

國立宜蘭大學農業推廣委員會 農業推廣(季刊)

通訊總號第 074 號 中華民國 104 年 12 月出刊

發行人/邱奕志 主編/陳淑德 顏威揚

地址：260 宜蘭市神農路 1 段 1 號

電話：03-9357400#7613

傳真：03-9354152

E-Mail：aec@niu.edu.tw

中華民國 86 年 3 月創刊

行政院農業委員會補助編印

編輯/林怡慧

猴頭菇的生理功能

國立宜蘭大學食品科學系 陳淑德 顏威揚

一、前言

猴頭菌(*Hericium erinaceus*)，別名猴菇菇、獅鬃菇、山伏茸、熊頭菇、刺蝟菌，分類學上屬真菌界，真菌門，層菌綱，多孔菌目，齒菌科，猴頭菌屬。自古以來，猴頭菇就是有名的山珍，與燕窩、魚翅、海參並列四大名肴，其肉質潔白，有素中葷之美稱(張，2006)，不過由於猴頭菇中的多酚氧化酶會導致熱風乾燥過程酵素性的褐變，而以冷凍乾燥的猴頭菇顏色較佳(圖一)(陳等，2013)，故何(2014)建議乾燥前先以蒸氣殺菁，以避免乾燥時所引起的褐變反應，而一般市面上除鮮食外，亦採用油燙以抑制酵素性褐變反應，再立即冷卻、包裝、冷凍儲藏和販售。



圖一、新鮮猴頭菇(左)、熱風乾燥猴頭菇(中)和冷凍乾燥猴頭菇(右)相片。

猴頭菌的菌絲在 10-33℃均可生長，最適生長溫度為 25-28℃，子實體的部分則是在 12-24℃均可生長，最適溫度為 16-20℃，高於 30℃子實體生長不良，低於 10℃則生長緩慢(丁，2006；張，2006)，猴頭菇廣泛分布在東亞地區包括中國、日本及韓國，其含有許多活性成分包括多醣、蛋白質、脂質、猴頭素(erinacine)、猴頭酮(hericenone)及萜類化合物 (Harikrishnan *et al.*, 2011)。

猴頭菇為藥食兩用真菌，菌絲體及子實體均可入藥，中醫認為其性平，味甘，有助消化、利五臟、潤六肺及補虛損的功效，能調節免疫力，對慢性胃炎、十二指腸潰瘍、胃潰瘍等皆有療效，而近代醫學也證明猴頭菇對胃癌、食道癌等有抑制作用，其發酵產物也可促進神經生長因子(NGF)(呂，2011；Mori *et al.*, 2011；Kawagishi *et al.*, 1996；Lee *et al.*, 2000；Shimbo *et al.*, 2005)，具有預防和治療老年癡呆症之功效(張，2006；Mori *et al.*, 2009)。

二、猴頭菇的栽培和發酵培養

傳統的猴頭菇栽培模式是採用固體菌種製作及接菌固體培養基栽培，整個栽培週期約需 160-170 天，故傳統栽培模式有時間長、效率低的缺點（張，2006）。從猴頭菌菌絲體或子實體萃取的多醣經臨床醫學研究證實，具有相同的生理活效果，採用人工大量培養菌絲體，具操作簡單、生產成本低、生產時間短的優點（王等，1998；林，2009）。

現今猴頭菌的發酵方式一般有固態發酵及液態發酵兩種，液態發酵大都為一週左右，而固態發酵的時間較長達四~五週，可產生二級代謝產物。故本實驗室先採用單一穀類基質，如：薏仁、燕麥、小麥、糙米及大豆進行猴頭菌固態發酵之粗三萜及粗多醣在發酵第 35 天時達到最高，粗多醣則是以薏仁發酵產物含量最高，達 33.47%，而粗三萜的部分以大豆發酵產物含量最高，達 2.51%，若以猴頭菌固態發酵大豆薏仁混合基質，可提供充足的碳源和氮源，確實可以縮短培養時間，從原本 35 天縮短至 14 天即可收成，且猴頭菌發酵產物中能同時含有較高含量的粗多醣及粗三萜兩種有效成分(顏，2015)。

三、猴頭菌之活性成分

猴頭菌的活性成分，除了含有真菌類都含有之麥角固醇外，子實體與菌絲體尚具有許多不同之活性成分，像是多醣(Mizuno *et al.*, 1992；Wang *et al.*, 2001；Yang *et al.*, 2003；賈等，2005)、萜類化合物(Kenmoku *et al.*, 2001)、猴頭酮(Kawagishi *et al.*, 1991；Arnoner *et al.*, 1994；Lee *et al.*, 2000；Krzyczkowski *et al.*,

2010)、猴頭素(Kawagishi *et al.*, 1994; Kawagishi *et al.*, 1996; Kenmoku *et al.*, 2000; Lee *et al.*, 2000; Shimbo *et al.*, 2005; Kawagishi *et al.*, 2006)、雙亞麻油酸磷酯乙烯胺(DLPE)(Kawagishi *et al.*, 2006)、凝集素(Kawagishi *et al.*, 1994)、維生素(王, 1990)、胺基酸(袁等, 2005)、微量元素(符等, 2002)等。

多醣之萃取法通常可分為酸、鹼及熱水萃取，但酸及鹼萃取會使多醣糖苷鍵斷裂，而使萃取率降低，故一般以熱水作為萃取之溶劑(劉等, 2007)，張等(2009)以三種不同品種之猴頭菌液態發酵 10 天後分析其多醣含量，並與子實體作比較，結果發現若是只萃取菌絲體之胞內多醣，其含量比子實體低，但若是將發酵液中之胞外多醣也一起算的話則是比子實體高出 35.25%。

猴頭菌子實體及其菌絲體分別含有猴頭酮及猴頭素，而猴頭素有學者將其分離出不同的類型，有猴頭素 A (Kawagishi *et al.*, 1994; Kenmoku *et al.*, 2000; Shimbo *et al.*, 2005)、猴頭素 B (Kawagishi *et al.*, 1994; Kenmoku *et al.*, 2000)、猴頭素 C (Kawagishi *et al.*, 1994; Kenmoku *et al.*, 2002)、猴頭素 E、猴頭素 F、猴頭素 G (Kawagishi *et al.*, 1996)、猴頭素 H、猴頭素 I (Lee *et al.*, 2000)、猴頭素 J、猴頭素 K (Kawagishi *et al.*, 2006)、猴頭素 P (Kenmoku *et al.*, 2000; Kenmoku *et al.*, 2002)、猴頭素 Q 及猴頭素 R (Ma *et al.*, 2008)，許多研究也證明猴頭素可刺激大鼠星狀細胞或大鼠腎上腺髓質嗜鉻細胞(PC12)分泌神經生長因子，(Kawagishi *et al.*, 1994; Shimbo *et al.*, 2005; 何等, 2015)，而神經生長因子可治療神經退化性疾病，像是阿茲海默症、帕金森氏症(Inanaga, 2012)，猴頭素 J、K 對於抑制抗藥性金黃色葡萄菌具有抑制的作用(Kawagishi *et al.*, 2006)。

猴頭酮則是由猴頭菌子實體芳香族化合物中分離出的一類，具有 A 到 H 型，其中猴頭酮 A 及 B 可抑制 HeLa cells 之生長(Kawagishi *et al.*, 1990)，猴頭酮 C、D、E、F、G 及 H 也可刺激 NGF 生成(Kawagishi *et al.*, 1991; Arnoner *et al.*, 1994; Kawagishi *et al.*, 2006)，但還是以猴頭素之效果較佳(Ma *et al.*, 2010)。Nagai 等(2006)將猴頭菇萃取物中分離出雙亞麻油酸磷酯乙烯胺，其可以活化蛋白質激酶 C(PKC)、PKC- ϵ 及 PKC- γ 之活性，達到保護神經細胞之作用。

猴頭菇子實體中含有多種之胺基酸，除了人體必需的苯丙胺酸、纈胺酸、色胺酸、異白胺酸、白胺酸、甲硫胺酸、離胺酸、組胺酸外還包括天門冬胺酸、絲胺酸、麩胺酸、脯胺酸、甘胺酸、丙胺酸、胱胺酸、精胺酸，故成人一天每天食用約 0.1 kg 之新鮮猴頭菇即可滿足人體所需胺基酸之含量(袁等, 2005)。除了胺基酸之外，猴頭菇子實體也含有胡蘿蔔素、B 群等豐富維生素(王, 1990)，符等(2002)分析猴頭菇，其具有鈣、磷、硫、鎂、鐵、猛、銅、鋅、鉛、硒、鈷、砷、

銀等微量元素，而又以硫含量最高，硫對人體是不可或缺的，其有治療慢性胃炎的作用，而猴頭菇也富含鋅，是構成酵素的重要物質，影響著免疫功能。

四、猴頭菌之生理功能

許多研究也證明猴頭菇子實體和菌絲體具有很多不同生理活性包括抗氧化、抗腫瘤、調節免疫、刺激神經生長因子(NGF)生成、增強記憶力、降血糖、安眠、抑制微生物生長等功能。

(一) 抗氧化活性及保護肝臟損傷

Zhang 等(2012)探討猴頭菌的菌絲體水萃物以不同乙醇濃度(40%、60%和80%)沉澱出來之多醣(HEP40, HEP60 和 HEP80)對於抗氧化及保護肝損傷效果之影響，由於不同濃度乙醇沉澱出來之多醣成分有所差異，故在清除 DPPH 能力、還原力及氫氧根離子能力都是以 80% (HEP80)效果最好，而螯合亞鐵能力則是以 40% (HEP40) 效果最好。

在保護肝損傷之部分從表一以豆腐乳清發酵猴頭菌所產生之菌絲體胞內多醣對四氯化碳誘導肝損傷小鼠之影響可以發現，四氯化碳誘導後，血清中之肝指數 ALT(GOT)、AST(GPT)值都顯著高於正常組約 6 倍之多，而已一般藥物處理後有顯著下降約三倍但是無法恢復到正常水準，而在 HEP40、HEP60、HEP80 處理後可以看出 ALT、AST 值皆有顯著下降。

表一、以豆腐乳清發酵猴頭菌所產生之菌絲體中的胞內多醣對四氯化碳誘導肝損傷小鼠之影響

Group	Control	CCl ₄ (10 ml/kg body weight, i.p.)	CCl ₄ +silymarin (100 mg/kg body weight, p.o.)	CCl ₄ +HEP40 (300 mg/kg body weight, p.o.)	CCl ₄ +HEP60 (300 mg/kg body weight, p.o.)	CCl ₄ +HEP80 (300 mg/kg body weight, p.o.)
Serum						
ALT (U/l)	59.54 ± 15.36 ^a	316.82 ± 27.16 ^b	121.34 ± 11.23 ^c	164.5 ± 16.37 ^d	186.3 ± 18.16 ^d	124.6 ± 22.11 ^e
AST (U/l)	35.21 ± 5.32 ^a	196.35 ± 19.64 ^b	67.6 ± 8.71 ^c	104.3 ± 12.35 ^d	148.2 ± 16.11 ^e	97.9 ± 10.69 ^e

(Zhang *et al.*, 2012)

