

• 化学成分 •

反柄紫芝中 1 个具有抗动脉粥样硬化潜力的新颖杂萜

苏海国¹, 褚天骄¹, 熊 亮^{1,2*}

1. 成都中医药大学药学院, 中药材标准化教育部重点实验室, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学现代中药产业学院, 四川 成都 611137

摘要: **目的** 从反柄紫芝 *Ganoderma cochlear* 中寻找具有抗动脉粥样硬化潜力的活性分子。**方法** 采用硅胶柱色谱、反相 C₁₈ 柱色谱及半制备高效液相色谱等技术进行分离纯化, 并通过多种谱学技术 (1D、2D NMR) 鉴定化合物结构; 采用氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的巨噬细胞脂质沉积模型评估化合物体外抗动脉粥样硬化潜力, 通过 Western blotting 技术检测相关表型蛋白的变化。**结果** 从反柄紫芝中分离鉴定了 1 个新的杂萜化合物 2',5'-二羟基-6-(2-羟基丙-2-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯, 命名为反柄紫芝杂萜 A (1)。BODIPY 和油红 O 染色结果表明, 化合物 1 能够显著抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞脂质沉积, 降低三酰甘油 (triglycerides, TG)、降低总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平, 且具有剂量相关性。同时, Western blotting 结果表明化合物 1 能够下调白细胞分化抗原 36 (cluster of differentiation 36, CD36) 和清道夫受体 A (class A scavenger receptor, SR-A) 的表达、同时上调 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 的表达。**结论** 从反柄紫芝中分离了 1 个结构新颖的杂萜化合物, 且化合物 1 具有显著的抗动脉粥样硬化潜力。

关键词: 反柄紫芝; 反柄紫芝杂萜 A; 动脉粥样硬化; 杂萜; 脂质沉积

中图分类号: R284.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)19-7512-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.19.002

A new antiatherosclerotic meroterpenoid from *Ganoderma cochlear*SU Haiguo¹, CHU Tianjiao¹, XIONG Liang^{1,2}

1. Key Laboratory of Standardization of Chinese Medicine (Ministry of Education), School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. College of Modern Chinese Medicine Industry, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

Abstract: **Objective** To discover anti-atherosclerotic compounds from *Ganoderma cochlear*. **Methods** Silica gel column chromatography, reversed-phase C₁₈ column chromatography, and semi-preparative HPLC were used for isolation and purification, and the structures of the isolates were elucidated by various spectroscopic techniques (1D and 2D NMR). The *in vitro* anti-atherosclerotic activity of compound was evaluated using an ox-LDL-induced macrophage lipid deposition model, and the expression of phenotype-related protein was detected by Western blotting. **Results** A previously undescribed meroterpenoid, designated as cochlemeroid A (1), was isolated and identified from *G. cochlear*. BODIPY and Oil Red O staining showed that compound 1 significantly inhibited ox-LDL-induced macrophage lipid deposition in a dose-dependent manner, accompanied by reduced TC and TG levels. Furthermore, Western blotting results demonstrated that compound 1 downregulated the expression of cluster of differentiation 36 (CD36) and class A scavenger receptor (SR-A), while upregulating the expression of the ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1). **Conclusion** In this study, a new meroterpenoid was successfully isolated from *G. cochlear*. The bioactivity results indicated that compound 1 possessed significant antiatherosclerotic potential.

Key words: *Ganoderma cochlear* (Blume & T. Nees) Bres.; cochlemeroid A; atherosclerosis; meroterpenoids; lipid deposition

收稿日期: 2026-07-20

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82204226)

作者简介: 苏海国, 特聘副研究员, 研究方向为中药化学生物学。Tel: (028)61800231 E-mail: suhaiguo@cdutcm.edu.cn

*通信作者: 熊 亮, 研究员, 研究方向为中药药效物质基础。Tel: (028)61800231 E-mail: xiling@cdutcm.edu.cn

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种以富含脂质的斑块沉积于动脉壁, 造成动脉壁增厚、管腔狭窄为主要特征的病理过程, 被认为是心血管疾病的主要病理基础, 造成了严重的社会负担^[1]。AS 的发病机制十分复杂, 涉及到脂质失调、内皮功能障碍、炎症反应、氧化应激等, 其中脂质失调和炎症反应被认为是其核心致病因素^[2-3]。巨噬细胞在 AS 的发生发展过程中扮演着重要的作用, 在 AS 的病变过程中, 首先由损伤的内皮细胞分泌多种黏附分子和趋化因子, 如血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), 从而招募血液中的单核细胞黏附并迁移进内膜层, 进而分化为巨噬细胞^[4]。巨噬细胞过量摄取氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 后, 能够进一步变成脂质过载的泡沫细胞, 并在动脉内膜下逐渐堆积, 形成脂肪条纹和炎性斑块^[5]。他汀类药物是目前治疗 AS、降低胆固醇的一线药物, 但是部分患者对其不耐受^[6], 因此寻找新的抗 AS 药物具有重要的临床意义。

