

桑黄化学成分及其抗肿瘤作用机制研究进展

刘谟浩^{1,2}, 曾建红^{1,2*}

(1. 三峡大学医学院, 湖北宜昌 443002;

2. 三峡大学国家中医药管理局中药药理/肿瘤科研三级实验室, 湖北宜昌 443002)

[摘要] 恶性肿瘤是目前严重威胁人类健康和生命的疾病之一,相关报道显示,恶性肿瘤的发病率和死亡率呈现逐年增加的趋势。临床上放疗和化疗是癌症的主流治疗方法,这种治疗往往伴随着严重的不良反应,给患者带来不可逆的损伤,严重影响了患者治疗后的生活质量。因此寻找新型安全有效的抗肿瘤药物迫在眉睫,中药抗肿瘤治疗因其不良反应小、相对安全性高、抑制作用持久等优点获得了广泛关注。随着近年来医学科研水平的快速发展,越来越多的抗肿瘤化学成分从中药里被提取出来。桑黄作为一种名贵中药材,其化学成分主要包括多糖、黄酮、三萜、多酚等物质,具有抗炎、降血糖、保肝、抗肿瘤等药理作用。研究表明桑黄的化学成分对肺癌、胃癌、结肠癌、黑色素瘤等多种恶性肿瘤细胞显示出抗肿瘤活性,通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞转移、诱导肿瘤细胞自噬、抑制肿瘤血管生成和免疫调节发挥抗肿瘤作用,此外还可以通过联合放化疗增效减毒、增敏辅助治疗恶性肿瘤。基于中国知网、Web of Science、Pubmed、谷歌学术等数据库,以“桑黄、化学成分、抗肿瘤”等关键词检索近几年的相关文献,通过对桑黄的化学成分及其抗肿瘤作用机制进行分析总结,为其进一步开发和临床应用提供思路和理论基础。

[关键词] 桑黄; 化学成分; 抗肿瘤; 作用机制; 联合抗肿瘤

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)08-0275-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221824

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220630.1133.002.html>

[网络出版日期] 2022-07-01 11:01:56

Chemical Components of Phellinus and Antitumor Mechanism: A Review

LIU Mohao^{1,2}, ZENG Jianhong^{1,2*}

(1. Medical College, China Three Gorges University, Yichang 443002, China;

2. Third-grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine (TCM), National Administration of TCM, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

[Abstract] Malignant tumor poses a threat to human health and life. The incidence and fatality rate of malignant tumor have been on the rise. The currently available therapies are radiotherapy and chemotherapy, which cause severe adverse reactions and irreversible damage and thus influence the quality of life of patients. Therefore, it is urgent to find new, safe and effective antitumor drugs. Chinese medicinals are safe with little adverse reactions and long-lasting effect in the treatment of tumor, which have attracted the attention of scholars. Amid the advancement of medical research, more and more anti-tumor components have been extracted from Chinese medicinals. Phellinus is a valuable Chinese medicinal material, and the chemical components mainly include polysaccharides, flavonoids, triterpenes, and polyphenols, which have anti-inflammatory, hypoglycemic, liver-protecting, and anti-tumor effect. The chemical components of Phellinus can inhibit various malignant tumors such as lung cancer, gastric cancer, colon cancer, and melanoma. It exerts the anti-tumor

[收稿日期] 2022-04-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81873148)

[第一作者] 刘谟浩,在读硕士,从事恶性肿瘤基础研究,E-mail: 254801832@qq.com

[通信作者] *曾建红,博士,教授,从事恶性肿瘤基础研究,E-mail: zjhong0621@qq.com

effect by inhibiting proliferation and metastasis of tumor cells, inducing apoptosis and autophagy of the cells, suppressing tumor angiogenesis, and regulating the immunity. In addition, it can enhance efficacy, reduce toxicity, and boost the sensitivity in the radiotherapy and chemotherapy. In this paper, articles were retrieved from China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Web of Science, Pubmed, and Google Scholar with keywords such as "Phellinus, chemical components, and anti-tumor", and then the chemical components of Phellinus and the anti-tumor mechanisms were summarized. The findings are expected to lay a basis for further development and clinical application of this medicinal.

[Keywords] phellinus; chemical components; antitumor; mechanism; combined anti-tumor

桑黄属于真菌界担子菌门(Basidiomycota), 伞菌纲(Agaricomycetes), 锈革菌目(Hymenochaetales), 锈革菌科(Hymenochaetaceae), 桑黄孔菌属(Sanghuangporus)和热带孔菌属(Tropicoporus)的一类真菌的统称。桑黄的药用记载最早可以追溯到2000多年前的《神农本草经》, 书中记载为“桑耳”。20世纪前后, 中日韩学者将裂蹄层孔菌 *Phellinus linteus*、鲍姆层孔菌 *Phellinus baumii*、火木层孔菌 *Phellinus igniarius* 等用作为桑黄的学名^[1]。桑黄化学成分复杂主要包括多糖^[2]、黄酮^[3]、三萜^[4]和多酚^[5]等物质。桑黄具有抗炎、降血糖、抗氧化、保肝、抗肿瘤等^[6]多种药理作用。在众多药理作用中桑黄的抗肿瘤潜力巨大, 在肺癌^[7]、胃癌^[8]、结肠癌^[9]等多种恶性肿瘤细胞均观察到其抗肿瘤作用。

