

升麻属植物的本草考证及药用物质基础研究进展

林立五, 邱明华*

(中国科学院昆明植物研究所植物化学与西部植物资源持续利用国家重点实验室, 云南 昆明 650201)

摘要: 毛茛科升麻属植物全球约有 18 种, 多为药用, 主要分布在北半球温带; 我国有 8 种, 在我国大部分省份均有分布。该属植物在国内外均有悠久的药用历史。在我国常用于清热解毒、疏风透疹、活血止痛, 而在欧美国家主用于缓解妇女围绝经期因体内激素失衡而导致的潮热、骨质疏松等更年期综合征。本文对升麻属植物的本草考证以及其药用物质基础研究进行综述, 以期对升麻药用植物的临床药用研究提供参考。

关键词: 升麻属; 本草考证; 化学成分; 生物活性; 质量控制

中图分类号: R281; R284

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2024)03-0094-19

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2024.03.015

Research Progress on Materia Medica and the Substantial Fundament of Medicinal Use of *Cimicifuga* spp.

LIN Liwu, QIU Minghua

(State Key Laboratory of phytochemistry and sustainable utilisation of western plant resources,
Kunming Institute of Botany, Chinese Academy of Sciences, Kunming 650201, China)

ABSTRACT: *Cimicifuga* genus has a global distribution of about 18 species, mainly distributed in the northern hemisphere temperate zone. There are eight species distributed in most provinces of China. Some plants of *Cimicifuga* genus has a long history of medicinal use in domestic and at abroad. In China, it is commonly used in flu-like illness, sore throat, and measles, as well as pain relief, while in Europe and the North America, it was mainly used to alleviate menopausal syndromes caused by women's perimenopausal hormonal imbalance, such as hot flash and osteoporosis. In this paper, we review the researches on materia medica of *Cimicifuga* spp. and its medicinal researches, with a hope to provide reference for the subsequent clinical medicinal research.

KEY WORDS: *Cimicifuga*; research on materia medica; chemical composition; biological activity; quality control

毛茛科(Ranunculaceae)升麻属(*Cimicifuga*)植物, 已成为具有广泛药用价值物质的植物来源^[1-4]。在传统医学和日常饮食中均具有一定的用途, 其中一些品种的升麻属植物的治疗价值已经广为人知^[5]。近年研究表明, 升麻属植物是一种重要的植物性生理活性物质来源, 尤其是环阿屯烷型四环三萜类化合物和酚酸类化合物^[6-7]。对于升麻属植物的民族医学用途、植物化学和药理学相关的研究受到了越来越多的关注。随着中药升麻药材及其方剂在临床上的广泛使用, 对其品质标准要求也越发严格。然而现行的中药升麻质

量控制标准, 较为单一, 无法准确反映与评价各产地的升麻药材质量优劣。众所周知, 药材的质量受其生长环境和采收时间等多方面因素的影响, 而现行的管控标准无法满足目前民族药产业快速发展的需要, 因此迫切需要建立科学、有效的评价方法以控制市面中药升麻的产品质量。本文从本草考证、化学成分、生物活性等方面对升麻属进行综述, 并基于中药质量标志物的新思路, 从化学成分特有性、传统功效等方面探讨升麻属植物中的质量标志物, 以期对中药升麻及其相关民族药产品的质量控制研究和开拓中药升麻

基金项目: 国家自然科学基金项目(U1192604, 81960670); 云南省重点研发计划项目(202001AS070012)

作者简介: 林立五(1993-), 男, 在读博士研究生, E-mail: linliwu@mail.kib.ac.cn

* **通信作者:** 邱明华(1963-), 男, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 天然药物化学, E-mail: mhchiu@mail.kib.ac.cn

的基源物种,充分利用国内升麻属植物资源提供参考。据此,我们对该属不同物种的民族医学用途、以及近10年来升麻属植物化学和药理特性进行综述,以期为后续的研究提供有价值的思考。

1 升麻属植物的地理分布及本草考证

1.1 种类及地理分布 中国植物志第二十七卷(1979)记载,目前世界上已知升麻属共有18种,它们主要分布在北半球温带地区。而在我国就有8种,3个变种,主要分布于西藏、云南、四川、浙江、贵州、湖

南、广东、江西、安徽、河南、青海、陕西、河北、甘肃、内蒙古以及东北等地区。升麻属植物可被分为两个亚属:1,小升麻亚属[*Subgen Pityrosperma*(sieb. Et Zucc.) Benth.et Hook],有4个种含3个变种,主要分布在亚洲东部,常生于山地林下或林缘。2,升麻亚属[*Subgen Cimicifuga*(sieb. Et Zucc.)Benth.et Hook](约14种),主要分布在北半球,常生于山地林缘、林中或路旁草丛中,其中在云南省分布就有五个种含两个变种,最常见的为升麻(*Cimicifuga foetida* L.)(图1)^[8-10]。



图1 升麻的植物学特征

分布于中国的升麻属植物是^[11]:

1. 小升麻 *Cimicifuga acerina* (sieb, et Zucc) Tanaka(主要分布在四川、湖北、贵州、湖南、广东、江西、浙江、安徽、河南、陕西、山西、甘肃)含三个变型:

1a 硬毛小升麻(变型) *Cimicifuga acerina* f. *hispidula* Hsiao

1b 紫花小升麻(变型) *Cimicifuga acerina* f. *purpurea* Hsiao

1c 伏毛紫花小升麻(变型) *Cimicifuga acerina* f. *strigulosa* Hsiao

2. 单穗升麻 *Cimicifuga simplex* Wormsk.(主要分布在四川、甘肃、陕西、河北、内蒙古、东北诸省)

3. 云南升麻 *Cimicifuga yunnanensis* Hsiao(云南西北)

4. 大三叶升麻 *Cimicifuga heracleifolia* Kom.(东北三省)

5. 南川升麻 *Cimicifuga nanchuenensis* Hsiao(四川南川)

6. 短果升麻 *Cimicifuga brachycarpa* Hsiao(云南镇雄)

7. 升麻 *Cimicifuga foetida* L.(主要分布在西藏东部、云南、四川、青海、甘肃、陕西、河南、山西)含三变种:

7a 多叶小升麻(变种) *Cimicifuga foetida* L. var. *foliolosa* Hsiao

7b 长苞升麻(变种) *Cimicifuga foetida* L. var. *longibracteata* Hsiao

7c 毛叶升麻(变种) *Cimicifuga foetida* L. var. *velutina* Franch.exFinet et Gagnep.

8. 兴安升麻 *Cimicifuga dahurica*(Turcz.) Maxim(主要分布在山西、河北、内蒙古、东北三省)

分布于云南的升麻属植物有:

1. 短果升麻 *Cimicifuga brachycarpa* Hsiao(产于滇东北镇雄,生于海拔2 000米左右的林中阴湿处)

2. 升麻 *Cimicifuga foetida* L.(产于滇西北楚雄、大理、丽江和中甸等地,生于海拔1 700~2 300米间的山地林缘林中或路旁草丛中)

3. 长苞升麻 *Cimicifuga foetida* L. var. *longibracteata* Hsiao(产于滇西北中甸、德钦一带,海拔3 400米一带山地草坡)

4. 毛叶升麻 *Cimicifuga foetida* L. var. *velutina*

Franch.ex Finet et Gagnep(产于滇西北宾川、大理、洱源一带,生于海拔 3 000~3 200 米间山地)

5. 云南升麻 *Cimicifuga yunnanensis* Hsiao(产于会泽、中甸、丽江一带,生于海拔 2 900~4 100 米的山地林边,草地)

从上述看出,分布在云南省的升麻属植物,除了短果升麻(*Cimicifuga brachycarpa* Hsiao)分布在滇东北外,其他的都分布在滇西北一带。

1999 年 9 月中日联合考察了滇西北的大理、丽江和中甸的部分地区;10 月考察了澜沧江西岸地区,以研究升麻的在云南滇西北的分布情况时明确提出:滇西北是升麻植物分布较为集中的地区,以长苞升麻(*Cimicifuga foetida* L. var. *longibracteata* Hsiao)为主,其中中甸海拔 3 100~3 500 米地段最为常见,且种群数量大;云南升麻的种群数量较升麻少得多,仅分布于海拔 3 500~3 700 米的高山灌丛地区(表 1)。

表 1 升麻在云南的主要生长分布区		
地点	海拔(米)	植被类型
大理苍山	3 300	高山灌丛
丽江干河坝	3 200	灌丛
丽江乌头地	3 500~3 700	高山灌丛
中甸冲江河上段	3 200	灌丛
中甸那帕海后山	3 400	高山灌丛
中甸那帕海前山	3 300	次生灌丛
中甸小格咱附近	3 200	次生草灌丛
澜沧江西岸(贡山)	2 600	落叶阔叶林林缘

1.2 升麻本草考证 在历代本草书籍中,对升麻的释名都主要是针对升麻名字中的“升”字。李时珍在《本草纲目》释名中说:“其叶似麻,其性上升,故名“升麻”。按张揖《广雅》及《吴普本草》所说:“升麻,一名周升麻,而周或指周地,如今人呼川升麻之义。今《别录》作周麻,非省文脱误也”。这里“周或周地”的分析,是符合历史事实的。周,这里指地名,俗称周地或周原,指的是周室发祥地陕西岐山南面。古时升麻产于陕西岐周一带,故有周麻、周升麻之称。升,本意指草木成长,此处又合文王享祭岐山筮升卦而发祥。因此将生长在这一带的周麻称作升麻或周升麻。从宋《图经本

草》分析,升指产地,麻言其形,谓该品产于歧周允升之处,叶形似麻,故谓升麻。但升麻在《神农本草经》和《图经本草》中均未有“其性上升”之义。考升麻上升之说,实倡导于金元。张元素:“升阳气于至阴之下”;李杲:“升胃中清气”。从此才开辟了药用升麻的新途径。从上述看出,升麻之名由来以久,自金元上溯千余年多无“其性上升”之说,故不宜以其性上升而解其名。再者早在南北朝时陶弘景就说,升麻“旧出宁州”,宁州乃西魏之地,属今甘肃庆阳一带;苏颂也说,升麻出陕西。可见升麻产地原在歧周之域,故称周升麻、周麻亦颇为允当。

2 化学成分研究进展

早在 1953 年,就有相关文献对升麻属植物的化学成分进行了研究。经过近六十年的研究,科学家们从该属植物中分离鉴定了大量化合物,并发现了升麻属植物的主要化学成分包括 9,19-环阿屯烷三萜苷、苯丙素类、含氮化合物、少量色酮、黄酮类、4 α -甲基甾体等类化合物^[2]。其中,三萜苷被认为是主要的生物活性成分。迄今为止,从升麻属植物中共分离出 500 多个化合物。分离出的化合物大部分为三萜类化合物。2.1 升麻三萜类化合物 目前对升麻三萜的成分研究相对较少,其所涉及的升麻三萜类化合物根据其氧化程度和与 D 环相连的侧链上的环合方式从结构上大致可分为 9 种结构亚型,主要为:升麻醇(*cimigenol*),氢化升麻醇(*hydroxyshengmanol*),*sheng-manol*,阿克特醇(*acteol*),小升麻醇(*cimiaceroside*),兴安升麻醇(*dahurinol*),绿升麻醇(*foetidonol*),升麻苷 H-1 (*cimicidanol*),15,16-裂环升麻醇(15,16-*seco-cimigenol*)。从 2014 年至今,相关学者先后从 *C. yunnanensis*、*C. heracleifolia*、*C. foetida* 以及 *C. acerina* 的根茎、花和果实中分离鉴定了 47 个升麻三萜及苷类化合物。它们的化合物名称及来源见表 2,其化学结构见图 2。

