

灵芝孢子油、破壁灵芝孢子粉及灵芝孢子提取物对小鼠急性胃溃疡的保护作用

方雅玲¹, 张玉琴¹, 吴长辉², 徐伟^{1*}

1. 福建中医药大学 药学院, 福建 福州 350122

2. 福建仙芝楼生物科技有限公司, 福建 福州 350000

摘要: 目的 探讨灵芝孢子油、破壁灵芝孢子粉及灵芝孢子提取物对小鼠急性胃溃疡的影响。方法 雄性ICR小鼠随机分为12组:对照组,模型组,奥美拉唑(阳性药,4 mg·kg⁻¹)组,灵芝孢子提取物低、中、高剂量(0.2、0.4、0.8 g·kg⁻¹)组,破壁灵芝孢子粉低、中、高剂量(0.6、1.2、2.4 g·kg⁻¹)组,灵芝孢子油低、中、高剂量(0.2、0.4、0.8 g·kg⁻¹)组,每组20只。ig给药,每天1次,对照组和模型组给予等体积的生理盐水。连续给药7 d后,禁食12 h,除对照组外,每组随机选取10只小鼠ig无水乙醇(10 mL·kg⁻¹)建立急性胃溃疡模型,1.5 h后取材;每组余下10只小鼠ig吡哌美辛(40 mg·kg⁻¹)建立急性胃溃疡模型,3 h后取材。观察小鼠的一般状况、胃出血和溃疡情况,进行胃损伤评分,计算损伤抑制率和损伤发生率。结果 各组小鼠给药过程中无异常。小鼠给予无水乙醇后,模型组和奥美拉唑组10 min后开始出现行动迟缓,肢体活动不协调,呼吸加深、频率减慢等症状,而给予灵芝孢子提取物、破壁灵芝孢子粉和灵芝孢子油的小鼠在30 min后才陆续出现症状;给予吡哌美辛的小鼠自主活动减少,各组之间无差别;对照组小鼠行为活动如常。与对照组比较,小鼠经无水乙醇、吡哌美辛ig导致非常明显的胃溃疡,胃损伤评分显著升高($P < 0.01$),损伤发生率为100%;与模型组比较,预防性给予灵芝孢子提取物、破壁灵芝孢子粉、灵芝孢子油可明显降低胃出血或溃疡等胃黏膜损伤,其中灵芝孢子提取物高剂量组、破壁灵芝孢子粉组、灵芝孢子油组的胃损伤评分显著降低($P < 0.01$),损伤抑制率显著提高($P < 0.01$),损伤发生率明显降低。结论 灵芝孢子油、破壁灵芝孢子粉及灵芝孢子提取物能有效抑制小鼠急性胃溃疡的发生,灵芝孢子油效果最佳,破壁灵芝孢子粉次之,并且对于无水乙醇导致的急性胃溃疡抑制作用尤为显著。

关键词: 灵芝孢子油; 破壁灵芝孢子粉; 灵芝孢子提取物; 急性胃溃疡

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2022) 02-0308-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.02.015

Protective effect of *Ganoderma lucidum* spores oil, broken *Ganoderma lucidum* spore, and *Ganoderma lucidum* spore extract on formation of acute gastric ulcer in mice

FANG Yaling¹, ZHANG Yuqin¹, WU Changhui², XU Wei¹

1. Pharmacy College of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China

2. Fujian Xianzhilou Biological Science and Technology Co., Ltd., Fuzhou 350000, China

Abstract: **Objective** To explore the influence of *Ganoderma lucidum* spores oil (GLSO), broken *Ganoderma lucidum* spore (BGLS) and *Ganoderma lucidum* spore extract (GLSE) on the formation of acute gastric ulcer. **Methods** Male ICR mice were randomly divided into 12 groups: control group, model group, omeprazole (4 mg·kg⁻¹) group, GLSE low, medium and high dose (0.2, 0.4, 0.8 g·kg⁻¹) groups, BGLS low, medium and high dose (0.6, 1.2, 2.4 g·kg⁻¹) groups, GLSO low, medium and high dose (0.2, 0.4, 0.8 g·kg⁻¹) groups, 20 in each group. Mice in control group and model group were given the same volume of normal saline. After seven days of continuous administration, ten mice in each group were randomly selected, except the control group, to establish acute gastric ulcer model intragastrically with anhydrous ethanol (10 mL·kg⁻¹), and the samples were taken 1.5 h later. Each group of the remaining 10 mice ig indomethacin (40 mg·kg⁻¹) to establish acute gastric ulcer models, the samples were collected after three

