

灵芝的研究和中医扶正培本 治则的探讨

药理教研室 丛铮 林志彬

灵芝是担子菌纲真菌。我国应用灵芝作为药物，已有两千余年历史。历代本草都认为灵芝能“治胸中结，益心气”、“入心生血，助心充脉”；“安神”、“保神”；“益肺气”、“益脾气”、“益精气”、“补肝气”等^(1~3)，对全身五脏之气，均有补益作用，是滋补强壮，扶正培本的珍品，能治疗多种疾病。

近年来国内临床经验证明，灵芝确实对多种疾病，特别是慢性疾病，都有一定疗效。而其疗效有一定特点。以慢性支气管炎为例，其特点有：（1）起效缓慢。连用1~2周，方始见效；延长疗程可提高疗效；（2）多数病人都有食欲、睡眠改善，体力增强，用药1~3个月以上者，停药半年甚至一年后，仍有较好的远期疗效⁽⁴⁾。凡此均提示，灵芝对慢性支气管炎的疗效不是局限于对呼吸系统，而是对全身起了某种调整作用的结果。这就促使我们按照中医扶正培本治则的思路去探索灵芝的疗效原理。

一、建立工作假说

中医扶正培本治则的本质问题，须在广泛研究之后才能解决。为指导研究思路和实验设计，我们建立了一个工作假说(Working hypothesis)。

我们认为，中医扶正培本治则既可用于多种不同疾病，可见它是作用于和多种疾病都有关系的共同的抗病机制，从而获得治疗效果的。

机体保持自身内部的稳态(Homeostasis)是健康的前提。致病因子干扰或破坏稳态时，如稳态不能及时恢复，就发展为疾病；如机体能有力地调整有关功能，迅速消除致病因子，纠正异常变化，恢复原来的稳态，就不致发病，发病后也能迅速康复。这种保持稳态的能力，可能就是中医所称的“正”或“本”。消除致病因子是可以帮助机体恢复稳态，治愈疾病的。中医所称“祛邪”，即属此范畴。另一方面，加强机体调节功能或减轻机体对致病因子的反应，也有助于稳态的保持或恢复。扶正培本，可能就是指加强机体保持稳态的

能力。据此，我们设想，灵芝可能是通过抑制机体对致病因子的反应，减轻稳态受破坏的程度，或是通过加强重要器官的调整功能，使机体在稳态被破坏后能迅速消除致病因子，调整异常的变化而恢复稳态，或是同时从这两个方面提高机体保持稳态能力的。我们的实验研究证明，这个工作假说是可以成立的。

按照我们的工作假说：我们一方面给动物各种致病因子，观察灵芝能否保护动物，减轻损害；另一方面研究灵芝能否提高机体与保持稳态有关的主要器官的调节功能。在选择具体实验指标时，我们比较重视灵芝临床疗效的特点、中医理论和中医对灵芝的论述，并按此来考虑现代医学中可能与之有关的理论知识和实验指标。实践证明，这种考虑是可行的。

二、灵芝的扶正培本作用

几年来，我们研究过人工培养的赤芝子实体、赤芝及灵芝另一品种 *Ganoderma* sp. 的深层培养产物等各种灵芝制剂。实验结果证实，灵芝确有广泛的药理作用，这些作用都有利于提高机体保持稳态的能力。根据实验资料，我们认为灵芝的扶正培本作用至少包括以下几个方面：

（一）加强保护性抑制，保证稳态的中枢性调节：

中枢神经调节在保持稳态的机制中占重要地位。保护性抑制是保证神经功能正常的必要过程。劣性刺激可使中枢神经过度兴奋而失去稳态，导致中枢和植物神经功能紊乱和内脏功能失常。失眠虚弱病人神经系统特别敏感，轻微刺激常引起强烈反应，说明保持稳态的能力降低。中医认为失眠是心血虚或肝肾阴虚，可致脏腑失调。补益心血、滋补肝肾可治失眠而调整脏腑功能。可见中医扶正培本，部分是通过中枢神经而起作用的。灵芝能“安神、保神”，使病人睡眠改善，对神经官能症疗效良好⁽⁷⁾，更提示它的扶正培本作用与保护神经系统有关。我们实验证明，灵芝使动物自发活动减少，使巴比妥类作用增强；能使大鼠对疼痛

