

柴胡活性成分治疗中枢神经系统的研究进展

杨淑环¹, 蒋鑫¹, 袁润达¹, 卢芳^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学 研究生院, 哈尔滨 150040;

2. 黑龙江中医药大学 中医药研究院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 中枢神经系统疾病已构成一项日益严峻的全球性健康难题。目前西药治疗存在诸多的不良反应。相比之下中医药在中枢神经系统疾病方面展现了独特的疗效与丰富的临床实践积累。柴胡作为一味传统中药,通过多靶点调控、多通路干预及多途径作用机制在神经系统疾病的治疗中发挥了重要作用。近年来,随着对柴胡药理作用的深入研究,发现柴胡中的柴胡皂苷、黄芩苷、槲皮素、山柰酚等活性成分可以作为治疗神经系统疾病的主要物质基础。该文研究结果表明,在神经退行性疾病中,柴胡活性成分可抑制阿尔茨海默病(AD)的 β 淀粉样蛋白(A β)沉积与微管相关蛋白(Tau蛋白)异常磷酸化、调节核转录因子- κ B/核因子E₂相关因子2(NF- κ B/Nrf2)通路抗炎,缓解帕金森病(PD)的 α -突触核蛋白(α -Syn)聚集及线粒体损伤;在癫痫、抑郁症及脑缺血中通过调控神经递质、氧化应激与凋亡通路改善症状,同时抑制脑胶质瘤增殖。然而,其作用机制尚未完全阐明,复方成分复杂性与血脑屏障穿透性差限制临床应用。未来需整合多组学、网络药理学及纳米递送技术,聚焦活性成分群复方优化与生物标志物精准导向,加速开发针对AD、PD等疾病的创新疗法,为进一步开发与应用奠定坚实的理论基础,并启发新的研究思路。

[关键词] 柴胡; 阿尔茨海默病; 帕金森; 癫痫; 研究进展

[中图分类号] R282;R285;R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)02-0325-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251039

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20250521.1318.006>

[网络出版日期] 2025-05-21 15:04:52 **[增强出版附件]** 内容详见<http://www.syfjxzz.com>或<http://cnki.net>



Active Ingredients of Bupleuri Radix in Treatment of Central Nervous System: A Review

YANG Shuhuan¹, JIANG Xin¹, YUAN Runda¹, LU Fang^{2*}

(1. Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Institute of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Diseases of the central nervous system have become a growing global health concern. At present, there are many adverse reactions in the treatment with Western medicine. In contrast, traditional Chinese medicine has shown unique efficacy and rich clinical practice accumulation in diseases of the central nervous system. As a traditional Chinese medicine, Bupleuri Radix has played an important role in the treatment of neurological diseases through multi-target regulation, multi-pathway intervention, and multi-pathway mechanism of action. In recent years, with the in-depth study of the pharmacological effects of Bupleuri Radix, it has been found that the active ingredients such as saikosaponin, baicalin, quercetin, and kaempferol in Bupleuri Radix can be used as the main material basis for the treatment of neurological diseases. The results of this study showed that in neurodegenerative diseases, active ingredients of Bupleuri Radix can inhibit β -amyloid (A β) deposition and abnormal phosphorylation of microtubule-associated protein (Tau protein) in Alzheimer's disease, regulate the nuclear factor- κ B/nuclear factor E₂ related factor 2 (NF- κ B/Nrf2) pathway to play the anti-inflammatory role, and alleviate α -Synuclein (α -Syn) aggregation and mitochondrial damage in Parkinson's disease. In epilepsy, depression, and cerebral ischemia, they can improve symptoms by regulating neurotransmitters, oxidative stress, and apoptosis pathways, and inhibit brain glioma proliferation. However, the mechanism of action has not been fully elucidated, and the complexity of compound components and poor blood-brain barrier penetration limit their clinical application. In the future, it is necessary to integrate multi-omics, network pharmacology, and nano-delivery technologies, focus

[收稿日期] 2025-03-25

[基金项目] 四大慢病重大专项(2024ZD0530700);青年骨干人才项目(2021ZYQGLG001)

[第一作者] 杨淑环,在读硕士,从事中药药性理论及药效物质基础研究,E-mail:yangshuhuan000@163.com

[通信作者] * 卢芳,博士,研究员,博士生导师,从事中药药性理论及药效物质基础研究,E-mail:lufang_1004@163.com

on the optimization of active ingredient group compounds and the precise guidance of biomarkers, accelerate the development of innovative therapies for Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and other diseases for laying a solid theoretical foundation for further development and application and inspiring new research ideas.

[Keywords] Bupleuri Radix; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; epilepsy; research progress

中枢神经系统疾病是全球第二大死亡原因,其致死与残疾负担已构成严峻的全球公共卫生挑战^[1]。中枢神经系统疾病病因复杂、症状多样,常导致运动、认知、感觉等多系统功能损害,主要表现为神经功能障碍,包括阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)、癫痫、抑郁症等常见疾病^[2]。其诊断依赖影像及实验室技术,治疗受限于神经元不可再生和血脑屏障等特性,病理改变多为不可逆,致残致死率较高,临床表现复杂^[3]。当前西药治疗中枢神经系统疾病虽具有一定疗效,但方法受限,还伴随宿醉效应、成瘾性等不良反应,长期应用更易导致耐药性^[4]。而中医药利用其“整体观”和“辨证施治”的理念在痴呆、癫痫等中枢神经系统病症治疗中具有其独特的优势,长期临床实践证实其能显著降低中枢神经系统疾病发病率,疗效确切且持久稳定^[5]。目前利用传统中药的多靶点作用机制、较少的不良反应、不易产生耐药性等优点,筛选高效治疗中枢神经系统疾病的中药已成为研究热点^[6]。

柴胡作为我国传统中药材,具有悠久的历史记载,是伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* (北柴胡)或狭叶柴胡 *B. scorzonrifolium* (南柴胡)的干燥根,其味辛、苦,性微寒,归肝、胆、肺经,具有疏散退热,疏肝解郁,升举阳气的功效^[7]。研究表明,柴胡富含柴胡皂苷、黄芩苷、山柰酚及槲皮素等活性成分,对抑郁症、AD及PD等中枢神经系统疾病具有显著疗效,能改善中枢神经系统功能障碍,发挥神经保护作用^[8]。柴胡的基源和产地差异对其药理作用具有显著影响,不同基源如北柴胡和南柴胡因化学成分分布不同导致药效分化:北柴胡以柴胡皂苷A、D为主,保肝抗炎作用突出,而南柴胡富含挥发油,解热效果更佳;产地环境(如气候、土壤)则通过调控光照、温度及微量元素等因子,影响有效成分的合成与积累,如山西产北柴胡皂苷含量高,江苏产南柴胡挥发油更丰^[9]。此外,地方习用品(如竹叶柴胡)可能含独特成分但研究尚浅,临床应用需结合基源特性与质量标准,避免药效波动。

1 柴胡在神经退行性疾病中的作用研究

1.1 AD AD是老年人常见的神经退行性疾病,表现为记忆障碍、失语、失用、失认及视空间能力损害等症状,这一过程无法治愈,且通常会导致死亡^[10]。其发病机制涉及 β 淀粉样蛋白($A\beta$)沉积、微管相关蛋白(Tau蛋白)过度磷酸化、神经炎症、载脂蛋白E异常、突触传导障碍、自噬与线粒体功能失调及遗传因素等方面^[11]。柴胡的活性成分能通过多种途径干预AD的病理过程,见增强出版附加材料^[12-20]。

1.1.1 抑制 $A\beta$ 异常沉积 $A\beta$ 异常沉积是AD的核心病理特征之一^[21]。研究发现,柴胡总皂苷通过下调 β -分泌酶1(BACE1)和核因子- κ B(NF- κ B)表达,改善APP/PS1转基因小鼠的认知障碍^[21]。柴胡皂苷C具有抑制 $A\beta_{1-40}$ 的分泌、减轻 $A\beta$ 诱导细胞凋亡的作用^[22]。柴胡皂苷D通过抑制NF- κ B

