

灵芝的研究及进展— I (综述)

何来英 卫生部食品卫生监督检验所 (100021)

灵芝(*Ganoderma Lucidum*)是担子菌纲,多孔菌科,灵芝属真菌。^[1]我国应用灵芝作为药物已有两千多年的历史。历代医学家都认为灵芝是扶正固本,滋补强壮的珍品,能治疗多种疾病。《本草纲目》记载,灵芝能“治胸中结,溢心气”,“入心生血,助心充脉”,“安神”,“保神”,“益肺气”,“益脾气”,“益精气”,“补肝气”等,对全身五脏之气均有补益作用。^[2,3]

过去,天然灵芝产量较少,灵芝的研究和应用受到限制。现在由于能广泛对灵芝子实体和深层发酵菌丝体进行人工培养,^[4]可大规模生产,极大地促进了灵芝的研究和应用。对灵芝的研究表明,灵芝的组成成分复杂,具有多种有效成分和广泛的生物学作用,能治疗多种疾病。本文就灵芝的有效成分与生物学活性、药理作用与临床应用、对 ICR 小鼠体内移植性 S₁₈₀ 实体瘤生长的抑制和灵芝的抗突变、抗衰老作用及毒性等方面作一综述。

1 灵芝的化学成分与生物学活性

研究证明,灵芝含有多糖、氨基酸、蛋白质、多肽、甾类、萜类、有机酸、挥发油、油脂、生物碱、长链烷烃以及多种酶和无机离子。^[6~16]经研究不同品种灵芝,同一品种的不同生长阶段,野生与人工培养灵芝,所含的化学成分不同。

1.1 灵芝多糖(Polysaccharides) 灵芝多糖是灵芝的主要活性成分,其种类很多,有葡聚糖、杂聚糖、半乳糖、甘露糖、甘露岩藻半乳聚糖、阿拉伯糖、阿拉伯木质葡聚糖等。^[31]灵芝中多糖的含量因灵芝品种、提取方法与多糖的纯度等不同而有较大的差异。^[21~24,26,28]灵芝多糖的主链越长,侧链频率越高,分子量越大,生物学活性越高。有生物学活性的灵芝多糖,其分子量一般大于 10⁴ 道耳顿,^[19,20,26,28]小于此值则活性很低或完全没有。^[20]灵芝多糖分为 α 型和 β 型两种, α 多糖没有活性,^[18,20]有活性的多糖均为 β 型结构,具有以 β —(1→3)糖苷键相连的主

链。^[22,23]糖苷键连接吡喃葡萄糖残基,并在主链的第 0~6(少数在 0~2)碳原子处具有侧链。该结构为灵芝多糖抗肿瘤活性的最小共同单位。^[22,27]侧链上相连的糖苷键可以是(1→6)— β —或— α —,(1→4)— β —或— α —,(1→3,1→6)— β —,(1→4,1→6)— β —键。^[20,21,23,24]从赤灵芝提取的几种多糖,其侧链频率不同,抑瘤率差异很大。水不溶性葡聚糖,其侧链频率为 1/3.1 时,抑瘤率为 97.9%,侧链频率为 1/16.8 和 1/23.0,同等剂量的抑瘤率分别为 59.6% 和 10.9%。^[22]一般多糖越纯,抑瘤率越高,从平盖灵芝提取的多糖含有一种糖蛋白,具有细胞毒性,抑瘤率为 78.1%,去除该蛋白质后,同等剂量的抑瘤率为 95.3%,细胞毒性消失。^[28]

灵芝多糖的主要生物活性为:(1)调节免疫功能。^[14,32](2)抑制小鼠体内移植性 S₁₈₀ 实体瘤的生长。^[22,23,25,26](3)刺激胰岛素分泌,促进葡萄糖在外周组织的利用,降低血糖。^[30,33,34](4)促进核酸、蛋白质的合成。^[35](5)消炎。^[36](6)对⁶⁰Co γ 射线辐射所致小鼠骨髓微核效应有防护作用。^[5]

1.2 三萜类(Triterpenoids) 三萜类是灵芝的另一主要活性成分,其种类很多。目前研究的都是从赤芝中提取的。三萜是灵芝的苦味成分,^[38~40]其含氧功能团对苦味的产生起重要作用。^[39]各种赤灵芝中的三萜类具有品种特异性,可以作为鉴定灵芝品种的依据之一。^[41]

