

• 数据挖掘与循证医学 •

基于数据挖掘探讨“柴胡劫肝阴”的相杀配伍内涵

刘青松, 李 微, 张 怡, 陈双兰, 谢子妍, 李 斌*

成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075

摘要: **目的** 基于数据挖掘分析含柴胡经典方剂的配伍规律, 并阐明“柴胡劫肝阴”和配伍高频药物对柴胡“解毒存效”的分子机制, 为其临床应用及新药研发提供思路。 **方法** 通过药智数据库、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang) 和中文科技期刊全文数据库 (VIP) 对含柴胡方剂进行检索, 运用 Excel 2019、IBM SPSS Modeler 18.0 和 IBM SPSS 26.0 软件进行频数分析和聚类分析。利用网络毒理学对“柴胡劫肝阴”的毒性成分、毒性靶点和调控网络进行分析。通过网络药理学构建高频配伍中药和柴胡肝毒性成分-靶点网络图。 **结果** 共筛选 82 首含柴胡方剂涉及 205 味中药, 共 897 频次, 关联规则分析得到 13 组关联规则。网络毒理学结果显示, 柴胡皂苷和挥发油作为柴胡潜在的毒性成分, 得到柴胡潜在毒性靶点 298 个, 肝毒性靶点 198 个, 柴胡致肝毒性潜在靶点 20 个, 相关信号通路 61 条。网络药理学结果显示甘草和柴胡肝毒性共有靶点 5 个、通路 17 条, 白芍和柴胡肝毒性共有靶点 9 个、通路 49 条, 当归和柴胡肝毒性共有靶点 2 个、通路 38 条, 黄芩和柴胡肝毒性共有靶点 5 个、通路 33 条。 **结论** 柴胡分别与甘草、白芍、当归、黄芩配伍关联程度强, 甘草、白芍、当归、黄芩具有多成分拮抗柴胡肝毒性的作用, 前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2) 可能是潜在的拮抗靶点, 为指导含柴胡方剂临床合理应用提供依据。

关键词: 柴胡; 数据挖掘; 网络药理学; 柴胡劫肝阴; 相杀配伍; 中药毒性; 甘草; 白芍; 当归; 黄芩; 柴胡皂苷

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)14-4428-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.14.022

Analysis of mutual-detoxication compatibility rules of “*Bupleuri Radix* decreaseing liver’s yin essence” based on data mining

LIU Qing-song, LI Wei, ZHANG Yi, CHEN Shuang-lan, XIE Zi-yan, LI Bin

Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Abstract: Objective To analyze the compatibility rules of classical prescriptions containing Chaihu (*Bupleuri Radix*) and elucidate the molecular mechanism of “*Bupleuri Radix* decreaseing liver’s yin essence” and the compatible high frequency drugs to “detoxification and efficacy” of *Bupleuri Radix* based on data mining technology, providing the idea for clinical application and new drug research and development. **Methods** The prescriptions of *Bupleuri Radix* were searched through the databases of YaoZh, CNKI, Wanfang, and VIP using Excel 2019 and IBM SPSS Modeler 18.0 and IBM SPSS 26.0 software for frequency analysis and cluster analysis. The toxic components, toxic targets and regulatory network of “*Bupleuri Radix* decreaseing liver’s yin essence” were analyzed by network toxicology. The hepatotoxicity components-target network diagram of high-frequency compatible traditional Chinese medicine (TCM) and *Bupleuri Radix* was constructed through network pharmacology. **Results** A total of 82 prescriptions containing *Bupleuri Radix* were screened, involving 205 TCMS with 897 frequency, and 13 sets of association rules were obtained by association rule analysis. The results of network toxicology showed that saponins and volatile oil in *Bupleuri Radix* were the potential toxicity components; 298 potential toxicity targets, 198 hepatotoxicity targets, 20 potential hepatotoxicity, and 61 related signal pathways were obtained. The results of network pharmacology also showed that there were five targets and 17 pathways for hepatotoxicity of Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*), nine targets and 49 pathways for hepatotoxicity of Baishao (*Paoniae Radix Alba*) and *Bupleuri Radix*, two targets and 38 pathways for hepatotoxicity of Danggui (*Angelicae Sinensis Radix*) and *Bupleuri Radix*, five targets and 33

收稿日期: 2022-04-10

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82174345); 四川省科技计划项目 (2021YJ0435)

作者简介: 刘青松 (1997—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治脾胃系病证的研究。Tel: 18408297768 E-mail: lqscptp@163.com

*通信作者: 李 斌 (1987—), 男, 副教授, 硕士研究生导师, 研究方向为中医药防治老年疾病的研究。

Tel: 15882463615 E-mail: leebin1987@163.com

pathways for hepatotoxicity of *Scutellariae Radix* and *Bupleuri Radix*. **Conclusion** *Bupleuri Radix* was strongly associated with *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*, *Paeoniae Radix Alba*, *Angelicae Sinensis Radix* and *Scutellariae Radix* respectively. They have the antagonistic effect against *Bupleuri Radix* hepatotoxicity. Prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2) may be a potential antagonistic target, providing a basis for guiding the rational clinical application of prescriptions containing *Bupleuri Radix*.

