

人参皂苷 Rb₁ 对术后疲劳综合征大鼠中枢氧化应激的影响

杜璐迪¹, 张昌静¹, 叶星照¹, 庄成乐¹, 陈必成², 余震^{1*}

1. 温州医学院附属第一医院 胃肠外科, 浙江 温州 325000

2. 温州医学院附属第一医院 外科学实验室, 浙江 温州 325000

摘要: 目的 观察人参皂苷 Rb₁ 对术后疲劳综合征大鼠中枢氧化应激的影响, 探讨其抗疲劳机制。方法 采用 70% 中段小肠切除吻合术建立术后疲劳综合征大鼠模型。术前将大鼠按体重随机分为对照组、模型组和人参皂苷 Rb₁ (10 mg/kg) 组, 每组再按术后第 1、3、7、10 天各时间点分为 4 小组, 术前 1 h 给药, 连续给药至各小组相应时间点。术后第 2~7 天大鼠进行水迷宫实验, 第 1、3、7、10 天检测大鼠最大抓力及脑内丙二醛 (MDA) 的量、超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性, 电镜观察海马 CA1 区超微结构变化。结果 与对照组相比, 模型组大鼠最大抓力在第 3、7、10 天明显下降 ($P < 0.05$), 在水迷宫实验中总平均逃避潜伏期明显延长 ($P < 0.05$), 穿越平台次数明显减少 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 人参皂苷 Rb₁ 组大鼠上述行为学指标得到明显改善 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 模型组大鼠脑内 MDA 的量、SOD 活性在术后第 1、3 天明显上升 ($P < 0.05$), GSH-Px 活性在术后第 7 天明显上升 ($P < 0.05$); 与模型组相比, 人参皂苷 Rb₁ 组大鼠 MDA 的量明显下降 ($P < 0.05$), SOD、GSH-Px 活性明显上升 ($P < 0.05$)。电镜观察可见人参皂苷 Rb₁ 组大鼠海马 CA1 区神经元超微结构得到改善。结论 手术导致中枢氧化应激状态改变, 人参皂苷 Rb₁ 可通过增强中枢抗氧化酶活性减弱氧化应激损伤, 保护中枢神经元, 这可能是其抗术后疲劳的机制之一。

关键词: 人参皂苷 Rb₁; 术后疲劳综合征; 中枢氧化应激; 超氧化物歧化酶; 丙二醛; 谷胱甘肽过氧化物酶

中图分类号: R282.710.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2013)09-1168-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.09.019

Effect of ginsenoside Rb₁ on central oxidative stress of rats with postoperative fatigue syndrome

DU Lu-di¹, ZHANG Chang-jing¹, YE Xing-zhao¹, ZHUANG Cheng-le¹, CHEN Bi-cheng², YU Zhen¹

1. Department of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China

2. Department of Surgery Laboratory, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China

Abstract: **Objective** To investigate the central oxidative stress characteristics of rats with postoperative fatigue syndrome (POFS) and the antifatigue mechanism of ginsenosides Rb₁. **Methods** Rat models of POFS were established by using the 70% middle part of small bowel resection method. Ninety-six SD rats were randomly divided into control, model, and ginsenoside Rb₁ (GRb₁, 10 mg/kg) groups by weight. Rats in each group were administered 1 h before operation and were then divided into four subgroups at days 1, 3, 7, and 10. Morris water-maze test was done on postoperative days 2—7. Meanwhile, grasping test, malondialdehyde (MDA) content, superoxide dismutase (SOD), and glutathione peroxidase (GSH-Px) activities were detected on postoperative days 1, 3, 7, and 10 and the ultrastructure of hippocampal CA1 area was observed through electron microscope. **Results** Compared with the control group, the maximum grip of model rats had an obvious decline on days 3, 7, and 10 ($P < 0.05$). The total average escape latency was significantly extended ($P < 0.05$) and the platform crossing times were significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with the model group, the above indexes of rats in GRb₁ group were effectively improved after the intervention ($P < 0.05$). Compared with the control group, on postoperative days 1 and 3, the MDA content was obviously increased ($P < 0.05$) and SOD activity was obviously raised ($P < 0.05$). On postoperative day 7, GSH-Px activity was obviously raised ($P < 0.05$). After the intervention of GRb₁, the MDA content was effectively decreased ($P < 0.05$), SOD and GSH-Px activities were effectively improved ($P < 0.05$). Electron microscope showed that the