收稿日期: 2021-04-13

第一作者: 方雅玲,在读硕士,研究方向为中药药效物质基础。Tel: (0591)22861322 E-mail: 2530116395@qq.com

*通信作者: 徐伟,男,博士,教授,研究方向为中药药效物质基础。Tel: (0591)22861693 E-mail: 200017@fjtc.edu.cn

hours. The general condition, gastric bleeding and ulcer of mice were observed, and the gastric injury score was performed, and the injury inhibition rate and injury incidence rate were calculated. **Results** There was no abnormality during administration in each group. After the mice were given anhydrous ethanol, the model group and omeprazole group began to show symptoms such as slowed movement, uncoordinated limb activity, deep breathing and slow frequency ten min later, while the mice given GLSO, BGLS and GLSE began to show symptoms 30 min later. The autonomic activity of indomethacin-induced model mice decreased in each group, and there was no difference among the groups. The behavior of mice in control group was as usual. Compared with control group, the gastric ulcer was induced by anhydrous ethanol and indomethacin intragastrically, and the gastric injury score was significantly increased ($P < 0.01$), and the injury rate was 100%. Compared with model group, preventive give GLSO, BGLS and GLSE can obviously reduce the bleeding or ulcer and gastric mucosa injury, stomach injury score significantly reduced ($P < 0.01$), the inhibition rate of damage increased significantly ($P < 0.01$), the injury rate was significantly reduced, in high dose group of GLSE, BGLS group and GLSO group. **Conclusion** BGLS and GLSE could suppress the formation of acute gastric ulcer in mice and the protective effect of GLSO on acute gastric ulcer was the best, followed by BGLS, and against significantly the alcoholic gastric ulcer.

Key words: *Ganoderma lucidum* spores oil; broken *Ganoderma lucidum* spore; *Ganoderma lucidum* spore extract; acute gastric ulcer

急性胃溃疡为临床常见的消化系统疾病,具有发病急、疼痛度强及危险性高的特点,广泛影响着人类健康和生活质量。长期生活饮食节奏不规律、过量食用刺激性食物,大量酗酒或饮用高浓度酒、大量服用非甾体抗炎药物、高强度刺激等均会造成胃肠营养不良及胃黏膜受损,最终导致急性胃溃疡的发生^[1]。西医对于该病的治疗方案主要是以保护胃黏膜,减少溃疡造成的损害为主要方向,常用的药物有奥美拉唑、泮托拉唑、阿莫西林、克拉霉素等。但由于该病具有长期性、周期性的特点,患者长期服药很容易造成一些不良反应的出现。相比较而言,中医药在治疗消化系统疾病上有着较好的效果,不良反应更少^[2]。

灵芝孢子中所含的化学成分复杂,包含三萜类(triterpenes)、核苷类(nucleoside)、多糖类(polysaccharides)、维生素类(vitamins)、甾醇类(sterols)、生物碱类(alkaloids)、无机微量元素等,多糖类、三萜类、核苷类与生物碱类化合物,是目前国内外学者研究的热点,有不同程度的生物活性及药用价值^[3]。已有研究表明,灵芝孢子对于急性胃溃疡具有保护作用,效果显著^[4]。目前,不同处理方式的灵芝孢子之间尚未见有剂量、疗效之间的横向比较以及对不同胃溃疡模型之间的纵向比较。本实验对比观察3种常用的不同处理方式的灵芝孢子对无水乙醇和吡哆美辛诱导的急性胃溃疡模型小鼠胃黏膜的保护作用,旨在探讨灵芝孢子油、破壁灵芝孢子粉及灵芝孢子提取物对急性胃溃疡的影响,为进一步实验研究及临床应用提供基础。

