

綜論：牛樟芝活性成分之藥理活性

陳銹萍¹、李璨聿¹、趙文婉^{1,*}

¹ 開南大學保健營養學系，桃園，臺灣

牛樟芝 (*Taiwanofugus camphoratus*) 又稱為牛樟菇 (Niu-chang-chih, Chang-chih)、樟菇、紅樟芝、血靈芝、窟內菰、神明菇等，是台灣珍貴特有種真菌。近十年來許多研究已發現牛樟芝的幾類主要化合物如 1. 倍半萜類化合物 (Sesquiterpenoid)：Antrocin。2. 三萜類化合物 (Triterpenoids) 又分為 ergostane 類與 lanostane 類，其中 ergostane 類三萜類化合物：antcin A, antcin B, antcin C, antcin H, antcin K, methyl antcinate A, methyl antcinate B 等，是牛樟芝中最主要活性成分；lanostane 類三萜類化合物：eburicoic acid, dehydroeburicoic acid, dehydrosulphurenic acid。3. 具五圓環結構的 Furan 或 Pyrrole 類化合物：Antrodin C。4. 苯環類化合物 (Benzenoids)：Antrocamphin A, 2,3,5-trimethoxy-4-cresol (TMC), 4,7-dimethoxy-5-methyl-1,3-benzodioxole (DMB), 2,4-Dimethoxy-6-methylbenzene-1,3-diol (DMD)。5. 泛醌類 (Ubiquinones) 化合物：Antroquinonol, Antroquinonol D, 4-acetylanthroquinonol B。6. EK100 等具有相當多藥理活性，如抗發炎、抗氧化、抗癌、抗病毒、護肝、保護腎臟、免疫調節、降血糖、降血脂等，甚至對癌症幹細胞的抑制活性，同時與多種化療藥物合併使用，具協同作用且能減少化療藥物使用劑量，降低副作用極具抗癌潛力，也提供輔助藥物治療成為抗癌研究新發展方向。

關鍵字：牛樟芝、倍半萜類、三萜類、泛醌類化合物、抗癌、護肝

* 通訊作者：趙文婉，開南大學保健營養學系，地址：桃園市蘆竹區開南路 1 號，電話：03-3412500 #6250，傳真：03-2705904，Email: wwchao@mail.knu.edu.tw

前言

一、牛樟芝的歷史與命名

牛樟芝的歷史可追溯至 1773 年中國福建名醫吳沙，於台灣宜蘭開拓時期觀察原住民的傳統用藥時發現；台灣原住民相傳食用牛樟芝可以解酒及改善宿醉等。2010 年真菌字典 (Dictionary of Fungi) 與真菌銀行 (Mycobank) 正式修正牛樟芝名稱為 *Taiwanofungus camphoratus* (*Ganoderma camphoratum*, *Antrodia camphorata* and *Antrodia cinnamomea*) [1,2]。

牛樟芝 (in Chinese: Niu-chang-chih, Chang-chih) 又稱為牛樟菇、紅樟芝、樟菇、血靈芝、窟內菰、神明菇等，為台灣珍貴真菌；分類屬真菌界 (Fungi)、擔子菌門 (Basidiomycota)、擔子菌綱 (Basidiomycetes)、多孔菌目 (Polyporales)、多孔菌科 (Polyporaceae)、台芝屬 (*Taiwanofungus*)。文獻報導野生的牛樟芝只生長於牛樟樹 (*Cinnamomum kanehirai*) 上，有「森林紅寶石」的美譽，為台灣特有種真菌，分佈於台灣山區海拔 400 ~ 2000 公尺闊葉林區內，因為過度的砍伐，現今天然牛樟樹的數量已非常的少，被列為瀕臨絕種的樹種 [1,2]。

二、牛樟芝的栽培與成分

牛樟芝只特定生長於牛樟樹的中空樹穴或是傾倒的椴木上，是一種菌絲體生長速度中等，但子實體發育緩慢的真菌，再加上人工培育之技術困難，使得子實體稀有且珍貴，因野生的牛樟芝珍貴，進而造成牛樟樹被嚴重的盜採盜伐，已瀕臨絕種危機。因此，台灣許多專家學者紛紛投入牛樟芝的研究，已找出快速有效率的栽培方法，如：液態發酵法、培養皿法、固態培養法 (太空包法)、

椴木法等；除了產生子實體之外，也在追求如何產生接近子實體代謝產物的成份之生產方式，希望藉由人工栽培的手段進行牛樟芝菌絲體和二次代謝產物的大量生產 [2]。

已從牛樟芝中萃取、分離並鑑定出多元的代謝產物，酒精萃取物中最主要的成分是三萜類 (Triterpenes) 約占 17~18%，而多酚 (Polyphenols) 約為 13~14%，類黃酮 (Flavonoids) 約 11~12% [2]。牛樟芝的幾類化合物主要包含：倍半萜類化合物 (Sesquiterpenoids)、雙萜類化合物 (Diterpenoids)、三萜類化合物 (Triterpenoids)、固醇類化合物 (Steroids)、具五圓環結構的 Furan 或 Pyrrole 類化合物、木酚素類化合物 (Lignoids)、苯環類化合物 (Benzenoids)、泛醌類 (ubiquinones) 化合物、EK100 等，大多數化合物經實驗證實，都具有特殊的生物活性。萜類化合物主要是以異戊間二烯 ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CH}=\text{CH}_2$) 為構成單元，以 2 個或多個異戊間二烯單元所形成之化合物。分類是依據其含 C_5 單元的數目而定：單萜類 (C_{10}) 即含 2 個 C_5 、倍半萜類 (C_{15}) 即含 3 個 C_5 、雙萜類 (C_{20}) 即含 4 個 C_5 、二倍半萜類 (Sesterterpenoids) (C_{25}) 即含 5 個 C_5 、三萜類 (C_{30}) 即含 6 個 C_5 、三倍半萜類 (Sesquarterpenoids, C_{35})、四萜類 (Tetraterpenoids) (C_{40}) 即含 8 個 C_5 。萜類化合物為牛樟芝代謝產物中重要生物活性的來源之一，人工培養之菌絲體難以誘導生成子實體且缺乏多種子實體所特有之二次代謝產物 [3-7]。近十年來許多相關研究證實其具有相當多藥理活性，證實牛樟芝在護肝及抗腫瘤上極具現代醫學用藥潛力，並發掘出牛樟芝其他重要生理活性，如抗發炎、抗氧化、抗癌、抗病毒、護肝、免疫調節、預防心血管疾病、降血糖、降血脂等，其中最受重視

的仍是抗腫瘤與護肝作用 [4,5,8]。

牛樟芝主要化合物和其生物活性回顧

牛樟芝為台灣特有的藥用菇蕈類，本文即是將近十年牛樟芝主要化學成分和其生物、藥理活性等作一綜合性整理。

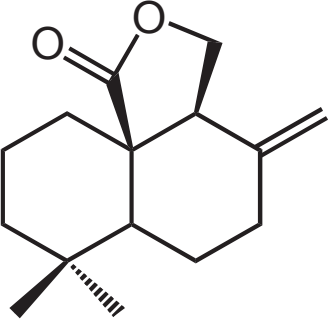
1. 倍半萜類化合物 (Sesquiterpenoid): Antrocin (表一)

Antrocin 是倍半萜，是牛樟木成分，被牛樟芝抽取再加以氧化修飾，此化合物是子實體只有從牛樟木栽培才有，但是量少，所以它可為子實體由牛樟木與其他木材栽培的化學標記，無法拿大量來作界定子實體是由牛樟或雜木栽培之區別 [9]。人類體內有上千個 microRNA (miRNA) 已完成定序，它們可調控 60% 的基因表現，miRNA 透過與目標 mRNA 結合，進而抑制轉錄後的基因表現，miRNA 的功能與人類癌症、個體發育關係緊密，let-7 可調控致癌基因 RAS，並發現 let-

7 的表現與肺癌有高度相關性。Yeh 等學者以 Antrocin 處理非小細胞肺癌 (H441 cells, H1975 cells) 能引起細胞凋亡和 caspase-3 的活化；也能增加 microRNA let-7c 表現及降調 JAK/STAT 訊息傳導路徑，且在異種移植動物實驗 (Xenograft animal model)，腹腔注射 Antrocin 能顯著抑制肺癌細胞的生長 [10]。

在腫瘤轉移過程的開始，原位細胞伴隨著上皮細胞轉變為間質細胞之型態改變，此過程稱為上皮 - 間質細胞轉換過程 (Epithelial-mesenchymal transition, EMT)，上皮 - 間質細胞轉換過程伴隨著失去上皮細胞特徵 (如：E-cadherin)、增加間質細胞特徵 (如：vimentin)、細胞間隙分解以及爬行與侵犯能力增加。Chiu 等學者以 Antrocin 處理人類膀胱癌細胞株 (5637 cells)，實驗結果發現可增加 Fas, Bax 表現和 caspase-3, caspase-8, caspase-9 的活化，降低 FAK-paxillin 的磷酸化，增加 E-cadherin 表現，降低 vimentin 表現與 MMP-2 mRNA 表現，達到抑制膀胱癌細胞侵襲、轉移作用 [11]。

表一 牛樟芝活性成分 Antrocin 之藥理活性

化合物	來源	藥理活性	文獻
Sesquiterpenoids			
	Fruiting body	Anti-lung cancer	10
		Anti-bladder cancer	11
		Anti-prostate cancer (combination with radiation therapy)	12
		Anti-breast cancer (cotreatment with paclitaxel)	13
Antrocin			

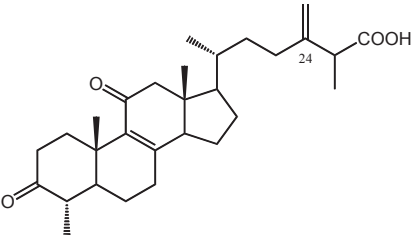
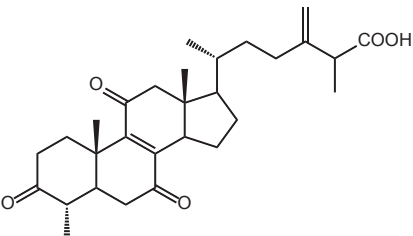
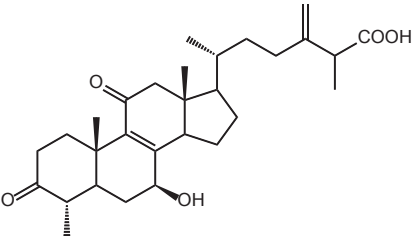
2019年Chen等學者，將Antrocin與放射線治療共同處理前列腺癌細胞（PC3-KD cells），結果顯示Antrocin具有協同作用能顯著提高放射線治療敏感度，同時使前列腺癌細胞週期停滯在G2/M phase，並增加細胞凋亡，且主要是透過降調type 1 insulin-like growth factor 1 receptor（IGF-1R）達到抑制PI3K/AKT MAPK 訊息傳導路徑[12]。Notch傳導路徑已知在細胞增生、分化及存活上扮演重要角色，同時在控制腫瘤成長以及幹細胞自行增生更新方面也具有十分關鍵的角色。以Antrocin處理乳癌細胞（MCF-

7 cells, MDA-MB-231 cells）能顯著降低致癌和幹細胞特性標記（如： β -catenin, Akt and Notch1）表現；而在異種移植動物實驗也發現，腹腔注射Antrocin與化療藥物paclitaxel共同處理，具協同抑制乳癌細胞生長[13]。

