

人參皂苷和達瑪烷苷元 的抗衰老作用



Pegasus Pharmaceuticals Group Inc.
(Canada)

2007 年 12 月 20 日

人參皂苷和達瑪烷苷元的抗衰老作用

衰老的機制和生理變化

人體因為年齡的增長，各個器官的生理功能逐漸發生退步的過程稱為「生理性衰化」。由於患有某種疾病的因素，生理性的老化會導致衰老的過程加速，稱為「病理性衰老」，或稱為「異常性老化」¹。無論何種原因之故所發生的老化過程，臟器的總細胞數及功能會逐漸喪失，細胞的質與量會改變，臟器的正常生理活動亦會改變，導致臟器的儲備功能亦減退，對外界的適應能力下降。

人體的衰老現象是漸漸的變化。最早出現的細微改變，多從外形上反映出來。常見者為皮膚、毛髮的改變；之後是顏貌、牙齒及體型的改變。隨著年齡的增長，各個臟器系統在結構、形態上也發生了變化，器官功能也隨之改變。如肺活量減少、心臟功能減退、消化能力減退、腎臟儲備能力降低等。同時，最重要的中樞神經功能也減退，記憶力差，甚至發生癡呆、帕金森症等。

研究證明，衰老是「外因」與「內因」相互作用的結果。

外因是體內新陳代謝過程中所產生的自由基，增加了身體的氧化壓力 (Oxidative stress)²。因為自由基具有很大的自由能，具備極強的氧化作用能力，氧化作用能破壞所碰到的任何分子結構，使到體內多種大分子結構如 DNA、RNA、蛋白質等，產生氧化變性、聯結或斷裂，破壞細胞的結構或功能。自由基還可導致脂質雙層生物細胞膜中的不飽和脂肪酸過氧化，代謝物過氧化脂質又能與其他物質結合成無活性的大分子複合物—脂褐素。脂褐素堆積於細胞中，會影響細胞的功能。

內因是人體內有一組控制細胞生長或死亡的基因如 max、 bcl-2、 p53、 c-myc， SEN6A、 Hic-5、 22 new ESTs、 SM22、 SGPO-2/APO J 等，有些能引起細胞程式性凋亡 (Apoptosis)，另一組基因則能促使細胞永生不死^{3,4}。另外，位於染色體末端的端粒 (Telomere)，是被認為是人體的分子鐘，控制細胞的衰老過程⁵。維持端粒的長度在一定範圍內，可保存細胞的增生能力。

內因在外因 (自由基) 的影響下，端粒長度縮短，人體的分子鐘進程變快，誘導增加凋亡基因的表現，降低細胞生長基因的表現。內外因作用的結果，就是身體衰老的發生的過程。

抗衰老的治療措施

據 2001 年 WHO 估計，從 1970 年到 2025 年的 55 年間，世界老年人口將增加約 6.94 億。在 2025 年全世界 60 歲以上老年人口總數將超過 12 億。如何保持老年人的健康，降低老年人因疾病帶來的社會與經濟的負擔，以及能開展他們能繼續為國家貢獻力量、是世界各國急需要解決的重大公共衛生問題。

人類對抗衰老的研究可以追溯到數千年前的歷史，抗衰老的方法除了生活習慣的改變外，主要可分為兩方面。一是基因治療。二是藥物治療，如褪黑素 (melatonin/MT)，維生素和微量元素如 Vitamin A, E, Zn、Mn、Se、Cu 等，在抗衰老的效果上尚不明顯。

中醫對人體衰老或早衰的認識已源遠流長。中藥中具有代表性的藥物是「人參」，是一種強壯滋補的藥用植物，在人體具有多種藥理作用。《神農本草經》認為，人參能「補五臟，安精神，定魂魄，止驚悸，除邪氣，明目開心益智。久服輕身延年」，具有「返老還童」之功效。

人參抗衰老的機制

發揮人參的藥理作用，主要的活性成分是「人參皂苷」(Ginsenosides)及其代謝產物「達瑪烷苷元」(Dammarane)，包括 Rg1, Rg3, Rb1, Re, Rh, aPPD, aPPT 等。研究顯示，人參皂苷和達瑪烷苷元能夠延緩衰老的機制如下。

