

• 化学成分 •

川芎中人参皂苷的发现及其意义

蒲忠慧^{1,2}, 彭成^{1*}, 苏海国¹, 蒙春旺¹, 熊亮^{1*}

1. 成都中医药大学药学院, 教育部中药材标准化重点实验室, 中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 四川 成都 611137

2. 绵阳师范学院生命科学与技术学院, 四川 绵阳 621006

摘要: 目的 研究川芎 *Ligusticum chuanxiong* 的化学成分, 并探讨从川芎中首次发现人参皂苷的意义。方法 采用大孔吸附树脂、Sephadex LH-20、硅胶等柱色谱, 制备薄层色谱、半制备高效液相色谱等方法分离、纯化液质联用分析中显示的皂苷类成分, 通过理化性质和 NMR、MS 等波谱学方法鉴定其结构。结果 从川芎正丁醇提取物中分离得到了 3 个人参皂苷类化合物, 分别为 (20S)-人参皂苷 Rh₁ (1)、(20R)-人参皂苷 Rh₁ (2)、(20R)-人参皂苷 Rg₃ (3)。结论 以上化合物均首次从伞形科藁本属植物川芎中分离得到, 该发现对阐明川芎药效物质基础具有重要意义, 也为进一步证实人参与川芎在物种进化和传统功效上的关联提供参考资料。

关键词: 川芎; 人参; 人参皂苷; (20S)-人参皂苷 Rh₁; (20R)-人参皂苷 Rh₁; (20R)-人参皂苷 Rg₃**中图分类号:** R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)18-3677-05**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.18.002Discovery of ginsenosides from *Ligusticum chuanxiong* and its significancePU Zhong-hui^{1,2}, PENG Cheng¹, SU Hai-guo¹, MENG Chun-wang¹, XIONG Liang¹

1. State Key Laboratory Breeding Base of Systematic Research, Development and Utilization of Chinese Medicine Resources, the Ministry of Education Key Laboratory of Standardization of Chinese Herbal Medicine, College of Pharmacy, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China

2. College of Life Science and Technology, Mianyang Normal University, Mianyang 621006, China

Abstract: Objective To investigate the chemical constituents of the rhizomes of *Ligusticum chuanxiong* and discuss the significance of first discovery of ginsenosides from the plant. **Methods** The compounds were isolated and repeatedly purified by column chromatographies such as macroporous resin, Sephadex LH-20, silica gel, and preparative TLC as well as semi-preparative RP-HPLC. Their structures were elucidated by physicochemical properties, NMR, and MS spectral analyses. **Results** Three ginsenoside compounds were isolated from the *n*-butanol extracts of rhizomes of *L. chuanxiong*, and their structures were identified as (20S)-ginsenoside Rh₁ (1), (20R)-ginsenoside Rh₁ (2), and (20R)-ginsenoside Rg₃ (3). **Conclusion** Ginsenosides are isolated from the genus *Ligusticum* (Umbelliferae) for the first time, it is of great significance for clarifying pharmacodynamic material basis of the rhizomes of *L. chuanxiong*. These results also provide the reference data for further verifying the relevance of plant evolution and traditional efficacy between *L. chuanxiong* and *Panax ginseng*.

Key words: *Ligusticum chuanxiong* Hort.; *Panax ginseng* C. A. Mey.; ginsenosides; (20S)-ginsenoside Rh₁; (20R)-ginsenoside Rh₁; (20R)-ginsenoside Rg₃

川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 系伞形科藁本属多年生草本植物, 其干燥根茎为传统入药部位, 始载于《神农本草经》, 列为上品。其气香浓, 味苦辛, 性温, 归肝、胆、心包经, 具有活血行气、祛

收稿日期: 2017-04-17

基金项目: 四川省科技支撑计划 (2015SZ0031); 科技基础性工作专项计划 (2015FY111500-140); 四川省川产道地药材综合开发与区域发展项目 (2017ZY002)**作者简介:** 蒲忠慧, 在读博士, 研究方向为中药药效物质基础研究。E-mail: zhonghui.pu@163.com***通信作者** 彭成, 研究员。Tel: (028)61800018 E-mail: pengchengchengdu@126.com