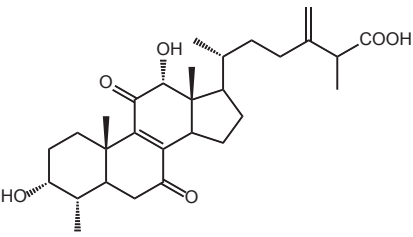
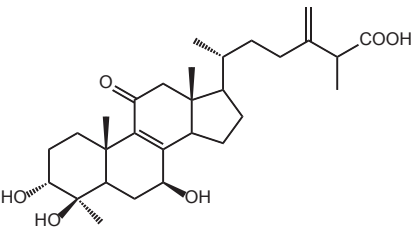
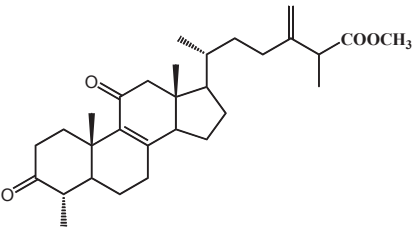
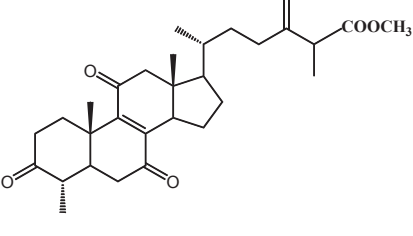
2. 三萜類化合物（Triterpenoids）

2.1. Ergostane 類三萜類化合物：antcin A, antcin B（zhankuic acid A）, antcin C, antcin H（zhankuic acid C）, antcin K, methyl antcin A, methyl antcin B等（表二）。牛樟芝的三萜結構上具有極性的羧酸基團，和固醇類的結構核心，且在第24個位置上幾乎都有一

表二 牛樟芝活性成分 Ergostane 類三萜類化合物之藥理活性

化合物	來源	藥理活性	文獻
Ergostane type			
 <p>Antcin A</p>	Fruiting body	Anti-breast cancer	16,17
 <p>Antcin B</p>	Fruiting body	Anti-lung cancer Anti-inflammatory activity Hepatoprotective (Con A stimulate) Hepatoprotective (alcohol stimulate) Hepatoprotective (CCL ₄ stimulate)	19 21 22 23 24
 <p>Antcin C</p>	Fruiting body	Hepatoprotective (AAPH stimulate)	25

表二 牛樟芝活性成分 Ergostane 類三萜類化合物之藥理活性 (續)

化合物	來源	藥理活性	文獻
 <p>Antcin H</p>	Fruiting body	Hepatoprotective (APAP, galactosamine/TNF- α stimulate) Anti-renal cancer Anti-cancer (cotreatment with MTX)	26 27 28
 <p>Antcin K</p>	Fruiting body	Anti-liver cancer Antidiabetic/anti-hyperlipidemia Hepatoprotective (DEN stimulate)	29,30 31,33 34
 <p>Methyl antcinate A</p>	Fruiting body	Anti-liver cancer Anti-oral cancer Inhibit breast cancer stem cell proliferation and HSPs expression	35 36 37
 <p>Methyl antcinate B</p>	Fruiting body	Anticancer	19,20

個雙鍵 [3, 4]。已發表的化合物仍以三萜類化合物為最多，其中 ergostane 類三萜類化合物佔大多數，為牛樟芝代謝產物中重要生物活性的來源之一 [3,5,7]。

2.1.1. Antcin A

Antcin A 能利用結構的親脂特性擴散通

過細胞膜，結合至細胞質糖皮質固醇接受器 (glucocorticoid receptor, GR) 上，接著與熱休克蛋白 (heat-shock protein, HSP) 分離，antcin A/GR 複合體形成二聚化作用，接著轉位至細胞核內，結合至糖皮質固醇反應元件 (glucocorticoid responsive elements, GRE) 基

因序列上，以調節基因之表現，推論 antcin A 有模擬糖皮質固醇作用具有抗發炎效果 [14]。鋅手指結構 E-box- 結合蛋白 -1 (Zinc-finger E-box binding protein 1, ZEB1) 是一個由人類基因 *ZEB1* 編碼的蛋白質，已知其在癌症形成與 EMT 扮演重要角色。此外；miRNA 在近年來也被報導與 EMT 的調節有關，而 miRNA-200 家族包含 miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-141 和 miR-429 [15]。

Kumar 等學者研究顯示，當 MCF-7, MDA-MB-231 cells 給予 antcin A 處理 24 小時，可顯著增加 miR-200c mRNA，p53 表現，且明顯降低 ZEB1 蛋白質表現量。研究證實了 antcin A 能夠調升 miRNA-200 家族的表現，而抑制了 ZEB1 進而使得 E-cadherin 表現上升來達到抑制乳癌細胞轉移的目的 [16]。微小核醣核酸 (microRNA-708, miR-708) 已知能抑制多種癌症的進展，如腎臟癌、肝癌、卵巢癌、乳癌、前列腺癌、多形性膠質母細胞瘤 (Glioblastoma multiforme, GBM) 與伊文氏肉瘤 (Ewing sarcoma) 等；且研究已發現糖皮質固醇會引發 miR-708 的表現。Kumar 等學者同樣以 antcin A 處理 MCF-7, MDA-MB-231 cells，實驗結果發現 antcin A 可透過活化糖皮質固醇接受器顯著增加 miR-708 的表現量，藉此可有效抑制人類乳癌細胞生長、細胞週期進程以及腫瘤幹細胞表現和癌細胞轉移；同時亦顯著抑制核轉錄因子 κ B (NF- κ B) 的表現，也抑制其下游基因的表現，這些基因的表現直接影響癌細胞增生、細胞週期、癌細胞轉移。而動物試驗也證實，以 antcin A 治療移植乳癌細胞的裸鼠，可顯著抑制腫瘤生長並降低腫瘤重量和體積，顯示 antcin A 具有治療乳癌的應用潛力 [17]。

2.1.2. Antcin B, methyl antcinate B

Antcin B 與 methyl antcinate B 皆分離自牛樟芝子實體，顯示能引起氧化壓力及激發 NADPH 氧化酶，造成人類肝癌細胞株 (HepG2 cells) 走向細胞凋亡路徑。此外在結構活性相關性研究上，也發現在第 26 號碳上酯基 (-COOCH₃) 的 methyl antcinate B 比羧酸基團 (-COOH) 的 antcin B 更具有細胞毒性。Du 等人將牛樟芝子實體乙醇萃取物經分配萃取分離出 8 個純化合物，以人類急性淋巴性白血病細胞株 (CCRF-CEM and Molt 4 cells) 和急性前骨髓細胞性白血病細胞株 (HL-60 cells) 進行毒性試驗，結果發現在第 3 號碳結構上有羰基 (C=O) 的 antcin B, antcin C 具有較佳的細胞毒性；而具有羥基 (-OH) 的化合物如：antcin H, antcin K 細胞毒性較小 [18]。Chen 等學者將牛樟芝子實體乙醇萃取物經 HPLC 分離出蟲草素與 antcin B，以人類肺腺癌細胞株 (CL1-0 cells) 進行評估癌轉移試驗，證實蟲草素與 antcin B 或兩者一起添加，能抑制 CL1-0 cells MMP-2, MMP-9 表現，抑制 p-p38, p-JNK1/2, PI3K, p-AKT 表現 [19]。

幽門螺旋桿菌 (*Helicobacter pylori*) 是一種微好氧螺旋形狀的革蘭氏陰性菌，會存在於人類的胃及十二指腸的表皮黏膜上，會引起胃的慢性發炎並且與十二指腸、胃潰瘍和胃癌有密切關係。幽門螺旋桿菌致病基因 CagA 已知與活化訊息傳導和附著胃部細胞有關，可在胃黏膜上刺激促發炎性細胞激素並產生胃炎，Lin 等學者由分離自牛樟芝之 methyl antcinate B 處理人類胃表皮細胞 (AGS cells)，發現可顯著抑制幽門螺旋桿菌致病基因 CagA 引起的致病性 [20]。

Toll-like receptor 4 (TLR4) 是細胞膜上的受體，與它的輔助蛋白 myeloid differentiation

factor-2 (MD-2)。Chen 等學者利用 X-score 與 HotLig 建模方法，分析了 TLR4/MD-2 複合體與 antcin B 接觸的結構，顯示 antcin B 藉由疏水性的接觸力與 MD-2 的疏水口袋進行結合。此外 antcin B 預先給予 C3H/HeN, C3H/HeJ 小鼠，再注射脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 來進行發炎反應和存活率的實驗，能改善 C3H/HeN, C3H/HeJ 小鼠體內 LPS 誘導的內毒素血症和沙門氏菌在 C57BL/6 小鼠引起的腹瀉；證實 antcin B 可作為 TLR4/MD-2 拮抗劑，具有潛力用於治療革蘭氏陰性菌感染 [21]。

Janus kinase 2 (JAK2) 在造血系統的發展扮演重要角色，它的活化參與細胞激素的訊息傳導，因此 JAK2 被用來作為發炎性疾病治療靶標。Chen 等學者證實 antcin B 可減少 JAK2 的磷酸化與下游分子的訊息傳導，來抑制 interferon (IFN)- γ /signal transducer and activator of transcription (STAT) 1/ interferon regulatory factor (IRF)-1 的傳導路徑。同時也評估 antcin B 對肝損傷的保護效果，預先給予 antcin B 可顯著改善 Con A 引起的小鼠急性肝損傷，其效果類似於 JAK1/2 抑制劑 (Ruxolitinib, Jakavi 捷可衛)，顯示 antcin B 對於發炎性疾病的治療具有潛力 [22]。

Huang 等學者由牛樟芝子實體分離出多種成分，ascorbic acid; 2,3-dimethoxy-5-methyl[1,4]benzoquinone; 2,4,5-trimethoxybenzaldehyde; 4,7-dimethoxy-5-methyl-1,3-benzodioxole (DMB); R,S-zhankuic acid C; dehydrosulphurenic acid; R,S-zhankuic acid A; zhankuic acid B; dehydroeburicoic acid; and ergostatrien-3 β -ol (EK100)，顯示牛樟芝能保護慢性酒精對 Wistar 大鼠肝臟的傷害 [23]。

Li 等人將野生子實體、椴木栽培子實體、

培養皿培養、椴木栽培菌絲體、深層液態發酵菌絲體等五種牛樟芝乙醇萃取物，分離純化化合物，以四氯化碳 (CCL₄) 誘導 HepG2 細胞和 ICR 小鼠模式來探討保肝作用，實驗顯示它們的活性以子實體 > 菌絲體；其中又以 antcin B, antcin K 為最主要的保護肝損傷成分 [24]。

2.1.3. Antcin C

Antcin C 乃分離純化自樟芝子實體，Vani 等學者將 antcin C 預處理 HepG2 cells 和雄性 ICR 小鼠，探討給予 2,2'-azobis (2-amidinopropane) dihydrochloride (AAPH) 後之氧化損傷保護作用，結果證實在細胞實驗與動物實驗皆能降低 AAPH 引起的脂質過氧化、ALT/AST 含量和 GSH 降低，增加 HO-1, Nrf2 基因和蛋白質表現，減少 caspase-9, caspase-3 表現量 [25]。

2.1.4. Antcin H

Huo 等人預先以分離純化自樟芝子實體的 antcin H 處理雄性 C57BL/6 NHsd 小鼠，再給予 acetaminophen (APAP) 或 galactosamine/tumor necrosis factor α (TNF α) 誘導肝損傷，實驗發現 antcin H 能干擾 p-JNK 結合到粒腺體 Sab 蛋白，擾亂 p-JNK/Sab/ROS 訊息傳導路徑；Sab 蛋白又稱 SH3BP5 (SH3 domain-binding protein 5) 蛋白，是具有調控粒腺體生理功能的粒腺體外膜支架蛋白，可與酪胺酸激酶 Btk (Bruton's tyrosine kinase)、c-Jun amino-terminal kinases 及 p38 結合，調控 B 細胞抗原受體和粒腺體 JNK、p38 訊息傳導路徑，調節 Sab 蛋白的表達可改善 Btk、JNKs 及 p38 異常引起的相關疾病，如肝臟損傷等 [26]。

