

香菇药用成分及其抗肿瘤作用的研究进展

张玉军, 孔浩 王清路 (山东万杰医学院生化教研室, 山东淄博255213)

摘要 香菇是世界上著名的食用真菌之一, 其含有多种对身体有益的成分。对香菇多糖抗肿瘤的免疫调节机制及临床应用做了详细的介绍, 并对香菇中的其他成分如水溶性香菇胞外多糖、香菇发酵液、香菇蛋白、香菇水提取液、香菇嘌呤和核酸等抗肿瘤作用做了分析。

关键词 香菇; 药用成分; 抗肿瘤; 香菇多糖

中图分类号 S567.3+9 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2008)31-13697-03

Research Progress on the Medicinal Components in *Lentinus edodes* and Its Antitumor Effect

ZHANG Yujun et al (Staff Room of Biochemistry, Shandong Wanjie Medical College, Zibo, Shandong 255213)

Abstract *Lentinus edodes* is one of the famous edible fungi in the world. It contains many kinds of useful components for human body. The anti-tumor immune regulation mechanism and the clinical applications of polysaccharide from *L. edodes* were introduced in detail. And the other components of *L. edodes* such as water-soluble extracellular polysaccharide of *L. edodes*, fermentation liquid of *L. edodes*, protein of *L. edodes*, water extract from *L. edodes*, purin and nucleic acid of *L. edodes* and so on were analyzed.

Key words *Lentinus edodes*; Medicinal components; Anti-tumor; Polysaccharide of *L. edodes*

香菇是众所周知的优质食用菌, 它除了具有沁人肺腑的独特芳香外, 还有很高的食疗保健作用。现代医学研究证实, 香菇含人体所需的8种氨基酸中的7种, 还含有核酸类物质和多种维生素, 对儿童佝偻病、成人心脏病、神经炎、恶性贫血、肝硬化和坏血病等均有一定的疗效, 特别是含有一般蔬菜所缺乏的维生素D原(麦角甾醇), 被人体吸收后可转化为维生素D, 增强人体的抵抗力^[1]。此外, 香菇还能降低胆固醇。最近研究发现, 香菇能提高机体的免疫力, 能阻止癌细胞发生, 对已诱发的癌细胞亦有抑制作用。近年来, 随着现代新技术的发展, 人们从香菇中提取出香菇多糖、水溶性香菇胞外多糖、香菇发酵液、香菇蛋白、香菇水提取液和香菇嘌呤与核酸等, 并对其抗肿瘤机理进行了深入研究。

1 香菇多糖的抗肿瘤作用

香菇多糖(Lentinan, LNI) 在1969年最先由日本学者 Chihara 等从香菇子实体中提取、分离、纯化获得的天然生理活性物质^[2]。纯化的香菇多糖为白色粉末状固体, 分子量约(4~8) × 10⁵, 一级结构的-葡聚糖是由5个-(1,3)-D葡萄糖残基为主键, 2个-(1,6)-D吡喃葡萄糖苷为侧链组成。高级结构为三重螺旋, 只有高级结构的香菇多糖才有活性作用^[3]。

香菇多糖对光、热稳定, 在水中最大溶解度为3 ng/ml, 能溶解于0.5 mol/L NaOH溶液中, 溶解度可达50~100 ng/ml, 不溶于甲醇、乙醇、丙酮等有机溶剂^[4]。研究表明香菇多糖具有抗肿瘤、抗病毒、调节免疫^[5]、抗辐射^[6]等多种作用。香菇多糖对同种变异基因和原发肿瘤均具有显著的抑制作用^[7], 可防止化学因素或病毒引起的致癌作用^[8]。

1.1 抗肿瘤的免疫调节机制 有人通过香菇多糖对小鼠腹水性S180和H22两种细胞系的作用观察了解其抑瘤情况, 实验证明其具有明显的抗肿瘤作用, 在延长小鼠生存期及抑瘤效果方面均具有显著作用^[9]。接种瘤株的小鼠24 h后每只腹腔注射香菇多糖1或2 ml, 每天1次连续2周, 对S180(小鼠腹水型肉瘤细胞株)抑瘤率分别为43%、47%, 对H22

