

灵芝孢子油抗肿瘤活性机制研究进展

郭原, 周亚杰, 冯鹏, 冯敏

(南京中科药业有限公司, 江苏 南京 210008)

摘要: 灵芝孢子油是通过超临界二氧化碳流体萃取技术从破壁的灵芝孢子中提取的油状脂质物, 具有抗肿瘤、增强免疫及保肝护肝等多种生物活性。本文综述近年来灵芝孢子油在抗肿瘤活性方面的研究状况, 以期为进一步灵芝孢子油的研究工作提供线索。

关键词: 灵芝孢子油; 化学成分; 抗肿瘤机制

Progress in the Study of Antitumor Activity Mechanism of Ganoderma Spore Oil

GUO Yuan, ZHOU Ya-jie, FENG Peng, FENG Min

(Nanjing Zhongke Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing, Jiangsu, 210008)

ABSTRACT: Ganoderma lucidum spore oil is an oil-like lipid extracted from broken ganoderma lucidum spores by supercritical carbon dioxide fluid extraction technology, which has many biological activities such as anti-tumor, enhanced immunity and liver protection. In this paper, the anti-tumor activity of ganoderma spore oil in recent years is reviewed in order to provide clues for the next step of ganoderma spore oil research.

KEY WORDS: Ganoderma spore oil; Chemical composition; Antineoplastic mechanism

0 引言

灵芝, 是中医药的瑰宝。不管是古代医药典范之作还是现代的药理临床均证明: 灵芝具有延年益寿、防病治病之功效。东汉时期的《神农本草经》、明代著名医药学家李时珍的《本草纲目》都对灵芝的功效有详细且极为肯定的记载。现代药理学与临床实践进一步证实了灵芝的药理作用。

灵芝孢子是灵芝在生长成熟时期从菌盖弹射出来的极为细小的颗粒, 是灵芝的生殖细胞。灵芝孢子油是通过超临界二氧化碳流体萃取技术从破壁的灵芝孢子中提取的油状脂质物, 集成了灵芝孢子的多种活性成分。世界灵芝研究专家发表了越来越多的论文, 证明三萜类化合物是灵芝孢子粉的主要药理成分, 是灵芝孢子发挥抗炎、镇痛、镇静、抗衰老、毒杀肿瘤细胞、抗缺氧等作用的主要功效成分。本文对近5年来灵芝孢子油在抗肿瘤机理方面的研究状况作一分析, 以期为进一步灵芝孢子油的研究提供线索。

1 抗肿瘤活性及机制

灵芝三萜类化合物是从灵芝中分离到的一种具有药理活性的主要苦味成分, 多数为高度氧化的羊毛甾烷衍生物, 依据其结构和官能团的不同, 又可分为灵芝酸, 灵芝孢子酸等10多种由于化学结构的多样性, 使三萜类化合物有较广泛的药理活性, 灵芝孢子油中的灵芝三萜对多种肿瘤细胞的生长和转移都有抑制作用。

1.1 口腔黏膜癌抗癌机理

蔡研等^[1]通过建立金黄地鼠颊囊动态癌变模型, 对所取标本进行病理检验, 并采用免疫组化技术检测 bcl-2 和 survivin 在两组动物模型中的表达变化, 结果表明服用灵芝三萜后, 在 DMBA 诱导下产生的细胞凋亡抑制基因表达含量增高的趋势有所降低, 小鼠颊囊癌变的发生率明显降低, 且恶性程度也有所降低。凋亡调节基因 Bcl-2, survivin 的下调说明灵芝三萜对金黄地鼠颊黏膜癌变的抑制作用可能与控制肿瘤细胞的生长有关。

1.2 乳腺癌抗癌机理

焦春伟^[2]等探讨灵芝孢子油对人恶性乳腺癌细胞 MT-1 凋亡的影响, 结果表明: 灵芝孢子油对 MT-1 细胞有明显的抑制作用, 且呈浓度依赖, 并能增加 caspase-3 酶的活性。

宋玉仙^[3]等通过观察灵芝孢子油对人乳腺癌 MCF-7 细胞增值、迁移及凋亡的影响, 发现不同浓度的灵芝孢子油对 MCF-7 的增值和迁移均有一定程度的抑制作用, 且呈时间、剂量依赖性; 灵芝孢子油能显著诱导 MCF-7 细胞凋亡; RT-PCR 结果显示, 灵芝孢子油能上调 Bax 同时下调 Bcl-2 和 VEGF 的 mRNA 表达水平。

