

灵芝孢子粉化学成分和药理作用的研究进展及其质量标志物 (Q-Marker) 预测分析

王美丹¹, 胡 扬^{1,2,3}, 宋 辉^{1,2}, 孙向明^{1,2}, 祝嗣臣⁴, 徐蓓蕾^{1,2,3*}, 李文兰^{1,2,3*}

1. 哈尔滨商业大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150076

2. 抗肿瘤天然药物教育部工程研究中心, 黑龙江 哈尔滨 150076

3. 黑龙江省预防与治疗老年性疾病药物研究重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150076

4. 黑龙江坤健农业股份有限公司, 黑龙江 齐齐哈尔 161200

摘 要: 灵芝孢子粉是灵芝的生殖细胞, 包含灵芝所有的化学成分, 主要含有灵芝三萜类、多糖类、甾体类、脂肪酸类和蛋白质类等多种化合物。灵芝孢子粉具有抗肿瘤、免疫调节、抗氧化、保护心血管、保肝护肝等药理作用。《中国药典》2020 年版对灵芝孢子粉的质量控制标准尚未明确规定, 就灵芝孢子粉化学成分和药理作用研究进展进行综述, 并基于质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 理论, 从植物亲缘性与特有性、有效性、可测性、临床应用、可入血成分等方面进行 Q-Marker 预测分析, 初步推测多糖类、灵芝酸、甾醇类 (麦角甾醇)、不饱和脂肪酸 (油酸) 等成分为其 Q-Marker, 为规范灵芝孢子粉质量研究和建立、完善灵芝孢子粉质量标准提供参考。

关键词: 灵芝孢子粉; 灵芝; 质量标志物; 质量标准; 三萜类; 多糖类

中图分类号: R284; R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)23-7918-16

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.23.034

Research progress on chemical composition and pharmacological effects of *Ganoderma lucidum* spore and prediction analysis of quality marker

WANG Mei-dan¹, HU Yang^{1,2,3}, SONG Hui^{1,2}, SUN Xiang-ming^{1,2}, ZHU Si-chen⁴, XU Bei-lei^{1,2,3}, LI Wen-lan^{1,2,3}

1. School of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China

2. Engineering Research Center of Natural Anti-cancer Drugs, Ministry of Education, Harbin 150076, China

3. Heilongjiang Key Laboratory of Preventive and Therapeutic Drug Research of Senile Diseases, Harbin 150076, China

4. Heilongjiang Kunjian Agriculture Co., Ltd., Qiqihar 161200, China

Abstract: *Ganoderma lucidum* spore is the germ cells of Lingzhi (*Ganoderma*), which contains all the chemical components of *G. lucidum*, mainly containing various compounds such as triterpenoids, polysaccharides, steroids, fatty acids and proteins. *G. lucidum* spore has anti-tumor, immune regulation, antioxidant, heart protection, blood sugar and lipid regulation, liver protection and other pharmacological effects. The quality control standard of *G. lucidum* spore has not been clearly stipulated in the 2020 edition of *Chinese Pharmacopoeia*. This paper summarized the research progress of the chemical composition and pharmacological action of *G. lucidum* spore, and based on the theory of quality marker (Q-marker), Q-markers were predicted and analyzed from the aspects of plant relatedness and specificity, effectiveness, measurability, clinical application and blood entry components. It was speculated that the ingredients of polysaccharides, ganoderma acid, sterols (ergosterol), unsaturated fatty acids (oleic acid) and so on were Q-markers, which provided reference for the standardization of *G. lucidum* spore quality research, establishment and improvement of *G. lucidum* spore quality standard.

Key words: *Ganoderma lucidum* spore; *Ganoderma*; quality marker; quality standard; triterpenes; polysaccharides

收稿日期: 2023-04-27

基金项目: 中央支持地方高校改革发展资金人才培养项目

作者简介: 王美丹, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药效物质与质量评价研究。E-mail: wmd1923036404@163.com

*通信作者: 李文兰, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药效物质与质量评价研究。E-mail: lwldzd@163.com

徐蓓蕾, 女, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事中药药效物质与质量评价研究。E-mail: xubeilei2006@163.com

灵芝为多孔菌科真菌赤芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. Ex Fr.) Karst.或紫芝 *G. sinense* Zhao, Xu et Zhang 的干燥子实体, 传统中医视之为名贵滋补类药材, 具补气安神、扶正固本之功效^[1]。灵芝孢子是灵芝在生长成熟期, 从灵芝菌褶中弹射出来的极其微小的卵形生殖细胞, 含有丰富的灵芝三萜、多糖、甾醇、脂肪酸、核苷等成分, 具有抗肿瘤、抗氧化、免疫调节、保护心血管、保肝护肝、保护神经系统等功效^[2-3]。灵芝孢子粉具有良好的保健作用, 其相关制剂如灵芝孢子粉胶囊、颗粒、针剂等已应用于临床^[4]。

灵芝孢子粉的质量控制目前只能参照《中国药典》2020 版规定的灵芝质量评价方法, 将总多糖和总三萜含量作为质量控制标准。灵芝孢子粉与灵芝子实体所含化学成分含量存在一定差异, 灵芝质量评价标准难以全面反映灵芝孢子粉药材质量。此外, 仅以总多糖和总三萜为指标进行质量控制, 专属性较差且过于单一, 亟待建立灵芝孢子粉的专有质量标准。因此, 本文就近 20 年来国内外灵芝孢子粉的化学成分及药理作用研究进展进行归纳综述, 基于中药质量标志物 (quality marker, Q-Marker) 理论,

从植物亲缘性及成分特有性、成分有效性、成分可测性、可入血成分等方面预测灵芝孢子粉的 Q-Marker, 为完善灵芝孢子粉及其相关产品的质量控制系统提供科学参考, 有助于灵芝孢子粉的规范使用和进一步合理开发利用。

1 化学成分

1.1 三萜类

灵芝三萜类是灵芝孢子的主要活性成分之一, 主要架构为四环三萜和五环三萜, 按所含碳原子数可分为 3 大类 C₃₀、C₂₇、C₂₄; 也可根据碳骨架上所含官能团及支链的不同, 分为灵芝酸类、醇类、醛类等 10 余种, 以灵芝酸、灵芝醇类为主^[5-7]。灵芝孢子中的灵芝酸类成分有灵芝酸 C、A、D、F 等, 其中灵芝酸 A 的含量最高, 占三萜总量的 15.43%~23.25%^[8]。目前已从灵芝孢子中分离得到 100 余种三萜类成分, 主要的三萜类成分见表 1, 对应结构见图 1。其余低成分还包括艾芬酸 A (68)、22β-acetoxy-2β,15α-dihydroxylanosta-7,9(11),24-trien-26-oic acid (69)、22β-acetoxy-2α,15α-dihydroxylanosta-7,9(11),24-trien-26-oic acid (70)、lanosta-7,9(11),

