

ชื่อพืช	เห็ดหลินจือ
ชื่ออื่นๆ	Lacquered mushroom, Holy mushroom, Ling Zhi (จีน), Reishi (ญี่ปุ่น), เห็ดจวักงู เห็ดนางกวัก เห็ดหมื่นปี (1)
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Ganoderma lucidum</i> (Fr.) Karst. (1)
ชื่อพ้อง	<i>Polyporus lucidum</i> Fr. (1)
ชื่อวงศ์	GANODERMATACEAE (1)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ลักษณะดอกเห็ด (fruiting body) คล้ายรูปไตหรือรูปครึ่งวงกลม กว้าง 3-4 ซม. ยาว 8-20 ซม. หนา 1-3 ซม. ดอกอ่อนมีขอบสีขาว ถัดเข้าไปมีสีเหลืองอ่อน กลางดอกสีน้ำตาลหรือน้ำตาลแดง ดอกแก่มีสีน้ำตาลหรือน้ำตาลแดง ผิวเป็นมันคล้ายทาด้วยแลกเกอร์ มีริ้วหรือหยักเป็นคลื่น ขอบหมวกงุ้มลงเล็กน้อยและหนาด้านล่างเป็นรูกลมเล็กๆ เชื่อมติดกัน ก้านสั้นหรือไม่มีก้าน ถ้ามีก้านมักมีสีน้ำตาลเข้มหรือน้ำตาลดำ ยาว 2-10 ซม. อยู่เยื้องไปข้างใดข้างหนึ่งหรือติดขอบหมวก ทำให้ดอกมีลักษณะคล้ายไต ผิวก้านเป็นเงา เนื้อในเห็ดสีน้ำตาลอ่อน สปอร์รูปวงรีสีน้ำตาล ขนาดกว้าง-ยาวประมาณ 6-8 x 8.5-12.5 ไมโครเมตร ปลายด้านหนึ่งตัดตรง ผิวเรียบ ผนังหนาสองชั้น ระหว่างผนังมีลายคล้ายหนามยอดเรียวไปจรดผนังชั้นนอก (1)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของเห็ดหลินจือต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

สารในกลุ่มโพลีแซคคาไรด์ (polysaccharides) และไตรเทอเพนอยด์ (triterpenoids) ที่แยกได้จากสารสกัดน้ำ/เอทานอลของเห็ดหลินจือ เมื่อทำการศึกษาในไมโครโซมจากเซลล์ตับมนุษย์ (human liver microsomes) พบว่า ค่าความเข้มข้นต่ำสุดของสารสกัดที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ได้ครึ่งหนึ่ง (IC₅₀) ต่อ CYP2C9, CYP2D6, และ CYP3A4 ต้องมีขนาดมากกว่า 200 มก./กก.ของเอนไซม์ การศึกษานี้จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า สารสกัดจากเห็ดหลินจือดังกล่าวมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ทั้ง 3 ไอโซฟอร์ม (2) และการศึกษาผลของสารโพลีแซคคาไรด์จากเห็ดหลินจือ (*Ganoderma lucidum* polysaccharide; GLPS) ต่อการทำงานของ cytochrome P450 ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้ตับผิดปกติด้วย BCG (*Bacillus Calmette Guerin* (BCG)-induced immune hepatic injury) ขนาด 125 มก./กก. และทำการวิเคราะห์ผลต่อเอนไซม์ ได้แก่ CYP2E1, CYP1A2 และ CYP3A พบว่า BCG ทำให้ตับผิดปกติและทำให้ปริมาณของเอนไซม์ทั้งสามชนิดในไมโครโซม (microsome) ลดลง แต่การให้ GLPS กับหนูในขนาด 50 และ 200 มก./กก. กลับยับยั้งความเป็นพิษดังกล่าว และการศึกษาในหลอดทดลองยังพบว่า GLPS ยับยั้งการทำงานของ CYP2E1, CYP1A2, และ CYP3A ในไมโครโซมของเซลล์ตับของหนูแรท โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ แสดงให้เห็นว่า การ

ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 อาจเป็นกลไกการออกฤทธิ์ปกป้องตับของเห็ดหลินจือ นอกจากนี้ยังแสดงให้เห็นว่าเห็ดหลินจือสามารถเกิดอันตรกิริยากับยาแผนปัจจุบันที่ใช้เอนไซม์ดังกล่าวในการเผาผลาญยาได้ (3)

2. ผลของเห็ดหลินจือต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

2.1 ผลต่อ P-glycoprotein (P-gp)

การทดสอบในเซลล์มะเร็งเต้านมชนิดดื้อยา MCF-7/ADR พบว่าสาร 12-hydroxyganolactone, ganoderlactone E, 11 β -hydroxy-3,7-dioxo-5 α -lanosta-8,24(E)-dien-26-oic acid, และ methyl lucidenate F ซึ่งแยกได้จากเห็ดหลินจือ ที่ขนาด 20 ไมโครโมลาร์ ทำให้การสะสมยาต้านมะเร็ง adriamycin ในเซลล์ MCF-7/ADR เพิ่มขึ้นถึง 3 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และจากการวิเคราะห์ผลด้วย *in silico* docking analysis ก็พบว่ามีการออกฤทธิ์เหมือนกับยา verapamil ซึ่งเป็น P-gp inhibitor (4) และการทดสอบในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดดื้อยา K562/A02 พบว่าสาร ethyl lucidenates A ซึ่งแยกได้จากเห็ดหลินจือ ที่ขนาด 10 ไมโครโมลาร์ สามารถทำให้ K562 ตอบสนองต่อยาต้านมะเร็ง vincristine เพิ่มขึ้น 7.59 เท่า และเมื่อทำการวิเคราะห์ด้วย rhodamine accumulation assay และทำการวิเคราะห์วัฏจักรเซลล์ (cell cycle analysis) พบว่าสาร ethyl lucidenates A ทำให้การสะสม vincristine ในเซลล์เพิ่มขึ้น ผ่านการยับยั้งการทำงานของ P-gp โดยไม่ส่งผลต่อการแสดงออกของ P-gp (5)

