

桑黄的药用价值研究进展

王华林^{1,2}, 温万芬²

(1. 武汉轻工大学生物与制药工程学院, 湖北 武汉 430023;
2. 香港大学理学院生物系, 中国 香港)

摘要:桑黄 *Phellinus linteus* 是一种具有药用价值的珍贵真菌。文章综述了桑黄的形态特征和分类学地位, 主要的药理活性成分, 以及在免疫、肿瘤、糖尿病和肝病等领域的药理作用机制等方面的国际研究进展。

关键词:桑黄; 免疫; 肿瘤; 糖尿病; 肝病

DOI 标识: doi:10.3969/j.issn.1008-0805.2015.11.073

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1008-0805(2015)11-2747-04

桑黄 *Phellinus linteus* 是担子菌门层菌纲非褶菌目锈革孔菌科锈革孔菌科的一类药用真菌, 一般生于阔叶树如桑树以及杨、柳、等的枯立木和树干上, 无柄, 初期呈黄色, 生长成熟后子实体菌盖呈半球形, 剖面扁平至马蹄形, 颜色加深为灰、褐甚至黑色, 表面光滑、龟裂、木质化。菌肉深咖啡色、锈褐色或浅咖啡色^[1]。桑黄主要分布于中美洲, 非洲和东亚如中国, 日本和韩国等地。桑黄在日本被称为 Meshimakobu 或 Mesima^[2], 在韩国被称为 Sang-Hwang^[3], 在中国传统中医中也有“松根”的别称。其中, 中文“桑黄”通常指的是针层孔菌属 (*Phellinus* Quel.) 里的火木层孔菌 *Phellinus igniarius*、裂蹄木层孔菌 *P. hellinus linteus*、鲍氏层孔菌 *Phellinus baumii* Pilat 三个种^[4]。在整个东亚地区, 桑黄均被广泛用于疾病的预防和治疗, 传统中医中, 桑黄多用于用于治疗血崩、血淋、脐腹涩痛、脱肛泻血、带下、闭经等妇科疾病^[5]。现代科学研究对桑黄的有效药用成分和药理均有更深入的认识, 桑黄也体现了很强的药用价值, 拥有广阔的药用市场前景。本文着重对近年国外对桑黄 *Phellinus linteus* 药用价值的研究成果作综述, 并简要介绍我们实验室的研究成果。

1 桑黄 *Phellinus linteus* 的主要药用成分

最近的研究表明, 桑黄的主要药用成分包括多聚糖类, 如 β -葡聚糖 (β -Glucans), 蛋白多糖和酸性多聚糖等, 此外, 桑黄含有的牛奶树碱 (Hispidin) 成分, 如 Hispolon 和 Phellinistatin^[6], 也引起了广泛的关注。

1.1 多聚糖

现代研究发现, 多聚糖在免疫调节, 提高癌症病人生存率等方面均有良好效果。动物实验发现, 食用多聚糖可以在血液、消化系统和脾脏等组织中起免疫调节作用, 并表现出抗癌和抑制肿瘤生长的功效^[7]。人体研究中也发现, 摄入特定多聚糖可以活化健康人群的免疫系统, 并抑制呼吸道炎症因子诱发的过敏反应。多聚糖可以促进, 维持或启动免疫应答, 如通过蛋白激酶 C (protein kinase C) 和蛋白酪氨酸激酶 (protein tyrosine kinase) 促进 B 细胞增殖; 通过上调一氧化氮 (NO) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 活化 T 细胞介导的特异性免疫应答; 通过活化腹膜巨噬细胞以促进非特异性免疫应答; 通过下调相关免疫因子 (IL-2, IL-6...) 缓解炎症反应等^[8]。而 β -葡聚糖为其主要的作用成分之一。

