

大型真菌提取物及小分子代谢物抗炎活性研究进展

刘坤^{1,2*}, 刘名飞³, 赵世豪^{1,2}

¹河北经贸大学生物科学与工程学院; ²河北经贸大学食品安全管理研究所, 石家庄 050061;

³中央民族大学生命与环境科学学院, 北京 100081

摘要: 大型真菌是一类药用资源极为丰富的真菌, 许多大型真菌具有显著的抗炎活性。本文对具有抗炎活性的 50 种大型真菌提取物及 101 种小分子代谢物进行了综述。以期对大型真菌抗炎活性的筛选、化学分析和开发利用提供帮助。

关键词: 大型真菌; 抗炎; 提取物; 小分子化合物

中图分类号: S646.2; Q939.9

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.4.028

Research Progress on Anti-inflammatory Extracts and Low-molecular-weight Compounds from Macrofungi

LIU Kun^{1,2*}, LIU Ming-fei³, ZHAO Shi-hao^{1,2}

¹College of Bioscience and Bioengineering, Hebei University of Economics and Business; ²Institute of Food Safety Management, Hebei University of Economics and Business, Shijiazhuang 050061, China;

³College of Life and Environmental Sciences, Minzu University of China, Beijing 100081, China

Abstract: The macrofungi comprise an extremely abundant and diverse world of fungi, and many of them have significant anti-inflammatory activity. This review described 50 anti-inflammatory extracts and 101 low-molecular-weight anti-inflammatory compounds from mushrooms, focusing on the review of recent literature. The aim of this review was to help the researches on the activity screening, chemical analysis and the development and utilization of macrofungi.

Key words: macrofungi; anti-inflammatory; extract; low-molecular-weight compounds

大型真菌是一种古老的生物, 我国大型真菌约 10000-20000 种, 已被描述的约 8000 种^[1], 在《神农本草经》和《本草纲目》均有真菌药用价值的记载^[2], 其中大马勃 *Calvatia gigantean* 和灵芝 *Ganoderma lucidum* 等被用于炎症的治疗^[3]。近年来, 国内外在此领域有了较为深入的研究, 为推动我国大型真菌资源更深层次的开发和利用, 现对 50 种具抗炎活性的大型真菌提取物和从 22 种大型真菌中分离的具抗炎活性的 101 种代谢小分子化合物进行综述。为后续的研究开发提供帮助和参考。

1 具有抗炎活性的大型真菌提取物

共有 2 门, 9 目, 21 科的 50 种大型真菌的提取物被报道具有抗炎活性(见表 1), 具体情况如下:

1.1 子囊菌门 Ascomycota

1.1.1 肉座菌目 Hypocreales

Kim 等(2003)报道粉被虫草 *Cordyceps pruinosa* 甲醇提取物可抑制 NO 的生成^[4]。Rao 等(2007)报道冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* 甲醇提取物有减少 NO, TNF- α 和 IL-1 β 生成的作用^[5]。Smiderle 等(2014)证实蛹虫草 *Cordyceps militaris* 的热水、冷水和碱性提取物在浓度为 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时可抑制 IL-1 β 、TNF- α 和 COX-2 mRNA 的表达, 其中碱性提取物对 COX-2 mRNA 表达的抑制率为 82.3%^[6]。

1.1.2 盘菌目 Pezizales

1.1.2.1 块菌科 Tuberales

Beara 等(2014)发现白块菌 *Tuber magnatum* 和夏块菌 *Tuber aestivum* 的甲醇提取物具有抑制 COX-1 的活性^[7]。

1.1.2.2 羊肚菌科 Morchellaceae

Taofiq 等(2015)报道羊肚菌 *Morchella esculenta* 乙醇提取物对体外 LPS 诱导的 Raw 264.7 炎性细胞

收稿日期: 2016-12-05 接受日期: 2017-02-24

基金项目: 国家重点基础研究发展计划(973, 2009CB522300); 2016 年博士科研启动经费(0112160225); 河北省高等学校科学技术研究(QN2014087, QN2015146); 河北经贸大学校内科研基金项目(2016KY07)

* 通讯作者 Tel: 86-311-87655680; E-mail: liuqueen2003@163.com

具有抗炎活性,其对 NO 生成的 EC_{50} 值为 $287 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[8]。

1.2 担子菌门 Basidiomycota

1.2.1 伞菌目 Agaricales

1.2.1.1 伞菌科 Agaricaceae

Gunawardena 等(2014)证实双孢菇 *Agaricus bisporus* 乙醇提取物在浓度为 $0.032 \text{ mg}/\text{mL}$ 时,抑制由 LPS 诱导的 Raw 264.7 巨噬细胞中 50% NO 的生成^[9]。Taofiq 等(2015)报道橙盖伞 *Amanita caesaria* 和高大环柄菇 *Macrolepiota procera* 乙醇提取物对体外 LPS 诱导的 Raw 264.7 炎性细胞具有抗炎活性,其对 NO 生成的 EC_{50} 值分别为 186 和 $162 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[8]。张帆等(2011)报道大马勃的子实体、发酵液和菌球的水提物可明显抑制二甲苯致小鼠耳肿胀度,具有抗炎镇痛活性^[10]。

1.2.1.2 丝膜菌科 Cortinariaceae

O'Callaghan 等(2015)报道 *Cortinarius croceus* 乙醇提取物在 $75.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时可使 IL-6 的释放量降低到原来的 58.8% ^[11]。

1.2.1.3 离褶伞科 Lyophyllaceae

Lu 等(2008)报道鸡枞菌 *Termitomyces albuminosus* 80% 的乙醇提取物具有消肿作用^[12]。

1.2.1.4 小皮伞科 Marasmiaceae

Ruimi 等(2010)报道硬柄小皮伞 *Marasmius oreades* 的乙酸乙酯提取物可降低 NO 生成^[13]。

1.2.1.5 膨瑚菌科 Physalacriaceae

Gunawardena 等(2014)报道金针菇 *Flammulina velutipes* 乙醇提取物可在浓度为 $0.024 \text{ mg}/\text{mL}$ 时抑制由 LPS 诱导的 Raw 264.7 巨噬细胞中 50% NO 的生成^[9]。

