

引用:陈起周,欧阳茜茜,罗辉,于丰彦,权维燕,戚怡.灵芝多糖抗肿瘤作用机制研究进展[J].
中医药导报,2023,29(6):159-164.

综 述

灵芝多糖抗肿瘤作用机制研究进展*

陈起周¹, 欧阳茜茜^{1,2,3}, 罗辉^{1,2,3}, 于丰彦¹, 权维燕^{1,2,3}, 戚怡^{1,2,3}

(1.广东医科大学, 广东 湛江 524001;

2.广东湛江海洋医药研究院, 广东 湛江 524001;

3.湛江市环北部湾海岸特色微藻与微生物资源产品研发重点实验室, 广东 湛江 524001)

[摘要] 总结灵芝多糖的抗肿瘤作用机制。灵芝多糖主要是通过提高机体免疫功能从而达到抗肿瘤的效果,而灵芝多糖对体外培养的肿瘤细胞没有直接的抑制作用。灵芝多糖还可通过抑制肿瘤细胞增殖、迁移,诱导肿瘤细胞凋亡,降低肿瘤细胞耐药性和降低化疗药物毒性等途径发挥抗肿瘤作用。灵芝多糖的抗肿瘤作用机制仍有较多争议,尚未达成共识,仍需要更深入的研究来确定其确切的机制和途径。

[关键词] 灵芝多糖;抗肿瘤;作用机制;综述

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2023)06-0159-06

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2023.06.031

Research Progress on Anti-tumor Mechanism of Ganoderma Lucidum Polysaccharides

CHEN Qizhou¹, OUYANG Qianqian^{1,2,3}, LUO Hui^{1,2,3}, YU Fengyan¹, QUAN Weiyan^{1,2,3}, QI Yi^{1,2,3}

(1.Guangdong Medical University, Zhanjiang Guangdong 524001, China;

2.The Marine Biomedical Research Institute of Guangdong Zhanjiang, Zhanjiang Guangdong 524001, China;

3.The Key Lab of Zhanjiang for R&D Marine Microbial Resources in the Beibu Gulf Rim,

Zhanjiang Guangdong 524001, China)

[Abstract] In this review, the anti-tumor mechanism of Ganoderma lucidum polysaccharides was reviewed. Ganoderma lucidum polysaccharides mainly achieve anti-tumor effect by improving the immune function of the body, while Ganoderma lucidum polysaccharides have no direct inhibitory effect on tumor cells cultured in vitro. Ganoderma lucidum polysaccharides can also play an anti-tumor role by inhibiting tumor cell proliferation and migration, inducing tumor cell apoptosis, reducing tumor cell resistance and reducing the toxicity of chemotherapeutic drugs. The anti-tumor mechanism of Ganoderma lucidum polysaccharides is still controversial and has not yet reached a consensus. Further research is needed to determine its exact mechanism and pathway.

[Keywords] Ganoderma lucidum polysaccharide; anti-tumor; mechanism of action; review

灵芝为多孔菌科真菌,又名林中灵、琼珍,在我国已经有三千多年的药用历史,是一种药食同源的名贵中药。《神农本草经》《本草纲目》已记载了其作用及主治病证。现代研究证实,灵芝具有十分丰富的活性成分,包括灵芝多糖、三萜、甾醇、蛋白质、微量元素、氨基酸、生物碱等^[1],可用于高血压、失眠、糖尿病、肝病、哮喘、癌症等疾病的治疗^[2-3]。最重要的是,灵芝性平,没有毒副作用,已被公认为可作为癌症辅助治疗的替代品^[4]。灵芝多糖(GLP)是灵芝最主要的活性成分之一,

具有免疫调节、抗肿瘤、抗炎、抗衰老、抗氧化、调节血糖、调节肠道菌群等药理作用^[5-9]。近年来,灵芝多糖的抗肿瘤活性成为国内外学者研究的热点,灵芝多糖对骨肉瘤^[10]、黑色素瘤^[11]、胃癌^[12]、肝癌^[13]、宫颈癌^[14]和白血病^[15]等都具有抑制作用。灵芝总多糖结构十分复杂^[16],无明确特异分子构象,且药理机制也尚未明确,因此其较难进入国际市场。本文拟对国内外灵芝多糖的抗肿瘤机制研究进展进行综述,以期对灵芝多糖开发为新型高效低毒的抗癌药物提供新思路。

*基金项目:湛江市科技计划项目(NO.2020B01383)

