

人参及其皂苷和人参方剂防治病毒性疾病的研究进展

李 雪¹, 时圣明², 赵余庆^{1,3*}

1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

2. 天津药物研究院, 天津 300301

3. 沈阳药科大学 基于靶点的药物设计与研究教育部重点实验室, 辽宁 沈阳 110016

摘要: 新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 爆发以来的临床实践证明, 我国的中医药防控措施及中西医结合治疗手段使得疫情得到了有效的控制。截止至 2020 年 3 月 6 日, 中医药参与救治确诊病例近 6 万, 治愈出院超 2 万。在危重期, 中药方剂、中成药和药物配伍的使用情况中, 人参的使用频率在药物分布中占了 56.41%。按照人参复方、人参复方或单方联合抗病毒药物、人参提取物、人参皂苷分类, 综述了近 30 年人参及其皂苷和人参复方在防治病毒性疾病、抗病毒作用及机制等方面的文献报道, 旨在为人参及其皂苷在防治新冠肺炎等病毒性疾病方面的开发应用提供科学依据。

关键词: 新型冠状病毒 (SARS-CoV-2); 新型冠状病毒肺炎; 人参; 病毒性疾病; 中医药; 艾滋病; 非典型肺炎

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)09-2379-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.09.012

Research progress of ginseng prescription, ginseng and ginsenoside in prevention and treatment of viral diseases

LI Xue¹, SHI Sheng-ming², ZHAO Yu-qing^{1,3}

1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

3. Key Laboratory of Drug Design and Research Based on Target, Ministry of Education, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

Abstract: Clinical practice since the outbreak of the novel coronavirus disease (COVID-19) has proven that the prevention and control measures of traditional Chinese medicine and the integrated treatment of traditional Chinese and Western medicine in China have effectively controlled the epidemic situation. Up to March 6 in 2020, Chinese medicine participated in the treatment of nearly 60 000 confirmed cases, and more than 20 000 were cured and discharged. In the critical period, the frequency of use of ginseng in the distribution of prescriptions, Chinese patent medicines and drug compatibility accounted for 56.41% of the drug distribution. According to the classification of ginseng compound, ginseng compound or ginseng single herb integrated with other antiviral drugs, ginseng extract, and ginsenosides, this article reviews the literature reports on ginseng prescriptions, ginseng and its saponins in the prevention and treatment of viral diseases, and related antiviral mechanisms, etc, with view to providing scientific basis for the use of ginseng and its saponins to prevent and treat viral diseases such as novel coronavirus pneumonia.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; ginseng; viral disease; traditional Chinese medicine; AIDS; SARS

人参是我国特产珍贵药材之一, 被称为“百草之王, 百药之长”。《中国药典》2015 年版记载人参“大补元气, 复脉固脱, 补脾益肺, 生津养血, 安神益智”。几千年来, 人参一直被誉为“补气之王”, 作为大补元气、补气第一的圣药, 广泛应用于临床

治疗各种疾病, 且用药方式也各有千秋。中医指导下的辨证治疗法中最常见的是人参与其他中药配伍成方剂对症治疗, 且临床上已经有了千百年的治疗经验。现代大量研究证明人参中的活性成分人参皂苷主要有抗肿瘤^[1-3]、抗病毒^[4]、免疫增强^[5]、降血

收稿日期: 2020-03-20

基金项目: 辽宁省发改委创新药物原料工业化制备工程技术中心 (2007)

作者简介: 李 雪 (1994—), 女, 硕士研究生, 主要研究方向为天然药物及功能食品。

*通信作者 赵余庆 (1957—), 男, 教授, 博士生导师, 主要从事天然药物及功能食品方向研究。E-mail: zyuq4885@126.com

糖^[6-7]、保护心肌^[8]、抗肝纤维化^[9-10]、镇痛^[11-12]等功效。

病毒感染导致的各种人畜疾病是威胁生命安全的途径之一，古今中外记载了很多因病毒产生爆发引起人畜大量生病甚至死亡的事件。从 2019 年年底开始，全球各地爆发了新型冠状病毒肺炎（coronavirus disease 2019, COVID-19），新型冠状病毒（SARS-CoV-2）具有非常强的传染性，一些重症病例会迅速的发展为急性呼吸窘迫综合征，脓毒症休克，难以纠正代谢性酸中毒，出凝血功能障碍等，如果病情不能及时缓解，会导致患者的死亡，且暂无特效药^[13]。防治举措中制定系统的诊治方案是解决问题的关键，科学用药结合先进技术医疗更显出重要。国家卫生健康委员会也对 COVID-19 制定了详细的中医药辨证治疗方案^[13]。部分地区采用中药治疗 COVID-19，均获得了较好疗效^[14-16]。自 COVID-19 爆发以来，国家卫生健康委员会正式发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》，人参显示了“回阳救逆”的作用。对于危重型患者，推荐使用人参为成分的中药处方^[17]。《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》于 2020 年 3 月 3 日发布，推荐使用 8 个中成药品种，其中 6 个已纳入国家医保^[18]，其中参附注射液、生脉注射液、参麦注射液都归为固脱类中成药且均含有人参，具有益气作用，临床上根据不同的证候特征予以不同的制剂^[19]；根据全国各地区 COVID-19 中医药诊治方案整理的表表明，在危重期，方剂、中成药和药物配伍的使用情况中，人参的使用频率极高，在药物分布情况中，人参占了 56.41%^[20]。据此，本文通过查阅中外文献综述了人参及其皂苷和人参方剂防治病毒性疾病的研究进展，为 COVID-19 等病毒性疾病的防治提供科学依据。

1 人参复方方剂的抗病毒作用

中药复方抗病毒的特点是在中医理论指导下，根据病毒发病产生的病因病机选取相应的中药进行辨证施治，人参作为抗病毒复方中的一味药材主要发挥的是扶正祛邪的功效。对于呼吸道传染病，如流感病毒、埃博拉病毒、呼吸道合胞病毒（RSV）、非典型肺炎（SARS）病毒等导致的症状，中医理论都将其归为外感高热。外感高热因外感六淫、疫毒之邪而起，其病机为“阳胜则热”，外邪入侵，人体正气与之相搏，正邪交争于体内，导致脏腑气机

紊乱、阴阳失调、阳气亢盛；或热、毒充斥于人体，阳气偏盛则发为高热^[21]。陈广坤等^[22]搜集了古籍记载的方剂 6 950 首，基于 Excel 2010 对方药进行关联关系挖掘。发现抗流感病毒中药复方多为具有疏风解表、清热解毒、止咳化痰及补益脾肺功效的中药组成，其中在配方中使用频次最高的两味是人参和甘草。钱玉凡等^[23]利用败毒散（羌独活、柴胡、前胡、枳壳、人参等）益气解表等功效用于治疗 37 例 RSV 感染的肺炎患者，总有效率 94%。

SARS 较呼吸道病毒引起的肺炎具有更高死亡率。李有田等^[24]用参众花草汤（人参、贯众、金银花、甘草）预防 SARS 进行的临床研究结果显示，服用该人参复方的 1498 人中未发现患有 SARS，而非预防组患病者 7 人。

