

树舌灵芝三萜和杂萜化合物及其药理作用研究进展

邹录惠¹, 邱平^{1*}, 张寒翠², 熊桂玉¹, 谢集照^{2*}

1 广西维威制药有限公司, 广西 南宁 530031

2 广西医科大学药学院 广西生物活性分子研究与评价重点实验室, 广西 南宁 530021

摘要: 树舌灵芝 *Ganoderma applanatum* 是我国重要的药用真菌之一, 在我国及东亚地区均有广泛的药用历史和临床应用。长期以来以羊毛甾烷型三萜为基本骨架的四环三萜类化合物被认为是树舌灵芝真菌主要的次级代谢产物和功能成分。树舌灵芝三萜化合物种类繁多, 其中 7,8-环氧-9(11)-烯-12-酮-灵芝三萜是树舌灵芝区别于灵芝属其他真菌的特征性次生代谢产物之一。近年来, 随着各种类型杂萜不断被发现, 表明杂萜是树舌灵芝中另一大类重要的次级代谢产物。它们的结构新颖多样, 主要类型为含 10 个碳原子长链的杂萜、含内酯基团的杂萜、含 5/6/7 元碳环的杂萜、含桥环的杂萜、含氮原子杂萜及二聚体杂萜。不同的结构特征决定了树舌灵芝化合物的药理活性也多种多样。这些化合物具有护肝、促进血管生成、保护神经系统、抑制脂肪细胞分化、抗炎、抑菌等药理活性。本文整理了文献报道的树舌灵芝中天然来源的 98 个灵芝三萜化合物和 67 个杂萜化合物的结构及药理活性, 旨在为树舌灵芝的深入研究和开发利用提供参考。

关键词: 树舌灵芝; 三萜; 杂萜; 药理活性

[引用本文]

邹录惠, 邱平, 张寒翠, 熊桂玉, 谢集照, 2025. 树舌灵芝三萜和杂萜化合物及其药理作用研究进展. 菌物学报, 44(3): 240222
Zou LH, Qiu P, Zhang HC, Xiong GY, Xie JZ, 2025. Research progress of the pharmacological effects of triterpenoids and meroterpenoids from *Ganoderma applanatum*. Mycosystema, 44(3): 240222

资助项目: 广西自然科学基金(2023GXNSFAA026286); 国家自然科学基金(81560627)

This work was supported by the Guangxi Natural Science Foundation (2023GXNSFAA026286) and the National Natural Science Foundation of China (81560627).

*Corresponding authors. E-mail: QIU Ping, 1635430794@qq.com; XIE Jizhao, xiejizhao@gxmu.edu.cn

Received: 2024-08-02; Accepted: 2024-11-05

Research progress of the pharmacological effects of triterpenoids and meroterpenoids from *Ganoderma applanatum*

ZOU Luhui¹, QIU Ping^{1*}, ZHANG Hancui², XIONG Guiyu¹, XIE Jizhao^{2*}

1 Guangxi Weiwei Pharmacy Co. Ltd., Nanning 530031, Guangxi, China

2 Guangxi Key Laboratory of Bioactive Molecules Research and Evaluation, Pharmaceutical College, Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China

Abstract: *Ganoderma applanatum* is one of the important medicinal fungi found in China, with a long history of medicinal and clinical application in China and East Asia. *Ganoderma* triterpenes are tetracyclic derivatives of lanostane, and they have been considered to be the main secondary metabolites and functional components of *G. applanatum*. *Ganoderma* triterpenoids have various chemical structures, and 7,8-epoxy-9(11)-ene-12-oxo-ganoderma triterpenoid is one of the characteristic secondary metabolites that distinguish *G. applanatum* from other species in this genus. With the recent continued discovery of various types of meroterpenoids, it has been shown that these compounds are another important kind of secondary metabolites in *G. applanatum*. They possess novel and diverse structures, including 10-carbon-chain, lactone-containing, pentacyclic/hexacyclic/heptacyclic, bridged, nitrogen-containing and dimeric meroterpenoids. Their different structural features determine the diverse pharmacological activities of *G. applanatum*. In addition, these compounds have been reported to have liver-protecting, angiogenesis-promoting, neuroprotective, anti-adipogenic, anti-inflammatory as well as antibacterial pharmacological activities. This article summarizes the structures and pharmacological activities of 98 naturally occurring triterpenoids and 67 meroterpenoids reported in the literature, aiming at providing a reference for further studies and development of *G. applanatum*.

Keywords: *Ganoderma applanatum*; triterpenoids; meroterpenoids; pharmacological effects

树舌灵芝 *Ganoderma applanatum* (Pers.) Pat. 隶属于灵芝科 Ganodermataceae 灵芝属 *Ganoderma* (戴玉成和杨祝良 2008; 崔宝凯等 2023)。树舌灵芝广泛分布于我国温带和暖温带地区,是一种兼性寄生菌(图力古尔和戴玉成 2004; 吴兴亮等 2004; Cui *et al.* 2006; 林志彬 2015; Wu *et al.* 2022; 武英达等 2022; 徐维启等 2023; Yuan *et al.* 2023; Cui *et al.* 2024; Zhao *et al.* 2024)。树舌灵芝味微苦,性平,归脾、胃经,具有祛风除湿、清热、止痛、化积、止血和化痰的功效,民间主要用其治疗急性和慢性肝炎、消化性溃疡、早期肝硬化和风湿性肺结核等疾病(应建浙

等 1987; Wu *et al.* 2019)。

长期以来多糖和三萜被认为是树舌灵芝真菌主要的次级代谢产物和功能成分(滕李铭等 2021; Teng *et al.* 2023; 邵泓杰等 2024)。尽管树舌灵芝多糖具有抗肿瘤、提高免疫力的功效,但是其复杂的构型和连接位置的多样性严重阻碍了多糖的结构解析和人工合成,限制了其在药物研发市场上的应用,因此目前三萜化合物仍是树舌灵芝药效物质基础研究的重点和热点。近年来从树舌灵芝子实体中陆续分离得到一系列的杂萜化合物,其结构新颖多样、生物活性良好且广泛(Peng & Qiu 2018),这引起药物化学家和药

理学家的注意。因此本文对已报道的树舌灵芝三萜与杂萜的化学结构及其药理活性进行综述,为今后树舌灵芝化学成分研究及药用价值开发提供参考。

1 树舌灵芝中化合物研究

1.1 树舌灵芝中三萜化合物

目前从树舌灵芝子实体中分离得到的三萜化合物的结构特征包括:(1)化合物类型是高度氧化的羊毛甾烷型四环三萜(图 1),碳骨架结构多变,可能发生降碳、开环或重排,按所含碳原子数目可将骨架分为 C_{30} 和 C_{24} 两种;(2)母核 C-3 位多为羟基或羰基, C7-C8 位多脱氢氧化形成环氧、C8-C9 位脱氢形成双键或和 C9-C11 形成共轭双键;(3)侧链被一定程度氧化,大部分有羧基(邵泓杰等 2024)。具有羧基的灵芝三萜也被称为灵芝酸性三萜或灵芝酸,而无羧基的灵芝三萜则被称为灵芝中性三萜。目前从树舌灵芝子实体中分离得到 98 个灵芝三萜,包括 85 个酸性三萜, 13 个中性三萜。

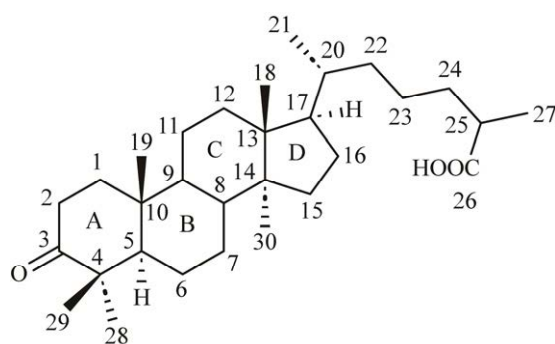


图 1 典型灵芝三萜的碳架结构

Fig. 1 The typical carbon skeleton of ganoderic triterpenoid.

1.1.1 7,8-环氧-9(11)-烯-12-酮-灵芝三萜

此类化合物的母核 C7-C8 之间脱氢氧化形成环氧、C9-C11 间脱氢形成双键、C-12 位被羰基取代的一类灵芝三萜。这类化合物的 C-3 和 C-23 位常被羰基或羟基取代,侧链 C-26 被氧化为羧基。氧原子与 C-7、C-8 形成的三元环氧环

存在两种立体构型,即 $7\alpha,8\alpha$ -环氧和 $7\beta,8\beta$ -环氧。结合报道总结这两种构型的核磁数据,发现有明显的差别,其中 $7\alpha,8\alpha$ -环氧构型的 ^1H NMR 谱中, H-7 裂分为双峰(d), 偶合常数(J)为 3.9–4.2 Hz, ^{13}C NMR 谱中高场区存在 C-7 (δ_{C} 62–64)和 C-8 (δ_{C} 64–67) 2 个特征信号; $7\beta,8\beta$ -环氧构型的 ^1H NMR 谱中, H-7 裂分为双峰(d), 偶合常数(J)为 6.0–6.2 Hz; ^{13}C NMR 谱中高场区存在 C-7 (δ_{C} 57–59)和 C-8 (δ_{C} 60–64) 2 个特征信号。目前从树舌灵芝中分离得到了 39 个该类化合物,其中 12 个 $7\alpha,8\alpha$ -环氧-9(11)-烯-12-酮-灵芝三萜化合物, 27 个 $7\beta,8\beta$ -环氧-9(11)-烯-12-酮-灵芝三萜化合物,具体信息见表 1,化学结构见图 2。查阅近 10 年相关文献发现,除了从 *G. ellipsoideum* 和 *G. casuarinicola* 分离得到少量该构型三萜外,大都从树舌灵芝中分离得到(Baby et al. 2015; 邵泓杰等 2024),可认为是树舌灵芝区别于灵芝属其他真菌的特征性次生代谢产物之一。

1.1.2 7-酮(羟)-8(9)-烯-11-酮-灵芝三萜

该类型的特征是灵芝三萜母核 C-7 位被酮(羟基)取代、C8-C9 形成双键及 C-11 位被酮取代的灵芝三萜称为 7-酮(羟)-8(9)-烯-11-酮-灵芝三萜。这类化合物的 C-3 和 C-23 位常被羰基或羟基取代,侧链 C-26 被氧化为羧基。目前从树舌灵芝中分离得到了 29 个该类化合物,具体信息见表 2,化学结构见图 3。

1.1.3 其他结构灵芝三萜

目前还从树舌灵芝中分离得到 10 个 7-酮-8-羟基-9(11)-烯-12-酮-灵芝三萜化合物(69–78)、3 个 7-羟基-7,9(11)-二烯-12-酮-灵芝三萜化合物(79、80、82)、9 个 7-羟基-8-烯-灵芝三萜化合物(81、83–90)以及 8 个其他取代的灵芝三萜化合物(91–98),具体信息见表 3,化学结构见图 4。

灵芝酸侧链 C-26 的羧基较为活泼,可以发生酯化反应产生天然的灵芝酸酯。从树舌灵芝分离得到了 10 个灵芝酸甲酯(18、21、22、24、26、28、48、67、71、73),灵芝酸侧链 C-26 羧基容

易与分子内其他碳上取代的羟基发生酯化得到 11 个灵芝酸内酯(10–12、34、42、43、44–47、68), 而且化合物 34、44–47、68 的 C-23 与 C-12 通过氧原子连接, 形成了特殊的螺环缩酮结构。

从树舌灵芝中分离得到的三萜化合物, 其羊毛甾烷三萜母核有时会发生开环或重排, 产生不同的骨架。例如化合物 56、57 的 C-11 和 C-12 间插入了 1 个氧原子, 形成七元酸酐; 化合物

表 1 树舌灵芝中 7,8-环氧-9(11)-烯-12-酮-灵芝三萜化合物

Table 1 7,8-epoxy-9(11)-ene-12-oxo-ganoderic triterpenoids in *Ganoderma applanatum*

