

多孔菌科真菌中羊毛甾烷型三萜类成分及其药理作用研究进展

包海鹰^{1,2}, 史帧婷^{1,2}, 冯 爽¹

1. 吉林农业大学中药材学院, 吉林 长春 130118

2. 吉林农业大学 食药菌教育部工程研究中心, 吉林 长春 130118

摘 要: 羊毛甾烷型三萜是四环三萜类化合物, 是多孔菌科真菌中含量较为丰富的一类次级代谢产物。羊毛甾烷型三萜类化合物可以划分为 A、B、C、D、E 5 种主要骨架构型, 具有抗肿瘤、抗炎、抗菌等药理活性。通过查阅国内外文献, 对多孔菌科 20 多种真菌中分离出的 161 种羊毛甾烷型三萜类成分及药理作用研究进展进行了综述, 为羊毛甾烷型三萜类成分的研究及多孔菌科真菌药用资源的合理应用与开发提供参考。

关键词: 真菌; 多孔菌科; 四环三萜; 羊毛甾烷型三萜; 抗肿瘤活性; 抗炎活性; 抗菌活性

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2018)09-2172-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.09.030

Research progress on lanostane-type triterpenoids in fungi of Polyporaceae and their pharmacological activities

BAO Hai-ying^{1,2}, SHI Zhen-ting^{1,2}, FENG Shuang¹

1. College of Chinese Medicine Material, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

2. Engineering Research Center of Chinese Ministry of Education for Edible and Medicinal Fungi, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China

Abstract: Lanostane-type triterpenoid is a kind of tetracyclic triterpene compound, which belongs to secondary metabolites in fungi of Polyporaceae with abundant content. In the paper, combined with the domestic and foreign literature, the pharmacological activities on the 161 kinds of lanostane-type triterpenoids isolated from more than 20 species of Polyporaceae fungi are summarized. The compounds are divided into A, B, C, D, and E five kinds of main skeleton configurations. Their pharmacological activity researches are mainly concentrated in antitumor, anti-inflammatory, antibacterial and so on. The paper provides reference value for rational use and development of the medicinal resources of the fungi of Polyporaceae and their lanostane-type triterpenoids.

Key words: fungi; Polyporaceae; tetracyclic triterpene; lanostane-type triterpenoids; antitumor activity; anti-inflammatory activity; antibacterial activity

多孔菌科 (Polyporaceae) 隶属于真菌界 (Fungi) 担子菌门 (Basidiomycota) 担子菌纲 (Basidiomycetes) 伞菌亚纲 (Agaricomycetidae) 多孔菌目 (Polyporales)^[1]。羊毛甾烷型三萜类化合物是多孔菌科真菌中含量较为丰富的一类次级代谢产物, 在灵芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. 中发现 100 多种该类化合物, 多是高度氧化的结构^[2-3], 研究表明该类化合物具有较强的抗肿瘤活性及其他多种药理活性^[4-6]。近年来, 随着学者们对多孔菌科真菌化学成分研究的不断深入, 在茯苓 *Wolfiporia cocos* (Schw.) Wolf 中发现有 40 多种该类三萜化合物^[7], 在维吾尔族民间

药阿里红 *Fomes officinalis* (Vill. ex Fr.) Ames 中发现 30 多种该类三萜化合物^[8], 在樟芝 *Antrodia camphorate* (Zang & Su)^[9]、裂拟迷孔菌 *Daedaleopsis confragosa* (Bolt. : Fr.) var. *tricolor* (Bull. : Fr.) Bond 和干酪菌 *Tyromyces* P. Karst. 等多种多孔菌科真菌中也不断发现该类三萜化合物^[10-11]。

本文根据现有的菌物分类系统对多孔菌科中的栎迷孔菌 *Daedalea quercin* (L. : Fr.) Fr.、肉色迷孔菌 *D. dickinsii* (Berk. ex Cke.) Yasuda、粗糙拟迷孔菌 *Daedaleopsis confragosa* (Bort. : Fr.) Schroet.、粉肉层孔菌 *Fomes cajanderi* Karst.、药用拟层孔菌 *Fomitopsis*

收稿日期: 2017-10-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (31270088)

作者简介: 包海鹰 (1965—), 博士, 博士生导师, 研究方向为药用菌物学和天然药物化学。E-mail: baohaiying2008@126.com

officinalis (Vill. : Fr.) Bond.、红缘拟层孔菌 *F. pinicola* (Sw. : Fr.) P. Karst.、红肉拟层孔菌 *F. rosea* (A. et S. : Fr.) Karst.、栗黑褐拟层孔菌 *F. nigra* (Berk.) Imaz.、硬拟层孔菌 *F. spraguei* (Berk. & M. A. Curtis)、桦剥管菌 *Piptoporus betulinus* (Bull. : Fr.) Karst.、薄边蜂窝菌 *Hexagonia tenuis* (Hook.) Fr. var. *polygramma* (Lev.) Lloyd.、裂皮干酪菌 *Tyromyces fissilis* (Berk. & Curt.) Donk.、茯苓及樟芝等^[1,12-13]涉及十几个属的 20 多种真菌中分离出的羊毛甾烷型三萜类成分及其药理作用研究进展进行综述,为羊毛甾烷型三萜类化合物及多孔菌科真菌药用资源的合理应用与开发提供参考。

1 多孔菌科真菌中羊毛甾烷型三萜类成分

目前,从多孔菌科真菌中分离得到的三萜类成分主要包括 3 种类型:羊毛甾烷型、麦角甾烷型和羽扇豆烷型。其中,羽扇豆烷型多发现于云芝 *Trametes versicolor* (L. : Fr.) Pilát 中,麦角甾烷型三萜成分多发现于樟芝中。多孔菌科中大部分羊毛甾烷型三萜类成分以游离形式存在,少数为皂苷,目前只有拟层孔菌属 *Fomitopsis* (Fr.) Karst. 中的红缘拟层孔菌和栗黑褐拟层孔菌中发现了 10 个三萜皂苷 fomitocide B~K (111~120),迷孔菌属 *Daedalea* (L. : Fr.) Fr. 中发现了 5 个三萜皂苷 daedaleaside A~E (134、10~13),并且都是 21 位羧基与葡萄糖或者木糖形成糖苷键。通过对多孔菌科真菌中大量羊毛甾烷型三萜类成分的总结,将其划分为 5 种主要骨架构型(A~E,图 1),具体分布及结构见表 1 和图 2。

1.1 结构完整的羊毛甾烷型三萜 (A 型)

该型化合物的 C-3 位主要被羰基、羟基或酯基等取代,环内为 C-8(9) 双键或 7,9(11) 共轭双键, C-12、15、16 位多为羰基、羟基或酯基取代,侧链双键位置主要在 C-24(25) 或 C-24(31),羧基多在

C-21、26 位。结构完整的羊毛甾烷型三萜的基本骨架是固定的,但由于活性位点较多,促成了其结构的多样化。目前多孔菌科真菌中发现的羊毛甾烷型三萜类化合物多为完整型,基本结构见图 1。

1.2 C-4、5 位开环的羊毛甾烷型三萜 (B 型)

C-4、5 位碳键断裂开环, C-19、10 断裂, C-19、5 形成新键,这类化合物目前只在迷孔菌属肉色迷孔菌中被发现,包括 daedaleanic acid (133) 和 C-21 羧基与葡萄糖链接的三萜皂苷 daedaleaside A (134)。基本结构见图 1。

1.3 14(13→12)-重排-羊毛甾烷型三萜 (C 型)

此类化合物的结构特征为羊毛甾烷型三萜结构中的 C-13、14 断裂,并在 C-12、14 之间形成新的环。这类化合物目前只在干酪菌属中的裂皮干酪菌中被发现,仅有 2 个,分别是 tyromycic acid E (135) 和 tyromycic acid F (136)。基本结构见图 1。

1.4 C-3、4 位开环的羊毛甾烷型三萜 (D 型)

此类化合物的 A 环从 C-3、4 位打开, C-3 位变为羧基, C-4 与 C-28 位之间形成双键,侧链 C-24 与 C-31 之间形成双键, C-21 位为羧基。目前这类羊毛甾烷型三萜类化合物大部分从茯苓菌属茯苓中分离,另外从红缘拟层孔菌中也分离得到此种结构类型化合物 pinicollic acid C (137),其 C-4 位与 C-28 位未形成双键。基本结构见图 1。

1.5 特殊结构的羊毛甾烷型三萜 (E 型)

与其他羊毛甾烷型三萜相比, fomefficinic acid (156) 等的结构较为特殊,但由于其结构与合成羊毛甾烷型三萜类化合物的前体化合物角鲨烯结构相似,所以 fomefficinic acid 等被归为羊毛甾烷型三萜结构^[44]。母核结构中的 C 环发生了断裂,仅在 C-8 位与 B 环相连。C-9 位的羧基、C-8 位羟基和 C-7' 位羟基相互反应形成含氧环结构。基本结构见图 1。

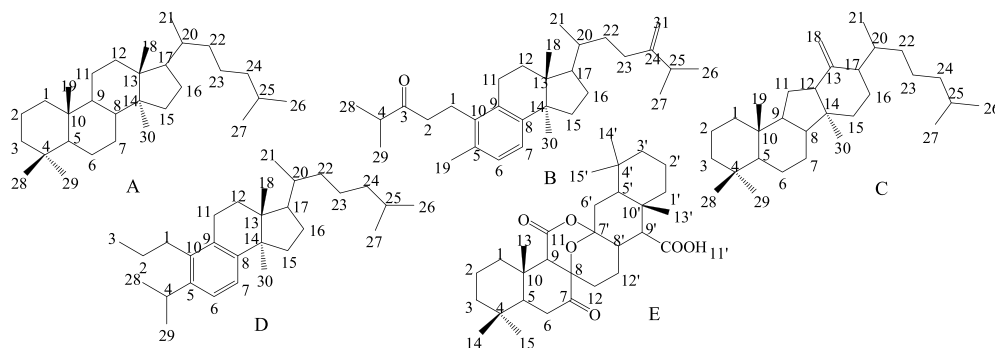


图 1 多孔菌科真菌中羊毛甾烷型三萜类化合物的主要骨架构型 (A~E)

Fig. 1 Main framework (A—E) of lanostane-type triterpenes in fungi of Polyporaceae

表 1 羊毛甾烷型三萜在多孔菌科真菌中的分布及结构类型

Table 1 Distribution and structure type of lanostane-type triterpenes from fungi of Polyporaceae

