



Review Article

Modulatory Effects of Ginsenoside Saponins in *Panax notoginseng* on Steroid Hormones

Nguyen Van Khanh¹, Nguyen Thanh Hai¹, Seijiro Homma², Vu Thi Thu Giang^{3,*}

¹VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

²Kanazawa University, Kakumamachi, Kanazawa, Ishikawa 920-1192, Japan

³Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

Received 19 October 2023

Revised 15 November Accepted 08 December 2023

Abstract: Natural compounds with structural similarities to endogenous hormones, such as alkaloids, coumestans, flavonoids, lignans, saponins, and stilbenes, have been recognized increasingly for their potential in preventing and treating endocrine disorders related to steroid hormones. *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen, a member of the Araliaceae family and commonly known as Sanqi or Tianqi, is a valuable herbal medicine used to treat various diseases. The majority of saponins (ginsenosides) found in *Panax notoginseng* belongs to the dammarane triterpenoid group, exhibiting beneficial biological effects, including the treatment of cardiovascular diseases, pain, inflammation, and injuries, as well as internal and external bleeding caused by injury. The aglycone portion of ginsenosides possesses a steroid-like hydrophobic four-ring structure, similar to steroid hormones. Recent studies have indicated that the *Panax notoginseng* ginsenoside saponins (PNS) have steroid hormone-like activities, bringing the potential for endocrine disorders treatment. Thus, this review aims to provide the chemical structure and steroid hormone-regulating effects of ginsenoside saponins in *Panax notoginseng*.

Keywords: *Panax notoginseng*, saponin, steroid hormone, ginsenoside, hormone-like effect.

* Corresponding author.

E-mail address: giangvtt@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4567>

Tác dụng điều hoà hormon steroid của các saponin ginsenosid trong tam thất (*Panax notoginseng*)

Nguyễn Văn Khanh¹, Nguyễn Thanh Hải¹, Sejiro Homma², Vũ Thị Thu Giang^{3,*}

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

²Đại học Kanazawa, Kakumamachi, Kanazawa, Ishikawa 920-1192, Nhật Bản

³Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 19 tháng 10 năm 2023

Chỉnh sửa ngày 15 tháng 11 năm 2023; Chấp nhận đăng ngày 08 tháng 12 năm 2023

Tóm tắt: Các hoạt chất có nguồn gốc từ thiên nhiên có cấu trúc tương tự như hormon nội sinh như alkaloid, coumestan, flavonoid, lignan, saponin, stilben,... đang ngày càng được quan tâm trong việc ngăn ngừa và điều trị rối loạn nội tiết tố liên quan tới hormon steroid. Tam thất *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen, họ nhân sâm (Araliaceae) là một trong những thảo dược quý, dùng làm thuốc để điều trị nhiều bệnh lý khác nhau. Phần lớn các saponin trong tam thất (ginsenosid) là các triterpen thuộc nhóm dammaran, có nhiều tác dụng sinh học tốt như điều trị các bệnh về tim mạch, đau nhức, viêm nhiễm và chấn thương cũng như chảy máu bên trong và bên ngoài do chấn thương. Khung cấu trúc phần aglycon của các ginsenosid có cấu trúc bốn vòng steroid kỵ nước tương tự như các hormon steroid. Các nghiên cứu gần đây cho thấy các hoạt chất saponin ginsenosid trong tam thất hoạt động giống như các hormon steroid có lợi trong việc điều trị rối loạn nội tiết. Do đó, mục đích bài tổng quan này nhằm cung cấp về cấu trúc hóa học và tác dụng điều hoà hormon steroid của saponin ginsenosid trong tam thất.

Từ khóa: *Panax notoginseng*, saponin, hormon steroid, ginsenosid, tác dụng giống hormon.

1. Mở đầu

Hormon steroid đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát sự phát triển về thể chất và cảm xúc, phân biệt giới tính, sinh sản, chức năng miễn dịch, tổng hợp protein và trao đổi chất [1]. Nghiên cứu lâm sàng cho thấy sự mất cân bằng nội tiết tố sẽ tác động trực tiếp hoặc gián tiếp dẫn đến sự xuất hiện của nhiều bệnh về sinh lý và tâm lý [2, 3]. Với sự ô nhiễm môi trường và áp lực xã hội ngày càng tăng, rối loạn hệ thống nội tiết cũng diễn biến phức tạp và nghiêm trọng hơn [4, 5]. Nhiều bệnh do mất cân bằng nội tiết tố đã được điều trị bằng hormon tổng hợp, tuy nhiên,

việc sử dụng các loại thuốc nhân tạo này kéo dài có thể dẫn đến các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng [6, 7]. Do đó, để giảm chi phí điều trị và tác dụng không mong muốn, rất nhiều các nhà khoa học đang hướng tới việc sử dụng thuốc Y học cổ truyền. Đặc biệt là các sản phẩm có nguồn gốc từ thảo dược tương tự như hormon tổng hợp được nghiên cứu để ngăn ngừa rối loạn nội tiết và điều trị bệnh [8-12].

Các ginsenosid là các saponin có trong tam thất *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen đóng vai trò tác dụng sinh học chính, mang lại nhiều tác dụng quý như chống thiếu máu cục bộ mạch máu não, chống loạn nhịp tim, giãn mạch máu,

* Tác giả liên hệ.

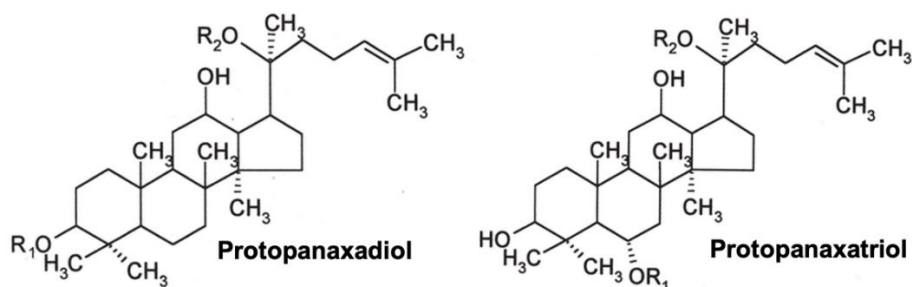
Địa chỉ email: giangvtt@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4567>

cải thiện lưu lượng và tuần hoàn máu, ức chế kết tập tiểu cầu và huyết khối, cầm máu, làm lành vết thương, chống viêm và chống xơ vữa động mạch [13-15]. Tuy nhiên, gần đây các nhà khoa học đã nhận thấy các ginsenosid có cấu trúc khung 4 vòng steroid kỵ nước tương tự như các hormon steroid [16]. Do vậy, các nghiên cứu đã chứng minh các ginsenosid là chất chủ vận của các thụ thể estrogen và androgen [17-20], có tác dụng tương tự như hormon và có ích đối với các

bệnh rối loạn chuyển hóa có liên quan tới hormon steroid như estrogen hoặc androgen và điều chỉnh nồng độ hormon liên quan, ngoài ra nó còn làm giảm nồng độ corticosteron trong máu trên những động vật bị stress [20, 21].

Bài viết được thực hiện với mục tiêu tổng quan về cấu trúc hóa học và tác dụng điều hoà hormon steroid của saponin ginsenosid trong tam thất.



Nhóm	Ginsenosid	R1	R2
Protopanaxadiol	Ginsenosid Rb1	Glu (1→2) Glu-	Glu (1→6) Glu-
	Ginsenosid Rd	Glu (1→2) Glu-	Glu-
	Notoginsenosid R1	Xyl (1→2) Glu-	Glu-
Protopanaxatriol	Ginsenosid Rg1	Glu-	Glu-
	Ginsenosid Re	Rha (1→2) Glu-	Glu-

Glu, b-D-glucopyranosyl; Xyl, b-D-xylopyranosyl; Rha, a-L-rhamnopyranosyl

Hình 1. Cấu trúc hóa học của các saponin ginsenosid chính trong tam thất.

