

升麻属植物化学成分、生物活性及临床应用研究进展

孙启泉¹, 左爱侠^{1,2}, 张婷婷¹

1. 绿叶制药集团有限公司, 山东 烟台 264003

2. 山东大学药学院, 山东 济南 250012

摘要: 升麻属植物含有三萜及其苷类、酚酸类、色酮类等化学成分, 具有抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗核苷转运、抗骨质疏松、抗氧化、抗抑郁等诸多生物活性, 临床主要用于围绝经期综合征等疾病的治疗。对升麻属植物的化学成分、生物活性以及临床应用情况的研究进展进行综述, 为该属植物的深度开发提供参考。

关键词: 升麻属; 环菠萝蜜烷三萜; 酚酸类; 色酮类; 抗肿瘤; 围绝经期综合征

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)14-3005-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.14.032

Advances in studies on chemical constituents in plants of *Cimicifuga* L. and their bioactivities and clinical application

SUN Qi-quan¹, ZUO Ai-xia^{1,2}, ZHANG Ting-ting¹

1. Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd., Yantai 264003, China

2. School of Pharmaceutical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: Medicinal plants in *Cimicifuga* L. contain triterpenoid glycosides, phenolic acids, chromones and other ingredients, showed biological activities of antitumor, anti-inflammatory, antiviral, anti-nucleoside transport, anti-osteoporosis, anti-oxidant, antidepressant, etc, and have been used in the treatment of perimenopausal syndrome. This paper reviews the advances in studies on chemical constituents *cimicifuga*, focuses on the research progress of biological activities and clinical applications to provide a reference for further development of medicinal plants in *Cimicifuga* L.

Key words: *Cimicifuga* L.; cycloartane triterpenoid; phenolic acids; chromones; antitumor; perimenopausal syndrome

升麻是我国著名的常用中药, 其药用价值早在《神农本草经》中就有记载, 在《本草纲目》《本草正义》《中医药大辞典》等经典医药著作中亦有收录^[1]。升麻味辛、微甘, 微寒, 具有发表透疹、清热解毒、升举阳气之功效; 主治风热头痛、齿痛、口疮、咽喉肿痛、麻疹不透、阳毒发斑、脱肛、子宫脱垂。《中国药典》2015 年版一部^[2]收录大三叶升麻 *Cimicifuga heracleifolia* Kom.、兴安升麻 *C. dahurica* (Turcz.) Maxim. 和升麻 *C. foetida* L. 的干燥根茎为药材升麻。与我国不同, 国外对黑升麻 (black cohosh) *C. racemosa* L. 或 *Actaea racemosa* L. 的研究较多。黑升麻是一种生长在北美东部的毛茛科类叶升麻属植物^[3], 化学成分和生物活性与升麻有相似之处。升麻在我国虽有悠久的药用历史, 但研究开发的深度和广度却不及国外对黑升麻的研

发程度, 目前国内开发的升麻现代制剂仅有绿叶制药的希明婷片。随着医学和中药学的发展, 对升麻的进一步研究已十分必要。因此本文对升麻属植物的化学成分、生物活性和临床应用的研究现状进行总结, 为升麻属药用植物的深入研究和深度开发提供参考。

1 化学成分

近几十年来, 国内外学者对升麻属植物化学成分进行了深入系统的研究, 从中发现数百种化合物^[4], 主要包括三萜及其苷类、酚酸类、色酮类及其他类型化合物。

1.1 三萜及其苷类

升麻属植物中广泛存在特征性活性成分 9,19-环菠萝蜜烷三萜及其苷类化合物。9,19-环菠萝蜜烷三萜及其苷类化合物的母核为四环三萜结构, 母核 A/B、B/C、C/D 环为反、顺、反式。其构象为 A 环

收稿日期: 2016-12-30

基金项目: “重大新药创制”科技重大专项——天然药物与新制剂综合大平台 (2013ZX09402201)

作者简介: 孙启泉, 男, 博士, 工程技术应用研究员, 从事医药工程技术研究。Tel: (0535)3808989 E-mail: sunqiquan@luye.com, sunqiquan@126.com

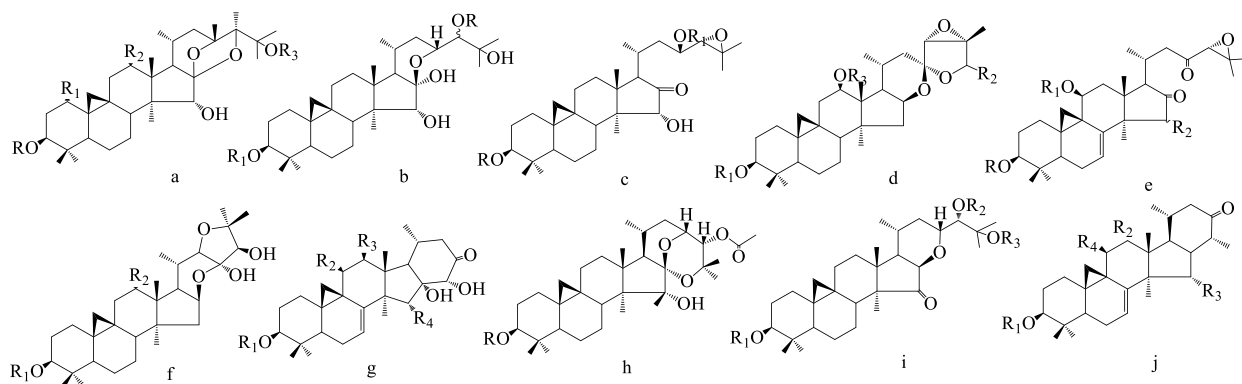
椅式、B 环半椅式、C 环扭船式、D 环信封式，C-9/C-10 和 C-19 形成的三元环丙烷环为其结构特征^[4]。

该类化合物按结构可分为升麻醇型、24-羟基升麻醇型、shengmanol 型、acteol 型、16,23-二酮型、cimiacerogenin 型、foetidonol 型、neocimicigenoside 型、dahurinol 型、侧链断裂型^[4-5]，各类骨架结构见图 1。

早在 20 世纪 70 年代，Kusano 等^[6]就从小升麻中分离得到升麻醇 (cimigenol)、升麻苷 (cimicifugoside)、25-O-甲基升麻醇 (25-O-methylcimigenol)、北升麻醇 (dahurinol)、去氢北升麻醇 (dehydroxydahurinol) 等组分。之后，以中国医学科学院中国协和医科大学药用植物研究所为代表的国内外科研机构的多位学者陆续从升麻、兴安升麻、大三叶升麻、单穗升麻 *C. simplex* (DC.) Wormsk. ex Turcz.、小升麻 *C. acerina* (Sieb. et Zucc.)

Tanaka 等升麻属植物中分离出大量三萜及其苷类化合物，如 12 β -羟基升麻醇 (12 β -hydroxycimigenol)、7 β -羟基升麻醇 (7 β -hydroxycimigenol)、25-O-乙酰升麻醇 (25-O-acetylcimigenol)、7,8-去氢升麻醇 (7,8-dihydrocimigenol)、升麻雌醇 (cimicifol)、27-脱氧升麻亭 (27-deoxyactein)、黄肉楠碱 (actein)、小升麻醇 (acerionol)、大三叶升麻醇 (heracleifolinol)、异北升麻醇 (isodahurinol) 等多种三萜类化合物，以及其木糖苷、葡萄糖苷、阿拉伯糖苷、半乳糖苷等衍生物^[7]，为升麻属植物活性成分的研究开发做出了卓越贡献。

我国学者潘瑞乐^[7]、周亮等^[8]、陈继永^[4]详细总结了升麻属植物中的三萜及其苷类结构，共 200 余种。本文总结了自 2010 年以来国内外学者从升麻属植物中发现的新的三萜及其苷类成分，见表 1 和图 2。



a-升麻醇型 b-24-羟基升麻醇型 c-shengmanol 型 d-acteol 型 e-16,23-二酮型 f-cimiacerogenin 型 g-foetidonol 型 h-neocimicigenoside 型 i-dahurinol 型 j-侧链断裂型
a-cimigenol type b-24-hydroxshengmanol type c-shengmanol type d-acteol type e-16,23-diketo type f-cimiacerogenin type g-foetidonol type h-neocimicigenoside type i-dahurinol type j-side chain-seco type

图 1 升麻属植物中三萜及其苷类化合物结构类型

Fig. 1 Structure types of cycloartane triterpenoids from plants of *Cimicifuga* L.

