

文章编号:1001-6880(2014)Suppl-0142-05

# 鲍氏层孔菌(桑黄)的化学成分与药理活性研究进展

汪雯翰,张劲松\*,杨焱

上海市农业科学院食用菌研究所,农业部南方食用菌资源利用重点实验室,国家食用菌工程技术  
研究中心,上海市农业遗传育种重点开发实验室,上海 201403

**摘要:** 鲍氏层孔菌(*Phellinus baumii*)是一种著名的民间药用真菌,多糖大分子和黄酮等小分子是其重要的活性成分。本文就近年来鲍氏层孔菌化学成分和药理活性的研究进展进行综述,旨在为鲍氏层孔菌进一步研究提供参考。

**关键词:** 鲍氏层孔菌;结构分析;药理活性

中图分类号:S646

文献标识码:A

## Advances in Research on the Structure and Bioactivity of *Phellinus baumii*

WANG Wen-han, ZHANG Jing-song\*, YANG Yan

National Engineering Research Center of Edible Fungi; Shanghai Key Laboratory of Agricultural Genetics and Breeding;  
Institute of Edible Fungi, Shanghai Academy of Agricultural Sciences, Shanghai 201403, China

**Abstract:** *Phellinus baumii* has a long tradition as a folk remedy, and polysaccharides and flavones in the mushroom fruit bodies have been reported to exhibit various types of bioactivity. This paper reviews recent advances relating to the structure and pharmacology of *Phellinus baumii* in order to provide a source of reference for further research on this mushroom.

**Key words:** *Phellinus baumii*; structural analysis; pharmacology

鲍氏层孔菌(*Phellinus baumii*)俗称桑黄或桑耳,这是因为该菌在我国中南地区通常生长在桑属(*Morus L.*)植物上,且其子实体为黄褐色的缘故。鲍氏层孔菌最早记载于唐初甄权所著《药性论》,而全世界最早的官方修编药典《新修本草》亦有记载。国内桑黄最早被定名为裂蹄木层孔菌(*Phellinus linteus*),但戴玉成研究认为 *P. linteus* 只分布在中美洲和非洲,东亚地区过去被鉴定为 *P. linteus* 的种,其实是 *P. baumii*(鲍氏层孔菌)<sup>[1]</sup>。在我国传统中医药中鲍氏层孔菌用于治疗痢疾、盗汗、血崩、血淋、脐腹涩痛、脱肛泻血、带下、闭经<sup>[2]</sup>,并在日本作为利尿剂使用。在现代医学中已有大量的研究表明鲍氏层孔菌除了具有抗肿瘤功效以外,还具有抗氧化、抗纤维化、提高免疫力和延缓衰老等药效学活性,因而鲍氏层孔菌已经成为国内外医药制剂与保健品行业研究与开发的热点,具有广阔的市场前景。本文将就近年来鲍氏层孔菌化学成分和药理活性的研究进

展进行比较全面的阐述。

## 1 鲍氏层孔菌的化学成分研究现状

目前鲍氏层孔菌研究主要集中在中日韩等东亚国家,在传统中医中鲍氏层孔菌与灵芝等药用菌一样作为药材使用,传统医学对药材临床效果的关注往往要多于对其化学成分的关注,因而造成了对鲍氏层孔菌化学成分认识的缺失。鲍氏层孔菌与其他药用菌相似,其化学成分主要包括多糖等大分子物质和黄酮、甾醇和呋喃类衍生物等小分子物质。

### 1.1 多糖大分子物质

对于鲍氏层孔菌多糖化学成分的研究主要集中在对多糖的分子量、单糖种类、单糖残基组成比例及其连接方式等一级结构的研究上。John 等人的研究表明鲍氏层孔菌子实体多糖主要由葡萄糖和甘露糖单组成,其中葡萄糖以  $\beta$ -(1-3)-糖苷键链接方式构成主链,而甘露糖则以  $\beta$ -(1-3)-糖苷键链接方式构成侧链,两者以 1-6-糖苷键的方式链接,同时此多糖为多侧链多糖,而半乳糖和木糖也同时在聚糖片段中出现,表明其可能与葡甘露聚糖存在链接<sup>[3]</sup>。Yang 等从鲍氏层孔菌子实体分离出来一种新型的

收稿日期:2013-10-28 接受日期:2014-07-03

基金项目:珍稀真菌高值利用技术研究与产品开发("十二五"国家科技支撑计划 2012BAD36B05)