腎細胞癌是台灣十大死因之一，早期的腎癌可以藉由手術切除達到治療的目的，但

不易早期診斷，大多在癌症轉移時才被診斷出來。而腎癌發展到晚期大多會產生轉移性腎細胞癌，治癒力很低。Chiu 等學者探討 antcin H 處理人類腎細胞癌 (786-O cells) 機轉，發現 antcin H 可抑制 786-O cells 生長，細胞遷移和侵襲的能力也顯著降低，導因於抑制黏著斑激酶 (Focal adhesion kinase, FAK) 和 Src 激酶活性，抑制 vimentin 的表現，並抑制 MMP 家族的表現，其中又以 MMP-7 的表現量被抑制最為顯著。從報導基因 (reporter luciferase assay) 結果顯示，antcin H 除了抑制 MMP-7 啟動子活性，也抑制 c-Fos/AP-1 和 C/EBP- β 對 MMP-7 基因的轉錄活性及抑制 ERK1/2 的活性。此研究提供 antcin H 可作為治療轉移性腎細胞癌的潛力證據 [27]。

Epstein-Barr 病毒 (EBV) 感染後產生的 B 細胞淋巴瘤，EBV 所編碼產生的第 1 型潛伏性膜蛋白 (latent membrane protein 1, LMP1) 已知與腫瘤生成有關。Chen 等學者以 antcin H 與 JAK kinase 抑制劑 (Ruxolitinib, Tofacitinib, Cerdulatinib) 和化療藥物 (Methotrexate, MTX) 探討對於血癌細胞株 (Raji cells, LCL cells) 及重症聯合免疫缺陷小鼠 (NOD-SCID mice) 異種移植模式之作用，結果顯示 antcin H 具有 JAK 抑制劑之作用，能抑制 LMP1 引起的 JAK/STAT 訊息傳導路徑；而癌負荷鼠實驗顯示能顯著抑制腫瘤生長 [28]。

2.1.5. Antcin K

Huang 等人由椴木栽培之牛樟芝子實體中純化出 antcin K，探討對 Hep3B cells 之抗癌分子機制，證實 antcin K 能抑制 Hep3B 肝癌細胞黏附、轉移、侵襲作用 [29]。Lai 等人也同樣由椴木栽培之牛樟芝子實體中純化出 antcin K，探討對 Hep3B cells 之抗癌分子機

制。結果證實，antcin K 能抑制 Hep3B cells 存活率及促使細胞膜之磷脂醯絲胺酸外翻、染色質濃縮、DNA 損傷，可知 antcin K 誘導 Hep3B cells 死亡之主要模式為細胞凋亡；探討分子機制發現，antcin K 可促進 Hep3B cells 中 ROS 生成與降低 ATP 水平而導致內質網壓力產生，伴隨不完全摺疊反應相關蛋白 C/EBP homologous protein (CHOP) 表現量上升，進而抑制 Bcl-xL 表現量，導致內質網與粒線體膜上之 Bax、Bak 通道被活化，造成鈣離子由內質網內釋出並部分進入粒線體，改變粒線體膜通透性，而釋出促凋亡因子，如：HtrA2/Omi、AIF、Endo-G 及 cytochrome c，其中 cytochrome c 更進一步活化 caspase-9, caspase-3，並切割下游蛋白 PARP，導致細胞凋亡。顯示 antcin K 可藉由誘導人類肝癌細胞粒腺體及內質網壓力調節之細胞凋亡達到抑癌效果 [30]。

Kuo 等學者以分離純化自樟芝子實體的 antcin K，分別處理老鼠骨骼肌肉纖維母細胞株 (C2C12 myoblasts cells) 與高脂飼料餵食 8 週誘導肥胖之雄性 C57BL/6J 小鼠，實驗結果顯示 C2C12 細胞膜葡萄糖轉運蛋白 -4 (glucose transporter 4, GLUT4) 和 p-Akt 表現量增加。而 C57BL/6J 小鼠的血糖、血脂、血膽固醇和 leptin 含量顯著降低；且研究證實 antcin K (40 mg/kg) 降血糖功效相當於口服降血糖藥物 Metformin (300 mg/kg/day)，而降血脂功效相當於降血脂藥物 fenofibrate (250 mg/kg/day)。更進一步發現 antcin K 能抑制肝臟脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase)、提高 PPAR α 表現同時降低固醇調節區域結合蛋白 (Sterol regulatory element binding protein-1c, SREBP-1c) mRNA 在肝臟的表現量，綜合以上結果顯示，antcin K 具有輔助治療高脂飲

食，造成胰島素抵抗的高胰島素血症、第二型糖尿病和高脂血症之潛力 [31]。

Wang 等人以過氧化物酶體增殖物活化受體 α (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α) 轉錄活性分析篩選純化合物成為 PPAR α 增效劑潛力，結果顯示牛樟芝的三萜類化合物 antcin B、H、K 均具有顯著活化 PPAR α 之能力，而經由電腦模擬發現 Tyr314, His440 在 antcins 與 PPAR α 分子間相互作用是需要的，同時需要 helix12 (H12) 的穩定性 [32]。Huang 等人也自樟芝子實體分離純化出 8 個化合物，發現其中 antcin K, antcin B, antcin I 具有 α -glucosidase 抑制劑效用，甚至優於口服降血糖藥物 Acarbose，顯示能調控脂質代謝以達到改善肥胖及代謝症候群的效果 [33]。

Tien 等人利用亞硝基二乙胺 (N-nitrosodiethylamine, DEN) 刺激肝發炎、硬化與腫瘤之 Wistar 大鼠動物模式，評估 antcin K 給予對 DEN 誘發肝發炎、硬化與腫瘤之病理效應，顯示 antcin K 能降低 ROS 和 NF- κ B 所引發的肝發炎、氧化損傷 [34]。

2.1.6. Methyl antcin A

癌症發生轉移時，細胞骨架也會發生變化，在細胞骨架中的切絲蛋白 (cofilin) 在真核細胞中負責調控細胞微絲骨架之動態平衡。Cofilin 大量表現時會導致細胞生長的速率下降，細胞的型態呈現萎縮，且已知受到氧化後的 cofilin 會從細胞質跑到粒線體，造成粒線體膜轉運通道 (permeability transition pore, PTP) 開啟，進而造成粒線體的腫脹以及 cytochrome c 釋放。Hsieh 等學者由牛樟芝子實體中純化出 methyl antcin A, antcin A, antcin C，探討對人類肝癌細胞 (Huh7, Hep3B, HepG2 cells) 之抗癌作用，結果證

實 methyl antcin A 對 Huh7 cells 具有顯著抑制生長的活性，主要透過 cofilin, Bax 路徑導致 cytochrome c 釋放活化下游 caspase-9, caspase-3 導致肝癌細胞凋亡 [35]。

口腔癌是台灣常見的惡性腫瘤之一，在台灣十大癌症中排行第五名。由於口腔癌容易轉移及復發，造成治癒率低。Tsai 等學者以牛樟芝子實體中純化出 methyl antcin A，探討對人類口腔癌細胞 (OEC-M1, OC-2 cells) 之抗癌作用，結果發現 methyl antcin A 對 OEC-M1, OC-2 cells 具有顯著抑制細胞生長，且會增加促細胞凋亡蛋白 Bax 表現，降低抗細胞凋亡蛋白 Bcl-2 表現量 [36]。

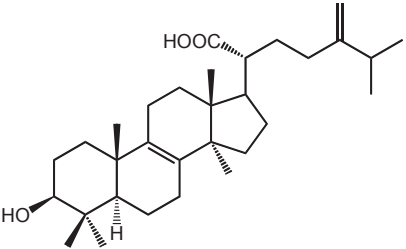
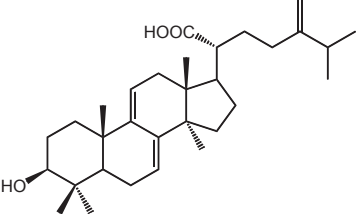
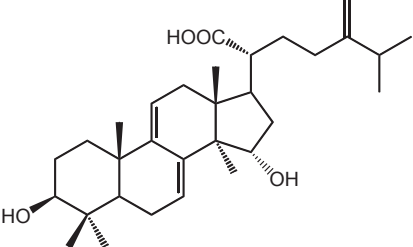
在癌細胞中有一小群癌症幹細胞 (cancer stem cells, CSCs) 的存在，這群細胞可以自我更新 (self-renewal) 和具備分化能力，可能與化療抗藥性有關。平時癌症幹細胞如同幹細胞一樣處於細胞週期 G0 期，在許多癌症中，如乳癌、肝癌、前列腺癌和卵巢癌等熱休克蛋白 (Heat shock proteins, HSPs) 過度表現，其與癌症之發展如腫瘤的轉移和存活以及預後有密切的關係。在 Peng 等學者的研究中利用低血清 (0.4% FBS) 的培養環境藉由乳腺球細胞 (Mammosphere) 的形成去篩選乳癌幹細胞，處理由牛樟芝子實體中所純化的 methyl antcin A，實驗證實能抑制 MCF7 cells 癌症幹細胞熱休克蛋白 HSP27 的表現，和增加 I κ B α , p53 的表現量 [37]。

2.2. Lanostane 類三萜類化合物: eburicoic acid, dehydroeburicoic acid, dehydro-sulphurenic acid (表三)。

2.2.1. Eburicoic acid, dehydroeburicoic acid

Huang 等學者以分離純化自乙醇萃取的固態培養之牛樟芝純化合物 eburicoic acid 和 dehydroeburicoic acid，預先腹腔注射方式給

表三 牛樟芝活性成分 Lanostane 類三萜類化合物之藥理活性

化合物	來源	藥理活性	文獻
Lanostane type			
 Eburicoic acid	Mycelium	Hepatoprotective (CCL ₄ stimulate)	38
 Dehydroeburicoic acid	Mycelium Fruiting body	Hepatoprotective (CCL ₄ stimulate) Antidiabetic/anti-hyperlipidemia Anti-inflammatory activities Anti-breast cancer (cotreatment with Tamoxifen)	38 39,40,41 42 43
 Dehydrosulphurenic acid	Fruiting body	Anti-breast cancer (cotreatment with Tamoxifen)	43

予 ICR 小鼠 7 天後，再腹腔注射給予 CCl₄，24 小時犧牲，結果顯示 eburicoic acid 和 dehydroeburicoic acid 能顯著增加抗氧化酵素活性、顯著降低 AST, ALT, NO 及 TNF- α 含量與 iNOS, COX-2 蛋白質表現量，增加細胞色素 P4502E1 (CYP2E1) 表現量 [38]。

Kuo 等學者以分離純化自樟芝菌絲體之 dehydroeburicoic acid，分別處理 C2C12 myoblasts cells 與經 streptozotocin (STZ) 誘導糖尿病之雄性 C57BL/6J 小鼠，結果顯示 C2C12 細胞膜 GLUT4 和 p-AMPK 表現量增

加；而小鼠的血糖、血脂、血膽固醇含量顯著降低；更發現 dehydroeburicoic acid 能降低肝臟糖質新生作用速率決定步驟的關鍵酶 phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) 和 glucose-6-phosphatase (G6Pase) 與脂肪酸合成酶 (fatty acid synthase, FAS) mRNA 表現、提高 PPAR α 和負責運送長鏈脂肪酸進入粒線體之酵素 carnitine palmitoyl transferase I (CPT-1) mRNA 表現量，同時也降低固醇調節區域結合蛋白 (SREBP-1c) mRNA 在肝臟的表現量 [39]。

Kuo, Lin 等學者以 eburicoic acid, dehydroeburicoic acid，分別處理 C2C12 myoblasts cells 與高脂飼料餵食誘導肥胖之雄性 C57BL/6J 小鼠，結果發現 C2C12 細胞膜 GLUT4 和 p-Akt 表現量增加。而 dehydroeburicoic acid 能降低小鼠肝臟糖質新生作用酵素 G6Pase, FAS, SREBP-1c mRNA 表現量，提高 PPAR α 和 CPT-1 mRNA 表現量，顯示 dehydroeburicoic acid 具輔助治療糖尿病和高脂血症之潛力 [40,41]。

