

冬虫夏草多糖抑制肝纤维化作用机制的研究进展

崔兵兵¹, 李季¹, 刘可春^{2*}, 程丽芳³

(1. 山东中医药大学附属医院, 济南 250014; 2. 山东省科学院生物研究所, 济南 250014;
3. 山东省中医药研究院, 济南 250014)

〔摘要〕 肝纤维化是肝脏对各种慢性损伤的一种修复反应过程,主要是由于肝脏中纤维组织增生和分解不平衡,导致肝脏纤维结缔组织过度沉积,是多种慢性肝脏疾病的共同中间环节,在这一病理过程中,细胞与细胞因子之间相互作用,使肝脏细胞外基质代谢紊乱,造成纤维组织在肝脏内沉积过多,最后导致肝纤维化,其持续恶化会逐步发展成肝硬化,甚至肝癌。由于肝纤维化及肝硬化早期可以逆转,因此控制肝纤维化这一可逆过程,对于肝硬化和肝癌的预防及治疗至关重要。冬虫夏草作为我国特有的名贵药用真菌之一,受到科学工作者的普遍关注与研究,其药理作用广泛。冬虫夏草中含量最高的生物活性物质冬虫夏草多糖,近年来研究发现其具有抗肝纤维化的作用,随着分子生物学技术的应用,国内外对于中药抗肝纤维化机制的研究逐渐向细胞分子水平深入。本文将分别从与肝纤维化发生有关的细胞基础、细胞因子、胶原酶以及脂质过氧化层面,探讨冬虫夏草多糖对肝纤维化形成的抑制作用,以阐明其具体作用机制,为抗肝纤维化药物的研制提供参考。

〔关键词〕 冬虫夏草多糖; 肝纤维化; 机制; 综述
〔中图分类号〕 R2-0;R22;R285. 5;R284. 1 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2019)15-0228-07
〔doi〕 10. 13422/j. cnki. syfjx. 20191406
〔网络出版地址〕 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11. 3495. R. 20190403. 1457. 008. html>
〔网络出版时间〕 2019-04-04 14:38

Anti-hepatic Fibrosis Mechanism of Cordyceps Polysaccharide

CUI Bing-bing¹, LI Ji¹, LIU Ke-chun^{2*}, CHENG Li-fang³

(1. *Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China;*
2. *Biology Institute of Shandong Academy of Sciences, Ji'nan 250014, China;*
3. *Shandong Academy of Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China*)

〔Abstract〕 Hepatic fibrosis is a repair process of the liver in response to various chronic injuries. The unbalanced proliferation and decomposition of fibrous tissue in the liver causes the excessive deposition of fibrous connective tissue in the liver. Hepatic fibrosis is a common intermediate link in a variety of chronic liver diseases. In this pathological process, the interaction between cells and cytokines leads to the disorder of liver extracellular matrix metabolism, which results in excessive deposition of fibrous tissue in the liver, and eventually causes liver fibrosis. After continuous deterioration, it would gradually develop into liver cirrhosis and even liver cancer. Because liver fibrosis and liver cirrhosis can be reversed in the early stage, it is very important to control the reversible process of liver fibrosis for the prevention and treatment of liver cirrhosis and liver cancer. Cordyceps, as one of valuable medicinal fungi in China, has been given widespread attention from scientific workers, with broad pharmacological actions. Cordyceps polysaccharide is the highest content of bioactive substances in Cordyceps. Recent studies have found that it has an anti-hepatic fibrosis effect. With the application of molecular biology technology, researches on the anti-liver fibrosis mechanism of traditional Chinese medicine at home and abroad have

〔收稿日期〕 20190320(026)
〔基金项目〕 国家自然科学基金青年基金项目(81703624);山东省科技发展计划项目(2014GSF119009)
〔第一作者〕 崔兵兵,在读硕士,药师,从事中药药理学研究,E-mail:Cuibingbing2011@163.com
〔通信作者〕 *刘可春,博士,研究员,从事天然药物研发研究,E-mail:hliukch@sdas.org

been gradually deepened into the cellular and molecular levels. This paper will investigate the preventive effect of Cordyceps polysaccharide in terms of cell basis, cytokines, collagenase and lipid peroxidation level that are related to liver fibrosis, so as to clarify the specific action mechanism on anti-hepatic fibrosis, and provide a reference for the development of anti-hepatic fibrosis drugs.

