DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.05.026

人参调节免疫系统疾病研究进展及质量标志物预测分析

徐慧[1],冉靖[1],王丹[2],张巍[1],白雪媛[1]
(1.长春中医药大学东北亚中医药研究院,吉林 长春 130021;2.长春金赛药业有限责任公司,吉林 长春 130021)

摘要:人参为五加科(Araliaceae)植物人参 *Panaxginseng* C. A. Mey. 的干燥根及根茎。主要化学成分包括皂苷、多糖、聚炔醇、挥发油、蛋白质、多肽、氨基酸等。在总结人参调节免疫功能的化学成分和药理作用的基础上,基于质量标志物(Quality marker,Q-Marker)原则从植物亲缘性,化学成分有效性,特有性和复方配伍等方面进行预测分析。大类成分以人参皂苷、多糖、蛋白质、挥发油为人参调节免疫功能的质量标志物,单一成分可选取人参皂苷 Rg1、Re、Rb1、Rg3、Rh1、Rh2、Rd、CK、Ro、Rg5、人参 D-葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、人参炔醇作为备选物质,为其提供一定的质量控制方法参考。

关键词:人参;免疫调节;化学成分;药理作用;质量标志物;综述
中图分类号:R285.5;R284.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)05-0129-10

Research Progress on Renshen(Ginseng Radix et Rhizoma) Regulating Immune System Diseases and Quality Marker Prediction Analysis

XU Hui[1],RAN Jing[1],WANG Dan[2],ZHANG Wei[1],BAI Xueyuan[1]
(1. Northeast Asia Institute of Traditional Chinese Medicine,Changchun University of Chinese Medicine,Changchun 130021,Jilin,China;
2. Changchun Jinsai Pharmaceutical Co.,Ltd,Changchun 130021,Jilin,China)

Abstract:Renshen(Ginseng Radix et Rhizoma) is the dried root and rhizome of plant Renshen(Panax ginseng C. A. Mey.). The main chemical components include saponins, polysaccharides, polyynols, volatile oils, proteins, peptides, amino acids,etc. In this paper,based on the summary of the chemical composition and pharmacological effects of Renshen(Ginseng Radix et Rhizoma) regulating immune function and the principle of quality marker(Q-Marker),the plant affinity,the effectiveness of chemical components,the specificity and the compatibility of compound formulae were predicted and analyzed. Ginsenosides, polysaccharides,proteins and volatile oils were the Q-Markers of Renshen(Ginseng Radix et Rhizoma) regulating immune function,and ginsenosides Rg1,Re,Rb1,Rg3,Rh1,Rh2,Rd,CK,Ro,Rg5,ginseng D-glucose,galactose,arabinose and ginsekyl can be selected as alternative substances for a single component,which can provide a certain quality control method reference.

Keywords:Renshen(Ginseng Radix et Rhizoma);immunomodulation;chemical composition;pharmacological action;quality markers;review

人参为五加科(Araliaceae)植物人参 *Panaxginseng* C. A. Mey. 的干燥根及根茎[1]。人参为东北地区道地药材,主要分布在吉林、黑龙江、辽宁等省份。近年来,人参作为重要原材料,经过加工处理,在市场上已经开发出普通食品、保健食品、化妆品、药品、生物制剂等 5 大系列 1000 多种产品,并且其产品需求量持续增加,市场空间广阔,发展潜力巨大[2]。免疫调节是指免疫系统根据不同的刺激和需求,调整或平衡免疫反应的过程。免疫系统的主要功能是识别和抵御入侵的病原体,但过度活跃的免疫反应可能导致自身免疫疾病或过敏反应,而免疫调节的作用就是控制和调整免疫系统的功能,以保持免疫平衡和适当的免疫反应。

人参作为一种传统中药,在许多文化中都被认为具有增强免疫功能的作用。但是目前对于人参调节免疫功能的质量标准体系有待完善。故本文通过对人参调节免疫功能起作用的化学成分,药理作用进行总结,并基于刘昌孝院士提出的 Q-Marker 理论对人参调节免疫功能的 Q-Marker 进行预测分析。为人参调节免疫功能的质量控制方法提供科学依据和研究思路。

1 化学成分

现代研究表明,人参富含多种化学成分,主要包括皂苷、多糖、聚炔醇、挥发油、蛋白质、多肽、氨基酸等,本文主要针对具有调节免疫功能的皂苷类、多糖类、蛋白质类和挥发油类成分进行综合分析。

1.1 皂苷

人参皂苷按其化学性质可分为:人参皂苷二醇型(A 型)、人参皂苷三醇型(B 型)和齐墩果酸型(C 型)。现代研究表明人参皂苷 Rg1、Rg3、Rb1、Rh1、Rh2、Re、Rd、CK、Ro、Rg5 对免疫调节功能均有作用[3-5]。相关皂苷类成分分子式见表 1,结构见图 1。

基金项目:国家自然科学基金联合基金重点支持项目(U19A2013)
作者简介:徐慧(2001-),女,贵州铜仁人,硕士,研究方向:中药有效成分发现、生物转化及健康产品研究与开发。
通讯作者:张巍(1980-),男,吉林长春人,副研究员,硕士研究生导师,博士,研究方向:中药分析新方法与新技术。E-mail:545529755@qq.com。
白雪媛(1980-),女,吉林长春人,研究员,博士研究生导师,硕士,研究方向:中药传统功效生物学机制研究及产品开发。E-mail:23165956@qq.com。

表 1 人参调节免疫功能的主要皂苷类成分

编号	化学成分	分子式	参考文献
1	Rg1	$C_{42}H_{72}O_{14}$	[6]
2	Rg3	$C_{42}H_{72}O_{13}$	[7-8]
3	Rb1	$C_{54}H_{92}O_{23}$	[9-10]
4	Rh1	$C_{36}H_{62}O_{9}$	[11]
5	Rh2	$C_{36}H_{62}O_{8}$	[12-13]
6	Re	$C_{48}H_{82}O_{18}$	[14-15]
7	Rd	$C_{48}H_{82}O_{18}$	[4]
8	CK	$C_{36}H_{62}O_{8}$	[16]
9	Ro	$C_{48}H_{76}O_{19}$	[17]
10	Rg5	$C_{42}H_{70}O_{12}$	[18]

1.2 多糖

人参含有的糖类成分主要有单糖、低聚糖和多糖，有一定生理活性的人参糖类成分称为人参多糖。研究表明人参多糖中免疫活性效应部位是由中性多糖和酸性多糖组成的杂多糖。中性多糖主要由半乳糖、阿拉伯糖、葡萄糖和鼠李糖组成；酸性多糖主要由葡萄糖、鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖、半乳糖醛酸和葡萄糖醛酸组成[19-21]。分子式见表 2，结构式见图 2。

1.3 蛋白质

目前对蛋白质的研究大多集中在提取，分离与纯化，对其化学成分的研究较少。方小雪等[23]采用高效液相色谱（High performance liquid chromatography，HPLC）测定人参蛋白的氨基酸组成和分子量发现人参蛋白由蛋白质片段组成，含有 17 个氨基酸。研究表明人参蛋白具有增加小鼠细胞免疫、增加免疫器官重量等作用[24]。

表 2 人参调节免疫功能的主要多糖类成分

编号	化学成分	分子式	参考文献
11	葡萄糖	$C_{6}H_{12}O_{6}$	[20]
12	阿拉伯糖	$C_{5}H_{10}O_{5}$	[20]
13	半乳糖	$C_{20}H_{31}N_{3}O_{12}$	[20]
14	鼠李糖	$C_{6}H_{14}O_{6}$	[20]
15	半乳糖醛酸	$C_{18}H_{26}O_{19}$	[20]
16	葡萄糖醛酸	$C_{6}H_{10}O_{7}$	[20]
17	甘露糖	$C_{6}H1_{4}O_{6}$	[22]

1.4 挥发油

人参挥发油的化学成分主要包括萜类、醇类、酮类、醛类、酚类、杂环类、烷烃及其他化合物等[25]，左旭[26]凭借气相色谱-质谱联用仪检测人参挥发油成分。一共检测出 40 种化合物，主要占比为：人参环氧炔醇（41.12%）和人参炔醇（26.90%）。

2 药理作用

免疫调节通路非常复杂，涉及多种免疫细胞、分子和信号传导途径。目前，尚未有一个明确的数字来表示免疫调节通路的种类。但可以根据已知的免疫细胞进行大致的分类，本文通过对 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞（Dendritic cell，DC）、自然杀伤细胞（Natural killer cell，NK）和巨噬细胞调节免疫功能进行综合分析。

