

猴头菌及其菌丝提取物的药理与临床研究进展

翁润翌, 朱平

(中国医学科学院, 北京协和医学院药物研究所, 卫生部天然药物生物合成重点实验室, 北京 100050)

猴头菌或称猴头菇 *Hericium erinaceus* (Bull.) Pers 是一种药食两用菌, 性平、味甘, 能利五脏、助消化、滋补和抗癌^[1]。药理和临床研究表明, 猴头菌对慢性胃炎、消化不良、胃溃疡等多种消化系统疾病有较好疗效, 同时, 还具免疫调节、抗肿瘤、降血糖、降血脂以及保护神经的功能。猴头菌的主要活性成份有多糖、多肽、糖肽等物质。本文以万方数据医药信息系统、维普信息资源系统和美国 Medline 等数据库检索资料为基础, 综述了自 2000 年以来有关猴头菌及其菌丝提取物的药理与临床研究进展。

1 药理作用

1.1 对消化系统的作用

文献^[2]观察了猴头菌提取物颗粒治疗慢性萎缩性胃炎 (CAG) 的临床疗效, 治疗 6 个月复查, 临床总有效率为 93.8%, 治疗中未发现不良反应, 服药后血细胞、肝肾功能无异常。应用猴头菌提取物颗粒治疗慢性萎缩性胃炎也取得了类似的临床试验结果^[3]。对猴头菌提取物颗粒 (商品名: 谓葆, 山西康欣药业有限公司生产) 治疗重度慢性溃疡性结肠炎的疗效进行评估, 治疗组和对照组各 30 例, 治疗组口服强的松、柳氮磺胺吡啶 (SASP)、谓葆于饭前 30min 温水冲服; 对照组口服强的松、SASP。3 个月为 1 疗程, 分别从症状和内窥镜下对两组治疗效果进行比较, 治疗组均明显优于对照组 ($P < 0.05$)^[4]。文献^[5]观察了猴头菌提取物颗粒 (谓葆) 预防胃、十二指肠溃疡复发的临床疗效, 将 80 例住院和门诊溃疡痊愈患者随机均分为猴头菌提取物颗粒治疗组和法莫替丁组, 分别口服提取物颗粒和法莫替丁, 每月服

用 7d, 定期随访, 持续 6 个月。结果表明, 长期口服猴头菌提取物颗粒和法莫替丁均能显著降低溃疡的复发, 治疗组胃、十二指肠溃疡复发率 7.5%, 与法莫替丁组 (12.5%) 的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。将 300 例消化性溃疡患者随机分为治疗组 (猴头菌颗粒与质子泵抑制剂潘托拉唑联合用药) 和对照组 (单用潘托拉唑)。结果表明, 联合用药组治愈率 89%, 总有效率 99%; 对照组治愈率 77%, 总有效率 91%, 两组治愈率、总有效率比较差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。联合用药组在缓解腹痛、腹胀等症状方面也显著优于对照组^[6], 采用猴头菌颗粒、胶体果胶铋、羟氨苄青霉素和克拉霉素四联合用药治疗消化性溃疡 51 例; 对照组采用奥美拉唑、羟氨苄青霉素和克拉霉素三联联合用药治疗消化性溃疡 50 例。结果显示, 治疗组对消化性溃疡的治愈率为 96.1%、对照组为 92.0%; 治疗组对幽门螺杆菌 (Hp) 的根除率为 96.1%, 对照组为 92.0%, 两组都有效, 两组间差异无显著性 ($P > 0.05$)^[7]。对 29 例儿童腹痛患者给予谓葆猴头菌颗粒治疗, tid, 每次 3g, 疗程 4 周, 并以硫糖铝片治疗 29 例作为对照, 比较其疗效。谓葆猴头菌颗粒治疗儿童腹痛的疗效肯定, 治愈 17 例、显效 11 例、无效 1 例; 对照组治愈 9 例, 显效 12 例、无效 8 例, 两组比较 $P < 0.01$ ^[8]。选择确诊的慢性胃炎及消化性溃疡的患者 60 例, 分别采用猴头菌片和养胃冲剂治疗 60d, 猴头菌片对慢性胃炎和消化性溃疡总体疗效的有效率达 87.5%, 对慢性胃炎和消化性溃疡的总有效率分别为 88.89%、84.62%^[9]。有研究认为, 猴头菌对胃肠道系统疾病治疗的作用机理是猴头菌中所含的氨基酸和多糖成份对胃黏膜上皮的

