

张知晓,付文,刘凌,等.牛樟芝药用化学及其应用研究进展[J].江苏农业科学,2019,47(18):10-23.  
doi:10.15889/j.issn.1002-1302.2019.18.003

# 牛樟芝药用化学及其应用研究进展

张知晓<sup>1</sup>,付文<sup>2</sup>,刘凌<sup>1</sup>,户连荣<sup>1</sup>,季梅<sup>1</sup>

(1. 云南省林业科学院,云南昆明 650201; 2. 云南省植保植检站,云南昆明 650034)

**摘要:**牛樟芝是一种珍稀的药用真菌,因其寄主专一性,野生资源缺乏,人工培育困难,可持续发展面临严峻挑战。本文评述牛樟芝的化学成分、生物活性和发酵技术的研究进展。牛樟芝化学物质多样,已分离获得 325 种化学物质,分属酯类、酸类和萜类 15 类。发掘这些化学物质和粗提物的生物活性,发现牛樟芝具有抗癌、免疫调节、保肝和消炎等多种药用功能。为获得更广泛的应用,以获得更优的菌丝生长,子实体形成和功能活性物质产生的椴木栽培、固体发酵和液体发酵技术被不断完善。但是要以牛樟芝为材料大量生产药品,临床试验须进一步研究,活性物质生物功能须进一步发掘,人工培育技术须进一步优化。

**关键词:**牛樟芝;化学成分;生物活性;发酵技术

**中图分类号:**R284 **文献标志码:**A **文章编号:**1002-1302(2019)18-0010-14

中药是我国传统文化之瑰宝,我国中药生物资源丰富,有药用植物 11 146 种、药用动物 1 581 种,药用真菌 540 种<sup>[1-2]</sup>。我国药用真菌应用历史悠久,公元 102—200 年的《神农本草经》中就有黑木耳(*Auricularia auricula*)、灵芝(*Ganoderma* sp.)、雷丸(*Mytilia lapidescens*)、茯苓(*Wolfiporia cocos*)和猪苓(*Polyporus umbellatus*)等 5 种真菌的药用记载。近年,药用真菌的功能活性物质发掘、药理特性揭示和人工培育成为药用真菌研究的热点,在药用真菌中已发现 126 种新奇的功能活性,如抗癌、止血、抗菌、解毒、消炎和提高免疫力等<sup>[2]</sup>。一些药用真菌因其功能活性物质、药理特性或人工培

育技术较成熟被普遍应用,如冬虫夏草(*Ophiocordyceps sinensis*)、赤芝(*Ganoderma lucidum*)、茯苓等多种药用真菌已经实现大宗商品化贸易<sup>[3]</sup>;有的还被开发成中成药或中药饮片,如猪苓多糖注射液、灵芝孢子粉和虫草含片等<sup>[4]</sup>。因此,发掘、开发、利用和保护药用真菌资源,促进我国传统中药文化发展将是未来中药学研究的热点领域之一。

牛樟芝(*Antrodia comphorata*)是一种珍稀药用伞菌,具有抗癌、免疫调节、抗衰老、抗病毒、保肝、消炎、治疗心血管疾病和神经损伤等多种功能,大量的功能活性物质被发掘<sup>[5]</sup>,其市场需求量极大。牛樟芝专性腐生牛樟树,生长极为缓慢,且寄主分布区域狭窄,野生资源紧俏,市场售价已高达 15 000 美元/kg<sup>[6]</sup>。非法砍伐牛樟树采集牛樟芝已经威胁到牛樟芝和牛樟树资源的可持续发展,台湾已经把牛樟树列为保护植物<sup>[7]</sup>。通过液体发酵生产加工菌丝商品成为目前牛樟芝资源化利用和野生资源保护的一个关键策略<sup>[8]</sup>;扩大牛樟树人工栽培面积,再用椴木栽培牛樟芝以获取子实体是另一个关键策略<sup>[9]</sup>。本文系统地综述牛樟芝的化学组成、药理特性及

收稿日期:2018-06-04

基金项目:云南省科技计划青年项目(编号:2016FD096)。

作者简介:张知晓(1988—),女,云南个旧人,硕士,助理研究员,主要从事森林微生物资源开发与利用研究。E-mail:36062613@qq.com。

通信作者:季梅,研究员,主要从事生物多样性与林业有害生物防治研究。E-mail:meiji.emma@163.com。

under blue-red LED assembly designed for space agriculture[J].  
Advances in Space Research,2014,53(11):1574-1581.

[28] Lee S J, Wan S K. Shoot growth and flower quality of cut rose 'Pink Bell' as affected by supplemental lighting intensity[J]. Flower Research Journal,2015,23(3):131-135.

[29] 丁小涛,姜玉萍,王虹,等. LED 株间补光对番茄生长和果实品质的影响[J]. 上海农业学报,2016,32(6):48-51.

[30] Lanoue J, Leonardos E D, Ma X, et al. The effect of spectral quality on daily patterns of gas exchange, biomass gain, and water-use efficiency in tomatoes and lisianthus: an assessment of whole plant measurements[J]. Frontiers in Plant Science,2017,8:1076.

[31] Avercheva O, Berkovich Y A, Smolyanina S, et al. A lighting assembly based on red and blue light-emitting diodes as a lighting source for space agriculture[C]//Cospar Scientific Assembly,2010.

[32] 陈善飞,陈晖,陈善忠,等. 植物生长钠灯补光对越冬茬大棚水果番茄生长的影响[J]. 农业与技术,2016,36(3):20-22.

[33] 张克坤,刘凤之,王孝娣,等. 不同光质补光对促早栽培'瑞都香玉'葡萄果实品质的影响[J]. 应用生态学报,2017,28(1):115-126.

[34] Rehman M, Ullah S, Bao Y, et al. Light-emitting diodes; whether an efficient source of light for indoor plants? [J]. Environmental Science & Pollution Research International,2017,24(23):1-10.

[35] Ptushenko V V, Avercheva O V, Bassarskaya E, et al. Possible reasons of a decline in growth of Chinese cabbage under a combined narrowband red and blue light in comparison with illumination by high-pressure Sodium lamp[J]. Scientia Horticulturae,2015,194:267-277.

[36] 王克磊,周友和,史建磊,等. 立体育苗模式下 LED 光源对黄瓜生长和抗氧化酶的影响[J]. 热带作物学报,2017,38(5):854-857.

[37] Pinho P, Jokinen K, Halonen L. The influence of the LED light spectrum on the growth and nutrient uptake of hydroponically grown lettuce[J]. Lighting Research & Technology,2016,49(7):866.

培育技术,目的是为牛樟芝资源保护和利用提供参考。

1 分类描述

牛樟芝的分类历经多次鉴定,目前得出的科学结论有(1)分类地位:隶属真菌界(Fungi)担子菌门(Basidiomycota)伞菌纲(Agaricomycetes)多孔菌目(Polyporales)多孔菌科(Polyporaceae)薄孔菌属(*Antrodia*)<sup>[10]</sup>。(2)别称:*Ganoderma comphoratum*, *Antrodia cinnamomea* 和 *Taiwanofungus camphortus*<sup>[11]</sup>。(3)寄主和分布:牛樟树(*Cinnamomum kanehirai*)是牛樟芝的自然唯一寄主,主要分布于台湾西北部的桃园和新竹,中部的南投和嘉义,东南部的花莲、高雄和台东等县(区、市)的海拔 200~2 000 m 的山岭地区<sup>[12]</sup>。(4)系统发育特点:地理来源不同的牛樟芝菌落内转录间隔区(ITS)序列高度稳定相似,相似长度介于 592~596 bp 之间,相似性为 100%。其中,ITS2 序列和 5.8S 序列高度稳定,长度分别是 217 bp 和 158 bp,但 ITS1 序列具有变异性<sup>[13]</sup>。(5)形态特征:子实体多年生,片状、钟形、蹄形或塔形,生长初期平伏,后边缘上翘到卷成蝶形或钟形,尝之味苦涩,闻之有樟脑芳香。表面有光泽和不明显的皱褶,黄色至深褐色,边

缘平钝;腹面被 0.3~0.5 cm 长的圆形菌孔,橘红色或橘黄色。生殖菌丝无色或浅褐色,具锁状联合,直径 2.0~3.5 μm;骨架菌丝浅褐色或深褐色,有少量的淀粉体,直径 2.5~4.5 μm;缠绕菌丝浅褐色或深褐色,有分枝,直径 0.1~0.2 μm。担子棒状,具有 4 个担孢子梗,并在基部有一简单分隔,大小(12~14) μm×(3.0~5.0) μm。担孢子无色,圆柱形或弯曲圆柱形,表面平滑,大小(3.5~5.0) μm×(1.5~2.0) μm<sup>[14]</sup>。

2 化学组成

牛樟芝化学组成物质丰富,已分离鉴定出 325 种化合物,有酸类物质 20 种、醇类 48 种、醛类 12 种、烷烃类 12 种、苯类 43 种、酯类 57 种、杂环类 9 种、酮类 23 种、木脂素类 3 种、含氮类 10 种、类固醇 3 种、琥珀酸和马来酸衍生物 15 种、单萜 41 种、多萜类 21 种及其他类 8 种。牛樟芝药用化学物质丰富,上述化合物中有 57 种具有药用功能,其中苯类 13 种、酯类 1 种、单萜 22 种、多萜 1 种、琥珀酸和马来酸衍生物 13 种,其他类 7 种,实验室数据已揭示其功能活性包括细胞毒性、抗衰老、消炎、抗癌、抗病毒和神经保护等<sup>[15-21]</sup>(表 1)。

表 1 牛樟芝化学组成

序号	类别	化合物名称	来源	生物活性	参考文献
1	酸类	山梨酸	B		[16]
2	酸类	1,6-二甲氧基-2,3-亚甲二氧基-4-苯甲酸	F		[18]
3	酸类	12-Henicosenoic acid	B,F		[16]
4	酸类	2-乙基己酸	F		[16]
5	酸类	2-羟基-2-甲基丁酸	B		[19]
6	酸类	2-甲基-3-呋喃甲酸	F		[16]
7	酸类	2-亚甲基-4-羟基丁酸	B		[19]
8	酸类	3-巯基丙酸	B		[19]
9	酸类	4-甲基乙酸	B		[19]
10	酸类	冰醋酸	B		[19]
11	酸类	抗坏血酸	M,F		[16]
12	酸类	辛酸	B		[19]
13	酸类	棕榈酸	M,F		[16]
14	酸类	亚油酸	M,F		[19]
15	酸类	新癸酸	B		[19]
16	酸类	硬脂酸	M,F		[19]
17	酸类	油酸	M,F		[17]
18	酸类	丁香酸	F		[16]
19	酸类	肉豆蔻酸	B		[19]
20	酸类	α-亚麻酸	M,F		[16]
21	醇类	反式-2-辛烯-1-醇	B,M		[17]
22	醇类	反式-2,4-己二烯-1-醇	B,M		[16]
23	醇类	反式-9-十六碳烯-1-醇	B		[19]
24	醇类	反式-橙花叔醇	B		[19]
25	醇类	丙二醇	B		[19]
26	醇类	1,3-丁二醇	B		[19]
27	醇类	正己醇	B,M		[16]
28	醇类	正辛醇	B,M		[17]
29	醇类	1-辛烯-3-醇	B,M		[17]
30	醇类	2,3-丁二醇	B		[19]
31	醇类	仲丁醇	B,F		[16,19]
32	醇类	2-乙基己醇	B,M		[16]
33	醇类	2-己基-1-癸醇	B		[19]

