

桑黄与雷公藤序贯联合治疗对局灶节段肾小球硬化大鼠肾损伤的影响及机制

万凤¹, 杨汝春^{1*}, 唐玥雯¹, 时延朋¹, 汤绚丽¹, 李有贵², 朱晓玲¹, 王永钧¹(1.杭州市中医院肾病实验室, 杭州 310007; 2.浙江省农业科学院桑蚕与茶叶研究所, 杭州 310021)

摘要: 目的 研究桑黄联合雷公藤多苷对局灶节段肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)大鼠早期肾功能和肾脏病理损伤的干预作用及机制。方法 采用单侧肾切除联合 2 次阿霉素尾静脉注射法建立 FSGS 大鼠模型, 用桑黄水煎剂、雷公藤多苷及联合进行干预治疗。检测血肌酐、尿素氮、血脂等水平, Masson 染色观察肾组织病理损伤及纤维化程度, RT-PCR 技术检测肾皮质 Collage IV、Fibronectin、MMP9 及 TIMP-1 的表达水平。结果 与正常对照组比较, 模型组大鼠肾功能显著降低($P<0.05$), 24 h 尿蛋白、血脂、心肌酶水平等显著增高($P<0.05$)。与模型组比较, 桑黄、雷公藤多苷以及联合干预均可降低尿蛋白, 改善肾功能和血脂代谢, 降低心肌酶水平, 改善心脏损伤, 联合组整体优于单独干预; 联合干预或雷公藤多苷干预均可显著降低细胞外基质积聚, 并可增高 MMP9 mRNA 表达, 显著降低 TIMP-1 mRNA 表达水平。结论 桑黄联合雷公藤多苷可有效改善 FSGS 大鼠肾功能及肾脏病理损伤, 有望为 FSGS 的防治提供新的治疗措施。

关键词: 桑黄; 雷公藤多苷; 局灶节段肾小球硬化; 肾损伤; 干预机制

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)02-0156-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.02.005

引用本文: 万凤, 杨汝春, 唐玥雯, 等. 桑黄与雷公藤序贯联合治疗对局灶节段肾小球硬化大鼠肾损伤的影响及机制[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(2): 156-160.

Effect and Mechanism of Sequential Combination of Tripterygium Glycosides and *Phellinus Linteus* on Renal Injury in Focal Segmental Glomerulosclerosis Rats

WAN Feng¹, YANG Ruchun^{1*}, TANG Yuewen¹, SHI Yanpeng¹, TANG Xuanli¹, LI Yougui², ZHU Xiaoling¹, WANG Yongjun¹(1. Laboratory of Nephropathy, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China; 2. Institute of Sericulture and Tea, Zhejiang Academy of Agricultural Science, Hangzhou 310021, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the intervention effect and mechanism of tripterygium glycosides and *Phellinus linteus* on early renal function and pathological damage in focal segmental glomerulosclerosis(FSGS) rats model. **METHODS** The FSGS rat model was established through single nephrectomy and repeated injection of doxorubicin. Different interventions were conducted with *Phellinus linteus* decoction, tripterygium glycosides, and the combination of them. Serum creatine(Scr), urea nitrogen(BUN), and blood fat were analyzed. Masson staining was used to detect the pathological damage and fibrosis degree of kidney tissue. RT-PCR was used to determine the expression of renal cortex Collage IV, Fibronectin, MMP9 and TIMP-1. **RESULTS** Compared with normal control group, the kidney function of the model group was significantly lower($P<0.05$), whereas the levels of 24-hour urinary protein, blood fat, and myocardial enzyme were significantly higher($P<0.05$). Compared with model group, different interventions could reduce proteinuria, improve renal function and lipid metabolism, reduce the level of myocardial enzymes and improve cardiac injury. Generally, the combined group was superior to the single intervention. Besides, the combined intervention or the tripterygium glycosides group both could significantly reduce the accumulation of extracellular matrix, increase the expression of MMP9 mRNA whereas reduce the expression of TIMP-1 mRNA. **CONCLUSION** The combination of *Phellinus linteus* and tripterygium glycosides can effectively improve the renal function and pathological damage of FSGS rats, which is expected to provide new treatment measures for the prevention and treatment of FSGS.