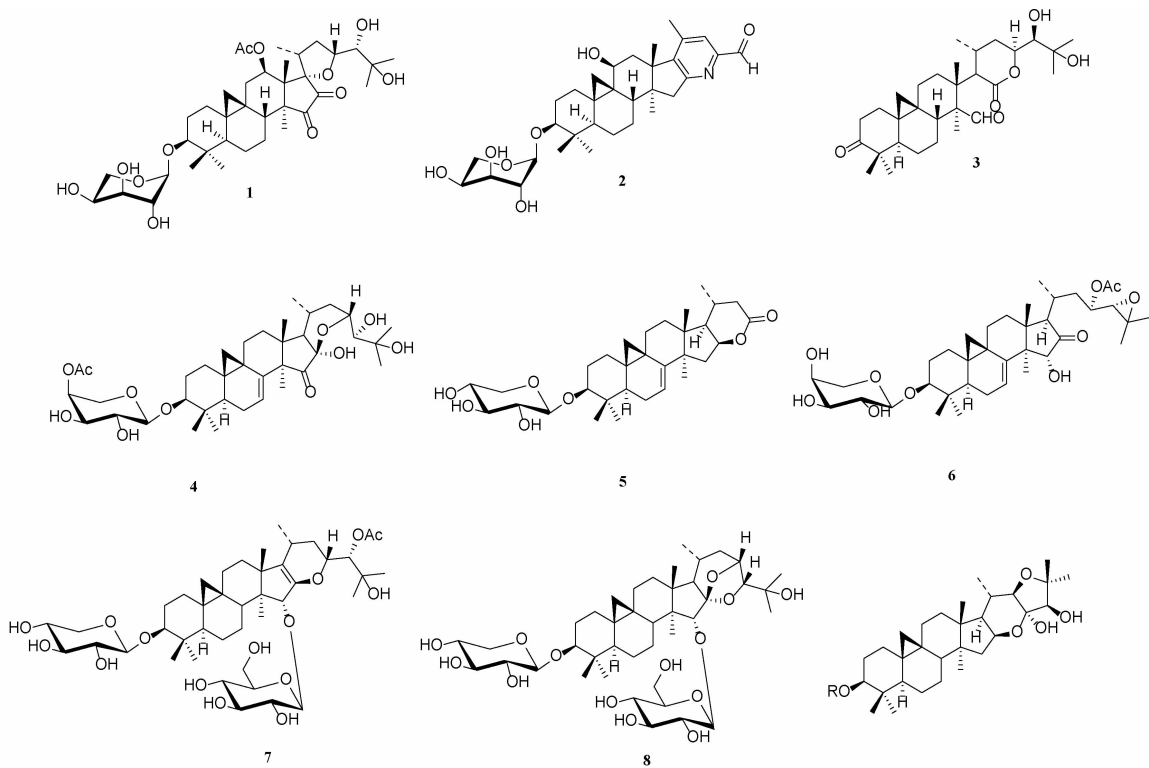
2.2 酚酸类化合物 酚酸类也是升麻属植物主要活性成分之一,从升麻属中发现的酚酸类化合物主要是肉桂酸衍生物,除此之外还有少量含氮类升麻酰胺等。文献报道,升麻属植物中含有丰富的苯丙素类化合物,包括咖啡酸、阿魏酸、异阿魏酸、邻苯二甲酸类酚酸、邻苯二甲酸、菊芋甙、邻苯二甲酸酯等及其

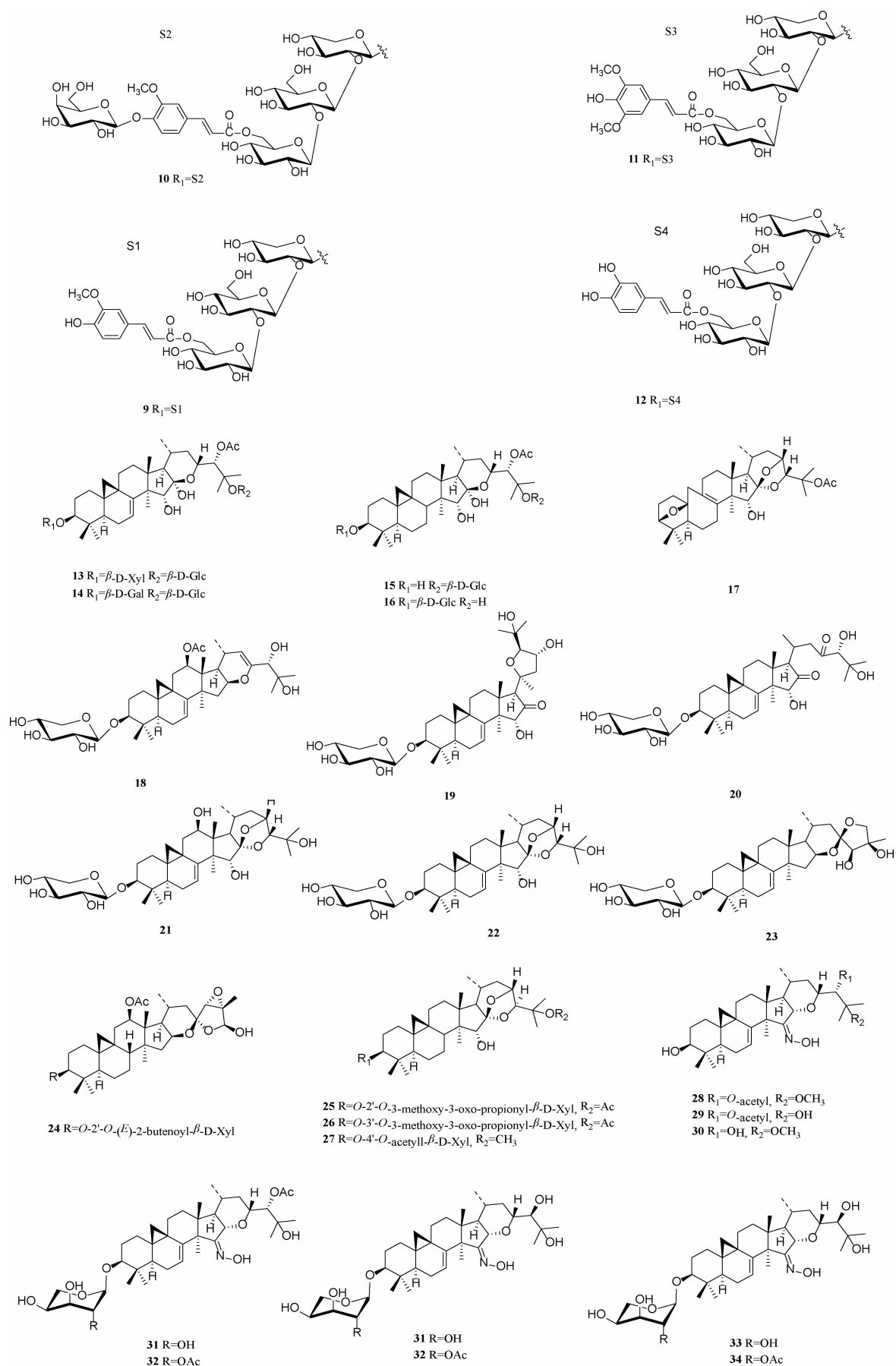
表 2 升麻属植物中的三萜类成分

编号	名称	来源	部位	文献
1	Cimyunnin E (1)	<i>C. yunnanensis</i>	果实	[13]
2	Cimicine B (2)	<i>C. yunnanensis</i>	果实	[13]
3	Cimiheraclein E (3)	<i>C. heracleifolia</i>	根茎	[14]
4	Cimiheraclein F (4)	<i>C. heracleifolia</i>	根茎	[14]
5	Cimiheraclein G (5)	<i>C. heracleifolia</i>	根茎	[14]
6	23- <i>O</i> -acetyl-7(8)-en-shengmanol-3- <i>O</i> -[2'- <i>O</i> -acetyl]- α -L-arabinopyranoside (6)	<i>C. heracleifolia</i>	根茎	[14]
7	24(<i>S</i>)- <i>O</i> -acetylhydroshengmanol-(Δ -16, 17)-enol-3- <i>O</i> - β -D-xylopyranosyl-15- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside (7)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[15]
8	3- <i>O</i> - β -D-xylopyranosyl-cimigenol-15- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside (8)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[16]
9	Cimdalglnoside A (9)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[17]
10	Cimdalglnoside B (10)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[17]
11	Cimdalglnoside C (11)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[17]
12	Cimdalglnoside D (12)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[17]
13	Cimdalglnoside E (13)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[17]
14	Cimdalglnoside F (14)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[17]
15	Cimdalglnoside H (15)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[17]
16	24- <i>epi</i> -25- <i>O</i> -acetylacerinol (16)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[18]
17	25-Anhydro-7, 8-didehydrocimigenol (17)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[18]
18	Asiaticoside I (18)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[19]
19	(20 <i>S</i> , 24 <i>R</i>)-20, 24-epoxy-15 α , 23 β , 25-trihydroxy-3 β -(β -D-xylopyranosyloxy)-9, 19-cycloart-7-en-16-one (19)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[20]
20	11-Dehydro-15 α -hydroxyximicidol-3- <i>O</i> - β -D-xylopyranoside (20)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[20]
21	12 β -Hydroxy-7, 8-didehydrocimigenol-3- <i>O</i> - β -D-xylopyranoside (21)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[20]
22	25- <i>O</i> -acetyl-7, 8-didehydrocimigenol-3- <i>O</i> - β -D-2'-acetyl-xylopyranoside (22)	<i>C. foetida</i>	根茎	[21]
23	Yunnanterpene G (23)	<i>C. foetida</i>	根茎	[22]
24	Acteol-3- <i>O</i> -[2'- <i>O</i> -(<i>E</i>)-2-butenoyl]- β -D-xylopyranoside (24)	<i>C. foetida</i>	根茎	[23]
25	25- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> -[2'- <i>O</i> -3-methoxy-3-oxopropionyl]- β -D-xylopyranoside (25)	<i>C. foetida</i>	根茎	[23]
26	25- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> -[3'- <i>O</i> -3-methoxy-3-oxopropionyl]- β -D-xylopyranoside (26)	<i>C. foetida</i>	根茎	[23]
27	25- <i>O</i> -methoxycimigenol-3- <i>O</i> -[4'- <i>O</i> -acetyl]- β -D-xylopyranoside (27)	<i>C. foetida</i>	根茎	[23]
28	(3 β , 16 <i>S</i> , 23 <i>R</i> , 24 <i>S</i>)-16, 23-epoxy-3-hydroxy-15-oximido-24-acetoxy-25-methoxy-9, 19-cycloartane (28)	<i>C. foetida</i>	根茎	[24]
29	(3 β , 16 <i>S</i> , 23 <i>R</i> , 24 <i>S</i>)-16, 23-epoxy-3, 25-dihydroxy-15-oximido-24-acetoxy-9, 19-cycloartane (29)	<i>C. foetida</i>	根茎	[24]
30	(3 β , 16 <i>S</i> , 23 <i>R</i> , 24 <i>S</i>)-16, 23-epoxy-3, 24-dihydroxy-15-oximido-25methoxy-9, 19-cycloartane (30)	<i>C. foetida</i>	根茎	[24]
31	(3 β , 16 <i>S</i> , 23 <i>R</i> , 24 <i>S</i>)-16, 23-epoxy-15-oximido-24-acetoxy-25-hydroxy-9, 19-cycloart-3- <i>O</i> - α -L-arabinopyranoside (31)	<i>C. foetida</i>	根茎	[24]
32	(3 β , 16 <i>S</i> , 23 <i>R</i> , 24 <i>S</i>)-16, 23-epoxy-15-oximido-24-acetoxy-25-hydroxy-9, 19-cycloart-3- <i>O</i> -(20-acetoxy)- α -L-arabinopyranoside (32)	<i>C. foetida</i>	根茎	[24]

