

人参与其复方制剂防治肺病的研究进展

李涛¹, 李媛^{1,2}, 陈钰¹, 柯昂昂¹, 李易楠¹, 苏光悦^{1*}, 赵余庆^{1,3*}

1. 沈阳药科大学, 辽宁 沈阳 110016

2. 辽宁医药职业学院, 辽宁 沈阳 110016

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: 人参 *Panax ginseng* 是一种具有多种生理功能的传统药食两用植物, 是临床上应用最多的中草药之一, 有“百草之王”之称, 其复方制剂如人参补肺汤、参麦注射液等被广泛应用于临床。研究表明人参及其复方制剂具有抗动脉粥样硬化、抗心肌缺血、抗肿瘤、抗肝纤维化等作用。在新冠肺炎爆发后, 人参及其复方制剂被大量应用于肺损伤保护的临床及实验研究中, 发现其对各种肺部疾病具有较好疗效。人参的主要活性成分是其诸多功效的物质基础, 从人参皂苷等多种功效成分对人参及其复方制剂治疗肺病的作用及机制方面进行综述, 为人参及其复方制剂在临床上发挥更加广泛的治疗作用及其抗肺病作用的深入研究提供参考。

关键词: 人参; 复方制剂; 人参皂苷; 新型冠状病毒肺炎; 肺病

中图分类号: R286.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)17-5339-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.17.026

Research progress of *Panax ginseng* and its compound preparation on lung diseases

LI Tao¹, LI Yuan^{1,2}, CHEN Yu¹, KE Ang-ang¹, LI Yi-nan¹, SU Guang-yue¹, ZHAO Yu-qing^{1,3}

1. Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China

2. Liaoning Medical Vocational College, Shenyang 110016, China

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

Abstract: *Panax ginseng* is a traditional medicinal and edible plant with multiple physiological functions. It is one of the most widely used Chinese herbal medicines in clinic. It is known as the "king of herb". Prescriptions containing the Ginseng as their principal ingredient such as Renshenbufei Decoction and Shenmai injection are widely used in traditional Chinese Medicine. In addition, a large number of studies have shown that ginseng and its preparations have pharmacological effects such as anti-atherosclerosis, anti-myocardial ischemia, anti-tumor and anti-liver fibrosis. With the outbreak of novel coronavirus pneumonia, Traditional Chinese Medicine is widely applied in clinical and experimental studies on lung injury protection. It is found that they possess good curative effects on various lung diseases. However, the material basis and mechanism of their prevention and treatment on lung diseases are uncertain. The main active components of ginseng are the material basis of bioactivity of ginseng. The present review summarized the effects and mechanisms of ginseng and its preparations in the treatment of lung diseases via its functional components, which will provide a reference for the further study of ginseng and its preparations in anti-pulmonary disease and clinical treatments.

Key words: *Panax ginseng* C.A. Mey.; compound prescriptions; ginsenosides; COVID-19; lung disease

收稿日期: 2021-06-03

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(81703386); 沈阳药科大学骨干人才培养计划(ZQN2018003)

作者简介: 李涛(1997—), 男, 硕士研究生, 主要研究方向为药理学方向。

*通信作者: 苏光悦(1985—), 女, 副教授, 硕士生导师, 主要从事药理学及功能食品方向研究。E-mail: suggy@163.com

赵余庆(1957—), 男, 沈阳药科大学1989级天然药化专业硕士校友, 教授, 博士生导师, 发表SCI论文160余篇, 主持国家级项目30余项, 获科技进步奖12项, 主编著作21余部, 享受国务院特殊津贴, 主要从事天然药物及功能食品方向研究。

E-mail: zyx4885@126.com

人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 为五加科多年生草本植物, 具有“植物活化石”的美誉, 是我国传统的名贵中药材^[1], 具有保护中枢神经系统, 强心、抗休克、增强免疫力、延缓衰老、保护肝功能、抗溃疡、抗炎、抗肿瘤、抗抑郁等药理作用, 可用于治疗高血压、糖尿病肾病、胃癌、肺癌、乳腺癌等, 具有良好的开发前景^[2]。人参中的化学成分种类较多, 目前已分离出了 300 多种活性成分, 包括人参皂苷、人参多糖、挥发油、有机酸、生物碱、黄酮等, 其中人参皂苷是人参的主要活性成分^[3]。目前人参创新药物的研发状况包括中药类型的 I 类创新药 8 种, 化药类型 14 种, 并且近年来人参的新药申报显著增加。除此之外, 人参来源的复方制剂有 5266 种 (<http://www.cde.org.cn/index.jsp>), 越来越吸引研究者的注意, 具有广阔的应用价值。

2019 年末爆发的新型冠状病毒肺炎 (Corona Virus Disease 2019, COVID-19)^[4] 通过呼吸道传播, 攻击肺部, 并在肺泡内诱导浆液, 纤维蛋白渗出和透明膜的形成。轻型患者出现呼吸道阻塞、肌萎缩、肌无力症状, 重型患者肺部损伤严重, 肺功能下降, 最终发生呼吸衰竭导致死亡^[5]。人参及其复方制剂在新冠肺炎的预防与临床治疗中起了重要作用, 其中十味清疫汤和玉屏风散起到了预防作用, 参脉注射液起到治疗作用^[6], 除新冠这样的病毒传播导致的肺部疾病外, 呼吸道持续性炎症损伤也是许多肺病发病的基础, 包括慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、肺动脉高压肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH)、支气管哮喘等^[7], 这些肺病在全球范围内具有较高的发病率和死亡率, 尤其受新型冠状病毒肺炎的影响, 慢性损伤性肺疾病预计到 2022 年将成为全球第 4 大死亡原因^[8]。此外, 患慢性阻塞性肺疾病的人群免疫力和抵抗力较低, 不仅有新冠肺炎感染的高风险, 同时对新冠肺炎的抵抗力也较弱, 死亡风险预测大幅度增加^[9], 因此采取有效措施防治这些肺部疾病具有重要的社会意义。

肺部疾病患者症状不仅包括呼吸系统症状, 还有疲劳、焦虑、抑郁和睡眠障碍等症状, 而人参具有大补元气、补肺益肺的功效, 还能延缓衰老, 增强免疫, 所以人参及其复方制剂常用于肺部疾病的防治^[10]。本文结合国内外相关文献, 从人参皂苷等主要活性成分的角度出发, 对人参及其复方制剂在肺部疾病中的应用、作用的物质基础及作用机制进行综述, 为更好的利用人参治疗肺部疾病提供理论

