

• 综 述 •

• 特邀稿件 •

## 药用价值真菌抗肝纤维化活性成分及其作用机制研究进展\*

何毅文, 董佳钰, 胡秋芬, 汪伟光<sup>△</sup>

(云南民族大学国家民委民族药内生菌天然产物合成生物学重点实验室, 云南 昆明 650500)

**摘要:** 肝纤维化是由多种原因引起的慢性肝损伤的异常修复反应,其特征为细胞外基质的过度沉积和结缔组织的异常增生。长期慢性肝损伤可能进一步发展为肝硬化、肝衰竭或肝癌。虽然肝纤维化已被证明是可逆的,但是肝纤维化的发生和发展机制十分复杂,目前,还没有开发出有效的药物来直接预防或逆转肝纤维化过程。真菌因其独特的遗传与代谢多样性在天然药物的发现方面具有巨大的潜力和优势。诸多药用价值真菌,例如灵芝、冬虫夏草、蛹虫草等在抗肝纤维化方面已有报道,但缺乏较为详细的归纳总结。本文就近十年来具有药用价值真菌的抗肝纤维化活性成分研究进展进行综述,旨在分类和总结它们在治疗肝纤维化中的潜在作用机制,为进一步治疗和预防肝纤维化提供参考。

**关键词:** 药用价值真菌;天然产物;抗肝纤维化;肝癌;内生真菌;作用机制

中图分类号: R575; R282.71 文献标志码: A 文章编号: 1000-2723(2022)04-0080-16

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2022.04.018

## Research Progress of anti-Hepatic Fibrosis Chemical Constituents and Mechanism of Medicinal Value Fungi

HE Yiwen, DONG Jiayu, HU Qiufen, WANG Weiguang

(Key Laboratory of Natural Product Synthesis Biology of Endophytic Fungi for Ethnic Medicine of the State Ethnic Affairs Commission, Yunnan Minzu University, Kunming 650500, China)

**ABSTRACT:** Hepatic fibrosis is an abnormal repair reaction of chronic liver injury caused by a variety of reasons, which is characterized by excessive deposition of extracellular matrix and abnormal proliferation of connective tissue. Long-term chronic liver damage may develop into cirrhosis, liver failure and even liver cancer. Although hepatic fibrosis has been proved to be reversible, the mechanism of its occurrence and development is very complex. At present, no effective agent has been developed to prevent or reverse the fibrotic process directly. The unique genetic and metabolic diversity of fungi have great potential and advantages in the discovery of natural medicines. Chemical constituents of many medicinal value fungi, such as *Ganoderma lucidum*, *Cordyceps sinensis*, and *Cordyceps militaris*, have been reported their effects on anti-hepatic fibrosis. But there is a lack of detailed summary reports. This article reviews the research progress of medicinal value fungi in anti-hepatic fibrosis in the past decade, aiming to classify and summarize their potential mechanisms in the treatment of hepatic fibrosis, and provide reference for further treatment and prevention of hepatic fibrosis.

**KEY WORDS:** medicinal value fungi; natural products; anti-hepatic fibrosis; liver cancer; endophyte; mechanism

肝纤维化因其高发病率和死亡率与癌症、艾滋病并称“世纪三大顽疾”<sup>[1]</sup>。通常认为,肝纤维化是由各种原因,如病毒感染、酒精性肝病(alcoholic liver dis-

ease, ALD)和代谢性疾病等,引起的慢性肝损伤的异常修复反应<sup>[2]</sup>。受损的肝细胞释放损伤相关因子,激活静止的肝星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)产

收稿日期: 2022-07-19

\* 基金项目: 云南省应用基础项目(202101AS070022);国家自然科学基金(31960095);云南省万人计划-青年拔尖人才(Wang W G)

第一作者简介: 何毅文(1996-),女,在读硕士研究生,研究方向:合成生物学。

<sup>△</sup>通信作者: 汪伟光, E-mail: wwg@live.cn

生过量以 I 型和 III 型胶原蛋白为主要成分的细胞外基质(extra cellular matrix, ECM),促纤维化和抗纤维化之间的平衡被打破,最终导致肝纤维化的形成。过往研究认为肝纤维化进程是不可逆的,但连续的肝活检已证明,清除病原体或去除病因可能逆转继发性胆管纤维化<sup>[3]</sup>、C 型肝炎<sup>[4]</sup>、B 型肝炎<sup>[5]</sup>、非酒精性脂肪肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)<sup>[6]</sup>和自身免疫性肝炎患者的肝纤维化<sup>[7]</sup>。然而,目前,国际上尚无特效抗肝纤维化药物上市。

我国具有十分丰富的药用价值真菌资源,来自药用价值真菌的天然产物如生物碱类、萜类、多糖和聚酮类等,具有显著的抗肿瘤、抗炎症、抗病毒、抗菌等作用,其中一些真菌天然产物已被开发成重要的药物和保健食品,如广谱抗生素青霉素,免疫抑制剂环孢菌素、降血脂药洛伐他汀、补肾保肺虫草菌粉(金水宝)、增强免疫力灵芝菌粉(百灵胶囊)等<sup>[8-10]</sup>。本文就近十年来药用价值真菌的活性成分抗肝纤维化研究进展进行综述,旨在分类和总结他们在治疗肝纤维化中的潜在作用机制,为进一步治疗和预防肝纤维化提供参考,也为传统药用真菌的应用和开发提供借鉴。

## 1 肝纤维化病理生理学

肝纤维化是肝脏受到损伤后发生的对肝损伤的愈合反应。肝纤维化起初是有益的,但持续的肝纤维化会导致严重的肝硬化甚至肝癌。目前,除肝移植外,尚无有效的肝纤维化治疗方法和专项药物。因此,了解肝纤维化发生的诱因和机制对发展有效的预防和治疗肝病的方法至关重要。

**1.1 病因** 常见的肝纤维化是由慢性肝损伤引起的,大致可分为肝毒性损伤和胆汁淤积性损伤。肝毒性损伤是指由肝细胞的慢性损伤,如由乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)或丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)感染、NASH 等引发的肝损伤<sup>[11]</sup>。慢性肝损伤可直接或间接激活 HSCs,继而引起肝纤维化。此外,肝损伤会刺激肝细胞产生大量的活性氧(reactive oxygen species, ROS),这些活性氧一方面会导致肝脏结构异常或功能障碍,另一方面,ROS 进入肝细胞周围的微环境中,刺激免疫细胞分泌大量的细胞因子加速纤维化的发生<sup>[12-13]</sup>。胆汁淤积性损伤是由如原发性胆管炎(primary biliary cholangitis, PBC)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)和胆

道闭锁等胆汁流动障碍引起的损伤<sup>[14]</sup>。胆汁淤积会损伤胆管细胞,引发炎症反应,促进肌成纤维细胞增殖,导致汇管区基质沉积,加剧胆管及汇管区周围肝窦系统损伤,形成明显的胆汁淤积性肝细胞损伤,进一步加剧炎症反应,并逐步发展成为肝纤维化<sup>[14]</sup>。其他病因还包括寄生虫入侵导致的肝纤维化和肝脏淤血引发的肝纤维化<sup>[15-16]</sup>。

**1.2 机制** 肝纤维化是一个复杂的病理生理过程,其发生发展涉及肝组织中多种类型细胞的相互作用,主要包括肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)、肝细胞、HSCs、肝窦内皮细胞(liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)和炎症细胞等,其中 HSCs 的活化被认为是肝纤维化过程的核心<sup>[17]</sup>。健康肝脏中不存在肌成纤维细胞,当肝脏发生损伤时,肝细胞分泌纤维化因子[Notch、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、NADPH 氧化酶(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)和印度刺猬因子(Indian Hedgehog)等]和外泌体刺激 HSCs 上调  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白和其他 MFB 内微丝的表达<sup>[18-21]</sup>。活化的 HSCs 迁移到损伤部位并分泌 ECM 以产生纤维瘢痕。多种来源的 MFB(HSCs、门静脉成纤维细胞和骨髓来源的间充质细胞)可通过重塑细胞外环境启动伤口愈合反应,以恢复组织的完整性<sup>[22]</sup>。通常,组织愈合后该促纤维化程序会被关闭,然而,持续的损伤会导致该过程的失调,ECM 过度沉积,并伴随着肌成纤维细胞活性上调,进而形成巨噬细胞和免疫细胞浸润的慢性炎症环境。许多研究表明炎症在肝纤维化的发病机制中起着至关重要的作用。在这种环境中,大量的细胞因子和生长因子被释放,包括 TGF- $\beta$ 、TGF- $\alpha$ 、Wingless/Int-1(Wnt1)、血小板衍生的生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、内皮素 1(endothelin-1, ET-1)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )等。这些因子以自分泌和旁分泌的方式进一步增强肌成纤维细胞分化和 ECM 蛋白的产

生和分泌<sup>[23]</sup>。在正常的肝组织中,ECM 的产生和降解处于动态平衡,其中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及其抑制蛋白(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)是 ECM 降解过程中重要的调控因子。在肝纤维化进程中,这种平衡被打破,TIMPs 的表达量往往会高于 MMPs 的表达量,最终,平衡就会朝向 TIMPs 活性的方向发展,大量 ECM 沉积,并不断加重肝纤维化的病变程度,肝脏结构发生变化并变硬<sup>[24-25]</sup>。肝窦内皮细胞通过 FGFR1-CX-CR4 通路促进 HSCs 活化和纤维化<sup>[26]</sup>。

ROS 被认为是导致肝纤维化的另一个重要因素。当 ROS 的产生超过细胞清除能力时,会引起肝细胞内氧化还原系统紊乱,导致氧化应激。在氧化应激状态下,NOX 的同系物不仅有助于 HSCs 活化,还有助于肝常驻巨噬细胞(Kupffer 细胞)和募集的单核细胞来源的巨噬细胞的活化。肝细胞、巨噬细胞、胆管细胞、HSCs 和炎症细胞产生的 ROS 可以激活 JNK 和 NF- $\kappa$ B 信号转导途径和转录因子,上调 HSCs 中纤维化相关基因[ $\alpha$ 1-I 型胶原基因(collagen type I alpha 1 chain, COL1A1)、 $\alpha$ 2-I 型胶原基因(collagen type I alpha 2 chain, COL1A2)、单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)和基质金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase inhibitor1, TIMP1)]的表达,刺激纤维化的进展<sup>[27-28]</sup>。