刺激的反应减弱；大剂量时还能使大多数大鼠耐受电击而不发生惊厥^(4~6,9)。说明灵芝能降低中枢神经的兴奋性，减轻它对外界刺激的反应，因而促进睡眠，保证脑细胞充分休息，同化代谢正常进行。在受到劣性刺激时则可起保护作用，避免中枢过度兴奋而功能紊乱，从而保证中枢神经对于植物神经和内脏功能的调节准确有效，提高了机体保持稳态的能力。

(二) 调整植物神经功能，纠正偏亢现象，拮抗体内生物活性物质的作用：

中医肺气不宣、脾虚湿困、肺气虚弱、卫气不固等证象，可能涉及呼吸道局部免疫功能，但主要和植物神经功能紊乱，特别是副交感偏亢密切相关。慢性支气管炎病人呼吸道异常敏感，各种外界刺激和内源性组织胺、乙酰胆碱等引起气管平滑肌收缩的反应，均较正常人为高。这些刺激因素之间还能相互影响，妨碍稳态的保持。因此设想，灵芝“补脾、益肺”作用可能与纠正这些功能异常有关。

实验说明，灵芝确能保护豚鼠使其耐受组织胺喷雾，使由此引起的“喘息”发作减少或发作的潜伏期延长^(4~6)。灵芝对离体气管和肠平滑肌作用不明显，但用组织胺、乙酰胆碱、氯化钡引起平滑肌痉挛收缩时，灵芝却有明显抑制作用^(6,9,8)，提示它能拮抗过多的组织胺、乙酰胆碱等的作用，调整植物神经功能，故能纠正慢性支气管炎病人副交感偏亢和反应性增高现象，促使稳态恢复。脾虚见证为主的20例慢性支气管炎患者应用灵芝四个月后，全血胆碱酯酶活性普遍降低⁽⁶⁾。进一步说明抗乙酰胆碱作用或纠正副交感偏亢是“补脾、益肺”作用的重要组成部分。灵芝对交感神经功能及肾上腺素类活性物质有无作用，尚待探讨。

(三) 加强心脏功能，保证循环系统稳态调节功能：

体液的动力学调节须有良好循环功能，细胞代谢中底物的供应和产物的转运更须良好微循环加以保证。循环障碍时细胞缺血缺氧，稳态当然难以维持。

中医认为灵芝能“益心血”、“助心充脉”。灵芝对合并肺气肿肺心病的慢性支气管炎患者疗效都较好。令人设想灵芝疗效可能与改善心功能有关。实验证明，灵芝对离体蟾蜍心有明显强心的作用，对事先用戊巴比妥引起抑制的心标本，强心作用尤著。且在一定范围内强心作用随剂量增加而增强。灵芝能使在体兔心收缩力增强40%左右，维持时间久，常在1小时以上；有的甚至长达8~12小时。兔静脉注射脑垂体后叶素所致心肌缺血性心电图改变，可为灵芝所减轻；以心肌对于⁸⁶K⁺的摄取量为指标，证明灵芝能增加心肌

营养血流量，且此作用随剂量增大而增强^(4~6,10)。可见灵芝能改善心肌微循环，因而增强心脏功能。

我们初步证明，党参、三七等扶正培本药也有类似强心作用。可见加强心功能也是扶正培本作用的重要内容。临床上慢性支气管炎病人用灵芝后，耐寒能力增强；心气虚病人灵芝疗效显著，均支持这一结论。

(四) 保护和加强肝脏功能：

肝脏的广泛功能都与机体保持稳态、抵抗疾病的能力有关。中医所称“肝”似包括部分神经系统和消化系统的功能，这些功能似与肝脏对激素等体内活性物质及血氨等代谢毒物的灭活和解毒能力有关。中医认为灵芝能“补肝气”，临床亦有治疗肝脏疾病有效的报告，使我们设想，灵芝作用和肝脏的功能有关。

实验证明，小鼠连续服用灵芝，能减轻四氯化碳引起的肝损害。肝脏对巴比妥类的解毒功能受损较少，中毒性肝炎的病理形态学变化较轻^(4,5)。用³H-亮氨酸掺入实验初步证明，灵芝多糖连续给药能增加血浆蛋白质的合成⁽¹¹⁾。提示灵芝确有保护和加强肝脏的作用，灵芝的这些作用，可能就是其扶正培本作用的重要内容，值得探讨其作用和机制的细节。

(五) 调整免疫功能，抑制过敏反应：

免疫功能是机体抵抗致病因素的重要手段，可能和中医所称“卫气”有关。我们证明，灵芝液及灵芝多糖连续给药，能提高小鼠腹腔巨噬细胞吞噬鸡红血球的活力。吞噬百分率和吞噬指数均有提高⁽¹²⁾。

