

灵芝多糖药理作用及机制的研究进展

张若冰¹, 杨玉赫², 李陈雪^{1*}, 李文兰^{1*}

¹哈尔滨商业大学药学院, 哈尔滨 150076; ²黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040

摘要: 灵芝是国内外历史悠久的一类重要的药食两用类真菌, 目前已知灵芝属的真菌有 100 余种。多糖是灵芝中的主要功效成分之一, 具有抑制肿瘤细胞增殖分化、调节先天性免疫细胞和体内微生物群、调控体内炎症因子表达、终止自由基链式反应、提高细胞活力和体内抗氧化酶系活力、调节肝脏中脂质与有机化合物代谢、抑制心肌细胞凋亡、抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的激活等特性, 从而起到抗肿瘤、免疫调节、抗炎、降血糖、降血脂、抗疲劳、抗氧化、保护心肌、保肝、调节中枢神经系统等药理作用。本文对近三年的灵芝多糖药理作用及机制的研究情况进行综述, 以期对灵芝多糖进一步开发利用提供参考。

关键词: 灵芝; 多糖; 药理作用; 机制

中图分类号: R961

文献标识码: A

Research progress on pharmacological action and mechanism of *Ganoderma lucidum* polysaccharides

ZHANG Ruo-bing¹, YANG Yu-he², LI Chen-xue^{1*}, LI Wen-lan^{1*}

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

²Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: *Ganoderma lucidum* is an important dual-use fungus with a long history both at medicinal and edible. At present, about 100 species of *G. lucidum* are known. Polysaccharide is one of the main effects of *G. lucidum*. It can inhibit the proliferation and differentiation of tumor cells, regulate congenital immune cells, microbial groups and the expression of inflammatory factors in the body, and terminate reactions of free radical chain. It can also increase the vitality of cells and antioxidant enzymes, regulate the metabolism of lipids and organic compounds in the liver, inhibit the apoptosis of myocardial cells, inhibit the activation of microglia and astrocyte, etc. Thus, it has pharmacological effects such as anti-tumor, immunomodulatory, anti-inflammatory, hypoglycemic, hypolipidemic, anti-fatigue, anti-oxidation, protection myocardial and liver, regulating central nervous system and so on. In this paper, the pharmacological effects and mechanisms of *G. lucidum* polysaccharides in recent three years are reviewed, with a view to provide reference for further development and utilization of *G. lucidum* polysaccharides.

Key words: *Ganoderma lucidum*; polysaccharides; pharmacological action; mechanism

灵芝化学成分复杂，药理作用丰富，含有多种活性物质和营养元素，多糖是其主要的功能成分^[1]。据报道的灵芝多糖成分已超过 200 种，按单糖组成可分为均多糖和杂多糖两大类，均多糖由单一葡萄糖或半乳糖构成；杂多糖空间结构复杂，由多种单糖以不同比例和不同糖苷键类型连接而成，其主链是葡萄糖、半乳糖和甘露糖为主的单糖构成^[2]，支链以岩藻糖、木糖和阿拉伯糖等糖单元构成，部分灵芝多糖还复合了蛋白或多肽残基以及酚类物质等^[3]。

灵芝多糖作为多功能的天然药物的主要活性成分，在抗肿瘤、抗炎、调节免疫、抗氧化、保护中枢神经系统、抗疲劳、保护肝脏、降血糖血脂等方面具有良好的生理功能^[4]。其作为功能性食品、营养品、化妆品和现代医学的应用也受到了国内外研究人员的广泛关注。目前，针对灵芝多糖的研究日益增加，但近些年研究成果缺乏系统的梳理，为此，本文对近三年来灵芝多糖的药理作用机制研究进行综述，同时列举了其在改善脏器损伤、保护肠道屏障、抗电离辐射等其他方面的药理作用及机制，以期为灵芝多糖的深入研究及临床新药的研发提供参考。

1 药理作用及机制

1.1 抗肿瘤

癌症的发病率在世界范围内不断增长，众多研究表明，灵芝多糖对多种癌细胞具有抑制作用。Zhang 等^[5]发现灵芝 β -葡聚糖磷酸化衍生物对人慢性髓原白血病细胞株 K562 和小鼠白血病细胞株 L1210 均有抑制作用，且抗肿瘤活性强弱与取代度大小有关，取代度越大抗肿瘤活性越强。Song 等^[6]在灵芝孢子提取的多糖成分中加入巨噬细胞上清液后，能显著抑制肝癌 H22 细胞的增殖，表明多糖成分是激活巨噬细胞起到抗肿瘤活性的物质基础。多糖成分可以通过抑制磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase /protein kinase B, PI3K/AKT) 信号通路，降低 AKT 磷酸化水平，同时在 mRNA 翻译后下调 H22 细胞中 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, BCL-2) 的表达，上调与 BCL-2 同源的水溶性相关蛋白的表达，调节肿瘤微环境中的 M1 和 M2 巨噬细胞比例，激活线粒体介导的凋亡信号通路中的基因和蛋白质，增加活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生，达到激活免疫反应，诱导 H22 细胞周期停滞凋亡的效果^[6]。Chen^[7]发现灵芝孢子中提取的 β -1,3-葡聚糖可以辅助吉西他滨抗肿瘤，研究中指出， β -1,3-葡聚糖能够显著降低乳腺癌和肺癌化疗引起的单核细胞型髓系来源抑制性细胞的增加，降低 M2 比例的同时增加 M1 的数量，促进具有杀伤肿瘤细胞作用的 Th1、抗肿瘤 T 细胞和细胞毒性 T 淋巴细胞 (cytotoxic lymphocyte, CTL) 的增殖与分化，逆转吉西他滨引起的 T 细胞耗竭，进一步增强吉西他滨的抗肿瘤作用。综上，灵芝多糖可以通过直接介导肿瘤细胞、调节先天性免疫细胞介导肿瘤细胞以及间接激活适应

