

人参皂苷在视网膜和视神经退行性疾病中的研究进展

叶钺龙¹, 王建莉^{1,2}, 李梦云²

¹绍兴文理学院医学院, 浙江 绍兴

²绍兴市人民医院神经外科, 浙江 绍兴

收稿日期: 2025年7月12日; 录用日期: 2025年8月5日; 发布日期: 2025年8月14日

摘要

视网膜与视神经退行性疾病是中老年人群致盲的主要原因, 其共同特点为神经元及其支持细胞的功能衰退与结构退化, 发病机制涉及氧化应激、炎症反应、代谢障碍和神经凋亡等多因素。目前临床尚缺乏针对疾病早期和多环节干预的有效药物。人参皂苷是人参中最主要的活性成分, 具有抗氧化、抗凋亡、调节代谢、促进神经再生等多重药理活性, 近年来在眼科神经退行性疾病中的研究逐渐增多。本文系统总结了人参皂苷在年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变及视神经退行性疾病中的药理作用及机制研究进展。研究发现, 不同类型的人参皂苷可通过调控Nrf2、AMPK、Notch、MAPK、SIRT1等关键信号通路, 干预多种病理过程。尽管已有丰富的动物实验与细胞研究支持其潜在价值, 但其临床转化仍面临标准化不足、生物利用度低及慢病模型缺乏等挑战。未来研究应聚焦机制精细化解析、靶向制剂优化及多中心临床前研究, 为其在退行性眼病中的应用提供坚实基础。

关键词

人参, 人参皂苷, 视网膜退行性病变, 视神经损伤, 神经保护

Research Progress on Ginsenosides in Retinal and Optic Nerve Degenerative Diseases

Chenglong Ye¹, Jianli Wang^{1,2}, Mengyun Li²

¹School of Medicine, Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

²Department of Neurosurgery, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing Zhejiang

Received: Jul. 12th, 2025; accepted: Aug. 5th, 2025; published: Aug. 14th, 2025

文章引用: 叶钺龙, 王建莉, 李梦云. 人参皂苷在视网膜和视神经退行性疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 926-936. DOI: 10.12677/acm.2025.1582317

Abstract

Retinal and optic nerve degenerative diseases are among the leading causes of blindness in the elderly population. These conditions share common pathological features, including functional decline and structural degeneration of neurons and supporting cells, involving mechanisms such as oxidative stress, inflammatory responses, metabolic dysregulation, and neuronal apoptosis. Currently, effective early-stage and multi-target pharmacological interventions are lacking. Ginsenosides, the major active constituents of *Panax ginseng*, exhibit multiple pharmacological effects, including antioxidant, anti-apoptotic, metabolic regulatory, and neuroregenerative activities. In recent years, increasing studies have focused on their therapeutic potential in ocular neurodegenerative diseases. This review systematically summarizes the pharmacological effects and underlying mechanisms of ginsenosides in age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, and optic nerve degeneration. Evidence indicates that different types of ginsenosides exert protective effects by modulating key signaling pathways, such as Nrf2, AMPK, Notch, MAPK, and SIRT1. Although extensive *in vivo* and *in vitro* data support their therapeutic potential, clinical translation remains limited by the lack of standardization, poor ocular bioavailability, and insufficient chronic disease models. Future research should emphasize refined mechanistic studies, optimized targeted delivery systems, and multi-center preclinical evaluations to pave the way for the clinical application of ginsenosides in degenerative eye diseases.

Keywords

Panax ginseng, Ginsenosides, Retinal Degeneration, Optic Nerve Injury, Neuroprotection

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

视网膜与视神经退行性疾病是导致全球范围内中老年人群不可逆视力丧失的主要原因，其病理特征表现为视网膜感光细胞、视网膜色素上皮细胞(RPE)、视网膜神经节细胞(RGCs)及其轴突结构和功能的持续退化。这类疾病发病机制复杂，常涉及遗传突变、慢性炎症、氧化应激、代谢紊乱、血管功能异常以及线粒体损伤等多种因素。目前常见的视网膜退行性疾病包括年龄相关性黄斑变性(AMD)、视网膜色素变性和糖尿病视网膜病变(DR)等；而常见的视神经退行性病变则包括青光眼、缺血性视神经病变、视神经挫伤以及糖尿病相关的视神经病变等[1][2]。这些疾病往往具有隐匿起病、进展缓慢且不可逆的特点，严重影响患者生活质量与社会功能。

尽管近年来基因治疗、干细胞移植、抗血管内皮生长因子(VEGF)药物等治疗手段不断发展，但多数退行性眼病仍缺乏根本性干预手段，现有治疗主要聚焦于晚期病理环节，如血管异常或炎症控制，对早期视神经保护、突触修复及多靶点干预的研究尚不成熟。部分药物存在疗效有限、副作用大、依赖长期注射等问题，进一步限制其广泛应用。因此，寻找具有神经保护、抗氧化、抗炎及促进再生能力的安全有效天然药物，成为当前眼科基础研究的重要方向。人参皂苷作为人参中最主要的活性成分之一，具备多靶点、多通路调控能力，在中枢神经系统和眼病研究中表现出良好的干预潜力，成为视网膜和视神经退行性疾病研究中备受关注的天然候选化合物。

2. 人参及其主要皂苷成分

人参(*Panax ginseng* C.A. Meyer)为五加科植物人参的干燥根和根茎,作为传统中药中的珍贵药材,自古以来便被广泛应用于临床实践[3]。人参被广泛应用于治疗多种疾病,包括心血管疾病、糖尿病、免疫功能障碍以及神经系统疾病等[4]。东汉《神农本草经》将其列为上品,明确记载“补五脏,安精神,明目益智”,首次确立“明目”为核心功效。历代本草均有对人参功效的高度评价,其作为补益药中的代表,常用于增强体力、提升精力、延缓衰老、改善认知功能等多个方面[5]。现代药理研究也证实,人参在调节中枢神经系统功能、抗疲劳、抗抑郁、调节免疫、促进血液循环、改善代谢等方面具有良好的生物学活性,广泛用于心血管疾病、糖尿病、神经退行性疾病、肿瘤以及眼科相关疾病的干预研究[6]-[10]。

