

柴胡的毒性辨析及影响因素研究进展

仇慧鑫, 张淑敏, 舒乐新*, 李遇伯*

天津中医药大学中药学院, 天津 301617

摘要: 柴胡 *Bupleuri Radix* 辛、苦, 微寒, 具有疏散退热、疏肝解郁、升举阳气的功效。柴胡在临床中应用广泛, 但是在产生药效的同时, 其不良反应也时有发生, 并且逐渐引起重视, 其中所引起的主要不良反应是肝毒性。通过查阅柴胡有关毒性的文献, 对柴胡所引起的不良反应、主要毒性成分、影响毒副作用的因素、毒性原因辨析、减毒策略等方面进行整理总结, 为柴胡的用药安全提供参考。

关键词: 柴胡; 毒性; 不良反应; 毒性成分; 影响因素; 减毒策略; 柴胡皂苷; 柴胡挥发油

中图分类号: R285.53 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)18-6150-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.18.032

Research progress on toxicity discrimination and influencing factors of *Bupleuri Radix*

QIU Hui-xin, ZHANG Shu-min, SHU Le-xin, LI Yu-bo

School of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Chaihu (*Bupleuri Radix*) is pungent and bitter in flavor and slightly cold in nature, it has the effects of relieving the surface and reducing fever, soothing the liver and relieving depression, and boosting yang. *Bupleuri Radix* is widely used in clinical practice, but its toxic and side effects also occur from time to time while producing efficacy, which has attracted attention gradually. The main toxic and side effect caused by *Bupleuri Radix* is hepatotoxicity. In this paper, the toxic and side effects caused by *Bupleuri Radix*, the main toxic components, the factors affecting the toxic side effects, the analysis of the causes of toxicity, and the strategies for reducing toxicity were summarized by consulting the relevant toxic literature of *Bupleuri Radix*, with a view to providing a reference for the safety use of *Bupleuri Radix*.

Key words: *Bupleuri Radix*; toxicity; adverse reaction; toxic components; interfering factor; toxic reduction strategy; saikosaponin; volatile oil of *Bupleuri Radix*

柴胡 *Bupleuri Radix* 为常用中药, 在我国有 2000 多年的历史。柴胡辛、苦, 微寒。归肝、胆、肺经。具有疏散退热、疏肝解郁、升举阳气的功效^[1]。随着柴胡的广泛应用, 越来越多的柴胡制剂也被开发出来, 《中国药典》2020 年版中收录的含柴胡成方制剂有 109 种。柴胡组成的处方也有很多, 有近 150 个传统处方中用到柴胡^[2]。柴胡含有柴胡皂苷类、挥发油类、多糖类、黄酮类、甾醇类、香豆素类、多炔类、多元醇、木脂素、脂肪酸、氨基酸、木糖醇、尿苷、腺苷和微量元素等成分^[3-5]。柴胡药理活

性强, 具有治疗虚劳失眠、抗肿瘤、保护肝脏、防护辐射、改善阿尔茨海默病和抑郁症等作用^[6-10]。

柴胡在长期的临床应用中, 偶见不良反应事件的发生, 其中以日本大规模的小柴胡汤中毒引起的间质性肺炎事件最为严重。长时间、超剂量服用柴胡复方或制剂会增加肝损伤的风险^[11]。随着不良反应事件的增多, 柴胡的毒副作用逐渐被重视。柴胡引起的毒副作用包括肝毒性和神经毒性等, 其皂苷类及挥发油类是柴胡产生毒性的物质基础^[12]。柴胡的毒性受柴胡给药时间、服用剂量、基原、产地、

收稿日期: 2023-01-10

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82204799); 国家自然科学基金资助项目 (81873194); 国家中医药管理局青年岐黄学者支持项目

作者简介: 仇慧鑫 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药分析与毒理。E-mail: qiuhuixin1116@163.com

*通信作者: 舒乐新, 实验师, 从事中药分析与毒理研究。E-mail: shulexin@tjutcm.edu.cn

李遇伯, 教授, 博士生导师, 从事中药安全性与合理用药研究。E-mail: yuboli@163.com

炮制方式、提取工艺等因素的影响^[13]。本文主要对柴胡的毒副作用、主要毒性成分、毒副作用的影响因素、毒性原因辨析、减毒策略等方面进行综述，为柴胡更好的安全用药提供参考。

1 柴胡毒性的初步认识

柴胡是我国的传统中药，始载于《神农本草经》，被列为上品。柴胡原名山菜、地熏、茈胡，在《本草纲目》中才正式被命名为柴胡^[14]。柴胡种类众多，《中国药典》2020年版收载的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^[1]，前者俗称北柴胡，后者俗称南柴胡。