此外,最近的研究表明,自噬在肝纤维化进程中也扮演着重要角色,其可能机制是促进静止的 HSCs 中脂滴消失并向肌成纤维母细胞表型转变<sup>[29]</sup>。

肝纤维化的特征性改变是 ECM 的过度沉积。各种因素通过不同方式和途径作用于肝脏中的 HSCs 以及纤维形成细胞,导致其生物学及功能变化,最终引起肝纤维化。

## 2 抗肝纤维化机制

肝纤维化的发生是一个多步骤、多细胞因子激活多个信号通路共同参与、协同作用的结果。这些信号通路彼此影响、相关交错形成复杂的信号转导网络。因此,阻断某一信号传递途径可能会逆转肝纤维化进程。

2.1 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路 由 TGF- $\beta$  超家族引发的信号转导途径在过去的几十年中已被广泛研究。TGF- $\beta$  与其受体结合并激活 Smad2/3。受体激酶直接

对活化的 Smads(R-Smads)进行磷酸化,并诱导两种 R-Smads 和一种常见 Smad 蛋白的杂三聚体复合物的结合和形成,导致它们易位到细胞核。TGF- $\beta$  超家族的成员通过诱导上皮向间充质的转变、慢性炎症、间质肌成纤维细胞的激活,促进 HSCs 活化、增殖,抑制 MMPs 合成,在组织纤维化的进展中具有重要作用<sup>[30]</sup>。因此,抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路可作为抑制肝纤维化进程的有效方式。

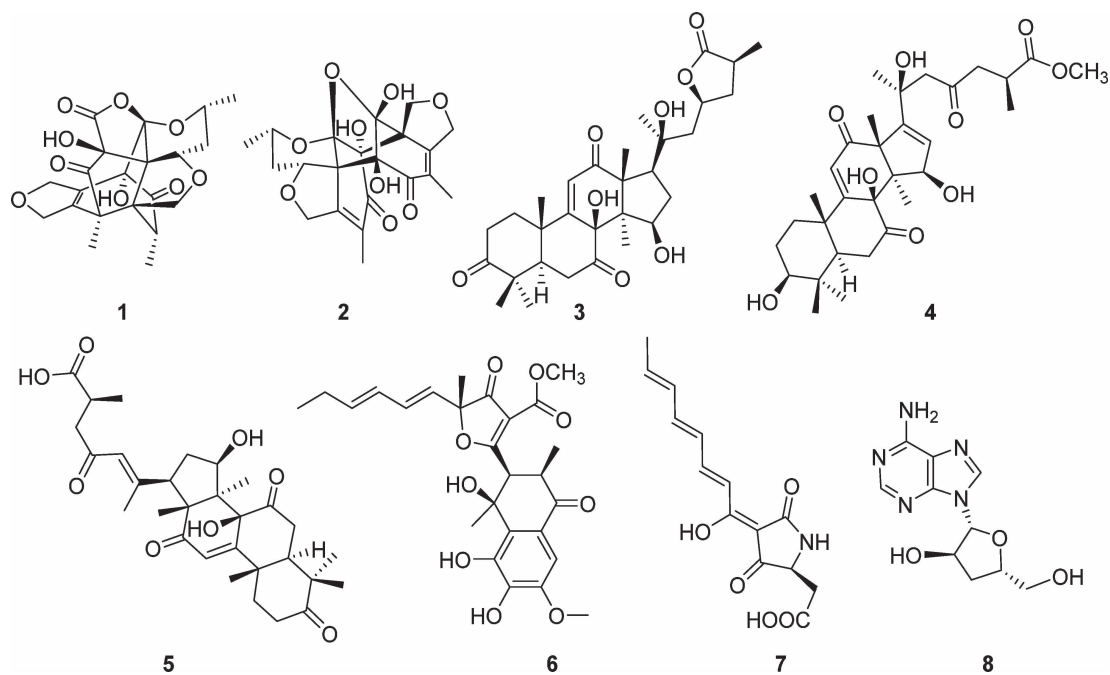
Cao 等从中药半夏内生黑色附球孢菌(*Epicoccum nigrum*)中分离得到的两个聚酮类新化合物 beetleane A(1)和 epicoane A(2)可以通过降低 HSCs 细胞中 TGF- $\beta$ 1 诱导的 COL1A1 和  $\alpha$ -肌动蛋白-2(actin alpha 2, ACTA2)的表达,表现出强抗肝纤维化活性<sup>[31]</sup>。Zhao 等从鸡枞菌(*Termitomyces albuminosus*)菌丝体多糖中提取了去离子水洗脱的主要部分(mycelium polysaccharides of *Termitomyces albuminosus*, MPT-W)可以通过抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路预防四氯化碳(CCl<sub>4</sub>)诱导的肝损伤<sup>[32]</sup>。Liu 等从中药榆黄菇(*Pleurotus citrinipileatus*)中提取的多糖可以通过降低关键细胞因子 TGF- $\beta$ 1 的水平来改善肝纤维化<sup>[33]</sup>。Peng 等从树舌灵芝(*Ganoderma applanatum*)子实体内分离得到的化合物 applanlactone A(3)、methyl applaniate A(4)和 applanic acid B(5)在体外对 TGF- $\beta$ 1 诱导的 HSCs 增殖表现出抑制作用<sup>[34]</sup>。Lin 等研究表明牛樟芝(*Antrodia cinnamomea*)菌丝体水提取物 CCM111 以剂量依赖性方式下调 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路,具有抗肝纤维化功能<sup>[35]</sup>。Ke 等研究发现蝉花(*Cordyceps cicadae* NTTU 868)菌丝体多糖提取物通过抑制 TNF- $\alpha$ /IL-6、TGF- $\beta$ 1/CTGF 途径和抗氧化防御机制预防 CCl<sub>4</sub> 诱导的肝纤维化<sup>[36]</sup>。Wang 等从西双版纳独有民间药用植物疏花毛萼香茶菜内生青霉(*Penicillium* sp. sh18)发酵产物中分离得到的 penicillfuranone A(6)通过抑制 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路,在活化的 HSCs 中显示出显著的抗纤维化作用<sup>[37]</sup>。Li 等研究表明口服布拉氏酵母菌(*Saccharomyces boulardii*)可以显著抑制  $\alpha$ -SMA、TGF- $\beta$  和 I 型胶原的肝脏表达,缓解肝纤维化的进程<sup>[38]</sup>。Li 等研究表明地顶孢霉(*Acremonium terricola milleretal*)的菌丝体(*Acremonium terricola milleretal* mycelium, AMM)可以阻断 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路缓

解肝纤维化<sup>[39]</sup>。Cheng 等从蘑菇内生真菌菌齿梗孢霉 (*Calcarisporium arbuscula*) 提取的 MCA17-1(7) 能够抑制 TGF- $\beta$  介导的 HSCs 的活化, 达到抗肝纤维化的作用<sup>[40]</sup>。Gu 等研究发现蛹虫草 (*Cordyceps militaris*) 次级代谢产物 cordycepin(8) 通过下调 Smads 干

扰 TGF- $\beta$  的信号传导, 有助于治疗各种 TGF- $\beta$  相关的纤维化疾病<sup>[41]</sup>。Geng 等研究发现牛樟芝 (*Antrodia camphorata*) 的菌丝体提取物 Hex Fr.2 可以下调 TGF- $\beta$ 1/Smad2/3 信号通路, 抑制 HSCs 激活和 ECM 产生<sup>[42]</sup>。见表 1 和图 1。

表 1 抑制 TGF- $\beta$  信号通路的天然产物

分类	天然产物	菌种	参考文献
聚酮	beetleane A(1)	黑色附球孢菌 ( <i>Epicoccum nigrum</i> )	[31]
	epicoane A(2)		
	penicilfuranone A(6)	青霉 ( <i>Penicillium</i> sp. sh18)	[37]
多糖	<i>Termitomyces albuminosus</i> 菌丝体多糖(MPT-W)	鸡枞菌( <i>Termitomyces albuminosus</i> )	[32]
	<i>Pleurotus citrinipileatus</i> 多糖(ERPS)	榆黄菇( <i>Pleurotus citrinipileatus</i> )	[33]
	<i>Cordyceps cicadae</i> NTTU 868 多糖	蝉花( <i>Cordyceps cicadae</i> NTTU 868)	[36]
萜类	applanlactone A(3)	树舌灵芝 ( <i>Ganoderma applanatum</i> )	[34]
	methyl applaniate A(4)		
	applanoic acid B(5)		
其他	MCA17-1(7)	菌齿梗孢霉( <i>Calcarisporium arbuscula</i> )	[40]
	CCM111	牛樟芝( <i>Antrodia cinnamomea</i> )	[35]
	<i>Saccharomyces boulardii</i>	布拉氏酵母菌( <i>Saccharomyces boulardii</i> )	[38]
	<i>Acremoniumterricola milleretal</i> mycelium (AMM)	地顶孢霉( <i>Acremoniumterricola milleretal</i> )	[39]
	cordycepin(8)	蛹虫草( <i>Cordyceps militaris</i> )	[41]
	Hex Fr.2	牛樟芝( <i>Antrodia camphorata</i> )	[42]

图 1 抑制 TGF- $\beta$  信号通路的天然产物

2.2 PDGF 信号通路 PDGF 家族包括 PDGF-A、PDGF-B、PDGF-C 和 PDGF-D 四个生长因子成员,生理状态下主要存在于血小板中,当肝脏受到损伤时,血小板、Kupffer 细胞和 HSCs 等细胞均可分泌 PDGF。研究表明,PDGF 不仅是强有力的促有丝分裂原,而且能通过与 TGF- $\beta$  协同作用促进纤维化进程。PDGF 下游信号通路主要有 Ras-MAPK、PI3K/Akt、JAK/STAT,它们都参与调控 HSCs 的活化、增殖、迁移等过程<sup>[43]</sup>。因此,调控 PDGF 信号通路的激活可缓解肝纤维化进程。