一、 抗氧化作用

人體內自由基的產生與老化過程有密切的關係。人參皂苷具有強力的抗氧化作用，是抗衰老作用的主要機制之一。人參皂苷能夠清除人體內過多的一氧化氮、超氧陰離子(superoxide, $O_2^{\cdot-}$)、羥基自由基(hydroxyl radicals, OH^{\cdot})、以及過氧亞硝基陰離子(peroxynitrite, $ONOO^{\cdot}$)，並且還原後的達瑪烷苷元效果更佳⁶。Rd、Rc、Rb1、Re、R1、Rg1、Rb3 和 Rh1 均發現有強力的抗氧化的作用⁷。動物實驗證明能夠很顯著地增加谷胱甘肽 (glutathione/GSH)的濃度，抑制谷胱甘肽二硫鍵 (glutathione disulfide/GSSG)的形成。Rd 還能增加谷胱甘肽過氧化物酶(glutathione peroxidase/GSH-Px)和谷胱甘肽還原酶(glutathione reductase) 的活性⁸。人參皂苷和達瑪烷苷元能夠促進 SOD 和過氧化氫酶 (catalase) 在肝細胞的表現⁹⁻¹¹，有效清除機體內的自由基的功能。大腦是人體內最重要的器官，神經細胞的氧化壓力(Oxidative stress)也隨著年齡增長而

加大，人參皂苷和達瑪烷苷元能夠有效地緩和這一過程。例如，Rg3、Rg1 和 Rg5/Rk1 均能明顯地抑制因大腦缺血或其他原因導致的 NAPDH 活性和脂質過氧化(LPO)的增加，同時升高大腦中對抗氧化壓力的酶如 GSH、谷胱甘肽還原酶、過氧化氫酶(catalase)、谷胱甘肽-S-轉移酶(glutathione-S-transferase)、谷胱甘肽過氧化物酶及超氧化物歧化酶 (Superoxide dismutase, SOD)的濃度，有效降低大腦內自由基的含量^{12, 13}。

人體的自由基主要是由白血球(單核-巨噬細胞，中性粒細胞等)產生的。達瑪烷苷元 aPPD 能夠明顯增加白血球內的血紅素氧化酶 (Heme oxygenase, HO)，來對抗氧自由基的生成¹⁴。人體運動試驗，服用人參製品能顯著提高血液中的抗氧化酶 catalase 和 SOD 的濃度，從而降低氧化血液中丙二醛 (malondialdehyde, MDA)的濃度，氧化壓力的程度也隨之下降¹⁵。

二、 抗凋亡、保護端粒 (Telomere)

細胞的自然凋亡是受基因所控制。人參皂苷和達瑪烷苷元能夠調控凋亡基因的表現，來延緩細胞的老化的過程，以延緩衰老。Rg1 治療能夠降低 P21 蛋白的表現，阻止細胞進入凋亡/衰老途徑；又能提升細胞週期蛋白 E (Cyclin E) 和 CDK2 的濃度，促使細胞進入增殖分裂週期¹⁶。

人參皂苷和達瑪烷苷元能夠維持端粒的正常長度，因此能夠阻止細胞進入衰老過程。經過 Rg1 預處理過的細胞，不但其端粒的長度維持穩定，而且端粒酶 (Telomerase) 的活性也增強，透過細胞週期來調控蛋白的表現，延緩因自由基引起的端粒長度過快縮短的現象^{17, 18}。此項研究結論，為人參皂苷和達瑪烷苷元在 DNA 分子層次上其抗衰老作用建立了重要的實驗理論依據。

