

基于“肝为气之治”理论探讨柴胡抗肝癌作用机制的研究进展

郁雯^{1*}, 刘松江^{2#}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年8月7日; 录用日期: 2026年9月1日; 发布日期: 2026年9月8日

摘要

肝癌作为发病率极高的恶性肿瘤之一, 同样也是恶性肿瘤死亡率极高的恶性肿瘤之一, 其发生发展与“肝主疏泄、调畅气机”功能失常密切相关。近年来, 中医药在肝癌的治疗与预后中具有独特优势。文章基于“肝为气之治”核心理论探讨了疏肝要药“柴胡”及其主要活性成分(如柴胡皂苷A、D、B2等)抗肝癌的主要作用机制。研究发现, 柴胡及其活性成分可以通过诱导肿瘤细胞凋亡、抑制增殖与细胞周期阻滞、抑制肿瘤血管生成、调节细胞自噬、改善肿瘤免疫微环境以及调控NF- κ B、PI3K/AKT等关键信号通路等多种途径抑制肝癌的发生发展。为中医药抗肝癌提供新的用药思路和方法。

关键词

肝癌, 柴胡, “肝为气之治”

Research Progress on the Anti Hepatoma Mechanism of Chaihu Based on the Theory of “Liver as Qi”

Wen Yu^{1*}, Songjiang Liu^{2#}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: August 7, 2026; accepted: September 1, 2026; published: September 8, 2026

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 郁雯, 刘松江. 基于“肝为气之治”理论探讨柴胡抗肝癌作用机制的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 831-839. DOI: 10.12677/acm.2026.1693111

Abstract

In recent years, traditional Chinese medicine has unique advantages in the treatment and prognosis of liver cancer. Based on the core theory of “liver is the treatment of Qi”, this paper discusses the main mechanism of action of *Bupleurum* and its main active components (such as Saikosaponin A, D, B2, etc.) against liver cancer. Studies have found that *Bupleurum chinense* and its active components can inhibit the occurrence and development of liver cancer by inducing tumor cell apoptosis, inhibiting proliferation and cell cycle arrest, inhibiting tumor angiogenesis, regulating cell autophagy, improving tumor immune microenvironment, and regulating key signaling pathways such as NF- κ B and PI3K/AKT to provide new drug ideas and methods for TCM anti liver cancer.

Keywords

Liver Cancer, *Bupleurum chinense*, “Treatment of Liver as Qi”

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝癌为临床上常见的恶性肿瘤, 具有发病隐匿, 前期不易诊断、晚期致死率高等特点[1]。肝癌的发生与多种因素相关包括乙型肝炎病毒, 丙型肝炎病毒及脂肪肝等相关[2]。由于肝的解剖位置特殊, 目前西医治疗肝癌常使用手术治疗(包括肿瘤消融术)与化疗治疗, 这虽然可在一定程度上阻遏该病的发展, 但这种治疗随时间会产生耐药性且副作用较大[3]。近年来, 中医药在治疗肝癌方面针对其发病症状的改善, 癌痛的减轻和减缓, 及生存期延长等方面发挥重要作用。

2. “肝为气之治”理论对肝癌的密切关系

肝癌在中医学中属于“积聚”“肝积”“癥瘕”“鼓胀”“肥气”[4], 历代医家对肝癌发生机制的认识有所不同, 但可归于本虚标实这一病机[5]。其形成多因脏腑功能失调、机体正气虚损, 加之邪毒内侵、饮食失调、七情内伤等因素, 致气虚、热毒、痰湿等病理产物互结于肝, 日久而成。现代医家多以抗癌解毒、补益气血、散结消癥、清热化湿、活血化痰为肝癌基本治法; 其中, 国医大师张震倡导以“‘一体两翼’为基础, 疏调气机为治法”的治疗理论论治肝癌, 临床应用以“柴胡 10 g”为君药自拟“疏调气机汤”疏肝辅以补肾健脾, 终实现整体气机的疏调[6]。由此可见, 柴胡与气机的关系在肝癌治疗中的应用。

肝为气之治, 治肝先治气。气是构成人体的基本元素, 气化是气、血、津液之间相互转化的原动力, 肝气的治理、调节和制约作用出现异常, 那么气、血、精、津液的生成输布就会发生异常, 体内应运而生的就会出现湿、热、瘀、毒等病理产物, 进而出现微环境失调, 导致肝癌的发生[7]。“夫百病皆生于气, 气顺则百病消, 一有不调, 则百病生焉。人之多难者, 在不知气之理, 亦不知调气之法。”印证了疾病的发生其根本原因在于气机运化失常。周学海在《读医随笔》中云: “肝者, 贯阴阳, 统血气……握升降之枢者也”[8]。点明了肝对全身的气机调达具有重要意义。

