

人参皂苷及其制剂治疗脓毒症的研究进展

史若愚^{1,2}, 庞树朝^{1,2}, 肖璐^{1,2}, 王凯^{1,2}, 王双^{1,2}, 张亚乾^{1,2}, 刘毅^{1,2*}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300381

2. 国家中医针灸临床医学研究中心, 天津 300381

摘要: 脓毒症是由宿主对感染反应失调引发的危及生命的器官功能障碍综合征, 其高发病率与死亡率对全球公共卫生构成严峻挑战。当前治疗以对症支持为主, 但存在疗效局限及不良反应。人参皂苷作为人参的核心活性成分, 具有抗炎、免疫调节、抗氧化等药理活性, 近年来在脓毒症治疗中的多靶点、多途径作用机制逐渐受到关注。通过对脓毒症的发病机制及病理特点进行总结, 并详细探讨人参皂苷在调节炎症反应、纠正免疫功能紊乱、改善凝血功能和微循环障碍、抑制氧化应激、协调神经-内分泌-免疫网络、减轻线粒体损伤及缓解内质网应激等方面的研究进展。此外, 以参麦注射液等为代表的制剂, 通过人参皂苷与其他活性成分的协同增效, 在临床与实验研究中表现出改善器官功能、重建免疫稳态的整合优势。为人参皂苷及其制剂作为脓毒症治疗新策略提供理论依据和研究方向。未来需通过深化分子机制解析、明确药动学特征及开展高质量临床试验, 进一步验证其疗效, 推动其在脓毒症中西医结合精准治疗中的转化应用。

关键词: 人参皂苷; 脓毒症; 炎症反应; 纠正免疫功能紊乱; 抑制氧化应激; 凝血功能

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)20-7605-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.20.029

Research progress on ginsenosides and their preparations in treatment of sepsis

SHI Ruoyu^{1,2}, PANG Shuchao^{1,2}, XIAO Lu^{1,2}, WANG Kai^{1,2}, WANG Shuang^{1,2}, ZHANG Yaqian^{1,2}, LIU Yi^{1,2}

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of traditional Chinese Medicine, Tianjin 300381, China

2. National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300381, China

Abstract: Sepsis is a life-threatening organ dysfunction syndrome triggered by a dysregulated host response to infection, posing a significant challenge to global public health due to its high morbidity and mortality rates. Current treatments primarily focus on symptomatic and supportive care but are limited by efficacy constraints and side effects. Ginsenosides, the core bioactive components of Renshen (*Ginseng Radix et Rhizoma*), exhibit various pharmacological activities, including anti-inflammatory, immunomodulatory, and antioxidant properties. In recent years, their multi-target and multi-pathway mechanisms in sepsis treatment have garnered increasing attention. This review summarizes the pathogenesis and pathological characteristics of sepsis, elaborates on the research progress of ginsenosides in regulating inflammatory responses, correcting immune dysfunction, improving coagulation and microcirculatory disturbances, inhibiting oxidative stress, coordinating the neuro-endocrine-immune network, alleviating mitochondrial damage, and mitigating endoplasmic reticulum stress. In addition, traditional Chinese medicine compound preparations represented by Shenmai Injection (参麦注射液), through the synergistic effect of ginsenosides and other active ingredients, have demonstrated integrated advantages in improving organ function and restoring immune homeostasis in clinical and experimental studies. This article aims to provide theoretical basis and research direction for ginsenosides and their preparations as new strategies for treatment of sepsis. In the future, it is necessary to further verify its efficacy by deepening the molecular mechanism analysis, clarifying the pharmacokinetic characteristics and conducting high-quality clinical trials, and promote its transformation and application in the precise treatment of sepsis with integrated traditional Chinese medicine and Western medicine.

Key words: ginsenosides; sepsis; inflammatory response; correction of immune dysfunction; inhibition of oxidative stress; coagulation function

收稿日期: 2025-05-30

基金项目: 天津中医药大学第一附属医院“拓新工程”基金科研课题(院 YB202116)

作者简介: 史若愚, 副主任医师, 从事中西医结合危重症研究。E-mail: mydreamfish@126.com

*通信作者: 刘毅, 主任医师, 从事中西医结合危重症研究。E-mail: liuyi790125@126.com

脓毒症是因宿主对感染反应失调所引起、危及宿主生命的多器官功能障碍^[1-2]。脓毒症主要的病理生理特点是宿主全身性的炎症反应过度及器官功能障碍,细菌、真菌或其他病原体均可诱发^[3-4]。脓毒症的发病机制涉及多因素、多位点、多系统的异常作用,主要包括感染类型、宿主初始反应程度及免疫抑制等^[5]。据相关数据披露,全球每年新发病例已超 1 900 万,死亡人数超过 530 万,但幸存者也存在不同程度的认知、机体等功能障碍^[6-7]。随着脓毒症的罹病率不断攀升,病死人数的不断扩大,给患者和社会医疗所产生的巨大经济负担,已成为全球公认的卫生难题^[2]。然而,鉴于缺少脓毒症病理生理学的准确认识,目前的有关脓毒症的治疗仍以抗感染、液体复苏、脏器支持、机械通气等对症治疗方案为主^[2,8]。中医认为脓毒症属热毒病^[9],基本病因病机可概括为“毒”“瘀”“虚”3 大特点,故而中医治疗脓毒症主要以扶正祛邪为原则^[10]。大量研究表明,中医药治疗或改善脓毒症症状有着明确的疗效,尤其是在抗炎、调节免疫功能、缓解临床症状、改善预后状态等方面^[11-12]。人参皂苷作为人参的核心活性成分,其多样的化学结构表现出多重药理活性,涵盖抗肿瘤、抗氧化及免疫调节等方向^[13-16]。脓毒症作为全球公共卫生领域的重大挑战,其高发病率、高死亡率及复杂的多系统病理机制对现有治疗手段提出严峻考验。当前以对症支持为主的治疗方案存在疗效局限与不良反应,而中医“祛邪扶正”理论为脓毒症治疗提供了独特视角^[17]。人参作为中医“扶正固本”的中药药材,其核心活性成分人参皂苷因具有抗炎、免疫调节、抗氧化等多重药理活性,恰好契合脓毒症“毒”“瘀”“虚”的核心病机及炎症失衡、免疫紊乱、凝血障碍等多环节病理特征^[18-19]。选用人参皂苷及其制剂治疗脓毒症,既源于传统中医临床实践的长期验证,又得益于现代研究对其多靶点、多途径干预脓毒症关键病理进程的科学揭示,为中西医结合治疗脓毒症提供了切入点。

