

灵芝及灵芝孢子粉的毒理学与安全性评价研究进展

俞宇寒^{1,2}, 宋翼升^{1,2*}, 张立将^{1,2*} (1.浙江工业大学长三角绿色制药协同创新中心, 杭州 310014; 2.杭州医学院安全性评价研究中心, 杭州 310053)

摘要: 本文对灵芝及灵芝孢子粉的概况、灵芝孢子粉的去壁和破壁技术、灵芝孢子粉的鉴定方法进行了梳理, 并重点对灵芝孢子粉毒理学各项研究(包括急性毒性、遗传毒性、重复给药毒性、幼龄动物毒性研究等)进行整理归纳, 现有文献表明灵芝及灵芝孢子粉在上述毒理学试验中安全性良好, 无明显毒性。

关键词: 灵芝; 灵芝孢子粉; 毒理学; 安全性评价

中图分类号: R285.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2023)08-1147-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20222542

引用本文: 俞宇寒, 宋翼升, 张立将. 灵芝及灵芝孢子粉的毒理学与安全性评价研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(8): 1147-1152.

Research Progress on Toxicology and Safety Evaluation of Ganoderma and Ganoderma Spore Powder

YU Yuhan^{1,2}, SONG Yisheng^{1,2*}, ZHANG Lijiang^{1,2*} (1. Collaborative Innovation Center of Yangtze River Delta Region Green Pharmaceuticals, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China; 2. Hangzhou Medical College Safety Evaluation Research Center, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: In this paper, the general situation of Ganoderma and Ganoderma spore powder, the wall removal and wall breaking technology of Ganoderma spore powder, and the identification method of Ganoderma spore powder were reviewed. The toxicology of Ganoderma spore powder research (including acute toxicity test, genotoxicity test, repeated administration toxicity, juvenile animal toxicity studies, etc.) are sorted and summarized, existing literature shows that Ganoderma and Ganoderma spore powder are safe in the above toxicology tests without obvious toxicity.

KEYWORDS: Ganoderma; Ganoderma spore powder; toxicology; safety evaluation

灵芝是一种应用历史悠久、药用价值高、资源丰富的药用担子菌, 属于灵芝科, 是著名的传统中草药之一^[1]。为了促进灵芝中的活性成分被人体所吸收利用, 人们开发了灵芝的粉剂、胶囊剂^[2]、液体剂等各种剂型^[3]。灵芝被大多数人们当作可以促进身体健康的珍贵营养品^[4]。除了对人体健康有益以外, 灵芝还可以降解木质素、纤维素和半纤维素, 因为灵芝有合成木质素修饰酶等相关酶的能力^[5]。为了大幅度提高灵芝中的生物活性成分的利用率, 人们把灵芝菌管中弹射出的孢子加工成粉状物并对其进行破壁或者去壁处理。中国产出的灵芝孢子粉总量占世界灵芝孢子粉生产总量的四分之三, 人们把应用历史悠久的药用真菌灵芝称为“仙草”^[6]。

基于灵芝及灵芝孢子粉历史悠久且应用广泛, 虽然已有不少关于灵芝及灵芝孢子粉毒理学的实验研究, 但是缺少完整系统的毒理学研究、

安全性评价总结归纳。所以本文从灵芝及灵芝孢子粉的概况入手, 重点对灵芝及灵芝孢子粉的毒理学及安全性评价研究进行了梳理综述, 为其使用安全及后续毒理学研究提供参考。

1 灵芝及灵芝孢子的概况

1.1 灵芝及灵芝孢子的概述及主要活性作用

灵芝属于真菌界, 担子菌门, 伞菌亚门, 伞菌纲, 多孔菌目, 灵芝属, 灵芝种^[7]。灵芝属中存在 300 多种物种, 根据颜色、子实体形状、地理分布位置以及寄主特异性分类, 黑龙江、吉林长白山、浙江龙泉、福建、湖北等地自然条件优越, 盛产灵芝^[8]。灵芝孢子是灵芝的种子, 灵芝孢子含有灵芝全部的遗传物质, 是一种极其微小的卵形生殖细胞, 它的长度只有 4~6 μm , 在灵芝长大以后会自动从身体的褶皱中释放出来。灵芝孢子的外壳坚硬, 由几丁质等多糖类高分子构成, 且不易被酸碱腐蚀^[9], 胞壁呈特殊的双层骨架结构, 含

