

桑黃固體栽培及其生物 活性物質在保健食品的 應用潛力

撰文/陳啟楨

前言

在傳統的藥用真菌中，菇類的靈芝、冬蟲夏草、茯苓、桑黃等已被使用數百年以上，唯一些具有生理活性的新興食藥用菇則在最近數十年間才逐漸被研究與開發，桑黃便是其中一例。

桑黃 (*Phellinus linteus*) 在明代李時珍的「本草綱目」即有記載，性寒，味微苦，能利五臟，宣腸氣，排毒氣，壓丹石，人熱發，止血等，在中國有長久的使用歷史。在日本民間使用上則有止血、治腹痛、利尿、健胃、止瀉等功能，據日本調查報導，長崎縣的居民大多長壽，除了環境外，其飲食種類是很重要的因素，其中桑黃便是家庭常用的藥方。近代的科學研究，桑黃的熱水抽出物具有抑制老鼠 Sacroma 180 腫瘤細胞及一般抗腫瘤 (antitumor) 的功能、治婦女月經不順 (amenorrhoea)、提高免疫機能及強化 T 細胞能力，另癌症患者經化療後食用桑黃熱水抽出物具有相乘的功效，且長期服用並不會有任何副作用及毒性產生，這些證據顯示「桑黃」確實具有開發潛力。

根據國內外研究報告及相關文獻指出，食藥用菇類最吸引人的地方在其具有機能性成分如多醣體、類三萜化合物、腺苷、鎳化合物與有機硒，因

此具有抗癌、降血壓、降血糖、降膽固醇和提高免疫力等療效。自從 Kubota 等人於 1982 年首次從赤芝子實體中分離得到三萜類化合物以來，日本和我國均積極從事此一方面的研究，到目前為止已經先後從赤芝子實體和孢子中分離鑑定得一百種以上的三萜類化學成分。三萜類化合物是靈芝的主要化學成分之一，從靈芝分離得的三萜類中，靈芝酸 ganoderic acid R, T-Z 在體外細胞試驗中有抑制肝癌細胞增殖的作用，和多醣體同樣扮演著抗腫瘤活性調節之重要角色。另外，高血壓的患者往往因為血壓過高，導致腦血管破裂而中風，Morigiwa 等人 (1986) 由靈芝的子實體提取了十種三萜類，發現靈芝酸 (ganoderic acids) 能有效地抑制血管收縮素轉化酶 (Angiotensin Converting Enzyme, ACE) 的活性，進而降低血壓。

日韓的研究成果

日、韓等國的研究結果顯示，從桑黃分離出來的多醣體，能顯著刺激細胞產生免疫反應；桑黃的正丁醇萃取物還能透過第一型血基質氧化酶 (heme oxygenase-1, HO-1)，抑制脂多醣 (lipopolysaccharide, LPS) 刺激巨噬細胞，具有抗發炎作用。金姆 (Kim) 等人在 2004 年所做的實驗則顯

示，第一次甲醇萃取液加上正丁醇萃取液，有助於抑制實驗老鼠的血管增生 (angiogenic)，還有止痛、調節體液、刺激免疫反應等作用。同一年，賀爾 (Hur) 等人也提出，韓國種的桑黃子實體經過第一次甲醇萃取後，再經由氯仿、正丁醇和純水三種溶劑萃取，結果顯示正丁醇萃取層能抑制金黃色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 生長。日本研究者所做的動物實驗則顯示，天然桑黃還可降低血糖值，未來將研究其在預防及改善糖尿病方面的可能性。其他研究還包括桑黃在預防胃痛及防治癌症方面的可能性。

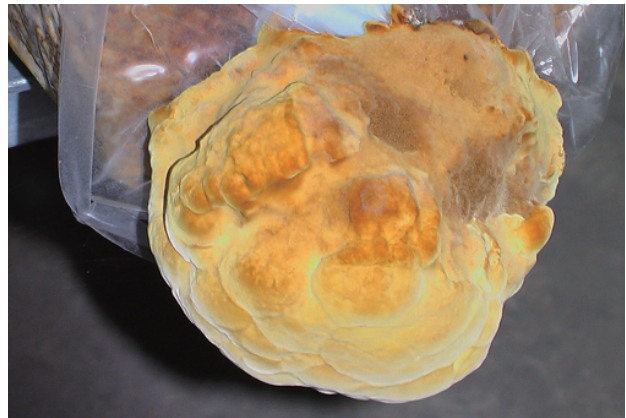
歸納起來，各國研究者在最近幾年所發現或證實的桑黃藥理活性有以下八項：

1. 增強免疫力

桑黃可活化免疫系統、強化細胞活性，尤其是經由體液及細胞免疫來抑制腫瘤生長。金姆 (Kim) 等人在 2003 年的實驗報告顯示，桑黃萃取物可以活化腹腔巨噬細胞，促進其分泌一氧化氮 (NO) 分子，以毒殺對一氧化氮敏感的 B16 黑色素細胞。隔年的實驗則發現，桑黃萃取物能經由 TLR-2 及 TLR-4 路徑，使樹狀細胞 (dendritic cell) 趨於成熟，進一步誘導 Th1 細胞分化，產生大量的細胞激素 (IL-1、IL-2) 與干擾素 (IFN-gamma)，達到抑制 MCA-102 肉瘤細胞生長的效果。因此認為桑黃萃取液可當作免疫活性物質 (biological response modifier, BRM)，應用成熟的樹狀細胞合併治療癌症，來提高其辨識與攻擊癌細胞的能力。

