

# 猴头菌属药用真菌活性次级代谢产物研究概况

汪锴<sup>1Δ</sup> 陈保送<sup>1Δ</sup> 宝丽<sup>1</sup> 马轲<sup>1</sup> 韩俊杰<sup>1</sup> 王琦<sup>2</sup> 郭顺星<sup>3</sup>

刘宏伟<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> 中国科学院微生物研究所真菌学国家重点实验室 北京 100101

<sup>2</sup> 吉林农业大学食药菌教育部工程研究中心 吉林 长春 130118

<sup>3</sup> 中国医学科学院 北京协和医学院药物研究所 北京 100193

**摘要:** 对猴头菌属药用真菌的次级代谢产物化学、生物活性研究进行了综述。目前已经从猴头菌属真菌中发现了 83 个不同类型的活性次级代谢产物, 主要包含二萜类、酚类、脂肪酸类、甾体、生物碱类化合物; 这些化学成分显示了抗肿瘤、抗菌、抗糖尿病、促进神经生长因子合成等多种活性。文中讨论了目前研究的主要问题并对其前景进行了展望。

**关键词:** 猴头菌, 次级代谢产物, 生物活性

## A review of research on the active secondary metabolites of *Hericium* species

WANG Kai<sup>1Δ</sup> CHEN Bao-Song<sup>1Δ</sup> BAO Li<sup>1</sup> MA Ke<sup>1</sup> HAN Jun-Jie<sup>1</sup> WANG Qi<sup>2</sup> GUO Shun-Xing<sup>3</sup>  
LIU Hong-Wei<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> State Key Laboratory of Mycology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

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

<sup>3</sup> The Institute of Medicinal Plant Development of Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

**Abstract:** The chemistry and the biological activities of the secondary metabolites from *Hericium* species are reviewed. Up to dates, 83 bioactive compounds belonging to terpenoids, phenolics, fatty acids, steroids, alkaloids have been reported in the mycelia and the fruiting bodies of *Hericium* species. These compounds show various bioactivities, such as antitumor, antibacterial and hypoglycemic effects, and stimulatory effects to the synthesis of nerve growth factor. The problems existing in researches and the development trends of studies on *Hericium* medicinal mushrooms are discussed in this review.

**Key words:** *Hericium* species, secondary metabolites, pharmacological action

基金项目: 国家重点基础研究发展计划 (973 计划) (2014CB138304); 国家自然科学基金 (21472233)

\*Corresponding author. E-mail: liuhw@im.ac.cn

Δ并列第一作者

收稿日期: 2015-02-02, 接受日期: 2015-05-10

猴头菌属 *Hericium* Pers. 世界范围内有 15 个种, 戴玉成等 (2010) 在《中国食用菌名录》中收录了 4 种我国常见食用猴头菌: 高山猴头菌 *H. alpestre* Pers., 卷须猴头菌 *H. cirrhatum* (Pers.) Nikol. [= *Steccherinum cirrhatum* (Pers.) Teng], 珊瑚猴头菌 *H. coralloides* (Scop.) Pers. [= *H. caput-ursi* (Fr.) Corner = *H. laciniatum* (Leers) Banker = *H. ramosum* (Bull.) Letell. ], 猴头菌 *H. erinaceus* (Bull.) Pers. [= *H. caput-medusae* (Bull.) Pers. ]. 猴头菇是我国传统的食药兼用大型真菌 (戴玉成和杨祝良 2008), 兼具很高的食用价值和药用价值, 三国时期《临海水土异物志》中称: “民皆好啖猴头羹, 虽五肉隳不能及之, 其俗言曰: 宁负千石粟, 不负猴头羹。”《新华本草纲要》中记载其利五脏, 主治消化不良, 神经衰弱, 身体虚弱等多种疾病。

现代医学研究发现, 猴头菌的活性成分具有保肝护胃、降血糖、保护神经、抗癌、抗衰老、抗氧化等功效。本文对近 20 多年来国内外陆续报道的次级代谢产物的化学结构以及药理活性进行了综述, 以供读者参考。

## 1 猴头菌中的化学成分及其药理作用

作为一种重要的食药兼用大型真菌, 猴头菌次级代谢产物的研究起始于 1990 年, 此后在其子实

体、菌丝体中分离得到了多种化合物, 目前为止共发现了 83 个不同类型的活性成分, 包括二萜类化合物、酚类化合物、脂肪酸类化合物、甾体化合物、生物碱类化合物, 并对其中一些重要化合物的药理活性进行了深入的研究。现将猴头菌中分离得到的化合物信息归类整理 (表 1)。

### 1.1 吡喃酮类化合物

猴头菌中吡喃酮类化合物均从菌丝体中分离得到, Qian *et al.* (1990) 从猴头菌菌丝体中分离得到 2 个吡喃酮类化合物 (5, 6), Kawagishi *et al.* (1992) 从该种的菌丝体中也发现了 2 个吡喃酮类化合物命名为 Erinapyrone A (1) 和 Erinapyrone B (2), 并报道了该化合物对于 HeLa 细胞系的弱细胞毒活性 (1 为 0.88 mmol/L, 2 为 1.76 mmol/L)。Arnone *et al.* (1994) 发现了一个带有三元氧环结构的吡喃酮类化合物 (3), 并发现该化合物具有中等强度的抗革兰氏阳性菌活性。Wu *et al.* (2015) 从猴头菌菌丝体中分离得到一系列吡喃酮类化合物 (1, 2, 4, 6) 并发现它们抑制生菜根生长活性, 该发现说明猴头菌在生物防治方面的应用具有一定前景 (图 1)。

### 1.2 酚类化合物

酚类化合物在猴头菌子实体和菌丝体中均有发现, Okamoto *et al.* (1993) 从猴头菌菌丝体中

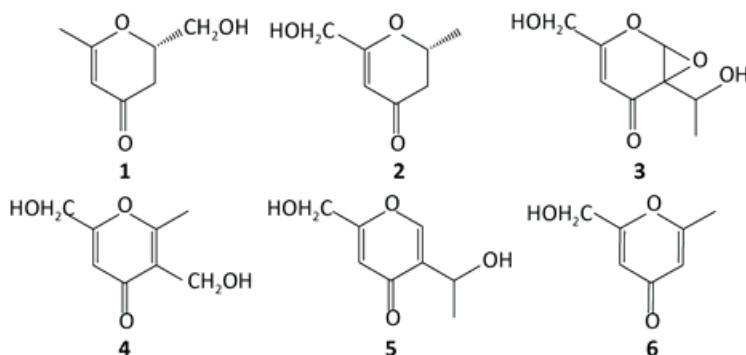


图 1 化合物 1-6 结构

Fig. 1 Structure of compounds 1-6.