以醋酸誘發 ICR 小鼠扭體反應、熱板或福馬林誘發小鼠舔足反應之鎮痛實驗模式及 λ -carrageenan 誘發小鼠足蹠浮腫之抗發炎實驗模式，來評估鎮痛抗炎作用，Deng 學者給予牛樟芝純化合物 eburicoic acid 和 dehydroeburicoic acid 處理，能顯著抑制發炎小鼠的疼痛與發炎反應 [42]。

2.2.2. Dehydrosulphurenic acid

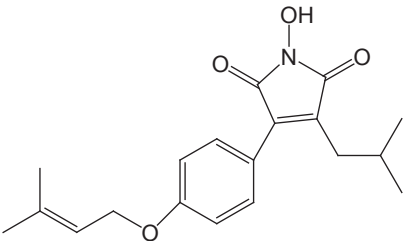
Tamoxifen 是雌激素受體陽性 (ER(+)) 乳癌個案荷爾蒙治療的首選藥物，Shang 等學者，由生長 3 個月、6 個月、9 個月的乙醇萃取之牛樟芝子實體中分離純化出 dehydrosulphurenic acid 和 dehydroeburicoic acid，探討對人類 ER (+) 乳癌細胞 (T47D

cells) 及在活體模式使用雌性 BALB/c 接種 T47D 腫瘤的裸鼠餵食 tamoxifen 並合併使用 dehydroeburicoic acid，於第 35 天犧牲，結果發現生長 3 個月牛樟芝子實體所分離純化之 dehydroeburicoic acid 具有減弱 T47D 細胞生長，主要透過降調 PI3k/Akt/mTOR 訊息傳導路徑、細胞週期調控蛋白引起細胞凋亡。於異種移植動物模式中，能顯著抑制腫瘤生長與大小，此結果證實 dehydroeburicoic acid 具有抑制乳癌細胞生長的能力，具有抗乳癌之潛力 [43]。

人類結腸癌細胞株 (Caco-2 cells)，當 Caco-2 細胞分化後，其細胞型態類似於人類的十二指腸，具有豐富的微絨毛，在研究上常被用來模擬小腸上皮細胞。Wang 等人利用 Caco-2 cells 探討牛樟芝的三萜類化合物，ergostane 類和 lanostane 類之吸收機制，實驗發現 ergostane 類三萜類化合物如：antcin A, B, C, H, K 是利用被動跨膜擴散方式吸收；而 lanostane 類三萜類化合物如：dehydroeburicoic acid 和 dehydrosulphurenic acid 則呈現較低的通透性 [44]。

3. 具五圓環結構的 Furan 或 Pyrrole 類化合物：Antrodin C (表四)

表四 牛樟芝活性成分 Antrodin C 之藥理活性

化合物	來源	藥理活性	文獻
Furan or pyrrole			
 <p>Antrodin C</p>	Mycelium	Anti-breast cancer	45
		Anti-lung cancer	46
		Antioxidant	47

乳癌是女性最常見的癌症，也是造成癌症死亡的主因之一。轉型生長因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 誘發的細胞內訊息傳導有助於腫瘤發展，TGF- β 能促使腫瘤細胞增生以及發生 EMT，增強腫瘤細胞轉移和侵入能力，TGF- β 1 為一個已知可用以活化乳癌下游路徑並促進其侵害能力的生長因子。研究證實，乳癌細胞發生轉移與否和尿激酶型血纖維蛋白溶解酶原活化因子 (Urokinase plasminogen activator, uPA) 及基質金屬蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 蛋白質表現與活性的增加有關。

Kumar 等學者將 MCF-7 cells 預處理 antrodin C 2小時，再處理 TGF- β 1 48小時，探討其在乳癌細胞之調控機制。結果發現 antrodin C 對 MCF-7 cells 生長與遷移浸潤能力具有明顯抑制。進一步探討癌轉移相關酵素活性，發現 antrodin C 對 MMP-2、MMP-9、uPA 之酵素活性顯著抑制，而分析癌惡化轉移及侵襲之蛋白表現，發現 antrodin C 對 TGF- β 1 誘導 E-cadherin 蛋白質表現量降低能逆轉回復，且能降低 N-cadherin、vimentin 蛋白質表現量，確實能經由調控 EMT 的訊息傳導路徑，達到抗乳癌轉移之作用，具有做為抗乳癌轉移藥物之潛力 [45]。

依肺癌的腫瘤特性可以分為小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma, SCLC) 與非小細胞肺癌 (non-small cell lung carcinoma, NSCLC)，其中非小細胞肺癌更佔 85%。Yang 等人以 antrodin C 探討其對人類非小細胞肺癌細胞株 (SPCA-1 cells) 之作用機制，顯示 antrodin C 在 SPCA-1 cells，具有誘導細胞凋亡、細胞週期停滯及細胞自噬之活性，主要透過阻斷 AKT/mTOR 訊息傳導路徑，在對抗肺癌的治療上，具有潛力 [46]。

細胞長時間處在高血糖環境下，細胞受到高糖誘導造成血管內皮細胞功能障礙，並且使糖尿病患者產生心血管併發症。Senthil 等學者以分離自牛樟芝菌絲體之 antrodin C，以細胞模式探討在高糖刺激下對於人類臍靜脈內皮細胞 (Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVECs) 的影響。實驗顯示 antrodin C 可藉由調控類紅血球衍生生長因子 (nuclear factor erythroid-derived 2-like 2, Nrf2) /抗氧化反應元件 (antioxidant responsive element, ARE) 轉錄系統而誘導抗氧化 / 解毒酵素的表現，減少 ROS 所引發細胞凋亡路徑；也可顯著增加下游血基質氧化酶 (Heme oxygenase, HO-1) 及 NADPH 醌氧化還原酶 (NADPH:quinone oxidoreductase 1, NQO-1) 的蛋白質表現，避免高糖引起的細胞生長停滯於 G1/S phase [47]。

Ker 等人以樟芝菌絲體為材料，進行化學組成分析萃取出樟芝菌絲體醣蛋白 antrodan，是以甘露糖 1 \rightarrow 3 直鏈糖苷鍵結為主體而 β 1 \rightarrow 3 糖苷鍵結為分支之化合物，探討 antrodan 對脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS 5mg/kg, i.p.) 誘發 SD 大鼠所造成之肝臟發炎反應是否具有保護作用，實驗發現 antrodan 能降低血清 GOT, GPT, 介白素 -6 (interleukin-6, IL-6), NO 含量，逆轉回復肝臟 SOD, CAT 酵素活性，減少肝臟組織 iNOS 蛋白質表現，增加肝臟組織細胞質中 NF- κ B 蛋白質表現量 [48]。

Chen 等學者利用腫瘤異體移植小鼠模式探討 antrodan 與抗癌藥物順鉑 (cisplatin, CDDP) 合併使用是否可減少 CDDP 所造成的腎毒性。將小鼠肺癌細胞 (Lewis Lung carcinoma, LLC) 以皮下注射方式接種入 C57BL/6 小鼠背部，在癌細胞注射九天後，

以管餵方式每日給予 antrodan 並以每周兩次的頻率以腹腔注射給予 CDDP (1 mg/kg)，持續 28 天。實驗顯示，antrodan 可顯著抑制肺、肝臟腫瘤轉移數量及原位腫瘤生長；並降低血漿中 uPA 與 MMP-2, MMP-9 的酵素活性；降低肺及肝臟中轉錄激活蛋白 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、降低有絲分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 包括細胞外調節蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK)、c-Jun 胺基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 及 p38 之磷酸化作用與 MMP-2, MMP-9 的蛋白質表現；減少血漿中 IL-6 含量及增加血漿中 IFN- γ 含量。而 antrodan 改善 CDDP 造成的腎毒性部分，antrodan 可有效減少小鼠血漿中尿素氮 (BUN) 含量及降低腎臟中 p38 磷酸化作用 [49]。綜合以上結果，證明 antrodan 具有抑制腫瘤轉移的能力並減輕 CDDP 所造成的腎毒性，顯示牛樟芝合併抗癌藥物可能有助於提高癌症化療的結果，具協同作用且能減少化療藥物使用劑量、降低副作用，提供輔助藥物治療成為抗癌研究發展新方向。

4. 苯環類化合物 (Benzoids): Antrocamphin A, 2,3,5-trimethoxy-4-cresol (TMC), 4,7-dimethoxy-5-methyl-1,3-benzodioxole (DMB), 2,4-Dimethoxy-6-methylbenzene-1,3-diol (DMD) (表五)

4.1. Antrocamphin A

正常生理狀況下，血小板扮演凝血的角色，但在某些疾病狀態下，血小板有較高的活性，可能會造成心血管疾病的風險。Lee 等人著重於 antrocamphin A 與其苯環類衍生物之結構活性相關性 (structure

activity relationship, SAR) 探討，實驗顯示 antrocamphin A 之衍生物，具有抑制因 LPS 誘導小鼠巨噬細胞 (RAW264.7 cells) 產生的 NO；及對於膠原蛋白 (collagen) 引起的血小板凝集具有最佳之抑制能力，顯示 antrocamphin A 與其單苯環類衍生物能發展為抗發炎或抗血小板的活性藥物 [50]。

Hsieh 等學者以活性為導向的分離策略，從牛樟芝子實體乙醇萃取物中分離出抗發炎活性成分，能有效降低因 LPS 誘導之 ICR 小鼠體內發炎反應，證實此一活性成分主要來自於牛樟芝子實體之特有成分 antrocamphin A；再利用 LPS 誘導 RAW 264.7 cells 發炎模式探討其抗發炎機制，證實 antrocamphin A 可降低 iNOS、COX-2 的蛋白質及 DNA 表現量和核轉錄因子 NF- κ B 之表現 [51]。

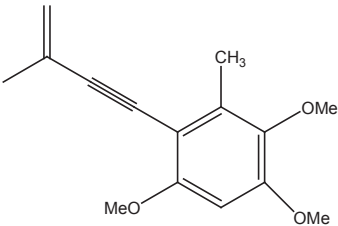
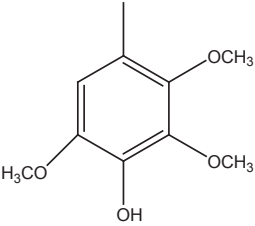
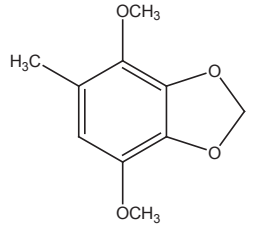
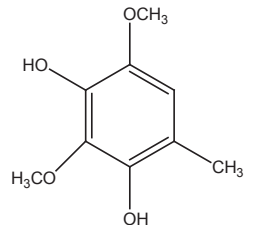
Buccini 等學者利用以腫瘤壞死因子 (tumour necrosis factor, TNF) 啟動子之轉錄報導細胞株 (FRT-Jurkat TNF) 進行 promoter-reporter assay 評估 antrocamphin A 與其苯環類衍生物活性，顯示 antrocamphin A 具有抑制 TNF 報導基因表現，具發展為抗發炎藥物之潛力 [52]。

4.2. 2,3,5-trimethoxy-4-cresol (TMC), 4,7-dimethoxy-5-methyl-1,3-benzodioxole (DMB), 2,4-Dimethoxy-6-methylbenzene-1,3-diol (DMD)

以固態培養牛樟芝菌絲體之萃取物，分離出特有之芳香環化合物成分 2,3,5-Trimethoxy-4-cresol (TMC)，探討其對 A549 肺癌細胞株之轉移調控機制研究，實驗證實能經由調控 EMT 訊息路徑，達到抗肺癌轉移之作用，未來 TMC 具有做為抗肺癌轉移之藥物潛力 [53]。

Shie 等學者由牛樟芝菌絲體甲醇萃取物，

表五 牛樟芝活性成分 Antrocamphin A 之藥理活性

化合物	來源	藥理活性	文獻
Benzenoids			
 Antrocamphin A	Fruiting body	Anti-inflammatory activities	50,51,52
 2,3,5-trimethoxy-4-cresol (TMC)	Mycelium	Anti-lung cancer	53
 4,7-dimethoxy-5-methyl-1,3-benzodioxole (DMB)	Mycelium	Anti-inflammatory activity Anti-Cancers	54 55
 2,4-Dimethoxy-6-methylbenzene-1,3-diol (DMD)	Mycelium	Alleviate atopic dermatitis	56