再生和修复起重要作用,还能增强胃黏膜屏障机能^[10]。

1.2 抗肿瘤、抗突变及免疫增强作用

给予猴菇多糖治疗胃癌癌前病变患者,其中,慢性萎缩性胃炎(CAG)伴肠上皮化生(M)患者20例、CAG伴异型增生(DYS)患者20例。疗程6个后,20例CAG伴M组中12例肠上皮化生消失,20例CAG伴DYS组中8例异型增生消失;Bcl-2表达量(荧光指数FI)减少,治疗前后FI阳性率有显著差异($P < 0.05$),说明猴菇多糖对胃癌癌前病变有较好的临床疗效^[11]。通过Ames试验发现,猴头菌子实体、菌丝体的醇提物和水提物均有显著的抗突变活性。同时,加热后其抗突变活性大大降低,推测其抗突变物质对热敏感^[12]。从猴头菌液体培养物中提取的多糖具有抗肿瘤和免疫增强活性,用摇瓶发酵培养猴头菌和假猴头菌 *Hericium laciniatum*, 分别得到分子量大于105kDa的多糖,其中,猴头菌多糖主要由葡萄糖组成,而假猴头菌多糖主要由半乳糖组成,两种多糖均有抗ICR小鼠肺转移肿瘤和免疫增强活性($P < 0.05$)。前者的活性优于后者,两种多糖均可增加T细胞和巨嗜细胞的数量^[13]。文献^[14]选择猴头菇、香菇、茯苓3种真菌的多糖,配以葡萄籽多酚和甘草酸,制成复合多糖,研究复合真菌多糖对小鼠S180肉瘤的抑制作用和对荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞活性的影响。结果表明:复合多糖荷瘤组和香菇多糖荷瘤组的瘤重、瘤体比与荷瘤模型组相比均显示出瘤重减轻、瘤体比减小等明显的抑制作用,而复合多糖组的抑瘤率明显大于香菇多糖组($P < 0.05$)。提示复合真菌多糖是通过提高免疫功能抑制肿瘤细胞生长的。此外,文献^[15]曾研究了猴头菌多糖的分离纯化及活性,得到的精品多糖可明显增强细胞因子IL-2的生物活性。

1.3 对糖脂代谢紊乱的影响

文献^[16]以常规降糖药物格列本脲为阳性对照,比较猴头菌丝多糖各剂量与格列本脲的

降血糖效果。结果表明,猴头菌丝多糖对四氧嘧啶型高血糖模型小鼠具有降血糖作用,效果优于格列本脲,且对糖尿病小鼠的胰腺具有一定的保护作用。文献^[17]从液体培养的猴头菌培养物中得到分子量在40kDa以下的胞外生物聚合物(总糖占91.2%、蛋白占8.8%),研究了该聚合物对高脂血症大鼠血脂的影响,发现其具有降血脂活性且降脂效果具有量效关系。在剂量为200mg/kg时能显著降低血浆中总胆固醇(32.9%)、LDL胆固醇(45.4%)、甘油三酯(34.3%)和磷脂(18.9%)、动脉硬化指数(58.7%)及肝脏HMG-CoA还原酶活性(20.2%)。与对照相比,该生物聚合物增加了血浆HDL胆固醇水平。

1.4 对神经系统的作用

包裹神经轴突的髓鞘具有支持、保护、滋养和绝缘等功能,髓鞘结构损伤将导致神经系统严重疾病。文献^[18]研究了猴头菌提取物对培养的小脑细胞和髓鞘形成的影响,结果显示,猴头菌提取物可使髓鞘形成比对照提前且效率提高,但未观察到不良反应,说明猴头菌提取物可促进培养的小脑细胞正常发育并可调节髓鞘发生过程。神经营养因子对于神经元正常功能的发挥是必不可少的。神经营养因子样物质或其诱导剂有望被应用于治疗神经退行性疾病,如Alzheimer's病。文献^[19]研究了猴头菇、白灵菇 *Pleurotus eryngii*、灰树花 *Grifola frondosa*和巴西蘑菇 *Agaricus blazei*的乙醇提取物对人星形细胞瘤1321N1细胞株神经生长因子(NGF)基因表达的影响,4种蘑菇提取物中只有猴头菇提取物能以剂量依赖方式促进NGF mRNA表达并能增强1321N1细胞分泌NGF蛋白。另外,用ddY小鼠进行体内试验也得到类似结果。研究还提示,猴头菌含有的活性化合物通过活化JNK途径刺激NGF合成,而这些化合物并非以前报道的猴头菇素(hericenones)。文献^[20]采用基于修订的长谷川痴呆量表(HDS-R)的认知功能评分,用双