Xie 等从棘孢曲霉(*Aspergillus aculeatus*)中分离得到的化合物 secalonic acid-F(**9**)可以通过调控 PI3K/AKT/ $\beta$ -catenin 信号通路来抑制肝纤维化的进展<sup>[44]</sup>。Gao 等从紫灵芝(*Ganoderma sinense*)子实体 95%乙醇提取物中分离得到萜类化合物 applanatumol I(**10**),该化合物可以通过抑制 PI3K/AKT 信号通路,保护肝细胞免受氧化损伤<sup>[45]</sup>。Xu 等研究发现牛樟芝(*Antrodia camphorata*)次生代谢产物 antrocin C(**11**)通过阻断 TGF- $\beta$  和 PDGF 信号通路来抑制肝纤维化<sup>[46]</sup>。见表 2 和图 2。

表 2 抑制 PDGF 信号通路的天然产物

分类	天然产物	菌种	参考文献
聚酮	secalonic acid-F( <b>9</b> )	棘孢曲霉( <i>Aspergillus aculeatus</i> )	[44]
	applanatumol I( <b>10</b> )	紫灵芝( <i>Ganoderma sinense</i> )	[45]
其他	antrocin C( <b>11</b> )	牛樟芝( <i>Antrodia camphorata</i> )	[46]

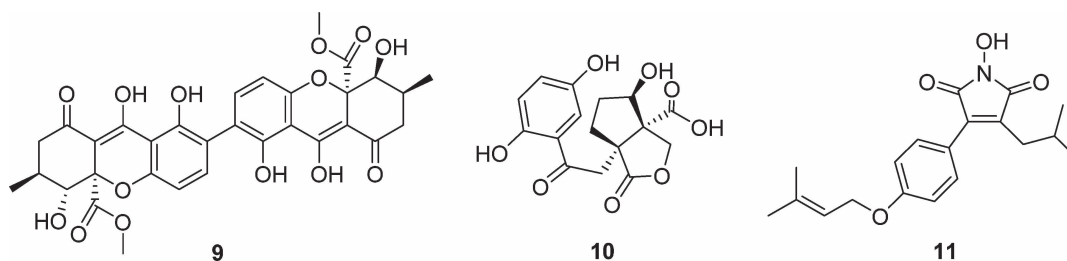


图 2 抑制 PDGF 信号通路的天然产物

2.3 MAPK 信号通路 丝裂原激活蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)是真核细胞所特有的通过连接细胞表面受体与细胞内关键调控因子介导细胞内多种生化反应的重要信号转导系统。MAPK 信号通路家族主要包括细胞外信号调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated protein kinase, ERK)、p38、c-Jun 氨基末端激酶(JNK)和大丝裂原激活蛋白激酶 ERK5/BMK1 亚族,其中前 3 个亚族研究较多。ERK 通路是 PDGF、TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等各种细胞因子促进 HSCs 增殖活化分泌胶原的重要通路之一<sup>[47]</sup>。JNK 通路和 p38 通路又被称为应激激活的 MAPK 通路,这些通路被激活后可促进 HSCs 的凋亡,从而达到延缓肝纤维化的目的<sup>[48-49]</sup>。

Wang 等研究发现冬虫夏草(*Cordyceps sinensis*)多糖 CPS-F 通过 ERK/Akt 途径抑制 PDGF-BB 诱导的炎症和 ROS 产生<sup>[50]</sup>。Gao 等从白肉灵芝(*Gan-*

*oderma leucocontextum*)中提取的多糖 GLP-3 通过激活巨噬细胞中的 MAPK、PI3K/Akt 和 NF- $\kappa$ B 信号通路发挥免疫调节作用<sup>[51]</sup>。Jouda 等从大叶藤黄(*Garcinia xanthochymus*)内生拟茎点霉菌(*Phomoopsis* sp. CAM212)中分离出的天然聚酮类化合物 phomopsinin A acetate(**12**)通过下调 ERK1/2 的活化和防止 NF- $\kappa$ B 的易位,在脂多糖刺激的 RAW 264.7 巨噬细胞中发挥抗炎活性<sup>[52]</sup>。Kumar 等从牛樟芝(*Antrodia cinnamomea*)子实体中分离出的甾醇 25R/S-antcin H(**13** 和 **14**)可抑制持续的 JNK 磷酸化和线粒体易位,阻止酒精诱导的小鼠肝脏组织中过量 ROS 的产生,25R/S-antcin K(**15** 和 **16**)通过降低 PI3K 和 MAPK 表达预防 N-亚硝基二乙胺诱导的小鼠肝脏炎症<sup>[53]</sup>。Cheng 等研究发现紫红曲霉(*Monascus purpureus* NTU 568)发酵代谢产物 ankaflavin(**17**)和 monascin(**18**)对活化肝星状细胞

系(HSC-T6)中的Akt/NF- $\kappa$ B和p38-MAPK信号通路有抑制作用,能诱导HSCs凋亡并显著抑制细胞

生长,在治疗肝纤维化方面表现出潜力<sup>[54]</sup>。见表3和图3。

表3 抑制MAPK通路的天然产物

分类	天然产物	菌种	参考文献
聚酮	phomopsin A acetate( <b>12</b> )	拟茎点霉菌( <i>Phomopsis</i> sp.CAM212)	[52]
	ankaflavin( <b>17</b> )	红曲霉( <i>Monascus purpureus</i> NTU 568)	[54]
	monascin( <b>18</b> )		
多糖	CPS-F	冬虫夏草( <i>Cordyceps sinensis</i> )	[50]
	GLP-3	白肉灵芝( <i>Ganoderma leucocontextum</i> )	[51]
萜类	25 <i>R/S</i> -antcin H( <b>13</b> 和 <b>14</b> )	牛樟芝( <i>Antrodia cinnamomea</i> )	[53]
	25 <i>R/S</i> -antcin K( <b>15</b> 和 <b>16</b> )		

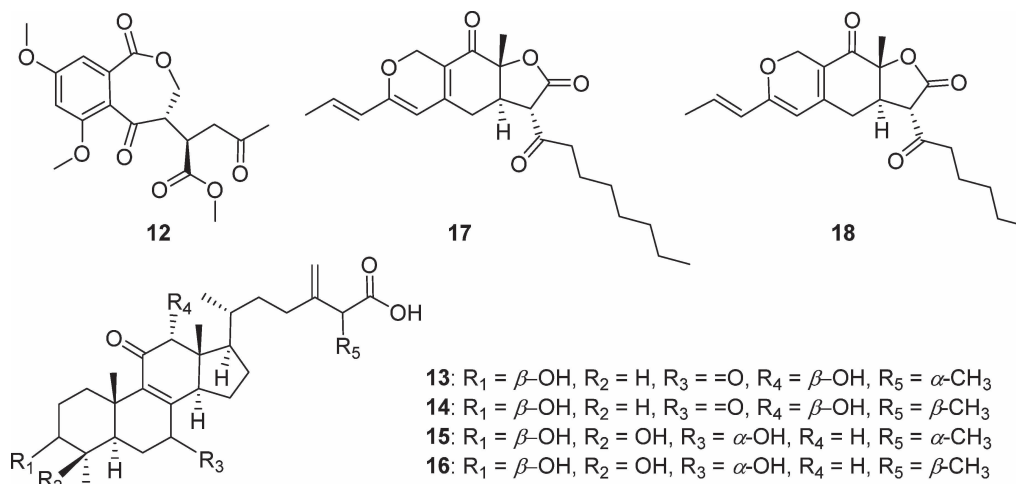


图3 抑制MAPK通路的天然产物

2.4 NF- $\kappa$ B信号通路 核因子- $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)是具有转录活化功能的蛋白质。在ROS、TNF- $\alpha$ 、IL-1和脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)等的刺激下, NF- $\kappa$ B被激活并启动以上因子的转录,导致促炎因子大量产生,扩大肝脏炎症反应,从而参与调控肝细胞的凋亡和增殖<sup>[55]</sup>。因此,可以通过抑制HSCs的NF- $\kappa$ B信号通路达到抗肝纤维化的目的。

张霖璋等研究发现虫草(*Cordyceps sinensis*)菌丝体通过调控TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路对CCL<sub>4</sub>诱导的小鼠肝纤维化具有显著治疗作用<sup>[56]</sup>。田银等从红树林沉积物中发现的青霉属、曲霉属、木霉属真菌发酵粗提物可通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路发挥抗炎作用<sup>[57]</sup>。Song等的研究表明树舌灵芝(*Ganoderma applanatum*)残基硫酸化多糖(ganoderma applanatum sulfated polysaccharides, SGRP)可以通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B

信号通路,减少炎症细胞因子的释放<sup>[58]</sup>。Zhao等从鸡枞菌(*Termitomyces albuminosus*)菌丝体中提取了去离子水洗脱的主要部分(MPT-W),发现其可抑制TGF- $\beta$ 1/Smad3和NF- $\kappa$ B通路发挥保肝作用<sup>[32]</sup>。Sar-fraz等研究发现桑黄菌(*Phellinus linteus*)主要成分hispolon(**19**)通过抑制TNF- $\alpha$ 和NF- $\kappa$ B信号通路降低MMP-9水平,对LPS诱导的炎症具有抑制活性<sup>[59]</sup>。Kwnichi等研究证实蜡草菌(*Ceraceomyces tessulatus*)中的basidiomycetes-X(BDM-X)通过抑制肝脏中NF- $\kappa$ B的表达有效降低了NASH<sup>[60]</sup>。Feng等从植物柄花茜草(*Rubia podantha*)内生炭疽菌(*Colletotrichum* sp. S8)中分离得到的聚酮类化合物colletopeptide A(**20**)可以抑制炎症因子IL-6和TNF- $\alpha$ 的产生,并降低NF- $\kappa$ B通路相关蛋白I $\kappa$ B $\alpha$ 和p65磷酸化水平<sup>[61]</sup>。Yu等研究发现北极真菌弯孢聚壳菌(*Eutypella* sp. D-1)代谢产物eutypellenones A和B(**21**和**22**)可剂量依

