

【 循证研究与数据挖掘 】

基于 CiteSpace 的柴胡毒性研究热点及趋势的可视化分析

叶耀辉^{1,2}, 沈华丹¹, 白云¹, 岳苏红³, 叶瑞银¹, 李勺玄¹, 李志伟¹

1. 江西中医药大学, 江西 南昌 330004

2. 南昌医学院, 江西 南昌 330052

3. 南昌大学, 江西 南昌 330031

摘要: **目的** 运用 CiteSpace 软件对柴胡毒性相关文献开展可视化分析, 全面梳理近年来该领域的研究动态与发展脉络, 明确研究热点及未来潜在发展趋势, 为柴胡临床安全、合理用药提供科学参考依据。**方法** 检索 2005 年 1 月 1 日—2025 年 5 月 15 日发表于中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据、维普核心数据库及 Web of Science、PubMed 核心数据库的柴胡毒性相关文献, 采用 NoteExpress 软件剔除不符合纳入标准的文献后, 运用 CiteSpace 可视化软件, 对筛选后文献的发文量、发文国家、发文机构、核心作者及关键词进行系统性梳理与分析。**结果** 共检索获得符合标准的中文文献 152 篇、英文文献 89 篇; 中文文献发文量呈先升后降趋势, 波动较为明显, 英文文献发文量则呈现稳步缓慢上升态势; 该领域发文量最多的国家为中国; 中文文献发文机构中, 山东中医药大学发文量居首, 英文文献则以韩国大邱大学发文量最多; 中外学者中, 孙蓉 (Sun Rong) 的发文量均位居第一; 关键词分析显示, 中文研究热点主要集中于柴胡毒性成分的筛选与明确, 英文研究则重点聚焦于柴胡毒性作用机制的深入探讨。**结论** 柴胡毒性相关研究在国外正逐步兴起, 核心研究方向为毒性机制; 目前已明确柴胡皂苷 A 与柴胡皂苷 D 是柴胡的核心毒性成分, 柴胡毒理学研究的前沿已转向毒性机制的深度挖掘, 其中内质网应激与脂质过氧化是当前该领域的研究热点。

关键词: 柴胡; 毒性; 文献计量学; 可视化分析; 柴胡皂苷 A; 柴胡皂苷 D

中图分类号: G350; R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2026)03 - 0957 - 14

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.03.020

Visual analysis of research hotspots and trends on toxicity of *Bupleuri Radix* based on CiteSpace

YE Yaohui^{1,2}, SHEN Huadan¹, BAI Yun¹, YUE Suhong¹, YE Ruiyin¹, LI Shaoxuan¹, LI Zhiwei¹

1. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

2. Nanchang Medical College, Nanchang 330052, China

3. Nanchang University, Nanchang 330031, China

Abstract: Objective To conduct a visual analysis of the literature related to the toxicity of *Bupleuri Radix* using CiteSpace software, comprehensively sort out the research trends and development context in this field in recent years, clarify the research hotspots and potential future development trends, and provide a scientific reference basis for the safe and rational clinical use of *Bupleuri Radix*. **Methods** Relevant literature on the toxicity of *Bupleuri Radix* published from January 1, 2005 to May 15, 2025 in the China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, VIP Core Database, Web of Science, and PubMed Core Database were retrieved. After eliminating the literature that did not meet the inclusion criteria using NoteExpress software, CiteSpace visualization software was used to systematically sort out and analyze the publication volume, publishing countries, publishing institutions, core authors, and keywords of the selected literature. **Results** A total of 152 Chinese and 89 English articles that met the criteria were retrieved. The

收稿日期: 2025-11-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (H2805-82060717); 江西省重点项目 (2024BB191014); 江西省技术创新引导类计划 (2023KZ101003); 江西省中医药标委会 2024 年标准化项目 (2024A001); 江西省卫生健康委科技创新重点项目 (2025ZD001); 中药药性变化创新团队 (NYTD202202)

作者简介: 叶耀辉, 教授, 博士生导师, 从事中药资源与开发、中药炮制机制研究。E-mail: 55925368@qq.com

publication volume of Chinese literature showed an initial increase followed by a decrease, with significant fluctuations, while the publication volume of English literature showed a steady and slow upward trend. China was the country with the highest publication volume in this field. Among Chinese literature, Shandong University of Traditional Chinese Medicine had the highest publication volume, while among English literature, Daegu University in South Korea had the highest publication volume. Among both Chinese and foreign scholars, Sun Rong had the highest publication volume. Keyword analysis revealed that the research hotspots in Chinese literature mainly focused on the screening and identification of toxic components of *Bupleuri Radix*, while English literature focused on in-depth exploration of the toxicity mechanism of *Bupleuri Radix*. **Conclusion** Research on the toxicity of *Bupleuri Radix* is gradually emerging abroad, with the core research direction being the toxicity mechanism. It has been confirmed that saikosaponin A and saikosaponin D are the core toxic components of *Bupleuri Radix*. The frontier of *Bupleuri Radix* toxicology research has shifted to the in-depth exploration of the toxicity mechanism, with endoplasmic reticulum stress and lipid peroxidation being the current research hotspots in this field.

Key words: *Bupleuri Radix*; toxicity; bibliometrics; visual analysis; saikosaponin A; saikosaponin D

柴胡为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 或狭叶柴胡 *B. scorzonerifolium* Willd. 的干燥根^[1], 其味辛、苦, 性微寒, 归肝、胆、肺经, 药材按性状可分为“北柴胡”与“南柴胡”2类。柴胡是我国大宗药材之一, 用药历史悠久, 最早记载于《神农本草经》^[2], 并被列为上品。柴胡应用广泛, 古代经典名方中其使用频率极高, 含柴胡的方剂达 30 余首, 其中 15 首至今仍被广泛应用; 我国现有药品标准中, 共有 549 个成方制剂品种含柴胡成分^[3]。但柴胡在临床应用中存在一定毒性, 清代《幼科要略》中即有“柴胡劫肝阴”的记载, 长期或过量单用柴胡易耗伤阴液。现代临床中, 也陆续出现柴胡及其复方制剂所致的药物毒性损害报道, 尤其是 20 世纪 90 年代日本发生的柴胡大规模中毒事件^[4], 进一步引发了学界对柴胡用药安全性的争议。如今, 围绕柴胡的毒性研究仍存在诸多争议: 柴胡毒性的物质基础尚不十分明确, 其临床药用剂量、疗程与毒性反应之间的剂量-效应关系是否形成明确共识? 在中西医不同理论体系下, 如西医“肝损伤”生化指标与中医“劫肝阴”病机理论, 对柴胡毒性的评价逻辑与核心标准是否统一仍有待证实。

文献可视化是将学术文献数据转化为图形、图表等可视化形式的过程, 可直观呈现某一学科或领域在特定时期的发展动态, 深入分析研究前沿的演变规律, 进而揭示研究趋势、知识网络及学科发展脉络。CiteSpace 软件在揭示学科演进、探测研究前沿方面具有独特优势, 尤其适用于医学、药理学等复杂学科领域^[5]。目前, 柴胡毒性相关研究已取得一定进展, 但尚未有研究从文献计量学角度系统分析柴胡毒性的研究现状。因此, 本研究基于文献计量学方法, 运用 CiteSpace 软件, 检索 2005 年 1 月

1 日—2025 年 5 月 15 日发表于中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang Data)、维普生物医学数据库 (VIP) 及 Web of Science、PubMed 核心数据库中柴胡毒性相关的中、英文文献, 从发文量、发文作者、发文机构、关键词等维度进行可视化分析, 旨在探究柴胡毒性的研究现状, 梳理当前柴胡毒性的研究热点, 阐明其毒性机制, 为柴胡的后续研究及临床安全合理应用提供参考。

1 数据与方法

1.1 数据来源

中文文献来源于 CNKI、万方 (Wanfang) 和维普 (VIP) 核心数据库, 文献检索方法: 采用高级检索, 将主题设定为“柴胡 AND 毒性 NOT 治疗 NOT 银柴胡”, 检索的时间设置为 2005 年 1 月 1 日—2025 年 5 月 15 日, 精确检索, 共检索到 726 篇文献。英文文献来源于 Web of Science 和 PubMed 核心数据库, 采用高级检索, 设定主题为“((*Bupleurum* OR *Saikosaponin*) AND (Toxicity OR Adverse effect OR Safety assessment))”时间为 2005 年 1 月 1 日—2025 年 5 月 15 日, 共检索到 150 篇文献。