收稿日期: 2012-08-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81070702, 81171857); 浙江省卫生厅支撑学科项目 (11-ZC24); 浙江省医药卫生平台重点资助计划项目 (2011ZDA018); 浙江省中医药科学研究基金计划项目 (2011ZB087)

作者简介: 杜璐迪 (1987—), 男, 研究生, 研究方向为胃肠外科临床营养。Tel: 13758451191 E-mail: k24yyz@163.com

*通信作者 余震 Tel: (0577)88069806 E-mail: yuzhen0577@yahoo.com.cn

ultrastructure of hippocampal CA1 area of rats in GRb₁ group was significantly improved. **Conclusion** Surgical stress leads to the state change of central oxidative stress; GRb₁ could reduce the damage of oxidative stress by strengthening the activity of central anti-oxidant enzymes, so as to protect central neurons, which may be one of the mechanisms against POFS.

Key words: ginsenoside Rb₁; postoperative fatigue syndrome; central oxidative stress; superoxide dismutase; malonaldehyde; glutathione peroxidase

术后疲劳综合征 (postoperative fatigue syndrome, POFS) 是外科手术后推迟患者恢复至正常生活状态的生理和心理症状的集中表现, 是大手术后常见和主要的并发症之一, 腹部大手术会引起机体自由基产生增多, 导致机体氧化应激状态改变^[1-3]。中枢神经系统是术后疲劳综合征发生的关键部位。人参皂苷 Rb₁ 是人参的主要活性成分, 具有抗术后疲劳作用^[4-7]。因此本实验在前期研究基础上^[5,8], 应用抓力测试和水迷宫行为学实验, 综合评价人参皂苷 Rb₁ 对术后疲劳综合征大鼠的疲劳状态、术后 10 d 恢复期内大鼠中枢氧化应激的影响, 并探讨其抗术后疲劳的可能机制。

1 材料

1.1 药物与试剂

人参皂苷 Rb₁, 质量分数 ≥ 98.0%, 上海同田生物技术有限公司, 批号 10072432。丙二醛 (MDA) 试剂盒、超氧化物歧化酶 (SOD) 试剂盒、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 试剂盒、考马斯亮兰蛋白试剂盒, 南京建成生物工程研究所; 分析纯无水乙醇和冰乙酸, 温州金山试剂公司。

1.2 动物

成年雄性 SD 大鼠, SPF 级, 体质量 (220 ± 10) g, 上海斯莱克实验动物有限公司, 许可证号: SCXK (沪) 2007-0005。

1.3 仪器

YLS-13A 大小鼠抓力测定仪, 济南益延科技发展有限公司; Morris 水迷宫视频分析系统, 上海吉量软件科技有限公司; 5804R 台式低温离心机, 美国 Eppendorf 公司; JY92-2D 超声波细胞粉碎机, 宁波新芝生物科技股份有限公司; 数显式电热恒温水浴锅, 上海跃进医疗器械厂; BioTek 酶标仪, 美国伯腾仪器有限公司; 722N 可见分光光度计上海精密科学仪器有限公司; 超低温冰箱, Thermo Fisher Scientific 公司。

2 方法

2.1 模型制备、分组与给药^[4,7]

用抓力测定仪对大鼠进行抓力测试适应性训练

3 d, 筛选出抓力测定稳定的 96 只大鼠进入实验。大鼠按体质量大小编号, 随机分为对照组、模型组和人参皂苷 Rb₁ 组 (每组 32 只), 每组再按术后第 1、3、7、10 天时间点分为 4 个小组 (共 12 小组), 每小组 8 只。对照组大鼠开腹后仅翻动肠袢, 模型组和人参皂苷 Rb₁ 组大鼠采用 70% 中段小肠切除法制作术后疲劳综合征大鼠模型^[8]。术后单鼠单笼饲养于实验室屏障环境中。

对照组和模型组大鼠均分别于术前 1 h 及术后每天 ip 生理盐水 10 mL/kg 1 次; 人参皂苷 Rb₁ 组大鼠 ip 人参皂苷 Rb₁ 10 mg/kg (用生理盐水配成 1 mg/mL 的溶液, 现用现配), 术前 1 h 及术后每天上午 ip 给药 1 次, 直至各小组相应时间点。