通信作者:戚怡, E-mail:173312453@qq.com

1 灵芝多糖的结构与抗肿瘤的关系

灵芝多糖是由三股单糖链构成的含醛基或酮基的葡聚糖。它是一种从灵芝子实体或孢子粉中提取的有效成分,存在于灵芝细胞壁里面。灵芝多糖的结构连接方式较为复杂,种类和分子量十分丰富,其分子量大小、单糖组成、糖苷键构型、分支度、三级结构等都显著影响灵芝多糖的结构特征^[6]。目前报道的灵芝多糖结构有200多种^[17],主要包括杂多糖和葡聚糖。其中杂多糖大部分是由葡萄糖、阿拉伯糖、半乳糖、甘露糖、木糖、鼠李糖等一个或多个单糖通过 α -糖苷键或 β -糖苷键相互连接而成。研究发现,灵芝多糖的结构特点与其抗肿瘤作用是息息相关的。在一定程度上,灵芝多糖的主链越长、支链越多,单糖组成数量越多,其生物活性会越高^[18]。如MA C W等^[19]采用超声提取工艺提取灵芝多糖,然后利用超滤膜将其分为分子量不同的4个组分:GLP1 (>10 kDa)、GLP2 (8~10 kDa)、GLP3 (2.5~8 kDa)和GLP4 (<2.5 kDa)。结果表明4个多糖组分中均含有丰富的葡萄糖和半乳糖,其中GLP1和GLP2具有较强的抗氧化和抗增殖活性,这很可能与它们的分子量大小有关。LI J等^[19]通过梯度乙醇沉淀和强阴离子交换柱法从灵芝子实体提取物中纯化出2种多糖(GP1和GP2),研究发现GP1多糖为d-半乳糖葡聚糖,具有柔性随机线性构象。其体内免疫调节活性表明,GP1对脾脏和胸腺具有更好的保护作用。灵芝多糖结构按糖苷键主要分为 α 型和 β 型2种,目前认为以 β -(1-3)糖苷键和 β -(1-4)糖苷键连接的多糖具有明显的抗肿瘤活性^[20-21]。另有研究表明,以 α -糖苷键为主链的多糖也具有抗肿瘤的作用,如云芝多糖以 α -(1-4)糖苷键为主链,对多种肿瘤细胞生长有抑制作用^[22]。

2 灵芝多糖抗肿瘤作用机制

当前,灵芝多糖的抗肿瘤作用机制尚未完全阐明,大多数学者认为灵芝多糖是通过改善机体的免疫水平以达到抗肿瘤的效果。综合近年的灵芝多糖抗肿瘤研究结果,笔者发现,灵芝多糖可通过多种方式发挥其抗肿瘤作用,如提高机体免疫功能、抑制肿瘤细胞的增殖和迁移、诱导肿瘤细胞的凋亡、降低肿瘤细胞的耐药性和降低化疗药物的毒性。

2.1 提高机体免疫功能 研究表明,恶性肿瘤的发生与机体免疫力密切相关^[23-24]。人体免疫力低下的时候,机体的各种致病因子会迅速发展,为肿瘤的发生和发展提供重要的有利条件。研究^[25-26]表明,灵芝多糖可通过促进免疫细胞增殖及调节细胞因子表达以提高机体免疫力。目前,多数研究报道灵芝多糖对体外培养的肿瘤细胞没有直接的抑制或杀伤作用,然而体内给药却具有良好的抗肿瘤作用^[6,27]。这说明灵芝多糖的抗肿瘤作用很可能是通过提高机体免疫力而实现的。灵芝多糖可通过促进免疫细胞增殖和调节细胞因子表达来发挥其抗肿瘤作用。

2.1.1 促进免疫细胞增殖 免疫细胞在机体免疫功能的发挥中处于主体地位,它主要包括T淋巴细胞、B淋巴细胞、巨噬细胞、粒细胞、浆细胞和肥大细胞。灵芝多糖无法直接杀死肿瘤细胞,但它能促进T细胞、B细胞、巨噬细胞等免疫细胞的增殖。如XU Z T等^[28]通过体外和体内研究发现,灵芝多糖可对

