

文章编号: 1009-038X(2002)01-0099-05

药用真菌研究开发的现状及其发展

章克昌

(江南大学 生物工程学院, 江苏 无锡 214036)

摘要: 大力开展药用真菌的科学研究和新药的开发具有非常重要和迫切的意义。作者全面地介绍了药用真菌的历史, 药用真菌研究开发的意义, 药用真菌研究的现状、存在问题及其发展趋势。

关键词: 药用真菌 固体栽培 液体发酵 有效物质 结构 疗效

中图分类号: Q 939.11

文献标识码: A

The Situation and Feature of Research and Development of Pharmaceutical Fungi

ZHANG Ke-chang

(School of Biotechnology, Southern Yangtze University, Wuxi 214036, China)

Abstract: There are four points described in this article: (1) The history of development of pharmaceutical Fungi; (2) The importance of research and development of pharmaceutical fungi; (3) The research situation of these fungi; (4) The author own opinions of the feature of research and development of pharmaceutical fungi.

Key words: pharmaceutical fungi; solid state cultivation; liquid fermentation; effective material; structure; effect of medical

药用真菌是天然药物, 是中草药的重要组成部分。它的医疗和保健作用不仅在中国和东南亚地区得到一致的肯定, 而且近年来也开始得到世界各国的重视。特别在中国加入 WTO 以后, 药品生产将面临极其严峻的挑战, 大力开展药用真菌的科学研究和新药的开发, 具有重要和迫切的意义。

1 药用真菌的发展历史

药用真菌是指能治疗疾病、具有药用价值和对人体有保健作用、对疾病有治疗、预防或抑制作用的一类真菌。它可分为两大类: 一类是药食兼用型,

如香菇、姬松茸、木耳、猴头菌、金针菇、竹荪等。另一类医药专用型, 如灵芝、云芝、猪苓、麦角菌、冬虫夏草等。

人类开始食用和栽培药用真菌的历史可以追溯到数千年以前。据考证, 在古埃及、古罗马和古希腊时代, 人们就食用野生的蘑菇并视味美的菇类为“神之物”。墨西哥的出土文物及现在保留在民间的传统习惯表明, 3 000 年前的印第安人便有食用毒蘑菇的习俗, 他们借助毒蘑菇的毒素产生的致幻作用, 进行节日庆典活动^[1]。据郭沫若先生在“中国史稿”中记述, 中国人的祖先早在 6 000~7 000 年前的

收稿日期: 2001-10-15; 修订日期: 2001-12-20.

作者简介: 章克昌(1935-), 男, 江苏常州人, 教授, 博士生导师。

万方数据

仰韶文化时期便采食蘑菇了。据出土文物和文字考证,药用真菌用来象征良药治病、祈福余荫的吉祥之意可追溯到 4 000 年前^[2]。东汉时期的药物专著《神农本草经》及明代李时珍的《本草纲目》中就有茯苓、猪苓、灵芝、马勃、雷丸、银耳的记载^[3]。

从人工栽培的历史看,中国在上世界上也是最早的。从历代本草农书中可以看到有关药用真菌栽培技术的许多片段,如中药“八珍”之一的茯苓,其栽培起源于南北朝,而在南宋周密所著《葵辛杂识》中就已记载了用菌核作“肉引”培植茯苓的较完整的内容。中国人工栽培香菇已有 1 000 多年历史。古代农学家王桢在其所著的《农书》中已经较详细地记载了香菇的段木栽培技术,它成为当今中国和日本等国香菇栽培技术的基础。对于灵芝、黑木耳等药用真菌的栽培在这些著作中也都有记载。这些都是华夏祖先对人类的贡献^[3]。

西方国家最早栽培的食用菌是双孢蘑菇。第一次有组织的生产是在法国巴黎的地下室内,时间是 1639 年。最早论述菇类栽培的文章是在 1650 年。蘑菇栽培在英国推广的时间是 1779 年^[4]。

