

香菇多糖对肿瘤微环境免疫调节作用的研究进展

符映均¹, 高欣², 田振³, 李儒杰⁴, 王明蓆⁵, 田佳鑫⁶, 张碧华^{7*}, 杨莉萍⁷

1. 南通市中医院, 江苏 南通 226000
2. 潍坊市人民医院, 山东 潍坊 261000
3. 泰安市中医医院, 山东 泰安 271000
4. 四川省骨科医院, 四川 成都 610000
5. 北京市大兴区中西医结合医院, 北京 100053
6. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100053
7. 北京医院 国家老年医学中心, 北京 100730

摘要: 香菇是药食两用的真菌, 香菇多糖是其中的活性代表成分。近年来, 香菇多糖在免疫功能调节方面的作用成为研究的热点。研究证实香菇多糖通过刺激机体的免疫器官、促进淋巴细胞的增殖分化、增加NK细胞活性、在基因和分子层次上促进免疫功能的表达, 以恢复机体的免疫功能和肿瘤微环境中的免疫平衡, 这些因素在抗肿瘤的治疗中体现出巨大的价值。旨在将香菇多糖对肿瘤免疫微环境中的影响及香菇多糖在基因层次调控免疫功能的国内外最近研究进展进行综述, 为其在抗肿瘤治疗及其他领域的综合开发提供参考。

关键词: 香菇多糖; 免疫; 淋巴细胞; 肿瘤; 微环境

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)09-2870-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.09.064

Research progress on immunomodulatory effects of lentinan on tumor microenvironment

FU Ying-jun¹, GAO Xin², TIAN Zhen³, LI Ru-jie⁴, WANG Ming-xi⁵, TIAN Jia-xing⁶, ZHANG Bi-hua⁷, YANG Li-ping⁷

1. Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong 226000, China
2. Weifang People's Hospital, Weifang 261000, China
3. Tai'an Chinese Medicine Hospital, Tai'an 271000, China
4. Sichuan Provincial Orthopedic Hospital, Chengdu 610000, China
5. Beijing Daxing District Hospital of Integrated Chinese and Medicine, Beijing 100053, China
6. Xiyuan Hospital CACMS, Beijing 100053, China
7. National Center of Gerontology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Abstract: *Lentinus edodes* (Berk.) Sing is a fungus for both medicine and food. Lentinan is the active ingredient that was separated from it. In recent years, the role of lentinan in the regulation of immune function had become a research hotspot. Scientist had confirmed that lentinan could restore the body's immune function and immune balance in the tumor microenvironment by stimulating the body's immune organs, promoting lymphocyte proliferation and differentiation, increasing NK cell activity, and promoting immune function expression at the gene and molecular levels. These factors and reaction were of great value in the treatment of anti-tumor. The purpose of this paper was to induct the recent studies of lentinan on tumor immune microenvironment and the recent research progress of lentinan in gene level regulation of immune function, and provide reference for the comprehensive development of lentinan in anti-tumor therapy and other fields.

Key words: lentinan; immunity; lymphocytes; tumor; microenvironment

收稿日期: 2019-04-29

基金项目: 南通市中医医疗联盟科技项目 (TZYK201803)

作者简介: 符映均, 中药师, 从事临床药学工作。E-mail: woshifyj1987@163.com

*通信作者 张碧华, 主任中药师, 从事临床药学工作。E-mail: zhangbihua06@163.com

香菇为担子菌纲侧耳科真菌的干燥子实体，性味甘、平、凉，入肝、胃二经，具有健胃益气的功效，香菇多糖是从香菇子实体中提取的活性成分，具有调节免疫、抗肿瘤、抗病毒、抗炎等药理活性^[1-2]。现代研究表明肿瘤形成、恶化的重要原因是机体免疫逃逸，而免疫逃逸的发生又与肿瘤微环境的变化密切相关。肿瘤局部环境中浸润着的各种免疫细胞、肿瘤相关成纤维细胞、血管内皮细胞等共同构成肿瘤微环境^[3]。不同类型的肿瘤，微环境中浸润的免疫细胞种类、数量和比例都不相同，因此，肿瘤微环境的特征可成为肿瘤的特征之一，在免疫治疗中具有重要的指导意义^[4-7]。大量实验研究证实中药中的多糖类成分能有效地调节和恢复机体免疫平衡而抑制肿瘤的发生、恶化^[8]。

