

## 第九章 免疫調節劑－葡聚多醣體在鰻魚養殖 上的應用

陳秀男<sup>1</sup>、黃世鈴<sup>2</sup>、黎錦超<sup>3</sup>、張景盛<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 國立台灣大學漁業科學研究所

<sup>2</sup> 行政院農業委員會水產試驗所淡水繁殖研究中心

<sup>3</sup> 國立台灣大學漁業生物試驗所

### 一、前言

近年來禽畜及水產動物養殖產業受到養殖環境、飼料品質、養殖密度及病原的感染的挑戰，飽受養殖困難或銷售不易的困擾。尤其台灣氣候高溫多濕，養殖飼料易受黴菌污染，黴菌毒素會使養殖動物免疫能力下降，提高罹患疾病的機率，對於產業造成極大的影響。業者為了使養殖動物能有較佳的活存率，大量使用抗生素已無可避免，絕大多數禽畜或魚蝦養殖場皆使用藥物或疫苗來減少損失。最近幾年來的調查報告顯示，藥物、疫苗及其他化學藥品的濫用，所衍生的殘留藥物毒素，已嚴重的威脅人類的健康。2001年世界衛生組織在挪威奧斯陸舉辦“抗菌劑之使用對食用動物及人類健康之影響評估”之研討會，曾很鄭重的建議，未來針對在養殖動物的使用抗生素應做嚴格的規範。為了人類的健康，很多已開發國家已針對食用肉類的藥物殘留，設立了嚴格貿易障礙標準。上述原因使得近來禽畜及水產養殖已變成一項頗具風險的事業。為產業的安全性及人類之健康，尋求既無毒性又安全的產業經營策略，實在是非常重要的。

近十年來水產品的用藥問題已變成我國水產出口上最大的障礙，不僅如此全世界皆已紛紛的為了在未來幾年內抗菌劑及抗生素之禁用，而開始推展所謂有機非藥物產業，在過去各種針對各種水產養殖過程中所發生的疾病雖有良好療效的藥物，但大都被證實是對人體有害，甚而是不良的致癌化學品，因此紛紛的被列為禁止使用的藥物，藥物的使用既然已成為勢必改變的策略，因此必需要有更好的策略來面對這樣的困境；鼓勵非藥物的有機農產業的推展，是符合未來農業與相關產業發展的必要走向，這樣的思維對於水產養殖以及其相關產業而言更是相當重要。漁業署近年來大力推展中「優良養殖場」的工作，即是期望以良好的養殖策略，全面降低或消除水產養殖過程中不當藥物的使用。這項新的策略主要是透過優良的管理，使用有益微生物的觀念來進行水質與環境的改善，並配合免疫強化劑多醣體的使用來來降低藥物之使用，達到全面性提升產業競爭力與減低藥物使用的目標。

鰻魚養殖一直是台灣水產養殖產業中非常重要的一環，不僅產量大，產值更是名列前茅。但由於養殖成本高昂，養殖業者在飼養過程中往往使用過量的藥物與抗生素，以期使提高活存率同時抵禦疾病的發生，殊不知這樣的養殖策略時至今日已經成為該產業生存最大的困擾。在全球消費者意識形態抬頭的今天，世界各國紛紛將食品的檢疫列為非常重要的課題，特別是食品中藥物殘留的問題更受到世人矚目。

為了降低鰻魚產業因為不當用藥所產生的經濟損失，開發符合環保與健康的鰻魚養殖策略是今日台灣養殖產業非常重要的課題。在經過多年的研究努力之下，利用天然無毒性的免疫調節劑-葡聚多醣體來提高鰻魚自體免疫能力進而取代藥物的使用，並以有益微生物來穩定水質與環境成為目前最有效的方式。透過這樣雙管齊下的策略，不但使藥物不當使用與殘留的困擾降到最低，同時創造了永續經營的養殖空間。

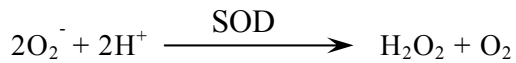
## 二、什麼是葡聚多醣體？

經長期的研究，目前科學家發現，在所有的生物體內免疫系統對生物的健康都有著直接而顯著的影響。在過去的觀念中許多藥物的使用的確能保障生物體的健康狀態，但是由於這些藥物往往都會在體內堆積而無法代謝，長久下來對生物體的健康有著極大的傷害。隨著免疫學相關研究的進步，科學家發現只要免疫系統強化，許多疾病其實根本不需要使用額外的藥物，但是當環境等外在條件惡化的時候，生物體內的免疫系統也會直接受到影響。目前在免疫的研究範疇中，免疫調節劑是非常重要的研究領域，免疫調節劑是一種可以提高生物體之整體免疫能力，但是卻不會因為過度使用，使得免疫能力過度提高，而對生物體自身產生傷害的免疫增強物質，目前為止被廣泛研究的免疫調節劑當中，葡聚多醣體被認為是最符合免疫調節劑理念，同時也是效果最佳的物質。

