

灵芝孢子粉在免疫调节中的作用及机制研究进展

冯 鹏¹, 胡 珀², 李 慧², 郭青龙², 惠 慧^{2*}

(1. 中科健康产业集团有限公司, 江苏 南京 210008;

2. 中国药科大学 江苏省肿瘤发生与干预重点实验室, 江苏 南京 210009)

摘 要 灵芝孢子(*Ganoderma lucidum* spore) 是灵芝成熟后由菌盖中释放的卵型生殖细胞, 具有灵芝全部的活性物质。灵芝孢子粉中主要的活性物质包括三萜类化合物和多糖, 具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节及脏器保护等多种药理功能。本综述总结灵芝孢子粉(*Ganoderma lucidum* spore powder) 在免疫调节上的作用、机制, 及其相关研究进展。查阅灵芝孢子粉在免疫调节作用上的国内外文献, 对其临床实验及动物实验结果分别进行阐述; 总结灵芝孢子粉的作用机制, 包括灵芝孢子粉对各类免疫细胞的作用, 对程序性细胞死亡蛋白 1 (Programmed cell death protein 1, PD-1) 蛋白的影响, 及对肠道菌群的调节作用; 对灵芝孢子粉中有效物质组成进行归类分析, 并汇总已上市的灵芝孢子粉产品。灵芝孢子粉具有显著的免疫调节活性, 能有效提高临床肿瘤患者和小鼠的免疫能力。灵芝孢子粉的免疫调节功能主要通过直接或间接作用于免疫细胞实现的。灵芝孢子粉不仅能促进淋巴细胞的增殖、增强巨噬细胞吞噬能力、促进自然杀伤细胞(Natural killer, NK) 细胞活化和树突细胞分化, 也能促进细胞因子的释放, 从而发挥免疫调节能力。此外, 灵芝孢子粉也能调控 PD-1 蛋白表达及调节肠道菌群平衡。三萜类化合物及多糖等活性成分在灵芝孢子粉的免疫调节功能中发挥了重要作用。灵芝孢子粉的免疫调节活性为其增强机体免疫力、抵抗肿瘤等方面提供了潜在的应用价值, 这主要是通过直接作用免疫细胞、调节细胞因子释放实现的。本文为灵芝孢子粉及其单一成分的药物研究和开发提供了理论依据。

关键词 中药; 灵芝孢子粉; 免疫调节; 免疫细胞; 药理作用; 机制; 研究进展

中图分类号 R282.7 **文献标志码** A **文章编号** 1005-8915(2021) 03-0308-07

doi: 10.19526/j.cnki.1005-8915.20210317

免疫系统通过识别和清除外来病原体, 对维持机体内环境稳定起着不可或缺的作用。免疫功能低下的人群更易受到感染和疾病的侵扰。虽然科学技术的进步极大地维护了人体健康并协助了病原抵抗, 但越来越多的研究发现, 自然界存在的天然有机物质在疾病治疗及预防上发挥着独特的作用^[1]。灵芝(*Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst) 是一种在亚洲国家具有千年药用历史的真菌, 传统中医认为它具有扶正固本、延年益寿等功效^[2]。灵芝成熟期后, 菌盖中形成的种子名为灵芝孢子(*Ganoderma lucidum* spore), 具有灵芝的全部活性物质^[3]。随着人工栽培技术和孢子破壁技术的发展, 以及灵芝孢子具体成分的分离发现和应用的推广, 越来越多的文献报道了灵芝孢子的药理作用, 包括肿瘤生长抑制、免疫调节功能和对脏器的改善调节能力^[4]。灵芝孢子粉的化学成分非常复杂, 主要包括三萜类化合物、甾醇类、脂肪酸、蛋白质和多糖类^[4-5], 它们具有不同程度的生物活性^[6]。其中, 三萜类化合物和多糖在灵芝孢子粉中不仅含量较高, 而且能参与机体免疫应答效应, 其作用机制也

是当下研究的热点^[6-8]。研究者们不仅从细胞水平和动物水平验证了灵芝孢子粉增强免疫力的药理作用, 也从临床上证明了灵芝孢子粉通过增强免疫而发挥抗肿瘤、改善患者预后的能力。这些证据为免疫力低下患者提供了一种行之有效的中药或其单体成分的治疗办法。因此, 文章对灵芝孢子粉在机体免疫调节上的作用进行综述, 为灵芝孢子粉及其单一成分的药物研究和开发提供理论依据。

1 灵芝孢子粉的免疫调节作用

1.1 灵芝孢子粉免疫调节作用

灵芝孢子粉对机体免疫调节的药理作用主要包括增强机体特异性免疫和非特异性免疫、调节机体的细胞免疫和体液免疫、恢复机体免疫异常, 及维持正常免疫功能。一方面, 灵芝孢子粉具有显著的免疫增强作用和免疫恢复作用^[9]。如, 灵芝孢子粉能促进免疫缺陷模型小鼠的免疫能力^[10], 拮抗糖皮质激素对小鼠产生的免疫抑制状态^[11]。李立等^[12]研究证明, 灵芝孢子粉能剂量依赖性地促进小鼠