另一方面由表二中可以得知四氯化碳誘導處理後小鼠肝臟中 MDA(丙二醛)顯著上升約 2 倍，而 SOD(超氧歧化酶)、GPx(麩胱甘肽過氧化酶)及 CAT(過氧化

氫酶)顯著下降約 2 倍，以藥物水飛薊素(silymanin)處理後四個指標皆能獲得改善，但是在 GPx 及 CAT 值無法恢復到正常值，以猴頭菌多醣 HEP80 處理後在 MDA、SOD、GPx、CAT 比起誘導損傷組皆獲得顯著改善。然而 Choi 等(2005)測試猴頭菇子實體甲醇萃取物對四氯化碳誘導肝損傷大鼠之影響，雖然此子實體甲醇萃取物可明顯降低大鼠的 GOT 值，但對於 GPT 及 ALP 值則無顯著降低，表示甲醇萃取物對保護肝損傷效果較水萃取的多醣差。

表二、以豆腐乳清發酵猴頭菌所產生之菌絲體中胞內多醣對四氯化碳誘導肝損傷小鼠的 MDA、SOD、GPx 及 CAT 之影響

Group	Control	CCl ₄ (10 ml/kg body weight, i.p.)	CCl ₄ + silymarin (100 mg/kg body weight, p.o.)	CCl ₄ + HEP40 (300 mg/kg body weight, p.o.)	CCl ₄ + HEP60 (300 mg/kg body weight, p.o.)	CCl ₄ + HEP80 (300 mg/kg body weight, p.o.)
Liver tissue						
MDA (nmol/mg protein)	0.69 ± 0.06 ^a	1.46 ± 0.14 ^b	0.74 ± 0.10 ^a	1.06 ± 0.05 ^c	0.92 ± 0.19 ^c	0.86 ± 0.18 ^c
SOD (U/mg protein)	196.50 ± 32.11 ^a	94.82 ± 16.52 ^b	164.56 ± 18.76 ^a	99.89 ± 8.66 ^b	101.21 ± 16.41 ^b	136.23 ± 11.09 ^c
GPx (U/mg protein)	1.37 ± 0.15 ^a	0.58 ± 0.09 ^b	0.82 ± 0.08 ^c	1.16 ± 0.12 ^a	0.79 ± 0.10 ^c	1.28 ± 0.21 ^a
CAT (U/mg protein)	312.36 ± 44.31 ^a	186.24 ± 28.12 ^b	269.58 ± 13.59 ^c	243.61 ± 32.64 ^c	202.17 ± 15.87 ^b	226.44 ± 10.69 ^c

(Zhang *et al.*, 2012)

Xu 等(2010)則證明猴頭菇子實體水萃取物能降低 12 個月齡老化的大鼠皮膚之 MDA 含量，且其抗氧化酵素如: SOD、CAT 及 GPX 值達 2 個月齡年青大鼠的標準(表三)，即此水萃取物具有抗氧化活性，可防止老化。Yeh 等(2011)是利用猴頭菇子實體作為蝦子之飼料，並發現其能改善 GPx 及 SOD 值。林等(2009)曾分析猴頭菌的液態發酵 5 天的米穀粉發酵液，會使多醣含量顯著增加，且清除 DPPH 和螯合亞鐵離子的抗氧化活性均較發酵基質明顯提升，故可提供較佳的抗氧化效果。故此皆表示無論是猴頭菌的菌絲體或子實體之水萃取物皆具有抗氧化之活性。

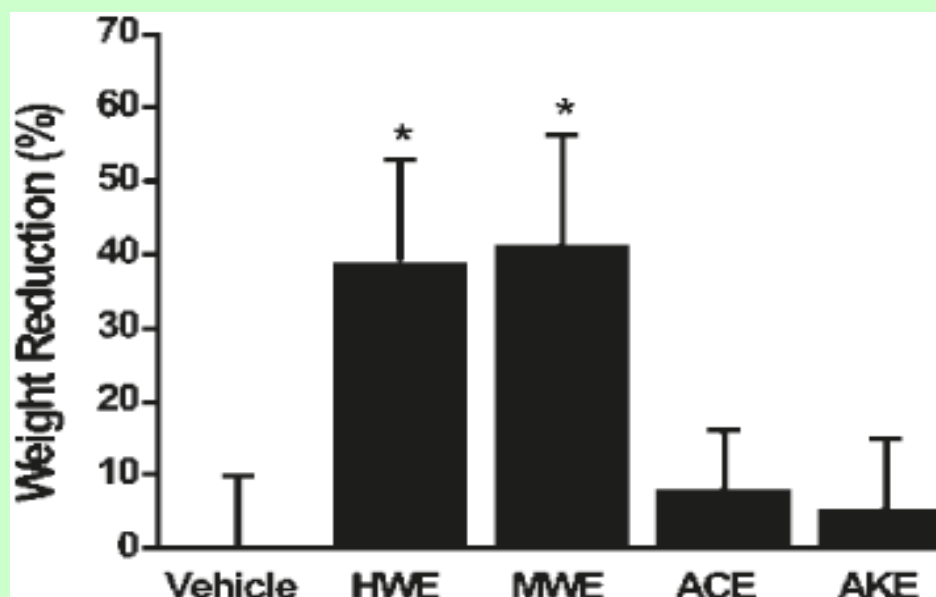
表三、猴頭菇多醣對老化大鼠皮膚的抗氧化酵素 SOD、CAT 及 GSH-Px 活性之影響

Group	SOD (U/mg)	CAT (U/mg)	GSH-Px (U/mg)
Normal control	254.3 ± 20.1	28.57 ± 1.63	19.64 ± 1.11
Aged model control	144.2 ± 10.6**	13.76 ± 0.89**	8.82 ± 0.35**
Poly-treat1	199.5 ± 12.5##	19.55 ± 0.73##	15.09 ± 0.77##
Poly-treat2	268.8 ± 17.3##	27.51 ± 1.23##	22.73 ± 1.36##

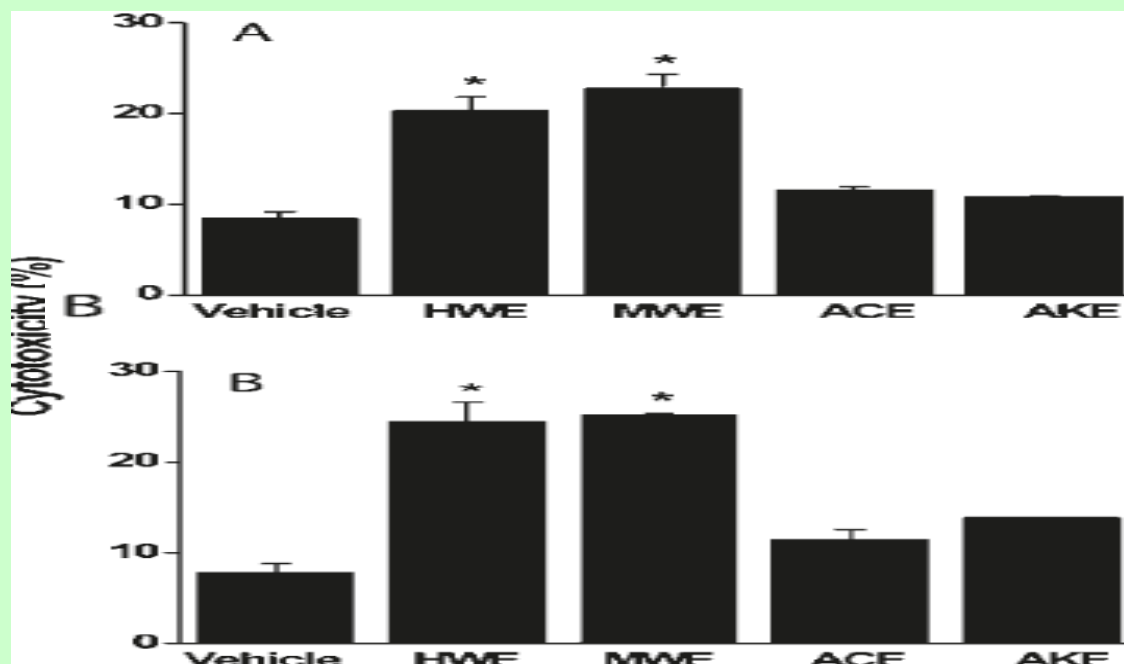
(Xu *et al.*, 2010)

(二) 調節免疫及抗腫瘤

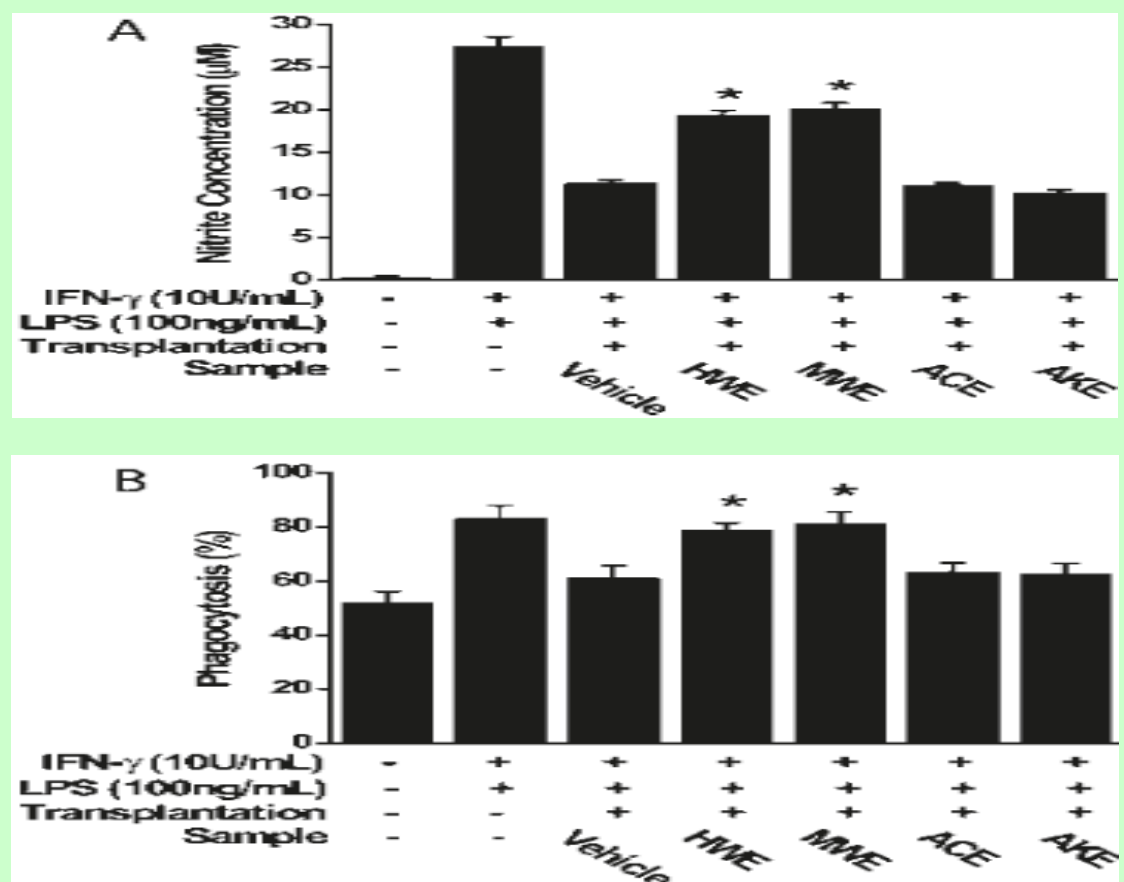
Kim 等(2011)以四種方法萃取猴頭菇子實體，分別為猴頭菇微波熱水萃取物(MWE)、熱水萃取物(HWE)、酸萃取物(ACE)及鹼萃取物(AKE)，並探討其對於調節免疫及抗腫瘤之效果，結果顯示猴頭菇微波及熱水萃取物對小鼠大腸腫瘤的縮小效果達 40%皆優於酸及鹼萃取物(圖二)，且在自然殺手細胞(圖三)、巨噬細胞產生一氧化氮之能力和巨噬細胞吞噬能力(圖四)，及抑制腫瘤細胞血管新生(圖五)也以猴頭菇微波熱水及熱水萃取物效果佳。