编号 No.	化合物名称 Compound names	分子式 Formulas	分子量 Molecular weight	参考文献 References
1	Applanoxidic acid A	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	512.64	Chairul & Hayash 1994
2	Applanoxidic acid B	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	512.64	Chairul & Hayash 1994
3	Applanoxidic acid E	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	512.64	Chairul & Hayash 1994
4	Applanoxidic acid F	C ₃₀ H ₃₈ O ₇	510.63	Chairul & Hayash 1994
5	Applanoxidic acid C	C ₃₀ H ₃₈ O ₈	526.63	Chairul & Hayash 1994
6	Applanoxidic acid D	C ₃₀ H ₄₀ O ₈	528.64	Chairul & Hayash 1994
7	Applanoxidic acid G	C ₃₀ H ₄₀ O ₈	528.64	Chairul & Hayash 1994
8	Applanoxidic acid H	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	530.66	Chairul & Hayash 1994
9	Ganoapplan B	C ₃₀ H ₃₄ O ₇	506.59	Peng <i>et al.</i> 2023a
10	Ganoapplanoid Q	C ₃₁ H ₄₂ O ₇	526.67	Su <i>et al.</i> 2020
11	Applanlactone B	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	512.64	Peng <i>et al.</i> 2019
12	Applanlactone C	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	512.64	Peng <i>et al.</i> 2019
13	Ganoapplanoid G	C ₃₀ H ₄₀ O ₉	544.64	Su <i>et al.</i> 2020
14	Ganoapplanoid H	C ₃₀ H ₃₈ O ₉	542.63	Su <i>et al.</i> 2020
15	Ganoapplanoid I	C ₃₀ H ₄₀ O ₉	544.64	Su <i>et al.</i> 2020
16	Elfvingic acid C	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	530.66	Su <i>et al.</i> 2020
17	Ganoapplanoid C	C ₃₀ H ₄₀ O ₉	544.64	Su <i>et al.</i> 2020
18	Methyl ganoapplanoid C	C ₃₁ H ₄₂ O ₉	558.67	Su <i>et al.</i> 2020
19	Ganoapplanoid B	C ₃₀ H ₄₀ O ₉	544.64	Su <i>et al.</i> 2020
20	Applanoid I	C ₃₀ H ₄₂ O ₉	546.66	Su <i>et al.</i> 2022
21	Methyl ganoapplaniate D	C ₃₁ H ₄₄ O ₈	544.68	Li <i>et al.</i> 2018
22	Methyl ganoapplaniate E	C ₃₁ H ₄₂ O ₈	542.67	Li <i>et al.</i> 2018
23	Ganoapplanic acid F	C ₃₀ H ₃₈ O ₈	526.63	Li <i>et al.</i> 2018
24	Applanoxidic acid G methyl ester	C ₃₁ H ₄₂ O ₈	542.67	Li <i>et al.</i> 2018
25	Elfvingic acid B	C ₃₀ H ₄₀ O ₈	528.64	Li <i>et al.</i> 2018
26	Methyl applaniate B	C ₃₁ H ₄₂ O ₈	542.67	Luo <i>et al.</i> 2020
27	Gibbosic acid A	C ₃₀ H ₃₈ O ₈	526.63	Luo <i>et al.</i> 2020
28	Ganoapplanoid J	C ₃₁ H ₃₈ O ₉	554.64	Su <i>et al.</i> 2020
29	Gibbosic acid E	C ₃₀ H ₃₆ O ₉	540.61	Su <i>et al.</i> 2020
30	Ganoapplanoid F	C ₂₉ H ₃₈ O ₉	530.61	Su <i>et al.</i> 2020
31	Ganoapplanoid E	C ₃₀ H ₃₈ O ₈	526.63	Su <i>et al.</i> 2020
32	Applanic acid C	C ₃₀ H ₃₈ O ₇	510.63	Peng <i>et al.</i> 2019
33	Applanic acid E	C ₃₀ H ₃₈ O ₈	526.63	Luo <i>et al.</i> 2020
34	Ganoapplanilactone C	C ₃₀ H ₃₈ O ₇	510.63	Li <i>et al.</i> 2018
35	Ganoapplanoid K	C ₂₄ H ₃₀ O ₅	398.49	Su <i>et al.</i> 2020
36	Ganoapplanoid L	C ₂₄ H ₂₈ O ₅	396.48	Su <i>et al.</i> 2020
37	Applanone D	C ₂₄ H ₃₄ O ₅	402.52	Su <i>et al.</i> 2020
38	16,17-dehydroapplanone E	C ₂₄ H ₂₈ O ₅	396.45	Luo <i>et al.</i> 2020
39	Applanone E	C ₂₄ H ₃₂ O ₅	400.51	Peng <i>et al.</i> 2019

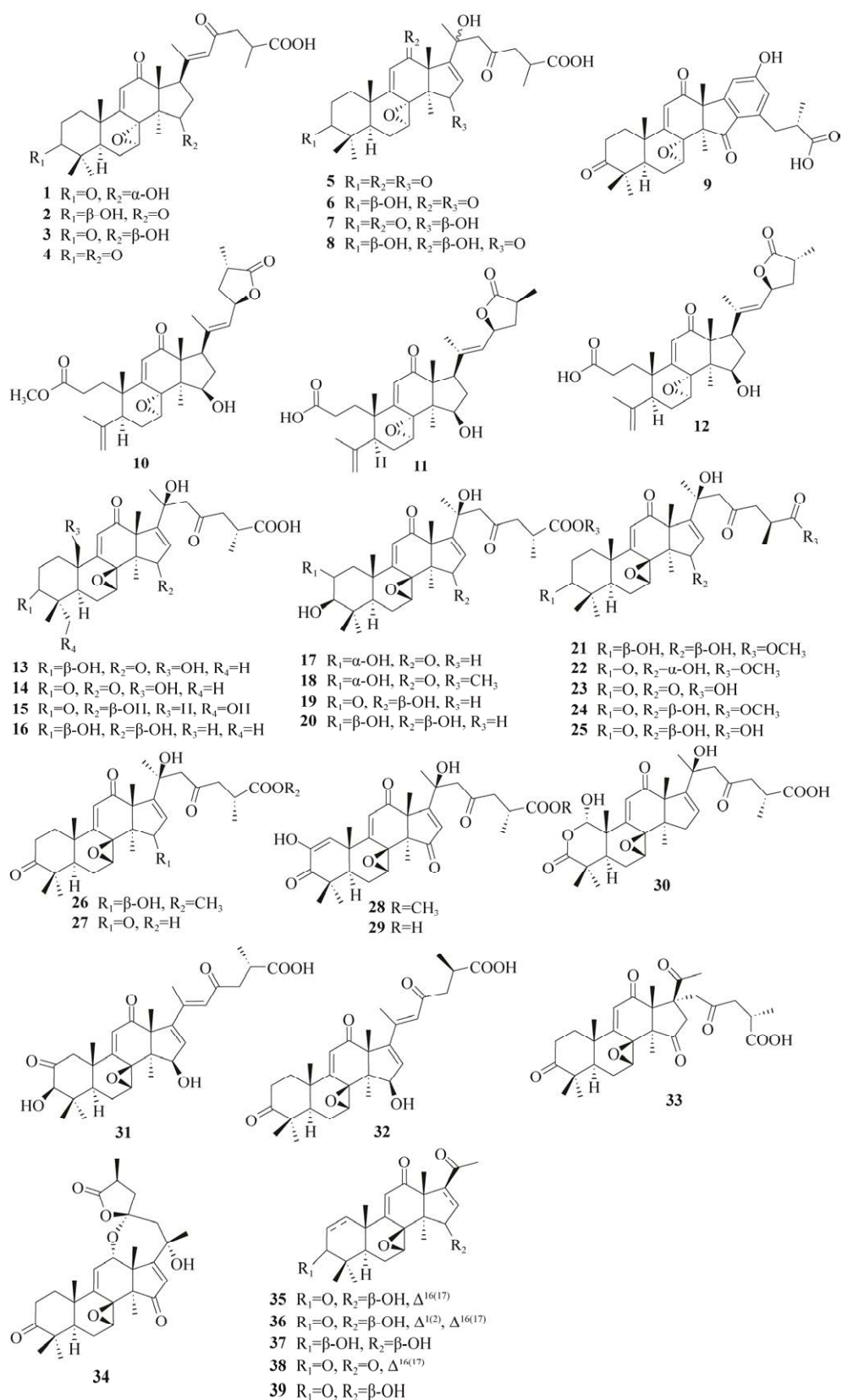


图 2 7,8-环氧-9(11)-烯-12-酮-灵芝三萜化合物的结构

Fig. 2 Chemical structures of 7,8-epoxy-9(11)-ene-12-oxo-ganoderic triterpenoids.

表 2 树舌灵芝中的 7-酮(羟)-8(9)-烯-11-酮-灵芝三萜化合物

Table 2 7-oxo (hydroxy)-8(9)-ene-11-oxo-ganoderic triterpenoids in *Ganoderma applanatum*

编号 No.	化合物名称 Compound names	分子式 Formulas	分子量 Molecular weight	参考文献 References
40	Ganodericacid AP3	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	530.65	Wang & Liu 2008
41	Applandiketone A	C ₃₀ H ₄₀ O ₉	544.63	Gao <i>et al.</i> 2021
42	Applanaic acid C	C ₃₀ H ₄₀ O ₈	528.63	Chen <i>et al.</i> 2021
43	Applandiketone B	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	514.65	Gao <i>et al.</i> 2021
44	Ganoapplanoid A	C ₃₀ H ₄₀ O ₈	528.63	Su <i>et al.</i> 2020
45	Ganoapplanoid B	C ₃₀ H ₄₀ O ₈	528.63	Su <i>et al.</i> 2020
46	Ganoapplanilactone A	C ₃₀ H ₃₈ O ₈	526.62	Su <i>et al.</i> 2020
47	Austrolactone	C ₃₀ H ₄₀ O ₈	528.63	Su <i>et al.</i> 2020
48	Ganoderenicfy A	C ₃₁ H ₄₄ O ₈	544.68	Jiang <i>et al.</i> 2022
49	Ganoderenicfy B	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	530.65	Jiang <i>et al.</i> 2022
50	Ganoderenic acid G	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	512.63	Wang & Liu 2008
51	Applanaic acid A	C ₃₀ H ₄₀ O ₈	528.63	Chen <i>et al.</i> 2021
52	Applanoid H	C ₃₀ H ₄₀ O ₈	528.64	Su <i>et al.</i> 2022
53	Applanaic acid B	C ₃₀ H ₃₈ O ₈	526.62	Chen <i>et al.</i> 2021
54	Applanoid F	C ₃₀ H ₄₂ O ₉	546.65	Su <i>et al.</i> 2022
55	Applanoid G	C ₃₀ H ₃₆ O ₈	524.61	Su <i>et al.</i> 2022
56	Applanhydride A	C ₃₀ H ₃₈ O ₁₀	558.62	Gao <i>et al.</i> 2021
57	Applanhydride B	C ₂₄ H ₂₈ O ₇	428.47	Gao <i>et al.</i> 2021
58	3 β -acetyloxy-lucidone H	C ₂₆ H ₃₆ O ₆	444.56	Shi <i>et al.</i> 2022
59	25-methoxy-11-oxo-ganoderiol D	C ₃₁ H ₄₈ O ₆	516.71	Shi <i>et al.</i> 2022
60	Ganoderic acid A	C ₃₀ H ₄₄ O ₇	516.67	Jiang <i>et al.</i> 2022
61	3 β ,7 β ,20,23-tetrahydroxy-11,15-dioxolanosta-8-en-26-oic acid	C ₃₀ H ₄₆ O ₈	534.68	Shim <i>et al.</i> 2004
62	7 β ,20,23-trihydroxy-3,11,15-trioxolanosta-8-en-26-oic acid	C ₃₀ H ₄₆ O ₇	518.68	Shim <i>et al.</i> 2004
63	Ganoderenic acid A	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	514.65	Wang & Liu 2008
64	Ganoderenic acid B	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	514.65	Wang & Liu 2008
65	Ganoderenic acid D	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	512.63	Wang & Liu 2008
66	7 β ,23-dihydroxy-3,11,15-trioxolanosta-8,20E(22)-dien-26-oic acid	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	514.65	Shim <i>et al.</i> 2004
67	7 β -hydroxy-3,11,15,23-tetraoxolanosta-8,20E(22)-dien-26-oic acid	C ₃₁ H ₄₂ O ₇	526.66	Shim <i>et al.</i> 2004
68	Ganoapplanilactone B	C ₃₀ H ₃₈ O ₈	526.62	Li <i>et al.</i> 2018

