

## 灰树花化学成分和药理作用的研究进展

郭予斌, 李洽胜, 吴昭晖\*, 姚开泰\*

南方医科大学肿瘤研究所, 广东 广州 510515

**摘要:** 灰树花 *Grifola frondosa* 为担子菌亚门、树花菌属真菌, 是一种药、食用菌。其化学成分有多糖、蛋白质等, 药理作用涵盖免疫调节、抗肿瘤、抗糖尿病、抗高血脂、抗病毒等方面。近年来, 对灰树花化学成分与药理活性的研究受到了广泛的关注, 一些临床试验也相继开展。现对灰树花的化学成分与药理活性研究概况进行综述, 以期对灰树花的全面开发和深入研究提供参考。

**关键词:** 灰树花; 抗高血脂; 抗病毒; 抗肿瘤

中图分类号: R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2011)04-0283-06

## Research advances on chemical constituents and pharmacological effect of *Grifola frondosa*

GUO Yu-bin, LI Qia-sheng, WU Zhao-hui, YAO Kai-tai

Cancer Research Institute of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

**Abstract:** *Grifola frondosa*, a species of Basidiomycotina, is an edible and medicinal fungus. Its chemical constituents include polysaccharides and proteins as well. The pharmacological effect of *G. frondosa* covers immunomodulatory, antidiabetic, anti-hyperlipidemia, antiviral, and antitumor effects, etc. The chemical constituents of *G. frondosa* and the researches on pharmacological effect of *G. frondosa* have been concerned widely. And some clinical trials have been carried out in recent years. Recent studies on chemical constituents and pharmacological effect of *G. frondosa* were reviewed in this paper. Moreover, references for the full development and in-depth study of *G. frondosa* have been offered.

**Key words:** *Grifola frondosa* (Fr.) S. F. Gray; anti-hyperlipidemia; antiviral; antitumor

灰树花 *Grifola frondosa* (Fr.) S. F. Gray 为担子菌亚门、树花菌属真菌, 别名舞茸、林鸡, 在日本、俄罗斯以及我国长白山区、四川、浙江等地均有分布, 是一种药、食用菌<sup>[1]</sup>。本文对灰树花的化学成分和药理活性研究概况进行综述, 为灰树花的全面开发和深入研究提供参考。

### 1 化学成分

灰树花的化学成分主要分离自灰树花的子实体<sup>[2-3]</sup>或菌丝体<sup>[4-5]</sup>, 主要有细胞壁的多糖、蛋白质或肽类、脂类等。其中的多糖主要为杂多糖, 其单糖种类有葡萄糖、半乳糖、甘露糖、木糖等, 以 D-葡萄糖为主<sup>[6-7]</sup>。以日本神户药科大学的 Hiroaki Nanba 和东京药科大学的 Naohito Ohno 等为代表对灰树花多糖进行了系统的研究, 包括结构分析和相

关药理实验, 还进行了商业开发。其中 Hiroaki Nanba 参与研究的多糖或蛋白聚糖主要有 D-组分<sup>[8]</sup>、MD-组分<sup>[9]</sup>、MZ-组分<sup>[2]</sup>、X-组分<sup>[10]</sup>。X-组分为后来研发的 SX-组分<sup>[11]</sup>提供了有益的参考, 多糖分子结构为  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) 分支或  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 4) 分支的  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 6) 葡聚糖; 而新近提取的 MLP-组分为一种蛋白质<sup>[3]</sup>。Adachi 等<sup>[12-13]</sup>研究的 grifolan (GRN) 多糖组分家族 (如 grifolan LE) 的分子结构基本相同, 为  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 6) 分支的  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) 葡聚糖。

#### 1.1 多糖、糖蛋白或蛋白聚糖

Nanba 等<sup>[8-9]</sup>最早提取出 D-组分和 MD-组分。这两种组分的提取方法类似, 两者口服都具有抗肿瘤和增强机体免疫作用。继 MD-组分被提取出来后, Nanba 等又分离出一种新的多糖成分即 MZ-组