1 材料

1.1 实验动物

雄性ICR小鼠240只,体质量18~22 g,购于上

海斯莱克实验动物有限责任公司,实验动物生产许可证号SCXK(沪)2017-0005。动物实验操作均符合3R原则。

1.2 药物和主要试剂

破壁灵芝孢子粉(采用低温物理破壁技术,灵芝总三萜质量分数 $\geq 4\%$)、灵芝孢子提取物(采用水提技术,有效成分主要为多糖,灵芝总三萜质量分数 $\geq 2.4\%$)、灵芝孢子油(采用 CO_2 超临界萃取技术提取,灵芝三萜质量分数 $\geq 20\%$),均由福建仙芝楼生物科技有限公司提供;奥美拉唑肠溶胶囊(批号060190533,石药集团欧意药业有限公司);吡哆美辛缓释胶囊(批号1180801,北京红林制药有限公司)。

1.3 主要仪器

BSA223S-CW型分析天平(德国Sartorius公司);BT224S电子天平(赛多利斯称重设备有限公司);游标卡尺[得力工具(余姚)有限公司]。

2 方法

2.1 动物分组、急性胃溃疡小鼠模型的建立与给药

240只ICR小鼠随机分为12组,每组20只,分别为:对照组,模型组(根据前期预试验确定选取无水乙醇模型和吡哆美辛模型),奥美拉唑(给予 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 奥美拉唑肠溶胶囊)组,灵芝孢子提取物低、中、高剂量($0.2, 0.4, 0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组,破壁灵芝孢子粉低、中、高剂量($0.6, 1.2, 2.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组,灵芝孢子油低、中、高剂量($0.2, 0.4, 0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)组。ig给药,每天1次。对照组和模型组给予等体积的生理盐水。

连续给药7 d后,禁食12 h,除对照组外,每组随机选取10只小鼠ig无水乙醇($10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[5],建立急性胃溃疡模型,1.5 h后进行样本采集;每组余下10只小鼠ig吡哆美辛($40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),建立急性胃溃疡模型^[6-7],3 h后进行样本采集。

2.2 一般情况观察

实验过程中观察小鼠的体质量、毛发色泽、精神状态、活动度、反应灵敏度、死亡状况等,并记录。

2.3 样本的采集与观察

小鼠采用颈椎脱臼法处死,剖腹将胃取出,将胃幽门与贲门结扎,将4%多聚甲醛溶液(2~3 mL)沿十二指肠与幽门部结合处注入胃内进行固定,20 min后沿胃大弯剪开,把胃内容物清理洗净,将胃黏膜展开平铺,用滤纸轻轻吸干表面残留的液体,观察胃黏膜损伤程度。

2.4 评价方法与评分标准

观察胃出血和溃疡情况,胃出血、溃疡的最大长度及宽度用游标卡尺进行测量,取最大的长宽径为损伤指标评分。评分标准见表1。各实验组胃黏膜损伤程度以损伤发生率(%)和损伤抑制率(%)表示。

胃损伤评分=出血点分值+长度分值+(宽度分值×2)

损伤抑制率=(模型组损伤积分-药物组损伤积分)/模型组损伤积分

损伤发生率=某组出现胃出血或溃疡的小鼠数/该组小鼠总数

表1 急性胃溃疡模型评分标准

Table 1 Scoring criteria of acute gastric ulcer model

损伤形态	1分	2分	3分	4分
出血带长度	1~2 mm	2~4 mm	4~6 mm	>6 mm
出血带宽度	1~2 mm	>2 mm	—	—

长度和宽度均以最大径计;出血点每个1分

Both length and width are measured in maximum diameter; Each bleeding points was one point

2.5 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用SPSS 20.0统计软件进行单因素方差分析。