1.2.1.6 侧耳科 Pleurotaceae

Taofiq 等(2015)报道杏鲍菇 *Pleurotus eryngii* 乙醇提取物对体外 LPS 诱导的 Raw 264.7 炎性细胞具有抗炎活性,其对 NO 生成的 EC_{50} 值为 $388 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[8]。Im 等(2014)报道佛罗里达平菇 *Pleurotus florida* 的甲醇、丙酮和热水提取物在浓度为 $0.5 \sim 2 \text{ mg}/\text{mL}$ 时剂量依赖性的显著抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞中 NO 的生成^[14]。Correa 等(2015)证实 *Pleurotus ostreatoroseus* 乙醇提取物可抑制 NO 生成^[15]。Gunawardena 等(2014)报道平菇 *Pleurotus ostreatus* 乙醇提取物可在浓度为 $0.077 \text{ mg}/\text{mL}$ 时,抑制由 LPS 诱导的 Raw264.7 巨噬细胞中 50% NO 的生成^[9]。Saad 等(2014)报道凤尾菇

Pleurotus sajor-caju 甲醇提取物可抑制 NO 生成^[16]。Liu 等(2014)报道虎奶菇 *Pleurotus tuber-regium* 甲醇提取物可减少 NO 生成,抑制 TNF- α 和 IL-6 的释放^[17]。

1.2.1.7 球盖菇科 Strophariaceae

Lee 等(2012)报道砖红韧黑伞 *Naematoloma sublateralitium* 的正丁醇组分可减少 TNF- α 的释放,抑制 NF- κB 活性^[18]。

1.2.1.8 口蘑科 Tricholomataceae

Lim 等(2007)报道松茸 *Tricholoma matsutake* 二甲烷提取物可在浓度为 $2 \text{ mg}/\text{mL}$ 时,抑制 47% NO 的生成^[19]。

1.2.2 牛肝菌目 Boletales

Taofiq 等(2015)报道黑牛肝菌 *Boletus aereus*, 黄褐牛肝菌 *Boletus impolitus* 和网状牛肝菌 *Boletus reticulatus* 乙醇提取物对体外 LPS 诱导的 Raw264.7 炎性细胞具有抗炎活性,其对 NO 生成的 EC_{50} 值分别为 357 、 166 和 $378 \mu\text{g}/\text{mL}$ ^[8]。Moro 等(2012)报道美味牛肝菌 *Boletus edulis* 甲醇提取物可在浓度为 $0.5 \text{ mg}/\text{mL}$ 时,抑制由 LPS 诱导的 Raw264.7 巨噬细胞中 10% NO 的生成^[20]。

1.2.3 鸡油菌目 Cantharellales

Moro 等(2012)报道鸡油菌 *Cantharellus cibarius* 和 *Cratarellus cornucopoides* 甲醇提取物可在浓度为 $0.5 \text{ mg}/\text{mL}$ 时,抑制由 LPS 诱导的 Raw 264.7 巨噬细胞中 55% 和 70% NO 的生成^[20]。O'Callaghan 等(2015)报道黄蘑菇 *Craterellus tubaeformis* 乙醇提取物在 $75.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时可使 IL-6 的释放降低到原来的 65.9% ^[11]。

1.2.4 锈革孔菌目 Hymenochaetales

Yayeh 等(2012)报道鲍姆针层孔菌 *Phellinus baumii* 乙酸乙酯提取物可降低 NO 生成,抑制 PGE2、IL-1 β 和 IL-6 的表达^[21]。Kim 等(2004)报道裂蹄木层孔菌 *Phellinus linteus* 的正丁醇提取物,在巴豆油致小鼠耳水肿试验中程浓度依赖性关系 ($0.125 \sim 1 \text{ mg}/\text{ear}$),在浓度为 $1.0 \text{ mg}/\text{ear}$ 时,抑制率为 41.5% ^[22]。Park(2005)报道桦褐孔菌 *Inonotus obliquus* 甲醇提物具有抗炎活性,其抗炎机制可能是通过 NF- κB 结合活性下调,抑制 iNOS 和 COX-2 的表达^[23];Ma 等(2013)报道其乙醇提取物在浓度为 $40 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时抑制由 LPS 诱导的 Raw 264.7 巨噬细胞中 65% NO 的生成^[24]。潘桂玲等(2013)报道 $100 \text{ mg}/\text{kg}$ 以上的桦褐孔菌甲醇提物对角叉菜胶所

致大鼠足肿、大鼠棉球肉芽组织增生有抑制作用^[25]。

1.2.5 多孔菌目 Polyporales

1.2.5.1 拟层孔菌科 Fomitopsidaceae

Bernardshawden 等(2005)报道巴西蘑菇 *Agaricus blazei* 水提取物可降低炎症因子 IL-6, IL-8 和 IL-10 的分泌^[26], 其氯仿提取物抑制 IL-6 和 PGD2 的释放^[27]。

1.2.5.2 灵芝科 Ganodermataceae

Chan 等(2013)报道乌芝 *Amauroderma rugosum* 正己烷提取物可对体外 LPS 诱导的 Raw 264.7 炎性细胞具有抗炎活性, 抑制 NO 生成^[28]。Giner-Larza 等(2000)报道在 TPA 诱导慢性炎症反应试验中, 灵芝二氯甲烷提取物在浓度为 1 mg/ear 时, 抑制率为 63%^[29]。

1.2.5.3 未定科 Incertae sedis

Rao 等(2007)报道牛樟芝 *Antrodia camphorata* (2010年修正其名称为 *Taiwanofungus camphoratus*) 氯仿提取物对 LPS/IFN-活化的小鼠腹腔巨噬细胞有炎症抑制作用, 在浓度 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对 TNF- α 抑制率为 89.2%, 在 12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时对 IL-12 抑制率为 76.3%^[5]。Chiang 等(2013)报道香杉芝 *Antrodia salmonea* 水提物和乙醇提取物对体外 LPS 诱导的 Raw 264.7 炎性细胞具有抗炎活性, 其对 NO 生成的 IC₅₀ 值分别为 18.2 和 14.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 对 TNF- α 生成的 IC₅₀ 值分别为 4.99 和 7.13 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[30]; Chiang 等(2015)进一步报道其发酵提取物可抑制 LPS 诱导的 Raw 264.7 细胞中 NO、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的生成^[31]。

1.2.5.4 多孔科 Polyporaceae

Lim 等(2011)证实采绒革盖菌 *Coriolus versicolor* 70% 的乙醇提取物可降低 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 的表达^[32]。陈洁等(2011)报道木蹄层孔菌 *Fomes fomentarius* 的甲醇、乙醇、石油醚、氯仿、乙酸乙酯、正丁醇提取物具有抗炎活性^[33]。Gunawardena 等(2014)报道香菇 *Lentinus edodes* 乙醇提取物可在浓度为 0.027 mg/mL 时抑制由 LPS 诱导的 Raw 264.7