收稿日期: 2011-05-11

作者简介: 郭予斌 (1988—), 男, 南方医科大学本科学生。E-mail: ybin@fimmu.com

\*通讯作者 吴昭晖 (1964—) Tel: (020)61648226 E-mail: youwuzh@163.com

姚开泰 (1931—) Tel: (020)61648225 E-mail: yaokaitai@yahoo.com.cn

分, MZ-组分的分子结构与 MD-组分相似, 为  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 3) 分支的  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 6) 葡聚糖, 但其相对分子质量比 MD-组分小, 并且在体内和体外均能活化巨噬细胞<sup>[2]</sup>。Grifolan (GRN) 组分<sup>[12]</sup>是一种组分家族, 代表组分是 GRN-LE, 在荷瘤的 ICR 小鼠都表现出抗肿瘤作用。

X-组分<sup>[10]</sup>具有较好的抗糖尿病作用, 蛋白质的质量分数为 35%。随后, Zhuang 等<sup>[11]</sup>还研发出抗糖尿病的新组分, 即 SX-组分<sup>[14]</sup>, 该组分是一种糖蛋白, 蛋白质的质量分数最高可达 90%, 比 X-组分的蛋白质质量还要高, 并且其抗糖尿病的作用并不亚于 X-组分。

GFPS1b 组分提取自灰树花菌丝体, 经过结构分析, 表明该组分的结构与先前 D-组分的多糖结构不同, 主链含有  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 4) 和  $\alpha$  (1 $\rightarrow$ 3) 糖苷键, 但是它对外培养的 MCF-7 细胞也表现出抑制作用<sup>[4]</sup>。从灰树花菌丝体也分离出 EX-GF-Fr. 1、2 和

3 三种组分; 其中 EX-GF-Fr. 3 量最多 (71.1%), 相对分子质量只有 28 000, 是目前相对分子质量最小的灰树花活性多糖, 作用也较前两种组分显著; 它们主要通过经典途径来作用于补体系统<sup>[5]</sup>。MT- $\alpha$ -glucan 的多糖结构不是先前 D-组分的  $\beta$ -葡聚糖, 而是  $\alpha$ -葡聚糖。它在 KK-Ay 小鼠 (2 型糖尿病动物模型) 表现出抗糖尿病作用<sup>[15]</sup>。

灰树花多糖有的是不溶于水的, 若对这些水不溶性多糖进行有目的的化学修饰, 可能会产生有意义的化学活性。Nie 等<sup>[16]</sup>对水不溶性灰树花多糖进行硫酸化处理, 改善其水溶性, 结果获得化学成分 S-GAP-P, 其相对分子质量为 28 000, 含硫 16.4%。S-GAP-P 在体外能抑制 SGC-7901 细胞增殖, 甚至诱导其凋亡, 而在体内能抑制荷瘤小鼠的肿瘤生长并增强腹膜巨噬细胞的活性; 在与环磷酰胺 (cyclophosphamide) 联合应用中, S-GAP-P 表现出协同作用, 增强环磷酰胺的药效并减少其毒性。见表 1。

表 1 灰树花多糖、糖蛋白或蛋白聚糖  
Table 1 Polysaccharides, glycoprotein, and proteoglycan of *G. frondosa*

| 成分                                   | 时间   | 相对分子质量      | 糖: 蛋白质                   | 多糖分子结构                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------|------|-------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grifolan LE <sup>[12]</sup>          | 1986 | 5 000       | 91: 0.3~84: 1.8          | $\beta$ (1 $\rightarrow$ 6)分支的 $\beta$ (1 $\rightarrow$ 3)葡聚糖                                                                                                  |
| D-组分 <sup>[8]</sup>                  | 1987 | 1 400       | 70: 30                   | $\beta$ (1 $\rightarrow$ 3)分支的 $\beta$ (1 $\rightarrow$ 6)葡聚糖                                                                                                  |
| MD-组分 <sup>[9]</sup>                 | 1987 | 1 000~1 200 | 99.9: 0.1 <sup>[3]</sup> | $\beta$ (1 $\rightarrow$ 3)分支的 $\beta$ (1 $\rightarrow$ 6)葡聚糖                                                                                                  |
| X-组分 <sup>[10]</sup>                 | 1994 | 500         | 65: 35                   | $\alpha$ (1 $\rightarrow$ 4)分支的 $\beta$ (1 $\rightarrow$ 6)葡聚糖                                                                                                 |
| SX-组分 <sup>[11]</sup>                | 2007 | 20          | 10: 90~25: 75            | 不详                                                                                                                                                             |
| MZ-组分 <sup>[2]</sup>                 | 2006 | 20          | 84: 16                   | $\beta$ (1 $\rightarrow$ 6)分支的 $\beta$ (1 $\rightarrow$ 3)葡聚糖                                                                                                  |
| GFPS1b <sup>[4]</sup>                | 2007 | 21          | 79: 16.6                 | 侧链: $\alpha$ -L-阿拉伯糖-(1 $\rightarrow$ 4)- $\alpha$ -D-葡萄糖-(1 $\rightarrow$<br>主链: $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4)-D-吡喃半乳糖, $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 3)-D-吡喃葡萄糖 |
| MT- $\alpha$ -glucan <sup>[15]</sup> | 2007 | 400~450     | 不详                       | $\alpha$ -葡聚糖                                                                                                                                                  |
| EX-GF-Fr.III <sup>[5]</sup>          | 2007 | 2.8         | 89.3: 10.7               | 不详                                                                                                                                                             |

