

灵芝多糖在糖尿病及其并发症防治中的研究进展

陈嘉骏, 王 颖, 桑婷婷, 陈超杰, 王兴亚*

浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 311400

摘 要: 糖尿病是一种血糖水平异常增高的内分泌系统疾病, 糖尿病及其并发症的流行已经对全球健康构成了重大威胁。灵芝 *Ganoderma* 是我国珍贵的传统中药材, 而灵芝多糖是灵芝的主要有效成分之一, 具有多种药理作用, 包括抗肿瘤、提高免疫、抗肥胖及降血糖等。就灵芝多糖对糖尿病的作用及分子机制, 重点是灵芝多糖对改善糖尿病并发症的研究进展进行综述, 包括糖尿病肾病、糖尿病相关心脏疾病、糖尿病神经病变及糖尿病足, 并阐明其可能的分子作用机制。从多方面为灵芝多糖抗糖尿病及其并发症的基础研究及临床应用提供理论依据。

关键词: 灵芝多糖; 糖尿病; 糖尿病肾病; 糖尿病相关心脏疾病; 糖尿病神经病变; 糖尿病足; 降血糖; 调血脂

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2022)03-0937-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2022.03.034

Research progress on *Ganoderma* polysaccharide in prevention and treatment of diabetes and its complications

CHEN Jia-jun, WANG Ying, SANG Ting-ting, CHEN Chao-jie, WANG Xing-ya

School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311400, China

Abstract: Diabetes is an endocrine system disease with abnormally high blood sugar levels. The prevalence of diabetes and its complications has posed a major threat to global health. Lingzhi (*Ganoderma*) is a precious traditional Chinese medicine (TCM) in China. *Ganoderma* polysaccharide is one of the main bioactive compounds of *Ganoderma*. It has a variety of pharmacological effects, including antitumor, immune regulation, anti-obesity and blood glucose lowering effects. In this review, the anti-diabetic role and the underlying molecular mechanisms of *Ganoderma* polysaccharide from the literatures were reviewed for the first time. The progress of *Ganoderma* polysaccharide in improving diabetes complications were focused on, including diabetic kidney disease, diabetic heart disease, diabetic neuropathy and diabetic foot, and its possible molecular mechanisms was clarified. This review will provide theoretical basis for the laboratory studies and clinical application of *Ganoderma* polysaccharide in diabetes and its complications therapy from a broad aspect.

Key words: *Ganoderma* polysaccharide; diabetes; diabetic kidney disease; diabetic heart disease; diabetic neuropathy; diabetic foot; hypoglycemic effect; hypolipidemic effect

糖尿病已成为世界上继肿瘤、心脑血管疾病之后第 3 大严重危害人类健康的常见慢性病, 持续高浓度的血糖会引起全身性血管损伤, 影响心脏、眼睛、肾脏和神经, 并会导致各种并发症的发生发展。根据国际糖尿病联合会数据统计, 2019 年全球糖尿病患者达 4.63 亿, 预计到 2045 年, 糖尿病患者数量将增加至 7 亿^[1]。我国是世界上糖尿病患病率

上升最快的国家之一, 目前约有 1.1 亿人口患有糖尿病, 是糖尿病患者人数最多的国家^[2]。因此, 迫切需要实施相应措施来预防糖尿病, 加强糖尿病的早期发现及治疗, 并利用生活方式和药物干预手段来预防或延缓糖尿病发展为并发症。开发新的潜在药物来防治糖尿病及其并发症, 具有非常重大的理论意义和实用价值。

收稿日期: 2021-07-18

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81973521); 浙江省重点研发计划项目 (2019C02100)

作者简介: 陈嘉骏 (1997—), 男, 硕士研究生, 从事肥胖及慢性代谢疾病研究。Tel: 15270997929 E-mail: 892316911@qq.com

*通信作者: 王兴亚 (1975—), 女, “钱江学者”特聘教授, 研究员, 博士生导师, 从事肥胖及慢性代谢疾病研究。

Tel: 18668093229 E-mail: xywang@zcmu.edu.com

灵芝 *Ganoderma* 为担子菌纲,多孔菌科真菌赤芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst 或紫芝 *G. sinense* Zhao, Xu et Zhang 的干燥子实体。最早记载于 2000 多年前的《神农本草经》中。根据中医阴阳五行学说,按五色将灵芝分为黄芝、赤芝、黑芝、白芝、青芝,统称五芝,并附紫芝。书中阐述了 6 类灵芝的气味、药性和主治疾病。总结概括起来,灵芝宜“心、肝、脾、肺、肾五脏之气”,具有益心气、扶正固本、延年益寿的功效,且“六芝皆无毒”的特性^[3]。在民间,灵芝更是被视为“不死草”“仙药”。因此,灵芝在传统中医药领域的应用源远流长,已有 2000 余年的药用历史^[4]。现代研究表明,从灵芝中分离出的各种化合物已超过 200 种,主要的活性成分有多糖、三萜、甾醇、蛋白质、腺苷等。其中灵芝多糖是灵芝最关键的有效成分之一,在免疫调节、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、降血糖、调血脂等方面具有较好的药理作用^[5-7]。

关于灵芝多糖的结构,通过前期的大量研究,人们已经从灵芝子实体、菌丝体、孢子粉中提取和分离出不同种类的生物活性多糖。Xiao 等^[8]通过热水浸提、DEAE Sepharose Fast Flow 色谱柱法和凝胶渗透色谱从灵芝子实体中提取分离出由葡萄糖、甘露糖、木糖、阿拉伯糖和半乳糖组成,以 β -糖苷键连接的、相对分子质量为 1.59×10^4 的杂多糖。Xu 等^[9]通过超声降解法、Sevag 法、DEAE 纤维素色谱柱以及 Sephadex G-100 分子排阻色谱法从灵芝子实体中提取分离出一种相对分子质量为 1.36×10^4 , 含有(1,4)- α -D-Glcp、2,3,4- α -D-Manp 结构,由鼠李糖、木糖、甘露糖、果糖、半乳糖、葡萄糖、半乳糖醛酸和葡萄糖醛酸按照不同比例组成的杂多糖。Liu 等^[10]通过热水浸提、Sevag 法以及凝胶渗透色谱法从灵芝菌丝体中提取分离了以 α -D-Glcp(1 $\rightarrow$ 6)、 α -D-Glcp、 α -D-Manp 为主链,相对分子质量为 3.5×10^3 的杂多糖,其单糖组成为鼠李糖、阿拉伯糖、甘露糖、葡萄糖和半乳糖。而本课题组通过热水浸提、Sevag 法以及凝胶渗透色谱法从灵芝孢子粉中提取分离出一种相对分子质量为 2.6×10^4 的 β -D-葡聚糖,含有(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-Glcp、(1 $\rightarrow$ 3,6)- β -D-Glcp、(1 $\rightarrow$ 6)- β -D-Glcp 和末端- β -D-Glcp 部分,且其由葡萄糖、甘露糖和半乳糖构成^[11]。由此可见,灵芝多糖的化学组成结构与灵芝的提取部位、提取分离方法等密切相关。此外,目前有关灵芝多糖精细结构的研究处在起步阶段,仍需要大量的研究工作进行补充确定。

