

# “中药茯苓”发花及其医药功效研究进展

张雪<sup>1</sup> 高嘉昕<sup>2</sup> 李家骥<sup>2</sup> 安祥<sup>1</sup> 么宏宇<sup>3</sup> 汪秋粤<sup>3</sup>

(1 陕西中医药大学 药学院 712046; 2 陕西中医药大学 第二临床医学院临床医学系 712046; 3 陕西中医药大学 第一临床医学院中医系 712046)

**摘要:** 现今社会, 随着人们对疾病认知和治疗要求的提高。相比于西药, 中药有着功效持久且极少产生副作用的特点, 近年随着国家对中药二次开发的大力支持, 逐渐变成许多学者开发研究的重点。茯苓中金花发花过程中, 其转化中药材中的化学成分, 形成多种类型的活性代谢产物, 有抗氧化、抗癌、降血脂、降糖等功效, 还能够明显提升色香味, 有极佳的发展前景。本文总结了近几年对中药茯苓发花研究进展, 以及对不同疾病治疗的一些研究成果, 以便对未来研究和开发提供理论基础。

**关键词:** 冠突散囊菌, 金花, 发花, 中药二次开发

## 1 背景介绍

随着现代生活水平的提高, 人们的生活方式也随之改变, 危害人类健康的慢性疾病, 已经严重威胁到身体健康。2019年我国慢性疾病造成的死亡人数占全国总死亡数的87%, 且有年轻化趋势<sup>[1]</sup>。

中药是中华民族瑰宝, 然而长久以来中药主流的应用只局限于汤剂、饮片、配方颗粒等<sup>[2]</sup>, 新剂型、新工艺的开发少之又少, 而且中药口感苦涩, 这些都成为制约发展的关键因素。“二次开发”又称为药物再利用, 是指在中药的临床药效、物质基础、作用机制等基础上创新设计<sup>[3]</sup>, 增加中药的科技内涵, 提升中药品质, 同时改变疗效和口感, 为中药的“二次开发”打下基础。

冠突散囊菌(*Eurotium cristatum*)属于散囊菌属的一种益生真菌, 因其色泽鲜黄, 得名“金花”。金花可见于冬虫夏草、草本植物、环境土壤、木屑等营养基质物中, 是黑茶(尤其是茯砖茶)发花过程中最重要的优势微生物, 茶内常可以看到金黄色、集落样生长的金花, 其中以茯砖茶中生长最为繁盛, 俗称“发花”。研究人员曾以其为主要原料将其加工成保健品, 良好的保健效果也使其价格不断上涨, 因此金花的药理功效引来越来越多人的热议和推崇<sup>[4]</sup>。然而金花本身具备提升免疫系统、抗肿瘤、降脂减肥、抗炎和抗氧化等功效并没被重视, 由此可见它有极大的应用潜能<sup>[5]</sup>, 其内在医疗价值却并未引起足够的关注与推崇, 并未获得更深入的研究。

随着当代科技的进步, 现今人们愈来愈重视药用真菌所带来的商业价值和发展潜力。将中药引入金花进行“发花”已成为中药二次开发极为重要的研究思路。过去人们认为金花只有在黑茶上才能接种成功, 进行“发花”<sup>[6]</sup>, 所以都以茯砖茶为基底进行发花; 现阶段研究发现该论断是受彼时客观条件、观点的限制, 是不准确的。本文全面总结近年中药“发花”的相关研究进展。

## 2 中药材发花的研究进展

近年来, 许多学者以多种中药材作为“发花”的基底, 在成功培养出金花菌后, 对发花成品进行“金花”分离和纯化培养, 观察菌落的镜下特征, 发现只要环境条件适宜, 金花就能生长和繁殖<sup>[7]</sup>, 另外还发现金花的生长具有普遍性、可控性和非地域性<sup>[8]</sup>, 这表明目标菌株易于获得。在中药发花中, 有不少学者通过大量研究后发现, 对于金花这一类真菌, 其在发花过程中尤其对化学成分、药用功效和口感作用三个方面表现突出。