信号转导途径减慢了神经退行性疾病三转模型(3 \times Tg)小鼠海马中小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,进而保留神经元的形态,减少细胞凋亡并显著抑制3 \times Tg小鼠海马中 $A\beta$ 沉积^[15]。此外,槲皮素通过抑制 $A\beta$ 原丝形成、诱导自噬、上调脑源性神经营养因子(BDNF)、抑制胆碱酯酶等机制,展现了对AD病理的多途径调节作用,有效抑制 $A\beta$ 异常沉积并改善学习记忆功能^[23-24]。

在这些机制中,BACE1是 $A\beta$ 生成的关键酶,NF- κ B与 $A\beta$ 的产生和清除密切相关^[25]。柴胡总皂苷和柴胡皂苷D可调节BACE1和NF- κ B,影响 $A\beta$ 的生成与清除平衡,减少 $A\beta$ 沉积^[26]。槲皮素诱导自噬促进 $A\beta$ 降解,上调BDNF维持神经元存活和功能,抑制 $A\beta$ 神经损伤^[27]。这些机制相互关联,共同作用于 $A\beta$ 异常沉积这一病理过程。

1.1.2 抑制Tau蛋白过度磷酸化 Tau蛋白过度磷酸化导致的神经纤维缠结是AD的关键病理标志之一^[25]。研究发现,槲皮素可通过多种机制显著减弱Tau蛋白的过度磷酸化,既能抑制细胞凋亡控制因子(Bax蛋白)蛋白活性,激活NF- κ B p65蛋白,又能通过 Ca^{2+} -钙蛋白酶-p25-CDK5途径在小鼠海马神经元细胞系中发挥作用^[28]。其衍生物槲皮苷则通过激活分泌型糖蛋白/ β -连环蛋白(Wnt/ β -catenin)信号通路,增加糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)的磷酸化水平,阻断其激酶活性,从而抑制Tau蛋白过度磷酸化^[16]。此外,柴胡皂苷C也能抑制Tau的异常磷酸化,并促进神经元生长及突触完整性^[8]。

这些机制中,B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白(Bax)参与细胞凋亡,与Tau蛋白过度磷酸化存在交互作用。激活NF- κ B p65蛋白可能影响Tau蛋白磷酸化状态^[16]。 Ca^{2+} -钙蛋白酶-二氧化钛(p25)-周期素依赖性激酶5(CDK5)途径与 Ca^{2+} 稳态密切相关,槲皮素可调节钙失衡引起的Tau蛋白过度磷酸化^[29]。Wnt/ β -catenin信号通路激活可抑制GSK-3 β 活性,减少Tau蛋白磷酸化^[30]。目前,柴胡活性成分抑制Tau蛋白过度磷酸化的临床效果缺乏直接证据,且作用效果可能因个体差异而不同,需深入研究^[26]。

1.1.3 抗炎作用 神经炎症反应是AD的鲜明特征,与神经元受损密切相关^[11]。研究发现,柴胡总皂苷通过核因子 E_2 相关因子2(Nrf2)途径下调NF- κ B的转录和表达,抑制神经胶质细胞的活化并减少炎症因子的释放^[21]。槲皮素则减少小胶质细胞诱导的一氧化氮合酶基因表达及一氧化氮生成,激活巨噬细胞产生炎症细胞因子,同时具有抑制神经炎症的作用^[16],包括减少一氧化氮、白细胞介素(IL)-6产生,抑制NF- κ B核转位及细胞外调节蛋白激酶1/2(ERK1/2)、氨基端激酶(c-Jun)激活,对AD具有防治作用^[16]。

在这一过程中,NF- κ B是炎症反应的关键调节因子,柴胡总皂苷通过Nrf2途径抑制NF- κ B,减轻神经炎症^[21]。槲

皮素调节小胶质细胞和巨噬细胞,抑制炎症介质产生,维持免疫平衡,抑制NF- κ B核转位及激酶激活可阻断炎症信号,保护神经元^[31]。

1.2 PD PD是一种以震颤和运动迟缓为特征的神经退行性疾病,男性和高龄化是独立的高风险因素^[32],预计在未来30年内患病率将倍增,成为第二常见的中枢神经系统疾病^[33]。PD的核心发病机制涉及黑质纹状体功能急剧退化及路易小体形成,主要包括 α -突触核蛋白(α -Syn)异常聚集、氧化应激反应、线粒体功能障碍、神经炎症反应及肠道菌群的失衡等复杂过程^[34]。

1.2.1 抑制 α -Syn异常聚集 由 α -Syn构成的路易小体是PD的主要病理特征之一^[35]。研究发现,槲皮素不仅可以下调 α -Syn聚集和相关神经系统特征而表现出潜在的神经保护作用,还可以有效减少 α -Syn的原纤维化,并防止Tau神经元纤维缠结和A β 斑块在大脑内的积累^[36]。此外山柰酚作为柴胡的活性成分之一,通过诱导转录因子EB的表达和减少 α -Syn积累,直接抑制 α -Syn的淀粉样蛋白原纤维形成,进而显示出在中枢神经系统疾病治疗中的巨大潜力^[20]。

α -Syn异常聚集是PD发病的关键^[20]。槲皮素可能直接与 α -Syn作用,抑制其原纤维化;山柰酚则诱导转录因子EB(TFEB)表达,促进 α -Syn降解或清除^[37]。两者机制互补,共同减轻对神经元的损伤。目前临床研究对槲皮素和山柰酚的效果尚无明确结论,因 α -Syn聚集检测难度大,且患者间存在差异,治疗效果可能存在差异^[38]。

1.2.2 抗氧化作用 氧化应激损伤是PD发病的关键机制之一,其中细胞氧化应激代谢产物活性氧(ROS)导致多巴胺(DA)能神经元细胞因氧化损伤死亡,因此抑制氧化应激是减轻机体损伤、保护受损神经元的重要手段^[39]。黄芩苷通过下调脑纹状体谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和丙二醛(MDA)表达,抑制中脑黑质铁积聚,并调节铁转运蛋白/膜铁转运蛋白的表达,从而延缓模型大鼠黑质DA能神经细胞的损伤及后续由过量活性铁引发的氧化应激损伤,进而缓解动物的PD样表现^[8]。

GSH-Px是细胞内重要的抗氧化酶,黄芩苷下调其表达可能是一种适应性调节,避免过度消耗抗氧化物质^[17]。抑制中脑黑质铁积聚及调节铁转运蛋白,可减少铁介导的氧化应激反应,保护DA能神经元免受氧化损伤^[40]。在临床应用中,人体的生理环境比动物模型更为复杂,黄芩苷的抗氧化作用需要进一步验证^[41]。同时长期使用黄芩苷对人体铁代谢的影响也需要密切关注,以避免出现的铁代谢紊乱等不良反应^[42]。

1.2.3 改善线粒体功能障碍作用 有证据表明,线粒体功能障碍及自噬受损与PD发病密切相关^[43]。黄芩苷通过减少黑质DA能神经细胞丢失、维持纹状体DA水平、提升谷胱甘肽含量及螯合金属离子来保护神经细胞,防治PD^[44]。此外,槲皮素有效改善了线粒体质量控制,减轻了氧化应激,上调了线粒体自噬标志物磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的蛋白激酶1(PINK1)和E3泛素-蛋白连接酶(Parkin)的水平,并降低了 α -Syn在6-羟基多巴胺(6-OHDA)处理的大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤细胞(PC12)细胞中的表达^[43],减轻了神经元死亡

及PD大鼠的线粒体损伤和 α -Syn积累,缓解了6-OHDA诱导的进行性PD样运动行为^[42]。

线粒体功能障碍是PD核心病理机制^[45]。黄芩苷通过提升谷胱甘肽含量、螯合金属离子等方式保护神经细胞,维持线粒体功能^[46]。槲皮素通过促进线粒体自噬、减轻氧化应激和 α -Syn积累等方式缓解PD症状^[47]。

1.3 癫痫 癫痫是一种突发、反复且呈进展性的脑功能失调,其特征为脑内兴奋-抑制失衡引发的大量神经元同步异常放电^[48]。其发病机制涵盖颅脑机械性损伤伴炎症、氧化应激、血脑屏障受损致有害物质渗透、外周免疫及慢性神经炎、凝血酶与小胶质细胞激活、神经递质代谢异常、水通道及离子通道功能障碍等^[49]。