人参的药效基础主要归因于其所含的多种活性成分,而人参皂苷是人参的主要药理活性成分,属于三萜皂苷类化合物。迄今为止,已从人参的根、叶、果实以及加工制品中鉴定出超过 100 种不同结构的人参皂苷。根据其糖基和甾体骨架的不同,人参皂苷可分为原人参二醇型皂苷(Protopanaxadiol, PPD 型)、原人参三醇型皂苷(Protopanaxatriol, PPT 型)和齐墩果酸型皂苷(Oleanolic acid 型)三大类。PPD 型包括 Rb1、Rb2、Rc、Rd 等, PPT 型包括 Re、Rg1、Rg2 等,而齐墩果酸型包括 Ro、Rh3 等[11]。这些结构类型不仅反映了皂苷在植物体内的生物合成路径,也决定了其在体内的代谢方式和生物学功能。研究发现不同类型的糖苷酶可水解人参皂苷中特定位置和类型的糖基,产生药理活性更强的去糖基化人参皂苷,如 Rg3、Rh2、Compound K (CK)等稀有皂苷,其药理活性往往更强,尤其在神经保护、抗炎与抗肿瘤等方面展现出显著优势[12] [13]。

近年来,关于人参皂苷在神经系统保护方面的研究日益增多,其多靶点、多机制的药理特征成为神经退行性疾病治疗领域的研究热点[14] [15]。大量实验证据显示,人参皂苷可以通过抗氧化应激、抑制细胞凋亡、调节炎症因子表达、改善线粒体功能等途径发挥神经保护作用[16]-[18]。在多种动物模型与细胞实验中,人参皂苷表现出促进神经元存活、维持突触结构稳定、增强神经营养因子表达等作用[19]-[21]。近年来人参皂苷在青光眼、糖尿病视网膜病变、黄斑变性等眼科退行性疾病中的研究亦取得进展,其稳定血视网膜屏障(BRB)、抑制新生血管形成、抗氧化应激等能力为眼科疾病的天然药物干预提供了新的方向。

综上所述,人参作为传统中药的代表,其主要活性成分人参皂苷在现代药理学研究中展现出广泛而深入的治疗潜力。特别是在神经退行性疾病与视神经病变相关领域,人参皂苷凭借其复杂而协调的分子作用网络,成为天然产物药物开发中的重要研究对象,也为后续多靶点药物筛选与功能机制研究奠定了良好基础。

3. 人参皂苷类成分在视网膜与视神经退行性疾病中的作用

3.1. 年龄相关性黄斑变性(AMD)

AMD 是一种以黄斑区 RPE 和光感受器退变为特征的老年性致盲眼病,是 50 岁以上人群不可逆视力丧失的首要原因,全球患者超 1.96 亿[22]。根据其病理表现,AMD 可分为干性(萎缩型)与湿性(新生血管型)两种类型,其中干性 AMD 约占 85%~90%,其进展相对缓慢,主要表现为 RPE 细胞功能丧失和萎缩;而湿性 AMD 则以脉络膜新生血管生成为特征,常伴有渗漏、出血及瘢痕形成,致盲进程迅速[23]。由于 AMD 病因复杂、机制多样,当前治疗手段有限,尤其是针对干性 AMD 尚缺乏有效药物[24] [25]。

人参皂苷总皂苷可显著增强视网膜细胞间的紧密连接,改善 BRB 通透性障碍,并通过调控细胞凋亡相关通路,有效减轻碘酸钠(NaIO_3)诱导的视网膜损伤[26]。该结果提示人参皂苷类成分在维持 RPE 细胞结构稳定性及延缓干性 AMD 病理进展方面具有潜力。

人参皂苷 Rg3 在 NaIO₃ 诱导的 RPE 细胞和小鼠 AMD 模型中表现出良好的抗凋亡效应。研究发现, Rg3 可通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路活性, 上调 B 细胞淋巴瘤-2 蛋白(Bcl-2)表达, 同时下调 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、裂解半胱天冬酶-3 (caspase-3)和裂解半胱天冬酶-9 (caspase-9)的表达, 显著减轻 NaIO₃ 诱导的 RPE 细胞凋亡[27]。此外, Rg3 还能缓解过氧化氢诱导的人视网膜色素上皮细胞系(ARPE-19)的氧化应激反应, 抑制细胞外信号调节激酶(ERK)和核因子 κ B (NF- κ B)等炎症相关信号通路的激活[28]。在动物实验中, Rg3 能改善视网膜组织结构紊乱, 增强视网膜厚度, 提示其可有效缓解 RPE 细胞功能衰退与组织变性[27]。综上所述, Rg3 在体内外均表现出良好的抗氧化与抗凋亡作用, 具有延缓干性 AMD 病变进展的潜在应用前景。

人参皂苷 Rb1 则在抗血管生成方面显示出积极作用。在 ARPE-19 细胞实验中, Rb1 不仅可增强细胞活力, 还可显著抑制 VEGF 的表达, 表明其在湿性 AMD 等脉络膜新生血管相关疾病中, 可能通过抑制血管异常增生发挥治疗作用[29]。