10–12 的 C-3 和 C-4 间断裂开环, C-3 氧化为羧基, 且它们的侧链均由内酯环形成; 化合物 25 的 A 环 2 位上的碳被氧原子取代, 形成只有 29 个碳原子骨架的降碳三萜。化合物 83–89 具有 1 个 14 (13→12) 迁移的 6/6/5/6 稠合四环骨架。化合物 89 与 88 经历了相同的迁移重排, 且又在 C-11、C-13 间形成了新的碳碳单键, 从而形成更为复杂的稠环系统。化合物 9、33、80 发生比较少见的侧链碳架重排, 其中化合物 9 经过加成、氧化等复杂反应, C-21 与 C17 环合形成较为少见的苯环; 化合物 33、80 侧链的 C-22 向 C-17 迁移。

1.2 树舌灵芝中杂萜类化合物

灵芝杂萜(*Ganoderma meroterpenoids*, GMs) 是灵芝真菌中一类具有混合生源的天然次生代谢产物, 其结构是由来源于莽草酸途径的 1,2,4-三取代苯基和来源于甲戊二羟酸途径的萜类部分构成(Peng & Qiu 2018)。萜类部分进一步氧化、环化、重排、偶合和二聚等形成了结构丰富新颖的杂萜, 具有数目庞大、结构复杂多样和生物活性显著等特点, 受到众多药物化学家和药理学家持续关注, 目前已经成为了国际研究前沿和热点。

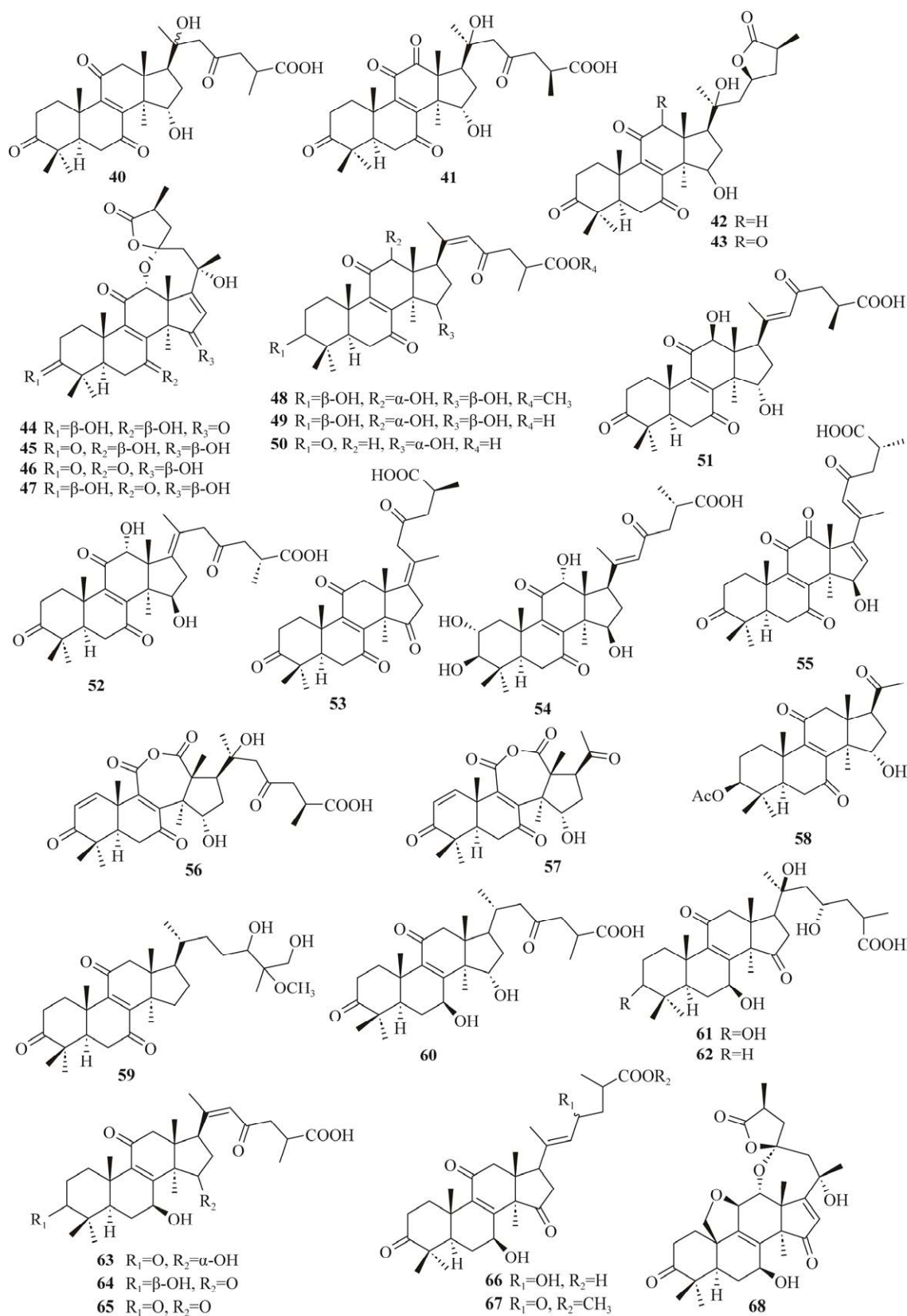


图 3 7-酮(羟)-8(9)-烯-11-酮-灵芝三萜类化合物的结构

Fig. 3 Chemical structures of 7-oxo(hydroxyl)-8(9)-ene-11-oxo-ganoderic triterpenoids.

表 3 树舌灵芝中的其他结构灵芝三萜
Table 3 Chemical structures of other ganoderic triterpenoids in *Ganoderma applanatum*

编号 No.	化合物名称 Compound names	分子式 Formulas	分子量 Molecular weight	参考文献 References
69	Ganoapplanoid M	C ₃₀ H ₄₄ O ₉	548.67	Su <i>et al.</i> 2020
70	Ganoapplanoid N	C ₃₀ H ₄₂ O ₁₀	562.65	Su <i>et al.</i> 2020
71	Methyl applaniate A	C ₃₁ H ₄₄ O ₁₀	576.67	Peng <i>et al.</i> 2019
72	Ganoapplanoid P	C ₃₀ H ₃₈ O ₁₀	558.62	Su <i>et al.</i> 2020
73	Applanlactone A	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	530.65	Peng <i>et al.</i> 2019
74	Ganoapplanoid O	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	530.65	Su <i>et al.</i> 2020
75	Applanoic acid B	C ₃₀ H ₄₀ O ₈	528.63	Peng <i>et al.</i> 2019
76	Applanone A	C ₂₄ H ₃₄ O ₆	418.52	Peng <i>et al.</i> 2019
77	Applanone B	C ₂₄ H ₃₂ O ₆	416.51	Peng <i>et al.</i> 2019
78	Applanone C	C ₂₄ H ₃₀ O ₆	414.49	Peng <i>et al.</i> 2019
79	Applanoic acid D	C ₃₀ H ₃₈ O ₈	526.62	Peng <i>et al.</i> 2019
80	Applanoic acid F	C ₃₀ H ₃₈ O ₈	526.62	Luo <i>et al.</i> 2020
81	Applanoic acid G	C ₃₀ H ₄₀ O ₈	528.63	Luo <i>et al.</i> 2020
82	Ganoapplin A	C ₃₂ H ₃₈ O ₇	534.64	Peng <i>et al.</i> 2023a
83	Applanoid A	C ₃₀ H ₄₀ O ₆	498.65	Su <i>et al.</i> 2022
84	Applanoid B	C ₃₀ H ₄₀ O ₆	498.65	Su <i>et al.</i> 2022
85	Applanoid C	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	512.63	Su <i>et al.</i> 2022
86	Applanoid D	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	512.63	Su <i>et al.</i> 2022
87	Applanoid E	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	514.65	Su <i>et al.</i> 2022
88	Ganoapplanic acid A	C ₃₀ H ₄₀ O ₆	496.64	Li <i>et al.</i> 2018
89	Ganoapplanic acid B	C ₃₁ H ₄₂ O ₅	494.66	Li <i>et al.</i> 2018
90	Ganoapplanic acid C	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	512.63	Li <i>et al.</i> 2018
91	Ganoderic acid AP2	C ₃₄ H ₅₀ O ₈	586.76	Wang & Liu 2008
92	3 α -carboxyacetoxy-24-methylen-23-oxolanost-8-en-26-oic acid	C ₃₄ H ₅₀ O ₇	570.76	Silva <i>et al.</i> 2006
93	3 α -carboxyacetoxy-24-methyl-23-oxolanost-8-en-26-oic acid	C ₃₄ H ₅₂ O ₇	572.77	Silva <i>et al.</i> 2006
94	3 α ,16 α -dihydroxylanosta-7,9(11),24-trien-21-oic acid	C ₃₀ H ₄₆ O ₄	470.68	Silva <i>et al.</i> 2006
95	3 α ,16 α ,26-trihydroxylanosta-7,9(11),24-trien-21-oic acid	C ₃₀ H ₄₆ O ₅	486.68	Silva <i>et al.</i> 2006
96	16 α -hydroxy-3-oxolanosta-7,9(11),24-trien-21-oic acid	C ₃₀ H ₄₄ O ₄	468.67	Silva <i>et al.</i> 2006
97	3-oxo-25-methoxy-24,26-dihydroxy-lanosta-7,9(11)-diene	C ₃₁ H ₅₀ O ₄	486.73	Shi <i>et al.</i> 2022
98	24-methyl-5 α -lanosta-25-one	C ₃₀ H ₅₂ O	428.73	Gan <i>et al.</i> 1998

2000 年研究者从普氏灵芝 *G. pfeifferi* 中首次分离得到杂萜化合物 Ganomycin A、B，2013 年发表的第一个结构新颖的“旋转门”形状的杂萜分子 lingzhiol，成为灵芝杂萜成分研究的拐点，从而推动了灵芝杂萜的研究进程(王永祥 2022)。2013–2022 年研究者从背柄灵芝 *G. cochlear*、灵芝 *G. lucidum*、茶病灵芝 *G. theaecolum*、紫芝 *G. sinense*、树舌灵芝 *G. applanatum* 等灵芝中分离得到约 350 多个杂萜化合物，表明杂萜是灵芝属真菌中不可忽略的成分(Peng & Qiu 2018; Peng *et al.* 2023b)。目前从树舌灵芝中约分离得到 67 个杂

萜类化合物，根据萜类部分的特征可以分成以下类型：

(1)含 10 个碳原子的长链杂萜：化合物 **99**、**100** 的萜类部分由 2 个香叶基焦磷酸(GPP)聚合而成，形成含有 10 个碳原子的长链状杂萜，具体信息见表 4，化学结构见图 5。

(2)单环烷杂萜：由于萜类部分长链存在双键，可以发生氧化还原反应，进一步环化形成 γ -不饱和内脂环(**101**、**102**)、醚环(**103–106**)、5 元环/6 元环(**107–117**)，具体信息分别见表 5，化学结构分别见图 6。

