

計畫編號：DOH90-TD-1027

行政院衛生署九十年度科技研究發展計畫

樟芝之藥理學研究

研究報告

執行機構：中國醫藥學院

計畫主持人：林文川

研究人員：吳岳文、郭淑卿

執行期間：八十九年八月一日至九十年七月三十日

＊＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見＊＊

目 錄

一、目次

中文摘要	1
英文摘要	3
前言	5
材料與方法	5
結果	12
討論	16
結論與建議	19
參考文獻	19

二、表次

表一、樟芝菌絲體發酵萃取液急性毒性試驗大鼠死亡率及體重 變化	22
表二、大鼠經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液 28 天體重變化	23
表三、大鼠經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液 28 天的血液學檢查	24
表四、大鼠經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液 28 天的血清生化學 檢查	25
表五、大鼠經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液 28 天的尿液分析	27
表六、大鼠經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液 28 天臟器的絕對和 相對重量	29
表七、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠排尿量的影響	32
表八、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠尿中鈉、鉀和氯離子含量的 影響	32
表九、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠腦部各部位及血漿脂質過氧化 物的影響	32

化程度的影響 -----	33
表十、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠各臟器脂質過氧化程度及麩 胱苷肽及蛋白質含量的影響 -----	34
表十一、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠紅血球抗氧化活性的影響 -----	36
表十二、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠肝臟抗氧化活性的影響 -----	36
表十三、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠腸道細菌相的影響 -----	37
表十四、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠腸黏膜消化酵素的影響 -----	37
表十五、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠胃、腸黏膜脂質過氧化、 麩胱苷肽及蛋白質含量的影響 -----	38
表十六、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠胃酸分泌的影響 -----	38
表十七、樟芝菌絲體發酵萃取液對鼴鼠胃排出能及腸運動能的 影響 -----	39

樟芝之藥理學研究

林文川

中國醫藥學院藥理學科

摘要

本實驗探討樟芝菌絲體發酵萃取液 28 日毒性作用、活體內抗氧化作用及對胃腸功能的影響。

樟芝菌絲體發酵萃取液連續經口投予 28 天，使用的劑量為每天投予 1、2 或 3 g/kg。血液學檢查：雄鼠 3 g/kg 組出現平均紅血球容積和平均紅血球血紅素量減少的情形。血清生化學檢查：雄鼠 3 g/kg 組血中總蛋白、葡萄糖、磷含量增加，乳酸去氫酶活性增加。雄鼠 2、3 g/kg 組及雌鼠 3 g/kg 組的血鉀濃度下降。尿液分析：雄鼠和雌鼠 2、3 g/kg 組尿中排出的鈉及氯離子增加。雄鼠和雌鼠 3 g/kg 組出現尿蛋白的隻數增加。雄鼠 3 g/kg 組的肝臟、腎臟相對重量增加，但病理組織沒有變化。樟芝菌絲體發酵萃取液的安全劑量在 2 g/kg 以下。

樟芝菌絲體發酵萃取液連續經口投予 28 天，可以減少雄鼠腦部海馬迴的脂質過氧化程度，增加加紅血球、大腦皮質、肝臟、心臟麴胱苔肽含量。

樟芝菌絲體發酵萃取液連續經口投予 28 天，可以增加雌鼠盲腸乳酸桿菌數，增加胃、腸黏膜麴胱苔肽含量。另外的實驗也顯示樟芝菌絲體發

酵萃取液能抑制大鼠胃酸分泌，促進鼴鼠胃排空能及腸運送能。

關鍵詞：樟芝菌絲體發酵萃取液、28日毒性、脂質過氧化、麩胱甘肽、乳酸桿菌、胃酸分泌

Pharmacological Studies of *Antrodia camphorata*

Wen-Chuan Lin

Department of Pharmacology, China Medical College

ABSTRACT

The present study investigated the effects of the fermented extract of mycelia of *Antrodia camphorata* (FEMMAC) on 28-days' toxicity, antioxidant properties *in vivo* and gastrointestinal function in rats.

Toxicity study was carried out by administration orally daily doses of 1, 2 and 3 g/kg of FEMMAC to groups of male and female rats for 28 days. In hematology, male rats given 3 g/kg showed a decrease in meancorpuscular volume and mean corpuscular hemoglobin. In blood chemistry, an increased levels of total protein, glucose, phosphorus and activities of lactate dehydrogenase were observed in male rats of 3 g/kg dose group. Male and female rats given 3 g/kg showed a decrease in concentration of potassium. Male rats given 2 g/kg also showed a decrease in concentration of potassium. Urinalysis showed increased sodium and chloride ion levels in both male and female rats of 2, 3 g/kg dose group. Increased urinary protein was observed in both male and female rats of the 3 g / kg dose group. Male rats given 3 g/kg showed an increase relative weight of liver and kidneys. However, no accompanying histopathological changes were observed. In conclusion, the dose with no toxicological manifestations were associated was likely 2 g/kg below.

Oral administration of FEMAC for 28 days in male rats. FEMAC (2, 3 g/kg) decreased the levels of lipid peroxidation in hippocampus. FEMAC (3 or 2 g/kg) elevated the contents of glutathione in erythrocytes, brain cortex, liver and heart.

Oral administration of FEMAC for 28 days in female rats. FEMAC (3 g/kg) increased the caecal bacterial counts of lactobacilli. FEMAC (3 or 2 g/kg) also increased the contents of glutathione in the mucosa of stomach and intestine. In other experiments, FEMAC (2, 3 g/kg) inhibited the gastric acid secretion in rats. FEMAC (1, 2 g / kg) increased gastric and intestinal motility in mice.

Key words: Fermented extract of mycelia of *Antrodia camphorata*, 28-day toxicity study, lipid peroxidation, glutathione, Lactobaillus, gastric acid secretion

壹、前言

樟芝又名牛樟菇(*Antrodia camphorata*; Polyporaceae)僅生長在台灣特有的牛樟樹上，是台灣目前市場上最昂貴的民間藥，宣稱有安神、保肝、抗癌、解酒、治療急性腹痛等功效[1]。已有一些樟芝成分的研究[2-5]，但功效及毒性的相關文獻少見。

以樟芝菌絲體發酵已可量產，市場上也有相關的產品在販售。樟芝菌株有多種品系，其中 CCRC 93032 菌株是食品工業發展研究所取得專利的菌株。此菌株菌絲體發酵萃取液的功效及安全性仍未明。本研究為兩年計畫進行樟芝(CCRC 93032)菌絲體發酵萃取液之藥理學研究。第一年度的工作分成三部分，探討(一) 樟芝菌絲體發酵萃取液的急性毒性及對大鼠 28 天餵食毒性作用，(二)此萃取液對大鼠活體內抗氧化作用，及(三) 此萃取液改善胃腸功能的能力。

貳、材料與方法

一、樟芝菌絲體發酵萃取液之製備

食品工業發展研究所使用 250 公升發酵槽進行菌株 *Antrodia camphorata* CCRC 93032 之發酵培養，並回收發酵液 160 公升。發酵液交給本研究室前經高溫滅菌以防菌種外流。發酵液經減壓低溫(50 °C 以下)濃縮 20 倍，濃縮液濃度約為 450 mg/ml，儲存於-30 °C 備用。臨用時以水配成適當濃度使用。

二、急性毒性及 28 天餵食毒性試驗

(一)、動物

急性毒性試驗使用 SD 大鼠，雌、雄體重分別約為 168 公克及 165 公克。28 日餵食毒性試驗使用 SD 大鼠，雌鼠及雄鼠體重分別約為 185 公克

及 182 公克。大鼠購自國科會動物中心。飼養室溫度控制在 23°C，明、暗各十二小時的環境。使用福壽牌大鼠飼料，飲水經過逆滲透處理。

(二)、急性毒性試驗

雌、雄分開，每組大鼠 6 隻，實驗前絕食一晚，但不絕水。經口投予一次樟芝菌絲體發酵萃取液之濃縮液，觀察中毒症狀及記錄十四天內體重變化和死亡情形。一半致死劑量(LD50)和 95 %可信賴限依照 Litctchfield 及 Wilcoxon 二氏的方法計算[6]。

(三)、28 日餵食毒性試驗

雌、雄大鼠各分成四組，每組各十隻，分別經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液之濃縮液 1、2、3 g / g 及飲水，投與體積為 1 ml / 100g，投予量以最近的體重為依據，28 天後將動物犧牲。

投藥期間每天觀察動物兩次，每週稱體重一次，於投藥終了前以代謝籠收集 16 小時尿液作尿液分析。投藥終了，經一晚絕食後，在乙醚麻醉下，由腹腔動脈採血，供血液學及血清生化學檢查。取出主要臟器如腦、腦下垂體、胸腺、心臟、肝臟、肺臟、脾臟、腎臟、腎上腺、精囊、睪丸、前列腺、子宮、卵巢等，以冰冷生理食鹽水洗淨，吸乾水分稱重。主要臟器浸於 10% 福馬林溶液，以供病理切片檢查用。