2. Tương quan về cấu trúc hóa học của saponin ginsenosid trong tam thất và hormon steroid

2.1. Cấu trúc hóa học của các saponin ginsenosid trong tam thất

Thành phần hoá học chính trong cây tam thất là các saponin với hơn 100 loại saponin khác nhau được phân lập và xác định cấu trúc thuộc ba nhóm gồm có: ginsenosid, notoginsenosid và gypenosid. Phần lớn các saponin trong cây tam thất là các ginsenosid, triterpen thuộc nhóm dammaran với phần aglycon là 20(S)-protopanaxadiol (nhóm Rb) hoặc 20(S)-protopanaxatriol (nhóm Rg). Tuy nhiên, trong tam thất không có saponin nào thuộc nhóm acid

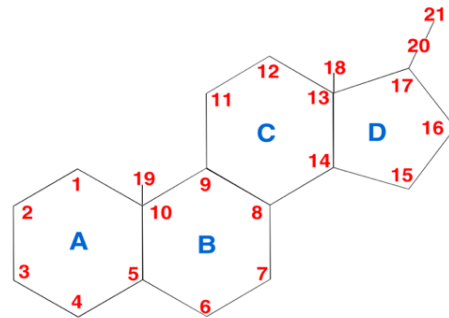
oleanolic (nhóm Ro), đây là một khác biệt lớn so với cây *Panax ginseng* C. A. Meyer và *Panax quinquefolius* L. [22]. Năm loại saponin chính trong tam thất là notoginsenosid R1 (7 - 10%), ginsenosid Rb1 (30 - 36%), Rg1 (20 - 40%), Rd (5 - 8,4%) và Re (3,9 - 6%) chiếm tới khoảng 90% tổng số saponin trong tam thất. Trong số đó, ba saponin ginsenosid Rb1, ginsenosid Rg1 và notoginsenosid R1 là thành phần có tác dụng chính trong tam thất và được chọn làm hợp chất tiêu chuẩn để đánh giá chất lượng tam thất [23].

Cấu trúc hoá học cơ bản của các ginsenosid bao gồm một cấu trúc bốn vòng steroid kỵ nước [24] và các carbohydrat khác nhau (glucose [glc], rhamnose [rha], xylose [xyl], và arabinose [ara]) được gắn vào vị trí carbon-3 (C3), carbon-6 (C6) và carbon-20 (C20) (Hình 1) [25-27].

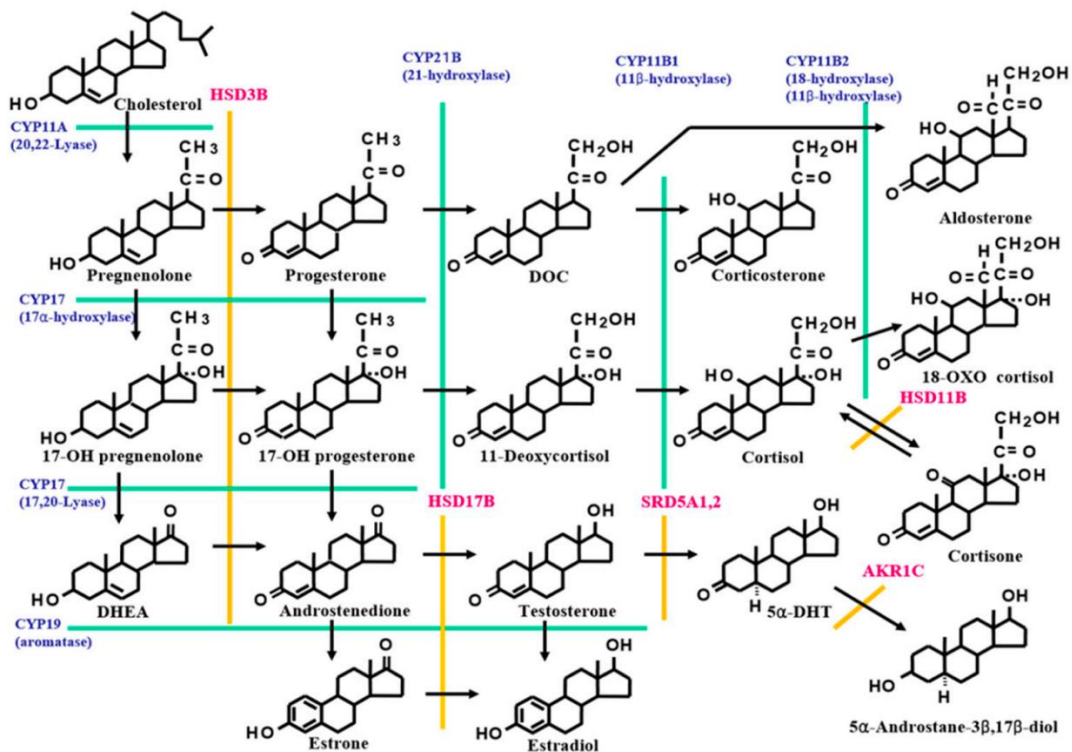
2.2. Cấu trúc hóa học và con đường chuyển hóa của hormon steroid

Hormon steroid là các phân tử lipid được hình thành từ cholesterol. Hormon steroid chia thành 4 nhóm chính là progestin, androgen, estrogen và corticoid [28, 29]. Hormon steroid và tiền chất của chúng được tổng hợp và chuyển hóa chủ yếu ở tuyến thượng thận, tuyến sinh dục của nam và nữ [30]. Khung cấu trúc lõi của hormon steroid (Hình 2) thường bao gồm 17 nguyên tử carbon, liên kết thành 4 vòng: ba vòng cyclohexan (vòng A, B và C) và một vòng cyclopentan (vòng D) [31]. Steroid khác nhau về nhóm chức gắn với lõi bốn vòng này và oxy hóa của các vòng. Quá trình sinh tổng hợp hormon steroid bắt đầu với cholesterol là nguyên liệu ban đầu [32, 33]. Đầu tiên, cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao trong máu được đưa vào tế bào chất và vận chuyển đến màng trong ty thể thông qua hoạt động của protein điều hòa cấp tính sản xuất steroid (StAR), enzyme phân tách chuỗi bên cholesterol và các enzyme khác. Sau đó,

3β-hydroxysterone được tổng hợp và các hormon steroid khác nhau được sinh tổng hợp thông qua 3β-hydroxysteroid dehydrogenase, 17α-hydroxylase, 21-hydroxylase và 11β-hydroxylase. Tất cả các enzyme ngoại trừ 3β-hydroxysteroid dehydrogenase đều là enzyme cytochrome P450. 11β-Hydroxylase, 18-hydroxylase và 18-dehydrogenase, là bước cuối cùng trong hệ thống tổng hợp aldosteron (Hình 3) [34].



Hình 2. Khung cấu trúc hóa học cơ bản của hormon steroid.

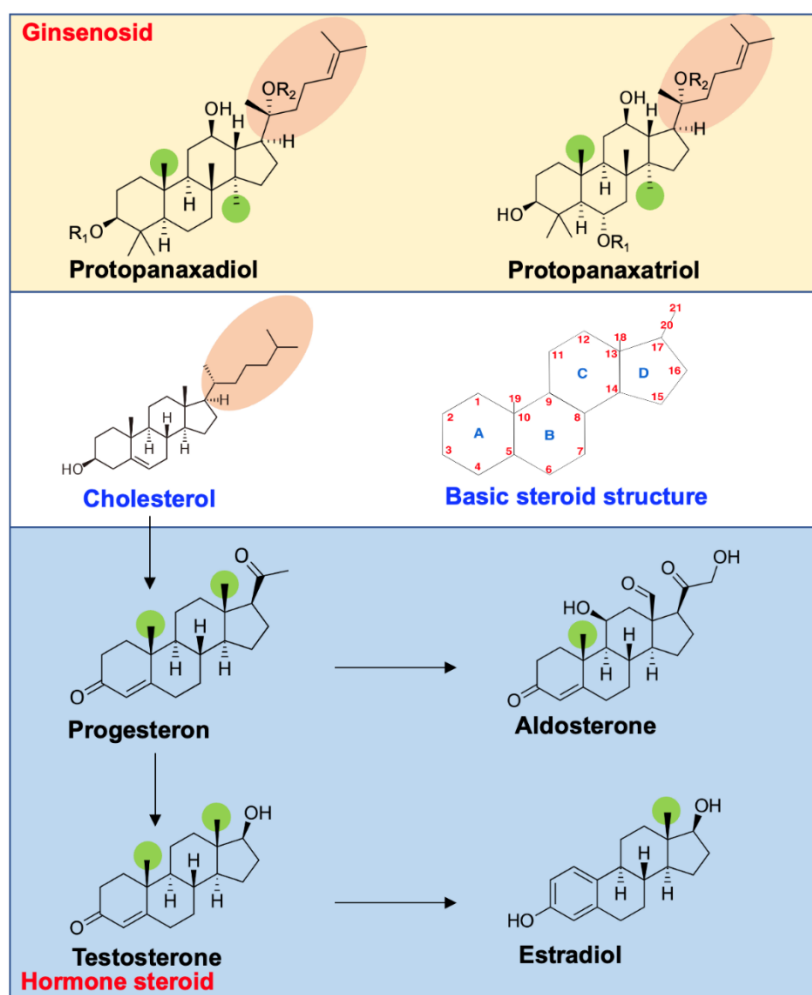


Hình 3. Cấu trúc hóa học và con đường chuyển hóa của các hormon steroid [34].