在水產與畜產的研究中，利用葡聚多醣體來提昇養殖動物的活存率，是目前最被看好的產業安全及提昇養殖動物健康之管理策略，也是增強養殖禽畜及水產動物天然抗病能力，提升產量最有效的方法之一，同時透過葡聚多醣體的使用，更可大量降低藥物使用的成本，同時減少因藥物殘留而導致消費者的恐慌。

葡萄糖聚合體是一種天然的葡萄糖聚合物，廣泛的存在於許多植物，酵母菌、細菌及真菌細胞壁中。在真菌細胞壁內富含幾丁質（chitin）及葡聚多醣體，約有 50% 的真菌能從細胞壁釋放出胞外水溶性多醣，其中以 1→3 鍵結為主鏈，1→6 鍵結為側鏈的葡聚多醣體（ $\beta$ -glucan）具有免疫功能活性，但依真菌種類的不同，主側鏈的比值也不同。近年來在水產養殖方面也有許多利用浸泡、注射及投餵葡聚多醣體來提高水產養殖生物非特异性免疫反應的研究。在疾病預防方面，有研究指出，經葡聚多醣體處理後可增加美洲河魴對抗 *Edwardsiella ictaluri*、大西洋鮭魚抵抗瘡病及金頭鯛對抗巴斯德桿菌的能力。在體內對抗外來病原物質的機制中，巨噬細胞的活性是非常重要的關鍵，而免疫研究中評量其活性的主要依據就是呼吸爆與超氧陰離子的活性。在呼吸爆活性方面，經葡聚多醣體浸泡或是注射處理後，可提高魚類吞噬細胞的吞噬活性、殺菌能力、溶菌酵素活性與

促進超氧陰離子的產生。超氧陰離子具有高度的強殺菌能力，但當其量過高時亦會對生物本身造成傷害，而生物體內則靠超氧化歧化酵素（superoxide dismutase, SOD）來催化超氧陰離子形成過氧化氫與氧分子。



許多的研究報告指出，經葡聚多醣體處理後，可提高魚隻體內超氧化歧化酵素的產生，葡聚多醣體在實際的應用上，其成效被認為是最為良好的免疫增強劑。基於此，本篇將把葡聚多醣體應用於鰻魚的馴養期，使用多醣體之效果予以系統化，期望能使鰻魚養殖的成果及產品品質更上一層樓，並保證鰻魚養殖產業之永續經營。

### 三、免疫系統對動物健康保護機制

免疫的觀念是指生物體對外界的傳染因素（如細菌、病毒等）產生抵抗力。其概念起源於西元 10 - 18 世紀，人們在 1798 年成功地研製了牛痘疫苗代替人痘疫苗預防天花，並提出了牛痘接種法，沿用至今；之後又發現了生物體有細胞免疫和體液免疫兩大免疫系統，互相協助、調節，負起生物體的保護作用。

現代免疫學的概念是機體免疫系統對抗原的一種反應過程，其功能是“識別”和“排除”抗原，以維持機體生理平衡和穩定。當外來抗原進入人體後，人體或動物體會進行免疫反應來對抗，簡單地說免疫反應大概可以分為三個部分：

- (一) 當外來病原進入人體或動物體內（包括水生動物）後，病原被血液內吞噬細胞吞噬，大部分抗病原會被吞噬細胞（如巨噬細胞、單核球細胞）清除，而失去活性，對人體或動物體不形成危害。但一部分未能清除的抗原就繼續存在，對人體造成危害，由抗原進一步活化免疫細胞（如巨噬細胞），進而活化給 T 細胞加以識別，並儲備防禦能力。
- (二) 當 T 細胞識別抗原後，原來靜止的細胞（如巨噬細胞、單核球細胞）就開始活躍、大量的增殖產生應對的反應，如輔助和促進 B 細胞成為成熟的漿細胞和製造抗體、產生大量細胞激素來調節免疫反應和消滅抗原或有害動物體的病原。
- (三) T 細胞形成活躍淋巴細胞，分泌大量的細胞激素。B 細胞也開始分泌大量相對應的抗體來和進入體內的病原結合，使病原失去活性，降低病原對生物體造成的損傷。

### 四、免疫調節劑（Immune Response Modifier；IRM or Immuno-modulator）

免疫調節劑的作用機制，是促進生物體本身的免疫系統細胞產生細胞激素，增強由細胞激素所活化的免疫系統，利用生物體本身最的機制達到最自然、和緩的控制或消除

疾病對生物體所產生的傷害。能夠符合這樣需求的物質稱之為免疫調節劑，目前被廣泛研究的免疫調節劑中，以葡聚多醣體的效果最受肯定，而在許多不同來源的葡聚多醣體中，科學家發現在菇蕈類真菌細胞所萃取的葡聚多醣體效果最為顯著。