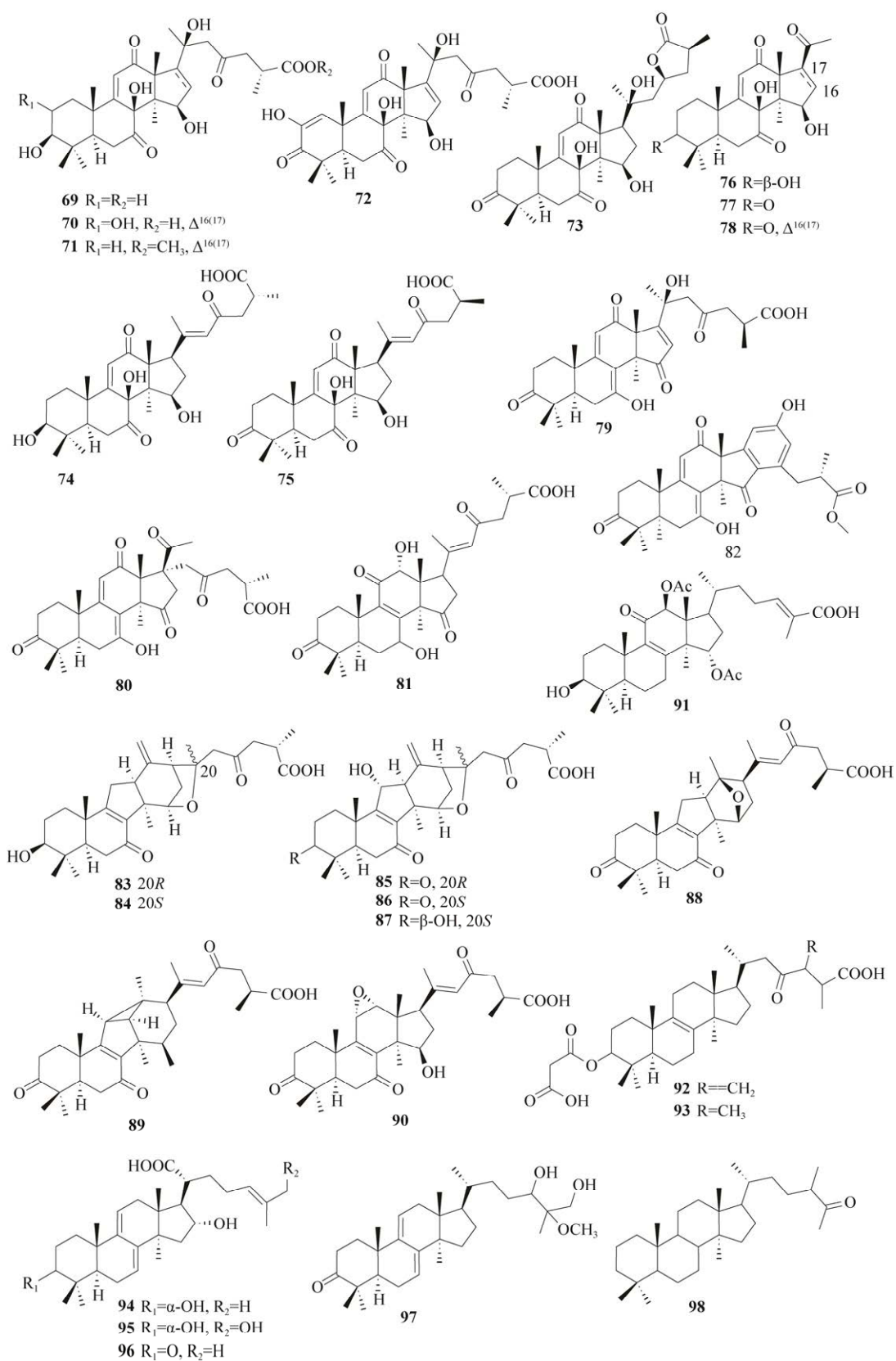


图 4 其他灵芝三萜化合物的结构

Fig. 4 Chemical structures of other ganoderic triterpenoids.

表 4 树舌灵芝中含 10 个碳原子的长链杂萜化合物

Table 4 *Ganoderma meroterpenoids (GMs) with 10-carbon side chain in Ganoderma applanatum*

编号 No.	化合物名称 Compound names	分子式 Formulas	分子量 Molecular weight	参考文献 References
99	Applanatumol S	C ₁₆ H ₂₀ O ₆	308.33	Luo <i>et al.</i> 2016c
100	Applanatumol T	C ₁₆ H ₁₈ O ₇	322.31	Luo <i>et al.</i> 2016c

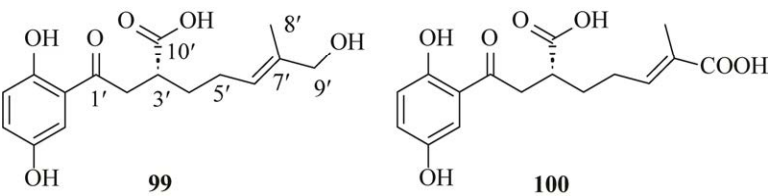


图 5 树舌灵芝中含长链杂萜化合物的结构

Fig. 5 Chemical structures of GMs with side chain in *Ganoderma applanatum*.

表 5 树舌灵芝中单环烷杂萜化合物

Table 5 GMs with single ring in *Ganoderma applanatum*

编号 No.	化合物名称 Compound names	分子式 Formulas	分子量 Molecular weight	参考文献 References
101	Applanatumol U	C ₁₆ H ₁₈ O ₅	290.31	Luo <i>et al.</i> 2016c
102	Lucidulactone B	C ₁₇ H ₁₈ O ₆	318.32	Luo <i>et al.</i> 2017a
103	Applanatumol P	C ₁₆ H ₁₈ O ₇	322.31	Luo <i>et al.</i> 2016c
104	Applanatumol Q	C ₁₇ H ₂₂ O ₇	338.35	Luo <i>et al.</i> 2016c
105	Applanatumol R	C ₁₆ H ₂₀ O ₇	324.33	Luo <i>et al.</i> 2016c
106	Applanatumol Z1	C ₁₃ H ₁₂ O ₅	248.23	Luo <i>et al.</i> 2016c
107	Applanatumol Z	C ₁₄ H ₁₆ O ₆	280.27	Luo <i>et al.</i> 2016c
108	Applanatumol V	C ₁₆ H ₁₆ O ₆	304.29	Luo <i>et al.</i> 2016c
109	Applanatumol W	C ₁₇ H ₁₈ O ₆	318.32	Luo <i>et al.</i> 2016c
110	Applanatumol X	C ₁₃ H ₁₂ O ₅	248.23	Luo <i>et al.</i> 2016c
111	Applanatumol Y	C ₁₄ H ₁₄ O ₅	262.26	Luo <i>et al.</i> 2016c
112	Applanatumol Z2	C ₁₄ H ₁₂ O ₅	260.24	Luo <i>et al.</i> 2016c
113	Applanatumol K	C ₁₆ H ₁₈ O ₇	322.31	Luo <i>et al.</i> 2016c
114	Applanatumol L	C ₁₇ H ₂₀ O ₇	336.34	Luo <i>et al.</i> 2016c
115	Applanatumol M	C ₁₆ H ₁₆ O ₆	304.29	Luo <i>et al.</i> 2016c
116	Applanatumol N	C ₁₆ H ₁₈ O ₇	322.31	Luo <i>et al.</i> 2016c
117	Applanatumol O	C ₁₆ H ₁₆ O ₆	304.29	Luo <i>et al.</i> 2016c

(3)螺环杂萜：此类化合物以含有 7 元碳环或 5 元碳环的杂萜化合物为前体,在 C-1 和 C-2' 之间形成醚键，其中化合物 118–127 具有 6/5/5 螺环结构;化合物 128–138 具有 6/5/7 螺环结构，具体信息见表 6，化学结构见图 7。

(4)桥环杂萜：萜类部分长链可通过氧化、自由基反应等形成一系列的桥环杂萜化合物,化

合物 139–148 含有环戊烷骈[C]呋喃-1-酮母核结构，化合物 149、150 具有旋转门式碳架，具体信息见表 7，化学结构见图 8。

(5)二聚杂萜：萜类部分除分子内环化外，还存在分子间环化，形成二聚体。目前从树舌灵芝中分离得到 7 个二聚杂萜类化合物 151–157，具体信息见表 8，化学结构见图 9。

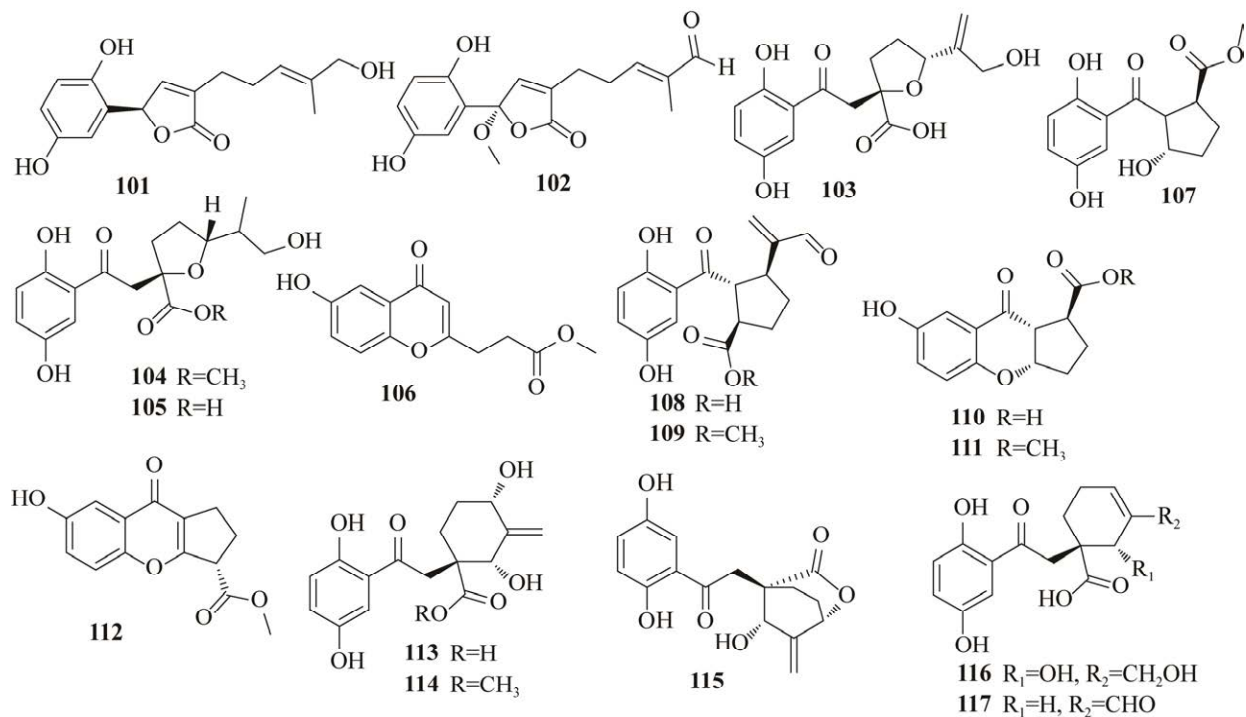


图 6 树舌灵芝中单环杂萜化合物的结构

Fig. 6 Chemical structures of GMs with single ring chain in *Ganoderma applanatum*.