张京^[4]等通过不同剂量的灵芝孢子油分别刺激体外培养的人源高恶性乳腺癌细胞系 MDA-MB-231 细胞及 MDA-MB-231 细胞制作的荷瘤小鼠, 结果表明灵芝孢子油可在体内和体外抑制人源高恶性乳腺癌细胞

作者简介: 郭原, 男, 汉族, 硕士, 制药工程师, 研究方向: 中药现代化。

胞MDA-MB-231的EGFR蛋白表达,且有剂量依赖性;均可在体内和体外抑制VEGF RNA表达,增强血管生成抑制因子TSP-1RNA表达。

1.3 肺腺癌抗癌机理

吕明明^[5]等通过CCK-8法检测灵芝孢子油对A549细胞得体外抗肿瘤作用,结果表明灵芝孢子油显著促进原代肿瘤细胞凋亡,对原代肿瘤细胞中凋亡相关蛋白baxmRNA有明显上调作用,对bcl-2 mRNA有明显下调作用。

王亚平^[6]等通过观察灵芝孢子油对人肺腺癌细胞LTEP-a2增值、凋亡与miR-16及其靶基因表达得影响,发现灵芝孢子油呈剂量、时间性地抑制人肺腺癌LTEP-a2细胞的增殖,同时细胞形态发生明显变化。Annexin-V/PI双染检测提示,灵芝孢子油在低浓度下就可促进细胞凋亡;灵芝孢子油可显著上调LTEP-a2细胞中miR-16的表达并相应下调bcl2和VEGF基因的表达。

唐文^[7]等研究发现灵芝孢子油中得灵芝酸GA-T可以抑制人类实体瘤无胸腺的小鼠体内的生长。结果表明灵芝孢子油明显抑制高转移性肺癌细胞系(95-d)得增殖,同时诱导细胞凋亡并且阻滞细胞周期在G1期。此外,降低线粒体膜电位($\Delta\psi_m$)和细胞色素c的释放也是诱导细胞凋亡得关键因素。数据进一步表明,蛋白质p53和Bax基因随着时间得延长在95-d细胞的表达增多,而bcl-2的表达没有明显改变;因此bcl-2/Bax表达的比例下降。

1.4 肝癌抗癌机理

孙琳^[8]等探讨了灵芝孢子油对人肝癌细胞株HepG2的影响及其机制,通过实验发现,灵芝孢子油对体外培养的肝癌HepG2细胞有抑制增殖作用,且具有剂量、时间相关性;灵芝孢子油能降低HepG2细胞迁移速度;HepG2细胞凋亡率随灵芝孢子油浓度增加而增加;VEGF、Bcl-2和BaxmRNA表达下调,p53的mRNA无显著变化;灵芝孢子油也能改变Toll样受体mRNA的表达情况;灵芝孢子油处理后,HepG2细胞骨架改变,伪足减少,并且出现典型的凋亡细胞形态。

金玲^[9]等研究了灵芝孢子油软胶囊抗肝癌作用及对肝癌小鼠免疫功能的影响,高、中剂量灵芝孢子油均可显著提高荷瘤小鼠网状内皮细胞吞噬功能及特异性细胞免疫功能、可显著提高荷瘤小鼠的血清溶血素水平、能显著提高荷瘤小鼠血清生物调节因子IFN- γ 和TNF- α 水平($P<0.05$)。

张国清^[10]等研究了灵芝孢子油与环磷酰胺合用对肝癌实体瘤(HepS)的增效减毒作用及免疫功能的机制,灵芝孢子油与CTX合用对肝癌实体瘤鼠瘤重明显减小,抑瘤率为45.0%,胸腺系数未见明显变化;血液中的WBC明显升高,T淋巴细胞酯酶染色率明显增加;吞噬指数K和吞噬系数a明显增高;具有增强炭粒吞噬廓清能力和促进DTH反应的作用。CTX与

灵芝孢子油合用可提高灵芝孢子油的抑瘤作用,同时可减轻CTX的不良反应,改善和增强机体免疫功能。

1.5 前列腺癌抗癌机理

张豫明^[11]研究灵芝孢子油对双氯睾酮诱导的前列腺癌LNCaP增殖、雄激素受体AR的激活和转录活性及相关激酶的影响,结果表明灵芝孢子油明显降低DHT刺激的LNCaP细胞的增殖活性,同时灵芝孢子油降低了DHT诱导的前列腺癌LNCaP细胞中AR和蛋白激酶D的磷酸化活性,而对其本底蛋白的表达水平无影响。荧光素酶报告基因活性检测进一步表明灵芝孢子油明显抑制DHT诱导的LNCaP细胞中AR的转录激活活性。

