

L-谷氨酰胺和L-精氨酸 发酵生产

李文濂 编著

功能和应用
发酵菌种
发酵工艺
发酵设备和参数
提取和精制
分析与检验
废水处理



化学工业出版社
生物·医药出版分社

L-谷氨酰胺和L-精氨酸 发酵生产

李文濂 编著



化学工业出版社
生物·医药出版分社

·北京·

本书系统地介绍了发酵法生产 L-谷氨酰胺和 L-精氨酸的机理、菌种选育、工艺、设备及分析检验方法；并尽可能多地介绍了这两种重要药用氨基酸的应用情况；根据书中举出的生产罐发酵批报对优化发酵控制作出探讨。紧密联系生产实际是本书的特点。

本书主要读者对象为从事氨基酸开发、发酵生产的技术人员，以及专业中级的读者。

图书在版编目 (CIP) 数据

L-谷氨酰胺和 L-精氨酸发酵生产 / 李文濂编著. —北京：
化学工业出版社，2009. 2
ISBN 978-7-122-04308-5

I. L… II. 李… III. ①谷氨酰胺-发酵②精氨酸-发
酵 IV. TQ922

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 193786 号

责任编辑：孟 嘉
责任校对：徐贞珍

文字编辑：张春娥
装帧设计：关 飞

出版发行：化学工业出版社 生物·医药出版分社
(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)
印 刷：北京永鑫印刷有限责任公司
装 订：三河市前程装订厂
720mm×1000mm 1/16 印张 13 字数 229 千字 2009 年 4 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询：010-64518888 (传真：010-64519686) 售后服务：010-64518899

网 址：<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书，如有缺损质量问题，本社销售中心负责调换。

定 价：65.00 元

版权所有 违者必究

前 言

当科技部制订国家“十五”科技发展规划时，氨基酸领域只有少数几个重要品种不能配套，即俗语说的“国内生产空白”。L-谷氨酰胺（简称 L-GM 或 GM）、L-精氨酸（简称 L-Arg 或 Arg）即属国家“十五”规划重点研发填补空白的项目之列。

本书称 L-GM、L-Arg 为特殊功能氨基酸（这里指出，如没有特别说明，本书中的谷氨酰胺及精氨酸均指 L 型），但是并不排斥其他氨基酸的功能，例如 L-脯氨酸（L-Pro）是合成优良抗高血压药开博通（Captopril，卡托普利）的原料；L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-缬氨酸 3 种氨基酸除了是必需氨基酸外，也是重要的药用氨基酸；L-色氨酸具有重要的生理功能，其生产难度较大，因而是世界范围内紧缺的必需氨基酸等。然而 L-GM 和 L-Arg 在医药、营养保健领域应用之广泛、需要量之大，将之称为药用氨基酸中最重要的品种，这点将越来越为人们接受。

作者长期担任上海市工业微生物研究所氨基酸和有机酸研究室副主任，在 1995 年上报上海市科委并下达的项目中就有 L-GM、L-Arg 两项，并担任 L-GM 的课题组长。2000 年底作者与诚志股份生命科技有限公司（清华大学企业集团与江西省合作成立的上市公司）进行技术合作，并于 2001 年初实现了 L-GM 的工业化生产（ 60m^3 发酵罐 6 台）。L-Arg 发酵菌种从黄色短杆菌 TA174 开始到 TA188 再到 TA189，经数年努力在国内首次实现了工业化生产（ 50 m^3 发酵罐 6 台）。如今我国 L-GM 大量出口美国和欧洲，年出口量数百吨，年产值数千万元人民币，稳步进入口服级产品的国际市场。

发酵法 L-Arg 刚刚形成规模，2008 年产量约 500t，年产值近 4000 万人民币，主要供应国内市场。据诚志股份生命科技有限公司 2008 年初提供的参考数据，2007 年我国制剂药用 L-Arg 产量 1585t（包括发酵法和水解法生产的），预计 2008 年达到 1900t，2012 年将达到 3300t，如此巨大增长的需求量主要依靠发酵法生产来满足。从国际上看，2007 年美国、日本、欧洲 L-Arg 总产量 1.4 万吨，由于国外强调非动物来源（non-animal），加上我国发酵法生产 L-精氨酸有质优价廉的优势，所以国内发酵法生产 L-Arg 虽说是刚刚起步，但

