

硫磺熏蒸对人参抗应激和免疫调节作用的比较研究

胡佳伟, 周姗姗, 孟娟, 伍振辉, 沈明勤*, 李松林*

(南京中医药大学附属中西医结合医院, 江苏省中医药研究院和中国中医科学院江苏分院, 江苏 南京 210028)

摘要:目的 考察硫磺熏蒸对人参抗应激和免疫调节作用的影响。方法 抗应激作用分别通过常压耐缺氧实验和负重游泳实验, 观察硫熏前后人参对小鼠耐缺氧及抗疲劳作用。免疫调节作用通过环磷酰胺(CTX)造成小鼠免疫缺陷模型, 用血液分析仪检测白细胞总数(WBC); ELISA 法检测免疫细胞因子 IL-2、IL-6、IL-8 和 IFN- γ 水平; 流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群、B 淋巴细胞; 取胸腺、脾脏计算脏器指数。结果 同剂量组相比, 硫熏组的脾指数、胸腺指数、WBC、IFN- γ 、CD4⁺、CD19⁺ 水平显著降低($P < 0.05 \sim 0.01$); 此外, 硫熏低剂量组的耐缺氧时间、硫熏高剂量组负重游泳时间、IL-2、IL-6 水平也显著降低($P < 0.05 \sim 0.01$)。结论 硫磺熏蒸可使人参抗应激和免疫调节作用下降, 不利于临床发挥其补气的功效。

关键词: 硫熏; 人参; 抗应激; 免疫调节

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-0482(2017)03-0258-05

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2017.0258

Comparison of Anti-stress and Immunomodulatory Activities Between Ginseng and its Sulfur-Fumigated Sample

HU Jia-wei, ZHOU Shan-shan, MENG-Xian, WU-Zhen hui, SHEN Ming-qin*, LI Song-lin*

(Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine and Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, 210028, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the anti-stress and immunomodulatory activities of ginseng and its sulfur-fumigated sample. **METHODS** For anti-stress study, bearing hypoxia at normal pressure and load swimming tests were conducted, while for immunomodulatory activity study, cyclophosphamide (CTX) induced immunodeficient mouse model was used, and the index of spleen and thymus, the contents of WBC, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ in blood and IL-2, IL-6, IL-8, IFN- γ in serum were detected. **RESULTS** The hypoxia tolerance time, the index of spleen and thymus, and the contents of WBC, IFN- γ , CD4⁺ and CD19⁺ of mice administered with sulfur-fumigated ginseng at low dosage significantly decreased when compared with that administered with non-fumigated ginseng. In addition, at high dosage, the load swimming time, the index of spleen and thymus, and the contents of WBC, IL-2, IL-6, IFN- γ , CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ of mice administered with sulfur-fumigated ginseng were also decreased significantly when compared with that of non-fumigated ginseng. **CONCLUSION** All these results suggested that sulfur-fumigation could significantly affect the pharmacological activities of ginseng.

KEY WORDS: sulfur-fumigation; ginseng; anti-stress; immunomodulatory activity

硫熏是中药材加工养护方法之一, 具有杀虫防霉的作用, 但药材硫熏工艺的合理性一直存在争议。近年来研究发现, 硫熏不但会导致有害 SO₂ 残留, 而且会诱导药材活性成分转化, 甚至使某些药材药效下降^[1-2]。人参是常用中药, 其在初加工过程中常采用硫熏防霉增白。然而前期研究发现, 硫熏可导致人参药材中人参皂苷类活性成分转化成人参皂苷含硫衍生物, 原有人参皂苷类成分含量下降, 水煎液(独参汤)降低更明显, 而且体内过程也发生显著变化^[3-4], 这种活性成分转化及体内过程的改变是否对人参的药效产生影响急需进一步研究。

人参是中医传统补气药, 抗应激和免疫调节作用常被用来评价人参的补气功效, 本课题组前期仅考察了硫熏对人参体内暴露水平和 IL-2、WBC 等部分免疫指标^[5], 故本研究拟在免疫功能低下状态时进一步考察外周血 T 淋巴细胞亚群、B 淋巴细胞及多种免疫细胞因子的变化, 同时采用抗应激实验, 多指标分析和比较硫熏前后人参的药效差异, 为客观评价硫熏人参的合理性提供科学依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级 KM 小鼠 160 只, 体质量(20±2)g, 由