表 1 灵芝孢子粉中三萜类化学成分

Table 1 Triterpenoids in *G. lucidum* spore

编号	化合物名称	分子式	文献	编号	化合物名称	分子式	文献	编号	化合物名称	分子式	文献
1	灵芝酸 A	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	9-10	24	灵芝酸 Z	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	10	46	灵芝烯酸 C	C ₃₀ H ₄₄ O ₇	9
2	灵芝酸 B	C ₃₀ H ₄₄ O ₇	7,9	25	灵芝酸 β	C ₃₀ H ₄₄ O ₆	11	47	灵芝烯酸 D	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	9,12
3	灵芝酸 C ₁	C ₃₀ H ₄₂ O ₄	11	26	灵芝酸 δ	C ₃₀ H ₄₄ O ₇	11	48	灵芝烯酸 E	C ₃₀ H ₄₀ O ₈	9-10
4	灵芝酸 C ₂	C ₃₀ H ₄₆ O ₇	9-10	27	灵芝酸 γ	C ₃₀ H ₄₄ O ₇	11	49	灵芝醇 A	C ₃₀ H ₅₀ O ₄	12
5	灵芝酸 C ₆	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	9,11	28	灵芝酸 ξ	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	11	50	灵芝醇 B	C ₃₀ H ₄₈ O ₂	12
6	灵芝酸 D	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	9	29	灵芝酸 η	C ₃₀ H ₄₄ O ₈	11	51	灵芝醇 F	C ₃₀ H ₄₆ O ₃	11
7	灵芝酸 DM	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	12	30	灵芝酸 θ	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	11	52	灵芝醇 D	C ₃₁ H ₅₀ O ₅	7
8	灵芝酸 E	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	11	31	赤芝酸 A	C ₂₇ H ₃₈ O ₆	9	53	赤芝萜醇 A	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	11
9	灵芝酸 F	C ₃₂ H ₄₂ O ₉	9	32	赤芝酸 B	C ₂₇ H ₃₈ O ₇	10	54	赤芝萜醇 B	C ₃₀ H ₅₀ O ₃	11-12
10	灵芝酸 G	C ₃₀ H ₄₄ O ₈	9-10	33	赤芝酸 C	C ₂₇ H ₄₀ O ₇	7,10	55	赤芝酸甲酯 A	C ₂₆ H ₄₀ O ₈	7
11	灵芝酸 H	C ₃₂ H ₄₄ O ₉	10	34	赤芝酸 D	C ₃₀ H ₄₀ O ₈	7	56	赤芝酸甲酯 B	C ₂₈ H ₂₉ O ₇	13
12	灵芝酸 I	C ₃₀ H ₄₄ O ₈	9	35	赤芝酸 F	C ₂₇ H ₃₆ O ₆	7,10	57	赤芝酸甲酯 D2	C ₃₀ H ₄₀ O ₈	13
13	灵芝酸 J	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	10	36	赤芝酸 N	C ₂₇ H ₄₀ O ₆	10	58	赤芝酸甲酯 G	C ₂₈ H ₄₄ O ₆	7
14	灵芝酸 K	C ₃₂ H ₄₆ O ₉	10	37	赤芝酸 R	C ₂₉ H ₄₀ O ₉	10	59	赤芝酮 A	C ₂₄ H ₃₄ O ₅	11
15	灵芝酸 AM ₁	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	12	38	赤芝酸 SP1	C ₂₇ H ₄₀ O ₆	11	60	lucialdehyde B	C ₃₀ H ₄₄ O ₃	11
16	灵芝酸 N	C ₃₀ H ₄₂ O ₈	10	39	丹芝酸 A	C ₃₀ H ₄₄ O ₆	10-11	61	灵芝孢子酸 A	C ₃₀ H ₃₈ O ₈	9,11
17	灵芝酸 V	C ₃₂ H ₄₈ O ₆	7,10	40	丹芝酸 B	C ₃₀ H ₄₆ O ₆	10	62	灵芝酮三醇	C ₃₀ H ₄₈ O ₄	11-12
18	灵芝酸 GS1	C ₃₀ H ₅₀ O ₇	12	41	丹芝酸 C	C ₃₀ H ₄₈ O ₆	12	63	赤芝孢子内酯 A	C ₃₀ H ₄₀ O ₇	11
19	灵芝酸 S	C ₃₀ H ₄₄ O ₃	10	42	丹芝酸 D	C ₃₀ H ₄₄ O ₆	11	64	赤芝孢子内酯 B	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	11
20	灵芝酸 T-Q	C ₃₂ H ₄₆ O ₅	10	43	丹芝酸 E	C ₃₀ H ₄₄ O ₅	10	65	灵芝酮二醇	C ₃₀ H ₄₈ O ₃	11-12
21	灵芝酸 T-R	C ₃₀ H ₄₄ O ₄	12	44	灵芝烯酸 A	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	9	66	灵芝酸 A 甲酯	C ₃₁ H ₄₈ O ₇	11
22	灵芝酸 GS3	C ₃₀ H ₄₈ O ₁₀	12	45	灵芝烯酸 B	C ₃₀ H ₄₂ O ₇	12	67	灵芝酸 B 甲酯	C ₃₁ H ₄₈ O ₇	11
23	灵芝酸 Y	C ₃₀ H ₄₆ O ₃	10								

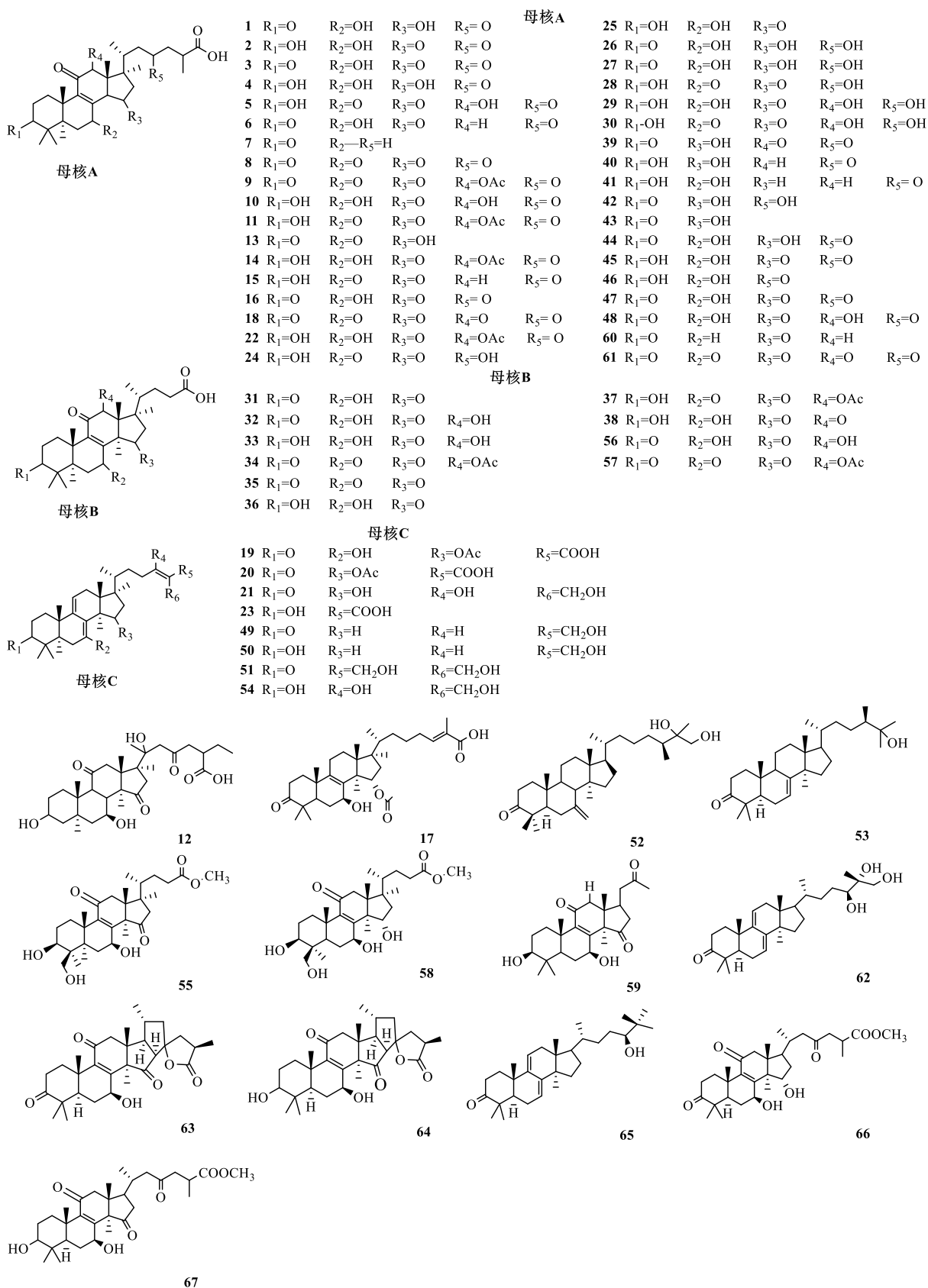


图 1 灵芝孢子粉中三萜类成分结构

Fig. 1 Structure of triterpenoids in *G. lucidum* spore

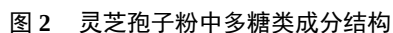


Fig. 2 Structure of polysaccharide in *G. lucidum* spore

表3 灵芝孢子粉中甾醇类化学成分

Table 3 Sterols of *G. lucidum* spore

编号	化合物名称	分子式	文献
86	麦角甾-4,6,8(14),22-四烯-3-酮	C ₂₈ H ₄₀ O	25
87	麦角甾醇	C ₂₈ H ₄₀ O	24-25
88	麦角甾-7,22-二烯-3β,5α,6β-三醇	C ₄₄ H ₄₃ O ₃	25
89	麦角甾-7,9,22-三烯-3β,5α,6α-三醇	C ₄₄ H ₄₁ O ₃	25
90	麦角固醇	C ₂₈ H ₄₄ O	25
91	ganoderin A	C ₂₇ H ₄₃ O ₅	24
92	chaxine B	C ₂₈ H ₄₂ O ₅	24
93	stellasterol	C ₂₈ H ₄₆ O	24
94	22 <i>E</i> ,24 <i>R</i> -ergosta-7,22-diene-3β,5α,6β,9α,14α-pentol	C ₂₈ H ₄₇ O ₅	26
95	22 <i>E</i> ,24 <i>R</i> -ergosta-7,22-diene-3β,5α,6β,9α-tetraol	C ₂₈ H ₄₇ O ₄	26
96	3β,5α-dihydroxy-(22 <i>E</i> ,24 <i>R</i>)-ergosta-7,22-diene-6-one	C ₂₈ H ₄₆ O ₃	26
97	3β,5α,9α-trihydroxy-(22 <i>E</i> ,24 <i>R</i>)-ergosta-7,22-diene-6-one	C ₂₈ H ₄₆ O ₄	26

