

灵芝主要活性成分药理作用及生物合成研究进展

罗虹建, 鲁国东, 林占熿, 林冬梅*

福建农林大学国家菌草工程技术研究中心, 福建 福州 350002

摘要: 灵芝 *Ganoderma* 作为我国药食两用名贵中药, 在中国已有两千多年的应用历史。灵芝中的化学成分包括多糖、多糖肽、三萜类、甾醇、核苷、有机酸等, 其中主要活性成分为灵芝多糖类和三萜类化合物。总结了灵芝主要活性成分在免疫调节、保肝、护肾、抗氧化、抗肿瘤、抗炎、调血脂、降血糖等方面药理活性研究, 同时概述了灵芝多糖类和三萜类物质生物合成途径, 以期为高品质灵芝功效评价和生物合成提供参考依据, 也为灵芝在保健食品和临床应用提供科学依据。

关键词: 灵芝; 多糖; 多糖肽; 三萜; 药理活性; 生物合成

中图分类号: R284 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2025)09-3366-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.09.032

Research progress on pharmacological effects and biosynthesis of main active ingredients of *Ganoderma*

LUO Hongjian, LU Guodong, LIN Zhanxi, LIN Dongmei

China National Engineering Research Center of JUNCAO Technology of Fujian Agriculture and Forestry University, Fuzhou 350002, China

Abstract: Fulin (*Ganoderma*) has been used in China for more than 2 000 years as a precious traditional Chinese medicine that can be used both as food and medicine. The chemical constituents of *Ganoderma* include polysaccharides, polysaccharide peptides, triterpenoids, sterols, nucleosides, organic acids, etc., among which the main active components are polysaccharides and triterpenoids. Research progress on pharmacological activity of *Ganoderma* was reviewed in terms of immunomodulation, hepatoprotection, renal protection, antioxidant, antitumour, anti-inflammatory, hypolipidemic, hypoglycemic effects, and the biosynthetic pathways of *Ganoderma* polysaccharides and triterpenoids were summarized, so as to provide a reference basis for the evaluation of efficacy of high-quality *Ganoderma* and biosynthesis, as well as a scientific basis for the application of *Ganoderma* in health food and clinical applications.

Key words: *Ganoderma*; polysaccharide; polysaccharide peptide; triterpene; pharmacological activity; biosynthesis

灵芝作为药用菌在中国已有 2 000 多年的应用历史, 是中医药宝库中的珍品, 素有“仙草”“瑞草”“瑞芝”的美誉, 因其菌盖表面呈环形轮纹, 又被古代儒家学者视为“祥瑞”“吉祥如意”的象征。东汉时期的《神农本草经》将灵芝列为上品^[1], 是滋补强壮、扶正固本的名贵中药, 具有极高的药用价值。《本草纲目》中记载: “灵芝性平, 味苦, 无毒。主治胸中结、益心气, 补中, 增智, 不忘, 久服轻身不老, 延

年神仙^[2]。随着现代科学技术的发展, 灵芝已经走进了寻常百姓家, 光耀中华医药, 造福人类健康。

《中国药典》2020 年版收载灵芝药材来源于多孔菌科真菌赤芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. 或紫芝 *G. sinense* Zhao, Xu et Zhang 的干燥子实体。迄今为止, 科学研究已证实从灵芝子实体、菌丝体和孢子等不同部位获得 400 多种生物活性代谢产物, 包括灵芝多糖类、多糖肽、三萜类、核苷

收稿日期: 2024-11-26

基金项目: 那曲市科技计划项目 (NQKJ-2024-20); 福建农林大学科技创新专项基金项目 (KFB24058); 国家重点研发计划子课题二 (2023YFD1600502); 福建省农业农村厅农业资源保护与利用专项 (KKY22001XA); 福建省重大专项“菌草种质创新及其产业化利用关键技术研究与推广” (2021NZ0101)

作者简介: 罗虹建, 博士, 研究方向为灵芝活性成分研究和质量控制。E-mail: luohongjian14@163.com

*通信作者: 林冬梅, 副教授, 从事食药药用菌药效物质研究, 质量控制和菌草推广应用。E-mail: lindm_juncao@163.com

类、甾醇类、生物碱类、呋喃衍生物类、多肽类、氨基酸、挥发油、微量元素等^[3]。其中多糖（包括多糖肽）和三萜类化合物（灵芝醇、灵芝酸及其衍生物）是其主要成分。此外，它还含有其他具有独特生物功能的活性成分，如甾醇、核苷、多酚等。这些活性化合物是灵芝相关治疗和药理功能的主要来源，如抗癌、抗炎、抗糖尿病、抗氧化、调血脂、保护心脏、促进睡眠、抗溃疡、抗病毒、抗衰老、抗菌和免疫调节活性^[4]。灵芝多糖和三萜类成分也是灵芝及其产品质量控制标准中的重要指标。《中国药典》2020 年版采用紫外-可见分光光度计法，以无水葡萄糖为对照品测定灵芝多糖含量不少于 0.9%。课题组在前期研究中对不同栽培条件的赤芝和紫芝子实体中多糖肽含量测定，结果质量分数在 1.0%~2.0%^[5]。而灵芝子实体中三萜类成分含量也很低，研究学者对不同地区和不同栽培方式的 31 个灵芝样品的 9 种三萜酸进行检测，其含量基本都在 0.3% 左右^[6]。灵芝多糖和三萜作为灵芝中最为重要的活性成分，其含量却相对较低，因此，深入研究灵芝多糖和三萜的生物合成机制，对于提高其活性成分的含量和品质、开发新型药物具有重要意义。本研究对近年来灵芝主要活性成分药理作用进行综述，同时对灵芝多糖和三萜类化合物的生物合成进行概述，以期扩大灵芝临床用药提供参考。

1 灵芝多糖类

灵芝多糖是由单糖通过 α 或 β 糖苷键连接形成主链和侧链的一种天然聚合物，它们代表了一类结构多样、具有多种生理特性的生物大分子，是灵芝的主要活性成分。目前已从灵芝子实体和菌丝体（即胞内多糖）中分离鉴定出 200 多种多糖成分，具有生物活性的灵芝多糖主要由 (1 $\rightarrow$ 3)、(1 $\rightarrow$ 6)- α / β -葡聚糖、糖蛋白和水溶性杂多糖组成。灵芝多糖具有广泛的药理作用^[7]，包括抗氧化^[8]、免疫调节^[9]、保肝^[10]、降血糖^[11]、抗衰老^[12]、抗癌^[13-14]、神经保护^[15]和预防心肌损伤^[16]等特性。

1.1 灵芝多糖类药理作用

1.1.1 免疫调节 据报道，灵芝的生物活性成分相关的多种治疗或药理作用，主要是由于多糖广泛的免疫调节作用。灵芝被认为是一种免疫调节剂，在许多研究中被证明可以促进和调节免疫系统。大量研究表明，灵芝的免疫调节作用机制包括：改善抗原呈递细胞（树突状细胞）的增殖和活性，增强自然杀伤细胞（natural killer cell, NK）和单核巨噬细胞

的吞噬活性，以及促进体液和细胞免疫（B 和 T 淋巴细胞）增殖反应，促进免疫球蛋白和细胞因子的产生^[17]。灵芝多糖肽（*G. lucidum* polysaccharide peptide, GL-PP）和小分子灵芝多糖肽（*G. lucidum* low molecular weight polysaccharides peptide 3, GL-LPP3）抗肿瘤作用和免疫调节作用比较，结果表明 GL-PP 和 GL-LPP3 体外无法直接抑制或杀伤肿瘤细胞，但可增强 T 淋巴细胞免疫功能^[18]。Swallah 等^[4]从灵芝对树突状细胞、巨噬细胞系统和 NK 细胞先天免疫功能的影响^[19]，灵芝对特异性免疫的影响，可能的机制涉及免疫细胞因子、细胞免疫和体液免疫^[20]，免疫系统和肠道微生物群之间的联系^[21]2 个方面叙述了灵芝的免疫调节功能。Li 等^[22]从灵芝提取物中纯化了 2 种多糖（*G. lucidum* polysaccharide 1、2, GLP-1、GLP-2）。体内免疫调节活性表明，GLP-1 能更好地保护脾脏和胸腺，更有效地促进造血和提高血清中的 IgA 水平。