作者简介: 俞宇寒, 女, 硕士生 E-mail: yuyuhan423@163.com
宋翼升, 女, 硕士, 实验师 E-mail: alicsys-song@163.com

*通信作者: 张立将, 男, 博士, 研究员 E-mail: zhanglj127@163.com

有结构致密的肽键, 灵芝孢子的内壁上拥有许多针状的细小突起, 针尖对着光滑透明的外层孢子壁。然而, 灵芝孢子中主要的生物活性成分储存在孢子壁内, 如果不进行破壁处理, 仅靠人体的生物酶作用溶解, 会因作用时间短而得不到有效吸收。因此需要破壁或者去壁处理^[10], 才能发挥灵芝孢子粉最大的营养价值, 释放更多的活性物质。灵芝及灵芝孢子含有多种活性成分, 如多糖、三萜类化合物、微量必需元素、甾醇、核苷和脂肪酸^[11], 这使得灵芝及灵芝孢子具有多方面的药理作用, 如抗肿瘤作用^[12]、免疫调节作用^[13]、抗氧化预防衰老^[14]、预防改善心脑血管疾病^[15]、神经保护作用^[16]、抗炎作用^[17]、改善血栓形成^[18]、改善睡眠^[19]等。其中, 灵芝及灵芝孢子的抗肿瘤机制主要包括^[11]肿瘤细胞的细胞毒作用, 诱导细胞分化, 激活宿主免疫反应, 抑制肿瘤细胞中激酶型纤溶酶原激活剂 uPA 及其受体 uPAR 的表达, 抑制血管生成, 诱导代谢酶 II 期等。灵芝多糖具有抗炎和免疫效应细胞增强的作用, Ren 等^[13]研究发现灵芝中的灵芝多糖是负责免疫调节功能的最重要成分, 可以潜在地调节宿主免疫系统。Zhou 等^[16]研究表明灵芝孢子粉预处理可以减轻氧化应激并改善由于注射链脲佐菌素导致的大鼠脑室内线粒体功能障碍, 并保护神经元, 抑制细胞凋亡, 改善认知功能障碍。袁群等^[19]研究发现破壁灵芝孢子粉可以通过调节大鼠脑内的 5-羟色胺和谷氨酸/ γ -氨基丁酸平衡来延长正常大鼠的睡眠时间, 改善睡眠状态。

1.2 灵芝孢子的破壁、去壁技术

为了提高灵芝孢子的生物利用率, 目前已开发出多种破壁技术, 例如: 生物酶解法、化学破壁法、物理破壁法、低温超音速破壁法、冷液氮淬破壁法以及综合法等。生物酶解法主要通过冷冻、煮沸等方法达到破坏其外壁的效果; 化学破壁法主要通过溶剂提取法提取灵芝孢子粉中的活性成分; 物理破壁法主要通过撞击、碾压、挤压等物理技术达到破壁的目的; 低温超音速破壁法主要通过超低温、超音速达到破壁的目的; 冷液氮淬破壁法通过连续冷冻解冻达到破壁的目的; 综合法主要通过联用几种不同的方法来达到破壁的目的, 是目前使用最广泛的灵芝孢子破壁方法^[9]。去壁技术处理的灵芝孢子粉相比原有的综合破壁技

术可以使灵芝孢子粉中总多糖的生物利用率提高 10 倍, 总三萜的生物利用率大概提升 12 倍^[6]; 去壁技术在低温超音速破壁技术的基础上灵活运用了分离提取技术, 去除了占比>66%的壁壳等无生物活性的成分^[6], 并且去壁技术也打破了国内外破壁灵芝孢子粉破壁率检验难度大的问题^[9]。厉蓉蓉^[20]研究表明, 人体对经过综合法破壁后的灵芝孢子粉的利用率是未经过破壁处理的 8 倍。破壁灵芝孢子粉中总多糖及总三萜含量明显高于未破壁时, 其中总多糖含量从 0.41%~0.91%升高到 1.03%~2.25%, 总三萜含量从 0.09%~0.12%升高到 1.89%~3.15%^[21]。