[**Key words**] Cordyceps polysaccharide; hepatic fibrosis; mechanism; review

肝纤维化是指由各种致病因子所致肝内结缔组织异常增生,导致肝内弥漫性细胞外基质(ECM)过度沉淀的病理过程。目前研究发现,肝纤维化是一个可逆的过程,早期有效治疗可使肝纤维化明显减轻,从而减缓或防止发展为肝硬化。因此,抗肝纤维化是治疗慢性肝病的重要措施之一。西药用于治疗肝纤维化的药物种类繁多,临床效果肯定,但在实践中仍有许多问题尚未解决,比如毒副作用严重、价格昂贵等,而中药通过多环节和多靶位治疗肝纤维化已经取得了一定的疗效,并且其费用相对低廉、毒副作用较少。所以,通过从天然药物中寻找抗肝纤维化药物已成为现今研究的热点。冬虫夏草作为一类极具保健功能的药用真菌,近年来越来越受到人们的关注,随着对冬虫夏草研究的深入,发现其具有广泛的药理作用。而冬虫夏草多糖作为冬虫夏草中含量最高的生物活性物质,已有研究表明,其具有抗肝纤维化、抗肝损伤以及保护肝脏等多种药理学功效^[1-6]。现将冬虫夏草多糖对肝纤维化作用机制的最新研究综述如下。

1 对与肝纤维化形成有关的细胞的作用

1.1 枯否细胞 枯否细胞 KC 是肝脏内重要的非实质细胞,承担着机体单核吞噬细胞系统功能的,在维持机体内环境稳定方面起着重要的作用^[7]。KC 是肝纤维化过程中肝脏炎症反应的效应细胞,其分泌的细胞因子作为重要的影响因素参与肝纤维化的发生与发展过程^[8-9]。KC 的功能主要包括识别和清除异物、内源性物质、吞噬抗原物质和免疫复合物、分泌功能、免疫功能等。关于冬虫夏草多糖对枯否细胞的作用也早有报道,方步武等^[10]通过观察冬虫夏草多糖对免疫损伤性肝纤维化的实验,结果表明冬虫夏草多糖具有抗肝纤维化的作用,并推测其机制可能与枯否细胞功能的增强,减少了免疫复合物的沉积,从而使非特异性炎症反应减轻等有关。

1.2 肝星状细胞 肝星状细胞 HSC 又称 Ito 细胞、维生素 A 储存细胞、窦周细胞等,其激活、凋亡受到多种细胞因素及细胞信号转导通路系统的调节,同时 HSC 是导致肝纤维化形成的 ECM 的主要细胞来源,在肝纤维化的过程中起着关键作用^[11-12]。细胞

培养已表明,肝星状细胞合成胶原的量是肝细胞的 10 多倍,是窦状隙内皮细胞的 20 余倍^[13]。因此,肝星状细胞及其激活对导致肝纤维化有着重要的作用。已有实验研究发现,含冬虫夏草多糖的中药复方扶正化瘀方可以通过抑制肝星状细胞活化而发挥抗肝纤维化的作用^[14-16]。同时冬虫夏草多糖对体外培养的 Ito 细胞的增殖也有明显的抑制作用,并能下调 Ito 细胞以及 I、Ⅲ型前胶原 mRNA 表达,抑制胶原的合成,从细胞水平证实冬虫夏草多糖具有抗肝纤维化的作用^[17-18]。方步武等^[19]给予冬虫夏草多糖治疗后,发现多数大鼠汇管区胶原纤维减少,纤维间隔较窄,Ridit 检验提示胶原纤维增生程度有减轻趋势,同时,实验结果发现,冬虫夏草多糖能明显减少肝窦星状细胞活化细胞骨架蛋白结蛋白(Dm)的表达,抑制胶原蛋白的生成与沉积,说明冬虫夏草多糖具有抑制肝星状细胞活化的作用,并提示该作用可能是冬虫夏草多糖抗肝纤维化的主要机制。另外,转录激活因子(Smads)通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路、过氧化物酶体激活物增殖受体因子 γ (PPAR γ)通路、核转录因子- κ B(NF- κ B)通路等多种细胞信号通路可以影响 HSC 的活化增殖^[20-26]。杨清等^[27]通过实验观察了冬虫夏草多糖对实验性大鼠 Smad 信号通路表达的影响,实验结果发现,给药后 Smad2、Smad3 蛋白在肝脏细胞中表达水平明显降低,表明冬虫夏草多糖可以阻断激活 HSC 的 Smad 通路,即抑制 Smad2、Smad3 蛋白的表达。吴建良等^[28]亦通过实验发现,冬虫夏草高、低剂量组 Smad3 染色较模型组明显减轻,说明冬虫夏草可以下调 Smad3 的表达,从而减少 HSC 的活化以及抑制肝脏胶原的合成分泌,进而减缓肝纤维化的形成。