表 1 近年来从升麻属植物中发现的三萜及其苷类化合物

Table 1 Cycloartane triterpenoids from plants of *Cimicifuga* L. in recent years

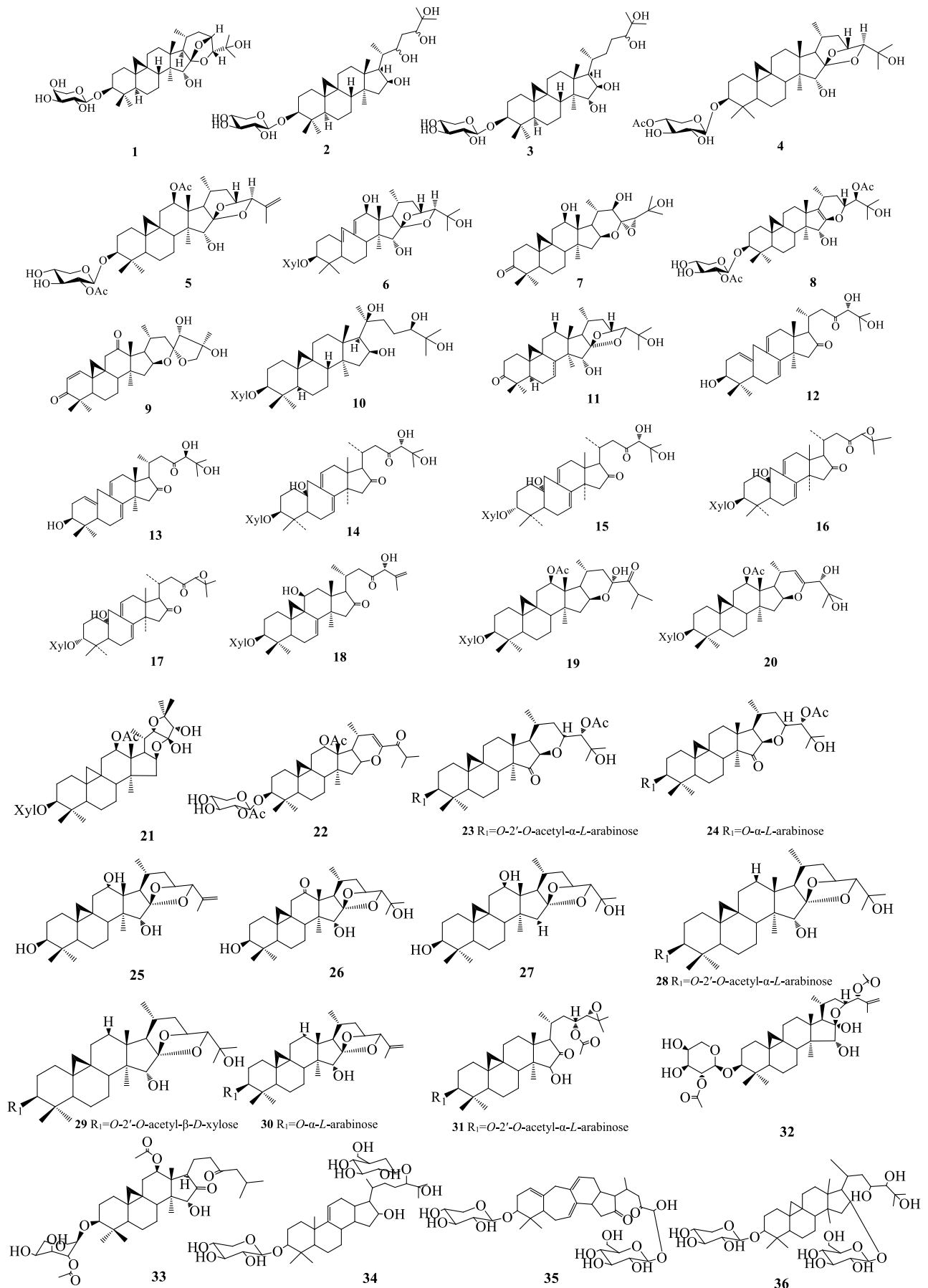
序号	化合物名称	来源	文献
1	24-epicimigenol-3-(α -L-arabinopyranoside)	<i>C. foetida</i>	9
2	(3 β ,16 β)-cycloartane-3,16,22,24,25-pentol-3-(β -D-xylopyranoside)		9
3	(3 β ,15 α ,16 β)-cycloartane-3,15,16,24,25-pentol-3-(β -D-xylopyranoside)		9
4	4'-O-acetylcimigenol-3-O- β -D-xylopyranoside		10
5	2',12-O-diacetyl-25-anhydrocimicigenol-3-O- β -D-xylopyranoside		10
6	12 β -hydroxy-1,19:9,11-didehydro-9,10-seco-cimigenol-3-O- β -D-xylopyranoside		10
7	(23S,24R)-12 β -hydroxy-7,8-dihydro-12-deacetyl-acetaeapoxide-3-one		10
8	16,17-didehydro-2',24-O-diacetylhydroshengmanol-3-O- β -D-xylopyranoside		10