发展潜力巨大。

从技术经济指标看，L-GM 发酵产胺率 8%~9%，周期 40~45h，在国际上处于领先水平。L-Arg 发酵产酸率 5%~6%，30L 实验罐 6.5%，10m³ 罐 6.85%，周期 70h 左右，最高产酸率为 8.30%，周期 78h，提取精制收率 60% 以上，无疑居国际先进水平。由于 L-GM、L-Arg 的重要应用价值，氨基酸生产大型跨国公司对其技术进行保护，不对外转让技术，因而我国的科技人员、企业家等经过数年努力，可以取得上述成果是值得骄傲的。在本书出版之际谨向分别领导两项目实施的诚志股份总裁清华大学研究员龙大伟、大成集团福州富成味精食品有限公司总经理吴志勇表达敬意。此外也感谢与作者一起负责技术工作的江苏省食品发酵研究所高级工程师吕庆林。

本书从技术角度介绍了两项目从研发到投产的过程，从中可以看到数年中技术经济指标提高的轨迹；本书也综合介绍了两产品工艺生产过程（包括发酵、提取精制等）的工艺参数、操作要点及相应设备等。

本书介绍的是两个氨基酸空白品种如何从实验室走向工厂再进入市场的，那么哪些内容值得读者重点阅读呢？

笔者以为首先是菌种的筛选。俗话说：“戏法人人会变，各有巧妙不同”，多年来筛选代谢调控突变株已形成一套几乎固定的操作模式，在固定模式之下还可采取一些经过深思熟虑的讨巧做法，其最终目的是以较少的工作量获得性能优良的菌株。这点在黄色短杆菌 SG^RNO18 的筛选上有所介绍。

微生物发酵是一门实验性很强的学科，从业者长年累月、默默无闻地穿梭于无菌室、实验室和摇瓶室是不待说的。变异菌种性能的表达充满变化，要全身心投入、细心观测。例如 L-Arg 发酵，对于 TA188 菌株需要添加 L-GA 前体，而笔者在一次 TA188 NTG 处理摇瓶发酵筛选中发现某些菌株产 L-Arg 不低、但不消耗添加的 L-GA，循此意外发现 TA189，使菌种筛选又前进了一步。

其次，在菌种确定之后发酵控制最优化就显得特别重要了。本书在这点上用了相当多的篇幅来加以论述。以 L-GM 为例，从 2001 年初投产到 2007 年的 7 年间菌种未变而发酵水平几乎提高一倍，原因何在？请读者自己揣摩。

十多年来膜技术发展迅速，本书也介绍了膜技术在 L-GM、L-Arg 提取精制上的应用。事实上我国发酵产品质量可与欧美、日本媲美，其中膜技术的应用功不可没。

迄今为止，我国高等院校相关专业教材及其他生物类出版物对传统的味精、L-赖氨酸发酵等介绍得较详细，但在 L-谷氨酰胺、L-精氨酸方面却介绍得较少，引用文献内容也较陈旧，这是由于“巧妇难为无米之炊”之故。作者希望本书的出版能在一定程度上丰富高校有关专业的授课内容。

本书共分三篇，第一篇为发酵法生产 L-谷氨酰胺，第二篇为发酵法生产

L-精氨酸，第三篇是清洁生产设计方案。

感谢上海市工业微生物研究所老所长、中国食品协会发酵工程研究会会长、教授级高级工程师冯容保对本书写作及出版提供的支持和帮助；感谢北京协和医院蒋朱明医师的鼓励，我记得他在发酵法生产 L-GM 鉴定会上鼓励作者撰写本书，正是他主译的《The Ultimate Nutrient Glutamine》（中译本名《基本营养素 L-谷氨酰胺》）一书激发了我写作本书的愿望，因为我希望中国也有一本与《The Ultimate Nutrient Glutamine》相呼应的技术著作出版。