1.2 数据处理

将上述文献导入到 NoteExpress 软件中进一步筛查剔除无关文献。纳入标准: 符合检索条件的文献。排除标准: 重复文献; 会议、报纸、科研成果、图书等; 筛出明显不符合中医药主题及信息缺失的文献。将文献以“RefWorks”格式导出, 并重命名为 download_*.txt。在 CiteSpace 软件中进行数据转换、创建新项目后根据选择进行数据分析。文献设定时间切片为 1 年; 主题词来源为主题、摘要、关键词; 阈值为 20; 剪枝方式为 pathfinder、pruning sliced networks、pruning the merged network; 其余参

数的设置均为软件系统默认值。

2 结果

2.1 发文量分析

2005—2025 年（2025 年为不完全统计）柴胡毒性相关研究中、英文文献发文量呈差异化变化趋势，见图 1，中文文献占比 63.0%，英文文献占比 37.0%。其中中文发文量可划分为 3 个阶段：①增长期（2005—2010 年），发文量呈快速增长态势，2010 年发文量达 22 篇，创下该阶段峰值；②波动期（2010—2020 年），峰值过后发文量大幅回落，随后长期在较低水平波动；③低迷期（2020 年至今），期间虽有小幅波动，但整体发文量维持在较低水平。英文发文量则整体呈稳步上升趋势，虽存在阶段性波动，但增长态势较为显著。

对比中、英文文献发文量可见，中文领域对柴胡毒性的研究呈现早期集中爆发特征，于 2010 年达到

研究顶峰。这一现象可能与 2009 年 7 月国家食品药品监督管理局发布《关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知》^[6]密切相关——该通知正式启动中药注射剂安全性再评价工作，柴胡注射液作为临床常用品种被纳入评估范围，国家监管力度的强化直接推动了柴胡毒性相关研究的开展。加之当时中药肝细胞毒性损伤、毒性物质基础及氧化损伤机制是国内外研究的热点方向^[7]，进一步促进了该领域研究的集中爆发。近几年国内柴胡毒性研究热度持续走低，相关研究重心逐渐向国外转移，且国际领域的研究更偏向基础研究层面；英文文献前期呈缓慢增长态势，以基础性研究为核心，聚焦于毒性机制的挖掘，研究内容则侧重柴胡毒性的作用靶点及代谢路径探究。而近年来柴胡毒性研究在国际领域的关注度持续攀升，研究热度始终保持较高水平。

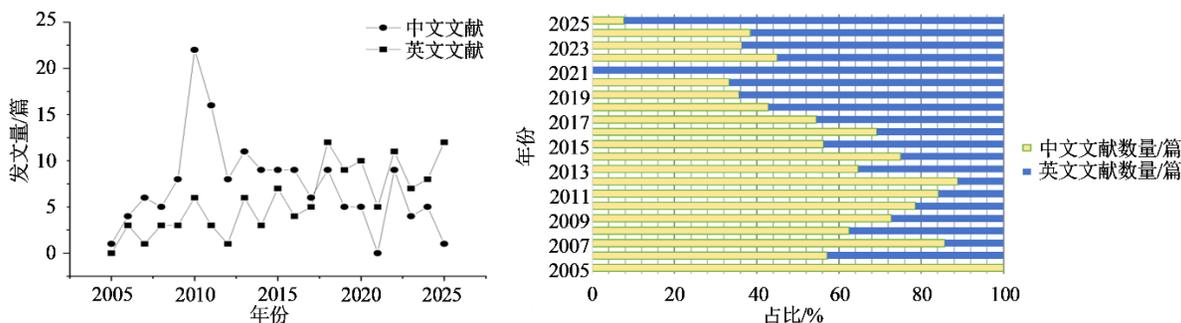


图 1 中、英文文献年度发文趋势 (A) 及年度发文量占比 (B)

Fig. 1 Annual publication trends of Chinese and English literature (A) and proportion of annual publications (B)

2.2 发文国家分析

英文文献中涉及的国家共有 20 个，其中发文量最多的是中国（75 篇），其次是美国（10 篇）和韩国（4 篇），如图 2 和表 1 所示。柴胡几乎全部产自东亚和欧洲^[8]。其中中国是柴胡最大的生产、消费和出口国，拥有悠久的药用历史和完善的产业链，故对柴胡毒性研究规模更大。



图 2 柴胡毒性研究文献发文国家

Fig. 2 Countries publishing research literature on toxicity of *Bupleuri Radix*

表 1 柴胡毒性研究文献发文量前 10 位的国家

Table 1 Top 10 countries in terms of number of research papers on toxicity of *Bupleuri Radix* published

序号	国家	发文量/篇
1	中国	75
2	美国	10
3	韩国	4
4	保加利亚	2
5	伊朗	2
6	尼日利亚	2
7	波兰	2
8	澳大利亚	1
9	日本	1
10	印度	1

2.3 发文机构分析

中文文献涉及发文机构共 114 个、合作连线 57 条，发文主体以中医药研究机构为主，包括山东省中医药研究院、山东中医药大学、南京中医药大学、

成都中医药大学等，其中山东省中医药研究院发文量达 38 篇（图 3）。英文文献涉及发文机构 167 个、合作连线 185 条，除北京中医药大学、上海中医药大学、浙江大学等国内中医药机构外，主要发文机构还有韩国大邱大学、美国西奈山伊坎医院，上述机构均发文 2 篇，发文量排前 10 的中、英文发文机构如表 2 所示。

中文发文机构中，山东中医药大学与山东省中

医药研究院的合作关联最为紧密，二者是该领域的核心研究力量；相关合作连线数量丰富，且联动高校、企业开展科研协作，充分反映出该领域产学研协同发展的研究环境。英文文献中的机构合作则呈现出跨区域、跨国别的特征，例如上海中医药大学与美国西奈山伊坎医院、北京中医药大学与澳大利亚悉尼大学均建立了合作关系，此类合作打破了地域壁垒，有效整合了国内外的优质研究资源。

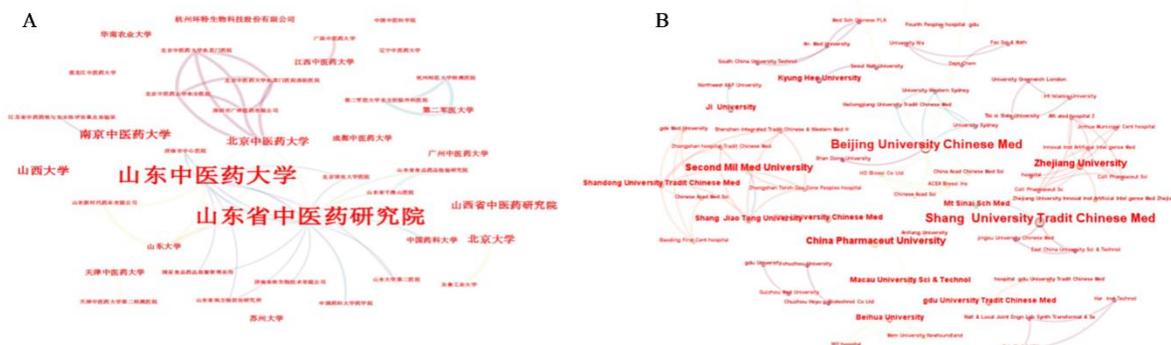


图 3 柴胡毒性研究中文 (A) 和英文 (B) 发文机构分析

Fig. 3 Analysis of publishing institutions of Chinese (A) and English (B) literature on toxicity of *Bupleuri Radix*

表 2 中、英文发文量前 10 的机构

Table 2 Top 10 institutions by publication volume in Chinese and English literature

排名	中文文献发文机构	发文量/篇	英文文献发文机构	发文量/篇
1	山东省中医药研究院	38	Beijing University of Chinese Medicine	4
2	山东中医药大学	34	Zhejiang University	4
3	济南杏林生物技术有限公司	8	Shanghai University of Traditional Chinese Medicine	4
4	第二军医大学	5	China Pharmaceutical University	3
5	南京中医药大学	4	Second Military Medical University	3
6	成都中医药大学	4	Shanghai Jiao Tong University	3
7	山西大学	4	Beihua University	3
8	中国药科大学	3	Daegu Haany University	2
9	山西省中医药研究院	3	Icahn School of Medicine at Mount Sinai	2
10	北京中医药大学	3	National Chiayi University	2

2.4 发文作者分析

中、英文文献发文量排名前 10 位的作者见表 3。据普赖斯定律^[9]计算核心作者数量，计算公式： $N=0.749\sqrt{N_{max}}$ (N_{max} 指发文量最多的作者的论文数量)，发文量大于 N 的为该作者，中文文献发文量最多的作者是孙蓉（40 篇），最后确定核心作者发文量 ≥ 5 篇（4.737），共有 7 位。柴胡毒性研究中文文献中，发文量最多、研究规模最大的是以孙蓉、黄伟、杨倩等为代表的团队，该团队合作较为

