

灵芝多糖的药理作用及其机制研究进展^Δ

陈文华^{1*},程显好²,谭会颖¹,苏阳¹,郭宁¹,孙晓蕾¹,郑晓文¹,刘政¹,邢帅¹,徐凌川^{1#}(1.山东中医药大学药学院/山东省药用真菌重点实验室,济南 250355;2.鲁东大学农学院/山东省食用菌技术重点实验室,山东烟台 264025)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)24-3446-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.24.29

摘要 目的:为灵芝多糖功能特性的进一步研究提供参考。方法:以“灵芝”“多糖”“药理作用”“*Ganoderma lucidum*”“Polysaccharide”“Pharmacological action”等为关键词,组合查询2013年1月—2017年12月发表的收录于PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,就灵芝多糖药理作用及其机制的研究进展进行综述。结果与结论:共检索到相关文献956篇,其中有效文献57篇。灵芝多糖具有抗肿瘤、调节免疫、抗糖尿病、保护肝脏、保护心肌细胞、抗癫痫、抗辐射等多种药理作用,其可能机制包括调节早期生长反应因子1、转化生长因子β₁、血管内皮生长因子、白细胞介素10、水通道蛋白1、Bcl-2、Bax、超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶等因子或其编码基因的表达;降低机体氧化应激水平,增加胰岛素敏感性;抗自由基脂质过氧化,提高肝脏抗氧化能力;缩小心肌梗死面积,降低血清肌酸激酶水平和肌钙蛋白含量;上调谷氨酸转运体的表达,降低神经细胞兴奋性;调控相关蛋白激酶信号转导通路等。现有研究多集中在功能性验证阶段,基础研究较多,而临床应用研究相对较少,其具体机制仍有待进一步深入探讨。

关键词 灵芝;多糖;药理作用;机制;研究进展

灵芝[*Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst.]为灵芝科灵芝属真菌,又称瑞草、仙草、灵草,是我国传统的珍贵药材。灵芝性平、味甘,归心、肺、肝、肾经,具有

补气安神、止咳平喘的功效。相关研究表明,多糖是灵芝的主要次生代谢产物之一,具有独特的药用和保健价值,是国内外学者的研究热点之一^[1]。为了解灵芝多糖

- [3] HUEBNER ARS, CASSEDY A, BROWN TM, et al. Use of mental health services by adolescents after traumatic brain injury: a secondary analysis of a randomized controlled trial[J]. *PM R*, 2018, 10(5):462-471.
- [4] 范文超,方健,秦峰,等. 661例颅脑损伤患者伤情特点和结局危险因素分析[J]. *中华创伤杂志*, 2012, 28(7):584-587.
- [5] 申放,杨延斌,江惠婷,等. 颅脑损伤患者住院费用及影响因素分析[J]. *中国卫生统计*, 2013, 30(6):869-871.
- [6] 杨朝华,夏勇,成洋,等. 519例颅脑交通伤流行病学分析[J]. *中华创伤杂志*, 2014, 30(3):243-244.
- [7] 吴鹏,王跃飞,邵灵敏,等. 神经节苷脂对颅脑损伤后认知功能障碍疗效的系统评价[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2015, 20(7):395-397.
- [8] 陈桃,郭渠莲. 神经节苷脂联合神经生长因子治疗小儿脑损伤的效果观察[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(5):728-730.
- [9] 肖桂荣,王赵伟,朱仁,等. 洋丁苯酞注射液联合依达拉奉治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2016, 17(1):51-54.
- [10] 陆秀芬,陈春峰. 162例颅脑外伤患者脑保护药物使用情况分析[J]. *中国处方药*, 2017, 15(10):26-28.
- [11] 江基尧. 中国颅脑创伤病人脑保护药物治疗指南[J]. *中华神经外科杂志*, 2008, 24(10):723-724.
- [12] 江基尧. 颅脑创伤临床救治指南[M]. 4版. 上海:第二军医大学出版社, 2015:172-179.
- [13] 黄春兰. 头孢菌素类抗感染药物的临床合理应用[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(23):4523-4524.
- [14] 张楠,陆红柳,杨慧鹃,等. 某院碳青霉烯类抗菌药物的临床应用调查与用药合理性评估[J]. *中国药房*, 2016, 27(29):4047-4050.
- [15] 梁艳粉. 呼吸内科碳青霉烯类抗生素的应用情况及用药合理性分析[J]. *河北医药*, 2017, 39(21):3336-3339.