进一步研究发现, 20(S)-PPD 型人参皂苷亦具有强效抗血管生成活性。在高浓度作用下, 20(S)-PPD 可抑制人脐静脉内皮细胞的增殖并诱导其凋亡, 其机制涉及线粒体通路中 caspase-9 与 caspase-3 的激活, 同时伴随 Bcl-2 表达下调。与此同时, 20(S)-PPD 可通过诱导内质网应激, 激活蛋白激酶样内质网激酶(PERK)-真核起始因子 2 α 亚基(eIF2 α)-激活转录因子 4 (ATF4)信号通路, 促进 C/EBP 同源蛋白(CHOP)表达并启动内皮细胞凋亡程序[30]。这些结果提示, PPD 型人参皂苷在湿性 AMD 等新生血管相关疾病的干预中具有潜在药用价值。

综上所述, 人参皂苷类活性成分可通过多靶点、多通路干预 AMD 的不同发病机制: 在干性 AMD 中, 其通过抑制 RPE 细胞凋亡、减轻氧化应激、稳定 BRB 等机制发挥神经保护作用; 在湿性 AMD 中, 则通过下调 VEGF 或诱导内皮细胞凋亡等方式抑制异常新生血管生成。这些研究为人参皂苷类天然产物在视网膜退行性疾病中的药理机制研究与临床应用转化提供了坚实基础。

3.2. 糖尿病视网膜病变(DR)

DR 是糖尿病最常见的微血管并发症之一, 也是成年人致盲的主要原因之一[31]。DR 的病理过程不仅包括视网膜毛细血管渗漏、新生血管生成等血管异常, 还伴随着明显的神经退行性变, 如 RGCs 凋亡、突触损伤、胶质细胞活化等。此外, 炎症反应、氧化应激、线粒体功能障碍以及视网膜纤维化等因素亦在病程发展中发挥重要作用[32][33]。在 DR 的早期阶段, BRB 功能受损是关键病理事件之一[34]。BRB 的破坏与视网膜内皮代谢紊乱密切相关。

在氧化应激方面, 人参皂苷 Rb1 能够增强 Nrf2 诱导的谷胱甘肽合成相关酶表达, 从而提升抗氧化能力, 缓解链脲佐菌素(STZ)诱导的视网膜损伤[35]。此外, Rb1 还可通过烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)-多聚 ADP 核糖聚合酶(PARP)-去乙酰化酶家族蛋白(SIRT)信号通路调节视网膜毛细血管内皮细胞的氧化还原状态, 抵抗高糖环境下的细胞损伤[36]。

在人参皂苷 Rg1 相关研究中, 局部眼用 Rg1 可在 2 型糖尿病遗传模型小鼠 db/db 小鼠早期阶段激活胰岛素受体底物 1 (IRS-1)/蛋白激酶 B (Akt)/糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β)通路, 抑制微管相关蛋白(tau 蛋白)异常磷酸化, 减缓 RGCs 突触变性[37]。Rg1 还能显著改善 2 型糖尿病小鼠的视网膜病理结构, 降低含 NOD 样受体蛋白 3 炎症小体(NLRP3)和 VEGF 在 RGCs、中网状层和外网状层中的表达水平, 并抑制磷酸化 NF- κ B、半胱天冬酶-1 (Caspase-1)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)等炎症通路的激活, 提示其可通过抑制视网膜局部炎症反应和血管异常生成减缓 DR 进展[38]。此外, Rg1 可能通过抑制转化生长因子 β (TGF- β)/母源性抑制物质家族蛋白(Smad)通路的活化, 从而降低视网膜纤维化水平, 发挥抗纤维化作用[39]。Rg1 还能通过微小 RNAmiR-100-3p/F-box 和 WD 重复结构域蛋白 7 (FBXW7)/细胞癌基因 c-MYC 分子轴抑制

DR 血管生成。Rg1 可下调 miR-100-3p 的表达,从而解除对 FBXW7 的抑制作用,增强其介导的 c-MYC 泛素化与降解,从而抑制视网膜微血管内皮细胞的增殖、迁移与血管生成[40]。

研究表明人参皂苷 Rd 通过增加 NAD^+/NADH 水平和去乙酰化肝激酶 B1 (LKB1),增强 5'-腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/SIRT1 相互作用,减轻氧化应激,逆转内皮线粒体内在细胞凋亡,最终改善了糖尿病引起的血管损伤[41]。进一步研究发现,Rd 可通过激活 G 蛋白偶联雌激素受体 30 (GPR30)/AMPK 通路,恢复脂肪酸氧化(FAO)水平,进而增强线粒体抗氧化能力,维持内皮代谢稳态,进一步抑制高糖环境下的 BRB 通透性增加及继发性视网膜损伤[42]。这些发现提示 Rd 通过调控内皮代谢实现血管保护,为 DR 的代谢干预提供了新策略。

人参皂苷 Ro 亦表现出良好的保护作用,其可通过激活 cAMP 依赖性交换蛋白 1 (Epac1)/AMPK 信号通路,缓解 STZ 糖尿病小鼠的视网膜厚度下降和结构紊乱,且该保护效应在 Epac1 抑制或敲低条件下明显减弱,提示 Epac1 可能是其干预 DR 的重要靶点[43]。

人参皂苷 Rg3 可有效缓解高脂饮食与 STZ 诱导的糖尿病小鼠视网膜损伤,改善视网膜厚度变化与功能障碍。其主要通过激活 Nrf2/血红素氧合酶 1 (HO-1)抗氧化通路,抑制内质网应激,减少视网膜内皮细胞凋亡[44]。Rb3 可在 db/db 小鼠中显著提高视网膜厚度,改善视网膜功能,同时 Yes 相关蛋白 1 在视网膜组织中的表达水平,从而发挥保护作用[45]。同时,Rg3 可以下调视网膜 VEGF、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 的表达,可以抑制糖尿病血管新生,从而预防 DR 的发生[46]。

人参皂苷 Rg2 可抑制内皮细胞迁移和管道形成,并且显著减少鸡胚绒毛膜(CAM)和氧诱导的视网膜病变(OIR)模型中的血管增生,改善 db/db 小鼠视网膜结构及功能,且其药理机制可能与下调 YAP 表达有关[47]。