序号	化合物名称	母核类型	来源	文献
1	多孔菌酸 C (polyporenic acid C)	A	栎迷孔菌	14
2	16- <i>O</i> -acetylpolyporenic acid C	A	栎迷孔菌	14
3	3 α -carboxyacetoxyl quercinic acid	A	栎迷孔菌	14
4	quercinic acid B	A	栎迷孔菌	14
5	quercinic acid C	A	栎迷孔菌	14
6	3 α -oxepanoquercinic acid C	A	栎迷孔菌	14
7	daedalol A	A	栎迷孔菌	15
8	daedalol B	A	栎迷孔菌	15
9	daedalol C	A	栎迷孔菌	15
10	daedaleaside B	A	肉色迷孔菌	16
11	daedaleaside C	A	肉色迷孔菌	16
12	daedaleaside D	A	肉色迷孔菌	16
13	daedaleaside E	A	肉色迷孔菌	16
14	daedaleanic acid B	A	肉色迷孔菌	16
15	daedaleanic acid C	A	肉色迷孔菌	16
16	20-carboxy-16-hydroxy-21-nor-5 α -7,9(11) lanosta-dien-3,24-dione	A	肉色迷孔菌	17
17	3 α -carboxyacetoxyl-24-methylene-23-oxolanost-8-en-26-oic acid	A	粗糙拟迷孔菌	14
18	fomlactone A	A	粉肉层孔菌	18
19	fomlactone B	A	粉肉层孔菌	18
20	fomlactone C	A	粉肉层孔菌	18
21	fomlactone D	A	粉肉层孔菌	18
22	fomlactone E	A	粉肉层孔菌	18
23	fomlactone F	A	粉肉层孔菌	18
24	fomlactone G	A	粉肉层孔菌	18
25	fomecanderic acid A	A	粉肉层孔菌	18
26	fomecanderic acid B	A	粉肉层孔菌	18
27	fomecanderic acid C	A	粉肉层孔菌	18
28	methyl fomecanderate A	A	粉肉层孔菌	18
29	methyl fomecanderate C	A	粉肉层孔菌	18
30	methyl fomecanderate G	A	粉肉层孔菌	18
31	tyromycinic acid	A	裂皮干酪菌	18
32	tyromycinic acid B	A	裂皮干酪菌	19
33	tyromycinic acid C	A	裂皮干酪菌	19
34	tyromycinic acid D	A	裂皮干酪菌	19
35	tyromycinic acid G	A	裂皮干酪菌	20
36	hexatenuin A	A	薄边蜂窝菌	21
37	hexatenuin B	A	薄边蜂窝菌	21
38	hexatenuin C	A	薄边蜂窝菌	21
39	fomitopsin A	A	硬拟层孔菌	22

续表 1

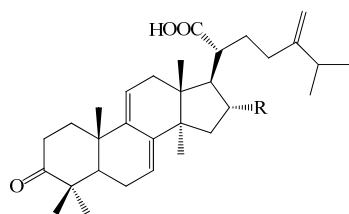
序号	化合物名称	母核类型	来源	文献
40	fomitopsin B	A	硬拟层孔菌	22
41	fomitopsin C	A	硬拟层孔菌	22
42	3 α -carboxyacetyl-12 β -hydroxyquercinic acid	A	硬拟层孔菌	22
43	fomefficinic acid A	A	药用拟层孔菌	23
44	fomefficinic acid B	A	药用拟层孔菌	23
45	fomefficinic acid C	A	药用拟层孔菌	23
46	fomefficinic acid D	A	药用拟层孔菌	23
47	fomefficinic acid E	A	药用拟层孔菌	23
48	fomefficinic acid F	A	药用拟层孔菌	23
49	fomefficinic acid G	A	药用拟层孔菌	23
50	versisponic acid C	A	药用拟层孔菌	23
51	versisponic acid D	A	药用拟层孔菌	23
52	fomefficinol A	A	药用拟层孔菌	23
53	fomefficinol B	A	药用拟层孔菌	23
54	3-酮基-去氢硫色多孔菌酸 (3-keto-dehydrosulfurenic acid)	A	药用拟层孔菌	23
55	去氢齿孔酮酸 (dehydroeburiconic acid)	A	药用拟层孔菌	24
56	去氢齿孔酸 (dehydroeburicoic acid)	A	药用拟层孔菌	24
57	硫色多孔菌酸 (sulfurenic acid)	A	药用拟层孔菌	24
58	去氢硫色多孔菌酸 (dehydrosulfurenic acid)	A	药用拟层孔菌	24
59	阿里红素 (fomefficinin)	A	药用拟层孔菌	24
60	齿孔酸 (eburicoic acid)	A	药用拟层孔菌	24
61	methyl-3-keto-dehydrosulfurenate	A	药用拟层孔菌	25
62	methyl-3-keto-acetyldehydrosulfurenate	A	药用拟层孔菌	25
63	methyl-3,15-diketo-dehydrosulfurenate	A	药用拟层孔菌	25
64	methyl-dehydrosulfurenate	A	药用拟层孔菌	25
65	methyl-sulfurenate	A	药用拟层孔菌	25
66	methyl-acetyleburiolate	A	药用拟层孔菌	25
67	methyl-diacetyldehydrosulfurenate	A	药用拟层孔菌	25
68	methyl-3-keto-sulfurenate	A	药用拟层孔菌	25
69	methyl-24,28-dihydro-dehydrosulfurenate	A	药用拟层孔菌	25
70	methyl-24,28-dihydrosulfurenate	A	药用拟层孔菌	25
71	麦角甾醇 (eburicol)	A	药用拟层孔菌	24
72	茯苓酸 (pachymic acid)	A	茯苓	26
73	氢化松苓酸 (trametenolic acid)	A	茯苓	26
74	松苓新酸 (dehydrotrametenolic acid)	A	茯苓	26
75	3-O-乙酰基-16 α -羟基氢化松苓酸 (3-O-acetyl-16 α -hydroxytrametenolic acid)	A	茯苓	26
76	16 α -羟基氢化松苓酸 (16 α -hydroxy-trametenolic acid)	A	茯苓	26
77	茯苓酸甲酯 (pachymic acid methyl ester)	A	茯苓	26

续表 1

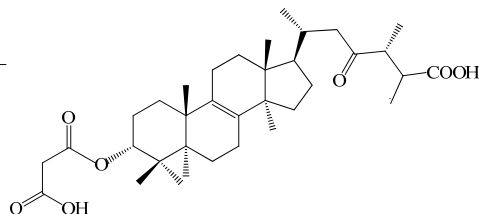
序号	化合物名称	母核类型	来源	文献
78	16- <i>O</i> -acetylpachymic acid	A	茯苓	26
79	16- <i>O</i> -acetylpachymic acid methyl ester	A	茯苓	26
80	3-hydroxy-16- <i>O</i> -acetylpachymic acid	A	茯苓	26
81	去氢茯苓酸 (dehydropachymic acid)	A	茯苓	26
82	去氢土莫酸 (dehydrotumulosic acid)	A	茯苓	26
83	3-表去氢土莫酸 (3- <i>epi</i> -dehydrotumulosic acid)	A	茯苓	26
84	25-hydroxy-3- <i>epi</i> -dehydrotumulosic acid	A	茯苓	26
85	3- <i>O</i> -acetyl-16 α -hydroxydehydrotrametenolic acid	A	茯苓	26
86	3-表去氢茯苓酸 (3- <i>epi</i> -dehydropachymic acid)	A	茯苓	26
87	6 α -hydroxy-dehydropachymic acid	A	茯苓	26
88	3 β - <i>p</i> -hydroxybenzoy-dehydrotumulosic acid	A	茯苓	26
89	16 α ,27-dihydroxydehydrotrametenolic acid	A	茯苓	27
90	25-hydroxy-3-epitumulosic acid	A	茯苓	27
91	16 α ,25-dihydroxyeburiconic acid	A	茯苓	27
92	(3 α ,16 α)-3-acetyloxy-16-hydroxyl-24-methylenelanosta-5,7(9),11-tetraene-1-oic acid	A	茯苓	28
93	agnosterone	A	红缘拟层孔菌	29
94	pinicolol B	A	红缘拟层孔菌	29
95	pinicolic acid B	A	红缘拟层孔菌	29
96	层孔酯酸 B (fomitopsic acid B)	A	红缘拟层孔菌	29
97	3 α -乙酰氧基-8,24-羊毛甾二烯-21-酸 (3-acetoxylanosta-8,24-dien-21-oic acid)	A	红缘拟层孔菌	30
98	21-羟基-8,24-羊毛甾二烯-3-酮 (21-hydroxylanosta-8,24-dien-3-one)	A	红缘拟层孔菌	30
99	松苓酸 A (pinicolic acid A)	A	红缘拟层孔菌	31
100	21-羟基羊毛甾-7,9(11),24-三烯-3-酮 [21-hydroxylanosta-7,9(11),24-trien-3-one]	A	红缘拟层孔菌	32
101	(+)-羊毛甾-7,9(11),24-三烯-3,21-二醇 [(+)-lanosta-7,9(11),24-triene-3,21-diol]	A	红缘拟层孔菌	32
102	层孔酯酸 (fomitopsic acid)	A	红缘拟层孔菌	30
103	栓菌酸 B (trametenolic acid B)	A	红缘拟层孔菌	32
104	松苓酸 D (pinicolic acid D)	A	红缘拟层孔菌	29
105	松苓酸 E (pinicolic acid E)	A	红缘拟层孔菌	33
106	松苓醇 C (pinicolol C)	A	红缘拟层孔菌	33
107	3-acetoxylanosta-8,24-diene-21-ol	A	红缘拟层孔菌	34
108	fomitopinic acid A	A	红缘拟层孔菌	34
109	fomitopinic acid B	A	红缘拟层孔菌	34
110	层孔菌苷 A (fomitocide A)	A	红缘拟层孔菌	34
111	层孔菌苷 B (fomitocide B)	A	红缘拟层孔菌	34
112	层孔菌苷 C (fomitocide C)	A	红缘拟层孔菌	34
113	层孔菌苷 D (fomitocide D)	A	红缘拟层孔菌	34
114	层孔菌苷 E (fomitocide E)	A	红缘拟层孔菌	34
115	层孔菌苷 F (fomitocide F)	A	红缘拟层孔菌	34
116	层孔菌苷 G (fomitocide G)	A	红缘拟层孔菌	34
117	层孔菌苷 H (fomitocide H)	A	红缘拟层孔菌	34