2. 抗腫瘤活性

桑黃的抗腫瘤活性包括抑制癌細胞增生、誘導癌細胞走向凋亡 (apoptosis) 之途，同時抑制其轉移，降低化療的副作用等。這方面的研究包括楊 (Yung) 等人在 2004 年發現，桑黃有抑制人類神經母細胞瘤增生，及藉由調節促進細胞凋亡的蛋白質 Bax 和 Caspase-3 蛋白酶活性，以誘導腫瘤細胞走向凋亡。同年賴 (Li) 等人也發現，桑黃會誘導人



人工栽培桑黃

類大腸癌 (SW480) 細胞凋亡。陳 (Chen) 等人則於 2006 年探討桑黃萃取物如何有效改善人類口腔癌 (human epidermoid KB cells)，結果發現確實可以抑制人類口腔上皮細胞癌的癌細胞增生，同時誘導細胞凋亡。

很多人都知道，罹患癌症之後最怕的就是轉移，但腫瘤轉移也不是說轉就轉，還要經歷過一段相當複雜的過程，包括侵入 (invasion)、轉移與血管新生等數個步驟。研究者嘗試將黑色素瘤細胞 (B16F10) 植入老鼠體內，造成肺轉移，再給予桑黃萃取物，結果韓 (Han) 等人早在 1999 年就發現確實有抑制其惡化的作用。此後許多科學家都實驗證明類似的作用，例如 2001 年林姆 (Lim) 等人發現，桑黃能抑制黑色素瘤細胞侵入細胞外基質，同時抑制基質金屬蛋白酶 MMP-2、MMP-9 mRNA 的表現。2006 年韓等人再度證明，桑黃可以抑制黑色素瘤細胞侵入、黏附在細胞外基質 (extracellular matrix, ECM) 上。2007 年歐諾 (Ohno) 等人再度證實桑黃在抑制腫瘤侵入與轉移方面確實有其效用。

腫瘤惡化的機轉之一，就是癌細胞會促進血管新生，以便從其他組織、器官吸取營養以壯大自己。2003 年宋 (Song) 等人發表研究報告指出，他們利用絨毛尿囊膜分析 (chorioallantoic membrane assay, CAM)，發現桑黃子實體的 70% 乙醇萃取物具有抗

血管新生的活性，並具有劑量效應，也就是說桑黃能抑制腫瘤血管新生作用，因而防治其惡化。

現在已有愈來愈多的醫學研究者發現，癌症患者往往不是因為癌症惡化過世，而係死於化學藥物的副作用。2006年古歐 (Guo) 等人研究桑黃合併化療藥物一起使用的效用，結果證實桑黃有助於降低抗癌藥物的副作用，還能抑制人類及老鼠肺癌細胞增生，誘導癌細胞凋亡。即使以低劑量桑黃萃取物與 Doxorubicin (化療藥物) 合併使用，一樣可促使肺癌細胞凋亡。2006年柯林斯 (Collins) 等人以低劑量桑黃合併 Doxorubicin 一起使用，發現亦可活化 Caspase-3，進一步誘使前列腺癌細胞凋亡。

3. 抗菌作用

2004年賀 (Hur) 等人以浸提法提取桑黃子實體，得到甲醇、氯仿、正丁醇和水的萃取物，再分別以 0.06%、0.08%、0.16% 及 0.26% (w/w) 的濃度，測試其對具有甲氧基抗性的金黃色葡萄球菌之最低抑菌濃度 (minimal inhibitory concentration, MIC)。結果顯示，正丁醇萃取物抑制金黃色葡萄球菌的效果最好 (MIC:63-125 $\mu\text{g/ml}$)，並證實桑黃具有抗菌作用。

4. 抗發炎

2006年金姆 (Kim) 等人發現，利用脂多醣 (LPS) 刺激巨噬細胞所引起的發炎反應，給予桑黃正丁醇萃取物之後具有抑制發炎作用，而且具有劑量效應，亦即桑黃的正丁醇萃取物具有抗發炎作用，而且劑量增加時效果愈明顯。

5. 抗氧化

2003年宋 (Song) 等人實驗發現，以 70% 乙醇萃取桑黃子實體，其萃取物可抑制脂質過氧化 (lipid peroxidation, LPO)，還有清除自由基 DPPH(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) 的作用。

