

· 专 论 ·

中药内的菌物药

庄毅^{1,2,3*}, 陈建伟¹, 谢小梅², 马琳³

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210029
2. 江西中医学院, 江西 南昌 330004
3. 天津中医药大学, 天津 300193

摘要: 现代生命科学已确证真菌独立成为真菌界, 又以其为主出现了“菌物”(fungi)的概念和名词。因此, 以往归属于中药“植物药”内的“真菌类中药”应冠名为“菌物药”, 仍归属于中药, 这将有助于对其所研发的新药进行合理定位。菌物药具有“药用真菌”和“真菌药物”二类药用方式, 前者以真菌自身组织入药(如灵芝、茯苓等), 后者是中药所独创也是唯一的一类生物制药工艺(如古代中药神曲和现代槐耳菌质)。新创立的基于药性基质的“双向固体发酵”工程取得了良好进展, 如具抗病毒作用的“槐芪菌质”及对雷公藤进行解毒持效的“灵雷菌质”等; 利用中药药渣作为药性基质, 进行中药二次开发并涉及环境保护等研究已引起业内各方的高度重视, 对此取得的新进展进行简要概述。

关键词: 菌物药; 药用真菌; 发酵组合; 固体发酵; 真菌药物; 基质; 菌质; 中药二次开发

中图分类号: R282 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)08-1457-05

Fungi medicine in Chinese materia medica

ZHUANG Yi^{1,2,3}, CHEN Jian-wei¹, XIE Xiao-mei², MA Lin³

1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China
2. Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanchang 330004, China
3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: “Fungi” has been confirmed as an independent field in the scope of modern life science, which gives the priority to define the concept and terminology of “fungi”. Therefore, fungi previously attributed to the phytomedicine in Chinese materia medica (CMM) should be officially named as “fungi medicine” and still belongs to the category of CMM, which will be benefit to the reasonable location for the newly research and development of fungi medicine. “Fungi medicine” exists in two forms: “medicinal fungi” and “fungi CMM”. The former makes the self-tissues of fungi as medicines, such as *Ganoderma* and *Poria*, etc., and the latter is special CMM with the unique biopharmaceutical technology, such as Shenqu in ancient Chinese medicine and Huaier fungal substance in modern. Based on the drug property, the great progress has been achieved for the new established bi-directional solid-state fungal fermentation engineering, such as “Huaqi fungal substance” with antiviral activity and “Linglei fungal substance” with detoxification on *Tripterygium hypoglaucom*. Using residues as medicinal matrix, the secondary development and research of CMM as well as the related environment protection have attached great importance to the medicinal industry. New progress is summarized in the review.

Key words: fungi medicine; medicinal fungi; fermentation combination; solid fermentation; fungi Chinese materia medica; matrix; fungal substance; secondary development of Chinese materia medica

中药拥有药材总计约1万种, 历来多根据其自然属性进行分类, 如《中华本草》^[1]将其主要分为植物药、动物药与矿物药三大类。历史上对真菌的

研究因受真菌的微观性、多型性等特点的影响^[2], 长期以来视之为低等植物(孢子植物), 如茯苓 *Poria cocos* F. A. Wolf、灵芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex

收稿日期: 2012-04-12

*通讯作者 庄毅, 男, 南京中医药大学研究员, 曾任南京晓庄学院首席科技顾问, 现任江西中医学院、天津中医药大学客座教授、专业顾问等, 中国药学会高级会员, 药用真菌专业组顾问、中国菌物学会药用真菌专业委员会顾问等。本文于2011年9月在第八届世界中医药大会(伦敦)首次进行专题报告, 11月在海峡两岸生物产业发展论坛(三明)作介绍, 2012年3月又应邀在美国中医药学术大会(旧金山)进行大会演讲, 获终身成就奖。

Fr.) Karst. 等约 30 种“真菌类中药”多被归属于植物药内。真菌药用历史悠久, 入药作用广泛、疗效明显, 因此, 对其研究发展的动向值得关注。

1 现代生命科学对真菌的研究及其科学的分类和归属

对真菌的研究属于生命科学范畴。真菌属于有胞型真核生物, 与动物、植物相同而区别于细菌、放线菌、病毒等。人们长期认为真菌的主动移动能力与营养方式完全不同于动物, 而类似于植物, 但事实并非如此: (1) 植物为自养型生物, 能利用光合作用取得营养。真菌为异养型生物, 藉摄取其体外已被分解的生物残体中可被吸收的有机物质为营养; (2) 真菌的细胞壁多为甲壳质, 而植物为纤维素; (3) 真菌细胞内酶的成分和 DNA 的构成均不同于植物。因此由 20 世纪末起, 生物分类已将约拥有数以百万以上物种的真菌从“植物界”中分离出来, 另建系统, 称为“真菌界 (Fungi)”。通常将其与其他貌似真菌的真核生物, 如假菌、卵菌、粘菌等, 统称菌物 (fungi)^[3-4]。这已为国际生命科学所共识、公认。真菌既不属于植物, “真菌类中药”也就失去了作为植物药的依据。其应该有新的科学归属, 所研发的新药也需要合理的定位。