熊亮, 研究员。Tel: (028)61800231 E-mail: xiling0505@126.com

风止痛、疏肝解郁的功效^[1]。常用于治疗头痛、经闭痛经、跌扑肿痛、胸胁刺痛、风湿痹痛、产后瘀滞腹痛等疾病，尤其对冠心病、心脑血管缺血等心脑血管疾病有明显疗效^[2-3]，并且还具有保健、食用等多种用途。对川芎的开发利用，目前主要集中在挥发油中的苯酞类成分^[4-5]，除挥发油外，川芎传统入药方式为水煎剂。为进一步明确其药效物质基础，本课题组前期对川芎极性较大的正丁醇提取部分进行了色谱粗分和液相-质谱联用分析，发现其含有皂苷类成分，本实验进一步运用现代色谱分离纯化技术进行研究，得到了3个人参皂苷类化合物，分别鉴定为(20S)-人参皂苷Rh₁ [(20S)-ginsenoside Rh₁, **1**]、(20R)-人参皂苷Rh₁ [(20R)-ginsenoside Rh₁, **2**]、(20R)-人参皂苷Rg₃ [(20R)-ginsenoside Rg₃, **3**]。以上化合物均首次从伞形科藁本属植物川芎中分离得到，该发现对系统阐明川芎药效物质基础具有重要意义，也为进一步证实人参与川芎在物种进化和传统功效上的关联提供参考资料。

1 仪器与材料

Bruker-600 核磁共振波谱仪 (Bruker 公司); Waters Synapt G₂ 高分辨质谱仪 (Waters 公司); Agilent 1220 型高效液相色谱仪 (Agilent 公司); Sephadex LH-20 (瑞典 Amersham Pharmacia 公司); D101 大孔吸附树脂 (成都市科龙化工试剂公司); 柱色谱硅胶 (200~300 目)、柱色谱硅胶 H 和薄层色谱硅胶 GF₂₅₄ (青岛海洋化工厂); GF₂₅₄ 硅胶制备

薄层板 (烟台江友硅胶开发有限公司); 色谱甲醇 (Sigma 公司); 所用其他试剂均为分析纯。

川芎饮片由四川新绿色药业科技发展股份有限公司提供，经成都中医药大学药学院李敏教授鉴定为伞形科多年生草本植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的根茎。标本 (LC-20150910) 现存于成都中医药大学中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地。

2 提取与分离

取川芎干燥饮片 13.5 kg，加入 8 倍量 95%乙醇水加热回流提取 3 次，每次 2.5 h，将 3 次所得药液合并，真空减压浓缩，得川芎粗提取物。将川芎粗提取物加热水分散，分别用醋酸乙酯、正丁醇萃取，减压浓缩回收正丁醇，得正丁醇萃取物 (105 g)。取正丁醇萃取物经 D101 大孔吸附树脂富集，分别用纯水及 30%、50%、70%、95%乙醇水梯度洗脱，回收溶剂得 5 个洗脱部分 A~E。

D 部分 (3.5 g) 经 Sephadex LH-20 柱色谱，二氯甲烷-甲醇 (1:1) 洗脱，根据薄层色谱检测合并相似组分，得到 Fr. 1~5。Fr. 3 经硅胶柱色谱分离，二氯甲烷-甲醇 (100:0→0:100) 梯度洗脱，根据薄层色谱检测合并得到 Fr. 3-1~3-5。其中 Fr. 3-3 经反复硅胶柱色谱、制备薄层色谱及反相半制备 HPLC 反复分离纯化得到化合物 **1** (7 mg) 和 **2** (8 mg)。Fr. 3-4 经丙酮反复重结晶后得到化合物 **3** (15 mg)。各化合物结构如图 1 所示。

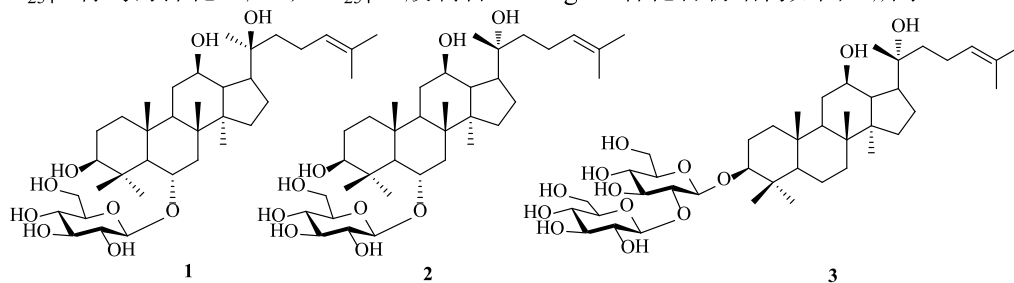


图1 化合物1~3的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1—3

3 结构鉴定

化合物 **1**: 白色无定形粉末; ESI-MS m/z : 661.4 $[M+Na]^+$; 1H -NMR (600 MHz, C_5D_5N) δ : 5.35 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, H-24), 5.06 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H-1'), 4.56 (1H, brd, $J = 12.0$ Hz, H-6'a), 4.45 (1H, t, $J = 10.8$ Hz, H-6), 4.40 (1H, m, H-3'), 4.28 (1H, m, H-6'b), 4.24 (1H, m, H-4'), 4.12 (1H, m, H-2'), 3.98 (1H, m, H-5'), 3.93 (1H, m, H-12), 3.55 (1H, m, H-3),