2 对与肝纤维化形成有关的主要细胞因子的作用

2.1 对转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)的影响 TGF- β_1 是细胞因子 TGF- β 超家族成员之一,其能促进纤维细胞的转化生长,是损伤后最关键的促纤维化因子^[29-31]。在肝纤维化中 TGF- β_1 主要作用是促进 HSC 合成 ECM,下调降解蛋白酶的合成,阻止新合成的细胞基质的分解而降低 ECM 的降解,从而打破 ECM 合成与降解平衡,加速肝纤维化的发展^[32-36]。

LI 等^[37]表明 TGF- β_1 能够抑制肝细胞 DNA 的合成以及间质细胞肝细胞生长因子(HGF)形成,诱导肝细胞凋亡。李泓俊等^[38]研究冬虫夏草多糖脂质体(CPL)对小鼠免疫性肝纤维化的抑制作用及对 TGF- β_1 mRNA 表达的影响,研究发现,CPL 可以显著下调免疫性肝纤维化小鼠肝脏组织 TGF- β_1 mRNA 表达水平,且呈剂量依赖性。刘平等^[39]经实验研究发现,冬虫夏草多糖的治疗组与同期对照组相比,其 TGF- β_1 及其受体 1(TGF β R₁)的染色强度明显降低,I,Ⅲ型胶原的沉积及肝组织羟脯氨酸(HYP)含量显著减少,提示冬虫夏草多糖可以抑制 TGF- β_1 和 TGF β R₁ 表达,这可能是其抗免疫性肝纤维化的主要作用机制。何阳等^[40]研究发现,发酵冬虫夏草菌粉对二乙基亚硝胺(DEN)诱导的大鼠肝损伤具有保护作用,对大鼠慢性肝损伤有一定的治疗作用,提示该作用可能是通过抑制 HSC 中 TGF- β_1 /Smads 通路激活,抑制 HSC 活化。赵延龙等^[41]探讨冬虫夏草菌丝在大鼠肝硬化治疗中的作用机制,发现冬虫夏草菌丝能有效减轻大鼠肝纤维化过程,其作用机制可能与抑制 TGF- β_1 表达有关。

2.2 对血小板源性生长因子(PDGF)的影响
PDGF 在肝星状细胞的早期激活中作用最强,其受体的表达可以促进肝星状细胞的增殖和胶原的合成,促进其转化为肌样成纤维细胞,进而加速肝纤维化的产生^[42]。随着纤维化程度的加重,PDGF 的表达水平呈递增趋势,PDGF 表达的增加标志着 HSC 被激活^[43]。刘玉侃等^[44]经过探讨冬虫夏草菌丝对实验性慢性肝炎纤维化形成的抑制作用及其可能的作用机制,实验结果发现,冬虫夏草组肝组织 PDGF 及其 mRNA 显色指数均显著低于模型组,实验证实了冬虫夏草菌丝可显著减少纤维化肝脏 PDGF 的表达,抑制 HSC 的活化增殖,进而减缓肝纤维化的发生和发展,显著改善肝功能。

2.3 对肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响
TNF- α 主要由单核-巨噬细胞产生。在肝损伤和炎症反应中,TNF- α 可以促进炎症反应、加快间质细胞增殖分化和 ECM 的合成,引起肝脏大量 ECM 的合成与沉积而导致肝纤维化^[45]。颜吉丽等^[46]实验中用细胞 ELSIA 检测 TNF- α 蛋白及用 Northern blot 在 mRNA 水平检测 TNF- α 两者在 HSC 中的表达,结果均显示冬虫夏草多糖能呈剂量依赖性明显下调大鼠 HSC TNF- α 蛋白和 mRNA 的表达。由此,推测冬虫夏草多糖可能是通过抑制 TNF- α 的表达,进而抑制 HSC 的活化,从而减缓肝纤维化的发生。

