

珍稀药用真菌桑黄的国内外研究进展

孙培龙¹ 徐双阳¹ 杨开¹ 张坚¹ 宋力²

(浙江工业大学生物与环境工程学院 杭州 310014)¹ (浙江理工大学生命科学学院 杭州 310018)²

摘要: 桑黄是一种十分珍贵的药用真菌, 对增强人体免疫功能及治疗疾病等方面都有明显作用。综述了近年来国内外学者对桑黄的名称、地区分布、化学成分、药理作用等方面的研究进展。

关键词: 桑黄, 多糖, 化学成分, 药理作用

中图分类号: Q93 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2654 (2006) 02-0119-05

Advance of Researches on *Phellinus* spp. A Rare and Precious Medicinal Fungus

SUN Pei-Long¹ XU Shuang-Yang¹ YANG Kai¹ ZHANG Jian¹ SONG Li²

(College of Biological and Environmental Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)¹

(College of Life Sciences, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018)²

Abstract: *Phellinus igniarius*, *P. linteus* and *P. baumii* are a group of precious medicinal fungi that have obvious effects on strengthening humoral immune function and treating disease. In this paper, we summarize the progress on the researches of fruiting bodies, mycelia, and culture broth of the fungi from their name, regional distributing, main chemical components and pharmacological activities.

Key words: *Phellinus* spp., Polysaccharide, Chemical component, Pharmacological activity

桑黄属担子菌亚门、多孔菌科、木层孔菌属, 又称桑臣、桑耳、胡孙眼、鲍氏层孔菌、针裂蹄(裂蹄), 是一种珍贵的药用真菌, 有“森林黄金”之美称。据《药性论》记载: 桑黄味微苦, 性寒, 在我国传统中药中用于治疗痢疾、盗汗、血崩、血淋、脐腹涩痛、脱肛泻血、带下、闭经^[1]; 在日本作为利尿剂使用。目前主要应用于肝炎及癌症的治疗, 因其治疗效果显著, 风靡于日本及韩国, 畅销不衰, 并已经开始人工栽培并批量生产, 美国和西欧对桑黄也略有研究。国内外桑黄研究较多集中于深层发酵条件优化、多糖分子结构、抗癌免疫学机理等。本文将对近年来桑黄的生物特性、化学成分及生物学功能等作简要展述。

1 国内外桑黄的名称和地区分布

国内桑黄的异名有多个, 与其有关的拉丁学名包括 *Phellinus igniarius*、*Phellinus linteus* 和 *Phellinus baumii*。据刘正南^[2]介绍, 桑黄属火木层孔菌, 学名应为 *Phellinus igniarius*, *Phellinus linteus* 为针裂蹄(裂蹄)。而中国科学院戴玉成^[3]考证认为, 东亚地区称为桑黄的担子菌并不是 *Phellinus linteus*, 其真正的拉丁学名应为 *Phellinus baumii* Pilat, 中文名称为鲍氏层孔菌, 而 *Phellinus linteus* 描述于北美及中南美洲地区。随后张小青等提出, 可以称为桑黄的有两种: 鲍氏层孔菌 (*P. baumii*) 和火木层孔菌 (*P.*

通讯作者 Tel: 0571-88320779, E-mail: sun-pl@zjut.edu.cn

收稿日期: 2005-06-30, 修回日期: 2005-08-16

igniarius)。

P. igniarius 喜生于杨、柳、桑、白桦、栎、桦树、杜鹃等阔叶树的树干上造成心材白腐, 多年生, 东北各原始森林较常见。*P. linteus* 生于阔叶树腐木干上, 产于吉林(盘石、通化)、辽宁(法库)、黑龙江(苇河、嫩江)。在我国东北和俄罗斯远东地区, *P. baumii* 主要寄生于丁香属植物, 特别是暴马丁香, 偶尔也生长在白腊树属、李属等植物上。在我国中南地区及韩国主要生于桑属植物上, 偶尔也生长在其他被子植物上。日本的 *P. baumii* 寄主为丁香属、桑属。除了韩国、日本外, 国外主要分布在朝鲜、菲律宾、澳大利亚、北美、中南美等地。