1.3 灵芝孢子的鉴定及含量测定

目前, 对灵芝孢子粉的化学结构、成分含量产地、检测方法主要有 3 类, 红外光谱法(fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)、HPLC 和紫外-可见分光光度法(ultraviolet visible spectrophotometer, UV-ViS)。研究人员认为 FTIR 显微光谱法^[22]是简单有效的, 由于灵芝孢子粉是不溶于水的粉末状物质, 可以通过 5 mL 蒸馏水悬浮 0.1 g 灵芝孢子粉样品, 然后使用 3 000 r·min⁻¹的细胞涂片离心机均匀涂抹在氟化钡上, 25 °C 下真空干燥, 得到样品薄膜后进行检测, 每个样品的数据经过 3 次光谱测量后取平均值, 光谱被一个 100 μ m $\times$ 100 μ m 的孔径以透射模式收集。Wang 等^[22]通过使用 FTIR 显微光谱法研究表明灵芝孢子由多糖、甾醇、三萜、氨基酸、蛋白质、脂肪酸等成分组成。FTIR 显微光谱法不仅可以研究灵芝孢子的化学结构, 还可以和层次聚类分析结合起来确定灵芝孢子的成分含量及产地, 不同成分含量的灵芝孢子的 H1078/ H1640 峰值是不一样的, 其中 H1078/H1640 峰值越高表明其脂质含量越高, 其中辽宁省产的灵芝孢子 H1078/ H1640 峰值为 1.12, 脂质含量最低; 安徽省产的灵芝孢子 H1078/H1640 峰值为 1.37, 脂质含量居中; 山东省产的灵芝孢子 H1078/H1640 峰值为 1.41, 脂质含量最高。Mau 等^[23]采用的 HPLC 系统由 Hitachi L-6000 泵、Rheodyne7161 进样器、20-mm 样品环、Hitachi D-2500 色谱积分仪、Bischoff RI 8110 示差折光检测器和 NH₂ 柱组成, 流动相为乙腈/去离子水, 检测灵芝的非挥发性成分及含量为 1.8%的灰分、26%~28%的碳水化合物、3%~5%的脂肪、59%

的纤维和 7%~8%的粗蛋白质。根据药典记载^[24]灵芝孢子粉主要成分之一的灵芝多糖可通过蒽酮-硫酸法,用紫外-可见分光光度计在 190~800 nm 的波长范围内测定物质的吸光度,根据吸收系数法计算出物质的浓度,具有操作简便、准确度高的特点;灵芝总三萜可通过冰醋酸-香草醛法用紫外-可见分光光度计测定吸光度,进而计算得出灵芝总三萜含量大约为 $16 \text{ mg} \cdot \text{g}^{-1}$,其中西藏巴河地区的灵芝总三萜化合物的丰富度高于西藏波密和乃东^[25]。

2 灵芝及灵芝孢子粉的毒理学与安全性评价研究

在不断推广灵芝及灵芝孢子粉的同时,为确保使用者的安全,学者对其进行了一系列的毒理学研究。本文对灵芝及灵芝孢子粉毒理学进行了归纳和总结。

2.1 急性毒性研究

研究人员对灵芝孢子粉进行了大小鼠的急性毒性试验,未发现明显毒性影响。王宫等^[26]采用 20 只健康的昆明种小鼠,连续灌胃 $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的茵草灵芝孢子粉 7 d,观察发现小鼠存活情况良好,对小鼠的急性毒性 $\text{LD}_{50} > 15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。林花等^[27]采用最大耐受量(maximum-tolerated dose, MTD)试验对 ICR 小鼠经口灌胃给予破壁灵芝孢子粉溶液 $20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,每日分 2 次给药(间隔 4 h),2 周后发现 ICR 小鼠存活情况、体质量正常,剖检各脏器也未见明显异常,小鼠的 $\text{MTD} > 20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。孙晓明等^[28]选用昆明种小鼠经口灌胃破壁灵芝孢子粉进行急性毒性试验,动物无死亡、行为表现正常, $\text{LD}_{50} > 10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。林黎等^[29]采用 20 只健康的 KM 小鼠和 20 只健康的 SD 大鼠单次经口灌胃给予破壁灵芝孢子粉 $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,结果显示无动物死亡,剖检未见异常,对大小鼠的 MTD 均 $> 15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。郭婕等^[30]对 ICR 小鼠经口灌胃给予灵芝孢子粉富硒酵母制剂溶液 $20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,结果未见明显异常,小鼠的 $\text{MTD} > 20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。豆捷雄等^[31]经口灌胃给予 KM 小鼠和 SD 大鼠富硒破壁灵芝孢子粉 $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,结果表明动物存活情况良好,动物行为表现正常,急性经口 $\text{MTD} > 15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