1.1.2 保肝作用 灵芝在各种肝脏疾病中表现出广泛的保肝作用，如非酒精性脂肪性肝病^[4]、酒精性肝病、肝癌、病毒性肝炎^[23]、乙型肝炎、肝纤维化^[24]和四氯化碳（CCl₄）引起的肝损伤^[25]。灵芝通过多种机制保护肝脏，包括调节肝脏 I 期和 II 期酶、抑制 β -葡萄糖醛酸酶、抗纤维化和抗病毒作用、调节一氧化氮（nitric oxide, NO）的产生、维持肝细胞钙体内平衡、免疫调节活性和清除自由基^[26]。

药物性肝损伤（drug-induced liver injury, DILI）是急性肝衰竭的最常见原因。肝纤维化（hepatic fibrosis, HF）是一种可逆性的肝病，其致病因素较多，灵芝对不同肝纤维化模型，包括对 D-半乳糖胺、四氯化碳和甲醛诱导的肝纤维化均具有保护作用，同时对非酒精性脂肪肝纤维化也起到一定保护作用^[24]。灵芝多糖（*G. lucidum* polysaccharide, GLP）显著抑制 CCl₄ 诱导的肝纤维形成和炎症，降低 CCl₄ 诱导的大鼠氧化应激和肝毒性，具有显著的肝脏保护活性。研究表明灵芝多糖（*G. lucidum* polysaccharides, GLPS）具有抑制肝细胞癌（hepatocellular carcinoma, HCC）作用。

非酒精性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）指非过量饮酒或其他肝毒性引起的肝脏脂肪变性，通常占肝总重量的 5%~10%，从脂肪变性到肝炎，可进一步发展为肝硬化和肝癌。从灵芝中提取的超支化蛋白聚糖（*G. lucidum* hyperbranched proteoglycan, FYGL）可以抑制棕榈

酸诱导的 HepG2 肝细胞脂肪变性,增加腺嘌呤核糖核苷酸(adenosinemonophosphate, AMP)激活蛋白激酶和乙酰辅酶 A 羧化酶的磷酸化,从而抑制甾醇调节蛋白的表达,同时减轻活性氧(reactive oxygen species, ROS)和丙二醛(malondialdehyde, MDA),促进超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)。酒精性肝损伤是指长期大量饮酒导致的肝细胞受损,过量饮酒会导致酒精性肝炎和肝硬化。研究表明破壁灵芝孢子粉与未破壁灵芝孢子粉具

有改善酒精性肝损伤,破壁孢子粉保肝效果比未破壁孢子粉更好^[27]。各作用机制总结见表 1。

1.1.3 降血糖、调血脂作用 糖尿病是一种以高血糖为病症的慢性代谢性疾病,其中 2 型糖尿病(diabetes mellitus type 2, T2D)是由胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍共同导致的。高脂血症是指脂肪代谢或者运转异常使人体血液中的血脂异常升高,是常见病、多发病,更是导致心脑血管疾病的元凶。越来越多的报道研究了灵芝对改善血糖、血脂异常的保护作用(表 2),从灵芝中提取的一种天

表 1 灵芝保肝作用机制
Table 1 Mechanism of hepatoprotection of *G. lucidum*

保肝作用类型	灵芝样品	作用机制	文献
NAFLD	FYGL	防止肝细胞脂质积累、氧化应激和细胞凋亡的潜在功能从而对抗 NAFLD	28
	GL-PP	通过调节依赖于 FXR-SHP/FGF 途径的胆汁酸合成来显著改善 NAFLD,从而最终抑制脂肪酸合成	29
HF	GLP	通过靶向 TGF- β /Smad 信号传导介导的炎症、细胞凋亡、细胞周期和细胞外基质受体相互作用来抑制 HSC 活化和肝纤维化	14
DILI	GLE	抑制炎症细胞因子表达和增加 IL-10 细胞因子的表达,降低 CCl ₄ 诱导的大鼠氧化应激和肝毒性	30
	GLM	下调 HMGB-1/NF- κ B 和 caspase-3 来减轻肝损伤,从而调节诱导的氧化应激以及随后炎症和细胞凋亡	31
HCC	GLPS	通过激活 MAPK/NF- κ B 信号通路,调节巨噬细胞极化抑制 HCC 的作用	32
肝炎	GLPS	抑制自由基脂质过氧化、NOS、CYP2E1 活性及激活肝脏炎症因子	25

GLE-灵芝提取物; GLM-灵芝蘑菇; FXR-SHP/FGF-法尼酯衍生物 X 受体-小异二聚体伴侣/成纤维细胞生长因子; TGF- β /Smad-转化生长因子 β /Smad; HSC-肝星状细胞; IL-10-白细胞介素-10; HMGB-1/NF- κ B-高迁移率族蛋白 B1/核因子 κ B; Caspase-3-半胱天冬酶-3; NOS-一氧化氮合酶; CYP2E1-细胞色素 P450 2E1。

GLE-*G. lucidum* extract; GLM-*G. lucidum* mushroom; FXR-SHP/FGF-farnesoid X receptor-small heterodimer partner/fibroblast growth factor; TGF- β /Smad-transforming growth factor- β /Smad; HSC-hepatic stellate cells; IL-10-interleukin-10; HMGB-1/NF- κ B-high mobility group box-1/nuclear factor κ B; caspase-3-cysteine-aspartic acid protease-3; NOS-nitric oxide synthase; CYP2E1-cytochrome P450 2E1.

表 2 灵芝降血糖、调血脂作用机制
Table 2 Mechanism of hypoglycemic and hypolipidemic effect of *G. lucidum*

灵芝样品	降血糖、调血脂作用机制	文献
FYGL	调节与 T2D 相关的血压和信号通路,恢复胰腺功能,从而改善体内的高血糖和高脂血症	33
GL-PP	口服 GLPP 可通过降低血清 TG、TC、FFA 和 LDL-C 的水平显著减轻血脂异常,并抑制肝脂质积累和脂肪变性;调节肝脏脂质代谢的 mRNA 表达,促进 BAs 的排泄	34
F31	调节 HFD 和 STZ 诱导的 T2D 小鼠的肠道微生物群改善高血糖;保护肾脏和脂肪细胞凋亡减轻 db/db 小鼠的高血糖	35-36
GLP	显著降低小鼠体重增加和过高的脂质水平,改善氧化应激和炎症,增加胆汁酸产生,促进胆固醇逆向转运	37
GLP-Cr	缓解高脂高果糖饮食引起的代谢综合征和肠道微生物群紊乱,调节肝脏中与葡萄糖和脂质代谢相关的关键基因的 mRNA 水平;抑制肝脏中游离脂肪酸的过度积累	38
SSPL	降低高脂饮食引起的体重增加,并改善血清和肝脏脂质水平,降低与炎症和脂肪合成代谢相关的基因表达	39
GLE	限制脂质生物合成和促进脂质降解与分泌,调节相关代谢途径,显著减少巨噬细胞脂质储存,预防与高胆固醇血症相关代谢紊乱	40

TG-三酰甘油; TC-胆固醇; FFA-游离脂肪酸; LDL-C 低密度脂蛋白; BAs-总胆汁酸; mRNA-信使核糖核酸; HFD-高脂饮食; STZ-链脲佐菌素。
TG-triglyceride; TC-cholesterol; FFA-free fatty acid; LDL-C-low-density lipoprotein cholesterol; BAs-total bile acids; mRNA-messenger ribonucleic acid; HFD-high-fat diet; STZ-streptozotocin

然蛋白多糖 FYGL 能改善体内的高血糖和高脂血症,从菌草灵芝中提取得到的灵芝多糖肽 GL-PP 通过调节肠道菌群结构和参与肝脂质和胆固醇代谢的基因来改善脂质代谢紊乱。从灵芝菌丝体中获得的灵芝多糖 (GLP、F31)、灵芝多糖和铬的螯合物 (GLP-Cr)、灵芝破壁孢子粉 (sporoderm-broken spore powder of *G. lucidum*, SSPL) 和灵芝提取物均能预防高脂血症。

1.1.4 抗氧化 大量的自由基会导致体内的氧化还原失衡,从而导致组织的氧化损伤。氧化应激对蛋白质、脂质和脱氧核糖核酸 (deoxyribonucleic acid, DNA) 的损害是疾病发生发展的一个重要因素。从灵芝中分离出的多糖肽 (*G. lucidum* polysaccharide peptide, GL-PWQ3) 在大鼠肾小管上皮细胞 (rat renal tubular epithelial cells 52E, NRK-52E) 中表现出强的抗氧化活性,可减少脂质过氧化产物如 MDA 的含量,增强抗氧化酶如 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-px)