世界范围内, 癌症是严重威胁人类生命健康的疾病之一, 根据《2020年全球癌症统计数据》显示, 全球新增癌症病例1930万例, 癌症死亡近1000万例^[10]。目前癌症的治疗方法主要包括手术切除、放疗和化疗, 但因其药物毒性和不良反应较强, 影响癌症患者生活质量, 因此寻找新型安全有效的抗肿瘤药物已成为当今医学需要解决的重要问题^[11]。桑黄具有多成分、多靶点、多通路的协同调控作用, 在肿瘤细胞的多个阶段发挥了多种疗效, 并且对正常细胞几乎无增殖抑制作用, 是一种极具开发潜力的天然药物。近年来国内外学者对桑黄提取物的抗肿瘤作用研究越来越多, 本文从桑黄的化学成分及其抗肿瘤作用机制进行总结分析, 以期对桑黄进一步开发和临床应用提供科学依据和理论基础。

1 桑黄主要化学成分

1.1 多糖 多糖是桑黄重要的药用成分, LIU等^[12]从桑黄子实体中分离出一种新的多糖, 初步鉴定为 β -D-葡聚糖。SUN等^[13]从桑黄子实体分离出一种杂多糖, 相对分子质量46 kDa, 其由甘露糖、阿拉伯糖、葡萄糖和半乳糖组成。石光等^[14]从桑黄中提取

制备出酸性多糖, 其主要由葡萄糖和甘露糖组成, 其中葡萄糖占46.17%、甘露糖占17.83%、葡萄糖酸占8.19%、鼠李糖占2.57%、半乳糖酸占2.35%、半乳糖占13.71%、木糖占3.90%、阿拉伯糖占2.26%、果糖占3.02%。PY等^[15]从桑黄子实体中分离得到一种水溶性多糖, 采用拉曼和红外光谱分析都显示多糖具有 β -D-葡聚糖结构, 红外光谱进一步分析发现吡喃糖为 β -D-半乳糖。同时还检测到了蛋白质部分, 证实该多糖为蛋白质结合多糖。

1.2 黄酮 桑黄是少有的含有黄酮化合物的药用真菌, 吴长生^[16]采用四大波谱技术: 红外光谱(IR)、紫外光谱(UV)、低分辨及高分辨质谱技术(MS)、核磁共振技术(NMR), 从桑黄子实体中分离鉴定了50个化合物, 其中包括15个黄酮类化合物: 二氢山柰酚、芫花素、7-甲基柚皮素、7-甲基圣草素、7-甲氧基二氧茨非素、桑黄黄酮A、甲基桑黄黄酮A、甲基桑黄黄酮B、异桑黄黄酮A、异甲基桑黄黄酮A、异甲基桑黄黄酮B、圣草素、二氢鼠李素、鼠李素和山柰素。

1.3 多酚 有研究从桑树桑黄中共鉴定出19种化学成分, 大多数是hispidin的衍生物^[17]; 在杨树桑黄提取物中, 除了发现的这19种化学成分外, 还发现了meshimakobonl B、桑黄素H和桑黄素L3种多酚类物质。咎立峰等^[18]通过超高效液相色谱-串联四极杆飞行时间高分辨率质谱技术对桑黄子实体乙酸乙酯萃取物和乙醇分离物进行分析, 鉴定出多酚成分主要包括hispidin、hispolon、davallialactone、osmundacetone、phelligridins C和D、pinillidine。

1.4 三萜 Phellibarin D是从桑黄中分离出的羊毛甾烷三萜类化合物, 进一步实验证明其对癌细胞具有细胞增殖抑制作用^[19]。MA等^[20]从桑黄液体发酵培养物中分离并鉴别出五环三萜、羊毛脂三萜和反式角鲨烯等多种三萜类化学成分。