紧密，研究内容涵盖“物质基础-作用机制-量毒关系”等多个方面，如图 4-A 所示；同理，在柴胡毒性研究英文文献中，Sun Rong（孙蓉）、Huang Wei（黄伟）、Lü Lili（吕丽莉）等组成的核心团队内部合作密切、发文量突出，研究成果具有较强的学术影响力。此外，以 Albrecht Wolfft、Axel Eickoff、Christian Frenzel 为核心的德国 Hanau 医院团队，与中国食品药品监督管理局药品审评中心的 Zhang Li（张力）开展跨机构合作，其研究方向聚焦于中药肝

表 3 中、英文文献发文量前 10 作者
Table 3 Top 10 authors by publication volume in Chinese and English literature

排名	中文文献作者	发文量/篇	英文文献作者	发文量/篇
1	孙蓉	40	Sun Rong	5
2	黄伟	25	Huang Wei	3
3	李晓宇	9	Albrecht Wolff	3
4	吕丽莉	8	Axel Eickhoff	3
5	吕莉莉	7	Christian Frenzel	3
6	杨倩	7	Johannes Schulze	3
7	任海勇	5	Rolf Teschke	3
8	尹建伟	4	Lü Lili	2
9	李素君	4	Zhang Feng	2
10	黄幼异	4	Chen Li	2

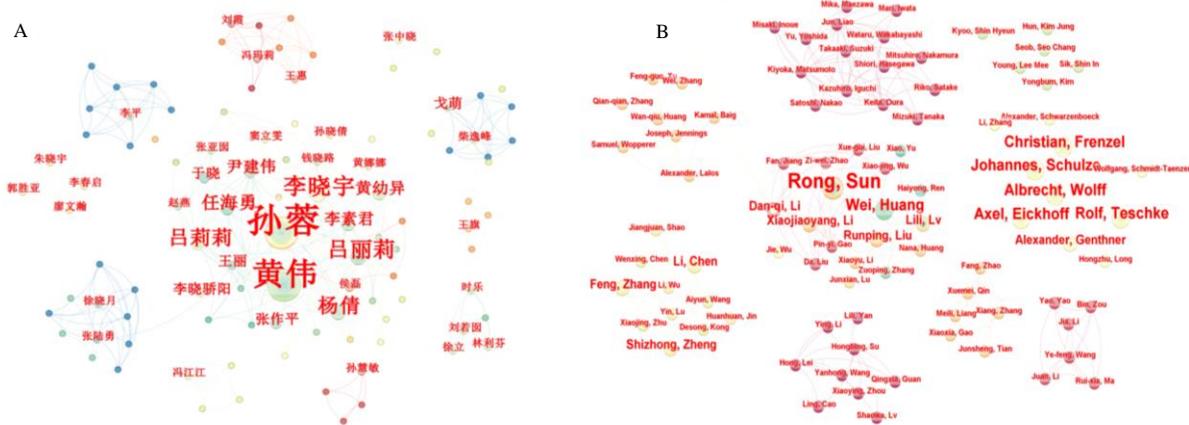


图 4 柴胡毒性研究中文 (A) 和英文 (B) 文献高产作者合作网络分析

Fig. 4 Analysis of co-author network of top authors in Chinese (A) and English (B) literature on toxicity of *Bupleuri Radix*

毒性的临床病例系统分析^[10], 运用 CiteSpace6.3.R1 绘制文献中高产作者合作网络共现图, 见图 4-B。

2.5 关键词分析

2.5.1 关键词共现分析 关键词是文献核心内容的概括与凝练, 可直观反映文章的研究重点与核心方向。中、英文文献中出现频次排名前 10 位的关键词详见表 4。在中文文献关键词共现图谱 (图 5-A) 中, 共包含 121 个节点、228 条连线, 核心关键词主要涉及肝毒性、代谢组学、柴胡皂苷、小柴胡汤等领域, 表明中文文献的研究核心主要围绕代谢组学视角, 探究柴胡毒性的作用机制, 且明确柴胡的主要毒性成分为柴胡皂苷。英文文献关键词共现图谱 (图 5-B) 包含 268 个节点、476 条连线, 核心关键词主要包括 saikosaponin D (柴胡皂苷 D)、saikosaponin A (柴胡皂苷 A)、lipid peroxidation (脂质过氧化)、oxidative stress (氧化应激)、liver injury (肝损伤) 等, 提示柴胡的主要毒性成分为柴胡皂

苷 A 与柴胡皂苷 D, 其致毒的主要机制为该毒性成分引发脂质过氧化紊乱及氧化应激反应。此外, 柴胡作为治疗乳腺癌的核心中药材之一, 其本身及活性成分因可靶向多种作用途径、发挥协同效应并降低毒性, 而展现出作为潜在抗乳腺癌药物的应用前景^[11-12]。

2.5.2 关键词聚类分析 本研究中聚类算法的编号从 0 开始递增, 且聚类所包含的成员数量越多, 编号越小, 对应研究关注度越高。在聚类网络中, Modularity 表示网络的模块值, Mean Silhouette 表示网络的轮廓值, 反映网络的同质性, 两个参数的范围均为 [0, 1], 用于衡量聚类效果, 参数越大表明聚类效果越好。网络模块值 (Q 值) > 0.3 表明网络团体结构显著, 网络轮廓值 (S 值) > 0.5 表明聚类结果具备合理性。针对柴胡毒性的中文文献关键词, 采用 LLR 算法聚类共得到 11 个聚类, $Q = 0.8513$ 、 $S = 0.9474$, 提示聚类结果合理且网络团体

表 4 柴胡毒性研究文献排名前 10 位的中、英文关键词

Table 4 Top 10 Chinese and English keywords in research literature on toxicity of *Bupleuri Radix*

序号	中文文献			英文文献		
	关键词	频数	中心性	关键词	频数	中心性
1	肝毒性	16	0.36	Saikosaponin D	11	0.13
2	柴胡	13	0.12	<i>Radix bupleuri</i>	10	0.18
3	中药	10	0.52	Saikosaponin A	9	0.14
4	代谢组学	6	0.18	Herbal medicine	4	0.01
5	小柴胡汤	5	0.16	Lipid peroxidation	3	0.08
6	大鼠	5	0.05	Oxidative stress	3	0.05
7	柴胡皂苷	5	0.19	Network pharmacology	3	0.04
8	化学成分	5	0.28	Breast cancer	2	0.12
9	毒性	5	0.25	Liver injury	2	0.01
10	小鼠	4	0.06	Cellular senescence	2	0.04

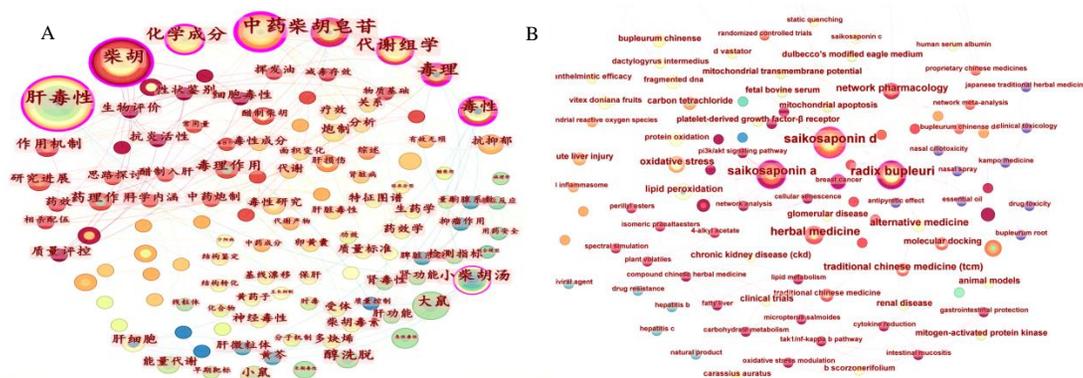


图 5 中文 (A) 和英文 (B) 关键词共现网络

Fig. 5 Co-occurrence network of keywords in Chinese (A) and English (B) literature

结构显著。聚类结果见图 6-A, 可大致归为 3 类: ①化学成分类, 包含#6 柴胡皂苷、#0 柴胡总皂苷、#8 化学成分; ②毒理研究类, 包含#5 肝毒性、#3 肾毒性、#9 胸腺系数; ③研究方法类, 包含#2 高效液相色谱法、#4 相杀配伍。上述聚类结果整体围绕柴胡毒性展开关联, 涉及毒性成分、研究方法、毒理研究、药效(抗抑郁)等多个维度, 相关研究均以柴胡中的潜在毒性成分为核心研究对象, 运用配伍理论、高效液相色谱法等研究手段, 针对其引发的肝毒性、肾毒性, 以及对胸腺指数产生的影响等不良反应开展研究。

