產學合作案結案報告書

華食科 104 產學字第 007 號

黃金北蟲草(Cordyceps militaris)之量產及應用」

甲方：原本健康事業股份有限公司

乙方：中華科技大學 食品科學系

計劃主持人：紀永昌

北冬蟲夏草之藥性療效及生產

紀永昌*

中華科技大學食品科學系

摘要

青康藏高原氣候變遷、生態環境受到破壞，大陸禁止採挖野生冬蟲夏草（Cordyceps sinensis），由於產量銳減、價格已高達每公斤三、四百萬元新台幣，全世界的產、官、學、研等生技專家團體嘗試在蟲草產地複育，人工養殖，仍告失敗。北蟲草（Cordyceps militaris）因顏色金黃，所以又名黃金蟲草，已有人工種植成功之前例，收成僅需 60 天。北冬蟲夏草容易生產，價格便宜，能夠讓一般人享用，同時含有蟲草酸、蟲草素、蟲草多醣體和超氧化物歧化酶(SOD)等，含量比冬蟲夏草還要更高。臨床效果方面與野生的冬蟲夏草相比幾乎不相上下，指標成分蟲草素甚至高過野生冬蟲夏草十幾倍，蟲草素的標準品高達每公克一百萬新台幣，對於肝、腎、肺均有藥效，能抗癌、增強經力活力，無毒性及副作用、後遺症，實為健康食品之潛力素材，值得開發量產。本研究以非基改、純天然之培養基配方、也可選擇純素或蛋奶速或葷食配方生產，以高科技不含塑化劑之容器及固態混合液態微生物發酵培養技術，嚴控光、溫、濕、氣及 pH 值，控制培養基之 C/N 比、含水率及礦物值，探討菌絲生長及出草，縮短菌絲生長及出草之時程，建立最適之 SOP，增加單位面積之產量，評估應用於量產之條件。本研究以五穀雜糧蔬菜水果魚蝦肉蛋奶為基質，添加天然輔料，最適培養條件下若嚴控環境因素最快可於 28 天後開始收穫產品，整批產品出草率高達 95 %，污染率低於 3 %，比台灣養菇業的失敗率低，結果顯示以低成本於小空間內不需投注太多資本即可培育接近天然、色澤接近黃金之北蟲草。

關鍵詞：冬蟲夏草（Cordyceps sinensis），北蟲草（Cordyceps militaris），蛹蟲草

前言與文獻回顧

模仿天然氣候培育冬蟲夏草近乎不可能，不如研究生產血緣接近的北蟲草。北蟲草(Cordyceps militaris)與冬蟲夏草(Cordyceps sinensis)同為蟲草屬但不同種，北蟲草原產地為長白山，產量高、週期短，可人工培育，有開發利用的發展空間，其藥效療效與野生蟲草接近。北蟲草與冬蟲夏草相比有幾個優點：(1)北蟲草被全世界學術界及產業界認同接受；(2)北蟲草可人工育成子座；(3)北蟲草含有蟲草素（Cordycepin，即 3-Deoxyadenosine）和蟲草多醣，藥理作用受到高度重視，不輸野生冬蟲夏草，是藥用蟲草菌的首選。文獻報告及古籍中記載的蟲草藥效療效包括：(1)蟲草萃取物能減低血球細胞受輻射所造成的缺失；(2)蟲草菌絲酒精萃取物有明顯增加冠狀動脈血流量、降低冠脈及外周血管阻力、具降血壓作用、具血管擴張之活性；(3)蟲草中之甘露醇具有使心臟及腦血管擴張的功能，有助於改善動脈硬化之症狀(柴等，2003; McKenna et al., 2003)；(4)抗心肌細胞缺氧並給予氧損傷及心臟保護作用，萃取液能降低正常心肌細胞內 Ca2+的濃度，減輕缺氧再給氧時細胞內 Ca2+超載造成的損傷現象，並減輕胞內脂質過氧化作用(俞等，1998)；(5)腺苷為一種抗心律不整藥物，其作用機制為降低心臟傳導速度，維持細胞膜的完整性並能降低冠狀動脈阻力，在心肌缺血缺氧時對心肌有一定的保護作用，而且可有效而選擇性的降低動脈壓(Berne, 1980; Toda et al., 1982; Chen,1995; 柴等，2003; McKenna et al., 2003) ；(6)蛹蟲草具有抗心絞痛、保護心臟的活性(Pelleg & Porter, 1990; Won & Park, 2005; Li et al., 2006a) ；(7)蟲草素可透過調控重組血管壁，抑制 COX-2 表現以及阻止大鼠主動脈忏滑肌細胞的增生，對於治療心臟內血管再阻圔(restenosis)，為具潛力之探討途徑(Chang et al., 2008) ；(8)降低血壓作用和血脂作用，於家兔靜脈注射蟲草菌乙醇萃取物(0.3 g/kg)，有短暫的降血壓作用；(9)冬蟲夏草亦具降低血壓之活性(Chiou et al., 2000)，對以 STZ(Streptozotocin)與菸鹼胺誘導的糖尿病大鼠，冬蟲夏草的子實體具有抗高血壓的活性(Guo & Zhang, 1995; Kiho et al.,1996; Hsu & Lo, 2002; Zhao et al., 2002; Lo et al., 2004; Li et al., 2004; 鄧等，2005; Li et al., 2006b; Shi et al., 2009) ；(10)蛹蟲草中的多醣 galactomannan 結構，具有降血脂功能(Kiho et al., 1996; Li et al., 2006a; Wasser, 2002; Koh et al., 2003; 吳等，2008; Ko et al., 2010) ；(11)降低血糖作用 Kiho 等人(1993)指出 C.sinensis 菌絲中萃取出的多醣體，能有效降低糖尿病老鼠血液中血糖。萃取物中主要為半乳甘露醣之結構，具有降低血

