

本文引用:邱赛红,黄湘璐,黄宇明,黄拓.灵芝及其提取物减轻肝损伤作用的研究概况[J].湖南中医药大学学报,2017,37(4):461-464.

## 灵芝及其提取物减轻肝损伤作用的研究概况

邱赛红<sup>1</sup>,黄湘璐<sup>2</sup>,黄宇明<sup>3</sup>,黄拓<sup>3</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2.湖南中医药大学2014级硕士研究生班,湖南长沙 410208;  
3.湖南正清制药集团国际华人灵芝社,湖南长沙 410205)

**[摘要]** 灵芝为古称的“九大仙药”之一,最早的中药典籍《神农本草经》中即有记载。灵芝中含有丰富的多糖、三萜类、肽类和核苷,是其所产生临床疗效的重要物质基础。本文对灵芝及其提取物在减轻肝损伤方面的研究文献进行了整理。研究显示,灵芝及其提取物对多种有毒物质及免疫与缺血等因素造成的肝损伤均有保护作用,并在抑制肝纤维化、减轻脂肪肝形成等方面也具有良好的作用趋势,可供灵芝在临床的应用及进一步研究与开发参考。

**[关键词]** 灵芝;肝损伤;护肝;肝纤维化;脂肪肝

**[中图分类号]**R575.5 **[文献标识码]**B **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.04.032

### Recent Advances in Ganoderma and its Constituents on Reducing Liver Damage

QIU Saihong<sup>1</sup>, HUANG Xianglu<sup>2</sup>, HUANG Yuming<sup>3</sup>, HUANG Tuo<sup>3</sup>

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Postgraduate in Grade 2014, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Hunan Chinese Ganoderma Association, Changsha, Hunan 410205, China)

**[Abstract]** As one of the ancient "Nine Heaven-sent Medicine", ganoderma lucidum was included in China's first herbal medicine book, *The Classic of Herbal Medicine*. Today, we have a deeper understanding on this fungus. *Ganoderma lucidum* is rich in ganoderan, triterpenes, peptides and nucleosides, which is the foundation of the herb's clinical effectiveness. In this paper, the studies on ganoderma lucidum and its constituents in reducing liver damage were analyzed. Researches show that ganoderma lucidum and its extracts has a protective effect on liver damage caused by toxins, immunologic reasons and ischemia. Meanwhile, it also has positive effect on controlling hepatic fibrosis and alleviating hepatic lipidosis. It provides reference for the clinical application and further research of ganoderma lucidum.

**[Keywords]** ganoderma lucidum; liver damage; liver protection; hepatic fibrosis; fatty liver

肝脏是人体内最大的消化腺,也是最重要的代谢和解毒器官。生命代谢过程中所产生的许多废物、外来毒物、毒素与药物的分解代谢产物均在肝脏完成,还在维护机体正常中具备其他作用。肝功能正常是健康的重要标志。关注肝损伤的防治、筛选具有护肝作用的药物并探索其作用机制,一直是

全球性的热门课题。

灵芝为担子菌纲多孔菌科灵芝属的真菌,自古认为具有补虚强壮、扶正固本作用,并被视为“仙草”,药用历史已有2000多年。灵芝的子实体、孢子粉、菌丝体均具有药用价值。从该属真菌中现已分离出的成分包括多糖、三萜类化合物、肽类、核苷、

**[收稿日期]**2016-06-06

**[基金项目]**湖南怀化市科技计划重大专项资助(S2016G501P00)。

**[作者简介]**邱赛红,女,教授,主要从事中药学教学、中药开发与研究。E-mail:qiusaihong123@163.com。

氨基酸、甾醇、生物碱等。现代的大量研究使灵芝的作用得到了进一步认识。本文对灵芝及其提取物在维护肝脏功能方面的研究文献进行了整理,现综述如下。

## 1 对中毒性肝损伤的作用

肝脏是人体最重要的解毒器官,当毒素的含量超过肝脏的代谢能力,就会在肝脏蓄积造成对肝细胞的损伤。研究显示,灵芝及其提取物对多种有毒物质引起的肝损伤均有保护作用,可归纳为如下几个方面。