中药的发展创新原则之一是既不脱离中医药理论与经验的传统基础, 如性味归经、功能主治等, 同时也必须跟上现代生命科学的发展, 否则, 就缺乏必要的科学性, 难以创新, 而致发展停滞。因此为扩大药源并便于与其他各类中药齐名, 1998 年中国菌物学会药用真菌专业委员会与中国药学会药用真菌专业组共同协商一致并征得全国 70 余位菌物与药物方面的高级专家 (其中两院院士 8 位) 同意, 联名向国家有关领导部门建议在中药范畴内正式冠名成立一类“菌物药”^[5-6]。真菌药物和药用真菌是其两大分支。

2 菌物药的产品定位及主要的研究内容

从植物药中的真菌类中药到待正式冠名的菌物药, 其有 2 类基本药用方式: 药用真菌和真菌药物。

2.1 药用真菌

以真菌自身组织如子实体、菌核等入药者称药用真菌。最早见于东汉《神农本草经》记载的茯苓、灵芝、雷丸、白僵蚕等 10 余个品种, 已有 2 000 余年历史, 发展至今被允许入药的药用真菌约 30 余种, 多应用于中药汤剂与中成药等, 药源现多来自野生采集和农业型人工培育, 可研发的品种及作用

潜力巨大。

2.2 真菌药物

菌物药另一类产品是由固体发酵生产的真菌药物, 其是中药史上特有的、也是唯一的生物制药工程产品。真菌在含一定水分的固体材料 (发酵基质) 如农副产品 (营养基质) 与药材 (药性基质) 或营养基质, 混合药性基质称为全性基质。营养基质发酵后产生药用菌质^[7], 药性或全性基质发酵后产生药性菌质, 如槐黄菌质。

2.2.1 古代制曲工艺及其产品 神曲是中国最早的典型真菌药物, 始产于北魏。自唐代沿用至今已逾 1 500 年, 李时珍曰: “古人用曲, 多是造酒之曲, 后医乃造神曲力更胜之”。神曲的制作工艺: 1) 生产季节: 多在春夏季节 (温度较适宜)。2) 发酵基质: 发酵基质复杂, 常用麸皮、面粉、赤小豆、杏仁 (去皮) 等打粉再混合由鲜辣蓼、青蒿、苍耳等草药捣成多汁碎片使成糊饼状, 不同产地基质成分可能有所差异 (均属全性基质)。3) 发酵: 基质平铺切块覆盖保温, 使发酵, 见表面产生菌丝体即晒干, 经现代研究发现其发酵菌种除多种真菌 (含酵母菌) 外, 还存在细菌、放线菌等诸多种类, 甚至还可能检出黄曲霉菌等。神曲的生产工艺因其发酵组合中基质和菌种的种类复杂, 发酵条件简单粗放, 从现代生物制品的要求来看, 许多因素是不科学、不合理的, 如其基质的种类成分复杂, 又无灭菌措施, 自然发酵的菌种多且混杂等。然而从中医药传统来看, 神曲的产生受益于中医药理论指导, 其有性味归经 (性温, 味甘平, 归脾经)、功能主治 (消食、化积、健脾和胃), 用于饮食停滞、消化不良、脘腹胀满、食欲不振、呕吐泄痢。历史与实践已证明其疗效, 而疗效是中药继承发展的又一项主要依据, 因此, 应该用现代科学方法去研究、分析、认识它, 从而再发展、提高它。古代生产的真菌药物还有酱、红曲、酒酿、腐乳等约 10 种。

2.2.2 近代固体培养及其产品 20 世纪 60~80 年代国内真菌药物 (如猴头等), 进入固体培养时期, 其生产多为手工操作, 所用培养基 (料) 都为农副产品, 如玉米芯、甘蔗渣、米糠、麦麸、玉米粉等, 基料加适量水、装瓶 (袋)、经高温灭菌处理, 无菌操作, 接种经分离、纯化的特定菌种, 在自然适温或恒温室进行“培养”, 其产品称“培养物”。如用甘蔗渣等培养的猴头菌丝体培养物, 再经成分提取制成猴头菇片、胃乐宁等, 性平, 味甘, 归脾胃经,

