

## 香菇多糖的抗肿瘤作用机制研究进展

苏 畅, 李小江, 贾英杰, 张 晶\*

天津中医药大学第一附属医院 肿瘤科, 天津 300193

**摘 要:** 香菇多糖是从真菌香菇的子实体中分离出来的, 主要成分为  $\beta$ -1,3-葡聚糖, 是一种具有免疫调节作用及抑制肿瘤生长的生物调节剂, 主要用于肿瘤的辅助治疗, 在增强放化疗疗效、减轻放化疗毒副作用、提高机体免疫力和改善预后等方面发挥作用, 在临床上取得了较好的疗效, 目前在国内外被广泛应用和深入研究。因此, 对香菇多糖在免疫调节, 抑制肿瘤细胞增殖, 诱导肿瘤细胞凋亡、自噬, 抑制肿瘤细胞血管生成及肿瘤细胞上皮间质转化, 以及新型纳米材料联合应用等方面的作用进行综述, 为研究香菇多糖抗肿瘤作用及机制提供新的思路。

**关键词:** 香菇多糖; 肿瘤免疫; 免疫调节; 细胞凋亡; 自噬

**中图分类号:** R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2019)06-1499-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.06.036

## Research progress on antitumor activity of lentinan

SU Chang, LI Xiao-jiang, JIA Ying-jie, ZHANG Jing

Department of Oncology, The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

**Abstract:** Lentinan (LNT) is isolated from the fruiting body of fungus *Lentinus edodes*. The main active ingredient is  $\beta$ -1,3-glucan, which has pivotal role in modulating immune response and inhibiting tumor cell growth. It has been widely applied in clinic for adjuvant antitumor therapy in increasing the efficacy of radiotherapy and chemotherapy, reducing toxic and side effects of antitumor therapy, and improving the body immunity and prognosis. LNT has achieved good curative effect in clinic, and it is widely used and deeply studied at home and abroad. This review aims to discuss the progress on the role of LNT in terms of immune modulation, inhibition of tumor cell proliferation, induction of apoptosis and autophagy of tumor cells, inhibition of tumor angiogenesis and epithelial-mesenchymal transition (EMT), and the antitumor effect of compound of lentinan combined with multi-walled carbon nanotube (MWNCN) and antitumor drug, which could provide scientific reference for its future research related to the mechanism underlying the antitumor activity of lentinan.

**Key words:** lentinan; tumor immunity; immunomodulation; cell apoptosis; autophagy

香菇多糖 (lentinan, LNT) 是一种从香菇 *Lentinus edodes* (Berk.) Sing 食用菌中提取纯化的  $\beta$ -1,3-葡聚糖, 于 1968 年首次从香菇中提取分离, 并证实了香菇多糖的抗肿瘤作用。天然产物中的多糖成分作为非特异的免疫调节剂, 在抗肿瘤、调节免疫、抗病毒等多种疾病中有着广泛的应用<sup>[1]</sup>。鉴于香菇多糖稳定性强、不良反应少、疗效确切等优势, 吸引了众多学者进行深入的基础和临床研究, 旨在揭示其抗肿瘤机制及合理的临床应用方案<sup>[2-3]</sup>。目前, 香菇多糖的抗肿瘤作用机制研究主要集中在直接或间接的杀死肿瘤细胞, 或诱导肿瘤细胞凋亡、

抑制肿瘤生长, 或通过免疫调节作用, 激活抗肿瘤免疫调节机制, 进而抑制肿瘤生长<sup>[4]</sup>。本文主要对香菇多糖的抗肿瘤作用机制的最新研究进展进行综述, 为其更深入的研究提供依据。

### 1 免疫调节作用

以香菇多糖为代表的植物性多糖的主要作用表现在免疫调节方面, 可刺激免疫细胞分化、成熟及增殖, 调节淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 等重要免疫细胞的活性, 以及调节白细胞介素 (interleukin, IL)-12、IL-2、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等多种细胞因子的分泌, 提

