DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.05.032

灵芝化学成分、药理作用及质量标志物预测分析

冉靖[1],姚遵宝[2],徐慧[1],张巍[1],白雪媛[1]
(1.长春中医药大学,吉林 长春 130021;2.抚松县兴隆乡盛和家庭农场,吉林 白山 134528)

摘要:灵芝为多孔菌科真菌赤芝 *Ganoderma lucidum*(Leyss. ex Fr.)Karst. 或紫芝 *Ganoderma sinense* Zhao,Xu et Zhang 的干燥子实体,是中国传统名贵药材,被列为上品。目前从灵芝中分离得到的化合物种类主要有多糖类、三萜类、蛋白质、甾醇、维生素和微量元素等,这些成分都具有广泛的生物活性和药理作用,如调节免疫、抗癌、抗氧化、抗衰老、抗炎等。对灵芝的化学成分及其药理作用进行综述,并从多个方面进行其质量标志物(Quality marker,Q-Marker)的预测,初步确定灵芝多糖、灵芝总三萜、灵芝酸A、灵芝酸B、灵芝酸C_2、灵芝酸E、灵芝酮三醇、灵芝萜烯二醇、麦角甾醇、过氧化麦角甾醇、灵芝尿苷、尿嘧啶、蛋白质、氨基酸、微量元素、维生素成分及重金属元素铅、镉、砷、汞等成分可能成为灵芝的质量标志物,为灵芝的质量控制与评价提供依据。

关键词:灵芝;化学成分;药理作用;质量评价;质量标志物
中图分类号:R282.71;R284.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)05-0172-12

Research Progress on Chemical Composition and Pharmacological Effects of Lingzhi (Ganoderma) and Prediction Analysis of Quality Marker

RAN Jing[1],YAO Zunbao[2],XU Hui[1],ZHANG Wei[1],BAI Xueyuan[1]
(1. Changchun University of Chinese Medicine,Changchun 130021,Jilin,China;
2. Shenghe Family Farm of Xinglong Township,Fusong County,Baishan 134528,Jilin,China)

Abstract:Lingzhi(Ganoderma) is the dried fruiting body of Zhenjun Chizhi[Ganoderma lucidum(Leyss. ex Fr.) Karst.] or Zizhi(Ganoderma sinense Zhao, Xu et Zhang) of the polyporeaceae fungus,which is a traditional Chinese precious medicinal material and is listed as the top grade. At present,the types of compounds isolated from Lingzhi(Ganoderma) mainly include polysaccharides,triterpenoids,proteins,sterols,vitamins and trace elements,etc.,which have a wide range of biological activities and pharmacological effects,such as regulating immunity,anti-cancer,anti-oxidation,anti-aging,anti-inflammatory,etc. In this paper,the chemical composition and pharmacological effects of Lingzhi(Ganoderma) were reviewed,and the quality markers(Q-Marker) were predicted from multiple aspects,and the polysaccharides of Lingzhi(Ganoderma),total triterpenoids of Lingzhi(Ganoderma),Ganoderic acid A,Ganoderic acid B,Ganoderic acid C2,Ganoderic acid E,Ganoderma lucidum kettotriol,Ganoderma lucidum terpene diol,ergosterol,ergosterol peroxide,Ganoderma lucidum uridine,uracil,protein,amino acids,trace elements,vitamin components and heavy metal elements(Pb,Cd,As,Hg) and other components may become Q-Markers of Lingzhi(Ganoderma),which provides a basis for the quality control and evaluation of Lingzhi(Ganoderma).

Keywords:Lingzhi(Ganoderma);chemical composition;pharmacological action;quality evaluation;quality marker

灵芝是著名的药用真菌,在我国已有两千多年的记载和使用历史[1]。《神农本草经》等记载其味甘,性平,归心、肺、肝、肾经。具有补气安神,止咳平喘之功效;临床用于心神不宁,失眠心悸,肺虚咳喘,虚劳短气,不思饮食[2]。现代研究表明灵芝含有三萜类、多糖类、蛋白质和甾醇等化学成分,可提高免疫力,并具有抗肿瘤、抗菌、抗炎、抗氧化等药理活性[3]。2020年版《中华人民共和国药典》对灵芝成分的含量测定仅限于灵芝多糖和灵芝三萜及甾醇,日本则以灵芝酸的含量来控制灵芝的质量,但都无法全面地反映和控制整体质量,而质量标志物的提出有助于建立中药质量、风险可溯源体系,保障制剂的安全性及有效性。本文总结了灵芝的化学成分和药理作用,并从多个方面探讨灵芝的质量标志物,旨在为后期建立完整的质量控制评价体系提供理论依据。

1 化学成分

灵芝的化学成分非常复杂,主要包括灵芝多糖、三萜类化合物、蛋白质、氨基酸、甾醇类化合物等。

基金项目:国家重点研发计划项目(2021YFD1600903-02)
作者简介:冉靖(1999-),女,四川万源人,硕士,研究方向:中药分析与检验方法。
通讯作者:张巍(1980-),男,吉林通化人,副研究员,硕士研究生导师,博士,研究方向:中药分析新方法与新技术。E-mail:545529755@qq.com。
白雪媛(1980-),女(满族),吉林辽源人,研究员,博士研究生导师,硕士,研究方向:中药传统功效生物学机制研究及产品开发。E-mail:23165956@qq.com。

1.1 灵芝多糖

灵芝多糖类成分是首先被发现的灵芝主要的药理活性成分之一，也是其化学成分研究最多的一类。灵芝多糖是分子量在 500 kDa 以上的大分子。已报道的灵芝多糖提取工艺有浸提法、回流法，微波法、超声法，酶法等[4]。现阶段对多糖结构的分析主要是从多糖分子数量的范围、单糖组成类型等方面进行研究[5]。如从灵芝子实体中分离出一种水溶性多糖 LZ－D－1，分子量为 2.8×10^4Da，主要由 L－岩藻糖（L－Fuc）、D－葡萄糖（D－Glc）和 D－半乳糖（D－Gal）组成，其结构特征为：具有 6,1－二取代－α－吡喃半乳糖基、2,6,1－三取代－α－吡喃半乳糖基、3,1－二取代－β－吡喃葡萄糖基和 4,6,1－三取代－β－吡喃葡萄糖基残基[6]。另有学者从灵芝子实体中分离出另一种水溶性杂半乳聚糖 PSG－2，分子量为 6.9×10^4Da[7]。国外研究者使用高效阴离子交换色谱、甲基化和气相色谱－质谱分析以及 1D 和 2D 核磁共振波谱，系统阐明了灵芝生物活性多糖（PSG－1）的骨架特征：PSG－1－F 组分主要由葡萄糖和葡萄糖醛酸组成，少量为甘露糖和半乳糖[8]。灵芝糖肽 LZ－B－1 的多糖部分具有 1,6－二取代－α－吡喃半乳糖基、1,2,6－三取代－α－吡喃半乳糖基、1,3－二取代－β－吡喃葡萄糖基和 1,4,6－三取代－β－吡喃葡萄糖基残基的骨架[9]。灵芝水溶性糖肽（GLPCW－Ⅱ）的多糖部分主要由 L－Fuc、D－Glc 和 D－Gal 组成[10]。

表 1 灵芝中的三萜类化合物

编号	化合物名称	分子式	文献
1	ganoderiol D	$C_{30}H_{48}O_5$	[16]
2	ganoderiol F	$C_{30}H_{46}O_3$	[16]
3	ganoderiol E	$C_{30}H_{48}O_4$	[16]
4	ganoderic acid A	$C_{30}H_{44}O_7$	[16－17]
5	ganoderic acid B	$C_{30}H_{44}O_7$	[16,18]
6	ganoderic acid D2	$C_{30}H_{42}O_8$	[16]
7	lucidumol A	$C_{30}H_{48}O_4$	[16,19]
8	lucidadiol	$C_{30}H_{48}O_3$	[16]
9	ganoderiol A	$C_{30}H_{50}O_4$	[16]
10	lucidumol B	$C_{30}H_{50}O_3$	[16]
11	ganodermanondiol	$C_{30}H_{48}O_3$	[16]
12	lucidenic acid A	$C_{27}H_{38}O_6$	[16,18]
13	ganolucidic acid A	$C_{30}H_{44}O_6$	[16－17]
14	ganoderic acid J	$C_{30}H_{42}O_7$	[16－17]
15	methyl lucidenate A	$C_{28}H_{40}O_6$	[16]
16	ganoderic acid E	$C_{30}H_{40}O_7$	[16－17]
17	ganoderenic acid D	$C_{30}H_{40}O_7$	[16－17]
18	ganoderic acid F	$C_{32}H_{42}O_9$	[16]
19	ganodermanontriol	$C_{30}H_{48}O_4$	[16]
20	ganoderiol B	$C_{30}H_{46}O_4$	[16]
21	ganoderic acid C	$C_{30}H_{48}O_7$	[16]
22	lucidenic acid F	$C_{27}H_{36}O_6$	[17]
23	12－hydroxyganoderic acid D	$C_{30}H_{42}O_8$	[17]
24	ganoderic acid C2	$C_{30}H_{46}O_7$	[17－18]
25	ganoderic acid G	$C_{30}H_{44}O_8$	[17－18]
26	ganoderic acid H	$C_{32}H_{44}O_9$	[17－18]
27	ganoderic acid C6	$C_{30}H_{42}O_8$	[17－18]
28	lucidenic acid N	$C_{27}H_{40}O_6$	[17－18]
29	ganoderenic acid B	$C_{30}H_{42}O_7$	[17－18]
30	ganolucidic acid B	$C_{30}H_{46}O_6$	[17]
31	ganoderic acid K	$C_{32}H_{46}O_9$	[17]
32	ganoderic acid D	$C_{30}H_{42}O_8$	[17]
33	ganolucidic acid D	$C_{30}H_{44}O_6$	[17]
34	ganoderenic acid K	$C_{32}H_{44}O_9$	[18]
35	ganoderic acid GS－1	$C_{30}H_{42}O_6$	[20]
36	ganoderic acid GS－2	$C_{30}H_{44}O_6$	[20]
37	ganoderic acid GS－3	$C_{32}H_{46}O_8$	[20]
38	ganoderic acid Df	$C_{30}H_{44}O_7$	[21]
39	23S－hydroxy－3,7,11,15－tetraoxo－lanost－8,24E－diene－26－oic acid	$C_{30}H_{40}O_7$	[22]
40	ganoderone A	$C_{30}H_{46}O_3$	[23]

