

靈芝三萜類的提取、分析及抗肝纖維化的可能性

專訪雙鶴生技所 陳登海博士

靈芝自古至今至少有二千年的使用歷史，功效性與安全性自然不在話下，人類無疑會繼續在靈芝裡追求健康，只是身處現代的我們如果想更進一步應用靈芝，就必須在科學上提出充分的證明。這正是近四十年來無數靈芝學者在努力的事，《神農本草經》與《本草綱目》上對靈芝的評價於是逐一在實驗裡獲得印證，靈芝功效為何如此廣泛的原因，也逐漸被各種活性成分說明。

要做活性成分的功效研究或開發應用，就必須先取得活性成分。不過對大部分做功效評估的研究者來說，如何每次實驗都取得內容一致的活性成分，卻是個不小的問題。他必須先弄清楚取材的靈芝品種，然後確保每一次都用同樣的方法和流程萃取同一品種的靈芝，才能得到前後一致的活性成分，否則實驗就無法被重複驗證（同個實驗由不同的人或在不同的時間操作，都能得到同樣的結果，才算符合「科學」），研究也難有進一步的延續（例如從細胞實驗進階到動物實驗，從確認功效進階到分析作用機制等等）。

此外，如果研究者使用的是靈芝粗萃取物，還得弄清楚這裡面主要是由哪些成分組成，以及各佔多少比例；有了這些資料背書，辛苦耕耘的研究成果才容易被西方學術期刊所接受。如果研究的對象是純的化合物（單一成分），即使已弄清楚它的化學結構，也可能受限於實驗室的萃取量太少（以靈芝酸來說，100克靈芝子實體才能取得約0.1克的量），只能做到細胞實驗，無法進一步發展到動物和人體實驗。

所以，若是有人能夠提供「來源穩定」、「身分清楚」且「數量足夠」的成分材料，研究者就能把時間與精力專注於靈芝藥理作用或保健功效的探討。來自南台灣的雙鶴生技所和勇健工廠即扮演著這樣的角色，他們有自家的靈芝農場提供源源不絕的靈芝原料，還有具產業規模的儀器和設備可以進

陳登海小檔案

學歷

成功大學化學系 學士

台灣師範大學化學研究所 碩士

台灣師範大學化學研究所有機化學組 博士

現職

雙鶴生物技術開發研究所

行大量的萃取，更有一批化學專家執行各種粗萃取物或單一成分的提取和結構分析。

出身台灣師範大學化學研究所的陳登海博士，即是其中的靈魂人物。本期幾位受訪學者，包括陳妙齡、翁家瑞和林淑萍所使用的實驗材料，從三萜類的粗萃物、赤芝酸A、B、C、N……等等，均是出自他之手。除此之外，中國醫藥研究所林雲蓮教授近期發表的研究成果，指出靈芝酸A、B、C、D能阻止肝纖維化的發生和惡化，這是學術界首度指出靈芝三萜類肝纖維化的功效成分，而這些單一成分的三萜類，也是陳登海的傑作。

其實，活性成分的提取與分析是相當吃重的工作，尤其是建立各種三萜類的標準品，光一個單一成分，從提取到化學結構鑑定完成，起碼要三年的時間！所以隱身在這些研究成果背後的是陳登海十六、七年的默默付出，然而當各種精心取得的活性成分，在不同的研究者手上發光發熱之際，過去在實驗室裡的冗長與單調，都已化作甜美的欣慰。



早在高中時期，陳登海就與靈芝結緣。「那時候中藥店的靈芝來源都是台灣本地的野生靈芝，他們主要是向原住民收購，只要看誰家晒穀場擺了一大片靈芝，就知道這家人有在採集。我舅舅也有做這門生意，所以每到放暑假，我就會和他一起上山採靈芝。」

陳登海回憶，當時採到的大部分是紅色靈芝，少數是紫芝，在物以稀為貴的條件下，可賣得不錯的價錢。如今因為自然環境的破壞，知道靈芝的人也多了，以致野生靈芝愈來愈不好採，中藥店的靈芝貨源也早被廉價的中國靈芝所取代。

時代變遷的腳步不曾停止，但不變的是靈芝的「良藥苦口」。「那時我們吃靈芝，都是直接把菇體（子實體）切片用水煮，只知靈芝很苦，對健康很有幫助，但真正清楚它的功效，還是從念研究所才開始的。」