2.10 (3H, s, H-28), 1.68 (3H, s, H-26), 1.64 (3H, s, H-27), 1.62 (3H, s, H-29), 1.42 (3H, s, H-21), 1.22 (3H, s, H-18), 1.05 (3H, s, H-19), 0.85 (3H, s, H-30); ^{13}C -NMR (150 MHz, C_5D_5N) δ : 131.2 (C-25), 126.7 (C-24), 106.5 (C-1'), 80.5 (C-6), 80.1 (C-3'), 79.0 (C-3), 78.6 (C-5'), 75.9 (C-2'), 73.4 (C-20), 72.3 (C-4'), 71.5 (C-12), 63.5 (C-6'), 61.9 (C-5), 52.1 (C-14), 55.2 (C-17), 50.6 (C-9), 48.7 (C-13), 45.7

(C-7), 41.5 (C-8), 40.8 (C-4), 40.1 (C-10), 39.8 (C-1), 36.2 (C-22), 32.5 (C-11), 32.2 (C-28), 31.7 (C-15), 28.4 (C-2), 27.5 (C-16), 27.2 (C-21), 26.2 (C-26), 23.4 (C-23), 18.1 (C-19), 18.1 (C-27), 17.8 (C-18), 17.2 (C-30), 16.8 (C-29)。根据 C-17、C-21、C-22 的化学位移值 (δ 55.2, 27.2, 36.2), 提示 C-20 的构型为 S 型。以上数据与文献报道基本一致^[6-7], 故鉴定化合物 **1** 为 (20S)-人参皂苷 Rh₁。

化合物 **2**: 白色无定形粉末; ESI-MS m/z : 661.4 [M+Na]⁺; ¹H-NMR (600 MHz, C₅D₅N) δ : 5.32 (1H, t, J = 7.2 Hz, H-24), 5.07 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-1'), 4.57 (1H, brd, J = 12.0 Hz, H-6'a), 4.48 (1H, t, J = 10.8 Hz, H-6), 4.40 (1H, m, H-3'), 4.29 (1H, m, H-6'b), 4.25 (1H, m, H-4'), 4.13 (1H, m, H-2'), 3.99 (1H, m, H-5'), 3.95 (1H, m, H-12), 3.55 (1H, m, H-3), 2.11 (3H, s, H-28), 1.71 (3H, s, H-26), 1.65 (3H, s, H-27), 1.63 (3H, s, H-29), 1.41 (3H, s, H-21), 1.26 (3H, s, H-18), 1.08 (3H, s, H-19), 0.89 (3H, s, H-30); ¹³C-NMR (150 MHz, C₅D₅N) δ : 131.2 (C-25), 126.4 (C-24), 106.5 (C-1'), 80.5 (C-6), 80.1 (C-3'), 79.0 (C-3), 78.5 (C-5'), 75.9 (C-2'), 73.4 (C-20), 72.3 (C-4'), 71.3 (C-12), 63.5 (C-6'), 61.9 (C-5), 52.1 (C-14), 51.0 (C-17), 50.6 (C-9), 49.3 (C-13), 45.6 (C-7), 43.7 (C-22), 41.5 (C-8), 40.8 (C-4), 40.1 (C-10), 39.8 (C-1), 32.7 (C-11), 32.2 (C-28), 31.8 (C-15), 28.4 (C-2), 27.0 (C-16), 26.2 (C-26), 23.2 (C-21), 23.0 (C-23), 18.1 (C-19), 18.1 (C-27), 17.8 (C-18), 17.5 (C-30), 16.8 (C-29)。根据 C-17、C-21、C-22 的化学位移值 (δ 51.0, 23.2, 43.7), 提示 C-20 的构型为 R 型。以上数据与文献报道基本一致^[6-7], 故鉴定化合物 **2** 为 (20R)-人参皂苷 Rh₁。