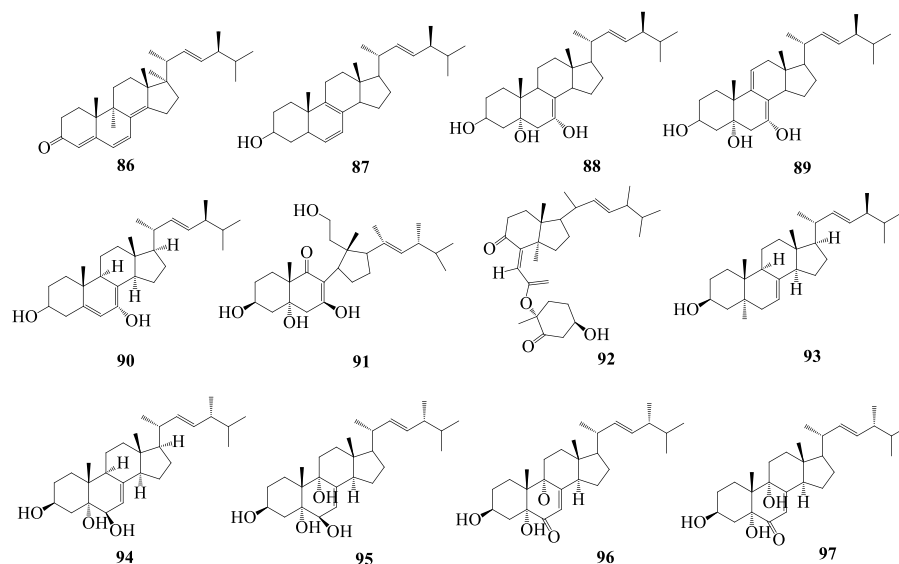


图 3 灵芝孢子粉中甾醇类成分结构

Fig. 3 Structure of sterols in *G. lucidum* spore

表 4 灵芝孢子粉中脂肪酸类化合物

Table 4 Fatty acids of *G. lucidum* spore

编号	名称	分子式	文献	编号	名称	分子式	文献
98	月桂酸	C ₁₂ H ₂₄ O ₂	28	112	十四酸	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	28
99	肉豆蔻酸	C ₁₄ H ₂₈ O ₂	28-29	113	十五酸	C ₁₅ H ₃₀ O ₂	28-30
100	棕榈酸	C ₁₆ H ₃₂ O ₂	30	114	十七酸	C ₁₇ H ₃₄ O ₂	28-30
101	棕榈油酸	C ₁₆ H ₃₀ O ₂	28-30	115	十七烯酸	C ₁₇ H ₃₂ O ₂	28-30
102	硬脂酸	C ₁₈ H ₃₆ O ₂	28-30	116	二十烯酸	C ₂₀ H ₃₈ O ₂	28-30
103	油酸	C ₁₈ H ₃₄ O ₂	28-30	117	二十酸	C ₂₀ H ₄₀ O ₂	30
104	亚油酸	C ₁₈ H ₃₂ O ₂	28-30	118	二十二烯酸	C ₂₂ H ₄₂ O ₂	28-30
105	邻苯二甲酸	C ₈ H ₆ O ₄	28	119	二十二酸	C ₂₂ H ₄₄ O ₂	28-30
106	α-亚麻酸	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	28-29	120	二十三酸	C ₂₃ H ₄₆ O ₂	28-30
107	抗坏血酸	C ₆ H ₈ O ₆	28	121	二十四烯酸	C ₂₄ H ₄₆ O ₂	28-29
108	十五烯酸	C ₁₄ H ₂₆ O ₂	28	122	二十四酸	C ₂₄ H ₄₈ O ₂	30
109	木蜡酸	C ₂₄ H ₄₈ O ₂	28	123	花生酸	C ₂₀ H ₄₀ O ₂	29
110	十二酸	C ₁₂ H ₂₄ O ₂	28	124	花生四烯酸	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	29
111	十三酸	C ₁₃ H ₂₆ O ₂	28-30				

之一，存在类型包括免疫调节蛋白、凝集素、糖蛋白、酶等^[34]。叶波平等^[35]从灵芝孢子粉分离出 2 种活性蛋白，发现对体外小鼠脾淋巴细胞的增殖有显著的促进作用，且增殖活性与使用浓度呈现出剂量相关效应，是具有免疫调节活性的成分之一。

1.7 其他类化合物

灵芝孢子粉中生物碱类成分包含甜菜碱（**141**）及其盐酸盐、烟酸（**142**）、灵芝碱甲（**143**）、灵芝碱乙（**144**）等^[36]，具有提高记忆力、调控信息传递等功效。灵芝孢子粉含有丰富的无机元素，包括 Ca、

Mg、Pb、Fe、Zn、Cu、Ni、Co、Cr、Cd、V、Sn、Sb、Se、Mn、As 16 种人体必需或有益的元素^[37]。此外，灵芝孢子油中含有维生素 D2、D3、E，具有良好的体外抗氧化活性^[38]。

2 灵芝孢子粉的药理作用

2.1 抗肿瘤作用

灵芝孢子粉有良好的抗肿瘤作用，多糖类、三萜类是发挥抗肿瘤作用的主要活性成分。三萜类可通过增强氧化应激、诱导细胞周期及凋亡起到抗肿瘤作用^[39]；多糖类可刺激 T 细胞、B 细胞及巨噬细

表 5 灵芝孢子粉中核苷类成分

Table 5 Nucleosides in *G. lucidum* spore

编号	化合物名称	分子式	文献	编号	化合物名称	分子式	文献
125	胞嘧啶	C ₄ H ₅ N ₃ O	33	133	尿苷	C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₆	33
126	尿嘧啶	C ₄ H ₄ N ₂ O ₂	33	134	肌苷	C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₅	33
127	胸腺嘧啶	C ₅ H ₆ N ₂ O ₂	33	135	鸟苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₅	33
128	黄嘌呤	C ₅ H ₄ N ₄ O ₂	33	136	胸苷	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ O ₅	33
129	次黄嘌呤	C ₅ H ₄ N ₄ O	33	137	2'-脱氧腺苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₃	33
130	鸟嘌呤	C ₅ H ₅ N ₅ O	33	138	2'-脱氧鸟苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	33
131	胞苷	C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₅	33	139	虫草素	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₃	33
132	腺苷	C ₁₀ H ₁₃ N ₅ O ₄	33				

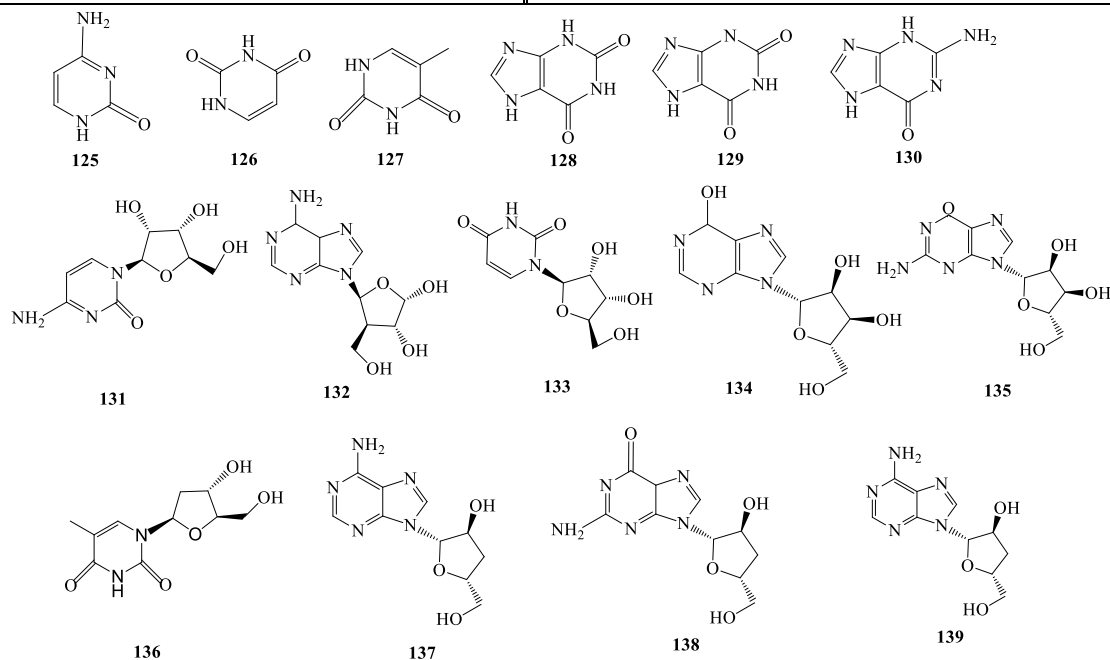


图 4 灵芝孢子中核苷类成分结构

Fig. 4 Structure of nucleoside in *G. lucidum* spore

胞的免疫反应、肠道屏障达到抑制肿瘤的形成和转移的作用^[40-41]。灵芝孢子粉的提取物(含 13.5%多糖和 6%三萜)可诱导人前列腺癌 PC-3 细胞凋亡,同时伴有与核因子(nuclear factor kappa B, NF-κB)调节相关的 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)和 B 淋巴细胞瘤-x1, Bcl-x1)轻度的降低,前凋亡蛋白(BCL2-associated X, Bax)表达明显上调,导致 Bax/Bcl-2 和 Bax/Bcl-x1 的比值升高,而诱导肿瘤细胞凋亡^[42]。

越来越多的研究证实,灵芝孢子粉水提物、醇提物及提纯后的多糖类和三萜类成分对宫颈癌、乳腺癌、胃癌等肿瘤均具有活性,通过抑制肿瘤细胞周期、诱导肿瘤细胞凋亡和分化、抑制肿瘤细胞的侵袭转移等机制达到抗肿瘤作用,见表 6。

2.2 免疫调节作用

灵芝孢子粉具有免疫调节的药理作用,可通过直接作用于宿主细胞发挥免疫作用,或通过调节肠道菌群间接发挥免疫调节作用;不仅能提高巨噬细胞吞噬能力^[56]、增强淋巴细胞增殖和转化^[57-58]、增强 NK 细胞的细胞杀伤作用^[19,57]、调节 PD-1 蛋白表达^[59]、调节树突细胞功能^[60]、改善机体免疫微环境,还可改变菌群 β-多样性^[61]、调节代谢^[62]等方式调节肠道菌群平衡而发挥免疫调节作用。见表 7。

