

环境也随之改变,中药炮制如果不随势而变,恐怕将来会更加被动。

References:

- [1] Association of Traditional Chinese Medicine. *GMP Guideline of Traditional Chinese Medicine* (中药 GMP 实施手册) [M]. Beijing: China Central Broadcasting and TV University Press, 2001.
- [2] Zhu H M. Comparison of chemical constituents of ginseng and quinquifolium [J]. *J Chin Clin Pharm Res* (中国临床医药研究杂志), 2003, (89): 8733-8734.
- [3] Wang Q, Sun L L, Jia T Z. The review of development of Chinese herbal processing [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2000, 22(1): 33-58.
- [4] Qiu M Z. The quality of Chinese herbal processing product should be improved urgently—Investigation of twenty kinds of Chinese herbal processing product [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2000, 25(2): 126.

桦褐孔菌的研究概况

梁清乐,王秋颖*,樊锦燕,薛梅

(中国协和医科大学 中国医学科学院 药用植物研究所 北京 100094)

摘要:桦褐孔菌是一种具有很高的药用价值、应用前景广泛的药用真菌。尤其对各种癌症、心脏病、糖尿病、艾滋病有很好的疗效,引起各国科研工作者的关注。桦褐孔菌生长环境特殊,自然资源十分有限,人工栽培困难,应加大对桦褐孔菌的研究力度。综述了桦褐孔菌的分类地位、生物学特性、化学成分、药理作用及民间利用情况,并展望了桦褐孔菌今后研究发展的方向,以期更加有效地保护和合理利用桦褐孔菌资源,满足人们对桦褐孔菌的需求。

关键词:桦褐孔菌;生物学特性;药用真菌

中图分类号:R282.2

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2005)04-0623-03

A survey of *Inonotus obliquus*

LIANG Qing-le, WANG Qiu-ying, FAN Jin-yan, XUE Mei

(Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Science and Peking

Union Medical College, Beijing 100094, China)

Key words: *Inonotus obliquus* (Fr.) Pilat; biological characteristic; medicinal fungi

桦褐孔菌 *Inonotus obliquus* (Fr.) Pilat 在俄罗斯、波兰、芬兰等地是一种应用很广泛的药用真菌,在俄罗斯通常被称为 chaga。1955 年, chaga 被俄罗斯医学研究院用来治疗肿瘤,特别是胃部和肺部的肿瘤^[1]。16 世纪至今,东欧一些国家的民间就用这种菌的菌核来防治癌症。西伯利亚的 khanty 人用这种菌来预防和治疗心脏病、肝病、胃病和食道病等。近期研究结果表明,桦褐孔菌能抑制艾滋病病毒(HIV-1)^[2]、抗辐射,并通过抑制蛋白质生物合成、抗有丝分裂及消除自由基活性等作用机制来抑制或延缓肿瘤细胞的生长和防治 O-157 大肠杆菌中毒。据报道俄罗斯的 komsomlski 制药公司生产的桦褐孔菌精粉对糖尿病的治愈率达 93%。现将桦褐孔菌的研究概况综述如下。

1. 桦褐孔菌的分类地位

桦褐孔菌属担子菌亚门、层菌纲、非褐菌目、锈革孔菌科、褐卧孔菌属,学名 *Phaeoporus obliquus* (pers:Fr.) J. Schroet., 在外文资料中,其学名常以 *Inonotus obliquus* 或 *Fuscoporia obliqua* 出现。其俗名有 black birch tuchwood、

malalon mushroom 等。

2 桦褐孔菌的形态特征及分布

桦褐孔菌是一种寄生在落叶树上的菌,主要寄生于白桦树银桦、赤杨等的树干或树皮上,形成不育的木腐菌。子实体呈现瘤状,直径可达 20 cm,黑色,深裂,表面不规则,像砖块;菌肉红褐色,木栓质;菌管 3~10 mm,质脆,常前端开裂,菌孔 6~8 个/mm²,圆形,浅白色,后变暗褐色;孢子阔椭圆形至卵状,光滑,9~10 μm×5.5~6.5 μm,有刚毛^[1];菌丝为二系菌丝系统,具有生殖菌丝和骨架菌丝。气生菌丝多为骨架菌丝,黄褐色,宽 2.0~5.5 μm,具有刚毛状菌丝和稀少刚毛;基内菌丝多为生殖菌丝,淡黄褐色,宽 1.5~7.0 μm,有隔,无锁状联合^[3]。

