

柴胡皂苷保肝作用的研究进展

王馨晨¹, 艾楠¹, 刘星宇¹, 王锐², 杨婧^{1*}

1. 黑龙江中医药大学 基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学 药学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 柴胡皂苷是从柴胡中提取的皂苷衍生物, 具有多种药理作用。柴胡皂苷可通过多种途径对肝脏产生保护作用, 如抗炎、调节肝脏代谢、抗肝纤维化、抗肝癌、抗氧化应激、调节细胞凋亡。总结了柴胡皂苷对肝脏保护作用机制的研究进展, 以期为肝脏疾病的新药开发和临床应用提供参考和借鉴。

关键词: 柴胡皂苷; 保肝作用; 抗炎; 肝脏代谢; 肝纤维化; 肝癌; 氧化应激; 细胞凋亡

中图分类号: R286.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)06-1564-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.036

Research progress on hepatoprotective effects of saikosaponins

WANG Xincheng¹, AI Nan¹, LIU Xingyu¹, WANG Rui², YANG Jing¹

1. Basic Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. College of Pharmacy of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Saikosaponins are saponin derivatives extracted from *Bupleuri Radix* and have various pharmacological effects. Saikosaponins have hepatoprotective effects through various pathways, such as anti-inflammatory actions, regulating hepatic metabolism, anti-liver fibrosis, anti-hepatic cancer, antioxidant stress, and regulating cell apoptosis. This article summarizes the research progress on the hepatoprotective mechanisms of saikosaponins, in order to provide reference and guidance for the development and clinical application of new drugs for liver diseases.

Key words: saikosaponin; hepatoprotective effect; anti-inflammatory action; hepatic metabolism; hepatic fibrosis; hepatoma; antioxidant stress; cell apoptosis

柴胡皂苷是从柴胡中提取的皂苷衍生物, 主要包括柴胡皂苷 a、b、c、d 等, 其中柴胡皂苷 a、d 是主要的活性成分^[1]。每种柴胡皂苷成分都具有独特的结构元素, 包括三萜骨架、糖基、环结构和立体化学, 其中三萜结构是它们发挥共同生物活动的关键^[2]。柴胡皂苷作为一类天然植物成分, 具有免疫调节、抗炎、抗病毒、抗肿瘤、抗抑郁和保肝等多种药理作用^[3]。近年来, 研究发现柴胡皂苷对肝脏具有显著的保护作用^[4]。柴胡皂苷可通过多种途径对肝脏产生保护作用, 如抗炎、调节肝脏代谢、抗肝纤维化、抗肝癌、抗氧化应激、调节细胞凋亡。本文总结了柴胡皂苷对肝脏保护作用机制的研究

进展, 以期为肝脏疾病的新药开发和临床应用提供参考和借鉴。

1 抗炎

肝脏炎症是指肝脏因细菌、病毒、酒精或代谢异常等内外源性因素导致的肝损伤引发的炎症反应, 这是一个复杂的生理和病理过程, 一定程度的肝脏炎症可保护肝脏免受损害, 并促进肝损伤的恢复, 而过于强烈的炎症反应会导致肝细胞大量死亡, 对肝实质造成不可逆损伤^[5]。在四氯化碳(CCl₄)诱导的急性肝损伤小鼠模型中, 1.0、1.5、2.0 mg/kg 柴胡皂苷 d 可通过抑制脂质过氧化和 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体激活达到抗炎保肝效果

收稿日期: 2025-03-16

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81603418、82074271); 黑龙江省优秀青年人才项目 (2020YQ05); 黑龙江中医药大学研究生创新科研项目立项 (2024yjsx124)