表 1(续)

序号	类别	化合物名称	来源	生物活性	参考文献
34	醇类	异丁醇	B,M		[16]
35	醇类	2-甲基-6-庚烯-3-醇	B,M		[16]
36	醇类	2-苯乙醇	B		[19]
37	醇类	2-十四醇	B		[19]
38	醇类	3-十二碳烯-1-醇	B		[16]
39	醇类	3-庚烯-1-醇	B,M		[16]
40	醇类	3-甲基丁烯-1-醇	B		[19]
41	醇类	异戊醇	B,M		[16]
42	醇类	3-甲基-2-戊醇	B		[19]
43	醇类	3-甲基-3-丁烯-1-醇	B		[19]
44	醇类	3-甲基-3-辛醇	B		[19]
45	醇类	3-辛醇	B,M		[17]
46	醇类	对羟基苯乙醇	B		[19]
47	醇类	4-甲基-2-戊醇	B		[19]
48	醇类	4-甲基-5-( $\beta$ -羟乙基)噻唑	B		[19]
49	醇类	7-甲基-3-丙基-2,6-癸二烯-1-醇	B		[19]
50	醇类	8-羟基芳樟醇	B		[19]
51	醇类	苯乙醇	B,M		[17]
52	醇类	美研醇	B,M		[17]
53	醇类	柏木脑	B,M		[17]
54	醇类	cubenol	B		[19]
55	醇类	齿孔醇	F		[15]
56	醇类	乙醇	B,M		[16]
57	醇类	里哪醇	B,M		[17]
58	醇类	异戊醇	F		[16]
59	醇类	芳樟醇	B		[19]
60	醇类	2-甲基-2-乙烯基-5-( $\alpha$ -羟基异丙基)四氢呋喃	B		[15]
61	醇类	( <i>R</i> )-3,7-二甲基-1,6-辛二烯-3-醇	B,M		[17]
62	醇类	橙花叔醇	B,M		[17]
63	醇类	T-cadinol	B,M		[17]
64	醇类	T-muurolol	B,M		[17]
65	醇类	十一烷醇	B,M		[16]
66	醇类	$\alpha$ -毕橙茄醇	B,M		[17]
67	醇类	$\alpha$ -松油醇	B,M		[17]
68	醇类	$\beta$ -橙花叔醇	B,M,F		[16]
69	醛类	反-2-辛烯醛	B,M		[17]
70	醛类	( <i>Z</i> )-8,10-dodecadienal	B,M		[17]
71	醛类	2,4-二甲基苯甲醛	B		[19]
72	醛类	3-甲基-2-丁烯醛	B,M		[17]
73	醛类	5-羟甲基糠醛	B		[19]
74	醛类	5-羟甲基呋喃-2-甲醛	B,M		[16]
75	醛类	苯甲醛	B,M,F		[17]
76	醛类	糠醛	B		[19]
77	醛类	庚醛	B,M		[17]
78	醛类	正己醛	B,M		[17]
79	醛类	壬醛	B,M		[17]
80	醛类	香兰素	F		[16]
81	烷烃类	(+)-苜蓿烯	B,M		[17]
82	烷烃类	3-环丙基-1-丁炔	B,M		[17]
83	烷烃类	罗汉柏烯	B,M		[17]
84	烷烃类	反式环氧罗勒烯	B,M		[17]
85	烷烃类	反式- $\beta$ -甜没药烯	B,M		[17]
86	烷烃类	十一烷	B,M		[17]
87	烷烃类	<i>Z</i> -8,10-dodecadienal alkane	B,M		[17]
88	烷烃类	氯鼠酮	B,M		[16]
89	烷烃类	愈创木烯	B,M		[17]
90	烷烃类	三聚甲醛缩乙二醇	B		[19]

表 1(续)

序号	类别	化合物名称	来源	生物活性	参考文献
91	烷烃类	二十二烷	B		[19]
92	烷烃类	正二十一烷	B		[19]
93	苯类	1,2,3,4-四甲氧基苯	F		[16]
94	苯类	1,4-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-benzoate	F		[18]
95	苯类	1,4-dimethoxy-2,3-methylenedioxy-5-methylbenzene	F	体外细胞毒性	[18]
96	苯类	邻羟基苯乙醇	B		[16]
97	苯类	2,3,4,5-四甲氧基苯甲酰氯	F		[18]
98	苯类	2,3,6-三甲氧基-5-甲基苯酚	M, F	体外抗氧化性	[20]
99	苯类	2,3-二甲氧基-5-甲基-1,5-苯醌	B, M		[16]
100	苯类	2,3-二甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌	F	体外抗炎活性	[18]
101	苯类	2,3-亚甲二氧基-4-甲氧基-5-甲基苯酚	M, F	体外抗氧化性	[20]
102	苯类	2,4,5-三甲氧基苯甲醛	B, M	预防 PC12 细胞凋亡	[16, 18]
103	苯类	2,4-二甲基-3,5,6-三甲氧基苯醇	B, M		[16]
104	苯类	2,5-dimethoxy-3,4-methylenedioxybenzoate	F		[16]
105	苯类	1-(2,6-二羟基-4-甲氧基苯基)乙酮	F		[16]
106	苯类	2-hydroxy-4,4'-dimethoxy-3,3'-dimethyl-5,6,5',6'-bimethylenedioxybiphenyl	M, F	体外抗氧化性	[20]
107	苯类	2-甲氧基-4-甲基苯酚	B		[16]
108	苯类	2-甲氧基-5-甲基-1,4-苯醌	M	体外抗氧化和抗炎活性	[15, 18]
109	苯类	3,5-二羟基苯甲酰胺	B, M		[17]
110	苯类	3-异丙烯基-2-甲氧基-6-甲基-4,5-亚甲二氧基苯酚	M, F	体外抗氧化性	[20]
111	苯类	3-octanone quinonoids	B, M		[16]
112	苯类	4,4'-biguaiaicol	F		[16]
113	苯类	4,4'-dihydroxy-3,3'-dimethoxy-2,2'-dimethyl-5,6,5',6'-bimethylenedioxybiphenyl	M, F	体外抗氧化性	[20]
114	苯类	对羟基苯甲醛	B		[16]
115	苯类	5-methyl-benzo(1,3)-dioxole-4,7-dione	M	体外抗氧化性	[15]
116	苯类	7-dimethoxy-5-methyl-1,3-benzodioxole	F	体外细胞毒性、抗炎活性	[21]
117	苯类	安卓凯因 A	F	体外抗炎活性	[18]
118	苯类	安卓凯因 B	F		[18]
119	苯类	安卓凯因 O	F	体外细胞毒性、抗炎活性	[21]
120	苯类	antrodioxolanone	F		[18]
121	苯类	benzocamphorin A	F		[16]
122	苯类	benzocamphorin B	F		[16]
123	苯类	benzocamphorin C	F		[16]
124	苯类	benzocamphorin D	F		[16]
125	苯类	benzocamphorin E	F		[16]
126	苯类	苯甲酸乙酯	B		[16]
127	苯类	isobutylphenol	M		[15]
128	苯类	isobutylphenol lignans			[18]
129	苯类	2-甲氧基苯基乙酸甲酯	B, F		[16]
130	苯类	3,4,5-三甲氧基苯甲酸甲酯	F		[16]
131	苯类	甲苯	B, M		[17]
132	苯类	甲基萘	B, M		[16]
133	苯类	苯乙醇	B, F		[16]
134	苯类	$\alpha$ -tocospiro B	F		[15]
135	苯类	4,7-dimethoxy-5-methyl-1,3-benzodioxole	F		[15]
136	酯类	S-泛解酸内酯	B, M		[16]
137	酯类	(Z)-6-dodecene-g-lactone	B, M		[17]
138	酯类	10-hydroxy- $\gamma$ -dodecalactone	B		[16]
139	酯类	十一碳烯酸甲酯	B, M		[16]
140	酯类	11-羟基-C 十二内酯	B		[16]
141	酯类	12-hydroxydodecanoic acid methyl ester	M		[16]
142	酯类	1-乙酸环己烯酯	B		[16]
143	酯类	1-辛烯-3-基乙酸酯	B, M		[17]
144	酯类	1-松油醇	F		[16]
145	酯类	2,2,-二甲基乙酰乙酸甲酯	B		[19]

表 1(续)

序号	类别	化合物名称	来源	生物活性	参考文献
146	酯类	2,6,10,14 - 四甲基十五烷酸甲酯	B		[19]
147	酯类	2 - 羟基 - 10 - 十一碳烯酸甲酯	B,M		[16]
148	酯类	2 - 羟基戊酸乙酯	B		[19]
149	酯类	乙酸香叶酯	B,M		[16]
150	酯类	4 - 癸酸甲酯	B,M		[17]
151	酯类	4 - 萜烯醇	F		[16]
152	酯类	4 - 叔丁基环己基乙酸酯	B		[19]
153	酯类	5 - n - butyl - 2(5H) - furanone	F		[16]
154	酯类	acetic acid 3, 7, 11, 15 - tetramethyl - hexadecyl ester	B		[19]
155	酯类	醋酸辛酯	B,M		[17]
156	酯类	乙酸苯乙酯	B,M		[16]
157	酯类	aptosimon monoterpenoids	F		[16]
158	酯类	乙酸 - 3 - 苯基丙酯	B,M		[17]
159	酯类	二乙二醇单乙基醚醋酸酯	B		[19]
160	酯类	顺式 - 3 - 己烯醇乳酸酯	B		[16]
161	酯类	环丙烷壬酸甲酯	B,M		[16]
162	酯类	癸酸甲酯	B,M		[17]
163	酯类	dihydro - 5 - (2 - octenyl) - 2(3H) - furanone	F		[16]
164	酯类	E - 2 - 辛烯基乙酸酯	B,F		[16]
165	酯类	乙酸乙酯	B,M,F		[16]
166	酯类	十六烷酸乙酯	F		[16]
167	酯类	亚油酸乙酯	F		[16]
168	酯类	油酸乙酯	F		[16]
169	酯类	苯乙酸乙酯	F		[16]
170	酯类	3,7,11 - 三甲基 - 2,6,10 - 十二烷三烯 - 1 - 醇乙酸酯	B,M		[16]
171	酯类	乙酸香叶酯	B		[16]
172	酯类	棕榈酸异丙酯	B		[19]
173	酯类	丙酸异戊酯	F		[16]
174	酯类	乙酸芳樟酯	B,M		[16]
175	酯类	2 - 糠酸甲酯	B		[16]
176	酯类	2 - 羟基癸酸甲酯	B,M		[16]
177	酯类	糠酸甲酯	F		[16]
178	酯类	油酸甲酯	M,F	体外细胞毒性、抗炎、抗 HBV 活性	[15]
179	酯类	苯乙酸甲酯	B		[17]
180	酯类	3,7,11 - 三甲基 - 1,6,10 - 十二烷三烯 - 3 - 醇乙酸酯	B,M		[16]
181	酯类	醋酸辛酯	B		[16]
182	酯类	壬酸甲酯	B,M		[17]
183	酯类	二乙二醇硬脂酸酯	B		[19]
184	酯类	硬脂醇乙酸酯	B		[19]
185	酯类	辛烯 - 1 - 醇乙酸酯	B,M		[16]
186	酯类	邻苯二甲酸二异丁酯	B		[19]
187	酯类	丁二酸单甲酯	B		[16]
188	酯类	丁位癸内酯	B,M,F		[16]
189	酯类	丁位十二内酯	B,M,F		[16 - 17]
190	酯类	丙位辛内酯	B,M,F		[16 - 17]
191	酯类	桃醛	B,M		[17]
192	酯类	γ - 戊内酯	F		[16]
193	杂环类	2 - 羟基 - 5 - 甲基苯乙酮	B		[19]
194	杂环类	2,4,5 - 三甲基 - 1,3 - 二氧戊环	B		[19]
195	杂环类	2 - 甲基 - 1,3 - 二氧戊环	B		[19]
196	杂环类	3,4 - 二甲氧基苯酚	B		[19]
197	杂环类	4,4 - 二甲基环辛烯	B		[19]
198	杂环类	6 - 甲基 - 3,5 - 二羟基 - 2,3 - 二氢 - 4H - 吡喃	B		[19]

