

## **Ganoderma lucidum, Ling Zhi, le moderne implicazioni nella prevenzione e come coadiuvante dei trattamenti oncologici.**

Gabriele Saudelli, Medico Chirurgo esperto in Agopuntura, Medicina Tradizionale Cinese, Fitoterapia; Docente in Agopuntura e Docente e Tutor in Fitoterapia presso il Master di II Livello in Medicina Integrata, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università di Siena, A.A. 2015-2017. [gabrielesaudelli@tiscali.it](mailto:gabrielesaudelli@tiscali.it)

Aggiornato il 18/03/2015

**Parole chiave:** Ganoderma lucidum, Ling Zhi, Rei Shi, oncologia, prevenzione, immunostimolazione.

**Keywords:** Ganoderma lucidum, Ling Zhi (灵芝), Rei Shi, oncology (肿瘤学), prevention (预防, 防止); immune-enhancing (免疫).

**Abstract:** The Traditional Chinese Pharmacology is aged, as experiences, in about 2,000 years of medical history. There is a great number of drugs (as herbal remedies) that are effective in the treatment of chronic diseases and in the field of oncology, both in alleviate the symptoms coming from chemotherapy, and in increasing the immune defenses. Ganoderma lucidum is regarded as an important drug as adjuvant treatment of oncological diseases and in prevention, since its properties as an inhibitor of neoplastic cells' migration, particularly in cases of breast and prostate cancer.

**Premesse:** la Farmacologia Tradizionale Cinese ha esperienza che vanta circa 2.000 anni di storia medica. Numerose sono le droghe vegetali che risultano attuali nel trattamento di patologie croniche e in campo oncologico, sia nell'attenuare i sintomi della chemioterapia, sia nell'incrementare le difese immunitarie. Ganoderma lucidum si pone come importante farmaco di prevenzione e trattamento coadiuvante della malattia oncologica e della migrazione delle cellule neoplastiche, specialmente da ca. mammario e prostatico.



*Ganoderma lucidum* (Curtis) P. Karst., Revue mycol., Toulouse 3(9): 17 (1881)

### **Classificazione botanica:**

Nome Pinyin: *Ling Zhi*

Traduzione letterale: “spiritual mushroom”, il fungo della spiritualità; è anche detto fungo dello sciamano o fungo dell’immortalità.

Nomenclatura cinese alternativa: *Mu Ling Zhi*, *Zi Ling Zhi*.

Origine bibliografica: *Shen Nong Ben Cao Jing* (Classico di Materia Medica del Divino Agricoltore), secondo secolo d.C.

Nomenclatura usuale: Ganoderma, Ganoderma lucido, Rei Shi (Jap)

Nomenclatura botanica: *Ganoderma lucidum* (Leyss. Ex. Fr. Karst. (*Chi Zhi*); *Ganoderma japonicum* (Fr.) Lloyd. (*Zi Zhi*)

Famiglia: Polyporaceae

Nomenclatura farmaceutica: Ganoderma.

Etimo: γανώω [γάνος]

1 attivo: far brillare, rendere lucente; rallegrare.

2 passivo: essere fatto brillare, risplendere; essere laccato o stagnato.

e : δέρμα [δέρω]

pelle (staccata dal corpo), tal. cuoio, di animali, pelle, cute, di uomo o animale vivo, est. pelle, buccia, scorza (di pericarpo o di frutto).

L’etimologia di Ganoderma pertanto è “dalla scorza lucida”; l’aggiunta dell’aggettivo “lucidum” è da considerarsi tautologico.

Classe farmacologica: Calmanti dello Shen.

### **La visione della Medicina Tradizionale Cinese:**

**Proprietà secondo Farmacopea Tradizionale Cinese:** Sapore: Dolce, Insipido; Natura: Neutra/Tiepida. Canali (o “meridiani”) di pertinenza e di impatto: Cuore HT, Polmone LU, Milza/Pancreas SP, Rene KI.

### **Azioni Terapeutiche Classiche in F.T.C.:**

- 1. Nutre il Cuore e Calma lo Spirito (*Shen*):** nutre Cuore e rinforza Qi e Sangue per trattare il deficit di Cuore e Milza/Pancreas che si può manifestare con insonnia, deficit mnestici, astenia, apatia e appetito scarso.
- 2. Arresta la Tosse ed il Sibilo:** tosse ed asma: Ganoderma elimina il flegma, specie se causato dal Freddo; dispnea e broncospasmo.
- 3. Tonifica Qi:** deficit di Qi di Milza/Pancreas e di Sangue, digestione debole, con scarsità dell'appetito, lentezza digestiva e comparsa di feci poco formate.
- 4. Nutre Jing ed il Sangue:** rafforza ossa e muscoli/tendini. Azione antisenescenza: stanchezza, osteoporosi, cali dell'udito, della vista, invecchiamento cutaneo, canizie, calvizie incipiente, etc.