近年来,灵芝多糖(赤芝为主)因其潜在的药用价值,深受国内外学者的探索和研究,并取得了进展^[12]。然而,灵芝多糖对糖尿病及糖尿病并发症的防治作用及其机制研究仍处于基础研究阶段,尚缺乏有效的临床研究。此外,有关灵芝多糖抗糖尿病及其并发症的综述研究十分缺乏。因此,本文首先对近年来灵芝多糖对糖尿病的防治作用及其机制进展进行综述,其次对灵芝多糖在糖尿病并发症中的研究进展进行总结概括,为灵芝多糖的开发利用及临床应用提供科学理论依据。

1 灵芝多糖对糖尿病的防治作用及其机制

1.1 调控肝葡萄糖代谢酶及改善糖代谢紊乱

持续高浓度的血糖是糖尿病最主要的特征。目前为止,国内外均有研究表明灵芝多糖具有降血糖、改善糖代谢紊乱的作用,并阐明了其降血糖的作用机制。Xiao 等^[13]研究表明在高脂饮食加 ip 链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的糖尿病小鼠模型中,灵芝多糖(50、100 mg/kg)显著降低模型小鼠的空腹血糖。其降糖作用可能与下调糖异生或糖原分解的几种关键葡萄糖代谢酶有关,如糖原磷酸化酶(glycogen phosphorylase, GP)、果糖-1,6-二磷酸酶(fructose-1,6-bisphosphatase, FBPase)、磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxykinase, PEPCK)、葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)等^[13]。Xiao 等^[8]进一步研究表明灵芝多糖的降糖作用机制可能是通过活化单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)引起的 GP、FBPase、PEPCK、G6Pase 等肝葡萄糖代谢酶的表达下调实现的。

1.2 改善脂代谢紊乱

胰岛素不仅影响着血糖的高低,其还是脂质代谢的主要调控因素。当糖尿病患者胰岛素的生物调节作用发生障碍时,常伴有脂代谢紊乱,从而出现高血脂问题。在高脂饲料诱导的小鼠模型中,与模型组相比,灵芝多糖可下调小鼠血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)水平,并上调高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)水平,改善动脉粥样硬化指数(atherosclerosis index, AI),减少小鼠肝脏组织细胞中脂质小滴的积累^[9]。此外,Wu^[14]和 Zhu 等^[15]研究表明灵芝多糖(100~500 mg/kg)能降低血清中 TC、TG、LDL-C 水平,

升高 HDL-C 水平。以上研究都证实了灵芝多糖具有改善脂代谢紊乱,起到调血脂的作用。

1.3 保护胰岛 β 细胞,改善胰岛素抵抗

胰岛 β 细胞能分泌胰岛素,起调节血糖的作用。若胰岛 β 细胞功能受损,胰岛素分泌绝对或相对不足,从而引发糖尿病。长期刺激胰岛 β 细胞分泌大量的胰岛素,会加重胰岛 β 细胞的工作负担,最终导致 β 细胞发生功能障碍及受损,形成恶性循环。Zhang 等^[16]研究表明在四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠中,经灵芝多糖(50、100、200 mg/kg) ig 后,可剂量相关性地降低小鼠血糖浓度。而通过体外胰岛细胞实验,发现灵芝多糖降低血糖的作用机制可能与保护胰岛细胞免受自由基损伤有关^[16]。Zhu 等^[15]研究发现,灵芝多糖不仅可以降低糖尿病大鼠的血糖和调节血脂水平,而且通过胰岛素抵抗的稳态模型评估(homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)和定量胰岛素敏感性检查指数(quantitative insulin sensitivity check index, QUICKI)测试发现与模型组相比,灵芝多糖可明显降低 HOMA-IR 指数、升高 QUICKI 值,表明灵芝多糖具有改善胰岛素抵抗,增加胰岛素敏感性的作用。此外,通过对胰岛组织进行苏木精和曙红染色,灵芝多糖可以改善糖尿病大鼠表现出胰岛缩小和胰腺腺泡的现象^[15]。Zhu 等^[15]还通过对胰岛组织进行免疫组化分析,进一步指出灵芝多糖抑制胰腺细胞中促凋亡蛋白 Bcl-2-相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)的表达,并增加抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)的表达,指出灵芝多糖还具有保护胰腺细胞的作用。胰十二指肠盒因子 1(pancreatic duodenal homeobox-1, PDX-1)是胰腺分化发育关键的转录因子,PDX-1 基因的活化可促进胰岛素、生长抑素等胰腺 β 细胞重要基因的表达,是胰腺干细胞诱导分化为胰岛素分泌细胞的必要条件之一。Zheng 等^[17]研究表明,灵芝多糖不仅可以降低 Bax 的 mRNA 表达水平,还可以升高 Bcl-2 和 PDX-1 的 mRNA 水平,起到抑制胰岛细胞凋亡,改善胰岛素抵抗的作用。

1.4 调控氧化应激相关因子及通路的表达

氧化对许多有机体来说是必不可少的,它们产生能量来为生物过程提供燃料。然而,过度氧化会衍生出自由基。长期高血糖的环境下,机体中的蛋白会发生糖基化、多元醇通路的活性增高、蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC)激活等都会产生氧化

应激,并对细胞造成危害。有研究表明,灵芝多糖具有较好的还原能力、1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl, DPPH)自由基清除能力和氧自由基清除能力^[18-19]。大量研究表明,在糖尿病大、小鼠模型中,灵芝多糖能显著降低血清、肝脏或胰腺中脂质过氧化产物丙二醛(malondialdehyde, MDA)的含量,提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶(catalase, CAT)等抗氧化酶的活性,并抑制活性氧类(reactive oxygen species, ROS)对细胞的损害,起到抗氧化的功效^[9,14,17,20]。核因子 E2-相关因子-2(nuclear factor E2-related factor-2, Nrf2)是调控细胞氧化应激反应的重要转录因子,同时也是维持细胞内氧化还原稳态的中枢调节者。活化的 Nrf2 逃离 Keap1(kelch-like ECH-associated protein 1)介导的整合并转移到核中,从而激活血红素氧合酶 1(heme oxygenase-1, HO-1)、SOD、GSH-Px、CAT 等抗氧化基因的转录。Li 等^[20]通过免疫组化和 Western blotting 法,阐明灵芝多糖促进 Nrf2 和 HO-1 的表达,指出灵芝多糖通过调控 Nrf2/HO-1 通路来起到抗氧化作用。