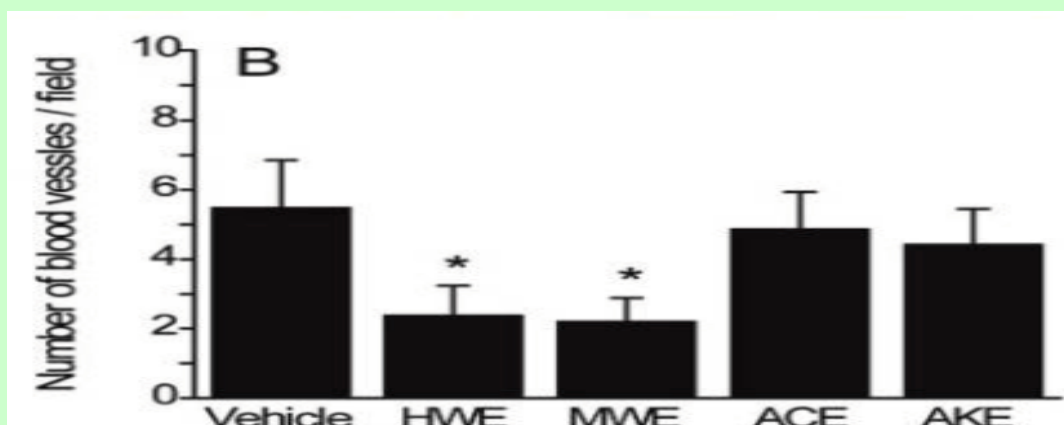
圖二、四種猴頭菇萃取物對於小鼠的大腸癌腫瘤減少重量之影響。(Kim *et al.*, 2011)



圖三、四種猴頭菇萃取物對於大腸癌大鼠(A)和正常大鼠(B)的自然殺手細胞活性之影響。(Kim *et al.*, 2011)



圖四、四種猴頭菇萃取物對於大腸癌小鼠的巨噬細胞(A)產生一氧化氮能力和(B)吞噬能力之影響。(Kim *et al.*, 2011)



圖五、四種猴頭菇萃取物抑制大腸癌小鼠腫瘤細胞血管新生之影響。(Kim *et al.*, 2011)

一氧化氮(NO)是一種多效性的生物分子，參與無數的生理和病理過程，如：調節血壓、神經傳遞、信號轉導、抑制微生物生長、免疫調節、細胞的氧化還原調控和細胞凋亡。一氧化氮半衰期短，一旦產生即會進行自氧化，形成非活性代謝物亞硝酸鹽和硝酸鹽，對病菌與細胞具有傷害力 (Chang *et al.*, 2006)。若是體內巨噬細胞上受體受到細胞激素、IFN- γ 、LPS 等物質激發活性時，細胞內誘導型一氧化氮合成(iNOS)基因就會被啟動，而 NO 會經由擴散作用到周圍的腫瘤細胞之中，抑制腫瘤細胞生長，進而改善癌症之症狀。另外猴頭菇萃取物會抑制腸胃道癌細胞，如：肝癌、胃癌和腸癌細胞生長，但並不像 5-FU 會有毒性，故猴頭菇萃取物(500 和 1000 mg/ kg/ day)在臨床上亦可配合化療藥物作為抗癌物質 (Li *et al.*, 2014)。

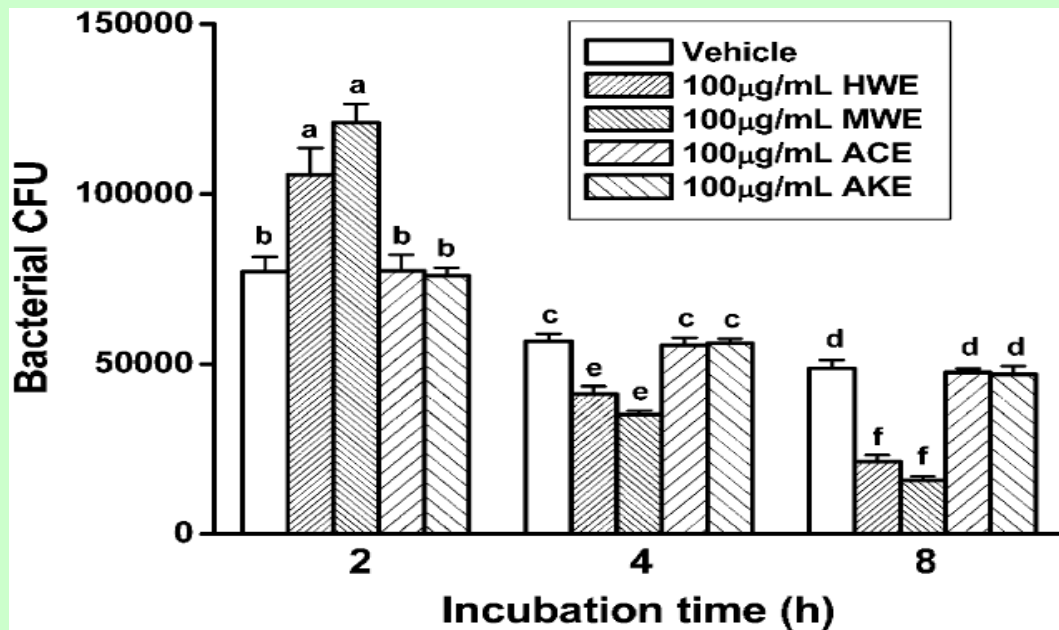
另外猴頭菌具有抗潰瘍功能，可抑制胃蛋白酶活性，增強胃粘膜屏障機能(楊等，1999)，促進潰瘍癒合，還對消化性潰瘍、慢性胃炎、胃癌、食道癌均有治療或改善之成效(孫等，1998)；猴頭菌治療胃及十二指腸潰瘍總有效率 87%，對慢性胃炎有效率達 85% (劉，1996)。

Chang 等(2006)以猴頭菇子實體的熱水萃取物(0.1、1、10 和 100 ppm)亦會可誘導 RAW 264.7 巨噬細胞產生一氧化氮能力。林(2009)分析猴頭菌液態發酵米漿和猴頭菇子實體的熱水萃取物均可使 RAW 264.7 巨噬細胞株增生、並促進 NO 產生及增加 TNF- α 、IL-4 及 IL-10 細胞激素的生成量，但當巨噬細胞受到 LPS 刺激時，又可以降低 IL-4 及 IL-10 細胞激素的生成量，具有雙向免疫調節的效果。

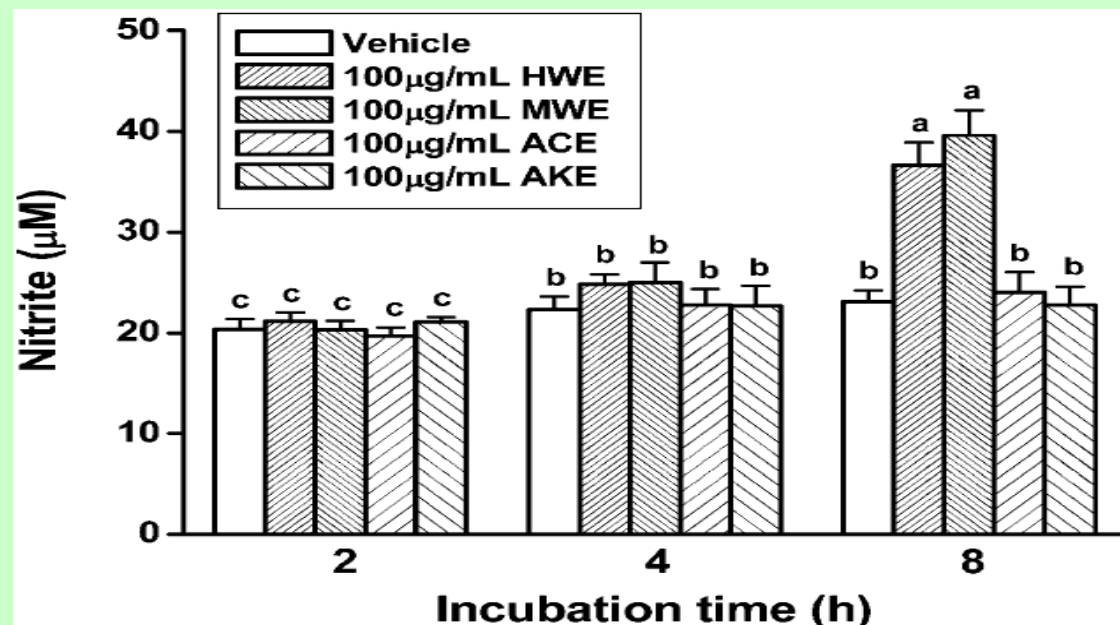
(三) 抑菌效果

Kim 等(2012)再以微波熱水、熱水、酸及鹼萃取猴頭菇子實體以探討其對於

抑制沙門氏菌生長之效果，實驗證明猴頭菇萃取物不會對 RAW 264.7 巨噬細胞產生細胞毒性，且微波熱水及熱水萃取物比起酸及鹼萃取物更能有效改善被沙門氏菌感染之巨噬細胞的吞噬作用(圖六)及產生一氧化氮(圖七)的能力；在沙門氏菌感染小鼠造成其肝病變的實驗中，亦發現以猴頭菇熱水萃取物能有效的縮小肝病變之區域，也能讓小鼠存活的時間延長。

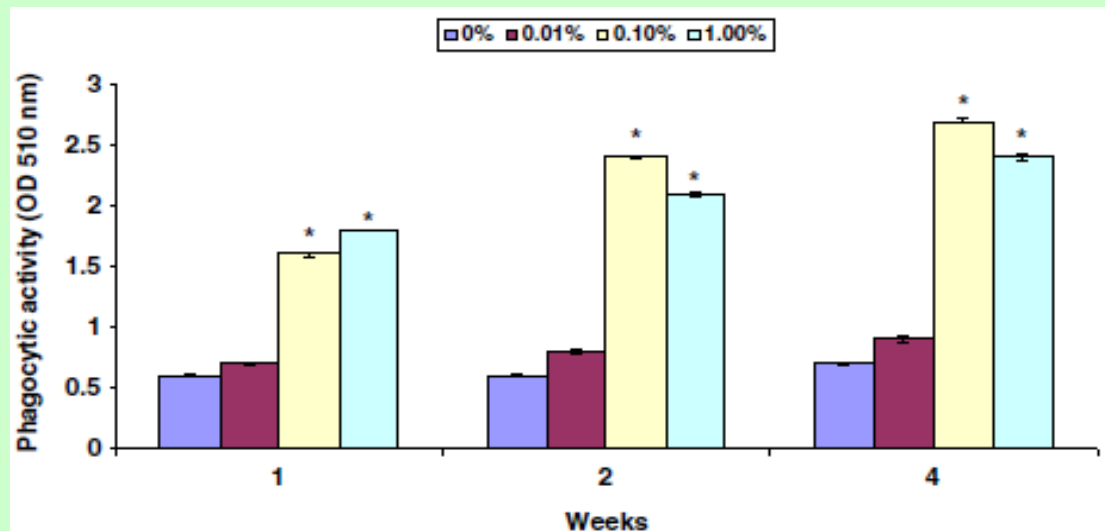


圖六、四種猴頭菇萃取物(100 ppm)處理巨噬細胞後抑制沙門氏菌之效果。(Kim *et al.*, 2012)

