

人参皂苷协同增效的研究进展

莫秀丽¹, 陈石生^{2#}, 李涛¹, 严建刚^{2*}, 赵余庆^{1*}

1. 延边大学 长白山天然药物研究教育部重点实验室, 吉林 延边 133002

2. 完美(广东)日用品有限公司, 广东 中山 528400

摘要: 人参皂苷是人参中主要活性成分, 具有多种生物活性。人参皂苷与其他药物联合使用可产生协同增效作用, 作用于肿瘤、神经系统、心血管系统、免疫系统、血液和造血系统等, 提升人参皂苷的临床应用价值。综述了人参皂苷与其他药物协同增效作用于肿瘤、神经系统、心血管系统、免疫系统、血液和造血系统等, 为人参皂苷的临床应用提供参考。

关键词: 人参皂苷; 肿瘤; 神经系统; 心血管系统; 免疫系统; 血液和造血系统; 协同增效

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)12-3174-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.12.045

Research progress on synergy of ginsenosides

MO Xiu-li¹, CHEN Shi-sheng², LI Tao¹, YAN Jian-gang², ZHAO Yu-qing¹

1. Changbaishan Key Laboratory of Natural Medicine Research, Ministry of Education, Yanbian University, Yanbian 133002, China

2. Perfect (Guangdong) Commodity Co., Ltd., Zhongshan 528402, China

Abstract: Ginsenosides is the main active ingredients in *Ginseng Radix*, and has various biological activities. The combination of ginsenosides and other drugs had synergistic effects, which can act on tumors, nervous system, cardiovascular system, immune system, blood and hematopoietic system, etc., and can enhance the clinical application value of ginsenosides. This article reviews the synergistic effects of ginsenosides combined with other drugs on tumors, nervous system, cardiovascular system, immune system, blood and hematopoietic system, providing reference for the clinical application of ginsenosides.

Key words: ginsenosides; tumor; nervous system; cardiovascular system; immune system; blood and hematopoietic system; synergy

人参中含有多种化学成分, 其中人参皂苷是主要活性成分^[1]。迄今为止, 已经从人参中发现并且鉴定的人参皂苷有 100 余种。人参皂苷存在于人参的根、茎、叶、花和果实中, 具有改善记忆力、增强免疫功能、调节心肌功能、抗肿瘤、抗血栓和抗肝纤维化等多种生物活性^[2]。协同增效作用指的是两种或两种以上成分的组合作用效果远大于预期相加效应。人参皂苷与其他药物联合使用可产生协同增效作用, 作用于肿瘤、神经系统、心血管系统、免疫系统、血液和造血系统等, 提升人参皂苷的临床应用价值。本文综述了人参皂苷与其他药物协同增效作用于肿瘤、神经系统、心血管系统、免疫系统、血液和造血系统等, 为人参皂苷的临床应用提

供参考。

1 作用于肿瘤

1.1 对肺癌的作用

王柯等^[3]以 Lewis 肺癌小鼠为研究对象, 发现人参皂苷 Rg₃ (ig, 0.8 mg/kg) 联合吉西他滨和顺铂 (ip, 50 mg/kg、0.2 mL) 可明显抑制肿瘤体积的增大和肿瘤血管的生成, 并且出现了增效减毒作用。许霞辉^[4]以 C57BL6 小鼠为研究对象, 发现人参皂苷 Rg₃ (ig, 5 mg/kg) 联合苏拉明 (ip, 10 mg/kg) 可协同抑制癌细胞的生长和转移、抑制血管生成。人参皂苷 Rh₂ (30 mg/kg) 联合 BMAP28 肽 (15 mg/kg) 可协同诱导肺癌细胞凋亡^[5]。Yang 等^[6]发现 20 mg/kg 人参皂苷 Rd 联合 5 mg/kg 康普瑞汀磷酸二

收稿日期: 2023-07-31

作者简介: 莫秀丽 (2000—), 女, 硕士研究生, 主要研究方向为药理学。E-mail: mx119991215@163.com

*通信作者: 赵余庆 (1957—), 男, 教授, 研究方向为药食同源品功效物质发现与保健食品研发。E-mail: zzyq2022@126.com

严建刚 (1978—), 男, 工程师, 研究方向为功能食品。

#共同第一作者: 陈石生 (1987—), 男, 工程师, 研究方向为功能食品研发。

钠协同抑制癌细胞活力、抑制移植瘤的生长、改善肿瘤缺氧微环境。Zhao 等^[7]发现 0.75 mg/mL 人参皂苷联合 0.75 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 丝裂霉素 C 处理人非小细胞肺癌细胞系 A549、PC-9 细胞 48 h, 明显抑制癌细胞活力。杨扬^[8]使用稀有参皂苷群 (15 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 联合紫杉醇 (20 nmol/L) 处理对数生长期的 A549 细胞 48 h, 可协同诱导细胞凋亡、影响抗凋亡蛋白水平。原人参二醇联合化疗可提高抑瘤率、瘤细胞凋亡率^[9]。