2 桑黄的化学成分

2.1 子实体中的化学成分 有资料报道 *P. igniarius* 的菌体内含落叶松萜酸(菌丝体内不含该成分)、藜芦碱、蘑菇酸、间位二甲氧苯二甲酸等脂肪酸、麦角甾醇、过氧化物酶、氨基酸等成分, Dombrowska 等还报道了 *P. igniarius* 中木质纤维素的生物转化。莫顺燕等^[4]首次从 *P. igniarius* 中分离得到 5 个黄酮和 2 个香豆素类化合物, 分别为柚皮素、樱花亭、二氢茨非素、7-甲氧基二氢茨非素、北美圣草素、香豆素及葑苈亭; 后来又分离得到两个新的二氢黄酮衍生物, 分别为 5, 7, 4'-三羟基-6-邻羟苄基二氢黄酮和 5, 7, 4'-三羟基-8-邻羟苄基二氢黄酮。Akito 等^[5]用 FG-HMBC 分光镜法分析天然 *P. linteus* 子实体甲醇提取物, 得到两种新的化合物, 桑黄黄酮 A 和 B, 分别为 3-[2'-(3, 4-二羟基苯基)-E-乙烯基]-8, 9-二羟基-1H, 6H-吡喃基 [4, 3-c] [2] 苯并吡喃-1, 6-二酮和 3-[2'-(4-羟基苯基)-E-乙烯基]-8, 9-二羟基-1H, 6H-吡喃基 [4, 3-c] [2] 苯并吡喃-1, 6-二酮。

白日霞等用 0.1 mol/L NaOH 从 *Phellinus linteus* 中提取得到一种水溶多糖 R₁, 分析鉴定为主链 1→6 甘露糖、侧链 1→3 葡萄糖的甘露聚糖。Kim 等^[6]通过 DEAE 纤维素阴离子层析从 *P. linteus* 子实体粗多糖中分离得到一种酸性蛋白多糖, 经 Sepharose CL-4B 凝胶过滤后测得该多糖分子量约为 150,000。该蛋白多糖由 72.2% 多糖和 22.3% 蛋白质组成, 其中多糖部分主要由甘露糖、半乳糖、葡萄糖、树胶醛糖和木糖构成, 蛋白质部分包含了大量的天门冬氨酸、谷氨酸、丙氨酸、甘氨酸和丝氨酸。红外光谱及 ¹H 和 ¹³C 核磁共振显示, 该多糖同时存在 α-糖苷键和 β-糖苷键, 是以 β-(1→3)-D-葡萄糖为主链, β-(1→6)-D-葡萄糖为侧链的蛋白杂多糖。

2.2 菌丝体及发酵液中的化学成分 据资料报道, 液体培养 *P. igniarius* 菌丝体中含有甾醇类物质、虫草酸等。李艳辉用石油醚提取 *P. igniarius* 液体发酵培养菌丝体, 分析得到二丁基羟基甲苯、棕榈酸、9, 12-十八碳二烯酸甲酯、二十碳烷、二十六碳烷 5 种化学物质。Hye-Jin Hwang 等^[7]从 *P. linteus* KCTC 6190 深层培养胞外多糖中得到 3 种组分 Fr-I, Fr-II 和 Fr-III, 分子量分别为 433400 (±7801), 31470 (±283) 和 12950 (±90)。实验中利用尺寸排阻色谱(SEC)和多角度激光散射(MALLS)分析, 发现这 3 种组分主要由甘露糖、半乳糖、葡萄糖构成, 其中 Fr-I 的分子构型是球形, Fr-II 在水溶液中是随意卷曲的。Lee 等^[8]实验发现 *P. linteus* 胞外多糖有 4 种组分, 分子量范围为 9,400 ~ 15,000, 其单糖成分主要由甘露糖(3% ~ 12%)、半乳糖(2% ~ 10%)、葡萄糖(80% ~ 95%)组成, 该多糖还存在少量由天门冬氨酸、谷氨酸、甘氨酸、丙氨酸组成的蛋白质。

3 桑黄的药理作用

3.1 抗突变作用 Shon 等^[9]在抗突变实验中发现,桑黄提取物中含有抗突变成分,可有效的抑制直接诱变剂 4-硝基邻苯二胺 (NPD)、叠氮钠 (NaN_3) 和间接诱变剂 2-氨基苄 (2-AF)、苯并 [a] 芘 (B [a] P) 对沙门氏菌的诱变作用。在抗 B [a] P 中,其作用机制可能是通过阻止一种酶系统或帮助非致癌代谢产物的合成,从而阻碍初级和次级代谢产物的生成。这 4 种诱变剂的作用模式并非完全一致,而桑黄都表现出抗突变作用,可能是桑黄中含有多种抗突变成分。

研究还发现桑黄提取物能够诱导相 II 解毒酶包括苯醌氧化还原酶 (QR) 和谷胱甘肽 S-转移酶 (GST) 的活性,并且提高了谷胱甘肽 (GSH) 的水平。虽然作用机理不是很清楚,但是 QR 活性的增加有可能是提取物中许多化合物联合作用的结果。

