

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Potencial Cardiovascular do Ginseng

Marta Lurdes Pestana Pinto

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e
Silva, Professor Auxiliar.

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2023

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Potencial Cardiovascular do Ginseng

Marta Lurdes Pestana Pinto

**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Monografia orientada pelo Professor Doutor Henrique Nuno Nazaré e
Silva, Professor Auxiliar.

2023

Resumo

A utilização de ginseng como planta medicinal surge há milhares de anos atrás, com destaque na prática de Medicina Tradicional do leste asiático. A raiz de ginseng tem vindo a ser cada vez mais estudada devido aos seus inúmeros benefícios medicinais, incluindo em relação ao sistema cardiovascular. A ação farmacológica do ginseng é parcialmente atribuída aos ginsenósidos, as principais substâncias ativas da raiz, que interagem com recetores do organismo humano possivelmente devido à sua semelhança estrutural com as hormonas esteroides.

Visto que o envelhecimento populacional gera um aumento da prevalência de doenças crónicas, com as doenças cardiovasculares a predominar a mortalidade e morbilidade mundialmente, é crucial que exista uma pesquisa contínua de novos fármacos. Deste modo, o estudo dos efeitos cardiovasculares do ginseng e dos seus ginsenósidos poderá ser um primeiro passo para a integração dos mesmos em novos regimes terapêuticos.

Os efeitos cardiovasculares do ginseng têm sido estudados em animais e humanos com recurso a extratos da planta ou com recurso aos ginsenósidos isolados. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstram que os ginsenósidos conferem um efeito cardioprotetor, principalmente contra lesões por isquemia, para além de um efeito antiarrítmico e antiplaquetário. Além disso, contribuem para o aumento da perfusão sanguínea, redução da pressão arterial e melhoria do perfil lipídico. Embora nem todos os mecanismos de ação sejam conhecidos, a maioria destes efeitos atribui-se à estimulação da síntese de óxido nítrico, bem como à regulação dos canais iónicos presentes no miocárdio e no endotélio.

Atualmente, ainda existem certas limitações relativamente aos efeitos e mecanismos cardiovasculares do ginseng, sendo que os efeitos da sua administração em humanos não são suficientemente fundamentados e não substituem os fármacos utilizados na prática clínica. Porém, a baixa prevalência de efeitos adversos e de interações medicamentosas parecem ser vantagens que justificam a continuação da sua investigação.

Palavras-chave: ginseng; ginsenósidos; função cardiovascular; óxido nítrico; canais iónicos.

Abstract

The use of ginseng as a medicinal plant goes back thousands of years, with emphasis on the practice of traditional East Asian medicine. Its root has been increasingly studied due to its numerous medicinal benefits, also in relation to the cardiovascular system. The pharmacological action of ginseng is partially attributed to ginsenosides, the main active substances in the root, which interact with receptors in the human body, possibly due to their structural similarity with steroid hormones.

Since the aging of the population brings with it an increase in the prevalence of chronic diseases, with cardiovascular diseases predominating in both mortality and morbidity worldwide, it is crucial there is a continuous search for new drugs. Thus, the study of the cardiovascular effects of ginseng and ginsenosides could be a first step towards their integration in new therapeutic regimens.

The cardiovascular effects of ginseng have been studied in animals and humans using plant extracts or using isolated ginsenosides. *In vitro* and *in vivo* studies demonstrate that ginsenosides offer a cardioprotective effect, mainly against ischemic injuries, in addition to an antiarrhythmic and antiplatelet effect. In addition, they contribute to increased blood perfusion, reduce blood pressure and lead to an improvement in the lipid profile. Although not all mechanisms of action are known, most of these effects are attributed to the stimulation of nitric oxide synthesis, as well as the regulation of ion channels present in the myocardium and endothelium.

Currently, there are still many limitations regarding the cardiovascular effects and mechanisms of ginseng, and the effects of its administration in humans is not sufficiently grounded and cannot replace the drugs used in clinical practice. However, the low prevalence of adverse effects and drug interactions seem to be advantages that justify further investigation.

Keywords: ginseng; ginsenosides; cardiovascular function; nitric oxide; ion channels.

Agradecimentos

Aos meus pais e irmão, pois sem o seu apoio incondicional não estaria onde estou. Obrigada por ouvirem as minhas dúvidas e darem-me aquele empurrãozinho que preciso para seguir em frente. Mãe, obrigada por estares sempre presente e seres um *role model* para mim.

Ao meu orientador, Professor Doutor Henrique Silva, pela sua colaboração e visão deste tema. Sem a sua orientação e esclarecimentos, este trabalho não seria possível.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, por ser a casa de experiências, amizades e memórias inesquecíveis nestes últimos cinco anos.

À minha Família - tios e primos - pelas dicas e por desempenharem, cada um e à sua maneira, um papel fundamental na minha vida.

Aos meus amigos mais próximos, pela compreensão e interesse, e por me acompanharem e verem crescer desde que nos conhecemos. Aos meus amigos de curso, pois ultrapassámos juntos os momentos mais desafiantes deste mestrado e vivemos juntos os melhores.

Abreviaturas

ADP - adenosina difosfato

AMPc - adenosina monofosfato cíclica

AVC - acidente vascular cerebral

COX-1 - cicloxigenase-1

DCV - doenças cardiovasculares

ECA - enzima de conversão da angiotensina

eNOS - óxido nítrico sintase endotelial

ERK2 - cinase regulada por sinais extracelulares 2

GMPc - guanosina monofosfato cíclico

HUVECs - células endoteliais da veia umbilical humana

HTA - hipertensão arterial

INR - Rácio Internacional Normalizado

MAPK – proteína cinase mitogénica ativada

NCX - antiportador de sódio/cálcio

NHE - antiportador de sódio/hidrogénio

NO - óxido nítrico

OMS - Organização Mundial de Saúde

PA - pressão arterial

PKA - proteína cinase A

PKG - proteína cinase G

PPD - protopanaxadiol

PPT - protopanaxatiol

ROS - espécies reativas de oxigénio

UE - União Europeia

VASP - fosfoproteína estimulada por vasodilatadores

Índice:

1	Introdução	10
2	Objetivos	13
3	Metodologia	14
4	Ginseng	15
4.1	Contexto histórico	15
4.2	O ginseng	15
4.2.1	Fitoquímica do ginseng	18
4.2.2	Ginsenósidos	18
4.2.2.1	Propriedades farmacocinéticas	21
5	Efeitos cardiovasculares do ginseng	23
5.1	Efeito cardioprotetor	23
5.1.1	Efeito antiarrítmico	24
5.1.2	Efeito antioxidante	25
5.2	Efeito antiplaquetário	25
5.3	Efeito anti-hipertensor	27
5.3.1	Remodelação vascular	29
5.4	Efeito no perfil lipídico	30
6	Farmacologia clínica do ginseng	31
6.1	Efeitos adversos	31
6.2	Interações medicamentosas	31
7	Conclusões	33
	Referências Bibliográficas	34

Índice de Figuras:

Figura 1. (A) <i>Panax ginseng</i> ; (B) Raiz de <i>Panax ginseng</i>	16
Figura 2. Mecanismo de morte celular por excesso de Ca^{2+} derivado de isquemia..	24
Figura 3. Mecanismos de antiagregação plaquetária do ginseng	27
Figura 4. Mecanismo de ação anti-hipertensora do ginseng via estimulação da síntese de NO	29

Índice de Tabelas:

Tabela 1. Maiores causas de morte por DCV	10
Tabela 2. Espécies do género <i>Panax</i>	16
Tabela 3. Classificação de ginsenósidos	19

1 Introdução

O envelhecimento populacional verificado nas últimas décadas causa, por consequência, um aumento da incidência de doenças crónicas, uma vez que uma esperança média de vida elevada não se traduz necessariamente numa melhoria da qualidade de vida. De facto, em 2019 as doenças crónicas foram responsáveis por 33,2 milhões de óbitos mundialmente, aproximadamente 74% do número total de mortes, um aumento de 28% em relação a 2000 (1). No mesmo ano, 17,9 milhões de óbitos atribuíram-se a doenças cardiovasculares (DCV), que segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) são a maior causa de mortalidade globalmente (2).

As DCV consistem no conjunto de doenças que afetam tanto o coração como os vasos sanguíneos. Incluem a doença cardíaca coronária, o acidente vascular cerebral (AVC), a insuficiência cardíaca, cardiomiopatias, arritmias, a hipertensão arterial (HTA), a aterosclerose, entre outras (3), sendo as duas primeiras responsáveis pelo maior número de óbitos, como descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Maiores causas de morte por DCV [adaptado de (4)].

-
1. Doença cardíaca coronária
 2. AVC isquémico
 3. AVC hemorrágico
 4. Cardiomiopatia hipertensiva
 5. Doença cardíaca reumática
 6. Fibrilhação auricular
-

A elevada incidência de DCV deve-se ao envelhecimento da população, bem como a determinados fatores de risco, como o tabagismo, a obesidade, o sedentarismo, o alcoolismo, e ainda ao facto de algumas das doenças serem subdiagnosticadas (2).

No caso da HTA, segundo a OMS cerca de 30% da população adulta global sofre da mesma, sendo que apenas um em cada cinco adultos hipertensos tem pressão arterial (PA) controlada. A HTA é o principal fator de risco para doenças cardiovasculares e é

também subdiagnosticada, com 46% dos adultos hipertensos a desconhecerem a sua condição (5).

Segundo o *Global action plan for the prevention and control of NCDs 2013-2020*, são objetivos da OMS: reduzir a prevalência da PA elevada entre 2010 e 2025 em 25%; garantir que em 2025 pelo menos 50% da população alvo receba medicação e aconselhamento para prevenção do enfarte agudo do miocárdio; e que o acesso ao medicamento e dispositivos médicos seja igual ou superior a 80% (6).

No contexto europeu, o número de indivíduos que sofrem de DCV é crescente e as mesmas causam mais de 3,8 milhões de mortes por ano, com uma incidência maior no leste (7). Já em Portugal, que possui uma população bastante envelhecida, quatro em cada dez adultos sofrem de doenças crónicas, uma média superior à da União Europeia (UE) (8). As DCV são a maior causa de óbitos em Portugal, aproximadamente 28% do total de óbitos (9). Um inquérito realizado pela Sociedade Portuguesa de Cardiologia demonstrou que os portugueses com idades entre 35 e 70 anos têm, pelo menos, três fatores de risco de DCV, sendo os principais o stress, antecedentes familiares, tabagismo, sedentarismo e excesso de peso (10).

A gravidade crescente das DCV não se verifica apenas nos valores da mortalidade, mas também no elevado impacto económico e sobrecarga dos sistemas de saúde. Em termos económicos, as DCV custam aproximadamente 210 biliões de euros por ano à economia da UE. Desse total, cerca de 53% são custos referentes aos cuidados de saúde, 26% à perda de produtividade por mortalidade, e 21% devido aos cuidados informais prestados aos doentes (11).

Entre as variadas substâncias com ação farmacológica estudadas para controlar doenças não transmissíveis, incluindo DCV, encontram-se as das plantas medicinais. As plantas medicinais são usadas há milhares de anos atrás em todo o mundo, marcando a História de diversas culturas. Foi no início do século XIX que, com a evolução dos métodos de análise, se começou a isolar e caracterizar os compostos das plantas medicinais que lhes atribuem propriedades farmacológicas, suscitando assim um maior interesse pelas mesmas, quer para uso na medicina clínica, como para o desenvolvimento de novos fármacos derivados de tais compostos naturais (12,13). Segundo a OMS, cerca de 80% da população recorre ao uso de plantas medicinais e será expectável que o seu valor comercial global aumente para 5 triliões de dólares em 2050 (14,15).