机体产生免疫调节、抗血管生成及对肿瘤细胞产生毒性作用以达到抗肿瘤的作用。灵芝多糖可通过影响免疫细胞和免疫相关细胞以达到提高机体免疫力的效果。ZHANG S等^[29]将灵芝多糖(GLP)与半胱胺、硼氢化钠、氯金酸等试剂反应合成纳米复合材料(GLP-Au)。研究发现,与GLP相比,GLP-Au可以有效诱导树突状细胞活化,促进CD40/80/86和MHC II等共刺激因子的表达,从而有效刺激T细胞反应,并能有效促进脾细胞中CD4⁺和CD8⁺T细胞的增殖。黄建琴等^[30]以BALB/c清洁级小鼠为研究对象,成功建立荷瘤小鼠模型后取荷瘤小鼠腹腔的巨噬细胞进行体外培养,最后用不同浓度的灵芝多糖作用于巨噬细胞,结果表明20~160 μ g/mL的灵芝多糖可以促进荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞产生cAMP、IP3和DAG等第二信使分子,并且灵芝多糖可以激活cAMP/PKA、IP3/Ca²⁺及DAG/PKC信号通路。这些结果提示灵芝多糖可能通过作用于荷瘤小鼠巨噬细胞,激发细胞内不同的信号通路,从而提高机体免疫能力,达到抗肿瘤的效果。YU H等^[31]研究发现将合成的硫化铋纳米颗粒(BiNP)与GLP结合能提高放射治疗的敏感性。其作用机制是GLP-BiNP通过增加肿瘤内CD8⁺T细胞增殖数量,以及提高血清INF- γ /IL-4比值,改变肿瘤免疫抑制性微环境。由此可见,GLP-BiNP可用于放射增敏和增强机体免疫活性,在肿瘤治疗中发挥双重作用。ZHANG S等^[32]研究发现,灵芝多糖不直接杀死小鼠结肠癌CT26细胞,但可通过激活腹腔巨噬细胞抑制CT26细胞的增殖,并且能显著抑制CT26荷瘤小鼠的肿瘤生长。经灵芝多糖治疗后小鼠免疫器官指数和巨噬细胞吞噬量均显著增加,TNF- α 、IL-1 β 和一氧化氮同样增加。其作用机制是灵芝多糖可以通过Tlr4依赖信号通路激活巨噬细胞,提高机体免疫力,从而抑制肿瘤生长。

2.1.2 调节细胞因子表达 细胞因子主要包括白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子超家族、趋化因子和生长因子等,可实现对细胞生长、分化的调节。细胞因子具有抗增殖活性,可引起肿瘤细胞的凋亡和分化。研究表明,灵芝多糖能促进TNF- α 、IFN- γ 、TGF- β 1、IFN- γ 、IL-2、IL-4、IL-10、IL-12、IL-17和IL-1 β 等细胞因子的表达^[29,33-34]。TGF- β 1是一种多功能细胞因子,绝大部分肿瘤及其细胞株可分泌大量的TGF- β 1。其可影响肿瘤生存环境中局部血管生成和抑制机体免疫监视,进而为肿瘤的生长、转移和浸润提供有利条件。如王建坤等^[35]发现,B16F10黑素瘤细胞应用灵芝多糖处理后,其TGF- β 1的表达量明显低于无灵芝多糖对照组($P<0.05$),且抑制效果呈剂量依赖性。WANG C H等^[36]在探究灵芝多糖对荷瘤大鼠的抗肿瘤作用和免疫系统的影响时发现,灵芝多糖可提高血清白细胞介素IL-2、TNF- α 、INF- γ 浓度,增强自然杀伤细胞和T细胞的细胞毒性,促进树突状细胞功能成熟,从而抑制胶质瘤生长,延长小鼠存活时间。细胞毒性T淋巴细胞是一种特异的T淋巴细胞,专门分泌各种细胞因子参与机体的免疫作用,对病毒、肿瘤细胞等抗原物质具有杀伤作用,与自然杀伤细胞构成机体抗病毒、抗肿瘤免疫的重要防线。郭焱等^[37]在研究灵芝多糖对荷瘤小鼠细胞毒性T细胞活性的影响时,发现灵芝多糖可使荷瘤小鼠的CD8⁺T淋巴细胞数量及CTL细胞活性均明

显提高($P<0.01$),提示灵芝多糖可增强荷瘤小鼠细胞毒性T细胞免疫活性从而达到抗肿瘤效果。ZHAO L等^[38]通过提取纯化灵芝后得到2个主要成分GP-1和GP-2,并探究了2个成分对体外巨噬细胞的活化和对人乳腺癌细胞的抗肿瘤活性。结果表明,GP-1和GP-2可以显著提高巨噬细胞的增殖和胞饮的活动,从而发挥对癌细胞的抑制作用。髓源性抑制细胞(MDSCs)是抑制荷瘤宿主免疫活性的主要细胞群,并能在荷瘤宿主中积累,在诱导肿瘤的免疫抑制中起关键作用,因此抑制其生长对抗肿瘤具有重要意义。WANG Y Y等^[39]从灵芝子实体提取了分子量为44.4 KDa的灵芝多糖,并采用小鼠Lewis肺癌模型考察了灵芝多糖的抗肿瘤活性。研究发现,灵芝多糖可以显著升高小鼠脾脏中CD4⁺T/CD8⁺T细胞的百分比,以及促进IFN- γ 和IL-12细胞因子的产生。最重要的是,该研究首次发现GLP能通过CARD9-NF- κ B-ID通路诱导MDSCs的分化并抑制MDSCs的积累,从而阻止肺癌的发展。