支持, 为人参产品的开发和临床应用提供参考。

1 对慢性阻塞性肺疾病的防治

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种长期受烟草烟雾等有害气体或者有毒颗粒刺激, 引起气道、肺组织的慢性炎症反应不断增强的慢性呼吸道疾病^[11]。据统计 COPD 在全球的患病率约为 10.1%, 而在我国的 2018 年流行病学调查中 COPD 在 40 岁以上人群发病率为 13.7%。COPD 还是尘肺最常见的并发症之一, 尘肺合并 COPD 患者的临床症状、肺功能减退程度更为严重, I 期尘肺患者合并 COPD 患病率为 25.2%, III 期尘肺患者合并 COPD 患病率甚至高达 85.2%, 显著提高 COPD 发病率^[12-13]。正是由于其高患病率、高死亡率的特征给全球各国家造成了巨大的慢性病管理负担和经济损失, 因此明确人参及其复方制剂防治 COPD 的功效及作用机制具有重要意义。

研究表明, 人参复方制剂可通过不同机制对 COPD 起到改善作用, 如人参补肺汤可调节辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2 (Th1/Th2) 细胞平衡从而改善 COPD^[14]; 人参四逆汤加减方可以有效改善呼吸机辅助呼吸的 COPD 患者血气分析氧合, 激活促肾上腺皮质激素从而刺激皮质醇分泌, 使内环境恢复平衡而改善患者病症^[15]; 人参胡桃汤可显著提升 COPD 患者 T 淋巴细胞亚群 CD³⁺、CD⁴⁺, 降低 CD⁸⁺, 从而改善患者机体细胞和体液免疫能力而改善 COPD 患者病情^[16]; 人参蛤蚧散加味联合穴位注射可以通过改善患者机体的炎症水平, 提高机体的免疫能力而改善患者肺功能, 提高机体生活质量^[17]; 参苓白术散可改善医学研究委员会呼吸困难量表 (medical research council dyspnea scale, MRC) 的呼吸困难指数, 增加患者最大通气量, 缓解呼吸肌疲劳, 从而改善 COPD^[18]; 平喘固本汤也能通过降低炎症水平, 改善机体免疫功能从而改善 COPD 症状^[19]。以上方剂均以人参为君药, 抗 COPD 的配伍原理见表 1。

人参为君药的复方制剂抗 COPD 的作用离不开人参主要活性成分的功效及机制, 因此本文对人参活性成分抗 COPD 的作用也进行了综述, 发现人参皂苷对 COPD 有很好的治疗效果, 人参皂苷 Rg₃ 可以抑制中性粒细胞内的磷脂酰激酶 3-激酶 (phosphoinositol 3-kinase, PI3K) 活化, 从而抑制中性粒细胞的迁移, 减少炎症的反应, 还可以调节

表1 人参复方制剂抗 COPD 配伍原理

Table 1 shows the compatibility principle of ginseng prescription against COPD

人参复方制剂	组成	配伍原理	文献
人参补肺汤	人参、黄耆、白术、陈皮、当归、山茱萸肉、山药、五味子、麦门冬、甘草、熟地黄、牡丹皮	人参健脾益气；麦冬养阴清热；五味子敛肺止汗、生津止渴	14
人参四逆汤	人参、附子、白术、甘草、炮姜、官桂	人参温阳益气生阳固脱；附子、肉桂温阳救逆；甘草温中补气	15
人参胡桃汤	人参、胡桃	人参健脾燥湿；胡桃活血化痰、温中止呕	16
人参蛤蚧散	人参、蛤蚧、苦杏仁、甘草、云苓、川贝、桑白皮、知母	人参补气养阴、清热生津；蛤蚧补肺益肾、纳气平喘	17

亚油酸，核黄素等激素的生物合成从而对 COPD 具有一定程度的预防作用^[20]；人参总皂苷可以通过调节核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 信号传导途径从而抑制气道炎症，改善气道重塑，对 COPD 大鼠具有治疗作用^[21]；同济大学的研究也为 COPD 提供了新的研究视角，实验发现人参皂苷 Rg₁ 可以通过抑制转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/信号传导蛋白 Smad3 信号通路来防止香烟烟雾诱导的气道重塑^[22]。

结合以上文献，可推测人参制剂对 COPD 的干预效果可能与人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Rg₃ 调节花生四烯酸等各种生物激素的合成，增强机体免疫力，缓解呼吸肌疲劳，从而抑制气道重塑有关。

2 对 PAH 的防治

PAH 是一类致残率和病死率高的肺动脉压异常增高的心血管疾病，常伴有肺小动脉结构重构和原位血栓的形成，心力衰竭是 PAH 发展的终末阶段^[23]，甚至死亡。流行病学显示，在 65 岁以上人群中，PAH 的发病率达 10%，我国成人 PAH 患者三年病死率 \geq 30%，儿童 PAH 患者三年病死率为 21.1%^[24]。该病情严重，病程进展迅速，导致患者健康水平显著下降，严重影响患者心脑血管及呼吸系统功能，并且预后效果不理想，已成为我国严重威胁人群健康的重大疾病。人参及其复方制剂对 PAH 有较好的干预效果，但对其功效物质及其作用机制并不清楚，故对人参主要活性成分及其复方防治 PAH 的作用机制做一总结。

研究表明，人参补肺饮^[25]可有效的改善肺源性心脏病患者咳嗽、哮喘，改善 PAH 患者症状，治疗安全性较高；参附益心颗粒^[26]可通过调节一氧化氮 (nitric oxide, NO) 浓度，降低氧化应激损伤，下降氧化酶蛋白的表达，增加抗氧化因子的活性而减轻百合碱诱导的 PAH 大鼠平均肺动脉压；益肺通络方能够有效的抑制肺小动脉周细胞向平

滑肌细胞增值分化，减轻肺无肌型动脉肌化，从而抑制肺动脉高压形成^[27]。通心络胶囊可以很好的调节内皮素的浓度，延缓心钠素的降解提高内源性心钠素的含量，改善异常血液流变学变化而对 PAH 起到治疗作用^[28]。

人参复方对 PAH 的干预作用离不开其活性成分，故对人参活性成分防治 PAH 的作用机制做此总结，研究表明，人参皂苷 Rg₂ 可以增加一氧化氮的含量，减少内皮素-1 的含量，改善内皮功能，从而改善 PAH^[29]；人参皂苷 Rg₁ 通过调控缺氧诱导因子 (hypoxia inducible factor 1 α , Hif-1 α) /血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 对慢性间歇性缺氧小鼠干预治疗，从而改善 PAH^[30]；人参皂苷 Rb₁ 可以降低低氧性大鼠肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cells, Pasmcs) 5-羟色胺转运体 (5-serotonin transporter, SERT) 和 5-羟色胺 1B 受体 (5-serotonin 1B, 5-HT1B) 的 mRNA 和蛋白表达，进而降低 Rho/Rho 激酶 (Rho/Rho kinase, Rho/Rock) 关键蛋白肌球蛋白磷酸酶调控亚基 1 (myosin phosphatase target subunit 1, MYPT1) 的磷酸化水平，从而抑制肺动脉平滑肌细胞的增值而改善 PAH^[31]；人参皂苷 Rb₁ 可下调间质相互分子 (stromal interaction molecule, STIM)-瞬时感受器电位 (canonical transient receptor potentia, TRPC)-钙离子-活化 T 细胞核因子 (nuclear factor of activated T cells, NFATC) 通路从而改善野百合碱所致的肺动脉高压^[32]；人参皂苷 Rb₁ 抑制钙池操纵性钙内流 (store-operated Ca²⁺ entry, SOCE) 功能降低慢性缺氧以及野百合碱诱导的肺动脉高压小鼠症状^[33]。也可以降低野百合碱诱导的钙内流，抑制肺动脉收缩，诱导肺血管舒张，降低血管张力，改善 PAH^[34]。