Sendo o ginseng uma planta medicinal relevante ainda nos dias de hoje, o interesse na ação farmacológica da sua raiz é crescente. São alvo de vários estudos os efeitos cardiovasculares da mesma, sendo que aparentam ser benéficos para o ser humano. A melhor compreensão dos efeitos cardiovasculares do ginseng poderá levar a que a planta não só seja considerada um complemento útil para doentes cardiovasculares ou doentes de risco, mas também possa integrar no desenvolvimento de novos fármacos e regimes terapêuticos.

2 Objetivos

A presente revisão pretende caracterizar o ginseng e os seus principais compostos com atividade farmacológica, os ginsenósidos, assim como descrever os efeitos cardiovasculares que os mesmos apresentam bem como os respetivos mecanismos de ação.

3 Metodologia

A pesquisa foi efetuada com recurso às seguintes bases de dados eletrónicas: *PubMed*, *Science Direct*, *Google Scholar* e *Cochrane Library*. As referências bibliográficas consistem maioritariamente em artigos científicos originais e de revisão. A pesquisa foi realizada em inglês, com exceção dos dados estatísticos de doenças cardiovasculares em Portugal, obtidos com referências portuguesas. Recorreu-se ao uso de palavras-chave em inglês como *ginseng*, *cardiovascular*, *ginsenosides*, usadas em diferentes combinações.

4 Ginseng

4.1 Contexto histórico

O ginseng é uma planta medicinal de origem asiática, que tem vindo a ser cada vez mais estudada devido ao elevado potencial clínico da sua raiz (16). As origens do ginseng datam há mais de 5000 anos, nas montanhas do norte da China. Tornou-se um recurso valioso para a medicina tradicional chinesa, bem como para as relações comerciais entre a China e a Coreia e, posteriormente, também com a América (17). A sua primeira menção na literatura como planta medicinal foi no *Shen Nong Ben Cao Jing*, conhecida como a farmacopeia mais antiga do mundo, compilada de 206 aC a 220 dC, durante a dinastia Han (18).

4.2 O ginseng

O ginseng pertence à família Araliaceae e ao género *Panax* (do grego *pan*=tudo + *axos*=medicina), nome simbólico que pode ser interpretado como “curar tudo”, o que representa as vastas aplicações e benefícios do uso desta planta medicinal (19). Já o nome “ginseng” provém da palavra chinesa *rénshēn* (raiz humana), devido à semelhança entre a forma da raiz com o corpo humano (20,21) (Figura 1). É uma planta perene cujas partes aéreas alcançam alturas que podem variar dos 20 aos 38 centímetros, após atingir maturação. Já a raiz chega a uma altura entre 5 e 15 centímetros. O caule é vertical e fino e divide-se em três pecíolos, cada um com cinco folhas, e numa umbela que durante os meses de junho e julho dá origem a pequenas flores. Depois de julho, surgem frutos em forma de bagas vermelhas, contendo duas a três sementes cada, sementes essas que após caírem da planta germinam, dezoito meses depois (22).

O ginseng selvagem cresce em zonas montanhosas cobertas com floresta, com um ambiente frio e húmido, onde a luz é pouco intensa. Devido ao seu longo tempo de maturação e à intensa colheita da planta realizada pelo Homem, o ginseng selvagem passou, em 1992, a ser considerado uma planta rara e em risco de extinção na China (23).

(A)



(B)

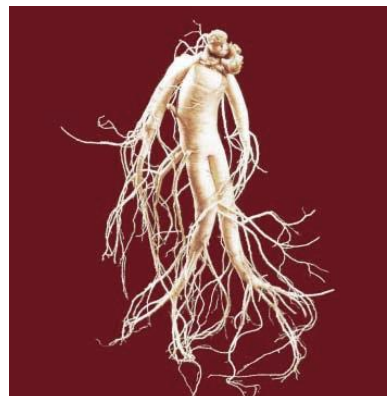


Figura 1. (A) *Panax ginseng* [adaptado de (24)]; (B) Raiz de *Panax ginseng*. [adaptado de (25)].

Existem dezassete espécies do género *Panax* (26), listadas na Tabela 2, sendo as mais utilizadas para fins medicinais a coreana, *Panax ginseng* C.A. Meyer, nomeada em 1843 segundo o botânico russo Carl Anton Meyer (25), e a espécie americana, *Panax quinquefolius* L., segundo o taxonomista Lineu (17). A nível global, a maior parte do ginseng é cultivado na China (cerca de 70%, onde a maior área de produção é a província de Jilin), Coreia, Japão, Rússia (27), Canadá e Estados Unidos da América (28).

Tabela 2. Espécies do género *Panax* [adaptado de (26)].

-
1. *Panax ginseng* C.A. Meyer (ginseng coreano)
 2. *Panax quinquefolius* L. (ginseng americano)
 3. *Panax japonicas* (ginseng japonês)
 4. *Panax notoginseng* (ginseng chinês)
 5. *Panax vietnamensis* (ginseng vietnamita)
 6. *Panax pseudoginseng*
 7. *Panax omeiensis*
 8. *Panax assamicus*
-

-
9. *Panax shangianus*
 10. *Panax sinensis*
 11. *Panax stipuleanatus*
 12. *Panax trifolius*
 13. *Panax variabilis*
 14. *Panax wangianus*
 15. *Panax bipinnatifidus*
 16. *Panax sokpayensis*
 17. *Panax zingiberensis*
-

O ginseng pode ser processado em três formas diferentes - fresco, branco e vermelho - consoante o tempo de maturação e o modo como a raiz é tratada após a colheita. O ginseng fresco é colhido em menos de quatro anos desde que é plantado e contém aproximadamente 75% de teor de água. A variante do ginseng branco tem um tempo de colheita entre quatro e seis anos. Já o ginseng vermelho é colhido a partir dos seis anos. Tanto o ginseng branco como o vermelho são secos, apresentando um teor de água de 15%, sendo que o vermelho, antes de seco, é cozido em vapor de água (21,25), daí a sua coloração mais escura e avermelhada, que lhe atribui o nome.

Após o seu processamento, o ginseng é comercializado em suplementos em diferentes formas farmacêuticas, como pós, soluções/suspensões de extratos concentrados, cápsulas, comprimidos e grânulos. Atualmente, o ginseng é comercializado em pelo menos trinta e cinco países (28) e é utilizado pelas suas ações antioxidante (29), anti-stress (30), anti-inflamatória (31), antienvelhecimento (32), antidiabética (33), anticancerígena (34), pela sua eficácia contra a disfunção erétil (35) e alopecia androgénica (36), bem como para melhorar a circulação sanguínea (37) e a função cognitiva (38).

De realçar que as preparações em pó e em extratos da raiz de *Panax ginseng* C.A. Meyer na forma branca ou vermelha são reconhecidas como medicamento para administração oral. Segundo o Comité de Medicamentos à Base de Plantas da Agência Europeia do Medicamento, medicamentos à base de ginseng devem ser tomados apenas por adultos,

até uma duração de 3 meses, sendo que a sua principal indicação é redução da fadiga (39).

4.2.1 Fitoquímica do ginseng

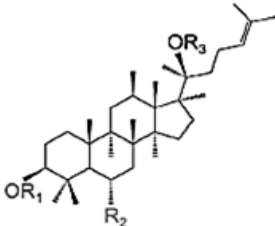
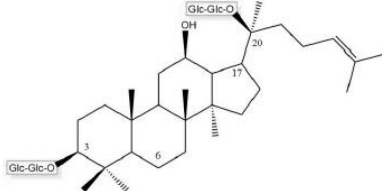
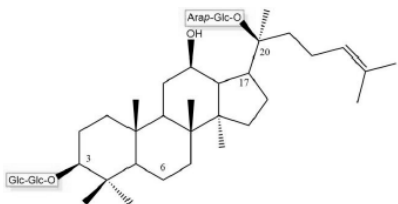
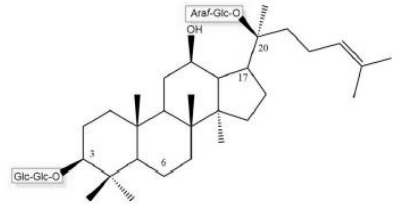
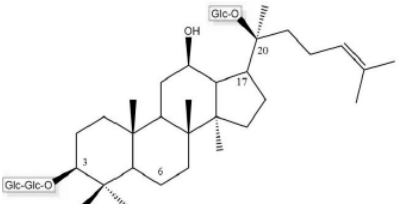
A composição do ginseng tem vindo a ser estudada nas últimas décadas, principalmente a da sua raiz. Os principais compostos que atribuem atividade farmacológica ao ginseng são os ginsenosídeos (40), metabolitos secundários presentes em grandes quantidades na raiz. Entre os diversos efeitos terapêuticos dos ginsenosídeos destacam-se os efeito antioxidante (41), anti-inflamatório (42), antidiabético (43), antineoplásico (44), vasodilatador/anti-hipertensor (45), cardioprotetor (46), neuroprotetor (47) e imunomodulador (48). Para além dos ginsenosídeos, também foram isolados outros metabolitos, entre eles flavonoides, polienos, sesquiterpenos e panaxanos (26).

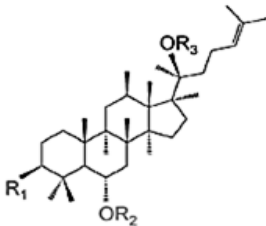
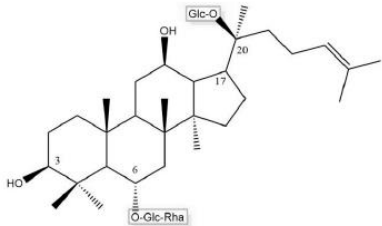
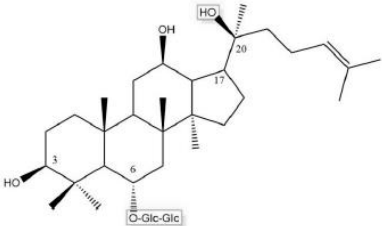
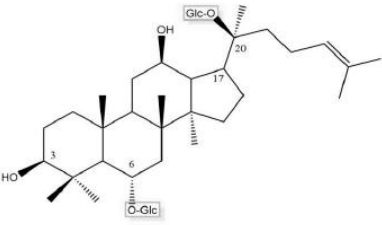
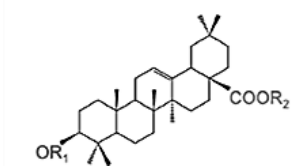
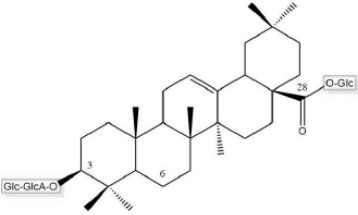
Os ginsenosídeos foram isolados pela primeira vez nos anos sessenta (49) e até aos dias de hoje foram descobertos pelo menos 289, cada um com diferentes características e propriedades (50). A técnica utilizada foi a de Cromatografia por Camada Fina e a partir da mesma os ginsenosídeos foram nomeados por ordem alfabética, conforme a sua distância de migração e respetiva polaridade: Ra (*R=root*) é o ginsenosídeo que ficou mais próximo do ponto de aplicação e o menos polar; Ro o que mais se afastou e o mais polar (29,51,52).