2 药用真菌研究开发的重要意义

2.1 药用真菌在中国传统医药中的应用

药用真菌在中国传统医药中起着重要的作用,是中草药的一个重要的组成部分。东汉末年编著的《神农本草经》中共记载中药 365 种,其中就有 10 多种药用真菌。在明代李时珍编著的《本草纲目》中有 40 余种药用真菌的记载^[3]。由于这些药用真菌的良好疗效,所以至今仍被中医药广泛采用,灵芝则更被人们视为“仙草”。可是,自然界现存的真菌大约有 20~25 万种,中国至少有 10 万余种,已报导的有 8 000 种左右,其中传统药用及经试验具有药效的真菌多达 400 余种,但目前大量用于医疗临床的仅有几十种^[3]。在中国加入 WTO,医药行业面临十分严重挑战的形势下,大力进行药用真菌的研究开发,为中国的医药行业尽快地提供尽可能多的,拥有自主知识产权的各类药品,具有十分重要的现实意义。

2.2 药用真菌和药食兼用真菌在保健食品中的应用

随着人们物质生活水平的提高,保健食品在人们的消费中占的比重愈来愈大。提高生活质量和健康长寿成了人们生活追求的主要目标。药(食)用真菌不仅是公认的高蛋白、低脂肪、高维生素、高纤维的保健食品,而且药用真菌还有较强的提高人体免

疫功能、抗衰老及其他许多保健功能。这些重要功能已经受到世界各国的高度重视。以灵芝、冬虫夏草、香菇、茯苓、云芝、银耳、羊肚菌、猴头、蜜环菌等药用真菌及其多糖等提取物制成的保健品已经在国内外上市销售。

2.3 药(食)用真菌在农村经济发展中的作用

药(食)用真菌和其他真菌一样缺乏叶绿素,属非绿色机体。所以,它不能象绿色植物那样通过光合作用来利用太阳能以合成机体所需的物质。但是,它能产生许多酶,通过这些酶来分解木质纤维素物质以供其生长和产生各种颜色、结构和组织各异,但氨基酸、维生素等营养丰富的子实体。这表明药(食)用真菌具有绿色植物光合作用不同的强大的生物合成能力。药(食)用真菌栽培所用的基质都是农业、森林和木材加工业的副产品和下脚料,而药(食)用真菌栽培过程本身产生的副产品和下脚料则可以用作动物饲料或作为肥料。由此可见,药(食)用真菌栽培过程是一种最大限度利用自然资源,而不产生环境污染的良性过程。特别适合以农业为基础的发展中国家进行生产。

中国的东南部地区,如福建、浙江、江苏、江西、安徽、湖南、湖北等省的广大农村有不少是依靠栽培药(食)用真菌致富的。特别是今后要开发西部地区,对于该地区的农村来说,发展药(食)用真菌栽培必定是首选项目之一。另外,目前,农作物秸秆的处理已成为一件令人头疼的事。大力发展药(食)用真菌栽培是解决该问题的一条好出路。当然要解决好产品的销售问题。

2.4 药(食)用真菌将形成新的工业产业

随着科学技术的发展和测定、分离、精制手段的提高,药(食)用真菌所含或分泌的种类繁多的具有生理功能的化合物,都将逐步地得到检测和分离精制。它们的化学结构,相对分子质量,功能基团和生理、药理功能也正在得到确认。这就为开发西药级药(食)用真菌制剂奠定了良好的基础。类似针剂级香菇多糖的产品将愈来愈多。以药用真菌制剂为基础,复配以其他中草药成分的产品的研究也有了较大进展,这又将产生一大批新的生物制剂产品。这两大类产品加上前面提到的保健食品类产品的崛起,必将促进一个新的工业发酵领域的出现,而且其发展速度和规模将是惊人的。

3 药用真菌的研究及产业化情况

3.1 药用真菌的研究概况

药用真菌的研究涉及面很广,现粗略地归纳成

三个方面,作简单的介绍.