艾滋病（AIDS）是由人类免疫缺陷病毒（HIV）引起的严重影响人类健康的传染病，中医认为感染 HIV 的基本病理特点为五脏气血阴阳受损，因“脾为诸脏之枢”，病毒首先损伤脾脏，而脾为后天之本，气血生化之源，脾脏受损，运化功能失常^[25]。王丹妮等^[26]基于复杂网络图分析艾滋病中医药方规律，发现治疗 AIDS 的高频药物中人参位居第 4，核心处方分别是补中益气汤^[27-29]、香砂六君子汤和参苓白术散^[30-37]，处方多以白术、炙甘草、茯苓、人参、大枣等益气健脾祛湿类中药组成的人参复方。

柯萨奇病毒以 B 组 3 型病毒（coxsackie virus B3, CVB3）最为常见，其导致的心肌炎会发展为慢性炎症或扩张性心肌病，中医多归属于“温毒”“心悸”“怔忡”“胸痹”范畴。此外还与汗证、虚劳、猝死等相关^[38]。运用中药复方对治疗心肌炎的临床药物现只有由西洋参、麦冬、五味子、黄芪、丹皮、莱菔子、王不留行等药物组成的胶囊制剂^[39]。宋莉莉等^[40]研究参松养心胶囊（桑寄生、山茱萸、酸枣仁、土鳖虫、甘松、黄连、人参等）对急性病毒性心肌炎的疗效和机制的结果表明，该复方可通过调节炎症因子等的表达增强机体的抗病毒能力。蒋丽敏等^[41]研究小柴胡汤（柴胡、黄芩、人参、半夏清、甘草、生姜、大枣）对体外病毒性心肌炎模型的心肌细胞酶组织化学的影响，结果发现该复方能诱导心肌细胞产生干扰素，提高心肌收缩力，并能改善细胞代谢。曹洪欣等^[42]研究由黄芪、麦冬、白参、甘草组成的益气养阴复方对防治病毒性心肌炎的结果表明，益气养阴复方对阻止 CVB3 引起的心肌病变有一定的作用，心肌镜检提示该方不仅可以减少

病变而且具有促进病变修复的作用,对受损心肌的修复存在着积极意义。此外,薛支祥^[43]总结报道了中药治疗病毒性心肌炎的 50 个病例中的典型案例,其中复方制剂中都含有人参,其发挥补中益气健脾、增强免疫等作用。

乙型病毒性肝炎是由嗜肝病毒乙型肝炎病毒(hepadnaviridae, HBV)引起的^[44]。在慢性乙型病毒性肝炎的治疗中,临床上使用参麦注射液、生脉注射液以达到抗肝细胞损伤、促肝细胞生长、改善肝功能的目的,前者含有红参和麦冬,后者含有人参、麦冬、五味子等^[45]。张月莉等^[46]介绍了宋氏的辨证分型治疗的办法,认为此病主要是正虚邪恋,病变在脾肾,佐以祛湿,利用含有人参的复方治疗了 50 例乙肝患者,治疗组与对照组的 HBsAg、HBeAg、HBsAg-IgM 阴转率有明显差异($P<0.05$ 、 0.01)。

轮状病毒(rotavirus, RV)感染人体造成小

肠上皮细胞损伤,诱发腹泻、发热等症状,是引发婴幼儿腹泻的最常见原因之一。焦振灵^[47]研究发现采用资生健脾汤加减联合人参健脾片治疗轮状病毒感染性腹泻疗效较好。参苓白术散被证明在体外有一定的抗轮状病毒作用,其主要通过直接灭活轮状病毒以及抑制轮状病毒生物合成而发挥作用^[48]。

综上,人参复方抗病毒作用主要源于各临床案例的治疗效果的数据分析,结果显示人参复方的治疗组的有效率都高于对照组。多数人参复方出自于《太平惠民和剂局方》^[49]、《中国药典》^[50]等。复方组成多以人参(红参、西洋参)作为方中主药(君药)。如参众花草汤,参附、生脉和参麦注射液,参苓白术散及人参健脾片等。主要功效为清热解毒、补中益气、养阴健脾和活血通络等。防治上述病毒性疾病的人参复方、组成、功效及来源见表 1。

表 1 用于防治病毒性疾病的人参复方名称、组成、功效及来源
Table 1 Ginseng compound for preventing and treating viral diseases

病毒名称	人参复方名称	组成	功效	文献
RSV (呼吸道病毒)	败毒散	羌独活、柴胡、前胡、枳壳、人参、茯苓、桔梗、甘草	清热解毒、祛湿通淋,用于下焦湿热证	49
SARS (呼吸道病毒)	参众花草汤 (自拟)	人参、贯众、金银花、甘草	清热解毒、生津止渴、补中益气	
SARS-CoV-2 (呼吸道病毒)	参附注射液	红参、附片	回阳救逆、益气固脱	50
	生脉注射液	红参、麦冬、五味子	益气养阴、复脉固脱	
	参麦注射液	红参、麦冬	益气固脱、养阴生津、生脉	
HIV	补中益气汤	黄芪、炙甘草、人参、当归身、橘皮、升麻、柴胡、白术	补中升阳	51
	香砂六君子汤	党参、白术、茯苓、半夏、陈皮、广木香、砂仁、炙甘草	益气健脾、行气化痰	
	参苓白术散	人参、茯苓、白术、山药、薏苡仁、砂仁、桔梗、甘草	健脾、祛湿、益气	
CVB3	抗柯萨奇 B 心肌炎胶囊 (自拟)	西洋参、麦冬、五味子、黄芪、丹皮、莱菔子、王不留行	清热解毒、益气养阴、活血通络、行气除满	53
	参松养心胶囊	桑寄生、山茱萸、酸枣仁、土鳖虫、甘松、黄连、人参、龙骨、独活、丹参、赤芍	益气养阴、活血通络、清心安神	
	小柴胡汤	柴胡、黄芩、人参、半夏、甘草、姜、大枣	和解少阳、和胃降逆、扶正祛邪	
HBV	自拟复方	黄芪、麦冬、白参、甘草	益气养阴、健脾	50
	参麦注射液	红参、麦冬	益气固脱、养阴生津、生脉	
	生脉注射液	红参、麦冬、五味子	益气养阴、复脉固脱	
RV	人参健脾片	人参、白术、甘草、山药、莲子、白扁豆、木香、草豆蔻、陈皮、青皮、六神曲、谷芽、山楂、芡实、薏苡仁、当归、枳壳	补气健脾、开胃消食	49
	参苓白术散	人参、茯苓、白术、山药、薏苡仁、砂仁、桔梗、甘草	祛湿健脾、益气	

2 人参单方或复方在中西医结合方面的抗病毒作用

在治疗病毒性疾病时,单纯的西医治疗有时会诱发副作用的产生,所以加以单味中药或复方配合治疗方式的趋势逐步上升,目前在已报道的文献中,人参特别是高丽红参用于临床治疗的案例比较多,而部分处于实验室研究阶段。红参为鲜人参炮制而成,炮制过程中,人参皂苷会发生脱羧、水解和异构化反应,导致有些成分转化为活性更强的新化合物,从而产生红参特有的人参皂苷 Rg₃、Rg₅、Rg₆ 等^[55]。因此,相较于人参,红参具有更强的抗肿瘤^[56]、抗血栓^[57]、抗衰老^[58]、抗疲劳、提高机体免疫力^[59]等药理作用。

