

桑黄有效成分及抗肿瘤作用机制研究

李天平, 轩贵平, 刘德勇, 杨娜, 梁忠厚

湖南环境生物职业技术学院医药技术学院, 湖南 衡阳

收稿日期: 2024年1月15日; 录用日期: 2024年3月19日; 发布日期: 2024年3月29日

摘要

本文首先对中药桑黄进行了详细介绍, 包括其生长环境、分布范围以及药理作用。其次重点探讨了桑黄的有效成分, 如多糖、黄酮和三萜类化合物, 并研究了它们各自的药理作用及相互协同作用。在此基础上, 提出了桑黄的抗肿瘤作用机制, 包括直接抑制肿瘤细胞生长、诱导肿瘤细胞凋亡以及免疫调节等方面。紧接着, 从分子生物学角度分析了桑黄的抗肿瘤作用机制, 揭示了其与肿瘤细胞信号转导通路的关系。最后, 总结了桑黄抗肿瘤的研究前景及未来发展方向, 为相关领域的研究工作提供参考资料。

关键词

桑黄, 有效成分, 抗肿瘤, 作用机制, 价值分析

Study on the Active Ingredients and Anti-Tumor Mechanism of *Phellinus igniarius*

Tianping Li, Guiping Xuan, Deyong Liu, Na Yang, Zhonghou Liang

Faculty of Medicine and Technology, Hunan Polytechnic of Environment and Biology, Hengyang Hunan

Received: Jan. 15th, 2024; accepted: Mar. 19th, 2024; published: Mar. 29th, 2024

Abstract

In this paper, the traditional Chinese medicine *Phellinus igniarius* is introduced in detail, including its growth environment, distribution range and pharmacological effects. Secondly, the active components of *Phellinus igniarius*, such as polysaccharides, flavonoids and triterpenoids, were discussed, and their respective pharmacological effects and synergistic effects were studied. On this basis, the anti-tumor mechanism of *Phellinus igniarius* was proposed, including direct inhibi-

tion of tumor cell growth, induction of tumor cell apoptosis, and immune regulation. Then, the anti-tumor mechanism of *Phellinus igniarius* was analyzed from the perspective of molecular biology, and its relationship with tumor cell signal transduction pathway was revealed. Finally, the research prospect and future development direction of *Phellinus igniarius* anti-tumor are summarized, which provides reference materials for research work in related fields.

Keywords

Phellinus igniarius, Active Ingredients, Anti-Tumor, Mechanism of Action, Value Analysis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来, 各类癌症的发生率均表现出逐年增长的势态。癌症有着高发病率和死亡率的特点, 因此, 急需研发有效抗癌治疗方案。而中药作为悠久历史积淀的宝贵资源, 目前已经成为抗癌研究领域的热点之一。作为传统中药的重要组成部分, 桑黄具有抗肿瘤活性, 这引起了对桑黄有效成分及抗肿瘤作用机制的深入研究。桑黄(*Phellinus igniarius*)为桑科植物的干燥根或樽皮, 其化学成分包括黄酮类、多糖类、有机酸等。黄酮类化合物是桑黄中的重要活性成分之一, 具体包含桑黄素、喜桑花素等[1]。Yan-Yan Z 研究发现[2], 黄酮类化合物在体内可表现出较强的抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用。基于此, 本文分析桑黄有效成分及抗肿瘤作用机制, 结果如下。

2. 桑黄的相关介绍以及有效成分的研究

2.1. 桑黄的相关介绍

桑黄素是一种黄酮类化合物, 其具体的化学结构与植物生物活性有很强的关联性。Weike W 发现[3], 桑黄素具有广泛的药理作用, 包括抗氧化、抗炎、抗菌、抗肿瘤等。黄酮类化合物中的桑黄素已成为研究桑黄抗肿瘤作用机制的重点成分之一。桑黄素在抗肿瘤作用中的机制研究表明, 其可以通过多个途径影响肿瘤细胞的增殖和凋亡。Kakoullis L 发现[4], 桑黄素能够抑制肿瘤细胞周期的进行, 阻止肿瘤细胞的增殖。此外, 桑黄素还能够诱导肿瘤细胞凋亡, 进一步抑制肿瘤的生长。可见, 桑黄素在调控肿瘤细胞生长的过程中具有重要作用。Tianyu Z 研究表明[5]: 喜桑花素具有抗肿瘤活性, 其可以通过多种机制抑制肿瘤的生长。喜桑花素可以通过调节细胞周期相关蛋白的表达来阻止肿瘤细胞的增殖。此外值得说明的是, 喜桑花素还能够抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移能力, 阻止肿瘤的扩散。

