit auftreten, vermutlich als Folge der blutzuckersenkenden Wirkung.

## 12. Kontraindikation (EMA, 2014)

- Kinder unter 12 Jahren (da nicht ausreichend untersucht)
- eine bekannte Allergie auf die Inhaltsstoffe der Wurzel

## 13. Dauer der Einnahme (EMA, 2014)

Nicht länger als 2 Monate, da keine Langzeitstudien vorliegen. Wenn die Beschwerden unter der Einnahme der Zubereitung aus der Wurzel länger als 2 Wochen anhalten, sollte ein Arzt zur Abklärung der Beschwerden konsultiert werden.

## 14. Pharmakodynamische und pharmakokinetische Wirkungen

### 14.1. Interaktionen

Der Taigawurzel-Wirkstoff verstärkte (z.B. Digoxin) oder hemmte (z.B. Cephalexin) den Transport mit dem P-Glykoprotein durch intestinale Zellen *in vitro* (Takahashi et al., 2010). Lebermikrosomen wurden mit Tolbutamid (Marker für CYP2C9), Dextromethorphan (Marker für CYP2D6), Chlorzoxazon (Marker für CYP2E1) und Testosteron (Marker für CYP3A4) inkubiert und die Metaboliten mittels HPLC quantifiziert. Eleutherosid B und E hemmten schwach die Aktivitäten von CYP2C9 und CYP2E1, die von CYP2D6 und CYP3A4 blieben unbeeinflusst (Guo et al. 2014). Dagegen hemmten isolierte Lignane *in vitro* die Aktivität der Zytochrom-P450-Untereinheit 3A4, wenn Ketoconazol als Substrat verwendet wurde (Yoo et al., 2008). Eine Beeinträchtigung der Verstoffwechslung von Substanzen, die über CYP2C9 und CYP2E1 metabolisiert werden, ist aufgrund der experimentellen Untersuchungen nicht ausgeschlossen, obwohl experimentelle Ergebnisse nicht auf Menschen übertragen werden können (Guo et al. 2014).

In einer humanpharmakokinetischen Untersuchung wurde die Ausscheidung von Dextromethorphan (wird über Cytochrom P450 2D6 metabolisiert) und Alprazolam (wird über Cytochrom P450 3A4 metabolisiert) vor und nach 14-tägiger Gabe von Extrakt aus der Taigawurzel gemessen. Die Ausscheidung der Testsubstanzen wurde durch den Taigawurzel-Wirkstoff nicht beeinflusst (Donovan et al., 2003). Wechselwirkungen mit Medikamenten sind bis auf einen fragwürdigen Fall mit erhöhtem Digoxinspiegel ohne toxische klinische Symptome (McRae, 1996) nicht dokumentiert und haben im Fall von Digoxin ihre Ursache eher in einer Kontamination mit glyosidhaltigen Drogen (Awang, 1996). Interaktionen mit Antikoagulantien, blutzuckersenkenden Medikamenten und Blutdrucksenkern sind nicht ausgeschlossen. Eine pharmakokinetische Untersuchung bei Ratten liess keine Beeinflussung der Warfarinkonzentration im Blut durch eine Kombination aus *Andrographis paniculata* und *Eleutherococcus senticosus* erkennen in einer Dosis, die 17fach über der therapeutischen Dosis lag (Hovhannisyan et al., 2006). Aber dies müsste in einer humanpharmakologischen Untersuchung bestätigt werden.

### 14.2. Pharmakokinetik

Nach intraperitonealer Verabreichung von radioaktiv markiertem Eleutherosid B bei Ratten, erreichten die Serumkonzentrationen nach 15 Minuten einen Peak, der in den folgenden Stunden rasch abfiel. Innerhalb von 48 Stunden wurden etwa 90% des Taigawurzel-Inhaltsstoffs über den Urin ausgeschieden, etwa 3% über den Stuhl. In der Hypophyse und den Nebennieren akkumulierte die Substanz innerhalb der ersten 2 bis 4 Stunden (EMA, 2014). Die Eliminations-Halbwertszeiten für Eleutherosid B und E betragen weniger als 2,5 Stunden nach oraler oder intravenöser Gabe einer Einzeldosis. Nach Verabreichung eines wässrigen Extrakts war die Bioverfügbarkeit der Eleutheroside erhöht (Ma et al., 2013).

## 15. Präklinische Daten zur Sicherheit

### 15.1. Akute Toxizität

Die orale LD<sub>50</sub> von pulverisierter Wurzel betrug 30 g/kg, die von Extrakt (Auszugsmittel Ethanol 33%) 14,5 g/kg. Die bei hohen Dosen auftretenden toxischen Wirkungen wie Sedierung, Ataxie, Tremor oder Erbrechen wurden dem Auszugsmittel Alkohol zugeschrieben, nicht dem Wirkstoff. Die intragastrale Gabe von 3 g gefriergetrockneter Wurzel war für Mäuse nicht lethal (Medon et al., 1981). Nach oraler Gabe von Extrakt aus der Taigawurzel konnten bei Ratten mittels HPLC 19 verschiedene Inhaltsstoffe im Blut identifiziert (Sun et al., 2007).

### 15.2. Toxizität nach Mehrfach-Verabreichung (EMA 2014)

Die Verabreichung von bis zu 400 mg/kg eines wässrigen Extrakts oder eines Alkoholextrakts über 33 bis 47 Tage wurde von den Ratten gut vertragen (kein Unterschied zur Kontrollgruppe). Nach oraler Gabe eines wässrigen Extrakts (standardisiert auf 0,6% Eleutherosid B und 1% Eleutherosid E) in Dosen von 100 bzw. 500 mg/kg oder nach intraperitonealer Gabe von 3 mg/kg über 5 Wochen fand sich kein Unterschied zwischen dem Körpergewicht und den Organengewichten der behandelten und unbehandelten Ratten. Weitere Studien bestätigten, dass die wiederholte Verabreichung von Zubereitungen aus der Taigawurzel keine toxischen Wirkungen hervorrufen. Dies steht im Einklang mit den klinischen Beobachtungen an mehr als 6000 Patienten.

### 15.3. Genotoxizität und Wirkung auf Spermienzellen

Extrakte (Auszugsmittel Ethanol oder Wasser) besaßen in einer Dosierung bis 1g/kg kein mutagenes Potential im AMES-Test (*Salmonella typhimurium*) oder im Mikronukleus-Test bei Mäusen (EMA 2014, Hong et al., 2011). Bei der *Drosophila*-Fliege schützte der Taigawurzel-Wirkstoff vor mutagenen Veränderungen (EMA 2014). Bei Pflanzen schützte ein Extrakt vor durch Ethylmethansulfonat induzierten Chromosomenveränderungen (Strel'chuk, 1987). *In vitro* aktivierte der Taigawurzel-Wirkstoff die Mobilität der menschlicher Spermien (Wu et al., 2009), auch bei Patienten mit Asthenospermie (Chen et al., 2007b). Ein Kombinationspräparat aus Taigawurzel-Extrakt und Extrakt aus *Andrographis paniculata* hatte auch in 3fach höherer Dosierung als empfohlen keine negative Wirkung auf die Spermatogenese junger Männer (Mkrtchyan et al., 2005).

### 15.4. Kanzerogenität

Systematische Untersuchungen zur Kanzerogenität der Taigawurzel liegen derzeit noch nicht vor. Bei der Prüfung von 56 Proben aus 23 Arzneimitteln (verschiedene Hersteller und Chargen) mit unterschiedlichen Zubereitungen aus der Taigawurzel fand sich ein sehr variabler Gehalt am kanzerogenen 5-Hydroxymethylfurfural, was mehr Beachtung finden sollte (Zang et al., 2013).

## 16. Schwangerschaft, Stillzeit und Teratogenität

Durch präventive Gabe von Zubereitungen aus der Taigawurzel konnte bei schwangeren Ratten durch Alkohol oder Natriumsalizylsäure induzierte embryotoxische und teratogene Schäden verhindert werden (Gordeichuk et al., 1993). Aber aufgrund der inkompletten präklinischen Daten wird die Einnahme während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen (EMA 2014).