对于呼吸道类病毒,张先达^[60]对病毒或细菌导致的难治性肺炎患儿给予微波理疗联合人参五味子汤进行治疗,实验组的总有效率显著高于对照组 ($P<0.01$)。Kim 等^[61]研究发现红参和维生素 C 增加了人外周血单核细胞 (PBMC) 和自然杀伤 (NK) 细胞的 CD25 和 CD69 的表达。它们的共同处理降低了 BCBL-1 中的细胞活力和裂解基因表达。在不能合成维生素 C 的 Gulo^(-/-) 小鼠中,红参和维生素 C 增加了 NKp46 (NK 细胞的天然细胞毒性受体) 的表达,且刺激了干扰素 (IFN) - γ 产生,增强了 T 细胞和 NK 细胞等免疫细胞的活化,并抑制了病毒裂解周期的进程,也减少了由病毒感染引起的肺部炎症,从而提高了存活率。

在中西医结合治疗 AIDS 方面,Sung 等^[62]分析了 46 名 HIV-1 感染患者的 CD4⁺ T 细胞计数、病毒载量和对 HAART 的耐药性突变。结果发现,接受 HAART 加 KRG 联合治疗组的 CD4⁺ T 细胞计数的年增长显著高于单纯 HAART 治疗组 ($P<0.05$)。这说明在接受高效抗逆转录病毒治疗 (HAART) 期间服用高丽红参具有临床有效性。

对于柯萨奇病毒引起的心肌炎,高玉峰等^[63]观察了生脉饮 (人参、麦冬、五味子) 和黄芪茎叶总黄酮联合治疗病毒性心肌炎小鼠的效果,对 5 组小鼠进行了生存率的比较,结果发现生脉饮治疗组 (A)、生脉饮与总黄酮 1:1 液治疗组 (B)、生脉饮与总黄酮 1:2 液治疗组 (C)、阳性药物利巴韦林对照组 (D) 生存率分别为 50%、79%、67%、33% (对照组 25%); A 组与 B 差异显著 ($P<0.05$), B、C 组分别与 D 组比较,差异均显著 ($P<0.05$)。A 与 B 组

小鼠的心肌病理积分显著低于病毒对照组 ($P<0.05$)。这证明生脉联合有着拮抗病毒的作用,且两者比例为 1:1 的效果更好。陈凯等^[64]运用中西医结合方法 (西医疗法基础上口服四参复脉汤) 治疗病毒性心肌炎 62 例,同时以单纯西医综合疗法 (静脉注射 ATP、辅酶 A、维生素 C、氯化钾针等) 治疗 46 例为对照组,数据显示治疗组总有效率 95.16%,对照组总有效率为 82.61%。两组比较有显著性差异 ($P<0.05$)。童其田^[65]以干扰素加黄芪注射液和人参、苦参、葛根等中药制剂进行中西医结合治疗。数据显示治疗组显效率 77.94%,有效率 95.59%,明显优于对照组 ($P<0.05$)。

对于乙型肝炎病毒导致的肝炎,Choi 等^[66]探讨了红参联合抗病毒药物治疗慢性乙型肝炎的疗效,数据显示实验组的非侵入性纤维化血清学指标降低,治疗后观察到透明质酸 ($P=0.032$) 和转化生长因子 β ($P=0.008$) 有显著差异。崔璐璐等^[67]采用慢肝康丸 (柴胡、女贞子、黄芪、枳壳、虎杖、甘草、鳖甲、人参、白芍等) 与欣复诺及外敷药治疗本病 40 例。对照组采用常规西药拉米夫定胶囊及常规保肝治疗。治疗组和对照组总有效率分别为 92.5% 和 77.5% ($P<0.05$)。郝大林等^[68]将 76 例 CHB 患者随机分成观察组 39 例和对照组 37 例,对照组采用派罗欣治疗,观察组在此基础上根据不同中医证候加用十味溪黄草颗粒或人参健脾丸,数据显示疗后 24、48 周观察组血清 HBV-DNA 水平均低于对照组 ($P<0.05$ 、 0.01)。赵生珍等^[69]实验发现恩替卡韦联合含有人参的自拟中药方剂对治疗失代偿期乙型肝炎病毒性肝炎导致的气虚证具有很好的疗效。各指标如中医症状积分、肝脏厚度、PCIII 评分等均低于对照组 ($P<0.05$),且无不良反应。

轮状病毒是引起小儿秋季腹泻的主要病原体,荆红^[70]在临床上考察了常规治疗基础上加四君子汤的治疗效果,结果发现与常规治疗组相比,联合四君子汤治疗组病例的止泻时间和住院时间明显缩短,且疗效显著提高 ($P<0.05$)。

人参在中西医结合中防治病毒性疾病的研究具有手段多样性等特点,人参可单独也可组成方剂与物理手段或化学药物联合防治病毒性疾病,不同手段和联合方法的临床应用的研究结果都显示出各体内指标及外在病症的变化和不同程度的有效性 (表 2)。

表 2 人參在中西醫結合防治病毒性疾病中的治療方法

Table 2 Treatment method of ginseng for preventing and treating viral diseases in integration of traditional Chinese and Western medicine

病毒名稱	人參單方或復方聯合其他藥物分子或手段	結果
呼吸道病毒	微波理療+人參五味子湯	實驗組總有效率為 93.3% ^[60]
	紅參+維生素 C	實驗組存活率高於對照組 ^[60]
HIV	高效抗逆轉錄病毒治療（HAART）+高麗紅參	聯合組和單純組的 CD4 ⁺ T 細胞計數年增長分別為（124±63）、（84±53）個/μL；3 年後額外耐藥突變患者率聯合組和單純組分別為 7.1%和 42.1% ^[62]
CVB3	生脈飲+黃芩莖葉總黃酮	各給藥組的小鼠生存率從高到低依次為 B、C、A、D（79%、67%、50%、25%） ^[63]
HBV	西醫療法+四參復脈湯	治療和對照組的有效率分別為 95.16%、82.61% ^[64]
	干擾素+黃芪注射液+人參、苦參、葛根等	治療和對照組有效率分別為 95.59%、81.03% ^[65]
	紅參+抗病毒藥物	非侵入性纖維化的 3 個血清學指標均有降低；聯合和對照組的透明質酸分別下降到（3.21±2.71）、（5.27±2.98）ng/mL；轉化生長因子 β 分別下降到（1.38±2.44）、（4.73±5.72）ng/mL ^[66]
	拉米夫定膠囊+慢肝康丸+欣復諾+外敷葯	治療組和對照組總有效率分別為 92.5%、77.5% ^[67]
	派羅欣+人參健脾丸	治療組和對照組 48 周後的肝功能復常率分別為 74.35%、51.35% ^[68]
RV	恩替卡韋+自擬方（生晒參、附子、麥冬等）	觀察組有效率（84.4%）高於對照組有效率（62.2%） ^[69]
	口服蒙脫石散、雙歧桿菌三聯活菌腸溶膠囊及補液+四君子湯	聯合組治愈率（93.75%）高於常規組（81.25%） ^[70]

3 人參提取物的抗病毒作用

中醫辨證思維講求整體，以“君、臣、佐、使”作為組方原則，很少將單味葯用以治療某種疾病。但是整理發現國外尤其是韓國學者對人參提取物抗病毒研究頗多，大多以體內和體外實驗探究其抗病毒機制，還未有臨床研究的報道。人參在抗病毒的作用中以刺激干擾素，減少炎症因子的表達為主，