1.3.1 抑制神经元凋亡 在癫痫发生与发展过程中,神经元凋亡是神经元死亡的关键形式,其中肿瘤坏死因子-1(TNF-1)信号通路作为外源性死亡受体途径参与此过程^[50]。柴胡通过上调Bax蛋白表达、下调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)表达抑制细胞凋亡,其活性成分柴胡皂苷则通过差异调节线粒体和核谷胱甘肽还原酶(GR)易位发挥抗凋亡效应^[12]。此外柴胡皂苷A通过调节闭锁小带蛋白-1(ZO-1)/ZO-1相关的核酸结合蛋白(ZONAB)信号通路减轻颞叶癫痫诱导的神经元损伤、维护血脑屏障稳定性^[13]。槲皮素在大鼠癫痫持续后期,通过提升X连锁凋亡抑制蛋白表达以抵抗细胞凋亡、保护脑神经元、减轻认知功能障碍^[51]。

柴胡活性成分通过调节Bax和Bcl-2的表达比例,影响线粒体膜通透性,抑制细胞凋亡^[18]。柴胡皂苷A通过维护血脑屏障、减少有害物质入脑来保护神经元^[12]。槲皮素以提升凋亡来抑制蛋白表达,进而保护脑神经^[52]。因癫痫患者病情差异,所以治疗效果可能不同,需关注长期使用的安全性,尤其需警惕其潜在的肝损伤风险^[53]。

1.3.2 抗炎和抗氧化作用 炎症与氧化应激在癫痫发病机制中占核心地位,IL-33作为IL-1相关细胞因子家族新成员,在中枢神经系统疾病中触发促炎细胞因子及氧化应激分子的生成^[54]。柴胡皂苷A通过调控丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、NF- κ B、Toll样受体4(TLR4)、诱导型一氧化氮合酶(NOS)及环氧合酶-2(COX-2)等通路,有效抑制炎症反应、减轻癫痫发作,并增强海马CA1区神经元的瞬时失活钾电流^[14]。槲皮素通过直接清除ROS、增强抗氧化酶活性,提升小鼠海马组织总抗氧化能力,同时上调脑源性神经营养因子信使核糖核酸(BDNF mRNA)与Nrf2转录水平,发挥显著的抗癫痫及神经保护作用^[18]。

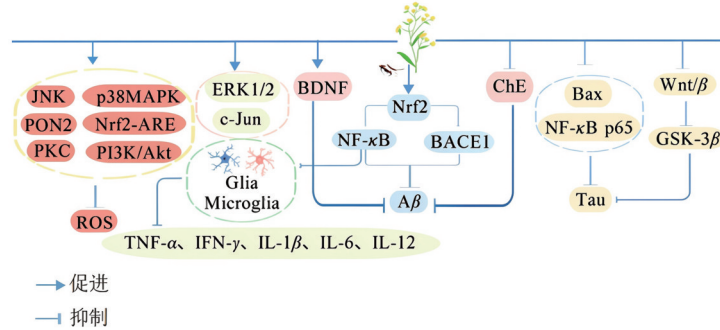
炎症与氧化应激在癫痫病程中呈现显著的交互放大效应^[55]。柴胡皂苷A通过阻断NF- κ B/TLR4通路和增强Kv通道功能,形成“抗炎-电生理稳定”双重保护机制抗癫痫^[56]。槲皮素激活Nrf2通路,诱导抗氧化酶表达,上调BDNF水平,阻断氧化应激引发的线粒体功能紊乱^[57]。两者协同可能抑制胶质细胞过度激活,重塑海马区神经微环境。

2 柴胡在其他神经系统疾病中的作用研究

2.1 抑郁症 抑郁症作为常见的精神障碍,严重影响全球人口的身心健康,是最严重的神经疾病之一^[58]。轻度抑郁症

发作为悲伤、快感缺乏和无价值感,而重度抑郁则表现为反复出现自杀意图^[58]。该病发病机制复杂,主要包括神经递质通路失衡、脑功能障碍(神经发生、神经元可塑性改变和

BDNF)、炎症反应、氧化和氮化应激增加、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴和微生物-肠道-大脑轴功能障碍^[59],见图1及增强出版附加材料^[8,59-68]。



注:JNK(c-Jun).应激活化蛋白激酶;p38 MAPK.p38丝裂原活化蛋白激酶;PON2.对氧磷酶2;ARE.抗氧化反应元件;PI3K.磷脂酰肌醇3-激酶;Akt.蛋白激酶B;IL-12.白细胞介素-12;ChE.血清胆碱酯酶;Glia.神经胶质细胞;Microglia.小胶质细胞

图1 柴胡改善抑郁症的作用机制

Fig. 1 *Bupleurum* improves mechanism of action of depression

2.1.1 提高神经递质水平 柴胡中的黄酮类化合物能够穿透血脑屏障,与中枢神经系统内的神经元受体及激酶信号通路发生交互,影响神经元激活、通信及脑突触可塑性^[59]。研究表明槲皮素通过调节单胺能神经系统功能,提高5-羟色胺(5-HT)水平,发挥抗抑郁作用^[59]。柴胡皂苷A也可显著改善隔离诱发大鼠卒中后抑郁模型的抑郁样行为,增加海马中磷酸化环磷酸腺苷反应元件(p-CREB)结合蛋白、BDNF和Bcl-2的含量,同时降低Bax蛋白的表达,从而通过抑制海马神经元的凋亡和增加BDNF的水平发挥抗抑郁作用^[8]。

槲皮素通过抑制单胺氧化酶提升5-HT水平,与柴胡皂苷A通过CREB/BDNF通路抑制神经元凋亡形成协同效应^[63]。5-HT水平升高可促进BDNF合成,而BDNF的增加又能增强神经元可塑性,形成正反馈调节^[69]。目前临床研究多基于动物模型,人体药代动力学数据不足,需关注不同亚型抑郁症的差异化治疗策略,以及长期使用可能引发的HPA轴抑制效应^[70]。

2.1.2 抗炎和抗氧化作用 抑郁情绪能触发一系列免疫炎症反应通路的活化,其中炎症反应与氧化应激诱发的神经元损伤是抑郁症发病机制的关键一环^[59]。柴胡皂苷D能有效抑制脂多糖(LPS)诱导的小鼠海马区及原代小胶质细胞活化,在体内外均抑制IL-1β、IL-6、TNF-α等炎症因子的过度释放,并阻碍高迁移率族蛋白B1(HMGB1)的核外易位,同时下调TLR4、磷酸化(p)-人核因子κB抑制蛋白α(IκB-α)、NF-κB p65的蛋白表达^[71]。黄芩苷则通过抑制神经营养素-3(NT-3)、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)及嘌呤能炎症受体发挥抗抑郁作用^[8]。槲皮素则通过提升BDNF及5-HT表达,并降低干扰素-β(IFN-1β)、TNF-α水平,从而调控免疫炎症,改善应激型抑郁症小鼠的抑郁行为^[66]。

柴胡皂苷D和黄芩苷在抗炎抗抑郁方面形成双重阻断,分别抑制HMGB1/TLR4/NF-κB轴和NLRP3炎症小体,槲皮素则通过提升BDNF水平和抗氧化特性阻断“氧化应激-炎症放大”恶性循环,这种调控网络呈现“源头抑制-中端阻断-

终端保护”的协同效应^[72]。但临床转化需突破3大瓶颈:有效成分的血脑屏障通过率不足、长期抗炎可能导致免疫抑制风险、需评估植物活性成分与选择性血清再吸收抑制剂(SSRIs)联用的协同毒性^[73]。

2.1.3 调控HPA轴障碍 HPA轴作为关键的神经内分泌应激反应系统,对维持机体稳态至关重要^[74]。黄芩苷通过抑制GSK3β/NF-κB/NLRP3信号通路并下调过度活跃的HPA轴^[75-76],减少GR磷酸化,恢复正常下丘脑GR核易位,重塑慢性皮质诱导小鼠的HPA轴负反馈机制^[77],从而表现出抗抑郁效应。槲皮素则能显著抑制束缚水浸应激所致大鼠血浆皮质酮和促肾上腺皮质激素(ACTH)水平升高,及下丘脑ACTH释放因子mRNA表达,进而减弱HPA轴的激活^[59]。