1.2 蛋白质

Kodama 等<sup>[3]</sup>最近分离出一种相对分子质量更小的新组分即 MLP-组分, 相对分子质量小于 5 000, 这种组分不含糖类, 为一种蛋白质。经实验表明该组分可以激活巨噬细胞和树突状细胞, 并能抑制荷瘤小鼠肿瘤生长。此外, GFAHP 组分也是一种蛋白质, 相对分子质量为 29 500, 有抗 HSV-1 作用<sup>[17]</sup>。

1.3 其他

Zhang 等<sup>[18]</sup>从灰树花提取到一种脂肪酸组分和另外 3 种成分: 麦角甾醇、麦角甾醇衍生物和 1-油酰-2-亚油酰-3-棕榈酸甘油酯。其中脂肪酸组分含有棕榈酸、油酸和亚油酸等。它们对环氧合酶有一定抑制作用。

2 药理作用

2.1 免疫调节作用

2.1.1 灰树花多糖的构效与量效关系 灰树花多糖的结构以  $\beta$ -葡聚糖为主,  $\beta$ -葡聚糖通过与巨噬细胞、中性粒细胞等免疫细胞上的受体结合从而发出增强或抑制的信号, 增强的信号有吞噬作用、脱颗粒作用、刺激细胞因子的合成与释放等, 而 B 细胞上的 CD5 受体却表达抑制的信号;  $\beta$ -葡聚糖受体包括 CR3、CD5 和 dectin-1 等, 特别是 dectin-1 的发现, 有助于更深入地认识  $\beta$ -葡聚糖的免疫识别作用<sup>[19]</sup>。

灰树花多糖的细胞因子诱导活性可受本身的相对分子质量和分支度影响, Okazaki 等<sup>[13]</sup>发现, 灰树花 grifolan 组分和核盘菌多糖 (SSG) 基本结构相

同,都为 $\beta(1\rightarrow3)$ 葡聚糖,SSG在体外并不能诱导巨噬细胞产生细胞因子,但是经部分脱支链处理后却能显示出诱导活性,这表明 $\beta(1\rightarrow3)$ 葡聚糖的分支度对细胞因子诱导活性有重要作用;实验还将 grifolan 组分分离成4种馏份,其中最高相对分子质量( $\geq 450\ 000$ )的馏份表现出最强的TNF- $\alpha$ 诱生活性,这些结果都表明多糖的相对分子质量与分支度对多糖的细胞因子诱生活性有重大的影响。

在一项I/II期的乳腺癌患者临床试验中,发现了一定的量效关系,为了检测乳腺癌患者口服灰树花多糖能否产生免疫效应,Deng等<sup>[20]</sup>给不同组的乳腺癌患者口服不同剂量的灰树花多糖,每天2次,连续3周。在实验的不同时期检测患者外周血各种细胞因子和免疫细胞的变化,得到不同的反应曲线。试验中剂量高达10 mg/(kg·d)也没有发现毒性反应,并且不同免疫效应的反应曲线的“最适剂量”不同,当口服剂量增加时,对某种免疫效应表现出增强的作用,对另一种却有可能是减弱的,这可能与多糖含有多种不同的组分有关。因此,选择合适的剂量显得尤为重要,当剂量为5~7 mg/(kg·d)时能达到比较好的效果。