续表 1

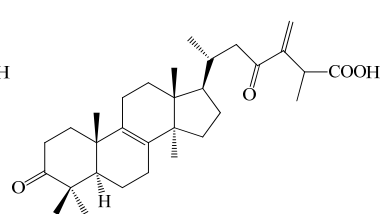
序号	化合物名称	母核类型	来源	文献
118	层孔菌苷 I (fomitoid I)	A	红缘拟层孔菌	35
119	层孔菌苷 J (fomitoid J)	A	红缘拟层孔菌	35
120	层孔菌苷 K (fomitoid K)	A	栗黑褐拟层孔菌	35
121	fomiroid A	A	栗黑褐拟层孔菌	36
122	3 α -(3'-butylcarboxyacetoxyl) oxepanoquercinic acid C	A	红肉拟层孔菌	37
123	3 α -hydroxy-24-methylene-23-oxolanost-8-en-26-carboxylic acid	A	红肉拟层孔菌	37
124	猪苓酸 (polyporenic acid A)	A	桦剥管菌	38
125	(+)-12R,28-dihydroxy-3R-(3 α -hydroxy-3 α -methylglutarylloxy)-24-methyl lanosta-8,24(31)-dien-26-oic acid	A	桦剥管菌	38
126	15 α -acetyl-dehydrosulphurenic acid	A	樟芝	39
127	3 β ,15 α -dihydroxy lanosta-7,9(11),24-triene-21-oic acid	A	樟芝	40
128	3,11-dioxo-lanosta-8,23-dien-26-oic acid	A	樟芝	41
129	3,7,11-trioxo-5 α -lanosta-8,24(E)-dien-26-oic acid	A	樟芝	42
130	methyl 11 α -3,7-dioxo-5 α -lanosta-8,24(E)-dien-26-oate	A	樟芝	42
131	methyl-3,7,11,12,15,23-hexaoxo-5 α -lanost-8-en-26-oate	A	樟芝	42
132	ethyl-3,7,11,12,15,23-hexaoxo-5 α -lanost-8-en-26-oate	A	樟芝	42
133	daedaleanic acid A	B	肉色迷孔菌	16
134	daedaleaside A	B	肉色迷孔菌	16
135	tyromycic acid E	C	裂皮干酪菌	19
136	tyromycic acid F	C	裂皮干酪菌	20
137	pinicolic acid C	D	红缘拟层孔菌	29
138	茯苓酸 A (poricoic acid A)	D	茯苓	26
139	茯苓酸 AM (poricoic acid AM)	D	茯苓	26
140	茯苓酸 B (poricoic acid B)	D	茯苓	26
141	茯苓酸 BM (poricoic acid BM)	D	茯苓	26
142	茯苓酸 C (poricoic acid C)	D	茯苓	26
143	茯苓酸 D (poricoic acid D)	D	茯苓	26
144	茯苓酸 DM (poricoic acid DM)	D	茯苓	26
145	茯苓酸 E (poricoic acid E)	D	茯苓	26
146	茯苓酸 F (poricoic acid F)	D	茯苓	26
147	茯苓酸 G (poricoic acid G)	D	茯苓	43
148	茯苓酸 H (poricoic acid H)	D	茯苓	43
149	25-methoxyporicoic acid A	D	茯苓	27
150	26-hydroxyporicoic acid DM	D	茯苓	27
151	25-hydroxyporicoic acid C	D	茯苓	27
152	茯苓酸 GM (poricoic acid GM)	D	茯苓	27
153	茯苓酸 HM (poricoic acid HM)	D	茯苓	27
154	6,7-dehydroporicoic acid H	D	茯苓	27
155	茯苓新酸 GE (poricoic acid GE)	D	茯苓	28
156	fomeffcinic acid	E	药用拟层孔菌	13
157	methyl officinalate	E	药用拟层孔菌	13
158	dihydroofficinalic acid	E	药用拟层孔菌	13
159	methyl dihydroofficinalate	E	药用拟层孔菌	13
160	monoacetates dihydroofficinalic	E	药用拟层孔菌	13
161	methyl monoacetates dihydroofficinalic	E	药用拟层孔菌	13



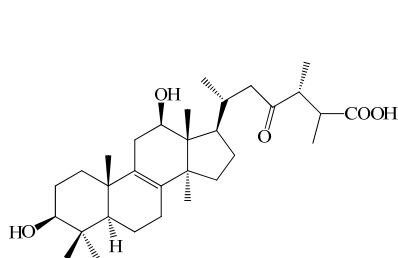
1 R=H
2 R=Ac



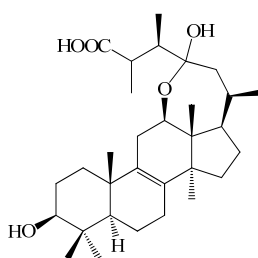
3



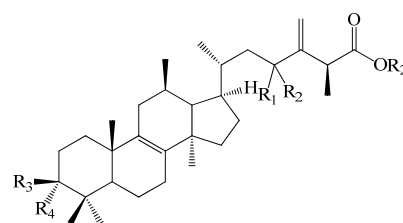
4



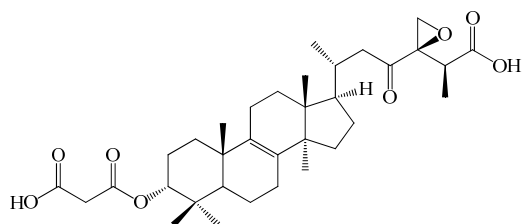
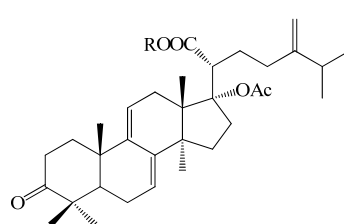
5



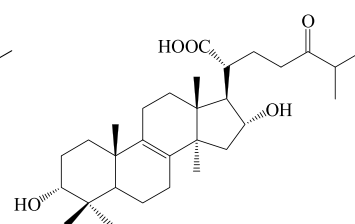
6



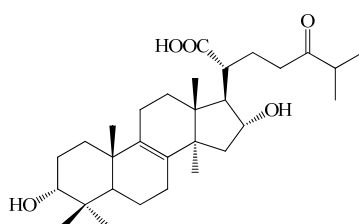
7 R₁=O, R₂=H, R₃=H, R₄=OH
8 R₁=H, R₂=H, R₃=R₄=O