性免疫反应等机制来达到抗肿瘤的目的，也可以作为“佐剂”与化疗药物联合使用，具有增强药效、降低毒副作用以及减少不良反应等优点。

1.2 抗炎

灵芝多糖可以通过直接调控体内炎症因子表达、调节体内微生物群、增强细胞免疫功能等方式达到抗炎的目的。Li 等^[8]给予结肠炎小鼠高剂量的树舌灵芝多糖后，发现小鼠肠道中葡萄球菌的丰度降低、多糖降解，链脂肪酸产生的相关细菌的数量增加，同时结肠组织损伤逐渐恢复、死亡率降低，并且能够防止体重减轻，减轻结肠缩短的症状，降低疾病活动指数评分、组织学评分、环氧化酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和诱导型一氧化氮合酶活性，调节炎症酶，保护肠屏障。Zhang 等^[9]研究了灵芝多糖对川崎病模型小鼠淋巴细胞转化和外周血细胞因子的调节作用，发现给药后的小鼠体质量增加，抑制了淋巴细胞的异常活化、增殖转化功能和亚群的分化，下调了外周血组织中的炎症因子的表达，上调了 T 淋巴细胞亚群中 CD3⁺含量，能双向调节川崎病小鼠机体免疫反应，且疗效与使用剂量有关。Chen^[10]提取了长白山灵芝中以葡聚糖为主要成分的杂多糖，应用于小鼠牙周炎动物模型，发现其可抑制小鼠牙槽骨的吸收，调控牙周组织中促炎因子白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor - α , TNF- α)、IL-10 的表达，降低小鼠牙周炎炎症反应，但高浓度的长白山灵芝多糖可造成小鼠脾脏变化，具体原因未知。综上，灵芝多糖抗炎效果多数呈剂量依赖效应，但是对于不同品种的灵芝提取的多糖，具体给药剂量以及对机体产生的治疗效果和副作用还需实验证实。

1.3 调节免疫

灵芝多糖通过增强抗原呈递细胞、单核吞噬细胞系统活性，促进体液和细胞免疫反应^[11]等方式，显示出免疫调节的特性。Xu 等^[12]发现，灵芝多糖可以调节腹腔巨噬细胞活性，增强机体免疫力。灵芝多糖对于环磷酰胺引起的免疫功能下降的小鼠免疫器官发育有促进作用，可以增强腹腔巨噬细胞活性，增加腹腔液中 IL-1、IL-6、TNF- α 的分泌。Chen^[7]通过实验证明 β -1,3-葡聚糖能上调巨噬细胞和小鼠骨髓来源树突状细胞 (bone marrow dendritic cell, BMDC) 表面抗原 CD40、CD86、CD80 和 MHC-II 的表达水平，促进巨噬细胞和 BMDC 的成熟活化，增强巨噬细胞和 BMDC 对抗原的吞噬能力，介导抗原递呈细胞对炎症因子的释放，并通过树突状植物细胞血凝素-1 (dendritic cell-associated C-type lectin-1, Dectin-1) 受体介导了 BMDC 对 IL-12 的释放，表明 β -1,3-葡聚糖具有良好的免疫调节活性。目前许多研究显示，灵芝多糖作为免疫调节剂，能够通过增强机体免疫系统来抵抗细菌病毒的入侵，是克服大流行疫情的潜在药物。

1.4 抗氧化

灵芝多糖能够终止自由基链式反应，提高细胞活力，重塑内源性抗氧化酶系活力，降低氧化终产物含量^[13]等起到抗氧化的作用。Shu 等^[14]发现灵芝多糖有总还原能力和清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼（1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH）自由基、羟基自由基的能力，且呈剂量依赖性，其中对 DPPH 自由基清除能力最高；通过脂质体氧化实验发现，包载了灵芝多糖的脂质体相较于空白脂质体有显著的减缓氧化作用，提高细胞活力，从而对抗氧化损伤；体外细胞实验显示，灵芝多糖对过氧化氢氧化损伤的人永生生化表皮细胞具有保护作用；在体实验显示，对衰老模型小鼠涂抹含灵芝多糖的自制乳液后，皮肤组织中的超氧化物歧化酶（superoxide dismutase, SOD）活性提高，羟脯氨酸含量增加，丙二醛（malonaldehyde, MDA）含量降低，具有抗皮肤衰老的功效。Gallo 等^[15]评估了从南方灵芝中提取到的多糖成分的四个参数：对 DPPH 和 2,2'-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐（2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid), ABTS）自由基的清除能力、亚铁还原抗氧化能力和对亚铁离子的螯合能力，结果表明，灵芝多糖组分的浓度在 1mg/mL 以上，能够有效清除 DPPH 和 ABTS 自由基，并展现出对亚铁的还原和螯合能力。综上，灵芝多糖是一种优秀的天然抗氧化剂，可将其添加于食品、化妆品中。