对柴胡毒性的英文文献关键词采用 LLR 算法聚类, 共得到 9 个聚类, $Q=0.8837$ 、 $S=0.9717$, 聚类结果合理且网络团体结构显著。聚类结果见图 6-B, 可大致归为 2 类: ①不良反应类, 包含#7 side effects (不良反应)、#2 hepatocellular carcinoma (肝细胞癌)、#3 liver fibrosis (肝纤维化)、#0 intrahepatic

cholestasis (肝内胆汁淤积)、#5 hepatic fibrosis (肝纤维化); ②研究方法类, 包含#6 animal model (动物模型)、#8 molecular docking (分子对接)。英文领域对柴胡毒性的研究, 主要采用动物模型构建、分子对接等技术方法, 针对其可能引发的肝纤维化、肝内胆汁淤积、肝细胞癌等不良反应开展系统性研究。

2.5.3 关键词聚类时间线分析 CiteSpace 时间线视图中, 纵坐标对应聚类类别, 横坐标为文献发表时间, 同一聚类的节点沿水平方向按时间顺序排列, 清晰呈现该聚类内知识单元的时序分布特征。中文文献的时间线视图如图 7-A 所示。中文文献关键词聚类主要集中于 2005—2020 年, 且在 2010 年前后分布最为密集; 其中聚类#0 (柴胡总皂苷) 与聚类#2 (相杀配伍) 的时间跨度最长、包含关键词数量最多, 表明国内关于柴胡毒性的研究重点, 主要集中在其毒性成分的探究、相杀配伍理论的应

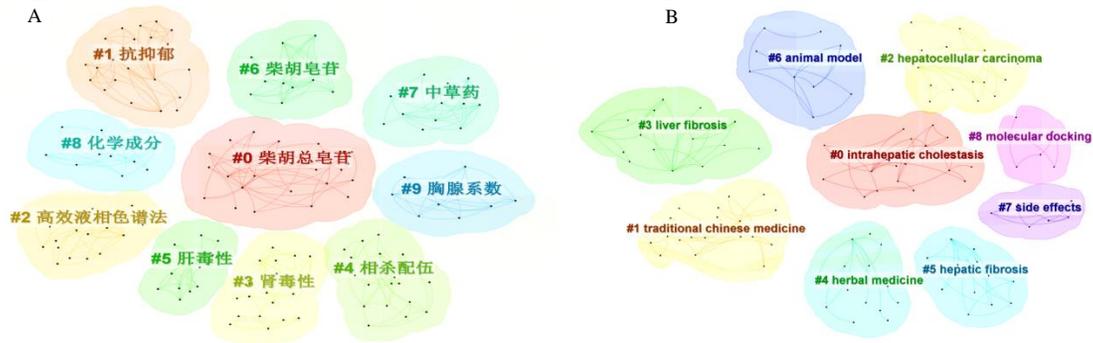


图 6 中文 (A) 和英文 (B) 关键词聚类图
Fig. 6 Cluster map of keywords in Chinese (A) and English (B) literature

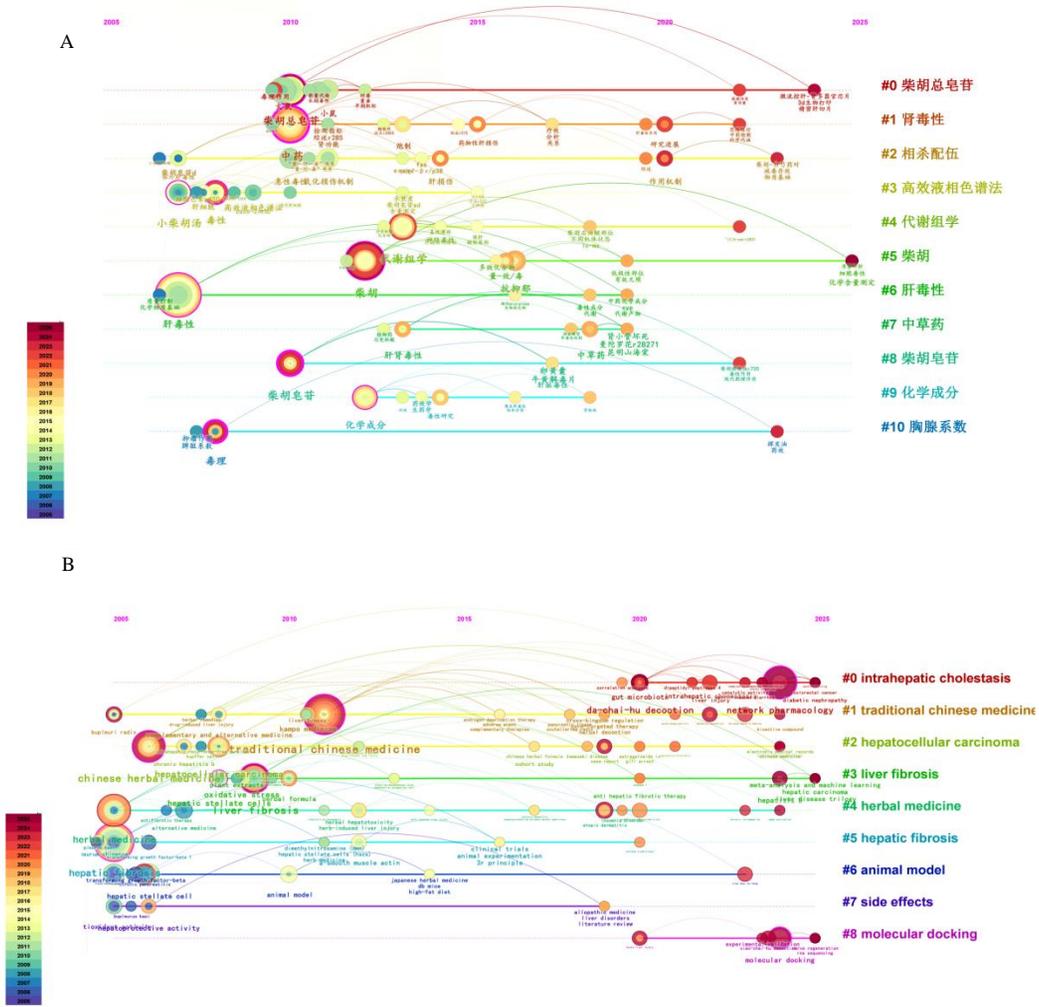


图 7 柴胡毒性研究中文 (A)、英文 (B) 文献聚类时间线图
Fig. 7 Cluster time line diagram of keywords in Chinese (A) and English (B) literature

用，以及柴胡减毒存效相关研究方面。

英文文献的时间线图如图 7-B 所示。英文文献聚类关键词集中于 2005—2025 年，前 5 年关键词分布较为密集；其中聚类#1 (traditional Chinese

medicine, 中药)、#2 (hepatocellular carcinoma, 肝细胞癌)、#3 (liver fibrosis, 肝纤维化)、#4 (herbal medicine, 中草药) 包含关键词数量多、时间跨度广。可见，英文文献对柴胡的研究主要聚焦于其引发的

肝纤维化、肝细胞癌等不良反应相关领域。

2.5.4 关键词突现分析 关键词突现检测视图中的关键词，是该领域新兴研究前沿或突然活跃的研究热点的重要标志。中文文献关键词突现情况如图 8 所示，共检测到 19 个突现词。由图可见，“毒理学”关键词的时间跨度较长，始终是柴胡毒性领域的研究热点。中文文献的关键词突现可划分为 3 个阶段，各阶段研究重点呈现明显的递进特征：第 1 阶段（2007—2012 年）：研究热点集中于“小柴胡汤”“急性毒性”“肝毒性”等关键词，表明该阶段对柴胡毒性的研究处于初步探索阶段，主要通过实验动物模型，探究其毒性效应及相关毒性成分，为后续研究奠定基础。第 2 阶段（2013—2018 年）：研究热点转向“化学成分”“能量代谢”“代谢组学”等方向，标志着柴胡毒性研究从基础性探索逐步深入至深层次代谢机制层面。该阶段借助药动学及组学技术，系统性探究毒性成分的代谢路径及生物能量扰动机制，丰富了对柴胡毒性的认知。第 3 阶段（2019—2023 年）：研究热点聚焦于“毒理学”“作用机制”“柴胡皂苷”及“研究进展”等主题，反映柴胡毒性研究已进入毒性物质基础与分子机制解析的关键阶段。该阶段重点致力于系统性阐明柴胡皂苷等关键成分的药理学及毒理学机制，推动研究向精准化、系统化方向发展。