### 2.1 化学成分

陆承云等<sup>[9]</sup>研究发现, 药材中原有的功效成分在被药用金花分泌的酶类分解后, 有新的活性成分产生, 并且部分是在原有的已知成分基础上转化产生, 同时“金花”还能增强中药的原有功效, 原有的毒性成分在被其酶类分解后降低; 也可能激活表达沉默的基因簇, 产生的先导化合物具有价值极高的新型结构, 产生新的次级代谢产物, 增加药效的多样性。

研究发现<sup>[10]</sup>黄酮类、生物碱、萜烯二酮衍生物及多糖等是金花发花的主要功效性产物, 在转化和修饰药用植物活性成分方面大有可为。很多化合物的含量在中药发花之后都有所增加。秦俊哲<sup>[11]</sup>等相关研究表明, 金花人工发花的银杏叶及其种子, 可测出发花产物

中黄酮类、聚戊烯乙酸酯类和芳香类含量均有所提高。

### 2.2 药效功效

中药材发花, 进行二次加工的产品被称为药性菌质, 大多数情况下, 往往能获得比金花和中药本身, 或者中药配伍后更好的临床疗效<sup>[9]</sup>。

#### 2.2.1 抗氧化

研究表明<sup>[12]</sup>抗衰老的重要步骤是抗氧化, 无论是吸烟、酗酒、环境污染等外源性因素, 还是精神压力过大等内源性因素, 均能导致体内的内源性自由基增加。自由基过多, 会损伤体细胞以及组织器官, 对人体的正常代谢功能造成不良影响<sup>[13]</sup>。

酚类小分子在清除自由基的方面具有很重要的作用, 研究发现中药“发花”过程中能形成多种酚类物质, 它们可以有效防止脂质过氧化, 同时具有抗动脉粥样硬化的作用<sup>[14]</sup>。

刘善鑫等<sup>[15]</sup>在“发花”过程中发现, 燕麦在经金花发花4d后, 其多酚类含量达到最高, 比未发花燕麦的多酚类含量增加了1.3倍, 从而使燕麦的抗氧化能力得到加强。詹欣等<sup>[16]</sup>研究发现, 银杏叶抗氧化活性在发花后显著增强, 利用质谱和氢谱等方法检测抗氧化成分后发现, 银杏叶产生新抗氧化化合物——咖啡因, 它能使抗氧化活性大幅提升。杜静<sup>[17]</sup>等通过DPPH自由基评价方法, 对葛根经“金花”发花后抗氧化活性展开评估分析, 结果表明葛根发酵后产生的抗氧化有效成分明显增多, 其抗氧化活性显著高于未发酵的葛根, 也高于单独培养的金花抗氧化活性。

综上, 中药材在经过金花发花后, 其抗氧化活性均得到增强, 有的中药材甚至数倍高于发花前抗氧化活性。产生这样结果有两方面原因, 一方面是由于金花和中药之间进行相互作用, 使原有抗氧化次级代谢产物含量增加, 或者直接产生新的抗氧化活性成分。另一方面, 金花本身具有的抗氧化成分, 在发花过程中其含量增加或者稳定存在, 也是抗氧化增强的重要原因。目前关于这方面的研究还不十分明确。

#### 2.2.2 抗肿瘤

肿瘤是当今世界关注的热门话题, 抗肿瘤药物的相关研究已开展几十年, 近年通过学科交叉, 关于中药二次开发抗癌也进入人们视野, 金花产生的多糖能改善环磷酸胺引起的免疫抑制, 具有激活机体免疫监视等功能, 及时识别、杀伤并清除体内突变细胞, 机体免疫力还能通过替代途径激活补体提高<sup>[18]</sup>。

陈爽<sup>[20]</sup>等通过实验研究西洋参发花后抗肿瘤活性明显增强, 在研究皂苷成分的含量变化实验中, 结果表明发花后人参皂苷Rb1含量显著下降, 并产生了新的代谢产物——皂苷Rg3, 表明在发花过程中, 常见的皂苷已转化为人参皂苷Rg3。

虽然现在关于抗癌研究已经开始关注, 但是其作用机制、活性成分和代谢途径直到今天还不明确。随着技术手段日趋成熟, 该领域后续研究将大有可为, 预计中药发花一定会是癌症治疗的重要研究方向。