1.5 抗疲劳

灵芝多糖对人体机能具有多种调理作用，通过补充合理的剂量，对运动性疲劳可以起到良好的改善效果，还能提高机体运动能力、缓解疲劳。Cai 等^[16]采用 100、10 和 1 kDa 超滤膜技术对不同分子量灵芝多糖进行了分级，研究了不同等级灵芝多糖对负重游泳实验小鼠的运动耐力和抗疲劳的影响。发现三种多糖组分均能延长小鼠运动时间，降低肌酸激酶活性及血清尿素氮（blood urea nitrogen, BUN）、丙二醛、血乳酸（blood lactic acid, BLA）水平，同时还提高了甘氨酸水平，谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase, GPx）、超氧化物歧化酶和乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）活性，加速了脂肪转化，从而提高小鼠耐力并缓解疲劳，并且 10 kDa 以上的多糖组分效果最显著。Li^[17]通过大鼠负重游泳实验发现，给予黑灵芝多糖后的大鼠，可以有效增加其肝糖原、肌糖原的储备，减少运动中能源物质的消耗，降低 BLA、BUN 等代谢物质的产生，提高机体过氧化氢酶（catalase, CAT）、SOD、GPx 等抗氧化酶系的活力，提高 Na⁺K⁺-ATP 酶及 Ca²⁺Mg²⁺-ATP 酶活性，从而起到改善能量系统在力竭运动中的供能能力、提高机体的运动能力、缓解运动性疲劳程度的作用。灵芝多糖与改善运动性疲劳的药物具有相类似的功效，是一种潜在的抗疲劳天然成分，可以加强研发制成膳食制剂。

1.6 保护心肌

灵芝多糖对于疾病和药物等引起的心肌细胞损伤都具有良好的保护和治疗效果。Wu^[18]实验结果表明黑灵芝多糖可以改善 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 造成的心肌组织断裂和空泡化等损伤。黑灵芝多糖能够减少 LDH 从心肌细胞中逃逸入血, 通过上调核因子-E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid2-related factor 2, Nrf2) 信号通路显著提高组织抗氧化酶活性, 抑制 T2DM 大鼠心肌氧化应激; 通过抑制肠道菌群失调导致的脂多糖、氧化三甲胺分泌增多, 增加肠道通透性, 间接促进抗氧化 Nrf2 通路, 抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体 3 炎性小体 (NLRP3) /caspase-1/IL-1 β 通路介导的炎症反应来发挥心肌保护作用。Xu 等^[19]证明灵芝多糖可以干预强力霉素致大鼠 H9C2 心肌细胞损伤, 使心肌细胞凋亡率及促凋亡蛋白表达明显降低, 抗凋亡蛋白表达率升高。可能是通过调节 BCL-2 家族蛋白, 抑制活化后的半胱氨酰天冬氨酸特异性蛋白酶-3 (caspase-3) 酶解, 切割 DNA 修复酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP), 得到的切割 PARP 可以抑制蒽环类药物所致心肌细胞凋亡, 对心肌细胞起到保护作用。心肌病的发病原因和机制复杂多样, 灵芝多糖具体针对的心肌病类型还可以进一步研究。

1.7 保护中枢神经系统

中枢神经系统疾病表现多样、个体差异较大, 导致其发病病因和发病机制较为复杂, 给临床治疗带来了困难, 而研究发现灵芝多糖可以快速通过血脑屏障, 对中枢神经系统起到保护作用。Li 等^[20]在研究中发现灵芝多糖具有快速而显著的抗抑郁作用, 灵芝多糖能够减少强迫游泳实验和悬尾实验的治疗时间, 特别是在慢性社会挫败应激抑郁动物模型中, 灵芝多糖能显著抑制促炎细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 的表达, 增强抗炎细胞因子 IL-10 和脑源性神经营养因子的表达, 表明灵芝多糖能通过抑制神经炎症发挥抗抑郁作用; 灵芝多糖还能显著抑制抑郁动物模型中小胶质细胞和星形胶质细胞的激活, 起到抗抑郁作用; 经过灵芝多糖长期治疗的小鼠, 谷氨酸受体-1 和谷氨酸受体-2 的表达水平增强, α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体突触可塑性增强。与精神刺激剂不同, 经过灵芝多糖治疗的小鼠不会出现多动症, 可以作为一种快速且相对安全的抗抑郁药。Ye 等^[21]研究发现灵芝子实体多糖能够上调小鼠脑内 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)、血清素 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 含量, 增加非快速眼动睡眠期间 δ 波时长, 起到改善睡眠的作用。综上, 灵芝多糖不会产生类似可卡因和安非他命等精神刺激剂治疗所带来的副作用, 且治疗的静止时间也相对缩短, 可以开发为一种新型、有效、安全、快速的治疗中枢神经系统疾病药物。