表 6 树舌灵芝中螺环杂萜化合物

Table 6 GMs with spiro ring in <i>Ganoderma applanatum</i>				
编号	化合物名称	分子式	分子量	参考文献
No.	Compound names	Formulas	Molecular weight	References
118	Spiroapplanatumine K	C ₁₇ H ₁₈ O ₆	318.30	Luo <i>et al.</i> 2016b
119	Spiroapplanatumine L	C ₁₆ H ₁₆ O ₆	304.29	Luo <i>et al.</i> 2016b
120	Spiroapplanatumine M	C ₁₆ H ₁₆ O ₆	304.29	Luo <i>et al.</i> 2016b
121	Spiroapplanatumine N	C ₁₆ H ₁₆ O ₆	304.29	Luo <i>et al.</i> 2016b
122	Spiroapplanatumine O	C ₁₆ H ₁₆ O ₆	304.29	Luo <i>et al.</i> 2016b
123	Spiroapplanatumine P	C ₁₇ H ₁₈ O ₆	318.32	Luo <i>et al.</i> 2016b
124	Spiroapplanatumine Q	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	306.31	Luo <i>et al.</i> 2016b
125	Spirolingzhine D	C ₁₇ H ₂₀ O ₆	320.34	Luo <i>et al.</i> 2016b
126	Spirolingzhine A	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	306.31	Luo <i>et al.</i> 2016b
127	Spirolingzhine B	C ₁₄ H ₁₄ O ₆	278.26	Luo <i>et al.</i> 2016b
128	Spiroapplanatumine A	C ₁₆ H ₁₄ O ₇	318.28	Luo <i>et al.</i> 2016b
129	Spiroapplanatumine C	C ₁₆ H ₁₄ O ₇	318.28	Luo <i>et al.</i> 2016b
130	Spiroapplanatumine E	C ₁₇ H ₁₆ O ₇	332.30	Luo <i>et al.</i> 2016b
131	Spiroapplanatumine G	C ₁₇ H ₁₆ O ₇	332.30	Luo <i>et al.</i> 2016b
132	Spiroapplanatumine I	C ₁₇ H ₁₆ O ₇	332.30	Luo <i>et al.</i> 2016b
133	Spiroapplanatumine B	C ₁₇ H ₁₆ O ₇	332.30	Luo <i>et al.</i> 2016b
134	Spiroapplanatumine D	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	302.28	Luo <i>et al.</i> 2016b
135	Spiroapplanatumine F	C ₁₆ H ₁₄ O ₆	302.28	Luo <i>et al.</i> 2016b
136	Spiroapplanatumine H	C ₁₇ H ₁₆ O ₆	316.30	Luo <i>et al.</i> 2016b
137	Spiroapplanatumine J	C ₁₇ H ₁₈ O ₇	334.32	Luo <i>et al.</i> 2016b
138	Applanatumol A	C ₁₆ H ₁₆ O ₆	304.29	Luo <i>et al.</i> 2016a

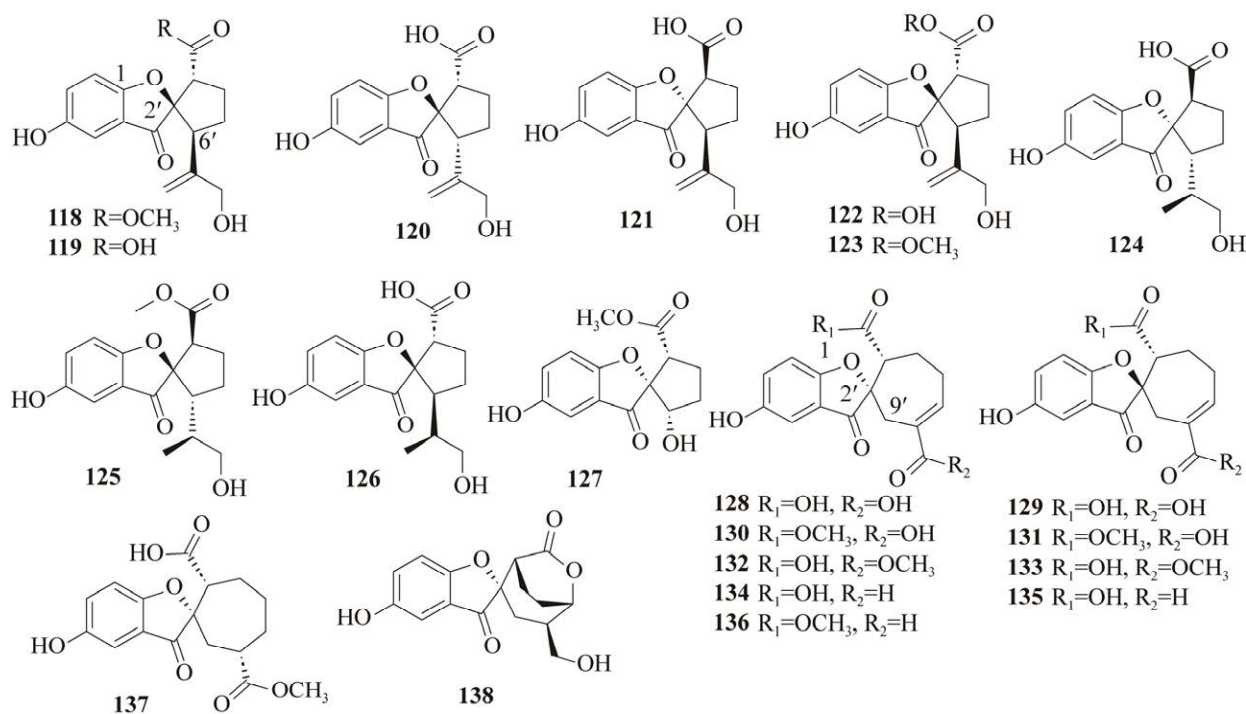


图7 树舌灵芝中螺环杂萜化合物的结构

Fig. 7 Chemical structures of GMs with spiro ring in *Ganoderma applanatum*.

表7 树舌灵芝中桥环杂萜化合物

Table 7 GMs with bridged ring in *Ganoderma applanatum*

编号 No.	化合物名称 Compound names	分子式 Formulas	分子量 Molecular weight	参考文献 References
139	Applanatumol D	C ₁₇ H ₁₆ O ₈	348.30	Luo <i>et al.</i> 2016c
140	Applanatumol E	C ₁₈ H ₂₂ O ₈	366.36	Luo <i>et al.</i> 2016c
141	Applanatumol F	C ₂₀ H ₂₆ O ₈	394.42	Luo <i>et al.</i> 2016c
142	Applanatumol G	C ₁₈ H ₂₂ O ₈	366.36	Luo <i>et al.</i> 2016c
143	Applanatumol H	C ₁₆ H ₁₈ O ₇	322.31	Luo <i>et al.</i> 2016c
144	Applanatumol I	C ₁₆ H ₁₆ O ₈	336.29	Luo <i>et al.</i> 2016c
145	Applanatumol J	C ₁₅ H ₁₅ ClO ₆	326.73	Luo <i>et al.</i> 2016c
146	Lingzhilactone B	C ₁₆ H ₁₆ O ₇	320.29	Luo <i>et al.</i> 2017a
147	Applanatumol Z3/Z4	C ₁₉ H ₂₂ O ₉	394.37	Luo <i>et al.</i> 2017a
148	Applanatumol B	C ₁₆ H ₁₈ O ₆	306.31	Luo <i>et al.</i> 2016a
149	Lingzhiol	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	290.27	Luo <i>et al.</i> 2020
150	Applanatumol C	C ₁₅ H ₁₄ O ₆	290.27	Luo <i>et al.</i> 2016c

(6)含氮杂萜：目前还从树舌灵芝中分离得到8个含氮杂萜，其中158–160为含有吡啶结构的杂萜化合物，161–165为具有2,3,4,5-四氢吡啶结构的杂萜，具体信息见表9，化学结构见图10。

综上所述，从树舌灵芝中分离得到的杂萜化合物结构类型多样，从简单的线型碳氢链结构到

复杂的环化聚合结构都存在一定数量，这种结构多样性在一定程度上决定了它们生物活性的多样。此外，在已报道的灵芝杂萜成分中，研究者发现绝大部分化合物也都是以各自的对映异构体形式存在，但也并不是完全等量，这与真菌体内酶的非特异性催化关系是否有关以及催化生

成特定构型化合物的酶是否具有共同的活性中心需要深入探讨(王永祥 2022)。

2 树舌灵芝中化合物的药理作用

2.1 肝细胞保护活性

从树舌灵芝中分离得到的灵芝酸 ganoapplanic acid F (23)、applanic acid B (75)和 ganoapplanic acid C (90)、重排灵芝酸 ganoapplanic acid A (88)、灵芝酸甲酯 methyl applaniate A (71)和 methyl ganoapplaniate D (21)及灵芝酸内酯 applanlactone A (42)对 TGF-β1 诱导的肝星状细胞增殖有抑制作用，其中化合物 90 和 71 的效果最好。在浓度为 10 μmol/L 时，化合物 90 和 71 的抑制率分别

为 27.1%和 20.1%，表明这 2 个化合物具有抗肝纤维化的潜力(Li *et al.* 2018； Peng *et al.* 2019)。

2.2 促血管生成活性

以人参皂苷 Rg1 作为阳性对照，使用 PTK787 诱导荧光斑马鱼血管损伤模型评估从树舌灵芝中分离得到的 7-酮-8(9)-烯-11-酮-灵芝酯类化合物 ganoderenicfy A (48)和灵芝酸类化合物 ganoderenicfy B (49)对血管的影响，结果显示化合物 48、49 在浓度 20、50、100 μg/mL 时表现出显著的剂量依赖促血管生成活性(Jiang *et al.* 2022)。这是首次报道灵芝三萜类化合物具有促血管生成的作用，表明灵芝三萜类化合物作为心血管疾病候选药物先导物的潜力(邵泓杰等 2024)。

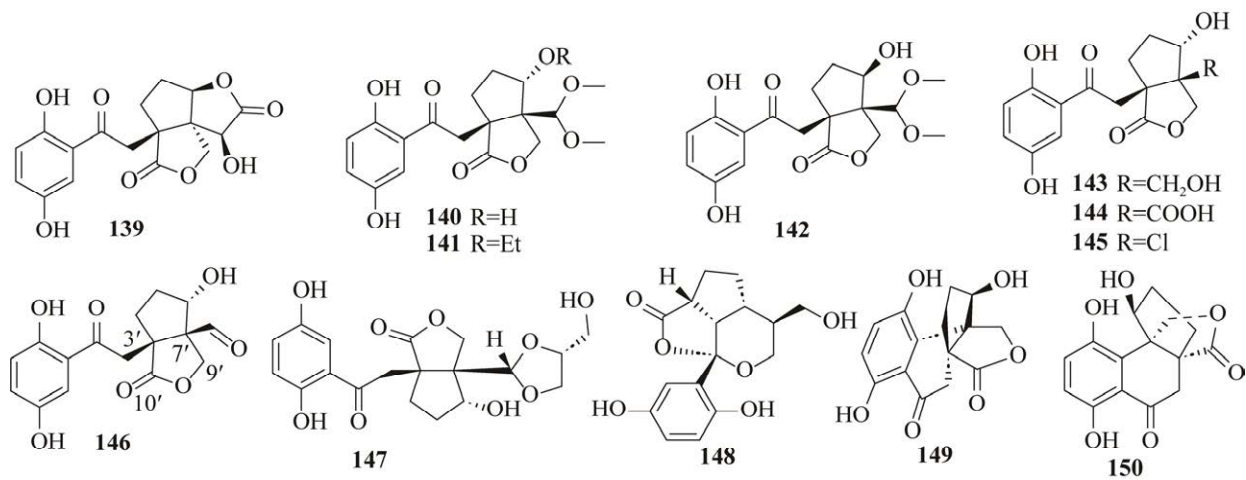


图 8 树舌灵芝中桥环杂萜化合物的结构
Fig. 8 Chemical structures of GMs with bridged ring in *Ganoderma applanatum*.

