

冬虫夏草属真菌化学研究概况

辽宁中医学院(沈阳 110032) 赵余庆* 于 明 陈立君
大连市友谊医院药剂科 高越文
大连市中医院药剂科 高 志

摘 要 对冬虫夏草及同属真菌类植物化学成分(核苷类、多糖、糖醇和甾醇类、脂肪酸类、氨基酸类、微量元素及维生素类等)的研究概况给予总结和比较,为进一步开发应用提供理论依据。

关键词 冬虫夏草属真菌 化学成分 成分比较

冬 虫 夏 草 *Cordyceps sinensis* (Berk) Sacc. 为麦角科虫草属的药用真菌,主产于四川、青海、西藏、云南、贵州等海拔 4 000~5 000 m 的山中草甸土中,药材为冬虫夏草菌的子座及其寄主蝙蝠蛾科昆虫草蝙蝠 *Hepialus armoricanus* Oberthur 等幼虫尸体的复合体,为较常用的名贵中药材之一。冬虫夏草具有益精髓、补虚损、保肺、益肾、止血、化痰等功效,主要用于虚劳咳嗽、咯血盗汗、阳痿遗精、腰膝酸软等症^[1]。现代药理证明冬虫夏草具有扩张支气管,控制心跳、镇静催眠、雄激素样等作用,还具有抗癌活性和抑制病菌、提高机体免疫功能等作用^[2]。我国在 80 年代初已经开始了人工培养冬虫夏草菌丝体的研究工作,并取得了很大进展。国家卫生部自 1987 年以来陆续批准了“宁心宝胶囊”(治疗心律失常)、“金水宝胶囊”(治疗性功能底下、高脂血症、慢性支气管炎等)及“至灵胶囊”(治疗慢性肾功能不全、慢性肾炎、慢性乙肝等)等冬虫夏草制剂用于临床^[3,4]。由于独特的药用价值和广泛的药理作用,冬虫夏草已经引起了国内外学者的高度重视,研究人员对冬虫夏草及同属真菌类植物进行了广泛深入的化学研究,以开发新药源,满足国

内外市场的需求。现将这方面近 10 年的研究概况综述如下。

1 冬虫夏草属真菌的化学成分

1.1 核苷类:50 年代初,我国报道了从冬虫夏草中分得冬虫夏草素(cordycepin)。近年来,研究人员又从冬虫夏草中分得腺嘌呤、腺苷、尿嘧啶,并从冬虫夏草的人工发酵产物中证实了腺苷等成分的存在。邢振荣等采用 HPLC 法分别确定了四川产冬虫夏草中尿嘧啶、尿苷、腺嘌呤、脱氧腺苷等核苷类成分的存在,并测定了它们各自的含量^[5]。刘静明等从我国长春蛹虫草菌丝中分得腺嘌呤、腺苷和虫草素,其中腺嘌呤和虫草素尚属首次从菌丝体中分得^[6]。李晓明等 90 年代初报道,用 Dowex-1-CI 树脂从虫草菌蝙蝠蛾被孢霉(*Mortierella hepiali*)的发酵液中提得了收率为 0.28% 的腺苷^[7]。

1.2 糖醇、甾醇类:80 年代初,我国学者先后从冬虫夏草、凉山虫草 *C. liangshanensis* Zang, Liu et Hu、亚香棒虫草 *C. harakesli* Gray 中分得 *D*-甘露醇、草糖、麦角甾醇、麦角甾醇过氧化物(5 α , 8 α -epidioxy-5 α -ergosta-6, 22-dien-3 β -ol)^[8]。台湾学者从虫草中分得麦角甾醇- β -*D*-吡喃葡萄糖苷和 2,2-二羟

* Address ZhaoYuqing, Liaoning College of Traditional Chinese Medicine, Shenyang

赵余庆 男,1983 年 1 月毕业于辽宁中医学院中药系,学士学位。1989 年 9 月毕业于沈阳药科大学天然药化专业,理学硕士。1995 年被辽宁中医学院破格晋升为教授、硕士生导师,一直从事中药化学教学和天然产物化学研究及新药研究工作。在人参、西洋参、刺五加、红毛五加等五加科植物化学研究方面发表学术论文 50 余篇,出版著作 4 部(主编 2 部,副主编 2 部),主持新药开发工作 20 余项,批准上市 10 余项,获省级以上科技成果 5 项,两次被辽宁省政府授予“青年优秀科技工作者”称号。

