

- [3] Li J F, Wang N S, Lu H W, et al. Pharmacokinetic study of muscone in rats [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol* (中药新药与临床药理), 2000, 11(4): 208-210.
- [4] Shen Q, Liu Y M. The clinical application and pharmacological effects of musk on nervous system diseases [J]. *Chin J Integr Med Cardio/Cereb Dis* (中西医结合心脑血管病杂志), 2003, 1(4): 217-219.
- [5] Shen Q, Liu Y M, Zhang X A. Effects of musk and borneol on ICAM-1 gene expression of brain microvascular endothelial cells of rat after repetitive ischemia-refusion [J]. *Chin J Integr Med Cardio/Cereb Dis* (中西医结合心脑血管病杂志), 2003, 1(3): 136-138.
- [6] You J H, Tan T Y, Kuang A R, et al. Biodistribution and metabolism of ³H-gastrodigenin and ³H-Gastrodin in mice [J]. *J West China Univ Med Sci* (华西医科大学学报), 1994, 25(3): 325-328.
- [7] Niu J Z, Guo S G, Ben C E, et al. Quantitative study on the distribution and excretion of ³H-baishouw total glucoside in mice [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm* (中国医药学报), 1989, 4(6): 30-32.
- [8] Tang H M, Li R. Analysis on chemical composition of acorus tatarinowii schott going through the blood-brain barrier of rat [J]. *Res Tradit Chin Med* (中医药研究), 2002, 18(1): 40-41.
- [9] Tong J G, Wang X R, Zhu G, et al. Experimental study on the therapeutic effect and mechanism of huoxuehuayu-mixture in contusion and laceration of the brain [J]. *Acta Acad Med Mil Tert* (第三军医大学学报), 2001, 23(7): 821-823.
- [10] Tan F, He S L, Yu P L, et al. Influence of Decoction Invigorating Yang for recuperation on blood-brain barrier [J]. *J Emerg Tradit Chin Med* (中国中医急症), 1993, 2(5): 223-225.
- [11] Wang T S, Long Z J, Chen W J. Protective effects of Naochuangning on blood-brain barrier in closed cerebral trauma mice [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2002, 18(6): 41-42.
- [12] Qiao J, Yang Y X, Chen M X, et al. Effects of Huoxue-xiaolingdan on blood-brain barrier and brain ultrastructure after experimental cerebral hemorrhage in rabbits [J]. *J Xi'an Med Univ* (西安医科大学学报), 2002, 23(3): 302-305.
- [13] Li K L, Huang Q F, Jiang Y F, et al. Effects of "Qing Kai Ling" Injection of experimental cerebral hematoma in rabbits [J]. *Chin J Integr Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 1997, 17(2): 91-93.
- [14] Xue H L, Kong L Q, Dong B Y. Experiment and clinical application of papaverine on reversible opening of the blood-brain barrier [J]. *Natl Med J China* (中华医学杂志), 1995, 75(1): 42-43.
- [15] Dong X Z, Tang X A, Gao Q H, et al. Study on the auxo-action of borneol assisting the penetration of DDB across BBB [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2002, 37(4): 275-277.
- [16] Wang N S, Liang M R, Liu Q D, et al. Experiment research on "Will have effect when used as an assistant" of borneol [J]. *J Tradit Chin Med* (中医杂志), 1994, 35(1): 461-463.
- [17] Liu Q D, Liang M R, Chen Z X. The influence of borneol on the passing of gentamycin through blood brain barrier [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med* (广州中医学院学报), 1994, 11(4): 37-40.
- [18] Jiang J R, Zhu C. *Modern Theory of Brain Damage* (现代颅脑损伤学) [M]. Shanghai: Second Military Medical University Press, 1999.
- [19] Guo R Y, Zhang S M, Fang S Y, et al. Study on the protective effect of *Piper kadsura* Ohwi on the focal cerebral ischemia in aged rats [J]. *Cent China Med J* (华中医杂志), 2000, 24(4): 177-182.
- [20] Luo Y M, Qin Z. Effects of astragloside IV, on the damage of blood-brain barrier of rat with focal brain ischemia [J]. *Chin J Clin Neurosci* (中国临床神经科学), 2000, 8(4): 280-281.
- [21] Wang G F, Wang W A, Zhou Y W, et al. Study on protective effect of *Panax notoginseng* saponins on brain ischemic reperfusion damage in rats [J]. *Chin J Clin Rehabil* (中国临床康复), 2002, 6(9): 1268-1269.