1.5 抑制炎症反应及巨噬细胞浸润

研究表明,炎症反应参与了糖尿病的发生、发展^[21]。并有学者指出,炎症反应与胰岛素抵抗有着密切的关系^[22]。灵芝多糖的抗炎作用在动物和细胞模型中已得到证实。Zhang 等^[23]研究表明,灵芝多糖不仅能够抑制 L-选择素介导的炎症反应,而且能够抑制补体系统和细胞因子介导的炎症反应,提出了灵芝多糖为糖尿病抗炎疗法的新药开发提供了可能。在 2 型糖尿病诱导的非酒精性脂肪肝小鼠模型中,高剂量的灵芝多糖(400 mg/kg)可以抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎细胞因子的表达,起到保护肝损伤的作用^[20]。在高脂饲料喂养 13 周的糖尿病小鼠中,Xu 等^[24]通过 ig 灵芝多糖(200 mg/kg),发现灵芝多糖可以降低小鼠血清中 TNF- α 、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)等炎症因子的表达。此外,灵芝多糖还可以降低小鼠脂肪组织中单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)的 mRNA 表达,抑制巨噬细胞的浸润,起到抗炎作用。Chang 等^[25]研究也表明,灵芝菌丝体多糖可降低高

脂所诱导的肝脏组织和脂肪组织中 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 、纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator inhibitor-1, $PAI-1$)、 $MCP-1$ 等促炎细胞因子的 mRNA 表达,而上调抗炎细胞因子 $IL-10$ 的表达。此外,还发现灵芝多糖可降低 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, $TLR4$) 以及核因子- κB (nuclear factor- κB , $NF-\kappa B$) 的蛋白表达,提出灵芝菌丝体多糖可能通过抑制 $TLR4/NF-\kappa B$ 信号通路来改善炎症代谢,并提高胰岛素敏感性^[25]。本课题组最新研究发现,虽然破壁灵芝孢子粉多糖没有显著降低高脂所诱导的小鼠血糖升高,但可以下调高脂诱导的血清和脂肪组织中 $TNF-\alpha$ 、 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 、 $MCP-1$ 等炎症细胞因子水平的上升^[11]。通过 CD68 免疫组化染色,证明破壁灵芝孢子粉多糖抑制巨噬细胞的浸润,减少炎症因子的释放,并抑制 $TLR4/MyD88/NF-\kappa B$ 信号通路的表达^[11]。

1.6 调控肠道菌群及其代谢产物

肠道菌群对于机体的生理功能起到至关重要的作用。越来越多的研究表明许多风险因素都会破坏肠道菌群的稳态,导致益生菌减少,致病菌增加。而结构紊乱的菌群与肥胖及肥胖相关代谢性疾病如 2 型糖尿病等具有一定的相关性^[26-27]。Chen 等^[28]研究显示,在高脂饮食加 ip STZ 诱导的 2 型糖尿病大鼠模型中,灵芝多糖 (400 mg/kg) 经 ip 4 周后,血糖水平较模型组显著下降,血清中 $IL-1\beta$ 、 $IL-6$ 等炎症因子明显下调,且提高 SOD、GSH-Px、CAT 等抗氧化酶的活性。此外,通过高通量测序技术检测

大鼠肠道菌群的结构和功能以及粪便代谢产物,灵芝多糖可以使 2 型糖尿病大鼠的肠道微生物菌群恢复到正常水平,促进肠道微生物菌群产生短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs),并修饰宿主的代谢产物以实现其抗糖尿病的作用。Chang 等^[25]研究也表明,灵芝菌丝体多糖可以作为益生元,增加有益菌的数量、减少有害菌的数量、降低小鼠血清中内毒素脂多糖以及游离脂肪酸的含量、维持小肠屏障的完整性、改善肠道屏障功能,进而起到降血糖的作用,提出灵芝菌丝体多糖可能通过改善肠道菌群来改善胰岛素抵抗。本课题组最新研究也发现破壁灵芝孢子粉多糖可以改善肠道菌群结构、增加短链脂肪酸的生成、降低内毒素的产生、改善肠道屏障功能,如增加紧密连接蛋白 (Occludin、Claudin-1、ZO-1) 的表达^[11]。此外,还发现破壁灵芝孢子粉多糖能激活脂肪组织中的短链脂肪酸 G 蛋白偶联受体 43 (G-protein coupled receptor 43, $GPR43$) 的表达,可能是其调节代谢并抑制肥胖的作用机制之一^[11]。另外,本课题组还通过粪便移植实验,表明破壁灵芝孢子粉多糖的体质量减轻和炎症调节作用至少部分取决于肠道菌群。

综上所述,目前的实验研究表明灵芝多糖具有防治糖尿病的作用,其作用机制包括调控肝葡萄糖代谢酶、改善糖代谢紊乱、改善脂代谢紊乱、保护胰岛细胞、调控氧化应激相关因子、抑制炎症反应、调节肠道菌群结构和肠道屏障功能等。近年来主要的灵芝多糖防治糖尿病的药理作用及机制研究见图 1。

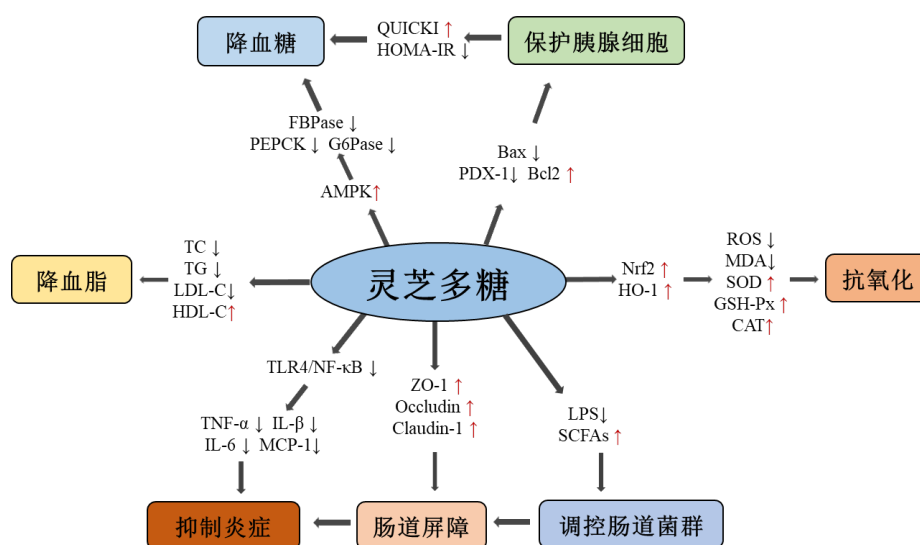


图 1 灵芝多糖防治糖尿病的药理作用及机制

Fig. 1 Pharmacological effects and mechanisms of *Ganoderma* polysaccharide in prevention and treatment of diabetes