综上所述,人参皂苷在 DR 的干预中具有多靶点、多机制的综合优势,既可改善微血管功能,稳定血视网膜屏障,又能延缓神经退行性病变,抑制炎症与血管异常,为 DR 的防治提供了潜在天然药物资源和理论依据。

3.3. 视神经退行性病变

视神经退行性病变是多种眼病导致不可逆性视力下降的共同病理基础,其主要表现为 RGCs 及其轴突的损伤、变性乃至凋亡。常见相关疾病包括青光眼、缺血性视神经病变、视神经挫伤、糖尿病视神经病变以及高氧、氧化应激相关的视神经功能障碍[48][49]。视神经退行性病变的病理机制复杂,广泛涉及线粒体功能障碍、氧化应激、炎症反应、突触结构退化及神经营养因子耗竭等多个环节;然而,目前尚无公认有效的治疗手段可逆转其病程进展。[48][50]。因此,开发具备神经保护、抗凋亡和促进再生能力的天然药物成为重要研究方向。

人参皂苷 Rg1 是人参中的主要活性成分之一,近年来在视神经保护研究中展现出良好前景。多项研究证实 Rg1 可通过多途径、多机制作用于视神经损伤过程中的关键环节。

研究显示,Rg1 能够激活环磷酸腺苷(cAMP)/蛋白激酶 A(PKA)/cAMP 响应元件结合蛋白(CREB)信号通路,促进 RGCs 神经突生长与突触可塑性,同时上调生长相关蛋白 43 (GAP43)、Ras 相关 C3 肉毒素底物 1 (Rac1)与成对盒基因 6 (PAX6)等神经生长相关蛋白的表达,增强神经修复能力,该作用可被 PKA 抑制剂 H89 阻断,提示其具有机制特异性[51]。Rg1 还可能通过增强 RGCs 的糖酵解活性,进一步提高细胞能量代谢水平,支持轴突生长和突触功能重建。

在 H_2O_2 诱导的视网膜神经节细胞株 5 (RGC-5)氧化损伤模型中,Rg1 显著提高细胞活力,减少凋亡,其机制可能通过上调 Bcl-2、下调 Bax 和 Caspase-3 的表达,抑制细胞凋亡通路实现[52]。

在模拟缺血/再灌注(OGD/R)损伤的小鼠视网膜锥状光感受器样细胞系(661W)中,Rg1 可缓解连二亚

硫酸钠($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$)诱导的氧化应激损伤,并显著上调 p-Nrf2/Nrf2 表达比值,提示其通过激活 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1)/Nrf2 抗氧化通路发挥作用[53]。

此外, Rg1 还可通过激活 Notch 受体 1 (Notch1), 调控 Notch/丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路, 从而抑制高糖条件下视神经细胞损伤并改善细胞功能, 为糖尿病视神经病变提供了潜在干预策略[54]。

在动物实验中, Rg1 经超声靶向微泡递送可进一步增强其眼部局部生物利用度, 显著降低青光眼模型兔眼压, 缓解氧化应激反应, 改善视网膜结构, 并提高 RGCs 存活率[55]。

在视神经挫伤模型中, Rg1 同样显示出良好的组织保护效应, 可减少神经细胞凋亡, 并可能通过调节神经纤维相关蛋白表达, 促进神经组织修复[56]。Rg1 还可显著改善视觉诱发电位(F-VEP), 减轻 RGCs 凋亡, 提升 RGCs 密度, 其神经保护作用与上调 SIRT1 和 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶(HMGCR) 表达、调节胆固醇代谢密切相关, 提示其可能通过调控神经细胞膜稳定性实现结构保护[57]。

综上所述, 人参皂苷 Rg1 在多种视神经退行性病变模型中均表现出显著的神经保护作用, 机制涉及抗氧化、抗凋亡、促进轴突生长、增强能量代谢以及调节多条关键信号通路。其良好的多靶点干预能力为视神经疾病的天然药物治疗提供了坚实的理论依据和实验支持。

3.4. 其他

除了糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性和视神经病变外, 近年来研究发现, 人参与其皂苷成分在其他类型的视网膜退行性病变中同样展现出良好的干预潜力。

研究表明, 人参能够有效抑制视网膜氧化应激介导的光感受器退行性病变[58]。人参皂苷 Re 可通过减轻光氧化应激、抑制小胶质细胞介导的神经炎症反应, 并维持视网膜的结构与功能完整性, 从而有效延缓光感受器退行性变, 显示出其在视网膜变性疾病治疗中的潜在药用价值[59]。此外, 人参皂苷 Rb1 与 Rd 联合作用于明亮光照模型小鼠可有效保护光感受器, 减轻视网膜氧化应激和炎症反应, 并通过调控 miR-155 与其靶标 SHIP1 表达, 发挥抗炎作用[60]。

在人为诱导的视网膜色素变性模型中, 人参茎叶总皂苷同样展现出积极的干预作用。实验发现, 其可显著改善 N-甲基-N-亚硝基脲(MNU)诱导的大鼠视功能下降和视网膜结构破坏, 通过降低自噬相关蛋白 Beclin-1 (Beclin-1)和微管相关蛋白 1 轻链 3 (LC3)的表达水平, 减轻过度活跃的自噬过程, 从而发挥对光感受器细胞的保护作用[61]。

4. 临床转化的挑战与策略

尽管人参皂苷在多种视网膜与视神经退行性疾病的临床前研究中展现出显著的治疗潜力——其核心机制在于通过调控 Nrf2、AMPK、MAPK、Notch、SIRT1 等多条关键信号通路, 有效干预这些疾病共享的氧化应激、线粒体功能障碍、细胞凋亡、神经突触退化和血管内皮功能紊乱等病理环节。然而, 其从实验研究走向临床应用仍面临递药效率低、药代毒理研究不足及质量标准缺失等多重挑战, 亟需系统推进。本章节将系统探讨这些挑战, 并聚焦于关键转化策略。