**2.1.2 灰树花的免疫效应** 灰树花多糖是一种有效的免疫调节剂,能同时提高机体的非特异性免疫和特异性免疫<sup>[21]</sup>,从而增强机体抵抗病原体和抗癌能力。Kodama等<sup>[21]</sup>研究灰树花D-组分如何增强C3H/HeJ小鼠机体免疫力时,发现其能同时提高机体的非特异性免疫和特异性免疫。在给药4 h后,C3H/HeJ小鼠体内的CD69和CD86表达都增强,提示D-组分对巨噬细胞和树突状细胞等有活化作用。而在特异性免疫调节中,D-组分对正常小鼠和荷瘤小鼠的作用有很大区别,主要表现在不同小鼠体内某些免疫分子浓度的不同(表2)。在正常小鼠中,D-组分以增强体液免疫为主,而在荷瘤小鼠中以增强细胞免疫为主,从而增强细胞毒性T细胞对肿瘤细胞的细胞毒作用。

Kodama等<sup>[22]</sup>就有关D-组分对自然杀伤细胞(NK)的促进作用进行了研究,连续3 d对C3H/HeJ荷瘤小鼠ip给予D-组分,结果发现D-组分极大地增强NK细胞上CD223的表达以及对淋巴瘤细胞的细胞毒性。同时还发现巨噬细胞上CD86的表达增强,血清IL-12的浓度增加。这些结果表明D-组分可能通过促进巨噬细胞释放IL-12从而增强自然杀伤细胞的细胞毒性。最近,有学者发现灰树花多糖

表2 D-组分对正常小鼠和荷瘤小鼠免疫功能的影响

Table 2 Effects of D-fraction on immunity in normal and tumor-bearing mice

| 免疫分子          | 正常小鼠 | 荷瘤小鼠 |
|---------------|------|------|
| IFN- $\gamma$ | ↑↑   | ↑↑   |
| IL-10         | ↑↑   | ↓↓   |
| IL-4          | —    | ↓↓   |
| IL-12         | ↑    | ↑↑   |
| CD69          | ↑↑   | 不详   |
| CD86          | ↑↑   | 不详   |
| IgE           | ↑↑   | 不详   |

↑-增加 ↑↑-显著增加 —-变化不大 ↓↓-显著减少

↑-increase ↑↑-increase significantly

—-no significant change ↓↓-decrease significantly

MD-组分可以分别促进正常C3H/HeJ小鼠和经过Cyclophosphamide处理的粒细胞减少小鼠模型血清中粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的产生,并且在后者表现的效果更加显著,持续时间更长。这对粒细胞的生成和动员有重大作用,从而增加外周血和脾脏的粒细胞数目,增强免疫力。这有望降低癌症病人放疗或化疗后发生感染的危险<sup>[23]</sup>。

## 2.2 抗肿瘤作用

**2.2.1 诱导细胞凋亡和维生素C协同增效作用** 灰树花的有效成分不但可以通过宿主的免疫系统间接杀伤癌细胞,而且还可以直接诱导癌细胞的凋亡。Konno<sup>[24]</sup>提到体外培养的人类前列腺癌PC-3细胞当接触灰树花D-组分后24 h内,观察到有超过95%的细胞死亡,病理学观察到死亡的细胞有气泡状结构,经组织和分子分析证实极有可能发生了细胞凋亡。几年后,Konno<sup>[25]</sup>不但对人前列腺癌进行凋亡诱导研究,还扩大到人的膀胱癌(T24)、肾癌(ACHN)、乳腺癌(MCF-7)、肺癌(A549)、胃癌(AGS)、肝癌(HepG2)、脑瘤(U-89)和白血病癌细胞(HL-60);此外还加入3种犬类肿瘤细胞:乳腺肿瘤细胞(CF33)、结缔组织肿瘤细胞(CF21)和淋巴瘤细胞(CL-1);采用体外给药的方式,通过单用灰树花D-组分和联用维生素C的方式进行试验,结果显示维生素C与灰树花D-组分联合应用会产生显著的抑癌或诱导凋亡的效果,能使灰树花的剂量减少却获得原来单用灰树花的抑癌或诱导凋亡的效果;其次灰树花D-组分对不同组织类型的细胞所表现的抑癌或者诱导凋亡的效果也有所不同:对ACHN(肾)、A549(肺)、AGS(胃)无作用,对MCF-7(乳腺)和HepG2(肝)仅表现生长抑制,