2.3. Sự tương đồng về cấu trúc hóa học giữa saponin ginsenosid và hormon steroid

Về cơ bản cấu trúc hoá học của ginsenosid (các protopanaxadiol và protopanaxatriol) và hormon đều có chung một khung cơ bản 17 carbon (Hình 4). Các ginsenosid protopanaxadiol và protopanaxatriol có 4 vòng kỵ nước liên kết giống steroid và chuỗi bên C17 của ginsenosid có cấu trúc tương tự như cholesterol [35, 36]. Hơn nữa, hầu hết các hormon steroid đều có nhóm methyl gắn ở vị trí C10 hoặc C13. Tương tự, cấu trúc của một saponin ginsenosid bao gồm một nửa sapogenin và một hoặc hai đơn vị và/hoặc chuỗi glycosyl,

và sapogenin có cùng nhóm methyl gắn ở vị trí C10 giống như hormon. Ngoài ra, steroid đã gồm có ít nhất một nhóm hydroxy (-OH), ceton (=O) hoặc methyl (-CH₃) tại các vị trí carbon khác nhau (thường là C3, 11, 17, 20 và 21) [37], còn cấu trúc các saponin ginsenosid tất cả genin chứa hydroxyl (-OH) hoặc methyl (-CH₃) hoặc liên kết đôi ở một số vị trí carbon (thường C17, 23, 24 và 25), và nhóm glycosyl (Glc, Xyl, rha,...) ở C3, 6, 20 [38]. Như vậy, xét về cấu trúc phân tử, các ginsenosid tương tự như hormon steroid, và điều này sẽ cung cấp cơ sở cấu trúc vững chắc cho tác dụng giống như hormon của các ginsenosid trong tam thất.



Hình 4. Cấu trúc hoá học của các ginsenosid và hormon steroid.

Do sự tương đồng giữa cấu trúc hóa học của saponin ginsenosid và hormon steroid, các ginsenosid được chứng minh là có hoạt tính sinh học thông qua liên kết với các thụ thể hạt nhân, điều này giúp chúng trở thành những ứng cử viên đầy triển vọng cho các ứng dụng dược phẩm và dinh dưỡng trong phòng ngừa và điều trị hội chứng chuyển hóa có liên quan tới hormon steroid [39-42].

Đích phân tử của các ginsenosid có thể ở màng tế bào hoặc bên trong tế bào, tùy thuộc vào tính kỵ nước của ginsenosid. Các ginsenosid kỵ nước có thể đi qua màng tế bào bằng cách khuếch tán đơn giản và điều chỉnh các chức năng tế bào bằng cách liên kết với các protein đích nội bào cụ thể trong tế bào chất và nhân [43]. Con đường sinh học của hoạt động ginsenosid liên quan đến liên kết với các receptor liên quan với màng để bắt đầu sự kích hoạt của dòng phosphoryl hóa và tạo ra tín hiệu thứ hai. Ginsenosid kích hoạt con

đường gen bằng cách ban đầu liên kết với các thụ thể hormon nhân nội bào, chẳng hạn như thụ thể glucocorticoid, thụ thể progesteron, thụ thể androgen, thụ thể mineralocorticoid, thụ thể estrogen, thụ thể kích hoạt chất tăng sinh peroxisome và thụ thể X ở gan [17, 44-53].

3. Cơ chế điều hòa hormon steroid của saponin ginsenosid trong tam thất

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng con đường đích phân tử của các ginsenosid có tác dụng lên các hormon steroid bằng cách liên kết hoặc kích hoạt nhân nội bào, cytosol hoặc các receptor hormon màng tế bào, chẳng hạn như thụ thể estrogen, androgen và glucocorticoid (Bảng 1) trực tiếp hoặc gián tiếp và sau đó điều chỉnh nồng độ hormon liên quan [48-50, 54, 55].

Bảng 1. Một số chất chủ vận saponin ginsenosid và thụ thể của nó [16]

Ginsenosid	Thụ thể nhân	Hormon steroid
Ginsenosid Rb1, Rg1, Rh1 và notoginsenosid Ft1, R1	Estrogen receptor	Các estrogen (estradiol)
Ginsenosid Re và Rg1	Glucocorticoid receptor	Các glucocorticoid (corticosteron)
Ginsenosid Rb1 và Rg3	Androgen receptor	Các androgen (testosteron)

Saponin ginsenosid điều chỉnh sự cân bằng nồng độ hormon bằng con đường không di truyền của các phân tử tín hiệu nội bào [18, 56]. Mặt khác, các ginsenosid cũng có thể kích hoạt biểu hiện các enzyme invertase có liên quan như enzyme chống oxy hóa nội sinh bằng điều hòa các protein hoặc gen mục tiêu nội bào [57-60]. Trong nhiều trường hợp, ginsenosid có thể trao đổi chéo bằng nhiều tín hiệu con đường cùng một lúc, từ mức độ enzyme, mức độ protein đến mức độ gen, trực tiếp hoặc gián tiếp đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn ngừa và điều trị các bệnh do rối loạn nội tiết tố [61].

Thụ thể estrogen (ER)

Các hoạt tính estrogen của ginsenosid Rb1 (Hình 5) được đặc trưng bởi một xét nghiệm chuyển đoạn tạm thời sử dụng hai dạng đồng phân ER và plasmid luciferase đáp ứng với estrogen trong tế bào thận khỉ. Ginsenosid Rb1

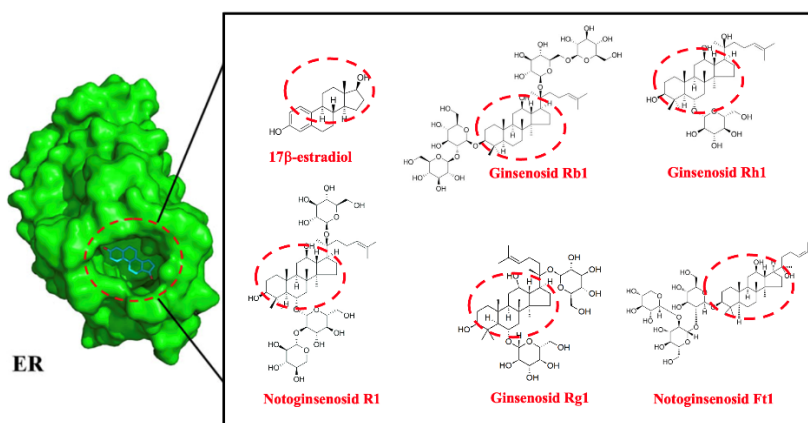
gây ra luciferase hoạt động phụ thuộc vào liều dùng. Hơn nữa, việc kích hoạt của ginsenosid Rb1 bị ức chế bởi chất đối kháng ER ICI 182.780, điều này cho thấy rằng hiệu ứng này được trung gian bởi ER [62]. Ginsenosid Rh1 (Hình 4) cũng được chứng minh là tạo ra các gen đáp ứng với estrogen trong tế bào MCF-7, mặc dù tác dụng của nó không nổi bật như 17 β -estradiol [63]. Ginsenosid Rg1 cũng cho thấy hoạt động như một chất tương tự estrogen bằng cách kích hoạt thụ thể estrogen [64]. Một ví dụ khác về hoạt tính estrogen của ginsenosid Rg1, trong nghiên cứu *in vitro*, sự ức chế hoạt động ER đã loại bỏ sAPP α (soluble amyloid precursor protein- α) được kích hoạt bởi ginsenosid Rg1, tăng hoạt động α -secretase, và kích hoạt tín hiệu ERK (extracellular signal - regulated kinase) và Akt (protein kinase B). Là một ginsenosid mới được phân lập từ tam thất, notoginsenosid R1

(Hình 4) hoạt động như phytoestrogen và được liên kết chặt chẽ với việc kích hoạt ER [65].