2 灵芝多糖对糖尿病并发症的防治作用及其机制

2.1 糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD)

DKD 是由糖尿病引起的常见慢性微血管并发症。在临床实践中, 大约一半的 2 型糖尿病患者和三分之一的 1 型糖尿病患者会发展为 DKD, 并逐渐形成终末期肾脏疾病 (end-stage renal disease, ESRD), 是糖尿病患者死亡的主要原因。

He 等^[29]利用 STZ 诱导的 1 型糖尿病小鼠模型, 证实了灵芝多糖可以预防或延缓 DKD 的发展。研究发现, 灵芝多糖可剂量相关性地降低血糖、TG 水平, 降低小鼠尿白蛋白排泄 (urine albumin excretion, UAE)、血清肌酐 (serum creatinine, Scr) 和血尿素氮 (blood urine nitrogen, BUN) 的水平, 提示灵芝多糖具有改善肾功能的作用。此外, 灵芝多糖能降低小鼠血清 MDA 水平, 提高血清 SOD 活性, 有效改善 DKD 小鼠的代谢失衡^[29]。马静等^[30]研究发现, 灵芝多糖对 DKD 具有显著的疗效, 其作用机制可能通过抑制 NF- κ B/NLRP3 炎症小体的活化, 减轻炎症反应, 降低血清中 IL-1 β 、IL-6、IL-18 和 TNF- α 的表达水平, 改善肾功能, 从而恢复 DKD 小鼠血液及尿液的生化指标。在体外细胞实验中, 王艳梅^[31]研究表明, 灵芝多糖可以抑制高糖环境下大鼠肾小球系膜细胞中转化生长因子- β 1 (transforming growth factor beta 1, TGF- β 1) 和 IV 型胶原蛋白 (collagen type IV, Col-IV) 的过度表达, 推测灵芝多糖抑制肾组织纤维化的发生和发展, 起到改善 DKD 的作用。此外, 钟涛等^[32]研究表明, 灵芝多糖能够抑制 2 型糖尿病 db/db 小鼠肾组织 α -平滑肌肌动蛋白 (alpha smooth muscle actin, α -SMA)、纤维黏连蛋白 (fibronectin, FN)、波形蛋白 (vimentin)、TGF- β 1 及 TGF- β 信号通路中重要的转运蛋白 p-Smad2、p-Smad3 的表达, 增加 E-钙黏蛋白表达来抑制小鼠肾小管上皮细胞间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT), 提出灵芝多糖保护 DKD 的作用可能是通过调节 TGF- β 1/Smad 信号通路来实现的。

此外, Lai 等^[33]利用灵芝水提物 (含有大量的多糖和少量的核苷酸和三萜) 探讨其对白蛋白诱导的肾小管间质损伤的作用。研究发现灵芝水提物可以逆转白蛋白诱导人近端肾小管上皮细胞的凋亡, 下调 IL-18、细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecules-1, ICAM-1) 的表达, 减少细胞内 ROS 的产生, 起到保护肾脏的作用。在 STZ 诱导的糖尿病

肾病大鼠模型中, Hassan 等^[34]阐明了灵芝提取物具有保护肾脏、改善糖尿病肾脏损伤的作用; 并对其保护机制进行了研究, 发现灵芝提取物不仅可以抑制晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 和 ROS 的表达起到改善肾功能指标的作用, 而且可以抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路的传导, 抑制下游炎症介质 IL-1 β 的表达。研究还发现灵芝提取物可以下调 Bax, 上调 Bcl-2 的表达, 从而起到抗细胞凋亡, 进而改善肾脏损伤的作用。Mahran 等^[35]探讨了灵芝提取物对顺铂诱导的肾毒性起到保护作用。一方面, 灵芝提取物可以改善顺铂诱发的肾小管坏死, 降低大鼠血清中 Scr、BUN、H₂O₂ 的表达, 增加 SOD 的表达水平; 另一方面, 灵芝提取物还可以降低高迁移率族蛋白 B-1 (high mobility group box-1, HMGB-1)、NF- κ B、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3)、末端脱氧核苷酸转移酶 (terminal deoxynucleotidyl transferase, TDT) 和微管相关蛋白 1 轻链 3-II (microtubule-associated protein 1 light chain 3-II, LC3-II)、表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGFR) 的表达, 阐明灵芝提取物可能通过抑制 HMGB-1/NF- κ B 和 EGFR 信号通路的表达发挥作用, 并指出灵芝提取物保护肾脏的作用可能也与细胞自噬和凋亡有关^[35]。

总之, 以上研究表明无论是灵芝多糖还是灵芝提取物均具有较好的改善肾脏功能, 包括对 DKD 的作用。基于以上研究, 可推测灵芝多糖通过抗氧化、抗炎、抑制肾组织纤维化、调控自噬和细胞凋亡发挥改善 DKD 的作用。然而, 仍然需要更多的研究在明确灵芝多糖具有保护 DKD 的作用基础上进一步深入探究其作用机制。

2.2 糖尿病神经病变 (diabetic neuropathy, DN)

DN 也是糖尿病最常见的慢性并发症之一, 病变可累及周围神经和中枢神经。其中最常见的神经病理表现是远端对称性多发性神经病变, 这可能导致感觉障碍, 运动力下降甚至截肢, 占了所有 DN 的 50% 以上^[36]。DN 的病因和发病机制目前尚不完全清楚。近年来研究认为, 高糖引起的氧化应激、炎症反应、晚期糖基化、蛋白激酶 C 的激活等在 DN 中扮演着重要的角色^[37-39]。

研究表明, 灵芝多糖可显著抑制 H₂O₂ 诱导的小脑颗粒细胞的凋亡, 降低 Caspase-3、Bax 和 Bim (Bcl-2 interacting mediator of cell death) 蛋白表达, 增加 Bcl-2 等凋亡相关蛋白的表达, 抑制氧化应激

