

亚窄孢灵芝中杜松烷型倍半萜及其 α -葡萄糖苷酶抑制活性

马世元^{1,2}, 王雨曦^{1*}, 魏玉莲¹, 袁海生^{1,2*}

1 中国科学院沈阳应用生态研究所 中国科学院森林生态与保育重点实验室, 辽宁 沈阳 110164

2 辽宁大学生命科学院, 辽宁 沈阳 110036

摘要: 本研究聚焦灵芝属物种亚窄孢灵芝 *Ganoderma subangustisporum* 的化学成分及其 α -葡萄糖苷酶抑制活性分析。从亚窄孢灵芝菌丝体培养物中分离得到 2 个杜松烷型倍半萜类化合物: 17-hydroxy-12-ethoxycarbonyl- α -cadinol (**1**)和 12-hydroxy- α -cadinol (**2**)。通过高分辨质谱、核磁共振和量子化学计算确定了其结构。其中, 化合物 **1** 为新化合物, 其结构的新颖性在于 12 位羟基发生了乙酰化。化合物 **2** 为首次从灵芝属中分离。化合物 **1** 和 **2** 均表现出 α -葡萄糖苷酶抑制活性, IC_{50} 值分别为 (96.72 ± 3.87) 和 (56.82 ± 4.70) $\mu\text{mol/L}$, 分子对接结果揭示化合物 **1** 和 **2** 主要通过氢键与 α -葡萄糖苷酶活性位点的关键氨基酸残基相互作用。

关键词: 亚窄孢灵芝; 化学成分; 杜松烷型倍半萜; α -葡萄糖苷酶抑制活性; 分子对接

[引用本文]

马世元, 王雨曦, 魏玉莲, 袁海生, 2026. 亚窄孢灵芝中杜松烷型倍半萜及其 α -葡萄糖苷酶抑制活性. 菌物学报, 45(1): 250283
Ma SY, Wang YX, Wei YL, Yuan HS, 2026. Cadinane-type sesquiterpenes from *Ganoderma subangustisporum* and their α -glucosidase inhibitory activities. Mycosystema, 45(1): 250283

资助项目: 国家自然科学基金(32100013); 辽宁省联合基金项目博士科研启动项目(2023-BSBA-328); 中国科学院沈阳应用生态研究所森林生态与保育重点实验室项目(KLFES-2028)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (32100013), the Liaoning Provincial Joint Fund Program - Doctoral Research Initiation Project (2023-BSBA-328), and the Fund of CAS Key Laboratory of Forest Ecology and Silviculture, Institute of Applied Ecology, Chinese Academy of Sciences (KLFES-2028).

*Corresponding authors. E-mails: WANG Yuxi, wangyuxi@iae.ac.cn; YUAN Haisheng, hsyuan@iae.ac.cn

ORCID: WANG Yuxi (0000-0002-7665-6474), YUAN Haisheng (0000-0001-7056-140X)

Received: 2025-10-07; Accepted: 2025-11-04

Cadinane-type sesquiterpenes from *Ganoderma subangustisporum* and their α -glucosidase inhibitory activities

MA Shiyuan^{1,2}, WANG Yuxi^{1*}, WEI Yulian¹, YUAN Haisheng^{1,2*}

1 CAS Key Laboratory of Forest Ecology and Silviculture, Institute of Applied Ecology, Chinese Academy of Sciences, Shenyang 110164, Liaoning, China

2 College of Life Sciences, Liaoning University, Shenyang 110036, Liaoning, China

Abstract: The chemical constituents of *Ganoderma subangustisporum* and their α -glucosidase inhibitory activity were investigated. Two cadinane-type sesquiterpenes, 17-hydroxy-12-ethoxycarbonyl- α -cadinol (**1**) and 12-hydroxy- α -cadinol (**2**), were isolated from the ethyl acetate extract of *G. angustisporum* mycelial cultures. Their structures were elucidated through high-resolution mass spectrometry, comprehensive nuclear magnetic resonance spectroscopic analysis and quantum chemical calculations. Compound **1** is novel due to the acetylation of its 12-hydroxy group, while compound **2** is reported for the first time from the genus *Ganoderma*. Both compounds **1** and **2** exhibited α -glucosidase inhibitory activity, with IC₅₀ values of (96.72±3.87) μ mol/L and (56.82±4.70) μ mol/L, respectively. Molecular docking results indicate that compounds **1** and **2** primarily interact with key amino acid residues in the active site of α -glucosidase through hydrogen bonds.

Keywords: *Ganoderma subangustisporum*; chemical constituent; cadinane-type sesquiterpene; α -glucosidase inhibitory activity; molecular docking

灵芝 *Ganoderma* spp. 属于担子菌门 Basidiomycota、多孔菌目 Polyporales、多孔菌科 Polyporaceae, 是一类全球广泛分布的木生真菌 (Cao *et al.* 2012; Wu *et al.* 2022; Zhao *et al.* 2024)。灵芝作为传统药食资源, 富含多糖、三萜、倍半萜、甾体、生物碱及核苷类成分(张婧等 2020; 董观海等 2022), 具有显著的免疫调节、抗肿瘤、抗糖尿病、抗氧化和血管保护活性 (Luo *et al.* 2002; Fatmawati *et al.* 2010; Wu *et al.* 2012, 2019; Liang *et al.* 2019; 滕李铭等 2021; Liu *et al.* 2022; Liu *et al.* 2024)。这些药用特性使灵芝成为开发功能性食品、药品和保健品的重要原料。目前, 灵芝研究主要聚焦于赤芝 *Ganoderma lucidum* 和紫芝 *G. sinense*, 而对灵芝属其他物种尚未充分挖掘。这些研究相对较少的物种, 可能成为新型天然产物的重要来源(戴玉成 2022)。亚窄孢灵芝是近年来 Sun *et al.* (2022) 发表的新物种, 其主要特征为菌盖表面呈暗红色