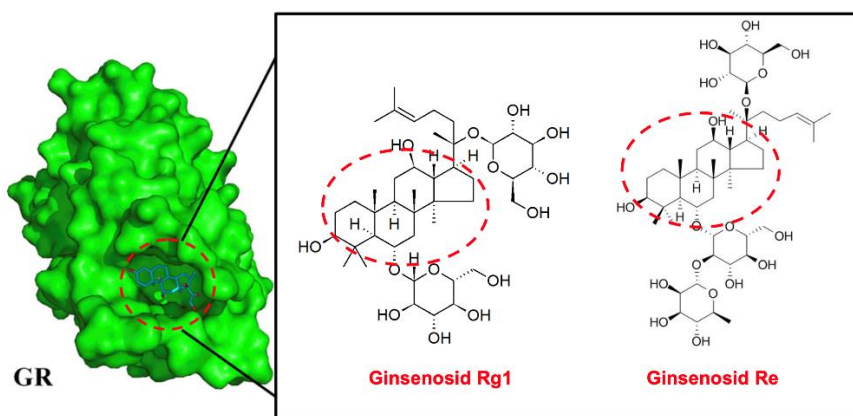
Thụ thể glucocorticoid (GR)

Ginsenosid Rg1 (Hình 6) có khả năng liên kết với các thụ thể hormon steroid nội bào và có thể gây ra tác dụng giống như glucocorticoid [66]. Là một phối tử chức năng của GR, ginsenosid Rg1 điều chỉnh các hoạt động GR và kích thích các tế bào nội mô gây ra tác dụng không phiên mã của oxit nitric (NO). Ginsenosid Rg1 đã được chứng minh là có khả năng ngăn chặn quá trình chết theo chương trình do Ab25-35, ít nhất là bằng hai con đường phosphoryl hóa phụ thuộc GR. Điều trị với ginsenosid Rg1 liều 10-40 mg/kg làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong cao

do uống rượu cũng như giảm nhẹ suy gan do giảm các thông số huyết thanh trên mô hình gây tổn thương gan bằng ethanol. Phân tích mô học và cấu trúc vi thể cho thấy các tế bào gan bị tổn thương do rượu đã được phục hồi khi điều trị với ginsenosid Rg1 [67]. Các kết quả nghiên cứu trên chỉ ra rằng ginsenosid Rg1 có hiệu quả điều trị trên nhiều bệnh thông qua GR. Một nghiên cứu khác chỉ ra rằng ginsenosid Rg1 có thể làm giảm chứng rối loạn chức năng liên kết khe do corticosteron gây ra, có thể có ý nghĩa lâm sàng trong điều trị trầm cảm [68]. Ngoài ra, ginsenosid Re (Hình 6) cũng được coi là một phối tử chức năng của GR bằng cách sử dụng xét nghiệm liên kết phối tử cạnh tranh [69].



Hình 5. Khoảng kỵ nước của thụ thể estrogen (trái) và các phối tử tự nhiên/saponin ginsenosid tương ứng của nó (phải) [16].

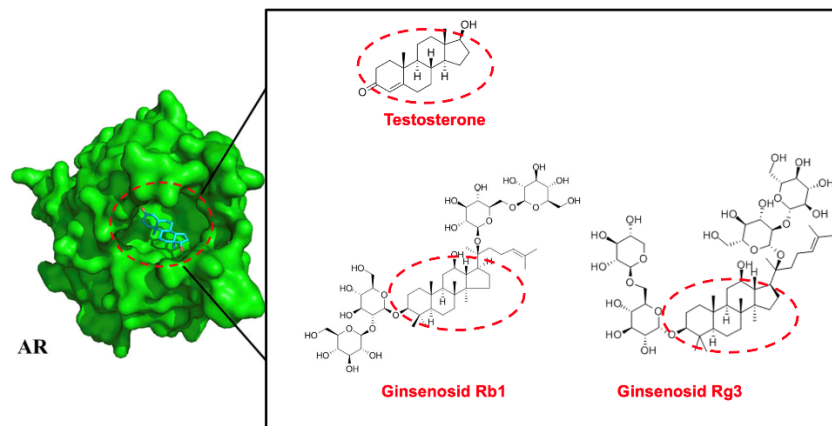


Hình 6. Khoảng kỵ nước của thụ thể glucocorticoid (trái) và các phối tử tự nhiên/saponin ginsenosid tương ứng của nó (phải) [16].

Thụ thể Androgen (AR)

Thụ thể androgen có thể được kích hoạt bởi androgen nội sinh (chẳng hạn như testosterone, Hình 7) và sau đó liên kết với trình tự DNA ảnh hưởng đến quá trình phiên mã của các gen đáp ứng androgen. Các ginsenosid được phân lập từ nhân sâm có thể gây ra tác dụng bảo vệ bằng cách kiểm soát sự tăng sinh tế bào ở một số bệnh ung thư liên quan đến hormone androgen. Ginsenosid 20 (S)-Rg3 cho thấy tác dụng chống khối u trong dòng tế bào LNCap

gây ra ức chế hoạt động AR [70]. Hơn nữa, ginsenosid Rb1 đã được chứng minh là thúc đẩy sản xuất NO ở các tế bào nội mô trong động mạch chủ của người thông qua AR [71]. Trong những năm gần đây, một hoạt chất tự nhiên mới 20(S)-25-metoxyl-dammaran-3 β , 12 β , 20-triol (25-OCH₃-PPD) được phân lập từ tam thất. Dữ liệu nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy 25-OCH₃-PPD là một chất tiềm năng ngăn chặn cả ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc androgen và không phụ thuộc androgen [52].



Hình 7. Khoang kỵ nước của thụ thể androgen (trái) và các phối tử tự nhiên/saponin ginsenosid tương ứng của nó (phải) [16].

4. Một số nghiên cứu đánh giá tác dụng điều hoà hormone steroid của saponin ginsenosid trong tam thất

Nồng độ hormone steroid trong máu thường được định lượng bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch phóng xạ như xét nghiệm miễn dịch hấp thụ liên kết với enzyme (ELISA) hoặc sắc ký khối phổ như sắc ký khí ghép nối khối phổ (GC-MS) hay sắc ký lỏng ghép nối hai lần khối phổ (LC-MS/MS) [72, 73].

Các androgen có tác dụng kích thích hoặc kiểm soát sự phát triển và duy trì các đặc tính nam ở động vật có xương sống bằng cách liên kết với các thụ thể androgen. Testosterone là androgen chính và được biết đến nhiều nhất [74]. Ginsenosid Rg1 cho thấy tác dụng cải thiện tốt

nồng độ hormone testosterone trong máu. Trên đối tượng chuột nhắt đực, ginsenosid Rg1 làm tăng đáng kể tần suất gắn và đẩy vùng chậu cũng như số lần thâm nhập, cải thiện hành vi giao phối của chuột đực và điều này có thể là do hoạt động của nó trong việc làm cải thiện nồng độ testosterone trong máu và đường dẫn truyền tín hiệu trong thể hang thông qua con đường NO/cGMP (cyclic guanosin monophosphat) [75]. Ginsenosid Rg1 đã cải thiện số lượng và khả năng di chuyển của tinh trùng, giảm tổn thương mô tinh hoàn, tăng nồng độ testosterone và hormone tạo hoàng thể trong huyết thanh, đồng thời giảm nồng độ hormone kích thích nang trứng trong huyết thanh ở chuột nhắt bị tổn thương chức năng sinh sản gây ra bởi dinbutyl phthalat. Cơ chế là do ginsenosid Rg1 điều hoà biểu hiện mức protein

liên quan đến quá trình sinh tinh, Cx43, E-cadherin, p-PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase), p-Akt và mTOR (mammalian target of rapamycin) ở chuột được quan sát bằng cách sử dụng xét nghiệm hóa mô miễn dịch, xét nghiệm PCR (polymerase chain reaction) định lượng thời gian thực và phân tích Western blot [76]. Ngoài ra, tác dụng cải thiện mào tinh hoàn, tinh hoàn, số lượng và khả năng di chuyển của tinh trùng và nồng độ testosterone huyết thanh của ginsenosid Rg1 cũng đã được báo cáo trên đối tượng chuột cống bị vô sinh gây ra bởi ethanol [77]. Một nghiên cứu khác cho thấy ảnh hưởng của các ginsenosid Rg1, Re, Rb1, Rc, Rb2 và Rd trên đối tượng phụ nữ khoẻ mạnh, các ginsenosid này làm tăng đáng kể nồng độ testosterone trong nước bọt ở nhóm phụ nữ trẻ, nhưng chỉ tăng nhẹ ở nhóm lớn tuổi. Tuy nhiên, nồng độ dehydroepiandrosteron (DHEA) ở phụ nữ lớn tuổi cho thấy sự gia tăng rõ rệt và đáng kể. Những kết quả này cho thấy vai trò tiềm năng của ginsenosid trong việc điều hoà nồng độ androgen trong nước bọt và tác dụng đó có thể nhận thấy rõ ràng hơn ở phụ nữ lớn tuổi khi nồng độ androgen bắt đầu giảm [78].