2008 年是原无锡轻工业学院建院五十周年，谨以本书向母校表达感恩之情。

李文濂

2008 年 12 月

目 录

第一篇 发酵法生产 L-谷氨酰胺

第一章 L-谷氨酰胺概述	2
第一节 L-谷氨酰胺的重要性	2
第二节 L-谷氨酰胺的应用	4
一、抗胃肠道溃疡	4
二、动植物细胞培养生产新型生化药物及疫苗的原料	5
三、特殊营养保健品	5
四、饲料添加剂——动物的福星	6
第三节 L-谷氨酰胺在自然界的存在和性质	6
第四节 L-谷氨酰胺生产方法	7
一、发酵法	7
二、酶法	9
三、化学合成法生产	9
第五节 L-谷氨酰胺的品种和规格	10
一、食用级 L-谷氨酰胺	10
二、药用级 L-谷氨酰胺	11
第二章 L-谷氨酰胺发酵菌种	13
第一节 L-谷氨酰胺的生物合成途径和 L-谷氨酰胺生产菌的基本生化特性	13
一、由葡萄糖生物合成谷氨酸的代谢途径	13
二、由谷氨酸生物合成 L-谷氨酰胺	13
三、L-谷氨酸(L-谷氨酰胺)产生菌的基本生化特征	13
四、黄色短杆菌磺胺胍抗性株 (SG ^R) 的生化特征	15
五、环境因素在 L-谷氨酰胺发酵中的作用	15
第二节 L-谷氨酰胺生产菌的微生物特性	17
一、黄色短杆菌 ATCC14067 的微生物特性	17
二、栖糖蜜棒杆菌的微生物特性	18

第三节 黄色短杆菌磺胺胍抗性突变株的选育	19
一、培养基组成	19
二、诱变处理	19
三、磺胺胍抗性菌 (SG ^R) 的筛选	19
四、黄色短杆菌 SG ^R NO18 摆瓶发酵实验	21
第四节 栲糖蜜棒杆菌 DON 抗性突变株的选育	23
一、培养基组成	23
二、诱变处理及 DON ^R 的筛选	23
三、DON ^R 摆瓶发酵实验	23
第三章 L-谷氨酰胺发酵工艺	25
第一节 发酵用原料	25
一、碳源	25
二、氮源	28
三、有机氮源和生长因子	29
四、无机盐	32
五、消泡剂	33
第二节 种子培养	33
一、摇瓶种液的制备	33
二、种子罐扩大培养	34
第三节 50m ³ 罐发酵及发酵条件控制	35
一、发酵培养基及配料	35
二、50m ³ 罐批报举例	36
三、发酵控制的主要参数	37
四、黄色短杆菌 SG ^R NO18 发酵条件控制总结	43
第四节 氨基酸发酵杂菌和噬菌体的防止	43
一、染菌	43
二、噬菌体	45
第四章 发酵设备、功率消耗和传氧系数	46
第一节 发酵罐	46
一、通用式发酵罐	46
二、空气提升式发酵罐	50
第二节 通气搅拌功率及传氧系数	50
一、发酵罐搅拌功率	50
二、与溶解氧有关参数的测定与计算	52
三、溶解氧控制实例	56
第三节 发酵过程中热化学的动力分析及冷却列管面积计算	63