巨噬细胞中 50% NO 的生成^[9]。Fangkrathok 等(2013)报道多色香菇 *Lentinus polychrous* 80% 的乙醇提取物可抑制 NO 和 TNF- α 水平及 iNOS 活性^[34]。Lee(2013)报道 *Lignosus rhinocerotis* 的冷水、热水和甲醇提取物, 在由角叉菜胶致大鼠足跖肿胀试验中表现出较好的抗炎活性, 冷水提取物的 HMW 组分可有效抑制 TNF- α 的分泌, IC₅₀ 为 0.76 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[35]。Dore 等(2014)报道 *Polyporus dermoporus* 乙醇提取物可抑制水肿, 减少 NO 生成^[36]。Giner-Larza 等(2000)报道在 TPA 诱导慢性炎症反应试验中, 茯苓 *Poria cocos* 乙酸乙酯提取物的抑制率为 53%^[29]。

1.2.6 红菇目 Russulales

1.2.6.1 猴头科 Hericiaceae

秦铭铭等(2015)报道猴头菌 *Hericium erinaceus* 乙醇提取物显著的降低小鼠结肠组织中的炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的分泌^[37]; Mori 等(2015)报道其乙酸乙酯提取物可抑制 Raw 264.7 巨噬细胞细胞中 TNF- α 和 IL-6 的分泌, 并显著抑制 *c-Jun* 氨基末端激酶的活化, 降低 3T3-L1 细胞中脂联素的分泌和 mRNA 的水平^[38]。

1.2.6.2 红菇科 Russulaceae

Taofiq 等(2015)报道松乳菇 *Lactarius deliciosus* 乙醇提取物对体外 LPS 诱导的 Raw 264.7 炎性细胞具有抗炎活性, 其对 NO 生成的 EC₅₀ 值为 253 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[8]。O'Callaghan 等(2015)报道苦红菇 *Russula fellea* 乙醇提取物在 75.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时可使 IL-6 的释放降低到原来的 59.4%, *Russula mairei* 乙醇提取物在 75.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时可使 IL-6 的释放降低到 48.5%^[11]。Hur 等(2012)报道绿红菇 *Russula virescens* 70% 乙醇提取物减少 NO 生成, 抑制 TNF- α mRNA 表达^[39]。

1.2.7 银耳目 Tremellales

Li 等(2014)报道银耳 *Tremella fuciformis* 80% 甲醇提取物降低 iNOS 的表达和 NO 生成^[40]。

表 1 不同蘑菇提取物的抗炎活性

Table 1 Anti-inflammatory activity of different mushroom extracts

来源 Source	提取物 Extract	作用机制 Assay mechanism of action	参考文献 Ref.
<i>C. pruinosa</i> , <i>P. sajor-caju</i> , <i>B. edulis</i> , <i>C. cibarius</i> , <i>C. cornucopoides</i>	甲醇提取物	抑制 NO 的生成	4,16,20

来源 Source	提取物 Extract	作用机制 Assay mechanism of action	参考文献 Ref.
<i>M. esculenta</i> , <i>A. bisporus</i> , <i>A. caesaria</i> , <i>M. procera</i> , <i>F. velutipes</i> , <i>P. eryngii</i> , <i>P. ostreato-roseus</i> , <i>P. ostreatus</i> , <i>B. aereus</i> , <i>B. impolitus</i> , <i>B. reticulatus</i> , <i>L. edodes</i> , <i>L. deliciosus</i> , <i>I. obliquus</i>	乙醇提取物	抑制 NO 的生成	8,9,15 24
<i>C. sinensis</i>	甲醇提取物	减少 NO, TNF- α 和 IL-1 β 生成	5
<i>C. militaris</i>	热水、冷水和碱性提取物	抑制 IL-1 β 、TNF- α 和 COX-2 mRNA 的表达	6
<i>T. magnatum</i> , <i>T. aestivum</i>	甲醇提取物	抑制 COX-1 的活性	7
<i>C. gigantean</i>	水提物	抑制二甲苯致小鼠耳肿胀	10
<i>C. croceus</i> , <i>C. tubaeformis</i> , <i>R. fellea</i>	乙醇提取物	减少 IL-6 的释放量	11
<i>T. albuminosus</i>	80% 乙醇提取物	消肿作用	12
<i>M. oreades</i>	乙酸乙酯提取物	降低 NO 生成	13
<i>P. florida</i>	甲醇、丙酮和热水提取物	抑制 NO 的生成	14
<i>P. tuber-regium</i>	甲醇提取物	减少 NO 生成, 抑制 TNF- α 和 IL-6 的释放	17
<i>N. sublateritium</i>	正丁醇组分	减少 TNF- α 的释放, 抑制 NF-kB 活性	18
<i>T. matsutake</i>	二甲烷提取物	抑制 NO 的生成	19
<i>P. baumii</i>	乙酸乙酯提取物	降低 NO 生成, 抑制 PGE2、IL-1 β 和 IL-6 的表达	21
<i>P. linteus</i>	正丁醇提取物	抑制巴豆油致小鼠耳水肿	22
<i>I. obliquus</i>	甲醇提物	抑制 iNOS 和 COX-2 的表达、大鼠足肿和大鼠棉球肉芽组织增生	23,25
<i>A. blazei</i>	水提取物	降低炎症 IL-6、IL-8 和 IL-10 的分泌	26
<i>A. blazei</i>	氯仿提取物	抑制 IL-6 和 PGD2 的释放	27
<i>A. rugosum</i>	正己烷提取物	抑制 NO 的生成	28
<i>A. rugosum</i>	二氯甲烷提取物	抑制 TPA 诱导慢性炎症反应	29
<i>T. camphoratus</i>	氯仿提取物	抑制 TNF- α 和 IL-12 的释放	5
<i>A. salmonea</i>	水提物和乙醇提取物	抑制 NO 和 TNF- α 生成	30
<i>C. versicolor</i>	70% 乙醇提取物	降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的表达	32
<i>F. fomentarius</i>	甲醇、乙醇、石油醚、氯仿、乙酸乙酯和正丁醇提取物	具有抗炎活性	33
<i>L. polychrous</i>	80% 乙醇提取物	抑制 NO 和 TNF- α 水平及 iNOS 活性	34
<i>L. rhinocerotis</i>	冷水、热水和甲醇提取物	抑制由角叉菜胶致大鼠足跖肿胀	35
<i>L. rhinocerotis</i>	冷水提取物	抑制 TNF- α 的分泌	35
<i>P. dermoporus</i>	乙醇提取物	抑制水肿, 减少 NO 生成	36
<i>P. cocos</i>	乙酸乙酯提取物	抑制 TPA 诱导慢性炎症反应	29
<i>H. erinaceus</i>	乙醇提取物	降低 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的分泌	37
<i>H. erinaceus</i>	乙酸乙酯提取物	抑制 TNF- α 和 IL-6 的分泌, c-Jun 氨基末端激酶的活化, 降低 3T3-L1 细胞中脂联素的分泌	38
<i>R. mairei</i>	乙醇提取物	降低 IL-7 的释放	11
<i>R. virescens</i>	70% 乙醇提取物	减少 NO 生成, 抑制 TNF- α mRNA 表达	39
<i>T. fuciformis</i>	80% 甲醇提取物	降低 iNOS 的表达和 NO 生成	40