作者简介: 王馨晨, 硕士研究生。E-mail: 13730212328@163.com

*通信作者: 杨婧, 教授, 博士, 硕士生导师。E-mail: yangjingdx@sina.com

来改善肝功能,减轻 CCl_4 诱导的急性肝损伤和肝坏死^[6]。在刀豆蛋白 A 诱导构建的自身免疫性肝炎小鼠模型中,2.5、5.0 mg/kg 柴胡皂苷 d 通过促进肝细胞内细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4) 和抗炎因子白细胞介素 (IL) -10 的表达,从而降低 T 细胞的活性,实现免疫调节,还能抑制促炎因子 IL-17 的表达,减轻炎症反应对肝脏的损伤,改善肝功能^[7]。同样,陈浩等^[8]以 2.5、5.0 mg/kg 柴胡皂苷 d 治疗刀豆蛋白 A 诱导构建的自身免疫性肝炎模型小鼠,发现柴胡皂苷 d 可能通过调节干扰素 γ (IFN- γ)、IL-4、IL-5、IL-13、IL-17 的表达来抑制肝脏炎症细胞浸润,发挥免疫抑制和抗炎保肝作用。在注射脂多糖/氨基半乳糖诱导的小鼠急性肝损伤模型中,20 mg/kg 柴胡皂苷 b₂ 具有明显的保肝作用,其作用机制可能是促进沉默信息调节因子 6 (SIRT6) 蛋白的表达,调节肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和转录因子核因子- κ B (NF- κ B) 的活性以改善肝脏炎症损伤和能量代谢,从而实现对肝组织的保护作用^[9]。Yu 等^[10]利用柴胡皂苷 d 脂质体来治疗经酒精诱导的急性肝炎小鼠模型,经治疗后显示柴胡皂苷 d 脂质体可显著降低血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、肝脏中丙二醛 (MDA)、TNF- α 、总胆固醇和三酰甘油水平,结果表明该脂质体可增强保肝作用,减轻酒精中毒小鼠肝炎,这归因于柴胡皂苷本身所具有的抗氧化和抗炎保肝特性。综上所述,柴胡皂苷可通过多靶点、多途径抑制炎症反应,发挥其保肝抗炎的药理作用。

2 调节肝脏代谢

脂质代谢紊乱是指血液、肝脏或其他组织中脂质谱发生异常变化,包括低密度脂蛋白胆固醇升高、高三酰甘油血症、混合性高脂血症以及单纯高密度脂蛋白胆固醇降低等^[11]。肝脏作为人体主要的代谢器官,调节着机体的糖和脂质的代谢。当肝脏代谢异常,糖和脂肪的代谢紊乱,会导致肝脏中的胰岛素抵抗,甚至会导致危及生命^[12]。因此,维持肝脏的正常代谢功能至关重要。在高脂饮食和葡萄糖-果糖水诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠模型和油酸、棕榈酸混合诱导原代肝细胞脂肪变性模型中,柴胡皂苷 a 和柴胡皂苷 d 通过广泛调节参与脂质代谢的基因的表达来调节肝内脂质谱,并显著调节肝内脂肪酸代谢,包括抑制脂肪生成和促进脂肪酸氧化,从而防止脂毒性^[13]。Zou 等^[14]通过对杂交石斑鱼体内外实验发现,100~200 ng/mL 柴胡皂苷

d 对脂肪乳剂诱导的肝细胞脂肪变性具有保护作用,200~400 mg/kg 柴胡皂苷 d 的膳食给药可以抑制石斑鱼的脂肪沉积和细胞凋亡,还可以通过 AMP 激活蛋白激酶/过氧化物酶体增殖物激活受体 (AMPK/PPAR) 通路缓解杂交石斑鱼中高脂肪饮食诱导的肝脂肪变性。在乙醇诱导的酒精性肝病小鼠模型中,15 mg/kg 柴胡皂苷 a 可以通过过氧化物酶体增殖物激活受体 α /哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PPAR- α /mTOR) 信号通路并激活沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 蛋白表达来改善酒精性肝病小鼠的肝功能和脂质代谢,从而改善肝损伤^[15]。Gu 等^[16]探究了柴胡皂苷 d 在饮食诱导的代谢相关脂肪性肝病小鼠模型和油酸、棕榈酸处理的 HepG2 细胞、小鼠原代肝细胞以及体外分化的原代脂肪细胞中的治疗效果和参与机制,发现 10、20 mg/kg 柴胡皂苷 d 可促进代谢相关脂肪性肝病小鼠脂肪组织中脂肪酸分解代谢,并抑制脂肪酸生物合成,5、10 $\mu\text{mol/L}$ 柴胡皂苷 d 可显著改善油酸、棕榈酸刺激的细胞内脂质积累,这一过程是通过协调调节 PPAR α 和胰岛素诱导基因/固醇调节元件结合蛋白 1c (INSIG/SREBP1c) 通路来改善脂质的失衡。综上,柴胡皂苷可调节脂质代谢相关基因表达和肝内脂肪酸的代谢,从而抑制肝内脂肪堆积,改善肝内脂质代谢。