### **Dosi:**

da grammi 3 a 15 in decotto, da grammi 1,5 a 3 sotto forma di fungo polverizzato. In Estratto Secco 10:1 (titolato in Polisaccaridi 30%): da mg. 300 a 600/die.

### **La visione della Medicina Moderna Occidentale:**

#### **Componenti chimici:**

Acido ganoderico, acido lucidenico, acido ganodermico, ganosterone<sup>1</sup>. Polisaccaridi (frazioni polisaccaridiche A – H, circa 4%), Adenosina, guanina, colina, 5 GMP, Oligoelementi (in particolare Zn –circa 3%- e Ge)<sup>2 3 4</sup>. L'effetto immunostimolante ed antitumorale dei polisaccaridi è stato dimostrato anche in vivo<sup>5</sup>.

*G. lucidum* possiede proprietà citotossiche, citostatiche, antimetastatiche, anti-infiammatorie, ed immunomodulanti. Gli studi sono numerosi, ma ancora non sufficienti: difatti, solo estratti standardizzati e titolati dovrebbero essere impiegati sia nella ricerca, sia nei trattamenti. Le preparazioni che avranno dimostrato in cromatografia un golden standard dei principi attivi con specificità sovrapponibile nei fingerprints determineranno una qualità degli studi che potranno così essere più facilmente accreditati.<sup>6</sup>

**Indicazioni terapeutiche** (le note si riferiscono alla bibliografia tratta da Cochrane Database)

Ganoderma è dotato di:

- attività immunostimolante ed antivirale (virus influenzale H1N1)<sup>7</sup>, anti HIV<sup>8</sup>
- elevata attività anti-infiammatoria<sup>7 9 10</sup>
- azione anti-istaminica<sup>7</sup>.
- azione anti-infiammatoria elevata anche in Artrite Reumatoide (riduzione delle citokine IL-18)<sup>11</sup> ed azione analgesica<sup>12</sup>
- attività inibitoria sulla migrazione delle cellule tumorali dei carcinomi mammari, prostatici<sup>13</sup> e della cervice<sup>14 15</sup>: inibisce la migrazione di ca mammario da mammella a polmone<sup>16</sup>; inibisce l'enzima 5 $\alpha$ -reduttasi, quindi la conversione in testosterone; l'effetto, rispetto a finasteride, è circa dieci volte

inferiore; pertanto può essere favorevolmente impiegato anche in casi di ipertrofia prostatica.<sup>17</sup>

- azione antineoplastica: l'azione specifica si esplica nell'aumento di produzione monociti, macrofagi e Linfociti T. Incrementa la produzione endogena di citokine, interleukina, tumor-necrosis-factor e di interferoni<sup>18 19 20</sup>; inibisce la proliferazione di cellule di ca coloretale<sup>21</sup>; induce apoptosi in cellule di ca polmonare<sup>22</sup>; inibisce proliferazione di cellule di ca mammario<sup>23 24 25</sup>, inibisce inoltre la crescita in numerose linee cellulari di cancro, coltivate in vitro<sup>26</sup>, ma anche in vivo<sup>27 28</sup>.
- Induce apoptosi in carcinoma polmonare a piccole cellule<sup>29</sup>; un caso in corso di trattamento ha dimostrato netta riduzione in una paz. di 56 anni (da 78x56mm del 23/08/2010 ,non sensibile a CT, nè RT, dall'aprile 2011 in trattamento con ganoderma; riduzione a 29x14mm al 24/10/2011; attualmente in apparente stato di buona salute, senza segni di recidiva, marzo 2015).
- Induce apoptosi in cellule di leucemiche HL-60 senza alcun danno per le cellule sane<sup>30</sup>
- Induce apoptosi (miscelato a Polyporus umbellatus) in carcinoma del colon umano<sup>31</sup>
- Sinergico e potenziante Bacillus Calmette-Guérin, BCG, nel trattamento del Ca vescicale.<sup>32</sup>
- Azione protettiva su cellule sane in corso di chemio- e radioterapia<sup>33</sup>
- Azione sinergizzante con Doxorubicina<sup>34</sup>
- Azione diretta su ca ovarico e potenziante la sensibilità a cisplatino<sup>35</sup>, oltre che limitante gli effetti collaterali di questo<sup>36</sup>; inoltre inibisce la crescita del ca ovarico (inibizione del vascular endothelial growth factor (VEGF)<sup>37</sup>. Sopprime la crescita cellulare nelle linee di cellule di cancro ovarico, OVCAR-3.<sup>38</sup>
- Inibisce la proliferazione (insieme a Cordyceps ed Agaricus), *in vitro*, di cellule umane di ca endometriale<sup>39</sup>; uno studio thailandese, *in vivo*, eseguito su cinque pazienti affette da imprecisato ca ginecologico, ha dimostrato, nel follow-up, che esse avevano acquisito stabilità della malattia<sup>40</sup>; inibisce, *in vitro*, la proliferazione di ca della cervice uterina relata a HPV<sup>41</sup>
- Inibisce la proliferazione di linee cellulari di urotelioma, resistenti a cisplatino<sup>42</sup>
- Attività antiproliferativa, nel ratto, su melanoma<sup>43</sup>
- un case-report di guarigione in pz 47y con linfoma a cellule B, con totale regressione<sup>44</sup>. La associazione di Ganoderma a Coryolus versicolor dimostra reciproco potenziamento nella induzione di apoptosi in cellule di Leucemia HL-60<sup>45</sup>
- inibisce iperemesi in corso di trattamento con cisplatino, nel ratto<sup>46</sup>; inibisce la crescita, *in vitro*, di cellule di carcinoma gastrico<sup>47</sup>. Però occorre prudenza in caso di ca gastrico: infatti è descritto in almeno tre casi, in uno studio, ed in cinque in un altro, l'innalzamento anomalo del marker tumorale specifico, il CA72-4; la sospensione dell'assunzione di Ganoderma ha ripristinato la normalità del marker; non è stata reperita alcuna variazione clinica nei pazienti e questo dato deve essere urgentemente chiarito.<sup>48</sup>