在历代本草中，柴胡没有被列为有毒中药，但在应用过程中，柴胡的毒性逐渐被认识。在古籍记载中有所体现，李梴在《医学入门》记载：“元气下绝，阴火多汗者，误服必死”^[15]。缪希雍在《神农本草经疏》中记载：“柴胡性升而发散，病人虚而气升者忌之，呕吐及阴虚火炽炎上者，法所同忌”^[16]。柴胡“升发之性，易耗竭肝阴肝血”的特点被总结为“柴胡劫肝阴”，该说法首先在林北海重刊张司农《治暑全书》序文中提出，之后叶天士在《临证指南医案·幼科要略》中也引用了此看法，并提出“柴胡劫肝阴”的观点，表明前人对柴胡毒副作用已有初步认识^[17]。王学权在《重庆堂随笔》记载：“柴胡为正伤寒要药，不可以概治温热诸感；为少阳症主药，不可以概治他经诸症；为妇科妙药，不可以概治阴虚杨越之体，用者审之”^[18]。王孟英在《王氏医案》中记载：“柴胡汤劫汗肝阴”，说明对“柴胡劫汗肝阴”观点的重视^[19]。近年来，柴胡的不良反应事件也时有发生，有患者在服用柴胡制剂或复方后出现不同程度的损伤^[20]。根据相关临床报道，除日本的小柴胡汤大规模中毒事件中多数患者服用后产生了间质性肺炎外^[21]，也偶有患者在服用柴胡相关药物后出现其他不良反应，如口服柴胡滴丸后出现固定型药疹、不同程度的过敏反应^[22-23]；服用小柴胡颗粒后出现皮肤过敏反应^[24]及服用小柴胡汤、逍遥丸后引起不同程度的肝损伤^[25-26]。

2 柴胡的毒性研究

柴胡在应用过程中会产生不同程度的毒性损伤，其引起的毒副作用包括肝毒性、神经毒性、肺脏毒性、心肌受损、溶血毒性、潜在肾毒性等。

2.1 肝毒性

肝毒性是柴胡引起的主要毒副作用，主要通过

影响肝功能指标发生变化，从而产生肝损伤。肝毒性表现为氨基酸含量发生变化、肝细胞转氨作用受阻、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate aminotransferase, AST）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase, ALT）异常升高、黄疸、肝炎、急性肝损伤坏死、肝细胞受损等^[27]。然而也有研究表明柴胡所引起的肝功能损伤在经过一定时间后可以恢复^[28-29]。临床上引起患者肝损伤的报道以柴胡复方居多，除小柴胡汤外，有患者在服用柴朴汤、柴岑汤、逍遥丸后也出现了不同程度的肝损伤^[30]。表明在临床研究中柴胡及其复方存在肝损伤的风险。吕丽莉等^[31]和黄伟等^[32]通过研究柴胡总皂苷提取物、柴胡总皂苷醇洗精制品对大鼠毒性的影响，发现大鼠产生了明显的肝损伤，肝功能指标发生改变、肝细胞器质性病变及肝细胞死亡，表明柴胡可引发肝毒性。孙晓倩等^[33]通过研究柴胡醇提物对肝纤维化大鼠模型的保护作用及伴随的毒副作用，发现柴胡醇提物 0.9、1.8、3.6 g/kg 可减轻大鼠肝纤维化，而柴胡醇提取物 3.6 g/kg 会引起大鼠器官损伤，以肝脏为主，证明了肝损伤是主要的毒副损伤。综上，结合动物实验和临床研究表明柴胡复方、柴胡提取物、柴胡精制品使用不当会引发不同程度的肝损伤。

产生肝毒性的机制主要有 2 种：（1）引发氧化损伤影响机体从而产生肝损伤；（2）通过影响能量代谢改变机体内蛋白的富集途径引发肝损伤。孙蓉等^[34]通过研究长期、大量给予柴胡醇水提取物导致大鼠肝毒性损伤程度和与氧化损伤的相关性，发现柴胡醇-水提取物造成大鼠肝损伤的途径与机体氧化应激后诱导脂质过氧化、组织内活性分子巯基损耗有关。Li 等^[35]通过测定 AST、ALT、乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）的含量变化判断肝毒性损伤程度，同时通过血清和肝脏总三酰甘油和胆固醇判断对代谢的影响，发现肝损伤机制与能量代谢密切相关。且其损伤途径与脂质代谢、蛋白质代谢、大分子转运、细胞骨架结构和应激反应等富集途径有关，引起脂质代谢障碍和脂质内稳态失调，肝细胞膜通透性增加，进而导致肝细胞损伤。

2.2 神经毒性

柴胡引发的神经毒性仅次于肝毒性，神经毒性主要是柴胡皂苷通过诱导产生急性毒性中毒或认知功能障碍，严重的神经毒性会抑制神经中枢诱发死亡。神经毒性的常见症状有呼吸加快、心率增加、间歇性或持续性抽搐、活动缓慢、产生认知功能障碍

碍、神经中枢抑制导致死亡等。在临床研究中,有患者在服用逍遥丸后出现类似神经中毒的症状。李晓宇等^[36-37]通过采用经典小鼠急性毒性实验方法,进行柴胡皂苷对小鼠 ig 最大给药量和 ip 半数致死量的急性毒性研究,发现 ip 柴胡皂苷的小鼠急性毒性大,且肝脏发生明显病变,表明其毒性反应强烈。神经毒性的产生是由于神经元的凋亡引起的,毒副作用的机制主要与神经营养因子受体细胞受损死亡相关。Qin 等^[38-39]通过研究糖原合成酶激酶-3 β / β -catenin 信号对柴胡皂苷 d 诱导的神经毒性的潜在调控作用和对小鼠认知功能的影响,发现柴胡皂苷类成分可诱导小鼠海马神经产生损伤,导致认知功能障碍。其机制可能与 p75 神经营养因子受体细胞死亡信号的激活和酪氨酸受体激酶 B 信号的抑制有关。Zheng 等^[40]研究发现柴胡皂苷类成分可通过增加细胞膜通透性和提高细胞内 Ca²⁺浓度,产生神经毒性,引起培养的新皮层神经元凋亡死亡。

