

大型真菌萜类化合物活性研究进展

李兆坤^{1,2}, 王凤寰^{1*}, 陈彬^{2*}, 蒋思萍²

¹北京工商大学, 北京 100048; ²西藏自治区高原生物研究所, 拉萨 850001

摘要: 大型真菌是天然生物活性物质的重要来源, 具有潜在的药用价值。萜类化合物作为一类重要的生物活性物质, 来源分布广泛, 是天然产物中最大的家族。许多来自于大型真菌中的萜类化合物已被验证其药理活性, 本文对近年来大型真菌萜类化合物的抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗氧化活性及其商业应用进行了概述。

关键词: 大型真菌; 萜类化合物; 生物活性

中图分类号: R284

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.2.029

Review on Activity of Terpenoids from Mushroom

LI Zhao-kun^{1,2}, WANG Feng-huan^{1*}, CHEN Bin^{2*}, JIANG Si-ping²

¹Beijing Technology and Business University, Beijing 100048, China; ²Tibet Plateau Institute of Biology, Lhasa 850001, China

Abstract: Mushrooms have been valued as important sources of natural bio-active compounds for many centuries and have been targeted as potential therapeutic agents. As important biologically active substances, terpenoids are the largest family of natural products and widely distributed in nature. The phytotherapeutic efficiency of large quantities of terpenoids isolated from the mushrooms has been proved. This paper reviewed the commercial application and biological activities such as antitumor, antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant activities of terpenoids from mushroom origin in recent years.

Key words: mushroom; terpenoids; biological activity

千百年来, 大型真菌因其营养丰富, 味道鲜美而被人们作为传统食物所食用, 部分大型真菌还被用作药物。近几年来, 随着科学技术的发展和生活水平的进步, 人们对大型真菌的研究开发越来越重视。药用真菌是真菌宝库的重要组成部分, 在长期的进化和环境适应过程中, 形成了高效的化学防御机制, 其产生的次级代谢产物结构新颖、活性多样, 是新结构活性化合物的理想来源^[1]。大型真菌中的活性物质包括多糖、萜类、甾体、类固醇、酚酸、脂肪酸、聚炔烃等, 其中很多具有医疗效果的活性分子被鉴定分析, 确定了化学结构^[2]。

萜类化合物通常是指由异戊二烯单位组成的分子式为(C₅H₈)_n的碳氢化合物, 广泛存在于植物、动物和大型真菌中^[3], 种类丰富, 是天然产物中的最大家族。目前萜类化合物已成为多个学科(有机化学、药物化学、生物学等)、多种产业(医药、香料、食

品、农业等)极其重要的天然产物研究对象^[4]。从大型真菌中分离得到的萜类化合物种类众多, 目前报道的有单萜、倍半萜、二萜和三萜类化合物, 它们通常具有多种重要的药理活性, 本文主要从抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗氧化、降血糖五个方面综述了近几年来从大型真菌中分离得到的活性萜类化合物, 并对其商业应用做了简单概述。

1 大型真菌萜类化合物活性

1.1 抗肿瘤

药用真菌抗肿瘤活性的生物医学潜力及其应用前景一直被广泛关注。研究表明, 活性化合物的抗肿瘤作用机制是调节细胞信号通路相关因子的表达水平, 从而抑制细胞增殖或诱导细胞凋亡^[6], 此外还可通过修复由肿瘤细胞引起的免疫损伤来预防和治疗癌症^[6]。大型真菌萜类化合物是最常见的具有抗肿瘤作用的活性物质之一, 因其在抗肿瘤过程中毒副作用较小且有较好的预防和治疗作用而被广泛研究。

灵芝(*Ganoderma lucidum*)是我国传统中药真菌, 长期用于免疫调节和癌症治疗。灵芝的主要活

收稿日期: 2016-07-11 接受日期: 2016-10-12

基金项目: 2014年西藏自治区科技计划应用基础研究项目

* 通讯作者 Tel: 86-013693566667; E-mail: wangfenghuan@th.btbu.edu.cn; chenyanishan@126.com

性物质是灵芝酸,该物质是含有羧基的四环三萜类化合物,数量最多的灵芝酸为羊毛甾烷型三萜,具有多种重要药理活性。表 1 中列举了部分具有抗肿瘤

活性的灵芝三萜化合物(1~24,见图 1)及其抗肿瘤机理。

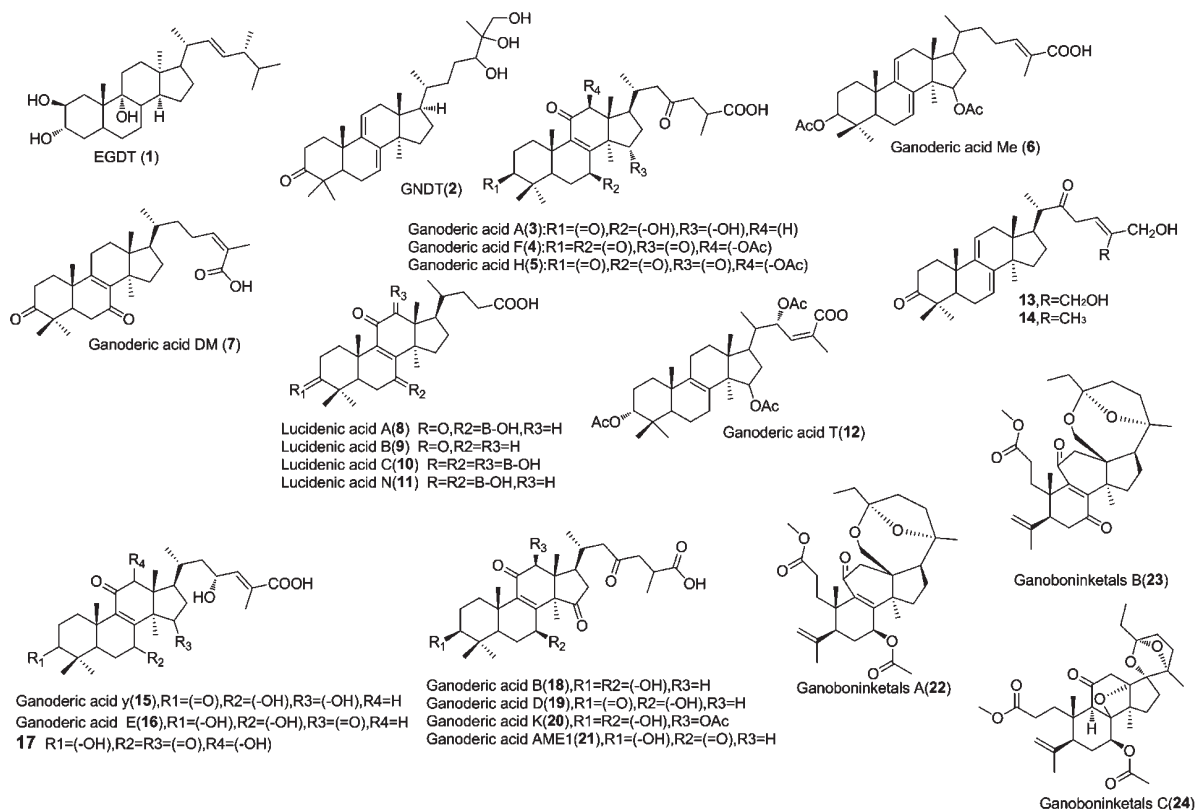


图 1 具有抗肿瘤活性的灵芝三萜

Fig. 1 Terpenoids with anti-tumor activity from *Ganoderma lucidum*

表 1 灵芝三萜抗肿瘤活性

Table 1 Anti-tumor activity of terpenoids from *Ganoderma lucidum*

化合物名称 Compound	抗肿瘤机理 Mechanism of anti-cancer action	参考文献 Reference
Ergosta-7,22-diene-2 β ,3 α ,9 α -triol (EGDT) (1)	激活细胞凋亡,促进 DNA 断裂,激活半胱天冬酶-3,降低癌细胞 LLC 增长 EGDT activates apoptosis, promotes DNA fragmentation and caspase-3 activation, and significantly decreases LLC growth	7
Ganodermanontriol (GNDT) (2)	体外细胞实验中,GNDT 抑制 HCT-116、HT-29 结肠癌细胞增殖并抑制裸鼠移植瘤的生长 GNDT inhibits the proliferation of HCT-116 and HT-29 colon cancer cells <i>in vitro</i> , and suppresses tumor growth in nude mice	8
Ganoderic acid A, F and H (3,4,5)	抑制乳腺癌细胞中 uPA 的增殖、粘附、迁移和侵袭 inhibit the cell proliferation, colony formation, adhesion, migration and invasion of uPA of human breast cancer cells	9
Ganoderic acid A, F and H (3,4,5)	降低 CDK4 的表达,抑制人乳腺癌细胞中的 uPA Down-regulate Cdk4 expression and the suppression of uPA of human breast cancer cells	9
Ganoderic acid Me (6)	抑制癌细胞转移,减少癌细胞入侵 inhibit the cell migration and invasion	10
Ganoderic acid DM (7)	抑制癌细胞增殖作用 inhibit the cell proliferation	11

