

猴头菌提取物颗粒的临床应用及发展前景

(代序)

冯五金 (山西省中医院, 山西省中医研究院)

【摘要】 本文借助大数据分析, 在对现有国家食品药品监督管理局批准的国药准字猴头菌类药物的原料、类型、剂型、成分、功能主治及临床应用查询、归纳、整理的基础上, 进行了分析、研究和比较。国家批准的猴头菌类药物各有特色和特点, 基本上都安全、有效, 但唯猴头菌提取物颗粒工艺先进、成分精准、剂型完美、疗效显著、应用广泛, 比较优势明显。

【关键词】 猴头菌 液态深层发酵 菌丝提取物 颗粒

谓葆牌猴头菌提取物颗粒是菌物、药物专家在猴头菌片、猴头菌粉的基础上, 选猴头菌 (*Hericium erinaceus*) 菌种, 采用现代生物层发酵技术研发的化药新药 (独家生产), 有无糖型和含糖型两种规格。

猴头菌提取物颗粒能够调理改善脾胃机能、全面调整肠道菌群平衡、保护胃黏膜, 能够整体增强肠胃机能, 改善胃痛、嗝气、反酸、呕吐、腹胀、腹泻和便秘等肠胃不适之问题, 提高人体消化吸收功能, 维护人体健康。目前猴头菌提取物颗粒已成为临床治疗消化道疾病的主要药物之一, 深受患者的青睐。

1 猴头菌及猴头菌物药的传承与演进

猴头菌 (*Hericium erinaceus*) 又名猴头菇、猴头。因外形似猴子的头而得名, 隶属多孔菌目, 齿菌科, 猴头菌属, 是著名的药食两用蕈菌。

猴头菇是中国传统的名贵菜肴, 肉嫩、味香、鲜美可口, 是四大名菜 (猴头、熊掌、海参、鱼翅) 之一。有“山珍猴头、海味燕窝”之称。药用猴头菌的营养成分很高, 从表 1 可以看出, 每百克含蛋白质 26.3 克, 是香菇的二倍。它含有氨基酸多达 17 种, 其中人体必需的占 8 种。含脂肪极少, 是名副其实的高蛋白、低脂肪食品。猴头菇富含各种维生素和无机

机盐, 猴头增进食欲, 保护胃粘膜, 提高淋巴细胞转化率, 增强人体免疫能力。猴头还对神经衰弱、消化道溃疡有良好疗效。常吃猴头菇可以强身健体。

猴头作为大自然赐予人类的美味佳肴, 人类对其认识有一个不断提高和升华的过程, 对其开发利用也是一个循环往复的过程, 认识—实践—再认识—再实践, 开发—利用—再开发—再利用, 一次比一次升华, 一次比一次提高。2000 多年来, 人类从采集野生猴头行食补, 到上世纪 70 年代人工规模种植, 再到上世纪 80 年代菌丝液态深层发酵, 直到今天利用菌丝提取物开发的新药品—猴头菌提取物颗粒, 研发的药品疗效更精准, 质量更可靠。

表 1 猴头菇(干)营养成分 (100g 可食部含量)
(北京市食品研究所测定)

成分	含量	成分	含量
热量	323 J	磷	856mg
蛋白质	26.3g	铁	18mg
碳水化合物	44.9g	胡萝卜素	0.01mg
粗纤维	6.4g	硫胺素	0.69mg
灰分	8.2g	核黄素	1.86mg
钙	2mg	尼克酸	16.2mg

中医认为, 猴头菇性平味甘, 有利五脏、助消化、滋补身体等功效。伴随着现代医学对猴头菌药用价值的逐步发现和临床证明, 以猴

头子实体为原料的中成药相继亮相并成功上市，先是单方的猴菇片、猴菇饮（口服液），后又推出复方的猴头健胃灵片、猴头健胃灵胶囊、复方猴头颗粒、复方猴头胶囊等中成药；猴头菌丝发酵成功后又开发出了猴头菌片。