9 R₁=H

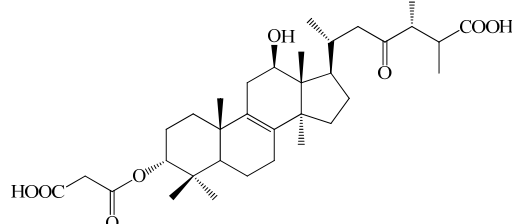
10 R=Glc
11 R=Glc⁶-Ac



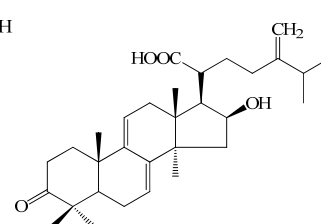
12 R=Glc
13 R=Glc⁶-Ac



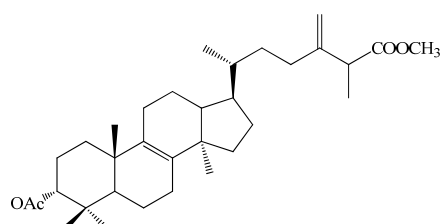
14



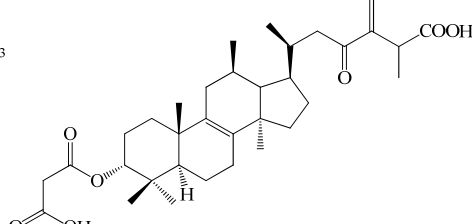
15



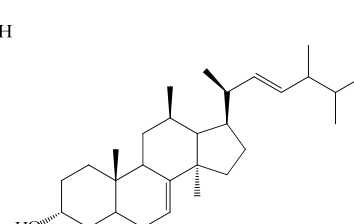
16



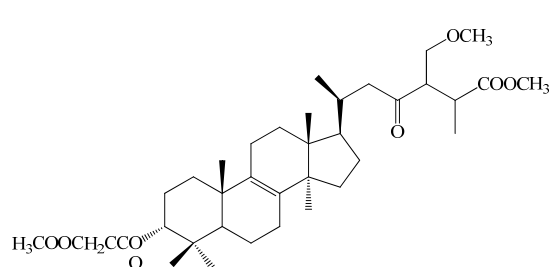
17



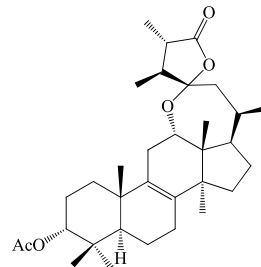
18



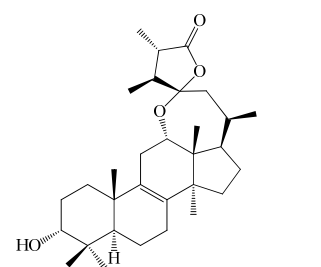
19



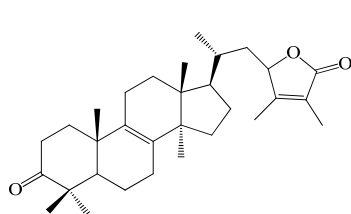
20



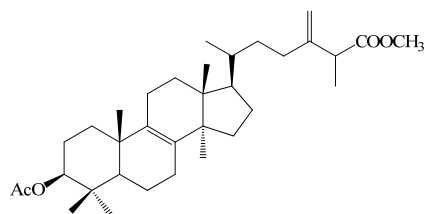
21



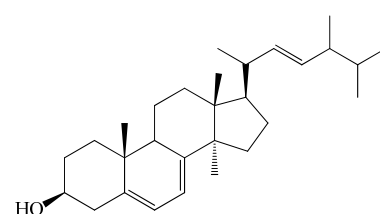
22



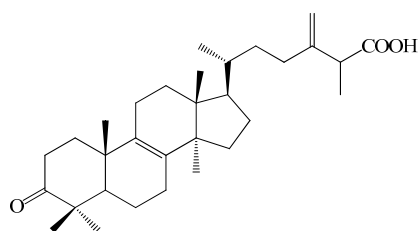
23



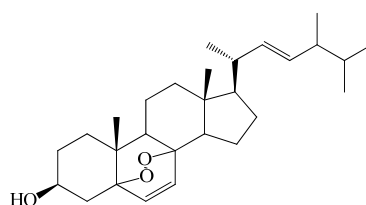
24



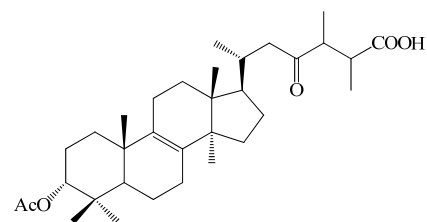
25



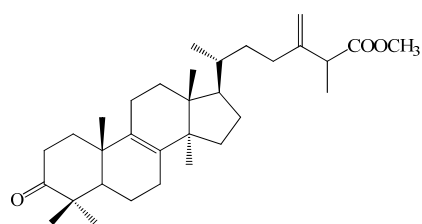
26



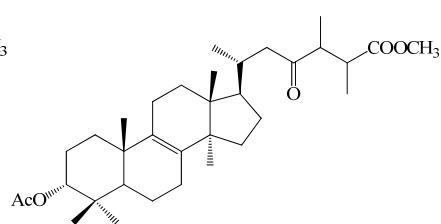
27



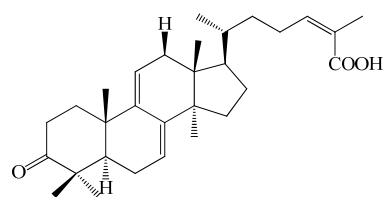
28



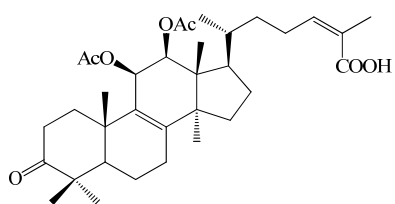
29



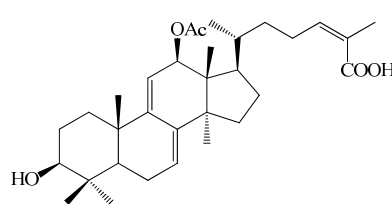
30



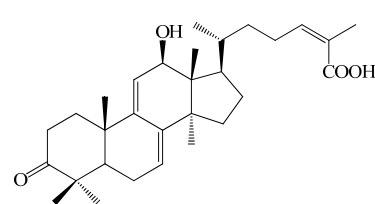
31



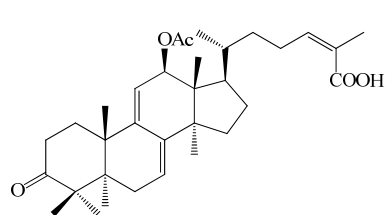
32



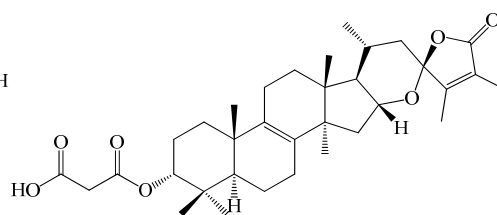
33



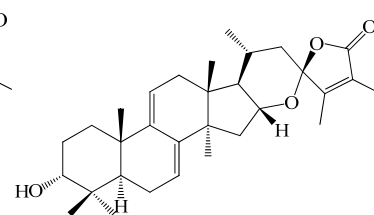
34



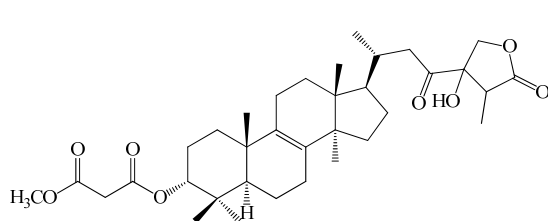
35



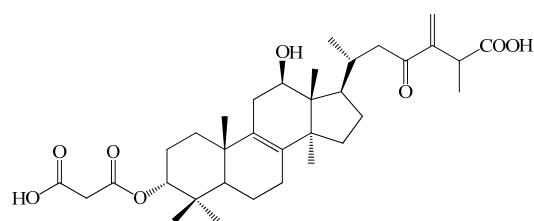
36



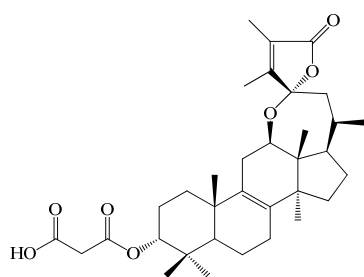
37



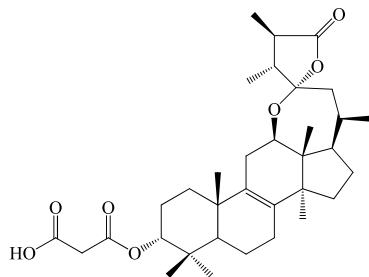
38



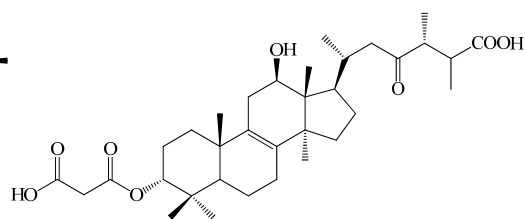
39



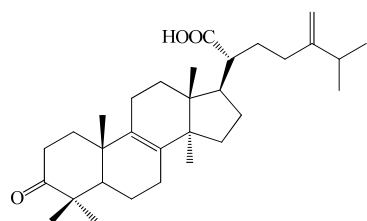
40



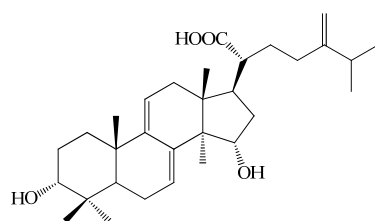
41



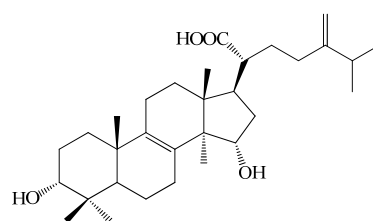
42



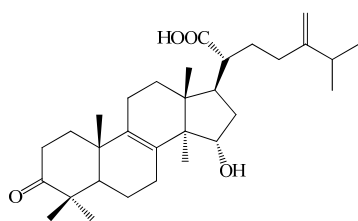
43



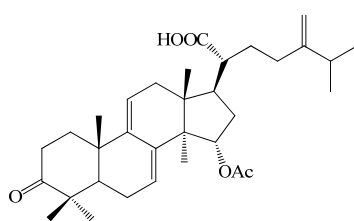
44



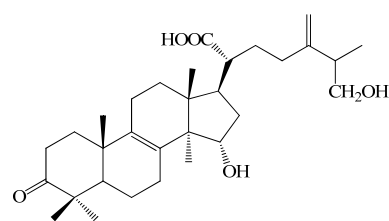
45



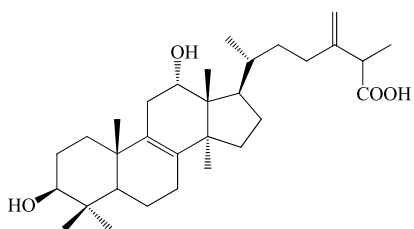
46