1.6 卵巢癌抗癌机理

梁慧超^[12]研究了灵芝孢子油在卵巢癌治疗过程中增强化疗药物疗效,减低药物不良反应的机制。结果表明灵芝三萜高剂量、中剂量、低剂量组与空白对照组比较,ABCB1的表达降低,差异有统计学意义,提示灵芝三萜可以影响人卵巢上皮癌细胞ABCB1基因和蛋白水平的表达。同时提示灵芝三萜可能通过影响人卵巢上皮癌细胞ABCB1的表达,增强顺铂对人卵巢上皮癌细胞的杀伤力。

2 增强免疫力

蒋兆健^[13]等观察了灵芝孢子油注射液的免疫增强作用,研究表明灵芝孢子油注射液可显著提高正常小鼠和H22荷瘤小鼠的廓清指数K、吞噬系数 α 和脾脏系数;灵芝孢子油注射液可显著提高正常小鼠和H22荷瘤小鼠由2,4-二硝基氟苯(DNFB)引起的迟发性过敏反应,说明灵芝孢子油注射液具有显著的免疫增强作用,可提高血清IFN- γ 水平。

陈铁晖^[14]等探索了灵芝孢子油胶囊对机体免疫功能的影响,研究表明中高剂量组的灵芝孢子油能促进小鼠脾淋巴细胞转化,增强小鼠自然杀伤细胞的活性,同时能促进小鼠迟发型变态反应和小鼠抗体生成细胞增殖,提高小鼠血清溶血素水平,增强小鼠碳廓清能力。

袁诚^[15]等以H22荷瘤小鼠为研究对象,研究了灵芝孢子油口服乳得免疫增强作用,结果显示灵芝孢子油口服乳具有显著的增强免疫作用,可提高H22荷瘤小鼠的生物调节因子IL-1、TNF- α 、INF- γ 的水平。

3 结论

孙青^[16]等探讨灵芝孢子油对老龄小鼠的免疫保护作用,结果显示灵芝孢子油中高剂量对小鼠淋巴细胞增殖能力、抗体生成细胞数、抗体体积、单核-巨噬细胞碳廓清能力等都有明显的增强作用。

参考文献

- [1] 蔡研,陈英新,等.灵芝三萜对口腔黏膜癌防治作用及机理的研究[J].口腔医学研究,2010,26(4):482-485.
- [2] 焦春伟,梁慧嘉,简伟明,等.灵芝孢子油对人恶性乳腺癌细胞MT-1半胱天冬酶-3及细胞凋亡的影响[J].食

- 用菌学报,2014,21(4):58-60.
- [3] 宋玉仙, 窦环, 刘贤钦, 等. 灵芝孢子油对 MCF-7 细胞凋亡及迁移的影响 [J]. 中医药信息, 2011, 28(02): 91-94.
- [4] 张京, 牛苗苗, 杨丽, 等. 灵芝孢子油及灵芝提取物孢子油对乳腺癌血管生成调节因子的作用 [J]. 解剖学报, 2014, 45(4): 525-530.
- [5] 吕明明, 王婷婷, 钱倩, 等. 灵芝孢子油对肺腺癌癌性胸水中原代肿瘤细胞的抗肿瘤作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2011, 19(07): 1289-1292.
- [6] 王亚平, 赵光锋, 刘柳, 等. 灵芝孢子油对人肺腺癌 LTP-a2 细胞凋亡的影响 [J]. 医药导报, 2011, 30(05): 570-573.
- [7] Tang W, Liu J W, Zhao W M, et al. Ganoderic acid T from Ganoderma lucidum mycelia induces mitochondria mediated apoptosis in lung cancer cells. [J]. Life Sciences, 2006, 80(3): 205-11.
- [8] 孙琳, 花春艳, 侯亚义. 灵芝孢子油对人肝癌细胞株 HepG2 的影响及其机制的初步研究 [J]. 实用肿瘤杂志, 2011, 26(2): 128-133.
- [9] 金玲, 刘菊妍, 孙升云, 等. 灵芝孢子油软胶囊对 H22 肝癌小鼠抑瘤作用及免疫功能的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(4): 715-718.
- [10] 张国清. 灵芝孢子油与环磷酰胺合用对肝癌实体瘤 (HepS) 的增效减毒作用及免疫功能的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(11): 2690-2693.
- [11] 张豫明, 班素芬, 余双霞, 等. 灵芝孢子油抑制前列腺癌 LNCaP 细胞中 AR 激活及转录活性 [J]. 中国医学创新, 2015, 12(30): 1-4.
- [12] 梁慧超, 唐晖, 魏莲. 灵芝三萜对卵巢癌多耐药蛋白表达的影响 [J]. 广东医学, 2013, 34(12): 1829-1831.
- [13] 蒋兆健, 葛发欢, 陈路林, 等. 灵芝孢子油注射液对免疫功能及生物调节因子的影响 [J]. 中药材, 2013, 36(4): 607-611.
- [14] 陈铁晖, 陈润. 灵芝孢子油软胶囊对小鼠免疫功能影响的实验研究 [J]. 安徽预防医学杂志, 2016, 22(06): 367-370+374.
- [15] 袁诚, 罗爱勤, 李菁, 等. 灵芝孢子油口服乳的免疫作用研究 [J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2016, 3(2): 104-107.
- [16] 孙青, 王淑娥, 吴海寰. 灵芝孢子油对老龄小鼠免疫保护作用 [J]. 营养学报, 2017, 39(3): 261-264.