一、发酵热	63
二、发酵过程热化学分析	63
第四节 与发酵罐配套的传感器	64
一、溶解氧电极	64
二、pH 电极	65
三、热磁式氧分析仪	65
四、热导式 CO ₂ 分析器	66
第五章 L-谷氨酰胺的提取及精制	67
第一节 L-谷氨酰胺提取精制的难点	67
一、L-谷氨酰胺特殊的化学性质	67
二、L-谷氨酰胺特殊的生物学性质	68
三、发酵培养基中高浓度 (NH ₄) ₂ SO ₄ 对提取精制的影响	68
四、L-谷氨酰胺、L-谷氨酸以及甘氨酸等较易结晶纯化氨基酸的比较	69
五、L-谷氨酰胺极易被杂菌分解	69
第二节 L-谷氨酰胺的溶解度	69
第三节 发酵液去菌体	70
一、机械分离法	70
二、超（微）滤法	70
三、絮凝法	72
第四节 发酵清液纯化	73
一、离子交换树脂	74
二、超微滤法	78
三、发酵清液脱盐	79
第五节 提取精制工艺	82
一、全离子交换法	82
二、等电点法或浓缩等电点法	89
三、冷冻浓缩或冷冻结晶法	93
第六节 主要提取精制设备及计算	94
一、单效升膜式薄膜蒸发器	94
二、7m ³ 内加热浓缩结晶锅	95
第六章 L-谷氨酰胺的分析检验方法	97
第一节 L-谷氨酰胺发酵液分析	97
一、发酵液中 L-谷氨酰胺的定量	97
二、发酵液中残糖的测定	101
第二节 成品分析	103
一、感官指标及堆积密度	103

二、比旋光度的测定	103
三、溶液的透光率	104
四、酸度	104
五、含量的测定	104
六、干燥失重的测定	106
七、灼烧残渣	106
八、重金属含量测定	106
九、含砷量测定	108
十、氯化物含量测定	109
十一、硫酸盐含量测定	111
十二、铵含量测定	111
十三、铁含量测定	112
十四、其他氨基酸	113

第二篇 发酵法生产 L-精氨酸

第七章 L-精氨酸概述	116
第一节 L-精氨酸的生理功能及其应用	116
一、L-精氨酸的生理功能	117
二、L-精氨酸的应用	118
第二节 L-精氨酸的存在及理化性质	122
第八章 L-精氨酸的生产方法	124
第一节 水解法	124
一、从胱氨酸母液中提取 L-Arg	124
二、猪毛、蹄甲、血粉提取碱性氨基酸	126
第二节 发酵法	126
一、国内外 L-精氨酸发酵的研究进展	126
二、用黏质沙雷菌生产 L-精氨酸	128
三、用 L-谷氨酸产生菌的代谢调控突变株生产 L-精氨酸	132
四、L-精氨酸生物合成途径及其调节机制	134
第三节 产品规格	136
一、L-精氨酸碱	136
二、L-精氨酸·盐酸盐	136
第九章 以葡萄糖为碳源添加 L-谷氨酸发酵法生产 L-精氨酸	138
第一节 黄色短杆菌 TA174 的筛选	138

一、培养基组成	138
二、诱变方法及抗性菌检出	139
三、分析方法	139
四、TA174 的产酸水平	140
五、黄色短杆菌 TA174 L-精氨酸发酵总结	142
第二节 黄色短杆菌 TA188 变异株的筛选	143
一、培养基	143
二、诱变方法及营养缺陷型变异株的选出	143
三、黄色短杆菌 TA188 (SD ^R 、AHV ^R 、2-TA ^R 、L-His ⁻) 的特点	143
第三节 TA188 菌株通气搅拌罐发酵水平	146
一、30L 自控罐发酵	146
二、20m ³ 通用型发酵罐发酵	146
三、50m ³ 通用型发酵罐发酵	148
第十章 黄色短杆菌 TA189 的筛选及 50m³ 罐发酵	149
第一节 黄色短杆菌 TA189 的筛选	149
一、突变株 TA189 的选出	149
二、TA189 与原株遗传性状的比较	149
第二节 突变株 TA189 的 50m ³ 罐发酵产酸水平	152
一、30L 自控罐发酵	152
二、50m ³ 罐发酵	153
第十一章 L-精氨酸发酵产酸能力的提高	155
第一节 菌种性能的改良	155
第二节 优化发酵控制	156
一、前体 L-谷氨酸的添加量和转化率	156
二、菌体量和 L-精氨酸产酸量的关系	156
三、50m ³ 罐发酵过程中的氧吸收率统计	159
四、发酵过程中溶解氧及排气二氧化碳的控制	159
第十二章 发酵液中 L-精氨酸的提取和精制	162
一、提取精制工艺流程	162
二、提取精制工艺流程说明	162
三、发酵法生产 L-精氨酸碱的物料平衡	167
四、L-精氨酸·盐酸盐制备	168
五、用沉淀法从发酵液中提取 L-精氨酸	169
第十三章 精氨酸生产的分析检验方法	171
第一节 发酵液中 L-精氨酸含量测定	171