巨噬细胞既代表非特异性免疫能力，也参与特异性免疫中抗原处理这一重要步骤，还和血脂、细菌内毒素、已激活的凝血因子的清除、干扰素的生成及肿瘤免疫等有关。巨噬细胞活力增强，既能提高非特异性免疫功能，也能增强机体在抗原刺激下产生特异性免疫的能力。对动脉硬化、细菌和病毒感染、凝血性性病、肿瘤病人等也都有利。

我们还证明，一般认为有扶正培本作用的王浆、补骨脂、银耳、都能明显提高巨噬细胞的吞噬活力。故可认为，提高巨噬细胞吞噬活力，是扶正培本作用的重要指标。

用灵芝四个月的慢性支气管炎患者，痰中免疫球蛋白IgA普遍升高⁽⁶⁾。也证明灵芝能增强免疫功能。

另一方面，灵芝对支气管哮喘等与过敏有关的疾病有效，提示它可能有抑制过敏反应的作用。我们的实验证明，灵芝能显著抑制卵蛋白抗血清及破伤风类毒素抗血清被动致敏豚鼠在抗原攻击时的皮肤过敏反应，也能显著抑制卵蛋白或破伤风类毒素主动致敏的

豚鼠的肺组织在抗原攻击时释放组织胺和 SRS-A 等过敏介质，且此作用随灵芝剂量增大而增强^(8,13)。

可见灵芝对免疫系统的影响是双向的：对抗病的特异性和非特异性免疫能力，灵芝有促进作用，而对致病的过敏反应，则有抑制作用。从两个不同角度加强了机体保持稳态、抵抗疾病的能力。此种双向作用的详细机制尚待阐明。但已可认为，调整免疫功能，抑制过敏反应也是扶正培本作用的重要内容。

(六) 减轻其他劣性刺激对机体的伤害，提高抗病能力：

适当减轻机体对外界刺激的反应是保护机体的重要手段。前述五个方面的作用都直接或间接与此有关。此外，我们还证明，灵芝能提高小鼠耐受常压缺氧的能力，加用异丙肾上腺素增加动物氧耗量后，灵芝仍能表现保护作用⁽⁴⁻⁶⁾。灵芝还能减轻放射性损伤：用⁶⁰钴全身照射小鼠造成放射性损伤，照射前给灵芝三周，照射后继续用药两周，可使照射后 30 天内动物死亡率较对照组降低 37%，照射后才开始给药，则不能降低死亡率，但可延长动物存活时间。这些保护作用的机制尚未完全阐明⁽¹⁴⁾。我们还证明，银耳和北京蜂皇精也有类似的减轻放射性损伤、保护动物的作用。可见，减轻劣性刺激对机体的伤害也是几种扶正培本药物或制剂作用共有的特点。

垂体肾上腺系统功能是减轻机体反应性的机制之一。我们实验证明，连续给药时灵芝并不能减轻大剂量氢化可的松引起的病象；恰恰相反，给灵芝的动物死亡率增高，体重减轻、肾上腺萎缩等均较对照组为甚，差别虽无统计显著性，但仍值得重视⁽⁶⁾。临床虚寒型慢性支气管炎患者尿中 17-羟类固醇含量低于正常者灵芝疗效较好，而灵芝无效的 7 例患者治疗前尿中 17-羟类固醇均属正常⁽¹⁶⁾。这些资料提示灵芝并无 ACTH 样作用，而可能具有肾上腺皮质激素样作用。但尚无直接证据证明这种假设。因此，灵芝减轻机体对多种刺激的反应性的作用与垂体肾上腺系统关系如何？仍有待探索。

综上所述，可见灵芝确有广泛的药理作用。这些作用，无论是加强重要器官调节稳态的能力，还是减轻劣性刺激对机体稳态的破坏，都有利于患病后稳态的恢复。我们理解，这就是增强了机体抗病能力，就是扶了“正”，培了“本”，这些作用都是扶正培本作用。这些结果初步证实了我们的工作假设。

我们的工作，多数还只限于了解了灵芝作用的范围，作过的一些机制分析也还不深入。特别是对这些广泛作用之间，有无内在联系，更少涉及，今后要努

力探讨这个课题。

我们准备，一方面研究灵芝阳性作用的机制，同时对其它扶正培本药物进行类似的研究，比较它们作用的异同，对照中医（药）理论对它们论述上的差别，以逐步增加对中医扶正培本治则理论本质的了解。

