

doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2026.01.002

· 论著/基础免疫学 ·

富含总三萜的灵芝提取物抑制小鼠MC38结肠癌皮下移植瘤增殖的研究

董悦¹ 尹俐洁¹ 王修竹¹ 冯鹏² 侯亚义¹

1. 南京大学医学院, 南京 210093; 2. 南京中科药业有限公司, 南京 210008

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1000-484X(2026)01-0013-07

[摘要] 目的:探讨富含总三萜的灵芝提取物抑制小鼠MC38结肠癌皮下移植瘤的作用,并分析其对髓源性抑制细胞(MDSCs)和T细胞变化的影响。方法:首先通过SwissTargetPrediction和TCMSP等数据库预测已报道文献的灵芝潜在作用靶点,并结合GeneCards数据库检索出的结肠癌相关疾病靶点推测灵芝作用于结肠癌的潜在靶点;运用STRING数据库构建交集靶点的蛋白互作(PPI)网络;使用Cytoscape软件对STRING数据库筛选的靶点进行网络拓扑分析筛选关键靶点,并推测潜在药物活性成分;运用DAVID数据库对差异基因进行GO和KEGG通路富集分析。基于上述推测的灵芝抑制肿瘤的潜在重要活性成分结果,建立MC38细胞系皮下结肠癌小鼠模型,灌胃不同总三萜含量的灵芝提取物。Ki67免疫组化染色观察小鼠肿瘤细胞增殖能力;流式细胞术检测小鼠肿瘤及脾脏中T细胞及MDSCs变化;ELISA检测小鼠血清中IL-6表达。结果:通过网络药理学分析已报道的灵芝提取物抑制结肠癌的活性成分,发现灵芝提取物中抑制结肠癌的主要活性成分属于总三萜类。分别灌胃荷瘤小鼠N(生理盐水)、制剂A(总三萜0.01%)、制剂B(总三萜0.2%)和制剂C(总三萜3.5%),结果表明,与N组相比,制剂C灌胃后的结肠癌小鼠肿瘤生长明显变慢,肿瘤体积明显减小;ELISA结果表明,制剂C可降低小鼠血清IL-6水平;流式细胞术结果显示C组小鼠肿瘤和脾脏中G-MDSCs比例降低,CD8⁺T细胞比例增加。结论:富含总三萜的灵芝提取物可明显抑制MC38细胞系皮下结肠癌小鼠模型肿瘤增殖,显著下调荷瘤小鼠瘤内和脾脏中G-MDSCs比例,提高CD8⁺T细胞比例,提示富含总三萜的灵芝提取物抑制结肠癌的作用主要是通过调节免疫功能实现的。

[关键词] 灵芝提取物;三萜类;结肠癌;MDSCs

Study on inhibition of proliferation of subcutaneously transplanted MC38 colon cancer in mice by *Ganoderma lucidum* extract rich in total triterpenes

DONG Yue¹, YIN Lijie¹, WANG Xiuzhu¹, FENG Peng², HOU Yayi¹. 1. Medical School of Nanjing University, Nanjing 210093, China; 2. Nanjing Zhongke Pharmaceutical Co., Ltd, Nanjing 210008, China

[Abstract] **Objective:** To investigate effects of *Ganoderma lucidum* extract rich in total triterpenes on inhibition of subcutaneous colon cancer in mice with MC38 cell line, and analyze its impact on changes in myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and T cells. **Methods:** Initially, potential targets of *Ganoderma lucidum* reported in literature were predicted using databases such as Swiss TargetPrediction and TCMSP, and potential targets of colon cancer were inferred by combining disease targets related to colon cancer retrieved from GeneCards database; STRING database was utilized to construct a protein-protein interaction (PPI) network for intersecting targets; Cytoscape software was employed for network topology analysis of targets selected from STRING database to identify key targets and speculate on potential active drug components; DAVID database was used to perform GO and KEGG pathway enrichment analysis on differential genes. Based on results of inferred potential important active components of *Ganoderma lucidum* in inhibiting tumor growth, a subcutaneous colon cancer mouse model with MC38 cell line was established and administered intragastric treatment with *Ganoderma lucidum* extracts of varying total triterpene content. Ki67 immunohistochemical staining was used to observe proliferative capacity of mouse tumors; flow cytometry was used to determine changes in T cells and MDSCs in tumors and spleens of mice; ELISA was used to measure level of IL-6 in mouse serum. **Results:** Network pharmacology analysis revealed that main active components in *Ganoderma lucidum* extract that inhibit colon cancer belong to class of total triterpenes. Mice bearing tumors were adminis-

基金项目:国家重点研发计划项目(2023YFC2308200)。

作者简介:董悦,女,硕士,主要从事细胞与分子免疫相关研究,E-mail:dongyue56377@foxmail.com。

通信作者:侯亚义,男,博士,教授,主要从事细胞与分子免疫方面的研究,E-mail:yayihou@nju.edu.cn。

©Editorial of Chinese Journal of Immunology. Open access under the CC BY-NC-ND 4.0 license.