2.4 对白细胞介素(IL)的影响
近几年研究已经发现,多种白细胞介素可以加速肝纤维化的形成。白细胞介素主要是由辅助性 T 细胞所分泌的,其在传递信息,激活与调节免疫细胞,介导 T、B 细胞活化、增殖与分化以及在炎症反应中起重要作用。肝脏中的 IL-13、IL-14 能诱导单核细胞分化巨噬细胞,在肝纤维化中因表型异质性而发挥促炎或者抗炎、促肝纤维化或者抗肝纤维化等作用^[47]。吴建良等^[48]通过观察冬虫夏草对肝纤维化小鼠 IL-4 的影响,实验结果发现,与模型组相比,冬虫夏草组小鼠白细胞介素表达量明显降低,提示其机制可能与下调异常增高的辅助性 T 细胞免疫应答有关。

3 对与肝纤维化形成有关的胶原酶的作用

基质金属蛋白酶(MMPs)是降解细胞外基质最主要的胶原酶类,其中 MMP-1 是主要的间质胶原酶^[49],几乎能降解除多糖以外的所有 ECM 成分。金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)则是抑制 MMPs 活性,是 MMPs 的主要内源性抑制因子,可以与 MMPs 不可逆结合,抑制其对 ECM 的降解,从而导致肝纤维化的产生与恶化^[50]。李风华等^[51]进行实验研究冬虫夏草多糖抗肝纤维化作用的机制,实验采用 Envision 两步法测定肝组织Ⅳ型胶原含量和金属蛋白酶组织抑制因子-2(TIMP-2)含量,酶图法检测肝组织金属蛋白酶-2(MMP-2)活性,同时,检测肝组织超氧化物歧化酶(SOD)活性和丙二醛(MDA)含量的改变。结果发现,冬虫夏草组Ⅳ型胶原含量,TIMP-2,MDA 含量以及Ⅰ型胶原蛋白表达都有显著的降低,并发现 SOD 活性以及 MMP-2 含量均有所升高,提示冬虫夏草多糖抗纤维化的机制可能与升高金属蛋白酶活性,从而促进胶原蛋白的降解等有关。李海等^[52]通过观察冬虫夏草脂质体对肝纤维化大鼠胶原酶 mRNA 影响的实验,发现小剂量冬虫夏草脂质体治疗组大鼠肝组织中胶原酶 mRNA 含量显著高于非治疗组,提示冬虫夏草脂质体可以通过增加胶原酶 mRNA 表达,从而促使Ⅰ、Ⅲ型胶原降解,这可能是其抗肝纤维化的作用机制之一。傅缨等^[53]发现发酵冬虫夏草菌粉抗肝纤维化作用与升高 MMP-1 及降低 TIMP-1 有关。

4 对与肝纤维化形成有关的脂质过氧化方面的作用

过氧化质(LPO)是体内自由基作用于生物膜中不饱和脂肪酸而生成的脂质过氧化物,其量过多可以诱导内皮细胞损伤^[54]。有资料表明,肝纤维化形成的过程中,脂质过氧化和自由基起着十分关键的

作用。另有资料显示,脂肪肝患者可进展为肝纤维化,甚至肝硬化,提示脂肪肝是肝纤维化及肝硬化的前期病变。机体抗氧化酶活性降低,外源性超氧化物阴离子(O_2^-)增加,被认为是导致肝细胞功能障碍的诱因^[55]。已有研究发现,在枯否细胞和 Ito 细胞激活及其胶原基因表达和肝纤维化形成中,脂质过氧化反应起着非常重要的作用,其可能是连接组织损伤和肝纤维化两个过程的纽带^[56]。范建高等^[57]等实验发现,在肝内脂肪含量增加的同时,MDA 含量显著增加,肝纤维化加剧,提示脂质过氧

化反映肝纤维化形成密切相关。

吴建良等^[58]通过实验探讨冬虫夏草菌丝体对肝纤维化小鼠肝脏脂质过氧化反应的影响,实验结果发现,冬虫夏草组 SOD 明显活性上升,白蛋白水平上升,Hyp 与 I 型胶原基因表达均显著下降,说明冬虫夏草多糖可以通过提高肝脏 SOD 活性,减少脂质过氧化物产生,从而减少肝星状细胞的活性与 I 型胶原 mRNA 的表达,减少胶原沉积,从而起到一定的抗肝损伤与肝纤维化的作用。冬虫夏草多糖抗纤维化的作用机制总结见表 1。

表 1 冬虫夏草多糖抗肝纤维化的作用机制

Table 1 Specific mechanism of cordyceps sinensis polysaccharide on anti-liver fibrosis