综上所述，人参复方制剂对 PAH 的干预效果可能与人参皂苷 Rg₁、Rg₂、Rb₁ 等通过调控

Hif-1 α /VEGF、Rho/Rho 和 STIM-TRPC-Ca²⁺-NFATC 等通路,进而调节 NO 浓度,从而减弱氧化损伤,抑制肺动脉平滑肌的增殖与分化有关。

3 对 COVID-19 的防治

COVID-19 是一种由新型冠状病毒 SARS-CoV-2 感染而导致的急性呼吸系统传染病^[35],病毒颗粒侵袭引起肺泡水肿,出血,同时释放的炎性介质导致支气管痉挛,产生大量渗出物,渗出物可机化,病变进一步发展,形成弥漫性的肺部损伤^[71]。截止到 2021 年 8 月 1 日全球确诊病例达到 1.9 亿人次(<https://covid19.who.int/>),因此采取安全有效的办法进行 COVID-19 的预防与治疗具有重要的意义。在抗击疫情的过程中,中医药及中西医结合在临床治疗中应用率达到了 80%以上^[36],对疫情的防控起到了非常重要的作用,尤其人参及其复方制剂被广泛应用于 COVID-19 的防治中。本文通过查阅文献,整理人参复方制剂及其活性成分防治新冠肺炎的作用,分析其机制,以期为人参及其复方制剂防治 COVID-19 乃至其他传染性疾病的临床研究提供参考。

3.1 对 COVID-19 的预防研究

“上工治未病”一直是中国传统医学的理论核心,也是中医药防治 COVID-19 的理论指导。人参具有提高免疫力间接抗病毒的作用,在疫情期间,成为了具有良好预防及疾病早期治疗作用的重要方剂,人参复方制剂“十味清疫汤”具有益气固表、倾泄肺热、扶正祛邪的功效^[37]。固表圣药“玉屏风散”增强机体免疫能力,提高抗病能力,选用人参,西洋参等益气滋阴的中药材,可以代替茶饮,在 COVID-19 的预防中体现了较大的应用价值^[38]。

人参中活性单体也有很好的抗病毒作用,人参总皂苷能够维持小鼠树突状细胞 DC2.4 数量稳态的功能,促进其成熟和吞噬抗原。人参皂苷 Rg₁ 通过调控 NF- κ B 和 PI3K 信号通路介导巨噬细胞的先天免疫应答^[39]。人参皂苷 Rg₃ 促进淋巴细胞增殖和体液免疫功能,增强 T 细胞的免疫应答作用^[40]。人参多糖不仅对非特异免疫有促进功能,还对特异性免疫有提升作用,它能促进抗体与补体的形成,显著增强免疫细胞和免疫器官的功能^[41]。此外,人参多糖还能作为流感病毒灭活疫苗的一种候选佐剂,因为它可以提高疫苗的免疫原性从而增强免疫效果^[42]。

因此,人参复方通过增强免疫力预防

COVID-19 的物质基础可能是人参皂苷,尤其与 Rg₁、Rg₃ 及人参多糖等活性成分调节免疫细胞、增强体液免疫、促进免疫应答等功能有关。

3.2 对 COVID-19 的治疗研究

针对 COVID-19 疫情国家出台了一系列中医药治疗方案。而人参在中医药治疗中扮演了重要的作用,内闭外脱证方,参附注射液、生脉注射液、血必净、参麦注射液这些在新冠疫情中起着重要作用的复方制剂中均含有人参^[43-45]。内闭外脱证方用于 COVID-19 的重症期,重症期患者表现为高热、烦渴、呼吸困难,呼吸衰竭、休克、神昏谵语、器官衰竭等,此时内闭外脱证方需和中药注射剂如血必净注射液、生脉注射液联合使用。重症患者最典型的症状还有肺通气受阻,血氧饱和度低,研究发现血必净注射液及参附注射液合用后对于改善患者肺通气以及呼吸功能具有较好的疗效。参麦注射液对改善呼吸也有较好效果,具有益气固脱、养阴生津以及生脉作用,进入患者机体后,可对平滑肌细胞膜的 Na, K-ATP 酶活性产生抑制作用, Ca²⁺内流增加,引起 Ca 收缩蛋白的接触浓度显著提高,使膈肌的收缩力增加,从而改善呼吸。新冠肺炎疫情期间,全国各地涌现出许多抗疫良方,这些复方在疫情防治中发挥了重要作用,尤其以上人参复方制剂,发挥着重要作用。

人参皂苷是人参的主要成分,近年来,人参皂苷在抗病毒方面的研究越来越被重视,如人参二醇皂苷可以与干扰素合剂(interferon panaxadiol saponins, IFN-PDS)合用抑制肺炎型流感病毒感染小鼠 T 淋巴细胞的功能^[46];人参皂苷 Rg₃ 的 R、S 构型都可以通过 P38 或 Jun N 段激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)相关的丝裂酶原蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,下调衣壳蛋白、病毒膜蛋白的表达和抑制病毒的复制,达到抗病毒的作用^[47];也能显著抑制单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV-1)活性,从而抑制病毒繁殖^[48];人参皂苷 Rb₁ 具有清除由禽流感 A 型病毒(avian influenza A, H9N2)诱导的肺组织中自由基的作用,减少自由基对肺的损伤^[49];人参皂苷 Rb₁ 还对甲型肝炎病毒滴度有明显抑制作用^[50];人参蛋白促进淋巴细胞的增值及免疫因子的分泌^[51],起到增强免疫力的作用,也可通过增强巨噬细胞的吞噬能力,释放免疫因子等增强巨噬细胞的免疫活性;人参茎叶多糖增加小鼠脾脏及

胸腺的质量,促进 T、B 淋巴细胞增值来增强免疫^[50];人参多糖能诱发机体产生细胞毒因子——干扰素,有直接抗病毒作用,从而减少乙肝病毒对肝脏的损伤^[51]。

综上,人参复方在临床上防治 COVID-19 可能与人参皂苷、人参多糖、人参蛋白等活性成分的清除氧自由基、抗病毒、干扰细胞信号转导阻断病毒感染和增强免疫有关。

4 对肺结核的防治

结核病是一种由结核分杆菌引起能侵及人体多个器官的常见慢性传染病,常见的是肺结核。相比单纯西医化疗,中医将肺结核称为肺痛,将其病因归纳为脏器受损虚弱,以及外感“瘵虫”入肺部造成损伤,在中医理论中归为阴虚^[52]。环境污染,耐药菌的变异升级可导致耐药肺结核的产生,使发病率不断增加^[53]。我国是全球结核病高发国家,肺结核患者传播时间长、治疗方案复杂、费用高、依从性低等是我国结核病控制的难点和重点问题,因此寻找一种对肺结核有较好改善作用,且经济实惠的治疗手段具有重要的经济与社会意义。