该菌主要分布在北纬 45°~50°地区的北美,芬兰,波兰,俄罗斯的西伯利亚、Olynets、Baltics,中国的黑龙江和吉林,日本的北海道和 Hokkaido^[4]。

3 桦褐孔菌的生物学特性

3.1 菌丝人工培养的特征:据韩国国立农业学院张弦首教

收稿日期:2004-07-19

作者简介:梁清乐(1980—),男,湖北十堰人,硕士研究生,主要从事菌类药物研究与开发。

* 通讯作者 Tel:(010)81618758

授等人的研究表明:桦褐孔菌在BDA(桦木屑、葡萄糖、琼脂培养基)上生长最快,每10 d生长68.3 mm,最适温度为30℃,最适pH为6.0。在40℃时,最适碳源、氮源和有机氮源分别为每15 d,25 mL培养基中加入麦芽糖331 mg、蛋白胨347 mg、谷氨酸357 mg,最适生物素(biotin)378 mg/15 d,最适的碳/氮为40。

3.2 各种因素对桦褐孔菌生长的影响

3.2.1 pH水平的影响:培养基的pH对于桦褐孔菌的生长有巨大的影响,pH水平为2~8时桦褐孔菌都能生长。最适的pH值为5.9~6.1。据Kahlos的研究,pH值5.09~7.29对于菌丝的干重并没有明显的影响,但在低pH水平时桦褐孔菌只含有很少量的三萜,在pH值为7.29时,桦褐孔菌中富含三萜醇和栓菌酸,表明三萜的产生并不依赖酸性条件,而且栓菌酸的形成并不依赖于培养基中的酸性物质^[5]。

3.2.2 蒜素的影响:蒜素有一定的抗真菌活性,早期有报道它可能对于酵母和哺乳动物的脂类代谢有影响。研究显示蒜素抗真菌活性和对脂代谢的影响依赖于培养基类型、蒜制剂类型和浓度。在固体培养基中,蒜粉末对桦褐孔菌具有最强的生长抑制效果,蒜的油剂抑制效果最弱。而在含蒜的液体培养基中,桦褐孔菌中主要的三萜是桦褐孔菌醇,蒜汁和蒜的提取物减少了自由脂肪酸的量^[6]。

3.2.3 氨基酸的影响:氨基酸在真菌的生长过程中起着重要的生化作用。Kahlos报道^[7],在麦芽汁和固体培养基中分别加入DL-丙氨酸、DL-天冬氨酸、L-谷氨酸、L-亮氨酸、L-甲硫氨酸和L-丝氨酸,当质量浓度为0.1 g/L时,所有氨基酸均刺激生长,除了在麦芽培养基中的L-甲硫氨酸外。在质量浓度为0.5 g/L时,L-丝氨酸,L-谷氨酸和DL-丙氨酸刺激麦芽汁培养基中的桦褐孔菌生长,而DL-丙氨酸则刺激固体培养基中该菌的生长。在浓度为0.9 g/L时,在固体培养基中的所有氨基酸均减缓了该菌的生长,L-甲硫氨酸有最强的生长抑制作用。在所列的浓度情况下,所加氨基酸均减少了菌中羊毛甾醇的含量。而半胱氨酸则不同^[8],在0.9和9.0 mmol/L均抑制菌丝体生长。在0.9 mmol/L时,在液体和固体培养基中桦褐孔菌醇是主要成分;在9.0 mmol/L时,半胱氨酸明显降低了所有三萜的质量分数,除了3 β ,21-dihydroxylanosta-8,24-diene,在此浓度下,麦角甾醇是液体培养基中的主要成分。并且半胱氨酸对麦角甾醇有刺激作用。此外,半胱氨酸并没有明显抑制脂类的生物合成,仅仅是降低了液体培养基中脂肪酸的质量分数。