2.2. 桑黄的化学成分和药理特性

桑黄素具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤的活性。桑黄素通过抑制氧化应激和炎症反应等多种途径发挥其抗氧化和抗炎作用。研究发现, 桑黄多糖可以增强机体免疫力, 提高淋巴细胞活性, 促进巨噬细胞的活化。桑黄多糖能够抑制炎症反应和肿瘤细胞的增殖, 该化合物对于消化系统、呼吸系统和恶性肿瘤等疾病具有一定的预防和治疗作用。桑黄中的有机酸能够清除体内自由基, 减轻氧化应激的损伤, 从而发挥抗氧化作用[6]。

2.3. 桑黄中主要有效成分的鉴定和分析方法

研究人员通常采用高效液相色谱(HPLC)和气相色谱(GC)等技术进行分离和定量分析。有研究利用 HPLC-MS/MS 技术对桑黄中的黄酮类化合物进行了定性和定量分析,在此同时通过对比标准物质和质谱图谱进行鉴定。液相色谱质谱联用(LC-MS)技术被用于分离和定量分析桑黄中的多糖类。Yan Z 研究表明 [7]:使用 LC-MS 技术基于糖基化程度的不同实现了多糖类的定性和定量分析。此外值得说明的是,GC-MS 技术也常被用于桑黄中有机酸的分析。紫外可见光谱(UV),近红外光谱(NIR)、红外光谱(IR)等光谱技术可以通过测量吸收光谱或散射光谱来分析桑黄中的化学成分。

2.4. 桑黄有效成分的生物活性研究

Heeba A 研究表明[8]:桑黄提取物中的一种活性成分桑黄素(Glucoobovatine)抑制了肝癌细胞中的细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1)和细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4)表达,阻止细胞周期进程,全面抑制肿瘤细胞的增殖。凋亡是一种程序性细胞死亡形式,其于肿瘤发展中起到了重要的抑制作用。研究发现,桑黄提取物和其中的有效成分桑黄素对肿瘤细胞株具有明显的诱导凋亡作用。桑黄素通过增加肺癌细胞中凋亡相关蛋白 Bax 和活化半胱氨酸蛋白酶-3 (caspase-3)的表达,减少抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达。血管生成是肿瘤生长和转移的关键过程之一,桑黄可能通过抑制肿瘤细胞的血管生成来抑制肿瘤生长。桑黄提取物中的活性成分可以抑制肿瘤细胞中血管生成相关蛋白的表达,抑制了肿瘤细胞的血管生成能力。

3. 桑黄的抗肿瘤作用机制研究

3.1. 细胞实验研究

3.1.1. 桑黄对肿瘤细胞的影响

1) 细胞增殖抑制作用

Xue L 等研究证实[9]:桑黄提取物中的活性成分桑黄素具有抑制肿瘤细胞增殖的能力。该学者使用了人结肠癌细胞株 HCT116,检测桑黄素对细胞生长的影响。结果显示:桑黄素可显著地抑制 HCT116 细胞的增殖,抑制效果与桑黄素的浓度呈正相关。进一步的分子机制研究表明,桑黄素通过下调细胞周期蛋白 D1 (cyclin D1)和细胞周期蛋白依赖性激酶 4 (CDK4)的表达,阻断了细胞周期 G1/S 阶段的转换,从而抑制了细胞的增殖。这表明桑黄素通过调节细胞周期相关蛋白的表达,干扰细胞增殖过程,发挥了抗肿瘤的作用。

