

博士论文丛书

STUDIES ON CHEMICAL COMPOSITIONS
AND PHARMACOLOGICAL ACTION OF SOME TOADSTOOLS

毒蘑菇化学成分与 药理活性的研究

包海鹰 著

内蒙古教育出版社

博士论文丛书

STUDIES ON CHEMICAL COMPOSITIONS
AND PHARMACOLOGICAL ACTION OF SOME TOADSTOOLS

毒蘑菇化学成分与 药理活性的研究

包海鹰 著



内蒙古教育出版社

图书在版编目(CIP)数据

毒蘑菇化学成分与药理活性的研究/包海鹰
著. —呼和浩特:内蒙古教育出版社, 2006. 12
ISBN 7-5311-6606-2

I. 毒... II. 包... III. ①毒蘑菇—生物化学—
研究②毒蘑菇—药物化学—研究 IV. ①Q946②R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 149274 号

博士论文丛书

毒蘑菇化学成分与药理活性的研究

包海鹰 著

出版·发行/内蒙古教育出版社
经销/内蒙古新华书店
印刷/内蒙古爱信达教育印务有限责任公司
开本/890×1240 毫米 1/32 印张/7.75

版本/2006 年 12 月第一版 2006 年 12 月第一次印刷
印数/1—600 册

社址/呼和浩特市新城区新华东街维力斯大厦 9 层
电话/(0471)6608179 6608165 邮编:010010
网址/www.im-eph.com
出版声明/版权所有,侵权必究

书号:ISBN 7-5311-6606-2/G·6100
定价:20.00 元

如发现印、装质量问题,影响阅读,请与内蒙古教育出版社联系调换。



1

2

3

4

1. 毒鹅膏 *Amanita phalloides* (Vaill. ex Fr.) Secr.

2. 残托鹅膏 *Amanita kwangsiensis* Wang

3. 毒蝇鹅膏 *Amanita muscaria* (L. ex Fr.) Pers. ex Hook.

4. 豹斑鹅膏 *Amanita pantherina* (DC. ex Fr.) Schumm



1

2

1. 白鹅膏 *Amanita verna* (Bull. ex Fr.) Pers. ex Vitt.2. 橙黄鹅膏 *Amanita citrina* Pers. ex Gray

3

4

3. 鳞柄白鹅膏 *Amanita virosa* Lam. ex Secr.4. 簇生沿丝伞 *Naematoloma fasciculare* (Huds. ex Fr.) Karst.



1

2

3

4

1. 月夜菌 *Lampteromyces japonicus* (Kawam.) Sing.

2. 臭黄菇 *Russula foetens* Pers. ex Fr.

3. 墨汁鬼伞 *Coprinus atromentarius* (Bull. ex Fr.) Fr.

4. 卷边庄菇 *Paxillus involutus* (Batsch ex Fr.) Fr.



1

2

1. 毛头鬼伞 *Coprinus comatus* (Müller: Fr.) Pers.

2. 钟形斑褶菌 *Panaeolus papilionaceus* (Bull. ex Fr.) Quét.

3

4

3. 黄褐丝盖伞 *Inocybe fastigiata* (Schaeff. ex Fr.) Quét.

4. 大青褶伞 *Chlorophyllum molybdites* (Meyer : Fr.) Massee



1

2

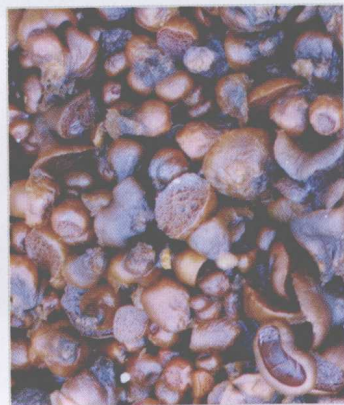
1. 细褐鳞蘑菇 *Agaricus praeclaresquamosus* Freeman2. 洁小菇 *Mycena pura* (Pers.) Kummer

3

4

3. 白乳菇 *Lactarius piperatus* (Scop. : Fr.) Gray4. 鳞皮扇菇 *Panellus stypticus* (Bull. : Fr.) Karst

6



1

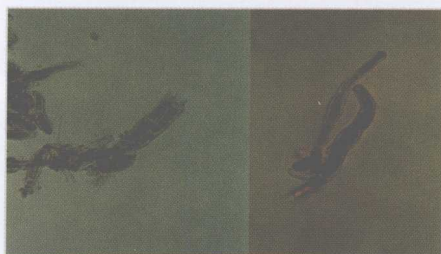
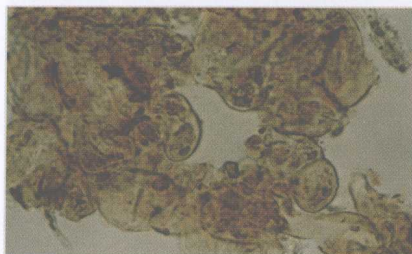
2

1. 粪生光盖菇 *Psilocybe coprophila* (Bull.: Fr.) Kummer2. 血红小菇 *Mycena haematopoda* (Pers. ex Fr.) Quéz.