1、血液學檢查

使用全自動血液分析儀 (Sysmex F-800, Japan)，檢測項目含紅血球計數、血紅素、血球容積、平均紅血球容積 (MCV)、平均紅血球血紅素濃度 (MCHC)、平均紅血球血紅素量 (MCH)、血小板計數、白血球計數及分類、凝血酶時間、活化部分凝血活酶時間 (APTT)。

2、血清生化學檢查

使用生化自動分析儀 (Ciba-corning 550, USA) 測定，檢測項目包含麴氨酸草乙酸轉氨酶 (GOT)、麴氨酸丙氨基轉氨酶 (GPT)、乳酸去氫酶 (LDH)、 γ -麴氨酸轉移酶 (γ -GT)、總膽固醇 (T-CHO)、三酸甘油脂、總蛋白、白蛋白、球蛋白、總膽紅素 (T-BIL)、葡萄糖、血中尿素氮 (BUN)、肌酸甘、尿酸、鈉、鉀、氯、鈣、磷。

3、尿液分析

使用尿液檢驗試紙(Ames reagent strips for urinalysis; N-multistix SG-L; Japan)，測定酸鹼度、比重、蛋白質、尿膽素原、潛血、酮體、膽紅素、尿糖。另使用鈉 / 鉀 / 氯離子測定儀 (Shimadzu clinical ion meter CIN-104A; Japan) 測定尿中鈉、鉀、氯離子含量。

4、病理組織學檢查

主要臟器如胸腺、心臟、肝臟、肺臟、脾臟、腎臟、腎上腺、精囊、睪丸、前列腺、子宮、卵巢摘出後浸於 10 % 中性福馬林溶液。高劑量組及對照組的臟器固定後進行石臘包埋及切片製作，以蘇木青與伊紅染色法 (Hematoxylin and eosin stain)染色，供病理檢查。發現有病理變化的該組織，中劑量組及低劑量組的組織全部進行病理切片檢查。

三、排尿作用

使用雄性大鼠，實驗前絕食一晚，但不絕水。樟芝菌絲體發酵萃取液以水調成適當濃度，以 2.5 ml/100 g body weight 經口投予，置於代謝籠，每隔一小時記錄累積尿量，共 6 小時。測定 6 小時排出尿液中的鈉、鉀、氯離子的量。

四、活體內抗氧化作用

除總抗氧化力測定外，利用 28 日毒性試驗所採得的血液及組織進行下列抗氧化能力相關的測定。

1. 脂質過氧化 (lipids peroxidation) 之測定：

組織的脂質過氧化測定依據 Ohkawa et al. 的方法[7]，使用 Thiobarbituric acid 與 malondialdehyde (MDA)呈色，於 532 nm 測吸光度。脂質過氧化程度以 nmol MDA / mg protein 表示。組織蛋白質含量測定依照 Lowry 等人的方法[8]。

2. 麥胱甘肽 (Glutathione) 含量測定：

組織麥胱甘肽含量測定依據 Sedlak 及 Lindsay 二氏的方法[9]，使用 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) 呈色，於 412 nm 測吸光度。以 $\mu\text{mole/g}$ wet weight 表示之。

3. 過氧化物歧化酶 (superoxide dismutase; SOD) 活性測定：

肝組織之前處理依據 Xia 等人的方法[10]，活性測定依據 Marklund 氏二人的方法[11]，過氧化物歧化酶的活性定義為抑制 Pyrogallol 自動氧化還原反應速率 50 % 所需酵素的量為一個單位 (U)。肝組織的過氧化物歧化酶活性以 U/mg protein 表示之。

4、麥胱甘肽過氧化物酶 (glutathione peroxidase; GSH-Px) 活性測定

肝組織之前處理依具 Xia 等人的方法[10]。麥胱甘肽過氧化物酶活性測定依具 Hafeman 等人的方法[12]。測量時分為酵素反應與非酵素反應兩部份。肝組織的 GSH-Px 活性以 U / mg protein 表示之。

5、過氧化氫酵素 (Catalase)活性測定

過氧化氫酵素活性測定依具Aebi氏的方法[13]。其活性定義為K(一級反應之速率常數; min^{-1})為一個單位(U)，以 U / mg protein表示之。

6、總抗氧化力測定

大鼠於投藥前，在乙醚麻醉下由尾動脈抽血。經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液後每隔一小時抽血一次，至第三小時止。取得的血液使用市售 Total Antioxidant Status 試劑組測試 (Randox Lab. Ltd) 血漿總抗氧化力。取 0.5 ml peroxidase、0.5 ml 2,2'-azino-bis [3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid] (ABTS) 溶液以及 3.5 ml H_2O_2 混合均勻，待產生藍綠色 ABTS[•] 自由基後，加入 1 ml 血清，測 734 nm 吸光值。測得後再由 trolox 檢量線，換算其相當的濃度[14]。

五、改善胃腸功能

利用 28 日毒性試驗終了，大鼠犧牲時同時截取小腸片斷供消化酵素活性測定。在取出盲腸內容物供細菌菌相培養。

1、改善腸內細菌菌相

乳酸菌：在厭氧操作箱取出盲腸內容物，秤取約 1 g，加入含 9 ml 無菌厭氧稀釋液之試管中，進行一系列十倍稀釋。取適當稀釋倍數，以表面塗抹法加入乳酸桿菌培養基中，置於厭氧操作箱，於 35~37°C 培養二天，計數菌落數。

產氣莢膜梭菌：取適當稀釋倍數樣品 1 ml，置於含 D-cycloserine 及 egg yolk 之 TSC 培養基上，再加入 5 ml 不含 egg yolk 之 TSC medium，使與 1 ml 樣品均勻混合，待固化後，將培養皿正放培養，置於厭氧操作箱中，

於 35~37°C 培養二天，計數中心呈黑色且周圍有透明環之菌落數。

2、消化酵素活性之測定

取幽門後約 20 公分長的小腸片段，刮下腸黏膜，取 0.2 g 加入 2 ml 含 5 iodoacetic acid 之 4°C、0.9 % NaCl 溶液，以均質機均質化。

(1) 雙糖酵素活性測定

取 30 μ l 的腸黏膜均質液加入 15 μ l 56 mM 雙醣溶液於 37°C 下作用 30 分鐘，再加入 100 μ l 的 0.6 N NaOH 溶液溶解細胞，另以 10 μ l 的 6 N HCl 溶液中和之。取 45 μ l 處理過後之腸黏膜液與 625 μ l 反應緩衝液、150 μ l 的 1 mM ATP、150 μ l 的 1 mM NADP、15 μ l 的 330 IU/ml hexokinase 與 15 μ l 的 1 mM NADP、15 μ l 的 170 IU/ml glucose- 6-phosphate dehydrogenase 於 37°C 下作用 30 分鐘，最後將樣品置於冰浴上以終止其反應。雙醣酵素產物含量則以分光光度計於 340 nm 波長下測定的 NADPH 增加量，並以改良的 Lowry 方法測定樣品中蛋白質含量，而雙醣酵素活性以 μ M 葡萄糖 / 分鐘 / μ g 蛋白質表示之。

(2) 脂解酵素活性測定

使用市售試劑組(Sigma Lipase-PSTM)測定之。以改良的 Lowry 方法測定樣品中蛋白質含量，脂解酵素活性以 unit / μ g 蛋白質表示之。

(3) 白氨酸氨基酵素活性測定

用市售試劑組(Sigma Diagnostics LAP)測定之。以改良的 Lowry 方法測定樣品中蛋白質含量，而白氨酸氨基酵素活性活性以 Sigma unit / μ g 蛋白質表示之。

3、對胃排空的影響

使用雄性鼴鼠，經 4 小時絕食後，口服投與樟芝菌絲體發酵萃取液，投與 1 小時後，給與 0.2 ml 的 0.5% carboxymethyl cellulose solution (含 0.1% Enans blue)，經 30 分鐘後，將鼴鼠犧牲，取出胃。將胃切開浸漬於 4 ml 的 6M Urea，振盪之，順序加入 8 ml acetone、0.4 ml 20% ZnSO₄、0.4 ml 1 N NaOH，過濾後，於 620 nm 測吸光度。胃排出能(%) = [1-(胃內殘留色素量/投與色素量)] X 100。

4、對小腸運送能的作用

使用雄性鼴鼠，經 4 小時絕食後，口服投與樟芝菌絲體發酵萃取液，投與 1 小時後，給與 0.2 ml 的 0.5% carboxymethyl cellulose solution (含 0.1% Enans blue)，經 30 分鐘後，將鼴鼠犧牲，取出小腸。浸漬於冰冷生理實鹽水，由十二指腸起始部起測定色素到達的先端。小腸運送能 (%) = (色素最先進部/小腸全長) X 100。

