

地花菌属真菌化学成分及药理活性研究

陈亚萍¹⁾ 综述 文小玲²⁾, 李玉鹏¹⁾ 审校

(1) 昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室, 云南昆明 650500; 2) 昆明医科大学人事处, 云南昆明 650500)

[摘要] 了解地花菌属真菌化学成分和药理作用的国内外研究状况. 查阅国内外有关地花菌属真菌研究的文献, 了解上述两方面的研究情况. 国内外学者从该属真菌中分离出 grifolin、neogriolin、aurovertins 及其它的衍生物等类型化学成分 44 个. 药理研究表明, 所得化合物主要具有抗肿瘤、抑制 NO 产生、抗氧化及抑制细菌生长等活性作用. 开展地花菌属真菌的研究, 对发现新的药用活性成分及资源保护有重要的科学意义.

[关键词] 地花菌属; 化学成分; 药理作用

[中图分类号] R284.2 [文献标识码] A [文章编号] 2095-610X (2015) 12-0145-05

Chemical and Pharmacological Studies on Fungi of *Albatrellus*

CHEN Ya-ping¹⁾, WEN Xiao-ling²⁾, LI Yu-peng¹⁾

(1) School of Pharmaceutical Science & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500; 2) Department of Human Resources, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] The aim of the review was to summarize the status of chemical and pharmacological studies on fungi of *Albatrellus*. The literatures of the chemical and pharmacological studies on the genus in the world were collected and investigated. 44 compounds were isolated and characterized including grifolin, neogriolin, aurovertins and their derivative compounds from fungi of *Albatrellus*. Some compounds showed many biological activities such as antitumor, antioxidant and inhibitory effect on the production of NO. Studies on fungi of *Albatrellus* may have important significance to the finding of new bioactive compounds and the protection of resources.

[Key words] *Albatrellus*; Chemical constituents; Pharmacological action

地花菌属 (*Albatrellus* Gray) 真菌是担子菌纲 (Basidiomycetes) 多孔菌目 (Polyporales) 地花菌科 (Albatrellaceae) 的高等真菌. 该属真菌种类和数量都不多, 主要分布于北美、东亚和欧洲^[1], 国内共报道了 17 个种, 在云南地花菌属真菌俗名“虎掌菌”, 多具有抗氧化、抑菌、抗癌及抗肿瘤等功效. 为了解地花菌化学成分及活性成分的研究, 笔者对地花菌属的化学成分及衍生物的研究进展进行了综述, 以更好地开发和利用地花菌属药用

植物资源.

1 地花菌属真菌的化学成分

目前已经有多种化合物从地花菌属不同种类真菌中分离出来, 化学成分主要为 grifolin 及其衍生物、neogriolin 及其衍生物、aurovertins 及其衍生物、pyradine 衍生物等. 其中以 grifolin、neogriolin 及其衍生物为主要成分. 同时, grifolin、neogriolin

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(21202066); 云南省应用基础研究计划基金资助项目(2012FB156); 云南省教育厅科学研究基金资助项目(2015Y151, 09Y0182); 云南省高等学校名师工作室访问学者项目(6011418019)

[作者简介] 陈亚萍 (1981~), 女, 云南宣威市人, 硕士, 实验师, 主要从事天然产物活性成分研究与应用工作.

[通讯作者] 文小玲. E-mail: wenxiaoling96@126.com; 李玉鹏. E-mail: liyupeng26@126.com




及 grifolin acid 在各种不同种类的地花菌中含量有所不同^[2], 其中, European *A. ovinus*、*A. Confluens*、*A. Caeruleoporus* 等真菌中 grifolin 的含量远高于 Japanese *A. ovinus*、*A. dispansus*、及 *A. yasudai*, 而 grifolin acid 仅见于 *A. dispansus* 和 *A. yasudai*, 3-hydroxyneogrifolin、1-forhylenegrifolin 及 1-formyl-3-hydroxy-neogrifolin 仅见于 Japanese *A. ovinus* 真菌中。

1.1 Grifolin 及其衍生物

到目前为止, 从地花菌属真菌中分离出 grifolin 及其衍生物 12 个^[2-14] (表 1、图 1 为化合物 1~5), 其中化合物 1~5 芳环上的取代基主要为甲基, 6~7 化合物主要是支链上碳碳双键氢化或氧化, 8~10 芳环上的取代基主要为羟基和甲氧基, 11 芳环上的取代基主要为甲基。