2.3 其他药理作用

鉴于灵芝孢子粉广泛的药理作用,本部分对灵芝孢子粉的抗氧化、保护心肌细胞、降血糖、调血脂、等药理作用及机制进行总结概述。见表 8。

表 6 灵芝孢子粉抗肿瘤类型及机制

Table 6 Anti-tumor types and mechanism of *G. lucidum* spore

肿瘤类型	肿瘤细胞	研究对象	作用机制	文献
宫颈癌	人宫颈癌 HeLa 细胞	孢子多糖、灵芝三萜	刺激免疫系统；抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)、激活蛋白 1 (activator protein 1, AP-1) 以及核生长因子 kappaB (nuclear factor-kappaB, NF-κB) 活性	43-44
乳腺癌	人乳腺癌 MDA-MB-231 细胞	灵芝孢子粉、孢子多糖	抑制 Bax 和半胱氨酸蛋白酶-3 (caspase-3) 表达, 诱导细胞凋亡; 抑制尿激酶型纤溶酶原激活因子 (recombinant plasminogen activator urokinase, uPA) 和 uPA 受体的表达及 uPA 的分泌, 抑制细胞的迁移	45-47
胃癌	人胃癌 AGS 细胞	孢子多糖	抑制 Bcl-2、caspase-3 的表达; 促进微管相关蛋白轻链 3-II (microtubule-associated-proteinlight-chain 3-II, LC3-II)、核孔糖蛋白 p62 的表达, 诱导细胞凋亡	48
肝癌	人肝癌 H22 细胞、人肝癌 HepG2 细胞	孢子多糖、孢子醇提取物	诱导细胞凋亡和细胞周期停滞, 促进原发性巨噬细胞向 M1 型极化, 促进人肿瘤坏死细胞-α (tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)、白细胞介素-1β (interleukin-1β, IL-1β)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的表达; 调控磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K) /AKT 通路和蛋白 PI3K、磷酸化 AKT、半胱氨酸蛋白酶-9 (Caspase-9) 的表达	49-50
肺癌	人肺癌 NCI-H460 细胞、人肺癌 A549 细胞	孢子醇提取物	在 G ₂ /M 期阻滞细胞, 引发细胞凋亡; 抑制细胞周期蛋白 (cell division cycle, CDC) 和抗凋亡蛋白 Bcl-2、Bcl-xl 表达	51
骨肉瘤	人骨肉瘤 HOS 细胞、人骨肉瘤 K7M2 细胞	孢子水提取物	抑制磷酸化的信号传导子和转录激活子 3 (p-signal trasducers and activators of transcription 3, p-STAR3) 及 RNA 水平	52
直肠癌	人直肠癌 HCT116 细胞	孢子醇提取物	诱导细胞凋亡, 抑制基质金属蛋白酶 1 (matrix metalloproteinase1, MMP-1)、MMP-2, 促进上皮钙粘蛋白 (E-cadherin, EC) 的表达	53
结肠癌	人结肠癌 HT-29 细胞	灵芝三萜	诱导自噬液泡的形成, 促进自噬效应蛋白表达; 抑制 p38 分裂原活化激酶活性	54
食管鳞状癌	人食管鳞状癌 KYSE140 细胞	灵芝孢子粉	抑制 PI3K/AKT/雷帕霉素靶蛋白 (master controller of protein, mTOR) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated kinases, Erk) 信号通路的表达, 阻断细胞周期, 诱导细胞凋亡	55

目前灵芝孢子粉主要集中在三萜类和多糖类成分的药理作用研究, 建议深入挖掘其他成分及药效。药理研究方面, 着重研究于灵芝孢子粉新颖的药理作用和机制, 而较少研究这些作用和机制之间的相互影响, 如灵芝孢子粉的免疫调节作用与抗肿瘤作用的内在联系。

3 灵芝孢子粉 Q-Marker 预测分析

刘昌孝院士^[77]提出中药 Q-Marker 的核心概念, 具有特有性、可测性、有效性、传递性和中医药理论关联性的“五要素”, 是体现中药成分有效性、专属性的标志物质^[78]。因此, 本文基于 Q-Marker 研

究思路, 对灵芝孢子粉的 Q-Marker 进行预测, 以期对灵芝孢子粉的质量控制和评价提供参考。

3.1 基于植物亲缘学及成分特有性证据的 Q-Marker 预测分析

灵芝科真菌 14 个属, 目前世界范围已知的灵芝科有 278 种, 中国分布的有 59 种, 是大型真菌的一个重要类群^[79]。灵芝科假芝属 (厦门假芝)、鸡冠孢芝属 (长柄鸡冠孢芝) 及灵芝属 (黄边灵芝、热带灵芝) 4 种灵芝科真菌的化学成分比较发现, 厦门假芝中不含灵芝三萜类成分; 长柄鸡冠孢芝中含有灵芝三萜类成分, 但未发现灵芝酸成分; 黄边灵芝、

表 7 灵芝孢子粉免疫调节相关药理作用机制

Table 7 Pharmacological mechanism of immune regulation of *G. lucidum* spore

免疫调节类型	作用方式	研究对象	作用机制	文献
直接作用于宿主	提高巨噬细胞吞噬能力	孢子葡聚糖	增强巨噬细胞体外调节肿瘤细胞毒性，抑制体内肿瘤生长，产生白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)、TNF- α	56, 58
	增强淋巴细胞增殖和转化	孢子多糖	促进 T 细胞的增殖反应和细胞因子 IL-4、IL-6、 γ -干扰素；调节蛋白激酶信号促进 B 淋巴细胞分泌免疫球蛋白	57-58
	增强 NK 细胞的细胞杀伤作用	孢子多糖	增强 NK 细胞活性	19, 57
	调节 PD-1 蛋白表达	灵芝孢子	抑制脾脏细胞程序性死亡受体 1 (programmed death 1, PD1) 和肿瘤细胞 T 细胞抗原的表达	59
	调节树突细胞功能	灵芝孢子	促进树突细胞表面抗原的表达	60
调节微生物群	改变菌群 β -多样性	灵芝孢子油	增强细菌属和物种的丰度，降低葡萄球菌和幽门螺杆菌的含量	61
	调节代谢	孢子多糖	增强植物雌激素/多糖代谢细菌和脱硫弧菌丰度；调节脂质代谢	62

表 8 灵芝孢子粉其他药理作用及其机制

Table 8 Other pharmacological action and mechanism of *G. lucidum* spore

药理作用	研究对象	作用机制	文献
抗氧化	孢子多糖	对羟自由基、超氧阴离子具有不同程度的清除能力	63
	孢子三萜	DPPH 自由基、羟自由基、超氧阴离子均具有清除能力	64
保护心肌细胞	灵芝孢子	促进 PI3K/Akt 通路中关键蛋白的磷酸化，减弱心肌纤维化	65
	孢子粉提取物	增强厚壁菌门和变形菌门的丰度，降低放线菌门的丰度，维持心脏的代谢平衡和功能	66
降血糖、调血脂	孢子粉醇提物	改善氨基酸和甘油酯代谢、改善菌群-肠-脑轴和调节中枢神经系统，增强肝脏、小肠和巨噬细胞中基因的表达	67
	灵芝三萜	促进糖原合成、葡萄糖稳态和胆固醇稳态、脂质氧化和脂肪生成；抑制相关基因及变形菌门的丰度	68
保肝护肝	灵芝孢子	调节髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) /NF- κ B 信号通路，抑制促炎因子的释放，减轻肝损伤	69
	灵芝孢子	抑制 Cd(II)在肝核、线粒体和微粒体中的积累，促进肝脏金属硫蛋白-1 mRNA 的表达，对肝毒性具有保护作用	70
	灵芝酸 A	减缓肝脏氧化应激，改善肝脏炎症和纤维化，预防非酒精性脂肪性肝炎	71
保护神经中枢	灵芝孢子	促进神经营养因子-4 的表达，抑制神经型钙粘蛋白 (N-cadherin)，保护海马神经元	72
	孢子多糖	抗抑郁：增强皮质酮损伤细胞的活力和 DNA 含量，降低乳酸脱氢酶及血清皮质酮水平	73
治疗胃溃疡	灵芝孢子	改善睡眠：调节大鼠脑内 5-羟色胺受体和谷氨酸/氨基丁酸平衡	74
	灵芝孢子	增强小鼠血清中超氧化物歧化酶 (super oxide dismutase, SOD) 活性；抑制炎症因子 IL-6、TNF- α 的表达，抑制胃组织中 NF- κ Bp65、环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 蛋白表达水平	75
抑制肥胖	孢子多糖	激活脂肪组织中的短链脂肪酸 G 蛋白偶联受体 43 的表达	62
抗衰老	孢子粉水提物	降低丙二醛含量，抑制细胞 β -半乳糖苷酶活性；增强细胞谷胱甘肽过氧化物酶活性，促进相关因子 mRNA 表达	76

热带灵芝含有灵芝三萜及灵芝酸类成分；这可能是区分灵芝属与其他属的特征成分^[80]。而针对同属不同种分析，赤芝类的化学成分主要为高度氧化的羊毛脂烷三萜类化合物和麦角甾醇类、松杉灵芝类与赤芝类中成分较接近、紫芝类中主要为芳香三萜类、麦角甾醇类和生物碱类化合物、白肉灵芝类除三萜外含有一系列的混元萜类（ganomycin I）及倍半萜类化合物和甾醇类成分；从而通过三萜的不同类型区分不同品种^[81]。灵芝孢子粉是灵芝成熟后从真菌中排出来的椭圆形生殖细胞，故基于植物亲缘学及成分特有性认为麦角甾醇、三萜类为其可能的 Q-Marker。