5、對胃分泌的影響

使用雄性大鼠，絕食一個晚上，在乙醚麻醉下，剖開腹腔，結紮幽門，即刻由十二指腸注入樟芝菌絲體發酵萃取液，縫合腹部。投藥後 4 小時，在乙醚麻醉下，取出胃，收集內容物，經離心後，測定胃液量，酸的濃度以 0.1 N NaOH 定量之，算出胃酸分泌量。

六、統計方法

本實驗所得之數據，均以單尾變異數分析 (one-way analysis of variance)，並進行 Dunnet 測試，以 P 值小於 0.05 認為有顯著差異。

參、結果

一、急性毒性

雄鼠 6 隻，經口一次投予樟芝菌絲體發酵萃取液 15 g/kg，觀察 14 天，沒有死亡情形。即雄鼠的一半致死劑量(LD50)大於 15 g/kg。樟芝菌絲體發酵萃取液投予當天明顯出現下痢情形。投予後第 1 及第 2 天，大鼠體重較控制組輕，第 3 天以後至第 14 天大鼠體重與控制組比較沒有差異(表一)。

雌鼠每組 6 隻，分別投予 FEMAC 13 、15 或 17 g/kg，觀察 14 天，投予當天死亡隻數分別為 1、2 或 5 隻，以後沒有再死亡，由此得雄鼠的一半致死劑量及 95 % 可信賴限為 15.7 g/kg (14.3 ~ 17.1g/kg)。樟芝菌絲體發酵萃取液投予當天也明顯出現下痢情形。投予後(13、15 g/kg)大鼠體重與控制組比較，14 天內皆沒有明顯差異(表一)。

二、28 日連續餵食毒性作用

(一) 體重

每組大鼠 10 隻，連續 28 天經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液 1、2 和 3 g/kg，雌、雄大鼠皆無死亡情形。與控制組比較，體重沒有明顯變化(表二)。

(二) 血液學檢查

如表三所示，連續 28 天經口投予 FEMAC，雄鼠 2 g/kg 組的白血球數目較控制組低，淋巴球比率雖沒有變化，但若以血球數計，淋巴球數目低於控制組。控制組和 3 g/kg 組淋巴球數目分別為 9.1 ± 0.6 、 $6.3 \pm 0.4^{**}$ ($10^3/\mu\text{l}$ ； ** $P<0.01$)，對白血球和淋巴球數目的減少作用，不具用量依存性關係。3 g/kg 組的平均紅血球容積(MCV)、平均紅血球血紅素量(MCH)輕微低於控制組。餘則無影響。

雌鼠 2 g/kg 組的紅血球數目輕微的低於控制組，但不具用量依存性關係。餘則無影響。

(三) 血清生化學檢查

如表四所示，連續 28 天經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液，雄鼠 3 g/kg 組的乳酸去氫酶 (LDH)活性、及總蛋白質、葡萄糖、磷的含量較控制組高，2、3 g/kg 組的鉀離子濃度較控制組低，餘則無影響。雌鼠 3 g/kg 組的鉀離子濃度較控制組低。餘則無影響。

(四) 尿液分析

如表五所示，雄鼠及雌鼠連續 28 天經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液，3g/kg 組出現蛋白尿隻數增加的情形，2 、3 g/kg 組尿中鈉、氯離子排出量明顯增加。餘則無影響。

(四) 臟器重量

連續 28 天經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液，雄鼠 3 g/kg 組的肝臟、和左、右腎臟的相對重量較控制組高，但絕對重量沒有差異，對其餘臟器重量則沒有影響 (表六)。

雌鼠 2 g/kg 組的心臟絕對和相對重量、右腎的相對重量較控制組高，但不具用量依存性。對其餘臟器重量則沒有影響 (表六)。

(五) 病理檢驗

樟芝菌絲體發酵萃取液連續經口投予 28 天，3 g/kg 組進行病理切片檢查，雌鼠的心臟、肝臟、腎臟、脾臟、腎上腺、子宮、卵巢、等皆無變化。雄鼠的腎臟有兩隻出現輕微的間質性腎炎，其餘的心臟、肝臟、腎臟、脾

臟、腎上腺、精囊、睪丸等皆無變化。

二、排尿作用

大鼠單一劑量投予樟芝菌絲體發酵萃取液，6 小時內經時累積排尿量變化如表七所示，樟芝菌絲體發酵萃取液 (0.5, 1, 2 g/kg)投予後半小時即出現排尿量減少作用，6 小時內總尿量 1, 2 g/kg 組明顯低於控制組。2 g/kg 處理的大鼠，6 小時內排出的總 Na、K 及 Cl 離子量明顯低於控制組 (表八)。

三、活體內抗氧化作用

(一)、組織脂質過氧化、麩胱昔肽及蛋白質含量

樟芝菌絲體發酵萃取液連續投予 28 天，對大鼠腦部皮質、紋狀體、海馬迴、腦幹、小腦及血漿的脂質過氧化影響，如表九所示，僅對海馬迴有明顯減少作用(2, 3 g/kg)，對其餘部位則無影響。

樟芝菌絲體發酵萃取液連續投予 28 天，對大鼠腎臟、心臟、脾臟、睪丸及大腦皮質的脂質過氧化程度、麩胱昔肽及蛋白質含量的影響如表十所示。樟芝菌絲體發酵萃取液對這些組織的脂質過氧化程度皆沒有影響。高劑量(3 g/kg)能增加心臟及大腦皮質麩胱昔肽含量。2, 3 g/kg 組的脾臟蛋白質含量明顯減少。

樟芝菌絲體發酵萃取液連續投予 28 天，對大鼠紅血球及肝臟的脂質過氧化程度、麩胱昔肽含量，及抗氧化酵素過氧化物歧化酵素(SOD)、麩胱甘肽過氧化物酵素(GSH-Px)、過氧化氫酵素 (Catalase)活性的影響，分別如表十一、十二所示。2, 3 g/kg 組的紅血球麩胱昔肽含量明顯增加，過氧化物歧化酵素、麩胱甘肽過氧化物酵素的活性明顯上升。2, 3 g/kg 組的肝臟麩胱昔肽含量增加、過氧化氫酵素活性上升。

(二) 血中總抗氧化狀態

樟芝菌絲體發酵萃取液連續投予 28 天，大鼠犧牲時取得的血漿以市售 Total antioxidant status 試劑測定其總抗氧化力，給予樟芝菌絲體發酵萃取液與控制組之間無明顯差異。

另以大鼠經口投予單一劑量樟芝菌絲體發酵萃取液 (1, 3 g/kg)，投予前及投予後 1、2、3 小時採得的血漿，同樣以市售 Total antioxidant status 試劑，測定其總抗氧化力。樟芝菌絲體發酵萃取液投予前及投予後血中總抗氧化力沒有明顯差異。

四、改善胃腸功能

(一)、腸道細菌相

如表十三所示，大鼠投予樟芝菌絲體發酵萃取液 28 天，高劑量(3 g/kg/day) 組盲腸內乳酸桿菌量明顯增加，但對產氣莢膜梭菌數沒有影響。

(二)、腸道消化酵素

大鼠投予樟芝菌絲體發酵萃取液 28 天，對近幽門處腸道黏膜的麥芽糖酵素(maltose)、蔗糖酵素(sucrase)、乳糖酵素(lactolase)、脂解酵素(lipase)及白氨酸氨基酵素(leucine aminopeptidase)等的活性皆沒有影響(表十四)。

(三)、脂質過氧化、麩胱昔肽及蛋白質

如表十五所示，大鼠投予樟芝菌絲體發酵萃取液 28 天，對胃、腸黏膜的脂質過氧化程度沒有影響，但有意義增加胃、腸黏膜的麩胱昔肽含量。高劑量時也能增加胃黏膜蛋白質含量。

(四)、胃排出能、腸管運送能

如表十七所示，單一劑量的樟芝菌絲體發酵萃取液 (1, 2 g/kg) 對鼴鼠的胃排出能、及腸管運送能有增強作用。

(五)、胃酸分泌

如表十六所示，比較 4 小時的胃液量及胃酸分泌量，大鼠由十二指腸注入單一劑量的樟芝菌絲體發酵萃取液 (2, 3 g/kg)，明顯低於控制組。

討 論

樟芝菌絲體發酵萃取液 (FEMAC) 的毒理及生理活性未明，本研究以探討 FEMAC 連續投予 28 日的毒性作用為主，同時以取得的檢體進行組織抗氧化傷害或抗氧化活性的研究，及探討 FEMAC 改善胃腸功能的作用。除此之外，更輔以其它的實驗設計，如排尿試驗、血中總抗氧化力、胃酸分泌及胃腸運動的實驗，使三個部分 (一)28 日餵食毒性作用、(二) 活體內抗氧化作用、(三) 改善胃腸功能都能有完整的結果。