本文通过整合现代医学与中医学理论体系,系统阐释脓毒症的病理机制特征,重点从人参皂苷调控炎症反应、纠正免疫失衡、改善凝血-微循环障碍、抑制氧化应激损伤、协调神经-内分泌-免疫网络稳态、修复线粒体功能及调节内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)等多维药理作用切入,全面梳理其干预脓毒症的关键作用靶点与研究进展。同时分析经典复方制剂多组分协同调

控,在临床与实验研究中展现出改善器官功能障碍、重建免疫稳态的独特优势。旨在为阐明脓毒症的复杂发病机制提供新视角,并为中药及其活性成分的脓毒症治疗机制研究提供理论依据,后续可通过深化分子机制解析与循证医学研究,推动中西医协同治疗策略在脓毒症临床实践中的转化应用。

1 脓毒症的发病机制

1.1 西医视角下脓毒症的发病机制

脓毒症的发病机制极其复杂,与炎症因子失控性释放、凝血功能破坏、微循环灌注障碍及氧化应激水平异常升高等分子机制和生理状态具有较强的相关性^[20]。现代医学认为其发病机制主要涵括以下几个方面。(1) 炎症反应失衡:脓毒症的发生发展与宿主对感染的过度炎症反应密切相关。人体受到病原体感染,免疫系统激活,促炎因子迅速释放,诱发全身炎症反应综合征。若炎症反应失控,导致炎症因子风暴,继而引起组织损伤和器官功能障碍^[21]。(2) 免疫功能紊乱:脓毒症患者在经历初始的炎症反应后,可能出现免疫抑制状态,如单核/巨噬细胞功能障碍及淋巴细胞凋亡增加等现象,不断削弱宿主的免疫防御能力,增加继发感染的风险^[22]。(3) 凝血功能障碍:炎症反应与凝血系统之间存在密切的相互作用。炎症介质可激活凝血反应,导致血液处于高凝状态,形成微血栓。同时,凝血过程中某些成分也能促进炎症反应,形成恶性循环^[22]。(4) 微循环障碍:炎症介质和凝血因子的持续作用可导致微血管不断收缩、血小板聚集,造成微循环灌注不足^[23]。(5) 氧化应激:脓毒症过程中,机体产生过多的活性氧和活性氮,导致氧化还原平衡失调^[22]。(6) 神经-内分泌-免疫网络失调:脓毒症发病初期,神经系统将炎症信号传递给中枢神经,通过调节内分泌影响疾病进程,但若调节失衡,会加剧炎症反应^[24]。(7) 线粒体损伤:脓毒症患者线粒体功能受损,这不仅影响细胞的正常功能,还可能导致细胞凋亡和器官功能衰竭^[25]。(8) ERS:患者处于脓毒症时,组织缺血、缺氧和再灌注损伤等因素可引起 ERS。ERS 可影响蛋白质合成和折叠,导致细胞功能障碍,甚至引发细胞凋亡,对脓毒症的病理进程产生重要影响^[26]。

这些发病机制相互关联、彼此影响,共同作用推动脓毒症的发生、发展及恶化,最终可能引发多器官功能障碍综合征和死亡。目前,西医在治疗脓毒症患者,主要使用抗菌类、免疫调节类和血管活

化类药物。虽然这些药物在脓毒症的治疗中各有作用，且可协同控制感染、炎症及血流动力学紊乱，但都可能对宿主本身产生不良反应。

1.2 中医视角下脓毒症的发病机制

传统中医典籍虽未提出“脓毒症”的明确概念^[27]，但根据其高热、多脏衰、气血逆乱等临床特征，可纳入“伤寒”“温病”“脏竭证”等外感及内伤急重症范畴^[28]。究其发病本质，在于外邪入里化毒与正气内虚相互胶结，具体而言，中医认为脓毒症的发病机制涉及正气与邪气的相互作用、气血津液的运行失常及脏腑功能的失调^[29]。从外邪传变路径来看，六淫、疫毒多从阳明、太阴经内传，致热毒壅塞肺、胃、肝等脏腑，引发全身性热毒痹阻^[1]；而就内因而言，先天禀赋不足、情志饮食失节等，则削弱正气，形成湿热郁滞、气血瘀阻之基^[1]。进一步分析其病理演变过程，主要贯穿“热毒、瘀血、痰浊”3大要素：首先，外邪入里化热，灼伤津液，导致气阴两虚，邪热壅肺则见喘促，壅塞三焦则水肿^[30]；其次，热毒煎血成瘀，加之气虚血滞致络脉瘀阻，临床可见紫绀、厥冷等征象^[31]；此外，热炼津为痰，痰瘀互结，进一步阻滞气机，终致脏器衰竭^[32]。关于病程演变规律，通常可分为4个阶段：初期邪盛正不虚（全身炎症反应），中期虚实夹杂（免疫抑制），极期邪盛正衰（多脏器衰竭），恢复期呈现正虚邪恋（免疫功能紊乱）^[30]。