1.8 保护肝脏

肝脏是人体最大的代谢器官，一旦出现受损就可能诱发一系列代谢性疾病。Ye 等^[22]实验证明，灵芝子实体多糖可以通过调节小鼠肝脏中脂质与有机化合物代谢来预防急性酒精性肝损伤。酒精能引起小鼠肝脏腺苷和氨基酸代谢的改变，灵芝子实体多糖能够有效调节胆碱代谢、甘油磷脂代谢和 ABC 转运蛋白，这 3 个代谢通路中因酒精作用发生明显改变的代谢物质，从而有效预防酒精性肝损伤。Jiang^[23]研究发现黑灵芝多糖能通过降低谷草转氨酶（aspartate transaminase, AST）、谷丙转氨酶（Cerealthirdtransaminase, ALT）、碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）、甘油三酯（triglyceride, TG）、BUN、肌酐（creatinine, CR）等血清水平，降低细胞 MDA 含量，提高抗氧化酶 SOD、CAT、GPx 活力，降低促炎因子 IL-1 β 、IL-2、TNF- α ，提高抗炎因子 IL-10 水平，缓解丙烯酰胺造成的大鼠肝肾功能异常。大量研究表明，灵芝多糖对酒精、药物等化学物质引起的肝肾脏损伤都具有良好的保肝活性且副作用小，可以作为天然肝肾脏疾病的防治药物。

1.9 降血糖血脂

研究表明，肠道中厚壁菌门/拟杆菌门（Firmicutes/Bacteroidetes, F/B）比值的变化与血糖和体质量指数呈线性关系^[24]，短链脂肪酸能调节葡萄糖稳态、胰岛素敏感性和炎性内环境^[25]，意味着肠道微生物群在调节血糖血脂和代谢紊乱方面起着重要作用，而灵芝多糖的摄入可以调节体内肠道菌群结构、参与体内代谢过程、细胞活动等，达到预防和改善血糖血脂异常、糖耐量下降、体重增加、肝脏脂质积聚等作用。Wu 等^[26]在研究中指出，给予 T2DM 模型大鼠黑灵芝多糖后，大鼠体内空腹血糖浓度显著降低，同时稳态模型胰岛素抵抗指数显著减小，表明黑灵芝多糖能缓解大鼠血糖升高和胰岛素抵抗，改善胰岛素敏感性；大鼠体内总胆固醇、TG、低密度脂蛋白-胆固醇水平也表现出下降趋势，T2DM 大鼠血清中高密度脂蛋白-胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）水平在一定剂量下明显升高，表明黑灵芝多糖具有调节血脂的作用；进一步研究发现，黑灵芝多糖能改变大鼠肠道微生物的数量和结构，下调 Bacteroidetes、普氏菌属（*Prevotella*）和 CF231 的相对丰度，同时上调 Firmicutes 和蓝菌门（Cyanobacteria）相对丰度和乳杆菌属（*Lactobacillus*）、罗氏菌属（*Roseburia*）、颤螺菌属（*Oscillospira*）、瘤胃球菌属（*Ruminococcus*）、粪球菌属（*Coprococcus*）、双歧杆菌属（*Bifidobacterium*）的相对丰度，改善 T2DM 大鼠肠道菌群失调，差异性调节 SCFAs 含量，抑制丙酸含量异常升高，同时促进丁酸、异丁酸、戊酸、异戊酸分泌，表明黑灵芝多糖对肠道菌群及其代谢产物的调节作用可能是其发挥抗糖尿病作用的机制之一。Ren 等^[27]的研究表明，灵芝多糖的摄入改善了高脂饮食小鼠的体重增加和肝脏脂肪积聚，改善血糖稳态失衡，调节血脂水平，恢复脂多糖含量。给药后小鼠体内的副杆菌属（*Parabacteroides*）、

拟杆菌属 (*Bacteroides*) 和未定毛螺旋菌属 (*Lachnospiraceae-incertae-sedis*) 的丰度增加, 可能是发挥灵芝多糖预防肥胖作用的关键机制。综上, 将灵芝多糖发展为天然无副作用的抗糖减脂药具有巨大潜力。

1.10 其他药理作用

近年来, 关于灵芝多糖的研究越来越广泛, 除了上述的抗肿瘤、抗炎等药理作用及机制外 (见图 1), 不同的灵芝多糖药理作用也有所不同 (见表 1)。如不同种属的灵芝多糖, 分别能够通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)^[28]、Toll 样受体 4 (toll-like receptors 4, TLR4)/核因子 κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B)^[29]、smad3/结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF)^[30]以及调节转化生长因子 β 1 (transforming growth factor- β , TGF- β 1)/smad^[31]等信号通路, 或调控蛋白、基因的表达^[32,33], 调节代谢途径^[34,35]等多种方式, 起到改善脏器损伤的作用。不同组分的灵芝多糖能通过调控肠道内酸碱度^[36], 提高肠道短链脂肪酸产量^[37], 抑制炎症细胞因子^[38,39], 而起到保护肠道屏障, 调节肠道菌群的功能; 也能通过相关信号通路^[40,41]、调控凋亡相关蛋白表达^[42]、抑制自噬体和溶酶体的融合^[43]、调控聚合酶降解产物^[44]等方式增强 T 淋巴细胞肿瘤浸润, 诱导肿瘤细胞凋亡。在改善神经系统疾病方面, 灵芝多糖还能通过抑制 NF- κ B 移位入核^[45]、调节异常能量代谢^[46]和代谢紊乱^[47]等方式, 对神经退行性疾病起到保护作用。此外, 还有报道称灵芝多糖可以抗电离辐射^[48]、作为 DNA 疫苗助剂^[49]等, 但是相关资料较少, 有待进一步研究。