1.1.1 β -葡聚糖

β -葡聚糖是指通过 β 糖苷键连接形成的葡萄糖多糖。真菌中的 β -葡聚糖主要以 $1,3$ 葡聚糖链的形式存在,

间或夹杂 $1,6$ 葡聚糖链 (图 1)。

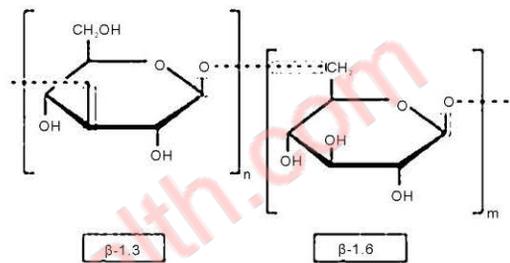


图 1 β -葡聚糖糖链示意图

β -葡聚糖作为很多中药的重要药用成分, 在预防和治疗癌症, 降低胆固醇和治疗糖尿病, 以及促进免疫系统功能方面均发挥重要作用。研究发现, $(1,3)$ - β -D-葡聚糖能与巨噬细胞表面的特定受体相结合, 促进免疫调节分子如细胞因子和一氧化氮的合成和分泌。真菌的 $(1,3)$ - β -D-葡聚糖可以刺激巨噬细胞中白介素 1β (IL- 1β), 白介素 6 (IL- 6), 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和环氧合酶 2 (COX- 2) 的 mRNA 的表达显著升高^[9]。此外, β -1,3/1,6 葡聚糖还能刺激白介素 4 和 5 (IL- 4 , IL- 5) 在白细胞中的分泌^[10]。 β -葡聚糖的这些生理功能, 与其结构特性紧密相连, 多聚链的长度, 分支程度以及形成的三级结构, 均会影响其免疫调节功能。一般来说, 大分子的 β -葡聚糖能够直接激活白细胞, 通过吞噬作用清除同源感染物, 并刺激分泌免疫细胞因子。而中链的葡聚糖能调节 NF- κ B 等细胞转录因子以诱导特定细胞因子表达, 并通过活化磷酸肌醇- 3 激酶 (PI3K) 调节免疫应答。有研究表明, 桑黄 β -葡聚糖可在 Caco-2 细胞系中降低 NF- κ B 的转录活性^[11]。此外, 葡聚糖的抗肿瘤活性与其糖链结构有关, 一般来说 $1,6$ 葡聚糖链越多, 抗肿瘤能力越弱^[12]。

真菌来源的 β -葡聚糖因其免疫调节等功效, 已被广泛用于多种疾病的辅助治疗, 如高胆固醇, 糖尿病, 代谢综合征, 流感, 肝炎, 莱姆病, 哮喘, 风湿性关节炎, 多发性硬化, 癌症和艾滋病等^[10,13]。

1.1.2 蛋白多糖

蛋白多糖是一类由蛋白核心域和一个或多个糖胺多糖共价结合而成的多糖物质, 其生物学功能主要取决于糖胺多糖支链的结构, 主要的两类糖胺多糖为硫酸肝素和硫酸软骨素。蛋白多糖可以通过水溶性的调节因子和不溶于水的胞外基质介导细胞相互作用^[14]。蛋白多糖的生理功能表现为细胞生长

收稿日期: 2014-12-15; 修订日期: 2015-05-26

作者简介: 王华林 (1985-), 男 (汉族), 湖北武汉人, 武汉轻工大学副教授, 博士学位, 主要从事中药药理研究工作。

调节作用,通过调节胶原蛋白原纤维合成可以影响肿瘤细胞的增殖和侵入。恶性淋巴瘤中,蛋白多糖在多种免疫细胞如 β 细胞, CD4 和 CD8 T 细胞等也有表达,参与细胞间联系的调控^[43]。

1.1.3 酸性多糖 酸性多糖是一类含羧基、磷酸基或硫酸基团的多糖,分子量一般在 150kDa 左右。酸性多糖具有一定的抗癌作用,主要表现在:①阻止肿瘤细胞黏着和癌症转移;②针对肿瘤细胞激活非细胞毒性的宿主免疫应答;③刺激 B 细胞, T 细胞,自然杀伤细胞,树突细胞和巨噬细胞等免疫细胞活化以清除肿瘤细胞。桑黄中含有的酸性多糖成分具有较高的抗癌药用价值,动物学实验发现桑黄酸性多糖具有通过免疫调节和抑制细胞粘连两种手段抑制黑色素瘤转移的作用^[44]。

1.2 Hispidin Hispidin 是一类从桑黄等真菌中发现的酚类物质,其化学结构为 6-(3,4-二羟基苯基)-4-羟基-2-吡喃酮。Hispidin 的结构类似于白藜芦醇衍生物,并含有儿茶酚结构,具有很强的抗氧化性(图 2)^[45]。