KEYWORDS: *Phellinus linteus*; tripterygium glycosides; focal segmental glomerulosclerosis; renal injury; intervention mechanism

桑黄(*Phellinus linteus*), 又名桑臣、桑耳, 最早收载于李时珍《本草纲目》中, 是传统的名贵

中药材, 被称为“森林黄金”^[1]。其味微苦, 能利五脏, 排毒, 止血, 活血等, 与国内中医学者对

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(重点研究项目)(2020ZZ016); 浙江省科技计划项目(重点计划项目)(2018C02003)

作者简介: 万凤, 女, 博士, 助理研究员 Tel: (0571)85827871 E-mail: wanfeng@zju.edu.cn *通信作者: 杨汝春, 女, 研究员 Tel: (0571)85827871 E-mail: yangruchunhz@163.com

肾小球硬化认识的中医病机范畴“瘀”和“毒”相吻合^[2]。此外桑黄还具有抗肿瘤、抗氧化、抗突变、免疫调节等生物学作用^[3]。

到目前为止,有关桑黄在慢性肾病保护等方面的研究及应用在国内外极少有报道,古籍中也未发现相关记载。雷公藤多苷是目前临床使用最为广泛的中成药,临床疗效好,其存在的不良反应是限制其临床应用的重要原因^[4]。因此本研究在以雷公藤多苷干预为对照的基础上,初步探索桑黄联合雷公藤多苷对局灶节段肾小球硬化(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)大鼠肾损伤的干预作用。

1 材料

1.1 动物

30只清洁级SD大鼠,♂,5~6周龄,体质量160~180g,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司,实验动物许可证号:SCXK(沪)2013-0016;动物实验许可证号:SYXK(浙)2014-0003。饲养环境条件:室温18~26℃,相对湿度50%~60%,12h明暗交替,通风每小时8~15次,自由进食和饮水。

1.2 试剂

阿霉素(深圳万乐药业有限公司,批号:1712E1;规格:10mg);雷公藤多苷(江苏美通制药有限公司,批号:180103;规格:10mg);TRIzol reagent(Invitrogen, USA), PrimescriptTM RT reagent kit及SYBR[®] Premix Ex TaqTM均购自TaKaRa公司;引物设计及合成来自生工生物工程(上海)股份有限公司。栽培桑黄粉由浙江省农业科学院提供,由浙江省农业科学院李有贵副研究员鉴定。根据传统中药煎制方法制备桑黄水煎剂。

1.3 桑黄制剂制备

参考古籍《圣济总录》,临床上推荐的桑黄成人用量是10g·d⁻¹。同时结合前期的实验,在本研究中采用的剂量是8g·d⁻¹。再根据单位体表面积生药量计算大鼠干预剂量。将桑黄粉加水浸泡30min,煎制30min,双层纱布过滤,收集滤液,药渣再用水煎制1次,双层纱布过滤,合并滤液煎煮浓缩至所需浓度。

2 方法

2.1 FSGS大鼠模型的建立及干预治疗

将大鼠随机分为手术对照组和模型组,1%戊巴比妥钠麻醉,手术模型组大鼠行右侧肾单侧切除,手术对照组仅切开皮肤。手术模型组大鼠手

术1周后尾静脉注射阿霉素(5mg·kg⁻¹),3周后,再次尾静脉注射阿霉素(3mg·kg⁻¹)。手术对照组大鼠用等量生理盐水尾静脉注射。

手术对照组大鼠作为正常对照组,手术模型组大鼠分为模型组、桑黄组、联合组和雷公藤多苷组。桑黄组术后次日开始进行桑黄水煎剂干预治疗,每天1次2mL灌胃,正常对照组和模型组用等量的水灌胃。雷公藤多苷组从术后第5周(蛋白尿出现之后)开始进行灌胃治疗。联合组采用序贯联合疗法,即单侧肾切除次日开始桑黄水煎剂灌胃,从第5周开始进行雷公藤多苷联合桑黄水煎剂灌胃治疗。第10周末腹主动脉取血,取肾脏组织。

2.2 24h尿蛋白、肾功能、心肌酶及肝功能酶的检测

实验大鼠在行肾切除4周和10周分别进行代谢,收集24h尿,测量尿量和尿蛋白浓度。第10周末试验结束时腹主动脉取血,离心分离血清,生化技术检测血脂和肝肾功能指标等。