目前，香菇多糖对免疫的影响及机制的研究已经取得较大突破。最新的研究证实香菇多糖能够刺激脾脏等免疫器官增殖、调节微环境中 T 细胞亚群之间的平衡、促进 IFN- γ 、TNF- α 等相关因子的生成、调控免疫相关基因的表达。正因如此，香菇多糖在抗肿瘤中表现出的临床疗效及其在肿瘤微环境免疫调节方面的优越性而成为研究者关注的热点^[9-10]。因此，本文对近年来国内外关于香菇多糖在调节肿瘤免疫微环境的主要研究情况进行综述，主要包括香菇多糖对免疫器官、免疫细胞、免疫因子、免疫相关基因等方面的影响，为进一步的深入研究和开发利用提供参考和理论依据。

1 对免疫器官的影响

机体免疫器官主要包括脾脏、胸腺、淋巴组织和法氏囊等，免疫器官的完整、健全直接影响免疫能力的强弱。崔琦等^[11]发现香菇多糖联合环磷酰胺治疗能增加荷瘤小鼠的脾脏指数 ($P < 0.05$)，并且能减小肿瘤的体积，延长荷瘤小鼠的存活时间。研究证实相对于单独使用 5-氟尿嘧啶，香菇多糖联合 5-氟尿嘧啶能明显提升荷瘤小鼠的脾/胸腺指数 ($P < 0.05$)，且在一定范围内呈量效关系。脾脏等是机体重要的免疫器官组织，淋巴细胞在脾脏进行增殖、分化^[12-13]。此外，脾脏还能分泌免疫球蛋白、补体等多种免疫活性物质，这些因素共同影响肿瘤微环境，促进免疫自稳。

2 对免疫细胞调节的影响

2.1 对 T 细胞亚群、NK 细胞调节的影响

研究认为香菇多糖在 T 细胞增殖分化、提高 NK 细胞活性、增加血清抗体浓度、提高浆细胞的

分泌以及调节 T 细胞亚群等方面有积极作用。T 细胞是机体免疫中数量最多、作用最广的功能细胞^[14]，CD4⁺、CD8⁺是 T 细胞的两大亚群，CD4⁺为 T 辅助细胞，可以辅助、诱导其它免疫细胞共同发挥抗肿瘤作用，而 CD8⁺则能抑制细胞免疫反应^[15]。因此，T 细胞亚群的数量、分布及比例在免疫平衡中具有重要意义。

在试验中发现 CD4⁺、CD8⁺能够识别癌细胞膜表面上的肿瘤抗原，癌细胞产生的抑制因子直接或间接诱导 CD8⁺抑制免疫，使 CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺比例下降、宿主免疫力降低、清除“异物”的能力减弱、肿瘤细胞发生免疫逃逸，导致肿瘤细胞不断恶化^[16]。研究表明香菇多糖联合 FOLFOX-4 方案（奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶）在癌症晚期患者的外周血中，CD3⁺CD4⁺CD8⁻（辅助性 T 细胞）、CD3⁺CD4⁻CD8⁺（细胞毒性 T 细胞）、CD19⁺（B 细胞）、CD3⁻CD56⁺（NK 细胞）、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均明显升高 ($P < 0.05$)，而 CD8⁺则会下降^[10, 16-19]。殷合等^[20]在评估香菇多糖治疗肺鳞癌的效果过程中也发现了类似变化。另有研究者发现，香菇多糖联用 NP 方案（长春瑞滨+顺铂）会促成 CD3⁺、CD56⁺及 NKT 细胞（NKT 细胞的活化通常伴有 T 细胞、B 细胞及 NK 细胞的活化）比单化疗组升高（约增加 8%）、CD3⁺/CD8⁺和 CD3⁺/CD4⁺的值上升、CD4⁺/CD25⁺的值下降^[21]。肿瘤患者的免疫功能大部分处于抑制状态，NK 细胞功能下降。黄爱民等^[22]发现香菇多糖可刺激 NK 细胞促进 TNF- α （肿瘤坏死因子）生成，使其恢复正常水平，消灭肿瘤细胞。