分離出化合物成分 4,7-dimethoxy-5-methyl-1,3-benzodioxole (DMB)，探討其對 LPS 誘導 RAW264.7 巨噬細胞之抗發炎作用機制，結果顯示 DMB 可經由抑制 NF- κ B、TLR4 路徑達到抑制發炎物質產生，並可增加 HO-1 表現量 [54]。Yeung 和 Piggott 學者由合成的牛樟

芝二次代謝物 DMB 測試抗癌活性，實驗結果顯示 DMB 能抑制人類血癌細胞 (HL-60)、急性淋巴性白血病 (MOLT-4)、T 細胞淋巴瘤 (SR) 與腎臟細胞癌 (UO-31) 的增生效果 [55]。

抗藥性金黃色葡萄球菌 (methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 會造成臨床上嚴重的感染，且對於多種抗生素都有抗藥性，往往造成治療上的困難。Yang 等學者以培養之牛樟芝菌絲體之乙醇萃取物，分離出芳香環化合物 2,4-Dimethoxy-6-methylbenzene-1,3-diol (DMD)，利用卵白蛋白 (ovalbumin, OVA) 過敏原暴露模式的小鼠和 MRSA 感染誘發的類似異位性皮膚炎模式小鼠，探討 DMD 之作用機轉，顯示 DMD 給予能降低化學趨化物質 CCL5 與 CCL17 的分泌量且能減輕皮膚炎症狀 [56]。

**5. 泛醌類 (Ubiquinones) 化合物：
Antroquinonol, Antroquinonol D,**

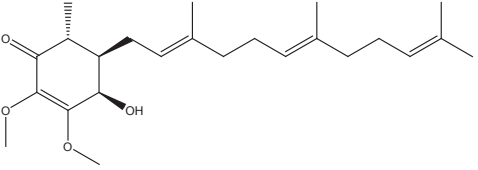
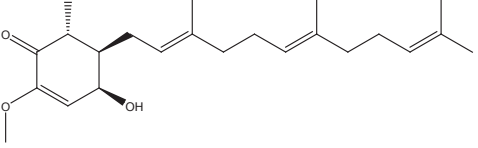
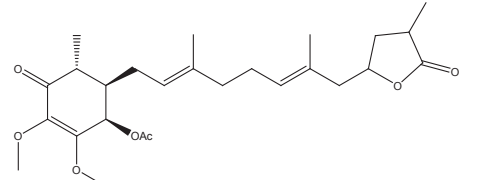
4-acetylanthroquinonol B (表六)

5.1. Antroquinonol

5.1.1. 抗癌

自噬作用的相關蛋白 microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3 (LC3)，LC3-phosphatidylethanolamine conjugate (LC3-II) 和自噬作用接受器自噬受體 p62 (autophagy receptor p62) 表現，誘導 LC3 蛋白使細胞啟動 LC3-II/p62 路徑，導致細胞自噬而死亡。而自噬作用相關細胞死亡的誘導，亦是近來抗癌藥物治療發展的重要議題。Ho 等人以 antroquinonol 和其衍生物測試多種癌細胞，包括人類肺癌細胞株 (A549, H838 cells)、

表六 牛樟芝活性成分泛醌類 (Ubiquinones) 化合物之藥理活性

化合物	來源	藥理活性	文獻
Ubiquinones			
	Fruiting body Mycelium	Anticancer Anti-breast cancer Anti-colon cancer Renal protection Anti-hypertension Antidiabetic	57,58,59 60 61 62,63 64 65
Antroquinonol			
	Mycelium	Anti-breast cancer Anticancer	66 67
Antroquinonol D			
	Mycelium	Anti-liver cancer Anti-colon cancer (combination with folic acid, 5-FU, oxaliplatin) Anti-ovarian cancer (combination with cisplatin) Inhibit liver cancer stem cell proliferation and EpCAM expression	68 69,70 71 72
4-acetylanthroquinonol B			

HepG2, Hep3B cells、血癌細胞株 (K562, THP-1 cells)，其中以 *antroquinonol* 抑制效果最佳，主要透過抑制 Ras 相關蛋白，Ras 可以表現出許多致癌基因的特性，包括造成細胞增生，抑制細胞凋亡和促進腫瘤的血管新生和轉移；*antroquinonol* 也能引起癌細胞 LC3 聚集及自噬作用 [57]。

胰臟癌是國人十大癌症之一，通常發現時已是晚期導致治癒率降低，所以胰臟癌具有高致死率。Yu 等人以 *antroquinonol*，評估對人類胰臟癌細胞株 (PANC-1, AsPC-1 cells) 抗癌作用，發現 *antroquinonol* 誘導人類胰臟癌細胞株細胞死亡，也伴隨著抑制 PI3-kinase/Akt/mTOR 訊息傳導路徑、抑制 G1 arrest 與 LC3-II 表現量增加，而 LC3 已被廣泛用來作為自噬小體形成的生物標記 [58]。

FAK 為一非受體酪胺酸激酶，在許多癌症中有過度表達及活化的現象，它調控多種訊息傳導路徑並且促進癌細胞的生長及轉移。Thiyagarajan 等人利用大鼠神經細胞株 (C6 glioma cell, N18 cells) 及裸鼠 C6 glioma 癌負荷試驗，實驗發現給予 *antroquinonol* 可顯著抑制神經細胞生長，增加 SubG1 期，增加 p-53 表現，降低 Src, pSrc, FAK, pFAK, Rac1, cdc42 蛋白質表現；抑制 C6 glioma 癌負荷小鼠腫瘤的生長 [59]。

12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) 為一種腫瘤促進劑，已知會活化 MAPK 及 PI3K/Akt 路徑，進而透過一連串的蛋白質磷酸化反應來進行訊息的傳導，造成癌細胞的增生、分化、侵襲及轉移。Lee 等學者以 MDA-MB-231 cells, MCF-7 cells，探討 *antroquinonol* 對 TPA 誘導乳癌細胞株侵襲及轉移之作用機制，實驗證實 *antroquinonol* 能顯著抑制乳癌細胞株 ERK-AP-1 和 AKT-NF-

κ B 路徑，抑制 MMP-9 基因表現、侵襲及轉移 [60]。

傳統的誘導型多能幹細胞是由四個轉錄因子：Oct4 (O), Sox2 (S), Klf4 (K), c-Myc (M) 誘導細胞而成，八聚體結合轉錄因子 Oct4 是幹細胞中維持幹細胞基因表現的重要轉錄因子，幹細胞相關基因 Sox2 為致癌基因，Klf4 是近年來被發現的轉錄因子，主要表現在腸胃道上皮細胞。Lin 等以 *antroquinonol* 測試人類結腸癌細胞株 (HCT15, HCT16, LoVo cells)，實驗發現對於生長抑制，且主要透過抑制 PI3K/AKT/ β -catenin 訊息傳導路徑，降低細胞內 Oct4, Sox2, Klf4 等表現量 [61]。

5.1.2. 保護腎臟

紅斑性狼瘡 (systemic lupus erythematosus, SLE) 是一種多重器官受損的自體免疫疾病，其致病因素包括調節可以對自體抗原產生免疫反應淋巴細胞的功能有缺陷，狼瘡性腎炎 (Lupus nephritis) 成為紅斑性狼瘡最主要的併發症之一，許多狼瘡腎炎患者發展成為慢性腎臟病、腎衰竭和尿毒症而死亡；介白素 18 (interleukin-18, IL-18) 為促發炎性細胞激素，在免疫系統分化上，與介白素 12 共同促進 interferon- γ 分泌，以驅使 Th1 分化；而在發炎反應中，與介白素 6 及腫瘤壞死因子 α (tumor necrotic factor- α , TNF- α) 媒介慢性發炎反應。IL-18 在慢性發炎反應及免疫趨向 Th1 分化的角色與末期腎病患者所面臨的病理變化相似。Tsai 等學者以 NZB/NZW F1 小鼠誘發加速惡化型狼瘡腎炎小鼠模式，先給予小鼠管餵 *antroquinonol* 處理，再腹腔注射 LPS，將 NZB/NZW F1 小鼠於第 2、5 週犧牲，實驗顯示 *antroquinonol* 藉由抑制 T 細胞活化增生；增加調節性 T 細胞數量及活性並降低 IL-18 表現；活化 Nrf-2 之抗氧化訊息傳導路

徑，降低 NF- κ B 活化，達到減緩小鼠狼瘡腎炎之惡化 [62]。

IgA 腎炎所引起的腎變病，是臨床上常見的慢性腎臟疾病，其會引起腎臟纖維化、硬化最後導致腎衰竭。IgA 腎病變 (IgA nephropathy, IgAN) 為世界最常見的腎絲球腎炎，以 IgA 腎病變小鼠模式－被動誘發型，經每天注射 IgA 免疫複合物誘發，在病理學特徵為異常糖基化的 IgA 與 IgG 形成免疫複合物沉積在腎絲球腎臟細胞造成腎臟發炎，且 IgA 腎病變的發炎情形與 NLRP3 發炎體 (NLRP3 inflammasome) 活化有密切關係。NLRP3 發炎體是一個由 NLRP3、ASC 及 caspase-1 所構成的蛋白複合體，調控 IL-1 β 及 IL-18 的產生，研究指出，NLRP3 發炎體失調會造成發炎相關疾病，包括代謝疾病、自體免疫性疾病及神經退化性疾病等 [63]。綜合以上結果，antroquinonol 有潛能開發為治療慢性腎臟病的輔助藥物。

5.1.3. 調節血壓

腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統 (Renin-angiotension-aldosterone system, RAAS)、交感神經系統 (Sympathetic Nervous System, SNS) 及細胞激素等不正常的活化，導致生物活性分子，如正腎上腺素、血管張力素 II (angiotensin II)、內皮素 -1 (endothelin-1)、醛固酮、腫瘤壞死因子等的過度表達，進而造成心、腎、血管內皮組織的病變。而內皮功能障礙與許多高血壓、心血管疾病有關。Chen 等學者使用八週齡大的 Wistar 大鼠，給予 N-Nitro-L-arginine-methyl ester (L-NAME) 25 mg/kg，連續九週，建立誘導高血壓之動物模式，給予 antroquinonol 來評估對高血壓動物之保護作用，結果顯示 antroquinonol 給予可顯著改善血壓值，降低血清 angiotensin

II, endothelin-1 含量，減少腎臟氧化壓力 NOX-4 氧化蛋白，增加腎臟 Nrf2, HO-1 蛋白質表現，降低腎臟 p-NF- κ B, TNF- α , IL-1 β 表現 [64]。

5.1.4. 調節血糖

治療糖尿病的口服藥物之一 dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibitor。DPP4 廣泛分佈於人體各組織中，DPP4 在腸道之主要功能為分解類升糖素胜肽 (glucagon-like peptide, GLP-1)，是調控血糖平衡重要的激素。若 GLP-1 被分解，失去調控血糖之能力，將導致體內葡萄糖無法正常調控。因此，DPP4 成為研發治療糖尿病藥物之重要標靶，而 DPP4 inhibitor 已發現為治療第二型糖尿病之有效藥物之一。

Hsu 等學者以 Molecular docking 依據天然化合物與 DPP 4 活化位氫鍵結合力大小篩選抑制 DPP 4 之天然化合物，結果顯示 antroquinonol 具有潛力。進一步以老鼠肌肉纖維母細胞 (C2C12, L6 cells)、大鼠胰腺癌細胞株 (AR42J)、Caco-2 做為篩選平台，發現 antroquinonol 可提高 GLUT4 在 C2C12 cells 移位與 AMPK 和 Akt 活化，且能增加 L6 cells 對葡萄糖的攝入，抑制 DPP 4 在 Caco-2 cells 的活性，並加強 GLP-1 在 AR42J cells 引起 protein kinase A 蛋白質的表現量。此外；將 ICR 小鼠分組進行高油脂高果糖 (60% 果糖) 誘導 10 週後比較葡萄糖耐受度，結果顯示誘導組的葡萄糖耐受度和胰島素葡萄糖耐受度都顯著的大於正常組，並具有胰島素阻抗；而給予 antroquinonol 可顯著使其下降，顯示 antroquinonol 具有 DPP 4 抑制劑的功能，並可有效改善胰島素接受器拮抗劑 (S961) 所引發血糖上升的作用，此天然物具有潛力可應用於糖尿病治療 [65]。