2.2 抑制肿瘤细胞增殖 肿瘤细胞不受身体内部控制,可以永无止境地增殖,直到机体死亡,因此抑制肿瘤细胞增殖具有重要意义。ZHANG Q H等^[40]发现灵芝多糖能抑制人骨肉瘤MG63细胞和U2-OS细胞的增殖、迁移和侵袭,并诱导细胞凋亡。此外,灵芝多糖可通过抑制Wnt共受体LRP5和Wnt相关靶基因,如 β -catenin、cyclin D1、C-Myc、MMP-2和MMP-9,阻断Wnt/ β -catenin信号通路,从而广泛抑制骨肉瘤细胞的生长。YU H等^[31]发现灵芝多糖可以使晚期癌症患者在治疗12周后的血浆IL-2、IL-6和IFN- γ 浓度显著升高,而使IL-1和TNF- α 水平显著降低($P<0.05$),从而增强晚期癌症患者的免疫应答。YU Y等^[41]在探讨灵芝多糖对辐射照射的肝癌细胞(HCC)的影响时发现,灵芝多糖处理可增强辐射诱导的肝癌细胞生长抑制和凋亡。其分子水平上的作用机制是灵芝多糖抑制了辐射条件下肝癌细胞DNA修复相关蛋白,包括共济失调毛细血管扩张症突变(ATM)和DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)。此外,添加Akt抑制剂可提高DNA-PK和ATM的活性,减轻GLP诱导的HepG2细胞损伤。这提示灵芝多糖可通过调控Akt信号通路增强肝癌细胞的放射敏感性。丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)被认为是细胞增殖和分化的关键调控因子之一,靶向MAPK信号通路已成为干预肿瘤进展的重要治疗策略之一。YANG G H等^[15]研究了灵芝多糖对HL-60急性髓系白血病细胞的体内外抗肿瘤活性,重点研究了其对MAPK通路的靶向作用。结果发现灵芝多糖阻止了细胞外signal-regulated激酶/MAPK信号通路,同时激活p38和MAPK通路,诱导了HL-60细胞周期阻滞和凋亡。GLP是通过MAPK途径在HL-60急性白血病细胞中发挥抗肿瘤作用。

2.3 抑制肿瘤细胞转移 由于肿瘤细胞好动性强,所到之处都会形成新的癌灶,因此肿瘤容易复发,治疗难度大大增加。李颖博等^[42]研究表明,灵芝多糖能显著减少人前列腺癌细胞(PC-3M)突变和迁移的数目,其作用机制是通过抑制人前列腺癌肿瘤细胞聚集并转移到其他组织从而发挥抗肿瘤作用。HSU W H等^[43]研究表明,灵芝多糖能有效抑制小鼠肺癌细胞的活力和流动性。其作用机制是GLP在EGF或TGF- β 刺激下

降低了细胞中ERK1/2的磷酸化,并且抑制细胞内多个信号分子的磷酸化,如FAK、AKT和Smad2。GLP可以显著抑制小鼠肺肿瘤的生长,减小肺内转移性结节的大小,延长肺癌小鼠的生存时间。ZHAO X H等^[44]通过Transwell迁移实验和划痕实验发现,灵芝多糖可以抑制人前列腺癌细胞迁移,并且发现灵芝多糖具有抑制细胞生长作用,其中灵芝多糖对细胞迁移的抑制可能是通过PRMT6信号通路发生的。JIN H等^[45]用Transwell迁移实验发现灵芝多糖可以减弱宫颈癌细胞入侵和迁移的能力。此外流式细胞术显示灵芝多糖可促进宫颈癌细胞凋亡,限制宫颈癌细胞周期。其作用机制是GLP通过抑制上皮-间充质通路和JAK/STAT5通路,减轻宫颈癌细胞的活性和侵袭性,阻断细胞周期,促进细胞凋亡。ZENG Z C等^[46]探究了灵芝多糖对人舌鳞癌细胞(HSC-3)增殖和迁移的影响,结果发现GLP能通过调节miR-188/BCL9/ β -catenin信号通路从而抑制HSC-3细胞的增殖和迁移。