化合物名称 Compound	抗肿瘤机理 Mechanism of anti-cancer action	参考文献 Reference
lucidenic acids A,B,C,N (8,9,10,11)	抑制 PMA 诱导活性和 MMP-9 活性阻止癌细胞入侵 Inhibit PMA induced and MMP-9 activity, prevent cell invasion	12
Ganoderic acid T (12)	抑制癌细胞转移作用 inhibit the cell migration	13
26, 27-dihydroxy-5a-lanosta-7, 9 (11), 24-triene-3, 22-dione (13); 26-hydroxy-5a-lanosta-7, 9 (11), 24-triene-3, 22-dione (14)	增加 NAD(P)H 醌氧化酶 Lanosteroids increase activity of NAD(P)H quinone oxidase	14
Ganodermanontriol (GNDT) (2)	抑制 β -联蛋白转录活性, 增加 Ecad 和 β -联蛋白表达活性 Inhibit transcriptional activity of β -catenin and the protein expression of cyclin D1, Cdk-4 and PCNA, and increase protein expression of Ecadherin and β -catenin	8
Ganoderic acid γ, ϵ, θ (15,16,17)	对肉瘤和肺癌细胞系有毒性作用 cytotoxic effect against Meth-A and LLC tumor cell lines	15
Ganoderic acid B,D,K, AM1 (18,19,20,21)	对 HeLa 细胞有毒性作用 cytotoxicity against HeLa cells	16
Ganoderic acid B,D,K, AM1 (18,19,20,21)	诱导 IL-17E, TPM4-ALK, 核蛋白 K, 泛激素 2, 14-3-3, 过氧化酶 2 产生 Induce the production of IL-17E, TPM4-ALK, ribonucleoprotein K, ubiquitin 2, 14-3-3ba, peroxiredoxin 2, nucleobinding-1 and reticulocalbin-1	16
Ganoboninketals A-C (22,23,24)	对 HeLa 和 A549 有毒性作用 cytotoxicity against A549 and HeLa cell lines	71

牛樟芝 (*Antrodia camphorate*) 为薄孔菌属真菌, 是我国台湾地区特有药用大型真菌。牛樟芝的抗肿瘤活性也被进行了广泛研究, 从牛樟芝中共分离得到 225 种化合物, 其中萜类化合物包括羊毛甾烷三萜、麦角甾烷三萜、二萜类、单萜和类固醇^[6]。Yeh C T 等^[17] 从牛樟芝子实体中分离得到五种羊毛甾烷三萜 (26 ~ 28、30 和 32) 和三种麦角甾烷三萜 (25、29 和 31) (图 2), 利用多种肿瘤细胞对这些萜类化合物进行体外毒性试验, 发现三种麦角甾烷普遍具有细胞毒性且作用显著, 其中化合物 28 对直肠癌细胞 (HT-29、HCT-116 和 SW-480) 和乳腺癌细胞

(MDA-MB-231) 具有抑制活性, 而化合物 32 只对 MDA-MB-231 有抑制活性。Xue Q 等^[18] 在大鼠体内研究了牛樟芝三萜的代谢动力学, 经过监测服用樟芝乙醇萃取物的小鼠血浆中三萜的种类和含量, 发现强极性的羊毛甾烷和麦角甾烷代谢较低极性稳定, 另外羊毛甾烷型三萜和麦角甾烷的药代动力学明显不同, 通常麦角甾烷消化吸收迅速而羊毛甾烷三萜在血浆中浓度较低吸收较少, 因此强极性的麦角甾烷是樟芝的主要活性萜类, 在癌症治疗中发挥了重要作用。

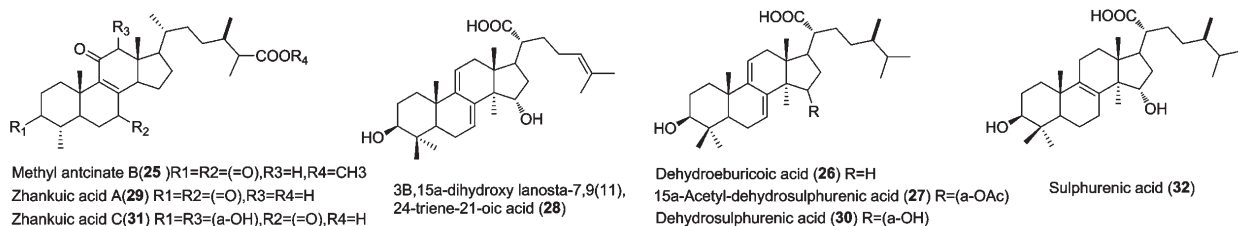


图 2 牛樟芝的抗肿瘤活性三萜类化合物

Fig. 2 Terpenoids with anti-tumor activity from *Antrodia cinnamomea*

毛刺革菌 (*Stereum hirsutum*) 产于一些中国、韩国等亚洲国家, 主要生活在一些阔叶或针叶树木的枯树枝上, 被作为一种传统药物在民间广泛使用。Ma K 等^[19] 从其发酵菌丝中分离得到三种 hirsutane 型倍半萜类化合物 (33 ~ 35, 图 3), 经细胞毒性实验

发现, 其中化合物 33 对人肺癌细胞 A549 细胞和肝癌细胞 HepG2 细胞系均具有抑制活性。

桦褐孔菌 (*Inonotus obliquus*) 是纤孔菌属药用真菌, 主要分布于俄罗斯、波兰、日本北海道以及中国东北等较高纬度地区。桦褐孔菌含有倍半萜, 羊毛

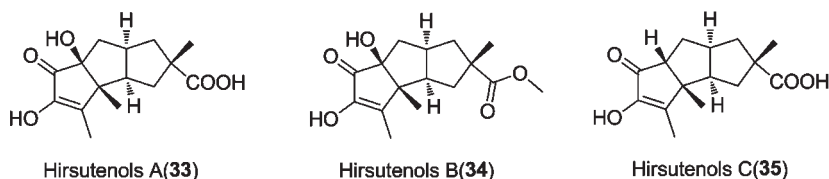


图3 毛韧革菌中的抗肿瘤活性倍半萜类化合物

Fig. 3 Sesquiterpenes with anti-tumor activity from *Stereum hirsutum*

甾醇型三萜等多种萜类化合物。Chen HP 等^[20]从桦褐孔菌中分离得到三种新没药烷型倍半萜类化合物, MTT 实验表明其中 1 种对人结肠癌细胞 SW480 具有中等强度的抑制活性。Nakata T 等^[21]从桦褐孔菌中分离得到两个新的和三个已知的羊毛甾烷型三萜化合物(36~42, 图4), 通过小鼠皮肤二阶段致癌抑制试验表明其中已知化合物 37 具有抗肿瘤作用。刘超等^[22]在 2015 年从桦褐孔菌中分离得到一种新的三萜物质 inonotusol H(41), 该化合物对胃癌细胞 BGC-823 细胞具有选择性的细胞活性。Liu C 等^[23]从桦褐孔菌中分离得到多种萜类化合物, 其中化合物(42)对口腔表皮样癌细胞 KB, 人肝癌细胞 Bel-7402 及 A549 具有抑制活性。

金针菇(*Flammulina velutipes*)在中国和日本是非常受欢迎的食物, 具有很高的营养价值和药用价值。Wang YQ 等^[24]利用米饭发酵金针菇菌丝体, 分离得到多种花侧柏烯倍半萜类化合物(43~51, 图5), 其中 4 种倍半萜类化合物(43~46)对人乳腺癌细胞 MCF-7、胃癌细胞 SGC7901、HepG2、A549 具有一定抑制活性。

侧耳属真菌姬菇(*Pleurotus cornucopiae*)原产于日本, Wang SJ 等从中分离得到五种倍半萜类化合物(52~56, 图6), 其中 52~54 对 HeLa 细胞具有毒性作用。此外从米饭发酵的姬菇中分离得到两种倍半萜(55、56), 它们对 HepG2 和 HeLa 细胞有弱的抑制作用^[71]。