3 结果

3.1 一般情况

各组小鼠给药过程中无异常。小鼠给予无水乙醇后,模型组和奥美拉唑组10 min后开始出现行动变缓,肢体活动不协调,呼吸加深、频率减慢等症状;而给予灵芝孢子提取物、破壁灵芝孢子粉和灵芝孢子油的小鼠在30 min后才陆续出现行动变缓,肢体活动不协调,呼吸加深、频率减慢等症状,且出现上述症状的时间随着给药剂量的增加而延长。给予吡哌美辛的各组小鼠自主活动减少,各组之间无差别。对照组小鼠行为活动如常,未出现上述症状。

3.2 胃出血或溃疡情况

对照组无胃出血或者溃疡,黏膜完整。对于无水乙醇所致急性胃溃疡:模型组、奥美拉唑组可见有大量的条状出血和斑块状出血(奥美拉唑组程度略轻于模型组);其他组胃出血情况明显减轻,均无斑块状出血,随着剂量增加效果更明显,其中灵芝孢子油高剂量组无胃出血或者溃疡,胃黏膜与对照组基本无异。对于吡哌美辛所致胃溃疡:模型组、奥美拉唑组可见有大量的条状溃疡和圆形溃疡面,中心凹陷,黏膜缺失,胃壁极薄(奥美拉唑组略厚于模型组),模型组甚至出现胃穿孔;其他组随着剂量的提高,溃疡面减小,胃壁厚度增加。其中灵芝孢子油中、高剂量组仅有少数点状溃疡面,胃壁厚度与对照组基本无异。对于胃溃疡或出血的保护作用:灵芝孢子油>破壁灵芝孢子粉>灵芝孢子提取物,见图1、2。

3.3 胃损伤评分、损伤抑制率和损伤发生率

各组小鼠胃损伤评分、损伤抑制率和损伤发生率如表2所示,与对照组比较,小鼠经无水乙醇、吡哌美辛ig导致非常明显的胃溃疡,胃损伤评分显著升高($P<0.01$),损伤发生率为100%;与模型组比较,预防性给予灵芝孢子提取物、破壁灵芝孢子粉、灵芝孢子油可明显降低胃出血或溃疡等胃黏膜损伤,其中灵芝孢子提取物高剂量组、破壁灵芝孢子粉组、灵芝孢子油组的胃损伤评分显著降低($P<0.01$),损伤抑制率显著提高($P<0.01$),损伤发生率明显降低。

4 讨论

许多物理、化学和生物因子都可引起急性胃黏膜损伤,急性胃溃疡是临床上颇为常见的一种急性胃黏膜损伤。通常,急性胃溃疡有较明确的发病原因,如可在强烈应激情况下发生,亦可由长期服用非甾体抗炎药物如吡哌美辛等诱发。急性胃溃疡可发生在胃的任何部位,常为多发性的。急性的溃疡一般较表浅,其境界清楚,周围黏膜水肿,溃疡底无肉芽和疤痕组织,仅有散在的淋巴细胞和中性粒细胞浸润。由于急性胃溃疡底部无肉芽组织和疤痕组织,所以容易引起穿孔、胃出血^[1]。目前临床上胃黏膜保护药物有具有膜保护作用的铋剂、铝制剂,如枸橼酸铋钾、铝碳酸镁咀嚼片(达喜)等,它们能在胃肠黏膜溃疡创面形成保护性薄膜从而起到保护胃黏膜的作用,或他们本身就对胃肠黏膜有直接的修复作用;还有一类能直接增强胃黏膜的屏障功能、增强胃黏膜抵抗损害因素的药物,如瑞巴派