除上述几种主要成分外, 桑黄还有甾体、脂肪酸和有机酸等化学成分。桑黄分离出的多种化

学成分也是传统中药的主要抗肿瘤化学成分,这也是桑黄药理作用突出的原因之一^[21]。

2 抗肿瘤作用

2.1 抑制肿瘤细胞增殖 不受控制的细胞增殖是肿瘤的标志^[22]。细胞周期调控被认为是治疗肿瘤的有效策略之一^[23],细胞周期由细胞周期蛋白(Cyclin)及其相关的细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)复合物驱动^[24]。桑黄子实体的水提取物(SH),主要含有多糖和多酚,在黑色素瘤A375细胞的处理中上调了细胞周期蛋白依赖性激酶抑制1(p21)的表达,从而抑制Cyclin-CDK复合物,导致细胞周期阻滞在S期,抑制A375细胞增殖^[25]。STTE是从桑黄中提取分离的三萜类成分,流式细胞术显示STTE诱导细胞周期阻滞,抑制人结肠癌Caco-2细胞的增殖^[20]。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)通过参与体内多种信号通路来调节细胞增殖、自噬和凋亡^[26]。SVE60是桑黄60%乙醇提取物,其主要成分是酚类物质,GUO等^[27]研究发现SVE60对人结肠癌SW480细胞增殖有较好的抑制作用,可能是通过阻断G₂/M期,降低蛋白激酶B(Akt)/mTOR信号通路的激活有关。肿瘤抑制因子(p53)的激活可导致细胞周期阻滞,是重要的抑癌基因^[28]。PCA是桑黄分离的主要酚类成分,PCA上调p53信号通路、阻滞G₀/G₁期,抑制黑色素瘤B16-F10细胞增殖^[29]。抑制组蛋白脱乙酰酶(HDACs)已被确定为一种有助于控制肿瘤生长的机制^[30],Hispolon是一种从桑黄中分离出来的多酚化合物,Hispolon衍生物通过对HDACs抑制,从而抑制结肠癌HCT116细胞增殖^[31]。

2.2 诱导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是一种程序性细胞死亡形式,作为一种关键的生理机制来限制细胞群的扩张,以维持组织稳态或去除潜在的有害细胞^[32]。细胞凋亡目前存在2种主要的途径,外源性(死亡受体介导凋亡)信号通路、内源性(细胞线粒体介导凋亡)信号通路,此外研究表明内质网(ER)也参与细胞凋亡^[33]。

线粒体凋亡后,线粒体外膜透化(MOMP)通常会使得细胞死亡,MOMP下游的凋亡信号涉及细胞色素C从线粒体释放和随后的胱天蛋白酶(Caspase)激活^[34]。Hispolon在体内和体外对多形性胶质母细胞瘤GBM细胞均有抗肿瘤作用,Hispolon通过线粒体途径诱导Caspase-9和Caspase-3激活及聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)裂解,诱导GBM细胞凋亡^[35]。B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)家族蛋白主要通过调

节线粒体外膜通透性的直接结合相互作用来控制细胞死亡,从而导致膜间空间蛋白的不可逆释放,随后Caspase活化和细胞凋亡^[36]。桑黄粗提取物(TPI)处理胃癌SGC-7901细胞通过触发Caspase-9、Caspase-3的激活和PARP的裂解,及降低SGC-7901细胞中抗凋亡细胞Bcl-2的表达,并上调促凋亡细胞Bcl-2相关X蛋白(Bax)的表达,诱导肿瘤细胞凋亡^[37]。Hispolon调节Bcl-2家族蛋白导致细胞线粒体膜电位的丢失,从而使细胞色素C从线粒体孔蛋白通道中释放出来,触发了Caspase激活,最终导致前列腺癌DU145细胞死亡^[38]。

ER具有多种细胞功能,是癌症治疗的一个新靶点^[39]。ER是蛋白质产生、折叠和修饰的细胞器,ER应激传感器及其下游信号通路的异常激活已成为肿瘤生长的关键调节机制^[40]。HE等^[41]研究发现,桑黄总提取物(ESV)通过诱导内质网应激,葡萄糖调节蛋白78(GRP78)/增强子结合同源蛋白(CHOP)的表达升高,并伴有钙(Ca²⁺)的释放。钙超载和氧化应激促进线粒体膜电位的崩溃,随后激活Caspase-3和Caspase-9,最终诱导细胞凋亡。

Hedgehog(Hh)是一种从细胞膜到细胞核的信号传递通路,Hh信号通路的异常激活会导致肿瘤细胞生长^[42]。Inoscavin A是从桑黄中分离出的一种吡喃酮化合物,通过抑制G蛋白偶联受体Smoothed(Smo)受体,从而抑制Hh信号通路的活性,促进结肠癌HT-29细胞的凋亡,抑制肿瘤生长^[43]。

2.3 抑制肿瘤细胞转移 肿瘤细胞通过血液循环转移是一个复杂的过程,也是癌症研究中的一大挑战,因为转移扩散是癌症治疗失败的主要原因^[44]。

上皮间质转化(EMT)是一种进化上保守的发育程序,与致癌作用有关,并通过增强移动性、侵袭性和对凋亡刺激的抗性赋予癌细胞转移特性^[45]。经Hispolon处理的GBM细胞中EMT相关基因的表达,显示上调了2种GBM细胞中上皮标记物E-钙黏蛋白的表达,并下调了包括N-钙黏蛋白在内的间质标记物的表达,Hispolon在体外抑制GBM细胞的迁移和侵袭,可能是通过调节EMT实现的^[35]。

基质金属蛋白酶(MMPs)在癌症进展中的作用与他们参与细胞外基质(ECM)降解及黏附和细胞骨架蛋白、生长因子、趋化因子的调节和加工有关^[46],3,4-二羟基苯甲内酯(DBL)是从桑黄中分离得到的一种多酚化合物,DBL通过抑制MMP-2和MMP-9,从而抑制肺癌A549细胞转移^[47]。SVP是