tered intragastric treatments with N (normal saline), Formulation A (0.01% total triterpenes), Formulation B (0.2% total triterpenes) and Formulation C (3.5% total triterpenes). Compared to N group, growth of tumors in colon cancer mice treated with Formulation C was significantly slowed, and tumor volume was markedly reduced. ELISA results demonstrated that Formulation C could decrease expression of IL-6 in mouse serum. Flow cytometry results showed that proportion of G-MDSCs in tumors and spleens of mice in Group C was decreased, while proportion of CD8⁺T cells was increased. **Conclusion:** *Ganoderma lucidum* extract rich in total triterpenes can significantly inhibit growth of colon cancer in MC38 cell line subcutaneous mouse model, markedly down-regulate proportion of G-MDSCs in tumors and spleens of tumor-bearing mice, and increase proportion of CD8⁺T cells, suggesting that inhibitory effect of *Ganoderma lucidum* extract rich in total triterpenes on colon cancer is mainly achieved through modulation of immune responses.

[Key words] *Ganoderma lucidum* extract; Triterpenes; Colon cancer; MDSCs

结肠癌是全球范围内一种极为常见的恶性肿瘤,且在年轻人中的发病率逐年上升^[1]。手术、放疗是治疗结肠癌的常见方法,而一些地区因医疗技术发展限制,放化疗普及程度较低,且放化疗可能损伤正常细胞,引发不良反应,部分结肠癌患者还存在化疗耐药性问题^[2-3]。因此,迫切需要探寻治疗结肠癌的合适方法。

通常认为中药具有良好的安全性和普适性,不仅可促进肿瘤细胞凋亡以及抑制其增殖和转移,还可通过调节机体免疫功能杀伤肿瘤细胞^[4]。传统中医学认为,灵芝具有扶正固本、延年益寿等功效,已有研究报道灵芝可抑制 IL-6 水平升高,具有抑制肿瘤生长和调节免疫功能等药理作用^[5]。灵芝的干燥子实体富含多种活性化合物,包括三萜类、灵芝多糖、核苷、甾醇类及多糖类等^[6]。其中三萜类成分常被认为是潜在的免疫调节剂,可用于治疗免疫系统相关疾病^[7]。然而,目前报道的灵芝治疗结肠癌等肿瘤的重要成分尚不明确。

髓源性抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MDSCs) 是骨髓来源的未成熟髓系细胞的 CD11b⁺Gr1⁺ 异质性群体,形态与中性粒细胞和单核细胞相似^[8]。MDSCs 具有强大的免疫抑制活性,因此被定义为在功能上与中性粒细胞和单核细胞不同的细胞群体,可根据其 Ly6G 和 Ly6C 表达分为粒细胞样 (G-MDSCs) 和单核细胞样 (M-MDSCs) 两个亚群: G-MDSCs 表征为 CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low}, M-MDSCs 表征为 CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁻Ly6C^{hi}^[9-12]。MDSCs 是肿瘤微环境中的关键免疫抑制细胞群^[8],已有研究报道,在结肠癌进展过程中,MDSCs 数量不仅显著增加,且可通过产生 VEGF、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 促进肿瘤血管生成等非免疫机制促进肿瘤生长和转移^[13-14]。IL-6 是 MDSCs 积累和激活的关键调节因子,也是刺激肿瘤细胞增殖、存活、侵袭和转移的细胞因子^[15]。研究报道体内抑制 IL-6 可降低 G-MDSCs 比例,从而增加肿瘤微

环境中 CD8⁺T 细胞数量,抑制荷瘤小鼠肿瘤生长^[16]。此外,已有多项研究报道三萜类具有调控 MDSCs 的作用^[17-22]。但在结肠癌治疗中,灵芝如何抑制肿瘤与调节机体免疫功能的机制尚不清楚。

本研究首先通过网络药理学分析确定目前报道的灵芝抑制结肠癌等肿瘤的主要活性成分为三萜类;进一步探讨富含总三萜的灵芝提取物对结肠癌细胞的作用,并分析其通过调节 MDSCs 和 CD8⁺T 细胞比例对结肠癌疾病进展的影响,为富含总三萜的灵芝提取物治疗结肠癌提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 20 只雄性 C57BL/6 小鼠 (6~8 周龄) 购于江苏华创信诺医药科技有限公司,体质量 18~20 g,生产许可证号: SCXK(苏)2020-0009,动物合格证号: A202312130091。所有小鼠饲养于 SPF 级动物房,房间温度 20~22 °C,湿度 40%~60%,采取 12 h/12 h 光照/黑暗交替,自由获取食物和水。所有涉及动物的实验程序均严格遵守南京大学研究伦理委员会批准的方案 (IACUC-D2202077)。

1.1.2 试剂与仪器 灵芝提取物由南京中科药业有限公司惠赠。制剂 A 为普通灵芝孢子油,总三萜含量 0.01%;制剂 B 为优质灵芝孢子油,总三萜含量 0.2%;制剂 C 为灵芝孢子油与灵芝醇提物复合制剂,总三萜含量 3.5%。总三萜含量测定遵循 NY/T 3676-2020 标准,采用分光光度法进行定量分析,具有高灵敏度和特异度,能够准确测定灵芝提取物中的总三萜含量。IL-6 ELISA 试剂盒及流式抗体 CD11b-APC、CD3-PE、CD4-FITC、CD8-APC、CD45-Cyanine5.5、Ly6G-FITC、Ly6C-PE (美国 BioLegend 公司); PBS、4% 多聚甲醛、红细胞裂解液 (自配); 酶标仪、超低温冰箱、4 °C 恒温高速离心机 (美国 Thermo 公司); 流式细胞仪 (美国 BD 公司)。