健脾养胃,用于消化道相关疾病的治疗。其工艺特点是基料多采用甘蔗渣等营养基质,以供真菌菌丝体生长所需的碳、氮等营养成分;培养基料需先经灭菌处理,接种经人工分离纯化的特定菌种,并应用恒温环境等较先进的措施,同时其已开始注意涉及现代中药新药研发所需的化学、药理等基础研究与一定的临床试验等,与古代的“制曲工艺”比较显示出明显进步。但根本问题是还未能阐明固体“培养”和“发酵”的性质差别,当时又缺乏有关真菌药物方面所必要的各种专业名词和术语等,也影响其表达的科学性。对于新药研究所必需的各项基础研究及与临床试验等也更需完善。当时固体培养开发生产的真菌药物均是归地方药政部门审批,共计约5种,如安络小皮伞菌 *Marasmius androsaceus* (L. ex Fr.) Fr. (安络痛)、蜜环菌 *Armillariella mellea* (Vahl ex Fr.) Quel. (蜜环片)、云芝 *Polystictus versicolor* (L.) Fr. (云芝片)、亮菌 *Armillariella tabescens* (Scop. ex Franch.) Sing. (亮菌片)及猴头 *Hericium erinaceum* (Bull. ex Fr.) Pens. (猴头菌片)等。

2.2.3 现代真菌药物固体发酵工程及其产品(槐耳)从20世纪80年代起真菌药物的研发、生产进入“固体发酵”时期^[8-9],从生产工艺、方法步骤等看其与固体培养并无明显差别,但二者的理念、性质等均有所不同。以槐耳为例,槐耳味苦,性平,无毒,能治风、破血、益力,古代用以治疗痔疮等,现代又发现其有显著提高机体免疫功能、抗癌与治疗炎症等作用。因其子实体的野生资源稀缺、人工培育方法繁琐、生长周期长、生物效应低,故需进行真菌药物研发。将槐耳菌种接种在含一定水分的由农副产品如玉米芯、麦麸等组成并经灭菌处理的瓶装固态基料上,在一定温度下槐耳菌摄取所需的碳、氮等营养,将会生长大量含有活性成分的槐耳菌丝体,如作为固体培养则产品称槐耳菌丝体培养物,问题是所培养的菌丝体在技术上无法与已耗尽营养的培养基料所剩余的渣滓(菌糠)分离,只能共同混合应用,但从理论上说将药用部分(菌丝体)与应予废弃的渣滓混合应用是不合理的,无法通过审评。但如果所收获的是由菌丝体所构成的子实体、菌核等,其可以单独被分离应用,也就是可以与其培养料渣滓(菌糠)相分离,这样培养是合理的。而发酵的基本概念是微生物(包括真菌)在一定条件下进行生理活动,在酶的作用下对有机物(发酵基质)进行分解、转化,取得碳、氮、维生素等各

种营养以维持菌体生长(以上与培养无明显区别),同时产生各种次生代谢物质(如多糖等),有的存在于菌丝细胞内(胞内),有的分泌到细胞外(胞外),其中存在活性成分,发酵基质在发酵后成为含有大量菌丝体与各种次生代谢物质的“菌质”,具有药用价值,因此培养料、培养、培养物与发酵基质、发酵、菌质间的作用与性质是有区别的,固体发酵显然不同于固体培养。此外,至今用固体发酵工艺生产的菌质等已基本实现生产自动化,属工业型生产。

槐耳菌质的研发是1978年由南京中医药大学承担以中医中药治疗肝癌的任务而立项的,解决了如菌种分离,纯化、复栽、鉴定与考证等必要的实验程序,研究阐明了其生物学特性如营养、生态等基本条件,在此基础上进行普通固体发酵生产工艺研究槐耳的真菌药物,以选定它的最佳营养基质、发酵周期、发酵终点等,制定了合格的产品质量标准,并对槐耳菌质及其清膏进行了化学、药理、毒性与临床等系列试验^[10-11]。1992年卫生部批准,槐耳菌质(药材)和槐耳冲剂,后改名金克槐耳颗粒(药品)均为中药一类新药,由经江苏盖天力药业公司独家生产,获得了部、国家、国际的多项奖励及国家发明专利。槐耳的新药研发时间长达14年,获得了多项奖项;在应用于肝癌治疗的基础上2008年起被批准扩大临床适应症,又可应用于肺癌、乳腺癌、胃癌等的治疗;并继续扩大、深入研究有关槐耳的各种作用机制研究。中药的真菌药物从神曲到槐耳约有1500余年历史,共约有20个品种,体现了其重要意义。