2.2 ผลต่อ ATP-binding cassette (ABC) superfamily transporters

การทดสอบในเซลล์มะเร็งตับชนิดดื้อยา HepG2/ADM และมะเร็งเต้านมชนิดดื้อยา MCF-7/ADR พบว่าสาร ganoderenic acid B ซึ่งแยกได้จากเห็ดหลินจือ ที่ขนาด 5 และ 10 ไมโครโมลาร์ ทำให้ HepG2/ADM ตอบสนองต่อยาต้านมะเร็ง doxorubicin, vincristine, และ paclitaxel เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน และทำให้ MCF-7/ADR ตอบสนองต่อยา doxorubicin เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีผลกับยา cisplatin โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ นอกจากนี้สาร ganoderenic acid B ยังทำให้การสะสม rhodamine-123 ในเซลล์ HepG2/ADM เพิ่มขึ้น ผ่านการยับยั้งการเคลื่อนตัวของยาออกจากเซลล์ และเมื่อทำการทดสอบด้วย ATP-binding cassette (ABC) B1 siRNA interference assay พบว่า การออกฤทธิ์ของสาร ganoderenic acid B จะขึ้นอยู่กับ ABCB1 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยาออกจากเซลล์ โดยกลไกการออกฤทธิ์ของสาร ganoderenic acid B ไม่มีผลต่อระดับของการแสดงออกของ ABCB1 หรือการทำงานของเอนไซม์ ABCB1 ATPase แต่จะยับยั้งการทำงานของ ABCB1 ส่งผลให้ยาต้านมะเร็งถูกขับออกจากเซลล์ลดลง และทำให้การออกฤทธิ์ของยาเพิ่มขึ้น (6)

3. ผลของเห็ดหลินจือต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ผลต่อยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด/ยาต้านการแข็งตัวของเลือด

มีการศึกษาในหลอดทดลอง สัตว์ทดลอง รวมทั้งการศึกษาทางคลินิกจำนวนมากที่ระบุว่า เห็ดหลินจือมีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด และทำให้ prothrombin time ยาวนานขึ้น และแม้จะไม่มีการวิจัยที่

ระบุชัดเจนว่าการใช้เห็ดหลินจือร่วมกับยาในกลุ่มนี้จะทำให้เกิดอันตราย แต่การใช้ร่วมกันอาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกหรือภาวะเลือดหยุดไหลยากได้ จึงมีคำเตือนออกมาอย่างชัดเจนว่า ไม่ควรใช้เห็ดหลินจือร่วมกับยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด/ยาต้านการแข็งตัวของเลือด (7-11) เพื่อหลีกเลี่ยงการเกิดภาวะเลือดออกหรือภาวะเลือดหยุดไหลยาก ตัวอย่างยาต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด/ยาต้านการแข็งตัวของเลือด เช่น heparin, warfarin, aspirin, clopidogrel, dalteparin, และ enoxaparin เป็นต้น

3.2 ผลต่อยาต้านมะเร็ง

arsenic trioxide

การทดสอบการเกิดอันตรกิริยาของสารโพลีแซคคาไรด์จากเห็ดหลินจือ (ling-zhi polysaccharide fraction 3 (LZP-F3) กับยาต้านมะเร็ง arsenic trioxide ต่อเซลล์มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (human urothelial carcinoma; UC) 2 ชนิด คือ NTUB1 (ไม่ดื้อยา), และ N/As(0.5) (ชนิดดื้อยา) พบว่าการใช้ LZP-F3 ร่วมกับ arsenic trioxide สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ และ LZP-F3 สามารถทำให้ N/As(0.5) ตอบสนองกับ arsenic trioxide ได้ โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์คาดว่าเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการทำงานของ p38 และการยับยั้งการทำงานของ Akt และ XPA นอกจากนี้ LZP-F3 ที่ขนาด 10 มก./มล ยังยับยั้งการแบ่งตัวที่ระยะ G1 ของ N/As(0.5) ซึ่งคาดว่าเกิดจากการกระตุ้น p21WAF1/CIP1 และการให้ LZP-F3 ร่วมกับ arsenic trioxide ทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์ต้านมะเร็งในเซลล์ทุกชนิดอย่างชัดเจน และคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการทำงานของ Fas, caspase 3 และ 8 นอกจากนี้ยังทำให้ Bax และ Bad เพิ่มขึ้น, และทำให้ Bcl-2 และ Bcl-xL ลดลง รวมทั้งเพิ่มการปลดปล่อย cytochrome c (12)

cisplatin

การทดสอบการเกิดอันตรกิริยาของสารในกลุ่มไตรเทอปีนจากเห็ดหลินจือ (*Ganoderma* triterpenes; GTS) ในเซลล์มะเร็งปากมดลูกของมนุษย์ (human cervical carcinoma) ชนิด HeLa และเซลล์มะเร็งปอดของมนุษย์ (human non-small lung carcinoma) ชนิด A549 โดยการใช้ GTS ร่วมกับยาต้านมะเร็ง cisplatin (CDDP) พบว่าการเกิดอันตรกิริยาจากการใช้ GTS ร่วมกับ CDDP เมื่อทดสอบกับเซลล์ทั้ง 2 ชนิดนี้ ผลจะขึ้นอยู่กับประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็ง โดย GTS จะเสริมการออกฤทธิ์ของ CDDP เมื่อความเข้มข้นของ GTS และ CDDP ที่ใช้ สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งด้วยประสิทธิภาพเท่ากัน แต่ GTS จะต้านการออกฤทธิ์ของ CDDP หากความเข้มข้นของ GTS หรือ CDDP ที่ใช้ เพียงตัวใดตัวหนึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งด้วยประสิทธิภาพที่มากกว่า (13) ในขณะที่การทดสอบการเกิดอันตรกิริยาของสารโพลีแซคคาไรด์จากเห็ดหลินจือ LZP-F3 กับยา CDDP ต่อเซลล์มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (UC) 2 ชนิด คือ NTUB1 (ไม่ดื้อยา), และ N/P(14) (ชนิดดื้อยา) พบว่าการใช้ LZP-F3 ร่วมกับยา CDDP สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ และ LZP-F3 ทำให้ N/P(14) ตอบสนองต่อ CDDP ได้ โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์อาจเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการทำงานของ p38 และการยับยั้งการทำงานของ Akt และ XPA นอกจากนี้ LZP-F3 ที่ขนาด 10 มก./มล ยังยับยั้งการแบ่งตัวที่ระยะ G1 ในเซลล์