灵芝为使用最广泛的药真菌之一, 首载于《神农本草经》, 称其“久食轻身不老”, 被认为是补气安神的佳品^[7]。近年来, 许多研究表明灵芝在 AS 治疗上具有较好的效果, 例如灵芝孢子粉可以改善巨噬细胞中 ABCA1/G1 介导的胆固醇外排, 抑制泡沫细胞形成, 减少 AS 斑块^[8]; 同时, 还能激活 Sirt7-Nrf2 轴发挥抗氧化作用, 从而缓解血管衰老, 改善 AS 和血管钙化^[9]。反柄紫芝 *Ganoderma cochlear* (Blume & T. Nees) Bres. 为药材市场常见的灵芝品种, 民间用于安神、改善睡眠、增强记忆力及延年益寿^[10-11]。本课题组前期研究发现反柄紫芝的三萜类成分有较好的抗 AS 潜力^[12], 但是杂萜作为其活性成分之一, 是否具有抗 AS 作用尚未可知。本研究从反柄灵芝 90% 甲醇-水的大孔树脂洗脱部位中分离得到了 1 个新的杂萜分子 2',5'-二羟基-6-(2-羟基丙-2-基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸甲酯 (methyl 2',5'-dihydroxy-6-(2-hydroxypropan-2-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylate), 命名为反柄紫芝杂萜 A (cochlemeroid A)。进一步利用氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞脂质沉积模型评估了其抗动脉粥样硬化潜力。化合物 1 能够剂量相关性抑制 ox-LDL 诱导的巨噬细胞脂质沉积, 降低三酰甘油 (triglycerides,

TG)、降低总胆固醇 (total cholesterol, TC) 水平, 表现出明显的动脉粥样硬化潜力。

1 仪器与材料

Bruker timsTOF 质谱仪 (德国 Bruker 公司); Cary 600 FTIR 红外光谱仪 (美国 Agilent 公司); Bruker Avance III 600 MHz 核磁共振波谱仪 (德国 Bruker 公司); Agilent 1220 型半制备型高效液相色谱仪 (美国 Agilent 公司); Welch Ulitimate XB-C₁₈ 色谱柱 (250 mm×10 mm, 5 μm, 上海月旭科技股份有限公司); RE-52A 型旋转蒸发仪 (上海亚荣生化仪器公司); Varioskan Flash Multiskan MK3 酶标仪 (美国 Thermo 公司); PerkinElmer Opera Phenix Plus 高内涵成像仪。

柱色谱硅胶 (200~300 目, 青岛海洋化工有限公司); 薄层色谱硅胶 GF₂₅₄ (青岛海洋化工有限公司); 大孔吸附树脂 D-101 型 (成都科隆化学有限公司); 色谱甲醇 (美国 Sigma 公司); 二氯甲烷、甲醇、石油醚、醋酸乙酯 (分析纯, 成都市科隆化学有限公司); DMEM 培养基 (Gibco 公司); 新生牛血清 (FBS, 浙江天杭生物); 磷酸盐缓冲液 (PBS, Gibco 公司); CCK-8 (白鲨生物科技有限公司); BODIPY 493/503 脂滴绿色荧光检测试剂盒 (碧云天公司); 4% 多聚甲醛 (山东思科捷生物技术有限公司); ox-LDL (广州奕元生物技术有限公司); BCA 试剂盒 (山东思科捷生物技术有限公司); 一抗: CD36 (沈阳万类生物科技有限公司)、SR-A (英国 Cohesion 公司)、ABCA1 (英国 Cohesion 公司)。

反柄紫芝购于四川省成都市荷花池中药材市场, 经成都中医药大学高继海教授鉴定为多孔菌科灵芝属真菌反柄紫芝 *G. cochlear* (Blume & T. Nees) Bres., 标本 (GC202305) 现保存于成都中医药大学西南特色药材创新药物成分研究所。