## 五、葡聚多醣體的結構與作用

葡聚多醣體主要是由許多  $\beta$ -D 葡萄糖以 1→3 方式鍵結為主鏈，以 1→6 方式鍵結為側鏈而組合成的多醣分子。其鍵結方式和一般 1→4 鍵結的直鏈狀多醣（如澱粉、肝醣等）不同，因 1→3, 1→6 這種特殊的鍵結方式及分子內氫鍵的影響，而使多醣體呈現非常穩定的螺旋狀構造，具強力親水性，且可以耐高溫、高壓、酸鹼，不易被破壞（圖 9.1）。

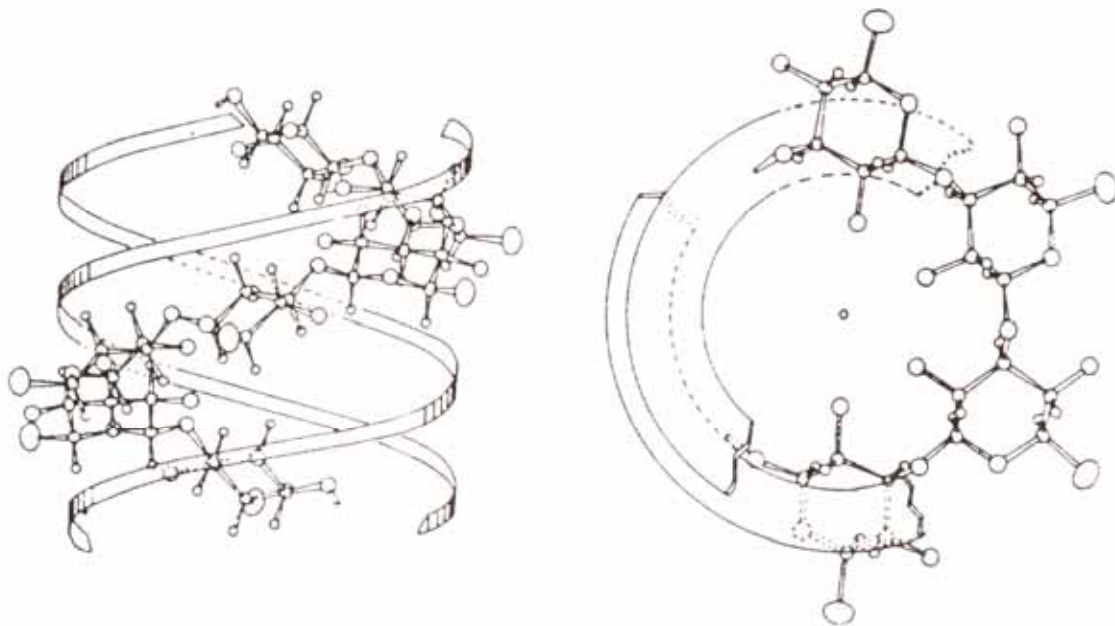


圖 9.1 1→3, 1→6  $\beta$ -D glucan 結晶結構（用 X 射線衍射）（下位和富田，1991）

葡聚多醣體能活化體內的巨噬細胞、自然殺手與嗜中性白血球，使這些細胞在免疫反應產生時，有更好的吞噬的作用、促進免疫細胞活化、迅速加強生物體免疫系統對抗病原的能力，提昇免疫能力。

當巨噬細胞被活化的同時，參與免疫反應的細胞會釋放出調理免疫系統的相關激素，如干擾素、間白素和腫瘤壞死因子等來調節免疫反應，以增強對外來入侵的病原產生殺滅的效果。這樣整個免疫反應就可以形成更有效的增進，防範疾病的入侵，特別是針對各種病原物質（圖 9.2）。



圖 9.2 葡聚多醣體活化免疫系統的途徑

## 六、葡聚多醣體對鰻魚的生理機能提昇作用

經多年的科學研究成果認為，葡聚多醣體對鰻魚的免疫系統尤其是體液性免疫與非特異性免疫系統為鰻魚最主要的天然防禦機制，加強血液或白血球對外來物質或病原的防禦或抵抗能力，都將顯著的降低鰻魚的罹病率，亦將相對的維護鰻魚的養殖環境，因養殖池中死亡鰻魚之減少亦使得水質不致惡化，鰻魚亦將必然有較為良好的成長，因此葡聚多醣體的使用將會使養鰻的品質及育成率提昇，以下擬將葡聚多醣體對鰻魚之正面的影響綜述如下：