人参制剂价格低廉,对肺结核患者有较好的干预作用,常被用于肺结核的防治中,研究表明抗癆汤I号可以缩短病菌减阴时间从而促进病灶的迅速吸收以减轻肺结核临床症状^[54];参麦汤联合西药治疗肺结核患者,可以起到良好的杀虫、抗结核和提高机体免疫力功效^[55]。

人参的活性成分是人参制剂对肺结核防治的物质基础。文献表明,人参多糖能够提高肺结核合并肺癌患者的临床治疗效果,对患者的生活质量也有显著的改善^[56],此外国内的大量文献报道人参多糖具有免疫增强作用^[57-58];另外,降血糖以及调节血细胞的生成也为人参多糖的功效^[59],因此人参多糖能够辅助治疗糖尿病合并肺结核患者,人参多糖实验组的痰菌转阴率显著高于对照组^[60],这些结果说明人参多糖能够增强肺结核患者免疫防御作用从而提高疗效。结合以上文献推测人参复方改善肺结核患者症状与人参多糖有关。

5 对支气管哮喘的防治

支气管哮喘是由炎症细胞以及免疫细胞共同参与的一种气道慢性炎症的呼吸系统疾病,具有较高的发病率及病死率,全球患病率达 1%~18%,发达国家哮喘发病率高达 10%~30%,我国占比 0.5%~5%^[61],此病严重威胁全球人民的健康和生活。临床表现为气道炎症,气道高反应,以及气道重塑。其中气道重塑的过程中表现出纤维化和癌症部分特征,在支气管哮喘发病机制中扮演重要角色。人参及其复方制剂可以较好地改善气道炎症,舒缓支气管平滑肌,常用于哮喘的治疗中,然而机制尚不明确,因此本文对人参活性成分及其复方制剂防治支气管哮喘的作用机制进行归纳。人参五味子汤、人参营养汤和人参败毒散常用于支气管哮喘的防治中,配伍原理见表 2。

表 2 人参复方制剂抗支气管哮喘配伍原理

Table 2 Shows the compatibility principle of ginseng prescription against bronchial asthma

人参复方制剂	组成	配伍原理	文献
人参五味子汤	人参、漂白术、白云苓、北五味、麦冬、甘草	人参补中益气;五味子益气生津、敛肺滋肾;麦冬能够养阴润燥,三者合用可起到气阴双补、补而不燥、滋而不膩的作用	62-63
人参养营汤	人参、当归、黄芪、白术、茯苓、肉桂、熟地、五味子、远志、陈皮、杭芍、甘草	人参、黄芪补元气,与五味子配伍加强补肺之功;白术健脾益气,与茯苓、陈皮、甘草配伍,加强健脾祛湿之功;熟地黄、白芍滋补肝肾,与当归配伍,补血调血,使气血冲和;远志能养心,肉桂引导诸药生血	64
人参败毒散	人参、柴胡、甘草、桔梗	人参扶正驱邪;柴胡散热升清;川芎和血平肝祛风,前胡、枳壳降气化痰;桔梗利咽开肺;茯苓健脾除湿	65
人参鹿茸附子汤	人参、鹿茸、附子	扶阳固脱	65

人参制剂的这些作用离不开其主要活性成分的功效及机制,因此对其主要活性成分防治支气管哮喘的作用机制做一综述。研究显示,人参皂苷 Rh₁能抑制 Th1、Th2 细胞因子从而改变 Th1/Th2 细胞的平衡,通过抑制白介素-4 (interleukin 4, IL-4)

和白介素-5 (interleukin 5, IL-5) 从而抑制 Th2 细胞在一定程度上逆转 Th1/Th2 功能失衡,达到抗炎缓解哮喘的作用^[66-67];人参皂苷 Rh₁能有效控制哮喘发病过程中的炎性因子的表达,是一个良好的抗过敏的中药,因此也应用于过敏性疾病的治疗;人

参皂苷 Rh₂ 能显著降低哮喘小鼠 IL-4、IL-5、VEGF 和基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的 mRNA、蛋白表达水平, 表明人参皂苷 Rh₂ 可抑制哮喘小鼠气道重塑的发生, 其机制可能是通过抑制 VEGF/MMP-9 信号通路而实现的^[68]; 人参皂苷代谢产物 compound K^[69]能够抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 诱导的支气管上皮细胞分泌趋化因子 (regulation and activation of normal T cell expression and secretion factors, Rantes), 其机制可能与激活糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR)、抑制活化蛋白转录因子 1 (activated protein transcription factor, AP-1) 对下游靶基因的调控有关, 从而改善哮喘。

综上所述, 人参复方改善支气管哮喘患者病状可能与人参皂苷及其代谢产物降低炎症反应, 减少上皮细胞趋化因子的产生从而抑制气道重塑有关。

6 对肺纤维化的防治

肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF) 是一种进行性加重的肺间质疾病, 以限制性通气功能障碍、进行性弥漫性肺间质纤维化为特征, 最终可导致呼吸衰竭, 预后极差^[70]。根据其病因可分为继发性和特发性两种, 继发性病因比较明确, 有吸入粉尘、气体、病毒、药物、及放射性损伤等, 后者病因不明, 称之为特发性肺纤维化, 特发性肺纤维化中位生存期约为 2.5~3.5 年, 5 年生存

率不足 50%, 患者多死于呼吸衰竭和继发肺部感染^[71]。目前发病机制尚不十分明确, 但是比较常见的为成纤维细胞的增生, 炎症和免疫细胞的浸润, 纤维化细胞因子的分泌, 及一些基质细胞的聚集与激活等^[72]。目前临床上治疗肺纤维化多采用减轻细胞炎症, 减缓细胞组织的损伤进程和抑制胶原沉积等办法阻止病情进一步发展^[72], 但疗效仍达不到满意效果且不良反应多。尤其在新冠疫情的大背景下, 除针对新冠肺炎的防治, 其产生的后遗症也需重视, 因为重症新冠肺炎患者治愈后出现包括肺纤维化在内的并发症^[73], 导致肺纤维化发病率显著提升。

人参活性成分及其复方防治肺纤维化具有重要的临床疗效。研究显示, 金水缓纤方补益肺肾, 可改善博来霉素诱导的肺纤维化大鼠炎症水平, 降低 I、III 型胶原沉积, 改善肺系数, 从而缓解肺纤维化^[74]; 人参平肺散通过上调自噬相关蛋白轻链 3B (light chain 3B, LC3B), 贝克林-1 (beclin-1) 的表达, 抑制肺上皮细胞的上皮细胞-间充质转化 (epithelial mesenchymal transformation, EMT) 进程而发挥抗肺纤维化作用^[75]; 人参定喘胶囊可补益肺肾, 宣肺化痰缓解肺纤维化^[76]; 复方芒果叶干膏通过抗炎、抗氧化、减少细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积、缓解肌肉收缩、调节免疫而发挥抗肺纤维化作用^[77]。人参制剂抗肺纤维化配伍原理见表 3。