赖性地抑制 NF- $\kappa$ B 的活化<sup>[62]</sup>。刘雪等从榆干离褶伞 (*Lyophyllum ulamarium*) 菌丝体中纯化了 50 kDa 的溶

栓酶,该酶可通过抑制 NF- $\kappa$ B 的活化而降低炎症因子释放,从而达到对肝损伤的保护作用<sup>[63]</sup>。见表 4 和图 4。

表 4 抑制 NF- $\kappa$ B 通路的天然产物

分类	天然产物	菌种	参考文献
聚酮	hispolon (19)	桑黄菌 ( <i>Phellinus linteus</i> )	[59]
多糖	<i>Ganoderma applanatum</i> sulfated polysaccharides (SGRP)	树舌灵芝 ( <i>Ganoderma applanatum</i> )	[58]
萜类	eutypellenones A 和 B (21 和 22)	弯孢聚壳菌 ( <i>Eutypella</i> sp.D-1)	[62]
环肽	colletopeptide A (20)	炭疽菌 ( <i>Colletotrichum</i> sp. S8)	[61]
其他	basidiomycetes-X (BDM-X) 溶栓酶	蜡革菌 ( <i>Ceraceomyces tessulatus</i> ) 榆干离褶伞 ( <i>Lyophyllum ulamarium</i> )	[60] [63]

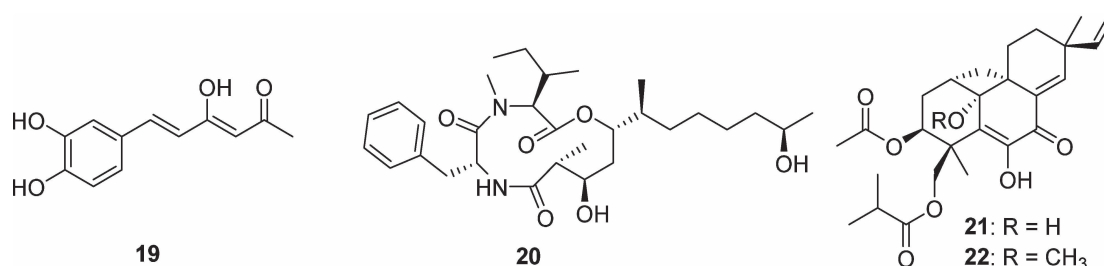


图 4 抑制 NF- $\kappa$ B 通路的天然产物

2.5 Wnt 信号通路 Wingless/Integrated (Wnt) 家族包含 19 个高度保守的分泌型糖蛋白,在细胞周期中起着重要的调节作用。Wnt 信号通路主要分为经典 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号途径和非经典 Wnt 信号途径。研究发现,无论是经典 Wnt 信号通路还是非经典 Wnt 信号通路均可通过与 NF- $\kappa$ B、Necdin、Notch、delta-like 1 homologue (DLK1)、TGF- $\beta$ 1 等多种细胞因子相互作用参与

HSCs 的活化并刺激巨噬细胞向肝脏募集,从而增强肝内炎症和纤维化<sup>[64]</sup>。因此,靶向抑制 Wnt 信号通路可阻断或抑制 HSCs 的活化和增殖,对抑制肝纤维化有一定作用。Jiao 等从海绵来源絮状曲霉 (*Aspergillus flocculosus* 16D-1) 中获得了两种新的 N-甲基化环肽 asperflomide (23) 和 asperfloside (24),两者均可通过下调 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制 HSCs 活化<sup>[65]</sup>。见表 5 和图 5。

表 5 抑制 Wnt 信号通路的天然产物

分类	天然产物	菌种	参考文献
环肽	asperflomide (23) asperfloside (24)	絮状曲霉 ( <i>Aspergillus flocculosus</i> 16D-1)	[65]

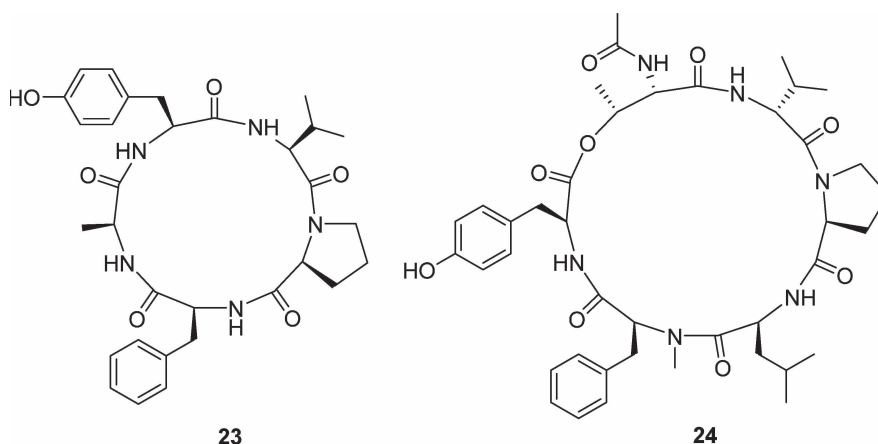


图 5 抑制 Wnt 信号通路的天然产物

2.6 NLRP3 炎症小体 NOD 样受体蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein, NLRP3) 炎症小体由受体蛋白、接头蛋白和效应蛋白组成。在病原体相关分子模式下 NF- $\kappa$ B 激活 NLRP3 蛋白和效应蛋白表达并触发第二信号, 从而促进 NLRP3 炎症小体组装和效应蛋白介导的 IL-1 $\beta$  和 IL-18 分泌。有学者研究发现 HSCs 和巨噬细胞通过激活 NLRP3 炎症小体, 释放大量的 IL-1 $\beta$ 、IL-18 等细胞因子, 加剧肝纤维化<sup>[66]</sup>。因此, 可以通过阻断或抑制 NLRP3 炎症小体缓解肝纤维化进程。

殷娜等研究发现药用植物马利筋内生真菌暹罗

炭疽菌(*Colletotrichum siamense*)乙酸乙酯提取物通过抑制 NLRP3 炎症小体激活进而抑制 IL-1 $\beta$  分泌从而发挥抗炎作用<sup>[67]</sup>。Ruan 等研究发现牛樟芝(*Antrodia camphorata*)子实体提取物 antcin A(**25**)可以通过靶向 NLRP3 炎症小体来抑制 Kupffer 细胞的焦磷酸化, 并缓解 NAFLD 中肝脏组织的炎症反应<sup>[68]</sup>。Gallego 等的研究表明双孢蘑菇(*Agaricus bisporus*)水溶性提取物通过减少 NLRP3 炎症小体来发挥保护作用<sup>[69]</sup>。Yen 等人的研究表明牛樟芝(*Antrodia camphorata*)菌丝体代谢产物 4-acetylanthroquinol B(**26**)可以通过抑制内质网应激和 NLRP3 炎症小体活化来改善 NASH<sup>[70]</sup>。见表 6 和图 6。

表 6 抑制 NLRP3 炎症小体通路的天然产物

分类	天然产物	菌种	参考文献
聚酮	4-acetylanthroquinol B( <b>26</b> )	牛樟芝( <i>Antrodia camphorata</i> )	[70]
萜类	antcin A( <b>25</b> )	牛樟芝( <i>Antrodia camphorata</i> )	[68]
其他	<i>Colletotrichum siamense</i> 乙酸乙酯提取物	暹罗炭疽菌( <i>Colletotrichum siamense</i> )	[67]
	<i>Agaricus bisporus</i> 水溶性提取物	双孢蘑菇( <i>Agaricus bisporus</i> )	[69]

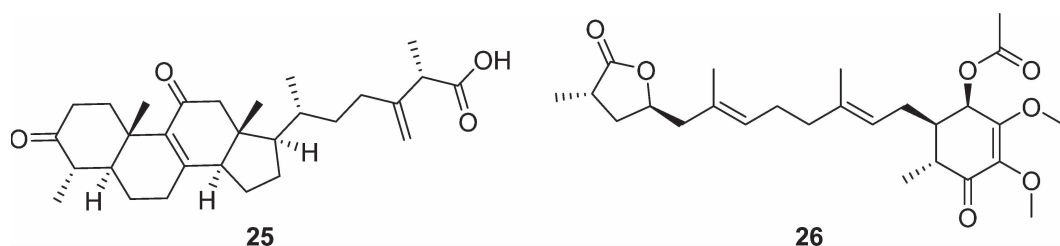


图 6 抑制 NLRP3 炎症小体通路的天然产物

2.7 PPAR $\gamma$  信号通路 过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors, PPAR) 是重要的细胞分化转录调控因子, PPAR 三种亚型之一的 PPAR $\gamma$  在 HSCs 活化时表达减少, 可以通过激活 PPAR $\gamma$  抑制 HSCs 向肌成纤维细胞转化<sup>[71]</sup>。因此, 激活 PPAR $\gamma$  信号通路也能实现抗肝纤维化的目的。Li 等从芸蓼生链格孢菌(*Alternaria brassicicola*)中分离得到的二萜化合物 alterbrassicicene A(**27**)具有强效的 PPAR $\gamma$  激动作用, 可抑制 HSCs 转化为肌成纤维细胞<sup>[72]</sup>。结构见图 7。

调控肝纤维化的信号通路交错复杂, 大部分化合物可同时调节多条信号通路发挥缓解肝纤维化的作用。MPT-W 除抑制 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路预防 CCL<sub>4</sub> 诱导的肝损伤外, 还可下调炎症相关因