表 1(续)

序号	类别	化合物名称	来源	生物活性	参考文献
199	杂环类	丁羟甲苯	B		[19]
200	杂环类	1,4-苯二酚	B		[19]
201	杂环类	3,4-二氢苯并[1,9-BC]呋喃-4-醇	B,M		[17]
202	酮类	12,15-henicosadienoic acid cyclohexenone	B		[16]
203	酮类	(1-cyclopent-1-enyl-1-methylethyl) cyclopentanone	B,M		[16]
204	酮类	(Z)-dihydro-5-(2-octenyl)-2(3H)(AA)-furanone	B,M		[17]
205	酮类	4-甲基苯戊酮	B		[19]
206	酮类	1,4-cyclooctanedione	B,M		[17]
207	酮类	1-辛烯-3-酮	B,M		[17]
208	酮类	2-(1-cyclopent-1-enyl-1-methylethyl) cyclopentanone	B,M		[17]
209	酮类	2-(1-甲基庚基)环戊酮	B		[19]
210	酮类	马来酸酐	B		[19]
211	酮类	2-丁酮	B		[19]
212	酮类	2-乙酰基呋喃	B		[19]
213	酮类	2-甲基环辛酮	M,F		[16]
214	酮类	2-丙基环己酮	B,M		[17]
215	酮类	3-庚酮	B,M		[17]
216	酮类	3-羟基-2-丁酮	B		[19]
217	酮类	3-辛酮	B,M		[17]
218	酮类	4-(benzoyloxy)-2H-pyran-3-one	B,M		[17]
219	酮类	4-hydroxy-2,3-dimethoxy-6-methyl-5(3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6,10-trienyl)-cyclohex-2-enone	F		[16]
220	酮类	4-羟基-2-丁酮	B		[19]
221	酮类	5-methoxy-4-methyl-2,7-dioxo-bicyclo[4.1.0]hept-4-en-3-one	B,M		[16]
222	酮类	5-亚甲基-3-庚酮	B,M		[17]
223	酮类	樟脑	B		[15]
224	酮类	ergosta-4,6,8(14),22-tetraen-3-one	F		[15]
225	木脂素类	(-)-芝麻素	F		[15]
226	木脂素类	(+)-芝麻素	F		[15]
227	木脂素类	4-羟基芝麻素	F		[15]
228	其他化合物	2,2',5,5'-四甲氧基-3,4,3',4'-二甲基烯二氧基-6,6'-二甲基联苯	F	体外抗 HBV 活性	[15]
229	其他化合物	2,3-(亚甲二氧基)-6-甲基苯-1,4-二醇	M	体外抗炎活性	[18]
230	其他化合物	2,4-二甲氧基-6-甲基苯-1,3-二醇	M	体外抗炎活性	[18]
231	其他化合物	4-acetyl-antroquinonol B	M	体外抗炎活性	[18]
232	其他化合物	腺苷	M	预防 PC12 细胞凋亡	[18]
233	其他化合物	安卓奎诺尔	M, F	体外细胞毒性,抗炎,抗肿瘤和抗 HBV 活性	[15,18]
234	其他化合物	虫草素	M		[18]
235	其他化合物	3'-脱氧腺苷	M, F	体外抗氧化性	[20]
236	含氮化合物	2'-脱氧腺苷	M		[16]
237	含氮化合物	3,5-二羟基苯甲酰胺核碱基	B,M		[16]
238	含氮化合物	腺嘌呤	M		[16]
239	含氮化合物	胞苷	M		[16]
240	含氮化合物	胞嘧啶	M		[16]
241	含氮化合物	5-羟基吡啶-3,4-二甲酸二甲酯	B,M		[16]
242	含氮化合物	鸟嘌呤	M		[16]
243	含氮化合物	鸟苷	M,F		[16]
244	含氮化合物	尿嘧啶	M		[16]
245	含氮化合物	尿苷	M,F		[16]
246	类固醇	methyl-3,11-dioxo-4 $\alpha$ -methylergost-8,24(28)-dien-26-oate	F		[15]
247	类固醇	豆甾醇	F		[15]

表 1(续)

序号	类别	化合物名称	来源	生物活性	参考文献
248	类固醇	$\beta$ -谷甾醇	F		[18]
249	琥珀酸和马来酸衍生物	3-(4-hydroxyphenyl)-4-isobutyl-1hpyrrole-2,5-dione	F	体外抗炎活性	[18]
250	琥珀酸和马来酸衍生物	antrocinnamomins A	M	体外抗炎活性	[18]
251	琥珀酸和马来酸衍生物	antrocinnamomins B	F	体外抗炎活性	[18]
252	琥珀酸和马来酸衍生物	antrocinnamomins C	F	体外抗 HBV 和抗 HCV 活性	[18]
253	琥珀酸和马来酸衍生物	antrocinnamomins D	M		[18]
254	琥珀酸和马来酸衍生物	樟脑酸酐 A	M	体外抗炎,抗 HBV 和抗 HCV	[18]
255	琥珀酸和马来酸衍生物	樟脑酸酐 B	M	体外抗炎,抗 HBV 和抗 HCV 活性	[15,18]
256	琥珀酸和马来酸衍生物	樟脑酸酐 C	M	体外抗炎,抗 HBV 和抗 HCV 活性	[15,18]
257	琥珀酸和马来酸衍生物	樟脑酸酐 E	M,F	体外抗炎,抗 HBV 和抗 HCV 活性	[18]
258	琥珀酸和马来酸衍生物	樟脑酸酐 D	M	体外抗炎活性	[18]
259	琥珀酸和马来酸衍生物	cis-3-(4-hydroxyphenyl)-4-isobutyl dihydrofuran-2,5-dione	F	体外抗炎活性	[18]
260	琥珀酸和马来酸衍生物	dimethyl 2-(4-hydroxyphenyl)-3-isobutyl maleate	B,M	体外抗炎,抗 HBV 和抗 HCV 活性	[18]
261	琥珀酸和马来酸衍生物	trans-1-hydroxy-3-(4-hydroxyphenyl)-4-isobutylpyrrolidine-2,5-dione	F,M	体外抗炎,抗 HBV 和抗 HCV 活性	[18]
262	琥珀酸和马来酸衍生物	trans-1-hydroxy-4-hydroxyphenyl)-4-isobutylpyrrolidine-2,5-dione	M		[15]
263	琥珀酸和马来酸衍生物	trans-3-isobutyl-4-[4-(3-methyl-2-butenyl-oxy)phenyl]pyrrolidine-2,5-dione	F	体外抗炎活性	[18]
264	单萜	(24-methylenedihydrolanosterol) 3 $\beta$ , 15 $\alpha$ -dihydroxy	F	体外细胞毒性、抗杀虫活性	[18]
265	单萜	13-epi-3 $\beta$ ,19-dihydroxylabda-8(17), 11Edien-16,15-olide	F	体外神经保护	[18]
266	单萜	穿心莲内酯	F	体外神经保护	[18]
267	单萜	新穿心莲内酯苷元	F		[18]
268	单萜	15 $\alpha$ -acetyldehydrosulphurenic acid	F	体外细胞毒性、抗杀虫活性	[18]
269	单萜	19-hydroxylabda-8(17),13-dien-16,15-olide	F	体外神经保护	[18]
270	单萜	19-hydroxylabda-8(17)-en-16,15-olide	F	体外神经保护	[18]
271	单萜	3 $\beta$ ,19-dihydroxylabda-8(17),11E-dien-16,15-olide	F	体外神经保护	[18]
272	单萜	3 $\beta$ -hydroxy lanosta-	F		[18]
273	单萜	8-epi- $\beta$ -bisabolol	F		[16]
274	单萜	樟芝酸 A	F	体外细胞毒性、抗炎、抗杀虫活性	[18]
275	单萜	樟芝酸 B	F	体外细胞毒性、抗炎、抗杀虫活性	[18]
276	单萜	樟芝酸 C	F	体外细胞毒性、抗炎活性	[18]
277	单萜	樟芝酸 D	F		[18]
278	单萜	樟芝酸 E	F		[18]
279	单萜	樟芝酸 F	F		[18]
280	单萜	樟芝酸 G	F		[18]
281	单萜	樟芝酸 H	F	体外细胞毒性、抗炎、抗杀虫活性	[18]
282	单萜	樟芝酸 I	F	体外细胞毒性、抗炎活性	[18]
283	单萜	樟芝酸 K	F	体外抗炎活性	[18]
284	单萜	antrocinnamomins	F		[15]
285	单萜	安卓奎诺尔 B	M	体外抗炎活性	[18]
286	单萜	安卓奎诺尔 C	M,F		[16]
287	单萜	去氢齿孔酸	F	体外抗炎,抗杀虫活性	[18]
288	单萜	去氢硫色多孔菌酸	F	体外抗杀虫活性和细胞毒性	[18]

表 1(续)