2.4 改善肿瘤细胞耐药性 肿瘤细胞具有高分裂、快分裂、高突变的能力,这就导致一种药物无法对所有癌细胞都能发挥作用。此外,肿瘤细胞在机体内转移的速度非常快,能迅速地转移到药物作用不到或药效比较弱的组织器官里,从而高效、精准地躲避药物。最重要的是,肿瘤细胞可以淘汰药物敏感性的细胞,有耐药性的肿瘤细胞则可以继续无限增殖,因此改善肿瘤细胞耐药性对抗癌具有重大意义。目前,有关灵芝多糖改善肿瘤细胞耐药性的报道较少。LI W D等^[47]探讨了灵芝多糖对阿霉素(ADM)耐药白血病细胞株K562/ADM多药耐药(MDR)的影响。结果发现灵芝多糖能在K562/ADM细胞中逆转MDR,并且能明显逆转K562/ADM对阿霉素的耐药性,其作用机制是通过下调K562/ADM细胞中MDR-1和MRP1的表达来逆转MDR。

2.5 促进肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是细胞内预编程死亡的良好过程,是细胞生长控制的重要组成部分。细胞凋亡具有缺陷时可导致肿瘤细胞群的扩增^[48],因此控制肿瘤细胞的凋亡对控制肿瘤的发生和治疗很重要。

李广远等^[49]发现灵芝多糖可在体外直接抑制急性早幼粒细胞白血病NB4细胞的增殖并促其凋亡,但对NB4细胞增殖的抑制率及促凋亡率并不高,最高分别为33.5%及18.77%。虽然抑制率及促凋亡率不高,但灵芝多糖也可以在体外直接抑制或杀伤肿瘤细胞,作用效果可能与肿瘤的类型有关。LI W D等^[47]探究了灵芝多糖抗结直肠癌的作用机制,通过采用流式细胞术检测GLP对人结直肠癌细胞系T84和DiFi细胞凋亡率的影响。结果表明,GLP组的结直肠癌细胞凋亡率显著高于空白组($P<0.05$),并且凋亡率与卡培他滨组接近($P>0.05$)。邢会军等^[12]研究表明,灵芝多糖会增加肿瘤细胞对凋亡的敏感性,从而起到促进肿瘤细胞凋亡的作用。LIANG Z等^[49]在探究灵芝多糖对人结肠癌细胞(HCT-116)的抑制和诱导凋亡影响时发现,灵芝多糖以时间和剂量依赖性的方式降低HCT-116细胞的活力,进而诱导结肠癌细胞凋亡。其中凋亡表现为形态学改变、DNA碎片化、线粒体膜电位降低、S期种群增多、Caspase-3和Caspase-9活化。HSU W H等^[50]还发现灵芝多糖

可通过诱导细胞周期停滞和凋亡反应从而有效抑制舌癌细胞的活力。ZHANG W K等^[10]研究了灵芝破壁孢子水提取物灵芝多糖(GLP)对骨肉瘤的作用及其分子机制,结果表明GLP可促进HOS和U2-OS细胞中凋亡小体和自噬体的形成。

2.6 降低化疗药物毒性 灵芝多糖除直接作用于肿瘤细胞发挥抑瘤作用外,还可以通过辅助化疗药物抗癌和逆转肿瘤耐药性而发挥抗癌作用。早期生长应答因子1(Egr-1)表达量与肿瘤患者的生存期密切相关,Egr-1的高表达可以增强肿瘤对化疗药物及放射治疗的敏感性。有研究^[51]发现,Egr-1在机体多种恶性肿瘤细胞中表达含量低下甚至没有。李广远等^[52]发现,灵芝多糖可明显促进人类白血病细胞株NB4细胞Egr-1 mRNA和蛋白表达,提示灵芝多糖与化疗药物联用可能具有良好的协同效应,能降低化疗药物毒性及增强其药效。多柔比星(DOX)是一种高效的抗癌药物,但对心脏具有较大的毒性,限制了其临床应用,因此它需要与其他药物联合使用以降低其心脏毒性。XU F等^[53]使用灵芝多糖治疗DOX诱导H9c2大鼠的心肌细胞毒性,发现灵芝多糖改善了DOX处理的大鼠和H9c2细胞中的细胞死亡、线粒体凋亡、氧化应激和促炎细胞因子的产生。此外,QU W L等^[53]采用灵芝多糖和顺铂联合给药治疗肺癌,结果发现灵芝多糖能提高肺癌小鼠的存活率,降低顺铂在巨噬细胞和正常肺成纤维细胞中的细胞毒作用。