续表 2

编号	名称	来源	部位	文献
33	(3 β ,16 S ,23 R ,24 S)-16,23-epoxy-15-oximido-24-hydroxy-25-en-9,19-cycloart-3- O - α -L-arabinopyranoside (33)	<i>C. foetida</i>	根茎	[24]
34	(3 β ,16 S ,23 R ,24 S)-16,23-epoxy-15-oximido-24-hydroxy-25-en-9,19-cycloart-3- O -(20-acetoxy)- α -L-arabinopyranoside (34)	<i>C. foetida</i>	根茎	[24]
35	Cimitriteromone A (35)	<i>C. foetida</i>	根茎	[25]
36	Cimitriteromone B (36)	<i>C. foetida</i>	根茎	[25]
37	Cimitriteromone C (37)	<i>C. foetida</i>	根茎	[25]
38	Cimitriteromone D (38)	<i>C. foetida</i>	根茎	[25]
39	Cimitriteromone E (39)	<i>C. foetida</i>	根茎	[25]
40	Cimitriteromone F (40)	<i>C. foetida</i>	根茎	[25]
41	Cimitriteromone G (41)	<i>C. foetida</i>	根茎	[25]
42	4'- O -acetyl-cimigenol-3- O - β -D-xylopyranoside (42)	<i>C. foetida</i>	根茎	[26]
43	2',12- O -diacetyl-25-anhydrocimicigenol-3- O - β -D-xylopyranoside (43)	<i>C. foetida</i>	根茎	[26]
44	12 β -hydroxy-(1,9)-didehydro-9,10-seco-cimigenol-3- O - β -D-xylopyranoside (44)	<i>C. foetida</i>	根茎	[26]
45	(23 S ,24 R)-12 β -hydroxy-7,8-dihydro-12-deacetyl-acetaeapoxide-3-one (45)	<i>C. foetida</i>	根茎	[26]
46	16,17-didehydro-2',24- O -diacetylhydroshengmanol-3- O - β -D-xylopyranoside (46)	<i>C. foetida</i>	根茎	[26]
47	(23 S ,24 S ,25 S)-(16,23)-(23,26)-diepoxy-24,25-dihydroxy-9,19-cycloart-1,2-en-3,12-dione (47)	<i>C. foetida</i>	根茎	[26]





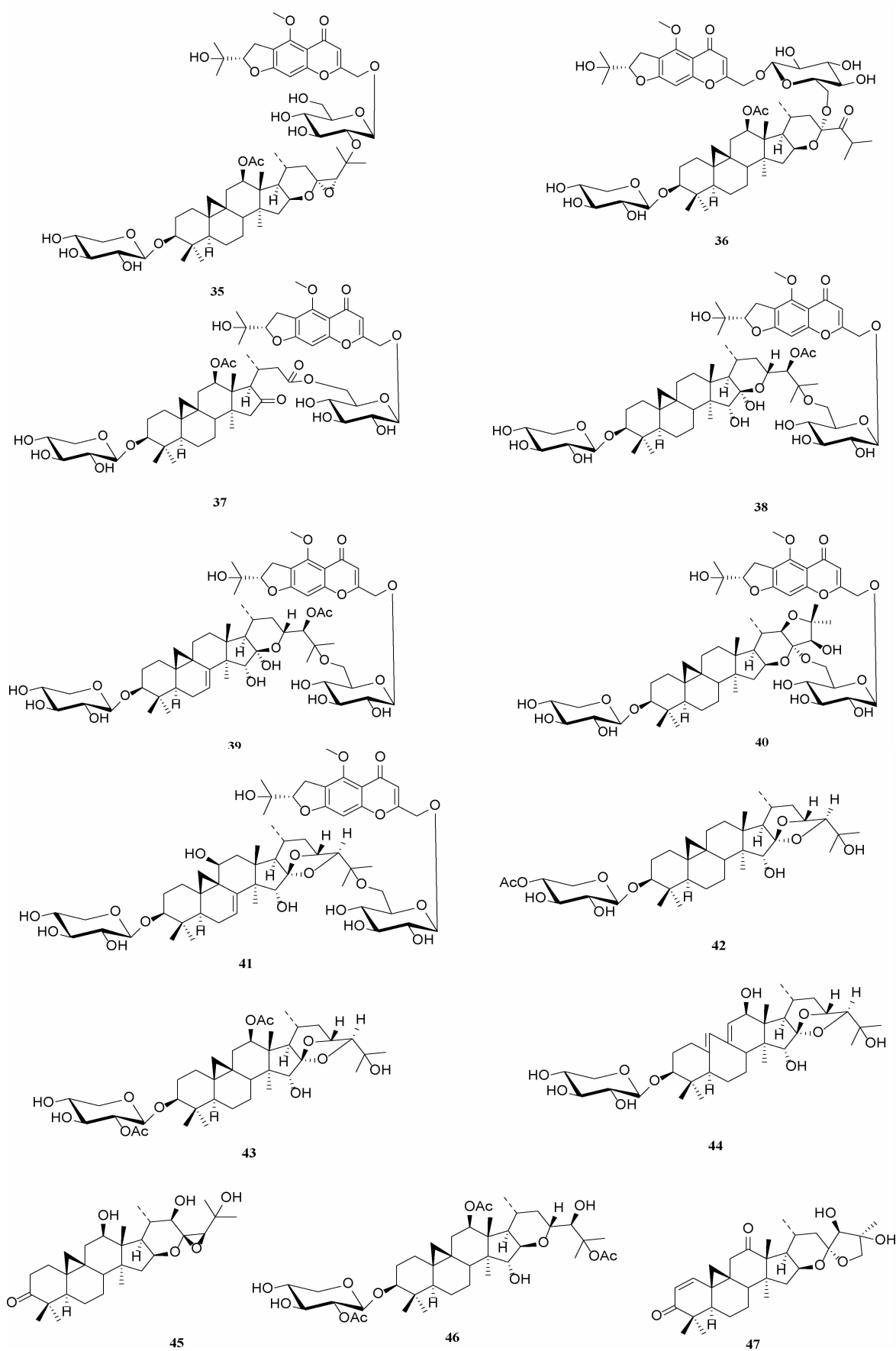


图 2 升麻属中的三萜化合物

衍生物^[27-28]。另外,从中也发现了苯丙素苷类化合物^[29-30]。2014 年至今,从升麻属中分离得到 18 个该类化合物,它们的化合物名称及来源见表 3,其化学结构见图 3。

现较少,前期从该属植物鉴定了 16 个生物碱类化合物。近年从升麻属植物中仅分离到 9 个该类化合物,它们的结构和名称分别见图 4 和表 4。升麻属植物中报道的生物碱极其有限,生物碱类成分研究依然有很大的空间。

2.3 生物碱 生物碱类化合物在升麻属植物中发

表 3 升麻属中酚酸类化合物及其来源

编号	名称	来源	部位	文献
1	2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> -2-Feruloyl piscidicacid-4''-(β -D-allopyranoside)-1-ethyl ester (48)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[15]
2	4-[3'- <i>O</i> - β -D-allopyra-nosyl-4'-hydroxyphenyl]-2-butanone (49)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[15]
3	Trans-isoferulic acid 3- <i>O</i> - β -D-allopyranoside (50)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[31]
4	Trans-caffeic acid 4- <i>O</i> - β -D-allopyranoside (51)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[31]
5	3,5-Dihydroxyphenethanol-3- <i>O</i> - β -D-allopyranoside (52)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[31]
6	Shomaside H (53)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[31]
7	(-)-Syringaresinol-4- <i>O</i> - β -D-allopyranoside (54)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[31]
8	Cimicifugaside A (55)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[32]
9	Cimicifugaside B (56)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[32]
10	Cimicifugaside F (57)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[32]
11	Cimicifugaside G (58)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[32]
12	Cimicifugaside H (59)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[32]
13	Shomaside G (60)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[32]
14	4-Hydroxy-2-(2 <i>E</i> -8-hydroxy-3,7-dimethyl-2-octenyl)-5-aceticacid- β -D-glucopyranoside (61)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[33]
15	4'-Methoxyl-3'-hydroxy-carboxybenzoyl isoferulicacid anhydride (62)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[33]
16	Trans-ferulic acid 4- <i>O</i> - β -D-galaopyranoside (63)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[33]
17	Syringaresinol di- <i>O</i> - β -D-allopyranoside (64)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[16]
18	(+)-Pinoresinol di- <i>O</i> - β -D-allopyranoside (65)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[16]

表 4 升麻属中生物碱类化合物及其来源

编号	名称	来源	部位	文献
1	Cimicifugaside C (66)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[32]
2	Cimicifugaside D (67)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[32]
3	Cimicifugaside E (68)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[32]
4	(2 <i>E</i>)-3-[4-(β -D-allopyranosyl)-3-methoxy-phenyl]-N-[2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) ethyl]-2-propenamide structure (69)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[16]
5	(<i>E</i>)-3-(3-methyl-1-oxo-2-butenyl)-6-methoxy-1H-indol (70)	<i>C. heracleifolia</i>	根茎	[34]
6	(<i>E</i>)-3-(3'-methyl-2'-butenylidene)-1-methyl-2-indolino (71)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[35]
7	(<i>Z</i>)-3-(3'-methyl-2'-butenylidene)-1-methyl-2-indolino (72)	<i>C. dahurica</i>	根茎	[35]
8	Cimicifoetone A (73)	<i>C. foetida</i>	根茎	[36]
9	Cimicifoetone (74)	<i>C. foetida</i>	根茎	[36]