序号	类别	化合物名称	来源	生物活性	参考文献
289	单萜	齿孔酸	F	体外抗杀虫活性和细胞毒性	[18]
290	单萜	齿孔醇	F	体外抗炎活性	[18]
291	单萜	表木栓醇	F	体外细胞毒性	[18]
292	单萜	麦角甾-4,6,8(14),22-四烯-3-酮	M		[16]
293	单萜	麦角固醇	F		[18]
294	单萜	对苯二酚倍半萜烯	B,M		[16]
295	单萜	甲基琥珀酸酯 A	F		[18]
296	单萜	甲基琥珀酸酯 B	F	体外抗杀虫活性和细胞毒性	[18]
297	单萜	甲基琥珀酸酯 G	F		[18]
298	单萜	甲基琥珀酸酯 H	F		[18]
299	单萜	松柏酸	F		[18]
300	单萜	疏色多孔菌酸	F	体外抗杀虫活性和细胞毒性	[18]
301	单萜	Zhankuic acid D	F	体外细胞毒性	[15]
302	单萜	Zhankuic acid E	F		[18]
303	单萜	$\beta$ -扶桑甾醇氧化物	F		[18]
304	单萜	$\beta$ -谷甾醇	F		[18]
305	多萜类	24-亚甲基二氢甾醇	B,M,F		[15-16]
306	多萜类	24-methylene-lanost-8-en-3 $\beta$ -ol	M		[16]
307	多萜类	3 $\beta$ ,15 $\alpha$ -二羟基-氨基-7,9(11),24-三烯-21-酸	F	体外抗杀虫活性和细胞毒性	[18]
308	多萜类	3 $\beta$ -5 $\alpha$ -二羟基-6 $\beta$ -甲氧基谷氨酸-7,22(E)-二烯	B,M		[16]
309	多萜类	camphoratin A	F		[16]
310	多萜类	camphoratin B	F		[16]
311	多萜类	camphoratin C	F		[16]
312	多萜类	camphoratin D	F		[16]
313	多萜类	camphoratin E	F		[16]
314	多萜类	camphoratin G	F		[16]
315	多萜类	camphoratin H	F		[16]
316	多萜类	camphoratin I	F		[16]
317	多萜类	camphoratin J	F		[16]
318	多萜类	表木栓醇	F		[15]
319	多萜类	ergostatrien-3 $\beta$ -ol	F		[16]
320	多萜类	ergostatrien-4 $\beta$ -ol	B,M		[16]
321	多萜类	麦角甾醇 D	F		[16]
322	多萜类	5A,8A-表二氧-(22E,24R)-麦角甾-6,22-二烯-3B-醇	M		[16]
323	多萜类	versisponic acid D	F		[15]
324	多萜类	zhankuic acid	F		[15]
325	多萜类	zhankuic acid A methyl ester	F		[16]

注:F 为子实体,M 为菌丝体,B 为发酵液。

3 药理作用

3.1 抗肿瘤作用

牛樟芝已被发现具有多种抗癌活性。(1)抗肝癌活性。牛樟芝粗提取物对肝癌细胞 HEP G2、HEP 3B、PLC/PRF/5 等都具有明显的细胞毒性<sup>[22]</sup>。其甲醇提取物能上调表达半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3(caspase-3)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 8(caspase-8),阻止癌细胞 Hep G2 由 G0 向 G1 正常分裂,引起畸变死亡<sup>[23]</sup>;其乙酸乙酯提取物能调控 Bcl 家族蛋白表达,产生细胞色素 c(cytochrome c)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9(caspase-9),引起癌细胞 HEP G2、HEP 3B 和 PLC/PRF/5 的死亡,或通过增加癌细胞 HEP 3B 的胞内钙离子浓度,激活钙蛋白酶和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 12(caspase-12),引起癌细胞 HEP 3B 死亡<sup>[24]</sup>。牛樟芝粗提取物能激活

肝癌免疫系统活性,用 1 000 mg/(kg·d)的剂量连续处理携带肝癌细胞 H22 的小鼠发现,其巨噬细胞的吞噬作用、T 细胞的增殖活性、B 细胞的形成能力以及自然杀伤细胞(NK 细胞)、淋巴因子活化杀伤细胞(LAK 细胞)的毒性显著增强,CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>指标恢复正常,重组白细胞介素-2(IL-2)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )含量增加,对肝癌细胞 H22 的抑制率达 74.24%<sup>[25]</sup>。牛樟芝粗提物能抑制肝癌细胞转移和扩散,用 300 mg/(kg·d)的牛樟芝乙酸乙酯提取物处理小鼠,结果发现,其能诱导核转录因子- $\kappa$ B 信号通路(NF- $\kappa$ B)形成,降低血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的表达水平,增加金属蛋白酶组织抑制因子 1(TIMP-1)、金属蛋白酶组织抑制因子 2(TIMP-2)的表达水平,抑制肝癌细胞侵染和扩散<sup>[26]</sup>。牛樟芝还可以作为抗肝癌的辅助治疗药剂。1  $\mu$ g/mL



牛樟芝发酵菌丝与 10  $\mu\text{mol/L}$  铂化合物或 10  $\mu\text{mol/L}$  丝裂霉素共用,可以提高肝癌细胞 C3A 和 PLC/PRF/5 专性治疗药物的疗效<sup>[27]</sup>。(2)抗乳腺癌活性。牛樟芝发酵液能抑制细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)、细胞周期蛋白 A(cyclin A)、细胞周期蛋白 E(cyclin E)、周期蛋白依赖性激酶 4(CDK4)、环氧合酶-2(COX-2)、前列腺素 E2(PGE2)和增殖细胞核抗原(PCNA)的产生,增加周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制因子、上调细胞周期抑制蛋白(P27/KIP)和重组周期蛋白依赖蛋白激酶抑制剂 1(P21/WAF1)基因表达,激活 caspase-3、caspase-8、caspase-9,降解 DNA 修复酶(PARP),释放 cytochrome c,停滞细胞分裂于 G1 期,限制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 增殖,引起细胞死亡<sup>[28]</sup>。牛樟芝发酵液在 25~150  $\mu\text{g/mL}$  剂量下能激活 caspase-3,降解多聚 ADP 核糖聚合酶(PARP),调控 *Bcl-2* 基因和 *Bax*(一种兔抗人单克隆抗体)的表达,释放 cytochrome c,引起乳腺癌细胞 MCF-7 死亡<sup>[29]</sup>。(3)抗前列腺癌活性。牛樟芝粗提物在 150  $\mu\text{g/mL}$  剂量下能激活蛋白激酶 B(AKT),上调表达 *P53* 和 *P21* 基因,抑制 cyclin D1 和 CDK4 的产生,阻止细胞由 G1 期向 S 期分裂,引起前列腺癌细胞 LNCaP 死亡;也可以在 100~200  $\mu\text{g/mL}$  剂量下,激活 AKT,上调表达 *P53* 和 *P21* 基因,抑制细胞周期蛋白 B1(cyclin B1)和蛋白激酶 Cdc2 的产生,阻止细胞由 G2 期向 M 期分裂,引起前列腺癌细胞 PC-3 死亡<sup>[30]</sup>。(4)抗膀胱癌活性。牛樟芝粗提物在 50  $\mu\text{g/mL}$  剂量下,能抑制 MMP-9、cyclin B1 和 Cdc2 的产生,使膀胱癌细胞 T24 的转移和增殖活性显著下降<sup>[31]</sup>。(5)抗肺癌活性。牛樟芝乙醇提取物能下调重组人半乳糖凝集素-1(galactin-1)、翻译启动子(TIF 5A)和裂解抑制子(Rho GDP DI  $\alpha$ )、钙蛋白亚基(CaDPSS)和膜联蛋白 V(Annexin V)的表达,引起肺癌细胞 A549 死亡<sup>[32]</sup>。(6)其他抗癌活性。牛樟芝子实体乙醇提取物能上调组蛋白去乙酰化酶 1(HDAC 1)的表达,下调组蛋白乙酰转移酶(GCN 5、CBP、PCAF)的表达,引起癌细胞 HL60 的死亡<sup>[33]</sup>;25~150  $\mu\text{g/mL}$  发酵菌丝水提物能引起癌细胞 HL60 染色体凝结,核小体间 DNA 断裂,造成癌细胞 HL60 失活<sup>[34]</sup>;100  $\mu\text{g/mL}$  粗提物能上调表达 *P21*,下调表达肿瘤抑制因子(pRb),显著抑制癌细胞 RT4 增殖<sup>[31]</sup>;100~200  $\mu\text{g/mL}$  菌丝粉能抑制胞外信号调节激酶(ERK MAPK)的磷酸化,降低癌细胞 MG63 的活力,诱导细胞死亡<sup>[35]</sup>。半抑制细胞浓度( $\text{IC}_{50}$ )为 4.1  $\mu\text{g/mL}$  的三氯化碳和甲醇提取物对癌细胞 P388 具有明显的细胞毒性,相应地,癌细胞 Jurkat 的细胞毒性  $\text{IC}_{50}$  为 40  $\mu\text{g/mL}$ ,癌细胞 Colon 205 的三氯化碳提取物  $\text{IC}_{50}$  为 60  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[36]</sup>。

牛樟芝含有多种抗癌活性物质。研究发现,战奎酸 A(Zhankuic acids A)、战奎酸 C(Zhankuic acids C)对癌细胞 P-388 具有细胞毒性, $\text{IC}_{50}$  分别是 1.8、5.4  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[37]</sup>。Antrodins B、Antrodins C 也具有细胞毒性,半数有效量( $\text{ED}_{50}$ )分别是 7.5、3.6  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[38]</sup>;Antein A、Antein C 和 Methylantcin A 能抑制肝癌细胞 Huh7、Hep G2 和 Hep 3B 增殖,而对正常肝细胞无影响<sup>[39]</sup>;Antroquinol 对乳腺癌细胞(MCF-7、DA-MB-231)、肝癌细胞(Hep 3B、Hep G2)、前列腺癌细胞(DU-145 和 LNCaP)具有细胞毒性,其  $\text{IC}_{50}$  介于(0.13 $\pm$ 0.02)~(6.09 $\pm$ 0.07)  $\mu\text{mol/L}$  之间<sup>[40]</sup>;Zhankuic

acid A、Zhankuic acid C、Methylantcin B 对结肠癌、乳腺癌、肝癌和肺癌细胞具有专一的细胞毒性, $\text{IC}_{50}$  介于 22.3~75.0  $\mu\text{g/mL}$  之间<sup>[41]</sup>;4-acetylanthroquinol B 能使癌细胞 U937、BxPC3 产生细胞分裂障碍,抑制癌细胞增殖<sup>[42]</sup>。Antrocin 能引起乳腺癌细胞 MMCS 死亡, $\text{IC}_{50}$  为 0.6  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[43]</sup>;4  $\mu\text{mol/L}$  的 Zhankuic acid A、Zhankuic acid C、Methyl antcin A 可引发癌细胞 HT-29 死亡<sup>[41]</sup>;50~150  $\mu\text{mol/L}$  4,7-Dimethoxy-5-methyl-1,3-benzodioxole 能干扰结肠癌细胞 COLO205 由 G0 向 G1 期正常分裂,同样的剂量则对上皮细胞无害,150  $\mu\text{mol/L}$  以上的剂量则能引起细胞死亡<sup>[44]</sup>;Zhankuic acids 能引起癌细胞 HT-29 和 SW-480 死亡<sup>[41]</sup>;具有抗癌活性的多糖是  $\beta$ -D 葡聚糖,其一般具有  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-D-glucopyranans 和  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 6)-D-glucosyl 分枝结构,对癌细胞 U937、S180 表现出显著的抑制作用<sup>[45]</sup>。