### 1.1 对肿瘤化疗肝损伤的作用

在药物性肝损伤中,化疗药是引起药物性肝损伤的最常见药物之一<sup>[1]</sup>。阿霉素是临床常用的广谱抗肿瘤药,其细胞毒性作用常伴有较大的不良反应。研究显示,灵芝对阿霉素所致的大鼠细胞毒性有保护作用,能显著减轻阿霉素引起的心肌、肝脏和肾小管上皮细胞的浊肿与空泡变性程度<sup>[2]</sup>。对抗肿瘤药氟他胺引起的肝毒性,也有一定的预防作用,可降低丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)与天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)活性升高,并提升谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量<sup>[3]</sup>。此外,原发性肝癌切除术后患者服用灵芝孢子粉可改善肝功能和患者的体力状况<sup>[4]</sup>、延长肝癌患者的生存期<sup>[5]</sup>。服用灵芝孢子对移植性肝癌在护肝的同时还有抑制肿瘤的作用<sup>[6]</sup>,其作用机制有可能与改善患者的细胞免疫抑制状态、维护机体的免疫平衡有关<sup>[7]</sup>。

### 1.2 对四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)肝损伤的作用

CCl<sub>4</sub>被广泛用于制备动物肝损伤模型。慢性或反复性的CCl<sub>4</sub>肝损害可导致纤维组织增生而形成肝硬化。研究表明,灵芝孢子油、灵芝菌丝体及从灵芝中提取的三萜类和多糖均对CCl<sub>4</sub>所致的肝损伤模型有明显的保肝降酶作用。可降低肝损伤引起的血清转氨酶ALT、AST升高和肝重指数增加。组织形态学检查显示,肝组织细胞病理损伤减轻<sup>[8-14]</sup>。

### 1.3 对D-半乳糖肝损伤的作用

D-氨基半乳糖(D-Gal)是一种肝细胞内磷酸尿嘧啶核苷干扰剂。用其诱发的肝损伤动物模型与人类急性重症肝炎相似,是筛选保肝药物的经典模型之一。研究表明灵芝多糖可显著降低D-Gal肝损伤模型的血清转氨酶ALT、AST活性和总胆红素(TBIL)含量及肝组织过氧化脂质(LPO)丙二醛(MDA)含量;并使还原型GSH含量和超氧化物歧化酶(SOD)、过

氧化氢酶(CAT)及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性升高,其机制可能与抗氧化作用有关<sup>[15]</sup>。灵芝中的水溶性肽类物质(GLP)也被证明具有与灵芝多糖相似的护肝作用<sup>[16]</sup>。对采用D-Gal制备的大鼠急性肝衰竭模型,服用灵芝孢子粉有改善肝功能作用,可提高肝细胞生长因子(HGF)的表达、抑制血清中肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )的分泌以促进肝细胞的再生<sup>[17]</sup>。

### 1.4 对毒蕈中毒性肝损伤的作用

毒蕈,亦称毒蘑菇。误食中毒的大部分是鹅膏菌<sup>[18]</sup>。鹅膏菌中毒可致肝、心、肾等重要器官的损伤<sup>[19]</sup>。其毒性成分鹅膏毒肽水溶性好,化学性质稳定,耐高温和酸碱,有强烈的嗜肝性。食入后迅速进入肝脏,造成急性肝细胞坏死和肝功能衰竭<sup>[20]</sup>。研究证实其对肝细胞损伤作用与诱导细胞凋亡有关<sup>[21]</sup>。

关于灵芝对毒蕈中毒性肝损伤保护作用的研究,肖桂林等<sup>[22-23]</sup>报道在临床采用灵芝煎剂抢救鹅膏毒蕈中毒获得较好的疗效,并证实灵芝胶囊也有效<sup>[24]</sup>。杨瑛等<sup>[21]</sup>的报道则较深入地研究了灵芝对鹅膏毒菌中毒动物的作用,结果表明灵芝能明显提高鹅膏毒菌中毒动物的存活率,并能显著减轻鹅膏毒菌所致肝、心肌细胞损伤。进一步的研究还证明,灵芝煎剂对灰花纹鹅膏毒蕈子实体毒素中毒的家兔可明显改善血清TBIL、直接胆红素(DB)、总胆汁酸(TBA)、ALT等指标,对肝细胞有明显的保护作用<sup>[25]</sup>;可对抗鹅膏菌引起的肝脏组织RNA多聚酶活性降低,其解毒机制可能与灵芝可提高肝细胞RNA多聚酶活性有关<sup>[26]</sup>。