随着我国中药现代化的进程，药物研究开始由定性向定量转变。为此，研发人员着手从

蕈菌中提取多糖、多肽、萜类(倍半萜、二萜、三萜)、甾体(甾醇)、生物碱以及非蛋白氨基酸的生物活性物质。猴头菌粉就是猴头菌液体深层发酵菌丝的提取物—原料药，已批准在国家药品监督管理局注册。猴头菌提取物颗粒是猴头菌粉为原料提取而成的新药，与猴头菌原粉比较，其浓度更高，疗效更明确。

2 猴头菌物类药表征数据的比较分析

表 2 国药准字猴头菌物类药表征数据一览表

药品名称	剂型	类别	功能主治	生产企业代表	生产厂家数量	备注
猴菇片	片剂	中成药(OTC)	养胃和中。用于慢性浅表性胃炎引起的胃脘痛	江西国神、贵州益佰等	8	子实体
猴菇饮	口服液	中成药(OTC)	养胃和中。用于慢性浅表性胃炎引起的胃脘痛	浙江康恩贝、吉林吉春等	8	子实体
猴头健胃灵片	片剂	中成药(OTC)	略	湖南新江等	2	复方
猴头健胃灵胶囊	胶囊	中成药(OTC)	略	旺龙药业等	2	复方
复方猴头颗粒	颗粒	化药(RX)	略	江中药业等	9	复方
复方猴头胶囊	胶囊	化药(RX)	略	浙江经纬	1	复方
猴头菌片	片剂	中成药(OTC)	养胃和中。用于慢性浅表性胃炎引起的胃痛	康欣药业、健民药业等	44	菌丝体
猴头菌提取物	粉剂	化药(RX)	略	康欣药业、神华、赛尔	3	菌丝体 提取物 (原料)
猴头菌提取物颗粒	颗粒	化药(RX)	用于慢性胃炎、消化性胃及十二指肠溃疡、结肠炎以及消化不良	山西康欣药业	1 (独家)	菌丝体 提取物

表 2 是摘录国家食品药品监督管理局网站有关猴头菌物药表征数据汇总的一张简易表。从表中不难看出以下 5 方面的内容。

1.表中基本收录了现有国药准字猴头菌类药物，一共有 9 大类型批文，77 个生产批准文号。除了猴头菌提取物颗粒独家生产，（复方猴头胶囊虽 1 家生产，但与复方猴头颗粒在内涵上属同一类型），其余均为多家生产，特别是猴头菌片竟有 44 家生产，可见竞争何等激烈。

2.表中所列猴头菌类药物，有的用猴头子实体，有的用菌丝体、有的用液态深层发酵菌丝提取物。子实体包括野生和栽培两种，野生猴头虽然备受美食家的青睐，但作为药品，环境不易控

制、质量难以前后一致。栽培猴头环境容易控制，但要保证药品质量，仍需把握成熟度和采收时间以及储运等各个环节。采用现代化液体深层发酵技术进行菌丝体生产自动化程度高，各环节无缝对接、无菌操作，时间短、效率高，指标可控，质量可靠，原料、工艺前后一致，产品质量确实有保障。作为提取物更注重的是功效成分。在提取过程中，经过去粗取精、去伪存真的分离纯化，使生物活性物质更集中，疗效更精准。

3.这些猴头菌类药物中，猴菇片、猴菇饮（口服液）、猴头菌片、猴头菌粉、猴头菌提取物颗粒为单方，猴头健胃灵片、猴头健胃灵胶囊、复方猴头颗粒、复方猴头胶囊为复方。鉴于复方产