中医治疗脓毒症常以“祛邪扶正、分期论治”为原则。早期清热解毒（如黄芩、黄连）、活血化瘀（如丹参）以截断热毒；极期益气养阴（人参）、回阳固脱（附子）固护正气；恢复期补益脾肾调和阴阳^[33-34]。在传统理论与现代医学之间，药理研究揭示了中药干预的科学内涵。如黄芩苷、小檗碱等活性成分被证实具有抑制炎症风暴的作用^[35-36]，而丹参酮可调节血管内皮功能^[37]；人参皂苷则能双向调控细胞凋亡/自噬机制^[38]。这种多靶点、多通路的调节特性，恰好弥补了西医单一抗感染治疗的局限，通过调控细胞因子风暴，维持免疫稳态，为后续治疗创造“空窗期”。此外，现代中西医结合实践证实，活血化瘀法可改善微循环障碍，血必净注射液等中药复方通过抗炎、抗凝、免疫调节协同增效，凸显中医“整体调治”优势，为脓毒症提供了从“热毒瘀滞”到“正气复元”的整合干预策略^[39]。

2 人参皂苷治疗脓毒症的相关研究

人参为五加科人参属的多年生草本植物，味

甘、微苦，微温；归脾、肺、心、肾经，具有大补元气、复脉固脱、补脾益肺、生津养血、安神益智的疗效。人参的根茎中含有大量的活性成分，其中人参皂苷是核心药理组分，包括人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rg₁ 等三萜皂苷类化合物。作为传统医学中“扶正固本”的核心药物，其大补元气、复脉固脱的功效可有效对抗脓毒症极期的气阴两伤和阳气暴脱，在脓毒症的治疗过程中贯穿极期与恢复期。近年来，有关人参治疗脓毒症的研究日益增多，且现代药理研究进一步揭示，人参的主要活性成分人参皂苷是其疗效的关键活性成分，具有多靶点干预脓毒症病理进程的作用。

2.1 调节炎症反应平衡

在脓毒症发病初期，病原微生物激活免疫细胞释放大量促炎因子，短期内增强抗感染能力的同时，也引发炎症介质的自我放大的正反馈循环，最终发展为“细胞因子风暴”^[40]。该现象本质是机体对感染过度反应的病理表现，其核心危害在于诱发多重级联损伤^[41]。因此，针对炎症反应强度的精准调控仍是脓毒症治疗的关键靶点。

近年来，多项研究揭示了人参皂苷类成分在脓毒症及其并发症中的抗炎作用机制，尤其以人参皂苷 Rg₁ 的研究最为系统。Zhong 等^[42]通过构建脓毒症诱导的急性肺损伤模型，结合多维度技术（网络药理学、分子对接和分子动力学模拟）分析发现，人参皂苷 Rg₁ 通过靶向丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (serine/threonine kinase 1, Akt1) 核心靶点激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/Akt 信号通路，显著抑制肺泡上皮细胞凋亡并减少炎症因子分泌，最终提高盲肠结扎穿孔 (cecum ligation and puncture, CLP) 小鼠存活率。在心脏保护领域，陈思聪等^[43]、荆忻等^[44]和 Luo 等^[45]研究分别揭示了人参皂苷 Rg₁ 通过调控高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box-1, HMGB1)/核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 通路、Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/NF-κB/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK)、TLR4/NF-κB/NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3) 等信号通路，有效抑制心肌组织炎症应激、细胞凋亡和心脏功能损伤。值得注意的是，Chen 等^[46]研究进一步扩展了其作用机制，证实人参皂苷 Rg₁ 还能抑制 NF-κB 和 MAPK 信号通路的激活，从源头

上减少促炎因子和趋化因子的产生。

除人参皂苷 Rg_1 外, 其他人参皂苷成分也展现出显著疗效。高戎等^[47]发现人参皂苷 Rg_5 通过降低 HMGB1/肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 表达、抑制 NF- κ B 活性和改善肺组织病理指标(干湿质量比、髓过氧化物酶), 有效缓解脓毒症相关急性肺损伤。Paik 等^[48]发现人参皂苷 Rg_6 则表现出独特的双向调节作用: 在脂多糖诱导的肺损伤模型中, 不仅显著降低白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、TNF- α 等促炎因子, 更使抗炎介质 IL-10 表达提升 1.8 倍, 体现了对炎症平衡的精准调控。这些研究共同构建了人参皂苷类成分通过多靶点、多通路协同发挥抗炎作用的科学愿景, 为脓毒症及其并发症的治疗提供了新的策略依据。

2.2 纠正免疫功能紊乱

人体免疫系统通过固有免疫细胞(巨噬细胞、自然杀伤细胞等)和适应性免疫细胞(T/B 淋巴细胞)识别清除病原体。脓毒症病程中, 免疫系统呈现动态演变: 早期病原体入血引发中性粒细胞、巨噬细胞及 T 淋巴细胞过度活化, 产生过量促炎介质, 虽能清除病原体但导致免疫细胞自身损伤; 中晚期持续炎性因子作用引发免疫抑制, 表现为免疫细胞数量减少、增殖能力下降及细胞因子释放失调。这一过程中, 固有免疫与适应性免疫系统共同参与的细胞免疫应答对疾病进展具有关键调控作用。