糖之功能(Kiho et al.,1996; Ng & Wang, 2005; 宋等， 2007) 。對以STZ(Streptozotocin)與菸鹼胺誘導的糖尿病大鼠，冬蟲夏草的子實體能緩解病症所致的體重下降、劇渴和血糖過高(Lo et al., 2001; Lo et al., 2004; Li et al., 2004; 鄧等，2005; Li et al., 2006ab; Shi et al., 2009)。抗癌、腫瘤作用蛹蟲草對人體黑色素瘤 B12 細胞、人體白血病 HL-60 細胞、人體白血病 K562 細胞具有較好的抗腫瘤效果，而且蛹蟲草的作用優於冬蟲夏草(柴等，2003; 王等，2004; 陳等，2005a)。由同為蟲草屬的 Cordyceps cicadae 品種中抽取之多醣類 Galactomannan 對於植入老鼠體內之 Sarcoma 180 腫瘤，具有抑制其生長的效果(Kai et al.,1983; Shin et al., 2003, 王等，2007a)。冬蟲夏草可抑制細胞分裂，阻止腫瘤細胞轉移(Ukai et al., 1983; Ohmori et al., 1986;Xu et al., 1988; Zhu et al., 1998; Holliday et al., 2004; Ng & Wang, 2005)、抗艾氏腹水癌(Ohmori et al., 1989)、蟲草多醣具抗腫瘤活性(Wasser, 2002)、抑制肝腫瘤轉移(Nakamura et al., 2003)、抑制 H22 肝癌活性(孫等，2007；何等，2008)、透過抑制端粒酶活性，抑制人類肺癌細胞 A549(Park et al., 2009)，主要所含成份有蟲草素(Hybell et al., 1985)、大量 D-mannitol、多醣體物質及半乳甘露糖(galactomannan)(Kiho et al., 1996)。蟲草素是一種重要的核苷代謝物，因其能抑制細胞中 mRNA 後轉譯作用，是嘌呤再生合成之迴饋抑制劑，具有抗病毒活性，人類腫瘤細胞之抗增殖效應與蟲草素之吸收有直接關係(Holliday et al., 2004) ； (12)抗氧化作用，蟲草中含有 SOD，而 SOD 透過對 O2 起歧化作用合成 H2O2，保護生物膜中不飽和脂肪酸被氧化為過氧化脂質(LOP)，降低 LOP 被溶酶體吞噬後形成脂褐質在組織中的積累，從而延緩衰老，在此過程中，SOD 中的 Cu2+可被歧化反應的產物 H2O2 還原失去活性，而過氧化氫酶(CAT)可清除產生的 H2O2，對 SOD 起保護作用；同時 O2 可使 CAT 失去活性，SOD 又可以對 CAT 起保護作用，可明顯提高老年大鼠體內的 SOD 含量，並增強 CAT 活性，降低老年大鼠體內的 LOP 含量及自由基水忊，從而保護細胞免受 O2 損害，延緩器官的衰老(王和韓，2002; 貢等，2005)。蛹蟲草具有抗氧化的活性(呂，2007; 陳等，2008; Dong & Yao, 2008; 李等，2009; Leung et al., 2009; Yan et al., 2009)，且在子實體與毛蟲寄主中具相似之效力(Li et al., 2002)。冬蟲夏草可抑制活性氧族促使的過氧化氫或 Fas-receptor ligation 誘導的細胞凋亡，證明具有抗氧化及抗細胞凋亡之活性(Buenz et al., 2004; Chor et al., 2005; Wang et al., 2005)。蟲草多醣能保護大鼠腎上

腺髓質嗜鉻細胞瘤 PC 12 細胞，免除過氧化氫造成之損傷；並顯著減少丙二醛，降低變異的穀胱甘肽過氧化酶與超氧化物歧化酶活性，顯示能使免於自由基誘導之神經細胞毒性，及對於中樞神經系統之退化性疾病具保護作用(Li et al., 2003; McKenna et al.,2003; Schmidt et al., 2003; Ng & Wang, 2005) ； (13)鎮靜催眠作用：蛹蟲草能明顯減少小鼠自主活動，對抗戊四氮誘發小鼠驚厥和一定程度協同戊巴比妥鈉誘發小鼠睡眠，顯示蛹蟲草具有一定的鎮靜催眠作用(柴等，2003)。天然蟲草具有鎮靜的功能，主要成份為谷胺酸、色胺酸及酪胺酸三種胺基酸，為中樞抑制神經遞質及與動物失眠有密切關係，產生藥理效應(張等，1991; 張等，1998; 曹等，2005; Won & Park, 2005)。抗菌作用：(14)蟲草所含的甘露醇能抑制葡萄球菌、鏈球菌的生長。由 Cordyceps ophiocordin 二次代謝物分離之 ophiocordin 具有抗黴菌效果，是一種典型之抗生素(Kneifel et al., 1977)。蟲草素還表現出極強的抗真菌(Chu et al., 2006; Ng & Wang, 2005; Kim et al., 2006; Sugar & McCaffrey, 1998)，抗金黃色葡萄球菌、蠟狀芽孢桿菌、變形桿菌、枯草芽孢桿菌、綠色木霉菌和黃曲霉菌(張等，1998; 秦等，2006)，梭狀芽孢桿菌等桿菌屬(Ahn et al., 2000)，抗 HIV-I 型病毒和選擇性抑制梭菌屬細菌活性(武等，2008) ； (15)雄性激素作用：蛹蟲草水提取液在劑量 5 g/kg 時有促進大鼠糖皮質激素(glucocorticoid)和性激素分泌的作用，可增加去勢大鼠精囊前列腺重量，具有雄性激素的作用(柴等，2003) 。腺苷能刺激腎上腺皮質合成多種皮質固醇(corticosteroid)，其中主要是糖皮質素(glucocorticoid)，其他還有雄性素等性激素(Chen et al., 2008)。冬蟲夏草能促進大鼠的睪固酮之生合成(Guo, 1986; Zhu et al., 1998; Huang et al., 2001; Hsu et al., 2003ab; Huang et al., 2004)。冬蟲夏草能透過活化 cAMP-protein kinase A 訊號路徑，降低 P45scc 酵素活性，以保護人類絨毛膜性腺刺激，及萊氏細胞(Leydig cell)之類固醇生成(Bao et al., 1994; Hsu et al., 2003b; Holliday et al., 2004 ; Chen et al., 2005; Ng & Wang, 2005; 方，2005) ； (16)治療腎臟疾病：鄭等人(1992)在慢性腎功能不全的實驗大鼠研究中發現，蟲草可降低其血尿素氮及肌酐濃度，降低死亡率，而對慢性腎衰竭患者，其細胞免疫功能下降、