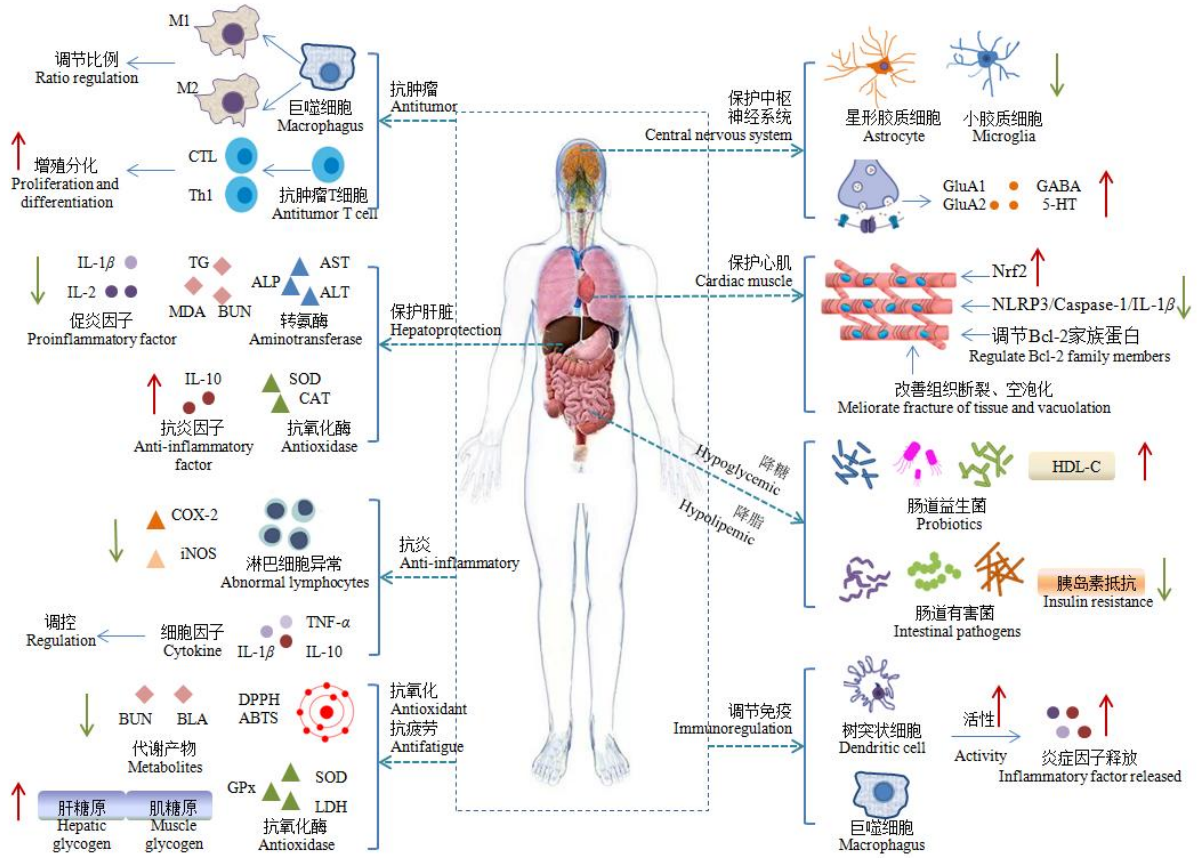


图 1 灵芝多糖药理作用机制

Fig. 1 Pharmacological mechanism of *Ganoderma lucidum* polysaccharide

表 1 灵芝多糖其他药理作用及机制

Table 1 other pharmacological effects and mechanisms of *Ganoderma lucidum* polysaccharides

药理作用	组分	实验模型	作用机制	参考文献
Pharmacological action	Component	Experimental model	Mechanism of action	Reference
改善脏器损伤	灵芝多糖	心力衰竭大鼠	抑制 p38 MAPK 信号, 降低 p38 磷酸化水平和表达水平。	28
		脓毒症肺损伤大鼠	抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路, 降低 p-p65/p65 蛋白表达水平。	29
		慢性肾功能衰竭腹膜纤维化大鼠	抑制腹膜组织 smad3、CTGF mRNA 和蛋白表达, 进而抑制 smad3/CTGF 通路的激活。	30
		糖尿病肾病小鼠	抑制高糖刺激下肾小管上皮细胞发生上皮间质转化, 调节 TGF- β 1/smad 信号通路。	31
		妊娠期糖尿病肝脏损伤大鼠	下调肝组织中磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶、葡萄糖-6-磷酸酶蛋白相关表达。	32
		非酒精性脂肪肝小鼠	调节 PC 含量, 促进肝脏中的脂肪运输, 调节花生四烯酸、亚油酸、丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸等代谢途径, 改善线粒体功能。	34
	赤芝多糖	急性酒精肝损伤小鼠	调节谷胱甘肽代谢、细胞色素 P450、视黄醇代谢相关基因的表达。	33
	黑灵芝多糖	急性肺损伤大鼠	调节三羧酸循环, 恢复大部分脂质类化合物和氨基酸正常水平。	35
保护肠道屏障, 调节肠道菌群功能	灵芝多糖	肠道菌群代谢功能紊乱肝癌小鼠	降低与 D-乳酸代谢相关的有害细菌增殖, 调控肠道内酸碱度、肠道粘膜免疫相关分子水平, 抑制酪氨酸激酶信号转导通路。	36
	水溶性多糖	大鼠小肠上皮细胞	抑制一氧化氮、IL-6 和 IL-1 β 的过度分泌。	38