N/P(14) ซึ่งคาดว่าเกิดจากการกระตุ้น p21WAF1/CIP1 (12) นอกจากนี้ การทดสอบการเกิดอันตรกิริยาของสาร ganoderic acid A ซึ่งแยกได้จากเห็ดหลินจือ กับยา CDDP ในเซลล์มะเร็งตับ HepG2 พบว่าการให้ ganoderic acid A ที่ขนาด 60 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยา CDDP ขนาด 1.0 ไมโครโมลาร์ จะทำให้ประสิทธิภาพในการยับยั้งเซลล์มะเร็งของ cisplatin เพิ่มขึ้น โดยทำให้การตอบสนองของ HepG2 ต่อ CDDP เพิ่มขึ้น ผ่านการยับยั้งการทำงานของ signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) ซึ่งเป็นโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตของเซลล์ (14)

cyclophosphamide

การทดสอบฤทธิ์ต้านการกดภูมิคุ้มกันซึ่งเป็นอาการข้างเคียงที่สำคัญของยาต้านมะเร็ง cyclophosphamide (CY) ในหนูเม้าส์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นมะเร็งด้วยการฉีดเซลล์มะเร็งเต้านม (mammary carcinoma) ชนิด MM 46 และเซลล์มะเร็งปอด (Lewis lung carcinoma cells ; LLC) เข้าสู่ร่างกาย โดยให้หนูกินอาหารที่มีส่วนผสมของผงเห็ดหลินจือ 2.5% ร่วมกับการได้รับ CY จากผลการทดลองพบว่า เห็ดหลินจือสามารถยับยั้งการลดลงของน้ำหนักร่างกาย การเพิ่มการทำงานของ natural killer, การสร้าง interferon (IFN)- γ , และการทำงานของ cytotoxic T lymphocyte นอกจากนี้ยังยับยั้งการเพิ่มขึ้นและการลดลงอย่างผิดปกติของระดับ interleukin-4 จากการได้รับ CY ด้วย และการใช้เห็ดหลินจือร่วมกับ CY ทำให้การเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งชนิด MM 46 ลดลงอย่างชัดเจน รวมทั้งทำให้การกระจายตัวของ LLC บริเวณปอดลดลงด้วย ซึ่งคาดว่าน่าจะเกิดจากการที่เห็ดหลินจือมีฤทธิ์ในการปรับสมดุลการทำงานของเซลล์และฮอร์โมนที่ควบคุมการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน (15)

docetaxel

การทดสอบการเกิดอันตรกิริยาของสารในกลุ่มไตรเทอปีนจากเห็ดหลินจือ (Ganoderma triterpenes; GTS) ในเซลล์มะเร็งปากมดลูกของมนุษย์ (human cervical carcinoma) ชนิด HeLa และเซลล์มะเร็งปอดของมนุษย์ (human non-small lung carcinoma) ชนิด A549 โดยการใช้ GTS ร่วมกับยาต้านมะเร็ง docetaxel พบว่า GTS สามารถเสริมการออกฤทธิ์ของ docetaxel แบบ synergistic interaction เมื่อทำการทดสอบกับเซลล์ HeLa และเสริมการออกฤทธิ์แบบ additive เมื่อทำการทดสอบกับเซลล์ A549 (13)

doxorubicin

การทดสอบการเกิดอันตรกิริยาของสารในกลุ่มไตรเทอปีนจากเห็ดหลินจือ (Ganoderma triterpenes; GTS) และสาร lucidenic acid N (LCN) จากเห็ดหลินจือ ในเซลล์มะเร็งปากมดลูกชนิด HeLa โดยการใช้ GTS และ LCN ร่วมกับยาต้านมะเร็ง doxorubicin พบว่าสารทั้ง 2 ชนิด สามารถเสริมการออกฤทธิ์ของ doxorubicin แบบ synergistic interaction การศึกษาในระดับโปรตีนแสดงให้เห็นว่า GTS มีผลต่อการแสดงออกของโปรตีน 14 ชนิด ที่ควบคุมการแบ่งตัว (cell proliferation), วัฏจักรเซลล์ (cell cycle), การตายของเซลล์แบบ apoptosis, และภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) โดยพบว่า GTS สามารถ

ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ที่ระยะ G0-G1 ได้เล็กน้อย และการใช้ร่วมกับ doxorubicin จะเหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดการตายแบบ apoptosis เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ GTS ยังเพิ่มการเหนี่ยวนำให้เกิดการสร้าง reactive oxygen species (ROS) ซึ่งเป็นกลไกในการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของ doxorubicin ด้วย (16) ส่วนการทดสอบการเกิดอันตรกิริยาของสารโพลีแซคคาไรด์จากเห็ดหลินจือ (*Ganoderma lucidum* polysaccharides; GL-PS) ในเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดดื้อยา K562/ADM พบว่า GL-PS ที่ขนาด 10 และ 20 มก./ล. สามารถทำให้ K562/ADM ตอบสนองต่อยาต้านมะเร็ง doxorubicin ได้เพิ่มขึ้น 6.46 และ 6.80 เท่า ตามลำดับ นอกจากนี้ GL-PS ที่ขนาด 10 และ 50 มก./ล. ยังทำให้การสร้างและการแสดงออกของ multidrug resistance (MDR)-1 และ MDR-associated protein (MRP) 1 ลดลง ซึ่งโปรตีนดังกล่าวเกี่ยวข้องกับทำให้เซลล์มะเร็งดื้อยา (17) และการทดสอบการเกิดอันตรกิริยาของสารสกัดน้ำร้อนจากเห็ดหลินจือกับยา doxorubicin ในเซลล์มะเร็งปอด (small-cell lung cancer; SCLC) ชนิด H69 (ไวต่อยา) และชนิด VPA (ดื้อยา) พบว่าสารสกัดน้ำทำให้เซลล์ H69 มีความไวต่อยา doxorubicin มากขึ้น โดยทำให้ค่า IC₅₀ ของยาลดลง 5.6 เท่า และทำให้เซลล์ VPA มีความไวต่อยา doxorubicin โดยมีค่า IC₅₀ ลดลง 5.1 เท่า ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์อาจเกี่ยวข้องกับโปรตีน MDR เช่นกัน (18)