三、 中樞神經系統功能的改善

皂苷與達瑪烷苷元能夠提高大腦的抗氧化壓力的能力，提高神經元對有毒化學物質的抵抗能力，從而能夠延緩衰老過程。

動物實驗的大鼠服用 Rg3，大腦神經脂質過氧化的程度下降，利用神經毒素丙烯醯胺所引起的神經元細胞損傷程度也降低，大腦損害的指標 LDH 血中濃度也比對照組低¹⁹。皂苷和達瑪烷苷元能夠抑制大腦內蛋白質的過氧化，改善大腦皮質神經元細胞膜的流動性^{20, 21}。因為具有這種神經保護作用，所以皂苷和達瑪烷苷元能有效治療因缺血/缺氧、雙氧水、黃嘌呤氧化酶 (xanthine/xanthine

oxidase)、谷氨酸 (glutamate)、東莨菪碱 (scopolamine)、以及 1-甲基 4-苯基 1, 2, 3, 6-四氫吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine /MPTP) 引起的大腦損傷，以及隨之而來的功能減退如癡呆 (Alzheimer disease) 和帕金森綜合征 (Parkinson syndrome)²²⁻²⁶。

皂苷和達瑪烷苷元對神經元的保護作用是通過抑制神經元細胞的凋亡。在動物模型和細胞培養中，Rg1、Rg3 和 Rb1 能啟動抗凋亡基因 Bcl-X(L)和 Bcl-2 的表現，從而能抑制因缺血 多巴胺 或 1-甲基-4-苯基-吡啶(1-methyl-4-phenyl-pyridinium, MPP) 所引起的神經元細胞凋亡/死亡，另動物的定向航行能力 (place navigation)、空間學習能力 (Spatial learning) 以及認知行為都得到很大程度的保存²⁷⁻³³。

令人振奮的是，皂苷和達瑪烷苷元也能促進神經元細胞再生。例如，PPD 能夠促進神經元的軸突增生，增加細胞的可塑性，阻滯或延緩神經元因年齡的增加而發生退行性變化^{34, 35}。Rg1、Rg3 和 Rb1 能夠促進神經元以及神經元前驅細胞 (neural progenitor cells) 增殖和分化，促進細胞間突觸的形成^{28, 36, 37}。抑制神經元的死亡，同時又促進神經元的生長，均能延緩老化的現象。

人參皂苷和達瑪烷苷元可以改善記憶，緩解老年癡呆症的症狀，在細胞培養和動物實驗均得到了證實。Rg3、Rg1 和 Re 能夠顯著降低神經元細胞合成和分泌澱粉樣蛋白 A β 42，因為這種物質在腦內的堆積會造成老年癡呆³⁸，能夠改善因澱粉樣蛋白的質堆積所引起的神經元細胞軸突萎縮 (axonal atrophy)、突觸喪失 (synaptic loss)、以及伴隨的記憶力下降^{18, 39}。給大鼠服用含人參皂苷和達瑪烷苷元製劑 1 個月後，與對照組相比，穿越迷宮的時間大大縮短，說明大鼠的空間學習和記憶能力有大幅的提高⁴⁰。

另一項臨床研究發現，人參皂苷和達瑪烷苷元能夠改善中老年患者的認知功能。利用認知功能 MMSE 評估表去評估實驗組與對照組發現，有服用比沒有服用人參皂苷和達瑪烷苷元的語言學習測試 (Verbal Learning Test)、記憶力測試均優於對照組⁴¹。在瑞典進行臨床研究也證明，人參皂苷和達瑪烷苷元能夠促進人的記憶力，在所測試的 8 項測試中，實驗組均優於對照組的成績⁴²。人參皂苷和達瑪烷苷元改善記憶的效用很快，單次服用後就能發揮作用⁴³⁻⁴⁵。

進一步的研究發現，達瑪烷苷元改善記憶力的作用是經由調節腦內神經傳遞物質 (neurotransmitter)。皂苷和達瑪烷苷元能夠預防 β -澱粉樣蛋白 (β -amyloid) 在海馬迴中的沈澱而導致乙醯膽鹼傳遞 (hippocampal

cholinergic transmission) 異常，因此能發揮抗失憶的作用，並且在一定程度上可以提高學習和記憶能力⁴⁶⁻⁴⁸。另外，Rb3 也能夠降低腦內甘胺酸 (glycine) 與其受體的結合，阻斷甘胺酸介導的神經信號傳導⁴⁹。