收稿日期: 2019-01-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目“基于 IRF3/IFN 通路探讨香菇多糖联合 IRF3 腺病毒载体的抗乳腺癌作用及机制研究”(81503392)

作者简介: 苏 畅 (1988—), 女, 医学博士在读, 医师, 研究方向为中西医结合肿瘤学。Tel: 13672049219 E-mail: tjsuchang@163.com

\*通信作者 张 晶 (1985—), 女, 医学博士, 主治医师, 主要从事中西医结合肿瘤治疗研究。Tel: 18522128450 E-mail: zhang.jing.1216@163.com

高免疫功能<sup>[5]</sup>。既往研究表明切除胸腺的小鼠注射抗淋巴细胞血清可削弱香菇多糖的抗肿瘤作用,且裸鼠或新生小鼠去胸腺后再应用香菇多糖进行抗肿瘤干预,其作用亦减弱,提示香菇多糖的抗肿瘤作用依赖于淋巴细胞介导的免疫反应。因此,香菇多糖调节淋巴细胞等免疫细胞、免疫分子的作用成为研究的热点<sup>[6]</sup>。

### 1.1 调节体内淋巴细胞亚群及功能

T 细胞介导的免疫反应是机体发挥抗肿瘤免疫的重要机制。张景欣等<sup>[7]</sup>研究化疗联合香菇多糖注射液对恶性肿瘤患者外周血中 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞水平的影响,将术后恶性肿瘤患者随机分为 2 组,与单纯化疗相比,联合治疗组为在化疗基础上,每天静脉滴注 1 mg 香菇多糖,连续应用 14 d,14 d 后分析外周血淋巴细胞比例变化,联合治疗组外周血 CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平明显高于单纯化疗组,NK 细胞、CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平 2 组治疗前后无明显统计学差异,提示香菇多糖具有调节体内 T 细胞亚群的动态变化的功能。华红霞等<sup>[8]</sup>探讨香菇多糖对老年乳腺癌化疗患者 T 细胞亚群及血清 IL-2、IL-6 的影响,研究将 80 例老年乳腺癌患者随机分为对照组和观察组,对照组患者采用多西他赛联合阿霉素方案化疗,观察组在对照组的基础上静脉滴注香菇多糖 1 mg,每周 2 次,4 周后分析研究指标变化,研究结果提示淋巴细胞亚群变化的结果与上述研究一致;另外,与治疗前比较,观察组治疗后 IL-2 水平显著升高,对照组显著降低,而观察组 IL-6 水平显著降低,对照组显著升高,且治疗后观察组与治疗组间 IL-2 及 IL-6 水平差异具有统计学差异,提示香菇多糖不仅可调节体内淋巴细胞亚群的变化,还可通过调节 Th1/Th2 的平衡调节免疫反应,可能是香菇多糖体内发挥免疫调节作用的另一机制。同时,香菇多糖可增加肿瘤局部浸润 T 淋巴细胞比例,改善肿瘤局部微环境的免疫反应,达到控制肿瘤生长的目的。CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞(Treg)是体内重要的免疫抑制细胞,香菇多糖与化疗联合可降低 Treg 细胞比例,进而改善患者免疫功能<sup>[9-10]</sup>。以上研究<sup>[11-12]</sup>提示香菇多糖对体内淋巴细胞的影响是多方面的。

另有研究显示,香菇多糖、茯苓多糖及银耳多糖按照 7:2:1 比例混合处理免疫抑制的小鼠,按照 400 mg/kg 的剂量连续 ig 30 d,结果发现多糖混合物作用于免疫抑制小鼠后可有效改善其免疫抑制

状态,通过基因表达分析,揭示多糖类活化的基因既包括与 B 细胞功能相关的 CADM1、CCR2、IGLL1、LIGP1、FCGR3 和 FCGR2,也包括与 T 细胞功能关系密切的 S100A8、S100A9、ChIL3、MMP8 和 IFITM3 等基因,从基因表达层面揭示了多糖的免疫调节机制<sup>[13]</sup>。