1.2 方法

1.2.1 网络药理学 通过数据库和文献检索到多个化合物,通过TCMSP(<https://old.tcm-sp-e.com>)、ETCM(<https://ngdc.cncb.ac.cn>)和SwissADME(<http://www.swissadme.ch>)等数据库筛选符合ADME的活性成分。得到的上述化学成分分别通过SwissTargetPrediction数据库、TCMSP数据库、ETCM数据库等进行检索。以Colon Cancer为关键词在GeneCards数据库、OMIM数据库进行相关靶点检索。将药材靶点与疾病靶点绘制韦恩图取交集,将筛选得到的共同靶基因上传至STRING数据库,建立药物靶蛋白-疾病靶蛋白(PPI)互作网络,设置筛选条件置信度为0.9,其余参数选择默认,得到PPI互作关系网络。根据靶点蛋白互作度值排序,列出交集靶点前20的关键靶点。通过DAVID数据库对 $P < 0.05$ 的靶点进行GO功能(生物过程、细胞组分及分子功能)和KEGG分析。

1.2.2 细胞培养 小鼠结肠癌MC38细胞培养于含10%FBS和1%青霉素-链霉素溶液的DMEM完全培养基,并置于37℃、5%CO₂细胞培养箱中培养。操作均在超净工作台中完成。

1.2.3 MC38细胞系皮下结肠癌小鼠模型建立 MC38细胞培养后配成细胞悬浮液(1×10^7 个/mL),取100 μL细胞悬液在C57BL/6小鼠腋下皮下注射,建立MC38移植瘤肿瘤模型,随机分为4组(每组5只),再实施不同治疗方法。实验组包括制剂A、制剂B和制剂C 3种灵芝提取物,均按400 mg/kg剂量1次/d灌胃,N组为生理盐水对照组,灌胃等体积生理盐水。

1.2.4 小鼠肿瘤体积监测 皮下注射MC38细胞的第6天开始,通过活体测量,每2 d使用游标卡尺精确测量肿瘤长短径(分别记为a和b),根据公式 $V = a \times b^2 / 2$ 计算肿瘤体积。第32天将肿瘤从实验动物体内剥离,电子天平称量湿重。

1.2.5 流式细胞术 取小鼠肿瘤、脾脏研磨,裂解红细胞后,制成单细胞悬液。分别加入T细胞和MDSCs表面抗体,T细胞(CD45、CD3、CD4、CD8)和MDSCs(CD45、CD11b、Ly6G、Ly6C)抗体4℃避光孵育30 min,清洗重悬后,流式细胞术检测T细胞和MDSCs比例变化。G-MDSCs表征:CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low}; M-MDSCs表征:CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁻Ly6C^{hi}; CD4⁺T表征:CD45⁺CD3⁺CD4⁺; CD8⁺T表征:CD45⁺CD3⁺CD8⁺。

1.2.6 ELISA 按ELISA试剂说明书操作,酶标仪检测450 nm处吸光度,计算小鼠血清中IL-6水平。

1.2.7 免疫组化 肿瘤组织使用4%多聚甲醛固定并进行石蜡包埋,二甲苯脱蜡,梯度乙醇脱水,灭活内源性过氧化物酶,高压热修复抗原,5%BSA封闭后孵育Ki67抗体过夜,孵育生物素标记的二抗,DAB/H₂O₂反应染色,苏木精复染,中性树胶封片。

1.3 统计学分析 本研究所用统计学软件为GraphPad Prism 9.0.0,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组比较采用 t -test, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