2.3 RT-PCR检测肾组织Collage IV、Fibronectin、MMP9和TIMP-1基因表达

TRIzol提取细胞总RNA。取约2μg总RNA逆转录成cDNA,并进行Real-time荧光定量PCR扩增,GAPDH作为内参照。引物序列见表1。PCR反应体系(10μL):SYBR Premix Ex Taq(2×)5μL, Forward Primer(10μmol·L⁻¹)0.5μL, PCR Reverse Primer(10μmol·L⁻¹)0.5μL, cDNA 0.5μL, ddH₂O 3.5μL,于ABI PRISM 7500荧光定量PCR扩增仪上进行反应,先95℃预变性10s,然后按下述条件循环40次:变性95℃×5s,退火60℃×31s。结果用2^{-ΔΔCt}计算目的mRNA表达水平。

表1 基因引物序列

Tab. 1 Sequences of primers

基因	引物序列(5' to 3')
Collage IV 正向	GATTGTGGTGGCTCTGGCTGTG
Collage IV 反向	TCGTTCCAGGAAGTCCAGGTTCTC
Fibronectin 正向	TGACGAGGACACGGCAGAGC
Fibronectin 反向	AGGAATGGCTGTGGACTGGACTC
MMP9 正向	CTGCGTATTTCATTCATC
MMP9 反向	CCTTGGGTCAGGTTTAGAG
TIMP-1 正向	GCCTCTGGCATCCTCTTG
TIMP-1 反向	CTGCGGTTCTGGGACTTG
GAPDH 正向	ACCACAGTCCATGCCATCAC
GAPDH 反向	TCCACCACCCTGTTGCTGTA

2.4 Masson 染色观察肾小球硬化及间质纤维化
石蜡切片脱腊至水,并蒸馏水洗;天青石兰 B 液浸 10 min,蒸馏水洗 3~4 次;苏木素液浸 10 min,盐酸酒精分化,自来水洗;0.5%冰醋酸洗 3 次,丽春红品红复合液染 1 h;1%磷钼酸分化 2~3 次,0.5%冰醋酸洗 3 次;0.2%亮绿 9 min,0.5%冰醋酸洗 2~3 次;90%,100%酒精脱水,二甲苯透明(2 次),中性树胶封片。

2.5 统计学方法

用 SPSS 20.0 软件对数据进行分析处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间比较采用 one-way ANOVA;组间两两比较,方差齐者用 LSD,方差不齐者用 Tamhane's。

3 结果

3.1 对 FSGS 大鼠蛋白尿的影响

模型组 24 h 总尿蛋白显著高于正常对照组,各干预组第 4 周 24 h 尿蛋白均低于模型组,第 10 周联合组较模型组显著降低尿蛋白,桑黄或雷公藤多苷单独干预亦可明显降低尿蛋白,但与模型组比较无统计学意义。见表 2。

表 2 桑黄与雷公藤多苷对 FSGS 大鼠尿蛋白的影响
Tab. 2 Effect of tripterygium glycosides and *Phellinus linteus* on urinary protein in FSGS rats $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	n	第 4 周	第 10 周
正常对照组	5	2.3±0.5	2.6±0.7
模型组	6	126.3±50.5 ¹⁾	202.7±57.3 ¹⁾
桑黄组	6	68.3±39.4 ¹⁾	147.5±54.8 ¹⁾
联合组	6	70.0±41.7 ¹⁾	116.5±66.6 ¹⁾²⁾
雷公藤多苷组	6	121.6±43.9 ¹⁾	125.2±61.7 ¹⁾

注:与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。
Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with model group, ²⁾ $P < 0.05$ 。

3.2 对 FSGS 大鼠肾功能的影响

模型组大鼠血肌酐(serum creatinine, Scr)和尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)较正常对照组显著增高,各干预组 Scr 值均显著低于模型组。联合组 BUN 显著低于模型组,且显著低于桑黄或雷公藤多苷单独干预组,单独用药组 BUN 水平与模型组间差异无统计学意义。见表 3。

3.3 对 FSGS 大鼠血脂的影响

FSGS 肾病大鼠模型组血清甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇(total Cholesterol, TC)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)均较正常对照组显著增高,各干预组 TG 和 TC 均显著