盲、平行试验方法研究了口服猴头菌片对50~80岁、轻度认知障碍的日本患者的疗效。经过2周的预试验,30位受试者被平均分成两组,实验组口服猴头菌片, tid, 每天4片, 疗程16周, 对照组口服安慰剂。试验结束再观察4周。与对照组比较, 在第8、12、16周时, 猴头菌组的认知功能评分显著增加, 提示猴头菌在改善轻度认知障碍方面有效。但在停药后的第4周猴头菌组的认知评分则比以前明显下降。

2 讨论

猴头菌及其菌丝提取成分具有多种生物活性, 包括保护胃肠黏膜和促进黏膜修复与再生、抗肿瘤、抗突变、增强免疫、保护神经系统及促进认知功能、调节糖脂代谢紊乱等。其活性成分包括猴头菌多糖、糖蛋白以及其它小分子化合物等。猴头菌制剂在临床上已被广泛用于治疗胃肠道消化系统的疾病, 在治疗胃癌癌前病变和作为治疗肿瘤辅助用药方面也有较好的疗效。在治疗神经系统疾病(如 Alzheimer's 病、认知功能障碍)和糖脂代谢紊乱疾病(如高脂血症、糖尿病)等方面也有潜在的应用前景。

参考文献

- [1] 刘波.中国药用真菌[M].第二版.太原:山西人民出版社,1978,76-77.
- [2] 许宏吉,陈满咚.猴头菌提取物颗粒治疗慢性萎缩性胃炎 32 例 [J]. 临床和实验医学杂志,2008,7(3):135
- [3] 刘重阳,陈东风,王军,等.猴头菌提取物颗粒治疗慢性萎缩性胃炎 30 例 [J]. 中国临床保健杂志,2007,10 (3):290-291
- [4] 周中银,靖泽友.猴头菌提取物颗粒治疗重度慢性溃疡性结肠炎临床探讨 [J]. 临床消化病杂志,2007, 19(6):376-378
- [5] 江必武,吴玉芳,李桂珍,等.猴头菌提取物颗粒预防胃、十二指肠溃疡复发的临床疗效观察[J].中国基层医药,2007,14(4):656-657
- [6] 刘少俊,唐五良.猴头菌颗粒联合潘托拉唑治疗消化性溃疡 150 例临床观察 [J].临床消化病杂志,2007,19(5):317-318
- [7] 吴达荣,吴振强,童志勇.猴头菌颗粒、胶体果胶铋、羟氨苄青霉素、克拉霉素联合治疗消化性溃疡的临床研究 [J].现代医药卫生,2005,21(8):908-909
- [8] 丘碧芬,马启玲.谓葆治疗儿童腹痛的疗效观察[J].临床消化病杂志,2006,18(5):306-307
- [9] 潘超雄,陈立军,许燕云.猴头菌片治疗慢性胃炎及消化性溃疡的临床疗效观察 [J].海南医学院学报,2004,10(4):260-261
- [10] 樊伟伟,黄惠华.猴头菇多糖研究进展[J].食品科学,2008,29(1):355-358
- [11] 高泽立,安淑华,吴敏生,等.猴头菇多糖对胃癌癌前病变的逆转治疗研究 [J].中成药,2000,22(8):555-558
- [12] Wang J, Hu SH, Lee WL, et al. Antimutagenicity of extracts of *Hericium erinaceus* [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2001, 17(5):230-238
- [13] Wang JC, Hu SH, Su CH, et al. Antitumor and immune-enhancing activities of polysaccharide from culture broth of *Hericium spp.* [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2001, 17(9):461-467
- [14] 唐省三,朱晓琴.复合真菌多糖的抗肿瘤及免疫增强作用初探 [J]. 基础医学与临床,2004,24(5):599-600
- [15] 崔玉海.猴头菌多糖的分离纯化及活性探讨[J].黑龙江医药科学,2004,27(4):18-19
- [16] 杜志强,任大明,葛超,等.猴头菌丝多糖降血糖作用研究[J].生物技术,2006,16(6):40-41
- [17] Yang BK, Park JB, Song CH. Hypolipidemic effect of an Exobio-polymer produced from a submerged mycelia culture of *Hericium erinaceus* [J]. Bio Sci Biotechnol Biochem, 2003, 67(6):1292-1298
- [18] Kolotushkina EV, Moldavan MG, Voronin KY, et al. The influence of *Hericium erinaceus* extract on myelination process *in vitro* [J]. Fiziol Zh, 2003, 49(1):38-45
- [19] Mori K, Obara Y, Hirota M, et al. Nerve growth factor-inducing activity of *Hericium erinaceus* in 1321N1 human astrocytoma cells [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31 (9):1727-1732
- [20] Mori K, Inatomi S, Ouchi K, et al. Improving effects of the mushroom Yama bushi take (*Hericium erinaceus*) on mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled clinical trial [J]. Phytother Res, 2009, 23(3): 367-372