Key words: *Bupleuri Radix*; data mining; network pharmacology; *Bupleurum* decreaseing liver's *yin* essence; mutual-detoxication compatibility; traditional Chinese medicine toxicity; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*; *Paeoniae Radix Alba*; *Angelicae Sinensis Radix*; *Scutellariae Radix*; saikosaponin

柴胡为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 或狭叶柴胡 *B. scorzonifolium* Willd. 的干燥根，味苦、微辛，具有解表退热、疏肝解郁、升举阳气的功效，临床应用较广。柴胡因其升发之性，易耗竭肝阴肝血，后世将这一特性总结为“柴胡劫肝阴”。“柴胡劫肝阴”是对柴胡不良反应的重要总结并指导临床用药。如温热学派叶天士临证中常以茵陈、嫩青蒿代替柴胡^[1]，现代医家郭维琴教授等因“柴胡劫肝阴”而减少柴胡的剂量^[2]。有研究表明“柴胡劫肝阴”作用与柴胡肝毒性具有统一性^[3]，但其潜在的致肝毒性作用目前尚不清楚。相杀配伍能够减轻或者消除药物毒性，起到“减毒存效”的作用^[4-5]。尽管临床上对“柴胡劫肝阴”有较深的认识，但对于柴胡临床配伍关系却知之甚少。本研究拟利用数据挖掘技术对含柴胡方剂的配伍进行系统分析，并用现代生物信息学手段对其机制进行进一步探索，以期临床柴胡配伍处方及柴胡中成药研发提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据来源

本研究是以药智数据库 (<https://db.yaozh.com>)、中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据库 (Wanfang) 和中文科技期刊全文数据库 (VIP) 为数据来源。检索年限定为建库至 2022 年 4 月。以“柴胡”为主关键词在药智数据库进行高级检索，选择经典方剂进行限定。药智数据库是国内医药数据库中覆盖面较广的综合性开放式数据系统，其收纳的经典方剂定义为目前仍广泛应用、疗效确切、具有明显优势与特色的清代及清代以前医籍所记载的方剂^[6]。

中国期刊全文数据库中选择“专业检索”项，按照 SU='柴胡'*临床-'银柴胡'-'大鼠'-'小鼠'-'中西医结合'进行检索，选择“北大核心”和“期刊论文”，检索得到 879 篇文献；万方数据库中选择“专业检索”项，按照主题：(柴胡 and 临床) not (银柴胡 and 大鼠 and 小鼠 and 中西医结合)，选择“期刊论

文”和“北大核心”，检索得到 347 篇文献；中文科技期刊全文数据库选择“检索式检索”项，按照 U='柴胡'*临床-'银柴胡'-'大鼠'-'小鼠'-'中西医结合'，选择“北大核心期刊”，检索得到 3 篇文献。

1.2 纳入标准

(1) 含柴胡方剂的临床研究性论文 (不区分是否为随机对照试验)；(2) 文献中中药处方完整；(3) 自拟方需为临床应用较广或核心期刊对该方的报道大于等于 2 次；(4) 两方合方、加味方选择含柴胡的原方。

1.3 排除标准

(1) 重复文献、重复组成的方剂；(2) 内容不完整的方剂；(3) 综述、系统评价、数据挖掘、理论研究、动物或者细胞实验；(4) 仅含柴胡单味药材研究的文献；(5) 与银柴胡有关方剂。

1.4 数据处理

1.4.1 建立数据库及中药标准化 将筛选出的处方导入 Excel 2019 建立方剂数据库。根据《中国药典》2020 年版对涉及中药名称进行标准化处理，具体见表 1。将同一中药的不同炮制方法归纳为不同药物，如将“甘草”和“炙甘草”划分为不同药物。

表 1 部分中药名称的标准化处理

Table 1 Standardization of some traditional Chinese medicine names

别名	正名	别名	正名
黄芩片	黄芩	炙黄芪	黄芪
黄连片	黄连	熟地	熟地黄
炒白芍	白芍	丹皮	牡丹皮
制何首乌	何首乌	制半夏	半夏
龙胆	龙胆草	川郁金	郁金香

1.4.2 数据分析 用 Excel 2019 软件对纳入文献处方中全部中药分别进行频数分析，将全部中药规范后的数据分别录入 IBM SPSS Modeler 18.0 和 IBM SPSS 26.0 软件进行关联规则分析和聚类分析，统计

