

虫草属真菌的生物活性成分

王尊生^{1,2}, 俞永信¹, 袁勤生¹

(1. 华东理工大学生物工程学院, 上海 200237; 2. 沈阳师范大学化学与生命科学学院, 辽宁 沈阳 110034)

摘 要: 虫草是传统草药和保健品, 虫草属真菌能够产生多种生物活性物质并具有广泛的药理作用和生理活性, 在肿瘤、自身免疫、炎症、心血管疾病、神经衰退和衰老的治疗和控制中起着重要作用。因此, 近年来, 虫草属真菌的代谢产物的研究和开发一直受到关注。先后分离出 7 种麦角甾醇类化合物, 5 种萘醌衍生物和 4 种吡啶酮类化合物。这些化合物在抗肿瘤、抗炎症、免疫调节、增强肾衰竭病人的肾功能、抗疟疾和细胞毒等功能方面具有明显的效果。现对近年来发现的虫草属真菌特殊活性成分结构进行了系统的归纳和总结, 为进一步开发虫草资源提供参考。

关键词: 虫草属; 真菌; 生物活性

中图分类号: R284.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2004)10-附 8-04

Bioactive components of *Cordyceps* (Fr.) Link fungi

WANG Zun-sheng^{1,2}, YU Yong-xin¹, YUAN Qin-sheng¹

(1. Institute of Bioengineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China;

2. Institute of Chemistry and Life Science, Shenyang Normal University, Shenyang 110034, China)

Key words: *Cordyceps* (Fr.) Link; fungi; bioactivity

虫草是一种寄生真菌, 全世界报道约有 400 种。此属中部分种具有药用保健功能并有着悠久的药用历史。如冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc.、蝉花 *C. sobolifera* (Hill.) Berk. et Br.、蛹虫草 *C. militaris* (L.) Link 和大团囊虫草 *C. ophioglossoides* (Ehr. ex Fr.) Link 等。虫草属真菌能够产生多种生物活性物质: 多糖、甘露醇、虫草素、甾类; 并具有广泛的药理作用: 在肿瘤、自身免疫、炎症、心血管疾病、神经衰退和衰老的治疗中起着重要作用。因此, 多年来, 虫草属真菌的代谢产物的研究和开发一直受到关注。如虫草多糖具有重要的生物学功能, 涉及到生命过程中的免疫调节、细胞信息传递与识别、细胞间物质运输等重要生命过程。已有多篇文献对多糖和虫草的药理作用进行了综述^[1-4]。着重对近年来虫草属真菌的其他代谢产物及其生物活性的研究进行综述。

近年来, 国内外学者已经从虫草粗提液的药理研究转到其特定活性成分的分析及其药理作用的研究上来。分离出多种独特的化学成分, 见表 1。主要分为以下几类。

1 甾醇类化合物

从虫草属真菌中分离出 7 种甾醇类化合物(图 1)。用乙醇从冬虫夏草的菌丝体中分离出 4 种甾醇类化合物(I~IV)^[5]。化合物 I 是甾醇的糖苷衍生物, 其已经从各种真菌、地衣和海洋生物中分离出来。化合物 II 是甾醇类的环氧化合物, 从海绵和珊瑚中也分离出了类似化合物, 具有细胞毒作用。化合物 I 和 II 具有抗肿瘤和抗炎作用。早在 1989 年就从冬虫夏草的子实体中分离出化合物 III、IV, 但是, 没有抗肿瘤

作用。药理研究表明: 化合物 I 的糖配基是抗肿瘤 K562、Jurkat、Wm-1341、HL-60 和 RPMI-8226 的关键基团, 效果好于无糖配基的化合物 I。化合物 III 的抗肿瘤作用很弱。

