

文章编号: 1673-1689(2010)04-0491-05

从第五届国际药用菌大会看中国药用菌研究进展

许正宏, 陆震鸣, 许泓瑜
(江南大学医药学院, 江苏 无锡 214122)

摘要: 第五届国际药用菌大会于 2009 年 9 月 5 日至 8 日在中国南通召开。作为两年一次国际药用菌研究的盛会, 大会讨论了药用菌的分类与鉴定、营养与医药价值、栽培与发酵生产等热点问题, 几乎囊括了药用菌研究及产品开发的各个方面, 其中大多将会继续成为未来若干年内国际药用菌研究的重要发展方向。这次会议的召开同样对中国药用菌的研发具有重要的借鉴意义。与国际药用菌研发强国相比, 中国药用菌研究是机遇与挑战共存。

关键词: 国际药用菌大会; 药用菌; 发展趋势

中图分类号: S 646

文献标识码: A

Status and Trend of R&D of Medicinal Mushroom in China from the View Point of 5th International Medicinal Mushroom Conference

XU Zheng-hong, LU Zhen-ming, XU Hong-yu
(School of Medicine and Pharmaceutics, Jiangnan University, Wuxi 214122, China)

Abstract: The 5th international medicinal mushroom conference was held from Sep 5th to 8th, 2009, in Nantong of China. This international medicinal mushroom forum held every two years, a series of academic topics were presented and discussed in different technical programs. Almost every area in research and development of medicinal mushroom such as taxonomy, ecology, germplasm depositories, cultivation techniques, fermentation processes, nutritional attributes and medicinal effects of medicinal mushroom were covered in the conference, in which some will still be important research fields of international medicinal mushrooms. Meanwhile, the conference provided the potential clues for China medicinal mushroom research. Compared with that of the international research progress, there is both opportunities and challenges for the development of medicinal mushroom in China.

Key words: IMMC, medicinal mushroom, developmental trend

国际药用菌大会(IMMC)有“药用菌界的奥林匹克盛会”之称,是国际食药药用菌界专家、学者及产业界研究、交流和互动的平台。大会自 2001 年以

来每两年举办一次,第五届国际药用菌大会于 2009 年 9 月 5 日至 8 日在中国江苏南通召开,为中国首次举办。来自美国、日本、荷兰、韩国、印度、中国台

收稿日期: 2009-11-30

基金项目: 国家“863”计划重点项目(2007AA021506); 国家“973”计划项目(2007CB707800); 教育部新世纪优秀人才支持计划项目(NCET20720380)。

作者简介: 许正宏(1971-),男,江苏姜堰人,工学博士,教授,主要从事发酵工程及生物制药研究。

Email: zhenghxu@jiangnan.edu.cn

北及香港等41个国家和地区的900余名专家、学者及企业界代表参加,研究探讨世界食药菌领域最新成果,为产业发展献计献策。学术研讨会的内容涵盖食药菌的活性成分、生物技术在食药菌产品开发中的应用、药用菌的生态学、营养学、遗传学和毒理学等相关研究领域。

国际药用菌大会在中国的召开,不仅为中国提供了一个向世界展示自我的平台,同时也为中国的药用菌界专家、学者近距离了解和借鉴国际药用菌研究的发展动向提供了很好的机会。业内人士认为未来3~5年将是中国食药菌行业发展的黄金时代,国际食药菌产业发展重心将由欧美、日本、韩国逐渐向中国转移。

1 第五届国际药用菌大会概况

第五届国际药用菌大会为期4天,共针对5个专题进行了研讨。

1) 药用真菌的采集、系统分类、生态分布和菌种保藏 包括台湾重伞灵芝和樟芝的分类、中国小脆柄菇科菌类的生物多样性、竹黄遗传多样性分析、翘鳞香菇杂交模式研究等。

2) 药用真菌的营养与药理作用及价值 包括双孢菇抗癌作用、猴头菇抗痴呆症、通过对药用菌基因表达的调控产生抗炎作用和抗癌作用、猴头菇促进腓神经损伤后功能恢复、担子菌黑色素-葡聚糖复合物抗肿瘤活性、灰树花促进脾细胞增殖等。

