灵芝的化学成分及药理作用研究综述

药检室 范苏玉

[摘要]灵芝是中国传统的珍贵药材，含有多糖、三帖、核苷、甾醇、生物碱、微量元素等多种化学成分，具有抗肿瘤、抗病毒、保肝、抗衰老、调节免疫等生物活性。本文综述了灵芝的化学成分、药理作用等研究进展，为进一步深入研究打下了基础。

[关键词] 灵芝；有效成分；药理作用；临床应用

灵芝为多孔菌科真菌赤芝Ganoderma lucidum(Leyss.exFr.)Karsl.或紫芝Ganodermasinense Zhao,Xu et Zhang的干燥子实体。灵芝，是祖国中医药宝库中的珍品，素有“仙草”之誉[1]。《神农本草经》将它列为上药，认为“久食,轻身不老,延年神仙”。李时珍《本草纲目》中也详尽记述道:赤芝,苦平无毒,主治胸中结、益心气、补中、增智慧、不忘；紫芝，甘温无毒，好颜色、治虚劳、治痔[2]。现代医学证明:灵芝含有多种生理活性物质,能够调节和增强人体免疫力。最新研究表明,灵芝还具有抗疲劳、美容养颜、延缓衰老和防治艾滋病等功效。

1 化学成分

到目前为止,科学研究工作者已从灵芝中分离出近200种化合物,实验室及临床研究都已分别揭示了这些化合物就是灵芝这一中国古老珍贵中药防病治病的药理活性成分。

1.1灵芝多糖:灵芝多糖是灵芝中的有效成分之一,是灵芝中提高人体免疫功能、扶正固本的主要成分。灵芝中的多糖主要有BN3B1、BN3B3、BN3B4、NB3B5、BN3Cl、BN3C3、GLA2、GLA4、GLA6、GLA8、GLB2、GLB3、GLB4、GLB6、GLB7、GLB9、GLB10、GLC2、TGLB1、TGLB8、TGLB10、GLSP1、GLSP2、GLSP3、TGLP-2、TGLP-3、TGLP-6、TGLP-7。灵芝多糖一般由D-葡萄糖、D-半乳糖、D-甘露糖、D-木糖、L-岩藻糖、L-鼠李糖、L-阿拉伯糖等单糖组成[3]。

1.2三萜类化合物:从灵芝中分离到的另一种具有药理活性的化学成分是三萜类化合物，是灵芝中的主要苦味成分， 其脂溶性较高。目前分离得到的三萜类化合物约有130多种[4]，多数为高度氧化的羊毛甾烷衍生物。已分离得到的三萜类化合物包括灵芝酸A、B、C、D 、E、G、I、L、Ma、Mb、Mc、Md、Mg；赤芝酸A、B、C、D、E、F、O；灵芝内酯、灵芝酸DM [3, 7-二氧化-8, 24-(E)-二烯-羊毛甾-26-酸]、灵芝酸E(3,7,11,15,23-五氧化-5α-羊毛甾-8-烯-26-酸)、tsuagric acid A (3α-乙酰氧基-5α-羊毛甾-8,24-二烯-21-酸),tsuagric acid B (3α-乙酰氧基-16α-羟基-24 ξ-甲基-5α-羊毛甾-8,25-二烯-21-酸)、ganoderma acidα(12β-乙酰氧基一3β、15β-二羟基-7、11、23-三氧化-5α一羊毛甾-8-烯-26-酸),lucidenic acid O。

1.3核苷类核苷类物质是具有广泛生理活性的一类水溶性成分。灵芝中含有的核苷类成分有腺嘌呤核苷、尿嘌呤核苷、灵芝苷、腺嘌呤、尿嘌呤、灵芝嘌呤（ganoder purine）[5]。余竞光等从薄盖灵芝菌丝体中分离得到5种核苷类化学成分,其中灵芝嘌呤是新化合物。Shimiz等人从赤芝子实体中也得到4种核苷类化合物。

1.4甾醇类:灵芝中甾醇含量较高,是从灵芝脂溶性分离物中提取的活性物质,仅麦角甾醇含量就达3‰左右,已知从灵芝中分离出的甾醇有近20种，其骨架分为麦角甾醇和胆甾醇2种类型。从灵芝孢子粉和薄盖灵芝G.capense发酵菌丝体中分离得到的甾醇类有：麦角甾醇、麦角甾醇棕榈酸酯、5α-豆甾烷-3,6-二酮、β-谷甾醇、麦角甾-7,22-二烯-3-酮、麦角甾-7,22-二烯-3β-醇、麦角甾-7,22-二烯-3β，5α，6β-三醇、麦角甾-7,22-二烯-3β，5α，6α-三醇、麦角甾-7,9,22-三烯-3β，5α，6α-三醇和麦角甾-4,6,8（14），22-四烯-3-醇。