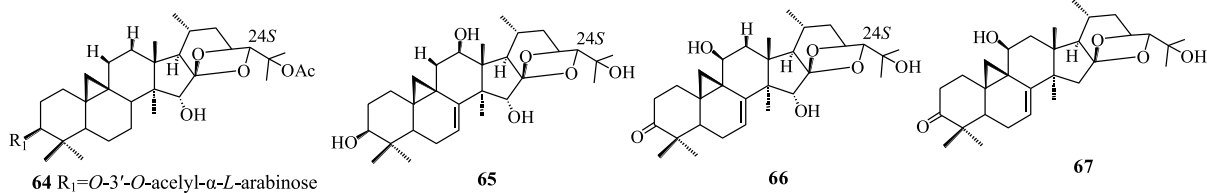
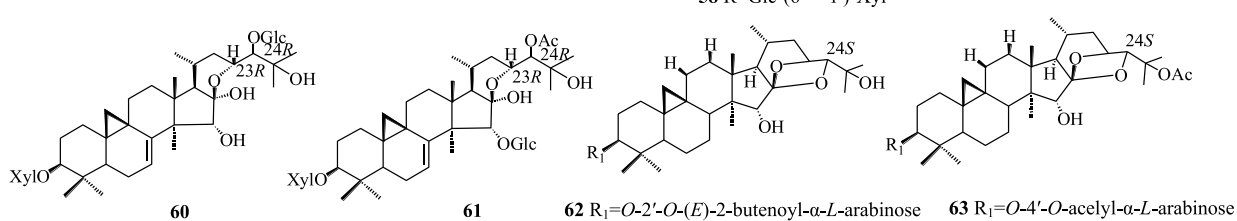
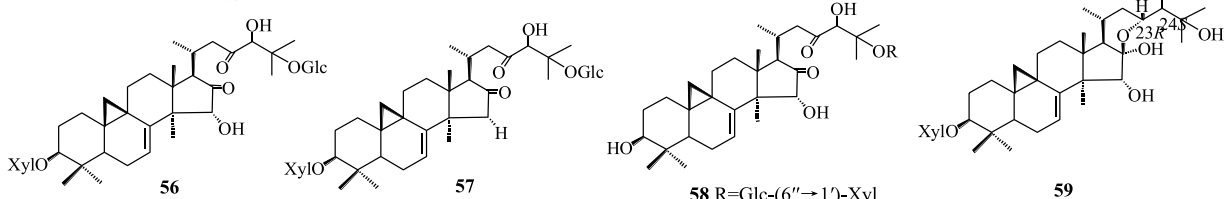
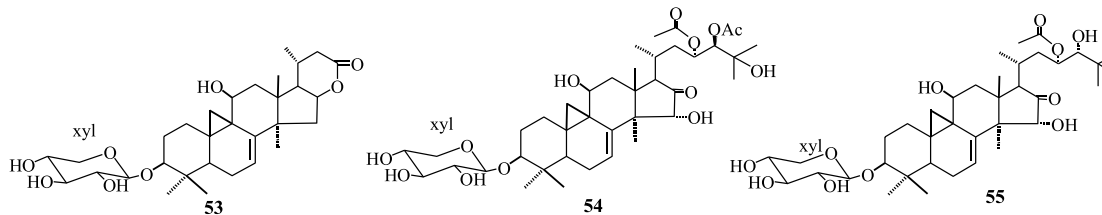
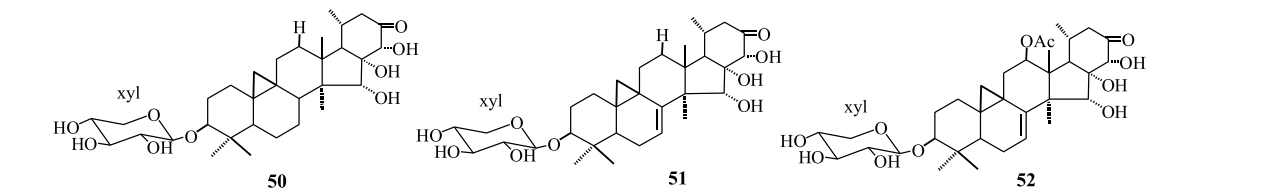
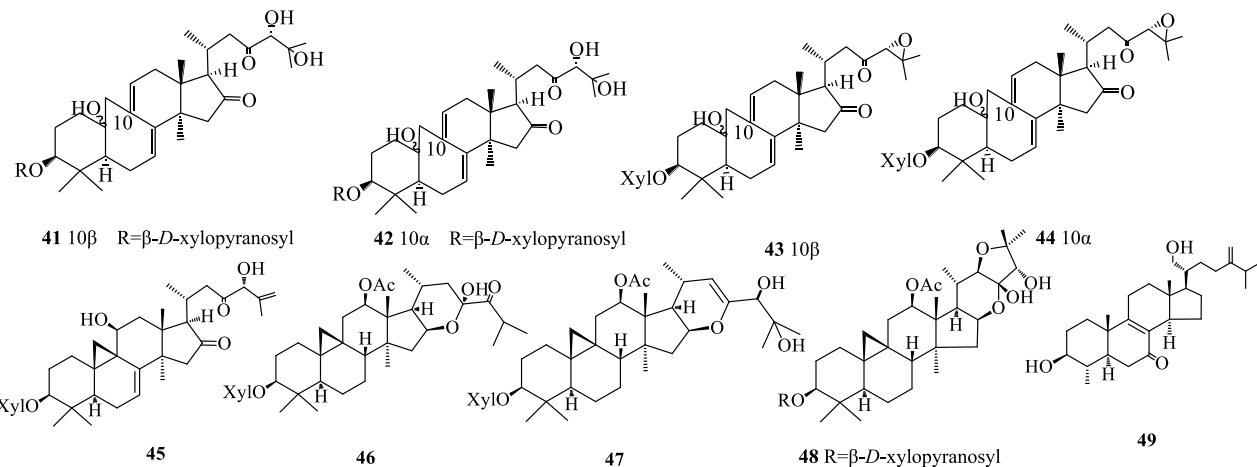
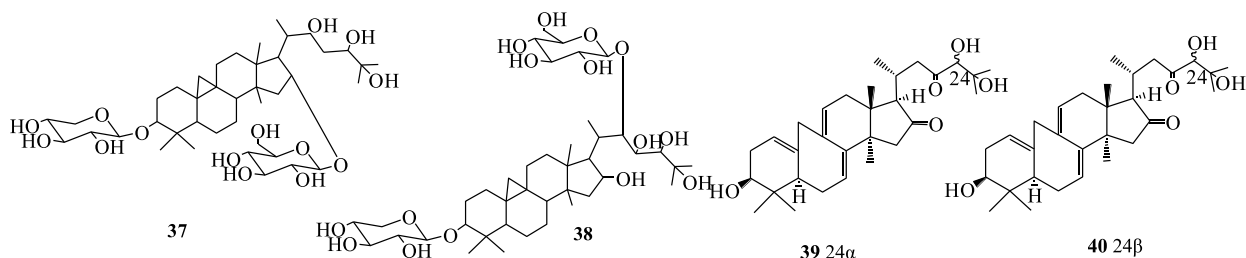
续表 1

序号	化合物名称	来源	文献
9	(23 <i>S</i> ,24 <i>S</i> ,25 <i>S</i>)-16,23:23,-26-diepoxy-24,25-dihydroxy-9,19-cycloart-1,2-en-3,12-dione	<i>C. foetida</i>	10
10	foetinoside		11
11	24- <i>epi</i> -cimigenol-3-one		11
12	24(<i>R</i>)-3 β ,24,25-trihydroxy-9,10- <i>seco</i> -9,19-cyclolanost-1(10),7,9(11)-trien-16,23-dione		4
13	24(<i>S</i>)-3 β ,24,25-trihydroxy-9,10- <i>seco</i> -9,19-cyclolanost-1(10),7,9(11)-trien-16,23-dione		4
14	(3 β ,10 β ,24 <i>R</i>)-10,24,25-trihydroxy-16,23-dione-9,10- <i>seco</i> -9,19-cyclolanost-7(8),9(11)-dien-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside		4
15	(3 α ,10 α ,24 <i>R</i>)-10,24,25-trihydroxy-16,23-dione-9,10- <i>seco</i> -9,19-cyclolanost-7(8),9(11)-dien-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside		4
16	(3 β ,10 β ,24 <i>R</i>)-10-hydroxy-24,25-epoxy-16,23-dione-9,10- <i>seco</i> -9,19-cyclolanost-7(8),9(11)-dien-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside		4
17	(3 α ,10 α ,24 <i>R</i>)-10-hydroxy-24,25-epoxy-16,23-dione-9,10- <i>seco</i> -9,19-cyclolanost-7(8),9(11)-dien-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside		4
18	25-anhydrocimicifugoside H-2		4
19	(3 β ,12 β ,16 β ,23 α)-16:23-epoxy-12-acetoxy-23-hydroxy-24-one-9,19-cyclolanostane-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside		4
20	(3 β ,12 β ,16 β ,24 <i>R</i>)-16:23-epoxy-12-acetoxy-22,23-didehydro-24,25-dihydroxy-9,19-cyclolanostane-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside		4
21	20(<i>S</i>),22(<i>R</i>),23(<i>S</i>),24(<i>S</i>)-16 β :23;22:25-diepoxy-12 β -acetoxy-3 β ,23,24-trihydroxy-9,19-cycloanostane-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside		4
22	2- <i>O</i> -acetyl-asiaticoside A		4
23	2',24- <i>O</i> -diacetylisodahurinol-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranoside		12
24	24- <i>O</i> -acetylisodahurinol-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranoside		12
25	12 β -hydroxy-25-anhydrocimigenol		12
26	cimigenol-12-one		12
27	12 β -hydroxy-15-deoxycimigenol		12
28	2'- <i>O</i> -acetyl-24- <i>epi</i> -cimigenol-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranoside		12
29	2'- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside		12
30	25-anhydrocimigenol-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranoside		12
31	2',23- <i>O</i> -diacetylshengmanol-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranoside		12
32	2',24- <i>O</i> -diacetyl-25-anhydrohydroshengmanol-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranoside		12
33	(3 β ,12 β ,15 α ,24 <i>R</i>)-12,2'-diacetoxy-24,25-epoxy-15-hydroxy-16,23-dione-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranoside		13
34	foetidinosides A		14
35	foetidinosides B		14
36	foetidinosides C		14
37	foetidinosides D		14
38	foetidinosides E		14
39	cimifetidanol A		15
40	cimifetidanol B		15
41	cimifetidanoside A		15
42	cimifetidanoside B		15
43	cimifetidanoside C		15
44	cimifetidanoside D		15
45	cimifetidanoside E		15
46	cimifetidanoside F		15
47	cimifetidanoside G		15
48	cimifetidanoside H		15
49	cimisterol A		16
50	3 β ,15 α ,16 α ,24 α -tetrahydroxy-25,26,27-trinor-16,24-cyclo-cycloartane-23-one-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside		17