与柴胡关联强度较高的中药。

1.5 “柴胡劫肝阴”的网络毒理学分析

SwissTargetPrediction 数据库 (<http://swisstargetprediction.ch/>) 可以基于已知化合物的二维和三维结构的相似性来预测化合物的靶标。利用 CNKI 和 PubMed 对柴胡肝毒性成分进行检索, 将柴胡潜在毒性成分的 Canonical SMILES 格式导入 SwissTargetPrediction 数据库进行靶点预测。人类基因数据库 (Genecard) 提供了目前已注释的、可预测的所有基因。遗传药理学与药物基因组学数据库 (PharmGKB) 完整的收集药物基因组学相关的基因型和表型信息, 并进行系统归类。以 “hepatotoxicity” 在 Genecard (<https://www.genecards.org/>) 数据库和 PharmGKB 数据库 (<https://www.pharmgkb.org/>) 进行检索, 得到疾病相关靶点。两者取交集得到柴胡肝毒性相关靶点。利用 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>) 构建交集靶点的蛋白-蛋白相互作用 (protein-protein interaction, PPI) 网络。利用 Cytoscape 3.8.2 软件^[7]绘制柴胡肝毒性网络。通过 R4.0.2 软件的 clusterProfiler 包^[8]以错误发现率 (false discovery rate, FDR) < 0.05 为阈值对柴胡肝毒性靶点进行信号通路富集分析。

1.6 “柴胡劫肝阴”的相杀配伍的网络药理学分析

通过上述数据挖掘的结果, 得到与柴胡配伍置信度较高的中药。导入中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://sp.nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php>) 以口服生物利用度 (oral bioavailability, OB) ≥ 30% 和类药性 (drug like, DL) ≥ 0.18 筛选中药的活性成分及作用靶点^[9]。利用 Uniprot 数据库对其进行矫正。将中药与柴胡肝毒性相关靶点取交集, 得到潜在中药-柴胡肝毒性靶点。通过 R 4.0.2 软件的 clusterProfiler 包以 $P < 0.05$ 为阈值进行潜在中药-肝毒性靶点的信号通路富集分析。最后, 利用

Cytoscape 3.8.2 软件对柴胡毒性成分, 柴胡肝毒性靶点, 潜在中药的化学成分进行整合分析, 构建柴胡配伍减毒的调控网络, 并利用 cytoHubba 插件进行网络拓扑分析。

2 结果

2.1 数据筛选

通过数据库检索获得相关文献 1229 篇, 根据纳入及排除标准, 筛选出符合标准的方剂 43 首。药智数据库经过筛选排除, 共纳入 60 首含柴胡的经典方剂。排除组成重复的方剂, 整理后共得到 82 首方剂。数据库检索的具体流程见图 1。

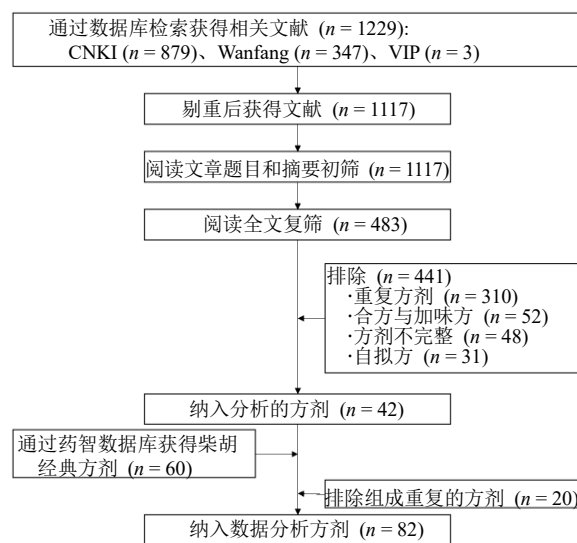


图 1 文献检索流程

Fig. 1 Document retrieval process

2.2 纳入中药频次分析

本研究经过筛选排除, 共纳入 82 首含柴胡方剂, 除柴胡外共计涉及 204 味中药, 出现频数共 897 次。对频数 ≥ 8 次的药材进行频数、频率统计分析发现共涉及中药 30 味, 累计使用 565 次。所涉及中药使用频次见表 2。

表 2 含柴胡处方中常用药物 (频数 ≥ 8 次)

Table 2 Commonly used drugs in prescriptions containing *Bupleuri Radix* (frequency ≥ 8)

中药	频数	占比/%	中药	频数	占比/%	中药	频数	占比/%
柴胡	83	14.69	枳壳	17	3.01	羌活	12	2.12
白芍	38	6.73	白术	16	2.83	黄连	10	1.77
甘草	37	6.55	生地黄	16	2.83	牡丹皮	10	1.77
当归	32	5.66	人参	15	2.65	香附	10	1.77
黄芩	32	5.66	炙甘草	15	2.65	独活	9	1.59
茯苓	26	4.60	薄荷	14	2.48	桃仁	9	1.59
陈皮	21	3.72	防风	14	2.48	知母	9	1.59
川芎	20	3.54	赤芍	13	2.30	大枣	8	1.42
桔梗	20	3.54	生姜	13	2.30	泽泻	8	1.42
半夏	18	3.19	黄芪	12	2.12	栀子	8	1.42