6. 調節血糖

近年來的研究發現，桑黃多醣體能刺激細胞激素 IL-1，促進胰島素分泌，從而降低或調整血糖濃

度，證實多醣體有助於糖尿病患者血糖穩定，預防惡化。

7. 具有保肝作用

2004年金姆 (Kim) 等人報告指出，桑黃萃取物可保護大鼠肝細胞因半乳糖胺 (galactosamine) 或過氧化氫 (H_2O_2) 所造成的損傷，顯示對肝臟具有保護作用。

8. 防治胃潰瘍

2006年李 (Lee) 等人實驗發現，桑黃對酒精所引起的胃潰瘍具有保護作用。

桑黃為抗癌新寶

現代人由於生活壓力大、工作緊張以及飲食不均衡、缺乏運動等因素，普遍都有免疫力降低現象，尤其年齡增加之後，這種情況更形嚴重。一旦免疫力不足又受到病毒或細菌感染，就很容易誘發疾病，嚴重者甚至引起細胞惡化、浸潤，成為人人聞之色變的癌症。就目前而言，除非早期發現、早做治療，否則多數癌症的預後都不佳；因此世界醫壇紛紛從自然食品中著手，希望發現有助於抑制癌細胞發展的良方，以達到治療癌症或改善患者健康的目的。經由學者專家的多年研究，發現食藥用菇蕈類可以有效提升免疫力，近年來更從不斷的實驗中證明桑黃具有良好的抗腫瘤活性，尤其是誘導癌細胞凋亡 (apoptosis) 的特性更受到醫藥界的高度重視。比較特別的是，桑黃不僅可以萃取出有效成分、作為醫藥之用，還能製成保健營養品供日常食用，達到增強免疫力、預防癌症的目的，這也是未來生技產業的利基所在。

台灣的研究成果可作為開發保健食品依據

桑黃菌種的種類很多，經過生物活性分析，包括抗生物活性、抗氧化活性及抗腫瘤細胞活性等，已經可以篩選出具有較高活性的菌株，例如 *Phellinus linteus* CCJ6989 及 *Phellinus* sp. CCJ24549 二者都很不錯；尤其是 *Phellinus linteus* PL6989 具



野生桑黃

有相當好的抗生物活性，而 *Phellinus* sp. PL24549 則在抗氧化及抗癌細胞發展方面表現突出。

實驗結果顯示，菌種的基源不同，效能亦不一樣，藥理上的運用當然也各有特色。而這些實驗對台灣未來發展與推廣桑黃具有指標性作用，同時這些研究資料與文獻可作為醫療與生技的應用依據，更有利於保健食品的製造與推廣，若能將桑黃大眾化、量化，亦即大量生產、普及於社會大眾，對民眾的保健養生應該大有助益。桑黃的未來發展潛力無窮，值得產業界多加努力。

（一）桑黃抗癌的作用機轉

根據現代學者的研究，大多數的多孔菌科真菌 (Polyporacea) 多有緩解消化系統癌症、前列腺癌及肺癌等多種癌症的效果，桑黃亦為其中之一。

過去的研究多認為桑黃具有活化免疫細胞活性，能增強免疫作用、抑制腫瘤細胞生長及轉移。但作者所領導的研究小組首次進行桑黃的抗癌實驗，首先將人工栽培的桑黃 (*Phellinus linteus* CCJ PL-101) 菌絲體，以不同的萃取方法 (包括熱水、乙醇、甲醇、乙醇/水、甲醇/水)，利用 MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyl

Tetrazolium Bromide) 等方法測試，再檢測其抑制癌細胞生長的情形，結果發現確實具有抑制癌細胞增殖作用。

1. 桑黃乙醇粗萃物(PLEE)抗癌實驗

由於歷史典籍曾經記載，桑黃可治療呼吸及消化系統等疾病，因此實驗所用的癌細胞株，即選擇人類大腸癌細胞 (SW480)、人類胃癌細胞 (AGS)、人類肺癌細胞 (A549) 及人類乳癌細胞 (MCF-7) 五種，並以中國倉鼠的卵巢細胞 (CHO-K1) 做為正常細胞毒性的比較。

實驗結果顯示，人工栽培的桑黃乙醇粗萃物 (PLEE) 具有以下五種效果：

(1) 選擇性抑制癌細胞

藉由體外細胞毒性初步的條件篩選，以研究台灣固體栽培的桑黃是否同樣具有高抗癌效果。實驗結果顯示，桑黃乙醇粗萃物 (PLEE) 對人類大腸癌細胞、人類胃癌細胞、人類肺癌細胞，均具有劑量遞增性抑制效果。但在相同劑量下，桑黃乙醇粗萃物比較無法抑制人類乳癌細胞生長，顯示桑黃乙醇粗萃物對於癌細胞的抑制效果是有選擇性。