### 3.2 增强免疫力

牛樟芝免疫刺激和免疫调节效果相关研究证明,胞外刺激能激活不同的免疫系统。口服 3~6 周牛樟芝多糖衍生物能增加转基因鼠脾脏中  $\text{CD}_4^+$ -T 细胞和 B 细胞的数量和比例,诱导产生 Th1 型细胞激素(IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$ ),降低曼氏血吸虫(*Schistosoma mansoni*)的感染率,表明牛樟芝可以激活小鼠 Th1 免疫系统<sup>[46]</sup>。用 4  $\mu\text{g/g}$  牛樟芝发酵液处理巨噬细胞和 NK 细胞,能增强其吞噬作用和靶向杀死作用<sup>[47]</sup>,牛樟芝多糖、腺苷酸、25~100  $\mu\text{g/mL}$  水提物和 3~25  $\mu\text{g/mL}$  三氯化碳子实体提取物能提高单核吞噬细胞的 TNF- $\alpha$ 、PGE2、重组人白细胞介素-12(IL-12)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、重组人白细胞介素-6(IL-6)产生能力,抑制 NO 诱导形成脂多糖,增强其吞噬作用<sup>[48]</sup>;5~60  $\mu\text{g/mL}$  发酵菌丝和滤液的热水提取物在溶血培养试验中也显示了 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的诱导活性,牛樟芝粗体物能诱导小鼠淋巴结细胞的 IFN- $\gamma$  mRNA 上调表达,产生 IL-12、IFN- $\alpha$ ,增加细胞毒性 T 淋巴细胞(CTLs)数量,增强  $\text{CD}_4^+$  和  $\text{CD}_8^+$  T 细胞渗透性,提高引流淋巴结 DC 的活化作用,增强小鼠对牛痘 DNA 的抗性<sup>[49]</sup>。这些结果证明,牛樟芝具有激发先天免疫活性的效果,是一种具有潜力的免疫调节辅剂。

牛樟芝免疫调节功能活性物质多样。研究发现,Me-AntK 和 Methyl antcin K 能诱导 Ag-专性 T-细胞增殖,促进辅助性 T 细胞(Th2 细胞)分化,促使 DC 化脓,增加主要组织相容性复合体(MHC)家族 II 型和诱导 T 细胞增殖协同因子(CD86)的上调表达,增强 DC 和 Th2 免疫调节作用<sup>[50]</sup>。Antein A、Antein B、齿孔醇(Eburicol)能抑制中性粒细胞产生超氧化物,具有免疫调节活性, $\text{IC}_{50}$  分别是 8.5、9.8、50.5  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[51]</sup>。Antein C( $\text{IC}_{50}$  = 16.9  $\mu\text{g/mL}$ )、Antein K(1~25  $\mu\text{mol/L}$ )、脱氢齿孔酸(dehydroeburicoic acid)( $\text{IC}_{50}$  = 144.8  $\mu\text{g/mL}$ )和齿孔酸(eburicoic acid)( $\text{IC}_{50}$  = 43.9  $\mu\text{g/mL}$ )、Zhankuic acid A、Zhankuic acid B、Zhankuic acid C 能降低中性粒白细胞的产生活性氧(ROS)活性<sup>[52]</sup>。trans-3-isobutyl-4-[4-(3-methyl-2-butenyloxy)phenyl]pyrrolidine-2,5-dione( $\text{IC}_{50}$  = 10  $\mu\text{g/mL}$ )能刺激中性粒细胞产生 TNF- $\alpha$ ,降低细胞脂多糖(LPS)诱导细胞分泌的 IL-6( $\text{IC}_{50}$  = 10  $\mu\text{g/mL}$ )的量。化合物 cis-3-(4-hydroxyphenyl)-4-isobutyldihydrofuran-2,5-dione、3-

(4-hydroxyphenyl)-4-isobutyl-1-hpyrrole-2,5-dione、dimethyl 2-(4-hydroxyphenyl)-3-isobutylmaleate 抑制细胞 LPS 产生 IL-6 ( $IC_{50}$  分别是 17、18、25  $\mu\text{g/mL}$ )<sup>[53]</sup>。antrocinnamomins A 能抑制巨噬细胞中 NO 的产生<sup>[54]</sup>。 $\gamma$ -十二内酯( $\gamma$ -dodecalactone)能刺激 NK 细胞分泌人凋亡相关因子配体(FasL)、人颗粒酶 B(Granzyme B)、TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$ <sup>[55]</sup>。蛋白 ACA 能介导 TLR2/MyD88 依赖型巨噬细胞的极化和分化,上调表达 CD86,刺激产生 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ ,提高吞噬活性,增强其吞噬作用<sup>[56]</sup>。多糖 GF2 可诱导酯多糖激活 DCs,产生 IL-10 和 IL-12,抑制 CD4<sup>+</sup>T 细胞增殖,具有辅助治疗过敏性哮喘的潜力<sup>[57]</sup>。菌丝多糖蛋白 AC-1、AC-2、AC-3、AC-4、AC-5(分子量在 394~940 ku 之间)都表现出免疫活性,1  $\mu\text{mol/L}$  多糖蛋白 AC-1 和 AC-2 能清除 74.5% 和 50.5% 的 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基,50~200  $\mu\text{g/mL}$  多糖蛋白 AC-2 能抑制巨噬细胞产生 NO 和 iNOS<sup>[58]</sup>。

### 3.3 预防和治疗肝病

乙型肝炎病毒(HBV)、活性自由基氧化作用、乙醇、四氯化碳、痤疮丙酸杆菌是肝病的重要诱因<sup>[59]</sup>。牛樟芝能清除自由基,增强抗氧化酶活性,诱导肝细胞再生,发挥保肝作用。研究发现,牛樟芝菌株 B86 的多糖(50  $\mu\text{g/mL}$ )无细胞毒性,但具有较高的抗乙型肝炎病毒活性,效果优于 1 000 U/mL 的  $\alpha$ -干扰素<sup>[45]</sup>;牛樟芝乙醇提取物对乙肝表面抗原(HBsAg)和乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)野生型 HBV 都具有抗性活性,说明牛樟芝具有抗 HBV 活性<sup>[60]</sup>。研究数据显示,牛樟芝是一个有效的自由基直接清除剂,其提取物( $IC_{50}$  = 3.1 mg/mL)能清除 DPPH、羟基和超氧阴离子自由基,抑制脂质过氧化反应,降低低密度脂蛋白的氧化修饰活性,降低铁离子的螯合和还原能力、抗  $\gamma$  射线(20 kGy)辐射氧化能力<sup>[61]</sup>。用牛樟芝处理急性乙醇中毒小鼠,其谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶和胆红素含量显著降低,其效果与水飞蓟素相当,说明牛樟芝可以预防乙醇性肝损伤<sup>[62]</sup>。四氯化碳在常态下会释放三氯化碳自由基,干扰细胞膜上脂肪和蛋白质等大分子物质的结构和功能,导致肝中毒和肝纤维化,口服牛樟芝子实体水提物的四氯化碳处理小鼠,其肝胶原蛋白 1、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)、TIMP-1 表达水平下调,总谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽(GSH/GSSG)比值升高,谷胱甘肽过氧化物酶、谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽-S 转移酶活性显著降低,由四氯化碳引起的中性白细胞浸润、水肿、坏死等症状少见,微纤维化结节消失,肝纤维化逐步逆转<sup>[63]</sup>,说明牛樟芝能治疗由四氯化碳导致的肝损伤和肝纤维化。用痤疮丙酸杆菌+脂多糖处理小鼠,会诱发急性肝炎,服用牛樟多糖 ACN2a[0.4~0.8 g/(kg·d)]后,其血清中 AST 和 ALT 活性显著降低,说明牛樟芝能治疗痤疮丙酸杆菌+脂多糖诱发的急性肝炎<sup>[64]</sup>。

2,2',5,5'-tetramethoxy-3,4,3',4'-dimethylenedioxy-6,6'-dimethyl biphenyl 对野生型和突变型乙型肝炎病毒都具有抗性活性,联苯对野生型 HBV 细胞 ES2 的抗性与 1 000 U/mL 的  $\alpha$ -2a 干扰素相当,对突变型 HBV 细胞 M33 的抗性则与 250 U/mL 的  $\alpha$ -2a 干扰素相当<sup>[65]</sup>。最近,从牛樟芝中又分离到 Camphorataimide B,该物质在 50  $\mu\text{mol/L}$  的

剂量下,对乙肝表面抗原(HBsAg)和乙型肝炎 E 抗原(HBeAg)的抑制表达效率分别是 35.2% 和 12.8%。牛樟芝菌丝和子实体中的环己烯酮 Antroquinonol 具有抑制 HBsAg 和 HBeAg 合成的作用,从而具有抑制 HBV 的功能<sup>[60]</sup>。

### 3.4 消炎功能

炎症是移除生物毁坏、物理创伤、ROS 过氧化反应和化学创伤等伤害刺激,恢复正常生理功能的生化反应过程<sup>[39]</sup>。活性氧是炎症的主要介质,研究发现,1~50  $\mu\text{g/mL}$  牛樟芝预处理可以减少活性氧的形成<sup>[66]</sup>。Chen 等研究发现,牛樟芝菌丝含量为 25~100  $\mu\text{g/mL}$  的牛樟芝纯培养物可以抑制 NO 和 PGE2 的产生<sup>[53]</sup>,牛樟芝甲醇提取物可以抑制神经胶质细胞中 iNOS 和 COX-2 的表达,减轻耳肿<sup>[67]</sup>。牛樟芝正己烷提取物能抑制小鼠尿蛋白的表达(100  $\mu\text{g/g}$ ),降低血尿酸含量水平(200  $\mu\text{g/g}$ ),降低肾小球基膜厚度(400  $\mu\text{g/g}$ ),从而预防肾炎<sup>[68]</sup>。牛樟芝培养液能抑制 TNF- $\alpha$  和 NO 的产生,降低丙二醛(MDA)、iNOS、COX-2 含量水平,增加过氧化氢酶(CAT)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活性,消除肝部水肿<sup>[69]</sup>。许多牛樟芝化合物显示消炎活性,例如 Zhankuic acids A、B、C 和 Antcin K 可以减少趋化肽(FMLP)和佛波酯(PMA)诱导的活性氧产生量<sup>[70]</sup>。Antrocamin A、Antcin A、Antcin B 在剂量 < 10  $\mu\text{mol/L}$  时就能抑制超氧化物产生。牛樟芝的多糖和腺苷能促进自发性分泌 TNF- $\alpha$ ,抑制 IL-6 产生,激活巨噬细胞,发挥消炎活性<sup>[51]</sup>。dimethyl 2-(4-hydroxyphenyl)-3-isobutylmaleate 可抑制 IL-6 的产生, $IC_{50}$  为 25  $\mu\text{g/mL}$ <sup>[54]</sup>。Ergostatrie n-3 $\beta$ -ol 能抑制 TNF- $\alpha$  和 NO 的产生,降低与 MDA、iNOS、COX-2 含量水平、增加 CAT、SOD 和 GPx 活性,消除肝部水肿<sup>[71]</sup>。