肝癌的核心病机为肝郁气滞, 兼夹血瘀、痰湿、热毒。因此在肝癌全程治疗中, 当以疏肝理气为主

导, 肝气得调则津血得运, 诸积自化[9]。肝受到外邪侵袭或长期情志郁结等内、外病因的干扰, 致肝疏泻之功能失常, 使气机失调、血运失畅, 甚则日久成瘀成积[10], “毒者, 邪气蕴蓄不解之谓”, 积结日久不解, 癌毒得生; 加之“肝气有余, 化火生痰”, 再“壮火食气”, 形成“壮火之气衰”之势, 进一步蚕食正气, 加剧素体阴阳失衡, 鼓动癌毒涨势, 又会进一步阻碍肝之疏泄, 形成恶性循环。

近年来, 诸多医家将治“肝气”视为肝癌治疗的根本。刘嘉湘国医大师基于“枢机利则百气转”理论, 以治气为核心, 进而调节少阳枢机, 畅通三焦气液, 以柴胡为君药治疗肝癌患者实现长达 9 年的无进展生存期[11]; 张永康教授在治疗中, 遵循“和法”原则, 通过“通上焦, 下津液, 胃气则和”之效, 同样临证以“柴胡”为君药治疗结肠癌术后肝转移的患者, 成功消除, 右肋肿物疼痛症状, 且半年随访显示病情稳定。正和“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”之旨, 可见“肝为气之治”中的“气”不仅仅为肝气, 同样可指脾胃之气[12]。邹建华教授等通过疏泄肝胆气机, 以“柴胡”为君药合四君子汤, 调气与益气并重, 有效控制肿瘤进展达 3 年以上[13]。以上多项研究论证了“柴胡”基于“肝为气之治”理论在治疗肝癌中的作用。

3. 柴胡干预肝癌的主要活性成分

柴胡原名山菜、地熏、茈胡, 始载于《神农本草经》, 最早在《本草纲目》中记载被命名为柴胡, 柴胡辛、苦, 微寒, 归肝、胆、肺经[14]。柴胡具有疏散退热、疏肝解郁、升举阳气, 善于解表退热、疏散少阳半表半里之邪, 用于胸胁苦满等肝郁气滞病症。柴胡为历代医家推崇的“疏肝圣药”, 《名医别录》言“除伤寒心下烦热, 诸痰热结实, 胸中邪逆, 五藏间游气, 大肠停积水胀, 及湿痹拘挛”, 均提示柴胡为顺肝气、散结之要药[15]。

柴胡的活性成分复杂, 主要包括柴胡皂苷(SS)类、黄酮类、糖类、挥发油等化合物, 柴胡的多种成分通过调控炎症、氧化应激、免疫应答及细胞凋亡等通路, 展现出保肝、促进免疫功能、抗肿瘤等药理活性。其中, 柴胡的主要活性成分是 SS, 目前柴胡被鉴定且报道的皂苷类成分已达百余种, 存在形式多为同分异构体, WANG 等研究发现柴胡皂苷类化合物中含量最高的是柴胡皂苷 A(SSA)和柴胡皂苷 D(SSD)[16]。SSA、SSD 同分异构体柴胡皂苷 B1(SSB1)、柴胡皂苷 B2(SSB2)的药理活性治疗肝癌中具有一定潜力。SSB1 通过抑制 STAT3/HSP90, 下调抗凋亡蛋白髓样细胞白血病-1 的表达, 最终诱导肝癌细胞发生凋亡。柴胡黄酮可显著抑制 LPS 激活的巨噬细胞功能, 具体表现为: 降低细胞吞噬活性, 减少促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)及一氧化氮(NO)的基因表达与分泌。此外, 研究表明醋炙柴胡中的特定结构多糖(VRP3-3)通过其独特的化学结构, 与化疗药物(紫杉醇、顺铂等)发挥协同抗肝癌作用[17][18]。