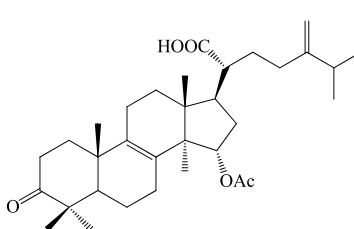
47



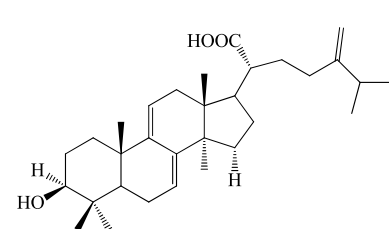
48



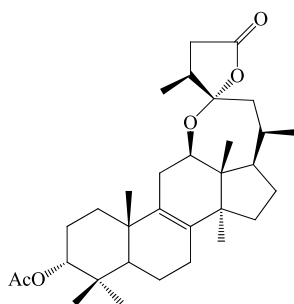
49



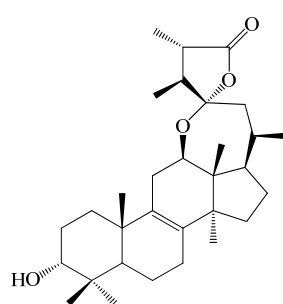
50



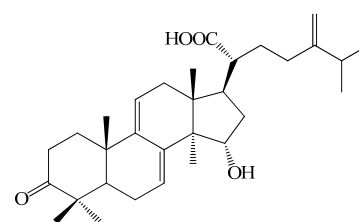
51



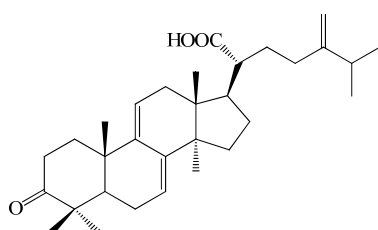
52



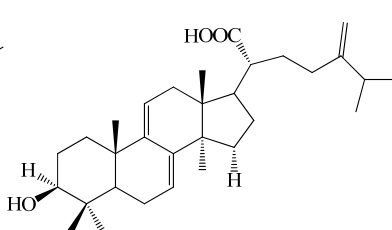
53



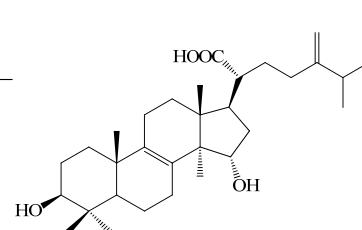
54



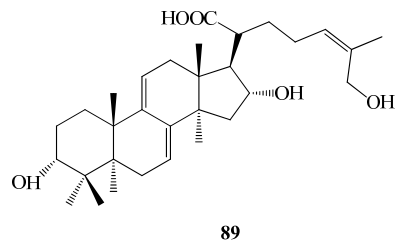
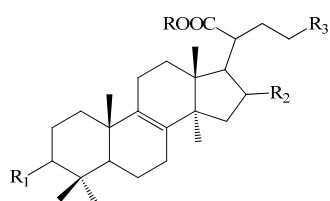
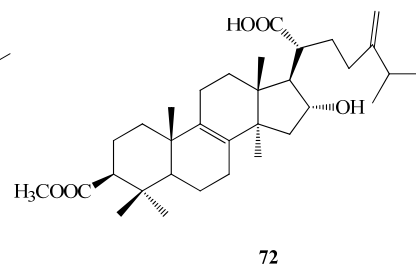
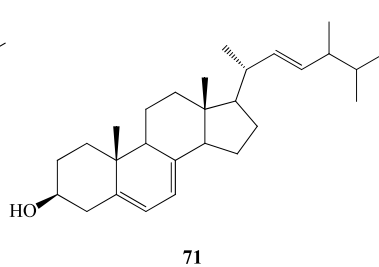
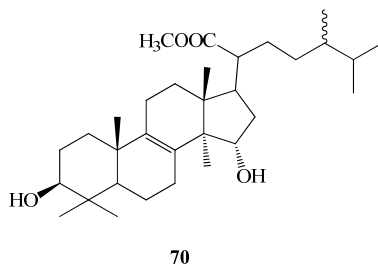
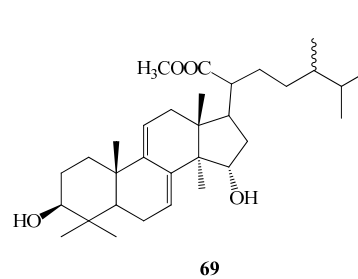
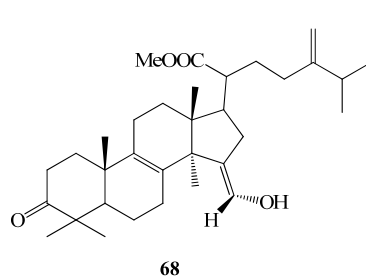
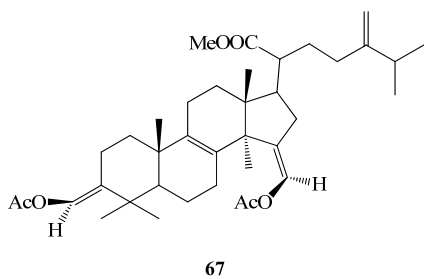
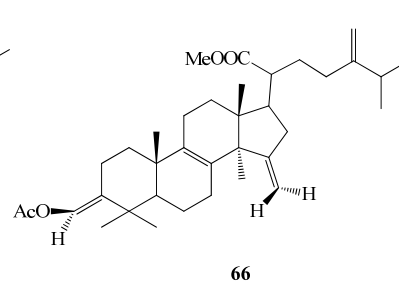
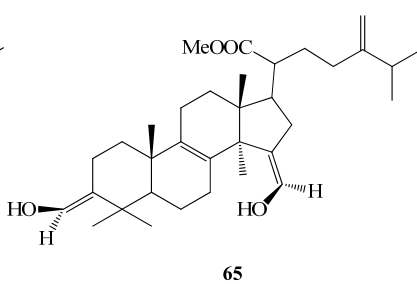
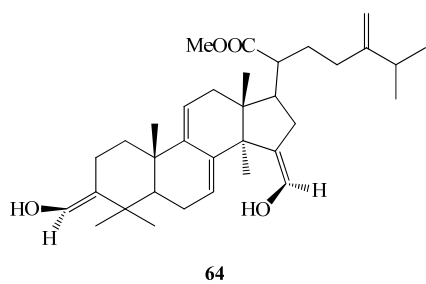
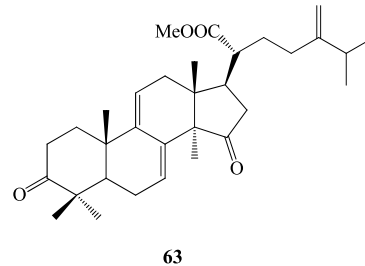
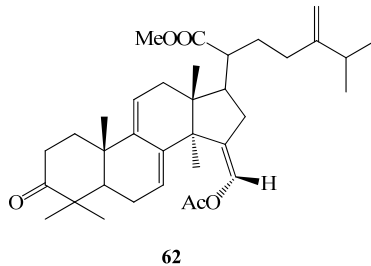
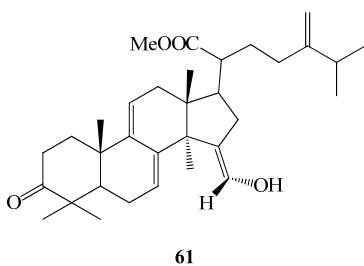
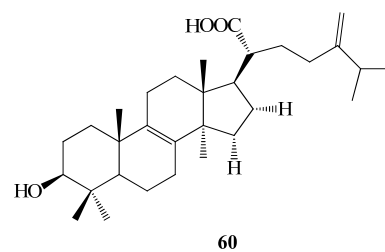
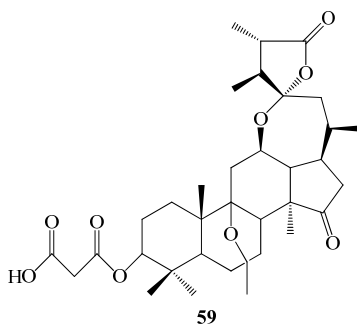
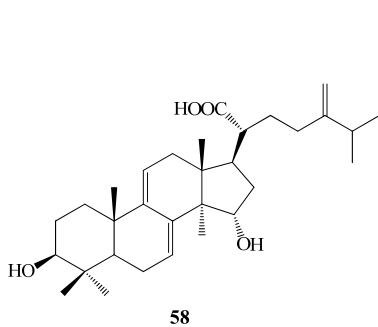
55

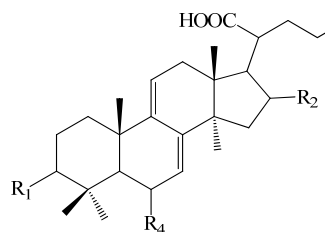


56



57





74 R₁=β-OH, R₂=H, R₃=-CH₂=C(CH₃)₂, R₄=H

81 R₁=β-OAc, R₂=α-OH, R₃=-C(=CH₂)CH(CH₃)₂, R₄=H

82 R₁=β-OH, R₂=α-OH, R₃=-C(=CH₂)CH(CH₃)₂, R₄=H

83 R₁=β-OH, R₂=α-OH, R₃=-C(=CH₂)CH(CH₃)₂, R₄=H

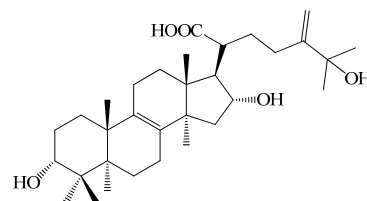
84 R₁=β-OH, R₂=α-OH, R₃=-C(=CH₂)C(OH)(CH₃)₂, R₄=H

85 R₁=β-OAc, R₂=α-OH, R₃=-CH=C(CH₃)₂, R₄=H

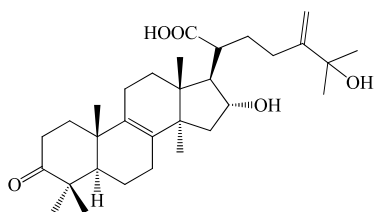
86 R₁=α-OAc, R₂=α-OH, R₃=-C(=CH₂)CH(CH₃)₂, R₄=H

87 R₁=β-OAc, R₂=-OH, R₃=-C(=CH₂)CH(CH₃)₂, R₄=H

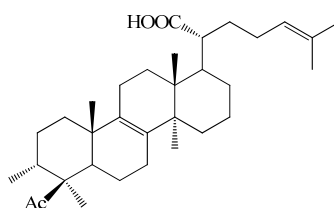
88 R₁=β-*p*-OHC₆H₄CO, R₂=α-OH, R₃=-C(=CH₂)CH(CH₃)₂, R₄=H