3) 药用真菌的生理学、生物化学和遗传学的研究 包括液体摇瓶和静态培养过程中灵芝酸的生物合成和相关基因表达、虫草属真菌活性化合物的高通量筛选及鉴定、白腐菌YK-624的木质素降解酶系统、美洲香菇中的新型多糖、针层孔菌和硫磺菌胞外木质素降解酶和生物表面活性剂对多环芳香族化合物生物降解的影响、云芝新型免疫蛋白的纯化等。

4) 药用真菌的栽培、发酵及产业化研究 包括扁芝培养特性研究、培养条件对姬松茸子实体形成的影响、蘑菇子实体或菌丝体的加工处理对其活性的影响等。

5) 民间传统药用真菌的使用情况和中西方应用上的异同 包括药用菌在非洲及印度、中国、美国等国的传统应用和现代研究等。

此外,大会还针对灵芝、虫草以及药用菌活性等3个专题展开了学术交流。

1) 灵芝属真菌的前景与挑战 包括灵芝的药理及临床研究、灵芝菌种的分子鉴定及分类、灵芝

栽培及发酵培养技术、灵芝活性物质(多糖和三萜类化合物)的鉴定及活性评价、赤芝蛋白聚糖GLIS增强体液和细胞免疫及抗肿瘤等。

2) 虫草属真菌的前景与挑战 包括冬虫夏草及其它虫生真菌的无性型分离培养、野生冬虫夏草和人工培养菌丝体的HPLC指纹图谱比对、高速逆流色谱与大孔树脂联用分离蛹虫草中虫草素等。

3) 药用真菌与抗艾滋病、抗肿瘤研究 包括数种药用真菌(灵芝、灰树花、双孢菇、桑黄、云芝等)及其活性物质在抗艾滋病和抗肿瘤方面的研究。

围绕上述议题,会议共安排了4个口头报告(含4个大会主题学术报告、32个主题报告)和展板张贴,基本反映了当今国际药用菌研究和发展的现状,同时也充分展示了中国学者在药用菌研究方面的成果。

会议还确定下一届国际药用菌大会将于2011年9月在克罗地亚的萨格勒布市举行。

2 从本次会议内容看中国药用菌研究的热点领域

从会议报告数量和代表参与程度来看,最受各国药用菌研究者关注的热点领域主要反映在如下3个领域:药用真菌的营养与药理作用;药用真菌的生理学、生物化学和遗传学的研究;灵芝属和虫草属真菌的前景与挑战。中国药用菌研究的热点也主要集中于这3个领域,与国际药用菌研究的发展方向相符。

2.1 药用真菌的营养与药理作用

药用真菌的使用在中国民间已有几千年历史,其功效亦为许多医学古籍所记载。现代药理研究表明,药用真菌具有调节免疫、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化、降血脂等功效。但是许多药食用真菌,尤其是人工培养的真菌产品(包括栽培产品及发酵产品)的药理活性及其作用机制尚未阐明。中国学者正积极对药用真菌的营养与药理作用及其作用机制进行研究。杨晓彤等人对中国II类抗肿瘤药物云芝胞内糖肽(PSP)的抗肿瘤机制进行了较为深入地研究,发现PSP对小鼠巨噬细胞(RAW264.7)具有双向免疫调节作用^[1]。PSP能够刺激巨噬细胞中NO和TNF- α 的产生,增强iNOS和COX-2的表达和巨噬细胞的吞噬作用;相反PSP也能逆转由于LPS处理而造成的巨噬细胞中NO和TNF- α 水平的过度升高,以及iNOS和COX-2的过表达。通过对PSP的这种双向免疫调节作用进行调节可以产生抗炎作用和抗肿瘤作用。另外,PSP还能够通过阻碍肿瘤细胞的细胞周期,从而增加化疗药物对