4.1. 眼部递送瓶颈与新型递送系统的机遇

人参皂苷在眼部疾病中的应用面临一个主要问题, 即药物难以有效到达视网膜和视神经等靶部位。传统的滴眼液或全身给药方式容易受到角膜屏障、泪液冲刷、血-眼屏障等因素影响, 导致药物吸收少、生物利用度低, 效果有限。

为解决这一问题, 研究人员尝试了多种新型眼部递药系统, 如纳米粒、脂质体、水凝胶等。这些系统可以帮助药物更好地穿透眼部屏障、延长滞留时间, 并提高在局部组织中的浓度。研究表明, 负载人

参皂苷 Rg3 的脂质体可缓解 AMD 的氧化应激和脉络膜新生血管[62]。将甘草酸二钾与人参皂苷 Rg3 联合封装于温敏水凝胶中的多功能滴眼液可实现顺序释放,有效缓解炎症、促进角膜愈合并抑制瘢痕形成,展现出治疗角膜碱烧伤的良好应用前景[63]。人参皂苷 Rb1 可自组装形成微胶束,用于负载抗炎药双氯芬酸,不仅提高其角膜透过性和抗炎效果,还降低眼部刺激性,展现出作为新型眼部递药系统的潜力[64]。

不过,这些新型系统还存在一些挑战,例如材料的安全性、长时间滞留带来的毒性风险、制备过程的复杂性以及临床使用的可行性。目前仍需要在动物模型中进一步验证它们的长期效果和安全性,特别是在慢性眼病治疗中的应用前景。

4.2. 药代动力学与毒理学研究的现状与空白

当前人参皂苷在眼部应用的药代动力学与毒理学研究明显不足,既缺乏不同给药途径下在眼组织中的分布、代谢和清除数据,也缺乏局部用药后的眼部刺激性、组织相容性和慢性毒性评估,尤其在病理状态和新型递药系统背景下的相关研究更为缺乏,严重制约了其安全性验证和临床转化进程。

4.3. 建立标准化质控体系的迫切需求

当前人参皂苷相关研究存在显著的异质性与可重复性差问题,根本原因在于缺乏统一的标准化研究体系和质量控制规范,严重制约了其成果的可靠性与临床转化。为此,应从原料来源、制剂工艺、生物活性评价和数据报告等多个层面建立规范化标准。原料方面需明确使用的是高纯度单体还是标准化混合物,并通过指纹图谱确保成分一致性,同时严格控制杂质限度;制剂方面,特别是针对纳米粒和水凝胶等新型递送系统,应规范制备参数和关键质量属性检测方法;在药效评价中,应统一细胞与动物模型的构建方式、给药方案、评估指标及检测流程,确保结果可比;同时强化阴性结果报告、对照设置与数据透明度,推动研究质量全面提升。

4.4. 整合策略推动临床转化

为推动人参皂苷在视网膜与视神经退行性疾病中的临床转化,应构建系统化的研究与评估路径,统筹基础研究、药代毒理、递药技术和临床验证等关键环节。未来研究需从早期阶段加强机制研究与药代特性、给药方式的协同设计,提升成果的转化可行性。同时,应重视慢性疾病模型的建立,通过长期干预评价其在真实病程中的疗效与安全性。多中心协作和数据共享对于推动研究标准化、统一评估指标和提高结果可比性具有重要意义。在充分的临床前研究基础上,应逐步开展小样本、严谨设计的早期临床试验,评估其在人群中的安全性、耐受性和初步疗效,为后续临床开发提供科学依据。

5. 结论

视网膜与视神经退行性疾病是导致中老年人群视力进行性丧失的重要眼科疾病,其发病机制复杂、进展缓慢且不可逆。目前,针对这类疾病尚缺乏有效根治手段,尤其在神经保护、炎症调控和功能修复等方面仍是治疗难点。人参皂苷作为具有多靶点作用的中药活性成分,凭借其抗氧化、抗凋亡、抗炎、调节代谢及促进神经再生等多种作用机制,在 AMD、DR、青光眼等多种视网膜及视神经退行性疾病中均表现出广泛的干预潜力。Rg1、Rg3、Rb1、Rd、Ro 等典型成分的研究证实了其在多种动物模型和细胞实验中的神经保护效果,具有良好的生物安全性和干预广谱性。

尽管现阶段相关研究仍集中在基础和前临床阶段,但其药理基础扎实,应用前景逐渐明朗。未来,需在机制挖掘、制剂优化、疾病模型完善及临床研究衔接等方面持续深入,为人参皂苷从实验室走向临床提供有力支撑。综上所述,人参皂苷作为天然药物干预视神经系统退行性病变的代表分子,具备良好的多机制协同干预能力,有望在未来成为眼科慢性神经退行性疾病治疗的新型候选药物。