收稿日期: 2016-12-28; 修稿日期: 2017-04-11

基金项目: 国家高技术研究发展计划(“863”计划)(2014AA022204); 国家自然科学基金(81503245)

作者简介: 胡佳伟(1992—), 男, 江苏泰州人, 南京中医药大学 2014 级硕士研究生。* 通信作者: mqshen@163.com; songlinli64@126.com

上海斯莱克实验动物有限公司提供[合格证号 SCXK(沪)2012-0002],饲养于江苏省中医药研究院实验动物中心[合格证号 SYXK(苏)2011-0015]。

1.2 样品制备及试剂

人参样品均采自吉林通化五年生人参,经江苏省中医药研究院李松林研究员鉴定为五加科植物 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的根和根茎。硫熏人参样品制备:将新鲜人参样品切片(约 0.1 cm),置于竹筛中,硫磺点燃置于竹筛下(硫磺与药材的比例为 1 : 250),用聚乙烯薄膜密封装置(直径 2 m,高 0.7 m),熏蒸 24 h。熏蒸后,样品置于烘箱 50 °C 干燥 12 h 即得(批号:JSPACM-03-99)。新鲜人参样品切片直接干燥得未熏人参样品(批号:JSPACM-03-99-2-4)。精密称取未硫熏和硫熏人参样品适量,加 10 倍水煎煮 1.5 h,煎煮 2 次,合并水煎液,浓缩至一定浓度,置 4 °C 保存。环磷酰胺(江苏盛迪医药有限公司,批号:15122525);钠石灰(上海纳辉干燥试剂厂,批号:20160106);IL-2、IL-6、IL-8、IFN- γ 试剂盒(深圳欣博盛生物科技有限公司,批号:20160411、20160310、201600415、20160104);Anti CD3⁺、Anti CD4⁺、Anti CD8⁺、Anti CD19⁺、Lysing buffer(美国 BD 公司,批号:41936、2110975、5334702、5257639、5356501)。

1.3 主要仪器

游泳箱(50 cm×30 cm×30 cm),PL6000-S 电子天平(瑞士 METTLER-TOLEDO 公司),Multi-skan-FC 酶标仪(美国 Thermo Scientific 公司),Allerga-21R 离心机(美国 Beckman Coulter 公司),Synergy 纯水仪(美国 Millipore 公司),BD Canto 流式细胞仪(美国 BD 公司),HH-8 恒温水浴锅(上海维诚仪器有限公司),动物血液分析仪(法国 HY-CEL CELLY 公司)。

2 方法

2.1 小鼠常压耐缺氧实验

小鼠 50 只,雌雄各半,按体质量、性别随机分为空白对照组(Control)、未熏人参样品低、高剂量组(WX-L、WX-H)和硫熏人参样品低、高剂量组(LX-L、LX-H),共 5 组,每组 10 只,灌胃给药,人参样品低、高剂量组给药浓度分别为 0.55、2.2 g/kg,空白对照组给予等量蒸馏水,每天给药 1 次,连续 7 d。末次给药 45 min 后,分别将小鼠放入盛有 5 g 钠石灰的 250 mL 的广口瓶中(瓶口涂有凡士林),加盖密封。观察并记录小鼠呼吸停止缺氧死亡时间。

2.2 小鼠负重游泳实验

分组及给药同常压耐缺氧实验,末次给药 45 min 后,分别将小鼠置游泳箱中游泳,水深 20 cm,水温(15±1.0)°C,鼠尾根部负荷 5%体质量的铅皮。记录小鼠至溺死为止的整个游泳时间。

2.3 小鼠免疫调节实验

小鼠 60 只,雌雄各半,按体质量、性别随机分为空白对照组(Control)、模型对照组(Model)、未熏人参样品低、高剂量组(WX-L、WX-H 组)、硫熏人参样品低、高剂量组(LX-L、LX-H 组),共 6 组,每组 10 只。除空白对照组外,其余各组均于实验的第 1、4 天腹腔注射环磷酰胺(CTX)100 mg/kg,空白对照组等量注射生理盐水(NS);同时各给药组灌胃不同处理的人参提取物,给药浓度同抗应激实验。末次给药 1 h 后,眼眶后静脉丛采血 0.5~1 mL,EDTA-3K 抗凝,用血液分析仪测定小鼠白细胞总数(WBC);流式细胞仪检测小鼠外周血 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)比例、B 淋巴细胞(CD19⁺)比例,计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值;余血分离血浆,ELISA 法测定免疫细胞因子 IL-2、IL-6、IL-8 和 IFN- γ 水平。最后处死动物,解剖取胸腺、脾脏,去除筋膜和脂肪组织后称质量,根据公式计算脾指数和胸腺指数[免疫器官指数=免疫器官质量(mg)/体质量(g)]^[6-7]。