(一) 葡聚多醣體可顯著促使鰻魚體內總血球數的增加

鰻魚的頭腎與脾臟是鰻魚最重要的造血組織，當鰻魚受到包括細菌或病毒入侵時血液中的血球細胞會相當程度的受到傷害，其數目亦會顯著的降低，而研究結果顯示，葡

聚多醣體會顯著的活化鰻魚的造血系統，亦可有效的提昇鰻魚體內的白血球的數目，使鰻魚對不良環境或病原之抵抗能力提昇，由於葡聚多醣體係一種天然的聚合物質，是一種免疫調節物質 (Immuno-modulator)，因此不會像某些藥物例如 Levamisole 等，會使鰻魚體內的免疫無限的上昇，而引起不良的副作用，可適當的調節鰻魚的細胞免疫能力，尤其在魚體遭受到病原或不良環境侵襲時將發揮良好的功效。根據我們的研究成果顯示，鰻魚使用葡聚多醣體後，血球總數將提昇 10 - 25%，對鰻魚的抗病能力將有顯著的影響。

## (二) 葡聚多醣體可增加鰻魚體內吞噬細胞的吞噬能力

根據我們的研究成果顯示，當鰻魚使用葡聚多醣體 48 小時後，鰻魚體內的吞噬細胞可提昇約 4 - 6 倍，亦即未使用組每單位體積僅一個血球細胞會產生吞噬作用者，有經葡聚多醣體之活化後，有 4 - 6 個細胞具有吞噬作用；實驗觀察結果顯示，經多醣體活化的吞噬細胞，每個細胞或吞噬的病原量亦顯著的增加，由以上的實驗研究可證實，經葡聚多醣體的使用後，確可非常明顯的提昇鰻魚的細胞免疫作用，使魚體發揮抗拒病原感染的能力，這也是鰻魚在使用葡聚多醣體後，能有效的增進健康的最重要關鍵(圖 9.3 - 9.6)



圖 9.3 正常的巨噬細胞



圖 9.4 未使用葡聚多醣體時，巨噬細胞吞噬入侵細菌 (藍色箭頭處)



圖 9.5 使用葡聚多醣體後，巨噬細胞吞噬入侵細菌 (與圖 9.4 比較可以明顯看出使用後，吞噬量增加非常明顯)

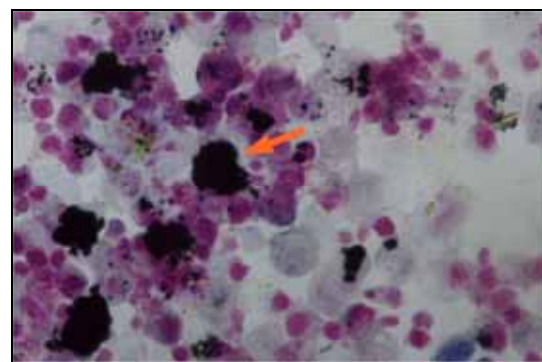


圖 9.6 使用葡聚多醣體後，巨噬細胞吞噬入侵細菌 (橘色箭頭處)

(三) 葡聚多醣體可提昇生物體體酚氧化酵素 (phenoloxidase, PO) 及超氧化歧化酵素 (Superoxide dismutase, SOD) 之活性

前者在生物體中可以對入侵的病原性細胞具有毒殺作用，亦即有殺菌的作用；而後對鰻魚細胞可有效的去除代謝所產生的自由基，維護細胞的正常功能，亦保護細胞不受病原的侵襲。

(四) 葡聚多醣體可整體提高鰻魚生理機能

葡聚多醣體除了可強化上述免疫指標外，亦可使鰻魚體內血漿中的蛋白質濃度維持正常的濃度，以彌補鰻魚因外界環境或病原所引發血中蛋白不足的生理機能不良現象。葡聚多醣體進入鰻魚體內亦可有效的調節鰻魚體內的功能性細胞，使鰻魚能調適自身的生理機能以適應不良的外界環境。因之，葡聚多醣體之使用，尤其在外界不適溫（過冷或過熱）來臨時，更能發揮良好的功效。

## 七、鰻魚養殖產業專用葡聚多醣體的研究

免疫調節物質與葡聚多醣體的研究開發最早是希望應用於醫學的使用上，所以在早期畜產與水產使用上除了必須付出高昂的價格，同時保存條件嚴苛，稍一不慎容易造成變質甚至產生毒素。這些問題對養殖業者而言都是非常大的困擾。由於鰻魚養殖的成本高昂，加上早期免疫調節物質不容易取得，同時使用上非常煩瑣，使得業者即使知道其有非常優異的效果，但在現場上使用的狀況並不普遍。為了推動「優良養殖場」的計畫，開發適合水產養殖產業用的葡聚多醣體成為非常重要的門檻性研究。在我們過去的研究中，主要的目標便是希望能解決業者在使用上的困擾。

(一) 不同來源的葡聚多醣體之研究

雖然自然界中不論由植物或是細菌、真菌體內都可以找到許多不同的葡聚多醣體物質，但是經過我們研究後發現，不同來源的葡聚多醣體雖然都對免疫系統有一定程度的助益，但是 1→3, 1→6 鍵結的葡聚多醣體對整體生理機能與免疫調節的反應上，具有最佳的成效，而這種特殊鍵結的葡聚多醣體大量存在於菇蕈當中，由此也可以印證傳統中醫上，對於菇蕈的療效有非常多的描述。許多在中醫中被使用的菇蕈，經過證明都能產生大量 1→3, 1→6 鍵結的葡聚多醣體。但是由於產量稀少，加上培養不易，使得價格總是居高不下，這也是葡聚多醣體在過去難以被廣泛應用的主要原因。