### 1.5 对酒精性肝损伤的作用

酒精性肝病是因长期大量饮酒导致的一种肝脏疾病。在我国,其发病率仅次于病毒性肝炎。研究表明,灵芝对酒精性肝损伤具有保护作用,从灵芝中提取的灵芝多糖被证实对乙醇诱导的肝损伤模型能降酶护肝、抗酒精性肝损伤<sup>[27]</sup>。灵芝多肽也有显著的保护作用,并认为其作用机制可能与其具有较强的抗氧化作用有关<sup>[28]</sup>。

### 1.6 对胆汁淤积性肝损伤的作用

胆汁淤积可造成肝细胞坏死。肝毒性物质 $\alpha$ -萘异硫氰酸酯(ANIT)所制备的肝损伤模型在生化和病理学上与人类的肝内胆汁淤积性病变具有相似性。研究发现,灵芝多糖和灵芝三萜均对ANIT所致大鼠胆汁淤积性黄疸模型有降低血清胆红素、转氨酶和改善肝脏组织损伤的作用,可降低血清中的ALT、AST、TBIL及ALP、 $\gamma$ -GT和MDA含量;病理组织学检查显示可减轻肝细胞变性、坏死和肝小胆管增生<sup>[29-30]</sup>。

## 2 对乙肝病毒性肝损伤的作用

乙型肝炎是由乙肝病毒(HBV)引起的以肝脏炎症性病变为主的传染性疾病。我国是全球的感染高发区之一。研究显示灵芝肽有抗病毒性肝炎的作用<sup>[31]</sup>。将灵芝胶囊与抗病毒药物阿德福韦酯联合用于临床慢性乙型肝炎治疗有改善肝功能、降低肝纤维化程度的作用。与单独使用阿德福韦酯比较,联合用药能提高 HBeAg 和 HBV-DNA 的转阴率,使血清透明质酸(HA)、层粘蛋白(LN)、IV型胶原(C-IV)水平下降,患者生活质量改善<sup>[32]</sup>。另有研究证实,灵芝汤联合阿德福韦酯能提高治疗慢性乙型肝炎的疗效,并可明显改善患者的免疫功能<sup>[33]</sup>。但也有研究认为,灵芝多糖对乙型肝炎的作用主要是降低转氨酶、改善肝功能,对体内 HBV 的复制并无直接抑制作用<sup>[34]</sup>。

## 3 对非酒精性脂肪肝病的作用

非酒精性脂肪性肝病是一种与遗传-环境-代谢应激相关的疾病。主要病理特征为肝细胞脂肪变性和脂质沉积。结果证实,灵芝多糖和灵芝三萜均有阻遏高脂性脂肪肝发生和发展的作用,可明显降低高脂性脂肪肝大鼠的血脂含量、抑制肝组织的脂质过氧化反应,可使肝细胞脂肪变性程度明显减轻,其作用机制可能与抑制氧化应激有关<sup>[35-36]</sup>。进一步研究还发现,灵芝多糖使血清中 TNF- $\alpha$  含量降低,而脂联素则明显升高;肝组织超微结构显示脂滴减少和缩小<sup>[37]</sup>。推测灵芝多糖可能是通过上调肝组织过氧化物酶增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )及下调环氧合酶-2(COX-2)的表达,从而达到改善胰岛素抵抗,减少炎症反应发生的结果。鲍琛等<sup>[38]</sup>的研究也证实灵芝三萜具有保肝调脂作用。