- elevata attività antiossidante<sup>7 49 50 51 52</sup> ed anti-aging<sup>7</sup>
- attività antimutagena<sup>53 54 55 56</sup>
- azione ipoglicemizzante (ganoderan B e C)<sup>57</sup>; azione insulin-like<sup>58</sup>
- azione ipolipemizzante, inibente la HMG-CoA reduttasi<sup>7</sup>.
- azione stabilizzante sulla pressione arteriosa (peptidoglicani)<sup>59</sup> ed anti-ipertensiva<sup>7</sup>.
- azione antiaggregante piastrinica in vitro (5-desossi-5-metilsulfinil-adenosina ottenuta con estrazione alcolica con etanolo a 90°)<sup>60</sup>
- azione immunostimolante (frazione polisaccaridica)<sup>5 61 62 63 64</sup>; (ac. ganoderico)<sup>65</sup>
- inibisce la replicazione di HBV<sup>66 67</sup>
- azione anti-epatotossica<sup>7 68</sup>.
- azione antimicrobica; inibisce la crescita di E. coli, B. dysenteriae, Pseudomonas spp, Pneumococchi, Streptococchi (Tipo A), Staphylococchi spp.<sup>69</sup>
- inibizione della 5- $\alpha$ -reduttasi ed azione anti-androgenica<sup>70 71 72 73</sup>
- azione neurotrofica: promuove la rigenerazione assonale<sup>74</sup>
- azione sedativa: potenzia pentobarbitale sodico (mecc. GABA-ergico)<sup>75 76</sup>.

**Altre azioni segnalate in letteratura internazionale:** sedativa, antiastenica, antidolorifica, diuretica, ipocolesterolemizzante, antifibrotica a livello epatico.

### Tossicologia

Il *Ganoderma lucidum*, al pari di molti altri funghi, è considerato in Cina un complemento alimentare. La DL50 di sciroppo di *Ganoderma lucidum* per os è di 69.6 ml/kg nel topo e 4 ml/kg nel coniglio<sup>77</sup>. In letteratura sono riportati rari effetti collaterali (secchezza delle fauci e nasale, prurito cutaneo, dispepsia) con impieghi ininterrotti per oltre 6 mesi ad elevati dosaggi<sup>78</sup>.

### Cautele e controindicazioni

Essendo in vitro stata dimostrata attività antiaggregante piastrinica, se ne sconsiglierebbe l'impiego in corso di trattamenti anticoagulanti con warfarin sodico o eparina; nella mia esperienza clinica la contemporanea somministrazione di ASA, FANS o droghe vegetali come *Angelica pubescens* (anch'essa antiaggregante) non ha mai determinato variazioni degne di rilievo nel bilancio coagulativo. Gli studi relativi all'attività antiaggregante sono stati eseguiti in vitro, mentre ne esiste uno del 2005, in vivo, eseguito su volontari sani, che non dimostra alcuna differenza, nel bilancio della coagulazione, tra il gruppo di soggetti che assumeva il fungo e quello di controllo<sup>79</sup>. Questo lavoro aprirebbe uno spiraglio per i pazienti sotto trattamento con warfarin sodico o potrebbe escludere la necessità di sospendere il trattamento prima di interventi chirurgici/odontoiatrici.

In soggetti diabetici la contemporanea assunzione di ipoglicemizzanti orali o di insulina andrebbe adeguata mediante glicometria, per l'azione ipoglicemizzante già descritta; questa azione, però, clinicamente non la ho mai verificata, anche ai massimi dosaggi, pur avendo eseguito tentativi in questo senso, in pazienti NIDD.



**Conclusioni:** Ganoderma ha dimostrato efficacia laboratoristica e clinica nella cura e nella prevenzione di numerose patologie, non solo in campo oncologico, ma anche in quello cardiovascolare. La relativa sicurezza di impiego e gli scarsi effetti collaterali rendono la droga un farmaco polivalente ed efficace, specialmente utile nella prevenzione del cancro ed in corso del suo trattamento. Rimane da chiarire in vivo la effettiva ipotetica interazione potenziante gli anticoagulanti come warfarin sodico, per un sicuro impiego, privo di rischi per il paziente.