	黑灵芝多糖	急性肠道炎症大鼠	抑制 IL-1 β 、IL-10 的释放和甘油磷脂、亚油酸和 α -亚麻酸的三条代谢通路。	39
	灵芝孢子粉低聚糖	人体粪便液	提高肠道菌群短链脂肪酸产量，产生少量气体促进肠道蠕动，提高双歧杆菌、乳酸杆菌等有益菌的相对丰度，抑制大肠杆菌属丰度。	37
增强 T 淋巴细胞肿瘤浸润，诱导肿瘤细胞凋亡	灵芝多糖	直肠癌细胞 T84 和 DiFi	通过 AKT/细胞外调节蛋白激酶和 MAPK/ERK 信号通路诱导细胞凋亡。	40
		B16-F10 荷瘤小鼠	通过 NF- κ B 通路促进细胞间黏附分子-1 表达，并进一步增强 T 淋巴细胞肿瘤浸润。	41
		肺癌 A549 细胞	调控凋亡相关蛋白 BCL-2、PI3K 和 AKT 的表达。	42
	蛋白聚糖	人胰腺癌细胞系 PANC-1	增加 ROS 产生，抑制自噬体和溶酶体的融合，阻止自噬的下游过程，增加缺陷线粒体的积累导致代谢缺陷。	43
	去壁灵芝孢子多糖	人胃癌 AGS、NCI-N87、MKN28 细胞	下调 BCL-2、pro-caspase-3 表达水平，调控聚合酶降解产物，抑制自噬通量，诱导细胞凋亡。	44
抗肿瘤免疫应答	不溶性 β -葡聚糖	CT26 肿瘤小鼠	通过 Dectin-1 受体促进抗原递呈细胞的活化、结合、吞噬及细胞因子谱的极化。	50
改善神经系统疾病	灵芝多糖	癫痫大鼠	抑制 NF- κ B 移位入核，改变细胞的电流抑制 NF- κ B 表达，增强大鼠海马体神经元小窝蛋白表达。	45
		慢性脑供血不足性认知障碍小鼠	增加叉头状转录因子 (Foxp3+)，调节 T 细胞水平，增加 IL-10、TGF- β 1 水平，调节异常能量代谢。	46
		D-半乳糖致认知障碍大鼠	降低 TNF- α 、IL-6、磷酸化 p38 MAPK、磷酸化 p53、磷酸化 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 1+JNK2+JNK3 水平，升高 IL-10 和 TGF- β 1 水平，调节代谢紊乱。	47
改善糖尿病性勃起	灵芝多糖	糖尿病性勃起功能障碍大鼠	增加阴茎海绵体组织 SOD、Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -ATP 活性，降低 MDA 含量、p53、caspase-3、C-myc、细胞色	51

功能障碍			素 C 蛋白表达。	
抗电离辐射	灵芝多糖	小鼠	干预胸腺中多个代谢物靶点，抑制磷脂酶 A2 水解磷脂酰胆碱。	48
DNA 疫苗助剂	灵芝菌盖多糖	4T1 荷瘤小鼠	促进小鼠对人类表皮生长因子受体 2 质粒 DNA 疫苗的细胞免疫应答。	49

2 结语与展望

尽管国内外学者对灵芝多糖进行了大量研究,但仍存在一些问题亟待解决:(1)不同品种的灵芝多糖组成成分和含量均有一定差异,不同灵芝之间能否替换,以及用法用量还没有统一的标准;(2)灵芝多糖的结构复杂,分子量差异较大,较高级结构的灵芝多糖的种类、结构特征、相对分子质量大小、支链的组成、构效关系等尚不明确,所以其完整的化学结构表征十分重要;(3)大部分实验研究结果显示,灵芝多糖的药效呈现剂量梯度依赖性,但也有文献报道过高的浓度可能会加重肝肾负担^[52],因此合理的用药剂量也需要明确;(4)灵芝多糖生产水平普遍较低,提取成本较高,培育高产多糖的灵芝品种的具体合成途径和关键调控基因尚不明确;(5)多糖的纳米颗粒作为药物输送系统可以更好地发挥药效,但基于灵芝多糖的新型给药系统开发以及新剂型载体材料的研究还比较缺乏。

面对以上问题,灵芝多糖后续可以从探究有效提取方法入手,建立质量控制标准,以保证灵芝多糖提取物结构的稳定性,还要验证从灵芝子实体和孢子粉中分别获得的多糖是否都具有相同的生物活性和分子机制;另外,天然多糖的精确结构是其活性的先决条件,但由于其复杂性,多糖结构的解析仍然困难重重,有必要建立准确可靠的方法对其解析,以便进一步确定灵芝多糖的构效关系;同时,可以通过对多糖结构进行修饰,改善药理活性和药物输送能力,开发其作为药物载体、传递系统等,从而实现灵芝多糖的进一步分析利用、新药研发及临床安全用药。最后,灵芝多糖在抗肿瘤、抗炎、增强免疫、调节中枢神经系统、保护肝肾脏、降糖降脂等方面的药理作用和机制的研究已较为深入,可以开发为一种药食兼用多功能的天然新药物及保健品,而天然多糖自身的安全性也使相关产品的开发具有巨大的潜力和发展前景。