## 4 对自身免疫性肝损伤的作用

自身免疫性肝病(AIH)系由自身免疫反应引起的肝脏慢性炎症。临床表现为与慢性病毒性肝炎相似的肝组织病理改变,但无血清病毒标志物,其发病机制尚不明确。采用卡介苗(BCG)+脂多糖(LPS)复合方法可诱导制备免疫性肝损伤动物模型。灵芝三萜、灵芝菌丝体和灵芝肽对免疫性肝损伤模型均有明显的保肝作用。灵芝三萜类化合物明显降低ALT和肝脏TG含量<sup>[39]</sup>。灵芝菌丝体使血清ALT、AST显著降低,并有调节细胞免疫的作用<sup>[40]</sup>。灵芝肽除能改善肝功能外,还能降低肝组织中MDA、NO含量和提高SOD、GSH-Px与GSH含量<sup>[41]</sup>。

## 5 对肝硬化的作用

肝硬化系临床常见慢性进行性肝病,为肝脏因持续侵害引起的肝细胞坏死、残存肝细胞结节性再生、结缔组织增生与纤维隔形成的结果,又称肝纤维化,是我国常见疾病和重要死亡病因之一,约占内科住院总人数的4.3%~14.2%<sup>[42]</sup>。破壁灵芝孢子和灵芝多糖均对持续CCl<sub>4</sub>造模所致的大鼠肝纤维化有明显的保护作用,组织切片证实可改善肝脏组织的纤维化改变<sup>[43-44]</sup>。灵芝三萜对肝纤维化的保护作用机制有可能与抑制生长转化因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1mRNA)和基质金属蛋白酶2(MMP-2)的表达及减少胶原纤维合成有关<sup>[45]</sup>。破壁灵芝孢子粉抑制肝纤维化形成的作用则表现为可下调TGF- $\beta$ 1和金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)活性,从而抑制胶原合成及加强胶原分解<sup>[46]</sup>。研究还显示,一定剂量的破壁灵芝孢子粉具有与雌二醇接近的抗肝纤维化作用<sup>[47]</sup>。

## 6 对缺血再灌注肝损伤的作用

肝脏缺血再灌注损伤是肝移植及肝脏术后常涉及的共同病理生理变化,其发生机制尚未彻底阐明。一般认为是再灌注后生成大量氧自由基、细胞内钙超载与白细胞激活启动的一系列连锁反应。研究证实灵芝多糖可减轻缺血再灌注肝组织中脂质过氧化反应,使肝组织中SOD活性及ATP增加,MDA下降,改善ALT、AST、LDH指标,对肝损伤有明显的保护作用<sup>[48]</sup>。

## 7 小结

上述结果显示,灵芝及其提取物对多种有毒物质及免疫与缺血等因素造成的肝损伤均有保护作用;并在抑制肝纤维化、减轻脂肪肝形成等方面也具有良好的作用趋势。这些研究为防治肝损伤新药的研究提供了有益的启示和一定的工作基础。我国是肝病发病率较高的国家,对治疗肝病有效药物的需求有很大的市场,研究者一直在努力探索这类药物的开发。目前,标注为用于肝病治疗的单一灵芝制剂尚未出现。希望随着对灵芝研究的不断深入,这类灵芝制剂产品能得到尽早的开发,灵芝维护肝功能的作用也将得到更好的应用。

## 参考文献:

- [1] 付秀珍.74例药物性肝损伤临床分析[J].中国医药科学,2011,1(1):41-43.