### 3.5 其他功能

除上述功能外,牛樟芝还被发现具有神经保护、预防和治疗心血管疾病、干扰幽门螺旋杆菌侵染、提高专性药剂药效和杀虫等功能。牛樟芝发酵液能抑制 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和蛋白激酶 P38 活性,保持细胞 PC-12 的活力<sup>[72]</sup>。从牛樟芝子实体中分离出的具有保护小鼠大脑皮层神经元细胞功能活性的化合物有 19-hydroxyabda-8(17)-en-16,15-olide,3 $\beta$ ,19-dihydroxyabda-8(17)、11E-dien-16,15-olide,13-epi-3 $\beta$ ,19-dihydroxyabda-8(17)、19-hydroxyabda-8(17),13-dien-16,15-Olide,14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide,活性剂量为 5~20  $\mu\text{mol/L}$ <sup>[73]</sup>。这些结果说明,牛樟芝具有神经保护作用。10  $\mu\text{g/g}$  的牛樟芝子实体及菌丝甲醇提取物能够降低小鼠的舒张压和收缩压<sup>[74]</sup>;菌落 B85 发酵菌丝具有舒张血管的作用,最大舒张率为 40.34%  $\pm$  7.53%<sup>[75]</sup>。这些结果预示,牛樟芝可能是心血管疾病的保健功能药品原料。从牛樟芝中分离的化合物 Antcin A、Antcin K、Methyl antcin B 能激活胃上皮细胞 AGS 的 NF- $\kappa$ B 活性,释放 IL-8 $\alpha$ ,抑制幽门螺旋杆菌的黏附和侵染作用,发挥其胃病治疗功效<sup>[76]</sup>。牛樟芝粗提取物与铂化合物及丝裂霉素共用,能抑制肝癌等癌细胞的增殖效率,延长小鼠寿命,降低抗癌药物的使用剂量<sup>[26]</sup>;牛樟芝发酵液与黄芪(Astragalus membranaceus)、丹参(Salvia miltiorrhiza)、枸杞(Lycium chinense)的提取物共用能提高抑

制四氯化碳处理动物肝部的 ALT 水平。这些结果说明,牛樟芝可作为一种抗癌或肝病治疗的辅剂<sup>[77]</sup>。分离于牛樟芝的化合物 Zhankuic acid A、Zhankuic acid C、Methyl antecinate B、Dehydroeburicoic acid、Dehydrosulphurenic acid、15 $\alpha$ -Acetyl-dehydrosulphurenic acid、Sulphurenic acid、3 $\beta$ , 15 $\alpha$ -Dihydroxylanosta-7,9(11),24-triene-21-oic acid 等对草地贪夜蛾(*Spodoptera frugiperda*)的昆虫卵巢细胞(Sf 9 细胞)具有抑制作用,其中 Zhankuic acids A、C 和 Methyl antecinate B 效果较好,同时发现,牛樟芝多糖能降低 *Schistosoma mansoni* 的感染率,这些结果表明,牛樟芝还具有一定杀虫效果<sup>[78]</sup>。

#### 4 栽培技术

牛樟芝生长缓慢、寄主单一、难形成子实体等特点是限制其开发利用的瓶颈问题<sup>[71]</sup>,目前借鉴食药用菌传统栽培方法培育牛樟芝是一种保护和利用牛樟芝的关键策略。牛樟芝的人工培育方法主要有 3 种。一是椴木栽培法,即用牛樟树椴木作为牛樟芝的培养基质,通过喷洒或浸泡接种液体菌种,将其置于合适的温湿度环境中进行培养。该方法能诱导牛樟芝长出活性成分与野生牛樟芝接近的子实体,但牛樟树数量稀少,培养成本高;牛樟芝生长速度慢,培养时间长(2~3 年);培养过程中容易污染、质量较难控制等缺陷限制其大规模生产应用<sup>[9]</sup>。二是固体培养法,即在太空包中填充入纤维物、谷物、杂粮等培养料,灭菌后接入菌种,待菌丝分散布满培养料时,再开口通气培养。该方法能在 3 个月内获得一定量的菌丝体或与野生牛樟芝外形相似的子实体<sup>[79]</sup>,但其化学成分与野生牛樟芝存在较大差别,产品质量难以保证,极大地限制了其大规模生产应用<sup>[80]</sup>。三是深层液体发酵法,即利用营养物质制成液体状培养基,灭菌后接入菌种,振荡培养特定时间后获得菌体及代谢产物。该方法周期短、成本低、质量可控<sup>[81]</sup>,但发酵产生的牛樟芝菌丝体所含化学成分与子实体有较大区别,尤其是药用成分三萜类化合物的种类和数量都较子实体大量减少,药用价值较低<sup>[82]</sup>。

聚焦上述瓶颈问题,牛樟芝发酵工艺成为一个研究热点。(1)提高牛樟芝菌体生长速度。田雪梅等发现,28~32℃是最适宜菌丝体生长的温度范围,日均生长量长达 0.384 cm<sup>[83]</sup>。姚秀英认为,在 4:7 的大米和水制成的培养基中,菌丝体干质量增长迅速,在 55 d 可达 12.89 g<sup>[84]</sup>。张宝荣确定以葡萄糖为碳源,大豆水解液和玉米浆为氮源,添加硫酸镁和磷酸氢二钠制成的培养基为最佳培养基,以温度 28℃、摇床转速 120 r/min、pH 值 5.5 为最佳培养条件<sup>[85]</sup>。许正宏等发明的二次发酵技术可缩短 40% 的发酵周期,即用一次发酵产生的无性孢子作为二次发酵的接种体,实施 2 次发酵<sup>[86]</sup>。(2)诱导子实体形成。目前已报道用小叶红心樟为椴木,用蒲公英、虎杖、黄连、陈茵、荷叶提取物及蛋白胨作为添加剂,培养 150~180 d,能诱导出与野生型外观、气味、成分一致的牛樟芝子实体<sup>[87]</sup>。另外,用马铃薯葡萄糖抽出物、葡萄糖作为主要原料,添加山药、陈皮、当归、柴胡和槟榔等中药混合物,培养 120~150 d,也能培育出与野生型具有相同药用成分的子实体<sup>[88]</sup>。陈永得对马铃薯培养基进行改进,通过添加用红曲霉发酵大米后的营养物,混合发酵小麦、麸皮浸出液等,能在 50~70 d 后收获黄白色菌膜和红色的子实体<sup>[89]</sup>。

(3)专性诱导药物成分。菌株是菌丝体活性功能的一个影响因素。研究发现,从菌株 B71、B85 和 B86 等中分离的多糖抗 HBV 活性具有差异性;菌株 B85 的菌丝提取物具有最好的舒张血管作用<sup>[90]</sup>。营养物质是菌丝体活性功能的另一个影响因素。以葡萄糖为碳源、蛋白胨和黄豆粉为氮源,能获得最多数量和种类的三萜类物质<sup>[91]</sup>;多种柑橘属植物果皮提取物具有促进牛樟芝产生三萜类化合物的效果,其中橘子皮效果最佳,发酵 28 d 能增加三萜类化合物含量 10 倍以上<sup>[92]</sup>;香樟石油醚提取物能增加牛樟芝三萜含量 30.78% 左右,其中  $\alpha$ -松油醇是促进樟芝三萜类化合物合成的主要物质<sup>[17]</sup>。另外,培养条件也影响菌丝体的活性功能。Lin 等发现,表多糖生成的最佳培养条件为温度 28℃,pH 值 5.5,时间 14 d,额外添加葡萄糖、硝酸钙、硫酸亚铁和烟酸(添加量分别为 5%、0.5%、0.1% 和 0.1%)后,能够产生大量的表多糖,含量高达 0.49 g/L<sup>[93]</sup>。此外,朱会霞等研究发现,溶氧浓度(15%~20%)、装液量(120 mL)、摇瓶转速(150 r/min)和接种量(15%)也可以影响多糖产量<sup>[94]</sup>。另外,喻学淳等发现,用初始含水量为 50% 的大米作为基质,外加 2.0 g 葡萄糖碳源和 0.3 g 大豆粉氮源,在 1 L 三角瓶中装料 110 g 发酵牛樟芝,可获得最高的 Antroquinonol 产量(696.83 mg/kg)<sup>[95]</sup>。

#### 5 结论及展望

牛樟芝(*Antrodia comphorata*)是一种具有潜在应用价值的珍稀药用真菌,具有抗肿瘤、增强免疫力、预防和治疗肝病以及消炎等生物活性,现已从牛樟芝中分离获得 15 类 325 种化合物,并揭示了其中 57 种化合物的生物活性功能。但因其寄主专一性、野生资源稀有性和人工培育困难性,牛樟芝可持续发展面临严峻挑战。目前,为获得牛樟芝的子实体、菌丝以及人类需要的有用代谢物,采用椴木栽培、固体培养和深层液体发酵等方法生产牛樟芝发酵物,已成为牛樟芝资源利用和保护的重要策略。

聚焦牛樟芝的相关研究发现,不同来源的牛樟芝菌株其生物活性具有差异性<sup>[96]</sup>;野生子实体与发酵菌丝和培养液的生物活性功能和化合物组成存在差异性<sup>[15]</sup>;粗提物与分离获得的纯化合物生物活性间缺少对应关系,不同活性化合物间具有协同作用<sup>[97]</sup>;培养基和培养条件等因素会影响牛樟芝生长和代谢,进而影响其生物活性和化合物产量<sup>[15]</sup>。因此,牛樟芝要实现其药用价值,大量用于药品生产,并用于临床治疗,须要进一步借助分子生物学技术手段揭示其地理起源,选择具有工业应用价值的标准菌株,进一步发展活性物质诊断的质量参数和活性分析方法,挖掘其新奇化合物和新奇功能,验证化合物的生物活性,开展临床试验研究,揭示化合物的作用机制,并评估其安全性;进一步揭示和组装子实体诱导和活性化合物激发因素,以便在人工栽培条件下获得大量富含功能活性物质的发酵物<sup>[97]</sup>。