2.2 行为学实验

2.2.1 抓力实验^[9] 各组大鼠分别于术前进行适应性训练, 术后第 1、3、7、10 天进行抓力测定。抓力测定仪水平放置, 将大鼠轻轻放在抓力板上, 抓住鼠尾轻轻向后牵拉, 待大鼠抓牢抓力板后均匀用力后拉, 直至大鼠松爪, 记录大鼠最大抓力。重复测量 3 次, 每次间隔 30 s, 取 3 次平均值作为大鼠最大抓力。

2.2.2 Morris 水迷宫实验^[10] 各组大鼠于术后第 2~6 天进行寻找隐藏平台实验, 术后第 7 天进行空间搜索实验, 以评估大鼠学习记忆能力。

2.3 标本采集

2.3.1 氧化应激相关指标检测 各小组大鼠均分别于术后第 1、3、7、10 天在抓力测定完成后, ip 2% 戊巴比妥钠 3.5 mL/kg 麻醉, 迅速于冰面上取大鼠整个大脑组织, 4 °C 预冷生理盐水清洗干净, 滤纸吸干, 根据不同的检测指标分小包装立即放入液氮中, 0.5 h 后转移至 -80 °C 超低温冰箱储存, 待测。

2.3.2 电镜观察 打开各组大鼠胸腔, 于左心室进针后止血钳夹持, 剪开右心耳, 于 2~4 min 内注入生理盐水约 300 mL 置换循环血液, 再于 1~2 min 内注入 4% 多聚甲醛溶液约 150 mL 进行活体固定, 所有灌注液 4 °C 预冷。断头打开颅腔, 于冰浴下完整剔取海马, 2.5% 戊二醛固定。

2.4 检测与观察指标

从液氮中取出待测大脑组织,准确称质量,加9倍体积的生理盐水制成10%组织匀浆,2 000 r/min离心10 min,取上清液,按照相应试剂盒说明书操作,分别检测MDA的量、SOD和GSH-Px活性。按常规电镜样品制备程序对海马样本漂洗、脱水、浸透及环氧树脂包埋,半薄切片,光镜定位,超薄切片,透射电镜观察海马CA1区神经元超微结构变化。

2.5 统计学处理

采用SPSS16.0统计软件进行统计分析,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用单因素方差分析;组间两两比较,方差齐性用LSD检验,方差不齐用

Tamhane's T2检验。

3 结果

3.1 对术后疲劳综合征大鼠行为的影响

3.1.1 对抓力的影响 术后第1天3个组最大抓力无明显变化。在术后第3、7、10天,与对照组相比,模型组大鼠最大抓力明显减弱($P<0.05$ 、 0.01);与模型组相比,人参皂苷Rb₁组大鼠最大抓力在术后第7、10天明显增强($P<0.05$)。结果见表1。

3.1.2 对水迷宫实验中行为的影响 与对照组相比,模型组大鼠总平均潜伏期明显延长($P<0.01$),穿越平台次数减少($P<0.05$)。与模型组相比,人参皂苷Rb₁组大鼠总平均潜伏期缩短($P<0.05$),穿越平台次数增多($P<0.05$)。结果见表2。

表1 人参皂苷Rb₁对术后疲劳综合征大鼠最大抓力的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 1 Effect of GRb₁ on maximum grip of rats with POFS ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	最大抓力/g			
		术后第1天	术后第3天	术后第7天	术后第10天
对照	—	1178.3±103.2	1298.2±108.4	1563.3±119.1	1716.4±124.5
模型	—	1098.7±109.6	1153.9±112.5*	1297.0±113.6**	1543.8±130.5*
人参皂苷Rb ₁	10	1109.0±100.8	1233.1±110.0	1429.8±126.8 [▲]	1700.8±122.4 [▲]

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与模型组比较: [▲] $P<0.05$, 下表同

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; [▲] $P<0.05$ vs model group, same as below

表2 人参皂苷Rb₁对术后疲劳综合征大鼠在水迷宫实验中行为的影响($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 2 Effect of GRb₁ on Morris water-maze test of rats with POFS ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	寻找隐藏平台实验		空间搜索实验	
		总平均潜伏期/s	潜伏期速度/(m·s ⁻¹)	穿越平台次数	潜伏期速度/(m·s ⁻¹)
对照	—	28.82±7.1	0.36±0.03	2.58±0.88	0.37±0.06
模型	—	40.33±12.9**	0.33±0.03	1.13±0.68*	0.34±0.05
人参皂苷Rb ₁	10	33.80±10.8 [▲]	0.34±0.03	2.09±0.97 [▲]	0.35±0.06