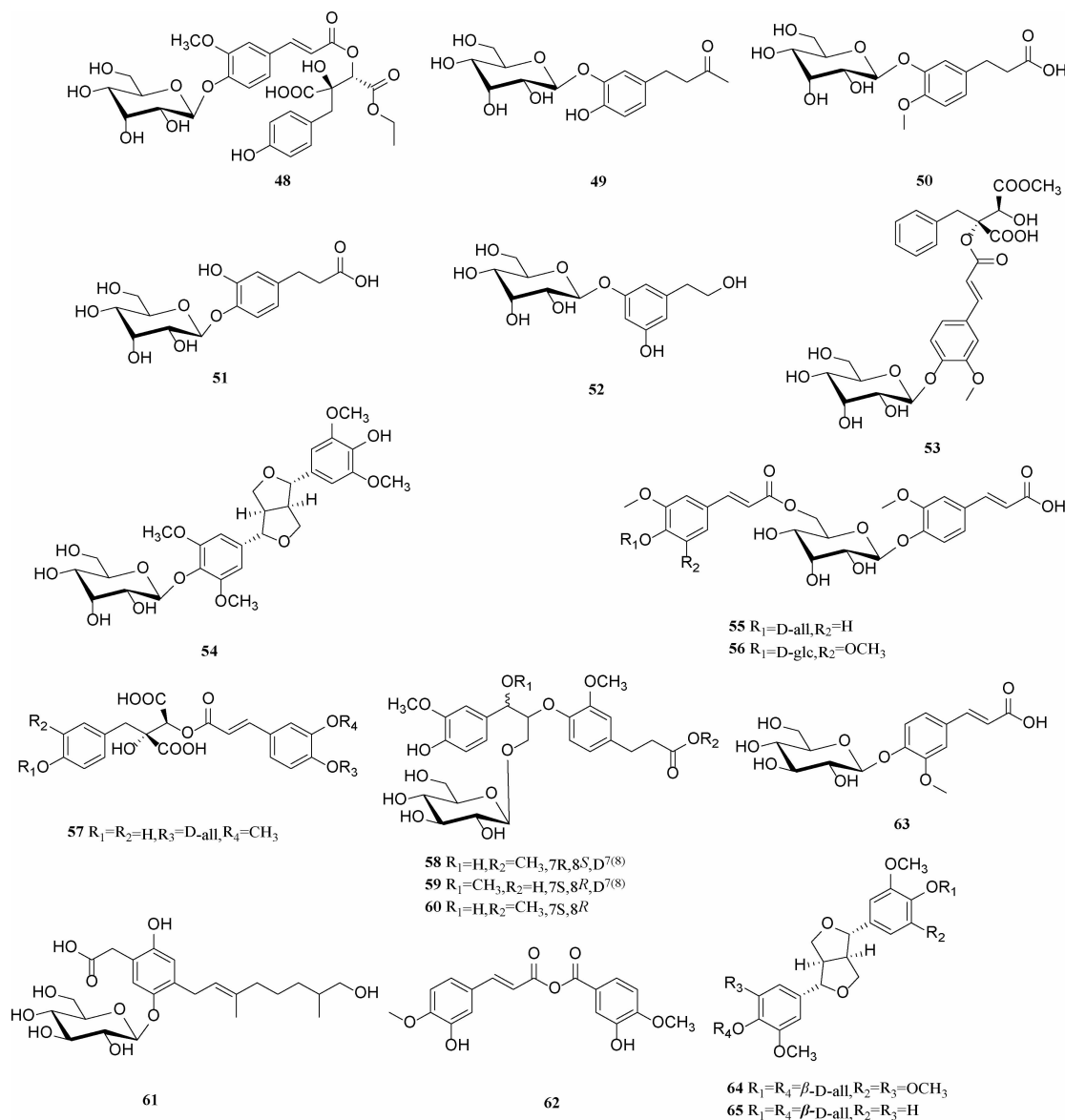


图 3 升麻属中酚酸类化合物

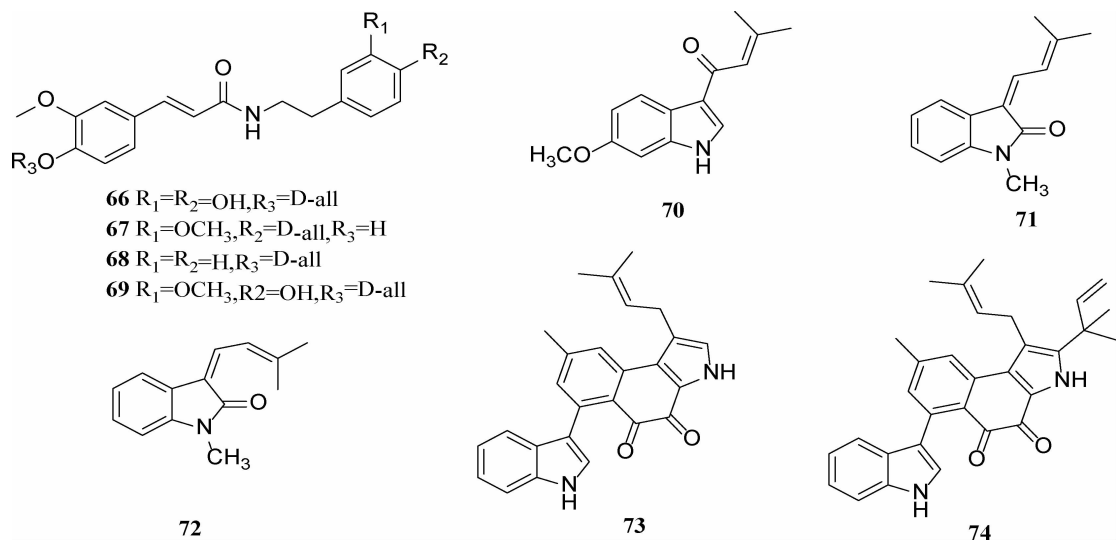


图 4 升麻属中的生物碱

3 药理活性

黑升麻作为一种著名草药,因其在解决各种妇女健康问题,如更年期症状、痛经、经前综合征和其他妇科问题方面的功效而备受关注。植物化学分析发现:萜类化合物、黄酮类化合物和苯丙素类化合物是黑升

麻的主要成分,而根和根茎是它们的主要来源。研究表明,从升麻药用植物中提取的成分具有多种生物活性,包括抗癌、抗微生物、抗病毒、抗炎、抗雌激素、抗氧化、抗肿瘤、抗抑郁、影响骨代谢、中枢神经系统、成骨细胞增生,如图5。

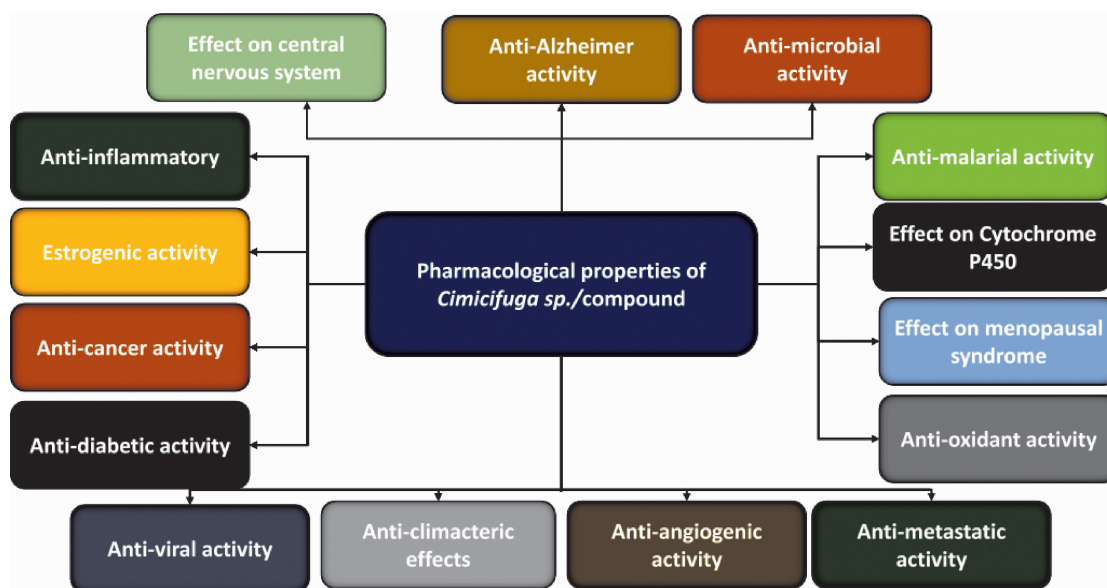


图5 升麻属植物化合物的药理特性

3.1 更年期症状的治疗及其类雌激素作用 100多年来,在美国,一直把 *C. racemosa* 用作治疗更年期的潜在膳食补充剂用以缓解更年期症状,如焦虑、出汗、潮热和失眠等^[37]。激素替代疗法是治疗妇女更年期症状和骨质疏松症的常用技术。2002年,世界卫生组织表明,总状升麻根茎的乙醇提取物 Ze 450 和异丙醇提取物 (Remifemin) 能有效缓解妇女的更年期综合征^[38-39]。

一项由 Rhyu 等人开展的体外研究表明,总状升麻根茎的提取物能发挥类似人阿片受体 (hMOR) 激动剂的作用而缓解更年期症状^[40]。Ye 等采用抑郁雌性大鼠模型,研究 *C. foetida* 根茎的乙醇提物 (XMT) 的抗抑郁作用。对大鼠连续 7 至 28 d 连续灌胃给药 XMT, 每天 3 次。实验结果表明, XMT 能显著的减少强迫游泳试验的时间, 而增加攀爬和游泳的时间。XMT 作为天然植物来源药物, 已被用于治疗更年期妇女因体内雌激素分泌降低而引发的抑郁症^[41]。它的主要的生物活性物质一般认为是三萜类化合物 (actein、cimicifugoside H-1、cimicifugoside H-2、

27-deoxyactein、cimigenol-3-O- β -D-xyl 和 acetyl-cimigenol)^[42-43]。50 或 100 mg/kg/天的总状升麻根茎的异丙醇和乙醇提取物具有潜在的抗抑郁和抗潮热的生理活性^[44]。Briese 等人对 6 141 名患者进行了一项对比研究,将贯叶连翘和总状升麻的提取物分别给予治疗 6 个月,总状升麻提取物表现出对更年期综合征显著的治疗效果^[45]。体外实验研究中发现,总状升麻根茎的提取物对人阿片受体具有激动作用,其能变构调节 GABA 型 A 受体,这可能是其缓解更年期症状的作用机制^[46]。潮热是由于体温调节障碍而导致的病理现象,是雌激素缺乏而引起的更年期综合征中最常见的症状。实验证实:总状升麻根茎的异丙醇提取物 BNO1055 对去卵巢大鼠的潮热具有预防作用^[47]。

从升麻药用植物中分离得到的化合物被认为具有一定的雌激素作用。有研究考察了总状升麻根茎的提取物 (CR) 对无卵巢大鼠 (手术切除卵巢) 血清 FSH 和 LH 浓度的影响,发现升麻根茎的二氯甲烷提取物 (富含升麻三萜类化合物), 其可显著的降低 LH 水平,但对血浆 FSH 水平无影响^[48]。总状升麻根茎的乙