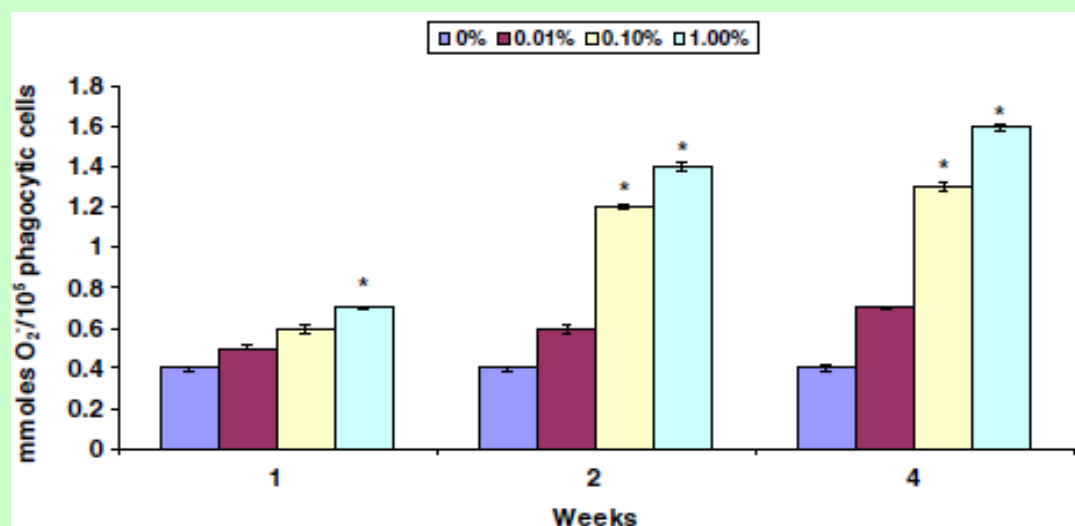


圖七、四種猴頭菇萃取物(100ppm)對於沙門氏菌感染的巨噬細胞產生一氧化氮之影響。(Kim *et al.*, 2012)

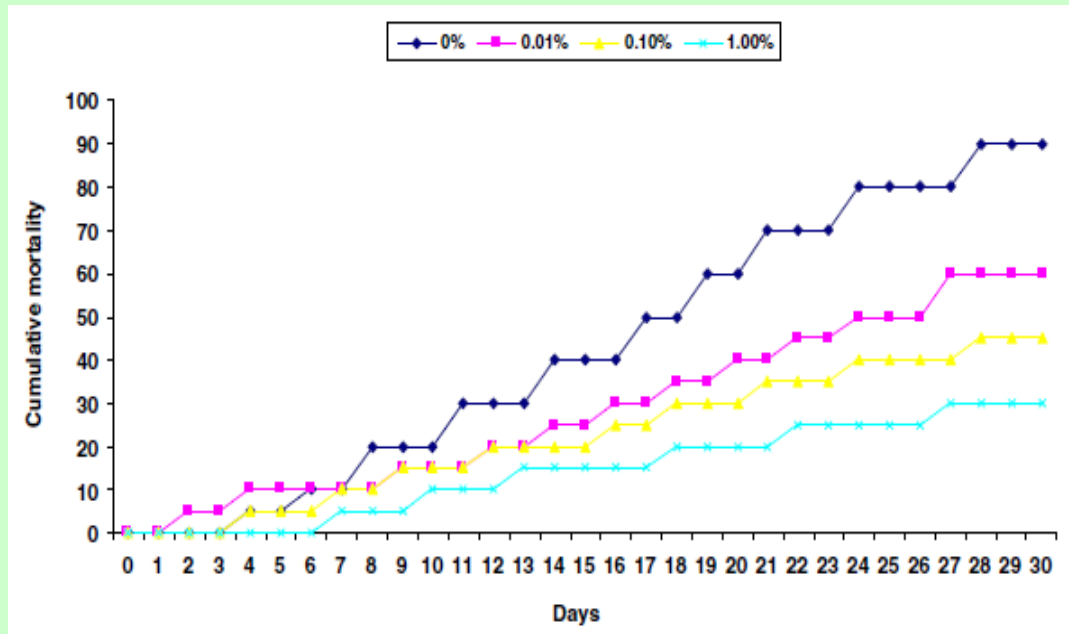
Harikrishnan 等(2011)則是以富含猴頭菇之飼料餵食比目魚並探討被纖毛蟲感染後的巨噬細胞活性及呼吸風暴之變化，而在養殖 4 週後，巨噬細胞活性(圖八)及呼吸風暴(圖九)皆有顯著性上升，且隨著飼料中猴頭菇含量由 0%增加至 1%，比目魚累積死亡率明顯下降(圖十)。



圖八、富含不同劑量猴頭菇之飼料對於被纖毛蟲 (*P. dicentrarchi*)感染之比目魚巨噬細胞活性之影響。(Harikrishnan *et al.*, 2011)



圖九、富含不同劑量猴頭菇之飼料對於被纖毛蟲 (*P. dicentrarchi*)感染之比目魚呼吸風暴之影響。(Harikrishnan *et al.*, 2011)



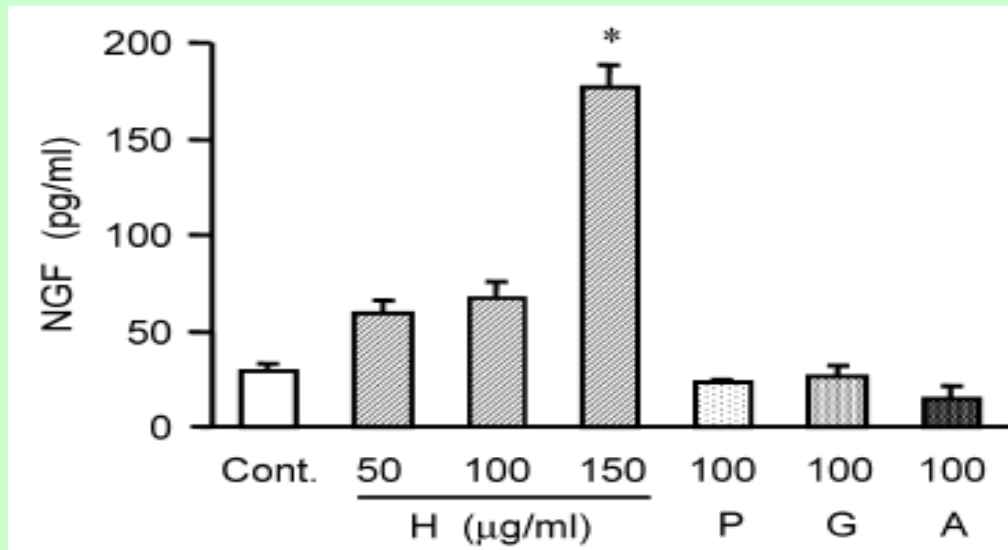
圖十、富含不同劑量的猴頭菇的飼料對於被纖毛蟲感染之比目魚累積死亡率之影響。(Harikrishnan *et al.*, 2011)

(四) 神經細胞的保護和修護作用

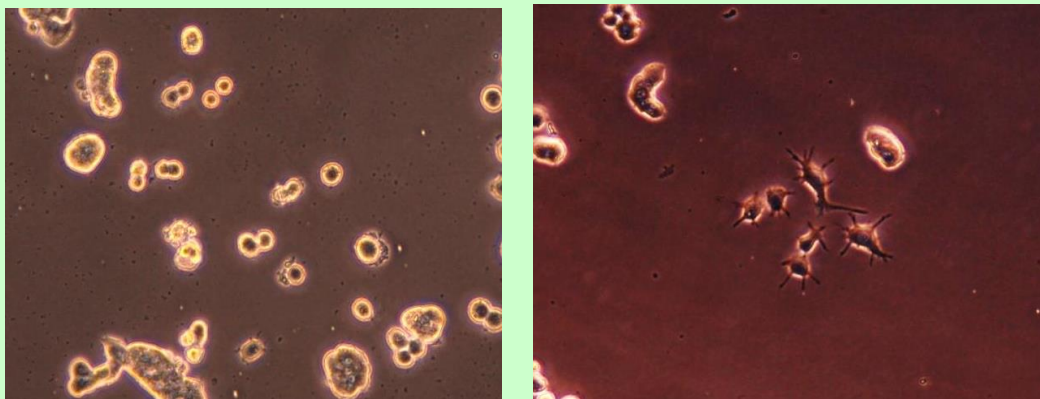
日本學者 Kawagishi 等(1991, 1994)將猴頭菌菌絲體所分離出之猴頭素 A、B、C 及猴頭菇子實體所分離出之猴頭酮 C、D、E 加入老鼠星狀細胞中，結果發現兩種物質皆能刺激星狀細胞使其產生神經生長因子(NGF)，比起腎上腺素對照組有顯著性差異，而猴頭素效果又比猴頭酮好，且猴頭素 E、F 及 H 也同樣具有此效果(Kawagishi *et al.*, 1996；Lee *et al.*, 2000)。

Mori 等(2008)曾測試不同菇萁的萃取物，其中包括猴頭菇、杏鮑菇、舞菇和姬松茸(巴西磨菇)對 1321N1 細胞分泌 NGF 含量的影響，結果只有猴頭菇萃取物可刺激 NGF 的生成，其他三種菇萁類，如：杏鮑菇、舞菇和姬松茸的萃取物(100 ppm)並無法提升 NGF 的生成，另外 NGF 的生成量亦和猴頭菇的劑量(50、100 和 150 ppm)呈現依存性，150 ppm 猴頭菇萃取物可大幅刺激 NGF 的生成 (圖十一)。

呂(2011)則是探討以猴頭菌固態發酵乙醇萃取物對 PC12 細胞生長之影響，其結果顯示猴頭菇子實體、未發酵穀類基質(大豆、燕麥、小麥、糙米、薏仁)和猴頭菌固態發酵 28 天之大豆、小麥及薏仁之乙醇萃取物分別在 10、100、1000、2500 ppm 之濃度下培養 PC12 細胞 24 小時，其存活率皆可高達 80%以上，且猴頭菌固態發酵產物之乙醇萃取物均可促使 PC12 樹突生長(圖十二) 和腎上腺素效果相似，且猴頭菇固態發酵和子實體之乙醇萃取物可促使 PC12 細胞的 NGF 分泌量較控制組顯著提高(表四)。