5.2. Antroquinonol D

癌細胞中甲基轉移酶 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 是負責將甲基加到 CpG 序列上，DNMT1 和 DNA methyltransferase 3B (DNMT3B) 經常有不正常的過度表現。Wang 等學者由固態發酵培養之牛樟芝菌絲體中分離出 antroquinonol D，處理 MCF-7, T47D, MDA-MB-231 cells，實驗發現對於乳癌細胞生長抑制，且 antroquinonol D 能顯著抑制 DNMT1 活性；能引起去甲基化作用，恢復數種腫瘤抑制基因如：FANCC (與 DNA 修復有關的基因)、CACNA1A (與鈣離子通道有關的基因)、CDH15 (與細胞-細胞黏附有關的基因)、ASB9 (與抑制細胞激素訊息傳導有關的基因)、COL4A2 (與抑制血管新生有關的基因)。也發現細胞週期基因 CCND2 (cyclin D2) 的基因被高度甲基化，與很多癌症相關，尤其是肺癌和乳癌；Hung 等學者實驗證實給予 antroquinonol D 能升調 CCND2 基因表現，引起細胞週期停滯，抑制癌細胞生長 [66]。

FAK 和 human p70 ribosomal S6 kinase (S6K1) 蛋白，是調控癌細胞轉移增生的蛋白，已知 FAK 與 S6K1 過度表現於多種癌症中。Thiyagarajan 等人利用分子對接，將 60 種天然化合物結構與 FAK 和 S6K1 結構做結合，篩選出 antroquinonol D，以 antroquinonol D 處理 C6 glioma cell，結果顯示能有效抑制 C6 glioma cell，抑制 FAK 和 S6K 及其磷酸化的表現量，證實 antroquinonol D 能抑制 FAK 及 S6K1，降低癌細胞的生長及轉移 [67]。

5.3. 4-acetylanthroquinonol B

肝癌的生長及進展仰賴於新生血管的形成，而血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 在此過程中扮

演重要角色。Chang 等學者以由深層發酵培養牛樟芝菌絲體，乙醇萃取物中分離出之泛醌類衍生物 4-acetylanthroquinonol B，探討對 HepG2, Huh-7 cells 抗癌作用。結果顯示 4-acetylanthroquinonol B 具有顯著抑制癌細胞生長能力，同時於 HepG2, Huh-7 cells 異種移植裸鼠動物模式中，給予 4-acetylanthroquinonol B 能顯著抑制腫瘤生長、大小與肺轉移，主要透過抑制 PI3K/ERK/Akt/mTOR 訊息傳導路徑，並調節 VEGF/Rho small GTPase (Rho 及 Rac) 的表現 [68]。

CD44 和 CD133 作為許多不同型態之癌症幹細胞的細胞表面分子標記。另外；Lgr5 不只是腸道幹細胞標記，同時也是大腸直腸癌腫瘤幹細胞生物標記，而這些腫瘤幹細胞是造成抗藥性及轉移主因。Wnt/ β -catenin 訊息傳導路徑在胚胎發育、細胞增生、分化、再生、細胞自我更新及腫瘤生成過程中扮演重要角色，已知異常活化此路徑及其下游的基因會造成許多癌症。研究指出 Lgr5 可經由調節 Wnt/ β -catenin 途徑的訊息傳導及內源性粒線體相關的凋亡途徑，影響大腸直腸癌細胞株的存活。

5-氟尿嘧啶 (5-fluorouracil, 5-FU) 及新一代化療藥物 Oxaliplatin 是廣泛使用在癌症的治療藥物，高劑量可有效殺死癌細胞與轉移，但也伴隨許多副作用。Chang 等人利用人類大腸癌細胞株 (DLD-1, HCT-116, SW-480, HT-29, RKO cells) 及分選出帶有 CD44 和 CD133 細胞表面分子標記之 DLD-1 細胞植入 NOD/SCID 免疫缺陷小鼠癌負荷試驗，探討 4-acetylanthroquinonol B 抑制大腸癌之作用，顯示給予 4-acetylanthroquinonol B 可顯著抑制大腸癌細胞生長，減少 Lgr5, Sox-2, VEGF, β -catenin 之表現；並顯著抑制癌負荷

小鼠腫瘤的生長，其中 4-acetylanthroquinol B 與化療藥物 (folinic acid, fluorouracil and oxaliplatin (FOLFOX)) 合併使用組抑制癌負荷小鼠腫瘤的生長效果更佳 [69,70]。

Liu 等人利用人類卵巢癌細胞株 (ES-2, OVCAR-3, and OV-2008 cells) 及 ES-2 細胞植入 NOD/SCID 免疫缺陷小鼠癌負荷試驗，實驗發現給予 4-acetylanthroquinol B 可顯著抑制卵巢癌細胞生長，會增加自噬相關蛋白 LC3B, Atg5, Atg7 的表現量，會減少 p-AKT, p-mTOR, p-GSK-3 β , p-p70s6k 的表現量；而動物實驗亦發現 4-acetylanthroquinol B 可顯著抑制癌負荷小鼠腫瘤的生長和縮小腫瘤大小，其中 4-acetylanthroquinol B 與化療藥物 CDDP 合併使用組抑制癌的生長效果更佳。4-acetylanthroquinol B 在卵巢癌細胞上，經由調控 p-AKT/ p-mTOR/p-GSK-3 β /p-p70s6k 訊息傳導路徑及活化 Atg5, Atg7 蛋白，進而誘發自噬作用，而達到抑制腫瘤生長及對化學治療的增敏作用 [71]。

上皮細胞黏附因子 (Epithelial cell adhesion molecule, EpCAM) 是一種細胞表面蛋白分子，在許多癌細胞表現，並具有引發癌症的潛能。 α -胎兒蛋白 (α -fetoprotein, AFP) 為目前最廣泛用於肝癌監測的生物標記。Li 和 Chiang 的研究主要探討牛樟芝成分 4-acetylanthroquinol B 對肝癌幹細胞與免疫之影響。結果顯示，4-acetylanthroquinol B 可抑制 HepG2 肝癌幹細胞標誌 EpCAM 與 AFP。4-acetylanthroquinol B 能顯著降低 EpCAM 及 β -catenin 表現量。此外；4-acetylanthroquinol B 可促進單核球與巨噬細胞的增生，在共同培養肝癌幹細胞與未成熟樹突狀細胞，4-acetylanthroquinol B 可促進 EpCAM+ HepG2 肝癌幹細胞與未成熟

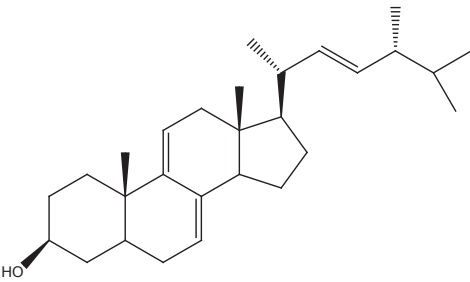
樹突狀細胞彼此的主要組織相容性複合體 (major histocompatibility complex, MHC)，MHC class I 與 II 表現，以及增強協同刺激分子 CD80 和刺激細胞激素 IFN- γ 和 TNF- α 的分泌，具有良好抗原呈現作用，牛樟芝菌絲體萃取物 4-acetylanthroquinol B 具有活化免疫系統與預防肝癌之潛力 [72]。此研究發現中草藥、天然萃取物或純化合物具有抗癌潛力，也提供輔助藥物治療成為抗癌研究新發展方向。

6. Ergosta-7,9 (11),22-trien-3 β -ol (EK100) (表七)

近來研究發現，牛樟芝的生物活性成分具有多種功效，其中 Ergostatrien-3 β -ol (EK100) 為牛樟芝當中的有效活性成分之一，Ergosta-7,9(11), 22-trien-3 β -ol 化合物，最先被稱為 ST1，後稱 antrosterol，最後用 EK100 表示。

Kuo 等學者由牛樟芝深層發酵液中萃取分離出 EK100，給予餵食高脂飲食之 C57BL/6J 小鼠 EK100 處理，結果顯示在小鼠骨骼肌內 GLUT4 和磷酸化 Akt 顯著增加，此結果與降血糖藥物 rosiglitazone 處理組一樣；且能降低肝臟糖質新生酵素 (PEPCK, G-6-Pase) 活性，進而改善高血糖。而且亦能抑制肝臟固醇調節元件結合蛋白 (SREBP-1c)、增加過氧化物酶體增植物活化受體 α (Peroxisome proliferator-activated receptor alpha, PPAR α)，進而調控脂質代謝以達到改善肥胖及代謝症候群的效果 [73]。Kuo 等學者又以 EK100 給予經 UVB 照射之 BALB/cAnN.Cg-Foxn1nu/CrlNarl 無毛小鼠，實驗結果發現 EK100 能抑制無毛小鼠皮膚的皺紋、紅斑和表皮粗厚情形，減少 UVB 誘導之光損傷；且能抑制 UVB 誘導之無毛小鼠皮膚

表七 牛樟芝活性成分 EK100 之藥理活性

化合物	來源	藥理活性	文獻
 Ergosta-7,9(11),22-trien-3β-ol (EK100)		Antidiabetic/anti-hyperlipidemia	73
		Anti-photodamaging effect	74
	Surmerged whole broth	Hepatoprotective (alcohol stimulate)	75
	Solid-state-cultured mycelium	Anti-inflammatory activity (Der P stimulate)	76
		Promote exercise performance	77
		Ameliorate ischemic stroke brain injury	78

MMP-1、IL-6、iNOS 和 NF-κB 的表現量 [74]。

Chang 等學者由牛樟芝深層發酵液中萃取分離出 EK100，給予餵食酒精飼料飲食 (Lieber-DeCarli regular EtOH diet) 之 C57BL/6J 小鼠 EK100 處理，結果顯示能顯著降低小鼠血清中酒精含量、增加肝臟酒精代謝酵素 (alcohol dehydrogenase, catalase) 活性、降低肝臟代謝系統 CYP2E1 蛋白表現，並且降低肝臟中發炎物質和增加抗氧化酵素活性 [75]。

Kao 等學者由牛樟芝固態培養菌絲體萃取分離出 EK100，給予經過敏原家塵 (*Dermatophagoides pteronyssinus*, Der p) 致敏的 BALB/c 小鼠，處理 EK100，證實 EK100 能降低小鼠支氣管肺泡灌洗液內巨噬細胞、嗜中性白血球、嗜酸性白血球浸潤現象，且 IL-1、IL-5、IL-6、IL-12、IL-13、IL-17、IFN-γ、MCP-1 等細胞激素分泌量顯著降低，顯示 EK100 具有調節 TH1/TH2/TH17 等免疫反應 [76]。

Chen 等學者由牛樟芝深層發酵液中萃取出分離出 EK100，給予 ICR 小鼠補充 EK100 6 週，顯著增強握力、游泳等運動表現，對於小鼠抗疲勞功效之評估，顯著降低小鼠運動後血清乳酸、氨、肌酸酐和肌酸酐激酶活性，並增加血清葡萄糖和肝臟中肝醣含量 [77]。

大腦缺血是由於供應大腦的血流受阻以及氧氣的供應不足所造成腦損傷後影響功能執行，神經新生被認為改善中風後的功能恢復有所貢獻。Wang 等學者以急性缺血性中風小鼠動物模式為實驗，急性缺血性中風 2 小時，再給予 EK100 處理，實驗發現能顯著降低缺血性腦損傷小鼠 NF-κB、caspase-3 表現量，增加存在於神經母細胞內的一種細胞骨架蛋白—神經可塑性相關蛋白 (doublecortin, DCX) 表現，並活化 Akt/GSK3/catenin 相關路徑，藉由此功效可有效降低小鼠缺血再灌注損傷，未來極具發展潛力 [78]。