灵芝孢子三萜类化合物虽结构复杂多样，但其生物合成途径可分为 2 部分：羊毛甾醇的合成以及羊毛甾醇经过不同的细胞色素氧化酶氧化（cytochrome P450, CYP450）、还原和酰化等反应生成结构不同的灵芝酸单体。羊毛甾醇主要通过甲戊酸途径（mevalonate pathway, MVA）乙酰辅酶 A 合成，此过程需 11 种酶参与，包括酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶（acetyl-Co A C-acetyl transferase, ACAT）、羟甲基戊二酰辅酶 A 合酶（hydroxy methylglutaryl-Co A synthase, HMGCS）、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶（3-hydroxy-3-methyl glutaryl-CoA reductase, HMGCR）、甲羟戊酸激酶（mevalonate kinase, MVK）、磷酸甲羟戊酸激酶（phospho mevalonate kinase, PMVK）、甲羟戊酸焦磷酸脱羧酶（diphosphomevalonate decarboxylase, MVD）、异戊烯二磷酸异构酶（isopentenyl-diphosphate deltaisomerase, IDI）、法尼基焦磷酸合成酶（farnesyl pyrophosphate synthetase, FPS）、角鲨烯合酶（squalene synthase, SQS）、鲨烯环氧酶（squalene epoxidase, SE）、羊毛固醇合酶（lanosterol synthase, LS）^[82]。

3.2 基于化学成分与传统药性证据的 Q-Marker 预测分析

中药的性味归经是药物的基础属性，也是临床准确辨证用药的依据，可作为质量标志物预测分析的依据之一。2015 年版《浙江省中药饮片炮制规范》中记载灵芝孢子粉性平，味甘，微苦，归心、肺、脾经。据中药药性理论，“甘味”的物质基础应具有“甘味”味觉特征及功能属性，能补、能缓、能和、缓急止痛等功效，其化学成分与糖类、甾醇类有关^[83]。研究发现灵芝孢子粉的苦味与其所含的三

萜含量呈正相关性，三萜含量越高孢子粉的苦味越强^[84]。基于此可将多糖类、甾醇类、三萜类作为 Q-Marker 的选择对象。

3.3 基于化学成分与传统药效证据的 Q-Marker 预测分析

中医药理论指导用药是发挥中医临床疗效的重要前提，灵芝始载于《神农本草经》，具有扶正固本、滋补强壮、延年益寿的功效。作为灵芝的种子，兼具灵芝的传统药效及药理作用，均可起到扶正固本、补肾益肺，健脾和胃、养心安神等功效。扶正固本对应抗肿瘤、免疫调节、抗氧化等药理作用，养心安神与保护心脏、保护神经中枢等活性相一致。现代药理学研究表明，灵芝孢子粉中灵芝酸等三萜类具有抗肿瘤、增强免疫活性^[85]、减弱肺纤维化^[86]、保护心脏^[87]、抗癫痫^[88-89]；多糖具有抗肿瘤、增强免疫调节、调节肠道菌群^[90-91]；不饱和脂肪酸、甾醇类成分抑制人早幼粒白血病细胞 HL-60、乳腺癌细胞活性^[92-94]；油酸、亚油酸等不饱和脂肪酸可以调控心血管相关疾病^[95-96]、保肝^[97]、镇静中枢神经^[98]等作用，其化学成分、药理活性和传统药效的关系见图 5。因此，以上三萜类、多糖类、甾醇类、不饱和脂肪酸类成分是灵芝孢子粉传统功效的主要药效物质基础，为 Q-Marker 的主要选择。

3.4 基于临床作用的 Q-Marker 预测分析

灵芝孢子粉一般常与其他药物联合应用，作为癌症、中老年慢性病的辅助治疗手段。尹雷等^[99]评估灵芝孢子粉改善肺癌晚期生存质量的效果，发现肺癌晚期患者应用灵芝孢子粉后，其抵抗能力和生活质量均得到有效改善。另有研究发现，灵芝孢子多糖与紫杉醇联用可增强其抗乳腺癌作用，通过肠道菌群的调节可减轻紫杉醇引起的肠黏膜屏障损伤^[100-101]。灵芝孢子及灵芝酸 D 可以通过增加细胞内活性氧来增强顺铂对人卵巢癌 SKOV3 细胞及顺铂耐药的疗效，为顺铂治疗卵巢癌提供新的治疗策略^[102]。提示灵芝孢子粉 Q-Marker 可能是三萜类及多糖类。

3.5 基于化学成分可测性证据的质量标志物预测分析

化学成分可定性或定量是 Q-Marker 预测的重要依据之一。据以上分析，三萜、多糖、甾醇、不饱和脂肪酸类是灵芝孢子粉 Q-Marker 的选择。现多以高效液相色谱法、紫外-可见分光光度法对灵芝孢子粉中三萜类如灵芝酸 A、C、D 以及多糖类进行

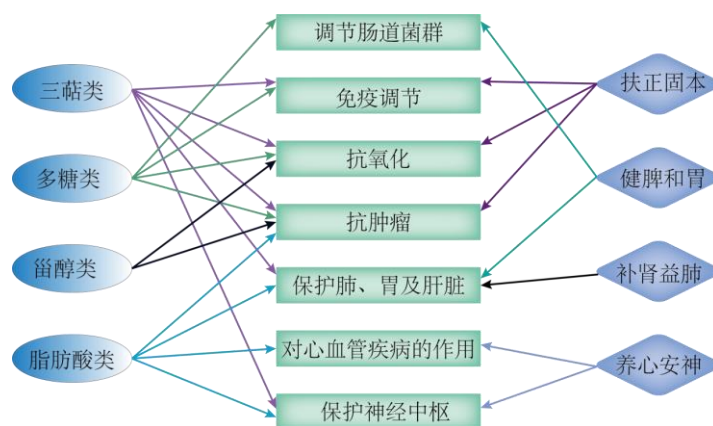


图 5 灵芝孢子粉中化学成分、药理活性和中药药效的关系

Fig. 5 Relationship between chemical constituents, pharmacological activity and efficacy of traditional Chinese medicine in *G. lucidum* spore

定性或定量测定^[103-104]。甾醇类、不饱和脂肪酸类等脂类成分常采用超高效液相色谱-电喷雾串联四极杆法、超高效液相色谱-三重四级杆质谱法等分析方法进行鉴定或含量测定^[105-108]。多项研究发现可采用高效液相色谱法同时对麦角甾醇、油酸、亚油酸的含量测定^[23,27]。此外，多项研究发现破壁后的灵芝孢子粉多糖平均含量和总三萜平均含量均高于未破壁灵芝孢子粉及灵芝中的多糖与总三萜平均含量^[108-109]。付佳等^[110]检测灵芝孢子粉和灵芝子实体的甾醇类（麦角甾醇）的含量时，结果显示灵芝孢子粉中麦角甾醇含量在 0.02%~0.05%，所测灵芝子实体均不含有麦角甾醇，提示麦角甾醇可作为灵芝孢子粉与灵芝成分含量差异的关键，以及检测总三萜及多糖的含量进而与灵芝有效的区分。从可测性角度，可将三萜（灵芝酸）、多糖、甾醇（麦角甾醇）、不饱和脂肪酸类（油酸）作为灵芝孢子粉质量评价指标。

3.6 基于可入血成分证据的 Q-Marker 预测分析

血中原型成分与代谢成分可作为灵芝孢子粉质量标志物的筛选依据。研究表明，口服给予大鼠灵芝总三萜后在血浆中检测到灵芝酸 A、B、C₂、C₆、G，说明灵芝总三萜中灵芝酸单体可以被直接吸收入血^[111]。灵芝酸 A 在大鼠体内主要还原代谢产物为灵芝酸 C₂ 和 7,15-dihydroxy-3,11,23-trioxo-lanost-26-oic acid^[112]。灵芝酸 D 在血浆中可以检测到主要的代谢产物 B 和原型药灵芝酸 D^[113]。ig 给予灵芝酸 C₂、B 后大鼠体内的代谢产物，检测到 10 个灵芝酸 C₂ 的代谢产物，6 个灵芝酸 B 的代谢产物^[114]。从可入血成分角度，可将灵芝酸作为灵芝孢子粉质

量评价指标。

综合分析，根据 Q-Marker 核心理念，从植物亲缘性及特有性、有效性、临床应用、可测性、入血成分等“五原则”方面，各个方面的质量标志物预测分析总结可见图 6，初步预测灵芝孢子中三萜类（灵芝酸）、多糖类、甾醇类（麦角甾醇）、不饱和脂肪酸类（油酸）能够作为 Q-Marker 的选择。

此外，研究显示正品的破壁灵芝孢子粉安全性较高，属于无毒级别的中药，但是其潜在风险来源于重金属残留及微生物繁殖，重金属残留可以通过专属的重金属含量检测方法控制其风险，而微生物繁殖可使不饱和脂肪酸类成分如油酸、甾醇类成分如麦角甾醇经一系列酶促反应会产生挥发性的低级酮，从而破坏灵芝孢子粉中的有效成分，所以可以通过检测质量标志物中油酸及麦角甾醇的含量进行辅助性判断其风险情况。但在应用时需多指标评价灵芝孢子粉质量，以重金属含量为限量标准作为首要筛选条件，以多糖、三萜及甾醇等质量标志物成分含量作为优选条件，根据 2 项指标权重进行加权计算，进行综合分析^[115-116]。