黄芩苷和槲皮素在HPA轴调控中形成了“上游抑制-下游修复”的双重模式^[76]。黄芩苷通过抑制GSK-3β磷酸化,恢复HPA轴负反馈;槲皮素则直接抑制促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)神经元激活,两者交叉调节形成“炎症-氧化-神经内分泌”多维调控网络^[47]。但植物成分对HPA轴的调节具有剂量依赖性,且长期抑制HPA轴可能导致肾上腺皮质功能减退,此外现有抗抑郁药可能通过α2受体影响HPA轴,需要评估药物间的相互作用^[78]。

2.2 脑缺血再灌注损伤 脑缺血再灌注损伤是引发严重脑部疾病、导致不同程度残疾乃至死亡的关键因素^[72],对人类健康构成重大威胁,亦是全球中风死亡的首要原因^[79]。此损伤源于主要脑动脉血流量的短暂或永久性降低,而血液供应恢复时的再灌注过程可能加剧大脑损伤,诱发炎症、细胞凋亡、氧化应激、谷氨酸兴奋性毒性、钙超负荷及线粒体功能障碍等一系列复杂病理生理事件^[80]。

2.2.1 调节神经元损伤 沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)作为细胞生命周期、能量代谢及基因组稳定的关键调节因子,是缺血性脑血管病潜在的治疗靶点^[81]。研究表明,柴胡皂苷A通过上调SIRT1水平,降低Bax/Bcl-2、切割的胱天蛋白酶(cleaved Caspase)-3/胱天蛋白酶(Caspase)-3及

cleaved Caspase-9/Caspase-9值,能有效减轻脑缺血再灌注大鼠海马神经元损伤^[60]。此外,柴胡皂苷A还能改善MCAO大鼠受损的运动和认知功能,减小梗死面积,降低脑水含量,展现出显著的神经保护作用^[61]。

柴胡皂苷A通过SIRT1通路抑制氧化应激,与Bax/Bcl-2调控形成协同保护^[82]。SIRT1激活可同时调控凋亡和自噬过程,维持细胞稳态^[83]。但其治疗窗时间狭窄(再灌注后6~24 h),需开发靶向递送系统,血脑屏障通透性变化影响药物分布,需关注继发性脑水肿风险^[84]。

2.2.2 抗炎抗氧化作用 脑缺血再灌注期间,过量自由基的产生与清除能力不足导致自由基大量积聚,引发细胞过氧化反应,损伤细胞结构与功能,加剧脑组织损伤^[85]。研究揭示,MCAO大鼠短暂局灶性缺血/再灌注后,缺血脑组织出现显著的DNA单、双链损伤及维持辅助性T细胞(Th)1/Th2失衡,而柴胡皂苷D联合黄芩苷干预能显著改善Th1/Th2失衡,减轻脑梗死的缺血再灌注损伤,其机制可能与维持Th1/Th2细胞平衡相关^[64]。

自由基积聚与Th1/Th2失衡是相互关联的^[86]。柴胡皂苷D联合黄芩苷通过抑制聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PARP)-1的表达,维持Th1/Th2细胞平衡状态,与抗氧化损伤形成级联保护^[87]。Th1/Th2失衡可加剧氧化应激,而氧化损伤又会促进炎症反应,两者形成恶性循环,需建立多时间点炎症因子动态监测体系、优化联合用药方案,且长期使用可能影响免疫应答,需要评估感染风险^[88]。

2.3 脑胶质瘤 神经胶质瘤作为神经胶质细胞祖细胞的内源性脑肿瘤,是中枢神经系统最常见的原发性恶性肿瘤,占比高达81%^[89]。近年来,脑胶质瘤的细胞分子水平研究取得了一些进展,中药单药成分在胶质瘤细胞蛋白表达中的作用成为研究热点,主要聚焦于中药活性成分对脑胶质瘤细胞免疫、增殖及凋亡过程的调控^[67]。

2.3.1 抑制肿瘤细胞增殖 柴胡皂苷D可抑制大量肿瘤细胞的增殖,增强对抗肿瘤药物的敏感性并增强机体免疫力^[90]。在C6胶质瘤大鼠模型中,柴胡皂苷D通过降低骨髓祖细胞抗原(CD34)蛋白和增殖细胞核抗原水平,显著减少微血管密度和增殖指数,从而达到治疗目的^[65]。此外,CCK-8法检测结果显示,柴胡皂苷D能明显提高多形性胶质母细胞瘤细胞RG-2、人脑胶质瘤细胞(U251)和LN-428对药物治疗的敏感性,且其抑制效果与配伍浓度呈正相关^[91]。

柴胡皂苷D通过CD34抑制血管生成,与增殖细胞核抗原(PCNA)下调形成双重抑制^[62]。血管生成减少导致肿瘤营养供应不足,与细胞增殖抑制形成协同效应^[92]。后续需要开发肿瘤微环境靶向递送系统以提高药物浓度,关注多药耐药性的逆转策略,优化联合化疗方案^[93]。

2.3.2 调控细胞凋亡与自噬 柴胡皂苷A通过激活Bax/Bcl-2/Caspase-9/Caspase-7/PARP通路展现促凋亡活性,并调节血管内皮生长因子受体2/非受体酪氨酸激酶/蛋白激酶B(VEGFR2/Src/Akt)通路及上皮-间充质转化相关蛋白,抑制人脑神经母细胞瘤细胞(SK-N-AS)细胞侵袭迁移^[94]。槲皮素可明显透过血脑屏障,抑制Bcl-2表达,促进胶质瘤细胞凋

亡且存在剂量依赖性^[90]。细胞凋亡往往伴随着胞质内Ca²⁺浓度的持续升高,柴胡皂苷D则通过促进Ca²⁺释放提高胞质Ca²⁺浓度,诱导C6神经胶质瘤细胞分化为星形胶质细胞或少突胶质细胞^[95]。

柴胡皂苷A通过激活Bax/Caspase通路与槲皮素诱导自噬形成互补,钙稳态失衡可同时触发细胞凋亡和自噬,两者存在交叉对话机制^[96]。柴胡活性成分在临床应用上,需要建立凋亡/自噬动态监测体系,优化剂量方案,部分肿瘤细胞可能通过自噬逃逸凋亡,需开发联合治疗策略^[97]。

3 讨论

柴胡活性成分研究转化为治疗中枢神经系统疾病的临床新药具有较大的潜力。例如①AD:柴胡总皂苷减少APP/PS1小鼠38%的A β 斑块沉积,改善空间记忆逃逸潜伏期^[98];槲皮素通过螯合Cu²⁺抑制Tau蛋白过度磷酸化;②PD:黄芩苷在MPTP模型中保护多巴胺能神经元,使纹状体TH阳性细胞增加60%^[99];柴胡挥发油通过调节 α -Syn聚集延缓疾病进展;③癫痫与脑损伤:柴胡皂苷D通过抑制钠离子(Na⁺)/钾离子(K⁺)-腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)酶活性阻断癫痫放电,在戊四氮(PTZ)点燃模型中降低72%发作频率^[100];槲皮素预处理减少40%缺血再灌注后脑梗死体积^[101]。

将柴胡活性成分研究转化为治疗神经系统疾病的临床新药所需时间通常较长,可能需要10年以上甚至更久,具体受多阶段研究及监管流程影响:①基础研究阶段需明确活性成分、作用机制及安全性,可能耗时3~5年;②临床前研究涉及制剂研发和动物实验,约需2~3年;③临床试验分为I、II、III期,分别评估安全性、有效性和大规模疗效,累计耗时5~10年;④最后需整理数据申报审批,通常1~2年。此外,研究中若面临作用机制复杂、毒性评估困难、临床数据需补充等问题,可能进一步延长周期。

