

灵芝多糖类成分及其生物活性研究进展

谢溢坤², 张 静², 余 茜^{1,2*}, 严春艳^{1,2*}

1. 广东药科大学附属第一医院 临床药学科, 广东 广州 510060

2. 广东药科大学临床药学院, 广东 广州 510006

摘 要: 灵芝是常用的名贵中药材, 药用历史悠久, 药用价值高。多糖类成分是灵芝(赤芝 *Ganoderma lucidum* 和紫芝 *G. sinense*) 中重要的生物活性成分之一, 具有免疫调节、抗肿瘤、保肝、抗氧化、降血糖、心血管系统和神经保护等作用, 具有潜在的开发应用价值。通过对近年来国内外灵芝多糖的结构特征、生物活性以及潜在作用机制的相关文献进行归纳总结, 为明确灵芝多糖的现代药用价值提供基础, 为灵芝多糖作为治疗药物和辅助性功能食品的开发提供参考和借鉴。

关键词: 赤芝; 紫芝; 多糖; 结构特征; 免疫调节; 抗肿瘤; 保肝; 抗氧化; 降血糖; 心血管系统保护; 神经保护

中图分类号: R282.71; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)17-5414-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.17.033

Advances in studies on polysaccharides from *Ganoderma* and their biological activities

XIE Yi-kun², ZHANG Jing², YU Qian^{1,2}, YAN Chun-yan^{1,2}

1. Department of Clinical Pharmacy, First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510060, China

2. School of Clinical Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China

Abstract: Lingzhi (*Ganoderma*) is commonly used rare Chinese medicinal materials with a long medicinal history and high medicinal value. Polysaccharides exist as one of important bioactive components from *Ganoderma* (*Ganoderma lucidum* and *G. sinense*), possessing various biological activities such as immunomodulation, antitumor, hepatoprotection, anti-oxidation, hypoglycemic, cardiovascular system protection and neuroprotection. Polysaccharides have potential development and application value. In this article, the recent domestic and foreign literatures on the structural characteristics, biological activities and potential action mechanisms of polysaccharides from *G. lucidum* and *G. sinense* were collected and summarized, which provides a basis for clarifying the modern medicinal value of *Ganoderma* polysaccharides, and provides a reference for in-depth development of *Ganoderma* polysaccharides as therapeutic drugs and auxiliary functional foods.

Key words: *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst.; *Ganoderma sinense* Zhao, Xu et Zhang; polysaccharide; structural characteristic; immunomodulation activity; antitumor activity; hepatoprotection activity; anti-oxidation activity; hypoglycemic effect; protection effect of cardiovascular system; neuroprotection effect

灵芝 *Ganoderma* 属于担子菌纲多孔菌科真菌, 为我国传统的名贵中药, 有着悠久的药用历史。与人参、何首乌、冬虫夏草并称为“四大仙草”。据《神农本草经》记载, 将灵芝按颜色划分为赤、黑、青、白、黄、紫芝 6 种, 均被列为上品。谓其“气味苦平、无毒。久食轻身不老, 延年神仙”。《中国药典》2020 年版规定赤芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex

Fr.) Karst. 和紫芝 *G. sinense* Zhao, Xu et Zhang 的干燥子实体为灵芝的正品^[1]。现代药理研究表明, 灵芝具有广泛的生物活性, 能够用于预防和治疗各种内科疾病。灵芝的化学成分丰富, 主要包括多糖、三萜、核苷酸、甾醇、甾体、多肽、脂肪酸和氨基酸等^[2]。灵芝多糖作为灵芝中重要的生物活性成分之一, 具有免疫调节、抗肿瘤、保肝、抗氧化、降

收稿日期: 2021-07-20

基金项目: 国家自然科学基金项目(81973454); 广东省自然科学基金项目(2021A1515011606)

作者简介: 谢溢坤(1996—), 男, 硕士研究生, 研究方向为中药多糖结构及药理活性研究。E-mail: 1048698009@qq.com

*通信作者: 严春艳, 沈阳药科大学 64 期中药学专业校友, 广东药科大学教授、副院长, 中国药学会-施维雅青年药物化学奖获得者, 广东省“千百十工程”省级层次人选, 广州市“珠江科技新星”。Tel: (020)39352052 E-mail: ycybridge@gdpu.edu.cn

余 茜, 讲师。Tel: (020)39352024 E-mail: yuxi024@163.com

血糖、心血管系统和神经保护等生物活性。

灵芝常见形态为高度木质化的子实体 (fruiting bodies), 发育后期弹射释放的种子收集后呈粉状, 称为孢子粉 (spores), 孢子萌发形成菌丝体 (mycelium), 菌丝继续发育成熟则为子实体, 这 3 种形态即为灵芝的生长周期。以灵芝的子实体、孢子粉、菌丝体和发酵液为原料, 从其中均可提取多糖。灵芝多糖的提取工艺常用热水提取法^[3], 而针对细胞壁的多糖则常采用酸提^[4]和碱提法^[5]。随着提取手段的发展, 为了获得更高提取效率,

新的提取方法逐渐出现, 如微波提取^[6]、超声提取^[7]和酶辅助提取^[8]等, 以上方法可以提高多糖得率。提取后的灵芝多糖经浓缩、分级醇沉^[9]和除蛋白等步骤, 再通过离子交换柱色谱和凝胶柱色谱等技术进行组合分离, 最终得到均一多糖, 如图 1 所示。这些工作对灵芝多糖的后续深入研究提供了有效助力。目前, 针对灵芝多糖的研究主要集中在赤芝和紫芝, 有学者将 2 种灵芝多糖进行对比研究以期得到二者结构特征及药理活性的联系与区别。

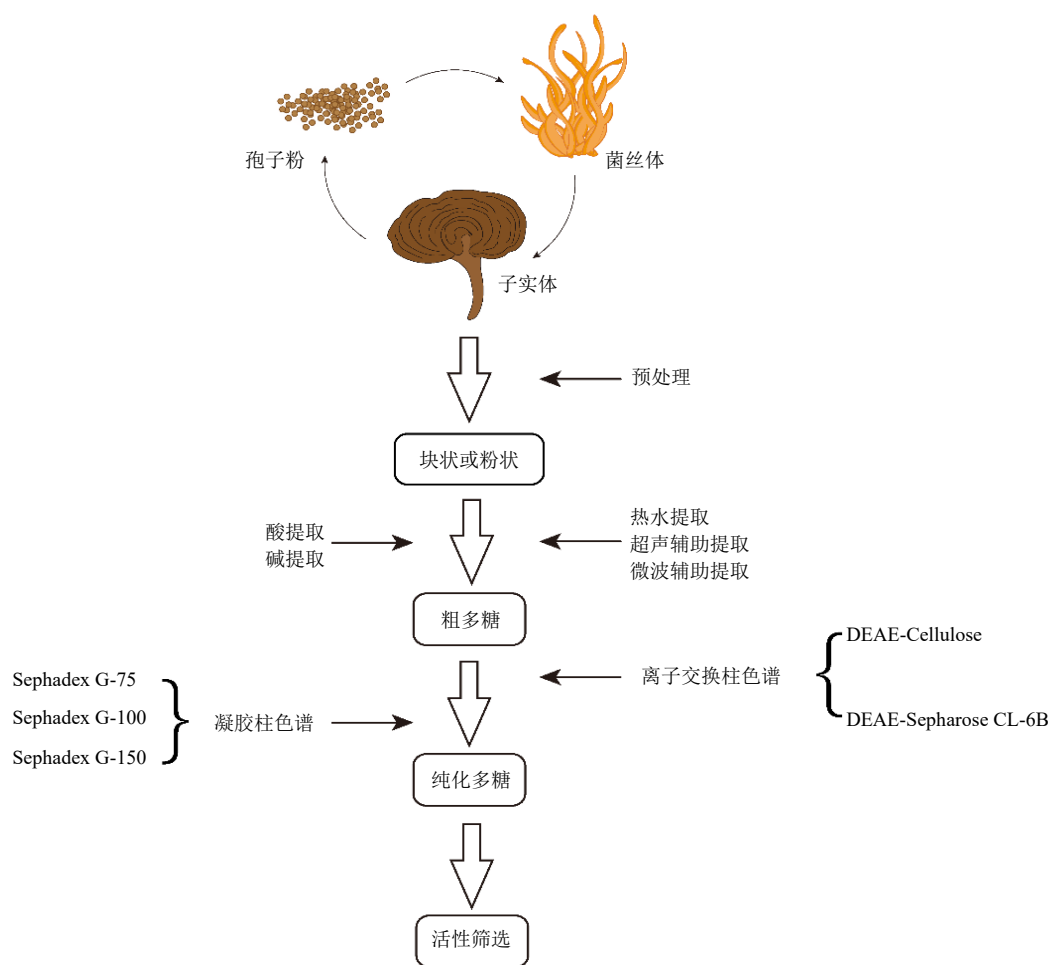


图 1 灵芝多糖的提取和纯化流程

Fig. 1 Flowchart for extraction and purification of polysaccharides from *Ganoderma*

本文通过对近年来灵芝多糖的研究进行归纳和总结, 综述灵芝多糖的提取分离、结构特征和生物活性研究进展, 以期对灵芝多糖的深入研究及开发提供一定借鉴与参考。

1 灵芝多糖的结构特征

多糖是灵芝中一类极为重要的生物活性物质。均一灵芝多糖的结构特征包括: 单糖组成的种类较

多、相对分子质量范围比较广泛。灵芝葡聚糖及杂多糖的结构 (表 1) 均有报道, 糖连接方式也相对较为复杂, 葡聚糖主要是通过 (1→3)、(1→4)、(1→6)- α/β 糖苷键连接组成; 杂多糖主要以葡萄糖 (Glc)、半乳糖 (Gal) 组成, 还含有木糖 (Xyl)、甘露糖 (Man)、阿拉伯糖 (Ara)、鼠李糖 (Rha)、岩藻糖 (Fuc)、氨基糖等, 通过 α - 或 β -糖苷键相连。均一灵芝多