#### 2.2.3 降脂作用

血脂异常, 常伴有多种危险因素, 涉及心梗、脑血栓、高血压等多种疾病。中药对于抑制胆固醇的消化吸收, 控制脂质代谢, 降

低血脂的过程中起到重要作用,尤其对于抑制外源性胆固醇的消化吸收具有明显作用<sup>[21]</sup>。

研究发现<sup>[22]</sup>金花 在发花前期可形成高浓度洛伐他汀(Lovastatin),它能抑制胆固醇的合成,使胆固醇含量下降,同时促进低密度脂蛋白降低,使肝细胞中脂滴含量明显减少。袁勇等<sup>[23]</sup>研究表明,金花发花提取液能够有效降低脂肪肝细胞内甘油三酯的浓度,与辛伐他汀、血脂康等具有相同的降脂功效。

董明盛等<sup>[24]</sup>对姜黄进行发花,探究姜黄降脂功效,药理学实验表明,发花的姜黄在体外实验中比未发花的姜黄具有更好的降脂效果,反映金花作为优势菌种,其极强的物质转化和改善脂质代谢的能力。

金花最开始进入人们的视野,正是因为它具有突出的降脂功效。进一步提取发花提取液中的降脂成分,可以为降脂提供新思路。随着现代技术发展,使降脂类中药发花,相信对降脂药物研究能提供新的方向。

#### 2.2.4 降糖作用

近年,糖尿病受到国内外越来越多人的热切关注,持续性的高血糖会导致全身多器官发生病变,功能衰竭,最终引发各种疾病,这些并发症使控制血糖的任务迫在眉睫<sup>[25]</sup>。研究发现金花同样具有降低血糖的功效,所以中药发花治疗降糖的前景广阔。

徐凌志等<sup>[26]</sup>对人参发花的降糖功能进行评价,实验结果表明,发花给药小鼠血糖显著降低,存在显著的差异( $P<0.01$ ),表明人参发花具有显著的降血糖作用。

综上,目前对于中药发花降血糖的机制与靶点研究仍较少,相信在未来随着研究者的重视,对临床的治疗前景一定更加光明。

#### 2.3 口感变化

中药口感苦涩,一直是中药服用的棘手问题。金花中丰富的酶类能使淀粉、纤维素等多糖成分转化为葡萄糖、果糖,使蛋白质水解为氨基酸等,并使各种有效成分如氨基酸、糖类发生聚合和异构等化学反应<sup>[27]</sup>。原本中药的苦涩、粗青味,经过发花,能得以消散,使中药茶汤在口感上更加醇厚爽口,甘甜爽滑,带给服用者更好的享受与体验。

总结,经金花发花后,中药活性成分都有着显著改变,药用功效和口感都有显著提升。这显示出金花具有良好的应用前景。然而目前针对金花有效代谢产物的研究仍较为少见。同时对中药材金花发花的代谢途径机制研究更是空白,代谢产物发挥药效的具体通路和机制也仍不明确。后续研究工作还需要医学专业人员深入研究和探索,为人类健康做出贡献。

#### 3 存在的问题及发展趋势

作为益生真菌,金花具有极高的利用价值和开发潜力,而现阶段有关金花的研究成果大多聚焦在茶叶二次加工的应用以及微生物成分鉴定等方面。对于中药发花后产生的新型代谢产物,以及次级代谢产物所发挥的功效通路和机制研究仍不明确,尽管金花的药理功效获得了愈来愈多关注和推崇,但对于中药发花的代谢产物和药用功效研究仍然少之又少,未来还有很多问题需要研究人员来解决。在未来,若能将中药发花规范化、标准化,并且动态化、精细化,有望研制出更多衍生药物、保健产品、生物制剂等产品,使其更好地预防治疗疾病,造福人类。

#### 参考文献

- [1] 胡世莲,王静,程翠,吴新春.中国居民慢性病的流行病学趋势分析[J].中国临床保健杂志,2020,23(03):289-294.
- [2] 李学林.中药应用形式及特点[J].中医研究,2006(02):59-64.
- [3] 成旭东,贾晓斌,封亮,蒋俊.基于系统论的中药大品种二次开发研究思路[J].中国中药杂志,2013,38(24):4369-4374.
- [4] 杜静.冠突散囊菌对中药材三七成分的转化及机理研究[D].贵州师范大学,2020.
- [5] 黄彦,石瑞,苏二正.冠突散囊菌的研究与应用进展[J].生物加工过程,2017,15(01):49-56.
- [6] 蔡正安,唐和平.湖南黑茶[M].长沙:湖南科学技术出版社,

2006.