柴胡单一活性成分难以全面干预多靶点、多机制的中枢神经系统疾病,且皂苷类成分存在口服生物利用度低、血脑屏障穿透性差等问题,若从单一成分出发,需经历靶点验证、药代动力学优化、安全性评价等阶段,通常需10~15年,成功率不足5%。所以柴胡单一活性成分转化为新药成药性的几率较小,目前研究仍需以复方形式入药。但复方研究存在以下等难点:①成分复杂性:复方中多成分协同/拮抗机制不明确,难以标准化;②质量控制:不同药材基源、炮制方法导致成分波动,影响疗效稳定性;③机制解析:多靶点作用网络难以通过传统药理学方法完整揭示。所以复方研究重点应着重于以下方面:①多组学整合分析:结合代谢组学(成分谱)、转录组学(靶点通路)与宏基因组学(肠脑轴互作),解析复方整体作用机制^[102];②网络药理学与AI预测^[103]:构建“成分-靶点-疾病”网络,筛选核心活性成分群(如柴胡皂苷+黄酮类协同抗炎);③递送系统创新:利用纳米脂质体或外泌体包裹活性成分群,增强血脑屏障穿透性^[104]。

为加快柴胡活性成分的临床转化,提出以下可行策略:①基于“老药新用”的快速开发^[105]:针对已批准中药复方(如柴胡加龙骨牡蛎汤),通过真实世界研究(RWS)挖掘其对焦虑、失眠等神经精神症状的疗效证据,再利用类器官模型或

转基因动物验证其对A β /Tau病理的改善作用;②构建“标准化活性成分群”^[106]:以柴胡皂苷为核心,配伍黄酮(如黄芩苷)、生物碱(如黄连素)形成固定比例复合物(如皂苷/黄酮3:1),通过药代动力学/药效学建模(PK/PD)模型优化配比,确保协同增效;③生物标志物驱动精准研究:筛选柴胡复方干预后的特异性生物标志物(如脑脊液IL-1 β 、血浆外泌体miR-132),用于亚型患者分层与疗效动态监测^[107]。

柴胡治疗神经系统疾病的核心优势在于多成分、多靶点的整体调节,但需通过现代技术破解其“黑箱”机制。建议优先开发基于活性成分群的改良复方(如固定比例提取物),结合生物标志物指导临床适应症选择,同时利用纳米递送技术突破血脑屏障限制。通过“临床需求-机制验证-工艺优化”闭环策略,有望在8~10年内推动具有明确神经保护作用的柴胡衍生新药进入临床,为AD、卒中后认知障碍等疾病提供新选择。

4 总结与展望

中枢神经系统疾病具有复杂的发病机制,且难以治愈,是致病、致残的主要原因,已经对全球超过三分之一的人造成了严重影响。柴胡作为一种传统中药,在中枢神经系统疾病的治疗中已经显示出了明显的疗效。本文综述了柴胡活性成分在中枢神经系统疾病中的研究进展,包括抗抑郁、抗癫痫、抗AD、抗PD等疾病的疗效。通过对柴胡的皂苷类、黄酮类等主要活性成分的分析,揭示了柴胡在神经保护、抗炎、抗氧化应激、改善线粒体功能障碍、调节免疫功能紊乱、抑制细胞凋亡及调节神经递质水平等方面的作用机制,为防治中枢神经系统疾病提供了新的思路和方法。

尽管柴胡活性成分在治疗中枢神经系统疾病方面的作用研究已取得显著进展,但仍有不足,主要表现在:①活性成分研究的不全面:当前的研究主要聚焦于柴胡皂苷的抗炎、抗氧化应激、抗细胞凋亡及神经元损伤抑制等方面,然而,其中枢神经系统疾病中的具体作用机制尚需更为深入地探究^[108]。②疾病谱覆盖的不完整性:现有研究主要集中在AD、PD、抑郁症等疾病上,对其他神经系统疾病的研究相对较少^[9]。中枢神经系统疾病的复杂性及多种疾病并发的现象愈发突出,但现有研究对柴胡治疗这类疾病的共有机制梳理不足。③研究方法与技术的局限性:现有研究多采用动物模型来探讨柴胡的作用机制,但动物模型与临床实际之间可能存在差异,导致研究结果的临床应用受限^[109]。高通量筛选技术可以快速筛选出具有潜在活性的化合物,但现有研究在柴胡活性成分的筛选和验证方面仍显不成熟。

为进一步完善这一领域的研究,需加强对柴胡活性成分的全面研究、深入探讨其作用机制、扩大疾病谱的覆盖范围并提高研究方法与技术的先进性。柴胡在神经疾病治疗领域前景广阔、发展潜力巨大,未来应加强研究,为更多患者提供高效治疗方案。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] FEIGIN V L, VOS T, NICHOLS E, et al. The global burden

of neurological disorders: Translating evidence into policy [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(3):255-265.

[2] GRISOLD W. The expanding burden of neurological disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(4):326-327.

[3] XUE J, LI X, ZHAO Y, et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(4):344-381.

[4] 谢治国,叶青,顾思纯,等. 针灸治疗中老年帕金森病睡眠障碍的系统评价[J]. *老年医学与保健*, 2024, 30(2):382-389,402.

XIE Z G, YE Q, GU S C, et al. A systematic review of acupuncture treatment of sleep disorders in middle-aged and elderly patients with Parkinson's disease [J]. *Geriatr Health Care*, 2024, 30(2):382-389,402.

[5] 刘崇悦,白妍,王顺. 针灸治疗帕金森病睡眠障碍的研究概况[J]. *中国民间疗法*, 2023, 31(8):117-122.

LIU C Y, BAI Y, WANG S. Research overview of acupuncture and moxibustion in treating of Parkinson's disease with sleep disorder [J]. *China Naturopathy*, 2023, 31(8):117-122.

[6] 蔡少青,王璇,尚明英,等. 中药“显效理论”或有助于阐释并弘扬中药特色优势[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(17):3435-3443.

CAI S Q, WANG X, SHANG M Y, et al. "Efficacy Theory" may help to explain characteristic advantages of traditional Chinese medicines [J]. *China J Chin Mater Med*, 2015, 40(17):3435-3443.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:59-60.

National Pharmacopoeia Committee. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: Volume 1 [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020:293.

[8] 冯渝梅,李惠珍,艾志福,等. 柴胡防治精神神经疾病的共有物质基础及其生物学机制系统解析[J]. *中草药*, 2024, 55(1):307-319.

FENG Y M, LI H Z, AI Z F, et al. Systematic analysis of shared material basis and its biological mechanism for prevention and treatment of psychoneurological disorders by *Bupleuri Radix* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(1):307-319.

[9] TENG L L, GUO X W, MA Y Z, et al. A comprehensive review on traditional and modern research of the genus *Bupleurum* (*Bupleurum* L., Apiaceae) in recent 10 years [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 306:116129.

[10] TWAROWSKI B, HERBET M. Inflammatory processes in Alzheimer's disease-pathomechanism, diagnosis and treatment: A review [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(7):6518.

[11] 康馨谣,许梅花,董海静. 阿尔茨海默病发病机制的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(22):5625-5628.

KANG X Y, XU M H, DONG H J. Research progress on the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. *Chin J Gerontol*, 2024, 44(22):5625-5628.