以及其他抗氧化酶的活性^[41]。灵芝具有抗氧化活性,可抑制核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 通路上的氧化应激和细胞凋亡,并保护组织免受活性氧毒性和维持身体的氧化状态^[42],对各种因素引起的各种脏器如脑、心脏等的脂质过氧化损伤具有明显的保护作用,包括对体外培养的小鼠巨噬细胞、胰岛细胞、大鼠大脑皮层细胞和血管内皮细胞等。

1.1.5 抗肿瘤 癌症仍然是世界上最致命的疾病之一,从灵芝中提取的多糖已被证明具有化学预防和抗肿瘤活性。灵芝破壁孢子水提取物 (broken spores of *G. lucidum* water extract, BSGWE) 通过诱导细胞凋亡抑制体外骨肉瘤细胞的增殖和迁移,在小鼠同种异体移植骨肉瘤免疫检查点阻断治疗模型中缓解了体重减轻和脾萎缩的并发症^[43]。菌草 GL-PP 可抑制肿瘤血管新生、抑制癌细胞侵袭迁移、抑制黑色素瘤转移等作用,其抗肿瘤作用机制见表 3。

表 3 灵芝多糖肽抗肿瘤作用机制

Table 3 Mechanism of antitumor effect of GL-PP

抗肿瘤作用	作用机制	文献
抑制肿瘤血管新生	GL-PP 剂量相关性地抑制人脐静脉内皮细胞增殖;降低内皮细胞抗凋亡蛋白的表达,增加促凋亡蛋白的表达	44
	直接抑制血管内皮细胞增殖或间接降低肿瘤细胞生长因子的表达	45
抑制人肺癌细胞侵袭性	GL-PP 作用后人肺癌 PG 细胞运动明显受抑制,且具一定的量效关系;对金属蛋白酶 MMP-9 活性抑制率可达 41.53%	46
抑制胶质瘤生长	GL-PP 以剂量相关性方式抑制人胶质瘤 U251 细胞增殖;通过诱导细胞周期停滞和促进细胞凋亡,直接抑制 U251 细胞增殖	47
对肝癌细胞的迁移	高浓度的 GL-PP 可抑制肝癌细胞 Huh7 的迁移,诱导其凋亡	48
抑制黑色素瘤转移	SF 显著促进小鼠黑色素瘤转移,而 GL-PP 显著降低了 SF 条件下黑色素瘤转移,其蛋白组学和菌群发生很大变化	49
对人结肠癌细胞 P 糖蛋白作用	GL-PP 对人结肠癌 Caco-2 细胞无毒性,且呈一定的细胞增殖活性;能抑制 P-糖蛋白的编码基因 <i>MDR1</i> 基因的表达,对多药耐药相关蛋白-2 的编码基因 <i>MRP2</i> 基因的表达呈先抑后扬趋势	50

MMP-9-基质金属蛋白酶-9; SF-睡眠碎片化; MDR1-多药耐药蛋白 1; MRP2-多药耐药相关蛋白 2。

MMP-9-matrix metalloproteinase-9; SF-sleep fragmentation; MDR1-multidrug resistance protein 1; MRP2-multidrug resistance-associated protein 2.

1.1.6 抗炎作用 溃疡性结肠炎 (ulcerative colitis, UC),是一种结肠粘膜及粘膜下层的炎症过程,具有难治愈、病程长、易发作等特点,已成为全球性健康问题。Liu 等^[51]采用超声降解处理灵芝 β -D-葡聚糖 (GLP, 2.42×10^6) 得到 2 个降解组分 GLPC (6.53×10^5) 和 GLPN (3.49×10^4),两者均能显著抑制脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 Caco-2 细胞中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,

TNF- α)、白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)、巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 和单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 等细胞因子的表达。GLPN 比 GLPC 表现出更好的抗 UC 活性,表明通过物理降解降低相对分子质量 (molecular weight, M_w) 可以提高灵芝 β -D-葡聚糖的抗炎活性。GLP 可通过阻断炎症细胞浸润、抑制细胞因子

分泌、抑制跨膜神经纤毛蛋白-1 (neuropilin-1, NRP1) 激活、调节肺炎细胞凋亡和自噬等多种机制，对 LPS 诱导的小鼠急性肺炎具有保护作用^[52]。类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性

自身免疫性疾病，其特征是炎症、自身免疫功能障碍以及软骨破坏^[53]。GLP 在抗炎、免疫调节、抗血管生成和骨保护作用方面对 RA 的保护作用主要机制见表 4。

表 4 灵芝多糖对类风湿性关节炎的保护作用机制
Table 4 Mechanism of protective effect of GLP on RA

对 RA 保护作用机制		文献
抗炎	抑制 RA 滑膜成纤维细胞的增殖和迁移，调节促炎和抗炎细胞因子并减少滑膜炎症	54
	调节树突状细胞等抗原呈递细胞的增殖和分化，抑制单核巨噬细胞和 NK 细胞的吞噬作用，调节 M1、M2 及相关炎症细胞因子的比例	55
免疫调节	产生平衡体液免疫和细胞免疫的活性，例如调节免疫球蛋白产生、调节 T 和 B 淋巴细胞增殖反应和细胞因子释放	56
	通过抑制 NF-κB 和 MAPK 通路，有效缓解胶原诱导的关节炎大鼠的 RA 症状	57
抗血管生成	通过直接抑制血管内皮细胞增殖和诱导细胞死亡以及间接抑制细胞内 VEGF 的产生来抑制血管生成	58
骨保护	抑制基质金属蛋白酶的产生，促进成骨细胞的形成，对骨骼和关节软骨发挥保护作用	59

NK-自然杀伤；VEGF-血管内皮生长因子。
NK-natural killer; VEGF-vascular endothelial growth factor.

1.1.7 对缺血/再灌注 (ischemic/reperfusion, I/R) 损伤的保护作用 缺血/再灌注 (I/R) 损伤是由血液和氧供应中断以及随后的再灌注引起的复杂的一系列病理生理反应。缺血后再灌注促进炎症反应、氧化应激的广泛激活及细胞凋亡，导致严重的疾病，如多器官功能障碍综合征，肺损伤是最早和最严重的远端器官损伤^[60]。在 I/R 小鼠模型中，茵草灵芝多糖肽 (GL-PPSQ₂) 能显著提高小鼠存活率，缓解肠道黏膜出血、肺通透性和肺水肿；促进肠紧密连接，降低回肠和肺炎症、氧化应激和细胞凋亡；抑制网相关蛋白髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 和瓜氨酸组织酮 H3 (citrullinated histone H3, CIT3) 表达。表明 GL-PPSQ₂ 通过抑制氧化应激、炎症、细胞凋亡和细胞毒性网的形成，从而缓解肠道 I/R 及其诱导的肺损伤^[61]。氧自由基是肾缺血再灌注损伤 (renal ischemia and reperfusion injury, RIRI) 发病机制的关键因素，GL-PP 可清除氧自由基，减少氧化应激，减轻过量 ROS 引起的线粒体和内质网应激依赖性细胞凋亡，从而对 RIRI 起保护作用^[62]。

1.1.8 缓解高尿酸血症和调节蛋白尿 高尿酸血症 (hyperuricemia, HUA) 影响人类健康，并与常见慢性疾病的发病机制有关。GL-PP 能以剂量相关的方式降低 HUA 小鼠的血尿酸；抑制肝脏和血液中腺苷脱氨酶的活性，从而显著减少尿酸的产生，

并通过降低葡萄糖转运体 9 的表达和增加肾脏中有机阴离子转运体 1 的表达来增加尿酸的排泄。表明 GL-PP 可通过调节腺苷脱氨酶和尿酸转运蛋白缓解高尿酸血症^[63]。在阿霉素 (doxorubicin, DOX) 诱导的肾病模型中，蛋白尿是肾损伤的标志，肾脏疾病与肾素-血管紧张素系统密切相关。GL-PP (100 mg/kg) ip 4 周后，能显著抑制 DOX 小鼠肾脏中肾素受体的过表达，降低尿肾素活性、血管紧张素 II 水平和过氧化氢水平，有效减轻了 DOX 引起的肾小球和肾小管损伤，包括蛋白尿、足细胞损伤、炎症、氧化应激、细胞凋亡和纤维化^[64]。