三萜类能抑制大鼠巨细胞释放组织胺,^[43]抑制血管紧张肽转化酶的活性,降低血压,^[44]三萜及其衍生物还能抑制大鼠肝细胞从 24,25—二氢羊毛甾醇合成胆固醇,^[45]可以用来防治动脉粥样硬化和心脏病。Jorgel 等从赤芝提取的几种三萜具有细胞毒性,能杀伤体外培养的肝癌细胞。^[42]

1.3 蛋白质、多肽、氨基酸 灵芝中含有少量蛋白质,有的以糖蛋白的形式存在。Shizuko 等^[46]从深层发酵的灵芝菌丝体分离到一种蛋白质 LZ—8,用氨基

酸自动测序仪测定,发现其分子形状(110个残基)与已提出的免疫球蛋白非常一致,其结构与免疫球蛋白重链的可变区相似,完全水解后得到18种氨基酸。LZ—8在体外能凝集SRBC而不凝集人的RBC,这对实际应用是有意义的。LZ—8具有有丝分裂原的作用,能活化小鼠脾淋巴细胞;抑制牛血清白蛋白刺激小鼠产生抗体,抑制迟发型过敏反应。^[46,47]LZ—8可以预防NOD小鼠I型糖尿病的自发免疫的发展。^[47]灵芝中还含有少量多肽和氨基酸。^[11]

1.4 各种元素 灵芝中含有K, Na, Ca, Mg, Mn, Fe, Cu, Zn, Cr, Co, Ni, Cd, Ge, Mo, B, P, Si等多种元素。^[12,14,48]不同品种灵芝中元素的种类和含量略有差异,人工培养的灵芝与野生灵芝中的元素种类和含量也不一致。文献报道,担子菌纲多孔菌中有机锗的含量高达800~2000mg/kg,它有抑制多种肿瘤的生长,调节免疫功能等作用,^[49,50]因此有人认为灵芝中的有机锗具有某种生理活性。^[51]但文献报道灵芝中的有机锗含量差异很大,不同产地的野生灵芝,人工培养与野生灵芝的有机锗的含量均不相同。野生灵芝中有机锗的含量一般都很低,有的甚至不能检出。一日本作者报道含量为0~160 μ g/kg。^[52]另一日本作者报道,不同地区和不同生长阶段的灵芝,有机锗含量为13~78 μ g/kg,而水提取物中未检出。^[48]这证明,灵芝水提取物的生物学作用与锗无关。台湾作者报道,在灵芝子实体的固体培养基中人为加入锗50~400mg/kg,可使灵芝中的锗含量最高达306.5mg/kg。^[17]中国医学科学院药物研究所有人将无机锗加入深层发酵培养菌丝体的培养液中,可使菌丝体中有机锗的含量显著增高。由此可见,对于人工培养的灵芝,无论是子实体还是菌丝体,都可以根据人们的需要人为地在培养基中加入某种成分,而使灵芝中该成分的含量显著提高。

1.5 灵芝中的其它成分及生物学活性 灵芝含有腺嘌呤和腺嘌呤核苷,尿嘧啶和尿嘧啶核苷。^[9]动物实验表明,尿嘧啶和尿嘧啶核苷对实验性肌强直症小鼠血清醛缩酶有降低作用。^[53]Akira Shimizu等报道,腺嘌呤核苷是赤芝水提取物抑制血小板凝集的有效成分。^[54]余竟光等从薄盖灵芝深层发酵菌丝体中分离到4种呋喃衍生物,5—羟甲基呋喃甲醛,5—羟甲基呋喃甲醛脱水二缩醚—1,1—二— α —糖醛基二甲醚,5—乙酰氧甲基呋喃甲醛,5—丁氧甲基呋喃甲醛。^[10]药理实验表明5—羟甲基呋喃甲醛有抑制血小板聚集的作用。曾惜春等从当归分离得5—羟甲基呋喃

甲醛,认为可能是扩张冠状动脉、提高小鼠心肌摄取铷的有效物质。紫芝中含有五种生物碱,^[55]一种为 γ —三甲胺基丁酸,在窒息性缺氧模型中,有提高存活时间的作用,并能使离体豚鼠心脏冠脉流量增加。此外,灵芝还含有多种长链脂肪酸、长链烷烃、甾类及多种酶类等,^[7,11,37,56]这些成分是否参与某种生理活性尚不清楚。