3.1.1 药用真菌药理的研究

国外对药用真菌药理的研究开展得比较早,100 多年前就有报导从麦角中分离出毒性物质.以后又陆续发现了有生理功能的麦角生物碱.20 世纪 50 年代以来,在抗菌素和真菌多糖具有治疗痢疾和防癌抗菌的生理活性被发现后,日本等国家对药用真菌的真菌多糖等有效成分的药理研究就更加重视.研究的对象也从香菇、灵芝、云芝等发展到虫草、灰树花、姬菰茸等更多的菇类.

对药用真菌药理的研究在中国已有几千年历史了.古代的学者对许多药用真菌药理作了说明,现归纳于表 1^[3].

表 1 主要药用真菌的中药药理
Tab.1 Pharmacodynamics of trad. ch. medicine of Pharm-cent Fungi

名称	中药药理	疗效
灵芝	性温、味苦涩,滋补强壮、扶正固本、益气、安神、补肝、坚筋骨、利关节、治耳聋.	对慢性支气管炎、冠心病、心绞痛、慢性肝炎、鼻炎、肿瘤、衰老等症有不同程度的疗效.
云芝	性寒、味微甘,能清热、消炎、扶正固本.	对慢性乙型肝炎及消化系统、呼吸系统和宫颈、乳腺等部位的癌症有不同程度的疗效.
香菇	性平、味甘,扶正固本、化痰止咳、健脾开胃、保肝.	对水肿、胃肠不适、腹痛、头痛、头晕、肿瘤等有不同程度的疗效.
茯苓	性平、味甘,入心、脾、肺、肾经.	白茯苓用于小便不利、痰饮咳嗽、心悸失眠.赤茯苓用于小便不利、淋浊泻痢.茯苓对胃癌、乳腺癌、膀胱癌有疗效.
冬虫夏草	强健、收敛、镇静.	适于病后虚弱、肺结核吐血、年老衰弱、慢性咳嗽、慢性肾炎等.
猴头	性平、味甘,利五脏、助消化.	治疗消化不良、胃溃疡及神经衰弱等疾病.对消化道癌症有一定疗效.
银耳	性平、味甘,入心、脾、肺、肾经大肠五经.	治肺热咳嗽、咳痰带血、肺病、大便秘结.对慢性肝炎有疗效.

万方数据

续表 1

名称	中药药理	疗效
猪苓	味甘平,解毒、利水道、久服轻身耐老.	治慢性病毒性肝炎、肿瘤有较好疗效.
雷丸	味苦、性微寒、有小毒.	能消积、杀虫、除热、逐毒气、解胃中热.

近年来,在现代科技的基础上,对药用真菌药理的研究愈来愈深入,研究对象的范围也非常广泛.这里仅将比较有代表性的药理作用列于表 2^[3,4].

表 2 主要药用真菌有效成分的药理研究
Tab.2 Research of Pharmacodynamics of Pharmcentical fungi

药 理	真菌多糖主要功效	真 菌 名 称
抗癌作用		灵芝、云芝、香菇、茯苓、猪苓、侧耳、银耳、冬虫夏草、猴头、裂褶菌等.
对心血管系统作用	提高耐缺氧能力、拮抗室性心律不齐、改善胰腺微循环、防止心肌梗塞、防治肺原性心脏病、防治冠心病和心绞痛、降血脂和降血压.	灵芝、冬虫夏草、银耳、层卧孔菌、灰树花、金针菇、蜜环菌、麦角菌、金耳等.
对肝脏的保护作用	治疗慢性病毒性肝炎、促进肝细胞蛋白质的核酸合成.	灵芝、香菇、云芝、槐栓菌、亮菌、树舌、猪苓等.
对神经系统的作用	抑制小白鼠自主活动、延长戊巴比妥睡眠时间、对中枢抑制剂有协同作用、对中枢兴奋剂有对抗作用.	灵芝、冬虫夏草、小刺猴头、安乐小皮伞等.
杀菌和抗病毒作用	抑制多种致病菌、抗病毒、防止感冒、治疗呼吸系统炎症和肠道系统慢性炎症.	灵芝、银耳、冬虫夏草、蜜环菌、竹黄菌、羊肚菌、金耳、云芝、阴孔菌、槐耳等.
提高免疫力	全面提高包括体细胞、巨噬细胞、淋巴细胞在内的人体免疫力.	灵芝、云芝、香菇、猴头、羊肚菌、金耳、银耳、黑木耳、猪苓、槐耳.