Các hormon sinh dục nữ bao gồm các estrogen được sản xuất từ buồng trứng trong cơ thể. Trên đối tượng chuột nhắt bị cắt bỏ buồng trứng, ginsenosid Rb1 và estradiol đã cải thiện nồng độ 5-hydroxytryptamin, tryptophan tích lũy và giảm hoạt động của monoamineoxidase

trong não chuột [79]. Ginsenosid Rg3 cũng đã được báo cáo có vai trò cải thiện apoptosis của tế bào nội mạc tử cung ngoài, giảm nồng độ estradiol huyết thanh, khối lượng và chiều cao của tổn thương nội mạc tử cung trên chuột cống bị lạc nội mạc tử cung do cấy ghép đồng loại. Tác dụng này có thể xảy ra thông qua việc ngăn chặn con đường truyền tín hiệu PI3K/Akt/mTOR qua trung gian VEGFR-2, do đó ngăn chặn sự hình thành mạch và thúc đẩy quá trình tự hủy của các tế bào nội mạc tử cung ngoài tử cung [80].

Ngoài tác dụng điều hoà nồng độ các hormon sinh dục, một số ginsenosid còn có tác dụng cân bằng nồng độ các corticosteroid. Trên mô hình chuột cống được gây căng thẳng chuỗi nhẹ kéo dài, ginsenosid Rg1 thể hiện hoạt động chống trầm cảm gây giảm nồng độ corticosteron huyết thanh và cải thiện giấc ngủ thông qua trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận và trục vùng dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục [20]. Trong một báo cáo khác, 20(S)-protopanaxatriol ức chế đáng kể việc sản xuất các hormon pregnenolon, progesteron, deoxycorticosteron, cortisol và corticosteron phụ thuộc vào liều trên tế bào bó tuyến thượng thận bò bị kích thích bởi hormon vỏ thượng thận [81].

Như vậy, các ginsenosid có hoạt tính nội tiết tố steroid mạnh và cân bằng nồng độ hormon steroid trong máu như androgen (testosteron và DHEA), estrogen (estradiol) và corticosteroid (corticosteron, cortisol) ở động vật có vú (Bảng 2).

Bảng 2. Ảnh hưởng của saponin ginsenosid trong tam thất lên một số nồng độ hormon steroid

Ginsenosid	Mô hình thí nghiệm	Đường dùng và liều	Thời gian điều trị (tuần)	Hormon tác động	Phương pháp phân tích	Cơ chế tác dụng (phân tử tín hiệu)	Kết quả	Tài liệu tham khảo
Rg1	Chuột nhắt đực	Tiêm phúc mạc, 5 và 10 mg/kg	20 ngày	Androgen	Miễn dịch phóng xạ	NO /cGMP	Tăng nồng độ testosteron trong máu	[75]
Rg1	Chuột nhắt bị tổn thương chức năng sinh sản gây ra bởi dinbutyl phthalat	Đường uống, 20 mg/kg	6	Androgen	ELISA	PI3K /Akt /mTOR	Tăng nồng độ testosteron và hormon tạo hoàng thể trong huyết thanh	[76]

Rg1	Chuột cống được cắt bỏ tuyến sinh dục	Đường uống 20 mg/kg	4	Androgen	ELISA	-	Tăng nồng độ testosterone huyết thanh	[20]
Rg1	Ethanol gây ra vô sinh ở chuột cống	Đường uống, 20 và 40 mg/kg	4	Androgen	ELISA	-	Tăng nồng độ testosterone huyết thanh	[77]
Rg1, Re, Rb1, Rc, Rb2 và Rd	Phụ nữ khỏe mạnh tuổi từ 20-50	Đường uống 75 mg	1	Androgen	ELISA	-	Tăng nồng độ testosterone và DHEA trong nước bọt	[78]
Rb1	Chuột nhắt bị cắt bỏ buồng trứng	Tiêm tĩnh mạch, 10 mg/kg	1	Estrogen	-	-	Tăng nồng độ 5-hydroxytryptamin	[79]
Rg3	Chuột cống bị lạc nội mạc tử cung do cấy ghép đồng loại	Đường uống, 10 mg/kg	4	Estrogen	-	PI3K /Akt /mTOR	Giảm nồng độ estradiol huyết thanh trong tế bào	[80]
Rg1	Chuột cống căng thẳng mãn tính không đoán trước	Đường uống 20 mg/kg	4	Corticosteroid	ELISA	-	Giảm nồng độ corticosteron huyết thanh	[20]
PPT	Adrenocorticotropic hormon kích thích tế bào bó tuyến thượng thận của bò	9,53 µg/ml	-	Corticosteroid	GC-MS	-	Giảm nồng độ corticosteron, cortisol tế bào bó cơ bò	[81]

5. Kết luận

Các saponin chính trong tam thất chủ yếu là các ginsenosid thuộc nhóm dammaran với phần aglycon có cấu trúc hoá học tương tự như các hormon steroid với khung cấu trúc lõi gồm 17 nguyên tử carbon. Do vậy, các ginsenosid có hoạt động giống như hormon steroid bằng cách liên kết hoặc kích hoạt nhân nội bào, cytosol hoặc các thụ thể hormon trên màng tế bào, chẳng hạn như thụ thể estrogen, androgen và glucocorticoid. Một số ginsenosid đóng vai trò quan trọng trong việc điều hoà nồng độ các hormon steroid như testosterone, DHEA (androgen), estradiol (estrogen) và corticosteron (corticosteroid).

Với hoạt tính sinh học này, các ginsenosid trong tam thất hứa hẹn có thể phát triển thành thuốc có nguồn gốc từ thiên nhiên nhằm thay thế cho hormon steroid tổng hợp để ngăn ngừa rối

loạn nội tiết và điều trị một số bệnh liên quan tới hormon steroid. Từ đó góp phần vào việc tập trung phát triển các thuốc Y học cổ truyền từ thực vật, mang lại nhiều lợi ích tốt cho sức khoẻ con người và giảm tác dụng không mong muốn.

Lời cảm ơn

Nguyễn Văn Khanh được tài trợ bởi Chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), mã số VINIF.2022.TS057.

Tài liệu tham khảo

- [1] P. Caron, V. Turcotte, C. Guillemette, A Chromatography/Tandem Mass Spectrometry Method for the Simultaneous Profiling of Ten Endogenous Steroids, Including Progesterone,