4 结语与展望

灵芝孢子的药用价值和商品价值较高，但近年来市售破壁灵芝孢子粉部分存在破壁率不达标、掺杂现象严重的问题，如人为添加灵芝提取物、灵芝子实体超细粉、提取过灵芝孢子油的破壁孢子粉或掺杂可溶型淀粉、普通食用面粉、糊精等，质量良莠不齐，然而灵芝孢子目前未有统一的国家药品标准，仅四川、浙江、黑龙江等地方标准收载，故完善其质量控制标准显得尤为重要。鉴于此，本文广

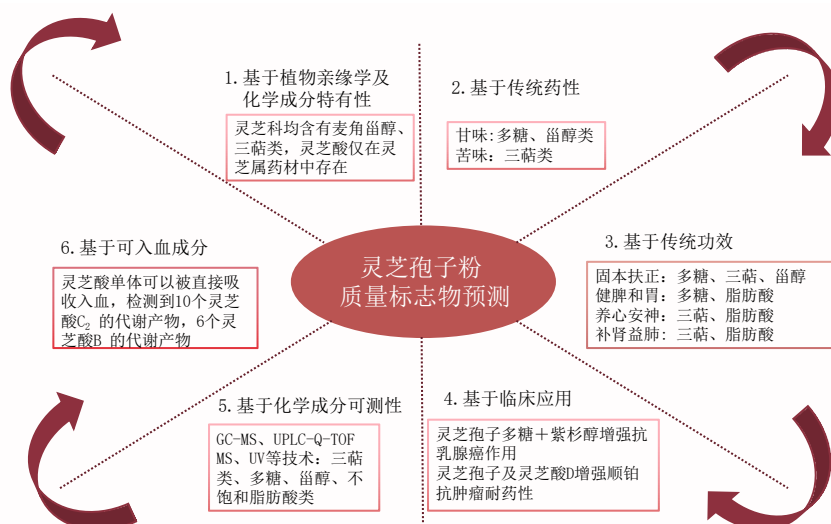


图 6 基于 Q-Marker 原则的灵芝孢子的质量标志物发现的研究路径

Fig. 6 Research path of quality marker discovery of *Ganoderma lucidum* spore based on Q-Marker principle

泛查阅中国知网、PubMed、ScienceDirect 等数据库近 20 年灵芝孢子相关研究文献分别为 901、272、955 篇,对灵芝孢子粉的化学成分和药理作用研究现状归纳总结,从植物亲缘学及成分特有性、有效性、临床应用、可测性、入血成分等 6 方面对灵芝孢子粉 Q-Marker 进行预测分析,初步推测多糖类、三萜类(灵芝酸)、甾醇类(麦角甾醇)、不饱和脂肪酸类(油酸)成分为其可能的 Q-Marker。

然而,市售的灵芝孢子粉存在着破壁率不高及掺杂使假的现象,除形态及显微鉴别外,而文中推测孢子粉可能的质量标志物包括三萜类(灵芝酸)、多糖、甾醇类(麦角甾醇)的含量可以有效区分鉴别;对于不同品种区分、潜在安全性风险及低劣的灵芝孢子粉,通过分析不同的三萜类成分类型、不饱和脂肪酸类(油酸)、甾醇类(麦角甾醇),有助于区分不同品种、不同产地间、潜在安全性风险及低劣的灵芝孢子粉的质量差异,准确度更高,为建立和完善其质量标准提供参考。

通过本研究,可以发现:(1)目前灵芝孢子粉的研究主要集中在三萜类和多糖类活性成分,而甾醇类、脂肪酸类及核苷类等其他类型成分的研究相对缺乏,建议深入鉴定、表征其他成分及新颖的药理作用。(2)灵芝孢子粉传统药效方面研究尚不够清晰,需要进一步挖掘药效-药理-成分之间的关系,且临床应用薄弱。(3)灵芝孢子粉相应的血清药理学研究极少,体内情况不够清晰,尤其是作为整体进入生物体内时血清、靶器官等体内过程的探究。

因此,在后续研究中,建议通过谱效相关性、血清药理学与血清药物化学等方面的研究探讨灵芝孢子粉功效与物质基础的关系,阐明灵芝孢子粉功效的质量标志物;通过网络药理学和分子对接等方法构建“活性成分-靶点-通路”网络,深入灵芝孢子粉活性成分与作用靶点及关键通路的关系;通过体内代谢与药动学、计算机辅助药物设计等方面开展不同化学成分的体内药动学过程差异、代谢产物及相互作用与药效相关性的研究;为灵芝孢子粉的 Q-Marker 预测分析提供更多相关证据,在此基础上,建立灵芝孢子粉质量控制及质量溯源体系,规范灵芝孢子粉质量,推动灵芝孢子粉从全面的理论实验研究向精准的临床应用转化。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sanodiya B S, Thakur G S, Baghel R K, et al. *Ganoderma lucidum*: A potent pharmacological macrofungus [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2009, 10(8): 717-742.
- [2] 赵建霞, 李振宇, 张国亮, 等. 基于 CiteSpace 的灵芝孢子粉研究知识图谱分析 [J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(12): 1416-1425.
- [3] Habijan J, Berovic M, Boh B, et al. Submerged cultivation of *Ganoderma lucidum* and the effects of its polysaccharides on the production of human cytokines TNF- α , IL-12, IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-10 and IL-17 [J]. *N Biotechnol*, 2015, 32(1): 85-95.
- [4] 王健, 焦强, 王海波, 等. 灵芝孢子粉质量分析方法研究进展 [J]. *药物分析杂志*, 2016, 36(5): 749-755.
- [5] 俞晓玲. 灵芝孢子粉活性物质及指纹图谱研究 [D].

- 福州: 福建医科大学, 2010.
- [6] 李福森, 郝建宇, 王晶, 等. 采用液质联用技术分析灵芝孢子粉提取物中的三萜类化合物 [J]. 江苏农业科学, 2019, 47(22): 230-233.
- [7] Feng J E, Feng N, Yang Y, *et al.* Simple and reproducible two-stage agitation speed control strategy for enhanced triterpene production by Lingzhi or Reishi medicinal mushrooms, *Ganoderma lucidum* ACCC G0119 (higher basidiomycetes) based on submerged liquid fermentation [J]. *Int J Med Mushrooms*, 2015, 17(12): 1151-1159.
- [8] 杨志空, 韩伟, 冯娜, 等. HPLC 法测定灵芝孢子粉中三萜含量 [J]. 菌物学报, 2020, 39(1): 184-192.
- [9] 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.
- [10] 宋玮, 钱群丽, 姜虹, 等. UPLC-Q-TOF-MS 分析灵芝孢子粉中三萜类化合物 [J]. 宁夏大学学报: 自然科学版, 2019, 40(1): 37-40.
- [11] Ma B J, Ren W, Zhou Y, *et al.* Triterpenoids from the spores of *Ganoderma lucidum* [J]. *N Am J Med Sci*, 2011, 3(11): 495-498.
- [12] Yan Z, Xia B, Qiu M H, *et al.* Fast analysis of triterpenoids in *Ganoderma lucidum* spores by ultra-performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(11): 1560-1567.
- [13] 于璐, 姚铁, 王萌, 等. 赤芝中 1 个新的三萜类化合物 [J]. 中草药, 2014, 45(10): 1363-1366.
- [14] 尚姝, 于青. HPLC-ELSD 法分析破壁灵芝孢子粉的多糖组成 [J]. 中成药, 2015, 37(6): 1272-1275.
- [15] Boh B. *Ganoderma lucidum*: A potential for biotechnological production of anti-cancer and immunomodulatory drugs [J]. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*, 2013, 8(3): 255-287.
- [16] 赵桂梅, 张丽霞, 于挺敏, 等. 灵芝孢子粉水溶性多糖的分离、纯化及结构研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(2): 182-185.
- [17] 赵桂梅, 张丽霞, 于挺敏, 等. 灵芝孢子粉水溶性多糖 SGL-III 的结构研究 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(12): 902-904.
- [18] 张丽霞. 灵芝孢子粉多糖的分离纯化及结构研究 [D]. 长春: 东北师范大学, 2005.
- [19] 江艳, 王浩, 吕龙, 等. 灵芝孢子粉多糖 Lzps-1 的化学研究及其总多糖的抗肿瘤活性 [J]. 药学学报, 2005, 40(4): 347-350.
- [20] 王亚涛. 灵芝孢子粉多糖的分离纯化与结构鉴定 [D]. 上海: 上海海洋大学, 2017.
- [21] 腾海艳. 两种灵芝孢子粉多糖的分离纯化和结构 [J]. 菌物学报, 2020, 39(1): 120-127.
- [22] 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.
- [23] Yuan J P, Wang J H, Liu X. Distribution of free and esterified ergosterols in the medicinal fungus *Ganoderma lucidum* [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2007, 77(1): 159-165.
- [24] Ge F H, Duan M H, Li J, *et al.* Ganoderin A, a novel 9,11-secoesterol from *Ganoderma lucidum* spores oil [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2017, 19(12): 1252-1257.
- [25] 陈若芸, 于德泉. 赤芝孢子粉三萜化学成分研究 [J]. 药学学报, 1991(4): 267-273.
- [26] Zhang C R, Yang S P, Yue J M. Sterols and triterpenoids from the spores of *Ganoderma lucidum* [J]. *Nat Prod Res*, 2008, 22(13): 1137-1142.
- [27] 王勇, 陈硕, 卢端萍, 等. 灵芝孢子油中 7 个脂肪酸的含量测定 [J]. 药物分析杂志, 2017, 37(6): 982-987.
- [28] 孟凡冰, 李云成, 钟耕. 灵芝孢子油的提取及脂肪酸检测 [J]. 食品科学, 2013, 34(2): 42-45.
- [29] 王杉, 周科勤, 范青生, 等. 超临界 CO₂ 萃取菌草灵芝孢子油中三萜类物质和脂肪酸的测定 [J]. 食品与机械, 2006, 22(1): 74-76.
- [30] 田弋夫, 李金华, 金德顺. 超临界 CO₂ 萃取灵芝孢子油的 GC/MS 分析 [J]. 中国油脂, 2003, 28(9): 44-45.
- [31] Zhou D, Zhou F X, Ma J F, *et al.* Microcapsulation of *Ganoderma lucidum* spores oil: Evaluation of its fatty acids composition and enhancement of oxidative stability [J]. *Ind Crops Prod*, 2019, 131: 1-7.
- [32] 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.
- [33] 王金艳, 王晨光, 张劲松, 等. 灵芝孢子粉中核苷类成分分析 [J]. 菌物学报, 2016, 35(1): 77-85.
- [34] 林树钱, 王赛贞, 刘斌, 等. 段木灵芝与代料灵芝的化学成分的研究 II. 主要营养成分、孢子、多肽、油脂成分 [J]. 海峡药学, 2005, 17(4): 88-90.
- [35] 叶波平, 王庆华, 周书进, 等. 灵芝蛋白质的分离及其免疫活性研究 [J]. 药物生物技术, 2002, 9(3): 150-152.
- [36] Knott V, de la Salle S, Choueiry J, *et al.* Neurocognitive effects of acute choline supplementation in low, medium and high performer healthy volunteers [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 131: 119-129.
- [37] 徐靖, 刘志风, 王瑛, 等. 微波消解-ICP-MS 分析不同破壁方法灵芝孢子粉中无机元素含量 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(7): 813-817.
- [38] 陈体强, 吴岩斌, 毛方华, 等. 灵芝孢子油中脂溶性维生素含量及其体外抗氧化活性研究 [J]. 中国油脂, 2012, 37(9): 48-50.
- [39] Yue Q X, Xie F B, Guan S H, *et al.* Interaction of *Ganoderma* triterpenes with doxorubicin and proteomic characterization of the possible molecular targets of *Ganoderma* triterpenes [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(7): 1461-1470.
- [40] Zhu L F, Yao Y F, Ahmad Z, *et al.* Development of