收稿日期: 2021-03-17 修回日期: 2021-04-07

作者简介: 冯鹏(1973-), 男, 汉族, 江苏徐州人, 博士研究生, 研究方向: 中药及天然药物; E-mail: 13901592029@qq.com。

* 通信作者: 惠慧(1986-), 女, 汉族, 江苏南京人, 副教授, 博士生导师, 研究方向: 肿瘤药理学; E-mail: moyehh@163.com。

细胞免疫功能和体液免疫功能,并且对小鼠非特异性免疫功能也具有促进作用。另一方面,灵芝孢子粉也能抑制机体细胞免疫和体液免疫,这也是其用于治疗自身免疫性疾病和过敏反应相关疾病的免疫基础。研究发现,灵芝孢子粉对免疫功能亢进具有抑制作用,如灵芝孢子粉能抑制小鼠细胞免疫介导的迟发性皮肤过敏反应^[13],也能抑制过敏反应小鼠脾细胞增殖反应及抗体产生水平^[14]。汤如莹等^[15]从中医理论上解释了灵芝孢子粉的条件性双向调节能力。环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)/环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)是虚热、虚寒证候重要的客观指标,通过考察灵芝孢子粉对虚热证和虚寒证的小鼠免疫功能的影响,研究发现灵芝孢子粉能降低虚热证小鼠 cAMP/cGMP 水平,升高虚寒证小鼠 cAMP/cGMP 水平,从而具备了平行药“双向适用、条件显性”的药性特点。

1.2 灵芝孢子粉对临床肿瘤患者的免疫调节作用

灵芝孢子粉的免疫调节作用在临床上也体现出一定的应用价值,特别是在肿瘤的治疗上。由于免疫功能缺陷和肿瘤发生具有紧密联系,因此灵芝孢子粉能通过增强机体免疫功能来抑制肿瘤细胞增殖,从而发挥抗肿瘤作用。在手术、化疗和放疗的基础上,灵芝孢子粉能通过刺激免疫系统增强肿瘤的治疗效果。齐元富等^[16]通过对 200 例胃肠道肿瘤患者进行化疗联合灵芝孢子粉治疗中发现,灵芝孢

子粉显著改善了患者免疫学各指标,促进 T 淋巴细胞转化率,并提高了化疗的近期客观疗效。在原发性肝癌的治疗上,甄作均等^[17-18]证明灵芝孢子粉能改善患者无瘤生存期;对肝癌复发患者,灵芝孢子粉也能改善患者的总体生存期。甄等也强调了免疫恢复在肿瘤治疗上的重要意义。由于肝癌患者术前及术后早期细胞免疫功能会被抑制,灵芝孢子粉后能改善患者的细胞免疫抑制状态,提高 CD4⁺ 细胞百分率和自然杀伤细胞(Natural killer, NK) 细胞百分率,并显著促进肝癌术后杀伤性 T 淋巴细胞的生成,从而达到杀伤肿瘤细胞的效应,并维护机体的免疫平衡。其它研究也证实了灵芝孢子粉通过免疫调节功能促进肿瘤治疗的临床意义。王跃辉等^[19]发现灵芝孢子粉能增强恶性肿瘤患者,尤其是接收化疗治疗患者的细胞免疫功能,增加患者对化疗的耐受性和依从性。范国勇等^[20]也发现,肝细胞癌患者抗肿瘤细胞免疫功能低下,灵芝孢子粉可以提高其术后细胞免疫功能。临床肿瘤患者经灵芝孢子粉治疗后,实验组细胞免疫学各指标的改善均有显著提高^[16]。此外,灵芝孢子粉还能有效消除患者由于肿瘤引起的疲劳现象,提高肿瘤患者生活质量^[21]。这些证据均表明灵芝孢子粉具有免疫调节的药理作用。因此,将灵芝孢子粉应用于实际临床治疗中,或能帮助患者提高免疫力,增强患者抵抗肿瘤等疾病的能力。目前,国内也在积极地开发以灵芝孢子粉为主要成分的药物,上市产品见表 1。

Tab 1 Pharmaceutical products containing Ganoderma lucidum spore powder

Productname	Manufacturer	Dosage form	Category	Approval number	Date of approval
Ganoderma lucidum spores powder capsule	Beijing Great Wall Pharmaceutical Factory	Capsule	TCM [*]	B20050008	2015-08-07
Ganoderma lucidum spores powder capsule	Wuhu Boying Pharmaceutical Technology Co. Ltd	Capsule	TCM	B20040035	2015-07-30
Ganoderma lucidum spores powder capsule	Beijing huahenghanfang pharmaceutical Co. Ltd	Capsule	TCM	B20040033	2015-07-13
Ganoderma lucidum spores powder capsule	Wuhu Rendetang Pharmaceutical Co. Ltd	Capsule	TCM	B20040034	2015-03-20

* TCM: Traditional Chinese Medicine

2 灵芝孢子粉免疫调节的机制

2.1 直接作用免疫细胞,调节细胞因子释放

灵芝孢子粉免疫调节的药理作用主要是通过直接作用于免疫细胞、发挥免疫活性功能实现的(图 1)。灵芝孢子粉对免疫细胞的作用包括:增强淋巴细胞增殖和转化、提高巨噬细胞吞噬能力、增强 NK 细胞的细胞杀伤作用,及调节树突细胞功能^[22-23],因此,灵芝孢子粉可以直接或间接地发挥免疫调节功能。过去多项研究在体内外实验上证明了灵芝孢子粉对免疫细胞的作用,该节将对灵芝孢子粉对不同种类免疫细胞的具体作用机制进行阐述。