(收稿日期:2018-03-24 修回日期:2018-11-11)

(编辑:周 箐)

Δ 基金项目:国家中医药管理局中医药行业科研专项项目(No.201407002);山东省中医药管理局中医药科技发展计划项目(No.2017-530);山东省现代农业产业技术体系创新团队建设任务(No.鲁农科技字[2016]18号);山东省现代农业产业技术体系食用菌产业创新团队建设任务

* 硕士研究生。研究方向:中药质量控制与品质评价、药用真菌学。电话:0533-5374329。E-mail:1836575810@qq.com

通信作者:教授。研究方向:生药学、中药质量控制与品质评价、药用真菌学。E-mail:xulingchuan518@sina.com

药理作用的研究进展,笔者以“灵芝”“多糖”“药理作用”“*Ganoderma lucidum*”“Polysaccharide”“Pharmacological action”等为关键词,组合查询2013年1月—2017年12月发表的收录于PubMed、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献956篇,其中有效文献57篇。现就灵芝多糖药理作用的研究进展进行归纳与总结,以期为其功能特性的进一步研究提供参考依据。

1 抗肿瘤及调节免疫

近年来,灵芝多糖显著的抗肿瘤作用受到国内外专家的广泛关注。李广远等^[2]分别采用MTT比色法、Annexin V-FITC/PI双染色法、荧光定量聚合酶链反应法(FQ-PCR)及蛋白质印迹法检测灵芝多糖对急性早幼粒细胞白血病(APL)NB4细胞增殖、凋亡的抑制作用,并对其作用机制进行了初步探讨。结果表明,灵芝多糖对NB4细胞的增殖抑制率和促凋亡率分别可达33.50%和18.77%,其作用机制可能与上调早期生长反应因子1(Egr-1)编码基因的表达有关。王建坤等^[3]和齐曼等^[4]探讨了灵芝多糖对黑素瘤细胞B16F10的抑制作用,发现其能够降低该细胞中转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)的表达,其作用机制与拮抗TGF- β_1 的分泌、促进小鼠脾淋巴细胞CD69、FasL的表达及干扰素 γ (IFN- γ)的分泌有关^[5]。李娜^[6]运用实时荧光定量PCR技术(RT-qPCR)检测灵芝多糖对肺癌细胞LA795中血管内皮生长因子(VEGF)、TGF- β_1 和白细胞介素10(IL-10)编码基因转录的抑制作用,发现肺癌细胞LA795可分泌免疫抑制因子VEGF、TGF- β_1 和IL-10,而灵芝多糖可下调该细胞中上述因子的分泌。吴会清^[7]研究表明,灵芝多糖对S180荷瘤小鼠的抗肿瘤作用机制与调节其血清细胞因子(IFN- γ 、IL-2)水平、降低脏器指数有关。李宁等^[8]研究发现,灵芝多糖对单核巨噬白血病细胞株THP-1和RAW264.7具有双向调节作用:在低浓度时可促进细胞增殖,而高浓度时则可抑制细胞增殖,其作用机制均与上调免疫相关细胞因子[肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1、IL-6、IL-12]的表达有关。Lu J等^[9]研究表明,灵芝多糖具有潜在的细胞免疫调节功能,能够拮抗黑素瘤细胞B16F10对大鼠腹腔内巨噬细胞活性及TNF- α 表达的抑制作用。王成财等^[10]和刘奔等^[11]研究发现,灵芝多糖能够抑制小鼠荷膀胱癌T24细胞的增殖,提高小鼠免疫功能,促进其水通道蛋白1(AQP1)、AQP3的表达;同时,灵芝多糖有望开发为膀胱癌化疗辅助用药,其辅助化疗作用可能与减弱肿瘤细胞免疫逃逸功能有关,但具体机制及疗效仍有待后续研究予以验证。韩福生等^[12]研究发现,灵芝多糖能够诱导人喉癌细胞Hep-2凋亡,但其作用机制尚未明确,有待进一步研究。郭鹏荣等^[13]研究发现,灵芝多糖可增强顺铂对T24荷瘤裸鼠膀胱癌细胞生长和血管生成的抑制作