2 方法

2.1 提取与分离

反柄紫芝药材 30 kg, 粉碎后用甲醇回流提取 3 次 (3、2、2 h), 合并提取液, 减压浓缩得浸膏 2.99 kg。采用 D-101 大孔吸附树脂对反柄紫芝醇提物浸膏进行分离, 洗去水溶性物质后, 以 30% 甲醇、50% 甲醇、70% 甲醇、90% 甲醇和 100% 甲醇为流动相进行洗脱, 共得到 5 个部分 (Fr. A~E)。

Fr. D (501.35 g) 采用硅胶柱色谱, 以二氯甲烷-甲醇 (50:1~5:1) 为流动相进行梯度洗脱, 得到了 10 个流分 (Fr. D1~D10)。其中, Fr. D3 进一步通过反相 C₁₈ 柱, 以甲醇-水 (30%~100%) 为流动

相,得到了 22 个流分 (Fr. D3.1~D3.22)。Fr. D3.5 经过硅胶柱色谱,以二氯甲烷-甲醇 (50:1~5:1) 为流动相进行梯度洗脱,得到了 5 个流分 (Fr. D3.5.1~D3.5.5)。Fr. D3.5.1 再次通过硅胶柱色谱,以石油醚-醋酸乙酯 (80:1~20:1) 为流动相进行梯度洗脱共得 15 份,其中 Fr. D3.5.1.5 经反相半制备高效液相色谱 (2 mL/min, 柱温 25 °C, 检测波长 254 nm, 80%甲醇-水溶液) 纯化得到化合物 1 (6.34 mg, t_R = 14.1 min)。

2.2 体外抗动脉粥样硬化活性评价

2.2.1 化合物对 RAW264.7 细胞安全测试 受试化合物采用二甲基亚砜 (DMSO) 溶解配制成 100 mmol/L 的母液,稀释后使用。小鼠单核巨噬细胞白血病细胞 RAW264.7 培养于含 10%胎牛血清和 1%青-链霉素的 DMEM 培养基中,于 37 °C、5% CO₂ 条件下培养。将细胞以每孔 1.2×10^4 个的密度接种于 96 孔板中,培养 24 h。实验设置空白组 (不含细胞)、对照组 (细胞+溶剂) 和给药组 (细胞+不同浓度化合物),每组设置 4 个复孔。继续培养 24 h 后,将培养基更换为含 10% CCK-8 试剂的 DMEM,于 37 °C 孵育 30 min。最后,使用酶标仪在 450 nm 波长处测定吸光度 (A) 并计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = (A_{\text{给药}} - A_{\text{空白}}) / (A_{\text{对照}} - A_{\text{空白}})$$

2.2.2 BODIPY 染色 将 RAW264.7 细胞以 1.2×10^4 个/孔的密度接种于高内涵专用 96 孔板,培养 24 h。随后,模型组以 80 $\mu\text{g/mL}$ 的 ox-LDL 进行干预,药物组则同时给予 ox-LDL 以及不同浓度的受试化合物,姜黄素 (10 $\mu\text{mol/L}$) 作为阳性对照。处理 24 h 后,吸去培养基,用 PBS 洗涤细胞 2 次,并用 4% 多聚甲醛固定 20 min。PBS 洗涤 3 次后,加入 BODIPY 493/503 荧光染料,孵育 20 min。最后,使用 PerkinElmer Opera Phenix Plus 高内涵成像系统采集并分析图像数据。

2.2.3 油红 O 染色 RAW264.7 巨噬细胞接种于 24 孔板中,分组和给药情况参考“2.2.2”项。给药结束后,细胞用 4%多聚甲醛固定 30 min,经 PBS 洗涤 3 次后,用油红 O 染色 25 min。在光学显微镜下观察脂质沉积情况,并采集代表性图像进行统计。

2.2.4 Western blotting 实验 RAW264.7 细胞经化合物 1 干预后收集,裂解提取总蛋白,随后使用 BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白浓度。取蛋白提取物 (20 μg) 经 8%~12%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离,并转移至 PVDF 膜上。

用 5%脱脂奶粉封闭 1 h,随后于 4 °C 条件下与 CD36、SR-A 和 ABCA1 的一抗孵育过夜。随后,加入辣根过氧化物酶 (HRP) 标记的山羊抗兔 IgG 二抗孵育 2 h,并使用 ECL 化学发光检测试剂盒显影目的条带。以 GAPDH 作为内参对照。最后,使用 Image J 软件分析蛋白条带灰度值。