分别从冬虫夏草、蝉花、蛹虫草和半翅目虫草 *C. nutans* Pat. 分离出化合物 V, 具有抗肿瘤 Vero 和 HeLa 的作用^[6]。从冬虫夏草分离纯化出化合物 VI, 能有效的抑制人体肾小球细胞的增生和改善病理组织^[7]。从冬虫夏草中分离出的化合物 VII^[8,9], 具有抗血小板凝聚, 治疗哮喘后期阻塞型和功能性紊乱, 提高 Th1 细胞荷尔蒙的效率, 降低一氧化氮合酶(iNOS)的表达, 增强肺的功能, 增强肾病人肾的肾功能, 包括 IgA 型肾炎、自身免疫肾炎和狼疮肾炎。通过单细胞和增殖血管膜细胞和淋巴结抑制白细胞介素 2(IL-2)的形成。

2 肽类和生物碱

姜泓等^[10]从蛹虫草中分离出了脱氧腺苷、腺苷、甲基腺苷、乙酰基虫草素、麦角甾醇过氧化物和新化合物 VIII(虫草环肽 A, cordyceptide A)与新化合物 IX (N⁶-[β-(乙酰基甲酰)氧乙基]腺苷)。其结构式见图 2。

3 萘醌衍生物类

从单侧虫草 *C. unilateralis*^[11]菌丝体中分离纯化出 6 种萘醌类化合物 X-A~F, 其结构式见图 3。化合物 X-A、B、D、E 分别为 erythrostrominone、deoxyerythrostrominone、epierythrostrominol 和 deoxyerythrostrominol, 并在真菌 *Gnomonia erythrostroma* 中也有报道, 具有抗菌活性; 化合物 X-C 为 4-O-methylerythrostrominone; 化合物 X-F 可由 X-A 化学合成。化合物 X-A~E 具有抗疟疾活性(抗 Protozoa plasmodi-

