

药用真菌桑黄(*phellinus* sp.)抗癌功能的研究进展

王稳航¹ 李 玉¹ 李兰会²

(1 天津科技大学食品工程与生物技术学院 天津 300457 2 河北农业大学动物科技学院 保定 071001)

摘要:桑黄(*phellinus* sp.)是一种近年来由韩国、日本兴起开发的稀有药用真菌,有着很好的抗癌效果。本文主要从提高机体免疫、抑制癌转移、调节药物代谢酶等多个角度,着重介绍桑黄多糖和小分子天然产物的抗癌功效和机理,并提出了以后桑黄抗癌药物深入开发的研究方向。

关键词:桑黄(*phellinus* sp.);小分子天然产物;多糖;抗癌

中图分类号:R282.71,R979.1 **文献标识码:**A

Antitumor researches of a medicinal mushroom -- *phellinus* sp.

WANG Wen-hang¹, LI Yu¹, LI Lan-hui²

(1 College of Food Engineering and Biotechnology, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457;

2 College of Animal Science and Technology, Agricultural University of Hebei, Baoding 071001, Hebei, China)

ABSTRACT: In this paper, antitumor researches on mushroom *phellinus* sp in recent years have been reviewed. The anticancer materials of mushroom *phellinus* sp. include mainly polysaccharides and crude small-molecule compounds, which can modulate organism's immune system, prevent tumor metastasis and control drug metabolism enzyme effectively. In addition, suggestions for further study on mushroom *phellinus* sp have been offered.

Key words: Mushroom *phellinus* sp.; Small-molecule compounds; Polysaccharides; Antitumor

前言

桑黄是一类具有重要药用价值的大型真菌,最早收载于李时珍《本草纲目》中。民间用于治血崩、血淋、脱肛泻血、带下、经闭、脾虚泄泻等。桑黄由于通常生长于桑属植物上,子实体为黄褐色而得名。桑黄为俗称,又称为桑臣、桑耳、胡孙眼、桑黄菇。关于桑黄种质,也就是说到底什么是桑黄,似乎在学术界还是没有定论,说法也没有统一,但所述桑黄均属于针层孔菌属(*phellinus* sp.)。层孔菌属目前已发现 251 种左右,中国发现 62 种^[1]。对桑黄的现代医学研究起源于日本,日本国立癌症中心的 Ikekawa 博士与东京大学柴田实验室合作以桑黄水提物进行细胞试验,结果发现其对肿瘤细胞增殖抑制率高达 96.7%,而对正常细胞没有毒性^[2]。随着对桑黄研究的不断深入,韩国已于 1993 年成功将桑黄开发成抗癌药物,继而掀起桑黄抗癌药物开发和应用的高潮。近年来,韩国、日本、中国及欧美一些国家都在加大对桑黄药物的开发力度。

当前对于桑黄(*phellinus* sp.)生理活性的研究主要为 *phellinus linteus*,此外还有 *Phellinus igniarius*、*Phellinus baumii* 等。已有相关文献^[3-6]对桑黄真菌的形态结构及功能做了报道,本文引证最新的文献资料,重点将桑黄的抗癌功能做一综述。

1 小分子天然产物的抑癌功能

目前,已从桑黄中分离出三十多种单体化合物,分别属于黄酮类、香豆素类、甾醇类、萜类等。但真正对桑黄单体化合物进行抗癌活性研究的仅有 hispolon。

Hispolon 是 Chen W 等人^[7]从 *Phellinus linteus* (Berkeley & Curtis) Teng 中提取出的一种酚类衍生物,分子式为 $C_{12}O_4H_{11}$ 。Hispolon 对人表皮癌 KB 细胞的半数致死率剂量为 $4.62\mu\text{g/ml}$,浓度为 $10\mu\text{g/ml}$ 时,KB 细胞凋亡数量占 67.9%,Caspase-3 活性提高 5.47 倍。同时,细胞形态学和 DNA 片断分析也表明, hispolon 可有效诱导 KB 细胞凋亡。此外,Hispolon 还能诱导线粒体膜电势的降低和细胞色素 C 的释放。

