

升麻研究进展及其质量标志物的预测分析

黄广欣¹, 龚苏晓^{2,3}, 许浚^{2,3,4}, 姚奕¹, 张铁军^{2,3,4*}, 刘昌孝^{3,4*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 中药现代制剂与质量控制技术国家地方联合工程实验室, 天津 300301

3. 天津市中药质量标志物重点实验室, 天津 300301

4. 释药技术与药物代谢动力学国家重点实验室(天津药物研究院), 天津 300301

摘要: 升麻始载于《神农本草经》, 列为上品, 是我国传统发散风热类中药。近年来国内外学者对升麻各方面研究逐渐深入, 其新的化学成分与药理作用不断被发现。通过查阅文献, 在对其化学成分与药理作用进行总结的基础上, 根据质量标志物的定义, 从生源途径、药效、传统药性、不同配伍中显效成分几个方面对升麻的质量标志物进行预测, 为升麻质量评价研究提供科学依据。

关键词: 升麻; 化学成分; 药理作用; 质量评价; 质量标志物

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2020)10-2651-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.10.008

Research progress of *Cimicifugae Rhizoma* and prediction analysis on Q-marker

HUANG Guang-xin¹, GONG Su-xiao^{2,3}, XU Jun^{2,3,4}, YAO Yi¹, ZHANG Tie-jun^{2,3,4}, LIU Chang-xiao^{3,4}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. National & Local United Engineering Laboratory of Modern Preparation and Quality Control Technology of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300301, China

3. Tianjin Key Laboratory of Quality Marker of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300301, China

4. State Key Laboratory of Drug Delivery and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: *Cimicifugae Rhizoma* is contained in the “Shen Nong’s Herbal Classic” and listed as the top grade. It is a traditional Chinese medicine for divergent wind and heat. In recent years, scholars have gradually deepened their research on various aspects of *Cimicifugae Rhizoma*, and its new chemical components and pharmacological effects have been discovered. Based on the review of the literature, the summary of its chemical composition and pharmacological effects, according to the definition of Q-marker, from the aspects of the source route, drug efficacy, traditional drug properties, and the significant components in different compatibility, the Q-marker of *Cimicifugae Rhizoma* is predicted, in order to provide a scientific basis for the quality evaluation of *Cimicifugae Rhizoma*.

Key words: *Cimicifugae Rhizoma*; chemical compositions; pharmacological effects; quality evaluation; Q-marker

升麻为毛茛科植物大三叶升麻 *Cimicifuga heracleifolia* Kom.、兴安升麻 *C. dahurica* (Turcz.) Maxim. 或升麻 *C. foetida* L. 的干燥根茎, 具有发表透疹、清热解毒、升举阳气之功效, 用于治疗风热头痛、咽喉肿痛、子宫脱垂等病症。现行的标准是将升麻药材中的酚酸类成分异阿魏酸含量作为药材

是否合格的指标, 规定其在药材中的含量不得少于0.1%。国内外学者对升麻属植物进行研究发现除去酚酸类化合物及其衍生物外, 其主要含有三萜类化合物, 还含有少量的色原酮、生物碱、挥发油及其他类成分。现代药理研究表明升麻具有抗病毒、抗炎、抗肿瘤、抗骨质疏松等药理作用。本文对升麻

收稿日期: 2020-02-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81830111); 国家自然科学基金资助项目(81703802); “中医药现代化研究”重点专项(2019YFC1711200)资助项目

作者简介: 黄广欣(1995—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药质量研究。Tel: 13163075082 E-mail: guaxin0118@163.com

*通信作者 刘昌孝, 中国工程院院士。E-mail: liuchangxiao@163.com

张铁军, 研究员, 主要从事中药资源、中药质量研究。E-mail: zhangtj@tjpr.com

的化学成分与药理作用的研究进展进行综述,并对其质量标志物进行预测,为建立及完善其科学的质量标准提供参考与依据。

1 化学成分

1.1 三萜及其苷类

三萜及其苷类成分为升麻属植物的主要成分之一,其中的环阿尔廷烷型三萜类化合物为升麻属植物中特征性活性成分。该类化合物的母核为四环三萜结构, A 环为椅式, B 环为扭椅式, C 环为扭船式, D 环为信封式, A/B、C/D 呈反式耦合, B/C 呈顺式耦合,主要结构特征为 9,19 位环合成环丙烷结构,侧链多高度氧化,并多与 D 环环合成缩酮结构,可分为升麻醇型、24-羟基升麻醇型、Shengmanol 型、Acteol 型、16,23-二酮型、Foetidinol 型、Cimiacerogenin 型、侧链断裂型等亚型^[1]。国内外科研工作者^[2-5]对升麻属植物的化学成分进行系统的研究,已从升麻属植物中分离得到多种三萜及其苷