基麦角甾醇^[9]。刘静明等从人工培养的蛹虫草中分得β-谷甾醇、D-甘露醇和麦角甾醇^[6]。

1.3 多糖类:70年代后期,国外学者从冬虫夏草中分得虫草多糖。Tadashi等报道从冬虫夏草同属菌类蝉花*C. cicadicola* Tang的碱溶性提取物中分得一水溶性葡聚糖CI-6P, $[\alpha]_D^{20} + 7.30^\circ (c, 0.3, 0.5 \text{ mol/L NaOH})$ 。经凝胶色谱测定其分子量为21 000。经甲基化分析、过碘酸氧化、Smith降解、酶水解、部分酸水解和¹³CNMR光谱分析,该葡聚糖具有多分支结构,并具有抗S₁₈₀活性^[10]。李晓明等对冬虫夏草菌发酵滤液中多糖的研究结果表明,虫草菌滤液中的多糖由葡萄糖、甘露糖和半乳糖组成,各组分的摩尔比为甘露糖-半乳糖-葡萄糖=1:0.47:0.10^[11]。

1.4 脂肪酸、酯、烷烃及其它类:我国学者曾先后报道从冬虫夏草、凉山虫草中分得硬脂酸、软脂酸和胆甾醇软脂酸酯。台湾学者采用反相HPLC法从冬虫夏草中分离鉴定了12个脂肪酸成分,其中4个主要成分为软脂酸、硬脂酸、油酸、亚油酸和一个微量的十七烷酸^[8]。黄起鹏报道采用GC-MS联用及计算机检索法对冬虫夏草弱极性部分化学成分进行研究,确定了8种脂肪酸、4种烷烃、1个三烷基取代苯酚、1个烯醇和1个烯醛。并经柱层析分得结晶态单质硫磺^[9]。靳朝东报道,我国学者从冬虫夏草的子囊壳中提得一活性成分(H₁-A),并用于治疗肾炎和尿毒症^[12]。

冬虫夏草除含有上述成分外,还含有氨基酸(20多种)、蛋白质(20%以上)、多糖(10%以上)、各种维生素(Vit B₁, Vit B₂, Vit B₁₂, Vit C, 烟酸和烟酰胺等)及多种微量元素^[13,14]。

2 冬虫夏草真菌化学成分比较

我国学者曾对冬虫夏草和亚香棒虫草,香棒虫草*C. barnesii* Thwaites,凉山虫草,秦巴蛹虫草和桑、柞蛹虫草,人工蛹虫草等的化学成分进行了大量的比较研究,扩大了冬虫夏草的药用资源。

2.1 亚香棒虫草(霍克斯虫草):郭锡勇等对贵州产冬虫夏草和霍克斯虫草成分的比较研究表明,二者均含有生物碱和甾醇成分,认为霍克斯虫草可作为虫草代用品^[13]。

2.2 桑、柞蚕蛹虫草:张甲生等人的研究结果显示,桑、柞蚕蛹虫草与冬虫夏草3种虫草中17种游离氨基酸总量分别为4 255.7, 1 608.5和1 875.5 mg/100 g,比王浆高1.9~6.8倍。其中11种人体必需、半必需氨基酸和10种药用氨基酸的含量分别为占总含量的60.4%, 67.1%, 57.7%和68.3%, 66.0%, 65.7%,为前二者代替后者药用提供了科学依据^[15]。

2.3 人工蛹虫草:彭国平等的研究结果表明,人工蛹虫草中主要活性成分虫草素的含量(HPLC法测定)比西藏产冬虫夏草的含量高,与抗肿瘤活性实验结果相符(前者的活性比后者高2倍左右);两者总氨基酸含量均为22%,人工蛹虫草中除不含有组氨酸外,其余氨基酸含量与冬虫夏草中的相似;定性研究结果显示(TLC法)两者间的成分类似(均含有腺嘌呤、腺苷、尿嘧啶斑点);微量元素测试结果表明,两者间各元素含量有一定差异,但基本在同一数量级上^[16]。

2.4 蔗蛾虫草及人工培养菌丝体:詹松等对广东湛江产蔗蛾虫草和人工培养菌丝体及四川产冬虫夏草中所含的氨基酸、甘露醇、生物碱、有机酸和甾醇类成分进行了比较分析。结果表明,三者的氨基酸种类相同,但前两者的总氨基酸含量偏低。甘露醇的含量分别为6.05%和3.52%。冬虫夏草的二次测试结果分别为11.41%和10.03%。三者的紫外光谱图(乙醇提取液,270 nm处测定)基本相似。化学成分预试和薄层层析结果证明三者所含生物碱、有机酸及甾醇类成分基本一致^[17,18]。

2.5 金针虫草:舒树芳对贵州产金针虫草*C. agriota*和冬虫夏草中所含氨基酸的分析测定结果比较表明,冬虫夏草含17种氨基酸,而金针虫草含有15种与冬虫夏草相同的