- Adrenal Precursors, Androgens and Estrogens, using Low Serum Volume, *Steroids*, Vol. 104, 2015, pp. 16-24, <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.07.009>.
- [2] I. Cicalini, S. Tumini, P. I. Guidone, D. Pieragostino, M. Zucchelli, S. Franchi, G. Lisi, P. Lelli Chiesa, L. Stuppia, V. Laurenzi, C. Rossi, Serum Steroid Profiling by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry for the Rapid Confirmation and Early Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia: A Neonatal Case Report, *Metabolites*, Vol. 9, No. 12, 2019, pp. 1-7, <https://doi.org/10.3390/metabo9120284>.
- [3] B. R. Stolze, V. Gounden, J. Gu, E. A. Elliott, L. S. Masika, B. S. Abel, D. P. Merke, M. C. Skarulis, S. J. Soldin, An Improved Micro-method for the Measurement of Steroid Profiles by APPI-LC-MS/MS and Its Use in Assessing Diurnal Effects on Steroid Concentrations and Optimizing the Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency and CAH, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Vol. 162, 2016, pp. 110-116, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.12.024>.
- [4] S. D. Flanagan, W. H. DuPont, L. K. Caldwell, V. H. Hardesty, E. C. Barnhart, M. K. Beeler, E. M. Post, J. S. Volek, W. J. Kraemer, The Effects of a Korean Ginseng, GINST15, on Hypo-Pituitary-Adrenal and Oxidative Activity Induced by Intense Work Stress, *J Med Food*, Vol. 21, No. 1, 2018, pp. 104-112, <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0071>.
- [5] Q. Meng, A. Ren, L. Zhang, J. Liu, Z. Li, Y. Yang, R. Li, L. Ma, Incidence of Infertility and Risk Factors of Impaired Fecundity among Newly Married Couples in a Chinese Population, *Reprod Biomed Online*, Vol. 30, No. 1, 2015, pp. 92-100, <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.10.002>.
- [6] S. F. Akomolafe, G. Oboh, A. A. Akindahunsi, A. J. Afolayan, Ethanol-induced Male Infertility: Effects of Aqueous Leaf Extract of *Tetracarpidium Conophorum*, *Andrologia*, Vol. 49, No. 10, 2017, pp. 1-14, <https://doi.org/10.1111/and.12759>.
- [7] S. E. Borst, J. F. Yarrow, Injection of Testosterone May Be Safer and More Effective than Transdermal Administration for Combating Loss of Muscle and Bone in Older Men, *Am J Physiol Endocrinol Metab*, Vol. 308, No. 12, 2015, pp. 1035-1042, <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00111.2015>.
- [8] S. W. Chan, *Panax ginseng*, *Rhodiola Rosea* and *Schisandra Chinensis*, *Int J Food Sci Nutr*, Vol. 63, 2012, pp. 75-81, <https://doi.org/10.3109/09637486.2011.627840>.
- [9] D. Jiang, A. Coscione, L. Li, B. Y. Zeng, Effect of Chinese Herbal Medicine on Male Infertility, *Int Rev Neurobiol*, Vol. 135, 2017, pp. 297-311, <https://doi.org/10.1016/bs.irmn.2017.02.014>.
- [10] A. Panossian, G. Wikman, J. Sarris, Rosenroot (*Rhodiola rosea*): Traditional Use, Chemical Composition, Pharmacology and Clinical Efficacy, *Phytomedicine*, Vol. 17, No. 7, 2010, pp. 481-493, <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.02.002>.
- [11] L. Schloms, K. H. Storbeck, P. Swart, W. C. Gelderblom, A. C. Swart, The Influence of *Aspalathus Linearis* (Rooibos) and Dihydrochalcones on Adrenal Steroidogenesis: Quantification of Steroid Intermediates and End Products in H295R Cells, *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, Vol. 128, No. 3-5, 2012, pp. 128-138, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2011.11.003>.
- [12] D. F. Yao, J. N. Mills, Male Infertility: Lifestyle Factors and Holistic, Complementary, and Alternative Therapies, *Asian J Androl*, Vol. 18, No. 3, 2016, pp. 410-418, <https://doi.org/10.4103/1008-682x.175779>.
- [13] D. Xu, P. Huang, Z. Yu, D. H. Xing, S. Ouyang, G. Xing, Efficacy and Safety of *Panax Notoginseng* Saponin Therapy for Acute Intracerebral Hemorrhage, Meta-Analysis, and Mini Review of Potential Mechanisms of Action, *Front Neurol*, Vol. 5, 2014, pp. 1-19, <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00274>.
- [14] Y. Jinting, Z. Ningna, The Protective Effects of *Panax Notoginseng* Saponin on the Blood-Brain Barrier via the Nrf2/ARE Pathway in bEnd3 Cells, *Journal of Emerging Investigators*, Vol. 6, No. 1, 2016, pp. 1-8.
- [15] J. Qu, N. Xu, J. Zhang, X. Geng, R. Zhang, *Panax Notoginseng* Saponins and their Applications in Nervous System Disorders: A Narrative Review, *Ann Transl Med*, Vol. 8, No. 22, 2020, pp. 1-10, <https://doi.org/10.21037/atm-20-6909>.
- [16] T. Zhang, S. Zhong, T. Li, J. Zhang, Saponins as Modulators of Nuclear Receptors, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, Vol. 60, No. 1, 2020, pp. 94-107, <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1514580>.
- [17] J. Park, H. Song, S. K. Kim, M. S. Lee, D. K. Rhee, Y. Lee, Effects of Ginseng on Two Main Sex Steroid Hormone Receptors: Estrogen and Androgen Receptors, *J Ginseng Res*, Vol. 41, No. 2, 2017, pp. 215-221, <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.08.005>.
- [18] H. Zhang, Q. Zhou, X. Li, W. Zhao, Y. Wang, H. Liu, N. Li, Ginsenoside Re Promotes Human

- Sperm Capacitation through Nitric Oxide-dependent Pathway, *Molecular Reproduction And Development*, Vol. 74, No. 4, 2007, pp. 497-501, <https://doi.org/10.1002/mrd.20583>.
- [19] K. W. Leung, A. S. Wong, Ginseng and Male Reproductive Function, *Spermatogenesis*, Vol. 3, No. 3, 2013, pp. 1-6, <https://doi.org/10.4161/spmg.26391>.
- [20] Z. Mou, Q. Huang, S. F. Chu, M. J. Zhang, J. F. Hu, N. H. Chen, J. T. Zhang, Antidepressive Effects of Ginsenoside Rg1 Via Regulation of HPA and HPG axis, *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Ppharmacotherapie*, Vol. 92, 2017, pp. 962-971, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.119>.
- [21] D. H. Kim, Y. S. Moon, J. S. Jung, S. K. Min, B. K. Son, H. W. Suh, D. K. Song, Effects of Ginseng Saponin Administered Intraperitoneally on the Hypothalamo-pituitary-adrenal Axis in Mice, *Neuroscience Letters*, Vol. 343, No. 1, 2003, pp. 62-66, [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(03\)00300-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00300-8).
- [22] J. C. Bao, Liu, G. Cong, C. X. Zhang, The Progress on Chemical Constituents of *Panax notoginseng* (Burk.) F. H. Chen, *Chinese Traditional Patent Medicine*, Vol. 28, pp. 246-253.
- [23] T. Wang, R. Guo, G. Zhou, X. Zhou, Z. Kou, F. Sui, C. Li, L. Tang, Z. Wang, Traditional uses, Botany, Phytochemistry, Pharmacology and Toxicology of *Panax Notoginseng* (Burk.) F. H. Chen: A Review, *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 188, 2016, pp. 234-258, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.005>.
- [24] J. M. Lü, J. Jiang, M. S. Jamaluddin, Z. Liang, Q. Yao, C. Chen, Ginsenoside Rb1 Blocks Ritonavir-Induced Oxidative Stress and eNOS Downregulation through Activation of Estrogen Receptor-Beta and Upregulation of SOD in Human Endothelial Cells, *International journal of Molecular Sciences*, Vol. 20, No. 2, 2019, pp. 1-17, <https://doi.org/10.3390/ijms20020294>.
- [25] K. C. Shin, D. K. Oh, Classification of Glycosidases that Hydrolyze the Specific Positions and Types of Sugar Moieties in Ginsenosides, *Critical reviews in biotechnology*, Vol. 36, No. 6, 2016, pp. 1036-1049, <https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1083942>.
- [26] Y. Xie, Y. Ma, J. Xu, Y. Liu, P. Yue, Q. Zheng, P. Hu, M. Yang, *Panax Notoginseng* Saponins as a Novel Nature Stabilizer for Poorly Soluble Drug Nanocrystals: A Case Study with Baicalein, *Molecules*, Vol. 21, No. 9, 2016, pp. 1-11, <https://doi.org/10.3390/molecules21091149>.
- [27] R. B. Ding, K. Tian, Y. W. Cao, J. L. Bao, M. Wang, C. He, Y. Hu, H. Su, J. B. Wan, Protective Effect of *Panax Notoginseng* Saponins on Acute Ethanol-induced Liver Injury Is Associated with Ameliorating Hepatic Lipid Accumulation and Reducing Ethanol-mediated Oxidative Stress, *J Agric Food Chem*, Vol. 63, No. 9, 2015, pp. 2413-2422, <https://doi.org/10.1021/jf502990n>.
- [28] M. A. P. M. Conn. *Endocrinology: Basic and Clinical Principles*, Springer, 2nd Edition, Humana Totowa, 2005.
- [29] J. P. Holst, O. P. Soldin, T. Guo, S. J. Soldin, Steroid Hormones: Relevance and Measurement in the Clinical Laboratory, *Clin Lab Med*, Vol. 24, No. 1, 2004, pp. 105-118, <https://doi.org/10.1016/j.cll.2004.01.004>.
- [30] W. L. Miller, R. J. Auchus, The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders, *Endocrine Reviews*, Vol. 32, No. 1, 2011, pp. 81-151, <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013>.
- [31] S. A. Wudy, G. Schuler, A. S. Guijo, M. F. Hartmann, The Art of Measuring Steroids: Principles and Practice of Current Hormonal Steroid Analysis, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Vol. 179, 2018, pp. 88-103, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.09.003>.
- [32] S. H. Mellon, L. D. Griffin, Neurosteroids: Biochemistry and Clinical Significance, *Trends Endocrinol Metab*, Vol. 13, No. 1, 2002, pp. 35-43, [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(01\)00503-3](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(01)00503-3).
- [33] M. Schumacher, R. Guennoun, C. Mattern, J. P. Oudinet, F. Labombarda, A. F. D. Nicola, P. Liere, Analytical Challenges for Measuring Steroid Responses to Stress, Neurodegeneration and Injury in the Central Nervous System, *Steroids*, Vol. 103, 2015, pp. 42-57, <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.08.013>.
- [34] S. Karashima, I. Osaka, Rapidity and Precision of Steroid Hormone Measurement, *J Clin Med*, Vol. 11, No. 4, 2022, pp. 1-18, <https://doi.org/10.3390/jcm11040956>.
- [35] C. W. Cho, Y. C. Kim, Y. K. Rhee, Y. C. Lee, K. T. Kim, H. D. Hong, Chemical Composition Characteristics of Korean Straight Ginseng Products, *Journal of Ethnic Foods*, Vol. 1, No. 1, 2014, pp. 24-28, <https://doi.org/10.1016/j.jef.2014.11.007>.
- [36] Q. Liu, J. J. Lv, M. Xu, D. Wang, H. T. Zhu, C. R. Yang, Y. J. Zhang, Dammarane-type Saponins from Steamed Leaves of *Panax*