类化合物,主要为升麻醇(cimigenol)、升麻苷(cimicifugoside)、25-*O*-甲基升麻醇(25-*O*-methylcimicgenol)、北升麻醇(dahurinol)、去氢北升麻醇(dehydroxydahurinol)、2 β -羟基升麻醇(2 β -hydroxycimigenol)、7 β -羟基升麻醇(7 β -hydroxycimigenol)、25-*O*-乙酰升麻醇(25-*O*-acetylcimigenol)、7,8-二氢升麻醇(7,8-dihydrocimigenol)、升麻雌醇(cimicifol)、27-脱氧升麻亭(27-deoxyactein)、类叶升麻素(actein)、小升麻醇(acerionol)、大三叶升麻醇(heracleifolinol)、异北升麻醇(isodahurinol)等多种化合物,其中以升麻醇型化合物最多。

以下对升麻属中兴安升麻、大三叶升麻、升麻中的三萜及其苷类化合物进行总结。见表 1。

1.2 酚酸类

酚酸类化合物同样为升麻属植物的主要活性成分之一,最常见的为阿魏酸和异阿魏酸。此外,尚

表 1 三萜及其苷类化合物
Table 1 Triterpenes and their glycosides

编号	名称	来源	文献
1	升麻醇	I、III	6-7
2	升麻木糖苷	I、III	8-9
3	25- <i>O</i> -脱氢升麻醇-3- <i>O</i> - β -D-木糖苷	I、III	8-10
4	25- <i>O</i> -脱氢升麻醇-3- <i>O</i> - β -D-半乳糖苷	I	8
5	升麻葡萄糖苷	I	11
6	cimicinol	I	12
7	cimicidanol-3- <i>O</i> -arabinopyranoside	I	12
8	cimicidanol	I	12
9	升麻雌醇	I	12
10	15 α -hydroxycimicidol-3- <i>O</i> - β -D-xyloside	I	12
11	cimicidol-3- <i>O</i> - β -D-xyloside	I	12
12	acetylactol-3- <i>O</i> - α -L-arabinopyranoside	I	12
13	foetidinol-3- <i>O</i> - β -D-xyloside	I	12
14	15 α -hydroxyfoetidinol-3- <i>O</i> - β -D-xyloside	I	12
15	升麻苷 H6	I	12
16	升麻苷 H4	I	12
17	类叶升麻素	I	13
18	26-脱氧升麻苷	I	14
19	2'- <i>O</i> -acetylactein	I	15
20	2'- <i>O</i> -acetyl-27-deoxyactein	I	15
21	foetidinol	I	16
22	neocimiside	I	17
23	25- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> -[2'- <i>O</i> -(<i>E</i>)-2-butenoyl]- β -D-xylopyranoside	I	18

续表 1

编号	名称	来源	文献
24	25- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> -[4'- <i>O</i> -(<i>E</i>)-2-butenoyl]- β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	18
25	25- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> -[3'- <i>O</i> -acetyl]- β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	18
26	25- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> -[4'- <i>O</i> -acetyl]- β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	18
27	25- <i>O</i> -acetyl-12 β -acetoxycimigenol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	18
28	3'- <i>O</i> -acetylactein	I	18
29	3'- <i>O</i> -acetyl-23- <i>epi</i> -26-deoxyactein	I	18
30	cimicifoetiside A	I	19
31	cimicifoetiside B	I	19
32	1,7-dien-cimigenol-3,12-dione	I	20
33	1-en-cimigenol-3,11-dione	I	20
34	11 β -hydroxy-7-en-cimicinol	I	20
35	(20 <i>R</i> ,24 <i>R</i>)-24,25-epoxy-11 β -hydroxy-7-en-9,19-cyclolanost-3,16,23-trione	I	20
36	23- <i>O</i> -methyl-24-deoxy-2'- <i>O</i> -(3"-methylmalonyl)-cimiaceroside B	I	21
37	2'- <i>O</i> -(3"-methylmalonyl) actein	I	21
38	15 α -hydroxy-16-dehydroxy-16(24)-en-foetidinol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	22
39	28-hydroxy-foetidinol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	22
40	foetidinol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranosyl-(1" $\rightarrow$ 3')- β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	22
41	cimicifugadine	I	23
42	24-epicimigenol-3-(α - <i>L</i> -arabinopyranoside)	I	24
43	(3 β ,16 β)-cycloartane-3,16,22,24,25-pentol-3-(β - <i>D</i> -xylopyranoside)	I	24
44	(3 β ,15 α ,16 β)-cycloartane-3,15,16,24,25-pentol-3-(β - <i>D</i> -xylopyranoside)	I	24
45	4'- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	25
46	2',12- <i>O</i> -diacetyl-25-anhydrocimicigenol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	25
47	12 β -hydroxy-1,19:9,11-didehydro-9,10- <i>seco</i> -cimigenol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	25
48	(23 <i>S</i> ,24 <i>R</i>)-12 β -hydroxy-7,8-dihydro-12-deacetyl-acetaeapoxide-3-one	I	25
49	16,17-didehydro-2',24- <i>O</i> -diacetylhydroshengmanol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	25
50	(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	25
51	foetinoside	I	26
52	24- <i>epi</i> -cimigenol-3-one	I	26
53	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	I	1
54	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	I	1
55	(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	I	1
56	(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	I	1
57	(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	I	1
58	(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	I	1
59	25-anhydrocimicifugoside H-2	I	1
60	(3 β ,12 β ,16 β ,23 α)-16:23-epoxy-12-acetoxycimigenol-23-hydroxy-24-one-9,19-cyclolanostane-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	1
61	(3 β ,12 β ,16 β ,24 <i>R</i>)-16:23-epoxy-12-acetoxycimigenol-22,23-didehydro-24,25-dihydroxy-9,19-cyclolanostane-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	1