(一)、28 日餵食毒性作用

FEMAC 對雌、雄鼠皆造成低血鉀症，低血鉀症通常由腸道或腎臟疾病造成，長期使用利尿劑也會有鉀離子缺乏的情形[15]。FEMAC 高劑量雖使腎臟相對重量增加，但腎功能的生化檢驗正常，尿中鉀離子濃度也沒有明顯上升。在另外的排尿實驗，發現 FEMAC 不但沒有利尿作用，反而有使尿量減少的作用。在急性毒性實驗，FEMAC 明顯的引起下痢作用。由這些資料，可推測 FEMAC 的低血鉀作用是其對腸道作用所引起的。

FEMAC 高劑量時，使雄鼠的平均紅血球容積、平均紅血球血色素濃度降低，使雄鼠血清的磷、葡萄糖及乳酸去氫酶上升，對雌鼠則無此作用。

乳酸去氫酶存在於幾種組織包括心臟、腎臟、肝臟、紅血球、骨骼肌等[16]。FEMAC 高劑量使雄鼠的腎臟、肝臟相對重量增加，乳酸去氫酶活性上升是否與此有關有待進一步進行同功異酶 (isoenzyme) 的實驗來證實。

FEMAC 本身含高量的鈉、鉀、氯離子 (FEMAC 300 mg/ml 含 Na 591 mMol/L、K 402 mMol/L、Cl 147 mMol/L)，因此使尿液中鈉、氯離子明顯增加，但鉀離子並沒有增加，可能是如上述，鉀離子主要經由腸道排出。

(二)、活體內抗氧化作用

脂質過氧化程度是自由基傷害常用的指標之一，生物膜含有多價不飽合脂肪酸易受自由基攻擊引起連鎖反應，最終產物有多種，其中的 malondialdehyde 與 thiobarbituric acid 經加熱結合產生粉紅色物質，可以分光光度計測量，是脂質過氧化測定最常用的方法 [17]。

本研究測定組織中脂質過氧化程度，除了可以清楚 FEMAC 對組織是否有抗氧化保護作用。在另一方面，也可瞭解 FEMAC 是否對組織有傷害作用，已知很多藥物對某組織的副作用會使該組織的脂質過氧化程度上升 [18,19]。因此本實驗以雄鼠的組織來進行，因 FEMAC 對雄鼠的副作用高於雌鼠。在本實驗檢討 FEMAC 對血漿、紅血球、腦部的大腦皮質、紋狀體、海馬迴、腦幹、小腦，及肝臟、腎臟、心臟、脾臟、睪丸的脂質過氧化影響。除腦部海馬迴外，FEMAC 對這些組織不會造成氧化傷害，也沒有減輕氧化傷害的作用。FEMAC 明顯降低腦部海馬迴的脂質過氧化程度，海馬迴在學習記憶之形成佔重要地位 [20]，FEMAC 是否有此作用值得進一步探討。

在脂質過氧化的實驗，同時也要測定組織蛋白質含量，意外發現 FEMAC 明顯減少脾臟的蛋白質含量，FEMAC 對脾臟的副作用應進一步探討。

麩胱昔肽是組織內重要的抗氧化劑，對組織具有保護降低傷害的作用，往往藥物對組織的傷害也會排空該組織麩胱昔肽的含量[18, 19]。在本實驗測定 FEMAC 對血漿、紅血球、大腦皮質、及肝臟、腎臟、心臟、脾臟、睪丸的麩胱昔肽含量，發現 FEMAC 可以增加紅血球、大腦皮質、肝臟、心臟麩胱昔肽含量。此顯示 FEMAC 可能對紅血球、大腦皮質、肝臟、心臟有保護作用。

在本實驗檢討了 FEMAC 對紅血球和肝臟三個抗氧化酵素的活性，發現 FEMAC 能提升紅血球 SOD、GSH-Px，及肝臟的 catalase 活性。由於抗氧化酵素的活性與機體中整體的抗氧化能力調節有關，此提升作用有可能是加強了紅血球、肝臟的清除自由基能力，但也不能排除由於 FEMAC 引起的氧化傷害增加，而活化了紅血球、肝臟的抗氧化系統。

(三)、改善胃腸功能

改善胃腸功能的實驗，希望能由此發現 FEMAC 具有此保健功效，以利其開發為健康食品，因此本實驗使用 FEMAC 副作用較小的雌鼠檢體來進行。FEMAC 連續餵食四週後，使大鼠盲腸的有益菌乳酸桿菌增加，對有害菌產氣莢膜梭菌數沒有影響，顯示 FEMAC 含有使乳酸桿菌增加的成分，此將有利於 FEMAC 保健食品的開發。

FEMAC 對腸道黏膜的消化酵素活性沒有影響。在此實驗的同時，我們也測定胃、腸黏膜的脂質過氧化程度及麩胱昔肽含量，發現 FEMAC 對胃、腸黏膜的脂質過氧化程度沒有影響，但卻能提升胃、腸黏膜麩胱昔肽含量。已有文獻指出麩胱昔肽能保護胃、腸黏膜，減輕潰瘍的傷害[21]。由此推測 FEMAC 對胃、腸黏膜具有保護作用。

其它單一劑量的實驗，顯示 FEMAC 可以促進胃排空能力、及腸運送能力，但高劑量時此作用消失，或許 FEMAC 對胃、腸道有雙向作用。

胃酸的實驗顯示 FEMAC 有很好的抑制胃酸分泌作用，合併 FEMAC 提升胃、腸黏膜麴胱苷肽含量的作用，顯示 FEMAC 對胃、腸潰瘍值得進一步研究。

結論與建議

1. 樟芝(CCRC 93032) 菌絲體發酵萃取液(FEMAC)的大鼠一半致死劑量大於 15 g/kg，顯示其毒性低。
2. 大鼠連續投予 FEMAC，安全劑量在 2 g/kg 以下。
3. FEMAC 能降低大腦海馬迴脂質過氧化程度
4. FEMAC 可以增加紅血球、大腦皮質、肝臟、心臟、胃黏膜及腸黏膜的麴胱苷肽含量。
5. FEMAC 增加腸道乳酸桿菌數。
6. FEMAC 能抑制胃酸分泌，及促進胃排出能及腸運送能。

FEMAC 安全性高有開發成保健食品的潛力。

參考資料

1. 王伯微：具開發潛力食藥用菇介紹，食品工業 2000;32: 1-17。
2. Cherng IH, Chiang HC: Three new triterpenoids from *Antrodia Cinnamomea*. *J. Nat. Prod.* 1995;58: 365-71.
3. Cherng IW, Wu DP, Chiang HC: Triterpenoids from *Antrodia Cinnamomea*. *Phytochem.* 1996; 41: 263-7.
4. Chiang HC, Wu DP, Cherng IW, Heng CH: A sesquiterpene lactone, phenyl and biphenyl compounds from *Antrodia cinnamomea*. *Phytochem.* 1995;39: 613-6.
5. Wu DP, Chiang HC: Constituents of *Antrodia cinnamomea*. *J. Chin. Chem. Soc.* 1995; 42: 797-800..

6. Litchfield JT, Wilcoxon F: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1949; 96:99-113.
7. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K: Assay for lipid peroxides in animal tissue by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 1979;95:351-8.
8. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ: Protein measurement with the folinphenol reagent. *J. Biol. Che.* 1951;193:265-75.
9. Sedlak J, Lindsay RH: Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulphhydryl group in tissue with Ellman's reagent. *Anal. Biochem.* 1968; 25:192-205.
10. Xia E, Rao G, Remmen HV, Heydari AR, Richardson A: Activities of antioxidant enzymes in various tissue of male Fischer 344 rats are altered by food restriction. *Biochem. Molec. Roles Nutr.* 1995;125:195-201.
11. Marklund S, Marklund G: Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur. J. Biochem.* 1974;47:469-74.
12. Hafeman DC, Sunde RA, Hoekstra WG: Effect of dietary selenium on erythrocyte and liver glutathione peroxidase in the rat. *J. Nutr.* 1974;104:580-7.
13. Aebi H: Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984;250:121-126.
14. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ, Gopinathan V, Milner A: A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neoates. *Clin. Sci.* 1993;84:407-412.
15. Schultz NJ, Chitwood-Dagner KK: Body electrolyte homeostasis. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, ed. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. Stamford: Appleton & Lange, 1997: 1105-38.
16. Rodwell VW: Enzymes: General properties. In: Murray RK, Granner DK, Mayers PA, Rodwell VW, ed. *Harper's Biochemistry*. Connecticut: Appleton

- & Lange, 1988; 1105-38.
17. Ce Zwart LL, Merrman JNH, Commandeur JNM, Vermeulens NPO: Biomarkers of free radical damage application in experimental animals and in human. *Free Radica. Biol. Med.* 1999;26:202-26.
 18. Keown PA: The physiologic basis of experimental cyclosporine nephrotoxicity. *Literature Scan: Transplantation* 1991; 6;1.
 19. Kuhlmann MK, Burkhardt G, Kohler H: Insights unto potential cellular mechanisms of cisplatin nephrotoxicity and their clinical application. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997; 12:2478-80.
 20. Graham RB: Memory: The physiological basis of long-term memory, In: Graham RB, ed. *Physiological psychology*. California, Wadsworth publishing Co. Inc. 1990:614-31.1
 21. Szabo S, Trier JS, Frankel PW: Sulfhydryl compounds may mediate gastric cytoprotection. *Science* 1981;9:200 2.