表 1 灵芝中的多糖类成分

Table 1 Polysaccharides from *Ganoderma*

多糖名称	来源部位	相对分子质量	多糖类型	单糖组成	文献
赤芝 <i>G. lucidum</i>					
GL2	子实体	—	H	Glu、Gal、Man、Xyl、Fuc、Rha	10
GL3		—	H	Gal、Man、Xyl、Fuc、Rha	
GL4-1		—	G	Glc	
GL4-2		1.95×10^5	G	Glc	
LZ-C-1	子实体	7.02×10^3	H	Fuc、Gal、Glc、Man	11-12
LZ-D-1		2.80×10^4	H	Fuc、Gal、Glc	
GLPCW-II	子实体	1.20×10^4	G	Glc、Fuc、Gal	13
PL-1	子实体	8.30×10^3	H	Rha、Gal、Glc	14
PL-3		6.30×10^4	G	Glc	
PL-4		2.00×10^5	H	Man、Glc	
GLSWA-1	孢子	1.57×10^5	G	Glc	15
GP-1	子实体	1.93×10^3	H	Glc、Gal、Man、Rha、Fuc	16
GP-2		1.09×10^6	H	Glc、Gal、Man、Rha、Fuc、GlcA	
GLP20	子实体	2.42×10^6	G	Glc	17-19
GLP-2	发酵液	2.20×10^4	H	Gal、Glc、Man、Ara、Rha	20
GLP-F1-1	子实体	2.50×10^6	H	Glc、Gal	21
CW-I	子实体	—	H	Glc、Gal、Man、Xyl、Fuc、Rha	22
CW-II		—	G	Glc	
HW-I		—	H	Glc、Gal、Man、Xyl、Fuc、Rha、Ara	
HW-II		—	G	Glc	
CA-I		—	H	Glc、Gal、Man、Xyl、Fuc	
CA-II		—	G	Glc	
HA-I		—	H	Glc、Man、Xyl、Fuc	
HA-II		—	G	Glc	
LZJ-0.15	子实体	2.47×10^4	G	Glc、GlcA、Man、GlcN	23
GL-PPSQ ₂	子实体	5.00×10^4	H	Glc、Man	24
GLP1-1	子实体	—	H	Xyl、Gal、Glc、Rha	25
GLP2-2		—	H	—	
GLP-In	菌丝体	—	H	Glc、Gal、Man、Ara、Xyl	26
GLP-Ex		—	H	Glc、Gal、Ara、Xyl、Fuc	
GLP-Ex1		—	H	Glc、Gal、Man、Ara、Xyl、Fuc	
PS-G	子实体	1.50×10^4	H	Glc、Man	27
GLP-1	—	1.07×10^5	H	Glc、Gal	28
GLP-2	—	1.95×10^4	G	Glc	
GLP1-1	菌丝体	2.20×10^4	H	Glc、Man、Gal	29
GL-1	子实体	4.00×10^4	H	Glc、Xyl、Ara	30
WGLP	孢子粉	1.50×10^4	G	Glc	31
GLSB 50A-III-1	孢子粉	1.93×10^5	G	Glc	32

续表 1

多糖名称	来源部位	相对分子质量	多糖类型	单糖组成	文献
紫芝 <i>G. sinense</i>					
GSPB70-S	—	2.87×10^3	H	Glc、GlcN、Man、Gal	33
GSP-4	子实体	8.30×10^5	H	Man、Glc、Gal	34
LZ1	菌丝体	7.50×10^3	H	Rha、Fuc、Man、Glc、Gal、Ara	35
GSCW30E-20E	子实体	1.55×10^6	G	Glc	36
GSCW70E-W		2.20×10^4	H	Glc、Gal	
GSCW70E-S		2.50×10^4	H	Glc、Gal、Man	
GSCW70EU-W2		5.60×10^4	H	Glc、Gal、Man	
GSCW70EU-W4		8.00×10^3	H	Glc、Gal、Man	
GSCW70EU-S1		5.51×10^5	H	Glc、Gal、Man、Xyl	
GSCW70EU-S2		3.20×10^4	H	Glc、Gal、Man	
GSP-2	子实体	3.20×10^4	G	Glc	37
GSP-6B	子实体	1.86×10^6	G	Glc	38

H-杂多糖 G-葡聚糖 Glc-葡萄糖 Gal-半乳糖 Man-甘露糖 Xyl-木糖 Rha-鼠李糖 Fuc-岩藻糖 Ara-阿拉伯糖 GlcN-葡萄糖胺 GlcA-葡萄糖醛酸

H-heteropolysaccharide G-glucan Glc-glucose Gal-galactose Man-mannose Xyl-xylose Rha-rhamnose Fuc-fucose Ara-arabinose
GlcN-glucosamine GlcA-glucuronic acid

糖的结构特征与其生物活性密切相关。

1.1 灵芝多糖的相对分子质量

多糖相对分子质量的测定方法主要包括：高效凝胶渗透色谱法（high performance gel permeation chromatography, HPGPC）、高效凝胶过滤色谱法（high performance size exclusion chromatography, HPSEC）、高效液相色谱法（high performance liquid chromatography, HPLC）、基质辅助激光解析电离飞行时间质谱法（matrix-assisted laser analytical ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS）及一些物理方法（超滤过法、超离心法、沉降法、黏度法、光散射法等）。目前，从赤芝中分离得到均一多糖相对分子质量分布范围为 $1.93 \times 10^3 \sim 2.50 \times 10^6$ ；从紫芝中分离得到均一多糖相对分子质量分布范围为 $2.87 \times 10^3 \sim 1.86 \times 10^6$ 。从赤芝子实体中分离得到一个葡聚糖 GL4-2，采用光散射法测定其相对分子质量为 1.95×10^5 ^[10]。从赤芝子实体中分离得到 1 个水溶性的糖肽 GLPCW-II，通过 HPLC 法测定其相对分子质量为 1.20×10^4 ^[13]。2 个杂多糖（PL-1、PL-4）和 1 个葡聚糖（PL-3）均从赤芝的子实体中分离得到；采用 HPSEC 方法测定多糖 PL-1、PL-3 和 LP-4 的相对分子质量分别为 8.30×10^3 、 6.30×10^4 和 2.00×10^5 ^[14]。1 个新颖均一杂多糖（GSPB70-S）从紫芝中分离得到，采用

HPGPC 法测定其相对分子质量为 2.87×10^3 ^[33]。

1.2 灵芝多糖的单糖组成

单糖组成分析通常先通过酸水解的方法将多糖水解成单糖，以标准单糖为对照，水解产物通过衍生化后采用气相色谱（gas chromatography, GC）或 HPLC 的方法进行定性、定量分析。灵芝多糖的单糖组成种类丰富，但主要由 Glc 和 Gal 组成，此外还含有 Xyl、Man、Ara、Rha、Fuc）葡萄糖醛酸（GlcA）、葡萄糖胺（GlcN）等。1 个中性多糖（GP-1）和 1 个酸性多糖（GP-2）从赤芝子实体中分离得到，采用 PMP 柱前衍生-HPLC 法分析表明 GP-1 和 GP-2 主要由 Glc 和 Gal 组成，还含有少量的 Man、Rha、Fuc。在此基础上 GP-2 还含有少量的 GlcA^[16]。从赤芝子实体中分离得到多糖（LZJ-0.15），采用 PMP 柱前衍生-HPLC 法对其单糖组成进行分析，结果表明 LZJ-0.15 的单糖组成主要为 Glc，其摩尔比为 92.3%，另外含有少量的 GlcA、Man 和 GlcN^[23]。从紫芝中分离得到均一杂多糖（GSPB70-S），采用阴离子交换色谱-积分脉冲安培检测法（high-performance anion-exchange chromatography with integral pulse amperometric detection, HPAEC-IPAD）分析 GSPB70-S 的单糖组成，结果表明 GSPB70-S 由 Glc、GlcN、Man 和 Gal 组成，分子摩尔比为 12.90：3.70：2.26：1.00^[33]。从紫芝菌丝

体中得到的均一多糖 (LZ1), 其水解产物经 GC 分析, 结果表明 LZ1 由 Rha、Fuc、Man、Glc、Gal 和 Ara 组成, 分子物质的量比为 0.94 : 0.50 : 1.68 : 26.91 : 4.80 : 17.12^[35]。

1.3 灵芝多糖的化学结构

一般来说, 多糖的化学结构解析通过甲基化、高碘酸盐氧化、Smith 降解及 1D/2D 核磁共振谱 (nuclear magnetic resonance, NMR) 分析。灵芝多糖由均多糖和杂多糖 2 大类组成, 均多糖以葡聚糖为主, 杂多糖的结构则比较复杂。杂多糖 (LZ-C-1 和 LZ-D-1) 从赤芝子实体中分离获得。LZ-C-1 主链由 $\rightarrow 6$)- α -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 、 $\rightarrow 2,6$)- α -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 、 $\rightarrow 4,6$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 和 $\rightarrow 3$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基组成, 支链则是由末端残基 β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 和 α -L-Fucp-(1 $\rightarrow$ 组成, 分别连接于 $\rightarrow 4,6$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 和 $\rightarrow 2,6$)- α -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 残基上。LZ-D-1 主链由 $\rightarrow 6$)- α -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 和 $\rightarrow 2,6$)- α -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 残基组成, 支链则是由末端残基 α -L-Fucp-(1 $\rightarrow$ 组成, 连接于 $\rightarrow 6$)- α -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 残基的 O-2 位^[11-12]。水溶性的糖肽 GLPCW-II 从赤芝子实体中分离得到, 含有 8% 蛋白质。由 Glc、Fuc 和 Gal 组成的杂多糖, 主链由 $\rightarrow 6$)- α -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 和 $\rightarrow 3$)- α -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基组成, 支链则是由末端残基 α -L-Fucp-(1 $\rightarrow$ 组成, 连接于 $\rightarrow 6$)- α -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 残基的 O-2 位^[13]。从赤芝的孢子粉中分离得到 1 个水溶性葡聚糖 (GLSWA-I)。GLSWA-I 的主链是由 $\rightarrow 3$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 、 $\rightarrow 4$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 和 $\rightarrow 6$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基组成, 1 条支链由末端残基 β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 组成, 连接于 $\rightarrow 3$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 和 $\rightarrow 4$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基的 O-6 位和 $\rightarrow 6$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基的 O-4 位。另一条支链由末端残基 β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 组成, 连接于支链 $\rightarrow 6$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基的 O-4 位^[15]。均一多糖 (GLP20) 从赤芝的子实体中分离得到^[17-19]。GLP20 是由 $\rightarrow 3$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 连接为主链。 $\rightarrow 6$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 连接为支链的葡聚糖, 其主链与支链的比例为 1 : 3。富含半乳糖的杂多糖 (GLP-2) 从赤芝的液体发酵液中分离得到^[20]。GLP-2 是由 $\rightarrow 4$)- α -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 连接为主链, $\rightarrow 6$)- α -D-Manp-(1 $\rightarrow$ 、 $\rightarrow 4$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 、 α -L-Arap-(1 $\rightarrow$ 和 α -L-Rhap-(1 $\rightarrow$ 为支链, 连接于 $\rightarrow 4$)- α -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 残基的 O-6 位。从赤芝子实体中获得的多糖肽 (GL-PPSQ2) 多糖含量达 87.17%^[24]。GL-PPSQ2 的主链由 $\rightarrow 3$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基构成, 每四个 $\rightarrow 3$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 在 O-6 位连接一个长支