化合物 **3**: 白色无定形粉末; ESI-MS m/z : 807.5 [M+Na]⁺; ¹H-NMR (600 MHz, C₅D₅N) δ : 5.40 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-1'), 5.32 (1H, t, J = 7.2 Hz, H-24), 4.96 (1H, d, J = 7.8 Hz, H-1''), 4.58 (1H, dd, J = 2.4, 11.4 Hz, H-6'a), 4.50 (2H, t, J = 3.6 Hz, H-3), 4.38 (2H, m, H-6'a, 6''a,), 4.33 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-2''), 4.27 (2H, m, H-6'b, 4'), 4.16 (2H, m, H-2', 3'), 4.13 (1H, m, H-3''), 3.94 (3H, m, H-12, 5', 5''), 3.31 (1H, dd, J = 4.2, 9.5 Hz, H-4''), 1.72 (3H, s, H-26), 1.68 (3H, s, H-27), 1.42 (3H, s, H-21), 1.33 (3H, s, H-28), 1.14 (3H, s, H-29), 1.03 (3H, s, H-18), 1.01 (3H, s, H-30), 0.85 (3H, s, H-19); ¹³C-NMR (150 MHz,

C₅D₅N) δ : 131.2 (C-25), 126.5 (C-24), 106.5 (C-1'), 105.6 (C-1''), 89.3 (C-3), 84.0 (C-2'), 78.8 (C-3''), 78.7 (C-5''), 78.6 (C-5'), 78.4 (C-3'), 77.6 (C-2''), 73.4 (C-20), 72.1 (C-4'), 72.1 (C-4''), 71.3 (C-12), 63.3 (C-6'), 63.1 (C-6''), 56.8 (C-5), 52.2 (C-14), 51.1 (C-17), 50.8 (C-9), 49.7 (C-13), 43.7 (C-22), 40.4 (C-8), 40.1 (C-4), 39.6 (C-1), 37.3 (C-10), 35.6 (C-7), 32.6 (C-11), 31.8 (C-15), 28.6 (C-28), 27.2 (C-16), 27.1 (C-2), 26.3 (C-26), 23.2 (C-23), 23.0 (C-21), 18.9 (C-6), 18.1 (C-27), 17.7 (C-30), 17.0 (C-29), 16.8 (C-19), 16.3 (C-18)。根据 C-17、C-21、C-22 的化学位移值 (δ 51.1, 23.0, 43.7), 提示 C-20 的构型为 R 型。以上数据与文献报道基本一致^[8], 故鉴定化合物 **3** 为 (20R)-人参皂苷 Rg₃。

4 讨论

目前对川芎的开发利用主要集中于苯酞类成分。但除挥发油外, 川芎传统入药方式常以水煎剂入药。为进一步明确其药效物质基础, 本研究采用现代色谱分离技术从川芎的正丁醇提取物中分离得到了 3 个达玛烷型四环三萜类皂苷, 其中 2 个人参三醇类: (20S)-人参皂苷 Rh₁ 和 (20R)-人参皂苷 Rh₁, 1 个人参二醇类 (20R)-人参皂苷 Rg₃。以上化合物均首次自川芎中分离得到。人参皂苷是五加科人参属植物的特征性成分, 本研究从伞形科植物川芎中分离得到人参皂苷具有重要意义。

4.1 人参与川芎物种进化上的关联

人参皂苷是五加科人参属植物人参 *Panax ginseng* C. A. Meyer、三七 *P. notoginseng* (Burk.) F. H. Chen、西洋参 *P. quinquefolium* L. 中主要的、具有生物活性的三萜皂苷^[9-10]。研究显示, 三萜皂苷类化合物作为植物次生代谢物中的一类重要组分, 其量和组成随着植物的遗传背景、组织类型、生长年龄、生理状况以及环境因子的改变而发生显著变化, 而三萜皂苷量和组成的变化又取决于三萜皂苷合酶及其在细胞中的表达水平^[11]。研究发现参与人参皂苷生物合成及调控功能的关键酶基因有 3-羟基-3-甲基戊二酰 CoA 还原酶 (HMGR)^[12]、法呢基焦磷酸合酶 (FPS)^[13]、鲨烯合酶 (SS)^[14]、鲨烯环氧化酶 (SE)^[15]、达玛烯二醇-II 合酶 (DS) 和 β -香树脂素合酶 (AS)^[16]、细胞色素 P450 (CYP450)^[17] 及糖基转移酶 (GT)^[18] 等。此外, 甜菜碱醛脱氢酶 (BADH) 也是参与人参调控功能的一个重要酶基因, 现已成功克隆了人参 BADH 基因的 cDNA 序列。