2.4 统计学处理

分析实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 SPSS16.0 统计软件进行单因素方差分析,比较组间差异性。

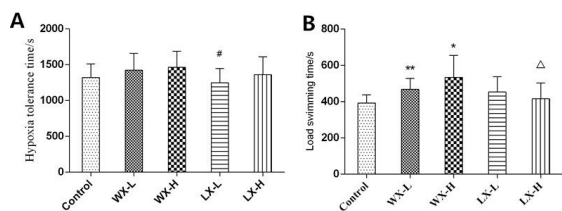
3 结果

3.1 对小鼠常压耐缺氧实验的影响

如图 1A 所示,与空白对照组相比,未熏人参低、高剂量组小鼠常压耐缺氧存活时间虽未见统计学差异($P>0.05$),但有延长趋势;而硫熏低、高剂量组则未见延长小鼠常压耐缺氧存活时间的作用,且硫熏低剂量组有下降趋势。与未熏低剂量组相比,硫熏低剂量组常压耐缺氧存活时间显著下降,具有统计学差异($P<0.05$)。

3.2 对小鼠负重游泳时间的影响

如图 1B 所示,与空白对照组相比,未熏人参低、高剂量组能显著延长小鼠负重游泳时间($P<0.05\sim0.01$);而硫熏人参低、高剂量组则未见显著延长小鼠负重游泳时间的作用,没有统计学差异。与未熏人参高剂量组相比,硫熏人参高剂量组负重游泳时间显著降低($P<0.05$)。



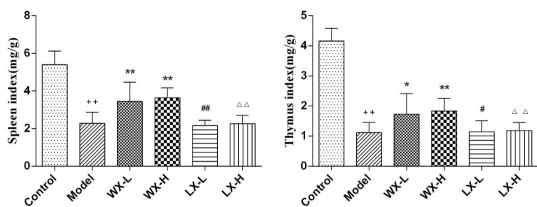
注:与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;

与 WX-L 组比较, # $P < 0.05$;与 WX-H 组比较, $\Delta P < 0.05$.

图 1 硫熏对人参抗应激作用的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

3.3 对小鼠免疫调节作用的影响

3.3.1 对小鼠脏器指数的影响 如图 2 所示,与空白对照相比,模型组脾指数和胸腺指数显著下降($P < 0.01$)。与模型组相比,未熏人参低、高剂量组脾指数和胸腺指数显著上升($P < 0.05 \sim 0.01$);而硫熏人参低、高剂量组脾指数和胸腺指数未见显著上升,没有统计学差异。与未熏人参低剂量组相比,硫熏人参低剂量组脾指数和胸腺指数显著下降($P < 0.05 \sim 0.01$)。与未熏人参高剂量组相比,硫熏人参高剂量组脾指数和胸腺指数显著下降($P < 0.01$)。



注:与空白对照组比较, ++ $P < 0.01$;与模型组比较, * $P < 0.05$,

** $P < 0.01$;与 WX-L 组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$;

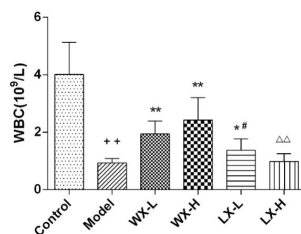
与 WX-H 组比较, $\Delta \Delta P < 0.01$.

图 2 未熏人参和硫熏人参对免疫抑制小鼠脾脏和胸腺指数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

3.3.2 对小鼠白细胞总数的影响 如图 3 所示,与空白对照组相比,模型组 WBC 水平显著下降($P < 0.01$)。与模型组相比,未熏人参低剂量组、未熏人参高剂量组、硫熏人参低剂量组能显著提高 WBC 水平($P < 0.05 \sim 0.01$);而硫熏人参高剂量组则未显著提高 WBC 水平,没有统计学差异($P > 0.05$)。同剂量组相比,硫熏组 WBC 水平显著下降($P < 0.05 \sim 0.01$)。