续表 1

序号	化合物名称	来源	文献
51	3 β ,15 α ,16 α ,24 α -tetrahydroxy-25,26,27-trinor-16,24-cyclo-cycloartane-7-en-23-one 3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside.	<i>C. foetida</i>	17
52	12 β -acetoxy-3 β ,15 α ,16 α ,24 α -tetrahydroxy-25,26,27-trinor-16,24-cyclo-cycloart-7-en-23-one 3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside		17
53	3 β ,11 β -dihydroxy-24,25,26,27-tetranor-cycloart-7-en-23,16 β -olide 3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside.	<i>C. heracleifolia</i>	17
54	23 <i>R</i> ,24 <i>S</i> -diacetoxy-15,25-dihydroxy-cycloartane-7-en-16-one 3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside		17
55	23 <i>R</i> -acetoxy-24 <i>R</i> -15,25-trihydroxy-cycloart-7-en-16-one 3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside		17
56	heracleifolinosides A		18
57	heracleifolinosides B		18
58	heracleifolinosides C		18
59	heracleifolinosides D		18
60	heracleifolinosides E		18
61	heracleifolinosides F		18
62	cimigenol-3- <i>O</i> -[2'- <i>O</i> -(<i>E</i>)-2-butenoyl]- α - <i>L</i> -arabinopyranoside	<i>C. dahurica</i>	19
63	25- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> -[4'- <i>O</i> -acetyl]- α - <i>L</i> -arabinopyranoside		19
64	25- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> -[3'- <i>O</i> -acetyl]- α - <i>L</i> -arabinopyranoside		19
65	12 β -hydroxy-7(8)-en-cimigenol		19
66	11 β -hydroxy-7(8)-en-cimigenol		19
67	11 β -hydroxy-15-deoxycimigenol-7(8)-en-3-one		19
68	cimigenol-7(8)-en-3-one		19
69	cimigenol-1(2),7(8)-dien-3-one		19
70	9,10-seco-1(10),7(8),9(11)-trien-cimigenol		19
71	24- <i>O</i> -acetylisodahurinol		19
72	24- <i>O</i> -acetyl-7(8)-en-isodahurinol		19
73	15,23- <i>O</i> -diacetyl-7(8)-en-shengmanol-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranoside		19
74	24- <i>epi</i> -25- <i>O</i> -acetylacerinol		20
75	25-anhydro-7,8-didehydrocimigenol		20
76	25- <i>O</i> -acetyl-7,8-didehydrocimigenol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -galactopyranoside	<i>C. simplex</i>	21
77	7,8-didehydrocimigenol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -galactopyranoside		21
78	7,8-didehydro-24 <i>S</i> - <i>O</i> -acetylhydroshengmanol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -galactopyranoside		21
79	3 β ,16 α -dihydroxy-12-acetoxy-16,22-cyclo-23-ketone-24 <i>R</i> ,25-epoxy-cycloartane-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -galactopyranoside		22
80	3 β ,16 α -dihydroxy-12-acetoxy-16,22-cyclo-23-ketone-24 <i>R</i> ,25-epoxy-cycloartane-7-ene-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside		22
81	cimyunnins A	<i>C. yunnanensis</i>	23
82	cimyunnins B		23
83	cimyunnins C		23
84	cimyunnins D		23
85	yunnanterpenes A		24
86	yunnanterpenes B		24
87	yunnanterpenes C		24
89	yunnanterpenes D		24
89	yunnanterpenes E		24
90	yunnanterpenes F		24
91	15,16- <i>seco</i> -cimiterpenes A		24
92	15,16- <i>seco</i> -cimiterpenes B		24
93	cimilactone C		24
94	yunnanterpene G		25
95	26-methoxy-acteol-12(18)-en		25
96	7 β -hydroxy-23- <i>epi</i> -acteol-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranoside		25
97	7 β -hydroxy-23- <i>epi</i> -acteol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylosepyranoside		25
98	25-methoxy-24- <i>O</i> -acetylisohurinol		25
99	15,16- <i>seco</i> -shengmanol C		25