1.2 三萜类

三萜类化合物是由 30 个碳原子构成的萜类化合物，菌类、蕨类、单子叶和双子叶植物、动物及海洋生物中均有分布[11]。从自然界中分离鉴定出 20 000 多种三萜[12]，灵芝中发现了 300 多种三萜类化合物[13]。灵芝三萜类化合物可根据碳原子数分为 C24、C27 和 C30 三大类[14]；根据取代基的不同，分为三萜酸、三萜醇和三萜内酯等[15]。灵芝三萜的提取方法主要包括溶剂浸提、超声辅助提取、超高压辅助提取和微波辅助提取等。灵芝中主要的三萜类成分见表 1，部分结构见图 1。

1.3 甾醇类化合物

甾醇类化合物是灵芝中主要生物活性物质之一，大多为麦角甾醇化合物，是真菌类的特征甾醇[24]。该物质在抗肿瘤、抗病毒、抗衰老、抗炎、抑菌等方面均存在较大优势[25]。正丙醇－碳酸钾双水相体系是一种简单、高效分离灵芝总甾醇的新方法，具有高效灵敏、准确可靠、可操作性强的特点[26]。王晓琴等[27]从灵芝中分离出近 20 种甾醇类物质，其中麦角甾醇含量较高。罗翠婷等[28]通过高效液相色谱法测定灵芝中麦角甾醇含量，发现不同部位的麦角甾醇含量具有差异性。灵芝中已分离出的甾醇类化合物见表 2，部分结构见图 2。

表 2 灵芝中的甾醇类化合物

序号	化合物名称	分子式	文献
1	ganoderol A	$C_{30}H_{46}O_2$	[29]
2	ganoderol B	$C_{30}H_{48}O_2$	[29]
3	ganoderal A	$C_{30}H_{44}O_2$	[29]
4	ergosterol	$C_{28}H_{44}O$	[30]
5	cerevisterol	$C_{28}H_{46}O_3$	[30]
6	ergosta－7,22－dien－3β－ol	$C_{28}H_{46}O$	[30－31]
7	ergosta－4,6,8(14),22－tetraen－3－one	$C_{28}H_{40}O$	[31]
8	ergosta－7,22－dien－3－one	$C_{28}H_{44}O$	[32]
9	3,5－dihydroxyergosta－7,22－dien－6－one	$C_{28}H_{44}O_3$	[32]
10	beta－Sitosterol	$C_{29}H_{50}O$	[32]
11	carrot glycoside	$C_{35}H_{60}O_6$	[32]
12	5,8－epidioxiergosta－6,22－dien－3β－ol	$C_{28}H_{44}O_3$	[32－33]
13	6,9－epidioxyergosta－7,22－dien－3β－ol	$C_{28}H_{44}O_2$	[32]
14	ergoster－7,22－diene－3β－palmitate	$C_{44}H_{76}O_2$	[32]
15	ergoster－7,22－diene－3 one	$C_{28}H_{44}O$	[32]
16	ganodermaside A	$C_{28}H_{40}O_2$	[34－35]
17	ganodermaside B	$C_{28}H_{40}O_2$	[34]
18	ganodermaside C	$C_{28}H_{40}O_2$	[34,36]
19	ganodermaside D	$C_{28}H_{38}O_3$	[34,36]
20	ergosta－7－en－3β－ol	$C_{28}H_{48}O$	[31]
21	24－methyl－cholester－5,22－diene－3β alcohol	$C_{28}H_{46}O$	[37]

1.4 蛋白质与氨基酸

灵芝蛋白质是除了多糖和三萜外的主要活性物质之一。灵芝蛋白类活性成分包括灵芝蛋白、灵芝多肽和糖肽，灵芝蛋白类活性产物具有免疫调节、抗高血压、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化等药理作用[38]。林佳萍等[39]以料液比为(w/v)1∶120 、温度 65 ℃ 、pH 为 10.0 的工艺提取灵芝粗蛋白，提取率达 50.52%。唐奕诗等[40]发现液氮冷冻研磨结合尿素－硫脲溶解蛋白质的方法适合灵芝菌丝体总蛋白的提取，且提取的蛋白质种类多，条带丰度高。灵芝素是分子量为 15 kDa 的抗真菌蛋白，其没有血凝、脱氧核糖核酸酶、核糖核酸酶和蛋白酶抑制活性[41]。灵芝－8(LZ－8)是灵芝菌丝体中的一种真菌免疫调节蛋白[42-43]。WU Q 等[44]以血管紧张素 I 转换酶(Angiotension converting enzyme inhibitors，ACE)为靶标，鉴定出 3 种 ACE 抑制肽，即 Gln－Leu－Val－Pro(QLVP)、Gln－Asp－Val－Leu(QDVL)和 Gln－Leu－Asp－Leu(QLDL)。另外李晓凤等[45]也从长白山野生平盖灵芝中分离出多种氨基酸，见表 3。

1.5 其他成分

除了灵芝多糖，甾醇和三萜外，灵芝中还含有维生素(见表 4)、微量元素(见表 5)和核苷(见表 6)等多种活性物质。

2 药理作用

现代药理学研究表明，灵芝具有免疫调节、抗肿瘤、保肝护肝、抗衰老、抗炎等作用。

2.1 调节机体免疫作用

机体的免疫调节主要是指免疫系统中的免疫细胞和免疫分子之间，以及它们与其他系统之间的相互作用，使得维持自身生理动态平衡与相对稳定的重要生理机能。免疫功能低下可引起机体防御功能降低，导致机体易受病原体侵袭；反之，免疫功能亢进会引起机体对外来抗原应答过于强烈[52]。灵芝多