固体发酵具有以下特点:(1)其仅见于中药内用以生产,真菌药物是一类独特的生产工艺产品,历史悠久、疗效明显,体现了二界生物间的一种有机结合。(2)纵观现代与医药有关的各类生物工程如发酵工程、细胞工程、基因工程、酶工程等,在中药的历史传统中固体发酵是仅见的一类,具有自主知识产权,也符合中药创新发展的资源科学利用、可持续发展的原则,值得且有必要去继承、发展。(3)在现代中药分类中固体发酵所产药品的分类归属与其药品定位都有待再作深入研究和调整,以免因归属、定位不当而影响发展,如在《中华本草》中药用真菌灵芝、猴头等都属于菌类植物药,而真菌药物神曲、酒糟等又属于“其他药物”,但淡豆豉、腐乳却又属于植物药,明显存在归属不当,也会影响新药的定位。按现代生命科学的发展看它们均应

归属于菌物药,尤其对以固体发酵生产的真菌药物,不论从发展历史、产品性质等方面来看,其研发的产品定位于中药并归属于菌物药是合理的。

3 固体发酵工程的发展前途

3.1 双向性固体发酵的研究

根据药材在真菌如青霉、曲霉、毛霉等作用下生长发霉而变质的原理,设想在人工控制下用真菌去发酵药材,在酶的作用下,可使其发生变化。

3.1.1 槐芪菌质的研究和利用 在槐耳菌质研究成功的基础上,为提高其抗病毒效果,试以中药材为药性基质^[12],又在其发酵基质中(营养基质)分别掺入

101 种中药材,成为全性基质,接种槐耳菌,其生长适应率达 75%,第 2 次从槐耳生长良好的各组合中选择 1/4,采用全性基质再次进行比较、证实,黄芪、黄柏、大黄、党参、丹参、板蓝根等对槐耳菌的生长效果较好,经用发酵组合 3 层优选法^[13]选定,以黄芪为药性基质掺入营养基质中成为全性基质,用标准药量比较法对黄芪进行定量优化,经槐耳菌发酵后产生“槐芪菌质”,对其浸膏和从中提取的多糖等成分进行干扰素(IFN)诱生等试验,结果证明,槐芪菌质的抗病毒等效果明显强于槐耳菌质,结果见表 1。

表 1 可见,由于在营养基质中增添特定中药材

表 1 槐耳菌分别在营养基质和全性基质发酵所产药用(槐耳)、药性(槐芪)二种菌质间的药效比较
Table 1 Pharmacodynamic comparison between “Huaier” and “Huaiqi” produced by *Trametes robiniophila* fermented in nutritional and full matrixes

菌 质	免疫 (IFN 诱生)	保肝作用	抗鸭肝炎病毒 (HBV-DNA)	HBeAg 转阴率 / %
药用菌质 (槐耳清膏)	强	不明显	有效	33
药性菌质 (槐芪清膏)	更强	明显	显著有效	50

成为全性基质,不仅能提供真菌生长所需的碳、氮、维生素等营养物质,更由于其自身含有活性成分,在真菌酶的作用下有可能被分解转化、重组而产生新的成分,使发酵具有双向性,称为双向性(型)固体发酵。以此原理生产的槐芪菌质除各项药效试验效果优良外,临床效果明显,对慢性乙型肝炎阳性患者转阴率也有明显的提高^[14]。南京晓庄学院曾如法将其研制成鸡饲料添加剂,肉鸡应用后抗禽流感病毒能力明显增加,并使其生长加快,此成果已通过科研鉴定,获南京市科技奖与国家发明专利,待向产业化发展。药性基质的有效应用,也从侧面印证了神曲基料配方复杂的原因。

3.1.2 灵雷菌质的研究和利用 雷公藤对类风湿等免疫性疾病有良好效果,但其毒性很强,国内外曾用多种方法对其进行解毒持效研究,但至今尚无满意方法,双向发酵法对雷公藤进行固体发酵,产生“灵雷菌质”,已证实其毒性明显降低且均还保持原有药效如免疫抑制、抗肿瘤作用等^[15-17]。本项研究现在江西中医学院进行,已通过省级成果鉴定,并经国家科技部组织专家进行国际合作项目的科技验收,已获国家发明专利。

3.2 形成固体发酵系列工程

目前对固体发酵已有新的发展,如采用“特因发酵”研制天曲,另有正在研制中的“多菌发酵”