\* 通讯作者 E-mail: wangwenhan@saas.sh.cn

杂多糖, 分子量为  $1.71 \times 10^4$ D, 它由 L-岩藻糖、D-葡萄糖、D-甘露糖, D-半乳糖、3-O-ME-D-半乳糖以 1:1:1:2:1 的比例组成<sup>[4]</sup>。

## 1.2 黄酮等小分子物质

在针对鲍氏层孔菌小分子化合物研究中, 莫顺燕利用正相硅胶柱层析,  $\text{Al}_2\text{O}_3$  柱层析, Sephadex LH<sub>20</sub>柱层析, 反相 HPLC 和重结晶等分离手段从子实体中分离 5 个黄酮(柚皮素、樱花亭、二氢莰非素、7-甲氧基二氢莰非素和北美圣草素)和两个呋喃类衍生物化合物(香豆素和莨菪亭)<sup>[5]</sup>。吴长生从鲍氏层孔菌子实体中共鉴定出 50 个化合物, 其中 11 个化合物为新化合物, 包括 4 个新莰基二氢黄酮(异甲基桑黄黄酮 A、甲基桑黄黄酮 B、异甲基桑黄黄酮 B 和桑黄黄酮 A)、2 个新甾体((22E,24R)-6 $\beta$ -乙氧基-麦角甾-7,22-二烯-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -二醇和 (22E,24S)-6 $\beta$ -乙氧基-麦角甾-7-烯 3 $\beta$ ,5 $\alpha$ -二醇)和 5 个新苯乙烯基吡喃酮化合物(Phellibaumin A, phellibaumin B, Phellibaumin D, Phellibaumin E, Phellibaumin C)<sup>[6]</sup>。孙德立等人的最新研究表明采用硅胶和 Sephadex LH20 柱层析方法, 从鲍氏层孔菌子实体提取物中分离得到 8 个化合物, 并运用 NMR 和 MS 等波谱法分析和鉴定为 7(8),22(23)-二烯-3-酮-麦角甾烷、4,6,8(14),22(23)-四烯-3-酮-麦角甾烷、麦角甾醇、过氧化麦角甾醇、三十烷酸对羟基苯乙酯、4-(3,4-二羟苯基)-3-丁烯-2-酮、hispolon 和苯乙烯毗喃酮(hispidin)<sup>[7]</sup>。

## 2 鲍氏层孔菌的药理学研究

### 2.1 免疫增强功能

人们最初对食用菌药效学活性的认识大多来自其良好的免疫增强功效, 同样鲍氏层孔菌多糖也具有相同的药效学活性。研究表明络氨酸蛋白激酶(PTK)和蛋白激酶 C(PKC)参与了由鲍氏层孔菌诱导的小鼠腹腔巨噬细胞和 B 淋巴细胞激活<sup>[8-10]</sup>。在小鼠腹腔巨噬细胞激活过程中, 鲍氏层孔菌酸性蛋白多糖可以诱导体内一氧化氮(NO)产生和肿瘤坏死因子(TNF)的表达, 同时伴随着小鼠腹腔巨噬细胞表面分子(CD80、CD86 和主要组织相容性复合体 II)表达上升, 以上变化预示小鼠体内吞噬细胞潜力获得了增强, 并且 T 细胞介导的恶性肿瘤细胞免疫杀伤过程更易于激活<sup>[8,9]</sup>。然而在小鼠脾脏中, CD19+ 淋巴细胞相比 CD3+ T 细胞更易于被鲍氏层孔菌蛋白多糖激活, 而且 B 细胞表面共刺激因子

的 CD86 和 CD80 表达也同时升高, 这些现象表明鲍氏层孔菌的免疫调节作用是通过选择性 B 淋巴细胞激活来实现的<sup>[10]</sup>。

### 2.2 抗癌作用

Bae 等的研究发现, 通过对鲍氏层孔菌多糖中  $\beta$ -葡聚糖进行硫酸化修饰(取代度: 0.47)以后, 可以明显抑制 SNU-C2A 肿瘤细胞的生长, 同时提高 NO 的释放<sup>[11]</sup>。而 Song 等的研究也证实鲍氏层孔菌中的糖蛋白通过调控 Wnt/ $\beta$ -联蛋白信号通路来抑制 SW480 结肠癌细胞的生长和浸润<sup>[12]</sup>。

鲍氏层孔菌不仅具有直接杀伤肿瘤的药效学活性, 其还可以通过其的辅助作用, 来发挥抗肿瘤功效, Meng 等的研究表明在 S<sub>180</sub> 小鼠体内鲍氏层孔菌中的胞内或胞外多糖均能通过提高免疫力, 减轻环磷酰胺(抗肿瘤药物)的毒副作用, 来发挥其的抗肿瘤功效<sup>[13]</sup>。