HL-60 细胞诱导凋亡的效果。除了多糖等生物大分子的药理研究以外,真菌小分子活性化合物的作用机制也受到广泛研究。例如有研究证实灵芝中的灵芝酸 S 和灵芝酸 Mf 能够通过线粒体介导的细胞凋亡途径从而抑制 HeLa 细胞的生长。另外,灵芝中性三萜可通过激活 Caspase-3 诱导人结肠癌细胞 SW620 发生凋亡。

另外,部分药理研究所采用的真菌样品为粗提取物,存在活性化合物不明确、构效关系难以阐明等缺点,需要进一步通过分离纯化明确活性化合物的结构,从而对其作用机制作进一步阐明。

2.2 药用真菌的生理学、生物化学和遗传学研究

真菌在长期的进化过程中,为了抗拒外来物的侵袭以及适应外界环境,产生了大量化学防御物质和生长调节物质,这些生物活性物质对人类来说可能具有抗病防病功能。中国学者长期致力于对活性化合物进行分离鉴定,如车永胜、胡丰林等学者采用体外活性评价模型,对虫草中的活性化合物进行筛选、纯化和鉴定,获得了一系列新结构化合物;蒋继红等人采用高速逆流色谱和大孔树脂等技术从蛹虫草中分离纯化的虫草素,从桦褐孔菌中分离桦褐孔菌醇。

除了对药用真菌中活性化合物进行分析、分离及鉴定,目前中国学者对真菌活性化合物生物合成途径的研究也逐渐深入到基因水平。例如,钟建江等人通过分析静置培养与摇瓶培养灵芝三萜合成过程中 3 个相关基因转录水平的差异,发现角鲨烯合成酶(SQS)基因在灵芝三萜合成中起到关键作用。相对于摇瓶培养,静置培养可以提高灵芝 SQS 基因转录水平,从而高产灵芝三萜。但是,对于药用真菌次级代谢产物的生物合成途径及其相关基因的研究目前还较少,需要进一步加强研究力度。

2.3 灵芝属和虫草属真菌的前景与挑战

灵芝和虫草为中国药用菌文化的代表,具有悠久的历史。灵芝属和虫草属真菌在中国分布广泛,历来就是中国药用菌专家研究的热点领域。在此次大会关于这两个真菌属的专题讨论会上,中国学者的报告数量也占多数,体现了中国在这个研究领域具有一定的优势。报告内容涉及灵芝属和虫草属真菌的分类鉴定、活性物质分析制备、栽培和发酵技术及其产品开发、药理活性研究等多个方面,一些新技术和新手段逐渐被用于药用真菌的研究,如采用随机扩增多态性 DNA(RAPD)和 HPLG-DAD 技术对不同虫草菌种进行了分类鉴定。张劲松和杨晓彤等人分别开展了灵芝三萜和

虫草的指纹图谱的研究。林志彬等人对灵芝的药理活性开展了临床方面的研究。另一方面,国际药用菌研究强国也纷纷对灵芝属和虫草属真菌加大了研究力度,因此中国对该类真菌的研究是机遇与挑战共存。

3 关于中国药用菌研究与发展趋势的几点思考

3.1 分类鉴定工作需要进一步完善

药用真菌在中国的应用已有几千年历史,但一直没有系统阐明各种药用真菌起作用的活性成分及其作用机制,其中主要限制因素为缺乏系统的药用真菌资源库,以及对研究过程所采用真菌菌种的分类鉴定依旧存在着混乱的现象。产生这种现状的原因主要为分类鉴定方法比较单一和缺乏完整的模式标本材料。

中国已有的真菌资源库大多根据真菌的形态学特点、生境特点、生理生化特性和培养特性等进行分类鉴定。近年来,由于药用真菌资源普查和开发、菌种驯化和杂交育种等研究的需要,需要对药用真菌进行更为合理和精确地鉴定,但是仅靠传统的分类方法已经显得困难和不足,鉴定结果往往出现偏差或对相似菌株的分辨无能为力。比如, Ryvarden 采用多种形态学分类指标(包括子实体的颜色、形状、大小,担孢子形态,寄主和采集区域等)重新研究了 53 个灵芝标本,发现无法用传统形态分类指标来定义灵芝。认为仅凭形态特征来鉴定灵芝,其结果值得怀疑^[2]。