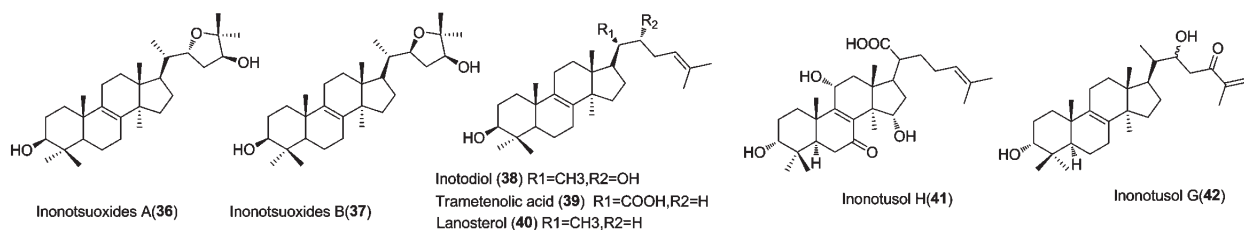


图4 桦褐孔菌的抗肿瘤活性三萜类化合物

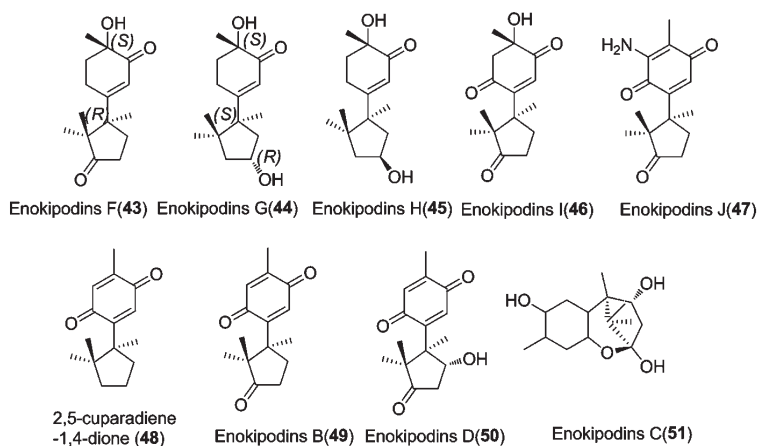
Fig. 4 Terpenoids with anti-tumor activity from *Inonotus obliquus*

图5 金针菇的抗肿瘤活性倍半萜类化合物

Fig. 5 Sesquiterpenes with anti-tumor activity from *Flammulina velutipes*

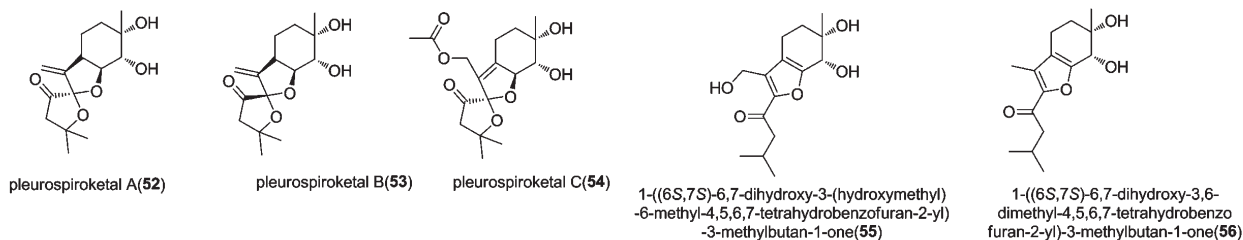


图6 姬菇的抗肿瘤活性倍半萜类化合物

Fig. 6 Sesquiterpenes with anti-tumor activity from *Pleurotus cornucopiae*

除了上述最常见的具有抗癌功效的大型真菌, 见表2和图7。
还有其他担子菌中含有抗肿瘤活性的萜类化合物,

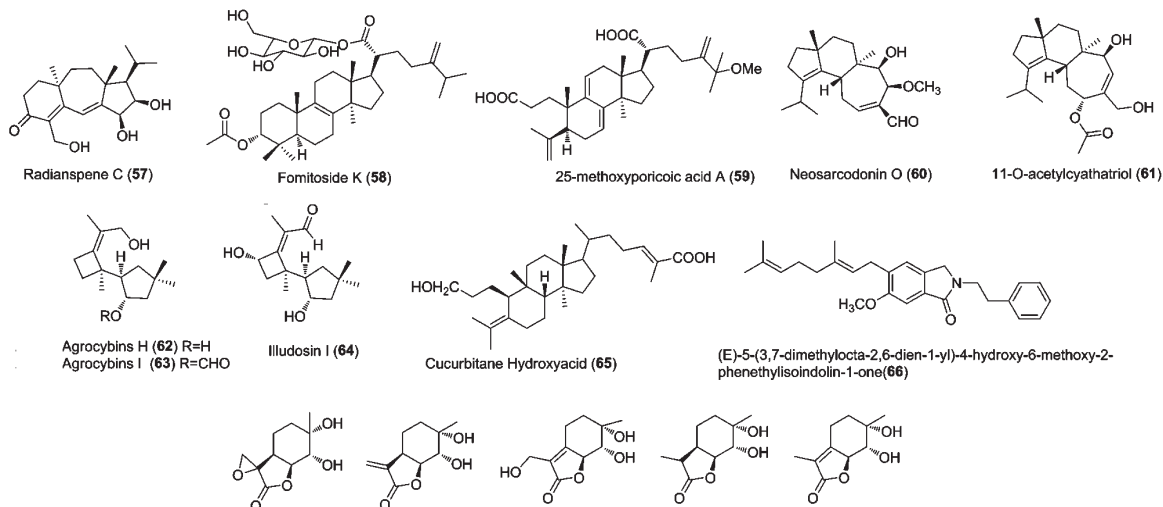


图7 其他大型真菌中的抗肿瘤活性萜类化合物

Fig. 7 Terpenoids with anti-tumor activity from other mushrooms

表2 其他大型真菌中抗肿瘤活性化合物

Table 2 Terpenoids with anti-tumor activity from other mushrooms

萜类化合物 Terpenoid	大型真菌 Mushroom	生物活性 Bioactivity	参考文献 Reference
Radianspene C (57)	鬼伞属 <i>Coprinus cinereus</i>	抗肿瘤活性 Anti-tumor activity	25
Fomitoides-K (58)	栗黑褐拟层孔菌 <i>Fomitopsis nigra</i>	通过 ROS-依赖和线粒体功能性障碍诱导细胞凋亡	26
25-methoxyporicoic acid A (59)	茯苓 <i>Poria cocos</i>	抗肿瘤活性 Anti-tumor activity	27
Neosarcodonin O (60)	黑蛋巢菌 <i>Cyathus africanus</i>	1. 诱导正常肿瘤细胞和 bax/bak 双缺失肿 瘤细胞的凋亡	28
11-O-acetylcathatriol (61) cyathin (58)		2. 诱导的线粒体和 HCT116 细胞自噬 2. induction of mitochondria and autophagy-de- pendent apoptosis in HCT116 cells.	29
Agroclybins H-I (62, 63) Illudosin I (64)	杨柳田头菇 <i>Agrocybe salicicola</i>	抗多种肿瘤活性 Anti-tumor activity	30

萜类化合物 Terpenoid	大型真菌 Mushroom	生物活性 Bioactivity	参考文献 Reference
Cucurbitane Hydroxyacid (65)	红菇属 <i>Russula</i>	抑制人羊膜细胞 WISH, 人肾透明细胞癌细胞 CAKI 1 和 A549 细胞扩增 Inhibit WISH, CAKI 1 and A549 cells proliferation	31
(E)-5-(3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-yl)-4-hydroxy-6-methoxy-2-phenethylisoindolin-1-one (66)	猴头菇 <i>Hericium erinaceus</i>	对 A549 和 HeLa 细胞有毒性作用 cytotoxicity against A549 and HeLa	32
Monoterpenoids (A-E) (67,68,69,70,71)	姬菇 <i>Pleurotus cornucopiae</i>	抑制 HeLa 和 HepG2 细胞 Inhibition of HeLa and HepG2 cells	71