3 抗肝纤维化

肝纤维化是由肝炎病毒感染、肥胖、药物或过量饮酒等因素引起的慢性肝损伤后的伤口愈合反应,其特征是肝星状细胞的激活和细胞外基质的过度积累。晚期肝纤维化可能导致肝硬化、肝功能衰竭、门静脉高压症,甚至肝细胞癌^[17]。在氧化应激诱导的人肝星状细胞 LX-2 模型中,5 $\mu\text{mol/L}$ 柴胡皂苷 d 下调线粒体活性氧/NOD 样受体蛋白 3 (ROS/NLRP3) 信号通路,并抑制了 LX-2 细胞的活化增殖过程,进而发挥抗肝纤维化作用^[18]。在 CCl_4 诱导的肝纤维化大鼠模型中,5、10、20 mg/kg 柴胡皂苷 a 通过下调分泌性信号分子 Hedgehog 信号通路相关蛋白表达来抑制自噬和 NLRP3 炎性小体激活,从而减轻大鼠肝纤维化^[19]。同样,Chen 等^[20]将转化生长因子 (TGF)- β 和 CCl_4 分别用于 LX-2 细胞和 C57 小鼠构建肝纤维化模型,经研究发现 2 mg/kg 柴胡皂苷 d 可显著降低胶原蛋白水平,抑制纤维化标志物 I 型胶原蛋白 (Col1) 和 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 的表达,5 $\mu\text{mol/L}$ 柴胡皂苷 d 可有效抑制 LX-2 细胞活力,其作用机制是通过调节 G 蛋白偶

联雌激素受体 1 (GPER1) /自噬信号传导来缓解肝纤维化。在硫代乙酰胺诱导的肝纤维化小鼠模型中, 20 mg/kg 柴胡皂苷 d 可降低纤维化组织中胶原蛋白水平、减少肝纤维化、缓解炎症反应和恢复肝功能, 经脂质体包封的柴胡皂苷 d 可有效增强药理作用, 并降低毒性^[21]。Peng 等^[22]经临床数据收集和体内外实验研究发现肝纤维化伴有缺氧和过氧化氢酶 (CAT) 表达的降低, 柴胡皂苷 b₁ 联合二氧化锰复合纳米系统可有效缓解肝脏缺氧和细胞氧化应激的能力, 并增强柴胡皂苷 b₁ 的抗纤维化能力。综上所述, 柴胡皂苷通过下调 NLRP3、Hedgehog 等多种信号通路的表达抑制自噬和肝星状细胞的活化增殖等机制, 从而达到抗肝纤维化作用。

4 抗肝癌

肝脏是原发性癌症的第 6 大常见部位, 肝癌是全球癌症相关死亡的第 4 大原因, 在临床上大致可分为肝细胞癌、胆管癌和转移性肝癌, 其中肝细胞癌是最常见的肝癌形式^[23], 通常与病毒感染 (乙型肝炎和丙型肝炎)、肥胖、肝硬化和非感染性慢性肝病等因素有关, 临床初期多见肝体肿大、疼痛、发热等表现, 多在中晚期发现, 且复发率极高^[24]。在二乙基亚硝胺诱导的原发性肝癌小鼠模型中, 1.5、3.0、6.0 mg/kg 柴胡皂苷 b₂ 可显著增强肝组织中 SIRT6 蛋白表达含量, 来阻断低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 调控的糖代谢通路, 进而抑制肝癌细胞的增殖^[25]。在相同模型的研究中, 6.0 mg/kg 柴胡皂苷 b₂ 可有效抑制肝癌的发生、发展, 其作用机制在于下调血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶 (MMP)-2、MMP-9 水平来抑制肝癌血管的生成^[26]。在 H22 肉瘤异种移植小鼠和 HepG2 肝癌细胞系模型中, 5、10 mg/kg 柴胡皂苷 b₂ 显著抑制了小鼠肿瘤的生长, 0.8、0.4、0.2 mg/mL 柴胡皂苷 b₂ 可显著抑制肝癌细胞的增殖, 抑制效果随着浓度的增加而增加, 其机制可能是通过结肠癌转移相关基因 1/细胞间质上皮转换因子/蛋白激酶 B (MACC1/c-Met/Akt) 信号通路来调节肝癌细胞的增殖和凋亡^[27]。研究表明, 自噬是肿瘤发生、发展和转移过程中的关键调控机制之一, 在人肝癌细胞系模型中, 3 μ g/mL 柴胡皂苷 d 通过抑制 mTOR 磷酸化促进自噬, 显著促进辐射诱导的肝癌细胞凋亡, 抑制肝癌细胞的增殖^[28]。此外, 柴胡皂苷在治疗肝癌上具有靶向导引作用, 在 H22 荷瘤小鼠模型中, 8 μ g/mL 柴胡皂苷 d 增加细胞自噬和改善线粒体功能, 增强有机阴离