机制分类	指标	受试对象	作用效果	参考文献
细胞基础	KC	大鼠	增强 KC 功能,减少了免疫复合物的沉积	[10]
	HSC(Ito)	体外细胞	抑制 Ito 细胞的增殖,下调 Ito 细胞以及 I、Ⅲ型前胶原 mRNA 表达,抑制胶原的合成	[17]
		大鼠	减少肝窦星状细胞活化细胞骨架蛋白 Dm 的表达,抑制胶原蛋白的生成与沉积	[19]
细胞因子	TGF- β_1	小鼠	下调免疫性肝纤维化小鼠肝脏组织 TGF- β_1 mRNA 表达水平,且呈剂量依赖性	[38]
	PDGF	大鼠	减少纤维化肝脏 PDGF 的表达,抑制 HSC 的活化增殖	[44]
	TNF- α	大鼠	呈剂量依赖性明显下调大鼠 HSC TNF- α 蛋白和 mRNA 的表达	[46]
	IL	小鼠	白细胞介素表达量明显降低	[48]
胶原酶	MMPs	大鼠	升高 MMPs 活性,促进胶原蛋白的降解	[51]
脂质过氧化	LPO	小鼠	提高肝脏 SOD 活性,减少脂质过氧化物产生	[58]

5 现代应用

冬虫夏草及其制剂在治疗肝脏疾病方面的应用较早,以冬虫夏草多糖为主要成份的心肝宝胶囊,具有一定的抗肝纤维化作用,王宪波等^[59]通过临床试验,以和络舒肝片作为对照组,结果显示心肝宝胶囊可以使 85% 患者肝纤维化改善或者纤维化程度稳定无进展,心肝宝胶囊组治疗后血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT),天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平,透明质酸(HA),层黏联蛋白(LN)及Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)含量较治疗前均降低,对照组治疗后只有 HA, LN 含量较治疗前降低,提示心肝宝胶囊具有良好的改善肝功能、减轻肝组织炎症以及抗肝纤维化的作用。张红霞等^[60]通过临床对照试验,治疗组患者采用在常规护肝治疗(复合维生素 B,护肝片,肌苷片等)及利尿剂治疗的基础上加用心肝宝胶囊,对照组采用常规治疗,结果显示,心肝宝胶囊治疗组患者肝纤维化指标在治疗前后均有明显改善,与常规治

疗对照组比较差异有统计学意义。

百令胶囊是冬虫夏草菌种经低温发酵制成的冬虫夏草菌丝类制剂,具有提高机体免疫的功能。张伟等^[61]通过临床试验观察,发现百令胶囊能明显降低 HA, LN, IV 型胶原指标,抗纤维化疗效和大黄蛰虫丸疗效相当,但在免疫指标改善方面,百令胶囊治疗组明显优于大黄蛰虫丸对照组,提示冬虫夏草抗肝纤维化可能与免疫调节有密切的关系。

秋水仙碱是公认的抗肝纤维化效果较好的药物,但由于其明显的毒副作用,如骨髓抑制、重症肌无力、脱发、腹痛、恶心、呕吐以及局部注射部位刺激性等,限制了其在临床上的应用。方步武等^[19]采用牛血清白蛋白免疫损伤大鼠肝纤维化模型,以冬虫夏草多糖和秋水仙碱为对照,结果显示两药均显著减轻肝脏纤维沉积,降低肝组织 HYP 及胶原含量。彭景华等^[62]采用二甲基亚硝酸(DMN)大鼠肝纤维化模型,以冬虫夏草多糖组和秋水仙碱组为对照,结

果显示冬虫夏草多糖能够有效减轻 DMN 诱导的大鼠肝损伤、肝纤维化及脂质过氧化,其药理作用与秋水仙碱作用相当,而且冬虫夏草多糖被认为是目前世界上效果很好的免疫促进剂,能提高免疫抑制小鼠的抗氧化能力^[63]。因此,冬虫夏草多糖可能成为未来治疗肝纤维化的安全有效药物。