链, 该支链由 α -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 、 $\rightarrow 4,6$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 、 $\rightarrow 4$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 和 $\rightarrow 6$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 依次相连接构成。一个新颖的葡聚糖 (GLSB50A-III-1) 从赤芝的子实体中分离得到^[31]。GLSB50A-III-1 主链是由 $\rightarrow 3$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 、 $\rightarrow 4$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 和 $\rightarrow 6$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基组成。支链则是由末端残基 β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 组成, 连接于 $\rightarrow 3$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 和 $\rightarrow 4$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基的 O-6 位。葡聚糖 (WGLP) 从赤芝子实体中分离得到^[32]。WGLP 的主链是由 $\rightarrow 3$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基组成, 支链则是由残基 $\rightarrow 6$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 组成, 连接于主链末端 $\rightarrow 3$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基的 O-6 位。赤芝中分离得到均一多糖可能的重复单元结构见图 2。

新颖的均一杂多糖 (GSPB70-S) 从紫芝中分离得到^[33]。GSPB70-S 的主链由 $\rightarrow 3$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 、 $\rightarrow 4$)- α -D-Manp-(1 $\rightarrow$ 和 $\rightarrow 4$)- α -D-GlcpNAc-(1 $\rightarrow$ 残基组成。支链由 β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 、 α -D-GlcpNAc-(1 $\rightarrow$ 和 $\rightarrow 4$)- α -D-Galp-(1 $\rightarrow$ 残基组成。水溶性均一多糖 (GSCW30E-20E) 从紫芝的子实体中分离获得^[36]。GSCW30E-20E 是以 $\rightarrow 3$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 连接为主链, 每 3 个 $\rightarrow 3$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基通过 β -(1,6)-糖苷键连有 1 个 β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基为支链的葡聚糖。葡聚糖 (GSP-2) 从紫芝的子实体中分离得到^[37]。GSP-2 的主链是由 $\rightarrow 4$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 和 $\rightarrow 6$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基组成, 支链由末端残基 β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 组成, 连接于 $\rightarrow 6$)- β -D-Glcp-(1 $\rightarrow$ 残基的 O-3 位。紫芝中分离得到均一多糖可能的重复单元结构见图 3。

2 灵芝多糖的生物活性及其潜在作用机制

2.1 免疫调节与抗肿瘤

灵芝多糖具有双向调节免疫的作用^[38-40], 能够直接或间接激活免疫细胞增殖分化, 上调各种生长因子、细胞因子以及抗体的表达, 强化各类免疫细胞间密切的相互作用, 提高自身免疫 (图 4), 相关分子机制如图 5 所示。另一方面, 灵芝多糖能够抑制过度激活的免疫系统造成的自身免疫性损伤, 提供有序的免疫内环境, 维持免疫稳态。

Liu 等^[41]报道, 在排除多糖本身含有的内毒素情况下, 50 μ g/mL 紫芝多糖 (polysaccharides from *G. sinense*, GSP) 显著上调外周血单核细胞 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 的表达并激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路, 触发单核细胞的免疫应答。Liu 等^[42]报道给小鼠 sc 赤芝多糖 (polysaccharides

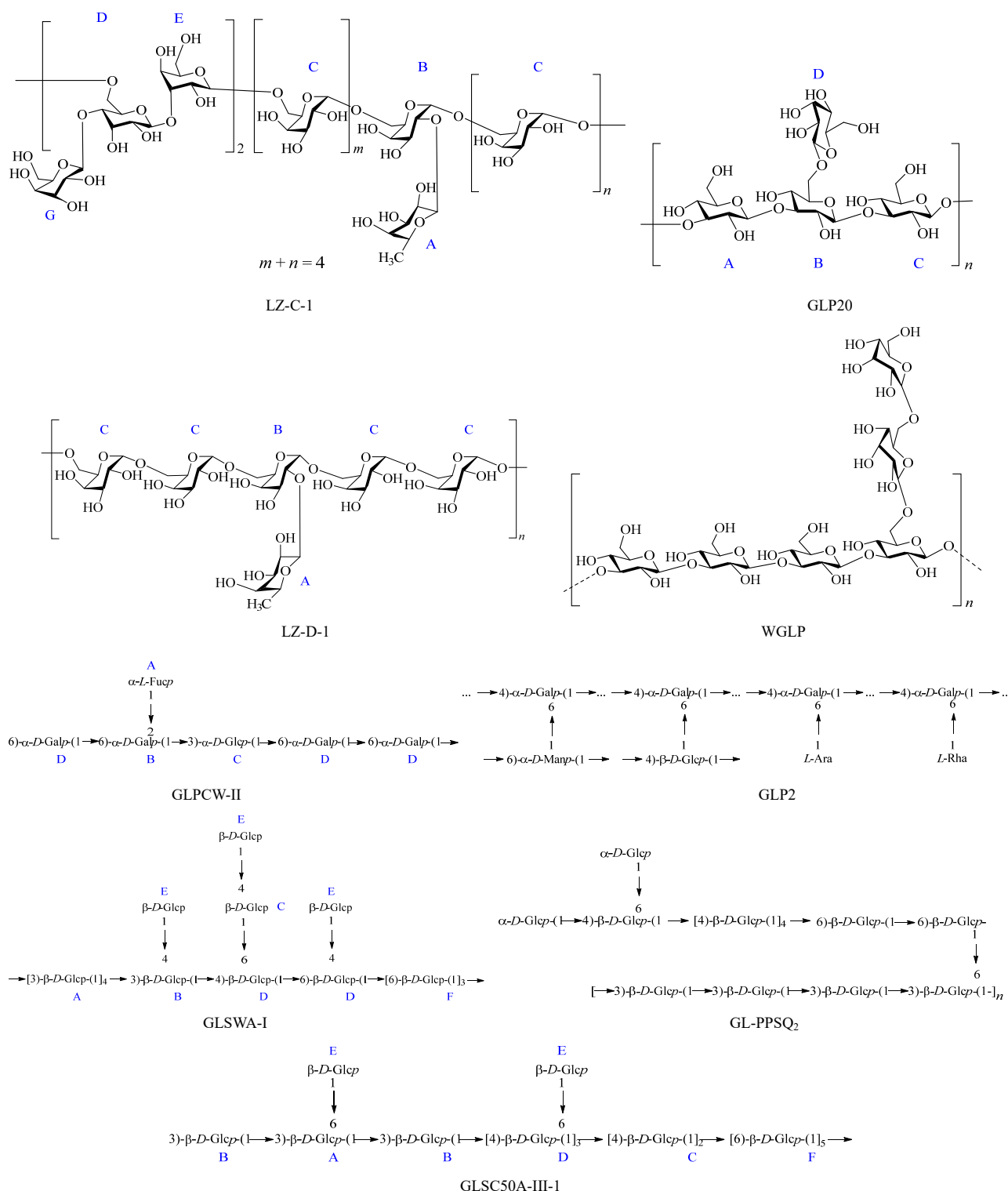


图 2 赤芝多糖的重复单元结构

Fig. 2 Repeating unit structures of polysaccharides from *G. lucidum*

from *G. lucidum*, GLP) 1 mg/mL 第 21、28 和 35 天, 免疫系统出现高效价的免疫球蛋白 G (immunoglobulin G) 抗体、强增殖的脾脏免疫细胞及细胞因子分泌能力、显著活化的效应 T 细胞等免

疫强化现象。巨噬细胞是机体固有免疫防御的重要成员, 其主要功能是吞噬、降解衰老细胞及其碎片和外来病原体, 协调炎症反应过程^[43]。Han 等^[34]发现从紫芝中提取的多糖 (GSP-4) 可显著促进免