三、扶正培本治则研究中的几个问题

对中医扶正培本治则进行研究，这一课题的难度较大，有许多问题值得商榷。

扶正培本药物的作用范围问题。现代医学通常认为，药物须有良好的选择作用，才便于应用。对于药物的作用机制，通常也力求用一元论的方法去解释。但按中医论述，扶正培本药物的作用都是很广泛的。我们认为，研究整理中药，必须同时考虑现代医学知识和中医的理论及经验。必须承认中医理论和经验中既有精华，也有糟粕，要取科学态度慎重鉴别；也须承认，现代医学知识也有局限性。一味中药具有广泛药理作用的可能性是存在的，复方的问题更为复杂。现在看来是互不相关的几种作用，也可能存在着内在联系，有待我们去发掘。因此，扶正培本药物作用的研究，在开始时，宜作多指标的广泛探讨，找出该药作用可能涉及的方面，然后再重点深入研究。而不宜在开始时就局限于 1~2 种指标进行试验，过早地企图用某种单一机制来完全解释其作用。在多指标探讨中，经过科学设计的临床观察和动物实验都是重要的。但由于对扶正培本的本质尚少了解，动物实验的设计有一定盲目性，实验结果的代表性和实际意义，也较难准确估计。所以，周密的临床研究尤其重要。

中医认为，扶正培本方药只对对证的虚证病人有效，而对“正”、“本”不虚的人则未必有益，有时反而有害。动物实验中，确有一些药物对正常动物作用不著，而对某些功能不正常的机体，则有明显的作用。因此，研究建立确能代表临床虚证病变的整体动物或离体标本的病理模型，具有特别的价值。

中医还认为，有些药物对人体某些功能能起调节作用，即当该功能过低时，可使其提高，而当该功能过高时，又可使其降到正常。动物实验中，确有一些扶正培本药物，在不同情况下呈现双向的作用，这类现象，长期未能解释，甚至有人认为不可理解。自从“适应原样作用 (Adaptogen-like effect)”的概念提出后，许多情况都被简单地归结为“适应原样作用”。但是，看来也必须分析，如实验设计是科学的，方法过关，数据充分，重复性好，当然应当肯定，并积极研究其

机制,以便阐明适应原样作用的本质。否则,就不宜过早地作出“适应原样作用”的结论。

在不同生理条件下,同一药物呈现不同、甚至相反的作用,有两种可能性:一种是药物中含有不同成分,在不同条件下不同成分分别呈现主要作用;另一种是,在不同生理条件下,机体对同一药物的反应性发生了改变。这种反应性的改变有可能和体内多种活性物质代谢过程间复杂的反馈调节、受体互变、受体密度和亲和力改变等有关。要阐明这些属于分子生物学范畴的问题,必须大力加强多学科协同的基础理论研究。

扶正培本药物的作用点,可以在不同水平进行研究。我们设想,细胞水平或分子水平的机制研究,可能更有意义。例如,研究扶正培本药物对物质代谢,特别是与机体结构和功能有关的酶、蛋白质和核酸代谢的影响,和研究扶正培本药物对肝脏灭活体内活性物质及解毒外来化学物质的功能的影响,这二者可以互相补充,并可和扶正培本药物的其它作用联系挂勾。也有可能逐步在各种作用之间,找出内在联系,这就更有理论意义。

按照我们的工作假说,扶正培本药物的作用是在机体失去稳态时,提高机体恢复稳态的能力。如能对稳态调节的信息传递和对这些信息的应答反应的生化本质进行研究,并得到突破,则对扶正培本治则的理解,就会更加深刻,这可能是对扶正培本治则的本质进行研究的途径之一。

小 结

灵芝是中医滋补强壮、扶正培本的珍品,对多种慢性疾病有良好的疗效。我们按中医扶正培本治则的思路进行了灵芝的药理研究。

我们建立了研究扶正培本治则的工作假说。并认为,扶正培本作用的本质是加强机体保持稳态的能力。扶正培本药物或者通过抑制机体对致病因子的反应,从而减轻稳态受破坏的程度;或者通过提高重要器官