1.5生物碱类:生物碱也是灵芝中具有重要生理活性的物质，目前已从灵芝子实体或孢子粉中分离得到胆碱、甜菜碱、γ-三甲胺基丁酸、硫组氨酸甲基胺盐、灵芝碱甲和灵芝碱乙等［6］。

1.6微量元素:灵芝子实体含有多种微量元素,有锰、镁、钙、铜、锗、锶、锌、铁、铍、硼、铬、镍、钒,钛等。灵芝的锗含量与一般植物相似，但它对锗的富集能力较强,有机锗的含量是人参的4～6倍、枸杞的100倍，很多研究者将无机锗加入灵芝培养基中以得到较高含量的有机锗。锗并非灵芝的主要有效成分［7］。

1.7氨基酸多肽类　灵芝中的氨基酸有天门冬氨酸、谷氨酸、精氨酸、赖氨酸等20余种,并发现有含硫氨基酸,其中人体必需氨基酸的相对含量高于50%，比一般食用菌高40%［8］。从灵芝中还分离得到过多肽类化合物,其中有两种中性多肽,一种水解后鉴定含有亮氨酸、酪氨酸、缬氨酸、脯氨酸等8种氨基酸。

1.8其他从灵芝中还得到一些灵芝纤维素、脂肪酸、长链烷烃等,有苯甲酸、硬脂酸、棕榈酸、十九烷酸、廿二烷酸、廿四烷酸、卅一烷、廿四烷,还有呋喃衍生物、甘露醇、海藻糖、烟酸等。

2 药理作用

灵芝的应用范围非常广泛。就中医辩证看,由于本品入五脏,补益全身五脏之气,所以无论心、肺、肝、脾、肾脏虚弱,均可服之。现代研究表明,灵芝的药理作用十分广泛,涵盖内、外、妇、儿、五官各科疾病。灵芝不同于一般药物对某种疾病的治疗作用,亦不同于一般营养保健食品只对某一方面营养素的不足进行补充和强化,而是在整体上双向调节人体机能平衡,调动机体内部活力,调节人体新陈代谢机能,提高自身免疫能力,促使全部的内脏或器官机能正常化。

2.1抗肿瘤作用:灵芝是最佳的免疫功能调节和激活剂,它可显著提高机体的免疫功能,增强患者自身的抗癌能力。灵芝可以促进白细胞介素-2的生成,促进单核巨噬细胞的吞噬功能,提升人体的造血能力尤其是白细胞的指标水平。其中某些有效成分对癌细胞有抑制作用,成为抗肿瘤、防癌以及癌症辅助治疗的优选药物。灵芝对人体几乎没有任何毒副作用。这种无毒性的免疫活化剂的优点恰恰是许多肿瘤化疗药物和其它免疫促进剂都不具有的,可减少放疗与化疗的副作用,延长癌症患者的生存时间及减少癌的转移。

Jiang 等[9]在灵芝子实体实验中发现通过修饰Akt/NF-kB信号，灵芝能抑制乳腺癌细胞MDA-MD-231的生长，通过抑制NF-kB来抑制乳腺癌的浸润，抑制癌细胞增殖，Akt/NF-kB信号的负调节作用抑制Akt分子中第473位上丝氨酸磷酸化，对Akt表达负调节，通过NF-kB对细胞周期蛋白D1的负调节作用，使肿瘤细胞停滞在GO/G1期。

2.2 抗病毒作用 实验表明，灵芝中的蛋白多糖有抗病毒活性，与酸结合的灵芝多糖（APBP）有抗疱疹病毒HSV-1和HSV-2的活性[10]。灵芝三帖类化合物还能抗HIV，在MF-4细胞中，灵芝醇F和灵芝帖酮三醇抑制HIV-1的致病作用，ganolucidic acid-A、灵芝帖酮二醇、灵芝帖酮三醇、lucidimol-B和灵芝酸β明显抑制HIV-1的蛋白水解酶的活性，使HIV-1增殖受阻[11]。