(戴寅审校)

2 参考文献

- 1 邓叔群. 中国的真菌. 北京: 科学出版社, 1963, 445
- 2 李时珍. 本草纲目. 第18册, 28卷
- 3 唐慎微. 重修正文和经史类备用本草
- 4 四川抗菌素研究所. 医药工业, 1972, (4): 8
- 5 褚芳, 等. 紫芝多糖对辐射所致小鼠骨髓有核细胞微核效应的防护作用. 辐射防护, 1988, 8(1): 16
- 6 江苏新医学院. 中药大辞典, 上册. 北京: 人民卫生出版社, 1977, 7
- 7 侯翠英, 等. 灵芝(赤芝孢子粉)化学成分的研究再报. 植物学报, 1988, 30(1): 66~70
- 8 广东河源县卫生局科研小组. 灵芝菌丝治疗白细胞减少症60例临床疗效观察. 1974
- 9 余竟光, 等. 薄盖灵芝深层发酵菌丝体化学成分的研究. 药学报, 1979, 14(6): 374
- 10 余竟光, 等. 薄盖灵芝深层发酵菌丝体化学成分的研究(Ⅲ). 中草药, 1983, 14(10): 6
- 11 湖南医学工业研究所201组. 灵芝有效成分的研究. 中草药通讯, 1979, (5): 1
- 12 Shin Hea, et al. Studies on constituents of the higher fungi of Korea (XL II). Inorganic components of *Ganoderma Lucidum*. CA, 1985, 103, 27416X
- 13 Mizuno, et al. Fractionation, chemical modification and antitumor activity of water-insoluble polysaccharides of the fruiting body of *Ganoderma Lucidum*. (Jap)CA vol 104, 135927U
- 14 Shin Hea, et al. Studies on constituents of the higher fungi of Korea. Part XLIII, Studies on ignogonic composition and immunopotentiating activity of *Ganoderma Lucidum* in Korea Shin. (Korea) CA 1986, 105, 19874K
- 15 北京结核病研究所同位素实验室. 对灵芝非特性免疫作用的研究. 新医学杂志, 1974, 8: 13
- 16 Arisowa, et al. Three new Lanostanoids from *Ganoderma Lucidum*. J Nat Prod, 1986, 49(4): 621~625
- 17 Ching, et al. Germanium enriched