从桑黄中分离得到的一种水溶性多糖, SVP通过降低MMP-2和MMP-9蛋白表达,从而抑制人乳腺癌MCF-7细胞的转移^[48]。

组织蛋白酶S(CTSS)已被证明参与结缔组织和基底膜的溶解和重塑,从而影响肿瘤的生长、侵袭和转移^[49], HSIN等^[50]研究发现, Hispolon通过自噬/溶酶体降解途径降低组织蛋白酶S的表达,从而抑制宫颈癌HeLa和SiHa细胞转移。

2.4 诱导肿瘤细胞自噬 现代研究表明了3种已经确定的细胞死亡机制:细胞凋亡(I型)、自噬性细胞死亡(II型)和坏死(III型)^[51]。自噬是细胞质蛋白和细胞器的降解过程,这些细胞器被运输到称为自噬体的降解囊泡,微管相关蛋白1轻链3(LC3)以LC3 I和LC3 II两种形式存在,LC3 I转化为LC3 II是自噬体形成的必要步骤^[52]。LEE等^[53]研究发现,将人乳腺癌MDA-MB-231细胞经桑黄乙醇提取物处理后,LC3-I向LC3-II的转化增加。核孔蛋白62(p62)是一种多功能支架蛋白,参与调节各种信号通路及自噬^[54]。YU等^[55]研究发现,甲状腺癌TPC-1和SW579细胞通过桑黄多糖(PLP)处理后,诱导线粒体自噬和内质网自噬,LC3 I、LC3 II和p62的表达水平显著降低。Hispidin是一种从桑黄中分离出来的多酚化合物,Hispidin通过可逆磷酸化微管调节蛋白,破坏微管内稳态并诱导溶酶体膜渗透,从而诱导胃癌SGC-7901细胞自噬^[56]。Beclin 1是自噬的核心参与者,构成了调节自噬体形成和成熟的分子平台^[57]。陶裕玲等^[58]研究发现,桑黄水提取物增加了细胞内酸性自噬小泡的数量,胃癌SGC-7901细胞内Beclin-1、LC3 II的表达显著上升,p62表达显著下降。

2.5 抑制肿瘤血管生成 血管生成不会导致恶性肿瘤,但可以促进肿瘤的发展。当肿瘤生长到一定体积时,需要形成新的血管来满足对氧气和营养的日益增长的需求及代谢废物的排泄,因此,抑制血管生成是治疗肿瘤的一种有前途的策略^[59]。PRP-S16是用氯磺酸法对桑黄中的一种葡聚糖进行硫酸化得到的硫酸化多糖,LIU等^[60]研究发现PRP-S16降低EA.hy926细胞中血管内皮生长因子(VEGF)的mRNA和蛋白表达,并抑制VEGF受体-2(VEGFR-2)、Akt和细胞外信号调节激酶(ERK1/2)的磷酸化,PRP-S16的抗血管生成活性的作用机制与抑制血管生成诱导的信号通路有关。在Lewis肺癌小鼠模型中,PRP-S16降低了小鼠血清和肿瘤组织中VEGF和VEGFR-2 mRNA和蛋白表达,抑制肿

瘤血管生成^[61]。

2.6 免疫调节作用 肿瘤患者随着肿瘤的发生和发展,或在化疗、放疗的过程中,机体的免疫力显著降低。调节或刺激免疫能力可能是主动抗癌治疗的主要策略之一,免疫治疗作为一种重要的抗癌手段,已被广泛关注^[62]。巨噬细胞是机体内重要的免疫细胞,在机体免疫中发挥重要作用^[63]。桑黄、竹叶和茶菇水提取物混合物应用于小鼠巨噬细胞RAW264.7中可能是通过激活巨噬细胞的固有免疫来实现抗肿瘤活性^[64]。Toll样受体4(TLR4)在先天性和适应性免疫应答中都很重要,被认为是新型免疫佐剂的一个有希望的靶点^[65]。桑黄多糖(PPI)特异性刺激小鼠巨噬细胞RAW264.7中TLR4,激活髓样分化因子88(MyD88)和TIR结构域接头分子(TRIF)通路^[66]。桑黄多糖(PIP)对携带肝癌HepG2细胞小鼠体内血清中白细胞介素(IL)-2、IL-12和 γ 干扰素的免疫细胞因子水平显著升高^[67]。