至近黑色, 并生有由深色连续斑点构成的同心环带与放射状皱纹, 菌盖边缘薄而锐利, 担孢子较窄, 呈椭球形, 顶端平截。目前, 关于其化学成分的系统研究及生物活性评价尚未见报道。

当前, 灵芝化学成分的研究以三萜和多糖类为主(滕李铭等 2021), 近年来人们逐渐发现灵芝中的其他类型化合物也可能是其发挥生物活性的重要物质基础。如在倍半萜类成分中, 杜松烷型倍半萜(cadinane sesquiterpenes)因其复杂的结构(如双环并环构型差异)和显著的生物活性, 有望成为药物开发中新型分子的重要来源(姜龙瑜等 2021)。目前在植物和微生物中已鉴定出超过 180 种杜松烷型倍半萜类化合物, 根据氧化修饰与环系重排程度可分为简单杜松醇类、芳环杜松烷类、内酯/内酰胺类、醛酮酸类及复杂衍生物五大类, 其中真菌来源约占比 26% (Huang *et al.* 2022; Liang *et al.* 2022; Cui *et al.* 2024; 魏艳梅等 2024; Moreno-Gutiérrez *et al.* 2025)。

α -葡萄糖苷酶是小肠中负责水解 α -葡萄糖苷键释放葡萄糖的关键酶,其活性直接影响餐后血糖水平(王道滇等 2024)。通过抑制 α -葡萄糖苷酶的活性,能够有效延缓碳水化合物的消化与葡萄糖的吸收,从而平稳餐后血糖,这对 2 型糖尿病的防治具有重要意义(Zheng *et al.* 2024)。目前临床应用的 α -葡萄糖苷酶抑制剂(如阿卡波糖)虽有效,但常伴随胃肠道不适等副作用(王道滇等 2025)。天然产物因其结构多样性和较高的安全性,成为寻找新颖 α -葡萄糖苷酶抑制剂的重要来源。值得注意的是,杜松烷型倍半萜的 α -葡萄糖苷酶抑制活性已初显潜力。例如,从山茱萸 *Cornus officinalis* 中分离的杜松烷苷类化合物 cornucadinoside E 的抑制活性接近于临床药物阿卡波糖(He *et al.* 2019)。

本研究对亚窄孢灵芝的化学成分及其 α -葡萄糖苷酶抑制活性进行了分析,从中分离得到 2 个杜松烷型倍半萜类化合物。其中化合物 **1** 为新化合物,化合物 **2** 为首次从灵芝属中分离。两种化合物均表现出了一定程度的 α -葡萄糖苷酶抑制活性。

1 材料与amp;方法

1.1 材料

1.1.1 实验材料

本研究所用亚窄孢灵芝标本于 2019 年采集于云南省红河哈尼族彝族自治州屏边县大围山国家森林公园,经形态和 ITS 序列(GenBank PX473037)鉴定为 *G. subangustisporum* B.K. Cui, J.H. Xing & Y.F. Sun (Sun *et al.* 2022),保存于中国科学院沈阳应用生态研究所东北生物标本馆。

1.1.2 试剂

乙腈(色谱纯,天津永大化学试剂公司);甲醇(色谱纯,天津大茂化学试剂公司);乙酸乙酯、石油醚、二氯甲烷、甲醇、乙醇(分析纯,天津永大化学试剂公司); α -葡萄糖苷酶(批号 RM20Y1225)、pNPG(批号 RM20Y1118)、阿卡波糖(批号 RT20U1210)(上海瑞永生物科技有限公司)。

1.1.3 仪器

Bruker 600 型超导核磁共振光谱仪(Bruker 公

司);LC-20AD 岛津制备液相色谱仪、LC-20AT 岛津制备液相色谱仪(岛津公司);Agilent 1260 高效液相色谱仪(安捷伦公司);制备型色谱柱(250 mm \times 20 mm, 10 μ m)、半制备型色谱柱(250 mm \times 10 mm, 5 μ m)(YMC 公司);薄层析硅胶(青岛邦凯高新技术材料有限公司)。

1.2 提取和分离

将亚窄孢灵芝菌株在 PDA 培养基上扩大培养后,转入液体培养基制备种子培养液。取 5 mL 种子液接种于大米培养基,于 28 $^{\circ}$ C 静置培养 40 d,直至菌丝完全覆盖培养基。收集固体发酵物,加入乙酸乙酯,室温下浸泡提取(重复 3 次)。合并提取液,经旋转蒸发仪减压浓缩,获得灵芝浸膏 170 g。该浸膏随后通过减压硅胶柱色谱进行分离,依次采用石油醚-乙酸乙酯(50:1-1:1)和二氯甲烷-甲醇(50:1-1:1)进行梯度洗脱。基于薄层色谱(TLC)和高效液相色谱(HPLC)检测结果合并相似组分,最终得到 4 个馏分(Fr. A-Fr. D)。

馏分 B (35 g)通过 ODS 反相硅胶柱色谱分离,采用乙醇-水梯度洗脱(20%-100%),获得馏分 Fr. B1-B4。Fr. B2 (2.02 g)经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷:甲醇:100:1-5:1),基于 TLC 和 HPLC 检测结果合并相似组分;进一步通过制备型 HPLC (47%甲醇,流速 7 mL/min)和半制备型 HPLC (27%乙腈,流速 2.5 mL/min)纯化,最终分离得到化合物 **1** (5.5 mg, t_R =23.2 min)。Fr. B3 (1.04 g)经硅胶柱色谱分离(二氯甲烷:甲醇:100:1-5:1),基于 TLC 和 HPLC 检测结果合并相似组分;依次采用制备型 HPLC (62.5%甲醇,流速 7 mL/min)和半制备型 HPLC (37%乙腈,流速 2.5 mL/min)纯化,最终分离得到化合物 **2** (5.7 mg, t_R =14.7 min)。