表 4 柴胡潜在新组合

Table 4 Potential new combinations of *Bupleuri Radix*

序号	中药组成
C1	羌活、独活、川芎、桔梗、枳壳、甘草、茯苓、白术、薄荷
C2	生姜、大枣、人参、黄芩、半夏、
C3	白芍、香附、陈皮、牡丹皮、栀子、当归、防风、黄连、泽泻
C4	黄芪、知母、炙甘草
C5	生地黄、赤芍、桃仁

2.5 “柴胡劫肝阴”的网络毒理学分析

2.5.1 柴胡肝毒性关键成分和靶点筛选 通过文献检索, 本研究发现柴胡主要肝毒性成分为柴胡皂苷和挥发油^[10-14], 具体见表 5。并将化合物的 Canonical SMILES 格式导入 SwissTargetPrediction 得到柴胡潜在成分的靶点, 去重后得到柴胡潜在毒性靶标 298 个。与 198 个肝毒性靶点取交集, 得到柴胡致肝毒性潜在靶点 20 个。并将 20 个柴胡致肝毒性靶点导入 STRING 数据库构建 PPI 网络, 见图 4。拓扑分析结果显示, 颜色深浅与度值呈正比, 其中前列腺素内过氧化物合成酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase2, PTGS2)、氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ , PPARG)、氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator activated receptor α , PPARA)、白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2) 位于网络核心位置。

2.5.2 柴胡-肝毒性网络构建 将柴胡的毒性成分和柴胡致肝毒性潜在靶点导入 Cytoscape, 构建柴胡-肝毒性网络, 见图 5。图中拓扑分析显示, MOL004635 (柴胡皂苷 A)、MOL004637 (柴胡皂苷 D) 等成分及 IL-2、血管内皮生长因子受体 (kinase insert domain receptor, KDR)、PTSG2 等靶点处于网

络核心位置。

2.5.3 柴胡肝毒性潜在信号通路富集分析 利用 R 软件对 20 个柴胡致肝毒性潜在靶点进行信号通路富集分析, 得到 61 条富集结果, 根据校正后的 P 值, 对其进行排序选取前 20 条信号通路进行展示, 见图 6, 图中化学致癌-DNA 加合物 (chemical

表 5 柴胡潜在肝毒性成分

Table 5 Potential hepatotoxic constituents of *Bupleuri Radix*

化合物 ID	化合物名称
MOL004635 ^[10]	柴胡皂苷 a (saikosaponin a)
MOL004701 ^[11]	柴胡皂苷 c (saikosaponin c)
MOL004637 ^[12]	柴胡皂苷 d (saikosaponin d)
MOL004693 ^[11]	柴胡皂苷 b1 (saikosaponin b1)
MOL004703 ^[11]	柴胡皂苷 e (saikosaponin e)
MOL004695 ^[11]	柴胡皂苷 b2 (saikosaponin b2)
MOL004640 ^[11]	柴胡皂苷 f (saikosaponin f)
MOL004718 ^[11,13]	α -菠菜甾醇 (α -spinasterol)
MOL005217 ^[11,13]	Δ^7 -豆甾烯醇 (delta7-stigmasterol)
MOL008414 ^[11,13]	Δ^{22} -甾醇豆烯 (delta22-stigmasterol)

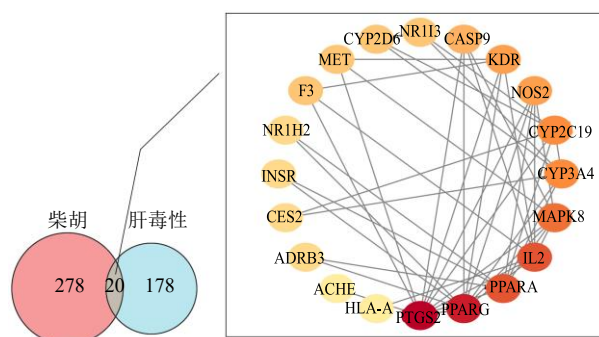


图 4 柴胡毒性成分靶点与肝毒性靶点的 PPI 网络分析
Fig. 4 PPI network analysis of intersectional targets of toxicity component in *Bupleuri Radix* and hepatotoxicity