2.1.1 灵芝孢子粉对淋巴细胞的作用 在提高抗肿瘤免疫过程中,T 淋巴细胞是关键的效应细胞。成功的抗肿瘤免疫需要各种 T 细胞亚型的协调和合作,包括辅助 CD4⁺ 细胞和细胞毒性 CD8⁺ 细胞^[24]。灵芝孢子粉能促进 T 细胞激活及免疫因子的释放,从而发挥肿瘤免疫作用^[25]。Yue 等^[26]证明,灵芝孢子粉对健康小鼠的丝裂原活化脾脏淋巴细胞具有刺激作用,能通过诱导小鼠脾脏细胞增殖反应和免疫活性,提高细胞因子,如干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)、白介素(Interleukin, IL)-4 和 IL-6 的分泌。Zhang 等^[27]则发现,灵芝孢子粉能激活 B 淋巴细胞。灵芝孢子粉在刺激小鼠脾淋巴细胞增殖的过程中,大多数被刺激活化

的淋巴细胞以细胞表面表达 CD71 和 CD25 的 B 淋巴细胞为主。此外,灵芝孢子粉的使用也能促进 B 淋巴细胞分泌免疫球蛋白,该作用可能是通过调节蛋白激酶 C 信号通路实现的。灵芝孢子粉也能作用于调节性 T 细胞。赵燕平

等^[23]在研究灵芝孢子粉抗乙肝病毒的研究中发现,灵芝孢子粉能抑制调节性 T 细胞的活性,减弱调节性 T 细胞对机体的免疫抑制能力,从而提高特异性细胞毒 T 淋巴细胞对感染细胞的杀伤作用。

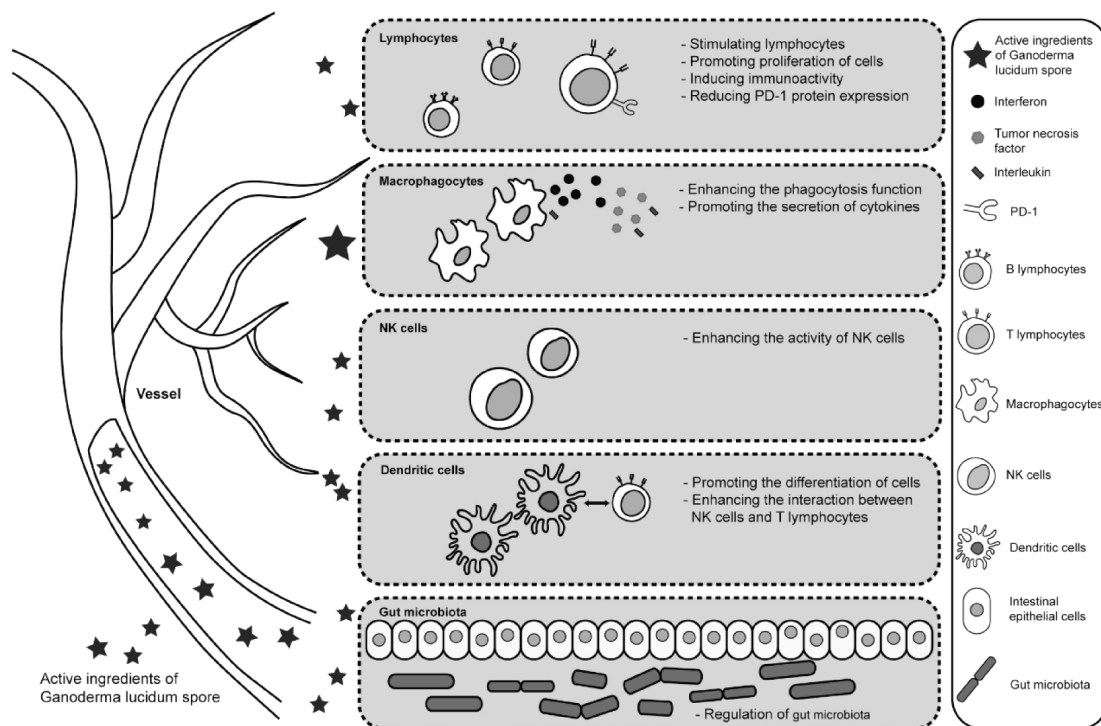


Fig 1 The mechanism of Ganoderma lucidum spore powder in immunomodulation

2.1.2 灵芝孢子粉对巨噬细胞的作用 巨噬细胞来源于单核细胞,能对细胞碎片和病原体进行吞噬和消化,并能激活其他免疫细胞,在机体稳态上发挥着重要的作用^[24]。越来越多的研究也证明了灵芝孢子粉对巨噬细胞的调节作用,包括增强巨噬细胞吞噬功能及促进细胞因子分泌。王瑛等^[25]发现,灵芝孢子粉在促进小鼠脾脏淋巴细胞转化、增加抗体生成细胞数的同时,也增强巨噬细胞吞噬能力。唐庆九等^[26]则证明了灵芝孢子可以刺激小鼠巨噬细胞体积增大,并提高它们对乳胶颗粒的吞噬能力。李铁民等^[27]也发现,灵芝孢子粉也能通过提高巨噬细胞酸性磷酸酶的活性来提高巨噬细胞功能。细胞因子分泌是巨噬细胞调节免疫系统的重要作用途径^[28]。灵芝孢子粉增强免疫功能也能通过促进巨噬细胞产生肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)和 IL 来实现^[29]。Guo 等^[30]研究发现,灵芝孢子粉能促进小鼠腹腔巨噬细胞 TNF α 和 IL-6 的分泌,激发抗肿瘤能力来抑制 S-180 肉瘤荷瘤小鼠肿瘤的生长。Wang 等^[31]证明灵芝孢子粉能促进血清中 IFN- γ 和 TNF- α 水平升高,并通过影响这些细胞因子表达水平发挥抗肿瘤作用;当中和 TNF- α 和 IFN- γ 后,灵芝孢子粉对 S-180 荷瘤小鼠的抗肿瘤活性显著降低。这说明灵芝孢子粉能通