4.2.2 Ginsenosídeos

Os ginsenosídeos consistem em saponinas triterpénicas hidrofóbicas com um esqueleto tipicamente tetracíclico, ou seja, formado por quatro anéis de carbono, e grupos hidroxilo (18,41). Estes podem ser classificados no tipo damarano ou no tipo oleano (derivados do ácido oleanólico), dependendo se são formados por quatro ou cinco anéis de carbono, respetivamente (53). A série damarano divide-se ainda em ginsenosídeos do tipo protopanaxadiol (PPD), que são tri-hidroxilados, e do tipo protopanaxatiol (PPT), tetra-hidroxilados (54). Os diversos tipos de ginsenosídeos encontram-se representados na Tabela 3.

Tabela 3. Classificação de ginsenosídeos [estruturas químicas adaptadas de (18,55)].

Tipo damarano	Estrutura química base	Exemplos de ginsenosídeos
<p>Derivados do PPD</p>		<p>Rb1</p>  <p>Rb2</p>  <p>Rc</p>  <p>Rd</p>  <p>Rg3</p> <p>Rh2</p>

<p>Derivados do PPT</p>		<p>Re</p>  <p>Rf</p>  <p>Rg1</p>  <p>Rg2</p> <p>Rh1</p>
<p>Tipo oleano</p>	<p>Estrutura química base</p>	<p>Exemplos de ginsenósidos</p>
<p>Derivados do ácido oleanólico</p>		<p>Ro</p> 

Os ginsenósidos mais abundantes na raiz de ginseng são o Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rf e Rg1, formando mais de 90% dos ginsenósidos totais (38,56). Segundo a Farmacopeia Europeia, a raiz seca de *Panax ginseng* C.A. Meyer contém no mínimo 0,4 por cento de Rb1 e Rg1 (57).

A distribuição de ginsenósidos na planta varia entre a epiderme e o interior da raiz. A concentração de ginsenósidos PPD é maior na camada exterior da raiz, enquanto que os ginsenósidos PPT estão distribuídos de forma homogénea em todas as partes da mesma (58). Esta variabilidade também se verifica entre as diferentes espécies de ginseng e os diferentes tipos de ginseng processado - o ginseng vermelho possui maiores quantidades dos ginsenósidos PPD, como Rb1, Rb2, Rc e Rd, do que o ginseng fresco e branco (21).

Ainda acerca do ginseng vermelho, uma grande quantidade dos ginsenósidos referidos são convertidos em outros, devido à exposição de temperaturas elevadas durante o processamento da raiz (21). Por exemplo, os ginsenósidos Rb1, Rb2, Rc, Rd, Rg1 e Re são convertidos em Rg2, Rg6, Rh1, Rh4, Rk3, entre outros (59), possivelmente devido a reações de desglicosilação no C-20. O estudo de Wang Yu Kim et al. demonstrou que tais alterações atribuem ao ginseng vermelho maior atividade farmacológica vasodilatadora e antioxidante do que o ginseng fresco e branco (60).

A composição de ginsenósidos é alterada não só pela exposição ao calor, mas também pela flora intestinal, que dá origem a novos metabolitos com atividade farmacológica, como o composto K (61).

4.2.2.1 Propriedades farmacocinéticas

O percurso de uma substância no organismo após a sua administração engloba as fases de absorção, distribuição, metabolização e excreção, fases estas cruciais para o estudo e otimização terapêutica dessa substância.

Devido à estrutura molecular hidrofóbica dos ginsenósidos, estes apresentam baixa solubilidade aquosa e baixa permeabilidade celular, o que, juntamente com fatores como tamanho das moléculas e a espécie em questão, limita a quantidade disponível para absorção quando administrados por via oral (62). Por exemplo, no estudo de Gu et al., a micronização de Rh2 levou ao dobro da absorção oral em cães (32%) em relação a Rh2 não micronizado, já em ratos manteve-se baixa (aproximadamente 5%). Em humanos a biodisponibilidade oral dos ginsenósidos também é baixa (63). Entre as diferentes classes de ginsenósidos, os do tipo PPT demonstraram ter uma maior biodisponibilidade oral do que os PPD, possivelmente devido a uma metabolização mais lenta dos primeiros (64).

Os ginsenósidos não são diretamente absorvidos para a circulação sistémica, sendo metabolizados noutros ginsenósidos pela flora intestinal, metabolitos esses que constituem as formas farmacologicamente ativas (65). Uma vez na corrente sanguínea, os ginsenósidos aparentam possuir diferentes graus de ligação às proteínas plasmáticas, conforme o organismo: reportou-se que o ginsenósido Rh2 apresenta uma ligação de 70% em ratos, mas apenas 27% em humanos (66).

No rato a distribuição verificou-se ser elevada no fígado, seguido de pulmões, baço e rins (67) e foi menor no encéfalo, possivelmente devido à restrição criada pela barreira hematoencefálica (68). As principais reações de metabolização dos ginsenósidos são de desglicosilação no intestino e, já no fígado pelo citocromo P450, de oxidação (69). Por fim, a excreção de ginsenósidos dá-se principalmente pela via urinária (70), mas também através da bÍlis nas fezes (62).

5 Efeitos cardiovasculares do ginseng

5.1 Efeito cardioprotetor

Tanto o ginseng como os ginsenósidos isolados demonstraram, por meio de estudos *in vitro* e *in vivo*, um efeito protetor no miocárdio, nomeadamente de proteção dos cardiomiócitos de lesões por isquemia (71). Um dos mecanismos propostos envolve a interação entre os ginsenósidos e os canais iónicos voltagem-dependentes responsáveis pela entrada de sódio (Na^+) e de cálcio (Ca^{2+}) nos cardiomiócitos, iões estes essenciais para os processos de excitação e contração do miocárdio (72).

Numa situação de isquemia, as células deparam-se com condições anaeróbias, necessitando de ativar vias metabólicas de obtenção de energia que produzem uma acidificação do meio intracelular. Esta acidificação motiva a expulsão do ião hidrogénio (H^+) para o meio extracelular ao mesmo tempo que capta o Na^+ do meio extracelular através do antiportador Na^+/H^+ (NHE) (73). Por forma a impedir a acumulação intracelular de Na^+ , este ião é devolvido ao meio extracelular pelo antiportador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ (NCX) e é a conseqüente acumulação intracelular de Ca^{2+} que irá desencadear hipercontratibilidade e hipertrofia, resultando em morte celular (74), como esquematizado na Figura 2.

Vários estudos demonstraram um efeito inotrópico negativo por parte do ginseng, nomeadamente a sua capacidade de contrariar a hipertrofia cardíaca induzida por isquemia e reperfusão através da redução do excesso de Ca^{2+} intracelular (24,75,76). Ginsenósidos como o Rb1 e Re são os mais estudados (77), por constituírem uma grande fração das saponinas totais do ginseng (76). Liu et al. demonstraram que o ginsenósido Rb1 inibiu, de forma reversível e proporcional à sua concentração, tanto os canais de Na^+ como os canais de Ca^{2+} do tipo L (voltagem-dependentes) em cardiomiócitos ventriculares de coelho *ex vivo*. Verificou-se que o ginsenósido Rb1 diminuiu o aumento de Ca^{2+} intracelular, inibindo a contração espontânea e morte celular conseqüente (78). A inibição do mesmo tipo de canais de Ca^{2+} também ocorreu no caso do ginsenósido Re, num estudo feito em cardiomiócitos ventriculares de porquinhos-da-índia (79).

Outros possíveis mecanismos para a redução do excesso de Ca^{2+} por parte do ginseng devem-se à inibição do NHE, ou seja, ao impedir a entrada de Na^+ na célula, impede-

se também a sua troca pelo Ca^{2+} (76), e ainda à ativação da óxido nítrico sintase, a enzima que sintetiza óxido nítrico (NO), essencial para a regularização da contratilidade e frequência cardíaca (80,81). O aumento da concentração de NO nos cardiomiócitos estimula a síntese de guanosina monofosfato cíclico (GMPc), um mensageiro secundário que por sua vez ativa a proteína cinase G (PKG). A PKG induz, através de fosforilações, o fecho dos canais voltagem-dependentes de Ca^{2+} (82), para além de também reduzir a sensibilidade da troponina T ao Ca^{2+} e, assim, a contração do cardiomiócito (83,84).

Segundo Furukawa et al., é a semelhança estrutural dos ginsenosídeos a hormonas esteroides que permite a estimulação da óxido nítrico sintase (85).

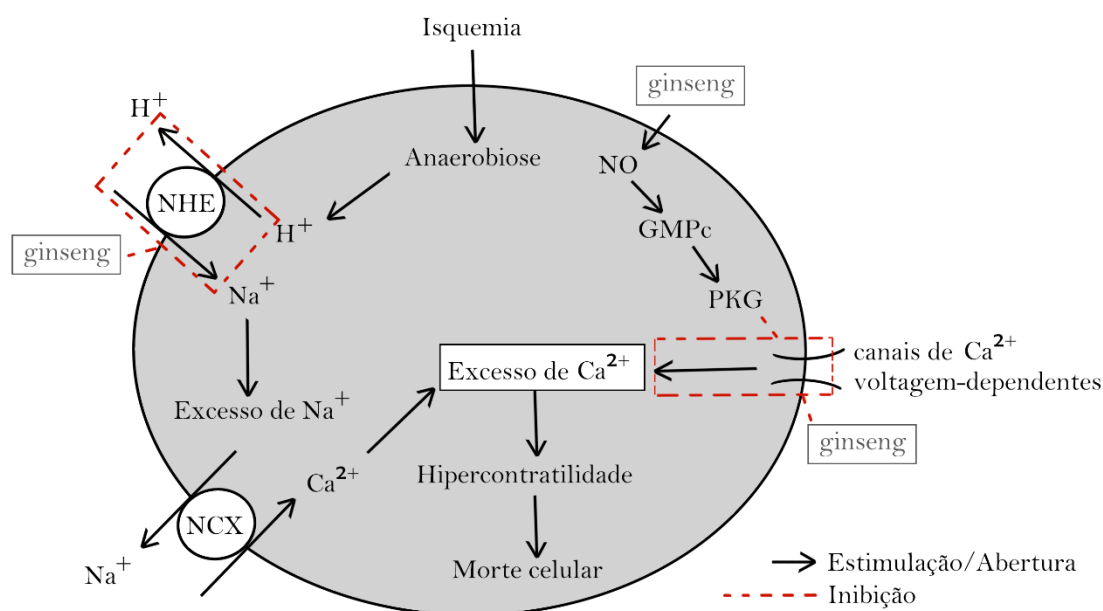


Figura 2. Mecanismo de morte celular por excesso de Ca^{2+} derivado de isquemia. O ginseng atua por inibição do NHE e dos canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes (do tipo L) e pelo aumento da síntese de NO, o que leva ao fecho dos mesmos canais pela PKG. Deste modo, os níveis de Ca^{2+} intracelulares tornam-se menores, impedindo a indução de hipercontratilidade e consequente morte celular.