续表 1

编号	名称	来源	文献
62	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	I	1
63	2- <i>O</i> -acetyl-asiaticoside A	I	1
64	(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	I	27
65	foetidinoside A	I	28
66	foetidinoside B	I	28
67	foetidinoside C	I	28
68	foetidinoside D	I	28
69	foetidinoside E	I	28
70	cimifetidanol A	I	29
71	cimifetidanol B	I	29
72	cimifetidanoside A	I	29
73	cimifetidanoside B	I	29
74	cimifetidanoside C	I	29
75	cimifetidanoside D	I	29
76	cimifetidanoside E	I	29
77	cimifetidanoside F	I	29
78	cimifetidanoside G	I	29
79	cimifetidanoside H	I	29
80	acteol-3- <i>O</i> -[2'- <i>O</i> -(<i>E</i>)-2-butenoyl]- β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	30
81	25- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> -[2'- <i>O</i> -3-methoxy-3-oxo-propionyl]- β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	30
82	25- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> -[3'- <i>O</i> -3-methoxy-3-oxo-propionyl]- β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	30
83	25- <i>O</i> -methoxycimigenol-3- <i>O</i> -[4'- <i>O</i> -acetyl]- β - <i>D</i> -xylopyranoside	I	30
84	7,8-去氢升麻醇	II	31
85	25-氧-乙酰基-7,8-去氢升麻醇	II	31
86	24-表-7,8-去氢升麻醇	II	31
87	3-酮-24-表-7,8-去氢升麻醇	II	31
88	2',4'-氧-二乙酰基-24-表-7,8-去氢升麻醇- β - <i>D</i> -木糖苷	II	31
89	3'-氧-乙酰基-24-表-7,8-去氢升麻醇- β - <i>D</i> -木糖苷	II	31
90	24-表-7,8-去氢升麻醇- β - <i>D</i> -木糖苷	II	31
91	24-表-槭树醇	II	31
92	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	II	32
93	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	II	32
94	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	II	32
95	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	II	32
96	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	II	32
97	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	II	32
98	大三叶升麻苷 A	II	33
99	大三叶升麻苷 B	II	33

续表 1

编号	名称	来源	文献
100	大三叶升麻苷 C	II	33
101	大三叶升麻苷 D	II	33
102	大三叶升麻苷 E	II	33
103	大三叶升麻苷 F	II	33
104	升麻槭素 B	III	34
105	24- <i>O</i> -乙酰基-异北升麻醇-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -木糖苷	III	34
106	cimigenol-3-one	III	34
107	升麻苷 A	III	35
108	升麻苷 B	III	35
109	(23 <i>R</i> ,24 <i>R</i>)-24-epiacetylhydroxysengmanol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xyloside-15- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucoside	III	35
110	(23 <i>R</i> ,24 <i>R</i>)-24-epiacetylhydroxysengmanol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xyloside-15- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucoside	III	35
111	3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranoside-cimigenol-15- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucoside	III	36
112	5- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranoside	III	37
113	cimigenol-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranoside	III	37
114	3-arabinosyl-24- <i>O</i> -acetylhydroshengmanol-15- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucoside	III	38
115	3-xylosyl-24- <i>O</i> -acetylhydroshengmanol-15- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucoside	III	38
116	北升麻醇	III	39
117	24-hydroxy-12 β -acetoxy-25,26,27-trinor cycloartan-16,23-dione-3- α - <i>O</i> - <i>L</i> -arabinopyranoside	III	39
118	16 α ,24 α -dihydroxy-12 β -acetoxy-25,26,27-trinor-16,24-cycloartan-23-one-3 β - <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranoside	III	40
119	cimigenol-3- <i>O</i> -[2'- <i>O</i> -(<i>E</i>)-2-butenoyl]- α - <i>L</i> -arabinopyranoside	III	41
120	25- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> -[4'- <i>O</i> -acetyl]- α - <i>L</i> -arabinopyranoside	III	41
121	25- <i>O</i> -acetylcimigenol-3- <i>O</i> -[3'- <i>O</i> -acetyl]- α - <i>L</i> -arabinopyranoside	III	41
122	12 β -hydroxy-7(8)-en-cimigenol	III	41
123	11 β -hydroxy-7(8)-en-cimigenol	III	41
124	11 β -hydroxy-15-deoxycimigenol-7(8)-en-3-one	III	41
125	cimigenol-7(8)-en-3-one	III	41
126	cimigenol-1(2),7(8)-dien-3-one	III	41
127	9,10-seco-1(10),7(8),9(11)-trien-cimigenol	III	41
128	24- <i>O</i> -acetylisodahurinol	III	41
129	24- <i>O</i> -acetyl-7(8)-en-isodahurinol	III	41
130	15,23- <i>O</i> -diacetyl-7(8)-en-shengmanol-3- <i>O</i> - α - <i>L</i> -arabinopyranoside	III	41
131	24- <i>epi</i> -25- <i>O</i> -acetylacerinol	III	42
132	25-anhydro-7,8-didehydrocimigenol	III	42
133	cimigenol-3- <i>O</i> - β - <i>D</i> -xylopyranosyl-15- β - <i>D</i> -glucopyranoside	III	43

I-升麻 II-大三叶升麻 III-兴安升麻

I-*C. foetida* L. II-*C. heracleifolia* Kom. III-*C. dahurica* (Turcz.) Maxim.