血漿白蛋白及血紅蛋白較正常人低，蟲草可經由提高其細胞免疫功能來預防續發性感染(鄭等，1992)。冬蟲夏草萃取物被利用在大鼠腎臟的局部缺血/再灌注，具有對細胞凋亡及發炎基因負向調控之能力(Shahed et al., 2001)。蟲草多醣能夠治療大鼠腎臟部分切除誘發的慢性腎功能衰竭，改善腎臟功能(陳等，2009b)。冬蟲夏草可藉由抑制癌細胞 Bcl-2 和 Bcl-XL 的酪胺酸磷酸化作用，忉定人類腎間隔細胞的增生，並促進細胞凋亡。對腎臟健康具保護作用(Guan et al., 1992; Jiang & Gao, 1995; Xu et al., 1995; Yang et al., 2003; 許等，2006; 金和陳，2006; Wojcikowski et al., 2006; 王等，2007b;尹等，2007ab; Wang et al., 2009)。免疫調節作用在植入 EL-4 淋巴瘤細胞之 C57BL/6 小鼠，給予蟲草粗抽取物後，可增強其腹膜巨噬細胞之分化能力，並促進其吞噬能力之回復。蛹蟲草能促使巨噬細胞增殖、增強吞噬細胞功能、使其內酸性磷酸酶活性增強、促進淋巴細胞轉化及產生白細胞介素(IL-2)、增強淋巴細胞對 IL-2 吸收率，對體液性免疫亦有調節作用(王和晉，1994；馬等，1995; 劉等，2008)。正常人和白血病患者自然殺手細胞(NK)活性有明顯增強作用，促使急性白血病患者血中所存在的前 NK 或未成熟的、功能有缺陷的 NK 進行合成具細胞毒性之 NK，明顯改善腫瘤患者免疫狀態(劉，1991; Zhang et al., 2004)。冬蟲夏草能透過免疫調控，調節支氣管肺泡灌洗液細胞的功效(Kuo et al., 2001)。蟲草素對 IL-10 具顯著的正向調控作用，明顯提升 IL-10 mRNA 的表現量，並有抑制單核白血球增多症的功能(Koc et al.,1996; Zhou et al., 2002)。

蟲草萃取

物能增進 IL-2 產生，提升 Con-A 誘導的脾臟細胞增生及心肌粒線體 ATP 產生，強化免疫功能(Siu et al., 2004)。蟬花萃取物也具免疫調節功能(Weng et al., 2002)。蟲草素能抑制 NF-κB 活化和抑制 Akt、p38 的磷酸化，達到對 iNOS 與 COX2 基因表現的負向調控，進而抑制 NO 的生成；因此蟲草素在發炎相關的病症上，也具相當潛力之療效(Kim et al., 2003; McKenna et al., 2003; Chiang et al., 2005; 王和張，2006; Kim et al., 2006; Kim et al., 2007; Kim et al., 2008; Li et al., 2009; Han et al., 2010)。蛹蟲草具有抗發炎及抑制 NO 生成等活性(Won & Park, 2005)。口服蛹蟲草

萃取物的小鼠，抽取其膩及肝藏的 RNA 發現，能顯著誘導 IL-18 的轉錄，並且活化 IFN-γ增生。蛹蟲草另還具有調節哮喘的肺氣管發炎之能力(Manfreda et al., 1989; Han, 1995; Qiuo & Ma, 1993; Zheng et al., 1985; Qu et al., 1995; Zheng & Deng, 1995; Halpern, 1999; Lee et al., 2006; Li et al., 2006a; Hsu et al., 2008)。蟲草多醣能誘導 T 淋巴細胞增生，分泌 IL-2，IL-6 和 IL-8，活化胞外訊號調節激酶(ERK)，以及促進巨噬細胞的吞噬能力及激發磷酸酶活性，證實蟲草多醣在觸發免疫上扮演重要的角色(Schepetkin & Quinn, 2006; 吳和王，2007; 劉等，2007; 陳等，2007; Masuda et al., 2009; Kawanishi et al., 2009; Jerry et al., 2009) ； (17)保肝作用：蟲草菌絲具有刺激活化肝臟細胞的作用，可藉此改善肝功能、降低 GPT (Liu et al., 1986; Yang et al., 1994; 周等，1990; Manabe et al., 1996; Dai et al., 2001; McKenna et al., 2003; 劉等，2004; 方等，2005; 王和張，2006; 張和沈，2006)。在人類肝星狀細胞中，蟲草能正向調控 Fas 與 Bax，負向調控 Bcl24 XL，及 Fas 配位體和 Bcl-2 不會有變化；都能顯示蟲草具有抗肝纖維化的潛力(Chor et al., 2005; 唐等，2006; 金等，2007; 王等，2008; 孫等，2008)。在四氯化碳誘導肝損傷的 SD 大鼠詴驗中，蟲草複合物 CC-700，能壓抑天門冬胺酸轉胺酶與丙胺酸轉胺酶之活性，幫助血清膽紅素、血清白蛋白、三酸甘油脂、總膽固醇、血小板數量和凝血酶原作用時間恢復至正常值，過氧化氫酵素也會復原到原來水忖，肝膊原組成(纖維化指標)也顯著被抑制下來，而且在高與低劑量時，都有很好的效果，且都優於控制組 silymarin(Ko et al., 2010; 朱等，2009)。而冬蟲夏草也具活化肝臟中巨噬細胞 Kupffer cell 的能力(Nakamura et al., 1999)。(18)抗疲勞：日本擬青霉(Paecilomyces japonia)(為蛹蟲草之無性型)之萃取物，藉由對脂肪利用的提升，以及延緩血漿乳酸和氨的累積，進而能增強小鼠在強迫游泳詴驗中的游泳能力(Mizuno, 1999; Zhu & Rippe, 2004; 陳等，2009a; Holliday et al., 2004; Jung et al., 2004; Ng & Wang, 2005)。有趣的是，在受高強度的職業運動員與一般常人之比較上，運動員之表現並沒有顯著的提升(Parcell et al., 2004)。