其余的均能被诱导细胞凋亡。

**2.2.2 作为化疗等药物的辅助剂** Louie 等<sup>[26]</sup>将灰树花 D-组分 (200  $\mu\text{g/mL}$ ) 和 IFN- $\alpha$  (10 000 U/mL) 联合应用于体外膀胱癌细胞的抑制试验, 结果抑制率从原来单用 20 000 U/mL IFN- $\alpha_{2b}$  时的 50% 提高到 75%, 比单独用 50 000 U/mL IFN- $\alpha_{2b}$  获得的抑制率 (66%) 还要高。灰树花多糖不但可以增强某些药物的疗效, 还可以减少它们的不良反应。顺铂是一种广谱的抗肿瘤药物, 但是它同时可以引起严重的不良反应; 因此 Masuda 等<sup>[27]</sup>进行顺铂与灰树花多糖联合应用的研究, 发现联合应用比单独用顺铂的抗肿瘤作用有所增强, 并且能够增加集落刺激因子的表达和减少中毒性肾损害。

**2.2.3 抗肿瘤转移** Masuda 等<sup>[28]</sup>利用 MD-组分进行了抑制癌细胞转移的研究。腹腔给药的时间影响抗癌细胞转移的效果, 在接种肿瘤细胞之前给药产生的抑制效果明显优于在接种肿瘤细胞之后给药。并且, 在去除 NK 细胞的小鼠做同样的实验, 其表现出来的抗转移能力远不及有 NK 细胞的小鼠, 这表明 NK 细胞对于抗肿瘤转移作用很重要; 研究显示, MD-组分抑制肿瘤细胞转移的机制有两种: 一种是通过激活 NK 细胞和抗原提呈细胞, 另一种是通过抑制血管内皮细胞分泌 ICAM-1 阻止肿瘤细胞黏附在血管上。

**2.2.4 抗肿瘤临床试验** 在灰树花多糖的抗肿瘤研究中, 目前临床试验较少。在最近的一项临床实验中, 刘安等<sup>[29]</sup>进行了灰树花多糖抗肿瘤作用的临床观察; 将 120 例 IIIb 期或 IV 期的食管癌、胃癌、原发性肝癌、乳腺癌和支气管肺癌病人随机分为两组, 对照组口服灵芝破壁孢子粉胶囊, 结果表明灰树花比较有效地改善病人的症状, 具有抑制肿瘤作用, 其作用比口服灵芝破壁孢子粉胶囊更为有效。

### 2.3 抗炎、抗氧化

Zhang 等<sup>[18]</sup>从灰树花菌丝中分离提纯出 1 种脂肪酸和 3 种化合物, 它们在体外都显示出抗氧化和抑制环氧合酶 (COX) 的作用。其中, 当质量浓度为 100  $\mu\text{g/mL}$  时, 脂肪酸、麦角甾醇和麦角甾醇衍生物对脂质体过氧化反应的抑制率分别为 79%、48%、42%, 它们对 COX 的抑制作用见表 3。另外, 周昌艳等<sup>[30]</sup>采用化学发光法, 以  $\text{IC}_{50}$  的大小衡量样品对自由基的清除能力, 从而比较直观地看出各提取物对自由基的清除能力。结果表明灰树花各提取物对超氧阴离子自由基、羟基自由基有一定的清除作用。

表 3 4 种组分对 COX ( $250 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的抑制率  
Table 3 Inhibitory rate of COX enzyme ( $250 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )  
by four fractions

| 组 分                 | 抑制率/% |       |
|---------------------|-------|-------|
|                     | COX-1 | COX-2 |
| 脂肪酸                 | 98    | 99    |
| 麦角甾醇                | 37    | 37    |
| 麦角甾醇衍生物             | 55    | 70    |
| 1-油酰-2-亚油酰-3-棕榈酸甘油酯 | 67    | 4     |

### 2.4 调节血糖

大量研究证明, 灰树花多糖具有调节血糖的作用。从灰树花子实体粉末到 X-组分<sup>[10]</sup>, 再到后来的 SX-组分<sup>[11]</sup>, 人们对灰树花调节血糖的作用也有进一步了解。Preuss 等<sup>[14]</sup>以遗传性高血压大鼠 (SHR) 为实验对象, 喂食分别加有 SX-组分和吡格列酮 (Pioglitazone) 的饲料, 发现 SX-组分的降糖效果与吡格列酮相似, 能提高小鼠的葡萄糖耐量以及增强其对外源性胰岛素的敏感性。另外, Hong 等<sup>[15]</sup>还发现灰树花子实体中一种  $\alpha$ -葡聚糖 (MT- $\alpha$ -glucan) 能显著降低 2 型糖尿病小鼠的体质量、空腹血糖、血清胰岛素、胆固醇、游离脂肪酸等, 这可能与 MT- $\alpha$ -glucan 作用于胰岛素受体, 改善外周胰岛素抵抗以及增加胰岛素的敏感性有关。