2.2.5 数据统计 除特别说明外,所有数值均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组间比较采用 Student's t 检验;多组间比较采用单因素方差分析 (One-way ANOVA); $P < 0.05$ 表示有显著性差异。

3 结果

3.1 结构鉴定

化合物 1: 黄色油状物, UV (MeCN) λ_{max} (log ϵ) 226 (3.91), 335 (3.15) nm。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm^{-1}): 3 356.6, 2 928.3, 2 857.2, 1 716.1, 1 621.4, 1 501.3, 1 446.7, 1 256.7, 1 119.9, 868.9。HR-ESI-MS 给出准分子离子峰 m/z : 325.104 6 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (计算值为 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Na}$, 325.105 2), 推测化合物的分子式为 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5$, 不饱和度为 9。IR 谱展现了典型的羟基特征峰 ($3\,356.6\text{ cm}^{-1}$) 和酯键特征峰 ($1\,716.1\text{ cm}^{-1}$)。化合物 1 的 ^1H -NMR 中展现了 2 个典型 ABX 耦合系统的苯环信号 δ_{H} 8.29 (1H, d, $J = 1.4\text{ Hz}$), 7.42 (1H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.93 (1H, dd, $J = 8.1, 1.4\text{ Hz}$) 和 δ_{H} 7.22 (1H, d, $J = 2.7\text{ Hz}$), 6.77 (1H, d, $J = 8.4\text{ Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J = 8.4, 2.7\text{ Hz}$), 2 个偕二甲基信号 δ_{H} 1.59 (6H, s), 1 个甲氧基信号 δ_{H} 3.94 (3H, s)。化合物 1 的 ^{13}C -NMR 谱和 DEPT 谱显示 17 个碳信号 (表 1), 除去 ^1H -NMR 中展现的基团和结构片段外,还包括 1 个羰基 (δ_{C} 168.3) 和 1 个连氧季碳 (δ_{C} 78.2) 信号。根据以上数据,初步推测化合物 1 为灵芝杂萜^[13]。

进一步采用 2D NMR 对化合物 1 的结构进行了鉴定。在 HMBC 谱中,观察到 H-3 与 C-1 和 C-5 相关, H-6 与 C-2 和 C-4 相关, H-3' 与 C-1' 和 C-5' 相关, H-6' 与 C-2' 和 C-4' 相关 (图 1), 结合 H-5/H-6、H-5'/H-6' 之间的 ^1H - ^1H COSY 相关 (图 1), 证明了 2 个 ABX 芳环的存在。同时, H-3 与 C-2'、H-3' 与 C-2 之间的 HMBC 相关, 证明了 2 个苯环通过 C-2-C-2' 相连接, H-6 与 C-2' 之间的“W”相关信号也支持上述推论 (图 1)。在 HMBC 谱中观测到 H₃-8' 和 H₃-9' 与 C-7' 和 C-1' 相关, 证明了偕二甲基的存在, 并证明了 C-7 和 C-1 相连接。另外, H₃-11' 与 C-10' 相关, 结合 C-10 较为高场的化学位移 (δ_{C} 168.3) 证明了 1 个甲酯基团的存在, 同时 H₃-11' 与 C-4 的“W”相关信号结合 H-3'、

表 1 化合物 1 的 ¹H-NMR (600 MHz, methanol-*d*₄) 和 ¹³C-NMR (150 MHz, methanol-*d*₄) 数据
Table 1 ¹H-NMR (600 MHz, methanol-*d*₄) and ¹³C-NMR (150 MHz, methanol-*d*₄) data of compound 1

碳位	δ _H	δ _C	碳位	δ _H	δ _C
1		147.1, C	4'		130.8, C
2		123.4, C	5'	7.93 (1H, dd, <i>J</i> = 8.1, 1.4 Hz)	130.0, CH
3	7.22 (1H, d, <i>J</i> = 2.7 Hz)	109.9, CH	6'	7.42 (1H, d, <i>J</i> = 8.1 Hz)	124.9, CH
4		153.4, C	7'		78.2, C
5	6.72 (1H, dd, <i>J</i> = 8.4, 2.7 Hz)	118.2, CH	8'	1.59 (3H, s)	27.4, CH ₃
6	6.77 (1H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz)	119.8, CH	9'	1.59 (3H, s)	27.4, CH ₃
1'		146.0, C	10'		168.3, C
2'		130.6, C	11'	3.94 (3H, s)	52.8, CH ₃
3'	8.29 (1H, d, <i>J</i> = 1.4 Hz)	124.2, CH			