除 hispolon 外,对桑黄小分子天然产物的抗癌活性主要以桑黄提取物来研究的。Shon 等^[8]研究了 *Phellinus linteus* 的水提物 PL II 和正丁醇提取物 PL I 的抗突变能力。两种提取物均无致突变能力但对 NPD 和 NaN_3 直接所致突变有显著抑制作用,另外对 2-氨基芴和 3,4 苯并芘间接所致突变也有较强抑制效果。因此,*Phellinus linteus* 的水提物和正丁醇提取物均有较强的抗突变能力,在癌症预防有着重要应用。

此外,*Phellinus linteus* 子实体甲醇提取物 EPL 对癌细胞的入侵及转移有显著的抑制作用^[9]。在该研究中, $100\mu\text{g/ml}$ 浓度的 EPL 对 B16-F10 黑色素瘤癌细胞基底膜侵入的抑制率达 67%。EPL 也能显著抑制 MMP-2 和 MMP-9 的表达。同时小鼠体内实验表明剂量为 150mg/ml 的 EPL 服用 14 天后, B16-F10 癌细胞的肺部转移抑制率达 75%。RT-PCR 分析表明,EPL 可诱导细胞因子 IL-12 和 INF- γ 基因表达。EPL 还能可提高鼠脾细胞中 CD4⁺ 和 CD8⁺ 的增殖。该结果表明,EPL 可能是通过提高机体的免疫水平而起到抑制癌细胞转移作用。

桑黄提取物对细胞的影响与其抗癌活性有关。Cho 等人^[10]报道了桑黄(*phellinus linteus*)提取物(30%乙醇 90℃下提取)可通过下调 ERK1/2 和 p38MAP 激酶途径防止过氧化氢所造成的细胞间隙连接(GJIC)阻碍,从而起到抑制肿瘤发生。过氧化氢作为一种癌症引发剂,可造成鼠肝脏表皮细胞 WB-F344 的 GJIC 抑制,其表现为间隙连接数量及大小的减少,上

通讯作者:王稳航,(1977-),男,博士,讲师,

研究方向:真菌生物资源利用与开发。

E-mail: wangwenhang@tust.edu.cn

(收稿日期:2006-07-21 接受日期:2006-08-30)

调连接蛋白 43 的超磷酸化。同时过氧化氢也能够激活 MAPKs 途径, ERK 的磷酸化也能抑制 GJIC。浓度为 5 - 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的桑黄提取物(相当于桑黄生药 33.5 - 167.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)能够有效地预防过氧化氢对 GJIC 的抑制,同时利用 PD98059(Mek 抑制剂)和 SB202190(p38 激酶抑制剂)也能达到阻碍过氧化氢对 GJIC 的下调。此结果证明桑黄提取物 GJIC 抑制的恢复可通过下调 ERK 和 p38 激酶达到,其也可能是桑黄具有抗癌功能的原因之一。

另外,提取溶剂的不同也会影响桑黄的抗癌活性。Ajith 等人^[11]研究了口服 *Phellinus rimosus* (Berk) Pila 乙酸乙酯、甲醇、水提取物的抗癌效果。结果发现乙酸乙酯、甲醇提取物均显示了较强的体外抑制淋巴瘤腹水癌和 Ehrlich 腹水癌,而水提取物作用不明显。体内实验表明,三种提取物对 DLA 引起的小鼠肿瘤细胞有显著的生长抑制作用,并且乙酸乙酯的提取物效果最好,在剂量为 50mg/kg 口服给药就可以和临床标准参考药顺铂 4mg/kg 的静脉注射效果相当。