表一、樟芝菌絲體發酵萃取液急性毒性試驗大鼠死亡率及體重變化

Dose (g/kg) (death ratio)	Days							
	0	1	2	3	5	7	10	14
Male								
Control	166.4 ± 3.3	193.2 ± 3.1	211.4 ± 2.8	213.0 ± 3.7	231.6 ± 4.2	249.6 ± 4.0	282.0 ± 4.5	303.4 ± 7.2
FEMAC 15 (0/6)	164.0 ± 1.0	180.8 ± 3.3*	193.2 ± 3.3**	206.8 ± 3.2	212.0 ± 2.8	239.2 ± 4.9	273.2 ± 4.4	307.6 ± 7.6
Female								
Control	166.7 ± 2.1	196.8 ± 3.6	205.7 ± 3.3	215.3 ± 4.2	224.7 ± 5.2	241.2 ± 7.0	254.2 ± 9.0	267.3 ± 9.6
FEMAC 13 (1/6)	169.6 ± 1.3	191.8 ± 1.5	200.8 ± 2.3	210.2 ± 2.2	221.8 ± 1.6	232.2 ± 4.7	238.4 ± 4.0	250.4 ± 5.8
FEMAC 15 (2/6)	169.5 ± 1.2	191.5 ± 5.0	199.0 ± 4.2	209.2 ± 5.1	222.2 ± 6.1	235.2 ± 7.4	244.2 ± 9.4	259.2 ± 6.9

All values are means ± S.E. *P<0.05, **P<0.01 compared with control group.

FEMAC: 樟芝菌絲體發酵萃取液

表二、大鼠經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液 28 天體重變化

Weeks	Body weight (g)			
	Control	FEMMAC (g/kg/day)		
	1	2	3	
Males				
Before	183.6 ± 2.5	181.1 ± 1.9	181.2 ± 2.7	183.0 ± 2.0
1	239.1 ± 4.1	237.8 ± 3.3	241.2 ± 3.5	243.5 ± 3.3
2	290.6 ± 7.5	292.7 ± 4.6	298.1 ± 3.8	295.2 ± 5.1
3	330.6 ± 8.1	333.7 ± 6.2	338.0 ± 4.4	331.8 ± 7.0
4	358.6 ± 9.3	345.3 ± 7.1	356.6 ± 5.0	351.2 ± 9.0
Females				
Before	185.4 ± 3.9	184.7 ± 3.9	185.1 ± 3.4	182.3 ± 4.1
1	230.0 ± 2.7	231.5 ± 4.6	223.6 ± 3.0	226.3 ± 2.4
2	245.2 ± 3.9	248.4 ± 5.3	243.7 ± 3.5	239.9 ± 2.6
3	262.4 ± 4.2	266.1 ± 7.1	260.4 ± 3.6	255.8 ± 3.1
4	272.8 ± 4.2	277.6 ± 7.5	273.6 ± 3.7	265.8 ± 1.9

All values are means ± S.E.

FEMAC: 樟芝菌絲體發酵萃取液

表三、大鼠經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液 28 天的血液學檢查

Parameters		FEMAC (g/kg/day)			
		0	1	2	3
Erythrocytes ($10^6/\mu\text{L}$)	M	6.5 ± 0.1	6.7 ± 0.2	6.5 ± 0.1	6.7 ± 0.1
	F	6.8 ± 0.1	6.7 ± 0.1	6.6 ± 0.1*	6.8 ± 0.1
Hemoglobin (g/dL)	M	13.1 ± 0.2	13.5 ± 0.3	12.9 ± 0.1	13.3 ± 0.1
	F	14.2 ± 0.1	14.1 ± 0.2	13.9 ± 0.1	14.3 ± 0.1
Hematocrit (%)	M	38.5 ± 0.6	39.3 ± 1.0	38.0 ± 0.4	39.0 ± 0.5
	F	35.3 ± 0.3	35.3 ± 0.4	34.6 ± 0.3	35.4 ± 0.3
MCV (μ^3)	M	59.7 ± 0.4	58.5 ± 0.5	58.4 ± 0.5	58.1 ± 0.3*
	F	57.5 ± 0.3	58.1 ± 0.5	55.6 ± 3.0	57.8 ± 0.3
MCH (pg)	M	20.4 ± 0.1	20.1 ± 0.2	19.9 ± 0.3	19.8 ± 0.2*
	F	23.2 ± 0.2	23.2 ± 0.2	23.5 ± 0.2	23.2 ± 0.2
MCHC (%)	M	34.1 ± 0.1	34.3 ± 0.1	34.0 ± 0.2	34.0 ± 0.2
	F	36.3 ± 0.2	36.0 ± 0.1	36.1 ± 0.1	36.3 ± 0.2
Platelets ($10^3/\mu\text{L}$)	M	880.4 ± 41.1	833.6 ± 48.4	826.6 ± 17.2	900.8 ± 18.5
	F	1030.3 ± 23.8	1042.8 ± 23.7	1000.1 ± 35.8	1031.4 ± 28.7
Leukocytes ($10^3/\mu\text{L}$)	M	12.1 ± 0.6	9.7 ± 0.8	8.9 ± 0.6*	11.5 ± 0.8
	F	15.2 ± 0.7	13.6 ± 0.6	13.7 ± 0.6	13.9 ± 0.6
Lymphocytes (%)	M	74.7 ± 2.1	74.3 ± 1.4	71.8 ± 3.2	72.4 ± 2.0
	F	76.2 ± 0.8	74.2 ± 0.7	75.5 ± 1.0	73.7 ± 1.3
Seg. Neu (%)	M	25.3 ± 2.1	25.7 ± 1.4	28.2 ± 3.2	27.6 ± 2.0
	F	23.8 ± 0.8	25.8 ± 0.6	24.5 ± 1.1	26.3 ± 1.3
PT (sec)	M	17.3 ± 0.3	17.8 ± 0.2	17.0 ± 0.7	18.0 ± 0.2
	F	15.8 ± 0.1	16.0 ± 0.1	16.5 ± 0.5	16.0 ± 0.1
APTT (sec)	M	43.6 ± 2.0	44.6 ± 1.7	39.3 ± 1.5	44.9 ± 1.6
	F	39.2 ± 1.3	37.9 ± 1.3	40.8 ± 1.0	39.4 ± 1.5

All values are means ± S.E. *P<0.05 compared with control group.