1.2 抗炎症

炎症是机体清除体内毒素或病原体时最重要的生理反应之一^[33],天然活性化合物因其较低的毒副作用成为抗炎药物的重要来源。真菌是世界第二大

物种,蕴含着巨大天然化合物资源,大型真菌作为传统的营养保健品和药物资源,其抗炎作用也已被广泛研究。

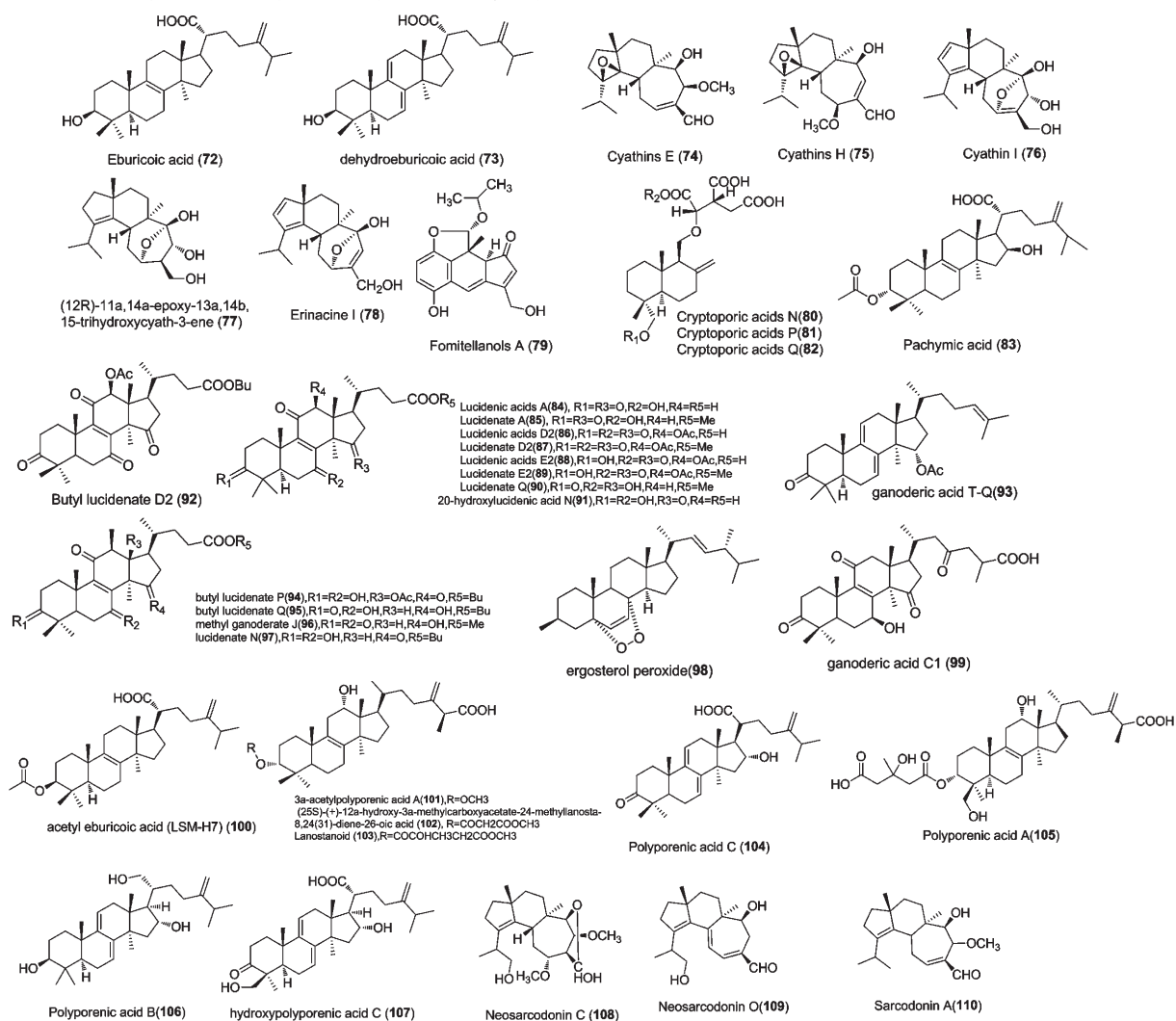


图 8 大型真菌中抗炎萜类化合物

Fig. 8 Terpenoids with anti-inflammation activity from mushrooms

活性物质抗炎的作用机理是其能够减少细胞中

NO 和其他一些炎症介质如白细胞介素(IL 1b、IL-

6、IL-8)、肿瘤坏死因子(TNF- α)的产生和前列腺素E2(PGE2),从而减少炎症的发生^[3]。Li YX等^[34]从大米发酵的侧耳属(*Pleurotus*)真菌中分离得到的新萜类化合物表现出很好的NO抑制活性,对LPS诱导的单核巨噬细胞RAW264.7产生NO抑制的IC₅₀为6.25 μ mol/L。目前分离得到的许多萜类化合物的抗炎功效甚至超过一些合成药物,如Han等^[28]对两株黑蛋巢菌(*Cyathus*)的菌次级代谢产物鸟巢烷型二萜化合物(72~83,图8)进行了体外抗

炎活性评价,结果显示,三种二萜类化合物具有优于阳性药氢化可的松的抗炎活性。Wang SJ^[71]等从侧耳属真菌姬菇中分离得到两个倍半萜类化合物(56,18),利用脂多糖激活的巨噬细胞264.7进行NO抑制实验,发现两化合物具有一定的NO抑制能力。

表3为大型真菌中具有抗炎活性的萜类化合物,从表中可以知道萜类化合物的抗炎机制和化合物来源。这些化合物的化学结构式详见图8。

表3 大型真菌中抗炎萜类化合物

Table 3 Terpenoids with anti-inflammation activity from mushrooms

大型真菌 Mushroom	萜类化合物 Terpenoids	作用机理 Mechanism of action	参考文献 Reference
牛樟芝 <i>Antrodia camphorata</i>	Eburicoic acid (67) dehydroeburicoic acid (73)	抑制NO和细胞因子产生 Inhibition of NO and cytokines production	35
黑蛋巢菌A <i>Cyathus africanus</i> A	Cyathins F, H (74,75), neosarcodonin O (60), 11-O-acetylcynthatriol (61)	抑制NO产生 Inhibition of NO production	28
黑蛋巢菌B <i>Cyathus africanus</i> B	cyathin I (76), (12R)-11a, 14a-epoxy-13a, 14b, 15-trihydroxycyath-3-ene (77), erinacine I (78)	抑制NO产生 Inhibition of NO production	36
拟层孔菌属A <i>Inonotus obliquus</i> A	Fomitellanol A (79), Cryptoporin acids N (80), P (81), Q (82);	抑制COX-1活性 Inhibition COX-1	37
拟层孔菌属B <i>Inonotus obliquus</i> B	Pachymic acid (83)	抑制ICAM-1, Cox-2和iNOS表达 Inhibition of mRNA expression of ICAM-1, COX-2 and iNOS	38
灵芝属 <i>Ganoderma lucidum</i>	Butyl lucidenate D2 (84)	抑制NO产生和Cox-2和iNOS表达 Inhibited NO production; suppressed iNOS and COX-2 expression	39
	Lucidenic acids (85~91), ganoderic acids (3,4,7,93)	抑制TPA诱发浮肿 Suppressed TPA-induced edema	40
	lucidenate P (94), butyl lucidenate D2 (84), butyl lucidenate Q (95), ergosterol peroxide (96), methyl Ganoderate J (97), butyl lucidenate N (98)	抑制NO产生和Cox-2和iNOS活性 Inhibited NO production; suppressed iNOS and COX-2 expression	41
	Ganoderic acid C1 (99)	抑制TNF- α 产生 Inhibited TNF- α production	42
硫色孢孔菌 <i>Laetiporus sulphureus</i>	acetyl eburicoic acid (LSM-H7) (100)	抑制NO产生 Inhibition of NO production	43
桦褐孔菌属 <i>Inonotus obliquus</i>	3 α -acetylpolyporenic acid A (101), (25S)-(+)-12 α -hydroxy-3 α -methyl-carboxyacetate-24-methylstanosta-8, 24(31)-diene-26-oic acid (102), Lanostanoid (103), Polyporenic acid C (104)	抑制COX-1活性 Inhibited COX-1 activity	44
	Polyporenic acid A, B (105~106)	抑制TPA诱发的浮肿 Suppressed TPA-induced edema	45
茯苓属 <i>Poria cocos</i>	hydroxypolyporenic acid C (107), Polyporenic acid C (104)	抑制NO产生 Inhibition of NO production	46
粗糙肉齿菌 <i>sarcodon scabrosus</i>	Neosarcodonin C (108)	抑制TPA诱发炎症 Suppressed TPA-induced inflammation	47