品还有其他药物在起作用，尤其是复方猴头颗粒、复方猴头胶囊中加入了化学药品硫酸糖铝、次硝酸铋及三硅酸镁，故表中略去了复方药品的功效主治，本文进行单方比较，不与复方比较。单方药品中前几种功效主治均为养胃和中。用于慢性浅表性胃炎引起的胃脘痛，只有猴头菌提取物颗粒扩大了使用范围，用于慢性胃炎、消化性胃及十二指肠溃疡、结肠炎以及消化不良。

4.从剂型看，猴头菌提取物颗粒选用了先进的颗粒剂，颗粒剂的主要特点是既可以直接吞服，也可以冲入水中饮入，应用和携带比较方便，溶出和吸收速度较快，生物利用度高。尤其是无糖型猴头菌提取物颗粒，由于属无糖制剂，不会引起腹胀、胃酸等症，更适合胃肠病患者的治疗。

5.从药品分类来看，猴头菌提取物颗粒注册的是化药，依据是从天然物质中提取或者通过发酵提取的新的有效单体及其制剂。其实猴头菌提取物颗粒仍然是遵从中医理论，是实际意义上的中药，只是按照政策注册时依照化药的程序和要求进行了审批，既接受了中医理论的指导和把关，又经受了西药指标的严格检验，如标志性成分、不良反应等。门槛高是好事，质量也相应的提高了。中药体现的是混合物，化药要求的是有效部位和有效单体。猴头菌提取物颗粒标志成分为多糖、多肽及非蛋白质氨基酸。

3 临床应用概况

3.1 猴头菌提取物颗粒的药理作用

猴头菌提取物颗粒的药理作用主要表现在以下四方面：

1. 保护胃肠黏膜不被损伤，促进胃肠黏膜修复

实验研究发现，谓葆对于无水乙醇、消炎痛、醋酸法胃粘膜炎急性坏死模型具有显著的作用，对乙醇胃炎和消炎痛急性溃疡、幽门结扎溃疡和醋酸法慢性胃溃疡均有不同程度的保护和治疗作用，且具有止痛镇痛作用。

猴头菌提取物颗粒所含有效成分多糖、多肽、酚类及其衍生物、萜类、吡喃酮等成分，可通过

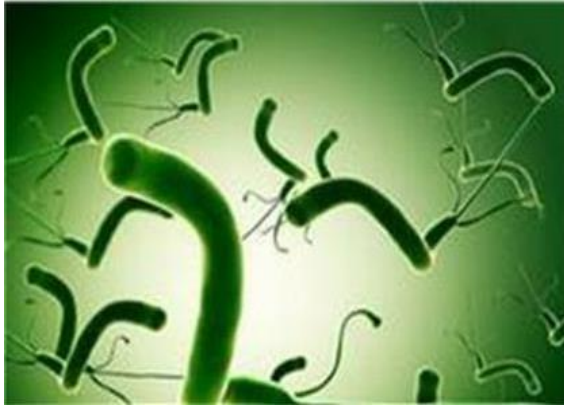
增加机体的免疫功能，提高淋巴细胞活性，诱导细胞因子及抗体的产生，起到保护肠黏膜的目的。同时，当胃黏膜受到损伤时，谓葆所含的有效成分猴头多糖、多肽及多种营养成分（氨基酸、微量元素及维生素 C 等），对胃黏膜上皮的再生、修复和溃疡的愈合有显著效果。从而减轻了口服药物的胃肠道反应，同样也促进了受损肠黏膜的修复。除了上述营养物质外，谓葆含有的微量元素铝、铋、镁盐能抑制胃蛋白酶活性，并能黏附于损伤的胃黏膜表面形成一层保护膜，减轻对胃黏膜的损伤。

2. 根除幽门螺杆菌 (Hp)

幽门螺杆菌 (Hp) 从 1980 年代发现以来，研究证明 Hp 感染是胃炎、消化性溃疡、胃黏膜相关淋巴样组织淋巴瘤以及胃癌等严重危及人类健康疾病的主要病因之一。据调查发现，每 100 个胃癌患者，就有约 80% 的患者感染幽门螺杆菌。Hp 感染途径包括人体的唾液、粪便和饮食。