另外,由于缺乏完整的模式标本材料,药用真菌的菌种分类也容易出现偏差。形态分类往往以采集到的材料或标本作为研究对象,然而这种材料只能代表菌物的某一发育阶段,它所能提供用于分类鉴定的信息比较有限,因此鉴定分类时常常出现同物异名的错误。另外,许多菌株在收集过程中由于种种原因导致子实体信息缺失或变化,此时运用经典分类方法对其鉴定不够准确^[3]。

近年来,随着分子生物学技术的发展,真菌的分类学研究已经逐步由表型深入到基因水平^[4]。DNA 作为遗传物质比表型特征更为真实地反映真菌的系统发育。分子生物学技术用于药用真菌的鉴定和分类具有操作方便、特异性好且准确可靠等优点。目前较常用的分子鉴定手段为药用真菌核糖体 DNA(rDNA)的序列分析,可用于药用真菌物种亲缘性的讨论和菌株的鉴别^[5,6]。rDNA 基因具有高复制倍数及演化中高保留性等优点,rDNA 序

列中的 18S rDNA 序列和内转录间隔区序列(ITS)在真菌中可分别被作为属和种之间的分类依据。此外, RAPD、序列特异扩增区域(SCAR)、限制性片段长度多态性(RFLP)、扩增片段长度多态性(AFLP)等技术也可用于药用菌的分类和鉴定。多种鉴定手段的应用可以准确反映真菌的系统发育以及鉴定区分不同菌株。目前采用分子鉴定的手段,已经证实之前文献报道中被描述为灵芝(*Ganoderma lucidum*)的菌种大多数不是灵芝。

中国药用菌种分类研究有待系统开展,需要采用分子生物学的手段,普遍建立和完善真菌核酸序列的数据库,便于分析、比对、鉴定,并进行深入细致的探讨。对于具有明确药用活性的真菌,应该建立其详细的菌株信息并确定模式菌株进行深入研究。

3.2 真菌质量标准的完善

本届大会名誉主席张树庭教授认为“我们要让世界各地生产的药食用真菌产品质量像可口可乐的质量一样稳定。”确切地讲,就是要建立药食用真菌产品的质量标准体系,促进规模化、规范化的生产,包括真菌活性化合物的鉴定及控制、重金属和农残等有毒有害物质的控制等方面。

3.2.1 活性物质检测 药用菌中含有的活性物质是评价其质量的重要指标。不同药用菌的活性物质种类繁多,因此目前在药用真菌研究或生产过程中,对真菌产品的活性物质进行检测控制就显得尤为重要。中国也在药用菌活性物质检测标准的建立进行了较大努力,例如大会主办方之一的南通安惠公司早在 2004 年就制订了《保健食品中粗多糖的测定》、《保健食品中甘露醇的测定》、《保健食品中腺苷的测定》和《保健食品中总三萜的测定》4 个检测方法用于真菌类保健食品的质量控制,并被中国标准化研究院推荐为国家检测方法。但是药用菌的活性化合物数量巨大、种类多样,仅仅采用粗提取物的含量作为质量控制的依据往往不能对药用菌的活性进行明确表征。例如,β-葡聚糖被认为是药用菌具有抗肿瘤活性的主要成分,而市场上销售的真菌多糖类产品中大多采用粗多糖含量作为评价指标,未对多糖结构进行表征,造成了市场上大约 90%~95% 的 β-葡聚糖产品被认为是假冒或仿制产品的结果^[7]。因此,需要对不同药用菌中的活性成分进行深入研究,开展药用菌来源活性化合物的快速分离、结构鉴定,研究活性化合物的作用机制,并在化学与药效学研究基础上,建立新的药用菌质量控制标准和生产工艺。

另外,不同真菌产品所具有的独特挥发性化

物也可能被作为药用菌质量控制的指标。比如不同等级或不同产地的松口蘑子实体所具有的香味物质具有较大差异,采用气相色谱-质谱联用技术(GC-MS)技术可以对其进行有效鉴别和区分^[8]。