氨基酸^[19]。

2.6 新疆冬虫夏草:丘翠娥等报道,新疆阿尔泰地区产新疆虫草 *C. gracilis* (Grav) Dur et Mont 在新疆亦作冬虫夏草入药。化学成分分析结果表明,新疆虫草含有与冬虫夏草相同的活性成分虫草酸(*D*-mannitoe)及游离氨基酸(纸层和薄层色谱)。从其水解氨基酸中检出 17 种氨基酸,主要有谷氨酸(2.72%)、精氨酸(2.34%)及亮氨酸(2.00%)等。其氨基酸组成和含量与冬虫夏草氨基酸基本相同,且总氨基酸含量略高于冬虫夏草(17.27%)^[20]。

2.7 冬虫夏草菌丝体:邢振荣对四川产冬虫夏草和浙江产虫草头孢菌丝体中营养成分的测定结果表明,二者核苷类化合物含量较接近,核黄素含量基本相同,但硫胺素(Vit B₁)含量菌丝体明显高于后者,后者 Vit C 含量提高,前者却没有,但前者含有 β -胡萝卜素^[5]。张治针课题组对从青海甘南地区采集的冬虫夏草品种经分离所得的菌株进行培养,通过显微和形态观察鉴定为中国拟青霉 *Paecilomyces sinensis* sp. nov., 并对上述菌株经发酵的产物与天然冬虫夏草进行化学分析和对比,结果表明:二者均含有人体所必需的各种主要氨基酸,但前者含量较低。通过质谱仪测定了 58 种微量元素,发酵产物中 Zn, B, Cd, Pt, Br 的含量均比天然冬虫夏草的高,但却不含 Be, Se, Tm, Lu 4 种元素。通过 HPLC 对所含活性成分腺苷进行含量测定,结果显示发酵产物所含的腺苷比天然冬虫夏草所含的要低^[21]。

2.8 细脚拟青霉(固培物):陈召南对四川产冬虫夏草和浙江科学院亚热带作物研究所产的细脚拟青霉(固培物,简称 72#)的成分分析结果表明,二者除有机酸外,甾醇类、糖醇和生物碱类化合物的薄层色谱图基本一致;定量分析表明二者的 *D*-甘露醇和氨基酸的活性有机成分基本一致,微量元素也很接近^[22]。

2.9 人工虫草菌丝体:杨革对青海产天然冬

虫夏草(特级)、四川产天然冬虫夏草(二级)、虫草头孢菌丝粉和虫草菌丝浸膏进行了氨基酸成分分析,测定结果表明,4 种虫草样品均含 17 种氨基酸,且均以谷氨酸含量为最高,胱氨酸含量偏低,其中虫草头孢菌丝粉的氨基酸含量为 25.684%,高于天然青海产虫草的氨基酸含量(19.061%);4 种样品人体必需氨基酸含量较为丰富,占氨基酸总量的 42.757%~68.655%,总氨基酸含量虽稍有差异,但其中中性、酸性、碱性及必需氨基酸在总量中所占的比例基本是一致的,且均以中性氨基酸含量较高为共同特点^[23]。

2.10 人工菌丝(粉):陈勇用 HPLC 法对冬虫夏草和亚香棒虫草不同部位中的腺苷含量进行了测定,检测波长 260 nm,流动相:0.3%冰醋酸水溶液-甲醇(93:7),柱温为 45℃。结果表明:子实体中腺苷含量分别为全虫草和虫体的 1.8 倍和 3.0 倍,但亚香棒虫草各部位腺苷含量均低于冬虫夏草^[24]。郭澄等用 HPLC 法对蛹虫草菌丝体及其制剂中的腺苷和虫草素的含量进行了测定。本法用 YWGC₁₈ 不锈钢柱,磷酸二氢钠-氢氧化钠缓冲液(pH 6~8,加 1%四氢呋喃)为流动相。测定结果为由蛹虫草的菌丝制成的宁心宝中腺苷含量为 3.30% (mg/g)左右,金水宝中腺苷的含量为 1.6 (mg/g)左右。同时考察了提取方法,结果表明在人工菌丝体中二组分的线性关系良好。回收率满意,但在制剂中未测出虫草素^[25]。陈博等采用反相 HPLC 法,以甲醇-pH 4.0 磷酸盐缓冲液(10:90)为流动相,检测波长为 258 nm,测定了冬虫夏草、发酵虫草菌粉与虫草头孢菌粉中尿苷、鸟苷及腺苷的含量。结果表明三者中尿苷含量按归一化法计均大于 30%,并且菌粉 A 和 B 中,尿、鸟、腺三苷总量按归一化法分别为 55.8%和 74.8%^[26]。