蟲草具有擴張氣管、鎮靜、抗心律失常、降血壓、抗病原微生物、抗惡性腫

瘤等多種藥理活性(許, 2006；宋等, 2006)。深層液態培養所生成之蛹蟲草菌絲體，其有效成分不如固態培育、野生蟲草或含量過低而無法發揮本身藥用效果。蛹蟲草菌為兼性寄生菌，其生長基質及生態環境較一般食用菌特殊，固態培育困難度增高，且在產量和質上較不穩定(梁, 2007)。近年研究結果顯示，蛹蟲草為冬蟲夏草的重要替代品之一，兩者所含成份十分相似，蛹蟲草的主要有效成份為：蟲草素(Cordycepin)、蟲草酸(Cordycepic acid)、固醇類(Steroid)、核苷類、蟲草多醣、超氧化物歧化酶(SOD)等。藥理學研究顯示，這些有效成分在對人體醫療、保健等方面發揮著重要作用(柴等, 2003)。其中以蟲草素最為人所知，其功能有抗病毒(Nakamura et al., 2006)、抗菌(劉等, 2004；蔡及劉, 2007)、抑制腫瘤生長(凌等, 2002)、干擾人體 RNA 及 DNA 的合成(韋等, 2004；紀, 2005)以及免疫調節作用(李等, 2006)。國人肝臟疾病罹患率甚高，根據衛生署的統計資料顯示，2008 年所有癌症死亡率中肝癌排名第二，死亡人數為 7,651 人(2007 年為 7,809 人)與十年前相比增加了 1,786 人。2007 年與 2008 年死於慢性肝病及肝硬化的台灣地區民眾分別為 2,647 與 3,576 人如果將慢性肝病及肝硬化與肝癌的死亡人數相加，2007 年與 2008 年的死亡人數更高達 10,456 與 11,227 人，由此可知肝臟相關疾病與肝癌威脅國人健康與生命之情形是值得關切的。目前在市面上具護肝功能之保健產品，型態多以膠囊為主，而主要保健成份大致可分為：三萜類、多醣體、甘草素、香菇菌絲體萃取物、類黃酮、總多酚、花青素、靈芝酸、人蔘皂甘及芝麻素等。目前市面上護肝保健食品，經科學實驗證實具降低肝功能指數者，共計有 12 項。其中除了保健成份以胺基酸為主的優酪乳與蜆精，屬動物性來源食品外，其餘 10 項皆為植物來源之健康食品(劉, 2007)。行政院衛生署主要的管制指標成份為腺苷(Adenosine)及蟲草素(Cordycepin)，主要功效為降低血清中 GPT (Glutamic pyruvic transaminase)值。蟲草多醣是世界公認的免疫劑和調節劑，具有明顯抗癌功效。蟲草酸可以顯著地降低腦壓，促進機體新陳代謝，因而使腦溢血和腦血栓病症得到緩解；可擴張人體心腦血管，調節血液粘稠度，促進血液循環，改善腦部供血狀況；能抑制膽固醇等脂質在血液及血管壁的沉積，促進脂質

轉化為能量，能有效安全地降低血壓，並可防止動脈硬化，預防血栓的形成，及保護心、肝、腎等器官，是理想的功能食品(孫及張, 2002)。

古書記載蟲草療效：『本草從新』古書載。冬蟲夏草：「產雲貴，冬在土中，生活如老蠶，有毛能動，至夏則毛出土上，連身俱化為草，若不取，至冬復化為蟲」1。又說「冬蟲夏草補肺、腎。保肺、益腎、止血、化痰、止勞嗽」。『本草綱目拾遺』記載冬蟲夏草「興陽、入腎、性平味甘、保肺益腎、被精髓及止血化痰」。『文房肆考』中記載：在浙江桐鄉烏鎮有位先生，體質怯弱，虛汗大泄，雖值盛夏，仍處於密室圍帳之中，猶畏風甚，病歷三年，醫藥不效，症在不起；適有親戚自四川歸來，攜蟲草三斤，遂日和葷蔬作肴燉食，漸至痊癒。康熙年代，法國傳教士購得冬蟲夏草送到巴黎鑑定。西元 1728 年，中國寧保船主尹心宜將冬蟲夏草帶進日本獻給幕府將軍，開啟日本漢醫研究冬蟲夏草的序幕。至今中醫普遍認為，中華冬蟲夏草具有增強體力、降血糖、降血脂、改善呼吸道的症狀，以及增加性慾與性功能等功效。

安全性和毒性研究：貢等人 (2003; 2004) 發現家蠶蛹蟲草無口服急毒性且在致癌、致突變和致畸等試驗都屬陰性，經 30 天餵養試驗後之各項生化指標均未發現明顯毒性反應，其最大無副作用劑量為 4.0 g/kg 體重；另外在車 (2003) 的研究中則發現蛹蟲草子實體之劑量達到 2.5 g/kg 體重時，作為食品食用是安全的。人工培養的北冬蟲夏草子實體對 MMC 所引發之毒性具有化學預防作用。急毒性試驗：給予 SD 大白鼠 2000 mg/kg 人工培養的北蟲草子實體後，偵測第七天及第十四天的體重，與對照組間並無明顯差異，也無死亡狀況，因此認為人工培養的北蟲草子實體並不具急毒性。基因毒性試驗：微核實驗：螢光顯微鏡下計數 1000 個網狀細胞中有多少個是含有微核(micronuclei) 的網狀細胞，評估北蟲草子實體是否具基因毒性，結果不管是單一大劑量 (2000 mg/kg) 給予，或是低劑量 (125~1000 mg/kg)重複給予七天，一樣不具基因毒性 (姚等，2006) 。