## 17. Literatur

- Afanas'eva TN, Lebkova NP. Effect of *Eleutherococcus* on the subcellular structures of the heart in experimental myocardial infarct. *Biull Eksp Biol Med* 1987;103:212-5.
- Ahn J, Um MY, Lee H, Jung CH, Heo SH, Ha TY. Eleutheroside E, An active component of *Eleutherococcus senticosus*, ameliorates insulin resistance in Type 2 diabetic db/db mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:934183.
- Amaryan G, Astvatsaryan V, Gabrielyan E, Panossian A, Panosyan V, Wikman G. Double-blind, placebo-controlled, randomized, pilot clinical trial of ImmunoGuard—a standardized fixed combination of *Andrographis paniculata* Nees, with *Eleutherococcus senticosus* Maxim, *Schizandra chinensis* Bail, and *Glycyrrhiza glabra* L. extracts in patients with Familial Mediterranean Fever. *Phytomedicine* 2003;10:271-85.
- Apers S, Naessens T, Van Miert S, Pieters L, Vlietinck A. Quality control of roots of *Eleutherococcus senticosus* by HPLC. *Phytochem Anal* 2005;16:55-60.
- Arushanian EB, Shikina IB. Improvement of light and color perception in humans upon prolonged administration of *Eleutherococcus*. *Eksp Klin Farmakol* 2004;67:64-6.
- Arushanian EB, Mastigiagina OA. Different effect of eleutherococcus on various psychophysiological parameters of healthy humans depending on their chronotype and the day time. *Eksp Klin Farmakol* 2009;72:10-2.
- Asea A, Kaur P, Panossian A, Wikman KG. Evaluation of molecular chaperons Hsp72 and neuropeptide Y as characteristic markers of adaptogenic activity of plant extracts. *Phytomedicine* 2013;20:1323-9.
- Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Nylander M, Wikman G, Panossian A. Double-blind, placebo-controlled, randomised study of single dose effects of ADAPT-232 on cognitive functions. *Phytomedicine* 2010;17:494-9.
- Awang DV. Siberian ginseng toxicity may be case of mistaken identity. *CMAJ* 1996;155:1237.
- Azizov AP. Effects of *Eleutherococcus*, elton, *leuzea*, and leveton on the blood coagulation system during training in athletes. *Eksp Klin Farmakol* 1997;60:58-60.
- Bai Y, Tohda C, Zhu S, Hattori M, Komatsu K. Active components from Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) for protection of amyloid  $\beta$  (25-35)-induced neuritic atrophy in cultured rat cortical neurons. *J Nat Med* 2011;65:417-23.
- Bai T, Yao YL, Jin XJ, Lian LH, Li Q, Yang N, Jin Q, Wu YL, Nan JX. Acanthoic acid, a diterpene in *Acanthopanax koreanum*, ameliorates the development of liver fibrosis via LXRs signals. *Chem Biol Interact* 2014;218:63-70.
- Bang JS, Chung YH, Chung SJ, Lee HS, Song EH, Shin YK, Lee YJ, Kim HC, Nam Y, Jeong JH. Clinical effect of a polysaccharide-rich extract of *Acanthopanax senticosus* on alcohol hangover. *Pharmazie* 2015;70:269-73.
- Barth A, Hovhannisyana A, Jamalyan K, Narimanyan M. Antitussive effect of a fixed combination of *Justicia adhatoda*, *Echinacea purpurea* and *Eleutherococcus senticosus* extracts in patients with acute upper respiratory tract infection: A comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine* 2015;22:1195-200.
- Bazaz'ian GG, Liapina LA, Pastorova VE, Zvereva EG. Effect of *Eleutherococcus* on the functional status of the anticoagulation system in older animals. *Fiziol Zh SSSR Im I M Sechenova* 1987;73:1390-5.
- Bekenev V, Garcia A, Hasnuln V. Adaptation of Piglets Using Different Methods of Stress Prevention. *Animals (Basel)* 2015;5:349-60.
- Ben-Hur E, Fulder S. Effect of *Panax ginseng* saponins and *Eleutherococcus senticosus* on survival of cultured mammalian cells after ionizing radiation. *Am J Chin Med* 1981;9:48-56.
- Bespalov VG, Aleksandrov VA, Iaremenko KV, Davydov VV, Lazareva NL, Limarenko Alu, Slepian LI, Petrov AS, Troian DN. The inhibiting effect of phytoadaptogenic preparations from bioginseng, *Eleutherococcus senticosus* and *Rhaponticum carthamoides* on the development of nervous system tumors in rats induced by N-nitrosoethylurea. *Vopr Onkol* 1992;38:1073-80.
- Bespalov VG, Alexandrov VA, Semenov AL, Kovan'ko EG, Ivanov SD. Anticarcinogenic activity of alpha-difluoromethylornithine, ginseng, *Eleutherococcus*, and *leuzea* on radiation-induced carcinogenesis in female rats. *Int J Radiat Biol* 2014;90:1191-200.
- Blaschek W, Hansel R, Keller K, Reichling J, Rimpler H, Schneider G. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. HagerRom 2015.
- Bohn B, Nebe CT, Birr C. Flow-cytometric studies with *Eleutherococcus senticosus* extract as an immunomodulatory agent. *Arzneimittelforschung* 1987;37:1193-6.
- Bu Y, Jin ZH, Park SY, Baek S, Rho S, Ha N, Park SK, Kim H, Sun Yeo Kim. Siberian ginseng reduces infarct volume in transient focal cerebral ischaemia in Sprague-Dawley rats. *Phytother Res* 2005;19:167-9.
- Cha YS, Rhee SJ, Heo YR. *Acanthopanax senticosus* extract prepared from cultured cells decreases adiposity and obesity indices in C57BL/6J mice fed a high fat diet. *J Med Food* 2004;7:422-9.
- Chen J, Zhu L, Pan YJ. *Acanthopanax senticosus* saponins induced tolerance to ischemia and its possible molecular mechanism in PC12 cells. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2007a;45:138-42.
- Chen Z, Yin CP, Liu JH, Fang JG, Wang WQ, Shi CY. Extract of acanthopanax *senticosus* improves sperm motility of asthenospermia patients in vitro. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2007;13:21-3.
- Chen TS, Liou SY, Chang YL. Antioxidant evaluation of three adaptogen extracts. *Am J Chin Med* 2008;36:1209-17.
- Chen JF, Fan J, Tian XW, Tang TS. Protective effects of two constituents of Chinese herbs on spinal motor neurons from embryonic rats with hypoxia injury. *Afr J Tradit Complement Altern Med* 2011;9:234-41.
- Choi JS, Yoon TJ, Kang KR, Lee KH, Kim WH, Suh YH, Song J, Jung MH. Glycoprotein isolated from *Acanthopanax senticosus* protects against hepatotoxicity induced by acute and chronic alcohol treatment. *Biol Pharm Bull* 2006;29:306-14.
- Choi HR, Nam KM, Lee HS, Yang SH, Kim YS, Lee J, Date A, Toyama K, Park KC. Phlorizin, an active ingredient of *Eleutherococcus senticosus*, increases proliferative potential of keratinocytes with inhibition of MiR135b and increased expression of Type IV collagen. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:3859721.
- Chubarev VN, Rubtsova ER, Filatova IV, Krendal' FP, Davydova ON. Immunotropic effect of a tincture of the tissue culture biomass of ginseng cells and of an *Eleutherococcus* extract in mice. *Farmakol Toksikol* 1989;52:55-9.
- Cicero AF, Derosa G, Brillante R, Bernardi R, Nascetti S, Gaddi A. Effects of Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus* maxim.) on elderly quality of life: a randomized clinical trial. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004;9:69-73.
- Cichello SA, Yao Q, Dowell A, Leury B, He XQ. Proliferative and Inhibitory Activity of Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) Extract on Cancer Cell Lines; A-549, XWLC-05, HCT-116, CNE and Beas-2b. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:4781-6.
- Cui Y, Zhang Y, Liu G. Syringin may exert sleep-potentiating effects through the NOS/NO pathway. *Fundam Clin Pharmacol* 2015;29:178-84.
- Davydov M, Krikorian AD. *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) as an adaptogen: a closer look. *J Ethnopharmacol* 2000;72:345-93.
- Di Carlo G, Pacilio M, Capasso R, Di Carlo R. Effect on prolactin secretion of *Echinacea purpurea*, *hypericum perforatum* and *Eleutherococcus senticosus*. *Phytomedicine* 2005;12:644-7.
- Dolmatova LS, Romashina VV. A comparative study of the mechanisms of the immunosuppressive action of morphine and adrenaline in leukocytes in vitro. *Eksp Klin Farmakol* 1998;61:37-41.
- Donovan JL, DeVane CL, Chavin KD, Taylor RM, Markowitz JS. Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) effects on CYP2D6 and CYP3A4 activity in normal volunteers. *Drug Metab Dispos*. 2003;31:519-22.
- Dowling EA, Redondo DR, Branch JD, Jones S, McNabb G, Williams MH. Effect of *Eleutherococcus senticosus* on submaximal and maximal exercise performance. *Med Sci Sports Exerc* 1996;28:482-9.
- EMA. Community herbal monograph and assessment report on *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. Et Maxim.) Maxim., radix. 2014. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_-Community\\_herbal\\_monograph/2014/10/WC500175010.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_-Community_herbal_monograph/2014/10/WC500175010.pdf)
- EMA. Reflection paper on the adaptogenic concept. 2008; [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003646.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003646.pdf)
- Eschbach LF, Webster MJ, Boyd JC, McArthur PD, Evetovich TK. The effect of siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) on substrate utilization and performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2000;10:444-51.
- European Pharmacopoeia, 8th ed. *Eleutherococcus*, *Eleutherococcus* radix. Council of Europe. Council of Europe 2016.
- Fei XJ, Zhu LL, Xia LM, Peng WB, Wang Q. *Acanthopanax senticosus* attenuates inflammation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury by inhibiting the NF- $\kappa$ B pathway. *Genet Mol Res* 2014;13:10537-44.
- Filaretov AA, Bogdanova TS, Mitiushov MI, Podvigina TT, Srailova GT. Effect of adaptogens on the activity of the pituitary-adrenocortical system in rats. *Biull Eksp Biol Med* 1986;101:573-4.
- Fu J, Fu J, Yuan J, Zhang N, Gao B, Fu G, Tu Y, Zhang Y. Anti-diabetic activities of *Acanthopanax senticosus* polysaccharide (ASP) in combination with metformin. *Int J Biol Macromol* 2012;50:619-23.
- Fujikawa T, Soya H, Hibasami H, Kawashima H, Takeda H, Nishibe S, Nakashima K. Effect of *Acanthopanax senticosus* Harms on biogenic monoamine levels in the rat brain. *Phytother Res* 2002;16:474-8.
- Fujikawa T, Miguchi S, Kanada N, Nakai N, Ogata M, Suzuki I, Nakashima K. *Acanthopanax senticosus* Harms as a prophylactic for MPTP-induced Parkinson's disease in rats. *J Ethnopharmacol* 2005a;97:375-81.
- Fujikawa T1, Kanada N, Shimada A, Ogata M, Suzuki I, Hayashi I, Nakashima K. Effect of sesamin in *Acanthopanax senticosus* Harms on behavioral dysfunction in rotenone-induced parkinsonian rats. *Biol Pharm Bull* 2005b;28:169-72.
- Fukada K, Kajiya-Sawane M, Matsumoto Y, Hasegawa T, Fukaya Y, Kajiya K. Antiedema effects of Siberian ginseng in humans and its molecular mechanism of lymphatic vascular function in vitro. *Nutr Res* 2016;36:689-95.
- Gabrielian ES, Shukarian AK, Goukasova GI, Chandanian GL, Panossian AG, Wikman G, Wagner H. A double blind, placebo-controlled study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang in the treatment of acute upper respiratory tract infections including sinusitis. *Phytomedicine* 2002;9:589-97.
- Gaffney BT, Hugel HM, Rich PA. The effects of *Eleutherococcus senticosus* and *Panax ginseng* on steroidal hormone indices of stress and lymphocyte subset numbers in endurance athletes. *Life Sci* 2001;70:431-42.
- Gaire B, Lim D. Antidepressant effects of Radix et Caulis *Acanthopanax senticosus* extracts on rat models with depression in terms of immobile behavior. *J Tradit Chin Med* 2014;34:317-23.
- Glatthaar-Saalmuller B, Sacher F, Esperester A. Antiviral activity of an extract derived from roots of *Eleutherococcus senticosus*. *Antiviral Res* 2001;50:223-8.
- Gong X, Zhang L, Jiang R, Wang CD, Yin XR, Wan JY. Hepatoprotective effects of syringin on fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide in mice. *J Appl Toxicol* 2014;34:265-71.
- Gordeichuk TN, Chebotar' NA, Konopitseva LA, Puchkov VF. The prevention of congenital developmental anomalies in rats. *Ontogenez* 1993;24:48-55.
- Goulet ED, Dionne IJ. Assessment of the effects of *Eleutherococcus senticosus* on endurance performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2005;15:75-83.
- Guan S, Ma J, Chu X, Gao Y, Zhang Y, Zhang X, Zhang F, Liu Z, Zhang J, Chu L. Effects of total flavones from *Acanthopanax senticosus* on L-type calcium channels, calcium transient and contractility in rat ventricular myocytes. *Phytother Res* 2015;29:533-9.