3.2 肝纤维化抑制作用 张万国等^[10]在抗肝纤维化试验过程中发现,桑黄提取物不仅能保护肝细胞,促进肝功能恢复,而且同时抑制肝脏内胶原纤维增生,改善肝组织结构,呈现出明确的抗肝纤维化效果。其作用机理是,在体内可抑制白细胞介素-4 (IL-4) 介导的炎症反应,同时诱导淋巴细胞产生 γ -干扰素 ($\text{IFN-}\gamma$),进而抑制肝星状细胞 (HSC) 活化、增殖及胶原合成能力,减轻肝脏内 ECM 过量沉积。

3.3 抗脂质过氧化作用 用 CCl_4 诱导大鼠肝纤维化过程中,脂质过氧化是其主要的肝损伤机制。模型组大鼠血清活性氧显著升高,肝组织脂质过氧化产物 MDA 大量生成, SOD 活性受到明显抑制。桑黄虽然不能明显减少 MDA 的生成,但可以一定程度提高 SOD 活性,并且使血清中活性氧明显降低,表现出较好的清除氧自由基作用^[10]。

3.4 抗癌作用 桑黄的抗癌功能最早被日本学者 Tetsuro Ikekawa 等发现,研究表明桑黄野生子实体的提取物对小鼠肉瘤 180 的抑制率为 96.7%。研究还表明具有抗癌作用的物质是桑黄子实体中的多糖。车会莲等^[11]用桑黄提取物作用于移植性肿瘤实验中,发现桑黄提取物可显著抑制肿瘤的生长,表现为瘤重和瘤体比随剂量增加而降低;对各主要脏器没有显著影响;在对荷瘤小鼠细胞免疫功能方面的影响表现为明显的促进作用,其抗肿瘤作用的最佳剂量为 200 mg/ (kg · bw)。据日本代替综合医疗研究会报道,应用桑黄治疗 30 例 (男 16 例、女 14 例) 癌症 (胃癌 6 例、肺癌 4 例、肝癌 6 例、胆管癌 2 例、食管癌 2 例、直肠癌 5 例、多发性骨髓瘤 2 例、膀胱癌 2 例、韦格纳肉芽肿病 1 例) 患者,服用 7、8 周后,生存质量 (QOL) 改善者 19 例、无变化 4 例、不良 7 例。不同的学者从桑黄中发现了多种不同的抗癌多糖,其中为 β -1, 3-葡聚糖在 C-6 有葡萄糖分支的抗癌效果最好。

研究表明,动物使用桑黄后,单核-吞噬细胞的吞噬指数 K 和吞噬系数 α 明显增高,并可提高脾系数和胸腺系数,促进 ConA 诱导的 T 淋巴细胞增殖反应;在 MTT 法测定桑黄的体外抑瘤作用中未发现对肿瘤细胞的直接细胞毒副作用^[12]。其主要是通过增强机体的免疫功能来杀伤肿瘤细胞,从而达到抗肿瘤的目的,而且无毒副作用,也有助于减轻肿瘤化疗中的副作用。Kim 等^[13]进一步研究发现,蛋白激酶 C (PKC) 抑制剂和蛋白酪氨酸激酶 (PTK) 抑制剂能抑制巨噬细胞的抗肿瘤活性,阻碍 NO 的生成及巨噬细胞中表面分子的表达;而桑黄酸性多糖能够刺激产生 NO,并通过增加表面分子引发细胞调节免疫性,从而表现出抗肿瘤活性。这个过程可能就是酸性多糖具有医疗效果的作用机理。

3.5 增强人外周血单个核细胞 (PMNCs) 产生 γ -干扰素 (IFN- γ) 的作用 张万国等^[14]研究了桑黄在体外对 PMNCs 的作用过程,发现桑黄对 PMNCs 分泌 IFN- γ 有直接诱生作用,而 IFN- γ 具有明显的抗肿瘤活性,能抑制前癌基因表达,阻止肿瘤细胞从 G₀期进入 G₁期,抑制肿瘤细胞的增殖;还能诱导 T 细胞辅助抗体产生,增强细胞毒 T 细胞和 NK 细胞对肿瘤的杀伤作用。IFN- γ 还作用于巨噬细胞、T 细胞、B 细胞等调节机体的免疫功能。这一结果有助于加深对桑黄抗肿瘤作用机理的认识,并且也提示了桑黄在抑制肿瘤转移中的应用潜力。

3.6 抗血管生成作用 对癌症病人来说,抗血管治疗是治疗癌症的一个重要组成部分。通过小鸡胚胎绒毛尿囊膜 (CAM) 检测,发现桑黄的乙醇提取物包含有效的抗血管生成物质,桑黄的这种抗血管活性可能支持抗肿瘤活性。为了证实这一点,活性成分应该从提取物中分离纯化出来,这有可能是一种新的抗血管物质^[15]。我们有理由相信,桑黄的抗血管生成作用将会成为癌症治疗的辅助性治疗。