幽门螺杆菌是一种革兰微需氧菌，全球超过 50% 的人感染了幽门螺杆菌。随着内镜检查及 ^{13}C 、 ^{14}C 尿素呼气试验等检查的普及，HP 相关性胃炎有逐渐增多的趋势^[2]。其主要表现为反复发作的上腹痛、腹胀、早饱、嗝气、恶心等症状。依据病理可有三种类型：浅表性胃炎，弥漫性胃窦胃炎及多灶性萎缩性胃炎^[3]。根除 HP 是其主要治疗方式。

幽门螺杆菌对抗生素产生耐药是治疗失败的主要原因。为有效的根除幽门螺杆菌，避免药物耐药，对于第一次治疗失败者，现临床正在尝试两种抗生素、PPI（质子泵抑制剂）加铋剂或一种中药制剂 2 周疗法，即经典的“三联法”（质子泵抑制剂+阿莫西林+克拉霉素）、“四联法”（铋剂+阿莫西林+克拉霉素+PPI）。



幽门螺杆菌

猴头菌提取物颗粒为新一代猴头菌生化制剂,其内含有效成分多糖、多肽可增强胃黏膜上皮细胞对 H^+ 的防御能力,同时对黏膜有修复和营养作用,对 HP 所致的细胞脂质过氧化损害有保护作用^[4],猴头菌提取物对于减轻 HP 相关性胃炎胃黏膜炎症程度具有明显作用,用经典的“三联法”或“四联法”联用猴头菌提取物颗粒根除幽门螺杆菌效果明显,具有推广价值。

3. 逆转肠上皮化生 (IM)

慢性萎缩性胃炎(CAG)以胃黏膜上皮和腺体萎缩、黏膜变薄、黏膜肌层增厚为特征。并常伴有肠上皮化生(IM)、不典型增生(AH)。肠上皮化生,确定为胃癌前期病变。国内外医学界认为是“不可逆转”的顽症。Hp 感染常被认为导致肠上皮化生。因此,治疗慢性萎缩性胃炎(CAG)伴胃黏膜肠上皮化生(IM)或异型增生(Dys)以及根除 Hp,被作为一以贯之的治疗方案。肠上皮化生目前西医还没有积极和有效的治疗方法。猴头菌提取物颗粒由于有效治疗 CAG 和杀灭 Hp,促进胃肠黏膜上皮细胞再生、组织修复,可以有效地逆转 IM。

4. 增强胃肠蠕动、止痛

动物实验表明,谓葆对正常小鼠的肠蠕动有明显促进作用,可缩短便秘小鼠的首次排便时间,增加排便次数和排便重量。

临床证明,谓葆能够有效缓解腹痛儿童和成人患者的腹痛程度、缩短腹痛的持续时间。

5. 调节免疫力

猴头菌提取物能调节机体的非特异性免疫(巨噬细胞的吞噬作用)和特异性免疫(主要由淋巴细胞介导的细胞免疫和体液免疫)功能,改善胃肠黏膜的免疫状态,具有抗氧化作用,能有效清除氧自由基,减轻局部炎症损害,促进炎症消退,改善胃肠黏膜血液循环及营养状态。此外,猴头菌的活性物质猴头菌多糖可以显著地促进胸腺细胞和脾脏淋巴细胞的增殖,提高机体对抗胃炎的免疫力;同时可以提高自然杀伤细胞的产量,产生 IL-2、IFN- γ 、IL-1 和 CSF 等多种淋巴因子,加强或扩大其免疫监视作用,达到了抑制和消灭肿瘤细胞的效果。

3.2 在临床中的应用

猴头菌提取物颗粒的临床应用主要集中在以下几个方面:

1. 治疗胃炎(包括慢性胃炎、萎缩性胃炎、药物性胃炎、胆汁反流性胃炎等)