过促进细胞因子的释放来调节小鼠免疫功能。此外,灵芝孢子粉也能促进 IL-12 表达水平,从而抑制免疫抑制因子如 COX2、TGF- β 1 的表达,增强肿瘤术后患者的免疫力^[32]。

2.1.3 灵芝孢子粉对 NK 细胞的作用 NK 细胞是参与机体抗肿瘤和抗感染的重要免疫细胞^[33]。吴晓刚等^[34]利用体内外实验相结合办法,验证了灵芝孢子粉具有增强小鼠 NK 细胞活性的能力。在 ICR 小鼠接受 30 d 灵芝孢子粉灌胃给药后,相比对照组,0.3 g/kg 和 0.9 g/kg 灵芝孢子粉能显著增强小鼠 NK 细胞的活性,并增强了机体免疫功能。灵芝孢子粉提高 NK 细胞活性的能力具有剂量依赖性,当灵芝孢子粉以 0.03 g/kg 的剂量作用 ICR 小鼠时, NK 细胞活性则没有显著变化。灵芝孢子粉对小鼠体重和脏器系数没有明显影响。虽然灵芝孢子粉能引起 NK 细胞活性增强,但发挥该作用的具体成分还需要进一步的研究。

2.1.4 灵芝孢子粉对树突细胞的作用 树突细胞是机体专职抗原呈递的细胞,由树突细胞激活的细胞免疫应答在机体抗肿瘤中起着主导作用。孙丽华等^[35]通过研究灵芝孢子粉对肝癌细胞荷瘤小鼠树突细胞的影响,发现灌胃给药灵芝孢子粉(1.0~3.0 g/kg)的受试小鼠,其树突细胞分化程度明显提高。灵芝孢子粉不仅促进了树突细胞表面抗原

CD11a 和 CD86 的表达,同时也增强了树突细胞诱导的细胞毒性 T 淋巴细胞反应。与吴晓刚等^[57] 人研究结果不同,孙丽华等发现灵芝孢子粉促进了荷瘤小鼠免疫器官(包括脾脏和胸腺)的重量。这可能是由于小鼠接种肿瘤后,肿瘤发生抑制了机体免疫^[17-18],而灵芝孢子粉作用后能提高荷瘤小鼠的免疫能力,从而也发挥了肿瘤生长抑制的作用^[58]。

2.2 调节 PD-1 蛋白表达

程序性细胞死亡蛋白 1 (Programmed cell death protein 1,PD-1) 是一种细胞膜蛋白^[59-61]。PD-1 蛋白在多种免疫细胞中表达,包括 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞^[61]。PD-1 蛋白与程序性死亡配体 1 (Programmed death ligand 1,PD-L1) 相互作用,从而发挥调节免疫系统的作用。PD-L1 在树突状细胞、巨噬细胞和许多类型的癌细胞中表达^[61]。PD-1 和 PD-L1 的相互作用可以抑制 T 细胞增殖,抑制 T 细胞炎症活动,并预防自身免疫性疾病^[62]。阻断 PD-1/PD-L1 相互作用的策略在癌症预防和治疗中备受关注。研究发现,PD-1 蛋白在灵芝孢子粉介导的免疫调节和肿瘤治疗上具有一定作用^[63]。在骨肉瘤治疗上,灵芝孢子粉除了能抑制肿瘤的生长和迁移能力、诱导细胞凋亡,也能通过 STAT3 通路下调 PD-1 表达,通过增强小鼠免疫力来降低体重减轻及脾脏萎缩等并发症^[63]。Su 等^[64-65] 也证明 PD-1 调节在灵芝孢子粉免疫调节和抗肿瘤活性上的作用。灵芝孢子粉能明显下调脾脏细胞 PD-1 和肿瘤中细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (Cytotoxic T lymphocyte antigen-4,CTLA-4),提示灵芝孢子粉可以通过抑制免疫检查点来恢复 T 细胞功能。当灵芝孢子粉和紫杉醇联用时,则能抑制免疫检查点的表达 (PD-1 和 Tim-3) 并耗竭肿瘤浸润淋巴细胞 (Tumor infiltration lymphocytes,TILs)。这些证据表明 PD-1 在灵芝孢子粉介导的免疫调节上具有关键作用。