發揮了增強免疫的效果，對於不同的病毒的作用和機制見表 3。

4 人參皂苷的抗病毒作用

人參皂苷為人參主要的活性成分，其為四環三萜達瑪烷類型化合物，可分為人參二醇型（人參皂苷 Rb₁、Rb₂、Rb₃、Rc、Rd、Rg₃、Rh₂ 等）和人參三醇型（人參皂苷 Re、Rg₁、Rg₂、Rh₁ 等）。

表 3 人參提取物抗病毒作用和機制

Table 3 Antiviral mechanism and effect of ginseng extract

病毒名稱	抗病毒作用及機制
H1N1 流感病毒	抑制病毒空斑形成 ^[71] ；干擾 A 型流感病毒感染後活性氧的形成，減少 IL-6、IL-8 的表達，刺激抗病毒細胞因子干擾素-γ 的產生 ^[72-73] ；感染早期和晚期分別提高了 GM-CSF 和 IL-10 的水平 ^[74]
H5N1 流感病毒	刺激了抗病毒細胞因子 INF-α 和 INF-γ 的產生 ^[75]
呼吸道合胞病毒（FI-RSV）	西洋參提取物組中 ARI 的總體相對風險降低了 89% ^[76] ；增強 IgG2a 亞型抗体應答，增加 CD8 ⁺ T 細胞和 CD11c ⁺ 樹突狀細胞數量 ^[77] ；減少 IL-6、IL-8 的表達，抑制上皮細胞培養中活性氧的形成，刺激 INF-γ 的樹突狀細胞水平增加 ^[78]
HIV	減緩 CD4 ⁺ T 細胞的下降 ^[79-80]
甲型肝炎病毒（HAV）	體外對甲型肝炎病毒滴度有明显的抑制作用 ^[81]

近年来, 人参单体皂苷其在抗病毒方面的研究报道渐多, 也证明了人参皂苷可通过直接杀灭病毒、干扰感染细胞信号传导途径、阻断病毒感染过程等机制发挥广谱的抗病毒作用。

4.1 抗流感病毒

曹杰等^[82]探讨人参二醇皂苷与干扰素合剂 (IFN-PDS) 对肺型流感病毒感染小鼠 T 淋巴细胞功能影响的结果显示, IFN-PDS 对 T 淋巴细胞功能有双向调节作用, 一方面能够增加流感病毒感染小鼠脾淋巴细胞自身增殖反应性, 另一方面对刀豆蛋白 A 诱导的脾、胸腺细胞过强的增殖反应性有抑制作用。

4.2 抗 H9N2 亚型猪流感病毒

刘宝剑等^[83]通过观察探讨人参皂苷 Rb₁ 拮抗主要攻击肺部的病毒的作用能力和机制。结果表明, Rb₁ 具有清除由病毒诱导的肺损伤组织中自由基的作用, 减免自由基对肺组织的氧化损伤。

4.3 抗 H3N2 甲型流感病毒

张春晶等^[84]研究结果表明, 人参皂苷 Rg₁ 和 Rb₁ 可通过降低病毒感染细胞中 ROS 产生水平、降低氧化应激敏感的信号传导通路 Nn-cB 及 AP-1 的转录活性, 并抑制二者下游靶基因 IL-8 表达。Song 等^[85]研究评价了人参皂苷 Re 对裂解灭活 H3N2 流感病毒抗原诱导的小鼠免疫应答的佐剂作用。结果表明, 人参皂苷 Re 可显著提高血清特异性 IgG、IgG1、IgG2a 和 IgG2b 应答、HI 滴度、淋巴细胞增殖反应以及 IFN- γ 和 IL-5 的分泌。

4.4 抗呼吸道合胞病毒

程淼等^[86]应用 HPLC-MS 分析人参总皂苷及其药物血清的主要成分, 结果发现与未感染 RSV 的 HEp-2 细胞组比较, 病毒对照组感染后 24、48、72 h IFN- α 等细胞炎性因子水平升高; 人参总皂苷组感染后, 相同时间段的 IFN- α 、IL-1 β 、IL-8、TLR3 和 TLR7 水平均降低。这表明其可能通过调节 TLRs 相关细胞炎性因子, 抑制细胞炎性反应进而起到治疗 RSV 感染的肺炎的作用。

4.5 抗 I 型单纯疱疹病毒 (HSV-I)

陈保鸿等^[87]临床观察发现人参茎叶皂苷治疗该病毒疾病有效率为 93.55%。李静波等^[88]筛选出的人参皂苷 Rb₁ 对 HSV-I 感染细胞具有明显的保护作用, 且这种保护作用可能与细胞内 cAMP 的水平有关。21 世纪后, 李平亚等^[89]研究发现, 1/20~1/640 倍稀释的人参皂苷 Rg₃ 对 HSV-I 有抑制作用。梁园

园等^[90]进一步研究发现适当浓度的人参皂苷 Rb₁ 能抑制因 HSV-I 感染所致细胞凋亡的异常及 NGF mRNA 的表达变化。推测人参皂苷 Rb₁ 可能通过上调 NGF mRNA 的表达并抑制细胞凋亡从而起到抗病毒、保护神经的作用。

4.6 抗 II 型单纯疱疹病毒 (HSV-II)

Stephen 等^[91]评价了人参中 12 个最相关的人参皂苷在 Vero 细胞中对 HSV-I、HSV-II 的毒性和抑制作用。结果表明, 20(S)-人参皂苷 Rg₃ 对 HSV-I 和 HSV-II 的抑制作用最强, IC₅₀ 约为 35 μ mol/L。当病毒在加入细胞前暴露于 20(S)-人参皂苷 Rg₃ 中 4 h 时, 抑制作用最显著 (与对照组相比超过 100%)。

4.7 抗 γ 疱疹病毒 (MHV-68)

MHV-68 是疱疹病毒科病毒的一个亚家族, 是与各种癌症和相关疾病的发生密切相关的肿瘤病毒^[92]。Kang 等^[93]研究了人参皂苷 Rg₃ 异构体 20(R)-和 20(S)-人参皂苷 Rg₃ 对小鼠 MHV-68 的抗病毒活性。结果发现 S 型人参皂苷 Rg₃ 比 R 型更有效抑制化学诱导的人 MHV-68 在 EBV 阳性 BC-3 和 KSHV 阳性 Raji 细胞系中的裂解复制。推测其作用与抑制了 p38 和/或 JNK 相关的 MAPK 信号通路有关。

4.8 抗 HIV

Jeong 等^[94]研究了原人参皂苷 Rh₁ 对 TAT 表达的 CHME5 细胞和 D3 感染的人原代巨噬细胞的抗细胞保护作用。在脂多糖/放线菌亚胺 (LPS/CHX) 存在下, 人参皂苷 Rh₁ 可有效消除调节蛋白 (TAT) 转导的 CHME5 细胞和感染 D3 的人原代巨噬细胞的细胞保护表型并显著抑制 LPS/CHX 诱导的 Akt 磷酸化以及雷帕霉素和 Bcl-2 相关死亡启动子的哺乳动物靶点激活。此外, 人参皂苷 Rh₁ 还能够抑制丙酮酸脱氢酶硫酰胺激酶同工酶 1 (PDK-1) 的磷酸化。人参皂苷 Rh₁ 在米替膦苷 (5 μ mol/L) 存在下, 增加了对表达 HIV1Tat 的巨噬细胞的抗细胞保护作用。