表 8 树舌灵芝中二聚杂萜化合物

编号 No.	化合物名称 Compound names	分子式 Formulas	分子量 Molecular weight	参考文献 References
151	Applanatumin A	C ₃₂ H ₃₀ O ₁₂	606.57	Luo <i>et al.</i> 2015
152	Ganoapplanin	C ₂₄ H ₂₀ O ₁₀	468.41	Li <i>et al.</i> 2016
153	(±)-spiroganoapplanin A	C ₃₅ H ₃₀ O ₁₂	642.60	Peng <i>et al.</i> 2022
154	Applanmerotic acid A	C ₃₂ H ₂₈ O ₁₂	604.56	Peng <i>et al.</i> 2021
155	Applanmerotic acid B	C ₃₁ H ₂₄ O ₁₁	572.52	Peng <i>et al.</i> 2021
156	Applanatumine B	C ₃₂ H ₃₀ O ₁₃	622.57	Luo <i>et al.</i> 2017b
157	Applanatumin C/D	C ₃₂ H ₃₀ O ₁₂	606.57	Luo <i>et al.</i> 2017b

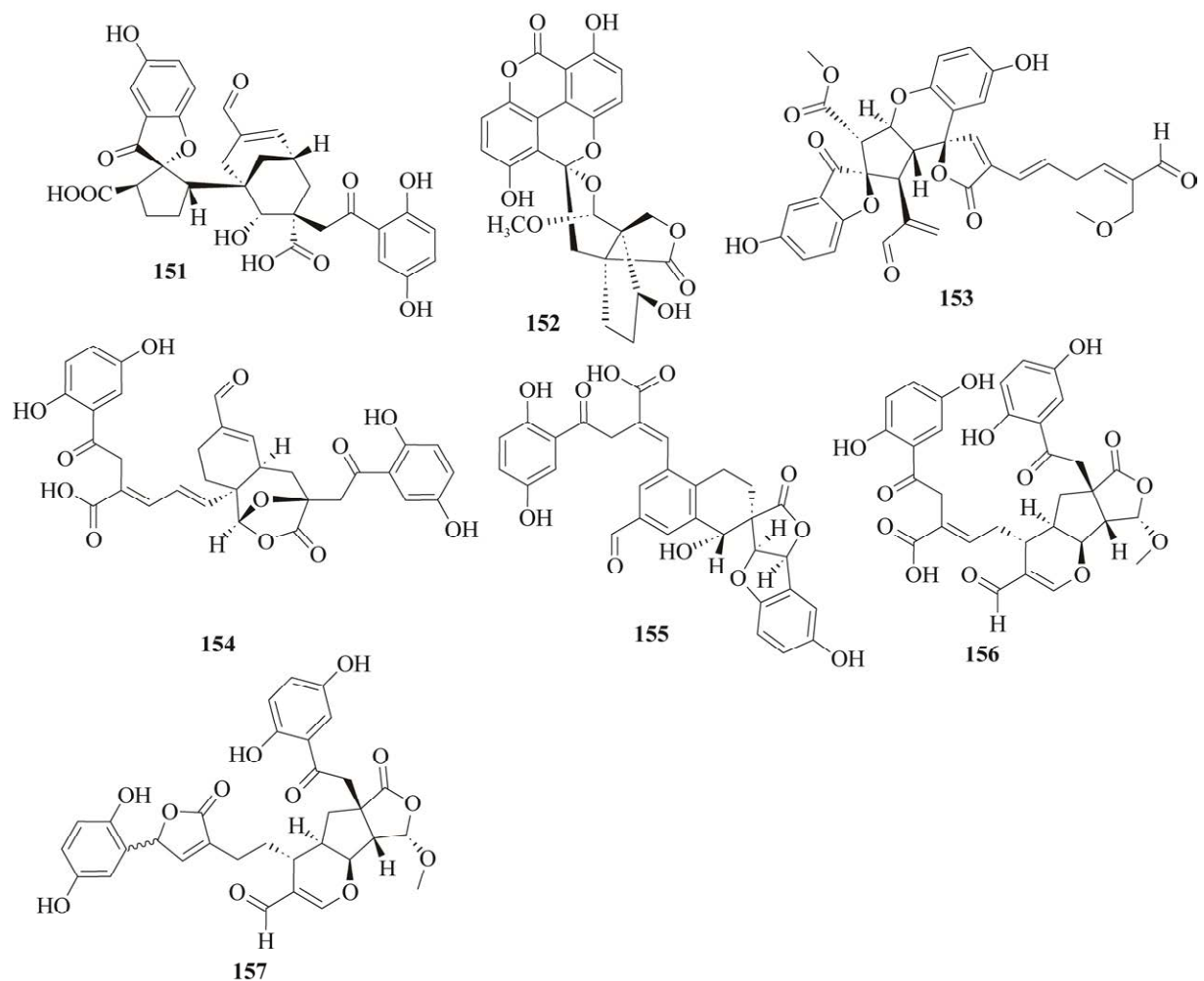


图 9 树舌灵芝中二聚杂萜化合物的结构
Fig. 9 Chemical structures of dimeric GMs in *Ganoderma applanatum*.

表 9 树舌灵芝中含氮的杂萜化合物
Table 9 Nitrogen-containing GMs in *Ganoderma applanatum*

编号 No.	化合物名称 Compound names	分子式 Formulas	分子量 Molecular weight	参考文献 References
158	Ganoapplanatumine A	C ₁₅ H ₁₅ NO ₃	257.28	Luo <i>et al.</i> 2016c
159	Ganoapplanatumine B	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄	286.89	Luo <i>et al.</i> 2016c
160	Epi-ganoapplanatumine B	C ₁₆ H ₁₅ NO ₄	286.29	Luo <i>et al.</i> 2016c
161	Meroapplanin A	C ₁₇ H ₁₉ NO ₆	333.33	Peng <i>et al.</i> 2020
162	Meroapplanin B	C ₁₇ H ₁₉ NO ₆	333.33	Peng <i>et al.</i> 2020
163	Meroapplanin C	C ₁₈ H ₂₁ NO ₆	347.36	Peng <i>et al.</i> 2020
164	Meroapplanin D	C ₁₇ H ₁₉ NO ₆	333.33	Peng <i>et al.</i> 2020
165	Meroapplanin E	C ₁₈ H ₂₁ NO ₆	347.36	Peng <i>et al.</i> 2020

2.3 抗炎抑菌活性

小胶质细胞主导的神经炎症在阿尔茨海默病发病机制中扮演着重要的角色。过度活化的小

胶质细胞释放大量的炎症因子,如肿瘤坏死因子(TNF-α)、白介素-6(IL-6)、一氧化氮(NO)等。小胶质细胞中 NO 水平的增加与炎症的发生相关,

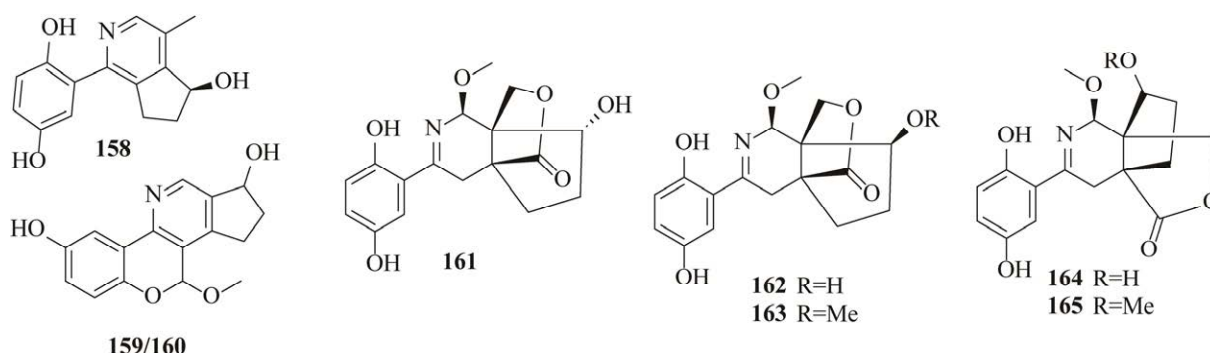


图 10 树舌灵芝中含氮杂萜化合物的结构

Fig. 10 Chemical structures of nitrogen-containing GMs in *Ganoderma applanatum*.

因此可通过化合物对 NO 生成的抑制率来评估化合物的抗炎作用。7,8-环氧-9(11)-烯-12-酮-灵芝三萜类化合物 applanic acid E (33)、16,17-dehydroapplanone E (38) 及灵芝酸甲酯 methyl applaniate B (26) 对脂多糖(LPS)诱导的 BV-2 小胶质细胞 NO 的生成有抑制作用, 其中 16,17-dehydroapplanone E (38) 的作用最强, IC_{50} 为 $8.95 \mu\text{mol/L}$, 优于阳性对照槲皮素($15.13 \mu\text{mol/L}$) (Luo *et al.* 2020); 灵芝酸内酯 applandiketone B (43) 可以抑制 RAW264.7 小鼠单核巨噬细胞 LPS 诱导的 NO 生成, IC_{50} 为 $20.65 \mu\text{mol/L}$, 与阳性对照地塞米松(IC_{50} 为 $20.35 \mu\text{mol/L}$) 相当(Gao *et al.* 2021)。

从树舌灵芝中提取分离的 2 个中性三萜 25-methoxy-11-oxo-ganoderiol D (59) 和 3-oxo-25-methoxy-24,26-dihydroxy-lanosta-7,9(11)-diene (97) 对 3 种革兰氏阳性菌(棒状杆菌 T25-17、粪肠球菌 ATCC11827、耐低温肠球菌 MB2-1) 有一定的抑菌活性(Shi *et al.* 2022)。

2.4 神经元保护作用

利用 H_2O_2 损伤 PC-12 神经元细胞模型, 筛选 meroapplanin A (161) 对神经元细胞的保护作用, 结果表明在 $20 \mu\text{mol/L}$ 时 161 的细胞生存率 $[(82.58 \pm 1.31)\%]$ 比模型组的细胞生存率 $[(65.27 \pm 1.48)\%]$ 高, 表明 161 具有神经元保护作用(Peng *et al.* 2020)。

阿尔茨海默病是一种进行性的神经性退

行疾病, 其特征是大脑中的 β -淀粉性蛋白积累和 tau 蛋白原纤维缠结。二聚杂萜化合物 spiroganoapplanin A (153) 不管是外消旋体($\pm$)、右旋体(+)还是左旋体(-)均可减少 U251-APP 细胞产生 $\text{A}\beta_{42}$, 并通过 BACE1、CDK5 和 GSK3 β 介导的通路抑制 tau 蛋白磷酸化, 这表明 153 具有抗阿尔茨海默病的潜力(Peng *et al.* 2022)。

T 型钙离子通道广泛表达于神经、内分泌和心血管系统, 在神经元发育、神经元兴奋性及激素和神经递质的释放等生理功能中发挥作用。在神经元中, 减少钙离子流入可降低细胞兴奋性, 对某些表现为过度兴奋的神经系统疾病有益。采用全细胞膜片钳检测二聚杂萜化合物 ganoapplanin (152) 外消旋体($\pm$)、左旋体(-)、右旋体(+)对 HEK293T 人胚胎肾细胞对 T-型电压门控钙离子通道(TTCCs)电流的影响, 结果显示($\pm$)-152 对 TTCCs 电流有显著抑制作用, IC_{50} 为 $36.6 \mu\text{mol/L}$, (+)-152 和(-)-152 对 TTCCs 电流也具有抑制作用, IC_{50} 分别为 $51.5 \mu\text{mol/L}$ 和 $56.4 \mu\text{mol/L}$ (Li *et al.* 2016)。

2.5 抑制脂肪细胞分化和脂质累积活性

从树舌灵芝中分离得到的 7,8-环氧-9(11)-烯-12-酮-灵芝三萜 ganoapplanoid K (35)、Q (10) 在浓度 $20 \mu\text{mol/L}$ 时均可以显著抑制 3T3-L1 脂肪细胞分化, 降低细胞内甘油三酯(TG)和胆固醇(TC)水平, 效果强于阳性对照氯化锂(20mmol/L), 且对该细胞系无毒性, 结果表明灵芝三萜化合物

可以作为抑制脂肪细胞分化和脂质积累的候选药物(Su *et al.* 2020)。

2.6 靶点筛选

COX 又称为前列腺素合成酶,有两种同工酶 COX-1 和 COX-2。COX-1 为固有型,COX-2 为诱生型,可通过代谢促进组织前列腺素的合成,在包括卵巢癌在内的多种肿瘤组织中高表达。COX-2 的过表达会引起肿瘤细胞对化疗药物敏感度的降低,可介导卵巢癌、胃癌、结肠癌、肝癌等多种肿瘤的耐药,导致患者预后不良(张筱等 2019)。利用 COX-1 和 COX-2 试剂盒对杂萜化合物 applanatumol C-Z (150、139-145、113-117、103-105、99-101、108-111、107)、Z1 (106)、Z2 (112)、ganoapplanatumine A (158)、B (159)、epi-ganoapplanatumine B (160)进行活性筛选,结果显示仅 applanatumol C (150)抑制 COX-2 活性(IC_{50} 为 25.5 $\mu\text{mol/L}$);阳性对照塞来昔布抑制 COX-2 的 IC_{50} 为 1.83 nmol/L,抑制 COX-1 的 IC_{50} 为 27.2 $\mu\text{mol/L}$ (Luo *et al.* 2016a)。