收稿日期: 2003-12-10

作者简介: 王尊生(1966—), 男, 辽宁朝阳市人, 华东理工大学生物工程专业博士生, 主要从事微生物次生代谢产物和抗氧化酶学研究。

表 1 虫草属真菌化学成分

Table 1 Chemical constituents from *Cordyceps* (Fr.) Link fungi

化合物	化学名称	分子式	参考文献
I	5 α ,8 α -表二氧-24(R)-甲基胆甾烷-6,22-二烯-3 β -D-吡喃葡萄糖	C ₂₉ H ₄₉ O ₃ Glu	5
II	10,13-二甲基-17-(1,4,5-三甲基-己-2-烯)-十六氢-20-氧代环丙烷[5,6]环十五[a]菲-3-醇	C ₂₈ H ₄₆ O ₂	5
III	10,13-二甲基-17-(1,4,5-三甲基-己-2-烯)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-1H-氧代环丙烷[5,6]环十五[a]菲-3-D-吡喃葡萄糖	C ₂₈ H ₄₃ O ₃ Glu	5
IV	10,13-二甲基-17-(1,4,5-三甲基-己烷)-2,3,4,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十二氢-1H-氧代环丙烷[5,6]环十五[a]菲-3-D-吡喃葡萄糖	C ₂₈ H ₄₅ O ₃ Glu	5
V	乙酸 3,5,6-三羟基-10,13,14-三甲基-1-氧-17-(1,4,5-三甲基-己-2-烯)-十六氢-环十五[a]菲-11-乙酸酯	C ₃₁ H ₅₀ O ₆	6
VI	3-羟基-10,13-二甲基-17-(1,4,5-三甲基-己烷)-1,2,3,4,9,10,11,12,13,15,16,17-十二氢-环十五[a]菲-7-酮	C ₂₈ H ₄₄ O ₂	7
VII	10,13-二甲基-17-(1,4,5-三甲基-己-2-烯)-1,2,3,4,6,9,10,11,12,13,14,15,16,17-十四氢-环十五[a]菲-3,5,6-三醇	C ₂₈ H ₄₆ O ₃	8,9
VIII	6-苯甲酰-10-异丙基-3-甲基-13-(2-甲基-乙烷)-1,4,7-三氮环十三烷-2,5,8,12-四酮	C ₂₈ H ₃₄ N ₃ O ₃	10
IX	乙酰-氨基甲酸[9-(3,4-二羟基-5-羟甲基四氢咪唑-2-酯)-8,9-二氢-7H-嘌呤-6-氨基]-甲酯	C ₁₄ H ₂₀ N ₆ O ₇	10
X-A	4,6,9-三羟基-8-甲氧基-4-甲基-2-(3-氧-丁基)-3,4-二氢-2H-苯并[g]色烯-5,10-二酮	C ₁₈ H ₂₀ O ₈ H ₂	11
X-B	6,9-二羟基-8-甲氧基-4-甲基-2-(3-氧-丁基)-3,4-二氢-2H-苯并[g]色烯-5,10-二酮	C ₁₉ H ₂₀ O ₈ H ₂	11
X-C	6,9-二羟基-4,8-二甲氧基-4-甲基-2-(3-氧-丁基)-3,4-二氢-2H-苯并[g]色烯-5,10-二酮	C ₂₀ H ₂₂ O ₈ H ₂	11
X-D	4,6,9-三羟基-8-甲氧基-2-(3-羟丁基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[g]色烯-5,10-二酮	C ₁₉ H ₂₂ O ₈ H ₂	11
X-E	6,9-二羟基-8-甲氧基-2-(3-羟丁基)-4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[g]色烯-5,10-二酮	C ₁₉ H ₂₂ O ₇ H ₂	11
X-F	3,5,8-三羟基-6-甲基-2-(5-氧己基-1,3-二烯)-1,4-萘醌	C ₁₇ H ₁₄ O ₇	11
XI-A	3-{4-[2-(4-丁-1-烯-2,5-二氧-2,5-二氢咪唑-3-甲酯)-丁基]-2,5-二氧-2,5-二氢咪唑-3-醇}-丙酸	C ₂₀ H ₂₂ O ₈	12
XI-B	3-[4-(2-{4-[2-(4-丁-1-烯-2,5-二氧-2,5-二氢咪唑-3-甲酯)-丁基]-2,5-二氧-2,5-二氢咪唑-3-甲酯)-丁基]-2,5-二氧-2,5-二氢咪唑-3-醇]-丙酸	C ₃₀ H ₃₆ O ₁₁	12
XI-A	1,4-二羟基-3-(2,4,6-三甲基-2-乙炔-环己烷)-1H-吡啶-2-酮	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃	13
XI-B	1,4-二羟基-3-(2,4,6-三甲基-2-乙炔-环己烷)-1H-吡啶-2-酮	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃	13
XI-C	3-羟基-5,7,8 α ,9-四甲基-3,4 β ,5,6,7,8,8 α ,9-八氢-10-氧代-3-氮杂-菲-4-酮-1-甲氧基	C ₁₇ H ₂₅ NO ₃	13
XI-D	3,6-二羟基-5,7,8 α ,9-四甲基-3,4 β ,5,6,7,8,8 α ,9-八氢-10-氧代-3-氮杂-菲-4-甲氧基酮	C ₁₇ H ₂₅ NO ₄	13
XII	4,7-二羟基-1,3,3 α ,8 α -四氢-环庚烷[c]咪唑-6-酮	C ₉ H ₁₀ O ₄	14
XIV	N-[2-(5-甲氧基-1H-咪唑-3-酯)-乙基]-乙酰胺	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	15