#### 参考文献:

- [1]孙芙蓉.我国中草药的知识产权保护研究[D].郑州:郑州大学,2004.
- [2]Dai Y C, Yang Z L, Cui B K, et al. Species diversity and utilization of medicinal mushrooms and fungi in China(Review)[J]. International

- Journal of Medicinal Mushrooms, 2009, 11 (3) : 287 – 302.
- [3] 殷培峰, 浦冠勤. 中国药用真菌研究进展[J]. 滁州学院学报, 2008, 10 (6) : 58 – 60.
  - [4] 耿燕, 陆震鸣, 史劲松, 等. 中国药用真菌资源开发与应用研发现状与展望[J]. 生物产业技术, 2013 (1) : 32 – 36.
  - [5] 战林华, 董云, 蒋丽芹. 樟芝的药用保健价值及市场研究分析[J]. 中外企业家, 2013 (5) : 63 – 64.
  - [6] 陈体强, 方忠王. 珍稀药用菌樟芝研究现状与进展[J]. 食用菌学报, 2003, 10 (4) : 55 – 60.
  - [7] 马晓蕾. 台湾红宝石——牛樟菇[J]. 中国商贸, 2013 (19) : 42 – 43.
  - [8] 夏永军, 张贤芳, 许赣荣. 响应面法优化樟芝液态发酵产 Antrodin C[J]. 食品科学, 2012, 33 (11) : 185 – 189.
  - [9] 郭立忠, 贾培培, 郭奇林, 等. 一种微通气极木栽培樟芝的方法: 102047814[P]. 2011 – 05 – 11.
  - [10] Krik P M, Cannon P F, Minter D W, et al. Dictionary of the fungi [M]. Connecticut: CAB international, 2008: 54 – 55.
  - [11] Wu S H, Ryvarden L, Chang T T. *Antrodia camphorata* (“Niu – Chang – Chih”), new combination of a medicinal fungus in Taiwan [J]. Botanical Bulletin of Academia Sinica, 1997, 38 (4) : 273 – 275.
  - [12] 董彩虹, 刘奇正, 张娇娇. 近十年中国重要食药菌研究进展[J]. 微生物学杂志, 2017, 37 (4) : 1 – 9.
  - [13] Chiu H H. Phylogenetic analysis of *Antrodia* species and *Antrodia camphorata* inferred from internal transcribed spacer region [J]. Antonie Van Leeuwenhoek International Journal of General and Molecular Microbiology, 2007, 91 (3) : 267 – 276.
  - [14] Su C H. Health Guardian angel: *Antrodia camphorata*. 1st edition [M]. Taipei: EKS Book Publishing, 2002.
  - [15] Ao Z H, Xu Z H, Lu Z M, et al. *Niuchangchih* (*Antrodia camphorata*) and its potential in treating liver diseases [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2009, 121 (2) : 194 – 212.
  - [16] Huang C H, Chen Y J, Lin C C. *Antrodia cinnamomea* (*A. camphorata*, neu chang chih): an exceptional polypore mushroom with potential antitumor and immuno – modulatory effects [J]. Current Topics in Nutraceutical Research, 2012, 10 (1) : 61 – 74.
  - [17] 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: 21.
  - [18] Geethangili M, Tzeng Y M. Review of pharmacological effects of *Antrodia camphorata* and its bioactive compounds [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2010: 1 – 17.
  - [19] Liu H, Jia W, Zhang J S, et al. GC – MS and GC – olfactometry analysis of aroma compounds extracted from culture fluids of *Antrodia camphorata* [J]. World Journal of Microbiology & Biotechnology, 2008, 24 (8) : 1599 – 1602.
  - [20] Chen Y C, Chiu H L, Chao C Y, et al. New anti – inflammatory aromatic components from *Antrodia camphorata* [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2013, 14 (3) : 4629 – 4639.
  - [21] Chen P Y, Wu J D, Tang K Y, et al. Isolation and synthesis of a bioactive benzenoid derivative from the fruiting bodies of *Antrodia camphorata* [J]. Molecules, 2013, 18 (7) : 7600 – 7608.
  - [22] Hsu Y L, Kuo Y C, Kuo P L, et al. Apoptotic effects of extract from *Antrodia camphorata* fruiting bodies in human hepatocellular carcinoma cell lines [J]. Cancer Letters, 2005, 221 (1) : 77 – 89.
  - [23] Song T Y, Hsu S L, Yen G C, et al. Induction of apoptosis in human hepatoma cells by mycelium of *Antrodia camphorata* in submerged culture [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2005, 100 (3) : 158 – 167.
  - [24] Kuo P L, Hsu Y L, Cho C Y, et al. Apoptotic effects of *Antrodia cinnamomea* fruiting bodies extract are mediated through calcium and calpain – dependent pathways in Hep 3B cells [J]. Food and Chemical Toxicology, 2006, 44 (8) : 1316 – 1326.
  - [25] 单丽珠, 宋腾, 王华庆. 牛樟芝联合化疗对恶性肿瘤患者免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2015 (6) : 552 – 555.
  - [26] Hsu Y L, Kuo P L, Cho C Y, et al. *Antrodia cinnamomea* fruiting bodies extract suppresses the invasive potential of human liver cancer cell line PLC/PRF/5 through inhibition of nuclear factor B pathway [J]. Food and Chemical Toxicology, 2007, 45 (7) : 1249 – 1257.
  - [27] Chang C Y, Huang Z N, Yu H H, et al. The adjuvant effects of *Antrodia camphorata* extracts combined with antitumor agents on multidrug resistant human hepatoma cells [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2008, 118 (3) : 387 – 395.
  - [28] Hseu Y C, Chen S C, Chen H C, et al. *Antrodia camphorata* inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo [J]. Food and Chemical Toxicology, 2008, 46 (8) : 2680 – 2688.
  - [29] Yang H L, Chen C S, Chang W H, et al. Growth inhibition and induction of apoptosis in MCF – 7 breast cancer cells by *Antrodia camphorata* [J]. Cancer Letters, 2006, 231 (2) : 215 – 227.
  - [30] Chen K C, Peng C C, Peng R Y, et al. Unique formosan mushroom *Antrodia camphorata* differentially inhibits androgen – responsive LNCaP and – independent PC – 3 prostate cancer cells [J]. Nutrition and Cancer – An International Journal, 2007, 57 (1) : 111 – 121.
  - [31] Peng C C, Chen K C, Peng R Y, et al. *Antrodia camphorata* extract induces replicative senescence in superficial TCC, and inhibits the absolute migration capability in invasive bladder carcinoma cells [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2007, 109 (1) : 93 – 103.
  - [32] Wu H, Pan C L, Yao Y C, et al. Proteomic analysis of the effect of *Antrodia camphorata* extract on human lung cancer A549 cell [J]. Proteomics, 2006, 6 (3) : 826 – 835.
  - [33] Lu M C, Du Y C, Chu J J, et al. Active extracts of wild fruiting bodies of *Antrodia camphorata* (EEAC) induce leukemia HL 60 cells apoptosis partially through histone hypoacetylation and synergistically promote anticancer effect of trichostatin A [J]. Archives of Toxicology, 2009, 83 (2) : 121 – 129.
  - [34] Hseu Y C, Yang H L, Lai Y C, et al. Induction of apoptosis by *Antrodia camphorata* in human promyelocytic leukemia HL – 60 cells [J]. Nutrition and Cancer – An International Journal, 2004, 48 (2) : 189 – 197.
  - [35] Lu Y C, Huang C, Huang C J, et al. Effects of *Antrodia camphorata* on viability, apoptosis,  $[Ca^{2+}]_i$ , and MAPKs phosphorylation in MG63 human osteosarcoma cells [J]. Drug Development Research, 2007, 68 (2) : 71 – 78.
  - [36] Rao Y K, Fang S H, Tzeng Y M. Evaluation of the anti – inflammatory and anti – proliferation tumoral cells activities of *Antrodia camphorata*, *Cordyceps sinensis*, and *Cinnamomum osmophloeum* bark extracts [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2007, 114 (1) : 78 – 85.
  - [37] Chen C H, Yang S W, Shen Y C. New steroid acids from *Antrodia*