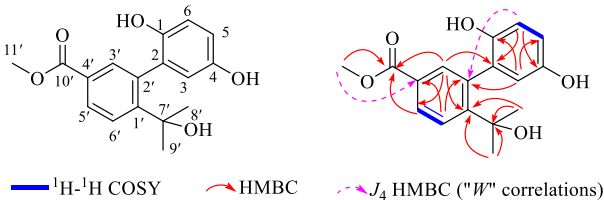


图 1 化合物 1 的化学结构及关键 HMBC 和 ¹H-¹H COSY 相关

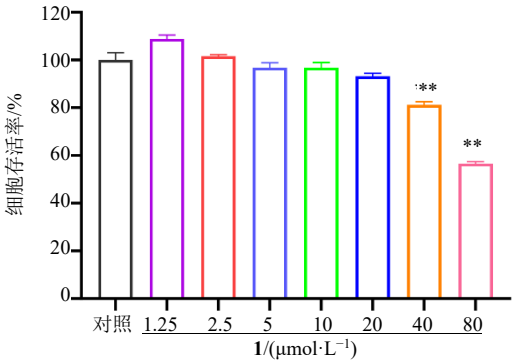
Fig. 1 Chemical structure, key HMBC and ¹H-¹H COSY correlations of compound 1

H-5'与 C-10 的 HMBC 相关信号, 证明甲酯连接在 C-4'位。因此, 确定化合物 1 的结构如图 1 所示, 命名为反柄紫芝杂萜 A (cochlemeroid A)。

3.2 体外抗动脉粥样硬化活性评价

为了选取合适的浓度进行抗动脉粥样硬化活性评测, 首先对化合物 1 的细胞毒性进行了探索, CCK8 实验结果表明化合物 1 在 40 μmol/L 时候对 RAW264.7 细胞存活率有影响, 在 80 μmol/L 时候则比较显著, 结果如图 2 所示。因此, 选择了 2.5、5、10 μmol/L 3 个安全浓度来进行后续实验。

随后, 采用 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 细胞脂质沉积模型评估了化合物 1 的抗动脉粥样硬化潜力。BODIPY 493/503 染色结果表明, 化合物 1 在 2.5 μmol/L 时有降低脂质沉积的趋势, 但是没有显著性差异; 在 5 μmol/L 时化合物 1 的活性和阳性药姜黄素 (10 μmol/L) 相当; 在 10 μmol/L 时, 细胞中脂滴明显减少 (图 3-A), 脂质沉积抑制率达到 79.6% (图 3-B)。油红 O 染色结果进一步证实, 化合物 1 能够剂量相关性地减轻 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 细胞脂质沉积 (图 3-C、D)。在此基础上, 进一步考察化合物 1 对胞内脂质组分的影响,



与对照组比较: ***P* < 0.01。
***P* < 0.01 vs control group.

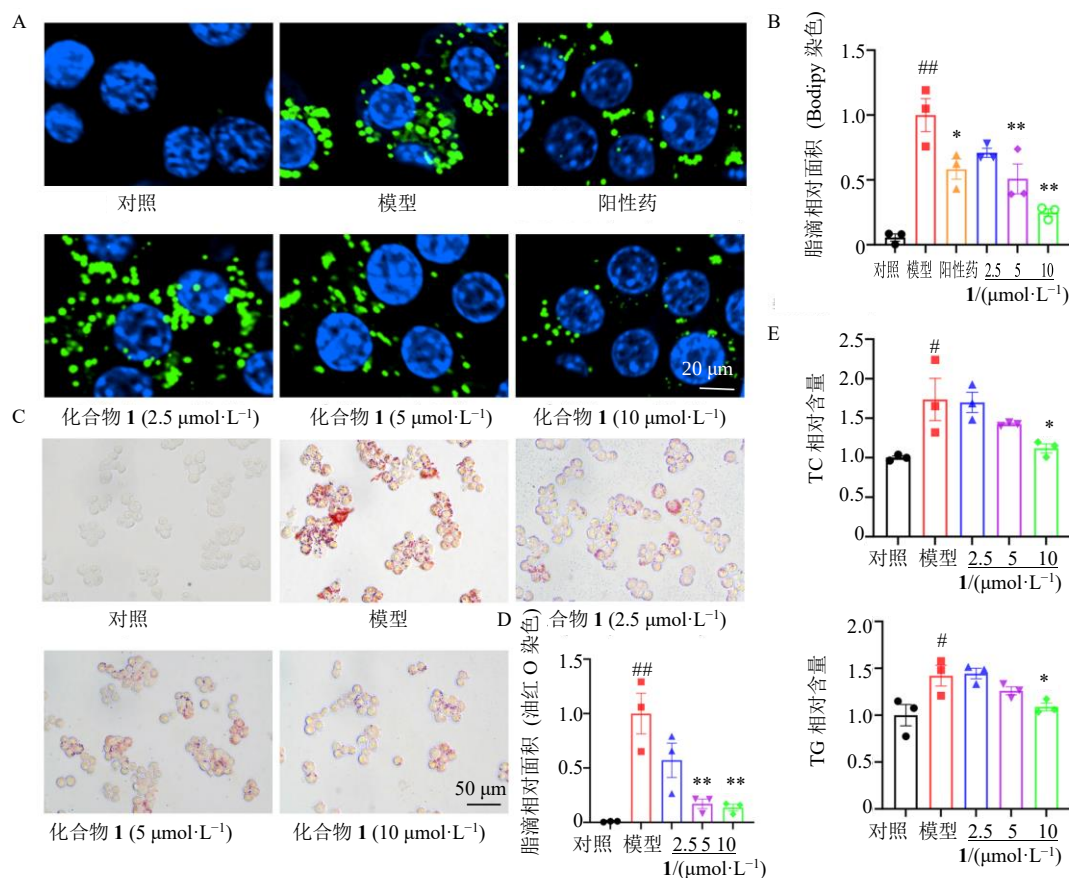
图 2 化合物 1 对 RAW264.7 细胞存活率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 4$)
Fig. 2 Effect of compound 1 on RAW264.7 cell viability ($\bar{x} \pm s, n = 4$)