基金项目

绍兴市卫生健康科技计划(2022KY001, 2023SKY015)。

参考文献

- [1] Jin, N., Sha, W. and Gao, L. (2021) Shaping the Microglia in Retinal Degenerative Diseases Using Stem Cell Therapy: Practice and Prospects. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 741368. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.741368>
- [2] Zhang, Z., Ma, J., Shah, W., Quan, X., Ding, T. and Gao, Y. (2025) Damage and Repair in Retinal Degenerative Diseases: Molecular Basis through Clinical Translation. *Neural Regeneration Research*, **21**, 1383-1395. <https://doi.org/10.4103/nrr.nrr-d-24-01016>
- [3] 王子璇, 王知斌, 孙延平, 等. 人参皂苷类成分的提取和精制研究进展[J]. 特产研究, 2025, 47(1): 156-160.
- [4] Xiang, Y., Shang, H., Gao, X. and Zhang, B. (2008) A Comparison of the Ancient Use of Ginseng in Traditional Chinese Medicine with Modern Pharmacological Experiments and Clinical Trials. *Phytotherapy Research*, **22**, 851-858. <https://doi.org/10.1002/ptr.2384>
- [5] Lu, G., Liu, Z., Wang, X. and Wang, C. (2021) Recent Advances in *Panax ginseng* C.A. Meyer as a Herb for Anti-Fatigue: An Effects and Mechanisms Review. *Foods*, **10**, Article 1030. <https://doi.org/10.3390/foods10051030>
- [6] Liu, Y., Xia, K., Liu, S., Wang, W. and Li, G. (2022) Ginseng as a Key Immune Response Modulator in Chinese Medicine: From Antipandemic History to COVID-19 Management. *The American Journal of Chinese Medicine*, **51**, 19-34. <https://doi.org/10.1142/s0192415x23500027>
- [7] Fan, W., Huang, Y., Zheng, H., Li, S., Li, Z., Yuan, L., et al. (2020) Ginsenosides for the Treatment of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Diseases: Pharmacology and Mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **132**, Article ID: 110915. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110915>
- [8] Smith, I., Williamson, E.M., Putnam, S., Farrimond, J. and Whalley, B.J. (2014) Effects and Mechanisms of Ginseng and Ginsenosides on Cognition. *Nutrition Reviews*, **72**, 319-333. <https://doi.org/10.1111/nure.12099>
- [9] Sabouri-Rad, S., Sabouri-Rad, S., Sahebkar, A. and Tayarani-Najaran, Z. (2017) Ginseng in Dermatology: A Review. *Current Pharmaceutical Design*, **23**, 1649-1666. <https://doi.org/10.2174/1381612822666161021152322>
- [10] Li, J., Huang, Q., Chen, J., Qi, H., Liu, J., Chen, Z., et al. (2021) Neuroprotective Potentials of *Panax ginseng* against Alzheimer's Disease: A Review of Preclinical and Clinical Evidences. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 688490. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.688490>
- [11] 李泽, 刘超然, 韩光红. 人参皂苷在口腔疾病治疗中促进硬组织形成的研究进展[J]. 现代口腔医学杂志, 2025, 39(2): 157-161.
- [12] Shin, K. and Oh, D. (2015) Classification of Glycosidases That Hydrolyze the Specific Positions and Types of Sugar Moieties in Ginsenosides. *Critical Reviews in Biotechnology*, **36**, 1036-1049. <https://doi.org/10.3109/07388551.2015.1083942>
- [13] Fan, W., Fan, L., Wang, Z., Mei, Y., Liu, L., Li, L., et al. (2024) Rare Ginsenosides: A Unique Perspective of Ginseng Research. *Journal of Advanced Research*, **66**, 303-328. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2024.01.003>
- [14] Radad, K., Moldzio, R. and Rausch, W. (2010) Ginsenosides and Their CNS Targets. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **17**, 761-768. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00208.x>
- [15] González-Burgos, E., Fernandez-Moriano, C. and Gómez-Serranillos, M.P. (2014) Potential Neuroprotective Activity of Ginseng in Parkinson's Disease: A Review. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **10**, 14-29. <https://doi.org/10.1007/s11481-014-9569-6>
- [16] Yang, S., Wang, J., Cheng, P., Chen, L., Hu, J. and Zhu, G. (2022) Ginsenoside Rg1 in Neurological Diseases: From Bench to Bedside. *Acta Pharmacologica Sinica*, **44**, 913-930. <https://doi.org/10.1038/s41401-022-01022-1>
- [17] Jang, W.Y., Hwang, J.Y. and Cho, J.Y. (2023) Ginsenosides from *Panax ginseng* as Key Modulators of NF- κ B Signaling Are Powerful Anti-Inflammatory and Anticancer Agents. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 6119. <https://doi.org/10.3390/ijms24076119>
- [18] Ong, W. (2015) Protective Effects of Ginseng on Neurological Disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **7**, Article 129. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2015.00129>
- [19] Ding, Y., Botchway, B.O.A., Zhang, Y. and Liu, X. (2023) Ginsenosides Can Target Brain-Derived Neurotrophic Factor to Improve Parkinson's Disease. *Food & Function*, **14**, 5537-5550. <https://doi.org/10.1039/d2fo03484k>
- [20] Zarneshan, S.N., Fakhri, S. and Khan, H. (2022) Targeting Akt/CREB/BDNF Signaling Pathway by Ginsenosides in