3

4

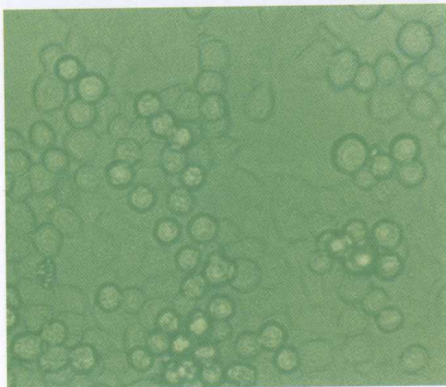
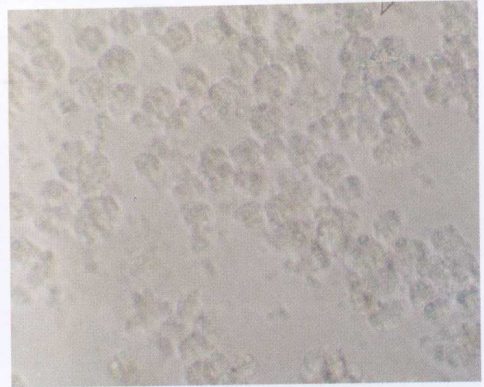
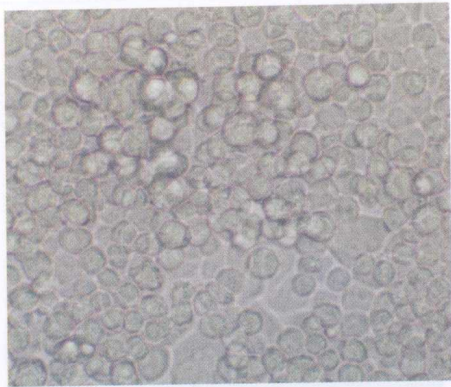
3. 绿褐裸伞 *Gymnopilus aeruginosus* (Peck) Sing.4. 胶陀螺 *Bulgaria inquinans* (Pers. ex Fr.) Fr.



胶陀螺 (*Bulgaria inquinans*) 菌丝体和子实体的显微结构特征及子实体的成熟过程
the character of microstructure of mycelia and fruit bodies and the maturing process of fruit bodies

1. 子实体的成熟过程
2. 子囊及子囊孢子
3. 外囊盘的圆形细胞
4. 子实体外侧毛绒的结构 (似染色体样物质)
5. 念珠状菌丝及无色菌丝
6. 无子囊的孢子
7. 单细胞分生孢子
8. 菌丝球形成的菌蕾

1	2
3	4
5	6
7	8



1	2
3	4

- 1. 阴性对照1640组 MCF-7细胞图片
- 2. 橘黄裸伞乙醇提取物组的MCF-7细胞图片
- 3. 橘黄裸伞乙醚提取物组的MCF-7细胞图片
- 4. 橘黄裸伞子实体图片

前言



人类对有毒菌物的认识最早始于毒蘑菇(Poisonous mushroom)。毒蘑菇又称毒菌或毒蕈,是大型担子菌或子囊菌中的那些食后能使人中毒甚至丧命的一类真菌。早在公元1250年,在陈玉仁的《菌谱》中就有“杜草者,生土中,俗言毒蛰虺所成,食之杀人,甚美有恶,宜有所黜”和“凡中其毒者必笑,解之宜以苦茗杂白矾,勺新水并咽之,无不立愈”的记载。在明代潘之恒的《广菌谱》(1500)中,记述有安徽一带的大型毒菌。公元1703年吴林的《吴菌谱》记载:“出于树者为蕈,生于地者为菌,并是郁蒸湿气变化所生。故或有毒者,人食遇此毒多致死,甚疾速,其不死者犹能令烦闷,吐利良久始醒。”“治菌毒法,亦治枫树蕈,食之即令人笑不止。造地浆以治之,掘地作坑,以新汲水投坑中,搅令浊,少待其澄清,取饮即活,以解诸毒”。可见,蘑菇中毒事件的发生应不晚于3000年前,亦即古代人盛赞菇味鲜美的年代。古人也巧妙地利用过毒蘑菇,如作战时给士兵服用著名毒蘑菇“毒蝇鹅膏(*Amanita muscaria*)”制品或用其盖皮卷烟抽,让他们在战争中神经兴奋,一往无前。古代墨西哥的土著人在宗教仪式上常食用当地的一些小型伞菌以寻求“神仙”般的梦幻感觉。那些蘑菇由分类学家调查鉴定后被认为是光盖伞属(*Psilocybe*)、球盖菇属(*Stropharia*)和锥盖伞属(*Inocybe*)的种类。后来的研究发现橘黄裸伞(*Gymnopilus spectabilis*)中也含有致幻物质。