近年研究表明, 人参皂苷在脓毒症治疗中通过多靶点免疫调节机制发挥显著保护作用。Zou 等^[49]发现人参皂苷 Rg_1 通过双重机制改善 CLP 诱导的多微生物脓毒症: 一方面减轻炎症反应, 增加腹腔中性粒细胞数量; 另一方面通过抑制胸腺和脾脏淋巴细胞凋亡, 协同增强宿主固有免疫并维持适应性免疫功能。Wu 等^[50]进一步揭示人参皂苷 Rb_1 的治疗优势, 其通过下调 *TLR4* 的 mRNA 表达并抑制 TNF- α 产生, 不仅能显著提高脓毒症大鼠生存率和动脉血压, 还可减轻中性粒细胞变性与浸润, 实现对肝脏和肺脏的器官保护作用。值得注意的是, 针对免疫细胞特异性调节机制的研究发现, 在烫伤脓毒症模型中, 黄增峰等^[51]观察到外周血 CD45⁺细胞比例、CD19⁺细胞及自然杀伤细胞活性显著受到抑制, 而人参皂苷治疗可有效恢复这些关键免疫指标: CD45 分子作为造血免疫细胞调控枢纽, 其功能恢复有助于淋巴细胞活化; CD19⁺细胞和自然杀伤细胞的活性提升则协同增强机体抗感染与免疫

调节能力, 系统逆转脓毒症引发的细胞免疫功能抑制。这些研究共同揭示了人参皂苷通过调控炎症因子网络、保护免疫器官功能、维持免疫细胞活性等多维途径, 形成针对脓毒症的综合性免疫调控治疗策略。

2.3 改善凝血功能状态和修复微循环障碍

脓毒症病理进程中, 铁代谢紊乱与炎症-凝血网络失衡形成协同损伤机制。铁稳态失调通过芬顿反应引发 Fe^{2+} 依赖性活性氧爆发, 驱动脂质过氧化及铁死亡; 同时, 炎症介质激活凝血级联反应, 促进血小板聚集及微血栓形成, 导致微血管收缩与灌注不足, 形成“炎症-凝血-内皮损伤”恶性循环, 最终这种双重病理进程共同加剧组织缺氧和线粒体功能障碍, 促进多器官衰竭。

近年研究表明, 人参皂苷通过调控铁死亡与炎症网络在脓毒症多器官损伤中发挥系统性保护作用。Lin 等^[52]发现人参皂苷 Rg_1 通过激活局部黏着斑激酶/Akt/叉头蛋白 O3A 信号通路, 在脓毒症心肌损伤模型中同步抑制心肌细胞凋亡、降低铁离子水平并减轻炎症反应, 揭示其跨界调控细胞死亡与铁稳态的能力。进一步研究显示, Guo 等^[53]在脓毒症急性肾损伤模型中证实人参皂苷 Rg_1 通过双重机制保护肾小管上皮细胞: 一方面降低铁浓度及铁蛋白表达, 抑制脂质过氧化标志物丙二醛生成; 另一方面上调谷胱甘肽过氧化物酶 4、铁死亡抑制蛋白 1 等抗氧化因子, 维持谷胱甘肽水平以阻断铁死亡进程。值得注意的是, He 等^[54]通过单细胞测序发现脓毒症单核细胞中血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 异常高表达, 而人参皂苷 Rb_1 通过下调 HO-1 水平, 在肺、肠道组织及人单核细胞白血病 THP-1 细胞中显著抑制铁死亡, 改善器官损伤。此外, 袁瑶薇等^[55]揭示人参皂苷 Rg_3 通过调节心肌自噬抑制 NLRP3 炎性小体活化, 打破“炎症风暴-细胞死亡”恶性循环。这些研究共同表明, 人参皂苷类化合物能够靶向铁死亡关键节点与炎症通路的交叉对话, 形成跨器官保护网络, 为脓毒症多靶点治疗提供新范式。

2.4 抑制氧化应激反应

脓毒症病程中, 活性氧、活性氮等物质的过量生成可导致氧化还原稳态失衡, 成为多器官损伤的核心机制。线粒体功能障碍、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氢化酶激活及免疫细胞呼吸爆发共同促进活性氧/活性氮过度积累, 引发脂质过氧

化、蛋白质变性和 DNA 损伤,直接破坏细胞结构完整性。这种氧化应激状态进一步放大炎症级联反应,同时抑制抗氧化酶系统活性,形成“氧化-炎症”恶性循环。因此,靶向调控抗氧化信号通路可有效恢复内源性抗氧化能力,清除过量自由基,减轻线粒体膜电位崩解及细胞焦亡,为逆转器官功能障碍提供新策略。

近年研究表明,人参皂苷通过多靶点调控炎症与氧化应激网络,在脓毒症器官保护中呈现协同作用。Hwang 等^[56]发现人参皂苷 Rd 通过三重机制抑制全身性炎症:在脓毒症小鼠模型中显著降低肺及血清 IL-6、TNF- α 等炎症因子水平,同时抑制诱导型一氧化氮合酶/环氧合酶-2 表达以减少一氧化氮过度生成,并通过调节 TLR4/NF- κ B 信号轴阻断炎症级联放大。Wang 等^[57]进一步揭示人参皂苷 Rg₁ 在脂多糖诱导的人肺癌 A549 细胞及 CLP 小鼠模型中的双重调控能力,一方面通过上调沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1) 表达减轻 ERS 和炎症反应,另一方面清除活性氧、抑制肺泡上皮细胞凋亡,从而改善肺组织损伤。值得关注的是,Xing 等^[58]发现人参皂苷 Rg₃ 通过激活腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 信号通路,在分子-细胞-器官层面构建多维保护体系:在体外模型中提升线粒体膜电位及耗氧率,维持谷胱甘肽水平以中和活性氧毒性;在动物模型中通过促进线粒体生物合成相关转录因子表达,协同增强自噬清除能力,系统修复线粒体功能障碍。这些研究共同表明,不同人参皂苷类化合物通过干预 NF- κ B、SIRT1、AMPK 等关键信号节点,形成“抗炎-抗氧化-细胞器功能维护”三位一体的治疗策略,为脓毒症多器官损伤提供精准干预方案。