Vale la pena in questa sede ricordare che esiste il Ganoderma Lucidum (Reishi mushroom) for cancer treatment (Protocol), Copyright © 2009 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd., da poter introdurre in uno studio più approfondito sui pazienti, pur se mantengo il mio forte dubbio sulla eticità di eseguire uno studio vs placebo in un contesto come quello descritto.

## Bibliografia:

---

<sup>1</sup> Xian Dai Zhong Yao Yao Li Xue (Contemporary Pharmacology of Chinese Herbs), 1997; 1079

<sup>2</sup> T. Mizuno: Chemistry and Biochemistry of Mushrooms, pp. 35-45, 211-221 (1992), Gakkai Shuppan Center, Tokyo

<sup>3</sup> T. Mizuno: Reishi Mushroom, Recent Development of Physiologically Functional Food, pp. 319-330 (1996), CMC Co. Ltd., Tokyo

<sup>4</sup> Huang, K.C., The pharmacology of Chinese herbs II, CRC press, 1999

<sup>5</sup> Joseph S; Sabulal B; George V; Antony KR; Janardhanan KK: Antitumor and anti-inflammatory activities of polysaccharides isolated from Ganoderma lucidum. Acta Pharmaceutica (Zagreb, Croatia) [Acta Pharm] 2011 Sep 1; Vol. 61 (3), pp. 335-42.

<sup>6</sup> [Cheng S](#); Cancer Research Laboratory, Methodist Research Institute, Indiana University Health, Indianapolis, IN, USA. [Sliva D](#); Cancer Research Laboratory, Methodist Research Institute, Indiana University Health, Indianapolis, IN, USA Department of Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA [dsliva@iuhealth.org](mailto:dsliva@iuhealth.org), in: Ganoderma lucidum for Cancer Treatment: We Are Close but Still Not There. Integrative Cancer Therapies [Integr Cancer Ther] 2015 Jan 27. Date of Electronic Publication: 2015 Jan 27.

<sup>7</sup> Han Chunchao and Jian-you Guo (2010). A Hypothesis: Supplementation with Mushroom-Derived Active Compound Modulates Immunity and Increases Survival in Response to Influenza Virus (H1N1) Infection, Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Volume 2011, Article ID 252501, 3 pages doi:10.1093/ecam/nea037

<sup>8</sup> Jun-Wei Xu; Wei Zhao; Jian-Jiang Zhong: Biotechnological production and application of ganoderic acids. Appl Microbiol Biotechnol (2010) 87:457-466 Received: 16 December 2009 / Revised: 22 March 2010 / Accepted: 22 March 2010 / Published online: 2 May 2010 © Springer-Verlag 2010

<sup>9</sup> Stavinoha, W., Satsangi, N., & Weintraub, S. (1995). Study of the antiinflammatory efficacy of Ganoderma lucidum. In B.-K. Kim, & Y.S. Kim (Eds.), Recent Advances in Ganoderma lucidum research (pp. 3-7). Seoul Korea: The Pharmaceutical Society of Korea

<sup>10</sup> Stavinoha, W., Slana, J., Weintraub, S., & Mobley, P. (1991). The antiinflammatory activity of Ganoderma lucidum. Third International Symposium on Ganoderma lucidum, 9-21

<sup>11</sup> Xi Bao Y, Kwok Wong C, Kwok Ming Li E, Shan Tam L, Chung Leung P, Bing Yin Y, Wai Kei Lam C. Immunomodulatory effects of lingzhi and san-miao-san supplementation on patients with rheumatoid arthritis. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2006;28(2):197-200

<sup>12</sup> Li EK, Tam LS, Wong CK, Li WC, Lam CW, Wachtel-Galor S, Benzie IF, Bao YX, Leung PC, Tomlinson B. Safety and efficacy of Ganoderma lucidum (lingzhi) and San Miao San supplementation in patients with rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. Arthritis Rheum. 2007 Sep 28;57(7):1143-1150

<sup>13</sup> Sliva D, Labarrere C, Slivova V, Sedlak M, Lloyd FP Jr, Ho NW. Ganoderma lucidum suppresses motility of highly invasive breast and prostate cancer cells. Biochem Biophys Res Commun 2002 Nov 8;298(4):603-12

<sup>14</sup> Wang PH, Yang SF, Chen GD, Han CP, Chen SC, Lin LY, Ko JL Human non metastatic clone 23 type 1 gene suppresses migration of cervical cancer cells and enhances the migration inhibition of fungal immunomodulatori protein from Ganoderma tsugae. Reprod Sci. 2007, Jul; 14(5): 475-85

<sup>15</sup> Liu RM; Zhong JJ: Ganoderic acid Mf and S induce mitochondria mediated apoptosis in human cervical carcinoma HeLa cells. Phytomedicine: International Journal Of Phytotherapy and Phytopharmacology [Phytomedicine] 2011 Mar 15; Vol. 18 (5), pp. 349-55. Date of Electronic Publication: 2010 Oct 29.