一、直接比色法	171
二、酶法测定	172
三、高效液相色谱法	174
第二节 成品分析.....	175
一、感官指标	175
二、L-精氨酸含量	175
三、比旋光度	177
四、溶状（透光率）	177

第三篇 L-精氨酸、L-谷氨酰胺发酵的清洁生产

第十四章 废水处理	180
第一节 生产过程废水的主要来源	180
一、L-精氨酸发酵生产废水	180
二、L-谷氨酰胺发酵生产废水	180
第二节 高浓度有机废水的处理	181
一、发酵液去菌体	181
二、离子交换过流液回收硫酸铵及生产有机复合肥料	182
三、回收硫酸铵后母液利用	182
四、膜技术的应用	183
第三节 中、低浓度废水处理	185
一、废水中氨氮去除工艺选择	185
二、处理方法举例	186
附录	188
附录一 氨基酸在不同温度的水中的溶解度	188
附录二 各种氨基酸对水的溶解度 (S) 计算公式	189
附录三 氨基酸的燃烧热	189
附录四 氨基酸的若干物理化学性质	190
附录五 在不同温度及压力下空气在水中的饱和溶解度表	191
附录六 真空度与水的沸点对照表	191
附录七 氨水的相对密度与浓度 (20℃) 关系	192
附录八 醋酸缓冲液	192
附录九 磷酸盐缓冲液	192
参考文献	193

第一篇

发酵法生产 L-谷氨酰胺

- 第一章 L-谷氨酰胺概述
- 第二章 L-谷氨酰胺发酵菌种
- 第三章 L-谷氨酰胺发酵工艺
- 第四章 发酵设备、功率消耗和传氧系数
- 第五章 L-谷氨酰胺的提取及精制
- 第六章 L-谷氨酰胺的分析检验方法