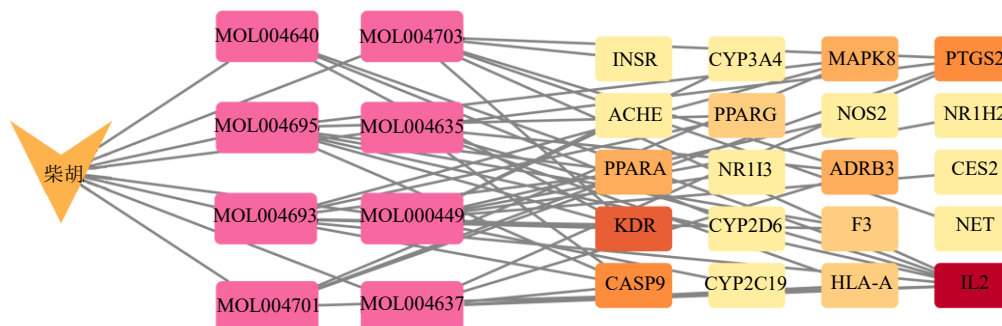


图 5 柴胡成分-肝毒性网络分析

Fig. 5 Network analysis of components in *Bupleuri Radix*-hepatotoxicity

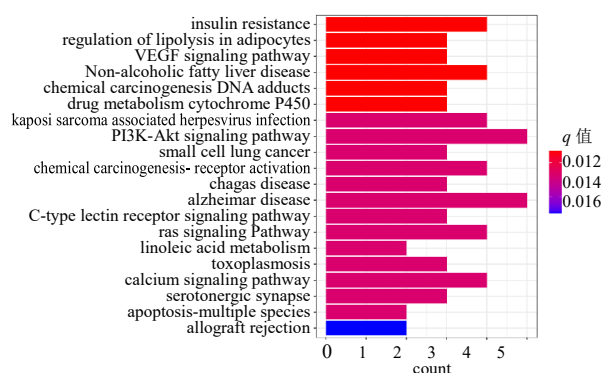


图 6 柴胡肝毒性靶点的前 20 条信号通路富集分析

Fig. 6 Enrichment analysis of top 20 signaling pathways for hepatotoxic targets of *Bupleuri Radix*

carcinogenesis-DNA adducts)、药物代谢-细胞色素 (drug metabolism-cytochrome) 等肝脏代谢机制相关通路与本研究关系密切。

2.6 “柴胡劫肝阴”相杀配伍的网络药理学分析

2.6.1 高频配伍中药与柴胡肝毒性的共有靶点
对含柴胡的经典方剂进行高频中药关联分析发现，柴胡与甘草、柴胡与白芍、柴胡与当归、柴胡与黄芩支持度较高，且具有养阴滋阴和养血的功效，故将其纳入为可解“柴胡劫肝阴”的潜在中药。根据筛选标准从 TCMSMP 分别得到甘草 92 个化学成分和 205 个潜在靶点，白芍 13 个化学成分和 79 个潜在靶点，当归 2 个化学成分和 43 个潜在靶点，黄芩 15 个化学成分和 81 个潜在靶点。将这些靶点分别与柴胡潜在致肝毒性靶点取交集，得到甘草-柴胡肝毒性 5 个靶点，白芍-柴胡肝毒性 9 个靶点，当归-柴胡肝毒性 2 个靶点，黄芩-柴胡肝毒性 5 个靶点，具体见图 7。

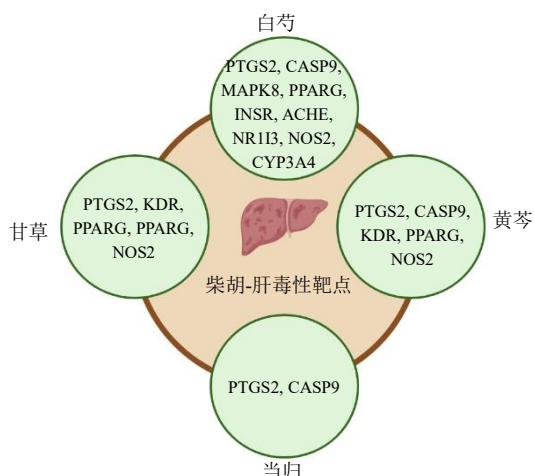


图 7 高频药物与柴胡肝毒性共同靶点

Fig. 7 Common targets of high frequency traditional Chinese medicine and *Bupleuri Radix* hepatotoxicity

2.6.2 中药-柴胡肝毒性信号通路富集分析 利用 R 软件对潜在中药与柴胡肝毒性共同靶点进行信号通路富集分析，其中甘草-柴胡肝毒性 17 条通路，白芍-柴胡肝毒性 49 条通路，当归-柴胡肝毒性 38 条通路，黄芩-柴胡肝毒性 33 条通路，具体见图 8。4 味中药调控肝毒性靶点均参与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease)，化学致癌-DNA 加合物等通路。

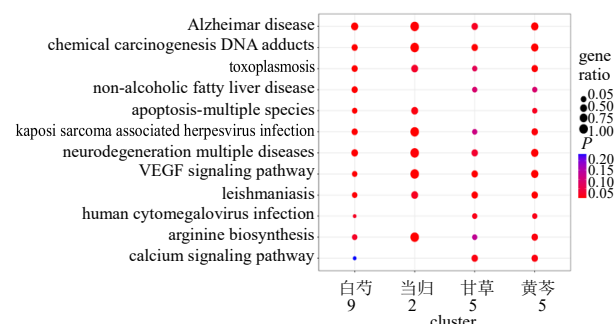


图 8 高频药物与柴胡肝毒性靶点的通路富集分析

Fig. 8 Pathways enrichment analysis of high frequency traditional Chinese medicine and *Bupleuri Radix* hepatotoxicity