1.2 对肝癌的作用

李玲玲^[10]研究表明人参皂苷 Rg_3 (30 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、奥沙利铂 (0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、索拉非尼 (2 $\mu\text{mol}/\text{mL}$) 联用可明显抑制肝癌细胞增殖、诱导肝癌细胞凋亡。钱丽^[11]研究表明人参皂苷 Rg_3 (ip, 5 mg/kg)、奥沙利铂 (5 mg/kg)、索拉非尼 (ig, 30 mg/kg) 两两联用较人参皂苷 Rg_3 单药抑瘤作用明显增强, 并且三药诱导癌细胞凋亡效果更强。汪曾秀^[12]以肝癌细胞株为研究对象, 发现人参皂苷 Rg_3 、奥沙利铂、索拉非尼联用可明显抗细胞黏附、抑制细胞迁移和细胞侵袭, 并且人参皂苷 Rg_3 与其他两药分别联用可协同抑制癌细胞生长、阻断细胞周期^[13]。倪雪娇^[14]、李尤^[15]、Lu 等^[16]以肝癌细胞株为研究对象, 发现人参皂苷 Rg_3 联用索拉非尼可明显抑制肝癌细胞增殖。Chen 等^[17]采用人参皂苷 Rg_3 (75 mmol/L) 联合青蒿琥酯 (15 mmol/L) 处理人肝癌细胞 48、72 h, 可明显诱导细胞凋亡、抑制癌细胞生长。研究表明, 人参皂苷 Rg_3 (100 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 联合阿霉素 (100 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 可协同抑制肝癌细胞活力^[18]。人参皂苷 Rb_1 (80 mg/mL) 分别与白消安 (60 mg/L)^[19]、黄芪 (60 mg/mL)^[20]可显著提高 NK 细胞对肝癌细胞杀伤率。人参皂苷 Rh_2 (80 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 联合 siRNA-DAD1 协同抑制肝癌细胞的增殖, 并促进其凋亡^[21]。刘霞^[22]以 ICR 小鼠为研究对象, 采用人参皂苷 Rd (ig, 20 mg/kg)、叶酸 (ig, 6 mg/kg)、二甲双胍 (ig, 240 mg/kg)、维生素 D_3 (ig, 200 IU/kg) 联合使用, 可协同减少结肠肿瘤数目。李鹏^[23]研究表明雷公藤红素-聚乙二醇-人参皂苷 Rh_2 载药胶束能有效抑制 A549/MDR 细胞的生长、提高耐药细胞内药物含量、诱导耐药细胞的凋亡。人参皂苷 Rp_1 (5 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 联用放线菌素 D (30 nmol/L) 可协同抑制结肠癌细胞生长^[24]。陈磊^[25]发现人参皂苷 CK 和人肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 可协同抑制结肠癌细胞存活、诱导细胞凋亡。Wang 等^[26]研究发现人

参皂苷 (10.0 mg/L) 与瑞戈非尼 (1 mg/L) 联合组对人肝癌细胞生长的抑制作用最强。Deng 等^[27]研究表明人参皂苷 (po, 520 mg/kg) 联用姜黄素 (po, 200 mg/kg) 可通过抑制炎症的发生和血管的生长, 抑制肿瘤的生长。

1.3 对咽癌的作用

Li 等^[28]发现人参皂苷 Rb_1 (80 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 联合阿帕替尼 (40 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 作用于人下咽癌细胞 72 h 可抑制肿瘤体积、抑制肿瘤血管的形成。周芳亮等^[29]以健康 BALB/c 裸鼠为研究对象, 发现人参皂苷 Rg_3 (ig, 5 mg/kg) 联合小檗碱 (ig, 10 mg/kg) 可明显抑制移植瘤的生长、诱导移植瘤的凋亡。

1.4 其他抗癌作用

Ben-Eltrik 等^[30]用不同浓度药物处理人前列腺癌细胞 24、48、72 h, 结果表示 20(S)-原人参二醇 (100 mol/L) 联合骨化三醇 (10 nmol/L) 可协同抑制癌细胞增殖、影响细胞周期进程、调节细胞凋亡。研究表明, 人参皂苷 Rb_1 、 Rc 、 CK (20、250、250 mol/L) 与知母皂苷 AIII (36 mol/L) 对诱导癌细胞凋亡具有协同作用^[31]。Lv 等^[32]发现人参皂苷 Rh_2 (30 mg/kg) 联合 SMI-4a (15 mg/kg) 可以抑制黑色素瘤细胞的细胞活力、诱导其凋亡。人参皂苷 Rg_1 (6.25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 联合奈达铂 (4.607 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 可协同抑制卵巢癌细胞增殖、阻滞细胞周期^[33]。Lee 等^[34]以膀胱癌细胞为研究对象, 发现人参皂苷 Rg_3 (50 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 和顺铂 (20 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 处理膀胱癌细胞 48 h 可协同抑制癌细胞生长、改变细胞周期。人参皂苷 Rg_3 (3.0 mg/kg) 联合环磷酰胺 (20 mg/kg) 协同抑制卵巢癌生长、延长小鼠生命周期、抑制肿瘤增殖和血管生成^[35]。此外, 人参皂苷 Rg_1 (ip, 20 mg/kg) 联合环磷酰胺 (ip, 20 mg/kg) 提高巨噬细胞吞噬功能^[36]。研究表明, 人参皂苷 Rh_2 (40 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 联合氟达拉滨 (2 $\mu\text{mol}/\text{L}$)、硼替佐米 (50 nmol/L) 协同促进淋巴癌细胞凋亡^[37]。