诱导的神经元凋亡, 具有显著的神经保护作用^[40]。在体内外模拟脑缺血损伤模型中, Zhou 等^[41]研究发现, 灵芝多糖 (100、200、400 mg/kg) 能在体内呈剂量相关性地对大鼠缺血皮层的组织损伤和大脑中动脉闭塞引起的神经功能缺损显示出神经保护作用。而在体外采取的缺氧和葡萄糖缺乏培养的大鼠原代皮质神经元细胞实验中, 灵芝多糖 (0.1、1、10 $\mu\text{g/mL}$) 呈剂量相关性降低凋亡神经元的占比数量。通过 Western blotting 法, 发现灵芝多糖通过下调活化的 Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9 以及 Bax 的表达, 抑制 Bcl-2 的下调而起到神经保护作用^[41]。Gokce 等^[42]研究发现灵芝多糖对大鼠创伤性脊髓损伤具有神经保护作用, 指出灵芝多糖 (400 mg/kg) 可以下调脊髓组织中 Caspase-3、TNF- α 、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO)、MDA、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的表达, 并上调 SOD 的表达, 起到抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡的作用。Cai 等^[43]研究阐明, 在小鼠阿尔茨海默症模型中, 灵芝多糖下调脂多糖 (lipopolysaccharides, LPS) 或淀粉样 β 肽 (amyloid beta, A β) 诱导的 IL-1 β 、IL-6、MCP-1 的表达, 促进抗炎因子 TGF- β 、精氨酸-1 (arginase-1, Arg-1) 的表达, 改善小胶质细胞的迁移、形态和噬菌体等行为调节, 提示灵芝多糖的神经保护作用可能通过调节小胶质细胞的炎症反应和行为反应来实现。侯欣微等^[44]通过建立大鼠阿尔茨海默症模型, 采用灵芝多糖 ig 治疗, 发现灵芝多糖可以上调大鼠脑组织中的钙调蛋白 (calmodulin, CaLM)、钙调蛋白依赖性蛋白激酶 IV (calmodulin-dependent protein kinase IV, CaMKIV) 以及环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 的基因表达, 提示灵芝多糖可能通过调节 CaLM/CaMKIV/CREB 信号通路的活化来改善阿尔茨海默症的认知障碍。在无 Mg^{2+} 离子培养液作用 3 h 建立的癫痫细胞模型中, 灵芝多糖可以抑制 Ca^{2+} 离子在模型组的异常积累, 促进钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II α 的表达, 起到保护癫痫神经元的作用^[45]。此外, Tang 等^[46]通过临床研究表明, 灵芝多糖具有改善患者神经衰弱症状的作用。

综上所述, 到目前为止, 国内外尚未有灵芝多糖对 DN 的直接研究报道。然而, 以上有关灵芝多糖改善神经性病变的直接研究结果为灵芝多糖防治 DN 提供了积极的启示。这些研究预示灵芝多糖可能是防治 DN 的潜在药物, 具有较高的研究开发价

值。而其发挥保护 DN 作用的机制可能与抗氧化应激、抗神经小胶质细胞炎症、抗神经细胞凋亡、抑制脑组织 Ca^{2+} 离子异常积累、保护神经元等有关。这些研究结果为将来开展有关灵芝多糖抗 DN 的基础研究提供理论支持。

2.3 糖尿病心脏病 (diabetic heart disease, DHD)

DHD 是指糖尿病患者所并发或伴发的心脏病, 其中包括冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病)、糖尿病性心肌病、自主神经紊乱所致的心律及心功能失常等^[47]。糖尿病患者加速的动脉粥样硬化性心脏病和心肌病的发生除因高血糖之外, 主要还与其常合并脂质代谢异常、高血压发生率增加、血液流变学异常及胰岛素抵抗或高胰岛素血症等有关^[48]。而心肌细胞肥大、心肌纤维化和心肌内小动脉病变是主要的病理特征^[49]。

冯艳^[50]研究表明, SD 大鼠在高脂饮食加 STZ 诱导造模成功后给予灵芝多糖治疗, 结果显示灵芝多糖中、高剂量 (400、800 mg/kg) 能有效降低血糖水平, 降低心肌组织 MDA 含量, 升高 NO、SOD、GSH-Px、CAT 的表达水平, 提示灵芝多糖可明显降低心肌组织氧化应激的水平, 对 2 型糖尿病大鼠心肌组织具有保护作用。此外, 郑丽^[51]指出糖尿病心肌纤维化与氧化应激之间关系密切。灵芝多糖可使 Van Gieson (VG) 染色的糖尿病大鼠血管周围和间质胶原明显减少, 心肌组织中羟脯氨酸含量下降, 提示心肌交联程度得到明显改善。与此同时, 心肌和血清中的抗氧化酶 GSH-Px、CAT 等的活性也明显增强, 表明灵芝多糖对糖尿病大鼠心肌纤维化的保护作用可能与其抗氧化应激作用有关^[51]。

除了与 DHD 相关的直接研究外, 多个研究报道了灵芝多糖改善非糖尿病相关心血管疾病的作用及分子机制。Xu 等^[52]研究发现 ip 阿霉素复制大鼠心肌损伤模型, 灵芝多糖可以逆转阿霉素诱导的大鼠心脏指数的降低, 降低大鼠血清中乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶 (creatine kinase, CK) 和天冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST) 的表达, 下调心脏组织 MDA、TNF- α 、IL-6 的表达, 上调 SOD、GSH-Px、CAT 以及 IL-10 的表达, 起到抗氧化、抗炎作用。此外, Xu 等^[52]还采用灵芝多糖体外预处理心肌细胞, 再与阿霉素共培养, 验证了灵芝多糖不仅通过抗氧化、抗炎作用来保护心肌细胞, 还能改善 Bcl-2 与 Bax 的比值, 起到抗细胞凋亡的作用。研究进

一步指出灵芝多糖可能通过 Nrf2/HO-1 以及 NF- κ B 通路来改善心脏损伤。

血管黏附分子(如 ICAM-1)的表达以及随后的白细胞募集是动脉粥样硬化等血管疾病的关键因素。Lin 等^[53]研究发现,在 LPS 培养人主动脉平滑肌细胞(human aortic smooth muscle cells, HASMCs)中,LPS 诱导 ICAM-1 表达,而灵芝多糖预处理可以抑制 ICAM-1 的上调。通过 Western blotting 法和 siRNA 敲除法,该项研究验证了灵芝多糖通过抑制细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的磷酸化和 NF- κ B 的活化来抑制 ICAM-1 的表达,指出灵芝多糖在如动脉粥样硬化等心血管疾病中可能具有治疗作用。Wang 等^[54]研究表明,灵芝多糖可以抑制血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)诱导 HASMCs 的增殖,并通过流式细胞凋亡技术、Western blotting 法和 siRNA 敲除法,证明灵芝多糖调控主动脉平滑肌细胞增殖的作用可能与细胞周期进程停滞和抑制 JNK 磷酸化有关。