結論

牛樟芝被認為是具有醫療功效的珍貴中藥材，近十年來許多研究已發現牛樟芝的幾類主要化合物如：antrocinn, antcin A, antcin B, antcin C, antcin H, antcin K, methyl antcinate A, methyl antcinate B, eburicoic acid, dehydroeburicoic acid, dehydrosulphurenic acid, antrodin C, antrocamphin A, 2,3,5-trimethoxy-4-cresol (TMC), 4,7-dimethoxy-5-methyl-1,3-benzodioxole (DMB), 2,4-Dimethoxy-6-methylbenzene-1,3-diol (DMD), antroquinonol, antroquinonol D, 4-acetylanthroquinonol B, EK100 等具有相當多藥理活性，如抗發炎、抗氧化、抗癌、抗病毒、護肝、保護腎臟、免疫調節、降血糖、降血脂、甚至對癌症幹細胞的抑制活性，增強運動表現與缺血性腦損傷神經新生等，證實牛樟芝極具醫學用藥潛力。

誌謝

陳鏽萍同學負責護肝的文獻整理與寫作，李璨聿同學負責抗癌的文獻整理與寫作。

參考文獻

1. 林彥良、區芳華，揭開台灣森林中的紅寶石牛樟芝的神秘面紗。興大農業。2011；77：2-8。
2. 蘇慶華，臺灣特有國寶牛樟芝。科學研習。2013；52：8-17。
3. 簡世昌，牛樟芝的化學成分回顧。興大農業。2011；76：14-22。
4. Lee KH, Morris-Natschke SL, Yang X, et al. Recent progress of research on medicinal mushrooms, foods, and other herbal products used in traditional Chinese medicine. *J. Tradit. Complemen. Med.*, 2012; 2(2):84-95.
5. 謝翰文、王升陽，牛樟芝活性研究進展。興大農業。2011；76：23-27。
6. Ao ZH, Xu ZH, Lu ZM, Xu HY, Zhang XM, Dou WF. *Niuchangchih (Antrodia camphorata)* and its potential in treating liver diseases. *J. Ethnopharmacol.*, 2009; 121:194-212.
7. Lu MC, EI-Shazly M, Wu TY, et al. Recent research and development of *Antrodia cinnamomea*. *Pharmacol. Ther.*, 2013; 139:124-56.
8. Liu YW, Lu KH, Ho CT, Sheen LY. Protective effects of *Antrodia cinnamomea* against liver injury. *J. Tradit. Complemen. Med.*, 2012; 2(4):284-94.
9. Chiang HC, Wu DP, Cherng IW, Ueng CH, A sesquiterpene lactone, phenyl and biphenyl compounds from *Antrodia cinnamomea*. *Phytochemistry.*, 1995; 39:613-616.
10. Yeh CT, Huang WC, Rao YK, et al. A sesquiterpene lactone antrocinn from *Antrodia camphorata* negatively modulates JAK2/STAT3 signaling via microRNA let-7c and induces apoptosis in lung cancer cells. *Carcinogenesis.*, 2013; 34(12): 2918-2928.
11. Chiu KY, Wu CC, Chia CH, Hsu SL, Tzeng YM. Inhibition of growth, migration and invasion of human bladder cancer cells by antrocinn, a sesquiterpene lactone isolated from *Antrodia cinnamomea*, and its molecular mechanisms. *Cancer Letters.*, 2016; 373:174-184.
12. Chen YA, Tzeng DTW, Huang YP, et al. Antrocinn sensitizes prostate cancer cells to radiotherapy through inhibiting PI3K/AKT and MAPK signaling pathways. *Cancers.*, 2019; 11: 34-51.

13. Chen JH, Wu ATH, Tzeng DTW, Huang CC, Tzeng YM, Chao TY. Antrocin, a bioactive component from *Antrodia cinnamomea*, suppresses breast carcinogenesis and stemness via downregulation of β -catenin/Notch1/Akt signaling. *Phytomedicine.*, 2019; 52:70-78.
14. Chen YC, Liu YL, Li FY, et al. Antcin A, a steroid-like compound from *Antrodia camphorata*, exerts anti-inflammatory effect via mimicking glucocorticoids. *Acta. Pharmacol. Sin.*, 2011; 32: 904-911.
15. Zhang Y, Xu L, Li A, Han X. The roles of ZEB1 in tumorigenic progression and epigenetic modifications. *Biomed. Pharmacother.*, 2019; 110: 400-408.
16. Kumar KJS, Vani MG, Hsieh HW, Lin CC, Wang SY. Antcin-A modulates epithelial-to-mesenchymal transition and inhibits migratory and invasive potentials of human breast cancer cells via p53-mediated miR-200c activation. *Planta Med.*, 2019; 85:755-765.
17. Kumar KJS, Vani MG, Hsieh HW, et al. MicroRNA-708 activation by glucocorticoid receptor agonists regulate breast cancer tumorigenesis and metastasis via downregulation of NF- κ B signaling. *Carcinogenesis.*, 2019; 40(2): 335-348.
18. Du YC, Wu TY, Chang FR, et al. Chemical profiling of the cytotoxic triterpenoid-concentrating fraction and characterization of ergostane stereoisomer ingredients from *Antrodia camphorata*. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2012; 58: 182-192.
19. Chen YY, Chou PY, Chien YC, Wu CH, Wu TS, Sheu MJ. Ethanol extracts of fruiting bodies of *Antrodia cinnamomea* exhibit anti-migration action in human adenocarcinoma CL1-0 cells through the MAPK and PI3K/AKT signaling pathways. *Phytomedicine.*, 2012; 19: 768-778.
20. Lin CJ, Rao YK, Hung CL, et al. Inhibition of *Helicobacter Pylori* CagA-induced pathogenesis by methylantcinate B from *Antrodia camphorata*. *eCAM.* 2013; 2013: 682418.
21. Chen YF, Shiau AL, Wang SH, et al. Zhankuic acid A isolated from *Taiwanofungus camphoratus* is a novel selective TLR4/MD-2 antagonist with anti-inflammatory properties. *J. Immunol.*, 2014; 192: 2778-2786.
22. Chen YF, Wang SH, Chang SJ, et al. Zhankuic acid A as a novel JAK2 inhibitor for the treatment of concanavalin A-induced hepatitis. *Biochem. Pharmacol.*, 2014; 91: 217-230.
23. Huang CH, Chang YY, Liu CW, et al. Fruiting body of *Niuchangchih* (*Antrodia camphorata*) protects livers against chronic alcohol consumption damage. *J. Agric. Food Chem.*, 2010; 58: 3859-3866.
24. Li ZW, Kuang Y, Tang SN, et al. Hepatoprotective activities of *Antrodia camphorata* and its triterpenoid compounds against CCl₄-induced liver injury in mice. *J. Ethnopharmacol.*, 2017; 206: 31-39.
25. Vani MG, Kumar KJS, Liao JW, et al. Antcin C from *Antrodia cinnamomea* protects liver cells against free radical-induced oxidative stress and apoptosis *in vitro* and *in vivo* through Nrf2-dependent mechanism. *eCAM.* 2013; 2013: 296082.
26. Huo Y, Win S, Than TA, et al. Antcin H protects against acute liver injury through disruption of the interaction of c-Jun-N-terminal kinase with mitochondria. *Antioxid. Redox. Signal.*, 2017; 26: 207-220.

27. Chiu KY, Chen TH, Wen CL, et al. Antcin-H isolated from *Antrodia cinnamomea* inhibits renal cancer cell invasion partly through inactivation of FAK-ERK-C/EBP- β /c-Fos-MMP-7 pathways. *eCAM*. 2017; 2017: 5052870.
28. Chen YF, Chang CH, Huang ZN, Su YC, Chang SJ, Jan JS. The JAK inhibitor antcin H exhibits direct anticancer activity while enhancing chemotherapy against LMP1-expressed lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*., 2019; 60: 1193-1203.
29. Huang YL, Chu YL, Ho CT, et al. Antcin K, an active triterpenoid from the fruiting bodies of basswood-cultivated *Antrodia cinnamomea*, inhibits metastasis via suppression of integrin-mediated adhesion, migration, and invasion in human hepatoma cells. *J. Agric. Food Chem.*, 2015; 63: 4561-4569.
30. Lai CI, Chu YL, Ho CT, Su YC, Kuo YH, Sheen LY. Antcin K, an active triterpenoid from the fruiting bodies of basswood cultivated *Antrodia cinnamomea*, induces mitochondria and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in human hepatoma cells. *J. Tradit. Complemen. Med.*, 2016; 6: 48-56.
31. Kuo YH, Lin CH, Shih CC, Yang CS. Antcin K, a triterpenoid compound from *Antrodia camphorata*, displays antidiabetic and antihyperlipidemic effects via glucose transporter 4 and AMP-activated protein kinase phosphorylation in muscles. *eCAM*. 2016; 2016: 4867092.
32. Wang YJ, Lee SC, Hsu CH, Kuo YH, Yang CC, Lin Fu Jung. Antcins, triterpenoids from *Antrodia cinnamomea*, as new agonists for peroxisome proliferator-activated receptor α . *J. Food Drug Anal.*, 2019; 27: 295-304.
33. Huang HT, Wang SL, Nguyen VB, Kuo YH. Isolation and identification of potent antidiabetic compounds from *Antrodia cinnamomea*—an edible Taiwanese mushroom. *Molecules*., 2018; 23: 2864-2875.
34. Tien AJ, Chien CY, Chen YH, Lin LC, Chien CT. Fruiting bodies of *Antrodia cinnamomea* and its active triterpenoid, Antcin K, ameliorates N-nitrosodiethylamine-induced hepatic inflammation, fibrosis and carcinogenesis in rats. *Am. J. Chin. Med.*, 2017; 45: 1-26.
35. Hsieh YC, Rao YK, Wu CC, et al., Methyl antcin A from *Antrodia camphorata* induces apoptosis in human liver cancer cells through oxidant-mediated cofilin- and Bax-triggered mitochondrial pathway. *Chem. Res. Toxicol.* 2010; 23:1256-1267.
36. Tsai WC, Rao YK, Lin SS, et al. Methylantcin A induces tumor specific growth inhibition in oral cancer cells via Bax-mediated mitochondrial apoptotic pathway. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010; 20: 6145-6148.
37. Peng CY, Fong PC, Yu CC, Tsai WC, Tzeng YM, Chang WW. Methyl antcin A suppresses the population of cancer stem-like cells in MCF7 human breast cancer cell line. *Molecules*., 2013; 18: 2539-2548.
38. Huang GJ, Deng JS, Huang SS, et al. Hepatoprotective effects of eburicoic acid and dehydroeburicoic acid from *Antrodia camphorata* in a mouse model of acute hepatic injury. *Food Chem.*, 2013; 141: 3020-3027.
39. Kuo YH, Lin CH, Shih CC. Antidiabetic and antihyperlipidemic properties of a triterpenoid compound, dehydroeburicoic acid, from *Antrodia camphorata* *in vitro* and in streptozotocin-induced