2.2 对 Tregs 和 Th 细胞调节的影响

机体中的 Tregs（调节性 T 细胞）和 Th17（辅助性 T 细胞）共同发挥免疫调节的作用。临床数据显示非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者体内 Tregs 和 Th17 表达异常，外周血中 Th17/Tregs 比例随癌细胞分化而降低，并伴有 TRIM25、PKM2、Endoglin 等肿瘤恶性相关表达因子的 mRNA 升高^[23]。而香菇多糖能抑制 Tregs 增殖，Th2 由于 CD3⁺/CD8⁺的值及 CTL（杀伤性 T 细胞）的升高而转变为 Th1，促使微环境中的 Th1/Th2 恢复平衡，改善微环境的免疫状态、减轻免疫抑制、减少肿瘤细胞的增殖转移，保持正常的免疫应答^[21, 24]。

2.3 对巨噬细胞调节的影响

王首星^[25]通过香菇多糖对脂多糖 (LPS) 诱导的巨噬细胞作用机制的研究表明香菇多糖可以降低

巨噬细胞的凋亡,增强细胞活力、减少 NO 和 TNF- α 炎性物质分泌,促进巨噬细胞吞噬能力以及巨噬细胞 MHC II (约增加 20%) 分子的表达。

2.4 对树突状细胞调节的影响

香菇多糖不仅能在免疫应答中对上述免疫细胞产生作用,还能通过电生理方面影响免疫调节。DC (树突细胞) 在免疫应答中占据重要位置,肿瘤组织中的 DC 数量少、突起较短小或无突起等因素,导致 DC 功能的缺陷,抗原提呈给 T 细胞的效率降低^[22]。研究证实香菇多糖既能增强 DC 的抗肿瘤免疫功能,诱导抗肿瘤因子的表达^[26],又能增强 DC 中 TIM4 表达,降低炎症因子 IL-4、MCP-1 等的浓度,从而抑制肿瘤的发展^[27]。

综上所述,香菇多糖主要通过刺激 T 细胞、NK 细胞增殖分化,调节免疫因子之间的平衡等来恢复或增强机体的免疫功能、改善肿瘤微环境状态、降低抗肿瘤带来的不良反应。肿瘤中心、周围和基质浸润着多种免疫细胞亚群,微环境中免疫细胞的密度高低、比例的平衡对肿瘤的生成、恶化至关重要。当微环境中免疫细胞数量发生变化、各亚群之间比例失调时通常意味着机体免疫处于失调状态,抗肿瘤能力降低、清除肿瘤能力减弱,促使肿瘤逃逸^[16]。

3 对细胞因子和传递物质的影响

肿瘤微环境是一个复杂的系统,充斥着各种细胞和起到肿瘤细胞和微环境相互传递信息的细胞因子等^[28]。许多研究显示肿瘤微环境基本都伴随炎症反应,细胞因子作为参与炎症反应的重要部分,对微环境中的免疫细胞、肿瘤细胞遗传不稳定性、肿瘤的演进等都有影响^[29]。通过香菇多糖联合 NP 治疗,在 NSCLC 患者中可监测到 IFN- γ 、TNF- α 、IL-12 升高 ($P < 0.05$),而 IL-10、TGF- β 1 的变化缓和^[30]。IL-2、IL-6 和 TNF- α 是重要的抗肿瘤细胞因子,IL-2 可以促进 NK 细胞的增殖,TNF- α 可以通过作用于肿瘤细胞膜磷酸酶、蛋白酶等直接杀伤肿瘤细胞^[31-32]; IFN- γ 可以抑制肿瘤血管的功能产生抗肿瘤作用^[33]。