对灵芝相关产品进行急性毒性试验,也未发现明显急性毒性影响。石敏等^[32]研究表明用蒸汽爆破法处理得到的灵芝粗提物经口灌胃昆明种小鼠(剂量为 $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),结果显示无明显的不良反应

和急性毒性。Smina 等^[33]急性毒性研究发现瑞士白化病小鼠给予灵芝中的总三萜成分(5, 2.5, $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$),结果表明各剂量组小鼠均未产生任何毒性症状。Wadt 等^[1]采用雄性瑞士小鼠单次经口灌胃给予剂量为 $1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的灵芝乙醇水提物,经 14 d 连续观察,小鼠未出现死亡,体质量正常,剖检脏器大体观上未见病理改变。

2.2 遗传毒性研究

对灵芝孢子粉进行了遗传毒性试验,均未发现遗传毒性。林花等^[27]进行了破壁灵芝孢子粉的 Ames 试验、小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验以及小鼠精子畸形试验 3 项遗传毒理试验。Ames 试验结果表明最高剂量为每皿 $5\,000 \mu\text{g}$ 的各組破壁灵芝孢子粉溶液(以 DMSO 作为溶剂配制)均未见致突变作用,试验结果呈阴性;昆明种小鼠的微核试验中灌胃给予剂量为 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的破壁灵芝孢子粉水溶液,骨髓嗜多染红细胞微核率在正常的范围内,结果呈阴性;昆明种小鼠精子畸形试验中灌胃剂量为 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的灵芝孢子粉水溶液,精子畸形率属于正常的畸变范围,对小鼠的精子无致突变作用。郭婕等^[30]采用最高剂量为每皿 $5\,000 \mu\text{g}$ 的灵芝孢子粉酵母制剂溶液(纯水配制)进行 Ames 试验,试验结果为阴性;用最高剂量为 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的灵芝孢子粉酵母制剂溶液进行小鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验和精子畸形试验,试验结果也均为阴性。王宫等^[26]以最高剂量为每皿 25 mg 的茵草灵芝孢子粉胶囊进行 Ames 试验,以最高剂量为 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的茵草灵芝孢子粉水溶液进行小鼠微核试验和精子畸形试验,3 个试验结果均无致突变性。

灵芝相关产品研究报道也未见遗传毒性影响。Zhang 等^[34]对灵芝子实体中提取的多糖进行了遗传毒性研究包括:Ames 试验、多染红细胞微核试验、精子畸形试验以及染色体畸变试验。Ames 试验显示当灵芝多糖最高剂量为每皿 $5\,000 \mu\text{g}$ 时无致突变性;小鼠微核试验表明当用最高剂量为 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的灵芝子实体多糖溶液灌胃昆明种小鼠时对微核率未见明显影响;小鼠精子畸形和染色体畸变试验表明用最高剂量为 $10 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的灵芝子实体多糖溶液灌胃对雄性昆明种小鼠精子畸形率无明显异常,对睾丸染色体畸变率无明显影响,结果显示灵芝子实体多糖溶液无致突变性。

2.3 重复给药毒性研究

重复给药毒性研究也是毒理学研究中的重要部分,重复经口给予灵芝孢子粉对大鼠各项指标均未见明显毒性。王宫等^[26]设高剂量为 $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的菌草灵芝孢子粉掺入饲料中喂养 SD 大鼠 30 d,并检测体质量、摄食量、血常规、生化指标、组织病理学等指标;林花等^[27]设高剂量为 $1.67 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的破壁灵芝孢子粉掺入饲料中喂养 SD 大鼠 30 d,检测了动物食物利用率、血常规指标、生化指标、脏器比、组织病理学指标;孙晓明等^[28]设高剂量为 $3.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的灵芝孢子粉溶液灌胃 SD 大鼠,连续观察 30 d,检查了血液学指标、血清生化指标、脏器比等,均未见明显毒性影响;王金亮等^[35]设高剂量为 $3.33 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的灵芝颗粒加蒸馏水连续经口灌胃 SD 大鼠 30 d,检测了小鼠体质量、食物利用率、生化指标、血常规、组织病理学指标,均未见明显毒性影响。郭婕等^[30]设高剂量为 $2.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的灵芝孢子粉富硒酵母制剂掺入饲料中喂养 SD 大鼠 30 d,观察记录体质量、摄食率,腹主动脉取血、解剖脏器,均未见明显毒性影响。