等,充分显示其发展的前景良好,并可能形成一项有自主知识产权的“固体发酵系列工程”^[18]。

4 药用真菌固体发酵工程与中成药药渣再开发

我国中成药约 8 000 种,其中不乏历史悠久、疗效显著、影响深远的品种,如六味地黄丸、小柴胡汤、丹参滴丸等。药材被加工为成药后残留大量含有残余成分的药渣,大多被废弃,也有的施于园林、田间当作肥料。由于至今对药渣的肥效和其对土壤微生物的作用等都还需深入研究,如处理不当有可能造成浪费,还有可能产生不良影响。药渣的科学开发和合理应用应当引起重视,广义来说其属于中药的二次开发。槐芪菌质的发酵基质中需增添黄芪为药性基质,以合格黄芪药材和制作黄芪口服液后剩余的大量黄芪药渣分别作为药性基质配合营养基质,以槐耳菌进行固体发酵,结果显示在药渣合理适当调整其用量后也有与药材相似的作用,可以产生有效的槐芪菌质。已发现不少药渣和发酵菌种形成发酵组合的适应率很高,采用 20 种药用真菌分别发酵六味地黄丸的药渣,适应率达 90%。至今各种真菌的酶已知达 400 种,因此,对于大量各种不同的药渣,用不同的药用真菌甚至食用菌等作为发酵菌种进行固体发酵均值得研究,如用以研发新药或保健食品等,以达到合理、充分利用药渣资源,也有利于环保,最终完成中药的二次开发。

5 结语

本文对中药菌物药真菌药物的基本情况进行了阐述,希望此方面研究能够受到更多的重视,使中国宝贵的中药资源的科学利用与可持续发展获得更佳的途径,必有利于中药事业的继承、发展、创新和提高。

参考文献

- [1] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科技出版社, 1999.
- [2] 庄毅. 菌物与药物 [J]. 中国食用菌, 2004, 32(3): 3-6.
- [3] 魏江春. 展望本世纪的菌物科学 [A]. 边银丙, 徐章逸. 中国菌物学会第四届会员代表大会暨全国第七届菌物学学术讨论会论文集 [C]. 武汉: 中国菌物学会, 湖北省科学技术厅, 湖北省科学技术协会, 2008.
- [4] 庄文颖. 认识我国菌物物种多样性 [J]. 大自然, 2008 (3): 4-6.
- [5] 庄毅, 洪净, 许有玲. 中药范畴内的菌物药 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(6): 777-782.
- [6] 庄毅. 从菌物药的冠名、发展议中药的继承创新 [J]. 中国医药资讯, 2010(31): 69-70.
- [7] 庄毅. 菌质——中药的一个新领域 [J]. 中药新药与临床药理, 1992, 3(2): 49-51.
- [8] 庄毅. 药用真菌的固体发酵 [J]. 中国药学杂志, 1991, 26(2): 80-82.
- [9] 孙静, 马琳, 吕斯琦, 等. 中药发酵技术研究进展 [J]. 药物评价研究, 2011, 34(1): 49-52.
- [10] 庄毅. 抗癌新药槐耳冲剂的研究 [J]. 中国药学杂志, 1998, 33(5): 273-275.
- [11] 庄毅. 真菌抗癌药物槐耳颗粒剂的研制 [J]. 中国肿瘤, 1999, 8(12): 540-543.
- [12] 庄毅. 药用真菌新型(双向性)固体发酵工程 [J]. 中国食用菌, 2002, 2(4): 3-6.
- [13] 庄毅. 真菌药用“固体发酵”上游工程建设基本研究方法 [J]. 中国食用菌, 2009, 28(4): 8-9.
- [14] 庄毅, 池玉梅, 陈慎宝, 等. 药用真菌新型固体发酵工程与槐芪菌质的研制 [J]. 中国药学杂志, 2004, 39(3): 175-178.
- [15] 庄毅, 谢小梅. 药用真菌新型(双向性)固体发酵工程对雷公藤解毒特效的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(16): 2083-2087.
- [16] 马伟光, 毕云, 黄之镛, 等. 雷公藤固态生物转化产物减毒增效作用的实验研究 [J]. 中草药, 2010, 41(6): 927-930.
- [17] 谢小梅, 贺婧, 罗闷丹, 等. 灵芝双向发酵雷公藤的解毒持效作用 [J]. 中草药, 2009, 40(12): 1925-1929.
- [18] 庄毅. 中药真菌药用的固体发酵工程 [J]. 中国中医药咨讯, 2010(2): 69-70.