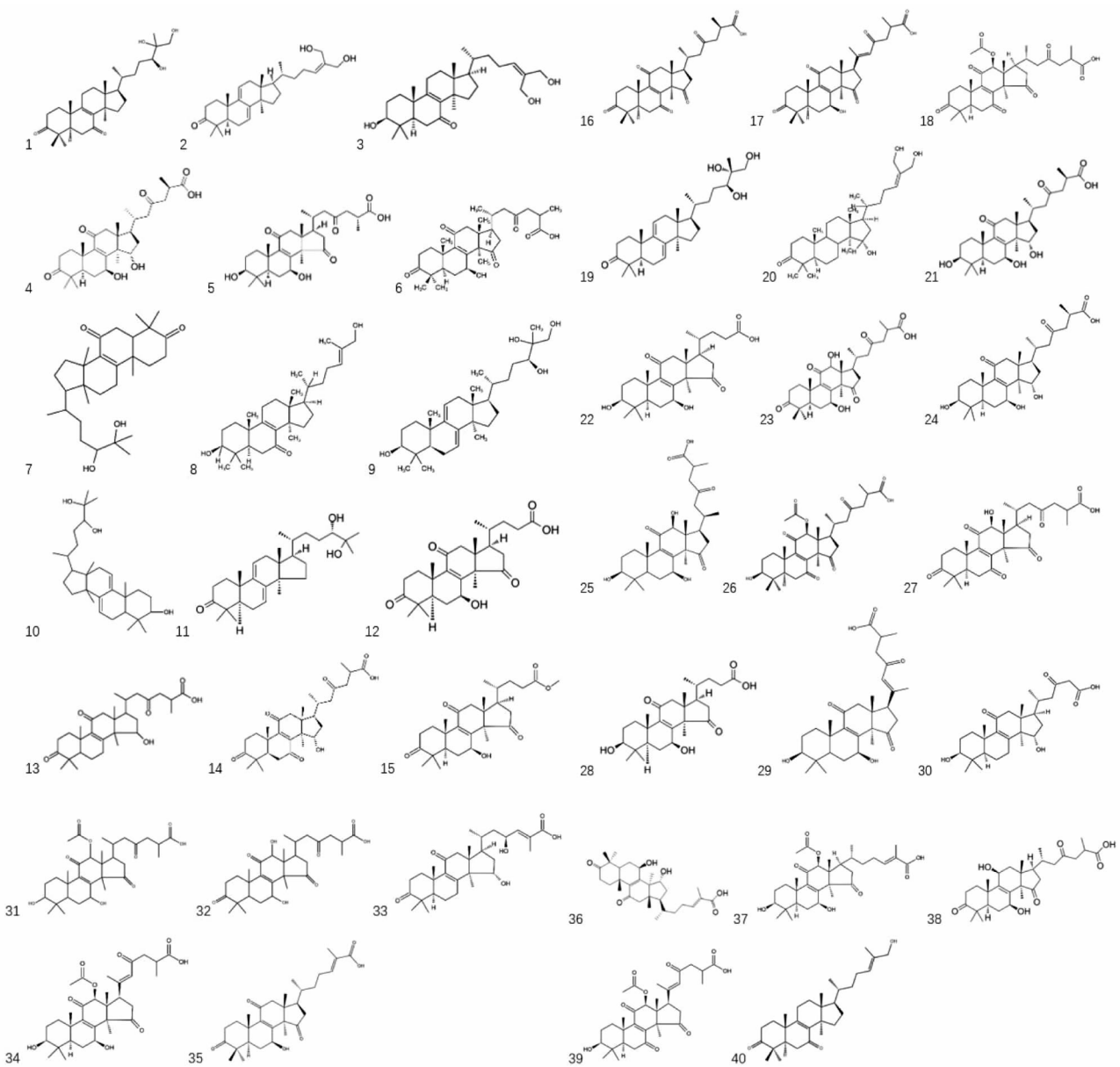


图 1 灵芝中主要三萜类化合物结构

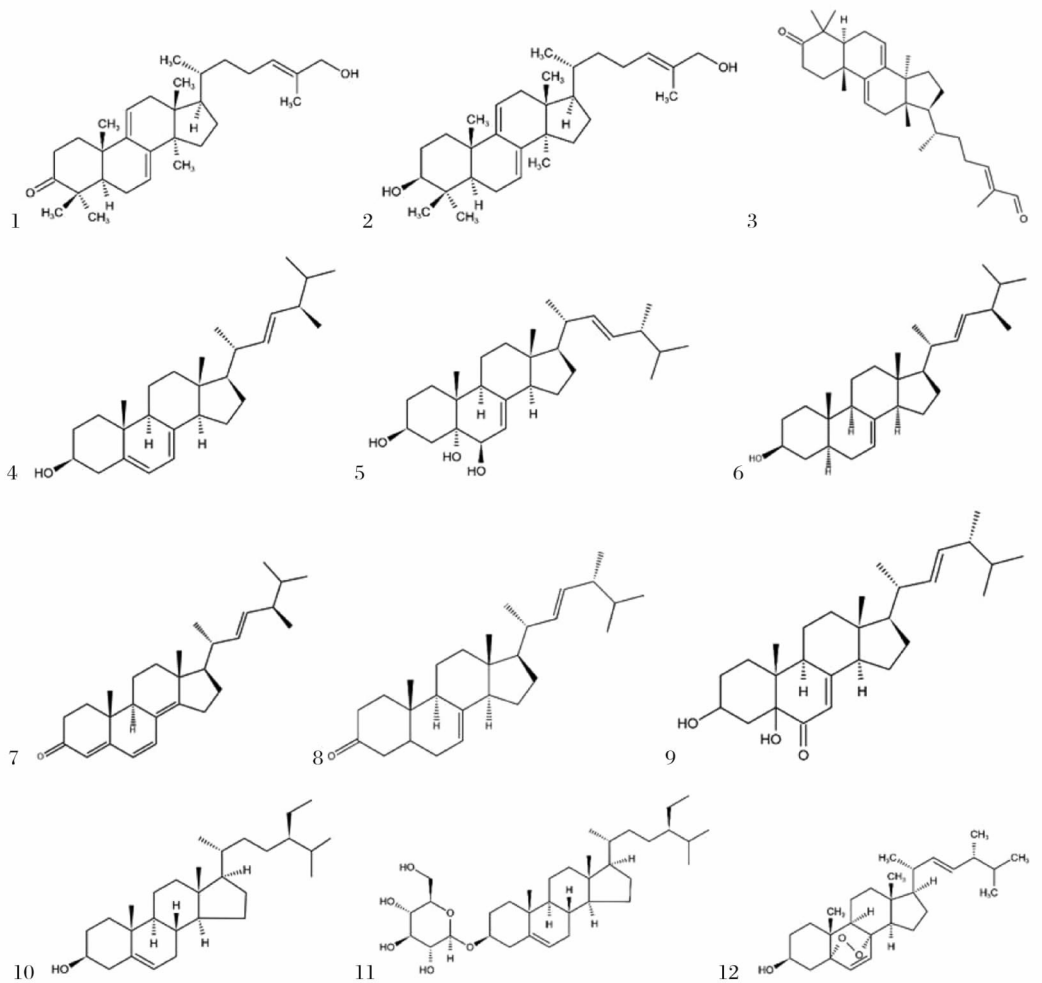


图 2 灵芝中甾醇类化合物结构

表 3 灵芝中的氨基酸类化合物

编号	必需氨基酸	编号	非必需氨基酸
1	苏氨酸 Thr	1	天门冬氨基酸 Asp
2	苯丙氨酸 Phe	2	丝氨酸 Ser
3	缬氨酸 Val	3	谷氨酸 Glu
4	甲硫氨酸 Met	4	脯氨酸 Pro
5	异亮氨酸 Ile	5	甘氨酸 Gly
6	亮氨酸 Leu	6	络氨酸 Tyr
7	赖氨酸 Lys	7	组氨酸 His
		8	精氨酸 Arg
		9	丙氨酸 Aal
		10	胱氨酸 Cys

表 4 灵芝中的维生素类

编号	化合物名称	文献
1	维生素 C	[46]
2	维生素 B12	[46]
3	维生素 B1	[46]
4	维生素 B2	[46]
5	维生素 B6	[46]
6	维生素 A	[47]
7	维生素 D2	[47]
8	维生素 D3	[47]
9	维生素 E	[47]
10	胡萝卜素	[48]

表 5 灵芝中的微量元素

编号	微量元素名称	文献
1	钙	[49]
2	镁	[49]
3	锌	[49]
4	锰	[49]
5	铁	[49]
6	钴	[49]
7	铜	[49]
8	钾	[49]
9	锗	[49]
10	钒	[49]
11	钠	[49]
12	镍	[49]
13	铬	[49]
14	磷	[49]
15	硒	[49]
16	硫	[50]
17	硅	[50]

糖具有平衡体液和细胞免疫活性，包括调节 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、树突状细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞，促进免疫器官生长、细胞因子释放和其他免疫调节功能[53-55]。经灵芝多糖治疗后小鼠免疫器官指数和巨噬细胞吞噬量均显著增加，肿瘤

坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)中 TNF-α、白细胞介素-1β(Interleukin-1β, IL-1β)和一氧化氮同样增加,灵芝多糖可以通过 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR-4)依赖信号通路激活巨噬细胞,提高机体免疫力[56]。灵芝醇提物能增强巨噬细胞的增殖率和吞噬能力,降低炎症细胞 NO 释放量,抑制 TLR-4、诱导型一氧化氮合酶(Inducible nitric oxide synthase, iNOS)、白细胞介素-8(Interleukin-8, IL-8)和 IL-1β 炎症相关因子基因的表达,提高机体免疫力[57]。灵芝 β1,3/1,6-葡聚糖可作为免疫调节剂[58],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。

表 6 灵芝中的核苷类成分

编号	化合物中文名称	化合物英文名称	分子式	文献
1	胞嘧啶	Cytosine	$C_4H_5N_3O$	[51]
2	尿嘧啶	Uracil	$C_4H_4N_2O_2$	[51]
3	胞苷	Cytidine	$C_9H_{13}N_3O_5$	[51]
4	次黄嘌呤	6-Hydroxypurine	$C_5H_4N_4O$	[51]
5	黄嘌呤	2,6-Dihydroxypurine	$C_5H_4N_4O_2$	[51]
6	尿苷	Uridine	$C_9H_{12}N_2O_6$	[51]
7	胸腺嘧啶	Thymine	$C_5H_6N_2O_2$	[51]
8	肌苷	Thymine	$C_{10}H_{12}N_4O_5$	[51]
9	腺嘌呤	Adenine	$C_5H_5N_5$	[51]
10	鸟苷	Guanosine	$C_{10}H_{13}N_5O_5$	[51]
11	2′-脱氧鸟苷	2′-Deoxyguanosine	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	[51]
12	胸苷	Thymidine	$C_{10}H_{14}N_2O_5$	[51]
13	腺苷	Adenosine	$C_{10}H_{13}N_5O_4$	[51]
14	2′-脱氧腺苷	2′-Deoxyadenosine	$C_{10}H_{13}N_5O_3$	[51]
15	3′-脱氧腺苷	Cordycepin	$C_{10}H_{13}N_5O_3$	[51]

2.2 抗肿瘤作用

恶性肿瘤是一类危及人类健康的疾病,恶性肿瘤细胞增殖、扩散会导致组织器官功能减退,并压迫周围神经引发癌性疼痛[59]。灵芝多糖抗肿瘤的作用机制主要是提高宿主细胞的免疫力,且与其他免疫增效剂相比,灵芝多糖发挥药效没有不良反应,且具有多靶点、多途径的特点[60]。灵芝醇提物通过上调基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)中MMP-2、MMP-9 的表达,下调组织金属蛋白酶抑制剂(Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)中 TIMP-2 的表达抑制小鼠黑色素瘤肺转移,而灵芝多糖可以通过上调 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2),下调 B 细胞淋巴瘤-2 相关 X 蛋白(Bax)、天冬氨酸蛋白水解酶(Caspase-3)的表达来抑制小鼠黑色素瘤肺转移[61]。张萍等[62]证实了灵芝酸类成分能促进前列腺癌 LNCaP 细胞的凋亡,尤以灵芝酸 C1、M、N 活性高。WANG X L 等[63]在体外实验中发现来自灵芝菌丝体的三萜酸提取物对人肝癌 SMMC-7721 和人结肠癌 SW620 细胞系具有细胞毒性。另有学者发现灵芝抑制了高度侵袭性乳腺癌和前列腺癌细胞的细胞黏附和细胞迁移[64],灵芝寡肽-3(LZO-3)以浓度依赖性方式显著抑制人非小细胞肺癌细胞 A549 的生长,并且在 48 h 后表现出强烈的生长抑制,而不影响正常人肺细胞的细胞增殖[65]。大量文献研究证明,灵芝在抗多种部位的恶性肿瘤方面表现了非常好的抑制效果。

2.3 保肝作用

肝脏作为人体中最大的消化腺,其健康状态对人体健康水平有着重大影响,早期的肝损伤如未得到及时有效的干预,将导致肝炎、肝纤维化、肝硬化,乃至肝衰竭和肝癌等发生。灵芝及其制品可以通过调控脂代谢等机制减轻肝损伤,对多种肝损伤均具有预防和治疗的作用[66]。灵芝的三萜类化合物和多糖成分具有广泛的抗肝纤维化作用[67]。灵芝酸具有多通路、多靶点抗肝细胞癌的作用,其潜在机制包括抑制增殖以及诱导凋亡、抑制相关病毒基因表达以及激活 TNF 信号通路等[68]。灵芝能够直接调节肝脏的能量代谢过程和脂质积累[69]。白鹤灵芝提取物可改善非酒精性脂肪性肝病肝脏脂质沉积及脂质代谢紊乱,其作用机制可能是通过微生物调节脂质代谢紊乱和不饱和脂肪酸的合成,参与调节蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)-沉默信息调节因子 1(Silent information regulator of transcription 1, SIRT1)信号通路介导的脂质代谢紊乱和氧化应激,同时降低固醇调节元件结合蛋白(Sterol regulatory element binding proteins, SREBPs)和脂肪酸合成酶(Fatty acid synthase, FAS)的表达[70]。