2.5 协调神经-内分泌-免疫网络

在脓毒症的发病初期,神经内分泌系统通过感知和传递炎症信号发挥关键调节作用:外周神经系统将炎症信号传递至中枢后,中枢神经通过内分泌通路调控炎症反应,其调节失衡可导致炎症介质过度释放并引发组织损伤与多器官功能障碍,从而加速病情恶化。在此背景下,Li 等^[59]针对脓毒症相关性脑病 (sepsis associated encephalopathy, SAE) 的研究揭示了人参皂苷 Rg₁ 的神经保护机制,结果发现人参皂苷 Rg₁ 不仅能显著提高脓毒症模型动物的术后存活率,还可改善学习记忆功能障碍,同时减

轻海马区病理损伤。其作用机制涉及多层面调控,通过抑制小胶质细胞标志物 Iba1 的激活,降低促炎因子表达以控制神经炎症;通过减少半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 依赖性神经元凋亡维持神经元存活;特别值得注意的是,人参皂苷 Rg₁ 通过下调自噬相关蛋白轻链 3-II (light chain 3-II, LC3-II) 和 p62 的表达调控自噬途径,但该调控不依赖 Beclin1 通路。这些发现系统阐释了人参皂苷 Rg₁ 通过调节神经炎症与自噬双重机制改善 SAE 病理进程的潜在价值。

2.6 减轻线粒体损伤

在应激条件下 (如营养缺乏、缺氧或氧化应激),自噬通过回收能量和清除异常组分发挥关键保护作用,但过度激活亦可引发细胞死亡^[60]。脓毒症初期,自噬作为宿主防御核心机制,通过清除胞内病原体、促进抗原呈递、调控炎症反应及清除受损细胞器,协助机体维持内环境稳态^[61]。然而随着病程进展,脓毒症引发的全身性病理反应会导致自噬活性显著降低,这种功能抑制与免疫细胞功能障碍及耗竭密切相关,进而加剧免疫失衡并显著提升死亡率^[62-63]。研究表明,自噬调节能力的进行性丧失不仅削弱机体抗感染防御,还与脓毒症后期多器官功能障碍的发生发展直接关联,而后者正是临床治疗中决定患者预后的关键难点。这一动态过程提示,精准调控自噬活性可能成为改善脓毒症转归的重要策略方向。

针对脓毒症最常受累的肝脏,Xing 等^[58]发现人参皂苷 Rg₃ 通过激活 AMPK 通路,上调 LC3B、Beclin1 等自噬蛋白表达,诱导线粒体自噬清除功能障碍线粒体,从而显著抑制 CLP 大鼠及脂多糖诱导肝细胞的凋亡。在肺损伤保护方面,Liu 等^[64]证实了人参皂苷 Rg₁ 通过 m6A-YTH N6-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 1/F 盒蛋白 3 轴激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) /核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2) 通路,以剂量相关性修复肺上皮细胞线粒体功能。此外,卢彩云等^[65-66]、王荣等^[67]分别揭示人参皂苷 Rb₁ 和人参皂苷 Rg₁ 的器官保护机制:人参皂苷 Rb₁ 激活 PI3K/Akt/糖原合成酶激酶-3 β 信号促进血管内皮线粒体自噬,同时调控炎症与血管生成;人参皂苷 Rg₁ 则通过调控自噬及线粒体凋亡通路减轻肾脏损伤。此外,段爽^[68]采用感染脓毒症复

合模型来模拟脓毒症的典型过度炎症反应、氧化应激特征和多器官功能障碍,并对脓毒症不同病程进行观察发现 PGC-1 α -线粒体生成轴被抑制,而人参皂苷 K 能够激活 PGC-1 α -线粒体生成轴,从而改善脓毒症条件下线粒体功能。这些研究共同表明,人参皂苷通过动态调控线粒体质量控制(包括自噬清除、生物合成及抗氧化防御)与多通路协同作用,形成针对脓毒症多器官损伤的系统性保护网络。

2.7 缓解 ERS

ERS 在脓毒症多器官损伤中起关键作用。脓毒症诱发的组织缺血、缺氧及再灌注损伤可破坏内质网稳态,激活未折叠蛋白反应,导致通路过度活化。这一过程不仅引发内质网钙紊乱、蛋白质错误折叠,还通过促凋亡因子加剧免疫细胞与实质器官细胞死亡,加速多器官功能障碍。因此,基于修复蛋白质折叠能力、平衡细胞器互作网络,重塑免疫代谢微环境等干预手段,能够为脓毒症治疗提供新方向。

近年研究表明,人参皂苷通过靶向 ERS 通路在脓毒症肺损伤中发挥多维度保护作用。仲凯强等^[69]通过 CLP 小鼠模型和脂多糖诱导肺泡上皮细胞实验发现,人参皂苷 Rg₁ 能够抑制蛋白激酶 R 样内质网激酶/真核翻译起始因子 2 α 激酶/活化转录因子 4/C/EBP 同源蛋白信号轴,显著降低肺组织病理损伤评分及肺泡上皮细胞凋亡率,并抑制 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的表达,而 ERS 激动剂衣霉素可逆转该保护效应,证实了该通路是人参皂苷 Rg₁ 的核心作用靶点。进一步研究显示, Wang 等^[57]在脂多糖诱导的 A549 细胞及 CLP 小鼠模型中揭示人参皂苷 Rg₁ 的双重调控机制:一方面通过上调 SIRT1 蛋白表达抑制 ERS 相关蛋白活化,另一方面通过清除活性氧、减少炎症因子分泌,协同缓解肺组织损伤。此外,黄敏等^[70]发现人参皂苷 Rb₁ 通过下调葡萄糖调节蛋白 78 和 Caspase-12 表达,有效改善脓毒症小鼠肺泡及心肌组织结构完整性,减少炎症细胞浸润和坏死细胞数量。这些研究共同表明,不同人参皂苷类化合物通过干预 ERS 核心节点,在转录、翻译及蛋白修饰层面系统调控 ERS-炎症-凋亡级联反应,为脓毒症多器官损伤提供精准治疗策略。