5.1.1 Efeito antiarrítmico

O ginseng demonstrou possuir uma ação antiarrítmica, adicionalmente ao efeito inotrópico negativo referido (78,86). Através da inibição dos canais voltagem-dependentes de Na^+ e Ca^{2+} , o ginsenosídeo Rb1 diminuiu a duração do potencial de ação, assim como a sua amplitude (78,79). Pelo mesmo mecanismo, o ginsenosídeo Rg2 prolongou o intervalo PR no eletrocardiograma (86). Assim, a despolarização mais

lenta e a diminuição da frequência cardíaca reduzem o risco de ocorrerem alterações no batimento cardíaco (78).

5.1.2 Efeito antioxidante

A lesão celular subsequente a um fenómeno de isquemia leva a uma maior produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), como radicais peróxidos, hidroxilo e superóxidos, que podem danificar diferentes estruturas celulares, incluindo DNA, proteínas e lípidos (87,88). Tanto extratos da raiz de ginseng como das suas bagas demonstraram ter atividade antioxidante e um efeito protetor em cardiomiócitos de galinha contra stress oxidativo induzido *in vitro* por exposição prolongada a peróxido de hidrogénio exógeno (89). O ginsenosídeo com capacidade antioxidante mais marcada aparenta ser o Re, sendo que o mecanismo consiste na eliminação de radicais livres em situações agudas de stress oxidativo (90). Em humanos saudáveis, para além de ROS, o ginseng reduziu significativamente os níveis séricos de malondialdeído, um marcador de stress oxidativo (91). Outros estudos demonstraram que o ginseng também atua aumentando a atividade de antioxidantes endógenos, como a catalase, a glutathione peroxidase e a superóxido dismutase (92), através do aumento da expressão genética do fator Nrf2, um fator de transcrição para as enzimas antioxidantes mencionadas (93).

5.2 Efeito antiplaquetário

Perante a lesão traumática do endotélio, a ativação, agregação e recrutamento de plaquetas consiste num mecanismo de defesa essencial para interromper hemorragias (94). Porém, um cenário de hemostase exagerada pode ocorrer, devido a comorbilidades e fatores de risco como idade avançada e hipercolesterolemia, levando à formação de trombos que condicionam o fluxo sanguíneo e aumentam o risco de eventos embólicos (95). O ginseng provou ter um efeito inibitório na agregação plaquetária, ao induzir a diminuição de fatores cruciais para a mesma, como a trombina, colagénio e fibrinogénio (96), sobretudo através dos ginsenosídeos Rg1, Rg3 e Ro (97).

A ativação e agregação plaquetárias são estimuladas no endotélio danificado por agonistas plaquetários, sendo os principais a trombina, o colagénio, o tromboxano A₂ e a adenosina difosfato (ADP) (95). Estes ativam diversas vias intracelulares, envolvendo a fosforilação da proteína P38 e da cinase regulada por sinais extracelulares 2 (ERK2), ambos pertencentes à subfamília da proteína cinase ativada por mitogénios (MAPK)

(98), e que levam a desgranulação e libertação de fibrinogénio, que é convertido em fibrina pela trombina (95,99). Vários estudos, incluindo estudos em plaquetas humanas, demonstraram que o ginseng diminui os níveis de trombina e inibe de forma significativa a agregação plaquetária induzida por colagénio e ADP, o que leva a uma menor fosforilação da ERK2 e menor formação de trombos *in vivo* (96,100,101). Zhou et al. realizaram um estudo em plaquetas de humanos saudáveis que, após extração, foram incubadas com o ginsenosídeo Rg1 e depois com trombina, colagénio, ADP e U46619 (i.e., um análogo sintético do tromboxano A₂). Verificou-se que as plaquetas tratadas com o ginsenosídeo Rg1 tiveram menor agregação, sendo que a concentração de todos os fatores de coagulação diminuiu, especialmente a de trombina em 46% e a agregação por colagénio em aproximadamente 70%. O estudo também possui uma vertente *in vivo*, realizada em ratos, onde o grupo tratado com o ginsenosídeo Rg1 demorou o dobro do tempo a formar um trombo arterial induzido por cloreto de ferro (100).

Além do mecanismo descrito, no estudo de Irfan et al., a administração oral de extrato de ginseng vermelho composto pelos ginsenosídeos Rg1, Rb1 e Rg3 em ratos levou a uma menor fosforilação da cicloxigenase-1 (COX-1) na suas plaquetas, reduzindo por consequência a conversão de ácido araquidónico a tromboxano A₂ e a estimulação da ativação de mais plaquetas (99).

O ginseng também compromete a agregação plaquetária induzida por fibrinogénio, diminuindo a expressão da integrina α IIB/ β 3, uma glicoproteína localizada na superfície das plaquetas que, quando ativada, sofre uma remodelação estrutural que permite a ligação da mesma com o fibrinogénio (100,102). Os ginsenosídeos Rg3 e Ro levaram a um aumento da síntese de adenosina monofosfato cíclica (AMPC), estimulada pelo aumento de NO (96,103) que, por sua vez, induz a síntese da proteína cinase A (PKA). Na plaqueta, um dos principais alvos de fosforilação pela PKA é a fosfoproteína estimulada por vasodilatadores (VASP), responsável pela modulação dos filamentos de actina da membrana celular e pela ativação da integrina α IIB/ β 3 (104–106). Ao induzir indiretamente a fosforilação da VASP em VASP Ser¹⁵⁷, através do aumento de AMPC, o ginseng suprime a ativação de α IIB/ β 3 e a ligação da plaqueta ao fibrinogénio (107).

Os mecanismos mencionados referentes ao efeito antiplaquetário do ginseng encontram-se representados na Figura 3.

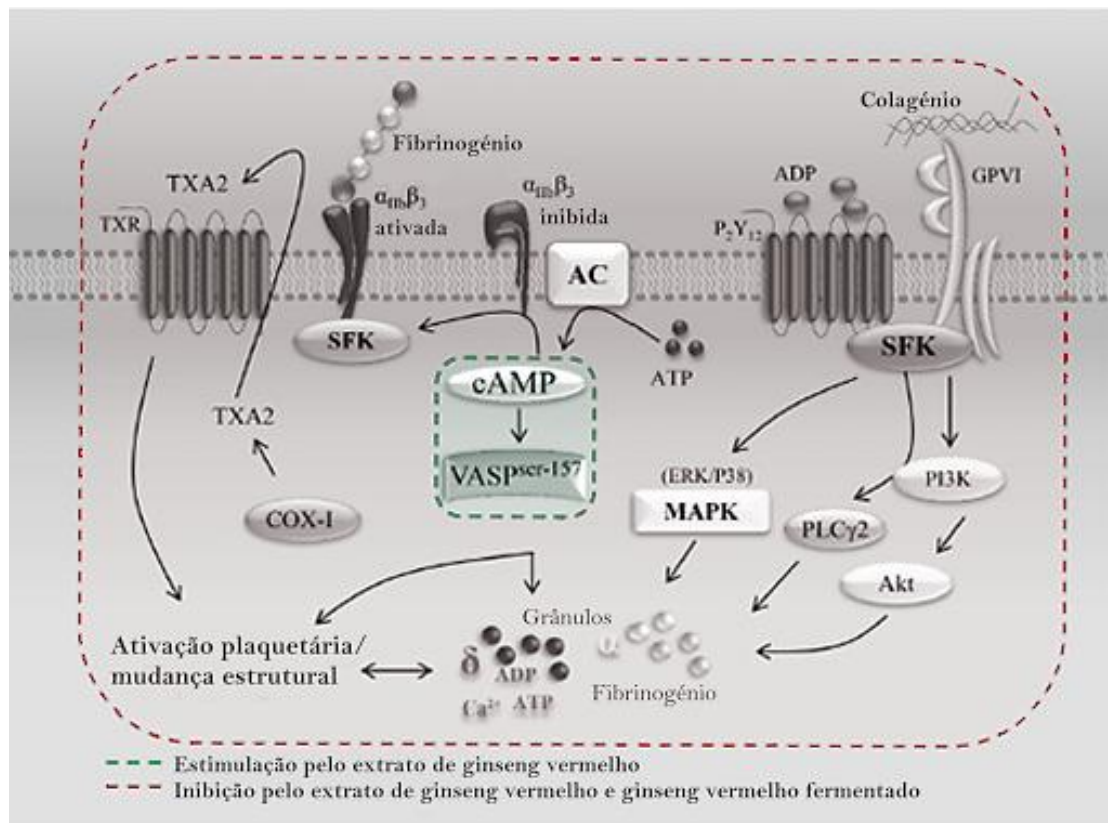


Figura 3. Mecanismos de antiagregação plaquetária do ginseng [adaptado de (99)]. O ginseng regula três vias: diminui a agregação estimulada por colagénio e trombina, reduzindo os seus níveis e assim a fosforilação de ERK2; diminui a fosforilação de COX-1, reduzindo os níveis de tromboxano A2; aumenta a síntese de AMPc, que induz a fosforilação de VASP Ser¹⁵⁷, suprimindo a ativação da integrina α IIb/ β 3.

5.3 Efeito anti-hipertensor

Uma PA elevada resulta principalmente de uma elevação da resistência vascular sistémica, o que se atribui à desregulação dos diversos mecanismos que a controlam. Por exemplo, em doentes hipertensos, existe uma menor sensibilidade e atividade dos barorreceptores, essenciais para o controlo rápido da pressão arterial. O eixo renina-angiotensina-aldosterona também pode estar desregulado, nomeadamente pela elevação dos níveis plasmáticos de renina, que inicia a sequência de conversão de angiotensina I para angiotensina II, através da enzima de conversão da angiotensina (ECA), que por sua vez estimula a libertação de aldosterona. Consequentemente, ocorre uma maior retenção de água e Na^+ no sangue, levando ao aumento da volémia e da pressão arterial (108,109).

Num estudo feito em células endoteliais da veia umbilical humana (HUVECs) o ginseng revelou ter uma ação anti-hipertensora através da inibição da ECA e da potenciação da síntese de NO (109). O ginsenósido Rg3 provou ser o composto com o efeito vasodilatador mais potente quando administrado por via intravenosa em ratos espontaneamente hipertensos (110). O mesmo efeito anti-hipertensor verificou-se em ratos com hipertensão induzida através do modelo Goldblatt um rim, um “clip”, quando injetados por via intravenosa com extrato de ginseng vermelho coreano (45).

Segundo uma meta-análise que avaliou 10 artigos de estudos clínicos relativos ao efeito do ginseng na PA em humanos saudáveis, com pré-HTA, HTA ou síndrome metabólico, tanto a PA sistólica como a diastólica reduziram significativamente nos grupos com suplementação oral de ginseng vermelho coreano em pó diária, em relação aos grupos placebo (111). Estudos anteriores referem que o mecanismo de ação por detrás do efeito anti-hipertensor do ginseng consiste no aumento da síntese de NO, por via da estimulação de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) (110,112). Devido à produção elevada de NO, a síntese de GMPc no músculo liso vascular também aumenta, causando relaxamento do mesmo e conseqüente vasodilatação (113). A eNOS é regulada pela ativação da via PI3K/Akt, que por sua vez é dependente dos recetores de estrogénios. Dada a semelhança estrutural entre estrogénios e ginsenósidos, estes estimulam a fosforilação da eNOS pela via mencionada (114,115).