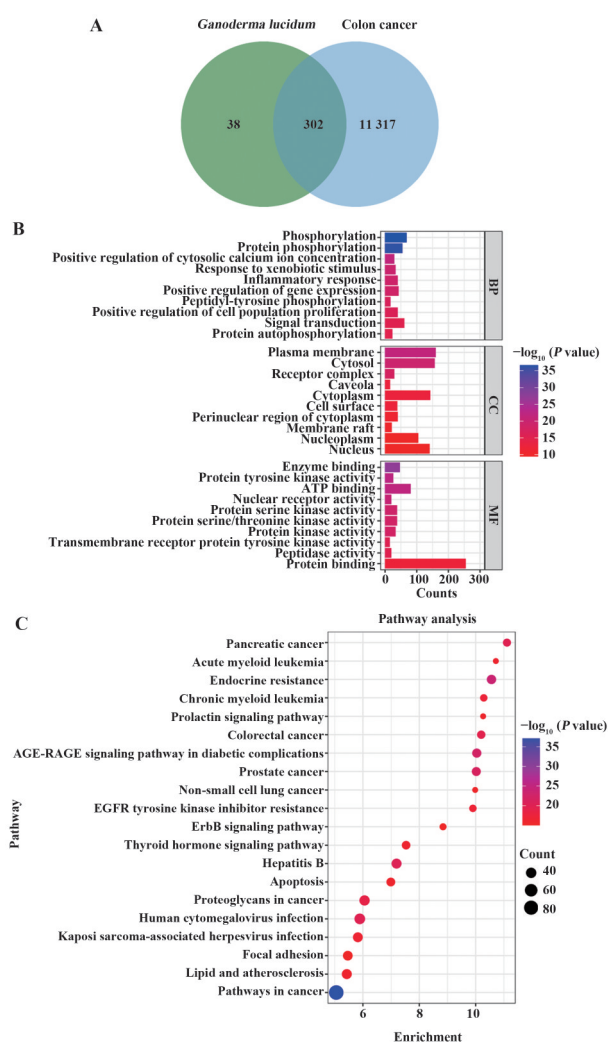
2 结果

2.1 网络药理学分析已报道的灵芝提取物抑制结肠癌的主要活性成分 检索药物和疾病数据库,筛选及去除重复项后得到340个潜在药物作用靶点,11 619个结肠癌疾病靶点。将二者取交集,最终得到灵芝治疗结肠癌的302个潜在作用靶点(图1A)。利用STRING数据库对302个潜在作用靶点进行分析,利用Cytoscape3.10.0软件绘制灵芝提取物治疗结肠癌的PPI网络图,通过度中心性筛选PPI网络中的关键靶点,靶点度中心性越大,其在网络中越重要(附图1, www.immune99.com)。灵芝治疗结肠癌的核心靶点GO与KEGG信号通路分析如图1B、C。网络药理学分析表明,灵芝提取物可能通过调控MDSCs免疫功能发挥抗肿瘤作用,如降低MDSCs中ARG-1、NOS2表达,减少NO和ROS产生,从而有效减弱MDSCs对T细胞的免疫抑制活性;还可调节细胞因子网络,如抑制IL-6、TGF-β表达,进而抑制MDSCs增殖(附图1, www.immune99.com)。灵芝提取物可能调节MDSCs的多种靶分子间接调控肿瘤免疫,从而在结肠癌治疗中发挥潜在作用。

使用Cytoscape3.10.0软件将关键靶点和前20位KEGG信号通路进行可视化分析,绘制“灵芝-结肠癌-靶点”网络图(附图2, www.immune99.com),度值越大,节点越大。筛选结果可知灵芝成分中抑制结肠癌的主要活性成分按度值大小排名前5的化合物为:LZ31(Ganoderic acid V1)、LZ62(Ganosporolactone B)、LZ63(Lucidenic acid B)、LZ64(Lucidenic Acid I)、LZ65(Methyl Lucidenate E2),这些成分均属于灵芝三萜类,提示灵芝提取物抑制结肠癌的主要活性成分可能为灵芝三萜类。

2.2 富含总三萜的灵芝提取物抑制小鼠结肠癌生长 基于上述分析,获取3种含不同总三萜浓度的

灵芝提取物,并用其治疗结肠癌小鼠,探究不同总三萜浓度的灵芝提取物对结肠癌小鼠的作用。其中,制剂 A、B、C 总三萜的含量分别为 0.01%、0.2%、3.5%。结肠癌模型建立及灵芝提取物给药流程如图 2A。实验期间,小鼠饮食、排泄等生理活动未见异常情况。干预期间各组小鼠体质量均无显著差别(图 2B)。与 N 组相比,C 组肿瘤生长速度被明显抑制(图 2C)。荷瘤小鼠治疗 32 d 后进行瘤体剥离,C 组瘤体体积相比 N 组更小(图 2D),重量更轻(图 2E)。富含总三萜的灵芝提取物具有抑制结肠癌小鼠肿瘤进展的作用。



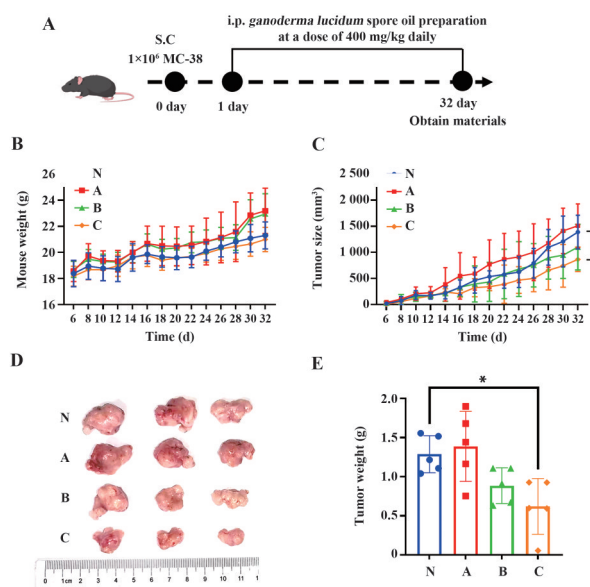
Note: A: Venn diagram of *Ganoderma lucidum* targets and colon cancer-related targets; B: GO biological enrichment analysis; C: KEGG pathway enrichment analysis.