4. 柴胡及其活性成分干预肝癌的作用机制

4.1. 诱导肿瘤细胞凋亡与抑制增殖

细胞凋亡(Apoptosis)是指由基因严格调控的、细胞主动实施的、高度有序的程序性细胞死亡过程。其中, 线粒体在细胞凋亡中发挥着重要作用, 研究表明, 柴胡皂苷 D(SSD)通过调控线粒体进而促进肝癌细胞凋亡, 其核心在于调节 Bcl-2 蛋白家族平衡, 也就是降低抗凋亡蛋白 Bcl-2 与促凋亡蛋白 Bax 的比值, 从而诱导线粒体外膜通透性增加, 导致细胞色素 C 等凋亡因子释放, 进而启动下游胱天蛋白酶(Caspase)依赖性的级联反应, 最终程序性令肝癌细胞死亡[19]。此外, SSD 通过降低抑凋亡蛋白与促凋亡蛋白的比值, 进而抑制 NF- κ B/MAPK 信号通路的异常活化, 其中 Bax 或 Bak 的激活是启动此凋亡途径所必需的, 进而抑制肿瘤细胞的基因转录和炎症介质的分泌[20], 共同协同促进凋亡进程。实验表明: 在人肝癌细胞系 Hep3B 模型中, SSD 能促使 DNA 损伤诱导转录因子表达上调, 引发癌细胞经历胱天蛋白酶依赖性细

胞凋亡及非胱天蛋白酶依赖性的类似凋亡过程, 进一步验证了柴胡及其活性成分诱导细胞凋亡的途径多样性。Zhao 等的研究表明柴胡为君药的小柴胡汤在体内外均能通过上调促凋亡蛋白 Bax、下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 以及细胞周期蛋白 CDK4 和 Cyclin-D1, 从而诱导肝癌细胞凋亡并抑制其增殖[21]。

肿瘤细胞的异常增殖是肿瘤生长和发展的原因。柴胡的不同成分通过多靶点抑制肿瘤细胞增殖和诱导周期阻滞。研究表明, 柴胡皂苷 B2 (SSB2)通过干预去乙酰化酶 6 (Sirt6)介导的糖代谢通路, 进而阻碍了肝癌细胞增殖所需的能量供应, 从而抑制其恶性生长[22]。同时, 在 SK-BR-3 细胞系中, 柴胡皂苷 D 能使细胞在合成后期停滞, 柴胡多糖根中分离的酸性水溶性多糖, 也能以剂量依赖性的方式诱导肿瘤细胞阻滞在 DNA 合成期(S 期)停滞, 直接干扰其分裂周期[23]。实验表明, 柴胡中含有的黄酮类成分如异鼠李素和槲皮素处, 经细胞计数试剂盒 8 (CCK-8)检测表明异鼠李素和槲皮素对肝癌细胞中的 MHCC97H 和 HCCLM3 细胞均表现出显著的细胞毒性, 可以有效抑制细胞的活力[24]。

化疗作为治疗肝癌的主要手段之一, 而柴胡成分与化疗药物展现出协同增效作用。实验表明, 柴胡皂苷 D(SSD)联合阿霉素能够增强阿霉素抑制 H22 肝癌细胞的增殖: 柴胡皂苷 D 对 H22 细胞活性及阿霉素抑制细胞增殖的影响与对照组(未经药物处理)比较, 阿霉素呈剂量相关性抑制 H22 细胞生长, 0.5~16 $\mu\text{g/mL}$ 柴胡皂苷 D 不影响 H22 肝癌细胞增殖, 但能增强阿霉素的细胞增殖抑制作用, 促进细胞摄取阿霉素, 增加 H22 细胞体积, 阻止阿霉素诱导的细胞变小, 柴胡皂苷 D 质量浓度 8 $\mu\text{g/mL}$ 作用最佳[25]。

细胞凋亡与增殖的动态失衡, 可归属于中医“正虚邪盛”与“气机失调”的核心病机。肿瘤细胞异常增殖即属“阴成形”太过, 而细胞凋亡受阻则为“阳化气”不足。肝主疏泄, 调畅气机, 气机郁滞则推动无力, 导致机体内“气-血-精-津液”的输布失常, 代谢废物与病理产物(相当于促增殖信号、炎症因子)不断蓄积, 形成“积聚”之所。

4.2. 抑制肿瘤血管生成

肿瘤血管生成是肿瘤生长, 侵袭和转移的先决条件。异常的肿瘤新生血管网络是肝癌微环境的重要特征[26], 肿瘤血管的结构缺陷与功能紊乱会导致组织缺氧, 间质高压及血流灌注异常, 进而促进肿瘤进展, 因此, 抑制肿瘤血管生成是抑制肝癌进展的重要方法[27]。

柴胡的活性成分在抑制肿瘤血管生成方面具有潜力。柴胡皂苷 B2 (SSB2)可以降低肝癌细胞中血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)的表达, 并通过调节 VEGF/ERK/HIF-1 α 信号通路有效抑制血管生成[28], 并且抑制 VEGF 信号向下游细胞外信号调节激酶(ERK)的传导, 并降低缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的稳定性, 从而在转录水平上抑制血管生成相关基因的表达[29]。此外, 柴胡皂苷 A (SSA)通过调节 VEGFR2 (VEGF 受体 2)/SFK (Src 家族激酶)/Akt 信号通路的活性, 进一步影响上皮-间质转化(EMT)过程中相关蛋白的表达, 进而发挥其抗侵袭和抗转移的活性[30]。