除了上述诸多的药理作用外,以灵芝为代表的药用真菌还具有抗衰老、美容、增加食欲等许多保健作用.确实是祖国医药宝库中的一支奇葩.

3.1.2 药用真菌有效成分的分离及其结构的测定
药用真菌有效成分的分离及其结构的测定是目前研究得最多的课题.

1) 灵芝菌 灵芝菌的有效成分很多,主要有灵芝多糖、生物碱、三萜类化合物三大类。

灵芝多糖是灵芝菌最主要的生理活性物质,从灵芝子实体或液体发酵发酵液(包括菌丝体在内)得到的灵芝多糖在基本的结构上是相同的,不同来源的灵芝多糖只是相对分子质量和某些组成糖苷有些差异。江南大学生物工程学院的灵芝发酵液经乙醇分级沉淀得到灵芝粗多糖,用脱蛋白、脱脂、脱色和脱盐等方法进行纯化。然后用 DEAE 纤维素柱进行组别分离,结果得到 5 个组分,其中组分 I 的数量最多,占总量的 75.6%。进一步用 Sepharose CL-6B 凝胶色谱对组分 I 进行分级分离,得到两个组分,其中 Ifr1 占 79.3%。最后采用高压液相、红外色谱和核磁共振等仪器测定了该多糖的相对分子质量、官能团、各种糖苷及糖苷键。结果表明:相对分子质量 3.8 万,该多糖是由许多葡萄糖苷通过 β -1,3 键连接成的主链,并有木糖、阿拉伯糖、半乳糖等糖苷通过 α -1,2 糖苷键、 α -1,4 糖苷键、 α -1,6 糖苷键与主链连接的侧链^[6]。灵芝多糖除具有很强的免疫调节作用外,还具有抑制肿瘤、促进蛋白质和核酸的合成、降低血压和血糖、抗病毒和杀菌、辐射保护等作用。

灵芝酸是一类三萜类化合物,按其基本骨架可分为 3 种类型。类型 I 包括灵芝酸 A、B、C、K、L 和 C2 类型 II 包括灵芝酸 Ma、b、d、g、h、I、j 类型 III 包括灵芝酸 Me、f。关于灵芝酸的研究报导也较多,江南大学生物工程学院从发酵液中通过色谱分离得到 5 个灵芝酸组分 $G_1 \sim G_5$,其紫外光谱最大吸收波长分别为 250 nm、232 nm、266 nm、213 nm、243 nm、236 nm,已具备灵芝酸的特征吸收。进一步对 G_3 的结构进行分析,不仅证明了它具有四环三萜酸的结构,而且,确定了其分子中含有 1 个羟基,一个羧基,相对分子质量为 630。灵芝酸具有护肝排毒、降低血压和胆固醇、抑制组胺释放、抑制肿瘤、抗艾滋病病毒和镇定镇痛等作用^[7]。

生物碱是灵芝菌的第三大类有效化合物。它能降低胆固醇和改善冠状动脉血流量、降低心肌耐氧量、增强心肌和肌体对缺氧的耐受性。对心脑血管疾病、高血压、高血脂、肝炎等有一定疗效。从结构上区分,灵芝分泌的生物碱有甜菜碱、 γ -三甲胺基丁酸、硫组氨酸甲基胺盐等组分^[5]。