M: male; F: female; Seg. Neu: segmented neutrophil, FEMAC: 樟芝菌絲體發酵萃取液

表四、大鼠經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液 28 天的血清生化學檢查

Parameters		FEMMAC (g/kg/day)			
		0	1	2	3
GOT (U/L)	M	72.1 ± 3.3	67.2 ± 1.9	71.2 ± 3.5	75.7 ± 3.0
	F	89.9 ± 2.7	98.9 ± 1.8	89.4 ± 3.9	74.7 ± 2.5
GPT (U/L)	M	30.8 ± 1.3	26.7 ± 1.3	28.1 ± 1.4	26.3 ± 1.4
	F	26.1 ± 1.2	32.8 ± 7.6	21.9 ± 0.8	21.1 ± 0.7
LDH (U/L)	M	1415 ± 243	1686 ± 146	1847 ± 205	2724 ± 284**
	F	1430 ± 99	1289 ± 264	1426 ± 238	843 ± 94.3
γ -GT (IU/L)	M	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.0	0.9 ± 0.0	0.8 ± 0.0
	F	8.2 ± 0.1	8.4 ± 0.2	8.3 ± 0.1	8.3 ± 0.1
ALP (IU/L)	M	153.5 ± 10.4	146.1 ± 8.3	154.6 ± 11.5	132.7 ± 8.0
	F	80.7 ± 5.1	87.8 ± 5.7	88.2 ± 7.0	80.3 ± 5.2
T-Cholesterol (mg/dL)	M	61.5 ± 3.1	60.0 ± 4.7	62.6 ± 2.0	61.7 ± 3.7
	F	44.9 ± 2.6	49.2 ± 2.7	38.4 ± 1.9	41.3 ± 6.6
Triglycerides (mg/dL)	M	69.3 ± 9.0	64.2 ± 7.2	57.2 ± 11.2	64.0 ± 4.3
	F	54.1 ± 4.9	58.2 ± 4.9	47.6 ± 4.9	41.3 ± 6.6
Total protein (g/dL)	M	6.14 ± 0.08	6.26 ± 0.09	6.18 ± 0.10	6.50 ± 0.10*
	F	6.37 ± 0.08	6.39 ± 0.11	6.21 ± 0.06	6.24 ± 0.10
Albumin (g/dL)	M	3.17 ± 0.04	3.18 ± 0.05	3.25 ± 0.05	3.31 ± 0.05
	F	3.12 ± 0.05	2.97 ± 0.07	2.97 ± 0.04	3.04 ± 0.06
Globulin (g/dL)	M	2.96 ± 0.08	3.08 ± 0.11	2.93 ± 0.10	3.19 ± 0.11
	F	3.24 ± 0.07	3.42 ± 0.13	3.24 ± 0.05	3.20 ± 0.04
T-Bilirubin (mg/dL)	M	0.14 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.15 ± 0.02	0.17 ± 0.02
	F	0.12 ± 0.01	0.10 ± 0.00	0.13 ± 0.02	0.15 ± 0.02
Glucose (mg/dL)	M	76.6 ± 4.0	73.7 ± 3.3	77.4 ± 4.1	93.1 ± 2.8**
	F	100.7 ± 1.3	99.6 ± 2.3	97.4 ± 2.1	99.2 ± 2.4
BUN (mg/dL)	M	18.3 ± 1.1	19.2 ± 1.0	18.6 ± 0.7	17.0 ± 0.8
	F	24.4 ± 1.0	23.4 ± 1.2	22.4 ± 1.2	22.8 ± 0.9

表四、(繼續)

Parameters		FEMMAC (g/kg/day)			
		0	1	2	3
Creatineine (mg/dL)	M	0.44 ± 0.01	0.47 ± 0.02	0.46 ± 0.01	0.42 ± 0.01
	F	0.53 ± 0.02	0.46 ± 0.02	0.49 ± 0.02	0.53 ± 0.01
Sodium (mEq/dL)	M	139.8 ± 0.5	141.2 ± 0.6	139.0 ± 0.4	140.8 ± 1.0
	F	136.9 ± 0.3	136.0 ± 0.4	135.6 ± 0.3	136.0 ± 0.6
Potassium (mEq/dL)	M	8.3 ± 0.1	8.0 ± 0.1	7.6 ± 0.2***	6.7 ± 0.1***
	F	6.3 ± 0.1	6.4 ± 0.2	6.0 ± 0.1	5.6 ± 0.2*
Chloride (mEq/dL)	M	106.3 ± 0.5	106.4 ± 0.4	105.1 ± 0.4	105.0 ± 0.6
	F	104.6 ± 0.2	104.1 ± 0.5	103.7 ± 0.6	107.7 ± 1.8
Calcium (mg/dL)	M	9.7 ± 0.1	9.6 ± 0.0	9.6 ± 0.1	9.6 ± 0.0
	F	9.9 ± 0.1	9.9 ± 0.0	9.5 ± 0.1	9.9 ± 0.2
Magnesium (mg/dL)	M	1.90 ± 0.06	1.87 ± 0.05	1.95 ± 0.03	2.08 ± 0.07
	F	2.11 ± 0.02	1.99 ± 0.03	1.98 ± 0.03	2.05 ± 0.05
Phosphorus (mg/dL)	M	6.9 ± 0.2	7.2 ± 0.1	7.1 ± 0.2	7.7 ± 0.1*
	F	6.6 ± 0.1	6.6 ± 0.2	6.7 ± 0.2	6.7 ± 0.4

All values are means ± S.E. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 compared with control group.

M: male; F: female. FEMAC: 檀芝菌絲體發酵萃取液

表五、大鼠經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液 28 天的尿液分析

Dose (g/kg/day)	Volume (ml/24 hr)	Na ⁺ (mMol/24hr)	K ⁺ (mMol/24hr)	Cl ⁻ (mMol/24hr)	pH	Specific gravity
Male rats						
Control	31.4 ± 2.7	3.7 ± 0.1	3.5 ± 0.2	3.3 ± 0.1	7.5 ± 0.2	1.010 ± 0.001
1	27.2 ± 2.5	4.0 ± 0.2	3.3 ± 0.2	3.6 ± 0.1	7.6 ± 0.2	1.009 ± 0.001
2	25.1 ± 2.3	4.6 ± 0.3*	4.0 ± 0.2	4.4 ± 0.2**	7.4 ± 0.2	1.011 ± 0.001
3	27.4 ± 1.9	4.5 ± 0.3*	3.5 ± 0.3	4.2 ± 0.2**	7.5 ± 0.2	1.010 ± 0.001
Female rats						
Control	23.5 ± 1.4	2.5 ± 0.2	2.6 ± 0.29	2.5 ± 0.3	7.4 ± 0.2	1.013 ± 0.001
1	20.7 ± 1.8	3.0 ± 0.1	3.3 ± 0.15	3.2 ± 0.1*	7.2 ± 0.1	1.015 ± 0.001
2	18.6 ± 1.9	3.4 ± 0.2*	3.0 ± 0.14	3.2 ± 0.2*	7.1 ± 0.2	1.014 ± 0.002
3	22.5 ± 2.2	3.4 ± 0.2*	2.8 ± 0.13	3.2 ± 0.2*	7.2 ± 0.2	1.018 ± 0.001

All values are means ± S.E. *P<0.05, **P<0.01 compared with control group.

表五(繼續)

Dose (g/kg/day)	Urobilinogen (Ehrlich U / dL)				Protein (mg / dL)				Occult blood						
	0	+	++	+++	-	±	+	++	+++	++++	-	±	+	++	+++
	0.1	1	2	4			30	100	300	1000					
Male rats															
Control	10	0	0	0	9	1	0	0	0	0	9	0	1	0	0
1	10	0	0	0	9	1	0	0	0	0	10	0	0	0	0
2	10	0	0	0	7	3	0	0	0	0	10	0	0	0	0
3	10	0	0	0	6	4	0	0	0	0	10	0	0	0	0
Female rats															
Control	10	0	0	0	9	1	0	0	0	0	9	1	0	0	0
1	10	0	0	0	8	2	0	0	0	0	10	0	0	0	0
2	10	0	0	0	9	1	0	0	0	0	10	0	0	0	0
3	9	1	0	0	5	5	0	0	0	0	10	0	0	0	0

表五(繼續)

Dose (g/kg)	Ketones (mg / dL)						Bilirubin					Glucose (g / dL)					
	-	±	+	++	+++	++++	-	+	++	+++	-	±	+	++	+++	++++	
		5	15	40	80	160						0.1	0.25	0.5	1	2	
Male rats																	
Control	9	1		0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
1	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
2	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
3	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
Female rats																	
Control	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
1	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
2	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
3	10	0	0	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0

表六、大鼠經口投予樟芝菌絲體發酵萃取液 28 天臟器的絕對和相對重量

Item	FEM AC (g/kg/day)				
	0	1	2	3	
Brain (g) (g/100 g b.w.)	M	1.97 ± 0.03 (0.55 ± 0.01)	1.89 ± 0.02 (0.54 ± 0.02)	1.94 ± 0.02 (0.55 ± 0.03)	1.92 ± 0.02 (0.55 ± 0.04)
	F	1.84 ± 0.03 (0.67 ± 0.01)	1.84 ± 0.02 (0.67 ± 0.02)	1.84 ± 0.01 (0.67 ± 0.01)	1.86 ± 0.02 (0.70 ± 0.01)
	M	10.35 ± 0.56 (2.89 ± 0.14)	9.95 ± 0.37 (2.89 ± 0.09)	11.25 ± 0.40 (3.16 ± 0.11)	9.27 ± 0.30 (2.64 ± 0.10)
	F	14.41 ± 0.36 (5.28 ± 0.10)	14.71 ± 0.51 (5.31 ± 0.16)	15.29 ± 0.49 (5.59 ± 0.15)	15.05 ± 0.47 (5.66 ± 0.17)
Thymus (g) (g/100 g b.w.)	M	0.50 ± 0.04 (0.14 ± 0.01)	0.51 ± 0.02 (0.15 ± 0.01)	0.49 ± 0.03 (0.13 ± 0.01)	0.45 ± 0.03 (0.13 ± 0.01)
	F	0.45 ± 0.03 (0.17 ± 0.01)	0.52 ± 0.04 (0.19 ± 0.01)	0.46 ± 0.02 (0.17 ± 0.01)	0.43 ± 0.05 (0.16 ± 0.02)
	M	1.14 ± 0.03 (0.32 ± 0.01)	1.13 ± 0.03 (0.32 ± 0.00)	1.15 ± 0.03 (0.33 ± 0.01)	1.18 ± 0.04 (0.34 ± 0.01)
	F	0.87 ± 0.02 (0.32 ± 0.01)	0.90 ± 0.03 (0.32 ± 0.00)	0.95 ± 0.02* (0.35 ± 0.01**)	0.85 ± 0.01 (0.32 ± 0.00)
Heart (g) (g/100 g b.w.)		1.69 ± 0.13 (0.47 ± 0.03)	1.74 ± 0.14 (0.50 ± 0.04)	1.48 ± 0.07 (0.42 ± 0.02)	1.65 ± 0.12 (0.47 ± 0.04)
	F	1.56 ± 0.06 (0.58 ± 0.02)	1.70 ± 0.17 (0.62 ± 0.07)	1.42 ± 0.06 (0.52 ± 0.02)	1.49 ± 0.08 (0.56 ± 0.03)
	M	9.49 ± 0.33 (2.67 ± 0.05)	8.97 ± 0.29 (2.60 ± 0.05)	9.17 ± 0.29 (2.57 ± 0.05)	10.07 ± 0.29 (2.86 ± 0.04*)
	F	7.91 ± 0.19 (2.90 ± 0.07)	8.03 ± 0.24 (2.89 ± 0.05)	7.78 ± 0.18 (2.84 ± 0.06)	7.38 ± 0.18 (2.78 ± 0.06)