4.9 抗柯萨奇病毒

张圳等^[95]观察了人参皂苷 Re 与人参皂苷 Rb₃ 联合作用在病毒性心肌 (VMC) 中的作用情况, 探讨其治疗 VMC 的作用机制, 发现人参皂苷 Re 与人参皂苷 Rb₃ 能够降低心肌纤维化程度、对心肌保护的机制之一是通过降低体内过氧化物水平来完成。

4.10 抗甲型肝炎病毒

Lee 等^[81]研究发现人参皂苷 Rg₁、Rb₁ 在体外对

甲型肝炎病毒滴度有明显的抑制作用。

4.11 抗轮状病毒

Yang 等^[96]采用新生 10 日龄小鼠经口接种轮状病毒 (RV) 的体内实验模型。结果显示, 人参皂苷 Rb₂ 及其水解产物 20(S)-人参皂苷 Rg₃ 能够抑制 RV 的生长, 对感染细胞具有保护作用。

4.12 抗马立克氏病毒

付本懂等^[97]应用半定量 RT-PCR 方法, 比较了不同浓度的人参总皂苷对 MSB-1 细胞 L-meq 基因 mRNA 水平的影响。与对照组比较, 400 μg/mL 和 600 μg/mL 人参总皂苷作用 72 h 后可明显提高 L-meq 基因 mRNA 水平 ($P<0.01$)。褚秀玲等^[98]以人参皂苷 Rg₃ 口服途径对雏鸡进行建立病毒感染的模型, 用发

病率、保护率、平均存活日龄等指标进行评价。结果显示, 人参皂苷 Rg₃ 可明显降低试验鸡的发病率和肿瘤检出率, 能保护模型鸡的免疫器官并对感染细胞有减轻损伤的程度。人参皂苷及其衍生物抗病毒作用要优于盐酸吗啉胍^[99-100]。

根据以上各体内外实验研究报道, 不同的人参皂苷对于不同的病毒类型具有确定或可能的抗病毒作用机制。对于呼吸道病毒和 CVB3, 可抑制感染细胞中活性氧的产生; 对于疱疹病毒, 主要是阻止病毒吸附、复制等过程, 即干扰其感染途径; 对于 HIV, 可能通过清除其感染细胞而发挥作用; 对于马立克氏病毒, 可能是通过提高病毒细胞内基因含量从而加速感染细胞凋亡 (表 4)。

表 4 人参皂苷可能存在的抗病毒机制

Table 4 Antiviral effect or mechanism of ginsenosides

病毒名称	抗病毒作用或机制
H9N2 亚型猪流感 (呼吸道病毒)	人参皂苷 Rb ₁ 在一定范围内具有清除由病毒诱导的肺损伤组织中自由基的作用, 保护自由基对肺组织的氧化损伤 ^[82]
H3N2 甲型流感病毒 (呼吸道病毒)	人参皂苷 Rg ₁ 和 Rb ₁ 可拮抗病毒感染细胞中 ROS 产生水平 ^[84]
RSV (呼吸道病毒)	人参总皂苷能够降低 IFN-α、IL-1β、IL-8、TLR3 和 TLR7 水平 ^[86]
HSV-I (疱疹病毒)	人参茎叶皂苷能够阻止病毒吸附和穿入细胞以及抑制病毒复制 ^[87] ; 人参皂苷 Rb ₁ 可能通过上调 NGF mRNA 的表达抑制细胞凋亡 ^[89]
HSV-II (疱疹病毒)	20 (S)-人参皂苷 Rg ₃ 下调了表皮生长因子受体; 与病毒附着蛋白结合, 从而减少病毒渗透的机会 ^[91]
MHV-68 (疱疹病毒)	20 (R)和 20 (S)-人参皂苷 Rg ₃ 抑制 p38 和/或 JNK 相关的 MAPK 信号通路从而抑制 MHV-68 的裂解复制 ^[73]
HIV	人参皂苷 Rh ₁ 可能通过抑制 pdk1/akt 途径来清除 hv-1 感染的巨噬细胞 ^[94]
CVB3	人参皂苷 Re 与 Rb ₃ 可能是通过降低体内过氧化物水平进而降低心肌纤维化程度 ^[95]
马立克氏病毒	人参总皂苷可能是通过提高 L-meq 基因的含量, 间接抑制 L-meq 基因的作用, 诱导细胞凋亡, 从而抑制 MSB-1 细胞的增殖 ^[96]

5 结语

COVID-19 属中医温病学“瘟疫”范畴。对于经历了数百次瘟疫的中华民族来说, 中医药“宝库”已积累了千年的经验, 形成了较为成熟的治疗系统, 发明了效果显著的中药方剂和各种中医药防治手段, 且都分门别类地载入传统医学古籍, 如《伤寒论》《温病条辩》和《温疫论》等。

“氧饱和度不够, 要补气, 人参要加大用量!” 这是面对气管插管危急病患, 武汉市第一人民医院中医联合专家组副组长谢沛霖和国家中医急救组组长、北京市中医院院长刘清泉等讨论制定出的中药

三管齐下的急救方案中就用到人参煎剂来大补元气 (安宫牛黄丸、参麦注射液和独参汤)^[101]。湖南中医药大学毛以林教授认为老弱或大病初愈的人可以服用人参等一些中药来增强正气。《内经》曰: “正气存内, 邪不可干。邪之所凑, 其气必虚。”《神农本草经》载“人参, 主补五脏, 安精神, 定魂魄, 止惊悸, 除邪气, 明目, 开心益智, 久服轻身延年”。《本草新编》上记载, 人参除邪气, 其意有二: 一者能去外感之邪, 再者能去内生之邪, 又因其能扶助正气, 故祛邪如扫荡。《温疫论》记述人参的作用为助药力、扶正气两方面。助药力主要可以祛邪气、

增药效；而扶正气主要是通过养阴津、调胃气、救坏证来实现。人参作为国内外公认的“补气养血、扶正固本”之极品，既是中华民族“正气”的瑰宝，更是全世界人们健康财富。面对这场突如其来的疫情，2020 年 2 月 14 日，工信部形成并公布了疫情防控重点保障物资（医疗应急）清单，将人参、党参等 23 种饮片纳入疫情防控重点保障物资清单。

尽管这次新冠疫情临床实践中再次显示出人参这一“百草之王”在中医药中的作用和地位，大量的文献研究报道也证明了人参方剂、人参提取物及人参皂苷具有显著的抗病毒效果。如人参皂苷 Rg₃，吉林大学李平亚教授课题组研究证明其具有显著地抗单纯疱疹病毒的作用，并获得国家科技部重大新药创制项目资助，已按化药一类完成眼膏制剂抗单纯疱疹病毒 III 期临床研究（SFDA 批件号：2004L04263）。但研究的单体皂苷还有限，人参皂苷抗 SARS-CoV-2 的研究还未见报道，还需从上百种已知的皂苷中开展抗 SARS-CoV-2 的活性筛选，发现活性更强的先导化合物或候选药物。本课题组已从人参属植物中获得人参皂苷 300 余种，对新发现的新人参皂苷公斤级制备及在抗肿瘤^[102-104]、降血糖^[105-106]、抗肝纤维化^[107-108]和保护心肌^[109-110]等方面取得一定成果和经验，但对病毒的研究还未开展。人参皂苷具有疗效明确、副作用小、来源经济等特点。如能利用人参的“扶正祛邪”及现代免疫调节和抗病毒古今应用的临床经验和研究结果，集合传统医学方法和现代科学技术手段，研制安全、有效、经济的防控各种病毒性疾病创新药物和健康产品，将对我国人参资源的综合利用和药用价值提升具有重要的科学和经济意义。