用,其机制可能与下调VEGF和纤维细胞生长因子(bFGF)的表达有关。邢会军等^[14]探讨了灵芝多糖对胃癌细胞的体内外抑制作用,证实其可通过阻滞细胞周期、诱导细胞凋亡来抑制胃癌细胞MKN45及AGS的增殖,其作用机制与抑制Bcl-2、Bax的表达进而增强肿瘤细胞凋亡敏感性有关。冯嫣^[15]研究表明,灵芝多糖可通过增强大鼠血清中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性来增强胃癌模型大鼠的免疫功能和抗氧化能力。有研究指出,灵芝多糖的剂量与小鼠肝脏原癌基因的高表达呈负相关,与抑癌基因的高表达呈正相关,表明灵芝多糖在某种程度上可以通过调控原癌基因和抑癌基因的动态平衡来抑制癌症的发生与发展^[16]。同时,灵芝多糖可通过激活T、B淋巴细胞和巨噬细胞等免疫细胞来促进细胞因子的分泌,对改善机体的免疫功能具有重要作用^[17-21]。综上,灵芝多糖可通过调节Egr-1、TGF- β_1 、VEGF、IL-10、AQP1、AQP3、bFGF、Bcl-2、Bax、SOD、CAT、GSH-Px等因子或其编码基因的表达来发挥对多种肿瘤细胞的抑制作用,同时还可调节机体的免疫功能,具有重要的研发价值^[22-23]。

2 抗糖尿病

糖尿病是由多种原因引起的全身系统代谢功能障碍的慢性疾病,其一系列并发症对患者的生活质量造成了严重影响,甚至还可能对其生命构成威胁。因此,糖尿病治疗及辅助治疗药物的研发成为近年来国内外学者关注的热点。现代药理研究表明,灵芝多糖降血糖作用靶点多且效果显著^[24]。

冯艳等^[25]以灵芝多糖对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病模型大鼠进行干预,结果发现与模型组比较,高剂量灵芝多糖组大鼠血糖水平以及总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平均显著下降($P < 0.01$),CAT、GSH-Px水平均显著上升($P < 0.01$),提示高剂量的灵芝多糖具有一定的糖脂代谢调节功能。Cheng PG等^[26]研究表明,灵芝多糖可明显提高糖尿病模型大鼠的抗氧化能力,减少氧化蛋白产物的产生,减轻脂质损伤的程度,加速STZ所致创面的愈合,提示灵芝多糖可通过降低糖尿病模型大鼠体内氧化应激水平来发挥降血糖作用。有研究首次报道了灵芝多糖联合二甲双胍对2型糖尿病模型大鼠的改善作用,结果表明,两者联用在抗心肌纤维化和改善主动脉病变方面的效果明显优于单药治疗,其作用机制可能与下调心肌细胞和主动脉中晚期糖基化终末产物(AGEs)和结缔组织生长因子(CTGF)的表达有关,提示灵芝多糖和二甲双胍的联合使用可能会成为临床糖尿病心血管疾病治疗研究的新方向^[27-32]。此外有研究指出,灵芝多糖可降低肝脏葡萄糖调节酶mRNA的表达水平,上调磷酸化磷酸腺苷活化蛋白激酶(pho-AMPK)

与腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的比值,其作用机制可能与增加胰岛素敏感性、改善胰岛素抵抗有关^[33]。以上研究表明,灵芝多糖可通过降低机体氧化应激水平、增加胰岛素敏感性等途径来发挥降血糖作用,有望成为2型糖尿病的辅助治疗药物。

3 保护肝脏

肝损伤是世界公认的无法完全治愈的流行性疾病之一,其极有可能会进一步恶化发展成为肝癌^[34],因此研究灵芝多糖对肝损伤的保护作用具有重大的临床意义。

有研究以经典的四氯化碳(CCl₄)致急性肝损伤模型小鼠为对象,探讨了灵芝多糖保肝、抗炎的可能作用机制。结果表明,灵芝多糖的保肝作用机制可能与抗自由基脂质过氧化、保护细胞膜结构完整性、显著降低血清丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)水平等有关;其抗炎作用则是通过抑制促炎因子TNF- α 的形成和一氧化氮合酶(iNOS)的活性、阻止核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)的活化来实现的^[35-36]。冯嫣^[15]研究表明,灵芝多糖可明显改善二乙基亚硝胺(DEN)致肝组织细胞病理变化所诱导的小鼠肝损伤。此外,灵芝多糖对Graves病(GD)模型小鼠的甲亢状态无明显影响,但对由甲亢引起的肝损伤具有明显的缓解和改善作用,这种作用可能与其提高肝脏抗氧化能力有关,但具体机制仍有待后续深入研究^[36]。Yu R等^[37]研究发现,灵芝多糖可通过上调Bcl-2的表达和Bcl-2/Bax的比值、下调Bax的表达来预防小鼠过量运动后的肝细胞死亡。由此可见,灵芝多糖可通过抗自由基脂质过氧化、保护细胞膜结构完整性、提高肝脏抗氧化能力等途径来发挥保肝作用。