恶性肿瘤细胞非正常快速增长依赖于其周围丰富血管所提供的大量营养物质, 因而以肿瘤血管生成为靶点, 开发肿瘤血管生成抑制剂在抗肿瘤治疗中已成为一个研究热点。Lee 等人的研究发现鲍氏层孔菌甲醇提取物能较强的抑制人脐静脉内皮细胞的增殖、抑制、血管环的形成和血管内皮生长因子受体的磷酸化<sup>[14]</sup>。

### 2.3 抗氧化和抗老防衰作用

Lung 等人的研究表明从鲍氏层孔菌菌丝中获得甲醇萃取相和水提物均具有良好的自由基清除效果, 而甲醇萃取相的抗氧化活性分别来自于醋酸  $\alpha$ -生育酚、抗坏血酸维生素 C 和黄酮类化合物, 而水提物的活性则来自于酚类化合物<sup>[15]</sup>。体内自由基水平的高低与人体的衰老、糖尿病发生以及其他疾病都有着密切的联系。汪雯翰等人研究发现在十种食用菌中发现鲍氏层孔菌的抗氧化活性最好, 而人体的抗老防衰能力与抗氧化水平密切相关, 因而汪雯翰等人的研究进一步表明存在于正丁醇醇萃取相中小分子物质具有良好的抗衰老功效<sup>[16,17]</sup>。

### 2.4 预防糖尿病作用

Hwang 等人在 2005 年最早提出了鲍氏层孔菌的降血糖活性降低血糖含量, 并能有效修复受损的肝功能<sup>[18]</sup>。随着对鲍氏层孔菌研究的进一步深入, 研究者发现其的降血糖功效与降低糖尿病小鼠的体重和恢复胰腺损伤有着密切的关系。Noh 等人的研究发现肥胖小鼠(由高脂饲料饲养)在口服鲍氏层孔菌提取物后可以明显降血脂和减轻体重的功效,

而研究者的进一步实验证实,存在于鲍氏层孔菌提取物中的 interfungin A, davallialactone, and hypholomine B 三种单一化合物可能通过抑制与肝脏和小肠脂肪吸收的相关酶活性,来抑制脂肪在肝脏和血液中的聚集,从而发挥其药效学活性<sup>[19]</sup>。Hispidin 是一种从鲍氏层孔菌中获得的单一化合物,Lee 等人的研究发现从鲍氏层孔菌获得单一化合物 hispidin 可以通过清除体内的活性氧自由基,来防止自由基引起体内胰腺内  $\beta$  细胞 DNA 损伤和蛋白变性,从预防糖尿病的发生<sup>[20]</sup>。

## 2.5 抗炎作用

最初针对食用菌多糖药效学活性的认识主要来自于其良好的增强免疫力功效,而随着研究的深入,人们逐渐发现食用菌多糖还具有良好的抗敏活性。Inagaki 等人研究发现鲍氏层孔菌菌丝体多糖水提物可以显著抑制 IgE 依赖的小鼠三相过敏反应,其主要通过抑制被动皮肤过敏反应和组胺释放所引起的血管通透性增强来发挥药效学活性<sup>[21]</sup>。Hwang 等人研究也证明了鲍氏层孔菌丝水提物也具有良好的抗炎活性,其通过抑制细胞因子 (IL-4, IL-13, IL-12 and IFN- $\gamma$ ) 和趋化因子 (CCL17 and CCL22) 的释放来调剂机体的免疫功能<sup>[22]</sup>。以上两项研究均表明鲍氏层孔菌多糖类大分子物质具有良好的活性,而 Yayeh 则发现鲍氏层孔菌正丁醇萃取相中的小分子物质可以通过降低抗 IV 型胶原的免疫球蛋白 G、 $\alpha$ -肿瘤坏死因子、白介素 1 $\beta$  和白介素 6 缓解由 II 型胶原所引起的 DBA/1 小鼠的关节炎疼痛<sup>[23]</sup>。

## 2.6 神经功能调节作用

神经生长因子具有神经元营养和促突起生长双重生物学功能,它对中枢及周围神经元的发育、分化、生长、再生和功能特性的表达均具有重要的调控作用,Liu 等人研究发现从鲍氏孔菌中获得苯并呋喃衍生物能明显促进体内神经生长因子的表达<sup>[24]</sup>。在小鼠的抗疲劳实验中,Seo 等人<sup>[25]</sup>发现鲍氏层孔菌可抑制脑部 5-羟色胺的合成,而 5-羟色胺表达下降能引起肌肉内单羧酸转运蛋白表达上升,并提高小小鼠的抗疲劳能力。