[7] 蔡正安,刘素纯,刘杏益,黄建安,周琳,朱旗.冠突散囊菌在不同茶类及几种植物材料上“发花”的研究[J].茶叶科学,2010,30(04):263-268.

[8] 刘韦,张晓叶,张格超,何军峰,张磊,王海燕.冠突散囊菌在不同培养环境下生长特性的研究[J].食品研究与开发,2021,42(11):152-160.

[9] 陆承云.两种药用真菌新化合物发现及其对中药材的转化作用[D].贵州师范大学,2018.

[10] 姜良珍,王罗,杨涛,郑浩楠,赵江林,向达兵,邹亮,万燕.冠突散囊菌及其发酵应用研究进展[J].食品工业科技,2022,43(04):454-462.

[11] 秦俊哲,任金玫,李银亮,殷红.银杏茶人工接种发酵工艺优化研究[J].食品科技,2014,39(06):114-118.

[12] 陈金阳,陆儒涵,王玲,张丽,陈海敏.药用植物内生菌抗氧化活性研究进展[J].中草药,2016,47(20):3720-3727.

[13] 崔剑,李兆陇,洪啸吟.自由基生物抗氧化与疾病[J].清华大学学报(自然科学版),2000(06):9-12.

[14] Jain A, Sinha P, Jain A, et al. Estimation of flavonoid content, polyphenolic content and antioxidant potential of different parts of *Abrus precatorius* (L.) [J]. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2015, 7(8): 157-163.

[15] 刘善鑫.冠突散囊菌发酵燕麦主要功能性成分及燕麦功效分析[D].湖南农业大学,2019.

[16] 詹欣,辛敏,王然,王吉成,刘轩,唐涛,唐劲天,岳秉飞.银杏叶发酵与未发酵提取物的抑菌活性研究[J].中国医药导报,2013,10(35):130-132+137.

[17] 杜静,王琪琪,王云胜,张传博.冠突散囊菌发酵对葛根的活性物质和抗氧化活性的影响[J].食品工业科技,2021,42(01):121-125+131.

[18] 徐柳倩,吴丹丹,刘月,何英英,刘树柏.食药两用真菌抗肿瘤制剂及临床应用研究进展[J].食用菌学报,2020,27(03):105-114.

[19] 彭晓赞,梁法亮,李冬利,陈玉娟,陶美华,章卫民,赵运林.茯砖茶中冠突散囊菌的次级代谢产物及其生物活性研究[J].中草药,2013,44(14):1881-1886.

[20] 陈爽,张楠,翁丽丽.西洋参发酵前后人参皂苷 Rb1、Rg3 含量比较研究[J].人参研究,2017,29(02):28-31.

[21] 李丹,董开心,刘燕华,许军,李铭东.降脂类中药降脂成分及降脂机制的研究进展[J].江西医药,2020,55(11):1736-1740.

[22] 王珊.茯砖茶中降胆固醇类物质的研究[D].陕西科技大学,2014.

[23] 袁勇.茯茶“金花”菌提取物药理功效与化学成分的初步研究[D].湖南农业大学,2011.

[24] Xiang, X., Song, C., Shi, Q., Tian, J., Chen, C., Huang, J., She, B., Zhao, X., Huang, R., Jin, S., A novel predict-verify strategy for targeted metabolomics: comparison of the curcuminoids between crude and fermented turmeric, Food Chemistry (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127281>.

[25] 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中国实用内科学杂志,2018,38(04):292-344.

[26] 徐凌志,尤丽新,赵润.发酵人参中人参皂苷 Re 含量变化及降糖作用研究[J].生物化工,2016,2(06):21-23.

[27] 蔡正安,刘素纯,刘仲华,胡铮塔,贾洪信,胡博涵,黄建安.茯砖茶中冠突散囊菌纤维素酶的酶学性质研究[J].茶叶科学,2010,30(01):57-62.

基金项目:2021 年国家级大学生创新创业训练计划项目(编号:202110716016)

作者简介:张雪,女,药学院本科生。