- mice. *J. Agric. Food Chem.*, 2015; 63: 10140-10151.
40. Kuo YH, Lin CH, Shih CC. Dehydroeburicoic acid from *Antrodia camphorata* prevents the diabetic and dyslipidemic state via modulation of glucose transporter 4, peroxisome proliferator-activated receptor α expression and AMP-activated protein kinase phosphorylation in high-fat-fed mice. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016; 17: 872-890.
41. Lin CH, Kuo YH, Shih CC. Eburicoic acid, a triterpenoid compound from *Antrodia camphorata*, displays antidiabetic and antihyperlipidemic effects in palmitate-treated C2C12 myotubes and in high-fat diet-fed mice. *Int. J. Mol. Sci.*, 2017; 18: 2314-2342.
42. Deng JS, Huang SS, Lin TH, et al. Analgesic and anti-inflammatory bioactivities of eburicoic acid and dehydroeburicoic acid isolated from *Antrodia camphorata* on the inflammatory mediator expression in mice. *J. Agric. Food Chem.*, 2013; 61: 5064-5071.
43. Shang KM, Su TH, Lee WL, et al. Novel effect and the mechanistic insights of fruiting body extract of medicinal fungus *Antrodia cinnamomea* against T47D breast cancer. *Phytomedicine*. 2017; 24:39-48.
44. Wang Q, Qiao X, Qian Y, Li ZW, Tzeng YM, Zhou DM, et al. Intestinal absorption of ergostane and lanostane triterpenoids from *Antrodia cinnamomea* using Caco-2 cell monolayer model. *Nat. Prod. Bioprospect.*, 2015; 5: 237-246.
45. Kumar KJS, Vani MG, Chueh PJ, Mau JL, Wang SY. Antrodin C inhibits epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis of breast cancer cells via suppression of smad2/3 and β -catenin signaling pathways. *PLoS ONE.*, 2015; 10: e0117111-29.
46. Yang H, Bai X, Zhang H, et al. Antrodin C, an NADPH dependent metabolism, encourages crosstalk between autophagy and apoptosis in lung carcinoma cells by use of an AMPK inhibition-independent blockade of the Akt/mTOR pathway. *Molecules.*, 2019; 24: 993-1017.
47. Senthil KKJ, Gokila VM, Wang SY. Activation of Nrf2-mediated anti-oxidant genes by antrodin C prevents hyperglycemia-induced senescence and apoptosis in human endothelial cells. *Oncotarget.*, 2017; 8: 96568-87.
48. Ker YB, Peng CC, Vhang WL, Chyau CC, Peng RY. Hepatoprotective bioactivity of the glycoprotein, antrodan, isolated from *Antrodia cinnamomea* mycelia. *PLoS ONE.*, 2014; 9: e93191-201.
49. Chen PC, Chen CC, Ker YB, Chang CH, Chyau CC, Hu ML. Anti-metastatic effects of antrodan with and without cisplatin on lewis lung carcinomas in a mouse xenograft model. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018; 19: 1565-1582.
50. Lee CL, Huang CH, Wang HC, et al. First total synthesis of antrocamphin A and its analogs as anti-inflammatory and anti-platelet aggregation agents. *Org. Biomol. Chem.*, 2011; 9: 70-73.
51. Hsieh YH, Chu FH, Wang YS, et al. Antrocamphin A, an anti-inflammatory principal from the fruiting body of *Taiwanofungus camphoratus*, and its mechanisms. *J. Agric. Food Chem.*, 2010; 58: 3153-3158.
52. Buccini M, Punch KA, Kaskow B, et al. Ethynylbenzenoid metabolites of *Antrodia camphorata*: synthesis and inhibition of TNF expression. *Org. Biomol. Chem.*, 2014; 12:1100-

- 1113.
53. Lin CC, Chen CC, Kuo YH, Kuo JT, Kumar KJ, Wang SY. 2,3,5-Trimethoxy-4-cresol, an anti-metastatic constituent from the solid-state cultured mycelium of *Antrodia cinnamomea* and its mechanism. *J. Nat. Med.*, 2015; 59: 513-521.
54. Shie PH, Wang SY, Lay HL, Huang GJ. 4,7-Dimethoxy-5-methyl-1,3-benzodioxole from *Antrodia camphorate* inhibits LPS-induced inflammation via suppression of NF- κ B and induction HO-1 in RAW264.7 cells. *Int. Immunopharmacol.*, 2016; 31: 186-194.
55. Yeung SY, Piggott MJ. Antiproliferative activity of the *Antrodia camphorata* secondary metabolite 4,7-dimethoxy-5-methylbenzo[d][1,3]dioxole and analogues. *Fitoterapia*, 2017; 123: 9-12.
56. Yang SC, Huang TH, Chiu CH, et al. The atopic dermatitis-like lesion and the associated MRSA infection and barrier dysfunction can be alleviated by 2,4-dimethoxy-6-methylbenzene-1,3-diol from *Antrodia camphorate*. *J. Dermatol. Sci.*, 2018; 92: 188-196.
57. Ho CL, Wang JL, Lee CC, et al. Antroquinonol blocks Ras and Rho signaling via the inhibition of protein isoprenyltransferase activity in cancer cells. *Biomed. Pharmacother.*, 2014; 68: 1007-1014.
58. Yu CC, Chiang PC, Lu PH, et al. Antroquinonol, a natural ubiquinone derivative, induces a cross talk between apoptosis, autophagy and senescence in human pancreatic carcinoma cells. *J. Nutr. Biochem.*, 2012; 23: 900-907.
59. Thiagarajan V, Tsai MJ, Weng CF. Antroquinonol targets FAK-signaling pathway suppressed cell migration, invasion, and tumor growth of C6 glioma. *PLoS ONE.*, 2015; 10(10): e0141285-98.
60. Lee WT, Lee TH, Cheng CH, Chen KC, Chen YC, Lin CW. Antroquinonol from *Antrodia camphorata* suppresses breast tumor migration/invasion through inhibiting ERK-AP-1- and AKT-NF- κ B dependent MMP-9 and epithelial-mesenchymal transition expressions. *Food Chem. Toxicol.*, 2015; 78: 33-41.
61. Lin HC, Lin MH, Liao JH, et al. Antroquinonol, a ubiquinone derivative from the mushroom *Antrodia camphorata*, inhibits colon cancer stem cell-like properties: insights into the molecular mechanism and inhibitory targets. *J. Agric. Food Chem.*, 2017; 65: 51-59.
62. Tsai PY, Ka SM, Chang JM, et al. Antroquinonol differentially modulates T cell activity and reduces interleukin-18 production, but enhances Nrf2 activation, in murine accelerated severe lupus nephritis. *Arthritis. Rheum.*, 2012; 64: 232-242.
63. Tsai YL, Hua KF, Chen A, et al. NLRP3 inflammasome: Pathogenic role and potential therapeutic target for IgA nephropathy. *Sci. Rep.*, 2017; 7: 41123-41137.
64. Chen JR, Ko J, Yeh WJ, Huang WC, Yang HY. Renoprotective effects of antroquinonol in rats with N-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertension. *Nutrients.*, 2018; 10:1521-1530.
65. Hsu CY, Sulake RS, Huang PK, et al. Synthetic (+)-antroquinonol exhibits dual actions against insulin resistance by triggering AMP kinase and inhibiting dipeptidyl peptidase IV activities. *Brit. J. Pharmacol.*, 2015; 172: 38-49.
66. Hung CS, Wang SC, Yen YT, Lee TH, Wen WC, Lin RK. Hypermethylation of CCND2 in lung and breast cancer is a potential biomarker and drug target. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018; 19: 3096-3112.
67. Thiagarajan V, Lin SH, Chang YC, Weng CF.

- Identification of novel FAK and S6K1 dual inhibitors from natural compounds via ADMET screening and molecular docking. *Biomed. Pharmacother.*, 2016; 80: 52-62.
68. Chang CH, Huang TF, Lin KT, et al. 4-Acetylanthroquinol B suppresses tumor growth and metastasis of hepatoma cells via blockade of translation dependent signaling pathway and VEGF production. *J. Agric. Food Chem.*, 2015; 63: 208-215.
69. Chang TC, Yeh CT, Adebayo BO, et al. 4-Acetylanthroquinol B inhibits colorectal cancer tumorigenesis and suppresses cancer stem-like phenotype. *Toxicol. Appl. Pharm.*, 2015; 288: 258-268.
70. Bamodu OA, Yang CK, Cheng WH, et al. 4-Acetyl-Anthroquinol B suppresses SOD2-enhanced cancer stem cell-like phenotypes and chemoresistance of colorectal cancer cells by inducing hsa-miR-324 re-expression. *Cancers.*, 2018; 10:269-288.
71. Liu M, Bamodu OA, Huang WC, et al. 4-Acetylanthroquinol B suppresses autophagic flux and improves cisplatin sensitivity in highly aggressive epithelial cancer through the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K signaling pathway. *Toxicol. Appl. Pharm.*, 2017; 325: 48-60.
72. Li TY, Chiang BH. 4-Acetylanthroquinol B from *Antrodia cinnamomea* enhances immune function of dendritic cells against liver cancer stem cells. *Biomed. Pharmacother.*, 2019; 109: 2262-2269.
73. Kuo YH, Lin CH, Shih CC. Ergostatrien-3 β -ol from *Antrodia camphorata* inhibits diabetes and hyperlipidemia in high-fat-diet treated mice via regulation of hepatic related genes, glucose transporter 4, and AMP-activated protein kinase phosphorylation. *J. Agric. Food Chem.*, 2015; 63: 2479-2489.
74. Kuo YH, Lin TY, You YJ, Wen KC, Sung PJ, Chiang HM. Antiinflammatory and antiphotodamaging effects of ergostatrien-3 β -ol, isolated from *Antrodia camphorata*, on hairless mouse skin. *Molecules*, 2016; 21: 1213-1226.
75. Chang YY, Liu YC, Kuo YH, et al. Effects of antrosterol from *Antrodia camphorata* submerged whole broth on lipid homeostasis, antioxidation, alcohol clearance, and antiinflammation in livers of chronic-alcohol fed mice. *J. Ethnopharmacol.*, 2017; 202: 200-207.
76. Kao ST, Kuo YH, Wang SD, Hong HJ, Lin LJ. Analogous corticosteroids, 9A and EK100, derived from solid-state-cultured mycelium of *Antrodia camphorata* inhibit proinflammatory cytokine expression in macrophages. *Cytokine*, 2018; 108: 136-144.
77. Chen YM, Sung HC, Kuo YH, Hsu YJ, Huang CC, Liang HL. The effects of ergosta-7,9(11),22-trien-3 β -ol from *Antrodia camphorata* on the biochemical profile and exercise performance of mice. *Molecules*, 2019; 24: 1225-1238.
78. Wang YH, Chern CM, Liou KT, Kuo YH, Shen YC. Ergostatrien-7,9(11),22-trien-3 β -ol from *Antrodia camphorata* ameliorates ischemic stroke brain injury via downregulation of p65NF- κ -B and caspase 3, and activation of Akt/GSK3/catenin-associated neurogenesis. *Food Funct.*, 2019; 10: 4725-4738.

Pharmacological Activities of Bioactive Compounds from *Taiwanofugus camphoratus*

Hsiu-Ping Chen¹, Tsan-Yu Lee¹, Wen-Wan Chao^{1,*}

¹Department of Nutrition and Health Sciences, Kainan University, Taoyuan, Taiwan

Taiwanofugus camphoratus (known as Niu-chang-chih in Chinese medicine) is a precious fungus indigenous to Taiwan used as a traditional medicine. The compounds identified in Niu-chang-chih are predominantly sesquiterpenoid, triterpenoids, furan or pyrrole derivatives, benzenoid derivatives, ubiquinones derivatives, EK100. Otherwise, triterpenoids are the major bioactive constituents of *T. camphoratus*. Recent research has revealed that Niu-chang-chih possesses extensive biological activity, such as anti-inflammation, anti-oxidant, anti-cancer, anti-virus, hepato-protective effects, reno-protective effects, immune-regulation, anti-hyperglycemia, anti-hyperlipidemic and anti-cancer stem cell activities. Its activity is comparable to that of chemotherapy drugs but without the chemotherapy drugs associated side effects. These novel pharmacological activities of Niu-chang-chih suggest it has great potential for development into an adjuvant therapy for use with the chemotherapeutic drugs to combat cancers. In this article, we reviewed studies about the several pharmacological activities of the fruiting bodies and mycelia of *T. camphoratus* performed in different experimental models. The results of those studies suggest the potential application of *T. camphoratus* in preventing and treating diseases and its potential to be developed into health foods or new drugs.

Key words: *Taiwanofugus camphoratus*, sesquiterpenoid, triterpenoids, ubiquinones derivatives, anti-cancer, hepato-protective effect