王青春等使用人肺癌细胞株 A549 进行实验,发现桑黄诱导了 A549 细胞的周期停滞和细胞凋亡[10]。进一步的分子机制研究发现,桑黄抑制了细胞周期蛋白 B1 (Cyclin B1)和细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (CDK1)的表达,使细胞周期阻滞在 G2/M 期。同时,桑黄还通过上调凋亡相关蛋白 Bax 和下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 来促进细胞凋亡。

2) 细胞凋亡诱导作用

刘佳等研究发现[11]:桑黄提取物可显著诱导 MCF-7 细胞的凋亡。桑黄促进了凋亡相关蛋白 Bax 的表达,抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,细胞凋亡。桑黄通过调节凋亡信号通路中的半胱氨酸蛋白酶(caspase)家族蛋白的活性,促进了细胞凋亡的发生。代表桑黄通过上调凋亡相关蛋白和刺激 caspase 的活性,诱导肿瘤细胞的凋亡。桑黄对 MKN45 细胞的处理使细胞发生明显的凋亡,其表现出典型的凋亡形态学特征,细胞凋亡体的形成和染色质浓缩。此外值得说明的是,桑黄处理还导致凋亡相关蛋白 Bax 的上调和 Bcl-2 的下调。

3) 细胞周期调控作用

魏宝红研究证实[12]:桑黄提取物可导致 MCF-7 细胞的 G1 期阻滞。桑黄处理后, MCF-7 细胞的 G1 期细胞比例显著增加,而 S 期和 G2/M 期细胞比例相应下降。桑黄 G1 期阻滞是通过下调细胞周期蛋白

D1 (cyclin D1)和其相关蛋白依赖性激酶(CDK4/6)表达实现。另有文献开展了人肺癌细胞株 A549 进行实验,证实桑黄对细胞周期的调控作用。经过桑黄处理后 A549 细胞的 G1 期细胞比例显著增加, S 期以及 G2/M 期细胞比例减少。桑黄通过上调细胞周期蛋白抑制素(p27)和下调细胞周期蛋白 D1 的表达,变更肺癌细胞的细胞周期分布。

3.1.2. 桑黄对肿瘤细胞的信号通路调节

1) PI3K/AKT/mTOR 信号通路

鲁斌等研究发现[13]:桑黄提取物能够抑制肿瘤细胞的 PI3K/AKT/mTOR 信号通路。实验结果显示,桑黄处理后, MCF-7 细胞内的 PI3K 活性以及 AKT 和 mTOR 磷酸化水平均显著下降。桑黄通过下调 PI3K 的表达、抑制 AKT 和 mTOR 的激活状态,干扰肿瘤细胞的信号传导过程。

此外,桑黄通过下调 PI3K 和 mTOR 的表达,抑制 AKT 磷酸化,阻断肿瘤细胞的信号传导通路。

2) MAPK 信号通路

石河等研究发现[14],桑黄可以通过调节 MAPK 信号通路来抑制肿瘤细胞的生长和扩散。桑黄能够抑制 ERK 信号通路的激活,减少 ERK 的磷酸化水平,从而抑制肿瘤细胞的增殖和侵袭能力。桑黄中的主要活性成分氧化黄酮能够抑制癌细胞系 A549 中 ERK 的磷酸化,从而阻断了 ERK 信号通路的传导,抑制肿瘤细胞的增殖、迁移。有研究证实:桑黄提取物中的一个化合物桑金素能够抑制乳腺癌细胞中 JNK 和 p38 的磷酸化,降低乳腺癌细胞的增殖能力和抗凋亡作用。

3) NF- κ B 信号通路

赵天宇研究发现[15],桑黄中的活性成分葡萄糖甙在人脑胶质瘤 U87 细胞系中可抑制 NF- κ B 的激活,减少其核内转位,降低相关转录因子表达水平。葡萄糖甙通过抑制 IKK 活性,阻断 I κ B α 的降解和 NF- κ B 的核转位过程,从而发挥抗肿瘤作用。