(上接第 40 页)

在教学楼内设置中药饮片展柜; 设置中医读书角, 使学生透过中医的大门, 体会中国文化的魅力。

4.3.3 中医文化兴趣小组

将中医文化与传统习俗、生活常识相结合, 各小组分享学习, 学习当季的养生知识; 举办中医药文化知识小活动, 增加中医文化体验的趣味性, 使中医文化的传播更贴近孩子们的生活。

4.4 环境营造

建议开展以中医文化为主题的游学活动, 如祭拜南阳仲景祠、游览中医药博物馆、举办上山采药活动; 组织太极拳、八段锦等功法的练习。

建议联系相关商家开发中医药新媒体, 推出中医药文化主题的动漫及相关的文化产品等。

5 结论

中医学在当代的价值不仅体现在医学和健康方面, 还体现在文化、哲学、思想等方面。中医教育更多的是一种文化教育。而文化育人的最好方式就是将文化融入到生活中的点点滴滴, 学之, 思之, 用之。直到今天, 中医学这座宝库依然等待着人们去发掘、继承和弘扬。针对小学生进行中医药文化启蒙教育, 不仅能够提高小学生健康素养和传统文化修养, 而且提高了整个家庭的健康意识, 以点带面, 从而提升整个社会健康水平, 助力健康中国。

参考文献

- [1] 陶景琳, 周京媛, 赵阳. 培养小学生中医药文化素养的实践研究 [J]. 新课程 (下), 2014(02): 172-173.
- [2] 郭章华, 史志超, 徐茂华. 高校与小学协作开展中医药启蒙教育的意义 [J]. 中国卫生产业, 2012, 9(17): 188-189.
- [5] 刘迈兰, 唐雨兰, 罗坚, 等. 《经络腧穴学》课程操作考核的改革与设想 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(8): 19-20.
- [6] 何芙蓉, 郑美凤, 吴强, 等. “理论—实训—临床”循序渐进式针灸实践能力培养模式探讨 [J]. 上海针灸杂志, 2011, 30(12): 873-874.
- [7] 胡忠根. 针灸学专业课程《刺灸灸法学》教学体会 [J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(4): 609-610.
- [8] 孙大中, 张志刚, 孙振山. 可视化人体 (VisibleBody3D) 软件在解剖学教学中的应用 [J]. 解剖科学进展, 2014, 20(6): 598, 600.
- [9] 邵水金, 严振国, 庄天戈, 等. 基于 VOXEL-MAN 平台的危险穴位可视化研究 [J]. 上海针灸, 2007, 26(6): 34-36.
- [1] 孙杰, 吴春雨. 基于 Web 的经络腧穴学三维虚拟实验设计与开发 [J]. 中国医学教育技术, 2016, 30(3): 277-281.
- [2] 李君笙, 徐平. 三维虚拟经络人模型的构建和制作研究 [J]. 河南中医学院学报, 2006, 21(3): 28-29.
- [3] 刘建武, 杨仁英, 陈日新, 等. 谈《针灸学》“四性”教学法 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(3): 483-485.
- [4] 王利, 邓巧莉, 刘晶. 针灸实训考核仪的研究进展及发明 [J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(11): 66-67.

(上接第 32 页)

与传统教学模式及临床针灸相辅相成, 取长补短, 共同提高教学效果。

参考文献