(2) 合併化療藥物可增加20%效果

合併使用桑黃乙醇粗萃物與化療藥物 Doxorubicin，結果發現桑黃乙醇粗萃物可以強化抗癌藥物的效果達 20%；進一步做細胞凋亡分析，亦發現可以在四十八小時內，誘導人類大腸癌細胞 (SW480) 走向細胞凋亡 (apoptosis) 之途，同時提升 Doxorubicin 的治療效果，間接減少藥物的副作用。

(3) 降低MMP-9及MMP-2活性，減少基因轉錄作用

研究證實，腫瘤是否轉移與基質金屬蛋白酶 (MMPs) 水解基底膜、細胞外基質及細胞移動能力，還有腫瘤周圍的血管新生有關。其中尤以 MMP-2 及 MMP-9 與癌細胞惡化、腫瘤轉移的關係最為密切。實驗顯示，當桑黃乙醇粗萃物劑量在 500 $\mu\text{g/ml}$ 以下時，可以明顯降低 MMP-9 及 MMP-2 達 47.3% 及 24.2% 的活性。進一步利用反轉錄聚合酶

連鎖反應 (RT-PCR) 測試，亦證實桑黃乙醇粗萃物可以抑制 MMP-9 及 MMP-2 的基因表現。

(4) 抑制癌細胞移行

在腫瘤移行能力方面，實驗結果顯示，桑黃乙醇粗萃物可抑制人類大腸癌細胞 (SW480)、人類肺癌細胞 (A549) 等的細胞移行能力，而且具有劑量遞增的相關性。當桑黃乙醇粗萃物在 500 $\mu\text{g/ml}$ 劑量時，對人類大腸癌細胞及人類肺癌細胞的移動抑制率，分別為 41.5% 及 62%。

比較以上兩者就可以發現，桑黃乙醇粗萃物在抑制人類肺癌細胞的細胞移行能力之效果，比對人類大腸癌細胞顯著。

(5) 抑止血管新生作用

由於腫瘤必須先有新生血管才能順利轉移，因此我們利用半活體雞胚胎絨毛膜進行血管新生試驗，結果在桑黃乙醇粗萃物 250 $\mu\text{g/ml}$ 的劑量時，觀察到有明顯抑制雞胚胎血管新生的作用。

歸納以上的實驗結果，證實本實驗與各國對桑黃的研究資料、文獻有一致性，證明台灣固體栽培桑黃 (桑黃乙醇粗萃物) 同樣有抑制癌細胞增生、誘導細胞凋亡、加強化療藥物效用，以及抑制癌細胞轉移等方面明顯效果。

最近幾年，投入桑黃抗腫瘤、調節免疫等研究的專家學者愈來愈多，成果也愈來愈豐碩。例如透過絨毛連囊膜分析 (chorioallantoic membrane assay, CAM) 發現，桑黃的乙醇萃取物具有抗血管新生的活性，而且具有劑量效應。

(二) 桑黃合併化療藥物的體外細胞毒性

以細胞毒殺型 (cytotoxic therapy) 化學藥劑治療癌症的作用機轉，主要在於干擾細胞週期，影響 DNA、RNA 及蛋白質合成，以達到抑制腫瘤細胞增殖的目的。目前臨床上通常組合兩種以上的抗癌藥劑，以提高藥效。但由於大部分的藥物都缺乏選擇性，無法像標靶藥物一樣直接命中目標；化療藥物有點像戰場上的「堅壁清野」做法一樣，不僅殺死

癌細胞，也會殺滅正常細胞，大大影響身體健康與生命品質。因此目前的研究方向多從天然植物中找尋新的抗癌成分，或者將天然成分加在化療藥物中合併使用，以降低其副作用，桑黃萃取物就是其中之一。

2006 年《英國癌症期刊 (British Journal of Cancer)》醫學期刊發表美國波士頓大學的一項研究報告，證實桑黃有助於緩解多種癌症。波士頓大學醫學院的華裔科學家陳昌炎經過多年研究後發現，將桑樹桑黃的抽取物加進一種名為 Doxorubicin 的化療藥物 (主要用於治療多種癌症) 當中，證實可以減少化療藥物的劑量，而發揮同樣的治療效果。顯示只要以較少量藥物加桑黃混合物即可殺死癌細胞，但因化療藥物的劑量不大，故能大大減輕其對身體所造成的傷害。

此研究主要是針對前列腺癌進行研究，為了避免化療藥物掩蓋了桑黃的效用，因此從小量開始進行。結果發現其效果相當於不含桑黃的大劑量抗癌藥，而且能有效殺死癌細胞而不會傷及正常細胞，毒性也較低。然而，目前的研究顯示，桑黃萃取物對前列腺癌病人體內的癌細胞活動有一定影響，但其作用機轉與抗癌過程還有待深入了解。