大型真菌 Mushroom	萜类化合物 Terpenoids	作用机理 Mechanism of action	参考文献 Reference
	Neosarcodonin O (109), Sarcodonin A (110)	抑制 TPA 诱发炎症 Suppressed TPA-induced inflammation	48
毛茛蕈菌 <i>Stereum hirsutum</i>	Hirsutane type sesquiterpenoids (35)	抑制 NO 产生 Inhibition of NO production	49
姬菇 <i>Pleurotus cornucopiae</i>	Monoterpenoids (67 ~ 71)	抑制 NO 产生 Inhibition of NO production	71

1.3 抗菌

抗菌活性是指能够抑制包括细菌,真菌,原生动物在内的微生物生长的生理活性。WTO 统计发现,腹泻,呼吸道疾病,脑膜炎,性传播疾病以及医院获得性感染等疾病均是由一些新兴且抗性显著的微生物造成的,微生物耐药性问题亟待解决^[56]。过去几年研究人员一直致力于通过对自然资源的开发利用获得抗菌药物,而大型真菌可能成为新的抗菌剂的重要替代来源^[50]。

Ghosh 等^[51]从三种担子菌集毛菌属 (*Coltricia cinnamomea*)、*Onnia tomentosa*、猪苓 (*Polyporus umbellatus*) 中分离得到多种萜类化合物,通过抑菌圈实验发现其具有良好的抑菌效果。Ofodile LN 等^[52]

从尼日利亚大型真菌 *Ganoderma colossum* 分离得到的三个萜类化合物,利用 TLC 琼脂覆盖法测定其抑菌活性。结果表明其中两个化合物 (**111 ~ 112**, 图 8) Colossolactone E 和 23-Hydroxycolossolactone E 对枯草芽孢杆菌和丁香假单胞菌具有抑制作用。Wang YQ 等^[24]利用米饭发酵金针菇,分离得到的倍半萜类化合物 (**40 ~ 48**, 图 5),其中化合物 **47 ~ 51** 对枯草芽孢杆菌具有弱的抑制作用;化合物 **43**、**44** 和 **45** 对烟曲霉具有一定抑制作用。同一组研究中有结果显示,化合物 Enokipodin C (**49**) 表现出较好的抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌活性^[53]。此外,有研究报道从乳菇属 (*Lactarius*) 菌子实体中分离得到的愈创木烷倍半萜具有抗菌活性^[54]。

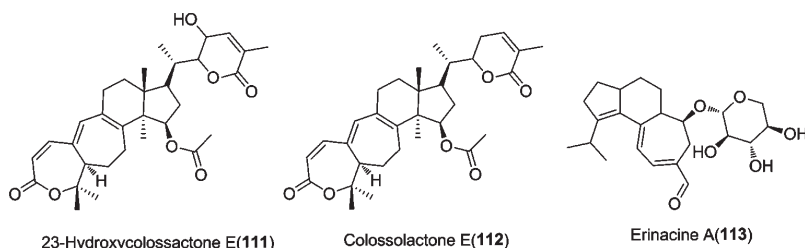


图9 大型真菌中具有抗菌活性的萜类化合物

Fig. 9 Terpenoids with antibacterial activity from mushrooms

Ma K 等^[19]从毛茛蕈菌发酵菌丝中分离的到三种 hirsutane 型倍半萜类化合物,对其进行抑菌实验,结果表明其中一种萜类化合物 33 (图 3) 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、枯草芽孢杆菌具有一定抑制作用,此外对铜绿假单胞菌和结核杆菌具有弱的抑制作用。Yun BS 等^[55]从毛茛蕈菌中分离得到三种三环倍半萜类化合物 (**33 ~ 35**, 图 3),对其进行抑菌试验发现三种化合物均对大肠杆菌具有一定抑制作用,而对枯草芽孢杆菌、假丝酵母、金黄色葡萄球菌、曲霉、沙门氏菌和微藻等无抑制作用。

从猴头菇中分离得到的 cyathane 木糖苷型二萜 Erinacine A (**113**) 被称为对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的抗菌剂^[71]。

1.4 抗氧化

所有需氧有机体通过呼吸作用释放能量来维持生命,这一过程会产生活性氧簇和自由基,它们会损坏细胞和组织,加速衰老过程^[56,57],还可能引发糖尿病、心血管疾病、阿尔兹海默综合征和癌症等疾病,因此,具有抗氧化活性的物质十分重要。抗氧化剂是指能够抑制其他分子氧化的物质,通过清除自由基来中断氧化反应^[58]。在大型真菌中具有抗氧化活性的分子主要有酚类物质、抗坏血酸和黄酮类物质,也有少数报道表明某些萜类化合物也具有抗氧化活性。

Wang YQ 等^[24]利用大米发酵金针菇,从中分离得到倍半萜类化合物 (**44 ~ 50**, 图 5),DPPH 自由基清除实验结果表明其中 4 种化合物 (**46 ~ 48**) 有抗