### 2.5 抗高血脂, 预防肥胖

Kubo 等<sup>[31]</sup>研究灰树花对高脂血症的治疗作用, 用加灰树花粉末的高胆固醇饲料喂养大鼠, 发现大鼠血液中胆固醇、三酰甘油和磷脂量比喂食正常饲料组的低, 并且粪便中胆固醇排泄和胆汁酸排泄都有不同程度的增加, 说明灰树花具有明显的增加脂质代谢与降血脂的功效; 同时, 试验期间测量了大鼠的体质量, 高胆固醇饮食组的大鼠体质量明显增加, 而灰树花组较前者体质量的增加量明显减少, 也可看出灰树花有很好的减肥效果, 从而预防肥胖症及其相关疾病如糖尿病、高血压等的发生。灰树花具有很好的抗高血脂作用, 因而也能有效预防动脉粥样硬化<sup>[32]</sup>, 从而减少心血管疾病的发生。

### 2.6 抗病毒

灰树花对多种病毒如肝炎病毒、单纯疱疹病毒 (HSV) 和流感病毒有抑制作用。Gu 等<sup>[33]</sup>的研究显示, 灰树花 D-组分联合干扰素 (interferon) 对抑制乙型肝炎病毒 DNA 的复制有协同作用。灰树花或许能为慢性肝炎的治疗提供一种新思路, 这有待于对灰树花抗病毒机制不断地进行探索以及更多动物

实验确保其安全有效。随后对灰树花提取物对 HSV-1 病毒作用的研究结果表明, 从灰树花中提取的一种蛋白质 (GFAHP) 在体外可直接杀灭 HSV-1 病毒以及减轻病毒感染引起的严重症状, 而对阻止病毒的吸附和复制则无作用<sup>[17]</sup>。Obi 等<sup>[34]</sup>研究表明灰树花提取物通过促进包括 TNF- $\alpha$  在内的某些细胞因子的释放从而抑制流感病毒生长, 这或许有利于预防和治疗流感病毒的感染。

## 2.7 抗辐射

汪维云<sup>[35]</sup>探讨了灰树花多糖对受射线照射小鼠的防护作用, 分别 ig 给予剂量为 100、200、300 mg/(kg·d) 灰树花多糖和水作为对照共 4 组处理, 研究灰树花多糖的抗辐射作用, 结果表明灰树花多糖对受辐射的小鼠有明显的防护作用, 可以延长平均存活时间, 提高骨髓的 DNA 水平。

## 3 结语

灰树花的药理作用涉及免疫调节、抗肿瘤、调节血糖、抗高血脂、抗病毒等多方面, 而各自的细胞和分子机制还需更深入的研究, 这可能需要进一步对灰树花的化学成分 (特别是多糖类) 进行纯化<sup>[3]</sup>, 以避免不同成分的干扰。王宝琴等<sup>[36]</sup>对灰树花  $\beta$ -葡聚糖进行遗传毒性研究, 结果显示无致突变作用, 对雄性小鼠生殖细胞无毒性作用。另外, 在一项随机分组双盲实验中, 28 名健康受试者服用灰树花多糖期间没有出现明显不适和不良反应<sup>[37]</sup>。这些都为灰树花多糖走向临床应用作了必要的准备。但是到目前为止, 灰树花的抗肿瘤、免疫调节和抗糖尿病作用只为 C 级临床证据<sup>[38]</sup>, 临床试验还比较滞后。为使灰树花走向临床应用, 临床随机双盲试验及其分子作用机制的研究还有待进一步开展。

灰树花除了本身的抗肿瘤作用, 还能降低肿瘤患者化疗后的不良反应和增强常规化疗药物的抗肿瘤作用。因此, 灰树花有望作为临床的抗肿瘤药物, 还可作为常规化疗的辅助药物, 具有广阔的应用前景。此外, 由于灰树花具有的免疫调节、降血糖、抗高血脂等作用, 国外以 MD-组分和 SX-组分为主要成分的相关产品已经投入市场, 国内也有相关的产品问世, 灰树花保健品存在着巨大的市场潜力。