表 1 猴头菌中分离得到的化合物（1–83）

Table 1 Compounds isolated from *Hericium erinaceus* (1–83)

编号 No.	化学名称 Chemical name	生物来源 Biological source	生物活性 Biological use	参考文献 References
吡喃酮类化合物 pyrones				
1	Erinapyrone A	菌丝体 Mycelium	细胞毒活性 Cytotoxicity 抑制生菜根生长活性 Suppress the growth of lettuce	Kawagishi <i>et al.</i> 1992 Wu <i>et al.</i> 2015
2	Erinapyrone B	菌丝体 Mycelium	细胞毒活性 Cytotoxicity 抑制生菜根生长活性 Suppress the growth of lettuce	Kawagishi <i>et al.</i> 1992 Wu <i>et al.</i> 2015
3	Erinapyrone C	菌丝体 Mycelium	抗菌活性 Anti-bacteria activity	Arnone <i>et al.</i> 1994
4	Herierin III	菌丝体 Mycelium	抑制生菜根生长活性 Suppress the growth of lettuce	Qian <i>et al.</i> 1990 Wu <i>et al.</i> 2015
5	Herierin IV	菌丝体 Mycelium		Qian <i>et al.</i> 1990
6		菌丝体 Mycelium	抑制生菜根生长活性 Suppress the growth of lettuce	Wu <i>et al.</i> 2015
酚类化合物 phenols				
7		菌丝体 Mycelium	抗菌活性 Anti-bacterial activity	Okamtoto <i>et al.</i> 1993
8		菌丝体 Mycelium	抗菌活性 Anti-bacterial activity	Okamtoto <i>et al.</i> 1993
9		菌丝体 Mycelium	抗菌活性 Anti-bacterial activity 抑制生菜根生长活性 Suppress the growth of lettuce	Okamtoto <i>et al.</i> 1993 Wu <i>et al.</i> 2015
10	Hericenol A	菌丝体 Mycelium	降血糖活性 Hypoglycemic activity	EP0902002, 1999
11	Hericenol B	菌丝体 Mycelium	降血糖活性 Hypoglycemic activity	EP0902002, 1999
12	Hericenol C	菌丝体 Mycelium	降血糖活性 Hypoglycemic activity	EP0902002, 1999
13	Hericene A	菌丝体 Mycelium	细胞毒活性 Cytotoxicity 核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)抑制活性 Nuclear factor kappa B(NF- $\kappa$ B) inhibitory activity	Arnone <i>et al.</i> 1994 Li <i>et al.</i> 2014
14	Hericene B	菌丝体 Mycelium	核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)抑制活性 Nuclear factor kappa B(NF- $\kappa$ B) inhibitory activity	Arnone <i>et al.</i> 1994 Li <i>et al.</i> 2014
				待续

续表 1

15	Hericine C	菌丝体 Mycelium	核因子 $\kappa B(NF-\kappa B)$ 抑制活性 Nuclear factor $\kappa B(NF-\kappa B)$ inhibitory activity	Arnone <i>et al.</i> 1994 Li <i>et al.</i> 2014
16	Hericenone C	子实体 Fruiting body	促进神经生长因子活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis 核因子 $\kappa B(NF-\kappa B)$ 抑制活性 Nuclear factor $\kappa B(NF-\kappa B)$ inhibitory activity	Kawagishi <i>et al.</i> 1991 Li <i>et al.</i> 2014
17	Hericenone D	子实体 Fruiting body	促进神经生长因子活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis 细胞毒活性 Cytotoxicity 核因子 $\kappa B(NF-\kappa B)$ 抑制活性 Nuclear factor $\kappa B(NF-\kappa B)$ inhibitory activity	Kawagishi <i>et al.</i> 1991 Ma <i>et al.</i> 2010 Li <i>et al.</i> 2014
18	Hericenone E	子实体 Fruiting body	促进神经生长因子活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis	Kawagishi <i>et al.</i> 1991
19	Hericenone I	子实体 Fruiting body	细胞毒活性 Cytotoxicity 核因子 $\kappa B(NF-\kappa B)$ 抑制活性 Nuclear factor $\kappa B(NF-\kappa B)$ inhibitory activity	Ma <i>et al.</i> 2010 Li <i>et al.</i> 2014
20	Hericine D	子实体 Fruiting body	细胞毒活性 Cytotoxicity	Ma <i>et al.</i> 2010
21	Hericine D	子实体 Fruiting body	核因子 $\kappa B(NF-\kappa B)$ 抑制活性 Nuclear factor $\kappa B(NF-\kappa B)$ inhibitory activity	Li <i>et al.</i> 2014
苯并呋喃酮类化合物 Benzofurans				
22	Erinaceolactone A	菌丝体 Mycelium	抑制生菜根生长活性 Suppress the growth of lettuce	Kobayashi <i>et al.</i> 2014
23	Erinaceolactone B	菌丝体 Mycelium	抑制生菜根生长活性 Suppress the growth of lettuce	Kobayashi <i>et al.</i> 2014
24	Erinaceolactone C	菌丝体 Mycelium	抑制生菜根生长活性 Suppress the growth of lettuce	Kobayashi <i>et al.</i> 2014
25	Hericenone A	子实体 Fruiting body	细胞毒活性 Cytotoxicity	Kawagishi <i>et al.</i> 1990
26	Erinacerin B	子实体 Fruiting body		Yaoita <i>et al.</i> 2005
27	Hericenone I	子实体 Fruiting body		Ueda <i>et al.</i> 2008
28	Hericenone J	子实体 Fruiting body		Ueda <i>et al.</i> 2008

待续

续表 1

## 色原酮类化合物

## Chromones

29	Hericenone F	子实体 Fruiting body	促进神经生长因子活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis	Kawagishi <i>et al.</i> 1993
30	Hericenone G	子实体 Fruiting body	促进神经生长因子活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis	Kawagishi <i>et al.</i> 1993
31	Hericenone H	子实体 Fruiting body	促进神经生长因子活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis	Kawagishi <i>et al.</i> 1993
32	3-hydroxyhericenone F	子实体 Fruiting body	内质网应激抑制剂活性 Endoplasmic reticulum stress- suppressive activity	Ueda <i>et al.</i> 2008

## 生物碱类化合物

## alkaloids

33	Hericirine	子实体 Fruiting body	抗炎活性 Anti-inflammatory activity	Li <i>et al.</i> 2014
34	Hericerin	子实体 Fruiting body	抑制花粉管生长活性 Pollen tube growth suppressive activity	Kimura <i>et al.</i> 1991
35	Hericenone B	子实体 Fruiting body	细胞毒活性 Cytotoxicity	Kawagishi <i>et al.</i> 1990
36	Erinacerin A	子实体 Fruiting body		Yaoita <i>et al.</i> 2005
37	Eriacerin C	菌丝体 Mycelium	葡萄糖苷酶抑制活性 $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity	Wang <i>et al.</i> 2015
38	Eriacerin D	菌丝体 Mycelium	葡萄糖苷酶抑制活性 $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity	Wang <i>et al.</i> 2015
39	Eriacerin E	菌丝体 Mycelium	葡萄糖苷酶抑制活性 $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity	Wang <i>et al.</i> 2015
40	Eriacerin F	菌丝体 Mycelium	葡萄糖苷酶抑制活性 $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity	Wang <i>et al.</i> 2015
41	Eriacerin G	菌丝体 Mycelium	葡萄糖苷酶抑制活性 $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity	Wang <i>et al.</i> 2015
42	Eriacerin H	菌丝体 Mycelium	葡萄糖苷酶抑制活性 $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity	Wang <i>et al.</i> 2015
43	Eriacerin I	菌丝体 Mycelium	葡萄糖苷酶抑制活性 $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity	Wang <i>et al.</i> 2015