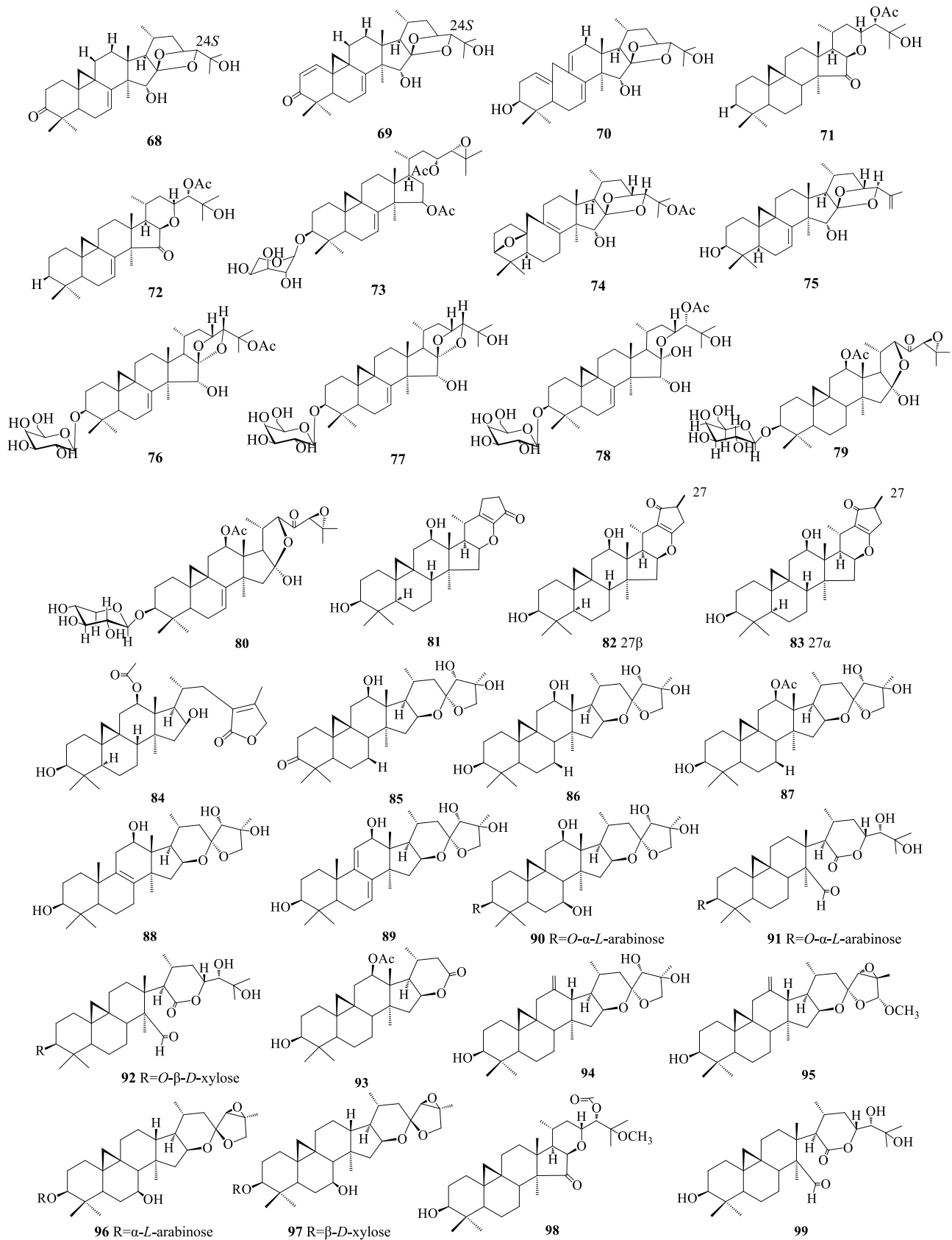


图 2 近年来从升麻属植物中发现的三萜及其苷类化合物

Fig. 2 Cycloartane triterpenoids from plants of *Cimicifuga* L. in recent years

1.2 酚酸类

酚酸类化合物及其衍生物是升麻属植物的主要活性成分。《中国药典》2015 年版以该类化合物中的异阿魏酸 (isoferulic acid) 的量作为鉴定升麻药材是否合格的指标之一, 药典规定升麻按干燥品计, 含异阿魏酸的量不得低于 0.1%^[2]。

目前, 从升麻属药用植物中发现的酚酸主要是苯丙素类化合物肉桂酸的衍生物, 包括咖啡酸 (caffeic acid)、升麻酸 (cimicifugic acid)、阿魏酸 (ferulic acid)、异阿魏酸、芥子酸 (sinapic acid)、番石榴酸 (piscidic acid)、富井酸 (fukiic acid)、升麻酸 A~E (cimicifugic acid A~E)^[26]、cimiciphenol、升麻酰胺 (cimicifugamide)、异升麻酰胺 (isocimicifugamide)^[4] 等酸类及其衍生物, 近年来国内外学者又发现了 *cis*-ferulic acid 4-*O*- β -D-allopyranoside (100)、*trans*-ferulic acid 4-*O*- β -D-allopyranoside (101)、*trans*-feruloyltyramine 4-*O*- β -D-allopyranoside (102)、*trans*-feruloyl-(3-*O*-methyl) dopamine 4-*O*- β -D-allopyranoside^[27] (103)、cimicifugamide A^[28] (104)、cimicifugic acids

H~J (105~107)、shomaside A~D^[29] (108~111) 等化合物, 化合物结构见图 3。迄今为止, 从升麻属药用植物中发现的有机酸类化合物已有 60 余种。

1.3 色酮类

近年来从升麻属植物中分离出的色酮类化合物主要有升麻素 (cimicifugin, 112)、norcimicifugin (113)、cimicifugin glucoside (114)、norvisnagin (115)、visnagin (116)、kello^[4] (117)、cimifugin-4-*O*-[6-feruloyl]- β -D-glucopyranoside^[11] (118) 等呋喃环色原酮化合物, 结构见图 4。

1.4 其他

除以上成分外, 升麻属植物也含有 6-isoinosine、cimiprone 等生物碱类化合物, 以及单萜、糖类、挥发油、甾醇等成分^[4,7]。

2 生物活性

升麻属植物含有三萜及其苷类、酚酸、多糖等活性成分, 研究证明其具有抗炎、抗病毒、抗骨质疏松、抗氧化^[25]等诸多作用, 本文将针对升麻属植物主要生物活性近年来的研究进展做重点介绍。