肿瘤新生血管的形成, 与中医“瘀血”及“络脉”理论密切相关。“肝主藏血”, 肝失疏泄则血行失畅, 久而成瘀。“瘀血”不仅是病理产物, 亦是致病因素, 瘀阻络脉则为肿瘤新生血管提供营养通路, 柴胡“疏肝理气”, 是从分子层次实现“活血化瘀、通络散结”拆解肿瘤赖以生存的“血瘀-新生-侵袭”恶性链条, 最终达到“疏其络道, 断其滋养”之效。

4.3. 调节肿瘤细胞自噬

自噬作为细胞内容酶体降解过程, 在癌症细胞存活、死亡、增殖及肿瘤休眠调节中作用复杂且具双重性。在肝癌形成初期, 自噬担任癌症抑制剂的角色, 能够阻止正常肝组织细胞向癌细胞的恶性转化[31]。而在肝癌的进展和转移阶段, 自噬作用则与肿瘤的生长呈正相关[32] [33]。

研究表明, 柴胡皂苷 D (SSD)为直接诱导肝癌细胞的自噬和凋亡的关键活性成分。SSD 可以抑制哺

乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的磷酸化。mTOR 是调控细胞生长与自噬的关键枢纽, 其活性被抑制可促进自噬的开始。在辐射损伤模型中, SSD 通过此途径还可显著增加辐射引起的人肝癌细胞(HePaRG)凋亡, 抑制 HePaRG 的增殖, 李洪芳等通过体外实验证实, SSD 可与 HepaRG 中的细胞色素 P450 (CYP450)酶亚型 CYP3A4、CYP1A2、CYP2D6 的氨基酸残基通过氢键和疏水相互作用结合, 从而诱导 CYP2D6 和 CYP1A2 的蛋白表达, 同时抑制 CYP3A4 mRNA 的表达, 通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)磷酸化而促进自噬[34], 显示出协同增敏效应。许严伟等的研究发现, SSD 诱导的自噬可产生药物增效作用, 该过程能显著上调肝癌细胞膜上有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1)蛋白的表达增强细胞自噬和线粒体活性, 促进有机阴离子转运多肽 1B1 蛋白的表达, 减少细胞外基质的累积, 靶向地提高阿霉素在肝癌细胞内的富集浓度与杀伤效率, 有效治疗小鼠肝癌。

自噬作为细胞内的“清道夫”机制, 与中医“津液代谢”及“痰浊”理论存在深层契合。中医认为“脾为生痰之源”, 三焦为“水液之通道”, 气机不畅则水津不布, 停滞为“痰湿”。在癌毒作用下, “痰、瘀、毒”互结, 恰似自噬功能失调所致的受损细胞器及异常蛋白堆积。柴胡通过激活自噬, 相当于疏利三焦、调畅气机后, “气能化津”功能的恢复, 促进“痰湿浊毒”的降解与清。

4.4. 调节肿瘤免疫微环境

肝癌的进展与肿瘤微环境中的高度免疫机制密切相关, 肿瘤微环境具备的特征包括: 1) 淋巴细胞亚群失调, 如调节性 T 细胞(Treg)增加和细胞毒性 CD8+T 细胞功能耗竭[35]。2) 免疫抑制性细胞因子(如 IL-10, TGF- β)富集, 而效应性细胞因子(如 IFN- γ , TNF- α)分泌不足; 3) 免疫检查点分子(如 PD-1/PD-L1)的过度表达, 导致 T 细胞失活[36]。逆转这一抑制性微环境是激活机体抗肿瘤免疫的关键。

柴胡及其成分可通过多方面调节上述过程, 在调节淋巴细胞平衡方面, 研究表明, 柴胡皂苷 D (SSD) 能够抑制二乙基亚硝胺溶液灌胃诱导的原发性肝癌大鼠肿瘤生长, 下调血清中 ALT 及 CD4+T/CD8+T 细胞的比值, 通过改善肝功能及调节免疫达到抗肝癌作用。在激活特异性细胞免疫方面, 学者研究发现柴胡可激活 CD4+记忆 T 细胞, 促进其高效分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和干扰素- γ (IFN- γ), 所产生的 IFN- γ 通过激活 JAK-STAT 信号通路, 上调肿瘤细胞中 PD-L1 的表达[37]。而经生物信息学研究分析, 柴胡可能通过作用于三个核心预后基因基质金属蛋白酶 1 (MMP1)、NAD(P)H 醌氧化还原酶 1 (NQO1)和 Polo 样激酶 1 (PLK1)等免疫调节与预后相关的核心基因来影响微环境, 进而使肝癌患者受益, 并改善预后。进一步达到抵抗肿瘤细胞的作用, 从而对患者的预后产生积极影响。Zhang 等的研究进一步提供了关键的分子通路证据, 其发现柴胡-白芍药对可通过激活磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN)/程序性死亡配体 1(PD-L1)信号轴, 进而影响肿瘤内 T 细胞的分化与功能, 从而抑制肝癌生长[38]。