2.6.3 柴胡配伍减毒调控网络的构建 将柴胡潜在毒性成分、潜在毒性靶点及甘草、白芍、当归、黄芩的潜在化学成分构建柴胡配伍减毒调控网络，见图 9。图中 4 味中药中甘草的化学成分最多，其次为黄芩和白芍，当归最少，拓扑分析显示，PTGS2 与 4 味中药的化学成分相互作用较为密切。

3 讨论

“柴胡劫肝阴”之说首见于林北海重刊张司农《治暑全书》序文，叶天士《临证指南医案》推崇此观点，认为“柴胡劫肝阴，葛根竭胃汁”，致使很多人误认为此论是叶氏首倡。王孟英则直接说明此说并非叶天士首创：“柴、葛之弊二语，见林北海重刊张司农《治暑全书》，叶氏引用，原非杜撰，洵溪妄评，殊欠考也”。叶天士遵从此说，吴鞠通、王孟英、张山雷等力倡此说，对后世影响较深远。如王孟英《王氏医案》记载：“柴胡汤劫肝伤阴”。动物实验表明，长期使用柴胡对大鼠肝脏有明显的毒性作用^[11,15]，但其具体机制目前尚不明确。配伍是中药复方的特色，相杀配伍能起到减毒增效的作用。因此，临床上如何安全地配伍使用柴胡也成为目前困扰的问题。

柴胡的主要毒性成分为柴胡皂苷与挥发油。研究发现柴胡总皂苷具有明显的急性和累积肝毒性^[16]。柴胡中挥发油成分可通过肿瘤坏死因子- α (tumor

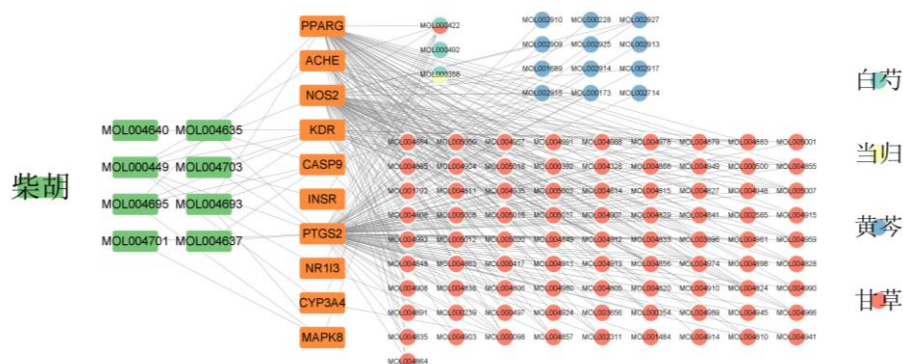


图 9 柴胡配伍减毒调控网络

Fig. 9 Regulatory network for compatibility of *Bupleuri Radix* to detoxification

necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6、IL-10 等细胞因子介导肝细胞的损伤^[17]。在柴胡成分-肝毒性网络中, 柴胡皂苷 a 和柴胡皂苷 d 处于核心的位置。柴胡皂苷 a 通过氧化损伤机制, 破坏细胞膜, 使细胞发生损伤而引起肝细胞毒性^[18]。柴胡皂苷 d 可诱导细胞膜通透性改变, 导致肝细胞损伤^[19]。对柴胡致肝毒性的共同靶点构建 PPI 网络, PTGS2、PPARG、PPARA 是柴胡致肝毒性的潜在靶标。PTGS2 催化合成前列腺素具有促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、抑制免疫监视的作用, 是肝损伤的重要炎症介质^[20]。PPARG 具有保护肝细胞免于凋亡和坏死的作用, PPARG 失活可能促进炎症单核细胞趋化及 M2 型分化, 加重肝损伤^[21-22]。PPARA 影响肝脏脂肪代谢, 抑制其活性或表达可引起肝炎和脂肪堆积^[23]。信号通路富集分析结果表明, 药物代谢-细胞色素通路是柴胡致肝毒性的潜在作用通路。细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 酶是生物转化酶的一个超家族具有促进药物代谢的作用。动物实验表明, 柴胡总皂苷可导致小鼠 CYP450 升高, 诱导肝损伤^[24]。综上, 柴胡通过柴胡皂苷与挥发油等潜在毒性成分, 作用于 PTGS2、PPARG、PPARA 等靶点, 影响药物代谢-细胞色素通路, 引发机体肝毒性。

相杀即一种药物能减轻或消除另一种药物的毒性或副作用, 首见于《神农本草经》。其序云:“药……有相反者, 有相杀者。凡此七情, 合和视之”。相杀理论与临床处方的有效性和安全性密切相关。对含柴胡的 82 首方剂进行分析, 发现甘草、白芍、当归、黄芩是含柴胡方剂的主要配伍药物。甘草在诸方中多担使药, 可缓肝阴以养肝, 配伍柴胡可增强肝的疏泄调达作用; 当归养血和肝, 配伍柴胡, 阴血得补而肝体得用; 芍药益阴柔肝, 制柴胡辛散之