## 参考文献

[1] 陶文沂. 药食用真菌生物技术 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2007.  
[2] Masuda Y, Kodama N, Nanba H. Macrophage J774.1 cell is activated by MZ-Fraction (Klasma-MZ) polysaccharide

in *Grifola frondosa* [J]. *Mycoscience*, 2006, 47(6): 360-366.  
[3] Kodama N, Mizuno S, Nanba H, *et al.* Potential antitumor activity of a low-molecular-weight protein fraction from *Grifola frondosa* through enhancement of cytokine production [J]. *J Med Food*, 2010, 13(1): 20-30.  
[4] Cui F J, Tao W Y, Xu Z H, *et al.* Structural analysis of anti-tumor heteropolysaccharide GFPS1b from the cultured mycelia of *Grifola frondosa* GF9801 [J]. *Bioresour Technol*, 2007, 98(2): 395-401.  
[5] Yang B K, Gu Y A, Jeong Y T, *et al.* Chemical characteristics and immuno-modulating activities of exopolymers produced by *Grifola frondosa* during submerged fermentation process [J]. *Int J Biol Macromol*, 2007, 41(3): 227-233.  
[6] 冯慧琴, 杨庆尧, 杨晓彤, 等. 灰树花子实体多糖和菌丝体多糖的比较分析 [J]. 华东师范大学学报: 自然科学版, 2001, (3): 91-96.  
[7] 茅仁刚, 林东昊, 洪筱坤, 等. 灰树花活性多糖的研究进展 [J]. 中草药, 2003, 34(2): 附 2-附 5.  
[8] Nanba H, Hamaguchi A, Kuroda H. The chemical structure of an antitumor polysaccharide in fruit bodies of *Grifola frondosa* (maitake) [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 1987, 35(3): 1162-1168.  
[9] Nanba H, Kubo K. Antitumor substance extracted from grifola [P]. US: US5854404, 1998-12-29.  
[10] Kubo K, Aoki H, Nanba H. Anti-diabetic activity present in the fruit body of *Grifola frondosa* (Maitake). I [J]. *Biol Pharm Bull*, 1994, 17(8): 1106-1110.  
[11] Zhuang C, Kawagishi H, Preuss H G. Glycoprotein with antidiabetic, antihypertensive, antiobesity and antihyperlipidemic effects from *Grifola frondosa*, and a method for preparing same [P]. US: US07214778, 2007-05-08.  
[12] Tada R, Adachi Y, Ishibashi K I, *et al.* An unambiguous structural elucidation of a 1,3- $\beta$ -D-glucan obtained from liquid-cultured *Grifola frondosa* by solution NMR experiments [J]. *Carbohydr Res*, 2009, 344(3): 400-404.  
[13] Okazaki M, Adachi Y, Ohno N, *et al.* Structure-activity relationship of (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucans in the induction of cytokine production from macrophages, *in vitro* [J]. *Biol Pharm Bull*, 1995, 18(10): 1320-1327.  
[14] Preuss H G, Echard B, Bagchi D, *et al.* Enhanced insulin-hypoglycemic activity in rats consuming a specific glycoprotein extracted from maitake mushroom [J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 306(1-2): 105-113.  
[15] Hong L, Xun M, Wutong W. Anti-diabetic effect of an alpha-glucan from fruit body of maitake (*Grifola frondosa*) on KK-Ay mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2007, 59(4): 575-582.