4 保护心肌细胞

心肌缺血是由于心脏血液灌注减少,导致心脏供血减少,心肌能量代谢不正常,无法支持心脏正常工作的一种病理状态。左冬冬等^[38]采用TTC染色法检测心肌缺血模型大鼠心肌梗死面积,采用速率法检测血清肌酸激酶(CK)的水平,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清肌钙蛋白的含量。结果显示,灵芝多糖可明显缩小模型大鼠的心肌梗死面积,降低其血清CK和肌钙蛋白含量,提示其对心肌损伤具有良好的保护作用。徐繁等^[39]研究发现,灵芝多糖可明显降低阿柔比星诱导的心肌细胞死亡,且不抵抗后者的抗肿瘤作用。同时其在后续研究中发现,阿霉素可明显升高小鼠血清心肌酶水平,使心肌细胞内大量空泡变性,心肌细胞间隙明显增宽,并伴有大量炎症细胞浸润、心肌间质胶原纤维含量增多,造成心肌损伤;而不同剂量的灵芝多糖均可减轻上述心肌损伤,且以25 $\mu\text{g/g}$ 剂量的作用最佳^[40]。综上,灵芝多糖可缩小心肌梗死面积,降低血清CK水平和肌

钙蛋白含量,同时还可明显减轻阿柔比星、阿霉素等药物所导致的心肌损伤。

5 抗癫痫

癫痫的反复发作严重影响患者的生活质量,因此加强对癫痫治疗有效物质的筛选显得尤为重要。朱孔利等^[41-42]研究表明,灵芝多糖能明显降低癫痫模型大鼠脑组织中丝裂原活化蛋白激酶(MAPK14)的表达水平,增强其钙调神经磷酸酶(CaN)和GSH-Px的活性,抑制癫痫的发作。上述作用可能与灵芝多糖升高谷氨酸转运体[如GLAST(EAAT1)、GLT-1(EAAT2)、EAAC1(EAAT3)]的表达而降低神经细胞兴奋性、延长癫痫发作时间间隔有关^[43]。

6 抗辐射

灵芝多糖具有较强的抗辐射能力,能显著提高受致死剂量⁶⁰Co- γ 射线照射小鼠的存活率,减少辐射对小鼠外周血白细胞计数(WBC)和脾指数(PLT)的影响,增强血清SOD活性,其作用机制可能与清除自由基有关,但具体机制有待于进一步深入研究^[44]。Yu Y等^[45]运用免疫荧光法检测细胞核突变基因ATM的表达水平,采用蛋白质印迹法检测DNA依赖性蛋白激酶(DNA-PK)的表达水平,采用流式细胞术检测细胞凋亡率,初步探讨灵芝多糖对暴露于辐射条件下的肝癌细胞HepG2的影响。结果表明,灵芝多糖可通过调控蛋白激酶B(Akt)信号转导通路来增强HepG2细胞的放射敏感性,提示其作为肝癌治疗中的辐射敏化剂具有潜在的开发价值。