2) 香菇菌 香菇菌及其发酵液含有香菇多糖、香菇 RNA、香菇凝集素、香菇嘌呤、小肽等多种有生理功能的物质。但除了多糖外其他成分研究得不多。

香菇多糖的组成与培养基的组成有关;从用威

士忌酒糟生产得到的香菇菌丝体中分离得到一种胞内多糖 KS-2,它是由 α -甘露糖苷组成的甘露聚糖并伴有少量丝氨酸、苏氨酸和丙氨酸组成的肽类结构的活性物质。在富含木糖的培养基上培养香菇,则从其菌丝体中得到的多糖是以木糖为主的抗肿瘤蛋白糖。但是,从香菇发酵上清液得到的一种胞外多糖则是以 β -1,4 和 β -1,6 支链组成的聚甘露葡聚糖,它具有抑制肿瘤、抗艾滋病病毒和提高免疫力的作用。作者所在实验室研究发现,从香菇发酵液分离得到 4 个多糖组分,其中组分 I 占总糖量的 76.9%。组分 I 再进一步分离得到 2 个亚组分 XGA 和 XGB, XGB 是由葡萄糖、半乳糖、甘露糖、阿拉伯糖等糖苷组成的多聚糖^[8]。

3) 姬菇茸 该菌又称巴西蘑菇,是当今研究的热门。它的主要有效成分和疗效的概况列于表 3^[9]。

表 3 姬菇茸的有效成分和疗效

Tab.3 Agaricus Blazei Murcll

有效成分	疗效
β -葡聚糖等多糖类	抗肿瘤
甾类	抑癌作用
β -葡聚糖、杂多糖和几丁质	利于致癌物质的排泄
多糖类、多糖蛋白和 RNA 复合体	降血糖、改善糖尿病
亚油酸等不饱和脂肪酸、食物纤维	降血压、降胆固醇、改善动脉硬化
麦角甾醇经光照变成维生素 D	改善骨质疏松症状

4) 灰树花 该菌也是目前研究的热门对象。其主要有效成分是多糖类。就其液体发酵而言,菌丝体水溶性多糖含有 4 个组分,以酸性组分 GMP-B-2 为主,占总量的 98%。发酵液中的胞外多糖也有 4 个组分,以中性组分 GLP-A-2 为主,占总量 80%。GLP-A-2 是一种由葡聚糖,以 β -1,3 糖苷键连接成主链,并有 β -1,6、 α -1,2、 α -1,3 及 β -1,2 等糖苷键相连的侧链。灰树花多糖具有较强的抗癌能力^[10]。

5) 金针菇 该菇含有 18 种氨基酸,其含量明显高于其他菇类,被称为儿童的“增智菇”。它能抗癌,又能降低胆固醇和增强人的耐力,其含维生素 E、B₁、B₂,适合高血压病人和老年人食用。其主要有效物质是蛋白多糖、糖蛋白、抗癌蛋白和原朴菇素。作者从其发酵液中分离得到 4 个组分,其中含量最大的组分占总量的 80%。该多糖是由葡聚糖、甘露糖和半乳糖等 3 种糖苷,通过 β -1,3、 β -1,2、 β -1,6 等键连接组成。相对分子质量是 8 000 左右^[11]。

药用真菌还能产生抗菌素类、有机酸类等有生

理功能的化合物。

3.1.3 药用真菌固体栽培和液体发酵技术研究

中国在药用真菌固体栽培的科学研究和产业化方面有了很大的发展。全国已建立了多所药食用菌的专业研究所,许多大专院校也都在进行相关的研究。许多省都建立了食用菌协会,进行药食用菌方面的科技推广和信息交流。药用真菌的科学研究主要集中在菌类的资源调查、生理生化、菌种改良等方面。产业化的工作则主要集中在菌种制作技术、固体栽培技术(特别是代料栽培技术)、病虫害防治及药用真菌的采收和加工方面。中国的药食用菌的研究和生产已经在世界上占有一席之地。

液体发酵的研究中国起步较晚,但是势头较猛。目前的研究主要集中在发酵工艺条件、有效成分的检测和分离纯化方面。产业化方面的工作偏重在开发保健品方面,开发药品方面的工作还嫌不够。