2.1 T 淋巴细胞

T 淋巴细胞负责识别和杀伤受感染的细胞。T 淋巴细胞

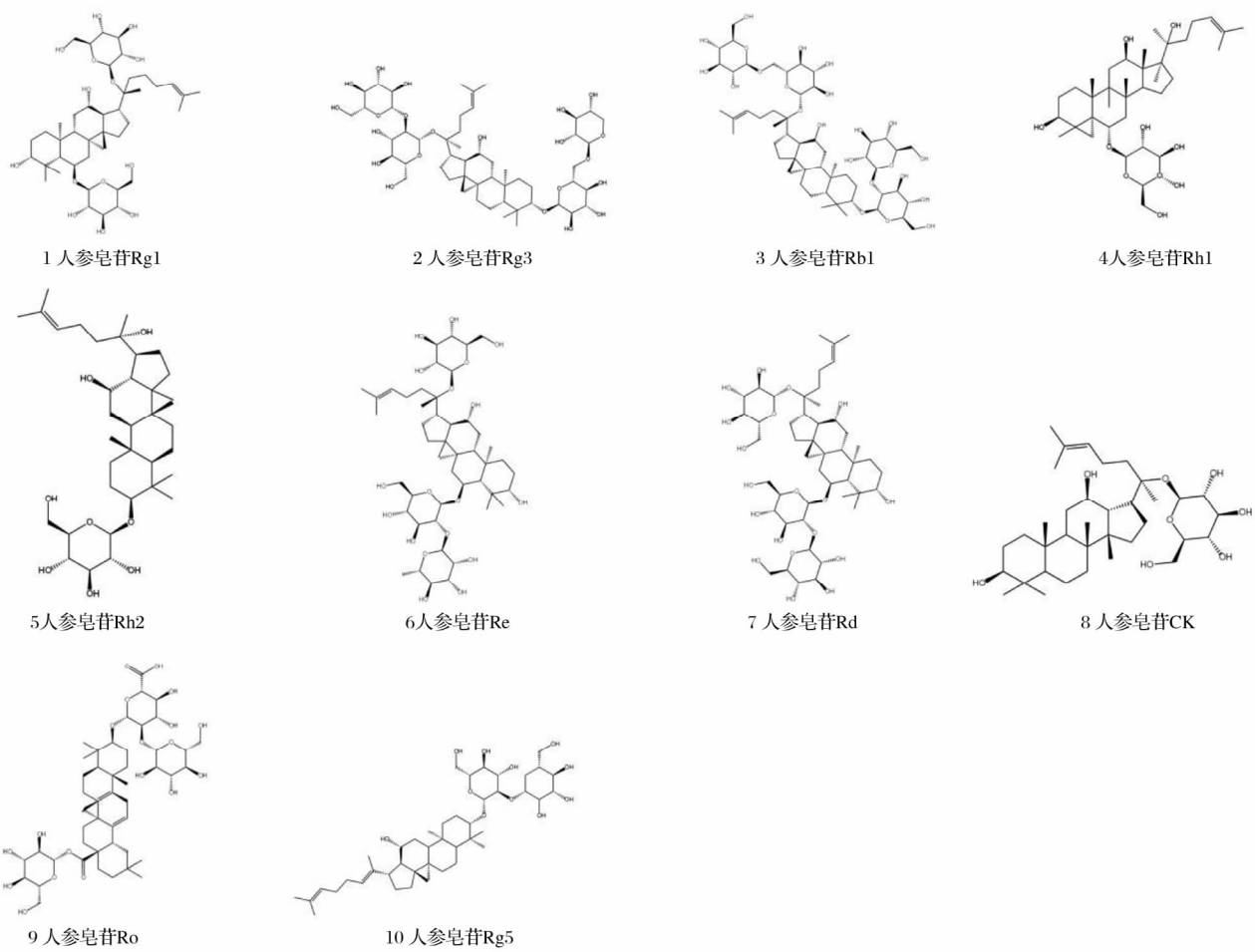


图 1 人参调节免疫功能的主要皂苷类成分结构

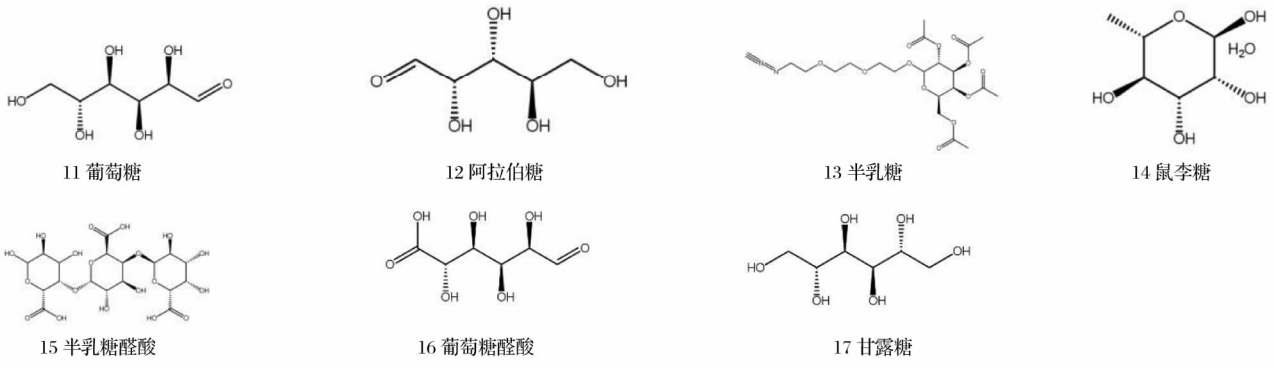


图 2 人参调节免疫功能的主要多糖类成分结构式

可以分为几个亚群,包括辅助 T 细胞和细胞毒性 T 细胞。目前已有多项研究表明人参中化学成分对 T 淋巴细胞调节免疫功能有作用。见表 3。

2.2 B 淋巴细胞

B 淋巴细胞是一种能产生抗体的淋巴细胞。当外来物质(抗原)侵入体内时,B 淋巴细胞会识别并结合抗原,然后分化为浆细胞,产生大量抗体来中和并清除抗原。已有研究表明人参皂苷具有作用于 B 淋巴细胞进行免疫调节功能的作用。见表 4。

2.3 树突状细胞

树突状细胞是一种特殊类型的抗原呈递细胞,具有捕捉、处理、呈递抗原和激活 T 淋巴细胞的作用,可连接先天性和适应性免疫系统功能[71]。有研究表明人参皂苷、多糖对树突状细胞进行调节免疫系统均有作用[72-73]。见表 5。

2.4 NK 细胞

NK 是人体内重要的先天免疫细胞,也是 B 细胞、T 细胞后发现的第三类淋巴细胞,是机体固有免疫反应的重要组成成分。NK 细胞主要存在于淋巴器官以及外周组织之中,对于人体内环境的平衡有着一定的积极意义[79-80]。它们可以在没有抗体和 MHC 的情况下识别靶细胞,并且不需要激活来杀死靶细胞,从而实现快速免疫反应。除了非特异性地杀死靶细胞外,NK 细胞还释放促炎细胞因子[81]。NK 细胞与多种疾病的发生、发展或治疗有关,而人参可通过多通道、多途径对 NK 细胞的调节延缓疾病进展。见表 6。

2.5 巨噬细胞

巨噬细胞是防止外来入侵的第一道防线,活化的巨噬细胞通常分为两类,经典极化(M1 型)和交替极化(M2 型)巨噬细胞。M1 巨噬细胞和 M2 巨噬细胞均与炎症反应密切相关,其中 M1 巨噬细胞主要参与促炎反应,M2 巨噬细胞主要参与抗炎反应[86-88]。人参可通过多通道、多途径对巨噬细胞进行免疫调节。见表 7。

3 质量标志物(Q-Marker)

本文根据刘昌孝[114]院士提出的中药 Q-Marker 进行总结综述,旨在完善中药及其复方质量标准的不足。对人参调节免疫功能的科学质量控制方法提供依据。

3.1 基于植物亲缘学和化学成分特有性的 Q-Marker 预测分析

人参属中药是指《中华人民共和国药典》中收录的人参、红参、西洋参和三七[115]。人参种植历史约 400 年,但由于人参对生态环境的要求比较严格,所以世界上只有少部分区域适合生长,其道地产地并不固定,经历了重大的变迁。产区从太行山-燕山-长白山一线的区域逐渐向北缩减,如今只剩长白山一小块区域[116-117]。同时研究表明,利用表达序列标签[(Expressed sequence tag,EST)-SSR]引物用于人参、西洋参和三七进行种间鉴定,可以为人参属物种的系统进化和亲缘关系研究提供足够信息,为人参属植物种间鉴定提供了一定技术手段[118]。

人参含有许多化学成分,而一种化学成分又存在于不同的中药中,因此,对比人参基原的成分分析及其特有成分,从而反映出人参的特有性,可作为预测人参调节免疫功能 Q-Marker 的依据。人参化学成分包括皂苷、多糖、聚炔醇、挥发油、蛋白质、多肽、氨基酸、维生素、有机酸、微量元素等。刘永利[119]等人利用液相色谱-质谱联用方法分别对人参、西洋参、三七药材进行测定,得出 3 种药材中共有皂苷类成分比例各有特点,特别是 Rg1、Re 与 Rb1 三者的比例关系。因此人参中共有成分的比例(人参皂苷 Rg1、Re、Rb1)组合可作为其潜在的 Q-Marker。

3.2 基于化学成分有效性的 Q-Marker 预测分析

3.2.1 药性 中药性味归经是中药的基本属性,是中医临床用药配伍的重要依据,由四气、五味、归经、毒性、升降浮沉等构成[120]。集中概括了中药用药规律,与中药药效密切相关,可作为预测 Q-Marker 的依据之一。

中药化学成分与中药药性密切相关,人参药性为甘、微苦,微温,归脾、肺、心、肾经[121]。“甘”为中药五味之一,具有能补、能缓、能和等功效,主要与糖类、蛋白质、氨基酸等成分相关[122-123]。现代研究表明,甘味药具有调节机能、补充机体不足、增强机体抗病能力以及杀菌等方面的作用[124]。人参皂苷、氨基酸、维生素、多肽等,这些主要化学成分是人参苦味物质的主要来源;李新等研究表明,苦味药有的能调节机体功能活动,有的对机体的非特异性或特异性免疫功能有调节作用[125-126]。因此人参多糖、人参皂苷、人参蛋白质可作为人参调节免疫的 Q-Marker 之一。