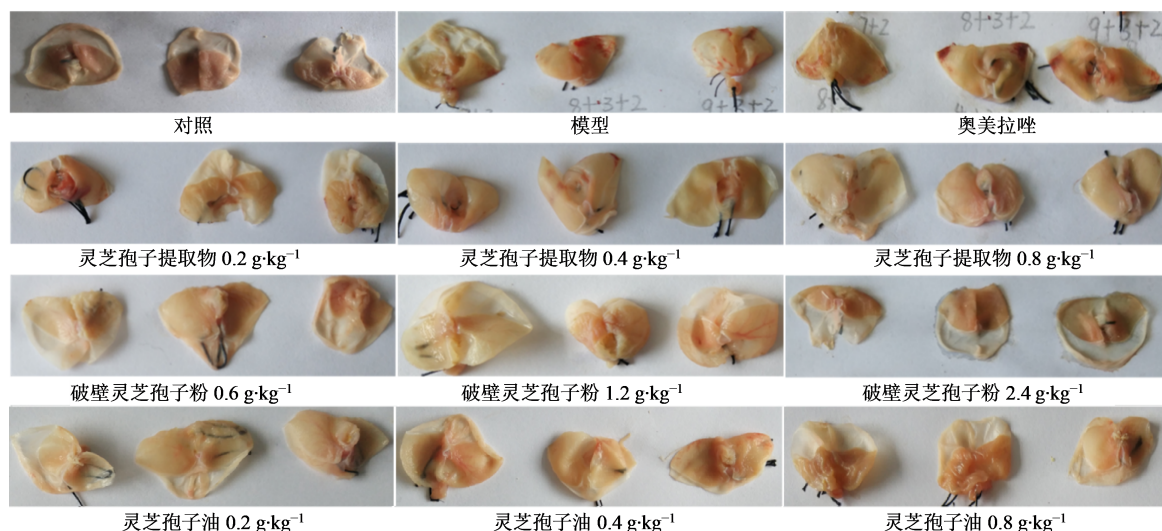


图1 各组小鼠胃出血或溃疡情况(无水乙醇模型)

Fig. 1 Gastric bleeding or ulcer of mice in each group (anhydrous ethanol model)

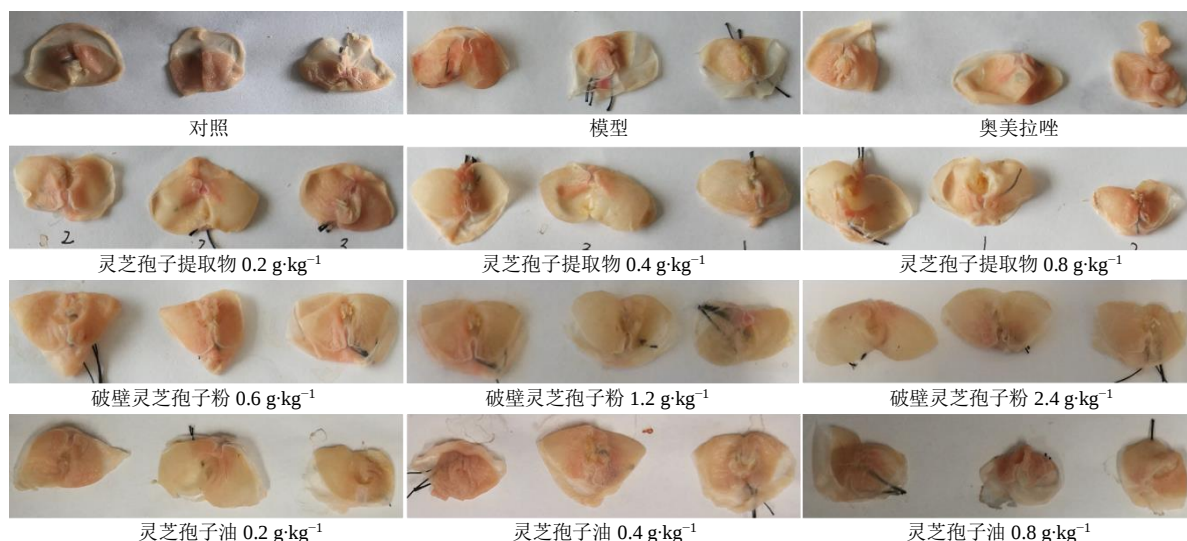


图2 各组小鼠胃出血或溃疡情况(吲哚美辛模型)

Fig. 2 Gastric bleeding or ulcer of mice in each group (indomethacin model)