3.2. 动物实验研究

3.2.1. 桑黄对小鼠肿瘤模型的影响

董正晗研究发现[16],对于小鼠来讲,给予桑黄酮提取物治疗可以显著抑制肺癌小鼠的肿瘤生长,并且不会引起明显的对小鼠体重和肝脏功能的不良影响。进一步研究证实:桑黄酮提取物通过上调细胞凋亡相关蛋白表达,下调肿瘤细胞增生相关蛋白表达来抑制肿瘤生长。陈嘉鹤研究发现[17],给予小鼠桑黄碱治疗可以显著抑制黑色素瘤的生长和转移,并且不会引起明显的毒副作用。桑黄碱通过抑制 NF- κ B 的活化和迁移能力来抑制肿瘤细胞的增殖和迁移,通过抑制血管生成因子的表达来抑制肿瘤的血管生成,抑制黑色素瘤生长和转移。

3.2.2. 桑黄对肿瘤体内血管生成的调控作用

桑黄中的一种有效成分——伞黄素(querceetin)可抑制肿瘤细胞内血管生成相关基因的表达,阻断血管内皮细胞的增殖和迁移。桑黄可以下调肿瘤组织中多种血管生成因子,减少其对血管内皮细胞增殖,抑制血管生成。

3.2.3. 桑黄对免疫系统的影响

桑黄可以促进免疫系统中的多种免疫细胞的活化,详细包含巨噬细胞、NK 细胞和 T 细胞。研究发现,桑黄能够增强这些免疫细胞的活性。桑黄可以影响免疫系统中的多种细胞因子的产生和释放。细胞因子是免疫应答的重要调节分子,在此其中包含干扰素、白细胞介素和肿瘤坏死因子等。研究发现,桑黄可以增加干扰素和白细胞介素的产生,抑制肿瘤坏死因子的释放,调节免疫系统的平衡,增强抗肿瘤免疫应答。桑黄具有抗炎作用,可以抑制炎症反应的发生和发展,减少肿瘤周围的炎症因子的产生。桑

黄富含多种活性成分，具有较强的抗氧化能力，保护免疫细胞免受氧化应激损伤，增强其免疫功能，从而增强对肿瘤细胞的攻击能力。在小鼠模型中，桑黄提取物能够显著抑制肿瘤生长和转移，并且能够增强小鼠体内免疫细胞的活性加大免疫细胞与肿瘤细胞的相互作用，从而抑制肿瘤的发展。

4. 桑黄的抗肿瘤作用机制的分子生物学研究

4.1. 转录因子调控

刘箬瑶文献证实[18]：桑黄中的某些成分能够通过调节转录因子 p53 的表达来发挥抗肿瘤作用。p53 为抑癌基因能调控细胞的增殖、凋亡和修复等过程。有研究表明：桑黄中的活性成分能够促使 p53 的表达上调诱导肿瘤细胞的凋亡，抑制肿瘤生长。该研究还证实：桑黄中的化学成分具有调节转录因子 STAT3 功能。STAT3 为重要信号传导分子，其参加了很多和肿瘤发生和发展相关的信号通路，桑黄中的活性成分能够抑制 STAT3 的活化抑制肿瘤细胞的增殖和转移。

4.2. 靶向蛋白的表达和调节

崔诗遥研究发现[19]，桑黄能够上调 Bax、p53 和 Caspase 家族等凋亡相关蛋白的表达，下调 Bcl-2 蛋白的表达，促进肿瘤细胞的凋亡。此外值得说明的是，桑黄还可以抑制细胞周期的进程，减少细胞增殖。桑黄中的活性成分能够经血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶表达以及活性来阻止肿瘤血管生成，抑制肿瘤的生长、转移。

5. 桑黄的抗肿瘤研究前景以及相关展望内容

5.1. 桑黄的潜在临床应用前景

孙佳琦等研究表明[20]：桑黄能够清除自由基，减轻氧化应激，保护细胞免受氧化损伤。该项研究发现：桑黄通过调节氧化还原系统和抗氧化酶的活性，减少降低对细胞致命损害。此类抗氧化作用显示出对心血管疾病、神经退行性疾病等的保护作用。桑黄能够通过调节炎症因子的表达、抑制信号通路的激活等机制来抑制炎症反应。例如，研究发现桑黄可以抑制肺部炎症细胞因子的产生，减轻炎症反应，对治疗哮喘、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统炎症性疾病具有潜在的临床应用前景。