1.2 灵芝多糖生物合成途径

灵芝多糖的生物合成包括 3 个阶段：糖供体的合成、糖重复单元的连接及聚合和多糖的输出。糖供体作为灵芝多糖合成的物质基础，其合成途径见图 1。灵芝起始合成途径为葡萄糖通过葡糖激酶 (glucokinase, GK) 转化成葡萄糖-6-磷酸后，其代谢主要有 2 条途径，一条从葡萄糖-6-磷酸到葡萄糖-1-磷酸，这是灵芝多糖合成的必经途径；另一条从葡萄糖-6-磷酸到果糖-6-磷酸，此后进入糖酵解途径合成乳糖^[65]。葡萄糖-6-磷酸通过葡萄糖磷酸变位酶 (phosphoglucomutase, PGM)、UDP-葡萄糖焦磷酸化酶 (UDP-glucose pyrophosphorylase, UGPase)、dTDP-葡萄糖焦磷酸化酶 (dTDP-glucose pyrophosphorylase, dTGPase) 和差向异构还原酶 (dTDP

酒引起的,已成为威胁人类健康的全球性公共健康问题。Guo 等^[71]研究表明灵芝醇提取物(*G. lucidum* ethanol extract, GLE)能抑制高水平的血清 TG、TC、LDL-C、AST 和 ALT,降低 MDA 水平,乳酸水平增加 CAT、GSH、SOD 以及酒精脱氢酶水平,显著改善了酒精引起的肝脏氧化应激。此外,GLE 可显著调节与脂肪酸代谢、乙醇分解代谢和肝脏炎症反应有关的关键基因的 mRNA 水平。从灵芝中提取并分离出的 1 种三萜类化合物 Resinacein S 喂养高脂饮食小鼠,能明显改变肝细胞的脂质代谢,对脂肪变性和肝损伤具有保护作用。非酒精性脂肪肝相关基因与 Resinacein S 诱导的差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)之间的交叉蛋白,尤其是蛋白质-蛋白质相互作用网络(protein-protein interaction network, PPI)网络分析中的枢纽蛋白,可用于确定 Resinacein S 抗非酒精性脂肪肝的靶标^[72]。肝细胞癌是一种高度转移的癌症,富含灵芝酸的 GLE 处理以剂量相关性方式降低 HepG2 细胞的诱导侵袭,通过抑制细胞质中细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2)和蛋白激酶 B 的磷酸化,以及降低细胞质中激活蛋白-1 和 NF- κ B 的水平来实现对基质 MMP-9 表达水平的抑制。口服 GLE 也显著抑制荷瘤小鼠的转移数量、受影响器官的数量、肿瘤灶的数量以及小鼠血清中的 MMP-2 和-9 活性^[73]。

2.1.3 调血脂 据报道,灵芝三萜类化合物有助于预防和改善高脂血症,肠道微生物群的调节被认为是预防和治疗高脂血症的潜在因素和新措施。灵芝三萜类化合物(*G. lucidum* triterpenoids, GP)对高脂饮食诱导的大鼠高脂血症和肠道微生物群调节的影响。GP 富含灵芝酸 G、B、H、A 和 F,能显著增加拟普雷沃氏菌属 *Alloprevotella* 和降低肠道核心菌属 *Blautia* 比例,从而逆转高脂饮食引起的肠道微生物群失调,可作为一种功能性食品用于改善脂质代谢紊乱和高脂血症^[74]。灵芝酸 A 是灵芝中含量最丰富的三萜类化合物之一,能明显抑制高脂饮食小鼠体质量和附睾白色脂肪组织的异常增长,改善血清和肝脏中与脂质代谢相关的生化指标;提高肠道中短链脂肪酸的水平,促进胆汁酸排泄;对初级胆汁酸生物合成、脂肪酸生物合成、氨基糖和核苷酸糖代谢、肌醇磷酸盐代谢等有明显的调控作用。表明灵芝酸 A 具有缓解脂质代谢紊乱和改善肠道微生态失衡作用^[75]。

2.1.4 护肾作用 常染色体显性遗传性多囊肾病(autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD)是一种最常见的危及生命的单基因遗传疾病,其特征是肾脏充满液体的囊肿渐进性增大。从灵芝总三萜中分离提取含量较高的灵芝酸 A、灵芝酸 B、灵芝酸 C2 等 12 中单体成分,在体外犬肾细胞(madin-darby canine kidney cells, MDCK)囊泡模型中进行药效学研究,发现灵芝酸 A 单体能够更加显著的抑制体外囊泡的发展,该抑制作用呈剂量相关性,且抑制作用可逆。进一步通过胚胎肾囊泡模型比较灵芝酸 A 和灵芝总三萜的活性,发现灵芝酸 A 对 MDCK 和胚胎肾囊泡的抑制效果显著优于灵芝总三萜的活性,证实灵芝酸 A 可能是灵芝总三萜中抑制多囊肾囊泡发展的主要有效成分,具有研发为治疗显性遗传性多囊肾病药物的潜力^[76]。

肾纤维化被认为是几乎所有慢性肾脏疾病到肾脏疾病末期的途径。灵芝酸 A 可呈剂量依赖性地抑制由单侧输尿管结扎模型引起的肾纤维化的进展,减轻其肾间质的细胞外基质沉淀和肾小管上皮细胞的上-间充质转化过程,显著降低小管损伤指数和纤维化面积、改善由纤维化引起的肾功能下降^[77]。通过抑制 TGF- β /Smad 和 MAPK 信号传导通路来阻碍肾纤维化。结果表明灵芝酸总三萜及其纯化单体灵芝酸 A 可能是一种潜在的治疗肾纤维化药物。

2.1.5 改善认知功能障碍和抗疲劳 化疗相关疲劳是化疗患者面临的一个严重问题。研究表明,从中药灵芝中提取的灵芝酸(ganoderic acids, GA)具有多种药理活性,包括抗肿瘤、抗炎和免疫调节。Abulizi 等^[78]研究发现,GA 能够改善由化疗药物 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)引起的荷瘤小鼠的肌肉质量和线粒体功能,增加糖原和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)含量,降低乳酸和 LDH 活性,从而对抗外周肌肉疲劳。GA 还能通过抑制 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88/核因子- κ B(toll-like receptor 4/myeloid differentiation primary response 88/nuclear factor- κ B, TLR4/Myd88/NF- κ B)通路,减少中枢疲劳相关行为,并下调海马中白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、环氧化酶-2(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX2)的表达。综上所述,GA 有助于减轻荷瘤小鼠因 5-FU 化疗引起的外周和中枢疲劳症状。

2.1.6 抗炎作用 Zhang 等^[12]采用超高效液相色谱-三重四极杆飞行时间质谱法(ultra-high performance liquid chromatography-triple quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry, UHPLC-Triple TOF-MS/MS)从新日本灵芝(*Ganoderma neo-japonicum* Imazeki)中鉴定了 47 种三萜类化合物。将粗提取物通过柱色谱纯化得到 6 个流分,分别为 Fr. (a)~(f),其中 Fr.(c)能降低 LPS 刺激 RAW264.7 巨噬细胞中的炎性细胞因子和 ROS 水平,能下调 NF- κ B 信号通路相关蛋白的表达水平,并上调 Nrf2 和血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)蛋白水平。

2.1.7 抗癌作用 肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是全球癌症相关死亡的第四大疾病。越来越多的证据表明灵芝中的三萜类化合物是重要的保肝药物,具有抑制肝细胞增殖、侵袭、诱导细胞凋亡和提高免疫力等治疗肝细胞癌的作用。其机制主要包括:通过 NF- κ B 和 TGF- β 1/Smads 通路显著改善肝纤维化,减轻机体生理状态,降低肝脏病理指标,减少促炎细胞因子,减少肝胶原纤维沉积^[79];通过体内调节增强子相关长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA)抑制肝细胞癌^[80];通过下调半乳糖凝集素-1 水平来调节肿瘤微环境并增强化疗和免疫治疗效果^[81]。