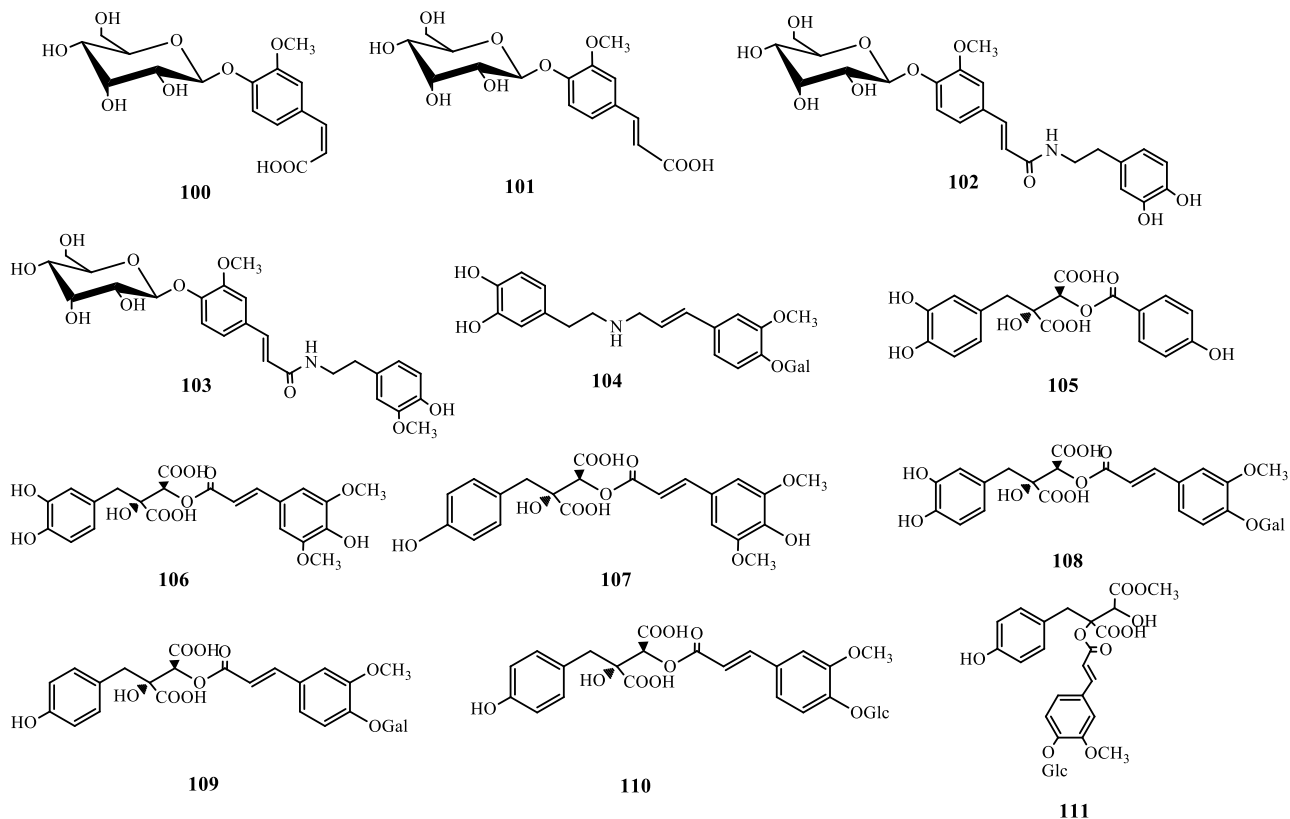


图 3 近年来从升麻属植物中发现的酚酸类化合物

Fig. 3 Phenolic acids from plants of *Cimicifuga* L. in recent years

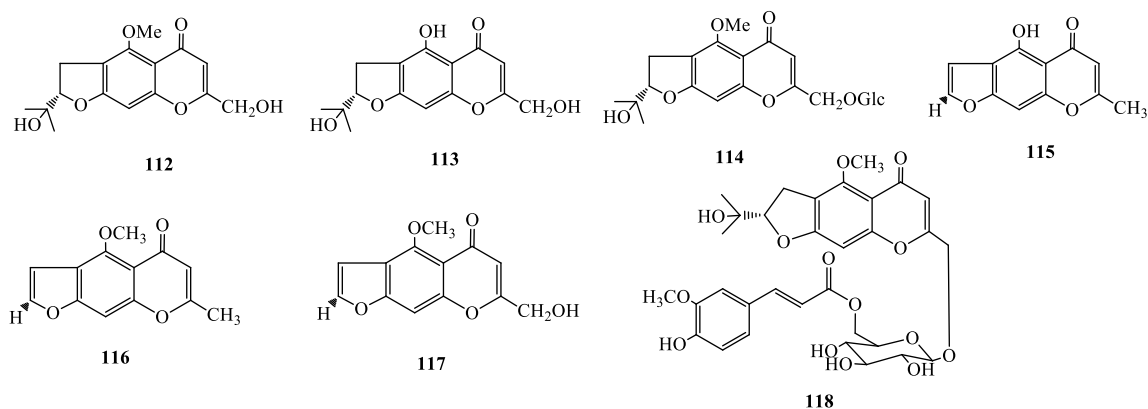


图 4 近年来从升麻属植物中发现的色酮类化合物

Fig. 4 Chromones from plants of *Cimicifuga* L. in recent years

2.1 抗肿瘤作用

近年来,国内外学者通过活性筛选研究,证明升麻中的活性成分对多种人体肿瘤细胞有良好的抑制作用。Wu 等^[30]研究了从升麻根茎中分离的 2 种三萜成分 (actein 和 26-deoxyactein) 对 12 种人类肿瘤细胞株的作用,结果发现 actein 和 26-deoxyactein 在体内外均有显著的抗肿瘤活性,这 2 种成分能够使肿瘤细胞的细胞周期停滞,同时抑制血管生成,并具有毒性低的特点。Kong 等^[31]研究证明环菠萝蜜烷三萜 24-acetylisodahurinol-3-O-β-D-xylopyranoside 具有抑制乳腺癌细胞的作用,其作用机制可能是部分阻断核转录因子-κB (NF-κB) 信号通路。陈继永等^[32]选择人宫颈癌 HeLa 细胞和人乳腺癌 MCF-7 细胞以 MTT 法对分离得到的化合物进行了肿瘤细胞毒活性评价,结果证明 25-O-乙酰升麻醇-3-O-β-D-吡喃木糖苷等 5 种环菠萝蜜烷三萜化合物对 2 种肿瘤细胞都具有显著活性。孙海燕等^[33]研究证明 6 种三萜化合物对人肝癌 HepG2 细胞、MCF-7 细胞、HeLa 细胞、肺癌 A549 细胞的增殖均有抑制作用,其中 25-O-乙酰基-7,8-去氢升麻醇-3-O-β-D-吡喃木糖苷对 MCF-7 和 HepG2 细胞作用较为明显。此外,三萜类成分 cimisterol A (49) 对人肿瘤细胞株 HL-60、Jurkat、K562、U937、HepG-2、SGC-7091 也有明显的细胞毒性^[16]。

除三萜类成分外,升麻活性组成阿魏酸也具有抗肿瘤作用,其靶向作用于成纤维生长因子受体 1 介导 PI3K-Akt 信号通路,起到抑制肿瘤细胞生长和抑制血管生成的作用^[34]。虽然目前升麻对肿瘤细胞的抑制作用机制尚待进一步研究,但其抗肿瘤作用十分明确,预示了升麻属植物活性成分在肿瘤治疗上

的可行性,其作为新型抗肿瘤药物的前景十分乐观。

2.2 抗炎作用

一般认为升麻属植物中的酚酸类化合物是其抗炎作用的活性成分,如阿魏酸、异阿魏酸、咖啡酸等^[4,35],均被证明具有抗炎作用。而近年来的研究表明,升麻中其他活性组分也具有一定的抗炎作用。曹莹等^[36]观察升麻苷对氧化低密度脂蛋白致心脏微血管内皮细胞损伤,以及白细胞介素-6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子-α (TNF-α) 分泌的影响,发现升麻苷能够抑制 IL-6 和 TNF-α 的分泌。江小燕等^[37]研究证明升麻素对异硫氰酸荧光素 (FITC) 诱导的小鼠 Th2 型变应性接触性皮炎有抑制作用,其作用机制可能与调节 2 型细胞因子有关。Su 等^[22]从单穗升麻中分离出 3β,16α-dihydroxy-12-acetoxy-16,22-cyclo-23-ketone-24R,25-epoxy-cycloartane-3-O-β-D-galactopyranoside (79)、3β,16α-dihydroxy-12-acetoxy-16,22-cyclo-23-ketone-24R,25-epoxy-cycloartane-7-ene-3-O-β-D-xylopyranoside (80) 2 种环菠萝蜜烷三萜皂苷,通过体外测定炎性细胞因子 IL-6、IL-23 和 TNF-α 在鼠巨噬细胞 RAW 264.7 中的表达,证明这 2 种三萜成分具有抗炎作用。

2.3 抗病毒作用

研究发现升麻活性成分具有抗病毒作用。Wang 等^[38]研究证明升麻能有效抑制呼吸道合胞体病毒引起的空斑形成,并能抑制病毒吸附及增强肝素对病毒吸附的作用。刘方舟等^[39]采用乙型肝炎病毒 (HBV) 转基因小鼠模型,通过测定 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 水平,证明升麻提取物 75%乙醇提取物、总皂苷、总有机酸均具有明显抗 HBV 活性及肝保护作用。

2.4 抗核苷转运作用

升麻活性成分的抗肿瘤和抗病毒作用机制虽然尚不完全明确,但已有研究表明与其抗核苷转运作用息息相关。Yawata 等^[40]研究发现升麻活性成分 *cimicifugoside* 能显著增强甲氨蝶呤对人类急性单核细胞白血病 U937 细胞和人口腔表皮样癌 KB 细胞的毒性,并抑制尿苷摄取,证明了 *cimicifugoside* 具有抑制核苷转运的作用。林新等^[41]观察了兴安升麻皂苷 (Cd-s) 在 Hut-78-SIV 体外培养系统对猴免疫缺陷病毒 (SIV) 的抑制作用,结果表明 Cd-S 可显著抑制体外 PHA 刺激的淋巴细胞对胸腺嘧啶脱氧核苷的转运,导致 SIV 在宿主细胞内自身 DNA 受限,从而表现出对 SIV 的抑制作用。

2.5 抗骨质疏松作用

Li 等^[42]的研究表明,升麻有效成分具有抑制破骨细胞的形成和抑制破骨细胞发挥骨吸收作用的能力,能够有效保护去势小鼠的骨密度,在 100 和 200 mg/kg 给药剂量下,升麻浸膏的醋酸乙酯萃取物能将血钙水平从 90.2 mg/L 显著降低到 86.9 mg/L。此外,在 25 mg/kg 给药剂量下,从升麻根茎中分离到的 4 种三萜化合物 *cimicidol-3-O-β-xyloside*、*cimicidanol-3-O-β-xylosid*、*acetylacteol-3-O-arabinoside*、*7,8-didehydro-24-O-acetylhydroshengmanol-3-O-β-xyloside* 亦具有相同作用。刘勇^[43]从兴安升麻中分离得到的兴安升麻昔 I 在剂量为 1.44×10^{-9} mol/L 时对人的类成骨细胞有较强的促增殖作用,显示了较好的活性,在相同条件下,其作用强度与阳性对照药雌二醇相当。潘瑞乐^[7]研究表明升麻地上部分总皂苷在 1×10^{-10} mol/L 时对人的类成骨细胞有较强的促增殖作用。