- Neurodegenerative Diseases: A Mechanistic Approach. *Pharmacological Research*, **177**, Article ID: 106099. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106099>
- [21] Liu, S., Chen, W., Zhao, Y., Zong, Y., Li, J. and He, Z. (2023) Research Progress on Effects of Ginsenoside Rg2 and Rh1 on Nervous System and Related Mechanisms. *Molecules*, **28**, Article 7935. <https://doi.org/10.3390/molecules28237935>
- [22] Fleckenstein, M., Schmitz-Valckenberg, S. and Chakravarthy, U. (2024) Age-Related Macular Degeneration. *JAMA*, **331**, 147-157. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.26074>
- [23] Hanus, J., Anderson, C. and Wang, S. (2015) RPE Necroptosis in Response to Oxidative Stress and in AMD. *Ageing Research Reviews*, **24**, 286-298. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2015.09.002>
- [24] Marchesi, N., Capiერი, M., Pascale, A. and Barbieri, A. (2024) Different Therapeutic Approaches for Dry and Wet AMD. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 13053. <https://doi.org/10.3390/ijms252313053>
- [25] Schultz, N.M., Bhardwaj, S., Barclay, C., Gaspar, L. and Schwartz, J. (2021) Global Burden of Dry Age-Related Macular Degeneration: A Targeted Literature Review. *Clinical Therapeutics*, **43**, 1792-1818. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.08.011>
- [26] 齐敏敏. 人参皂苷及人参皂苷 Rg3 对 AMD 视网膜病变的改善作用及机制研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林农业大学, 2023.
- [27] Hu, R., Qi, S., Wang, Y., Li, W., Zou, W., Wang, Z., *et al.* (2024) Ginsenoside Rg3 Improved Age-Related Macular Degeneration through Inhibiting Ros-Mediated Mitochondrion-Dependent Apoptosis *in Vivo* and *in Vitro*. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 11414. <https://doi.org/10.3390/ijms252111414>
- [28] Kim, B.K., Kim, K., Kim, J., Jang, H. and Min, H. (2024) The Protective Effect of 20(s)-Ginsenoside Rg3 on the Human Retinal Pigment Epithelial Cells against Hydrogen Peroxide-Induced Oxidative Stress. *Food Science and Biotechnology*, **33**, 3607-3616. <https://doi.org/10.1007/s10068-024-01617-w>
- [29] Betts, B.S., Parvathaneni, K., Yendluri, B.B., Grigsby, J. and Tsin, A.T.C. (2011) Ginsenoside-RB1 Induces ARPE-19 Proliferation and Reduces VEGF Release. *ISRN Ophthalmology*, **2011**, Article ID: 184295. <https://doi.org/10.5402/2011/184295>
- [30] Wang, X., Xia, H., Qin, H., Kang, X., Hu, H., Zheng, J., *et al.* (2018) 20(s)-Protopanaxadiol Induces Apoptosis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells by Activating the Perk-eIF2 α -ATF4 Signaling Pathway. *Journal of Cellular Biochemistry*, **120**, 5085-5096. <https://doi.org/10.1002/jcb.27785>
- [31] Cheung, N., Mitchell, P. and Wong, T.Y. (2010) Diabetic Retinopathy. *The Lancet*, **376**, 124-136. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)62124-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)62124-3)
- [32] Nishikawa, K., Murakami, T., Yoshida, M., Terada, N., Ishihara, K., Mori, Y., *et al.* (2024) Extracellular Mitochondria Exacerbate Retinal Pigment Epithelium Degeneration in Diabetic Retinopathy. *Diabetes*, **74**, 409-415. <https://doi.org/10.2337/db24-0040>
- [33] Hammes, H. (2017) Diabetic Retinopathy: Hyperglycaemia, Oxidative Stress and Beyond. *Diabetologia*, **61**, 29-38. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4435-8>
- [34] O'Leary, F. and Campbell, M. (2021) The Blood-Retina Barrier in Health and Disease. *The FEBS Journal*, **290**, 878-891. <https://doi.org/10.1111/febs.16330>
- [35] Dong, C., Liu, P., Wang, H., Dong, M., Li, G. and Li, Y. (2019) Ginsenoside Rb1 Attenuates Diabetic Retinopathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, **34**, e201900201. <https://doi.org/10.1590/s0102-8650201900201>
- [36] Fan, C., Ma, Q., Xu, M., Qiao, Y., Zhang, Y., Li, P., *et al.* (2019) Ginsenoside Rb1 Attenuates High Glucose-Induced Oxidative Injury via the NAD-PARP-SIRT Axis in Rat Retinal Capillary Endothelial Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 4936. <https://doi.org/10.3390/ijms20194936>
- [37] Ying, Y., Zhang, Y., Ma, C., Li, M., Tang, C., Yang, Y., *et al.* (2019) Neuroprotective Effects of Ginsenoside Rg1 against Hyperphosphorylated Tau-Induced Diabetic Retinal Neurodegeneration via Activation of IRS-1/Akt/GSK3 β Signaling. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **67**, 8348-8360. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02954>
- [38] 李彬, 张大传, 李学望, 等. 人参皂苷 Rg1 抑制 NLRP3 炎症小体对 2 型糖尿病小鼠视网膜病变的保护作用[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(2): 476-483.
- [39] 李玉. 人参皂苷 Rg1 对糖尿病视网膜病变 TGF- β /Smad 信号通路调控机制[D]: [硕士学位论文]. 昆明: 昆明医科大学, 2018.
- [40] Xue, L., Hu, M., Li, Y., Zhu, Q., Zhou, G., Zhang, X., *et al.* (2025) Ginsenoside Rg1 Inhibits Angiogenesis in Diabetic Retinopathy through the miR-100-3p/FBXW7/c-MYC Molecular Axis. *Journal of Diabetes Investigation*, **16**, 791-806. <https://doi.org/10.1111/jdi.70016>