(小鼠腹水肝癌细胞株)抑瘤率分别为29%、40%。两组剂量均能延长小鼠的生存期, 与对照组相比差异显著^[10]。当剂量为0.5、2.0、5.0 g/kg时香菇多糖对S180抑瘤率分别为17%、32%、42%, 呈现出剂量依赖关系^[9]。实验还发现香菇多糖抗肿瘤作用虽与剂量有关, 但过量的香菇多糖不但不会增加作用, 反而会降低作用。香菇多糖对不同动物、不同肿瘤细胞株的抗肿瘤作用也不同, 只有在最适剂量和最佳给药时间才会显出明显活性^[11]。

1.1.1 激活淋巴细胞。淋巴细胞在体内的细胞免疫和体液免疫监视和抗肿瘤的过程中分别负担着重要作用。香菇内的许多药物成分可在体内促进上皮细胞或刀豆蛋白(ConA)诱导淋巴细胞的转化。王欣等报道了68例血液肿瘤患者使用香菇多糖后发现, 其CD4⁺亚群及NK活性比治疗组及单纯化疗组均显著提高, 而CD8⁺亚群及HLA-DR降低, CD4⁺为辅助T细胞, 具有协助体液及细胞免疫应答的作用, 发挥抗肿瘤免疫功能。CD8⁺为抑制T细胞, 而HLA-DR属MHC-II类抗原, 能与T细胞结合识别并呈递抗原^[12]。Cornella等证实HLA-DR细胞可激活CD8⁺细胞, 进而影响CD4⁺/CD8⁺比值^[13]。Hanuro等发现香菇多糖和IL-2联合抗肺转移瘤的作用可以被CD8⁺、CD4⁺抗血清所阻断, 说明其抗肿瘤作用主要是由于抗原特异区CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞所介导的^[14]。

1.1.2 激活自然杀伤细胞。自然杀伤细胞是生物体内天然存在的非特异的免疫杀伤细胞, 它在宿主的免疫监视功能中与巨噬细胞一起有着重要的抗肿瘤作用。张涛用香菇多糖经皮下给药治疗S180肿瘤细胞小鼠8 d后测得NK细胞活性明显比生理盐水组高(P < 0.05)^[15]。

1.1.3 促进细胞因子的分泌。细胞因子是指由活化的免疫细胞和某些基质细胞分泌的, 介导和调节免疫、炎症反应的小分子多肽, 是一类非特异性免疫效应物质。目前认为细胞因子包括淋巴因子、单核因子以及干扰素(IFN α/β)、集落刺激因子(CSF)、转化生长因子(TGF β1、β2、β12)等。Mrata Y的研究表明香菇多糖在调节I、II类细胞因子在体内形成稳态平衡有重要的作用, I类细胞因子刺激Th1细胞增殖, 上调机体细胞免疫反应, 辅助清除肿瘤细胞, 以IL-2、IL-12、IFN为代表; II类细胞因子刺激Th2细胞增殖, 上调体液免疫调

基金项目 山东万杰医学院资助项目。

作者简介 张玉军(1977-), 男, 山东淄博人, 讲师, 从事天然药物研究。

收稿日期 2008-09-03

节作用,以IL-4、IL-10 为代表^[16]。

1.2 抗肿瘤作用的临床应用 目前,香菇作为临床药物应用已有几年的时间,大多是香菇多糖的开发。常将香菇多糖用于恶性肿瘤的辅助治疗上,对消化道、呼吸道、泌尿系统、生殖系统肿瘤都有一定治疗作用。经过临床多年的观察,已经证实其在多种肿瘤治疗中都有着非常显著的疗效。

1.2.1 肝癌患者中的应用。将146例同期收治的中晚期肝癌患者随机分为治疗组和对照组,均行肝动脉化疗栓塞(TACE),治疗组在此基础上静滴香菇多糖(2 ng/次,2次/周),连用6个月。结果治疗组外周血NK细胞活性和T淋巴细胞亚群显著高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),sIL-2R及IL-2含量显著大于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),表明香菇多糖配合TACE可提高肝癌疗效^[17]。