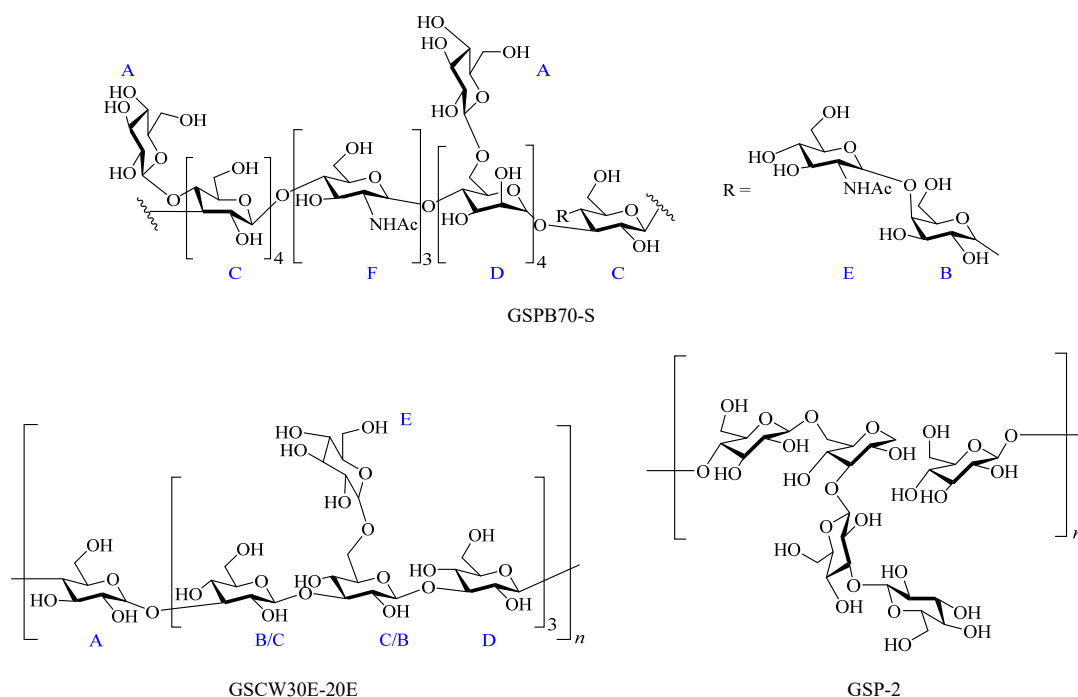


图 3 紫芝多糖的重复单元结构

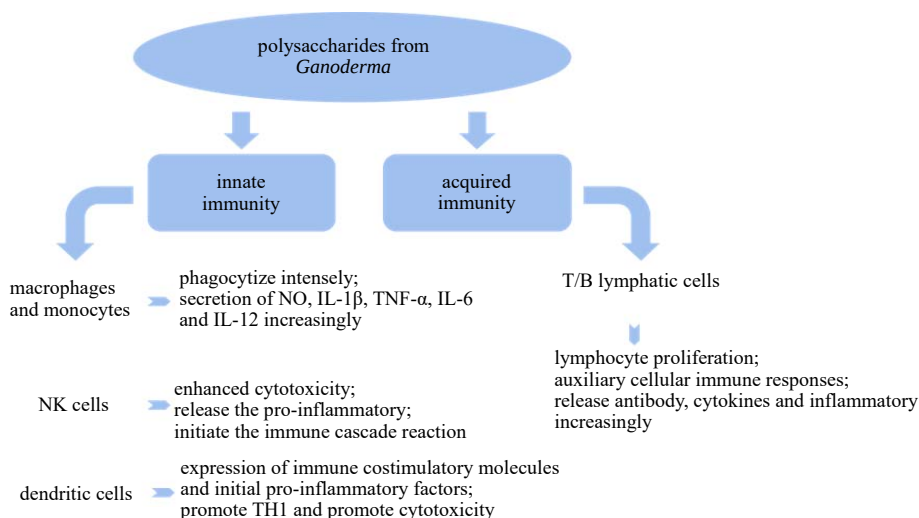
Fig. 3 Repeating unit structures of the polysaccharides from *G. sinense*

图 4 灵芝多糖的免疫调节活性

Fig. 4 Summary immunomodulatory activity of polysaccharides from *Ganoderma*

疫调节生物标志物的产生, 并促进巨噬细胞活动。Wei 等^[44]报道, 与未经 GLP 预处理的巨噬细胞相比, GLP 处理组巨噬细胞表面标志物表达增加, 结合和吞噬能力增强。灵芝多糖还能增强自然杀伤细胞 (natural killer cells, NK) 的活性^[45-46]。Yang 等^[47]研究表明 GLP 作用于 NK-92 细胞后, 自然杀伤组 2 成员 D (natural killer group 2 member D, NKG2D) 的表达明显上调, 与对照组相比有显著性差异 ($P < 0.05$), 说明 GLP 可能通过促进 NK 细胞 NKG2D 受

体的表达, 激活下游的 DNAX 相关蛋白 10 (DNAX-associated protein 10, DAP10) / 磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) / 细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 通路, 介导其细胞毒作用。Xiao 等^[48]发现 NK 细胞与 400 $\mu\text{g/mL}$ 灵芝 β -葡聚糖结合后启动免疫级联反应, 刺激活化各类免疫细胞, 增强机体免疫功能。

Cao 等^[49]研究结果表明剂量为 0.8、3.2 和 12.8 $\mu\text{g/mL}$ 的 GLP 能够上调小鼠树突状细胞 (dendritic

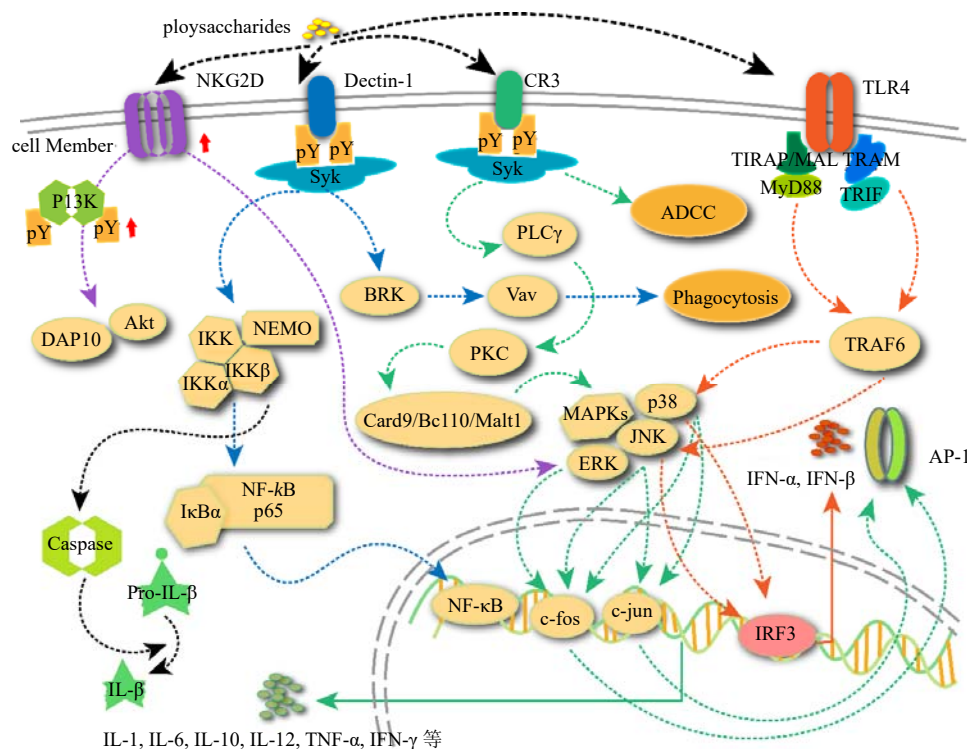


图 5 灵芝多糖免疫调节活性的分子机制

Fig. 5 Molecular mechanisms for immunomodulatory activity of polysaccharides from *Ganoderma*

cells, DCs) 表面主要组织相容性复合体 (murine MHC Class II) I-A/I-E 和 CD11c (又称补体受体 4, complement receptor 4, CR4) 分子的共表达, 促进白细胞介素-12 (interleukin-12, IL-12) p40 的 mRNA 表达和蛋白分泌; 此外, GLP 对 DCs 诱导的单向混合淋巴系 (mixed lymphocyte culture, MLC) 发育有促增殖作用, 提示 GLP 对成熟 DCs 诱导的天然免疫应答有调节作用。Lin 等^[50-51]研究赤芝多糖(1→6)-β-D-葡聚糖部分 (PS-G) 对人 DCs 的影响, 结果显示 10 mg/mL 的 PS-G 能增强树突状细胞表面 CD80、CD86、CD83、CD40、CD54 和人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen DR, HLA-DR) 的表达, 增加 IL-12 p70、IL-12 p40 和 IL-10 等细胞因子的表达。

人 T 细胞与非 T 细胞体外共培养时, 会发生淋巴细胞增殖, 称为自体混合淋巴细胞反应 (autologous mixed lymphocyte reaction, AMLR)。Lei 等^[52]研究发现, GLP 能够促进小鼠被环孢素抑制的脾细胞自发增殖, 同时, 100~800 μg/mL 的灵芝多糖能促进脾细胞发生 AMLR, 作用与胸腺肽相似; 另一方面, 研究结果显示 GLP (50~800 μg/mL) 能促进同种异型抗原刺激的小鼠混合淋巴细胞反应 (mixed lymphocyte reaction, MLR), 并能逆转小剂

量环孢素 (0.01 μg/mL) 对 MLR 的抑制作用, 使其接近正常水平。灵芝多糖还可促进混合的 Th1/Th2/Tregs 等辅助细胞性免疫反应。Xiang 等^[53]报道, 灵芝多糖能促进 T 淋巴细胞增殖, 并在质量浓度为 160 μg/mL 时增加 IL-12 和 γ 干扰素 (interferon-γ, IFN-γ) 的分泌, 促进 Th1 的转化和成熟进程。Li 等^[54]发现荷瘤小鼠注射 GLP 4 周后, 瘤内 Tregs 比值降低, 而瘤中 CD4⁺T 细胞总数的百分比稳定, 提示 GLP 影响 T 细胞向 Tregs 极化, 干预肝癌进展。

肿瘤免疫逃逸是指恶性肿瘤细胞通过各种机制避开免疫系统的识别和攻击而生长和转移的现象。肿瘤周围聚集有免疫细胞和免疫抑制细胞, 免疫抑制细胞分泌免疫抑制因子介导肿瘤细胞逃避机体免疫系统的监视^[55-56]。研究表明, 灵芝多糖可能是通过介导机体自身免疫发挥抗肿瘤活性。

Li 等^[57]将 GLP 和 GSP 分别与乳腺癌 4T1 细胞单独作用, 发现二者对 4T1 细胞没有杀伤能力, 而当二者培养的 RAW264.7 细胞的上清液处理 4T1 细胞时, 肿瘤细胞活力明显下降 ($P < 0.05$); 经多糖处理 6 h 后, 肿瘤细胞迁移率显著降低 ($P < 0.001$), 提示多糖对 4T1 细胞的转移有抑制作用。Wang 等^[58]