## 2.7 抗纤维化

Ye 等人的研究发现肝脏纤维化与体内的抗氧化能力密切相关<sup>[26]</sup>,而 Wang 等人进一步研究表明鲍氏层孔菌多糖可以通过清除体内铁相关自由基和改善核苷酸和氨基酸的代谢,发挥抗肝脏纤维化作用<sup>[27]</sup>。

## 2.8 其他药效学活性

### 2.8.1 抗病毒

神经氨酸苷酶(又称唾液酸苷酶),其可催化新生病毒和其宿主细胞受体的末端神经氨酸残基水解,从而促进病毒从感染细胞中释放,而 Yeom 等人的研究表明从鲍氏层孔菌培养液中获得神经氨酸苷酶抑制剂可以有效阻止病毒通过呼吸道的粘液层进入下面的上皮细胞层,从而引发疾病<sup>[28]</sup>。

### 2.8.2 抗动脉粥样硬化

而 Noh 则发现鲍氏层孔菌多酚类小分子化合物通过降低血浆中肿瘤坏死因子和干扰素-6 表达来降低巨噬细胞渗透、脂质堆积和动脉粥样硬化的损伤,最终发挥其治疗动脉粥样硬化的功效<sup>[29]</sup>。

## 3 对鲍氏层孔菌现有研究的思考与展望

近年来,人们对香菇、银耳、云芝、灵芝、灰树花和姬松茸等真菌化学成分的分离纯化、结构鉴定、多糖分子修饰和药理活性研究均取得了很大进步。鲍氏层孔菌是一种多年生药用菌,最早在日本和韩国被开发利用,并已开始人工栽培,鲍氏层孔菌在日本和韩国市场被誉为名贵中药材,价格昂贵。最近的研究表明不论是子实体提取物,还是菌丝发酵液提取物均具有明显的药效学活性,并且近年来对化学成分的研究也取得了一定的进展,这都为鲍氏层孔菌未来研究提供了坚实的理论基础和开发依据,但目前鲍氏层孔菌研究尚有一些不足之处:1)目前已大量文献报道表明鲍氏层孔菌具有多种药理学活性,但均以粗多糖作为研究对象,由于多糖提取物分子量分布较广,并且从不同地点和时间采摘获得的多糖组成差别极大,因而导致活性研究结果并不完全一致,因而有必要提高均一多糖的分离纯化工艺,为高质量均一多糖的获得提供保证;2)目前对多糖一级结构的研究手段较为单一,结构修饰研究较为少见,未见化学成分与药理活性相关性的研究报道,因而在后续的研究中可参考其他成熟多糖的研究方法,加强和深入多糖构效关系研究;3)黄酮在鲍氏层孔菌中的含量明显高于其他食药用菌,而目前通过常规分离纯化方法获得的黄酮类化合物种类较少,并且未见较多的药理活性报道,已有研究表明从其他天然产物中获得黄酮类化合物具有抗氧化、抗衰老和预防痴呆等药效学活性,因而在后续的研究中可利用高效逆流色谱等先进的分离纯化方法。

获得更多的黄酮类化合物,为鲍氏层孔菌黄酮药理活性的研究奠定基础;4) 研究鲍氏层孔菌原料,有的是子实体,有的是发酵菌丝体,虽然表明其两者均具有一定的药理学活性,但是却缺少针对两者的比较学研究,由于栽培子实体需要耗费大量的木材,对资源消耗较大,而利用工业发酵方法获得菌丝体则能避免以上现象,因而在后续的研究中需要加强此方面研究,进一步探讨是否可以利用发酵菌丝体来替代栽培子实体作为功能食品开发原料。

综上所述,鲍氏层孔菌具有很好的抗癌、抗衰老和预防糖尿病等药效学活性,基于这些研究成果,将鲍氏层孔菌提取物转化成功能食品是我们最终目标。虽然日韩在此方面的研究起步早于我国,但是我国资源丰富,利用这一优势,拓展鲍氏层孔菌在此方面的成果转化,必然会有较大的发展潜力,并会创造更大的经济效益。