推翻日本學者的研究結果 證實靈芝裡的「有機銻」含量很低

1985年從成功大學有機化學系畢業的陳登海，考上台灣師範大學化學研究所，並在姜宏哲教授的指導下，學習分析天然物裡的有效成分。那時剛好日本淺井博士發表一篇報告，指稱靈芝中的有機銻含量很高，姜教授知道陳登海過去對靈芝有所涉獵，因而要他分析台灣野生靈芝中的銻含量，並以此為碩士論文的題目。「後來我的研究論文證實，靈芝的銻含量其實非常低，淺井的分析方法是錯誤的！」

過去一度把有機銻當成靈芝功效成分的錯誤做法，終於在陳登海的科學論證下獲得澄清，只可惜時至今日，還是有不肖業者拿著「20世紀末的錯誤資訊」，混淆消費者的視聽。

參與菌種的篩選與改良 開發更具功能性的靈芝產品

也許真是和靈芝有緣吧！陳登海在取得有機化學博士不久，又在學弟的介紹下，進入專賣靈芝保健品的雙鶴公司擔任研發人員。

當時雙鶴公司的生產線——勇健工廠才剛成立，陳登海就在菌種中心從靈芝栽培開始做起，負責篩選菌種，並且運用他在化學分析方面的專長，檢驗靈芝裡的有效成分——靈芝多醣、三萜類、腺苷，進而建立「定性」（確定成分的化學結構）和「定量」（確定某個成分的含量）的方法。

後來，陳登海甚至參與菌種改良的工作，與他的長官陳光地所長和工作團隊，共同開發出「勇健一號（YK1）」和「勇健二號（YK2）」兩種特有的靈芝品系，它們在多醣體和三萜類兩大活性成分上都有不凡的表現，其中以YK1為原料的靈芝產品已取得「免疫調節」和「護肝」雙項健康食品認證，而YK2做成的產品

則在癌症輔助治療上擁有良好的口碑。

這是陳登海在化學領域之外的成就，從以前只能研究「現有的」靈芝，到現在能夠「創造」全新的、更具功能性的靈芝，「可以說，我對靈芝的認識是跟著雙鶴公司和勇健工廠一起成長的！」

建立活性成分「標準品」的重要性

其實，靈芝新品種和新產品的開發，有很大一部分必須建立在「成分分析」的化學基礎上。因為活性成分的種類和多寡會決定靈芝的功效表現，所以在開發新品種和新產品之前，必須先建立檢驗活性成分的技術，同時建立各種單一成分的標準品（純化出單一成分，並鑑定出它的化學結構）；有了標準品之後，才有檢測「含量」的依據。

學術上，只要拿到一個新的成分，分析出它的化學結構，就可以直接發表在期刊上，由此可知這項工作的困難度。「但我們為什麼要如此費時、耗力地去做靈芝各種主要成分的標準品？除了讓新產品的開發有所依據，還可作為自家產品品質的檢驗標準，更可以讓消費者清楚產品裡含有哪些主要的活性成分，以及各有多少，保障消費者『知的權利』。」

目前，陳登海與他的團隊已經具備多種靈芝活性成分的鑑定能力，包括九種靈芝酸、數種赤芝酸，以及20萬分子量以上多醣肽等等，創台灣靈芝業界之先例；同時他們也將純化的三萜類（各種靈芝酸和赤芝酸），透

過微生物文教基金會轉贈，提供給學者進行學術研究，以期日後有機會將學術界的研究成果，回饋給消費者，並且為學術與產業的合作，提供良好的示範。

三萜類的化學結構 只差一點點，活性大不同

接觸過這麼多天然物，陳登海深感靈芝裡活性成分之豐富，實在不是其它天然物所能比擬，甚至還有很多活性成分沒被發現。而在目前已知的活性成分中，「我覺得三萜類最特別、也最有趣的地方，就是化學結構只有一點點差異，可能只是多一個或少一個氫原子或氧原子，生理活性就截然不同。」

「比如靈芝酸A、B、C、D，雖然都有抗肝纖維化的效果，但比較起來，還是以靈芝酸B的效果最為顯著，而事實上，靈芝酸A與靈芝酸B的結構，其實只有一個原子的位置不同而已。」