- 
- <sup>16</sup> Loganathan J; Jiang J; Smith A; Jedinak A; Thyagarajan-Sahu A; Sandusky GE; Nakshatri H; Sliva D; The mushroom *Ganoderma lucidum* suppresses breast-to-lung cancer metastasis through the inhibition of pro-invasive genes. In: International Journal Of Oncology [Int J Oncol] 2014 Jun; Vol. 44 (6), pp. 2009-15. Date of Electronic Publication: 2014 Apr 09.
- <sup>17</sup> A. Nahata; V. K. Dixit. *Ganoderma lucidum* is an inhibitor of testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats. 2011 Blackwell Verlag GmbH; *Andrologia* 2012, 44, 160–174
- <sup>18</sup> International Journal of Cancer, 1997 Mar 17; 70(6):699-705
- <sup>19</sup> Hua KF, Hsu HY, Chao LK, Chen ST, Yang WB, Hsu J, Wong CH *Ganoderma lucidum* polysaccharides enhance CD14 endocytosis of LPS and promote TLR4 signal transduction of cytokine expression. *J Cell Physiol.* 2007 Aug;212(2):537-50
- <sup>20</sup> Yue GG, Fung KP, Tse GM, Leung PC, Lau CB. Comparative studies of various *ganoderma* species and their different parts with regard to their antitumor and immunomodulating activities in vitro. *J Altern Complement Med.* 2006 Oct;12(8):777-89
- <sup>21</sup> Xie JT, Wang CZ, Wicks S, Yin JJ, Kong J, Li J, Li YC, Yuan CS *Ganoderma lucidum* extract inhibits proliferation of SW 480 human colorectal cancer cells. *Exp Oncol.* 2006 Mar;28(1):25-9
- <sup>22</sup> Tang W, Liu JW, Zhao WM, Wei DZ, Zhong JJ. *Ganoderma lucidum* mycelia induces mitochondria mediated apoptosis in lung cancer cells. *Life Sci.* 2006 Dec 23;80(3):205-11.
- <sup>23</sup> Jiang J, Slivova V, Sliva D. *Ganoderma lucidum* inhibits proliferation of human breast cancer cells by down-regulation of estrogen receptor and NF-kappaB signaling. *Int J Oncol.* 2006 Sep;29(3):695-703
- <sup>24</sup> Thyagarajan A, Zhu J, Sliva D. Combined effect of green tea and *Ganoderma lucidum* on invasive behavior of breast cancer cells. *Int J Oncol.* 2007 Apr;30(4):963-9.
- <sup>25</sup> Shang D; Li Y; Wang C; Wang X; Yu Z; Fu X: A novel polysaccharide from Se-enriched *Ganoderma lucidum* induces apoptosis of human breast cancer cells. *Oncology Reports [Oncol Rep]* 2011 Jan; Vol. 25(1) pp.267-72.
- <sup>26</sup> John W. M. Yuen, Mayur Danny I. Gohel: Anticancer Effects of *Ganoderma lucidum*: A Review of Scientific Evidence. *Nutrition and Cancer*, 53(1), 11–17 Copyright © 2005, Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- <sup>27</sup> Ljubica M. Harhaji Trajkovi´c, Sanja A. Mijatovi´c, Danijela D. Maksimovi´c-Ivani´c, Ivana D. Stojanovi´c, and Miljana B. Mom´cilovi´c, Srdjan J. Tufegđi´c, Vuk M. Maksimovic´ and Z´aklina S. Marjanovic, Stanislava D. Sto´sic-Gruji´ci´c: Anticancer Properties of *Ganoderma lucidum* Methanol Extracts In Vitro and In Vivo. *Nutrition and Cancer*, 61(5), 696–707. Copyright © 2009, Taylor & Francis Group, LLC.
- <sup>28</sup> Jang KJ, Son IS; Shin DY; Yoon HM; Choi YH: Anti-invasive activity of ethanol extracts of *Ganoderma lucidum* through tightening of tight junctions and inhibition of matrix metalloproteinase activities in human gastric carcinoma cells. *Journal Of Acupuncture And Meridian Studies [J Acupunct Meridian Stud]* 2011 Dec; Vol. 4 (4), pp. 225-35. Date of Electronic Publication: 2011 Oct 20.