综上所述,灵芝多糖对糖尿病相关及非相关心脏病均有保护作用,其作用机制与降低心肌组织氧化应激、抑制心肌细胞凋亡、调节黏附因子表达、调控主动脉平滑肌细胞增殖等相关。这些结果表明灵芝多糖在防治 DHD 方面具有潜在效应和研究意义。然而,仍然需要更多的研究来验证这些作用并继续深入研究新机制,明确作用靶点。

2.4 糖尿病足(diabetic foot)

糖尿病足是指因糖尿病神经病变或皮肤微血管病变以及细菌感染所导致的足部疼痛、足部溃疡及足坏疽等病变。糖尿病患者处于高血糖状态,患处血液循环不良和氧气供应不足,就有可能导致感染和坏疽形成,会中断伤口的愈合,导致糖尿病足部溃烂,严重者导致截肢,甚至死亡^[55]。

在 STZ 诱导的 1 型糖尿病小鼠中,对其进行全厚度切除伤口处理,灵芝多糖(10、50、250 mg/kg)呈剂量相关性加速糖尿病小鼠伤口的愈合,改善皮肤溃烂现象^[56]。此外,灵芝多糖可以降低糖尿病小鼠伤口组织中线粒体超氧阴离子的产生、硝基酪氨酸的形成和诱导型一氧化氮合酶的活性;减少皮肤组织中 MDA 的表达,增加 SOD、GSH-Px、CAT 的表达水平,表明灵芝多糖通过抑制线粒体氧化应激来加速糖尿病伤口愈合^[56]。Cheng 等^[57]对糖尿病大鼠进行后颈伤口处理后,采用含有灵芝多糖的水

乳膏进行干预治疗,结果显示与模型组相比,含有灵芝多糖的水乳膏能加快大鼠伤口愈合,显著增加大鼠血清中抗氧化因子的活性,表明灵芝多糖能通过抗氧化作用来加速糖尿病伤口的愈合。

此外,还有研究报道了灵芝多糖促进伤口愈合的直接相关研究。如 Hu 等^[58]研究发现,在体外细胞实验中,灵芝多糖(10、20、40 μ g/mL)可以促进成纤维细胞的活力和迁移,提高成纤维细胞合成胶原蛋白的能力,以及增加 TGF- β 1 和 β -连环蛋白(β -catenin)的表达,提示灵芝多糖通过上调 TGF- β 1 的表达或激活 Wnt/ β -catenin 信号通路来促进伤口愈合。该研究还通过小鼠模型实验验证了灵芝多糖可显著缩短小鼠模型中皮肤伤口愈合的时间。Sun 等^[59]研究发现,灵芝多糖(0.1、1、10 mg/mL)通过刺激肠上皮细胞中的细胞增殖、迁移和分化来促进伤口修复,并指出细胞迁移的改善是独立于 TGF- β 途径的。鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase, ODC)是多胺生物合成中的初始速率决定酶,是原癌基因 c-Myc 的生理转录靶标,与细胞增殖和转化的诱导有关。Sun 等^[59]研究发现灵芝多糖通过上调 ODC 和 c-Myc 的表达来改善肠上皮细胞损伤。

总之,以上研究为灵芝多糖改善糖尿病足提供了积极的启示。这些研究表明,灵芝多糖可能通过抑制线粒体氧化应激、增加组织抗氧化活性、促进成纤维细胞活力及迁移、增加上皮细胞增殖分化及迁移、提高胶原蛋白合成能力等作用机制来促进伤口愈合。然而,尚需更多的研究明确灵芝多糖改善糖尿病足的作用,并深入研究其作用机制。

综上所述,灵芝多糖不仅具有降血糖及防治糖尿病的作用,还具有抑制其并发症发展的作用。目前的研究证明灵芝多糖在保护糖尿病所引起的肾脏病变、心脏损伤和足病等方面具有显著作用,并可能对糖尿病神经损伤具有潜在作用。然而,目前尚缺乏有关灵芝多糖抑制糖尿病相关视网膜病变的研究。近年来灵芝多糖防治糖尿病并发症的药理作用及可能机制研究见图 2。

3 讨论及展望

糖尿病及糖尿病并发症的流行,已经成为严重威胁人类生命健康的全球性问题。目前,天然产物因其毒副作用低而深受研究学者的大量关注。灵芝多糖作为灵芝的主要活性成分在防治糖尿病及其并发症方面的研究还处在起步阶段,尚未有大量的文

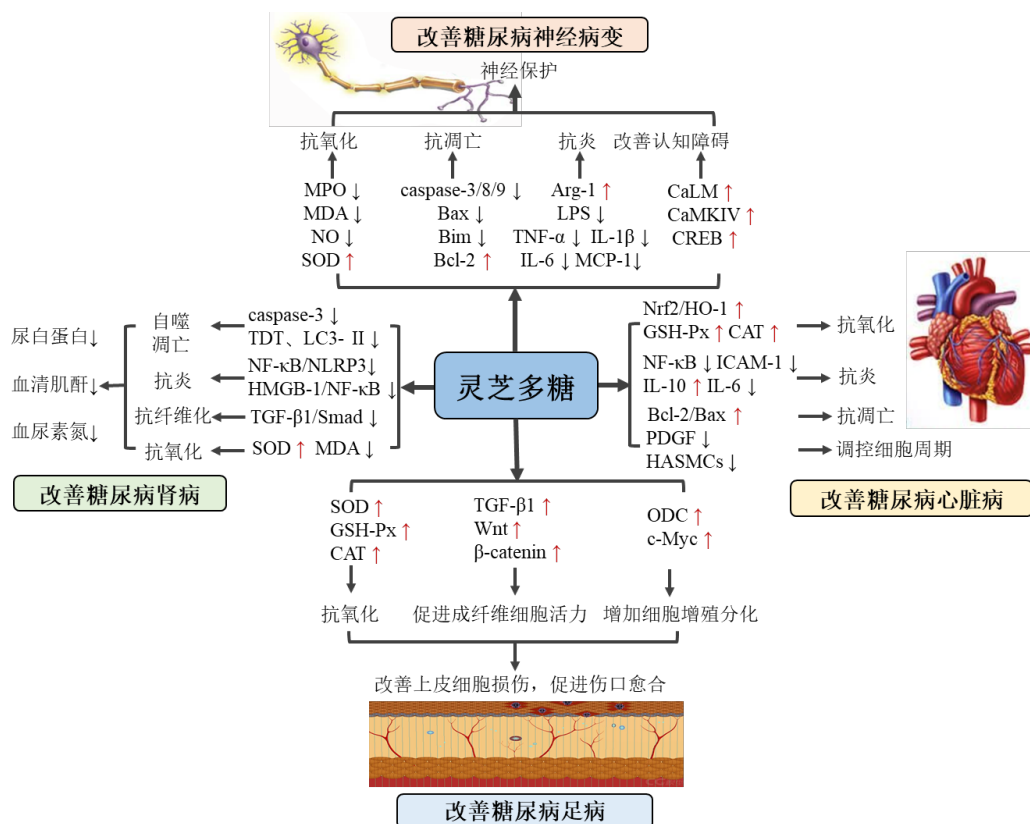


图 2 灵芝多糖防治糖尿病并发症的药理作用及可能机制

Fig. 2 Pharmacological effect and possible mechanism of *Ganoderma* polysaccharide in prevention and treatment of diabetes complications