发现在 10 μmol/L 浓度下可显著下调 TC 和 TG 水平 (图 3-E)。

进一步通过 Western blotting 检测了化合物 1 对脂质转运相关蛋白表达的影响。如图 4 所示, 与对照组相比, ox-LDL 刺激后 RAW264.7 细胞中清道夫受体 CD36 和 SR-A 的蛋白表达水平明显升高, 而胆固醇外排转运体 ABCA1 的表达显著降低。给予化合物 1 (10 μmol/L) 处理后, CD36 和 SR-A 的蛋白表达水平下调, 同时 ABCA1 的表达水平显著回升。上述结果表明, 化合物 1 可能通过抑制 CD36、SR-A 介导的脂质摄取并促进 ABCA1 介导的胆固醇外排, 发挥抗巨噬细胞脂质沉积作用。

4 讨论

灵芝杂萜是灵芝属真菌的主要活性成分之一, 自 2000 年首个灵芝杂萜被报道以来, 目前已发现的灵芝杂萜分子已超过 680 个^[14-15]。灵芝杂萜的基



A-BODIPY 493/503 染色检测化合物 1 对于 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 细胞脂质沉积的影响; B-BODIPY 493/503 染色结果统计图; C-油红 O 染色检测化合物 1 对于 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 细胞脂质沉积的影响; D-油红 O 染色结果统计图; E-试剂盒检测化合物 1 对于 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 细胞 TC、TG 的影响 (归一化); 与对照组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ 。

A-BODIPY 493/503 staining was used to detect the effect of compound 1 on ox-LDL-induced lipid deposition in RAW264.7 cells; B-Quantitative analysis of BODIPY 493/503 staining results; C-Oil Red O staining was used to detect the effect of compound 1 on ox-LDL-induced lipid deposition in RAW264.7 cells; D-Quantitative analysis of Oil Red O staining results; E-The effects of compound 1 on ox-LDL-induced intracellular total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) levels in RAW264.7 cells were measured using commercial kits and normalized to the control group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group.

图 3 化合物 1 对 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 细胞脂质沉积的抑制作用 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 3 Inhibitory effects of compound 1 on ox-LDL-induced lipid deposition in RAW264.7 cells ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