2 具有抗炎活性的小分子化合物

从 22 种大型真菌中分离的 101 种代谢小分子化合物(见图 1~3)具抗炎活性。

2.1 萜类化合物

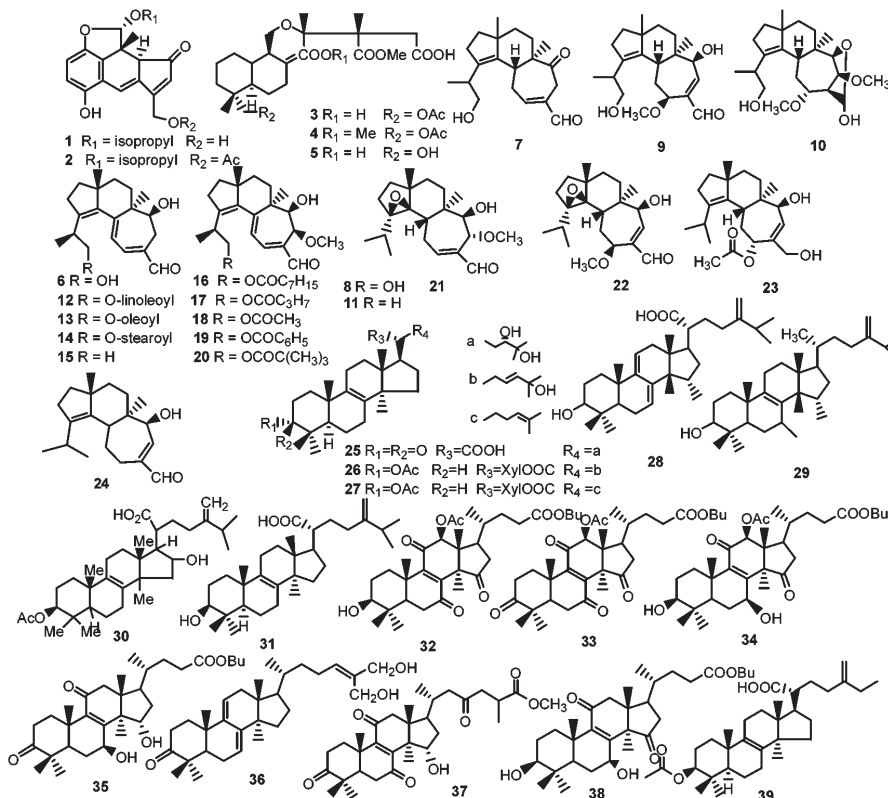


图 1 化合物 1~39 的结构

Fig. 1 Structures of compounds 1-39

2.1.1 倍半萜

2.1.1 倍半萜

Yoshikawa 等(2013)从白蜡地层孔菌 *Fomitella fraxinea* 分离的 fomitellanol A (**1**)、fomitellanol B (**2**)、cryptoporin acids P (**3**)、cryptoporin acids Q (**4**) 和 cryptoporin acid N (**5**) 具有抗炎活性^[41]。

2.1.2 二萜

Hirota 等(2002)从粗糙肉齿菌 *Sarcodon scabrosus* 分离的 sarcodonin A (**6**)、sarcodonin G (**7**)、neosarcodonin A (**8**)、neosarcodonin B (**9**) 和 neosarcodonin C (**10**) 可抑制 TPA-诱导的炎症反应^[42]。Kamo 等(2004)又从粗糙肉齿菌中分离到 6、neosarcodonin O (**11**)、19-*O*-linoleoylsarcodonin A (**12**)、19-*O*-Oleoylsarcodonin A (**13**)、19-*O*-Stearoylsarcodonin A (**14**)、allocyathin B2 (**15**)、8、19-*O*-Octanoylsarcodonin A (**16**)、19-*O*-Butyrylsarcodonin A (**17**)、19-*O*-Acetylsarcodonin A (**18**)、19-*O*-Benzoylsarcodonin A (**19**) 和 19-*O*-Pivaloylsarcodonin A (**20**)，它们在小鼠的耳朵肿胀实验中都表现出抑制活性，在浓度为 0.63 μmol 时，抑制率分别为 75%、36%、61%、46%、72%、29%、49%、78%、53%、58%、53% 和 43%^[43]。Han 等

(2013)从非洲黑蛋巢 *Cyathus africanus* 分离的 cyathins F (**21**)、cyathins H (**22**)、11, 11-*O*-acetylcyathatriol (**23**)、11, 15-*O*, *O*-diacetylcyathatriol (**24**) 可抑制由 LPS 诱导的巨噬细胞中 NO 的生成，其 IC_{50} 值分别为 2.57、1.45、12.0、10.73 和 9.45 μM ^[44]。

2.1.3 三萜

Yoshikawa (2005) 从松生拟层孔菌 *Fomitopsis pinicola* 分离的 fomitopininc acid A (**25**)、fomitoside E (**26**) 和 fomitoside F (**27**) 具有 COX-2 抑制活性^[45]。Geethangili 等(2009)从樟芝分出的 dehydroeburicoic acid (**28**) 和 eburicol (**29**) 有抗炎活性^[46]。Lee 等(2013)从 *Fomitopsis nigra* 分离的 pachymic acid (**30**) 可通过 HO-1 途径起到抗炎活性，可用于口腔炎症的防护^[47]。Deng 等(2013)从牛樟芝分离的 eburicoic acid (**31**) 和 28 具有抗炎活性^[48]。Choi 等

(2014)从灵芝分离的羊毛甾烷类三萜 butyl lucidenate E2 (**32**)、butyl lucidenate D2 (**33**)、butyl lucidenate P (**34**)、butyl lucidenate Q (**35**)、butyl lucidenate F (**36**)、butyl lucidenate J (**37**) 和 butyl lucidenate N (**38**) 具有较好的抗炎活性^[49]。Saba 等(2015)从硫色绚孔菌 *Laetiporus sulphureus* 分离的 acetyl eburicic acid (**39**) 具有抗炎活性,可剂量依赖性地抑制 NO 的产生,及 COX-2、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 的分泌^[50]。