英文文献关键词突现情况如图 9 所示。由图可知，研究初期柴胡毒性主要聚焦于脂质过氧化(lipid peroxidation)及柴胡皂苷 D (saikosaponin D)，表明学界已开始关注柴胡所致肝损伤的表现形式，并基本明确其关键毒性物质。在此基础上，进一步探讨，在柴胡存在潜在毒性风险的前提下，是否存在

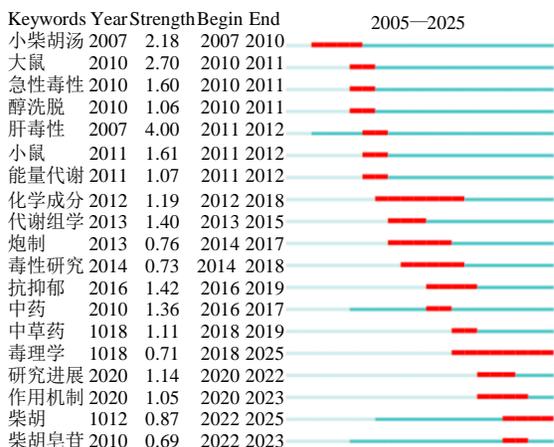


图 8 中文文献关键词突现图谱

Fig. 8 Emergence map of keywords in Chinese literature



图 9 英文文献关键词突现图

Fig. 9 Emergence map of keywords in English literature

可供选择的替代疗法 (alternative medicine)。近年来，网络药理学 (network pharmacology) 已成为该领域的主流研究手段，而对中药传统用途 (traditional uses) 的挖掘，体现出研究回归中医理论体系，尝试在现代毒理学与中药传统应用之间寻找相关性。内质网应激 (endoplasmic reticulum stress) 机制的兴起，表明柴胡肝毒性机制研究已深入至细胞水平与分子信号通路，成为当前最前沿的研究方向。整体而言，相关研究正从宏观毒性现象观察，逐步深化至细胞与分子层面的机制解析。

3 讨论

3.1 研究领域现状

基于 CiteSpace 6.3.R1 软件，对近 20 年柴胡毒性相关中、英文文献进行可视化分析。结果显示，柴胡毒性的研究热度整体呈上升趋势。其中，中文文献呈先增长后下跌的趋势，在 2010 年达到峰值。主要是由于 2020 年后，中文发文量显著下降，英文文献自 2005 年后持续增长，表明该领域的研究成果正转向国际期刊，柴胡的毒性问题已引发国际学界高度重视。发文国家及机构分析结果发现，中国发文量最大，其次是美国、韩国等；机构间合作紧密，但机构与机构之间合作较少。中文发文机构中联系最密切的是山东省的中医药机构，是该领域研究核心力量，关联度高。联动高校和企业的科研合作，促进产学研协同发展。英文文献中有跨区域、国家的合作，打破地域壁垒。发文作者分析，中、英文发文最多的核心作者是孙蓉，在该领域具有较强的综合影响力、研究活跃度。关键词分析，涉及柴胡毒性成分、减毒机理、不良反应及毒性机制等方面。

3.2 研究热点与趋势

3.2.1 不良反应 长期、大量使用柴胡可能引发肝毒性、肾毒性、神经毒性^[13]、溶血毒性以及造成胸

腺指数降低等不同程度的不良反应。

(1) 肝毒性: 肝毒性是柴胡最常见的不良反应之一, 常见症状为黄疸、转氨酶水平升高, 肝组织活检证实为急性肝损伤, 停药后肝功能恢复正常^[14]。黄蓉等^[7]发现柴胡醇水提取物会导致小鼠血内丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 活性增高, 总巯基含量降低; 血和肝内丙二醛 (MDA) 含量增加, 谷胱甘肽 (GSH) 含量降低以及超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性下降, 诱导氧化应激导致产生肝毒性。王荣梅等^[15]发现柴胡总皂苷低、中、高剂量都会使大鼠肝脏线粒体呼吸控制率 (PCR)、磷氧比值、呼吸耗氧量、腺嘌呤核苷三磷酸 (ATP) 含量和 ATP 酶活性均明显降低, 肝脏的白蛋白 (ALB) 水平升高; 病理学检查可见不同程度的肝组织损伤, 表明柴胡总皂苷通过抑制线粒体呼吸功能和影响肝脏能量代谢造成肝脏毒性损伤。

(2) 肾毒性: 孙晓倩等^[16]在研究柴胡醇提取物对 ip 0.5 mL 新鲜猪血清诱导的肝纤维化大鼠的保护作用及伴随不良反应时, 对大鼠连续给予 0.90~3.60 g·kg⁻¹ 的柴胡醇提取物, 结果发现大鼠血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Cr) 等肾功能指标水平显著升高, 提示柴胡醇提取物会引发肾脏功能相关指标的异常改变。孙慧敏等^[17]基于质子核磁共振 (¹H-NMR) 技术探究柴胡的毒性作用, 以 15 g·kg⁻¹·d⁻¹ 的剂量对 SD 大鼠进行生柴胡 ig 处理, 连续给药 30 d 后, 收集大鼠血清、肝脏及肾脏样本, 开展主成分分析 (PCA) 与正交偏最小二乘判别分析 (OPLS-DA)。结果显示, 给药组与对照组大鼠的肾功能核心生化指标 BUN、Cr 无明显差异, 说明柴胡对大鼠肾功能的直接影响较小, 但会对肾脏代谢过程中的牛磺酸、鸟氨酸、Cr 等生物标志物产生显著影响, 干扰肾脏正常代谢进程。

(3) 溶血毒性: 皂苷类水溶性成分多具有破坏红细胞的溶血作用, 这也是柴胡毒性的重要表现之一。李涛等^[18]通过大鼠红细胞溶血实验证实, 柴胡皂苷 D 可显著诱导红细胞发生溶血反应。Nose 等^[19]进一步探究了柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 D 及其在消化道内形成的 13 种代谢产物的溶血特性与红细胞吸附能力, 结果显示, 柴胡皂苷 D 及其肠代谢产物皂苷元 G 因在 C16 位带有 α -羟基结构, 可与红细胞膜上胆固醇、磷脂等脂质双分子层发生特异性相互作用, 破坏细胞膜结构的完整性, 导致膜通透性异常升高, 最

终诱发红细胞溶血; 且二者在 1.0~5.0 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 展现出最强的溶血活性, 提示该剂量区间为其溶血性的关键作用范围。

(4) 神经毒性: 柴胡的神经毒性同样以皂苷类成分为核心, 其中柴胡皂苷 D 的神经毒性作用最为显著, 可通过增强细胞膜通透性、升高细胞内 Ca^{2+} 浓度, 在体外诱导小鼠新皮质神经元凋亡^[20]。Xu 等^[21]围绕柴胡皂苷 D 对认知功能的影响展开研究, 发现经柴胡皂苷 D 处理的小鼠在被动回避测试中, 避害潜伏期显著缩短、错误频率明显增加; 在 Morris 水迷宫任务中, 逃逸潜伏期与游泳距离均显著增加, 穿越平台频率则明显降低, 证实柴胡皂苷 D 可通过抑制蛋白激酶 B (Akt)/叉头框蛋白 G1 (Foxg1) 通路阻碍海马神经发生, 进而对小鼠认知功能产生毒性作用。Qin 等^[22]从神经干/祖细胞层面深入探究其作用机制, 发现柴胡皂苷 D 可通过干扰神经营养素受体信号传导, 抑制神经干/祖细胞的存活能力, 最终阻碍海马神经发生并引发认知缺陷, 明确了柴胡皂苷 D 介导神经毒性的细胞与分子靶点。

(5) 心脏毒性: 柴胡还存在潜在心脏毒性, 其毒性作用同样与柴胡皂苷 A、D 密切相关。Wang 等^[23]运用分子对接技术发现, 柴胡皂苷 A、D 与肌质/内质网钙离子-三磷酸腺苷酶 (SERCA) 具有较高的结合亲和力, 可显著抑制 SERCA 的正常酶活性, 使其无法有效完成心肌细胞内 Ca^{2+} 的转运与储存, 进而导致心肌细胞胞质内 Ca^{2+} 浓度异常升高、肌质网内 Ca^{2+} 储备不足, 打破心肌细胞的 Ca^{2+} 稳态, 最终诱导心脏毒性反应, 为柴胡心脏毒性的作用机制提供了分子层面的实验依据。