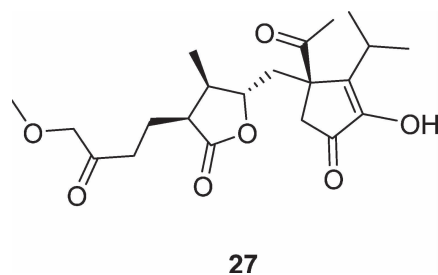


图 7 抑制 PPAR $\gamma$  信号通路的天然产物

子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-1 $\beta$  水平, 抑制 PI3K/Akt 和 NF- $\kappa$ B 信号通路发挥免疫调节作用。

2.8 其他 临床证据表明, 慢性 HBV 或 HCV 感染引起的肝纤维化在病毒抑制或根除后是可逆的<sup>[73]</sup>。这些发现表明, 去除病原体不仅可以中断纤维化信号, 还可以诱导纤维溶解, 导致纤维化消退。因此, 抗肝炎



病毒治疗在肝纤维化的治疗中也起着重要作用。据报道,真菌次级代谢产物 exophillic acid 通过阻断 preS1 介导的病毒附着来抑制 HBV 和 HDV 的感染<sup>[74]</sup>。从海洋衍生真菌雷斯青霉 (*Penicillium raistrickii* IMB17-034) 中分离出的化合物 raistrickindole A (**28**) 对丙型肝炎病毒有抑制活性<sup>[75]</sup>。间座壳菌 (*Diaporthe rudis* MERVA25)、苜蓿菌 (*Auxarthron alboluteum* MERVA32)、扁孔壳菌 (*Lophiostoma* sp. MERVA36)、尖孢镰刀菌 (*Fusarium oxysporum* MERVA39)、产黄青霉 (*Penicillium chrysogenum* MERVA42)、波兰青霉 (*Penicillium polonicum* MERVA43)、杂色曲霉 (*Aspergillus versicolor* MERVA29) 和哈茨木霉 (*Trichoderma harzianum* MERVA44) 提取物均显示出显著的 HCV 抑制作用<sup>[76]</sup>。从红树林根部沉积物中分离得到的青霉 (*Penicillium* sp. OUCMDZ-4736), 其代谢产物 hydroxyisorhodoptilometrin (**29**) 对 HepG2.2.15 细胞中乙型肝炎 E 抗原 (hepatitis Be antigen, HBeAg) 和乙型肝炎病毒表面抗原 (hepatitis B virus surface antigen, HBsAg) 的分泌均有显著抑制作用, 具有抗 HBV 的活性<sup>[77]</sup>。红海黑海绵 (*Spongia officinalis*) 代谢产物 L-Tyr-L-Pro, 以及红藻内生真菌产黄青霉 (*Penicillium chrysogenum*) 的乙酸乙酯提取物均对 HCV NS3-NS4A 蛋白酶表现出抑制活性<sup>[78-79]</sup>。梅花状青霉 (*Penicillium herquei*) 次级代谢产物 penic-herquamide C (**30**) 具有抗 HCV 活性<sup>[80]</sup>。从曲霉属真菌 (*Aspergillus* sp.) 中提取的 gliotoxin (**31**) 能够抑制病毒逆转录酶, 具有抗病毒活性<sup>[81]</sup>。昆虫致病真菌金龟子绿僵菌 (*Metarhizium anisopliae*) 次级代谢产物 destruxin A (**32**)、destruxin B (**33**) 和 dettruxin E (**34**) 对 HBV 的复制表现出很强的抑制作用<sup>[82]</sup>。

氧化应激反应在肝脏中产生过量的活性氧和活性自由基, 削弱抗氧化功能, 导致肝细胞中活性自由基的增加, 是肝损伤和肝纤维化的重要因素。牛樟芝多糖能提高细胞的抗氧化应激能力, 降低胞内 ROS, 对酒精诱导的 HepG2 细胞氧化损伤起到明显的保护作用。从牛樟芝 (*Antrodia cinnamomea*) 子实体中分离出的甾醇 antcin C (**35**) 可以通过激活 Nrf2/ARE 信号通路保护肝细胞免受氧化应激导致的细胞死亡<sup>[53]</sup>。牛樟芝来源衍生物 maleic acid 通过抑制 ROS 和炎症、降低 HSCs 的活化, 在体外和体内的早期阶段预防肝

纤维化<sup>[83]</sup>。Liu 等研究发现富含有机硒的益生菌可以通过减弱氧化应激反应保护肝脏免受纤维化<sup>[84]</sup>。褐黄纤孔菌 (*Inonotus xeranticus*) 代谢产物 davallialactone (**36**) 通过抑制 ROS 诱导的脂质过氧化和炎症反应减少肝损伤<sup>[85]</sup>。Chen 等研究发现杏鲍菇 (*Pleurotus eryngii*) 的水提取多糖可以显著增强抗氧化酶的活性, 并有效清除肝损伤小鼠中的自由基<sup>[86]</sup>。

除此之外, Chen 等研究发现冬虫夏草多糖通调节肠道微生物预防 NASH 进展<sup>[87]</sup>。Zhao 等发现来自毛头鬼伞 (*Coprinus comatus*) 的多糖能显著改善酒精代谢系统和炎症反应<sup>[88]</sup>。Zhang 等从螳螂肠道获得的真菌光轮层炭壳菌 (*Daldinia eschscholzii* IFB-TL01) 培养物中分离得到的一种新型多酚天然产物 galewone (**37**) 具有抗肝纤维化作用<sup>[89]</sup>。Huang 等研究发现桑黄菌 (*Phellinus linteus*) 菌丝体的提取物 phellinulin A (**38**)、phellinulin C (**39**)、phellinulin H (**40**)、phellinulin I (**41**) 和 phellinulin J (**42**) 表现出对大鼠 HSCs 的保护作用<sup>[90]</sup>。灵芝可通过降低 III 型胶原蛋白 mRNA 和 TGF- $\alpha$ 1 mRNA 的表达缓解 *Schistosoma japonicum* 导致的肝纤维化<sup>[91]</sup>。Song 等研究发现蓝色犁头霉 (*Absidia coerulea* AS 3.3382) 代谢产物 3-oxo-22 $\beta$ -hydroxyl-20(R)-panaxadiol (**43**) 和 3-oxo-7 $\beta$ , 22 $\beta$ -dihydroxyl-20(R)-panaxadiol (**44**) 具有显著的抗肝纤维化活性<sup>[92]</sup>。Yan 等研究发现黑曲霉 (*Aspergillus niger* AS 3.3926) 来源的 3-oxo-7 $\beta$ , 15 $\beta$ -dihydroxyl-20(R)-panaxadiol (**45**) 具有显著的抗肝纤维化活性<sup>[93]</sup>。Kwon 等从南极海生青霉 (*Aspergillus* sp. SF-5976) 中分离出的化合物 benzaldehydes A-C (**46-48**)、5-prenyl-dihydrovariecolorin F (**49**) 和 5-prenyl-dihydrorubrumazine A (**50**) 通过抑制 iNOS 和 COX-2 蛋白表达表现出抗炎作用<sup>[94]</sup>。见表 7 和图 8。

### 3 总结与展望

本文共介绍了近十年来 52 种真菌代谢产生的近百种具有抗肝纤维化作用的活性成分。从来源上看, 这些真菌绝大部分来源于药用真菌、药食两用真菌、药用植物内生真菌。药用真菌以及药食两用真菌作为传统保健食品和药物在我国有着悠久的历史, 是我国医药宝库中一个重要组成部分。据 Wu 等统计, 我国已知的药用真菌约 692 种, 而研究报道具有抗肝纤维化功能的种类不足 1%, 且现有报道主要集中于

表 7 其他具有抗肝纤维化作用的天然产物

分类	天然产物	菌种	参考文献
聚酮	hydroxyisorhodoptilometrins (29)	青霉( <i>Penicillium</i> sp. OUCMDZ-4736)	[77]
	galewone (37)	光轮层炭壳菌( <i>Daldinia eschscholzii</i> IFB-TL01)	[89]
多糖	<i>Cordyceps sinensis</i> polysaccharide (CSP)	冬虫夏草( <i>Cordyceps sinensis</i> )	[87]
	<i>Coprinus comatus</i> modified 多糖 (MPCC)	毛头鬼伞( <i>Coprinus comatus</i> )	[88]
	<i>Pleurotus eryngii</i> 水溶性提取物 (PEPE)	杏鲍菇( <i>Pleurotus eryngii</i> )	[86]
萜类	antcin C (35)	牛樟芝( <i>Antrodia cinnamomea</i> )	[53]
	phellinulin A (38)	桑黄菌( <i>Phellinus linteus</i> )	[90]
	phellinulin C (39)		
	phellinulin H (40)		
	phellinulin I (41)		
	phellinulin J (42)		
	3-oxo-22 $\beta$ -hydroxyl-20(R)-panaxadiol (43)	蓝色犁头霉( <i>Absidia coerulea</i> AS 3.3382)	[92]
	3-oxo-7 $\beta$ , 22 $\beta$ -dihydroxyl-20(R)-panaxadiol (44)		
	3-oxo-7 $\beta$ , 15 $\beta$ -dihydroxyl-20(R)-panaxadiol (45)	黑曲霉( <i>Aspergillus niger</i> AS 3.3926)	[93]
	非核糖体肽	raistrickindole A (28)	雷斯青霉( <i>Penicillium raistrickii</i> IMB17-034)
gliotoxin (31)		曲霉属( <i>Aspergillus</i> sp.)	[81]
环肽	destruxin A (32)	金龟子绿僵菌( <i>Metarhizium anisopliae</i> )	[82]
	destruxin B (33)		
	destruxin E (34)		
其他	提取物	间座壳菌( <i>Diaporthe rudis</i> MERVA25)	[76]
		苜蓿菌( <i>Auxarthron absoluteum</i> MERVA32)	
		扁孔壳菌( <i>Lophiostoma</i> sp. MERVA36)	
		尖孢镰刀菌( <i>Fusarium oxysporum</i> MERVA39)	
		产黄青霉( <i>Penicillium Chrysogenum</i> MERVA42)	
		波兰青霉( <i>Penicillium polonicum</i> MERVA43)	
		杂色曲霉( <i>Aspergillus versicolor</i> MERVA29)	
		哈茨木霉( <i>Trichoderma harzianum</i> MERVA44)	
	penicilherquamide C (30)	梅花状青霉( <i>Penicillium herquei</i> )	[80]
	maleic acid 衍生物	牛樟芝( <i>Antrodia camphorata</i> )	[83]
	富硒益生菌	富硒益生菌( <i>Se-enriched probiotics</i> )	[84]
	davallialactone (36)	褐黄纤孔菌( <i>Inonotus xeranticus</i> )	[85]
	<i>Ganoderma lucidum</i> 子实体	灵芝( <i>Ganoderma lucidum</i> )	[91]
	benzaldehydes A-C (46-48)	曲霉属( <i>Aspergillus</i> sp. SF-5976)	[94]
	5-prenyl-dihydrovariecolorin F (49)		
5-prenyl-dihydro-rubrumazine A (50)			