A eNOS gera NO através da conversão da L-arginina a L-citrulina (116). Porém, a biodisponibilidade da L-arginina é limitada pela arginase, uma enzima que catalisa a hidrólise da L-arginina a ureia e L-ornitina, ou seja, que atribui ao aminoácido outro destino celular (117). Num estudo *ex vivo* realizado em aortas de rato, constatou-se que a incubação da artéria com extrato de ginseng vermelho coreano inibiu a enzima arginase (118).

O mecanismo de ação anti-hipertensora do ginseng por via estimulação da síntese de NO encontra-se representado na Figura 4.

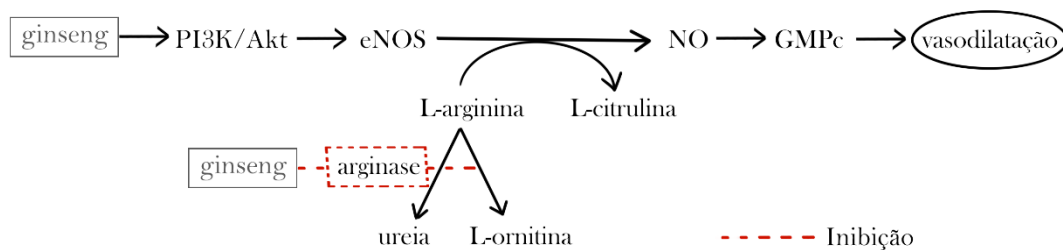


Figura 4. Mecanismo de ação anti-hipertensora do ginseng via estimulação da síntese de NO. Os ginsenos estimulam a fosforilação de eNOS através da via PI3K/Akt, para além de inibirem a ação da arginase, o que permite uma maior biodisponibilidade da L-arginina para a síntese de NO.

Os ginsenos aparentam, para além de diminuir a PA, conseguir normalizar os valores da mesma em caso de hipotensão (119,120). Ambos os efeitos são de curto prazo e dose-dependente (119). No estudo de Chen et al., a administração oral de 3,5 gramas de ginseng vermelho fatiado estabilizou a PA em doentes com hipotensão intradiálitica submetidos a hemodiálise, através do aumento da secreção do vasoconstritor endotelina-1, do aumento da atividade plasmática da renina e consequente aumento da síntese do vasoconstritor angiotensina-II. Embora os autores associem o efeito presenciado à dosagem de ginseng vermelho, que consideram baixa (120), é essencial estudar se o mesmo efeito ocorre em outros grupos de doentes, padronizar as doses e composição do ginseng administrado e aprofundar os seus mecanismos de ação, a fim de avaliar a versatilidade do ginseng no que toca à PA.

5.3.1 Remodelação vascular

A perda de complacência das artérias decorrente do envelhecimento ou da hipertensão resulta num aumento da rigidez da sua parede, sendo um fator de risco para doenças cardiovasculares (121). Para além da sua ação anti-hipertensora, o ginseng protege as artérias através da alteração do tónus vascular, relaxando o músculo envolvido pelo endotélio e impedindo a sua hipertrofia.

Na artéria basilar de ratos com hipertensão induzida pelo método dois rins, dois “clips”, o ginsenosido Rd atenuou a remodelação arterial, reduzindo o diâmetro da parede e o rácio da área parede/lúmen endotelial, para além de ter contrariado a hipertrofia da artéria, contribuindo assim para um menor risco de AVC (122). A alteração do tónus vascular deve-se a menores concentrações de Ca^{2+} intracelular devido à ação inibitória do ginsenosido nos canais iónicos de Ca^{2+} (123).

Relativamente aos ginsenosídeos Rg1 e Re, estes estimulam a angiogénese, ou seja, a formação de novos vasos sanguíneos (124). Num estudo feito com extrato aquoso de ginseng vermelho, este estimulou a proliferação, migração e junção de HUVECs *in vitro* e estimulou angiogénese num modelo animal *in vivo*. O mecanismo por detrás dos resultados deve-se à ativação da via eNOS (115), que atua como um dos indutores de angiogénese (125).

5.4 Efeito no perfil lipídico

A obesidade e as dislipidemias consistem em fatores de risco cardiovasculares, pois podem levar à formação de placas de ateroma nas paredes arteriais e consequente obstrução parcial ou total do fluxo sanguíneo. Em estudos realizados em ratos e humanos com dislipidemia, a administração oral de extrato de ginseng vermelho coreano resultou numa diminuição dos níveis séricos de colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade e triglicéridos (126–128). Embora os mecanismos de ação não sejam totalmente conhecidos, no estudo de Kwak et al. atribuiu-se uma relação entre a redução desses parâmetros com um aumento da atividade da lipoproteína lipase, responsável pela hidrólise de triglicéridos (128).

O processo de formação de placas de ateroma desencadeia a migração e acumulação de fatores de inflamação, pelo que a ação anti-inflamatória do ginseng, estudada *in vitro* e *in vivo* em ambos ratos e humanos (129,130) e caracterizada pela redução da expressão de integrinas e interleucinas como a IL-18 e IL-1 β , contraria o desenvolvimento das mesmas (127).

O ginsenosídeo Rb1 reduziu a acumulação de lípidos nas células espumosas, os macrófagos que iniciam a formação das placas. No mesmo estudo, verificou-se uma estimulação por parte do ginsenosídeo da fosforilação da proteína cinase ativada por AMP, que por sua vez induz autofagia nos macrófagos (131). Com a autofagia, ocorre hidrólise e efluxo do colesterol pela lipase ácida lisossomal, causando uma redução na acumulação de lípidos (132).

6 Farmacologia clínica do ginseng

Embora as plantas medicinais, de um modo geral, apresentem baixa toxicidade (133), não são desprovidas de efeitos adversos e interações medicamentosas, aumentando estas últimas em doentes polimedicados (134). Sendo que o ginseng possui vários componentes para além dos ginsenósidos, é igualmente relevante estudar os seus efeitos adversos como os seus efeitos farmacológicos.

6.1 Efeitos adversos

O consumo das doses diárias de ginseng recomendadas (0,6-2 gramas em pó, 200-670 miligramas dependendo do tipo de extrato (135)) apresenta um bom perfil de segurança (136), sendo que os efeitos adversos reportados decorrem de sobredosagens (97). O uso abusivo de ginseng originou casos agudos de reações alérgicas, diarreia, insónias, mastalgia, hipertensão, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma e hemorragia vaginal (137,138).

O consumo de ginseng durante a gravidez, especialmente no primeiro trimestre, e durante a lactação não é recomendado, visto não existir evidência suficiente que garanta a segurança dos ginsenósidos nesta população (139).

6.2 Interações medicamentosas

Uma das interações do ginseng mais estudadas é com a varfarina, um anticoagulante antagonista da vitamina K com uma margem terapêutica estreita (138). Num estudo realizado em indivíduos saudáveis que tomaram varfarina e ginseng americano durante duas semanas, a concentração plasmática de varfarina diminuiu significativamente, assim como o Rácio Internacional Normalizado (INR) – que reflete o tempo necessário para o sangue coagular relativamente a um valor médio- em menos 0,19 do que o grupo de placebo (140). O mecanismo de interação proposto prende-se com a estimulação da função hepática pelos ginsenósidos, particularmente dos citocromos P450, 3A4, 2C9 e 1A2, responsáveis pela metabolização da varfarina (141). Porém, em estudos realizados com outras espécies de ginseng, como o coreano, a concentração plasmática de

varfarina e o INR não sofreram quaisquer alterações (142,143). Deste modo, a administração concomitante de ginseng e varfarina deverá ser feita com precaução.

7 Conclusões

A raiz de ginseng tem vindo a ser utilizada como suplemento devido aos seus diversos benefícios para o organismo humano. Os ginsenosídeos, saponinas com carácter hidrofóbico, constituem a principal fração com atividade farmacológica desta planta medicinal, sendo que a sua semelhança estrutural com hormonas esteroides permite exercer efeitos terapêuticos complexos e multifacetados.

Relativamente ao sistema cardiovascular, os ginsenosídeos demonstram uma ação cardioprotetora contra situações de isquemia, exercida através da estimulação da síntese de NO e da diminuição dos níveis intracelulares de Ca^{2+} , que também contribui para um efeito antiarrítmico. O ginsenosídeo Re apresenta uma ação antioxidante devido à eliminação de ROS e ao aumento de antioxidantes endógenos. Já o efeito antiplaquetário do ginseng atribui-se à diminuição dos agonistas plaquetários, como a trombina, colagénio, COX-1 e fibrinogénio. O efeito anti-hipertensor deve-se ao aumento da síntese de NO endotelial, à inibição da ECA, da arginase e da remodelação vascular pelo ginsenosídeo Rd. Por fim, o ginseng otimiza o perfil lipídico e reduz o risco de aterosclerose.

Uma das principais limitações dos efeitos mencionados consiste na maioria dos estudos avaliarem extrato de ginseng, que por sua vez é formado por inúmeros compostos em diferentes teores. Como futuros passos para a possível hipótese de integração de ginsenosídeos em regimes terapêuticos singulares ou combinados com fármacos de ação cardiovascular, é crucial realizar-se uma investigação direcionada para a padronização de extratos de ginseng, para o efeito de ginsenosídeos isolados, com especial foco na exploração de novos respetivos mecanismos de ação, por forma a assegurar uma eficácia e reprodutibilidade dos resultados.

Referências Bibliográficas

1. WHO. World Health Statistics 2022. [acedido em 17 de maio de 2023]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240051157>
2. WHO. Cardiovascular diseases [acedido em 17 de maio de 2023]. https://www.who.int/europe/health-topics/cancer/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
3. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. *Eur Heart J*. 2022;43:716–99. doi: 10.1093/eurheartj/ehab892
4. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 80(25):2361–71. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005.
5. WHO. Hypertension. [acedido em 17 de maio de 2023] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
6. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Heal Organ. 2013;102. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf
7. Townsend N, Kazakiewicz D, Lucy Wright F, Timmis A, Huculeci R, Torbica A, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nat Rev Cardiol* 2022;19(2):133–43. doi: 10.1038/s41569-021-00607-3
8. European Observatory on Health Systems and Policies. Estado da Saúde na UE Portugal Perfil de Saúde do país 2021. *Oecd*. 2021;1–24. doi: 10.1787/ae3016b9-en
9. Instituto Nacional de Estatística IP. Estatísticas da Saúde 2021. [acedido em 17 de maio de 2023]. https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpgid=ine_tema&xpid=INE&tema_cod=1117
10. Sociedade Portuguesa de Cardiologia. SPC - Sociedade Portuguesa de Cardiologia - SPC. [acedido em 17 de maio de 2023]. <https://spc.pt/profissional-de-saude/>
11. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Rayner M, Townsend N. European Cardiovascular Disease Statistics. 2017. doi:

- 10.1093/eurheartj/ehx628
12. Petrovska BB. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev.* 2012;6(11):1–5. doi: 10.4103/0973-7847.95849
 13. Tahir AH, Hussain Z, Yousuf H, Fazal F, Tahir MA, Kashif M. Traditional Herbal Medicine and Its Clinical Relevance: A Need to Preserve the Past for the Future. *J Biosci Med.* 2022;10(07):64–75. doi: 10.4236/jbm.2022.107005.
 14. Kumar P, Singh S, Sharma A, Kaur G, Kaur R, Singh AN. *Arundo donax* L.: An overview on its traditional and ethnomedicinal importance, phytochemistry and pharmacological aspects. *J HerbMed Pharmacol.* 2021;10(3):269–80. doi: 10.34172/jhp.2021.31.
 15. Shirolkar S, Tripathi R, Potey A. Evaluation of package inserts of Ayurveda drug formulations from Mumbai city. *AYU (An Int Q J Res Ayurveda).* 2015;36(4):370. doi: 10.4103/0974-8520.190694.
 16. Park SU, Lim HS, Park KC, Park YH, Bae H. Fungal endophytes from three cultivars of *Panax ginseng* meyer cultivated in Korea. *J Ginseng Res.* 2012;36(1):107–13. doi: 10.5142/jgr.2012.36.1.107.
 17. Potenza MA, Montagnani M, Santacroce L, Charitos IA, Bottalico L. Ancient herbal therapy: A brief history of *Panax ginseng*. *J Ginseng Res.* 2022. doi: 10.1016/j.jgr.2022.03.004
 18. Shi ZY, Zeng JZ, Tsai Wong AS. Chemical structures and pharmacological profiles of ginseng saponins. *Molecules.* 2019;24(13):1–14. doi: 10.3390/molecules24132443.
 19. Cho C-W, Kim Y-C, Rhee YK, Lee Y-C, Kim K-T, Hong H-D. Chemical composition characteristics of Korean straight ginseng products. *J Ethn Foods.* 2014;1(1):24–8. doi: 10.1016/j.jef.2014.11.007
 20. Chen X, Zhou H, Liu YB, Wang JF, Li H, Ung CY, et al. Database of traditional Chinese medicine and its application to studies of mechanism and to prescription validation. *Br J Pharmacol.* 2006;149(8):1092–103. doi: 10.1038/sj.bjp.0706945.
 21. Lee SM, Bae BS, Park HW, Ahn NG, Cho BG, Cho YL, et al. Characterization of Korean red ginseng (*Panax ginseng* Meyer): History, preparation method, and

- chemical composition. *J Ginseng Res.* 2015;39(4):384–91. doi: 10.1016/j.jgr.2015.04.009
22. Beth Goldstein. Ginseng: Its History, Dispersion and Folk Tradition. *Am J Chin Med.* 1975;3(3):224–34. <http://journal.um-surabaya.ac.id/index.php/JKM/article/view/2203>
 23. Yq C, Sy G, Zhang T, Cb C. Distribution of Panax Ginseng and its Economic Importance. 2022;10(1). doi: 10.31031/EAES.2022.10.000726.
 24. Li HX, Han SY, Ma X, Zhang K, Wang L, Ma ZZ, et al. The saponin of red ginseng protects the cardiac myocytes against ischemic injury in vitro and in vivo. *Phytomedicine.* 2012;19(6):477–83. doi: 10.1016/j.phymed.2012.01.002.
 25. Yun TK. Brief introduction of Panax ginseng C.A. Meyer. *J Korean Med Sci.* 2001;16 Suppl(4):16–8. doi: 10.3346/jkms.2001.16.S.S3.
 26. Zhang H, Zhang H, Abid S, Ahn JC, Mathiyalagan R, Kim YJ, et al. Characteristics of Panax ginseng cultivars in Korea and China. *Molecules.* 2020;25(11):1–18. doi: 10.3390/molecules25112635.
 27. Sun Z, Yang L, Zhang L, Han M. An investigation of Panax ginseng Meyer growth promotion and the biocontrol potential of antagonistic bacteria against ginseng black spot. *J Ginseng Res.* 2018 Jul 1;42(3):304–11. doi: 10.1016/j.jgr.2017.03.012.
 28. Baeg IH, So SH. The world ginseng market and the ginseng (Korea). *J Ginseng Res.* 2013;37(1):1–7. doi: 10.5142/jgr.2013.37.1.
 29. Jung CH, Seog HM, Choi IW, Park MW, Cho HY. Antioxidant properties of various solvent extracts from wild ginseng leaves. *Lwt.* 2006;39(3):266–74. doi: 10.1016/j.lwt.2005.01.004.
 30. Kim EH, Kim IH, Ha JA, Choi KT, Pyo S, Rhee DK. Antistress effect of red ginseng in brain cells is mediated by TACE repression via PADI4. *J Ginseng Res.* 2013;37(3):315–23. doi: 10.5142/jgr.2013.37.315.
 31. Han SY, Kim J, Kim E, Kim SH, Seo DB, Kim JH, et al. AKT-targeted anti-inflammatory activity of Panax ginseng calyx ethanolic extract. *J Ginseng Res.* 2018 Oct 1;42(4):496–503. doi: 10.1016/j.jgr.2017.06.003.

32. Yang Y, Ren C, Zhang Y, Wu XD. Ginseng: An Nonnegligible Natural Remedy for Healthy Aging. *Aging Dis.* 2017; 8(6):708. doi: 10.14336/AD.2017.0707.
33. Yuan HD, Kim JT, Kim SH, Chung SH. Ginseng and diabetes: The evidences from in vitro, animal and human studies. *J Ginseng Res.* 2012;36(1):27–39. doi: 10.5142/jgr.2012.36.1.27.
34. Hong H, Baatar D, Hwang SG. Anticancer Activities of Ginsenosides, the Main Active Components of Ginseng. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2021. doi: 10.1155/2021/8858006.
35. Yee ATS, Chan LT, Yee ATS, Chan LT. Effectiveness of Ginseng in Treating Erectile Dysfunction: A Review Paper. *Open Access Libr J.* 2021 Sep 29; 8(10):1–17. doi: 10.4236/oalib.1108043.
36. Choi BY. Hair-Growth Potential of Ginseng and Its Major Metabolites: A Review on Its Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2018 Sep 11; 19(9). doi: 10.3390/ijms19092703.
37. Kang J, Lee N, Ahn Y, Lee H. Study on improving blood flow with korean red ginseng substances using digital infrared thermal imaging and doppler sonography: randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial with parallel design. *J Tradit Chinese Med.* 2013 Feb 1;33(1):39–45. doi: 10.1016/s0254-6272(13)60098-9.
38. Jakaria M, Haque E, Kim J, Cho DY, Kim IS, Choi DK. Active ginseng components in cognitive impairment: Therapeutic potential and prospects for delivery and clinical study. *Oncotarget.* 2018 Sep 9; 9(71):33601. doi: 10.18632/oncotarget.26035.
39. European Medicines Agency. Ginseng root - summary for the public. 2017;44 (January). www.ema.europa.eu/contact
40. Shin BK, Kwon SW, Park JH. Chemical diversity of ginseng saponins from *Panax ginseng*. *J Ginseng Res.* 2015;39(4):287–98. doi: 10.1016/j.jgr.2014.12.005
41. Lü JM, Jiang J, Jamaluddin MS, Liang Z, Yao Q, Chen C. Ginsenoside Rb1 blocks ritonavir-induced oxidative stress and eNOS downregulation through activation of estrogen receptor-beta and upregulation of SOD in human

- endothelial cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(2). doi: 10.3390/ijms20020294.
42. Xu H, Liu M, Chen G, Wu Y, Xie L, Han X, et al. Anti-Inflammatory Effects of Ginsenoside Rb3 in LPS-Induced Macrophages Through Direct Inhibition of TLR4 Signaling Pathway. *Front Pharmacol.* 2022;13(March):1–15. doi: 10.3389/fphar.2022.714554.
 43. Zhou P, Xie W, He S, Sun Y, Meng X, Sun G, et al. Ginsenoside Rb1 as an anti-diabetic agent and its underlying mechanism analysis. *Cells.* 2019;8(3):1–18. doi: 10.3390/cells8030204.
 44. Kim S, Kim N, Jeong J, Lee S, Kim W, Ko SG, et al. Anti-cancer effect of panax ginseng and its metabolites: From traditional medicine to modern drug discovery. *Processes.* 2021;9(8):1–21. doi: 10.3390/pr9081344.
 45. Jeon BH, Kim CS, Park KS, Lee JW, Park JB, Kim KJ, et al. Effect of Korea red ginseng on the blood pressure in conscious hypertensive rats. *Gen Pharmacol Vasc Syst.* 2000;35(3):135–41. doi: 10.1016/s0306-3623(01)00096-9.
 46. Zheng SD, Wu HJ, Wu DL. Roles and mechanisms of ginseng in protecting heart. *Chin J Integr Med.* 2012;18(7):548–55. doi: 10.1007/s11655-012-1148-1.
 47. Qi L, Zhang J, Wang J, An J, Xue W, Liu Q, et al. Mechanisms of ginsenosides exert neuroprotective effects on spinal cord injury: A promising traditional Chinese medicine. *Front Neurosci.* 2022;16(August):1–11. doi: 10.3389/fnins.2022.969056.
 48. Zheng S, Zheng H, Zhang R, Piao X, Hu J, Zhu Y, et al. Immunomodulatory Effect of Ginsenoside Rb2 Against Cyclophosphamide-Induced Immunosuppression in Mice. *Front Pharmacol.* 2022;13(June):1–10. doi: 10.3389/fphar.2022.927087.
 49. S. Shibata; O. Tanaka; K. Sôma; Y. Iida; T. Ando; H. Nakamura. STUDIES ON SAPONINS AND SAFOGENINS OF GINSENG THE STRUCTURE OF PANAXATRIOL S . Sbibata , 0 . Tanaka , K . & ma , T . Ando , and B . Nakamura Faculty of Pharmaceutical Sciences , University of Tokyo , Japan 7 December THR presence of more than ten neutral. 1965;(3):207–13. doi: 10.1016/s0040-4039(01)99595-4.
 50. Yang WZ, Hu Y, Wu WY, Ye M, Guo DA. Saponins in the genus *Panax* L.

- (Araliaceae): A systematic review of their chemical diversity. *Phytochemistry*. 2014;106:7–24. doi: 10.1016/j.phytochem.2014.07.012
51. Leung KW, Wong AS. Pharmacology of ginsenosides: a literature review. *Chin Med*. 2010;5:1–7. doi: 10.1186/1749-8546-5-20.
 52. Lou DW, Saito Y, Zarzycki PK, Ogawa M, Jinno K. Isocratic separation of ginsenosides by high-performance liquid chromatography on a diol column at subambient temperatures. *Anal Bioanal Chem*. 2006;385(1):96–104. doi: 10.1007/s00216-006-0392-7.
 53. Patel S, Rauf A. Adaptogenic herb ginseng (*Panax*) as medical food: Status quo and future prospects. *Biomed Pharmacother*. 2017;85:120–7. doi: 10.1016/j.biopha.2016.11.112
 54. Wong AST, Che CM, Leung KW. Recent advances in ginseng as cancer therapeutics: A functional and mechanistic overview. *Nat Prod Rep*. 2015;32(2):256–72. doi: 10.1039/C4NP00080C
 55. Piao X, Zhang H, Kang JP, Yang DU, Li Y, Pang S, et al. Advances in saponin diversity of panax ginseng. *Molecules*. 2020;25(15). doi: 10.3390/molecules25153452.
 56. Mohanan P, Subramaniyam S, Mathiyalagan R, Yang DC. Molecular signaling of ginsenosides Rb1, Rg1, and Rg3 and their mode of actions. *J Ginseng Res*. 2018 Apr 1;42(2):123–32. doi: 10.1016/j.jgr.2017.01.008.
 57. Council of Europe. *European Pharmacopoeia*. 5th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2007. Ginseng Radix; p. 2935.
 58. Ahn I, Lee S, Lee J, Lee M, Jo B. Comparison of Ginsenoside Contents and Pattern Similarity Between Root Parts of New Cultivars in *Panax ginseng* C.A. Meyer. *J Ginseng Res*. 2008;32(1):15–8. doi: 10.5142/JGR.2008.32.1.015.
 59. Lee SM, Kim SC, Oh J, Kim JH, Na M. 20(R)-Ginsenoside Rf: A new ginsenoside from red ginseng extract. *Phytochem Lett*. 2013;6(4):620–4. doi: 10.1016/j.phytol.2013.08.002
 60. Wang Yu Kim, Jong Moon Kim, Sang Beom Han, Seung Ki Lee, Nak Doo Kim, Park MK, et al. Steaming of ginseng at high temperature enhances biological