研究发现多糖可通过促进穿孔素、IFN- γ 分泌和 NKp30 (激活受体) 的表达,显著提高 NK 细胞的杀伤力;同时,多糖能恢复 NKG2D (激活受体) 的表达,促进其与肿瘤微环境中多种淋巴细胞亚群的结合,减少免疫细胞凋亡坏死。抗体中和试验表明补体受体 CR3 具有的 β 链结构是免疫细胞结合的关键,CR3 则可能是多糖诱导的 NK 细胞活化的关键受体^[34],上述功能可以使免疫细胞浸润在肿瘤周

围发挥作用。

王志芳等^[35]发现香菇多糖联合 GDP (吉西他滨+地塞米松+顺铂) 能增强弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的免疫功能,作用机制可能与下调 FOXP1 (叉头框蛋白 P1) 表达、上调 Livin (凋亡抑制因子蛋白) 表达有关 ($P < 0.05$)。

研究表明经过 CTX 诱导后,小鼠血清中 IL-10 水平降低,而香菇多糖对能显著提高该免疫抑制小鼠的胸腺指数,促进小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬作用,升高 IgG 和 IgM 水平,这些指标足以说明香菇多糖可激活机体的免疫应答^[36]。另外,研究发现肿瘤患者经过香菇多糖治疗后,外周血中 IgA、IgG、IgM 和 FIB 水平较治疗前显著升高 ($P < 0.05$),且治疗组中 IgA、IgG、IgM 和 FIB 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$)^[19, 37]。

在 Western blotting 实验中,史春雨^[38]证实,相比空白组,香菇多糖能抑制胸腺和脾脏中的 Bcl-2 蛋白 (可抑制多种细胞毒因素引起的细胞凋亡) 表达 ($P < 0.01$);促进 caspase-3、caspase-9 (参与细胞毒性 T 细胞杀伤机制) 的表达量,通过两者的调节来抑制细胞的凋亡、抑制肿瘤的生长。

此外,Annexin V/7AAD 双染 - 流式检测细胞凋亡结果表明,香菇多糖能抑制 A549 细胞增殖、诱导凋亡,且能阻滞细胞周期 S 期中 DNA 合成,但香菇多糖如何导致肿瘤细胞凋亡的细胞信号通路目前还不十分清楚,有可能是许多化合物共同在起作用^[39]。

4 对免疫相关基因的调控影响

对肿瘤微环境中的淋巴细胞、细胞因子的数量、比例的调节本质上取决于相关基因的表达。学者从小鼠 LAP0279 肺癌和 CT26 结肠癌组织提取的 RNA 进行 PCR 检测证实,香菇多糖能刺激 IFN- γ 、TNF- α 、趋化因子 (CXCL9)、金属蛋白酶组织抑制因子 (TIMP-1) 和血小板反应蛋白 1 型 (TSP1) 等抗血管生成基因表达 ($P < 0.05$),尤其在 IFN- γ 基因的表达上具有非常显著的意义 ($P < 0.01$)^[33]。

另外,香菇多糖也能通过影响细胞膜上的离子通道来刺激 T 细胞。刘国欣等^[40]发现,这一过程主要与香菇多糖能提高离子通道 KV1.3、KCa3.1、TRPM7、Clswell 的 mRNA 以及 Ca^{2+} 通道调控元件 STIM1、orai1 的基因表达有密切关联。同时,多糖还有助于恢复 T 细胞、B 细胞中相关免疫基因 CADM1、CCR2、IGLL1、S100A8、ChIL3、MMP8

等的表达, 这些证据提示多糖通过促进 T 细胞和 B 细胞功能相关的基因表达来提高免疫抑制小鼠的免疫力^[41]。近年研究发现微小 RNA (miRNAs) 广泛参与肿瘤细胞的凋亡、侵袭等过程, 香菇多糖可能通过上调 miR-138 的表达而抑制肝癌细胞的侵袭与转移^[42-43]。