3.2.2 药效 人参首见于《神农本草经》,被列为上品,称其“主补五脏,安精神,安魂魄,止惊悸,除邪气,明目,开心益智,久服轻身延年”,现代药理学研究表明,其具有增强记忆力、抗肿瘤、保护心血管、提高免疫力等作用。当机体免疫系统发生紊乱时,便会引发各种疾病,如炎症、肿瘤、糖尿病、肝肾等[127]。

目前很多研究报道了人参皂苷具有调节免疫功能的作用,其主要成分有人参皂苷(Rg1,Rg3,Rb1,Rh1,Rh2,Re,Rd,CK、Ro、Rg5)和人参多糖等,此类成分在体内和体外的多种研究中均表现出良好的免疫调节能力。体外实验中,人参多糖主要通

表 3 人参调节 T 淋巴细胞治疗免疫相关疾病及作用机制

化学成分	相关疾病	作用机制	参考文献
Rg3	肿瘤化疗	增加人类白细胞抗原 DR(Human leukocyte antigen DR, HLA－DR)、人类白细胞抗原 ABC(Human leukocyte antigen ABC, HLA－ABC)、CD3－CD_{56+16}等分子表达,使 $CD4^+/CD8^+$及辅助性 T 细胞 1(T helper cell 1,Th1)/辅助性 T 细胞 2(T helper cell 2,Th2)向免疫增强的方向漂移	[27]
	鼻咽癌	促进 Th1/Th2 细胞平衡,抑制血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor,VEGF)产生与表达	[28]
	溃疡性结肠炎	通过调节 Th1 与 Th2 细胞因子表达,促进 Th1/Th2 平衡,抑制核转录因子－kappa B(nuclear factor－kappa B,NF－κB)活化	[29－30]
	黑色素瘤	激活丝裂原激活蛋白激酶(Mitogen－activated protein kinase,MAPK)/细胞外信号调节激酶(Extracellular Signal－Regulated Kinases,ERK)通路促进 CD8 T 淋巴细胞的杀伤性作用	[31]
	神经炎症	通过负调控 CD4 T 细胞中维甲酸相关孤儿受体 γt(RetinoicAcid－related Orphangammat,ROR－γt)的表达,进而阻碍辅助性 T 细胞 17(T helper cell 1,Th17)细胞分化和 Th17 介导的神经炎症	[32]
	甲状腺炎	调控 CD3CD8 白介素－4(Interleukin－4,IL－4)和 CD3CD8 伽马干扰素(Interferon－γ,IFN－γ)辅助 T 淋巴细胞频率而降低 IL－4 和 IFN－γ 的分泌	[33]
	胃癌	使患者体内 $CD3^+$、$CD4^+$、T 淋巴细胞转化率及 $CD4^+/CD8^+$值均上升,且 $CD8^+$值下降	[34]
	关节炎	调节氧化磷酸化途径和增强 CD4(＋) CD25(＋) 叉头翼状螺旋转录因子 3(Forkhead box protein 3,FOXP3)(＋)调节性 T 细胞(Regulatory T cell, Treg)细胞维持类风湿性关节炎(RheumatoidArthritis,RA)小鼠外周免疫耐受的功能	[35]
	肺癌	降低化疗耐药诱导的程序性死亡蛋白配体－1(Programmed death ligand－1,PD－L1)表达,恢复 T 细胞对癌细胞的细胞毒素	[36]
Rg1	溃疡性结肠炎	发挥程序性细胞死亡蛋白－1(Programmed cell death－1,PD－1)/PD－L1 抑制作用,通过调控 Treg/辅助性 T 细胞 9(T helper cell 9,Th9)平衡而有效改善实验性小鼠的结肠炎	[37]
	结肠炎	通过抑制脂多糖(Lipopolysaccharides,LPS)与巨噬细胞上 Toll 样受体 4(Toll－like receptor 4,TLR4)的结合并恢复 Th17 /Treg 失衡来改善结肠炎	[38]
	脑脊髓炎	通过抑制 Th17、Th1 细胞及其分泌的炎症细胞因子而调控 Treg 细胞失衡,抑制中枢神经系统炎症过度激活	[39]
	系统性红斑狼疮	调节 T 细胞活化和 Th1/Th2 平衡	[40]
	抗念珠菌病	通过由 Th4 显性细胞因子反应导致的 $CD1^+$T 细胞介导的免疫反应帮助宿主抵抗播散性念珠菌病	[41]
	脓毒血症	显著提高体外淋巴细胞的活性,显著促进刀豆蛋白 A(Con A)诱导下淋巴细胞的增殖,T 细胞表面活化分子 CD69、CD25、CD71 的表达及淋巴细胞线粒体膜电势的升高,以及促进淋巴细胞增殖于 S 期	[42]
	抗疲劳	调节体内 T 细胞亚群的数量,增强免疫力,对抗疲劳	[43]
	肝炎	通过抑制促炎反应降低肝损伤的发生率,抑制 $CD4^+$和 $CD8^+$T 淋巴细胞向肝脏的募集	[44]
	Ⅲ型前列腺炎	降低Ⅲ型前列腺炎模型中异常增高的 IL－4、肿瘤坏死因子－α(Tumor necrosis factor－alpha,TNF－α)水平,减轻前列腺的损伤,通过信号传导通路促进 T 细胞增殖,进而产生较多细胞因子	[45]
	抗病毒	通过由 Th4 显性细胞因子反应导致的 $CD1^+$T 细胞介导免疫反应	[41]
	败血症	增强 CD4tT 淋巴细胞的活性,保护胸腺和脾脏中的免疫细胞免于凋亡	[46]
Rh1	抗哮喘	调节 Th1/Th2 细胞因子平衡,减轻小鼠模型中卵白蛋白(Oval albumin,OVA)诱导的哮喘	[47]
Re	抗念珠菌病	通过刺激 $CD4^+$T 细胞来操纵 Th1/Th2 分化	[48]
Rh2	抗结肠腺癌	促进 T 细胞浸润和活化增强了 PD－L1 阻断的抗癌作用	[49]
	银屑病	通过抑制血管通透性来显著减少 T 细胞的浸润	[50]
	抗荷瘤	增加肿瘤坏死因子受体相关因子 6(Tumour necrosis factor receptor associated factor 6,TRAF6)的表达,抑制 Thr65 小鼠核内 NF－κBp4 水平	[51]
	白血病	抑制磷脂酰肌醇 3 激酶(Phosphoinositide 3－kinase,PI3K)/蛋白激酶 B(Protein kinase B,Akt)/雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路,发挥抗急性淋巴细胞白血病作用	[52]
	抗哮喘	通过抑制磷酸化 AKT、p38MAPK 和 NF－κB 信号通路而实现抗哮喘作用	[53]
Rb1	抗哮喘	降级 Th1/Th2	[54]
	抗细胞凋亡	显著逆转了脱氧雪腐镰刀菌烯醇诱导的 T 细胞亚群百分比、细胞因子水平和免疫球蛋白的产生	[55]
	重症肌无力	降低单核细胞(MNCs)中 Th17 细胞的百分比,增加 MNCs 中 Treg 和 Th2 细胞的数量	[56]
	系统性红斑狼疮	抑制 ConA 刺激的系统性红斑狼疮患者外周血 T 淋巴细胞增殖活性,增加 CD4CD25T 细胞比例,维持 Th1/Th2 免疫平衡	[57]
	再生障碍性贫血	增加 CD4/CD8 比例、降低 Th1 型细胞因子 IFN－γ 分泌、促进 $CD34^+$干细胞生长	[58]
Rd	脑脊髓炎	调节 IFN－γ 和 IL－4 的分泌,促进体内(大脑皮层)和体外(脾细胞培养上清液)Th2 转移	[59]
人参多糖	创伤性脓毒症	使 HLA－DR、$CD4^+$细胞分数、$CD4^+/CD8^+$比值、NK 百分率升高,$CD8^+$细胞分数降低	[60]
	慢性肾功能衰竭	促进体外 T 细胞的转化和 IL－2(Interleukin－2,IL－2)诱生能力	[61]
	乳腺癌	$CD3^+$、$CD4^+$、CD^+＋1656 的比例均出现了下降,而 $CD8^+$的比例出现了上升	[62]
	抗肺癌	有效调节 Th1/Th2 免疫平衡。可能是因为人参多糖注射液可调控多种抗肿瘤细胞因子的释放,发挥免疫调节作用	[63]
	脑脊髓炎	通过抑制自身反应性 T 细胞的增殖和炎性细胞因子的产生来显著改善该免疫疾病。此外,人参通过激活转录因子 Foxp3 促进免疫抑制 Tregs 的产生。	[64]
	非小细胞肺癌	Th1 细胞因子(INF－γ、IL－2)表达增加和 Th1/Th2 比值[INF－γ/IL－4、IL－2/白细胞介素(IL－5)]以及 FACT－L 评分和 Th2 细胞因子(IL－4、IL－5)表达降低	[65]
	放射防护	人参处理的骨髓细胞的主要组织相容性复合物Ⅱ(Major histocompatibility complex Ⅱ,MHC－Ⅱ)类分子的表达增加,同时显示出更高的同种异体 $CD4^+$T 淋巴细胞增殖水平	[66]
	黑色素瘤	通过内源产生的多种细胞因子从 NK 和 T 细胞中产生 LAK 细胞	[67]