## 参考文献

- 1 Dai YC(戴玉成).药用担子菌-鲍氏层孔菌(桑黄)的新认识. *Chin Trad Herb Drug*(中草药), 2003, 34(1): 94-95.
- 2 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海:上海科学技术出版社. 1995. 230-232.
- 3 Baker JR, et al. Composition and proposed structure of a water-soluble glycan from the Keumsa Sangwhang mushroom (*Phellinus linteus*). *Fitoterapia*, 2008, 79: 345-350.
- 4 Yang Y, et al. Structural elucidation of a 3-O-methyl-D-galactose-containing neutral polysaccharide from the fruiting bodies of *Phellinus igniarius*. *Carbohydrate Res*, 2007, 342: 1063 -1070.
- 5 Mo SY(莫顺燕), et al. 桑黄化学成分研究. *Chin J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2003, 28: 339-341.
- 6 Wu CS(吴长生). 药用真菌桑黄化学成分的研究. Shandong: Shandong university. MSc. 2011.
- 7 Sun DL(孙德立), et al. 鲍氏层孔菌子实体的化学成分研究. *Mycosistema*(菌物学报), 2011, 30: 361-365.
- 8 Kim GY, et al. Acidic polysaccharide isolated from *Phellinus linteus* induces nitric oxide-mediated tumorcidal activity of macrophages through protein tyrosine kinase and protein kinase C. *Biochem Biophys Res Comm*, 2003, 309: 399-407.
- 9 Kim GY, et al. Acidic polysaccharide isolated from *Phellinus linteus* enhances through the up-regulation of nitric oxide and tumor necrosis factor-alpha from peritoneal macrophages. *J Ethnopharmacol*, 2004, 95: 69-76.
- 10 Kim GY, et al. Proteoglycan isolated from *Phellinus linteus* activates murine B lymphocytes via protein kinase C and protein tyrosine kinase. *Int Immunopharm*, 2003, 3: 1281-1292.
- 11 Bae IY, et al. Preparation of black Hoof medicinal mushroom *Phellinus linteus* (Berk. et M. A. Curt.) Teng (Aphyllophoromycetidae) beta-glucan sulfate and *in vitro* tumor cell growth inhibitory activity. *Int J Med Mushrooms*, 2011, 13: 115-120.
- 12 Song KS, et al. Protein-bound polysaccharide from *Phellinus linteus* inhibits tumor growth, invasion, and angiogenesis and alters Wnt/ $\beta$ -catenin in SW480 human colon cancer cells. *BMC Cancer*, 2011, 11: 307.
- 13 Meng Q, et al. Decreasing toxicity and synergistic effects of intracellular and extracellular polysaccharides from *Phellinus igniarius* to tumor-bearing mice. *Chin J Chin Mater Med*(中国中药杂志), 2012, 37: 847-852.
- 14 Lee YS, Kim YH, Shin EK, et al. Anti-angiogenic activity of methanol extract of *Phellinus linteus* and its fractions. *J Ethnopharmacol*, 2010, 131: 56-62.
- 15 Lung MY, et al. Antioxidant properties of edible basidiomycete *Phellinus igniarius* in submerged cultures. *J Food Sci*, 2010, 75: 18-24.
- 16 Wang HW(汪雯翰), et al. 鲍姆木层孔菌(桑黄)脂溶性提取物对PC12神经元细胞衰老的保护作用. *Mycosistema*(菌物学报), 2011, 30: 760-766.
- 17 Wang HW(汪雯翰), et al. Neuro-2A神经元衰老细胞模型的构建及桑黄活性成分的筛选研究. *Acta Nutrimenta Sinica*(营养学报), 2012, 34: 172-180.
- 18 Hwang HJ, et al. Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by a medicinal mushroom *Phellinus bau-mii* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci*, 2005, 76: 3069-3080.
- 19 Noh JR, et al. A *Phellinus bau-mii* extract reduces obesity in high-fat diet-fed mice and absorption of triglyceride in lipid-loaded mice. *J Med Food*, 2011, 14: 209-218.
- 20 Lee JH, et al. Hispidin isolated from *Phellinus linteus* protects against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in pancreatic MIN6N  $\beta$ -cells. *J Med Food*, 2011, 14: 1431-1438.
- 21 Inagakin, et al. Inhibition of IgE-dependent mouse triphasic cutaneous reaction by a boiling water fraction separated from mycelium of *Phellinus linteus*. *Evid Based Complement Altern Med*, 2005, 2: 369-374.
- 22 Hwang JS, et al. Immunomodulatory effect of water soluble extract separated from mycelium of *Phellinus linteus* on experimental atopic dermatitis. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 159.
- 23 Yayeh T, et al. *Phellinus bau-mii* ethyl acetate extract alleviated collagen type II induced arthritis in DBA/1 mice. *J Nat Prod*, 2012, 75: 2152-2157.