2 多糖类物质的抗癌功能

2.1 免疫调节间接抗癌

从桑黄中分离的多糖类物质主要为酸性多糖、蛋白结合多糖,大多数没有直接抑癌功效,主要是通过免疫调节、抑制癌细胞转移或降低肝线粒体中药物代谢酶(如 P450 等)活性而起到肿瘤抑制和预防作用。

桑黄多糖的免疫调节作用已有多篇报道。其可促进树突细胞的表型和功能成熟,提高巨噬细胞的 NO 产生及相关细胞因子的分泌,增强细胞毒性 T 细胞、NK 细胞活性和体液免疫功能。下面仅介绍几例与桑黄抗癌活性的报道。

国内学者温克等人^[12]比较了口服桑黄(*phellinus linteus*)等四种药用真菌对 S180 肉瘤和胃癌的抑制作用。桑黄在剂量为 0.5g/kg 体重时,对小鼠 S180 肉瘤和胃癌的抑制率分别为 46.07% 和 43.09%。这是国内第一篇对桑黄抗癌功能的报道。

国外 Kim 等人^[13]从 *phellinus linteus* 子实体中提取出一种新型的分子量为 73kDa 的多糖蛋白聚合物 PPC,其由 5 种单糖构成,主要为 D-葡萄糖和 D-甘露糖(摩尔比 3:2),氨基酸组成主要为天冬氨酸。PPC 的免疫增强作用具有细胞特异性,能够有效促时 B 细胞增殖,而对 T 细胞无效。虽然 PPC 与 LPS 均有促时 B 细胞增殖作用,但 PPC 不受 LPS 抑制剂多粘菌素 B 的抑制。PPC 也能促时巨噬细胞的细胞因子分泌和 NO 产生。体外实验表明 PPC 能够加速 NO 致敏的 B16 黑色素瘤细胞的胞溶。此外,PPC 还能上调 NK 细胞对 YAC-1 淋巴瘤细胞的杀伤作用。此研究证明 PPC 能够体外激活巨噬细胞和 NK 细胞的癌细胞杀伤功能,同时也具有诱导 B 细胞增殖的作用。同一研究组还从 *phellinus linteus* 中分离出一种分子量为 15kDa 的 PPC2,该 PPC2 能够通过激活体内 $\text{CD}^4^+ \text{Th}$ 和细胞毒性 $\text{CD}^8^+ \text{T}$ 细胞来达到抗癌效果。此 PPC 的抗癌活性与其促进免疫器官中的 $\text{CD}^{11c}^+ \text{CD}^8^+$ 树突状细胞的成熟有关^[14]。

Kim 等人^[16]研究了来源于 *phellinus linteus* 的酸性多糖 PL 对腹腔巨噬细胞的一氧化氮和 TNF- α 的上调作用及相应的抗癌活性。研究发现与对照组相比,200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 的 PL 提高巨噬细胞对 B16 黑色素瘤细胞的毒性达 4 倍之多。此外,巨噬

细胞的 CD80、CD86 和 MHC II 的表达也有显著提高。同一研究人员继续研究了 PL 诱导巨噬细胞产生 NO 的机制^[17]。发现 PL 可诱导 PKC 活性和酪氨酸磷酸化,而 PKC 和 PTK 抑制剂可抑制巨噬细胞 NO 和细胞表面分子如 CD80、CD86 和 MHC II 的表达,PL 对巨噬细胞 Ca^{2+} 离子浓度没有影响。此外,利用 CD11b 和 CD18 抗体也可抑制 PL 的 NO 诱导作用。因此,推断 PL 诱导巨噬细胞 NO 的产生是首先 PL 与 CR3 受体结合,然后再通过激活 PKC 和 PTK 信号通路而完成的。