综上所述,对桑黄化学成分及其抗肿瘤作用进行归纳总结,见表1。

2.7 桑黄联合放化疗 化疗药物的不良反应一直是有效治疗癌症的难题,中药抗肿瘤不良反应小、安全性高,因此中药与放化疗的联合应用被广泛关注^[68]。伊立替康(CPT11)是一种基于拓扑异构酶抑制剂的药物,这种药物的毒性相对较强,而且有强烈的不良反应,并在常规治疗剂量下容易引起身体的严重反应。桑黄多糖PLGL和低剂量CPT11联合治疗时,人类结肠癌HCT116和HT29细胞对细胞凋亡高度敏感,其疗效与高剂量CPT11产生的效果相当,且与高剂量CPT11组相比对正常细胞无细胞增殖抑制作用^[69]。桑黄提取物PBR提高了Kras突变的结肠癌细胞SW480对西妥昔单抗的敏感性,PBR联合西妥昔单抗治疗可增加SW480细胞的凋亡,抑制其Kras蛋白的表达^[70]。桑黄提取物Hispidin增加胰腺癌CSCs细胞对吉西他滨敏感,并提高吉西他滨的疗效,Hispidin有作为一种新型的吉西他滨化疗增敏剂的潜力^[71]。Mesima是一种是从桑黄中分离出的化学成分,通过诱导凋亡、削弱细胞周期调节和减少辐射诱导的DNA损伤修复来抑制肝癌Hep3B和HepG2细胞存活,从而显著提高放疗效率。联合治疗还促进自噬细胞死亡,超过单一治疗的作用,并降低肿瘤细胞转移的可能性,Mesima有作为肝癌放射增敏剂的潜力^[72]。

综上所述,对桑黄化学成分联合治疗归纳总结,见表2。

表1 桑黄化学成分及其抗肿瘤作用机制

Table 1 Chemical constituents of *Phellinus* and its antitumor mechanism

成分	名称	研究对象	作用机制	文献	
三萜	STTE	人结肠癌 Caco-2 细胞	诱导细胞周期阻滞	[20]	
酚类	SH	黑色素瘤 A375 细胞	上调 p21 表达, 阻滞细胞周期在 S 期	[25]	
	SVE60	人结肠癌 SW480 细胞	阻断 G ₂ /M 期, 降低 Akt/mTOR 信号通路的激活	[27]	
吡喃酮	Inoscavin A	结肠癌 HT-29 细胞	抑制 Hh 信号通路	[43]	
多酚	PCA	黑色素瘤 B16-F10 细胞	上调 p53 信号通路、降低 Bcl-2 表达	[29]	
	Hispolon	结肠癌 HCT116 细胞	抑制 HDACs	[31]	
	Hispolon	胶质母细胞瘤 GBM 细胞	诱导 Caspase-9 和 Caspase-3 激活及 PARP 裂解	[35]	
	Hispolon	前列腺癌 DU145 细胞	调节 Bcl-2 家族蛋白	[38]	
	Hispolon	宫颈癌 HeLa 和 SiHa 细胞	降低组织蛋白酶 S 活性	[50]	
	DBL	肺癌 A549 细胞	抑制 MMP-2 和 MMP-9 蛋白表达	[47]	
	PLP	甲状腺癌 TPC-1 和 SW579 细胞	LC3 I、LC3 II 和 p62 表达水平显著降低	[55]	
	Hispidin	胃癌 SGC-7901 细胞	破坏微管内稳态并诱导溶酶体膜渗透	[56]	
	多糖	SVP	人乳腺癌 MCF-7 细胞	降低 MMP-2、MMP-9 蛋白表达	[48]
		PRP-S16	EA.hy926 内皮细胞	抑制 VEGF 诱导的信号通路	[60]
PRP-S16		Lewis 肺癌小鼠	降低 VEGF、VEGFR-2 mRNA 和蛋白表达	[61]	
PPI		小鼠巨噬细胞 RAW264.7	激活 MyD88、TRIF 通路	[66]	
PIP		肝癌 HepG2 细胞	IL-2、IL-12 和 γ 干扰素水平升高	[67]	

表2 桑黄化学成分联合抗肿瘤作用

Table 2 Combined antitumor effect of *Phellinus* chemical components

联合用药	研究对象	作用效果	文献
桑黄多糖+CPT11	结肠癌 HCT116 和 HT29 细胞	联合用药可以改善 CPT11 对正常细胞增殖抑制作用, 减少化疗药用量, 且效果相当	[69]
桑黄提取物+西妥昔单抗	结肠癌 SW480 细胞	提高癌细胞对西妥昔单抗的敏感性	[70]
Hispidin+吉西他滨	胰腺癌 CSCs 细胞	提高胰腺癌细胞对吉西他滨敏感, 增加疗效	[71]
Mesima+ γ 射线	肝癌 Hep3B 和 HepG2 细胞	增强 γ 射线放疗效率	[72]

3 结语和展望

科研工作者一直在探索使用天然物质或产品来提高癌症治疗效果, 蘑菇提取物具有抗癌作用, 有多种营养价值, 是一种优秀的天然产物^[73]。桑黄可以通过多途径多靶点发挥抗肿瘤作用, 随着对桑黄抗肿瘤作用机制的深入研究, 其在抗肿瘤方面的应用越来越广。但是也有一些不足, 桑黄菌种鉴定不一、化学成分复杂、提取分离困难, 使进一步的研究和临床应用受到限制, 应加强对其进行人工栽培和化学成分的分子研究。目前大多数研究还是以体外细胞实验为主, 没有深入研究, 研究结论缺乏临床应用性。下一步应尽快建立动物模型对相关作用机制进行体内实验验证, 为桑黄在抗肿瘤方面的临床应用提供更多依据。