- <sup>29</sup> Sadava D, Still DW, Mudry RR, Kane SE. Effect of *Ganoderma* on drug-sensitive and multidrug-resistant small-cell lung carcinoma cells. *Cancer Lett.* 2009 May 18;277(2):182-9. Epub 2009 Feb 1.
- <sup>30</sup> Kim KC, Kim JS, Son JK, Kim IG. Enhanced induction of mitochondrial damage and apoptosis in human leukemia HL-60 cells by the *Ganoderma lucidum* and *Duchesnea chrysantha* extracts. *Cancer Lett.* 2007 Feb 8;246(1-2):210-7.
- <sup>31</sup> Kim TH; Kim JS; Kim ZH; Huang RB; Chae YL; Wang RS. Khz (Fusion Product of *Ganoderma lucidum* and *Polyporus umbellatus* Mycelia) Induces Apoptosis in Human Colon Carcinoma HCT116 Cells, Accompanied by an Increase in Reactive Oxygen Species, Activation of Caspase 3, and Increased Intracellular Ca(2+). In: *Journal Of Medicinal Food [J Med Food]* 2015 Mar; Vol. 18 (3), pp. 332-6. Date of Electronic Publication: 2014 Dec 09.
- <sup>32</sup> JohnWai-man Yuen, Mayur-Danny I. Gohel, Chi-fai Ng. Synergistic Cytotoxic Effects of *Ganoderma lucidum* and *Bacillus Calmette Guérin* on Premalignant Urothelial HUC-PC Cells and Its Regulation on Proinflammatory Cytokine Secretion. Hindawi Publishing Corporation, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Volume 2012, Article ID 147896, 9 pages, doi:10.1155/2012/147896
- <sup>33</sup> Wang DH, Weng XC. Antitumor activity of extracts of *Ganoderma lucidum* and their protective effects on damaged HL-7702 cells induced by radiotherapy and chemotherapy. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2006 Oct;31(19):1618-22.
- <sup>34</sup> Qing-Xi Yue; Fu-Bo Xie; Shu-Hong Guan, Chao Ma, Min Yang, Bao-Hong Jiang, Xuan Liu; De-An Guo: Interaction of *Ganoderma* triterpenes with doxorubicin and proteomic characterization of the possible molecular targets of *Ganoderma* triterpenes. Shanghai Research Center for Modernization of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China. *Cancer Sci | July 2008 | vol. 99 | no. 7 | 1469* © 2008 Japanese Cancer Association
- <sup>35</sup> Zhao S; Ye G; Fu G; Cheng JX; Yang BB; Peng C: *Ganoderma lucidum* exerts anti-tumor effects on ovarian cancer cells and enhances their sensitivity to cisplatin. *International Journal Of Oncology [Int J Oncol]* 2011 May; Vol. 38 (5), pp. 1319-27. Date of Electronic Publication: 2011 Mar 08.
- <sup>36</sup> Pillai TG; John M; Sara Thomas G. Prevention of cisplatin induced nephrotoxicity by terpenes isolated from *Ganoderma lucidum* occurring in Southern Parts of India.
- <sup>37</sup> Dai S; Liu J; Sun X Wang N. *Ganoderma lucidum* inhibits proliferation of human ovarian cancer cells by suppressing VEGF expression and up-regulating the expression of connexin 43. *BMC Complementary And Alternative Medicine [BMC Complement Altern Med]* 2014 Nov 05; Vol. 14, pp. 434. Date of Electronic Publication: 2014 Nov 05.