同时,Nakamura 等人^[15]用不同溶剂(热水、4% NaOH 溶液、24% NaOH 溶液)从 *phellinus linteus* 液体培养菌丝体中提取多糖并用乙醇沉淀,分别获得 FI、FII-1、FII-2、FIII-1、FIII-2 五种多糖蛋白复合物。进行 S180 肉瘤的抗癌实验表明口服 FIII-1 的抗癌效果最强,抑瘤率为 81.2%。FIII-1 分子量为 1000 - 2000kDa 左右,总糖含量为 39.3%,蛋白含量为 49.4%。核磁共振结果表明 FIII-1 为 α -1,3-D-葡聚糖。这也是关于 α -1,3-D-葡聚糖蛋白复合物通过口服途径可抑制癌症的第一次报道。

另外,抑制癌细胞转移是控制和治疗癌症的重要方法。癌细胞转移是一个复杂的过程,其包括癌细胞突破自身基膜进入血管并粘附于血管上,及再次穿过血管基膜在异位组织增殖等多个环节。因此针对癌细胞转移机制,通常采取抑制癌细胞粘附和入侵两个途径来抑制其转移。下面介绍桑黄多糖在这方面的研究报道。

Han 等人^[18]报道了来源于 *Phellinus linteus* 的蛋白多糖 PL 对不同癌细胞的抑制作用。发现 PL 和阿霉素均能够有效抑制 B16F10 黑色素瘤,提高荷瘤裸鼠的生命延长期,并且两者之间有协同作用。但是阿霉素的使用会造成小鼠体重的严重下降,而 PL 则没有此现象出现。剂量为 100mg/ml 的 PL 对 NCI-H23 肺癌的抑制率为 57%。同时,抑制 B16F10 黑色素瘤肺部转移结果表明,剂量为 100mg/kg 的 PL 与阿霉素(剂量 0mg/ml,1mg/ml,3mg/ml)协同给药,对癌细胞转移率可降低至 75%、54%、60%。这说明阿霉素的毒性作用虽然对局部肿瘤有较强的抑制,但同时也会对负责清除转移癌细胞的免疫反应造成部分抑制。此研究提示 PL 的抗癌活性很大程度上取决于对癌细胞转移的抑制。

Lee 等人^[19]研究了来源于柬埔寨的 *Phellinus linteus* 水提取物对黑色素瘤转移的抑制作用。该种真菌的 621DNA 序列与朝鲜国立生物技术信息中心提供的数据有 99% 的同源性,因此认定其为 *Phellinus linteus*。体外实验表明,该菌水提物 CPL 虽然没有明显的抑制 B16BL6 癌细胞作用,却能够抑制 B16BL6 所诱导的血小板凝集,并呈浓度依赖性。另外 CPL 可有效抑制 B16BL6 癌细胞与明胶的粘合,这也证明 CPL 具有抑制癌细胞入侵的作用。体内实验表明剂量为 50mg/kg 的 CPL 口服 14 天后,对 B16BL6 的肺部转移抑制率达 55.5%。另外,CPL 能够下调尿激酶型血纤溶酶原激活剂 uPA 的表达。此激素在癌细胞入侵和转移中起到重要作用。RT-PCR 检测表明 CPL 也具有抑制 MMP-2 的表达并激活 TIMP-2 的作用,但没有达到显著水平。此次研究表明 CPL 能够有效抑制 B16BL6 癌细胞的肺部转移,部分原因可能是 uPA 水平的上调和癌细胞与血小板的聚集受到抑制引起的。

Han 等人^[20]研究了源于 *phellinus linteus* 酸性多糖 PL 对黑色素瘤细胞 B16F10 粘附和入侵的抑制效果。浓度为 10、30、100mg/kg 的多糖 PL 对 B16F10 的肺部转移抑制率分别为 30%、77%、80%。体外实验表明,浓度为 10、30、100 μ g/kg 的多糖 PL 对癌细胞粘附的抑制率分别为 28%、62%、75%,对癌细胞入侵的抑制率分别为 23、79、89%。此外,多糖 PL 能够激活巨噬细胞和 B 细胞活性,增加巨噬细胞 NO 产生和多克隆 IgM 的产生。因此,多糖 PL 的抗癌作用可能是通过提高机体免疫能力和抑制癌细胞扩散两个途径共同完成的。