四、 心血管系統功能改善

人參皂苷和達瑪烷苷元能夠保護心臟，改善心血管系統的功能。Re 能夠保護心肌免於受外源性和內源性的氧化壓力傷害，減輕雙氧水 (H₂O₂) 和抗霉素 A (antimycin A) 對心肌細胞的損傷^{50, 51}。能夠明顯抑制阿黴素 (adriamycin) 所導致的心臟衰竭⁵²。能夠有效的防止和逆轉因缺血或缺血後再灌流所引起的心肌損傷，以最大程度地恢復心臟的收縮功能⁵³。

隨著年齡的增加，血管的內皮 (endothelia) 功能發生障礙，動脈粥樣硬化，高血壓。實驗證實，皂苷和達瑪烷苷元對血管的內皮細胞有明顯的保護作用，能夠調節心臟血管系統的功能。Rg1 能夠與糖皮質激素受體 (glucocorticoid receptor) 作用，促進內皮細胞內的 iNOS 的活性，促進一氧化氮 (NO) 的生成，恢復內皮的功能⁵⁴。Rb1 能夠對抗半胱胺酸 (homocysteine) 對內皮的損害，減少超氧陰離子 (superoxide anion) 的產生，保護血管內皮細胞^{55, 56}。

皂苷與達瑪烷苷元還具有降血脂、抵抗脂蛋白 (lipoprotein) 的過氧化作用⁵⁷，預防動脈粥樣硬化的發生。這些有益心血管系統的作用，對於預防和治療因衰老所引起的心血管疾病具有重大的意義。

五、 肝功能的改善

肝臟是人體最重要的解毒器官，隨著年齡的增長，其功能也會下降。但是人參皂苷和達瑪烷苷元具有保護肝細胞的能力。人參皂苷和達瑪烷苷元能夠活化肝臟內谷胱甘肽、谷胱甘肽過氧化物酶 (glutathione peroxidase) 以及超氧化物歧化酶 (SOD) 的活性，增加肝臟的抗氧化能力⁵⁸。服用 Rg3 和 Rh2 後的動物，對丁基過氧化氫 (tert-butyl hydroperoxide) 的抵抗力增強，肝臟損傷指標 ALT 和 AST 濃度也較低。Rb1 也具有與 Rg3 和 Rh2 一樣的肝臟保護作用^{59, 60}。

六、 腎功能的改善

人參皂苷和達瑪烷苷元能夠延緩腎功能的衰退，保存腎小管上皮細胞的物質轉運功能，對抗因氧化壓力所引起的腎小管損傷⁶¹，阻止藥物 cephaloridine 引起的腎小球濾過功能下降，降低血液中尿素氮 (urea nitrogen) 和肌酐 (creatinine) 的濃度⁶²。

七、免疫功能的改善

人參皂苷和達瑪烷苷元還能增強人體的免疫功能。Rg1 能增加白介素 IL-2 (interleukin 2) 來促進淋巴細胞的增生⁶³。人參皂苷和達瑪烷苷元能夠改善淋巴細胞膜的流動性，從而改善了淋巴細胞的功能⁶⁴。人參皂苷和達瑪烷苷元還能促進樹突狀細胞的增生，促使 T 淋巴細胞向 Th1 方向分化，從而促進由 T 細胞導引的細胞免疫 (T-cell mediated cellular immunity) 以及 B 細胞導引的體液免疫(B-cell mediated humoral immunity)反應⁶⁵。

八、造血系統的改善

人參皂苷和達瑪烷苷元能有效保護骨髓造血功能，降低骨髓細胞的 DNA 突變發生率，促進骨髓幹細胞的存活^{66,67}，改善紅血球的細胞膜流動性，免其受自由基的攻擊而溶血⁶⁸。

九、肌肉系統的改善

保護肌肉細胞免受運動的傷害，預防因年齡所引起的肌肉質量的喪失⁶⁹。

十、結締組織細胞的改善

人參皂苷和達瑪烷苷元能夠促進纖維母細胞(fibroblast)產生 I-型膠原⁷⁰，對於恢復皮膚的彈性、滋潤肌膚、淡化皺紋，抵抗歲月所帶來的皮膚傷害。

十一、性功能的改善

人參皂苷和瑪烷苷元能夠改善男性因糖尿病所引起的性功能衰退。服用人參皂苷和達瑪烷苷元能夠清除自由基，降低氧化壓力，改善因糖尿病而引起的勃起功能障礙 (Erectile dysfunction)⁷¹。