英國《鏡報 (The Mirror)》亦曾引述該癌症研究期刊上的論文，認為以桑黃萃取物搭配化療藥物治療癌症，發現病人體內的癌細胞凋亡數目確實比對照組 (未使用桑黃萃取物) 多。英國癌病研究組織研究員路易斯表示：「目前確實有證據顯示，將桑黃抽取物混合於個別治癌藥物中，可以減慢前列腺腫瘤的增長速度，但是否有長遠成效，仍有待驗證」。

本實驗室研究發現，桑黃乙醇粗萃物 (PLEE) 對增生中的癌細胞具有抑制效果，若與化療藥物 Doxorubicin 合併使用以瞭解對人類大腸癌細胞 (SW480) 的毒性。結果顯示，桑黃乙醇粗萃物在 250 $\mu\text{g/ml}$ 劑量下單獨給予，對人類大腸癌細胞的抑制效果為 40%，若合併不同濃度的 Doxorubicin 使用，則桑黃乙醇粗萃物有助於強化化學藥劑對人類大腸

癌細胞的毒殺作用，約可提升 20% 的效果，同時間接降低化學抗癌藥的使用劑量。由以上實驗結果推論，桑黃乙醇粗萃物應具有輔助、加強化療藥劑 Doxorubicin 的抗癌效用。

(三) 桑黃抑制腫瘤轉移效果

1. 酶譜分析試驗(Gelatin Zymography Assay)

基質金屬蛋白酶參與腫瘤進程中的數個步驟，主要包含侵入、轉移與血管新生作用。一般認為在早期轉移過程中，腫瘤細胞會促進基質金屬蛋白酶的活化與表現，其中又以 MMP-2 及 MMP-9 的促使腫瘤轉移作用最明顯。因此研究人員藉由觀察桑黃能否抑制基質金屬蛋白酶溶解細胞外基質 (ECM)，以利腫瘤細胞穿過基底層、離開原發部位，以瞭解桑黃是否能抑制 MMP-2 及 MMP-9 的活化與表現，進而了解桑黃是否能抑制腫瘤轉移。

由體外細胞分析可知，桑黃乙醇粗萃物對增生的癌細胞株具有良好的抑制效果，因此實驗時的桑黃乙醇粗萃物劑量，以體外細胞毒性濃度為基準，再以癌化後的人類纖維母細胞 (HT1080) 為對象進行實驗，結果發現，隨著桑黃乙醇粗萃物的劑量增加，有抑制 MMP-9 活性的作用，尤其是在桑黃乙醇粗萃物劑量較高時，其抑制效果更加明顯。尤其以桑黃乙醇粗萃物 250 及 500 $\mu\text{g/ml}$ ，對 MMP-9 活性有顯著的抑制效果，其抑制率分別為 19% 及 47.3%。統計上，桑黃乙醇粗萃物 250 $\mu\text{g/ml}$ 在抑制 MMP-9 活性方面具有顯著差異 ($p < 0.05$)；若將劑量提高到 500 $\mu\text{g/ml}$ ，則效果更加顯著 ($p < 0.001$)。

在 MMP-2 活性抑制部分，桑黃乙醇粗萃物 250 和 500 $\mu\text{g/ml}$ ，對 MMP-2 活性的抑制率分別為 11.65% 及 24.14%。可見桑黃乙醇粗萃物 500 $\mu\text{g/ml}$ 對 MMP-2 活性的抑制，在統計上具有非常顯著的差異 ($p < 0.001$)。從分析及定量結果亦發現，桑黃乙醇粗萃物在抑制 MMP-2 活性方面的效用較低，必需提高劑量才有較佳的抑制效果。

由以上的實驗結果推測，桑黃乙醇粗萃物具有

抑制 MMP-9 及 MMP-2 蛋白酶活性，因此對於抑制腫瘤的侵入及轉移應該有幫助。

2. MMP-2及MMP-9 mRNA 基因轉錄表現量試驗

透過酶譜分析試驗可知，桑黃乙醇粗萃物可以抑制 MMP-9 及 MMP-2 的蛋白質活性表現，因此進一步探討其在 MMP-9 及 MMP-2 的基因轉錄表現情形。研究時利用反轉錄連鎖反應 (RT-PCR) 來進行分析，結果顯示，桑黃乙醇粗萃物在 250 和 500 $\mu\text{g/ml}$ 時，對 MMP-9 mRNA 表現的抑制率分別為 37.43% 和 61.11%；而對 MMP-2 mRNA 表現的抑制率分別為 21.7% 和 30.93%，統計上具有顯著差異 ($p < 0.001$)。也就是說，桑黃乙醇粗萃物可以抑制 MMP-9 及 MMP-2 的基因表現，而且隨著劑量增加，對 MMP-9 及 MMP-2 mRNA 表現的抑制效果比較顯著。因而推論桑黃乙醇粗萃物可抑制 MMP-9 及 MMP-2 在基因轉錄時期的表現。