6 结语及展望

综上所述,冬虫夏草多糖对肝纤维化具有一定的治疗效果,其作用机制可以总结为 4 个方面,一方面,冬虫夏草多糖可以作用于与肝纤维化形成有直接关系的肝星状细胞和枯否细胞,通过增强枯否细胞功能和降低星状细胞活化,从而减少免疫复合物的沉积,缓解肝纤维化的发展;另一方面,冬虫夏草多糖通过作用于 TGF-β₁, PDGF, TNF-α, IL 等细胞因子,调节细胞分泌,降低炎症反应,从而免疫减少复合物的生成,起到抗肝纤维化的目的;再次,冬虫夏草多糖还可对胶原酶起作用,增加胶原酶 mRNA 的表达,促进胶原降解,从而改善肝纤维化;最后,由于脂质过氧亦是导致肝纤维化形成的原因之一,发现冬虫夏草多糖也可通过提高肝脏 SOD 的活性,减少脂质过氧化物的产生,而发挥抗肝纤维化的作用。由此可见,冬虫夏草多糖抗肝纤维化的机制多种多样,但是不难发现,要起到抗肝纤维化的作用,最关键的还是要抑制或减少免疫复合物的生成,因此,可以从冬虫夏草多糖降低复合物生成的机制方面,继续深入探讨其确切的作用机制,以阐明冬虫夏草多糖抗肝纤维化的具体作用机制。相信随着研究的深入,在治疗肝纤维化的方面,冬虫夏草多糖势必会有更加广阔的应用前景,为人类健康发挥重要作用。

[参考文献]

[1] 余伯成,唐亮,茅孝先,等. 虫草多糖药理学研究进展[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2011,13(3): 585-590.

[2] 蒋洪亮,麻浩,何丽芳,等. 发酵虫草菌粉多糖成分的理化性质及其对 ConA 抑制 L-O₂ 细胞增殖活性的影响[J]. 中国现代中药,2018,20(6):680-683.

[3] 蒋洪亮,赵修南,麻浩,等. 发酵虫草菌粉多糖免疫活性实验研究[J]. 世界中医药,2018,13(8):2032-2035.

[4] 郭素萍,杨槐俊. 虫草被孢菌粉(至灵菌丝)多糖提取物对化学性肝损伤的辅助保护作用[J]. 中医临床研究,2018,10(10):5-7.

[5] 杨槐俊,郭素萍,薛莉. 冬虫夏草菌丝提取物对化学性肝损伤的辅助保护作用[J]. 菌物学报,2014,33

(2):394-400.

[6] 李风华,刘平,王春树,等. 虫草菌丝水煎液及其有效组分 C12 对肝纤维化大鼠 HGF-α 及肝细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(14):271-275.

[7] Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease[J]. World J Gastroenterol,2006,12(46):7413-7420.

[8] LU Y Y, WANG C P, ZHOU L, et al. Synthesis of platelet-activating factor and its receptor expression in Kupffer cells in rat carbon tetrachloride-induced cirrhosis[J]. World J Gastroenterol,2008,14:764-770.

[9] McMullen M R, Pritchard M T, Nagy L E. Isolation of Kupffer cells from rats fed chronic ethanol[J]. Methods Mol Biol,2008,447:199-212.

[10] 方步武,刘平,徐列明,等. 虫草多糖抗牛血清白蛋白免疫损伤性肝纤维化作用的研究[J]. 中国中医药科技,1997,4(2):103-105.

[11] HE Y H, LI Z, MA M, et al. Cryptolepine derivative-6 h inhibits liver fibrosis in TGF-beta1-induced HSC-T6 cells by targeting the Shh pathway[J]. Can J Physiol Pharmacol,2016,94(9):987-995.

[12] LI Y H, Woo S H, Choi D H, et al. Succinate causes α-SMA production through GPR91 activation in hepatic stellate cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 463(4): 853-858.

[13] 展玉涛,展承英,陈颖伟,等. 肝星状细胞与肝纤维化[J]. 临床肝胆病杂志,2000,16(2):71-73.

[14] 易文华,李烨,谢仕斌. 扶正化瘀方对不同病理阶段四氯化碳大鼠肝纤维化及活化星状细胞的影响[J]. 实用医学杂志,2014,30(9):1366-1369.

[15] 马科,徐蕾,陶然,等. 扶正化瘀胶囊抑制 BALB/C 小鼠血吸虫病肝纤维化的机制[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(14):1125-1129.

[16] 胡敏涛,姚上志,张波,等. 扶正化瘀胶囊对丙型肝炎肝纤维化患者肝细胞凋亡的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2013,29(12):890-892.

[17] 靖大道,邱德凯,肖树东,等. 虫草多糖对大鼠 Ito 细胞增殖及胶原基因表达的影响[J]. 肝脏,1999,4(4):215-216.

[18] 卢春风,刘蕾,杨丽,等. 虫草多糖对离体肝星状细胞增殖及胶原基因表达的影响[J]. 黑龙江医药科学,2004,27(5):17-18.

[19] 方步武,刘平,刘成,等. 虫草多糖抗免疫损伤性大鼠肝纤维化的作用及其机理研究[J]. 上海中医药杂志,2000,37(9):37-40.