(二) 菇蕈產生葡聚多醣體的研究

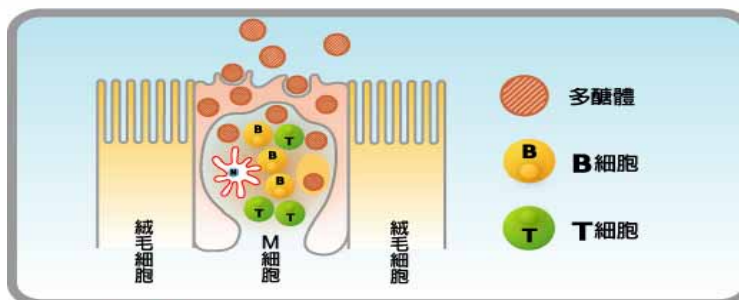
研究中發現，即使是菇蕈當中的葡聚多醣體雖然是比較有效，但是不同種類的菇蕈所產生的多醣體也不盡相同（表 9-1）。單一來源的菇蕈葡聚多醣體雖然都可以提高免疫能力，但是將不同來源的菇蕈葡聚多醣體予以混合製成複方使用，其對於免疫系統的調節能力優於單一來源的葡聚多醣體。

表9-1 不同菇蕈所含的葡聚多醣體種類

菇蕈名稱	葡聚多醣類多醣種類
裂褶菌	1→3, 1→6 β-D葡聚醣 (Schizophyllan, SPG)
巴西蘑菇	1→3, 1→6 β-D葡聚醣-蛋白質 (AB-P)、葡萄糖甘露聚醣-蛋白質 (ATOM)、甘露聚醣-蛋白質 (AB-FP)
靈芝	1→3, 1→6 β-D葡聚醣、雜聚糖-1→3 β-D葡聚醣
冬蟲夏草	1→3雜聚醣
雲芝	1→3, β-D葡聚醣、1→3, 1→6 β-D葡聚醣-蛋白質、1→4, 1→6 β-D葡聚醣-蛋白質 (Krestin, PSK)
樟芝	雜聚醣-β-D葡聚醣
桑黃	1→4 α, 1→6 β 酸性異質甘露聚醣-蛋白質 (結構與其他菇蕈完全不同之多醣體)
珊瑚菇	1→3, β-D葡聚醣
香菇	1→3, 1→6 β-D葡聚醣 (Lentinan)、α-甘露聚醣肽 (KS-2)、雜聚醣-蛋白質 (LEM, LAP)
柳松菇	1→3, α-D葡聚醣
舞茸	1→3, 1→6 β-D葡聚醣、酸性異質多醣體、異質多醣蛋白複合體
鴻喜菇	1→3, β-D葡聚醣、異質多醣蛋白複合體

(三) 葡聚多醣體使用方式之研究

由於水生生物與陸生生物的差異，水生生物在使用免疫調節劑時，需要比較有效而穩定的方式，由於菇蕈所產生的葡聚多醣體不僅耐高溫，同時可溶於水中。不論作成飼料或是添加於水體中都非常的安定，不會因為飼料製成中，高溫或是水體中酸鹼度的不同而降低效果。由於水生生物的特性，也使得不論使用飼料餵食或是添加於水中，葡聚多醣體都可以輕易透過腸道的吸收進入體內，達到調節免疫系統的功能。所以不論在幼苗時期或是成體上，菇蕈葡聚多醣體都可以拿來當作免疫調節劑使用 (圖 9.7)。