肿瘤免疫微环境的失衡, 从根本上属于“正邪交争”格局的宏观体现。上述对肿瘤微环境的双重调节, 体现了“疏肝理气以安五脏, 扶正祛邪以平阴阳”的治癌策略, 是中医“调气以复衡”思想在分子免疫层面的精准映射。

4.5. 调控关键信号通路

肝癌的发生发展与 NF- κ B、PI3K/AKT 等多条细胞内信号通路的异常持续激活密切相关[39]。柴胡活性成分通过抑制这些通路中关键蛋白(如 p-PI3K, p-AKT, NF- κ B)的磷酸化或表达, 阻断下游促生存、促增殖、抗凋亡信号的传导, 从分子层面抑制肝癌的生长发展。

研究证明, 在核因子- κ B (NF- κ B)通路方面, Lei 等的研究证实, 柴胡皂苷 b2 (SSB2)通过调控丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 4 (STK4)/白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (IRAK1)/NF- κ B 信号轴来抑制原发性肝癌的发

展[29]; 基于 UPLC-Q-TOF-MS 技术与网络药理学预测, 发现柴胡皂苷 a (SSA)和柴胡皂苷 d (SSD)可以通过抑制肝癌 HepG2 细胞中磷酸化 PI3K (p-PI3K)和磷酸化 AKT (p-AKT)蛋白的表达水平, 以 PI3K/AKT 通路发挥抗肝癌作用, 在磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/AKT)通路方面, Zou 等基于网络药理学与实验验证发现, 柴胡皂苷 A (SSA)和柴胡皂苷 D (SSD)能显著抑制肝癌 HepG2 细胞中磷酸化 PI3K (p-PI3K)和磷酸化 AKT (p-AKT)蛋白的表达, 从而阻断这条促进细胞存活与增殖的关键通路。此外[40], Xu 等的研究显示, 复方柴胡化积汤可通过下调 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3)的表达, 进而抑制其下一步中的 PI3K/AKT 信号通路。上述共同阻断了异常信号的传导, 进一步实现了对肿瘤的抑制[41], 柴胡其活性成分对肝癌的关键靶点及具体作用途径见表 1。

信号通路的异常活化, 从中医学角度看, 是“肝气郁滞”所引发的“气有余便是火”在细胞信号网络的连锁反应。NF- κ B 通路的持续激活驱动炎症因子转录, 对应“热毒内蕴”; PI3K/AKT 通路的异常促进细胞生存与增殖, 对应“阴精妄耗, 阳亢无制”; 这些通路相互串扰, 正似“肝郁化火→火毒伤阴→阴虚火旺”的病机传变链条, 共同构筑了“本虚标实、虚实夹杂”的分子基础。

Table 1. Key targets and specific action pathways of the active components of *Bupleurum chinense* on liver cancer
表 1. 柴胡其活性成分对肝癌的关键靶点及具体作用途径

作用机制	主要活性成分/复方	关键靶点及具体作用途径
诱导肿瘤细胞凋亡与抑制增殖	柴胡皂苷 D (SSD)	通过调节 Bcl-2/Bax 蛋白比值, 诱导线粒体途径的胱天蛋白酶依赖性细胞凋亡。
	柴胡皂苷 B2 (SSB2)	通过干预去乙酰化酶 6 (Sirt6)介导的糖代谢重编程, 抑制肝癌细胞的增殖。
	酸性水溶性多糖	以剂量依赖方式, 诱导肿瘤细胞阻滞在 DNA 合成期(S 期), 抑制其分裂。
	小柴胡汤	在体内外模型中, 通过上调促凋亡蛋白 Bax、下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 及细胞周期蛋白 CDK4、Cyclin-D1, 诱导凋亡并抑制增殖。
抑制肿瘤血管生成	柴胡皂苷 B2 (SSB2)	下调血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶-2 (MMP-2)和 MMP-9 的表达, 并干预 VEGF/ERK/HIF-1 α 信号通路, 抑制血管新生。
	柴胡皂苷 A (SSA)	调节 VEGFR2/SFK/Akt 信号通路, 并影响上皮-间质转化 (EMT)过程, 发挥抗侵袭和抗转移活性。
调节肿瘤细胞自噬	柴胡皂苷 D (SSD)	通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)的磷酸化以诱导自噬, 并上调有机阴离子转运多肽 1B1 (OATP1B1)蛋白表达, 从而靶向增强阿霉素的化疗疗效。
调节肿瘤免疫微环境	柴胡皂苷 D (SSD)	在动物模型中下调 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 细胞的比值, 并能激活 CD4 ⁺ 记忆 T 细胞, 促进其分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和干扰素- γ (IFN- γ)。
	柴胡-白芍药对	通过激活磷酸酶与张力蛋白同源物(PTEN)/程序性死亡配体 1 (PD-L1)信号轴, 影响肿瘤免疫微环境, 抑制肝癌生长。