另外, Wu 等^[44]发现 MPSSS (一种从香菇中分离出新型多糖) 能增加髓源性抑制细胞的 MHC II 和 F4/80 表达, 机制研究表明 MPSSS 可能通过髓样分化因子 (MyD88) 依赖的 NF- κ B 信号通路刺激骨髓来源的抑制性细胞 (MDSCs), 首次证明 MPSSS 能刺激 MDSCs 的分化并逆转其免疫抑制, 这一发现为针对 MDSCs 开发新的抗癌策略提供了新思路。

5 结语

香菇多糖对肿瘤微环境的免疫调节作用是多机制、多因素共同作用的结果。其可以通过免疫治疗来增强细胞免疫力, 增加在抗肿瘤中的益处。目前, 香菇多糖在 NSCLC^[45]、胃癌^[10]、乳腺癌^[46]、口腔鳞癌^[47]、直肠癌^[19]、肝癌^[48]等的抗肿瘤治疗中都体现出较好的活性。香菇多糖作为一种免疫增强剂, 能提升人体“正气”、增强免疫力, 恢复并改善肿瘤微环境。

当前关于香菇多糖的研究主要集中在对免疫的影响、作用机制以及结构修饰对其活性的影响。由于香菇多糖相对分子质量分布范围广, 使得研究者对免疫调节机制的阐明变得困难重重, 更加重了在分子水平研究免疫调节机制的困难。中药多糖类成分有较高的生物活性, 对于香菇多糖除了在免疫调节方面的研究, 还应当研究其在非免疫途径抗肿瘤作用及机制。

香菇多糖具有极强的人体免疫系统活化作用, Western blotting 分析表明与免疫小鼠的抗血清结合的约 59.6 kD 肿瘤特异性抗原特异性地出现在抗原中。新产生的肿瘤特异性抗原在抗肿瘤免疫反应和激活免疫系统方面发挥着关键作用, 预测这种蛋白质可作为肿瘤疫苗并为肿瘤预防提供新的思路^[49]。

肿瘤微环境复杂, 除存在癌细胞、免疫细胞及相关因子之外, 还存在大量正常的组织。因此如何更精准地作用于微环境、平衡免疫仍是香菇多糖研究中亟需克服的难点。香菇多糖是由多种单体构成的混合物, 因此寻找合适的单体, 进行修饰、改造, 明确作用机理, 精确作用靶点, 更好地发挥香菇多糖的免疫活性可作为研究的方向。

参考文献

- [1] 蒋敏, 陈若冰, 陈涛. 香菇活性成分提取工艺研究及药理学研究进展 [J]. 生命的化学, 2018, 38(6): 797-802.
- [2] 万茜淋, 任雨贺, 刘淑莹. 香菇多糖的药理活性研究进展 [J]. 中国药房, 2018, 29(8): 1140-1144.
- [3] Thomas P D, Kahn M. Kat3 coactivators in somatic stem cells and cancer stem cells: biological roles, evolution, and pharmacologic manipulation [J]. *Cell Biol Toxicol*, 2016, 32(1): 61-81.
- [4] 赵华, 魏枫, 任秀宝. 肿瘤免疫微环境评价在疗效预测中的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(12): 599-603.
- [5] Mahmoud S M, Paish E C, Powe D G, et al. Tumor-infiltrating CD8⁺ lymphocytes predict clinical outcome in breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 1949-1955.
- [6] Jensen H K, Donskov F, Nordmark M, et al. Increased intratumoral FOXP3-positive regulatory immune cells during interleukin-2 treatment in metastatic renal cell carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(3): 1052-1058.
- [7] Yang L, Wang F, Wang L, et al. CD163⁺ tumor-associated macrophage is a prognostic biomarker and is associated with therapeutic effect on malignant pleural effusion of lung cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(12): 10592-10603.
- [8] 宋卿, 季青, 李琦. 中医药调节肿瘤免疫的临床及机制研究 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(10): 4542-4545.
- [9] Fukuchi M, Mochiki E, Ishiguro T, et al. Evaluation of immunity in elderly patients with unresectable gastric cancer receiving S-1/Lentian combination chemotherapy [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2014, 41(10): 1264-1266.
- [10] 李晓利, 牛敏, 张铭, 等. 香菇多糖注射液联合化疗对晚期胃癌患者免疫功能和临床疗效的影响 [J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(12): 1624-1626.
- [11] 崔崎, 郭小鹏, 成俊, 等. 香菇多糖与环磷酰胺联合治疗前列腺癌荷瘤小鼠的实验研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(14): 971-975.
- [12] 顾琼艳, 吴美媛. 香菇多糖联合氟尿嘧啶体内外抗肿瘤作用的研究 [J]. 中国药师, 2015, 18(3): 400-403.
- [13] 陈同强, 林卡莉, 邓婷, 等. 香菇多糖对荷瘤小鼠胸腺、脾和肿瘤的影响 [J]. 解剖学杂志, 2008, 31(4): 508-510.
- [14] 李钦, 胡继宏, 高博, 等. 黄芪多糖在免疫调节方面的最新研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2): 199-206.
- [15] Song M M, Fang S, Tanaka S, et al. Effects of arsenic disulfide on proliferation, cytokine production, and