性, 使肝不横逆, 疏泄条达; 黄芩具有泻肝火滋肝阴的功效, 二药合用共奏清解少阳邪热之功。受“柴胡劫肝阴”思想的影响, 柴胡与甘草、白芍、当归、黄芩的配伍在临证处方中应用较广。如白长川教授临证时柴胡多与白芍、当归等滋阴养血药配伍, 以补肝阴, 助肝用^[25]。唐旭东教授临证使用柴胡时常配合白芍、当归等补血养阴之品^[26]。聂莉芳教临床处方中注重柴胡剂量, 常在使用柴胡的同时配伍当归、白芍、黄芩等^[27]。因此, 由临证经验可知, 柴胡与甘草、白芍、当归、黄芩的配伍能解“柴胡劫肝阴”, 一定程度上可减少柴胡的不良反应。

现代药理研究表明, 甘草、白芍、当归、黄芩与柴胡相配伍可能通过多种机制发挥改善肝功能损伤的功效。甘草具有保肝的作用, 其中甘草类制剂 (如复方甘草酸苷等) 均有改善肝功能指标及临床症状的作用。甘草发挥了多个成分拮抗柴胡肝毒性的作用, 其中槲皮素可能是甘草发挥护肝作用的核心成分。槲皮素对肝细胞毒性具有保护作用, 其机制与抑制活性氧水平、改善线粒体功能有关^[28]。白芍具有抗炎和保护肝细胞损伤的作用, 其主要成分山柰酚可以通过降低肝脏炎症微环境、抗氧化和抗凋亡保护肝实质细胞^[29]。当归的主要成分 β -谷甾醇可以抑制胶原沉积并减轻肝损伤^[30]。黄芩和柴胡配伍可通过抗凋亡、抗氧化、抑制环氧化酶、抗炎等机制发挥肝保护的作用^[31-32]。黄芩主要成分黄酮类可有效降低肝脏转氨酶水平^[33]。柴胡配伍减毒调控网络中, 发现甘草的槲皮素、甘草和白芍的山柰酚、白芍和当归的 β -谷甾醇、黄芩的黄芩黄酮, 均有拮抗柴胡致肝毒性的潜在作用。PTGS2、NOS2、PPARG、乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, ACHE)、KDR 是柴胡肝毒性的潜在毒性靶点。体内

外实验发现,甘草^[34]、白芍^[35]、当归^[36]、黄芩^[37]对 PTGS2 具有抑制作用。此外,甘草可以抑制 NOS2^[38]、PPARG^[39]、ACHE^[40]的表达。综上,甘草、白芍、当归、黄芩具有多成分拮抗柴胡肝毒性的作用,PTGS2 可能是潜在的拮抗靶点。