2.4 抗衰老作用

衰老几乎总是伴随着身体生理机能的下降,在衰老的众多理论中,氧化应激和自由基积累理论最为突出[71]。多种灵芝提取物主要通过抗氧化、免疫调节和抗神经退行性变等作用共同发挥抗衰老作用[72]。灵芝中的多糖和三萜类化合物可能通过减少自由基的过度产生来影响抗氧化、抗衰老功效[73]。AURSUWANNA T 等[74]用蛋白酶对灵芝蛋白进行水解,然后对水解物产生的抗氧化肽进行检测,发现低分子量(MW < 0.65 kDa)肽表现出显著的抗氧化活性。灵芝蛋白质可能是负责自由基清除活性的关键化合物[75]。灵芝酸 D(GA-D)通过靶向 14-3-3ε 激活钙调蛋白(calmodulin, CaM)/依赖性蛋白激酶Ⅱ(CaMKⅡ)和核因子 E2 相关因子 2(nuclear transcription factor E2 related factor 2, Nrf2)//血红素加氧酶-1(heme oxygenase 1, HO-1)/醌氧化还原酶 1(quinone oxidoreductase 1, NQO1)信号通路,保护人羊膜间充质干细胞免受由 H_2O_2 诱导的衰老;GA-D 在体内显示出一致的抗衰老作用,尤其是通过与体外相同的保护机制阻碍了 D-Gal 诱导的衰老小鼠骨髓间充质干细胞的衰老[76]。灵芝醇提小分子通过增强免疫力,减少脑细胞死亡,保护神经元与神经纤维等方式延缓衰老;同时还可以通过“肠道微生物-肠-脑轴”的双向交流,调节肠道菌群等多种机制延缓衰老[77]。

2.5 抗炎作用

炎症可由免疫系统疾病、癌症、感染、化学品暴露、身体损伤或神经系统疾病等引起,特别是病毒、细菌、真菌和原生动物病原体的许多感染都会引起炎症。慢性或频繁的炎症会引起癌症并引发自身免疫性疾病[78]。灵芝三萜类化合物(GLTs)可以降低外周炎症因子的表达,在前额叶皮层和海马体中,GLTs 可减少炎症因子 mRNA 水平的增加[79]。灵芝多糖可通过阻断炎症细胞浸润、抑制细胞因子分泌、抑制神经纤毛蛋白 1(Neuropilin1, NRP1)活化、调节肺细胞凋亡和自噬等多种机制预防脂多糖诱导的急性肺炎[80]。灵芝多糖(GLP)调节树突

状细胞相关 C 型凝集素 1(Dendritic cell - associated C - type lectin - 1, Dectin - 1)受体抑制核转录因子 - κB(Nuclear factor kappa - B, NF - κB)/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(Nucleotide - binding oligomerization domain - like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体信号,从而抑制神经炎症的发生、改善运动功能,并促进髓鞘的再生[81]。此外,GLP 也可调节 M1 巨噬细胞、M2 抗炎巨噬细胞和相关炎性细胞因子的比例[55]。灵芝 β - 葡聚糖和葡寡糖可以通过调节炎症因子水平、炎症信号通路、改善肠道菌群紊乱和短链脂肪酸代谢,显著减轻溃疡性结肠炎的典型症状[82]。

2.6 对心脑血管疾病的作用

心脑血管疾病是全身性血管病变或系统性血管病变在心脏和脑部的表现。主要病因包括动脉粥样硬化、高血压、高脂血症、糖尿病等。灵芝成分被认为具有降脂和抗高血压作用,并且已分离出具有特定作用机制的化合物[83]。灵芝腺苷提取物(AEGL)能有效降低高密度脂蛋白胆固醇喂养的小鼠血清和肝脏中的血脂水平,AEGL 降脂的生物学机制可能是通过调节 FA 代谢相关蛋白的表达,以及上调这些蛋白的乙酰化和巴豆酰化修饰水平[84]。灵芝三萜降血糖能力由大到小排序为中性三萜 > 总三萜 > 酸性三萜 > 阿卡波糖[85]。与黑木耳多糖和蛹虫草多糖的结合能力相比,灵芝多糖能在更低的浓度范围内起到与上述多糖接近的效果,说明灵芝多糖具有较强的降脂活性[86]。灵芝多糖(GLP)通过直接抑制血管内皮细胞增殖和诱导细胞死亡以及间接抑制细胞内血管内皮生长因子的产生来抑制血管生成[55]。GLP 可经由 Nrf2、TLR - 4/NF - κB、AMPK、肝脏 X 受体 α(Liver X receptor α, LXRα) - ATP 结合盒转运体 A1 (ATP - binding cassette transporter A1, ABCA1)/ATP 结合盒转运体 G1(ATP - binding cassette transporter G1, ABCG1)及法尼醇 X 受体(Farnesoid X receptor, FXR) - 成纤维细胞生长因子 15(Fibroblast growth factor 15, FGF15)信号通路,调节脂质代谢蛋白的表达;能够显著调节氨基酸代谢、脂质代谢、能量代谢等通路的丰度,从而改善高脂血症[87]。灵芝多糖可能通过增加胰腺中 β 细胞的更新或允许部分破坏的 β 细胞的恢复并刺激胰腺胰岛素分泌而达到抗高血糖作用[88]。

2.7 抗退行性疾病作用

退行性病变是指随着年龄的增长,体内器官出现老化及变质的情况,是不可阻挡的生理性改变,包括腰椎间盘突出、帕金森病、颈椎病、阿尔茨海默病。人体中产生的活性氧/氮物质可引起与许多退行性疾病相关的氧化损伤,例如痴呆[89]。经研究证明灵芝提取物(GLE)可通过调节线粒体功能、自噬和细胞凋亡来改善帕金森病病理学,可能涉及腺苷酸活化蛋白激酶[Adenosine 5′- monophosphate (AMP) - AMPK]/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(Mammalian target of rapamycin, mTOR)和 PTEN 诱导假定激酶 1(PTEN - induced putative kinase 1, PINK1)/帕金蛋白(Parkin)信号通路的激活[90]。体外研究表明,GLE 可以通过抑制 iNOS/NLRP3 激活来抑制小胶质细胞的活化,并减轻 BV - 2 小胶质细胞中脂多糖(Lipopolysaccharides, LPS)诱导的自噬和溶酶体降解功能障碍[91]。另有学者采用 1 - 甲基 - 4 - 苯基 - 1,2,3,6 - 四氢吡啶诱导的小鼠帕金森病模型来评价灵芝三萜抗帕金森病活性,发现灵芝三萜可显著改善多巴胺能神经元缺失、运动功能障碍[92]。灵芝多糖通过调节细胞凋亡相关蛋白的表达,抑制氧化应激诱导的神经元凋亡达到神经保护作用[93]。GTDE 可增加脑源性神经营养因子的蛋白表达水平的表达,保护神经元的树突状结构,减少衰老引起的神经元损伤,从而减轻衰老引起的认知障碍[94]。灵芝酸 A(GAA)对 H_2O_2 抑制 TLR4/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NLRP3)信号轴诱导细胞凋亡、氧化应激和炎症反应表现出抑制作用[95]。GAA 通过增强 Axl 受体酪氨酸激酶(Axl receptor tyrosine kinase, Axl)磷酸化显著增加 BV - 2 细胞的自噬,促进小胶质细胞清除 β - 淀粉样蛋白(Amyloidβ, Aβ)中 Aβ42 表达,改善了阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)小鼠模型的认知缺陷[96]。

3 质量标志物预测分析

2020 年版《中华人民共和国药典》收载的灵芝仅规定了灵芝多糖不得少于 0.90%,三萜及甾醇不得少于 0.50%。人工栽培灵芝受产地、栽培环境、收获条件等因素的影响(见图 3),导致了灵芝的质量具有差异[97]。中药质量标志物能够全面客观地把控中药的质量,以保证中药在生产过程中的安全性及有效性,因此明确灵芝的质量标志物具有重要意义。

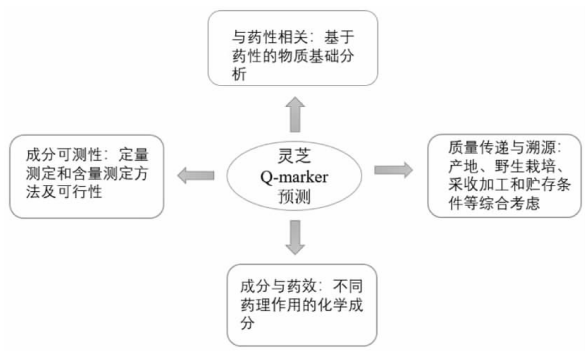


图 3 灵芝 Q - Marker 预测分析

3.1 基于传统药性的 Q - Marker 预测

中药药性理论主要包括四气、五味、归经、升降沉浮、有毒无毒等,是中药基础理论的核心[98],也是指导中药临床应用的重要依据,中药性味与其化学成分紧密相关,"性 - 效 - 物"的三元关系,即性味也应作为 Q - Marker 预测的依据[99]。《唐六书》中提出了"寒,温,平"三性[100],平性药"其性虽平,平而无性",并提出理论假说"平而有性,有性无功,以味为用"[101]。穆兰澄等提出"性平力不平"[102],平性药具有广泛的药理作用,其主要的药理作用包括抗菌、抗炎、镇痛、抗肿瘤、镇静、影响心血管系统、降血脂、抗衰老、降血压、止血、保肝等[103-104]。中药五味的实际意义包括药物的真实滋味和提示药物性能的基本特征[105]。中医认为,甘味药有补气血、补阴阳、解除肌肉紧张以及解毒作用。甘味中药多含有糖类、蛋白质、甾醇、氨基酸、维生素等[106]。据此可认为灵芝中的多糖类、蛋白质、甾醇、氨基酸、维生素成分是其"甘"的物质基础,可作为灵芝Q - Marker 的参考选项。

3.2 基于成分与药效相关性的 Q - Marker 预测

化学成分是中药药效作用的物质基础,见插页XXXⅢ图 4;