含有咖啡酸、芥子酸、蜂斗酸 (fukiic acid)、升麻酸 A~G 等^[1,44]。迄今为止, 已有 60 余种有机酸类化合物从升麻属植物中被发现。

1.3 色原酮类

升麻属植物中的色原酮类^[3]化合物主要有升麻素 (cimifugin)、北升麻瑞 (cimidahurine)、北升麻

宁 (cimidahurinine) 和凯林普 (khellol) 等呋喃环色原酮类化合物。Liu 等^[34]从大三叶升麻中发现了 1 个全新的色原酮类成分降凯林苷 (norkhellloside)。

1.4 其他

除上述成分外, 升麻属植物中还含有糖类、挥发油、甾醇类、生物碱及其他含氮类化合物 (如升

麻酰胺) 等成分^[1,45-46]。

2 药理作用

升麻属植物中含有三萜及其苷类、酚酸类、挥发油等多种活性成分, 具有广泛的药理作用, 现代药理研究表明升麻属植物具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤、抗骨质疏松等作用。

2.1 抗炎、抗过敏作用

升麻属植物具有很好的抗炎、抗过敏的活性。Kusano 等^[47]报道了升麻根茎中的肉桂酸衍生物能有效阻止病理状态下胶原酶或其他溶胶原酶对胶原质的降解, 从而起到很好的抗炎活性。曾晓辉等^[48]对大三叶升麻、升麻、兴安升麻进行抗炎研究, 发现 3 种升麻均具有很好的抗炎能力, 但其抗炎能力与酚酸含量不具相关性, 推测可能与酚酸类成分配比有关。除酚酸类成分, 升麻属植物中的一些其他成分同样具有抗炎活性。曹莹等^[49]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, 发现升麻苷具有抑制 IL-6 和 TNF- α 分泌的能力, 具有抗炎活性。

2.2 抗病毒作用

升麻作为我国传统清热解毒类中药, 现代药理研究表明其具有抗病毒的药理作用。目前有研究表明升麻对乙型肝炎具有一定的治疗作用, 具有抗乙型肝炎病毒 (HBV) 的活性, 其有效活性部位为酚酸类成分^[50]。刘方舟等^[51]考察不同升麻提取物抗 HBV 的作用, 通过测定 HBV 转基因小鼠体内人乙型肝炎 E 抗原 (HBsAg)、人乙型肝炎病毒表面抗原 (HBsAg)、脱氧核糖核酸 (HBV-DNA) 几个指标, 发现升麻 75% 乙醇水提取物、总皂苷、总有机酸均具有很好的抗 HBV 的活性。Ma 等^[52]通过体外抗病毒实验发现从升麻中分离得到的蜂斗酸对人肠道病毒 71 (EV-A71) 具有很好的抑制作用, 并且具有很低的细胞毒性, 半数最大效应浓度 (EC₅₀) 和 EC₉₀ 分别为 17 $\mu\text{g/mL}$ 和 66 $\mu\text{g/mL}$ 。

2.3 抗肿瘤作用

升麻属中的三萜及其苷类成分具有抗肿瘤活性。邱明华^[53]对我国多地的不同基原升麻的化学成分进行纯化分离、结构鉴定和活性筛选, 并发现了一系列具有抗乳腺癌、肝癌等活性化学成分, 通过初步研究发现升麻中的三萜皂苷活性化合物可以不同程度地激活半胱氨酸蛋白酶 caspase-3, 从而诱导癌细胞凋亡。陈继永等^[54]发现从升麻中分离得到的

5 个三萜类化合物对人宫颈癌 HeLa 细胞、人乳腺癌 MCF-7 细胞都具有增殖抑制作用, 25-*O*-乙酰升麻醇-3-*O*- β -*D*-吡喃木糖苷等 5 个环阿廷烷三萜化合物对以上 2 种肿瘤细胞增殖都具有显著抑制作用, 其侧链环氧很可能发挥重要的药效作用。房中则^[55]采用 SRB 法对升麻属植物中分离得到的部分化合物进行 MCF-7 细胞细胞毒作用研究, 发现 25-乙酰升麻醇-3-*O*- β -*D*-木糖苷、25-氯脱氧升麻醇-3-*O*- β -*D*-木糖苷、25-*O*-乙酰升麻醇-3-*O*- α -*L*-阿拉伯糖苷和 23-*O*-乙酰升麻醇-3-*O*- β -*D*-木糖苷具有明显的抗肿瘤活性。孙海燕等^[56]研究发现, 从升麻中分离的 25-*O*-乙酰基-7,8-去氢升麻醇-3-*O*- β -*D*-吡喃木糖苷对人乳腺癌 MCF-7 细胞、肝癌 HepG2 细胞更为敏感, 抑制作用较为明显。