[参考文献]

- [1] 吴声华, 戴玉成. 药用真菌桑黄的种类解析 [J]. 菌物学报, 2020, 39(5): 781-794.
- [2] 长城, 赵俊华, 于文杰, 等. 杨树桑黄多糖提取工艺与测定 [J]. 化学试剂, 2021, 43(7): 973-978.
- [3] 朱姝枚, 郭璐, 张少冰, 等. 超声波辅助乙醇提取忍冬桑黄菌丝体中黄酮的研究 [J]. 食品科技, 2022, 47(2): 239-244.
- [4] THANH N T, TUAN N N, KUO P C, et al. Chemical constituents from the fruiting bodies of *Phellinus igniarius* [J]. Nat Prod Res, 2018, 32(20): 2392-2397.
- [5] 吕国英, 宋婷婷, 蔡为明, 等. 野生桑树桑黄和杨树桑黄化学成分及抗氧化活性比较 [J]. 菌物学报, 2021, 40(7): 1833-1843.
- [6] 程玉鹏, 李欣虹, 刘思佳, 等. 桑黄的药理作用研究进展 [J]. 广东药科大学学报, 2022, 38(1): 137-142.

- [7] 朱俭勋, 钟石, 李有贵, 等. 桑黄粗多糖和蛹虫草粗多糖协同增效诱导肺癌细胞 A549 S 期阻滞及凋亡的研究 [J]. 蚕业科学, 2017, 43(2): 318-326.
- [8] WANG F F, SHI C, YANG Y, et al. Medicinal mushroom *Phellinus igniarius* induced cell apoptosis in gastric cancer SGC-7901 through a mitochondria-dependent pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 18-25.
- [9] 李媛媛, 毕明龙, 李莉. 栎树桑黄提取物调控结肠癌细胞 SW620 增殖、凋亡及 PI3K/Akt 信号通路的分子机制 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2022, 27(1): 58-62.
- [10] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [11] 许康, 白丽. 中药及中药提取物抗肿瘤研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 54-59.
- [12] LIU Y, LIU C, JIANG H, et al. Isolation, structural characterization and neurotrophic activity of a polysaccharide from *Phellinus ribis* [J]. Carbohydr Polym, 2015, 127: 145-151.
- [13] SUN Y, HUO J, ZHONG S, et al. Chemical structure and anti-inflammatory activity of a branched polysaccharide isolated from *Phellinus baumii* [J]. Carbohydr Polym, 2021, doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118214.
- [14] 石光, 安丽萍. 桑黄酸性多糖对 D-半乳糖诱导小鼠的免疫调节作用研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(2): 175-179.
- [15] PY L, RALEGANKAR S D, RAMAN and FTIR spectroscopy study of crude water-soluble polysaccharide of *Phellinus merrillii* (Murrill) Ryvarden [J]. Bio Dis, 2017, 8(4): 859-865.
- [16] 吴长生. 药用真菌桑黄化学成分的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [17] 吕国英, 宋婷婷, 蔡为明, 等. 野生桑树桑黄和杨树桑黄化学成分及抗氧化活性比较 [J]. 菌物学报, 2021, 40(7): 1833-1843.
- [18] 笱立峰, 郭海燕, 包海鹰, 等. 鲍姆桑黄子实体提取物的体外细胞毒活性及其化学成分分析 [J/OL]. 菌物学报: 1-11 [2023-02-23]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5180.Q.20220412.1819.016.html>.
- [19] FENG T, CAI J L, LI X M, et al. Phellibarin D with an unprecedented triterpenoid skeleton isolated from the mushroom *Phellinus rhabarbarinus* [J]. Tetrahedron Lett, 2016, 57(31): 3544-3546.
- [20] MA J X, CAI C S, LIU J J, et al. *In vitro* antibacterial and antitumor activity of total triterpenoids from a medicinal mushroom *Sanghuangporus sanghuang* (Agaricomycetes) in liquid fermentation culture [J]. Int J Med Mushrooms, 2021, 23(7): 27-39.
- [21] 郭佳敏, 门碧莹, 鲁佳敏, 等. 中药化学成分抗肝癌活性及分子机制研究现状 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(6): 215-224.
- [22] SHERR C J. Cancer cell cycles [J]. Science, 1996, 274(5293): 1672-1677.
- [23] OTTO T, SICINSKI P. Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy [J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(2): 93-115.
- [24] GAO X, LEONE G W, WANG H. Cyclin D-CDK4/6 functions in cancer [J]. Adv Cancer Res, 2020, 148: 147-169.
- [25] YU T, ZHONG S, SUN Y, et al. Aqueous extracts of *Sanghuangporus vaninii* induce S-phase arrest and apoptosis in human melanoma A375 cells [J]. Oncol Lett, 2021, 22(2): 628.
- [26] ZOU Z, TAO T, LI H, et al. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: Progress and challenges [J]. Cell Biosci, 2020, 10(1): 1-11.
- [27] GUO S, DUAN W, WANG Y, et al. Component analysis and anti-colorectal cancer mechanism via Akt/mTOR signalling pathway of *Sanghuangporus vaninii* extracts [J]. Molecules, 2022, 27(4): 1153.
- [28] ENGELAND K. Cell cycle arrest through indirect transcriptional repression by p53: I have a DREAM [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1): 114-132.
- [29] ZHONG S, JIN Q, YU T, et al. *Phellinus gilvus* derived protocatechualdehyde induces G₀/G₁ phase arrest and apoptosis in murine B16F10 cells [J]. Mol Med Rep, 2020, 21(3): 1107-1114.
- [30] 王宇瑄, 钟同同, 柏瑞芳, 等. 去乙酰基化酶及其抑制剂在癌症研究中的应用 [J]. 沈阳药科大学学报, 2020, 37(9): 841-846.
- [31] ROSSI M, CARUSO F, COSTANZINI I, et al. X-ray crystal structures, density functional theory and docking on deacetylase enzyme for antiproliferative activity of hispolon derivatives on HCT116 colon cancer [J]. Bioorg Med Chem, 2019, 27(17): 3805-3812.
- [32] MORANA O, WOOD W, GREGORY C D. The apoptosis paradox in cancer [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1328.
- [33] XU X, LAI Y, HUA Z C. Apoptosis and apoptotic