表 1 地花菌属真菌中的 grifolin 化合物及其衍生物

Tab. 1 Grifolin compounds and grifolin derivatives from fungus of the *Albatrellus*

序号	化合物	分子式	结构	真菌来源
1	grifolin	C ₂₂ H ₃₂ O ₂	R ₁ = R ₃ = H; R ₂ = CH ₃	绵地花菌(<i>A. ovinus</i>)
2	grifolimone C	C ₄₄ H ₆₀ O ₅	R ₁ =  R ₂ = CH ₃ ; R ₃ = H	<i>A. ovinus</i>
3	4-O-methylgrifolic acid	C ₂₄ H ₃₄ O ₄	R ₁ = H; R ₂ = CH ₃ ; R ₃ = COOCH ₃	<i>A. ovinus</i>
4	grifolic acid	C ₂₃ H ₃₂ O ₄	R ₁ = H; R ₂ = CH ₃ ; R ₃ = COOH	<i>A. Yasuda</i> <i>A. ovinus</i>
5	ilicicolin B3	C ₂₂ H ₃₁ O ₃	R ₁ = OH; R ₂ = C ₆ H ₅ CO	<i>A. Ovinus</i>
6	grifolinone A	C ₂₂ H ₃₀ O ₃	R ₁ = H; R ₂ = 	<i>A. Ovinus</i> <i>A. caeruleoporus</i>
7	grifolene	C ₂₄ H ₃₂ O ₄	R ₁ = COOCH ₃ ; R ₂ = 	<i>A. yasuda</i>
8	confluentin	C ₂₂ H ₃₀ O ₂	R ₁ = OH; R ₂ = CH ₃ ; R ₃ = H	<i>A. ovinus</i>
9	Albatrellins B	C ₂₃ H ₃₂ O ₃	R ₁ = OCH ₃ ; R ₂ = CH ₃ ; R ₃ = OH	<i>A. ovinus</i>
10	Albatrellins C	C ₂₂ H ₃₀ O ₂	R ₁ = CH ₃ ; R ₂ = OH; R ₃ = H	<i>A. ovinus</i>
11	albaconol	C ₂₂ H ₃₈ O ₃		<i>A. confluens</i>
12	grifolinone B	C ₄₄ H ₅₄ O ₇		<i>A. caeruleoporus</i>

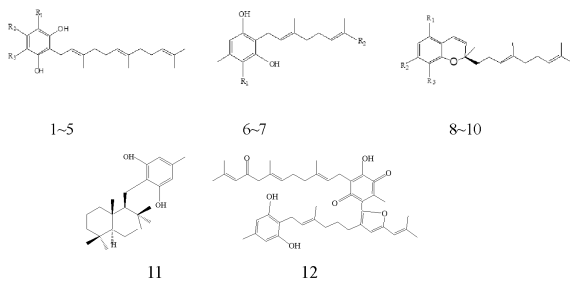


图 1 地花菌属真菌中的 grifolin 化合物及其衍生物

Fig. 1 Grifolin and grifolin derivatives isolated from *Albatrellus* species

1.2 Neogriolin 类及其衍生物

而从地花菌属植物中分离出 neogrifolin 及其衍生物 14 个^[2-10] (表 2、图 2 为化合物 1~14), 其中化合物 1~5 芳环上的取代基主要为醛基和羟基, 6~10 化合物主要是支链上碳碳双键氢化或氧化。

1.3 Aurovertins 类及其衍生物

从地花菌属植物中分离出 aurovertins 衍生物 14 个^[6] (表 3、图 3 为化合物 1~9), 其中化合物 1~10 芳环上的取代基主要为醛基和羟基, 1~7 化合物主要是支链上碳碳双键氢化或氧化。

1.4 其它

地花菌真菌中不但存在各种 grifolin 单体化合物, 而且还存在 grifolin 的二聚体, Liu L Y^[14]等人, 从 *A. Ovinus* 中分离到 3 个 grifolin 的二聚体. 另外, 从地花菌 (*A. confluens*) 真菌中分离出其它类化合物 1 个, pyradine derivative^[11].