### 1.2 调节单核-巨噬细胞的功能

单核-巨噬细胞是连接固有性免疫应答和适应性免疫应答的桥梁,树突状细胞作为最强的抗原提呈细胞,可分泌多种细胞因子调节细胞免疫和体液免疫。香菇多糖可上调树突状细胞的表面分化抗原(cluster of differentiation, CD) 40、CD80、CD83 及 CD86 等协同刺激分子表达,促进其向成熟发展,进而提高其抗原提呈能力,还可刺激 IL-2、IL-12 及肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等多种细胞因子分泌调节淋巴细胞功能<sup>[10-11,14-15]</sup>。巨噬细胞不仅对肿瘤抗原等分子具有吞噬作用,其免疫调节功能也越来越受到学者重视。香菇多糖可活化巨噬细胞,增强其杀伤肿瘤细胞活性,且 TNF- $\alpha$  等多种细胞因子的分泌增加,进而增强其免疫调节功能<sup>[16-18]</sup>。

在小鼠白血病细胞的相关研究中,发现 1  $\mu$ g/mL 香菇多糖可有效抑制 Toll 样受体 4 (TLR4)/核转录因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 通路的活化,降低 IL-13、CD30 配体(CD30L)的表达,在小鼠肠道炎症相关结肠癌模型中,观察到香菇多糖可有效抑制结肠癌相关的癌胚抗原、细胞角质蛋白 8 (cytokeratin-8, CK8)、CD18、p53、IL-13 及 CD30L 的表达<sup>[19]</sup>。另外, Suga 等<sup>[20]</sup>在小鼠模型观察 S-1 的胃肠道毒性时发现,联合 iv 0.1 mg 香菇多糖可有效减少回肠隐窝凋亡小体的数量,并且可能是依赖于香菇多糖活化回肠 CD11b+TIM-4+细胞吞噬功能介导的。

## 2 抑制肿瘤细胞生长的作用

目前国内外有多项针对香菇多糖的机制研究,主要体现在体外抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、协同化疗药物增强细胞凋亡作用等。大量动物及细胞实验证明,香菇多糖有明显抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡、自噬,抑制肿瘤细胞血管生成等作用,达到抗肿瘤的作用。

### 2.1 直接抑制肿瘤细胞增殖

桂明杰等<sup>[21]</sup>研究发现香菇多糖能体外抑制人肝癌细胞 HepG2 及小鼠成纤维细胞 L929 的体外增殖,培养 24 h 香菇多糖对 2 种细胞系的半数抑制浓

度 ( $IC_{50}$ ) 分别为 0.536 和 1.06 mg/mL; 接种 H<sub>22</sub> 肝癌细胞系的 Balb/c 小鼠 iv 100 mg/kg 香菇多糖, 连续应用 16 d 后, 肿瘤抑制率可达 75.6%, 高于 10 mg/kg 的环磷酰胺对于肿瘤的抑制作用; 在治疗周期中, 环磷酰胺治疗组小鼠体质量有明显的下降趋势, 然而香菇多糖治疗组小鼠体质量未发现明显变化, 且经香菇多糖治疗后肿瘤组织内坏死区域明显, 提示体内应用香菇多糖具有良好的安全性和有效性。李雪梅等<sup>[22]</sup>对皮下 S<sub>180</sub> 腹水瘤小鼠 ip 不同浓度的注射用香菇多糖, 0.1 mL/d 治疗 10 d, 发现注射用香菇多糖组小鼠肿瘤质量明显低于模型组, 提示注射用香菇多糖具有明显抑制肿瘤细胞的作用, 且注射用香菇多糖给药质量浓度在 0.007 8~0.250 0 mg/mL, 其给药质量浓度对数-抑瘤率的回归线性方程相关系数分别为 0.956、0.962、0.978, 提示给药质量浓度对数-肿瘤抑制率有良好的线性关系。虽然裸鼠体内缺少免疫反应的参与, 但 1 mg/kg 的香菇多糖经 ip 治疗 10 d, 仍可有效抑制接种肺癌细胞 LAP0279 的荷瘤裸鼠肿瘤的生长, 提示香菇多糖的抑瘤作用是可以不依赖于免疫反应参与的<sup>[23]</sup>。以上证据均从不同角度证实了香菇多糖对不同肿瘤细胞的增殖抑制作用及与剂量有相关性。