3.2.4 重金属的影响:重金属Hg、Cd和Co有强的毒性,能强烈抑制菌类的生长。桦褐孔菌对Cd具有很强的敏感性,在Cd>0.1 mmol/L的情况下,其就不能生长^[9]。其他的物质如脱乙酸几丁质、氨基葡萄糖衍生物,对菌的生长和成分都有一定的影响。

4 桦褐孔菌的化学成分及药理作用

4.1 化学成分:Lovyagina等最早报道桦褐孔菌含有一种叶酸衍生物——蝶酰谷氨酸,以及芳香物质:香草酸、丁香酸和 γ -羟基苯甲酸;Ludwiczalki(1961)和Wrzclono(1962)报道

从该菌中分离得到桦褐孔菌醇(质量分数高达35.5 mg/100 g)和多种氧化三萜类化合物;Kempska等报道从中分离得到多种羊毛甾醇型三萜类化合物,如3 β -hydroxy-lanosta-8,24-dien-21-al、3 β -dihydroxy-lanosta-8,24-diene-21-acid;Piaskowski分离到类固醇和生物碱类化合物;Kahlos分离得到栓菌酸、3 β ,22-dihydroxy-lanosta-7,9(11)24-triene;1998年何坚等^[10]人分离得到一种新化合物——桦褐孔菌素和8种已知化合物分别是羊毛甾醇、3 β -hydroxy-lanosta-8,24-diene-21-al、3 β ,21-dihydroxy-lanosta-8,24-dien、3 β -hydroxy-lanosta-8,24-diene-21-acid、3 β ,22-dihydroxy-lanosta-8,24-diene、麦角甾醇过氧化物、spningin类似物和mannitol;最近国外学者分离得到几种新的三萜类化合物:3 β -hydroxy-8,24-dien-lanosta-21,23-lactone、21,24-cydopentalanosta-3 β ,21,25-triol-8-ene^[11,12]、glucositol;3 β ,22,25-trihydroxy-lanosta-8-ene、5'-(2'-etene-6'),6'-dimethyl-cyclohexa)-3-methyl-pentana^[13]。

另外,桦褐孔菌提取液的生物学作用主要是通过一种自然的色素起作用,其理化性质和那些黑色素相同。Kukulyanslaya等人对天然的和人工培育的桦褐孔菌产生的色素的理化性质进行了研究,并做了比较,发现在化学构成和生物学活性方面有很大的不同,培育产生的色素不能代替天然形成的色素作为药物的成分^[14]。

4.2 药理作用

4.2.1 抗肿瘤作用:桦褐孔菌提取液中的三萜,特别是桦褐孔菌醇对沃克256癌肉瘤和巨噬细胞趋化因子-7人乳腺癌等肿瘤有明显的抑制作用^[15]。据李英秀等报道^[3],桦褐孔菌提取物在0.5~16.0 μ g/mL对胃癌MGC-803细胞株均有抑制细胞增殖作用,并显示明显的量效关系。通过对胃癌MGC-803细胞株凋亡的形态学和生化学检测,结果显示,桦褐孔菌提取物有诱导胃癌MGC-803细胞凋亡作用。通过药物对胃癌MGC-803细胞株中Bcl-2蛋白表达的实验,发现2 μ g/mL的桦褐孔菌提取物作用48 h后能明显抑制Bcl-2蛋白表达,从而导致细胞发生凋亡。此外,菌丝、菌核中的多糖有抑制细胞周期,调节酶cdc25和cdc2/cyclin B的作用。桦褐孔菌的菌丝体和培养基中的成分能对Hela细胞的M、G₁和G₂期有阻碍作用,同时有激活过氧化氢酶活性的作用,但是这两种作用之间没有必然的联系。其中培养基中成分对有丝分裂的阻碍作用是在M或G₂期,而菌丝体的作用是在M、G₁和G₂期。但是对Nocardia细胞没有作用^[16]。