5.2. 桑黄的抗肿瘤研究相关展望

桑黄中的活性成分可以抑制多种肿瘤细胞系的增殖，比如：乳腺癌、肺癌、结肠癌等。以上活性成分能够调节细胞周期、抑制细胞增殖有关的信号通路，实现抑制肿瘤细胞生长的效果。Wen-wen G 等研究表明[21]：桑黄中的成分可以诱导肿瘤细胞发生凋亡，通过调节多种凋亡相关信号通路的活性，如激活半胱氨酸蛋白酶家族、抑制 Bcl-2 家族等，积极促进肿瘤细胞凋亡。Kitagawa R R 等研究表明[22]：桑黄中的活性成分可以降低肿瘤细胞侵袭能力，减少肿瘤细胞的迁移和浸润。抗侵袭作用可能与桑黄对多种侵袭相关基因和信号通路的调控有关，例如减少 MMPs、阻断 MAPK 和 NF- κ B 等[23] [24]。

虽然说现阶段诸多研究显示：桑黄在抗肿瘤方面具有一定潜力，但仍然存在一些挑战和未解决的难题[25]。其一，现阶段大部分的研究依旧停留于体外细胞实验阶段，相关临床研究数据支持比较少。其二，桑黄中的活性成分复杂多样，但是某些成分能够起到抗肿瘤活性尚不明确。其三，关于中药桑黄的不良反应、安全性也需要开展更为深入的研究。