参考文献

- [1] Zhao Y, Wang W, Rayburn E, et al. Isolation, structural determination, and evaluation of the biological activity of 20(S)-25-methoxyl-dammarane-3 β , 12 β , 20-triol [20(S)-25-OCH₃-PPD], a novel natural product from *Panax notoginseng* [J]. *Med Chem*, 2007, 3: 51-60.
- [2] Lee S Y, Kim G T, Roh S H, et al. Proteomic analysis of the anti-cancer effect of 20(S)-ginsenoside Rg₃ in human colon cancer cell lines [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2009, 73(4): 811-816.
- [3] Zhang L H, Jia Y L, Zhang H Q, et al. AD-1, a novel ginsenoside derivative, shows anti-lung cancer activity via activation of the p38 MAPK pathway and the generation of reactive oxygen species [J]. *Biochim*

Biophys Acta, 2013, 1830(8): 4148-4159.

- [4] 季云, 陈永昌, 马锦洪, 等. 人参皂苷 Rb₂ 对肠道病毒 71 型的体外抑制效应 [J]. *江苏大学学报: 医学版*, 2016, 26(3): 215-218.
- [5] 郑兵. 人参煎剂与皂苷对小鼠免疫功能影响的比较研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2012.
- [6] Li D W, Cao J Q, Zhao Y Q, et al. New dammarane-type triterpenoids from the leaves of *Panax notoginseng* and their protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity [J]. *J Ginseng Res*, 2014, 38(1): 28-33.
- [7] Xu J, Liu H R, Su G Y, et al. Purification of ginseng rare sapogenins 25-OH-PPT and its hypoglycemic, antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms [J]. *J Ginseng Res*, 2019, doi: org/10. 1016/j.jgr.2019.11.002.
- [8] Kong H L, Li Z Q, Zhao Y J, et al. Ginsenoside Rb₁ protects cardiomyocytes against CoCl₂-induced apoptosis in neonatal rats by inhibiting mitochondria permeability transition pore opening [J]. *Acta Pharmacol Pin*, 2010, 31(6): 687-695.
- [9] Wu Y L, Wan Y, Jin X J, et al. 25-OCH₃-PPD induces the apoptosis of activated t-HSC/Cl-6 cells via c-FLIP-mediated NF- κ B activation [J]. *Chemico Biol Interactions*, 194(2011): 106-112.
- [10] Han X, Song J, Lian L H, et al. Ginsenoside 25-OCH₃-PPD promotes activity of LXRs to ameliorate P2X₇R-mediated NLRP3 inflammasome in the development of hepatic fibrosis [J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66: 7023-7035.
- [11] 史淑丹. 人参皂苷 Rg₃ 对小鼠模型的镇痛效能与透皮性能研究 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2019.
- [12] Kim M K, Kang H, Baek C W, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of ginsenoside Rf in a rat model of incisional pain [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(2): 183-191.
- [13] 国家卫生健康委员会 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第三版）的通知 [EB/OL]. 2020-01-23, <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.shtml>.
- [14] 夏文广, 安长青, 郑婵娟, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 34 例临床研究 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(5): 375-382.
- [15] 李素云, 李高阳, 张华茹, 等. 祛肺毒一号方治疗新型冠状病毒肺炎重型/危重型患者临床疗效分析 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(13): 1-10.
- [16] 傅晓霞, 林路平, 谭行华. 透解祛瘟颗粒治疗新型冠状病毒肺炎临床观察 [J/OL]. *中国实验方剂学杂志*, 2020-02-19, <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20201314>.
- [17] 国家卫生健康委员会 国家中医药管理局办公室. 关

- 于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）的通知 [EB/OL]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [18] 国家卫生健康委办公厅 国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）的通知 [EB/OL]. 2020-03-04, <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [19] 詹常森. 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》推荐中成药解析 [J]. 中成药, 2020-03-18, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.r.20200317.1507.002.html>
- [20] 王传池, 吴珊, 江丽杰, 等. 全国各地新型冠状病毒肺炎中医药诊治方案综合分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020-02-26, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5699.R.20200225.1702.006.html>.
- [21] 胡伶姿, 张婷婷, 吕文良, 等. 麻黄、石膏、人参治疗外感高热应用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(2): 179-181.
- [22] 陈广坤, 李园白, 王琳, 等. 抗流感病毒的古方用药规律分析 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(11): 2782-2783.
- [23] 钱玉凡, 谈嫋嫋. 败毒散治疗小儿病毒性上呼吸道感染 37 例 [J]. 陕西中医杂志, 1999, 20(7): 297-298.
- [24] 李有田, 董宇翔, 张二力, 等. 参众花草汤预防传染性非典型肺炎的急性毒理与药理学研究 [J]. 吉林中医药杂志, 2004(12): 51-52.
- [25] 无症状 HIV 感染者治疗前后血清 NPI 检测的临床意义 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 225-227.
- [26] 王丹妮, 蒋自强, 许前磊, 等. 基于复杂网络分析回顾性研究艾滋病中医方药规律 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(3): 187-191.
- [27] 张耀. 补中益气汤辅助治疗艾滋病的效果观察 [J]. 当代医药论丛, 2019, 17(12): 79-80.
- [28] 范琼, 段清克, 梁健, 等. 补中益气汤治疗艾滋病发热 40 例疗效观察 [J]. 国医论坛, 2014, 29(1): 38-39.
- [29] 汪厚祥. 补中益气汤治疗艾滋病临床观察 [J]. 甘肃中医, 2011, 24(5): 59.
- [30] 陶鹏飞, 杨韵秋, 林森, 等. 健脾和胃法治疗艾滋病合并脾胃虚弱型功能性消化不良疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(S2): 24-25.
- [31] 张绿浪, 邓长刚, 陈思源. 隔姜灸神阙穴联合参苓白术散对艾滋病脾虚证腹泻及免疫功能的影响 [J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(9): 24-28.
- [32] 陈卫建, 吴文君, 张铁军. 参苓白术散加减治疗艾滋病高效抗逆转录病毒治疗后胃肠道副反应 36 例 [J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(4): 256.
- [33] 欧松, 邓晓军, 杨炼, 等. 参苓白术散分期干预脾胃亏虚艾滋病随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(4): 20-22.
- [34] 黄中玲, 梅振华, 李萍, 等. 参苓白术散合方治疗艾滋病腹泻验案 2 则 [J]. 新中医, 2010, 42(8): 178-179.
- [35] 杨国红, 崔敏, 周立华, 等. 参苓白术散治疗艾滋病相关性腹泻疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(1): 150-153.
- [36] 陈明, 陈铿, 杨慧芳. 参苓白术散合真人养脏汤治疗艾滋病腹泻 40 例的疗效观察 [J]. 甘肃中医杂志, 2008, 21(11): 22-23.
- [37] 李耀清, 杨巧红, 甄麦义, 等. 参苓白术散加味治疗 HIV/AIDS 口腔溃疡 65 例 [J]. 江苏中医药杂志, 2008(10): 68.
- [38] 姚荣妹, 韩淑英, 吴范武, 等. 中药治疗柯萨奇 B 病毒性心肌炎的研究进展 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(1): 187-189.
- [39] 邢纪萍, 包巨太, 李志田, 等. 抗柯萨奇 B 中药胶囊治疗病毒性心肌炎的临床疗效评价 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2003, 8(6): 701-703.
- [40] 宋莉莉, 雷雪明, 王凤, 等. 参松养心胶囊对急性病毒性心肌炎心肌的疗效及机制的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(2): 930-931.
- [41] 蒋丽敏, 王雪峰, 魏克伦, 等. 小柴胡汤对体外病毒性心肌炎模型的心肌细胞酶组织化学的影响 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2002(3): 66.
- [42] 曹洪欣, 殷惠军. 益气养阴复方防治病毒性心肌炎心肌损伤的实验研究 [J]. 中国中医药科技, 1998, 5(6): 364-365.
- [43] 薛支祥. 中药治疗病毒性心肌炎疗效观察 [J]. 吉林中医药杂志, 2007, 27(11): 16.
- [44] 邢练军, 季光, 王育群, 等. 乙肝辨证分型与病毒复制关系的初步研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2001, 28(12): 710-711.
- [45] 王雪洁, 杜凤霞, 于珊珊, 等. 治疗慢性乙型病毒性肝炎的中药注射剂及其部分药品不良反应回顾性分析 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(1): 13-15.
- [46] 张树剑, 仇裕丰. 无症状乙型肝炎病毒携带者的中医药治疗概况 [J]. 国医论坛, 1999(3): 45-47.
- [47] 焦振灵. 资生健脾汤加减联合人参健脾片治疗轮状病毒感染性腹泻疗效观察 [J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(11): 1243-1244.
- [48] 王晓妍, 王伟, 孙蓉, 等. 参苓白术散含药血清体外抗轮状病毒的实验研究 [J]. 山东中医杂志, 2018, 37(1): 58-62.
- [49] (宋) 陈师文. 太平惠民和剂局方 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2018.
- [50] 国家药典委员会著. 中华人民共和国药典临床用药须知 中药成方制剂卷 2015 年版 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017.
- [51] (金) 李杲, (金) 李东垣著. 脾胃论 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018.
- [52] 清·罗美. 古今名医方论 [M]. 北京: 学苑出版社, 2013.