人参皂苷与康普瑞汀磷酸二钠^[6]、阿帕替尼^[28]、知母皂苷 AIII ^[31]抑制肿瘤细胞活力、影响肿瘤细胞的增殖速率、升高细胞凋亡因子水平、抑制肿瘤细胞迁移和侵袭、影响血管内皮生长因子水平^[38]。在抗肿瘤方面, 人参皂苷 Rg_3 可通过影响 NF- κB 、PI3K/Akt、STAT3 等信号通路来发挥多种机制的抗肿瘤作用。同时在临床上, 研究者使用参一胶囊 (成分为人参皂苷 Rg_3) 与各种药物协同治疗癌症, 发现人参皂苷 Rg_3 无毒, 且耐受性良好。若能充分发

挥人参皂苷 Rg_3 在抗癌方面的作用, 将有望提高我国相关肿瘤的治疗率^[39]。

2 作用于神经系统

中脑黑质多巴胺能神经元的缺失是帕金森病发生的主要原因。晏振^[40]发现人参皂苷 Rg_1 (iv, 10 mg/kg) 与胰岛素样生长因子-1 (侧脑室给药, 0.5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$) 联合给药可以改善 MPTP 诱导的小鼠多巴胺能神经元的损伤, 较人参皂苷 Rg_1 单独给药效力提升。在体外实验中, 人参皂苷 Rg_1 与胰岛素样生长因子-1 联合给药可以增强 6-羟多巴胺诱导的神经元细胞 SK-H-NH 细胞活力, 较人参皂苷 Rg_1 组细胞活力明显提升。故人参皂苷 Rg_1 与胰岛素样生长因子-1 联合给药在帕金森病治疗中具有协同增效作用。同时, 人参皂苷 Rg_1 和京尼平苷等量联合应用也在保护缺氧神经元方面起到相同作用, 与京尼平苷单药组相比, 联合组的神经元活力提升。乳酸脱氢酶 (LDH) 泄漏率可反映药物细胞毒性, 联合给药可降低氧糖剥夺神经元细胞的 LDH 泄漏率^[41]。Gao 等^[42]研究表明人参皂苷 Rg_1 (50 mg/kg) 和神经干细胞移植联合使用在治疗脑卒中中达到协同增效的效果, 神经障碍评分显示, 相比人参皂苷 Rg_1 组, 联合组神经障碍能力降低, 脑梗死体积明显减小。Lu 等^[43]研究表明, 人参皂苷 Rg_1 联合热休克蛋白 70 组的神经元再生长度明显长于是人参皂苷 Rg_1 组, 在保护神经方面可协同增效。人参皂苷 Rb_1 (ig, 60 mg/kg) 和罗格列酮 (ig, 3 mg/kg) 组小鼠找到平台象限的概率明显高于罗格列酮组, 表明在提高记忆力方面可达到协同增效的作用^[44]。Li 等^[45]研究发现在保护神经功能方面, 人参皂苷 Rb_1 (iv, 40 mg/kg) 和大黄素 (iv, 25 mg/kg) 联用组缩小脑梗死面积的能力较人参皂苷 Rb_1 组明显提高, 故联合组在治疗脑缺血再灌注中具有协同增效效果。池彬彬等^[46]研究证明, 人参皂苷 Rb_1 (20 mg/kg) 和左旋多巴 (23 mg/kg) 可明显恢复运动功能, 与其他各组相比, 药效最显著, 达到协同增效的作用。Zhang 等^[47]研究表明, 相比人参皂苷组, 人参皂苷 (ig, 80 mg/kg) 联合黄藤素 (ig, 200 mg/kg) 组的大鼠找到目标象限的能力明显提高, 而联合组 N 末端脑钠肽前体水平明显低于人参皂苷组, 指示认知和记忆功能的下降, 表明其可在改善认知和记忆功能中表现出协同增效作用。人参总皂苷 (ig, 300 mg/kg) 和石菖蒲挥发油 (ig, 60 mg/kg) 联合组比人参总皂苷组的乙酰胆碱转移酶水平升高, 表明联合组在提

高胆碱能神经系统功能时可发挥协同增效效果^[48]。人参总皂苷 (ig, 100 mg/kg) 联合淫羊藿苷 (ig, 10 mg/kg) 组在八臂电迷宫实验中出现的错误的次数较阳性药组减少, 并且联合组的神经元形态与假手术组最接近, 提示联合用药在提高学习记忆和保护海马神经元中表现出协同增效作用^[49]。