本研究利用网络毒理学对柴胡致肝毒性的作用机制进行探讨,通过数据挖掘对经典名方中柴胡的配伍进行分析,并通过网络药理学对配伍机制进行预测,旨在通过现代生物信息学技术阐明中药配伍对柴胡肝毒性的减毒作用,对柴胡的临床应用及新药研发提供指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李崧,刘桂荣,高文勇. 张志远应用柴胡经验 [J]. 中医杂志, 2021, 62(5): 386-389.
- [2] 侯艾琳,戴雁彦,张秀文,等. 从“心主神明”探讨郭维琴治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病经验 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(2): 831-834.
- [3] 侯磊,王亮,刘闰平,等. 基于谱毒关系和肝毒网络整合模式的柴胡水煎液肝毒物质基础研究 [J]. 中草药, 2020, 51(10): 2798-2806.
- [4] 栗焕焕,张国琴,邱紫莹,等. 基于指纹图谱结合化学计量学的吴茱萸-甘草配伍减毒化学成分研究 [J]. 中草药, 2022, 53(6): 1730-1739.
- [5] 罗羽莎,闻俊,周婷婷. 梔子肝毒性及配伍减毒研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(7): 119-123.
- [6] 张东佳,彭云霞,魏莉霞,等. 《中国药典》、古代经典方剂中含羌活制剂分析 [J]. 中成药, 2020, 42(10): 2800-2805.
- [7] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [8] Yu G C, Wang L G, Han Y Y, et al. clusterProfiler: An R package for comparing biological themes among gene clusters [J]. *OMICS*, 2012, 16(5): 284-287.
- [9] 牛明,张斯琴,张博,等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [10] 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.
- [11] 刘亚旻,刘新民,潘瑞乐. 柴胡毒性作用研究进展 [J]. 中成药, 2012, 34(6): 1148-1151.
- [12] 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.
- [13] 谭玲玲,陈莹,蔡霞,等. 北柴胡的生物学及化学成分的研究进展 [J]. 中草药, 2005, 36(9): 1431-1433.
- [14] 张凯,董晓敏,王琦,等. 常用中药肝毒性成分代谢与毒理研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(22): 5435-5447.
- [15] 吕天,牟红元,冯江江,等. 中药柴胡总皂苷急性肝毒性的代谢组学研究 [J]. 化学研究与应用, 2013, 25(6): 789-792.
- [16] 黄伟,吕丽莉,任海勇,等. 柴胡总皂苷粗提物致大鼠肝毒性氧化损伤机制研究 [J]. 中草药, 2009, 40(S1): 227-229.
- [17] 杨倩,孙蓉. 柴胡挥发油致大鼠肝损伤中细胞因子与 NO 损伤机制研究 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(8): 459-461.
- [18] 李晓宇,李晓骄阳,孙蓉. 柴胡皂苷 a 对人肝细胞 L-02 的体外肝毒性机制研究 [A] // 2013 年中国药学会暨第十三届中国药师周论文集 [C]. 南宁: 中国药学会, 2013: 74-82.
- [19] 李晓宇,窦立雯,孙佳惠,等. 柴胡皂苷 d 药理与毒理作用研究进展 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12(4): 207-210.
- [20] Motiño O, Francés D E, Casanova N, et al. Protective role of hepatocyte cyclooxygenase-2 expression against liver ischemia-reperfusion injury in mice [J]. *Hepatology*, 2019, 70(2): 650-665.
- [21] Marion-Letellier R, Savoye G, Ghosh S. Fatty acids, eicosanoids and PPAR gamma [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 785: 44-49.
- [22] 杨辉. DEHP/乙醇通过 PPAR α / γ 信号通路致肝脏损伤的联合毒性效应研究 [A] // 2019 年海峡两岸暨港澳青年科学家毒理学学术交流会论文集 [C]. 太原: 中国毒理学会, 2019: 16-15.
- [23] 邵胜利,杨熹,徐丰. PIK3R3 通过 PPARA 调节肝癌细胞脂质代谢及增殖 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2019, 48(2): 129-136.
- [24] 黄幼异,黄伟,孙蓉. 基于肝药酶 P450 动态变化的柴胡总皂苷小鼠肝毒性剂量-时间-毒性关系研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(22): 299-303.
- [25] 沙灵汐,杜丹丹,白长川,等. 白长川教授柴胡应用心法 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(11): 130-133.
- [26] 秦金燕. 唐旭东教授论治 IBS-D 经验挖掘及痛泻要方对 IBS-D 肝郁脾虚证患者 SCFAs 的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [27] 徐建龙,孙红颖,王瑞芳. 聂莉芳分期辨治 IgA 肾病用药经验 [J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(12): 1-3.
- [28] 陈廷玉,陈大印,沈洪,等. 槲皮素对异烟肼诱导肝细胞毒性的保护作用及其机制 [J]. 癌变·畸变·突变, 2021, 33(1): 12-16.
- [29] Xiao X L, Hu Q C, Deng X Y, et al. Old wine in new

- bottles: Kaempferol is a promising agent for treating the trilogy of liver diseases [J]. *Pharmacol Res*, 2022, 175: 106005.
- [30] Kim K S, Yang H J, Lee J Y, *et al*. Effects of β -sitosterol derived from *Artemisia capillaris* on the activated human hepatic stellate cells and dimethylnitrosamine-induced mouse liver fibrosis [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14: 363.
- [31] 李亚芹, 瞿融. 柴胡和黄芩配伍的研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(2): 282-285.
- [32] 于蓓蓓, 闫雪生, 周洪雷. 基于 UPLC-Q-Exactive Orbitrap-MS 谱-效相关的柴胡-黄芩药对解热质量标志物的筛选及含量测定方法的建立 [J]. 中草药, 2022, 53(7): 1983-1992.
- [33] 李欣坪, 乔雪, 王蒙蒙, 等. 滇黄芩黄酮的调脂保肝作用及其对肝组织 HMGCR、CYP7A1 活性影响的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(2): 168-173.
- [34] Shin E M, Zhou H Y, Guo L Y, *et al*. Anti-inflammatory effects of glycyrol isolated from *Glycyrrhiza uralensis* in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(11): 1524-1532.
- [35] Zheng Y Q, Wei W, Zhu L, *et al*. Effects and mechanisms of Paeoniflorin, a bioactive glucoside from paeony root, on adjuvant arthritis in rats [J]. *Inflamm Res*, 2007, 56(5): 182-188.
- [36] 李杨, 周岚, 汪典, 等. 不同剂量活血、破血中药对动脉粥样硬化小鼠主动脉 PTGS2、PADI4、ITGAM 基因表达的影响 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15(11): 1182-1186.
- [37] Lim H S, Kim O S, Kim B Y, *et al*. Apigenin from *Scutellaria baicalensis* Georgi inhibits neuroinflammation in BV-2 microglia and exerts neuroprotective effect in HT22 hippocampal cells [J]. *J Med Food*, 2016, 19(11): 1032-1040.
- [38] Richard S A. Exploring the pivotal immunomodulatory and anti-inflammatory potentials of glycyrrhizic and glycyrrhetic acids [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 6699560.
- [39] 郑庆轩. 基于 18 β -甘草次酸的先导化合物的设计, 合成及抗肿瘤活性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2019.
- [40] 王鹭, 方平飞. 神经递质紊乱与甘草神经保护作用的相关研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(17): 2364-2368.

[责任编辑 潘明佳]