3.3.3 对小鼠外周血 IL-2、IL-6、IL-8、INF- γ 表达水平的影响 如图 4 所示,与空白对照组相比,模型组 IL-2、IL-6、IL-8、INF- γ 水平显著下降($P < 0.01$)。与模型组相比,未熏人参低剂量组能显著提高 IL-2、INF- γ 水平($P < 0.05 \sim 0.01$);未熏人参高剂量组能显著提高 IL-2、IL-6、IL-8、INF- γ 水平(P

$< 0.05 \sim 0.01$);而硫熏人参低、高剂量组未见显著提高 IL-2、IL-6、INF- γ 水平,没有统计学差异。与未熏人参低剂量组相比,硫熏人参低剂量组 INF- γ 水平显著下降($P < 0.05$)。与未熏人参高剂量组相比,硫熏人参高剂量组 IL-2、IL-6、INF- γ 水平显著下降($P < 0.05 \sim 0.01$)。

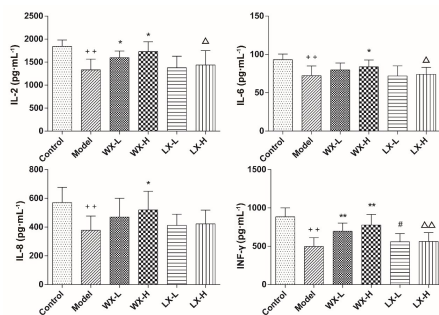


注:与空白对照组比较, ++ $P < 0.01$;与模型组比较,

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 WX-L 组比较, # $P < 0.05$;

与 WX-H 组比较, $\Delta \Delta P < 0.01$.

图 3 未熏人参和硫熏人参对免疫抑制小鼠白细胞总数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)



注:与空白对照组比较, ++ $P < 0.01$;与模型组比较, * $P < 0.05$,

** $P < 0.01$;与 WX-L 组比较, # $P < 0.05$;与 WX-H 组比较,

$\Delta P < 0.05$, $\Delta \Delta P < 0.01$

图 4 未熏人参和硫熏人参对免疫抑制小鼠外周血 IL-2、IL-6、IL-8、INF- γ 表达水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

3.3.4 对小鼠外周血 T 淋巴细胞亚群、B 淋巴细胞比例的影响 如图 5 和表 1 所示,与空白对照组相比,模型组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺ 比例, CD4⁺/CD8⁺ 比值显著下降($P < 0.01$)。与模型组相比,未熏人参低剂量组能明显提高 CD3⁺、CD4⁺、CD19⁺ 比例和 CD4⁺/CD8⁺ 比值($P < 0.05 \sim 0.01$);未熏人参高剂量组能明显提高 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺ 比例和 CD4⁺/CD8⁺ 比值($P < 0.05 \sim 0.01$);而硫熏人参低、高剂量组则未见显著提高 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺ 比例和 CD4⁺/CD8⁺ 比值,没有统计学差异。与未熏人参低剂量组相比,硫熏人参低剂量组 CD4⁺、CD19⁺ 比例和 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著下降($P < 0.05 \sim 0.01$)。与未熏人参高剂量组相比,硫熏人参高剂量组 CD3⁺、CD4⁺、

CD19⁺比例和 CD4⁺/CD8⁺ 比值显著下降($P<0.05\sim0.01$)。

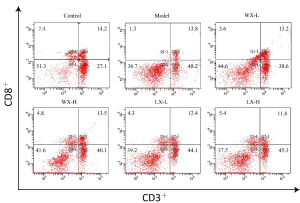
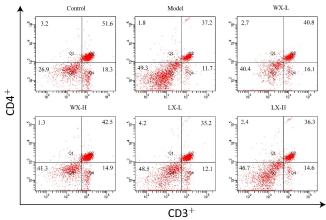


图5 未熏人参和硫熏人参对免疫抑制小鼠外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞比例的影响

表1 未熏人参和硫熏人参对免疫抑制小鼠外周血 T 淋巴细胞亚群、B 淋巴细胞比例的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺	CD19 ⁺ / %
Control	68.21±6.34	50.79±4.66	19.46±1.77	2.61±0.03	12.68±1.77
Model	46.83±9.75 ⁺⁺	33.85±7.34 ⁺⁺	14.81±2.88 ⁺⁺	2.28±0.14 ⁺⁺	6.57±1.58 ⁺⁺
WX-L	58.45±6.44 [*]	42.94±4.96 [*]	17.26±1.67	2.49±0.11 [*]	11.81±1.86 ^{**}
WX-H	55.32±6.61 ^{**}	40.31±5.17 ^{**}	16.73±1.71 [*]	2.41±0.11 ^{**}	9.69±1.26 ^{**}
LX-L	50.87±5.68	36.44±4.01 [#]	15.95±1.91	2.29±0.13 [#]	7.8±1.27 [#]
LX-H	49.21±7.08 [△]	35.38±5.28 [△]	15.31±2.14	2.31±0.16 [△]	7.11±0.97 ^{△△}