表 3 人参制剂抗肺纤维化配伍原理

Table 3 shows the compatibility principle of ginseng prescription against lung fibrosis

人参复方制剂	组成	配伍原理	文献
金水缓纤方	人参、淫羊藿、麦门冬、熟地黄、瓜蒌、浙贝母、白果、陈皮、甘草、丹皮	人参大补元气; 淫羊藿、麦门冬、熟地黄助阴精化生肾气; 瓜蒌、浙贝母等敛肺气、化痰、散结、理气	74
人参平肺散	人参、桑白皮、地骨皮、陈皮、知母、天冬、炙甘草、青皮、五味子、茯苓	人参补脾益肺, 复脉固脱; 桑白皮泻肺平喘; 青皮散结化痰; 茯苓渗湿利水; 知母滋阴降火	75
人参定喘胶囊	人参、麦冬、玄参、生地黄、川牛膝、山萸肉、沉香、地龙、僵蚕、白芥子、蜜麻黄、桃仁、红花、川芎	人参、麦冬、玄参益气养阴; 生地黄、川牛膝、沉香补肾降气; 地龙、僵蚕、白芥子、蜜麻黄宣肺化痰, 解痉通络; 桃仁、红花、川芎活血化痰	76

人参活性成分对肺纤维化也有较好的干预效果, 人参皂苷 Rg₁ 给药组对肺系数, α 平滑肌动蛋白 (α smooth muscle actin, α -SMA), ECM 存在改善作用, 从而减轻肺纤维化程度^[78]; 人参总皂苷和醋酸泼尼松治疗后肺纤维化基质金属蛋白酶抑制剂-1 (matrix metalloproteinase inhibitor-1, TIMP-1) /MMP-9 蛋白的表达水平显著下调^[79]。人参皂苷 Rg₁ 使肺纤维化大鼠中血小板衍生生长

因子 (platelet derived growth factor, PDGF) mRNA 表达减少, 导致纤维母细胞的迁移受到抑制, 细胞的侵袭能力减弱导致肺成纤维细胞凋亡治疗肺纤维化^[78,80]。人参皂苷 R₁ 具有抑制过氧化氢 (hydrogen peroxide, H₂O₂) 诱导的人胚肺细胞 MRC-5 细胞 PI3K/Akt 通路蛋白的磷酸化, 抑制细胞增殖, 减少胶原沉积, 提高细胞的抗氧化能力, 缓解肺纤维化^[81]; 人参多糖通过抑制环磷酸腺苷

(cyclic AMP, cAMP)/蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)/cAMP 反应元件结合蛋白 (camp response-element protein, CREB) 信号通路的激活减缓肺纤维化进程^[82-83]。

因此人参活性成分及其复方制剂可能是通过抑制 TGF- β 1/Smads 和 PI3K/Akt 信号通路调节 TIMP-1/MMP9 蛋白比值从而降低 ECM 发挥抗肺纤维化作用。

7 结语

空气环境变化, 特殊环境工作人群, 以及病毒传播都会造成一系列的肺部疾病, 如 COPD、PAH、COVID-19、哮喘、肺结核、肺纤维化等。我国 COPD 患者人数约 1 亿, 并且发病率逐年增加^[84], 治疗上现代医学多采用支气管扩张剂、祛痰药、激素类药物对症治疗, 但具有一定的副作用, 如增加口腔念珠菌, 还可能引起糖尿病, 降低患者的骨密度甚至导致骨折^[85]; PAH 发病隐匿, 是一种具有潜在致命性的慢性肺循环疾病。PAH 目前最有疗效的办法是长期氧疗, 主要是通过使用钙离子拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂等药物, 但是在舒张血管治疗的同时, 可能影响体循环, 目前不推荐使用^[86]; 2019 年末爆发的新冠肺炎病毒传播力强, 两肺出现磨玻璃样和斑片影, 新冠重症病人治愈后还会导致肺纤维化等后遗症, 提高肺纤维化发病率, 致使患者存活率低、预后不良, 严重影响社会公众健康^[87]; 中医认为肺结核患者患病原因是因为感染了六淫以及癆虫, 所以对其治疗一般注重扶正与驱邪兼顾, 从而抗癆杀虫, 后期则健脾化痰, 补益气血; 对于哮喘患者则注重减弱慢性气道炎症, 祛痰补肺, 人参及其复方制剂可以抑制炎症反应, 减少趋化因子的产生, 从而抑制气道重塑, 对肺结核患者及哮喘患者有着较好的效果。

据报道, 以上肺部疾病及免疫能力低下引起的肺部受损会不同程度导致或发展成为肺纤维化疾病, 新型冠状病毒肺炎也会有肺纤维化病症的遗留, 而目前肺纤维化的主要治疗手段为糖皮质激素、免疫抑制剂、细胞因子及其抑制剂治疗、抗氧化药物治疗、基因治疗、肺移植等, 但长期服用糖皮质激素药物会出现明显不良反应, 会合并肺部的细菌或真菌感染^[88], 采用环磷酰胺, 秋水仙碱等免疫抑制剂治疗虽能减轻机体的免疫反应, 但治疗效果不理想^[89], 细胞因子抑制剂包括 TGF- β 抑制剂, TNF- α 抑制剂, 或者三重酪氨酸

激酶抑制剂等, 但是像吡非尼酮这样的酪氨酸激酶抑制剂虽然可以抑制炎症因子的合成与分泌而减轻炎症反应, 但它的血浆半衰期非常短, 能迅速在体内代谢并排出体外, 所以通常是高剂量高频率用药, 还存在肝毒性^[90]。肺移植是治疗终末期肺纤维化最有效的手段, 但供体来源困难, 费用高昂, 还存在排斥反应、感染以及并发症, 所以肺移植治疗肺纤维化受到限制^[91-92]。所以越来越多的研究者把目光投向中医药。