3.2.2 毒性成分 柴胡的化学成分主要包含三萜皂苷类、挥发油类、黄酮类及多糖类等^[13,24], 其中皂苷类与挥发油类为其核心药效成分, 同时也是柴胡潜在的主要毒性成分。

(1) 皂苷类: 柴胡皂苷是柴胡的标志性活性成分, 主要包含柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 B₁、柴胡皂苷 C、柴胡皂苷 D 等单体, 其中柴胡皂苷 A 与柴胡皂苷 D 含量最高, 为柴胡的核心活性成分^[25]。二者虽兼具保肝^[26]、抗抑郁^[27]、抗癌^[28]等多种药理活性, 却是柴胡中最主要的潜在毒性成分^[29]。吕丽莉等^[30]通过慢性毒性实验, 对大鼠连续 45 d 给予 100、50、10 mg·kg⁻¹ 不同剂量的柴胡总皂苷粗提取物, 结果发现该提取物可致大鼠血清 ALT、AST 活性显著升高, 肝脏质量增加, 同时伴随血及肝组织内

三酰甘油 (TG) 的明显蓄积, 且其肝毒性呈现出明确的“量-时-毒”关系。林鹤等^[31]选取柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 B₂、柴胡皂苷 C、柴胡皂苷 D 共 4 种单体, 作用于 L-02 人正常肝细胞系构建的药物性肝损伤体外模型, 结果显示 4 种柴胡皂苷均能诱导不同程度的肝细胞损伤, 其中柴胡皂苷 A 可引发中度肝损伤, 柴胡皂苷 B₂、柴胡皂苷 C 仅诱导轻度肝损伤, 而柴胡皂苷 D 则会造成严重肝损伤。夏青等^[32]以健康斑马鱼及酒精性脂肪肝斑马鱼为模型, 经 5.62 μmol·L⁻¹ 柴胡皂苷 A 处理后, 2 种模型中 ALT、AST 含量均显著高于对照组, 证实高浓度柴胡皂苷 A 具有明确的肝毒性。李晓宇等^[33]通过急性毒性实验进一步探究柴胡皂苷的毒性特征, 发现与 ig 给药相比, ip 柴胡皂苷 A、柴胡皂苷 D 的急性毒性更强, 动物中毒反应也更为强烈。上述研究均证实, 柴胡皂苷 A 与柴胡皂苷 D 为皂苷类成分中的核心毒性成分。

柴胡皂苷介导肝毒性的作用机制主要体现在 4 个方面: ①增加细胞膜通透性, 李晓宇等^[34]研究发现, 柴胡皂苷 D 可导致细胞膜通透性异常升高, 进而引发肝细胞溶解与坏死; ②诱导线粒体凋亡, Chen 等^[35]证实柴胡皂苷 D 可破坏血小板衍生的生长因子 β 受体/p38 通路, 进而诱导人 L02 肝细胞发生线粒体凋亡; ③紊乱脂质代谢, 造成脂质在肝组织内异常蓄积; ④引发氧化应激, Li 等^[36]研究发现, 柴胡皂苷可呈时间与剂量相关性上调细胞色素 P450 2E1 (CYP2E1) 的表达, 并在体内通过脂质代谢紊乱及氧化应激途径诱导小鼠肝毒性, 此为柴胡皂苷致肝损伤的重要机制。

(2) 挥发油类: 柴胡中挥发油含量较低, 约占根重的 0.15%^[37], 现代药理研究表明其具有解热、镇痛、抗炎等药理作用, 也是柴胡注射剂、透皮贴等制剂的重要组成成分。随着柴胡挥发油相关制剂在临床的广泛应用, 其引发的头晕、过敏性休克、呼吸道异常反应^[38]等不良事件也陆续被报道, 提示其存在潜在毒性。孙蓉等^[39]通过急性毒性实验考察柴胡挥发油对大、小鼠的安全性, 证实柴胡挥发油可造成实验动物急性毒性损伤; 后续机制研究发现, 柴胡挥发油致大鼠肝毒性的核心机制可能为诱导肝脏发生过氧化损伤^[40], 通过氧化应激途径破坏肝组织正常结构与功能, 此为挥发油类成分的主要毒性作用路径。

3.2.3 减毒机制 柴胡虽存在明确的潜在毒性, 但其毒性可通过多种途径实现有效调控, 中医药理论

中的相杀配伍、经典的炮制加工及现代药理学中的关键酶抑制, 均为柴胡减毒的核心手段, 可在保留其药效活性的基础上显著降低毒性, 实现“减毒存效”的应用目标。

(1) 相杀配伍减毒: 相杀配伍是中医药减毒的经典理论, 通过将柴胡与特定药材配伍使用, 可借助成分间的拮抗作用减轻甚至消除其毒性。刘青松等^[41]通过数据挖掘含柴胡经典方剂的配伍规律, 并结合分子机制研究发现, 柴胡与甘草、白芍、当归等药材的配伍关联度最高, 上述药材可通过多成分协同作用拮抗柴胡的肝毒性, 且前列腺素内过氧化物合酶 2 被证实为该配伍减毒的潜在核心靶点。Chen 等^[42]进一步证实, 白芍可通过调节小鼠肠道菌群组成, 促进柴胡皂苷向低毒苷元转化, 同时缓解柴胡皂苷对谷胱甘肽合成酶的抑制作用, 从代谢调控与酶活性保护两方面, 显著减轻柴胡诱导的肝组织损伤, 为相杀配伍的减毒机制提供了实验依据。

(2) 炮制加工减毒: 中药炮制可通过改变药材成分含量、转化毒性成分结构实现减毒增效, 是柴胡临床安全用药的重要保障, 不同炮制方法对柴胡的减毒效果存在显著差异。黄伟等^[43]通过对比南柴胡生品与醋炙、清炒、酒炙、蜜炙炮制品的皂苷含量及急性毒性, 发现南柴胡各炮制品的急性毒性呈生品 > 醋炙品 > 清炒品 > 酒炙品 > 蜜炙品的趋势, 且其毒性变化与柴胡皂苷 A 的含量变化高度一致, 证实炮制可通过降低核心毒性成分含量实现减毒。Wang 等^[23]则发现, 醋炙作为柴胡的经典炮制方法, 可显著降低柴胡皂苷 A、D 的含量, 进而减弱二者对 SERCA 酶活性的抑制作用, 同步减轻柴胡的心脏毒性与肝毒性。此外, 江西特色炮制工艺鳖血制柴胡, 依托鳖血“填阴滋血”的药性, 可有效抑制柴胡的浮阳之性, 李清宋等^[44]通过动物实验验证, 鳖血制柴胡能显著抑制柴胡“劫肝阴”的固有偏性, 对肝阴虚证模型大鼠具有明确的肝保护作用, 为柴胡炮制减毒的临床应用提供了地域特色方案。

(3) 关键酶抑制减毒: 现代药理学研究发现, 通过抑制柴胡毒性介导过程中的关键酶活性, 可直接阻断其毒性作用通路, 实现靶向减毒。柴胡皂苷 D 诱导的肝损伤与半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (Caspase) 的激活密切相关, 而苯氧羰基-缬氨酰-丙氨酸-天冬氨酸-[O-甲酯]-氟甲基酮 (Z-VAD-FMK) 可作为 Caspase 的特异性抑制剂, 通过降低其活性, 有效阻断柴胡皂苷 D 介导的肝细胞凋亡通路, 进而

显著减轻柴胡皂苷 D 引发的肝组织损伤^[45],为柴胡毒性的现代靶向调控提供了新的研究方向与技术手段。

4 结论

本研究基于文献计量学与可视化分析发现,柴胡毒性研究已从早期的毒性现象直观描述,逐步深入至毒性成分鉴定、毒性机制解析及减毒策略探索的系统性研究阶段。目前已明确柴胡皂苷 A 与柴胡皂苷 D 为柴胡的核心毒性物质,二者的毒性靶器官均集中于肝脏,其致毒机制涉及脂质过氧化、内质网应激、氧化应激等多途径、多靶点的复杂调控过程。同时研究证实,柴胡皂苷亦是柴胡发挥药理活性的核心物质基础,这一结论与中医“有故无殒,亦无殒也”的经典理论相印证^[46]。提示临床应用柴胡时,若辨证准确、用药规范、配伍得宜,即可实现祛邪而不伤正的用药目标,在发挥治疗作用的同时规避机体损伤。因此,柴胡的临床应用需严格遵循《中国药典》的用量标准,同时结合现代药理学毒理实验数据,科学平衡其药效与毒性,实现毒性最小化与药效最大化,为临床安全、合理用药提供科学依据。