2 地花菌属植物药理活性研究

地花菌属真菌的种类和数量都不多, 但目前已从该属真菌中提取出多种结构新颖并且具有特殊生物活性的化合物. Makiko Nukata^[2]等人从 *A. ovinus* 真菌中分离出 neogrifolin 衍生物 3-hydroxyneogrifolin、1-forhylenegrifolin 及 1-formyl-3-hydroxy-neogrifolin 显示出的抗氧化活性大于 grifolin、neogriolin、grifolin acid 及 α -tocopherol 和 BHA. Guo H^[6]等从 *A. confluens* 中分离出 14 个 Aurovertius 化合物, 每个化合物都对 HL-60、SMMC-7721、A-549、MCF-7、SW480 5 种肿瘤细胞作了细胞毒素活性实验评估, 并以化合物 Aurovertin P (7) 和 Aurovertin B (11) 活性最强, 并进一步以顺铂

表 2 地花菌属真菌中的 neogrifolin 化合物及其衍生物

Tab. 2 Neogrifolin compounds and neogrifolin derivatives from fungus of the *Albatrellus*

序号	化合物	分子式	结构	真菌来源
1	neogrifolin	C ₂₂ H ₃₂ O ₂	R ₁ = R ₂ = H; R ₃ = CH ₃	A. ovinus; A. yasuda; A. caeruleoporus
2	Seutigeral 1a(1-formyl-3-hydroxyneogrifolin)	C ₂₃ H ₃₂ O ₄	R ₁ = OH; R ₂ = CHO; R ₃ = CH ₃	A. ovinus
3	Ovinal 2(1-formylneogrifolin)	C ₂₃ H ₃₂ O ₃	R ₁ = H; R ₂ = CHO; R ₃ = CH ₃	A. ovinus
4	Ovinal 4a(3-hydroxyneogrifolin)	C ₂₂ H ₃₂ O ₃	R ₁ = OH; R ₂ = H; R ₃ = CH ₃	A. ovinus
5	Albatrelins A	C ₂₄ H ₃₄ O ₄	R ₁ = R ₃ = H; R ₂ = COOCH ₃	A. ovinus
6	(S)-17-hydroxy-18,20-exe-neogrifolin	C ₂₂ H ₃₂ O ₃	R =	A. caeruleoporus
7	(S)-18,19-dihydroxyneogrifolin	C ₂₄ H ₃₄ O ₄	R =	A. caeruleoporus
8	(S)-9-hydroxy-10,22-exe-neogrifolin	C ₂₂ H ₃₂ O ₄	R =	A. caeruleoporus
9	(-)-13,14-dihydroxyneogrifolin	C ₂₂ H ₃₄ O ₄	R =	A. caeruleoporus
10	Albatrelin G	C ₂₂ H ₃₂ O ₃	R =	A. caeruleoporus
11	(9S,10R)-6,10-epoxy-9-hydroxyneogrifolin	C ₂₃ H ₃₂ O ₄		A. caeruleoporus
12	(9S,10R)-6,9-epoxy-10-hydroxyneogrifolin	C ₂₂ H ₃₂ O ₃		A. caeruleoporus
13	Albatrelin H	C ₂₂ H ₃₂ O ₃		A. caeruleoporus
14	(s)-10-hydroxygrifolin	C ₂₂ H ₃₄ O ₃		A. caeruleoporus