待续

续表 1

44	Eriacerin J	菌丝体 Mycelium	葡萄糖苷酶抑制活性 $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity	Wang <i>et al.</i> 2015
45	Eriacerin K	菌丝体 Mycelium	葡萄糖苷酶抑制活性 $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity	Wang <i>et al.</i> 2015
46	Eriacerin L	菌丝体 Mycelium	葡萄糖苷酶抑制活性 $\alpha$ -Glucosidase inhibitory activity	Wang <i>et al.</i> 2015
脂肪酸类化合物 fatty acid				
47		子实体 Fruiting body	细胞毒活性 Cytotoxicity	Kawagishi <i>et al.</i> 1990
甾醇类化合物 sterols				
48	Erinarol A	子实体 Fruiting body	细胞毒活性 Cytotoxicity PPAR $\alpha$ , $\gamma$ 激动剂活性 PPAR $\alpha$ , $\gamma$ transactivational effect	Li <i>et al.</i> 2014
49	Erinarol B	子实体 Fruiting body	细胞毒活性 Cytotoxicity PPAR $\alpha$ , $\gamma$ 激动剂活性 PPAR $\alpha$ , $\gamma$ transactivational effect	Li <i>et al.</i> 2014
50	Erinarol C	子实体 Fruiting body		Li <i>et al.</i> 2014
51	Erinarol D	子实体 Fruiting body	细胞毒活性 Cytotoxicity	Li <i>et al.</i> 2014
52	Erinarol E	子实体 Fruiting body	细胞毒活性 Cytotoxicity	Li <i>et al.</i> 2014
53	Erinarol F	子实体 Fruiting body	细胞毒活性 Cytotoxicity	Li <i>et al.</i> 2014
54		子实体 Fruiting body		Li <i>et al.</i> 2014
55		子实体 Fruiting body		Li <i>et al.</i> 2014
56		子实体 Fruiting body		Li <i>et al.</i> 2014
57		子实体 Fruiting body		Li <i>et al.</i> 2014
58		子实体 Fruiting body		Li <i>et al.</i> 2014
二萜类化合物 diterpenes				
59	Cyatha-3,12-diene	菌丝体 Mycelium		Kenmoku <i>et al.</i> 2001
60	Cyatha-3(18),12-diene	菌丝体 Mycelium		Kenmoku <i>et al.</i> 2001
61	Erinacol	菌丝体 Mycelium		Kenmoku <i>et al.</i> 2004
62	11-O-acetylcathin A <sub>3</sub>	菌丝体 Mycelium		Kenmoku <i>et al.</i> 2004
63	Erinacine A	菌丝体 Mycelium	促进神经因子生长活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis 抗 MRSA 活性 Anti-MRSA activity	Kawagishi <i>et al.</i> 1994 Kawagishi <i>et al.</i> 2006

待续

续表 1				
64	Erinacine B	菌丝体 Mycelium	促进神经因子生长活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis	Kawagishi <i>et al.</i> 1994
65	Erinacine C	菌丝体 Mycelium	促进神经因子生长活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis 抗 MRSA 活性 Anti-MRSA activity	Kawagishi <i>et al.</i> 1994 Kawagishi, <i>et al.</i> 2006
66	Erinacine D	菌丝体 Mycelium	促进神经因子生长活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis	Kawagishi <i>et al.</i> 1996
67	Erinacine E	菌丝体 Mycelium	促进神经因子生长活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis $\kappa$ 阿片受体激动剂活性 Kappa opioid receptor agonist 抗 MRSA 活性 Anti-MRSA activity	Kawagishi <i>et al.</i> 1996 Saito <i>et al.</i> 1998 Kawagishi <i>et al.</i> 2006
68	Erinacine F	菌丝体 Mycelium	促进神经因子生长活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis	Kawagishi <i>et al.</i> 1996
69	Erinacine G	菌丝体 Mycelium	促进神经因子生长活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis	Kawagishi <i>et al.</i> 1996
70		菌丝体 Mycelium	$\kappa$ 阿片受体激动剂活性 Kappa opioid receptor agonist	Saito <i>et al.</i> 1998
71		菌丝体 Mycelium	$\kappa$ 阿片受体激动剂活性 Kappa opioid receptor agonist	Saito <i>et al.</i> 1998
72		菌丝体 Mycelium		Saito <i>et al.</i> 1998
73	Erinacine H	菌丝体 Mycelium	促进神经因子生长活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis	Lee <i>et al.</i> 2000
74	Erinacine I	菌丝体 Mycelium	促进神经因子生长活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis	Lee <i>et al.</i> 2000
75	Erinacine J	菌丝体 Mycelium	抗 MRSA 活性 Anti-MRSA activity	Kawagishi <i>et al.</i> 2006
76	Erinacine K	菌丝体 Mycelium	抗 MRSA 活性 Anti-MRSA activity	Kawagishi <i>et al.</i> 2006
77	Erinacine P	菌丝体 Mycelium		Kenmoku <i>et al.</i> 2000
待续				



续表 1

78	Erinacine Q	菌丝体 Mycelium		Kenmoku <i>et al.</i> 2002
79	Erinacine R	菌丝体 Mycelium		Ma <i>et al.</i> 2008
80		菌丝体 Mycelium	促进神经因子生长活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis	JP8073486 1996
81		菌丝体 Mycelium	促进神经因子生长活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis	JP8073486 1996
82		菌丝体 Mycelium	促进神经因子生长活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis	JP7070168 1995
83		菌丝体 Mycelium	促进神经因子生长活性 Stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis	JP7070168 1995

发现 3 个具有抗菌活性的化合物(7, 8, 9); Kurz *et al.* (1999) 从猴头菌菌丝体中发现 3 个具有降血糖活性的酚类化合物 Hericenol A (10), Hericenol B (11), Hericenol C (12) 并申请欧洲专利一项; Kawagishi *et al.* (1991) 从猴头菌子实体中分离得到 3 个带有脂肪酸长链的酚类化合物, 命名为 Hericenone D (16), Hericenone E (17), Hericenone F (18), 并发现该类化合物具有较强的促进神经生长因子合成活性 (33 $\mu$ g/mL); Ma *et al.* (2010) 也从猴头菌子实体中分离得到了 2 个带有脂肪酸长链的酚类化合物 Hericenone I (19) 和 Hericene D (20), 并发现了该类化合物对人食管癌细胞系 EC109 的细胞毒活性; 近年, 韩国 Li *et al.* (2014) 也发现一个新的具有核因子  $\kappa$ B 抑制活性的脂肪酸长链酚类化合物 Hericene D [该化合物的命名与 Ma *et al.* (2010) 的命名重复], 同时也发现了化合物 13, 14, 15, 16, 17, 19 的核因子  $\kappa$ B 抑制活性, 证明了该类化合物在免疫系统疾病中的作用; 该类带有脂肪酸长链的酚类化合物同样在猴头菌菌丝体中发现, Arnone *et al.* (1994) 从猴头菌菌丝体中也分离到 3 个带有脂肪酸长链的酚类化合物, 命名为 Hericene A (13), Hericene B (14), Hericene C (15), 并