3 小 结

灵芝多糖具有十分广泛的药理活性,目前已广泛应用于临床增强肿瘤患者免疫力,延长生存期。总的来说,灵芝多糖抗肿瘤的作用机制最主要是通过增强免疫器官、免疫细胞和免疫活性物质的效应来提高宿主细胞的免疫力。此外,灵芝多糖可以抑制肿瘤细胞的增殖、迁移,诱导肿瘤细胞的凋亡,降低肿瘤细胞的耐药性和降低化疗药物的毒性。目前灵芝多糖的研究主要集中在抗肿瘤免疫调节方面。与其他免疫增效剂相比,灵芝多糖发挥药效没有毒副作用,且具有多靶点、多途径的特点。这些优点均表明灵芝多糖在临床上应用于抗肿瘤治疗有着光明的前景。但是灵芝多糖结构复杂、种类繁多,导致其抗肿瘤的作用机制复杂。其在体内具体的作用靶点以及如何与靶点结合有待进一步的明确,而且其具体分子作用机制尚不完全清楚。此外,目前有关灵芝多糖抗肿瘤的临床试验比较少,而且具体的用药剂量和给药途径仍需深入的研究。现灵芝多糖抗肿瘤的研究多采用灵芝总多糖作为药物,较少将灵芝多糖进行分离纯化,获取单一组分多糖用于实验。未来研究应集中于多糖的基本结构参数上,确定多糖的三维结构和结构功能之间的关系,然后再进行抗肿瘤活性研究。这可能更利于阐明灵芝多糖抗肿瘤的作用机制。

参考文献

- [1] 张瑞婷,周涛,宋潇潇,等.灵芝活性成分及其药理作用的研究进展[J].安徽农业科学,2018,46(3):18-19,22.
- [2] 苏保洲.灵芝的现代临床应用探索[J].现代中西医结合杂志,2019,28(5):567-570.
- [3] 谢怡琼,王琪瑞,孙思雅,等.灵芝的药理作用和临床应用

研究进展[J].临床医学研究与实践,2020,5(10):191-193.

- [4] ZHANG Y, JIANG Y, ZHANG M, et al. Ganoderma sinense polysaccharide: An adjunctive drug used for cancer treatment[J]. Prog Mol Biol Transl Sci,2019,163:165-177.
- [5] 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.
- [6] LU J, HE R, SUN P, et al. Molecular mechanisms of bioactive polysaccharides from Ganoderma lucidum (Lingzhi), a review[J]. Int J Biol Macromol,2020,150:765-774.
- [7] 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.
- [8] LI L, GUO Y, HUANG Q, et al. GPP (composition of Ganoderma lucidum polysaccharides and Polyporus umbellatus polysaccharides) protects against DSS-induced murine colitis by enhancing immune function and regulating intestinal flora[J]. Food Sci Hum Wellness,2022,11(4):795-805.
- [9] CAO Y J, HUANG Z R, YOU S Z, et al. The protective effects of ganoderic acids from Ganoderma lucidum fruiting body on alcoholic liver injury and intestinal microflora disturbance in mice with excessive alcohol intake [J]. Foods,2022,11(7):949.
- [10] ZHANG W K, LEI Z, MENG J H, et al. Water extract of sporoderm-broken spores of Ganoderma lucidum induces osteosarcoma apoptosis and restricts autophagic flux[J]. Onco Targets Ther,2019,12:11651-11665.
- [11] DA SILVA MILHORINI S, DE LIMA BELLAN D, ZAVADINACK M, et al. Antimelanoma effect of a fucosylomannan isolated from Ganoderma lucidum fruiting bodies[J]. Carbohydr Polym,2022,294:S0144-S8617.
- [12] 邢会军,侯雷,孙勇,等.灵芝多糖对小鼠胃肿瘤活性的体内外抑制作用[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(13):116-120.
- [13] 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.
- [14] 孔敏,谢朋木,刘连连,等.低分子量酶解灵芝多糖对U14宫颈癌小鼠的抗肿瘤作用[J].中国妇幼保健,2020,35(15):2891-2893.
- [15] YANG G H, YANG L, ZHUANG Y, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide exerts anti-tumor activity via MAPK pathways in HL-60 acute leukemia cells[J]. J