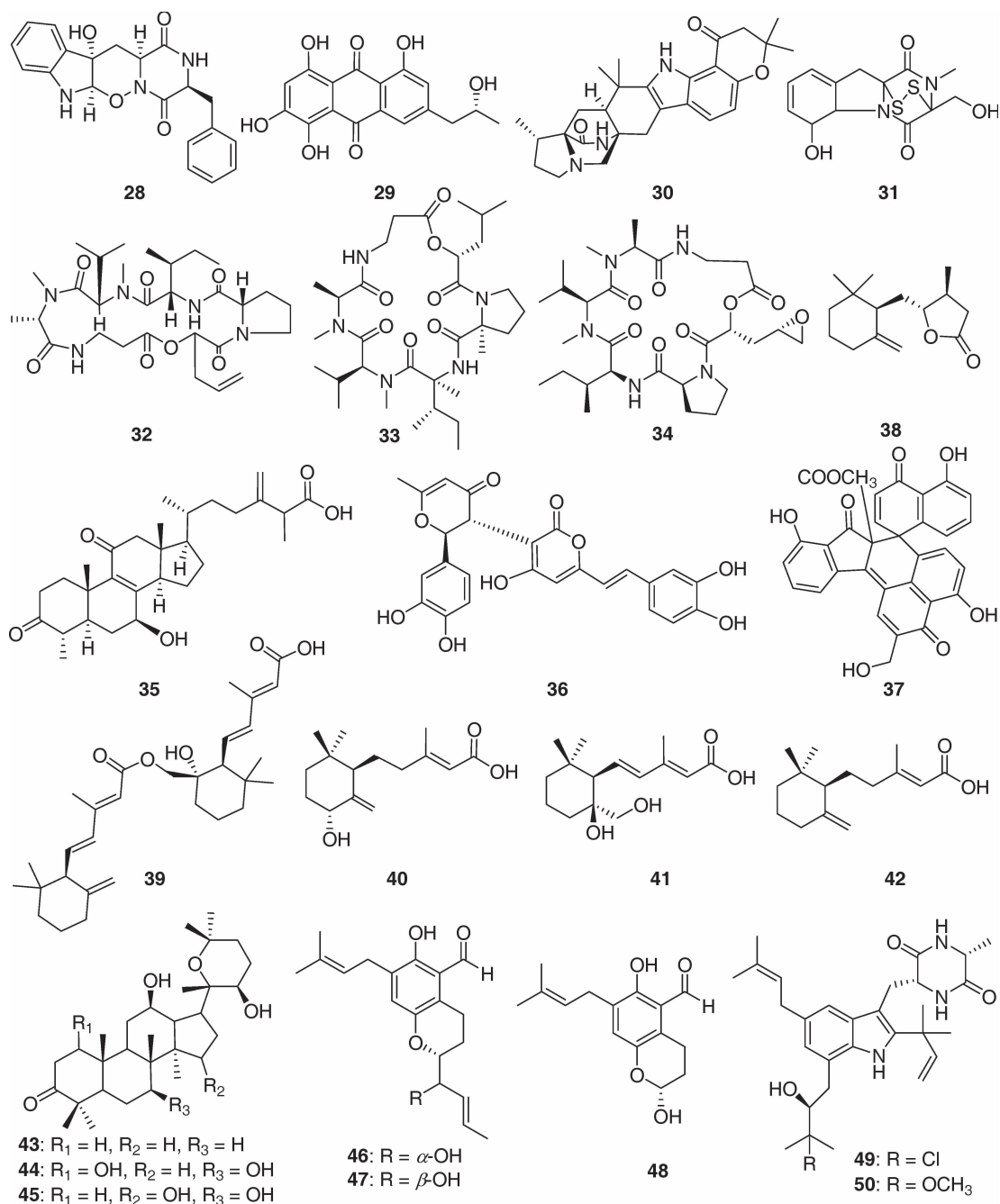


图 8 其他具有抗肝纤维化作用的天然产物

牛樟芝、灵芝和冬虫夏草, 仍有许多食药真菌活性成分和药理作用等待挖掘<sup>[95]</sup>。药用植物内生真菌以曲霉属最多, 其次是青霉属。内生真菌是寄居在宿主植物内部的一类重要微生物, 研究者们发现许多内生微生物可以与宿主产生相似的代谢产物<sup>[96]</sup>, 这种内生真菌的替代来源可以减少宿主植物的过度开发和宿主模拟天然化合物的成本。自红豆杉内生真菌 *Taxomyces andreae* 中发现抗癌药物紫杉醇以来<sup>[97]</sup>, 虽然已有大量关于内生真菌生物活性的报道, 但基于

基因组测序显示, 真菌中生物合成基因簇的数量远超预期<sup>[98]</sup>, 仍有很多内生真菌及其代谢产物还未被发现。从作用成分上看, 抗肝纤维化化合物种类繁多, 分布广泛, 以多糖类化合物为最, 萜类次之。从作用机制上看, 已报道的真菌次级代谢产物主要通过 TGF- $\beta$ /Smad 和 NF- $\kappa$ B 信号通路发挥抗肝纤维化作用。肝纤维化是一个复杂的动态变化过程, 涉及多种细胞、趋化因子、分子信号等的相互作用。尽管原发性肝损伤的机制不同, 肝纤维化的进展依然遵循主要肝病病因

的共同模式,抗肝纤维化的治疗主要是通过改善发病机制中的许多环节来减少甚至逆转肝纤维化。近年来,对抗肝纤维化的研究已从抗炎治疗发展到针对抑制胶原纤维形成、促进胶原降解的多模式治疗。从研究技术上看,大多数微生物在传统单一的条件下培养只能表现出有限的生物活性,在实验室培养条件下一些生物合成基因簇是沉默的或几乎不表达的。此外,自然界中的许多真菌是不可培养的或不能被遗传操纵的,从而限制了这些天然产物的提取和鉴定。以生物活性为导向的传统筛选机制不能满足需求时,采用新的筛选方法,快速得到结构新颖且具有生物活性的化合物是药物开发的关键。随着高通量测序技术和生物信息学的发展,次级代谢组学、基因组挖掘技术和蛋白质组学技术已成为寻找新药源的重要手段。如:Cheng 等通过沉默的生物合成基因簇的基因组挖掘,从蘑菇内生真菌发现潜在的肝纤维化抑制剂<sup>[40]</sup>;刘亚月等通过化学表观遗传修饰提高了菌株次级代谢产物的DPPH 自由基清除活性<sup>[99]</sup>。

不断阐明的肝纤维化机制使抗肝纤维化药物研究有了长足的进步,但目前尚无特效药物上市的主要原因之一是动物模型与人类肝纤维化疾病发生机制存在实质性差异,导致动物实验与临床疗效之间存在差距。此外,在已知的抗肝纤维化天然产物中,活性机制的不明确,极大地限制了其研究及推广应用。真菌是仅次于昆虫的第二大生物群,其栖息范围广泛,从沙漠到海洋深处,目前研究报道的真菌约 350 万至 510 万种,然而,仅有一小部分真菌被报道过关于生物活性价值的研究。综上,加强天然产物分离纯化技术的研究,开拓特境真菌资源,明确真菌来源天然产物结构与抗肝纤维化机制的关系,建立更贴近临床病理表现的动物模型,阐明天然产物抗肝纤维化分子机制十分必要。

#### 参考文献:

- [1] 司晶,唐露,李臣诚,等. 肝纤维化的发病机制及其治疗药物研究进展[J]. 药学进展,2021,45(3):205-211.
- [2] PINZANI M,MACIAS -BARRAGAN J. Update on the pathophysiology of liver fibrosis[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol,2010,4(4):459-472.
- [3] HAMMEL P,COUVELARD A,O'TOOLE D,et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct [J]. N Engl J Med,2001,344(6):418-423.
- [4] ARTHUR M J. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C [J]. Gastroenterology, 2002,122(5):1525-1528.
- [5] KWEON Y O,GOODMAN Z D,DIENSTAG J L,et al. Decreasing fibrogenesis:an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B[J]. J Hepatol,2001,35(6):749-755.
- [6] DIXON J B,BHATHAL P S,HUGHES N R,et al. Nonalcoholic fatty liver disease:improvement in liver histological analysis with weight loss[J]. Hepatology,2004,39(6):1647-1654.
- [7] CZAJA A J,CARPENTER H A. Decreased fibrosis during corticosteroid therapy of autoimmune hepatitis[J]. J Hepatol,2004,40(4):646-652.
- [8] BILLS G F,GLOER J B. Biologically active secondary metabolites from the fungi[J]. Microbiol Spectr, 2016, 4(6):1-32.
- [9] KELLER N P. Fungal secondary metabolism:regulation, function and drug discovery[J]. Nat Rev Microbiol,2019,17(3):167-180.
- [10] SKELLAM E. Strategies for engineering natural product biosynthesis in fungi[J]. Trends Biotechnol,2019,37(4):416-427.
- [11] PAROLA M,PINZANI M. Liver fibrosis:pathophysiology,pathogenetic targets and clinical issues [J]. Mol Aspects Med,2019,65:37-55.
- [12] LIGUORI I, RUSSO G, CURCIO F, et al. Oxidative stress, aging, and diseases[J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 757-772.
- [13] NALLAGANGULA K S,NAGARAJ S K,VENKATASWAMY L, et al. Liver fibrosis: a compilation on the biomarkers status and their significance during disease progression[J]. Future Sci OA,2018,4(1):250.
- [14] TABIBIAN J H,ALI A H,LINDOR K D. Primary sclerosing cholangitis,part 1:epidemiology,etiopathogenesis, clinical features,and treatment[J]. Gastroenterol Hepatol, 2018,14(5):293-304.
- [15] 姜鹏月,潘卫庆. 血吸虫病肝纤维化及其致病机制研究进展[J]. 中国热带医学,2018,18(8):847-852.
- [16] 于之源,张玮,诸葛宇征. 心源性淤血性肝病肝纤维化进展和肝功能失代偿风险评估[J]. 肝脏,2019,24(1):