## 2.2 诱导肿瘤细胞凋亡

香菇多糖不仅可直接抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞坏死, 还可通过诱导细胞凋亡发挥抗肿瘤的作用<sup>[24-25]</sup>。颜亚楠等<sup>[26]</sup>发现利用香菇多糖体外处理口腔鳞癌细胞 HN4, 当处理细胞时间 48 h, 香菇多糖浓度大于 600  $\mu$ g/mL 时开始呈现出有效的抑制肿瘤细胞增殖的作用, 抑制作用随着香菇多糖浓度的增加而增强, 同时观察到 HN4 细胞凋亡明显增加, 表明诱导 HN4 细胞凋亡增加可能是其抑制肿瘤细胞增殖机制之一, 进一步研究发现肿瘤细胞中抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达减少, 促凋亡蛋白 Bax 的表达升高, 揭示其诱导细胞凋亡的作用与 Bax/Bcl-2 相关。同时, 研究发现香菇多糖不仅在体外具有诱导细胞凋亡的作用, 在体内亦有诱导肿瘤细胞凋亡的作用, 分别用 0.2、1 及 5 mg/kg 香菇多糖 ip 接种人结直肠癌 HT-29 细胞的荷瘤裸鼠, 可观察到不同剂量香菇多糖对肿瘤的抑制率分别为 17.88%、48.87%和 57.90%, 研究人员发现凋亡增加是香菇多糖抑制 HT-29 肿瘤生长的主要原因, 具体的机制包括活化凋亡相关蛋白天冬氨酸特异性蛋白酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, caspase) -8

及诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 表达增加, 共同诱导细胞凋亡的发生, 且 caspase-3 抑制剂 Ac-DEVD-CHO 可以阻断香菇多糖诱导细胞凋亡的作用<sup>[23,27]</sup>。同时, 香菇多糖诱导肿瘤细胞凋亡的作用在膀胱癌、结肠癌、宫颈癌、肺癌等多种肿瘤细胞及模型中得到证实<sup>[28]</sup>。

化疗通过引起肿瘤细胞凋亡或坏死, 抑制肿瘤生长, 但实体肿瘤化疗的临床有效率有限, 通过化疗增敏提高化疗有效率一直是抗肿瘤研究的重点之一。40  $\mu$ g/mL 香菇多糖与 50  $\mu$ g/mL 吉西他滨体外处理膀胱癌细胞 T24<sup>[28-30]</sup>, 发现联合应用对抑制肿瘤细胞增殖具有协同作用, 揭示了其潜在的化疗增敏作用。另外香菇多糖与紫杉醇联合应用对肺癌 A549 细胞增殖、凋亡的相关研究显示, 紫杉醇及香菇多糖对 A549 的抑制作用在 0~100  $\mu$ g/mL 均呈浓度依赖性, 选取 5  $\mu$ g/mL 紫杉醇联合 5  $\mu$ g/mL 香菇多糖处理 A549 细胞, 两者可通过诱导 ROS 表达增加、活化 NLRP3 及激活凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) /p38-丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 途径共同诱导细胞凋亡发生, 协同发挥抑制 A549 增殖作用<sup>[31-32]</sup>。香菇多糖与奥沙利铂等多种化疗药物均有协同作用, 通过降低 Bcl-2、caspase-7、生存素 (survivin)、NF- $\kappa$ B 及信号转导与转录激活因子 (STAT3) 的表达诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[33]</sup>。以上研究结果均提示香菇多糖诱导肿瘤细胞凋亡是提高化疗有效率的重要途径, 且在宫颈癌、肝癌、乳腺、胰腺癌、胃癌及白血病等多种肿瘤得到证实<sup>[11,16,33-36]</sup>。