西方关于菌物的早期记述始于对鹅膏菌(*Amanita* spp.)的认识。古代罗马凯撒大帝爱吃鹅膏菌,因此后来的菌物学者把它的学名定为恺撒鹅膏菌(*Amanita caesaria*)。说明西方已经能够鉴别有毒鹅膏和无毒恺撒鹅膏的区别。西方较早记述食用菌和毒菌的书是比利时人Steerbeck写的《菌物舞台》。

人类之所以对毒蘑菇抱有恐惧感,是因为毒蘑菇的确有很强的



杀伤力。例如,误食毒鹅膏(*Amanita phalloides*)仅一个子实体就足以致死一个人。类似的报道并不少见:1992年《羊城晚报》报道,7位农民误食白毒伞(*Amanita verna*)四死三伤;湖南某林场因食用亚稀褶红菇(*Russula densifolia*)而导致10人中毒,7人丧命。在蘑菇采食季节,翻开网页常常能看到蘑菇中毒的消息。但是并不是所有的毒菌都那么厉害,有些种类经过适当处理后可以食用或药用,如胶陀螺(*Bulgaria inquinans*)、鹿花菌(*Gyromitra esculenta*)等。

毒蘑菇中毒症状各种各样,大致分为神经型、胃肠型、肝损伤型和溶血型等几种。中毒类型取决于蘑菇的种类。在民间识别毒蘑菇的方法可谓五花八门,一般认为颜色鲜艳的、有恶臭气味的、流乳汁的、柄上带环带托的、与银器共煮变黑或与葱头共煮变色的蘑菇为毒蘑菇。这些方法中有的有参考价值,有的则无稽之谈,由此可见,老百姓一直不断地探索寻找可靠的识别毒蘑菇的方法。

随着生命科学的迅猛发展,菌物化学的研究也取得了明显的进展,各类大型真菌的化学成分及药理活性的研究也逐渐得到深入,从菌物中寻找药物已成为世界瞩目的焦点。其实菌物作为药物来源已有几千年历史,如灵芝(*Ganoderma lucidum*)、冬虫夏草(*Cordyceps sinensis*)、茯苓(*Poria cocos*)、猪苓(*Polyporus umbellatus*)和马勃(*Calvatia gigantea*)等传统中药以及作为青霉素来源的青霉等。但在丰富的菌物资源中这些只占极少数部分,许许多多的珍贵菌物资源仍有待于去研究、开发、保护和利用,毒蘑菇就是一类这样的资源。

为开发利用毒蘑菇资源,人类在时间和财力上都付出过极其昂贵的代价。曾有人放弃自己的职业,走美洲,闯非洲,调查考证,了解民间对毒蘑菇的利用情况和鉴别手段。也有人为了寻找有用的毒素成分,读万卷书,行万里路,坐在显微镜前,守在仪器旁……艰难的历程告诉人们:多样的毒蘑菇是提供多样化合物的珍贵资源。

科学发达的今天,“毒蘑菇”这个一直被人类遗弃在高山、森林和草原上的“恶魔”,正在变为价值连城的宝贵资源。在国际市场上,主要来源于鹅膏菌的纯品毒伞肽的价格在每克10万美金以上,真可谓“软黄金”、“活钻石”。遵循中医药的“以毒攻毒”的治则和民间应用,使从毒蘑菇中寻找能够治愈疑难病症的药物成为可能。并且根据有毒蘑菇的中毒类型,通过对这些有毒蘑菇中毒机理的研究有可能对



揭开某些精神疾病的病因和本质有参考意义。目前,开发和利用毒蘑菇资源正成为一种新兴的被人们关注的领域。

2001年作者完成了学位论文“几种毒蘑菇的化学成分与药理活性的研究”,对吉林省长白山地区分布的10多种鹅膏菌、胶陀螺和橘黄裸伞等不同中毒类型的毒蘑菇进行了化学成分、药理活性和生物学特性研究,为毒蘑菇资源的开发利用提供了基础资料。当年被评为吉林省优秀博士学位论文。