2.3 肺脏毒性

柴胡引起的肺脏毒性,主要指日本的小柴胡汤大规模中毒事件中引起的间质性肺炎。间质性肺炎是肺炎的一种,主要指肺细胞壁水分不足引起干燥,从而产生炎症,引起发热、咳嗽等症状,严重的会引发死亡^[41]。在此次中毒事件中关于小柴胡汤是否直接引起间质性肺炎,众多研究者都持有不同观点,有研究者认为在中医辨证角度看待此次中毒事件是属于“误治”范围^[42-43]。通过对相关文献的查阅,发现日本小柴胡汤大规模中毒的原因主要有以下几点:(1)在对患者给药时忽视了中医辨证论治原则;(2)忽视了给药时间、服用剂量,很多患者长期大量服用小柴胡汤从而产生肺脏毒性;(3)未根据患者情况具体分析进行给药增加了小柴胡汤引发毒性的风险。

2.4 心脏毒性

Wang 等^[44]和 Jiang 等^[45]研究发现柴胡皂苷具有心脏毒性,且对心肌细胞具有完全抑制作用,通过对肌浆/内质网钙三磷酸腺苷酶具有较高的分子对接亲和力,使心肌细胞产生较强的毒性反应。此外,柴胡皂苷 a 和 d 都可以阻断新生大鼠心肌细胞整个周期的活力,并且研究结果表明柴胡皂苷 d 的细胞毒性较强,柴胡皂苷 a 的细胞毒性较弱。

2.5 肾毒性

柴胡还具有潜在的肾毒性,引起肾脏的一些代谢物发生变化。研究发现急性肝损伤中柴胡皂苷改变蛋

白与急性肾损伤中柴胡皂苷改变蛋白高度重叠,提示高剂量的柴胡皂苷具有潜在肾毒性的风险^[46]。孙晓倩等^[33]通过研究柴胡醇提取物对大鼠的影响,发现柴胡醇提取物可导致大鼠产生肾损伤,其血液中尿素氮、肌酐的含量也有所升高。孙慧敏^[47]基于核磁共振氢谱研究比较了柴胡醋制前后及 2 种不同的醋炮制对其毒性的影响,发现柴胡醋制前后都对肾脏具有毒性作用,且经过醋制后,柴胡毒性降低,具体表现在影响肾脏的标志物,如赖氨酸、亮氨酸、牛磺酸、鸟氨酸含量在肾脏中都有所降低,其机制可能与氧化应激、氨基酸代谢异常有关。

2.6 溶血毒性

柴胡还具有溶血毒性,当前有关柴胡溶血毒性的研究仍较少,但是也不可忽视。多种皂苷成分都具有溶血活性,柴胡中含有的五环三萜皂苷、柴胡皂苷 d 及其肠道代谢物具有显著的溶血活性,引起毒性的主要途径是柴胡皂苷通过影响红细胞膜诱发强烈溶血,从而导致溶血毒性^[28,48]。此外,不同的柴胡皂苷类成分引起的溶血毒性强弱不同,具体为柴胡皂苷 d>柴胡皂苷 a>柴胡皂苷 b₁^[12]。

3 柴胡的毒性成分

柴胡的主要毒性成分是柴胡皂苷类和柴胡挥发油类,且均会引起不同程度的肝损伤和神经损伤,柴胡皂苷类成分还会引起心脏损伤和溶血毒性等。

3.1 柴胡皂苷类

柴胡皂苷类是柴胡产生毒性的主要物质基础,柴胡皂苷类的主要毒性成分主要是柴胡皂苷 a、b、d 等^[49]。其中柴胡皂苷 a、d 产生的毒性较强,柴胡皂苷 d 的神经毒性、心脏毒性、溶血毒性最强。黄伟等^[50-51]分别对小鼠、大鼠 ig 柴胡总皂苷醇洗脱精制品研究其对小鼠、大鼠的急性毒性,发现小鼠和大鼠均全部死亡,并且证明了柴胡皂苷是毒性物质基础。夏青等^[52]通过研究柴胡皂苷 a 对健康和酒精性脂肪肝斑马鱼的毒性影响,发现柴胡皂苷 a 5.62 μ mol/L 对生理和病理斑马鱼模型均具有肝毒性。柴胡皂苷类成分产生肝毒性的机制主要是通过氧化损伤破坏肝细胞或诱导肝细胞凋亡。李晓宇等^[53-54]通过研究柴胡皂苷 a、d 对人正常肝细胞的毒性影响,发现柴胡皂苷 a、d 均具有体外肝毒性,并且发现其作用机制是柴胡皂苷 a、d 通过氧化损伤机制降低超氧化物歧化酶活性,破坏其细胞膜结构,从而造成细胞损伤而发挥毒性。除氧化损伤机制外,也有研究通过研究柴胡皂苷 a、d 诱导细胞凋亡的机制,