etoposide

การทดสอบการเกิดอันตรกิริยาของสารสกัดน้ำร้อนจากเห็ดหลินจือกับยาต้านมะเร็ง etoposide ในเซลล์มะเร็งปอด (small-cell lung cancer; SCLC) ชนิด H69 (ไวต่อยา) และชนิด VPA (ดื้อยา) พบว่าเมื่อทดสอบในเซลล์ H69 สารสกัดน้ำทำให้เซลล์มีความไวต่อยา etoposide เพิ่มขึ้น โดยทำให้ค่า IC₅₀ ของยาลดลง 10.2 เท่า และทำให้เซลล์ VPA มีความไวต่อยา etoposide โดยมีค่า IC₅₀ ลดลง 15.9 เท่า ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์มีความเกี่ยวข้องกับโปรตีน MDR (18)

trastuzumab

การทดสอบในหลอดทดลองและสัตว์ทดลองพบว่าส่วนสกัดที่มี fucose ของเห็ดหลินจือ (fucose-containing fraction of Ling-Zhi; FFLZ) มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งเต้านม และการทดสอบผลของการใช้ FFLZ ร่วมกับยาต้านมะเร็ง trastuzumab ในเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด BT474 และ SKBR3 (ชนิดดื้อต่อยา trastuzumab) พบว่าออกฤทธิ์เสริมกัน (มีค่า CI* < 0.4 และ 0.3 ตามลำดับ) โดยทำให้ค่า IC₅₀ ลดลงอย่างมาก และทำให้อัตราการรอดชีวิตของเซลล์มะเร็งทั้ง 2 ชนิดลดลง (19)

*ค่า combination index (CI): <1 = เสริมฤทธิ์กันแบบ synergism, 1 = เสริมฤทธิ์กันแบบ additivity, และ >1 = ต้านฤทธิ์กัน

แม้ส่วนใหญ่งานวิจัยจะระบุว่าเห็ดหลินจือสามารถเพิ่มการออกฤทธิ์หรือช่วยลดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาต้านมะเร็งได้ แต่ในบางกรณีเห็ดหลินจือก็อาจต้านการออกฤทธิ์ของยาได้เช่นกัน หากยาต้านมะเร็งดังกล่าวมีกลไกในการกำจัดเซลล์มะเร็งด้วยการกระตุ้นการสร้างอนุมูลอิสระ หรือวิธีการรักษามะเร็งด้วย

วิธีการฉายรังสี เนื่องจากเห็ดหลินจือมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ดังนั้น จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้เห็ดหลินจือในกรณีดังกล่าว เพราะอาจทำให้การรักษาไม่ได้ผล และส่งผลเสียต่อร่างกายของผู้ป่วยได้ (20)

3.3 ผลต่อยาต้านเบาหวาน

glibenclamide

การทดสอบในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูงด้วยการฉีดสาร alloxan ขนาด 60 มก./กก. เข้าทางหลอดเลือดดำบริเวณหาง จากนั้นจึงให้ยาต้านเบาหวาน glibenclamide ขนาด 0.45 มก./กก. ร่วมกับผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของดอกเห็ดหลินจือ (fruitbody product) ขนาด 100 มก./กก. และผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของเส้นใยของเห็ดหลินจือ (mycelium product) ขนาด 175 มก./กก. โดยให้หนูกินวันละ 1 ครั้ง นาน 30 วัน พบว่าการให้ยา glibenclamide ร่วมกับเห็ดหลินจือ ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างชัดเจน และให้ผลดีกว่าการให้ยา glibenclamide ขนาด 0.9 มก./กก. เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้เห็ดหลินจือยังทำให้ระดับไขมันในเลือดลดลงด้วย (21)

metformin

การทดสอบฤทธิ์ป้องกันการเกิดพังผืดที่กล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial fibrosis) ของการให้สารโพลีแซคคาไรด์จากเห็ดหลินจือ ร่วมกับยาต้านเบาหวาน metformin ในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ด้วยการกินอาหารไขมันสูงและได้รับ streptozotocin ขนาด 30 มก./กก. โดยหนูจะถูกแบ่งเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 เป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 2 เป็นหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน กลุ่มที่ 3 เป็นหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานและได้รับสารโพลีแซคคาไรด์จากเห็ดหลินจือ 600 มก./กก. กลุ่มที่ 4 เป็นหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานและได้รับ metformin 600 มก./กก. และกลุ่มที่ 5 เป็นหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานและได้รับสารโพลีแซคคาไรด์จากเห็ดหลินจือ 300 มก./กก. ร่วมกับ metformin 300 มก./กก. สังเกตผลเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ 5 มีระดับน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างชัดเจน การทำงานของ catalase (CAT) และ glutathione peroxidase (GSH-Px) ในกล้ามเนื้อหัวใจดีขึ้น ระดับ hydroxyproline ในกล้ามเนื้อหัวใจลดลง การแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างพังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจ (myocardial tissue connective tissue growth factor; CTGF) ลดลง การเกิดพังผืดที่กล้ามเนื้อหัวใจลดลง แสดงให้เห็นว่าการใช้สารโพลีแซคคาไรด์จากเห็ดหลินจือร่วมกับยา metformin สามารถป้องกันการเกิดพังผืดที่กล้ามเนื้อหัวใจได้อย่างมีประสิทธิภาพ และผลดังกล่าวยังดีกว่าการได้รับยาหรือสารโพลีแซคคาไรด์จากเห็ดหลินจือเพียงอย่างเดียว ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์อาจเกี่ยวข้องกับการเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเอนไซม์ที่มีหน้าที่กำจัดอนุมูลอิสระและยับยั้งการเกิด CTGF ที่กล้ามเนื้อหัวใจ (22)