升麻族植物药理活性研究进展

高璟春^{1,4}, 张金超^{2,3}, 朱国元⁴, 杨梦苏^{2*}, 肖培根^{1*}

(1. 中国医学科学院 中国协和医科大学药用植物研究所, 北京 100094; 2. 香港城市大学 生物及化学系, 香港; 3. 河北大学 化学与环境科学学院化学系, 河北 保定 071002; 4. 香港城市大学深圳研究院, 广东 深圳 518057)

摘要: 升麻族(tribe Cimicifugeae)隶属毛茛科, 包括铁破锣、黄三七、升麻、类叶升麻和垂果升麻 5 个属。升麻族植物的特征化学成分是环阿alten烷型三萜和肉桂酸衍生物。近年来由于其多样而显著的生物活性备受关注。我国升麻族植物资源丰富, 应结合现代药理研究成果, 加以开发利用, 发掘新药。综述了该族植物总提物及单体药理活性研究新进展。

关键词: 升麻族; 植物资源; 安全性

中图分类号: R282.71

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)10-附3-04

Advances in studies on pharmacological activity of tribe Cimicifugeae

GAO Jing-chun^{1,4}, ZHANG Jin-chao^{2,3}, ZHU Guo-yuan⁴, YANG Meng-su², XIAO Pei-gen¹

(1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100094, China; 2. Department of Biology and Chemistry, City University of Hong Kong, Hong Kong,

收稿日期: 2006-01-19

基金项目: 国家 863 计划基金资助项目(2003AA222052)

作者简介: 高璟春(1980—), 女, 河北保定人, 博士研究生, 主要从事类叶升麻的化学成分分析及药理研究工作。

E-mail: gjingchun@hyahro.com

* 通讯作者 肖培根 E-mail: xiaopg@public.bta.net.cn; 杨梦苏 BHMAYANG@cityu.edu.hk

China; 3. Department of Chemistry, College of Chemistry & Environmental Science, Hebei University, Baoding 071002, China; 4. Shenzhen Research Institute of Hong Kong City University, Shenzhen 518057, China)

Key words: tribe Cimicifugeae; plant resource; safety

升麻族 (tribe Cimicifugeae) 植物隶属毛茛科 (Ranunculaceae) 金钱莲花亚科 (Subfam Helleboroideae), 包括铁破锣属 (*Beesia* Balf f. et W. W. Smith)、黄三七属 (*Souliea* Franch.)、升麻属 (*Cimicifuga* L.)、类叶升麻属 (*Actaea* L.) 和垂果升麻属 (*Anemonopsis* Sieb.) 5 个属。该族植物的根茎大多可供药用, 在我国有悠久的药用历史, 因其独特的化学成分和显著的药理活性一直是国内外研究的热点之一。我国升麻族植物资源丰富, 为了促进对本属植物的综合开发和利用, 本文对升麻族植物的资源、药理活性及安全性研究新进展进行了综述。

1 升麻族的植物资源

铁破锣属包括铁破锣 *B. calthifolia* (Maxim.) Ulbr. 和角叶铁破锣 *B. deltophylla* C. Y. Wu ex Hsiao 两个种, 主要分布于我国西南一带及缅甸北部; 黄三七属只有黄三七 *S. vaginata* (Maxim.) Franch. 一个种, 分布于我国西南和秦岭一带, 以及锡金、不丹和缅甸; 升麻属植物约有 18 种, 分布于北半球的温带地区, 我国有 8 个种, 分布于西藏、云南、四川、贵州、广东、湖南、江西、浙江、安徽、河南、青海、甘肃、山西、陕西、河北、内蒙古以及东北诸省区, 其中升麻 *C.*