人参皂苷联用胰岛素样生长因子-1^[40]、罗格列酮^[44]、大黄素^[45]影响神经递质 (乙酰胆碱)、激素 (睾酮)、受体 (谷氨酸受体、雌激素受体)、脑源性神经营养因子 (N 末端脑钠肽前体) 以及多种细胞内信号分子 (NO、乙酰胆碱转移酶) 的水平^[50], 具有抗帕金森病^[39]、提高记忆力^[43]、治疗缺血再灌注损伤^[44]等多种生物活性。目前, 鄢硕^[51]阐明了人参皂苷、缬草与 Omega-3 复方制剂成为临床抗抑郁药物的潜力和优势, 为复方制剂的研究开发提供了参考, 多位研究者已利用细胞或动物模型证实了人参皂苷 Rg_1 的神经营养、神经保护作用, 且不良反应少、药理作用广泛^[52], 因此在协同治疗神经系统疾病方面人参皂苷具有较大的发展潜力。

3 作用于心血管系统

人参皂苷 Rb_1 (20 mg/kg) 联用磷酸川芎嗪 (40 mg/kg) 在扩张性心脏病转基因小鼠中存活率比磷酸川芎嗪组明显提高, 心率明显改善, 提示其在治疗扩张性心脏病中的协同增效作用^[53]。张雪^[54]研究表明人参皂苷 Rb_1 (0.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 联合乌头碱 (0.1 $\mu\text{mol}/\text{L}$) 可改善心肌细胞活力、影响心衰细胞 RNA 浓度, 较人参皂苷 Rb_1 组药效明显提高, 在治疗急性心力衰竭方面协同增效。血管内皮细胞产生 NO 对缺血心肌产生保护作用, 人参皂苷 Rg_1 (20 mg/kg) 和 B 族维生素组 NO 释放量较人参皂苷 Rg_1 组增长, 联合组的人参皂苷 Rg_1 入脑量明显高于人参皂苷 Rg_1 单药组, 协同治疗心肌缺血作用明显^[55]。Jiang 等^[56]研究证明, 在左心室射血分数和缩短分数中, 人参皂苷 (40 mg/kg) 联合五味子醇甲 (4 mg/kg)、麦冬皂苷 D (1 mg/kg) 组的药效比人参皂苷单药组明显改善。赵侠勇等^[57]发现人参总皂苷 (10 mg/kg) 联合异氟醚 (iv, 1.0 个 MAC 吸入 30 min) 可明显减少大鼠心肌梗死面积, 较人参总皂苷组药效提高, 同时抑制炎症因子的能力强于人参总皂苷单药组。

人参皂苷协同磷酸川芎嗪可增强 SOD 活性、减少心肌细胞和心肌的病理损伤、减少梗死面积/缺血面积、增强心功能等^[53, 58]。在临床方面, 李建华

等^[59]发现振源胶囊(主要含人参总皂苷)可改善患者心悸、失眠、气短乏力等症状。现代药理研究表明,人参皂苷 Rg₁、Rb₁、Re 在对抗心律失常、保护心肌组织、增加心肌收缩力等治疗心血管疾病方面效果显著^[60]。

4 作用于免疫系统

人参皂苷 Rg₃ (ig, 100 mg/kg) 和槐耳颗粒 (ig, 900 mg/kg) 联合给药组的脾指数、胸腺指数比人参皂苷 Rg₃ 单药组明显提高, 在免疫调节中发挥协同增效效果^[61]。人参皂苷 Rg₁ (50 μg) 和重组大肠埃希菌不耐热肠毒素 B 亚单位 (30 μg) 制成的鼻内佐剂对全身和黏膜免疫应答可产生协同增效现象, 联合用药组 IgG、IgA 吸光度值显著高于人参皂苷 Rg₁ 单药组^[62]。Zhou 等^[63]研究证明, 人参皂苷 (150 mg/kg) 与西洋参多糖 (1 500 mg/kg) 联合用药可明显提高胸腺指数, 此外, 联用组的 B 细胞明显高于人参皂苷组, 协同改善肠道免疫功能。人参皂苷 (80 mg/kg) 配伍雷公藤多苷 (8 mg/kg) 可在治疗类风湿关节炎中表现出协同增效结果, 通过关节炎指数显示联合组的药效明显高于人参皂苷单药组, 并且联合组的促炎因子水平比人参皂苷单药组降低^[64]。成纤维样滑膜细胞是滑膜炎中组织损伤和基质重塑的直接效应细胞, 从成纤维样滑膜细胞的吸光度值显示, 人参皂苷与雷公藤多苷联合组的药效比人参皂苷单药组明显提高^[65]。

人参皂苷联合槐耳颗粒影响免疫器官(脏器指数)、免疫细胞(淋巴细胞、树突细胞、巨噬细胞等)、免疫分子(淋巴因子、补体、抗体等)等指标^[62]。相比较其他人参皂苷单体而言, 人参皂苷 Rg₃ 免疫调节途径较全面, 发展前景较好。协同调节免疫功能的研究在动物模型中应用较多, 未来需开展临床方面的研究, 为其能投入临床应用提供依据^[66]。

5 作用于血液和造血系统

5-溴-2'-脱氧尿苷(BrdU)是标记细胞增殖的药物, 与单药组相比, 人参皂苷 Rg₃ (0.73 μmol/L) 联合维拉帕米 (0.52 μmol/L) 组的 BrdU 渗入率明显减少^[67]。白血病细胞系经过药物处理后对比 LDH 泄漏率可得出, 与人参皂苷 CK 组相比, 人参皂苷 CK (30 μmol/L) 联合阿糖胞苷 (4 μmol/L) 组药效明显增强, 可见联合组可在治疗白血病中发挥协同增效作用^[68]。血糖评估显示人参皂苷 Rb₁ (ig, 1 mg/kg) 和人参多糖 (ig, 60 mg/kg) 组药效比人参皂苷 Rb₁ 组显著提高, 可协同增效治疗糖尿病^[69]。