- Recept Signal Transduct, 2016, 36(1):6-13.
- [16] FERREIRA I C, HELENO S A, REIS F S, et al. Chemical features of Ganoderma polysaccharides with antioxidant, antitumor and antimicrobial activities [J]. Phytochemistry, 2015, 114:38-55.
- [17] 张汇, 聂少平, 艾连中, 等. 灵芝多糖的结构及其表征方法研究进展[J]. 中国食品学报, 2020, 20(1):290-301.
- [18] MA C W, FENG M Y, ZHAI X F, et al. Optimization for the extraction of polysaccharides from Ganoderma lucidum and their antioxidant and antiproliferative activities[J]. J Taiwan Inst Chem Eng, 2013, 44(6):886-894.
- [19] 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:S0141-S8130(19).
- [20] 罗璐. 灵芝多糖的结构分析与功能特性的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2009.
- [21] FU Y, 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.
- [22] 李建军. 灵芝多糖免疫调节作用与抗肿瘤作用的关系及作用机制的研究[D]. 广州: 第一军医大学, 2007.
- [23] CANDEIAS S M, GAUPL U S. The immune system in cancer prevention, development and therapy [J]. Anticancer Agents Med Chem, 2016, 16(1):101-107.
- [24] ABBOTT M, USTOYEV Y. Cancer and the immune system: The history and background of immunotherapy[J]. Semin Oncol Nurs, 2019, 35(5):150923.
- [25] 张莘莘. 黑灵芝多糖的抗肿瘤活性及其分子机制初探[D]. 南昌: 南昌大学, 2014.
- [26] XIA Q H, LU C T, TONG M Q, et al. Ganoderma lucidum polysaccharides enhance the abscopal effect of photothermal therapy in hepatoma-bearing mice through immunomodulatory, anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-angiogenic[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:648708.
- [27] ZENG P J, GUO Z H, ZENG X, et al. Chemical, biochemical, preclinical and clinical studies of Ganoderma lucidum polysaccharide as an approved drug for treating myopathy and other diseases in China[J]. J Cell Mol Med, 2018, 22(7):3278-3297.
- [28] XU Z T, CHEN X P, ZHONG Z F, et al. Ganoderma lucidum polysaccharides: Immunomodulation and potential anti-tumor activities[J]. Am J Chin Med, 2011, 39(1):15-27.
- [29] ZHANG S, PANG G, CHEN C, et al. Effective cancer immunotherapy by Ganoderma lucidum polysaccharide-gold nanocomposites through dendritic cell activation and memory T cell response[J]. Carbohydr Polym, 2019, 205:192-202.
- [30] 黄建琴, 聂少平, 张莘莘, 等. 黑灵芝多糖对S-180荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞cAMP/PKA、IP3/Ca²⁺及DAG/PKC信号通路的影响[J]. 食品科学, 2014, 35(1):204-208.
- [31] YU H, YANG Y, JIANG T Y, et al. Effective radiotherapy in tumor assisted by Ganoderma lucidum polysaccharide-conjugated bismuth sulfide nanoparticles through radiosensitization and dendritic cell activation[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2019, 11(31):27536-27547.
- [32] ZHANG S, NIE S, HUANG D, et al. Immunomodulatory effect of Ganoderma atrum polysaccharide on CT26 tumor-bearing mice[J]. Food Chem, 2013, 136(3-4):1213-1219.
- [33] MENG X, LIANG H, LUO L. Antitumor polysaccharides from mushrooms: A review on the structural characteristics, antitumor mechanisms and immunomodulating activities[J]. Carbohydr Res, 2016, 424:30-41.
- [34] HABIJANIC 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):S1871-S6784.
- [35] 王建坤, 齐海花, 陆洁, 等. 灵芝多糖对B16F10黑色素瘤细胞分泌TGF- β 1的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28(11):1101-1103, 1108.
- [36] WANG C H, SHI S S, CHEN Q, et al. Antitumor and immunomodulatory activities of Ganoderma lucidum polysaccharides in glioma-bearing rats[J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(3):674-683.
- [37] 郭焱, 崔健丽, 李超英, 等. 中药灵芝多糖调控细胞毒性T细胞抗肿瘤机制研究[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(10):2365-2367.
- [38] ZHAO L, DONG Y, CHEN G, et al. Extraction, purification, characterization and antitumor activity of polysaccharides from Ganoderma lucidum[J]. Carbohydr Polym, 2010, 80(3):783-789.
- [39] WANG Y Y, FAN X W, WU X W. Ganoderma lucidum polysaccharide (GLP) enhances antitumor immune response by regulating differentiation and inhibition of MDSCs via a CARD9-NF- κ B-IDO pathway[J]. Biosci Rep, 2020, 40(6):BSR20201170.
- [40] ZHANG Q H, HU Q X, XIE D, et al. Ganoderma lucidum exerts an anticancer effect on human osteosarcoma cells via suppressing the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Integr Cancer Ther, 2019, 18:1534735419890917.
- [41] YU Y, QIAN L Q, DU N, et al. Ganoderma lucidum polysaccharide enhances radiosensitivity of hepatocellular carcinoma cell line HepG2 through Akt signaling

- pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(6):5903-5907.
- [42] 李颖博, 李宇华, 王瑞, 等. 灵芝多糖对肿瘤细胞与内皮细胞相互作用的影响[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(2):250-253.
- [43] HSU W H, QIU W L, TSAO S M, et al. Effects of WSG, a polysaccharide from *Ganoderma lucidum*, on suppressing cell growth and mobility of lung cancer[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 165:1604-1613.
- [44] ZHAO X H, ZHOU D Y, LIU Y N, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide inhibits prostate cancer cell migration via the protein arginine methyltransferase 6 signaling pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):147-157.
- [45] JIN H, SONG C Y, ZHAO Z G, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide, an extract from *Ganoderma lucidum*, exerts suppressive effect on cervical cancer cell malignancy through mitigating epithelial-mesenchymal and JAK/STAT5 signaling pathway[J]. *Pharmacology*, 2020, 105(7-8):461-470.
- [46] ZENG Z G, XIAO K Y. *Ganoderma lucidum* polysaccharide (GLP) inhibited the progression of oral squamous cell carcinoma via the miR-188/BCL9/ β -catenin pathway[J]. *Adv Polym Technol*, 2020, 2020:1-6.
- [47] LI W D, ZHANG B D, WEI R, et al. Reversal effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharide on multidrug resistance in K562/ADM cell line[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2008, 29(5):620-627.
- [48] 李广远, 杨雅丽, 李海龙, 等. 灵芝多糖对NB4细胞凋亡及Egr-1表达的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2013, 24(5):476-479.
- [49] LIANG Z, YI Y J, GUO Y T, et al. Chemical characterization and antitumor activities of polysaccharide extracted from *Ganoderma lucidum*[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(5):9103-9116.
- [50] HSU W H, HUA W J, QIU W L, et al. WSG, a glucose-enriched polysaccharide from *Ganoderma lucidum*, suppresses tongue cancer cells via inhibition of EGFR-mediated signaling and potentiates cisplatin-induced apoptosis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 193:1201-1208.
- [51] 黄舒颖. EGR-1在正常卵巢及卵巢良、恶性肿瘤组织中的表达及其临床意义[D]. 南昌: 南昌大学, 2015.
- [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] QIU W L, HSU W H, TSAO S M, et al. WSG, a glucose-rich polysaccharide from *Ganoderma lucidum*, combined with cisplatin potentiates inhibition of lung cancer in vitro and in vivo[J]. *Polymers*, 2021, 13(24):4353.

(收稿日期:2022-07-22 编辑:罗英姣)

(上接第129页)合针刺治疗痰湿阻络型颈椎病患者的临床疗效[J]. *医疗装备*, 2021, 34(8):46-47.

- [24] 李昭凯. 加味独活寄生汤治疗神经根型颈椎病(风寒湿痹、肝肾亏虚证)的临床研究[D]. 唐山: 华北理工大学, 2018.
- [25] 国家中医药管理局医政司. 中医病证诊断疗效标准(2016年, 修订版)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [26] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:28-77.
- [27] LUEDTKE K, ALLERS A, SCHULTE L H, et al. Efficacy of interventions used by physiotherapists for patients with headache and migraine-systematic review and meta-analysis[J]. *Cephalalgia*, 2016, 36(5):474-492.
- [28] 张枢书, 龚明福, 白奇之, 等. CT与MRI对脊髓型颈椎病和神经根型颈椎病的诊断价值分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2020, 18(10):14-16, 封2.
- [29] 杨松, 孟灵, 钟青华, 等. 电针颈夹脊穴对神经根型颈椎病神经病理性疼痛模型大鼠脊髓背角GFAP、NF- κ B及炎性细胞因子表达的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2022, 38(1):70-75.
- [30] 易端, 李水清, 刘晓光. 冈下肌筋膜触发点误诊为神经根型颈椎病分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2020, 39(3):320-322.
- [31] 谭华. 激痛点针刀与常规电针疗法在神经根型颈椎病的疗效对比[J]. *颈腰痛杂志*, 2018, 39(5):648-650.
- [32] TRAVELL J, RINZLER S, HERMAN M. Pain and disability of the shoulder and arm[J]. *J Am Med Assoc*, 1942, 120(6):417.
- [33] TAKESHIGE C, SATO M. Comparisons of pain relief mechanisms between needling to the muscle, static magnetic field, external qigong and needling to the acupuncture point[J]. *Acupunct Electrother Res*, 1996, 21(2):119-131.
- [34] ITOH K, KATSUMI Y, KITAKOJI H. Trigger point acupuncture treatment of chronic low back pain in elderly patients: A blinded RCT[J]. *Acupunct Med*, 2004, 22(4):170-177.
- [35] ITOH K, HIROTA S, KATSUMI Y, et al. Trigger point acupuncture for treatment of knee osteoarthritis: A preliminary RCT for a pragmatic trial[J]. *Acupunct Med*, 2008, 26(1):17-26.
- [36] 冯柳, 樊旭. 针刺激痛点治疗肩周炎的临床疗效及其作用机制[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(3):378-381.

(收稿日期:2022-08-22 编辑:蒋凯彪)