

蜜环菌的化学成分及应用研究

郭顺星 徐锦堂 肖培根 杨峻山

(中国医学科学院 中国协和医科大学 药用植物研究所, 北京 100094)

由于中药天麻(*Gastrodia elata*)及猪苓(*Grifola umbellata*)必须依靠蜜环菌(*Armillaria mellea*)的侵染提供营养才能正常生长繁殖。为扩大药源,探讨蜜环菌与天麻疗效的关系,国内外学者先后开展了蜜环菌的化学成分及应用研究。本文综述该方面的研究进展,为深入开发蜜环菌药物提供参考。

1 蜜环菌的化学成分

Midland 于 1982 年从人工发酵的蜜环菌菌丝体中分离得到第一个原伊鲁烷(protoiludane)型倍半萜醇芳香酸酯类化合物 melleolide 后,杨峻山等从蜜环菌丝体中分离得到 17 个类似化合物,包括 armillarin ($C_{24}H_{30}O_6$)、armillaridin ($C_{24}H_{29}O_6Cl$)^[1]、armillaricin ($C_{24}H_{27}O_5Cl$)^[2]、armillaribin ($C_{24}H_{28}O_5$)、melleolid ($C_{23}H_{28}O_6$)^[3]、armillarigin ($C_{24}H_{28}O_7$)、armillarikin ($C_{24}H_{29}O_7Cl$)^[4]、armillarilin ($C_{24}H_{28}O_7$)、armillarinin ($C_{24}H_{29}O_7Cl$)^[5]、armillaripin ($C_{24}H_{30}O_6$)^[6]、armillarisin ($C_{24}H_{30}O_8$)、armillaritin ($C_{23}H_{30}O_7$)、armillarivin ($C_{23}H_{28}O_5$)^[7]、armillarizin ($C_{23}H_{32}O_7$)^[8]、armillaric acid ($C_{23}H_{28}O_7$)^[9]、armillatin ($C_{38}H_{58}O_6$)、armillasin ($C_{22}H_{28}O_5$)^[10]。在研究这些化合物的化学结构中,并对其全去偶碳谱、偏共振谱或 INEPT 谱、C-HCOSY 谱和远程 C-HCOSY 谱进行了分析,指定了每个化合物各碳的归属,指出 ^{13}C NMR 谱是对新的原伊鲁烷型倍半萜醇芳香酸酯化合物结构测定的有效方法^[11]。在此基础上,又在蜜环菌中首次分离到了 3-甲基-5-甲氧基苯酚、3-甲基-4-氯-5-甲氧基苯酚、5-甲基间苯二酚、煤地衣酸(evernesic acid)和大豆黄素(daidzein)四个酚性

化学物和一个黄酮类化合物^[12]。

国外曾从蜜环菌子实体中分离出两种多糖^[13,14]。一种为水溶性葡聚糖,含有 D-半乳糖、D-甘露糖和 L-岩藻糖残基,其克分子比为 6.5 : 1 : 2;另一种为多肽葡聚糖。通过试验证明,后者对肉瘤 S-180 有一定抑制作用。另有报道指出,从蜜环菌培养物中分离出菌丝甘露聚糖(Xylomannan);另一种多糖含有 D-半乳糖、D-甘露糖、L-岩藻糖和 3-O-甲基-D-半乳糖(3-O-methyl-D-galactose)残基,其克分子比为 6 : 1 : 2 : 2。

2 蜜环菌的药理作用^[13~15]

2.1 蜜环菌发酵物有中枢镇静作用,与中枢抑制剂戊巴比妥钠有协同作用,能延长小鼠的睡眠时间,对中枢兴奋药五烯四氮唑有拮抗作用,能降低尼古丁引起的小鼠死亡率,并能使小鼠自由活动数减少,能增加犬的脑血流量和冠状动脉血流量。

2.2 蜜环菌发酵物对不同病因(高血压、椎基底动脉供血不足,美尼尔氏症、植物神经功能紊乱及阴虚阳亢型病人)引起的眩晕症状均有一定效果,疗效高达 70%~80%。对肢麻、失眠、耳鸣、癫痫等症状也有改善。对顽固性神经衰弱、心血管病也有一定的作用。

2.3 蜜环菌片有改善眩晕综合征、血管性头痛和中风后遗症的效果。对眩晕综合征的有效率为 79.3%;血管性头痛的有效率为 81.2%,对巴金森氏综合征和三叉神经痛也有一定效果。

2.4 蜜环菌多糖能显著增加正常小鼠的抗体形成细胞数,增加正常小鼠和环磷酰胺所致免疫功能抑制小鼠血清溶血素的含量。在一定剂

量下能显著增加小鼠的空斑形成细胞数。体外试验表明,蜜环菌多糖显著增强刀豆素A诱导的小鼠淋巴细胞增殖反应。表明它对T细胞的功能有促进作用。但对二硝基氯苯所致小鼠迟发型过敏反应无显著增强作用。另外还能增加小鼠静注碳粒廓清速率及腹腔巨噬细胞的吞噬功能。