醇提取物能促进对雌激素敏感的乳腺癌细胞 MCF-7 的增殖,增加未成熟小鼠的子宫重量^[49]。Einer-Jensen 等人的研究探讨了总状升麻根茎的水提取物对去卵巢的未成熟小鼠的雌激素样作用,与苯甲酸雌二醇处理阳性对照组相比,他们未发现小鼠子宫重量的增加,提示总状升麻并未表现出类雌激素活性^[50-51]。此外,其他一些学者也发现 CR 不显示任何雌激素活性^[52]。Zhang 等人发现,无论是总状升麻根茎的乙醇提取物还是升麻三萜苷的单体化合物在斑马鱼模型中均未发现类雌激素的作用。但也有研究者报道升麻中的三萜类化合物具有选择性雌激素调节 (selective estrogenic modulator, SERM) 活性,对血管和骨血管有一定的调节作用,然而对乳腺和子宫内膜均无影响^[53]。Seidlova-Wuttke 等在切除卵巢的大鼠的临床试验中发现,总状升麻可以减少骨密度的流失以及肩关节处脂肪的堆积,但是小鼠子宫重量和雌激素调控的相关基因均无显著的影响。由此,他们推断总状升麻根茎的提取物对脂肪组织和骨骼有 SERM 作用,但对子宫没有影响^[54]。然而,Harry 等人却不完全认同上述的观点,在 1985 年,他们提出 CR 可以与一种未知类型的雌激素受体结合而发挥药理作用。他们证实,总状升麻的异丙醇提取物能与雌二醇竞争活性位点,但该受体并非已知的雌激素受体,而是一种未知类型的雌激素受体。这可以帮助解释为什么在一些报道中,总状升麻提取物在细胞结合试验中并未显示出任何雌激素活性^[43]。有研究报道总状升麻提取物中含有刺芒柄花素等黄酮类化合物,然而这一说法一直都存在争议,因为黄酮类化合物主要存在于豆科植物中。最近也有报道称,总状升麻的提取物中不含刺芒柄花素异黄酮。然而一些研究者认为总状升麻中含有黄酮类化合物。因此,总状升麻中化合物的雌激素活性和作用方式仍存在争议。

3.2 抗炎活性与炎症反应 有关的一种主要酶是中性粒细胞弹性蛋白酶。当炎症发生时,它通常会表现出较高的血浆水平,并参与基底膜的分解。根据 Loser 等人的研究,ukinolic acid 能剂量依赖性的抑制人类白细胞弹性蛋白酶,进而抑制了基底膜的分解,因而发挥抗炎活性^[55]。此外,Kruse 等人的研究也表明,ukinolic acid 具有抗炎作用($IC_{50} = 0.23 \mu M$),其对中

性粒细胞弹性蛋白酶活性抑制作用比咖啡酸 ($IC_{50} = 93 \mu M$) 更强^[55]。Cimiracemate A 是一种从总状升麻中提取的活性物质,已被证实具有抗炎活性,其可通过调节丝裂原活化蛋白激酶信号传导和转录因子 Kappa B,抑制血液巨噬细胞中 $TNF-\alpha$ 的产生,而发挥抗炎活性^[1]。Kim 等人对总状升麻的根茎提取物进行了一项口服体内活性测试,结果发现它能抑制 IgE 诱导的皮肤过敏性休克反应。2006 年,Marotta 等人报告,用黑升麻和其他植物(如当归和甘草)中的植物类雌激素喂养大鼠,发现大鼠体内的 $TGF-\beta$ 水平升高同时伴随着细胞促炎因子的降低^[56]。

此外,Su 等人证实,从 *C. simplex* 的根茎提取分离的环阿廷烷三萜皂苷类化合物具有抗炎作用^[57]。Schmid 等人的研究表明,从黑升麻根中的水提取物能阻止血液中 $IFN-\gamma$ 的释放,并能抑制 LPS 作用下 $TNF-\alpha$ 和 IL-6 的释放^[58]。2014 年 Yang 等从 *C. racemosa* 根茎的乙酸乙酯提取物中分离得到一系列新的环阿廷烷三萜皂苷,并评估了它们的体外抗炎活性。药理学研究表明,在 $10 \mu M$ 浓度下这些化合物能有效的抑制脂多糖诱导刺激 RAW 细胞中 IL-6、IL-23 及相关基因的表达。一项类似的研究发现 *C. dahurica* 的根茎提取物能抑制脂多糖刺激骨髓源树突状细胞产生促炎细胞因子,而发挥抗炎活性^[59]。Pang 等最近对 *C. dahurica* 的根茎提取物开展药理学研究,结果表明,7-ene-升麻三萜苷能剂量依赖性的抑制脂多糖诱导的 RAW 264.7 巨噬细胞中 NO 的产生,并抑制一氧化氮合酶和环氧化酶-2(COX-2)基因的表达^[60]。

3.3 抗肿瘤活性 最近的多项研究表明,升麻属植物所含有的一些化合物对乳腺癌、前列腺癌、多发性骨髓瘤等具有潜在的抗肿瘤活性。Shireen Fatima 等细致的描述了它们潜在的作用通路^[61](图 6)。环阿廷烷三萜是升麻属植物的主要成分,其抗肿瘤活性早已被发现,并引起越来越多的药物化学家的关注。升麻三萜可引起细胞周期阻滞进而诱导细胞凋亡和来抑制人肿瘤细胞的增殖^[62]。

Wuttke 等发现^[63],总状升麻根茎(CR)的乙醇和异丙醇提取物可有效降低雌二醇刺激的乳腺癌细胞株 MCF-7 和 MDAMB-231 的细胞增殖。研究显示

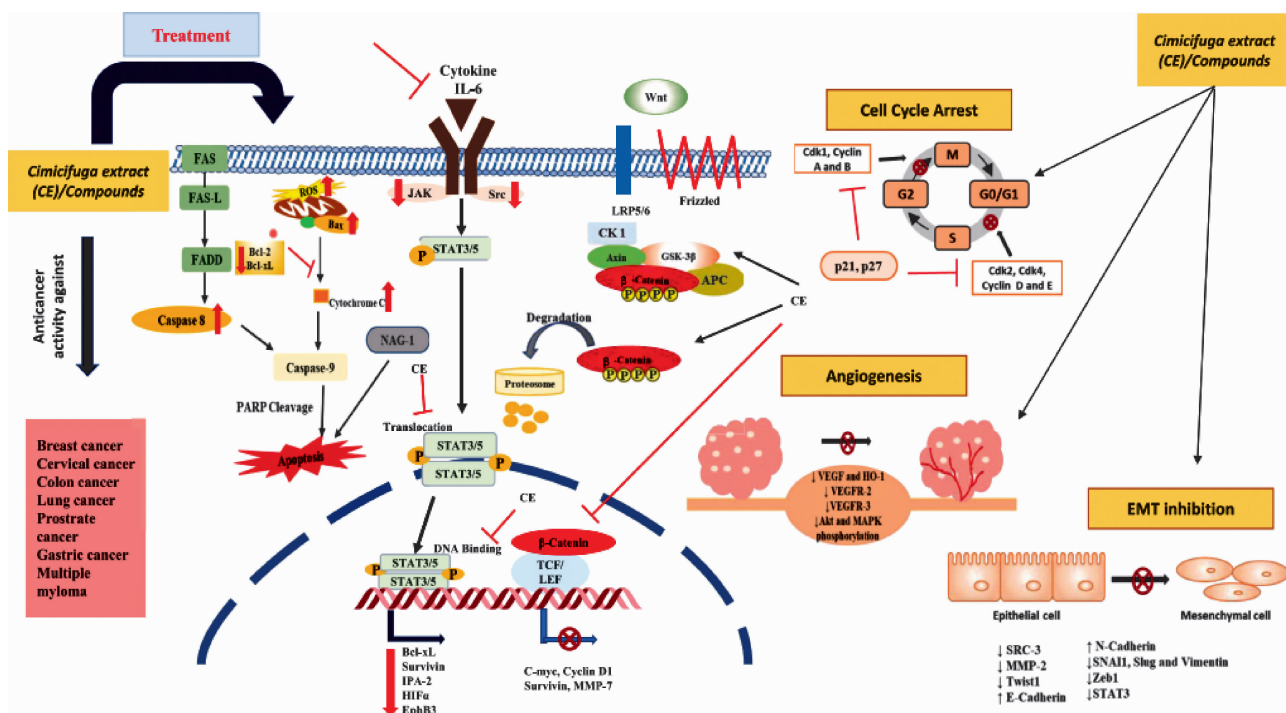


图6 升麻化学成分抗癌特性及其在调节不同信号通路中的作用

CR 中的 actein 和 23-*epi*-26-deoxyactein 能够引起 MCF-7 细胞的 G2/M 期和 G1 期阻滞, 其中 *Actein* 表现出显著的抑制作用^[64-67]。Park 等人的研究证实, *C. heracleifolia* 根茎乙醇提取物对人乳腺癌 MCF-7 细胞系具有细胞毒作用。而从 *C. foetida* 根茎中分离到的 25-*O*-acetyl-7,8-didehydrocimigenol 通过阻滞细胞 G2/M 期, 诱导线粒体凋亡, 抑制 Akt 磷酸化和 Raf/MEK/ERK 信号通路, 以剂量依赖性方式抑制人乳腺癌 MCF-7 细胞系的细胞增殖^[68]。其他化合物, 如 2'-*O*-acetyl-cimicifoemoside M 和 cimicifoetiside B, 能够阻滞 Wnt 信号通路抑制细胞增殖^[69]。从不同升麻属物种中提取分离的化合物 12 β -hydroxy-7 (8)-ene-cimigenol、25-anhydrocimigenol、acerinol、yunnanterpene E 和 cimilactone 经由 p53 依赖的线粒体途径诱导 MCF-7 细胞凋亡, 而表现出抗癌活性^[70]。从云南升麻根茎中分离到的 23-*epi*-26-deoxyactein 和 cimigenol 显示出对人乳腺癌细胞的抑制作用, 尤其是对三阴性乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 具有显著的抑制作用^[3]。从升麻根茎分离到的化合物 25-*O*-acetyl-7,8-didehydrocimigenol-3-*O*- β -D-(2-acetyl)-xylopyranoside 能时间依赖性的抑制 MCF-7 细胞的生长。其机制可能是通过 Raf/MEK/ERK 信号

通路调节 Akt 磷酸化, 而引起 G2/M 细胞周期阻滞和线粒体凋亡^[71]。此外, *C. dahurica* 根茎的 70% 乙醇提取物对 MCF-7 乳腺癌细胞具有显著的体外抗增殖作用^[72]。

Tian 等人的研究表明, 从 *C. foetida* 根茎中分离到的升麻三萜可以通过阻断 G2/M 细胞周期而抑制肝癌细胞的生长, 诱导细胞凋亡^[73]。他们还报道从 *C. dahurica* 中提取的三萜苷, 能引发细胞 G0/G1 期的阻滞, 诱导肝癌细胞凋亡^[73]。Nian 等发现从 *C. foetida* 中提取分离到的 4 种升麻三萜化合物对 HepG2 细胞显示细胞毒性^[74]。这些研究表明升麻三萜苷具有治疗肝癌的潜力。

Fan 等研究发现, 升麻三萜皂苷对宫颈癌 HeLa 细胞系和 L929 成纤维细胞系具有细胞毒性^[75]。总状升麻根茎的正丁醇提取物中含有 cimicifugic acid A、cimicifugic acid B 以及 carboxymethyl isoferulate 能够以剂量依赖的方式抑制人结肠癌细胞系的细胞增殖^[75]。2017 年, Guo 等研究发现, *C. yunnanensis* 果中的 cimicifugadine D 对 A549 细胞系具有细胞毒性^[76]。Jarry 等人首次报道了从总状升麻中分离到的苯丙素类化合物 petasiphenone 具有抑制人前列腺癌细胞系生长的能力^[68,77]。而从 *C. heracleifolia* 分离