中药临床应用的重要依据是传统功效,确定与功效相关的化学成分有利于质量标志物的确定。灵芝具有补气安神,止咳平喘的功效。灵芝中提取并鉴定出多糖、蛋白质和三萜等多种化合物[107]。灵芝三萜类化合物具有抗高血压、降胆固醇血症、保肝和抗组胺作用,以及抗肿瘤和抗血管生成活性;灵芝多糖具有免疫调节、抗增殖、促凋亡、抗转移和抗血管生成作用,并且一些多糖还具有抑制细菌生长或诱导病原菌死亡的作用[3,108]。灵芝多糖肽对高尿酸血症和肾损伤具有预防作用[109]。从灵芝中提取的过氧化麦角甾醇不仅对增殖细胞具有细胞毒性,而且通过诱导细胞凋亡对静止的缓慢循环细胞也表现出细胞毒性[110]。灵芝酸 A 通过下调细胞内肾素 - 血管紧张素系统(Renin - angiotensin system,RAS)/丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen activated protein kinase, MAPK)信号通路和抑制囊肿上皮细胞增殖来减弱肾囊肿的发展[111]。灵芝酸 A 通过降低皮质神经元凋亡和钙敏感受体表达,刺激 MAPK 通路,显示出较强的抗癫痫作用[112]。因此,灵芝中的多糖及三萜类,灵芝酸 A,过氧化麦角甾醇可作为灵芝质量标志物的参考。

3.3 基于质量传递与溯源的 Q - Marker 预测

3.3.1 不同产地及品种 我国灵芝种类达 100 多种,分布最广在热带和亚热带地区,以及云南西双版纳、西藏的察隅和墨脱及林芝地区[113]。狭义的灵芝一般指赤芝和紫芝的总称[114],紫芝适居长江以南高温多雨的广大地区。王寿峰等[115]以不同产地灵芝子实体核磁共振氢谱(1H Nuclear magnetic resonance, ^{1}H - NMR)图谱,运用正交偏最小二乘判别分析建立分类模型,实现了不同产地灵芝的准确判定。不同产地人工栽培的灵芝中灵芝酸 B 含量差别较大,有的产区甚至不含灵芝酸 B[116]。不同品种的灵芝多糖含量存在一定差异,平盖灵芝的多糖含量最高;赤芝多糖含量其次;黑芝和紫芝多糖含量接近[117]。不同品种灵芝多糖的抗氧化能力也不一样,有文献报道日本进口的灵芝多糖的抗氧化能力最强,鹿角灵芝样品次之,红芝多糖样品的抗氧化能力最弱[118]。在化学成分方面,赤芝和薄树芝的质量较好,而紫芝的质量最差;在安全性方面,赤芝的安全性最高,其次是薄树芝,最后是紫芝,其中镉(Cd)对重金属安全性方面的影响最大[119]。所以灵芝多糖、Cd 和灵芝酸 B 可作为不同产地及品种条件筛选灵芝 Q - Marker 的重要选择。

3.3.2 不同生长期及部位 邢宇双等[120]通过醇提水沉和硫酸苯酚的方法测得灵芝孢子粉的多糖含量略大于灵芝子实体。灵芝子实体(整支)较灵芝菌盖而言,具有较高的蛋白质、多糖和三萜及甾醇含量,且灵芝孢子粉中重金属元素铅(Pb)、Cd、砷(As)和汞(Hg)潜在毒性均低于灵芝子实体(整支)和灵芝菌盖[121]。仿野生栽培灵芝醇溶性灵芝酸和水溶性多肽含量表现为:菌蕾 > 菌盖 > 菌柄[122]。生长初期灵芝酸 B 含量最高,随着灵芝的逐渐成熟,灵芝酸 B 降低并趋于稳定[116]。李赛飞等[123]对段木灵芝子实体从菌蕾期到孢子弹射结束的子实体活性物质变化规律进行了较为翔实的分析总结,灵芝总多糖及灵芝酸 A 等 12 个三萜化合物总量均为菌蕾期最高;灵芝麦角甾醇含量菌蕾期最高;灵芝尿苷、尿嘧啶、灵芝水溶性蛋白和多肽的含量随子实体生长连续下降直至最低,灵芝腺苷峰尖出现在灵芝开始弹射孢子的阶段。张国亮等[124]利用超高效液相色谱 - 四级杆飞行时间质谱技术证实,现蕾期样品中灵芝酸含量较高,开伞期次之,成熟期和采摘期相对较低,子实体灵芝多糖、灵芝总三萜和灵芝酸总量随着弹孢过程的持续显著降低。李保明等[125]提出三萜酸和多糖随着生长期下降可能的原因是灵芝子实体的木质部生长比较快,子实体重量增加比较多,而化合物积累比较慢,所以含量出现下降。综上所述,灵芝多糖、灵芝总三萜、灵芝酸 A、灵芝酸 B、蛋白质、麦角甾醇、灵芝尿苷、尿嘧啶、微量元素及重金属元素 Pb、Cd、As、Hg 等可作为不同生长期及部位条件筛选灵芝的 Q - Marker。

3.3.3 野生与栽培 大量研究学者发现不同的灵芝菌株以相同的栽培原料、相同的栽培方式栽培,其子实体内活性成分含量差异较大[126]。灵芝在栽培过程中,其子实体化学成分会受到菌种、产区气候、椴木品种,以及采后加工方法等因素的影响[127]。林下仿野生栽培灵芝中的硒含量显著高于温室栽培灵芝[128]。在代料栽培和椴木栽培两种栽培模式下,子实体的多糖与三萜含量均较高,代料子实体产量高于椴木栽培[129]。在林下栽培灵芝的较优条件是坡度小于 20°的中下坡位、阴坡,林下土壤偏酸性条件,土层厚度在 20 cm 以下[130]。野生灵芝活性成分具有较大差异,而栽培灵芝的活性成分及含量则由品种和栽培条件决定;栽培灵芝在镇静作用上比野生灵芝的稍强[131]。大部分野生灵芝的多糖和灰分含量高于其驯化后子实体,但大部分菌株驯化后子实体的三萜、粗蛋白和可溶性蛋白含量高于野生灵芝,驯化后子实体水提液的体外抗氧化活性均低于驯化前[132]。因此,灵芝中的多糖和三萜类可作为灵芝质量标志物的参考。

3.3.4 采收加工及贮藏条件 灵芝产品一般为灵芝鲜品和灵芝干品。灵芝产品一般存放在干燥、阴凉的地方,一般室温下可保存 18 个月[133-134]。灵芝子实体可在 4 ℃下密封存放 5 年,其多糖含量会随着时间延长而越来越低,存放 20 年后基本无药用价值。灵芝饮片存放时间不能超过 3 年,其多糖含量随着时间的延长流失更快。贮存方法对灵芝质量也有影响,夏季温度较高、湿度较大,即使密封存放也容易生虫。灵芝主要成分多糖类化合物特别容易被虫蛀,应该全年密封存放于 4 ℃以下环境中[135]。灵芝弹孢前采收子实体,其灵芝多糖和灵芝三萜含量较高[136]。刘晓峰等[137]通过不同溶媒提取的灵芝酸 A 对大鼠体内的药动学具有显著影响。冯娜等[138]将灵芝用酒精浸泡 7 d,得到多糖溶出量为 0.31%,三萜溶出率为 95.0%。所以,灵芝多糖和灵芝三萜类及灵芝酸 A 可考虑作为灵芝的 Q - Marker。

3.4 基于成分可测性的 Q - Marker 预测

成分可测性是中药 Q - Marker 的重要特征之一。灵芝中所含的化学物质较为复杂,明确其稳定且可进行定量测定的物质才能更好地建立质量控制评价体系。多糖类成分多采用苯酚 - 硫酸法测定;萜类化合物由于其成分复杂、通常选取代表性物质来进行测定[139]。李晔等[140]根据面积归一化计算得灵芝酸 A、灵芝酸 B、灵芝酸 C2、灵芝酸 G、灵芝酸 H、赤芝酸 A、灵芝烯酸 D、灵芝酸 C 和灵芝酸 F 等 9 种灵芝三萜酸占总峰面积的 60% 左右,且分离较好。灵芝酸 A、灵芝酸 B、灵芝酸 C_2、

灵芝酸 E、灵芝酮三醇、灵芝萜烯二醇为赤芝三萜中有明确功效的成分[141]。张倩倩等[142]应用近红外光谱对灵芝进行多糖定量分析。紫外－可见分光光度法也适用于测定灵芝菌丝体中三萜及甾醇含量[143]。林标声等[144]采用测定试剂盒及液相色谱－串联质谱法(Liquid chromatography－tandem mass spectrometry, LC－MS/MS)方法对武平紫灵芝各类化学成分的组成及含量进行测定,发现与同样来源赤灵芝相比,紫灵芝的灵芝多糖和总氨基酸含量更高,三萜酸含量较低;两者的化学组成成分相似,其中灵芝酸 A 含量显著低于赤灵芝。综上所述,灵芝酸 A、灵芝酸 B、灵芝酸 C_2、灵芝酸 E、灵芝酮三醇、灵芝萜烯二醇可作为选择灵芝的 Q－Marker 的参考依据。

4 总结与展望

灵芝是中国传统的扶正固本、滋补强壮的名贵药材,其子实体 1 至多年生,木质或木栓质,菌盖半圆形至肾形,盖面常具油漆状光泽。灵芝在世界各大洲均有分布,其中绝大部分生长在热带、亚热带和温带地区。目前,国内外学者已在灵芝的化学成分、药理作用及临床应用等方面取得了很多的研究成果。本文在对灵芝化学成分及药理作用进行分类归纳总结的基础上,以 Q－Marker 概念为指导,从传统药性、成分与药效相关性、不同产地及品种、不同生长期及部位、野生与栽培、采收加工及贮藏条件及成分可测性等方面对其 Q－Marker 进行了预测分析,筛选灵芝的质量评价指标为灵芝多糖、灵芝总三萜、灵芝酸 A、灵芝酸 B、灵芝酸 C_2、灵芝酸 E、灵芝酮三醇、灵芝萜烯二醇、麦角甾醇、过氧化麦角甾醇、灵芝尿苷、尿嘧啶、蛋白质、氨基酸、微量元素、维生素成分及重金属元素 Pb、Cd、As、Hg 等化合物。灵芝 Q－Marker 的预测为健全其质量控制体系奠定了基础,对指导灵芝的合理利用和相关产品研发提供科学依据。