## 2.3 抑制肿瘤血管生成

肿瘤血管生成是肿瘤细胞获取营养的主要途径, 抑制肿瘤血管生成已成为肿瘤治疗的重要手段之一<sup>[24,37]</sup>。有研究显示, 肺癌 LAP0297 细胞经不同质量分数 0.25、0.5、1.0、2.0 和 5.0 mg/kg 香菇多糖处理后, 发现 1.0 mg/kg 的香菇多糖抑制 LAP0297 细胞的作用最强, 同样的浓度对结肠癌细胞 CT26 也有最强的抑制作用, 随着香菇多糖浓度增加, 对 LAP0297 细胞的抑制作用减弱, 但对于 CT26 抑制作用未继续增强; 在荷瘤裸鼠模型中观察到 1 mg/kg 的香菇多糖连续 ip 10 d, 可有效抑制 LAP0297 细胞增殖, 且与抑制血管生成相关的基因 Ifn $\gamma$ 、Tnf $\alpha$ 、Cxcl9、Timp1 和 Tsp1 表达显著增加, 且其相应蛋白表达在肿瘤局部中也相应增加, 通过对肿瘤组织分析可见, 经香菇多糖处理后肿瘤局部血管功能降低, 且结合荷瘤裸鼠的相关研究, 发现香菇多糖抑

制血管生成的作用不依赖于 T 淋巴细胞, 而依赖于肿瘤局部浸润髓系来源细胞分泌的  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 作用, 揭示了香菇多糖抑制肿瘤细胞增殖的另一机制<sup>[38-39]</sup>。

## 2.4 诱导肿瘤细胞自噬

Li 等<sup>[40]</sup>利用香菇多糖体外处理 MCF-7 细胞, 观察到香菇多糖质量浓度为 15.6~1 000  $\mu\text{g/mL}$  时对肿瘤的抑制作用逐渐增强, 且其诱导细胞凋亡的作用也逐渐增强, 在 1 000  $\mu\text{g/mL}$  时对 MCF-7 的抑制率可达到 45.46%, 同时研究者首次观察到 500  $\mu\text{g/mL}$  香菇多糖处理后 MCF 细胞自噬的发生, 且在应用自噬抑制剂 3-MA 或 CQ 预处理细胞后, 香菇多糖诱导自噬的作用显著降低, 揭示了诱导自噬是香菇多糖发挥抗肿瘤的重要机制之一, 为发现香菇多糖抗肿瘤作用机制提供了新的途径。

## 2.5 抑制肿瘤细胞上皮-间质转化

肿瘤细胞发生上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 后逐渐失去上皮特征, 而逐步表现出间质细胞特征, 甚至获取干细胞特性, 更利于肿瘤细胞发生侵袭、转移, 逃避免疫监视, 降低化疗及免疫治疗等治疗手段的有效性<sup>[37,41]</sup>。硒是一种可有效预防、治疗癌症的微量元素, 但无机硒具有剧毒难以临床应用, 而有机硒又非常稀少。Liu 等<sup>[42]</sup>将香菇多糖与硒耦联后用于治疗小鼠黑色素瘤, 既提高了有效率, 又克服了硒在肝、肾脏器累积引起的不良反应, 通过对肿瘤组织、细胞分析发现抑制 EMT 发生是硒-香菇多糖耦合物抑制恶性黑色素瘤增殖的主要机制。此项研究为香菇多糖在调控肿瘤发生发展的应用方面提供了新的依据。