3.2 对术后疲劳综合征大鼠氧化应激相关指标的影响

3.2.1 对MDA量的影响 与对照组相比,模型组大鼠大脑组织中MDA的量在术后第1、3天明显增加($P<0.01$),在术后第3天达峰值;在术后第10天基本恢复至对照组水平。与模型组相比,人参皂苷Rb₁组大鼠大脑组织中MDA的量在各时间点均有下降趋势,在术后第3天明显下降($P<0.05$)。结果见表3。

3.2.2 对SOD、GSH-Px活性的影响 与对照组相比,模型组大鼠大脑组织中SOD活性在术后第1、3天明显升高($P<0.05$ 、 0.01),术后第10天恢复至

对照组水平;与模型组相比,人参皂苷Rb₁组大鼠大脑组织中SOD活性在各时间点均有升高趋势,在术后第3、7天升高显著($P<0.05$)。与对照组相比,模型组大鼠大脑组织中GSH-Px活性在各时间点均有升高趋势,在术后第7天升高显著($P<0.01$);与模型组相比,人参皂苷Rb₁组GSH-Px活性在术后第7天明显升高($P<0.05$)。结果见表3。

3.3 对术后疲劳综合征大鼠海马超微结构的影响

结果见图1。对照组大鼠神经元结构正常。模型组神经元细胞器数目减少,排列紊乱,核内染色质分布不均,向核膜边集,形成不规则高电子密度团块,线粒体轻微肿胀,并可见嵴断裂和部分融合

表3 人参皂苷 Rb₁ 对术后疲劳综合征大鼠 MDA、SOD、GSH-Px 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)
Table 3 Effect of GRb₁ on MDA content, SOD and GSH-Px activities of rats with POFS ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	MDA / (nmol·mg ⁻¹)			
		术后第1天	术后第3天	术后第7天	术后第10天
对照	—	2.37±0.26	2.57±0.37	2.46±0.31	2.30±0.35
模型	—	2.82±0.36**	3.03±0.37**	2.54±0.29	2.33±0.25
人参皂苷 Rb ₁	10	2.60±0.23	2.69±0.30 [▲]	2.51±0.32	2.28±0.29

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	SOD / (U·mg ⁻¹)			
		术后第1天	术后第3天	术后第7天	术后第10天
对照	—	78.86±8.65	82.56±8.56	95.74±10.83	89.51±9.51
模型	—	89.99±8.77*	96.66±10.46**	96.14±10.59	89.59±9.90
人参皂苷 Rb ₁	10	92.91±9.55**	107.07±12.79** [▲]	100.86±10.22* [▲]	96.03±10.22

组别	剂量 / (mg·kg ⁻¹)	GSH-Px / (U·mg ⁻¹)			
		术后第1天	术后第3天	术后第7天	术后第10天
对照	—	12.74±1.46	13.69±1.58	13.30±1.66	12.99±1.67
模型	—	13.06±1.86	14.67±1.57	16.68±1.67**	13.63±1.68
人参皂苷 Rb ₁	10	13.89±1.61	16.97±1.95**	18.96±2.33** [▲]	14.60±1.83*