参考文献

[1] 戴玉成,曹云,周丽伟,等. 中国灵芝学名之管见[J]. 菌物学报,2013,32(6):947－952.
[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
[3] CÖR D,KNEZ Ž,KNEZ HRNČIČ M. Antitumour,antimicrobial,antioxidant and antiacetylcholinesterase effect of *Ganoderma lucidum* terpenoids and polysaccharides: a review[J]. Molecules,2018,23(3):E649.
[4] 宁娜,韩建军,杨广安,等. 灵芝多糖提取工艺研究进展[J]. 山东化工,2020,49(20):63,66.
[5] 姚丽萍,章真,刘晓军,等. 灵芝多糖化学结构及药理活性研究进展[J]. 中国食品,2022(20):133－135.
[6] YE L B,ZHANG J S,ZHOU K,et al. Purification,NMR study and immunostimulating property of a fucogalactan from the fruiting bodies of *Ganoderma lucidum*[J]. Planta Med,2008,74(14):1730－1734.
[7] ZHANG H,NIE S P,YIN J Y,et al. Structural characterization of a heterogalactan purified from fruiting bodies of *Ganoderma atrum*[J]. Food Hydrocoll,2014,36:339－347.
[8] ZHANG H,NIE S,CUI S W,et al. Characterization of a bioactive polysaccharide from *Ganoderma atrum*: re－elucidation of the fine structure[J]. Carbohydr Polym,2017,158:58－67.
[9] YE L B,LI J R,ZHANG J S,et al. NMR characterization for polysaccharide moiety of a glycopeptide[J]. Fitoterapia,2010,81(2):93－96.
[10] YE L,ZHANG J,YE X,et al. Structural elucidation of the polysaccharide moiety of a glycopeptide (GLPCW－Ⅱ) from *Ganoderma lucidum* fruiting bodies[J]. Carbohydr Res,2008,343(4):746－752.
[11] 安燕南,吴秀稳,彭玉帅,等. 三萜类化合物分离方法的研究进展[C]//中华中医药学会中药化学分会第八届学术年会论文集. 北京,2013:4.
[12] LIBY K T,YORE M M,SPORN M B. Triterpenoids and rexinoids as multifunctional agents for the prevention and treatment of cancer[J]. Nat Rev Cancer,2007,7:357－369.
[13] XIA Q,ZHANG H,SUN X,et al. A comprehensive review of the structure elucidation and biological activity of triterpenoids from *Ganoderma spp*[J]. Molecules,2014,19(11):17478－17535.
[14] 谭贻,唐传红,冯杰,等. 灵芝三萜生物合成及调控研究进展[J]. 食用菌学报,2019,26(3):125－140.
[15] GONG T,YAN R,KANG J,et al. Chemical components of *Ganoderma*[J]. Adv Exp Med Biol,2019,1181:59－106.
[16] LI X,XIE Y,YANG B B. Characterizing novel anti－oncogenic triterpenoids from ganoderma[J]. Cell Cycle,2018,17(5):527－528.
[17] YANG M,WANG X,GUAN S,et al. Analysis of triterpenoids in ganoderma lucidum using liquid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry[J]. J Am Soc Mass Spectrom,2007,18(5):927－939.
[18] KOLNIAK－OSTEK J,OSZMIAŃSKI J,SZYJKA A,et al. Anticancer and antioxidant activities in *Ganoderma lucidum* wild mushrooms in Poland,as well as their phenolic and triterpenoid compounds[J]. Int J Mol Sci,2022,23(16):9359.
[19] SHIN M J,CHAE H J,LEE J W,et al. Lucidumol A,purified directly from *Ganoderma lucidum*,exhibits anticancer effect and cellular inflammatory response in colorectal cancer[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2022,2022:7404493.
[20] SATO N,ZHANG Q,MA C M,et al. Anti－human immunodeficiency virus－1 protease activity of new lanostane－type triterpenoids from *Ganoderma sinense*[J]. Chem Pharm Bull (Tokyo),2009,57(10):1076－1080.
[21] FATMAWATI S,SHIMIZU K,KONDO R. Ganoderic acid Df,a new triterpenoid with aldose reductase inhibitory activity from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*[J]. Fitoterapia,2010,81(8):1033－1036.
[22] GUAN S H,XIA J M,YANG M,et al. Cytotoxic lanostanoid triterpenes from *Ganoderma lucidum*[J]. J Asian Nat Prod Res,2008,10(7－8):705－710.
[23] NIEDERMEYER T H J,LINDEQUIST U,MENTEL R,et al. Antiviral terpenoid constituents of *Ganoderma pfeifferi*[J]. J Nat Prod,2005,68(12):1728－1731.
[24] 马欣宇,徐蓓蕾,宋辉,等. 灵芝化学成分及防治肿瘤的研究进展[J]. 中国药学杂志,2023,58(16):1437－1446.
[25] 李绍玮,徐娟,吴学谦. 灵芝甾醇的影响因素、研究工艺及药理作用研究进展[J]. 现代食品,2020,10(19):70－72.
[26] 肖丛梅. 灵芝甾醇分离纯化及其体外炎症抑制作用研究[D].

杭州：浙江中医药大学，2018.
[27] 王晓琴，赖政炀，黄秀丽，等. 麦角甾醇在灵芝孢子油鉴别与质量评价中的应用[J]. 食品科技，2016，41(9)：262－266.
[28] 罗翠婷，颜舒柳，张一帆. 灵芝及其产品中麦角甾醇物质的测定方法[J]. 中国民族民间医药，2019，28(7)：39－41.
[29] HAJJAJ H，MACÉ C，ROBERTS M，et al. Effect of 26－oxygenosterols from *Ganoderma lucidum* and their activity as cholesterol synthesis inhibitors [J]. Appl Environ Microbiol，2005，71 (7)：3653－3658.
[30] 孙静，殷志琦，张庆文，等. 赤灵芝乙酸乙酯萃取部位的化学成分[J]. 中国药科大学学报，2011，42(3)：220－222.
[31] 申明月. 黑灵芝甾醇类的结构表征及其提取物活性和指纹图谱研究[D]. 南昌：南昌大学，2007.
[32] 钟德全，邓施展，阿呷尔布，等. 白肉灵芝化学成分的分离与鉴定[J]. 华西药学杂志，2022，37(6)：636－643.
[33] WU Q P，XIE Y Z，DENG Z Q，et al. Ergosterol peroxide isolated from *Ganoderma lucidum* abolishes microRNA miR－378－mediated tumor cells on chemoresistance [J]. PLoS One，2012，7(8)：e44579.
[34] 翁玉芳. 天然来源的抗衰老先导化合物的化学结构及作用机理研究[D]. 杭州：浙江大学，2011.
[35] WENG Y，XIANG L，MATSUURA A，et al. Ganodermasides A and B，two novel anti－aging ergosterols from spores of a medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* on yeast via *UTH*1 gene[J]. Bioorg Med Chem，2010，18(3)：999－1002.
[36] WENG Y F，LU J，XIANG L，et al. Ganodermasides C and D，two new anti－aging ergosterols from spores of the medicinal mushroom *Ganoderma lucidum*[J]. Biosci Biotechnol Biochem，2011，75(4)：800－803.
[37] 王赛贞，林树钱，林志彬，等. 灵芝子实体胆甾醇的分离与鉴定[J]. 食用菌学报，2005，12(1)：5－8.
[38] 黄佳，王浩锦，伍强，等. 灵芝活性蛋白和多肽研究进展及展望[J]. 菌物研究，2022，20(2)：79－86.
[39] 林佳萍，唐梦茹，汪少芸. 正交试验法优化提取灵芝蛋白质的研究[C]//中国食品科学技术学会第十一届年会论文摘要集. 杭州，2014：2.
[40] 唐奕诗，马楚莹，周玉萍，等. 一种高效的灵芝菌丝体总蛋白的提取方法[J]. 生物技术世界，2014(10)：4－6.
[41] WANG H，NG T B. Ganodermin，an antifungal protein from fruiting bodies of the medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* [J]. Peptides，2006，27(1)：27－30.
[42] LI J P，CHU C L，CHAO W R，et al. Ling Zhi－8，a fungal immunomodulatory protein in *Ganoderma lucidum*，alleviates CPT－11－induced intestinal injury via restoring claudin－1 expression[J]. Aging (Albany NY)，2023，15(9)：3621－3634.
[43] LEI X H，ZHI C Y，HUANG W，et al. Recombinant *Ganoderma lucidum* immunomodulatory protein improves the treatment for chemotherapy－induced neutropenia [J]. Front Pharmacol，2020，11：956.
[44] WU Q，LI Y，PENG K，et al. Isolation and characterization of three antihypertension peptides from the mycelia of *Ganoderma lucidum* (agaricomycetes) [J]. J Agric Food Chem，2019，67 (29)：8149－8159.
[45] 李晓凤，张华琦，施晓丽，等. 长白山野生平盖灵芝蛋白质营养价值分析[J]. 食品研究与开发，2018，39(16)：170－173.
[46] 刘存芳. 灵芝营养成分综述[J]. 内江科技，2008，29(5)：20.
[47] 陈体强，吴岩斌，毛方华，等. 灵芝孢子油中脂溶性维生素含量及其体外抗氧化活性研究[J]. 中国油脂，2012，37(9)：48－50.
[48] 张能荣，张秀云. 灵芝孢子粉中维生素和多糖的分析[J]. 中国生化药物杂志，1997(1)：37－38.
[49] 杨锦生. 灵芝主要化学成分及其药理作用研究述评[J]. 中华中医药学刊，2012，30(4)：906－907.
[50] 陈体强，李开本，徐洁，等. 灵芝孢子粉氨基酸、脂肪酸及元素组成的研究[C]//中国自然资源学会全国第二届天然药物资源学术研讨会论文集. 金华，1997：1.
[51] 王金艳，王晨光，张劲松，等. 灵芝孢子粉中核苷类成分分析[J]. 菌物学报，2016，35(1)：77－85.
[52] 刘上靖，张欣，孙霞，等. 五加科人参属多糖免疫调节作用的研究进展[J]. 人参研究，2023，35(5)：52－55.
[53] XU Z，CHEN X，ZHONG Z，et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides：immunomodulation and potential anti－tumor activities[J]. Am J Chin Med，2011，39(1)：15－27.
[54] WANG X，LIN Z. Immunomodulating effect of *Ganoderma* (lingzhi) and possible mechanism [J]. Adv Exp Med Biol，2019，1182：1－37.
[55] MENG M，YAO J L，ZHANG Y K，et al. Potential anti－rheumatoid arthritis activities and mechanisms of *Ganoderma lucidum* polysaccharides[J]. Molecules，2023，28(6)：2483.
[56] ZHANG S S，NIE S P，HUANG D F，et al. Immunomodulatory effect of *Ganoderma atrum* polysaccharide on CT26 tumor－bearing mice [J]. Food Chem，2013，136(3－4)：1213－1219.
[57] 张凤丽，彭培植，李静茹，等. 菌草灵芝醇提物的体外抗氧化和免疫活性[J]. 福建农林大学学报：自然科学版，2023，52(1)：76－82.
[58] WU Y S，HO S Y，NAN F H，et al. *Ganoderma lucidum* beta 1，3/1，6 glucan as an immunomodulator in inflammation induced by a high－cholesterol diet[J]. BMC Complement Altern Med，2016，16(1)：500.
[59] 吴志平，郭为汀，吴煌辉. 自拟升血汤防治恶性肿瘤化疗后骨髓抑制的临床效果[J]. 临床合理用药，2023，16(34)：90－93.
[60] 陈起周，欧阳茜茜，罗辉，等. 灵芝多糖抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中医药导报，2023，29(6)：159－164.
[61] 王芷宁，朱奕囡，谢文琦，等. 灵芝子实体提取物对 C57BL/6 小鼠黑色素瘤肺转移的抑制作用[J]. 菌物研究，2024，22(3)：276－282.
[62] 张萍，张芳，孙德清. 灵芝酸类成分抑制前列腺癌生长及其机制研究[J]. 药物生物技术，2023，30(4)：348－353.
[63] WANG X L，DING Z Y，LIU G Q，et al. Improved production and antitumor properties of triterpene acids from submerged culture of *Ganoderma lingzhi*[J]. Molecules，2016，21(10)：1395.
[64] SLIVA D. *Ganoderma lucidum* (Reishi) in cancer treatment[J]. Integr Cancer Ther，2003，2(4)：358－364.
[65] LIU J，WANG H L，LUO Q，et al. LingZhi oligopeptides amino acid sequence analysis and anticancer potency evaluation[J]. RSC Adv，2020，10(14)：8377－8384.
[66] 路子佳，谢瑶. 灵芝及其制品保肝作用研究进展[J]. 食用菌学