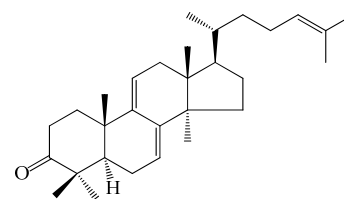
90



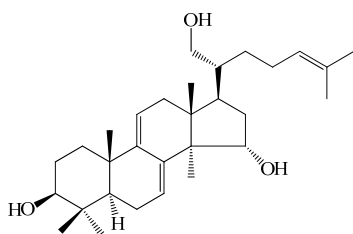
91



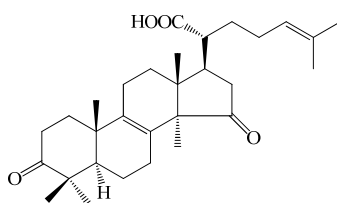
92



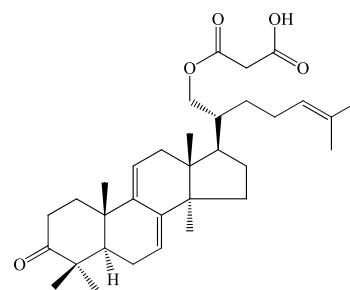
93



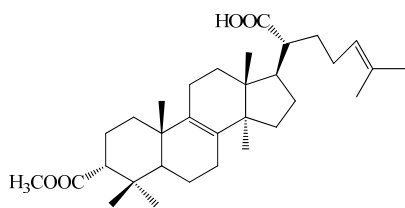
94



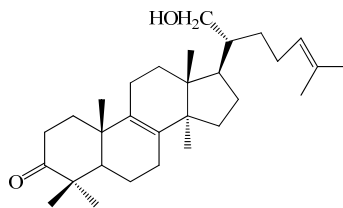
95



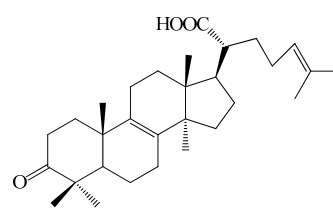
96



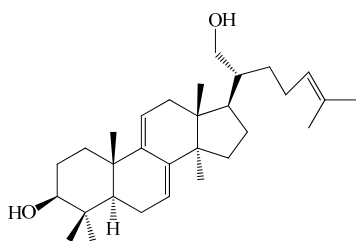
97



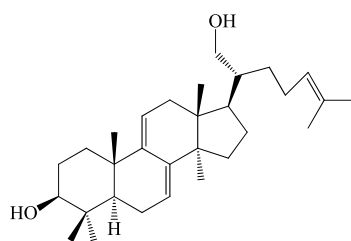
98



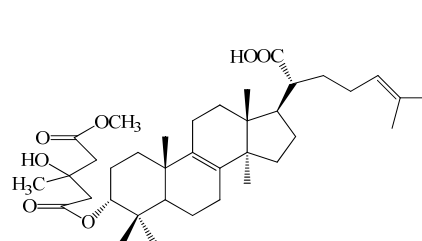
99



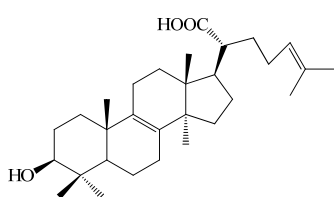
100



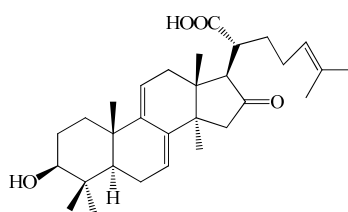
101



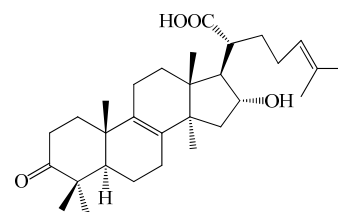
102



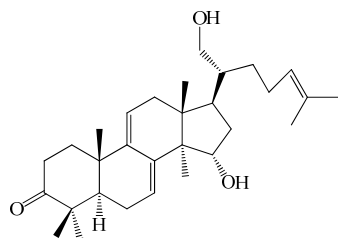
103



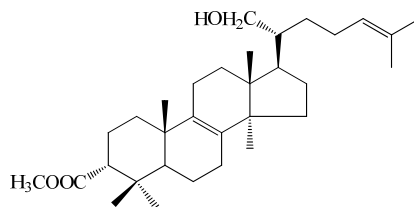
104



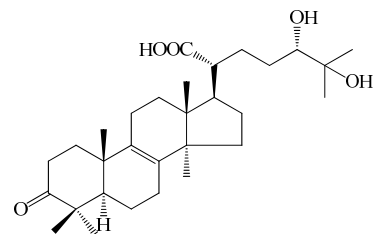
105



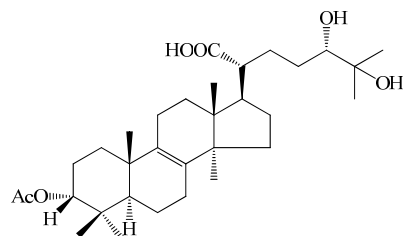
106



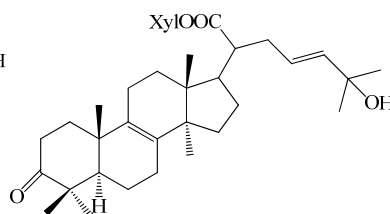
107



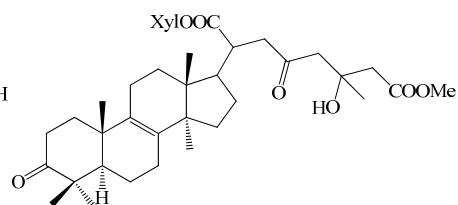
108



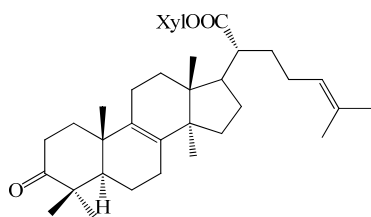
109



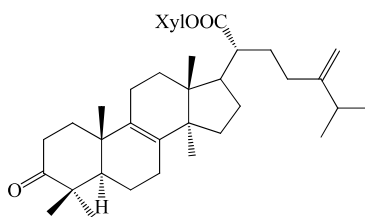
110



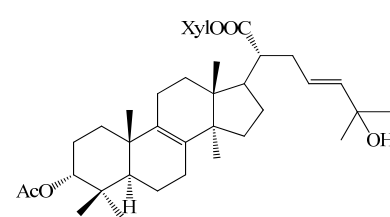
111



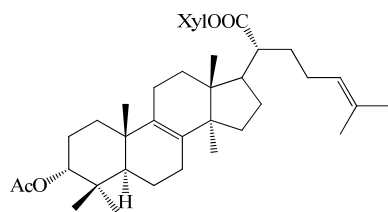
112



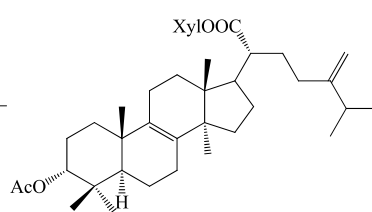
113



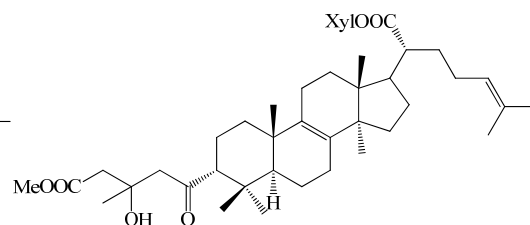
114



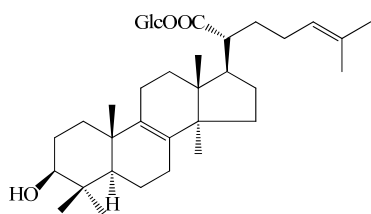
115



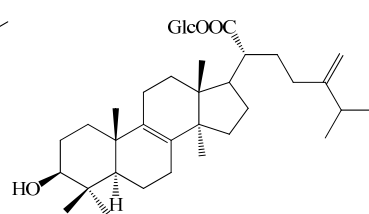
116



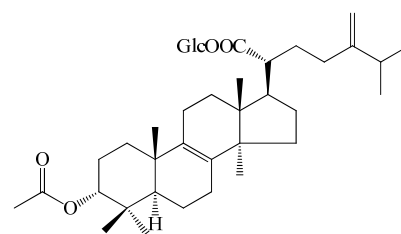
117



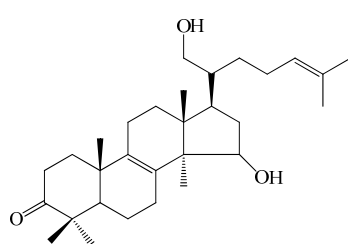
118



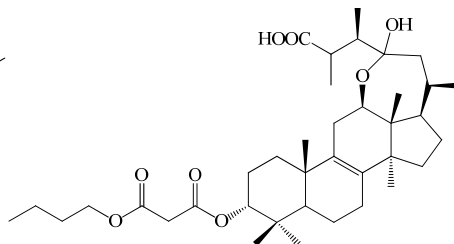
119



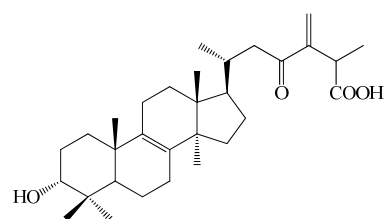
120



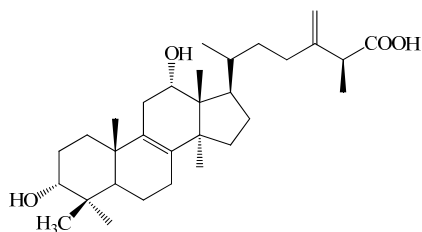
121



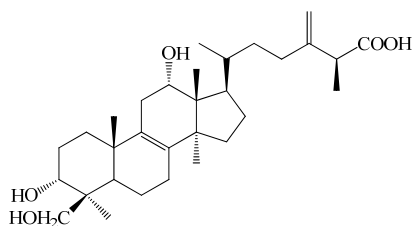
122



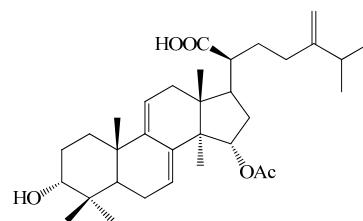
123



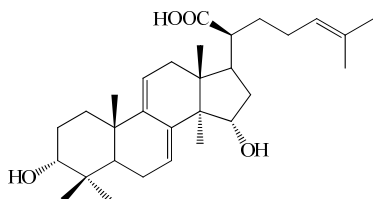
124



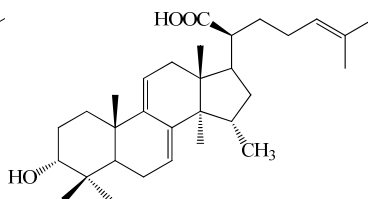
125



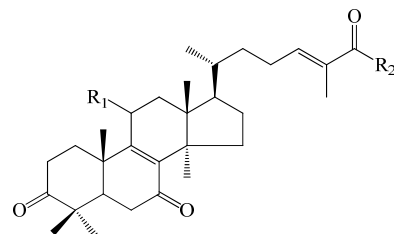
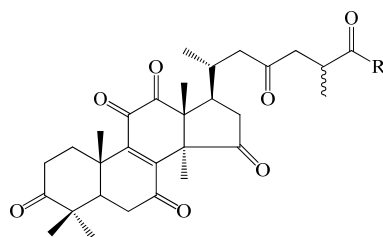
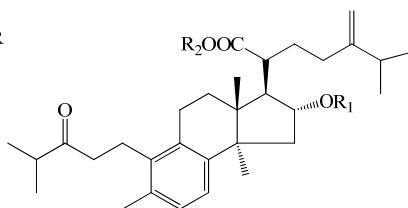
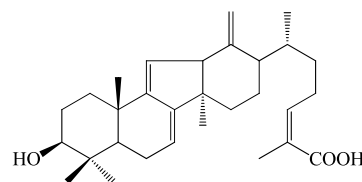
126



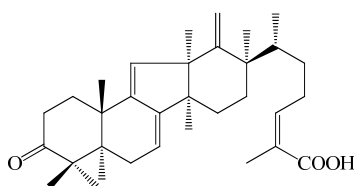
127



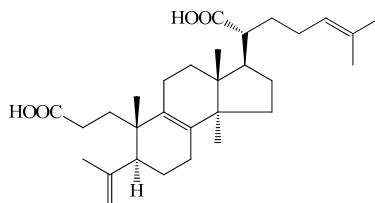
128

129 $R_1=O$, $R_2=OH$ 130 $R_1=\alpha-OH$, $R_2=OCH_3$ 131 $R=OCH_3$ 132 $R=OCH_2CH_3$ 133 $R_1=H$, $R_2=H$ 134 $R_1=Ac$, $R_2=Glc$ 

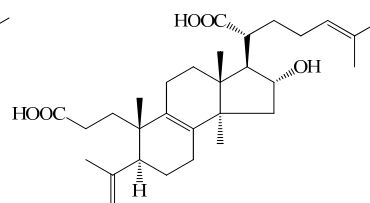
135



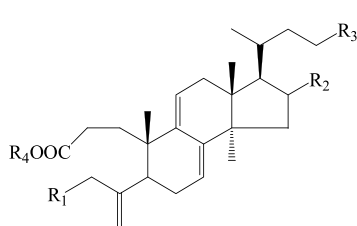
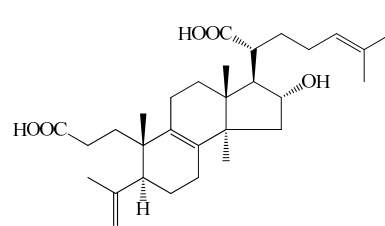
136