人参因为含有多种生物活性, 是我国名贵中药材, 具有补中益气之效, 培元固本之功, 能增强机体的免疫能力。自古以来, 就有人参及其复方制剂常用于补肺, 治肺病的记载。《类证活人书》的五味子汤、《卫生宝鉴》的人参蛤蚧散、《济生方》的人参胡桃汤等均以人参为君药补益肺气, 并同时辅以其他祛邪之品, 标本同治, 常用于治疗肺肾阴虚, 对许多肺病有较好的干预效果^[16-17]。因此研究人参及其复方制剂对肺病的防治作用具有重要意义。本文通过查阅文献对人参及其复方制剂防治肺病的文献进行总结分析, 得出人参及其复方制剂可能是通过调节花生四烯酸等各种生物激素的合成, 增加 CD³⁺、CD⁴⁺ 等免疫细胞增强机体免疫力, 缓解呼吸肌疲劳, 抑制气道重塑从而缓解慢性阻塞性肺疾病; 通过调控 Hif-1 α /VEGF 信号通路, 激活 Rho/Rho 激酶进而调节 NO 浓度, 减轻氧化损伤, 抑制平滑肌增殖分化从而缓解 PAH; 通过促进 T、B 淋巴细胞增殖增强免疫, 增强吞噬细胞吞噬能力, 诱发干扰素的产生, 干扰细胞信号转导从而阻断新型冠状病毒感染; 通过增强机体免疫力缓解肺结核症状; 通过降低炎症反应, 减少上皮细胞趋化因子的产生, 调节 VEGF/MMP9 信号通路抑制气道重塑从而缓解支气管哮喘; 通过抑制 TGF- β 1/Smads 和 PI3K/Akt 信号通路调节 TIMP-1/MMP9 蛋白比值从而降低 ECM 发挥抗肺纤维化作用, 人参及其复方制剂通过以上作用机制对肺病起着较好的干预作用。因此本课题组今后将尝试人参皂苷元 AD-2 用于治疗肺纤维化得研究中。本文将人参及其复方制剂防治由新型冠状病毒传播及呼吸道炎症等引起的肺部疾病的物质基础及作用机制归纳于图 1。并且本课题组研究的人参皂苷元 AD-2 具有良好的抗肝纤维化成效, 肝肺纤维化病因机制相似, 以 ECM 和胶原沉积为主要特征^[90]。

人参及其复方制剂对多种肺部疾病均有良好的治疗效果, 且具有副作用小, 价格低廉的特点, 如果

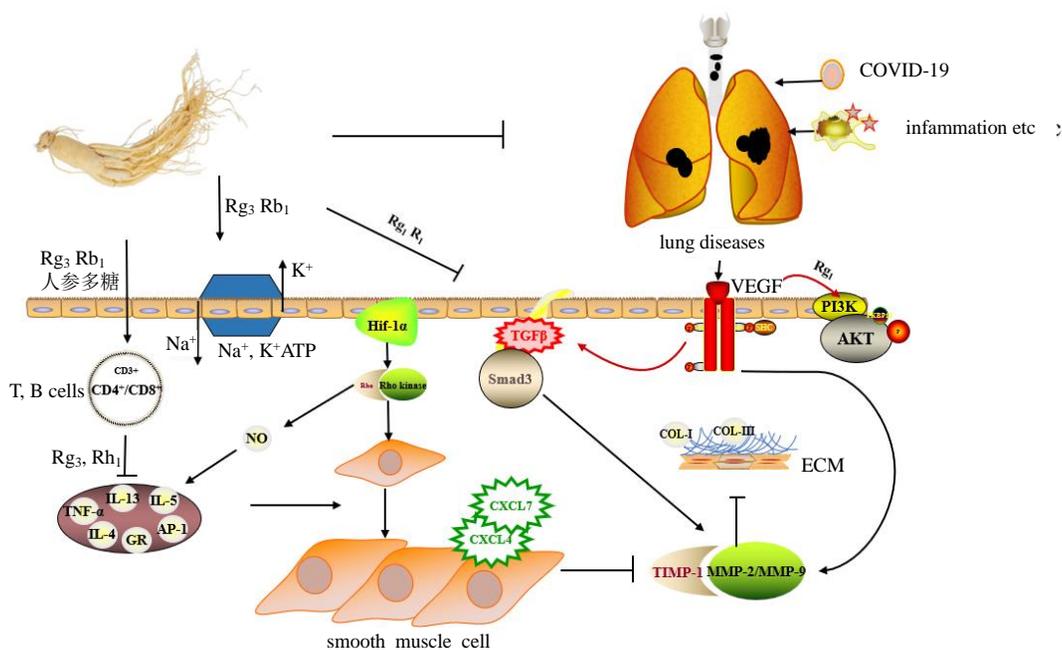


图 1 人参治疗肺病潜在靶点机制

Fig. 1 Mechanism diagram of potential targets of ginseng in treatment of lung diseases

能将人参及其复方制剂抗肺部疾病的理论知识以及科研成果与传统及现代医学方法结合起来，研制出高效，低毒，经济的创新药品，对肺部疾病持续高发的后疫情时代具有重大的社会意义与经济意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 陈虹宇, 曹洋, 杨华平. 林下山参与栽培人参的应用价值剖析 [J]. 中医药导报, 2019, 25(6): 67-68.
 [2] Akhter K F, Mumin M A, Lui E M K, et al. Fabrication of fluorescent labeled ginseng polysaccharide nanoparticles for bioimaging and their immunomodulatory activity on macrophage cell lines [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 109: 254-262.
 [3] Shao J, Zheng X, Qu L, et al. Ginsenoside Rg5/Rk1 ameliorated sleep via regulating the GABAergic/serotonergic signaling pathway in a rodent model [J]. *Food Funct*, 2020, 11(2): 1245-1257.
 [4] Lee W S, Rhee D K. Corona-Cov-2 (COVID-19) and ginseng: Comparison of possible use in COVID-19 and influenza [J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(4): 535-537.
 [5] Smith S M S, Chaudhary K, Blackstock F. Concordant evidence-based interventions in cardiac and pulmonary rehabilitation guidelines [J]. *J Cardiopulm Rehab Prev*, 2019, 39(1): 9-18.
 [6] 国家卫生健康委员会, 国家中医药管理局. 关于印发

新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第三版) 的通知[EB/OL]. (2020-01-22) [2020-02-25]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/23/content_5471832.htm.

[7] Wang J, Sun L, Nie Y J, et al. Protein kinase C δ (PKCδ) attenuates bleomycin induced pulmonary fibrosis via inhibiting NF-κB signaling pathway [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 367.
 [8] Mantovani A. Pentraxin-3 in COPD: Innocent bystander or amplifier? [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(4): 795-796.
 [9] Wang L, He W B, Yu X M, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up [J]. *J Infect*, 2020, 80(6): 639-645.
 [10] Zhan X D, Zhang W Q, Sun T, et al. Bulleyaconitine A effectively relieves allergic lung inflammation in a murine asthmatic model [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1656-1662.
 [11] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版) [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2014, 6(2): 67-80.
 [12] Wang C, Xu J, Yang L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): A national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.