[20] 尹微,阳学风. COX-2 和 PPARγ 在肝纤维化中的研究进展[J]. 医学综述,2014,20(19):3483-3485.

[21] 张晓霞,李霁,于锋. IKK/NF-κB 通路在肝纤维化中

的作用及相关药物研究进展[J]. 药学研究,2017,36(4):236-239.

[22] 谭洁,田霞,韩峥,等. miR-29b 介导的 TGF- β /Smad 信号通路对大鼠肝纤维化进程的影响[J]. 中国病理生理杂志,2019,35(1):168-173.

[23] 吕涛,姚希贤. TGF- β_1 /Smad 信号传导通路与肝纤维化[J]. 河北医科大学学报,2012,33(6):735-740

[24] 李顶春,李武. TGF- β /Smad、MAPK/ERK、NF- κ B 信号通路对肝纤维化的影响[J]. 现代免疫学,2017,37(5):427-432.

[25] 尚立芝,王付,王琦,等. 柴胡疏肝散对肝纤维化大鼠 TGF- β_1 /Smad 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(12):125-128.

[26] 陈冠新,贺松其,文彬,等. 核因子 κ B 与肝纤维化的相关性研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(12):2667-2670.

[27] 杨清,关向荣,王星云,等. 虫草多糖对实验性大鼠 Smad2/3、Smad7 表达的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2006,8(6):59-60.

[28] 吴建良,王志勇,孙丽伟,等. 不同剂量虫草对肝纤维化小鼠肝脏 TGF- β_1 、Smad3 的影响[J]. 医学研究杂志,2012,41(4):128-131.

[29] XU L, ZHENG N, HE Q, et al. Puerarin, isolated from *Pueraria lobata* (Willd.), protects against hepatotoxicity via specific inhibition of the TGF-beta1 / Smad signaling pathway, thereby leading to anti-fibrotic effect[J]. Phytomedicine,2013,20(13):1172-1179.

[30] 陈勇良,李振燕,姚春甫. 等. TGF- β 、PDGF-BB、CTGF 与慢性乙型肝炎肝纤维化相关性研究[J]. 疑难病杂志,2010,9(1):19-21.

[31] 成志云,彭俊纯,吕颖慧. 上皮-间充质转化对肝纤维化作用的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学,2013,18(8):928-936.

[32] YANG Y, Kim B, Park Y K, et al. Astaxanthin prevents TGF-beta1 induced profibrogenic gene expression by inhibiting Smad3 activation in hepatic stell ate cells [J]. Biochim Biophys Acta,2015,1850(1):178-185.

[33] 杨琳,卢斌,庞晓丽,等. 基于 TGF- β_1 /Smad4 信号探讨缺氧条件下补阳还五汤促进新生血管成熟的机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(3):114-119.

[34] 程旭锋,张新峰,刘琦,等. 附子-白术药对对乳腺癌骨转移裸鼠 TGF- β /Smads/Gli2/PTHrP 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(24):128-132.

[35] Henderson N C, Sheppard D. Integrin mediated regulation of TGF-beta in fibrosis[J]. Biochim Biophys Acta,2013,1832(7):891-896.

[36] YAN C, WANG L, LI B, et al. The expression dynamics of transforming growth factor- β /Smad signaling in the liver fibrosis experimentally caused by Clonorchis sinensis[J]. Parasit Vectors,2015,8: 70.

[37] LI J M, YAN J, LU W L, et al. Mechanism of liver sinusoidal endothelial cells involved in liver fibrosis[J]. J Dalian Med Univ,2013,35(1):81-84.

[38] 李泓俊,彭欣辉,吴应莲,等. 虫草多糖脂质体对小鼠免疫性肝纤维化 TGF- β_1 mRNA 表达的影响[J]. 医学临床研究,2004,21(5):500-503.

[39] 刘平,方步武,刘成,等. 转化生长因子 β_1 及虫草多糖对大鼠肝纤维化形成的影响[J]. 中华肝脏病杂志,1998,6(4):232-234.

[40] 何阳,宋立莹,彭向东,等. 发酵虫草菌粉对 DEN 致大鼠肝损伤的保护作用及 TGF- β_1 /Smads 通路的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学,2018,23(9):974-982.

[41] 赵延龙,杨柳明,周宇,等. 虫草菌丝在大鼠肝硬化过程中对 TGF- β_1 和 VEGF 表达影响研究[J]. 现代生物医学进展,2012,12(27):5248-5250.