2.2 多酚类

Chen 等(2007)从樟芝子实体分离的 antrocamphin A (**40**) 有抗炎作用^[51]。Chien 和 Yang 等(2008,2009)从樟芝菌丝体提取到有抗炎作用的 antroquinonol (**41**)、antroquinonol B (**42**)、4-acetyl-antroquinonol B (**43**)、2,3-(methylenedioxy)-6-methylbenzene-1,4-diol (**44**)、2,4-dimethoxy-6-methylbenzene-1,3-diol (**45**)、2,3-Dimethoxy-5-methyl(1,4)benzoquinone (**46**)、antrocinnamomins A (**47**)、antrocinnamomins B (**48**)、antrodin B (**49**) 和 antrodin C (**50**)^[52,53]。Lee 等(2008)从褐黄纤孔菌 *Inonotus xeranticus* 分离的 davallialactone (**51**)、phelligrudin F (**52**)、phelligrudin D (**53**) 和 inoscavin A (**54**) 在浓度为 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时显著抑制 NO 的生成^[54]。Stanikunaite 等(2009)从粒状大团囊菌 *Elaphomyces granulatus* 乙醇提取物分离的 syringaldehyde (**55**) 和 syringic acid (**56**) 具有 COX-2 抑制活性,其 IC₅₀ 分别为 3.5 和 0.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[55]。Chang 等(2011)从淡黄木层孔菌 *Phellinus gilvus* 分离的 protocatechualdehyde (**57**) 抑制由 LPS 诱导的 Raw 264.7 巨噬细胞中 NO 的生成,其 IC₅₀ 为 19.46 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[56]。Huang 等(2012)从裂蹄木层孔菌分离的 inotilone (**58**) 具抑制 MMP-9、NF- κB 和 MAPK 表达的活性^[57]。Li 等(2013)从洁丽香菇 *Neolentinus lepideus* 分离的 5-methoxyisobenzofuran-4,7(1H,3H)-dione (**59**) 和 1,3-dihydroisobenzofuran-4,6-diol (**60**) 可显著抑制 NO 生成,IC₅₀ 值分别为 6.2 和 88.8 μM (阳性对照 Hydrocortisone IC₅₀ 为 53.78 μM)^[58]。Li 等同年证实从洁丽香菇分离的化合物 **59**、**60**、cinnamic acid (**61**)、5-methoxy-2,3-dimethylcyclohexa-2,5-diene-1,4-dione (**62**)、(E)-3-(4-methoxyphenyl) acrylic acid (**63**)、(E)-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl) acrylic acid (**64**)、(E)-3-(3-methoxyphenyl) acrylic acid (**65**)、(E)-methyl-3-(2-methoxyphenyl) acrylate (**66**) 和 3-(4-nethoxyphenyl) propan-1-ol (**67**) 抑制 LPS 诱导的单核

巨噬细胞 RAW 264.7 NO 的生成,化合物 **59** 的 IC₅₀ 为 6.25 μM ^[59]。Elsayed 等(2014)从蓝孔地花菌 *Albatrellus caeruleoporus* 分离的 grifolinone A (**68**) 和 grifolinone B (**69**) 有抗炎活性^[60]。

2.3 甾体

Shen 等(2004)从樟芝子实体分离的 antein B (**70**) 和 antein I (**71**) 有抗炎作用^[61]。Sun 等(2008)从猪苓 *Polyporus umbellatus* 菌核分离的 polyporoid A (**72**)、polyporoid B (**73**)、polyporoid C (**74**)、polyporusterone A (**75**)、polyporusterone C (**76**)、polyporusterone B (**77**)、polyporusterone G (**78**) 和 ergosta-7,22-diene-3 β ,5 α ,6 β -trio (**79**) 都有抗炎活性,在由 TPA 诱导的老鼠抗炎试验中,ID₅₀ 值的范围是 0.117~0.682 $\mu\text{M}/\text{ear}$,其中化合物 **74**、**75**、**77**、**78** 和 **79** 都比对照 Indomethacin 的抗炎效果好^[62]。Ma 等(2013)从桦褐孔菌分离的 trametenolic acid (**80**)、ergosterol peroxide (**81**)、3 β -hydroxy-8,24-dien-21-al (**82**)、ergosterol (**83**) 和 inotodiol (**84**) 在浓度为 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,分别可减少 50.04%、36.88%、20.36%、6.00% 和 3.13% NO 的生成^[24]。Tung 等(2013)从灵芝分离的 81 和 methyl ganoderate J (**85**) 可抑制 NO 生成,IC₅₀ 分别为 9.4 和 9.2 μM ^[63]。李永霞等(2013)从洁丽香菇分离的 trametenolic acid B (**86**)、dehydrotrametenolic acid (**87**)、3 β -Hydroxy-24-methylene-8-lanosten-21-oic acid (**88**) 和 3-epidehydrotumulosic acid (**89**) 可抑制 LPS 和 IFN- γ 诱导的单核巨噬细胞 RAW 264.7 NO 的产生^[59]。Liu 等(2014)从虎奶菇菌丝分离的 cerevisterol (**90**) 和 ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one (**91**) 可抑制 LPS 诱导的 RAW 264.7 细胞中 NO、TNF- α 和 PGE₂ 的生成^[17]。Li 等(2015)从猴头菇分离的 sterols compounds erinarol H (**92**)、(3 β ,5 α ,22E) ergosta-6,8(14),22-triene-3,5-diol (**93**) 和 fomentarol A (**94**) 可有效抑制 TNF- α 生成,7-ketobrassicasterol (**95**)、(3 β ,22E) ergosta-5,8(14),22-triene-7-one (**96**) 和 5 α ,6 α -epoxy-3 β -hydroxy ergosta-22-ene-7-one (**97**) 可有效抑制 NO 生成^[64]。

2.4 其它类

Kohno 等(2008)从双孢菇中分离的 2-amino-3H-phenoxazin-3-one (**98**) 具有抗炎活性,在 LPS 和 (IFN)G 诱导小鼠腹腔巨噬细胞的炎症刺激反应实验中,对 NO 和 PGE₂ (前列腺素) 的生成有抑制活性,其 IC₅₀ 分别为 1.5 和 0.27 μM ^[65]。Jeong 等