- Ganoderma lucidum* spore powder based proteoglycan and its application in hyperglycemic, antitumor and antioxidant function [J]. *Process Biochem*, 2019, 84: 103-111.
- [41] Wasser S P. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2002, 60(3): 258-274.
- [42] Jiang J H, Slivova V, Valachovicova T, *et al.* *Ganoderma lucidum* inhibits proliferation and induces apoptosis in human prostate cancer cells PC-3. [J]. *Int J Oncol*, 2004, 24(5): 1093-1099.
- [43] Wen L R, Sheng Z L, Wang J P, *et al.* Structure of water-soluble polysaccharides in spore of *Ganoderma lucidum* and their anti-inflammatory activity [J]. *Food Chem*, 2022, 373(Pt A): 131374.
- [44] Weng C J, Yen G C. The *in vitro* and *in vivo* experimental evidences disclose the chemopreventive effects of *Ganoderma lucidum* on cancer invasion and metastasis. [J]. *Clin Exp Metastasis*, 2010, 27(5): 361-369.
- [45] 谭洪升, 李翔, 巩伯梁, 等. 灵芝子实体和孢子粉三萜含量的测定及体外抗肿瘤活性的评价 [J]. *微生物学免疫学进展*, 2018, 46(1): 43-48.
- [46] Jiao C W, Chen W, Tan X P, *et al.* *Ganoderma lucidum* spore oil induces apoptosis of breast cancer cells *in vitro* and *in vivo* by activating caspase-3 and caspase-9 [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 247: 112256.
- [47] Sliva D, Labarrere C, Slivova V, *et al.* *Ganoderma lucidum* suppresses motility of highly invasive breast and prostate cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 298(4): 603-612.
- [48] Zhong J Y, Fang L, Chen R, *et al.* Polysaccharides from sporoderm-removed spores of *Ganoderma lucidum* induce apoptosis in human gastric cancer cells via disruption of autophagic flux [J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(5): 425.
- [49] Song M, Li Z H, Gu H S, *et al.* *Ganoderma lucidum* spore polysaccharide inhibits the growth of hepatocellular carcinoma cells by altering macrophage polarity and induction of apoptosis [J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 6696606.
- [50] Shen J, Park H S, Xia Y M, *et al.* The polysaccharides from fermented *Ganoderma lucidum* mycelia induced miRNAs regulation in suppressed HepG2 cells [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 103: 319-324.
- [51] Chen Y L, Lv J, Li K, *et al.* Sporoderm-broken spores of *Ganoderma lucidum* inhibit the growth of lung cancer: Involvement of the akt/mTOR signaling pathway [J]. *Nutr Cancer*, 2016, 68(7): 1151-1160.
- [52] He J M, Zhang W K, Di T Y, *et al.* Water extract of sporoderm-broken spores of *Ganoderma lucidum* enhanced pd-l1 antibody efficiency through downregulation and relieved complications of pd-l1 monoclonal antibody [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110541.
- [53] 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.
- [54] Thyagarajan A, Jedinak A, Nguyen H, *et al.* Triterpenes from *Ganoderma Lucidum* induce autophagy in colon cancer through the inhibition of p38 mitogen-activated kinase (p38 MAPK) [J]. *Nutr Cancer*, 2010, 62(5): 630-640.
- [55] Liu G P, Zeng T. Sporoderm-removed *Ganoderma lucidum* spore powder may suppress the proliferation, migration, and invasion of esophageal squamous cell carcinoma cells through PI3K/AKT/mTOR and erk pathway [J]. *Integr Cancer Ther*, 2021, 20: 153473542110621.
- [56] Zhang J S, Tang Q J, Zhou C Y, *et al.* GLIS, a bioactive proteoglycan fraction from *Ganoderma lucidum*, displays anti-tumour activity by increasing both humoral and cellular immune response [J]. *Life Sci*, 2010, 87(19/20/21/22): 628-637.
- [57] Yue G G L, Fung K P, Leung P C, *et al.* Comparative studies on the immunomodulatory and antitumor activities of the different parts of fruiting body of *Ganoderma lucidum* and *Ganoderma* spores [J]. *Phytother Res*, 2008, 22(10): 1282-1291.
- [58] Wang P Y, Zhu X L, Lin Z B. Antitumor and immunomodulatory effects of polysaccharides from broken-spore of *Ganoderma lucidum* [J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3: 135.
- [59] Wang G, Wang L, Zhou J L, *et al.* The possible role of PD-1 protein in *Ganoderma lucidum*-mediated immunomodulation and cancer treatment [J]. *Integr Cancer Ther*, 2019, 18: 153473541988027.
- [60] Chan W K, Law H K W, Lin Z B, *et al.* Response of human dendritic cells to different immunomodulatory polysaccharides derived from mushroom and barley [J]. *Int Immunol*, 2007, 19(7): 891-899.
- [61] Wu X, Cao J L, Li M X, *et al.* An integrated microbiome and metabolomic analysis identifies immunoenhancing features of *Ganoderma lucidum* spores oil in mice [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158: 104937.
- [62] Sang T, Guo C, Guo 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.
- [63] Heleno S A, Barros L, Martins A, *et al.* Fruiting body, spores and *in vitro* produced mycelium of *Ganoderma lucidum* from Northeast Portugal: A comparative study of the antioxidant potential of phenolic and polysaccharidic extracts [J]. *Food Res Int*, 2012, 46(1): 135-140.
- [64] Huang Q H, Wang L N, Zhang L L, *et al.* Antioxidant properties of triterpenoids isolated from bagasse-cultivated Lingzhi or reishi medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum* (agaricomycetes), at different developmental