1.2.2 胃癌患者中的应用。选择胃癌晚期或术后复发患者200例分组对比,观察组用化疗药物加香菇多糖,对照组单纯用化疗药物,进行比较观察。化疗期间对部分免疫指标检验观察,结果表明,加用香菇多糖的观察组110例病人缓解率明显高于对照组($P < 0.05$),其中完全缓解25例,部分缓解44例。患者的部分免疫指标也有明显提高。表明香菇多糖能提高对胃癌化疗的疗效和患者的部分细胞免疫功能,是治疗晚期胃癌的理想辅助药物^[18]。

1.2.3 肺癌患者中的应用。观察香菇多糖合并化疗治疗晚期非小细胞肺癌的治疗效果。选择104例患者随机分为2组,治疗组56例为香菇多糖合并化疗组,对照组48例为单用化疗组。结果表明,治疗组完全缓解2例,部分缓解28例,无变化16例,进展10例,总有效率53.6%;对照组完全缓解1例,部分缓解19例,无变化19例,进展9例,总有效率为41.7%,两组疗效有显著性差异($P < 0.05$)。2组T淋巴细胞中的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值及NK细胞活性治疗前后比较均有显著性差异($P < 0.05$)。两组各种毒副作用差异不显著。结果显示:非小细胞肺癌患者化疗合并应用香菇多糖有改善机体免疫状况的作用,并可能提高化疗的缓解率^[19]。

1.2.4 预防肿瘤术后转移或复发时的应用。香菇多糖在手术前后抗肿瘤转移和复发的作用在动物实验中显示,术前或术后应用香菇多糖能抑制DBA/2MC.CS.T和C3HM MH34系转移瘤结节的形成^[20]。香菇多糖和IL-2联合抗肿瘤作用更为显著,在DBA/2MC.CS.T系表现了较强的抗肿瘤转移复发的机制可能与下述推理有关:术前用药使部分原发灶肿瘤细胞死亡及诱导肿瘤抗原特异性记忆细胞;术后用药进一步诱导了肿瘤抗原特异性记忆细胞的扩增;激活的记忆细胞发挥抗微转移灶的抗肿瘤活性,肿瘤抗原特异细胞的获得是预防转移最重要的特征^[14]。

2 水溶性香菇胞外多糖的抗肿瘤作用

水溶性香菇胞外多糖(HEP)是由香菇菌丝发酵上清液中提取到的一种不同于LNT的水溶性胞外多糖。其基本结构是以-1,4键连接为主链,具有-1,6键为支链的甘露聚糖。周卫东等研究表明,水溶性香菇胞外多糖具有较强的免疫增效作用,它能有效促进正常小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能,显著提高T淋巴细胞的百分含量,对小鼠体液免疫也有促进作用,是一种免疫增效剂。水溶性香菇胞外多糖对S180

肉瘤的抑制率达39.7%,并能显著延长荷瘤(EAC)小鼠的存活时间,延长率达40.5%^[21]。

3 香菇发酵液的抗肿瘤作用

香菇发酵液是由香菇真菌菌丝通过发酵而得到的液体。其特点是:把香菇子实体作为研究对象,子实体的生长周期约为10个月,获得香菇的药用成分费时费力,而采用生物工程发酵技术进行香菇菌丝发酵其发酵液中含有的多糖和氨基酸成分与子实体相似,但其发酵周期只需要5~7d,为工业化生产奠定了基础。

黄敏等在香菇菌丝发酵液的研究中发现:香菇菌丝发酵液对MH34、X5563、Ca761/L、YAG1、H22和K562等肿瘤细胞的抑瘤率达76.7%~100%,用发酵液治疗的荷瘤小鼠存活率与对照组相比也明显延长^[22]。这些结果说明香菇发酵液具有明显的体内、外抗肿瘤的作用。唐粉芳还发现:饲喂了香菇发酵液2个月后的老鼠,其巨噬细胞吞噬率和吞噬指数分别提高了192.9%和108.7%,与对照组相比,均有极显著差异($P < 0.01$)。胸腺和脾脏是机体重要的淋巴器官,对机体的细胞免疫力有重要的影响。它们的重量变化可反映出免疫细胞的增殖数量及机体免疫功能的变化情况。实验结果显示,香菇发酵液对胸腺和脾脏均有显著的增重(49.0%、45.7%)作用,与对照组相比有极显著性差异($P < 0.01$)^[23],也证实了黄敏等^[22]的实验结果。