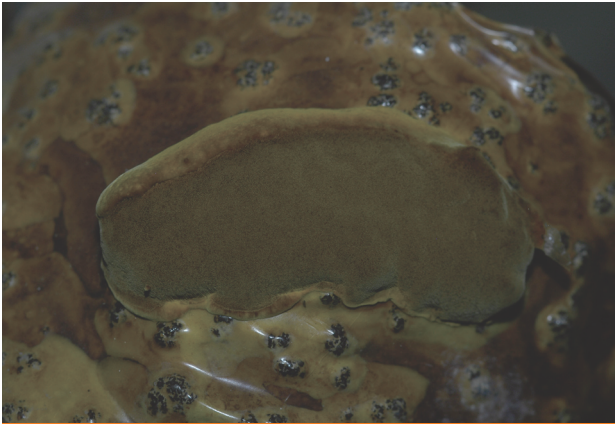
3. 離體傷痕癒合試驗 抑制腫瘤細胞移行

本研究以人類大腸癌細胞 (SW480) 及人類肺癌細胞 (A549)，來測試腫瘤的侵襲能力，包括細胞移動能力及對細胞外基質的分解能力，以評估桑黃乙醇粗萃物是否能抑制腫瘤細胞移行。亦即先以酶譜分析試驗，測試桑黃乙醇粗萃物對細胞外基質的分解能力，再以離體傷痕癒合試驗 (In Vitro Scratch Wound Assay)，測量細胞的移行能力。

桑黃乙醇粗萃物對人類大腸癌細胞、人類肺癌細胞的移行能力，較對照組有顯著的抑制作用。研究中也發現，桑黃乙醇粗萃物在抑制細胞移行能力，對人類肺癌細胞的效果比人類大腸癌細胞來得顯著。

(四) 桑黃抑制血管新生作用

我們知道，腫瘤必須依賴血管增生才能成長及轉移，因此若能抑制腫瘤周圍的血管新生，應可抑制其成長速度及轉移，達到治癌目標。因此，本研究藉著雞胚胎絨毛膜血管新生試驗，以探討桑黃乙醇粗萃物是否具有抑制血管新生的能力。



桑黃人工栽培照片(太空包)

實驗時選擇孵化九天的受精蛋，以桑黃乙醇粗萃物 250 及 500 $\mu\text{g/ml}$ 處理，四十八小時後剖開雞蛋，觀察其抑制血管新生的情形，證實桑黃乙醇粗萃物確實有抑制血管生成作用，尤其以 500 $\mu\text{g/ml}$ 劑量對血管生成的抑制效果最明顯。即使只用 250 $\mu\text{g/ml}$ 劑量，也可以明顯縮小雞胚胎血管的管徑。一旦劑量增加，如用到 500 $\mu\text{g/ml}$ ，則能明顯減少雞胚胎的血管分佈，同時縮小血管管徑，甚至出現血管萎縮的情形。由此推論，桑黃乙醇粗萃物可藉由抑制血管新生作用，因而防治腫瘤生長及轉移。

台灣桑黃固體栽培效率勝過韓國段木栽培

過去雖然早就知道桑黃具有強化免疫力、增強抗癌活性等效用，但因人工栽培極為不易，無法量產，只能完全依賴野生的天然桑黃，數量非常有限，甚至連做大規模實驗都顯得捉襟見肘，遑論供給大量的原料製成產品。一直到最近幾年，經過固體桑黃的栽培研究，結果發現以太空包也能栽培出品質極為優良的人工桑黃。而台灣的本土研究與實驗，證實人工栽培的桑黃一樣具有抗癌效用，只是基質不同，抑制癌細胞的效果也不一樣。因此在人工栽培過程中，除了研究桑黃最適合的生長環境之外，更重要的是篩選出具有較高抗癌活性的桑黃菌種菌株。

目前台灣已經成功培育出優質的的桑黃菌種，

而且經過抗生物活性、抗氧化活性及抗腫瘤細胞活性等分析，篩選出幾種優質的桑黃菌種菌株，如 *Phellinus linteus* CCJ6989 和 *Phellinus* sp. CCJ24549 等。這雖然是抗癌研究的一小步，對於未來桑黃的研發與量產則是跨出了一大步，而且開啟了生物科技學術研究與產銷合作的新局，以後的發展不可限量。

(一) 固體培養

菇類的人工栽培與開發利用主要分為兩個階段，第一階段為從菇類子實體中分離出新鮮的菌絲體；這是菇類生產是否成功的要素之一，為了確保所取得的菌絲體質量優良，必須在無菌的環境下作業，以減少污染。取得之後還要進行滅菌（第二階段），通常採用高溫進行培養基質的滅菌。固體培養的方法主要包括：太空包栽培、菌種瓶培養及段木栽培等。亦即以腐生的木質、木屑、土壤為培養基，或利用與其他菌類共生的原理，甚至寄生於富含蛋白質的蟲體上，使長出子實體。市面上大多數食用菇及靈芝等均採用此種栽培法。