- [53] 中国药典[S]. 一部. 2015.
- [54] 张仲景. 伤寒论 [M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2018.
- [55] Chu C. Profiling the ginsenosides of three ginseng products by LC-Q-TOF/MS [J]. *J Food Sci*, 2013, 78(5): 653-659.
- [56] 陈卫文. 人参皂苷 Rh₂ 抑制肝癌细胞 HepG2 的增殖和迁移及机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [57] 焦国英, 商大伟. 炮制人参对药理作用的影响 [J]. 邯郸医学高等专科学校学报, 2001, 14(6): 510.
- [58] Sohn S H, Kim S K, Kim Y O, *et al*. A comparison of antioxidant activity of Korean White and Red Ginsengs on H₂O₂-induced oxidative stress in HepG2 hepatoma cells [J]. *J Ginseng Res*, 2013, 37(4): 442-450.
- [59] 赵远, 戴佳丽, 吕佳, 等. 人参及其炮制品对小鼠耐缺氧抗疲劳作用的研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(5): 1040-1042.
- [60] 张先达. 微波理疗联合人参五味子汤治疗小儿难治性肺炎 30 例 [J]. 云南中医中药杂志, 2017, 38(3): 65-66.
- [61] Kim H, Jang M, Kim Y, *et al*. Red ginseng and Vitamin C increase immune cell activity and decrease lung inflammation induced by influenza A virus/H1N1 infection (Article) [J]. *J Pharm Pharm*, 2016, 68(3): 406-420.
- [62] Sung H, You S J, Young K C. Beneficial effects of a combination of Korean Red Ginseng and highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected patients [J]. *Clin vaccine Immunol*, 2009, 16(8): 1127-1131.
- [63] 高玉峰, 张凤英, 米术斌. 生黄合剂对病毒性心肌炎小鼠的干预实验 [J]. 中国临床康复杂志, 2006(35): 51-53.
- [64] 陈凯, 王淑敏. 中西医结合治疗病毒性心肌炎 62 例 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(11): 1178-1179.
- [65] 童其田. 中西医结合治疗小儿病毒性心肌炎疗效探讨 [J]. 实用中西医结合临床, 2008, 6(6): 37-38.
- [66] Choi S H, Yang K J, Lee D S. Effects of complementary combination therapy of Korean red ginseng and antiviral agents in chronic hepatitis B [J]. *J Alternat Compl Med*, 2016, 22(12): 964-969.
- [67] 崔璐璐, 聂俊军. 慢肝康丸配合西药治疗急性乙型肝炎及对病毒复制的影响 [J]. 陕西中医, 2015, 36(4): 461-464.
- [68] 郝大林. 中西医结合方案治疗慢性乙型肝炎的临床研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, (24): 330-333.
- [69] 赵生珍. 恩替卡韦联合自拟中药治疗失代偿期乙型肝炎肝硬化患者的疗效观察 [J]. 青海医药杂志, 2019, 49(8): 67-69.
- [70] 荆红. 四君子汤治疗小儿轮状病毒肠炎疗效观察 [J]. 贵州医药, 2016, 40(6): 607-608.
- [71] Kim J Y, Hyoung J K, Hong-Jin K. Effect of oral administration of Korean red ginseng on influenza A (H1N1) virus infection [J]. *J Ginseng Res* 2011, 35(1): 104-110.
- [72] Lee J S, Hwang H S, Eu J K, *et al*. Immunomodulatory activity of red ginseng against influenza A virus infection [J]. *Nutrients*, 2014, 6(2): 517-529.
- [73] Kim E H, Kim S W, Park S J, *et al*. Greater efficacy of black ginseng (CJ EnerG) over red ginseng against lethal influenza A virus infection [J]. *Nutrients*, 2019, 11(8): 1879.
- [74] Yoo D G, Kim M C, Park M K, *et al*. Protective effect of Korean Red Ginseng extract on the infections by H1N1 and H3N2 influenza viruses in mice [J]. *J Med Food*, 15(10): 855-862.
- [75] Park E H, Yum J, Ku K B, *et al*. Red Ginseng-containing diet helps to protect mice and ferrets from the lethal infection by highly pathogenic H5N1 influenza virus [J]. *J Ginseng Res*, 2014, 38(1): 40-46.
- [76] Mcelhaney J E, Gravenstein S, Cole S K, *et al*. A placebo-controlled trial of a proprietary extract of north American ginseng (CVT-E002) to prevent acute respiratory illness in institutionalized older adults [J]. *J Amer Geri Soc*, 2004, 52(5): 857.
- [77] Lee J S, Lee Y N, Lee Y T, *et al*. Ginseng protects against respiratory syncytial virus by modulating multiple immune cells and inhibiting viral replication [J]. *Nutrients*, 2015, 7(2): 1021-1036.
- [78] Jong S L, Eun-ju Ko, Hye S H. Antiviral activity of ginseng extract against respiratory syncytial virus infection [J]. *International J Mol Med*, 2014, 34(1): 183-190.
- [79] Sung H, Kang S M, Lee M S, *et al*. Korean red ginseng slows depletion of CD4⁺ T cells in human immunodeficiency virus type 1-infected patients [J]. *Clin Diagnost Laborat Immunol*, 2005, 12(4): 497-501.
- [80] Cho Y K, Kim J E. Effect of Korean Red Ginseng intake on the survival duration of human immunodeficiency virus type 1 patients (Article) [J]. *J Ginseng Res*, 2017, 41(2): 222-226.
- [81] Lee M H, Lee B H, Lee S, *et al*. Reduction of hepatitis a virus on FRhK-4 cells treated with Korean Red Ginseng extract and ginsenosides [J]. *J Food Sci*, 2013, 78(9): 1412-1415.
- [82] 曹杰, 孙连坤, 程晓耕, 等. IFN-PDS 合剂对流感病毒感染小鼠 T 淋巴细胞增殖反应性的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2004(3): 357-359.
- [83] 刘宝剑, 王存连, 徐明举, 等. 人参皂苷 Rb₁ 对 H9N2