升麻药材中的活性成分阿魏酸靶向作用于成纤维生长因子受体 1 介导 PI3K-Akt 信号通路, 能够抑制肿瘤细胞生长和抑制血管生成, 起到抗肿瘤的作用^[57]。Yim 等^[58]报道了羧甲基异阿魏酸、升麻酸 A 和升麻酸 B 均有抗人结肠癌 HCT116 细胞的活性, 在 2.5~40 $\mu\text{mol/L}$ 浓度范围内呈现剂量依赖性。Huyen 等^[43]从兴安升麻中分离得到 4 种新的化合物, 发现其中分离得到的 1 个木脂素糖苷对人乳腺癌细胞 MCF-7 细胞的增殖具有很好的抑制作用。

2.4 抗骨质疏松作用

李建新^[59]、祁乃喜等^[60]发现升麻醋酸乙酯部位对甲状旁腺素引起的骨吸收亢进具有很好的抑制作用, 且对由老龄大鼠双侧卵巢摘除引起的骨质疏松化的预防效果明显。刘勇^[61]从兴安升麻中分离得到兴安升麻苷 I, 发现其能够很好地促进人的类成骨细胞的增殖, 表现出抗骨质疏松的潜在能力。Lee 等^[62]通过体外细胞实验发现升麻提取物可以促进人类干细胞的成骨分化, 提取物质量浓度在 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 时, 诱导成骨分化增加 71%。

2.5 抗核苷运转作用

在猴免疫缺陷病毒 (SIV) 体外模型培养实验中, 林新等^[63]发现兴安升麻总苷具有抑制 SIV 的作用, 可能因为兴安升麻总苷通过抑制细胞膜核苷的运转使 SIV 在宿主细胞内的合成受到限制从而起到抑制 SIV 的作用。杨芳艳等^[64]发现类叶升麻苷可以减少鱼藤酮诱导的多巴胺能神经元 SH-SY5Y 细胞的凋亡, 质量浓度为 40 mg/L 时最为显著。

2.6 对胃肠平滑肌的抑制作用

临床方剂常配伍升麻用来治疗中气不足气虚下

陷所致的久泄脱肛、子宫下垂等症,但现代药理关于升麻对于胃肠动力方面的研究却较少。张建英等^[65-66]研究发现,升麻对大鼠离体小肠的平滑肌具有抑制作用,其发挥相关药理作用的成分可能存在于三氯甲烷萃取部分,之后又对升麻的止泻作用进行研究,发现升麻水提物及其萃取物对正常小鼠的胃排空与肠推进没有明显影响,对番泻叶所致的胃肠动力异常具有明显的抑制作用,证明升麻对胃肠平滑肌具有抑制作用。

2.7 其他

升麻属植物具有广泛的药理活性,除以上药理作用外,其还具有抗氧化^[67-68]、保肝^[69]、抗抑郁^[70]、抗疟原虫^[71]、保护神经元^[72]等药理作用。

3 质量标志物(Q-marker)预测分析

中药中的有效成分是中药临床疗效的基础,同时也是控制中药质量的核心内容,其有效成分含量是鉴别真伪、优劣的重要依据。中药发挥临床药效不一定是某单一的成分作用的结果,现行标准中有许多不完善的地方,如以单一成分作为药材是否合格的指标、所选定的指标成分与药效关联性不够、特有性和专属性差等。关于中药质量控制存在的系列问题,刘昌孝院士提出“质量标志物(Q-marker)”的新概念^[73],指出存在于中药材和中药产品(中药饮片、中药煎剂、中药提取物、中成药制剂等)中固有的或加工制备过程中形成的、与中药的功能属性密切相关的化学物质,作为反映中药安全性和有效性的标志性物质进行质量控制。为了对升麻能有客观准确的质量评价,根据 Q-marker 的概念对升麻进行 Q-marker 的预测,为建立升麻科学的质量控制方法提供参考与依据。

3.1 基于植物亲缘学及化学成分特有性的 Q-marker 预测分析

药用植物的质量主要由其化学成分而定,其化学成分同时也是药用植物在中医临床用药安全性的基础。药用植物体内有效的化学成分主要是植物体内的次生代谢产物,不同类型化合物具有类群(如科、属、种等)的特异性,赋予药用植物不同的药理活性。

升麻按照植物学分类应为毛茛科金莲花亚科升麻族升麻属植物,除去升麻族外,同为金莲花亚科的还有金莲花族、铁筷子族、翠雀族。升麻族植物所含有的化学成分与其他金莲花亚科植物所含有的成分差别甚大,升麻族植物含有环阿尔廷烷型四环

三萜类化合物,但是在金莲花亚科里与其亲缘相近的其他族植物中均未发现含有环阿尔廷烷型四环三萜类化合物^[74],故可以将环阿尔廷烷型三萜类化合物认为是其特异性成分。