綜上所述，人參皂苷及達瑪烷苷元能夠清除機體的自由基，降低氧化壓力，消滅外因對衰老過程的加速作用。另外，人參皂苷和達瑪烷苷元也能在細胞內調節基因的表現，調控人體衰老的分子鐘-端粒，從而阻止或延緩細胞進入衰老的過程。因此，人參皂苷及達瑪烷苷元對於延緩衰老、防止和治療因衰老所產生的臟器功能衰退有不可估計的效用。

參考文獻：

1. Masoro EJ. Physiological system markers of aging. *Exp Gerontol.* 1988;23(4-5):391-397.
2. Rattan SI. Theories of biological aging: genes, proteins, and free radicals. *Free Radic Res.* Dec 2006;40(12):1230-1238.
3. Zhang JH, Zhang Y, Herman B. Caspases, apoptosis and aging. *Ageing Res Rev.* Oct 2003;2(4):357-366.
4. Vijg J. Profiling aging by gene arrays. *Mech Ageing Dev.* Dec 7 1999;112(1):1-4.
5. Blasco MA. Telomere length, stem cells and aging. *Nat Chem Biol.* Oct 2007;3(10):640-649.
6. Kang KS, Kim HY, Pyo JS, et al. Increase in the free radical scavenging activity of ginseng by heat-processing. *Biol Pharm Bull.* Apr 2006;29(4):750-754.
7. Liu ZQ, Luo XY, Liu GZ, et al. In vitro study of the relationship between the structure of ginsenoside and its antioxidative or prooxidative activity in free radical induced hemolysis of human erythrocytes. *J Agric Food Chem.* Apr 23 2003;51(9):2555-2558.
8. Yokozawa T, Satoh A, Cho EJ. Ginsenoside-Rd attenuates oxidative damage related to aging in senescence-accelerated mice. *J Pharm Pharmacol.* Jan 2004;56(1):107-113.
9. Kim DW, Eum WS, Jang SH, et al. Ginsenosides enhance the transduction of tat-superoxide dismutase into mammalian cells and skin. *Mol Cells.* Dec 31 2003;16(3):402-406.
10. Fu Y, Ji LL. Chronic ginseng consumption attenuates age-associated oxidative stress in rats. *J Nutr.* Nov 2003;133(11):3603-3609.
11. Chang MS, Lee SG, Rho HM. Transcriptional activation of Cu/Zn superoxide dismutase and catalase genes by panaxadiol ginsenosides extracted from *Panax ginseng*. *Phytother Res.* Dec 1999;13(8):641-644.
12. Shah ZA, Gilani RA, Sharma P, et al. Cerebroprotective effect of Korean ginseng tea against global and focal models of ischemia in rats. *J Ethnopharmacol.* Oct 3 2005;101(1-3):299-307.
13. Kim CS, Park JB, Kim KJ, et al. Effect of Korea red ginseng on cerebral blood flow and superoxide production. *Acta Pharmacol Sin.* Dec 2002;23(12):1152-1156.
14. Lee SH, Seo GS, Ko G, et al. Anti-inflammatory activity of 20(S)-protopanaxadiol: enhanced heme oxygenase 1 expression in RAW 264.7 cells. *Planta Med.* Dec 2005;71(12):1167-1170.
15. Kim SH, Park KS, Chang MJ, et al. Effects of *Panax ginseng* extract on exercise-induced oxidative stress. *J Sports Med Phys Fitness.* Jun 2005;45(2):178-182.
16. Zhao CH, Chen XC, Jin JS, et al. [Effect of ginsenoside Rg1 on expression of p21, cyclin E and CDK2 in the process of cell senescence]. *Yao Xue Xue Bao.* Sep 2004;39(9):673-676.
17. Wang Y, Fang MY, Jiang F, et al. [Effects of arsenic trioxide, ginseng saponin and beta-elemene on telomere-telomerase system in K562 cell line]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* Jun 2004;12(3):315-320.
18. Wang Y, Fang MY. Effect of ginseng saponin, arsenic trioxide, beta-elemene combined with CTX on telomere-telomerase system in K562 cell line. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* Dec 2006;14(6):1089-1095.