3.4 ผลต่อยาต้านไวรัส

interferons

สาร acidic-protein-bound polysaccharide (APBP) ซึ่งแยกได้จากสารสกัดน้ำของเห็ดหลินจือ มีฤทธิ์ต้านไวรัส herpes simplex virus ทั้งชนิดที่ 1 (HSV-1) และ 2 (HSV-2) เมื่อทดสอบในเซลล์ Vero และ

การทดสอบใช้ APBP ร่วมกับ interferon ใน HSV-1 พบว่า การใช้ APBP ร่วมกับ interferon α (IFN- α) จะให้ผลเสริมฤทธิ์กัน แต่การใช้ APBP ร่วมกับ IFN- γ กลับให้ผลต้านฤทธิ์กัน ส่วนการทดสอบกับ HSV-2 พบว่า การใช้ APBP ร่วมกับ interferon ทั้งสองชนิดให้ผลเสริมฤทธิ์กันแบบ synergism (23)

acyclovir

การทดสอบใช้สาร APBP ร่วมกับยาต้านไวรัส acyclovir (ACV) เพื่อยับยั้ง HSV-1 และ 2 พบว่าสาร APBP สามารถเสริมการออกฤทธิ์ของยา ACV ทั้งใน HSV-1 และ 2 (24)

vidarabine

การทดสอบใช้สาร APBP ร่วมกับยาต้านไวรัส vidarabine (ara-A) เพื่อยับยั้ง HSV-1 และ 2 พบว่า การใช้ APBP ร่วมกับ ara-A จะเกิดการเสริมฤทธิ์กันแบบ synergism ใน HSV-1 แต่เมื่อใช้ APBP ร่วมกับ ara-A จะทำให้เกิดการต้านฤทธิ์ของยา ara-A ใน HSV-2 (24)

3.5 ผลต่อยากดภูมิคุ้มกัน

เห็ดหลินจือมีฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกันจึงต้องระมัดระวังการรับประทานสำหรับผู้วยที่ใช้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น cyclosporin หรือ tacrolimus (25)

3.6 ผลต่อยาลดไขมันในเลือด

เห็ดหลินจือมีฤทธิ์ลดไขมันในเลือด โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างคอเลสเตอรอล เมื่อทำการศึกษาในหลอดทดลอง (7) ดังนั้นเห็ดหลินจืออาจเสริมการออกฤทธิ์ของยาลดไขมันในเลือดที่มีกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าว

3.7 ผลต่อยาลดความดันโลหิต

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าเห็ดหลินจือมีฤทธิ์ลดความดันโลหิต และแสดงฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ angiotensin-converting enzyme เมื่อทำการศึกษาในหลอดทดลอง (7) ดังนั้นเห็ดหลินจืออาจเสริมการออกฤทธิ์ของยาลดความดันโลหิตที่มีกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าว

บทสรุป

จะเห็นได้ว่าเห็ดหลินจือสามารถเกิดอันตรกิริยากับยาแผนปัจจุบันได้หลายชนิด เนื่องจากเห็ดหลินจือเป็นสมุนไพรที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยามากมาย แม้ในรายงานส่วนใหญ่จะระบุว่าเห็ดหลินจือเพิ่มการออกฤทธิ์ของยาต่างๆ แต่การออกฤทธิ์บางอย่างที่มากเกินไป ก็อาจส่งผลเสียต่อร่างกายได้ เช่น การใช้ร่วมกับยาต้านการแข็งตัวของเลือด อาจทำให้เกิดภาวะเลือดออกหรือภาวะเลือดหยุดไหลยากได้ การใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิต อาจทำให้เกิดภาวะความโลหิตต่ำเกินไป หรือการใช้ร่วมกับยาต้านเบาหวาน ก็อาจทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำเกินไป และที่สำคัญคือ ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ต้านกันอย่างชัดเจน เช่น การใช้ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน เนื่องจากเห็ดหลินจือมีฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกัน จึงมีผลในการต้านฤทธิ์ของยา และ

อาจทำให้การรักษาไม่ได้ผล รวมทั้งหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งที่มีกลไกในการกำจัดเซลล์มะเร็งด้วยการกระตุ้นการสร้างอนุมูลอิสระ เนื่องจากเห็ดหลินจือมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ จึงอาจทำให้การรักษาไม่ได้ผล นอกจากนี้ควรระมัดระวังการใช้เห็ดหลินจือร่วมกับยาที่ต้องใช้เอนไซม์ CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2E1, และ CYP1A2 ในการกำจัดยาออกจากร่างกาย เพราะอาจทำให้ประสิทธิภาพในการรักษาลดลง