3.2 与传统药性相关的 Q-marker 预测分析

中药药性理论是我国历代医家在长期医疗实践中,以阴阳、脏腑、经络学说为依据,根据药物的各种性质及其所表现出来的治疗作用总结出来的用药规律,为中医药理论体系中的重要组成部分,因此也应作为 Q-marker 确定的依据之一。升麻性微寒,归肺、脾、胃、大肠经。现代药理研究表明,苦寒药物的物质基础以生物碱和苷类成分为主^[75]。故可认为升麻中的三萜苷类成分是其表达性味的物质基础,可将三萜苷类成分作为升麻 Q-marker 选择的参考。

3.3 与药效相关的质量标志物预测

升麻为发散风热药,具有解表透疹、清热解毒、升举阳气的功效,用于治疗外感表证,麻疹不透,咽喉肿痛,气虚下陷等症。通常来说能够发挥解热作用的药物一般都具有发汗和抗炎的活性。升麻中的酚酸类物质阿魏酸、异阿魏酸就具有很好的抗炎活性,同时也具有抗病毒活性。升麻中的含氮化合物升麻酰胺具有解热发汗的药用活性。Wang 等^[76]发现升麻提取物具有解热、发汗的活性,通过筛选发现升麻中的升麻酰胺为 β -肾上腺素受体(β -Ars)激动剂,可以通过激动 β -Ars 受体来发挥缓解心衰与解热、发汗的作用。升麻还具有解毒作用,三萜苷类化合物升麻醇木糖苷在较大剂量时能够有效抑制因 CCl_4 诱导引起的小鼠肝损伤^[77]。以上成分与升麻的传统功效相联系紧密,可以作为升麻 Q-marker 选择的参考。

3.4 基于不同配伍中表达组分的 Q-marker 预测分析

中药在临床中的应用一般是以方剂配伍的形式出现,根据不同的配伍去治疗不同的病症。升麻具有解表透疹的功效,在临床应用中配伍不同的中药发挥不同的疗效。在《升麻葛根汤》中,方中升麻作为君药,配伍葛根、白芍、甘草等药来治疗麻疹初起,透发不畅,此时升麻在方剂配伍中所表达的组分为抗过敏成分。故应将其抗过敏有效成分作为其方剂配伍 Q-marker 的参考。

升麻性味甘寒,为清热解毒之良药,用于治疗热毒所致的多种病症。在《清胃散》中,升麻配伍黄连、当归、地黄、牡丹皮,具有清胃凉血之功效,

用于治疗胃热炽盛、牙龈肿痛、口舌生疮，此时升麻在方剂配伍中所表达的组分为清热解毒成分。现代药理研究表明升麻清热解毒的功效与抗病毒、抗炎成分关系密切，升麻中的环阿尔廷烷型三萜及其苷类化合物、酚酸类化合物阿魏酸、异阿魏酸具有以上药理作用。故应将其抗病毒、抗炎成分作为方剂配伍 Q-marker 的选择参考。

4 结语

升麻作为我国传统中药，药用历史悠久，具有广泛的药理活性，随着现代研究的不断深入，升麻的许多新的药理作用也被发现，如抗抑郁^[70]、抗氧化^[67-68]等。现行标准将升麻中异阿魏酸作为其指标，但异阿魏酸作为常见的苯丙酸类化合物，其也存在于其他常用中药中，如当归、威灵仙、半边莲等，故仅将这一种成分作为升麻的指控指标其特有性和专属性差难以反映升麻的质量特质。升麻作为清热药发挥其功效与所含化学成分密不可分，其中的酚酸类成分异阿魏酸为其抗炎、抗病毒疗效的主要物质基础。与此同时升麻也具有解表发汗的作用，是其所含成分升麻酰胺通过激动 β -Ars 受体来实现的，所以仅以异阿魏酸来作为升麻质控指标与药效的关联性不够。中药中所含成分多种多样，单一指标成分难以表征中药复杂体系质量属性的完整性，建立科学、合理的质量评价方法对于保证中药质量和促进健康产业发展具有重要意义。