7 其他

灵芝多糖是灵芝水溶性部位中可逆转肿瘤多药耐药(MDR)的一类有效成分,作用效果明显优于胆碱,其逆转机制可能与降低MDR1基因转录水平,影响P糖蛋白(P-gp)的表达水平及功能,或通过增加药物蓄积及抑制药物外排等途径提高肿瘤细胞内抗肿瘤药物浓度、逆转耐药有关^[46]。李亚巍等^[47]研究表明,灵芝多糖硫酸酯对大鼠脑缺血再灌注损伤具有明显的神经细胞保护作用,其作用机制可能是与调控热休克蛋白70(HSP70)/磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/Akt信号通路来抑制再灌注后炎症反应的发生有关^[48]。同时,该硫酸酯衍生物还可通过降低胱天蛋白酶3(Caspase-3)的表达、增强Bcl-2的表达,改善D-半乳糖致衰老模型小鼠的学习记忆能力,这种作用与影响核因子 κB (NF- κB)信号转导通路、抑制海马组织凋亡有关^[49-50]。李广富等^[51]研究表明,植物乳杆菌益生发酵酸奶与灵芝多糖在抗衰老方面具有协同作用,可通过上调SOD、GSH-Px、CAT的活性,下调MDA的含量来发挥抗衰老作用。此外,灵芝多糖除具肠道菌群调控作用外,还可通过降低脂肪酶、IFN- γ 、TNF- α 水平以及增强抗氧化能力来发挥对胰腺炎的治疗作用,极具开发价值^[52-54]。

8 结语

灵芝在我国已经有三千多年的药用历史,是民间常用的传统名贵中药材,对维护人体健康发挥着重要作用^[55]。经文献检索发现,灵芝多糖具有多种生物活性,其中抗肿瘤活性已经成为国内外学者研究的热点;此外,其还同时具有调节免疫、抗糖尿病、保护肝脏、保护心肌细胞、抗癫痫、抗辐射等多种药理作用,具有广阔的开发前景。近年来,国内外学者对灵芝多糖药理作用的研究已经深入到分子水平^[118,56-57],但其多靶点的复杂分子调控机制尚不够明确,仍需进一步深入探讨。通过文献检索得知,目前关于灵芝多糖的研究多集中在功能性验证阶段,基础研究较多,且现有产品也以粗多糖制品为主,而其临床应用研究相对匮乏。因此,笔者建议进一步深入开展灵芝多糖药理作用的分子调控机制、药动学、分离纯化工艺及临床应用研究,为其相关制剂的研发奠定基础。

参考文献

[1] 才晓玲,何伟,杨国琴. 灵芝多糖生物活性研究进展[J]. 食用菌,2018,40(3):1-4.

[2] 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.

[3] 王建坤,齐海花,陆洁,等. 灵芝多糖对B16F10黑素瘤细胞分泌TGF- β 的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志,2014,28(11):1101-1103,1108.

[4] 齐曼,郑艳杰,李卫东,等. 灵芝多糖对小鼠黑色素瘤细胞体外免疫的影响[J]. 中医杂志,2015,56(18):1601-1604.

[5] SUN LX, LIN ZB, DUAN XS, et al. Ganoderma lucidum polysaccharides counteract inhibition on CD71 and FasL expression by culture supernatant of B16F10 cells upon lymphocyte activation[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(4): 1117-1122.

[6] 李娜. 灵芝多糖对LA795肺癌细胞分泌VEGF、TGF- β 、IL-10的影响[D]. 承德:承德医学院,2014.

[7] 吴会清. 灵芝多糖对S180荷瘤小鼠血清细胞因子水平与脏器指数的影响[J]. 中国药房,2014,25(35):3273-3275.

[8] 李宁,赵树立,徐贞俊,等. 灵芝多糖对单核巨噬白血病细胞株的体外作用[J]. 现代生物医学进展,2014,14(27):5238-5241.

[9] LU J, SUN LX, LIN ZB, et al. Antagonism by ganoderma lucidum polysaccharides against the suppression by culture supernatants of B16F10 melanoma cells on macrophage[J]. *Phytother Res*, 2014, 28(2):200-206.

[10] 王成财,梁文波. 灵芝多糖对荷膀胱癌T24细胞小鼠T细胞亚群及AQP1、AQP3表达的影响[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(12):33-36.

[11] 刘奔,郭鹏荣,盛玉文,等. 灵芝多糖对T24荷瘤裸鼠化疗效果及其免疫逃逸的影响[J]. 肿瘤防治研究,2015,42(5):459-465.

[12] 韩福生,赵运华,陆海涛,等. 灵芝多糖对人喉癌Hep-2细胞增殖的影响[J]. 山东医药,2013,53(12):28-29.

[13] 郭鹏荣,盛玉文,刘奔,等. 灵芝多糖对顺铂抑制荷膀胱癌T24细胞裸鼠肿瘤生长及血管生成作用的影响[J]. 解放军医学杂志,2014,39(6):470-474.

[14] 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.

[15] 冯嫣. 灵芝多糖对DEN诱导的小鼠肝脏组织形态和原癌基因及抑癌基因的影响[D]. 晋中:山西农业大学,2013.