菇蕈多醣體的吸收途徑

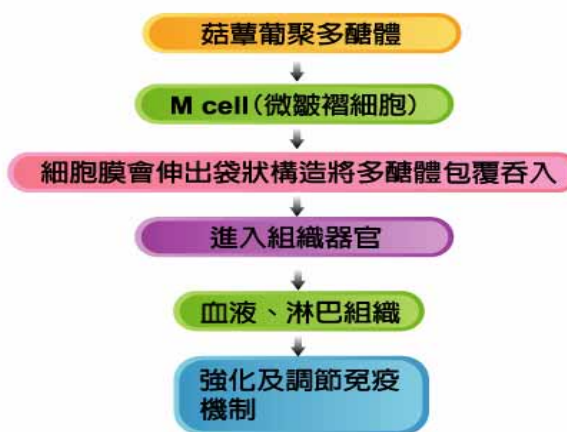


圖 9.7 葡聚多醣體的吸收途徑



#### (四) 鰻魚如何利用葡聚多醣體之研究

在鰻魚體內可以利用腸道吸收葡聚多醣體，除了被吸收入體內的以外，不被吸收的葡聚多醣體，亦會被腸道內的菌種加以利用，對腸道內的有益微生物而言，這可以當作其營養物質加以吸收。一旦葡聚多醣體被腸道的細胞吸收，其會進入體內的淋巴系統，可以活化淋巴系統內的各種免疫細胞，提高鰻魚整體的免疫活性。如此，即使外界的病原物質，如細菌、病毒等的入侵都可以得到很好的抑制效果，進而清除這些入侵物質與遭受感染的細胞（圖 9.8）。過去使用的藥物例如抗生素等，多只能針對細菌性疾病有正面的效果，但是隨著藥物濫用以及病原性菌株突變產生抗藥性的影響下，許多抗生素已經失去功用，過度的濫用只是造成養殖生物生理機能的受損，同時降低消費者購買的意願，甚至衍生許多出口貿易上的障礙。而對於病毒性疾病而言，目前並沒有任何藥物可以廣泛性的抑制病毒的破壞，一旦染病，便造成養鰻業者大量的損失。對於病毒性疾病的治療，目前所知最好的對策即是強化免疫系統，使用葡聚多醣體之後，除了可以強化鰻魚體內白血球吞噬作用的能力外，更可以使得細胞素的濃度提昇，細胞素的提昇亦可以提高巨噬細胞的吞噬能力。這一連串相互的影響可以大幅強化免疫能力，所以使用葡聚多醣體不僅只是針對鰻魚白血球的吞噬能力有所提昇，更可強化整體免疫系統，完整保護鰻魚的健康。

#### (五) 大量培養與改良保存方式之研究

傳統培養菇蕈的方法因產量少而且培養時間長，以致無法大量而且廉價的生產，但透過醱酵技術的幫忙，目前已經可以快速而大量的於醱酵槽中培養菇蕈，透過醱酵技術培養出大量高質的菇蕈後，再利用特殊萃取方式，將菇蕈中的葡聚多醣體予以萃取同時濃縮，可以得到葡聚多醣體含量超過 70% 的濃縮萃取產物。這些高濃度的產物透過冷凍乾燥技術處理，成為可以長期保存而且不易變質的菇蕈葡聚多醣體（圖 9.9）。



圖 9.8 菇蕈葡聚多醣體對鰻魚免疫系統的功能



圖 9.9 鰻魚使用菇蕈葡聚多醣體的製作過程

透過這些長期的研究與技術上的突破，目前已經發展出可以提供水產養殖業者使用，物美價廉同時便於保存，安全而且穩定的菇蕈葡聚多醣體。也唯有解決這些困難，才能使鰻魚的相關研究得以進行。

## 八、葡聚多醣體之使用方法

由於葡聚多醣體是一種純天然，而無法用化學之法合成之葡萄糖聚合物，所以不會有藥物殘留及傷害人體健康的問題，更不會有排至環境中引起污染的困擾。因此，使用葡聚多醣體來強化鰻魚體能，減少鰻魚的罹病，同時亦增進鰻魚之品質。這樣的方向必定是未來鰻魚養殖的必要考量。在經過反覆研究與分析後。以下僅敘述葡聚多醣體在各養殖期的使用方法。

### (一) 鰻線馴養期

本培育期之鰻線初期應配合生餌（以絲蚯蚓為主）使用，生餌經消毒後放入，培育場可在水中潑灑葡聚多醣體（水體中多醣體的濃度為 140 ppm），約每 3 - 5 天使用一次，即可達到良好功效。進入馴餌期，則以飼料配合生餌製成混合飼料餵養鰻線時，則在混合的餌料中加入 300 - 500 ppm 之葡聚多醣體粉劑，每 3 天使用一次，即可明顯達到降低死亡率，同時提高鰻線成長的功效。

在實際使用中發現，使用葡聚多醣體時若能再加入葡聚多醣體重量之 1/20 - 1/50 的維他命 C 粉劑，則對鰻魚更能發揮葡聚多醣體的免疫調節功效。

### (二) 幼鰻、中鰻及成鰻養殖期

從幼鰻期後，鰻魚養殖的餌料皆以人工餌料為主，因之可以在粉劑中添加葡聚多醣體 300 - 500 ppm 使用。若使用浮性餌料則必須另行添加；可先將多醣體以水溶解後倒入擬餵食之餌料中，使之吸覆於顆粒飼料的表面後則可進行餵養；由於葡聚多醣體進入鰻魚體後 24 小時內，可明顯的提昇鰻魚體的細胞免疫作用，其功效可延至 72 小時以上，因之每 3 天使用一次，就可達到強化鰻魚體的功效。

在未來永續經營的目標下，如何建立有效而安全的養殖策略成為鰻魚產業最重要的課題。透過免疫調節劑的使用，可以大規模降低目前因為藥物殘留對鰻魚養殖產業的威脅，同時減低消費者的疑慮。使整體產業得以精緻提昇，在目前中國大陸與東南亞國家以低價水產品競爭的威脅中，建立國產水產品的優良品質形象，提昇產品的競爭力，這對台灣未來水產養殖產業有著非常重要的影響。