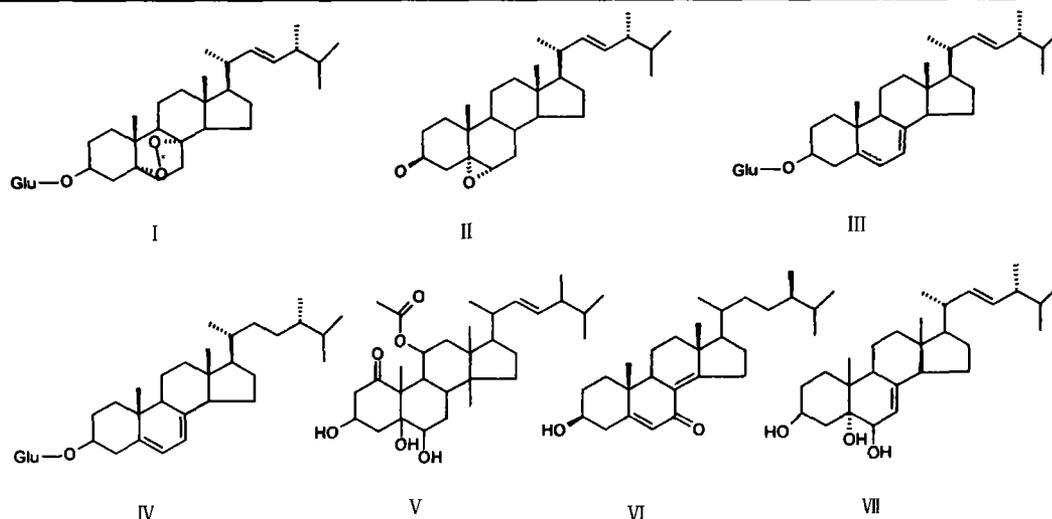


图 1 甾醇类化合物结构

Fig. 1 Structures of steroid-like compound

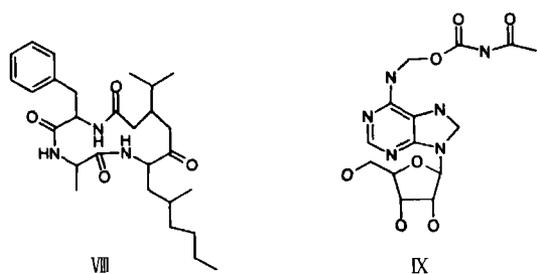


图 2 化合物 VIII、IX 的结构

Fig. 2 Structures of compounds VIII, IX

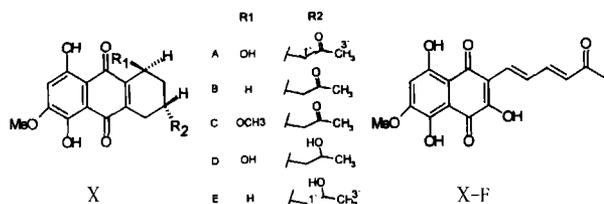


图 3 萘醌类化合物结构

Fig. 3 Structures of naphthoquinone

um falciparum) 和细胞毒作用(抗 BC、KB 和 Vero 细胞), 化合物 X-F 具有抗疟原虫的作用, 但不具有细胞毒作用。

4 酸酐

从拟蛹虫草 *Cordyceps pseudomilitaris* Hywel-Jones BCC1620 的发酵菌丝体中分离得到了 2 个独特的虫草酐类化合物(cordyanhydrides) XI-A、B。这是 2 个链烯酸, 线性连上含有 2 个或 3 个马来酸酐^[12]。这种化合物在自然界中是很少见的。*Cordyceps pseudomilitaris* BCC1620 的外形和蛹虫草相似, 也产生次生代谢产物核苷抗生素和虫草素, 其结构见图 4。

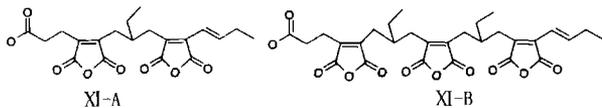


图 4 酸酐的结构

Fig. 4 Structures of cordyanhydride

5 吡啶酮类化合物

从日本虫草 *Cordyceps nipponica* 中分离出 4 种吡啶酮(cordypridones)类化合物 XII-A~D^[13]。这些化合物具有抗肿瘤细胞 KB、BC-1 和 Vero 作用。化合物 XII-A、B 具有抗疟原虫的作用和弱的细胞毒作用, 而化合物 XII-C、D 抗疟原虫的活性较弱。Masahiko 根据实验确定 N 原子的羟基是抗疟疾的必要的活性基团, 其作用机制可能是具有铁离子的螯合能力(类似异羟肟酸的作用)。尽管这类化合物抗疟疾的能力低于已知的青蒿素, 但是, 其框架结构和良好的选择性值得进一步研究。化合物 XII-A~D 的结构见图 5。