- Guo S, Liu Y, Lin Z, Tai S, Yin S, Liu G1. Effects of eleutheraside B and eleutheraside E on activity of cytochrome P450 in rat liver microsomes. *BMC Complement Altern Med* 2014;14:1.
- Ha ES, Hwang SH, Shin KS, Yu KW, Lee KH, Choi JS, Park WM, Yoon TJ. Anti-metastatic activity of glycoprotein fractionated from *Acanthopanax senticosus*, involvement of NK-cell and macrophage activation. *Arch Pharm Res* 2004;27:217-24.
- Hacker B, Medon PJ. Cytotoxic effects of *Eleutherococcus senticosus* aqueous extracts in combination with N6-(delta 2-isopentenyl)-adenosine and 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine against L1210 leukemia cells. *J Pharm Sci* 1984;73:270-2.
- Hartz AJ, Bentler S, Noyes R, Hoehns J, Logemann C, Sinfitt S, Butani Y, Wang W, Brake K, Ernst M, Kautzman H. Randomized controlled trial of Siberian ginseng for chronic fatigue. *Psychol Med* 2004;34:51-61.
- Hikino H, Takahashi M, Otake K, Konno C. Isolation and hypoglycemic activity of eleutherans A, B, C, D, E, F, and G: glycans of *Eleutherococcus senticosus* roots. *J Nat Prod* 1986;49:293-7.
- Hong JH, Cha YS, Rhee SJ. Effects of the cellcultured *Acanthopanax senticosus* extract on antioxidative defense system and membrane fluidity in the liver of type 2 diabetes mouse. *J Clin Biochem Nutr* 2009;45:101-9.
- Hong CE, Cho MC, Jang HA, Lyu SY. Mutagenicity and anti-mutagenicity of *Acanthopanax divaricatus* var. *albofructus*. *J Toxicol Sci* 2011;36:661-8.
- Hovhannisyann AS, Abrahamyan H, Gabrielyan ES, Panossian AG. The effect of Kan Jang extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *Phytomedicine* 2006;13:318-23.
- Huang DB, Ran RZ, Yu ZF. Effect of *Acanthopanax senticosus* injection on the activities of human tumor necrosis factor and natural killer cell in blood in the patients with lung cancer. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2005;30:621-4.
- Huang LZ, Huang BK, Ye Q, Qin LP. Bioactivity-guided fractionation for anti-fatigue property of *Acanthopanax senticosus*. *J Ethnopharmacol* 2011a;133:213-9.
- Huang LZ, Huang BK, Liang J, Zheng CJ, Han T, Zhang QY, Qin LP. Antifatigue activity of the liposoluble fraction from *Acanthopanax senticosus*. *Phytother Res* 2011b;25:940-3.
- Huang LZ, Wei L, Zhao HF, Huang BK, Rahman K, Qin LP. The effect of Eleutheraside E on behavioral alterations in murine sleep deprivation stress model. *Eur J Pharmacol* 2011c;658:150-5.
- Hwang YC, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY. The effects of *Acanthopanax senticosus* extract on bone turnover and bone mineral density in Korean postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2009;27:584-90.
- Jacquet A, Grolleau A2, Jove J3, Lassalle R3, Moore N4. Burnout: evaluation of the efficacy and tolerability of TARGET 1® for professional fatigue syndrome (burnout). *J Int Med Res* 2015;43:54-66.
- Jang MH, Shin MC, Kim YJ, Kim CJ, Chung JH, Seo JC, Kim EH, Kim KY, Lee CY, Kim KM. Protective effect of *Acanthopanax senticosus* against ethanol-induced apoptosis of human neuroblastoma cell line SK-N-MC. *Am J Chin Med* 2003;31:379-88.
- Jia LL, Tang H. Inhibitive effect of *Acanthopanax senticosus* injection on gentamicin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi* 2006;22:246-9.
- Jiang W, Li W, Han L, Liu L, Zhang Q, Zhang S, Nikaido T, Koike K. Biologically active triterpenoid saponins from *Acanthopanax senticosus*. *J Nat Prod* 2006;69:1577-81.
- Jiang Y, Wang MH. Different solvent fractions of *Acanthopanax senticosus* harms exert antioxidant and anti-inflammatory activities and inhibit the human Kv1.3 channel. *J Med Food* 2015;18:468-75.
- Jiang T, Wang Z, Shenren, Xia T, Zhao X, Jiang L, Teng L. Quantitative proteomics analysis for effect of *Acanthopanax senticosus* extract on neuroinflammation. *Pak J Pharm Sci* 2015b;28(1 Suppl):313-8.
- Jin ML, Park SY, Kim YH, Park G, Lee SJ. *Acanthopanax senticosus* exerts neuroprotective effects through HO-1 signaling in hippocampal and microglial cells. *Environ Toxicol Pharmacol* 2013a;35:335-46.
- Jin L, Wu F, Li X, Li H, Du C, Jiang Q, You J, Li S, Xu Y. Anti-depressant effects of aqueous extract from *Acanthopanax senticosus* in mice. *Phytother Res* 2013b;27:1829-33.
- Yoo HH, Lee SH, Jin C, Kim DH. Mechanism-based inactivation of cytochrome P450 3A4 by methylenedioxyphenyl lignans from *Acanthopanax chiisanensis*. *Planta Med* 2008;74:822-7.
- Jung HJ, Park HJ, Kim RG, Shin KM, Ha J, Choi JW, Kim HJ, Lee YS, Lee KT. In vivo anti-inflammatory and antinociceptive effects of liriiodendrin isolated from the stem bark of *Acanthopanax senticosus*. *Planta Med* 2003;69:610-6.
- Jung CH, Jung H, Shin YC, Park JH, Jun CY, Kim HM, Yim HS, Shin MG, Bae HS, Kim SH, Ko SG. *Eleutherococcus senticosus* extract attenuates LPS-induced iNOS expression through the inhibition of Akt and JNK pathways in murine macrophage. *J Ethnopharmacol* 2007a;113:183-7.
- Jung SM, Schumacher HR, Kim H, Kim M, Lee SH, Pessler F. Reduction of urate crystal-induced inflammation by root extracts from traditional oriental medicinal plants: elevation of prostaglandin D2 levels. *Arthritis Res Ther* 2007b;9:R64.
- Jung JM, Park SJ, Lee YW, Lee HE, Hong SI, Lew JH, Hong E, Shim JS, Cheong JH, Ryu JH. The effects of a standardized *Acanthopanax koreanum* extract on stress-induced behavioral alterations in mice. *J Ethnopharmacol* 2013;148:826-34.
- Kaloeva ZD. Effect of the glycosides of *Eleutherococcus senticosus* on the hemodynamic indices of children with hypotensive states. *Farmakol Toksikol* 1986;49:73.
- Kang OH, Kim DK, Cai XF, Kim YH, Lee YM. Attenuation of experimental murine colitis by acanthoic acid from *Acanthopanax koreanum*. *Arch Pharm Res* 2010 Jan;33(1):87-93.
- Kato M, Kurakane S, Nishina A, Park J, Chang H. The blood lactate increase in high intensity exercise is depressed by *Acanthopanax sieboldianus*. *Nutrients* 2013;5:4134-4.