- activity. *J Nat Prod.* 2000;63(12):1702–4. doi: 10.1021/np990152b.
61. Kim JH. Pharmacological and medical applications of Panax ginseng and ginsenosides: a review for use in cardiovascular diseases. *J Ginseng Res.* 2018;42(3):264–9. doi: 10.1016/j.jgr.2017.10.004
 62. Won HJ, Kim H II, Park T, Kim H, Jo K, Jeon H, et al. Non-clinical pharmacokinetic behavior of ginsenosides. *J Ginseng Res.* 2019;43(3):354–60. doi: 10.1016/j.jgr.2018.06.001
 63. Wang CZ, Kim KE, Du GJ, Qi LW, Wen XD, Li P, et al. Ultra-performance liquid chromatography and time-of-flight mass spectrometry analysis of ginsenoside metabolites in human plasma. *Am J Chin Med.* 2011; 39(6):1161–71. doi: 10.1142/S0192415X11009470.
 64. Qi L-W, Wang C-Z, Du G-J, Zhang Z-Y, Calway T, Yuan C-S. Metabolism of Ginseng and its Interactions with Drugs. *Curr Drug Metab.* 2011 Nov 11; 12(9):818. doi: 10.2174/138920011797470128.
 65. Lee J, Lee E, Kim D, Lee J, Yoo J, Koh B. Studies on absorption, distribution and metabolism of ginseng in humans after oral administration. *J Ethnopharmacol.* 2009;122(1):143–8. doi: 10.1016/j.jep.2008.12.012.
 66. Gu Y, Wang G, Sun J, Jia Y, Xu M, Wang W. In vitro assessment of plasma protein binding of 20(R)-ginsenoside Rh2 by equilibrium dialysis and LC-MS analysis: a case of species differences. *Biol Pharm Bull.* 2006 May; 29(5):951–6. doi: 10.1248/bpb.29.951.
 67. Feng L, Wang L, Hu C, Jiang X. Pharmacokinetics, tissue distribution, metabolism, and excretion of ginsenoside Rg1 in rats. *Arch Pharm Res.* 2010 Dec; 33(12):1975–84. doi: 10.1007/s12272-010-1213-2.
 68. Hao K, Gong P, Sun SQ, Hao HP, Wang GJ, Dai Y, et al. Mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the estrogen-like effect of ginsenoside Rb1 on neural 5-HT in ovariectomized mice. *Eur J Pharm Sci.* 2011 Sep 18; 44(1–2):117–26. doi: 10.1016/j.ejps.2011.06.014.
 69. Hao H, Lai L, Zheng C, Wang Q, Yu G, Zhou X, et al. Microsomal cytochrome P450-mediated metabolism of protopanaxatriol ginsenosides: Metabolite profile, reaction phenotyping, and structure-metabolism relationship. *Drug Metab*

- Dispos. 2010;38(10):1731–9. doi: 10.1124/dmd.110.033845.
70. Sun D, Wang B, Shi M, Zhang YX, Zhou LF, Liu ZR, et al. Pharmacokinetic, tissue distribution and excretion of ginsenoside-Rd in rodents. *Phytomedicine*. 2012 Feb 15; 19(3–4):369–73. doi: 10.1016/j.phymed.2011.08.061.
 71. Karmazyn M, Moey M, Gan XT. Therapeutic potential of ginseng in the management of cardiovascular disorders. *Drugs*. 2011;71(15):1989–2008. doi: 10.2165/11594300-000000000-00000.
 72. Kim JH. Cardiovascular diseases and panax ginseng: A review on molecular mechanisms and medical applications. *J Ginseng Res*. 2012;36(1):16–26. doi: 10.5142/jgr.2012.36.1.16.
 73. Pittas K, Vrachatis DA, Angelidis C, Tsoucala S, Giannopoulos G, Deftereos S. The Role of Calcium Handling Mechanisms in Reperfusion Injury. *Curr Pharm Des*. 2018;24(34):4077–89. doi: 10.2174/1381612825666181120155953.
 74. Barry WH. Calcium and ischemic injury. *Trends Cardiovasc Med*. 1991;1(4):162–6. doi: 10.1016/1050-1738(91)90022-7.
 75. Jiang QS, Huang XN, Dai ZK, Yang GZ, Zhou QX, Shi JS, et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rb1 on cardiac hypertrophy induced by monocrotaline in rat. *J Ethnopharmacol*. 2007;111(3):567–72. doi: 10.1016/j.jep.2007.01.006.
 76. Guo J, Gan XT, Haist J V., Rajapurohitam V, Zeidan A, Said Faruq N, et al. Ginseng inhibits cardiomyocyte hypertrophy and heart failure via nhe-1 inhibition and attenuation of calcineurin activation. *Circ Hear Fail*. 2011;4(1):79–88. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.957969.
 77. Cheng Y, Shen LH, Zhang JT. Anti-amnestic and anti-aging effects of ginsenoside Rg1 and Rb1 and its mechanism of action. *Acta Pharmacol Sin*. 2005 Feb; 26(2):143–9. doi: 10.1111/j.1745-7254.2005.00034.x.
 78. Liu Z, Song L, Zhang P, Cao Z, Hao J, Tian Y, et al. Ginsenoside Rb1 exerts antiarrhythmic effects by inhibiting INa and ICaL in rabbit ventricular myocytes. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–11. doi: 10.1038/s41598-019-57010-9.
 79. Bai CX, Sunami A, Namiki T, Sawanobori T, Furukawa T. Electrophysiological effects of ginseng and ginsenoside Re in guinea pig ventricular myocytes. *Eur J Pharmacol*. 2003;476(1–2):35–44 doi: 10.1016/s0014-2999(03)02174-5.

80. Scott GI, Colligan PB, Ren BH, Ren J. Ginsenosides Rb1 and Re decrease cardiac contraction in adult rat ventricular myocytes: Role of nitric oxide. *Br J Pharmacol.* 2001;134(6):1159–65. doi: 10.1038/sj.bjp.0704377.
81. Yu J, Eto M, Akishita M, Kaneko A, Ouchi Y, Okabe T. 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.* 2007;353(3):764–9. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.12.119.
82. Sang L, Dick IE, Yue DT. Protein kinase A modulation of Ca V 1.4 calcium channels. *Nat Commun.* 2016; doi: 10.1038/ncomms12239
83. Rastaldo R, Pagliaro P, Cappello S, Penna C, Mancardi D, Westerhof N, et al. Nitric oxide and cardiac function. *Life Sci.* 2007;81(10):779–93. doi: 10.1016/j.lfs.2007.07.019.
84. Massion PB, Balligand JL. Modulation of cardiac contraction, relaxation and rate by the endothelial nitric oxide synthase (eNOS): Lessons from genetically modified mice. *J Physiol.* 2003;546(1):63–75. doi: 10.1113/jphysiol.2002.025973.
85. Furukawa T, Bai CX, Kaihara A, Ozaki E, Kawano T, Nakaya Y, et al. Ginsenoside Re, a main phytosterol of *Panax ginseng*, activates cardiac potassium channels via a nongenomic pathway of sex hormones. *Mol Pharmacol.* 2006;70(6):1916–24. doi: 10.1124/mol.106.028134.
86. Gou D, Pei X, Wang J, Wang Y, Hu C, Song C, et al. Antiarrhythmic effects of ginsenoside Rg2 on calcium chloride-induced arrhythmias without oral toxicity. *J Ginseng Res.* 2020 Sep 1; 44(5):717–24. doi: 10.1016/j.jgr.2019.06.005
87. Morshed MN, Ahn JC, Mathiyalagan R, Rupa EJ, Akter R, Karim MR, et al. Antioxidant Activity of *Panax ginseng* to Regulate ROS in Various Chronic Diseases. *Appl Sci.* 2023;13(5). doi: 10.3390/app13052893.
88. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. 2017; doi: 10.1155/2017/8416763.
89. Xie JT, Shao ZH, Vanden Hoek TL, Chang WT, Li J, Mehendale S, et al. Antioxidant effects of ginsenoside Re in cardiomyocytes. *Eur J Pharmacol.*

- 2006;532(3):201–7. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.01.001.
90. Lee CH, Kim JH. A review on the medicinal potentials of ginseng and ginsenosides on cardiovascular diseases. *J Ginseng Res.* 2014;38(3):161–6. doi: 10.1016/j.jgr.2014.03.001
 91. Kim HG, Yoo SR, Park HJ, Lee NH, Shin JW, Sathyanath R, et al. Antioxidant effects of *Panax ginseng* C.A. Meyer in healthy subjects: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(9):2229–35. doi: 10.1016/j.fct.2011.06.020
 92. Sohn SH, Kim SK, Kim YO, Kim HD, Shin YS, Yang SO, et al. A comparison of antioxidant activity of Korean White and Red Ginsengs on H₂O₂-induced oxidative stress in HepG2 hepatoma cells. *J Ginseng Res.* 2013;37(4):442–50. doi: 10.5142/jgr.2013.37.442.
 93. Wipt P, George KM. An essential role of Nrf2 in American ginseng-mediated anti-oxidative actions in cardiomyocytes. *Bone.* 2008;23(1):1–7. doi: 10.1016/j.jep.2010.03.040.
 94. Bultas J. Antiplatelet therapy-a pharmacologist's perspective. *Cor Vasa.* 2013;55(2). doi: 10.1016/j.crvasa.2013.03.003.
 95. Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(1):30–47. doi: 10.1038/nrcardio.2014.156.
 96. Lee WM, Kim SD, Park MH, Cho JY, Park HJ, Seo GS, et al. Inhibitory mechanisms of dihydroginsenoside Rg3 in platelet aggregation: Critical roles of ERK2 and cAMP. *J Pharm Pharmacol.* 2008;60(11):1531–6. doi: 10.1211/jpp/60.11.0015.
 97. Liu L, Hu J, Mao Q, Liu C, He H, Hui X, et al. Functional compounds of ginseng and ginseng-containing medicine for treating cardiovascular diseases. *Front Pharmacol.* 2022;13(December):1–14. doi: 10.3389/fphar.2022.1034870.
 98. Adam F, Kauskot A, Rosa JP, Bryckaert M. Mitogen-activated protein kinases in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008;6(12):2007–16. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.03169.x
 99. Irfan M, Lee YY, Lee KJ, Kim SD, Rhee MH. Comparative antiplatelet and antithrombotic effects of red ginseng and fermented red ginseng extracts. *J*