本文通过对升麻的化学成分和药理作用进行总结，并以中药 Q-marker 的概念为指导，从药效、传统药性、不同配伍并结合三萜类化合物的生源途径几个方面对升麻 Q-marker 的选择进行了分析与论述，为其 Q-marker 的选择提供了思路与方法，以便于建立升麻更加科学、完善的质量评价标准。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 李从军, 陈迪华, 肖培根. 中药升麻的化学成分 V [J]. *中草药*, 1995, 26(6): 288-289.
- [4] 李从军, 陈迪华, 肖培根. 中药升麻的化学成分 II 升麻酰胺的化学结构 [J]. *化学学报*, 1994, 52(3): 296-300.
- [5] 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.
- [6] 孙丽荣, 李晓文, 李树基, 等. 升麻根茎的化学成分研究 [J]. *景德镇高专学报*, 2011, 26(2): 1-3.
- [7] 张庆文, 叶文才, 赵守训, 等. 兴安升麻的化学成分研究 [J]. *中草药*, 2002, 33(8): 13-15.
- [8] 李从军, 李英和, 陈顺峰, 等. 升麻中的三萜类成分 [J]. *药学学报*, 1994, 29(6): 449-453.
- [9] Sakurai N, Kimura O, Inoue T, *et al.* Studies on the Chinese crude drug "Shoma." V. Structures of 24-O-acetylhydroshengmanol xyloside and 22-hydroxycimigenol xyloside [J]. *Chem Pharm Bull*, 1981, 29(4): 955-960.
- [10] Kadota S, Li J X, Tanaka K, *et al.* Constituents of *Cimicifugae Rhizoma* II. Isolation and structures of new cycloartenol triterpenoids and related compounds from *Cimicifuga foetida* L. [J]. *Tetrahedron*, 1995, 51(4): 1143-1166.
- [11] Li C J, Li Y H, Xiao P G. Isolation and structure of cimicide F from *Cimicifuga foetida* L. [J]. *Acta Pharm Sin*, 1994, 29: 934-936.
- [12] Kadota S, Li J X, Tanaka K, *et al.* Constituents of *Cimicifugae Rhizoma* II. Isolation and structures of new cycloartenol triterpenoids and related compounds from *Cimicifuga foetida* L. [J]. *Tetrahedron*, 1995, 51(4): 1143-1166.
- [13] Koeda M, Aoki Y, Sakurai N, *et al.* Studies on the Chinese crude drug "Shoma". IX. Three novel cyclolanostanol xylosides, cimicifugosides H-1, H-2 and H-5 from *Cimicifuga Rhizome* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1995, 43(5): 771-776.
- [14] 赵晓宏, 陈迪华, 司建勇, 等. 升麻中新三萜皂苷类成分研究 [J]. *中国中药杂志*, 2003, 28(2): 135-138.
- [15] Zhu N, Jiang Y, Wang M, *et al.* Cycloartane triterpene saponins from the roots of *Cimicifuga foetida* [J]. *J Nat Prod*, 2001, 64(5): 627-629.
- [16] Li J X, Kadota S, Pu X F, *et al.* Foetidinol, a new trinor-triterpenoid with a novel carbon skeleton, from a Chinese crude drug "Shengma" (*Cimicifuga foetida* L.) [J]. *Tetrahedron Lett*, 1994, 35(26): 4575-4576.
- [17] Li C J, Li Y H, Xiao P G, *et al.* An unusual cycloartane triterpenoid from *Cimicifuga foetida* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 42(2): 489-494.
- [18] 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.
- [19] Sun L R, Qing C, Zhang Y L, *et al.* Cimicifoetisides A and B, two cytotoxic cycloartane triterpenoid glycosides from the rhizomes of *Cimicifuga foetida*, inhibit

- proliferation of cancer cells [J]. *Beilstein J Org Chem*, 2007, 3(1): 3.
- [20] Wang H, Nian Y, Ma C, *et al.* Four new 9,19-cyclolanostane triterpenes from the rhizomes of *Cimicifuga foetida* collected in Yulong [J]. *Chin J Chem*, 2012, 30(6): 1265-1268.
- [21] Sun L R, Yan J, Zhou L, *et al.* Two new triterpene glycosides with monomethyl malonate groups from the rhizome of *Cimifuga foetida* L. [J]. *Molecules*, 2011, 16(7): 5701-5708.
- [22] Lu L, Chen J, Nian Y, *et al.* Trinor-cycloartane glycosides from the rhizomes of *Cimicifuga foetida* [J]. *Molecules*, 2009, 14(4): 1578-1584.
- [23] Dan C, Zhou Y, Ye D, *et al.* Cimicifugadine from *Cimicifuga foetida*, a new class of triterpene alkaloids with novel reactivity [J]. *Org Lett*, 2007, 9(9): 1813-1816.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Lu J, Peng X R, Li D S, *et al.* Cytotoxic cycloartane triterpenoid saponins from the rhizomes of *Cimicifuga foetida* [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2019: 1-8.
- [31] Li J X, Kadota S, Hattori M, *et al.* Constituents of cimicifugae rhizoma. I. Isolation and characterization of ten new cycloartenol triterpenes from *Cimicifuga heracleifolia* Komarov [J]. *Chem Pharm Bull*, 1993, 41(5): 832-841.
- [32] Nishida M, Yoshimitsu H. Six new cycloartane glycosides from *Cimicifuga* rhizome [J]. *Chem Pharm Bull*, 2011, 59(10): 1243-1249.
- [33] 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.
- [34] 裴秋燕, 斯建勇, 沈连刚, 等. 兴安升麻根茎的化学成分研究. [J]. *中草药*, 2012, 43(6): 1075-1078.
- [35] 李从军, 陈迪华, 肖培根. 中药升麻的化学成分 [J]. *药学报*, 1993, 28(10): 777-781.
- [36] Zhang Q W, Ye W C, Hsiao W W L, *et al.* Cycloartane glycosides from *Cimicifuga dahurica* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(11): 1468-1470.
- [37] Ye W, Zhang J, Che C T, *et al.* New cycloartane glycosides from *Cimicifuga dahurica* [J]. *Planta Med*, 1999, 65(8): 770-772.
- [38] Sakurai N, Koeda M, Inoue T, *et al.* Studies on the Chinese crude drug "Shoma" VIII. Two new triterpenol bisdesmosides, 3-arabinosyl-24-O-acetylhydroshengmanol-15-glucoside and 3-xylosyl-24-O-acetylhydroshengmanol-15-glucoside, from *Cimicifuga dahurica* [J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42(1): 48-51.
- [39] Sakurai N, Inoue T, Nagai M. Studies on the Chinese crude drug "Shoma." II. Triterpenes of *Cimicifuga dahurica* Maxim [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1972, 92(6): 724-728.
- [40] Zhang Q W, Ye W C, Hsiao W W L, *et al.* Cycloartane glycosides from *Cimicifuga dahurica* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2001, 49(11): 1468-1470.
- [41] 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.
- [42] 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 Macromol*, 2017, 98(2): 526-534.
- [43] Huyen C, Luyen B, Khan G, *et al.* Chemical constituents from *Cimicifuga dahurica* and their anti-proliferative effects on MCF-7 breast cancer cells [J]. *Molecules*, 2018, 23(5): 1083.
- [44] 秦汝兰, 吕重宁, 于洋, 等. 兴安升麻中酚酸类化学成分的分与鉴定 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(21): 112-117.
- [45] 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.
- [46] 高璟春, 彭勇, 杨梦苏, 等. 毛茛科升麻族植物药用亲缘初探 [J]. *植物分类学报*, 2008, 46(4): 516-536.
- [47] Kusano A, Seyama Y, Nagai M, *et al.* Effects of fukinolic acid and cimicifugic acids from *Cimicifuga* species on collagenolytic activity [J]. *Biol Pharm Bull*, 2001, 24(10): 1468-1470.