尽管近年来柴胡毒性研究已引发国内外学术界的广泛关注,相关研究取得了一定进展,但该领域整体仍处于探索阶段,尚未形成完善的研究体系,仍面临诸多核心问题与挑战。其中最突出的矛盾为中西医学对柴胡毒性的定义、评价指标与判定标准尚未统一,且基础毒理学研究与临床病例报告、传统中药配伍理论存在明显脱节,导致研究成果的临床转化效率较低。

基于此,未来柴胡毒性研究需突破现有研究范式,进一步拓宽研究维度与深度,对其毒性机制开展多层次、系统性阐释。一方面,需突破单一健康动物模型的研究局限,构建贴合中医临床的证候动物模型(如肝郁证、脾虚证、湿热证等),通过探究柴胡及其复方在不同证候状态下的体内代谢特征与毒性表现,阐明其“毒-效”动态转化的核心机制,从而在中医理论框架下科学界定柴胡的安全使用范围。另一方面,需依托网络药理学、代谢组学及多组学联合分析等现代技术手段,系统解析经典药对配伍与炮制加工的减毒机制,重点探究配伍药物通过调节药物代谢酶活性、干预肠道菌群代谢、抑制炎症级联反应、拮抗氧化应激等途径的减毒作用规律,将中医“君臣佐使”的宏观配伍理论转化为

可量化、可验证的分子调控网络。最终通过多维度研究成果的整合,建立既符合现代毒理学科学评价标准,又充分体现中药“辨证用药”“配伍减毒”特色的新型毒性评价体系,进一步明确柴胡的毒性物质基础与作用机制,界定其安全用药界限,从而在保障临床疗效的前提下,最大程度规避用药风险,推动柴胡类方剂的临床规范化应用与现代化发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部, 2025. Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I, 2025.
- [2] 吴普. 神农本草经: 三卷 [M]. 新 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1963: 16. Wu P. *Shennong's Classic of Materia Medica: Three Volumes* [M]. New 1st Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 1963: 16.
- [3] 王惠, 冯玛莉, 张越, 等. 藏柴胡与北柴胡急性毒性、解热、抗炎作用的对比研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2020, 22(5): 1517-1523. Wang H, Feng M L, Zhang Y, et al. Comparative study on acute toxicity, antipyretic and anti-inflammatory effects of *Bupleurum Marginatum* Var. *Stenophyllum* and *Bupleurum* [J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol, 2020, 22(5): 1517-1523.
- [4] 岩崎学. 小柴胡汤在日本的运用状况研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2006. Akira Iwasaki. Research on the Application of Xiao Chaihu Decoction in Japan [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2006.
- [5] 王大阜. 科学知识图谱: 工具、方法与应用 [M]. 北京: 人民邮电出版社, 2023: 99-100. Wang D F. *Scientific Knowledge Graph: Tools, Methods and Applications* [M]. Beijing: People's Publishing House, 2023: 99-100.
- [6] 国家药品监督管理局. 《关于做好中药注射剂安全性再评价工作的通知》(2009 年第 359 号) [EB/OL]. (2009-7-16) [2025-10-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20090716152101457.html>. National Medical Products Administration. 《Notice on Carrying Out the Safety Re-evaluation of Traditional Chinese Medicine Injections》 (Document No. 359 of 2009) [EB/OL]. (2009-7-16) [2025-10-16]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20090716152101457.html>
- [7] 孙蓉, 吕丽莉, 王丽, 等. 柴胡致大鼠肝毒性氧化损伤

- 机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2009, 25(1): 49-51.
- Sun R, Lü L L, Wang L, et al. Study on the mechanism of oxidative damage induced by *Bupleurum chinense* in rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2009, 25(1): 49-51.
- [8] Nešić M D, Nešić M S, Dimitrijević M Ž, et al. Essential oil composition of *Bupleurum praealtum* and *Bupleurum affine*: New natural constituents [J]. Plants, 2024, 13(15): 2076.
- [9] 宗淑萍. 基于普赖斯定律和综合指数法的核心著者测评: 以《中国科技期刊研究》为例 [J]. 中国科技期刊研究, 2016, 27(12): 1310-1314.
- Zong S P. Evaluation of core authors based on Price law and the comprehensive index method: A case study of Chinese Journal of Scientific and Technical Periodicals [J]. Chin J Sci Tech Period, 2016, 27(12): 1310-1314.
- [10] Teschke R, Zhang L, Long H Z, et al. Traditional Chinese Medicine and herbal hepatotoxicity: A tabular compilation of reported cases [J]. Ann Hepatol, 2015, 14(1): 7-19.
- [11] Jiang S T, Li C X, Liu D, et al. Role, mechanisms and effects of *Radix Bupleuri* in anti-breast cancer (Review) [J]. Oncol Lett, 2025, 29(4): 166.
- [12] Li D Q, Liu D, Yue D D, et al. Network pharmacology and RNA sequencing studies on triterpenoid saponins from *Bupleurum chinense* for the treatment of breast cancer [J]. RSC Adv, 2019, 9(70): 41088-41098.
- [13] 胡振宇, 陈春羽, 施林峰, 等. 柴胡化学成分、药理、炮制研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2026, 44(1): 187-194, 286-288.
- Hu Z Y, Chen C Y, Shi L F, et al. Research progress on chemical constituents, pharmacology and processing of Chaihu (*Bupleuri Radix*) [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2026, 44(1): 187-194, 286-288.
- [14] 胡应伦. 浅谈中药的肝毒性 [J]. 中国全科医学, 2001, 4(12): 988-989.
- Hu Y L. Discussion on hepatotoxicity of traditional Chinese medicine [J]. Chin Gen Pract, 2001, 4(12): 988-989.
- [15] 王荣梅, 吕丽莉, 黄伟, 等. 柴胡总皂苷的大鼠肝毒性机制与能量代谢异常的关系研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(18): 2557-2561.
- Wang R M, Lv L L, Huang W, et al. Research on mechanism of energy metabolism disorders of rat's hepatotoxicity induced by saikosaponins [J]. China J Chin Mater Med, 2011, 36(18): 2557-2561.
- [16] 孙晓倩, 黄娜娜, 窦立雯, 等. 柴胡醇提物抗肝纤维化药效及伴随毒副作用研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(8): 1353-1361.
- Sun X Q, Huang N N, Dou L W, et al. A study on liver fibrosis efficacy accompanied by side effects of alcohol extracts from *Bupleurum chinense* [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med, 2016, 18(8): 1353-1361.
- [17] 孙慧敏, 张婷, 李震宇, 等. 基于 ¹H-NMR 代谢组学的柴胡醋制前后的毒性作用比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2022, 47(19): 5224-5234.
- Sun H M, Zhang T, Li Z Y, et al. Toxicity comparison of raw and vinegar-processed *Bupleuri Radix* based on ¹H-NMR metabolomics [J]. China J Chin Mater Med, 2022, 47(19): 5224-5234.
- [18] 李涛, 江振洲, 王涛, 等. 柴胡皂苷 d 对人肝细胞 L-O2 体外毒性机制探讨 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(4): 396-400.
- Li T, Jiang Z Z, Wang T, et al. Hepatotoxicity and its mechanism of saikosaponin d on the human liver L-O2 cells *in vitro* [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2007, 12(4): 396-400.
- [19] Nose M, Amagaya S, Ogihara Y. Effects of saikosaponin metabolites on the hemolysis of red blood cells and their adsorbability on the cell membrane [J]. Chem Pharm Bull, 1989, 37(12): 3306-3310.
- [20] Zhou P, Shi W, He X Y, et al. Saikosaponin D: Review on the antitumour effects, toxicity and pharmacokinetics [J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 1480-1489.
- [21] Xu L X, Ji Z Y, Guo L T, et al. Saikosaponin-d-mediated downregulation of neurogenesis results in cognitive dysfunction by inhibiting Akt/Foxg-1 pathway in mice [J]. Toxicol Lett, 2018, 284: 79-85.
- [22] Qin T T, Yuan Z Q, Yu J Y, et al. Saikosaponin-d impedes hippocampal neurogenesis and causes cognitive deficits by inhibiting the survival of neural stem/progenitor cells via neurotrophin receptor signaling in mice [J]. Clin Transl Med, 2020, 10(8): e243.
- [23] Wang S F, Zhang Y X, Zhang Q, et al. Content decline of SERCA inhibitors saikosaponin a and d attenuates cardiotoxicity and hepatotoxicity of vinegar-baked *Radix Bupleuri* [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2017, 52: 129-137.
- [24] Sun P, Li Y J, Wei S, et al. Pharmacological effects and chemical constituents of *Bupleurum* [J]. Mini Rev Med Chem, 2018, 19(1): 34-55.
- [25] 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.
- [26] 王馨晨, 艾楠, 刘星宇, 等. 柴胡皂苷保肝作用的研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2025, 40(6): 1564-1568.
- Wang X C, Ai N, Liu X Y, et al. Research progress on