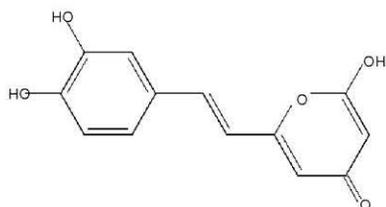


图 2 Hispidin 结构示意图

现有研究表明, Hispidin 具有多种药用价值。对于糖尿病, Hispidin 通过其抗氧化性清除氧化自由基,保护胰腺 β 细胞免受高的活性氧簇诱导的细胞凋亡^[46]。另外, Hispidin 能减轻过氧化亚硝酸盐(Peroxynitrite)诱导的 DNA 损伤,经自由基形成和细胞毒性^[47]。Hispidin 及其桑黄特有衍生物 Hispolon 还具有一定的抗癌作用效果,能通过 MDM-2 介导的 ERK1/2 活性诱导乳腺癌和膀胱癌细胞停滞在 G2/M 周期,抑制肿瘤细胞生长^[48]。此外, hispolon 还能增强其他传统化疗药物的抗癌效果,在胃癌治疗中大幅提高 5-FU 和 DOX 等传统化疗药的疗效,并诱导胃癌细胞凋亡^[49]。

2 桑黄 *Phellinus linteus* 的药用价值

通过不同的提取方法获得的桑黄提取物,可发挥不同的药理作用。桑黄的甲醇提取物具有很好的抗氧化和抗菌作用,三萜成分则有很强的抗真菌感染效果,而乙醇提取物则具有最好的细胞毒性效果^[50]。总的来说,桑黄通过其含有的葡聚糖,酸性多糖和 hispidin 等特有药用成分作用,在多种疾病的预防和治疗中均体现出了较好的药用价值。

2.1 免疫、抗菌和消炎 桑黄在抗菌消炎和调节自身免疫等方面均表现出了很好的潜在药用价值。有体外实验表明,在过度活化的白细胞中,桑黄子实体提取物表现出较好的免疫抑制效果^[51]。

由于当前滥用抗生素情况的普遍存在,具有抗生素耐药性的超级细菌逐渐成为人类健康的巨大威胁。桑黄在消炎抗菌尤其是对抗耐药菌方面具有一定的药用价值。韩国有研究表明,桑黄甲醇提取物中的正丁醇组对于具有甲氧西林抗药性的金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *S. Aureus*)具有很好的杀灭效果^[52]。因此桑黄在未来新的抗生素开发中提供了重要的思路。

抗炎方面,桑黄,尤其是其乙醇提取物组分也展现出了很好

的药用价值,其中正丁醇组的抗炎效果最好^[53]。韩国的一个人体试验发现,口服桑黄提取物一个月可以显著降低血清中白介素 1 β (IL-1 β)和皮质醇的含量^[54]。动物实验则表明,桑黄摄入可以抑制大脑的 5-羟色胺合成,从而缓解耐力运动中造成的肌肉疲劳和乳酸堆积^[55]。桑黄的抗炎作用被认为与其通过蛋白激酶 C δ (PKC δ)上调亚铁红素加氧酶 1(heme oxygenase-1)的表达并抑制基质金属蛋白酶 9(MMP9)合成有关^[56]。从桑黄中发现的 Inotilone 组分,还被发现具有抑制 NF- κ B, p38 和 MAPK 信号通路的作用,从而缓解炎症的影响^[57]。

对免疫细胞的分化和凋亡,桑黄多糖也有一定的调节作用。研究表明,在单核细胞系 THP-1 中,桑黄的多糖提取物会导致细胞凋亡而非分化为巨噬细胞。其机制与 TRAIL 受体介导的线粒体膜电位改变和氧化压力可能有关^[58]。

桑黄在预防和治疗流感方面的作用也吸引了很多的注意。韩国有研究证实,桑黄提取物在抗流感病毒方面有很好的疗效,对包括 H₁N₁, H₃N₂ 等人流感病毒和禽流感病毒 H₉N₂ 在内的流感病毒均有一定作用,且对具有奥塞米韦抗药性的 H₁N₁ 仍有疗效^[59]。