表 3 地花菌属真菌中的 Aurovertin 衍生物

Tab. 3 Aurovertin derivatives from fungus of the *Albatrellus*

序号	化合物	分子式	结构	真菌来源
1	Aurovertin J	C ₂₄ H ₃₀ O ₈	R ₁ = R ₂ = H; R ₃ = CH ₃ ; R ₄ = OAC	A. confluens
2	Aurovertin K	C ₂₂ H ₂₈ O ₇	R ₁ = R ₃ = H; R ₂ = CH ₃ ; R ₄ = OH	A. confluens
3	Aurovertin M	C ₂₆ H ₃₄ O ₈	R ₁ = R ₂ = CH ₃ ; R ₃ = H; R ₄ = CH ₃ CH ₂ COO	A. confluens
4	Aurovertin B	C ₂₅ H ₃₂ O ₈	R ₁ = R ₃ = CH ₃ ; R ₂ = H; R ₄ = OAC	A. confluens
5	Aurovertin C	C ₂₄ H ₃₀ O ₈	R ₁ = CH ₃ ; R ₂ = R ₃ = H; R ₄ = OAC	A. confluens
6	Aurovertin E	C ₂₃ H ₃₀ O ₇	R ₁ = R ₃ = CH ₃ ; R ₂ = H; R ₄ = OH	A. confluens
7	Aurovertin I	C ₂₂ H ₂₇ O ₇	R ₁ = CH ₃ ; R ₂ = R ₃ = H; R ₄ = OH	A. onfluens
8	Aurovertin L	C ₁₇ H ₂₄ O ₈		A. confluens
9	Aurovertin N	C ₂₃ H ₃₂ O ₈	R ₁ = R ₃ = OH; R ₂ = H ₂	A. confluens
10	Aurovertin O	C ₂₅ H ₃₄ O ₉	R ₁ = OH; R ₂ = H ₂ ; R ₃ = OAC	A. confluens
11	Aurovertin R	C ₂₅ H ₃₄ O ₁₀	R ₁ = R ₂ = OH; R ₃ = OAC	A. confluens
12	Aurovertin S	C ₂₆ H ₃₆ O ₁₀	R ₁ = OCH ₃ ; R ₂ = OH; R ₃ = OAC	A. confluens
13	Aurovertin P	C ₂₅ H ₃₄ O ₁₀	R = OH	A. confluens
14	Aurovertin Q	C ₂₆ H ₃₆ O ₁₀	R = OCH ₃	A. confluens

表 4 地花菌属真菌中的其它化合物

Tab. 4 Other compounds from fungus of the *Albatrellus*

序号	化合物	分子式	结构	真菌来源
1	Albatrelins D	C ₄₄ H ₅₈ O ₄		A. ovinus
2	Albatrelins E	C ₄₄ H ₆₀ O ₅		A. ovinus
3	Albatrelins F	C ₄₄ H ₅₈ O ₆		A. ovinus
4	6a,7,8,9,10a-hexahydro-3,6,9-trimethyl-6-poxy-6H-dibenzo[b,d]pyran	(4-methyl-3-penten-1-yl)-1,9-e-		A. ovinus
5	pyradine derivative	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₄		A. confluens

表 5 地花菌属真菌中的药理活性

Tab . 5 Phamacological activity from the fungus of *Albatrellus* species

序号	化合物	植物来源	药理活性	作用细胞	IC ₅₀
1	grifolin	<i>A.confluens</i>	抑制肿瘤细胞增长	CNE 1 HeLa McF 7 K562 Raji B95-8 SW480	24 μM;33 μM;30 μM;18 μM; 27 μM;24 μM;27 μM
2	grifolin	<i>A.caeruleoporus</i>	抑制 NO 产生	RAW.264.7	29 μM
3	neogrifolin	<i>A.caeruleoporus</i>	抑制 NO 产生	RAW.264.7	23.3 μM
4	grifolinones A	<i>A.caeruleoporus</i>	抑制 NO 产生	RAW.264.7	23.4 μM
5	grifolinones B	<i>A.caeruleoporus</i>	抑制 NO 产生	RAW.264.7	22.9 μM
6	albaconol	<i>A.confluens</i>	较强的体内外抗肿瘤活性	K562 Bcap-37 BGC-823 A549	(2.47 ± 1.77) μg/mL; (1.88 ± 1.41) μg/mL; (1.04 ± 0.64) μg/mL;(1.18 ± 1.10) μg/mL
7	Aurovertin p	<i>A.confluens</i>	抗人体癌细胞毒素	HL-60 SMMC-7721 A-549 MCF-7 SW480	>40 μM;18.3 μM >40 μM >40 μM;14.4 μM
8	Aurovertin B	<i>A.confluens</i>	抗人体癌细胞毒素	HL-60 SMMC-7721 A-549 MCF-7 SW480	14.7 μM ;10.8 μM ;14.7 μM ; 18.8 μM;22.4 μM
9	confluentin	<i>A.ovinus</i>	抗人体肿瘤细胞毒性 (弱)	HL-60 SMMC-7721 A-549 MCF-7	15.05 μM;17.08 μM;18.48 μM; 23.01 μM