6 其他类化合物

从虫草 *Cordyceps* sp. BCC1681 中分离到化合物 XIII (环庚三烯酚酮, tropolone)^[14]具有抗疟疾和抗肿瘤 KB、BC-1 和 Vero 的作用。从日本虫草 *C. nipponica* 中分离出了褪黑激素(melatonin, 化合物 XIV)^[15]。褪黑激素是一种必需氨基酸的衍生物, 具有多种生理功能: 再生调节、免疫反应、调节睡眠

和信号传导等。最近研究褪黑激素具有清除自由基和广泛抗氧化作用^[16], 存在于许多中草药中^[17], 具有抗衰老的作用。化合物 XIII、XIV 的结构见图 6。

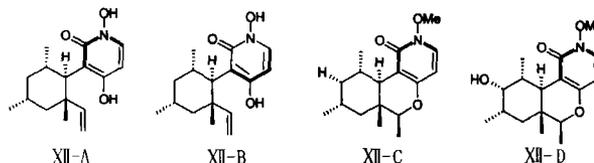


图 5 吡啶酮类化合物结构

Fig. 5 Structures of cordypridone

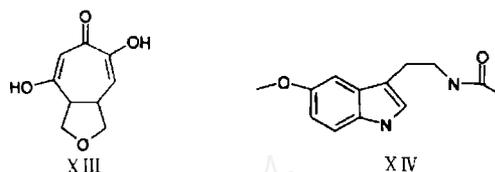


图 6 环庚三烯酚酮(XIII)和褪黑激素(XIV)的结构

Fig. 6 Structures of tropolone(XIII) and melatonin(XIV)

7 结语

虫草属真菌具有多种活性成分: 多糖类、甾醇类、萜烯类、吡啶酮、褪黑激素和环庚三烯酚酮(tropolone)等。这些活性成分具有广泛的药理作用: 抗肿瘤、免疫调节、增强肾衰竭病人的肾功能、抗疟疾和细胞毒等功能和抗氧化作用^[18、19]。临床和药理学研究表明, 冬虫夏草粗提液具有抗氧化、抗衰老、清除体内自由基、降血压、舒张血管和抗动脉硬化、免疫调节、抗肿瘤、增强肾功能等作用^[20~22]。尤其在肾衰竭等重大疾病的治疗中, 虫草具有独特的疗效; 提高肾功能障碍病人的肾功能, 提高肾中超氧化物歧化酶的水平; 防止卡那霉素、庆大霉素和环孢菌素 A 的肾毒性作用。这些药理作用与上述特定生物活性成分的部分药理作用是一致的。

确定和分析虫草的特定生物活性成分及其药理作用, 对虫草的进一步开发是非常必要的。我国具有丰富的虫草资源, 并有利用这一属真菌的悠久历史。与国外相比, 我国缺乏对虫草属真菌活性成分的系统而深入的研究, 这对我国虫草资源的有效开发十分不利。因此, 深入挖掘这一宝贵资源的潜力, 加快我国新药的研究和开发步伐, 提高虫草的有效利用率, 是我国加入 WTO 后面临的新挑战。

References:

- [1] Xiao J H, Jiang Y H, Liang Z Q, et al. Research and application prospect of polysaccharides of *Cordyceps sinensis* [J]. *J Mountain Agri Bio* (山地农业生物学报), 2003, 22(1): 70-76.
- [2] Wang L L, Zhong S Q, Fang X, et al. Review of *Cordyceps polysaccharide* studies [J]. *J Microbil* (微生物学杂志), 2003, 23(1): 43-45.
- [3] Dai X J, Liu D M, Meng X. Antitumor of *Cordyceps sinensis* [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2000, 11(4): 376-377.
- [4] Zheng X Q. The current study situation of pharmacologic effects of *Cordyceps sinensis* and cultured mycelium *Cordyceps sinensis* [J]. *Chin J Environ Occup Med* (环境与职业医药), 2002, 19(2): 122-123.
- [5] Jin W B, Leonard L, Jeff C, et al. Antitumor sterols from the mycelia of *Cordyceps sinensis* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 51: 891-898.
- [6] Pan T L, Goto S, Chen C L. Method for separation of antitu-

- mor agent having steroid-like structure from vegetative wasp (tochukaso) [P]. JP: 9943698, 1990-02-25.
- [7] Lin C Y, Shao M S, Wang Z N. Active fractions of *Cordyceps sinensis* and method of isolation thereof [P]. US: 5582828, 1996-12-10.
- [8] Lin C Y. Method for separating active part of *Cordyceps sinensis* and medical use thereof [P]. CN: 1306964, 2001-08-08.
- [9] Lin C Y. (24R)-ergosta-7, 22-dien-3b, 5a, 6b-triol from *Cordyceps sinensis* for improving kidney function in renal diseases [P]. JP: 2002053488, 2002-02-19.
- [10] Jiang H, Liu K, Meng S, et al. Chemical constituents of the dry sorophore of *Cordyceps militaris* [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2000, 35(9): 663-668.
- [11] Prasat K, Juntira P, Palangpon K, et al. Bioactive naphthoquinones from *Coryceps unilateralis* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 52: 453-457.
- [12] Masakiko I, Morakot T, Yodhathai T, et al. Cordyanhydrides A and B; Two unique anhydrides from the insect pathogenic fungus *Cordyceps pseudomilitaris* BCC1620 [J]. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 1657-1660.
- [13] Masakiko I, Morakot T. Structure of cordypridones A-D, antimalarial N-hydroxy- and N-methoxy-2-pyridones from the insect pathogenic fungus *Cordyceps nipponica* [J]. *J Org Chem*, 2001, 66: 4803-4808.
- [14] Seephonkai R. A new tropolone from the insect pathogenic fungus *Cordyceps* sp. BCC1681 [J]. *J Antibiotics*, 2001, 54(9): 751-752.
- [15] Noriko K, Shinzo M. Extraction of melatonin from cells or tissues [P]. JP: 110112252, 1999-01-19.
- [16] Tan D X, Reiter R J, Manchester L C. Chemical and physical properties and potential mechanisms; melatonin as a broad spectrum antioxidant and free radical scavenger [J]. *Curr Topic Med Chem*, 2002, 2: 181-197.
- [17] Guo F C, Huo Y S, Tan D X, et al. Melatonin in Chinese medicinal herbs [J]. *Life Sci*, 2003, 73: 19-26.
- [18] See J R. Dietary supplement incorporating beta-sitosterol and pectin [P]. US: 5117016, 1991-06-19.
- [19] Tan D X, Manchester L C, Reiter R J, et al. Significance of melatonin in antioxidative defense system; reactions and products [J]. *Biol Signals Recept*, 2000, 9: 137-159.
- [20] Weng S C, Chou C J, Lin L C, et al. Immunomodulatory function of extracts from the Chinese medicinal fungus *Cordyceps cicadae* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2002, 83: 79-85.
- [21] Hsu C C, Tsai S J, Huang Y L, et al. Regulatory mechanism of *Cordyceps sinensis* mycelium on mouse Leydig cell steroidogenesis [J]. *FEBS Lett*, 2003, 543: 140-143.
- [22] Kuo Y C, Tsai W J, Wang J Y, et al. Regulation of bronchoalveolar Lavage fluids cell function by the immunomodulatory agents from *Cordyceps sinensis* [J]. *Life Sci*, 2001, 68: 1067-1082.