現代研究北蟲草之療效：研究證實 cordycepin 具有免疫調節作用；抗發炎的作用；抑制血小板凝集及誘導細胞凋亡等作用。2004 年，南韓學者 Jung 等人證實北蟲草可有效延長小鼠游泳的時間。Choi 等人則證實北蟲草的水萃取液對切除 90%胰臟的大鼠有促進胰島素分泌及改善胰島素耐受性的效果，此作用與增加骨骼基對葡萄糖的利用有關。同年，中國學者 Yu 等人從人工培養的北蟲草中分離純化出 polysaccharide CPS-1，而此多醣體在小鼠具有明顯的抗發炎活性，也可抑制體液免疫，但對細胞免疫及非專一性免疫則沒有明顯的抑制作用。2005 年，南韓學者 Won 等人評估人工培養的北蟲草菌絲體與子實體之乙醇萃取液對於抗發炎及其他發炎相關的生理活性，北蟲草較具有抗發炎、抗血管增生及減少疼痛的活性，此外，對於發炎產物一氧化氮〈NO〉的產生也具有劑量相關性的抑制作用。2006 年，Zhang 等人則證實北蟲草對 streptozotocin 所誘導的糖尿病鼠具有降血糖的活性，其中從北蟲草所萃取出的 polysaccharides 具有劑量相關性的降低血糖作用。Lee 等人發現北蟲草子實體的熱水萃取液在人類白血癌 HL-60 細胞具有很強的細胞毒殺作用，此作用是經由活化 caapase-3，而誘導細胞凋亡〈apoptosis〉所致。Kim 等人則發現北蟲草的水萃取液在體外細胞實驗有促進樹突狀細胞〈dendritic cells〉成熟的作用，進而誘導 T 淋巴細胞活化成毒殺型 T 細胞，因而認為北蟲草有增強免疫力的作用。Yu 等人則認為人工培養的北蟲草具有較高的抗氧化活性，可能與其內含有較多含量的多酚類化合物〈polyphenolic compounds〉及類黃酮〈flavonoids〉有關。除此之外，北蟲草內所含的 polysaccharides 可能也扮演一部分的抗氧化活性。2007 年，Lin 等人發現餵食未配種的公豬北蟲草菌絲體二個月，在第一個月即明顯的增加精子的數量及活動力，在第二個月時達到最高峰，且維持到停止餵食後的第二個星期，因此認為北蟲草菌絲體有改善公豬精子的質與量之作用，此結果可佐證中醫學上所言冬蟲夏草可「益腎補陽」之功效。2008 年，Yue 等人發現北蟲草對人類呼吸道上皮細胞 Calu-3 的離子運送有促進的作用，而其內所含的成分 adenosine 及 cordycepin 也同樣具有劑量相關性的促進作用。其他如：(一) 抑制腫瘤作用，Park 等人

(2005) ；(二) 抗氧化作用(葛和江，1999)莊等人 (2003) ；(三) 抗疲勞作用 (葛和江，1999) ；(四) 保肝作用(陳等，1996) ；(五) 抑菌作用 (Ahn et al., 2000)；(六) 抗發炎作用 Won 和 Park (2005) ；(七) 降血糖作用(Choi et al., 2004)。

材料及方法

1.研究材料

(1).菌種：北蟲草(Cordyceps militaris)分離自野生子實體

(2).PDA 培養基：馬鈴薯 300 克，煮沸過濾殘渣取出濾液，葡萄醣 20 公克， Agar 15~20 公克，定容 1000 ml。

(2).液體培養基：馬鈴薯煮沸濾液，磷酸二氫鉀 2 克、硫酸鎂 1 克、葡萄糖 20 克、peptone 3 克，稀釋至 1000 ml，分裝到三角瓶，121 度高壓滅菌 30 分鐘，冷卻後取出備用。

(3).菌種保存在 PDA (potato dextrose agar)，使用前取一小塊接至 PDA 培養基活化。接種時取活性較強之菌絲接入內裝 300 ml 液態培養基之 500 ml 三角瓶中，100 rpm 、20°C 振盪培養作為液態菌種。

(4).液體菌種：蛹蟲草母種切成菌塊，先經分離、純化後接種至三角瓶液體培養基，120rpm、18℃下震盪培養 5 天，形成均勻菌絲小球後做為液體菌種。

(5).固態培養：液態培養之 500 ml 菌種三角瓶，取適量接入已滅菌之固態培養基中，觀察生長情況並記錄子實體之產量。所使用之基礎培養基及條件為：糙米 47.5%，蔗糖 1.5% ，酵母抽出物 1% ，pH 6.0。可採用液體菌種接種法或固體菌種接種法。調節溫度、濕度、光照，適溫 15~25℃，菌絲生長階段需避光培養，溫度 18 度，空氣濕度 60%，培養 5 天後表面長出密集菌絲，提高溫度至 20-23 度培養 15 天完成營養生長。成熟菌絲進入生殖生長階段需強光照、溫差 10 度刺激轉色，白天光照 14 小時，光照為 300 Lux ，溫度 20 度，晚上關閉光源溫度 9 度，晝夜光照及溫差刺激，促進菌絲快速轉色生長，繼續培養 7 天，菌絲體由白色轉為橘黃色，維持 24 小時光照刺激原基體形成。

(6).初草形成：菌絲體生長階段表面有突起形成，加強通風換氣，避免二氧化碳

過多子座不能生長發育，溫度 18~22 度，不需溫差以免發生畸形草，相對溼度 80 %~ 85 %，封口膜上戳洞減少溼度。蛹蟲草有趨光性，不定時調整瓶子方向保證光源照到所有子實體。