机体对癌症的防御除增强免疫功能外,另外就是加强对体内药物代谢酶的控制。一些药物代谢酶(如 CYP 酶)能激活前致癌物转化为致癌物而引发癌症。有报道认为桑黄多糖类物质对 CYP 酶系具有下调作用。Shon 等人^[21]研究了 *Phellinus linteus* 菌丝体多糖和胞外多糖对鼠肝线粒体中 P450(CYP) 1A1、1A2、2B1、2E1 等酶类的抑制作用。添加 5%(V/V)以桑树提取物培养所得的胞外多糖具有最强的 CYP1A1、1A2、2B1 抑制活性。而添加 10%(V/V)桑树提取物培养所得胞外多糖具有最强的 CYP2E1 抑制活性。由于 CYP 酶系属于一相药物代谢酶系,其具有将前致癌物转变为活性致癌物的功能,因此对肝脏中 CYP 酶系的抑制,可能是 *Phellinus linteus* 菌丝体多糖和胞外多糖具有抗癌活性的原因之一。

桑黄提取物对化学物质诱发性癌也有显著预防作用。Bae 等人^[22]报道了 *phellinus gilvus* 多糖 PG 对二苯并芘诱发的前胃癌发生的抑制作用。配制浓度为 1mg/ml 的多糖溶液作为 ICR 雌性小鼠饮用水源。4 周后,病理组织观察表明服用 PG 后,胃肠粘膜状态与正常小鼠相比没有什么区别,而未服用 PG 的小鼠胃肠粘膜显著增生,并有多处癌乳突形成。此外,RT-PCR 分析表明服用 PG 后,p53mRNA 水平显著下降。因此提示 PG 对化学物质诱发胃癌的抑制可能是通过下调 p53 表达水平而实现的。

另外,Hirayuki Kojima 等人^[23]报道了一例肝癌并且多处肺部扩散的病人服用 *phellinus linteus* 提取物后得到自然抑制,推断其原因可能与桑黄提取物抗癌成分有关。

除从 *phellinus linteus* 子实体、菌丝体、发酵液中提取多糖外,Kim 等人^[24]还利用 *Phellinus igniarius* 发酵大豆,并从发酵大豆中提取多糖,用以研究其直接或间接抗突变能力。Ames 和 *Salmonella* 实验结果发现该发酵大豆多糖本身无致突变能力,却具有明显的抗突变能力。剂量为 0.1-2.0mg/ml 的发酵大豆多糖,抗直接突变(NPD 和 NaN3)能力达到 15%-35%,抗间接突变(2-氨基芴和 3,4 苯并芘)能力为 15%-39%。接着,Shon 等人^[25-27]利用同一发酵大豆多糖研究了对 DMBA 和 TPA 联合诱发小鼠皮肤癌的治疗作用。先进行 DMBA 外部敷涂皮肤一周后,再进行 TPA 敷涂。在 TPA 给药前一小时,先进行多糖敷涂。2 次/周,持续 12 周,剂量为 5mg 和 25mg/次。与对照组相比,服用多糖后,皮肤癌始发期推迟一周左右,癌症发生率为 70%左右,而对照组为 100%。剂量为 25mg/次的 *Phellinus igniarius* 和 *Agrocybe cylindracea* 发酵大豆多糖的抑癌率分别为 70%和 88%。作者根据以上的研究,发现同种发酵大豆多糖能够体外诱导细胞的 QR 和 GST 酶活性,同时,动物实验也证明了该多糖能够诱导鼠肝、肾、结肠中的 QR 和 GST 酶活性。QR 和 GST 酶是 II 相药物代谢系统酶类,该酶可代谢