表 4 人参调节 B 淋巴细胞治疗免疫相关疾病及作用机制

化学成分	相关疾病	作用机制	参考文献
Rg3	骨髓癌	上调 B 细胞淋巴瘤 - 2 相关 X 蛋白(Bax)的表达,诱导多发性骨髓瘤细胞凋亡	[68]
	系统性红斑狼疮	抑制 B 细胞增殖,减少 B 细胞分泌物免疫球蛋白 G(Immunoglobulin G,IgG)和免疫球蛋白 M(Immunoglobulin M,IgM)的分泌,提升 B 细胞凋亡相关蛋白和抑制 B 细胞相关因子的表达	[69]
Rh1	系统性红斑狼疮	抑制 B 细胞增殖,减少 B 细胞分泌物 IgG 和 IgM 的分泌,提升 B 细胞凋亡相关蛋白和抑制 B 细胞相关因子的表达	[69]
Rg1	系统性红斑狼疮	抑制 B 细胞增殖,减少 B 细胞分泌物 IgG 和 IgM 的分泌,提升 B 细胞凋亡相关蛋白和抑制 B 细胞相关因子的表达	[69]
Rb1	系统性红斑狼疮	抑制 B 细胞增殖,减少 B 细胞分泌物 IgG 和 IgM 的分泌,提升 B 细胞凋亡相关蛋白和抑制 B 细胞相关因子的表达	[69]
CK	关节炎	以 β 抑制因子 1(β - arrestin1) - AP2 依赖性方式触发免疫球蛋白 D(MmunoglobulinD,Ig D) - B 细胞受体(B cell receptor, BCR)内化来抑制 B 细胞活化	[70]

表 5 人参调节树突状细胞治疗免疫相关疾病及作用机制

化学成分	相关疾病	作用机制	参考文献
Rg1	肺纤维化	降低肝纤维化小鼠肝脏中的吲哚胺 - 2,3 - 双加氧酶 1(Indoleamine - 2,3 - dioxygenase1,IDO1)蛋白表达水平,提高肝纤维化小鼠肝脏中 DDCs 免疫表型的成熟	[74]
Rg3	肾癌	Rg3 促进 DC 分化,MHC - Ⅱ的增强使 DC 获得更强的抗原摄取能力,刺激细胞毒性 T 淋巴细胞的免疫反应	[75]
Rb1	再生障碍性贫血	抑制树突状细胞的成熟,调节 $CD4^+$T 细胞/$CD8^+$T 细胞比例	[76]
Ro	白血病	转录活化子 5(Signaltrans - ducer and activators of transcription 5,STAT5)信号通路可能是人参皂苷 Ro 促进白血病源 DC 的关键机制之一	[77]
Rh2	胰腺癌	吉西他滨(GEM) - Rh2 可能通过增强肿瘤免疫原性和降低免疫抑制因子水平,通过胱天蛋白酶募集域蛋白 9(Caspase recruitment domain - containing protein 9,CARD9) - B 细胞淋巴瘤因子 10(B cell lymphoma/leukemia 10,BCL10) - 泪腺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 1(Mucosa - associated Lymphoid Tissue Lymphoma,MALT1)/NF - κB 通路重新激活 DC 细胞	[78]

表 6 人参调节 NK 细胞的免疫相关疾病及作用机制

化学成分	相关疾病	作用机制	参考文献
Rb1	卵巢癌	人参皂苷 Rb1 不能直接活化 NK 细胞,但是能拮抗达沙替尼通过 NK 细胞对卵巢癌细胞抑制效应	[82]
	抗肝癌	人参皂苷 Rb1 通过拮抗人肝癌细胞(Human hepatocellular carcinomas,HepG2)对 NK 细胞的免疫抑制	[83]
Rg3	宫颈癌	20(R) - Rg3 通过激活 MAPK/ERK 通路促进 NK 细胞活性	[84]
	前列腺癌	20(R) - Rg3 通过激活 MAPK/ERK 通路促进 NK 细胞活性	[84]
	肺癌	20(R) - Rg3 通过激活 MAPK/ERK 通路促进 NK 细胞活性	[84]
	胰腺癌	20(R) - Rg3 通过激活 MAPK/ERK 通路促进 NK 细胞活性	[84]
Rh2	乳腺癌	Rh2 通过抑制内质网蛋白 5 (Endoplasmic reticulum protein 5,ERp5)表达,减少主要 MHCI. 类链相关分子(MHC classI chain - related molecule A, MICA)的脱落,从而干预乳腺癌的免疫逃逸,增强 NK 细胞的细胞毒作用,促进 NK 细胞对乳腺癌的免疫监视功能	[12]
人参多糖	抑制肿瘤转移	白介素 - 12(Interleukin - 12,IL - 12)在动物模型中显示出强大的抗肿瘤和抗转移活性,并通过激活效应细胞来诱导。IL - 12 的作用很可能是由 IFN - γ 介导的,主要在 NK 细胞中	[85]

过激活巨噬细胞、树突状细胞和补体系统发挥免疫调节功能;体内实验中,人参多糖可以增加免疫器官指数,刺激淋巴细胞,调节多种免疫细胞和免疫介质,维持机体内环境的稳定人参多糖可应用于多种免疫性疾病的治疗[128 - 129]。焦丽丽[130]等研究发现人参低聚糖(由 D - 葡萄糖组成)可以抑制体内肿瘤生长,显著增加血清肿瘤坏死因子 - α 水平、脾脏淋巴细胞、自然杀伤细胞活性、吞噬功能和巨噬细胞分泌一氧化氮。有学者[131]从人参浆果中分离得到了半乳糖和阿拉伯糖,具有很强的免疫增强活性。当前已从人参中分离得到多种蛋白质类化合物[132 - 133],现代研究表明:人参蛋白具有增强小鼠细胞免疫、免疫器官重量、巨噬细胞免疫活性,促进释放免疫因子、耐缺氧、抗疲劳、抗氧化等作用[24, 133]。对于其免疫调节机理,还有待进一步研究。邵琦[134]等研究发现人参炔醇可重塑巨噬细胞表型和功能,从而间接改变乳腺癌细胞生物学行为。

因此可将人参皂苷 Rg1、Rg3、Rb1、Rh1、Rh2、Re、Rd、CK、Ro、Rg5、人参 D - 葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、人参蛋白质、人参炔醇作为 Q - Marker 的备选。

3.3 基于复方配伍的 Q - Marker 预测分析

3.3.1 药对 药对是中医临床用药中常见的一种配伍形式,达到协同增效或减毒等作用。药对,即对药,是中药配伍中相对固定的两味药的配伍形式,药对的组成虽然简单,但两药可以相互依赖、相互制约,合理应用或可以起到协同作用或可减轻不良反应,体现出了中药配伍的基本特点,在中医药领域已发挥重要的作用。

已有多项研究表明人参药对配伍对免疫调节有良好作用。其中人参 - 黄芪,人参 - 鸡胚,人参 - 玛咖,人参 - 当归等配伍具有补中益气之功效,与雷公藤配伍则有抗炎作用[135 - 140]。周娅红[141]等研究发现,人参总皂苷对免疫低下小鼠具有促进作用,具有补气功能。郭校妍[142]等综述了人参皂苷 Rb1,Rg1,Rg3 等皂苷类成分具有抗炎作用。

现代研究表明,人参配伍丹参、鸡胚、雷公藤、玛咖是通过调节 T 淋巴细胞和巨噬细胞来调节免疫系统;配伍蒲公英是通过调节 IL - 2、IL - 6、TNF - α 等免疫因子来调节免疫系统;配伍五灵脂,当归通过调节胸腺、脾脏等免疫器官来调节免疫系统。具体作用机制如表。因此可将上述化学成分作为人参调节免疫系统的 Q - Marker。见表 8。

3.3.2 复方配伍 中药复方配伍是指在中医药理论指导下使用单味中药或多味中药结合而形成的方剂,通过运用特殊的方剂配伍环境而达到特定的疗效,以达到治疗不同疾病的目的。人参临床上常与其他药物配伍发挥药效,因此从复方配伍环境入手确定其 Q - Marker 也是很好的途径。四君子汤是十分重要的益气补血中药,其组成包括人参、白术、茯苓、炙甘草四味中药,其主要化学成分是皂苷、多糖类、黄酮类及其他成分,方中人参甘温益气,既可大补脾胃之气,又可补益肺气,为君。诸