Chen 等^[70]发现人参皂苷 CK (ig, 80 mg/kg) 联合甲氨喋呤 (ig, 0.5 mg/kg) 可协同增效减轻贫血状态, 提升外周血中血红蛋白, 提示联合组药效高于甲氨喋呤单药组。人参皂苷联合参麦注射液在促进骨髓细胞增殖、提高造血功能方面具有较大效果^[71]。

人参皂苷联合维拉帕米^[67]、阿糖胞苷^[68]、人参多糖^[69]促进造血祖细胞/干细胞的增殖、分化, 延长造血细胞存活, 诱导 T 淋巴细胞白血病细胞凋亡, 抑制肿瘤新生血管, 提高淋巴细胞刺激指数^[72]。升血灵胶囊(人参总皂苷)、派能达胶囊(主要成分为人参总皂苷)与其他药物协同治疗血液和造血系统疾病已进入了临床研究。

6 作用于其他方面

从变形链球菌生长曲线可见, 相比人参皂苷 Rh₂ 单药组, 人参皂苷 Rh₂ 与氟化钠能协同增效抑制变形链球菌生长^[73]。抑制胶原降解 MMP-1 酶对于预防皮肤老化可能是至关重要的, 人参皂苷 CK 与桑橙素联合组可协同抑制 MMP-1 转录水平, 明显低于单药组水平^[74]。从人脐静脉内皮细胞的存活率可知, 人参皂苷 Re 与丹酚酸 B 联用可协同增强抗内皮细胞凋亡能力^[75]。NO 是在炎症部位产生的多效性介质, 相比人参皂苷 Rg₁ 组, 人参皂苷 Rg₁ 与低剂量糖皮质激素联用组提高了 NO 抑制率, 产生协同增强抗炎能力的效果^[76]。相比人参皂苷组, 人参皂苷联合沙棘多糖提高了线虫的存活率^[77]。通过对肺损伤评分可知, 人参总皂苷与乌司他丁联用可在治疗肺损伤中发挥协同增效作用^[78]。肝糖原含量越高说明能给机体提供的能量越多, 人参提取物联合牡蛎肽肝组的糖原水平明显高于人参提取物单药组^[79]。

7 结语

人参皂苷属于一类连接有糖链的三萜皂苷类成分, 是人参中最重要的生理活性物质^[80]。人参皂苷对人体健康有着重要作用, 其中的多种单体对多种器官起到保护作用, 不仅可以抗休克、保护胃肠道, 还可以安神益智、增强记忆能力、改善造血功能、保护心脏等。目前人参皂苷的研发已取得突破性进展, 其提取分离、单体产业化制备的技术要求已显著提高^[81]。在医药层面上, 协同作用的定义为两种或多种试剂的组合作用效果, 且大于预期相加效应^[82]。近年来对人参皂苷的功能深入挖掘的同时, 人参皂苷与其他药物联合使用治疗疾病也成为研究热点, 人参皂苷与可化学药、中药成分协同治