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของเห็ดหลินจือต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP2C9	สารในกลุ่มโพลีแซคคาไรด์ และไตรเทอปีนอยด์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมจากเซลล์ตับมนุษย์)	10 นาที	IC ₅₀ > 200 มคก./มก.ของเอนไซม์ (2)
CYP2D6	สารในกลุ่มโพลีแซคคาไรด์ และไตรเทอปีนอยด์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมจากเซลล์ตับมนุษย์)	10 นาที	IC ₅₀ > 200 มคก./มก.ของเอนไซม์ (2)
CYP3A4	สารในกลุ่มโพลีแซคคาไรด์ และไตรเทอปีนอยด์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมจากเซลล์ตับมนุษย์)	10 นาที	IC ₅₀ > 200 มคก./มก.ของเอนไซม์ (2)
CYP2E1	โพลีแซคคาไรด์ (GLPS) (50 และ 200 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	1 สัปดาห์	GLPS ยับยั้งความเป็นพิษของ BCG ด้วยการยับยั้งการทำงานของ CYP2E1 (3)
	โพลีแซคคาไรด์ (GLPS) (50, 100, 400, 800 มคก./มล.)	หลอดทดลอง (ไมโครโซมจากเซลล์ตับ)	20 นาที	IC ₅₀ = 743 มคก./มล. (3)
CYP1A2	โพลีแซคคาไรด์ (GLPS) (50 และ 200 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	1 สัปดาห์	GLPS ยับยั้งความเป็นพิษของ BCG ด้วยการยับยั้งการทำงานของ CYP1A2 (3)
	โพลีแซคคาไรด์ (GLPS) (10, 50, 100, 400, 800 มคก./มล.)	หลอดทดลอง (ไมโครโซมจากเซลล์ตับ)	20 นาที	IC ₅₀ = 393 มคก./มล. และ 424 มคก./มล. (3)
CYP3A	โพลีแซคคาไรด์ (GLPS) (50 และ 200 มก./กก./วัน)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	1 สัปดาห์	GLPS ยับยั้งความเป็นพิษของ BCG ด้วยการยับยั้งการทำงานของ CYP3A (3)
	โพลีแซคคาไรด์ (GLPS) (6.25, 25, 100, 400, 800 มคก./มล.)	หลอดทดลอง (ไมโครโซมจากเซลล์ตับ)	20 นาที	IC ₅₀ = 393 มคก./มล. และ 783 มคก./มล. (3)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของเห็ดหลินจือต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
P-glycoprotein	สาร 12-hydroxyganolactone, ganoderlactone E, สาร 11 β -hydroxy-3,7-dioxo-5 α -lanosta-8,24(E)-dien-26-oic acid, และสาร methyl lucidenate F (20 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (MCF-7 และ MCF-7/ADR)	1 ชั่วโมง	- ยับยั้ง P-glycoprotein ทำให้การสะสมของยาในเซลล์เพิ่มขึ้น (4)
	สาร ethyl lucidenates A (10 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (K562/A02)	-	- ยับยั้ง P-glycoprotein ทำให้การสะสมของยาในเซลล์เพิ่มขึ้น (5)
ATP-binding cassette (ABC) superfamily transporters	สาร ganoderenic acid B (5 และ 10 ไมโครโมลาร์)	หลอดทดลอง (HepG2/ADM และ MCF-7/ADR)	4 ชั่วโมง	- การตอบสนองต่อยาต้านมะเร็งเพิ่มขึ้น และยับยั้งการเคลื่อนตัวของยาออกจากเซลล์ (6)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของเห็ดหลินจือต่อยาแผนปัจจุบัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
1. ยาด้านมะเร็ง - arsenic trioxide	หลอดทดลอง (NTUB1 และ N/As(0.5))	สารโพลีแซคคาไรด์ (LZP-F3) 0.1, 1, 3, 10 มก./มล.	24 และ 48 ชั่วโมง	- เพิ่มประสิทธิภาพของยาในการต้านเซลล์มะเร็งทั้ง 2 ชนิด และทำให้เซลล์มะเร็งตอบสนองกับยาดีขึ้น โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ (12)
- cisplatin	หลอดทดลอง (NTUB1 และ N/P(14))	สารโพลีแซคคาไรด์ (LZP-F3) 0.1, 1, 3, 10 มก./มล.	24 และ 48 ชั่วโมง	- เพิ่มประสิทธิภาพของยาในการต้านเซลล์มะเร็งทั้ง 2 ชนิด และทำให้เซลล์มะเร็งตอบสนองกับยาดีขึ้น โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ (12)
	หลอดทดลอง (HeLa และ A549)	สารในกลุ่มไตรเทอปีน (GTS) (25, 75, 56.25, 168.75 มก./มล.)	72 ชั่วโมง	- เสริมการออกฤทธิ์ของยาเมื่อความเข้มข้นที่ใช้สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งด้วยประสิทธิภาพที่เท่ากัน แต่จะต้านการออกฤทธิ์ของยาหากความเข้มข้นที่ใช้ของสารหรือยาตัวใดตัวหนึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์มะเร็งด้วยประสิทธิภาพที่มากกว่า (13)
	หลอดทดลอง (HepG2)	สาร ganoderic acid A ขนาด 60 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยา cisplatin ขนาด 1.0 ไมโครโมลาร์	4 ชั่วโมง	- ประสิทธิภาพในการยับยั้งเซลล์มะเร็งของยาเพิ่มขึ้น โดยทำให้การตอบสนองของเซลล์มะเร็งต่อยาเพิ่มขึ้น ผ่านการยับยั้งการทำงานของ STAT3 (14)