续表

	柴胡皂苷 B2 (SSB2)	通过调控丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 4 (STK4)/白细胞介素-1 受体相关激酶 1 (IRAK1)/核因子- κ B (NF- κ B)信号轴, 抑制原发性肝癌。
调控信号通路	柴胡皂苷 A (SSA) 与柴胡皂苷 D (SSD)	抑制肝癌细胞中磷酸化 PI3K (p-PI3K)和磷酸化 AKT (p-AKT) 蛋白的表达, 从而阻断 PI3K/AKT 信号通路。
	柴胡化积汤	通过下调 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3)的表达, 进而抑制其下游的 PI3K/AKT 信号通路。

5. 结语与展望

近年来, 肝癌的发病率与死亡率居高不下, 由于其进展速度过快, 所以其治疗仍面临巨大挑战, 尽管手术、介入、靶向及免疫治疗等现代医学手段对于抑制肝癌均有明显的效果, 但仍存在不良反应, 耐药复发以及患者生存质量不佳的问题。中医药基于整体观念与辨证论治, 以及“肝为气之治”的理论, 选择疏肝圣药“柴胡”, 从诱导细胞凋亡, 抑制细胞增殖和血管生成, 调节自噬, 调节免疫微环境, 调控关键信号通路等方面探究柴胡及其活性成分在抑制肝癌中的主要作用机制进行了总结, 以期今后柴胡防治肝癌的新药开发提供参考。

尽管柴胡及其活性成分在抗肝癌研究中展示出显著潜力, 但本研究仍存在一些局限性; 1) 柴胡活性成分种类的局限性: 现研究集中于少数几种柴胡皂苷, 对柴胡中如黄酮类, 多糖等其他活性成分抗肝癌的机制研究相对有限, 其与其他治疗的协同或拮抗作用不明。2) 复方配伍与整体机制的阐述较弱: 柴胡临床在使用时常以复方形式应用(小柴胡汤, 柴胡疏肝散或以柴胡为君药的自拟方), 现有研究虽存在复方研究, 但多种成分的联合如何抗肝癌, 做到减毒增效, 仍较为缺乏。3) 临床数据较为缺乏: 目前多数机制停留于动物实验阶段, 缺乏临床数据支持。4) 缺乏不良反应研究: 关于长期使用或者大剂量使用柴胡的肝毒性及其活性成分的毒副作用研究较少, 机制仍不明确。综上所述, 深入研究柴胡有效活性成分治疗肝癌的作用机制意义重大, 未来的研究方向应指向于柴胡有效活性成分的作用探究, 柴胡复方的作用机制, 及以临床为目的的不良反应的研究, 为抗肝癌提供更多选择。

参考文献

[1] 王鹏, 许军英, 黄浩, 等. DRG1 通过调控 c-Myc 磷酸化促进肝癌细胞迁移和侵袭[J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2025, 43(3): 376-86.

[2] 何凤蝶, 王秋童, 胡亚男, 等. 中国人群肝癌发病危险因素病例对照研究的 meta 分析[J]. 现代预防医学, 2022, 49(23): 4230-4240.

[3] 程艳婷, 李洁, 张帮, 等. 基于数据挖掘的肝癌动物模型应用分析与模型构建[J/OL]. 中国实验方剂学杂志: 1-10. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20251711>, 2025-07-27.

[4] 邓渊, 李向向, 石旭, 等. 中草药有效提取物通过调控铁死亡途径抑制肝细胞癌的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2025, 34(11): 1707-1711.

[5] 孙婷婷, 袁子博, 郑玉玲. 郑玉玲运用疏肝消积汤辨治原发性肝癌 TACE 术后经验[J/OL]. 中医学报: 1-8. <https://link.cnki.net/urlid/41.1411.R.20250901.1143.010>, 2025-09-01.