- <sup>38</sup> Tze-Chen H; Joseph M. Wu. Suppression of proliferation and oxidative stress by extracts of *Ganoderma lucidum* in the ovarian cancer cell line OVCAR-3. *International Journal of Molecular Medicine* 28: 1065-1069, 2011
- <sup>39</sup> Hahne JC; Meyer SR; Dietl J; Honig A. The effect of *Cordyceps* extract and a mixture of *Ganoderma lucidum*/*Agaricus Blazei* Murill extract on human endometrial cancer cell lines in vitro. *International Journal Of Oncology [Int J Oncol]* 2014 Jul; Vol. 45 (1), pp. 373-82. Date of Electronic Publication: 2014 May 05.
- <sup>40</sup> Suprasert P; Apichartpiyakul C; Sakonwasun C; Nitisuwanraksa P; Phuackchantuck R. Clinical characteristics of gynecologic cancer patients who respond to salvage treatment with Lingzhi. *Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention: APJCP [Asian Pac J Cancer Prev]* 2014; Vol. 15 (10), pp. 4193-6.
- <sup>41</sup> Hernández-Márquez E; Lagunas-Martínez A; Bermudez-Morales VH; Burgete-García AI; León-Rivera I; Montiel-Arcos E; García-Villa E; Gariglio P; Madrid-Marina V V; Ondarza-Vidaurreta RN. Inhibitory activity of Lingzhi or Reishi medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum* (higher Basidiomycetes) on transformed cells by human papillomavirus. *International Journal Of Medicinal Mushrooms [Int J Med Mushrooms]* 2014; Vol. 16 (2), pp. 179-87.
- <sup>42</sup> Li JR; Cheng CL; Yang WJ; Yang CR; Ou YC; Wu MJ; Ko JL. FIP-gts potentiate autophagic cell death against cisplatin-resistant urothelial cancer cells. *Anticancer Research [Anticancer Res]* 2014 Jun; Vol. 34 (6), pp. 2973-83.
- <sup>43</sup> Park HJ; CARI III inhibits tumor growth in a melanoma-bearing mouse model through induction of G0/G1 cell cycle arrest. *Molecules (Basel, Switzerland) [Molecules]* 2014 Sep 12; Vol. 19 (9), pp. 14383-95. Date of Electronic Publication: 2014 Sep 12.
- <sup>44</sup> Cheuk W, Chan JK, Nuovo G, Chan MK, Fok M. Regression of gastric large B-Cell lymphoma accompanied by a florid lymphoma-like T-cell reaction: immunomodulatory effect of *Ganoderma lucidum* (Lingzhi)? *Int J Surg Pathol.* 2007 Apr;15(2):180-6
- <sup>45</sup> Hsieh TC; Wu JM. Regulation of cell cycle transition and induction of apoptosis in HL-60 leukemia cells by the combination of *Coriolus versicolor* and *Ganoderma lucidum*. *International Journal Of Molecular Medicine [Int J Mol Med]* 2013 Jul; Vol. 32 (1), pp. 251-7. Date of Electronic Publication: 2013 May 10.
- <sup>46</sup> Wang CZ, Basila D, Aung HH, Mehendale SR, Chang WT, McEntee E, Guan X, Yuan CS. Effects of *ganoderma lucidum* extract on chemotherapy-induced nausea and vomiting in a rat model. *Am J Chin Med.* 2005;33(5):807-15
- <sup>47</sup> Oliveira M; Reis FS; Sousa D; Tavares C; Lima RT; Ferreira IC; dos Santos T; Vasconcelos MH. A methanolic extract of *Ganoderma lucidum* fruiting body inhibits the growth of a gastric cancer cell line and affects cellular autophagy and cell cycle. *Food & Function [Food Funct]* 2014 Jul 25; Vol. 5 (7), pp. 1389-94.
- <sup>48</sup> Liang Y; He M; Fan X; Ye W; Yang Z; Zhong R. An abnormal elevation of serum CA72-4 by *ganoderma lucidum* spore powder. *Annals Of Clinical And Laboratory Science [Ann Clin Lab Sci]* 2013 Summer; Vol. 43 (3), pp. 337-40.
- <sup>49</sup> Mau JL et al., Antioxidant properties of several medicinal mushrooms. *J Agric Food Chem* 2002 Oct 9;50(21):6072-7
- <sup>50</sup> You YH, Lin ZB. Protective effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides peptide on injury of macrophages induced by reactive oxygen species. *Acta Pharmacol Sin* 2002 Sep;23(9):787-91
- <sup>51</sup> Shi YL, James AE, Benzie IF, Buswell JA. Mushroom-derived preparations in the prevention of H2O2-induced oxidative damage to cellular DNA. *Teratog Carcinog Mutagen* 2002;22(2):103-11
- <sup>52</sup> Thyagarajan A, Jiang J, Hopf A, Adamec J, Sliva D. Inhibition of oxidative stress-induced invasiveness of cancer cells by *Ganoderma lucidum* is mediated through the suppression of interleukin-8 secretion. *Int J Mol Med.* 2006 Oct;18(4):657-64.
- <sup>53</sup> Chiu SW, Wang ZM, Leung TM, Moore D. Nutritional value of *ganoderma* extract and assessment of its genotoxicity and antigenotoxicity using comet assays of mouse lymphocytes. *Food Chem Toxicol* 2000 Feb-Mar;38(2-3):173-8
- <sup>54</sup> Kim KC, Kim IG. *Ganoderma lucidum* extract protects DNA from strand breakage caused by hydroxyl radical and UV irradiation. *Int J Mol Med* 1999 Sep;4(3):273-7
- <sup>55</sup> Lakshmi B, Ajith TA, Jose N, Janardhanan KK. Antimutagenic activity of methanolic extract of *Ganoderma lucidum* and its effect on hepatic damage caused by benzo[a]pyrene. *J Ethnopharmacol.* 2006 Sep 19;107(2):297-303
- <sup>56</sup> Zhang HR, Wu XY. Study on the role of polysaccharide and flavone in Chinese herbs in protecting DNA with fluorescence probe *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi.* 2007 Feb;27(2):346-9.
- <sup>57</sup> T. Mizuno: *Chemistry and Biochemistry of Mushrooms*, pp. 35-45, 211-221 (1992), Gakkai Shuppan Center, Tokyo
- <sup>58</sup> Ni T, Hu Y, Sun L, Chen X, Zhong J, Ma H, Lin Z. Oral route of mini-proinsulin-expressing *Ganoderma lucidum* decreases blood glucose level in streptozocin-induced diabetic rats. *Int J Mol Med.* 2007 Jul;20(1):45-51
- <sup>59</sup> T. Mizuno: *Food Function and Medicinal Effects of Mushroom Fungi*, pp. 1-170 (1994), Laboratory of Biochemistry, Faculty of Agriculture, Shizuoka University, Shizuoka
- <sup>60</sup> T. Mizuno: *Food Function and Medicinal Effects of Mushroom Fungi*, pp. 1-170 (1994), Laboratory of Biochemistry, Faculty of Agriculture, Shizuoka University, Shizuoka
- <sup>61</sup> T. Mizuno: *Reishi Mushroom, Recent Development of Physiologically Functional Food*, pp. 319-330 (1996), CMC Co. Ltd., Tokyo
- <sup>62</sup> Hsu MJ, Lee SS, Lin WW. Polysaccharide purified from *Ganoderma lucidum* inhibits spontaneous and Fas-mediated apoptosis in human neutrophils through activation of the phosphatidylinositol 3 kinase/Akt signaling pathway. *J Leukoc Biol* 2002 Jul;72(1):207-16