圖十一、不同菇蕈萃取物:猴頭菇(H)、杏鮑菇(P)、舞菇(G)、姬松茸(A)對 1321N1 細胞分泌 NGF 含量的影響。(Mori *et al.*, 2008)



圖十二、控制組(左圖)和添加猴頭菌固態發酵產物乙醇萃取物(10 ppm)(右圖)對 PC12 細胞產生樹突之影響。(何等，2015)

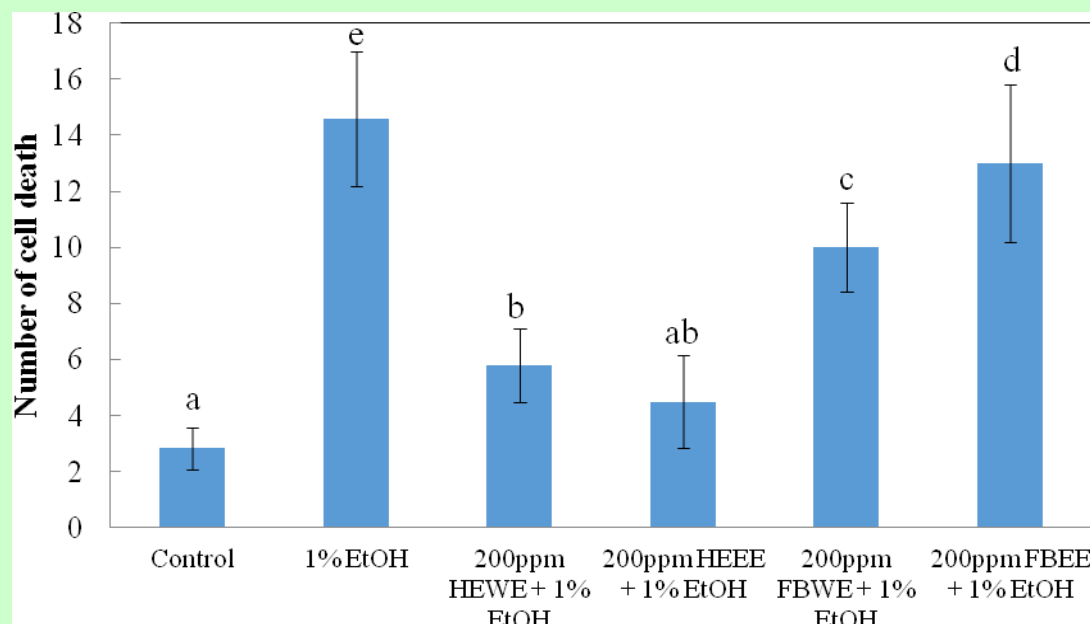
表四、添加未發酵小麥基質、猴頭菌固態發酵產物(HEE)及猴頭菇子實體(FBE)乙醇萃取物對 PC12 細胞產生 NGF(pg)之影響

濃度($\mu\text{g/mL}$)	控制組	未發酵小麥	HEE	FBE
0	$254.12 \pm 25.9^{\text{d}}$			
1		$383.54 \pm 23.42^{\text{b}}$	$453.54 \pm 5.33^{\text{a}}$	
10		$317.38 \pm 10.41^{\text{c}}$	$492.77 \pm 7.05^{\text{a}}$	$486.74 \pm 75.3^{\text{a}}$

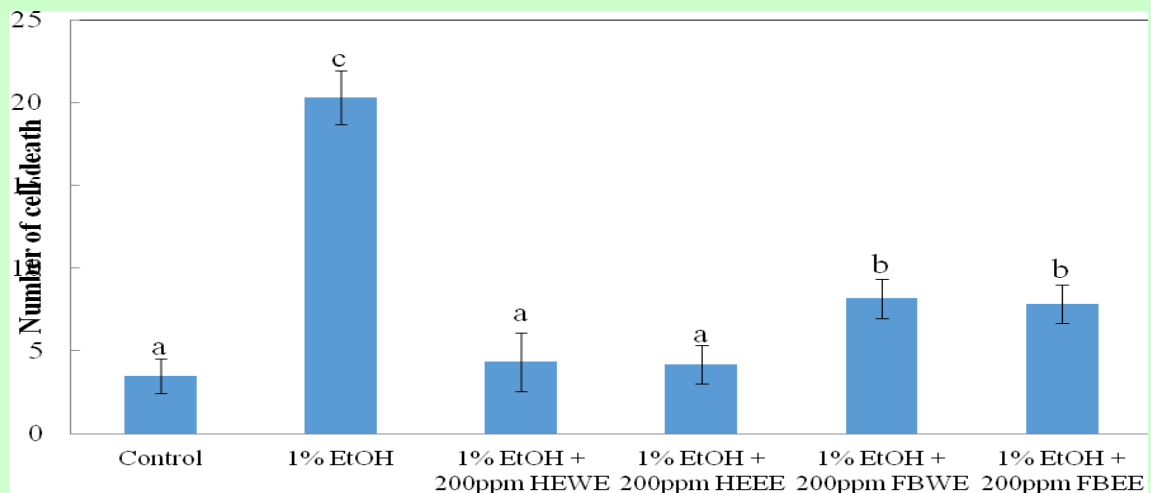
* 數據為 Mean $\pm$ S.D. (n = 3). ^{a-d} 不同字母表示數值間達顯著差異 ($p < 0.05$).

探討猴頭菌乙醇萃取物對於斑馬魚胚胎腦細胞保護和修復之影響，其方法為收集斑馬魚受精卵，1%乙醇浸泡會使斑馬魚胚胎腦細胞死亡腦細胞數目增加，但對斑馬魚胚胎發育無明顯的影響，故在斑馬魚胚胎腦細胞保護預加藥保護模為將收集之受精卵立即浸泡於猴頭菌固態發酵產物之乙醇萃取物，於 28°C 下培養 24 小時後，換浸泡 1%乙醇培養 24 小時，將乙醇去除、以蒸餾水清洗胚胎、螢光染色和觀察死亡腦細胞數目。另外，在斑馬魚胚胎腦細胞的修復實驗中，此是將收集之斑馬魚受精卵先於 28°C 下培養 24 小時，之後浸泡 1%乙醇 4 小時，再浸泡不同濃度之猴頭菌固態發酵產物之乙醇萃取物，控制組則浸泡蒸餾水，再培養 20 小時後，將萃取物去除並以蒸餾水清洗胚胎、螢光染色和觀察死亡腦細胞數目，記錄被乙醇破壞之斑馬魚胚胎腦細胞的修復效果(何，2014)。

在斑馬魚胚胎發育的部分可以發現不論是 200 ppm 之猴頭菌固態發酵產物或猴頭菇子實體之水草萃取物或乙醇萃取物對於斑馬魚胚胎的生長發育均無影響，且 200 ppm 猴頭菌固態發酵產物之熱水取萃取物或乙醇萃取物均能有效地保護(圖十三)及修復%乙醇所造成斑馬魚胚胎腦細胞之傷害(圖十四)，且可能由於其萃取物所含粗多醣和粗三萜含量明顯較猴頭菇子實體的水和乙醇萃取物多，故 200 ppm 猴頭菌固態發酵產物之熱水取萃取物或乙醇萃取物對斑馬魚胚胎腦細胞的保護和修復比子實體之熱水取萃取物或乙醇萃取物更佳(顏，2015)。

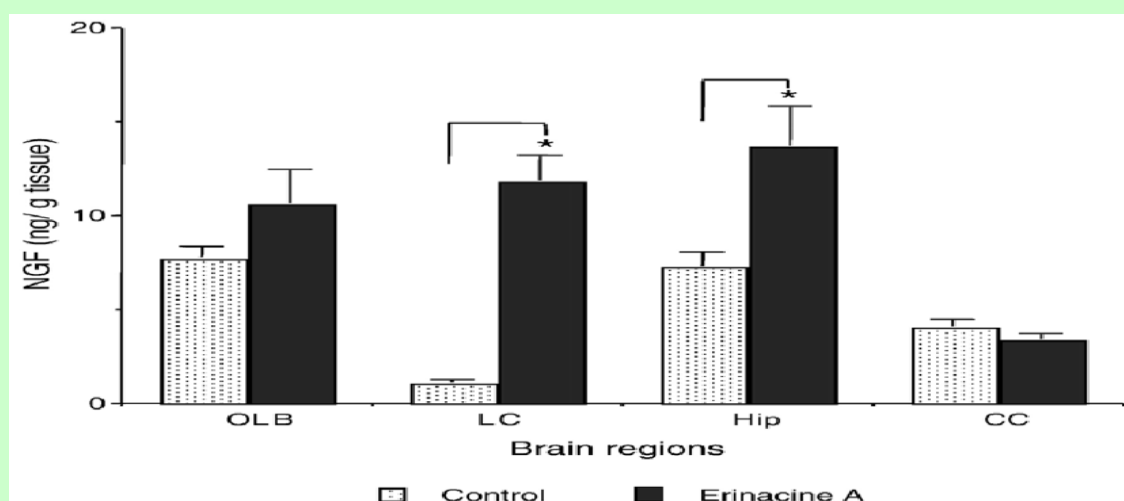


圖十三、200 ppm 猴頭菌固態發酵產物水草物(HEWE)及乙醇萃物(HEEE)及猴頭菇子實體之水草物(FBWE)及乙醇萃物(FBEE)對 1%乙醇破壞斑馬魚胚胎之腦細胞的保護作用。^{a-e} Means in cell died values (n=8) with different letters are significantly different ($p < 0.05$).

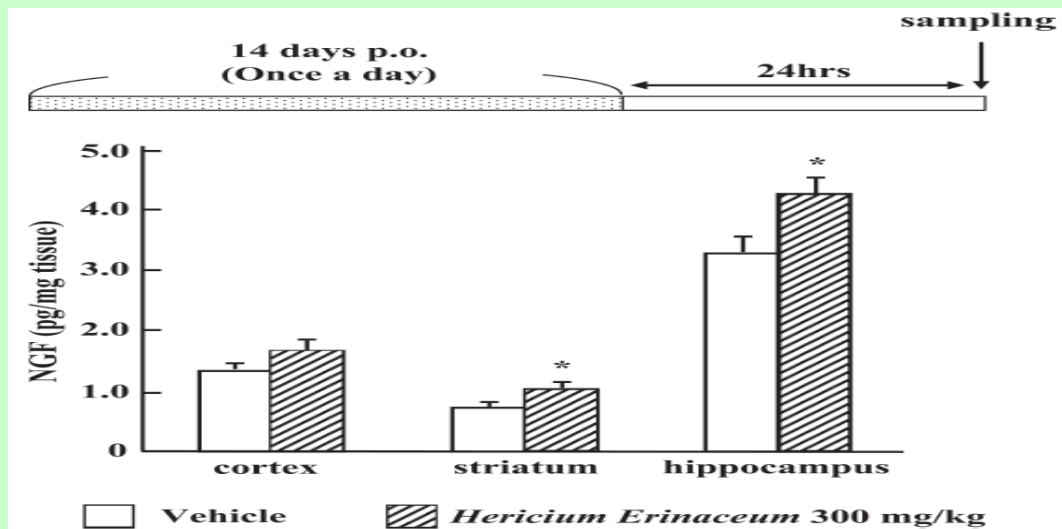


圖十四、200 ppm 猴頭菌固態發酵產物水草物(HEWE)及乙醇萃物(HEEE)及猴頭菇子實體之水草物(FBWE)及乙醇萃物(FBEE)對斑馬魚胚胎被 1%乙醇破壞之腦細胞修復作用。^{a-c} Means in cell died values (n=8) with different letters are significantly different ($p < 0.05$).