图 1 网络药理学及分子对接探究已报道的灵芝提取物抑制结肠癌的主要生物过程和信号通路

Fig. 1 Exploring main biological processes and signaling pathways by which reported *Ganoderma lucidum* extracts inhibit colon cancer through network pharmacology and molecular docking

2.3 富含总三萜的灵芝提取物抑制小鼠体内结肠癌细胞增殖 对小鼠肿瘤组织切片进行 Ki67 免疫组化染色分析,观察到 A 组和 B 组 Ki67 表达与 N 组无显著差异(图 3A);C 组皮下瘤组织 Ki67 表达显著降低(图 3B),提示富含总三萜的灵芝提取物制剂 C 可显著抑制小鼠体内结肠癌细胞生长和增殖。此外,ELISA 检测发现 C 组小鼠血清中 IL-6 水平显著低于 N 组(图 3C),表明富含总三萜的灵芝提取物可降低小鼠体内 IL-6 水平。

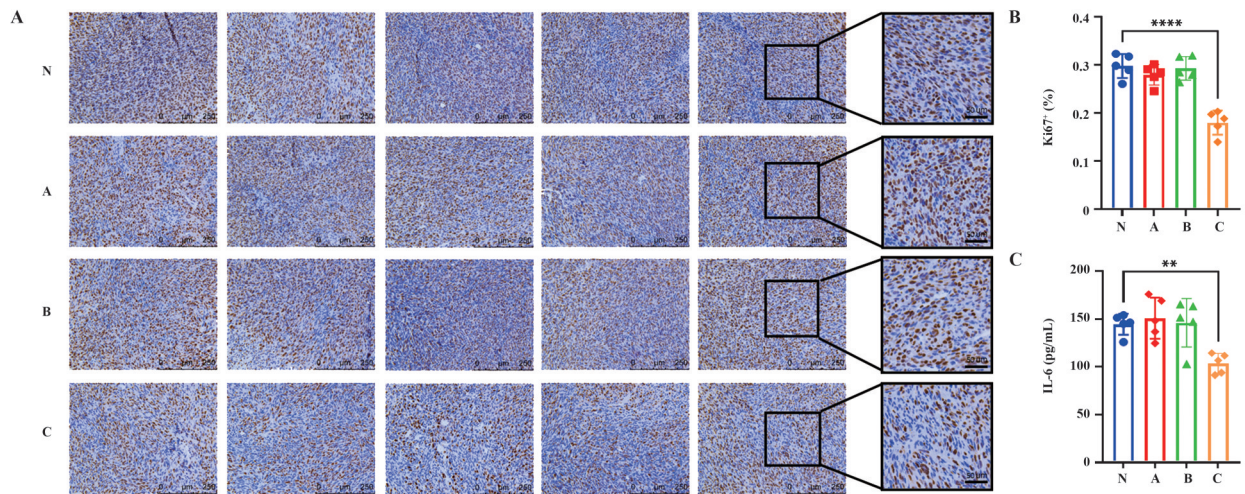
2.4 富含总三萜的灵芝提取物降低荷瘤小鼠肿瘤和脾脏中 G-MDSCs 比例并提高 CD8⁺T 细胞比例 流式细胞术检测小鼠肿瘤和脾脏中 MDSCs 和 T 细胞亚群比例,圈门策略如图 4A、B,结果显示,与 N 组相比,C 组小鼠肿瘤组织 G-MDSCs 比例下降,M-MDSCs 比例上升,而 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞比例上升(图 4C、D);小鼠脾脏组织中 G-MDSCs 比例下降,CD8⁺T 细胞比例上升(图 4E、F)。富含总三萜的灵芝提取物体内抑制结肠癌小鼠肿瘤生长与 G-MDSCs 比例降低和 CD8⁺T 细胞比例升高密切相关。



Note: A: Construction of colon cancer mouse model and administration process ($n=5$, created with BioGDP.com); B: Changes in mouse body weight; C: Subcutaneous tumor volume; D: Representative diagrams of subcutaneous tumor tissues; E: Subcutaneous tumor weight. $*P<0.05$.