1.3 α -葡萄糖苷酶抑制活性

参考 Zhang *et al.* (2014)的报道,待测化合物用 PBS 稀释至 200、100、50、25、5 μ mol/L 这 5 个浓度。在 96 孔板内,分别加入各浓度化合物溶液 25 μ L、PBS 125 μ L 以及 α -葡萄糖苷酶溶液(0.1 U/mL) 25 μ L。37 $^{\circ}$ C 孵育 10 min 后,加入 2.5 mmol/L 的 pNPG 底物溶液。继续反应 30 min,于 405 nm 测定吸光度值(A_1)。为准确计算抑制

率, 设置如下对照(均设 3 个平行), 样品空白组(A_2): 孔内加入样品、PBS (替代酶)、PBS, 反应后测定; 对照组(A_3): 孔内加入 PBS (替代样品)、PBS、酶, 反应后测定; 对照空白组(A_4): 孔内加入 PBS (替代样品)、PBS (替代酶)、PBS, 反应后测定。阿卡波糖作为阳性对照, 按同样浓度梯度进行测试。 α -葡萄糖苷酶抑制活性按公式(1)进行计算, 最终通过剂量效应曲线拟合求得 IC_{50} 值。

$$\text{抑制率(\%)} = \frac{(A_3 - A_4) - (A_1 - A_2)}{(A_3 - A_4)} \times 100\% \quad (1)$$

1.4 分子对接

从蛋白质数据库(PDB 代码: 2QMJ)中获取蛋白质晶体结构后, 采用薛定谔 Maestro 软件进行分子对接研究。首先通过 Maestro 平台的蛋白质预处理向导(protein preparation wizard)对受体结构进行制备与优化, 随后使用 Glide 模块的受体网格生成工具(receptor grid generation)基于优化后的受体模型生成网格。以各受体结构中原始原位配体为参照定义网格尺寸与空间位置, 并在网格生成过程中排除配体自身的影响。

目标配体通过 ChemDraw 绘制二维结构, 并经由 LigPrep 应用程序进行对接前预处理。所有配体互变异构体均通过 Glide 的配体对接工具(ligand docking)与刚性受体模型进行对接。对接结果根据 DockScore 进行排序, 最终通过二维相互作用图示呈现对接构象, 重点展示配体与受体氨基酸残基间的特异性相互作用(Shimmin *et al.* 2024)。所有分子对接结果最终通过 PyMOL 软件进行可视化呈现(Delano 2002; Xu *et al.* 2022)。

2 结果与分析

基于现代波谱学技术, 对从亚窄孢灵芝提取物中分离获得的 2 个化合物进行了结构鉴定(图 1), 分别是 17-hydroxy-12-ethoxycarbonyl- α -cadinol (**1**)和 12-hydroxy- α -cadinol (**2**), 其中杜松烷型倍半萜化合物 **1** 为新化合物, 化合物 **2** 首次在灵芝属物种中发现。

2.1 化合物的结构鉴定

化合物 **1**: HR-ESI-MS 显示准分子离子峰为

m/z 319.187 9 $[M+Na]^+$ (计算 $C_{17}H_{28}O_4Na$, 319.188 0), 确定化合物 **1** 分子式为 $C_{17}H_{28}O_4$ (不饱和度 4)。 1H -NMR、 ^{13}C -NMR (表 1)及 HSQC 光谱显示 17 个碳信号: 一个酯羰基 [δ_C 171.37 (C-13)], 2 个烯烃信号 [δ_C 138.95 (C-4), $\delta_{C/H}$ 122.89 (C-5) / 5.72 (1H, s)], 2 个连氧亚甲基 [$\delta_{C/H}$ 68.42/3.96 (2H, d, $J = 7.32$ Hz), 67.39/4.03 (2H, m)], 3 个甲基信号 [$\delta_{C/H}$ 20.84/2.06 (3H, s), 10.54/0.84 (3H, d, $J = 7.00$ Hz), 21.20/1.12 (3H, s)], 4 个亚甲基 [$\delta_{C/H}$ 22.38/1.21 (1H, m), 1.26 (1H, m); 26.22/2.09 (1H, m, $J = 6.36$ Hz), 2.12 (1H, m, $J = 4.68$); 22.71/1.51 (1H, m, $J = 3.59$ Hz), 1.53 (1H, m, $J = 3.59$ Hz); 41.94/1.45 (1H, m), 1.32

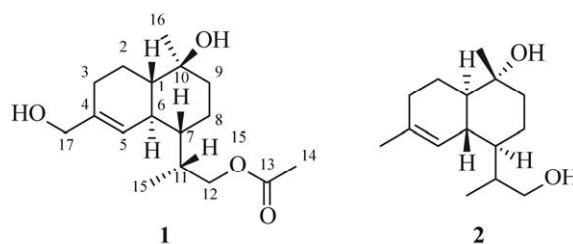


图 1 化合物 **1** 和 **2** 结构

Fig. 1 The structures of compounds **1** and **2**.