Shimbo 等(2005)以猴頭素 A 管餵大鼠，並觀察大鼠腦中大腦嗅球(嗅覺)、大腦藍斑(情緒控制)、大腦海馬迴(記憶)及大腦皮層(學習功能)的神經生長因子(NGF)之含量，則在藍斑及海馬迴的 NGF 含量顯著較高，此說明猴頭素 A 對於情緒控制及記憶改善是有所幫助的(圖十五)。Hazeckawa 等(2010) 餵食小鼠 300 mg/kg 猴頭菇 14 天後，停止採食一天在進行取樣，結果顯示在紋狀體及海馬迴的 NGF 含量皆有顯著上升，表示能夠改善肌肉運動及記憶功能(圖十六)，與 Shimbo 等(2005)的結果相同，二者都顯示出在海馬迴中 NGF 含量皆有顯著上升。

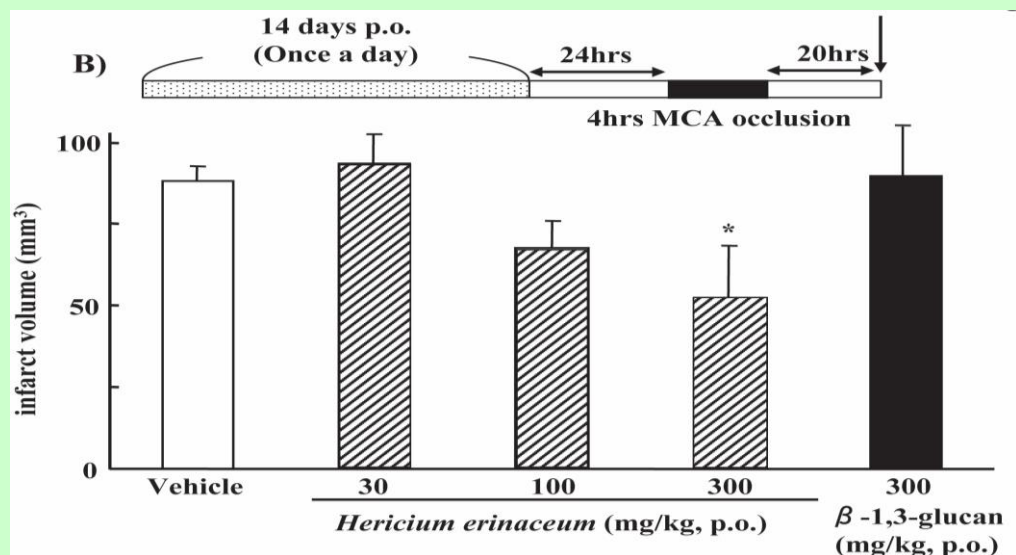


圖十五、餵食是否含猴頭素 A 的飼料對於大鼠腦中各區域，包括大腦嗅球(OBL)、大腦藍斑(LC)、大腦海馬迴(HIP)及大腦皮層(CC)中 NGF 含量之影響。(Shimbo *et al.*, 2005)



圖十六、小鼠餵食猴頭菇(300 mg/kg) 14 天後，停止採食一天後進行大腦皮質、紋狀體和海馬迴中 NGF 含量分析。(Hazekawa *et al.*, 2010)

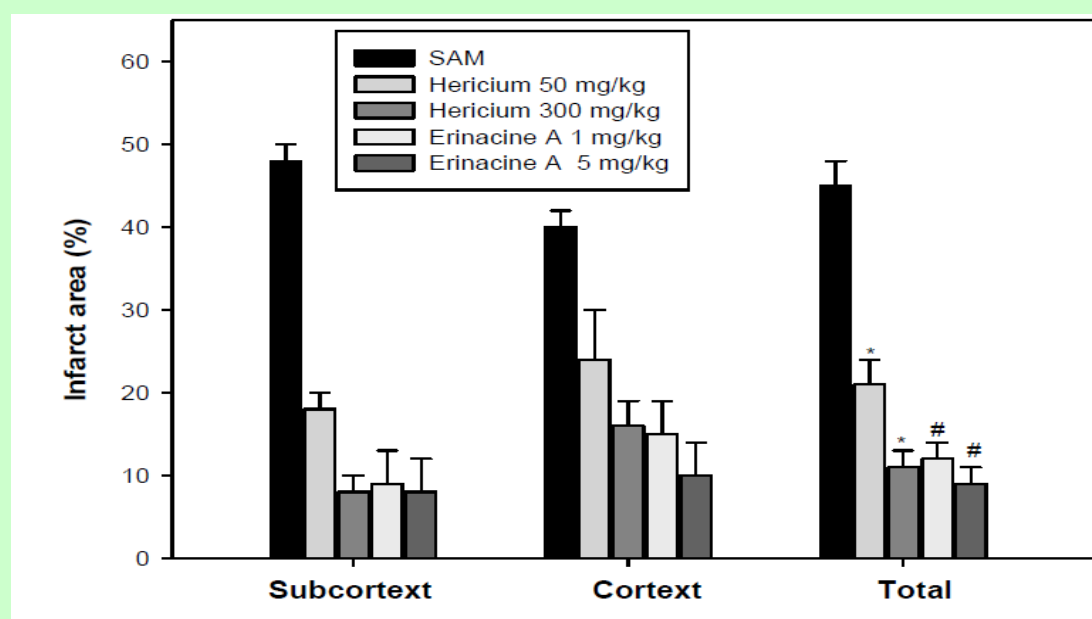
Hazekawa 等(2010)以小鼠大腦中動脈阻塞模式模擬腦部缺血性傷害，來驗證含猴頭菇的飼料可以防止小鼠腦中風缺血栓塞梗死的面積之功效，先餵食 30、100 和 300 mg/kg 之猴頭菇子實體粉末 14 天再進行 4 小時動脈阻塞腦部缺血傷害(MCA)，其結果證明 300 mg/kg 劑量可使小鼠腦部壞死的區域面積有顯著性的減少(圖十七)，且其 NGF 含量也較未服用猴頭菇之組別來的高，但小鼠餵食 300 mg/kg β -glucan (β -葡聚糖)並無此效果，且若只是 1 天前服用含猴頭菇粉末，也無此效果，此說明 14 天長期餵以猴頭菇後，其中小分子成分物質會通過小鼠的血腦障壁，並刺激 NGF 的生成，進而保護小鼠的大腦細胞不易栓塞梗死。



圖十七、小鼠餵食不同劑量猴頭菇(30、100 和 300 mg/kg)和 β -葡聚糖(300 mg/kg)14 天後，停止採食一天後，動脈阻塞腦部缺血傷害 4 小時後，進行腦中栓塞梗死面積的分析。(Hazekawa *et al.*, 2010)

郭(2013)也是利用大鼠缺血性腦中風模式來探討猴頭菌菌絲體萃取物之效果，並評估猴頭菌發酵產物對於中風失智症之影響，先餵食菌絲體萃取物 5 天再進行 90 分鐘腦部缺血傷害，其結果也顯示猴頭菌菌絲體萃取物確實能夠保護缺血性傷害，而腦中神經元及星狀細胞數量也無明顯減少，在失智症的部分則是先餵食 30 天猴頭菌菌絲體萃取物再給予其神經毒性來證明其效果，結果中發現有以猴頭菌的菌絲體萃取物保護組別與對照組相比，其腦中紋狀體之多巴胺含量有顯著性上升。

Lee 等(2014)探討猴頭菌菌絲體萃取物以及其分離出來之猴頭素 A 對於大鼠缺血性中風之神經保護效果，結果顯示在猴頭菌菌絲體萃取物濃度 50 及 300 mg/kg 和猴頭素 A 1 及 5 mg/kg 時，均可有效降低大腦總梗塞面積(圖十八)，而猴頭素 A 可有效降低急性發炎細胞因子含量，包含 IL-1 β 、IL-6 與 TNF，而其抑制發炎機制主要是減少 iNOS 的誘導及硝基酪氨酸的產生。大鼠餵食猴頭菌發酵菌絲或猴頭素 A 萃取物，可以降低 NO、IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量，進而降低發炎情形，有效預防大鼠的缺血灌流性中風所造成神經細胞的死亡(Lee *et al.*, 2014)。



圖十八、餵予大鼠猴頭菌菌絲及猴頭素 A 對缺血性中風大腦皮質的總梗塞面積的影響。(Lee *et al.*, 2014)

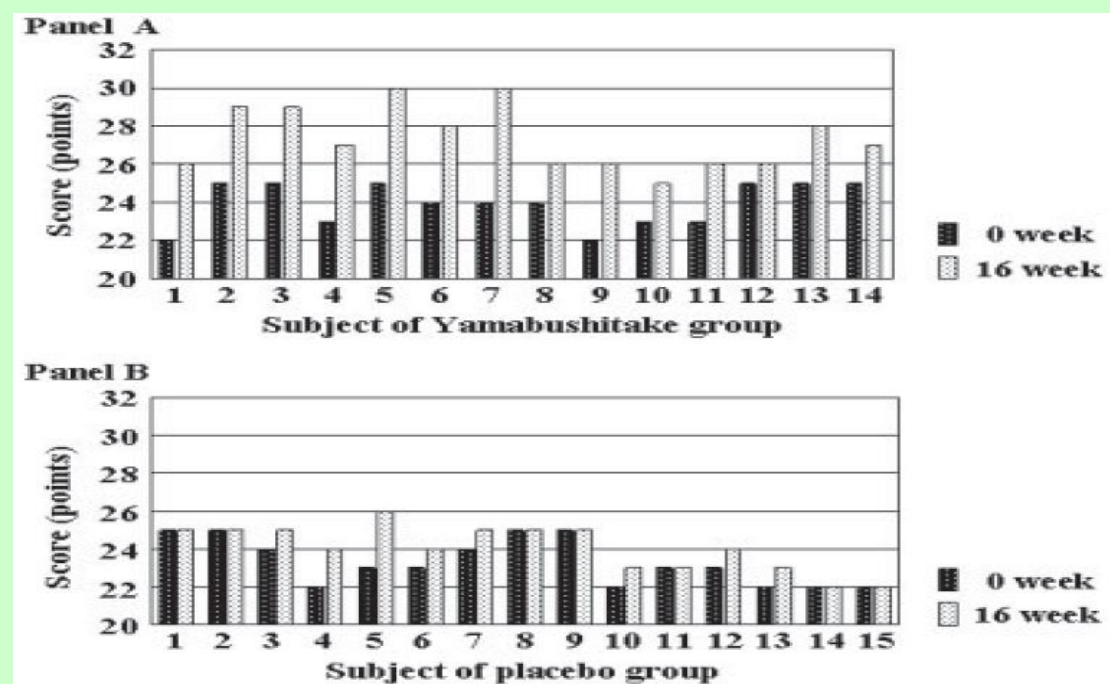
五、抗憂鬱、安眠和改善記憶功能

Nagano 等(2010)曾針對 30 位停經的中年婦女，每天攝入巧克力口味內含 4 g 猴頭菇粉末以作為荷爾蒙的取代物，持續 4 週後會較安慰劑組減少憂鬱的心情。同樣以每天餵以含 4 g 猴頭菇乾重的餅乾給婦女，可以改善其心情的憂鬱和焦鬱