致癌物质以防止其对细胞大分子物质的攻击。因此,此发酵大豆多糖可能是通过诱导二相药物代谢酶类以降解毒物,从而抑制癌症的发生。另外,Shon 等人^[28]发现利用 *Phellinus igniarius* 发酵大豆多糖能有效抑制鼠肝线粒体中 P4501A1、1A2、2B1 活性,也能有效抑制 TPA 诱导的鸟氨酸脱羧酶活性,因此其可能将来作为癌症的化学预防药物应用。

2.2 肿瘤直接杀伤作用

关于真菌多糖直接诱导癌细胞凋亡的报道不多。其中来自韩国 Li 等人^[29]的报道较为引人注目。

其报道来源于 *phellinus linteus* 的蛋白结合多糖 PL 对 SW480 人结肠癌细胞有直接诱导凋亡作用。研究发现 PL 可显著提高 G1 和 G2/M 期癌细胞数量。PL 能够降低 Bcl-2 水平,增加细胞色素 C 释放,降低 cyclinB1 的表达。因此 PL 可作为一种化疗辅助药物、化学预防药物或免疫激活剂应用于各种领域。Bae 等人^[30]继而研究了同一多糖对人胃癌的生长和腹腔转移的影响。体外实验表明,PL 在浓度为 75 μ g/ml 时对胃癌细胞 TMK-1 有显著抑制作用,抑制程度呈较好的浓度依赖性。DNA 片段检测表明,诱导 TMK-1 癌细胞呈明显凋亡的 PL 浓度为 37.5 μ g/ml。体内实验表明,剂量为 100mg/ml 的 PL 能够显著抑制荷瘤裸鼠的胃癌瘤块增长,并降低胃癌向腹膜迁移率达 75%。

此外,Choi 等人^[31]对 *Phellinus linteus* 菌丝体进行热水提取、分离出活性组分 MEPL,研究其对神经瘤 SK-N-MC 细胞株的凋亡作用。MEPL 能够显著抑制癌细胞增殖,并出现凋亡特征,如核固缩、G1 亚期峰的出现等,但所需浓度较大,0.75%的浓度(即 750 μ g/ml)才有显著抑制癌细胞活性作用。同时,周期蛋白依赖性蛋白激酶抑制剂 p21、Bax、caspases 水平显著提高。此外,出现特异性靶蛋白如多聚(ADP-核糖)聚合酶 PARP、 β -catenin 的水解。Bcl-2 和 p53 水平没有明显变化。因此,MEPL 诱导癌细胞凋亡可能是通过上调促凋亡基因 Bax 和 Cdk 抑制剂 p21 而激活 caspases,从而对 PARP 及 β -catenin 的限制性水解完成的。虽然在此文中没有详细分析 MEPL 抗癌活性成分,根据其提取方法,至少可以推测其中多糖和蛋白质占大部分。

以上三项研究均为关于桑黄多糖直接抑制癌细胞生长的报道,但仅从癌细胞角度分析了癌细胞凋亡原因,仍不清楚多糖是如何与癌细胞作用而起到诱导凋亡功能,因此仍需从多糖的分子结构与与癌细胞表面受体结合情况深入研究其诱导凋亡机制。

3 桑黄的安全性评价

Han 等人^[32]利用 SD 大鼠进行了口服 *phellinus linteus* 提取物的急性毒性实验。其认为桑黄提取物的 ID50 在 5000mg/kg 以上。在所有的桑黄抗癌研究中,无论口服还是腹腔(静脉)注射,均未有副作用报道。

4 结语

桑黄的抗癌研究已进行了将近二十年,并取得了一些较好的成果。就其研究现状来讲,笔者认为有以下几点仍需进一步完善。首先要进行桑黄种质的确定,利用形态学和分子

手段,明确桑黄的特征;其次,桑黄作为一种新兴的药用真菌,对其小分子天然产物的分离纯化还有待进一步深化,主要任务是发现新型单体化合物,阐明其结构特征,以助于抗癌功效的研究;另外,对桑黄抗癌活性的主要成分—多糖的结构分析研究较少,对多糖的结构鉴定和构效关系仍需深入研究。此外,桑黄多糖的抗癌亮点是其具有直接诱导癌细胞凋亡活性,这与其它真菌多糖的免疫调节机制不同,但由于所报道多糖没有进行纯度检测和结构鉴定,是否含有其它杂质(如金属离子、酶抑制剂等)而干扰了多糖的体外直接抗癌活性,仍有待于进一步研究。