特、吉法脂、替普瑞酮等,这些药物都可以提高溃疡愈合质量,减少溃疡复发,有效地起到保护胃黏膜的作用。但是有消化性溃疡或者是急性胃炎的时候,单纯应用这种黏膜保护剂,治疗效果不佳^[8-9]。

灵芝孢子是灵芝的繁殖器官,拥有灵芝完整的遗传活性物质,因其具有多种生物活性物质,表现出免疫活性、抗肿瘤、抗衰老、抗病毒以及调血脂等功效^[10]。通过将灵芝孢子进行破壁处理,得到破壁灵芝孢子粉,研究显示,经破壁后其有效成分吸收利用率、免疫活性得到显著提高^[11],有抗炎、抗肿瘤、保肝解毒、提高免疫等作用^[12-13],对于消化系统胃溃疡的影响作用也见报道^[14]。通过超临界CO₂萃取技术从破壁的孢子中提取得到的灵芝孢子油,其主要成分为具有多种活性的灵芝三萜类化合物;研

究表明^[15-16],灵芝孢子油具有抑制肿瘤、提高免疫力、保护肝脏等多种作用,但其对消化道溃疡形成方面的影响尚未见报道。近年来,灵芝孢子粉提取物主要采用水提法和醇提法,研究结果表明,两者均具有抗癌、抑制血糖和血脂升高和保护肝脏等作用,但二者对急性胃溃疡方面的作用尚未有报道^[17-18]。本次实验所用灵芝孢子提取物采用水提法,有效成分主要为多糖,含有少量的三萜与甾醇。本实验结果显示,灵芝孢子油、破壁灵芝孢子粉及灵芝孢子提取物能有效抑制小鼠急性胃溃疡的发生,对急性胃溃疡的保护作用灵芝孢子油效果最佳,破壁灵芝孢子粉次之,并且对于无水乙醇所导致的急性胃溃疡抑制作用尤为显著。

组胺(histamine, HA)是一类具有多种生理功能

表2 各组小鼠胃损伤评分、损伤发生率和损伤抑制率结果($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 2 Gastric injury score, injury rate and injury inhibition rate of mice in each group ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	无水乙醇			吡啶美辛		
		胃损伤评分	损伤抑制率/%	损伤发生率/%	胃损伤评分	损伤抑制率/%	损伤发生率/%
对照	—	0	0	0	0	0	0
模型	—	10.80±2.49 ^{##}	0	100	5.20±0.45 ^{##}	0	100
奥美拉唑	0.004	8.00±1.41	25.93±13.09	100	3.40±0.89 ^{**}	34.60±17.20	100
灵芝孢子提取物	0.2	4.80±1.64 ^{**}	53.90±15.91	100	2.20±0.45 ^{**}	57.69±8.60	100
	0.4	3.00±0.71 ^{**}	71.38±6.80	100	2.00±1.00 ^{**}	61.54±19.23	100
	0.8	2.60±0.89 ^{**}	75.08±8.06 ^{**}	80	1.40±1.14 ^{**}	73.08±21.93 ^{**}	80
破壁灵芝孢子粉	0.6	1.20±0.84 ^{**}	88.46±8.04 ^{**}	80	1.20±1.30 ^{**}	76.92±25.07 ^{**}	60
	1.2	1.00±0.71 ^{**}	90.38±6.80 ^{**}	80	1.00±1.22 ^{**}	80.77±23.55 ^{**}	60
	2.4	1.00±0.71 ^{**}	90.38±6.80 ^{**}	80	0.80±1.30 ^{**}	84.61±25.07 ^{**}	40
灵芝孢子油	0.2	0.40±0.55 ^{**}	96.15±5.27 ^{**}	40	0.80±1.10 ^{**}	84.61±21.07 ^{**}	40
	0.4	0.20±0.45 ^{**}	98.08±4.30 ^{**}	20	0.40±0.89 ^{**}	92.31±17.20 ^{**}	20
	0.8	0±0 ^{**}	100.00±0 ^{**}	0	0.20±0.45 ^{**}	96.15±8.59 ^{**}	20