- Ganoderma Lucidum* and its germanium content. Chung-hua Yao Hsueh Tsa Chih, 1989, 41(4): 339~344
- 18 Sumio Sakai, et al. Antitumor action of some Glucans; especially on its correlation to their chemical structure. GANN, 1968, 59: 507~512
 - 19 Mizuno, et al. Fractionation, structural features and antitumor activity of water-soluble *polysaccharides* from "Reish", the fruit body of *Ganoderma Lucidum*. (Jap) CA 1984, 101, 226886J
 - 20 Mizuno, et al. Host-mediated antitumor *polysaccharides* III. Fractionation, chemical structure, and antitumor activity of water-soluble hemoglucans isolated from kofukisaruno koshikake, the fruit body of *Ganoderma applanatum*. (Jap) CA 1982, 96, 193044F
 - 21 Taichi Usui, et al. Isolation and characterization of antitumor active β -D-glucans from the fruit bodies of *Ganoderma applanatum*. Carbohydrate Research, 1983, 115: 273
 - 22 Yoshiaki sone, et al. Structure and antitumor activities of the *polysaccharides* isolated from fruiting body and the growing culture of mycelium of *Ganoderma Lucidum*. Agric Biol Chem, 1985, 49(9): 2641~2653
 - 23 Toshio Miyazaki, et al. Studies on fungal *polysaccharides* XXV II, structural examination of a water-soluble, antitumor *polysaccharide* of *Ganoderma Lucidum*. Chem Pharm Bull, 1981, 29(12): 3611~3616
 - 24 Shigeo Ukai, et al. Structural of an Alkali-soluble *polysaccharide* from the fruit body of *Ganoderma japonicum*. Carbohydrate Research, 1982, 105: 237~245
 - 25 Taichi Usui, et al. Antitumor activity of water-soluble β -D-Glucan elaborated by *Ganoderma applanatum*. Agric Biol Chem, 1981, 45(1): 323~326
 - 26 Hirofumi Maruyana, et al. Antitumor activity of sarcodon aspratus (Berk) S Ito and *Ganoderma Lucidum*. (Fr) Karst J Pharmacobio-dyn, 1989, 12: 118~123
 - 27 Miyazaki, et al. Relationship between the chemical structure and antitumor activity of basidiomycete glucans. CA 100, 79551v
 - 28 Takuma Sasaki, et al. Antitumor *polysaccharides* from some *polyporaceae*, *Ganoderma applanatum* (Pers) Pat and Phellinus, Lintaus. (Berk et curt) Ao Shima Chem Pharm Bull, 1971, 19(4): 821~826
 - 29 Tetsuro Ikekawa, et al. Studies on the antitumor activity of *polysaccharides* from *Flammulina Uelutipes*. (Curt ex Fr) Cancer Chemotherapy Reports Part I, 1973, 57(1): 85
 - 30 Hiroshi Hikino, et al. Isolation and hypoglycemic activity of *Ganoderma* A and B, Glycans of *Ganoderma Lucidum* fruit bodies. Planta Medica, 1985, 339
 - 31 Mizuno, et al. Host-mediated antitumor *polysaccharides*. N Fractionation, structural study and antitumor activity of heterogalactans isolated from the fruit bodies of *Ganoderma applanatum* and *Fomitopsis Pinicola*. CA 1982, 96: 210537P
 - 32 Shoichi Nakashima, et al. Effect of *polysaccharides* from *Ganoderma applanatum* on immune responses. Microbiol Immunol, 1979, 23(6): 501~513
 - 33 Hiroshi Hkino, et al. Mechanisms of hypoglycemic activity of *Ganoderma* B, a glycan of *Ganoderma Lucidum* fruit bodies. Planta Medica, 1989, 55: 423
 - 34 Yeshiyuki Kimura, et al. Effects of the extracts of *Ganoderma Lucidum* on blood glucosyl level in rats. Planta Medica, 1988, 54(4): 290
 - 35 关洪昌,等.灵芝多糖 D_6 对核酸、蛋白质合成的影响及其初步分析. 北京医学院学报, 1981, 13(4): 261
 - 36 Sigeo Ukai, et al. *Polysaccharides* in fungi XI V. Anti-inflammatory effect of the *polysaccharides* from fruit bodies of several fungi. J Pharm Dyn, 1983, 6: 983~990
 - 37 余竟光,等.薄盖灵芝深层发酵菌丝体化学成分的研究(第II报). 中草药, 1981, 12(7): 7
 - 38 Tsuyoshi Nishitoba, et al. Novel mycelial components, *Ganoderma* acid Mg, Mn, Ni, and Mo from the fungus *Ganoderma Lucidum*. Agric Biol Chem, 1987, 51(4): 1149~1153
 - 39 Tsuyoshi Nishitoba, et al. Bitterness and structure relationship of the *triterpenoids* from *Ganoderma Lucidum*. (Reishi) Agric Biol Chem, 1988, 52(7): 1791~1795
 - 40 Tsuyoshi Nishitoba, et al. New bitter C_{27} and C_{30} terpenoids from the fungus *Ganoderma Lucidum* (Rwishi). Agric Biol Chem, 1984, 48(11): 2905~2907
 - 41 Tsuyoshi Nishitoba, et al. Evidence on the strain-specific terpenoid pattern of *Ganoderma Lucidum*. Agric Biol Chem, 1986, 50(8): 2151
 - 42 Jorge Toth, et al. Cytotoxic *triterpenes* from *Ganoderma*