表 1 $CDCl_3$ 中化合物 **1** 的 1H (600 MHz) 和 ^{13}C (150 MHz) NMR 数据

Table 1 1H (600 MHz) and ^{13}C (150 MHz) NMR spectroscopic data of compound **1** in $CDCl_3$

位置	氢化学位移	碳化学位移
Position	δ_H (multi, J in Hz)	δ_C
1	1.28, m	50.2
2a	1.21, m	22.4
2b	1.26, m	22.4
3a	2.09, m, (6.36)	26.6
3b	2.12, m, (4.68)	26.6
4	-	138.9
5	5.72, s	122.9
6	1.82, m	39.1
7	1.80, m	42.0
8a	1.51, m, (3.48)	22.7
8b	1.53, m, (3.59)	22.7
9a	1.32, dt, (12.16, 3.40)	41.9
9b	1.45, m	41.9
10	-	72.2
11	2.35, qd, (7.13, 3.18)	31.3
12	3.96, d, (7.32)	68.5
13	-	171.4
14	1.12, s	20.8
15	0.84, d, (7.00)	10.5
16	2.06, s	21.2
17	4.03, m	67.4

(1H, dt, $J = 12.16, 3.40$ Hz)], 5 个次甲基 [$\delta_{C/H}$ 50.17/1.28 (1H, m), 122.89/5.72(1H, s), 39.13/1.82 (1H, m), 42.01/1.80(1H, m), 31.30/2.35 (1H, qd, $J = 7.13, 3.18$)], 3 个季碳 (δ_C 138.95, 72.22, 171.37)。以上数据与化合物 15-hydroxy- α -cadinol 相似(朱云芳和王宜海 2024), 不同之处在于化合物 **1** 的碳谱中存在 2 个额外的碳信号 δ_C 171.4, 20.8, 氢谱中多出一个甲基信号, 推测结构中可能存在一个乙酰氧基片段。HMBC 谱(图 2)中, H-12 和 H-14 与 C-13 有相关, 证明乙酰氧基与 C-12 相连。

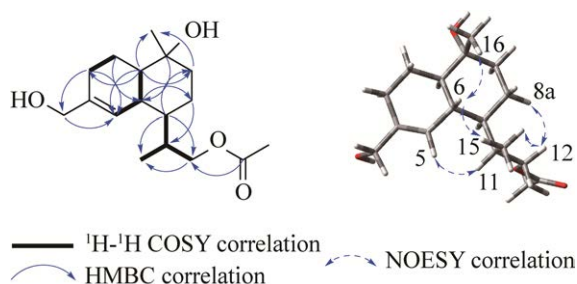


图 2 化合物 **1** 的关键 ^1H - ^1H COSY、HMBC 以及 NOESY 相关信号

Fig. 2 key ^1H - ^1H COSY, HMBC and NOESY correlations of compound **1**.

NOESY 谱(图 2)中, Me-16/H-6/Me-15/H-12/H-8 的相关性表明, H-6、Me-15、Me-16、H-12、H-8b 均为 β ; H-5/H-11 的相关性提示 H-5 和 H-11 的构型为 α ; 此外, H-11 的小耦合常数 ($J = 3.18$ Hz) 表明 H-11 和 H-7 为顺式构型, 说明 H-7 的构型为 α ; C-1 的相对构型由计算 NMR 证实(图 3), 结果表明化合物 **1** 与 **1 α** 的计算结果吻合度最高, R^2 值为 0.996 4, DP4+ (all data) 为 100%, 从而确定了 C-1 位的相对构型。化合物 **1** 的绝对构型通过计算 ECD 确定。通过对比计算所得与实验测得的 ECD 图谱(图 4), 发现 1S, 6R, 7R, 11S, 16S 的计算 ECD 值与实验值高度一致, 在 200 nm 处存在正 Cotton 效应, 据此判定化合物 **1** 的绝对构型为 1S, 6R, 7R, 11S, 16S。经 Scifinder 检索, 化合物 **1** 为一种新化合物, 命名为 17-hydroxy-12-ethoxycarbonyl- α -cadinol。

化合物 **2**: ^1H -NMR: 0.81 (3H, d, $J = 6.97$), 1.11 (3H, s), 1.20 (1H, dd, $J = 12.45, 3.67$ Hz), 1.25 (3H, m), 1.34 (2H, tt, $J = 11.62, 3.34$ Hz), 1.45 (1H, dd, $J = 12.86, 4.20$ Hz), 1.49 (1H, m),

1.67 (3H, s), 1.76 (1H, m), 1.78 (1H, m), 2.01 (3H, m), 2.19 (1H, qd, $J = 7.09, 3.20$ Hz), 3.53 (2H, m), 5.47 (1H, s). ^{13}C -NMR: 135.5, 122.0, 72.4, 67.3, 50.2, 42.1, 41.9, 39.4, 34.7, 31.1, 24.0, 22.8, 22.6, 20.9, 10.4。以上数据与化合物 12-hydroxy- α -cadinol (Zhao *et al.* 2013) 一致。

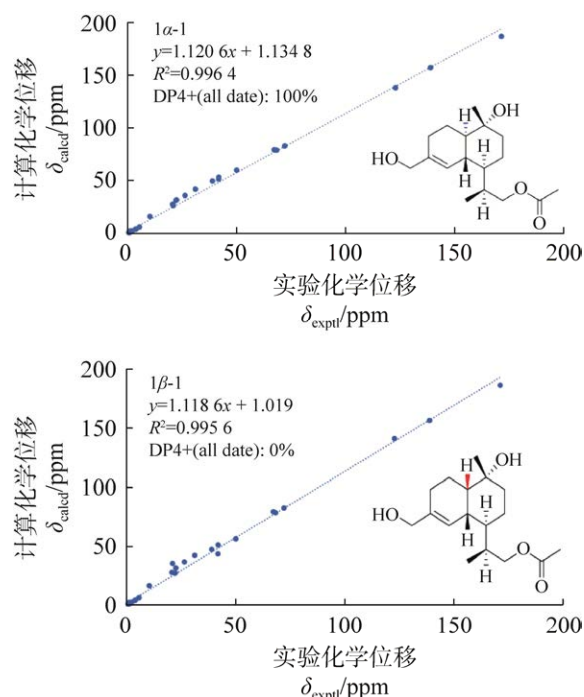


图 3 **1 α** -**1** 和 **1 β** -**1** 的 NMR 计算及 DP4+ 概率分析

Fig. 3 NMR calculations and DP4+ probability analysis of **1 α** -**1** and **1 β** -**1**.