子转运多肽的表达和减少肿瘤细胞外基质沉积, 对阿霉素治疗小鼠肝癌有靶向导引作用^[29]。综上所述, 柴胡皂苷可调节关键信号通路、激活自噬、抑制癌细胞增殖、促进癌细胞凋亡、减少肿瘤细胞外基质过多沉积, 发挥其抗肿瘤的作用。

5 抗氧化应激

氧化应激是指生物体内氧化与抗氧化系统间的失衡状态, 导致氧化还原信号和控制功能的紊乱和/或分子损伤^[30]。肝脏是产生活性氧 (ROS) 的重要部位, 当大量 ROS 产生时, 肝脏的氧化还原系统的稳态就会被破坏, 从而导致肝损伤。此外, 氧化应激在慢性肝病进展为肝纤维化、肝硬化和肝细胞癌中起着至关重要的作用^[31]。在过氧化氢 (H₂O₂) 诱导的 L02 肝细胞损伤模型中, 2 μ mol/L 柴胡皂苷 d 显著上调 L02 细胞中核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 和血红素氧合酶 1 (HO-1) 的表达, 降低氧化应激相关指标, 提高细胞活力, 降低细胞内 ROS 水平, 减轻肝细胞损伤^[32]。同样, 在此相同模型研究中, 5 μ mol/L 柴胡皂苷 d 依赖雌激素受体 β (ER β) 抑制转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、羟脯氨酸 (Hyp)、COL1 和组织金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 的表达, 并增加基质金属蛋白酶-1 (MMP-1) 的表达, 显著减少细胞外基质沉积和抑制肝星状细胞的增殖和活化, 与下调 ROS/MAPK 信号通路有关^[33]。在 CCl₄ 诱导的急性肝损伤小鼠模型中, 5、10、20 mg/kg 柴胡皂苷 b 下调蛋白激酶 R 样内质网激酶/真核翻译起始因子 2 α /活性转录因子 4/C/EBP 同源蛋白 (PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP) 信号通路的表达, 改善 ALT、AST 水平, 调节超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和 MDA 等氧化应激相关指标, 减轻肝损伤^[34]。综上所述, 柴胡皂苷通过抑制氧化应激相关指标、调节多条相关信号通路以达到抗氧化应激保肝作用。

6 调节肝细胞凋亡

肝细胞死亡和损伤是肝脏病变的突出特征, 主要包括凋亡和坏死两种形式, 其中细胞凋亡作为核心病理过程, 其异常激活会引发急性或慢性肝脏疾病^[35]。然而当出现肝损伤时, 肝脏内的肝星状细胞会被激活, 获得异常增殖能力和收缩特性, 并转化为肌成纤维样细胞, 同时分泌大量细胞外基质成分, 从而导致肝纤维化^[36]。研究表明, 柴胡皂苷可通过双向调控肝细胞凋亡过程发挥治疗作用, 既能抑制正常肝细胞的病理性凋亡过度激活, 又可特异

性诱导异常肝细胞（如肝星状细胞）的凋亡。在 D-氨基半乳糖和脂多糖诱导的杂交石斑鱼肝损伤模型中，100、200 ng/mL 柴胡皂苷 d 可显著增强肝细胞活力，并有效抑制细胞凋亡，200、400 mg/kg 柴胡皂苷 d 显著降低肝组织中 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 等炎症因子水平，证实了其通过抑制免疫炎症反应、细胞凋亡途径来发挥保肝作用^[37]。在 HSC-T6 肝星状细胞系模型中，10 μ mol/L 柴胡皂苷 d 可通过促进自噬体的形成显著抑制乙醛激活的 HSC-T6 细胞增殖，并诱导细胞凋亡，进而延缓或逆转酒精性肝纤维化^[38]。综上所述，柴胡皂苷可通过调节肝细胞凋亡来发挥保肝作用。