注:与空白对照组比较,++ $P<0.01$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;与 WX-L 组比较,[#] $P<0.05$,
^{##} $P<0.01$;与 WX-H 组比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$ 。

4 讨论

应激反应是机体受到各种有害刺激下出现的综合性应答反应,缺氧和疲劳是常见的应激源。本实验结果显示,与未硫熏人参组相比,硫熏人参组小鼠常压缺氧状态下的存活时间和小鼠负重游泳时间降低,表明硫熏后人参的抗应激作用下降。

CTX 是免疫性实验研究常用造模工具药,本实验采用腹腔注射 CTX 后,各项免疫功能指标均有所下降,表明造模成功。脾脏和胸腺是机体重要的免疫器官,脾指数和胸腺指数在一定程度可以反映机体的免疫水平。未硫熏人参可使 CTX 造模后的小鼠脾指数和胸腺指数上升,而硫熏人参未见这种作用。CTX 可以对小鼠的骨髓细胞造成损伤,使得外周血中 WBC 水平急剧下降,本实验结果中,未硫熏人参可使 CTX 造模后的小鼠 WBC 水平上升,而硫熏人参未见这种作用。IL-2 由活化 T 细胞产生,是所有 T 细胞亚群的生长因子,可促进 B 细胞增殖,为调控免疫应答的重要因子;IL-6 是有 T 细胞、B 细胞、单核细胞产生的一种多功能细胞因子,具有促进 B 细胞分化、刺激 B 细胞分泌免疫球蛋白的作用;IL-8 是由 Th1 细胞分泌的细胞因子,主要介导细胞毒和局部炎症有关的免疫应答辅助抗体生成,参与细胞免疫及迟发型超敏型炎症的发生;IFN- γ 由活化 T 细胞和 NK 细胞产生,具有抗病毒、免疫调节及抗肿瘤特性。本实验结果显示,CTX 对小鼠外周血中 IL-2、IL-6、IL-8、IFN- γ 抑制作用明显,经未硫熏人

参治疗后,IL-2、IL-6、IL-8、IFN- γ 水平有显著上升,而硫熏人参的效果则不显著。CD4⁺ 主要表达于辅助 T 细胞,CD8⁺ 主要表达于细胞毒性 T 细胞,二者的相互协调是维持机体免疫平衡的重要环节,CD4⁺/CD8⁺ 比值的降低提示机体处于免疫抑制状态;CD19⁺ 分布于 B 淋巴细胞表面,B 淋巴细胞主要执行机体的体液免疫。本实验结果显示,未硫熏人参可提高环磷酰胺所致的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD19⁺ 比例和 CD4⁺/CD8⁺ 比值下降,而硫熏人参的效果则不显著。本实验从多个层次综合分析比较硫熏与未硫熏人参对小鼠免疫调节作用,结果表明硫熏后人参对小鼠的免疫调节作用下降。课题组前期研究发现环磷酰胺可使小鼠免疫脏器指数、IL-2 含量、IFN- γ 含量及白细胞数代偿上升,给予人参治疗后这些指标的都得到回调。这种差异与环磷酰胺的给药剂量及给药时间有关,同时也证明了人参的“适应原(adaptogen)”样作用^[8]。

实验结果显示,硫熏人参可使动物抗应激和免疫调节作用下降,这可能与人参皂苷含量下降有关。本实验中对人参样品进行了内在质量控制,测定了未硫熏人参和硫熏人参水煎液中 8 个主要人参皂苷含量,测定方法参照已发表论文^[9]。经硫磺熏蒸后,人参水煎液中主要人参皂苷 Re、Rg1、Rb1、Rc、Rb、Rg2、Rg3、Rh1 的含量均显著降低,分别降低68.0%、30.7%、92.2%、88.9%、82.1%、95.1%、96.8%、83.8%。主要原因应该是人参硫熏过程中这些人参皂