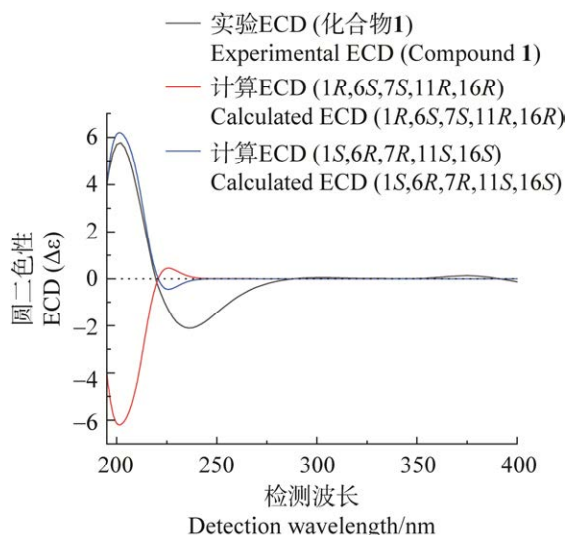


图 4 化合物 **1** 实验、计算 ECD 比较

Fig. 4 A comparison of experimental and calculated ECD for compound **1**.

2.2 α -葡萄糖苷酶抑制活性研究

对化合物 **1** 和 **2** 进行了 α -葡萄糖苷酶的酶抑制活性测试(图 5), 化合物 **1** 和 **2** 都表现出 α -葡萄糖苷酶抑制活性, IC_{50} 值分别为 (96.72 ± 3.87) 和 (56.82 ± 4.70) $\mu\text{mol/L}$; 阳性对照为临床上用于控制血糖水平的阿卡波糖, 其 IC_{50} 为 (39.88 ± 5.57) $\mu\text{mol/L}$ 。

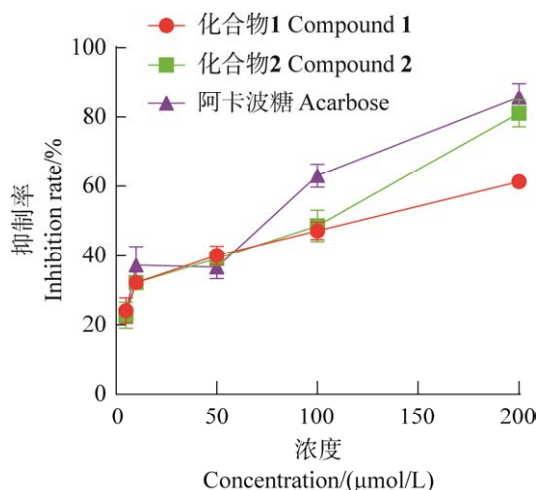


图 5 化合物 **1** 和 **2** 的 α -葡萄糖苷酶抑制活性
Fig. 5 α -Glucosidase inhibitory activities of compounds **1** and **2**.

为了深入了解活性化合物 **1** 和 **2** 与 α -葡萄糖苷酶之间的相互作用, 进行了分子对接研究。对接模型见图 6, 化合物 **1** 和 **2** 都能够通过氢键的相互作用进入 MGAM (maltase-glucoamylase, 麦芽糖酶-葡萄糖淀粉酶) 腔。化合物 **1** 的 C-13 位羰基通过氢键与 Asp-327 相互作用, 化合物 **2** 的 C-12 位羟基与 Arg-526 和 Asp-542 形成氢键。因此, 推测氨基酸残基 Asp-327、Arg-526 和 Asp-542 可能在抑制 α -葡萄糖苷酶的活性中发挥重要的作用。此外, 化合物 **1** 具有与化合物 **2** 相似的结构, 但表现出较低的抑制活性。这可能是侧链中 C12 位取代基不同, 与 MGAM 形成的氢键强度不同, 导致活性降低。

3 讨论

本研究首次从亚窄孢灵芝中分离得到 2 个杜松烷型倍半萜类化合物, 其中化合物 **1** 为新化合物, 其结构的新颖性在于 12 位羟基发生了乙酰化。化合物 **2** 在灵芝属内首次发现。二者均表现出 α -葡萄糖苷酶抑制活性, 但化合物 **1** 活性强度 [$IC_{50}=(96.72 \pm 3.87)$ $\mu\text{mol/L}$] 弱于化合物