发现柴胡皂苷 a、d 可以通过诱导肝细胞凋亡引发肝毒性^[55-56]。

3.2 柴胡挥发油类

柴胡挥发油种类繁多、成分复杂，其毒性成分主要是柴胡毒素和乙酰柴胡毒素。柴胡挥发油类也是柴胡产生毒性的物质基础之一，主要毒副作用为肝毒性。孙蓉等^[57]通过研究柴胡挥发油对大鼠和小鼠的急性毒性实验，发现柴胡挥发油类引起的毒性症状为急性肝毒性，证明了挥发油是产生毒性的物质基础。杨倩等^[58]通过研究长期 ig 柴胡挥发油 0.19、0.28、0.42 mL/kg 对大鼠的影响，发现柴胡挥发油可升高大鼠血清和肝组织一氧化氮合酶活性，且一氧化氮、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-10 含量均增加，从而导致肝细胞损伤，引发肝毒性。孙蓉等^[59]通过研究挥发油对大鼠的损伤机制，发现挥发油可以影响肝代谢产生肝毒性，主要的毒性损伤机制为氧化应激损伤和线粒体功能障碍。

4 影响柴胡毒性的因素

4.1 时间、剂量

给药时间和服用剂量是影响柴胡毒性的主要因素，在临床研究发现，超剂量使用小柴胡汤或其他含有 19 g 以上柴胡的中药方剂的患者发生肝脏疾病的风险更高，且长期口服小柴胡汤可引起胆汁淤积性肝损伤、间质性肺炎甚至死亡。黄伟等^[60]和孙蓉等^[61]通过研究柴胡总皂苷醇洗脱物、柴胡挥发油分别对小鼠和大鼠的毒性影响，发现给药时间长、服用剂量大的小鼠和大鼠的肝毒性明显增强，表明肝毒性的大小与给药时间和服用剂量有关。黄伟等^[62]和黄幼异等^[63]通过时间、剂量与毒性的实验研究，发现毒性的产生与时间、剂量相关。不同的给药时间、不同的服用剂量会对柴胡引发的毒性产生影响，且呈剂量相关性，因此在临床使用过程中，需谨慎、合理用药。

4.2 基原

柴胡有多种基原，除了《中国药典》规定的南柴胡、北柴胡，还有大叶柴胡、锥叶柴胡、藏柴胡等非药典规定的品种，不同基原的柴胡毒性有所差异。孙蓉等^[64]通过紫外检测法、高效液相色谱法、经典急性毒性实验研究南、北柴胡的皂苷类物质含量及急性毒性大小，发现北柴胡中总柴胡皂苷和柴胡皂苷 a 的含量大于南柴胡，并且北柴胡的毒性大于南柴胡。初步得知不同基原柴胡，其主要化学成

分的含量和毒性大小也不同，且毒性大小和含量具有一定的关联性，提示柴胡的基原也会影响毒性。

4.3 产地

柴胡产地众多，在山东、辽宁、河南、山西等地都有所分布，但是因柴胡的产地不同，柴胡的主要毒性成分柴胡皂苷的含量会不同，毒性大小也会有所差异。黄伟等^[65]实验研究发现不同产地北柴胡的柴胡总皂苷、柴胡皂苷醇-水提取物、柴胡皂苷 a 含量不同，毒性大小也不同。常百金等^[66]通过对不同产地的柴胡进行研究，首次将柴胡功效-成分相结合，建立了一种评价柴胡质量等级的方法，并且发现不同产地的柴胡中柴胡皂苷 a 和 d 的含量不同。Wang 等^[67]通过高效液相色谱-质谱联用技术和气相色谱-质谱技术，结合多元统计分析研究不同产地对柴胡皂苷及挥发性化合物含量的影响，发现不同产地其含量不同。刘坤垚等^[68]通过气相色谱法与紫外-可见分光光度法研究测定不同产地柴胡药材质量及柴胡挥发油成分的含量，发现不同产地的柴胡药材提取得到的挥发油含量及挥发油的主要成分差异较大。综上，表明不同产地对柴胡毒性成分含量会产生影响，从而对柴胡的毒性产生影响，在柴胡的应用过程中，应考虑不同产地对其的影响。

4.4 炮制

炮制是中药研究的常用方法，柴胡在炮制前后主要成分柴胡皂苷的含量会发生变化，且不同的炮制工艺对柴胡皂苷含量大小、挥发性成分会产生影响，从而引起毒性大小发生变化。有研究表明，醋制前后化学成分会发生变化，且醋的种类对炮制结果也会产生影响^[69-70]。也有研究通过高效液相色谱法、经典急性毒性实验分别研究南、北柴胡不同炮制品中柴胡皂苷 a 的含量、不同炮制品的急性毒性大小，发现南柴胡各炮制品柴胡皂苷 a 含量大小和急性毒性大小依次为生品>蜜炙品>醋炙品和酒炙品>清炒品，北柴胡不同炮制品的柴胡皂苷 a 的含量大小依次是生品>醋炙品>酒炙品>蜜炙品>清炒品^[71-72]。表明炮制前后的柴胡、不同的炮制工艺会对柴胡皂苷的含量产生影响，从而引起柴胡毒性大小的变化。

4.5 不同提取工艺

柴胡皂苷常用的提取方式有醇提、水提及醇-水提取。孙蓉等^[73]通过水提取、60%乙醇提取和 60%乙醇-水提取 3 种方法制备北柴胡不同炮制品的提取物浸膏，研究不同提取工艺对北柴胡不同炮制品