- body: Disease message and therapeutic target potentials [J]. Biosci Rep, 2019, doi: 10.1042/BSR20180992.
- [34] BOCK F J, TAIT S. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(2) : 85-100.
- [35] LIAO K, CHIU T, CHANG S, et al. Hispolon induces apoptosis, suppresses migration and invasion of glioblastoma cells and inhibits GBM xenograft tumor growth *in vivo* [J]. Molecules, 2021, 26(15) : 4497.
- [36] KALE J, OSTERLUND E J, ANDREWS D W. Bcl-2 family proteins: Changing partners in the dance towards death [J]. Cell Death Differ, 2018, 25(1) : 65-80.
- [37] WANG F F, SHI C, YANG Y, et al. Medicinal mushroom *Phellinus igniarius* induced cell apoptosis in gastric cancer SGC-7901 through a mitochondria-dependent pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102:18-25.
- [38] MASOOD M, RASUL A, SARFRAZ I, et al. Hispolon induces apoptosis against prostate DU145 cancer cells via modulation of mitochondrial and STAT3 pathways [J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(5) : 2237-2243.
- [39] OAKES S A, PAPA F R. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology [J]. Annu Rev Pathol, 2015, 10:173-194.
- [40] CHEN X, CUBILLOS-RUIZ J R. Endoplasmic reticulum stress signals in the tumour and its microenvironment [J]. Nat Rev Cancer, 2021, 21(2) : 71-88.
- [41] HE P, HOU Y, YANG Y, et al. The anticancer effect of extract of medicinal mushroom *Sanghuangprouus vaninii* against human cervical cancer cell via endoplasmic reticulum stress-mitochondrial apoptotic pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2021, doi: 10.1016/j.jep.2021.114345.
- [42] SKODA A M, SIMOVIC D, KARIN V, et al. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer: A comprehensive review [J]. Bosn J Basic Med Sci, 2018, 18(1):8-20.
- [43] QIU P, LIU J, ZHAO L, et al. Inoscavin A, a pyrone compound isolated from a *Sanghuangporus vaninii* extract, inhibits colon cancer cell growth and induces cell apoptosis via the hedgehog signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2022, doi: 10.1016/j.phymed.2021.153852.
- [44] FU B M. Tumor metastasis in the microcirculation [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1097: 201-218.
- [45] MITTAL V. Epithelial mesenchymal transition in tumor metastasis [J]. Annu Rev Pathol, 2018, 13: 395-412.
- [46] GONZALEZ-AVILA G, SOMMER B, MENDOZA-POSADA D A, et al. Matrix metalloproteinases participation in the metastatic process and their diagnostic and therapeutic applications in cancer [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 137 : 57-83.
- [47] CHAO W, DENG J S, LI P Y, et al. 3, 4-Dihydroxybenzalactone suppresses human non-small cell lung carcinoma cells metastasis via suppression of epithelial to mesenchymal transition, ROS-mediated PI3K/Akt/MAPK/MMP and NF kappaB signaling pathways [J]. Molecules, 2017, 22(4) : 537.
- [48] WAN X, JIN X, XIE M, et al. Characterization of a polysaccharide from *Sanghuangporus vaninii* and its antitumor regulation via activation of the p53 signaling pathway in breast cancer MCF-7 cells [J]. Int J Biol Macromol, 2020, 163 : 865-877.
- [49] ZHANG L, WANG H, XU J. Cathepsin S as a cancer target [J]. Neoplasma, 2015, 62(1) : 16-26.
- [50] HSIN M C, HSIEH Y H, WANG P H, et al. Hispolon suppresses metastasis via autophagic degradation of cathepsin S in cervical cancer cells [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(10):e3089.
- [51] NOGUCHI M, HIRATA N, TANAKA T, et al. Autophagy as a modulator of cell death machinery [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(7) : 517.
- [52] SATOH K, TAKEMURA Y, SATOH M, et al. Loss of FYCO1 leads to cataract formation [J]. Sci Rep, 2021, 11(1) : 13771.
- [53] LEE W Y, HSU K F, CHIANG T A, et al. *Phellinus linteus* extract induces autophagy and synergizes with 5-fluorouracil to inhibit breast cancer cell growth [J]. Nutr Cancer, 2015, 67(2) : 275-284.
- [54] JEONG S J, ZHANG X, RODRIGUEZ-VELEZ A, et al. p62/SQSTM1 and selective autophagy in cardiometabolic diseases [J]. Antioxid Redox Signal, 2019, 31(6) : 458-471.
- [55] YU K, TAN Z, XIN Y. Systematic evaluation of the anti-tumor effect of *Phellinus linteus* polysaccharide in thyroid carcinoma *in vitro* [J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(4) : 2785-2793.
- [56] LV L X, ZHOU Z X, ZHOU Z, et al. Hispidin induces autophagic and necrotic death in SGC-7901 gastric cancer cells through lysosomal membrane