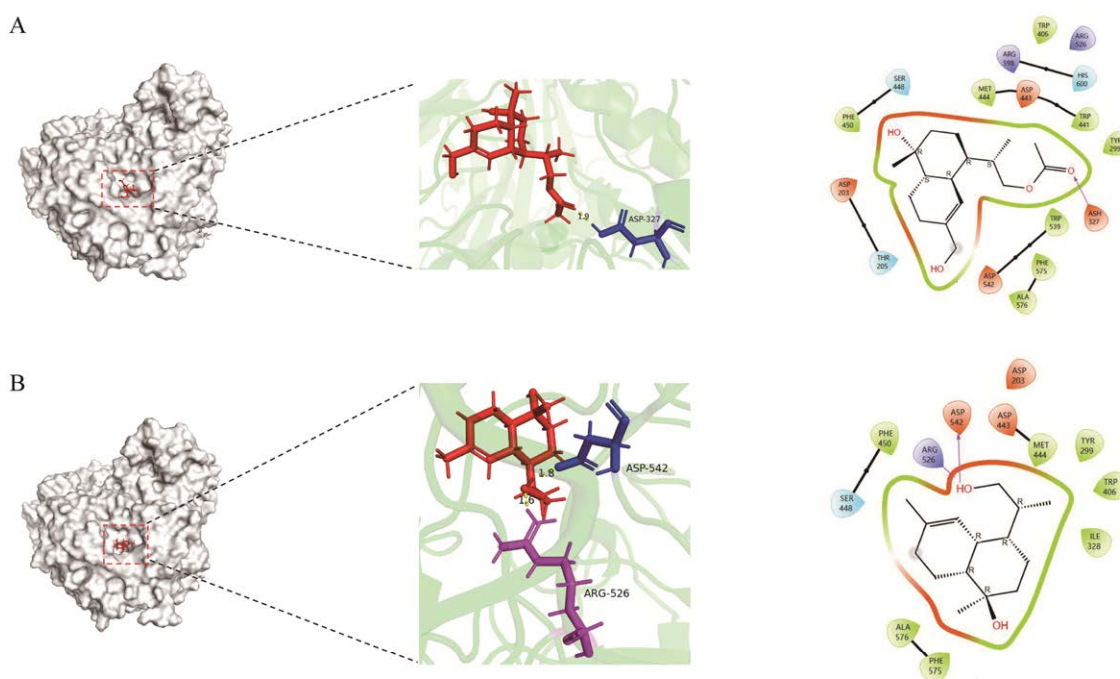


图 6 化合物 **1** 和 **2** 的分子对接
Fig. 6 Molecular docking of compounds **1** and **2**. A: 1-MGAM; B: 2-MGAM.

2 [IC₅₀=(56.82±4.70) μ mol/L]和阳性对照阿卡波糖[IC₅₀=(39.88±5.57) μ mol/L]。这种活性差异可能源于结构特征:分子对接结果显示, MGAM的活性口袋与C12位氧取代基(乙酰氧基和羟基)形成氢键,表明该化合物骨架的C12位基团对活性影响很大,且羟基取代的活性效果强于乙酰氧基,推测C12位的羟基化可能是影响活性的关键修饰。此外,复杂杜松烷衍生物 cornucadinoside A–E 在低浓度下均具有显著的 α -葡萄糖苷酶抑制活性,其中 cornucadinoside E 的抑制效果甚至比阳性对照阿卡波糖更有效,在结构上它们都具有糖苷基团(多羟基支链),在与 α -葡萄糖苷酶活性口袋的紧密结合上可能至关重要。 α -葡萄糖苷酶的活性口袋是亲水的,其用于结合糖类底物(如麦芽糖、蔗糖)(Sim *et al.* 2010)。因此,阿卡波糖上的多个羟基(-OH)可以完美地模拟天然底物,与活性口袋中的氨基酸残基(如 Ser、Arg、His、Tyr 等)形成作用力较强的氢键网络,从而更紧密地结合,产生强效抑制(Jiang *et al.* 2020)。这也解释了山茱萸来源的糖苷化杜松烷 cornucadinoside A–E 具有高效的 α -葡萄糖苷酶抑制活性,进一步说明羟基可能与 α -葡萄糖苷酶相互作用至关重要(姜龙瑜等 2021)。

此外,在其他药用真菌中也发现了杜松烷型倍半萜,它们多数属于简单杜松烷型倍半萜。例如,从 *Ganoderma capense* 中发现的 ganodermanol F (Tan *et al.* 2017)以及源自 *Montagnula donacina* 的 donacinol B (Zhao *et al.* 2018),它们均在杜松烷骨架上发生多位点羟基化,形成了不同的氧化模式,并展现出多样化的生物活性。其中, ganodermanol F 表现出对 HCT116 等癌细胞的细胞毒性。除上述大型真菌外,植物内生真菌如拟青霉属 *Paecilomyces*、木霉属 *Trichoderma* 等也是杜松烷类成分的重要来源。例如,从烟草内生拟青霉 TE-540 中分离得到 2 个具有分子内醚键的新颖杜松烷型倍半萜 paecilacadinol A 和 B (Xu *et al.* 2020)。从药用植物艾蒿内生绿木霉 *Trichoderma virens* QA-8 中分离的 trichocadinins B–G 等化合物(Shi *et al.* 2019),在 C-14 位发生羧基取代,其中 trichocadinins B 和 C 含有苯并呋

喃环且显示出较强的抗菌和抗真菌活性。在另一株海藻内生棘孢木霉 *Trichoderma asperelloides* 中亦分离得到杜松烷衍生物 cadin-4-en-11-ol (Zou *et al.* 2021),其结构在 C-11 位含羟基,且对海洋浮游植物 *Amphidinium carterae* 和 *Chattonella marina* 显示出强抑制活性。

灵芝属 *Ganoderma* 真菌化学成分的研究长期以来高度集中于三萜和多糖类化合物,这两类成分被认为是其免疫调节、抗肿瘤等核心药理活性的物质基础(Liu *et al.* 2022; Liu *et al.* 2024)。相比之下,该属真菌中的倍半萜类成分则研究较少,其化学多样性与生物学功能均未得到充分探索。本研究从亚窄孢灵芝中成功分离并鉴定 2 个杜松烷型倍半萜类化合物,揭示了其 α -葡萄糖苷酶抑制活性,为亚窄孢灵芝在治疗糖尿病方面的潜在应用提供了科学依据。

作者贡献

马世元: 实验操作、数据处理与分析、图片绘制、论文构思与撰写; 王雨曦: 研究思路、实验设计、论文修改与审核; 魏玉莲: 论文修改与审核; 袁海生: 提供实验材料和菌种、项目管理与监督。