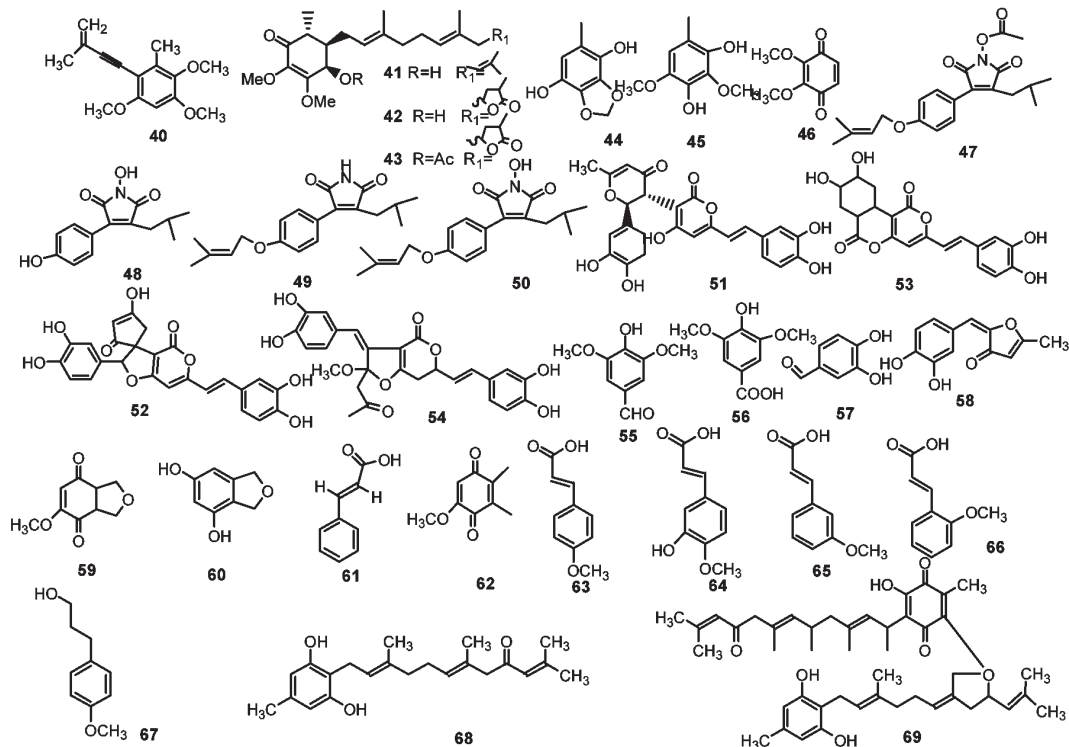


图2 化合物40~69的结构

Fig. 2 Structures of compounds 40-69

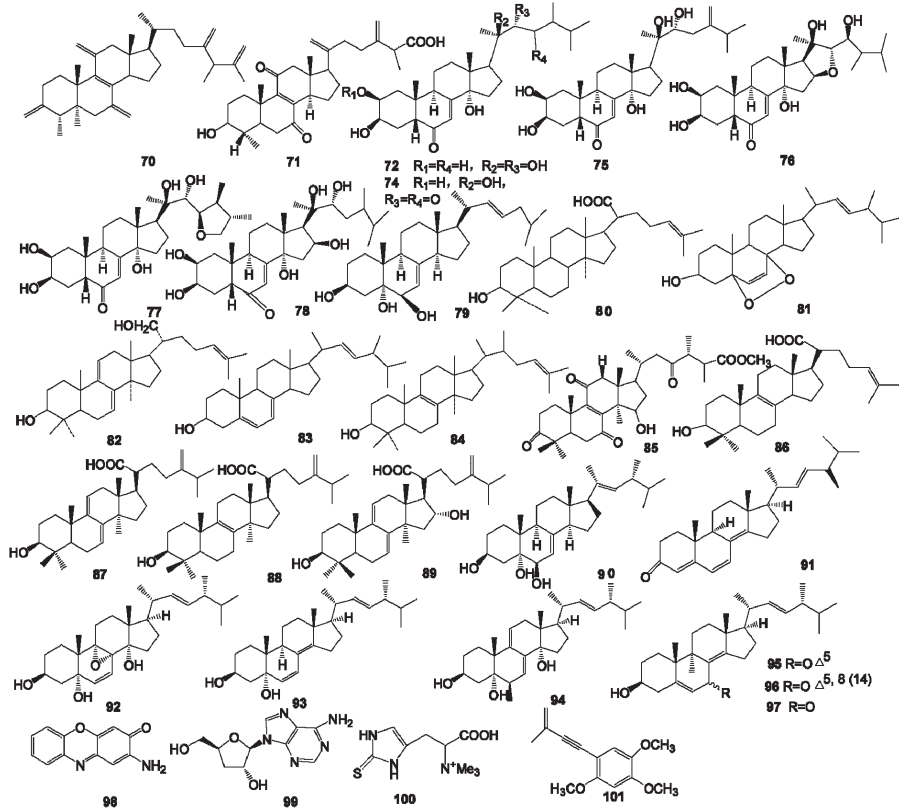


图3 化合物70~101的结构

Fig. 3 Structures of compounds 70-101

(2010)从蛹虫草中分离的 cordycepin(99)有抗炎活性,它可减少炎症介质 NO、PGE2、TNF- α 和 IL-1 β 的释放^[66]。Ito 等(2011)证实 *Grifola gargar* 具有高含量的 ergothioneine(100),5.0 mM 的 ergothioneine 可减少 3T3-L1 细胞中 52% IL-6 因子的释放^[67]。Liao 等(2012)从牛樟芝分离的 benzocamphorin F(101)具有减少 NO 生成的作用^[68]。

3 结语

本文共统计了 64 种大型真菌的抗炎活性,其中包括 50 种大型真菌提取物和从 22 种大型真菌中分离的具抗炎活性的 101 种代谢小分子化合物,可见多种大型真菌的提取物和其中小分子化合物具有抗炎作用,因此,我们应加强大型真菌提取物和小分子化合物的提取、分离和药理等研究,从中发现新的抗炎物质,扩大药源。很多种类大型真菌还可以发酵培养,一旦发现具有应用价值的提取物或化合物,就有可能通过发酵解决工业化生产的资源来源问题。此外,许多珍贵的具有抗炎活性的大型真菌提取物和其化学成分研究还未被涉及,有待进一步研究和挖掘。因此加快我国大型真菌的抗炎活性研究对我国大型真菌资源的综合利用和深层次的开发具有重要推动作用。