报道了 Hericene A (13) 的弱 HeLa 细胞系细胞毒活性 (图 2)。

### 1.3 苯并呋喃酮类化合物

Wu *et al.* (2015) 从猴头菌子实体中分离得到了一个具有弱细胞毒活性的苯并呋喃酮类化合物 Hericenone A (25), 近日该实验室又从猴头菌菌丝体中发现了 3 个具有抑制生菜根生长活性的苯并呋喃酮类化合物 Erinaceolactone A (22), Erinaceolactone B (23), Erinaceolactone C (24) 并通过 X 射线单晶衍射确定了化合物 24 的绝对结构; Yaoita *et al.* (2005), Ueda *et al.* (2008) 也分别从猴头菌子实体中发现了 3 个新的苯并呋喃酮类化合物 Erinacerin B (26), Hericenone I (27), Hericenone J (28) (图 3)。

### 1.4 色原酮类化合物

Kawagishi *et al.* (1993) 从 *H. erinaceus* 子实体中发现了 3 个具有强促进神经生长因子合成活性的具有脂肪酸长链的色原酮类化合物 Hericenone F (29), Hericenone G (30), Hericenone H (31); Ueda *et al.* (2008) 也从猴头菌子实体中分离出一个具有内质网应激诱导剂活性的色原酮类化合物 32 (图 4)。



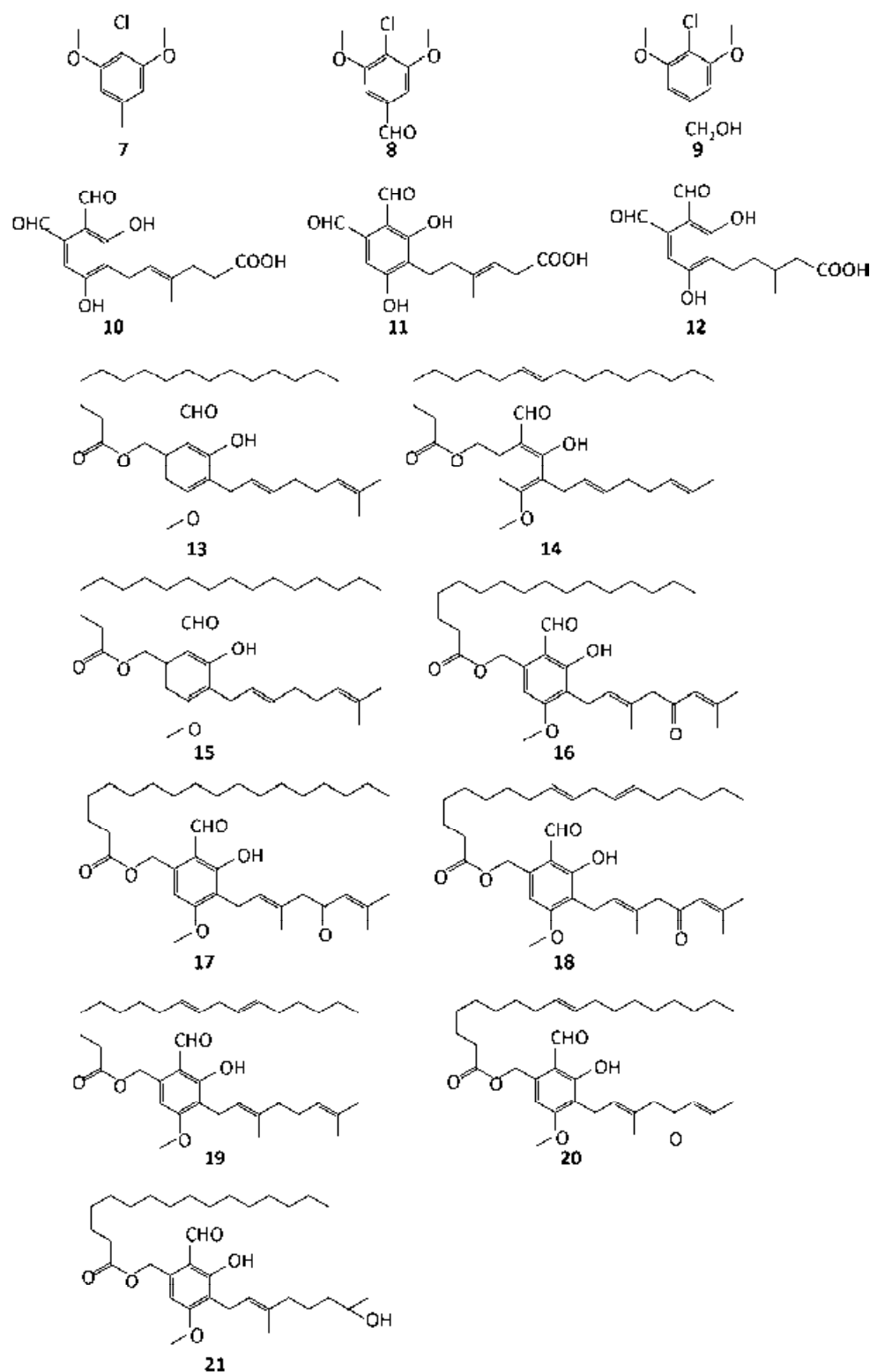


图 2 化合物 7-21 结构

Fig. 2 Structure of compounds 7-21.

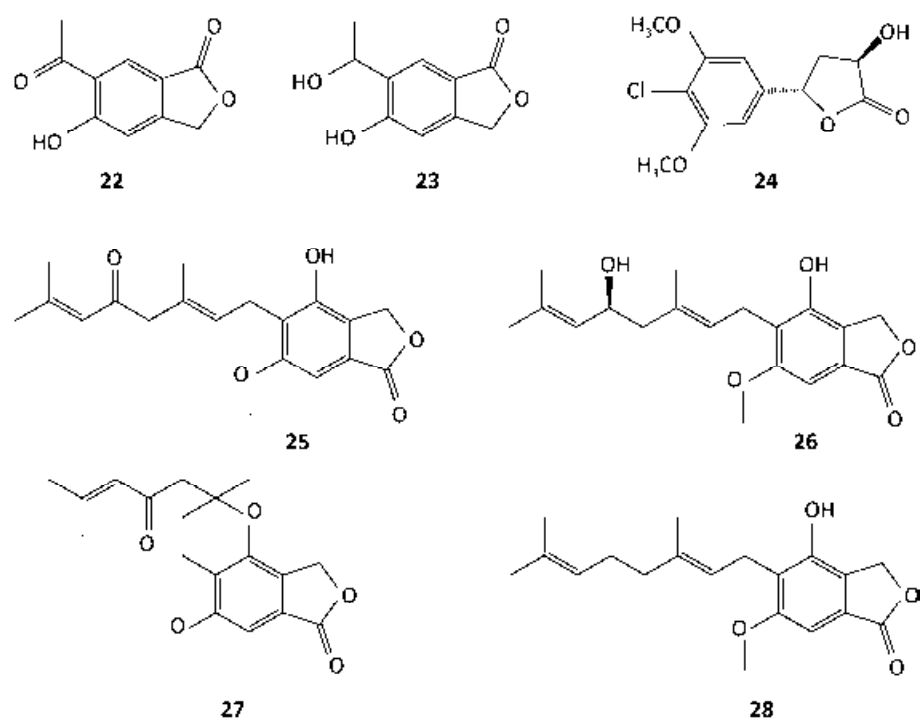


图 3 化合物 22–28 结构

Fig. 3 Structure of compounds 22–28.