- cinnamomea, a fungal parasite of *Cinnamomum micranthum* [J]. Journal of Natural Products, 1995, 58(11): 1655–1661.
- [38] Huang K F, Huang W M, Chiang H C, et al. Phenyl compounds from *Antrodia cinnamomea* [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2001, 53(6): 327–331.
- [39] Yunchih H, Rao Y K, Wu C C, et al. Methyl antcinatone A from *Antrodia camphorata* induces apoptosis in human liver cancer cells through oxidant-mediated cofilin- and bax-triggered mitochondrial pathway [J]. Chemical Research in Toxicology, 2010, 23(7): 1256–1267.
- [40] Hseu Y C, Chen S C, Tsai P C, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 and induction of apoptosis in estrogen-nonresponsive breast cancer cells by *Antrodia camphorata* [J]. Food and Chemical Toxicology, 2007, 45(7): 1107–1115.
- [41] Yeh C T, Rao Y K, Yao C J, et al. Cytotoxic triterpenes from *Antrodia camphorata* and their mode of action in HT-29 human colon cancer cells [J]. Cancer Letters, 2009, 285(1): 73–79.
- [42] Lin Y W, Pan J H, Liu R H, et al. The 4-acetylanthroquinone B isolated from mycelium of *Antrodia cinnamomea* inhibits proliferation of hepatoma cells [J]. Journal of the Science of Food and Agriculture, 2010, 90(10): 1739–1744.
- [43] Rao Y K, Wu A T, Geethangili M, et al. Identification of antrocin from *Antrodia camphorata* as a selective and novel class of small molecule inhibitor of Akt/mTOR signaling in metastatic breast cancer MDA-MB-231 cells [J]. Chemical Research in Toxicology, 2011, 24(2): 238–245.
- [44] Lien H M, Lin H W, Wang Y J, et al. Inhibition of anchorage-independent proliferation and G0/G1 cell cycle regulation in human colorectal carcinoma cells by 4,7-dimethoxy-5-methyl-1,3-benzodioxole isolated from the fruiting body of *Antrodia camphorata* [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2011, 4(1): 1–10.
- [45] Lee I H, Huang R L, Chen C T, et al. *Antrodia camphorata* polysaccharides exhibit anti-hepatitis B virus effects [J]. FEMS Microbiology Letters, 2002, 209(1): 63–67.
- [46] Chen Y J, Cheng P C, Lin C N, et al. Polysaccharides from *Antrodia camphorata* mycelia extracts possess immunomodulatory activity and inhibits infection of *Schistosoma mansoni* [J]. International Immunopharmacology, 2008, 8(3): 458–467.
- [47] Lin S Y, Sheen L Y, Chiang B H, et al. Dietary effect of *Antrodia camphorata* extracts on immune responses in WEHI-3 leukemia BALB/c mice [J]. Nutrition and Cancer, 2010, 62(5): 593–600.
- [48] Hseu Y C, Wu F Y, Wu J J, et al. Anti-inflammatory potential of *Antrodia camphorata* through inhibition of iNOS, COX-2 and cytokines via the NF- $\kappa$ B pathway [J]. International Immunopharmacology, 2005, 5(13/14): 1914–1925.
- [49] Kuo M C, Chang C Y, Cheng T L, et al. Immunomodulatory effect of *Antrodia camphorata* mycelia and culture filtrate [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2008, 120(2): 196–203.
- [50] Yu Y L, Chen I H, Shen K Y, et al. A triterpenoid methyl antcinatone K isolated from *Antrodia cinnamomea* promotes dendritic cell activation and Th2 differentiation [J]. European Journal of Immunology, 2009, 39(9): 2482–2491.
- [51] Chen J J, Lin W J, Liao C H, et al. Anti-inflammatory benzenoids from *Antrodia camphorata* [J]. Journal of Natural Products, 2007, 70(6): 989–992.
- [52] Shen Y C, Chen C F, Wang Y H, et al. Evaluation of the immunomodulating activity of some active principles isolated from the fruiting bodies of *Antrodia camphorata* [J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2003, 55(5): 313–318.
- [53] Chen C C, Chyau C C, Hseu T H. Production of a COX-2 inhibitor, 2,4,5-trimethoxybenzaldehyde, with submerged cultured *Antrodia camphorata* [J]. Letters in Applied Microbiology, 2007, 44(4): 387–392.
- [54] Chien S C, Chen M L, Kuo H T, et al. Anti-inflammatory activities of new succinic and maleic derivatives from the fruiting body of *Antrodia camphorata* [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2008, 56(16): 7017–7022.
- [55] Chen C J, Vijaya K R, Tsai C C, et al. Structure and functions of r-dodecalactone isolated from *Antrodia camphorata* for NK cell activation [J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2010, 18(18): 6896–6904.
- [56] Sheu F, Chien P J, Hsieh K Y, et al. Purification, cloning, and functional characterization of a novel immunomodulatory protein from *Antrodia camphorata* (bitter mushroom) that exhibits TLR2-dependent NF- $\kappa$ B activation and M1 polarization within murine macrophages [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009, 57(10): 4130–4141.
- [57] Liu K J, Leu S J, Su C H, et al. Administration of polysaccharides from *Antrodia camphorata* modulates dendritic cell function and alleviates allergen-induced T helper type 2 responses in a mouse model of asthma [J]. Immunology, 2010, 129(3): 351–362.
- [58] Chen C C, Liu Y W, Ker Y B, et al. Chemical characterization and anti-inflammatory effect of polysaccharides fractionated from submerged-cultured *Antrodia camphorata* mycelia [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2007, 55(13): 5007–5012.
- [59] 姜喜梅, 孙建光. 肝病中医外治法临床应用综述 [J]. 山东中医杂志, 2015, 34(4): 318–320.
- [60] Shen C C, Yang H C, Huang R L, et al. Anti-HBV principle from the culture broth of *Antrodia camphorata* (strain CCRC-35396) [J]. Journal of Chinese Medicine, 2005, 16(1): 57–61.
- [61] Hsiao G, Shen M Y, Lin K H, et al. Antioxidant and hepatoprotective effects of *Antrodia camphorata* extract [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2003, 51(11): 3302–3308.
- [62] Lu Z M, Tao W Y, Zao X L, et al. Protective effects of mycelia of *Antrodia camphorata* and *Armillariella tabescens* in submerged culture against ethanol-induced hepatic toxicity in rats [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2007, 110(1): 160–164.
- [63] Tsai M C, Song T Y, Shih P H, et al. Antioxidant properties of water-soluble polysaccharides from *Antrodia cinnamomea* in submerged culture [J]. Food Chemistry, 2007, 104(3): 1115–1122.
- [64] Han H F, Nakamura N, Zuo F, et al. Protective effects of a neutral polysaccharide isolated from the mycelium of *Antrodia cinnamomea* on *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide-induced hepatic injury in mice [J]. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 2006, 54(4): 496–500.
- [65] Huang R L, Huang Q L, Chen C F, et al. Anti-viral effects of active compounds from *Antrodia camphorata* on wild-type and

- lamivudineresistant mutant HBV [J]. The Chinese Pharmaceutical Journal, 2003, 55(5): 371–379.
- [66] Shen Y C, Chou C J, Wang Y H, et al. Anti-inflammatory activity of the extracts from mycelia of *Antrodia camphorata* cultured with water-soluble fractions from five different Cinnamomum species [J]. FEMS Microbiology Letters, 2004, 231(1): 137–143.
- [67] Liu D Z, Liang H J, Chen C H, et al. Comparative antiinflammatory characterization of wild fruiting body, liquidstate fermentation, and solid-state culture of *Taiwanofungus camphoratus* in microglia and the mechanism of its action [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2007, 113(1): 45–53.
- [68] Chang J M, Lee Y R, Hung L M, et al. An extract of *Antrodia camphorata* mycelia attenuates the progression of nephritis in systemic lupus erythematosus-prone NZB/WF1 mice [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2011(25): 458–465.
- [69] Huang G J, Huang S S, Lin S S, et al. Analgesic effects and the mechanisms of anti-inflammation of ergostatrien-3 beta-ol from *Antrodia camphorata* submerged whole broth in mice [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(12): 7445–7452.
- [70] Shen Y C, Wang Y H, Chou Y C, et al. Evaluation of the anti-inflammatory activity of zhankuic acids isolated from the fruiting bodies of *Antrodia camphorata* [J]. Planta Medica, 2004, 70(4): 310–314.
- [71] 浦跃武, 熊冬生. 樟芝的研究及其应用现状 [J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(2): 171–173.
- [72] Huang N K, Cheng J J, Lai W L, et al. *Antrodia camphorata* prevents rat pheochromocytoma cells from serum deprivation-induced apoptosis [J]. FEMS Microbiology Letters, 2005, 244(1): 213–219.
- [73] Chen C C, Shiao Y J, Lin R D, et al. Neuroprotective diterpenes from the fruiting body of *Antrodia camphorata* [J]. Journal of Natural Products, 2006, 69(4): 689–691.
- [74] Liu D Z, Liang Y C, Lin S Y, et al. Antihypertensive activities of a solid-state culture of *Taiwanofungus camphoratus* (Chang-Chih) in spontaneously hypertensive rats [J]. Bioscience Biotechnology and Biochemistry, 2007, 71(1): 23–30.
- [75] Wang G J, Tseng H W, Chou C J, et al. The vasorelaxation of *Antrodia camphorata* mycelia: involvement of endothelial  $\text{Ca}^{2+}$ -NO-cGMP pathway [J]. Life Sciences, 2003, 73(21): 2769–2783.
- [76] Geethangili M, Fang S H, Lai C H, et al. Inhibitory effect of *Antrodia camphorata* constituents on the Helicobacter pylori-associated gastric inflammation [J]. Food Chemistry, 2010, 119(1): 149–153.
- [77] Huang J S, Chang H C, Li E, et al. Enhancement of hepatoprotective efficacy of *Antrodia camphorata* by Chinese tradition medicine [J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2006, 21(2): A234.
- [78] Cheng P C, Hsu C Y, Chen C C, et al. *In vivo* immunomodulatory effects of *Antrodia camphorata* polysaccharides in a T1/T2 doubly transgenic mouse model for inhibiting infection of Schistosoma mansoni [J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2008, 227(2): 291–298.
- [79] 赵宗杰, 李静. 一种樟芝的大规模固体培养方法: 101803534 [P]. 2010–08–18.
- [80] 车长远, 车长远. 樟芝的人工培养及其有效成分提取的研究现状 [J]. 科技信息, 2010(35): 50, 53.
- [81] 丁健峰. 羊肚菌富硒深层发酵工艺及产物功能性研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2014: 7–8.
- [82] 贾薇, 刘艳芳, 张劲松, 等. 樟芝深层发酵培养条件的优化 [J]. 食品科学, 2004, 25(5): 52–55.
- [83] 田雪梅, 宋爱荣. 温度对樟芝菌丝体生长的影响试验 [J]. 中国食用菌, 2005, 24(5): 51–52.
- [84] 姚秀英. 牛樟芝人工培养条件的初步研究 [D]. 济南: 山东师范大学, 2011: 21–22.
- [85] 张宝荣. 樟芝发酵及其代谢产物的初步研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2010: 14.
- [86] 许正宏, 陆震鸣, 史劲松, 等. 一种基于无性孢子的樟芝快速液态发酵工艺: 102172174 [P]. 2011–09–07.
- [87] 黄阿贤. 牛樟芝的假木栽培法: 103918472 [P]. 2014–07–16.
- [88] 张阔积. 用以培养牛樟芝子实体的培养基及其培养方法: 102746054 [P]. 2012–10–24.
- [89] 陈永得. 人工快速繁育牛樟芝的方法: 102283019 [P]. 2011–12–21.
- [90] Chiu H H, Lee F P, Wang J K, et al. Identification and phylogenetic analysis of *Antrodia camphorata* and related species based on the polymorphic D2 region of LSU rDNA [J]. Fooyin Journal of Health Sciences, 2009, 1(1): 33–40.
- [91] Lu Z M, Lei J Y, Xu H Y, et al. Optimization of fermentation medium for triterpenoid production from *Antrodia camphorata* ATCC 200183 using artificial intelligence-based techniques [J]. Applied Microbiology and Biotechnology, 2011, 92(2): 371–379.
- [92] Ma T W, Lai Y E, Yang F C. Enhanced production of triterpenoid in submerged cultures of *Antrodia cinnamomea* with the addition of citrus peel extract [J]. Bioprocess and Biosystems Engineering, 2014, 37(11): 2251–2261.
- [93] Lin E S, Sung S C. Cultivating conditions influence exopolysaccharide production by the edible Basidiomycete *Antrodia cinnamomea* in submerged culture [J]. International Journal of Food Microbiology, 2006, 108(2): 182–187.
- [94] 朱会霞, 孙金旭. 樟芝真菌发酵条件优化研究 [J]. 中国酿造, 2008, 20(197): 46–49.
- [95] 喻学淳, 夏永军, 张欢, 等. 樟芝固态发酵生产 Antroquinol 及萃取 Antroquinol 的研究 [J]. 食品工业科技, 2013(5): 164–168.
- [96] Vos P, Hogers R, Bleeker M, et al. AFLP: a new technique for DNA fingerprinting [J]. Nucleic Acids Research, 1995, 23(21): 4407–4414.
- [97] Majid E, Male K B, Tzeng Y M, et al. Cyclodextrin-modified capillary electrophoresis for achiral and chiral separation of ergostane and lanostane compounds extracted from the fruiting body of *Antrodia camphorata* [J]. Electrophoresis, 2009, 30(11): 1967–1975.