4 香菇蛋白的抗肿瘤作用

黄敏等自1990年开始利用生物工程发酵技术,进行了一系列香菇菌丝发酵液的抗肿瘤作用的研究。通过对香菇发酵液的体内、外抗肿瘤实验发现此发酵液既具有体内抗肿瘤作用,亦具有体外直接杀伤肿瘤细胞作用^[22,24]。对发酵液中多糖进行提取,并运用同样抗肿瘤实验方法发现:此多糖具有通过免疫调节实现其体内抗肿瘤作用,而无体外直接抗肿瘤作用^[25],这与其他学者对香菇子实体提取的多糖研究相一致。由此,他们猜测发酵液中一定有某种成分具有体外的直接杀伤肿瘤细胞的作用。然后,戴兵等将初步提取得到的香菇菌丝发酵液中的多种蛋白复合物加入到U14(小鼠腹水型宫颈癌细胞株)的细胞培养液中,利用MTT法观察到这种复合蛋白具有对体外培养的U14直接的细胞毒作用,明显抑制肿瘤细胞的生长,并且抑瘤率随作用时间和浓度的增加而升高。用流式细胞仪分析作用后的U14细胞,发现肿瘤细胞被有效地阻滞于S期,而不向G2/M期发展。蛋白又于体外诱导出肿瘤细胞的凋亡,电镜下可见凋亡小体。这些证实了香菇蛋白具有体外的直接抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡而杀伤肿瘤的作用^[26]。而赵臣光等对杨树菇蛋白 α 体外培养肿瘤细胞株的杀伤活性的研究,再次证明了具有直接体外抗肿瘤作用的蛋白成分在药用真菌中的真实存在性。实验中又将蛋白注射到U14荷瘤小鼠体内,结果显著延长了U14荷瘤小鼠的生存时间。观察到荷瘤小鼠的免疫细胞NK细胞和淋巴细胞活性均有提高,并且细胞因子IL-2和IFN- γ 分泌增加,这都表明这种蛋白复合物具有明显的体内提高小鼠的免疫力并抗肿瘤的作用^[27-28]。Vetvicka V也认为香菇蛋白在体内可刺激巨噬细胞合成与分泌IL-1、IL-6及TNF- α ,并通过CP3受体提高NK细胞活性^[29]。

5 香菇水提取液的抗肿瘤作用

香菇水提取液是以蒸馏水浸泡香菇子实体粉末的滤液,用含小牛血清的培养液配成生药浓度, G6 漏斗抽滤除菌而得的香菇药液。郭原健等用 SOS 呈色法和 Ames 实验法观察了香菇水提取液对丝裂霉素 C (MMC) 和紫外线 (UV) 诱导大肠杆菌 PQ35 SOS 反应的抑制和对 N 甲基 N 硝基 N 亚硝基胍 (MNNG)、苯并 a (BaP)、黄曲霉素 B1 (AFB1) 诱导鼠伤寒沙门氏菌 TA98、TA100 回复突变的抑制作用。结果表明香菇水提取液能够抑制直接和间接的致突变物,并有剂量反应关系。但不能抑制 DNA 损伤后诱导的 SOS 反应,香菇水提取液是复杂的混合物,其中除香菇多糖外的其他抗致突变的有效成分还有待研究^[30]。

6 香菇 呤和核酸的抗肿瘤作用

香菇 呤 (eritaderine) 是 20 世纪 60 年代日本科学家在进行香菇研究过程中从香菇水提取物中分离到的一种生物碱,其分子结构已经得到证实。香菇 呤有降血浆胆固醇的作用,经大鼠实验证明香菇 呤能明显降低大鼠的血浆、肝胆和肾上腺中的胆固醇,但未发现有提高免疫和抗肿瘤作用^[31]。香菇核酸的研究较少,对它的生理功能了解不多。