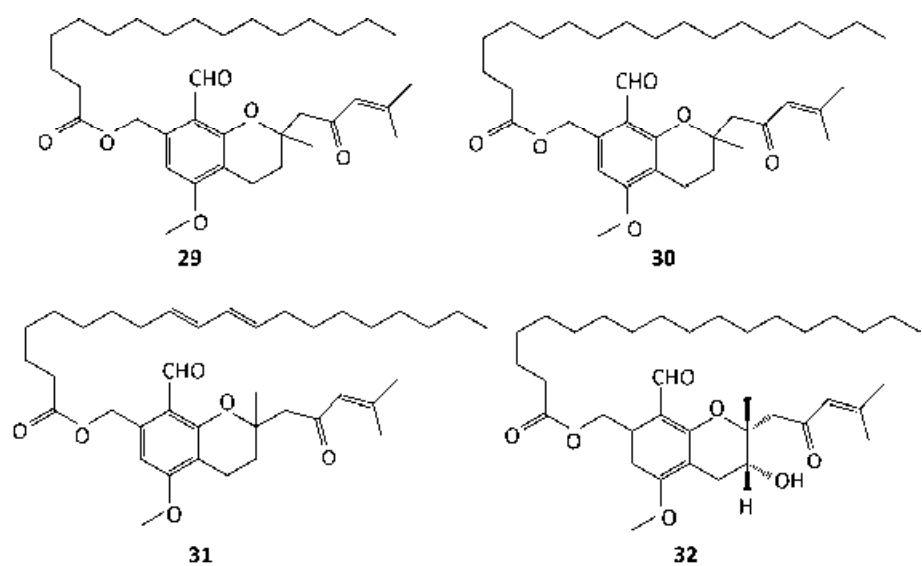


图 4 化合物 29–32 结构

Fig. 4 Structure of compounds 29–32.

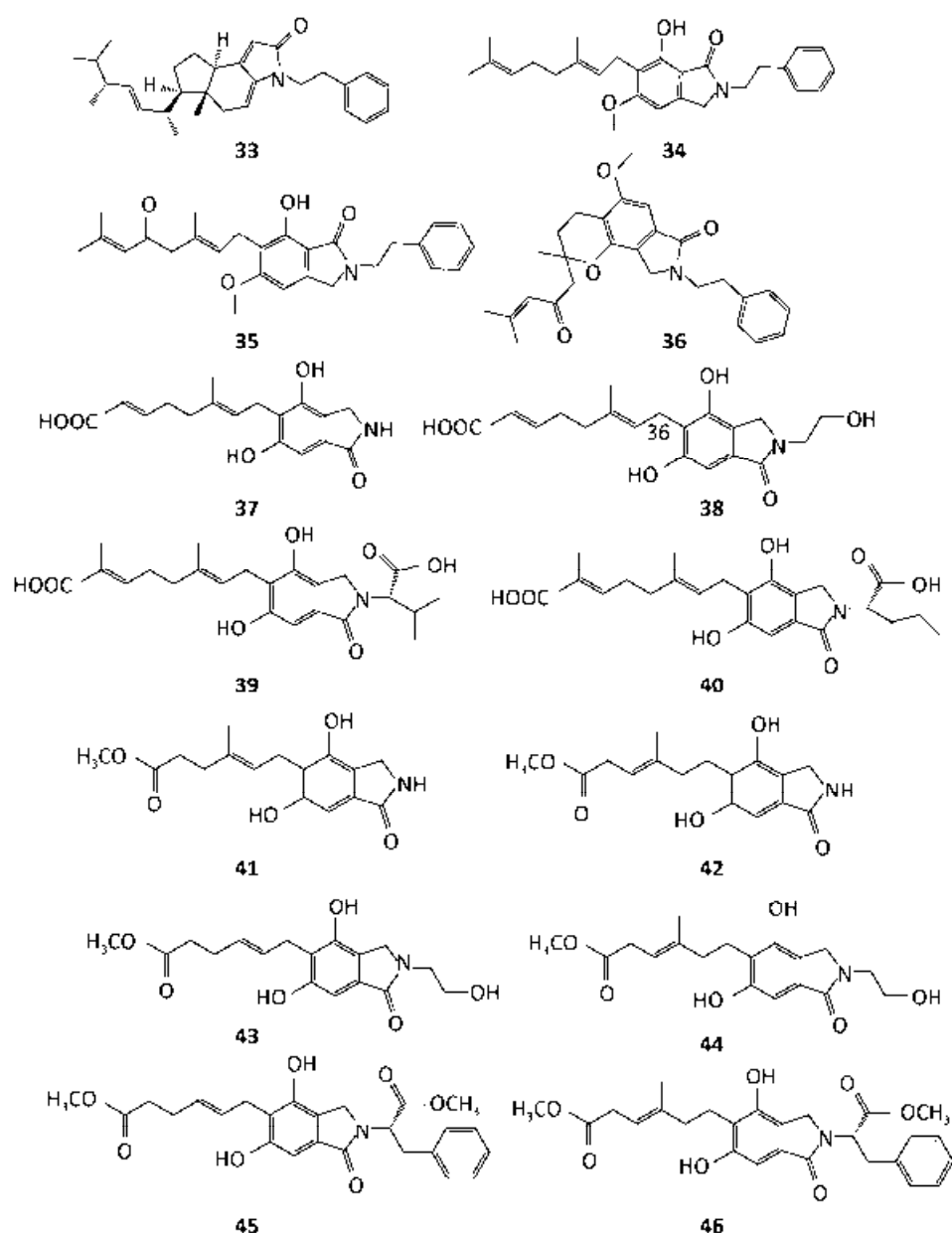


图5 化合物 33-46 结构

Fig. 5 Structure of compounds 33-46.