周嘉裕等^[19]对川芎 BADH 基因的 cDNA 序列与五加科植物人参 BADH 的氨基酸序列的进化分析表明,川芎与五加科人参的同源性较近,其核苷酸序列与人参 BADH 基因的 cDNA 序列同源性 86%,而氨基酸序列同源性为 91%,说明二者在物种进化上有很大关联。本实验的研究成果进一步从化学成分角度证实了上述推论,有重要的化学分类学意义。由此可见,川芎是人参皂苷类成分的另一新来源,这与川芎相关基因密切相关。而其他伞形科物种是否也与人参相关基因存在较高的同源性,有待进一步深入研究。

4.2 人参与川芎传统功效上的关联

人参皂苷是人参的主要活性成分,具有良好的药理活性和临床应用价值。目前已广泛用于心脑血管系统、神经系统、免疫系统和内分泌系统等的防护和治疗^[20-21]。人参皂苷 Rh₁ 为 Rg₁、Re 经人和大鼠肠内菌代谢后产生的代谢产物,在原植物中含量低,但对各种神经退行性疾病、局部脑缺血/再灌注损伤、心肌缺血、再生障碍性贫血等均具有显著的药理活性,竞争性抑制 CYP3A4^[22-23]。人参皂苷 Rg₃ 具有明显的抗肿瘤血管新生、抗疲劳、抗氧化损伤、抗血小板聚集、改善心脏血管功能和增强机体免疫的作用^[24-25]。川芎作为传统中药,广泛用于防护和治疗心脑血管系统、神经系统、呼吸系统等疾病,具有改善血管内皮功能及冠状动脉血流量,降低血流阻力及血压,抗血小板聚集、抗血栓形成、抗氧自由基、抗炎、抗癌等多方面的作用^[2-3,5,26-27],尤其对心脑血管疾病的疗效显著。由此可见,人参与川芎在传统功效上息息相关,特别在预防和治疗心脑血管疾病方面具有类似的药理活性,这可能与含有部分相似的皂苷类成分有关。

4.3 川芎含有人参皂苷的优势与特色

人参、三七和西洋参皆属中药中之最珍贵者,价格昂贵。川芎系著名的川产道地药材,规范化种植面积大,资源非常丰富,价格便宜,从川芎中获取人参皂苷成本相对低廉。本研究首次自川芎中发现了人参皂苷,对人参皂苷的深入研究具有重要的经济意义,同时也为人参皂苷的新来源提供了可能途径。

综上所述,川芎与人参在物种进化和传统功效上高度关联,这为川芎中含有人参的特征性成分人参皂苷提供了充分的理论依据。因此,对川芎中人参皂苷的开发研究具有深远的意义,既可为川芎活

性成分的研究提供良好的物质基础,也为新药开发和川芎临床应用提供必要依据,使其发挥更好的疗效。今后需进一步加强川芎中人参皂苷的研究。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] Ran X, Ma L, Peng C, et al. *Ligusticum chuanxiong* Hort.: A review of chemistry and pharmacology [J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(11): 1180-1189.
- [3] Li W X, Tang Y P, Chen Y Y, et al. Advances in the chemical analysis and biological activities of chuanxiong [J]. *Molecules*, 2012, 17(9): 10614-10651.
- [4] Yang J, Feng X L, Yu Y, et al. Novel phthalide derivatives identified from *Ligusticum chuanxiong* (Chuanxiong) [J]. *Chin Med*, 2016, 11(1): 10-16.
- [5] Wei W, Wu X W, Yang X W. Novel phthalide derivatives from the rhizomes of *Ligusticum chuanxiong* and their inhibitory effect against lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in RAW 264.7 macrophage cells [J]. *RSC Adv*, 2016, 6(66): 61037-61046.
- [6] Teng R W, Li H Z, Chen J T, et al. Complete assignment of ¹H and ¹³C NMR data for nine protopanaxatriol glycosides [J]. *Magn Reson Chem*, 2002, 40(7): 483-488.
- [7] 杨秀伟, 李珂珂, 周琪乐. 人参茎叶中 1 个新皂苷 20 (S)-人参皂苷 Rf₂ [J]. *中草药*, 2015, 46(21): 3137-3145.
- [8] Sun C P, Gao W P, Zhao B Z, et al. Optimization of the selective preparation of 20 (R)-ginsenoside Rg₃ catalyzed by *d*, *l*-tartaric acid using response surface methodology [J]. *Fitoterapia*, 2013, 84(3): 213-221.
- [9] Park J D, Dong K R, You H L. Biological activities and chemistry of saponins from *Panax ginseng* C. A. Meyer [J]. *Phytochem Rev*, 2005, 4(2): 159-175.
- [10] Kim D H. Chemical diversity of *Panax ginseng*, *Panax quinquefolium*, and *Panax notoginseng* [J]. *J Ginseng Res*, 2012, 36(1): 1-15.
- [11] Haralampidis K, Trojanowska M, Osbourn A E. Biosynthesis of triterpenoid saponins in plants [J]. *Adv Biochem Eng*, 2002, 75: 31-49.
- [12] Wu Q, Chao S, Chen S L. Identification and expression analysis of a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene from American ginseng [J]. *Plant Omics*, 2012, 5(4): 414-420.
- [13] Kim O T, Bang K H, Jung S J, et al. Molecular characterization of ginseng farnesyl diphosphate synthase gene and its up-regulation by methyl jasmonate [J]. *Biol Plant*, 2010, 54(1): 47-53.
- [14] Kim T D, Han J Y, Huh G H, et al. Expression and