[6] 韩坤余, 赵常国, 朱建平, 等. 国医大师张震“疏调气机”学术思想论治肝癌[J]. 西部中医药, 2026, 39(4): 5-8.

[7] 陈俊辉, 汪鑫, 杜思润, 等. 基于“痞坚之处, 必有伏阳”结合“肝体阴而用阳”理论探讨中医药防治肝细胞癌[J]. 中医肿瘤学杂志, 2025, 7(5): 98-105.

[8] 毛熙妍, 石清兰, 毛德文, 等. 中西医融通背景下肝主疏泄的诠释[J]. 中医药通报, 2025, 24(8): 13-17.

[9] 李华华, 赵文霞. 《伤寒杂病论》实脾理论在原发性肝癌治疗中的应用[J]. 河南中医, 2025, 45(8): 1135-1139.

- [10] 黄依婷, 磨宁芳, 赵嘉欣, 等. 基于网络药理学解析舒肝方调控肝癌肠道菌群机制[J]. 医学研究杂志, 2025, 54(10): 32-39.
- [11] 惠登城, 孙明瑜, 刘嘉湘. 刘嘉湘运用疏利少阳法治疗肝癌经验[J]. 国医论坛, 2021, 36(2): 56-58.
- [12] 康静. 基于数据挖掘技术分析张永康教授运用小柴胡汤组方规律[D]: [硕士学位论文]. 太原: 山西中医药大学, 2021.
- [13] 彭永焕, 黄学宽, 周德奇, 等. 中医药治疗结直肠癌术后复发转移的相关作用机制研究进展[J]. 中国医药科学, 2024, 14(5): 50-53.
- [14] 王晓宇, 张喜召. 柴胡皂苷 D 调控 Wnt/ β -catenin 信号通路改善慢性心力衰竭大鼠心肌纤维化[J]. 河南中医, 2025, 45(10): 1551-1558.
- [15] 徐金铭, 王芳芳, 曹迪, 等. 柴胡及其药对的药理研究进展[J/OL]. 中华中医药学刊: 1-15. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250728.1644.012>, 2025-07-29.
- [16] 王中超, 王明珠, 张守元, 等. 中药经典名方复方制剂研究进展[J]. 亚太传统医药, 2025, 21(10): 235-240.
- [17] Luo, F., Yang, J., Yang, X., Mi, J., Ye, T., Li, G., *et al.* (2024) Saikosaponin D Potentiates the Antineoplastic Effects of Doxorubicin in Drug-Resistant Breast Cancer through Perturbing NQO1-Mediated Intracellular Redox Balance. *Phyto-medicine*, **133**, Article 155945. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155945>
- [18] Wang, X., Gan, J., Han, M., Wu, Y., Liu, L., Zhao, Y., *et al.* (2024) Comparison of Structure and the Synergistic Anti-Hepatocellular Carcinoma Effect of Three Polysaccharides from Vinegar-Baked Radix Bupleuri. *International Journal of Biological Macromolecules*, **282**, Article 136755. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.136755>
- [19] Carcy, R., Coughon, M., Poet, M., Durandy, M., Sicard, A., Counillon, L., *et al.* (2021) Targeting Oxidative Stress, a Crucial Challenge in Renal Transplantation Outcome. *Free Radical Biology and Medicine*, **169**, 258-270. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.04.023>
- [20] 杨丹芬, 康睿, 谢圆媛, 等. 柴胡皂苷 d 对哮喘小鼠气道炎症及 TLR4/NF- κ B 通路的影响[J]. 河北医药, 2022, 44(7): 986-990+995.
- [21] Zhao, J., Liu, L., Zhang, Y., Wan, Y. and Hong, Z. (2017) The Herbal Mixture Xiao-Chai-Hu Tang (XCHT) Induces Apoptosis of Human Hepatocellular Carcinoma Huh7 Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, **14**, 231-241. <https://doi.org/10.21010/ajtcam.v14i3.25>
- [22] 有曼, 陈洁, 何广宏, 等. 柴胡皂苷 b2 对肝癌细胞增殖的影响及机制[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(22): 3281-3285.
- [23] Shi, S., Chang, M., Liu, H., Ding, S., Yan, Z., Si, K., *et al.* (2022) The Structural Characteristics of an Acidic Water-Soluble Polysaccharide from *Bupleurum chinense* DC and Its *in Vivo* Anti-Tumor Activity on H22 Tumor-Bearing Mice. *Polymers*, **14**, Article 1119. <https://doi.org/10.3390/polym14061119>
- [24] 王一萌, 李敬华, 田野, 等. 基于数据挖掘和网络药理学探讨中医药治疗原发性肝癌用药规律和作用机制[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2025, 49(2): 72-77.
- [25] 许严伟, 耿胜男, 王梦琪, 等. 柴胡皂苷 D 对阿霉素治疗小鼠肝癌的靶向导引作用[J]. 中草药, 2021, 52(3): 778-788.
- [26] 张昱航, 许鹏. 从肿瘤微环境角度探讨中晚期肺癌的中医治疗[J]. 吉林中医药, 2021, 41(10): 1387-1392.
- [27] 陈亮. 基于抗血管生成作用探讨中药抗肿瘤作用[J]. 中国医学创新, 2025, 22(1): 170-174.
- [28] 马瑞, 高子涵, 白雪, 等. 柴胡皂苷-b2 对原发性肝癌小鼠血管生成的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(14): 2063-2065.
- [29] Lei, C., Gao, Z., Lv, X., Zhu, Y., Li, R. and Li, S. (2023) Saikosaponin-b2 Inhibits Primary Liver Cancer by Regulating the STK4/IRAK1/NF- κ B Pathway. *Biomedicines*, **11**, Article 2859. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11102859>
- [30] You, M., Fu, J., Lv, X., Wang, L., Wang, H. and Li, R. (2023) Saikosaponin B2 Inhibits Tumor Angiogenesis in Liver Cancer via Down-Regulation of VEGF/ERK/HIF-1 α Signaling. *Oncology Reports*, **50**, Article No. 136. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8573>
- [31] Zhao, M., Ying, L., Wang, R., Yao, J., Zhu, L., Zheng, M., *et al.* (2021) DHX15 Inhibits Autophagy and the Proliferation of Hepatoma Cells. *Frontiers in Medicine*, **7**, Article 591736. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.591736>
- [32] Makino, Y., Hikita, H., Fukumoto, K., Sung, J.H., Sakano, Y., Murai, K., *et al.* (2022) Constitutive Activation of the Tumor Suppressor P53 in Hepatocytes Paradoxically Promotes Non-Cell Autonomous Liver Carcinogenesis. *Cancer Research*, **82**, 2860-2873. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-21-4390>
- [33] Chu, T.H., Chan, H.H., Kuo, H.M., *et al.* (2014) Celecoxib Suppresses Hepatoma Stemness and Progression by Up-Regulating PTEN. *Oncotarget*, **5**, 1475-1490. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.1745>