2.3 保肝作用：灵芝对多种理化及生物因素引起的肝损伤有保护作用。无论在肝脏损害发生前还是发生后,服用灵芝都可保护肝脏,减轻肝损伤。在胆汁梗阻引起小鼠肝硬化的实验中，灵芝蛋白多糖能降低血清中天冬氨酸转移酶、丙氨酸转移酶、碱性磷酸酶和总胆红素的含量，同时能改善胶原蛋白和肝细胞的组织形态[12]。另有实验表明，灵芝多糖通过激活解毒酶谷胱甘肽-S-转移酶(GST)介导正常小鼠肝细胞的化学防护作用，GST的活性可能与灵芝糖蛋白中蛋白质的含量有关。免疫组织化学研究表明，灵芝多糖抑制一氧化氮合成酶的表达，通过抑制NO产生而保护肝脏[13]。在体内，用芽抱杆菌、结核菌感染小鼠，用灵芝多糖治疗能减轻中央静脉周围肝小叶出血和组织坏死，减轻淋巴细胞的炎症浸润[14]。

2.4 对心血管系统的作用:灵芝对心肌缺血具有保护作用,可广泛用于冠心病、心绞痛等的治疗和预防。根据药理实验研究和临床试验所提供的证据,灵芝对冠心病、心绞痛的疗效可能与其增强心脏功能、提高心肌对缺血的抵抗力、增强冠脉流量、改善心肌微循环、降低血液黏度和防止血栓形成等有关。对高血脂病患者,灵芝可明显降低血胆固醇、脂蛋白和甘油三脂,并能预防动脉粥样硬化斑块的形成。对于粥样硬化斑块已经形成者,则有降低动脉壁胆固醇含量、软化血管、防止进一步损伤的作用,并可改善局部微循环,阻止血小板聚集,这些功效对于多种类型的中风有良好的防治作用。

2.5抗衰老抗疲劳作用 灵芝所含的多糖、多肽等有着明显的延缓衰老功效。此功效主要基于以下机理:

2.5.1促进和调整免疫功能:对于成年人和老年人而言,这种促进和调整可明显延缓衰老。对于处于生长发育阶段的少年儿童而言,则可促进其免疫功能的完善,增强抗病能力,确保其健康成长。

2.5.2调节代谢平衡,促进核酸和蛋白质的合成:研究表明,灵芝能促进血清、肝脏和骨髓的核酸及蛋白质的生物合成,因此可以有效地抗病防衰老。观察表明,服用灵芝以抗衰老,不仅对老年人有益,对各年龄段的人都适用。

2.5.3抗自由基作用:灵芝多糖有显著的拟SOD活性,可显著清除机体产生的自由基,阻止自由基对机体的损伤,从而防止了脂体的过氧化,保护了细胞,延缓了细胞衰老。

2.5.4灵芝多糖能显著促进细胞核内DNA合成能力,并可增加细胞的分裂代数,从而延缓机体的衰老。

2.6对神经系统作用:对中枢神经系统有镇静作用，实验证明灵芝制剂能减少小鼠的自主活动，加强利血平及氯丙嗪的中枢抑制作用；拮抗苯丙胺的中枢兴奋作用，延长戊巴比妥钠的睡眠作用；能对抗电性惊厥［15］。灵芝中的云芝糖肽（PSP）具有确切的镇痛作用，而且对急性（甲醛溶液致炎等）和慢性（佐剂性关节炎）炎症性疼痛都有明显的镇痛作用，并呈现明显的量效关系，用药后2h左右，镇痛作用消退，与杜冷丁比较，PSP的镇痛强度较弱，持续时间较短。

2.7 降血压作用:灵芝可使麻醉兔的血压降低,收缩压和舒张压分别为15%和25%;亦可使神经活动受到抑制,抑制率分别为20%和40%。据某医院报告,使用灵芝液治疗18例高血压患者,总有效率达88.9%。灵芝的降压作用与交感神经传出阻滞有关。另一报道,用灵芝制剂治疗高血压30例,总有效率为88.3%。灵芝能延长和稳定其它降压药物的效果。

2.8 降血糖作用:灵芝多糖可通过促进胰岛细胞GLUT2蛋白的表达从而有助于葡萄糖转运入B细胞,促进葡萄糖的代谢,引起胰岛细胞外Ca2+内流而起到促胰岛素释放的作用,从而改善糖尿病症状。

2.9对慢性支气管炎、支气管哮喘作用　灵芝有显著的镇咳、祛痰、止喘作用,对于缓解此种疾病的咳痰、喘的症状及防止喘息发作有显著效果。其免疫促进作用又可有效防止反复的感冒,从而减少此病的复发。对中医分型属于虚寒型及痰湿型者疗效较好,肺热型和肺燥型则效果较差。其总有效率在80%左右。