自身免疫疾病是由于机体对自身抗原发生免疫反应而导致组织损伤引起的一大类疾病。非受体酪氨酸激酶(JAK)是自免病药物研发的理想和热门靶点。DDR1 是以胶原蛋白为配体的 RTK (受体酪氨酸激酶)家族成员,系列研究表明 DDR1 在调节细胞形态发生、分化、增殖、黏附、迁移、侵袭和基质重塑等过程中起关键作用(李彩虹 2023),而 DDR1 的异常激活通常与实体瘤发生发展密切联系。利用 JAK3 和 DDR1 试剂盒对杂萜化合物 applanatumol Z3/Z4 (147)、spiroapplanatumine A-Q (128、133、129、134、130、135、131、136、132、137、118-124)、spirolingzhine A (126)、B (127)、D (125)、applanatumine B (156)、C/D (157)进行活性筛选,结果显示 131、136、156、157 对 JAK3 有抑制作用,其中 131、136 的 IC_{50} 值分别为 (7.0 $\pm$ 3.2)、(34.8 $\pm$ 21.1) $\mu\text{mol/L}$ (Luo *et al.* 2016b),

156、157 的 IC_{50} 值均小于 10 $\mu\text{mol/L}$; 156 及其对映异构体对 DDR1 均有显著的抑制作用, IC_{50} 值分别为 (8.2 $\pm$ 0.8)、(6.9 $\pm$ 0.8) $\mu\text{mol/L}$ (Luo *et al.* 2017b)。

综上所述,可以表明树舌灵芝三萜和杂萜化合物具有丰富药理作用,相关的药理作用及相关药理作用模型见图 11。

3 讨论与展望

到目前为止,《中国真菌志》中共收录了 78 种灵芝,《中国药典》中收录了灵芝 *G. lucidum* 和紫芝 *G. sinense* 干燥子实体作为法定中药材,其余的多种灵芝属真菌如树舌灵芝、松杉灵芝 *G. tsugae* 等在民间也有广泛药用历史和临床应用。总结相关文献发现,树舌灵芝作为灵芝属真菌同样含有丰富的三萜和杂萜化合物等次生代谢产物,其三萜化合物和杂萜化合物的官能团类型新颖独特,体现出与紫芝、灵芝不一样的特点,如树舌灵芝中含有丰富的 7,8-环氧-9(11)-烯-12-酮-灵芝三萜;杂萜化合物也以多环、二聚体结构为主,甚至还分离鉴定了 8 个含氮杂萜化合物,表现出树舌灵芝在灵芝属真菌中化合物结构类型多样性的不可替代性。

虽然灵芝属各种真菌中新的化合物被不断发现,同时研究者对这些化合物进行了多样的药理活性筛选,但是对其药理作用的研究普遍不够深入,大多为体外细胞实验,这可能与这些活性天然产物的提取量仅在毫克或亚毫克级别,其可获得性成为限制后续药理作用深入研究的瓶颈问题之一。因此,近几年来研究人员开始合成或半合成部分结构新颖的灵芝杂萜,如从原料 2-氧代环戊羧酸乙酯出发,经 8 步反应,以 7.8% 的总产率高效合成得到了($\pm$)-lingzhiol (149),该全合成能以克级进行,为今后继续开展药理学研究提供了高效合成路线。

灵芝作为中药具有补气安神、止咳平喘的功

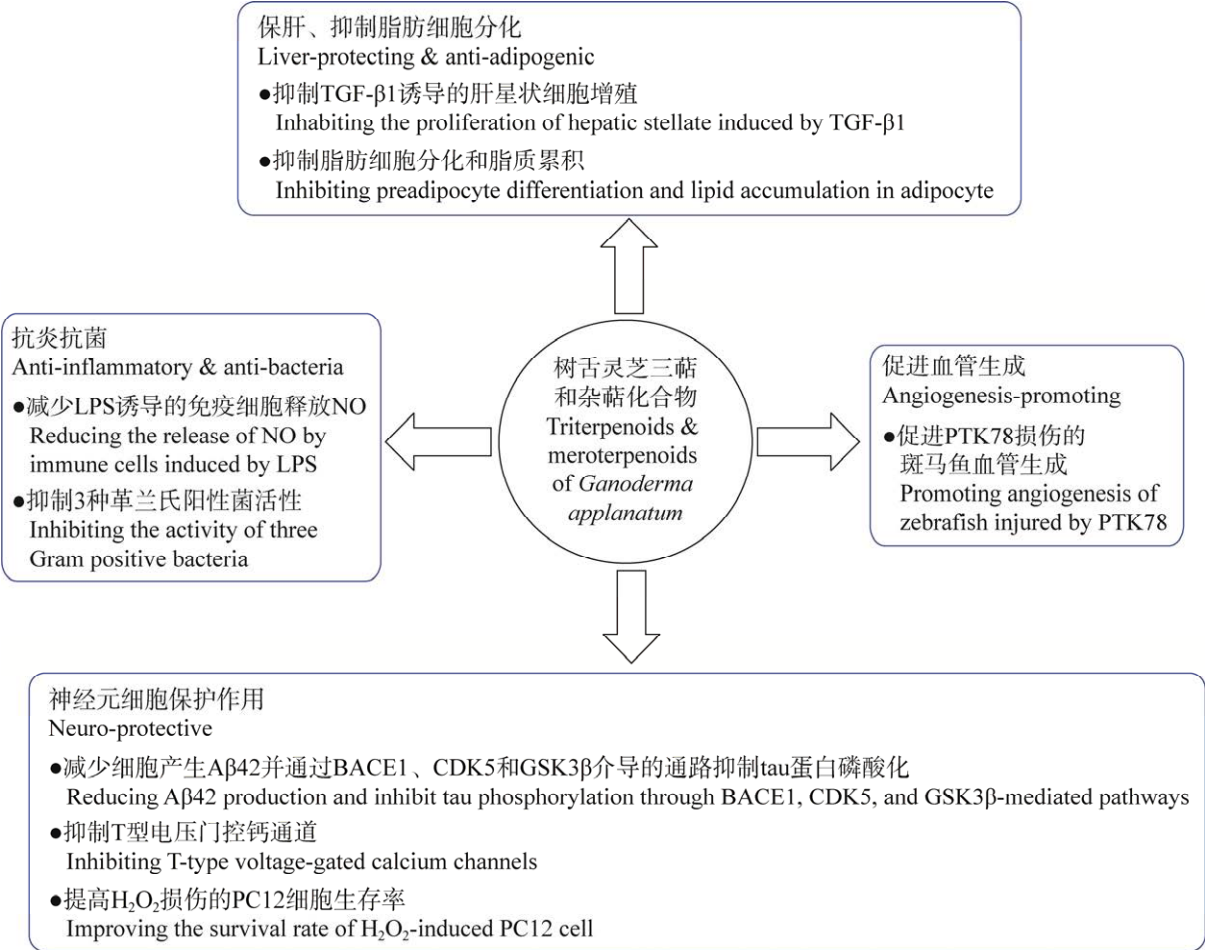


图 11 树舌灵芝三萜和杂萜化合物药理作用

Fig. 11 Selected pharmacological effects of triterpenoids and meroterpenoids isolated from *Ganoderma applanatum*.

效，临床上用于治疗心神不宁、失眠心悸等。通过对树舌灵芝化合物相关药理活性总结，表明树舌灵芝三萜和杂萜化合物对神经系统具有显著作用，如杂萜化合物 *spiroganoapplanin A* (**153**) 和 *meroapplanin A* (**161**) 具有显著的神经元保护作用；二聚杂萜化合物 *ganoapplanin* (**152**) 通过减少钙离子流入可降低神经元细胞兴奋性，对某些表现为过度兴奋的神经系统疾病有益，*16,17-dehydroapplanone E* (**38**) 可以显著减少过度活化的小胶质细胞释放炎症物质，这些化合物可作为其“安神”等功效的物质基础。同时，灵芝三萜化合物 **71** 和 **90** 具有显著的肝细胞保护活性，化合物 **43** 可以抑制 RAW264.7 小鼠单核巨

噬细胞 LPS 诱导的 NO 生成，可作为树舌灵芝用于急性和慢性肝炎、早期肝硬化等疾病的物质基础。

许多神经退行性疾病如阿尔茨海默病的病因复杂，涉及多靶点、多环节。研发针对多靶点、多环节的单一结构的化合物新药，几乎是难以完成的任务(袁守军 2016)。从解决问题的可行性和实际效果来看，联合用药或者研发新复方药物，能为疾病治疗和新药研发开辟更宽的路径。因此药物联用是对疾病最有效的治疗手段之一。在阿尔茨海默病病情进程中，神经炎症会导致神经元损伤，而损伤的神经元又释放出更多的炎症介质，进一步加剧了神经炎症，相互作用形成了一

个恶性循环。因此在开发阿尔茨海默病类药物时,可以考虑联合使用两种或以上先导化合物,如利用杂萜类化合物显著保护神经元细胞,减少神经元细胞的死亡以免引起小胶质细胞的过度活化;同时联合使用三萜类化合物减少过度活化的小胶质细胞释放炎症物质。在今后的研究中,有必要采用现代科学方法研究灵芝三萜和杂萜等主要活性成分与其相关功效的关联,为开发以灵芝为基础的天然药物提供理论依据。

作者贡献

邹录惠:论文构思、撰写论文初稿、审阅及修改论文;邱平:论文图表制作、审阅及修改论文;张寒翠:下载及管理文献、审阅及修改论文;熊桂玉:论文图表制作、审阅及修改论文;谢集照:指导、审核与修改论文。

利益冲突

作者声明,该研究不存在任何潜在利益冲突的商业或财务关系。

[REFERENCES]

Baby S, Johnson AJ, Govindan B, 2015. Secondary metabolites from *Ganoderma*. *Phytochemistry*, 114: 66-101

Bau T, Dai YC, 2004. Diversity and conservation of main wood-rotting fungi in Changbai Mountains. *Journal of Fungal Research*, 2(2): 26-30 (in Chinese)

Chairul SM, Hayash YJ, 1994. Lanostane triterpens from *Ganoderma applanatum*. *Phytochemistry*, 35(5): 1305-1308

Chen Y, Gao J, Chen QB, Liu W, Qi YR, Aisa HA, Yuan T, 2021. Applanic acids A–C, three new highly oxygenated lanostane triterpenoids from the fruiting bodies of *Ganoderma applanatum*. *Natural Product Research*, 35(21): 3918-3924

Cui BK, Pan XH, Pan F, Sun YF, Xing JH, Dai YC, 2023. Species diversity and resources of *Ganoderma* in China. *Mycosystema*, 42: 170-178 (in Chinese)

Cui BK, Wei YL, Dai YC, 2006. Polypores from Zijin Mountain, Jiangsu Province. *Mycosystema*, 25: 9-14

Cui YJ, Wu YD, Jiang YH, Zhu AH, Wu F, Liu HG, Dai YC, Yuan Y, 2024. Diversity of macrofungi in southeast

Xizang 1. The wood-decay fungi. *Mycology*, <https://doi.org/10.1080/21501203.2024.2379476>

Dai YC, Yang ZL, 2008. A revised checklist of medicinal fungi in China. *Mycosystema*, 27(6): 801-824 (in Chinese)

Gan KH, Kuo SH, Lin CN, 1998. Steroidal constituents of *Ganoderma applanatum* and *Ganoderma neo-japonicum*. *Journal of Natural Products*, 61(11): 1421-1422

Gao J, Chen Y, Liu W, Liu YS, Li MM, Chen GY, Yuan T, 2021. Applanhydrides A and B, lanostane triterpenoids with unprecedented seven-membered cyclo-anhydride in ring C from *Ganoderma applanatum*. *Tetrahedron*, 79: 131839