此外,桑黄的多糖成分在缓解风湿性关节炎等自身免疫性疾病中具有一定疗效。其特有的 Hispidin 及其衍生物等抗氧化多酚成分,在调节免疫方面都具有巨大的药用价值^[61,60]。Kim GY 等人的研究也发现桑黄中的蛋白多糖组分在调节免疫功能中具有重要的医用潜力^[61]。有研究表明,桑黄多糖的免疫刺激作用与白介素 2(IL-2)的作用机理类似,但没有 IL2 的诸多副作用,因此更适合临床应用^[62]。除此之外,桑黄还可以通过调节免疫细胞浸润缓解自身免疫性疾病。在自身免疫性脑脊髓炎中,桑黄可以抑制免疫细胞在脊髓中的浸润,从而缓解疾病发展^[63]。

2.2 抗癌作用 桑黄具有一定的抗癌功效,在日本,有通过长期服用桑黄,已经转移至肺部的肝癌得到痊愈的病例报道^[64]。体外实验也表明,桑黄提取物可诱导白血病细胞 K562 凋亡^[65]。对桑黄抗癌作用机理的研究发现,桑黄多酚提取物并不是通过在肿瘤细胞中诱导氧化压力从而达到杀灭癌细胞的效果的^[66,67]。进一步的研究表明,桑黄的抗癌作用可能是通过活化免疫系统实现的。在肝癌荷瘤小鼠中,桑黄可以刺激 CD₄⁺ T 细胞和 NK 细胞增殖,并诱导白介素 12(IL-12),干扰素 γ (IFN- γ)和 TNF- α 等免疫细胞因子的表达,以抑制肿瘤生长^[68]。除此之外,桑黄还具有多种抗癌功效,如抑制肿瘤细胞生长,诱导癌细胞凋亡等。桑黄可以通过 Wnt/-catenin 信号通路抑制肿瘤细胞的粘附和侵入,从而干预癌症转移过程^[69]。桑黄多糖提取物还能够特异性抑制肿瘤细胞中细胞色素 P450(CYP450)的酶活性,通过抑制能量代谢减缓肿瘤发展^[40]。桑黄提取物还可以诱导多种癌细胞凋亡,如前列腺癌细胞 DU145 和 PC3,肝癌细胞 HepG2 和结肠癌细胞 SW480 等^[41,42]。Nakamura 的研究发现,桑黄中主要的抗癌组分为蛋白多糖,抑癌效果超过 80%^[43]。桑黄蛋白多糖一方面通过调节免疫系统,激活 CD_{11c}⁺CD₈⁺ 树突细胞和 Th1 发挥抗癌效果,另一方面还可以抑制肿瘤细胞 EGFR/Akt 信号通路,从而抑制肿瘤增殖^[44,45]。桑黄具有抗癌效果,同时又没有明显的副作用,因此在癌症干预和辅助治疗中均有很重要的药用价值。

2.3 糖尿病 糖尿病是目前常见的代谢性疾病,与高糖高脂摄入导致的胰岛素抵抗紧密相关。有研究表明,桑黄在促进胰腺胰岛素分泌和改善肌肉葡萄糖利用效率,减轻胰岛素抵抗上都有明显的疗效^[46]。动物实验表明,桑黄多糖的摄入可以显著降低糖尿病大鼠血浆中的葡萄糖,甘油三酯和总胆固醇含量,从而降低糖

尿病和非酒精性脂肪肝导致的肝损伤^[7]。桑黄的降血脂和糖尿病干预作用,可能与其特有组分 hispidin 的醛糖还原酶(Aldose Reductase)抑制作用有关^[8]。总的来说,桑黄在治疗糖尿病和代谢综合征中具有潜在的药用价值。