图 2 含总三萜浓度不同的灵芝提取物对 MC38 皮下瘤小鼠肿瘤生长的影响

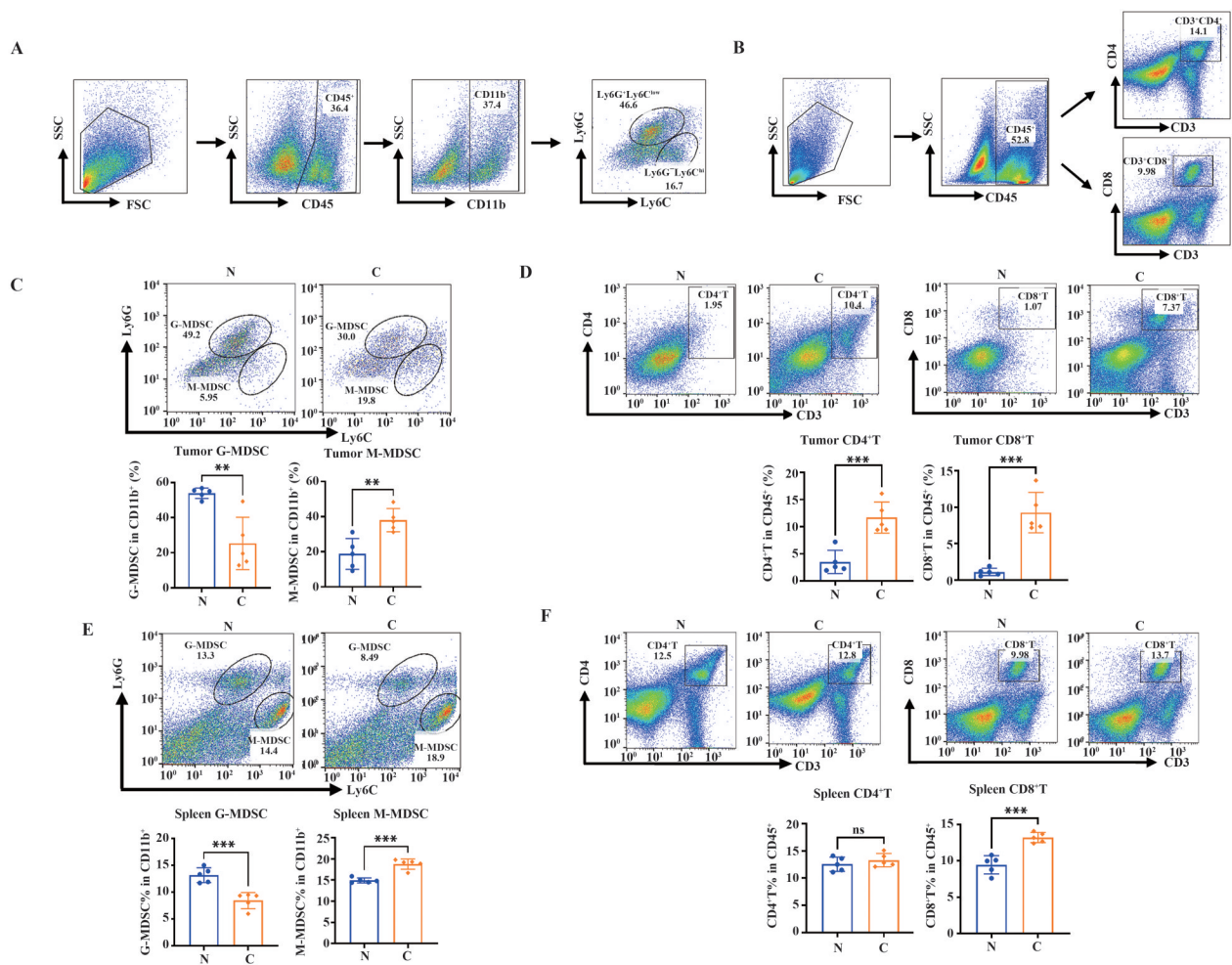
Fig. 2 Impact of *Ganoderma lucidum* extracts with different concentrations of total triterpenes on tumor growth of mice with MC38 subcutaneous tumors



Note: A: Ki67 immunohistochemical staining of tumor tissues in mice; B: Quantification of Ki67-positive cells in tumor tissues; C: Expression of IL-6 in mouse serum. ** $P < 0.01$; **** $P < 0.0001$.

图3 制剂C抑制小鼠体内结肠癌细胞增殖

Fig. 3 Formulation C inhibits proliferation of colon cancer cells in mice



Note: A: Gating strategy for identifying G-MDSCs and M-MDSCs; B: Gating strategy for identifying CD8⁺T cells and CD4⁺T cells; C: Proportions of G-MDSCs and M-MDSCs in mouse tumor tissues; D: Proportions of CD4⁺T cells and CD8⁺T cells in mouse tumor tissues; E: Proportions of G-MDSCs and M-MDSCs in mouse spleen; F: Proportions of CD4⁺T cells and CD8⁺T cells in mouse spleen. ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$.

图4 制剂C调控小鼠体内MDSCs和T细胞比例

Fig. 4 Formulation C regulates proportion of MDSCs and T cells in mice

3 讨论

结肠癌发病机制多样,且许多患者确诊时已处于晚期,肿瘤已广泛转移,显著增加了临床治疗难度,因此寻找新的治疗方法十分必要^[4]。已有研究表明灵芝具有抗结肠癌作用^[23],但富含总三萜的灵芝提取物是否通过调节免疫抑制结肠癌发生发展仍不清楚。

本研究通过系统性筛选和分析已报道的灵芝抑制结肠癌等肿瘤的结果,显示灵芝在结肠癌治疗中具有潜在作用,并表明灵芝具有多靶点、多信号通路的协同治疗作用。结合药物和疾病数据库筛选出 302 个灵芝在结肠癌治疗中的潜在作用靶点,并将灵芝中抗肿瘤活性成分聚焦到总三萜。进一步利用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件构建 PPI 网络图清晰展示这些靶点间的相互作用,其中的共同靶点如“ARG-1、NOS2、ROS、TGF- β ”在 MDSCs 调控肿瘤免疫时可能发挥重要作用,如分泌可溶性细胞因子靶向 T 细胞和其他免疫细胞^[24-26]。这些结果为本研究进一步探究灵芝的抗肿瘤机制提供了基础。