2.6 抗抑郁作用

Ye 等^[44]研究证明升麻总皂苷制剂对啮齿动物具有抗抑郁作用,其作用机制可能与血清素和去甲肾上腺素激活作用,以及下丘脑-垂体-肾上腺轴正常化有关。廖梅蓉等^[45]以围绝经期抑郁患者为观察对象,对照组和治疗组分别给药西酞普兰片 (抗抑郁症药物) 和希明婷片 (升麻总皂苷),结果表明希明婷片能明显改善围绝经期抑郁患者的抑郁症状和围绝经期综合征症状,且不升高体内雌激素水平。目前针对升麻属植物抗抑郁作用的研究不多,相比国外对黑升麻的研发深度,此研究方向有待进一步深入。

2.7 抗氧化作用

升麻中含有多糖成分,具有抗氧化作用^[46]。另

外,升麻的主要成分之一异阿魏酸能阻止丙酮醛引起的蛋白糖化和 DNA 损伤,其作用机制为清除自由基^[47]。田泽等^[48]研究证明兴安升麻地上和地下部分总苷均具有良好的自由基清除能力,且二者作用强度相当,值得开发利用。

2.8 其他

张建英等^[49]发现升麻水提物及其氯仿萃取部分可抑制腹泻小鼠模型的总排便数、稀便数、稀便率和腹泻指数。武密山等^[50]研究表明升麻昔 H-1 可以抑制脑缺血时兴奋性氨基酸的过度释放,并增加抑制性氨基酸的浓度。升麻昔 H-1 不仅能透过血脑屏障,同时可调节脑缺血兴奋性氨基酸神经递质的功能紊乱,可能对缺血脑组织神经元有一定的保护作用。

3 临床应用

3.1 传统方剂配伍治疗多种疾病

升麻在我国已有千年的药用历史,随着配伍的不同,其在各方剂中所起的作用亦不同。《脾胃论》的“补中益气汤”中,升麻配柴胡为佐使之药,能引参、芪、术、草之补药上行,助参芪升提清阳,以求浊降清升,共达益气举陷之功。“清胃散”中,升麻既能清热解毒,善治口舌生疮,可协助黄连清泻邪火;又可辛凉散火解毒,并兼作阳明引经使药,引导诸药直达病所^[1]。

肖涛^[51]分析总结 48 例慢性肺源性心脏病心衰患者的临床资料,发现治疗组 (加用麻黄升麻汤辨证加减治疗) 的治疗总有效率为 91.7%, 和对照组的 79.2% 相比,具有统计学差异,表明麻黄升麻汤辨证加减治疗慢性肺源性心脏病心衰疗效显著。以双白升麻汤为基本方,对不同类型和兼证的直肠炎进行加减口服治疗,结果 76 例患者,治愈 52 例、好转 19 例、无效 5 例,有效率 92%^[52]。

中医药博大精深,是我国宝贵的财富,古人留下的不仅是经验和智慧,更蕴藏着巨大的创新空间,深度研究升麻的药用价值,充分发挥其药理作用,将对多种疾病的治疗具有重要意义。

3.2 现代制剂治疗围绝经期综合征

国外有多种市售黑升麻提取物制剂、保健品,而目前我国上市的升麻现代制剂只有希明婷片,其成分为升麻总皂苷,用于治疗围绝经期综合征,改善烘热汗出、烦躁易怒、失眠、胁痛、头晕耳鸣、腰膝酸痛、忧郁寡欢等症状。临床研究表明,单独使用希明婷片治疗妇女围绝经期综合征安全有效^[53-54]。

此外, 希明婷片与雌激素联用可明显提高疗效, 不良反应方面, 单用雌激素治疗组有患者出现不同程度的恶心、头痛、乳房胀痛等症状, 希明婷组和联合用药组未发现明显的不良反应^[55]。希明婷片的作用主要通过激活雌激素受体产生, 与雌激素联合用药后会增加雌激素与受体的作用, 可以提高疗效, 充分发挥希明婷片缓解症状的作用^[45]。此外, 希明婷片也是治疗围绝经期抑郁症的安全有效药物^[37]。

3.3 其他

Dai 等^[56]通过临床试验证明升麻具有抗病毒活性, 在慢性乙肝治疗中, 升麻联合阿德福韦治疗组较单用阿德福韦组, 乙肝病毒共价闭环 DNA 和乙肝表面抗原水平显著降低, 血清 γ 干扰素 (IFN- γ) 显著升高, 升麻能有效抑制乙肝病毒的转录和复制。

4 结语

升麻属药用植物含有三萜和酚酸等多种活性成分, 具有广泛的生物活性。升麻制剂应用于临床, 治疗围绝经期综合征, 取得了较好的疗效。但其抗肿瘤、抗炎等活性的研究尚停留在细胞筛选和动物实验水平, 有巨大的潜在研究价值。我国升麻属药用植物资源丰富, 分布广泛, 采用现代化科技手段, 深度开发升麻属植物, 具有非常广阔的前景。

参考文献

- [1] 马翠翠, 马融, 张喜莲. 升麻临床应用体悟 [J]. 江西中医药, 2012, 43(357): 41-42.
- [2] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [3] United States Department of Agriculture. *Actaea racemosa* L. var. *racemosa* [DB/OL]. <https://plants.usda.gov/core/profile?symbol=ACRAR>
- [4] 陈继永. 升麻的化学成分及生物活性研究 [D]. 青岛: 中国海洋大学, 2014.
- [5] 刘蓓蓓, 陈胜璜, 陈四保. 升麻化学成分及其抗肿瘤活性研究进展 [J]. 中南药学, 2012, 10(1): 53-58.
- [6] Kusano G, Hojo S, Kondo Y, et al. Studies on the constituents of *Cimicifuga* spp. XIII. Structure of cimicifugoside [J]. *Chem Pharm Bull*, 1977, 25(12): 3182-3189.
- [7] 潘瑞乐. 升麻地上部分化学成分研究及其抗骨质疏松活性筛选 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2002.
- [8] 周亮, 杨峻山. 升麻族植物中的三萜皂苷及其药理作用 [J]. 国外医药: 植物药分册, 2005, 20(4): 149-156.
- [9] Li D S, Nian Y, Sun Y, et al. Three new cycloartane (=9,19-cyclolanostane) glycosides from *Cimicifuga foetida*. [J]. *Helv Chim Acta*, 2011, 94(4): 632-638.
- [10] Zhu G L, Zhu D F, Wan L S, et al. Six New 9,19-cycloartane triterpenoids from *Cimicifuga foetida* L. [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2016, 6(4): 187-193.
- [11] Lu L, Chen J C, Li Y, et al. Studies on the constituents of *Cimicifuga foetida* collected in Guizhou province and their cytotoxic activities [J]. *Chem Pharm Bull*, 2012, 60(5): 571-577.
- [12] Nian Y, Zhang X M, Li Y, et al. Cycloartane triterpenoids from the aerial parts of *Cimicifuga foetida* Linnaeus [J]. *Phytochemistry*, 2011, 72(11/12): 1473-1481.
- [13] Zhu D F, Nian Y, Wang H Y, et al. New 9,19-cycloartane triterpenoid from the root of *Cimicifuga foetida* [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(4): 294-296.
- [14] Lu L, Chen J C, Song H J, et al. Five new triterpene bisglycosides with acyclic side chains from the rhizomes of *Cimicifuga foetida* L. [J]. *Chem Pharm Bull*, 2010, 58(5): 729-733.
- [15] Chen J Y, Li P L, Tang X L, et al. Cycloartane triterpenoids and their glycosides from the rhizomes of *Cimicifuga fetida* [J]. *J Nat Prod*, 2014, 77(9): 1997-2005.
- [16] Nian Y, Wang H Y, Su J, et al. A cytotoxic 4 α -methyl steroid from the aerial parts of *Cimicifuga foetida* L. [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(2): 293-297.
- [17] Nishida M, Yoshimitsu H. Six new cycloartane glycosides from *Cimicifuga Rhizome* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2011, 59(10): 1243-1249.
- [18] Liu Y R, Wu Z J, Li C T, et al. Heracleifolinosides A-F, new triterpene glycosides from *Cimicifuga heracleifolia*, and their inhibitory activities against hypoxia and reoxygenation [J]. *Planta Med*, 2013, 79(3/4): 301-307.
- [19] Nian Y, Wang H Y, Zhou L, et al. Cytotoxic cycloartane triterpenes of the traditional Chinese medicine "Shengma" (*Cimicifuga dahurica*) [J]. *Planta Med*, 2013, 79(1): 60-69.
- [20] Nguyen P T, Jang H K, Bui T T L, 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 Macromo*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.02.023>.
- [21] Kuang H X, Su Y, Yang B Y, et al. Three new cycloartenol triterpenoid saponins from the roots of *Cimicifuga simplex* Wormsk [J]. *Molecules*, 2011, 16(6): 4348-4357.
- [22] 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.
- [23] Nian Y, Yang J, Liu T Y, et al. New Anti-angiogenic leading structure discovered in the fruit of *Cimicifuga yunnanensis* [J]. *Sci Rep*, 2015, doi: 10.1038/srep09026.
- [24] Nian Y, Zhu H, Tang W R, et al. Triterpenes from the aerial parts of *Cimicifuga yunnanensis* and their