第一章

L-谷氨酰胺概述

第一节 L-谷氨酰胺的重要性

L-谷氨酰胺占人体游离氨基酸的 61%，是人体最普遍的、不可缺乏的条件性必需氨基酸。

人体中的 L-谷氨酰胺主要生成并贮存在肌肉中（图 1-1），当身体其他器官需要 L-谷氨酰胺时，肌肉中高浓度的 L-谷氨酰胺便大量释放到血液中。由图 1-2 可

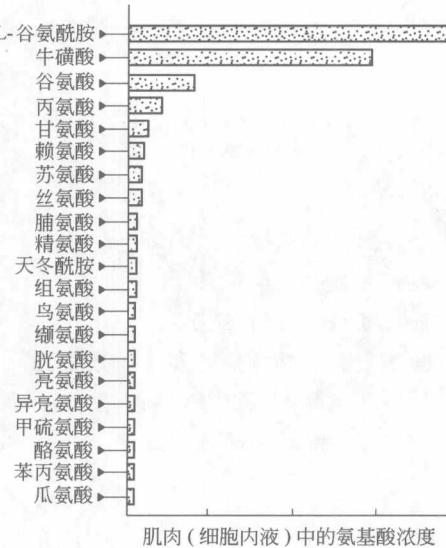


图 1-1 肌肉（细胞内液）中 L-谷氨酰胺等氨基酸的相对含量

引自蒋朱明主译. 基本营养素谷氨酰胺. 北京: 人民卫生出版社, 1996

见，在血浆中谷氨酰胺的含量很高，但实际上其浓度仅为肌肉中浓度的 1/30。如图 1-3 所示为在严重疾病下，肌肉细胞中的谷氨酰胺含量下降图示。

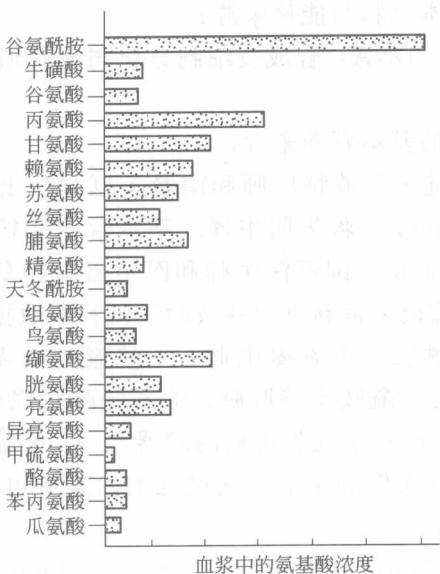


图 1-2 血液（血浆）中谷氨酰胺等氨基酸的相对含量
引自蒋朱明主译. 基本营养素谷氨酰胺. 北京: 人民卫生出版社, 1996

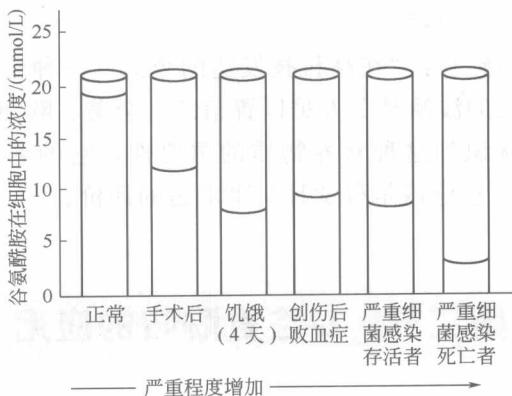


图 1-3 严重疾病下，肌肉细胞谷氨酰胺含量下降
引自蒋朱明主译. 基本营养素谷氨酰胺. 北京: 人民卫生出版社, 1996

由图 1-1~图 1-3 可知，L-谷氨酰胺对人类健康的重要性。

近二十年前，科学家们只知道 L-谷氨酰胺的存在但并不是十分了解它的作用。一般将其视为治疗消化道溃疡药物之一。但是十多年来这种情况有了巨大的改变。由于一系列的突破性发现，科学家们认为 L-谷氨酰胺是“不可缺乏的非必需氨基酸”，它已经成为发展新型药物、临床治疗及运动营养保健的重要材料。

对 L-谷氨酰胺最概略的描述如下所述。

- ① 人体内最普遍存在的氨基酸；
- ② 保持肌肉新陈代谢与结构的关键；
- ③ 免疫系统的基本燃料与能量来源；
- ④ 脱氧核糖核酸（DNA）合成及细胞分化与成长所需，也是创伤恢复与组织修复所需；
- ⑤ 胃肠管腔细胞的基本营养来源。

1995年美国人朱迪·夏波特医师和南希·厄利什出版了专著《The Ultimate Nutrient Glutamine》（蒋朱明主译。基本营养素谷氨酰胺。人民卫生出版社）。该书原著者分别是美国资深医师和医学出版界专业作家，他们的专业使之能够紧跟谷氨酰胺研究最新进展并及时取得科研数据与医学报告。该书分9个部分介绍了谷氨酰胺：①谷氨酰胺——健康的必需；②防止肌肉分解；③促进胃肠愈合；④谷氨酰胺支持肝脏；⑤谷氨酰胺强化免疫系统；⑥抑郁、愤怒、疲劳感与谷氨酰胺；⑦人类抗癌的武器之一；⑧让老龄人的生活过得容易些；⑨让谷氨酰胺进入你的生活。从这九大内容中可以了解到作者对L-谷氨酰胺的重要性的认识。