Spleen (g)	M	0.98 ± 0.03 (0.26 ± 0.01)	0.91 ± 0.08 (0.26 ± 0.02)	0.78 ± 0.04* (0.22 ± 0.02)	0.87 ± 0.05 (0.25 ± 0.01)	
	F	0.59 ± 0.03 (0.21 ± 0.01)	0.63 ± 0.03 (0.23 ± 0.01)	0.62 ± 0.02 (0.23 ± 0.01)	0.59 ± 0.01 (0.22 ± 0.00)	
Kidney (L; g)	M	1.20 ± 0.04 (0.33 ± 0.01)	1.18 ± 0.04 (0.34 ± 0.01)	1.16 ± 0.03 (0.33 ± 0.01)	1.27 ± 0.02 (0.36 ± 0.01*)	
	F	0.88 ± 0.02 (0.32 ± 0.01)	0.92 ± 0.04 (0.33 ± 0.01)	0.89 ± 0.09 (0.32 ± 0.03)	0.90 ± 0.01 (0.34 ± 0.00)	
Kidney (R; g)	M	1.21 ± 0.04 (0.34 ± 0.01)	1.16 ± 0.05 (0.33 ± 0.01)	1.21 ± 0.02 (0.34 ± 0.01)	1.30 ± 0.03 (0.37 ± 0.01*)	
	F	0.92 ± 0.02 (0.33 ± 0.01)	0.98 ± 0.04 (0.35 ± 0.01)	1.01 ± 0.02 (0.37 ± 0.01*)	0.94 ± 0.02 (0.35 ± 0.00)	
Adrenal (L; mg)	M	27.2 ± 1.0 (7.62 ± 0.30)	25.0 ± 1.4 (7.26 ± 0.39)	26.2 ± 0.9 (7.32 ± 0.24)	29.0 ± 1.6 (8.31 ± 0.44)	
	F	37.3 ± 1.2 (13.7 ± 0.41)	37.9 ± 1.2 (13.7 ± 0.52)	40.7 ± 0.9 (14.9 ± 0.30)	37.2 ± 1.3 (14.0 ± 0.52)	
Adrenal (R; mg)	M	24.6 ± 0.6 (6.87 ± 0.22)	23.2 ± 1.2 (6.72 ± 0.32)	25.0 ± 1.0 (7.00 ± 0.26)	26.5 ± 1.3 (7.56 ± 0.39)	
	F	32.4 ± 0.9 (11.90 ± 0.31)	33.5 ± 1.3 (12.10 ± 0.43)	36.2 ± 1.6 (13.25 ± 0.55)	31.3 ± 1.1 (11.76 ± 0.39)	
Testis (L; g)	M	1.81 ± 0.04 (0.51 ± 0.01)	1.85 ± 0.04 (0.54 ± 0.02)	1.82 ± 0.02 (0.51 ± 0.01)	1.82 ± 0.03 (0.52 ± 0.02)	
	R; g)	M	1.75 ± 0.04 (0.50 ± 0.01)	1.87 ± 0.05 (0.54 ± 0.02)	1.82 ± 0.02 (0.51 ± 0.01)	1.84 ± 0.03 (0.53 ± 0.02)
Prostate (g)	M	0.65 ± 0.02 (0.18 ± 0.01)	0.63 ± 0.04 (0.18 ± 0.01)	0.68 ± 0.04 (0.19 ± 0.01)	0.68 ± 0.03 (0.19 ± 0.01)	
Seminal vesicle	M	0.73 ± 0.03 (0.20 ± 0.01)	0.71 ± 0.03 (0.21 ± 0.01)	0.67 ± 0.03 (0.19 ± 0.01)	0.81 ± 0.02 (0.23 ± 0.01)	

Uterus (g)	F	0.49 ± 0.03	0.50 ± 0.03	0.62 ± 0.05	0.54 ± 0.05
(g/100 g b.w.)		(0.18 ± 0.01)	(0.18 ± 0.01)	(0.23 ± 0.02)	(0.20 ± 0.08)
Ovary (L; mg)	F	70.4 ± 3.6	74.0 ± 2.1	76.0 ± 3.8	76.0 ± 2.1
(g/100 mg b.w.)		(2.58 ± 0.12)	(2.67 ± 0.07)	(2.78 ± 0.14)	(2.86 ± 0.08)
(R; mg)		75.7 ± 2.9	71.2 ± 2.0	76.0 ± 3.7	76.8 ± 3.2
(g/100 mg b.w.)		(2.78 ± 0.11)	(2.58 ± 0.07)	(2.78 ± 0.14)	(2.89 ± 0.11)

All values are means ± S.E. *P<0.05, **P<0.01 compared with control group.

(): relative weight; b.w.: body weight; M: male; F: female; L: left; R: right,

FEMAC: 樟芝菌絲體發酵萃取液

表七、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠排尿量的影響

	Urine volume (ml)			
	Control	FEM AC (g / kg)		
		0.5	1	2
0.5 hr	1.36 ± 0.28	0.22 ± 0.14**	0.18 ± 0.18**	0.09 ± 0.09**
1.0 hr	2.18 ± 0.27	0.64 ± 0.16***	0.34 ± 0.18***	0.30 ± 0.19***
2.0 hr	2.61 ± 0.50	1.03 ± 0.14*	0.91 ± 0.29*	0.65 ± 0.16**
3.0 hr	3.17 ± 0.36	1.79 ± 0.18**	1.35 ± 0.21**	1.04 ± 0.13***
4.0 hr	3.34 ± 0.34	2.13 ± 0.10**	1.74 ± 0.28**	1.40 ± 0.27**
5.0 hr	3.42 ± 0.33	2.53 ± 0.18	2.19 ± 0.22*	1.57 ± 0.28**
6.0 hr	3.63 ± 0.19	3.18 ± 0.33	2.42 ± 0.46*	2.35 ± 0.31**

All values are means ± S.E. (n = 7). *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 compared with control group in the same period.

FEM AC : 樟芝菌絲體發酵萃取液

表八、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠尿中鈉、鉀和氯離子含量的影響

Drug	Dose	Na (nmole / 100 g / 6 hr)	K (nmole / 100 g / 6 hr)	Cl (nmole / 100 g / 6 hr)
	(g/kg/day)			
Control		0.15 ± 0.03	0.24 ± 0.04	0.14 ± 0.03
FEMAC	0.5	0.21 ± 0.03	0.28 ± 0.03	0.21 ± 0.03
	1.0	0.20 ± 0.03	0.27 ± 0.03	0.18 ± 0.03
	2.0	0.39 ± 0.05**	0.38 ± 0.02**	0.31 ± 0.05**

All values are means ± S.E. (n=7). **P<0.01 compared with control group

FEM AC : 樟芝菌絲體發酵萃取液

表九、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠腦部各部位及血漿脂質過氧化程度的影響

	Control	MDA (nmol / mg protein)		
		FEM AC (g/kg/day)		
		1	2	3
Brain cortex	1.5 ± 0.1	1.3 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.4 ± 0.1
Striatum	2.3 ± 0.2	2.4 ± 0.2	2.1 ± 0.2	2.5 ± 0.3
Hipocampus	2.7 ± 0.2	3.1 ± 0.2	1.7 ± 0.1**	1.8 ± 0.1**
Brain stem	2.6 ± 0.2	2.6 ± 0.7	2.1 ± 0.2	2.6 ± 0.2
Cerebellum	2.6 ± 0.8	2.9 ± 0.3	2.9 ± 0.2	2.9 ± 0.1
Plasma	11.8 ± 0.6	11.4 ± 0.6	10.7 ± 0.5	12.2 ± 1.2

All values are means ± S.E. (n = 10). **P < 0.05 compared with control group.