2.3 微生物群调节作用

研究发现灵芝孢子粉对皮肤及肠道微生物群也具有调节作用。Jiao 等^[66] 发现,在皮肤愈合上,灵芝孢子油显著加速了皮肤创面愈合过程,并抑制了革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌的增殖。此外,灵芝孢子油也能降低脂多糖 (Lipopolysaccharide, LPS) 和 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 的表达水平。与抗生素治疗相比,灵芝孢子油对小鼠模型皮肤创面的加速愈合作用更显著。因此,灵芝孢子油能通过调节皮肤微生物群来抑制炎症,加速皮肤伤口愈合。人体肠道内存在着大量微生物构成的微生物群落,在人体免疫上也发挥了重要作用^[67]。灵芝孢子粉对肠道菌群的重构也具有一定作用。研究发现,灵芝孢子粉的免疫增强能力与调节肠道内菌群含量相关,包括升高乳酸菌、苏黎世杆菌和罗姆布茨菌含量,降低葡萄球菌和幽门螺杆菌含量^[62]。灵芝孢子提取物也能通过调节肠道菌群发挥抗肿瘤活性。如通过肠道菌群重塑恢复衰竭的细胞毒 T 细胞,从而发挥肿瘤免疫作用^[68];在与化疗药联用时,灵芝孢子多糖通过重塑肠道微生物群、抑制肿瘤代谢来增强紫杉醇对乳腺癌的抗肿瘤效应^[68]。

3 灵芝孢子粉有效物质组成在免疫调节上的作用

灵芝孢子粉由于其孢壁的保护,使灵芝孢子粉难以直接被人体消化吸收。未经破壁处理的灵芝孢子粉经食用后,其有效成分利用率较低。因此,灵芝孢子粉在使用前通常经过破壁和去壁处理。灵芝孢子粉对免疫细胞的作用程度与破壁/提取方法有直接关系,不同的处理方法决定活性物质的提取含量。灵芝孢子粉中参与免疫调节的物质主要包括三萜类化合物和多糖。如表 2 所示,本文对文献报道的灵芝孢子粉中有效物质成分及其免疫调节机制进行了列举。

Tab 2 Effect of active ingredients of Ganoderma lucidum spore powder on immunomodulation

Classification	Bioactive compounds	Immunomodulation effects	References
Triterpenoids	Ganoderic acid A,C2,and D	Improvement of immune function in immunocompromised mice induced by cyclophosphamide	Zhang <i>et al</i> ^[61]
	Ganoderic acid G (GA-G)	Induction of excretion of M1 cytokines by macrophages in mice	Li <i>et al</i> ^[63]
	Ganoderic acid Me (GA-Me)	Enhancement of IL-2 and IFN- γ expression and NK cells activity	Wang <i>et al</i> ^[64]
	Ganoderic acid DM (GA-DM)	Enhancement of CD4 ⁺ T cell recognition to tumor cells	JOHNSON <i>et al</i> ^[65]
Polysaccharides	GLP20	Stimulation of lymphocyte proliferation,promotion of macrophages to form pseudopodia,and enhancement the levels of inflammatory cytokines	Liu <i>et al</i> ^[66]
	Lzps-1	Enhancement of activity of NK cells	Jiang <i>et al</i> ^[69]
	GLSWA-1	Immuno-enhancing activity	Wang <i>et al</i> ^[67]
	PS-G	Promotion of the activation and maturation of immature dendritic cells	Jan <i>et al</i> ^[68]
Protein	LZ-8	Enhancement of a variety of human immune functions	Kino <i>et al</i> ,Hsu <i>et al</i> ^[69-61]

张雯等^[1]发现,相比非破壁处理的灵芝孢子粉,破壁处理的灵芝孢子粉能逆转环磷酸胺抑制的小鼠 T/B 淋巴细胞增殖转化率,提高小鼠血清中免疫球蛋白水平,增加小鼠体内淋巴细胞数量。而 Li 等^[2]的研究发现,相比破壁及不去壁处理,孢壁去除的灵芝孢子粉在缓解化疗药长春瑞滨诱导的中性粒细胞减少或巨噬细胞缺失上表现出更强的活性,也能显著增强巨噬细胞的吞噬功能。这是由于孢壁去除处理的灵芝孢子粉具有更高含量的三萜类物质,说明灵芝孢子粉的免疫调节活性与三萜类含量呈正相关,强调了三萜类化合物在免疫调节上的重要作用。

在灵芝孢子粉中,除了三萜类化合物具有免疫调节活性,多糖类对免疫调节也有重要的意义。从灵芝孢子粉中提取出的多糖成分,如 Lzps-I,是一种灵芝孢子粉水提取物多糖, Jiang 等^[3]证明它能提高自然杀伤细胞(Natural killer, NK)细胞活性并发挥抗肿瘤作用;而灵芝孢子粉的碱提取多糖,能刺激小鼠巨噬细胞分泌细胞因子并增强巨噬细胞吞噬能力^[4]。虽然多项研究已证明植物来源的多糖的免疫调节作用^[5],但灵芝孢子粉中提取的多糖对免疫调节可能更具优势。根据 Chan 等^[6]发现,来自不同天然产物的多糖对包括树突细胞在内的人体免疫细胞具有不同的免疫效力和作用,而灵芝孢子粉来源的(1→3),(1→6)-β-葡聚糖产生的免疫活性更高。