- permeabilization by inhibiting tubulin polymerization [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(16) : 26992-27006.
- [57] HILL S M, WROBEL L, RUBINSZTEIN D C. Post-translational modifications of Beclin 1 provide multiple strategies for autophagy regulation [J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(4) : 617-629.
- [58] 陶裕玲, 李杨蕾, 陈冬铭, 等. 桑黄水提物诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡和自噬机制研究 [J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(3) : 120-127.
- [59] YANG Y, MA L, XU Y, et al. Enalapril overcomes chemoresistance and potentiates antitumor efficacy of 5-FU in colorectal cancer by suppressing proliferation, angiogenesis, and NF- κ B/STAT3-regulated proteins [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(6) : 477.
- [60] LIU Y, XU J, ZONG A, et al. Anti-angiogenic activity and mechanism of a chemically sulfated natural glucan from *Phellinus ribis* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107 : 2475-2483.
- [61] DING J, JIA W, CUI Y, et al. Anti-angiogenic effect of a chemically sulfated polysaccharide from *Phellinus ribis* by inhibiting VEGF/VEGFR pathway [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 154 : 72-81.
- [62] RIBAS A, WOLCHOK J D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade [J]. *Science*, 2018, 359(6382) : 1350-1355.
- [63] DENARDO D G, RUFFELL B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(6) : 369-382.
- [64] FANG J, GAO S, ISLAM R, et al. Extracts of *Phellinus linteus*, Bamboo (*Sasa senanensis*) leaf and Chaga Mushroom (*Inonotus obliquus*) exhibit antitumor activity through activating innate immunity [J]. *Nutrients*, 2020, 12(8) : 2279.
- [65] SHETAB BOUSHEHRI M A, LAMPRECHT A. TLR4-based immunotherapeutics in cancer: A review of the achievements and shortcomings [J]. *Mol Pharm*, 2018, 15(11) : 4777-4800.
- [66] WANG Y, MAO J, ZHOU M, et al. Polysaccharide from *Phellinus igniarius* activates TLR4-mediated signaling pathways in macrophages and shows immune adjuvant activity in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 123 : 157-166.
- [67] GAO W, WANG W, SUN W, et al. Antitumor and immunomodulating activities of six *Phellinus igniarius* polysaccharides of different origins [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5) : 4627-4632.
- [68] 姚健, 信红亚, 曾贵荣, 等. 中药康莱特联合放疗对 Lewis 肺癌小鼠的抑瘤作用及机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(11) : 956-962.
- [69] YU T, GANAPATHY S, SHEN L, et al. A lethal synergy induced by *Phellinus linteus* and camptothecin11 in colon cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(5) : 6308-6319.
- [70] PARK H, PARK J, LEE S, et al. *Phellinus linteus* grown on germinated brown rice increases cetuximab sensitivity of KRAS-mutated colon cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8) : 1746.
- [71] CHANDIMALI N, HUYNH D L, JIN W Y, et al. Combination effects of Hispidin and gemcitabine via inhibition of stemness in pancreatic cancer stem cells [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(7) : 3967-3975.
- [72] JEONG Y K, OH J Y, YOO J K, et al. The biofunctional effects of mesima as a radiosensitizer for hepatocellular carcinoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3) : 871.
- [73] NOWAKOWSKI P, MARKIEWICZ- ŻUKOWSKA R, BIELECKA J, et al. Treasures from the forest: Evaluation of mushroom extracts as anti-cancer agents [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, doi: 10.1016/j.biopha.2021.112106.

[责任编辑 张丰丰]