苷发生化学反应,转化成为相应的人参皂苷含硫衍生物^[8]。文献报道人参皂苷 Rb1 有增强机体抗应激能力的作用^[10],人参皂苷 Re、Rg1 对机体免疫功能有提升作用^[11-12]。因此,包括 Rb1、Re、Rg1 在内的主要人参皂苷的含量显著降低可能是硫熏人参抗应激作用和免疫调节作用下降的主要原因。此外,我们发现硫熏后人参免疫调节作用下降程度不如人参皂苷下降显著,因此,人参硫熏后人参皂苷转化为相应的人参皂苷含硫衍生物是否还保留其部分生物活性,以及是否增加毒副作用等值得我们深入探讨。

文献报道药材硫熏程度不同,其化学成分转化量也不同^[13]。因此,硫熏人参药效的改变与硫熏程度和化学成分转化程度之间到底有何关联,值得进一步深入研究。另外,硫熏人参的毒性及其与硫熏程度之间的关系也是必须关注的问题。只有全面阐述硫熏人参量-质/效/毒的关系,才能科学评价硫熏人参工艺的合理性。

参考文献:

- [1] JIANG X, HUANG LF, ZHENG SH, et al. Sulfur fumigation, a better or worse choice in preservation of Traditional Chinese Medicine? [J]. *Phytomedicine*, 2013, 20(2):97-105.
- [2] WANG XH, XIE PS, LAM CWK, et al. Study of the destructive effect to inherent quality of *Angelicaedauricae, radix* (Baizhi) by sulfur-fumigated process using chromatographic fingerprinting analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, 49(5): 1221-1225.
- [3] LI SL, SHEN H, ZHU LY, et al. Ultra-high-performance liquid chromatography-quadrupole/time of flight mass spectrometry based chemical profiling approach to rapidly reveal chemical transformation of sulfur-fumigated medicinal herbs, a case study on white ginseng [J]. *J Chromatogr A*, 2012, 1231:31-45.
- [4] ZHU H, SHEN H, XU J, et al. Comparative study on intestinal metabolism and absorption in vivo, of ginsenosides in sulphur-fumigated and non-fumigated ginseng by ultra performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry based chemical profiling approach [J]. *Drug Test Anal*, 2015, 7(4):320-330.
- [5] MA B, KAN WLT, ZHU H, et al. Sulfur fumigation reducing

- systemic exposure of ginsenosides and weakening immunomodulatory activity of ginseng [J]. *J Ethnopharmacology*, 2017, 195(1):222-230.
- [6] CHEN X, NIE W, FAN S, et al. A polysaccharide from *Sargassum fusiforme*, protects against immunosuppression in cyclophosphamide-treated mice [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 90(2): 1114-1119.
- [7] WANG J, TONG X, LI P, et al. Immuno-enhancement effects of ShenqiFuzheng Injection on cyclophosphamide-induced immunosuppression in Balb/c mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(3):788-795.
- [8] NOCERINO E, AMATO M, LZZO AA. The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. [J]. *Fitoterapia*, 2000, 71(4):S1-S5.
- [9] ZHOU SS, XU JD, ZHU H, et al. Simultaneous determination of original, degraded ginsenosides and aglycones by ultra high performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry for quantitative evaluation of Du-Shen-Tang, the decoction of ginseng. [J]. *Molecules*, 2014, 19(4):4083-4104.
- [10] 王毅, 蒋艳, 王本祥, 等. 人参皂苷 Rg1 及其肠内菌代谢产物 Rh1 对小鼠免疫细胞功能的影响 [J]. *药学报*, 2002, 37(12):927-929.
- WANG Y, JIANG Y, WANG BX, et al. Effects of Ginsenoside Rg1 and its metabolite Rh1 on the function of immunocyte in mice [J]. *Acta Pharm Sin*, 2002, 37(12):927-929.
- [11] KIM DH. Metabolism of Ginsenosides to Bioactive Compounds by Intestinal Microflora and Its Industrial Application [J]. *J Ginseng Res*, 2009, 33(3):165-176.
- [12] LEE SH, HUR J, LEE EH, et al. Ginsenoside rb1 modulates level of monoamine neurotransmitters in mice frontal cortex and cerebellum in response to immobilization stress. [J]. *Biomol Ther*, 2012, 20(5):482-486.
- [13] MING K, LIU HH, XU J, et al. Quantitative evaluation of *Radix Paeoniae Alba* sulfur-fumigated with different durations and purchased from herbal markets: Simultaneous determination of twelve components belonging to three chemical types by improved high performance liquid chromatography [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, 98(10):424-433.

(编辑:董宇)