foetida L.、兴安升麻 *C. dahurica* (Turcz.) Maxim. 和大三叶升麻 *C. heracleifolia* Kom. 是《中国药典》收录品种; 类叶升麻属包括类叶升麻 *A. asiatica* Hara 和红果类叶升麻 *A. erythrocarpa* Fisch 两个种, 主要分布于东北、内蒙古、河北、山西、陕西、甘肃、青海、湖北、四川、云南以及西藏东部; 垂果升麻属仅有 *A. macrophylla* Sieb. 一个种, 而且仅分布在日本本州中部的长野、名古屋、甲府及富士山等地^[1]。

2 主要化学成分

目前已从升麻属植物中分离得到大约 200 个化合物, 主要含有环阿尔廷烷型三萜皂苷 (如升麻醇、actein、26-deoxyactein) 和肉桂酸衍生物 (如阿魏酸、异阿魏酸、咖啡酸) 两大类化合物, 另外还有一些色原酮类 (如 cimifugin、norcimifugin) 和含氮化合物 (如升麻酰胺、异升麻酰胺、环胺)^[2]。

环阿尔廷烷型三萜皂苷根据结构类型可以分为 8 大类 (图 1), 其中第 8 种铁破锣型三萜为铁破锣属专有, 在升麻族其他种属中还没有发现; 另外黄三七属还含有一些五环三萜皂苷, 如 taraxerone, taraxerol, epifriedelinol, 而这些五环三萜在升麻族其他种属还未发现。

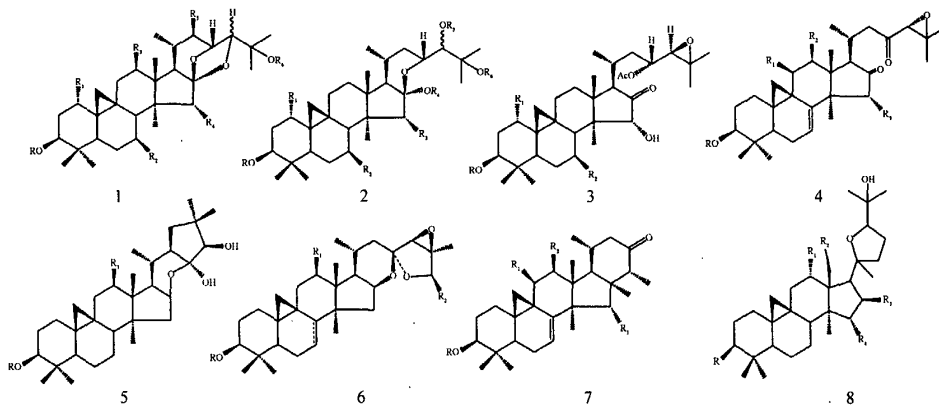


图 1 升麻族植物环阿尔廷烷型三萜皂苷的化学类型

Fig. 1 Type of 9, 19-cycloartane triterpene glycosides in plants of tribe Cimicifugeae

3 传统药用价值

很早以前, 升麻族植物就是重要的民间药用植物, 其中以升麻属的植物应用更为广泛。在中国, 升麻始载于《神农本草经》, 列为上品。传统中医认为能够清热解毒、发表透疹、升阳举陷。主治时疫火毒、口疮、咽痛、斑疹、头痛寒热、痈肿疮毒、中气下陷、脾虚泄泻、久痢下重、妇女带下、崩中。在各种经典方剂中, 升麻也是重要方药, 比如补中益气汤。在北美, 早期印第安人就把升麻属中的总状升麻用于妇科; 而在德国, 总状升麻的各种制剂形式也有 50 多年的药用历史, 主要用于缓解妇女绝经症状。