茶多酚的研究进展

陈继英, 郭嘉林, 张存彦, 王成港, 王春龙*

(天津药物研究院 制剂研究中心, 天津 300193)

茶叶系山茶科植物茶树的干燥嫩叶或叶芽, 是一种传统的药食同源的天然保健饮品。茶叶中含有咖啡碱、茶多酚、维生素类、矿物质、氨基酸和脂多糖等物质, 其中茶多酚(tea polyphenols, TP)是茶叶的主要生理活性成分。近年来, 大量的研究发现, 茶多酚具有抗肿瘤、降血脂、抗动脉粥样硬化、强心、抗心律失常、抗衰老和抗菌等多种生物活性, 并且揭示这些生物活性均与其抗氧化作用有关。主要概述近年来有关茶多酚的药理、毒理和药动学方面的研究。

1 组成成分

茶多酚是天然植物茶叶中分离提纯的 30 多种酚类化合物的复合体, 约占茶叶干物质总量的 20%~30%。茶多酚类化合物包括黄酮醇、黄烷醇、类黄酮和酚酸 4 类物质。黄酮醇即通常所称的儿茶素, 约占茶多酚的 70%。儿茶素主要包括表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、表没食子儿茶素(EGC)、表儿茶素没食子酸酯(ECG)、表儿茶素(EC)、没食子儿茶素和儿茶素, 其中 EGCG 含量最高, 约占儿茶素的 80%^[1]。

2 药理作用

2.1 抗氧化: 茶多酚是一种优良的天然抗氧化剂, 奥田拓男以大鼠肝线粒体和微粒体模拟体内脂质过氧化试验, 结果(一)-EGCG 的抑制效果比 VC 和 VE 高 18 倍和 6 倍。何碧

烟^[2]等以猪油为实验油采用活性氧法(AOM, 97.8℃)对茶多酚、2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)和叔丁基对苯二酚(TBHQ)的抗氧化性能进行了比较研究。实验结果表明: 0.02% 的 TBHQ 对猪油的抗氧化稳定因子 F 为 4.9, 略大于等量的茶多酚($F=4.4$), 二者都明显优于 BHT($F=2.2$)。茶多酚中等浓度各成分间的抗氧化力强度存在差异, 依次为 EGCG>EGC>ECG>EC。茶多酚是一种高效的复合抗氧化剂, 其抗氧化性与各组份之间的协同作用密切相关, 最佳组合为 EGCG: ECG: EGC: EC=5: 2: 2: 1。而且茶多酚和其他抗氧化剂也存在协同作用, 如 VC、VE、类胡萝卜素及谷胱甘肽等。这些协同作用增强了茶多酚的抗氧化效果。

目前, 大量的实验研究表明, 茶多酚具有的抗肿瘤、抗衰老和调血脂等多种药理活性都与茶多酚的抗氧化特性有着密切的关系, 因此有必要了解其抗氧化机制^[3]。

2.1.1 直接清除活性氧自由基: 茶多酚结构中富含酚羟基, 可提供活泼氢使自由基灭活, 本身被氧化形成含有邻苯二酚结构的自由基而具有较高稳定性, 因此茶多酚是一种能提供氢的自由基清除剂。茶多酚对无机自由基·OH、O⁻和 H₂O₂ 等活性氧以及有机自由基包括多元不饱和脂肪酸的氧化产物 ROO·和 RO·等起着不同的抗氧化效果——预防性抗氧化和链阻断式抗氧化作用^[4]。

收稿日期: 2003-11-26

作者简介: 陈继英, 女, 广东人, 在读硕士研究生, 研究方向为药物制剂学。 E-mail: chjy__evans@yahoo.com.cn

* 通讯作者 Tel: (022)23006880 E-mail: DDS-wcl@vip.sina.com