- 14–15.
- [17] ZHANG C Y, YUAN W G, HE P, et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: etiology, pathological hallmarks and therapeutic targets[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(48): 10512–10522.
- [18] WANG X, ZHENG Z, CAVIGLIA J M, et al. Hepatocyte TAZ/WWTR1 promotes inflammation and fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis[J]. *Cell Metab*, 2016, 24(6): 848–862.
- [19] LAN T, KISSELEVA T, BRENNER D A. Deficiency of NOX1 or NOX4 prevents liver inflammation and fibrosis in mice through inhibition of hepatic stellate cell activation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0129743.
- [20] XIE G, KARACA G, SWIDERSKA-SYN M, et al. Cross-talk between Notch and Hedgehog regulates hepatic stellate cell fate in mice[J]. *Hepatology*, 2013, 58(5): 1801–1813.
- [21] LEE Y S, KIM S Y, KO E, et al. Exosomes derived from palmitic acid-treated hepatocytes induce fibrotic activation of hepatic stellate cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3710–3722.
- [22] IWAISAKO K, JIANG C, ZHANG M, et al. Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(32): E3297–3305.
- [23] ELPEK G Ö. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: an update[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(23): 7260–7276.
- [24] CABRAL-PACHECO G A, GARZA-VELOZ I, CASTRUITA-DE L R C, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9739.
- [25] DUARTE S, BABER J, FUJII T, et al. Matrix metalloproteinases in liver injury, repair and fibrosis[J]. *Matrix Biol*, 2015, 44–46: 147–156.
- [26] DING B S, CAO Z, LIS R, et al. Divergent angiocrine signals from vascular niche balance liver regeneration and fibrosis[J]. *Nature*, 2014, 505(7481): 97–102.
- [27] MORTEZAEE K. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(NADPH) oxidase(NOX) and liver fibrosis: a review[J]. *Cell Biochem Funct*, 2018, 36(6): 292–302.
- [28] SÁNCHEZ-VALLE V, CHÁVEZ-TAPIA N C, URIBE M, et al. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review [J]. *Curr Med Chem*, 2012, 19(28): 4850–4860.
- [29] HERNÁNDEZ-GEA V, GHIASSI-NEJAD Z, ROZEN-FELD R, et al. Autophagy releases lipid that promotes fibrogenesis by activated hepatic stellate cells in mice and in human tissues[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 938–946.
- [30] 韩道宁, 苏秀兰. TGF- $\beta$ /Smad 信号通路在肝纤维化中的研究进展[J]. *生物医学转化*, 2021, 2(3): 49–56.
- [31] CAO P R, ZHENG Y L, ZHAO Y Q, et al. Beetleane A and epicoane A: two carbon skeletons produced by *Epicoccum nigrum*[J]. *Org Lett*, 2021, 23(9): 3274–3277.
- [32] ZHAO H, LI H, FENG Y, et al. Mycelium polysaccharides from *Termitomyces albuminosus* attenuate CCl<sub>4</sub>-induced chronic liver injury via inhibiting TGF $\beta$ 1/Smad3 and NF- $\kappa$ B signal pathways[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4872.
- [33] LIU X, PANG H, GAO Z, et al. Antioxidant and hepatoprotective activities of residue polysaccharides by *Pleurotus citrinipileatus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 131: 315–322.
- [34] PENG X, LI L, DONG J R, et al. Lanostane-type triterpenoids from the fruiting bodies of *Ganoderma applanatum*[J]. *Phytochemistry*, 2019, 157: 103–110.
- [35] LIN I Y, CHIOU Y S, WU L C, et al. CCM111 prevents hepatic fibrosis via cooperative inhibition of TGF- $\beta$ , Wnt and STAT3 signaling pathways[J]. *J Food Drug Anal*, 2019, 27(1): 184–194.
- [36] KE B J, LEE C L. *Cordyceps cicadae* NTTU 868 mycelium prevents CCl<sub>4</sub>-induced hepatic fibrosis in BALB/c mice via inhibiting the expression of pro-inflammatory and pro-fibrotic cytokines[J]. *J Funct Foods*, 2018, 43: 214–223.
- [37] WANG W G, LI A, YAN B C, et al. LC-MS-guided isolation of penicilfuranone A: a new antifibrotic furancarboxylic acid from the plant endophytic fungus *Penicillium* sp. sh18[J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(1): 149–155.
- [38] LI M, ZHU L, XIE A, et al. Oral administration of *Saccharomyces boulardii* ameliorates carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats via reducing intestinal permeability and modulating gut microbial composition[J]. *Inflammation*, 2015, 38(1): 170–179.
- [39] LI X, HE C, WU W Y, et al. Anti-fibrotic effects of *Acremonium terricola milleretal* mycelium on immunolog-

- ical hepatic fibrosis in rats[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(6):3327–3333.
- [40] CHENG J T, WANG H M, YU J H, et al. Discovery of a potential liver fibrosis inhibitor from a mushroom endophytic fungus by genome mining of a silent biosynthetic gene cluster[J]. *J Agric Food Chem*, 2021, 69(38):11303–11310.
- [41] GU L, JOHN H, NAKAJIMA S, et al. Blockade of Smad signaling by 3'-deoxyadenosine: a mechanism for its anti-fibrotic potential[J]. *Lab Invest*, 2013, 93(4):450–461.
- [42] GENG Y, WANG J, XIE M, et al. Screening and isolation for anti-hepatofibrotic components from medicinal mushrooms using TGF- $\beta$ 1-induced liver fibrosis in hepatic stellate cells[J]. *Int J Med Mushrooms*, 2014, 16(6):529–539.
- [43] MARTIN I V, BORKHAM-KAMPHORST E, ZOK S, et al. Platelet-derived growth factor (PDGF)-C neutralization reveals differential roles of PDGF receptors in liver and kidney fibrosis[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1):107–117.
- [44] XIE L L, LI M, LIU D, et al. Secalonic acid-F, a novel mycotoxin, represses the progression of hepatocellular carcinoma via MARCH1 regulation of the PI3K/AKT/ $\beta$ -catenin signaling pathway[J]. *Molecules*, 2019, 24(3):393.
- [45] GAO S, ZHANG P, ZHANG C Y, et al. Meroterpenoids from *Ganoderma sinense* protect hepatocytes and cardiomyocytes from oxidative stress induced injuries[J]. *Fito-terapia*, 2018, 131:73–79.
- [46] XU X Y, GENG Y, XU H X, et al. *Antrodia camphorata*-derived antrocin C inhibits liver fibrosis by blocking TGF- $\beta$  and PDGF signaling pathways[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9:835508.
- [47] HE W H, SHI F, ZHOU Z W, et al. A bioinformatic and mechanistic study elicits the antifibrotic effect of ursolic acid through the attenuation of oxidative stress with the involvement of ERK, PI3K/Akt, and p38 MAPK signaling pathways in human hepatic stellate cells and rat liver[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:3989–4104.
- [48] 郑娜娜, 岳雅伦, 郑勇, 等. 硫化氢通过 p38MAPK 信号通路对肝纤维化大鼠肝细胞增殖、凋亡的影响[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(6):901–906.
- [49] 李顶春, 李武. TGF- $\beta$ /Smad、MAPK/ERK、NF- $\kappa$ B 信号通路对肝纤维化的影响[J]. *现代免疫学*, 2017, 37(5):427–432.
- [50] WANG Y, WANG Y, LIU D, et al. *Cordyceps sinensis* polysaccharide inhibits PDGF-BB-induced inflammation and ROS production in human mesangial cells[J]. *Carbohydr Polym*, 2015, 125:135–145.
- [51] GAO X, QI J, HO C T, et al. Structural characterization and immunomodulatory activity of a water-soluble polysaccharide from *Ganoderma leucocontextum* fruiting bodies[J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 249:116874.
- [52] JOUDA J B, NJOYA E M, FOBOFOU S A T, et al. Natural polyketides isolated from the endophytic fungus *Phomopsis* sp. CAM212 with a semisynthetic derivative downregulating the ERK/ $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$  signaling pathways[J]. *Planta Med*, 2020, 86(13–14):1032–1042.
- [53] KUMAR K J S, VANI M G, CHEN C Y, et al. A mechanistic and empirical review of antcins, a new class of phytosterols of formosan fungi origin [J]. *J Food Drug Anal*, 2020, 28(1):38–59.
- [54] CHENG C F, PAN T M. Ankaflavin and monascin induce apoptosis in activated hepatic stellate cells through suppression of the Akt/NF- $\kappa$ B/p38 signaling pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(49):9326–9334.
- [55] 朱慧, 平键, 徐列明. NF- $\kappa$ B 通路在肝纤维化进展和中药抗肝纤维化机制中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(4):858–861.
- [56] 张霖璋, 张定棋, 徐莹, 等. 虫草菌丝通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路与血管生成素样蛋白 4 对肝纤维化小鼠模型的保护作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(7):1540–1547.
- [57] 田银, 林芳, 吴黄铭, 等. 基于 NF- $\kappa$ B 信号通路筛选产抗炎活性次级代谢产物的红树林真菌[J]. *中国抗生素杂志*, 2022, 47(5):435–442.
- [58] SONG X L, CUI W J, GAO Z, et al. Structural characterization and amelioration of sulfated polysaccharides from *Ganoderma applanatum* residue against CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96:107554.
- [59] SARFRAZ A, RASUL A, SARFRAZ I, et al. Hispolon: a natural polyphenol and emerging cancer killer by multiple cellular signaling pathways[J]. *Environ Res*, 2020, 190:110017.
- [60] KWNICHI W, AFRIN R, SREEDHAR R, et al. Pharma-