4 结语和展望

灵芝孢子粉中含有多种药理活性物质,在疾病的治疗和预防上发挥着独特的功能。由于灵芝孢子粉具有广泛的药理学作用而受到研究者的关注,展现出广阔的开发前景。随着对灵芝孢子粉成分的分离、提取和鉴定,越来越多的研究人员致力于研究灵芝孢子粉中单体化合物的具体药理活性及机制。虽然目前的研究证实了灵芝孢子粉在疾病治疗和预防上的作用潜力,但对灵芝孢子粉的研究依然局限于细胞水平和动物模型。此外,灵芝孢子粉及其单体化合物在其药效下的关键机制尚需要进一步明确,从而为该药物的开发应用提供更可靠的参考信息。

参 考 文 献

- [1] Sanodiya BS, Thakur GS, Baghel RK, et al. Ganoderma lucidum: a potent pharmacological macrofungus [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2009, 10(8): 717-742.
- [2] 刘洋, 覃媚媚, 罗印斌. 灵芝孢子主要活性成分及其功能研究进展 [J]. *北方园艺*, 2020, 452(5): 144-152.
- [3] 沐华, 蔡铭, 徐靖. 破壁与去壁灵芝孢子粉的化学成分与抗氧化活性比较 [J]. *食品工业科技*, 2020, 041(10): 32-37.
- [4] Soccol CR, Bissoqui LY, Rodrigues C, et al. Pharmacological properties of biocompounds from spores of the lingzhi or reishi medicinal mushroom ganoderma lucidum (Agaricomycetes): a review [J]. *Int J Med Mushrooms*, 2016, 18(9): 757-767.
- [5] 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(03): 24-25.
- [6] Li Z, Shi Y, Zhang X, et al. Screening immunoactive compounds of ganoderma lucidum spores by mass spectrometry molecular networking combined with *in vivo* zebrafish assays [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11(1): 287-288.
- [7] Liu T, Zhou J, Li Li W, et al. Effects of sporoderm-broken spores of Ganoderma lucidum on growth performance, antioxidant function and immune response of broilers [J]. *Anim Nutr*, 2020, 6(1): 39-46.
- [8] Wang PY, Zhu XL, Lin ZB. Antitumor and immunomodulatory effects of polysaccharides from broken-spore of ganoderma lucidum [J]. *Front Pharmacol*, 2012, 3(1): 135-136.
- [9] Yi Y, Hu S, Xiong X, et al. Study the rudimentary immunoregulatory mechanisms of Ganoderma Spore oil on immunocompromized mice [J]. *Wei Sheng Yan Jiu*, 2012, 41(5): 833-839.
- [10] 秦葵, 钱彦丛. 灵芝免疫药理研究进展 [J]. *解放军药学报*, 2003, 19(5): 360-362.
- [11] 张雯, 宋俊科, 王海港, 等. 破壁灵芝孢子粉对环磷酸胺致小鼠免疫抑制的调节作用 [J]. *食品与药品*, 2018, 20(006): 408-413.
- [12] 顾欣王, 刘耕陶. 灵芝孢子粉的药理研究——1. 对动物化学性和过敏性肌炎的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2003, 23(7): 23-26.
- [13] 李立, 王亚东, 王海玉, 等. 破壁灵芝孢子粉对小鼠免疫功能调节作用的实验研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(23): 2835-2836.
- [14] 杨星星, 方放治. 灵芝孢子粉对小鼠实验性突变和移植性肿瘤的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2000, 20(3): 245-246.
- [15] 汤如莹, 张建军, 费文婷, 等. 破壁灵芝孢子粉对虚热证和虚寒证小鼠环核苷酸水平及免疫功能的影响 [J]. *环球中医药*, 2019, 12(7): 982-988.
- [16] 齐元富, 李秀荣, 阎明, 等. 灵芝孢子粉辅助化疗治疗消化系统肿瘤的临床观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1999, 19(9): 554-555.
- [17] 甄作均, 王峰杰, 范国勇, 等. 灵芝孢子粉对肝细胞肝癌患者术后细胞免疫功能的影响 [J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2013, 2(03): 171-174.
- [18] 甄作均, 陈应军, 计勇, 等. 灵芝孢子对原发性肝癌术后复发影响的研究 [J]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2012, 4(01): 40-43.
- [19] 王跃辉, 曲卓慧, 赵卓勇. 破壁灵芝孢子粉对非小细胞肺癌患者化疗前后免疫功能影响的临床观察 [J]. *中国实用医药*, 2014, 9(23): 20-21.
- [20] 范国勇. 灵芝孢子对肝细胞癌术后肝功能及细胞免疫功能的影响 [J]. *中山: 中山大学*, 2012.
- [21] Zhao H, Zhang Q, Zhao L, et al. Spore powder of ganoderma lucidum improves cancer-related fatigue in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: a pilot clinical trial [J]. *Evid*