- [13] 余春晓, 高鸿, 李素文, 等. 京西地区 451 例煤工尘肺合并慢性阻塞性肺疾病情况调查 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(2): 128-131.
- [14] 翟海锋, 李铃华. 人参补肺汤加减治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭肺肾气阴虚证的疗效及对 Th1/Th2 细胞平衡与相关细胞因子的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2019, 54(9): 625-626.
- [15] 朱文娟, 李映霞, 朱立成. 人参四逆汤加减联合呼吸支持对危重慢性阻塞性肺疾病呼吸衰竭患者下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(7): 1193-1196.
- [16] 郭光辉, 田正鉴, 杨宏志. 人参胡桃汤对肺气虚型慢性阻塞性肺疾病疗效及其对免疫系统的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13(6): 1392-1396.
- [17] 温秀梅, 赵峻峰, 陈中明. 人参蛤蚧散加味联合穴位注射治疗对稳定期 COPD 患者免疫功能、IL-2 及 sIL-2R 的影响 [J]. 中华全科医学, 2018, 16(4): 630-633.
- [18] 周贯中. 参苓白术散联合西药治疗脾肺气虚慢性阻塞性肺疾病呼吸肌疲劳随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(10): 53-55.
- [19] 刘文兵. 平喘固本汤合补肺汤对 COPD 肺肾气虚证患者免疫功能的影响 [D]. 杭州: 浙江大学, 2014.
- [20] 关雪娃. 中性粒细胞在 AECOPD 发生中的作用及人参皂苷 Rg₃ 的保护机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [21] 李宁. 人参提取物(人参总皂苷)对慢性阻塞性肺疾病脾肺气虚型大鼠免疫功能及 NF-κB 信号传导途径机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2015.
- [22] Guan S, Xu W, Han F, et al. Ginsenoside Rg1 Attenuates Cigarette Smoke-Induced Pulmonary Epithelial - Mesenchymal Transition via Inhibition of the TGF-β1/Smad Pathway [J]. *Bio Med Res Intern*, 2017, 2017: 1-12.
- [23] Silva R N, Pellicoli A C A, dos Santos Silva A R, et al. Synchronous oral paracoccidioidomycosis and pulmonary tuberculosis in an immunocompetent patient [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2015, 120(2): e35.
- [24] Benza R L, Miller D P, Barst R J, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry [J]. *Chest*, 2012, 142(2): 448-456.
- [25] 张金强. 人参补肺饮治疗肺源性心脏病肺肾气虚证的疗效评价与安全性评估 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2019.
- [26] 张艳华. 参附益心颗粒改善野百合碱诱导肺动脉高压大鼠氧化应激水平的研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [27] 欧敏, 张超, 宋秀杰, 等. 益肺活血颗粒对中重度 COPD 稳定期患者的干预研究 [J]. 中华保健医学杂志, 2014, 16(4): 280-282.
- [28] 葛建国, 魏青杰, 邵建西. 通心络胶囊治疗慢性肺心病急性加重期临床观察 [J]. 临床肺科杂志, 2008, 13(1): 98-99.
- [29] 周振兴, 周茹. 人参皂苷 Rg₂ 对野百合碱诱导肺动脉高压模型大鼠的作用 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(8): 938-942.
- [30] 董学峰. 人参皂苷 Rg₁ 对慢性间歇性缺氧小鼠肺小动脉损害的影响 [D]. 福州: 福建医科大学, 2017.
- [31] 林碧, 张琼, 戴一洳, 等. 人参皂甙 Rb₁ 通过 Rho/Rho 激酶通路影响低氧诱导大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖及 SERT 和 5-HT_{1B}R 表达 [J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(10): 1848-1853.
- [32] 张润田. 人参皂苷 Rb₁ 预处理通过下调 STIM-TRPC-Ca²⁺-NFATc 通路改善野百合碱致肺高压 [D]. 福州: 福建医科大学, 2016.
- [33] 戴毫, 王瑞幸, 胡莹, 等. 人参皂苷 Rb₁ 抑制 SOCE 功能降低两种肺高压大鼠肺动脉收缩效应 [A] // 中国生理学会第十届全国青年生理学工作者学术会议论文集 [C]. 长沙: 中国生理学会, 2013: 216.
- [34] Wang R X, He R L, Jiao H X, et al. Preventive treatment with ginsenoside Rb1 ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension in rats and involves store-operated calcium entry inhibition [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 1055-1063.
- [35] Xu X, Yu C C, Zhang L G, et al. Imaging features of 2019 novel coronavirus pneumonia [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(5): 1022-1023.
- [36] Niu T, Zhong S H, Ding R, et al. Prescription analysis of traditional chinese medicine for COVID-19 treatment [J]. 药物联合治疗, 2020, 3(1): 14.
- [37] 苏捷, 杨贤海, 付大清, 等. 运用“十味清瘟汤”防治新型冠状病毒肺炎临证思路撮要 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(3): 389-390.
- [38] 吴嫣然, 齐海军, 姜淑君, 等. 玉屏风散预防新型冠状病毒肺炎的可行性 [J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(8): 1769-1772.
- [39] 王影, 徐芳菲, 查琳, 等. 人参对预防新冠肺炎的潜在作用研究进展 [J]. 人参研究, 2021, 33(2): 56-61.
- [40] 殷胜骏, 彭桂英, 顾立刚, 等. 人参皂苷对 DC2.4 吞噬抗原和表达 CD40 分子的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(7): 1487-1489.
- [41] Wang Y, Liu Y, Zhang X Y, et al. Ginsenoside Rg1 regulates innate immune responses in macrophages through differentially modulating the NF-κB and PI3K/Akt/mTOR pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 77-84.