- cological investigation of *Ceraceomyces tessulatus* (*Agaricomycetes*) in mice with nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Int J Med Mushrooms*, 2020, 22(7):683–692.
- [61] FENG L, WANG J, LIU S, et al. Colletopeptides A–D, anti-inflammatory cyclic tridepsipeptides from the plant endophytic fungus *Colletotrichum* sp. S8[J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(6):1434–1441.
- [62] YU H B, WANG X L, ZHANG Y X, et al. Libertellenones O–S and eutypellenones A and B, pimarane diterpene derivatives from the arctic fungus *Eutypella* sp. D–1[J]. *J Nat Prod*, 2018, 81(7):1553–1560.
- [63] 刘雪, 王玉娇, 沈明花. 榆干离褶伞溶栓酶对脂多糖诱导的大鼠炎性肝损伤的保护作用[J]. *食品工业科技*, 2018, 39(20):293–297.
- [64] 邓羊羊, 葛善飞, 余燕青, 等. 肝纤维化相关细胞信号转导通路及潜在治疗策略[J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(5):1141–1145.
- [65] JIAO F R, ZHU H R, GU B B, et al. Asperflomide and asperflosamide, new N–methylated cyclopeptides from the marine sponge-derived fungus *Aspergillus flocculosus* 16D–1[J]. *Tetrahedron*, 2022, 109:132579.
- [66] SHI C, YANG H Q, ZHANG Z H. Involvement of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family pyrin domain containing 3 inflammasome in the pathogenesis of liver diseases [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:139.
- [67] 殷娜, 宋娜丽, 普晓佳, 等. 民族药马利筋内生真菌生物活性研究[J]. *广西植物*, 2022, 42(5):781–789.
- [68] RUAN S L, HAN C Y, SHENG Y J, et al. Antcin A alleviates pyroptosis and inflammatory response in Kupfer cells of non-alcoholic fatty liver disease by targeting NLRP3[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 100:108126.
- [69] GALLEGO P, LUQUE –SIERRA A, FALCON G, et al. White button mushroom extracts modulate hepatic fibrosis progression, inflammation, and oxidative stress in vitro and in *LDLR*–/– mice[J]. *Foods*, 2021, 10(8):1788.
- [70] YEN I C, TU Q W, CHANG T C, et al. 4–Acetylantraquinone B ameliorates nonalcoholic steatohepatitis by suppression of ER stress and NLRP3 inflammasome activation[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 138:111504.
- [71] BAE M A, RHEE S D, JUNG W H, et al. Selective inhibition of activated stellate cells and protection from carbon tetrachloride-induced liver injury in rats by a new PPAR $\gamma$  agonist KR62776 [J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(3):433–442.
- [72] LI F L, SUN W G, GUAN J K, et al. Alterbrassicicene A, a highly transformed fusicoccane-derived diterpenoid with potent PPAR  $\gamma$  agonistic activity from *Alternaria brassicicola*[J]. *Org Lett*, 2018, 20(24):7982–7986.
- [73] MARCELLIN P, GANE E, BUTI M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study[J]. *Lancet*, 2013, 381(9865):468–475.
- [74] KOBAYASHI C, WATANABE Y, OSHIMA M, et al. Fungal secondary metabolite exophillic acid selectively inhibits the entry of hepatitis B and D viruses[J]. *Viruses*, 2022, 14(4):764.
- [75] LI J, HU Y Y, HAO X M, et al. Raistrickindole A, an anti-HCV oxazinoindole alkaloid from *Penicillium raistrickii* IMB17–034 [J]. *J Nat Prod*, 2019, 82(5):1391–1395.
- [76] EI–GENDY M M A A, YAHYA S M M, HAMED A R, et al. Phylogenetic analysis and biological evaluation of marine endophytic fungi derived from Red Sea sponge *Hyrtios erectus* [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2018, 185(3):755–777.
- [77] JIN Y Z, QIN S D, GAO H, et al. An anti-HBV anthraquinone from aciduric fungus *Penicillium* sp. OUCMDZ–4736 under low pH stress[J]. *Extremophiles*, 2018, 22(1):39–45.
- [78] HAWAS U W, EL–HALAWANY A M, AHMED E F. Hepatitis C virus NS3–NS4A protease inhibitors from the endophytic *Penicillium chrysogenum* isolated from the red alga *Liagora viscida*[J]. *Z Naturforsch C J Biosci*, 2013, 68(9–10):355–366.
- [79] AHMED E F, RATEB M E, EL–KASSEM A, et al. Anti-HCV protease of diketopiperazines produced by the Red Sea sponge-associated fungus *Aspergillus versicolor*[J]. *Appl Biochem Microbiol*, 2017, 53(1):101–106.
- [80] NISHIKORI S, TAKEMOTO K, KAMISUKI S, et al. Anti-hepatitis C virus natural product from a fungus, *Penicillium herquei*[J]. *J Nat Prod*, 2016, 79(2):442–446.
- [81] NGUYEN V T, LEE J S, QIAN Z J, et al. Gliotoxin isolated from marine fungus *Aspergillus* sp. induces apoptosis of human cervical cancer and chondrosarcoma cells [J]. *Mar Drugs*, 2013, 12(1):69–87.
- [82] DONG C, YU J R, ZHU Y, et al. Inhibition of hepatitis B

- virus gene expression & replication by crude destruxins from *Metarhizium anisopliae* var. *dechyium*[J]. Indian J Med Res, 2013, 138(6):969-976.
- [83] YANG K L, CHANG W T, HONG M Y, et al. Prevention of TGF- $\beta$ -induced early liver fibrosis by a maleic acid derivative anti-oxidant through suppression of ROS, inflammation and hepatic stellate cells activation[J]. PLoS One, 2017, 12(4):e0174008.
- [84] LIU Y H, LIU Q, YE G P, et al. Protective effects of selenium-enriched probiotics on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats [J]. J Agric Food Chem, 2015, 63(1):242-249.
- [85] RISAL P, HWANG P H, YUN B S, et al. Hispidin analogue davallialactone attenuates carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice[J]. J Nat Prod, 2012, 75(10):1683-1689.
- [86] CHEN J J, MAO D, YONG Y, et al. Hepatoprotective and hypolipidemic effects of water-soluble polysaccharidic extract of *Pleurotus eryngii* [J]. Food Chem, 2012, 130(3):687-694.
- [87] CHEN L, ZHANG L Y, WANG W D, et al. Polysaccharides isolated from *Cordyceps Sinensis* contribute to the progression of NASH by modifying the gut microbiota in mice fed a high-fat diet[J]. PLoS One, 2020, 15(6):e0232972.
- [88] ZHANG H J, LI H P, LAI Q Q, et al. Antioxidant and hepatoprotective activities of modified polysaccharides from *Coprinus comatus* in mice with alcohol-induced liver injury[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 127:476-485.
- [89] ZHANG A H, JIANG N, WANG X Q, et al. Galewone, an anti-fibrotic polyketide from *Daldinia eschscholzii* with an undescribed carbon skeleton[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):14316.
- [90] HUANG S C, WANG P W, KUO P C, et al. Hepatoprotective principles and other chemical constituents from the mycelium of *Phellinus linteus*[J]. Molecules, 2018, 23(7):1705.
- [91] XU H J, ZHU Y Q, SHUAI L Y. Anti-fibrotic effects of Ganoderma lucidum and praziquantel on liver fibrosis of *Schistosoma japonicum* [J]. J Anim Vet Adv, 2012, 11(13):2342-2346.
- [92] SONG Y, YAN S S, LIN H J, et al. (R)-panaxadiol by whole cells of filamentous fungus *Absidia coerulea* AS 3. 3382[J]. J Asian Nat Prod Res, 2018, 20(8):719-726.
- [93] YAN B, CHEN Z, ZHAI X, et al. Microbial carbonylation and hydroxylation of 20 (R)-panaxadiol by *Aspergillus niger*[J]. Nat Prod Res, 2018, 32(7):782-787.
- [94] KWON J, LEE H, KO W, et al. Chemical constituents isolated from antarctic marine-derived *Aspergillus* sp. SF-5976 and their anti-inflammatory effects in LPS-stimulated RAW 264. 7 and BV2 cells[J]. Tetrahedron, 2017, 73(27-28):3905-3912.
- [95] WU F, ZHOU L W, YANG Z L, et al. Resource diversity of Chinese macrofungi: edible, medicinal and poisonous species[J]. Fungal Divers, 2019, 98:1-76.
- [96] 张国荣, 翟丽霞, 王燕萍, 等. 药用植物内生菌次级代谢产物药理作用研究进展[J]. 中国药房, 2021, 32(7):880-884.
- [97] KUMAR A, SØRENSEN J L, HANSEN F T, et al. Genome sequencing and analyses of two marine fungi from the North Sea unraveled a plethora of novel biosynthetic gene clusters[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):10187.
- [98] MOHAMMADIPANAH F, KERMANI F, SALIMI F. Awakening the secondary metabolite pathways of *Promicromonospora kermanensis* using physicochemical and biological elicitors [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2020, 192(4):1224-1237.
- [99] 刘亚月, 薛欣怡, 黎卓怡, 等. 化学诱导对2株海洋真菌次级代谢产物及其生物活性的影响[J]. 广东海洋大学学报, 2022, 42(1):50-58.