2.2 灵芝三萜基本生物合成途径

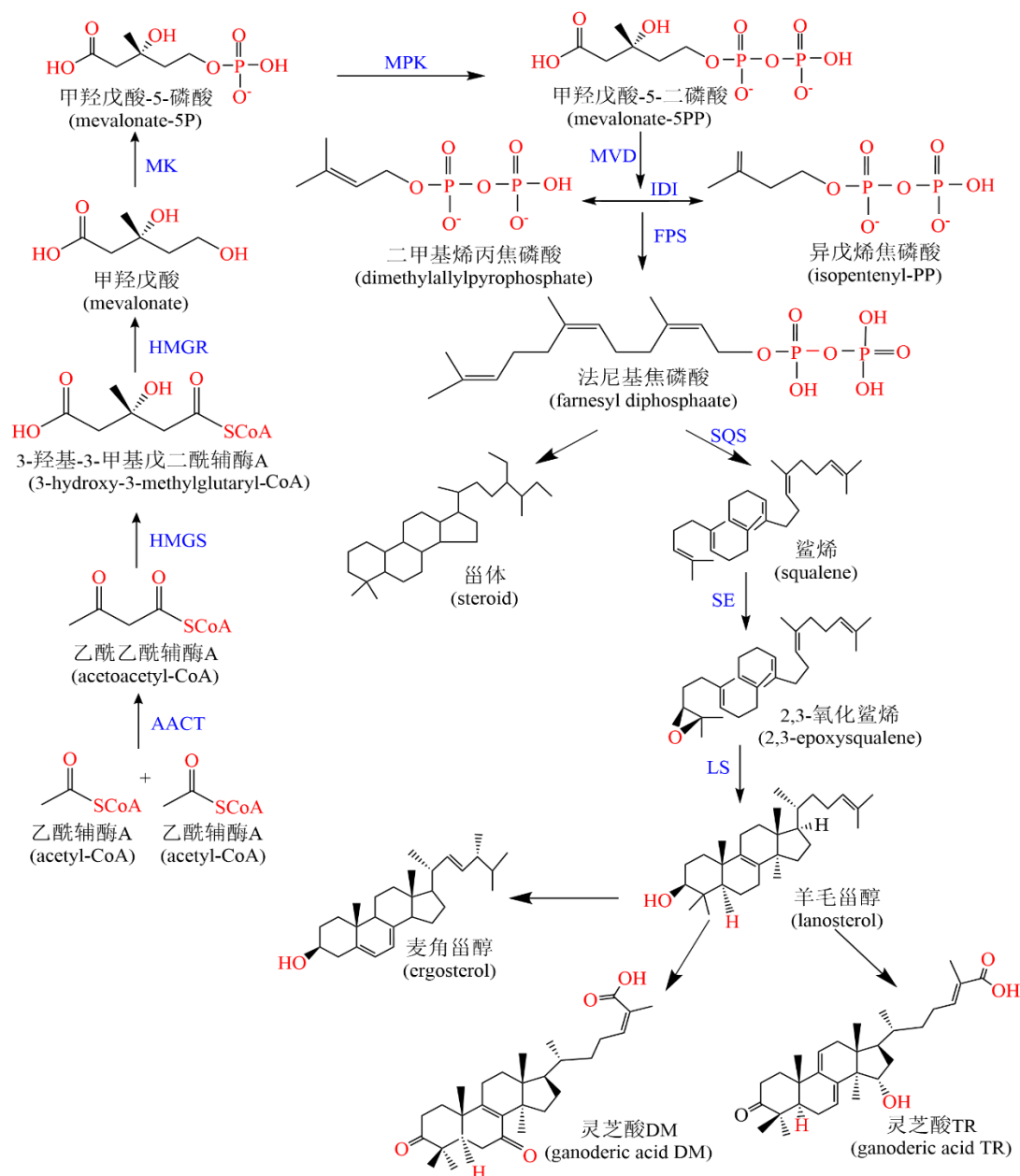
灵芝三萜类化合物,大多为高度氧化的羊毛甾烷衍生物,包括灵芝酸、灵芝醇、赤芝酸和赤芝酮等,其中最主要的成分为灵芝酸。灵芝作为一种次生代谢产物,其原料中三萜类化合物的含量相对较低,极大地限制了其开发和应用。通过代谢调节活性三萜类化合物的生物合成来提高活性三萜类化合物的产量具有重要意义。关于灵芝三萜的生物合成,已知的是通过甲羟戊酸(mevalonic acid, MVA)途径,从乙酰辅酶 A(acetyl-coenzyme, CoA)开始,经一系列的反应合成 MVA,再合成灵芝三萜的前体物羊毛甾醇。整个三萜 MVA 途径合成过程^[82](图 2)涉及的关键催化酶包括 AACT、HMGS、HMGR、MK、MPK、MVD、IDI、FPS、SQS、SE 和 LS^[83]。灵芝三萜的生物合成过程复杂、精细,涉及功能基因、信号分子和环境因子等多种因素共同调控^[84]。功能基因通过编码关键酶类如合成途径中的限速酶,来直接影响三萜的合成速率和产量。MVA 途径揭示了 11 种酶在羊毛甾醇生物合成过程中的作用,此外多种细胞色素 P450 氧化酶参与氧化、还原和

酰化等反应,羊毛甾醇被转化为不同结构的灵芝三萜。同时,ROS、NO 和钙离子(Ca^{2+})等信号分子能够激活或抑制特定的信号转导途径,调控转录因子活性来影响三萜合成相关基因的表达。此外,高温、植物激素如茉莉酸甲酯和水杨酸、诱导物等环境因素能够直接或间接地影响细胞内的代谢活动和信号转导过程,从而改变功能基因的表达模式和三萜的合成速率。

3 其他

3.1 甾醇类

过氧化麦角固醇是属于类固醇家族,存在于许多真菌中,具有抗氧化、抗炎、抗癌和抗病毒活性。Jeong 等^[85]研究灵芝中的过氧麦角甾醇抑制 3T3-L1 脂肪细胞的分化和脂质积累,能在蛋白质和 mRNA 水平上抑制三酰甘油合成以及脂肪细胞分化;抑制脂肪酸合成酶[脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)、脂肪酸转运酶(fatty acid transporter, FAT)和乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)]等脂肪生成因子的表达。此外,它还能抑制有丝分裂克隆扩增(mitotic clonal expansion, MCE)阶段参与细胞增殖和激活早期分化转录因子的有丝分裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPKs)的磷酸化,是肥胖症和相关代谢疾病的预防和治疗药物。Zhao 等^[86]研究灵芝甾醇保护大鼠大脑皮质神经元免受缺氧/复氧(hypoxia/reoxygenation, H/R)损伤。H/R 损伤导致神经元死亡,灵芝甾醇(*Ganoderma sterol*, GS)和 GS1 预处理($1\text{ }\mu\text{g/mL}$)显著减弱了 MTT 减少的下降,GS1 对神经元的保护作用更为明显。将皮层神经元暴露于 H/R 中,显著增加了 ROS 特异性荧光剂 DCF-DA 的荧光强度和 MDA 的产生。GS 和 GS1 预处理皮层神经元,可减弱 DCF-DA 形成的增加,同时 GS 可显著降低 MDA 含量。此外,GS 可增加总 SOD 和 Mn-SOD 活性,表明 Mn-SOD 参与了 GS 诱导的对 H/R 的神经保护作用。脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia and reperfusion injury, I/R)是指脑缺血一定时间后恢复血液灌注,出现脑组织细胞损伤进行性加重,脑损伤后出现不同程度的运动障碍。实验通过复制大鼠大脑中动脉阻断再灌注模型(middle cerebral artery occlusion/reperfusion, MCAO/R),研究 GS 对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的影响。结果表明 GS 能够降低 I/R 大鼠脑梗死体积、脑水肿程度和和行为学评分,减轻受损大鼠皮层脑组



AACT-乙酰辅酶 A 乙酰转移酶; HMGS-3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 合酶; HMGR-3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶; MK-甲羟戊酸激酶; MPK-磷酸甲羟戊酸激酶; MVD-甲羟戊酸焦磷酸脱羧酶; IDI-异戊烯基焦磷酸异构酶; FPS-法尼基焦磷酸合酶; SQS-鲨烯合酶; SE-鲨烯环氧化酶; LS-羊毛甾醇合酶。

AACT-acetyl-Coenzyme A acetyltransferase; HMGS-3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A synthase; HMGR-3-hydroxyl-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase; MK-mevalonate kinase; MPK-mevalonate phosphate kinase; MVD-mevalonate pyrophosphate decarboxylase; IDI-isopentenyl pyrophosphate isomerase; FPS-farnesyl pyrophosphate synthase; SQS-squalene synthase; SE-squalene epoxidase; LS-lanosterol synthase.