- Notoginseng*, Natural Products and Bioprospecting, Vol. 1, No. 3, 2011, pp. 124-128, <https://doi.org/10.1007/s13659-011-0036-2>.
- [37] R. Maltais, M. R. Tremblay, L. C. Ciobanu, D. Poirier, Steroids and Combinatorial Chemistry, J Comb Chem, Vol. 6, No. 4, 2004, pp. 443-456, <https://doi.org/10.1021/cc030118m>.
- [38] J. Liu, Y. Wang, L. Qiu, Y. Yu, C. Wang, Saponins of *Panax Notoginseng*: Chemistry, Cellular Targets and Therapeutic Opportunities in Cardiovascular Diseases, Expert Opin Investig Drugs, Vol. 23, No. 4, 2014, pp. 523-539, <https://doi.org/10.1517/13543784.2014.892582>.
- [39] G. A. Francis, E. Fayard, F. Picard, J. Auwerx, Nuclear Receptors and the Control of Metabolism, Annu Rev Physiol, Vol. 65, 2003, pp. 261-311, <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.65.092101.142528>.
- [40] L. Li, F. Bonneton, X. Y. Chen, V. Laudet, Botanical Compounds and their Regulation of Nuclear Receptor Action: the Case of Traditional Chinese Medicine, Mol Cell Endocrinol, Vol. 401, 2015, pp. 221-237, <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.10.028>.
- [41] M. H. Siddiqi, M. Z. Siddiqi, S. Ahn, S. Kang, Y. J. Kim, N. Sathishkumar, D. U. Yang, D. C. Yang, Ginseng Saponins and the Treatment of Osteoporosis: Mini Literature Review, J Ginseng Res, Vol. 37, No. 3, 2013, pp. 261-268, <https://doi.org/10.5142/jgr.2013.37.261>.
- [42] D. Zhao, Challenges Associated with Elucidating the Mechanisms of the Hypocholesterolaemic Activity of Saponins, Journal of Functional Foods, Vol. 23, 2016, pp. 52-65, <https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.02.023>.
- [43] A. S. Attele, J. A. Wu, C. S. Yuan, Ginseng Pharmacology: Multiple Constituents and Multiple Actions, Biochemical pharmacology, Vol. 58, No. 11, 1999, pp. 1685-1693, [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(99\)00212-9](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(99)00212-9).
- [44] E. H. Kim, I. H. Kim, M. J. Lee, C. T. Nguyen, J. A. Ha, S. C. Lee, S. Choi, K. T. Choi, S. Pyo, D. K. Rhee, Anti-oxidative Stress Effect of Red Ginseng in the Brain Is Mediated by Peptidyl Arginine Deiminase Type IV (PADI4) Repression via Estrogen Receptor (ER) β Up-regulation, J Ethnopharmacol, Vol. 148, No. 2, 2013, pp. 474-485, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.04.041>.
- [45] J. Ding, Y. Xu, X. Ma, J. An, X. Yang, Z. Liu, N. Lin, Estrogenic Effect of the Extract of Renshen (*Radix Ginseng*) on Reproductive Tissues in Immature Mice, J Tradit Chin Med, Vol. 35, No. 4, 2015, pp. 460-467, [https://doi.org/10.1016/s0254-6272\(15\)30125-4](https://doi.org/10.1016/s0254-6272(15)30125-4).
- [46] Y. Xu, J. Ding, X. P. Ma, Y. H. Ma, Z. Q. Liu, N. Lin, Treatment with *Panax Ginseng* Antagonizes the Estrogen Decline in Ovariectomized Mice, Int J Mol Sci, Vol. 15, No. 5, 2014, pp. 7827-7840, <https://doi.org/10.3390/ijms15057827>.
- [47] M. K. Shim, Y. J. Lee, Estrogen Receptor Is Activated by Korean Red Ginseng *In Vitro* but not *In Vivo*, J Ginseng Res, Vol. 36, No. 2, 2012, pp. 169-175, <https://doi.org/10.5142/jgr.2012.36.2.169>.
- [48] E. Chung, K. Y. Lee, Y. J. Lee, Y. H. Lee, S. K. Lee, Ginsenoside Rg1 Down-regulates Glucocorticoid Receptor and Displays Synergistic Effects with cAMP, Steroids, Vol. 63, No. 7-8, 1998, pp. 421-424, [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(98\)00043-9](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(98)00043-9).
- [49] J. Wu, Z. Pan, Z. Wang, W. Zhu, Y. Shen, R. Cui, J. Lin, H. Yu, Q. Wang, J. Qian, Y. Yu, D. Zhu, Y. Lou, Ginsenoside Rg1 Protection Against β -amyloid Peptide-induced Neuronal Apoptosis Via Estrogen Receptor α and Glucocorticoid Receptor-dependent Anti-protein Nitration Pathway, Neuropharmacology, Vol. 63, No. 3, 2012, pp. 349-361, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.04.005>.
- [50] K. Shen, S. W. Leung, L. Ji, Y. Huang, M. Hou, A. Xu, Z. Wang, P. M. Vanhoutte, Notoginsenoside Ft1 Activates both Glucocorticoid and Estrogen Receptors to Induce Endothelium-dependent, Nitric Oxide-mediated Relaxations in Rat Mesenteric Arteries, Biochemical Pharmacology, Vol. 88, No. 1, 2014, pp. 66-74, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2014.01.007>.
- [51] J. S. Bae, H. S. Park, J. W. Park, S. H. Li, Y. S. Chun, Red Ginseng and 20(S)-Rg3 Control Testosterone-induced Prostate Hyperplasia by Deregulating Androgen Receptor Signaling, J Nat Med, Vol. 66, No. 3, 2012, pp. 476-485, <https://doi.org/10.1007/s11418-011-0609-8>.
- [52] W. Wang, H. Wang, E. R. Rayburn, Y. Zhao, D. L. Hill, R. Zhang, 20(S)-25-methoxydammarane-3 β , 12 β , 20-triol, a Novel Natural Product for Prostate Cancer Therapy: Activity *In Vitro* and *In Vivo* and Mechanisms of Action, Br J Cancer, Vol. 98, No. 4, 2008, pp. 792-802, <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604227>.
- [53] G. H. Park, K. Y. Park, H. I. Cho, S. M. Lee, J. S. Han, C. H. Won, S. E. Chang, M. W. Lee, J. H. Choi, K. C. Moon, H. Shin, Y. J. Kang, D. H.