中的主要成分柴胡皂苷 a 的含量大小和不同炮制品的急性毒性大小,发现 60%乙醇-水提取工艺的柴胡皂苷 a 含量最高且毒性最大。黄伟等^[74]通过经典的急性毒性实验方法研究南、北柴胡水提组分和醇提组分对小鼠急性毒性的影响,发现北柴胡的毒性大于南柴胡,而且南、北柴胡的醇提组分的毒性均大于其水提组分。吕丽莉等^[75]研究不同柴胡组分对大鼠肝毒性与氧化损伤机制影响,发现柴胡不同组分都会引发大鼠肝毒性损伤,而且醇提组分的肝毒性损伤比水提组分高。综上,表明不同提取工艺对柴胡毒性产生一定的影响,在柴胡的应用过程中,应合理选择提取工艺。

4.6 不同精制工艺

除上述影响因素外,精制工艺也会对柴胡的毒性产生影响,常见的精制工艺为不同浓度的乙醇洗脱液和水洗脱液。李素君等^[76]研究不同精制工艺对柴胡皂苷类含量和急性毒性影响,采用 D101 大孔

树脂吸附,70%乙醇洗脱时柴胡皂苷 a 的含量最高,对小鼠急性毒性的影响最大。黄伟等^[77]通过经典急性毒性实验方法比较不同精制工艺对毒性成分柴胡总皂苷的富集程度大小,发现柴胡总皂苷醇洗脱精制样品的小鼠急性毒性比柴胡总皂苷粗提取物的急性毒性大,柴胡总皂苷水洗脱液的毒性最小。表明不同的精制工艺,其洗脱效果不同,毒性的大小也不同。

5 柴胡引发毒性的原因辨析

5.1 量-时-毒

通过对有关柴胡毒性文献的总结,可以得出在柴胡临床应用过程中,时间、剂量与柴胡的毒性密切相关。患者长期、服用过量的柴胡相关制剂,可能出现不同的不良反应,增加了患者肝损伤的风险。其次,通过对柴胡量-时-毒相关实验研究总结(表 1),可知随着对动物给药柴胡皂苷、挥发油剂量的增大,时间的延长,对动物的肝损伤也愈发严重。

表 1 柴胡量-时-毒相关实验研究总结

Table 1 Summary of experimental studies on correlation between quantity-time-toxicity of *Bupleuri Radix*

成分	关系	受试剂量	给药时间	实验结果	文献
柴胡皂苷类	时-毒	单次给药 74.5 mg·kg ⁻¹	1、2、4、6、8、12、24、48、72 h	给药 8~24 h 后,肝组织产生明显损伤	60
	量-毒	单次给药 24.5~74.5 mg·kg ⁻¹	观察 2 h	不同剂量小鼠肝组织出现不同程度的肝细胞水肿和脂肪变性	
	时-毒	单次给药 31.25 g·kg ⁻¹	1、2、4、6、8、12、24、48、72 h	给药 24 h 后,肝细胞水肿,出现气球样变,水肿变性广泛	62
	量-毒	单次给药 10.24~31.25 g·kg ⁻¹	观察 4 h	不同剂量组肝脏指数均升高,在 16.00~31.25 g·kg ⁻¹ 对肝组织产生明显损伤	
挥发油类	时-毒	单次给药 36.075 g·kg ⁻¹	1、2、4、8、12、24、72 h	给药 24 h 后,肝细胞水肿、变性	63
	量-毒	单次给药 4.675~36.075 g·kg ⁻¹	观察 2 h	12.975~36.075 g·kg ⁻¹ 可对肝组织产生明显损伤	
挥发油类	量-时-毒	0.22~0.42 mL·kg ⁻¹	连续观察 30 d	在呈现一定的“量-毒”关系的基础上还呈现一定的“时-毒”关系;高剂量组在给药 7d 后表现出明显的肝毒性	61

5.2 配伍、炮制不当

合理的配伍可以改善柴胡引起的肝损伤风险,减轻柴胡的毒性。但是违反配伍禁忌或配伍不当会增加柴胡引起毒副作用的风险。柴胡炮制前后及使用不同的炮制工艺,都会引起柴胡皂苷含量发生改变,从而影响柴胡的毒性,此外,炮制不当也有可能增加柴胡的毒性。

5.3 人为因素

引起柴胡毒性的人为因素主要包括以下几点:

(1) 对于柴胡的认识不够全面,潜意识中具有中药无毒的观点;(2) 现在对于柴胡相关制剂的说明书中对柴胡毒性的提示不够全面,从而造成在对柴胡的使用过程中没有引起足够的重视;(3) 相关医务工作者没有根据患者自身情况谨慎给药,从而具有增加患者长期、超剂量用药的风险^[78-79]。