- antiproliferative effects on p53 N236S mouse embryonic fibroblasts [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(5): 896-902.
- [25] Bao N M, Nian Y, Zhu G L, *et al*. Cytotoxic 9, 19-cycloartane triterpenes from the aerial parts of 2 *Cimicifuga yunnanensis* [J]. *Fitoterapia*, 2014, 99: 191-197.
- [26] 刘 勇, 陈迪华, 陈雪松. 升麻属植物的化学、药理与临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2001, 16(2): 55-58.
- [27] Yim S H, Kim H J, Jeong N, *et al*. Structure-guided identification of novel phenolic and phenolic amide allosides from the rhizomes of *Cimicifuga heracleifolia* [J]. *Bull Kor Chem Soc*, 2012, 33(4): 1253-1258.
- [28] Zhang F, Han L F, Pan G X, *et al*. A new phenolic amide glycoside from *Cimicifuga dahurica*. [J]. *Acta Pharma Sin*, 2013, 48(8): 1281-1285.
- [29] Iwanaga A, Kusano G, Warashina T, *et al*. Hyaluronidase Inhibitors from “*Cimicifugae Rhizoma*” (a mixture of the rhizomes of *Cimicifuga dahurica* and *C. heracleifolia*) [J]. *J Nat Prod*, 2010, 73(4): 573-578.
- [30] Wu D, Yao Q, Chen Y, *et al*. The *in vitro* and *in vivo* antitumor activities of tetracyclic triterpenoids compounds actein and 26-deoxyactein isolated from rhizome of *Cimicifuga foetida* L. [J]. *Molecules*, 2016, 21(8): 1001.
- [31] Kong Y, Li F, Nian Y, *et al*. KHF16 is a leading structure from *Cimicifuga foetida* that suppresses breast cancer partially by inhibiting the NF- κ B signaling pathway [J]. *Theranostics*, 2016, 6(6): 875-886.
- [32] 陈继永, 姜永涛, 沈 莉, 等. 升麻中环阿尔廷烷型三萜皂苷及其抗肿瘤活性研究 [J]. *中国海洋大学学报*, 2014, 44(11): 74-80.
- [33] 孙海燕, 刘蓓蓓, 陈四保. 升麻中环波萝蜜烷三萜化学成分及其抗肿瘤活性的研究 [J]. *中南药学*, 2015, 13(3): 234-238.
- [34] Yang G W, Jiang J S, Lu W Q. Ferulic acid exerts anti-angiogenic and anti-tumor activity by targeting fibroblast growth factor receptor 1-mediated angiogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(10): 24011-24031.
- [35] 刘明江. 咖啡酸抗 LPS 诱导的奶牛乳腺上皮细胞炎性损伤作用及其分子机制 [D]. 北京: 中国农业大学, 2014.
- [36] 曹 莹, 梁日欣, 王 岚. 升麻甙与 5-O 甲基维斯阿米醇甙对血管内皮细胞分泌细胞因子的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2007, 23(3): 13-15.
- [37] 江小燕, 王慧珠, 桂黎黎, 等. 升麻素通过调节 2 型细胞因子抑制过敏性炎症 [J]. *中药药理与临床*, 2014, 30(2): 28-30.
- [38] Wang K C, Chang J S, Chiang L C, *et al*. *Cimicifuga foetida* L. inhibited human respiratory syncytial virus in HEp-2 and A549 cell lines [J]. *Am J Chin Med*, 2012, 40(1), 151-162.
- [39] 刘方舟, 时宇静, 高英杰, 等. 升麻提取物 SMT 体内抗 HBV 药效学作用研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10(12): 1681-1683.
- [40] Yawata A, Matsushashi Y, Kato H, *et al*. Inhibition of nucleoside transport and synergistic potentiation of methotrexate cytotoxicity by cimicifugoside, a triterpenoid from *Cimicifuga simplex* [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2009, 38(4): 355-361.
- [41] 林 新, 蔡有余, 肖培根. 兴安升麻皂甙体外 SIV 抑制作用及其机制 [J]. *华西药学杂志*, 1994, 9(4): 221-224.
- [42] Li J X, Kadota S, Li H Y, Effects of *Cimicifugae rhizoma* on serum calcium and phosphate levels in low calcium dietary rats and on bone mineral density in ovariectomized rats [J]. *Phytomedicine*, 1997, 3(4): 379-385.
- [43] 刘 勇. 兴安升麻地上部分化学成分研究及抗骨质疏松活性筛选 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2003.
- [44] 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.
- [45] 廖梅蓉, 刘典英. 希明婷片治疗围绝经期抑郁症 30 例 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(18): 043-4044.
- [46] 吴 彦. 升麻多糖提取及其抗氧化作用 [J]. *光谱实验室*, 2013, 30(5): 2444-2446.
- [47] 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 Med*, 2015, doi: 10.1186/s12906-015-0874-2.
- [48] 田 泽, 斯建勇, 黄 锋, 等. 兴安升麻地上和地下部分总苷生物活性比较 [J]. *中药材*, 2005, 28(5): 372-374.
- [49] 张建英, 梁 玲, 聂 坚, 等. 升麻止泻作用的实验研究 [J]. *中医药学报*, 2016, 44(3): 21-23.
- [50] 武密山, 赵素芝, 高维娟, 等. 升麻苷 H-1 对脑缺血大鼠纹状体氨基酸类神经递质含量的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(5): 831-835.
- [51] 肖 涛. 麻黄升麻汤辨证加减治疗慢性肺源性心脏病心衰的临床效果 [J]. *心血管病防治知识*, 2014(10): 98-99.
- [52] 符春平. 双白升麻汤治疗直肠炎临床观察 [J]. *四川中医*, 2014, 32(2): 113-114.
- [53] 薛赛琴, 姜 坤, 张 琼. 希明婷片治疗女性更年期综合征 364 例 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26(10): 891.
- [54] Zheng T P, Sun A J, Xue W, *et al*. Efficacy and safety of *Cimicifuga foetida* extract on menopausal syndrome in Chinese women [J]. *Chin Med J*, 2013, 126(11): 2034-2038.
- [55] 王 艳, 曾 娅, 李良华. 希明婷联合雌激素治疗绝经期综合征的临床观察 [J]. *中国医药指南*, 2009, 7(24): 6-8.
- [56] Dai X, Yi X, Sun Z, *et al*. *Cimicifuga foetida* L. plus adefovir effectively inhibits the replication of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B [J]. *Biomed Rep*, 2016, 4(4): 493-497.