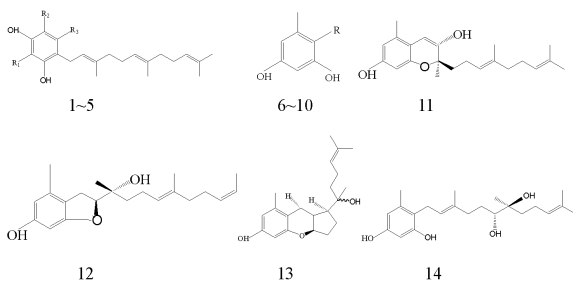


图 2 地花菌属真菌中的 neogrifolin 化合物及其衍生物

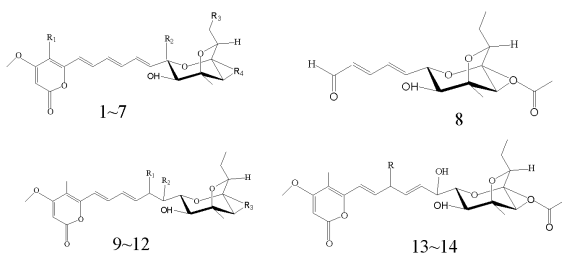
Fig. 2 Neogrifolin and neogrifolin derivatives isolated from *Albatrellus* species

图 3 地花菌属真菌中的 Aurovertin 衍生物

Fig. 3 Aurovertin derivatives isolated from *Albatrellus* species

(cisplatin) 作对比, 作用于 SMMC-7721 细胞, Aurovertin B 和顺铂的 IC₅₀ 值分别为 11.8 μM 和 16.5 μM; 而作用于 SW480 细胞, Aurovertin P (7) 和 Aurovertin B (11) 均强于顺铂, 它们分别为 14.4 μM、22.4 μM 和 26.5 μM. Dang N Q^[8]等研究人员发现 grifolin, neogrifolin 等化合物具有抑制

NO 产生活性, 其 IC₅₀ 范围从 22.9 ~ 29 μM.

Ye M^[15]等人以 *A.confluens* 的提取物 grifolin 作了抗肿瘤细胞活性研究, 结果表明, grifolin 确定对肿瘤细胞 (CNE 1、HeLa、McF 7、K562、Raji、B95-8、SW480) 的增值有较强的抑制作用, 但抗癌机制不清楚, 因而进一步以该化合物在 G1 期能诱导细胞循环阻止通过 ERK1/2 途径作了研究^[9], 研究结果为进一步研究 grifolin 作为一种新颖的抗癌物质提供了机理框架. 而杨为民^[16]等人从云南省武定县采摘的地花菌中提取到化合物 albaconol, 该化合物作用于 VR-1 受体具有镇痛作用, 并能诱导豚鼠气管的收缩和脱敏作用. 同时, 刘明华^[12]等将该化合物 (albaconol) 作了体内、外抗肿瘤活性研究, 结果显示, 随着 albaconol 浓度增加, 它对各种肿瘤细胞增殖的抑制率也增加, 对 K562、Bcap-37、BGC-823、A549 等肿瘤细胞生长平均 IC₅₀ 值在 1.04~2.42 μg/mL 之间, 属于高活性范围; 并且, albaconol 静脉注射给药能够抑制小鼠肉瘤 S180 和小鼠肝癌 H22 的生长.

3 展望

地花菌属真菌属于高等真菌, 它能产生大量多样的次生代谢产物, 是天然药理活性物质的重要来源, 其中一些化合物结构新颖, 且具有显著的生物活性. 如地花菌的提取物 Albaconol 具有显著的抗肿瘤活性, 这为笔者从真菌中寻找结构和作用机制新颖的抗肿瘤物质提供了一条重要途径. 但对地花

菌属真菌化学成分和药理研究很不充分,而且该真菌的种类和数量都不多,在北美和欧洲国家已开始提出对此的保护策略^[1],并对该属真菌进行了较多的研究,但我国对该属真菌研究资料还不太多^[17-22]。

今后可以从以下几个方面展开研发工作,首先对地花菌属真菌进行资源调查,进一步完善地花菌属种类,继续深入研究本属真菌,得到活性成分,并研究活性成分的药理作用;其次做好资源调查,掌握本属真菌的分布,做好资源的保护工作。

[参考文献]