7 结语

近年来，由于人口老龄化和肥胖症的全球流行，肝病的发病率在世界范围内呈上升趋势。目前针对肝病的治疗药物种类繁多，但疗效各异，且可能存在不良反应，而中药在治疗肝病上具有多靶点、多途径、不良反应小的特点。柴胡皂苷作为传统中药柴胡中活性成分，其保肝效应通过多途径作用机制得以实现。研究表明，柴胡皂苷可通过抑制炎症反应、改善肝内脂质代谢紊乱、抗肝纤维化、抑制肿瘤增殖、抗氧化应激、调节细胞凋亡来减轻肝损伤。这些多靶点、多通路的调控特性提示柴胡皂苷在肝病治疗中兼具基础干预和临床应用潜力，但其生物利用度优化、体内外作用差异性仍需进一步探索，为开发靶向肝病的新药提供理论依据。同时也需要深化中药与现代医学的整合研究，构建多学科协同创新发展，推动中药在肝病防治领域的深入应用与发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang N, Li Q. Simultaneous extraction and analysis of seven major saikosaponins from *Bupleuri Radix* and the exploration of antioxidant activity and its mechanism [J]. *Molecules*, 2023, 28(15): 5872.
- [2] Chen S, Wang K, Wang H, *et al.* The therapeutic effects of saikosaponins on depression through the modulation of neuroplasticity: From molecular mechanisms to potential clinical applications [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 201: 107090.
- [3] Zhu Y, Lai Y. Pharmacological properties and derivatives of saikosaponins - A review of recent studies [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 75(7): 898-909.
- [4] Wang Y K, Li J, Wu L, *et al.* Saikosaponins regulate bile acid excretion in mice liver and ileum by activating farnesoid X receptor and bile acid transporter [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(10): 4572-4586.
- [5] Shi C, Wang Y, Jiao F, *et al.* Epigenetic regulation of hepatic stellate cell activation and macrophage in chronic liver inflammation [J]. *Front Physiol*, 2021, 12: 683526.
- [6] Chen Y, Que R, Lin L, *et al.* Inhibition of oxidative stress and NLRP3 inflammasome by saikosaponin-d alleviates acute liver injury in carbon tetrachloride-induced hepatitis in mice [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2020, 34: 2058738420950593.
- [7] 郝健亨, 陈浩, 高艳, 等. 柴胡皂苷 d 对自身免疫性肝炎小鼠差异表达基因 CTLA-4、IL-10 和 IL-17 的影响 [J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2020, 40(3): 303-309.
- [8] 陈浩, 郝健亨, 李振城, 等. 自身免疫性肝炎小鼠模型差异表达基因的筛查及柴胡皂苷 D 对部分差异表达基因表达的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(4): 840-846.
- [9] 有曼, 李瑞芳, 高子涵, 等. 柴胡皂苷 b₂ 对 LPS/GalN 诱导的小鼠急性肝损伤炎症和能量代谢的影响 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(14): 79-84.
- [10] Yu X, Pan J, Shen N, *et al.* Development of saikosaponin D liposome nanocarrier with increased hepatoprotective effect against alcoholic hepatitis mice [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, 17(4): 627-639.
- [11] Hu P, Li K, Peng X, *et al.* Nuclear receptor PPAR α as a therapeutic target in diseases associated with lipid metabolism disorders [J]. *Nutrients*, 2023, 15(22): 4772.
- [12] Ding H, Wang J, Ren H, *et al.* Lipometabolism and glycometabolism in liver diseases [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018(1): 1287127.
- [13] Li X, Ge J, Li Y, *et al.* Integrative lipidomic and transcriptomic study unravels the therapeutic effects of saikosaponins A and D on non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(11): 3527-3541.
- [14] Zou C, Du L, Wu J, *et al.* Saikosaponin d alleviates high-fat-diet induced hepatic steatosis in hybrid grouper (*Epinephelus lanceolatus* σ $\times$ *Epinephelus fuscoguttatus* ρ) by targeting AMPK/PPAR α pathway [J]. *Aquaculture*, 2022, 553: 738088.
- [15] Jiang M, Feng Y, Wang J, *et al.* Saikogenin A improves ethanol-induced liver injury by targeting SIRT1 to modulate lipid metabolism [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1547.
- [16] Gu Y, Duan S, Ding M, *et al.* Saikosaponin D attenuates metabolic associated fatty liver disease by coordinately tuning PPAR α and INSIG/SREBP1c pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154219.
- [17] Li Q Y, Gong T, Huang Y K, *et al.* Role of noncoding RNAs in liver fibrosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2023,