[12] MAO X, MIAO G, TAO X, et al. Saikosaponin a protects TBI

- rats after controlled cortical impact and the underlying mechanism[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(1): 133-141.
- [13] 徐沛,戴其军,柯进. 柴胡皂苷A对颞叶癫痫神经的保护作用机制研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(3): 450-454.
- XU P, DAI Q J, KE J. Research on the protective mechanism of Chaihu saponin A on temporal lobe epilepsy neurons[J]. *Chin J Integr Med Cardio/Cerebrovasc Dis*, 2022, 20(3): 450-454.
- [14] YE M, BI Y F, DING L, et al. Saikosaponin a functions as anti-epileptic effect in pentylenetetrazol induced rats through inhibiting mTOR signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 81: 281-287.
- [15] ZHOU L, HUANG J Y, ZHANG D, et al. Cognitive improvements and reduction in amyloid plaque deposition by saikosaponin D treatment in a murine model of Alzheimer's disease[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(2): 1082-1090.
- [16] JIANG W, LUO T, LI S, et al. Quercetin protects against okadaic acid-induced injury via MAPK and PI3K/Akt/GSK3 β signaling pathways in HT22 hippocampal neurons[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0152371.
- [17] SI L J, AN Y P, ZHOU J H, et al. Neuroprotective effects of baicalin and baicalein on the central nervous system and the underlying mechanisms[J]. *Heliyon*, 2025, 11(1): e41002.
- [18] EISSING T, WALDHERR S, ALLGÖWER F, et al. Response to bistability in apoptosis: Roles of Bax, Bcl-2, and mitochondrial permeability transition pores [J]. *Biophys J*, 2007, 92(9): 3332-3334.
- [19] CARMONA-APARICIO L, CÁRDENAS-RODRÍGUEZ N, DELGADO-LAMAS G, et al. Dose-dependent behavioral and antioxidant effects of quercetin and methanolic and acetic extracts from *heterotheca inuloides* on several rat tissues following kainic acid-induced status epilepticus [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, doi: 10.1155/2019/5287507.
- [20] INDEN M, TAKAGI A, KITAI H, et al. Kaempferol has potent protective and antifibrillogenic effects for α -Synuclein neurotoxicity *in vitro* [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11484.
- [21] 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.
- [22] 吕育洁,胡韵韵,孟志鹏,等. 黑逍遥散干预阿尔茨海默病的述评与展望[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(17): 43-50.
- LV Y J, HU Y Y, MENG Z P, et al. Hei Xiaoyaosan in treating Alzheimer's disease: A review [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2024, 30(17): 43-50.
- [23] 刘丽莹,孔荐,管清燕,等. 槲皮素对阿尔茨海默病的作用机制研究新进展[J]. *药学研究*, 2022, 41(1): 48-52, 63.
- LIU L Y, KONG J, GUAN Q Y, et al. Research progress on the mechanism of quercetin on Alzheimer's disease [J]. *J Pharm Res*, 2022, 41(1): 48-52, 63.
- [24] ORHAN I E. Cholinesterase inhibitory potential of quercetin towards Alzheimer's disease-a promising natural molecule or fashion of the day? -a narrowed review [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19(12): 2205-2213.
- [25] CHEN C H, ZHOU W H, LIU S C, et al. Increased NF- κ B signalling up-regulates BACE1 expression and its therapeutic potential in Alzheimer's disease [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15(1): 77-90.
- [26] LEE T H, PARK S, YOU M H, et al. A potential therapeutic effect of saikosaponin C as a novel dual-target anti-Alzheimer agent[J]. *J Neurochem*, 2016, 136(6): 1232-1245.
- [27] CHEN L, ZHOU Y P, LIU H Y, et al. Long-term oral administration of hyperoside ameliorates AD-related neuropathology and improves cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Neurochem Int*, 2021, 151: 105196.
- [28] 刘蓓,李冀宏,王冕,等. 黄酮类化合物减轻阿尔茨海默病A β 沉积及Tau过度磷酸化的作用[J]. *生命的化学*, 2023, 43(4): 570-578.
- LIU B, LI J H, WANG M, et al. Effects of flavonoids on reducing A β deposition and Tau hyperphosphorylation in Alzheimer's disease[J]. *Chem Life*, 2023, 43(4): 570-578.
- [29] SHEN X Y, LUO T, LI S, et al. Quercetin inhibits okadaic acid-induced tau protein hyperphosphorylation through the Ca²⁺-calpain-p25-CDK5 pathway in HT22 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(2): 1138-1146.
- [30] LIBRO R, BRAMANTI P, MAZZON E. The role of the Wnt canonical signaling in neurodegenerative diseases [J]. *Life Sci*, 2016, 158: 78-88.
- [31] 赵雨薇,甄艳杰,戴月英,等. 槲皮素对阿尔茨海默症神经保护作用研究[J]. *神经药理学报*, 2020, 10(5): 55-64.
- ZHAO Y W, ZHEN Y J, DAI Y Y, et al. Study on the neuroprotective mechanism of quercetin in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropharmacol*, 2020, 10(5): 55-64.
- [32] HAYES M T. Parkinson's disease and parkinsonism [J]. *Am J Med*, 2019, 132(7): 802-807.
- [33] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5): 385-397.
- [34] 杨盼,毛凌毓,刘长青,等. 帕金森病发病机制及治疗研究进展[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2023, 44(5): 474-479.
- YANG P, MAO L Y, LIU C Q, et al. Research progress in the pathogenesis and treatment of Parkinson's disease [J]. *J Qiqihaer Med Coll*, 2023, 44(5): 474-479.
- [35] 易美汝,何庆,李超凡,等. 黄芩有效成分治疗帕金森病作用机制研究进展[J]. *江苏中医药*, 2024, 56(5): 72-76.
- YI M R, HE Q, LI C F, et al. Review of pharmacological mechanism of active ingredients of *Scutellaria baicalensis* against Parkinson's disease [J]. *Jiangsu J Tradit Chin Med*, 2024, 56(5): 72-76.
- [36] DAS S S, JHA N K, JHA S K, et al. Neuroprotective role of quercetin against alpha-Synuclein-associated hallmarks in Parkinson's Disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2023, 21(7): 1464-1466.
- [37] CAO Y L, MEI Y Y, ZHANG R N, et al. Transcriptional regulation of flavonol biosynthesis in plants [J]. *Hortic Res*, 2024, 11(4): uhae043.
- [38] ALEXANDER C, PARSAAE A, VASEFI M. Polyherbal and