- Lee, Red Ginseng Extract Promotes the Hair Growth in Cultured Human Hair Follicles, *J Med Food*, Vol. 18, No. 3, 2015, pp. 354-362, <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.3031>.
- [54] S. Y. Nah, Ginseng Ginsenoside Pharmacology in the Nervous System: Involvement in the Regulation of Ion Channels and Receptors, *Front Physiol*, Vol. 5, 2014, pp. 1-13, <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00098>.
- [55] S. Raheja, A. Girdhar, V. Lather, D. Pandita, Biochanin A: A Phytoestrogen with Therapeutic Potential, *Trends in Food Science & Technology*, Vol. 79, 2018, pp. 55-66, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.07.001>.
- [56] J. Tamaoki, J. Nakata, K. Kawatani, E. Tagaya, A. Nagai, Ginsenoside-induced Relaxation of Human Bronchial Smooth Muscle via Release of Nitric Oxide, *Br J Pharmacol*, Vol. 130, No. 8, 2000, pp. 1859-1864, <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703511>.
- [57] Q. Li, Y. Xiang, Y. Chen, Y. Tang, Y. Zhang, Ginsenoside Rg1 Protects Cardiomyocytes Against Hypoxia/Reoxygenation Injury via Activation of Nrf2/HO-1 Signaling and Inhibition of JNK, *Cell Physiol Biochem*, Vol. 44, No. 1, 2017, pp. 21-37, <https://doi.org/10.1159/000484578>.
- [58] J. P. Li, Y. Gao, S. F. Chu, Z. Zhang, C. Y. Xia, Z. Mou, X. Y. Song, W. B. He, X. F. Guo, N. H. Chen, Nrf2 Pathway Activation Contributes to Anti-fibrosis Effects of Ginsenoside Rg1 in a Rat Model of Alcohol- and CCl4-induced Hepatic Fibrosis, *Acta Pharmacol Sin*, Vol. 35, No. 8, 2014, pp. 1031-1044, <https://doi.org/10.1038/aps.2014.41>.
- [59] J. Fan, D. Liu, C. He, X. Li, F. He, Inhibiting Adhesion Events by *Panax Notoginseng* Saponins and Ginsenoside Rb1 Protecting Arteries Via Activation of Nrf2 and Suppression of p38 - VCAM-1 Signal Pathway, *J Ethnopharmacol*, Vol. 192, 2016, pp. 423-430, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.09.022>.
- [60] I. H. Kim, S. K. Kim, E. H. Kim, S. W. Kim, S. H. Sohn, S. C. Lee, S. Choi, S. Pyo, D. K. Rhee, Korean Red Ginseng Up-regulates C21-Steroid Hormone Metabolism via Cyp11a1 Gene in Senescent Rat Testes, *J Ginseng Res*, Vol. 35, No. 3, 2011, pp. 272-282, <https://doi.org/10.5142/jgr.2011.35.3.272>.
- [61] Q. G. Gao, H. Y. Chan, C. W. Y. Man, M. S. Wong, Differential ER α -mediated Rapid Estrogenic Actions of Ginsenoside Rg1 and Estren in Human Breast Cancer MCF-7 Cells, the *Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, Vol. 141, 2014, pp. 104-112, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.01.014>.
- [62] J. Cho, W. Park, S. Lee, W. Ahn, Y. Lee, Ginsenoside-Rb1 from *Panax Ginseng* C.A. Meyer Activates Estrogen Receptor-alpha and -beta, Independent of Ligand Binding, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 89, No. 7, 2004, pp. 3510-3515, <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031823>.
- [63] Y. Lee, Y. Jin, W. Lim, S. Ji, S. Choi, S. Jang, S. Lee, A ginsenoside-Rh1, A Component of Ginseng Saponin, Activates Estrogen Receptor in Human Breast Carcinoma MCF-7 Cells, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Vol. 84, No. 4, 2003, pp. 463-468, [https://doi.org/10.1016/s0960-0760\(03\)00067-0](https://doi.org/10.1016/s0960-0760(03)00067-0).
- [64] R. Y. Chan, W. F. Chen, A. Dong, D. Guo, M. S. Wong, Estrogen-like Activity of Ginsenoside Rg1 Derived from *Panax Notoginseng*, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 87, No. 8, 2002, pp. 3691-3695, <https://doi.org/10.1210/jcem.87.8.8717>.
- [65] C. Shi, D. D. Zheng, L. Fang, F. Wu, W. H. Kwong, J. Xu, Ginsenoside Rg1 Promotes Nonamyloidogenic Cleavage of APP Via Estrogen Receptor Signaling to MAPK/ERK and PI3K/Akt, *Biochim Biophys Acta*, Vol. 1820, No. 4, 2012, pp. 453-460, <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.12.005>.
- [66] L. W. Cheung, K. W. Leung, C. K. Wong, R. N. Wong, A. S. Wong, Ginsenoside-Rg1 Induces Angiogenesis via Non-genomic Crosstalk of Glucocorticoid Receptor and Fibroblast Growth Factor Receptor-1, *Cardiovasc Res*, Vol. 89, No. 2, 2011, pp. 419-425, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvq300>.
- [67] Y. Gao, S. Chu, J. Li, J. Li, Z. Zhang, C. Xia, Y. Heng, M. Zhang, J. Hu, G. Wei, Y. Li, N. Chen, Anti-inflammatory Function of Ginsenoside Rg1 on Alcoholic Hepatitis through Glucocorticoid Receptor Related Nuclear Factor-kappa B Pathway, *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 173, 2015, pp. 231-240, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.07.020>.
- [68] C. Y. Xia, S. F. Chu, S. Zhang, Y. Gao, Q. Ren, Y. X. Lou, P. Luo, M. T. Tian, Z. Q. Wang, G. H. Du, Y. Tomioka, T. Yamakuni, Y. Zhang, Z. Z. Wang, N. H. Chen, Ginsenoside Rg1 Alleviates Corticosterone-induced Dysfunction of Gap Junctions in Astrocytes, *J Ethnopharmacol*, Vol. 208, 2017, pp. 207-213, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.06.031>.
- [69] K. W. Leung, F. P. Leung, Y. Huang, N. K. Mak, R. N. Wong, Non-genomic Effects of Ginsenoside-

- Re in Endothelial Cells via Glucocorticoid Receptor, FEBS Lett, Vol. 581, No. 13, 2007, pp. 2423-2428, <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2007.04.055>.
- [70] W. K. Liu, S. X. Xu, C. T. Che, Anti-proliferative Effect of Ginseng Saponins on Human Prostate Cancer Cell Line, Life Sciences, Vol. 67, No. 11, 2000, pp. 1297-1306, [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(00\)00720-7](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(00)00720-7).
- [71] J. Yu, M. Eto, M. Akishita, A. Kaneko, Y. Ouchi, T. Okabe, Signaling Pathway of Nitric Oxide Production Induced by Ginsenoside Rb1 in Human Aortic Endothelial Cells: a Possible Involvement of Androgen Receptor, Biochem Biophys Res Commun, Vol. 353, No. 3, 2007, pp. 764-769, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2006.12.119>.
- [72] T. Higashi, S. Ogawa, Chemical Derivatization for Enhancing Sensitivity During LC/ESI-MS/MS Quantification of Steroids in Biological Samples: a Review, The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, Vol. 162, 2016, pp. 57-69, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.10.003>.
- [73] M. V. Rokytovská, P. Očenáš, A. Salayová, Z. Kostecká, Breast Cancer: Targeting of Steroid Hormones in Cancerogenesis and Diagnostics, Int J Mol Sci, Vol. 22, No. 11, 2021, pp. 1-15, <https://doi.org/10.3390/ijms22115878>.
- [74] P. S. Rao. Androgens. In: Wexler P, Editor, Encyclopedia of Toxicology (Third Edition), Oxford: Academic Press, 2014. pp. 230-233.
- [75] X. Wang, S. Chu, T. Qian, J. Chen, J. Zhang, Ginsenoside Rg1 Improves Male Copulatory Behavior Via Nitric Oxide/cyclic Guanosine Monophosphate Pathway, J Sex Med, Vol. 7, No. 1, 2010, pp. 743-750, <https://doi.org/10.1111/j.17436109.2009.01482.x>.
- [76] X. Xu, Z. Qu, H. Qian, Z. Li, X. Sun, X. Zhao, H. Li, Ginsenoside Rg1 Ameliorates Reproductive Function Injury in C57BL/6J Mice Induced by Di-N-butyl-phthalate, Environ Toxicol, Vol. 36, No. 5, 2021, pp. 789-799, <https://doi.org/10.1002/tox.23081>.
- [77] M. Z. Z. Jin, A. Yang, Y. Shi, H. Niu, Q. Wang, C. Yu, Z. Wei, X. Wang, Protective Effect of Ginsenoside Rg1 Against Ethanol-Induced Male Infertility in Sprague-Dawley Rats, International Journal of Pharmacology, Vol. 14, 2018, pp. 513-521.
- [78] E. A. S. A. Dujaili, M. N. Abu Hajleh, R. Chalmers, Effects of Ginseng Ingestion on Salivary Testosterone and DHEA Levels in Healthy Females: An Exploratory Study, Nutrients, Vol. 12, No. 6, 2020, pp. 1-13, <https://doi.org/10.3390/nu12061582>.
- [79] K. Hao, P. Gong, S. Q. Sun, H. P. Hao, G. J. Wang, Y. Dai, Y. Liang, L. Xie, F. Y. Li, Beneficial Estrogen-like Effects of Ginsenoside Rb1, an Active Component of *Panax Ginseng*, on Neural 5-HT Disposition and Behavioral Tasks in Ovariectomized Mice, Eur J Pharmacol, Vol. 659, No. 1, 2011, pp. 15-25, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.03.005>.
- [80] Y. Cao, Q. Ye, M. Zhuang, S. Xie, R. Zhong, J. Cui, J. Zhou, Y. Zhu, T. Zhang, L. Cao, Ginsenoside Rg3 Inhibits Angiogenesis in a Rat Model of Endometriosis through the VEGFR-2-mediated PI3K/Akt/mTOR Signaling Pathway, PLoS One, Vol. 12, No. 11, 2017, pp. 1-16, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186520>.
- [81] E. Hasegawa, S. Nakagawa, Y. Miyate, K. Takahashi, S. Ohta, E. Tachikawa, S. Yamato, Inhibitory Effect of Protopanaxatriol Ginseng Metabolite M4 on the Production of Corticosteroids in ACTH-Stimulated Bovine Adrenal Fasciculata Cells, Life Sci, Vol. 92, No. 12, 2013, pp. 687-693, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.01.023>.