综上所述,通过实验研究及临床观察,香菇的有效成分对机体的免疫功能和抗肿瘤等方面的作用是较为肯定的。但是香菇的组分较多,其抗肿瘤生物学活性差异也较大,尤其是在香菇各种成分的分离、提取及纯化、化学结构与抗肿瘤药理作用之间的关系方面,还有很多工作需要做。香菇抗肿瘤研究正在从细胞向分子水平、基因水平深入,由一种结构成分应用向多种成分、细胞因子、肿瘤杀伤效应细胞、放化疗的联合应用深入。相信在不久的将来,香菇抗肿瘤的药用成分将可能作为一类高效低毒的抗肿瘤药物出现,必将在很大程度上推动肿瘤治疗与临床的发展,为人类健康做出巨大贡献。

参考文献

- [1] 石明生,袁桂英,焦镭,等.黑麦仁香菇营养酱的研制[J].中国酿造,2004(3):31-32.
- [2] 景军.香菇多糖对人体作用的研究与应用[J].中国食品卫生杂志,2001,13(2):46-47.
- [3] CHIHARA G, HAMURO J, MAEDA Y, et al. Fraction and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially Lentinan from *Lentinus edodes* [J]. *Cancer Res*, 1970, 30:2776-2781.
- [4] 芮菁.香菇多糖的药理作用和临床应用概况[J].天津药学,2000,12(1):35-37.
- [5] 罗祎,李东.香菇多糖的研究进展[J].食品与发酵工业,2000,26(4):63-66.
- [6] KANAI KXONDO E, JACQUES P J. Immunopotentiality effect of fungal glucans as revealed by frequent relapse of psychomotor relapse in mouse experimental tuberculosis [J]. *Jpn J Med Sci Biol*, 1980, 30:283-288.

(上接第13659页)

该文研究的花鱼骨在形态上无法区分性染色体与常染色体,这是否与其性染色体处于进化的原始状态有关,仍尚待研究。

参考文献

- [1] 乐佩琦.花鱼骨属鱼类的分类整理 鲤形目:鲤科[J].动物分类学报,1995,20(1):116-123.
- [2] 韩荣成,岳永生,姜中伸.鱼类染色体核型分析方法概述[J].水利渔业,2003,23(5):38-40.