- Kim JA, Kim DK, Jin Tae, Kang OH, Choi YA, Choi SC, Kim TH, Nah YH, Choi SJ, Kim YH, Bae KH, Lee YM. Acanthoic acid inhibits IL-8 production via MAPKs and NF-kappaB in a TNF-alpha-stimulated human intestinal epithelial cell line. *Clin Chim Acta* 2004;342:193-202.
- Kim KJ, Hong HD, Lee OH, Lee BY. The effects of *Acanthopanax senticosus* on global hepatic gene expression in rats subjected to heat environmental stress. *Toxicology* 2010;278:217-23.
- Kim KN, Ham YM, Moon JY, Kim MJ, Jung YH, Jeon YJ, Lee NH, Kang N, Yang HM, Kim D, Hyun CG. Acanthoic acid induces cell apoptosis through activation of the p38 MAPK pathway in HL-60 human promyelocytic leukaemia. *Food Chem* 2012a;135:2112-7.
- Kim SC, Kang J, Park DB, Lee YK, Hyun JW, Koh YS, Yoo ES, Kim JA, Kim YH, Kang HK. Promotion effect of acankoreoside J, a lupane-triterpene in *Acanthopanax koreanum*, on hair growth. *Arch Pharm Res* 2012b;35:1495-503.
- Kim JH, Shin EH, Lee HY, Lee BG, Park SH, Moon DJ, Goo GC, Kwon DY, Yang HJ, Kim OJ, Oh HG. Immunostimulating effects of extract of *Acanthopanax sessiliflorus*. *Exp Anim* 2013;62:247-53.
- Kim HJ, McLean D, Pyee J, Kim J, Park H. Extract from *Acanthopanax senticosus* prevents LPS-induced monocytic cell adhesion via suppression of LFA-1 and Mac-1. *Can J Physiol Pharmacol* 2014;92:278-84.
- Kim YH, Cho ML, Kim DB, Shin GH, Lee JH, Lee JS, Park SO, Lee SJ, Shin HM, Lee OH. The antioxidant activity and their major antioxidant compounds from *Acanthopanax senticosus* and *A. koreanum*. *Molecules* 2015 22;20:13281-95.
- Kimura Y, Sumiyoshi M. Effects of various *Eleutherococcus senticosus* cortex on swimming time, natural killer activity and corticosterone level in forced swimming stressed mice. *J Ethnopharmacol* 2004;95:447-53.
- Kuo J, Chen KW, Cheng IS, Tsai PH, Lu YJ, Lee NY. The effect of eight weeks of supplementation with *Eleutherococcus senticosus* on endurance capacity and metabolism in human. *Chin J Physiol* 2010;53:105-11.
- Kushnerova NF, Sprygin VG, Fomenko SE, Rakhmanin IuA. Impact of stress on hepatic lipid and carbohydrate metabolism, prevention. *Gig Sanit* 2005;(5):17-21.
- Kushnerova NF, Rakhmanin IuA. The impact of nitric oxide intoxication on hepatic metabolic reactions and the prevention of lesions. *Gig Sanit* 2008;(1):70-3.
- Kwan C1, Zhang WB, Sim SM, Deyama T, Nishibe S. Vascular effects of Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*): endothelium-dependent NO- and EDHF-mediated relaxation depending on vessel size. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2004;369:473-80.
- Lee S, Jung SH, Lee YS, Yamada M, Kim BK, Ohuchi K, Shin KH. Antiinflammatory activity of hyperin from *Acanthopanax chiisanensis* roots. *Arch Pharm Res* 2004a;27:628-32.
- Lee S, Son D, Ryu J, Lee YS, Jung SH, Kang J, Lee SY, Kim HS, Shin KH. Anti-oxidant activities of *Acanthopanax senticosus* stems and their lignan components. *Arch Pharm Res* 2004b;27:106-10.
- Lee S, Ban HS, Kim YP, Kim BK, Cho SH, Ohuchi K, Shin KH. Lignans from *Acanthopanax chiisanensis* having an inhibitory activity on prostaglandin E2 production. *Phytother Res* 2005;19:103-6.
- Lee S, Park HS, Notsu Y, Ban HS, Kim YP, Ishihara K, Hirasawa N, Jung SH, Lee YS, Lim SS, Park EH, Shin KH, Seyama T, Hong J, Ohuchi K. Effects of hyperin, isoquercitrin and quercetin on lipopolysaccharide-induced nitrite production in rat peritoneal macrophages. *Phytother Res* 2008a;22:1552-6.
- Lee YJ, Chung HY, Kwak HK, Yoon S. The effects of *A. senticosus* supplementation on serum lipid profiles, biomarkers of oxidative stress, and lymphocyte DNA damage in postmenopausal women. *Biochem Biophys Res Commun* 2008b;375:44-8.
- Lee J, Jung E, Kim YS, Park D, Toyama K, Date A, Lee J. Phloridzin isolated from *Acanthopanax senticosus* promotes proliferation of alpha 6 integrin (CD 49f) and beta 1 integrin (CD29) enriched for a primary keratinocyte population through the ERK-mediated mTOR pathway. *Arch Dermatol Res* 2013;305:747-54.
- Lee JB, Tanikawa T, Hayashi K, Asagi M, Kasahara Y, Hayashi T. Characterization and biological effects of two polysaccharides isolated from *Acanthopanax sciadophylloides*. *Carbohydr Polym* 2015;116:159-66. Lewis WH, Zenger VE, Lynch RG. No adaptogen response of mice to ginseng and *Eleutherococcus* infusions. *J Ethnopharmacol* 1983;8:209-14.
- Li C, Wang XY, Hu XW, Fang HT, Qiao SY. Determination of eleutheraside B in antifatigue fraction of *Acanthopanax senticosus* by HPLC. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2008;33:2800-2.
- Li W, Liu M, Feng S, Wu B, Zhang S, Yang W, Liu GJ. *Acanthopanax* for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD007032.
- Li YR, Cao W, Guo J, Miao S, Ding GR, Li KC, Wang J, Guo GZ. Comparative investigations on the protective effects of rhodioidine, ciwujianoside-B and astragaloside IV on radiation injuries of the hematopoietic system in mice. *Phytother Res* 2011;25:644-53.
- Li W, Luo Q, Jin LH. *Acanthopanax senticosus* extracts have a protective effect on *Drosophila* gut immunity. *J Ethnopharmacol* 2013a;146:257-63.
- Li XZ, Zhang SN, Lu F, Liu CF, Wang Y, Bai Y, Wang N, Liu SM. Cerebral metabonomics study on Parkinson's disease mice treated with extract of *Acanthopanax senticosus* harms. *Phytomedicine* 2013b;20:1219-29.
- Li XZ, Zhang SN, Wang KX, Liu SM, Lu F. iTRAQ-based quantitative proteomics study on the neuroprotective effects of extract of *Acanthopanax senticosus* harm on SH-SY5Y cells overexpressing A53T mutant alpha-synuclein. *Neurochem Int* 2014a;72:37-47.
- Li XZ, Zhang SN, Wang KX, Liu HY, Yang ZM, Liu SM, Lu F. Neuroprotective effects of extract of *Acanthopanax senticosus* harms on SH-SY5Y cells overexpressing wild-type or A53T mutant alpha-synuclein. *Phytomedicine* 2014b;21:704-11.
- Li JL, Li N, Lee HS, Xing SS, Qi SZ, Tuo ZD, Zhang L, Li BB, Chen JG, Cui L. Four new sesqui-lignans isolated from *Acanthopanax senticosus* and their diacylglycerol acyltransferase (DGAT) inhibitory activity. *Fitoterapia* 2016a;109:185-9.