已有多项研究表明灵芝具有显著的抗肿瘤活性^[27-29],本研究体内实验结果也支持富含总三萜的灵芝提取物的抗肿瘤活性。小鼠结肠癌模型中,富含总三萜的灵芝提取物显著抑制肿瘤生长,即相较于生理盐水对照组,肿瘤体积和重量均显著减小。富含总三萜的灵芝提取物处理还能有效降低肿瘤细胞增殖活性。

既往研究表明,IL-6 作为重要的肿瘤微环境调节因子会影响结肠癌进展^[30]。本研究表明,富含总三萜的灵芝提取物能够显著降低小鼠血清中 IL-6 水平,降低 G-MDSCs 比例,而提高 CD8⁺T 细胞比例。已有研究报道,IL-6 可促进 MDSCs 增殖^[31],而 G-MDSCs 通过分泌 ROS 抑制 T 细胞增殖、免疫应答促进肿瘤免疫逃逸^[32]。因此,富含总三萜的灵芝提取物可能通过调节免疫微环境抑制 G-MDSCs 并增强 CD8⁺T 细胞免疫应答,从而为肿瘤免疫治疗提供潜在辅助治疗策略。

本研究依据经典表型标记将 MDSCs 分为 G-MDSCs (CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁺Ly6C^{low}) 和 M-MDSCs (CD45⁺CD11b⁺Ly6G⁻Ly6C^{hi})^[33]。而该表型与中性粒细胞及单核细胞高度重叠,仅依赖流式细胞表面标志难以准确区分^[34]。根据 AKKARI 等^[34]的定义,MDSCs 并非一种独立的髓系细胞谱系,而是一类处于免疫抑制状态的髓系细胞,其免疫抑制功能(如抑制 T 细胞增殖、分泌 ARG1、iNOS、ROS 等)是其核心判定依

据。因此,虽然 G-MDSCs 在表型上与炎症中性粒细胞相似,M-MDSCs 与单核细胞或巨噬细胞相似,但 MDSCs 在转录组特征、代谢状态及免疫调节功能等方面表现出明显特异性^[9,34]。而本研究未结合功能实验(如 T 细胞抑制实验、ROS 检测等)对鉴定的 MDSCs 亚群的免疫抑制功能进行进一步验证,这是当前研究的一个局限。未来研究将补充功能检测实验,以更准确地评估 MDSCs 的免疫状态,同时结合测序等手段更精细地区分免疫细胞亚群。

综上,本研究发现富含三萜类的灵芝提取物可能通过调控 IL-6 表达抑制 G-MDSCs 活性,而提高 CD8⁺T 细胞比例,进而抑制结肠癌生长,这些结果将为临床治疗结肠癌提供参考。然而,已有许多研究报道灵芝具有调节免疫作用,可有效提高临床肿瘤患者和小鼠免疫能力,但灵芝可从多个靶点和途径发挥抗癌作用,且免疫细胞和肿瘤细胞种类繁多,阐明灵芝抑制肿瘤和调节免疫的作用还需深入研究。

参考文献:

- [1] ZENG W, LIU H, MAO Y, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells: Key immunosuppressive regulators and therapeutic targets in colorectal cancer (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2024, 65(3): 85. DOI: 10.3892/ijo.2024.5673.
- [2] BENARBA B, PANDIELLA A. Colorectal cancer and medicinal plants: Principle findings from recent studies [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 107: 408-423. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.006.
- [3] 胡运洲, 王小军, 张亚奇, 等. KRT17 在结肠癌细胞和组织中的表达及生物学功能 [J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(2): 343-348. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2023.02.022.
- [4] CHEN J F, WU S W, SHI Z M, *et al.* Traditional Chinese medicine for colorectal cancer treatment: Potential targets and mechanisms of action [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 14. DOI: 10.1186/s13020-023-00719-7.
- [5] 卢 烽, 姜 涛, 杨宝学. 灵芝三萜的药理学研究进展 [J]. *菌物研究*, 2024, 22(1): 60-78. DOI: 10.13341/j.jfr.2023.1676.
- [6] ESMEETA A, ADHIKARY S, DHARSHNAA V, *et al.* Plant-derived bioactive compounds in colon cancer treatment: An updated review [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113384. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113384.
- [7] RÍOS J L. Effects of triterpenes on the immune system [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(1): 1-14. DOI: 10.1016/j.jep.2009.12.045.
- [8] HEGDE S, LEADER A M, MERAD M. MDSC: Markers, development, states, and unaddressed complexity [J]. *Immunity*, 2021, 54(5): 875-884. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.04.004.
- [9] BRONTE V, BRANDAU S, CHEN S H, *et al.* Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 12150. DOI: 10.1038/ncomms12150.
- [10] BAYIK D, ZHOU Y, PARK C, *et al.* Myeloid-derived suppres-