- functional characterization of three squalene synthase genes associated with saponin biosynthesis in *Panax ginseng* [J]. *Plant Cell Physiol*, 2011, 52(1): 125-137.
- [15] Han J Y, Jungyo I, Yongsoo K, *et al.* Regulation of ginsenoside and phytosterol biosynthesis by RNA interferences of squalene epoxidase gene in *Panax ginseng* [J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(1): 36-46.
- [16] Lee M H, Han J Y, Kim H J, *et al.* Dammarenediol-II production confers TMV tolerance in transgenic tobacco expressing *Panax ginseng* dammarenediol-II synthase [J]. *Plant Cell Physiol*, 2012, 53(1): 173-184.
- [17] Han J Y, Kim H J, Kwon Y S, *et al.* The Cyt P450 enzyme CYP716A47 catalyzes the formation of protopanaxadiol from dammarenediol-II during ginsenoside biosynthesis in *Panax ginseng* [J]. *Plant Cell Physiol*, 2004, 52(12): 2062-2073.
- [18] Yue C J, Zhong J J. Purification and characterization of UDPG: Ginsenoside Rd glucosyltransferase from suspended cells of *Panax notoginseng* [J]. *Proc Biochem*, 2007, 40(2): 34-35.
- [19] 周嘉裕, 廖海. 川芎甜菜碱醛脱氢酶基因的克隆及序列分析 [J]. 西北农业学报, 2011, 20(3): 45-51.
- [20] Kim J H. Cardiovascular diseases and *Panax ginseng*: A review on molecular mechanisms and medical applications [J]. *J Ginseng Res*, 2012, 36(1): 16-26.
- [21] Dai D, Zhang C F, Williams S, *et al.* Ginseng on cancer: Potential role in modulating inflammation-mediated angiogenesis [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(1): 13-22.
- [22] 丁艳芬, 李江霞, 杨崇仁. 人参皂苷 Rh₁ 的药理作用研究进展 [J]. 中国现代中药, 2013, 15(4): 282-285.
- [23] Liu Y, Ma H, Zhang J W, *et al.* Influence of ginsenoside Rh₁ and F₁ on human cytochrome P450 enzymes [J]. *Planta Med*, 2006, 72(2): 126-131.
- [24] Kim S J, An K K. Anti-breast cancer activity of fine black ginseng (*Panax ginseng* Meyer) and ginsenoside Rg₅ [J]. *J Ginseng Res*, 2015, 39(2): 125-134.
- [25] 程慧, 宋新波, 张丽娟. 人参皂苷 Rg₃ 与 Rh₂ 的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2010, 33(4): 307-311.
- [26] Li M, Handa S, Ikeda Y, *et al.* Specific inhibiting characteristics of tetramethylpyrazine, one of the active ingredients of the Chinese herbal medicine 'Chuanxiong' on platelet thrombus formation under high shear rates [J]. *Thromb Res*, 2001, 104(1): 15-28.
- [27] Cheng C Y, Ho T Y, Lee E, *et al.* Ferulic acid reduces cerebral infarct through its antioxidative and anti-inflammatory effects following transient focal cerebral ischemia in rats [J]. *Am J Chin Med*, 2012, 36(6): 1105-1119.