参考文献

- [1] Dai YC. *Phellinus sensu lato* (Aphyllphorales, Hymenochaetaceae) in East Asia[J]. *Acta Bot Fennici*, 1999,166:111-115
- [2] Ikekawa T, Nakanishi M, Uehara N, et al. An antitumor action of some basidiomycetes, especially *Phellinus linteus*[J]. *Cann*, 1968,59:155-157
- [3] 孙培龙,徐双阳,杨开,等.珍稀药用真菌桑黄的国内外研究进展[J].*微生物学通报*,2006,33(2):119-123
- [4] 郑立军,王清,季俊虹,等.药用真菌—桑黄的研究进展[J].*现代中药研究与实践*,2005,19(3):61-64
- [5] 刘春辉,陈体强,林跃鑫.药用真菌桑黄的研究进展[J].*菌物研究*,2004,(2):53-59
- [6] 陶美华,章卫民,钟韩,等.针层孔菌属(*Phellinus*)中药用真菌的研究概述[J].*食用菌学报*,2005,12(4):65-72
- [7] Chen W, He FY, Li YQ. The apoptosis effect of hispolon from *Phellinus linteus* (Berkeley & Curtis) Teng on human epidermoid KB cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2006,105(1-2):280-285
- [8] Shon YH, Lee JS, Lee HW, et al. Antimutagenicity of *phellinus linteus* in salmonella typhimurium[J]. *The journal of microbiology*, 1999,37(3):136-140
- [9] Lim JS, Kim SH, Park JS, et al. Anti-tumor Activity of the Fruitbody Extract of Basidiomycete, *Phellinus linteus*[J]. *The Journal of Microbiology*, 2001,39(2):121-125
- [10] Cho JH, Cho SD, Hu HB, et al. The roles of ERK1/2 and p38 MAP kinases in the preventive mechanisms of mushroom *phellinus linteus* against the inhibition of gap junctional intercellular communication by hydrogen peroxide[J]. *Carcinogenesis*, 2002,23(7):1163-1169
- [11] Ajith TA, Janardhanan KK. Cytotoxic and antitumor activities of a polypore macrofungus, *Phellinus rimosus* (Berk) Pilat[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2003,84(2-3):157-162
- [12] 温克,陈劲,李红,等.桑黄等四种抗癌药物抗癌活性比较[J].*吉林大学学报(医学版)*,2002,28(3):247-249
- [13] Kim GY, Lee JY, Lee JO, et al. Partial characterization and immunostimulatory effect of a novel polysaccharide-protein complex extracted from *phellinus linteus* [J]. *Biosci. Biotechnol. Biochem*, 2006,70(5):1218-1226
- [14] Kim GY, Oh WK, Shin BC, et al. Proteoglycan isolated from *Phellinus linteus* inhibits tumor growth through mechanisms leading to an activation of CD11c⁺ CD8⁺ DC and type I helper T cell-dominant immune state[J]. *FEBS Letter*, 2004,576(3):391-400
- [15] NAKAMURA T, MATSUGO S, UZUKA Y, et al. Fractionation and anti-tumor activity of the mycelia of liquid-cultured *phellinus linteus* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2004,68(4):868-872
- [16] Kim GY, Choi GS, Lee SH, et al. Acidic polysaccharide isolated from *Phellinus linteus* enhances through the up-regulation of nitric oxide and tumor necrosis factor- α from peritoneal macrophages[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2004,95:69-76
- [17] Kim GY, Oh YH, Park YM. Acidic polysaccharide isolated from *Phellinus linteus* induces nitric oxide-mediated tumoricidal activity of macrophages through protein tyrosine kinase and protein kinase C[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2003,309:399-407
- [18] Han SB, Lee CW, Jeon YJ, et al. The inhibitory effect of polysaccharides isolated from *Phellinus linteus* on tumor growth and metastasis[J]. *Immunopharmacology*, 1999,41:157-164