-
- [34] 李洪芳. 柴胡皂苷 d 对 HepaRG 细胞 CYP450 酶的影响[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2021.
- [35] 李霞, 杨杰雄, 刘西洋, 等. 基于“正虚瘀毒”探讨免疫微环境和代谢重编程在肝癌中的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(14): 100-109.
- [36] Nagarsheth, N., Wicha, M.S. and Zou, W. (2017) Chemokines in the Cancer Microenvironment and Their Relevance in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 559-572. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.49>
- [37] 张振巍, 张娜娜, 张华, 等. 非酒精性脂肪肝中医药治疗的系统生物学研究: 配伍规律解析与多靶点协同机制[J]. 药学前沿, 2025, 29(11): 1878-1886.
- [38] Zhang, F., Zhou, K., Yuan, W. and Sun, K. (2023) Radix Bupleuri-Radix Paeoniae Alba Inhibits the Development of Hepatocellular Carcinoma through Activation of the PTEN/PD-L1 Axis within the Immune Microenvironment. *Nutrition and Cancer*, **76**, 63-79. <https://doi.org/10.1080/01635581.2023.2276525>
- [39] 黄家柏. 经动脉化疗栓塞术联合信迪利单抗和贝伐珠单抗治疗不可切除肝细胞癌的 I b 期临床试验[D]: [硕士学位论文]. 广州: 广州医科大学, 2025.
- [40] Zou, X., Sui, Y., Tang, X.Y., *et al.* (2022) Mechanism of *Bupleurum scorzonerifolium* and *Paeonia lactiflora* Herbal Pair against Liver Cancer: An Exploration Based on UPLC-Q-TOF-MS Combined with Network Pharmacology. *China Journal of Chinese Materia Medica*, **47**, 3597-3608.
- [41] Xu, H., Huang, Y., Li, F., Liu, N., Wang, Y., Qiu, M., *et al.* (2025) Investigation on the Inhibitory Mechanism of Chai Hu Hua Ji Tang on Liver Cancer Based on a Network Pharmacology Analysis. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, **40**, 622-634. <https://doi.org/10.1177/10849785251372756>