[16] PAN K, JIANG Q, LIU G, et al. Optimization extraction of Ganoderma lucidum polysaccharides and its immunity and antioxidant activities[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2013.01.022.

[17] 张丽霞,张雅君,张丽萍. 灵芝多糖的提取纯化及其免疫活性[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版),2014,42(6):168-172.

[18] 时冉冉,陈娇,宗自卫. 灵芝多糖抗肿瘤作用的免疫分子机制研究[J]. 生物技术世界,2016(2):317.

[19] SUI XC, GUO QB, XIA YM, et al. Structure features of the intracellular polysaccharide from Ganoderma lucidum and the irrelative immune-anticancer activities of GLPs[J]. *Bioact Carbohyd Dietary Fibre*, 2016, 8(2):43-50.

[20] LIU Z, XING J, HUANG Y, et al. Activation effect of Ganoderma lucidum polysaccharides liposomes on murine peritoneal macrophages[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015. DOI:10.1016/j.ijbiomac.2015.10.088.

[21] RUPESHKUMAR M, CHETTRI U, JAIKUMAR S, et al. Ganoderma lucidum: a review with special emphasis on the treatment of various cancer[J]. *J Appl Pharm*, 2016. DOI:10.21065/1920-4159.1000228.

[22] HAPUARACHCHI KK, WEN TC, JEEWON R, et al. Mycosphere essays 7: Ganoderma lucidum: are the beneficial anti-cancer properties substantiated?[J]. *Mycosphere*, 2016, 7(6):687-715.

[23] SUN LX, LI WD, LIN ZB, et al. Cytokine production suppression by culture supernatant of B16F10 cells and amelioration by Ganoderma lucidum polysaccharides in activated lymphocytes[J]. *Cell Tissue Res*, 2015, 360(2): 379-389.

[24] 刘亚萍,张泽生,李雨蒙,等. 灵芝多糖降血糖机制的研究进展[J]. 食品研究与开发,2018,39(2):215-218.

[25] 冯艳,乔进,陈惠,等. 灵芝多糖对糖尿病大鼠胸主动脉氧化应激的影响[J]. 药学与临床研究,2014,22(5):409-411.