美国“Journal of Nutrition”于2001年以“Glutamine Metabolism: Nutritional and Clinical Significance”为题出了专集[2001, 131 (9S)]，该专集涉及发酵法生产L-谷氨酰胺，以及L-谷氨酰胺与胃肠道疾病、癌症、动物科学及畜牧业的关系等广泛内容。

因此，科学家们感叹：“在高科技发达的今天，一种营养物质能在科学和医学领域掀起这么大的波澜是令人难以置信的。全美、欧洲乃至日本以及中国的科学家正越来越认识到这种营养物质的重要性，它的名字就叫谷氨酰胺”。对L-谷氨酰胺来说，这应该是科学且实事求是的评价。

第二节 L-谷氨酰胺的应用

一、抗胃肠道溃疡

最早发现L-谷氨酰胺的特殊功能是抗消化道溃疡。胃肠道是消耗谷氨酰胺的主要器官，但胃肠道既不能合成，又不能贮存谷氨酰胺，必须靠外部供应。胃肠上皮细胞（黏膜）一旦破损，细菌就会在破损的胃肠壁上生长并形成溃疡，最终还会进入血液而感染其他器官。修复破损的黏膜需要大量谷氨酰胺。在以淀粉质食物为主的地区，患消化道疾病的人群比例较高。消化道药物

属成人疾病用药，随着社会老龄化、患病人数增加其销售量必定增加。1992年消化道药物世界市场规模约100亿美元，可分为美国、日本、欧洲三个市场，各占1/3。其中抗消化道溃疡药占43%，约32亿美元。1998年和1992年相比，抗消化道溃疡药销售上升135%。与谷氨酰胺有关的称为麦滋林（マーゼレン-S）（日本寿制药株式会社）的药物，其市场规模为1亿美元/年，已经进入中国市场，2002年销售额为5000万元人民币。其配方中99%为谷氨酰胺，另有0.3%水溶性蓝油烃（1,4-二甲基-7-异丙基-3-硫酸钠）。蓝油烃是一种萜类物质，具有生理活性，在20世纪60年代曾在治愈大面积烧伤病人中发挥了重要作用。

国内的医保药“谷参肠安”（四川成都蓉信医药科技有限公司），其主要成分为谷氨酰胺，辅之以人参、茯苓等中药。据估计，在消化道系统药物中谷氨酰胺的用量在500t/年以上。

二、动植物细胞培养生产新型生化药物及疫苗的原料

众所周知，利用微生物培养可以生产诸如抗生素、酶、氨基酸、核酸等有用产物。特别是抗生素对近代医药发展作出了重要贡献。当代除了运用基因工程生产新药外，还通过培养动植物细胞生产新药（如抗癌药紫杉醇）。但要体外培养动植物细胞，在细胞营养液中仅有葡萄糖是不够的，如果培养基中不添加谷氨酰胺就不会有细胞的增殖分化。据了解，目前这方面的用量（去除热原的谷氨酰胺）早已超过1000t/年，且呈继续快速增长趋势。

三、特殊营养保健品

1. 谷氨酰胺和运动员

谷氨酰胺对保护肌肉量有明显作用。运动员（包括重体力劳动者）从事激烈运动（劳作）时，由于缺氧代谢产生大量乳酸，人体靠肌肉分解而来的谷氨酰胺去中和这些酸，因此及时补充谷氨酰胺能防止酸中毒和减少肌肉分解。

谷氨酰胺和免疫系统有密切关系，补充谷氨酰胺能强化免疫系统，减轻运动员的疲劳感，避免因过度疲劳而导致如上呼吸道感染和创口延迟愈合等疾病。目前，世界各国已广泛使用由L-谷氨酰胺、L-精氨酸、D-核糖等配伍而成的运动营养制剂，对提高运动成绩起着一定的作用。

2. 谷氨酰胺和老年人、儿童及特殊群体

谷氨酰胺能提高人体激素水平，维持和支持谷胱甘肽消除自由基、帮助肝