- stages [J]. *Int J Med Mushrooms*, 2022, 24(7): 41-51.
- [65] Shafer 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.
- [66] Liu Y D, Lai G X, Guo Y R, *et al.* Protective effect of *Ganoderma lucidum* spore extract in trimethylamine-N-oxide-induced cardiac dysfunction in rats [J]. *J Food Sci*, 2021, 86(2): 546-562.
- [67] Lai P, Cao X, Xu Q A, *et al.* *Ganoderma lucidum* spore ethanol extract attenuates atherosclerosis by regulating lipid metabolism via upregulation of liver X receptor alpha [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 760-770.
- [68] Jiang Y M, Zhang N, Zhou Y W, *et al.* Manipulations of glucose/lipid metabolism and gut microbiota of resistant starch encapsulated *Ganoderma lucidum* spores in T2DM rats [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2021, 30(5): 755-764.
- [69] Chen J, He X, Song Y W, *et al.* Sporoderm-broken spores of *Ganoderma lucidum* alleviates liver injury induced by DBP and BaP co-exposure in rat [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2022, 241: 113750.
- [70] Jin H, Jin F, Jin J X, *et al.* Protective effects of *Ganoderma lucidum* spore on cadmium hepatotoxicity in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 52: 171-175.
- [71] Zhu J, Ding J X, Li S Y, *et al.* Ganoderic acid A ameliorates non-alcoholic steatohepatitis (NASH) induced by high-fat high-cholesterol diet in mice [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(4): 308.
- [72] Wang S Q, Li X J, Zhou S B, *et al.* Intervention effects of *Ganoderma lucidum* spores on epileptiform discharge hippocampal neurons and expression of neurotrophin-4 and N-cadherin [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61687.
- [73] Zhao S, Rong C B, Gao Y, *et al.* Antidepressant-like effect of *Ganoderma lucidum* spore polysaccharide-peptide mediated by upregulation of prefrontal cortex brain-derived neurotrophic factor [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(23): 8675-8688.
- [74] 袁群, 胡海林, 毛欣, 等. 破壁灵芝孢子粉对大鼠睡眠功能改善效果及机制的研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(7): 1037-1041.
- [75] 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.
- [76] 刘春媛, 刘振华, 陈云霞, 等. 灵芝孢子粉提取物延缓皮肤衰老作用研究 [J]. 食品与发酵工业, 2023, 49(7): 59-65.
- [77] 刘昌孝, 陈士林, 肖小河, 等. 中药质量标志物 (Q-Marker): 中药产品质量控制的新概念 [J]. 中草药, 2016, 47(9): 1443-1457.
- [78] 刘昌孝, 张铁军. 基于“物质-药代-功效”关联的中药创新研发思路 [J]. 中草药, 2022, 53(1): 1-7.
- [79] Sun Y F, Xing J H, He X L, *et al.* Species diversity, systematic revision and molecular phylogeny of *Ganodermataceae* (Polyporales, Basidiomycota) with an emphasis on Chinese collections [J]. *Stud Mycol*, 2022, 101: 287-415.
- [80] Peng X R, Li L, Dong J R, *et al.* Lanostane-type triterpenoids from the fruiting bodies of *Ganoderma applanatum* [J]. *Phytochemistry*, 2019, 157: 103-110.
- [81] Da J, Wu W Y, Hou J J, *et al.* Comparison of two official Chinese pharmacopoeia species of *Ganoderma* based on chemical research with multiple technologies and chemometrics analysis [J]. *J Chromatogr A*, 2012, 1222: 59-70.
- [82] Chen S L, Xu J, Liu C, *et al.* Genome sequence of the model medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* [J]. *Nat Commun*, 2012, 3: 913.
- [83] 张静雅, 曹煌, 龚苏晓, 等. 中药咸味药性表达及在临证配伍中的应用 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2797-2802.
- [84] 王金艳, 张劲松, 杨志空, 等. 灵芝孢子粉苦味与三萜含量的相关性 [J]. 食用菌学报, 2021, 28(1): 91-96.
- [85] Li Z H, Shi Y Q, Zhang X H, *et al.* Screening immunoactive compounds of *Ganoderma lucidum* spores by mass spectrometry molecular networking combined with *in vivo* zebrafish assays [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 287.
- [86] Wen G Y, Li T A, He H A, *et al.* Ganoderic acid A inhibits bleomycin-induced lung fibrosis in mice [J]. *Pharmacology*, 2020, 105(9/10): 568-575.
- [87] 马传贵, 张志秀, 肖宝, 等. 灵芝三萜的生物活性及潜在应用研究 [J]. 食药用菌, 2022, 30(3): 197-201.
- [88] Yang Z W, Wu F, Zhang S L. Effects of ganoderic acids on epileptiform discharge hippocampal neurons: Insights from alterations of BDNF, TRPC3 and apoptosis [J]. *Die Pharm*, 2016, 71(6): 340-344.
- [89] Pang W, Lu S Q, Zheng R, *et al.* Investigation into antiepileptic effect of ganoderic acid A and its mechanism in seizure rats induced by pentylentetrazole [J]. *BioMed Res Int*, 2022, 2022: 1-14.
- [90] Ma H T, Hsieh J F, Chen S T. Anti-diabetic effects of *Ganoderma lucidum* [J]. *Phytochemistry*, 2015, 114: 109-113.
- [91] 闫璞, 史银春, 石晓琪, 等. 国医大师吕仁和应用灵芝-丹参药对治疗慢性肾脏病经验 [J]. 世界中医药, 2022, 17(17): 2496-2500.
- [92] Fukuzawa M, Yamaguchi R, Hide I, *et al.* Possible involvement of long chain fatty acids in the spores of *Ganoderma lucidum* (Reishi Houshi) to its anti-tumor activity [J]. *Biol Pharm Bull*, 2008, 31(10): 1933-1937.
- [93] Gao P, Hirano T, Chen Z Q, *et al.* Isolation and identification of C-19 fatty acids with anti-tumor activity from the spores of *Ganoderma lucidum* (reishi mushroom) [J]. *Fitoterapia*, 2012, 83(3): 490-499.
- [94] 简伟明, 刘小慧, 梁慧佳, 等. 破壁灵芝孢子粉甾醇类 HPLC 指纹图谱的建立及其抗肿瘤活性“谱效”关系

- [J]. 江西农业学报, 2016, 28(8): 61-65.
- [95] 衣丹, 林学政, 沈继红, 等. 共轭亚油酸降血脂及抗动脉粥样硬化作用的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(7): 1228-1230.
- [96] Fatima S, Hu X J, Gong R H, *et al.* Palmitic acid is an intracellular signaling molecule involved in disease development [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(13): 2547-2557.
- [97] 师文文, 吕攀, 徐庆强, 等. 油酸在黄曲霉毒素诱导肝细胞损伤中的保护作用 [J]. 中国油料作物学报, 2019, 41(2): 267-274.
- [98] Kumar J B S, Sharma B. A review on neuropharmacological role of erucic acid: An omega-9 fatty acid from edible oils [J]. *Nutr Neurosci*, 2022, 25(5): 1041-1055.
- [99] 尹雷, 李雅菲, 汪代杰. 灵芝孢子粉改善肺癌晚期生存质量的临床观察 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(19): 105.
- [100] Li D, Gao L, Li M, *et al.* Polysaccharide from spore of *Ganoderma lucidum* ameliorates paclitaxel-induced intestinal barrier injury: Apoptosis inhibition by reversing microtubule polymerization [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 130:110539.
- [101] Zhao S, Rong C, Gao Y, *et al.* Antidepressant-like effect of *Ganoderma lucidum* spore polysaccharide-peptide mediated by upregulation of prefrontal cortex brain-derived neurotrophic factor [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(23): 8675-8688.
- [102] Cen K L, Chen M, He M Y, *et al.* Sporoderm-broken spores of *Ganoderma lucidum* sensitizes ovarian cancer to cisplatin by ROS/ERK signaling and attenuates chemotherapy-related toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 826716.
- [103] 董虹玲, 夏广萍, 赵娜夏, 等. HPLC 法测定灵芝子实体和孢子粉中灵芝酸 C₂、灵芝酸 G 和灵芝酸 A [J]. 现代药物与临床, 2013, 28(1): 41-43.
- [104] 朱莉, 徐晓萍, 黄婷. 紫外-可见分光光度法测定破壁灵芝孢子粉中总三萜及多糖含量 [J]. 食品安全导刊, 2020(30): 85.
- [105] 陈体强, 吴建国, 毛方华, 等. 硬孔灵芝和赤芝孢子油的脂肪酸、角鲨烯及麦角甾醇类的比较 [J]. 食用菌学报, 2018, 25(1): 47-52.
- [106] 朱晓璐, 张劲松, 周帅, 等. 灵芝液态深层发酵产物中 10 种不饱和脂肪酸类化合物的鉴定 [J]. 菌物学报, 2021, 40(7): 1800-1810.
- [107] 郝宏伟, 陈意琪, 何姣, 等. 超高效液相色谱-电喷雾串联四级杆质谱鉴定灵芝中脂质成分 [J]. 菌物学报, 2023, 42(5): 1175-1184.
- [108] 沐华, 蔡铭, 徐靖, 等. 破壁与去壁灵芝孢子粉的化学成分与抗氧化活性比较 [J]. 食品工业科技, 2020, 41(10): 32-37.
- [109] 张秀玉, 张薇薇, 陈向东, 等. 2 个灵芝菌株子实体和孢子粉活性成分比较研究 [J]. 中药材, 2020, 43(2): 363-367.
- [110] 付佳, 胡燕燕, 周俊甫, 等. 灵芝孢子粉和灵芝子实体中麦角甾因的含量测定 [J]. 食药菌, 2021, 29(6): 532-534.
- [111] 薛彬彬, 郭晓宇, 车庆明. 大鼠灌胃灵芝总三萜后血浆中灵芝酸类成分的检测 [J]. 中国药学(英文版), 2008, 17(3): 236-240.
- [112] Cao F R, Feng L, Ye L H, *et al.* Ganoderic acid A metabolites and their metabolic kinetics [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 101.
- [113] Cheng C R, Yang M, Yu K T, *et al.* Identification of metabolites of ganoderic acid D by ultra-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry [J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(12): 2307-2314.
- [114] Guo X Y, Liu D, Ye M, *et al.* Structural characterization of minor metabolites and pharmacokinetics of ganoderic acid C₂ in rat plasma by HPLC coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 75: 64-73.
- [115] 常馨月, 刘阳, 胡美康, 等. 不同来源灵芝孢子粉多指标质量评价 [J]. 食品与药品, 2021, 23(6): 556-562.
- [116] 励炯, 宋旭峰, 朱健, 等. 破壁灵芝孢子粉重金属含量、破壁率及杂质掺混情况研究 [J]. 中药材, 2014, 37(12): 2171-2174.

[责任编辑 王文倩]