2.4 脂肪肝和慢性肝病 前面已经提到,桑黄在对非酒精性脂肪肝和肝癌的治疗中均已体现出一定的药用价值。也有研究表明,桑黄多糖提取物对酒精性肝炎有一定的干预作用^[9]。此外,我们实验室的研究表明,桑黄的多糖提取物对于慢性肝损伤导致的肝纤维化也具有很好的治疗作用。利用泰国 Amazing Grace 公司提供的桑黄多糖样品,我们通过蛋白质组学研究表明,桑黄具有的抗肝纤维化作用,与其参与调控肝脏中与游离铁调控相关的结合珠蛋白(haptoglobin)和血液结合素(hemopexin),以及与谷胱甘肽功能相关的谷胱甘肽 S 转移酶 A4 (glutathione S-transferase A4)和甜菜碱-高半胱氨酸 S 甲基转移酶 1 (betaine-homocysteine S-methyltransferase 1) 等与抗氧化有关的蛋白表达有关(图 3)。总的来说,蛋白质组学结果表明,桑黄通过抗氧化,改善肝脏功能,调节氨基酸代谢和蛋白质合成等方面的作用,保护肝脏减缓硫代乙酰胺诱导的肝纤维化损伤^[10]。这些研究说明桑黄在治疗慢性肝病中也有很好的药用价值。

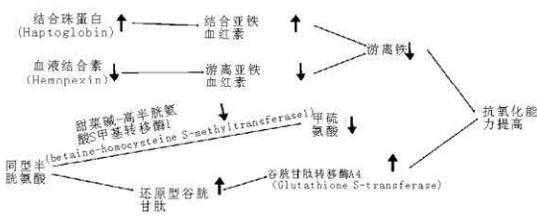


图 3 桑黄调控抗氧化能力的机制

3 前景与展望

桑黄因其珍贵的药用价值,已经吸引了国内外越来越广泛的关注。在日本,韩国,泰国等周边国家,对桑黄的开发和利用已经持续多年,很多成熟产品已经投放市场用于增强免疫力和防治癌症。但是,对于桑黄作用机理的研究仍然不够深入,这也限制了桑黄在免疫调节和癌症治疗等医学领域的进一步应用。今后一方面应探索人工栽培桑黄的技术手段,优化发酵培养条件,扩大桑黄供应,另一方面应该深入研究桑黄的药用成分及其在疾病治疗中的作用机理,未来更好的开发利用珍贵传统中药桑黄,造福人类健康。

参考文献:

- [1] 宋力,孙培龙,郭彬彬,等. 桑黄的研究进展[J]. 中国食用菌, 2005, 24(3): 7.
- [2] 宋新华,吕英华,王建芳,等. 药用真菌桑黄的研究进展[J]. 蚕业科学, 2009, 35(1): 204.
- [3] 宋力,孙培龙,徐双阳,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.
- [4] Ren L, Perera C, Hemar Y. Antitumor activity of mushroom polysaccharides: a review[J]. Food Funct, 2012, 3(11): 1118.
- [5] Ramberg JE, Nelson ED, Sinnott RA. Immunomodulatory dietary polysaccharides: a systematic review of the literature[J]. Nutri J, 2010, 9: 54.
- [6] Ljungman AG, Leanderson P, Tagesson C. (1-3)-beta-D-Glucan stimulates nitric oxide generation and cytokine mRNA expres-