- cyclophosphamide	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	หนูกินอาหารที่มีส่วนผสมของผงเห็ดหลินจือ 2.5% ร่วมกับการได้รับ cyclophosphamide	28 วัน	- ยับยั้งการลดลงของน้ำหนักร่างกาย การเพิ่มการทำงานของ natural killer, การสร้าง INF- γ , และการทำงานของ cytotoxic T lymphocyte นอกจากนี้ยังยับยั้งการเพิ่มขึ้นและการลดลงอย่างผิดปกติของระดับ IL-4 จากการได้รับยา และการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งลดลงอย่างชัดเจน (15)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของเห็ดหลินจือต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
1. ยาด้านมะเร็ง (ต่อ) - docetaxel	หลอดทดลอง (HeLa และ A549)	สารในกลุ่มไตรเทอปีน (GTS) (25, 75, 56.25, 168.75 มก./มล.)	72 ชั่วโมง	- เสริมการออกฤทธิ์ของยาแบบ synergistic interaction เมื่อทำการทดสอบกับ HeLa และเสริมการออกฤทธิ์แบบ additive interaction เมื่อทำการทดสอบกับ A549 (13)
- doxorubicin	หลอดทดลอง (HeLa)	สาร GTS และสาร lucidenic acid N (LCN) (5, 10, 15, 20, 25 มก./มล.)	72 ชั่วโมง	- เสริมการออกฤทธิ์ของยาแบบ synergistic interaction (16)
	หลอดทดลอง (K562/ADM)	สารโพลีแซคคาไรด์ (GL-PS) 10-50 มก./ล.	48 ชั่วโมง	- เซลล์มะเร็งตอบสนองต่อยาได้เพิ่มขึ้น และทำให้การสร้างและการแสดงออกของ MDR-1 และ MRP-1 ลดลง (17)
	หลอดทดลอง (H69 และ VPA)	สารสกัดน้ำร้อนจากเห็ดหลินจือ ขนาด 60-80 มก. ของสารสกัด/มล.	5 ชั่วโมง	- ค่า IC ₅₀ ของยาลดลง 5.6 และ 5.1 เท่า เมื่อทดสอบกับ H69 และ VPA ตามลำดับ (18)
- etoposide	หลอดทดลอง (H69 และ VPA)	สารสกัดน้ำร้อนจากเห็ดหลินจือ ขนาด 60-80 มก. ของสารสกัด/มล.	5 ชั่วโมง	- ค่า IC ₅₀ ของยาลดลง 10.2 และ 15.9 เท่า เมื่อทดสอบกับ H69 และ VPA ตามลำดับ (18)
- trastuzumab	หลอดทดลอง (BT474 และ SKBR3)	ส่วนสกัดที่มี fucose ของเห็ดหลินจือ (FFLZ) (30-960 มก./มล.)	72 ชั่วโมง	- เสริมการออกฤทธิ์ของยา โดยทำให้ค่า IC ₅₀ ลดลงอย่างมาก และทำให้อัตราการรอดชีวิตของเซลล์มะเร็งทั้ง 2 ลดลง (19)
2. ยาด้านเบาหวาน - glibenclamide	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	ผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของดอกเห็ดหลินจือ (fruitbody product) ขนาด 100 มก./กก. และผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนประกอบของเส้นใยของเห็ดหลินจือ (mycelium product) ขนาด 175 มก./กก. ร่วมกับยา glibenclamide ขนาด 0.45 มก./กก. โดยให้หนูกินวันละ 1 ครั้ง	30 วัน (chronic studies)	- ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างชัดเจน และให้ผลดีกว่าการให้ยาเพียงอย่างเดียว (21)
- metformin	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารโพลีแซคคาไรด์ 300 มก./กก. ร่วมกับ metformin 300 มก./กก.	12 สัปดาห์	- ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างชัดเจน การทำงานของ catalase และ glutathione peroxidase ในกล้ามเนื้อหัวใจดีขึ้น ระดับ hydroxyproline ในกล้ามเนื้อหัวใจลดลง การแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการสร้างพังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจ (CTGF) ลดลง และป้องกันการเกิดพังผืดที่กล้ามเนื้อหัวใจซึ่งเป็นผลจากการใช้ยาได้อย่างมีประสิทธิภาพ (22)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของเห็ดหลินจือต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้น ของสมุนไพรและยา	ระยะเวลา การศึกษา	ผลการศึกษา
2. ยาด้านเบาหวาน (ต่อ) - metformin (ต่อ)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	สารโพลีแซคคาไรด์ 300 มก./กก. ร่วมกับ metformin 300 มก./ กก.	12 สัปดาห์	- ระดับน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างชัดเจน การทำงานของ catalase และ glutathione peroxidase ในกล้ามเนื้อหัวใจดีขึ้น ระดับ hydroxyproline ในกล้ามเนื้อหัวใจลดลง การแสดงออกของโปรตีน ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างพังผืดในกล้ามเนื้อหัวใจ (CTGF) ลดลง และ ป้องกันการเกิดพังผืดที่กล้ามเนื้อหัวใจซึ่งเป็นผลจากการใช้ยาได้อย่าง มีประสิทธิภาพ (22)
3. ยาด้านไวรัส - interferon alpha และ gamma	หลอดทดลอง (ทดสอบการต้านไวรัส HSV-1 และ HSV-2)	สาร acidic-protein- bound polysaccharide (APBP) (100-2,000 มคก./มล.)	-	- APBP เสริมการออกฤทธิ์ของ IFN- α แต่ต้านฤทธิ์ของ IFN- γ เมื่อ ทดสอบกับ HSV-1 (23) - APBP เสริมการออกฤทธิ์ของ IFN- α และ IFN- γ เมื่อทดสอบกับ HSV-2 (23)
- acyclovir (AVCV)	หลอดทดลอง (ทดสอบการต้านไวรัส HSV-1 และ HSV-2)	สาร APBP (100-2,000 มคก./มล.)	-	- APBP เสริมการออกฤทธิ์ของยา ACV ทั้งใน HSV-1 และ HSV-2 (24)
- vidarabine (ara-A)	หลอดทดลอง (ทดสอบการต้านไวรัส HSV-1 และ HSV-2)	สาร APBP (100-2,000 มคก./มล.)		- APBP เสริมการออกฤทธิ์ของยา ara-A เมื่อทดสอบใน HSV-1 แต่ ต้านการออกฤทธิ์ของยา ara-A เมื่อทดสอบใน HSV-2 (24)