3 治疗脓毒症的人参皂苷制剂

3.1 参麦注射液

参麦注射液源自中医经典方剂“参麦饮”,由红参与麦冬配伍而成,主要含有人参皂苷 Rg₁、麦冬皂苷及麦冬黄酮等活性成分,兼具益气固脱、养阴

生津、补心复脉之效,是中医急症治疗的代表性制剂。现代药理学研究揭示其多靶点作用机制:通过改善微循环障碍、增强心肌收缩力提升心功能,同时调节免疫失衡以提高机体抗炎能力,在脓毒症治疗中展现出对心功能及免疫系统的双重调控潜力。

3.2 生脉注射液

生脉注射液是基于传统古方“生脉散”改良而成的中药复方制剂,由红参、麦冬、五味子 3 味药材精制而成,其核心成分包括人参皂苷 Rb₁、人参皂苷 Rg₁、麦冬皂苷、麦冬黄酮及五味子素等活性物质。该制剂以“益气生津、复脉固脱”为功效核心,兼具调节免疫、抗炎抗氧化及改善微循环的药理作用,能有效增强机体抗应激能力,减轻脓毒症引发的全身炎症反应与组织损伤。

3.3 参附注射液

参附注射液源于中医古方“参附汤”,由红参与附片配伍制备而成,其核心成分包括人参皂苷及乌头类生物碱(附子生物碱),秉承了传统中医益气温阳、复脉固脱、回阳救逆的急救功效,被列为临床急重症治疗的必备中成药。现代药理研究表明,该制剂通过改善微循环障碍、增强心肌收缩力、提升机体对休克的耐受性等作用机制,在脓毒症休克治疗中展现出显著疗效。

4 结语与展望

人参皂苷凭借其多靶点、多途径的调控特性^[71],在脓毒症治疗中展现出显著潜力,其核心价值在于能同时干预炎症风暴、免疫紊乱、氧化应激、凝血障碍、线粒体损伤及 ERS 等脓毒症关键病理环节。以人参皂苷(Rg₁、Rb₁、Rg₃)等为代表的活性成分,通过调控如 PI3K/Akt、TLR4/NF- κ B、AMPK、SIRT1、PGC-1 α /Nrf2 及铁死亡相关通路,在实验模型中有效减轻了多器官损伤并提高生存率。特别值得注意的是,以参麦注射液(益气固脱养阴,侧重心功能与免疫调节)、生脉注射液(益气生津复脉,增强抗应激与抗炎抗氧化能力)、参附注射液(益气温阳救逆,针对休克及微循环障碍)为代表的中药复方制剂,通过人参皂苷与其他活性成分(如麦冬皂苷、麦冬黄酮、五味子素、附子生物碱)的协同增效,在临床与实验研究中进一步凸显了中医“整体调治、多靶点整合”的优势,为改善器官功能障碍、重建免疫稳态提供了独特策略。