[42] Fransien V D, Peter O, Klaas P, et al. Targeted therapies in liver fibrosis: combining the best parts of platelet-derived growth factor BB and interferon gamma [J]. Front Med (Lausanne),2015,2:72.

[43] Knop J, App C, Huff T, et al. Identification of PDGF-BB binding to thymosin β 4 by chemical cross-linking [J]. Expert Opin Biol Ther,2015,15(1):s147-s154.

[44] 刘玉侃,沈薇,张霞. 虫草菌丝对实验性肝纤维化的防治作用及其机制研究[J]. 中国新药与临床杂志,2004,23(3):139-143.

[45] 陈晓红,何有成,姚集鲁. 细胞因子对肝纤维化形成的影响[J]. 国外医学内科学分册,2001,28(1):21-24.

[46] 颜吉丽,李华,范钰,等. 虫草多糖对大鼠肝星状细胞核因子- κ B 活性和肿瘤坏死因子- α 表达的影响[J]. 复旦学报:医学版,2003,30(1):27-29.

[47] Laurence P, Charline M, Helene L, et al. IL-34 and macrophage colony-stimulating factor are overexpressed in hepatitis C virus fibrosis and induce profibrotic macrophages that promote collagen synthesis by hepatic stellate cells [J]. Hepatology,2014,60(6):1879-1890.

[48] 吴建良,薛惠明,刘成海,等. 冬虫夏草对肝纤维化小鼠白细胞介素 4 与 γ -干扰素表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24:106-109.

[49] LI Z Y, LI C Z, WU Y T, et al. The expression of TGF- β_1 , Smad3, phosphor-Smad3 and Smad7 is correlated with the development and invasion of nonfunctioning pituitary adenomas[J]. J Transl Med,2014,12(1):71.

[50] 赵双双,邵荣光,何红伟. 抗肝纤维化的潜在作用靶点[J]. 药学学报,2014,49(10):1365-1371.

[51] 李风华,刘平,熊卫国,等. 虫草多糖逆转 DMN 诱导大鼠肝纤维化的作用及机制研究[J]. 中国中药杂志,2006,31(23):1968-1971.

[52] 李海,邱德凯,曾民德,等. 虫草多糖脂质体对大鼠肝纤维化的胶原酶 mRNA 影响的研究[J]. 胃肠病学,1996,1(2):84-86.

[53] 傅纓,熊耀斌,资晓飞,等. 发酵虫草菌粉抗大鼠肝纤维化作用及机理研究[J]. 江西医药,2014,49(5):383-385.

[54] 包晗,陈亚冬,王坚. 肝纤维化与脂质过氧化的关系及其对中药治疗肝纤维化的指导意义[J]. 传染病药学,2000,10(4):23-26.

[55] 刘国树,张传芳,冯旭忠. 肝纤维化的治疗现状[J]. 医学综述,1997,3(10):476-477.

[56] Tsukamoto H, Rippe R, Niemela O, et al. Roles of oxidative stress in activation of Kupffer and Ito cells in liver fibrogenesis[J]. J Gastroenterol Hepatol,1995,10(S1):s50.

[57] 范建高,曾民德,李继强,等. 肝内脂肪和脂质过氧化与肝纤维化关系的实验研究[J]. 中华内科杂志,1997,36(12):808-811.

[58] 吴建良,王志勇,孙丽伟,等. 虫草菌丝对肝纤维化小鼠肝脏脂质过氧化的影响[J]. 中国药师,2012,15(3):381-384.

[59] 王宪波,江宇泳,赵彩彦,等. 心肝宝胶囊治疗慢性乙型肝炎肝纤维化临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(3):325-328.

[60] 张红霞,程春霞,易建华. 心肝宝胶囊治疗血吸虫病肝纤维化[J]. 中国血吸虫病防治杂志,2011,23(3):284-285.

[61] 张玮,邢练军,季光,等. 百令胶囊对慢性乙型肝炎抗肝纤维化的临床研究[J]. 世界中医药,2007,2(1):13-14.

[62] 彭景华,李雪梅,胡义扬,等. 虫草多糖对二甲基亚硝胺诱导的肝纤维化大鼠脂质过氧化及肝细胞再生的影响[J]. 中国中药杂志,2013,38(3):391-395.

[63] 陶根金,向全丹,余强,等. 发酵虫草菌粉对免疫抑制小鼠的免疫调节和抗氧化作用[J]. 南昌大学学报:理科版,2016,40(2):156-160.

[责任编辑 周冰冰]