报,2023,30(4):108 - 118.
[67] PENG H,ZHONG L,CHENG L,et al. *Ganoderma lucidum*: current advancements of characteristic components and experimental progress in anti - liver fibrosis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1094405.
[68] 葛洋,沈瑞,徐静,等. 灵芝酸治疗肝细胞癌机制的网络药理学分析[J]. 贵州中医药大学学报,2023,45(3):69 - 76.
[69] JUNG S,SON H,HWANG C E,et al. *Ganoderma lucidum* ameliorates non - alcoholic steatosis by upregulating energy metabolizing enzymes in the liver[J]. J Clin Med,2018,7(6): 152.
[70] 龚志强. 白鹤灵芝化学成分分离鉴定及其对非酒精性脂肪肝病作用机制的研究[D]. 南宁:广西民族大学,2023.
[71] HARMAN D. Free radical theory of ageing[J]. Mutat Res,1992, 275: 257 - 266.
[72] WANG J,CAO B,ZHAO H P,et al. Emerging roles of *Ganoderma lucidum* in anti - aging[J]. Aging Dis,2017,8(6): 691.
[73] CHIU H F,FU H Y,LU Y Y,et al. Triterpenoids and polysaccharide peptides - enriched *Ganoderma lucidum*: a randomized, double - blind placebo - controlled crossover study of its antioxidation and hepatoprotective efficacy in healthy volunteers[J]. Pharm Biol,2017,55(1): 1041 - 1046.
[74] AURSUWANNA T,NOITANG S,SANGTANOO P,et al. Investigating the cellular antioxidant and anti - inflammatory effects of the novel peptides in Lingzhi mushrooms [J]. Heliyon, 2022, 8 (10): e11067.
[75] SA - ARD P,SARNTHIMA R,KHAMMUANG S,et al. Antioxidant,antibacterial and DNA protective activities of protein extracts from *Ganoderma lucidum*[J]. J Food Sci Technol,2015,52(5): 2966 - 2973.
[76] YUAN H,XU Y,LUO Y,et al. Ganoderic acid D prevents oxidative stress - induced senescence by targeting 14 - 3 - 3ε to activate CaM/CaMKⅡ/NRF2 signaling pathway in mesenchymal stem cells [J]. Aging Cell,2022,21(9): e13686.
[77] 赖国校. 灵芝质量控制及其延缓衰老作用研究[D]. 南宁: 广西中医药大学,2019.
[78] ROE K. An inflammation classification system using cytokine parameters[J]. Scand J Immunol,2021,93(2): e12970.
[79] MI X,ZENG G R,LIU J Q,et al. *Ganoderma lucidum* triterpenoids improve maternal separation - induced anxiety - and depression - like behaviors in mice by mitigating inflammation in the periphery and brain[J]. Nutrients,2022,14(11): 2268.
[80] ZHANG X,WU D,TIAN Y,et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides ameliorate lipopolysaccharide - induced acute pneumonia via inhibiting NRP1 - mediated inflammation[J]. Pharm Biol,2022,60 (1): 2201 - 2209.
[81] 韩丽. 灵芝多糖调节 Dectin - 1 受体抑制 NF - κB/NLRP3 炎症小体信号介导髓鞘再生的作用机制[D]. 昆明: 云南大学,2022.
[82] 研究揭示灵芝 β - 葡寡糖具有抗溃疡性结肠炎和肠道菌群调节作用[J]. 食药用菌,2023,31(5):343.
[83] CHAN S W,TOMLINSON B,CHAN P,et al. The beneficial effects of *Ganoderma lucidum* on cardiovascular and metabolic disease risk [J]. Pharm Biol,2021,59(1): 1161 - 1171.
[84] LI H,DU Y W,JI H R,et al. Adenosine - rich extract of *Ganoderma lucidum*: a safe and effective lipid - lowering substance[J]. iScience,2022,25(11): 105214.
[85] 何荣军,孙江亭,贺丹,等. 灵芝总三萜低温提取工艺优化及其降血糖活性研究[J]. 浙江工业大学学报,2023,51(3): 330 - 335,343.
[86] 董力冉,王天赐,贾滋坤,等. 航天育种灵芝菌丝体多糖的体外降糖降脂活性[J]. 菌物研究,2025,23(1):54 - 60.
[87] 王文帅. 灵芝菌丝体多糖的结构表征及其改善血脂紊乱的相关机制探究[D]. 泰安: 山东农业大学,2023.
[88] LI F,ZHANG Y,ZHONG Z. Antihyperglycemic effect of ganoderma lucidum polysaccharides on streptozotocin - induced diabetic mice [J]. Int J Mol Sci,2011,12(9): 6135 - 6145.
[89] WANG C F,LIU X M,LIAN C L,et al. Triterpenes and aromatic meroterpenoids with antioxidant activity and neuroprotective effects from *Ganoderma lucidum*[J]. Molecules,2019,24(23): 4353.
[90] REN Z L,WANG C D,WANG T,et al. *Ganoderma lucidum* extract ameliorates MPTP - induced Parkinsonism and protects dopaminergic neurons from oxidative stress via regulating mitochondrial function,autophagy,and apoptosis[J]. Acta Pharmacol Sin,2019,40: 441 - 450.
[91] REN Z L,DING H,ZHOU M,et al. *Ganoderma lucidum* Modulates Inflammatory Responses following 1 - Methyl - 4 - Phenyl - 1,2,3,6 - Tetrahydropyridine (MPTP) Administration in Mice[J]. Nutrients,2022,14(18): 3872.
[92] 吴淑珍,王成,桂双英,等. 灵芝三萜真空耦合超声提取工艺优化及其抗帕金森病活性[J]. 中成药, 2023, 45 (9): 2822 - 2827.
[93] SUN X Z,LIAO Y,LI W,et al. Neuroprotective effects of *ganoderma lucidum* polysaccharides against oxidative stress - induced neuronal apoptosis[J]. Neural Regen Res,2017,12(6): 953 - 958.
[94] KUO H C,TONG S Y,CHAO M W,et al. *Ganoderma tsugae* prevents cognitive impairment and attenuates oxidative damage in d - galactose - induced aging in the rat brain[J]. PLoS One,2022,17 (4): e0266331.
[95] WANG D,CAI X,XU F,et al. Ganoderic Acid A alleviates the degeneration of intervertebral disc via suppressing the activation of TLR4/NLRP3 signaling pathway[J]. Bioengineered,2022,13(5): 11684 - 11693.
[96] QI LF,LIU S,LIU Y C,et al. Ganoderic acid A promotes amyloid - β clearance (In vitro) and ameliorates cognitive deficiency in Alzheimer's disease (mouse model) through autophagy induced by activating axl[J]. Int J Mol Sci,2021,22(11): 5559.
[97] LU J,QIN J Z,CHEN P,et al. Quality difference study of six varieties of *Ganoderma lucidum* with different origins[J]. Front Pharmacol,2012,3: 57.
[98] 宋振光,颜冬梅,黄璐琦,等. 中药药性——四气、五味、归经研究的方法学进展[J]. 江西中医药大学学报,2023,35(3):110 - 114.
[99] 吕春艳,吕邵娃,李国玉,等. 中药复方性味与组分配伍药理效应的研究进展[J]. 中国中药杂志,2018,43(6): 1099 - 1103.
[100] 张亚超,李梦龙,郭延芝,等. 平性药有效成分与药性相关性研