3.7 降血糖作用 Kim 等^[16]用桑黄多糖喂用链脲霉素导致的糖尿病大鼠,结果显示:桑黄多糖能够降低血糖,同时减少总胆固醇、三酰甘油和天冬氨酸转氨酶。这个结果让我们相信桑黄多糖在治疗人类糖尿病上将有所作为。

3.8 抗肺炎作用 Beom-Su Jang 等^[17]用桑黄提取物预处理大鼠的实验中,发现桑黄提取物能够抑制肺炎大鼠炎症细胞包括嗜中性粒细胞的数量及白介素 (IL)-1 β 的水平。这个结果表明:桑黄提取物在抑制人类急性肺炎方面可能会有很大的作用。

4 前景与展望

近年来,人们从香菇、银耳、云芝、灵芝、灰树花、姬松茸等真菌,海藻,地衣和植物中分离出很多多糖和蛋白多糖,由于这些多糖具有很高的生物活性及很好的免疫调节和抗癌效果,愈来愈引起国内外药理学家、生物学家和化学家们的兴趣,成为当前的研究热点。桑黄菌是近年来开发的一种多年生药用真菌,经初步研究已经显示出它的药用价值,是目前国际公认的生物治癌领域中有效率排在第一位的真菌(巴西蘑菇,即姬松茸与其疗效相近)。日本及韩国开发利用最早,并已开始人工栽培,批量生产。在日本和韩国市场,桑黄被誉为名贵中药材,价格昂贵。目前国外主要用于制造防癌药品,提高人体免疫力,提高人体精、气、神,及养颜保健品,并且已开发抑制爱滋病的新药。吉林省延吉市凭借独有的地缘优势,现已开发出复合桑黄口服液,销往日本及韩国,而且在当地也有一定的消费市场。

由于外商需求量大,价格高,致使国内各产地进行掠夺性开采,子实体孢子无法大量形成。结果造成该资源在东北地区已经难觅踪影,西北也即将枯竭。再加上我国天然的桑黄数量本来就非常稀少,子实体的人工栽培尚处于起步阶段,所以要想形成稳定的医药工业产品来源,就必须充分挖掘桑黄的自然资源,深入开展桑黄的人工栽培;另外还要进行菌种的分离培养,利用现代生物技术进行深层发酵。同时,应进一步测定桑黄提取物中的有效成分,探索其与菌种、菌龄以及培养条件的关系,确定桑黄有效成分在提高人体免疫机能、疾病的预防和治疗等方面的作用机制,使桑黄能够早日应用于人类的医疗保健事业。

参考文献

[1] 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海: 上海科学技术出版社, 1995.

- [2] 刘正南, 郑淑芳. 中国食用菌, 1998, **17** (6): 22~24.
- [3] 戴玉成. 中草药, 2003, **34** (1): 94~95.
- [4] 莫顺燕, 杨永春, 石建功. 中国中药杂志, 2003, **28** (4): 339~340.
- [5] Akito N, Shizue I, Rie T, *et al.* Tetrahedron Letters, 2004, **45**: 5931~5933.
- [6] Kim G Y, Park H S, Nam B H, *et al.* Bioresource Technology, 2003, **89**: 81~87.
- [7] Hwang H J, Kim S W, Choi J W, *et al.* Enzyme and Microbial Technology, 2003, **33**: 309~319.
- [8] Lee J H, Cho S M, Song K S, *et al.* Microbiol Biotechnol, 1996, **3**: 213~218.
- [9] Shon Y H, Nam K S. Journal of Ethnopharmacology, 2001, **77**: 103~109.
- [10] 张万国, 胡晋红, 蔡 溱, 等. 中成药, 2002, **24** (4): 281~283.
- [11] 车会莲, 孟繁岳, 杜 杰, 等. 中国公共卫生, 2005, **21** (1): 79~81.
- [12] 温 克, 陈 劲, 李 红, 等. 吉林大学学报 (医学版), 2002, **28** (3): 247~249.
- [13] Kim G Y, Oh Y H, Park Y M. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2003, **309**: 399~407.
- [14] 张万国, 胡晋红, 蔡 溱, 等. 基层中药杂志, 2002, **16** (3): 5~6.
- [15] Song Y S, Kim S H, Sa J H, *et al.* Journal of Ethnopharmacology, 2003, **88**: 113~116.
- [16] Kim D H, Yang B K, Jeong S C, *et al.* Biotechnology Letters, 2001, **23**: 513~517.
- [17] Jang B S, Kim J C, Bae J S, *et al.* Biotechnology Letters, 2004, **26** (1): 31~33.