3.2.2 安全性评价 重金属和农残等有害物质的控制是药用菌产品质量控制过程中不容忽视的工作。近年来,以灵芝、虫草为代表的药用菌出口形势良好,以药用菌提取物制成的各类营养膳食补充剂风靡欧美和日本。在取得良好发展的同时,中国药用菌产业需要借鉴食用菌产业发展中所遇到的问题和经验,其中之一就是重金属和农残等有害物质的控制问题。中国是世界食用菌出口大国,但是从 2002 年的输日香菇含甲醛事件、2003 年的日本《种苗法》制定、2004 年的输欧盟香菇重金属镉超标事件、2006 年的日本肯定列表制度等事件发生之后,中国食用菌产品已被认为是当前出口食品风险较高的产品之一。世界各国纷纷对包括食用菌在内的食品中重金属限量进行调整,例如欧盟从 2009 年 4 月起执行新法规(EC629/2008),对数种食用菌产品(香菇、双孢菇、平菇)中铅和镉的最大限量标准分别调整为 0.3 mg/kg 和 0.2 mg/kg,而中国食用菌卫生标准(GB7096-2003)对铅的最大限量为 1.0 mg/kg,而未对镉含量进行限定。受这些质量因素的影响以及在全球金融危机的冲击下,从 2008 年中国药用菌出口全球的数量统计来看,冬虫夏草出口数量和收入与 2007 年同比分别降低 66.8% 和 50.8%^[9]。因此,加强药用菌安全检测的深入研究,为药用菌产品的质量提供简便、可靠的检测方法成为当前药用菌研究的一个重要话题。

3.3 真菌类复方产品的研发

药用菌中含有数量巨大的代谢产物,许多菌物研究者致力于对真菌代谢产物进行分离纯化,以期能得到结构明确的活性化合物作为药物前体。但是值得注意的是,不是所有的药用真菌都能被成功开发为单一结构的药物^[10],真菌中所含有的不同化合物往往需要组合成为活性组分才能对某一病症具有较好的疗效。据悉,已有学者开展了将中药成分和药用菌代谢产物协同增效的研究,不少药用菌产品已结合中医药理论实现了复方研发。比如 Huang 等人^[11]将樟芝发酵滤出液与中药提取物(黄芪、丹参和枸杞等)进行重新组方,发现复方对 CCl₄ 肝损伤小鼠的转氨酶水平升高具有抑制作用,其效果优于樟芝单方组。中医药学是中华民族智慧的结晶,是中华民族优秀文化及世界传统医学的重要组成部分。结合中医药理论实现真菌复方产品的

研发,能够保障中国在研发技术上的领先性。

另外,采用中药基质进行药用菌的生产也是一个具有应用潜力的研究方向。利用中药基质进行药用真菌的生产,药用真菌具有分解纤维素、淀粉、蛋白质、脂类等物质的强大酶系,可对中药培养基质进行分解利用或生物转化产生新化合物;同时中药中的成分(生物碱、皂苷、黄酮等)可促进或抑制药用真菌的生长及代谢产物的生产。真菌产品中既包含中药成分,也包含药用真菌的活性代谢产物,以及它们间相互作用产生的新成分^[12]。例如,以中药黄芪为药用基质固体发酵槐耳或云芝,可获得免疫活性增强的真菌产品^[13]。药用昆虫地鳖虫和蜚螂的乙酸乙酯提取物能促进液态发酵灵芝的胞外多糖产量^[14]。

由于真菌复方产品的活性成分和作用机制更为复杂,其研发工作也给菌物学专家提出了更为艰

巨的任务。

4 结 语

第五届国际药用菌大会在中国召开,为中国的药用真菌的研究打开了一扇通向世界的大门。中国是药用真菌的生产大国,但在技术研发等方面远非世界强国,亟需中国药用菌学者及业界人士共同努力,迎头赶上。此次大会研讨的有关药用真菌的营养与药理作用及价值、药用真菌的生理学、生物化学和遗传学等话题将是今后相当长的时间内药用真菌的研发热点,值得中国学者和业界人士加以重视。

致谢:作者引用了第五届药用菌大会论文集的部分文摘内容,由于涉及作者和单位较多,无法在参考文献中一一列出,在此对文中出现的作者及单位一并表示感谢!