「另外，像赤芝酸B的抗癌效果就和西藥的劑量差不多，一般的三萜類做抗癌試驗要很大量才顯得出作用，但赤芝酸B只要很低的濃度就可以達到抑制效果，所以很適合開發成藥物。」

陳登海還指出，有些靈芝酸在抗發炎方面表現特別搶眼，進一步去看它們的作用機制，其實和「抗氧化」有關，因為餵食靈芝酸的實驗鼠，細胞核裡的抗氧化酵素SOD會增加；SOD能中和自由基，減輕氧化傷害，發炎反應自然隨之減輕，同時也延緩細胞老化。

“靈芝三萜類最特別、也最有趣的地方，就是化學結構只有一點點差異，可能只是多一個或少一個氫原子或氧原子，生理活性就截然不同。”

不過有些三萜類的表現，則是整體（粗萃取物）應用的效果大過單打獨鬥（單一成分），例如抗過敏。所以陳登海認，靈芝三萜類有整體應用的價值，也有潛力單一發展成藥物，研究者和業者可以發揮的空間無限大。

但就是因為靈芝三萜類的功效廣泛而卓著，因此常被拿來與其它天然物的「萜類」比較。陳登海表示，自然界雖也有其它的「萜類」存在，但它們的化學結構和靈芝三萜類完全不同；化學結構不同，功效和安全性必然不相同，所以絕不能拿來相互比較的。尤其不少業者喜歡拿牛樟菇的三萜類和靈芝相提並論，然而此萜非彼萜，兩相比較根本不具任何意義。

三萜類的應用須分治療與保養用

雖然目前對幾個主要的單一三萜類已有瞭解，但現階段的實際應用還是傾向整體粗萃物的使用，畢竟每種三萜類的影響性與功效性都不相同，所以整體運用有其必要性，除非已經很確定某個單一三萜類對某種病症的功效，就有機會把它做成治療藥。所以陳登海認為，三萜類的應用還是要分治療用與保養用，才不會混淆。

不過在做成藥之前，陳登海表示，三萜類應可進一步從預防疾病的保健食品，提升到輔助疾病治療的醫療輔助品，因為它的安全性很高，而且對某些疾病有效，是人們在接受西醫治療時可以選擇的輔助食品，有助於降低西藥的副作用，並增加西藥的療效，例如長期服用類固醇的患者如能同時併用靈芝，不只副作用較少，肝腎等器官也能受到保護。

上述說的是比較長遠的規劃，至於現在可以做的是，則是把某些特殊的有效成分，加到原來以粗萃取物為主的靈芝產品，提高現有產品的效能。「今年

（2010）四月，我們就有這樣的產品要上市，它裡面的靈芝酸成分含量更高，訴求對象是以前必須大量食用的重症患者，例如癌症，不用吃到那麼大的量，就可以吃出很好的效果。」

這項成就對雙鶴公司和陳登海本人，都是一個新的里程碑，在他們的努力下，靈芝已經超越傳統的保健食品，朝特定疾病的輔助治療品邁進。●

關於單一三萜類的量產

量產三萜類單一成分的首要條件是，需要有足夠的原料。透過栽培，大量生產某種我們需要的單一三萜類。不過，由於單一三萜類在靈芝裡的含量很低，以靈芝酸來說，光是萃取流程，一朵靈芝就有90%的靈芝渣要捨棄，等到正式做成產品時價格自然也比較昂貴，所以在栽培時，就要知道這個原料應該用什麼方法栽培？什麼時候採收靈芝酸會最高？再透過標準化的萃取跟純化的流程取得單一成分，最後把它加到保健食品提高它的功效。

目前我們的專利技術已經可以把整個靈芝的某一段靈芝酸全部純化出來，再加到產品裡，讓產品的靈芝酸特別地高。未來如果技術成熟，也許也可以用合成或基因工程的方式，來量產單一的三萜類成分。但合成要考慮副產品產生的毒性以及環保問題；倒是基因工程則是比較可行的作法，因為只要知道靈芝酸是從哪來，可以模仿這種路徑。（口述／陳登海）

〔延伸閱讀〕

1. *Ganoderma lucidum* extract attenuates the proliferation of hepatic stellate cells by blocking the PDGF receptor. *Phytother Res.* 2009 Jun;23(6):833-9.
2. 錯－四（甲氧基－苯基）波菲林衍生物之合成銻定量前處理之研討，及台灣產靈芝之銻定量。陳登海碩士論文，台灣師範大學化學研究所，1988.