- [1] ZHENG H D, LIU P G. Research status and prospect of the genus *Albatrellus* [J]. *Microbiol China*, 2006, 33(3): 104 - 107.
- [2] MAKIKO N, TOSHIHIRO H, ISAO YAMAMOTO, et al. Neogrifolin derivatives possessing anti-oxidative activity from the mushroom *Albatrellus ovinus* [J]. *Phytochemistry*, 2002, 59(7): 731 - 737.
- [3] 张凌, 董泽军, 刘吉开. 黑盖地花菌中一个新的grifolin衍生物 [J]. *云南植物研究*, 2009, 31(2): 187 - 189.
- [4] 陆晓民, 刘良燕, 李正辉, 等. 绵地花菌(*Albatrellus ovinus*)中的grifolin及其衍生物 [J]. *天然产物研究与开发*, 2013, 25(5): 617 - 619.
- [5] LIU L Y, LI Z H, WANG G Q, et al. Nine New Farnesylphenols from the Basidiomycete *Albatrellus Caeruleoporus* [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2014, 4(2): 119 - 128.
- [6] GUO H, FENG T, LI Z H, et al. Ten new aurovertins from cultures of the basidiomycete *Albatrellus confluens* [J]. *Nat Prod. Bioprospect*, 2013, 3(1): 8 - 13.
- [7] DING Z H, DONG Z J, LIU J K. Albaconol, a novel prenylated resorcinol (=Benzene-1,3-diol) from Basidiomycetes *Albatrellus confluens* [J]. *Helv Chim Acta*, 2001, (84): 259.
- [8] DANG N Q, TOSHIHIRO H, YUUKI A, et al. Grifolin derivatives from *Albatrellus caeruleoporus*, new inhibitors of nitric oxide production in RAW 264.7 cells [J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2006, 14(1): 164 - 168.
- [9] YE M, LUO X J, LI L L, et al. Grifolin, a potential antitumor natural product from the mushroom *Albatrellus confluens*, induces cell-cycle arrest in G1phase via the ERK1/2 pathway [J]. *Cancer Letters*, 2007, 258(2): 199 - 207.
- [10] K DEKERMENDJIAN, R SHAN, M NIELSEN, et al. The affinity to the brain dopamine D1 receptor in vitro of triprenyl isolated from the fruit bodies of *Albatrellus ovinus* [J]. *Eur J Med Chem*, 1997, 32(6): 351 - 356.
- [11] HIROKAZU K, AKIO T, KIMIO S, et al. A pyridine-derivative from the mushroom *Albatrellus confluens* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 42(2): 547 - 548.
- [12] 刘明华, 肖顺汉, 秦大莲, 等. 地花菌提取物Albaconol的抗肿瘤活性研究 [J]. *中药药理与临床*, 2005, 25(1): 14 - 16.
- [13] M E SMITH, K J SCHELL, M A CASTELLANO, et al. The enigmatic truffle *Fevansia aurantiaca* is an ectomycorrhizal member of the *Albatrellus* lineage [J]. *Mycorrhiza*, 2013, 23(2): 663 - 668.
- [14] LIU L Y, LI Z H, DING Z H, et al. Meroterpenoid Pigments from the Basidiomycete *Albatrellus ovinus* [J]. *J Nat Prod*, 2013, (76): 79 - 84.
- [15] YE M, LIU J K, LU Z X, et al. Grifolin, a potential antitumor natural product from the mushroom *Albatrellus confluens*, inhibits tumor cell growth by inducing apoptosis in vitro [J]. *FEBS Letters*, 2005, 579(16): 3 437 - 3 443.
- [16] YANG W M, LIU J K, QING C, et al. Albaconol from the Mushroom *Albatrellus confluens* induces contraction and desensitization in guinea pig trachea [J]. *Planta Med*, 2003, (69): 715 - 719.
- [17] 刘吉开. 高等真菌化学 [M]. 北京: 科学技术出版社, 2004: 1 - 285.
- [18] 卯晓岚. 中国大型真菌 [M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 2000: 429 - 430.
- [19] 赵继鼎, 张小青, 徐连旺. 中国真菌志 [M]. 第3卷. 北京: 科学出版社, 1998: 31 - 41.
- [20] 袁明生, 孙佩琼. 四川蕈菌 [M]. 成都: 四川科学技术出版社, 1995: 212 - 217.
- [21] 翁瑞旋, 文小玲, 罗敏, 等. 傣药竹叶兰化学成分及药理作用研究进展 [J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(8): 146 - 149, 156.
- [22] 李玉鹏, 陈亚娟, 文小玲. 革菌属真菌化学成分及药理活性研究进展 [J]. *昆明医科大学学报*, 2015, 36(5): 168 - 170.

(2015 - 01 - 13 收稿)