- hepatoprotective effects of saikosaponins [J]. *Drugs Clin*, 2025, 40(6): 1564-1568.
- [27] 郭旭彤, 安继东, 梅建强. 柴胡皂苷 A 对抑郁症大鼠 Treg 和 Th17 免疫平衡的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2020(22): 1686-1690.
- Guo X T, An J D, Mei J Q. Effect of saikosaponin A on Treg and Th17 immune balance in depressive rats [J]. *J Hainan Med Univ*, 2020(22): 1686-1690.
- [28] Hsu Y L, Kuo P L, Lin C C. The proliferative inhibition and apoptotic mechanism of saikosaponin D in human non-small cell lung cancer A549 cells [J]. *Life Sci*, 2004, 75(10): 1231-1242.
- [29] 田同汉, 吴双, 张天雷, 等. 基于“成分-毒性”关联的不同炮制方法窄竹叶柴胡化学成分及减毒研究 [J]. *中草药*, 2025, 56(23): 8571-8583.
- Tian T H, Wu S, Zhang T L, et al. Study on toxicity reduction of different processing methods for *Bupleurum marginatum* var. *stenophyllum* based on “component-toxicity” correlation [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(23): 8571-8583.
- [30] 吕丽莉, 黄伟, 于晓, 等. 柴胡总皂苷粗提取物对大鼠肝毒性损伤作用研究 [J]. *中国药物警戒*, 2009, 6(4): 202-206.
- Lü L L, Huang W, Yu X, et al. The reseach of hepatotoxicity damage on rats caused by crude extracts of total saikosaponins [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2009, 6(4): 202-206.
- [31] 林鹤, 任雁, 高美琪, 等. 应用体外肝毒性筛选模型进行柴胡皂苷肝毒性成分筛选研究 [A] // 中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会第五次 (2025 年) 学术交流大会暨 2025 年 (第一届) 大湾区中药与天然药物产业创新发展论坛 [C]. 广州: 中国毒理学会中药与天然药物毒理专业委员会第五次 (2025 年) 学术交流大会暨 2025 年 (第一届) 大湾区中药与天然药物产业创新发展论坛, 2025 .
- Lin H , Ren Y , Gao M Q, et al. Study on Screening of Hepatotoxic Components of Chaihu Saponins Using an *In Vitro* Liver Toxicity Screening Model [A] // The 5th (2025) Academic Exchange Conference of the Chinese Society of Toxicology-Professional Committee of Traditional Chinese Medicine and Natural Medicines Toxicology and the 2025 (First) Innovation Development Forum of Traditional Chinese Medicine and Natural Medicines Industry in the Greater Bay Area [C]. Guangzhou: The 5th (2025) Academic Exchange Conference of the Chinese Society of Toxicology-Professional Committee of Traditional Chinese Medicine and Natural Medicines Toxicology and the 2025 (First) Innovation Development Forum of Traditional Chinese Medicine and Natural Medicines Industry in the Greater Bay Area, 2025.
- [32] 夏青, 韩利文, 张云, 等. 基于斑马鱼模型的柴胡皂苷 a 保肝作用与肝毒性研究 [J]. *中国中药杂志*, 2019, 44(13): 2662-2666.
- Xia Q, Han L W, Zhang Y, et al. Study on liver protection and hepatotoxicity of saikosaponin a based on zebrafish model [J]. *China J Chin Mater Med*, 2019, 44(13): 2662-2666.
- [33] 李晓宇, 窦立雯, 孙蓉. 柴胡皂苷 d 对小鼠急性毒性实验研究 [J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(12): 705-708.
- Li X Y, Dou L W, Sun R. Experimental study on mice's acute toxicity of saikosaponin d [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2014, 11(12): 705-708.
- [34] 李晓宇, 李晓骄阳, 孙蓉. 柴胡皂苷 d 对人肝细胞 L-02 “量-时-毒”关系及机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2016, 32(2): 87-90.
- Li X Y, Li X, Sun R. “Dose-time-toxicity” relationship and its mechanism of saikosaponin d on the human liver L-02 cells *in vitro* [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2016, 32(2): 87-90.
- [35] Chen L, Zhang F, Kong D S, et al. Saikosaponin D disrupts platelet-derived growth factor- β receptor/p38 pathway leading to mitochondrial apoptosis in human LO2 hepatocyte cells: A potential mechanism of hepatotoxicity [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 206(1): 76-82.
- [36] Li X Y, Li X, Lu J X, et al. Saikosaponins induced hepatotoxicity in mice via lipid metabolism dysregulation and oxidative stress: A proteomic study [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 219.
- [37] 胡倩, 金司仪, 李丹清, 等. 柴胡挥发油的研究进展 [J]. *中南药学*, 2019, 17(9): 1499-1503.
- Hu Q, Jin S Y, Li D Q, et al. Research progress of volatile oil from *Radix Bupleuri* [J]. *Cent South Pharm*, 2019, 17(9): 1499-1503.
- [38] 林博明. 柴胡注射液的不良反应 [J]. *海峡药学*, 2006, 18(5): 217-218.
- Lin B M. Adverse reactions of *Bupleurum* injection [J]. *Strait Pharm J*, 2006, 18(5): 217-218.
- [39] 孙蓉, 王丽, 杨倩, 等. 柴胡挥发油对大鼠和小鼠的急性毒性研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(11): 154-156.
- Sun R, Wang L, Yang Q, et al. Acute toxicity of volatile oil from *Bupleurum chinense* in rats and mice [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2010, 16(11): 154-156.
- [40] 杨倩, 孙蓉. 柴胡挥发油致大鼠肝毒性氧化损伤机制的实验研究 [J]. *中药药理与临床*, 2010, 26(5): 59-61.
- Yang Q, Sun R. Experimental study on mechanisms of

- hepar-toxic oxidative damage in rats caused by essential oil from *Bupleurum Chinense* [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2010, 26(5): 59-61.
- [41] 刘青松, 李微, 张怡, 等. 基于数据挖掘探讨“柴胡劫肝阴”的相杀配伍内涵 [J]. *中草药*, 2022, 53(14): 4428-4436.
- Liu Q S, Li W, Zhang Y, et al. Analysis of mutual-detoxication compatibility rules of “*Bupleuri Radix* decreaseing liver’s *Yin* essence” based on data mining [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2022, 53(14): 4428-4436.
- [42] Chen C C, Gong W X, Tian J S, et al. *Radix Paeoniae Alba* attenuates *Radix Bupleuri*-induced hepatotoxicity by modulating gut microbiota to alleviate the inhibition of saikosaponins on glutathione synthetase [J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(6): 640-659.
- [43] 黄伟, 孙蓉, 张作平, 等. 南柴胡不同炮制品皂苷类物质含量及急性毒性实验比较研究 [J]. *中国药物警戒*, 2010, 7(8): 462-464.
- Huang W, Sun R, Zhang Z P, et al. Comparative study on the content of saikosaponin substances and acute toxicity of *Radix bupleuri scorzoneraefolii* and its processed products [J]. *Chin J Pharmacovigil*, 2010, 7(8): 462-464.
- [44] 李清宋, 乔欣, 候梦雨, 等. 鳖血制柴胡抑制其偏性及对肝阴虚证大鼠的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(23): 63-74.
- Li Q S, Qiao X, Hou M Y, et al. Inhibition of side effect and effect on liver *Yin* deficiency syndrome by *bupleuri Radix* processed with *Trionyx sinensis* blood [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2025, 31(23): 63-74.
- [45] 仇慧鑫, 张淑敏, 舒乐新, 等. 柴胡的毒性辨析及影响因素研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(18): 6150-6158.
- Qiu H X, Zhang S M, Shu L X, et al. Research progress on toxicity discrimination and influencing factors of *Bupleuri Radix* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2023, 54(18): 6150-6158.
- [46] 高晓霞. 基于“有故无殒”的柴胡低极性部位抗抑郁作用量-效/毒研究 [A] // 中国毒理学会第九次全国毒理学大会 [C]. 太原: 中国毒理学会第九次全国毒理学大会, 2019.
- Gao X X. Research on the dose-effect/toxicity relationship of the low-polarity part of Chaihu (a Chinese herb) with anti-depressive effects based on the principle of “having cause but no consequence” [A] // Ninth National Congress of the Chinese Society of Toxicology [C]. Taiyuan: Ninth National Congress of the Chinese Society of Toxicology, 2019.

[责任编辑 孙英杰]