## 參考文獻

1. 林欣穎 (2002) 裂褶菌多醣體的濃度分析及其對小白鼠之抗氧化活性測試。國立台灣大學動物學研究所碩士論文, 200 pp。
2. 賀駿業 (2003) 靈芝多醣體最佳培養條件及對小白鼠之免疫反應研究。國立台灣大學動物學研究所碩士論文, 68 pp。
3. 吳政翰 (2004)  $\beta$ -葡聚多醣體對小白鼠吞噬細胞之吞噬作用和細胞素的影響。國立台灣大學動物學研究所碩士論文, 82 pp。
4. 張劭墉 (2005) 菇蕈多醣體對四氯化碳誘導大白鼠肝損傷之修復效果評估。國立台灣大學動物學研究所碩士論文, 84 pp。
5. 詹于萱 (2005) 菇蕈多醣體對大白鼠傷口復原之影響。國立台灣大學漁業科學研究所碩士論文, 100 pp。
6. 陳妙齡 (2001) 以松杉靈芝餵食 BALB/c 鼠探討腹腔免疫反應的功能評估指標。國立台灣大學農業化學研究所碩士論文, 106 pp。
7. 李一宏 (2002) 樟芝菌絲體之培養及其多醣體抗乙型肝炎病毒活性評估。中國醫藥學院中國藥學研究所博士論文, 96 pp。
8. 蔡淑瑤 (2002) 靈芝與柳松菇之抗氧化性質和其對腫瘤細胞之毒性及柳松菇之抗致突變性質。國立中興大學食品科學研究所碩士論文, 239 pp。
9. 王貞文 (2000) 靈芝對糖尿病患之輔助治療療效。國立中興大學生命科學院碩士在職專班碩士論文, 92 pp。
10. 戴宇昀 (2001) 樟芝菌絲體與子實體對四氯化碳及酒精誘導之慢性及急性肝損傷之保肝功能評估。國立中興大學食品科學研究所碩士論文, 71 pp。
11. 丁懷謙 (2000) 食藥用菇多醣體之免疫生理活性。食品工業, 32(5): 28-42。
12. 水野卓、川合正允 (1997) 菇類的化學。生化學 (賴慶亮 譯)。國立編譯館, 14-131。
13. 菊本昭一、宮島徹、吉積智司、藤本紫郎、木村惠太郎 (1970) 農化誌, 44: 337。
14. Ainsworth, G. C., F. K. Sparrow and A. S. Sussman (1973) A Taxonomic Review with Keys: Basidiomycetes and Lower Fungi. Academic Press, Inc. New York. The Fungi. Vol. IV. B: 3-14.
15. Ataoglu, H., M. D. Dogan, F. Mustafa and E. S. Akarsu (2000) *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae* cell wall mannans produce fever in rats: role of nitric oxide and cytokines. Life Science, 67(18): 2247-2256.
16. Biron, C. A. (1997) Activation and function of natural killer cells responses during viral infection. Current Opinion in Immunology, 9: 24-34.
17. Chen, D. and A. J. Ainsworth (1992) Glucan administration potentiates immune defense mechanisms of channel catfish, *Ictalurus punctatus* Rafineque. J. Fish Dis., 15: 295-304.
18. Couso, N., R. Castro, B. Magariños, A. Obach and J. Lamas (2003) Effect of oral administration of glucan on the resistance of gilthead seabream to pasteurellosis. Aquaculture, 219: 99-109.
19. Cheng, W. T., C. H. Liu, C. M. Kuo and J. C. Chen (2005) Dietary administration of sodium alginate enhances the immune ability of white shrimp *Litopenaeus vannamei* and its resistance against *Vibrio alginolyticus*. Fish Shellfish Immunol., 18: 1-12.
20. Delaney, B., R. J. Nicolosi, T. A. Wilson, T. Carlson, S. Frazer, G. H. Zheng, R. Hess, K. Ostergren, J. Haworth and N. Knutson (2003) Beta-glucan fractions from barley and oats are similarly antiatherogenic in hypercholesterolemic Syrian golded hamsters. J. Nutri., 133: 468-475.
21. Hoshi, H., Y. Yagi, H. Iijima, K. Matsunaga, Y. Ishihara and T. Yasuhara (2005) Isolation and characterization of a novel immunomodulatory r-glucan-protein complex from the mycelium of *Tricholoma matsutake* in basidiomycetes. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 53: 8948-8956.
22. Kamiryo, Y., T. Yajima, K. Saito, H. Nishimura, T. Fushimi, Y. Ohshima, Y. Tsukamoto, S. Naito and Y. Yoshikai (2005) Soluble branched (1,4)- $\beta$ -D-glucans from *Acetobacter* species enhance antitumor activities against MHC class I-negative and -positive malignant melanoma through augmented NK activity and cytotoxic T-cell response. International Journal of Cancer, 115(5):