参考文献

- 1 Lu J,et al.Molecular mechanisms of bioactive polysaccharides from *Ganoderma lucidum*(Lingzhi),a review[J].Int J Biol Macromol,2020,150:765-774.
- 2 Wang TT,et al.Progress of functional research on the polysaccharide activity of *Ganoderma lucidum*[J].Edible Fungi China(中国食用菌),2022,41(1):7-16.
- 3 Zhang H,et al.Review on structure and characterization methodology of polysaccharides from *Ganoderma*[J].J Chin Inst Food Sci Technol(中国食品学报),2020,20(1):290-301.
- 4 Xie YK,et al.Advances in studies on polysaccharides from *Ganoderma* and their biological activities[J].Chin Tradit Herb Drugs(中草药),2021,52:5414-5429.
- 5 Zhang Z,et al.Phosphorylated derivatives of *Ganoderma lucidum* β -glucan inhibited tumor cells K562 and

- L1210 in vitro[J].Acta Edulis Fungi(食用菌学报),2020,27(1):63-68.
- 6 Song M,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.
 - 7 Chen FF.Effect and mechanism of particulate *Ganoderma lucidum* spore β -glucan in remodeling tumor immunosuppressive microenvironment as an adjuvant to gemcitabine chemotherapy[D].Nanjing:Nanjing University of Chinese Medicine(南京中医药大学),2021.
 - 8 Li M,et al.*Ganoderma applanatum* polysaccharides and ethanol extracts promote the recovery of colitis through intestinal barrier protection and gut microbiota modulations[J].Food Funct,2022,13:688-701.
 - 9 Zhang FF,et al.Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on regulation of T lymphocyte transformation and peripheral blood cytokines of mice with Kawasaki disease[J].Chin J Nosocomiol(中华医院感染学杂志),2021,31:1446-1450.
 - 10 Chen L.Effects of Polysaccharides extracted from changbai mountain *Ganoderma lucidum* on periodontal inflammation in mice[D].Jilin:Jilin University(吉林大学),2021.
 - 11 Ahmad MF,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.
 - 12 Xu XZ,et al.Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on the activity of mouse peritoneal macrophages[J].J Anim Sci Vet Med(畜牧兽医杂志),2020,39(5):1-4.
 - 13 Dou YL,et al.Effects of *Ganoderma lingzhi* polysaccharides combined with aerobic exercise on lipid-lowering and antioxidant levels in hyperlipidemia mice[J].Sci Technol Food Ind(食品工业科技),2022,43(9):372-380.
 - 14 Shu YT,et al.Study on antioxidation of *Ganoderma lucidum* polysaccharide[J].J Nanjing Uniu Tradit Chin Med(南京中医药大学学报),2020,36:504-508.
 - 15 Gallo AL,et al.Polysaccharide extracts from mycelia of *Ganoderma australe*: effect on dendritic cell immunomodulation and antioxidant activity[J].Food Measure,2022,16:3251-3262.
 - 16 Cai M,et al.Characteristics and antifatigue activity of graded polysaccharides from *Ganoderma lucidum* separated by cascade membrane technology[J].Carbohydr Polym,2021,269:118329.
 - 17 Li X.Ameliorat exercise-induced fatigue effect of *Ganoderma atrum* polysaccharides[J].Food Res Dev(食品研究与开发),2021,42(4):59-65.
 - 18 Wu RT.Protective effect of *Ganoderma atrum* polysaccharide on myocardial injury in type 2 diabetic rats[D].Nanchang:Nanchang University(南昌大学),2021.
 - 19 Xu F,et al.Study on *Ganoderma Lucidum* polysaccharide reducing apoptosis of cardiomyocytes induced by

- doxorubicin[J].Hebei Med(河北医学),2020,26:1826-1828.
- 20 Li H,et al.*Ganoderma lucidum* polysaccharides ameliorated depression-like behaviors in the chronic social defeat stress depression model via modulation of dectin-1 and the innate immune system[J].Brain Res Bull,2021,171:16-24.
- 21 Ye HY,et al.Compared with the effect of sleep improvement by different extracts from *Ganoderma lucidum* fruit bodies in mice[J].Sci Technol Food Ind(食品工业科技),2021,42(17):350-356.
- 22 Ye LY,et al.Preventive effects of the *Ganoderma lingzhi* fruit-body polysaccharides on the acute alcoholic injury of mice liver based on metabonomics analysis[J].Mycosystema(菌物学报),2021,40:2376-2389.
- 23 Jiang GY.The protective effect of *Ganoderma atrum* polysaccharide on liver injury induced by acrylamide in rats[D].Nanchang:Nanchang University(南昌大学),2020.
- 24 Ciubotaru I,et al.Significant differences in fecal microbiota are associated with various stages of glucose tolerance in african american male veterans[J].Transl Res,2015,166:401-411.
- 25 Martin AM,et al.The gut microbiome regulates host glucose homeostasis via peripheral serotonin[J].Proc Natl Acad Sci,2019,116:19802-19804.
- 26 Wu RT,et al.Effect of polysaccharide from *Ganoderma atrum* on hyperglycemia,blood lipid and gut microbiota of diabetic rats[J].Food Sci(食品科学),2022,43(5):91-102.
- 27 Ren F,et al.*Ganoderma amboinense* polysaccharide prevents obesity by regulating gut microbiota in high-fat-diet mice[J].Food Biosci,2021,42:101107.
- 28 Zhu JY,et al.Effects of *Ganoderma Lucidum* polysaccharides on myocardial energy metabolism and myocardial fibrosis in heart failure rats[J].Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis(中西医结合心脑血管病杂志),2022,20:1217-1221.
- 29 Huang H,et al.Effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on lung function and TLR4/NF- κ B pathway in sepsis rats with acute lung injury[J].Chin Tradit Herbal Drugs(中草药),2021,52:2351-2356.
- 30 Chen SS,et al.Effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharide on Smad3/CTGF pathway and peritoneal fibrosis in peritoneal dialysis Rats[J].China Pharm(中国药师),2021,24:247-251.
- 31 Zhong T,et al.Inhibitory effect of *ganoderma lucidum* polysaccharide on renal tubular endothelial-to-mesenchymal transition of diabetic nephropathy mice[J].China Med Herald(中国医药导报),2020,17(6):9-12.
- 32 Xu ML,et al.Protective effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on liver injury[J].Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志),2020,36:3242-3245.