- frequencies of CD4+, CD8+, and regulatory T cells in mitogen-activated human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(2): 832-838.
- [16] 张景欣, 马明. 香菇多糖注射液对恶性肿瘤患者 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞的影响 [J]. *中医药学报*, 2015, 43(4): 116-118.
- [17] 游如旭, 王凯平, 黄璞, 等. 香菇多糖注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌的疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. *中国药房*, 2014, 25(32): 3033-3037.
- [18] 魏英, 谢明瑞. 香菇多糖注射液对中晚期肺癌患者化疗后疗效及生存质量的影响 [J]. *中医药导报*, 2015, 21(22): 25-27.
- [19] 徐文珠, 李萍, 崔静, 等. 香菇多糖注射液对直肠癌根治术后患者纤维蛋白水平及免疫功能的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(33): 6573-6575, 6586.
- [20] 殷合, 林杨光. 香菇多糖协同增强 GP 方案治疗 IV 期肺鳞癌的疗效观察 [J]. *癌症进展*, 2016, 14(7): 687-689.
- [21] Wang X E, Wang Y H, Zhou Q, *et al.* Immunomodulatory effect of lentinan on aberrant T subsets and cytokines profile in non-small cell lung cancer patients [J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, doi: 10.1007/s12253-018-0545-y.
- [22] 黄爱民, 陈方, 林卡莉. 香菇多糖对荷瘤鼠血清 IL-10、TNF- α 和肿瘤 DC 表达的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(3): 665-666.
- [23] 蒲瑾, 周圆圆, 葛文妹, 等. 非小细胞肺癌外周血中 Treg、Th17 含量评估及其与临床病理特征的相关性分析 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(12): 1318-1321.
- [24] Chen W, Li Y M, Yu M H. Astragalus polysaccharides inhibited diabetic cardiomyopathy in hamsters depending on suppression of heart chymase activation [J]. *J Diabetes Complications*, 2010, 24(3): 199-208.
- [25] 王首星. 香菇多糖对烧伤脓毒症的免疫调节作用及机制的实验研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [26] 王启船, 王青, 屈中玉, 等. 香菇多糖联合化疗对老年胃癌患者血清 IL-2、IL-6 及免疫功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(7): 1609-1612.
- [27] 陈叶, 贺守第, 胡智立, 等. 香菇多糖对卵白蛋白诱导小鼠哮喘模型树突细胞 TIM4 表达及炎症影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(9): 998-1002.
- [28] Sung S Y, Hsieh C L, Wu D, *et al.* Tumor microenvironment promotes cancer progression, metastasis, and therapeutic resistance [J]. *Curr Probl Cancer*, 2007, 31(2): 36-100.
- [29] 王姗, 郑金华, 孟琰, 等. 从细胞因子角度看肿瘤微环境对免疫细胞及肿瘤细胞的影响 [J]. *肿瘤学杂志*, 2015, 21(3): 237-241.
- [30] Ferreira S S, Passos C P, Madureira P, *et al.* Structure-function relationships of immunostimulatory polysaccharides: a review [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2015, 132: 378-396.
- [31] 邹银水. 益气养阴方对行化学治疗的非小细胞肺癌气阴两虚证患者免疫功能及生活质量的影响 [J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(6): 546-548.
- [32] 陆运松, 彭代良, 陈小平. 华蟾素胶囊对结直肠癌术后辅助化疗患者血清 IL-2、TNF- α 水平的影响 [J]. *中医药导报*, 2016, 22(12): 37-39.
- [33] 邓声明. 香菇多糖通过调节 IFN- γ 的分泌来抑制肿瘤血管的功能 [D]. 苏州: 苏州大学, 2018.