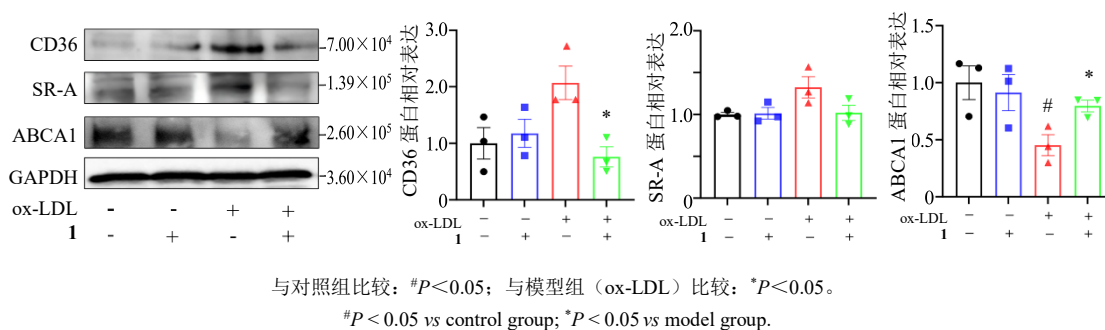


图 4 化合物 1 对动脉粥样硬化相关表型蛋白表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Fig. 4 Effect of compound 1 on expression of lipid transport-related proteins ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

本结构单元为对二羟基苯与萘烯片段, 然而, 其复杂多变的环化及聚合方式, 促使近年来一系列新颖

骨架类型相继被报道, 极大地丰富了灵芝杂萘的结构多样性, 例如 ganoapplanin 拥有高度复杂的七环

体系,这一独特的二氧螺环骨架在天然产物中极为罕见^[16]; Cochlearine A 和 cochlearine B 具有独特的 6/6/6/5/5/6 杂环体系^[17]; Lingzhiol 和 sinensilactam A 都具有高度紧张的稠和环系^[18-19]。

此外,灵芝杂萜也展现了显著的药理活性,例如抗氧化、抗纤维化、神经保护、抗炎、抗肿瘤、降血糖等^[13-14,20],使得灵芝杂萜类成分成为灵芝研究的热点之一。

近年来灵芝的抗动脉粥样硬化活性也陆续被报道,但是多集中在三萜^[21-22]和多糖上^[23]。2022 年研究发现 1 个灵芝杂萜修饰产物(*R,E*)-5-(4-(*tert*-butyl)phenyl)-3-(4,8-dimethylnona-3,7-dien-1-yl) furan-2(5*H*)-one (GMD) 在 10 mg/kg 时能显著改善高脂饮食诱导的 *Apoe*^{-/-} 小鼠动脉粥样硬化病变,降低血脂水平和斑块面积,提示灵芝杂萜在动脉粥样硬化治疗方面具有良好的应用潜力^[24-25]。本研究从反柄紫芝中分离鉴定得到 1 个新的灵芝杂萜化合物,命名为反柄紫芝杂萜 A (cochlemeroid A, **1**),丰富了灵芝杂萜结构多样性。活性筛选结果表明化合物 **1** 能够显著抑制 ox-LDL 诱导的 RAW264.7 细胞脂质沉积,其作用机制可能与下调清道夫受体 CD36 和 SR-A 的表达、同时上调胆固醇外排转运体 ABCA1 的表达有关。本研究首次报道了化合物 **1** 的抗 AS 活性,提示其未来可作为抗 AS 候选先导化合物,但是本研究的生物活性评测仅限于细胞层面,后续仍需在动物模型中进一步验证其药理活性。