4 现代药理活性

升麻族植物大多具有药用价值, 目前对原产北美的总状升麻 *C. racemosa* Barton 的药理研究较为详尽。总状升麻根茎的乙醇提取物 (商品名: REMIFEMIN®) 已经用于临床缓解和治疗妇女更年期综合症, 包括潮热、多汗和睡眠困难等。现代药理研究发现升麻有解毒^[2]、抗炎、解热、镇痛、抗溃疡^[3]、抑制核苷转运^[4]、抗变态反应、降血脂等作用; 最近研究发现升麻属植物的总提物和某些单体成分显示出一些新的药理活性。

4.1 抗肿瘤: 体外研究表明, 总状升麻提取物以及单体化合物对一些肿瘤细胞的增殖有一定的抑制作用。Einbond 等^[5]在细胞水平研究了总状升麻提取物对乳腺癌的生长抑制作

用。通过细胞生长抑制试验发现总状升麻醋酸乙酯部分活性最高,其对人乳腺癌细胞 MCF-7 和 ER-MDA-MB-453 的 IC_{50} 值分别为 20、10 mg/mL。另外,30、60 mg/mL 的醋酸乙酯部分能够使 MCF-7 细胞周期阻滞在 G_2/M 期和 G_1 期。通过进一步分离提纯,发现化合物升麻亭(actein),23-表-26-脱氧升麻亭(23-epi-26-deoxyactein)和 cimracemoside A 能明显使 MCF-7 细胞周期阻滞在 G_1 期,其中最有效的升麻亭能够使 MCF-7 细胞中 cyclin D1、cdk4 和 pRb 蛋白表达水平下降,提高 p21cip1 的表达水平,这些蛋白都与细胞周期的 G_1 期阻滞有关。Hostanska 等^[6]通过 WST-1 分析研究也发现,总状升麻异丙醇和乙醇提取物都能够抑制人乳腺癌细胞 MCF-7 和 MDA-MB231 细胞的增殖。异丙醇提取物和水提取物对 MCF-7 细胞的 IC_{50} 分别是(54.1±11.4)、(80.6±17.7) mg/mL;对 MDA-MB231 细胞的 IC_{50} 分别是(29.5±3.0)、(58.6±12.6) mg/mL。Hostanska 等^[7]比较了经过 S-9(一种含有肝脏 P_{450} 的混和消化酶)处理前后总状升麻提取物对 MCF-7 细胞的增殖抑制和凋亡的诱导作用,同时也研究了总状升麻提取物的两种主要化学成分(三萜皂苷和肉桂酸衍生物)对 MCF-7 细胞的作用。结果表明,无论有否经过 S-9 处理,总状升麻干燥浸膏都能抑制 MCF-7 细胞的增殖,作用 72 h 后的 IC_{50} 为 55.3 μ g/mL,而且能够诱导 MCF-7 细胞凋亡,但是三萜皂苷和桂皮酸酯类化合物对 MCF-7 细胞的 IC_{50} 分别为 19.3、2.7 μ g/mL。其中以桂皮酸酯类化合物抑制 MCF-7 细胞增殖和诱导凋亡方面作用最强。Sakurai 等^[8]研究了一系列三萜皂苷类化合物的抗肿瘤作用,发现其中某些化合物能够抑制 Raji 细胞中 Epstein-Barr 病毒早期抗原的活化,并且以升麻醇(cimigenol)的活性最高;体内实验进一步证明升麻醇对小鼠皮肤癌有一定的疗效。田泽等^[9]体外研究了兴安升麻地上部分提取物对几种肿瘤细胞(HL-80、HepG2、R-HepG2)的影响,发现几个三萜皂苷有很强的细胞毒作用,其机制可能与细胞周期抑制有关。总状升麻提取物中阿魏酸和异阿魏酸的量较高,可以达到 0.93%和 4.94%^[10]。Ou^[11]报道阿魏酸一个很重要的生物活性就是抗肿瘤作用,但是目前的研究只限于一些消化道的癌症,如口腔癌,关于其作用机制,可能与它能够抗氧化和清除自由基有直接关系。