利益冲突声明

该研究不存在任何潜在利益冲突的商业或财务关系。

[REFERENCES]

- Cao Y, Wu SH, Dai YC, 2012. Species clarification of the prize medicinal *Ganoderma* mushroom “Lingzhi”. *Fungal Diversity*, 56: 49-62
- Cui T, Li BY, Liu F, Xiong L, 2024. Research progress on sesquiterpenoids of curcumae rhizoma and their pharmacological effects. *Biomolecules*, 14: 387
- Dai YC, 2022. New trend of edible and medicinal fungi research in China—based on publications in *Mycosystema* during 2000–2021. *Journal of Fungal Research*, 20: 141-156 (in Chinese)
- Delano WL, 2002. The pymol molecular graphics system. *Proteins Structure Function and Bioinformatics*, 30: 442-454
- Dong GH, Ma QY, Yang L, Xie QY, Dai HF, Wu YG, Zhao

- YX, 2022. Chemical constituents from fruiting bodies of *Ganoderma amboinense*. Chinese Traditional and Herbal Drugs, 53: 334-341 (in Chinese)
- Fatmawati S, Shimizu K, Kondo R, 2010. Ganoderic acid Df, a new triterpenoid with aldose reductase inhibitory activity from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*. Fitoterapia, 81: 1033-1036
- He J, Xu JK, Pan XG, Ye XS, Gao PY, Yan Y, Xu CY, Qiang GF, Du GH, Cheng YC, Zhang WK, 2019. Unusual cadinane-type sesquiterpene glycosides with α -glucosidase inhibitory activities from the fruit of *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc. Bioorganic Chemistry, 82: 1-5
- Huang WM, Bian YT, Chen FY, Ning TJ, Zhu ZY, Chen ZC, Luo YM, 2022. Chlormultiols A-L, sesquiterpenoids from *Chloranthus multistachys* and their anti-inflammatory activities. Phytochemistry, 193: 113001
- Jiang LL, Wang Z, Wang XY, Wang SJ, Cao J, Liu Y, 2020. Exploring the inhibitory mechanism of piceatannol on α -glucosidase relevant to diabetes mellitus. RSC Advances, 10: 4529-4537
- Jiang LY, Wen YH, Peng Y, Chen TJ, Chen JJ, Yang JL, Gong T, Zhu P, 2021. Research advances on cadinane-type sesquiterpenes. Chinese Journal of Biotechnology, 37: 1952-1967 (in Chinese)
- Liang C, Tian D, Liu Y, Li H, Zhu J, Li M, Xin M, Xia J, 2019. Review of the molecular mechanisms of *Ganoderma lucidum* triterpenoids: ganoderic acids A, C2, D, F, DM, X and Y. European Journal of Medicinal Chemistry, 174: 130-141
- Liang HJ, Feng QM, Guo H, Lv JN, Zhang LX, Li QX, Chi J, Liu QY, Wang ZM, Dai LP, 2022. Twelve novel sesquiterpenes with anti-inflammatory and cholesterol-lowering activities from burdock leaves. Bioorganic Chemistry, 127: 105940
- Liu WY, Guo HB, Yang RH, Xu AG, Zhao JC, Yang ZQ, Han WJ, Yu XD, 2024. UPLC-ESI-MS/MS-based widely targeted metabolomics reveals differences in metabolite composition among four *Ganoderma* species. Frontiers in Nutrition, 11: 1335538
- Liu Y, Long Y, Liu H, Lan Y, Long T, Kuang R, Wang Y, Zhao J, 2022. Polysaccharide prediction in *Ganoderma lucidum* fruiting body by hyperspectral imaging. Food Chemistry: X, 13: 100199
- Luo J, Zhao YY, Lin ZB, 2002. A new lanostane-type triterpene from the fruiting bodies of *Ganoderma lucidum*. Journal of Asian Natural Products Research, 4: 129-134
- Moreno-Gutiérrez I, Berenguel-Gómez S, Muñoz-Dorado M, Alvarez-Corral M, Rodríguez-García I, 2025. Sesquiterpenes from Brown algae. Marine Drugs, 23: 210
- Shi XS, Meng LH, Li XM, Li X, Wang DJ, Li HL, Zhou XW, Wang BG, 2019. Trichocadinins B-G: antimicrobial cadinane sesquiterpenes from *Trichoderma virens* QA-8, an endophytic fungus obtained from the medicinal plant *Artemisia argyi*. Journal of Natural Products, 82: 2470-2476
- Shimmin BA, Haines LG, Shaw IC, 2024. In silico studies on the molecular interactions of steroid hormones and steroid hormone mimicking drugs in the androgen receptor binding cleft - implications for prostate cancer treatment. Steroids, 208: 109456
- Sim L, Willemsma C, Mohan S, Naim HY, Pinto BM, Rose DR, 2010. Structural basis for substrate selectivity in human maltase-glucoamylase and sucrase-isomaltase N-terminal domains. Journal of Biological Chemistry, 285: 17763-17770
- Sun YF, Xing JH, He XL, Wu DM, Song CG, Liu S, Vlasák J, Gates G, Gibertoni TB, Cui BK, 2022. Species diversity, systematic revision and molecular phylogeny of Ganodermataceae (Polyporales, Basidiomycota) with an emphasis on Chinese collections. Studies in Mycology, 101: 287-415