氧化活性。

Lignosus tigris 是南亚地区一种重要药用真菌, Kong BH 等^[59]用甲醇浸提 *Lignosus tigris* 菌核,利用

三价铁离子还原法和 DPPH 超氧阴离子自由基清除实验验证浸提物的抗氧化能力,经分析表明浸提物中主要物质为萜类化合物。

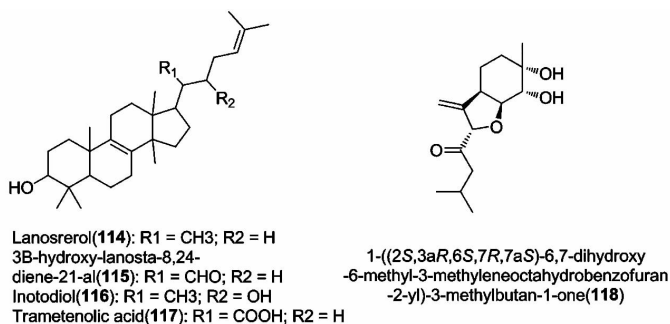


图 10 桦褐孔菌中具有抗氧化活性的萜类化合物

Fig. 10 Terpenoids with antioxidant activity from *Inonotus obliquus*

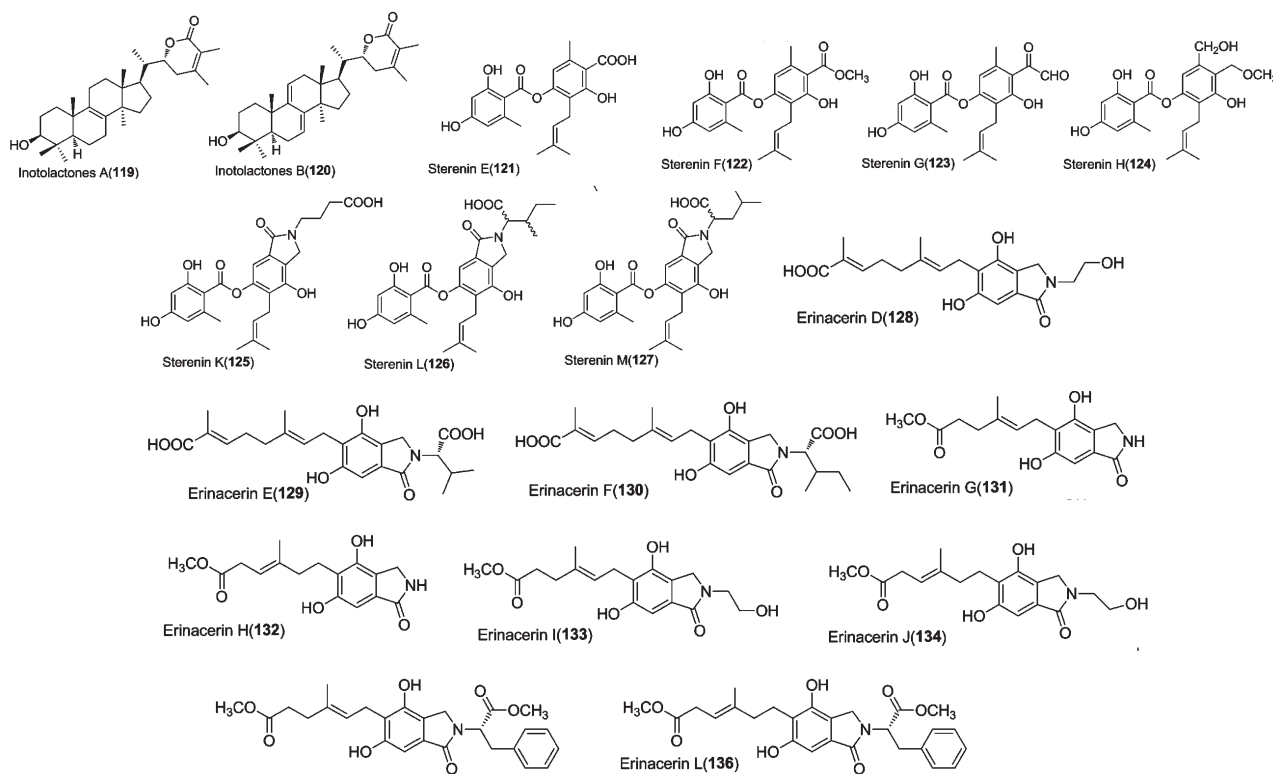


图 11 大型真菌中具有降血糖活性的萜类化合物

Fig. 11 Terpenoids with hypoglycemic activity from mushrooms

Ma K 等^[19]从毛韧革菌分离的到的倍半萜类化合物, DPPH 清除实验结果表明均具有弱的抗氧化能力。Lu X 等^[60]从桦褐孔菌中分离得到的 4 种萜类化合物(**114 ~ 117**, 图 10), DPPH 清除实验表明均具有一定的抗氧化能力。

1.5 降血糖

α -葡萄糖苷酶抑制剂是比较成熟的治疗糖尿病药物,已广泛应用于临床。通过竞争性抑制位于小

肠的各种 α -葡萄糖苷酶,使淀粉类分解为葡萄糖的速度减慢,从而减缓肠道内葡萄糖的吸收,降低餐后高血糖。

Ying YM 等^[61]从桦褐孔菌发酵液中分离得到羊毛甾烷型三萜 inotolactones A 和 B(**119 ~ 120**, 图 11)表现出较强的 α -葡萄糖苷酶的抑制活性(高于阳性对照阿卡波糖抑制活性)。Lu X 等^[60]从桦褐孔菌中分离得到的 4 种萜类化合物(**114 ~ 117**, 图

11), 其中 3 种化合物 (**115 ~ 117**) 具有 α -葡萄糖苷酶的抑制活性。

Wang BT 等^[62]从毛韧革菌中分离得到 9 种新

的萜类化合物, 其中 7 种化合物 (**119 ~ 127**, 图 11) sterenins E-H、K-M 具有酵母 α -葡萄糖苷酶抑制活性。

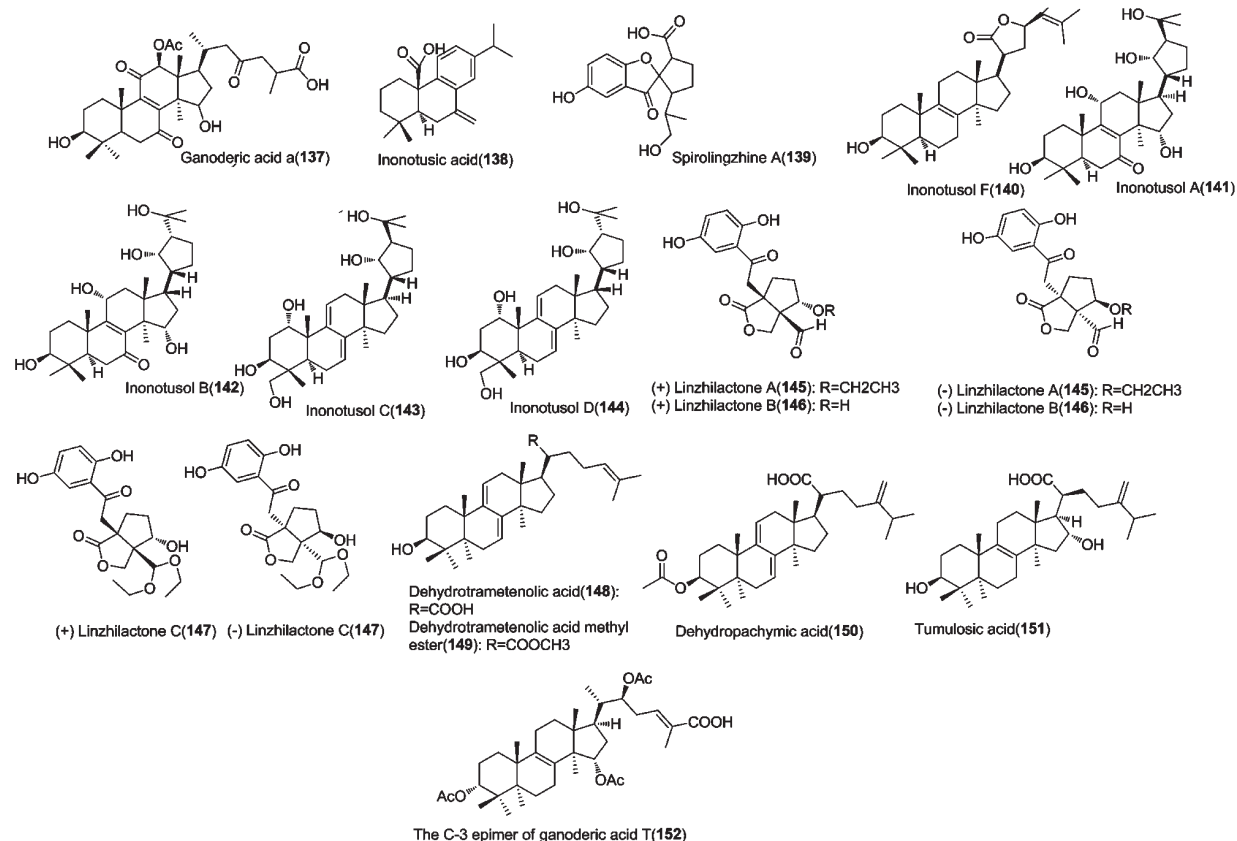


图 12 大型真菌中具有其他生物活性的萜类化合物

Fig. 12 Terpenoids with other activities from mushrooms

猴头菇 (*Hericum erinaceus*) 为猴头菇属真菌, 是一种食药兼用的名贵真菌。Wang K 等^[32]从猴头菇中分离得到 11 种萜类化合物, 其中有 10 种 (66, 图 7; 128-136, 图 11) 具有较强的 α -葡萄糖苷酶的抑制活性。初步构效分析表明化合物的萜类侧链和酚羟基是其具有该活性的主要原因。

1.6 其他活性

除上述五种常见活性, 另有文献报道一些大型真菌萜类化合物还有抗脂质过氧化、治疗结核病 [Ganoderic acid T (**12**、**152**)、桦褐孔菌的萜类化合物]^[60,71]、抗 HIV (灵芝酸 H、C1、B、 α 、5、18、99、137)、干酪菌属的羊毛甾烷型三萜^[63,64]、护肝 (138、140) (灵芝酸、桦褐孔菌中萜类化合物)^[23,65]、抗疟疾 (*Astraeus pteridis* 的羊毛甾烷型三萜)^[66]、促进神经干细胞的增殖以辅助治疗神经退行性疾病 (**139**)^[67]、治疗糖尿病肾病或慢性肾病 (赤芝杂萜

类化合物, **145 ~ 147**)^[68]、促进神经伸展 (茯苓三萜类化合物 **104**、**148 ~ 151**)^[69]、抗蛋白酪氨酸激酶 (桦褐孔菌中萜类化合物, **141 ~ 144**)^[23] 等诸多活性。

2 商业应用

许多大型真菌已经被开发成药品、保健品、食品添加剂而得到广泛应用, 相对于食用菌多糖的开发利用, 目前食药两用真菌萜类化合物的工业化生产较少。

截短侧耳素 (Pleuromutilin) 是担子菌纲侧耳属 *Pleurotus mutilus* 和 *Pleurotus passeckerianus* 菌株经过深层培养后产生的一种抗生素, 属于二萜类化合物, 通过结构改造, 先后开发上市了泰妙菌素泰妙菌素 (Tiamulin)、沃尼妙林 (Valnemulin)、瑞他莫林 (Retapamulin)。截短侧耳素及其衍生物可在核糖体水