- 
- <sup>63</sup> Wasser SP, Weis AL. Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: a modern perspective. *Crit Rev Immunol* 1999;19(1):65-96
- <sup>64</sup> Lin KI, Kao YY, Kuo HK, Yang WB, Chou A, Lin HH, Yu AL, Wong CH. Reishi polysaccharides induce immunoglobulin production through the TLR4/TLR2-mediated induction of transcription factor Blimp-1. *J Biol Chem*. 2006 Aug 25;281(34):24111-23.
- <sup>65</sup> Wang G, Zhao J, Liu J, Huang Y, Zhong JJ, Tang W. Enhancement of IL-2 and IFN-gamma expression and NK cells activity involved in the anti-tumor effect of ganoderic acid Me in vivo. *Int Immunopharmacol*. 2007 Jun;7(6):864-70.
- <sup>66</sup> Li YQ, Wang SF. Anti-hepatitis B activities of ganoderic acid from *Ganoderma lucidum*. *Biotechnol Lett*. 2006 Jun;28(11):837-41.
- <sup>67</sup> Yanqun Li: Anti-hepatitis Activities in the Broth of *Ganoderma lucidum* Supplemented with a Chinese Herbal Medicine. *The American Journal of Chinese Medicine*, Vol. 34, No. 2, 341–349 © 2006 World Scientific Publishing Company
- <sup>68</sup> Aydin S; Aytac E; Uzun H; Altug T; Mansur B; Saygili S; Buyukpinarbasili N; Sariyar M: Effects of *Ganoderma lucidum* on obstructive jaundice-induced oxidative stress. *Asian Journal Of Surgery/Asian Surgical Association [Asian J Surg]* 2010 Oct; Vol. 33 (4), pp. 173-80.
- <sup>69</sup> *Handbook Of Chinese Herbs*. Institute of Chinese Medicine, 1996
- <sup>70</sup> Liu J, Shimizu K, Konishi F, Kumamoto S, Kondo R. The anti-androgen effect of ganoderol B isolated from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*. *Bioorg Med Chem*. 2007 Jul 15;15(14):4966-72
- <sup>71</sup> Liu J, Kurashiki K, Shimizu K, Kondo R. 5alpha-reductase inhibitory effect of triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum*. *Biol Pharm Bull*. 2006 Feb;29(2):392-5
- <sup>72</sup> Zaidman BZ, Wasser SP, Nevo E, Mahajna J. *Coprinus comatus* and *Ganoderma lucidum* interfere with androgen receptor function in LNCaP prostate cancer cells. *Mol Biol Rep*. 2007 Mar 13;
- <sup>73</sup> Liu J, Kurashiki K, Shimizu K, Kondo R. Structure-activity relationship for inhibition of 5alpha-reductase by triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum*. *Bioorg Med Chem*. 2006 Dec 15;14(24):8654-60.
- <sup>74</sup> Zhang W, Zeng YS, Wang Y, Liu W, Cheng JJ, Chen SJ. Primary study on proteomics about *Ganoderma lucidum* spores promoting survival and axon regeneration of injured spinal motor neurons in rats. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao*. 2006 May;4(3):298-302
- <sup>75</sup> Chu QP, Wang LE, Cui XY, Fu HZ, Lin ZB, Lin SQ, Zhang YH. Extract of *Ganoderma lucidum* potentiates pentobarbital-induced sleep via a GABAergic mechanism. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007 Apr;86(4):693-8
- <sup>76</sup> Cui XY; Cui SY; Zhang J; Wang ZJ; Yu B; Sheng ZF; Zhang XQ; Zhang YH: Extract of *Ganoderma lucidum* prolongs sleep time in rats. *Journal of Ethnopharmacology [J Ethnopharmacol]* 2012 Feb 15; Vol. 139 (3), pp 796-800. Date of Electronic Publication: 2011 Dec 21.
- <sup>77</sup> Huang, K.C., *The pharmacology of Chinese herbs II*, CRC press, 1999
- <sup>78</sup> Leung, A.Y. and S. Foster, *Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics*, John Wiley & Sons, New York, 1996
- <sup>79</sup> Kwok Y, Ng KF, Li CC, Lam CC, Man RY: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the platelet and global hemostatic effects of *Ganoderma lucidum* (**Ling-Zhi**) in healthy volunteers. *Anesthesia and analgesia* 2005 Aug 101 2, 423 (423-6, table of contents) *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* 2011 Issue 3 Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.