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{**} $P < 0.01$ ^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{**} $P < 0.01$ vs model group

的胺类物质,研究发现HA具有促进胃酸分泌、影响胃黏膜血流等调节肠胃功能的作用^[19]。一些化学因素,如阿司匹林等药物会导致胃黏膜固有层肥大细胞释放HA,血管通透性增加,导致胃黏膜出现充血、水肿、糜烂和出血等病理过程。因此,抑制胃黏膜肥大细胞HA的释放是抑制炎症反应保护胃黏膜的有效途径之一。研究表明,灵芝三萜类化合物具有抑制肥大细胞HA释放的药理作用^[20-21]。本课题组推测灵芝孢子油、破壁灵芝孢子粉及灵芝孢子提取物对于急性胃溃疡的保护作用可能与灵芝孢子产品中三萜成分有关,具体机制有待进一步深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 盖国忠. 急症临床诊治 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2006: 259.
Gai G Z. *Emergency Clinical Diagnosis and Treatment* [M]. Beijing: Science and Technology Academic Press, 2006: 259.
- [2] 徐源. 中医药治疗胃溃疡的优势探究 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(31): 177-178.
Xu Y. Study on advantage of TCM in treating gastric ulcer [J]. *Cardiovasc Dis Electron J Integr Tradit Chin West Med*, 2020, 8(31): 177-178.
- [3] 包县峰, 徐勇, 刘维明, 等. 灵芝孢子粉生物活性成分及药理作用 [J]. 食品工业科技, 2020, 41(6): 325-331.
Bao X F, Xu Y, Liu W M, et al. Research progress in

bioactive ingredients and pharmacological functions of *Ganoderma lucidum* spores [J]. *Sci Technol Food Ind*, 2020, 41(6): 325-331.

- [4] 唐柳, 张志军, 魏雪生, 等. 灵芝孢子粉药理作用研究进展 [J]. 天津农业科学, 2011, 17(3): 25-28.
Tang L, Zhang Z J, Wei X S, et al. Research progress of pharmacological action about spore powder of lucidum [J]. *Tianjin Agric Sci*, 2011, 17(3): 25-28.
- [5] 郭家松, 沈志勇, 詹朝双, 等. 灵芝孢子粉及灵芝孢子蜂胶对急性胃溃疡形成的影响 [J]. 第一军医大学分校学报, 2004(1): 21-22.
Guo J S, Shen Z Y, Zhan C S, et al. Effects of *Ganoderma* Spores and *Ganoderma* Spores Propolis on the formation of acute gastric ulcer [J]. *J Branch Campus First Mil Med*, 2004(1): 21-22.
- [6] 陈奇. 中药药理研究方法学 [M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 31.
Chen Q. *Pharmacology Research Methodology of Traditional Chinese medicine* [M]. 2nd edition. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 31.
- [7] 梁楚燕, 李焕彬, 侯少贞, 等. 铁皮石斛护肝及抗胃溃疡作用研究 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2013, 15(2): 233-237.
Liang C Y, Li H B, Hou S Z, et al. Protective effect of *Dendrobium officinale* on experimental liver injury and gastric ulcer in mice [J]. *Mod Tradit Chin Med Mater World Sci Technol*, 2013, 15(2): 233-237.
- [8] Su J Y, Su L, Li D, et al. Antitumor activity of extract from the sporoderm-breaking spore of *Ganoderma*