6 柴胡的减毒策略

在对柴胡毒性的研究中,发现柴胡可以通过配伍、炮制、抑制关键酶达到减毒的目的。

首先是配伍减毒，柴胡与其他中药可以通过配伍，达到减毒的目的，刘青松等^[17]通过研究发现柴胡与甘草、白芍、当归、黄芩配伍关联程度强，而且甘草、白芍、当归、黄芩具有多成分拮抗柴胡肝毒性的作用。表明将甘草、白芍、当归、黄芩与柴胡相配伍，可以通过多种机制发挥改善肝功能损伤的功效，达到减毒的目的。其次是炮制减毒，柴胡炮制前后及使用不同的炮制方法，其毒性大小不同，因此炮制存在减毒的可能。孙慧敏^[47]研究发现醋制后的柴胡毒性较生品减小，且陈醋制柴胡对肝肾代谢的影响小于米醋制柴胡。可得醋制柴胡可以降低柴胡引起的毒副作用。除配伍减毒和炮制减毒之外，通过抑制关键酶也可以达到减毒的目的。磷脂代谢和胆汁酸代谢紊乱是柴胡皂苷 d 致肝损伤的显著特征，半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (cystein-aspartate protease, Caspase) 通过影响磷脂和胆汁酸代谢在柴胡皂苷 d 引起的肝

毒性损伤中具有重要作用^[80]。研究表明，Z-VAD-FMK 作为一种广谱的 Caspase 抑制剂，可以降低 Caspase 的活性，同时显著逆转柴胡皂苷 d 引起的炎症^[81]，提示可以通过 Z-VAD-FMK 抑制 Caspase，降低其活性，从而减轻柴胡皂苷 d 引起的肝损伤。

7 结语与展望

柴胡是我国传统中药，在使用过程中发挥其独特的价值，但是随着在临床上的广泛应用，柴胡的毒性逐渐引起重视。通过查阅文献对柴胡的毒副作用、毒性原因、影响因素及其减毒策略等方面进行总结 (图 1)，发现对柴胡的毒性研究还有所欠缺。首先，目前对于柴胡所引起的毒副作用临床报道非常少，还没有十分确凿的证据可以证明在临床使用过程中柴胡引起严重的毒副作用。其次，目前相关柴胡毒副作用在体内的具体代谢过程、代谢产物研究还较少。

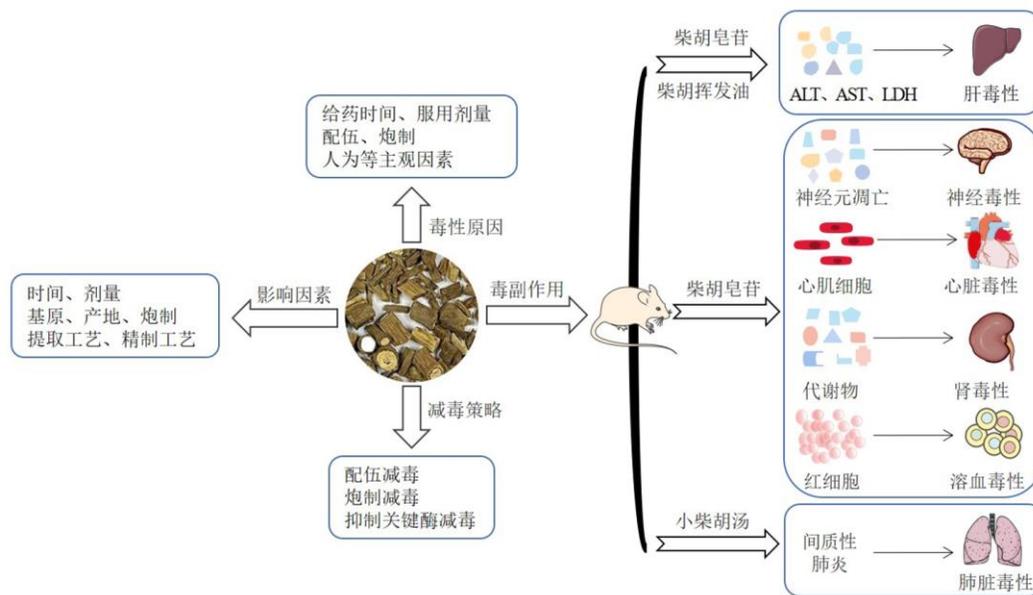


图 1 柴胡的毒性总结示意图

Fig. 1 Schematic diagram of toxicity summary of *Bupleuri Radix*

有关柴胡的毒性还需大量研究。(1)应加强基础上关于柴胡用药的监控，观察其在临床上的毒副作用；(2)毒性中药的配伍、炮制在毒性中药的发展应用到重要作用，柴胡的配伍、炮制可以显著影响柴胡的毒性，因此，随着现代技术的发展，应多开展对柴胡的配伍、炮制的研究，以期更好的达到减毒的目的；(3)应开展基础研究，结合现代分子生物学，运用多组学技术、网络药理学等方法对其作用的具体毒性靶点、代谢过程、代谢产物等进行深入研究，以

期为更好的临床用药提供参考和保障。

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. 2020: 293.
- [2] Yuan B C, Yang R, Ma Y S, et al. A systematic review of the active saikosaponins and extracts isolated from *Radix Bupleuri* and their applications [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 620-635.
- [3] 夏召弟, 刘霞. 北柴胡化学成分及质量控制方法研究进展 [J]. *中国现代中药*, 2021, 23(5): 940-949.