- multimodal treatments: Kaempferol-and quercetin-rich herbs alleviate symptoms of Alzheimer's disease[J]. *Biology*, 2023, 12(11):1453.
- [39] 张成园,朱昕宇,翟婷,等. 黄芪治疗帕金森病机制的研究进展[J]. *华西药理学杂志*, 2024, 39(5):611-616.
ZHANG C Y, ZHU X Y, ZHAI T, et al. Research progress on the mechanism of Astragali Radix on the treatment of Parkinson's disease[J]. *West Chin J Pharm Sci*, 2024, 39(5): 611-616.
- [40] NEGIDA A, HASSAN N M, ABOELDAHAB H, et al. Efficacy of the iron-chelating agent, deferiprone, in patients with Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(2):e14607.
- [41] SALIEV T, SINGH P B. From bench to bedside: Translating cellular rejuvenation therapies into clinical applications [J]. *Cells*, 2024, 13(24):2052.
- [42] PEREZ C A, WEI Y B, GUO M L. Iron-binding and anti-Fenton properties of baicalein and baicalin [J]. *J Inorg Biochem*, 2009, 103(3):326-332.
- [43] WANG W W, HAN R Y, HE H J, et al. Administration of quercetin improves mitochondria quality control and protects the neurons in 6-OHDA-lesioned Parkinson's disease models [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(8):11738-11751.
- [44] 张前,杨浩,陈博,等. 黄芩苷防治中枢神经系统疾病的研究进展[J]. *中国药师*, 2017, 20(2):327-331.
ZHANG Q, YANG H, CHEN B, et al. Research advance in baicalin in the prevention and treatment of central nervous system diseases[J]. *China Pharm*, 2017, 20(2):327-331.
- [45] KLEMMENSEN M M, BORROWMAN S H, PEARCE C, et al. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders [J]. *Neurotherapeutics*, 2024, 21(1):e00292.
- [46] DE OLIVEIRA M R, NABAVI S F, HABTEMARIAM S, et al. The effects of baicalein and baicalin on mitochondrial function and dynamics: A review [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 100:296-308.
- [47] LI F, LIU J G, TANG S F, et al. Quercetin regulates inflammation, oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial structure and function in H9C2 cells by promoting PVT1 expression[J]. *Acta Histochem*, 2021, 123(8):151819.
- [48] TAN G H, LIU Y Y, HU X L, et al. Neuregulin 1 represses limbic epileptogenesis through ErbB4 in parvalbumin-expressing interneurons [J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(2): 258-266.
- [49] 王一晰,黄柏玮. 癫痫相关诱发机制及治疗方法的研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2024, 27(9):1168-1172.
WANG Y X, HUANG B W. Progress in the research of related induced mechanism and treatment of epilepsy [J]. *Chin J Pract Nerv Dis*, 2024, 27(9):1168-1172.
- [50] 王钦,刘金文,范晶晶,等. 基于TNF- α /TNFR1/TRADD信号通路探讨定痫丸对癫痫小鼠海马神经元凋亡的影响[J]. *中药材*, 2024, 47(12):3097-3102.
WANG Q, LIU J W, FAN J J, et al. Effect of Dingxian pill on hippocampal neuron apoptosis in epileptic mice based on TNF- α /TNFR1/TRADD signaling pathway [J]. *J Chin Med Mater*, 2024, 47(12):3097-3102.
- [51] 钟佳霖,张茂福,高旅,等. 中药药对抗癫痫药理作用的研究进展[J]. *中草药*, 2024, 55(22):7870-7879.
ZHONG J L, ZHANG M F, GAO L, et al. Research progress on anti-epileptic pharmacological effect of herb pair in traditional Chinese medicine [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(22):7870-7879.
- [52] MUSI N, VALENTINE J M, SICKORA K R, et al. Tau protein aggregation is associated with cellular senescence in the brain[J]. *Aging Cell*, 2018, 17(6):e12840.
- [53] YAZBECK H, YOUSSEF J, NASREDDINE W, et al. The role of candidate pharmacogenetic variants in determining valproic acid efficacy, toxicity and concentrations in patients with epilepsy[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1483723.
- [54] ETHEMOGLU O, CALK M, KOYUNCU I, et al. Interleukin-33 and oxidative stress in epilepsy patients[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 176:106738.
- [55] DASH U C, BHOL N K, SWAIN S K, et al. Oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of neurological disorders: Mechanisms and implications [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(1):15-34.
- [56] ZHAO H Y, LI S P, ZHANG H S, et al. Saikosaponin A protects against experimental sepsis via inhibition of NOD2-mediated NF- κ B activation [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(2): 823-827.
- [57] LI C, ZHANG W J, FREI B. Quercetin inhibits LPS-induced adhesion molecule expression and oxidant production in human aortic endothelial cells by p38-mediated Nrf2 activation and antioxidant enzyme induction [J]. *Redox Biol*, 2016, 9:104-113.
- [58] HAO Y Z, GE H X, SUN M Y, et al. Selecting an appropriate animal model of depression [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4827.
- [59] 郝丹丹,李涛,彭小雨,等. 黄酮类化合物抗抑郁作用研究进展[J]. *中国食品学报*, 2024, 24(12):464-478.
HAO D D, LI T, PENG X Y, et al. Research progress on the antidepressant effects of flavonoids [J]. *J Chin Inst Food Sci Technol*, 2024, 24(12):464-478.
- [60] 马大亮,崔红莉,荣卫江,等. 柴胡皂苷A减轻脑缺血再灌注大鼠海马神经元损伤[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2021, 39(5):569-574.
MA D L, CUI H L, RONG W J, et al. Saikosaponin A attenuates hippocampal neuron damage in rats with cerebral ischemia-reperfusion [J]. *Chin J Clin Anat*, 2021, 39(5): 569-574.
- [61] WANG X Y, YANG G F. Saikosaponin A attenuates neural injury caused by ischemia/reperfusion [J]. *Transl Neurosci*, 2020, 11(1):227-235.
- [62] YOU M, FU J M, LV X Z, et al. Saikosaponin b₂ inhibits tumor angiogenesis in liver cancer via down-regulation of VEGF/ERK/HIF-1 α signaling [J]. *Oncol Rep*, 2023, 50(1):136.
- [63] DHIMAN P, MALIK N, SOBARZO-SÁNCHEZ E, et al. Quercetin and related chromenone derivatives as monoamine

- oxidase inhibitors: Targeting neurological and mental disorders[J]. *Molecules*, 2019, 24(3):418.
- [64] 董利平, 崔玉环, 赵宝民, 等. 柴胡皂苷d联合黄芩苷对大鼠缺血/再灌注损伤中Th1/Th2平衡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(16):3918-3920.
- DONG L P, CUI Y H, ZHAO B M, et al. The effect of Chaihu saponin D combined with baicalin on Th1/Th2 balance in rats with ischemia/reperfusion injury [J]. *Chin J Gerontol*, 2016, 36(16):3918-3920.
- [65] 于慧玲, 麻春杰, 盖聪. 小柴胡汤对C6胶质瘤大鼠微血管密度和肿瘤细胞增殖活性的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(11):3056-3058.
- YU H L, MA C J, GAI C. The effect of Xiao Chai Hu decoction on microvascular density and tumor cell proliferation activity in C6 glioma rats [J]. *Chin J Gerontol*, 2014, 34(11):3056-3058.
- [66] 何清, 高圆媛, 邓青, 等. 柴胡及其复方防治抑郁症的药理作用机制及临床应用研究进展[J]. *中医药导报*, 2024, 30(9):83-87.
- HE Q, GAO Y Y, DENG Q, et al. Research progress on pharmacological mechanism and clinical application of Chaihu (*Bupleuri Radix*) and its compound in the prevention and treatment of major depressive disorder [J]. *Guiding J Tradit Chin Med Pharm*, 2024, 30(9):83-87.
- [67] 刘宁宁, 李蓉晖. 中医药治疗脑胶质瘤相关研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(7):220-224.
- LIU N N, LI R H. Related research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of glioma [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2017, 19(7):220-224.
- [68] WANG D W, WANG H, GAO H X, et al. P2X7 receptor mediates NLRP3 inflammasome activation in depression and diabetes [J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(1):28.
- [69] MATTSON M P, MAUDSLEY S, MARTIN B. BDNF and 5-HT: A dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders [J]. *Trends Neurosci*, 2004, 27(10):589-594.
- [70] MU D, MA Q. A Review of antidepressant effects and mechanisms of three common herbal medicines: *Panax ginseng*, *Bupleurum Chinense*, and *Gastrodia elata* [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2023, 22(8):1164-1175.
- [71] SU J, PAN Y W, WANG S Q, et al. Saikosaponin-d attenuated lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors via inhibiting microglia activation and neuroinflammation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 80:106181.
- [72] LIU Z Z, WENG H B, ZHANG L J, et al. *Bupleurum* polysaccharides ameliorated renal injury in diabetic mice associated with suppression of HMGB1-TLR4 signaling [J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(9):641-649.
- [73] LV S M, ZHAO Y F, WANG L, et al. Antidepressant active components of *Bupleurum chinense* DC-*Paeonia lactiflora* Pall herb pair: Pharmacological mechanisms [J]. *Biomed Res Int*, 2022.
- [74] PENG G J, TIAN J S, GAO X X, et al. Research on the pathological mechanism and drug treatment mechanism of depression [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13(4):514-523.
- [75] ZHANG K, HE M Y, WANG F, et al. Revealing antidepressant mechanisms of baicalin in hypothalamus through systems approaches in corticosterone-induced depressed mice [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:834.
- [76] FAN G W, ZHANG Y, JIANG X R, et al. Anti-inflammatory activity of baicalin in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages via estrogen receptor and NF- κ B-dependent pathways [J]. *Inflammation*, 2013, 36(6):1584-1591.
- [77] BUTTERWECK V, KORTE B, WINTERHOFF H. Pharmacological and endocrine effects of *Hypericum perforatum* and hypericin after repeated treatment [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2001, 34(Suppl 1):S2-S7.
- [78] YUAN Q H, YUAN Y, ZHENG Y, et al. Anti-cerebral ischemia reperfusion injury of polysaccharides: A review of the mechanisms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137:111303.
- [79] RUAN Z H, CAO G S, QIAN Y S, et al. Single-cell RNA sequencing unveils Lrg1's role in cerebral ischemia-reperfusion injury by modulating various cells [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1):285.
- [80] MEI Z G, TAN L J, WANG J F, et al. Fermented Chinese formula Shuan-Tong-Ling attenuates ischemic stroke by inhibiting inflammation and apoptosis [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(3):425-432.
- [81] 付宝生, 张健, 张祥建, 等. SIRT1在缺血性脑血管病中的作用和机制 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2014, 22(4):310-312.
- FU B S, ZHANG J, ZHANG X J, et al. The role and mechanism of SIRT1 in ischemic cerebrovascular diseases [J]. *J Brain Nerv Dis*, 2014, 22(4):310-312.
- [82] 黄紫霞, 吴明月, 许峰, 等. 柴胡皂苷A通过抑制氧化应激和铁死亡减轻过氧化氢诱导的人脐静脉内皮细胞损伤 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(1):43-48.
- HUANG Z X, WU M Y, XU F, et al. Saikosaponin A inhibits oxidative stress and ferroptosis and reduces the injury of human umbilical vein endothelial cells induced by hydrogen peroxide [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(1):43-48.
- [83] PAPAGEORGIOU A A, GOUTAS A, TRACHANA V, et al. Dual role of SIRT1 in autophagy and lipid metabolism regulation in osteoarthritic chondrocytes [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(11):1203.
- [84] LIU W, LIU L B, LI H, et al. Targeted pathophysiological treatment of ischemic stroke using nanoparticle-based drug delivery system [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1):499.
- [85] 崔玉环, 董利平, 赵宝民, 等. 柴胡皂苷d联合黄芩苷对脑缺血再灌注损伤大鼠抗氧化酶的影响 [J]. *河北北方学院学报:自然科学版*, 2017, 33(2):11-14.
- CUI Y Y, DONG L P, ZHAO B M, et al. Effects of saikosaponin d combined with baicalin on antioxidant enzymes in rat with cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *J Hebei North Univ: Nat Sci Ed*, 2017, 33(2):11-14.
- [86] FROSSI B, DE CARLI M, PIEMONTE M, et al. Oxidative microenvironment exerts an opposite regulatory effect on cytokine production by Th1 and Th2 cells [J]. *Mol Immunol*,