图 2 灵芝三萜生物合成途径

Fig. 2 Biosynthetic pathway of triterpenoids in *G. lucidum*

织的病理改变,抑制脑组织中 MDA 的生成,提高 Mn-SOD 的活性。GS 可减轻 I/R 引起的运动障碍,可能与其保护大鼠缺血区神经元的活性有关^[87]。

麦角甾醇的生物合成途径与灵芝三萜类化合物的合成过程类似,均从 CoA 开始,经过一系列酶

促反应转化为 MVA, 为后续环化反应提供碳骨架。随后, MVA 在细胞质中进一步转化为异戊烯焦磷酸 (isopentenyl pyrophosphate, IPP) 和二甲基烯丙基焦磷酸 (dimethylallyl pyrophosphate, DMAPP), 通过一系列的加成反应, 形成更长的碳链, 进而参与羊

羊毛甾醇的合成。羊毛甾醇通过一个复杂的过程转化为麦角甾醇,这一过程涉及多种酶的催化,包括羊毛甾醇 14- α -去甲基化酶、固醇 C-14 还原酶、固醇 C-4 甲氧基氧化酶;固醇 C-3 脱氢;固醇 C-3 酮还原酶;固醇 C-24 甲基转移酶;固醇 C-8 异构酶;固醇 C-5/22 去饱和酶等催化的各种去甲基化、还原和去饱和反应^[88]。

3.2 核苷类

腺苷及其衍生物作为灵芝胞外信号分子,在免疫调节、抗炎和抗癌、降脂和抗动脉粥样硬化等方面也发挥着积极作用^[89]。灵芝腺苷提取物(adenosine extract of *G. lucidum*, AEGL)对 HFD 诱导的高脂血症载脂蛋白 E-/-小鼠的抗高脂血症作用,并通过多组学分析探讨了其潜在的生物学机制。与单纯高脂饮食组相比,AEGL 治疗 8 周可显著降低血清和肝脏中 TC、TG 和 LDL-C 水平。AEGL 治疗后肝脏脂肪变性明显改善,但无肝肾损伤。表明调节参与过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR)信号通路的蛋白质的表达和乙酰化/质子酰化可能是 AEGL 降脂作用的潜在机制之一^[90]。腺苷生物合成以焦磷酸核糖(phosphoribosyl pyrophosphate, PRPP)为起始原料经过多步酶促反应合成 5'-单磷酸肌苷(inosine 5'-monophosphate, IMP)、5'-单磷酸腺苷(adenosine 5'-monophosphate, AMP)、5'-单磷酸黄苷(xanthosine 5'-monophosphate, XMP)和 5'-单磷酸鸟苷(guanosine 5'-monophosphate, GMP)。其中,嘌呤核苷磷酸化酶(purine nucleoside phosphorylase, PNP)催化核苷和脱氧核苷生成腺苷或腺嘌呤,腺苷激酶(adenosine kinase, ADK)可逆性催化腺苷到 AMP^[89]。

3.3 酚类化合物

酚类化合物也是灵芝的生物活性物质之一。一般来说,多酚的生物活性可能是由于它们具有抑制脂氧合酶、螯合金属和清除自由基的能力。Kumari 等^[91]探讨了灵芝甲醇提取物的体外抗氧化性能和自由基清除机制。另一项研究表明,灵芝子实体孢子和菌丝的酚类提取物比相应的多糖提取物具有更高的抗氧化潜力,表明游离酚类化合物对与多糖相关的抗氧化剂有重要贡献^[92]。灵芝的酚类成分也得到了广泛的研究,酚酸是最突出的一类,包括没食子酸、原儿茶酸、叶绿素酸、肉桂酸、对香豆酸和对羟基苯甲酸。这些物质被认为有助于其抗酪氨

酸酶、抗菌、抗氧化和抗炎特性^[93]。

4 结语与展望

灵芝在我国已有两千多年的药用历史,是我国民间广泛使用的传统名贵中药材,对维护人体健康发挥着重要作用。其丰富的化学成分和多样的药理活性,在现代医学研究领域展现出了巨大的潜力。灵芝多糖(肽)和三萜是灵芝众多化学成分中最主要的活性成分,近年来在抗肿瘤、抗炎、保肝护肾、调节免疫、调血脂、降血糖等方面具有优异的药用潜力,是一种良好的药食同源物质,具有广阔的开发前景。灵芝多糖是一类具有多种生物活性的高分子化合物,主要包括 β -葡聚糖和杂多糖等,在增强免疫力、保肝、抗肿瘤等方面表现出显著的药理作用。灵芝多糖的生物合成主要发生在灵芝菌丝体中,其过程涉及多个糖基转移酶的参与^[94]。三萜类化合物是灵芝中的另一类重要活性成分,具有抗病毒、抗氧化、抗肿瘤等生物活性,其生物合成主要发生在灵芝子实体中,其过程同样涉及多种催化酶的参与。目前,灵芝活性成分的提取与纯化技术尚不成熟,导致效率和纯度低,影响产品的质量和疗效。尽管灵芝活性成分在实验室研究中表现出显著的药理作用,但临床应用研究不足,缺乏大规模临床试验数据支持,使得灵芝在临床上的应用受到一定限制。未来研究集中在灵芝多糖和三萜化合物的药理机制及其生物合成和代谢调控,利用分子生物学、细胞生物学、基因工程及组学技术,有望提高灵芝活性成分的提取效率和产量。灵芝药理活性研究的深入将推动临床应用研究,生物合成研究为人工合成和栽培提供理论支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] (魏)吴普等述. (清)孙星衍辑. 石学文点校. 神农本草经 [M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 9.
- [2] (明)李时珍著. 本草纲目彩色图解编委会编. 本草纲目百科图解 [M]. 北京: 化学工业出版社, 2024: 512.
- [3] Lin Z B, Yang B X, Du Z, et al. *Ganoderma* and health: Biology, chemistry and industry [M]. Germany: Springer Press, 2019
- [4] Swallah M S, Bondzie-Quaye P, Wu Y H, et al. Therapeutic potential and nutritional significance of *Ganoderma lucidum* - a comprehensive review from 2010 to 2022 [J]. *Food Funct*, 2023, 14(4): 1812-1838.
- [5] Luo H J, Lin S Q, Lin Z X, et al. Establishment of molecular weight specific chromatogram of *Ganoderma* glycopeptide and its application in extract [J]. *Food Biosci*,