参考文献

- 1 Chen KL(陈康林), *et al.* A Field Guide to Antitumor Medicinal Fungi in China(中国抗肿瘤大型药用真菌图鉴). Beijing: Science Press, 2013. 1-50.
- 2 Mahajna J, *et al.* Pharmacological values of medicinal mushrooms for prostate cancer therapy; the case of *Ganoderma lucidum*. *Nutr Cancer*, 2009, 61: 16-26.
- 3 Smolskaitė L, *et al.* Comprehensive evaluation of antioxidant and antimicrobial properties of different mushroom species. *LWT-Food Sci Technol*, 2015, 60: 462-471.
- 4 Kim KM, *et al.* Methanol extract of *Cordyceps pruinosa* inhibits *in vitro* and *in vivo* inflammatory mediators by suppressing NF- κ B activation. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 190: 1-8.
- 5 Rao YK, *et al.* Evaluation of the anti-inflammatory and anti-proliferation tumoral cells activities of *Antrodia camphorata*, *Cordyceps sinensis*, and *Cinnamomum osmophloeum* bark extracts. *J Ethnopharmacol*, 2007, 114: 78-85.
- 6 Smiderle FR, *et al.* Anti-inflammatory properties of the medicinal mushroom *Cordyceps militaris* might be related to its linear(1 \rightarrow 3)- β -D-glucan. *PLoS One*, 2014, 9: e110266.
- 7 Beara IN, *et al.* Phenolic profile, antioxidant, anti-inflammatory

ry and cytotoxic activities of black (*Tuber aestivum* Vittad.) and white (*Tuber magnatum* Pico) truffles. *Food Chem*, 2014, 165: 460-466.

- 8 Taofiq O, *et al.* The contribution of phenolic acids to the anti-inflammatory activity of mushrooms: Screening in phenolic extracts, individual parent molecules and synthesized glucuronated and methylated derivatives. *Food Res Int*, 2015, 76: 821-827.
- 9 Gunawardena D, *et al.* Anti-inflammatory effects of five commercially available mushroom species determined in lipopolysaccharide and interferon- γ activated murine macrophages. *Food Chem*, 2014, 148: 92-96.
- 10 Zhang F(张帆). Study on the pharmacognosy and the fermentation process of *Calvatia gigantea* Lloyd. Changchun: Changchun University Of Chinese Medicine(长春中医药大学), MSc. 2011.
- 11 O'Callaghan YC, *et al.* Anti-inflammatory effects of wild Irish mushroom extracts in RAW 264.7 mouse macrophage cells. *J Med Food*, 2015, 18: 202-207.
- 12 Lu YY, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory effects of the dry matter of culture broth of *Termitomyces albuminosus* and its extracts. *J Ethnopharmacol*, 2008, 120: 432-436.
- 13 Ruimi N, *et al.* Inhibition of TNF α -induced iNOS expression in HSV-tk transduced 9L glioblastoma cell lines by *Marasmius oreades* substances through NF- κ B and MAPK-dependent mechanisms. *Mol Biol Rep*, 2010, 37: 3801-3812.
- 14 Im KH, *et al.* Appraisal of antioxidant and anti-inflammatory activities of various extracts from the fruiting bodies of *Pleurotus florida*. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2014, 19: 3310-3326.
- 15 Correa RCG, *et al.* Bioactive formulations prepared from fruiting bodies and submerged culture mycelia of the Brazilian edible mushroom *Pleurotus ostreatoroseus* Singer. *Food Funct*, 2015, 6: 2155-2164.
- 16 Saad WZ, *et al.* Effects of heat treatment on total phenolic contents, antioxidant and anti-inflammatory activities of *Pleurotus Sajor-Caju* extract. *Int J Food Prop*, 2014, 17: 219-225.
- 17 Liu YW, *et al.* Inhibitory effects of *Pleurotus tuber-regium* mycelia and bioactive constituents on LPS-treated RAW 264.7 cells. *J Funct Foods*, 2014, 7: 662-670.
- 18 Lee YR, *et al.* The n-butanol fraction of *Naematoloma sublatritium* suppresses the inflammatory response through down-regulation of NF- κ B in human endothelial cells. *Int. J Mol Med*, 2012, 29: 801-808.
- 19 Lim HW, *et al.* Free radical-scavenging and inhibition of nitric oxide production by four grades of pine mushroom (*Tricholoma matsutake* Sing.). *Food Chem*, 2007, 103: 1337-

- 1342.
- 20 Moro C, *et al.* Anti-inflammatory activity of methanolic extracts from edible mushrooms in LPS activated RAW 264. 7 macrophages. *Food Chem*, 2012, 130:350-355.
- 21 Yayeh T, *et al.* *Phellinus baumii* ethyl acetate extract inhibits lipopolysaccharide-induced iNOS, COX-2, and proinflammatory cytokine expression in RAW 264. 7 cells. *J Nat Med*, 2012, 66:49-54.
- 22 Kim SH, *et al.* Anti-inflammatory and related pharmacological activities of the n-BuOH subfraction of mushroom *Phellinus linteus*. *J Ethnopharmacol*, 2004, 93:141-146.
- 23 Park YM, *et al.* *In vivo* and *in vitro* anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of the methanol extract of *Inonotus obliquus*. *J Ethnopharmacol*, 2005, 101:120-128.
- 24 Ma L, *et al.* Anti-inflammatory and anticancer activities of extracts and compounds from the mushroom *Inonotus obliquus*. *Food Chem*, 2013, 139:503-508.
- 25 Pan JL, *et al.* The antioxidant and anti-inflammatory effects of the *Inonotus obliquus* methanol extract. *J North Pharm* (北方药学), 2013, 10:59-60.
- 26 Bernardshaw S, *et al.* An extract of the medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murill differentially stimulates production of pro-inflammatory cytokines in human monocytes and human vein endothelial cells *in vitro*. *Inflammation*, 2005, 29:147-153.
- 27 Song HH, *et al.* Anti-inflammatory and anti-allergic effect of *Agaricus blazei* extract in bone marrow-derived mast cells. *Am J Chin Med*, 2012, 40:1073-1084.
- 28 Chan PM, *et al.* *Amauroderma rugosum* (Blume & T. Nees) Torrend: nutritional composition and antioxidant and potential anti-inflammatory properties. *Evidence-based Compl Altern Med:eCAM*, 2013, 2013:304713.
- 29 Giner-Larza EM, *et al.* On the anti-inflammatory and anti-phospholipase A2 activity of extracts from lanostane-rich species. *J Ethnopharmacol*, 2000, 73:61-69.
- 30 Chiang SS, *et al.* Antibacterial and anti-inflammatory activities of mycelia of a medicinal mushroom from Taiwan, *Taiwanofungus salmoneus* (Higher Basidiomycetes). 2013, 15:39-47.
- 31 Chiang SS, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory properties of solid-State fermented products from a Medicinal Mushroom, *Taiwanofungus salmoneus* (Higher Basidiomycetes) from Taiwan. 2015, 17:21-32.
- 32 Lim BO. *Coriolus versicolor* suppresses inflammatory bowel disease by inhibiting the expression of STAT1 and STAT6 associated with IFN- γ and IL-4 expression. *Phytotherapy Res*, 2011, 25:1257-1261.
- 33 Chen J(陈洁). Optimization of extraction process and study of immune activity of *Fomes fomentarius* polysaccharides. Guangzhou:Southern Medical University(南方医科大学), MSc. 2011.
- 34 Fangkrathok N, *et al.* *In vivo* and *in vitro* anti-inflammatory activity of *Lentinus polychrous* extract. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147:631-637.
- 35 Lee SS, *et al.* Anti-inflammatory effect of the sclerotium of *Lignosus rhinocerotis* (Cooke) Ryvardeen, the Tiger Milk mushroom. *BMC Comple Alter Med*, 2014, 14:359.
- 36 Dore C, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory properties of an extract rich in polysaccharides of the mushroom *Polyporus dermatopus*. *Antioxidants*, 2014, 3:730.
- 37 Qin MM(秦铭铭). Ameliorating effects of extracts from *Hericium erinaceus* on DSS-induced colitis. Wuxi:University Of the South, MSc. 2015.
- 38 Mori K, *et al.* The anti-inflammatory effects of Lion's mane culinary-Medicinal mushroom, *Hericium erinaceus* (Higher Basidiomycetes) in a Coculture System of 3T3-L1 Adipocytes and RAW 264 Macrophages. 2015, 17:609-618.
- 39 Hur SJ, *et al.* *In vitro* anti-inflammatory activity of *Russula virescens* in the macrophage like cell line RAW 264. 7 activated by lipopolysaccharide. *Nutr Food Sci*, 2012, 2:1-4.
- 40 Li H, *et al.* Antioxidant and anti-inflammatory activities of methanol extracts of *Tremella fuciformis* and its major phenolic acids. *J Food Sci*, 2014, 79:C460-C468.
- 41 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 (Basel, Switzerland)*, 2013, 18:4181-4191.
- 42 Hirota M, *et al.* Anti-inflammatory compounds from the bitter mushroom, *Sarcodon scabrosus*. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2002, 66:179-184.
- 43 Kamo T, *et al.* Anti-inflammatory cyathane diterpenoids from *Sarcodon scabrosus*. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2004, 68:1362-1365.
- 44 Han J, *et al.* Anti-inflammatory and cytotoxic cyathane diterpenoids from the medicinal fungus *Cyathus africanus*. *Fitoterapia*, 2013, 84:22-31.
- 45 Yoshikawa K, *et al.* Lanostane triterpenoids and triterpene glycosides from the fruit body of *Fomitopsis pinicola* and their inhibitory activity against COX-1 and COX-2. *J Nat Prod*, 2005, 68:69-73.
- 46 Geethangili M. Review of pharmacological effects of *Antrodia camphorata* and its bioactive compounds. *Evid Based Comple Alternat Med*, 2011, 2011:212641.