研究表明,质量分数为 200 mg/kg 的 GLP 对胶质瘤的大小和中位生存期无显著的剂量依赖性;此外,对细胞毒细胞(cytotoxic T-lymphocytes, CTLs)、NK 细胞和 DCs 等免疫细胞进行测定,发现 GLP 能够促进 CTLs 浸润肿瘤组织,增强 NK 细胞的杀伤能力,加速 DCs 的成熟,提示 GLP 的抑瘤作用不依赖于多糖含量,可能是通过抑制肿瘤微环境所创造的免疫抑制环境,使肿瘤细胞的生长受限最后萎缩凋亡。GLP 在募集肿瘤浸润效应 T 细胞的过程中,可能对免疫抑制细胞产生相同的趋化作用,使得肿瘤逃逸免疫系统的识别与清除。

程序性死亡配体 1(programmed death ligand-1, PD-L1)是 PD-1(programmed death-1)的配体,两者结合能启动免疫抑制信号,抑制免疫细胞活性,减少免疫因子的分泌,甚至耗竭免疫细胞。正常生理条件下,该反馈应答有助于构建良好的免疫稳态环境。肿瘤细胞表面 PD-L1 异常高表达,这是肿瘤顺利逃避免疫清除的重要原因之一。He 等^[59]研究发现,质量浓度为 1~5 mg/mL 的 GLP 抑制信号传导与转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT3)磷酸化,下调 PD-L1 的表达。此外,免疫检查点阻断治疗模型中,GLP 增强了 PD-L1 抗体的效力,缓解肿瘤带来的体质量下降、脾脏萎缩等并发症。

灵芝多糖对调控细胞生命周期过程中的关键蛋白和基因等有显著影响,因而能够介导肿瘤细胞的凋亡。Bai 等^[60]发现 GLP 通过上调 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、磷酸化细胞外调节蛋白激酶(phospho-extracellular regulated protein kinases, P-ERK)和裂解 Caspase-3 的表达,下调 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、磷酸丝氨酸/苏氨酸激酶 1(phosphoserine/threonine kinase 1, p-Akt1)和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达,实现对结肠瘤细胞的凋亡。同样地,宫颈癌 U14 荷瘤小鼠喂食灵芝多糖后,体内肿瘤组织氧化应激得到改善,Bcl-2 和 COX-2 的含量显著降低^[61]。

综上,灵芝活性多糖在免疫应答过程中起着重要的调节作用,包括但不限于通过淋巴细胞和髓样细胞等免疫细胞激发对肿瘤、病毒、细菌和真菌病原体的免疫防御。作为一种有效的辅助治疗手段,天然多糖与免疫效应细胞上多个受体的相互作用还需要深入研究多糖识别的分子机制,以进一步了解

天然多糖是如何与免疫效应细胞上的多个受体相互作用的。

2.2 保肝

肝脏损伤是医学界公认的不能完全治愈的流行性疾病之一,灵芝多糖在保护肝脏方面有良好的功效^[62-64]。

Hong 等^[65]在高脂饮食致肝脏非酒精性脂肪变性小鼠模型中发现 GLP 能够增加多种抗氧化酶的活性;此外,剂量为 400 mg/kg 的 GLP 通过改善 NF-E2 相关因子 2(NF-E2-related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)信号通路,降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的表达水平,从而起到对抗肝脏脂肪变性、氧化应激和炎症反应的作用。Chen 等^[66]用 CCl₄ 诱导的肝损伤小鼠模型,发现剂量为 100 mg/kg 的 GLP 能够显著抑制血清丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)活性及肝组织的一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)和细胞色素 P4502E1(cytochrome P4502E1, CYP2E1)表达,减轻肝损伤水平,改善肝功能。

Gao 等^[67]和 Liu 等^[68-69]研究发现,经 GLP 通过调节核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路引起下游信号分子的改变,如核因子 κ B 抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B α)表达的明显增加和 p-p65 相应地降低,最终上调肝保护因子表达水平和下调致肝损伤因子表达水平。Zhong 等^[70]发现,GLP 通过法尼醇 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)-蛋白酪氨酸磷酸酶 2(src homology-2 domain-containing phosphatase, SHP2)/成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)途径,降低胆固醇调节元件结合蛋白 1(sterol regulatory element binding protein 1c, SREBP1c)、凋亡相关因子 FAS 和乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)的表达,降低油酸和棕榈酸诱导的 HepG2 细胞和原代肝细胞的脂滴积聚和三酰甘油(triacylglycerol, TG)含量,达到抑制脂肪合成的作用。

由此可见,灵芝多糖可通过抗自由基脂质过氧化、减轻肝脏损伤炎症反应、提高肝脏抗氧化能力等途径来发挥保护肝脏的作用。

2.3 降血糖

糖尿病是一组因胰岛素绝对或相对分泌不足以

及靶组织细胞对胰岛素敏感性降低引起蛋白质、脂肪和电解质等一系列代谢紊乱综合征,高血糖为其标志性的特征^[71]。现代药理研究表明,灵芝多糖在调节血糖水平和抗糖尿病机制中存在众多靶点且效果显著的特点^[72-74]。

Zhu 等^[75]指出,大鼠的给药剂量为 200 或 400 mg/kg 灵芝多糖能上调胰腺十二指肠同源盒 1 (pancreatic-duodenal homeobox 1, PDx-1)、Bcl-2 mRNA 的表达,下调 Bax、诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和 Caspase-3 的表达,从而抑制 β 细胞的凋亡,促进 β 细胞的再生,实现保护胰腺组织的作用。Xiao 等^[76]通过实验发现,给予 2 型糖尿病 (diabetes mellitus type 2, T2DM) 大鼠灵芝多糖 (F31) 1 周后, F31 (50 mg/kg) 组和二甲双胍组空腹血糖 (fasting serum glucose, FSG) 明显低于模型组 ($P < 0.05$ 、 0.01)。2 组空腹血糖下降持续 6 周。给药 3 周时, F31 (25 mg/kg) 组的 FSG 较模型组显著降低 ($P < 0.05$)。

目前研究表明,灵芝多糖可能通过影响肠道菌群的组成和功能来调节血糖水平、改善肠道屏障功能,发挥治疗糖尿病的作用。Chen 等^[77]发现经 GLP 处理后, T2DM 小鼠肠道益生菌群丰度提高,降低了有害菌群丰度,恢复肠道菌群紊乱的氨基酸代谢、碳水化合物代谢、炎性物质代谢和核酸代谢。Xu 等^[78]报道, GLP 可以改变肠道微生物的组成,减轻发生胰岛素抵抗的慢性炎症。

综上,灵芝多糖通过改善胰岛 β 细胞功能提高胰岛素作用、增强葡萄糖代谢和减轻胰岛素抵抗等作用,在降血糖和控制糖尿病方面有着独特的优势。

2.4 改善心血管系统作用

心血管疾病是心脏和血管的疾病,包括冠心病、脑血管病、风湿性心脏病和其他疾病,是世界各地致病和死亡的最主要原因之一。已有多项研究表明,灵芝对心血管疾病某些代谢标志物有影响^[79]。研究发现,灵芝多糖可预防多种疾病模型的心脏损伤^[80-82]。

动脉粥样硬化会导致局部血栓形成,导致受影响动脉的部分或全部闭塞。血管平滑肌的炎症反应是动脉粥样硬化发生发展的重要因素之一。IL-1 家族细胞因子参与调节炎症。Liang 等^[83]研究发现, GLP 可降低脂多糖诱导的人血管平滑肌细胞和小鼠胸主动脉中 IL-1 β 的表达,提示灵芝多糖具有抗炎作用,可用于预防血管疾病和抑制炎症反应。

T2DM 伴随的高血糖能够诱导糖基化终末产物

(advanced glycation end-products, AGE) 的形成,引起氧化应激和慢性炎症,继而诱发动脉粥样硬化的发生。另一方面,脂蛋白相关磷脂酶 (lipoprotein associated phospholipase, LP-PLA2) 具有促炎作用,对动脉粥样硬化斑块不稳定。Wihastuti 等^[84]给 Wistar 大鼠 sc 3 个不同剂量 (50、150、300 mg/kg) 的灵芝多糖。结果显示,与空白组相比, GLP 对血管新生数量和脂质含量均有显著影响,提示灵芝多糖能够稳定动脉粥样硬化斑块,预防动脉炎症反应。Zhu 等^[85]通过研究发现,灵芝多糖能增加主动脉 PI3K、磷酸化 Akt (phospho-Akt, p-Akt)、内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 和 NO 的水平,改善内皮依赖性主动脉舒张功能,提示该作用可能与激活 PI3K/Akt/eNOS 通路有关。Li 等^[86]研究表明,灵芝多糖在体内对阿霉素所致的心脏损伤有保护作用,表现为抑制线粒体凋亡信号转导通路、维持心肌线粒体的结构和功能、减少心肌细胞的凋亡。转录因子 Nrf2 是调节 HO-1 等抗氧化基因转录的重要转录因子之一, Nrf2 诱导小鼠双微体 2 (murine double minute 2, MDM2) 表达的增加有助于维持线粒体膜电位稳定,抑制线粒体凋亡,保护细胞。Xu 等^[87]研究报道, GLP 可以逆转阿霉素引起的 NRF2 表达的下降,促进 NRF2 的稳定存在,提示灵芝多糖可以作为治疗阿霉素心脏毒性的潜在药物。

以上研究表明,灵芝多糖通过抑制血管损伤性炎症反应、增强血管舒张与收缩功能、维持心肌线粒体结构和功能、改善机体糖脂代谢等作用,一定程度地保护心脏,保持心脏的基本结构和功能,达到预防甚至治疗心血管疾病的作用。

2.5 神经保护

神经系统疾病是由对中枢和外周神经系统产生负面影响的特殊病理过程引起的。众所周知,灵芝多糖对中枢神经系统的调节至少部分是通过其免疫调节活性来实现的^[88]。Zhou 等^[89]报道,大鼠侧脑室注射灵芝孢子粉 (2.0、4.0、8.0 g/kg) 均保护海马免受氧化损伤。多项研究表明,灵芝多糖具有广泛的脑损伤保护作用,如改善阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、治疗癫痫以及对卒中损伤的神经细胞保护作用^[90-91]。

Ren 等^[92]通过体内外实验发现,经灵芝提取物处理后,经典的 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 小鼠模型的运动能力得到改善,同时黑质