## 3 与纳米材料联合应用

多壁碳纳米管 (multi-walled carbon nanotube, MWCNT) 是一种新型材料, 在医疗领域有着广泛的研究。可用于负载药物及促进药物分布溶解, 但由于其水溶性较差且容易发生聚集限制了其在生物医学领域的应用, 而香菇多糖、云芝多糖等多糖具有良好的生物相容性、水溶性及可降解性, 有报道利用香菇多糖修饰 MWCNT 可改善其作为药物载体的性能<sup>[43-44]</sup>。Zhang 等<sup>[45]</sup>制备碳纳米管-吉西他滨-香菇多糖复合物, 在用于体外处理 MCF-7 和荷瘤小鼠模型时, 发现其具有协同治疗作用。类似的结果在碳纳米管-他莫昔芬-香菇多糖复合物处理 MCF-7 细胞也得到了证实, 与同等剂量的他莫昔芬相比, 复合物对 MCF-7 的抑制作用更强<sup>[46]</sup>。上述研究充

分利用了碳纳米管的光热特性、吉西他滨或他莫昔芬的药物特性和香菇多糖的药物特性及生物相容性, 极大地扩展了香菇多糖在抗肿瘤方面的应用。

## 4 结语

香菇多糖是从香菇菌提取的有效成分, 早期的研究主要集中于其免疫调节作用, 用于抗肿瘤、抗病毒等治疗, 进一步的研究揭示其还具有直接的抗肿瘤作用, 且其潜在的机制研究不断丰富, 包括诱导肿瘤细胞凋亡、自噬, 抑制肿瘤血管生成、抑制 EMT 发生等。同时由于其生物相容性、水溶性及可降解性, 近年来在与纳米材料相关的生物医学领域亦有较多研究, 但纳米材料-抗肿瘤药物-香菇多糖复合物的体内安全性及有效性等许多问题仍需进一步研究。回顾既往研究发现香菇多糖在抑制肿瘤细胞增殖相关的凋亡、自噬, 抑制血管生成, 抑制 EMT 等方面的研究更为深入, 但其对免疫反应活化相关的机制研究相对较少。因此, 如何通过体内研究更好地全面认识香菇多糖的抗肿瘤价值仍是研究的重点。由于不同研究选取的肿瘤细胞类型、香菇多糖浓度及作用时间不同, 对于不同的肿瘤细胞很难在同一基线进行比较, 难以全面评估不同肿瘤细胞是否对香菇多糖存在敏感性差异, 有必要在同一基线水平扩大肿瘤样本和类型, 探讨香菇多糖的敏感性差异及存在差异的可能原因<sup>[47]</sup>, 为临床应用香菇多糖提供更多的基础理论支撑。

## 参考文献

- [1] Chihara G, Maeda Y, Hamuro J, *et al.* Inhibition of mouse sarcoma 180 by polysaccharides from *Lentinus edodes* (Berk.) sing [J]. *Nature*, 1969, 222(5194): 687-688.
- [2] Ren L, Perera C, Hemar Y. Antitumor activity of mushroom polysaccharides: A review [J]. *Food Funct*, 2012, 3(11): 1118-1130.
- [3] Zhang Y, Zhang M, Jiang Y, *et al.* Lentinan as an immunotherapeutic for treating lung cancer: A review of 12 years clinical studies in China [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(11): 2177-2186.
- [4] Bisen P S, Baghel R K, Sanodiya B S, *et al.* Lentinus edodes: A macrofungus with pharmacological activities [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(22): 2419-2430.
- [5] Chihara G, Hamuro J, Maeda Y Y, *et al.* Antitumor and metastasis-inhibitory activities of lentinan as an immunomodulator: An overview [J]. *Cancer Detect Prev Suppl*, 1987, 1: 423-443.
- [6] 程 伟, 邢东炜, 张闽光. 中药多糖调节肿瘤免疫应答研究进展 [J]. *现代免疫学*, 2017, 37(3): 242-246.