疗疾病, 其中联合化学药协同治疗疾病的研究较多。人参皂苷与其他药物组成的复方制剂协同治疗疾病的研究较少, 学者可拓展此方面的研究。

综上所述, 通过人参皂苷与其他药物协同作用可以促进人参皂苷功能效果的提高, 进行不同的组合优化, 实现协同增效结果, 为生产实践提供指导意义。人参皂苷与其他药物联用不仅能为治疗疾病提供更优选择, 同时也为天然药物的开发利用提供新的思路。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 赵璐, 许佳豪, 张玲. 人参皂苷抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(14): 2016-2022.
- [2] 高健, 吕邵娃. 人参化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药导报, 2021, 27(1): 127-130.
- [3] 王柯, 陈函, 胡志强, 等. 人参皂苷 Rg₃ 联合 GP 对 Lewis 肺癌小鼠抗肿瘤作用 [J]. 宁夏医科大学学报, 2022, 44(4): 343-348.
- [4] 许霞辉. 人参皂苷 Rg₃ 联合苏拉明对小鼠肺癌 TGF-β1 和 ERK 信号通路的影响 [D]. 衡阳: 南华大学, 2013.
- [5] 衣同辉, 王宏兰, 王洁, 等. 人参皂苷 20(S)-Rh₂ 联合 BMAP28 肽对肺癌细胞 A549 凋亡的影响及机制研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(22): 2719-2724.
- [6] Yang X, Gao M, Miao M, *et al.* Combining combretastatin A4 phosphate with ginsenoside Rd synergistically inhibited hepatocellular carcinoma by reducing HIF-1α via PI3K/AKT/mTOR signalling pathway [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(2): 263-271.
- [7] Zhao M, Wang D D, Che Y, *et al.* Ginsenosides synergize with mitomycin C in combating human non-small cell lung cancer by repressing Rad51-mediated DNA repair [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(3): 449-458.
- [8] 杨扬. “稀有人参皂苷群”与紫杉醇协同诱导 A549 细胞凋亡作用的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [9] 张锐, 徐华丽, 于小风, 等. 20(S)-原人参二醇对荷瘤裸鼠化疗的增效减毒作用 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2009, 35(2): 195-200.
- [10] 李玲玲. 人参皂苷 Rg₃、索拉非尼、奥沙利铂不同联合方式对肝癌细胞周期调控影响的实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [11] 钱丽. 人参皂苷 Rg₃ 及其与索拉非尼、奥沙利铂联合对诱导裸鼠人肝癌移植瘤细胞凋亡的实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [12] 汪增秀. 人参皂苷 Rg₃、索拉非尼、奥沙利铂不同联合方案抗人肝癌细胞株侵袭与转移的实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [13] 单魁中. 人参皂苷 Rg₃、索拉非尼、奥沙利铂不同联合方案对抑制人类肝癌细胞株生长的研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2012.
- [14] 倪雪娇. 人参皂苷 Rg₃、索拉非尼单药及联合对肝癌细胞 PI3K/Akt 信号通路影响的实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [15] 李尤. 人参皂苷 Rg₃、索拉非尼单药及联合对肝癌细胞 c-Met/MAPK 通路影响的实验研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [16] Lu M, Fei Z, Zhang G. Synergistic anticancer activity of 20(S)-ginsenoside Rg₃ and sorafenib in hepatocellular carcinoma by modulating PTEN/Akt signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1282-1288.
- [17] Chen Y J, Wu J Y, Deng Y Y, *et al.* Ginsenoside Rg₃ in combination with artesunate overcomes sorafenib resistance in hepatoma cell and mouse models [J]. *Ginseng Res*, 2022, 46(3): 418-425.
- [18] Kim D G, Jung K H, Lee D G, *et al.* 20(S)-Ginsenoside Rg₃ is a novel inhibitor of autophagy and sensitizes hepatocellular carcinoma to doxorubicin [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(12): 4438-4451.
- [19] 汪蕾, 陈红霞. 白消安与人参皂苷 Rb1 协同促进肝癌细胞分泌 HSP70 及其增强 NK 细胞杀伤功能的研究 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(29): 428-429.
- [20] 汪蕾, 陈红霞. 人参皂苷 Rb1 与黄芪协同逆转肝癌免疫抑制的实验研究 [J]. 当代医学, 2012, 18(32): 1-3.
- [21] 罗良, 师振予, 陈晨, 等. siRNA-DAD1 联合人参皂苷 Rh₂ 对肝癌 SMMC-7721 细胞增殖和凋亡的影响 [J]. 肿瘤药学, 2017, 7(4): 401-405.
- [22] 刘霞. 含人参皂苷 Rd、叶酸、维生素 D₃ 及二甲双胍组合物对炎症相关小鼠结肠癌发生的预防作用及其机理研究 [D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [23] 李鹏. 雷公藤红素-聚乙二醇-人参皂苷 Rh₂ 聚合物胶束的构建及协同抗非小细胞肺癌研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2021.
- [24] Yun U J, Lee I H, Lee J S, *et al.* Ginsenoside Rp₁, a ginsenoside derivative, augments anti-cancer effects of actinomycin D via downregulation of an AKT-SIRT1 pathway [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3): 605.
- [25] 陈磊. 高温修饰果胶的衍生物和人参皂苷 CK 与 TRAIL 协同抑制结肠癌的研究 [D]. 长春: 东北师范大学, 2019.
- [26] Wang B, Wang F, Ding A, *et al.* Regorafenib and ginsenoside combination therapy: Inhibition of HepG2 cell growth through modulating survivin and caspase-3 gene expression [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(9): 1491-1498.
- [27] Deng Z, Xu X, Yunita F, *et al.* Synergistic anti-liver cancer effects of curcumin and total ginsenosides [J]. *World J*