2.10 抗过敏及免疫作用:灵芝可提高免疫功能,强化体质。其子实体、菌丝体、孢子粉及灵芝水提液、多糖、蛋白均有免疫调节作用。灵芝多糖能直接或间接激活T细胞、B细胞、巨噬细胞、NK细胞等免疫细胞，促进未纯化脾细胞在体外增殖，增强DNA聚合酶a的活性及促进白细胞介素分泌从而增强机体的免疫功能。大多数具有生理活性的灵芝多糖是β-D-葡聚糖[16]。β-D-葡聚糖通过与补体受体CR3,αM β2整合蛋白、CDllb/CD18结合而激活免疫效应细胞(淋巴细胞、巨噬细胞和NK细胞)，引起细胞因子按一定顺序产生[17] 。灵芝中的甾醇可明显抑制A23187引起的肥大细胞摄取45Ca及组织胺的释放,具有膜稳定的作用,因而能达到抗过敏的功效。实验证明:灵芝可阻断过敏反应介质的释放,防止过敏反应的发生,因此,对于目前治疗较困难的变态反应性或自身免疫性疾病都可起到较好的效果,并可部分对抗某些疾病患者因长期使用激素而出现的毒副作用。

3 研究与展望

具有悠久药用历史的灵芝是中医药学宝库中的珍品,灵芝因其化学成分众多,广泛的生物活性及良好的发展前景而受到更多的关注。但目前对灵芝中除了少数的灵芝多糖及三萜类等物质进行了生物活性研究之外,多数仍未进行研究。所以仍有必要利用先进的技术和手段对灵芝进行深入和系统的研究,为开发利用灵芝资源打下坚实的基础。

[1]杨锦生.灵芝主要化学成分及其药理作用研究述评[J].中华中医药学刊，2012,30（4）：906.

[2] 苏丕雄,肖锋,张勇,等.急诊冠状动脉搭桥术[J].中华心胸外科杂志 ,2003,17(5):277-279.

[3]陈国良，陈小清.灵芝有效成分研究综述.中国食用菌，2001,14（4）：7-9.

[4]曾祥丽,包海鹰.灵芝三萜类成分与药理学研究进展[J].菌物研究,2004, 2(1): 68-77.

[5]张晓云，杨春清.灵芝的化学成分和药理作用[J].国外医药·植物药分册，2006,21（4）：152.

[6] 林志彬.灵芝抗肿瘤活性和免疫调节作用的研究进展［J］.北京大学学报(医学版)，2002,34(5):493-498.

[7]Zhang XP,Zhang L,Yang P,et al.Protective effects of baicalin and octreotide on multiple organ injury iin severe acute pancreatitis［J］.Dig Dis Sci,2008,53(2):581.

[8] 熊娟，欧阳昌汉，黄圣堂.黄芩苷对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用［J］.时针国医国药，2007,18(9):2125-2126.

[9] Jiang J H ,Slivova V ,Harvey K ,et al.Ganoderma lucidum suppress g rowth of breast cancer cells through the inhibition of Akt/ NF-kappa B signaling.Nutr Cancer,2004,49(2):209-216.

[10]Kim Y S,Eo S K,Oh K W,et al.Antiherpetic activities of acidic protein bound polysaccharide isolated from Ganoderma lucidum alone and in combinations with interferons.J Ethnopharmacol,2000,72(3):451-458.

[11] Yoshiyuki K, Masahiko T, Kimiye B, et al. Antitumor and antimetastatic effects on liver of triterpenoid fractions of Ganoderma lucidum. Anticancer Res, 2002, 22(6A):3309-3318.

[12] Kim Y S, Eo S K, Oh K W, et al. Antiherpetic activities of acidic protein bound polysaccharide isolated from Ganoderma lucidum alone and in combinations with interferons. J Ethnopharmacol, 2000, 72(3):451-458.

[13] Jiang J H ,Slivova V ,Harvey K ,et al.Ganoderma lucidum suppress g rowth of breast cancer cells through the inhibition of Akt/NF-kappa B signaling.Nutr Cancer,2004,49(2):209-216.

[14] Zhang G L, Wang Y H, Ni W, et al. Hepatoprotective role of Ganoderma lucidum polysaccharide against BCG-induced immune liver injury in mice. World J Gastroenterol, 2002, 8(4):728-733.

[15] 孙振，耿树刚，阎恒宇，等.冠状动脉搭桥手术8例术中改变术式的原因分析［J］.中国冶金工业医学杂志,2006,23(5):626-627.

[16] Gao Y H, Zhou S F. Cancer prevention and treatment by Ganoderma,a mushroom with medicinal properties. Food Res Int,2003, 19(3):275-325.

[17]Hsu M J, Lee S S, Lin W W. Polysaccharide purified from Ganoderma lucidum inhibits spontaneous and Fas-mediated apoptosis in human neutrophils through activation of the phosphatidylinositol 3 kinase/Akt signaling pathway. J Leukocyte Biol, 2002, 72:207-216.