平上抑制细菌蛋白质的合成,对许多革兰氏阳性及支原体有独特疗效^[70]。除此之外商业开发较多的

各食药菌的三萜化合物,见表4。

表4 商业化的大型真菌活性萜类化合物保健品

Table 4 Commercialized health products of active terpenoid from mushroom

产品名称 Product name	品牌 Brand	原料 Raw material	功效 Effect	价格(元/千克) Price(yuan/kg)
“灵芝三萜” “ <i>Ganoderma lucidum</i> triterpene”	康恩贝/众芝康 CONBA/ Johncan	赤芝子实体 <i>Ganoderma lucidum</i> fruiting body	降血脂,抗肿瘤,增强免疫力,促进睡眠 Hypolipemic, anti-tumor, enhance immunity, Promote sleep	1000
“白桦茸三萜” “ <i>inonotus obliquus</i> triterpene”	众芝康 Johncan	野生白桦茸子实体 Wild <i>inonotus obliquus</i> fruiting body	降血糖,抗肿瘤,抗过敏 hypoglycemic effect, anti-tumor, Anti allergy	1500
“桑黄三萜” “ <i>Phellinus igniarius</i> triterpene”	众芝康 Johncan	杨树桑黄发酵 <i>Phellinus igniarius</i> fermentation	抗肿瘤,提高免疫力 anti-tumor, enhance Immunity	1200
“茯苓三萜” “ <i>Poria cocos</i> triterpene”	众芝康 Johncan	茯苓子实体 <i>Poria cocos</i> fruiting body	抗肿瘤,抗炎 Anti-tumor, anti-inflammatory	1300

3 小结

在过去几十年里,从自然资源中发现新的活性化合物是药物发展的新兴领域,从这一领域中获得了大量用于治疗的新药物或具有潜在疗效的活性化合物。大型真菌是一类物种丰富的自然资源,因其能够实现短期培养,本身毒副作用小,而成为除植物外现代药物获取的另一重要资源。从大型真菌分离得到的大量萜类化合物,其中活性三萜类化合物的报道最多,数量相对较少的单萜、倍半萜和二萜同样具有极高的医疗价值。大型真菌萜类化合物具有多种药理活性,如抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗病毒、抗氧化、抑制胆碱酶等等,对医学上多种疾病的预防和治疗具有重要价值。因此,更好的利用大型真菌中萜类化合物是当前一项重要的研究课题。除萜类化合物外,大型真菌中还有其他多种药理活性物质,通过对大型真菌的鉴别手段、培养技术,活性化合物分离方法等技术的进一步提高,可更好的开发利用大型真菌活性化合物,并进一步推动药物产业和医疗事业的发展。

参考文献

- 1 Khan AA, et al. Fungi as chemical industries and genetic engineering for the production of biologically active secondary metabolites. *Asian Pac J Trop Med*, 2014, 11 :859-870.
- 2 Zhong JJ, et al. Submerged Cultivation of Medicinal Mushrooms for Production of Valuable Bioactive Metabolites. Springer Berlin Heidelberg, 2004. 25-59.

- 3 Taofiq O, et al. Anti-inflammatory potential of mushroom extracts and isolated metabolites. *Trends Food Sci Tech*, 2016, 50:193-210.
- 4 Wang FP(王锋鹏). Modern Natural Product Chemistry(现代天然产物化学). Beijing: Science Press, 2009. 317-318.
- 5 Chen KX(陈开旭), et al. Review on anti-tumor active ingredient from edible fungi. *Biotechnol Bull* (生物技术通报), 2015, 31(3):35-42.
- 6 Huang CH, et al. *Antrodia cinnamomea* (*A. camphorata*, Neu Chang Chih): An exceptional polypore mushroom with potential antitumor and immuno-modulatory effects. *Curr Top Nutraceut R*, 2012, 10(1):61-74.
- 7 Lee MK, et al. Ergosta-7,22-diene-2 β ,3 α ,9 α -triol from the fruit bodies of *Ganoderma lucidum*, induces apoptosis in human myelocytic HL-60 cells. *Phytother Res*, 2011, 25:1579-1585.
- 8 Jedinak A, et al. Ganodermanontriol, a lanostanoid triterpene from *Ganoderma lucidum*, suppresses growth of colon cancer cells through β -catenin signaling. *Int J Oncol*, 2011, 38:761-767.
- 9 Jiang J, et al. Ganoderic acids suppress growth and invasive behavior of breast cancer cells by modulating AP-1 and NF-kappaB signaling. *Int J Mol Med*, 2008, 21:577-584.
- 10 Chen NH, et al. Ganoderic acid Me inhibits tumor invasion through down-regulating matrix metalloproteinases 2/9 gene expression. *J Pharmacol Sci*, 2008, 108:212-216.
- 11 Wu GS, et al. Ganoderic acid DM, a natural triterpenoid, induces DNA damage, G1 cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells. *Fitoterapia*, 2012, 83:408-414.
- 12 Weng CJ, et al. The anti-invasive effect of lucidenic acids i-

- isolated from a new *Ganoderma lucidum* strain. *Mol Nutr Food Res*, 2007, 51: 1472-1477.
- 13 Xu K, *et al.* Antimetastatic effect of ganoderic acid T in vitro through inhibition of cancer cell invasion. *Process Biochem*, 2010, 45: 1261-1267.
- 14 Ha TB, *et al.* New lanostanoids from *Ganoderma lucidum* that induce NAD(P)H: quinone oxidoreductase in cultured hep-alcic7 murine hepatoma cells. *Planta Med*, 2000, 66: 681-684.
- 15 Min BS, *et al.* Triterpenes from the spores of *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against Meth-A and LLC tumor cells. *J Cheminformatics*, 2000, 48: 1026-1033.
- 16 Yue QX, *et al.* Effects of triterpenes from *Ganoderma lucidum* on protein expression profile of HeLa cells. *Phytomedicine*, 2010, 17: 606-613.
- 17 Yeh CT, *et al.* Cytotoxic triterpenes from *Antrodia camphorata*, and their mode of action in HT-29 human colon cancer cells. *Cancer Lett*, 2009, 285(1): 73-79.
- 18 Xue Q, *et al.* Metabolites identification and multi-component pharmacokinetics of ergostane and lanostane triterpenoids in the anticancer mushroom *Antrodia cinnamomea*. *J Pharm Biomed*, 2015, 111: 266-276.
- 19 Ma K, *et al.* New benzoate derivatives and hirsutane type sesquiterpenoids with antimicrobial activity and cytotoxicity from the solid-state fermented rice by the medicinal mushroom *Stereum hirsutum*. *Food Chem*, 2014, 143: 239-245.
- 20 Chen HP, *et al.* Four new sesquiterpenoids from fruiting bodies of the fungus *Inonotus rickii*. *J Asian Nat Prod Res*, 2014, 16: 581-586.
- 21 Nakata T, *et al.* Structure determination of inonotsuoxides A and B and *in vivo* anti-tumor promoting activity of inotodiol from the sclerotia of *Inonotus obliquus*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 15: 257-264.
- 22 Liu C (刘超), *et al.* A new triterpene *Inonotus obliquus*. *Acta Pharmaceutica Sinica Pharmacy frontier Forum and Committee of TCM & Natural Medicine, Chinese Pharmaceutical Association*, 2015.
- 23 Liu C, *et al.* Chemical constituents from *Inonotus obliquus* and their biological activities. *J Nat Prod*, 2013, 77: 35-41.
- 24 Wang YQ, *et al.* Bioactive sesquiterpenoids from the solid culture of the edible mushroom *Flammulina velutipes*, growing on cooked rice. *Food Chem*, 2012, 132: 1346-1353.
- 25 Ou Y, *et al.* Guanacastane-type diterpenoids from *Coprinus radians*. *Phytochemistry*, 2012, 78: 190-196.
- 26 Bhattarai G, *et al.* Fomitoid-K from *Fomitopsis nigra* induces apoptosis of human oral squamous cell carcinomas (YD-10B) via mitochondrial signaling pathway. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35: 1711-1719.
- 27 Akihisa T, *et al.* Anti-tumor-promoting effects of 25-methoxy-poricoic acid A and other triterpene acids from *Poria cocos*. *J Nat Prod*, 2009, 72: 1786-1792.
- 28 Han JJ, *et al.* Anti-inflammatory and cytotoxic cyathane diterpenoids from the medicinal fungus *Cyathus africanus*. *Fitoterapia*, 2013, 84(3): 22-31.
- 29 He L, *et al.* Identification of a new cyathane diterpene that induces mitochondrial and autophagy-dependent apoptosis and shows a potent *in vivo* anti-colorectal cancer activity. *Eur J Med Chem*, 2016, 111: 183-192.
- 30 Liu LY, *et al.* Two novel fomanosane-type sesquiterpenoids from the culture of the basidiomycete *Agrocybe salicicola*. *Nat Prod Bioprospect*, 2012, 2: 130-132.
- 31 Clericuzio M, *et al.* Terpenoids from *Russula lepida*, and *R. amarissima*, (Basidiomycota, Russulaceae). *Phytochemistry*, 2012, 84: 154-159.
- 32 Wang K, *et al.* Erinacerins C-L, isoindolin-1-ones with α -glucosidase inhibitory activity from cultures of the medicinal mushroom *Hericium erinaceus* Liu C. *J Nat Prod*, 2015, 78: 146-154.
- 33 Jung SH, *et al.* α -Cyperone, isolated from the rhizomes of *Cyperus rotundus*, inhibits LPS-induced COX-2 expression and PGE 2 production through the negative regulation of NF κ B signalling in RAW 264. 7 cells. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147: 208-214.
- 34 Li YX, *et al.* Bioactive composition of the solid culture of the edible mushroom *Pleurotus citrinopileatus* on rice and the antioxidant effect evaluation. *Mycosystema*, 2013, 32: 876-882.
- 35 Deng JS, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory bioactivities of eburicoic acid and dehydroeburicoic acid isolated from *Antrodia camphorata* on the inflammatory mediator expression in mice. *J Agric Food Chem*, 2013, 61: 5064-5071.
- 36 Xu Z, *et al.* Isolation and identification of a new anti-inflammatory cyathane diterpenoid from the medicinal fungus *Cyathus hookeri* Berk. *Fitoterapia*, 2013, 86: 159-162.
- 37 Yoshikawa K, *et al.* Yellow pigments, fomitellanol A and B, and drimane sesquiterpenoids, cryptoporin acids p and q, from *Fomitella fraxinea* and their inhibitory activity against COX and 5-LO. *Molecules*, 2013, 18: 4181-4191.
- 38 Lee YH, *et al.* Anti-inflammatory effect of pachymic acid promotes odontoblastic differentiation via HO-1 in dental pulp cells. *Oral Dis*, 2013, 19: 193-199.
- 39 Choi S, *et al.* Anti-inflammatory and heme oxygenase-1 inducing activities of lanostane triterpenes isolated from mushroom *Ganoderma lucidum* in RAW264. 7 cells. *Toxicol Appl Pharm*, 2014, 280: 434-442.
- 40 Akihisa T, *et al.* Anti - Inflammatory and anti - tumor - promoting effects of triterpene acids and sterols from the fun-