献报道。目前的研究表明, 灵芝多糖具有多靶点的药理活性, 其可能与糖尿病及其并发症的多因素发病机制具有一定的契合度和相关性, 有望成为防治糖尿病及其并发症的潜在临床药物。本课题组前期研究发现孢子粉来源的灵芝多糖可通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK)/ERK 信号通路抑制自噬相关蛋白 Beclin-1 非依赖性细胞自噬来诱导结肠癌 HCT116 细胞凋亡^[60]。最新研究发现细胞自噬在糖尿病及其并发症的发生发展中起关键作用^[61]。前期研究还发现灵芝多糖可通过诱导非甾体抗炎药激活的基因 1 (nonsteroidal anti-inflammatory drug-activated gene 1, NAG-1) 或生长分化因子 15 (transforming growth factor 15, GDF15) 表达来抑制前列腺癌 PC-3 细胞增殖^[62]。而 NAG-1/GDF15 在肥胖所诱导的胰岛素抵抗中起抑制作用^[63]。在今后的研究中, 将继续研究灵芝多糖是否通过调控细胞自噬来改善糖尿病及其相关症状, 并深入研究 NAG-1/GDF15 是否是其作用分子靶点。

此外, 灵芝多糖的深入研究和临床新药的开发

利用仍有许多问题亟待解决。例如, 如何标准化灵芝多糖的质量, 如何理解灵芝多糖的药效学以及如何进行可靠的灵芝多糖的药动学研究等。而且灵芝多糖具有复杂的化学结构特征, 其化学结构的差异受到产地、分离提纯及鉴定方法等多因素的影响。而目前为止, 灵芝多糖的种类及结构特征, 包括多糖相对分子质量大小、单糖组成、支链结构的多样性等都尚未明确。众所周知, 多糖的化学结构与其药理药效密切相关。然而, 目前有关灵芝多糖改善糖尿病及其并发症的研究尚缺乏对其结构的阐述。因此, 进一步阐明灵芝多糖的化学结构并研究其抗糖尿病及其并发症的药理作用应是以后的研究方向之一。另外, 目前灵芝多糖在糖尿病及其并发症的研究还停留在动物层面, 缺乏相应的体外细胞实验和临床试验, 故今后的研究充满了挑战。相信随着科技的进步和相关研究的飞速发展, 将继续促进有关灵芝多糖防治糖尿病及其并发症的药效关系和作用机制的研究。在明确灵芝多糖药理作用及分子靶点和信号通路的基础上, 将推动其在临床上加以应用和验证。总之, 灵芝多糖作为一种新型的天然药

物, 具有潜在的发展空间, 将在保健及医药研究领域受到更加广泛的关注与应用, 相信其会为人类的健康产业做出重要贡献。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.
- [2] Ma R C W. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China [J]. *Diabetologia*, 2018, 61(6): 1249-1260.
- [3] 李卫东, 林志彬. 灵芝的扶正固本及对“亚健康”者的保健作用 [J]. *食用菌*, 2016, 24(1): 29-32.
- [4] Bishop K S, Kao C H, Xu Y Y, *et al.* From 2000 years of *Ganoderma lucidum* to recent developments in nutraceuticals [J]. *Phytochemistry*, 2015, 114: 56-65.
- [5] Lu J H, He R J, Sun P L, *et al.* Molecular mechanisms of bioactive polysaccharides from *Ganoderma lucidum* (Lingzhi), a review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 150: 765-774.
- [6] Cör D, Knez Ž, Knez Hrnčič M. Antitumour, antimicrobial, antioxidant and antiacetylcholinesterase effect of *Ganoderma lucidum* terpenoids and polysaccharides: A review [J]. *Molecules*, 2018, 23(3): 649.
- [7] Zeng P J, Chen Y L, Zhang L J, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide used for treating physical frailty in China [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 163: 179-219.
- [8] 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.
- [9] Xu Y, Zhang X, Yan X H, *et al.* Characterization, hypolipidemic and antioxidant activities of degraded polysaccharides from *Ganoderma lucidum* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 135: 706-716.
- [10] Liu Y J, Shen J, Xia Y M, *et al.* The polysaccharides from *Ganoderma lucidum*: Are they always inhibitors on human hepatocarcinoma cells? [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 90(3): 1210-1215.
- [11] Sang T T, Guo C J, Guo D D, *et al.* Suppression of obesity and inflammation by polysaccharide from sporoderm-broken spore of *Ganoderma lucidum* via gut microbiota regulation [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 256: 117594.
- [12] Lin Z B, Yang B X. *Ganoderma and Health* [M]. Singapore: Springer, 2019: 1182.
- [13] Xiao C, Wu Q P, Cai W, *et al.* Hypoglycemic effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in type 2 diabetic mice [J]. *Arch Pharm Res*, 2012, 35(10): 1793-1801.
- [14] Wu S J. Hypolipidaemic and anti-lipidperoxidant activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharide [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118(Pt B): 2001-2005.
- [15] 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.
- [16] Zhang H N, He J H, Yuan L, *et al.* In vitro and in vivo protective effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on alloxan-induced pancreatic islets damage [J]. *Life Sci*, 2003, 73(18): 2307-2319.
- [17] Zheng J S, Yang B, Yu Y H, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides exert anti-hyperglycemic effect on streptozotocin-induced diabetic rats through affecting β -cells [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2012, 15(7): 542-550.
- [18] Kan Y J, Chen T Q, Wu Y B, *et al.* Antioxidant activity of polysaccharide extracted from *Ganoderma lucidum* using response surface methodology [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72: 151-157.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Donath M Y, Shoelson S E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 98-107.
- [22] Lontchi-Yimagou E, Sobngwi E, Matsha T E, *et al.* Diabetes mellitus and inflammation [J]. *Curr Diab Rep*, 2013, 13(3): 435-444.
- [23] Zhang K, Liu Y F, Zhao X L, *et al.* Anti-inflammatory properties of GLPss58, a sulfated polysaccharide from *Ganoderma lucidum* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107(Pt A): 486-493.
- [24] 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.
- [25] Chang C J, Lin C S, Lu C C, *et al.* *Ganoderma lucidum*

- reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7489.
- [26] Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota: Masters of host development and physiology [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4): 227-238.
- [27] Zhao L P. The gut microbiota and obesity: From correlation to causality [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(9): 639-647.
- [28] 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.
- [29] He C Y, Li W D, Guo S X, *et al.* Effect of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* on streptozotocin-induced diabetic nephropathy in mice [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(8): 705-711.
- [30] 马静, 芮海波, 陈全战, 等. 灵芝多糖对链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病小鼠抗炎活性及疗效研究 [J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2019, 39(3): 326-331.
- [31] 王艳梅. 灵芝多糖对高糖环境下大鼠肾小球系膜细胞转化生长因子- β_1 和 IV 型胶原的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(10): 2126-2127.
- [32] 钟涛, 张国新, 周迪夷, 等. 灵芝多糖对糖尿病肾病小鼠肾小管上皮细胞间充质转化的抑制作用 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(6): 9-12.
- [33] Lai K N, Chan L Y, Tang S C, *et al.* *Ganoderma* extract prevents albumin-induced oxidative damage and chemokines synthesis in cultured human proximal tubular epithelial cells [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(5): 1188-1197.
- [34] Hassan H M, Mahran Y F, Ghanim A M H. *Ganoderma lucidum* ameliorates the diabetic nephropathy via down-regulatory effect on TGF β -1 and TLR-4/NF κ B signalling pathways [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2021, 73(9): 1250-1261.
- [35] Mahran Y F, Hassan H M. *Ganoderma lucidum* prevents cisplatin-induced nephrotoxicity through inhibition of epidermal growth factor receptor signaling and autophagy-mediated apoptosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 4932587.
- [36] Zakin E, Abrams R, Simpson D M. Diabetic neuropathy [J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(5): 560-569.
- [37] Vincent A M, Calabek B, Roberts L, *et al.* Biology of diabetic neuropathy [J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 115: 591-606.
- [38] Feldman E L, Callaghan B C, Pop-Busui R, *et al.* Diabetic neuropathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5: 41.
- [39] Dewanjee S, Das S, Das A K, *et al.* Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 833: 472-523.
- [40] 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.
- [41] Zhou Z Y, Tang Y P, Xiang J, *et al.* Neuroprotective effects of water-soluble *Ganoderma lucidum* polysaccharides on cerebral ischemic injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 131(1): 154-164.
- [42] Gokce E C, Kahveci R, Atanur O M, *et al.* Neuroprotective effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides against traumatic spinal cord injury in rats [J]. *Injury*, 2015, 46(11): 2146-2155.
- [43] Cai Q, Li Y 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.
- [44] 侯欣微, 金梦茹, 王凤月, 等. 灵芝多糖对 AD 模型大鼠认知障碍的影响 [J]. 黑龙江医药科学, 2019, 42(6): 35-37.
- [45] Wang S Q, Li X J, Qiu H B, *et al.* Anti-epileptic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides by inhibition of intracellular calcium accumulation and stimulation of expression of CaMKII α in epileptic hippocampal neurons [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e102161.
- [46] Tang W B, Gao Y H, Chen G L, *et al.* A randomized, double-blind and placebo-controlled study of a *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract in neurasthenia [J]. *J Med Food*, 2005, 8(1): 53-58.
- [47] Asmal A, Leary W, Thandroyen F. Diabetic heart disease [J]. *S Afr Med J*, 1980, 57(19): 788-790.
- [48] Rawal S, Manning P, Katare R. Cardiovascular microRNAs: As modulators and diagnostic biomarkers of diabetic heart disease [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2014, 13: 44.
- [49] Ritchie R H, Abel E D. Basic mechanisms of diabetic heart disease [J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1501-1525.
- [50] 冯艳. 灵芝多糖对 2 型糖尿病大鼠心肌组织氧化应激的影响 [J]. 药学与临床研究, 2012, 20(5): 410-413.
- [51] 郑丽. 灵芝多糖对糖尿病大鼠心肌纤维化的保护作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(20): 1706-1710.
- [52] Xu F, Li X, Xiao X, *et al.* Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides against doxorubicin-induced cardiotoxicity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 504-512.
- [53] Lin C Y, Chen Y H, Lin C Y, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides attenuate endotoxin-induced intercellular cell adhesion molecule-1 expression in cultured smooth

- muscle cells and in the neointima in mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(17): 9563-9571.
- [54] Wang S H, Liang C J, Weng Y W, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides prevent platelet-derived growth factor-stimulated smooth muscle cell proliferation *in vitro* and neointimal hyperplasia in the endothelial-denuded artery *in vivo* [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(8): 3063-3071.
- [55] Mishra S C, Chhatbar K C, Kashikar A, *et al.* Diabetic foot [J]. *BMJ*, 2017, 359: j5064.
- [56] Tie L, Yang H Q, An Y, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide accelerates refractory wound healing by inhibition of mitochondrial oxidative stress in type 1 diabetes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 29(3/4): 583-594.
- [57] Cheng P G, Phan C W, Sabaratnam V, *et al.* Polysaccharides-rich extract of *Ganoderma lucidum* (M. A. Curtis: Fr.) P. Karst accelerates wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Evid Based Complement Altern Med*, 2013, 2013: 671252.
- [58] Hu F, Yan Y, Wang C W, *et al.* Article effect and mechanism of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on human fibroblasts and skin wound healing in mice [J]. *Chin J Integr Med*, 2019, 25(3): 203-209.
- [59] Sun L X, Chen L H, Lin Z B, *et al.* Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on IEC-6 cell proliferation, migration and morphology of differentiation benefiting intestinal epithelium healing *in vitro* [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2011, 63(12): 1595-1603.
- [60] Pan H T, Wang Y J, Na K, *et al.* Autophagic flux disruption contributes to *Ganoderma lucidum* polysaccharide-induced apoptosis in human colorectal cancer cells via MAPK/ERK activation [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(6): 456.
- [61] Bhattacharya D, Mukhopadhyay M, Bhattacharyya M, *et al.* Is autophagy associated with diabetes mellitus and its complications? A review [J]. *Excli J*, 2018, 17: 709-720.
- [62] Wu K K, Na K, Chen D, *et al.* Effects of non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 on *Ganoderma lucidum* polysaccharides-induced apoptosis of human prostate cancer PC-3 cells [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(6): 2356-2368.
- [63] Chrysovergis K, Wang X, Kosak J, *et al.* NAG-1/GDF-15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidative metabolism [J]. *Int J Obes*, 2014, 38(12): 1555-1564.

[责任编辑 潘明佳]