- 2008,45(1):58-64.
- [87] ZHAO X, LIU J Y, GE S S, et al. Saikosaponin a inhibits breast cancer by regulating Th1/Th2 balance [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10:624.
- [88] KIDD P. Th1/Th2 balance: The hypothesis, its limitations, and implications for health and disease [J]. *Altern Med Rev*, 2003, 8(3):223-246.
- [89] XU S C, TANG L, LI X Z, et al. Immunotherapy for glioma: Current management and future application [J]. *Cancer Lett*, 2020, 476:1-12.
- [90] JIA R X, MENG D D, GENG W. Advances in the anti-tumor mechanisms of saikosaponin D [J]. *Pharmacol Rep*, 2024, 76(4):780-792.
- [91] 刘桂梅, 郑蕊, 刘晓斌, 等. 柴胡皂苷D诱导内质网应激增强胶质瘤细胞替莫唑胺敏感性的机制 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(6):1105-1114.
- LIU G M, ZHENG R, LIU X B, et al. Mechanism of saikosaponin D enhancing temozolomide sensitivity in glioma cells via inducing endoplasmic reticulum stress [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2024, 40(6):1105-1114.
- [92] LAKES Y B, MOYE S L, MO J, et al. Econazole selectively induces cell death in NF1-homozygous mutant tumor cells [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(12):101309.
- [93] TANG L, MEI Y J, SHEN Y, et al. Nanoparticle-mediated targeted drug delivery to remodel tumor microenvironment for cancer therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16:5811-5829.
- [94] CHENG T, YING M Y. Antitumor effect of saikosaponin a on human neuroblastoma cells [J]. *Biomed Res Int*, 2021. doi: 10.1155/2021/5845584.
- [95] 郝军荣, 沈丽霞. 治疗神经胶质瘤中药有效成分的研究进展 [J]. *神经药理学报*, 2012, 2(5):57-64.
- HAO J R, SHEN L X. Research progress of the effective constituent of traditional Chinese medicine used in treatment of gliomas [J]. *Acta Neuropharmacol*, 2012, 2(5):57-64.
- [96] WONG V K, LI T, LAW B Y, et al. Saikosaponin-d, a novel SERCA inhibitor, induces autophagic cell death in apoptosis-defective cells [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(7):e720.
- [97] FENG J L, XI Z C, JIANG X, et al. Saikosaponin A enhances Docetaxel efficacy by selectively inducing death of dormant prostate cancer cells through excessive autophagy [J]. *Cancer Lett*, 2023, 554:216011.
- [98] WEI H L, DU T Y, ZHANG W W, et al. Investigating the therapeutic mechanisms of total saikosaponins in Alzheimer's disease: A metabolomic and proteomic approach [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2025, 18(1):100.
- [99] HUANG J H, ZHANG X Y, YANG X P, et al. Baicalin exerts neuroprotective actions by regulating the Nrf2-NLRP3 axis in toxin-induced models of Parkinson's disease [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 387:110820.
- [100] HUANG M N, YAN Y, DENG Z H, et al. Saikosaponin A and D attenuate skeletal muscle atrophy in chronic kidney disease by reducing oxidative stress through activation of PI3K/Akt/Nrf2 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2023, 114:154766.
- [101] 沈钦海, 张盟辉, 秦召敏, 等. 槲皮素预处理调节 AMPK/mTOR 信号通路介导的自噬途径改善大鼠肝缺血再灌注损伤 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(3):16-22.
- SHEN Q H, ZHANG M H, QIN Z M, et al. Quercetin pretreatment modulates the autophagy pathway mediated by the AMPK/mTOR signaling pathway and improves liver ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *China J Comp Med*, 2022, 32(3):16-22.
- [102] 杨洪军, 李贤煜, 陈鹏, 等. 中药复方的现代基础研究进展述评 [J]. *中国科学基金*, 2024, 38(3):387-395.
- YANG H J, LI X Y, CHEN P, et al. The review of modern advances in basic research on compound formulas of traditional Chinese medicine [J]. *Bull Natl Nat Sci Found China*, 2024, 38(3):387-395.
- [103] 吴丹, 高耀, 向欢, 等. 基于网络药理学的柴胡抗抑郁作用机制研究 [J]. *药学报*, 2018, 53(2):210-219.
- WU D, GAO Y, XIANG H, et al. Exploration into mechanism of antidepressant of Bupleuri Radix based on network pharmacology [J]. *Acta Pharm Sin*, 2018, 53(2):210-219.
- [104] FILIPCZAK N, PAN J Y, YALAMARTY S S K, et al. Recent advancements in liposome technology [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 156:4-22.
- [105] 杜立达, 张雯, 宋俊科, 等. 老药新用研究策略与应用 (1)——基于临床治疗需求的老药新用研究 [J]. *医药导报*, 2023, 42(2):150-154.
- DU L D, ZHANG W, SONG J K, et al. Drug repurposing (1): Strategies and applications on clinical needs [J]. *Her Med*, 2023, 42(2):150-154.
- [106] 胡彦君, 王雅琪, 王勇平, 等. 中药药效组分群筛选、配伍思路及质控模式探讨 [J]. *中草药*, 2016, 47(17):2965-2971.
- HU Y J, WANG Y Q, WANG Y P, et al. Study on efficient components recognition, compatibility ideas, and quality control mode for Chinese materia medica [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2016, 47(17):2965-2971.
- [107] 宋小雪, 闫丽莉, 张文妮, 等. 柴胡化学成分、药理作用研究进展及其质量标志物预测 [J]. *中医药信息*, 2025, 42(2):76-81.
- SONG X X, YAN L L, ZHANG W W, et al. Research progress of chemical components, pharmacological action and quality marker prediction of Bupleuri Radix [J]. *Inf Tradit Chin Med*, 2025, 42(2):76-81.
- [108] LI Z Y, GUO Z, LIU Y M, et al. Neuroprotective effects of total saikosaponins of *Bupleurum yinchowense* on corticosterone-induced apoptosis in PC12 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 148(3):794-803.
- [109] MAHALMANI V, SINHA S, PRAKASH A, et al. Translational research: Bridging the gap between preclinical and clinical research [J]. *Indian J Pharmacol*, 2022, 54(6):393-396.

[责任编辑 孙丛丛]