- [7] 张景欣, 马 明. 香菇多糖注射液对恶性肿瘤患者 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的影响 [J]. 中医药学报, 2015, 43(4): 116-118.
- [8] 华红霞, 任国琴, 孙优苗, 等. 香菇多糖对老年乳腺癌化疗病人 T 细胞亚群及血清 IL-2、IL-6 的影响 [J]. 实用老年医学, 2017, 31(2): 157-160.
- [9] Wang S X, Liu Q Y, Li Y. Lentinan ameliorates burn sepsis by attenuating CD4(+) CD25(+) Tregs [J]. *Burns*, 2016, 42(7): 1513-1521.
- [10] Wang X E, Wang Y H, Zhou Q, *et al.* Immunomodulatory effect of lentinan on aberrant T subsets and cytokines profile in non-small cell lung cancer patients [J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, doi: 10.1007/s12253-018-0545-y.
- [11] 南 君, 许春进. 香菇多糖配合化疗对肝癌患者肝功能、T 细胞亚群及 IL-12、sIL-2R 的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2018, 28(3): 153-155.
- [12] 梁金强, 王园园, 胡明华, 等. 复合多糖对 CTX 致免疫低下小鼠的免疫增强作用 [J]. 中药材, 2017, 40(4): 953-956.
- [13] Luo X, Huang S, Luo S, *et al.* Identification of genes underlying the enhancement of immunity by a formula of lentinan, pachymaran and tremelia polysaccharides in immunosuppressive mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10082.
- [14] Arinaga S, Karimine N, Takamuku K, *et al.* Enhanced production of interleukin 1 and tumor necrosis factor by peripheral monocytes after lentinan administration in patients with gastric carcinoma [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1992, 14(1): 43-47.
- [15] 吴小清, 陈鸿策, 芮 雯, 等. 香菇多糖对人肺腺癌细胞 A549 免疫原性死亡相关分子表达的影响 [J]. 转化医学电子杂志, 2018, 5(4): 16-20.
- [16] Fukuchi M, Mochiki E, Ishiguro T, *et al.* Evaluation of immunity in elderly patients with unresectable gastric cancer receiving S-1/lentinan combination chemotherapy [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2014, 41(10): 1264-1266.
- [17] 丁 航, 侯 敢, 周克元, 等. 香菇多糖对巨噬细胞一氧化氮和一氧化氮合酶活性的影响 [J]. 广东药学, 2003, 13(4): 32-33.
- [18] 胡明华, 邓向亮, 徐 路. 香菇茯苓银耳复合多糖对小鼠巨噬细胞功能的作用研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(1): 44-49.
- [19] Liu Y, Zhao J, Zhao Y, *et al.* Therapeutic effects of lentinan on inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(2): 750-760.
- [20] Suga Y, Takehana K. Lentinan diminishes apoptotic bodies in the ileal crypts associated with S-1 administration [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 50: 55-60.
- [21] 桂明杰, 亢学平, 王 鑫, 等. 香菇多糖对 HepG2 及 H22 肿瘤细胞的抑制研究 [J]. 食用菌, 2015(5): 63-65.
- [22] 李雪梅, 胡宇驰. 注射用香菇多糖的抗肿瘤效应量效关系考察试验研究 [J]. 药学研究, 2014, 33(10): 564-566.
- [23] Wang J, Li W, Huang X, *et al.* A polysaccharide from *Lentinus edodes* inhibits human colon cancer cell proliferation and suppresses tumor growth in athymic nude mice [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(1): 610-623.
- [24] Floor S L, Dumont J E, Maenhaut C, *et al.* Hallmarks of cancer: Of all cancer cells, all the time? [J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(9): 509-515.
- [25] Lazebnik Y. What are the hallmarks of cancer? [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(4): 232-233.
- [26] 颜亚楠, 王晶晶, 袁 毅, 等. 香菇多糖对口腔鳞癌细胞增殖的影响 [J]. 口腔生物医学, 2018, 9(2): 79-81.
- [27] Zi Y, Zhang B, Jiang B, *et al.* Antioxidant action and protective and reparative effects of lentinan on oxidative damage in HaCaT cells [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2018, 17(6): 1108-1114.
- [28] Bao L, Wang Y, Ma R, *et al.* Apoptosis-inducing effects of lentinan on the proliferation of human bladder cancer T24 cells [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2015, 28(5): 1595-1600.
- [29] Zhao L, Xiao Y, Xiao N. Effect of lentinan combined with docetaxel and cisplatin on the proliferation and apoptosis of BGC823 cells [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(3): 1531-1536.
- [30] Sun M, Zhao W, Xie Q, *et al.* Lentinan reduces tumor progression by enhancing gemcitabine chemotherapy in urothelial bladder cancer [J]. *Surg Oncol*, 2015, 24(1): 28-34.
- [31] Liu W, Gu J, Qi J, *et al.* Lentinan exerts synergistic apoptotic effects with paclitaxel in A549 cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(8): 1949-1955.
- [32] Attia S M, Harisa G I, Abd-Allah A R, *et al.* The influence of lentinan on the capacity of repair of DNA damage and apoptosis induced by paclitaxel in mouse bone marrow cells [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2013, 27(7): 370-377.
- [33] Zhang Y, Li Q, Wang J, *et al.* Polysaccharide from *Lentinus edodes* combined with oxaliplatin possesses the synergy and attenuation effect in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2016, 377(2): 117-125.
- [34] Ya G. A *Lentinus edodes* polysaccharide induces mitochondrial-mediated apoptosis in human cervical carcinoma HeLa cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2017,