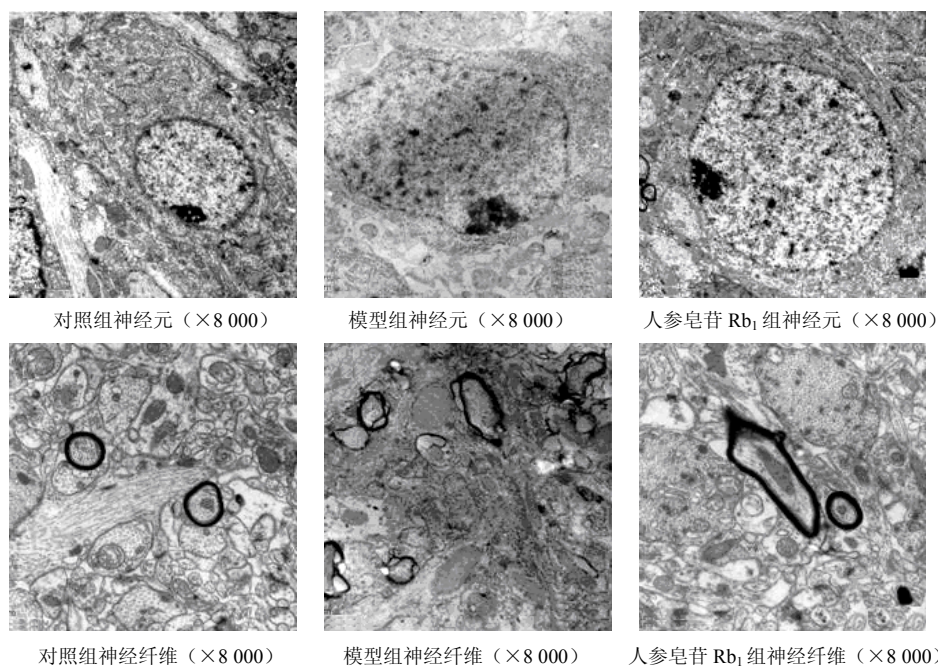


图1 各组大鼠海马CA1区神经元超微结构

Fig. 1 Ultrastructure of hippocampal CA1 neurons of rats in each group

消失,膜溶解破裂,突触结构不完整,数目减少,突触间隙模糊,以术后3 d的现象最为明显。人参皂苷 Rb₁ 组大鼠神经元上述现象得到明显改善。

4 讨论

术后疲劳综合征按发生部位可分为外周疲劳与中枢疲劳,前者以肌肉无力为主,后者则主要表现

为精神障碍。手术应激可通过许多非生理因素机制引发线粒体活性氧(ROS)大量产生,继之引起的细胞损伤会直接导致线粒体结构和功能下降,并引发氧化应激和线粒体功能的恶性循环,最终导致机体进入氧化应激状态^[11-12]。本研究中行为学实验结果显示,模型组大鼠最大抓力在术后第3、7、10

天明显下降,总平均潜伏期延长明显,穿越平台次数明显减少,表明大鼠70%小肠切除术后,骨骼肌功能下降,学习记忆能力减退,表现明显的疲劳症状,与临床上术后疲劳患者发生的体力不支、心境改变症状相符。

海马CA1区神经元极易受氧化应激而损伤,这与大脑细胞膜具有富含易受自由基攻击的多不饱和脂肪酸侧链、缺乏有效的抗氧化剂、较高的氧化代谢率及依赖完整的神经元突触传递等特性有关^[13]。海马CA1区的5-羟色胺(5-HT)可能与患者的学习记忆及认知功能有关。前期研究也发现术后疲劳综合征的发生、发展与海马5-HT水平紊乱有重要关联^[14],提示海马CA1区可能是术后疲劳综合征发生的关键部位之一。MDA是脂质过氧化代谢产物,其量可以反映体内脂质过氧化的程度,间接反映氧自由基对细胞的损伤程度;SOD和GSH-Px是机体重要的抗氧化酶,其活力的强弱间接反映机体抗氧化能力的大小,因此MDA、SOD、GSH-Px指标可准确地评价大脑氧化应激状态的变化。本实验结果显示,术后疲劳综合征大鼠大脑MDA的量在术后第1、3天较对照组明显增高,术后第3天达峰值,术后10天逐渐恢复到对照组水平,表明在70%中段小肠切除术后早期,大鼠大脑脂质过氧化反应增强,有明显的氧化应激性损伤。模型组大鼠SOD活性在术后第1、3天明显升高,GSH-Px活性在术后第7天明显升高,在其他时间点,两者活性均有升高趋势,这可能是机体在应激状态下,为清除过多的氧自由基而产生的一种适应性防御反应机制,但当升高的抗氧化酶活性不足以清除过量产生的氧自由基时,机体将出现氧化应激性损伤。电镜结果显示,模型组大鼠海马CA1区神经元细胞器数目减少,排列紊乱,线粒体肿胀,线粒体膜结构受损,突触结构不完整,数目减少,以术后第3天最为明显,推测术后大鼠海马超微结构的改变可能是氧化应激损伤介导的。氧化应激介导的海马神经元结构功能损伤引起中枢内环境紊乱,这可能是术后疲劳综合征发生的中枢机制之一。

人参皂苷Rb₁作为人参的主要活性成分,具有清除氧自由基、阻断神经细胞钙超载、改善能量代谢、维持神经元细胞完整性等药理作用^[5, 15]。本实验结果显示,在术后10d恢复期内,给予人参皂苷Rb₁干预后,可以明显改善大鼠的抓力及其在水迷宫实验中的行为学表现;使MDA的量在术后第3