- 2025, 66: 106191.
- [6] 李保明, 古海锋, 李晔, 等. HPLC 测定不同产地灵芝中 9 种三萜酸 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(23): 3599-3603.
 - [7] Sindhu R K, Goyal A, Das J, *et al.* Immunomodulatory potential of polysaccharides derived from plants and microbes: A narrative review [J]. *Carbohydr Polym Technol Appl*, 2021, 2: 100044.
 - [8] Pavlović M O, Stajić M, Gašić U, *et al.* The chemical profiling and assessment of antioxidative, antidiabetic and antineurodegenerative potential of Kombucha fermented *Camellia sinensis*, *Coffea Arabica* and *Ganoderma lucidum* extracts [J]. *Food Funct*, 2023, 14(1): 262-276.
 - [9] Ahmad M F, Ahmad F A, Khan M I, *et al.* *Ganoderma lucidum*: A potential source to surmount viral infections through β -glucans immunomodulatory and triterpenoids antiviral properties [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 187: 769-779.
 - [10] Antunes de Mendonça D E, Franco de Godoy M A, Lucredi N C, *et al.* Toxicogenic effects of the mushroom *Ganoderma lucidum* on human liver and kidney tumor cells and peripheral blood lymphocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116226.
 - [11] Hussein A, Ghonimy A, Jiang H L, *et al.* LC/MS analysis of mushrooms provided new insights into dietary management of diabetes mellitus in rats [J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(5): 2321-2335.
 - [12] Zhang R R, Zhang J, Guo X, *et al.* Molecular mechanisms of the chemical constituents from anti-inflammatory and antioxidant active fractions of *Ganoderma neo-japonicum* Imazeki [J]. *Curr Res Food Sci*, 2023, 6: 100441.
 - [13] Ahmad M F. *Ganoderma lucidum*: A rational pharmacological approach to surmount cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 260: 113047.
 - [14] Chen C J, Chen J J, Wang Y, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide inhibits HSC activation and liver fibrosis via targeting inflammation, apoptosis, cell cycle, and ECM-receptor interaction mediated by TGF- β /Smad signaling [J]. *Phytomedicine*, 2023, 110: 154626.
 - [15] Luz D A, Pinheiro A M, Fontes-Júnior E A, *et al.* Neuroprotective, neurogenic, and anticholinergic evidence of *Ganoderma lucidum* cognitive effects: Crucial knowledge is still lacking [J]. *Med Res Rev*, 2023, 43(5): 1504-1536.
 - [16] Veena R K, Janardhanan K K. Bioactive total triterpenes extracted from fruiting bodies and mycelia of *Ganoderma lucidum* (Fr.) P. Karst ameliorate doxorubicin-induced myocardial injury in rats [J]. *Trans R Soc S Afr*, 2022, 77(3): 237-245.
 - [17] Wang X, Lin Z B. Immunomodulating effect of *Ganoderma* (lingzhi) and possible mechanism [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1182: 1-37.
 - [18] 李晶, 游育红. 灵芝多糖肽和小分子灵芝多糖肽抗肿瘤作用和免疫调节作用比较 [J]. 福建医科大学学报, 2014, 48(2): 86-90.
 - [19] 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.
 - [20] Guo C L, Guo D D, Fang L, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide modulates gut microbiota and immune cell function to inhibit inflammation and tumorigenesis in colon [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 267: 118231.
 - [21] Su L, Li D, Su J Y, *et al.* Polysaccharides of sporoderm-broken spore of *Ganoderma lucidum* modulate adaptive immune function via gut microbiota regulation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8842062.
 - [22] 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.
 - [23] Kumar S P, Smiline Girija A S, Priyadharsini J V. Targeting NM23-H1-mediated inhibition of tumour metastasis in viral hepatitis with bioactive compounds from *Ganoderma lucidum*: A computational study [J]. *Indian J Pharm Sci*, 2020, 82(2): 300-305.
 - [24] Peng H Y, Zhong L, Cheng L, *et al.* *Ganoderma lucidum*: Current advancements of characteristic components and experimental progress in anti-liver fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1094405.
 - [25] 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.
 - [26] Ahmad M F, Ahmad F A, Zeyauallah M, *et al.* *Ganoderma lucidum*: Novel insight into hepatoprotective potential with mechanisms of action [J]. *Nutrients*, 2023, 15(8): 1874.
 - [27] Leng Y, Wang F, Chen C B, *et al.* Protective effect of *Ganoderma lucidum* spore powder on acute liver injury in mice and its regulation of gut microbiota [J]. *Front Biosci*, 2023, 28(2): 23.
 - [28] Yuan S L, Pan Y N, Zhang Z, *et al.* Amelioration of the lipogenesis, oxidative stress and apoptosis of hepatocytes

- by a novel proteoglycan from *Ganoderma lucidum* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2020, 43(10): 1542-1550.
- [29] Zhong D D, Xie Z W, Huang B Y, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide alleviates hepatotatosis via modulating bile acid metabolism dependent on FXR-SHP/FGF [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(3): 1163-1179.
- [30] Johra F T, Hossain S, Jain P, et al. Amelioration of CCl₄-induced oxidative stress and hepatotoxicity by *Ganoderma lucidum* in long Evans rats [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9909.
- [31] Hassan H M, Al-Wahaibi L H, Elmorsy M A, et al. Suppression of cisplatin-induced hepatic injury in rats through alarmin high-mobility group box-1 pathway by *Ganoderma lucidum*: Theoretical and experimental study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 2335-2353.
- [32] Li G L, Tang J F, Tan W L, et al. The anti-hepatocellular carcinoma effects of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* by regulating macrophage polarization via the MAPK/NF- κ B signaling pathway [J]. *Food Funct*, 2023, 14(7): 3155-3168.
- [33] Yu F Z, Teng Y L, Li J Q, et al. Effects of a *Ganoderma lucidum* proteoglycan on type 2 diabetic rats and the recovery of rat pancreatic islets [J]. *ACS Omega*, 2023, 8(19): 17304-17316.
- [34] Lv X C, Guo W L, Li L, et al. Polysaccharide peptides from *Ganoderma lucidum* ameliorate lipid metabolic disorders and gut microbiota dysbiosis in high-fat diet-fed rats [J]. *J Funct Foods*, 2019, 57: 48-58.
- [35] Shao W M, Xiao C, Yong T Q, et al. A polysaccharide isolated from *Ganoderma lucidum* ameliorates hyperglycemia through modulating gut microbiota in type 2 diabetic mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 197: 23-38.
- [36] Jiao J Q, Yong T Q, Huang L H, et al. A *Ganoderma lucidum* polysaccharide F31 alleviates hyperglycemia through kidney protection and adipocyte apoptosis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 226: 1178-1191.
- [37] Wang W S, Zhang Y H, Wang Z Y, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides improve lipid metabolism against high-fat diet-induced dyslipidemia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309: 116321.
- [38] Lv X C, Wu Q, Yuan Y J, et al. Organic chromium derived from the chelation of *Ganoderma lucidum* polysaccharide and chromium (III) alleviates metabolic syndromes and intestinal microbiota dysbiosis induced by high-fat and high-fructose diet [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 219: 964-979.
- [39] Zhong B, Li F L, Zhao J Y, et al. Sporoderm-broken spore powder of *Ganoderma lucidum* ameliorate obesity and inflammation process in high-fat diet-induced obese mice [J]. *Food Nutr Res*, 2022, 66: 8745.
- [40] Romero-Córdoba S L, Salido-Guadarrama I, Meneses M E, et al. Mexican *Ganoderma lucidum* extracts decrease lipogenesis modulating transcriptional metabolic networks and gut microbiota in C57BL/6 mice fed with a high-cholesterol diet [J]. *Nutrients*, 2020, 13(1): 38.
- [41] Luo H J, Zhang Y K, Wang S Z, et al. Structural characterization and anti-oxidative activity for a glycopeptide from *Ganoderma lucidum* fruiting body [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 261(Pt 2): 129793.
- [42] Zhang N, Han Z M, Zhang R, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides ameliorate acetaminophen-induced acute liver injury by inhibiting oxidative stress and apoptosis along the Nrf2 pathway [J]. *Nutrients*, 2024, 16(12): 1859.
- [43] 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.
- [44] Cao Q Z, Lin Z B. *Ganoderma lucidum* polysaccharides peptide inhibits the growth of vascular endothelial cell and the induction of VEGF in human lung cancer cell [J]. *Life Sci*, 2006, 78(13): 1457-1463.
- [45] Cao Q Z, Lin Z B. Antitumor and anti-angiogenic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides peptide [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(6): 833-838.
- [46] 曹琦珍, 林树钱, 王赛贞, 等. 灵芝多糖肽对人肺癌细胞侵袭的影响 [J]. 北京大学学报: 医学版, 2007, 39(6): 653-656.
- [47] Wang C H, Lin D M, Chen Q, et al. Polysaccharide peptide isolated from grass-cultured *Ganoderma lucidum* induces anti-proliferative and pro-apoptotic effects in the human U251 glioma cell line [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(4): 4330-4336.
- [48] 黄在兴, 刘凌云, 陈华, 等. 灵芝多糖肽对肝癌细胞 Huh7 活性、迁移和细胞凋亡的影响 [J]. 西南农业学报, 2020, 33(4): 742-746.
- [49] Xian H C, Li J Y, Zhang Y M, et al. Antimetastatic effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide on B16-F10-luc-G5 melanoma mice with sleep fragmentation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 650216.
- [50] 谢晶, 周童晖, 孙连月, 等. 菌草灵芝多糖肽对 Caco-2 细胞 MDR1、MRP2 基因表达水平的影响[J]. 福建农林大学学报(自然科学版), 2023, 52(1): 83-88.
- [51] Liu Y F, Tang Q J, Feng J, et al. Effects of molecular weight on intestinal anti-inflammatory activities of β -D-glucan from *Ganoderma lucidum* [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1028727.