- lucidum*: Restoration on exhausted cytotoxic T cell with gut microbiota remodeling [J]. Front Immunol, 2018, 9: 1765.
- [9] 颜雪明, 谢宇航. 抗消化性溃疡药物的研究概述 [J]. 广西职业技术学院学报, 2019, 21(1): 113-116.
Yan X M, Xie Y H. Overview of the study on anti-peptic ulcer drugs [J]. J Minxi Vocat Tech Coll, 2019, 21(1): 113-116.
- [10] 王昕妍, 陈国杨, 苏洁, 等. 灵芝孢子粉、破壁灵芝孢子粉对Lewis肺癌小鼠肿瘤生长和VEGF表达的比较研究 [J]. 中药药理与临床, 2017, 33(2): 118-122.
Wang X Y, Chen G Y, Su J, et al. Effects of *Ganoderma lucidum* spore powders and broken *Ganoderma lucidum* spore powders on tumor growth and VEGF expression of mice with Lewis lung cancer [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2017, 33(2): 118-122.
- [11] 胡宗苗, 周园理, 邓颖颖, 等. 灵芝孢子粉保护CCl₄引起的小鼠肝纤维化损伤的实验研究 [J]. 中南药学, 2016, 14(7): 696-699.
Hu Z M, Zhou Y L, Deng Y Y, et al. Protective effect of *Ganoderma lucidum* spore powder on CCl₄ induced liver fibrosis in mice [J]. Central South Pharm, 2016, 14(7): 696-699.
- [12] 刘艳荣, 葛振丹, 黄厚今. 灵芝孢子粉对镉致雄性大鼠睾丸生殖细胞DNA氧化损伤的拮抗作用 [J]. 毒理学杂志, 2016, 30(3): 230-232, 236.
Liu Y R, Ge Z D, Huang H J. Antagonistic effect of *Ganoderma lucidum* spore powder on DNA oxidative damage induced by Cadmium in male testicular germ cells of rats [J]. J Toxicol, 2016, 30(3): 230-232, 236.
- [13] Li D, Zhong Q, Liu T T, et al. Cell growth stimulating effect of *Ganoderma lucidum* spores and their potential application for Chinese hamster ovary K1 cell cultivation [J]. Bioprocess Biosyst Eng, 2016, 39(6): 925-935.
- [14] 胡宗苗, 刘景楠, 周园里, 等. 灵芝孢子粉对乙醇诱导小鼠胃溃疡的保护作用 [J]. 陕西中医, 2016, 37(5): 632-634.
Hu Z M, Liu J N, Zhou Y L, et al. Lingzhi Baozifen (LZBF) attenuates stomach inflammation induced by ethanol in mice [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2016, 37(5): 632-634.
- [15] 董昕. 灵芝孢子油软胶囊的质量研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2016: 69.
Dong X. Study on quality of *Ganoderma lucidum* spore oil soft capsule [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2016: 69.
- [16] 廖雪倩. 灵芝孢子油的质量控制及体外抗肿瘤作用的研究 [D]. 福州: 福建医科大学, 2016: 84.
Liao X Q. The study on the quality control of *Ganoderma lucidum* spores oil and its *in vitro* antitumor effect [D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2016: 84.
- [17] Na K, Li K, Sang T T, et al. Anticarcinogenic effects of water extract of sporoderm-broken spores of *Ganoderma lucidum* on colorectal cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. Int J Oncol, 2017, 50(5): 1541-1554.
- [18] Li K, Na K, Sang T T, et al. The ethanol extracts of sporoderm-broken spores of *Ganoderma lucidum* inhibit colorectal cancer *in vitro* and *in vivo* [J]. Oncol Rep, 2017, 38(5): 2803-2813.
- [19] 刘莉洁. 组胺调节胃肠功能的机制 [J]. 南京铁道医学院学报, 2001, 20(2): 134-137.
Liu L J. Mechanisms of regulation effect of histamine on gastrointestinal tract [J]. J Nanjing Railw Med Coll, 2001, 20(2): 134-137.
- [20] Kohda H, Tokumoto W, Sakamoto K, et al. The biologically active constituents of *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst. Histamine release-inhibitory triterpenes [J]. Chem Pharm Bull (Tokyo), 1985, 33(4): 1367-1374.
- [21] 罗俊, 林志彬. 灵芝三萜类化合物药理作用研究进展 [J]. 药学学报, 2002, 37(7): 574-578.
Luo J, Lin Z B. Advances of pharmacological effects of triterpenes from *Ganoderma lucidum* [J]. Acta Pharm Sin, 2002, 37(7): 574-578.

[责任编辑 兰新新]