天明显下降,SOD、GSH-Px活性明显升高;电镜观察可见人参皂苷Rb₁组大鼠神经元超微结构得到改善,表明人参皂苷Rb₁可以通过增强中枢抗氧化酶活性,减弱氧化应激损伤,保护中枢神经元,达到改善术后疲劳综合征的目的。人参皂苷Rb₁的抗氧化作用可能是通过其与金属离子(Fe²⁺、Cu²⁺、Fe³⁺)发生螯合而发挥清除自由基^[16]、同时转录激活Cu/Zn SOD基因来实现的^[17],但具体机制有待进一步研究。

人参皂苷Rb₁可能通过增强抗氧化酶活性,减弱氧化应激损伤,发挥保护中枢神经元作用的,这可能是其抗术后疲劳的重要机制之一。

参考文献

- [1] Zargar-Shoshtari K, Hill A G. Postoperative fatigue: A review [J]. *World J Surg*, 2009, 33(4): 738-745.
- [2] Garcia de la Asuncion J, Belda F J, Greif R, et al. Inspired supplemental oxygen reduces markers of oxidative stress during elective colon surgery [J]. *Br J Surg*, 2007, 94(4): 475-477.
- [3] van Stijn M F, Ligthart-Melis G C, Boelens P G, et al. Antioxidant enriched enteral nutrition and oxidative stress after major gastrointestinal tract surgery [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(45): 6960-6969.
- [4] 章晓东,余震,姚建高,等. 肠内营养联合人参皂甙Rb₁对术后疲劳综合征大鼠模型的影响[J]. *中华临床营养杂志*, 2010, 18(1): 38-41.
- [5] 谈善军,周锋,余震,等. 术后疲劳综合征大鼠骨骼肌能量代谢特点及人参皂苷Rb₁的干预研究[J]. *中国中药杂志*, 2012, 32(1): 1535-1538.
- [6] 陆周翔,张勤,裴华森. 人参皂甙Rb₁对小鼠肝切除术后疲劳的影响[J]. *现代实用医学*, 2010, 20(7): 515-517.
- [7] 徐静,贾力,赵余庆. 人参的化学成分与人参产品的质量评价[J]. *药物评价研究*, 2011, 34(3): 199-203.
- [8] Zhang X D, Chen B C, Dong Q T, et al. Establishment and assessments of a new model for the postoperative fatigue syndrome by major small intestinal resection in rats [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2011, 46(11): 1302-1309.
- [9] Wang H, Sorenson E J, Spinner R J, et al. Electrophysiologic findings and grip strength after nerve injuries in the rat forelimb [J]. *Muscle Nerve*, 2008, 38(4): 1254-1265.
- [10] D'Hooge R, De Deyn P P. Applications of the morris water maze in the study of learning and memory [J]. *Brain Res Rev*, 2001, 36(1): 60-90.

- [11] Rosenfeldt F, Wilson M, Lee G, *et al.* Oxidative stress in surgery in an ageing population: Pathophysiology and therapy [J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48(1): 45-54.
- [12] Glantzounis G K, Tsimaris I, Tselepis A D, *et al.* Alterations in plasma oxidative stress markers after laparoscopic operations of the upper and lower abdomen [J]. *Angiology*, 2005, 56(4): 459-465.
- [13] Evans P H. Free radicals in brain metabolism and pathology [J]. *Br Med Bull*, 1993, 49(3): 577-587.
- [14] 董千铜, 周 锋, 余 震, 等. 腹部手术后中枢单胺类神经递质和外周血游离氨基酸的变化与术后疲劳的关系 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14(12): 968-972.
- [15] Xie X S, Liu H C, Yang M, *et al.* Ginsenoside rb1, a panoxadiol saponin against oxidative damage and renal interstitial fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction [J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15(2): 133-140.
- [16] Kitts D D, Wijewickreme A N, Hu C. Antioxidant properties of a north American ginseng extract [J]. *Mol Cell Biochem*, 2000, 203(1/2): 1-10.
- [17] Chang M S, Lee S G, Rho H M. Transcriptional activation of Cu/Zn superoxide dismutase and catalase genes by panaxadiol ginsenosides extracted from *Panax ginseng* [J]. *Phytother Res*, 1999, 13(8): 641-644.