低于模型组,联合组 LDL 水平显著低于模型组,且 TG 和 LDL 水平明显低于桑黄或雷公藤多苷单独干预组,但无统计学意义。见表 4。

表 3 桑黄与雷公藤多苷对 FSGS 大鼠血肌酐和尿素氮的影响
Tab. 3 Effect of tripterygium glycosides and *Phellinus linteus* on Scr and BUN in FSGS rats

组别	n	Scr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
正常对照组	5	31.4±1.5	5.00±0.31
模型组	6	55.8±12.1 ¹⁾	9.25±0.72 ¹⁾
桑黄组	6	43.5±9.4 ¹⁾²⁾	9.07±0.68 ¹⁾³⁾
联合组	6	42.7±5.3 ¹⁾²⁾	7.48±1.17 ¹⁾²⁾
雷公藤多苷组	6	44.0±5.2 ¹⁾²⁾	8.56±1.01 ¹⁾³⁾

注:与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$;与联合组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。
Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with model group, ²⁾ $P < 0.05$; compared with combined group, ³⁾ $P < 0.05$ 。

表 4 桑黄与雷公藤多苷对 FSGS 大鼠血脂水平的影响
Tab. 4 Effect of tripterygium glycosides and *Phellinus linteus* on blood fat in FSGS rats $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	n	TG	TC	LDL
正常对照组	5	0.33±0.06	1.36±0.21	1.06±0.20
模型组	6	3.66±2.60 ¹⁾	6.79±2.67 ¹⁾	4.46±1.75 ¹⁾
桑黄组	6	1.42±0.44 ¹⁾²⁾	4.35±0.96 ¹⁾²⁾	3.21±0.57 ¹⁾
联合组	6	1.02±0.59 ²⁾	4.36±1.91 ¹⁾²⁾	3.08±1.25 ¹⁾²⁾
雷公藤多苷组	6	1.57±0.69 ¹⁾²⁾	4.06±1.66 ¹⁾²⁾	3.36±1.17 ¹⁾

注:与正常对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较,²⁾ $P < 0.05$ 。
Note: Compared with normal control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with model group, ²⁾ $P < 0.05$ 。

3.4 对 FSGS 大鼠肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸肌酶同工酶(creatine kinase MB, CK-MB)和谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)的影响

模型组 CK 和 CK-MB 以及 ALT 均显著高于正常对照组,各干预组 CK、CK-MB 均较模型组降低,但仅联合组与模型组差异有统计学意义;各干预组 ALT 水平与模型组间均无统计学差异。见表 5。

3.5 对 FSGS 大鼠肾组织 Collage IV 和 Fibronectin mRNA 表达的影响

模型组大鼠肾组织 IV 型胶原 Collage IV 和纤维连结蛋白 Fibronectin mRNA 水平显著高于正常对照组,各干预组 Collage IV 及 Fibronectin 均较模型组降低,其中联合组和雷公藤多苷组与模型组间 Collage IV mRNA 表达差异有统计学意义,雷公藤多苷组与模型组间 Fibronectin mRNA 表达差异有统计学意义。见图 1。

表 5 桑黄与雷公藤多苷对 FSGS 大鼠 CK、CK-MB 和 ALT 的影响

Tab. 5 Effect of tripterygium glycosides and *Phellinus linteus* on CK, CK-MB and ALT in FSGS rats

组别	n	CK/mmol·L ⁻¹	CK-MB/mmol·L ⁻¹	ALT/U·L ⁻¹
正常对照组	5	816.8±37.7	1 307.3±177.8	43.4±3.9
模型组	6	1 850.8±335.1 ¹⁾	2 668.9±532.4 ¹⁾	66.8±8.5 ¹⁾
桑黄组	6	1 562.2±406.6 ¹⁾	2 309.2±607.1 ¹⁾	60.0±8.3 ¹⁾
联合组	6	1 384.7±421.4 ¹⁾²⁾	1 864.5±476.9 ²⁾	59.5±10.2 ¹⁾
雷公藤多苷组	6	1 848.3±432.5 ¹⁾	2 262.8±694.3 ¹⁾	63.3±4.7 ¹⁾

注：与正常对照组比较，¹⁾P<0.05；与模型组比较，²⁾P<0.05。
Note: Compared with normal control group, ¹⁾P<0.05; compared with model group, ²⁾P<0.05.