- Based Complement Alternat Med,2012,2012(1): 809614-809615.
- [22] Wu X,Cao J,Li M,et al. An integrated microbiome and metabolomic analysis identifies immunoenhancing features of Ganoderma lucidum spores oil in mice [J]. Pharmacol Res,2020,158(1): 104937-104938.
- [23] Deng Y,MA Ma J,Tang D,et al. Dynamic biomarkers indicate the immunological benefits provided by Ganoderma spore powder in post-operative breast and lung cancer patients [J]. Clin Transl Oncol,2021,1(1): 1-10.
- [24] Ma QY,Chen J,Zhao J. Follicular cytotoxic CD8 T cells present high cytokine expression, and are more susceptible to Breg-mediated suppression in non-small cell lung cancer [J]. Immunol Res, 2020,68(1): 54-62.
- [25] Cheng S,Sliva D. Ganoderma lucidum for cancer treatment: we are close but still not there [J]. Integr Cancer Ther,2015,14(3): 249-257.
- [26] Yue GG,Fung KP,Leung PC,et al. Comparative studies on the immunomodulatory and antitumor activities of the different parts of fruiting body of Ganoderma lucidum and Ganoderma spores [J]. Phytother Res,2008,22(10): 1282-1291.
- [27] Zhang J,Tang Q,Zimmerman-kordmann M,et al. Activation of B lymphocytes by GLIS, a bioactive proteoglycan from Ganoderma lucidum [J]. Life Sci,2002,71(6): 623-638.
- [28] 赵燕平,冯彩珠,付昌隆,等. 破壁灵芝孢子粉对 ConA 诱导免疫性肝损伤模型小鼠血清 ALT、AST 水平及肝组织炎症程度的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志,2017,27(09): 760-762.
- [29] Locati M,Curtale G,Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity [J]. Annu Rev Pathol,2020, 15(1): 123-147.
- [30] 王瑛,金捷,金祖汉,等. 灵芝孢子粉增强免疫功能的研究 [J]. 中国现代应用药学,2016,(5): 544-546.
- [31] 唐庆九,张劲松,潘迎捷,等. 灵芝孢子粉碱提多糖对小鼠巨噬细胞的免疫调节作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志,2004, 20(2): 142-144.
- [32] 李铁民,朱继红,刘冲,等. 灵芝干膏和灵芝孢子粉对小鼠腹腔巨噬细胞酸性磷酸酶活性的影响 [J]. 食用菌学报,2004, (3): 30-33.
- [33] Wang SY,Hsu ML,Hsu HC,et al. The anti-tumor effect of Ganoderma lucidum is mediated by cytokines released from activated macrophages and T lymphocytes [J]. Int J Cancer,1997,70(6): 699-705.
- [34] Habijan 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-alpha,IL-12,IFN-gamma,IL-2,IL-4,IL-10 and IL-17 [J]. N Biotechnol,2015,32(1): 85-95.
- [35] Guo L,Xie J,Ruan Y,et al. Characterization and immunostimulatory activity of a polysaccharide from the spores of Ganoderma lucidum [J]. Int Immunopharmacol,2009,9(10): 1175-1182.
- [36] 杨红,刘聪,周长林,等. 药物提高 NK 细胞抗肿瘤效应的研究进展 [J]. 药物生物技术,2019,26(4): 348-351.
- [37] 吴晓刚,孟令仪,周博宇,等. 灵芝孢子粉对小鼠 NK 细胞活性影响的研究 [J]. 中国卫生工程学,2018,17(6): 838-840.
- [38] 孙丽华,赵明耀,黄幼田,等. 灵芝孢子粉对荷瘤小鼠树突状细胞的影响及其抗瘤效应 [J]. 山西医药杂志,2006,35(8): 698-700.
- [39] Shinohara T,Taniwaki M,Ishida Y,et al. Structure and chromosomal localization of the human PD-1 gene (PDCD1) [J]. Genomics,1994,23(3): 704-706.
- [40] 林炳静,徐寒梅,孙晴波,等. PD-1 /PD-L1 在治疗三阴性乳腺癌中的研究进展 [J]. 药物生物技术,2019,26(1): 69-72.
- [41] Wang C,Wang L,Zhou J,et al. The possible role of PD-1 protein in ganoderma lucidum-mediated immunomodulation and cancer treatment [J]. Integr Cancer Ther,2019,18(1): 1-13.
- [42] Fife BT,Pauken KE. The role of the PD-1 pathway in autoimmunity and peripheral tolerance [J]. Ann N Y Acad Sci,2011,1217(1): 45-59.
- [43] He J,Zhang W,Di T,et al. Water extract of sporoderm-broken spores of Ganoderma lucidum enhanced pd-1 antibody efficiency through downregulation and relieved complications of PD-1 monoclonal antibody [J]. Biomed Pharmacother,2020,131(1): 1-17.
- [44] Su J,Li D,Chen Q,et al. Anti-breast cancer enhancement of a polysaccharide from spore of ganoderma lucidum with paclitaxel: suppression on tumor metabolism with gut microbiota reshaping [J]. Front Microbiol,2018,9(1): 3099-3103.
- [45] Su J,Su L,Li D,et al. Antitumor activity of extract from the sporoderm-breaking spore of ganoderma lucidum: restoration on exhausted cytotoxic T cell with gut microbiota remodeling [J]. Front Immunol,2018,9(1): 1765-1766.
- [46] Jiao C,Xie Y,Yun H,et al. The effect of Ganoderma lucidum spore oil in early skin wound healing: interactions of skin microbiota and inflammation [J]. Aging (Albany NY), 2020,12(14): 14125-14140.
- [47] Takiishi T,Fenero CIM,Camara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life [J]. Tissue Barriers,2017,5(4): 1-12.
- [48] Su J,Li D,Chen Q,et al. Corrigendum: anti-breast cancer enhancement of a polysaccharide from spore of ganoderma lucidum with paclitaxel: suppression on tumor metabolism with gut microbiota reshaping [J]. Front Microbiol,2019,10(1): 1224-1225.
- [49] Jiang Y,Wang H,Lu L,et al. Chemistry of polysaccharide Lzps-I from Ganoderma lucidum spore and anti-tumor activity of its total polysaccharides [J]. Yao Xue Xue Bao,2005,40(4): 347-350.
- [50] Tang QJ,Zhang JS,Pan YJ,et al. Activation of mouse macrophages by the alkali-extracted polysaccharide from spore of Ganoderma lucidum [J]. Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi,2004,20(2): 142-144.
- [51] Rabinovich GA,van Kooyk Y,Cobb BA. Glycobiology of immune responses [J]. Ann N Y Acad Sci,2012,1253(1): 1-15.
- [52] Chan WK,Law HK,Lin ZB,et al. Response of human dendritic cells to different immunomodulatory polysaccharides derived from