(7).採收子實體：勿碰傷子實體影響品質，採收的子實體低溫烘乾，放置低溫乾燥處儲存或泡於高粱酒中。

結果與討論

(1)培養基：以目視法觀察菌絲生長，判斷菌種對碳源及氮源的利用，以葡萄糖效果最佳。氮源營養以有機態氮較佳，如 peptone、酵母萃取物等；礦物質應酌量添加，添加維生素可促進菌絲生長提高產量。嚴控基質碳氮比（C/N ratio），否則菌絲生長緩慢或污染難以發生子座，即使子座分化其產量會降低。

(2)溫度：菌絲生長溫度為 10 ~ 25℃，最適溫度為 22℃；原基分化溫度 14 ~ 22℃，刺激原基形成調控溫差 10℃；子座生長最適溫度為 20~ 21℃。

(3)氧氣：菌絲生長不需氧氣，原基分化階段需氧，保持通風或供給過濾空氣。

(4)光照：菌絲生長過程不需光線，強光對菌絲有抑制作用，應完全黑暗狀態，發菌完成時提前光照會誘導過早進入生殖階段使產量質量降低。發菌後需強光照刺激轉色，每天 10 小時以上，菌絲好、色澤深，子實體高質量。原基出現後縮短光照、提高光照強度均勻，子實體正常發育生長。

(5)pH 值：菌絲生長階段最適 pH 值範圍為 5.5 至 6.5 之間。

(6)菌種製作：適應性強、出草率高的菌種是成功關鍵，每批重複自子實體分離純化，如自保存菌株轉接培養將導致出草稀少甚至不出草的嚴重後果。

(7)液體菌種：易控制，發菌快、菌絲快速長滿料面。

(8)菌種選擇：選用菌絲白、生長快、適應性強、見光轉色、出草快又長、出草肥大結實、性狀穩定的優質菌種。

(9)五穀雜糧蔬菜水果魚蝦肉蛋奶原料：選用新鮮無發黴、無污染的白米或玉米，小麥比較容易污染黴菌孢子。

圖、以最精簡的研究生產設備成功培育北蟲草並製作商品

結論

本研究探討蛹蟲草菌絲體和子實體的培養條件及加工生產商品探討食後效果，對業者有相當的參考價值；北蟲草之生理活性物質可進一步開發為藥酒或保健食品；蟲草素(Cordycepin)為蟲草屬特有生理活性之化合物，蟲草屬中，北蟲草所含蟲草素高於其他菌種。本研究利用北蟲草(Codyceps militaris)菌株進行特殊技術生產蟲草素最適化培養基之探討。國內外研究北蟲草的藥理及臨床效果，發現不具毒性、沒有食用量限制、衛生署僅要求加註孕婦孩童及過敏者小心食用等警語，滋補效果、藥效及療效與野生冬蟲夏草相近或更佳，成為冬蟲夏草的替代品，主要功能保肺益腎、治肺結核咳血、陽痿遺精、腰膝酸痛、神精衰弱、防癌、抗癌。人工栽培北蟲草的藥用功效與野生北蟲草相差無幾，全年可連續培養、連續出貨，經濟效益明顯，栽培時間縮短，產品高單價。一般食用上，將北蟲草燉雞、燉豬蹄、泡酒、蒸蛋或直接以開水煮開服用，滋補強身並增強抵抗力。本人親身食用後發現提神、聚精氣神味甘、益肺腎、補精髓、化痰，確有神效。

參考文獻

1.冉翠香等，2001，人工培植蛹蟲草子實體原基的誘發形成，食用菌，第 4 期，9-10。

2.莊曉莉等，2003，蠶蛹蟲草之特點與安全性，中華真菌學會會刊，18: 151-161。

3.王建方、楊春清，2005。蛹蟲草有效成分及藥理作用研究進展。中醫藥信息 22(5):30-32。

4.王尊生、何卓品、李素霞，2006。蛹蟲草菌絲體超氧化物歧化酶的製備。中國藥學雜誌 41(22): 1753-1756。

5. Kim, C.S., et al. 2008 Cordyceps militaris induces theIL-18 expression via its promoter activation for IFN-gammaproduction. J Ethnopharmacol 120, 366-371.

6. Cho, H. J. and Park, H. J. 2007. Cordycepin (3"-deoxyadenosine) inhibits human

platelet aggregation in a cyclic AMP- and cyclic GMP-dependent manner. European Journal of Pharmacology. 558 (1-3) :43-51.
7. Gu, Y.X., Song, Y.W., Fan, L.Q. and Yuan, Q. S. 2007. Antioxidant activity of natural and cultured Cordyceps sp. antioxidant activity of natural and cultured. China Journal of Chinese Materia Medica. 32 (11) :1028-31.
8. Hamburger, M. 2007. Comment on comparison of protective effects between cultured Cordyceps militaris and natural Cordyceps sinensis against oxidative damage. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 55:7213-7214.

研究成果報告書

黃金北蟲草之研發及量產

參賽類群：英文代碼K.生技醫農群類群

編號：

中華民國 105 年 03 月 16 日

壹、摘要

冬蟲夏草(Cordyceps sinensis)每公斤售價上百萬、高不可攀，且已限制採挖避免破壞高原生態；分析結果顯示北蟲草(Cordyceps militaris)的蟲草酸(Cordycepic acid)、蟲草素(cordycepin)、蟲草多醣(Cordyceps polysaccharide)和超氧化物歧化酶(SOD)等指標療效成分確實比冬蟲夏草高好幾倍，文獻報告臨床實驗其藥效及療效幾乎與野生冬蟲夏草不相上下。北蟲草可以量產、價格大眾化，現今均以玻璃瓶或 PP容器生產，本研究創新培養方法及生產設備，單位面積產量提高為 3 倍、子實體重量大小增為 5 倍如同蟹腳，已不能用「草」稱之，正申請發明專利。