- Li T, Ferns K, Yan ZQ, Yin SY, Kou JJ, Li D, Zeng Z, Yin L, Wang X, Bao HX, Zhou YJ, Li QH, Zhao ZY, Liu H, Liu S. *Acanthopanax senticosus*: Photochemistry and Anticancer Potential. *Am J Chin Med* 2016b;1-16.
- Li F, Zhang N, Wu Q, Yuan Y, Yang Z, Zhou M, Zhu J, Tang Q. Syringin prevents cardiac hypertrophy induced by pressure overload through the attenuation of autophagy. *Int J Mol Med* 2017;39:199-207.
- Liang Q, Qu S, Yu X, Xu H, Sui D. *Acanthopanax senticosus* saponins ameliorates oxidative damage induced by hydrogen peroxide in neonatal rat cardiomyocytes. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2009;34:2489-93.
- Liang Q, Yu X, Qu S, Xu H, Sui D. *Acanthopanax senticosides* B ameliorates oxidative damage induced by hydrogen peroxide in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol* 2010;627:209-15.
- Lim EJ, Do GM, Shin JH, Kwon O. Protective effects of *Acanthopanax divaricatus* var. *albeofructus* and its active compound on ischemia-reperfusion injury of rat liver. *Biochem Biophys Res Commun* 2013a;432:599-605.
- Lim DW, Kim JG, Lee Y, Cha SH, Kim YT. Preventive effects of *Eleutherococcus senticosus* bark extract in OVX-induced osteoporosis in rats. *Molecules* 2013b;18:7998-8008.
- Lin CC, Huang PC. Antioxidant and hepatoprotective effects of *Acanthopanax senticosus*. *Phytother Res* 2000;14:489-94.
- Lin QY, Jin LJ, Ma YS, Shi M, Xu YP. *Acanthopanax senticosus* inhibits nitric oxide production in murine macrophages in vitro and in vivo. *Phytother Res* 2007;21:879-83.
- Lin QY, Jin LJ, Cao ZH, Lu YN, Xue HY, Xu YP. *Acanthopanax senticosus* suppresses reactive oxygen species production by mouse peritoneal macrophages in vitro and in vivo. *Phytother Res* 2008a;22:740-5.
- Lin QY, Jin LJ, Cao ZH, Xu YP. Inhibition of inducible nitric oxide synthase by *Acanthopanax senticosus* extract in RAW264.7 macrophages. *J Ethnopharmacol* 2008b;118:231-6.
- Lin QY, Jin LJ, Cao ZH, Li HQ, Xu YP. Protective effect of *Acanthopanax senticosus* extract against endotoxin shock in mice. *J Ethnopharmacol* 2008c;118:495-502.
- Lishmanov IuB, Maslov LN, Arbutov AG, Krylatov AV, Platonov AA, Burkova VN, Kaiumova EA. Cardioprotective, inotropic, and anti-arrhythmic properties of a complex adaptogen "Tonizid". *Eksp Klin Farmakol* 2008;71:15-22.
- Liu TP, Lee CS, Liou SS, Liu IM, Cheng JT. Improvement of insulin resistance by *Acanthopanax senticosus* root in fructose-rich chow-fed rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005;32:649-54.
- Liu KY, Wu YC, Liu IM, Yu WC, Cheng JT. Release of acetylcholine by syringin, an active principle of *Eleutherococcus senticosus*, to raise insulin secretion in Wistar rats. *Neurosci Lett* 2008;434:195-9.
- Liu SM, Li XZ, Huo Y, Lu F. Protective effect of extract of *Acanthopanax senticosus* Harms on dopaminergic neurons in Parkinson's disease mice. *Phyto-medicine* 2012;19:631-8.
- Lu F, Yang XD, Jing YE, Zhang N, Liu SM. Effect of *Acanthopanax senticosus* Polysaccharides on cardiac endogenous metabolism in rats based on metabolomics. *Zhong Yao Cai* 2015;38:1004-8.
- Ma B, Zhang Q, Liu Y, Li J, Xu Q, Li X, Yang X, Yao D, Sun J, Cui G, Ying H. Simultaneous determination of Eleutheroside B and Eleutheroside E in rat plasma by high performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry and its application in a pharmacokinetic study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2013;917-918:84-92.
- Maimeskulova LA, Maslov LN. Anti-arrhythmic effect of phytoadaptogens. *Eksp Klin Farmakol* 2000;63:29-31.
- Maslov LN, Guzarova NV. Cardioprotective and antiarrhythmic properties of preparations from *Leuzea carthamoides*, *Aralia mandshurica*, and *Eleutherococcus senticosus*. *Eksp Klin Farmakol* 2007;70:48-54. Maslov LN, Lishmanov YB, Arbutov AG, Krylatov AV, Budankova EV, Konkovskaya YN, Burkova VN, Severova EA. Antiarrhythmic activity of phytoadaptogens in short-term ischemia-reperfusion of the heart and postinfarction cardiocirculation. *Bull Exp Biol Med* 2009;147:331-4.
- McRae S. Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng. *CMAJ* 1996;155:293-5.
- Medon PJ, Thompson EB, Farnsworth NR. Hypoglycemic effect and toxicity of *Eleutherococcus senticosus* following acute and chronic administration in mice. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1981;2:281-5.
- Medon PJ, Ferguson PW, Watson CF. Effects of *Eleutherococcus senticosus* extracts on hexobarbital metabolism in vivo and in vitro. *J Ethnopharmacol* 1984;10:235-41.
- Minkova M, Pantev T. Effect of *Eleutherococcus* extract on the radioprotective action of adeturone. *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 1987;13:66-70.
- Mkrtychyan A, Panosyan V, Panossian A, Wikman G, Wagner H. A phase I clinical study of *Andrographis paniculata* fixed combination Kan Jang versus ginseng and valerian on the semen quality of healthy male subjects. *Phyto-medicine* 2005;12:403-9.
- Nam Y, Lee D. Ameliorating effects of constituents from Cortex *Acanthopanax Radicis* on memory impairment in mice induced by scopolamine. *J Tradit Chin Med*. 2014 Feb;34(1):57-62.
- Nan JX, Jin XJ, Lian LH, Cai XF, Jiang YZ, Jin HR, Lee JJ. A diterpenoid acanthoic acid from *Acanthopanax koreanum* protects against D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice. *Biol Pharm Bull* 2008;31:738-42.
- Narimanian M, Badalyan M, Panosyan V, Gabrielyan E, Panossian A, Wikman G, Wagner H. Randomized trial of a fixed combination (KanJang) of herbal extracts containing *Adhatoda vasica*, *Echinacea purpurea* and *Eleutherococcus senticosus* in patients with upper respiratory tract infections. *Phyto-medicine* 2005a;12:539-47.
- Narimanian M, Badalyan M, Panosyan V, Gabrielyan E, Panossian A, Wikman G, Wagner H. Impact of Chisan (ADAPT-232) on the quality-of-life and its efficacy as an adjuvant in the treatment of acute non-specific pneumonia. *Phyto-medicine* 2005b;12:723-9.