- mushroom and barley [J]. *Int Immunol*, 2007, **19**(7): 891-899.
- [53] 李仲娟, 杨朝令, 胡芳, 等. 灵芝酸 G 对小鼠巨噬细胞免疫活性的研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2013, **34**(13): 1640-1641.
- [54] Wang G, Zhao J, Liu J, et al. Enhancement of IL-2 and IFN- γ expression and NK cells activity involved in the anti-tumor effect of ganoderic acid Me *in vivo* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, **7**(6): 864-870.
- [55] Johnson BM, Radwan FFY, Hossain A, et al. Endoplasmic reticulum stress, autophagic and apoptotic cell death, and immune activation by a natural triterpenoid in human prostate cancer cells [J]. *J Cell Biochem*, 2019, **120**(4): 6264-6276.
- [56] Liu Y, Tang Q, Zhang J, et al. Triple helix conformation of beta-D-glucan from Ganoderma lucidum and effect of molecular weight on its immunostimulatory activity [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, **114**(1): 1064-1070.
- [57] Wang Y, Liu Y, Yu H, et al. Structural characterization and immuno-enhancing activity of a highly branched water-soluble beta-glucan from the spores of Ganoderma lucidum [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, **167**(1): 337-344.
- [58] Jan RH, Lin TY, Hsu YC, et al. Immuno-modulatory activity of Ganoderma lucidum-derived polysaccharide on human monocytoïd dendritic cells pulsed with Der p 1 allergen [J]. *BMC Immunol*, 2011, **12**(1): 31-41.
- [59] Kino K, Mizumoto K, Sone T, et al. An immunomodulating protein, Ling Zhi-8 (LZ-8) prevents insulinitis in non-obese diabetic mice [J]. *Diabetologia*, 1990, **33**(12): 713-718.
- [60] Hsu HY, Hua KF, Wu WC, et al. Reishi immuno-modulation protein induces interleukin-2 expression via protein kinase-dependent signaling pathways within human T cells [J]. *J Cell Physiol*, 2008, **215**(1): 15-26.

Research Progress on Effects and Mechanism of Ganoderma Lucidum Spore Powder in Immunomodulation

FENG Peng¹, HU Po², LI Hui², GUO Qing-long², HUI Hui^{2*}

(1. Nanjing Zhongke Group Co., Ltd, Nanjing 210008, China 2. Jiangsu Key Laboratory of Cancer Development and Intervention, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract Ganoderma lucidum spore is an oviform germ cell released from the germ cap of Ganoderma lucidum after maturation, and it has all the active substances of Ganoderma lucidum spore. The main active substance in powder of Ganoderma lucidum spore includes triterpenes and polysaccharides, which have a variety of pharmacological functions such as anti-tumor, anti-inflammation, immune regulation and organ protection. In this review, the effects, mechanisms and related research progress of Ganoderma lucidum spore powder on immunomodulation are summarized. Literatures on immunomodulation of Ganoderma lucidum spore powder have been reviewed, and its clinical experiment and *in vivo* data have been described respectively. This paper summarizes the mechanism of action of Ganoderma lucidum spore powder, including the effect of Ganoderma lucidum spore powder on various immune cells, the effect of programmed cell death protein 1 (PD-1) protein, and the regulation of gut microbiota. The effective substance composition of Ganoderma spore powder is classified and analyzed, and the listed Ganoderma spore powder products have shown in the paper. Ganoderma lucidum spore powder has significant immunomodulatory activity, and can effectively improve the immunomodulatory ability of clinical tumor patients and experimental mice. The immunomodulation function of Ganoderma lucidum spore powder is mainly achieved by regulating immune cells directly or indirectly. Ganoderma lucidum spore powder can promote the proliferation of lymphocytes, enhance phagocytic ability of macrophages, promote natural killer cell activation and differentiation of dendritic cell, as well as promote the release of cytokines, developing immune regulation ability thereby. In addition, Ganoderma lucidum spore powder can decrease the expression of PD-1 and controlling gut microbiota. Triterpenoids and polysaccharides play an important role in immune regulation of Ganoderma lucidum spore powder. The immunomodulatory activity of Ganoderma lucidum spore powder provides potential application value for enhancing body immunity and resisting tumor, which is realized by directly regulating immune cells and releasing cytokines. This paper indicates the theoretical basis for the drug research and development of Ganoderma spore powder and its active ingredients.

Key words Traditional Chinese medicine, Ganoderma lucidum spore powder, Immunomodulation, Immunocyte, Pharmacological effects, Mechanism, Research progress