採訪後記

科學研究是靈芝產業向上提升的基石，也唯有靈芝產業的提升，才会有更優質、更精進的靈芝產品佳惠於消費大眾。所以靈芝愛好者除了認真吃靈芝與積極推廣靈芝之外，也要時時關心靈芝研究的最新動態，才能知道自己選擇的靈芝產品，是走在科技尖端，還時瀕臨淘汰邊緣。

非常感謝陳妙齡、許世忠、翁家瑞、林淑萍與陳登海等五位博士，在百忙之中撥冗與《健康靈芝》讀者們無私的分享靈芝研究的精彩成果，讓我們對於三萜類如何改善過敏、抑制癌症和保護肝臟，有更深刻的認識。同時他們也都強調，三萜類與多醣體的功效各不相同，彼此相輔相成，只強調多醣體而缺少三萜類的靈芝產品，勢必無法在健康上提供周全的保護。

可惜，此次以三萜類為主題的專訪仍有遺珠之憾。高雄醫學大學藥學研究所林忠男教授便是其中之一，這位台灣靈芝研究的前輩，長期在野生靈芝裡尋找適合做成藥物的三萜類，發表過許多具有「抗發炎」或「抗癌」活性的三萜類純化合物。林忠男在電話中談到最近的研究發現——三萜類的抗發炎作用似乎與「保護細胞老化」，也就是「抗氧化」有關。目前他正指導研究生，將某個從野生松杉靈芝純化到的三萜類成分，進行化學結構的修飾，希望藉此強化它的抗發炎功效，預計今年六月會有初步的成果。

另外還有陽明大學醫學生物技術研究所陳賽君副教授，她在2005~2007年間連續指導了三篇碩士論文，分別從體外（細胞）與體內（動物）實驗，探討靈芝三萜類對「急性腎絲球腎炎」的預防與早期治療作用，並指出三萜類至少是透過「阻斷發炎反應」和「降低自由基的氧化傷害」兩條路徑發揮上述效果。該研究是學界首度探討靈芝三萜類的「護腎」機制，

期盼未來有機會為《健康靈芝》的讀者專訪到陳教授研究靈芝三萜類的心路歷程。

從上述諸位的研究成果可以得知，台灣學者自2000年後在靈芝三萜類研究綻放的光芒可說豔冠群芳，不只在論文數量上成績斐然，探討的主題也極具指標性意義，尤其在實驗材料上更是從三萜類粗萃物延伸到單一化合物，而透過單一三萜類化合物的各別瞭解，讓我們從過去炒大鍋飯的層次，進階到「把三萜類不同功效間的作用機制，各是由哪個或哪些單一成分負責提供」作比較清楚的劃分，同時也把不同三萜類成分的藥理作用更進一步的釐清。

如此亮麗的研究成果，除了需要具前瞻性的研究者，背後更要有「身分清楚」且「來源穩定」的實驗材料支持；而如此的實驗材料，則得立基在清楚且穩定的靈芝菌種、栽培條件、採收時機、提取流程，以及足夠大量的單一成分提取率。台灣的靈芝研發顯然已經建立起良好的產學合作關係，無論在實驗材料的創新和研究人才的培育，都是站在引領潮流的前端。

台灣靈芝三萜類的最新研究成果正揭示著，以不穩定來源的粗萃取混合物作為研究對象的階段已經過去，取而代之的將是「精確的分子構型」和「明確作用機制」為主的研究世代。隨著三萜類裡單一成分功效與作用機制的確認，靈芝作為新藥開發的前景亦將更加明朗；傳統保健型式的靈芝產品，也會因增加某些特定功效的三萜類含量，而大幅提升其專一性的效果，升級成為特定疾病族群的輔助治療劑。

身處21世紀的你我，將因靈芝科研和靈芝產業的提升更佳受惠靈芝的照顧。如果你對健康有所期待，只要選對靈芝產品，並認真吃上一段時間，必能感受到靈芝調理健康之奧妙。（文／吳亭瑤）