- Nguyen XN, Phan VK, Chau VM, Do TH, Buu HT, Pham HY, Nguyen HT, Hyun JH, Kang HK, Kim YH. Lupane-type triterpene glycosides from the leaves of *Acanthopanax koreanum* and their in vitro cytotoxicity. *Planta Med* 2010;76:189-94.
- Nhiem NX, Tung NH, Kiem PV, Minh CV, Ding Y, Hyun JH, Kang HK, Kim YH. Lupane triterpene glycosides from leave of *Acanthopanax koreanum* and their cytotoxic activity. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2009;57:986-9.
- Ni HX, Luo SS, Shao GM. Effect of *Acanthopanax senticosus* injection on plasma and urinary endothelin in early stage of diabetic nephropathy. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2001;21:105-7.
- Niu HS, Hsu FL, Liu IM, Cheng JT. Increase of beta-endorphin secretion by syringin, an active principle of *Eleutherococcus senticosus*, to produce antihyperglycemic action in type 1-like diabetic rats. *Horm Metab Res* 2007;39:894-8.
- Niu HS, Hsu FL, Liu IM. Role of sympathetic tone in the loss of syringin-induced plasma glucose lowering action in conscious Wistar rats. *Neurosci Lett* 2008a;445:113-6.
- Niu HS, Liu IM, Cheng JT, Lin CL, Hsu FL. Hypoglycemic effect of syringin from *Eleutherococcus senticosus* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Med* 2008b;74:109-13.
- Park EJ, Zhao YZ, Kim YH, Lee JJ, Sohn DH. Acanthoic acid from *Acanthopanax koreanum* protects against liver injury induced by tert-butyl hydroperoxide or carbon tetrachloride in vitro and in vivo. *Planta Med* 2004a;70:321-7.
- Park EJ, Nan JX, Zhao YZ, Lee SH, Kim YH, Nam JB, Lee JJ, Sohn DH. Water-soluble polysaccharide from *Eleutherococcus senticosus* stems attenuates fulminant hepatic failure induced by D-galactosamine and lipopolysaccharide in mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004b;94:298-304.
- Park SH, Lee SG, Kang SK, Chung SH. *Acanthopanax senticosus* reverses fatty liver disease and hyperglycemia in ob/ob mice. *Arch Pharm Res* 2006;29:768-76.
- Park SH, Kim SK, Shin IH, Kim HG, Choe JY. Effects of AIF on knee osteoarthritis patients: double-blind, randomized placebo-controlled study. *Korean J Physiol Pharmacol* 2009;13:33-7.
- Park SH, Nhiem NX, Kiem PV, Choi EM, Kim JA, Kim YH. A new norlupane triterpene from the leaves of *Acanthopanax koreanum* increases the differentiation of osteoblastic MC3T3-e1 cells. *Arch Pharm Res* 2010;33:75-80.
- Park SY, Do GM, Lee S, Lim Y, Shin JH, Kwon O. *Acanthopanax divaricatus* var. *chiisanensis* reduces blood pressure via the endothelial nitric oxide synthase pathway in the spontaneously hypertensive rat model. *Nutr Res* 2014;34:797-806.
- Pechenkina IG, Kozin SV, Bulanov DV. Immunohistochemical assay of murine liver tissue using monoclonal antibodies to NO-synthase 2 and TNF- $\alpha$  under tetrachloromethane toxic injury conditions. *Eksp Klin Farmakol* 2015;78:20-3.
- Pomari E, Stefanon B, Colitti M. Effect of plant extracts on H2O2-induced inflammation gene expression in macrophages. *J Inflamm Res* 2014;7:103-12.
- Panossian A, Wikman G, Kaur P, Asea A. Adaptogens stimulate neuropeptide y and hsp72 expression and release in neuroglia cells. *Front Neurosci*. 2012 Feb 1;6:6.
- Provalova NV, Skurikhin EG, Pershina OV, Suslov NI, Minakova MY, Dygai AM, Gol'dberg ED. Mechanisms underlying the effects of adaptogens on erythropoiesis during paradoxical sleep deprivation. *Bull Exp Biol Med* 2002;133:428-32.
- Qiu JB, Long QC, Yao MC. Effects of slenderstyle *Acanthopanax* root-bark on cyclooxygenase *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2006;31:316-9.
- Rhim YT, Kim H, Yoon SJ, Kim SS, Chang HK, Lee TH, Lee HH, Shin MC, Shin MS, Kim CJ. Effect of *Acanthopanax senticosus* on 5-hydroxytryptamine synthesis and tryptophan hydroxylase expression in the dorsal raphe of exercised rats. *J Ethnopharmacol* 2007;114:38-43.
- Rogala E, Skopińska-Rózewska E, Sawicka T, Sommer E, Prosińska J, Drozd J. The influence of *Eleuterococcus senticosus* on cellular and humoral immunological response of mice. *Pol J Vet Sci* 2003;6(3 Suppl):37-9.
- Schaffner K, Wolf OT, Burkart M. No benefit adding *Eleutherococcus senticosus* to stress management training in stress-related fatigue/weakness, impaired work or concentration, a randomized controlled study. *Pharmacopsychiatry* 2013;46:181-90.
- Schmolz MW, Sacher F, Aicher B. The synthesis of Rantes, G-CSF, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 and IL-13 in human whole-blood cultures is modulated by an extract from *Eleutherococcus senticosus* L. roots. *Phytother Res* 2001;15:268-70.
- Shakhmatov I, Bondarchuk IuA, Vdovin VM, Alekseeva OV, Kiselev V. Hemostasis changes and their correction by adaptogen. *Patol Fiziol Eksp Ter* 2010;43:6.
- Shakhmatov II, Nosova MN, Vdovin VM, Bondarchuk IuA, Kiselev VI. Peculiarities of hemostasis reactivity under stress load in persons with different degree of physical training. *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* 2011;97:1254-61.
- Shakhova EG, Spasov AA, Ostrovskii OV, Konovalova IV, Chernikov MV, Mel'nikova GI. Effectiveness of using the drug Kan-Yang in children with acute respiratory viral infection (clinico-functional data). *Vestn Otorinolaringol* 2003;(3):48-50.
- Shan BEI, Li QX, Liang WJ. Experimental study on anti-tumor effects of cortex *Acanthopanax senticosus* in vivo and in vitro. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2004;24:55-8.
- Shang SY, Ma YS, Wang SS. Effect of eleutherosides on ventricular late potential with coronary heart disease and myocarditis. *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1991;11:280-1, 261.
- Shapira MY, Raphaelovich Y, Gilad L, Or R, Dumb AJ, Ingber. Treatment of atopic dermatitis with herbal combination of *Eleutherococcus*, *Achillea millefolium*, and *Lamium album* has no advantage over placebo: a double blind, placebo-controlled, randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:691-3.
- Shen ML, Zhai SK, Chen HL, Luo YD, Tu GR, Ou DW. Immunopharmacological effects of polysaccharides from *Acanthopanax senticosus* on experimental animals. *Int J Immunopharmacol* 1991;13:549-54.