4.2 治疗骨质疏松:雌激素替代疗法(hormone replacement therapy, HRT)常用于治疗妇女更年期综合征和预防骨质疏松,传统的化学药物增加了乳腺癌和心血管疾病的危险,天然来源的植物雌激素能够缓解妇女绝经症状,并且没有传统 HRT 化学药物的副作用。总状升麻提取物作为一种植物雌激素在欧美市场是一种重要的 HRT 用药。

Nisslein 等^[12]研究了总状升麻异丙醇提取物对摘除卵巢大鼠骨密度的影响,发现它能够有效地降低卵巢摘除造成的骨流失,改善骨骼形态,而且其疗效可以与它莫西芬(Tamoxifen[®])相当;Seidlova-Wuttke 等^[13]研究了总状升麻提取物 BNO 1055 对卵巢摘除大鼠骨质和脂肪组织的影响。研究结果表明 BNO 1055 能够显著减少骨矿物流失,降低脂

肪蓄积和血清中瘦素(leptin)的水平,但是对于子宫质量和雌激素受体调节基因的表达无影响;BNO 1055 的类雌激素样作用在骨组织和脂肪组织最为显著,在子宫中的作用则不明显,说明 BNO 1055 在大鼠体内是一种器官选择性雌激素受体调节剂,如果这一活性在人体内有效,则可以作为新的雌激素替代药品。进一步的临床研究中,Wuttke 等^[14]将总状升麻提取物 BNO 1055 在 62 名更年期妇女中进行了随机双盲实验,并将其作用效果与结合性雌激素(conjugated estrogens, CE)以及安慰剂进行对比;结果表明 BNO 1055 和 CE 都能够缓解绝经症状,对骨代谢有益,优于安慰剂;CE 能够明显增加子宫内膜厚度,而 BNO 1055 则对子宫内膜厚度无影响;这进一步说明 BNO 1055 是一种选择性雌激素受体调节剂,能够在脑、下丘脑、骨骼、阴道等器官发挥有益作用,对子宫无影响。

4.3 抗过敏:《滇南本草》中记载,升麻能够“表小儿痘疹,解疮毒”,《本草纲目》中也有升麻“消斑疹”的记录,最近的药理研究,进一步证实了升麻的抗过敏作用,并解释了它可能的作用机制。Kim 等^[15]通过体内外模型研究了总状升麻提取物对过敏反应的作用;结果发现 po 后可明显抑制抗 IgE 诱导的被动皮肤过敏反应(anti-IgE-induced passive cutaneous anaphylaxis reaction);其作用机制可能和抑制组胺释放和调控肥大细胞中某些细胞因子基因的表达有关。

4.4 其他药理活性:Woo^[16]研究发现在小牛嗜铬性细胞中, cimicifugoside 能够抑制乙酰胆碱受体(DMPP)诱导的儿茶酚胺的分泌以及 Ca^{2+} 和 Na^{+} 离子增加,但对 KCl 诱导的离子流变化没有影响,说明 cimicifugoside 能够选择性的抑制 DMPP 的调控反应。高氨血、高胰岛素综合症一般与谷氨酸脱氢酶(GDH)的高度活化有关。Lee 等^[17]研究发现大三叶升麻的总提取物能够显著降低体外培养的小鼠胰岛细胞的谷氨酸脱氢酶的量(45%),减少胰岛素分泌(47%),说明此提取物有望用于调控谷氨酸脱氢酶活性,治疗高氨血、高胰岛素综合症。

另外, Winterhoff 等^[18]通过动物实验发现,总状升麻提取物有抗抑郁作用;Sakurai 等^[19]研究发现升麻亭有抗艾滋病毒的作用;Nishida 等^[20]从升麻的根茎中分离得到了 3 个三萜皂苷,并发现它们能够显著抑制淋巴细胞的增殖。