### 1.5 生物碱

对于猴头菌中生物碱类化合物的报道较少, Kawagishi *et al.* (1990)、Kimura *et al.* (1991) 和 Yaoita *et al.* (2005) 分别从猴头菌子实体中发现了具有细胞毒活性的 Hericenone B (35), 抑制花粉管

生长活性的 Hericerin (34), 以及 Heriacerin A (36); Kobayashi *et al.* (2012) 完成了化合物 Hericerin (34) 的全合成与结构修正。Li *et al.* (2014) 从猴头菌子实体中分离得到了一个抑制 iNOS, COX-2 蛋白表达的生物碱 Hericirine (33), 说明了猴头菌在抗炎

症方面的作用。近日,本课题组 Wang *et al.* (2015) 从一株采自西藏地区的猴头菌 *H. erinaceus* 菌丝体中分离得到一系列具有葡萄糖苷酶抑制活性和弱细胞毒活性的生物碱类化合物 (34, 37–46), 这是首次从猴头菌菌丝体中发现的生物碱类化合物 (图 5)。

### 1.6 脂肪酸类化合物

在猴头菌中除发现具有营养作用的脂肪酸类物质外, Kawagishi *et al.* (1990) 还从猴头菌子实体中发现了一个具有细胞毒活性的十八碳烯酸衍生物 47 (图 6), 同时该化合物还表现出对茶树花粉生长的抑制作用, 随后 Kuwahara *et al.* (1992) 完成了该化合物的合成与绝对构型的确定。

### 1.7 甾醇类化合物

近年来有研究表明 (Wang *et al.* 2014), 甾醇类物质对胃黏膜有保护作用, 猴头菌药物产品对胃炎、慢性萎缩性胃炎及浅表性胃炎的良好疗效可能

就与猴头菌中的甾醇类物质有关。Li *et al.* (2014) 从猴头菌子实体中分离得到了一系列带有脂肪酸长链的甾醇类化合物(53–58)并报道了部分化合物的细胞毒活性(48, 49, 51, 52, 53)与 PPAR $\alpha$ ,  $\gamma$  激动剂活性(48, 49) (图 7)。

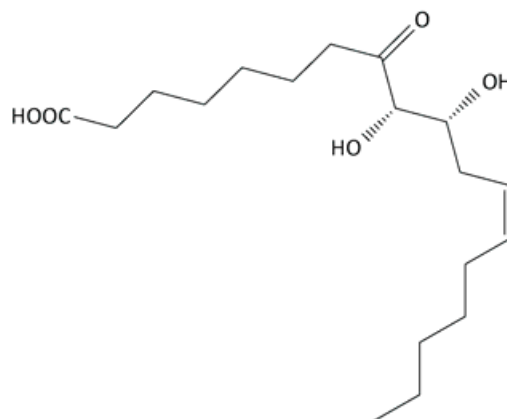


图 6 化合物 47 结构

Fig. 6 Structure of compound 47.

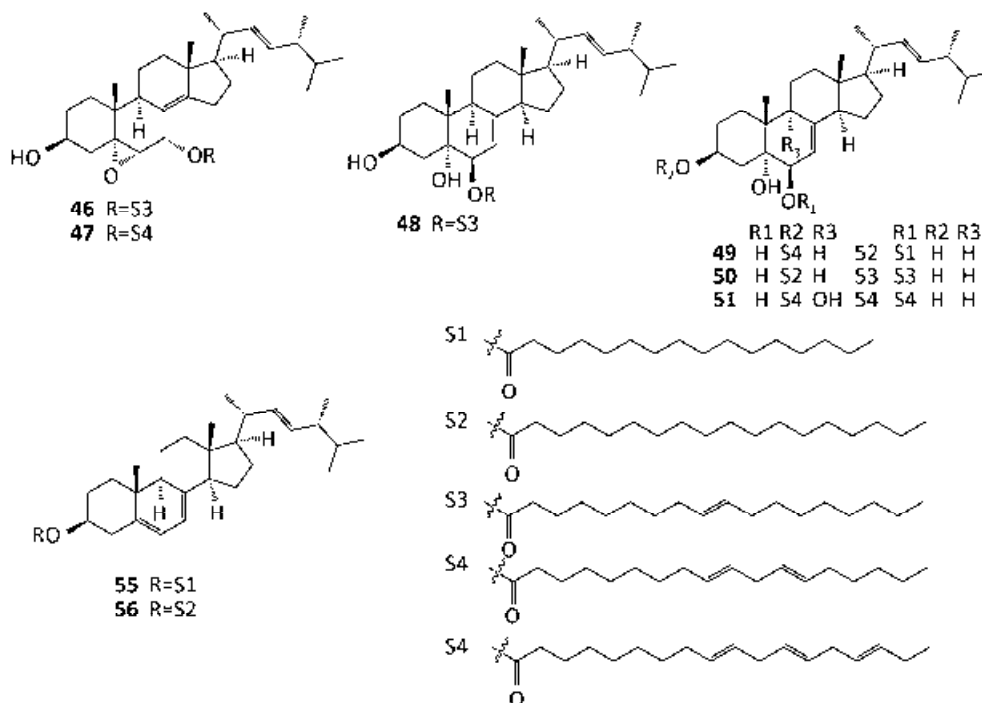


图 7 化合物 48–58 结构

Fig. 7 Structure of compounds 48–58.