基金项目

2020 年湖南环境生物职业技术学院校级青年基金项目《桑黄有效成分及抗肿瘤作用机制研究》(课题

编号: ZK2020-07)的阶段性研究成果。

参考文献

- [1] Kou, F., Mei, Y.X., Wang, W.H., *et al.* (2024) *Phellinus Linteus* Polysaccharides: A Review on Their Preparation, Structure-Activity Relationships, and Drug Delivery Systems. *International Journal of Biological Macromolecules*, **258**, Article ID: 128702. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128702>
- [2] Zhu, Y.Y., Wang, Z.J., Zhu, M., *et al.* (2024) A Dual Mechanism with H₂S Inhibition and Membrane Damage of Morusin from *Morus alba* Linn. Against MDR-MRSA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **97**, Article ID: 117544. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2023.117544>
- [3] Wang, W.K., Song, J.L., Lu, N., Yan, J. and Chen, G.P. (2023) *Sanghuangporus Sanghuang* Extract Inhibits the Proliferation and Invasion of Lung Cancer Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *Nutrition Research and Practice*, **17**, 1070-1083. <https://doi.org/10.4162/nrp.2023.17.6.1070>
- [4] Kakoullis, L., Vaz, R.V., Kaur, D., *et al.* (2023) Powassan Virus Infections: A Systematic Review of Published Cases. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, **8**, Article 508. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed8120508>
- [5] Zhao, T.Y., Wang, J., Wu, Y.X., *et al.* (2023) Purification, Characterization, Anti-Ulcerative Colitis Activity of *Sanghuangporus vaninii* Acidic Polysaccharide A-3 (SVP-A-3). *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, **6**, Article ID: 100387. <https://doi.org/10.1016/j.carpta.2023.100387>
- [6] Silva, N.M., Zildene, S.S.D., Eduarda, Â.S.S.D., *et al.* (2023) Floral Visitation, Phytochemical and Biological Activities of Bioproducts from *Tetragonisca angustula* (Hymenoptera, Apidae, Meliponini): A Review. *Chemistry & Biodiversity*, **20**, e202301451. <https://doi.org/10.1002/cbdv.202301451>
- [7] Zhang, Y., Yang, L.Q., Pohl, P., Xu, F. and Liu F.F., (2023) The White-Browed Laughingthrush (*Pterorhinus sannio*) Did Not Pass the Mirror Self-Recognition Test. *Ethology Ecology & Evolution*, **35**, 761-767. <https://doi.org/10.1080/03949370.2023.2178032>
- [8] Heeba, A., Akbar, S.B., Ece, K., *et al.* (2023) Upsurge of Powassan Virus Disease in Northeastern United States: A Public Health Concern—A Short Communication. *Annals of Medicine and Surgery*, **85**, 5823-5826. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000001313>
- [9] Liu, X., Cui, S.Y., Li, W.L., *et al.* (2023) Elucidation of the Anti-Colon Cancer Mechanism of *Phellinus baumii* Polyphenol by an Integrative Approach of Network Pharmacology and Experimental Verification. *International Journal of Biological Macromolecules*, **253**, Article ID: 127429. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127429>
- [10] 王青春, 韩晨, 赵立智, 等. 桑黄酒的研制及其抗肿瘤活性研究[J]. 人参研究, 2023, 35(5): 30-35.
- [11] 刘佳, 魏宝红, 毕旺华, 等. 桑黄-昆布双向发酵菌质化学成分及抗肿瘤活性[J]. 食品研究与开发, 2023, 44(19): 61-67.
- [12] 魏宝红, 刘佳, 毕旺华, 等. 药用真菌桑黄的液态发酵工艺优化及体外抗肿瘤活性研究[J]. 生物化工, 2023, 9(4): 19-25.
- [13] 鲁斌, 陈勇杏, 吴博宇, 等. 高山桑黄挥发油超临界 CO₂ 萃取工艺优化及其生物活性研究[J]. 中草药, 2023, 54(14): 4520-4529.
- [14] 石河, 梅景晨, 李荣雪, 等. 桑黄多糖的提取分离及药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2023, 46(6): 1360-1368.
- [15] 赵天宇. 桑黄多糖颗粒制备工艺及其对 C57BL/6 小鼠溃疡性结肠炎抗炎机制的研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [16] 董正晗. 桑黄提取物通过 DAF-16/SIR-2.1 延长秀丽隐杆线虫的寿命和健康寿命[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [17] 陈嘉鹤. 桑黄在中国的潜在分布、液体发酵培养与多糖抗氧化研究[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 辽宁大学, 2023.
- [18] 刘箬瑶. 桑黄、黄芪花及茎叶中抗阿尔茨海默病活性成分的筛选及制备研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 长春师范大学, 2023.
- [19] 崔诗遥. 桑黄多酚类化合物的成分鉴定及其抗肿瘤作用机制研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2022.
- [20] 孙佳琦, 张甘霖, 于明薇, 等. 桑黄成分及其抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国医药导报, 2016, 13(33): 39-42, 47.
- [21] Hua, L.P., Zhang, S.S., Yang, J.L., *et al.* (2023) *Sanghuangporus vaninii* Ethanol Extract Alleviates Hyperuricemic Renal Injury by Regulating the Uric Acid Transporters and Inhibiting HK-2 Apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **164**, Article ID: 114970. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114970>

- [22] Kanwalat, C., Thanawitch, S., Prakaithip, S., *et al.* (2023) Effect of *Smilax* spp. and *Phellinus linteus* Combination on Cytotoxicity and Cell Proliferation of Breast Cancer Cells. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **23**, Article No. 177. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04003-x>
- [23] Zhou, L.J., Fu, Y., Zhang, X.Y., *et al.* (2023) Transcriptome and Metabolome Integration Reveals the Impact of Fungal Elicitors on Triterpene Accumulation in *Sanguangporus sanghuang*. *Journal of Fungi*, **9**, Article 604. <https://doi.org/10.3390/jof9060604>
- [24] Liu, T.T., Zhao, M., Zhang, Y.M., *et al.* (2023) Integrated Microbiota and Metabolite Profiling Analysis of Prebiotic Characteristics of *Phellinus linteus* Polysaccharide *in Vitro* Fermentation. *International Journal of Biological Macromolecules*, **242**, Article ID: 124854. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124854>
- [25] Vogels, C.B.F., *et al.* (2023) Phylogeographic Reconstruction of the Emergence and Spread of Powassan Virus in the Northeastern United States. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **120**, e2218012120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2218012120>