用灵芝相关产品重复经口给予的大鼠各项指标也未见明显毒性影响。Smina 等^[33]建立的亚急性毒性模型中的高剂量组总三萜浓度为 $500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续灌胃 30 d 并对瑞士白化病小鼠进行临床检测,测定血液学参数、血清生化参数、肾功能,均未见明显毒性影响。石敏等^[32]用蒸汽爆破法处理的灵芝粗提物进行 30 d 喂养试验对昆明种小鼠的食物利用率、脏器比、血糖、总胆固醇、甘油三酯等血生化指标进行考察,研究结果表明各指标均正常,灵芝粗提物对昆明种小鼠无明显不良反应。Zhang 等^[34]的亚慢性毒性研究 28 d 连续经口给予 Wistar 大鼠灵芝子实体中提取的多糖,主要考察了 Wistar 大鼠的体质量和摄食量,血液学和血清生化指标,指标未见明显异常。

2.4 幼龄动物毒性研究

随着社会对儿科用药的日益关注,儿童用药的安全性评价迫在眉睫,可以利用药物对幼龄动物发育的影响来预测评价药物对儿童发育可能的影响^[36]。灵芝孢子粉的潜在使用对象包括儿童,所以利用幼龄动物进行安全性评价也是必不可少的。Lyu 等^[37]进行了去壁灵芝孢子粉幼龄动物毒性研究,设置低、中、高剂量分别为 0.8, 1.8 和

$4.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,从幼龄 SD 大鼠出生后第 24 天(postnatal day24, PND24)开始每天给药 1 次、连续给药 6 周至 PND66,试验进行了动物的死亡情况、外观体征、体质量、摄食量、眼科、血液学、血清生化学、尿液、组织病理学等常规毒性指标检查的同时,考察了幼龄大鼠的性征发育、免疫学、骨骼发育、性激素、行为学和学习记忆能力等幼龄动物发育相关指标。结果表明各项常规毒性及发育毒性指标均未见明显异常,同时水迷宫试验结果提示去壁灵芝孢子粉可能提升幼鼠的学习记忆能力。

3 总结与展望

灵芝的应用历史十分悠久,国内发现的具有优良药用价值且被人们广泛接受作为药用真菌的灵芝有 20 余种^[38]。随着生产力的提升,灵芝孢子的破壁技术和去壁技术愈发成熟,灵芝孢子粉的生物活性成分利用率大大提高。对于一味中药来说,温和有效的药理作用很重要,它的毒理学研究、安全性评价、质量控制也非常重要。本文从急性毒性、遗传毒性、重复给药毒性以及对标儿童的幼龄动物毒性方面入手详细整理了关于灵芝及灵芝孢子的毒理学、安全性评价研究的一些内容,得出灵芝及灵芝孢子的安全性情况良好,动物试验中未见明显毒性的结论。虽然这几个方面的毒理学研究取得了一定的进展,但是安全性评价方面依然不够全面,比如对灵芝及灵芝孢子生殖毒性(包括雄性雌性生育力、胚胎-胎仔发育毒性、围产期毒性等)、安全药理以及更长周期(6 个月及以上)的重复给药毒性、老龄动物重复给药毒性等方面的研究尚无报道;而且目前动物试验的物种仅为啮齿类动物,未对非啮齿类哺乳动物进行研究。目前国内和灵芝有关的食物、药品种类繁多,很多产品尚未进行合理完整的毒理学研究、安全性评价。对于未进行安全性评价的其他中药资源,也必须经过完整、系统的安全性评价试验才可以进入市场交易^[38]。而目前的安全性评价方法耗时长,动物成本高,如何优化现有的毒理学研究方法,研究低成本的替代方法,在现有的基础上和算法、大数据、分子生物学等现代热点研究方向结合以大幅度提高药物筛选效率并且降低人工成本,补充毒理学研究方面的空缺依然是一个需要努力探索的方向^[39]。总之,灵芝及灵芝孢子粉是在中国有着悠久历史且广泛应用的食药两用宝贵资源,只有在