- sion in macrophages[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 1998, 5(4): 273.
- [7] Akramas L, Akramiene D, Sakalauskiene J, et al. Effect of (1-3)-beta-D-glucan on in vitro production of cytokines by leukocytes of patients with periodontitis. Medicina, 2012, 48(4): 186.
- [8] Volman JJ, Helsper JP, Wei S, et al. Effects of mushroom-derived beta-glucan-rich polysaccharide extracts on nitric oxide production by bone marrow-derived macrophages and nuclear factor-kappaB trans-activation in Caco-2 reporter cells: can effects be explained by structure? Mol Nutr Food Res, 2010, 54(2): 268.
- [9] Aleem E. beta-Glucans and their applications in cancer therapy: focus on human studies[J]. Anti-cancer Agents in Med Chem: chemistry, 2013, 13(5): 709.
- [10] Rahar S, Swami G, Nagpal N, et al. Preparation, characterization, and biological properties of beta-glucans[J]. J Adv Pharm Technol Res, 2011, 2(2): 94.
- [1] Rop O, Mlcek J, Jurikova T. Beta-glucans in higher fungi and their health effects[J]. Nutri Rev, 2009, 67(11): 624.
- [2] Perrimon N, Bernfield M. Cellular functions of proteoglycans - an overview[J]. Semin Cell Developmental Biol, 2001, 12(2): 65.
- [3] Fadnes B, Husebekk A, Svineng G, et al. The proteoglycan repertoire of lymphoid cells[J]. Glycoconj J, 2012, 29(7): 513.
- [4] Han SB, Lee CW, Kang JS, et al. Acidic polysaccharide from Phellinus linteus inhibits melanoma cell metastasis by blocking cell adhesion and invasion[J]. Int Immunopharmacol, 2006, 6(4): 697.
- [5] Park IH, Chung SK, Lee KB, et al. An antioxidant hispidin from the mycelial cultures of Phellinus linteus[J]. Arch Pharm Res, 2004, 27(6): 615.
- [6] Jang JS, Lee JS, Lee JH, et al. Hispidin produced from Phellinus linteus protects pancreatic beta-cells from damage by hydrogen peroxide[J]. Arch Pharm Res, 2010, 33(6): 853.
- [7] Chen W, Feng L, Huang Z, et al. Hispidin produced from Phellinus linteus protects against peroxynitrite-mediated DNA damage and hydroxyl radical generation[J]. Chem Biol Interact, 2012, 199(3): 137.
- [8] Lu TL, Huang GJ, Lu TJ, et al. Hispolon from Phellinus linteus has anti-proliferative effects via MDM2-recruited ERK1/2 activity in breast and bladder cancer cells[J]. Food Chem Toxicol, 2009, 47(8): 2013.
- [9] Chen W, Zhao Z, Li L, et al. Hispolon induces apoptosis in human gastric cancer cells through a ROS-mediated mitochondrial pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2008, 45(1): 60.
- [10] Reis FS, Barreira JCM, Calhella RC, et al. Chemical characterization of the medicinal mushroom Phellinus linteus (Berkeley & Curtis) Teng and contribution of different fractions to its bioactivity[J]. LWT Food Sci Technol, 2014, 58(2): 478.
- [1] Kozarski M, Klaus A, Niksic M, et al. Antioxidative and immunomodulating activities of polysaccharide extracts of the medicinal mushrooms Agaricus bisporus, Agaricus brasiliensis, Ganoderma lucidum and Phellinus linteus[J]. Food Chem, 2011, 129(4): 1667.
- [2] Hur JM, Yang CH, Han SH, et al. Antibacterial effect of Phellinus linteus against methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. Fitoterapia, 2004, 75(6): 603.
- [3] Kim SH, Song YS, Kim SK, et al. Anti-inflammatory and related pharmacological activities of the n-BuOH subfraction of mushroom Phellinus linteus[J]. J Ethnopharmacol, 2004, 93(1): 141.
- [4] Lee JB, Shin YO, Bae JS, et al. Effect of Phellinus linteus extract supplementation on cortisol and related cytokines in young male adults[J]. Food Sci Biotechnol, 2010, 19(3): 671.
- [5] Seo JH, Sung YH, Kim KJ, et al. Effects of Phellinus linteus adminis-