เอกสารอ้างอิง

1. ราชบัณฑิตยสถาน. เห็ดกินได้และเห็ดมีพิษในประเทศไทย ฉบับราชบัณฑิตยสถาน. กรุงเทพฯ: บริษัทอมรินทร์พริ้นติ้งแอนด์พับลิชชิ่ง จำกัด (มหาชน), 2537:134 หน้า.
2. Nishikawa M, Ariyoshi N, Kotani A, Ishii I, Nakamura H, Nakasa H, et al. Effects of continuous ingestion of green tea or grape seed extracts on the pharmacokinetics of midazolam. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004;19(4):280-9.
3. Wang X, Zhao X, Li D, Lou YQ, Lin ZB, Zhang GL. Effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharide on CYP2E1, CYP1A2 and CYP3A activities in BCG-immune hepatic injury in rats. *Biol Pharm Bull.* 2007;30(9):1702-6.
4. Zhao XR, Huo XK, Dong PP, Wang C, Huang SS, Zhang BJ, et al. Inhibitory effects of highly oxygenated lanostane derivatives from the fungus *Ganoderma lucidum* on P-glycoprotein and α -glucosidase. *J Nat Prod.* 2015;78(8):1868-76.
5. Li P, Chen SY, Shen SX, Liu LX, Xu JH, Zhang ZQ. Ethyl lucidenates A reverses P-glycoprotein mediated vincristine resistance in K562/A02 cells. *Nat Prod Res.* 2017;13:1-4.
6. Liu DL, Li YJ, Yang DH, Wang CR, Xu J, Yao N, et al. *Ganoderma lucidum* derived ganoderenic acid B reverses ABCB1-mediated multidrug resistance in HepG2/ADM cells. *Int J Oncol.* 2015;46(5):2029-38.
7. Ulbricht C, Seamon E. Natural Standard herbal pharmacotherapy: An evidence-based approach. 1st ed. St. Louis Missouri: Mosby/Elsevier; 2010.
8. Tao J, Feng KY. Experimental and clinical studies on inhibitory effect of *Ganoderma lucidum* on platelet aggregation. *J Tongji Med Univ.* 1990;10(4):240-3.
9. Gaby A. A-Z Guide to drug-herb-vitamin interactions: improve your health and avoid side effects when using common medications and natural supplements together. Rev. and expanded 2nd ed. New York: Three Rivers Press; 2006.
10. ชุติกร สอนสุวิทย์, ขบาไพร โพธิ์สุยะ, ดวงมล จรุงวนิชกุล และนรัถภร พิริยะชนานุสรณ์. การใช้สมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาที่ใช้ในผู้ป่วยโรคเรื้อรัง. *ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ* 2555;7(4):149-54.
11. Ra K-S, Lee B-L, Lee H-S, Kweon M-H. An anticoagulant polysaccharide isolated from *Ganoderma lucidum*. *Han'guk sikip'um yongyang hakhoechi.* 1997;10(3):375-81.

12. Huang CY, Chen JYF, Wu JE, Pu YS, Liu GY, Pan MH, et al. Ling-Zhi polysaccharides potentiate cytotoxic effects of anticancer drugs against drug-resistant urothelial carcinoma cells. *J Agric Food Chem*. 2010;58(15):8798-805.
13. Yue QX, Guan SH, Xie FB, Song XY, Ma C, Feng LX. Interaction of *Ganoderma* triterpenes with docetaxel and cisplatin in cytotoxicity against human carcinoma cells. *CJNM*. 2008;6(5):367-71.
14. Yao X, Li G, Xu H, Lü C. Inhibition of the JAK-STAT3 signaling pathway by ganoderic acid A enhances chemosensitivity of HepG2 cells to cisplatin. *Planta Med*. 2012;78(16):1740-8.
15. Nonaka Y, Ishibashi H, Nakai M, Shibata H, Kiso Y, Abe S. Effects of the antlered form of *Ganoderma lucidum* on tumor growth and metastasis in cyclophosphamide-treated mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2008;72(6):1399-408.
16. Yue QX, Xie FB, Guan SH, Ma C, Yang M, Jiang BH, et al. Interaction of *Ganoderma* triterpenes with doxorubicin and proteomic characterization of the possible molecular targets of *Ganoderma* triterpenes. *Cancer Sci*. 2008;99(7):1461-70.
17. Li WD, Zhang BD, Wei R, Liu JH, Lin ZB. Reversal effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharide on multidrug resistance in K562/ADM cell line. *Acta Pharmacol Sin*. 2008;29(5):620-7.
18. 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;277(2):182-9.
19. Tsao SM, Hsu HY. Fucose-containing fraction of Ling-Zhi enhances lipid rafts-dependent ubiquitination of TGF β receptor degradation and attenuates breast cancer tumorigenesis. *Sci Rep*. 2016;6:36563.
20. Cassileth BR, Yeung KS, Gubili J. Herb-drug interactions in oncology. 2nd ed. Shelton, Connecticut: People's Medical Publishing House; 2010.
21. Majagi SI, Patil PA. Influence of *Ganoderma lucidum* preparations on blood glucose and lipids in albino rats. *Pharmacologyonline*. 2009;2:1038-47.
22. Qiao J, Shi Z, Dou ZH, Xu JL, Wu F, Meng GL, et al. Intervention of *Ganoderma lucidum* polysaccharide in combination with metformin on myocardial fibrosis in diabetes mellitus rats. *Zhongguo Yiyuan Yaoxue Zazhi*. 2014;34(20):1709-13.
23. Kim YS, Eo SK, Oh KW, Lee CK, Han SS. Antiherpetic activities of acidic-protein-bound polysaccharide isolated from *Ganoderma lucidum*, alone and in combinations with interferons. *J Ethnopharmacol*. 2000;72(3):451-8.

24. Oh KW, Lee CK, Kim YS, Eo SK, Han SS. Antiherpetic activities of acidic protein bound polysacchride isolated from *Ganoderma lucidum* alone and in combinations with acyclovir and vidarabine. J Ethnopharmacol. 2000;72(1-2):221-7.
25. ภาณุพงศ์ พุทธรักษ์. อันตรกริยาของสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารกับยาแผนปัจจุบัน [อินเทอร์เน็ต]. สงขลา: คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์; 2560 [เข้าถึงเมื่อ 05 มิ.ย. 2561]. เข้าถึงได้จาก: ccpe.pharmacycouncil.org/showfile.php?file=400