- [19] Lee HJ, Lee HJ, Lim ES, et al. Cambodian *Phellinus linteus* Inhibits Experimental Metastasis of Melanoma Cells in Mice via regulation of Urokinase Type Plasminogen Activator[J]. *Biol Pharm Bull*, 2005,28(1):27-31
- [20] Han SB, Lee CW, Kang JS, et al. Acidic polysaccharide from *Phellinus linteus* inhibits melanoma cell metastasis by blocking cell adhesion and invasion[J]. *International Immunopharmacology*, 2006,6:697-702
- [21] Shon YH, Nam KS. Inhibition of cytochrome P450 isozymes in rat liver microsomes by polysaccharides derived from *Phellinus linteus* [J]. *Biotechnology Letters*, 2003,25:167-172
- [22] Bae JS, Jang KH, Yim H, et al. inhibitory effects of polysaccharides isolated from *phellinus gilvus* on benzo(a)pyrene-induced forestomach carcinogenesis in mice[J]. *World J Gastroenterol*, 2005,11(4):577-579
- [23] Kojima H, Tanigawa N, Kariya S, et al. A case of spontaneous regression of hepatocellular Carcinoma with Multiple Lung Metastases[J]. *Radiation Medicine*, 2006,24(2):139-142
- [24] Kim SY, Shon YH, Lee JS, et al. Antimutagenic activity of soybeans fermented with basidiomycetes in Ames/Salmonella test[J]. *Biotechnology Letters*, 2000,22:1197-1202
- [25] Shon YH, Nam KS. In vitro cancer chemopreventive activities of polysaccharides from soybeans fermented with *Phellinus igniarius* or *Agrocybe cylindracea* [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2001,11:1071-1076
- [26] Shon YH, Kim SY, Lee JS, et al. Antimutagenic effect of polysaccharides extracted from soybeans fermented with basidiomycetes on 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline (MeIQx)[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2001,11:346-349
- [27] Shon YH, Nam KS. Cancer chemoprevention: inhibitory effect of soybeans fermented with basidiomycetes on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene/12-Otetradecanoylphorbol-13-acetate-induced mouse skin carcinogenesis[J]. *Biotechnology Letters*, 2002,24:1005-1010
- [28] Shon YH, Nam KS. Inhibition of cytochrome P450 isozymes and ornithine decarboxylase activities by polysaccharides from soybeans fermented with *Phellinus igniarius* or *Agrocybe cylindracea* [J]. *Biotechnology Letters*, 2004,26:159-163
- [29] Li G, Kim DH, Kim TD, et al. Protein-bound polysaccharide from *Phellinus linteus* induces G2/M phase arrest and apoptosis in SW480 human colon cancer cells[J]. *Cancer Letters*, 2004,216:175-181
- [30] Bae JS, Jang KH, Jin HK. Effects of natural polysaccharides on the growth and peritoneal carcinomatosis of human gastric adenocarcinoma in a nude mouse model[J]. *Cancer Letters*, 2006,235:60-68
- [31] Choi YH, Huh MK, Ryu CH, et al. Induction of apoptotic cell death by mycelium extracts of *Phellinus linteus* in human neuroblastoma cells [J]. *International Journal Of Molecular Medicine*, 2004,14:227-232
- [32] Han YS, Park SY, Choi BK. Acute oral toxicity Studies of Extract of Sanghwang Mushroom (*Phellinus linteus*) [J]. *The journal of applied pharmacology*, 2001,9:46-50