- [41] Tang, K., Qin, W., Wei, R., Jiang, Y., Fan, L., Wang, Z., *et al.* (2022) Ginsenoside Rd Ameliorates High Glucose-Induced Retinal Endothelial Injury through AMPK-STRT1 Interdependence. *Pharmacological Research*, **179**, Article ID: 106123. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106123>
- [42] Tang, K., Huang, C., Huang, Z., Wang, Z. and Tan, N. (2025) GPR30-driven Fatty Acid Oxidation Targeted by Ginsenoside Rd Maintains Mitochondrial Redox Homeostasis to Restore Vascular Barrier in Diabetic Retinopathy. *Cardiovascular Diabetology*, **24**, Article No. 121. <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02638-3>
- [43] Liu, J., Zhang, Y., Xu, X., Dong, X., Pan, Y., Sun, X., *et al.* (2025) Ginsenoside Ro Prevents Endothelial Injury via Promoting Epac1/AMPK-Mediated Mitochondria Protection in Early Diabetic Retinopathy. *Pharmacological Research*, **211**, Article ID: 107562. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107562>
- [44] Li, W., Li, K., Chang, W., Shi, H., Zhang, W., Wang, Z., *et al.* (2024) 20(r)-Ginsenoside Rg3 Alleviates Diabetic Retinal Injury in T2DM Mice by Attenuating Ros-Mediated ER Stress through the Activation of the Nrf2/HO-1 Axis. *Phyto-medicine*, **135**, Article ID: 156202. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.156202>
- [45] 季青璇, 彭美中, 马盼, 等. 人参皂苷 Rb3 对高糖诱导的内皮细胞迁移和增殖及糖尿病小鼠视网膜功能的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(12): 24-29.
- [46] Sun, H.Q. and Zhou, Z.Y. (2010) Effect of Ginsenoside-Rg3 on the Expression of VEGF and TNF- α in Retina with Diabetic Rats. *International Journal of Ophthalmology*, **3**, 220-223.
- [47] 刘卓容, 宋勇刚, 宁尚秋, 等. 基于 YAP/TLRs 通路探讨人参皂苷 Rg2 对糖尿病视网膜病及血管增生的作用机制[J]. 中国中药杂志, 2025, 50(6): 1659-1669.
- [48] Lee, J., Nguyen, S. and Bhattacharya, S. (2024) Optic Nerve Regeneration: Potential Treatment Approaches. *Current Opinion in Pharmacology*, **74**, Article ID: 102428. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2023.102428>
- [49] Shukla, U.V and Tripathy, K. (2025) Diabetic Retinopathy. StatPearls.
- [50] Qi, X., Lewin, A.S., Sun, L., Hauswirth, W.W. and Guy, J. (2007) Suppression of Mitochondrial Oxidative Stress Provides Long-Term Neuroprotection in Experimental Optic Neuritis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **48**, 681-691. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0553>
- [51] Jiang, Y., Wei, R., Tang, K., Wang, Z. and Tan, N. (2024) Ginsenoside Rg1 Promotes Neurite Growth of Retinal Ganglion Cells through cAMP/PKA/CREB Pathways. *Journal of Ginseng Research*, **48**, 163-170. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2022.05.002>
- [52] 王凡寅. 人参皂甙 Rg1 对 H₂O₂ (过氧化氢)诱导视网膜神经节细胞损伤的作用探讨[D]: [硕士学位论文]. 深圳: 暨南大学, 2015.
- [53] Zhou, M., Xie, Y., Zhou, J., Kuang, X., Shen, H. and Long, C. (2023) Protective Effect of Ginsenoside Rg1 on 661W Cells Exposed to Oxygen-Glucose Deprivation/Reperfusion via Keap1/Nrf2 Pathway. *International Journal of Ophthalmology*, **16**, 1026-1033. <https://doi.org/10.18240/ijo.2023.07.04>
- [54] 唐平, 陈春妹, 陈执, 等. 人参皂苷 Rg1 治疗高糖损伤大鼠视神经细胞的机制研究: 基于生物信息学分析[J]. 眼科新进展, 2021, 41(10): 920-924.
- [55] Wang, L., Cao, T. and Chen, H. (2017) Treatment of Glaucomatous Optic Nerve Damage Using Ginsenoside Rg1 Mediated by Ultrasound Targeted Microbubble Destruction. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **15**, 300-304. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5386>
- [56] 黄波, 顾宝文, 应方薇, 等. 人参皂苷 Rg1 对实验性视神经挫伤保护作用的研究[J]. 中华眼外伤职业眼病杂志, 2012, 34(1): 4.
- [57] 胡楚璇, 李穗华, 张霞, 等. 人参皂苷 Rg1 对大鼠视神经损伤的保护作用研究[J]. 中国医药导报, 2018, 15(3): 17-21.
- [58] 常捷, 徐静, 杜霄辉, 等. 人参干预光氧化应激介导的光感受器退行性病变研究[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(5): 2587-2591.
- [59] Chang, J., Wang, Y., Xu, J., Du, X., Cui, J., Zhang, T., *et al.* (2023) Ginsenoside Re Mitigates Photooxidative Stress-Mediated Photoreceptor Degeneration and Retinal Inflammation. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, **18**, 397-412. <https://doi.org/10.1007/s11481-023-10073-y>
- [60] Bian, M., Du, X., Wang, P., Cui, J., Xu, J., Gu, J., *et al.* (2017) Combination of Ginsenoside Rb1 and Rd Protects the Retina against Bright Light-Induced Degeneration. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 6015. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06471-x>
- [61] 侯阳, 刘学政. 人参茎叶总皂苷对大鼠 MNU 所致视网膜色素变性的作用[J]. 锦州医科大学学报, 2020, 41(4): 1-4, 17.
- [62] Zhou, J., Zhao, D., Niu, S., Meng, W., Chen, Z., Li, H., *et al.* (2025) RGD-Functionalized Ginsenoside Rg3 Liposomes

-
- for Alleviating Oxidative Stress and Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *International Journal of Nanomedicine*, **20**, 7915-7933. <https://doi.org/10.2147/ijn.s520756>
- [63] Tang, H., Li, X., Li, C., Shen, W., Jin, L., Zhou, Y., *et al.* (2025) Sequential Delivery of Anti-Inflammatory and Anti-Scar Drugs by Rg3 Liposome-Embedded Thiolated Chitosan Hydrogel Eye Drops for Corneal Alkali Burn. *Carbohydrate Polymers*, **361**, Article ID: 123626. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2025.123626>
- [64] Li, M., Lan, J., Li, X., Xin, M., Wang, H., Zhang, F., *et al.* (2019) Novel Ultra-Small Micelles Based on Ginsenoside Rb1: A Potential Nanoplatform for Ocular Drug Delivery. *Drug Delivery*, **26**, 481-489. <https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1600077>