(二) 固體栽培比液態的抗癌效果高

日本的菇類專家更於研究後指出，桑黃的固體培養菌絲體除了在抗癌效果上優於液體培養者之外，固體桑黃還具有很多抗老及抗氧化微量元素，此為其他菇菌類所不及。另外還有文獻指出，固體培養的菇類在提升免疫力方面的作用，也較液體培養為佳，而且具有藥理活性，但這部分還有待進一步探討。

固體培養的菇類還有另外一個好處，那就是種植一段時間、收成後，底下剩餘的碎屑層（例如太空廢包），還含有菇類生長時遺留下來的營養物質，可作為動物飼料的補充養分，用以餵食牛、羊等反芻動物，有助於動物成長。2004 年戈德尼茲 (Díaz-Godínez) 和桑傑茲 (Sánchez) 即發現，利用玉米屑種植菇類後，剩餘的底層物質若混在稻草中餵食綿羊，有助於增加綿羊體重，比只吃一般稻草者長得

更快。

此外，菇類的栽培底層也可作為種植蔬菜的肥料。研究者將菇類的栽培底層加在菜圃和溫室花房土壤中當肥料，證實有助於改善土壤結構，對現階段因為森林過度砍伐所造成的水土流失，或淨化環境污染有相當大的助益，十分符合環保科學。

中國大陸野生桑黃已經枯竭

中國大陸一直是菇菌類中藥材的主要生產與出口地區，桑黃也不例外。自從發現桑黃的抗癌功效之後，中國大陸即卯足力量收集並出口。由於土地大、原始森林多，因此產品以野生、天然者居多。根據資料顯示，中國大陸目前的桑黃產區集中分佈在黑龍江省東部、烏蘇里江與興凱湖之間，總計自 1999 年至 2001 年，二年間就出產了三十多噸；東北地區的長白山林區、哈爾濱與吉林市之間的老爺嶺，以及張廣才嶺都有少量出產。其次是西北地區的陝西與甘肅交界，以「子午嶺」自然保護區產量較多，總計從 2001 年到 2003 年 5 月，就出產了五十噸左右。另外，西南各省區亦出產少量的桑樹桑黃，但產量極少，難以形成商品。

由於外銷需求量大，價格高，因此中國大陸各地已出現掠奪性開採，以致子實體孢子無法大量形成，在缺乏有效管制之下，東北地區的野生桑黃資源已經難以恢復，西北地區也即將枯竭；人工栽培桑黃菌已經成為當務之急。但因為桑黃菌絲體的成長非常緩慢，很難進行人工培養或栽培。目前桑黃菌的人工栽培在大陸地區才剛起步，例如吉林省延吉市已與外商合作，培育桑黃菌出口至韓國，獲得可觀的經濟收益。但人工栽培的桑黃菌商品，目前尚無採收先例。

台灣開發桑黃產品潛力大

台灣也有野生的桑黃，然而天然桑黃很難取得，近年已發展人工栽培，對未來的桑黃量產與拓展有相當大助益，可望進一步研發具保健功效的生技食品，藉由縮短產程，在國際間占得一席之地。



日本野生桑黃子實體及其茶飲產品

台灣的健康食品市場相當龐大，每年約有新台幣 200 億元的商機。目前已有部分食品公司利用發酵工程技術進行靈芝、冬蟲夏草、巴西蘑菇、樟芝等菌株的大量生產，並製成膠囊型式的產品進行販售。

由於絕大多數的人相信食品營養比醫藥對個人健康更重要，多數消費者都認為改變飲食可以增進健康，這意味著保健食品的未來市場極為廣大。近幾年菇菌類健康食品競相崛起，靈芝及巴西蘑菇已相繼被美國證實具有療效，如今其他的菇菌類包括：舞菇、冬蟲夏草、雲芝等，也已經進入美國及歐美保健食品的市場。台灣雖然也是桑黃的生長區，但一般人對桑黃的認識並不深，研究文獻及資料尤其不足，因此並未受到應有的重視。現在由各國的研究資訊，加上近幾年台灣在桑黃的人工固體栽培上獲致成功，將來除可對生技暨保健食品市場提供貨源之外，亦可以供醫學研究，開發出新的生物藥劑，進一步開發為抗癌新藥。