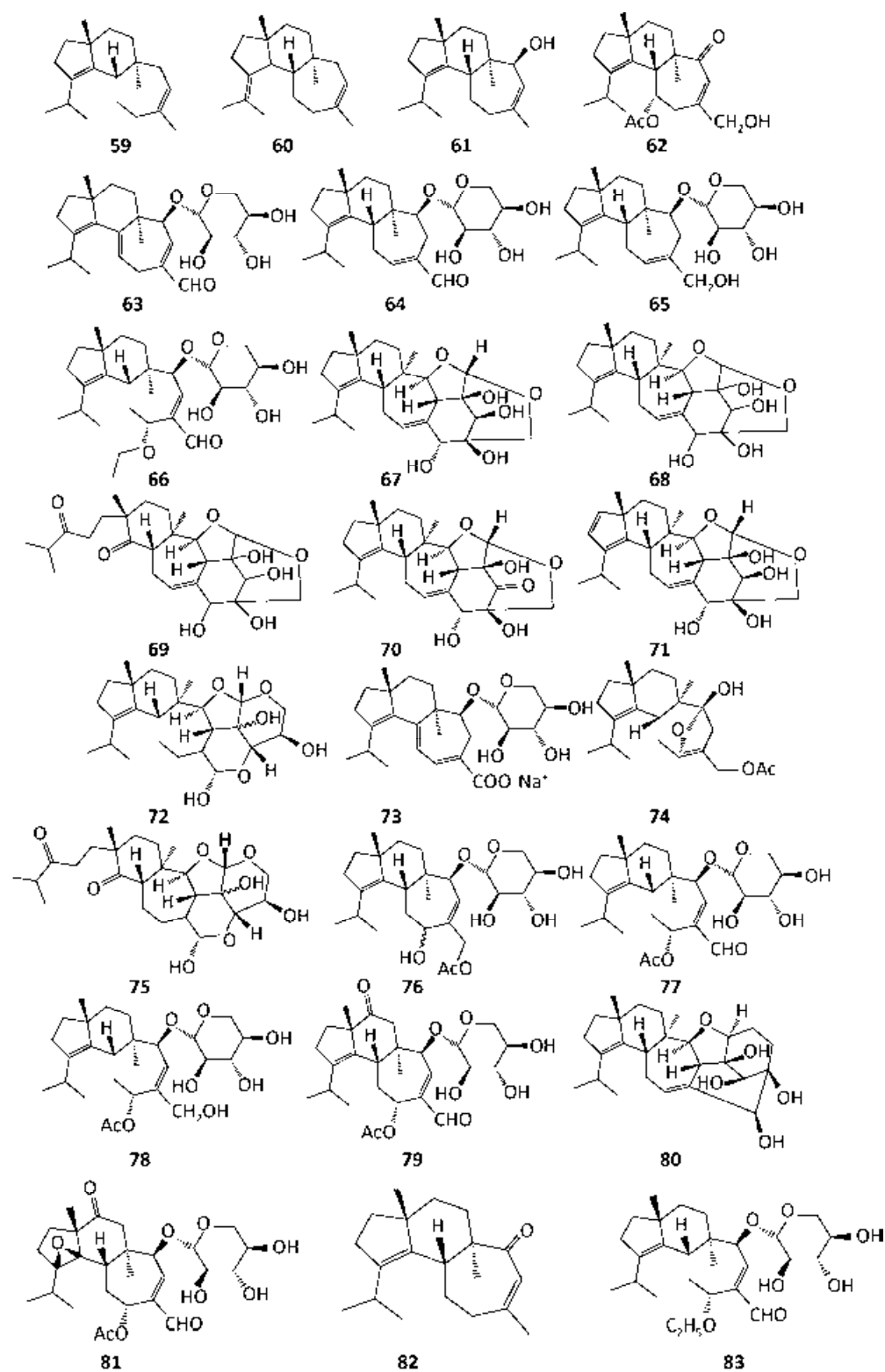


图 8 化合物 59–83 结构

Fig. 8 Structure of compounds 59–83.

## 1.8 二萜类化合物

自从 1994 年 Kawagishi *et al.* (1994) 从猴头菌 *H. erinaceus* 菌丝体中发现了一类具有 5-6-7 元环鸟巢烷型二萜类化合物 Erinacine A (63), Erinacine B (64), Erinacine C (65) 并报道了该类化合物的强促进神经生长因子合成活性之后, 猴头菌中的二萜类化合物受到了广泛的关注 (Shen *et al.* 2009)。目前, 已经从猴头菌中分离得到 25 个鸟巢烷型二萜类化合物 (59-83) (图 8), 并发现了该类化合物的促进神经生长因子合成活性 (Kawagishi *et al.* 1994; Kawagishi *et al.* 1996; Kawagishi *et al.* 1996; Lee *et al.* 2000), 抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌活性 (63, 65, 67, 75, 76) (Kawagishi *et al.* 2006),  $\kappa$  阿片受体激动剂活性 (67, 70, 71) (Saito *et al.* 1998), 并完成了其中重要化合物的全合成 (Wright *et al.* 1999; Ward *et al.* 2004) 及生源合成途径的推测 (Kenmoku *et al.* 2002)。

## 2 讨论与展望

目前, 猴头菌属真菌活性次级代谢产物的研究已经比较深入, 从猴头菌属真菌子实体、菌丝体中发现多类化学成分, 包括吡喃酮类化合物、甾体化合物、脂肪酸、萜类化合物、酚类化合物、生物碱类化合物, 这些成分显示了抗肿瘤、保肝护胃、降血糖、保护神经、抗癌、抗衰老、抗氧化等多种生物学功能。猴头菌产品在保健食品和药品方面都有了一定的进展, 其中猴头菌制剂在临床上已被广泛用于治疗胃肠道消化系统疾病。在治疗神经系统疾病、高血脂、糖尿病等方面也都显示出了较好的疗效 (张鹏等 2011)。

对于猴头菌属真菌活性次级代谢产物的研究还存在一些问题, 猴头菌中部分二萜类化合物、色原酮类化合物的绝对构型并未确定, 这限制了活性化合物构效关系研究及后续开发; 对于具有促进神经生长因子合成活性的二萜类化合物只在菌丝体中发现、猴头菌子实体中是否含有该类化合物仍不

明确, 值得深入研究; 对于猴头菌属真菌活性次级代谢产物的研究基本只局限于猴头菌 *H. erinaceus* 一个种上, 对于该属其他真菌的成分研究还有待进一步丰富, 这对于猴头菌真菌资源的开发和利用都具有较高价值。

## [REFERENCES]

- Arnone A, Cardillo R, Nashni G, Depava OV, 1994. Secondary mold metabolites: part 46. Hericenones A-C and Erinapyrone C, new metabolites produced by the fungus *Heridium erinaceus*. *Journal of Natural Products*, 57: 602-606
- Dai YC, Yang ZL, 2008. A revised checklist of medicinal fungi in China. *Mycosystema*, 27: 801-824 (in Chinese)
- Dai YC, Zhou LW, Yang ZL, Wen HA, Bau Tolgor, Li TH, 2010. A revised checklist of edible fungi in China. *Mycosystema*, 29: 1-21 (in Chinese)
- Kawagishi H, Ando M, Mizuno T, Yokota H, Konishi S, 1990. A novel fatty acid from the mushroom *Heridium erinaceum*. *Agricultural and Biological Chemistry*, 54: 1329-1331
- Kawagishi H, Ando M, Sakamoto H, Yoshida S, Ojima F, Ishiguro Y, 1991. Hericenones C, D and E, stimulators of nerve growth factor(NGF) synthesis, from the mushroom *Heridium erinaceum*. *Tetrahedron Letters*, 32: 4561-4564
- Kawagishi H, Ando M, Mizuno T, 1990. Hericenone A and B as cytotoxic principles from the mushroom *Heridium erinaceum*. *Tetrahedron Letters*, 31: 373-376
- Kawagishi H, Ando M, Shinba K, Sakamoto H, Yoshida S, Ojima F, Ishiguro Y, Ukai N, Furukawa S, 1993. Chromans, hericenones F, G and H from mushroom *Heridium erinaceum*. *Phytochemistry*, 32: 175-178
- Kawagishi H, Kojima F, Okamoto K, 1995. Cyathane derivative and nerve growth factor production inducer containing the same and antimicrobial agent: Japan, JP7070168. 1995-03-14
- Kawagishi H, Shirai R, Sakamoto H, Yoshida S, Ojima F, Ishiguro Y, 1992. Erinapyrones A and B from the cultured mycelia of *Heridium erinaceum*. *Chemistry Letters*, 12: 2475-2476
- Kawagishi H, Shimada A, Shirai R, Okamoto K, Ojima F,