2.11 西藏虫草和四川产野生虫草:汪宝琪等采用薄层色谱法(高锰酸钾-联苯胺显色, $\lambda_s=295$ nm, $\lambda_R=370$ nm,双波长反射锯齿形扫描)测得西藏虫草中 *D*-甘露醇的含量为

8.4%^[27]。王化远等用滴定分析法对冬虫夏草不同生长期子座虫体中甘露醇含量做了比较,结果显示:子座中含量不高于7%,虫体中甘露醇含量以第二生长期为最高,冬虫夏草中甘露醇总含量以第三生长期为最高,第一生长期为最低,甘露醇含量随子座发育成熟而增加^[28]

参考文献

- 1 中华人民共和国卫生部药典委员会编. 中华人民共和国药典. 二部. 北京:人民卫生出版社等,1990:81
- 2 张宏,等. 中西医结合杂志,1990,10(9):570
- 3 杨朝宽,等. 新药与临床,1990,9(5):279
- 4 胡世昭,等. 山西中医,1989,5(6):20
- 5 邢振荣,等. 现代应用药学,1989,6(2):18
- 6 刘静明,等. 中国中药杂志,1989,14(10):32
- 7 李晓明,等. 中国中药杂志,1990,15(1):40
- 8 Shi Shiaoming, *et al.* Phys Sci, 1989,37(6):382
- 9 黄起鹏,等. 中药材,1991,14(11):33
- 10 Tadashi I K, *et al.* Chem Pharm Bull, 1989,37(10):

2770

- 11 李晓明,等. 中国中药杂志,1989,14(2):95
- 12 靳朝东,等. 国外医药·植物药分册,1997,12(4):186
- 13 郭锡勇,等. 中草药,1990,21(3):109
- 14 支正良,等. 中国药科大学学报,1991,22(1):33
- 15 张甲生,等. 白求恩医科大学学报,1994,20(1):24
- 16 彭国平,等. 南京中医药大学学报,1996,12(5):26
- 17 詹松,等. 中国中药杂志,1990,15(10):35
- 18 詹松,等. 中药材,1993,16(4):30
- 19 舒树芳. 贵阳中医学院学报,1991,(2):47
- 20 丘翠娥,等. 中药材,1992,14(2):36
- 21 张治针,等. 北京医科大学学报,1998,30(1):28
- 22 陈召南. 中成药,1992,14(2):36
- 23 杨革. 氨基酸和生物资源,1997,19(3):35
- 24 陈勇. 江西中医学院学报,1998,10(1):32
- 25 郭澄,等. 中国中药杂志,1998,23(4):236
- 26 陈博,等. 中国生化药物杂志,1998,19(2):88
- 27 汪宝琪,等. 中草药,1995,26(4):189
- 28 王化远,等. 华西药理学杂志,1996,11(1):58

(1999-05-06 收稿)

1999-07-26 修回)

朱砂药理学及毒理学研究概况

中国医学科学院

药用植物研究所(北京 100094)

魏金锋*

尚伟芬

杨世林

协和医科大学

摘要 总结了历代医药文献对朱砂的作用和毒性的记载,并着重就近年来对朱砂药理学、毒理学研究进展作了综述。

关键词 朱砂 矿物药 药理 毒理

朱砂(cinnabaris)又名辰砂、丹砂,是由辰砂矿石经炮制而得。其化学成分主要为硫化汞(HgS),《中华人民共和国药典》规定朱砂中硫化汞含量不得低于96%^[1]。除HgS外,朱砂尚含铅、钡、镁、铁、锌、锰等25种微量元素^[2]。

朱砂作为药用在我国已有上千年的历史。由于朱砂具有较好的疗效,历代医药学家创造了许多名方,使用朱砂的方剂不断增加,而且应用广泛。临床上经常使用的含朱砂方剂、成药有几十种,其中有安宫牛黄丸、牛黄

清心丸、紫雪丹、至宝丹及朱砂安神丸等名贵中成药,特别是朱砂在小儿用中成药中应用尤为普遍。吕氏对宋代《太平惠民合剂局方》、明代《证治准绳》(五)“幼科”及四版《中华人民共和国药典》收录的含朱砂方剂统计结果表明,朱砂用药频率一般在10%左右,高者可达30%^[3]。在1995版《中国药典》^[4]收录的398种中成药处方中有47种含有朱砂,占总数的12%。由以上的统计结果可以看出在历代方剂中朱砂的用药频率是较高的,同时也说明历代中医药学家对朱砂的作用是肯定

* Address: Wei Jinfeng, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing

魏金锋 男,1985年毕业于白求恩医科大学,获学士学位。1992年毕业于中国预防医学科学院,获硕士学位。助理研究员。专业:毒理学。研究方向:药物毒理及新药安全性评价。