- 1198-1201.
- [48] 曾晓辉, 丁 斐, 秦昆明, 等. 三个不同品种升麻抗炎作用及药效物质基础研究 [J]. 江苏中医药, 2017, 49(5): 75-78.
- [49] 曹 莹, 梁日欣, 王 岚. 升麻苷与 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.
- [50] 黄贵平, 李存玉, 刘兰平, 等. 升麻治疗乙型病毒性肝炎的活性部位筛选 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(21): 231-235.
- [51] 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.
- [52] Ma Y, Cong W, 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 Agents*, 2019, 53(2): 128-136.
- [53] 邱明华. 中药升麻中化学成分和抗肿瘤活性 [A] // 第六届全国药用植物和植物药学术研讨会论文集 [C]. 长春: 中国植物学会药用植物和植物药专业委员会, 2006.
- [54] 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: 自然科学版, 2014, 44(11): 74-80.
- [55] 房中则. 三萜类化合物对乳腺癌细胞的细胞毒性及其促凋亡机制的研究 [A] // 药用植物化学与中药有效成分分析研讨会论文集 (上) [C]. 广州: 中华中医药学会, 2008.
- [56] 孙海燕, 刘蓓蓓, 陈四保. 升麻中环菠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.
- [57] 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.
- [58] Yim S H, Kim H J, Park S H, *et al.* Cytotoxic caffeic acid derivatives from the rhizomes of *Cimicifuga heracleifolia* [J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(9): 1559-1565.
- [59] 李建新. 升麻三萜类化合物的抗骨质疏松活性 [A]. // 药用植物研究与中药现代化——第四届全国药用植物学与植物药学术研讨会论文集 [C]. 南京: 中国植物学会药用植物及植物药专业委员会, 2004.
- [60] 祁乃喜, 李建新. 升麻对大鼠尿钙排泄作用研究 [J]. 亚太传统医药, 2017, 13(2): 8-10.
- [61] 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.
- [62] Lee J E, Kim B B, Ko Y, *et al.* Effects of *Cimicifugae Rhizoma* on the osteogenic and adipogenic differentiation of stem cells [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2): 443-448.
- [63] 林 新, 蔡有余, 肖培根. 兴安升麻皂苷体外 SIV 抑制作用及其机制 [J]. 华西药理学杂志, 1994, 9(4): 221-224.
- [64] 杨芳艳, 蒲小平. 类叶升麻苷对鱼藤酮致 SH 2SY 5Y 细胞凋亡的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(2): 159-164.
- [65] 张建英, 左爱学, 刘羿晨. 升麻萃取物对大鼠离体肠肌运动的影响研究 [J]. 中国药业, 2015, 24(23): 16-17.
- [66] 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.
- [67] 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 Compl Altern Med*, 2015, 15(1): 346.
- [68] 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.
- [69] Ou S Y, Kwok K C. Ferulic acid: Pharmaceutical functions, preparation and applications in foods [J]. *Sci Food Agric*, 2004, 84(11): 1261-1269.
- [70] 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.
- [71] Takahira M, Kusano A, Shibano M. *et al.* Antimalarial activity and nucleoside transport inhibitory activity of the triterpenic constituents of *Cimicifuga* spp. [J]. *Biol Pharm Bull*, 1998, 21(8): 823-828.
- [72] 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.
- [73] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [74] 周荣汉, 段金廛. 植物化学分类学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005.
- [75] 孙玉平, 张铁军, 曹 煌, 等. 中药辛味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2015, 46(6): 785-790.
- [76] Wang Z Y, Wang Q, Zhang M, *et al.* Cimicifugamide from *Cimicifuga Rhizomes* functions as a nonselective β -AR agonist for cardiac and sudorific effects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 122-130.
- [77] 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.