上述结果表明化合物 **1** 具有良好的抗动脉粥样硬化潜力,为从灵芝中发掘抗动脉粥样硬化先导化合物提供了新的科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Dong Y Z, Wang B B, Du M L, *et al.* Targeting epsins to inhibit fibroblast growth factor signaling while potentiating transforming growth factor- β signaling constrains endothelial-to-mesenchymal transition in atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2023, 147(8): 669-685.
- [2] Kong P, Cui Z Y, Huang X F, *et al.* Inflammation and atherosclerosis: Signaling pathways and therapeutic intervention [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 131.
- [3] Malekmohammad K, Bezsonov E E, Rafieian-Kopaei M. Role of lipid accumulation and inflammation in atherosclerosis: Focus on molecular and cellular mechanisms [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 707529.
- [4] Brophy M L, Dong Y Z, Tao H, *et al.* Myeloid-specific deletion of epsins 1 and 2 reduces atherosclerosis by preventing LRP-1 downregulation [J]. *Circ Res*, 2019, 124(4): E6-E19.
- [5] Ajoolabady A, Pratico D, Lin L, *et al.* Inflammation in atherosclerosis: Pathophysiology and mechanisms [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(11): 817.
- [6] Alonso R, Cuevas A, Cafferata A. Diagnosis and management of statin intolerance [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(3): 207-215.
- [7] 彭杨芷, 苏悦, 芦光亮, 等. 灵芝主要功效现代研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(18): 71.
- [8] Zheng G B, Zhao Y, Li Z H, *et al.* GLSP and GLSP-derived triterpenes attenuate atherosclerosis and aortic calcification by stimulating ABCA1/G1-mediated macrophage cholesterol efflux and inactivating RUNX2-mediated VSMC osteogenesis [J]. *Theranostics*, 2023, 13(4): 1325-1341.
- [9] Cheng Y F, Zheng G B, Huang H M, *et al.* GLSP mitigates vascular aging by promoting Sirt7-mediated Keap1 deacetylation and Keap1-Nrf2 dissociation [J]. *Theranostics*, 2025, 15(10): 4345-4367.
- [10] 彭惺蓉, 刘接卿, 夏建军, 等. 反柄紫芝中 2 个新三萜类化合物 [J]. 中草药, 2012, 43(6): 1045-1049.
- [11] 叶家文, 褚天骄, 熊利, 等. 反柄紫芝化学成分及其生物活性研究 [J]. 中草药, 2026, 57(6): 2009-2015.
- [12] Ye J W, Shi D W, Xiong L, *et al.* Lanostane triterpenoids from medicinal fungi *Ganoderma cochlear* and their antiatherosclerotic activity [J]. *J Mol Struct*, 2026, 1352: 144558.
- [13] Peng X R, Qiu M H. Meroterpenoids from *Ganoderma* species: A review of last five years [J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2018, 8(3): 137-149.
- [14] Zhang J J, Qin F Y, Cheng Y X. Insights into *Ganoderma* fungi meroterpenoids opening a new era of racemic natural products in mushrooms [J]. *Med Res Rev*, 2024, 44(3): 1221-1266.
- [15] Peng X R, Unsicker S B, Gershenzon J, *et al.* Structural diversity, hypothetical biosynthesis, chemical synthesis, and biological activity of *Ganoderma* meroterpenoids [J]. *Nat Prod Rep*, 2023, 40(8): 1354-1392.
- [16] Li L, Li H, Peng X R, *et al.* ($\pm$)-ganoapplanin, a pair of polycyclic meroterpenoid enantiomers from *Ganoderma applanatum* [J]. *Org Lett*, 2016, 18(23): 6078-6081.
- [17] Zhou F J, Nian Y, Yan Y M, *et al.* Two new classes of T-type calcium channel inhibitors with new chemical scaffolds from *Ganoderma cochlear* [J]. *Org Lett*, 2015, 17(12): 3082-3085.

- [18] Yan Y M, Ai J, Zhou L L, *et al.* Lingzhiols, unprecedented rotary door-shaped meroterpenoids as potent and selective inhibitors of p-Smad3 from *Ganoderma lucidum* [J]. *Org Lett*, 2013, 15(21): 5488-5491.
- [19] Luo Q, Tian L, Di L, *et al.* ($\pm$)-Sinensilactam A, a pair of rare hybrid metabolites with Smad3 phosphorylation inhibition from *Ganoderma sinensis* [J]. *Org Lett*, 2015, 17(6): 1565-1568.
- [20] Wang K, Bao L, Ma K, *et al.* A novel class of α -glucosidase and HMG-CoA reductase inhibitors from *Ganoderma leucocontextum* and the anti-diabetic properties of ganomycin I in KK-Ay mice [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 127: 1035-1046.
- [21] Quan Y Z, Ma A, Ren C Q, *et al.* Ganoderic acids alleviate atherosclerosis by inhibiting macrophage M1 polarization via TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway [J]. *Atherosclerosis*, 2024, 391: 117478.
- [22] Hsu P L, Lin Y C, Ni H, *et al.* *Ganoderma* triterpenoids exert antiatherogenic effects in mice by alleviating disturbed flow-induced oxidative stress and inflammation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018(1): 3491703.
- [23] Ma Y Z, Han J B, Wang K F, *et al.* Research progress of *Ganoderma lucidum* polysaccharide in prevention and treatment of atherosclerosis [J]. *Heliyon*, 2024, 10(12): e33307.
- [24] Wang K, Bao L, Zhou N, *et al.* Structural modification of natural product ganomycin I leading to discovery of a α -glucosidase and HMG-CoA reductase dual inhibitor improving obesity and metabolic dysfunction *in vivo* [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(8): 3609-3625.
- [25] Qiao S, Liu C, Sun L, *et al.* Gut *Parabacteroides merdae* protects against cardiovascular damage by enhancing branched-chain amino acid catabolism [J]. *Nat Metab*, 2022, 4(10): 1271-1286.

[责任编辑 王文倩]