4.2.2 抗病毒的作用:桦褐孔菌的提取物,特别是热干的菌丝体有强的抵制巨细胞形成的活性,在35 ng/mL可阻止HIV的感染,且毒性很低,能有效激活淋巴细胞^[17]。另外该菌丝的热水提取物中的成分能阻止HIV病毒的增殖。Toshiaki等人发现桦褐孔菌中水溶性具高相对分子质量的木素衍生物有抗HIV-I蛋白酶的作用,而其他的低相对分子质量多酚则无此作用^[18]。桦褐孔菌外表面黑色部分的提取物在质量浓度为40 μ g/mL时对人流感病毒A和B及马的流感病毒A有完全的活性。抗病毒成分主要是桦木醇、羽扇

豆醇和真菌甾醇^[19],这些成分主要在桦褐孔菌的外表面,而在内部含量很低。这种抗病毒的机制还有待进一步研究。

4.2.3 降血糖的作用:桦褐孔菌的菌丝和菌核中的多糖有降低血糖的作用,水溶性和非水溶性多糖对糖尿病小鼠都有降血糖作用,活性成分主要是 β -葡聚糖、杂多糖和蛋白复合物,菌丝多糖并没有明显的抗酶特性,但在给小鼠注射了桦褐孔菌的菌丝和菌核中提纯的多糖之后其降低血糖的作用维持了3~48 h。其作用机制还有待进一步研究^[20]。

5 桦褐孔菌在民间的利用

在俄罗斯的 Olynet 省、西伯利亚、Baltics 和芬兰的民间,人们使用桦褐孔菌作为抗癌的药物。直到今天,一种被称为“befungin”的褐色液体仍在使用^[1]。桦褐孔菌已被制成茶煎剂、糖浆、“肥皂水”和烟雾剂。

茶剂是把菌体用刀切成小块,放在水中煮开几分钟,大约 3 cm³ 的菌体可制成 2.5 L 的茶水,每天饮 3 杯,可饮 4 d,饭前饮用,服用 12 周~12 月。“肥皂水”是把菌体放入火中烧,直到发红像碳一样,然后把它放到热水中搅动直到散成小块,这种黑色的水有强的清洁和抗感染力,通常用来洗手、脚或全身,或被妇女用来洗生殖器外部或月经期的外阴,或作为新生儿清洗仪式的水。此外,桦褐孔菌能极大地缓解疼痛,在俄罗斯人们用做滋补剂、血液清洁剂和疼痛缓解剂。

6 展望

人们对桦褐孔菌的研究和利用有着悠久的历史,近几十年来虽然对其有效成分的药理作用,临床应用等方面做了大量的工作,但仍存在很多问题,需要进一步试验和探索。首先,在我国桦褐孔菌的调查力度不够,主要的工作都是俄罗斯、美国、韩国等完成的,而我国地大物博,生态环境复杂,应该有很多的种类,但报道的很少,所以应加大调查力度,更好的利用桦褐孔菌的资源。其次,生物活性物质的开发利用,有效成分的药理研究还有很多的工作要做。最后,桦褐孔菌的人工栽培仅仅取得有限的成功,重复性差,不可盲目进行人工栽培。这需要大量的研究和实验工作,要达到人工培养的规模化或产业化,路程还十分遥远。

References:

- [1] Pegler D N. Useful fungi of the world: Amadou and chaga [J]. *Mycologist*, 2001, 15(4): 153-154.
- [2] Mizuno T, Zhuang C, Abe K, et al. Studies on the host-mediated antitumor polysaccharides. Part XXVII [J]. *Mushroom Sci Biotechnol*, 1996, 3(2): 53-60.
- [3] Li Y X, Cui J C, Sun D J, et al. Effect of extractions from edible fungus *Inonotus obliquus* (Fr.) on anti-proliferation and apoptosis inducement of MGC-803 cells of gastric cancer [J]. *J Fung Res* (菌物研究), 2003, 1(1): 17-23.
- [4] Yamaguchi T. Basidiophore discharge of *Fuscoporia oblique* (in Japanese) [J]. *Ringakkai Hokkaido Sibū Ronbunshu*, 1992, 40: 30-32.
- [5] Kahlos K, Vares T, Hiltunen R. Optimization of pH level and effect of pH on secondary metabolites of tow strains of *Inonotus obliquus* in vitro [J]. *Planta Med*, 1990, 56(6): 627.
- [6] Kahlos K, Vares T, Hiltunen R. Effects of garlic (*Allium sativum*) products on fungal growth and the production of some lipids in vitro [J]. *Planta Med*, 1993, 59(7): 676.
- [7] Kahlos K. The effects of some amino acids on growth and lipid production in *Inonotus obliquus* grown in vitro [J]. *Acta Biotechnol*, 1994, 14(2): 169-179.
- [8] Kahlos K, Toikka R, Hiltunen R. Effect of cysteine on the production of inotodiol and other lipids in *Inonotus obliquus* grown in vitro [J]. *Planta Med*, 1993, 59(7): 657.
- [9] Baldrian P, Gabriel J. Effect of heavy metals on the growth of selected wood-rooting basidiomycetes [J]. *Folia Microbiol*, 1997, 42(5): 521-523.
- [10] He J, Feng X Z. Studies on chemical constituents of *Fuscoporia oblique* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2002, 32(1): 4-6.
- [11] Shin Y, Tamai Y, Terazawa M. Chemical constituents of *Inonotus obliquus* I: a new triterpene, 3beta-hydroxy-8, 24-dien-lanosta-21, 23-lactone from sclerotium [J]. *Eurasian J Forest Res*, 2000, 1: 43-50.
- [12] Shin Y, Tamai Y, Terazawa M. Chemical constituents of *Inonotus obliquus* I: a new triterpene, 21, 24-cyclopentalanosta-3beta, 21, 25-triol-8-ene from sclerotium [J]. *J Wood Sci*, 2001, 47(4): 313-316.
- [13] Shin Y, Tamai Y, Terazawa M. Triterpenoids, steroids, and a new sesquiterpene from *Inonotus obliquus* [J]. *Int J Med Mushrooms*, 2002, 4(2): 77-84.
- [14] Kukulyanskaya T A, Kurchenko N V, Kurchenko V P, et al. Physicochemical properties of melanins produced by the sterile form of *Inonotus obliquus* (“chagi”) in natural and cultivated fungus [J]. *Appl Biochem Microbiol*, 2002, 38(1): 58-61.
- [15] Kahlos K, Kangas L, Hiltunen R. Antitumor activity of some compounds and fractions from an n-hexane extract of *Inonotus obliquus* [J]. *Acta Pharmfenn*, 1987, 96: 33-40.
- [16] Jarosz A, Skorska M, Rzymowska J, et al. Effect of the extracts from fungus *Inonotus obliquus* on catalase level in Hela and Nocardia cells [J]. *Acta Biochem Polon*, 1990, 37(1): 149-152.
- [17] Sakuma K. Aids virus multiplication inhibitor and method of culturing active ingredient thereof [P]. JP: 93/159 946, 1993-07-07.
- [18] Toshiaki I, Osamu W, Susumu M. Inhibition of HIV-1 protease by water-soluble lignin-like substance from an edible mushroom, *Fuscoporia oblique* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 1998, 62(3): 575-577.
- [19] Kahlos K, Lesnau A, Lange W, et al. Preliminary tests of antiviral activity of two *Inonotus obliquus* strains [J]. *Fitoterapia*, 1996, 67(4): 345-347.
- [20] Mizuno T, Zhuang C, Abe K, et al. Antitumor and hypoglycemic activities of polysaccharides from the sclerites and mycelia of *Inonotus obliquus* [J]. *Int J Med Mushrooms*, 1999, 1(4): 301-316.

欢迎订阅《中草药》杂志 2004 年增刊

为了加速中药现代化进程,促进中药产业的技术创新,我部编辑出版了以“新技术在中药现代化中的应用”为主要内容的增刊。该增刊共收载论文 120 篇,总字数约 50 万字,每本定价 60 元,另加 5.00 元邮费。欢迎广大读者直接向《中草药》杂志编辑部订阅,款到寄刊。

编辑部地址:天津市南开区鞍山西道 308 号 邮编:300193 网址:www.tjpr.com

电话:(022) 27474913 23006821 传真:(022) 23006821 E-mail: zcyzjb@tjpr.com