[26] CHENG PG, PHAN CW, SABARATNAM V, et al. Poly-

- saccharides-rich extract of *Ganoderma lucidum* (M. A. Curtis: Fr.) P. Karst accelerates wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013. DOI:10.1155/2013/671252.
- [27] 乔进, 窦志华, 吴锋, 等. 灵芝多糖联合二甲双胍对2型糖尿病大鼠心肌AGEs及CTGF的影响及其机制[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(4):536-541.
- [28] 乔进, 窦志华, 吴锋, 等. 灵芝多糖联合二甲双胍对2型糖尿病大鼠心肌结构及血流动力学的影响[J]. *中国药理学通报*, 2016, 32(7):1012-1016.
- [29] 乔进, 窦志华, 施忠, 等. 灵芝多糖联合二甲双胍对2型糖尿病模型大鼠氧化应激的影响[J]. *医药导报*, 2015, 34(6):718-721.
- [30] 乔进, 窦志华, 吴锋, 等. 灵芝多糖联合二甲双胍对糖尿病大鼠胸主动脉晚期糖基化终末产物与结缔组织生长因子的干预作用[J]. *中草药*, 2014, 45(20):2939-2945.
- [31] 乔进, 徐济良, 陈惠, 等. 灵芝多糖联合二甲双胍对糖尿病大鼠血管内皮功能的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2013, 32(9):716-720.
- [32] 乔进, 窦志华, 吴锋, 等. 灵芝多糖联合二甲双胍预防糖尿病大鼠主动脉病变及对VEGF表达的影响[J]. *中国药理学通报*, 2014, 30(8):1079-1084.
- [33] XIAO C, WU Q, ZHANG J, et al. Antidiabetic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides F31 down-regulated hepatic glucose regulatory enzymes in diabetic mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017. DOI:10.1016/j.jep.2016.11.044.
- [34] 陈玉胜, 陈全战. 灵芝多糖对CCl₄诱导的急性肝损伤小鼠的抗炎和保肝活性[J]. *食品科学*, 2017, 38(17):210-215.
- [35] 黄昭琴. 灵芝多糖对鹅膏毒肽所致肝损伤的保护作用研究[D]. 长沙:湖南师范大学, 2015.
- [36] 赵泽飞, 赵咏桔, 顾明君, 等. 灵芝多糖在Graves病小鼠模型中对甲亢及甲亢肝脏功能损伤的影响[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2013, 33(5):607-610.
- [37] YU R, MA S, WU H. Polysaccharides from *Ganoderma lucidum* supplementation prevents exhaustive exercise-induced apoptosis in mice liver[J]. *Adv Mater Res*, 2013. DOI:10.4028/www.scientific.net/AMR.864-867.26.
- [38] 左冬冬, 滕琳, 王艳丽, 等. 灵芝多糖对心肌缺血大鼠保护作用研究[J]. *中医药导报*, 2015, 43(3):59-61.
- [39] 徐繁, 李潇, 刘兰芳, 等. 灵芝多糖对多柔比星诱导心肌细胞损伤保护作用的研究[J]. *河北医学*, 2017, 23(10):1588-1591.
- [40] 徐繁, 李潇, 刘兰芳, 等. 灵芝多糖对阿霉素致心肌损伤保护作用的研究[J]. *中国地方病防治杂志*, 2017, 32(4):372-375.
- [41] 朱孔利, 谢莉莉, 刘辉. 灵芝多糖对癫痫大鼠大脑皮质和海马MAPK14、CaN和GSH-Px表达的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2015, 29(5):65-68.
- [42] 朱孔利, 谢莉莉, 刘辉. 灵芝多糖对癫痫大鼠脑中谷氨酸转运体的影响[J]. *长春中医药大学学报*, 2015, 31(6):1104-1106.
- [43] ZHOU S, WANG SQ, SUN CY, et al. Investigation into anti-epileptic effect and mechanisms of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in in vivo and in vitro models[J]. *Proc Nutr Soc*, 2015. DOI:10.1017/S0029665115000804.
- [44] 丁妍, 周向毅, 崔莉, 等. 灵芝多糖对辐射损伤小鼠的防护作用[J]. *医学研究生学报*, 2014, 27(11):1152-1155.
- [45] YU Y, QIAN L, 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.
- [46] 汤燕. 灵芝多糖和胆碱对SGC7901/ADR细胞多药耐药逆转作用研究[D]. 西安:陕西师范大学, 2014.
- [47] 李亚巍, 韩丽琴, 金瑛, 等. 灵芝多糖硫酸酯对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2017, 43(4):679-684.
- [48] ZHANG K, LIU Y, ZHAO X, et al. Anti-inflammatory properties of GLPss58, a sulfated polysaccharide from *Ganoderma lucidum*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 107(Pt A):486-493.
- [49] 李亚巍, 金瑛, 梁承武, 等. 灵芝多糖硫酸酯对记忆障碍模型小鼠学习记忆能力的影响[J]. *中国兽医杂志*, 2017, 53(6):8-10, 13.
- [50] 李亚巍, 金瑛, 梁承武, 等. 灵芝多糖硫酸酯对记忆障碍小鼠学习能力影响[J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(11):1595-1598.
- [51] 李广富, 陈伟, 李听听, 等. 灵芝多糖益生菌酸奶抗衰老的研究[J]. *食品与发酵工业*, 2015, 41(2):41-45.
- [52] JIN M, ZHU Y, SHAO D, et al. Effects of polysaccharide from mycelia of *Ganoderma lucidum*, on intestinal barrier functions of rats[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 94(Pt A):1-9.
- [53] YAO ZC, JIN LJ, AHMAD Z, et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharide loaded sodium alginate micro-particles prepared via electrospraying in controlled deposition environments[J]. *Int J Pharm*, 2017, 524(1/2):148-158.
- [54] LI K, ZHUO C, TENG C, et al. Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on chronic pancreatitis and intestinal microbiota in mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 93(Pt A):904-912.
- [55] 叶鹏飞, 张美萍, 王康宇, 等. 灵芝主要成分及其药理作用的研究进展综述[J]. *食药用菌*, 2013, 21(3):158-161.
- [56] 沈洁. 发酵灵芝多糖对肝癌细胞的抑制及其与血清蛋白的分子对接模拟[D]. 无锡:江南大学, 2014.
- [57] 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.

(收稿日期:2018-05-09 修回日期:2018-11-08)

(编辑:张元媛)