19. Manna F, Abdel-Wahhab MA, Ahmed HH, et al. Protective role of Panax ginseng extract standardized with ginsenoside Rg3 against acrylamide-induced neurotoxicity in rats. *J Appl Toxicol.* May-Jun 2006;26(3):198-206.
20. Siddique MS, Eddeb F, Mantle D, et al. Extracts of Ginkgo biloba and Panax ginseng protect brain proteins from free radical induced oxidative damage in vitro. *Acta Neurochir Suppl.* 2000;76:87-90.
21. Li JQ, Zhang JT. [Effects of age and ginsenoside RG1 on membrane fluidity of cortical cells in rats]. *Yao Xue Xue Bao.* 1997;32(1):23-27.
22. Zhou XM, Cao YL, Dou DQ. Protective effect of ginsenoside-Re against cerebral ischemia/reperfusion damage in rats. *Biol Pharm Bull.* Dec 2006;29(12):2502-2505.
23. Kim SR, Sung SH, Kwon SW, et al. Dammarane derivatives protect cultured rat cortical cells from glutamate-induced neurotoxicity. *J Pharm Pharmacol.* Dec 2000;52(12):1505-1511.
24. Bao HY, Zhang J, Yeo SJ, et al. Memory enhancing and neuroprotective effects of selected ginsenosides. *Arch Pharm Res.* Mar 2005;28(3):335-342.
25. Chen XC, Zhou YC, Chen Y, et al. Ginsenoside Rg1 reduces MPTP-induced substantia nigra neuron loss by suppressing oxidative stress. *Acta Pharmacol Sin.* Jan 2005;26(1):56-62.
26. Jin SH, Park JK, Nam KY, et al. Korean red ginseng saponins with low ratios of protopanaxadiol and protopanaxatriol saponin improve scopolamine-induced learning disability and spatial working memory in mice. *J Ethnopharmacol.* Aug 1999;66(2):123-129.
27. Zhang B, Hata R, Zhu P, et al. Prevention of ischemic neuronal death by intravenous infusion of a ginseng saponin, ginsenoside Rb(1), that upregulates Bcl-x(L) expression. *J Cereb Blood Flow Metab.* May 2006;26(5):708-721.
28. Cheng Y, Shen LH, Zhang JT. Anti-amnesic and anti-aging effects of ginsenoside Rg1 and Rb1 and its mechanism of action. *Acta Pharmacol Sin.* Feb 2005;26(2):143-149.
29. Lee JY, Kim JW, Cho SD, et al. Protective effect of ginseng extract against apoptotic cell death induced by 2,2',5,5'-tetrachlorobiphenyl in neuronal SK-N-MC cells. *Life Sci.* Aug 13 2004;75(13):1621-1634.
30. Chen XC, Fang F, Zhu YG, et al. Protective effect of ginsenoside Rg1 on MPP+-induced apoptosis in SHSY5Y cells. *J Neural Transm.* Aug 2003;110(8):835-845.
31. Chen XC, Zhu YG, Zhu LA, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates dopamine-induced apoptosis in PC12 cells by suppressing oxidative stress. *Eur J Pharmacol.* Jul 18 2003;473(1):1-7.
32. Fang F, Chen XC, Zhu YG, et al. [Ginsenoside Rg1 may protect SHSY5Y cells from apoptosis induced by MPP+ through JNK way]. *Yao Xue Xue Bao.* Mar 2003;38(3):176-180.
33. Mook-Jung I, Hong HS, Boo JH, et al. Ginsenoside Rb1 and Rg1 improve spatial learning and increase hippocampal synaptophysin level in mice. *J Neurosci Res.* Mar 15 2001;63(6):509-515.
34. Tohda C, Hashimoto I, Kuboyama T, et al. Metabolite 1 of protopanaxadiol-type saponins, an axonal regenerative factor, stimulates teneurin-2 linked by PI3-kinase cascade. *Neuropsychopharmacology.* Jun 2006;31(6):1158-1164.