安全使用(食用或药用)的前提下,才能更好地利用它的药用价值,以提高人民的健康水平,促进生命健康产业的发展。

REFERENCES

- [1] WADT N, OKAMOTO M, HI E, et al. Chemical, toxicological, anti-inflammatory and antimicrobial evaluation of *Ganoderma lucidum* extracts[J]. Emir J Food Agric, 2015, 27(7): 577.
- [2] ZHANG J L, LI L. Simultaneous determination of contents of 7 triterpenoid acids in Lingzhi capsule by LC-MS/MS[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(22): 2852-2857.
- [3] 王换换. 灵芝孢子粉的安全性评价及其对机体健康的影响研究[D]. 南京: 南京农业大学, 2017.
- [4] BISHOP K S, KAO C H J, XU Y Y, et al. From 2000years of *Ganoderma lucidum* to recent developments in nutraceuticals[J]. Phytochemistry, 2015, 114: 56-65.
- [5] HSU B Y, LU T J, CHEN C H, et al. Biotransformation of ginsenoside Rd in the ginseng extraction residue by fermentation with Lingzhi(*Ganoderma lucidum*)[J]. Food Chem, 2013, 141(4): 4186-4193.
- [6] MU H, CAI M, XU J, et al. Comparative analysis of chemical composition and antioxidant activity of sporoderm-removal and sporoderm-broken *Ganoderma lucidum* spore powder[J]. Sci Technol Food Ind(食品工业科技), 2020, 41(10): 32-37, 51.
- [7] SIWULSKI M, SOBIERSKI K, GOLAK-SIWULSKA I, et al. *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) Karst.-health-promoting properties. A review[J]. Herba Polonica, 2015, 61(3): 105-118.
- [8] 赵思佳, 陈曦, 陈苹. 中国 6 大人工栽培灵芝产地种植的灵芝综合质量比较[C].//2011 国际灵芝研究学术会议论文集. 北京: 2011 国际灵芝研究学术会议, 2011.
- [9] ZHAO J S, WEI L, YU Y P, et al. Research progress on the test method of Reishi mushroom powder broken rate[J]. Guide China Med(中国医药指南), 2013, 11(5): 431-432, 434, 433.
- [10] FENG P, HU P, LI H, et al. Research progress on effects and mechanism of *Ganoderma lucidum* spore powder in immunomodulation[J]. Pharm Biotechnol(药物生物技术), 2021, 28(3): 308-314.
- [11] CAI M, MU H, XING H Y, et al. *In vitro* gastrointestinal digestion and fermentation properties of *Ganoderma lucidum* spore powders and their extracts[J]. LWT-Food Sci Technol, 2021(135): 110235.
- [12] AHMAD M F. *Ganoderma lucidum*: A rational pharmacological approach to surmount cancer[J]. J Ethnopharmacol, 2020(260): 113047.
- [13] REN L, ZHANG J, ZHANG T H. Immunomodulatory activities of polysaccharides from *Ganoderma* on immune effector cells[J]. Food Chem, 2021(340): 127933.
- [14] LI W J, NIE S P, LIU X Z, et al. Antimicrobial properties, antioxidant activity and cytotoxicity of ethanol-soluble acidic components from *Ganoderma atrum*[J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(3/4): 689-694.
- [15] LI Y H, TANG J, GAO H L, et al. *Ganoderma lucidum* triterpenoids and polysaccharides attenuate atherosclerotic plaque in high-fat diet rabbits[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31(6): 1929-1938.
- [16] ZHOU Y, QU Z Q, ZENG Y S, et al. Neuroprotective effect of preadministration with *Ganoderma lucidum* spore on rat Hippocampus[J]. Exp Toxicol Pathol, 2012, 64(7/8): 673-680.
- [17] XU J, XIAO C M, XU H S, et al. Anti-inflammatory effects of *Ganoderma lucidum* sterols via attenuation of the p38 MAPK and NF- κ B pathways in LPS-induced RAW 264.7 macrophages[J]. Food Chem Toxicol, 2021(150): 112073.
- [18] WANG H B, HONG Z P, LI Z Y, et al. Study on the antithrombotic and cardiac function improvement effects of *Ganoderma lucidum* spore powder with different manufacturing techniques[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(19): 2367-2373.
- [19] YUAN Q, HU H L, MAO X, et al. Effect and mechanisms of the broken wall *Ganoderma* spore powder on sleep function in rats[J]. J Hunan Univ Chin Med(湖南中医药大学学报), 2021, 41(7): 1037-1041.
- [20] LI R R. Research on the toxicity and immunological effect of wall-broken *Ganoderma* spore granules[D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University, 2016.
- [21] LI J J, HU X Q, ZHANG X F, et al. Study on variation of main ingredients from spores and fruiting bodies of *Ganoderma lucidum*[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2014, 39(21): 4246-4251.
- [22] WANG X, CHEN X L, QI Z M, et al. A study of *Ganoderma lucidum* spores by FTIR microspectroscopy[J]. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, 2012(91): 285-289.
- [23] MAU J L, LIN H C, CHEN C C. Non-volatile components of several medicinal mushrooms[J]. Food Res Int, 2001, 34(6): 521-526.
- [24] LIU H Y, LIU L N, JIA Z. Extracting technology and quantitative determination of the *Ganoderma* polysaccharides[J]. Gansu Med J(甘肃医药), 2017, 36(12): 1000-1002.
- [25] XIE R, HAN J J, BAO L, et al. Triterpenoids of *Ganoderma leucocontextum* in Tibet HPLC analysis and content determination[J]. Tibet J Agric Sci(西藏农业科技), 2021, 43(4): 44-50.
- [26] 王宫, 王瑾, 郭建国. 菌草灵芝孢子粉胶囊的毒理学安全性评价[J]. 福建中医药大学学报, 2012, 22(3): 44-47.
- [27] LIN H, JIN L Z, CHE C L, et al. Toxicological safety evaluation of sporoderm-broken spore powders of organic *Ganoderma lucidum* of Changbai Mountain[J]. J Food Saf & Qual(食品安全质量检测学报), 2017, 8(2): 662-668.
- [28] SUN X M, ZHANG W M, WU S L. Evaluation on the food safety and toxicology of mythic fungus spore powder[J]. Chin Wild Plant Resour(中国野生植物资源), 2000, 19(2): 7-9.
- [29] LIN L, LIU K L, LAN Y T, et al. Acute and subacute toxicity evaluation of broken *Ganoderma lucidum* spore powder[J]. Occup Heal(职业与健康), 2022, 38(1): 23-26, 31.
- [30] 郭婕, 谢玮, 颜燕, 等. 灵芝孢子粉富硒酵母制剂的毒理学