到的三萜类化合物 cimicide E 可阻滞胃癌细胞周期中的 S 期,进而诱发细胞凋亡^[78]。Wu 等报道了升麻三萜的体外和体内抗肿瘤活性。研究显示 actein 和 26-deoxyactein 对 12 株人癌细胞的增殖均有抑制作用。在体内 actein 和 26-deoxyactein 均能显著抑制移植肉瘤 S180 的生长,且呈剂量依赖性^[79]。Shi 等报道了从升麻根茎中分离得到的 cimitriteromones B 和 D,对紫杉醇耐药的人肺癌 A-549/Taxol 具有抑制增殖活性^[25]。

3.4 免疫抑制活性 从升麻地上部分 80%乙醇提取物中分离得到了两种升麻三萜苷:cimifoetisides A 和 B,显示出对 T 细胞的体外免疫抑制活性,它们可抑制 concanavalin A 诱导的小鼠脾细胞增殖^[80],其 IC₅₀ 值为 12.7~33.3 nM。

3.5 抗血管生成活性 从云南升麻果实中分离出的 cimyunnin A 具有与舒尼替尼相当的抗血管生成活性。其可抑制血管内皮生长因子诱导的人脐静脉内皮细胞增殖。在 5.0 mM 浓度下,它能明显抑制血管内皮生长因子(VEGF)诱导的 HUVECs 迁移。浓度为 2.5 mM 时,它能以时间依赖性方式明显抑制血管内皮生长因子诱导的 HUVECs 迁移。这种效应与临床上常用的一线血管生成抑制剂舒尼替尼的效果一样强。使用小鸡绒毛膜试验进行的研究表明,cimyunnin A 能以剂量依赖的方式显著降低新生血管的生长密度^[81]。

3.6 抗阿尔兹海默活性 Lee 等最新的一项研究发现,*C. dahurica* 根茎的乙醇提取物具有显著的抗 β -淀粉样蛋白生成活性。其中,在稳定表达淀粉样前体蛋白的中国仓鼠卵巢细胞(APP-CHO 细胞)中,部分升麻三萜类显示出显著的抑制活性,抑制率分别为 80.6%、34.7%、48.9%和 61.7%^[82]。

3.7 抗病毒活性 2019 年, Ma 等人发现,总状升麻根和根茎的甲醇提取物具有抗人类免疫缺陷病毒的活性^[83]。一些研究表明,传统使用的总状升麻根茎提取物能阻断 ACE2 受体,抑制冠状病毒基因组的复制。市售的 fukinolic acid 的类似物 D-chicoric 和 L-chicoric acids,在体外也显示出对人类肠道病毒的抑制活性^[83]。此外,含 cimicifugin 的升麻提取物对呼吸道合胞病毒具有抑制作用。

3.8 降糖活性 升麻属植物具有降低血糖水平的潜力。根据 Moser 等人报道,cimicifuga Ze450 的活性成分 23-*epi*-26-deoxyactein 和 cimracemoside C 具有显著的降糖活性^[84]。Ma 等报道了从升麻中分离到的三种新的单萜内酯,其中两种 cimicifugolides A 和 B 可以抑制胰腺脂肪酶的活性^[85]。从 *C. dahurica* 根茎中分离鉴定的 isoferulic acid 是一种潜在的降糖药物,研究发现其能预防甲基乙二醛诱导的蛋白质糖基化,并通过羟基自由基和超氧阴离子清除活性氧,避免 DNA 的氧化损伤^[86]。上述研究表明,升麻属植物具有治疗糖尿病的巨大潜力,并已被传统应用所证实。

3.9 抗骨质疏松活性 据报道,*C. heracleifolia* 的甲醇提取物对雌性 C3H/HeN 小鼠具有抗骨质疏松活性。该提取物可显著降低破骨细胞的碱性磷酸酶活性和其表面密度^[87]。Dan 等人的研究表明总状升麻中的 actein 和 cimicifugoside 等三萜皂苷可通过激活成骨细胞发挥骨保护活性而用于治疗骨质疏松^[88]。在 Choi 进行的一项调研中,报道了从总状升麻根茎中分离的化合物 actein 和 deoxyactein 通过刺激骨细胞生长和分化,促进成骨细胞的骨形成,从而预防骨质疏松患者的氧化损伤和成骨细胞功能障碍。这些研究证实了升麻属植物根茎的提取物,特别是升麻三萜皂苷,能有效的缓解妇女绝经后骨质疏松^[89]。

3.10 其它生物活性 2006 年, Gurley 等对 12 名健康志愿者进行一项为期 28 d 的临床试验,试验结果表明,总状升麻根茎的提取物对 CYP3A 和 CYP2D6 的具有显著的抑制作用。另外,有研究报道了部分升麻三萜具有抗疟活性^[90]。根据 Lee 等人的研究,从 *C. heracleifolia* 根茎中提取的三萜苷表现出抗补体活性。

4 质量控制

除了各国药典收载的升麻品种不同以外,中国不同产地的升麻质量和功效也大相径庭。因此如何控制升麻药材的品质,对于合理的使用与开发升麻药用资源带来了巨大的挑战。在《中国药典》中,大多采用 TLC 法进行定性鉴定和 HPLC 法进行定量测定的方法来评估升麻的质量。异阿魏酸被视为升麻药物质量控制的指标成分,要求其含量不得低于 0.10%(中国药典委员会,2015 年)。然而,仅用某一成分作为标准

可能不足以全面判断升麻的质量。美国学者 Kennelly 团队为了鉴别来自中国的升麻提取物中混有不同的植物种类,进行了总状升麻(*C. racemosa*)、兴安升麻(*C. dahurica*)、升麻(*C. foetida*)和云南升麻(*C. yunnanensis*) 4种升麻的特征指纹图谱研究,并确定了5个主要三萜成分用于鉴别,以确保美国市场上升麻提取物的植物来源,并试图以这些三萜成分作为质量控制标准,遗憾的是并未得到推广应用^[91]。然而随着检测科技与分析技术的进步,令人欣喜的是最近出现了更多的生物活性成分和分析方法,可以更好地评估升麻的质量。

4.1 指纹图谱分析 采用反相高效液相色谱(RP-HPLC)、液质联用-二极管阵列(HPLC-PDA-MS)、相似度评价、聚类分析和主成分分析(PCA)等方法建立了21批不同产地升麻药材的色谱指纹图谱,共鉴定出12个共同峰。其中 caffeic acid、ferulic acid、isoferulic acid、fukiic acid、cimicifugic acid A 和 B、2-feruloyl piscidic acid 以及 2-isoferuloyl piscidic acid 是主要的共同峰,说明不同产地的升麻指纹图谱存在明显差异^[92]。因此,选择这6种主要成分作为质量评价指标比单独使用阿魏酸更为全面。

采用超高效液相色谱-飞行时间串联质谱(U-PLC/Q-TOF-MS)技术和主成分分析(PCA)方法对3种升麻药材进行了鉴别,分别为:*C. dahurica*、*C. foetida* 以及 *C. heracleifolia*。化合物 27-deoxy arcothormone 和 acimicifugic acid D 是 *C. dahurica* 的标志物。而 2-feruloyl piscidic acid, 2-feruloyl fukinolol, acid-1-methyl ester, 7,8-didehydrocimigenol-24-O-cimicifuga-alcohol-3-O-β-D-xyl 以及 cimicifugoside H-2 则是 *C. heracleifolia* 的标记物^[93]。

总状升麻的提取物中经常掺杂亚洲品种的提取物,如 *C. foetida* 和 *C. dahurica*^[94]。将总状升麻与其他同属的升麻品种区分开来是安全使用该产品的保证。2011年, Kennelly 等人使用高效液相色谱-飞行时间电喷雾串联质谱(HPLC-TOF-ESI-MS)和 PCA 技术证明 cimiracemoside C 和 cimifugin 是区分 *C. racemosa* 的最重要的指标成分^[95]。因此,我们可以确认 cimifugin 很可能是区分这些物种的特殊成分。

后来 Nikolic 等发现 cimiracemoside A、actein、

cimiracemoside G 和 23-*epi*-26-deoxyactitein 仅存在于 *C. racemosa*^[94]。而 acetylacteol-3-O-ara、cimisterol A 和 aceriphyllol A 仅从 *C. foetida* 中分离得到^[96]。因此,这两个物种可以通过特定质量范围内的7种标记化合物来区分。经用反相高效液相色谱-二极管阵列(RP-HPLC-PDA)和主成分(PCA)分析方法测定升麻根茎中多酚的含量。与 *C. racemosa*、*C. dahurica* 和 *C. heracleifolia* 相比, *C. foetida* 根茎中的 cimicifugic acid B 含量要高很多。其与 *C. racemosa* 的差异也比较明显, fukinolol acid 在 *C. foetida* 含量较低,而 cimicifugic acids C 和 E 则含量相对较高^[97]。

由于所选物种的产地不同,检测方法、仪器灵敏度和研究方法不同,这些研究的质量控制指标也存在较大差异。真正统一的成分指标还有待建立。不过,这些结果在一定程度上有助于指导安全使用升麻产品,区分掺假的升麻保健品^[98]。目前所有研究数据中,绝大多数都侧重于建立定量测量方法,很少有研究系统地检测不同物种或不同产地的同一物种中活性成分的含量差异。因此,在制定这些生物活性物质的含量标准方面仍然存在困难,仍需要进一步开展升麻药材的质量控制研究,找寻真正合适的指标成分,探寻升麻药材治疗效果与其中活性成分相对含量之间的相关性。

5 结语

本综述讨论了多种升麻属植物的植物学、医学和传统应用的历史。在国内外,升麻属植物长期在民间作为植物药使用。虽然在不同的国家和地区所使用的种类和方法不尽相同,但其药用经验具有一定的相似性,如在妇科疾病方面的运用。随着现代医学的发展,药理学专家已经证实了一些升麻物种的传统医药用途,同时也发现其更多的药理活性。近年来,黑升麻作为一种治疗更年期症状的药物越来越受欢迎。另外,随着该属植物的抗炎、抗肿瘤、抗氧化和对中枢神经系统的功用以及对内分泌系统的许多有利作用的发现,使它更广泛应用于人类医学。其中部分升麻属植物已经作为天然植物药在市场上销售,如 Remifem-in™ 是一种总状升麻根茎的乙醇提取物,其可通过保健品商店和药店购买,主要用于更年期综合征引起的潮热、盗汗、失眠等。然而由于缺乏对升麻属植物的质

量控制和安全评价,只有一小部分升麻属植物可作为药用。为使升麻属药材资源得到合理利用,必须扩大药用资源。基于此,需要对升麻属植物展开更为深入的植物化学研究。三萜苷、苯丙素类衍生物和色酮是升麻属植物中发现的三大类化合物,尽管它们都没有被证实是其药理作用的主要有效成分,然而体外和体内研究的数据均表明,升麻属植物的提取物能通过直接或间接的调控人体生理活动而发挥其药理作用。当前,对升麻属植物的化学成分研究主要集中在三萜苷类,而对其他类的化合物的研究较少,且目前尚缺乏对这些物质进行系统的活性研究。在我国,升麻属植物基本上已被用作传统药物,尽管其具有显著的药理活性,但仍需深入研究以明确其活性的物质基础及主要的药理机制。

参考文献:

- [1] YANG C L, CHIK S C, LI J C, et al. Identification of the bioactive constituent and its mechanisms of action in mediating the anti-inflammatory effects of black cohosh and related *Cimicifuga* species on human primary blood macrophages[J]. J Med Chem, 2009, 52(21): 6707–6715.
- [2] WU H F, ZHANG G, WU M C, et al. A new cycloartane triterpene glycoside from *Souliea vaginata*[J]. Nat Prod Res, 2016, 30(20): 2316–2322.
- [3] LI X, WANG W, FAN Y, et al. Anticancer efficiency of cycloartane triterpenoid derivatives isolated from *Cimicifuga yunnanensis* Hsiao on triple-negative breast cancer cells[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 6715–6729.
- [4] RASHID S, RASHID K, WANI B A, et al. Reproductive biology of *Actaea kashmiriana*, an endemic medicinal plant species from the Himalaya: implications for conservation and sustainable utilisation[J]. Journal of Applied Research on Medicinal and Aromatic Plants, 2023, 34: 100461.
- [5] DA-CHENG H. Recent advance in chemical and biological studies on *Cimicifugeae* pharmaceutical resources[J]. Chinese Herbal Medicines, 2013, 5(2): 81–95.
- [6] HAO D C, GU X J, XIAO P G. Chemical and biological studies of *Cimicifugeae* pharmaceutical resources[M]. Medicinal Plants, 2015: 293–340.
- [7] DISCH L, FORSCH K, SIEWERT B, et al. In vitro and in situ characterization of triterpene glycosides from *Cimicifuga racemosa* extract[J]. J Pharm Sci, 2017, 106(12): 3642–3650.
- [8] 肖梦媛, 朱忠华, 陈少军. 升麻的品种考证[J]. 中成药, 2022, 44(7): 2256–2261.
- [9] 高璟春, 彭勇, 杨梦苏, 等. 毛茛科升麻族植物药用亲缘学初探[J]. 植物分类学报, 2008(4): 516–536.
- [10] 杨亲二. 国产毛茛科升麻属四种植物的核形态研究, 并略论升麻的细胞地理(英文)[J]. 植物分类学报, 1999(5): 433–444.
- [11] 王文采, 李良千, 王箴. 中国毛茛科植物小志(廿三)[J]. 植物分类学报, 1999(3): 2–12.
- [12] 刘垠泽, 慕雪, 李沛楠, 等. 升麻化学成分及现代药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2023, 42(5): 1–8.
- [13] NIAN Y, LU N H, LIU X L, et al. Antiacetylcholinesterase triterpenes from the fruits of *Cimicifuga yunnanensis*[J]. Rsc Adv, 2018, 8(14): 7832–7828.
- [14] SHI Q Q, WANG W H, LU J, et al. New cytotoxic cycloartanetriterpenes from the aerial parts of *Actaea heracleifolia* (syn. *Cimicifuga heracleifolia*)[J]. Planta Med, 2019, 85(2): 154–159.
- [15] LV C N, YANG F, QIN R L, et al. Bioactivity-guided isolation of chemical constituents against H₂O₂ induced neurotoxicity on PC12 from *Cimicifuga dahurica*(Turcz.) Maxim[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27(15): 3305–3309.
- [16] HUYEN C, LUYEN B, KHAN G, et al. Chemical constituents from *Cimicifuga dahurica* and their anti-proliferative effect on MCF-7 breast cancer cells [J]. Molecules, 2018, 23(5): 1083.
- [17] WANG X Y, LI C J, MA J, et al. Cytotoxic 9,19-cycloartane triterpenoids from the roots of *Actaea dahurica*[J]. Fitoterapia, 2019, 137: 104262.
- [18] THAO N P, KIM J H, THUY LUYEN B T, et al. In silico investigation of cycloartane triterpene derivatives from *Cimicifuga dahurica*(Turcz.) Maxim. roots for the development of potent soluble epoxide hydrolase inhibitors[J]. Int J Biol Macromol, 2017, 98: 526–534.
- [19] HAO Y M, LUO W, JIANG G Z, et al. One new and seven known triterpene glycosides from the aerial parts of *Cimicifuga dahurica*[J]. J Asian Nat Prod Res, 2020, 22(8): 788–793.

- [20] PANG Q Q, MEI Y D, ZHANG Y C, et al. Three new cycloart-7-ene triterpenoid glycosides from *Cimicifuga dahurica* and their anti-inflammatory effects[J]. Nat Prod Res, 2021, 35(21):3634-3643.
- [21] SUN H Y, LIU B B, HU J Y, et al. Novel cycloartane triterpenoid from *Cimicifuga foetida* (Sheng ma) induces mitochondrial apoptosis via inhibiting Raf/MEK/ERK pathway and Akt phosphorylation in human breast carcinoma MCF-7 cells[J]. Chin Med, 2016, 11:1.
- [22] LU N H, ZHANG Z W, GUO R W, et al. Yunnanterpene G, a spiro-triterpene from the roots of *Cimicifuga foetida*, downregulates the expression of CD147 and MMPs in PMA differentiated THP-1 cells[J]. Rsc Adv, 2018, 8(27):15036-15043.
- [23] LU J, PENG X R, LI D S, et al. Cytotoxic cycloartane triterpenoid saponins from the rhizomes of *Cimicifuga foetida*[J]. Natural Products and Bioprospecting, 2019, 9(4):303-310.
- [24] NIAN Y, YAN H, LI X N, et al. Cimifrigines A-G, cytotoxic triterpenes with an oxime group from the flowers of *Cimicifuga frigida* [J]. Rsc Adv, 2017, 7(61):38557-38564.
- [25] SHI Q Q, LU J, PENG X R, et al. Cimitriteromone A-G, macromolecular triterpenoid-chromone hybrids from the rhizomes of *Cimicifuga foetida* [J]. J Org Chem, 2018, 83(17):10359-10369.
- [26] ZHU G L, ZHU D F, WAN L, et al. Six new 9,19-cycloartane triterpenoids from *Cimicifuga foetida* L[J]. Natural Products and Bioprospecting, 2016, 6:187-193.
- [27] NIKOLIĆ D, GÖDECKE T, CHEN S N, et al. Mass spectrometric dereplication of nitrogen-containing constituents of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.) [J]. Fitoterapia, 2012, 83(3):441-460.
- [28] MA Y, CONG W J, HUANG H, et al. Identification of fukinolic acid from *Cimicifuga heracleifolia* and its derivatives as novel antiviral compounds against enterovirus A71 infection[J]. Int J Antimicrob Ag, 2019, 53(2):128-136.
- [29] YIM S H, KIM H J, JEONG N H, et al. Structure-guided identification of novel phenolic and phenolic amide allosides from the rhizomes of *Cimicifuga heracleifolia* [J]. B Korean Chem Soc, 2012, 33:1253-1258.
- [30] ZHANG F, HAN L, PAN G X, et al. A new phenolic amide glycoside from *Cimicifuga dahurica* [J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2013, 48(8):1281-1285.
- [31] LU Q, LI H B, PANG Q Q, et al. New phenylpropanoid allopuranosides from the rhizomes of *Cimicifuga dahurica* [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2019, 29(14):1774-1778.
- [32] LU Q, ZHANG W Y, PAN D B, et al. Phenolic acids and their glycosides from the rhizomes of *Cimicifuga dahurica* [J]. Fitoterapia, 2019, 134:485-492.
- [33] QIN R L, ZHAO Y, ZHAO Y D, et al. Polyphenolic compounds with antioxidant potential and neuro-protective effect from *Cimicifuga dahurica* (turcz.) Maxim [J]. Fitoterapia, 2016, 115:52-56.
- [34] LU J, WANG W H, SHI Q Q, et al. A new indole alkaloid from *Cimicifuga heracleifolia* [J]. J Asian Nat Prod Res, 2019, 21(11):1119-1122.
- [35] THAO N P, LUYEN B T T, LEE J S, et al. Soluble epoxide hydrolase inhibitors of indolinone alkaloids and phenolic derivatives from *Cimicifuga dahurica* (Turcz.) Maxim [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27(8):1874-1879.
- [36] ZHOU C X, YU Y E, SHENG R, et al. Cimicifoetones A and B, dimeric prenylindolealkaloids as black pigments from the rhizomes of *Cimicifuga foetida* [J]. Chem-Asian J, 2017, 12(12):1277-1281.
- [37] GELLER S E, SHULMAN L P, VAN BREEMEN R B, et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial[J]. Menopause, 2009, 16(6):1156-1166.
- [38] ENBOM E T, LE M D, OESTERICH L, et al. Mechanism of hepatotoxicity due to black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): histological, immunohistochemical and electron microscopy analysis of two liver biopsies with clinical correlation[J]. Exp Mol Pathol, 2014, 96(3):279-283.
- [39] DREWE J, ZIMMERMANN C, ZAHNER C. The effect of a *Cimicifuga racemosa* extracts Ze 450 in the treatment of climacteric complaints --an observational study [J]. Phytomedicine, 2013, 20(8/9):659-666.
- [40] BAI W, HENNEICKE-VON ZEPELIN H H, WANG S, et al. Efficacy and tolerability of a medicinal product containing an isopropanolic black cohosh extract in Chinese women with menopausal symptoms: a randomized, double blind, parallel-controlled study versus tibolone[J]. Matu-