本书是在我的博士学位论文基础上进行整理和编著而成,同时增加了博士毕业后后续与我学生丁燕共同研究的部分成果。本书对我国一些常见毒蘑菇的化学成分和药理方面做了探索性研究,旨在提醒更多的学者关心这一特殊的生物资源,更好地开发利用为人类健康服务。

摘 要



毒蘑菇化学成分与药理活性的研究

本书对我国长白山区的几种毒蘑菇包括鹅膏菌(*Amanita* spp.)、胶陀螺(*Bulgaria inquinans*)、橘黄裸伞(*Gymnopilus spectabilis*)和簇生沿丝伞(*Naematoloma fasciculare*)的化学成分、药理活性及生物学特性进行了研究。

鹅膏菌的研究:采用 HPLC 对长白山地区分布的 10 种鹅膏菌中的 α -鹅膏毒肽(α -amanitin)、 β -鹅膏毒肽(β -amanitin)和鬼笔毒肽(Phalloidin)的含量进行了测定。结果表明:白鹅膏(*A. verna*)和鳞柄白鹅膏(*A. virsa*)中含有 α -amanitin 和 β -amanitin 两种毒素,二者 β -amanitin 的含量分别为 $1861.85\mu\text{g/g}$ 和 $2477.02\mu\text{g/g}$,均高于欧洲产毒鹅膏(*A. phalloides*)中的含量($1607\mu\text{g/g}$),接近灰花纹鹅膏中的量($2633.80\mu\text{g/g}$)。毒鹅膏中含有这三种毒素,并且菌蕾中的含量高于成熟子实体,尤其菌蕾中的含量($1113.35\mu\text{g/g}$)是灰花纹鹅膏成熟子实体($432.5\mu\text{g/g}$)中的 3 倍。采用同样的方法对另外 7 种鹅膏属真菌子实体的 α -鹅膏毒肽(α -amanitin)、 β -鹅膏毒肽(β -amanitin)和鬼笔毒肽(Phalloidin)的含量进行了测定。结果表明:芥橙黄鹅膏(*Amaita* aff. *citrina*)和橙黄鹅膏(*Amamita* aff. *citrina*)中均含有这三种毒素,其中芥橙黄鹅膏的 α -鹅膏毒肽含量为 $2395.91\mu\text{g/g}$ 、 β -鹅膏毒肽为 $1653.75\mu\text{g/g}$ 和鬼笔毒含量为 $405.26\mu\text{g/g}$;橙黄鹅膏的分别为 $1121\mu\text{g/g}$ 、 $4244\mu\text{g/g}$ 和 $9442\mu\text{g/g}$ 。芥橙黄鹅膏白色变种(*Amanita subjunquillea* var. *abla*)中含有 β -鹅膏毒肽,其含量为 $614.00\mu\text{g/g}$ 。其他五种鹅膏中均未检测到上述三种毒素。

胶陀螺的研究:对胶陀螺性状、显微特征、理化特性和分子鉴定等方面进行了生物学特性的研究。结果表明:子实体初期呈黄褐色



球形,并带有黄棕色麻点,顶端逐渐开裂,产生一至多个不等的裂口,裂口不断扩大,最后整个子实体表面呈黑色皱缩状。子囊棒形,外囊盘被由圆形细胞组成,圆形细胞外侧生有绒毛,细胞内含有类似载色体的物质;中囊盘被由埋在胶质中的交错组织组成。采用子囊孢子弹射分离法所得菌丝有橘黄色菌丝和长有棒状等分生孢子的有隔无色菌丝;从子实体组织分离培养的菌丝体线形,无色,其中生有黑褐色或黄棕色的圆形细胞,呈念珠状。胶陀螺子实体 DNA 序列与菌丝 DNA 序列的同源性为 99.65%,胶陀螺子实体的 DNA 序列与 GenBank 数据库中 AY789345 比对,其同源性为 99.80%。