- Ginseng Res. 2022;46(3):387–95. doi: 10.1016/j.jgr.2021.05.010.
100. Zhou Q, Jiang L, Xu C, Luo D, Zeng C, Liu P, et al. Ginsenoside Rg1 inhibits platelet activation and arterial thrombosis. *Thromb Res.* 2014;133(1):57–65. doi: 10.1016/j.thromres.2013.10.032.
 101. Jin YR, Yu JY, Lee JJ, You SH, Chung JH, Noh JY, et al. Antithrombotic and antiplatelet activities of Korean red ginseng extract. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007;100(3):170–5. doi: 10.1111/j.1742-7843.2006.00033.x.
 102. Calderwood DA. Integrin activation. *J Cell Sci.* 2004 Feb 15;117(Pt 5):657–66. doi: 10.1242/jcs.01014
 103. Shin JH, Kwon HW, Cho HJ, Rhee MH, Park HJ. Vasodilator-stimulated phosphoprotein-phosphorylation by ginsenoside Ro inhibits fibrinogen binding to α IIb/ β 3 in thrombin-induced human platelets. *J Ginseng Res.* 2016;40(4):359–65. doi: 10.1016/j.jgr.2015.11.003.
 104. Smolenski A. Novel roles of cAMP/cGMP-dependent signaling in platelets. *J Thromb Haemost.* 2012 Feb; 10(2):167–76. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04576.x.
 105. Laurent V, Loisel TP, Harbeck B, Wehman A, Gröbe L, Jockusch BM, et al. Role of Proteins of the Ena/VASP Family in Actin-based Motility of *Listeria monocytogenes*. *J Cell Biol.* 1999 Mar 3; 144(6):1245. doi: 10.1083/jcb.144.6.1245.
 106. Sudo T, Ito H, Kimura Y. Phosphorylation of the vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) by the anti-platelet drug, cilostazol, in platelets. *Platelets.* 2003 Sep; 14(6):381–90. doi: 10.1080/09537100310001598819.
 107. Kwon H. 20 (S) -ginsenoside Rg3 inhibits glycoprotein IIb / IIIa activation in human platelets. 2018;61:257–65. doi: 10.3839/jabc.2018.037.
 108. Foëx P, Sear JW. Hypertension: Pathophysiology and treatment. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain.* 2004;4(3):71–5. doi: 10.1093/bjaceaccp/mkh020.
 109. Persson IAL, Dong L, Persson K. Effect of *Panax ginseng* extract (G115) on angiotensin-converting enzyme (ACE) activity and nitric oxide (NO) production. *J Ethnopharmacol.* 2006;105(3):321–5. doi: 10.1016/j.jep.2005.10.030.

110. Nagar H, Choi S, Jung S, Jeon BH, Kim C-S. Rg3-enriched Korean Red Ginseng enhances blood pressure stability in spontaneously hypertensive rats. *Integr Med Res.* 2016;5(3):223–9. doi: 10.1016/j.imr.2016.05.006.
111. Park SH, Chung S, Chung MY, Choi HK, Hwang JT, Park JH. Effects of Panax ginseng on hyperglycemia, hypertension, and hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis. *J Ginseng Res.* 2022;46(2):188–205. doi: 10.1016/j.jgr.2021.10.002
112. Hong SY, Kim JY, Ahn HY, Shin JH, Kwon O. Panax ginseng extract rich in ginsenoside protopanaxatriol attenuates blood pressure elevation in spontaneously hypertensive rats by affecting the Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *J Agric Food Chem.* 2012 Mar 28; 60(12):3086–91. doi: 10.1021/jf204447y.
113. Irfan M, Kwak YS, Han CK, Hyun SH, Rhee MH. Adaptogenic effects of Panax ginseng on modulation of cardiovascular functions. *J Ginseng Res.* 2020;44(4):538–43. doi: 10.1016/j.jgr.2020.03.001.
114. Hien TT, Kim ND, Pokharel YR, Oh SJ, Lee MY, Kang KW. Ginsenoside Rg3 increases nitric oxide production via increases in phosphorylation and expression of endothelial nitric oxide synthase: Essential roles of estrogen receptor-dependent PI3-kinase and AMP-activated protein kinase. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;246(3):171–83. doi: 10.1016/j.taap.2010.05.008.
115. Kim YM, Namkoong S, Yun YG, Hong H Do, Lee YC, Ha KS, et al. Water extract of Korean red ginseng stimulates angiogenesis by activating the PI3K/Akt-dependent ERK1/2 and eNOS pathways in human umbilical vein endothelial cells. *Biol Pharm Bull.* 2007 Sep; 30(9):1674–9. doi: 10.1248/bpb.30.1674.
116. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature.* 1988; 333(6174):664–6. doi: 10.1038/333664a0.
117. Mori M, Gotoh T. Relationship between Arginase Activity and Nitric Oxide Production. *Nitric Oxide.* 2000 Jan 1;199–208. doi: 10.1016/B978-012370420-7/50013-7.
118. Shin W, Yoon J, Oh GT, Ryoo S. Korean red ginseng inhibits arginase and

- contributes to endotheliumdependent vasorelaxation through endothelial nitric oxide synthase coupling. *J Ginseng Res.* 2013;37(1):64–73. doi: 10.5142/jgr.2013.37.64.
119. Bahrke MS, Morgan WP. Evaluation of the ergogenic properties of ginseng: An update. *Sport Med.* 2000;29(2):113–33. doi: 10.2165/00007256-200029020-00004.
 120. Chen IJ, Chang MY, Chiao SL, Chen JL, Yu CC, Yang SH, et al. Korean red ginseng improves blood pressure stability in patients with intradialytic hypotension. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2012;2012:12–4. doi: 10.1155/2012/595271.
 121. Sun Z. Aging, Arterial Stiffness and Hypertension. *Hypertension.* 2015 Feb 21; 65(2):252. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03617.
 122. Cai BX, Li XY, Chen JH, Tang YB, Wang GL, Zhou JG, et al. Ginsenoside-Rd, a new voltage-independent Ca²⁺ entry blocker, reverses basilar hypertrophic remodeling in stroke-prone renovascular hypertensive rats. *Eur J Pharmacol.* 2009 Mar 15; 606(1–3):142–9. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.01.033.
 123. Simard JM, Li X, Tewari K. Increase in functional Ca²⁺ channels in cerebral smooth muscle with renal hypertension. *Circ Res.* 1998 Jun 29; 82(12):1330–7. doi: 10.1161/01.res.82.12.1330.
 124. Yu LC, Chen SC, Chang WC, Huang YC, Lin KM, Lai PH, et al. Stability of angiogenic agents, ginsenoside Rg1 and Re, isolated from *Panax ginseng*: In vitro and in vivo studies. *Int J Pharm.* 2007;328(2):168–76. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.08.009.
 125. Smith TL, Oubaha M, Cagnone G, Boscher C, Kim JS, El Bakkouri Y, et al. eNOS controls angiogenic sprouting and retinal neovascularization through the regulation of endothelial cell polarity. *Cell Mol Life Sci.* 2022 Jan 1; 79(1):1–18. doi: 10.1007/s00018-021-04042-y.
 126. Hernández-García D, Granado-Serrano AB, Martín-Gari M, Naudí A, Serrano JC. Efficacy of *Panax ginseng* supplementation on blood lipid profile. A meta-analysis and systematic review of clinical randomized trials. *J Ethnopharmacol.* 2019 Oct 28; 243. doi: 10.1016/j.jep.2019.112090.

127. Zhang YG, Zhang HG, Zhang GY, Fan JS, Li XH, Liu YH, et al. Panax notoginseng saponins attenuate atherosclerosis in rats by regulating the blood lipid profile and an anti-inflammatory action. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2008;35(10):1238–44. doi: 10.1111/j.1440-1681.2008.04997.x.
128. Kwak YS, Kyung JS, Kim JS, Cho JY, Rhee MH. Anti-hyperlipidemic effects of red ginseng acidic polysaccharide from Korean red ginseng. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(3):468–72. doi: 10.1248/bpb.33.468.
129. Saba E, Jeong D, Irfan M, Lee YY, Park SJ, Park CK, et al. Anti-inflammatory activity of Rg3-Enriched Korean red ginseng extract in murine model of sepsis. *Evidence-based Complement Altern Med.* 2018;2018. doi: 10.1155/2018/6874692.
130. Xia ZY, Liu XY, Zhan LY, He YH, Luo T, Xia Z. Ginsenosides compound (shen-fu) attenuates gastrointestinal injury and inhibits inflammatory response after cardiopulmonary bypass in patients with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(2):258–64. doi: 10.1016/j.jtcvs.2005.02.046.
131. Qiao L, Zhang X, Liu M, Liu X, Dong M, Cheng J, et al. Ginsenoside Rb1 enhances atherosclerotic plaque Stability by improving autophagy and lipid metabolism in macrophage foam cells. *Front Pharmacol.* 2017;8(OCT):1–10. doi: 10.3389/fphar.2017.00727.
132. Ouimet M, Franklin V, Mak E, Liao X, Tabas I, Marcel YL. Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase. *Cell Metab.* 2011 Jun 8; 13(6):655–67. doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.023.
133. Choi MK, Song IS. Interactions of ginseng with therapeutic drugs. *Arch Pharm Res.* 2019; 42(10):862–78. doi: 10.1007/s12272-019-01184-3.
134. Wu X, Ma J, Ye Y, Lin G. Transporter modulation by Chinese herbal medicines and its mediated pharmacokinetic herb–drug interactions. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci.* 2016;1026:236–53. doi: 10.1016/j.jchromb.2015.11.024.
135. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community herbal monograph on Panax ginseng C.A.Meyer, radix. *Eur Heart J.* 2014;44(March 2014):1–8.

136. Song SW, Kim HN, Shim JY, Yoo BY, Kim DH, Lee SH, et al. Safety and tolerability of Korean Red Ginseng in healthy adults: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Ginseng Res.* 2018 Oct 1;42(4):571–6. doi: 10.1016/j.jgr.2018.07.002.
137. Radad K, Gille G, Liu L, Rausch WD. Use of ginseng in medicine with emphasis on neurodegenerative disorders. *J Pharmacol Sci.* 2006; 100(3):175–86. doi: 10.1254/jphs.crj05010x.
138. Paik DJ, Lee CH. Review of cases of patient risk associated with ginseng abuse and misuse. *J Ginseng Res.* 2015;39(2):89–93. doi: 10.1016/j.jgr.2014.11.005
139. Seely D, Dugoua JJ, Perri D, Mills E, Koren G. Safety and efficacy of Panax ginseng during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol.* 2008;15(1):87–94. <https://jptcp.com/index.php/jptcp/article/view/188>.
140. Yuan CS, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Maleckar S, et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2004;141(1):23–8. doi: 10.7326/0003-4819-141-1-200407060-00011..
141. Dong H, Ma J, Li T, Xiao Y, Zheng N, Liu J, et al. Global deregulation of ginseng products may be a safety hazard to warfarin takers: solid evidence of ginseng-warfarin interaction. 2017. doi: 10.1038/s41598-017-05825-9.
142. Lee YH, Lee BK, Choi YJ, Yoon IK, Chang BC, Gwak HS. Interaction between warfarin and Korean red ginseng in patients with cardiac valve replacement. *Int J Cardiol.* 2010;145(2):275–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.553.
143. Lee SH, Ahn YM, Ahn SY, Doo HK, Lee BC. Interaction between warfarin and Panax ginseng in ischemic stroke patients. *J Altern Complement Med.* 2008;14(6):715–21. doi: 10.1089/acm.2007.0799.