- tration on serotonin synthesis in the brain and expression of monocarboxylate transporters in the muscle during exhaustive exercise in rats [J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2011; 57 (1): 95.
- [26] Kim BC, Jeon WK, Hong HY, et al. The anti-inflammatory activity of *Phellinus linteus* (Berk. & M. A. Curt.) is mediated through the PKC-delta/Nrf2/ARE signaling to up-regulation of heme oxygenase-1 [J]. *J Ethnopharmacol* 2007; 113 (2): 240.
- [27] Huang GJ, Huang SS, Deng JS. Anti-inflammatory activities of inotilone from *Phellinus linteus* through the inhibition of MMP-9, NF-kappaB, and MAPK activation in vitro and in vivo [J]. *PLoS One* 2012; 7 (9): e35922.
- [28] van Griensven LJ, Verhoeven H. A. *Phellinus linteus* polysaccharide extracts increase the mitochondrial membrane potential and cause apoptotic death of THP-1 monocytes [J]. *Chin Med* 2013; 8 (1): 25.
- [29] Lee S, Kim JI, Heo J, et al. The anti-influenza virus effect of *Phellinus igniarius* extract [J]. *Journal of microbiology* 2013; 51 (5): 676.
- [30] Jung JY, Lee IK, Seok SJ, et al. Antioxidant polyphenols from the mycelial culture of the medicinal fungi *Inonotus xeranticus* and *Phellinus linteus* [J]. *J Appl Microbiol* 2008; 104 (6): 1824.
- [31] 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.
- [32] Kim HM, Han SB, Oh GT, et al. Stimulation of humoral and cell mediated immunity by polysaccharide from mushroom *Phellinus linteus* [J]. *Int J Immunopharmacol* 1996; 18 (5): 295.
- [33] Li L, Wu G, Choi BY, et al. A Mushroom Extract Piwep from *Phellinus igniarius* Ameliorates Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Inhibiting Immune Cell Infiltration in the Spinal Cord [J]. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 11.
- [34] Kojima H, Tanigawa N, Kariya, et al. A case of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with multiple lung metastases [J]. *Radiat Med* 2006; 24 (2): 139.
- [35] Van Griensven LJLD, Shnyreva AV, Song W. Extracts of Medicinal Mushrooms *Agaricus bisporus* and *Phellinus linteus* Induce Proapoptotic Effects in the Human Leukemia Cell Line K562 [J]. *Int J Med Mushrooms* 2010; 12: 167.
- [36] Wei S, Helsper JPF, Van Griensven LJLD. Phenolic Compounds Present in Medicinal Mushroom Extracts Generate Reactive Oxygen Species in Human Cells In Vitro [J]. *Int J Med Mushrooms* 2008; 10: 1.
- [37] Wei S. Pro- and Antioxidative Properties of Medicinal Mushroom Extracts [J]. *Int J Med Mushrooms* 2008; 10: 315.
- [38] Huang HY, Chieh SY, Tso TK, et al. Orally administered mycelial culture of *Phellinus linteus* exhibits antitumor effects in hepatoma cell-bearing mice [J]. *J Ethnopharmacol* 2011; 133 (2): 460.
- [39] Zong A, Cao H, Wang F. Anticancer polysaccharides from natural resources: a review of recent research [J]. *Carbohydr Polym* 2012; 90 (4): 1395.
- [40] Shon YH, Nam KS. Inhibition of cytochrome P450 isozymes in rat liver microsomes by polysaccharides derived from *Phellinus linteus* [J]. *Biotechnol Lett* 2003; 25 (2): 167.
- [41] Tsuji T, Du W, Nishioka T, et al. *Phellinus linteus* extract sensitizes advanced prostate cancer cells to apoptosis in athymic nude mice [J]. *PLoS One* 2010; 5 (3): e9885.
- [42] Patel S, Goyal A. Recent developments in mushrooms as anti-cancer therapeutics: a review [J]. *Biotech* 2012; 2 (1): 1.
- [43] 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.
- [44] Li YG, Ji DF, Zhong S, et al. Anti-tumor effects of proteoglycan from *Phellinus linteus* by immunomodulating and inhibiting Reg IV/EGFR/Akt signaling pathway in colorectal carcinoma [J]. *Int J Biol Macromol* 2011; 48 (3): 511.
- [45] 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 Lett* 2004; 576: 391.
- [46] Choi SB, Park CH, Choi MK, et al. Improvement of insulin resistance and insulin secretion by water extracts of *Cordyceps militaris*, *Phellinus linteus*, and *Paeecilomyces tenuipes* in 90% pancreatectomized rats [J]. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004; 68 (1): 2257.
- [47] Kim DH, Yang BK, Jeong SC, et al. Production of a hypoglycemic extracellular polysaccharide from the submerged culture of the mushroom *Phellinus linteus* [J]. *Biotechnol Lett* 2001; 23 (7): 513.
- [48] Lee YS, Kang YH, Jung JY, et al. Inhibitory constituents of aldose reductase in the fruiting body of *Phellinus linteus* [J]. *Biol Pharm Bull* 2008; 31 (4): 765.
- [49] Uyanoglu M, Canbek M, van Griensven, et al. Effects of polysaccharide from fruiting bodies of *Agaricus bisporus*, *Agaricus brasiliensis*, and *Phellinus linteus* on alcoholic liver injury [J]. *Int J Food Sci Nutr* 2014; 65 (4): 482.
- [50] Wang H, Wu G, Park HJ, et al. Protective effect of *Phellinus linteus* polysaccharide extracts against thioacetamide-induced liver fibrosis in rats: a proteomics analysis [J]. *Chin Med* 2012; 7: 23.