- Simonová MP, Laukovtá A, Chrastinová L, Plachá I, Stropfiová V, Cobanová K, Formelová Z, Chrenková M. Combined administration of bacteriocin-producing, probiotic strain *Enterococcus faecium* CCM7420 with *Eleutherococcus senticosus* and their effect in rabbits. *Pol J Vet Sci* 2013;16:619-27.
- Smalinskiene A, Lesauskaite V, Zitkevicius V, Savickiene N, Savickas A, Ryselis S, Sadauskienė I, Ivanov L. Estimation of the combined effect of *Eleutherococcus senticosus* extract and cadmium on liver cells. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1171:314-20.
- Smalinskiene A, Savickiene N, Zitkevicius V, Pangonyte D, Sadauskienė I, Kasauskas A, Ivanov L, Lesauskaite V, Savickas A, Rodovicius H. Effect of *Acanthopanax senticosus* on the accumulation of cadmium and on the immune response of spleen cells. *J Toxicol Environ Health A* 2014;77:1311-8.
- Song YY, Li Y, Zhang HQ. Therapeutic effect of syringin on adjuvant arthritis in rats and its mechanisms. *Yao Xue Xue Bao* 2010; 45:1006-1011.
- Soo Kim H, Young Park S, Kyoung Kim E, Yeon Ryu E, Hun Kim Y, Park G, Joon Lee S. *Acanthopanax senticosus* has a heme oxygenase-1 signaling-dependent effect on Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *J Ethnopharmacol* 2012;142:819-28.
- Soya H, Deocarís CC, Yamaguchi K, Ohiwa N, Saito T, Nishijima T, Kato M, Tateoka M, Matsui T, Okamoto M, Fujikawa T. Extract from *Acanthopanax senticosus* harms (Siberian ginseng) activates NTS and SON/PVN in the rat brain. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008;72:2476-80.
- Steinmann GG, Esperester A, Joller P. Immunopharmacological in vitro effects of *Eleutherococcus senticosus* extracts. *Arzneimittelforschung* 2001;51:76-83.
- Strel'chuk SI. Antimutagenic effect of *Eleutherococcus* extracts on plants treated with ethylmethane sulfonate- Tstol Genet 1987;21:136-9.
- Sui DY, Qu SC, Yu XF, Chen YP, Ma XY. Protective effect of ASS on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2004;29:71-4.
- Sun H, Lv H, Zhang Y, Meng X, Sui J, Wang X, Bi K. HPLC method for preliminary analysis of constituents in rat blood after oral administration of the extract of *Acanthopanax senticosus*. *J Sep Sci* 2007;30:3120-6.
- Sun YN, Li W, Yan XT, Yang SY, Song SB, Kim YH. Phenolic components from the stem of *Acanthopanax koreanum* and their inhibitory effects on NF-kappa B. *Biosci Biotechnol Biochem* 2014;78:374-7.
- Szolomicki J, Samochowiec L, Wójcicki J, Drożdżik M. The influence of active components of *Eleutherococcus senticosus* on cellular defence and physical fitness in man. *Phytother Res* 2000;14:30-5.
- Takahashi T, Kaku T, Sato T, Watanabe K, Sato J. Effects of *Acanthopanax senticosus* HARMS extract on drug transport in human intestinal cell line Caco-2. *J Nat Med* 2010;64:55-62.
- Takahashi Y, Tanaka M, Murai R, Kuribayashi K, Kobayashi D, Yanagihara N, Watanabe N. Prophylactic and therapeutic effects of *Acanthopanax senticosus* Harms extract on murine collagen-induced arthritis. *Phytother Res* 2014;28:1513-9.
- Tohda C, Ichimura M, Bai Y, Tanaka K, Zhu S, Komatsu K. Inhibitory effects of *Eleutherococcus senticosus* extracts on amyloid beta(25-35)-induced neuritic atrophy and synaptic loss. *J Pharmacol Sci* 2008;107:329-39.
- Vereshchagin IA. Treatment of dysentery in children with a combination of monomycin and *Eleutherococcus*. *Antibiotiki* 1978;23:633-6.
- Wagner H, Proksch A, Riess-Maurer I, Vollmar A, Odenthal S, Stuppner H, Jurcic K, Le Turdu M, Heur YH. Immunostimulant action of polysaccharides (heteroglycans) from higher plants. Preliminary communication. *Arzneimittelforschung* 1984;34:659-61.
- Wagner H, Proksch A, Riess-Maurer I, Vollmar A, Odenthal S, Stuppner H, Jurcic K, Le Turdu M, Fang JN. Immunostimulating action of polysaccharides (heteroglycans) from higher plants. *Arzneimittelforschung* 1985;35:1069-75.
- Wang L, Yu XF, Qu SC, Xu HL, Sui DY. Effects of CASI on myocardial ischemia-reperfusion arrhythmia in rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2007;32:2174-7.
- Wang X1, Hai CX, Liang X, Yu SX, Zhang W, Li YL. The protective effects of *Acanthopanax senticosus* harms aqueous extracts against oxidative stress: role of Nrf2 and antioxidant enzymes. *J Ethnopharmacol* 2010;127:424-32.
- Wang ZB, Jiang H, Xia YG, Yang BY, Kuang HX.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitory constituents from *Acanthopanax senticosus* harm leaves. *Molecules* 2012;17:6269-76.
- Wang HC, Tseng YH, Wu HR, Chu FH, Kuo YH, Wang SY. Anti-proliferation effect on human breast cancer cells via inhibition of pRb phosphorylation by taiwanin E isolated from *Eleutherococcus trifoliatus*. *Nat Prod Commun* 2014a;9:1303-6.
- Wang HQ, Li DL, Lu YJ, Cui XX, Zhou XF, Lin WP, Conney AH, Zhang K, Du ZY, Zheng X. Anticancer activity of *Acanthopanax trifoliatus* (L) Merr extracts is associated with inhibition of NF- $\kappa$ B activity and decreased Erk1/2 and Akt phosphorylation. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014b;15:9341-6.
- Wang X, Zhuang X, Wei R, Wang C, Xue X, Mao L. Protective effects of *Acanthopanax* vs. Ulinastatin against severe acute pancreatitis-induced brain injury in rats. *Int Immunopharmacol* 2015;24:285-98.
- Wang H, Sun B, Zhang Z, Chen J, Hao Q, Sun Y, Yang Y, Wang Z, Pei J. Effects of *Acanthopanax senticosus* polysaccharide on the proliferation, apoptosis and cell cycle in human HepG2 cells. *Pharmazie* 2016;71:201-4.
- Watanabe K, Kamata K, Sato J, Takahashi T. Fundamental studies on the inhibitory action of *Acanthopanax senticosus* Harms on glucose absorption. *J Ethnopharmacol* 2010;132:193-9.
- Wiegant FA, Surinova S, Ytsma E, Langelaar-Makkinje M, Wikman G, Post JA. Plant adaptogens increase lifespan and stress resistance in *C. elegans*. *BioGerontology* 2009;10:27-42.