- [7] ZAKANY J, CHIHARA G, FACHET J. Effect of lentinan on tumor growth in murine allogeneic and syngeneic hosts [J]. *Int J Cancer*, 1980, 25(3):371-376.
- [8] SUGA T, SHIO T, MAEDA Y Y. Antitumor activity of lentinan in murine syngeneic and autochthonous hosts and its suppressive effect on 3-methylcholanthrene induced carcinogenesis [J]. *Cancer*, 1980, 44(11):5132-5137.
- [9] 马占好,文海芳,蔡玉琴,等.香菇多糖对小鼠腹水型 S180、H22 抑瘤作用的实验研究[J].实用肿瘤学杂志,1996,10(4):7-8.
- [10] 李盟军,吴达龙,吴德政,等.蘑菇多糖对小鼠 S180 肉瘤抗瘤效应的初步研究[J].免疫学杂志,1997,13(4):243-246.
- [11] 袁静,王平全.香菇多糖抗肿瘤作用的研究进展[J].中国药房,1999,10(5):233-234.
- [12] 王欣,韩永涛,王本杰,等.香菇多糖对恶性血液病患者免疫功能的调控作用[J].山东医科大学学报,1999(1):53-54.
- [13] GORNELLA M, WEACND A, GORONZY J. Short analytic review: Functional domains on MLA DR molecules chin [J]. *Immunopathol*, 1994, 70:91-94.
- [14] HAMURO J, TAKAISUKI F, SUGA T. Synergistic antitumor effects of lentinan and interleukin 2 with pre and post-operative treatment [J]. *Jpn J Cancer Res*, 1994, 85:1288-1297.
- [15] 张涛,柳朝阳,魏凤香,等.香菇多糖对小鼠免疫功能的影响[J].黑龙江医药科学,2003,26(6):108-109.
- [16] MURATA Y, SHIMAMURA T. The skewing to Th1 induced by lentinan is directed through the distinctive cytokine production by macrophages with elevated intracellular glutathione content [J]. *J Int Immunopharmacol*, 2002, 2(5):673-689.
- [17] 赵小茜,谭艳蓉.香菇多糖配合 TACE 治疗中晚期肝癌临床效果观察[J].山东医药,2005,45(32):37-38.
- [18] 孙卫国,张学东.香菇多糖用于晚期或复发胃癌的疗效观察[J].医药论坛杂志,2003,24(23):19-21.
- [19] 陈占红,叶魏武,李铁,等.香菇多糖合并化疗治疗晚期非小细胞肺癌[J].广西中医学院学报,2003,6(3):15-17.
- [20] SUP T, YOSHIMAMA T, TSUCHIYA Y, et al. Reversion of tumor prevention of tumor metastasis and recurrence of DBA/2M/GST fibrosarcoma, MH134 hepatoma and other murine tumor using lentinan [J]. *Int J Immunother*, 1989, 5:134-187.
- [21] 周卫东,刘如林,邢邦华,等.深层发酵香菇水溶性胞外多糖的生物学活性[J].菌物系统,1997,16(3):202-207.
- [22] 黄敏,宁安红,张卓然,等.香菇 C91-3 菌发酵液小鼠体内外抗肿瘤作用的研究[J].中国微生态学杂志,1996,8(3):38-40.
- [23] 唐粉芳,金宗旅,王磊,等.香菇发酵液对小鼠抗衰老及增强免疫功能的评价[J].北京联合大学学报,1994,8(1):9-12.
- [24] 黄敏,宁安红,张卓然,等.病毒免疫治疗小鼠 H22 腹水瘤的研究.对肿瘤细胞膜抗原的观察[J].大连医科大学学报,1994(3):169-171.
- [25] HUANG M. Studies on antitumor effects of extract from C91-3 lentinus fermentative liquid [M]. 13th Asia Pacific CANCER Conference Penang Malaysia, 1996:499-502.
- [26] 戴兵,黄敏,丁安红,等.香菇 C91-3 菌丝发酵液蛋白抑制小鼠宫颈癌细胞株 U14 生长及诱导凋亡的实验研究[J].浙江医学,2004,26(9):656-658.
- [27] ZHAO C G, SUN H, TONG X, et al. Antitumor lectin from Edible Mushroom *Agaricus bisporus* [J]. *Biochem J*, 2003, 374:321-327.
- [28] SUN H, ZHAO C G, TONG X, et al. A lectin with mycelial differentiation and anti-phytovirus activities from the edible mushroom *Agaricus bisporus* [J]. *J Biochem Mol Biol*, 2003, 36(2):214-222.
- [29] VEJNICKA V. Activation of antitumor immunity by intratumor injection of biological preparations [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2003, 30(11):1555-1558.
- [30] 郭原健,李国华,贾继峰,等.香菇水提取液体外抗致突变作用[J].癌变·畸变·突变,1995,7(4):224-226.
- [31] SHIMADA Y, YAMAKAWA A. Effects of dietary eritaderine on the liver microsomal Delta6-desaturase activity and its mRNA in rats [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2003, 67(6):1258-1266.

[3] LEVAN A, FREDGE K, SANDBERG A A. Nonrandomness for centromeric position on chromosomes [J]. *Heredity*, 1964, 52(2):201-220.

- [4] 任修海,崔建勋,余其兴.六种鲤科鱼类核仁组织者区的研究[J].遗传,1993,15(4):11-13.
- [5] 常重杰,杜启艳,卢龙斗,等.鲈亚科三种鱼银染核型的比较研究[J].河南师范大学学报,1995,23(4):66-68.
- [6] 毛连菊,李雅娟.5种海水鱼类染色体的组型分析[J].大连水产学院学报,2002,17(2):109-113.
- [7] 小岛吉雄.鱼类细胞遗传学[M].林义浩,译.广州:广东科学技术出版社,1990:8-33.
- [8] 杨东,余来宁.鱼类性别与性别鉴定[J].水生生物学报,2006,30(2):221-227.