致密部中酪氨酸羟化酶的表达增加。在细胞实验中,灵芝提取物可以保护神经母细胞瘤对抗 1-甲基-4-苯基吡啶(MPP⁺, 1 mmol/L)的损伤作用,在孵育 24 h 时降幅最大。

Huang 等^[93]报道,经 GLP 治疗后小鼠海马区 5-乙炔基-2-脱氧尿苷/神经元特异性核蛋白(5-ethynyl-2-deoxyuridine/neuron specific nuclear protein, BrdU/NeuN)双阳性细胞数与赋形剂组小鼠相比明显增加,提示 GLP 对神经细胞有保护作用;还发现 GLP 治疗的 APP/PS1 小鼠与赋形剂治疗的小鼠相比, β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)面积显著减少,表明 GLP 减少了淀粉样蛋白沉积。Cai 等^[94]通过实验发现,GLP 能够下调脂多糖或 A β 诱导的促炎细胞因子,促进抗炎细胞因子的表达,减轻炎症相关生理活动。小胶质细胞行为反应的调节与单核细胞趋化蛋白-1(macrophage chemoattractant protein-1, MCP-1)和 C1q 基因的表达有关,而 MCP-1 在许多神经退行性疾病中均有过表达,揭示 GLP 对内毒素和 A β 诱导的神经炎症的调节作用,并提示 GLP 的神经保护功能可能是通过调节小胶质细胞的炎症反应和行为反应来实现的。Sun 等^[95]通过实验发现灵芝多糖能显著抑制 H₂O₂ 诱导的神经细胞凋亡,提示灵芝多糖可抑制氧化应激诱导的神经细胞凋亡。

目前,大量实验研究表明,灵芝多糖确有明显的神经保护作用,对脑血管病、AD、帕金森病、癫痫等神经退行性疾病具有良好的临床应用前景,可以作为一种潜在的治疗剂来提高神经元存活能力。

2.6 抗氧化

氧化应激是机体内环境超氧阴离子、过氧化氢以及羟自由基等活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平增加所致^[96]。目前,已知多种疾病的发生、发展过程都与氧化应激密切相关^[97]。灵芝多糖对不同动物模型的抗氧化和清除自由基作用可能与其免疫调节、抗肿瘤、降血压、降血糖、脑保护、肝脏保护、心血管保护、肾脏保护和延缓衰老等药理机制有关^[98]。

1 项与安慰剂对照的随机双盲交叉试验表明^[99],服用 GLP 显著提高了健康研究参与者的总抗氧化能力、抗氧化酶活性,并改善了肝脏状况。Zhong 等^[100]通过建立小鼠体内肾缺血再灌注损伤模型和体外缺氧/复氧模型发现,与假手术组相比,肾缺血再灌注后总抗氧化能力、抗氧化酶活性均显著升高。

然而,在缺血和再灌注前给予灵芝多糖肽可改善肾功能,表现为降低血尿素氮和肌酐水平,形态学损害明显减轻。另外,Zhong 等^[100]考察灵芝多糖肽对氧化应激影响,与假手术组相比,模型组髓过氧化物酶、丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平显著升高,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性显著降低,而灵芝多糖肽则逆转了模型组的变化($P<0.01$),显著抑制肾缺血再灌注氧化损伤。

Hu 等^[101]建立脂多糖诱导的炎症巨噬细胞模型和肠样 Caco-2 细胞/巨噬细胞共培养炎症模型发现,质量浓度为 160 $\mu\text{g/mL}$ 灵芝多糖显著降低($P<0.01$)脂多糖诱导的促炎细胞因子、ROS 水平,抑制 COX-2 的表达($P<0.01$)。Zheng 等^[102]通过体外细胞研究表明,GLP 对 H₂O₂ 诱导的 MRC-5 细胞氧化应激有积极的保护作用,并能显著降低细胞内 ROS 水平,显著提高细胞存活率。

剧烈的体育锻炼往往与各种组织中自由基和 ROS 的产生增加有关,这可能会弱化机体抗氧化防御系统的能力^[103]。Zhao 等^[104]报道 GLP 各剂量组(50、100、200 mg/kg)能够增强力竭运动诱导的小鼠骨骼肌中抗氧化酶活性,降低 MDA 含量。Luo 等^[105]则研究了 GLP 对运动性小鼠肝脏氧化应激的抑制作用,发现 GLP 增强了肝脏超氧化物歧化酶等内源性抗氧化剂消除 ROS 的能力,减轻肝脏损伤,为灵芝多糖增强机体抗氧化防御系统对抗运动诱导的氧化应激提供了有力证据。

2.7 其他活性

葛凡等^[106]研究指出,GLP 用作皮下注射制剂能够对去卵巢骨质疏松大鼠模型的骨量有一定程度的保护作用。另有证据表明,灵芝子实体水提物对骨折愈合有较好的促进作用,与其调节钙稳态磷水平和碱性磷酸酶含量有关,有助于增加软骨连接^[107]。

放疗和化疗是现代医学常用的抗癌治疗方法,然而二者对正常细胞强烈的无差别性损伤会引发严重的不良反应^[108]。广谱抗癌药物环磷酰胺的主要毒性是骨髓抑制^[109]。Zhu 等^[110]报道 ip GLP 1 次/d,能促进环磷酰胺诱导骨髓抑制小鼠骨髓生成,但 GLP 不能直接刺激造血祖细胞增殖和抑制骨髓细胞凋亡。研究表明,灵芝多糖与小鼠骨髓基质细胞结合可促进各类血细胞集落单位和造血生长因子的

产生。提示灵芝多糖可作为一种可能的替代治疗策略,通过增强骨髓生成来减轻化疗所致的骨髓抑制,有望在进一步研究中开发成为临床治疗中的补充和替代治疗药物^[111]。

衰老是机体全体细胞代谢逐渐减弱的表现,是各种慢性疾病的危险因素之一。Pan 等^[112]研究发现,灵芝多糖能够改善随着年龄增长而衰退的免疫系统,同时对抗过度的氧化应激反应、减弱 ROS 对各类组织细胞完整性的破坏。基于以上作用,灵芝多糖还有其他促进健康的特性,如改善皮肤状态^[113]等,使得灵芝多糖在延缓衰老方面有独特的生物活性。

3 结语与展望

灵芝是中国传统的名贵药食同源真菌,有着悠久的药用历史,被用来预防和治疗各种疾病。随着现代药学和药学相关学科理论与技术的发展,越来越多传统中药材的药理活性被逐渐发掘出来并运用在临床实践中。灵芝多糖是灵芝中重要的生物活性成分,在免疫调节与抗肿瘤、肝脏保护、降血糖和抗糖尿病、神经保护、心血管保护以及抗氧化应激方面有着独特的药理活性,成为热门研究热点,具有十分广阔的开发前景。由于灵芝多糖结构复杂,在高级结构的分析上还存在很大的挑战,其药理活性和构效关系也有待阐明,药动学等研究仍存在瓶颈,许多目标靶点的分子机制仍然需要深入探讨。因此,进一步深入研究灵芝多糖的结构特征、药理活性及其构效关系,将为灵芝多糖的开发利用提供理论及实践依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 195.
- [2] Zeng P J, Guo Z H, Zeng X, et al. Chemical, biochemical, preclinical and clinical studies of *Ganoderma lucidum* polysaccharide as an approved drug for treating myopathy and other diseases in China [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(7): 3278-3297.
- [3] Kang Q Z, Chen S S, Li S F, et al. Comparison on characterization and antioxidant activity of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* by ultrasound and conventional extraction [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 124: 1137-1144.
- [4] Gutöhrlein F, Drusch S, Schalow S. Extraction of low methoxylated pectin from pea hulls via RSM [J]. *Food Hydrocoll*, 2020, 102: 105609.
- [5] 张锦锦, 陈菲菲, 严展鹏, 等. 灵芝 β -葡聚糖的碱提取及其抗肿瘤免疫调节研究 [J]. *药学报*, 2020, 55(3): 512-521.
- [6] Smiderle F R, Morales D, Gil-Ramírez A, et al. Evaluation of microwave-assisted and pressurized liquid extractions to obtain β -D-glucans from mushrooms [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 156: 165-174.
- [7] Chen T Q, Kan Y J, Yang C, et al. Bioactivities and molecular characterizations of the polysaccharide(s) from ultrasonic-circulating extracts of Lingzhi or reishi medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum* (Agaricomycetes) [J]. *Int J Med Mushrooms*, 2020, 22(5): 455-466.
- [8] Park J J, Lee W Y. Anti-glycation effect of *Ecklonia cava* polysaccharides extracted by combined ultrasound and enzyme-assisted extraction [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 180: 684-691.
- [9] Wu Q N, Luo M, Yao X D, et al. Purification, structural characterization, and antioxidant activity of the COP-W1 polysaccharide from *Codonopsis tangshen* Oliv [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 236: 116020.
- [10] Chen J H, Zhou J P, Zhang L N, et al. Chemical structure of the water-insoluble polysaccharide isolated from the fruiting body of *Ganoderma lucidum* [J]. *Polym J*, 1998, 30(10): 838-842.
- [11] Ye L B, Zhang J S, Zhou K, et al. Purification, NMR study and immunostimulating property of a fucogalactan from the fruiting bodies of *Ganoderma lucidum* [J]. *Planta Med*, 2008, 74(14): 1730-1734.
- [12] 叶立斌. 灵芝子实体多糖(缀合物)的纯化、结构鉴定、分子改性和生物活性研究 [D]. 南京: 南京农业大学, 2008.
- [13] Ye L B, Zhang J S, Ye X J, et al. Structural elucidation of the polysaccharide moiety of a glycopeptide (GLPCW-II) from *Ganoderma lucidum* fruiting bodies [J]. *Carbohydr Res*, 2008, 343(4): 746-752.
- [14] Bao X F, Wang X S, Dong Q, et al. Structural features of immunologically active polysaccharides from *Ganoderma lucidum* [J]. *Phytochemistry*, 2002, 59(2): 175-181.
- [15] Wang Y T, Liu Y F, Yu H Z, et al. Structural characterization and immuno-enhancing activity of a highly branched water-soluble β -glucan from the spores of *Ganoderma lucidum* [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 167: 337-344.
- [16] Zhao L Y, Dong Y H, Chen G T, et al. Extraction, purification, characterization and antitumor activity of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* [J]. *Carbohydr Polym*, 2010, 80(3): 783-789.
- [17] Liu Y F, Zhang J S, Tang Q J, et al. Physicochemical characterization of a high molecular weight bioactive β -D-glucan from the fruiting bodies of *Ganoderma lucidum* [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 101: 968-974.
- [18] Liu Y F, Tang Q J, Zhang J S, et al. Triple helix conformation of β -D-glucan from *Ganoderma lucidum* and effect of molecular weight on its immunostimulatory

- activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 114: 1064-1070.
- [19] 刘艳芳. 赤芝多糖结构和构象表征及其免疫调节构效关系研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2018.
- [20] Li Y Q, Fang L, Zhang K C. Structure and bioactivities of a galactose rich extracellular polysaccharide from submergedly cultured *Ganoderma lucidum* [J]. *Carbohydr Polym*, 2007, 68(2): 323-328.
- [21] Huang S Q, Li J W, Li Y Q, et al. Purification and structural characterization of a new water-soluble neutral polysaccharide GLP-F1-1 from *Ganoderma lucidum* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2011, 48(1): 165-169.
- [22] Sone Y, Okuda R, Wada N, et al. Structures and antitumor activities of the polysaccharides isolated from fruiting body and the growing culture of mycelium of *Ganoderma lucidum* [J]. *Agric Biol Chem*, 1985, 49(9): 2641-2653.
- [23] 顾菲菲, 李佳, 杨晨东, 等. 碱提灵芝多糖的分离纯化、结构表征及免疫活性评价 [J]. 中草药, 2018, 49(10): 2359-2364.
- [24] 林冬梅, 罗虹建, 王赛贞, 等. 灵芝多糖肽 GL-PPSQ₂ 结构研究及其应用 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 336-343.
- [25] 郑静, 韩宏义, 常乃涛, 等. 灵芝多糖提取及性质分析 [J]. 北方园艺, 2011(6): 43-45.
- [26] 隋晓辰, 张珏, 郭庆彬, 等. 深层发酵灵芝胞内多糖的组成与结构分析 [J]. 食品与生物技术学报, 2016, 35(7): 728-733.
- [27] Lin Y L, Shih C, Cheng P Y, et al. A polysaccharide purified from *Ganoderma lucidum* Acts as a potent mucosal adjuvant that promotes protective immunity against the lethal challenge with *Enterovirus A71* [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 561758.
- [28] Li J, Gu F F, Cai C, et al. Purification, structural characterization, and immunomodulatory activity of the polysaccharides from *Ganoderma lucidum* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 143: 806-813.
- [29] Ai-Lati A, Liu S P, Ji Z W, et al. Structure and bioactivities of a polysaccharide isolated from *Ganoderma lucidum* in submerged fermentation [J]. *Bioengineered*, 2017, 8(5): 565-571.
- [30] Miyazaki T, Nishijima M. Studies on fungal polysaccharides. XXVII. Structural examination of a water-soluble, antitumor polysaccharide of *Ganoderma lucidum* [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1981, 29(12): 3611-3616.
- [31] Liu Y F, Wang Y T, Zhou S, et al. Structure and chain conformation of bioactive β -D-glucan purified from water extracts of *Ganoderma lucidum* unbroken spores [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 180: 484-493.
- [32] Fu Y L, Shi L, Ding K. Structure elucidation and anti-tumor activity *in vivo* of a polysaccharide from spores of *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 141: 693-699.
- [33] Chen Y Y, Ou X Z, Yang J N, et al. Structural characterization and biological activities of a novel polysaccharide containing N-acetylglucosamine from *Ganoderma sinense* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 158: 1204-1215.
- [34] Han X Q, Chan B C, Yu H, et al. Structural characterization and immuno-modulating activities of a polysaccharide from *Ganoderma sinense* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2012, 51(4): 597-603.
- [35] 张婷, 吴晖, 赖富饶, 等. 紫芝菌丝体多糖的结构鉴定及免疫活性研究 [J]. 现代食品科技, 2017, 33(4): 52-60.
- [36] 颜梦秋. 紫芝胞壁多糖的分离纯化、结构鉴定及其免疫活性研究 [D]. 上海: 上海海洋大学, 2019.
- [37] Han X Q, Yue G L, Yue R Q, et al. Structure elucidation and immunomodulatory activity of a beta glucan from the fruiting bodies of *Ganoderma sinense* [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e100380.
- [38] Han X Q, Chung Lap Chan B, Dong C X, et al. Isolation, structure characterization, and immunomodulating activity of a hyperbranched polysaccharide from the fruiting bodies of *Ganoderma sinense* [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(17): 4276-4281.
- [39] Ren L, Zhang J, Zhang T H. Immunomodulatory activities of polysaccharides from *Ganoderma* on immune effector cells [J]. *Food Chem*, 2021, 340: 127933.
- [40] Wang X, Lin Z. Immunomodulating effect of *Ganoderma* (Lingzhi) and possible mechanism [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1182: 1-37.
- [41] Liu K S, Zhang C, Dong H L, et al. GSP-2, a polysaccharide extracted from *Ganoderma sinense*, is a novel toll-like receptor 4 agonist [J]. *PLoS One*, 2019, 14(8): e0221636.
- [42] Liu Z, Xing J, Zheng S, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides encapsulated in liposome as an adjuvant to promote Th1-bias immune response [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 142: 141-148.
- [43] Bonnardel J, Guilliams M. Developmental control of macrophage function [J]. *Curr Opin Immunol*, 2018, 50: 64-74.
- [44] Wei M T, Hua K F, Hsu J, et al. The interaction of lipopolysaccharide with membrane receptors on macrophages pretreated with extract of Reishi polysaccharides measured by optical tweezers [J]. *Opt Express*, 2007, 15(17): 11020-11032.
- [45] Chien C M, Cheng J L, Chang W T, et al. Polysaccharides of *Ganoderma lucidum* alter cell immunophenotypic expression and enhance CD56⁺ NK-cell cytotoxicity in cord blood [J]. *Bioorg Med Chem*, 2004, 12(21): 5603-5609.
- [46] Wang Y Y, Khoo K H, Chen S T, et al. Studies on the immuno-modulating and antitumor activities of

- Ganoderma lucidum* (Reishi) polysaccharides: Functional and proteomic analyses of a fucose-containing glycoprotein fraction responsible for the activities [J]. *Bioorg Med Chem*, 2002, 10(4): 1057-1062.
- [47] Yang X, Zhang R, Yao J, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide enhanced the antitumor effects of 5-fluorouracil against gastric cancer through its upregulation of NKG2D/MICA [J]. *Int J Polym Sci*, 2019, 2019: 1-7.
- [48] Xiao Z Y, Zhou W X, Zhang Y X. Fungal polysaccharides [J]. *Adv Pharmacol San Diego Calif*, 2020, 87: 277-299.
- [49] Cao L Z, Lin Z B. Regulation on maturation and function of dendritic cells by *Ganoderma lucidum* polysaccharides [J]. *Immunol Lett*, 2002, 83(3): 163-169.
- [50] Lin Y L, Liang Y C, Lee S S, *et al.* Polysaccharide purified from *Ganoderma lucidum* induced activation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells by the NF- κ B and p38 mitogen-activated protein kinase pathways [J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 78(2): 533-543.
- [51] Lin Y L, Lee S S, Hou S M, *et al.* Polysaccharide purified from *Ganoderma lucidum* induces gene expression changes in human dendritic cells and promotes T helper 1 immune response in BALB/c mice [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(2): 637-644.
- [52] Lei L S, Lin Z B. Effects of *Ganoderma* polysaccharides on the activity of DNA polymerase alpha of splenocytes and immune function in aged mice [J]. *Acta Pharm Sin*, 1993, 28(8): 577-582.
- [53] Xiang Q D, Yu Q, Wang H, *et al.* Immunomodulatory activity of *Ganoderma atrum* polysaccharide on purified T lymphocytes through Ca²⁺/CaN and mitogen-activated protein kinase pathway based on RNA sequencing [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(26): 5306-5315.
- [54] Li A M, Shuai X, Jia Z J, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract inhibits hepatocellular carcinoma growth by downregulating regulatory T cells accumulation and function by inducing microRNA-125b [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 100.
- [55] Yi M, Niu M K, Xu L P, *et al.* Regulation of PD-L1 expression in the tumor microenvironment [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 10.
- [56] Jiang X J, Wang J, Deng X Y, *et al.* Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 10.
- [57] Li L F, Liu H B, Zhang Q W, *et al.* Comprehensive comparison of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* and *G. sinense*: Chemical, antitumor, immunomodulating and gut-microbiota modulatory properties [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 6172.
- [58] Wang C H, Shi S S, Chen Q, *et al.* Antitumor and immunomodulatory activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in glioma-bearing rats [J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17(3): 674-683.
- [59] He J M, Zhang W K, Di T Y, *et al.* Water extract of sporoderm-broken spores of *Ganoderma lucidum* enhanced pd-11 antibody efficiency through downregulation and relieved complications of pd-11 monoclonal antibody [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2020, 131: 110541.
- [60] Bai J H, Xu J, Zhao J, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide enzymatic hydrolysate suppresses the growth of human colon cancer cells via inducing apoptosis [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 1-9.
- [61] Kong M, Yao Y, Zhang H M. Antitumor activity of enzymatically hydrolyzed *Ganoderma lucidum* polysaccharide on U14 cervical carcinoma-bearing mice [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2019, 33: 1-8.
- [62] Qiu Z W, Zhong D D, Yang B X. Preventive and therapeutic effect of *Ganoderma* (Lingzhi) on liver injury [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1182: 217-242.
- [63] 孙艳辉, 张宏波. 灵芝多糖对急性酒精性肝损伤小鼠肝脏脂肪沉积及 NLRP3 炎性小体表达的影响 [J]. 世界中医药, 2020, 15(6): 842-845.
- [64] 许梦丽, 徐琼, 崔翠, 等. 灵芝多糖对妊娠期糖尿病大鼠肝脏损伤的保护作用 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(20): 3242-3245.
- [65] Li H N, Zhao L L, Zhou D Y, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides ameliorates hepatic steatosis and oxidative stress in db/db mice via targeting nuclear factor E2 (erythroid-derived 2)-related factor-2/heme oxygenase-1 (HO-1) pathway [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e921905.
- [66] Chen Y S, Chen Q Z, Wang Z J, *et al.* Anti-inflammatory and hepatoprotective effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides against carbon tetrachloride-induced liver injury in Kunming mice [J]. *Pharmacology*, 2019, 103(3/4): 143-150.
- [67] Gao Z, Yuan F F, Li H P, *et al.* The ameliorations of *Ganoderma applanatum* residue polysaccharides against CCl₄ induced liver injury [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 137: 1130-1140.
- [68] Liu Y J, Zhang C Y, Du J L, *et al.* Protective effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharide against carbon tetrachloride-induced hepatic damage in precision-cut carp liver slices [J]. *Fish Physiol Biochem*, 2017, 43(5): 1209-1221.
- [69] Liu Y J, Du J L, Cao L P, *et al.* Anti-inflammatory and hepatoprotective effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on carbon tetrachloride-induced hepatocyte damage in common carp (*Cyprinus carpio* L.) [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 25(1): 112-120.
- [70] Zhong D D, Xie Z W, Huang B Y, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide alleviates hepatosteatosis via modulating bile acid metabolism dependent on