分析了胶陀螺的营养成分,结果为总糖 17.7%,脂肪 2.18%,蛋白质 10.93%,氨基酸总量 6.84%,其中必需氨基酸为 45.62%,其他氨基酸为 54.38%;主要无机元素钙 3.87,镁 1.012,铁 0.324,磷 3.67,锌 0.003(g/g);挥发油的平均收率为 0.07%,经鉴定主要成分为邻苯二甲酸丁辛酯,棕榈酸,亚油酸,油酸,环戊烷基十一烷酸。对胶陀螺的化学成分进行了系统研究,从中分离得到麦角甾醇、丙二酸和葡萄糖 3 种单体化合物;6-戊基-4-羟基-2-吡喃,四氢化-2-氢-1-吡喃(2H-Pyran-2-one, tetrahydro-4-hydroxy-6-pentyl)和 6-戊基-2-氢-5,6-二氢化-2-氢-1-吡喃(2H-Pyran-2-one, 5,6-dihydro-6-pentyl)2 种主要香气成分;Bulgarhodin(I)和 Bulgarein(II)2 种色素混合物。该菌中还含有碳原子数为 13、14、15、16、17、20、21、36 和 44 的一组饱和烃类化合物。对胶陀螺的光敏活性进行了研究,用胶陀螺粉末悬浮液、胶陀螺粉末水提物、胶陀螺粉末石油醚、乙醚、乙醇、丙酮、氯仿提取物、胶陀螺色素混合物(14mg/kg)、液体培养的胶陀螺菌丝球和培养液浓缩分别进行光敏活性试验。结果表明:胶陀螺色素混合物无活性,胶陀螺粉末悬浮液菌丝球和培养液浓缩物有轻度活性,而胶陀螺粉末石油醚、氯仿、丙酮和 95%乙醇提取物均有明显的光敏活性。

对胶陀螺自然发酵液的发酵菌种和化学成分进行了研究。结果表明:发酵液中富含组氨酸、赖氨酸、酪氨酸等氨基酸和钙、镁、磷、铁、锌等无机元素,同时含有柠檬酸、酒石酸、乙酸乙甲醚基环氧乙烷、丁内酯及 3-(3-羰基-4-羟基苯基)-丙氨酸等物质,且证明其发酵菌种为黑根菌。

橘黄裸伞的研究:从橘黄裸伞的子实体中提取得到了苦味成分 gymnopilins 和另一个香豆素类物质。采用台盼蓝法研究了橘黄裸伞的乙醚提取物、乙醇提取物和液体培养的菌丝及培养液的混合物对人乳腺癌细胞(MCF-7)的存活抑制率 and 对其 DNA 合成的影响。结果表明:乙醇提取物对 MCF-7 细胞存活的抑制率达到 100%。乙醇提取物和液体培养的菌丝及培养液的混合物对 MCF-7 细胞的 DNA 合成有较强的抑制作用,抑制率均达到 96% 以上。对橘黄裸伞进行了引种栽培研究,结果表明:菌丝生长的最适温度为 21℃~27℃;最佳 pH 为 5.5~6.5;从接种到子实体的发育时间约 6 个月;在以木屑、麦麸、石膏、石灰为基料,且不加多菌灵的培养基上能长出子实体,完成其生活史;在改良 PDA 的液体培养基中,24℃、180r/min 条件下培养 10 天后长出白色菌球。

簇生沿丝伞的研究:对该菌的化学成分进行了系统的分离,得到麦角甾醇过氧化物、fasciculol C、啤酒甾醇、麦角甾醇和甘露醇 5 个单体化合物。应用 GC-MS 对其石油醚层(组分 2)进行了分离和鉴定,得到 20 个峰,鉴定为十四碳烷烃、2,6-二特丁基对甲酚等 20 个化合物。对粗多糖成分进行了提取,得率为 3.6%。用 MTT 法,对簇生沿丝伞的各个组分和一个化合物进行 MCF-7 细胞增殖抑制率的检测实验,包括石油醚层(组分 2)、乙酸乙酯层(组分 3)、甲醇层(组分 4)、水层(组分 5)、粗多糖和单体化合物 fasciculol C,结果表明:石油醚层具有非常好的抑制 MCF-7 细胞增殖的活性,且存在量效关系,药物浓度达到 2mg/mL 时,抑制率达到 60%。其次为 fasciculol C,也存在量效关系,抑制率达到 35.4%。而乙酸乙酯层、甲醇层、水层和粗多糖成分对 MCF-7 细胞增殖的无抑制作用。用 H22 荷瘤小鼠,对石油醚层、乙酸乙酯层、甲醇层、水层、粗多糖和 3 个单体化合物进行抗肿瘤体内实验。结果表明,各个组分中,石油醚层和甲醇层对 H22 荷瘤鼠具有明显的抑瘤作用。石油醚层(430mg/kg)抑瘤率可达到 64.42%,且具有一定的量效关系。甲醇层(1000mg/kg)抑瘤率可达到 64.47%。这两个组分对小鼠免疫器官无明显影响,但甲醇层对小鼠体重有一定影响。乙酸乙酯层(600mg/kg)的抑瘤率为 26.60%,该组分虽然对胸腺和脾脏的增重无太大影响,但解剖时发现脾脏发黑,说明其对免疫系统有负面作用。水