- Gastrointest Oncol*, 2020, 12(10): 1091-1103.
- [28] Li Y W, He F, Zhang Y, *et al.* Apatinib and ginsenoside-Rb₁ synergistically control the growth of hypopharyngeal carcinoma cells [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 3833489.
- [29] 周芳亮, 蔺婷, 刘洁, 等. 小檗碱联合人参皂苷 Rg₃ 对鼻咽癌裸鼠移植瘤细胞的干预作用 [J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56(18): 1496-1502.
- [30] Ben-Eltriki M, Deb S, Adomat H, *et al.* Calcitriol and 20(S)-protopanaxadiol synergistically inhibit growth and induce apoptosis in human prostate cancer cells [J]. *Steroid Biochem Mol Biol*, 2016, 158: 207-219.
- [31] Jung O, Lee S Y. Synergistic anticancer effects of timosaponin AIII and ginsenosides in MG63 human osteosarcoma cells [J]. *J Ginseng Res*, 2019, 43(3): 488-495.
- [32] Lv D L, Chen L, Ding W, *et al.* Ginsenoside G-Rh₂ synergizes with SMI-4a in anti-melanoma activity through autophagic cell death [J]. *Chin Med*, 2018, 13: 11.
- [33] 刘静波, 郭晨旭, 马玲. 人参皂苷 Rg₁ 联合奈达铂通过 Hedgehog 通路抑制卵巢癌细胞 OVCAR-3 的增殖及机制探究 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(4): 442-446.
- [34] Lee Y, Lee S, Ho J, *et al.* Synergistic antitumor effect of ginsenoside Rg₃ and cisplatin in cisplatinresistant bladder tumor cell line [J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(5): 1803-1808.
- [35] Xu T M, Xin Y, Cui M H, *et al.* Inhibitory effect of ginsenoside Rg₃ combined with cyclophosphamide on growth and angiogenesis of ovarian cancer [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(7): 584-588.
- [36] 蔡政. 人参皂苷 Rb₁ 对环磷酰胺的增效减毒作用研究 [J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(8): 1908-1909.
- [37] 章馨允. 人参皂甙 Rh₂ 联合化疗对 T 细胞淋巴瘤协同增效的分子机制 [D]. 天津: 天津医科大学, 2013.
- [38] Xu J, Pan Y, Liu Y, *et al.* A review of anti-tumour effects of ginsenoside in gastrointestinal cancer [J]. *Pharm Pharmacol*, 2021, 73(10): 1292-1301.
- [39] 赵璐, 许佳豪, 张玲. 人参皂苷抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(14): 2016-2022.
- [40] 晏振. 人参皂苷 Rg₁、胰岛素样生长因子-1 及二者合用抗帕金森病作用的机制研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2014.
- [41] Wang J, Hou J, Lei H, *et al.* Synergistic neuroprotective effect of microglial conditioned media treated with geniposide and ginsenoside Rg₁ on hypoxia injured neurons [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5328-5334.
- [42] Gao J, Bai P, Li Y, *et al.* Metabolomic profiling of the synergistic effects of ginsenoside Rg₁ in combination with neural stem cell transplantation in ischemic stroke rats [J]. *J Proteome Res*, 2020, 19(7): 2676-2688.
- [43] Lu D, Xu A, Mai H, *et al.* The synergistic effects of heat shock protein 70 and ginsenoside Rg₁ against tert-butyl hydroperoxide damage model *in vitro* [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 1-22.
- [44] 毛黎黎, 高晓斐, 孙子微, 等. 人参皂苷 Rb₁ 和罗格列酮联合用药对 2 型糖尿病痴呆小鼠记忆功能的影响及机制 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(24): 130-133.
- [45] Li Y, Xu Q Q, Shan C S, *et al.* Combined use of emodin and ginsenoside Rb₁ exerts synergistic neuroprotection in cerebral ischemia/reperfusion rats [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 943.
- [46] 池彬彬, 连晓媛. 人参皂苷组分联合左旋多巴治疗 6-OHDA 诱导帕金森模型及其潜在机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2018, 32(9): 702.
- [47] Zhang M, Chen W, Zong Y, *et al.* Cognitive-enhancing effects of fibrauretin on Aβ₁₋₄₂-induced Alzheimer's disease by compatibilization with ginsenosides [J]. *Neuropeptides*, 2020, 82: 102020.
- [48] 邓敏贞, 宁百乐, 王南卜, 等. 石菖蒲挥发油联合人参总皂苷对 APP/PS1 双转基因小鼠乙酰胆碱转移酶、胶质纤维酸性蛋白和海马组织病理形态学的影响 [J]. *中医学报*, 2019, 34(1): 80-85.
- [49] 郑彩霞, 李喜平, 陈丽萍. 人参总皂苷联合淫羊藿苷对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马神经细胞凋亡的影响研究 [J]. *中国药师*, 2014, 17(9): 1444-1447.
- [50] Hou W, Wang Y, Zheng P, *et al.* Effects of ginseng on neurological disorders [J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 55.
- [51] 鄢硕. 人参、缬草及 Omega-3 复方制剂的抗抑郁作用研究 [D]. 成都: 电子科技大学, 2013.
- [52] 李娜. 人参皂苷 Rg₁ 治疗神经退行性疾病的研究进展 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(15): 3345-3347.
- [53] Lu D, Shao H T, Ge W P, *et al.* Ginsenoside-Rb₁ and tetramethylpyrazine phosphate act synergistically to prevent dilated cardiomyopathy in cTnTR141W transgenic mice [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 59(5): 426-433.
- [54] 张雪. 人参皂苷 Rb₁ 配伍乌头碱增效减毒机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2016.
- [55] 陈银彬, 王玉芳, 侯志芳, 等. Rg₁ 联合 B 族维生素对急性心肌缺血小鼠 NO 释放及 Rg₁ 入脑量的影响 [J]. *特产研究*, 2016, 38(1): 5-8.
- [56] Jiang M, Kang L, Wang Y, *et al.* A metabonomic study of cardioprotection of ginsenosides, schizandrin, and ophiopogonin D against acute myocardial infarction in rats [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 350.
- [57] 赵侠勇, 李彦平, 乔晓如, 等. 人参总皂苷和异氟醚预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用 [J]. *西部医学*, 2020, 32(2): 189-193.
- [58] Sarhene M, Ni J Y, Duncan E S, *et al.* Ginsenosides for cardiovascular diseases; update on pre-clinical and clinical