Jiang CJ, Ji JC, Li PH, Liu WF, YH, Yang XQ, Xu LL, Guo LZ, Fan YQ, 2022. New lanostane-type triterpenoids with proangiogenic activity from the fruiting body of *Ganoderma applanatum*. *Natural Product Research*, 36(6): 1529-1535

Li CH, 2023. Identification of anoikis-related genes in skin cutaneous melanoma based on bioinformatics methods and construction of a prognostic model. MS Thesis, Jilin University, Changchun. 1-41 (in Chinese)

Li L, Li H, Peng XR, Hou B, Yu MY, Dong JR, Li XN, Zhou L, Yang J, Qiu MH, 2016. (±)-Ganoapplanin, a pair of polycyclic meroterpenes enantiomers from *Ganoderma applanatum*. *Organic Letters*, 18(23): 6078-6081

Li L, Peng XR, Dong JR, Lu SY, Li XN, Zhou L, Qiu MH, 2018. Rearranged lanostane-type triterpenoids with anti-hepatic fibrosis activities from *Ganoderma applanatum*. *Royal Society of Chemistry Advances*, 8: 31287-31295

Lin ZB, 2015. Modern research of *Ganoderma* (4th ed.). Peking University Medical Press, Beijing. 10-15 (in Chinese)

Luo D, Xie JZ, Zou LH, Qiu L, Huang DP, Xie YF, Xu HJ, Wu XD, 2020. Lanostane-type triterpenoids from *Ganoderma applanatum* and their inhibitory activities on NO production in LPS-induced BV-2 cells. *Phytochemistry*, 177: 112453

Luo Q, Di L, Dai WF, Lu Q, Yan YM, Yang ZL, Li RT, Cheng YX, 2015. Applanatumin A, a new dimeric meroterpenoid from *Ganoderma applanatum* that displays potent antifibrotic activity. *Organic Letters*, 17(5): 1110-1115

Luo Q, Di L, Yang XH, Cheng YX, 2016a. Applanatums A and B, meroterpenoids with unprecedented skeletons from *Ganoderma applanatum*. *Royal Society of Chemistry Advances*, 6: 45963-45967

Luo Q, Tu ZC, Cheng YX, 2017a. Two rare meroterpenoidal rotamers from *Ganoderma applanatum*. *Royal Society of Chemistry Advances*, 7: 3413-3418

Luo Q, Wang Z, Luo JF, Tu ZC, Cheng YX, 2017b.

- (±)-Applanatumines B-D: novel dimeric meroterpenoids from *Ganoderma applanatum* as inhibitors of JAK3. Royal Society of Chemistry Advances, 7: 38037-38043
- Luo Q, Wei XY, Yang J, Luo JF, Liang R, Tu ZC, Cheng YX, 2016b. Spiro meroterpenoids from *Ganoderma applanatum*. Journal of Natural Products, 80(1): 61-70
- Luo Q, Yang XH, Yang ZL, Tu ZC, Cheng YX, 2016c. Miscellaneous meroterpenoids from *Ganoderma applanatum*. Tetrahedron, 72(30): 4564-4574
- Peng XR, Li L, Dong JR, Lu SY, Lu J, Li XN, Zhou L, Qiu MH, 2019. Lanostane-type triterpenoids from the fruiting bodies of *Ganoderma applanatum*. Phytochemistry, 157: 103-110
- Peng XR, Luo RC, Ran XQ, Guo YR, Yao YG, Qiu MH, 2023a. Ganoapplanins A and B with an unprecedented 6/6/6/5/6-fused pentacyclic skeleton from *Ganoderma* inhibit Tau pathology through activating autophagy. Bioorganic Chemistry, 132: 106375
- Peng XR, Luo RC, Su HG, Zhou L, Ran XQ, Guo YR, Yao YG, Qiu MH, 2022. (±)-Spiroganoapplanin A, a complex polycyclic meroterpenoid dimer from *Ganoderma applanatum* displaying potential against Alzheimer's disease. Organic Chemistry Frontiers, 9: 3093-3101
- Peng XR, Qiu MH, 2018. Meroterpenoids from *Ganoderma* species: a review of last five years. Natural Products and Bioprospecting, 8: 137-149
- Peng XR, Shi QQ, Yang J, Su HG, Zhou L, Qiu MH, 2020. Meroapplanins A–E, five meroterpenoids with a 2,3,4,5-tetrahydropyridine motif from *Ganoderma applanatum*. The Journal of Organic Chemistry, 85(11): 7446-7451
- Peng XR, Su HG, Wang HR, Hu GL, Hu K, Zhou L, Qiu MH, 2021. Applanmerotic acids A and B, two meroterpenoid dimers with an unprecedented polycyclic skeleton from *Ganoderma applanatum* that inhibit formyl peptide receptor 2. Organic Chemistry Frontiers, 8: 3381-3389
- Peng XR, Unsicker SB, Gershenzon J, Qiu MH, 2023b. Structural diversity, hypothetical biosynthesis, chemical synthesis, and biological activity of *Ganoderma* meroterpenoids. Natural Product Reports, 40: 1354-1392
- Shao HJ, Sun JH, Liu JB, Chen RY, Kang J, 2024. Research progress on structures and bioactivities of *Ganoderma* triterpenes. Journal of Fungal Research, 22(1): 39-59 (in Chinese)
- Shi JX, Chen GY, Sun Q, Meng SY, Chi WQ, 2022. Antimicrobial lanostane triterpenoids from the fruiting bodies of *Ganoderma applanatum*. Journal of Asian Natural Products Research, 24(11): 1001-1007
- Shim SH, RY JY, Kim JS, Kang SS, Xu YN, Jung SH, Lee YS, Lee SH, Shin KH, 2004. New lanostane-type triterpenoids from *Ganoderma applanatum*. Journal of Natural Products, 67(7): 1110-1113
- Silva EDD, Sar SAVD, Santha RGL, Wijesundera RLC, Cole ALJ, Blunt JW, Munro MHG, 2006. Lanostane triterpenoids from the Sri Lankan Basidiomycete *Ganoderma applanatum*. Journal of Natural Products, 69(8): 1245-1248
- Su HG, Liang HF, Hu GL, Zhou L, Peng XR, Bi HC, Qiu MH, 2022. Applanoids A-E as the first examples of C-15/C-20 michael adducts in *Ganoderma* triterpenoids and their PXR agonistic activity. Chinese Journal of Chemistry, 40: 2633-2641
- Su HG, Wang Q, Zhou L, Peng XR, Xiong WY, Qiu MH, 2020. Highly oxygenated lanostane triterpenoids from *Ganoderma applanatum* as a class of agents for inhibiting lipid accumulation in adipocytes. Bioorganic Chemistry, 104: 104263
- Teng LM, Tian XM, Wu F, Dai YC, 2021. A comparison of triterpenoids and polysaccharides in 13 species of wild *Ganoderma*. Mycosystema, 40: 1811-1819 (in Chinese)
- Teng LM, Wang C, Cui BK, Zhang JS, Zhou S, Pan XH, Pan F, Dai YC, Feng N, 2023. Lanostane triterpenoids from mycelia-associated *Ganoderma sinense* and their anti-inflammatory activity. Phytochemistry, 215: 113870
- Wang F, Liu JK, 2008. Highly oxygenated lanostane triterpenoids from the fungus *Ganoderma applanatum*. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 56(7): 1035-1037
- Wang YX, 2022. Oriented isolation of meroterpenoids from Baoshan *Ganoderma lucidum* and their anti-renal fibrosis *in vitro*. MS Thesis, Yunnan Minzu University, Kunming. 1-112 (in Chinese)
- Wu F, Man XW, Tohtirjap A, Dai YC, 2022. A comparison of polypore fungi and species composition in forest ecosystems of China, North America, and Europe. Forest Ecosystems, 9: 100051
- Wu F, Zhou LW, Yang ZL, Bau T, Li TH, Dai YC, 2019. Resource diversity of Chinese macrofungi: edible, medicinal and poisonous species. Fungal Diversity, 98: 1-76
- Wu XL, Dai YC, Lin YH, 2004. Study on the Ganodermataceae of China III. Guizhou Science, 22(4): 36-40 (in Chinese)
- Wu YD, Man XW, Yuan Y, Dai YC, 2022. Species diversity, distribution and composition of polypores occurring in botanical gardens in China. Biodiversity Science, 30: 22213 (in Chinese)
- Xu WQ, Li Y, Li HJ, Liu DM, Yang N, Zhang Q, He SH, 2023. Species diversity and resource evaluation of macrofungi in Beijing. Biodiversity Science, 31: 23196 (in Chinese)

- Ying JZ, Mao XL, Ma QM, Zong YC, Wen HA, 1987. Icons of medical fungi from China. Science Press, Beijing. 1-579 (in Chinese)
- Yuan SJ, 2016. Establishment of new method for quantitatively calculating synergistic, additive and antagonistic effect in multiple drug combination. Chinese Journal of Pharmacology Toxicology, 30(12): 1316-1332 (in Chinese)
- Yuan Y, Bian LS, Wu YD, Chen JJ, Wu F, Liu HG, Zeng GY, Dai YC, 2023. Species diversity of pathogenic wood-rotting fungi (Agaricomycetes, Basidiomycota) in China. Mycology, 14: 204-226
- Zhang X, Yan KQ, Feng DQ, Ling B, 2019. Advances in role of cyclooxygenase 2 in development and progression of cancer. Cancer Research on Prevention and Treatment, 46(11): 1036-1039 (in Chinese)
- Zhao H, Wu YD, Yang ZR, Liu HG, Wu F, Dai YC, Yuan Y, 2024. Polypore and a comparison with temperate and boreal regions of the Northern Hemisphere. Forest Ecosystem, 11: 100200
- [附中文参考文献]**
- 崔宝凯, 潘新华, 潘峰, 孙一翡, 邢佳慧, 戴玉成, 2023. 中国灵芝属真菌的多样性与资源. 菌物学报, 42: 170-178
- 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(6): 801-824
- 李彩虹, 2023. 基于生物信息学方法鉴定皮肤黑色素瘤失巢凋亡相关基因并构建预后模型. 吉林大学硕士论文, 长春. 1-41
- 林志彬, 2015. 灵芝的现代研究(第4版). 北京: 北京大学医学出版社. 10-15
- 邵泓杰, 孙军花, 刘建波, 陈若芸, 康洁, 2024. 灵芝三萜的化学成分及药理活性研究进展. 菌物研究, 22(1): 39-59
- 滕李铭, 田雪梅, 吴芳, 戴玉成, 2021. 13 种野生灵芝菌丝体中胞内三萜与多糖含量的比较. 菌物学报, 40: 1811-1819
- 图力古尔, 戴玉成, 2004. 长白山主要食药菌木腐真菌多样性及其保育. 菌物研究, 2(2): 26-30
- 王永祥, 2022. 保山赤芝中杂萜的定向获取及体外抗肾纤维化探究. 云南民族大学硕士论文, 昆明. 1-112
- 吴兴亮, 戴玉成, 林允河, 2004. 中国灵芝科资源及其地理分布III. 贵州科学, 22(4): 36-40
- 武英达, 满孝武, 员瑗, 戴玉成, 2022. 中国各省植物园中多孔菌种类、分布和组成. 生物多样性, 30: 22213
- 徐维启, 李玥, 李海蛟, 刘冬梅, 杨宁, 张琦, 何双辉, 2023. 北京市大型真菌物种多样性调查与资源评价. 生物多样性, 31: 23196
- 应建浙, 卯晓岚, 马启明, 宗毓臣, 文华安, 1987. 中国药用真菌图鉴. 北京: 科学出版社. 1-579
- 袁守军, 2016. 多药合用药效学协同、相加和拮抗定量计算新方法的建立. 中国药理学与毒理学杂志, 30(12): 1316-1332
- 张筱, 闫克芹, 冯定庆, 凌斌, 2019. 环氧合酶 2 在肿瘤发生发展中的作用研究进展. 肿瘤防治研究, 46(11): 1036-1039