- [52] Zhang X L, Wu D S, Tian Y, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides ameliorate lipopolysaccharide-induced acute pneumonia via inhibiting NRP1-mediated inflammation [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 2201-2209.
- [53] Meng M, Yao J L, Zhang Y K, *et al.* Potential anti-rheumatoid arthritis activities and mechanisms of *Ganoderma lucidum* polysaccharides [J]. *Molecules*, 2023, 28(6): 2483.
- [54] Ho Y W, Yeung J S, Chiu P K, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide reduced the production of proinflammatory cytokines in activated rheumatoid synovial fibroblast [J]. *Mol Cell Biochem*, 2007, 301(1/2): 173-179.
- [55] Fang L, Zhao Q, Guo C L, *et al.* Removing the sporoderm from the sporoderm-broken spores of *Ganoderma lucidum* improves the anticancer and immune-regulatory activity of the water-soluble polysaccharide [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1006127.
- [56] 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.
- [57] Meng M, Wang L F, Yao Y, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide (GLPP) attenuates rheumatic arthritis in rats through inactivating NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155010.
- [58] Sun L X, Lin Z B, Duan X S, *et al.* Suppression of the production of transforming growth factor β 1, interleukin-10, and vascular endothelial growth factor in the B16F10 cells by *Ganoderma lucidum* polysaccharides [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2014, 34(9): 667-675.
- [59] Lam F F, Ko I W, Ng E S, *et al.* Analgesic and anti-arthritis effects of Lingzhi and San Miao San supplementation in a rat model of arthritis induced by Freund's complete adjuvant [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 120(1): 44-50.
- [60] Fodale V, D'Arrigo M G, Grasso G. Intestinal ischemia/reperfusion promotes brain damage via microglia activation: Can we do something now? [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(8): 2523-2524.
- [61] Lin D M, Zhang Y K, Wang S Z, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptides GL-PPSQ₂ alleviate intestinal ischemia-reperfusion injury via inhibiting cytotoxic neutrophil extracellular traps [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 244: 125370.
- [62] 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.
- [63] Lin S M, Meng J, Li F, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide alleviates hyperuricemia by regulating adenosine deaminase and urate transporters [J]. *Food Funct*, 2022, 13(24): 12619-12631.
- [64] Fang H, Lin D M, Li X X, *et al.* Therapeutic potential of *Ganoderma lucidum* polysaccharide peptide in Doxorubicin-induced nephropathy: Modulation of renin-angiotensin system and proteinuria [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1287908.
- [65] 刘高强, 赵艳, 王晓玲, 等. 灵芝多糖的生物合成和发酵调控 [J]. 菌物学报, 2011, 30(2): 198-205.
- [66] 陈云. 糖基转移酶 GL24971 的异源表达及其过表达对灵芝多糖合成的影响 [D]. 无锡: 江南大学, 2021.
- [67] El Sheikha A F. Nutritional profile and health benefits of *Ganoderma lucidum* Lingzhi, reishi, or mannentake as functional foods: Current scenario and future perspectives [J]. *Foods*, 2022, 11(7): 1030.
- [68] Bharadwaj S, Lee K E, Dwivedi V D, *et al.* Discovery of *Ganoderma lucidum* triterpenoids as potential inhibitors against Dengue virus NS2B-NS3 protease [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19059.
- [69] Zhang W J, Tao J Y, Yang X P, *et al.* Antiviral effects of two *Ganoderma lucidum* triterpenoids against enterovirus 71 infection [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449(3): 307-312.
- [70] Rahman M A, Rahman M S, Bashir N M B, *et al.* Rationalization of mushroom-based preventive and therapeutic approaches to COVID-19: Review [J]. *Int J Med Mushrooms*, 2021, 23(5): 1-11.
- [71] Guo W L, Cao Y J, You S Z, *et al.* Ganoderic acids-rich ethanol extract from *Ganoderma lucidum* protects against alcoholic liver injury and modulates intestinal microbiota in mice with excessive alcohol intake [J]. *Curr Res Food Sci*, 2022, 5: 515-530.
- [72] Mao F F, Gao S S, Huang Y J, *et al.* Network pharmacology-based analysis of Resinacein S against non-alcoholic fatty liver disease by modulating lipid metabolism [J]. *Front Nutr*, 2023, 10: 1076569.
- [73] Oluwafemi Adetuyi B, Olamide Okeowo T, Adefunke Adetuyi O, *et al.* *Ganoderma lucidum* from red mushroom attenuates formaldehyde-induced liver damage in experimental male rat model [J]. *Biology*, 2020, 9(10): 313.
- [74] Tong A J, Wu W H, Chen Z X, *et al.* Modulation of gut microbiota and lipid metabolism in rats fed high-fat diets by *Ganoderma lucidum* triterpenoids [J]. *Curr Res Food Sci*, 2023, 6: 100427.
- [75] Guo W L, Pan Y Y, Li L, *et al.* Ethanol extract of

- Ganoderma lucidum* ameliorates lipid metabolic disorders and modulates the gut microbiota composition in high-fat diet fed rats [J]. *Food Funct*, 2018, 9(6): 3419-3431.
- [76] Su L M, Liu L Y, Jia Y L, *et al.* *Ganoderma* triterpenes retard renal cyst development by downregulating Ras/MAPK signaling and promoting cell differentiation [J]. *Kidney Int*, 2017, 92(6): 1404-1418.
- [77] Geng X Q, Ma A, He J Z, *et al.* Ganoderic acid hinders renal fibrosis via suppressing the TGF- β /Smad and MAPK signaling pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41: 670-677.
- [78] Abulizi A, Hu L, Ma A, *et al.* Ganoderic acid alleviates chemotherapy-induced fatigue in mice bearing colon tumor [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(10): 1703-1713.
- [79] Zhang J, Wang W, Cui X G, *et al.* *Ganoderma lucidum* ethanol extracts ameliorate hepatic fibrosis and promote the communication between metabolites and gut microbiota *g_Ruminococcus* through the NF- κ B and TGF- β 1/Smads pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 322: 117656.
- [80] Zhao R L, Zhang C Y, Tang C C, *et al.* Triterpenes from *Ganoderma lucidum* inhibit hepatocellular carcinoma by regulating enhancer-associated lncRNA *in vivo* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 336: 118706.
- [81] Chen S Y, Chen K, Lin Y, *et al.* Ganoderic acid T, a *Ganoderma* triterpenoid, modulates the tumor microenvironment and enhances the chemotherapy and immunotherapy efficacy through downregulating galectin-1 levels [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2024, 491: 117069.
- [82] 罗虹建. 灵芝代谢组学与合成生物学研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 44(11): 2722-2730.
- [83] 谭贻, 谭传红, 冯杰, 等. 灵芝三萜生物合成及调控研究进展[J]. *食用菌学报*, 2019, 26(3): 125-140.
- [84] 朱静, 师亮, 任昂, 等. 灵芝三萜生物合成的研究进展 [J]. *南京农业大学学报*, 2022, 45(5): 981-989.
- [85] Jeong Y U, Park Y J. Ergosterol peroxide from the medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* inhibits differentiation and lipid accumulation of 3T3-L1 adipocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 460.
- [86] Zhao H B, Wang S Z, He Q H, *et al.* *Ganoderma* total sterol (GS) and GS1 protect rat cerebral cortical neurons from hypoxia/reoxygenation injury [J]. *Life Sci*, 2005, 76(9): 1027-1037.
- [87] 赵洪波, 矫黎东, 王赛贞, 等. 灵芝甾醇对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2005, 12(2): 114-117.
- [88] Jordá T, Puig S. Regulation of ergosterol biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Genes*, 2020, 11(7): 795.
- [89] 朱亚婷, 肖郑鹏, 周佳丽, 等. 过表达腺苷生物合成正相关基因 GIPNP 提高灵芝腺苷的含量 [J]. *微生物学通报*, 2023, 50(10): 4401-4412.
- [90] Li H, Du Y W, Ji H R, *et al.* Adenosine-rich extract of *Ganoderma lucidum*: A safe and effective lipid-lowering substance [J]. *iScience*, 2022, 25(11): 105214.
- [91] Kumari K, Prakash V, Rana S, *et al.* *In vitro* anti-oxidant activity of methanolic extract of *G. lucidum* (Curt.) P. Karst [J]. *Int J Sci Res*, 2016, 1: 51-54.
- [92] 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.
- [93] Taofiq O, Heleno S A, Calhella R C, *et al.* The potential of *Ganoderma lucidum* extracts as bioactive ingredients in topical formulations, beyond its nutritional benefits [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 108(Pt A): 139-147.
- [94] Liu J Y, Zhang B Z, Wang L Q, *et al.* Bioactive components, pharmacological properties and underlying mechanism of *Ganoderma lucidum* spore oil: A review. [J]. *Chin Herb Med*, 2024, 16(3): 375-391.

[责任编辑 王文倩]