35. Zhang JT. [Nootropic mechanisms of ginsenoside Rg1--influence on neuronal plasticity and neurogenesis]. *Yao Xue Xue Bao*. May 2005;40(5):385-388.
36. Shen LH, Zhang JT. Ginsenoside Rg1 promotes proliferation of hippocampal progenitor cells. *Neurol Res*. Jun 2004;26(4):422-428.
37. Rudakewich M, Ba F, Benishin CG. Neurotrophic and neuroprotective actions of ginsenosides Rb(1) and Rg(1). *Planta Med*. Aug 2001;67(6):533-537.
38. Chen F, Eckman EA, Eckman CB. Reductions in levels of the Alzheimer's amyloid beta peptide after oral administration of ginsenosides. *Faseb J*. Jun 2006;20(8):1269-1271.
39. Tohda C, Matsumoto N, Zou K, et al. Abeta(25-35)-induced memory impairment, axonal atrophy, and synaptic loss are ameliorated by M1, A metabolite of protopanaxadiol-type saponins. *Neuropsychopharmacology*. May 2004;29(5):860-868.
40. Tian JZ, Yin JX, Cheng L, et al. [Research of kingsbrain on improving the learning and memory ability of MCAO rats]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. Mar 2006;31(6):480-482, 521.
41. Tian JZ, Zhu AH, Zhong J. [A follow-up study on a randomized, single-blind control of King's Brain pills in treatment of memory disorder in elderly people with MCI in a Beijing community]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. Oct 2003;28(10):987-991.
42. Persson J, Bringlov E, Nilsson LG, et al. The memory-enhancing effects of Ginseng and Ginkgo biloba in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. Apr 2004;172(4):430-434.
43. Kennedy DO, Scholey AB, Wesnes KA. Modulation of cognition and mood following administration of single doses of Ginkgo biloba, ginseng, and a ginkgo/ginseng combination to healthy young adults. *Physiol Behav*. Apr 15 2002;75(5):739-751.
44. Kennedy DO, Scholey AB, Wesnes KA. Differential, dose dependent changes in cognitive performance following acute administration of a Ginkgo biloba/Panax ginseng combination to healthy young volunteers. *Nutr Neurosci*. 2001;4(5):399-412.
45. Kennedy DO, Scholey AB, Wesnes KA. Dose dependent changes in cognitive performance and mood following acute administration of Ginseng to healthy young volunteers. *Nutr Neurosci*. 2001;4(4):295-310.
46. Lee TF, Shiao YJ, Chen CF, et al. Effect of ginseng saponins on beta-amyloid-suppressed acetylcholine release from rat hippocampal slices. *Planta Med*. Oct 2001;67(7):634-637.
47. Parvizpur A, Ahmadiani A, Kamalinejad M. Probable role of spinal purinoceptors in the analgesic effect of Trigonella foenum (TFG) leaves extract. *J Ethnopharmacol*. Mar 8 2006;104(1-2):108-112.
48. Wang XY, Chen J, Zhang JT. [Effect of ginsenoside Rg1 on learning and memory impairment induced by beta-amyloid peptide(25-35) and its mechanism of action]. *Yao Xue Xue Bao*. Jan 2001;36(1):1-4.
49. Xu YX, Shi JS, Jiang ZL. Inhibitory influence of ginsenoside Rb(3) on activation of strychnine-sensitive glycine receptors in hippocampal neurons of rat. *Brain Res*. Mar 10 2005;1037(1-2):99-106.
50. Shao ZH, Xie JT, Vanden Hoek TL, et al. Antioxidant effects of American ginseng berry extract in cardiomyocytes exposed to acute oxidant stress. *Biochim Biophys Acta*. Feb 24 2004;1670(3):165-171.