FEM AC：樟芝菌絲體發酵萃取液

表十、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠各臟器脂質過氧化程度及胰胱昔肽及蛋白質含量的影響

Drug	Dose (g/kg/day)	MDA (nmol / mg protein)	Glutathione (μmol / g tissue)	Protein (mg / g tissue)
Kidney				
Control		2.11 ± 0.10	1.0 ± 0.04	130.7 ± 2.5
FEMAC	1	2.27 ± 0.21	0.93 ± 0.07	130.8 ± 8.4
	2	1.86 ± 0.09	1.08 ± 0.05	129.3 ± 4.0
	3	2.19 ± 0.12	0.97 ± 0.03	124.1 ± 2.3
Heart				
Control		1.46 ± 0.18	0.76 ± 0.03	104.3 ± 2.8
FEMAC	1	1.73 ± 0.10	0.73 ± 0.03	102.8 ± 2.3
	2	1.63 ± 0.15	0.65 ± 0.04	105.6 ± 2.1
	3	1.74 ± 0.12	0.64 ± 0.04*	103.7 ± 2.3
Spleen				
Control		0.97 ± 0.08	1.18 ± 0.11	196.7 ± 4.7
FEMAC	1	1.14 ± 0.11	1.14 ± 0.11	193.7 ± 5.4
	2	1.14 ± 0.11	1.30 ± 0.05	174.5 ± 4.8**
	3	1.06 ± 0.09	1.43 ± 0.05	172.4 ± 3.3***
Testis				
Control		2.14 ± 0.12	3.05 ± 0.04	104.7 ± 1.3
FEMAC	1	1.83 ± 0.19	3.08 ± 0.04	102.6 ± 1.4
	2	2.19 ± 0.11	3.02 ± 0.04	103.1 ± 1.0
	3	2.00 ± 0.22	3.06 ± 0.03	106.2 ± 1.0

表十 (繼續)

Drug	Dose (g/kg/day)	MDA (nmol / mg protein)	Glutathione (μmol / g tissue)	Protein (mg / g tissue)
Brain				
Cortex				
Control		1.48 ± 0.10	0.83 ± 0.04	82.4 ± 1.9
FEMAC	1	1.29 ± 0.13	0.87 ± 0.03	87.4 ± 3.1
	2	1.14 ± 0.14	0.88 ± 0.04	82.1 ± 1.9
	3	1.44 ± 0.14	0.97 ± 0.03**	80.3 ± 1.9

All values are means ± S.E. (n= 8) *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 compared with control group.

FEMAC：樟芝菌絲體發酵萃取液

表十一、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠紅血球抗氧化活性的影響

Drug	Dose (g/kg/day)	MDA (nmol / mg Hb)	GSH (μmol / mg Hb)	SOD (U / mg Hb)	Catalase (U / mg Hb)	GSH-Px (U / mg Hb)
Control		1.11 ± 0.05	26.0 ± 2.8	2060 ± 1229	4.5 ± 0.1	0.97 ± 0.03
FEMAC	2	1.23 ± 0.05	42.3 ± 1.6***	3320 ± 316**	4.7 ± 0.2	1.11 ± 0.04*
	3	1.17 ± 0.11	47.5 ± 3.9***	3266 ± 289**	4.3 ± 0.2	1.12 ± 0.01**

All values are means ± S.E. (n= 10) *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 compared with control group.

FEMAC：樟芝菌絲體發酵萃取液；Hb: hemoglobin

表十二、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠肝臟抗氧化活性的影響

Drug	Dose (g/kg/day)	MDA (nmol / mg protein)	GSH (μmol / mg protein)	SOD (U / mg protein)	Catalase (U / mg protein)	GSH-Px (U / mg protein)
Control		3.0 ± 0.3	1.79 ± 0.02	6.74 ± 1.21	13.5 ± 0.4	946.4 ± 21.1
FEMAC	1	2.4 ± 0.2	1.79 ± 0.06	6.10 ± 1.58	12.8 ± 0.7	958.8 ± 23.3
	2	2.4 ± 0.3	1.96 ± 0.03**	7.55 ± 1.25	15.7 ± 0.7*	970.4 ± 22.3
	3	3.3 ± 0.6	1.89 ± 0.04*	7.10 ± 1.47	14.9 ± 0.3*	969.6 ± 10.1

All values are means ± S.E. (n= 8) *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 compared with control group.

FEMAC：樟芝菌絲體發酵萃取液

表十三、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠腸道細菌相的影響

Drug	Dose (g/kg/day)	Lactobacillus (CFU / mg stool)	Clostridium perfringens (CFU / mg stool)
Control		4109.2 ± 880.1	9629.7 ± 3412.7
FEMAC	1	3585.1 ± 502.4	4915.0 ± 931.9
	2	8185.7 ± 1527.3	14991.5 ± 3648.3
	3	9859.6 ± 1863.8*	14716.6 ± 3173.0

All values are means ± S.E. (n= 8) *P<0.05 compared with control group.

FEMAC：樟芝發酵液，CFU: Colony forming unit

表十四、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠腸黏膜消化酵素的影響

	Control	FEMM AC (g/kg/day)		
		1	2	3
Maltose (U/g protain)	1084.0 ± 54.7	950.9 ± 63.0	1226.0 ± 64.9	1121.3 ± 74.0
Sucrase (U/g protain)	102.6 ± 14.5	120.9 ± 16.3	129.03 ± 21.9	108.0 ± 24.1
Lactolase (U/g protain)	2.6 ± 0.7	4.3 ± 0.8	4.7 ± 1.6	2.1 ± 0.5
Lipase (U/g protain)	611.2 ± 189.0	495.4 ± 185.2	293.9 ± 37.8	346.7 ± 92.5
LAP (U/g protain)	916.3 ± 48.2	849.1 ± 66.2	1131.8 ± 124.3	932.9 ± 58.5

All values are means ± S.E. (n=7)

FEM AC：樟芝菌絲體發酵萃取液，LAP: Leucine aminopeptidase

表十五、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠胃、腸黏膜脂質過氧化、胰胱昔肽及蛋白質含量的影響

Drug	Dose (g/kg/day)	MDA (nmol / mg protein)	Glutathione (μmol / g tissue)	Protein (mg / g tissue)
Stomach				
Control		0.91 ± 0.06	1.32 ± 0.20	89.7 ± 2.4
CMAC	1	1.04 ± 0.07	1.69 ± 0.30	88.7 ± 1.4
	2	1.04 ± 0.09	1.80 ± 0.23	91.7 ± 2.8
	3	1.11 ± 0.09	1.93 ± 0.10*	101.2 ± 4.4*
Intestine				
Control		1.28 ± 0.07	0.12 ± 0.04	65.3 ± 3.6
CMAC	1	1.02 ± 0.07	0.38 ± 0.14	76.7 ± 3.3
	2	1.18 ± 0.11	0.35 ± 0.07*	62.5 ± 2.3
	3	1.32 ± 0.16	0.45 ± 0.08**	73.6 ± 5.1

All values are means ± S.E. (n=7). *P<0.05, **P<0.01 compared with control group

FEM AC：樟芝菌絲體發酵萃取液

表十六、樟芝菌絲體發酵萃取液對大鼠胃酸分泌的影響

Drug	Dose (g/kg/day)	Volume (ml / 100 g / 4 hr)	Acid Output (μEq / 100 g / 4 hr)
Control		6.0 ± 0.6	348.3 ± 49.7
CMAC	1	5.1 ± 0.6	272.7 ± 34.1
	2	2.6 ± 0.6**	108.1 ± 34.1**
	3	1.1 ± 0.3***	16.2 ± 5.5***

All values are means ± S.E. (n= 9) **P<0.01, ***P<0.001 compared with control group.

FEMAC：樟芝菌絲體發酵萃取液

表十七、樟芝菌絲體發酵萃取液對鼴鼠胃排出能及腸運動能的影響

Drug	Dose (g/kg/day)	Gastric emptying	Intestinal motility
		(%)	(%)
Control		57.8 ± 3.8	55.3 ± 2.4
CMAC	1	70.7 ± 3.2*	72.8 ± 7.1*
	2	73.0 ± 0.5**	72.0 ± 4.9*
	3	55.9 ± 3.8	58.9 ± 2.5

All values are means ± S.E. (n= 9) *P<0.05, **P<0.01 compared with control group.

FEMAC：樟芝菌絲體發酵萃取液