AgBIO

陳啟楨 私立南台科技大學 生物科技系 教授

參考文獻

1. Chen, C. N. and Pan, S. M. (1996) *Assay of superoxide dismutase activity by combining electrophoresis and densitometry*. Bot. Bull. Acad. Sin. 37:107-110.
2. Chung, K. S., Kim, S. S., Kim, H. S., Kim, K. Y., Han, M. W. and Kim, K. H. (1993) *Effect of Kp, an antitumor protein-polysaccharide from mycelial culture of Phellinus linteus on the humoral immune response of tumor-bearing ICR mice to sheep red blood cells*. Arch. Pharm. Res. 16:336-338.
3. Hanssen, V. H-P. and Sch dler, M. (1982) *Pilz als volksmittel in der chinesischen medicine*. Deutsche Apoth. Zeit. 122:1844-1848.
4. Hong, N. D., Yoo, I. D., Yang, K. H., Lee, C. W. and Han, Y. J. (1999) *The inhibitory effect of polysaccharide isolated from Phellinus linteus on tumor growth and metastasis*. Immunopharmacology 41:157-164.
5. Ikekawa, T., Nakanishi, M., Uehara, N., et al. (1968) *Anti-tumor action of some basidiomycetes, especially Phellinus linteus*. Gann. 59:155-157.
6. Imazeki, R. and Hongo, T. (1989) *Colored illustrations of mushrooms of Japan Vol. II*. Japan: Hoikusha Publishing Co. Ltd., p.189.
7. Ito, H. et al. (1976) *Antitumor polysaccharide fraction from the culture filtrate of Fomes fomentarius*. Chem. Pharm. Bull. 24:2575.
8. Kim, H. M., Han, S. B., Oh, G. T., Kim, Y. H., Hong, D. H., Hong, N. D. and Yoo, I. D. (1996) *Stimulation of humoral and cell mediated immunity by polysaccharide mushroom Phellinus linteus*. Int. J. Immunopharmac. 18(5):295-303.
9. Kim, S.H., Lee, H. S., Lee, S., Cho, J., Ze, K., Sung, J. and Kim, Y.C. (2004) *Mycelial culture of Phellinus linteus protects primary cultured rat hepatocytes against hepatotoxins*. J. Ethnopharmacol. 95:367-372.
10. Kitamura, S., Hori, T., Kurita, K., Takeo, K., Hara, C., Itoh, W., Tabata, K., Elgsaeter, A. and Stokke, B. T. (1994) *An antitumor, branched (1→3)-β-D-glucan from a water extract of fruiting bodies of Cryptoporus volvatus*. Carbohydrate Res. 263:111-121.
11. Kuek, C. (1996) *Shake-flask culture of Laccaria laccata, an ectomycorrhizal basidiomycetes*. Appl. Microbiol. Biotechnol. 45:319-326.
12. Lee, J. H., Cho, S. M., Kim, H. M., Hong, N. D. and Yoo, I. D. (1996) *Immunostimulating activity of polysaccharide from mycelia of Phellinus linteus grown under different culture conditions*. J. Microbiol. Biotechnol. 6(6):52-55.
13. Lee, J. H., Cho, S. M., Song, K. S., Hong, N. D. and Yoo, I. D. (1996) *Characterization of carbohydrate-peptide linkage of acidic heteroglycopeptide with immuno-stimulating activity from mycelium of Phellinus linteus*. Chem. Pharm. Bull. 44:1093-1095.
14. Lee, J. H., Cho, S. M., Song, K. S., Han, S. B., Kim, H. M., Hong, N. D. and Yoo, I. D. (1996) *Immunostimulating activity and characterization of polysaccharides from mycelium of Phellinus linteus*. J. of Microbiology and Biotechnology 6(3):213-218.
15. Naruse, S., Takeda, S., Ito, H., Fujii, K., Terada, Y., Shimura, K., Sugiura, M. and Miyazaki, T. (1974) *Studies on antitumor activity of basidiomycete polysaccharides II. Antitumor effects of polysaccharides prepared from cultured basidiomycetes*. Mie Medical J. 23:207-231.
16. Oh, G. T., Han, S. B., Kim, H. M., Han, M. W. and Yoo, I. D. (1992) *Immunostimulating activity of Phellinus linteus extracts to B-lymphocyte*. Arch. Pharm. Res. 15(4): 397-381.
17. Ohtsuka, S. et al. (1977) *Polysaccharides*. U. S. Patent 4,051,314. From CA 87:199194r.
18. Park, Y. D., Hong, Y. K., Whang, W. K., Hur, J. D. and Park, S. (1989) *Comparison of protein-bound polysaccharide contents obtained from mycelial cultured broth and fruit body of Coriolus versicolor*. Kor. I. Appl. Mycol. 17:223-228.
19. Shibata, S. et al. (1968) *Antitumor studies on some extracts of Basidiomycetes*. Gann. 59:159-161.
20. Song, K. S., Cho, S. M., Lee, J. H., Kim, H. M., Han, S. B., Ko, K. S. and Yoo, I. D. (1995) *B-lymphocyte stimulating polysaccharide from mushroom Phellinus linteus*. Chem. Pharm. Bull. 43:2105-2108.
21. Suzuki, I., Hashimoto, K., Oigawa, S., Sato, K., Osawa, M. and Yadomae, T. (1980) *Antitumor and immunomodulating activities of a β-glucan obtained from liquid-cultured Grifola frondosa*. Charm. Pharm. Bull. 37:410-413.
22. Ying, J. et al. (1987) *Icones of medicinal fungi from China*. Beijing: Science Press.