51. Xie JT, Shao ZH, Vanden Hoek TL, et al. Antioxidant effects of ginsenoside Re in cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol.* Feb 27 2006;532(3):201-207.
52. You JS, Huang HF, Chang YL. Panax ginseng reduces adriamycin-induced heart failure in rats. *Phytother Res.* Dec 2005;19(12):1018-1022.
53. Zheng SY, Sun J, Zhao X, et al. Protective effect of shen-fu on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Am J Chin Med.* 2004;32(2):209-220.
54. Leung KW, Cheng YK, Mak NK, et al. Signaling pathway of ginsenoside-Rg1 leading to nitric oxide production in endothelial cells. *FEBS Lett.* May 29 2006;580(13):3211-3216.
55. Ohashi R, Yan S, Mu H, et al. Effects of homocysteine and ginsenoside Rb1 on endothelial proliferation and superoxide anion production. *J Surg Res.* Jun 15 2006;133(2):89-94.
56. Zhou W, Chai H, Lin PH, et al. Ginsenoside Rb1 blocks homocysteine-induced endothelial dysfunction in porcine coronary arteries. *J Vasc Surg.* May 2005;41(5):861-868.
57. Zhang XM, Qu SC, Sui DY, et al. [Effects of ginsenoside-Rb on blood lipid metabolism and anti-oxidation in hyperlipidemia rats]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* Nov 2004;29(11):1085-1088.
58. Voces J, Alvarez AI, Vila L, et al. Effects of administration of the standardized Panax ginseng extract G115 on hepatic antioxidant function after exhaustive exercise. *Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol.* Jun 1999;123(2):175-184.
59. Lee HU, Bae EA, Han MJ, et al. Hepatoprotective effect of 20(S)-ginsenosides Rg3 and its metabolite 20(S)-ginsenoside Rh2 on tert-butyl hydroperoxide-induced liver injury. *Biol Pharm Bull.* Oct 2005;28(10):1992-1994.
60. Lee HU, Bae EA, Han MJ, et al. Hepatoprotective effect of ginsenoside Rb1 and compound K on tert-butyl hydroperoxide-induced liver injury. *Liver Int.* Oct 2005;25(5):1069-1073.
61. Han HJ, Yoon BC, Park SH, et al. Ginsenosides protect apical transporters of cultured proximal tubule cells from dysfunctions induced by h(2)o(2). *Kidney Blood Press Res.* 2002;25(5):308-314.
62. Yokozawa T, Owada S. Effect of ginsenoside-Rd in cephaloridine-induced renal disorder. *Nephron.* Feb 1999;81(2):200-207.
63. Liu M, Zhang JT. [Immunoregulatory effects of ginsenoside Rg1 in aged rats]. *Yao Xue Xue Bao.* Nov 1995;30(11):818-823.
64. Liu J, Wang S, Liu H, et al. Stimulatory effect of saponin from Panax ginseng on immune function of lymphocytes in the elderly. *Mech Ageing Dev.* Aug 31 1995;83(1):43-53.
65. Takei M, Tachikawa E, Hasegawa H, et al. Dendritic cells maturation promoted by M1 and M4, end products of steroidal ginseng saponins metabolized in digestive tracts, drive a potent Th1 polarization. *Biochem Pharmacol.* Aug 1 2004;68(3):441-452.
66. Zhang QH, Wu CF, Duan L, et al. Protective effects of total saponins from stem and leaf of Panax ginseng against cyclophosphamide-induced genotoxicity and apoptosis in mouse bone marrow cells and peripheral lymphocyte cells. *Food Chem Toxicol.* Jan 2008;46(1):293-302.

67. Zhang QH, Wu CF, Duan L, et al. Protective effects of ginsenoside Rg(3) against cyclophosphamide-induced DNA damage and cell apoptosis in mice. *Arch Toxicol.* Jun 28 2007.
68. Liu ZQ, Luo XY, Sun YX, et al. Can ginsenosides protect human erythrocytes against free-radical-induced hemolysis? *Biochim Biophys Acta.* Aug 15 2002;1572(1):58-66.
69. Cabral de Oliveira AC, Perez AC, Prieto JG, et al. Protection of Panax ginseng in injured muscles after eccentric exercise. *J Ethnopharmacol.* Feb 28 2005;97(2):211-214.
70. Lee J, Jung E, Lee J, et al. Panax ginseng induces human Type I collagen synthesis through activation of Smad signaling. *J Ethnopharmacol.* Jan 3 2007;109(1):29-34.
71. Ryu JK, Lee T, Kim DJ, et al. Free radical-scavenging activity of Korean red ginseng for erectile dysfunction in non-insulin-dependent diabetes mellitus rats. *Urology.* Mar 2005;65(3):611-615.