- 29(9): 1446.
- [18] 张娜, 晏旻, 周蒙恩, 等. 柴胡皂苷 d 对氧化应激诱导的人肝星状细胞活化后 ROS 形成及 NLRP3 炎性小体表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2020, 31(4): 805-809.
- [19] Wang X, Ming Y, Li Q, *et al.* Saikosaponin A alleviates rat liver fibrosis by inhibiting Hedgehog signaling pathway-mediated autophagy and NLRP3 inflammasome [J]. *Trop J Pharm Res*, 2023, 22(4): 741-747.
- [20] Chen Y, Que R, Zhang N, *et al.* Saikosaponin-d alleviates hepatic fibrosis through regulating GPER1/autophagy signaling [J]. *Mol Biol Rep*, 2021, 48: 7853-7863.
- [21] Shiu L Y, Huang H H, Chen C Y, *et al.* Reparative and toxicity-reducing effects of liposome-encapsulated saikosaponin in mice with liver fibrosis [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(8): BSR20201219.
- [22] Peng M, Shao M, Dong H, *et al.* Nanodrug rescues liver fibrosis via synergistic therapy with H₂O₂ depletion and Saikosaponin b1 sustained release [J]. *Commun Biol*, 2023, 6(1): 184.
- [23] Bakrania A, Joshi N, Zhao X, *et al.* Artificial intelligence in liver cancers: Decoding the impact of machine learning models in clinical diagnosis of primary liver cancers and liver cancer metastases [J]. *Pharmacol Res*, 2023, 189: 106706.
- [24] Nan Y, Xu X, Dong S, *et al.* Consensus on the tertiary prevention of primary liver cancer [J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(5): 1057-1071.
- [25] 有曼, 张虹, 何广宏, 等. 柴胡皂苷 b₂ 通过调控沉默信息调节因子 6 介导的糖代谢通路减轻二乙基亚硝胺诱导的小鼠原发性肝癌 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2022, 36(10): 739-745.
- [26] 马瑞, 高子涵, 白雪, 等. 柴胡皂苷-b₂ 对原发性肝癌小鼠血管生成的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14): 2063-2065.
- [27] Zhu Y, Lv X, Li R, *et al.* Saikosaponin-b₂ regulates the proliferation and apoptosis of liver cancer cells by targeting the MACC1/c-Met/Akt signalling pathway [J]. *Adv Pharmacol Pharm Sci*, 2024, 2024(1): 2653426.
- [28] Wang B, Min W, Lin S, *et al.* Saikosaponin-d increases radiation-induced apoptosis of hepatoma cells by promoting autophagy via inhibiting mTOR phosphorylation [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(6): 1465.
- [29] 许严伟, 耿胜男, 王梦琪, 等. 柴胡皂苷 D 对阿霉素治疗小鼠肝癌的靶向导引作用 [J]. 中草药, 2021, 52(3): 778-788.
- [30] Sies H. Oxidative stress: Concept and some practical aspects [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(9): 852.
- [31] Allameh A, Niayesh-Mehr R, Aliarab A, *et al.* Oxidative stress in liver pathophysiology and disease [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(9): 1653.
- [32] 黄小凤, 刘泽干, 雷攀, 等. 柴胡皂苷 d 对 H₂O₂ 诱导的肝细胞损伤的保护作用及其机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(3): 169-175
- [33] Que R, Shen Y, Ren J, *et al.* Estrogen receptor- β -dependent effects of saikosaponin-d on the suppression of oxidative stress-induced rat hepatic stellate cell activation [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(3): 1357-1364.
- [34] Lv X Z, Wang H W, Gao Z H, *et al.* Saikosaponin-b prevents CCl₄-induced acute liver injury by down-regulating PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP signal pathway in mice [J]. *Proc Annu Meet Jpn Pharmacol Soc*, 2018: PO1-9-38.
- [35] Chu Q, Gu X, Zheng Q, *et al.* Mitochondrial mechanisms of apoptosis and necroptosis in liver diseases [J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2021, 2021(1): 8900122.
- [36] Arroyo N, Villamayor L, Díaz I, *et al.* GATA4 induces liver fibrosis regression by deactivating hepatic stellate cells [J]. *JCI Insight*, 2021, 6(23): e150059.
- [37] Zou C, Hu X, Wu Y, *et al.* Protective role of saikosaponin d in D-galactosamine and lipopolysaccharide-induced liver injury in hybrid grouper (*Epinephelus lanceolatus* ♂ $\times$ *Epinephelus fuscoguttatus* ♀) [J]. *Aquaculture*, 2022, 548: 737601.
- [38] Jiang H, Liu J, Zhang K, *et al.* Saikosaponin D inhibits the proliferation and promotes the apoptosis of rat hepatic stellate cells by inducing autophagosome formation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021(1): 5451758.

【责任编辑 解学星】