3 制剂与临床应用

3.1 蜜环菌糖浆^[16]: 处方组成: 蜜环菌培养液(菌丝连同发酵液)1500ml、蔗糖 8000g、枸橼酸 40g、尼泊金 10g、乙醇适量、水 20000ml; 首先将培养液煮沸 30min, 适量浓缩, 过滤, 滤液煮沸后加入蔗糖搅拌, 再加入枸橼酸使溶, 热过滤, 加入尼泊金(预先用乙醇适量溶解), 冷却后分装于无菌干燥的棕色小口瓶中, 500ml/瓶。置阴凉干燥处保存, 口服 3 次/d, 15~20ml/次, 一个月为一个疗程, 主治眩晕头痛, 神经衰弱, 失眠, 美尼尔氏综合症。

3.2 复方蜜环菌糖浆: 处方组成: 蜜环菌培养液(菌丝连同发酵液)1500ml, 五味子 4000g, 蔗糖 8000g, 尼泊金 10g, 乙醇适量, 水 20000ml。将蜜环菌培养液煮沸 30min, 适当浓缩, 过滤。取五味子, 加水煎煮 3 次, 每次 0.5h, 过滤, 滤液浓缩至 800~1000ml。将上述二液合并, 煮沸后加入蔗糖使溶, 过滤, 加入尼泊金(预先用适量乙醇溶解), 其余步骤、用法、用量及主治与蜜环菌糖浆制法相同, 另外该糖浆还可用于肝炎的辅助药。

3.3 蜜环菌浸膏的制备^[17]: 取三级培养固体发酵物压滤, 使菌丝体和发酵液分开。菌丝体煮沸、过滤, 残渣醇析。将醇析物和滤液一并转入发酵液中, 减压浓缩至比重 1.02 左右, 沉淀过滤, 取滤液浓缩至比重为 1.2, 得浸膏。该浸膏的质量标准: 为半流体, 棕褐色, 味微涩微苦; 比重为 1.2; 含水量 54%~57%; 总氮在 1.5% 以上; 采用稀释定量法, 定时沉淀, 底部无焦块、药渣和分层现象。本浸膏可制成各种剂型的药物, 用于治疗血管性头痛、神经衰弱、冠

心病、脑动脉血管硬化等病。

3.4 健脑露^[18]: 蜜环菌液体发酵物板框过滤为菌丝体和滤液; 菌丝体热提取, 合并提取液及发酵液浓缩至比重 1.1。取蜜环菌浓缩液 80%, 加柠檬酸 0.2%, 苯甲酸钠 0.04%, 再加无离子水至 100%。本品外观红棕色浓汁, 咖啡样芳香, 后味微苦。pH4.0~4.5, 比重 1.5~1.25。饮用方法为 1~2 倍温水调匀饮用。本品老年人经常饮用, 具有增强体质、预防和改善老年人多发的高血压、头晕、神经衰弱等疾病。

3.5 蜜环菌片^[19]: 采用液体深层发酵培养, 发酵物用离心机或板框过滤, 使菌体与溶液分开, 滤液经薄膜蒸发或减压浓缩至原液的十分之一, 制成糖浆供药用。滤渣(菌丝体)烘干后磨成细粉压片为蜜环菌片, 3 次/d, 2~3 片/次; 降高胆固醇血症有效率 82.6%; 降高甘油三酯血症有效率为 75%, 同时对降低血压、改善症状也有一定效果。

参 考 文 献

- [1] J S Yang. *Planta Medica*, 1994, **50**: 288~290.
- [2] J S Yang, Y W Chen, X Z Feng, *et al.* *Planta Medica*, 1989, **55**: 564~565.
- [3] 杨峻山, 丛浦珠. *化学学报*, 1988, **46**: 1093~1100.
- [4] J S Yang. *Planta Medica*, 1989, **55**: 479~481.
- [5] 杨峻山. *药学报*, 1990, **25**(1): 25~28.
- [6] 杨峻山. *药学报*, 1990, **25**(5): 353~356.
- [7] 杨峻山. *药学报*, 1991, **26**(2): 117~122.
- [8] J S Yang. *Chinese Chemical Letters*, 1990, **1**(2): 173~174.
- [9] Obuchi T. *Planta Medica*, 1990, **56**: 198~201.
- [10] J S Yang. *Planta Medica*, 1991, **57**: 478~480.
- [11] 杨峻山. *波谱学杂志*, 1992, **9**(4): 381~389.
- [12] 杨峻山, 苏亚伦, 王玉兰. *中草药*, 1989, **20**(3): 6~7.
- [13] 杨云鹏, 岳德超. *中国药用真菌*. 哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 1981, 18~19.
- [14] 洪震, 卯晓岚. *食用药用真菌实验技术及发酵生产*. 北京: 中国农业出版社, 1992, 183~185.
- [15] 林志彬. *中国药理学通报*, 1988, **4**(2): 93~96.
- [16] 邵建本. *中草药通讯*, 1978, **8**(3): 13~14.
- [17] 胡崇文. *中国食用菌*, 1991, **10**(2): 40~41.
- [18] 信世义. *中国食用菌*, 1991, **10**(2): 25~26.
- [19] 张利民. *中成药研究*, 1983, **(11)**: 19.