文獻指稱蟲草多醣具有抗腫瘤、抗傳染病、增強性功能、補腎壯陽、益精氣、防止衰老的功效，對老年人慢性支氣管炎、肺源性心臟病有顯著功效，能提高肝臟的解毒能力；蟲草酸用於治療腦水腫，防治急性腎功能衰竭，有調節心、腦、血管，促進人體新陳代謝、改善人體微循環、降血脂、降血壓等作用。

由於北蟲草已有多年食用歷史，故屬公認安全食品（GRAS ），申請健康食品僅需走第一軌認證；滋陰補陽、男女適用；藥性溫和、老少壯虛均可受補；可用純素培養基培育，素食者及回教徒均可攝食；色澤金黃討喜、容易保存運售，可開發成丹、膏、丸、散、錠、膠囊及口服液或藥酒等型態商品，前景一片光明。

關鍵字：北蟲草(Cordyceps militaris)、冬蟲夏草(Cordyceps sinensis)、同屬不同種。

表一：北蟲草培育方法--專利申請中

中華學校財團法人中華科技大學 104年度專利補助送審資料表		
系別	專利名稱	專利類型
食品科學系	北冬蟲夏草的培育方法	發明
發明人	申請人	申請區域
紀永昌	中華學校財團法人 中華科技大學	中華民國台灣

北冬蟲夏草(Cordyceps militaris)與冬蟲夏草(Cordyceps sinensis)同屬、不同種，又稱黃金北蟲草(因顏色呈現金黃色，故名)，具有滋肺補腎、止血化痰、擴張氣管、鎮靜、抗菌、降血壓等功效；蟲草素可用於抗癌、抗病毒。目前各國慣用的生產方法為將培養料裝於(1)玻璃瓶或(2)耐高溫殺菌之聚丙烯(PP)容器，經高溫殺菌後接種、培養、出草，缺點是玻璃瓶太重又易碎；聚丙烯(PP)容器不透光、高溫下可能有塑化劑溶出。傳統或目前慣用之生產流程如下：(1)配製PDA (potato dextrose agar)平板分離、純化菌種；(2)配製PD液體培養基大量生產種菌；
(3)配製營養液；(4)配製固體培養料；(5)培菌；(6)轉色及形成原基；(7)出草。由於PE容器易於121℃、15 lb/cm^{2}殺菌30分鐘過程中融化變形破裂，因此從未有人、也絕不可能依照上述(1)～(7)傳統或目前慣用之生產流程培養北蟲草。本人申請新型專利之範圍係於上述(4)配製固體培養料時擴大規模於十公升以上大型不鏽鋼密閉容器中，等比例加入白米及營養液，121℃、15 lb/cm^{2}滅菌1～2小時，冷卻後接種上述(2)之培養用液體菌種拌和均勻、再於無菌狀態下充填至已殺菌之無菌PE、PET或HDPE容器中、以下(5)~(7)之生產流程均相同。

PE、PET或HDPE容器之優點係：(1)質輕，玻璃瓶空重265公克，PE、PET或HDPE容器僅28公克；(2)搬運方便、運費便宜、不易碎裂；(3)安全，沒有玻璃碎片的問題；(4)因全程係於21度低溫下培菌、轉色、形成原基、出草，比較沒有高溫溶出塑化劑的問題；(5)價格便宜，玻璃瓶單價約15~25 元，PE、PET或HDPE容器僅約 2~3 元，大幅度降低生產成本。

申請人備註：

中 華 民 國 專 利 證 書

發明第 I 450962 號

發 明 名 稱：以參皮蟲為宿主生產冬蟲夏草之方法

專 利 權 人：中華學校財團法人中華科技大學

發 明 人：紀永昌

專利權期間：自 2014年 9 月 1 日至 2032年 8 月 30 日止

上開發明業經專利權人依專利法之規定取得專利權

經濟部智慧財產局
局 長 王美花

中 華 民 國 103 年 9 月 1 日

圖一：冬蟲夏草發明專利證書，此技術已技轉至葡萄王生技公司

貳、前言

北蟲草與冬蟲夏草同屬藥用真菌，北蟲草因寄生在蠶蛹中，又稱為蛹蟲草或蠶蛹蟲草。藥理功能上具有鎮靜，平喘，抗疲勞等功效，亦能增加免疫能力。冬蟲夏草因天然環境生長條件較為嚴苛，及遭到濫墾濫伐，導致野生蟲草數量不足，因此產量受限，價格高昂，目前市面上的價格為每公斤 100 萬至 300 萬新台幣。

北蟲草可人工培養，可以取代冬蟲夏草。現代醫藥學研究證明，北蟲草具有滋肺補腎、止血化痰、擴張氣管、鎮靜、抗各類細菌、降血壓等功效。經香港、韓國、日本、加拿大、美國以及國內國十多個單位等世界各國的研究和檢測證明，北蟲草是傳統冬蟲夏草的最理想代用品。北蟲草長 5~8 公分，金黃、桔黃色，是一種名貴的藥用真菌，與青海冬蟲夏草同屬於真菌門、蟲草屬，有相似的藥用和滋補功效。國內外研究認為，北蟲草食用和藥用價值可與傳統的冬蟲夏草媲美。

表二：冬蟲夏草與北蟲草比較

名稱	**冬蟲夏草**	**北蟲草**
原產地	青海、西藏	東北地區
蟲草素(mg/kg)	5~50	200~500
蟲草酸(%)	6~7	12~15
蟲草多醣(%)	10~12	14~16
SOD 酶(u/g)	50~150	350~400

常言道：藥食同源，我國人自古以來就十分重視食補的重要作用，並有藥補不如食補之說，以北蟲草為重要滋補原料的藥膳，品種豐富多樣，除各種美味佳餚外，還有湯汁、藥酒等，形成了許多