- Lucidum* (Polyporaceae): Structures of *Ganoderma* acid U-Z. J Chem Research, 1983, 299
- 43 Hiroshi Kohda, et al. The biologically active constituents of *Ganoderma Lucidum* (Fr). Karst Chem Pharm Bull, 1985, 33(4): 1367
- 44 Morigiwa, et al. Angiotensin converting enzyme - inhibitory triterpenes from *Ganoderma Lucidum*. Chem Pharm Bull, 1986, 34(7): 3025~3028
- 45 Yasuo komoda, et al. Ganoderic acid and its derivatives as cholesterol synthesis inhibitors. Chem Pharm Bull, 1989, 37(2): 531~533
- 46 Shizuko Tanaka, et al. Complete amino acid sequence of an immunocholalatory protein, Ling Zhi - 8(LZ - 8). J Biol Chem, 1989, 264(28): 16372
- 47 Kohsuke Kino, et al. Isolation and characterization of a new immunomodulatory protein, Ling Zhi - 8(LZ - 8), from *Ganoderma Lucidum*. J Biol Chem, 1989, 264(1): 472~478
- 48 Mizuno, et al. Mineral composition and germanium contents of several medicinal mushrooms. CA, 1989, 111: 28661a
- 49 顾东蕾, 等. 有机锗抗癌药研究的进展. 国外药学合成药, 生化药, 制剂分册, 1988, 9(1): 4
- 50 Fujio Suzuki. Prevention of suppressed gamman production in thermally injured mice by administration of A novel organogermanium compound Ge - 132. J Interferon Res, 1984, 4(2): 223~233
- 51 周赓超摘编自《化学与生物》. 灵芝的药效和食效. 生命的化学, 1987, 7(1): 17
- 52 Kawamata Shuichi, et al. Determination of Ge in food by acid digestion under reflux and coprecipitation with ferric hydroxide. (Jap) CA 1988, 108: 54520m
- 53 刘耕陶, 等. 灵芝的药理研究, 药学术论文摘要. 1978, 191~192
- 54 Akira Shimizu, et al. Isolation of an inhibitor of platelet aggregation from a fungus, *Ganoderma Lucidum*. Chem Pharm Bull, 1985. 33(7): 3012~3015
- 55 湖南医药工业研究所 201 组. 灵芝有效成分灵芝生物硷的研究. 中草药通讯, 1979, 6: 1
- 56 Hseu Ruey Shyang, et al. (Tai wan) Application of hydrolytic enzyme in *Ganoderma* species. Chung Kuo Nung Yeh Hua Hsueh Hui Chih, 1986, 24(2): 103

气单胞菌分离与鉴定方法研究概况(综述)

陈稚峰 卫生部食品卫生监督检验所 (100021)

气单胞菌(*Aeromonas*)是革兰氏阴性杆状细菌。Bergy 氏细菌鉴定手册(第 9 版)将此菌属归于弧菌科。本属包括四个种:嗜水气单胞菌(*A. hydrophila*)、豚鼠气单胞菌(*A. caviae*)、温和气单胞菌(*A. sobria*)和杀鲑气单胞菌(*A. salmonicida*)。这种分类方法为 WHO 质量评定协作中心接受。本属细菌是常见的腐物寄生菌,普遍存在于水生环境中,是多种动物的重要病原菌。近年来,世界各地临床报道表明该属某些种能引起人类急性肠胃炎、败血症及伤口感染等多种疾病,且临床病例呈上升趋势。气单胞菌已成为引人注目的人兽共患病新病原,受到医学界和水产部门的高度重视。^[1]

目前,对于气单胞菌的分离与鉴定方法国外研究得比较深入,检验方法不断改进,国内近年来对此也开展了一些工作。现将气单胞菌的分离、鉴定方法研究状况介绍如下。

1 气单胞菌的分离、鉴定用培养基

1.1 肠道培养基

由于临床和卫生检验中最常使用肠道培养基,了解这类培养基对于气单胞菌的分离效果如何就成了很有意义的工作。Desmond E 等人^[2]于 1985 年比较了 8 种肠道琼脂培养基对嗜温气单胞菌的分离效果,所研究的培养基包括亮绿琼脂(BG)、亚硫酸铋琼脂(BS)、去氧胆酸钠琼脂(DC)、Hektoen 肠道琼脂(HE)、沙门氏—志贺氏琼脂(SS)、麦康凯琼脂(MAc)、木糖赖氨酸去氧胆酸钠琼脂(XLD)、伊红美兰琼脂(EMB)。结果表明气单胞菌在不同的培养基上分离效果差异很大。在供试肠道琼脂中,所有的被试菌株都能生长的只有 DC 和 XLD。DC 对气单胞菌的抑制性最小,其上生长的菌落可达血琼脂的 90% 以上。BG 对气单胞菌的抑制最强,豚鼠气单胞菌和温和气单胞菌在 BG 上不能生长,其他几种肠道培养基分离气单胞菌效果也不理想。

对于肠道培养基作为气单胞菌初筛培养基分离