- 103: 676-682.
- [35] 李学波, 孙 瑶, 李乃坤, 等. 香菇多糖对老年中晚期消化道恶性肿瘤患者 C3、CD3、CD4 及 CD4/CD8 比值的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(12): 2964-2965.
- [36] 陈 军. 香菇多糖注射液联合化疗治疗中晚期胃癌的临床疗效观察 [J]. 中国保健营养, 2016, 26(13): 45.
- [37] Hanahan D, Weinberg R A. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [38] Deng S, Zhang G, Kuai J, *et al*. Lentinan inhibits tumor angiogenesis via interferon gamma and in a T cell independent manner [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 260-272.
- [39] 朱青静. 香菇多糖体外抗血管生成作用实验研究 [J]. 中医学报, 2017, 32(12): 2426-2429.
- [40] Li W, Wang J, Hu H, *et al*. Functional polysaccharide lentinan suppresses human breast cancer growth via inducing autophagy and caspase-7-mediated apoptosis [J]. *J Funct Foods*, 2018, 45: 75-85.
- [41] Dongre A, Weinberg R A. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(2): 69-84.
- [42] Liu Y R, Sun B, Zhu G H, *et al*. Selenium-lentinan inhibits tumor progression by regulating epithelial-mesenchymal transition [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 360: 1-8.
- [43] Xing J, Liu Z, Huang Y, *et al*. Lentinan-modified carbon nanotubes as an antigen delivery system modulate immune response *in vitro* and *in vivo* [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(30): 19276-19283.
- [44] Vandyke D, Kyriacopoulos P, Yassini B, *et al*. Nanoparticle based combination treatments for targeting multiple hallmarks of cancer [J]. *Int J Nano Stud Technol*, 2016, doi: 10.19070/2167-8685-SI04001.
- [45] Zhang P, Yi W, Hou J, *et al*. A carbon nanotube-gemcitabine-lentinan three-component composite for chemo-photothermal synergistic therapy of cancer [J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13: 3069-3080.
- [46] Yi W, Zhang P, Hou J, *et al*. Enhanced response of tamoxifen toward the cancer cells using a combination of chemotherapy and photothermal ablation induced by lentinan-functionalized multi-walled carbon nanotubes [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120(Pt B): 1525-1532.
- [47] 龙 进, 涂文升. 香菇多糖注射液在肿瘤治疗中的配伍应用 [J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(8): 270-271.