- 33 Ye LY,et al.Preventive effect and mechanism of *Ganoderma lingzhi* polysaccharides on acute alcoholic liver injury in mice[J].Food Sci(食品科学),2022,43(5):103-110.
- 34 Ren F,et al.Serum metabonomics revealed the mechanism of *Ganoderma amboinense* polysaccharides in preventing non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD) induced by high-fat diet[J].J Funct Foods,2021,82:104496.
- 35 Li L.Efect of *Ganoderma atrum* polysaccharide on acute lung injury in rats based on metabolomics[D].Nanchang:Nanchang University(南昌大学),2020.
- 36 Yu L,et al.Regulation of intestinal floras and their metabolism functions by *Ganoderma lucidum* polysaccharide in mice with HepG2 cell-induced implanted cancer[J].J Pract Hepatol(实用肝脏病杂志),2021,24:476-479.
- 37 Yang K,et al.Preparation of *Ganoderma lucidum* spore oligosaccharide and its regulation on gut microbiota[J].Food Ferment Ind(食品与发酵工业),2020,46(9):37-42.
- 38 Wen L,et al.Structure of water-soluble polysaccharides in spore of *Ganoderma lucidum* and their anti-inflammatory activity[J].Food Chem,2022,373:131374.
- 39 Li L,et al.Effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on intestinal inflammation in rats based on UPLC-Q-TOF/MS[J].Sci Technol Food Ind(食品工业科技),2021,42(6):310-317.
- 40 Liu WZ,et al.Study on the regulatory effect of *ganoderma lucidum* polysaccharide on colorectal cancer cells[J].Pract Pharm Clin Remed(实用药物与临床),2021,24:673-677.
- 41 Xu XY,et al.*Ganoderma lucidum* polysaccharides promote T lymphocyte infiltration into tumor by regulating expression of ICAM-1 in endothelial cells[J].Chian J Chin Mater Med(中国中药杂志),2021,46:5072-5079.
- 42 Li ZQ,et al.Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on the proliferation and apoptosis of human lung cancer A549 cells[J].Mod Food Sci Technol(现代食品科技),2021,37(5):38-42.
- 43 Wu X,et al.Pancreatic cancer cell apoptosis is induced by a proteoglycan extracted from *Ganoderma lucidum*[J].Oncol Lett,2021,21(1):34.
- 44 Zhong J,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.
- 45 Wang SX,et al.To investigate the immunine affect of *Garoderma Lucidum* polysaccharides on the Cav-1 and NF- κ B in hippocampus of rats with epilepsy induced KA[J].Guangdong Chem Ind(广东化工),2021,48(2):50-52.
- 46 Zhang Y,et al.Polysaccharide from *Ganoderma lucidum* alleviates cognitive impairment in a mice model of chronic cerebral hypoperfusion by regulating CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells[J].Food Funct,2022,13:1941-1952.

- 47 Zhang Y,et al.Polysaccharide from *Ganoderma lucidum* ameliorates cognitive impairment by regulating the inflammation of the brain-liver axis in rats[J].Food Funct,2021,12:6900-6914.
- 48 Di Lisoer·YK,et al.Thymic metabolomics for effect of *Ganoderma* polysaccharides on radiation-injured mice[J].Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志),2020,26(3):102-109.
- 49 Liu Y,et al.Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharide on immunotherapeutic performance of DNA vaccine in tumor bearing mice[J].J Chin Inst Food Sci Technol(中国食品学报) ,2022,22(5):84-91.
- 50 Zhang JJ.The extraction process of *Ganoderma lucidum* insoluble β -lucan and studies on its mechanism of tumor immune regulation[D].Nanjing:Nanjing University of Chinese Medicine(南京中医药大学),2020.
- 51 Yao XL,et al.Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharide on oxidative stress,pathological changes and mitochondrial dysfunction in rats with erectile dysfunction of diabetes mellitus[J].Chin J Tradit Med Sci Technol(中国中医药科技),2022,29:373-378.
- 52 Ge F,et al.The effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract on liver and kidney function in aged mice[J].J Taishan Med Coll(泰山医学院学报),2020,41:535-537.

收稿日期: 2022-08-25 接受日期: xxxx-xx-xx

基金项目: 中央支持地方高校改革发展资金人才培养项目(2021)

*通信作者 Tel: 0451-84866797; E-mail: li0104ok@163.com; lwldzd@163.com