表 7 人参调节巨噬细胞的免疫相关疾病及作用机制

化学成分	相关疾病	作用机制	参考文献
Rh2	肺癌	IFN 与 G-Rh2 作为第一启动信号在第二信号(如脂多糖)的协同下,诱导 MHC-Ⅱ类抗原及 Fc 受体表达,调节 TNF-α,NO 和 IL-1 等活性物质的生成	[89]
	抗炎	抑制 LPS 刺激的巨噬细胞中的炎症反应	[90]
	肝纤维化	Rh2 通过调节炎症相关基因来抑制巨噬细胞募集从而抑制肝纤维化。	[91]
Rb1	抗炎	阻断 LPS 与肺泡巨噬细胞膜的结合,抑制 LPS 诱导的细胞内核转录因子抑制蛋白(IκB)低表达,从而使 TNFα 分泌水平下降	[92]
	动脉粥样硬化	Rb1 通过促进 IL-4/白介素-13(Interleukin-13,IL-13)分泌诱导 M2 巨噬细胞极化,也可通过诱导 M2 巨噬细胞极化增加动脉粥样硬化斑块的稳定性	[93]
	脊髓损伤	通过调节巨噬细胞/小胶质细胞的极化、减轻炎症反应而促进大鼠脊髓损伤后神经功能的恢复。	[94]
	心脏肥大	降低丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)和丝裂原活化蛋白激酶 1/2(Mitogen kinase 1and 2,MEK1/2)的磷酸化,并减少炎症介质的产生,抑制 LPS 或血管紧张素Ⅱ(Angiotensin-Ⅱ,Ang-Ⅱ)刺激的巨噬细胞中促肥厚 microRNA-155(miR-155)的表达	[90]
CK	抗炎	诱导单核细胞趋化因子-1(Monocyte chemokine-1,MCP-1)和 TNF-α 升高,促进白介素-10(Interleukin-10,IL-10)表达,抑制炎性巨噬细胞活化,增加抗炎巨噬细胞表达	[95]
	抗肥胖	通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(Peroxisome proliferatoractivated receptorγ, PPARγ),调节巨噬细胞募集和极化	[96]
	骨质疏松症	通过抑制 NF-κB 信号通路,降低破骨细胞生成并防止去卵巢骨质疏松模型大鼠诱导的骨流失	[97-98]
	关节炎	抑制巨噬细胞吞噬,降低 M1 比例。降低胶原诱导性关节炎(Collagen-induced arthritis,CIA)小鼠巨噬细胞中过表达的 β-arrestin2、抑制型 G 蛋白 α(Gαi)、TLR4 和 NF-κB,同时增加激动型 G 蛋白 α(Gαs)的表达。此外,CK 通过巨噬细胞中的 β-arrestin2 调节,促进 TLR4-Gαs 偶联并抑制 TLR4-Gαi 偶联	[99]
	耳皮炎	调节巨噬细胞产生的环氧合酶-2(Cyclooxygenase,COX-2)和 Th 细胞诱导的干扰素-γ 和 IL-4。	[100]
Rb1	肺纤维化	巨噬细胞中 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体激活后分泌的白细胞介素-1β(Interleukin-1β,IL-1β),促进成纤维细胞分化。Rb1 抑制脂多糖和三磷酸腺苷诱导的巨噬细胞中 NLRP3 炎症小体活化,并干扰巨噬细胞和成纤维细胞之间的串扰	[101]
	抗病毒	抑制脂多糖/环己酰亚胺诱导的 D3 转导巨噬细胞中的 AKT 和糖原合酶激酶-3β 磷酸化,但不抑制磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1(Phosphoinositide dependent protein kinase 1,PDK-1)和磷酸肌醇-3-激酶(Phosphoinositide 3-kinase,PI3K)的磷酸化	[102]
Rd	肾缺血再灌注损伤	通过下调 M1 巨噬细胞极化,对肾缺血/再灌注损伤具有保护功能	[103]
	心肌梗死	人参皂苷 Rd 促进 Ly6C 的转化^{高} MOS/MPS 为 Ly6C^{低} 心肌梗死后小鼠的 Mos/Mps,通过激活 AKT/mTOR 信号通路,抑制心功能障碍,促进心脏修复	[104]
Rg1	结肠炎	人参皂苷 Rg1 通过调节 M1/M2 巨噬细胞极化和微生物群组成来改善结肠炎,通过抑制 Nogo-B/RhoA 信号通路完成	[105]
	创伤性脑损伤	Rg1 降低 IL-1β 诱导的巨噬细胞(IIM)-Exos-miR-21(RIIM-Exos)中 miR-21-5p 的含量。Rg1 可以抑制外周血流向脑 Exos-miR-21 的释放,增强基质金属蛋白酶组织抑制剂(Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases,TIMPs)表达、基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)水解,限制致结蛋白降解,从而保护神经炎症和血脑屏障的完整性	[106]
	糖尿病性心肌病	RG1 诱导的间充质干细胞分泌的外泌体 circNOTCH1 可以通过激活 NOTCH 信号通路,诱导巨噬细胞 M2 极化来缓解糖尿病性心肌病(Diabetic cardiomyopathy, DCM)	[107]
	脓毒症	抑制 mRNA 表达和促炎介质的产生,包括肿瘤坏死因子 α、白细胞介素-1β、白细胞介素-6、cox-2 和 LPS 刺激的巨噬细胞诱导的一氧化氮合酶	[108]
Rg5	肺部炎症	抑制 LPS 与巨噬细胞上的 toll 样受体-4 的结合	[109]
	特应性皮炎	下调人角质形成细胞和巨噬细胞中 NF-κB/p38MAPK/STAT1 信号传导,减弱 TNF-α/IFN-γ 诱导的胸腺活化调节趋化因子(Thymus and activation regulated chemokine,TARC)/CCL17 的产生和 LPS 诱导的 NO 产生	[110]
Rg3	视网膜缺血再灌注	缓解氧化应激和促进小胶质细胞/巨噬细胞 M2 极化	[111]
人参多糖	关节炎	使 Peyer's 结淋巴细胞(Lymphocytes of Peyer's patch,PPL)分泌 TNF-α,使 IFN-γ 的分泌增加,而上皮内淋巴细胞(Intraepithelial lymphocytes,IELs)和固有层淋巴细胞(Lamina propria lymphocytes,LPLs)所分泌的 TNF-α 和 IFN-γ 的水平均有不同程度地降低	[112]
人参挥发油	抗炎	抑制巨噬细胞的 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 蛋白质分泌量及 IImRNA 的表达水平	[26]
	胃癌	通过作用表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)、MAPK1、MAPK3 和 IL-6 这几个靶点来实现治疗胃癌作用	[113]

表 8 人参在不同药对环境中的表达

编号	药对	作用机制	参考文献
1	人参-黄芪	增加小鼠特异性免疫(脾脏淋巴细胞增殖转化率)和非特异性免疫(NK 细胞杀伤活性)	[143]
2	人参-丹参	增强 T 淋巴细胞对肿瘤细胞体外的杀伤能力	[144]
3	人参-鸡胚	通过氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)和 H_2O_2 诱导脐静脉内皮细胞(Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVECs)抑制巨噬细胞存活率	[139]
4	人参-雷公藤	调节 Treg/Th17 之间的平衡	[145]
5	人参-玛咖	提高小鼠单核-巨噬细胞功能、细胞免疫功能和体液免疫功能	[137]
6	人参-五灵脂	增加血中红细胞、白细胞数及免疫器官胸腺、脾脏、肾上腺的重量	[146]
7	人参-当归	对环磷酰胺引起的小鼠骨髓抑制和免疫抑制均有较好的改善作用,而当参、归为 1∶2 的配伍比例时,促进造血功能、改善免疫功能的效果最好	[147]
8	人参-蒲公英	人参-蒲公英配伍后可以改善免疫系统(IL-2、IL-6、TNF-α 降低)相关指标的分泌	[148]

药合用,主治脾胃气虚证,具有提高机体免疫力等药理作用,已有研究报道,人参总皂苷通过参与机体免疫调节作用的细胞因子水平降低治疗脾虚,因此可以把人参皂苷作为其 Q-Marker[149-150]。