- sor cell subsets drive glioblastoma growth in a sex-specific manner [J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(8): 1210-1225. DOI: 10.1158/2159-8290.Cd-19-1355.
- [11] 刘峻池, 李艳茹. 髓源抑制性细胞与肝癌[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(4): 880-887. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2024.04.035.
- [12] ZHU B, BANDO Y, XIAO S, *et al.* CD11b⁺Ly-6C(hi) suppressive monocytes in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *J Immunol*, 2007, 179(8): 5228-5237. DOI: 10.4049/jimmunol.179.8.5228.
- [13] LI K, SHI H, ZHANG B, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells as immunosuppressive regulators and therapeutic targets in cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 362. DOI: 10.1038/s41392-021-00670-9.
- [14] LASSER S A, OZBAY KURT F G, ARKHYPOV I, *et al.* Myeloid-derived suppressor cells in cancer and cancer therapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2024, 21(2): 147-164. DOI: 10.1038/s41571-023-00846-y.
- [15] WEBER R, GROTH C, LASSER S, *et al.* IL-6 as a major regulator of MDSC activity and possible target for cancer immunotherapy [J]. *Cell Immunol*, 2021, 359: 104254. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104254.
- [16] LI S, FENG J, WU F, *et al.* TET2 promotes anti-tumor immunity by governing G-MDSCs and CD8⁺T-cell numbers [J]. *EMBO Rep*, 2020, 21(10): e49425. DOI: 10.15252/embr.201949425.
- [17] NAGARAJ S, YOUNG J I, WEBER H, *et al.* Anti-inflammatory triterpenoid blocks immune suppressive function of MDSCs and improves immune response in cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(6): 1812-1823. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-09-3272.
- [18] RADWAN F F, HOSSAIN A, GOD J M, *et al.* Reduction of myeloid-derived suppressor cells and lymphoma growth by a natural triterpenoid [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(1): 102-114. DOI: 10.1002/jcb.24946.
- [19] BU Y, LIU Q, SHANG Y, *et al.* Ganoderma lucidum spores-derived particulate β -glucan treatment improves antitumor response by regulating myeloid-derived suppressor cells in triple-negative breast cancer [J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 270 (Pt 1): 131949. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.131949.
- [20] WANG Y, FAN X, WU X. 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. DOI: 10.1042/bsr20201170.
- [21] PENG K T, CHEN J L, KUO L T, *et al.* GMI, an immunomodulatory peptide from ganoderma microsporum, restrains periprosthetic joint infections via modulating the functions of myeloid-derived suppressor cells and effector T cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6854. DOI: 10.3390/ijms22136854.
- [22] 陈菲菲, 李畅, 罗毅, 等. 微粒型灵芝孢子 β -葡聚糖重塑免疫抑制微环境增强吉西他滨抗肺癌作用[J]. *药学报*, 2021, 56(7): 1988-1998. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2021-0209.
- [23] KURL S, KAUR S, MITTAL N, *et al.* Mushrooms and colorectal cancer: Unveiling mechanistic insights and therapeutic innovations [J]. *Phytother Res*, 2025, 39(1): 480-493. DOI: 10.1002/ptr.8382.
- [24] XIANG H, RAMIL C P, HAI J, *et al.* Cancer-associated fibroblasts promote immunosuppression by inducing ROS-generating monocytic MDSCs in lung squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(4): 436-450. DOI: 10.1158/2326-6066.Cir-19-0507.
- [25] CUI C, LAN P, FU L. The role of myeloid-derived suppressor cells in gastrointestinal cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(6): 442-471. DOI: 10.1002/cac2.12156.
- [26] TRAC N T, CHUNG E J. Peptide-based targeting of immunosuppressive cells in cancer [J]. *Bioact Mater*, 2020, 5(1): 92-101. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2020.01.006.
- [27] SOHRETOGLU D, HUANG S. Ganoderma lucidum polysaccharides as an anti-cancer agent [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2018, 18(5): 667-674. DOI: 10.2174/1871520617666171113121246.
- [28] GUO C, GUO 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. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118231.
- [29] LIU R M, LI Y B, ZHONG J J. Cytotoxic and pro-apoptotic effects of novel ganoderic acid derivatives on human cervical cancer cells in vitro [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 681(1-3): 23-33. DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.02.007.
- [30] VILLÉGER R, CHULKINA M, MIFFLIN R C, *et al.* Loss of alcohol dehydrogenase 1B in cancer-associated fibroblasts: Contribution to the increase of tumor-promoting IL-6 in colon cancer [J]. *Br J Cancer*, 2023, 128(4): 537-548. DOI: 10.1038/s41416-022-02066-0.
- [31] HEDRICK C C, MALANCHI I. Neutrophils in cancer: Heterogeneous and multifaceted [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(3): 173-187. DOI: 10.1038/s41577-021-00571-6.
- [32] WEBER R, RIESTER Z, HÜSER L, *et al.* IL-6 regulates CCR5 expression and immunosuppressive capacity of MDSC in murine melanoma [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000949. DOI: 10.1136/jitc-2020-000949.
- [33] GHONIM M A, IBBA S V, TARHUNI A F, *et al.* Targeting PARP-1 with metronomic therapy modulates MDSC suppressive function and enhances anti-PD-1 immunotherapy in colon cancer [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(1): e001643. DOI: 10.1136/jitc-2020-001643.
- [34] AKKARI L, AMIT I, BRONTE V, *et al.* Defining myeloid-derived suppressor cells [J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(12): 850-857. DOI: 10.1038/s41577-024-01062-0.

[收稿 2024-11-27 修回 2025-04-13]
(编辑 周文瑜)