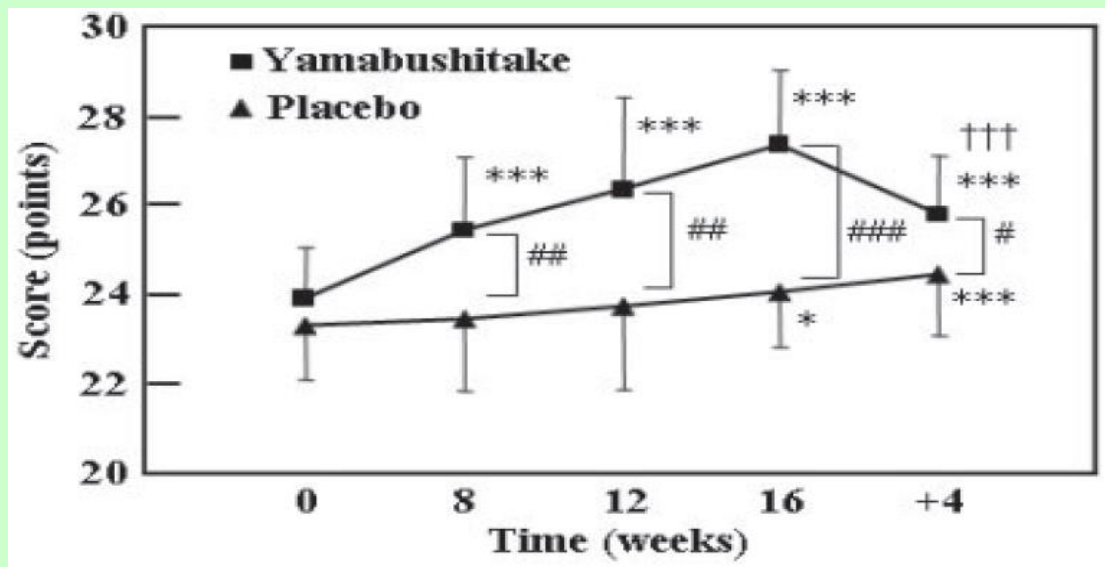
情形，這可能和猴頭菇中的生理活性成分可作用於腦功能，自主神經和內分泌有關(Shimizu *et al.*, 2010)。

Inanaga 在日本福岡的醫院曾針對憂鬱患者和精神分裂症患者服用 Amyloban^R 3399 含猴頭菇商品作一系列的研究，甚至有些精神分裂症患者難以用抗精神病藥物治療，不過當他們服用 Amyloban^R 3399 藥品後，均有顯著改善，無一例外 (Inanaga, 2015)。另外，針對嗜睡患者每日攝入 6 粒含有猴頭菇萃取物的 Amyloban^R 3399 藥品，維持 2 個月，會使睡眠時間趨於正常，故猴頭菌發酵產物可作為改善嗜睡和打鼾的保健食品 (Inanaga, 2012)。

Mori 等(2009)以臨床實驗失智病人之認知功能量表分數評估猴頭菇治療組和安慰劑組在 0 和 16 週之個人認知功能(圖十九)，以猴頭菇錠劑治療組在第 8、12、16 週時其認知功能量表分數皆顯著高於第 0 週，而在停止治療四週後，其分數還是高於第 0 週，且猴頭菇錠劑治療組之量表分數皆顯著高於安慰劑組，此即證明猴頭菇對於失智病人的記憶功能之改善是有所幫助，但需持續攝食猴頭錠劑以持續改善記憶功能(圖二十)。



圖十八、失智病人攝入猴頭錠(A)和安慰劑(B)十六週後的個人認知功能量表分數變化。(Mori *et al.*, 2009)



圖二十、治療失智病人服用猴頭錠組和安慰劑組的平均認知功能量表分數。
(Mori *et al.*, 2009)

Mori 等(2011)以 A β 25-35 注射小鼠之腦部，測試服用猴頭菇對其認知及記憶力改善之效果，結果顯示連續服用 23 天含有 5%之猴頭菇飼料，在 Y 型迷宮及新奇事物認知測驗中，比起沒有給予猴頭菇飼料之組別，其記憶及認知能力顯著性較佳，且可恢復到一般小鼠水平。

五、結 論

猴頭菇自古以來即和燕窩、魚翅、海參並列中國四大名菜，但由猴頭菇容易產生酵素性褐變，為解決猴頭菇殺菁抑制褐變問題開始投入猴頭菌的發酵培養及生理功能的驗證研究。接著由文獻中得知從 1991 年代日本學者 Kawagishi 針對猴頭菌發酵產物代謝活性成分對神經細胞研究的努力，讓猴頭菌發酵產物萃取物在日本已生產成 Amyloban^R3399 作為神經退化疾病的藥品(Inanaga, 2012)，本著發酵技術原為宜蘭大學食品科學系生化工程實驗室的成熟技術，立即由日本和大陸學者猴頭菌液態發酵培養，進展到利用穀物作為猴頭菌固態發酵的基質，此已申請發明專利，由於固態發酵培養時間較液態發酵的增長，且固態發酵產物經過殺菌、乾燥後即可全部利用包括菌絲體和子實體，代謝產物也更加豐富。且本實驗室已知猴頭菌發酵產物的萃取物具有抗氧化活性，並可以促使巨噬細胞增加 NO、TNF- α 、IL-4 及 IL-10 的生成量，具有調節免疫之效果；在 PC12 細胞的實驗驗證猴頭菌發酵產物的萃取物可以促使神經細胞產生軸突和樹突及提高 NGF 分泌量，在斑馬魚的胚胎試驗也證實猴頭菌發酵產物的乙醇萃取物和水萃取物均具有腦細胞保護和修護的功能。

其實在亞洲有很多菇蕈類如：猴頭菇、靈芝、銀耳、茯苓等，它們不只可作為保健食材，亦可作為藥材，目前在神經老化疾病如：阿茲海默症(老人癡呆症)、巴金森症、中風引起失智症中，發揮重要的改善神經退化和治療記憶和認知功能。由體外細胞和動物體內的實驗，證實這些菇蕈類或其發酵產物所萃取的活性代謝產物可改善 $A\beta$ 澱粉狀蛋白所誘導的神經毒性和具有抗乙酰膽鹼酯酶，且可以刺激神經樹突和軸突的生長和促進神經生長因子 (NGF) 的合成，或可作為抗氧化劑和產生抗發炎作用以保護神經細胞，所幸這些藥食同源的菇蕈類較容易推廣且有助於未來的人類臨床試驗，以證實對人類神經細胞保護和修護的功效 (Phan *et al.*, 2015)。

六、謝 誌

首先感謝農委會農糧署從 2008 年至 2010 年連續提供三年的科技計畫「猴頭菌子實體和發酵產物萃取液化學組成和生理功能之探討(一)、(二)和(三)」經費，讓宜蘭大學食品科學系生化工程實驗室開始展開猴頭菌發酵製程及其有效成分分析和功能驗證一系列的研究。直至目前為止在食品科學研究所陸續培養出林玉婷、呂宛儒、何純誼和顏威揚四位研究生及生物資源學院碩士在職專班鍾正銘一位研究生，其中尚包括多位曾經協助猴頭菌發酵和保健功能驗證的大學部專題生，像：林詩菱、施玟遠、王俊彬、王楨翔、陳慶真、陳緻宇和李欣庭同學。另外在檢測分析方面，非常謝謝張永鍾、駱錫能教授的協助，在功能驗證方面，非常謝謝董鴻楠先生、孫舜國和鄭永祥教授的協助。也由於有大家的努力，目前已在猴頭菌發酵產物在神經細胞保護和修護方面有些成果，而在產品開發應用方面，目前芳吉思生技公司出產猴頭菌固態發酵產物，葡萄王生技公司則為葡眾公司代工生產活憶康直銷產品，相信在不久的將來猴頭菇和猴頭菌保健食品、甚至像日本的藥品會愈來愈普及，發揮食品人為上醫的觀念，造福更多人的健康。

七、參考文獻

- 丁湖廣。2006。猴頭菇高品位栽培關鍵技術。《特種經濟動植物》，3：39-40。
- 王伯微。1990。食用菇及藥用菇系列報導(九)－猴頭菌。《食品工業》，22(12)：42-47。
- 王伯微、陳啟楨、華傑。1998。食藥用菇類的培養與應用。食品工業發展研究所。新竹。
- 呂宛儒。2011。猴頭菌固態發酵生產猴頭素及萃取物對神經細胞之影響。國立宜蘭大學食品科學系碩士論文。宜蘭。

- 何純誼。2014。微波萃取猴頭菇以醇萃取物對斑馬魚胚胎腦部神經細胞保護及修復作用之研究。國立宜蘭大學食品科學系碩士論文。宜蘭。
- 何純誼、陳淑德*、呂宛儒、王楨翔、張永鍾、鄭永祥、賴裕順。2015。猴頭菌固態發酵小麥的萃取物對神經細胞生長的影響。《食品與營養科學》，4: 1-10。
- 林玉婷。2009。研發猴頭菌發酵米漿及其抗氧化活性和免疫調解之研究。國立宜蘭大學食品科學系碩士論文。宜蘭。
- 林玉婷、陳淑德、鄭永祥、高建元。2009。猴頭菌發酵米漿之研發。《宜蘭大學生物資源學刊》，5(2): 89-95。
- 符偉玉、李尚德、莫麗兒、張建和、揭新明。2002。猴頭菇微量元素含量的分析。《廣東微量元素科學》，9(6)：65-67。
- 袁亞宏、岳田利、王雲陽、高振鵬。2005。猴頭菇營養液提取工藝研究。《中國食品學報》，5(2)：64-69。
- 孫紅斌、劉梅森、陳海晏。1998。猴頭菌的藥用價值概述。《中國食用菌》，18(1): 24-25。
- 陳慶真、陳緻宇、陳淑德。2013。微波冷凍乾燥對猴頭菇抗氧化性質之研究。《台灣農業化學與食品科學》，51(3):133-140。
- 賈聯盟、劉柳、董群、方积年。2005。猴頭菇子實體中的主要多醣成份。《中草藥》，36(1)：10-12。
- 楊焱、嚴慧芳、陸宏琪。1999。猴頭菌提取物對大鼠胃粘膜損傷保護的研究。《食用菌學報》，6(1): 14-17。
- 張碩、李明、李守勉、田景花、夏曉靜。2009。猴頭菌菌絲體與子實體多醣產量相關性分析。《安徽農業科學》，37(15)：6946-6947。
- 張力臣。2006。猴頭菇栽培技術。《人參研究》，4：38-39。
- 郭星君。2013。猴頭菇產品對缺血性腦中風的保護機轉及其延緩巴金森氏症動物模式功能。《中華生物資源應用協會第一屆技術創作大賞》。台北。
- 劉維、劉迪、李冠。2007。猴頭菌多醣的研究進展。《中國食物與營養》，12：23-25。
- 劉明仁。1996。佳餚良藥猴頭菌。《中國釀造》，(2): 42-43。
- 顏威揚。2015。猴頭菌固態發酵及其萃取物對斑馬魚腦細胞保護及修復之研究。國立宜蘭大學食品科學系碩士論文。宜蘭。
- Arnoner, A., Cardillo, R., Nasini, G., Vajna-de-pava, O. (1994). Secondary mold metabolites: part 46. hericenones A C and erinapyrone C, new metabolites

produced by the fungus *Hericium erinaceus*. *Journal of Natural Products*, 57(5): 602–606.