- Tan Z, Zhao JL, Liu JM, Zhang M, Chen RD, Xie KB, Dai JG, 2017. Sesquiterpenoids from the cultured mycelia of *Ganoderma capense*. Fitoterapia, 118: 73-79
- 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)
- Wang DD, Wei GQ, Tao JF, Li X, Zhao XW, Huang AX, 2024. Isolation, identification and activity of a novel α -glucosidase inhibitory peptide from Dahe black pig ham. Journal of Food Science and Technology, 42: 114-125 (in Chinese)
- Wang DD, Yang XY, Wen N, Cui C, Li JJ, Li PP, Yang W, 2025. Investigation of a novel α -glucosidase inhibitory peptide from mulberry leaves based on molecular docking and network pharmacology. Science and Technology of Food Industry, <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2025060134> (in Chinese)
- Wei YM, Yu ZX, Du YY, Wang PS, Cen FL, Li XB, Chen GY, 2024. Highly oxidized cadinane-type sesquiterpenoids from *Alangium salvifolium* and their bioactivities. Chinese Journal of Organic Chemistry, 44: 1363-1367 (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 GS, Lu JJ, Guo JJ, Li YB, Tan W, Dang YY, Zhong ZF, Xu ZT, Chen XP, Wang YT, 2012. Ganoderic acid DM, a natural triterpenoid, induces DNA damage, G1 cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells. *Fitoterapia*, 83: 408-414
- Xu K, Zhou Q, Li XQ, Luo T, Yuan XL, Zhang ZF, Zhang P, 2020. Cadinane- and drimane-type sesquiterpenoids produced by *Paecilomyces* sp. TE-540, an endophyte from *Nicotiana tabacum* L., are acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 104: 104252
- Xu W, Bai M, Du NN, Song SJ, Lin B, Huang XX, 2022. Chemical structures and anti-tyrosinase activity of the constituents from *Elephantopus scaber* L. *Fitoterapia*, 162: 105259
- Zhang J, Wang SX, Xue FF, Wang XL, Zhang JS, Liu GQ, 2020. Kinetics of triterpenoids production by *Ganoderma lucidum* in submerged fermentation intervened by 9,10-cyclomethylheptadecanoic acid. *Mycosystema*, 39: 75-83 (in Chinese)
- Zhang J, Zhao S, Yin P, Yan L, Han J, Shi L, Zhou X, Liu Y, Ma C, 2014. α -Glucosidase inhibitory activity of polyphenols from the burs of *Castanea mollissima* Blume. *Molecules*, 19: 8373-8386
- Zhao H, Wu YD, Yang ZR, Liu HG, Wu F, Dai YC, Yuan Y, 2024. Polypore funga and species diversity in tropical forest ecosystems of Africa, America and Asia, and a comparison with temperate and boreal regions of the Northern Hemisphere. *Forest Ecosystems*, 11: 100200
- Zhao JY, Feng T, Li ZH, Dong ZJ, Zhang HB, Liu JK, 2013. Sesquiterpenoids and an ergosterol from cultures of the fungus *Daedaleopsis tricolor*. *Natural Products and Bioprospecting*, 3: 271-276
- Zhao ZZ, Zhao K, Chen HP, Bai X, Zhang L, Liu JK, 2018. Terpenoids from the mushroom-associated fungus *Montagnula donacina*. *Phytochemistry*, 147: 21-29
- Zheng KW, Wu YY, Dai QF, Yan XJ, Liu Y, Sun D, Yu ZJ, Jiang SQ, Ma QB, Jiang W, 2024. Extraction, identification, and molecular mechanisms of α -glucosidase inhibitory peptides from defatted Antarctic krill (*Euphausia superba*) powder hydrolysates. *International Journal of Biological Macromolecules*, 266: 131126
- Zhu YF, Wang YH, 2024. Chemical constituents from petroleum ether extract of *Kaempferia galanga* rhizomes. *Journal of Wuhan University (Natural Science Edition)*, 70: 155-163 (in Chinese)
- Zou JX, Song YP, Liu XH, Li XN, Ji NY, 2021. Bisabolane, cadinane, and cyclonerane sesquiterpenes from an algicolous strain of *Trichoderma asperelloides*. *Bioorganic Chemistry*, 115: 105223
- ### [附中文参考文献]
- 戴玉成, 2022. 中国食药真菌研究发展的新趋势——以《菌物学报》2000–2021年发表论文分析. *菌物研究*, 20: 141-156
- 董观海, 马青云, 杨理, 谢晴宜, 戴好富, 吴友根, 赵友兴, 2022. 拟鹿角灵芝子实体的化学成分研究. *中草药*, 53: 334-341
- 姜龙瑜, 温艳华, 彭雨, 陈天娇, 陈晶晶, 杨金玲, 巩婷, 朱平, 2021. 杜松烷型倍半萜天然产物的研究进展. *生物工程学报*, 37: 1952-1967
- 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
- 王道滇, 魏光强, 陶继芳, 李祥, 赵兴文, 黄艾祥, 2024. 大河乌猪火腿中新型 α -葡萄糖苷酶抑制肽的分离、鉴定及活性研究. *食品科学技术学报*, 42: 114-125
- 王道滇, 杨星莹, 文娜, 崔琛, 李金见, 李平平, 杨文, 2025. 基于分子对接和网络药理学方法研究桑叶中的新型 α -葡萄糖苷酶抑制肽. *食品工业科技*, <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2025060134>
- 魏艳梅, 余章昕, 杜怡益, 王平淑, 岑福凌, 李小宝, 陈光英, 2024. 土坛树中高度氧化的杜松烷型倍半萜及其生物活性研究. *有机化学*, 44: 1363-1367
- 张婧, 王思贤, 薛菲菲, 王晓玲, 张家顺, 刘高强, 2020. 9,10-环甲基十七烷酸干预下灵芝深层发酵合成三萜酸的动力学特征. *菌物学报*, 39: 75-83
- 朱云芳, 王宜海, 2024. 山柰根茎石油醚萃取部位的化学成分研究. *武汉大学学报(理学版)*, 70: 155-163