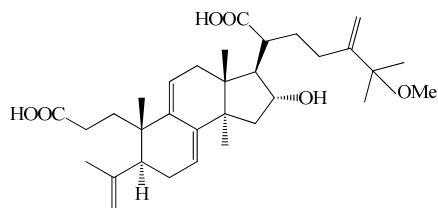
137



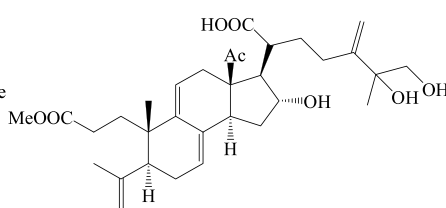
147

138 $R_1=H$, $R_2=\alpha-OH$, $R_3=-C(=CH_2)CH(CH_3)_2$, $R_4=H$ 139 $R_1=H$, $R_2=\alpha-OH$, $R_3=-C(=CH_2)CH(CH_3)_2$, $R_4=Me$ 140 $R_1=H$, $R_2=\alpha-OH$, $R_3=-CH=C(CH_3)_2$, $R_4=H$ 141 $R_1=H$, $R_2=\alpha-OH$, $R_3=-CH=C(CH_3)_2$, $R_4=Me$ 142 $R_1=H$, $R_2=H$, $R_3=-C(=CH_2)CH(CH_3)_2$, $R_4=H$ 143 $R_1=H$, $R_2=\alpha-OH$, $R_3=-C(=CH_2)C(OH)(CH_3)_2$, $R_4=H$ 144 $R_1=H$, $R_2=\alpha-OH$, $R_3=-C(=CH_2)C(OH)(CH_3)_2$, $R_4=Me$ 145 $R_1=H$, $R_2=\alpha-OH$, $R_3=-CH=C(CH_3)CH_2OH$, $R_4=H$ 146 $R_1=OH$, $R_2=\alpha-OH$, $R_3=-C(=CH_2)CH(CH_3)_2$, $R_4=H$ 

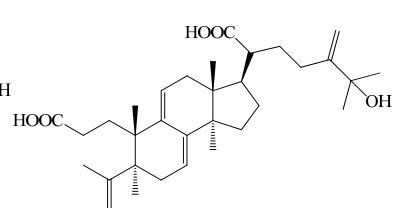
148



149



150



151

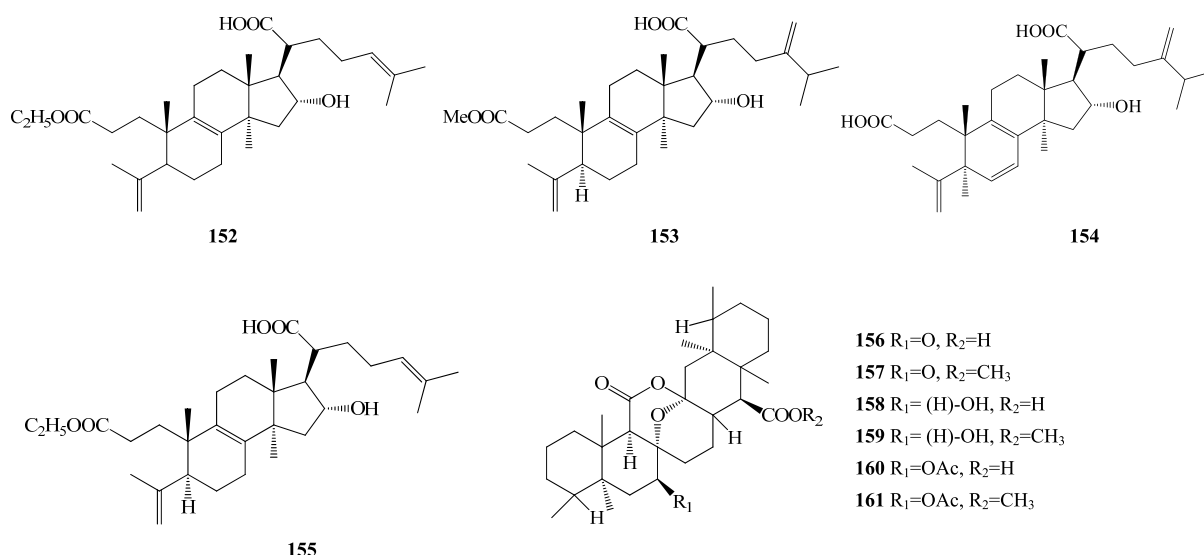


图 2 多孔菌科真菌中羊毛甾烷型三萜结构式

Fig. 2 Structures of lanostane-type triterpenes from fungi of Polyporaceae

2 多孔菌科真菌中羊毛甾烷型三萜类成分的药理活性

多孔菌科真菌中羊毛甾烷型三萜母核结构比较固定,可以大体分成 5 种基本母核结构,但由于多个活性结合位点的变化,其结构表现出多样性,不同的化学结构在药理活性方面也体现出了差异性。随着对菌物中羊毛甾烷型三萜类物质研究的不断深入,其潜在的生物活性也不断被发掘,目前关于其药理活性的研究主要集中在抗肿瘤、抗炎、抗菌等方面。

2.1 抗肿瘤作用

Kang 等^[45]发现松苓新酸(74)具有选择性抑制原癌基因 H-ras 发生转化的 rat2 细胞的作用,其作用机制与阻碍 caspase-3 通路相关。Bhattarai 等^[35]从栗黑褐拟层孔菌中发现的新羊毛甾烷型三萜皂苷 fomitoid-K(120)有抗人口腔鳞状癌的作用,作用机制是诱导细胞凋亡。Ling 等^[46]研究表明茯苓酸(72)可以通过抑制线粒体膜电位(MMP)阻碍乳腺癌细胞转移。

Yoshikawa 等^[16]从肉色迷孔菌中分离得到 3 种新的羊毛甾烷型三萜化合物 daedalenic acid A~C(129、14、15)和 5 种新的羊毛甾烷型三萜皂苷 daedaleaside A~E(134、10~13),并检测化合物对 HL-60、HCT-15 细胞的抑制作用,结果表明 daedaleaside B~E(10~13)可以诱导 HL-60 细胞凋亡,作用机制是使核小体间 DNA 断裂。

Huang 等^[42]从樟芝中分离出氧化度较高的 4 种

羊毛甾烷型三萜化合物 3,7,11-trioxo-5 α -lanosta-8,24(*E*)-dien-26-oic acid(129)、methyl 11 α -3,7-dioxo-5 α -lanosta-8,24(*E*)-dien-26-oate(130)、methyl 11 α -3,7-dioxo-5 α -lanosta-8,24(*E*)-dien-26-oate(131)、ethyl 3,7,11,12,15,23-hexaoxo-5 α -lanost-8-en-26-oate(132),并检测了 4 种化合物对多种人类瘤细胞的细胞毒作用,结果表明,4 种化合物对各种人类瘤细胞都有适中的抑制作用。

赵兴华^[47]从红缘拟层孔菌中分离得到了 2 个单体化合物 3-acetoxylanosta-8,24-dien-21-oic acid(97)、松苓酸 A(99),体外实验结果显示 2 个化合物对人肝癌细胞 SMMC-7721 和人乳腺癌细胞 MCF-7 均具有良好的抑制作用,抑制率分别为 77.63%、90.29%和 73.68%、90.29%,体内实验表明,3-acetoxylanosta-8,24-dien-21-oic acid 能够明显改善荷瘤小鼠的免疫能力,提高荷瘤小鼠血清中白细胞介素-2(IL-2)的含量。

2.2 抗炎作用

Kamo 等^[38]以 TPH 诱导的小鼠耳水肿为模型,从桦剥管菌筛选分离得到 6 种具有抗炎活性的羊毛甾烷型三萜类化合物,分别为 (+)-12R,28-dihydroxy-3R-(3 α -hydroxy-3 α -methylglutaryl)-24-methyl-11 α -lanosta-8,24(31)-dien-26-oic acid(125)、猪苓酸(124)、多孔菌酸 C(1)及其 3 种衍生物。研究表明,用量为每只耳朵 400 nmol 时,6 种羊毛甾烷型三萜化合物的消肿率可达到 49%~86%。

Yoshikawa 等^[16]从红缘拟层孔菌中分离了 2 种

新羊毛甾烷型三萜类化合物 fomitopinic acid A (108) 和 fomitopinic acid B (109) 及 10 种羊毛甾烷型三萜皂苷 fomitoside A~J (110~119), 并检测了其抑制环氧合酶-1、2 (COX-1、2) 的活性, 研究表明 fomitopinic acid A (110)、层孔菌苷 E (114) 和层孔菌苷 F (115) 有抑制 COX-2 的作用。

2.3 抗菌作用

Keller 等^[30]发现多孔菌酸 C (1)、3-acetoxylanosta-8,24-diene-21-ol (107)、茯苓酸 A (138)、tremetenolic acid B (103) 和层孔酯酸 (102) 具有抗枯草芽孢杆菌的作用。

黄威^[48]研究表明 3-acetoxylanosta-8,24-dien-21-oic acid (97) 对金黄色葡萄球菌具有良好的抑制作用, 质量浓度为 2 mg/mL 时抑制作用最强, 随着质量浓度的增加抑制作用增强。该化合物各质量浓度对枯草芽孢杆菌的抑制活性均较强, 质量浓度为 0.125 mg/mL 时抑制作用最弱, 1 mg/mL 时抑制作用最强, 但各浓度之间的抑制作用相差不大。

Popova 等^[37]从红肉拟层孔菌分离得到了 2 个羊毛甾烷型三萜化合物 3 α -(3'-butylcarboxyacetoxyl) oxepanoquercinic acid C (122) 和 3 α -hydroxy-24-methylene-23-oxolanost-8-en-26-carboxylic acid (123) 以及 3 种已知的羊毛甾烷型三萜 12,23-oxepanoquercinic acid C (6)、polyporenic acid C (1) 和 3 α -carboxyacetoxylquercinic acid C (42), 并研究了这 5 种化合物对金黄色葡萄球菌和白色念珠菌的抑制活性, 结果表明所有的化合物对前者有抑制作用, 对后者没有抑制作用。

2.4 其他作用

Sorribas 等^[15]发现 daedalol A~C (7~9) 是与形成阿尔茨海默病相关的天冬氨酸蛋白酶的抑制剂。Umeyama 等^[21]从薄边蜂窝菌子实体中发现 3 种新羊毛甾烷型三萜化合物 hexatenuin A~C (36~38), 具有抗椎体虫的作用。