- ritas, 2007, 58(1): 31–41.
- [41] YE L, HU Z, DU G, et al. Antidepressant-like effects of the extract from *Cimicifuga foetida* L[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 144(3): 683–691.
- [42] WUTTKE W, JARRY H, HAUNSCHILD J, et al. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints: black cohosh (*Cimicifuga* or *Actaea racemosa*) [J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014, 139: 302–310.
- [43] RACHMAN I M, UNNERSTALL J R, PFAFF D W, et al. Estrogen alters behavior and forebrain c-fos expression in ovariectomized rats subjected to the forced swim test[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(23): 13941–13946.
- [44] WINTERHOFF H, SPENGLER B, CHRISTOFFEL V, et al. *Cimicifuga* extract BNO 1055: reduction of hot flushes and hints on antidepressant activity [J]. Maturitas, 2003, 44(Suppl 1): S51–S58.
- [45] BRIESE V, STAMMWITZ U, FRIEDE M, et al. Black cohosh with or without St. John's wort for symptom-specific climacteric treatment—results of a large-scale, controlled, observational study[J]. Maturitas, 2007, 57(4): 405–414.
- [46] CICEK S S, KHOM S, TAFERNER B, et al. Bioactivity-guided isolation of GABA (A) receptor modulating constituents from the rhizomes of *Actaea racemosa* [J]. J Nat Prod, 2010, 73(12): 2024–2028.
- [47] TSUKAMOTO S, ABURATANI M, OHTA T. Isolation of CYP3A4 inhibitors from the black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2005, 2(2): 223–226.
- [48] JARRY H, HARNISCHFEGGER G, DÜKER E. Studies on the endocrine effects of the contents of *Cimicifuga racemosa* 2. In vitro binding of compounds to estrogen receptors[J]. Planta Med, 1985, 51(4): 316–319.
- [49] PARK J, SHIM M, RHYU M R, et al. Estrogen receptor mediated effects of *Cimicifuga racemosa* extracts on human breast cancer cells [J]. Pharmazie, 2012, 67(11): 947–950.
- [50] EINER-JENSEN N, ZHAO J, ANDERSEN K P, et al. *Cimicifuga* and *Melbrosia* lack oestrogenic effects in mice and rats[J]. Maturitas, 1996, 25(2): 149–153.
- [51] LUPU R, MEHMI I, ATLAS E, et al. Black cohosh, a menopausal remedy, does not have estrogenic activity and does not promote breast cancer cell growth[J]. Int J Oncol, 2003, 23(5): 1407–1412.
- [52] BECK V, UNTERRIEDER E, KRENN L, et al. Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progestin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2003, 84(2/3): 259–268.
- [53] ZHANG L, KHAN I A, WILLETT K L, et al. In vivo effects of black cohosh and genistein on estrogenic activity and lipid peroxidation in Japanese Medaka (*Oryzias latipes*) [J]. J Herb Pharmacother, 2003, 3(3): 33–50.
- [54] SEIDLOVÁ-WUTTKE D, JARRY H, BECKER T, et al. Pharmacology of *Cimicifuga racemosa* extract BNO 1055 in rats: bone, fat and uterus[J]. Maturitas, 2003, 44(Suppl 1): S39–S50.
- [55] LÖSER B, KRUSE S O, MELZIG M F, et al. Inhibition of neutrophil elastase activity by cinnamic acid derivatives from *Cimicifuga racemosa* [J]. Planta Med, 2000, 66(8): 751–753.
- [56] HEMMI H, ISHIDA N. The immune response of splenic lymphocytes after cimicifugoside treatment in vitro and pretreatment in vivo[J]. J Pharmacobiodyn, 1980, 3(12): 643–648.
- [57] SU Y, WU L, WANG Q, et al. New 9,19-cycloartenol glycosides isolated from the roots of *Cimicifuga simplex* and their anti-inflammatory effects[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2014, 24(24): 5688–5691.
- [58] SCHMID D, WOEHS F, SVOBODA M, et al. Aqueous extracts of *Cimicifuga racemosa* and phenolcarboxylic constituents inhibit production of proinflammatory cytokines in LPS-stimulated human whole blood[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2009, 87(11): 963–972.
- [59] THAO N P, LEE Y S, LUYEN B T T, et al. Chemicals from *Cimicifuga dahurica* and their inhibitory effects on pro-inflammatory cytokine production by LPS-stimulated bone marrow-derived dendritic cells[J]. Natural Product Sciences, 2018, 24(3): 194–198.
- [60] PANG Q Q, MEI Y D, ZHANG Y C, et al. Three new cycloart-7-ene triterpenoid glycosides from *Cimicifuga dahurica* and their anti-inflammatory effects[J]. Nat Prod Res, 2021, 35(21): 3634–3643.

- [61] 范云双,姚智,滕杰,等. 绿升麻中具有抗肿瘤活性的三萜类化合物[J]. 中草药,2007(2):167-170.
- [62] 李国辉,钟庆庆,沈涛. 没药中环阿尔廷烷型三萜抑制前列腺肿瘤细胞增殖的研究[J]. 中药材,2013,36(10):1640-1643.
- [63] WUTTKE W,JARRY H,HAUNSCHILD J,et al. The non-estrogenic alternative for the treatment of climacteric complaints:black cohosh[J]. J Steroid Biochem,2014,139:302-310.
- [64] EINBOND L S,WEN-CAI Y,HE K,et al. Growth inhibitory activity of extracts and compounds from *Cimicifuga species* on human breast cancer cells[J]. Phytomedicine,2008,15(6/7):504-511.
- [65] EINBOND L S,SHIMIZU M,XIAO D H,et al. Growth inhibitory activity of extracts and purified components of black cohosh on human breast cancer cells[J]. Breast Cancer Res Tr,2004,83(3):221-231.
- [66] EINBOND L S,SHIMIZU M,NUNTANAKORN P,et al. Actein and a fraction of black cohosh potentiate antiproliferative effects of chemotherapy agents on human breast cancer cells[J]. Planta Med,2006,72(13):1200-1206.
- [67] EINBOND L S,MIGHTY J,REDENTI S,et al. Actein induces calcium release in human breast cancer cells[J]. Fitoterapia,2013,91:28-38.
- [68] SUN L R,QING C,ZHANG Y L,et al. Cimicifoetisides A and B,two cytotoxic cycloartane triterpenoid glycosides from the rhizomes of black cohosh,inhibit proliferation of cancer cells[J]. Beilstein J Org Chem,2007,3:3.
- [69] ZHU D F,ZHU G L,KONG L M,et al. Cycloartaneglycosides from the roots of *Cimicifuga foetida* with wnt signaling pathway inhibitory activity [J]. Nat Prod Bioprospect,2015,5(2):61-67.
- [70] GUO Y,YIN T,WANG X,et al. Traditional uses,phytochemistry,pharmacology and toxicology of the genus *Cimicifuga*: A review[J]. J Ethnopharmacol,2017,209:264-282.
- [71] SUN H Y,LIU B B,HU J Y,et al. Novel cycloartane triterpenoid from *Cimicifuga foetida* L. induces mitochondrial apoptosis via inhibiting Raf/MEK/ERK pathway and Akt phosphorylation in human breast carcinoma MCF-7 cells[J]. Chin Med-Uk,2016,11:1.
- [72] HUYEN C T T,LUYEN B T T,KHAN G J,et al. Chemical constituents from *Cimicifuga foetida* and their anti-proliferative effects on MCF-7 breast cancer cells[J]. Molecules,2018,23(5):1083.
- [73] TIAN Z,ZHOU L,HUANG F,et al. Anti-cancer activity and mechanisms of 25-anhydrocimigenol-3- β -D-xylopyranoside isolated from *Cimicifuga foetida* on hepatomas [J]. Anti-Cancer Drug,2006,17(5):545-551.
- [74] MOHAPATRA S,IQUBAL A,ANSARI M J,et al. Benefits of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for women health:an up-close and in-depth review[J]. Pharmaceuticals(Basel),2022,15(3):278.
- [75] GUO Y Q,YIN T,WANG X M,et al. Traditional uses, phytochemistry,pharmacology and toxicology of the genus *Cimicifuga*: a review[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 209: 264-282.
- [76] YIM S H,KIM H J,PARK S H,et al. Cytotoxic caffeic acid derivatives from the rhizomes of *Cimicifuga foetida* [J]. Arch Pharm Res,2012,35(9):1559-1565.
- [77] GÖDECKE T,LANKIN D C,NIKOLIC D,et al. Guanine alkaloids and pictet-spengleradducts from black cohosh[J]. J Nat Prod,2009,72(3):433-437.
- [78] NIAN Y,ZHANG Y L,CHEN J C,et al. Cytotoxic chemical constituents from the roots of *Cimicifuga fetida*[J]. J Nat Prod,2010,73(2):93-98.
- [79] WU D S,YAO Q,CHEN Y J,et al. The in vitro and in vivo antitumor activities of tetracyclic triterpenoids compounds acteinand 26-deoxyactein isolated from rhizome of *Cimicifuga foetida* L. [J]. Molecules,2016,21 (8): 1001.
- [80] GAI Y Y,LIU W H,SHA C J,et al. Pharmacokinetics and bioavailability of cimicifugosides after oral administration of *Cimicifuga foetida* L. extract to rats[J]. J Ethnopharmacol,2012,143(1):249-255.
- [81] NIAN Y,YANG J,LIU T Y,et al. New anti-angiogenic leading structure discovered in the fruit of *Cimicifuga yunnanensis*[J]. Sci Rep-Uk,2015,5:9026.
- [82] LEE S B,YANG S Y,THAO N P,et al. Protective effects of compounds from against amyloid beta production in vitro and scopolamine-induced memory impairment in vivo[J]. J Nat Prod,2020,83(2):223-230.
- [83] MA Y P,CONG W J,HUANG H,et al. Identification of

- fukinolic acid from and its derivatives as novel antiviral compounds against enterovirus A71 infection[J]. Int J Antimicrob Ag, 2019, 53(2):128–136.
- [84] MOSER C, VICKERS S P, BRAMMER R, et al. Antidiabetic effects of the *Cimicifuga racemosa* extract Ze 450 in vitro and in vivo in ob/ob mice[J]. Phytomedicine, 2014, 21(11):1382–1389.
- [85] MA L J, WANG Y H, TANG G H, et al. New monoterpenic lactones from *Actaea cimicifuga* L [J]. Planta Med, 2013, 79(3/4):308–311.
- [86] MEEPROM A, SOMPONG W, SUANTAWEE T, et al. Isoferulic acid prevents methylglyoxal-induced protein glycation and DNA damage by free radical scavenging activity[J]. BMC Complement Altern M, 2015, 15:346.
- [87] EINERJENSEN N, ZHAO J, ANDERSEN K P, et al. *Cimicifuga* and *Melbrosia* lack oestrogenic effects in mice and rats[J]. Maturitas, 1996, 25(2):149–153.
- [88] RAAIJMAKERS N, SCHNEIDER D, HAUNSCHILD J, et al. Differentiation studies in human mesenchymal stem cells and SAOS-2 cells after stimulation with extracts of black cohosh[J]. Bone, 2012, 50:S81.
- [89] LEE Y S, CHOI E M. Actein isolated from black cohosh promotes the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells[J]. J Med Food, 2014, 17(4):414–423.
- [90] WU L, CHEN Z L, SU Y, et al. Cycloartenol triterpenoid saponins from *Cimicifuga simplex* (Ranunculaceae) and their biological effects[J]. Chin J Nat Med, 2015, 13(2):81–89.
- [91] JIANG B, KRONENBERG F, NUNTANAKORN P, et al. Evaluation of the botanical authenticity and phytochemical profile of black cohosh products by high-performance liquid chromatography with selected ion monitoring liquid chromatography-mass spectrometry[J]. J Agric Food Chem, 2006, 54(9):3242–3253.
- [92] SHEN B J, QIN K M, ZHANG X H, et al. Study on quality evaluation of cimicifugae rhizoma from different producing areas by HPLC fingerprint[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2013, 38(13):2155–2158.
- [93] FAN M X, QIN K M, DING F, et al. Identification and differentiation of major components in three different "Sheng-ma" crude drug species by UPLC/Q-TOF-MS[J]. Acta Pharm Sin B, 2017, 7(2):185–192.
- [94] NIKOLIĆ D, GÖDECKE T, CHEN S N, et al. Mass spectrometric dereplication of nitrogen-containing constituents of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.)[J]. Fitoterapia, 2012, 83(3):441–460.
- [95] KIM E Y, LEE Y J, RHYU M R. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) relaxes the isolated rat thoracic aorta through endothelium-dependent and independent mechanisms[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 138(2):537–542.
- [96] WANG H K, SAKURAI N, SHIH C Y, et al. LC/TIS-MS fingerprint profiling of *Cimicifuga* species and analysis of 23-Epi-26-deoxyactein in *Cimicifuga racemosa* commercial products[J]. J Agric Food Chem, 2005, 53(5):1379–1386.
- [97] BITTNER M, SCHENK R, SPRINGER A, et al. Economical, plain, and rapid authentication of *Actaea racemosa* L. (syn. *Cimicifuga racemosa*, black cohosh) herbal raw material by resilient RP-PDA-HPLC and chemometric analysis[J]. Phytochem Anal, 2016, 27(6):318–325.
- [98] MASADA-ATSUMI S, KUMETA Y, TAKAHASHI Y, et al. Evaluation of the botanical origin of black cohosh products by genetic and chemical analyses[J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37(3):454–460.

(收稿日期:2024-04-18)