5 作用机制

目前研究较多的是总状升麻提取物的作用机制。早期 Gizycki 等^[21]对总状升麻提取物的研究认为它可使子宫质量增加,诱导发情,有雌激素样作用;后来 Jarry 等^[22]的研究认为总状升麻可能含有 3 类协同作用的化合物(actein、cimicifugoside 和 formononetin),能够降低血清中促黄体生成素(LH)的水平,同时与雌激素受体结合,从而增加了血液中游离的雌激素,缓解绝经症状;但是最近研究表明,总状升麻也可能含有一类不是通过和雌激素受体结合而产生雌激素样作用的化合物^[23,24]。

另外,Struck 等^[10,25]通过化学分析发现总状升麻根茎乙醇、异丙醇提取物不含芒柄花色素(formononetin)和山柰酚

(kaempferol)这些黄酮,因为它们多存在于植物的地上部分而不是根茎,至于早期分析研究发现的黄酮,可能是样品污染的结果。因此,化学成分分析进一步否定了早期总状升麻因为含有异黄酮成分而产生类雌激素样作用的假说。

6 安全性

Bodinet 等^[26]研究了市售治疗妇女更年期综合症的几种中药制剂对乳腺癌细胞 MCF-7 增殖的影响,结果表明总状升麻异丙醇提取物抑制 MCF-7 细胞增殖,显示雌激素拮抗剂作用,所有产品对雌激素诱导的 MCF-7 细胞增殖都没有促进作用。这说明患有乳腺癌或有乳腺癌历史的妇女使用总状升麻异丙醇提取物相对安全,而在使用含有红苜蓿或者大豆提取物的产品时则需要谨慎。Dog 等^[27]通过查阅有关总状升麻的文献, FDA 和 WHO 不良反应报告发现临床调查的 2 800 名妇女中,发生率只有 5.4%,并且 97% 的这些不良反应都非常小,不影响进一步的治疗,而仅有的一项严重的不良反应也并不是服用总状升麻所导致。这说明了至少总状升麻的提取物,尤其是异丙醇提取物制剂,在治疗绝经症状和雌激素替代治疗方面是安全的。

7 结语

升麻族植物中的阿尔廷烷型三萜和苯乙烯酸酯活性成分的抗肿瘤、抗骨质疏松活性越来越受到关注;总状升麻异丙醇提取物作为一种植物雌激素,其在雌激素替代治疗中的安全性越来越受到肯定;然而关于长期服用所带来的不良反应还没有研究报道。另外,升麻族植物雌激素样作用的作用机制还不是很清楚,其活性成分还需要进一步筛选鉴定。我国有丰富的升麻族植物资源,对本族植物以及升麻族植物的化学成分进行深入研究,并结合药理实验对其活性成分进行筛选也很有必要。

References:

- [1] Delectis Florae Reipublicae Popularis Sinicae, Agendae Academiae Sinicae Edits. *Flora Reipublicae Popularis Sinicae* (中国植物志) [M]. Tomus 27, Beijing: Science Press, 1979.
- [2] Sakurai N, Nagai, M. Chemical constituents of original plants of *Cimicifugae Rhizoma* in Chinese medicine [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1996, 116(11): 850-865.
- [3] *Ch P* (中国药典) [S]. Vol 1. 2005.
- [4] Yamahara J, Kobayashi M, Kimura H, et al. Biologically active principles of crude drugs. The effect of *Cimicifugae Rhizoma* and its constituents in preventive action on the carbon tetrachloride-induced liver disorder in mice [J]. *Shoyakugaku Zasshi*, 1985, 39(1): 80-84.
- [5] 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 Trea*, 2004, 83(3): 221-231.
- [6] Hostanska K, Nisslein T, Freudenstein J, et al. *Cimicifuga racemosa* extract inhibits proliferation of estrogen receptor-positive and negative human breast carcinoma cell lines by induction of apoptosis [J]. *Breast Cancer Res Tera*, 2004, 82(2): 151-160.
- [7] Hostanska K, Nisslein T, Freudenstein J, et al. Evaluation of cell death caused by triterpene glycosides and phenolic substances from *Cimicifuga racemosa* extract in human MCF-7 breast cancer cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(12): 1970-1975.
- [8] Sakurai N, Kozuka M, Tokuda H, et al. Antitumor agents 220. Antitumor - promoting effects of cimigenol and related compounds on Epstein-Barr virus activation and two-stage mouse skin carcinogenesis [J]. *Biol Med Chem*, 2003, 11(6): 1137-1140.
- [9] Tian Z, Yang M S, Huang F, et al. Cytotoxicity of three cycloartane triterpenoids from *Cimicifuga dahurica* [J]. *Cancer Lett*, 2005, 226(1): 65-75.
- [10] Li W K, Chen S N, Fabricant D, et al. High-performance liquid chromatographic analysis of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) constituents with in-line evaporative light scattering and photodiode array detection [J]. *Anal Chim Acta*, 2002, 471(1): 61-75.
- [11] Ou S Y, Kwok K C. Ferulic acid: Pharmaceutical functions, preparation and applications in foods [J]. *J Sci Food Agric*, 2004, 84(11): 1261-1269.
- [12] Nisslein T, Freudenstein J. Effects of an isopropanolic extract of *Cimicifuga racemosa* on urinary crosslinks and other parameters of bone quality in an ovariectomized rat model of osteoporosis [J]. *J Bone Miner Metab*, 2003, 21(6): 370-376.
- [13] Seidlova W 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.
- [14] Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow, C. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers [J]. *Maturitas*, 2003, 44(Suppl 1): S67-S77.
- [15] Kim C D, Lee W, Lee M, et al. Inhibition of mast cell-dependent allergy reaction by extract of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) [J]. *Immunopharmacol Immunotoxic*, 2004, 26(2): 299-308.
- [16] Woo K, Park Y, Jun D, et al. Phytoestrogen cimicifugoside-mediated inhibition of catecholamine secretion by blocking nicotinic acetylcholine receptor in bovine adrenal chromaffin cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 309(2): 641-649.
- [17] Lee K H, Lee W, Yang S, et al. Inhibitory Effects of *Cimicifuga heracleifolia* extract on glutamate formation and glutamate dehydrogenase activity in cultured islets [J]. *Mol Cells*, 2004, 17(3): 509-514.
- [18] 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.
- [19] Sakurai N, Wu J, Sashida Y, et al. Anti-AIDS agents. Part 57: Actein, an anti-HIV principle from the rhizome of *Cimicifuga racemosa* (black cohosh), and the anti-HIV activity of related saponins [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2004, 14(5): 1329-1332.
- [20] Nishida M, Yoshimitsu H, Nohara T. Three cycloartane glycosides from *Cimicifuga rhizome* and their immunosuppressive activities in mouse allogeneic mixed lymphocyte reaction [J]. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(3): 354-356.
- [21] Gizecki H. The influence of medicinal plants on the female genital system-experiments on white rats and mice with *Cimicifuga racemosa* [J]. *Zeitschrift Gesamte Exper Med*, 1944, 113: 635-644.
- [22] Jarry H, Harnischfeger G. Studies on the endocrine effects of constituents from *Cimicifuga racemosa* 1. Influence on the serum concentration of pituitary hormones in ovariectomized rats [J]. *Planta Med*, 1985, 1: 46-49.
- [23] Jarry H, Harnischfeger G, Dueker 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, 4: 316-319.
- [24] Freudenstein J, Dasenbrock C, Nisslein T. Lack of promotion of estrogen-dependent mammary gland tumors in vivo by an isopropanolic *Cimicifuga racemosa* extract [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(12): 3448-3452.
- [25] Struck D, Tegtmeier M, Harnischfeger, G. Flavones in extracts of *Cimicifuga racemosa* [J]. *Planta Med*, 1997, 63(3): 281-291.
- [26] Bodinet C, Freudenstein J. Influence of marketed herbal menopause preparations on MCF-7 cell proliferation [J]. *Menopause*, 2004, 11(3): 281-289.
- [27] Dog T L, Powell K L, Weisman S M. Critical evaluation of the safety of *Cimicifuga racemosa* in menopause symptoms relief [J]. *Menopause*, 2003, 10(4): 299-313.