3 结语

中国是多孔菌科菌物资源较为丰富的国家, 其中一些作为药用已有悠久的历史, 但我国对其进行深入研究的种类为数不多, 与其他富含羊毛甾烷型三萜类成分的科属 (如灵芝科、五味子科) 相比, 多孔菌科真菌中关于羊毛甾烷型三萜成分的研究相对较少, 大部分研究集中在茯苓和桦褐孔菌等几种真菌上, 关于构效关系的研究也处于初期阶段, 有关多孔菌科真菌化学成分的研究大多数与多糖相

关, 其他类物质的研究相对较少, 很多的潜在药用价值还未充分发掘与利用。

目前关于羊毛甾烷型三萜类化合物的药理研究主要集中在抗肿瘤上, 很多羊毛甾烷型三萜化合物的结构极相似, 抗肿瘤的活性却差别较大, 无论是天然代谢形成的羊毛甾烷型三萜类物质, 还是通过化学衍生形成的羊毛甾烷型类成分, 体外抗肿瘤作用的强弱与 3 位取代基的结构紧密相关, 但是目前还没有确定哪种取代基对化合物的抗肿瘤活性贡献最大。结构中其他位置与抗肿瘤关系的报道较少, 在未来的研究中可以对这类三萜物质抗肿瘤的构效关系及机制进行深入研究, 这对多孔菌科真菌中羊毛甾烷型三萜类活性物质的开发与利用将有重要的意义。

参考文献

- [1] 明旗, 曹支敏, 李振歧. 多孔菌分类演变及中国多孔菌分类进展 [J]. 西北林学院学报, 2004, 19(1): 98-101
- [2] 李国华, 李晔, 梅锡玲, 等. 灵芝三萜类化合物研究进展 [J]. 中草药, 2015, 46(12): 1858-1862.
- [3] Akihisa T, Tagata M, Ukiya M, et al. Oxygenated lanostane-type triterpenoids from the fungus *Ganoderma lucidum* [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(4): 559-563.
- [4] 咎俊峰. 茯苓三萜类成分抗肿瘤活性研究与茯苓药材质量分析 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [5] 张慧峰. 阿里红三萜酸类化合物抗肿瘤作用及分子机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [6] 陆震鸣. 樟芝深层液态发酵及其三萜类化合物的研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2009.
- [7] 游昕, 熊大国, 郭志斌, 等. 茯苓多种化学成分及药理作用的研究进展 [J]. 安徽农业科学, 2015, 43(2): 106-109.
- [8] 贾力耕, 包海鹰. 药用拟层孔菌研究进展 [J]. 菌物研究, 2011, 9(2): 58-62.
- [9] 张远腾, 李晓波. 牛樟芝化学成分及其药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(6): 1034-1042.
- [10] 桑志高. 两株多孔菌次级代谢产物的初步研究 [D]. 南昌: 江西农业大学, 2011.
- [11] 向云彬, 余知和. 多孔菌代谢产物成分与活性研究进展 [J]. 长江大学学报: 自然科学版, 2007, 4(1): 83-87.
- [12] 赵继鼎, 徐连旺, 张小青. 中国多孔菌科分类系统的研究 [J]. 微生物学报, 1982, 22(3): 218-232.
- [13] 戴玉成. 中国多孔菌名录 [J]. 菌物学报, 2009, 28(3): 315-327.
- [14] RoÈsecke J, KoÈnig W A. Constituents of the fungi *Daedalea quercina* and *Daedaleopsis confragosa* var. *tricolor* [J]. *Phytochemistry*, 2000, 54(8): 757-762.
- [15] Sorribas A, Jiménez J I, Yoshida W Y, et al. Daedalols A-C, fungal-derived BACE1 inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2011, 19(22): 6581-6586.
- [16] Yoshikawa K, Kouso K, Takahashi J, et al. Cytotoxic constituents of the fruit body of *Daedalea dickinsii* [J]. *J*

- Natl Prod*, 2005, 68(6): 911-914.
- [17] Hirokazu K, Hang I, Osamu T, *et al.* A lanostane-type triterpene from a mushroom *Daedalea dickinsii* [J]. *Phytochemistry*, 1997, 46(5): 959-961.
- [18] 何坚. 多孔菌科粉肉层孔菌、桦褐孔菌和云杉针层孔菌三种真菌的化学成分研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 1997.
- [19] Quang D N, Hashimoto T, Tanaka M, *et al.* Tyromycic acids B-E, new lanostane triterpenoids from the mushroom *Tyromyces fissilis* [J]. *J Nat Prod*, 2004, 67(2): 148-151.
- [20] Quang D N, Hashimoto T, Tanaka M, *et al.* Tyromycic acids F and G: Two new triterpenoids from the mushroom *Tyromyces fissilis* [J]. *Chem Pharm Bull*, 2003, 51(12): 1441-1443.
- [21] Umeyama A, Ohta C, Shino Y, *et al.* Three lanostane triterpenoids with antitrypanosomal activity from the fruiting body of *Hexagonia tenuis* [J]. *Tetrahedron*, 2014, 70(44): 8312-8315.
- [22] Quang D N, Arakawa Y, Hashimoto T, *et al.* Lanostane triterpenoids from the inedible mushroom *Fomitopsis spraguei* [J]. *Phytochemistry*, 2005, 66(12): 1656-1661.
- [23] 吴霞. 维吾尔药阿里红、阿育魏实的化学成分及生物活性研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2005.
- [24] 冯薇. 层孔菌属药用真菌阿里红和木蹄的化学成分与生物活性研究 [D]. 北京: 中国协和医科大学, 2010.
- [25] anderson C G, Epstein W W, Vanlear G. Minor triterpenoids of *Fomes officinalis* [J]. *Phytochemistry*, 1972, 11(9): 2847-2852.
- [26] 仲兆金, 刘浚. 茯苓有效成分三萜的研究进展 [J]. *中成药*, 2001, 23(1): 58-62.
- [27] Akihisa T, Uchiyama E, Kikuchi T, *et al.* Anti-tumor-promoting effects of 25-methoxyporicoic acid A and other triterpene acids from *Poria cocos* [J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(10): 1786-1792.
- [28] 董红敬. 茯苓皮三萜提取物化学成分及抗肿瘤活性研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2015.
- [29] Rosecke J, König W A. Steroids from the fungus *Fomitopsis pinicola* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 52(8): 1621-1627.
- [30] Keller A C, Maillard M P, Hostettmann K. Antimicrobial steroids from the fungus *Fomitopsis pinicola* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41(4): 1041-1046.
- [31] Yokoyama A, Natori S. Distribution of tetracyclic triterpenoids of lanostane group and sterols in the higher fungi especially of the polyporaceae and related families [J]. *Phytochemistry*, 1975, 14(2): 487-497.
- [32] Kier L B. Triterpenes of *Poria obliqua* [J]. *J Pharm Sci*, 1961, 50(6): 471-474.
- [33] Rosecke J, König W A. Constituents of various wood-rotting basidiomycetes [J]. *Phytochemistry*, 2000, 54(6): 603-610.
- [34] Kazuko Y, Megumi I, Yuki M, *et al.* Lanostane triterpenoids and triterpene glycosides from the fruit body of *Fomitopsis pinicola* and their inhibitory activity against COX-1 and COX-2 [J]. *J Nat Prod*, 2005, 68(1): 69-73.
- [35] Bhattarai G, Lee Y H, Lee N H, *et al.* Fomitoid-K from *Fomitopsis nigra* induces apoptosis of human oral squamous cell carcinomas (YD-10B) via mitochondrial signaling pathway [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(10): 1711-1719.
- [36] Chiba T, Sakurada T, Watanabe R, *et al.* Fomitoid A, a novel compound from the mushroom *Fomitopsis nigra*, inhibits NPC1L1-mediated cholesterol uptake via a mode of action distinct from that of ezetimibe [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): 1-18.
- [37] Popova M, Trusheva B, Gyosheva M, *et al.* Antibacterial triterpenes from the threatened wood-decay fungus *Fomitopsis rosea* [J]. *Fitoterapia*, 2009, 80(2): 263-266.
- [38] Kamo T, Asanoma M, Shibata H, *et al.* Anti-inflammatory lanostane-type triterpene acids from *Piptoporus betulinus* [J]. *J Nat Prod*, 2003, 66(8): 1104-1106.
- [39] Yang S W, Shen Y C, Ghen C H. Steroids and triterpenoids of *Antrodia cinnamomea*—A fungus parasitic on *Cinnamomum micranthum* [J]. *Phytochemistry*, 1996, 41(5): 1389-1392.
- [40] Shen C, Kuo Y, Huang R, *et al.* New ergostane and lanostane from *Antrodia camphorata* [J]. *Chin Med*, 2003, 14(4): 247-258.
- [41] 贺元川, 陈仕江, 贺宗毅, 等. 樟芝三萜研究进展 [J]. *重庆中草药研究*, 2012, 33(2): 19-25.
- [42] Huang C H, Liaw C C, Yang H L, *et al.* Lanostane triterpenoids and sterols from *Antrodia camphorata* [J]. *Phytochemistry*, 2012, 84: 177-183.
- [43] Ukiya M, Akihisa T, Tokuda H, *et al.* Inhibition of tumor-promoting effects by poricoic acids G and H and other lanostane-type triterpenes and cytotoxic activity of poricoic acids A and G from *Poria cocos* [J]. *J Nat Prod*, 2002, 65(4): 462-465.
- [44] Gajewski J J, Conrad N D. Structure and stereochemistry of officinalic acid, a novel triterpene from *Fomes officinalis* [J]. *J Am Chem Soc*, 1979, 101(3): 2748-2750.
- [45] Kang H M, Lee S K, Shin D S, *et al.* Dehydrotrametenolic acid selectively inhibits the growth of H-ras transformed rat2 cells and induces apoptosis through caspase-3 pathway [J]. *Life Sci*, 2006, 78(6): 607-613.
- [46] Ling H, Zhang Y C, Yun K. Pachymic acid impairs breast cancer cell invasion by suppressing nuclear factor- κ B-dependent matrix metalloproteinase-9 expression [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 126(3): 609-620.
- [47] 赵兴华. 红缘拟层孔菌 (*Fomitopsis pinicola*) 子实体的抗肿瘤及抑菌活性的研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2011.
- [48] 黄威. 红缘拟层孔菌有效成分的代谢动力学及其固体发酵研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2014.