- [16] Nie X H, Shi B J, Ding Y T, *et al.* Preparation of a chemically sulfated polysaccharide derived from *Grifola frondosa* and its potential biological activities [J]. *Int J Biol Macromol*, 2006, 39(4-5): 228-233.
- [17] Gu C Q, Li J W, Chao F, *et al.* Isolation, identification and function of a novel anti-HSV-1 protein from *Grifola frondosa* [J]. *Antiviral Res*, 2007, 75(3): 250-257.
- [18] Zhang Y J, Mills G L, Nair M G. Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant compounds from the mycelia of the edible mushroom *Grifola frondosa* [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50(26): 7581-7585.
- [19] Goodridge H S, Wolf A J, Underhill D M. Beta-glucan recognition by the innate immune system [J]. *Immunol Rev*, 2009, 230(1): 38-50.
- [20] Deng G, Lin H, Seidman A, *et al.* A phase I/II trial of a polysaccharide extract from *Grifola frondosa* (Maitake mushroom) in breast cancer patients: immunological effects [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2009, 135(9): 1215-1221.
- [21] Kodama N, Murata Y, Nanba H. Administration of a polysaccharide from *Grifola frondosa* stimulates immune function of normal mice [J]. *J Med Food*, 2004, 7(2): 141-145.
- [22] Kodama N, Asakawa A, Inui A, *et al.* Enhancement of cytotoxicity of NK cells by D-fraction, a polysaccharide from *Grifola frondosa* [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(3): 497-502.
- [23] Ito K, Masuda Y, Yamasaki Y, *et al.* Maitake beta-glucan enhances granulopoiesis and mobilization of granulocytes by increasing G-CSF production and modulating CXCR4/SDF-1 expression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(10): 1189-1196.
- [24] Konno S. Maitake D-fraction: apoptosis inducer and immune enhancer [J]. *Altern Compl Ther*, 2004, 7(2): 102-107.
- [25] Konno S. Synergistic potentiation of D-fraction with vitamin C as possible alternative approach for cancer therapy [J]. *Int J Gen Med*, 2009, 30(2): 91-108.
- [26] Louie B, Rajamahanty S, Won J, *et al.* Synergistic potentiation of interferon activity with maitake mushroom d-fraction on bladder cancer cells [J]. *BJU Int*, 2010, 105(7): 1011-1015.
- [27] Masuda Y, Inoue M, Miyata A, *et al.* Maitake  $\beta$ -glucan enhances therapeutic effect and reduces myelosuppression and nephrotoxicity of cisplatin in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2009, 9(5): 620-626.
- [28] Masuda Y, Murata Y, Hayashi M, *et al.* Inhibitory effect of MD-Fraction on tumor metastasis: involvement of NK cell activation and suppression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in lung vascular endothelial cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(6): 1104-1108.
- [29] 刘安, 臧立华, 孙庆济. 灰树花多糖抗肿瘤作用的临床观察 [J]. 山东轻工业学院学报: 自然科学版, 2008, 22(2): 43-45.
- [30] 周昌艳, 唐庆九, 王军, 等. 灰树花提取物清除氧自由基的研究 [J]. 菌物研究, 2006, 4(3): 31-34.
- [31] Kubo K, Nanba H. Anti-hyperliposis effect of maitake fruit body (*Grifola frondosa*). I [J]. *Biol Pharm Bull*, 1997, 20(7): 781-785.
- [32] Mori K, Kobayashi C, Tomita T, *et al.* Antiatherosclerotic effect of the edible mushrooms *Pleurotus eryngii* (Eringi), *Grifola frondosa* (Maitake), and *Hypsizygus marmoreus* (Bunashimeji) in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Nutr Res*, 2008, 28(5): 335-342.
- [33] Gu C Q, Li J W, Chao F H. Inhibition of hepatitis B virus by D-fraction from *Grifola frondosa*: Synergistic effect of combination with interferon- $\alpha$  in HepG 22.2.15 [J]. *Antiviral Res*, 2006, 72(2): 162-165.
- [34] Obi N, Hayashi K, Miyahara T, *et al.* Inhibitory effect of TNF- $\alpha$  produced by macrophages stimulated with *Grifola frondosa* extract (ME) on the growth of influenza A/Aichi/2/68 virus in MDCK cells [J]. *Am J Chin Med*, 2008, 36(6): 1171-1183.
- [35] 汪维云. 灰树花多糖的抗辐射作用研究 [J]. 安徽农业大学学报, 2003, 30(2): 210-212.
- [36] 王宝琴, 张彬彬, 徐泽平, 等. 灰树花  $\beta$ -葡聚糖的遗传毒性试验 [J]. 毒理学杂志, 2008, 22(5): 407-408.
- [37] Glauco S, Jano F, Paolo G, *et al.* Safety of maitake D-fraction in healthy patients: assessment of common hematologic parameters [J]. *Altern Compl Ther*, 2004, 10(4): 228-230.
- [38] Ulbricht C, Weissner W, Basch E, *et al.* Maitake mushroom (*Grifola frondosa*): systematic review by the natural standard research collaboration [J]. *J Soc Integr Oncol*, 2009, 7(2): 66-72.