特色經典的蟲草藥膳食譜。

圖二：自製藥酒成品圖

叁、研究目的

野生冬蟲夏草生長於青康藏高原海拔 3500 公尺以上，而人民只想者賺錢，導致於青康藏高原的生態環境大量的被破壞。本研究探討是否可以利用培養技術來提升北蟲草的產量、質量以及降低成本，最重要的是友善大地兼顧生態保育、讓青康藏高原及喜馬拉雅聖山有休養生息的機會。本研究以全新的培養基、分離純化篩選的強化菌種和全新的培養方法來生產出更具有高貴價值的北蟲草，希望全民能夠以便宜的價錢買到更高貴的草藥養生、保健、延年益壽。

圖三：本專題生產之北蟲草成品圖

肆、使用材料及菌絲生產階段

（一）液體培養基

（二）固體培養基

（三）流程

液體培養基製作

↓

馬鈴薯200g和蒸餾水500g煮熟

↓

再加入其他材料後秤重

↓

其餘不足的量再加入水至1000ml

↓

密封加熱至121度，滅菌30分鐘後冷卻即可接種

↓

母種切成0.5*0.5公分大小菌種塊

↓

接種至液體培養基

↓

封裝放置搖床每分鐘120轉、21度下震盪8天

↓

培養基內形成小球即為液體菌種

控光控溫，避光培養，15-18 度，濕度 60%，5 天後培養基表面長出菌絲，提高溫度至 20-21 度，培養 15 天。

圖四：北蟲草之純化菌絲

伍、生殖生長階段

光照、溫差刺激，促使轉色，最好溫差 10 度，白天增加光照，光照為 300 Lux，溫度 20 度，晚上關閉光源，溫度設定在 16 度左右，進行晝夜光照及溫差刺激，促進菌絲快速生長，繼續培養 5 天，菌絲體由白色轉為橘黃色，此時打開日光燈，增加光照為 300 Lux，刺激原基形成。

陸、出草階段

培養基表面突起形成豆粒狀圓型子實體，加強通風換氣到出草階段，溫度保持在 18~21 度，相對溼度 90%~ 95%，北蟲草在生長過程中具有強趨光性，不定時調整瓶子方向、移動位置，保證光源能照到所有子實體。

圖五：發菌後出草階段圖

柒、採收

經過 30~40 天栽培，子實體長至 7-8 公分，頂端出現鹿角狀橘紅或橘黃色棒狀物表示已成熟可採收。採收後若加入滅菌過的液體培養基重新封口繼續培養 20 天左右，又可長出第二批子實體，但產量質量均較差。採收完的子實體低溫風乾或冷凍乾燥，不要在太陽下曬以免褪色，乾燥後子實體存放在密閉容器內低溫除氧儲存。

圖六：粗大子實體之形體如同手指或蟹腳，商品價值更高

捌、結論

1. 分離菌種以子實體頂部最好、中段次之、　根部較差。

2. 選取已形成孢子之子實體的頂端種性最優。

3. 本研究創新培養方法及生產設備，單位面積產量提高為 3 倍、子實體重量大小增為 5 倍如同蟹腳，已不能用草稱之，正申請發明專利。

4. 北蟲草之生產方法注重環保減廢，不會破壞環境生態。可以安心食用，降三高、養肝肺腎，或做成藥膳料理。

表三：北蟲草之比較表

	一般北蟲草	本專題北蟲草
培養時間	90~120 天	30~ 40 天
產量	1~2 g/cm^2	4~7 g/cm^2
培養基	50%~60%	80%~ 83%

轉化效率		
形體	細長如草	粗壯如蟹腳
顏色	橙黃	金黃
培養容器	重，250 公克	輕，23 公克

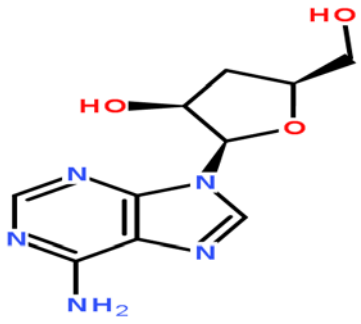
玖、參考文獻

1. Won, S. Y., Park, E. H. Anti-inflammatory and related pharmacological activities of cultured mycelia and fruiting bodies of Cordyceps militaris. Journal of Ethnopharmacology, 96(3): 555-561. (2005)

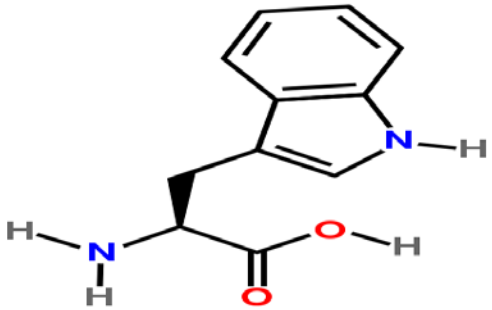
2.Shi, B., Wang, Z., Jin, H., Chen, Y. W., Wang, Q., Qian, Y.. Immunoregulatory Cordyceps sinensi s increases regulatory T cells to Th17 cell ratio and delays diabetes in NOD mice. International Immunopharmacology, 9(5):107 582-586. (2009)

3. Russell, R., Paterson, M. Cordyceps-A traditional chinese medicine and another fungal therapeutic biofactory Phytochemistry ，69:1469-1495.（2008）

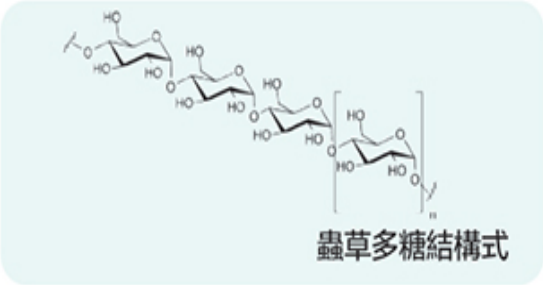
拾、附錄



圖七、蟲草素(cordycepin)結構式



圖八、蟲草酸(Cordycepic acid)結構式



圖九、蟲草多醣結構式

圖十、市面上北蟲草細長如草