- 亚型猪流感病毒诱导急性肺损伤小鼠肺组织氧自由基的影响 [J]. 畜牧兽医学报, 2013(9): 1468-1474.
- [84] 张春晶, 顾立刚, 牛旭艳, 等. 人参皂苷 Rg_1 和 Rb_1 对流感病毒感染细胞的影响及其机制研究 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2009(10): 894-898.
- [85] Song X M, Chen J, Sakwivatkul K L. Enhancement of immune responses to influenza vaccine (H3N2) by ginsenoside Re [J]. *Intern Immunopharm*, 2010, 10(3): 351-356.
- [86] 程 淼, 王明哲, 宋金华, 等. 扶正解毒化痰方总苷提取物对呼吸道合胞病毒感染宿主细胞炎性反应的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(12): 35-39.
- [87] 陈保鸿, 刘淑敏, 王冠英, 等. 人参茎叶皂苷治疗口腔疱疹病毒感染的研究 [J]. 口腔医学, 1993, 13(1): 19-20.
- [88] 李静波, 王秀清, 孙 非. 人参茎叶皂苷对单纯疱疹病毒感染细胞的保护作用及与 cAMP 的关系 [J]. 吉林中医药杂志, 1993(1): 41-42.
- [89] 李平亚, 郝秀华, 赵春芳, 等. 人参皂苷- Rg_3 、 $-Rb_3$ 抗病毒作用的研究 [J]. 中国老年学杂志, 2001, 21(3): 215-216.
- [90] 梁园园, 王 斌, 李 玲, 等. 人参皂苷 Rb_1 抗单纯疱疹病毒 1 型感染及保护神经的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012(7): 975-979.
- [91] Stephen M W, Elliot A. Inhibition of Herpes Simplex Viruses, Types 1 and 2, by ginsenoside 20(S)- Rg_3 [J]. *J Microb Biot*, 2020, 30(1): 101-108.
- [92] Chang Y, Cesarman E, Pessin M S, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma [J]. *Science*, 1994, 266: 1865-1869.
- [93] Kang S, Song M J, Min H. Antiviral activity of ginsenoside Rg_3 isomers against gammaherpesvirus through inhibition of p38-and JNK-associated pathways [J]. *J Functional Foods*, 2018, 40: 219-228.
- [94] Jeong J J, Kim B, Kim D H. Ginsenoside Rh_1 eliminates the cytoprotective phenotype of human immunodeficiency virus type 1-transduced human macrophages by inhibiting the phosphorylation of pyruvate dehydrogenase lipoamide kinase isozyme 1 [J]. *Biol Pharm Bull*, 2013, 36(7): 1088-1094.
- [95] 张 圳, 杨春风, 李玉梅. 人参皂苷 Re 与 Rb_3 治疗小鼠病毒性心肌炎的作用机制研究 [J]. 中国小儿急救医学, 2015(2): 100-103.
- [96] Yang H, Oh K H, Kim H J, et al. Ginsenoside- Rb_2 and 20 (S)-ginsenoside- Rg_3 from Korean Red Ginseng prevent rotavirus infection in newborn mice [J]. *J Microb Biotech*, 2018, 28(3): 391-396.
- [97] 付本懂, 申海清, 王 鲁, 等. 人参总皂苷对马立克病肿瘤细胞系——MSB-1 细胞 L-meq 基因 mRNA 水平的影响 [J]. 中国兽医杂志, 2008(11): 9-11.
- [98] 褚秀玲, 苏建青, 韦旭斌. 人参皂苷 Rg_3 体内抗马立克氏病毒的作用 [J]. 湖北农业科学, 2010(1): 143-146.
- [99] 苏建青, 褚秀玲, 韦旭斌. 人参皂苷及其衍生物体内抗马立克氏病毒的间接免疫荧光观察与 PCR 检测 [J]. 中国兽医学报, 2010(4): 485-488.
- [100] 褚秀玲, 苏建青, 韦旭斌. 细胞病变观察法检测人参皂苷及其衍生物抗马立克氏病毒的作用 [J]. 中国畜牧兽医杂志, 2010(3): 179-183.
- [101] 武汉主战场中医抗击疫情纪实. 光明日报 (2020 年 02 月 26 日 01 版) 一线报道组, https://www.sohu.com/a/376046040_425345.
- [102] Wang W, Rayburn E R, Zhao Y Q, et al. Novel ginsenosides 25-OH-PPD and 25-OCH₃-PPD as experimental therapy for pancreatic cancer: Anticancer activity and mechanisms of action [J]. *Cancer Lett*, 2009, 278(2): 241-248.
- [103] Li W, Zhang X R, Ding M, et al. Genotoxicity and subchronic toxicological study of a novel ginsenoside derivative 25-OCH₃-PPD in beagle dogs [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43: 562-571.
- [104] 赵 琛, 苏光悦, 赵余庆. 人参皂苷及其衍生物抗结肠癌作用及机制的研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(16): 2477-2483.
- [105] Ning Y, Sai N Z, Shi L Y, et al. The inhibition of α -glycosidase and protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) activities by ginsenosides from *Panax ginseng* C. A. Meyer and simultaneous determination by HPLC-ELSD [J]. *J Funct Foods*, 2016, 23: 188-197.
- [106] 张酉珍, 苏光悦, 夏晓艳, 等. 天然达玛烷型皂苷降血糖作用的研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(15): 2758-2763.
- [107] Su G Y, Li Z Y, Wang R, et al. Signaling pathways involved in p38-ERK and inflammatory factors mediated the anti-fibrosis effect of AD-2 on thioacetamide-induced liver injury in mice [J]. *Food Funct*, 2019, doi: 10.1039/c8fo02405g.
- [108] 孙媛媛, 赵 玉, 赵金畅, 等. 人参皂苷抗肝纤维化作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(9): 1912-1915.
- [109] Wang Z H, Su G Y, Zhang Z G, et al. 25-Hydroxyl-protopanaxatriol protects against H₂O₂-induced H9c2 cardiomyocytes injury via PI3K/Akt pathway and apoptotic protein down-regulation [J]. *Biomed Pharm*, 2018, 99: 33-42.
- [110] 王 巍, 苏光悦, 胡婉琦, 等. 近 10 年人参皂苷对心血管疾病的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(20): 3736-3740.