究[J]. 化学研究与应用,2010,22(1):67 - 72.
[101] 宋亚刚,苗明三. 平性药性味内涵探讨[J]. 时珍国医国药,2018,29(12):2981 - 2984.
[102] 穆兰澄,顾成娟,徐立鹏,等. 平性药药性及应用特点[J]. 中医杂志,2017,58(1):23 - 26,45.
[103] 赵军宁,王晓东. 平性药的药理作用分析[J]. 重庆中医药杂志,1989(1):28.
[104] 于舒雁,白明,苗明三. 药性平特点及其现代研究[J]. 中医学报,2013,28(6):860 - 862.
[105] 彭亚倩,唐辉,韩彦琪,等. 中药五味药性理论的现代研究进展[J]. 药物评价研究,2023,46(9):2014 - 2023.
[106] 于培明,田智勇,林桂涛. 甘味药的药性理论及其配伍探讨[J]. 时珍国医国药,2005,16(1):77 - 78.
[107] GALAPPATHTHI M C A,PATABENDIGE N M,PREMARATHNE B M,et al. A review of *Ganoderma* triterpenoids and their bioactivities[J]. Biomolecules,2022,13(1):24.
[108] SOHRETOGLU D,HUANG S. *Ganoderma lucidum* polysaccharides as an anti - cancer agent[J]. Anticancer Agents Med Chem,2018,18(5):667 - 674.
[109] 林思梅,杨宝学. 灵芝多糖肽通过调节腺苷脱氨酶和尿酸转运蛋白减轻高尿酸血症[C]//第十二届药用真菌学术研讨会论文集. 福州,2023:1.
[110] DAI J,MILLER M A,EVERETTS N J,et al. Elimination of quiescent slow - cycling cells via reducing quiescence depth by natural compounds purified from *Ganoderma lucidum*[J]. Oncotarget,2017,8(8):13770 - 13781.
[111] MENG J,WANG S Z,HE J Z,et al. Ganoderic acid A is the effective ingredient of *Ganoderma triterpenes* in retarding renal cyst development in polycystic kidney disease[J]. Acta Pharmacol Sin,2020,41:782 - 790.
[112] PANG W,LU S Q,ZHENG R,et al. Investigation into antiepileptic effect of ganoderic acid A and its mechanism in seizure rats induced by pentylenetetrazole[J]. Biomed Res Int,2022,2022:5940372.
[113] 卯晓岚. 中国灵芝[J]. 森林与人类,2016(8):62 - 71.
[114] 杜利梅,李泽虎,安太成,等. 山西省野生灵芝资源及功效作用[J]. 现代农业科技,2013(7):104 - 106.
[115] 王寿峰,梁俊威,雍登金,等. 基于^{1}H - NMR 的灵芝产地分类与识别方法研究[J]. 中药材,2023,46(3):598 - 602.
[116] 丁平,曾元儿,赖小平,等. 产地及生长期对灵芝中灵芝酸 B 含量的影响[J]. 中药材,1999(6):271 - 272.
[117] 梁琰,赵志国,张敏敏,等. 超声辅助提取苯酚 - 硫酸法测定野生平盖灵芝多糖含量[J]. 食品研究与开发,2018,39(16):125 - 129.
[118] 张学新,刘子宁,王玉茜,等. 不同品种灵芝多糖得率及其体外抗氧化活性的差异研究[J]. 中国食用菌,2021,40(1):79 - 83.
[119] 姜涛,施枝江,姚艺新,等. 不同品种灵芝多指标的质量评价研究[J]. 中药材,2018,41(12):2847 - 2855.
[120] 邢宇双,吴宜艳,赵容杰,等. 地产灵芝子实体与灵芝孢子粉中多糖含量对比[J]. 牡丹江医学院学报,2016,37(5):77 - 78.
[121] 柳小兰,梁光焰,杨莹,等. 黔产赤灵芝不同部位无机元素和营养成分分析[J]. 信阳师范学院学报:自然科学版,2023,36(1):39 - 45.
[122] 罗虹建,林才伟,钱友安,等. HPLC 法测定仿野生栽培灵芝中多糖肽和灵芝酸含量[J]. 基因组学与应用生物学,2017,36(11):4729 - 4732.
[123] 李赛飞,周俊,佟瑶,等. 段木灵芝子实体全生长阶段生物活性物质的动态变化[J]. 菌物学报,2024,43(2):99 - 111.
[124] 张国亮,王晓彤,王汉波,等. 基于 UPLC - QTOF - MS 和多元统计分析的赤芝道地性研究[J]. 中国现代中药,2022,24(6):979 - 989.
[125] 李保明,华正根,王洪庆,等. 不同生长期灵芝子实体三萜酸和多糖含量测定[J]. 食药用菌,2016,24(1):51 - 53.
[126] 金鑫,周思菊,李强,等. 5 种灵芝菌株的农艺性状、活性成分和功效分析[J]. 四川农业大学学报,2019,37(1):53 - 59.
[127] 闫征,郝利民,张黎明,等. 3 种不同产地灵芝子实体主要化学成分比较[J]. 食品科学,2019,40(6):240 - 246.
[128] 邢茜,张妍妍,高兵. 林下仿野生栽培灵芝硒含量的测定[J]. 农业技术与装备,2019(10):6 - 8.
[129] 肖梦启,阚劲松,陈群,等. 灵芝代料与椴木两种栽培模式下多糖与三萜含量比较研究[C]//中国菌物学会学术年会论文摘要——食用真菌. 贵阳,2023:1.
[130] 孙志学. 不同林地条件对林下灵芝生长的影响[J]. 新农业,2021(22):75 - 76.
[131] 吉清妹,潘孝忠,符传良,等. 野生灵芝与栽培灵芝主要成分和功效的比较分析[J]. 热带农业科学,2015,35(12):80 - 83,88.
[132] 张彬彬,王慧真,刘晓雪,等. 野生灵芝驯化前后子实体活性成分比较[J]. 食品研究与开发,2022,43(20):164 - 171.
[133] 张桂兴,严学东,杨佛新,等. 灵芝的功效及其高产栽培技术研究[J]. 安徽农业科学,2013,41(27):10958 - 10959.
[134] 解斌. 灵芝的食药用和保存方法[J]. 农业知识,2012(8):47 - 48.
[135] 肖安菊,李同君,石东明. 储存方法和时间对灵芝质量的影响[J]. 时珍国医国药,2014,25(9):2261 - 2262.
[136] 颉颖睿,陈向东,仇冠盛,等. 不同栽培条件对灵芝质量的影响[J]. 时珍国医国药,2023,34(7):1738 - 1742.
[137] 刘晓峰,张娜,王丹丹,等. 不同溶媒提取对灵芝中灵芝酸 A 的药动学影响[J]. 宁夏医学杂志,2017,39(12):1125 - 1127.
[138] 冯娜,颜梦秋,王晨光,等. 不同日常食用加工方法对灵芝中活性成分利用的比较[J]. 食用菌学报,2017,24(2):83 - 87.
[139] 冷豆豆,尚丽,王洁,等. 灵芝酸生物合成调控的研究进展[J]. 河南科技学院学报:自然科学版,2022,50(5):1 - 10.
[140] 李晔. 灵芝提取物中多种三萜的质量控制研究[J]. 海峡药学,2020,32(6):31 - 34.
[141] 鞠瑞鑫,李云华,田荣,等. 不同来源赤芝活性成分分析及质量评价[J]. 食用菌学报,2023,30(5):70 - 82.
[142] 张倩倩,黄青. 近红外光谱测定灵芝子实体多糖含量[J]. 菌物学报,2021,40(1):252 - 260.
[143] 孙国强,董金颖,董建生,等. 灵芝菌丝体中三萜及甾醇含量测定方法研究[J]. 亚太传统医药,2022,18(11):63 - 67.
[144] 林标声,钟天明,林佳慧,等. 基于 LC - MS/MS 技术的武平紫灵芝子实体化学成分分析[J]. 龙岩学院学报,2023,41(2):77 - 83.

灵芝化学成分、药理作用及质量标志物预测分析

（正文见 172－182 页）

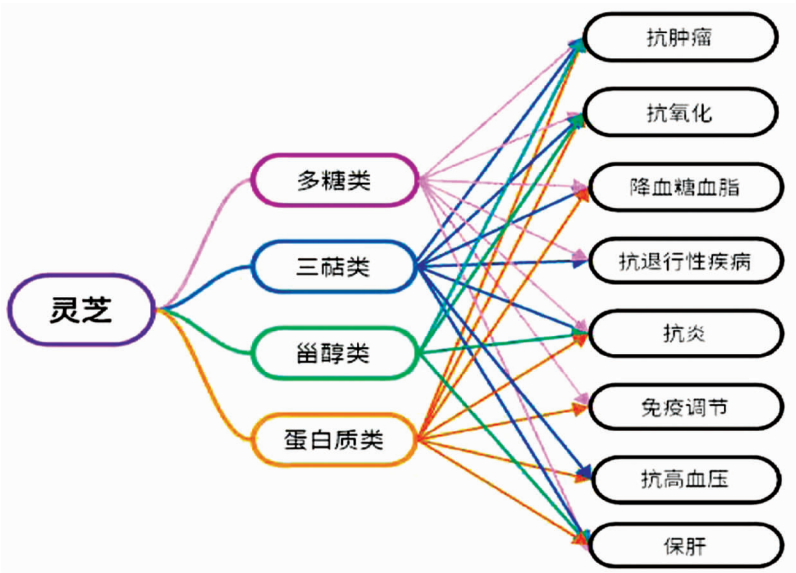


图 4　灵芝成分与药效相关性

柔毛淫羊藿生态适宜性区划研究

（正文见 191－195 页）

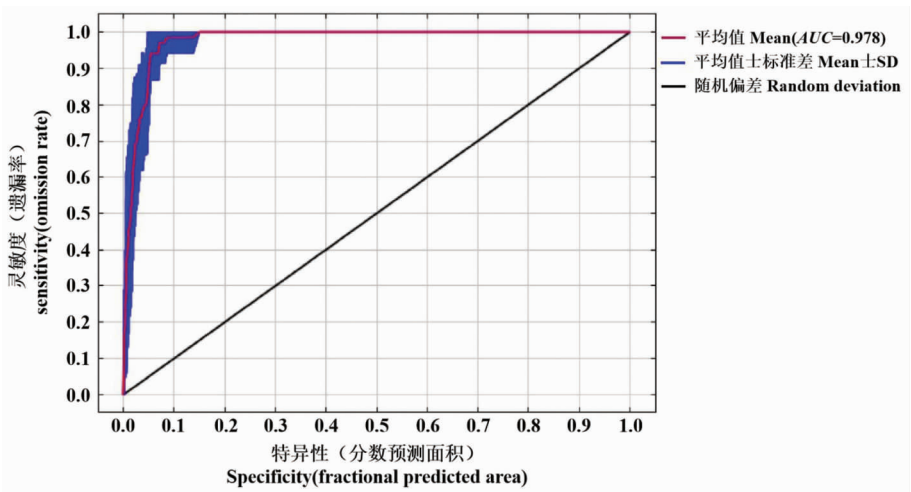


图 1　柔毛淫羊藿运行特征曲线