- [2] 张宏伟,许越香,杨香媛.灵芝对阿霉素所致大鼠细胞毒性的影响[J].上海医科大学学报,1997,24(6):437-440.
- [3] 许长江,石劲敏,李 端.灵芝对氟他胺大鼠肝毒性的预防作用[J].中药药理与临床,2002,18(3):14-16.
- [4] 甄作均,王峰杰,计 勇.灵芝孢子对原发性肝癌术后肝功能影响的研究[J].中华普通外科学文献(电子版),2012,6(3):219-222.
- [5] 甄作均,陈应军,计 勇,等.灵芝孢子对原发性肝癌术后复发影响的研究[J/CD].消化肿瘤杂志,电子版,2012,4(1):40-43.
- [6] 刘 昕,袁剑刚,钟志强.灵芝孢子对小鼠肝癌的抑制及其对肝脏的保护作用[J].中西医结合肝病杂志,2000,10(5):31-32.
- [7] 甄作均,王峰杰,范国勇.灵芝孢子粉对肝细胞肝癌患者术后细胞免疫功能的影响 [J/CD]. 中华肝脏外科手术学电子杂志,2013,2(3):171-174.
- [8] 朴日龙,崔 永,许青松.灵芝孢子油对四氯化碳诱导的小鼠肝损伤的保护作用[J].延边大学医学学报,2011,34(1):20-22.
- [9] 黄建康,王凤岩,黄 琼,等.灵芝孢子油增强小鼠免疫功能及护肝作用的实验研究[J].现代预防医学,2007,34(7):1272-1274.
- [10] 杨祚荣,卢 振,李 秋.灵芝菌丝体对化学性肝损伤小鼠的保护作用[J].医药导报,2005,24(7):570-572.
- [11] 李 敏,仇雯倩,黄金华.灵芝三萜对小鼠肝损伤的预防和保护作用研究[J].现代中西医结合杂志,2009,18(32):3933-3934.
- [12] 黄宗锈,陈冠敏,李 晔,等.灵芝三萜对化学性肝损伤保护作用研究[J].预防医学情报杂志 2010,26(11):928-930.
- [13] 何学斌,薛存宽,沈 凯.灵芝多糖保护肝脏的实验研究[J].中国中西医结合杂志,2004,24(基础理论研究特集):102-104.
- [14] Su CH, Lain MN, Chan MH. Hepato-protective triterpenoids from *Ganoderma lucidum* Murrill [A]. Shu-ting Chang, John A Buswell, Siu-wai Chiu, eds. *Mushroom Biology and Mushroom Products* [M]. Hongkong: The Chinese University Press, 1993, 275-283.
- [15] 周 婕,周宏星,陈玉胜.灵芝多糖对 D-氨基半乳糖所致小鼠急性肝损伤的保护作用[J].中药药理与临床,2014,30(5):84-86.
- [16] 石燕玲,何 慧,梁润生,等.灵芝肽对小鼠半乳糖胺致肝损伤的保护作用[J].食品科学,2008,29(5):416-419.
- [17] 杨玉红.灵芝孢子粉对急性肝衰竭模型大鼠血清 TNF- $\alpha$  及 HGF 的影响[J].黑龙江医药科学,2009,32(2):6-7.
- [18] 杨祝良.我国的几种剧毒鹅膏菌[J].中国食用菌,2002,21:17-18.
- [19] David G. Spoerke, Barry H Rmack. *Handbook of Mushroom Poisoning Diagnosis and Treatment* [M]. BocaRaton London Tokyo: CRC Press, 1994, 233-245.
- [20] 张志光,张晓元,李东屏.鹅膏蕈多肽毒素在生命科学研究中的应用[J].卫生研究,1999,28(1):60-63.
- [21] 杨 瑛. 灵芝对鹅膏菌毒素所致肝心损伤的保护作用研究[D].长沙:中南大学,2006.
- [22] 肖桂林,李湘民,李 洁,等.灵芝煎剂成功抢救鹅膏毒蕈中毒 12 例[J].内科急危重症杂志,2003,9(4):230-231.
- [23] 肖桂林,陈作红,李湘民,等.灵芝煎剂治疗鹅膏毒蕈中毒 103 例临床观察[J].湖南中医药大学学报,2006,26(5):44-45.
- [24] 李 洁,肖 宫,肖桂林.灵芝胶囊治疗鹅膏毒蕈中毒 69 例临床观察[J].湖南中医药大学学报,2013,33(5):71-74.
- [25] 杨 宁,肖桂林.灵芝煎剂对鹅膏毒蕈中毒兔肝细胞保护作用的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2006,13(5):273-275.