- 安全性评价[J]. 毒理学杂志, 2017, 31(6): 491-494.
- [31] DOU J X, JIANG Z R, PENG Q, et al. Study on acute toxicity and mutagenicity of Se-enriched wall-broken spore powder of *Ganoderma lucidum*[J]. J Prev Med Inf(预防医学情报杂志), 2019, 35(11): 1302-1305, 1320.
- [32] SHI M, WANG H Y, CHENG Y L, et al. Study on primary safety evaluation of extractive from *Ganoderma lucidum* pretreated by steam explosion[J]. Sci Technol Food Indust(食品工业科技), 2014, 35(6): 338-342.
- [33] SMINA T P, MATHEW J, JANARDHANAN K K, et al. Antioxidant activity and toxicity profile of total triterpenes isolated from *Ganoderma lucidum* (Fr.) P. Karst occurring in South India[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2011, 32(3): 438-446.
- [34] ZHANG J J, GAO X, PAN Y G, et al. Toxicology and immunology of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in Kunming mice and wistar rats[J]. Int J Biol Macromol, 2016(85): 302-310.
- [35] WANG J L, HUA Z G, WU C H, et al. Toxicology and safety studies of Lingzhi Granule[J]. Strait Pharm J(海峡药学), 2016, 28(12): 1-6.
- [36] JING X, GAO J, WU C Q, et al. Drug safety evaluation in pediatric population: Research advances[J]. J Int Pharm Res(国际药学研究杂志), 2016, 43(4): 608-614.
- [37] LYU H Y, SONG Y S, WANG H B, et al. Safety evaluation of wall-removed *Ganoderma lucidum* spore powder in juvenile rats[J]. Chin J Comp Med(中国比较医学杂志), 2021, 31(7): 21-30.
- [38] LAN N N, MA Q Y, HUANG S Z, et al. Research advances in safety of *Ganoderma*[J]. J Trop Biol(热带生物学报), 2016, 7(1): 128-131.
- [39] WANG X J, MA J. Research advances of new techniques and methods for drug safety evaluation[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2017, 48(3): 341-350.

收稿日期: 2022-07-17

(本文责编: 陈怡心)