4 总结

人参用药历史悠久,具有广泛的药理作用。现代对于人参调节免疫功能研究发现,皂苷类、多糖类成分发挥作用居多,此外人参蛋白质、挥发油也有一定作用。由于人参调节免疫功能是利用其"多成分,多靶点,多途径"的药理学特征,现行的质量控制方法存在一定的缺陷,无法达到全面评价中药质量的效果。因此建立一个更为全面、科学的质量控制标准尤为重要。本文归纳了人参调节免疫功能的化学成分和药理作用机制,并基于 Q-Marker 理论,从植物亲缘性、化学成分特有性、有效性以及复方配伍等多个方面进行分析,对人参调节免疫功能的 Q-Marker 展开预测,初步认为人参皂苷、多糖、蛋白质、挥发油等成分可作为人参调节免疫系统的 Q-Marker,单一成分可选取人参皂苷 Rg1、Re、Rb1、Rg3、Rh1、Rh2、Rd、CK、Ro、Rg5、人参 D-葡萄糖、半乳糖、阿拉伯糖、人参炔醇等成分作为其 Q-Marker,为探索人参调节免疫功能的质量控制体系奠定了基础。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:化学工业出版社, 2005.
[2] 丁元, 吴阳. 加速推动人参全产业链高质量发展[J]. 新长征, 2023(5):36-38.
[3] 张艳, 周淑如, 韩仕阳, 等. 人参皂苷对免疫功能的调节作用及机制[J]. 江苏大学学报(医学版), 2023, 33(5):455-460.
[4] 张琛, 赵钢. 人参皂苷 Rd 的药理作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(11):953-958.
[5] 徐志立, 陶小军, 黎明, 等. 人参皂苷 Re 对脾虚小鼠免疫功能及抗应激反应的影响[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(6):1-4.
[6] 杨逸, 覃筱燕, 郭哲, 等. 人参皂苷 Rg1 对小鼠免疫性肝损伤保护作用[J]. 中国公共卫生, 2015, 31(3):309-311.
[7] 赵刚, 葛信国. 人参皂甙 Rg3 对 H22 荷瘤小鼠免疫微环境的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(17):7-9.
[8] 王曼, 黄念, 凌昌全. 人参皂苷 Rg_3 对肿瘤的免疫调节作用及其纳米给药体系研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(15):3729-3734.
[9] 唐敏敏. 人参皂苷 Rb1 的抗抑郁作用及其神经免疫机制的研究[D]. 成都:电子科技大学, 2017.
[10] 杨秋娅, 李晓宇, 刘皋林. 人参皂苷 Rb1 的药理作用研究进展[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(15):1233-1237.
[11] 牛瑞娟, 马思佳, 唐亮, 等. 人参皂苷 Rh1 免疫调节作用的研究进展[J]. 国际老年医学杂志, 2022, 43(3):368-371.
[12] 杨春媚. 人参皂苷 Rh2 干预 sMICA 相关蛋白酶 ERp5 促进 NK 细胞的肿瘤免疫监视[D]. 南京:南京中医药大学, 2021.
[13] 黄容容, 钱颖, 向明. 人参皂苷 Rh2 免疫调节作用研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(23):2936-2941.
[14] 王庆华, 商琼琼, 张建民, 等. 人参皂苷 CK 对重症急性胰腺炎大鼠肝功能和免疫作用的影响[J]. 滨州医学院学报, 2018, 41(4):241-243, 258.
[15] 杨伟, 滕林, 丁家望, 等. 人参皂苷 compound K 对小鼠心肌梗死后心室重构的保护及免疫机制研究[J]. 心肺血管病杂志, 2016, 35(6):478-481, 488.
[16] 浦滇, 李俊, 黄娜娜, 等. 人参皂苷 CK 对肝脏的药理作用研究概况[J]. 中国民族民间医药, 2022, 31(4):62-65.
[17] 李紫薇, 于宁, 朱肖肖, 等. 人参皂苷 Ro 促进 THP-1 细胞向 DC 分化的作用[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(8):1170-1176.
[18] 徐小雪, 张文文, 杨潮. 人参皂苷 Rg5 的抗癌作用研究进展[J]. 中国当代医药, 2023, 30(11):29-32, 37.
[19] 宋利华. 基于免疫调节作用的人参多糖效应部位研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2012.
[20] 王国明, 徐清华, 谢丽娟, 等. 人参、西洋参中多糖成分分析及其抗氧化活性研究[J]. 粮食与油脂, 2022, 35(6):143-146, 150.
[21] 张旭. 人参多糖的系统分析及其免疫活性研究[D]. 长春:东北师范大学, 2009.
[22] LIU S, LIU F B, WANG T T, et al. Polysaccharides extracted from *Panax* ginseng C. A. mey enhance complement component 4 biosynthesis in human hepatocytes[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:734394.
[23] FANG X X, ZHU D F, CHEN Y H, et al. LC-MS/MS analysis of partial structure of *Panax ginseng* protein and its distribution *in vivo*[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 150:695-704.
[24] 李红艳, 赵雨, 孙晓迪, 等. 人参蛋白对小鼠免疫功能影响的研究[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(1):14-16.
[25] 赵岩, 王红, 蔡恩博, 等. 人参挥发油化学成分及其主要活性成分聚乙炔醇类药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2017, 28(13):1856-1859.
[26] 左旭. 人参挥发油的抗炎活性研究[D]. 长春:吉林大学, 2021.
[27] 张仲苗, 江波, 郑筱祥. 人参皂苷 Rg_3 对肿瘤放疗患者外周血淋巴细胞的体外免疫增强作用[J]. 中国药学杂志, 2004, 39(4):261-264.
[28] 赵燕. 人参皂苷 Rg3 对鼻咽癌 Th1/Th2 细胞因子表达情况及临床治疗效果分析[J]. 陕西中医, 2018, 39(1):101-103.
[29] 缪志伟, 严晶, 顾鸣佳, 等. 人参皂苷 Rg3 对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 Th1/Th2 失衡的影响[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(1):47-51.
[30] ULLAH H M A, SABA E, LEE Y Y, et al. Restorative effects of Rg3-enriched Korean Red Ginseng and *Persicaria tinctoria* extract on oxazolone-induced ulcerative colitis in mice[J]. J Ginseng Res, 2022, 46(5):628-635.
[31] 赵涵, 邹珏瑶, 何勇, 等. 人参皂苷 Rg3 激活 MAPK/ERK 信号通路促进 T 细胞功能的抗肿瘤机制[J]. 中国药理学通报, 2023, 39(8):1430-1437.
[32] PARK Y J, CHO M, CHOI G, et al. A critical regulation of Th17 cell responses and autoimmune neuro-inflammation by ginsenoside Rg_3[J]. Biomolecules, 2020, 10(1):122.
[33] 马成军, 陈明, 张穹, 等. 人参皂苷 RG3 对自身免疫性甲状腺炎小鼠甲状腺功能和辅助型 T 细胞亚群的影响及相关机制[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(14):1464-1467.
[34] 孙义长. 人参皂苷 Rg3 联合新辅助放化疗对胃癌患者免疫功能及生存率的影响[J]. 现代诊断与治疗, 2020, 31(6):894-895.
[35] ZHANG Y, WANG S, SONG S, et al. Ginsenoside Rg3 alleviates complete Freund's adjuvant-induced rheumatoid arthritis in mice by regulating $CD4^+$ $CD25^+$ $Foxp3^+$ Treg cells[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(17):4893-4902.
[36] JIANG Z S, YANG Y F, YANG Y L, et al. Ginsenoside Rg3 attenuates cisplatin resistance in lung cancer by downregulating PD-L1 and resuming immune[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96:378-383.
[37] 龙健, 康增平, 钟友宝, 等. 人参皂苷 Rg1 对 DSS 诱导的溃疡性结肠炎小鼠 Treg/Th9 细胞平衡的调控作用[J]. 中药新药与

临床药理, 2022, 33(1): 20 - 26.
[38] LEE S Y, JEONG J J, EUN S H, et al. Anti - inflammatory effects of ginsenoside Rg1 and its metabolites ginsenoside Rh1 and 20(S) - protopanaxatriol in mice with TNBS - induced colitis[J]. Eur J Pharmacol, 2015, 762: 333 - 343.
[39] 徐文, 周妍, 朱国旗. 人参皂苷 Rg1 抑制小鼠实验性自身免疫性脑脊髓炎的作用及免疫机制[J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(1): 76 - 81.
[40] 张娜. 人参皂苷 Rg1 对系统性红斑狼疮的免疫调节作用的实验研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2016.
[41] LEE J H, HAN Y. Ginsenoside Rg1 helps mice resist to disseminated candidiasis by Th1 type differentiation of $CD4^+$ T cell[J]. Int Immunopharmacol, 2006, 6(9): 1424 - 1430.
[42] 张亚兴. 人参皂苷 Rg1 对 CLP 诱导的脓毒血症小鼠免疫调节机制研究[D]. 广州: 暨南大学, 2012.
[43] HE J, YU Q T, WU C L, et al. Acupuncture of the Beishu acupoint participates in regulatory effects of ginsenoside Rg1 on T cell subsets of rats with chronic fatigue syndrome[J]. Ann Palliat Med, 2020, 9(5): 3436 - 3446.
[44] CAO L J, ZOU Y, ZHU J L, et al. Ginsenoside Rg1 attenuates concanavalin A - induced hepatitis in mice through inhibition of cytokine secretion and lymphocyte infiltration[J]. Mol Cell Biochem, 2013, 380(1 - 2): 203 - 210.
[45] 孙睿, 张建文, 梁辉, 等. 人参皂苷 Rg1 对大鼠Ⅲ型前列腺炎血清细胞免疫因子的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(2): 54 - 56.
[46] ZOU Y, TAO T Z, TIAN Y, et al. Ginsenoside Rg1 improves survival in a murine model of polymicrobial sepsis by suppressing the inflammatory response and apoptosis of lymphocytes[J]. J Surg Res, 2013, 183(2): 760 - 766.
[47] LI Q, ZHAI C M, WANG G D, et al. Ginsenoside Rh1 attenuates ovalbumin - induced asthma by regulating Th1/Th2 cytokines balance[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2021, 85(8): 1809 - 1817.
[48] KIM J, HAN B J, KIM H, et al. Th1 immunity induction by ginsenoside Re involves in protection of mice against disseminated candidiasis due to *Candida albicans*[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(4): 481 - 486.
[49] HUANG M Y, CHEN Y C, LYU W Y, et al. Ginsenoside Rh2 augmented anti - PD - L1 immunotherapy by reinvigorating $CD8^+$ T cells *via* increasing intratumoral CXCL10[J]. Pharmacol Res, 2023, 198: 106988.
[50] ZHOU J, GAO Y L, YI X M, et al. Ginsenoside Rh2 suppresses neovascularization in xenograft psoriasis model[J]. Cell Physiol Biochem, 2015, 36(3): 980 - 987.
[51] WU H C, HU Q R, LUO T, et al. The immunomodulatory effects of ginsenoside derivative Rh2 - O on splenic lymphocytes in H22 tumor - bearing mice is partially mediated by TLR4[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101(Pt B): 108316.
[52] 李煜. 人参皂苷 Rh2 抗急性淋巴细胞白血病的作用及其机制研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2021.
[53] 崔勇, 李世明, 金燕, 等. 人参皂苷 Rh2 抗小鼠哮喘模型气道炎性反应的作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2807 - 2811.
[54] CHEN T, XIAO L, ZHU L P, et al. Anti - asthmatic effects of ginsenoside Rb1 in a mouse model of allergic asthma through relegating $Th1/Th_2$[J]. Inflammation, 2015, 38(5): 1814 - 1822.
[55] ALI RAJPUT S, SHAUKAT A, RAJPUT I R, et al. Ginsenoside Rb1 prevents deoxynivalenol - induced immune injury *via* alleviating oxidative stress and apoptosis in mice[J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2021, 220: 112333.
[56] CHEN W, MENG Q F, SUI J K, et al. Ginsenoside Rb1: The new treatment measure of myasthenia gravis[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 41: 136 - 143.
[57] 杨帆, 沈俊逸, 蔡辉. 人参皂苷 Rb1 对系统性红斑狼疮患者外周血 T 淋巴细胞体外活化的影响[J]. 实用药物与临床, 2021, 24(5): 418 - 422.
[58] 刘永林. T 细胞、MSC、FSH 在再生障碍性贫血患者发病中的作用及人参皂苷 Rb1 治疗再生障碍性贫血的机制研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2014.
[59] ZHU D L, LIU M, YANG Y W, et al. Ginsenoside Rd ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice[J]. J Neurosci Res, 2014, 92(9): 1217 - 1226.
[60] 杨晓玲, 周强, 郑春华, 等. 人参多糖对创伤性脓毒症患者免疫功能和细胞炎性因子的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(15): 66 - 68.
[61] 马路, 侯桂霞, 周柱亮, 等. 人参多糖对慢性肾功能衰竭患者细胞免疫功能影响的体外研究[J]. 中国中药杂志, 1995, 20(5): 307 - 309.
[62] 陈华敏, 吴煌福, 黄光钺. 人参多糖注射液联合新辅助化疗治疗乳腺癌疗效及对免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(7): 1760 - 1763.
[63] 王敏, 孔德军, 杨莉, 等. 人参多糖注射液联合 TP 方案对晚期非小细胞肺癌患者 Th1/Th2 免疫平衡和血清肿瘤标志物的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(7): 1352 - 1356.
[64] HWANG I, AHN G, PARK E, et al. An acidic polysaccharide of *Panax ginseng* ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis and induces regulatory T cells[J]. Immunol Lett, 2011, 138(2): 169 - 178.
[65] MA J J, LIU H P, WANG X L. Effect of ginseng polysaccharides and dendritic cells on the balance of Th1/Th2 T helper cells in patients with non - small cell lung cancer[J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(6): 641 - 645.
[66] KIM H J, KIM M H, BYON Y Y, et al. Radioprotective effects of an acidic polysaccharide of *Panax ginseng* on bone marrow cells[J]. J Vet Sci, 2007, 8(1): 39 - 44.
[67] KIM K H, LEE Y S, JUNG I S, et al. Acidic polysaccharide from *Panax ginseng*, ginsan, induces Th1 cell and macrophage cytokines and generates LAK cells in synergy with rIL - 2[J]. Planta Med, 1998, 64(2): 110 - 115.
[68] LUO Y, ZHANG P, ZENG H Q, et al. Ginsenoside Rg3 induces apoptosis in human multiple myeloma cells *via* the activation of Bcl - 2 - associated X protein[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(3): 3557 - 3562.
[69] 余昕. 四种人参皂苷单体对系统性红斑狼疮体液免疫的调节作用[D]. 上海: 第二军医大学, 2017.
[70] ZHANG M, HU S S, TAO J, et al. Ginsenoside compound - K inhibits the activity of B cells through inducing IgD - B cell receptor endocytosis in mice with collagen - induced arthritis[J]. Inflammopharmacology, 2019, 27(4): 845 - 856.
[71] RONEY K. Bone marrow - derived dendritic cells[J]. Methods Mol Biol, 2019, 1960: 57 - 62.
[72] 黑秀明, 黄志华, 高立超, 等. 人参多糖诱生脐血来源树突状细胞的免疫机制研究[J]. 国医论坛, 2009, 24(5): 35 - 38.
[73] 雒宏, 陈雁飞, 钱军. 人参皂苷对胶原诱导类风湿关节炎小鼠