- [26] 肖桂林,杨 宁,张春虎,等.灵芝煎剂灌胃对鹅膏毒蕈中毒兔肝的保护作用及其机制[J].中南大学学报(医学版),2007,32(4):637-640.
- [27] 周昌艳,贾 薇,杨 焱,等.几种真菌多糖预防酒精性肝损伤的实验研究[J].食用菌,2002,24(5):36-37.
- [28] 何 慧,石燕玲,徐淑芬.灵芝肽对乙醇诱导肝损伤小鼠的保护作用[J].食品科学,2010,31(3):213-216.
- [29] 陈丛英,楼洪刚.灵芝多糖对  $\alpha$ -萘异硫氰酸酯致大鼠肝损伤的保护作用[J].中国医院药学杂志,2011,31(13):1078-1080.
- [30] 张文晶,余明莲,吴 楠.灵芝三萜对  $\alpha$ -萘异硫氰酸酯致大鼠肝损伤的保护作用[J].解放军药学学报,2011,27(4):318-230.
- [31] Gao YH, Lin ZB, Huang M, et al. Hepatoprotective activity and the mechanisms of action of *Ganoderma lucidum* (Curt.Fr.)P.Karst.(Ling zhi, Reishi Mushroom)(Aphyllophorum-ycetideae)[J]. *Int J Med Mushroom*, 2003, 5(2): 111-131.
- [32] 李玉龙,蔡泽新,龚丽霞.阿德福韦酯联合灵芝胶囊治疗慢性乙型肝炎的临床研究[J].四川医学,2013;43(9):1386-1388.
- [33] 沈华江,兰少波,周建康,等.灵芝汤联合阿德福韦酯治疗慢性乙型肝炎疗效观察及对免疫功能的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2010,46 (5): 34-36.
- [34] 冯小龙,王 佩,朱成星,等.灵芝多糖治疗鸭乙型肝炎的实验研究[J].社区医学杂志,2012,10(24):79-80.
- [35] 常珊珊,周 丹,孟国梁,等.灵芝多糖对高脂性脂肪肝大鼠氧化应激的影响[J].中国中药杂志,2012,37(20):3102-3106.
- [36] 殷晓芹,王 爽,常珊珊.灵芝三萜抑制氧化应激对大鼠高脂性脂肪肝的防治作用[J].交通医学,2013,27(6):597-600.
- [37] 常珊珊,王 爽,吴 锋.灵芝多糖对非酒精性脂肪肝大鼠 PPAR  $\gamma$  和环氧化酶-2 表达的影响[J].交通医学,2013,27(1):9-13.
- [38] 鲍 琛,李 莉.灵芝三萜对小鼠非酒精性脂肪肝的治疗作用[J].中国现代应用药学,2014,31(2):148-151.
- [39] 王明宇,刘 强,车庆明,等.灵芝三萜类化合物对 3 种小鼠肝损伤模型的影响[J].药学报,2000,35(5):326-329.
- [40] 卢 振,陈金和,王高升.发酵灵芝菌丝体对小鼠免疫性肝损伤及免疫功能的影响[J].时珍国医国药,2004,15(4):215-216.
- [41] 石燕玲,何 慧,张 胜,等.灵芝肽对免疫性肝损伤小鼠的保护作用[J].食品科学,2008,29(6):415-418.
- [42] 叶任高.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2005:440.
- [43] 陈宝田,龙亚秋,李 华,等.灵芝孢子粉对四氯化碳致大鼠肝硬化的干预作用[J].安徽中医学院学报,2009,28(2):43-45.
- [44] 李玉白,黄红焰,唐光辉.树舌灵芝多糖对肝纤维化大鼠的肝功能的影响[J].湖南环境生物职业技术学院学报,2008,14(1):4-6.
- [45] 陈 洁,史杨娟,罗 琳.灵芝三萜对大鼠肝纤维化的保护作用及其机制研究[J].中国医院药学杂志,2008,28(9):694-697.
- [46] 李文斌,赵红宇.灵芝孢子粉抗肝纤维化作用的实验研究[J].中国老年学杂志,2008,28(6):537-538.
- [47] 赵红宇,李文斌,王嘉淇.破壁灵芝孢子粉与雌二醇抗肝纤维化的比较研究[J].黑龙江医药科学 2014,37(4):4-6.
- [48] 陈 洁,杨红梅,裴 瑞,等.灵芝多糖对肝缺血再灌注损伤保护作用的研究[J].实用医学杂志,2010,26(4):700-701.

(本文编辑 杨 瑛)