- FXR-SHP/FGF [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(3): 1163-1179.
- [71] Ganesan K, Chung S K, Vanamala J, *et al.* Causal relationship between diet-induced gut microbiota changes and diabetes: A novel strategy to transplant *Faecalibacterium prausnitzii* in preventing diabetes [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): E3720.
- [72] Liu Q, Tie L. Preventive and therapeutic effect of *Ganoderma* (Lingzhi) on diabetes [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1182: 201-215.
- [73] Ganesan K, Xu B J. Anti-diabetic effects and mechanisms of dietary polysaccharides [J]. *Molecules*, 2019, 24(14): E2556.
- [74] Vitak T, Yurkiv B, Wasser S, *et al.* Effect of medicinal mushrooms on blood cells under conditions of diabetes mellitus [J]. *World J Diabetes*, 2017, 8(5): 187-201.
- [75] Zhu K X, Nie S P, Li C, *et al.* A newly identified polysaccharide from *Ganoderma atrum* attenuates hyperglycemia and hyperlipidemia [J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 57: 142-150.
- [76] Xiao C, Wu Q P, Zhang J M, *et al.* Antidiabetic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides F31 down-regulated hepatic glucose regulatory enzymes in diabetic mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 196: 47-57.
- [77] Chen M Y, Xiao D, Liu W, *et al.* Intake of *Ganoderma lucidum* polysaccharides reverses the disturbed gut microbiota and metabolism in type 2 diabetic rats [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 155: 890-902.
- [78] Xu S, Dou Y, Ye B, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides improve insulin sensitivity by regulating inflammatory cytokines and gut microbiota composition in mice [J]. *J Funct Foods*, 2017, 38: 545-552.
- [79] Meng J, Yang B X. Protective effect of *Ganoderma* (Lingzhi) on cardiovascular system [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1182: 181-199.
- [80] Shaher F, Qiu H B, Wang S Q, *et al.* Associated targets of the antioxidant cardioprotection of *Ganoderma lucidum* in diabetic cardiomyopathy by using open targets platform: A systematic review [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 7136075.
- [81] Shaher F, Wang S Q, Qiu H B, *et al.* Effect and mechanism of *Ganoderma lucidum* spores on alleviation of diabetic cardiomyopathy in a pilot *in vivo* study [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2020, 13: 4809-4822.
- [82] Liu Y F, Liu Y. Herbal medicine for slowing aging and cardiovascular risk: Mechanisms and safety [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(4): 305-306.
- [83] Liang C J, Lee C W, Sung H C, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides reduce lipopolysaccharide-induced interleukin-1 β expression in cultured smooth muscle cells and in thoracic aortas in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 305149.
- [84] Wihastuti T A, Amiruddin R, Cesa F Y, *et al.* Decreasing angiogenesis Vasa vasorum through Lp-PLA2 and H₂O₂ inhibition by PSP from *Ganoderma lucidum* in atherosclerosis: *In vivo* diabetes mellitus type 2 [J]. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2020, 30(6): 20190349.
- [85] Zhu K X, Nie S P, Li C, *et al.* *Ganoderma atrum* polysaccharide improves aortic relaxation in diabetic rats via PI3K/Akt pathway [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 103: 520-527.
- [86] Li W J, Zhang X Y, Wu R T, *et al.* *Ganoderma atrum* polysaccharide improves doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice by regulation of apoptotic pathway in mitochondria [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 202: 581-590.
- [87] Xu F, Li X, Xiao X, *et al.* Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides against doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2017, 95: 504-512.
- [88] Gitler A D, Dhillon P, Shorter J. Neurodegenerative disease: Models, mechanisms, and a new hope [J]. *Dis Model Mech*, 2017, 10(5): 499-502.
- [89] Zhou Y, Qu Z Q, Zeng Y S, *et al.* Neuroprotective effect of preadministration with *Ganoderma lucidum* spore on rat *Hippocampus* [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2012, 64(7/8): 673-680.
- [90] Yadav S K, Ir R, Jeewon R, *et al.* A mechanistic review on medicinal mushrooms-derived bioactive compounds: Potential mycotherapy candidates for alleviating neurological disorders [J]. *Planta Med*, 2020, 86(16): 1161-1175.
- [91] Quan Y, Ma A, Yang B. Preventive and therapeutic effect of *Ganoderma* (Lingzhi) on brain injury [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1182: 159-180.
- [92] Ren Z L, Wang C D, Wang T, *et al.* *Ganoderma lucidum* extract ameliorates MPTP-induced Parkinsonism and protects dopaminergic neurons from oxidative stress via regulating mitochondrial function, autophagy, and apoptosis [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(4): 441-450.
- [93] Huang S C, Mao J X, Ding K, *et al.* Polysaccharides from *Ganoderma lucidum* promote cognitive function and neural progenitor proliferation in mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 8(1): 84-94.
- [94] Cai Q, Li Y, Pei G. Polysaccharides from *Ganoderma lucidum* attenuate microglia-mediated neuroinflammation and modulate microglial phagocytosis and behavioural response [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 63.
- [95] Sun X Z, Liao Y, Li W, *et al.* Neuroprotective effects of *ganoderma lucidum* polysaccharides against oxidative stress-induced neuronal apoptosis [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(6): 953-958.
- [96] Burella P M, Odetti L M, Simoniello M F, *et al.* Oxidative

- damage and antioxidant defense in *Caiman latirostris* broad-snouted *Caiman*) exposed in ovo to pesticide formulations [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2018, 161: 437-443.
- [97] Al-Faqawi M, Abuowda Y, Elmassry A E, et al. Management of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations at the Nasser Medical Complex: A clinical audit [J]. *Lancet*, 2018, 391(Suppl 2): S5.
- [98] Lin Z B, Deng A Y. Antioxidative and free radical scavenging activity of *Ganoderma* (Lingzhi) [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1182: 271-297.
- [99] Chiu H F, Fu H Y, Lu Y Y, et al. Triterpenoids and polysaccharide peptides-enriched *Ganoderma lucidum*: A randomized, double-blind placebo-controlled crossover study of its antioxidation and hepatoprotective efficacy in healthy volunteers [J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1): 1041-1046.
- [100] Zhong D D, Wang H K, Liu M, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide prevents renal ischemia reperfusion injury via counteracting oxidative stress [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 16910.
- [101] Hu X Y, Yu Q, Hou K Y, et al. Regulatory effects of *Ganoderma atrum* polysaccharides on LPS-induced inflammatory macrophages model and intestinal-like Caco-2/macrophages co-culture inflammation model [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 140: 111321.
- [102] Xing Z, Zhang C C, Zhao C, et al. Targeting oxidative stress using tri-needle electrospray engineered *Ganoderma lucidum* polysaccharide-loaded porous yolk-shell particles [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 125: 64-73.
- [103] Jówko E, Sacharuk J, Balasińska B, et al. Green tea extract supplementation gives protection against exercise-induced oxidative damage in healthy men [J]. *Nutr Res*, 2011, 31(11): 813-821.
- [104] Zhao Z H, Zheng X W, Fang F. *Ganoderma lucidum* polysaccharides supplementation attenuates exercise-induced oxidative stress in skeletal muscle of mice [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2014, 21(2): 119-123.
- [105] Luo L, Yan F, Wang B B. *Ganoderma lucidum* polysaccharide strengthens antioxidant defense systems against exercise-induced oxidative stress in liver of mice [J]. *Appl Mech Mater*, 2014, 675/676/677: 1577-1579.
- [106] 葛凡, 葛孚章. 泰山赤灵芝多糖提取物对骨质疏松大鼠骨量的影响 [J]. 沈阳医学院学报, 2016, 18(1): 21-22.
- [107] Yang Y, Yang B. Anti-osteoporosis effect of *Ganoderma* (Lingzhi) by inhibition of osteoclastogenesis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1182: 263-269.
- [108] Kovac A L. Benefits and risks of newer treatments for chemotherapy-induced and postoperative nausea and vomiting [J]. *Drug Saf*, 2003, 26(4): 227-259.
- [109] Ahlmann M, Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: Implications for clinical cancer therapy [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(4): 661-671.
- [110] Zhu X L, Liu J H, Li W D, et al. Promotion of myelopoiesis in myelosuppressed mice by *Ganoderma lucidum* polysaccharides [J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 20.
- [111] Chen L, Abulizi A, Li M. Protective effect of *Ganoderma* (Lingzhi) on radiation and chemotherapy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1182: 119-142.
- [112] Pan Y, Lin Z. Anti-aging effect of *Ganoderma* (Lingzhi) with health and fitness [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1182: 299-309.
- [113] Yin Z M, Yang B X, Ren H W. Preventive and therapeutic effect of *Ganoderma* (Lingzhi) on skin diseases and care [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1182: 311-321.

[责任编辑 潘明佳]