脾脏树突状细胞亚群的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(10): 1021 - 1025.
[74] 莫婵. 保肝宁和人参皂苷 Rg1 对肝纤维化小鼠 IDO1 及树突状细胞的作用机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2021.
[75] 黄艳琴, 袁佳蕾, 余艳容, 等. 人参皂甙 Rg3 下调树突状细胞 IDO 杀伤小鼠肾癌细胞的实验研究[J]. 南昌大学学报(医学版), 2021, 61(4): 7 - 10, 23.
[76] 冯辉. 人参皂苷 Rb1 对免疫介导再生障碍性贫血小鼠造血功能及成熟树突状细胞数量的影响[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2016.
[77] 李紫薇. 人参皂苷 Ro 调控 STAT5 通路促进白血病细胞向 DC 定向分化作用与机制研究[D]. 济南: 济南大学, 2017.
[78] LI Q, HE J L, LI S L, et al. The combination of gemcitabine and ginsenoside Rh2 enhances the immune function of dendritic cells against pancreatic cancer *via* the CARD9 - BCL10 - MALT1/NF - κB pathway[J]. Clin Immunol, 2023, 248: 109217.
[79] 张浩, 高维实, 高艳伟. NK 细胞识别和杀伤机制研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(71): 197.
[80] 张月洋, 王绮昀, 何小花, 等. NK 细胞免疫治疗在肺癌中的作用[J]. 生命的化学, 2022, 42(5): 901 - 910.
[81] VIVIER E, NUNÈS J A, VÉLY F. Natural killer cell signaling pathways[J]. Science, 2004, 306(5701): 1517 - 1519.
[82] 李红英, 陈红霞, 汪蕾. 人参皂苷 Rb1 拮抗达沙替尼抑制 NK 细胞杀伤卵巢癌的研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(3): 293 - 297.
[83] 汪蕾, 陈红霞. 人参皂苷 Rb1 拮抗肝癌细胞抑制 NK 细胞免疫功能的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(28): 3099 - 3101.
[84] LEE Y, PARK A, PARK Y J, et al. Ginsenoside 20(R) - Rg3 enhances natural killer cell activity by increasing activating receptor expression through the MAPK/ERK signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 107: 108618.
[85] SHIN M S, HWANG S H, YOON T J, et al. Polysaccharides from ginseng leaves inhibit tumor metastasis *via* macrophage and NK cell activation[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 103: 1327 - 1333.
[86] 黄沛沛, 高静东. 中药多糖通过影响巨噬细胞发挥免疫调节及抗肿瘤作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(6): 153 - 158.
[87] 赵益, 徐国良, 刘红宁, 等. 中药复方调节巨噬细胞极化的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 297 - 301.
[88] YUNNA C, MENGRU H, LEI W, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 877: 173090.
[89] 周东波, 胡成平, 梁硕, 等. 人参单体皂甙 Rh_2 对非小细胞肺癌患者肺泡巨噬细胞免疫活性的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2007, 32(5): 868 - 872.
[90] WANG S H, CUI Y M, XIONG M Q, et al. Dual activity of ginsenoside Rb1 in hypertrophic cardiomyocytes and activated macrophages: implications for the therapeutic intervention of cardiac hypertrophy[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 1789 - 1806.
[91] LANG Z C, YU S H, HU Y H, et al. Ginsenoside Rh2 promotes hepatic stellate cell ferroptosis and inactivation *via* regulation of IRF1 - inhibited SLC7A11 [J]. Phytomedicine, 2023, 118: 154950.
[92] 刘轩, 魏育林, 李波, 等. 人参皂甙对脂多糖诱导小鼠肺泡巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子的作用及机制探讨[J]. 中日友好医院学报, 2001, 15(2): 83 - 86.
[93] 张雪. 人参皂甙 Rb1 调节巨噬细胞极化稳定动脉粥样硬化斑块及其机制研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
[94] 李海波. 人参皂苷 Rg1 通过调节巨噬细胞/小胶质细胞的极化促进大鼠脊髓损伤后神经功能的恢复[D]. 南京: 南京医科大学, 2018.
[95] WANG B, DONG J X, XU J, et al. Ginsenoside CK inhibits obese insulin resistance by activating PPARγ to interfere with macrophage activation[J]. Microb Pathog, 2021, 157: 105002.
[96] XU J, DONG J X, DING H Y, et al. Ginsenoside compound K inhibits obesity - induced insulin resistance by regulation of macrophage recruitment and polarization *via* activating PPARγ[J]. Food Funct, 2022, 13(6): 3561 - 3571.
[97] DING L L, GAO Z, WU S L, et al. Ginsenoside compound - K attenuates OVX - induced osteoporosis *via* the suppression of RANKL - induced osteoclastogenesis and oxidative stress[J]. Nat Prod Bioprospect, 2023, 13(1): 49.
[98] CONG F, LIU J, WANG C M, et al. Ginsenoside Rb2 inhibits osteoclast differentiation through nuclear factor - kappaB and signal transducer and activator of transcription protein 3 signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 92: 927 - 934.
[99] WANG R, ZHANG M, HU S S, et al. Ginsenoside metabolite compound - K regulates macrophage function through inhibition of β - arrestin2[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 115: 108909.
[100] SHIN Y W, BAE E A, KIM S S, et al. Effect of ginsenoside Rb1 and compound K in chronic oxazolone - induced mouse dermatitis[J]. Int Immunopharmacol, 2005, 5(7 - 8): 1183 - 1191.
[101] LIU J J, FAN G Q, TAO N N, et al. Ginsenoside Rb1 alleviates bleomycin - induced pulmonary inflammation and fibrosis by suppressing central nucleotide - binding oligomerization - , leucine - rich repeat - , and pyrin domains - containing protein three inflammasome activation and the NF - κB pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 1793 - 1809.
[102] JEONG J J, KIM B, KIM D H. Ginsenoside Rb1 eliminates HIV - 1 (D3) - transduced cytoprotective human macrophages by inhibiting the AKT pathway[J]. J Med Food, 2014, 17(8): 849 - 854.
[103] REN K X, JIN C, MA P F, et al. Ginsenoside Rd alleviates mouse acute renal ischemia/reperfusion injury by modulating macrophage phenotype[J]. J Ginseng Res, 2016, 40(2): 196 - 202.
[104] ZHAO T Y, WANG X T, LIU Q, et al. Ginsenoside rd promotes cardiac repair after myocardial infarction by modulating monocytes/macrophages subsets conversion[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16: 2767 - 2782.
[105] LONG J, LIU X K, KANG Z P, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorated experimental colitis by regulating the balance of M1/M2 macrophage polarization and the homeostasis of intestinal flora[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 917: 174742.
[106] ZHAI K F, DUAN H, WANG W, et al. Ginsenoside Rg1 ameliorates blood - brain barrier disruption and traumatic brain injury *via* attenuating macrophages derived exosomes miR - 21 release[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(11): 3493 - 3507.
[107] ZHEN J, BAI J, LIU J, et al. Ginsenoside RG1 - induced mesenchymal stem cells alleviate diabetic cardiomyopathy through secreting exosomal circNOTCH1 to promote macrophage M2 polarization[J]. Phytother Res, 2024, 38(4): 1745 - 1760.
[108] SU F, XUE Y, WANG Y M, et al. Protective effect of ginsenosides Rg1 and Re on lipopolysaccharide - induced sepsis by com-