- Choi, W. S., Kim, C. J., Park, B. S., Lee, S. E., Takeoka, G. R., Kim, D. G., Xiang, L. P., & Kim, J. H. (2005). Inhibitory effect on proliferation of vascular smooth muscle cells and protective effect on CCl₄-induced hepatic damage of HEAI extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 100(1-2): 176–179.
- Chang, G. S., Jang, W. S., Jung, H. C., Chong, K. C., Yun, C. H., Chung, W., & Seung, H. H. (2006). Macrophage activation and nitric oxide production by water soluble components of *Hericium erinaceum*. *International Immunopharmacology*, 6(8): 1363–1369.
- Harikrishnan, R., Kim, J. S., Kim, M. C., Balasundaram, C., & Heo, M. S. (2011). *Hericium erinaceum* enriched diets enhance the immune response in *Paralichthys olivaceus* and protect from *Philasterides dicentrarchi* infection. *Aquaculture*, 318(1-2): 48–53.
- Hazekawa, M., Kataoka, A., Hayakawa, K., Uchimasu, T., Furuta, R., Irie, K., Akitake, Y., Yoshida, M., Fujioka, T., Egashira, N., Oishi, R., Mishima, K., Mishima, K., Uchida, T., Iwasaki, K., & Fujiwaraa, M. (2010). Neuroprotective effect of repeated treatment with *Hericium erinaceum* in mice subjected to middle cerebral artery occlusion. *Journal of Health Science*, 56(3): 296–303.
- Inanaga, K. (2012). Amycenone, a nootropic found in *Hericium erinaceum*. *Personalized Medicine Universe*, 1: 13-17.
- Inanaga, K. (2015). Recovery from schizophrenia with bioactive substances in *Hericium erinaceum*. *International Journal of School and Cognitive Psychology*, S1(1): 3-4.
- Kawagishi, H., Ando, M., & Mizuno, T. (1990). Hericenone A and B as cytotoxic principles from the mushroom. *Tetrahedron Letters*, 31(3): 373–376.
- Kawagishi, H., Ando, M., Sakamoto, H., Yoshida, S., Ojima, F., Ishiguro, Y., Ukai, N., & Furukawa, S. (1991). Hericenones C, D and E, stimulators of neuron growth factor (NGF)–synthesis, from the mushroom *Hericium erinaceum*. *Tetrahedron Letter*, 32(35): 4561–4564.
- Kawagishi, H., Shimada, A., Shirai, R., Okamoto, K., Ojima, F., Sakamoto, H., Ishiguro, Y., & Furukawa, S. (1994). Erinacines A, B and C, strong stimulators of neuron growth factor (NGF) synthesis, from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Tetrahedron Letters*, 35(10):1569–1572.

- Kawagishi, H., Shimada, A., Hosokawa, S., Mori, H., Sakamoto, H., Ishiguro, Y., Sakemi, S., Bordner, J., Kojima, N., & Furukawa, S. (1996). Erinacines E, F, and G, stimulators of neuron growth factor (NGF) synthesis, from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Tetrahedron Letters*, 37(41): 7399–7402.
- Kawagishi, H., Masui, A., Tokuyama, S., & Nakamura, T. (2006). Erinacines J and K from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Tetrahedron*, 62(36): 8463–8466.
- Kenmoku, H., Sassa, T., & Kato, N. (2000). Isolation of erinacine P, a new parental metabolite of cyathane xylosides, from *Hericium erinaceum* and its biomimetic conversion into erinacines A and B. *Tetrahedron Letters*, 41(8): 4389–4393.
- Kenmoku, H., Kato, N., Shimada, M., Omoto, M., Mori, A., Mitsuhashia, W., & Sassa, T. (2001). Isolation of (–)-cyatha-3, 12-diene, a common biosynthetic intermediate of cyathane diterpenoids, from an erinacine-producing basidiomycete, *Hericium erinaceum*, and its formation in a cell-free system. *Tetrahedron Letters*, 42(42): 7439–7442.
- Kenmoku, H., Shimai, T., Toyomasu, T., Kato, N., & Sassa, T. (2002). Erinacine Q, a new erinacine from *Hericium erinaceum*, and its biosynthetic route to erinacine C in the basidiomycete. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 66(3): 571–575.
- Kim, S. P., Kang, M. Y., Kim, J. H., Nam, S. H., & Mendel, F. (2011). Composition and mechanism of antitumor effects of *Hericium erinaceus* mushroom extracts in tumor-bearing mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(18): 9861–9869.
- Kim, S. P., Eunpyo, M., Nam, S. H., & Mendel, F. (2012). *Hericium erinaceus* mushroom extracts protect infected mice against *Salmonella Typhimurium*-induced liver damage and mortality by stimulation of innate immune cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(22): 5590–5596.
- Krzyczkowski, W., Malinowska, E., & Herold, F. (2010). Erinacine A biosynthesis in submerged cultivation of *Hericium erinaceum*: Quantification and improved cultivation. *Engineering in Life Sciences*, 10(5): 446–457.
- Lee, E.W., Shizuki, K., Hosokawa, S., Suzuki, M., Suganuma, H., Inakuma, T., Li, J., Ohnishi-Kameyama, M., Nagata, T., Furukawa, S., & Kawagishi, H. (2000). Two novel diterpenoids, erinacines H and I from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 64(11): 2402–2405.

- Lee, K. F., Chen, J. H., Teng, C. C., Shen, C. H., Hsieh, M. C., Lu, C. C., Lee, K. C., Lee, L. Y., Chen, W. P., Chen, C. C., Huang, W. S., & Kuo, H. C. (2014). Protective effects of *Hericium erinaceus* mycelium and its isolated erinacine A against ischemia-injury-induced neuronal cell death via the inhibition of iNOS/p38 MAPK and nitrotyrosine. *International Journal of Molecular Sciences*, 15:15073-15089.
- Li, G., Yu, K., Li, F., Xu, K., Li, J., He, S., Cao, S., Tan, G. (2014). Anticancer potential of *Hericium erinaceus* extracts against human gastrointestinal cancers. *Journal of Ethnopharmacology*, 153: 521–530.
- Ma, B. J., Zhou, Y., Li, L. Z., Li, H. M., Gao, Z. M., & Ruan, Y. (2008). A new cyathane–xyloside from the mycelia of *Hericium erinaceum*. *Zeitschrift für Naturforschung B*, 63(10): 1241–1242.
- Ma, B. J., Shen, J. W., Yu, H. Y., Ruan, Y., Wu, T. T., & Zhao, X. (2010). Hericenones and erinacines: stimulators of nerve growth factor (NGF) biosynthesis in *Hericium erinaceus*. *Mycology*, 1(2): 1-7.
- Mizuno, T., Wasa, T., Ito, H., Suzuki, C., & Ukai, N. (1992). Antitumor–active polysaccharides isolated from the fruiting body of *Hericium erinaceum*, an edible and medicinal mushroom called yamabushitake or houtou. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 56(2): 347–348.
- Mori, K., Obara, Y., Hirota, M., Azumi, Y., & Kinugasa, S. (2008). Neuron growth factor-inducing activity of *Hericium erinaceus* in 1321N1 human astrocytoma cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 31(9), 1727–1732.
- Mori, K., Inatomi, S., Ouchi, K., Azumi, Y., & Tsuchida, T. (2009). Improving effects of the mushroom Yamabushitake (*Hericium erinaceus*) on mild cognitive impairment: a double–blind placebo–controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 23(3): 367–372.
- Mori, K., Obara, Y., Moriya, T., Inatomi, S., & Nakahata, N. (2011). Effects of *Hericium erinaceus* on amyloid β (25–35) peptide induced learning and memory deficits in mice. *Biomedical Research-Tokyo*, 32(1): 67–72.
- Nagai, K., Chiba, A., Nishino, T., Kubota, T., & Kawagishi, H. (2006). Dilinoleoyl–phosphatidylethanolamine from *Hericium erinaceum* protects against ER stress–dependent Neuro2a cell death via protein kinase C pathway. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 17(8): 525–530.

- Nagano, M., Shimizu, K., Kondo, R., Hayashi, C., Sato, D., Kitagawa, K., & Ohnuki, K. (2010). Reduction of depression and anxiety by 4 weeks *Hericum erinaceus* intake. *Biomedical Research*, 31(4): 231-237.
- Phan, C.-W., David, P., Naidu, M., Wong, K.-H., & Sabaratnam, V. (2015). Therapeutic potential of culinary-medicinal mushrooms for the management of neurodegenerative diseases: diversity, metabolite, and mechanism. *Critical Reviews in Biotechnology*, 35(3): 355-368.
- Shimbo, M., Kawagishi, H., & Yokogoshi, H. (2005). Erinacine A increases catecholamine and neuron growth factor content in the central nervous system of rats. *Nutrition Research*, 25(6): 617-623.
- Shimizu, K., Nagano, M., Hayashi, C., Ohnuki, H., Furuta, S., Kondo, R., Sato, D., Kitagawa, K., Ohnuki, K. (2010). Multifunctional biological activities of *Hericum erinaceum* - the investigation of the clinical effects of the fruiting body of *H. erinaceum* on menopause, depression, sleep quality and indefinite complaints: multifunctional biological activities of natural products (3). *Aroma Research*, 11(3): 276-283.
- Wang, J. C., Hu, S. H., Su, C. H., Lee, T. M. (2001). Antitumor and immunoenhancing activities of polysaccharide from culture broth of *Hericum* spp. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 17: 461-467.
- Xu, H., Wu, P. R., Shen, Z. Y., & Chen, X. D. (2010). Chemical analysis of *Hericum erinaceum* polysaccharides and effect of the polysaccharides on derma antioxidant enzymes, MMP-1 and TIMP-1 activities. *International Journal of Biological Macromolecules*, 47(1): 33-36.
- Yang, B. K., Park, J. B., Song, C. H. (2003). Hypolipidemic effect of exo-biopolymer produced from a submerged mycelial culture of *Hericum erinaceus*. *Bioscience Biotechnology Biochemistry*, 67(6): 1292-1298.
- Yeh, S. P., Hsia, L. F., Chiu, C. S., Chiu, S. T., & Liu, C. H. (2011). A smaller particle size improved the oral bioavailability of monkey head mushroom, *Hericum erinaceum*, powder resulting in enhancement of the immune response and disease resistance of white shrimp, *Litopenaeus vannamei*. *Fish & Shellfish Immunology*, 30(6): 1323-1330.
- Zhang, Z., Lv, G., Pan, H., Pandey, A., He, W., & Fana, L. (2012). Antioxidant and hepatoprotective potential of endo-polysaccharides from *Hericum erinaceus*

grown on tofu whey. *International Journal of Biological Macromolecules*, 51: 1140–1146.