- Sakamoto H, Ishiguro Y, Furukawa S, 1994. Erinacines A, B and C, strong stimulators of nerve growth factor(NGF)-synthesis, from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Tetrahedron Letters*, 35: 1569-1572
- Kawagishi H, Shimada A, Hosokawa S, Mori H, Sakamoto H, Ishiguro Y, Sakemi S, Brodner J, Kojima N, Furukawa S, 1996. Erinacines E, F, and G, stimulators of nerve growth factor(NGF)-synthesis, from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Tetradron Letters*, 37: 7399-7402
- Kawagishi H, Masui A, Tokuyama S, Nakamura T, 2006. Erinacines J and K from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Tetradron*, 62: 8463-8466
- Kenmoku H, Tanaka K, Okada K, Kato N, Sassa T, 2004. Erinacol (cyatha-3,12-dien-14 $\beta$ -ol) and 11-O-acetylcycathin A<sub>3</sub>, new cythane metabolites from erinacine Q-producing *Hericium erinaceum*. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 68: 1786-1789
- Kenmoku H, Kato N, Shimada M, Omoto M, Mori A, Mitsuhashi W, Sassa T, 2001. Isolation of (-)-caytha-3,12-diene, a common biosynthetic intermediate of cythane diterpenoids, from an erinacine-producing basidiomycete, *Hericium erinaceum*, and its formation in a cell-free system. *Tetradron Letters*, 42: 7439-7442
- Kenmoku H, Sassa T, Kato N, 2000. Isolation of erinacine P, a new parental metabolite of cythane-xylosides, from *Hericium erinaceum* and its biomimetic conversion into erinacines A and B. *Tetrahedron Letters*, 41: 4389-4393
- Kenmoku H, Shimai T, Toyomasu T, Kato N, Sassa T, 2002. Erinacine Q, a new erinacine from *Hericium erinaceum*, and its biosynthetic route to erinacine C in the basidiomycete. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 66: 571-575
- Kimura Y, Nishibe M, Nakajima H, Hamasaki T, Shimada A, Tsuneda A, Shigematsu N, 1991. Hericerin, a new pollen growth inhibitor from the mushroom *Hericium erinaceum*. *Agricultural and Biological Chemistry*, 55: 2673-2674
- Kobayashi S, Inoue T, Anodo A, Tamanoi H, Ryu L, Masuyama A, 2012. Total synthesis and structural revision of hericerin. *The Journal of Organic Chemistry*, 77: 5819-5822
- Kobayashi S, Tamanoi H, Hasegawa Y, Segawa Y, Masuyama A, 2014. Divergent synthesis of bioactive resorcinols isolated from the fruiting bodies of *Hericium erinaceum*: total syntheses of hericenones A, B, and I, hericenols B-D, and erinacerins A and B. *Journal of Organic Chemistry*, 79: 5227-5238
- Kuwahara S, Morihiro E, Nemoto A, Hiramatsu A, 1992. Synthesis and absolute-configuration of a cytotoxic fatty-acid isolated from the mushroom, *Hericium erinaceum*. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 56: 1417-1419
- Kurz M, Peter S, Helke S, 1999. New derivatives of phthalaldehyde, process for their preparation and their use. Germany, EP0902002, 1997-12-09
- Lee EW, Shizuki K, Hosokawa S, Suzuki M, Suganuma H, Inakuma T, Li JX, Nagata T, Furukawa S, Kawagishi H, 2000. Two novel diterpenoids, erinacines H and I from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Bioscience Biotechnology and Biochemistry*, 64: 2402-2405
- Li W, Sun YN, Zhou W, Shim SH, Kim YH, 2014. Erinacene D, a new aromatic compound from *Hericium erinaceum*. *The Journal of Antibiotics*, 67: 727-729
- Li W, Zhou W, Lee DS, Shim SH, Kim YC, Kim YH, 2014. Hericirine, a novel anti-inflammatory alkaloid from *Hericium erinaceum*. *Tetrahedron Letters*, 55: 4086-4090
- Li W, Zhou W, Song SB, Shim SH, Kim YH, 2014. Sterol fatty acid esters from the mushroom *Hericium erinaceum* and their PPAR transactivational effects. *Journal of Natural Products*, 77: 2611-2618
- Ma BJ, Yu HY, Shen JW, Ruan Y, Zhao X, Zhou H, Wu TT, 2010. Cytotoxic aromatic compounds from *Hericium erinaceus*. *The journal of Antibiotics*, 63: 713-715
- Qian FG, Xu GY, Du SJ, Li H, 1990. Isolation and identification of two new pyrone compounds from the culture of *Hericium erinaceus*. *Yaoxue Xuebao*, 25: 522-525 (in Chinese)
- Saito T, Aoki F, Hirai H, Inagaki T, Matsunaga Y, Sakakibara T,



- Sakemi S, Suzuki Y, Watanabe S, Suga O, Sujaku T, Smogowicz AA, Truesdell SJ, Wong JW, Nagahisa A, Kojima Y, Kojima N, 1998. Erinacine E as a kappa opioid receptor agonist and its new analogs from a basidiomycete, *Heridium ramosum*. *The Journal of Antibiotics*, 51: 983-990
- Shen JW, Ruan Y, Ma BJ, 2009. Review: diterpenoids of macromycetes. *Journal of Basic Microbiology*, 49: 242-255
- Shimada A, Kawagishi H, Furukawa A, 1996. Cyathane derivative and inducer for nerve growth factor production containing the same as active ingredient: Japan, JP8073486. 1996-03-19
- Ueda K, Tsujimori M, Kodani S, Chiba A, Kudo M, Masuno K, Sekiya A, Nagai K, Kawagishi H, 2008. An endoplasmic reticulum (ER) stress-suppressive compound and its analogues from the mushroom *Heridium erinaceum*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16: 9467-9470
- Wang K, Bao L, Qi QY, Zhao F, Ma K, Pei YF, Liu HW, 2015. Erinacerins C-L, isoindolin-1-ones with  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity from cultures of the medicinal mushroom *Heridium erinaceus*. *Journal of Natural Products*, 78: 146-154
- Wang MX, Gao Y, Xu DD, Konishi T, Gao QP, 2014. *Heridium erinaceus* (Yamabushitake): a unique resource for developing functional foods and medicines. *Food and Function*, 5: 3055-3064
- Ward DE, Gai YZ, Qiao Q, Shen JH, 2004. Synthetic studies on cyathin diterpenes: total synthesis of (+/-)-allcyathin B<sub>3</sub>. *Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie*, 82: 254-267
- Wright DL, Whitehead CR, Sessions EH, Ghiviriga I, Frey DA, 1999. Studies on inducers of nerve growth factor: synthesis of the cyathin core. *Organic Letters*, 1: 1535-1538
- Wu J, Tokunaga T, Kondo Mitsuru, Ishigami K, Tokuyama S, Suzuki T, Choi JH, Hirai H, Kawagishi H, 2015. Erinaceolactones A to C, from the culture broth of *Heridium erinaceus*. *Journal of Natural Products*, 78: 155-158
- Yaoita Y, Danbara K, Kikuchi M, 2005. Two new aromatic compounds from *Heridium erinaceum* (Bull.:Fr.) Pers. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 53: 1202-1203
- Okamoto K, Shimada A, Shirai R, Sakamoto H, Yoshida S, Ojima F, Ishiguro Y, Sakai T, Kawagishi H, 1993. Antimicrobial chlorinateborcinol derivatives from mycelia of *Heridium erinaceum*. *Phytochemistry*, 34: 1445-1446
- Zhang P, Bau T, Bao HY, 2011. Summarization of researches on chemical composition and pharmacological activity of *Heridium* species. *Journal of Fungal Research*, 9: 54-62 (in Chinese)
- [附中文参考文献]
- 戴玉成, 杨祝良, 2008. 中国药用真菌名录及部分名称的修订. 菌物学报, 27: 801-824
- 戴玉成, 周丽伟, 杨祝良, 文华安, 图力古尔, 李泰辉, 2010. 中国食用菌名录. 菌物学报, 29: 1-21
- 钱伏刚, 徐光漪, 杜上鉴, 李敏华, 1990. 猴头菌培养物中二个新吡喃酮化合物的分离与鉴定. 药学学报, 25: 522-525
- 张鹏, 图力吉尔, 包海鹰, 2011. 猴头菌属真菌化学成分及药理活性研究. 菌物研究, 9: 54-62