- Wildfeuer A, Mayerhofer D. The effects of plant preparations on cellular functions in body defense. *Arzneimittelforschung* 1994;44:361-6.
- Wu Y, Wang X, Li M, Campbell TC. Effect of Ciwujia (*Radix Acanthopanax senticosus*) preparation on exercise performance under constant endurance load for elderly. *Wei Sheng Yan Jiu* 1998;27:421-4.
- Wu W, Liu JH, Yin CP, Zhang CH. A comparative study of the effects of *Acanthopanax senticosus* injection, theophylline and caffeine on human sperm mobility in vitro. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2009;15:278-81.
- Wu YL1, Jiang YZ, Jin XJ, Lian LH, Piao JY, Wan Y, Jin HR, Joon Lee J, Nan JX. Acanthoic acid, a diterpene in *Acanthopanax koreanum*, protects acetaminophen-induced hepatic toxicity in mice. *Phytomedicine* 2010;17:475-9.
- Wu F, Li H, Zhao L, Li X, You J, Jiang Q, Li S, Jin L, Xu Y. Protective effects of aqueous extract from *Acanthopanax senticosus* against corticosterone-induced neurotoxicity in PC12 cells. *J Ethnopharmacol* 2013;148:861-8.
- Wu ZY, Zhang YB, Zhu KK, Luo C, Zhang JX, Cheng CR, Feng RH, Yang WZ, Zeng F, Wang Y, Xu PP, Guo JL, Liu X, Guan SH, Guo DA. Anti-inflammatory diterpenoids from the root bark of *Acanthopanax gracilistylus*. *J Nat Prod* 2014;77:2342-51.
- Xie Y, Zhang B, Zhang Y. Protective effects of *Acanthopanax* polysaccharides on cerebral ischemia-reperfusion injury and its mechanisms. *Int J Biol Macromol* 2015;72:946-50.
- Yamazaki T, Shimosaka S, Sasaki H, Matsumura T, Tukiya T, Tokiwa T. (+)-Syringaresinol-di-O-beta-D-glucoside, a phenolic compound from *Acanthopanax senticosus* Harms, suppresses proinflammatory mediators in SW982 human synovial sarcoma cells by inhibiting activating protein-1 and/or nuclear factor-kappaB activities. *Toxicol In Vitro* 2007;21:1530-7.
- Yamazaki T, Tokiwa T. Isofraxidin, a coumarin component from *Acanthopanax senticosus*, inhibits matrix metalloproteinase-7 expression and cell invasion of human hepatoma cells. *Biol Pharm Bull* 2010;33:1716-22.
- Yang JY, Lee KS, Kim MK, Moon SK, Kang MK, Park BH, Kim JS, Park JW. Effect of *Acanthopanax senticosus* on lipoprotein lipase in 3T3-L1 adipocytes. *Phytother Res* 2004;18:160-3.
- Yang C, An Q, Xiong Z, Song Y, Yu K, Li F. Triterpenes from *Acanthopanax sessiliflorus* fruits and their antiplatelet aggregation activities. *Planta Med* 2009a;75:656-9.
- Yang Q, Yang J, Xie P, Zeng ZL, Li A, Yang J, Zhang XD, Li YM, Lü FJ. Effects of Ciwujia in inducing marrow stromal cell differentiation into neuron-like cells in vitro. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2009b;29:487-90.
- Yi JM, Kim MS, Seo SW, Lee KN, Yook CS, Kim HM. *Acanthopanax senticosus* root inhibits mast cell-dependent anaphylaxis. *Clin Chim Acta* 2001;312:163-8.
- Yoo HH, Lee SH, Jin C, Kim DH. Mechanism-based inactivation of cytochrome P450 3A4 by methylenedioxyphenyl lignans from *Acanthopanax chiensis*. *Planta Med* 2008;74:822-7.
- Yoon TJ, Yoo YC, Lee SW, Shin KS, Choi WH, Hwang SH, Ha ES, Jo SK, Kim SH, Park WM. Anti-metastatic activity of *Acanthopanax senticosus* extract and its possible immunological mechanism of action. *J Ethnopharmacol* 2004;93:247-53.
- Yoon WJ, Ham YM, Yoon HS, Lee WJ, Lee NH, Hyun CG. Acanthoic acid inhibits melanogenesis through tyrosinase downregulation and melanogenic gene expression in B16 melanoma cells. *Nat Prod Commun* 2013;8:1359-62.
- Zang QC, He JJ, Bai JF, Zheng YJ, Zhang RP, Li TG, Wang ZH, He JM, Abliz Z. Rapid screening and quality evaluation for the harmful substance 5-hydroxymethyl furfural in commercially available traditional Chinese medicine injection using LC-MS/MS method. *Yao Xue Xue Bao* 2013;48:1705-9.
- Załuski D, Kuźniewski R. In vitro anti-AChE, anti-BuChE, and antioxidant Activity of 12 Extracts of *Eleutherococcus* Species. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:4135135.
- Załuski D, Smolarz HD. TLC profiling, nutritional and pharmacological properties of Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus*) cultivated in Poland. *Pak J Pharm Sci* 2016;29:1497-1502.
- Załuski D, Olech M, Galanty A, Verpoorte R, Kuźniewski R, Nowak R, Bogucka-Kocka A. Phytochemical Content and Pharma-Nutrition Study on *Eleutherococcus senticosus* Fruits Intractum. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:9270691.
- Zhang SN, Li XZ, Wang Y, Zhang N, Yang ZM, Liu SM, Lu F. Neuroprotection or neurotoxicity: new insights into the effects of *Acanthopanax senticosus* harms on nervous system through cerebral metabolomics analysis. *J Ethnopharmacol* 2014a;156:290-300.
- Zhang X, Kang D, Zhang L, Peng L. Shuganjiyeu capsule for major depressive disorder (MDD) in adults: a systematic review. *Aging Ment Health* 2014b;18:941-53.
- Zhang SN, Li XZ, Liu SM, Lu F. Metabonomic study of the effects of *Acanthopanax senticosus* on peripheral system of rats. *Planta Med* 2015a;81:722-32.
- Zhang SN, Li XZ, Lu F, Liu SM. Cerebral potential biomarkers discovery and metabolic pathways analysis of  $\alpha$ -synucleinopathies and the dual effects of *Acanthopanax senticosus* Harms on central nervous system through metabolomics analysis. *J Ethnopharmacol* 2015b;163:264-72.
- Zhang A, Liu Z, Sheng L, Wu H. Protective effects of syringin against lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *J Surg Res* 2016;209:252-257.
- Zhao Z, Xu X, Ye Q, Dong L. Ultrasound extraction optimization of *Acanthopanax senticosus* polysaccharides and its antioxidant activity. *Int J Biol Macromol* 2013;59:290-4.
- Zhou L, Yang ZY. The effects of exercise and glucose and/or acanthopanax senticosi after workout on AMPK in muscle cell of rat Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi 2012;28:145-8.