- [42] 王一鸣, 王兴录. 人参与多糖提取分离及药理作用研究进展 [J]. 东北农业科学, 2021, 46(2): 103-107.
- [43] 左莉华. 基于网络药理学的血必净注射液治疗急性肺损伤作用机制研究 [J]. 中草药, 2018, 49(15): 3541-3549.
- [44] 胡晓燕, 张仕瑾, 杨思芸, 等. 治疗新型冠状病毒肺炎的中药联用常用西药不良相互作用分析 [J]. 中国药业, 2020, 29(6): 29-32.
- [45] 王梁凤, 李慧婷. 基于网络药理学和分子对接技术探讨生脉注射液抗新型冠状病毒肺炎的作用机制 [J]. 中草药, 2020, 51(11): 2977-2987.
- [46] 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, 30(3): 357-359.
- [47] Kang S, Song M J, Min H. Antiviral activity of ginsenoside Rg3 isomers against gammaherpesvirus through inhibition of p38- and JNK-associated pathways [J]. *J Funct Foods*, 2018, 40: 219-228.
- [48] 李平亚, 郝秀华, 赵春芳, 等. 人参与皂甙-Rg₃、-Rb₃ 抗病毒作用的研究 [J]. 中国老年学杂志, 2001, 21(3): 215-216.
- [49] 刘宝剑, 王存连, 徐明举, 等. 人参与皂苷 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, 44(9): 1468-1474.
- [50] 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): M1412-M1415.
- [51] 付建邦. 人参与多糖治疗慢性乙型病毒性肝炎的临床疗效观察 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2011, 13(14): 65.
- [52] 罗兰, 白明华, 申燕伟. 首次公布“国医大师”王琦院士开的预防药方来了[EB/OL]. [2020-01-29]. <http://www.cnhan.com/html/shyw/20200129/1069040.htm>.
- [53] 张建勋. 中药治疗耐多药肺结核的研究进展[J]. 医药前沿, 2019.
- [54] 宋成涛, 夏春苗, 陈宗燕. 研究中药汤剂雾化吸入辅助治疗耐多药肺结核的临床效果 [J]. 当代医学, 2019, 25(27): 142-143.
- [55] 周敏华, 孙艳, 石晓丽, 等. 参麦汤临床应用解读 [J]. 四川中医, 2021, 39(6): 34-37.
- [56] 范路修. 人参与多糖辅助治疗肺结核合并肺癌的临床效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(8): 3-4.
- [57] Chen H S, Tsai Y F, Lin S, et al. Studies on the immuno-modulating and anti-tumor activities of *Ganoderma lucidum* (Reishi) polysaccharides [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(21): 5595-5601.
- [58] Xu J, Liu H, Su G, et al. Purification of ginseng rare sapogenins 25-OH-PPT and its hypoglycemic, antiinflammatory and lipid-lowering mechanisms [J]. *J Ginseng Res*, 2021, 45(1): 86-97.
- [59] Park S J, Nam J, Ahn C W, et al. Anti-diabetic properties of different fractions of Korean red ginseng [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 236: 220-230.
- [60] 蔡清河, 林健雄, 黄松武, 等. 人参与多糖辅助治疗糖尿病合并肺结核患者的近期临床观察 [J]. 中国防痨杂志, 2013, 35(7): 533-537.
- [61] Guarneri M, Balmes J R. Outdoor air pollution and asthma [J]. *Lancet*, 2014, 383(9928): 1581-1592.
- [62] 毛利华. 补肺健脾祛风化痰治疗小儿哮喘缓解期临床疗效观察 [J]. 四川中医, 2016, 34(2): 136-137.
- [63] 李惠贤. 人参与五味子汤加减治疗小儿哮喘缓解期疗效观察 [J]. 中医药导报, 2015, 21(4): 78-80.
- [64] 吴军红, 康冰心, 康国喜. 人参与养营汤治疗支气管哮喘慢性持续期 60 例 [J]. 河南中医, 2016, 36(10): 1778-1780.
- [65] 张李兴, 刘立昌. 人参与败毒散治疗咳嗽变异性哮喘 72 例临床分析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2010, 20(1): 39-40.
- [66] Ivanova Z I, Ivanov Y Y. Pharmacoeconomics of bronchial asthma [J]. *Folia Med: Plovdiv*, 2019, 61(2): 163-171.
- [67] 张春晶, 李淑艳, 赵容杰, 等. 人参与皂苷 Rh₁ 对哮喘模型小鼠炎症因子表达的抑制作用 [J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(1): 163-167.
- [68] 崔勇, 李世明, 金燕, 等. 人参与皂苷 Rh₂ 通过 VEGF/MMP-9 信号通路抑制哮喘小鼠气道重塑的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(8): 1932-1935.
- [69] 李群益, 陈莉, 张留弟, 等. 人参与皂苷代谢产物 Compound K 抑制 TNF- α 诱导的人支气管上皮细胞分泌 RANTES [J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(7): 722-726.
- [70] King T E Jr. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, 172(3): 268-279.
- [71] Oldenburger E, Cappelle S, Wildiers H, et al. Solitary pituitary metastasis from HER2-positive breast cancer treated with stereotactic radiotherapy - a case report [J]. *Curr Probl Cancer: Case Rep*, 2021, 4: 100081.
- [72] 李想, 常虹, 石松利, 等. 肺纤维化的中医病机及中药治疗研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(1): 240-247.
- [73] Wang D W, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA*, 2020, 323(11): 1061.

- [74] 李建生, 董浩然, 郑万春, 等. 金水缓纤方治疗肺纤维化的组分配伍研究 [J]. *中草药*, 2021, 52(13): 3966-3979.
- [75] 胡方媛. 人参平肺散干预博来霉素诱导大鼠肺纤维化模型的效应及机制研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [76] Bellaye P S, Yanagihara T, Granton E, *et al.* Macitentan reduces progression of TGF- β 1-induced pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension [J]. *Eur Respir J*, 2018, 52(2): 1701857.
- [77] 刘颖. 复方芒果叶干膏抗肺纤维化作用及抗炎机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- [78] 黄锋, 孙娟, 杨智华, 等. 人参皂苷 Rg₁ 灌胃对大鼠特发性肺间质纤维化的治疗作用及其机制探讨 [J]. *山东医药*, 2017, 57(27): 40-42.
- [79] 陈盼盼, 罗敏, 杨露, 等. 人参茎叶总皂苷对肺纤维化小鼠肺组织中 MMP-2、MMP-9 蛋白表达的抑制作用 [J]. *神经药理学报*, 2017, 7(3): 58.
- [80] Kusko R L, Brothers J F, Tedrow J, *et al.* Integrated genomics reveals convergent transcriptomic networks underlying chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(8): 948-960.
- [81] 管梦月. 人参皂苷 Rg₁ 基于 PI3k/Akt 通路对人胚肺成纤维细胞 MRC-5 作用机制及相关临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2018.
- [82] 黄倩, 张素萍, 施子禄. 人参多糖通过 cAMP/PKA/CREB 信号通路抗糖尿病肾病肾纤维化作用机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34(5): 695-701.
- [83] 王影, 查琳, 杨怀雷, 等. 人参食品研究进展 [J]. *人参研究*, 2019, 31(5): 54-58.
- [84] Szulcek R, Happe C, Rol N, *et al.* Time-resolved study of endothelial shear-responsiveness in pulmonary arterial hypertension [J]. *Europ Respir Soc*, 2015, 46: PA4907.
- [85] Ding Z, Wang K, Li J, *et al.* Association between glutathione S-transferase gene M1 and T1 polymorphisms and chronic obstructive pulmonary disease risk: A meta-analysis [J]. *Clin Genet*, 2019, 95(1): 53-62.
- [86] Wang C, Xu J, Yang L, *et al.* Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): A national cross-sectional study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [87] Sun Z, Yang Z, Wang M, *et al.* Paraquat induces pulmonary fibrosis through Wnt/ β -catenin signaling pathway and myofibroblast differentiation [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 333: 170-183.
- [88] Wiertz I A, Wuyts W A, van Moorsel C H M, *et al.* Unfavourable outcome of glucocorticoid treatment in suspected idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respirology*, 2018, 23(3): 311-317.
- [89] Sun J, Bao J, Shi Y, *et al.* Effect of simvastatin on MMPs and TIMPs in cigarette smoke-induced rat COPD model [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 717-724.
- [90] Noble P. W. *et al.* Analysis of pooled data from 3 phase 3, multinational, randomized, double-blind, placebo controlled trials evaluating pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) [J]. *Amer Rev Resp Dise*, 2014, 189.
- [91] Fisher J H, O'Connor D, Flexman A M, *et al.* Accuracy and reliability of Internet resources for information on idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194(2): 218-225.
- [92] Chen R R, Li Y J, Chen J J, *et al.* A review for natural polysaccharides with anti-pulmonary fibrosis properties, which may benefit to patients infected by 2019-nCoV [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 247: 116740.

[责任编辑 时圣明]