- [4] Sun P, Li Y J, Wei S, *et al.* Pharmacological effects and chemical constituents of *Bupleurum* [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2019, 19(1): 34-55.
- [5] 王雪芹, 赵洋, 汪新体, 等. 醋炙柴胡的化学成分及药理作用研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2018, 41(1): 163-168.
- [6] 李艳凤, 刘雅舒, 李艳生. 柴胡的化学成分与药理作用研究进展 [J]. *西北药学杂志*, 2022, 37(5): 186-192.
- [7] 刘敏, 孙亚南, 于春月, 等. 柴胡皂苷 a 抗抑郁作用机制的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2019, 34(3): 867-871.
- [8] Li J, Zou B, Cheng X Y, *et al.* Therapeutic effects of total saikosaponins from *Radix Bupleuri* against Alzheimer's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 940999.
- [9] Wang X, Feng Q, Xiao Y, *et al.* *Radix Bupleuri* ameliorates depression by increasing nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 9205-9217.
- [10] 杨新荣, 窦霞, 李国峰, 等. 柴胡皂苷 D 对肝病防治作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(12): 3852-3862.
- [11] Lee C H, Wang J D, Chen P C. Risk of liver injury associated with Chinese herbal products containing *Radix Bupleuri* in 639, 779 patients with hepatitis B virus infection [J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16064.
- [12] 孙蓉, 黄伟, 张亚因, 等. 基于“药性-功效-毒性”相关性的柴胡历代文献挖掘研究 [J]. *中国药物警戒*, 2010, 7(11): 641-643.
- [13] 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.
- [14] 辛国, 赵昕彤, 黄晓巍. 柴胡化学成分及药理作用研究进展 [J]. *吉林中医药*, 2018, 38(10): 1196-1198.
- [15] 李榭. 医学入门 (上册) [M]. 田代华整理. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 293.
- [16] 缪希雍. 神农本草经疏 [M]. 李玉清, 成建军主校. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 100.
- [17] 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.
- [18] 王学权. 重庆堂随笔 [M]. 燕平, 侯西娟, 张华敏校注. 北京: 人民军医出版社, 2012: 77.
- [19] 王孟英. 王氏医案绎注 [M]. 石念祖注, 北京: 商务印书馆, 1957: 4.
- [20] 吴淑馨, 孙宏峰, 杨晓晖, 等. 从柴胡制剂不良事件论如何围绕“有因再评价”开展中药上市后临床研究 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(15): 2983-2988.
- [21] 贾谦, 杜艳艳, 段黎萍. 日本小柴胡汤事件 [J]. *中国药业*, 2002, 11(5): 38.
- [22] 李冬梅, 于运芳, 刘艳华, 等. 柴胡滴丸致固定型药疹 1 例 [J]. *临床皮肤科杂志*, 2020, 49(1): 43.
- [23] 李红. 口服柴胡滴丸致过敏反应 2 例 [J]. *医学理论与实践*, 2011, 24(21): 2580.
- [24] 于秀萍, 贾玉礼, 李雪静. 口服小柴胡颗粒引起过敏反应 1 例 [J]. *中国医院药学杂志*, 2006, 26(7): 913.
- [25] 陈达民. 草药小柴胡汤引起的肝损害 [J]. *国外医学: 消化系疾病分册*, 1996, 16(1): 61.
- [26] 赵蕾, 叶元林. 逍遥丸引起药物性肝损害 1 例 [J]. *时珍国医国药*, 2000, 11(4): 350.
- [27] 黄伟. 柴胡总皂苷粗制品的肝毒性实验研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2011.
- [28] 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.
- [29] Yang F D, Dong X, Yin X B, *et al.* *Radix Bupleuri*: A review of traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology, and toxicology [J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 7597596.
- [30] 曹琼. 柴胡及其复方对肝毒性影响的研究进展 [A] // 2011 年全国医药学术论坛交流会暨临床药学与药学服务研究进展培训班论文集 [C]. 太原: 中国药理学会, 2011: 103-104.
- [31] 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.
- [32] 黄伟, 刘芬娣, 孙蓉. 柴胡总皂苷醇洗脱精制品对大鼠长期毒性研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(2): 213-218.
- [33] 孙晓倩, 黄娜娜, 窦立雯, 等. 柴胡醇提取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.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] 李晓宇, 尹利顺, 孙蓉. 柴胡皂苷 a 对小鼠急性毒性实验研究 [J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(8): 449-452.
- [37] 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.
- [38] Qin T T, Fu X X, Yu J Y, *et al.* Modification of GSK3 β / β -catenin signaling on saikosaponins-d-induced inhibition of neural progenitor cell proliferation and adult neurogenesis [J]. *Toxicology*, 2019, 424: 152233.
- [39] 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.
- [40] Zheng J, Chen J, Zou X H, *et al.* Saikosaponin d causes apoptotic death of cultured neocortical neurons by increasing membrane permeability and elevating intracellular Ca^{2+} concentration [J]. *Neurotoxicology*, 2019, 70: 112-121.
- [41] 粟岛行春. “小柴胡汤副作用引起死亡”事件的真相 [J]. 天津中医学院学报, 2002, 21(1): 47-48.
- [42] 黄欣. 日本有关小柴胡汤引起间质性肺炎的研究近况 [J]. 国外医学: 中医中药分册, 1999, 21(5): 20-24.
- [43] 岩崎学, 傅延龄. 用中医理论分析日本运用小柴胡汤导致的间质性肺炎 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(12): 1149-1151.
- [44] 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.
- [45] Jiang H, Yang L, Hou A J, *et al.* Botany, traditional uses, phytochemistry, analytical methods, processing, pharmacology and pharmacokinetics of *Bupleuri Radix*: A systematic review [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2020, 131: 110679.
- [46] Li X, Li X Y, Huang N N, *et al.* A comprehensive review and perspectives on pharmacology and toxicology of saikosaponins [J]. *Phytomedicine*, 2018, 50: 73-87.
- [47] 孙慧敏. 柴胡醋制前后的化学及药理比较研究 [D]. 山西大学, 2015.
- [48] Wang T T, Song Y G, Xu H H, *et al.* Study on the mechanism of reducing biofilm toxicity and increasing antioxidant activity in vinegar processing phytomedicines containing pentacyclic triterpenoid saponins [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 290: 115112.
- [49] 黄伟, 孙蓉. 柴胡皂苷类成分化学与药理和毒理作用研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(3): 71-74.
- [50] 黄伟, 孙蓉, 任海勇, 等. 柴胡总皂苷醇洗脱精制品对小鼠急性毒性实验研究 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(9): 527-529.
- [51] 黄伟, 孙蓉. 柴胡总皂苷醇洗脱精制品对大鼠急性毒性实验研究 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(9): 530-532.
- [52] 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.
- [53] 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.
- [54] 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.
- [55] Chen C H, Chen M F, Huang S J, *et al.* Saikosaponin a induces apoptosis through mitochondria-dependent pathway in hepatic stellate cells [J]. *Am J Chin Med*, 2017, 45(2): 351-368.
- [56] 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 L02 hepatocyte cells: A potential mechanism of hepatotoxicity [J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 206(1): 76-82.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 孙蓉, 杨倩. 柴胡挥发油对大鼠肝能量代谢的影响 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2011, 25(3): 310-313.
- [60] 黄伟, 李晓骄阳, 孙蓉. 柴胡总皂苷对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(2): 82-86.
- [61] 孙蓉, 杨倩. 柴胡挥发油大鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(3): 49-51.
- [62] 黄伟, 孙蓉, 吕莉莉. 柴胡总皂苷单次给药对小鼠肝毒性的“量-时-毒”关系研究 [J]. 中药药理与临床, 2011, 27(5): 62-65.
- [63] 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.
- [64] 孙蓉, 王丽, 任海勇, 等. 基原对柴胡急性毒性和皂苷类物质含量影响的实验研究 [J]. 中国药物警戒, 2009, 6(12): 705-708.
- [65] 黄伟, 孙蓉, 张作平, 等. 产地对北柴胡皂苷类物质含量及急性毒性影响的实验研究 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(8): 457-461.
- [66] 常百金, 唐志书, 邱智东, 等. 基于“药效论质”评价柴胡质量及其等级预测插件开发 [J]. 中草药, 2022, 53(2): 424-431.
- [67] Wang Z H, Zhao H X, Tian L, *et al.* Quantitative analysis and differential evaluation of *Radix Bupleuri* cultivated in different regions based on HPLC-MS and GC-MS combined with multivariate statistical analysis [J]. *Molecules*, 2022, 27(15): 4830.
- [68] 刘坤垚, 王奇, 王建新. 不同产地柴胡挥发油成分的测定与比较 [J]. 华西药理学杂志, 2022, 37(4): 409-413.