- evidence, pharmacological effects and the mechanisms of action [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 166: 105481.
- [59] 李建华, 周训杰, 桂明泰, 等. 振源胶囊治疗室性早搏 30 例临床观察 [J]. 上海医药, 2014, 35(15): 34-35.
- [60] 陈昕, 阚晨静, 高磊, 等. 人参在心血管系统疾病中的研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2021, 42(11): 79-82.
- [61] 高慧婕, 李春霞, 刘树玲, 等. 人参皂甙 Rg₃ 联合槐耳颗粒对免疫抑制小鼠的免疫调节作用 [J]. 济宁医学院学报, 2014, 37(6): 399-402.
- [62] Su F, Wu Y, Li J, *et al.* *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin B subunit combined with ginsenoside Rg₁ as an intranasal adjuvant triggers type I interferon signaling pathway and enhances adaptive immune responses to an inactivated PRRSV vaccine in ICR mice [J]. *Vaccines* (Basel), 2021, 9(3): 266.
- [63] Zhou R, He D, Xie J, *et al.* The synergistic effects of polysaccharides and ginsenosides from American ginseng (*Panax quinquefolius* L.) ameliorating cyclophosphamide-induced intestinal immune disorders and gut barrier dysfunctions based on microbiome-metabolomics analysis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 665901.
- [64] 李振彬, 马华, 徐峥, 等. 雷公藤多苷配伍人参皂苷对大鼠佐剂性关节炎的增效作用 [A] // 全国第八届中西医结合风湿病学术会议论文集 [C]. 广州: 全国第八届中西医结合风湿病学术会议, 2010: 292-294.
- [65] 辛立波. 雷公藤多苷联合人参皂苷对巨噬细胞移动抑制因子诱导大鼠成纤维样滑膜细胞增殖及 RANKL/OPG 表达的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2011.
- [66] 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.
- [67] Kim S S, Seong S, Kim S Y. Synergistic effect of ginsenoside Rg₃ with verapamil on the modulation of multidrug resistance in human acute myeloid leukemia cells [J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(4): 1265-1269.
- [68] Qi W, Yan X, Xu X, *et al.* The effects of cytarabine combined with ginsenoside compound K synergistically induce DNA damage in acute myeloid leukemia cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110812.
- [69] Li J, Li R, Li N, *et al.* Mechanism of antidiabetic and synergistic effects of ginseng polysaccharide and ginsenoside Rb₁ on diabetic rat model [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 158: 451-460.
- [70] Chen J, Wang W, Jiang M, *et al.* Combination therapy of ginsenoside compound K and methotrexate was efficient in elimination of anaemia and reduction of disease activity in adjuvant-induced arthritis rats [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 1131-1139.
- [71] Zhang S, Mi Y, Ye T, *et al.* Carbohydrates and ginsenosides in Shenmai Injection jointly improve hematopoietic function during chemotherapy-induced myelosuppression in mice [J]. *Chin Med*, 2022, 17(1): 124.
- [72] 罗赞飞, 吴迪炯, 叶宝东, 等. 人参皂苷在血液系统疾病中应用及机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(7): 1724-1726.
- [73] 方圆. 人参皂苷 Rh₂ 型联合氟化钠对变形链球菌及其生物膜的作用研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [74] Lee S Y. Synergistic effect of maclurin on ginsenoside compound K induced inhibition of the transcriptional expression of matrix metalloproteinase-1 in HaCaT human keratinocyte cells [J]. *J Ginseng Res*, 2018, 42(2): 229-232.
- [75] Ke Y, Yun L, Shan L, *et al.* Salvianolic acid B and ginsenoside Re synergistically protect against Ox-LDL-induced endothelial apoptosis through the antioxidative and antiinflammatory mechanisms [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 662.
- [76] Song Y, Zhao F, Zhang L, *et al.* Ginsenoside Rg₁ exerts synergistic anti-inflammatory effects with low doses of glucocorticoids *in vitro* [J]. *Fitoterapia*, 2013, 91: 173-179.
- [77] 肖明阳. 沙棘多糖与人参皂苷联用对秀丽隐杆线虫的抗衰老作用研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2021.
- [78] Li Y, Zhang F, Chen W, *et al.* Total ginsenosides synergize with ulinastatin against septic acute lung injury and acute respiratory distress syndrome [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6): 7385-7390.
- [79] 骆贤亮, 晏永球, 冯凤琴. 牡蛎肽与人参提取物配伍提高雄性小鼠性功能及抗疲劳作用研究 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(1): 366-374.
- [80] 杨珊, 赵暖暖, 杨鑫, 等. 人参活性成分及药理作用研究进展 [J]. 中医药导报, 2023, 29(1): 105-107.
- [81] 刘伟, 刘永博, 王梓, 等. 人参的化学成分与转化机理研究进展 [J/OL]. 吉林农业大学学报: 1-11[2023-11-01].
- [82] Greco W R. The search for synergy: A critical review from a response surface perspective [J]. *Pharmacol Rev*, 1995, 47(2): 331-385.