然而,当前研究仍存在显著局限:多数机制证据源于细胞和动物模型,亟需高质量临床研究验证

转化价值;人参皂苷的药动学特征与剂量-效应关系尚不明确;不同皂苷单体之间及复方中多组分的协同/拮抗机制需深入解析;复方复杂体系的作用靶点网络有待系统阐明。未来研究应着力于深化分子机制解析(如结合多组学技术与人工智能挖掘调控网络),明确药动学参数,开展严格设计的随机对照试验,优化制剂工艺以提高生物利用度,并探索基于精准医学的中西医结合治疗模式,以推动人参皂苷及其制剂在脓毒症综合治疗中的转化应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王龙,王广军,梁群.脓毒症发病机制及中西医治疗研究进展[J].吉林中医药,2024,44(1):120-123.
- [2] 周峰,薛淑祯,赵国桢,等.中医药治疗脓毒症临床试验结局指标分析[J].天津中医药,2024,41(3):323-331.
- [3] 唐振东,李探,曾浩,等.中医药治疗脓毒症相关性脑病研究进展[J].中国中医急症,2024,33(11):2064-2068.
- [4] 曾仪晨,马雨雯,曾榆淞,等.四妙勇安汤加减化裁治疗脓毒症的研究进展及其应用开发思路与方法[J].中草药,2025,56(1):330-339.
- [5] 李存阳,刘阳,邓兆岩,等.中医药干预糖酵解治疗脓毒症急性肺损伤研究进展[J].中国中医急症,2025,34(1):169-172.
- [6] Jeon K, Na S J, Oh D K, *et al.* Characteristics, management and clinical outcomes of patients with sepsis: A multicenter cohort study in Korea [J]. *Acute Crit Care*, 2019, 34(3): 179-191.
- [7] Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, *et al.* Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(6): 791-798.
- [8] Cecconi M, Evans L, Levy M, *et al.* Sepsis and septic shock [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141): 75-87.
- [9] 祝锦,古惠文,何健卓,等.中医药治疗脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征用药规律的数据挖掘[J].中国中医急症,2022,31(11):1891-1895.
- [10] 薛涵予,王泽秀.中医化瘀解毒扶正法治疗脓毒症思路探讨[J].实用中医内科杂志,2023,37(1):70-72.
- [11] 姜爽,梁群.中医药治疗脓毒症的进展研究[J].中国中医急症,2022,31(8):1299-1302.
- [12] Fan T T, Cheng B L, Fang X M, *et al.* Application of Chinese medicine in the management of critical conditions: A review on sepsis [J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(6): 1315-1330.
- [13] 邵梦婷,王英,赵月婷,等.人参皂苷 Rh₂ 联合顺铂对 A549/DDP 细胞的协同抗肿瘤效应及机制研究 [J/OL]. 实用中医内科杂志, [2025-03-06]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1187.R.20250305.1914.006>.
- [14] 徐华明,杨柳,闫五玲,等.人参皂苷 F₂ 对胆汁淤积肝损伤小鼠抗炎、抗氧化、抗纤维化和抗凋亡的作用机制[J].药物评价研究,2025,48(1):38-50.
- [15] 徐慧,冉靖,王丹,等.人参调节免疫系统疾病研究进展及质量标志物预测分析[J].中华中医药学刊,2025,43(5):129-138.
- [16] 李铭莹,林霖,王岩,等.人参皂苷抗肿瘤机制及其纳米药物递送系统的研究进展[J].中草药,2024,55(2):688-696.
- [17] 李国臣,王为为,张文昭,等.人参皂苷 Rg₁ 对脓毒症器官损害保护作用的研究进展[J].中国中医急症,2024,33(8):1488-1491.
- [18] 张科凤,刘一诚,罗琳,等.人参总皂苷调控 SLC7A11/GPX4 介导的铁死亡减轻脓毒症模型大鼠心肌损伤的机制研究[J].实用临床医药杂志,2025,29(11):42-48.
- [19] 赵茹茹,侯媛璐,李明泓,等.人参皂苷化合物 K 对脓毒症心脏线粒体功能的影响[J].时珍国医国药,2024,35(3):550-553.
- [20] Huang M, Cai S L, Su J Q. The pathogenesis of sepsis and potential therapeutic targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5376.
- [21] 杜娟,文大林,唐昊,等.口服间变性淋巴瘤激酶抑制剂 X-396 对脓毒症病死率和血浆炎症因子表达影响的实验研究[J].创伤外科杂志,2021,23(3):222-226.
- [22] 王晨,张跃新.脓毒血症的研究进展[J].2023,13(2):2588-2593.
- [23] 姜紫洋,周亚雄,曹钰.脓毒症相关凝血病的舌下微循环特点及炎症-凝血-微循环指标与短期预后的相关性研究[J].临床急诊杂志,2025,26(1):24-30.
- [24] 刘艾昕,孙聪俐,亢晓敏,等.脓毒症相关性谵妄与神经内分泌免疫调控紊乱[J].中国免疫学杂志,2025,41(2):467-471.
- [25] Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(2): 121-137.
- [26] 梁木林,刘成军.脓毒症和脓毒性休克细胞凋亡与器官功能损伤[J].实用休克杂志:中英文,2018,2(3):169-172.
- [27] 朱国梁,刘阳,孔立,等.中医药治疗脓毒症肾损伤的研究进展[J].中国中医急症,2024,33(10):1873-1875.
- [28] 余剑波,史佳.脓毒症急性肺损伤的中西医结合治疗概述[J].中国中西医结合外科杂志,2023,29(5):573-578.
- [29] 郭宇豪,春柳,王佳佳,等.中医药治疗脓毒症并发症