- [69] Xing J, Sun H M, Li Z Y, *et al.* Comparison of volatile components between raw and vinegar baked *Radix Bupleuri* by GC-MS based metabolic fingerprinting approach [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 653791.
- [70] Li Z Y, Sun H M, Xing J, *et al.* Chemical and biological comparison of raw and vinegar-baked *Radix Bupleuri* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 165: 20-28.
- [71] 孙蓉, 黄伟, 尹建伟, 等. 北柴胡不同炮制品柴胡皂苷 a 含量及急性毒性实验比较研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 190-193.
- [72] 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.
- [73] 孙蓉, 黄伟, 尹建伟. 不同提取工艺对北柴胡不同炮制品皂苷 a 含量及急性毒性实验比较研究 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(8): 454-459.
- [74] 黄伟, 孙蓉, 尹建伟, 等. 南、北柴胡不同组分对小鼠急性毒性试验比较研究 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(8): 454-457.
- [75] 吕丽莉, 黄伟, 于晓, 等. 不同柴胡组分对大鼠肝毒性与氧化损伤机制影响的研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(18): 2364-2368.
- [76] 李素君, 孙蓉. 不同精制工艺对柴胡皂苷类物质含量及急性毒性影响研究 [J]. 中国药物警戒, 2011, 8(9): 518-520.
- [77] 黄伟, 孙蓉, 张作平, 等. 毒性导向下的柴胡总皂苷精制工艺研究 [J]. 中国药物警戒, 2010, 7(8): 465-469.
- [78] 吴亚男, 罗燕, 刘芽青, 等. 中药引起药物性肝损害原因探析 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(13): 157-159.
- [79] 王雪梅. 中药引起药物性肝损害的常见因素 [J]. 中国医药指南, 2017, 15(33): 226-227.
- [80] Kopec A K, Spada A P, Contreras P C, *et al.* Caspase inhibition reduces hepatic tissue factor-driven coagulation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Toxicol Sci*, 2018, 162(2): 396-405.
- [81] Zhang Q Q, Huang W Q, Gao Y Q, *et al.* Metabolomics reveals the efficacy of caspase inhibition for saikosaponin D-induced hepatotoxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 732.

[责任编辑 赵慧亮]