3.2 药用真菌产品商品化情况

1999年中国食(药)用菌的产量为:香菇 133.8万吨,蘑菇 42.6万吨,草菇 3.2万吨,平菇 102万吨,金针菇 18.9万吨,滑菇 3.1万吨,银耳 10.0万吨,黑木耳 5.9万吨,毛木耳 43.2万吨,猴头菌 0.28万吨,灰树花 1万吨,竹荪 0.11万吨,姬菇 0.01万吨,鸡腿蘑 0.18万吨,茶薪菇 1万吨,其他食用菌 1.5万吨^[12]。

药用真菌开发并用于临床的比较少,已发展成药品的有银孢糖浆、冠脉乐片、银蜜片、云芝肝泰冲剂、竹红菌软膏、香云片、宁心宝、舒筋丸、猪苓多糖片、胶囊虫草、各种灵芝制品等 40 余种产品。另外,

有不少单位采用灵芝等药用真菌的子实体和孢子,或通过液体发酵的方法得到的菌丝体和发酵液来制备保健品,但产品质量良莠不齐,要注意监控。

4 药用真菌发展存在的主要问题及其发展趋势

4.1 存在的主要问题

存在的主要问题有新资源尚待开发、现有菌种生产性能有待进一步提高、药(食)用菌加工方式单调和销售市场不稳定,有效成分的检测和分离纯化技术亟待建立和提高,有自主知识产权的药品缺少等。

4.2 发展趋势

中国加入 WTO 后,药食用菌行业会受到很大的冲击。为此,一定要有针对性地开展的工作,以提高药食用菌行业的整体水平,才能在未来国际竞争中立于不败之地。这里仅将自己几点感受较深的想法写出来,供大家参考。

1) 药食用菌生产一定要走规模化和全年生产化的道路。生产工艺上应该向液体菌种、固体栽培的方向发展。

2) 大力加强有效成分检测、分离和纯化技术的研究开发,为开发新的保健品和药品奠定基础。

3) 重点研究液体发酵工艺,特别是注意利用药用真菌来转化中草药,以求达到倍增效应,开发出更多有自主知识产权的药品。

4) 要开展对有效成分的化学修饰的研究,以求大幅度地提高药用真菌的疗效。

参考文献:

- [1] 卯晓风.“中国灵芝文化”提要[J].中国食用菌,1999(4):3-5.
- [2] 郭嘉铭,上官舟建,陈景潮.药用真菌的研究与开发概述[J].中国食用菌,1994,13(3):8-10.
- [3] 兰进,徐锦堂,贺绣霞.药用真菌栽培实用技术[M].北京:中国农业出版社,2001.
- [4] CHANG S T. A Global Strategy for Mushroom Cultivation——A Challenge of A“Non-Green Revolution”[A]. Science and Cultivation of Mushrooms. Nanjing, China, 1998.
- [5] 孙树英,张云,王磊等.灵芝有效化学成分的研究[J].中国食用菌,1997,16(1):8-11.
- [6] 李平作.灵芝深层发酵生产生物活性物质的研究[J].无锡轻工大学学报,1997(4):67-75.
- [7] 白芳静.灵芝深层发酵生产生物活性物质—灵芝酸的研究[D].无锡:无锡轻工大学,2000.
- [8] 活泼.香菇深层发酵生产生物活性物质的研究[D].无锡:无锡轻工大学,1999.
- [9] 陈智毅,李清兵,吴娱民,等.巴西蘑菇的食疗价值[J].中国食用菌,2000(4):4-5.
- [10] 陈石良.药用真菌灰树花深层发酵技术及其抗肿瘤多糖的研究[D].无锡:无锡轻工大学,2000.
- [11] 陈琪.金针菇深层发酵生产生物活性物质的研究[D].无锡:无锡轻工大学,1999.
- [12] 黄年来.我国食用菌产业的现状与未来[J].中国食用菌,2000(4):13-15.