的调节功能,使机体在稳态被破坏后能迅速恢复稳态;或者同时从这两方面提高机体保持稳态的能力。

我们的实验资料证明,灵芝确有广泛的药理作用,包括:(1)加强中枢神经的保护性抑制,保证稳态的中枢性调节;(2)调整植物神经功能,纠正副交感神经偏亢,拮抗体内过量的组织胺、乙酰胆碱等生物活性物质的作用;(3)加强心脏功能,保证循环系统的稳态调节功能;(4)保护肝脏,减轻四氯化碳所致的损伤,加强肝脏解毒和蛋白质合成功能;(5)调整免疫功能,抑制过敏反应;(6)减轻其它劣性刺激对机体的伤害,增强抗病能力。这些作用都有利于机体保持或恢复稳态。实验结果符合我们的工作假说。我们正继续进行灵芝作用机制的研究。

本文还对中医扶正培本治则的探索工作中的若干方法学方面的基本问题,作了简短的讨论。

主要参考文献

1. 神农本草经卷上。
2. 唐慎微:重修政和经史证类备用本草。
3. 李时珍:本草纲目,第十八册,卷二十八。
4. 北京市防治慢性气管炎协作组:关于灵芝的研究,参加全国防治气管炎会议资料,1972。
5. 北医药理教研组:北京医学院学报,(4):246,1974。
6. 北医药理教研组:北京医学院学报,(1):16,1975。
7. 北医三院精神科中西医结合小组:北京医学院学报,(2):85,1977。
8. 林志彬等:北京医学院学报,(4):218,1978。
9. 北京市防治慢性气管炎灵芝协作组:北京医学院学报,(2):104,1978。
10. 北医药理教研组:北京医学院学报,(2):80,1976。
11. 丛铮等:北京医学院学报,12(3):209,1980。
12. 林志彬等:食用菌,(3):5,1980。
13. 北医药理教研组等:北京医学院学报,(1):12,1977。
14. 林志彬等:科学通报,25(4):187,1980。
15. 北京市慢性支气管炎灵芝疗效机制研究协作组:内部资料,1973。

(各种灵芝样品,先后由北医一院药房、北医药学系和北京市生物制品研究所协作提供;药理工作主要由北医药理教研室气管炎扶正培本研究组同志完成;北京市生物制品研究所有关同志及北医药理教研室部分进修学员参与了部分工作)。

(上接第18页)

On the basis of spectroscopic analysis (IR, MS, NMR.) and physical-chemical constants, alkaloids I, II and III were identified as monocrotaline I over 5%, retusine II 0.001% and spectabiline III 0.0003%, respectively.

Isolation of spectabiline from *G. retusa* L. has not been reported in the literature.

Retusine was shown to have stronger toxic effects to Hela-cells than monocrotaline.

THE PHARMACOLOGICAL STUDY OF LINGZHI (GANODERMA LUCIDUM) AND THE RESEARCH OF THERAPEUTICAL PRINCIPLE OF "FUZHENG GUBEN" IN TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

Gong Zheng Lin Zhi-bin

Department of Pharmacology, Beijing Medical College

ABSTRACT

Lingzhi (*Ganoderma lucidum*) is said to be able to strengthen the body resistance and improve the constitution of patients, which is called "Fuzheng Guben" in the traditional Chinese Medicine. We studied the pharmacological properties of the "Fuzheng Guben" effects of Lingzhi.

We propose that the "Fuzheng Guben" effect is to improve the functional ability maintaining the homeostasis of the body.

Our experimental data have shown that various preparations of Lingzhi possess varied pharmacological effects, including:(1)enhancing the protective inhibition mechanism of central nervous system;(2) correcting the hyperfunctioning of parasympathetic nerves; (3) improving the heart function; (4) protecting the liver from the injury caused by carbon tetrachloride and improving the hepatic functions; (5) augmenting phagocytosis and inhibiting allergic reactions; (6) alleviating the injuries caused by other pathogenic factors, such as hypoxia and irradiation.

These effects are all of great advantage to the maintenance or restoration of homeostasis of the body.

In addition, several fundamental problems of methodology about the research of the therapeutical principle of "Fuzheng Guben" are discussed briefly.

(上接第33页)

radioimmunoassay respectively. Electroacupuncture for 30 minutes brought about a 18% decrease of cAMP in whole brain and 32.5% decrease in the telencephalon. No significant change of cGMP content was found in the whole brain. However localization study revealed an 43% increase in lower brain stem and 25% decrease in diencephalon. All these statistically significant changes were reversed by intraventricular injection of naloxone, the specific opiate antagonist. The results indicated that the changes of central cAMP and cGMP concentrations in discrete brain areas may be attributed to the selective release of endogenous opiate-like substances induced by electroacupuncture.