- 的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(11): 6589-6592.
- [30] 胡冠宇, 胡亚坤, 胡伊人, 等. 中医药对脓毒症免疫调节的研究进展 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(5): 930-933.
- [31] 费姝烨, 周江, 张海东, 等. 从瘀热论治脓毒症研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2020, 36(10): 1369-1370.
- [32] 方华, 孔立, 郝浩, 等. 脓毒症的中医证候及其动态演变规律 [J]. 中国中医急症, 2017, 26(9): 1606-1608.
- [33] 付晨菲, 梁群, 李建龙. 中药单体治疗脓毒症急性肺损伤的研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2024, 40(2): 219-225.
- [34] 乔若飞, 王凤英, 尤莉莉, 等. 清源生化汤对严重骨创伤后脓毒症患者循环指标及病情严重程度的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(1): 28-32.
- [35] 李雯, 刘平, 卢守四. 小檗碱通过 SIRT1 信号通路减轻小鼠蛛网膜下腔出血后炎症损伤 [J]. 神经损伤与功能重建, 2025, 20(1): 1-4.
- [36] 郭亭君, 袁星, 邹昀桓, 等. 经典名方黄芩汤的现代研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(4): 1414-1427.
- [37] 毛美玲, 谢丽钰, 罗文宽, 等. 丹参及其有效成分对心血管系统的药理机制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(7): 120-124.
- [38] 常静, 尚婷, 王欣桐, 等. 中药通过调控自噬信号通路治疗脓毒症的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(7): 2349-2356.
- [39] 徐亚文, 刘洋, 曾圆圆, 等. 基于数据挖掘的中药复方治疗脓毒症用药规律探究 [J]. 中国中医急症, 2019, 28(10): 1762-1765.
- [40] Giamarellos-Bourboulis E J, Raftogiannis M. The immune response to severe bacterial infections: Consequences for therapy [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2012, 10(3): 369-380.
- [41] Gonçalves-de-Albuquerque C F, Rohwedder I, Silva A R, et al. The Yin and Yang of tyrosine kinase inhibition during experimental polymicrobial sepsis [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 901.
- [42] Zhong K Q, Huang Y G, Chen R, et al. The protective effect of ginsenoside Rg₁ against sepsis-induced lung injury through PI3K-Akt pathway: Insights from molecular dynamics simulation and experimental validation [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 16071.
- [43] 陈思聪, 张雁斌, 马扬杰. 人参皂苷 Rg₁ 对脓毒症所致心肌损伤大鼠 HMGB1/NF-κB 通路的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(8): 1671-1677.
- [44] 荆忻, 胡文, 沈佳, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对脓毒症所致心肌损伤大鼠 NF-κB 磷酸化水平及炎症相关通路的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(11): 2318-2325.
- [45] Luo M, Yan D S, Sun Q S, et al. Ginsenoside Rg₁ attenuates cardiomyocyte apoptosis and inflammation via the TLR4/NF-κB/NLRP3 pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(4): 2994-3004.
- [46] Chen Y, Chi M M, Qiao X Y, et al. Anti-inflammatory effect of ginsenoside Rg₁ on LPS-induced septic encephalopathy and associated mechanism [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2022, 19(1): 38-46.
- [47] 高戎, 徐建如, 李仁奇, 等. 人参皂苷 Rg₅ 对脓毒血症大鼠急性肺损伤的保护作用 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(11): 2062-2064.
- [48] Paik S, Choe J H, Choi G E, et al. Rg₆, a rare ginsenoside, inhibits systemic inflammation through the induction of interleukin-10 and microRNA-146a [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4342.
- [49] 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.
- [50] Wu L L, Jia B H, Sun J, et al. Protective effects of ginsenoside Rb₁ on septic rats and its mechanism [J]. *Biomed Environ Sci*, 2014, 27(4): 300-303.
- [51] 黄增峰, 陈德昌, 缪心朗, 等. 人参皂苷对烫伤脓毒症大鼠 CD45⁺和白细胞介素-2 水平影响的研究 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(6): 1195-1197.
- [52] Lin L Q, Mao F K, Lin J, et al. Ginsenoside Rg₁ induces ferroptosis by regulating the focal adhesion kinase/protein kinase B-forkhead box O3A signaling pathway and alleviates sepsis-induced myocardial damage [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2024, 75(4): 389-401.
- [53] Guo J, Wang R, Min F. Ginsenoside Rg₁ ameliorates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting ferroptosis in renal tubular epithelial cells [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112(5): 1065-1077.
- [54] He S S, Ye H R, Wang Q, et al. Ginsenoside Rb₁ targets to HO-1 to improve sepsis by inhibiting ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 226: 13-28.
- [55] 袁瑶薇, 王文宇, 白秀萍, 等. 人参皂苷 Rg₃ 通过调节自噬减轻脓毒症心肌损伤 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(8): 1419-1423.
- [56] Hwang S J, Wang J H, Lee J S, et al. Ginseng sprouts attenuate mortality and systemic inflammation by modulating TLR4/NF-κB signaling in an LPS-induced mouse model of sepsis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1583.
- [57] Wang Q L, Yang L, Peng Y, et al. Ginsenoside Rg₁ regulates SIRT1 to ameliorate sepsis-induced lung inflammation and injury via inhibiting endoplasmic

- reticulum stress and inflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 6453296.
- [58] Xing W, Yang L, Peng Y, *et al*. Ginsenoside Rg₃ attenuates sepsis-induced injury and mitochondrial dysfunction in liver via AMPK-mediated autophagy flux [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(4): BSR20170934.
- [59] Li Y J, Wang F, Luo Y. Ginsenoside Rg₁ protects against sepsis-associated encephalopathy through Beclin 1-independent autophagy in mice [J]. *J Surg Res*, 2017, 207: 181-189.
- [60] Patankar J V, Becker C. Cell death in the gut epithelium and implications for chronic inflammation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(9): 543-556.
- [61] Feng Y, Liu B Y, Zheng X, *et al*. The protective role of autophagy in sepsis [J]. *Microb Pathog*, 2019, 131: 106-111.
- [62] Ho J, Yu J, Wong S H, *et al*. Autophagy in sepsis: Degradation into exhaustion? [J]. *Autophagy*, 2016, 12(7): 1073-1082.
- [63] Oami T, Watanabe E, Hatano M, *et al*. Suppression of T cell autophagy results in decreased viability and function of T cells through accelerated apoptosis in a murine sepsis model [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(1): e77-e85.
- [64] Liu R, Wang Q, Li Y, *et al*. Ginsenoside Rg₁ alleviates sepsis-induced acute lung injury by reducing FBXO3 stability in an m6A-dependent manner to activate PGC-1 α /Nrf2 signaling pathway [J]. *AAPS J*, 2024, 26(3): 47.
- [65] 卢彩云. 人参皂苷 Rb₁ 调控线粒体自噬对脓毒症血管内皮的保护作用及其机制研究 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2024.
- [66] 卢彩云, 刘畅, 黄敏, 等. 人参皂苷 Rb₁ 调控线粒体自噬对脓毒症血管内皮的保护作用及其机制研究 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(10): 1246-1251.
- [67] 王荣, 郭俊, 徐景龙, 等. 人参皂苷 Rg₁ 对脓毒症急性肾损伤大鼠肾脏自噬及线粒体凋亡信号通路的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(21): 3209-3214.
- [68] 段爽. 基于 PGC-1 α -线粒体生成轴和线粒体功能探讨人参皂苷化合物 K 对脓毒症肝损伤的保护作用 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2023.
- [69] 仲凯强, 黄荫桂, 陈秀萍, 等. 基于 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 诱导的肺泡上皮细胞凋亡探讨人参皂苷 Rg₁ 减轻脓毒症急性肺损伤的作用和机制 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(14): 3837-3847.
- [70] 黄敏, 陶星宇, 贾宝辉, 等. 人参皂苷 Rb₁ 调控内质网应激对脓毒症小鼠重要脏器的保护作用 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16(30): 17-20.
- [71] Zhou Y, Wang Z, Ren S, *et al*. Mechanism of action of protopanaxadiol ginsenosides on hepatocellular carcinoma and network pharmacological analysis [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(4): 548-557.

[责任编辑 赵慧亮]