- gus *Ganoderma lucidum*. *Chem Biodivers*, 2007, 4:224-231.
- 41 Tung NT, et al. Inhibitory effect on NO production of triterpenes from the fruiting bodies of *Ganoderma lucidum*. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23:1428-1432.
- 42 Liu C, et al. Ganoderic acid C 1 isolated from the anti-asthma formula, ASHMI™ suppresses TNF- α production by mouse macrophages and peripheral blood mononuclear cells from asthma patients. *Int Immunopharmacol*, 2015, 27:224-231.
- 43 Saba E, et al. Acetyl eburicoic acid from *Laetiporus sulphureus* var. *miniatus* suppresses inflammation in murine macrophage RAW 264.7 Cells. *Mycobiology*, 2015, 43:131-136.
- 44 Wangun HVK, et al. Anti-inflammatory and anti-hyaluronate lyase activities of lanostanoids from *Piptoporus betulinus*. *J Antibiot*, 2004, 57:755-758.
- 45 Kamo T, et al. Anti-inflammatory lanostane-type triterpene acids from *Piptoporus betulinus*. *J Nat Prod*, 2003, 66:1104-1106.
- 46 Cai TG, et al. Triterpenes from the fungus *Poria cocos* and their inhibitory activity on nitric oxide production in mouse macrophages via blockade of activating protein - 1 pathway. *Chem Biodivers*, 2011, 8:2135-2143.
- 47 Hirota M, et al. Anti-inflammatory compounds from the bitter mushroom, *Sarcodon scabrosus*. *Biosci Biotech Bioch*, 2002, 66:179-184.
- 48 Kamo T, et al. Anti-inflammatory cyathane diterpenoids from *Sarcodon scabrosus*. *Biosci Biotech Bioch*, 2004, 68:1362-1365.
- 49 World Health Organization, Antimicrobial resistance (AMR). Available at http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2010/amr_20100820/en/index.html. Accessed January 21, 2012.
- 50 Alves MJ, et al. A review on antimicrobial activity of mushroom (Basidiomycetes) extracts and isolated compounds. *Planta Med*, 2012, 78:1707-1718.
- 51 Ghosh SK. Isolation of polysaccharides and terpenoids from some basidiomycota and their antibacterial activities. *Br Microbiol Res J*, 2014, 4:155.
- 52 Ofodile LN, et al. Antibacterial compounds from the mushroom *Ganoderma colossum* from Nigeria. *Phytother Res*, 2012, 26:748-751.
- 53 Wang YQ (王雅琪), et al. Isolation and identification of secondary metabolites from the solid state fermentation of *Flammulina velutipes* mycelia. *Mycosystema* (菌物学报), 2012, 31:127-132.
- 54 Barros L, et al. Antimicrobial activity and bioactive compounds of Portuguese wild edible mushrooms methanolic extracts. *Eur Food Res Technol*, 2007, 225:151-156.
- 55 Yun BS, et al. New tricyclic sesquiterpenes from the fermentation broth of *Stereum hirsutum*. *J Nat Prod*, 2002, 65:786-788.
- 56 Thetsrimuang C, et al. Antioxidant properties and cytotoxicity of crude polysaccharides from *Lentinus polychrous* Lév. *Food Chem*, 2011, 128:634-639.
- 57 Turkoglu A, et al. Antioxidant and antimicrobial activities of *Laetiporus sulphureus* (Bull.) Murrill. *Food Chem*, 2007, 101:267-273.
- 58 Kong BH, et al. Nutritional composition, antioxidant properties, and toxicology evaluation of the sclerotium of tiger milk mushroom *Lignosus tigris* cultivar E. *Nutr Res*, 2015, 36:174-183.
- 59 Kong BH, et al. Nutritional composition, antioxidant properties, and toxicology evaluation of the sclerotium of Tiger Milk Mushroom *Lignosus tigris* cultivar E. *Nutr Res*, 2016, 36:174-183.
- 60 Lu X, et al. Phytochemical characteristics and hypoglycaemic activity of fraction from mushroom *Inonotus obliquus*. *J Sci Food Agric*, 2010, 90:276-280.
- 61 Ying YM, et al. Terpenoids with alpha-glucosidase inhibitory activity from the submerged culture of *Inonotus obliquus*. *Phytochemistry*, 2014, 108:171-176.
- 62 Wang BT, et al. Depside α -glucosidase inhibitors from a culture of the mushroom *Stereum hirsutum*. *Planta Med*, 2014, 80:918-924.
- 63 El-Mekawy S, et al. Anti-HIV-1 and anti-HIV-1-protease substances from *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry*, 1998, 49:1651-1657.
- 64 Quang DN, et al. Inedible mushrooms; a good source of biologically active substances. *Chem Rec*, 2006, 6(2):79-99.
- 65 Soares AA, et al. Hepatoprotective effects of mushrooms. *Molecules*, 2013, 18:7609-7630.
- 66 Stanikunaite R, et al. Lanostane-type triterpenes from the mushroom *Astraeus pteridis* with antituberculosis activity. *J Nat Prod*, 2008, 71:2077-2079.
- 67 Yan YM, et al. Metabolites from the mushroom *Ganoderma lingzhi* as stimulators of neural stem cell proliferation. *Phytochemistry*, 2015, 114:155-162.
- 68 Cheng YX (程永现), et al. *Ganoderma lucidum* lactone compounds and pharmaceutical compositions and its preparation method and Application. CN103788038A. 2014.
- 69 Li GQ (李桂琴), et al. Studies on the chemical constituents and bioactivity of *Poria cocos* Wolf. *J Qiqihar Univ* (齐齐哈尔大学学报), 2015, 4:50-54.
- 70 Li YX (李永霞). Study on secondary metabolites of three strains of edible fungi. Suzhou: Soochow University, 2013.
- 71 Duru ME, et al. Biologically active terpenoids from mushroom origin; a review. *Rec Nat Prod*, 2015, 9:456-483.