- 769-776.
23. Kikuchi, T., N. Ohno and T. Ohno (2002) Maturation of dendritic cells induced by *Candida* beta-D-glucan. *International immunopharmacology*, 2(10): 1503-1508.
  24. Lieu, C. H., S. S. Lee and S. Y. Wang (1992) The effect of *Ganoderma lucidum* on induction of differentiation in leukemic U937 cells. *Anticancer Research* 12: 1211-1216.
  25. Lin, J. M., Lin, C. C., Chiu, H. F., Yang, J. J. and Lee, S. G. (1993) Evaluation of the anti-inflammatory and liver-protective effects of *Aneectochilus formosanus*, *Ganoderma lucidum* and *Gynostemma pentaphyllum* in rat. *The American Journal of Chinese Medicine*, 21: 59-69.
  26. Mayell, M. (2001) Maitake extracts and their therapeutic potential. *Alternative medicine review*, 6(1): 48-60.
  27. McCord, J. M. (1977) Superoxide dismutase: occurrence function and evolution. *Curr. Top. Biol. Med. Res.*, 3: 1-25.
  28. Minato, N., L. Reid and B. R. Bloom (1981) On the heterogeneity of murine natural killer cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 154: 750-762.
  29. Mizuno, T., T. Kinoshita, C. Zhuang, H. Ito and Y. Mayuzumi (1995) Antitumor-active heteroglycans from niohshimeji mushroom, *Tricholoma giganteum*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 59: 568-571.
  30. Nakagawa, Y., N. Ohno and T. Murai (2003) Suppression by *Candida albicans*  $\beta$ -glucan of cytokine release from activated human monocytes and from T cell in the presence of monocytes. *The Journal of Infectious Disease*, 187(4): 710-713.
  31. Nakanishi, K., T. Yoshimoto, H. Tsutsui and H. Okamura (2001) Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annual Review of Immunology*, 19: 423-474.
  32. Ohno, N., M. Uchiyama, K. Tsuzuka, N. N. Miura, Y. Adachi, M. W. Aizawa, H. Tamura, S. Tanaka and T. Yadomae (1999) Solubilization of yeast cell-wall  $\beta$ -(1,3)-d-glucan by sodium hypochlorite oxidation and dimethyl sulfoxide extraction. *Carbohydrate Research*, 316: 161-172.
  33. Okamura, H., S. Kashiwamura, H. Tsutsui, T. Yoshimoto and K. Nakanishi (1998) Regulation of interferon-gamma production by IL-12 and IL-18. *Current Opinion in Immunology*, 10: 259-264.
  34. Rodrigues, D. S. S., E. A. S. Medeiros, L. Y. Weckx, W. Bonne, R. Salomão and E. G. Kallas (2002) Immunophenotypic characterization of peripheral T lymphocytes in *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 128(1): 149-154.
  35. Sakai, M. (1999) Current research status of fish immunostimulants. *Aquaculture*, 172: 63-92.
  36. Sakurai, T., N. Ohno and T. Yadomae (1992) Therapeutic intervention with complement and beta-glucan in cancer. *Immunopharmacology*, 42: 61-47.
  37. Seaman, W. E. (2000) Natural killer cells and natural killer T cells. *Arthritis and Rheumatism*, 43(6): 1204-1217.
  38. Takeda, K., H. Tsutsui, T. Yoshimoto, O. Adachi, N. Yoshida, T. Kishimoto, H. Okamura, K. Nakanishi and S. Akira (1998) Defective NK cell activity and Th1 response in IL-18-deficient mice. *Immunity*, 8: 383-390.
  39. Trinchieri, G. (2003) Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nature Review Immunology*, 3(2): 133-146.
  40. Wakshull, E., D. Brunke-Reese, J. Lindermuth, L. Fiset, R. S. Nathans, J. J. Crowley, J. C. Tufts, J. Zimmerman, W. Mackin and D. S. Adams (1999) PGG-glucan, a soluble beta-(1,3)-glucan, enhances the oxidative burst response, microbicidal activity, and activates an NF-kappa B-like factor in human PMN: evidence for a glycosphingolipid beta-(1,3)-glucan receptor. *Immunopharmacology*, 41(2): 89-107.
  41. Wang, S. Y., M. L. Hsu, H. C. Hsu, C. H. Tzeng, S. S. Lee, M. S. Shiao and C. K. Ho (1997) The anti-tumor effect of *Ganoderma lucidum* is mediated by cytokines released from activated macrophage and T lymphocytes. *International Journal of Cancer*, 70: 699-705.
  42. Yeh, S. L., Y. N. Lai, H. F. Shang, M. T. Lin and W. J. Chen (2003) Effects of glutamine supplementation on innate immune response in rats with gut-derived sepsis. *British Journal of Nutrition*, 91: 423-429.