- [34] Huyan T, Li Q, Yang H, *et al.* Protective effect of polysaccharides on simulated microgravity-induced functional inhibition of human NK cells [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 101: 819-827.
- [35] 王志芳, 刘岩, 肖丽, 等. 大剂量化疗联合香菇多糖治疗难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的效果及 FOXP1 与 Livin 蛋白的表达 [J]. *解放军医药杂志*, 2017, 29(8): 97-102.
- [36] Zhang Q, Cong R, Hu M, *et al.* Immunoenhancement of edible fungal polysaccharides (lentinan, tremellan, and pachymaran) on cyclophosphamide-induced immunosuppression in mouse model [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017: 9459156.
- [37] 赵波, 李轶, 熊艳林. 香菇多糖联合胸腺五肽辅助化疗对舌鳞状细胞癌患者免疫、氧化应激、基质金属蛋白酶及相关因子水平的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(23): 2073-2077.
- [38] 史春雨. 复方茯苓多糖口服液抗肿瘤作用机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2018.
- [39] 吴小清, 陈鸿策, 芮雯, 等. 香菇多糖对人肺腺癌细胞 A549 免疫原性死亡相关分子表达的影响 [J]. *转化医学电子杂志*, 2018, 5(4): 16-20.
- [40] 刘国欣, 邢建国, 李明春, 等. 香菇多糖对小鼠 T 淋巴细胞膜上离子通道基因表达的影响 [J]. *中国药房*, 2014, 25(15): 1361-1364.
- [41] Luo X, Huang S, Luo S, *et al.* Identification of genes underlying the enhancement of immunity by a formula of lentinan, pachymaran and tremelia polysaccharides in immunosuppressive mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 10082.
- [42] 吴唐维, 宁勇, 陈卫群, 等. 微 RNA 参与中药抗肿瘤作用的研究进展 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(13): 1536-1538.
- [43] 李永格. 香菇多糖通过上调 miR-138 表达对体外肝癌细胞侵袭的抑制 [J]. *中医临床研究*, 2017, 9(18): 137-139.
- [44] Wu H, Tao N, Liu X, *et al.* Polysaccharide from *Lentinus edodes* inhibits the immunosuppressive function of myeloid-derived suppressor cells [J]. *PloS One*, 2012, 7(12): e51751.

- [45] Liu W, Gu J, Qi J, *et al.* Lentinan exerts synergistic apoptotic effects with paclitaxel in A549 cells via activating ROS-TXNIP-NLRP3 inflammasome [J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(8): 1949-1955.
- [46] 华红霞, 任国琴, 孙优苗, 等. 香菇多糖对老年乳腺癌化疗病人 T 细胞亚群及血清 IL-2、IL-6 的影响 [J]. *实用老年医学*, 2017, 31(2): 157-160.
- [47] 沈华坚, 屈道利, 梁滔, 等. 香菇多糖与胸腺五肽注射液联合 PTP 化疗方案对口腔鳞癌患者疗效及对血清 TSGF 及 IgG、IgA 和 IgM、生活质量的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(3): 75-77.
- [48] 南君, 许春进. 香菇多糖配合化疗对肝癌患者肝功能、T 细胞亚群及 IL-12、sIL-2R 的影响 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2018, 28(3): 153-155.
- [49] Wang Y, Han X, Li Y D, *et al.* Effects of tumor-specific antigen induced by lentinan on murine H22 hepatocellular carcinoma immunoprophylaxis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(23): 4516-4524.