试验发现,口服谓葆猴头菌提取物颗粒能够显著地改善慢性萎缩性胃炎患者的胃镜检查结果和病理转归,其胃黏膜组织的慢性炎症、活动性炎症、萎缩及肠化生的组织学发生了明显变化,病变程度均较治疗前明显减轻,且长期应用安全性更好,未发现药物不良反应,且其效果优于经典胃黏膜保护剂枸橼酸铋钾。究其原因,可能是因为猴头菌提取物颗粒可以通过多条途径保护胃黏膜,而枸橼酸铋钾的作用方式则比较单一。

关于猴头菌提取物颗粒对胃炎的防治机理,实验证明谓葆能够调整大鼠胃组织及血清氧自由基与抗氧化酶系统的平衡,对抗自由基的损伤作用,抑制脂质过氧化物反应,使胃黏膜得到保护并使病变逐渐修复,从而阻止 CAG 的发生。也有研究指出,谓葆治疗胃炎和胃溃疡是从减少攻击因子和增强防御因子两方面进行干预,通过多种途径而发挥的综合作用。

2. 消化道溃疡的治疗(胃溃疡、十二指肠溃疡、溃疡性结肠炎等)

对于 GU 胃溃疡、DU 十二指肠溃疡、PU 消化性溃疡的治疗，中华医学会消化分会推荐的“三联法”（即奥美拉唑、羟氨苄青霉素、克拉霉素）或者“四联法”三联疗法（即三联法加铋剂），联合使用谓葆猴头菌提取物颗粒，疗效非常明显，且以四联法联用谓葆疗效更好，已为大量的临床应用所证明。

3. 功能消化不良的综合治疗

临床上，采用谓葆及胃肠动力药治疗功能性消化不良（FD）取得了良好的效果。认为谓葆对肠道运动功能有正向调节作用，同时对胃黏膜有保护作用。

4. 抗氧化、抗衰老作用的研究与应用

研究发现，猴头菌多糖可有效防护 D-半乳糖诱导的小鼠衰老，其机理可能是通过提高机体 SOD 和 GSH-Px 活性，减少脑中 MAO（单胺氧化酶）含量，促进机体自由基快速消除，从而减轻活性自由基的机体过氧化损伤而起到延缓衰老的作用。

研究还发现，猴头菌多糖可能具改善衰老小鼠脑中衰老相关酶的活性。使衰老小鼠 MAO 水平下降、Na⁺-K⁺-ATP 酶水平回升，可提高小鼠体内 SOD 活性，并能有效改善 GSH-Px 活性水平，有利增强机体清除自由基的能力。总体上表明，猴头菌多糖可降低衰老小鼠的过氧化脂质水平，且以脑中降低水平更为显著。

猴头菌提取物还可以增强实验动物的记忆力。

5. 治疗药物不良反应

猴头菌提取物颗粒能够明显减小阿奇霉素、红霉素引起的肠胃不适、呕吐等不良反应。

总之，通过以上对比、分析和研究发现，猴头菌不仅营养丰富、美味可口，而且富含大量生物活性物质，是开发药品、保健食品的理想的优质原料。

猴头菌提取物颗粒采用现代生物技术经三级液态深层发酵获得猴头菌菌丝发酵液，经提取分离纯化目标成分精制而成，剂型为颗粒剂，

是传统猴头菌药的更新换代产品，属新一代猴头菌生化制剂，标志成分为多糖、多肽及非蛋白质氨基酸。功能主治进一步扩大，用于慢性胃炎、消化性胃及十二指肠溃疡、结肠炎以及消化不良等治疗的临床效果良好，受到广大患者和医生的广泛好评。

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized Chinese characters, likely '冯五金' (Feng Wujin).

2018年6月

作者简介：冯五金 教授 博士生导师 山西省中医院副院长、著名中医消化科专家、享受国务院特殊津贴专家