参考文献(References):

- [1] YANG X T, REN W Z, MA W C, et al. The bidirectional immunomodulatory effects of Treametes versicolor polysaccharopeptide (PSP) on mouse macrophage Raw 264. 7 cells[A]. Proceedings of the 5th International Medicinal Mushroom Conference[C]. Nantong: 2009.
- [2] Ryvarden L. Genera of polypores: nomenclature and taxonomy[J]. **Synopsis Fungorum**, 1991, 5: 1- 363.
- [3] Chang T T, Chou W N. *Antrodia cinnamomea* reconsidered and *A. salmonea* sp. nov. on *Cunninghamia konishii* in Taiwan[J]. **Botanical Bulletin of Academia Sinica**, 2004, 45: 347- 352.
- [4] 唐传红, 苏春丽, 张劲松, 等. 灵芝属分类学研究进展. 食用菌学报, 2007, 14: 86- 90.
TANG C H, S U C L, ZHANG J S, et al. Overview of the systematics of *Ganoderma*[J]. **Acta Edulis Fungi**, 2007, 14: 86- 90. (in Chinese)
- [5] Chiu H H. Phylogenetic analysis of *Antrodia* species and *Antrodia camphorata* inferred from internal transcribed spacer region[J]. **Antonie Van Leeuwenhoek**, 2007, 91: 267- 276.
- [6] 尹军华, 张平, 龚庆芳, 等. 亚褶褶黑菇和褶褶黑菇的 ITS 序列分析[J]. 菌物学报, 2008, 27(2): 237- 242.
YIN J H, ZHANG P, GONG Q F, et al. Sequence analysis of the internal transcribed spacer of gene coding for rDNA in *Russula subnigricans* and *R. nigricans*[J]. **Mycosystema**, 2008, 27(2): 237- 242. (in Chinese)
- [7] Wasser S P. Medicinal mushroom science: history, current status, future trends, and unsolved problems[A]. Proceedings of the 5th International Medicinal Mushroom Conference[C]. Nantong: 2009, 6- 9.
- [8] Cho I H, Choi H K, Kim Y S. Difference in the volatile composition of pine- mushroom (*Tricholoma matsutake* Sing.) according to their grades[J]. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2006, 54: 4820- 4825.
- [9] 2008 年我国食、药用菌产品出口全球的数量统计[J]. 浙江食用菌, 2009, 17: 8.
- [10] Chang S T. Medicinal mushroom products: nutraceuticals and/ or pharmaceuticals[A]. Proceedings of the 5th International Medicinal Mushroom Conference[C]. Nantong: 2009, 3- 12.
- [11] Huang J S, Chang H C, Li E, et al. Enhancement of hepatoprotective efficacy of *Antrodia camphorata* by Chinese tradition medicine[J]. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, 2006, 21 (Suppl 2), A234.
- [12] 杨海龙, 唐华. 中药对药用真菌深层发酵的影响[J]. 食品与发酵工业, 2009, 35: 128- 131.
YANG H L, TANG H. Effects of Chinese medicines on submerged culture of medicinal fungi[J]. **Food and Fermentation Industries**, 2009, 35: 128- 131. (in Chinese)
- [13] 庄毅, 潘扬, 谢小梅, 等. 药用真菌“双向发酵”的起源、发展及其优势与潜力[J]. 中国食用菌, 2007, 26: 3- 6.
ZHU ANG Yi, PAN Yang, XIE Xiaomei, et al. The origin, development and its advantage and potential of "the bi- directional solid fermentation" for medicinal fungi[J]. **Edible Fungi of China**, 2007, 26: 3- 6. (in Chinese)
- [14] Liu G Q, Zhang K C. Enhancement of polysaccharides production in *Ganoderma lucidum* by the addition of ethyl acetate extracts from *Eupolyphaga sinensis* and *Catharsius molossus*[J]. **Applied Microbiology and Biotechnology**, 2007, 74: 572