petitive binding to Toll - like receptor 4[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2015, 59(9): 5654 - 5663.
[109] KIM T W, JOH E H, KIM B, et al. Ginsenoside Rg5 ameliorates lung inflammation in mice by inhibiting the binding of LPS to toll - like receptor - 4 on macrophages[J]. Int Immunopharmacol, 2012, 12(1): 110 - 116.
[110] AHN S, SIDDIQI M H, ACEITUNO V C, et al. Ginsenoside Rg5: Rk1 attenuates TNF - α/IFN - γ - induced production of *Thymus* - and activation - regulated chemokine (TARC/CCL17) and LPS - induced NO production *via* downregulation of NF - κB/p38 MAPK/STAT1 signaling in human keratinocytes and macrophages[J]. In Vitro Cell Dev Biol Anim, 2016, 52(3): 287 - 295.
[111] HUANG Y M, LU J, ZHAO L E, et al. Retinal cell - targeted liposomal ginsenoside Rg3 attenuates retinal ischemia - reperfusion injury *via* alleviating oxidative stress and promoting microglia/macrophage M2 polarization[J]. Free Radic Biol Med, 2023, 206: 162 - 179.
[112] 张皖东, 吕诚, 赵宏艳, 等. 人参多糖和猪苓多糖对自身免疫性关节炎大鼠肠道粘膜免疫细胞功能的影响[C]//第六届中国中西医结合风湿病学术会议论文汇编. 义乌, 2006: 76 - 77.
[113] 崔庆丽. 基于网络药理学探讨人参挥发性成分治疗胃癌的作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
[114] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物(Q - Marker): 中药产品质量控制的新概念[J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443 - 1457.
[115] 李萌萌, 黄鑫, 越皓, 等. 人参属中药药性评价研究进展[J]. 人参研究, 2020, 32(6): 53 - 58.
[116] 任跃英. 人参育种的种质资源及生物学基础的研究[J]. 人参研究, 2012, 24(1): 24 - 29.
[117] 艾显慧. 历史时期上党人参的使用与灭绝[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
[118] 范馨元, 王添琦, 惠赫童, 等. 基于 EST - SSR 标记鉴别人参、西洋参和三七的研究[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(3): 394 - 401.
[119] 刘永利, 雷蓉, 王晓蕾, 等. 基于中药质量标志物的人参、西洋参、三七及相关中成药质量控制方法研究[J]. 中国药学杂志, 2019, 54(17): 1402 - 1410.
[120] 常虹, 张春红, 张娜, 等. 中药药性理论研究方法对蒙古族药药性理论研究的启示与借鉴[J]. 中草药, 2021, 52(23): 7364 - 7372.
[121] 任国庆, 窦德强. 人参类中药药性考证[J]. 人参研究, 2018, 30(6): 39 - 43.
[122] 常学辉, 张华军. 论中药四气五味的科学性[J]. 内蒙古中医药, 2000, 19(S1): 72.
[123] 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 等. 中药甘味的药性表达及在临证配伍中的应用[J]. 中草药, 2016, 47(4): 533 - 539.
[124] 于培明, 田智勇, 林桂涛. 甘味药的药性理论及其配伍探讨[J]. 时珍国医国药, 2005, 16(1): 77 - 78.
[125] 汪树理. 人参苦味物质研究进展[J]. 吉林林业科技, 2023, 52(2): 45 - 48.
[126] 李新, 李沈. 从仲景肝病用药的五味规律看现代慢性肝炎用药五味现状[J]. 中西医结合肝病杂志, 1996, 6(4): 43.
[127] 李峰. 人参的四性、归肝经及大补元气功效的中药药理学研究[D]. 长春: 吉林农业大学, 2018.
[128] 张佩佩, 申玉芹, 林泓兵, 等. 人参多糖免疫调节作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(9): 890 - 892, 896.
[129] HU Y Y, HE Y, NIU Z Q, et al. A review of the immunomodulatory activities of polysaccharides isolated from *Panax* species[J]. J Ginseng Res, 2022, 46(1): 23 - 32.
[130] JIAO L L, ZHANG X Y, LI B, et al. Anti - tumour and immunomodulatory activities of oligosaccharides isolated from *Panax ginseng* C. A. Meyer[J]. Int J Biol Macromol, 2014, 65: 229 - 233.
[131] LEE D Y, PARK C W, LEE S J, et al. Immunostimulating and antimetastatic effects of polysaccharides purified from ginseng berry[J]. Am J Chin Med, 2019, 47(4): 823 - 839.
[132] 李红艳, 张江华, 张惠, 等. 人参总蛋白的酶解及氨基酸含量测定[J]. 中国现代中药, 2016, 18(1): 72 - 75, 81.
[133] 任雨贺. 人参蛋白质的提取及其对乳腺癌 MCF - 7 细胞的抗肿瘤作用研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
[134] 邵琦, 李佳丽, 周李宁, 等. 人参炔醇重塑巨噬细胞表型调控乳腺癌细胞生物学行为[J]. 江苏大学学报(医学版), 2019, 29(4): 287 - 292.
[135] 乔铁, 马进, 梁可, 等.《方剂学》中人参当归配伍规律浅析[J]. 现代中医药, 2015, 35(5): 125 - 126.
[136] 樊东升, 曹学东, 马小娟, 等. 人参、五灵脂配伍的实验研究进展及展望[J]. 山西中医学院学报, 2012, 13(2): 67 - 69.
[137] 陈红映, 孙建辉, 于泽玥, 等. 玛咖 - 人参水煎液对小鼠免疫功能的影响[J]. 世界中医药, 2021, 16(7): 1041 - 1044.
[138] 李振彬, 张秋媛, 陈晶, 等. 雷公藤多苷联合人参皂苷对胶原诱导关节炎大鼠外周血 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ 调节性 T 细胞和白介素 - 17 的影响[J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(5): 10 - 13, 20.
[139] 李丹. 鸡胚及其人参配伍免疫调节与抗疲劳作用的研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2008.
[140] 王婉莹, 姜思亮, 柴军红, 等. 黄芪和人参配伍的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(8): 104 - 109.
[141] 周娅红. 人参总皂苷对免疫低下小鼠免疫功能的影响[J]. 中国中医急症, 2010, 19(9): 1559 - 1561.
[142] 郭校妍, 张伟东, 张扬. 人参皂苷治疗骨性关节炎的研究进展[J]. 特产研究, 2023, 45(3): 163 - 168.
[143] 刘俊秋. 补气药黄芪、人参及其配伍免疫调节和代谢组学研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2018.
[144] 杨葛俊, 邹珏瑶, 赵涵, 等. 丹参 - 人参配伍调控 MDSCs 重塑黑色素瘤免疫微环境的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(8): 717 - 726.
[145] 张秋媛. 雷公藤多苷联合人参皂苷对胶原诱导关节炎大鼠 $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ 调节性 T 细胞的影响及骨免疫学机制探讨[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
[146] 黎莲珺, 高铭坚, 梁爱玲, 等. 人参、五灵脂配伍的现代研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(9): 1448 - 1451.
[147] 李超. 人参配伍当归对小鼠化学性骨髓抑制、免疫抑制防治作用及其最佳配伍比例初筛的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医学院, 2004.
[148] 王佳男,王慧敏,章宝栗,等. 人参与蒲公英根配伍对大鼠"上火"症状的调节作用[J]. 食品工业科技, 2024, 45(10): 300 - 307.
[149] 潘爱珍, 易伟民, 余晓娟, 等. 人参总皂苷对脾虚模型大鼠的保护作用研究[J]. 中国药房, 2013, 24(39): 3682 - 3684.
[150] 黄文武, 彭颖, 王梦月, 等. 四君子汤及其单味药水煎液对脾虚大鼠肠道菌群的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(11): 8 - 15.