- 47 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.
- 48 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.
- 49 Choi S, *et al.* Anti-inflammatory and heme oxygenase-1 inducing activities of lanostane triterpenes isolated from mushroom *Ganoderma lucidum* in RAW 264.7 cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 280; 434-442.
- 50 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.
- 51 Chen JJ, *et al.* Anti-inflammatory benzenoids from *Antrodia camphorata*. *J Nat Prod*, 2007, 70; 989-992.
- 52 Chien SC, *et al.* Anti-inflammatory activities of new succinic and maleic derivatives from the fruiting body of *Antrodia camphorata*. *J Agric Food Chem*, 2008, 56; 7017-7022.
- 53 Yang SS, *et al.* New constituents with iNOS inhibitory activity from mycelium of *Antrodia camphorata*. *Plant Med*, 2009, 75; 512-516.
- 54 Lee YG, *et al.* Src kinase-targeted anti-inflammatory activity of davallialactone from *Inonotus xeranticus* in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 cells. *Br J Pharmacol*, 2008, 154; 852-863.
- 55 Stanikunaite R, *et al.* Cyclooxygenase-2 inhibitory and antioxidant compounds from the truffle *Elaphomyces granulatus*. *Phytotherapy Res*, 2009, 23; 575-578.
- 56 Chang ZQ, *et al.* *In vitro* antioxidant and anti-inflammatory activities of protocatechualdehyde isolated from *Phellinus gilvus*. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2011, 57; 118-122.
- 57 Huang GJ, *et al.* Anti-inflammatory activities of inotilone from *Phellinus linteus* through the inhibition of MMP-9, NF- κ B, and MAPK activation *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*, 2012, 7; e35922.
- 58 Li Y, *et al.* A new benzoquinone and a new benzofuran from the edible mushroom *Neolentinus lepideus* and their inhibitory activity in NO production inhibition assay. *Food Chem*, 2013, 141; 1614-1618.
- 59 Li YX (李永霞). Study of secondary metabolite from three medicine-food fungal. Suzhou: Suzhou University (苏州大学), MSc. 2013.
- 60 Elsayed EA, *et al.* Mushrooms: A potential natural source of anti-inflammatory compounds for medical applications. *Mediators of Inflammation*, 2014, 2014; 805841.
- 61 Shen YC, *et al.* Evaluation of the anti-inflammatory activity of zhankuic acids isolated from the fruiting bodies of *Antrodia camphorata*. *Planta Med*, 2004, 70; 310-314.
- 62 Sun Y, *et al.* New anti-inflammatory ergostane-type ecdysteroids from the sclerotium of *Polyporus umbellatus*. *BioorganMed Chem Lett*, 2008, 18; 3417-3420.
- 63 Tung NT, *et al.* Inhibitory effect on NO production of triterpenes from the fruiting bodies of *Ganoderma lucidum*. *Med Chem Lett*, 2013, 23; 1428-1432.
- 64 Li W, *et al.* Sterols from *Hericium erinaceum* and their inhibition of TNF- α and NO production in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 cells. *Phytochemistry*, 2015, 115; 231-238.
- 65 Kohno K, *et al.* Anti-inflammatory and immunomodulatory properties of 2-amino-3H-phenoxazin-3-one. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31; 1938-1945.
- 66 Jeong JW, *et al.* Anti-inflammatory effects of cordycepin via suppression of inflammatory mediators in BV2 microglial cells. *Int Immunopharmacol*, 2010, 10; 1580-1586.
- 67 Ito T, *et al.* Ergothioneine as an anti-oxidative/anti-inflammatory component in several edible mushrooms. *Food Sci Technol Int Tokyo*, 2011, 17; 103-110.
- 68 Liao YR, *et al.* An efficient total synthesis of a potent anti-inflammatory agent, benzocamphorin F, and its anti-inflammatory activity. *Int J Mol Sci*, 2012, 13; 10432-10440.