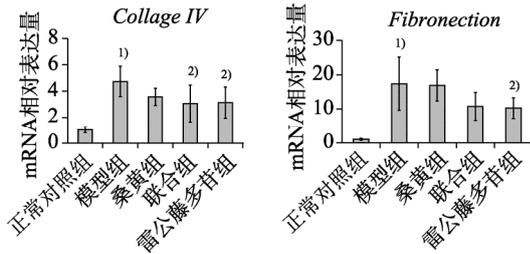


图 1 桑黄与雷公藤多苷对 FSGS 大鼠肾组织 *Collage IV* 和 *Fibronectin* 基因表达的影响

与正常对照组比较，¹⁾P<0.05；与模型组比较，²⁾P<0.05。
Fig. 1 Effect of tripterygium glycosides and *Phellinus linteus* on the expression of renal *Collage IV* and *Fibronectin* in FSGS rats
Compared with normal control group, ¹⁾P<0.05; compared with model group, ²⁾P<0.05.

3.6 对 FSGS 大鼠肾组织金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinases 9, MMP9)和金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1) mRNA 表达的影响

模型组大鼠肾组织基质 MMP9 明显低于正常对照组，各干预组 MMP9 mRNA 表达水平均高于模型组，但各组间差异无统计学意义；模型组组织 TIMP-1 mRNA 水平显著高于正常对照组，联合组及雷公藤多苷组 TIMP-1 mRNA 水平均较模型组显著降低。见图 2。

3.7 Masson 染色观察桑黄合雷公藤多苷对 FSGS 大鼠肾脏病理损伤和纤维化的影响

各组大鼠肾组织进行石蜡切片，行 Masson 染色。正常对照组大鼠肾小球及肾小管间质未见明显硬化，模型组大鼠肾组织光镜下可见局灶节段性肾小球硬化，系膜细胞及系膜基质增生并呈弥漫性分布，肾小球及肾小管间质纤维化程度显著增加。各干预治疗组肾小球硬化及间质纤维化程度均较模型组有所改善，雷公藤多苷组较模型组改善最显著。见图 3。

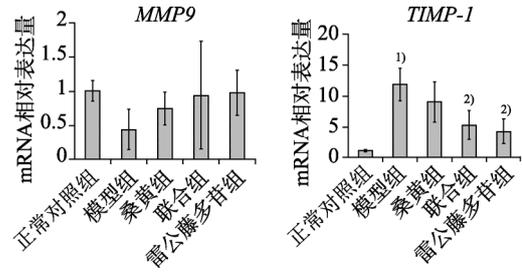


图 2 桑黄与雷公藤多苷对 FSGS 大鼠肾组织 *MMP9* 和 *TIMP-1* mRNA 表达的影响

与正常对照组比较，¹⁾P<0.05；与模型组比较，²⁾P<0.05。
Fig. 2 Effect of tripterygium glycosides and *Phellinus linteus* on the expression of renal *MMP9* and *TIMP-1* in FSGS rats
Compared with normal control group, ¹⁾P<0.05; compared with model group, ²⁾P<0.05.

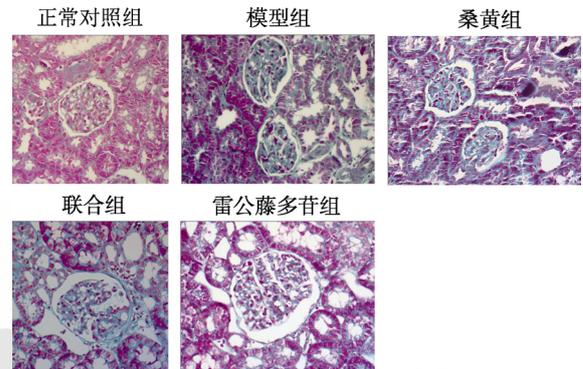


图 3 Masson 染色观察肾脏病理损伤和纤维化程度(200×)
Fig. 3 Observation of renal pathological damage and fibrosis degree with Masson staining(200×)

4 讨论

桑黄是寄生于桑树等阔叶树的一种珍贵的药用真菌。现代药理学研究证实多糖、黄酮和萜类是其发挥药理作用的主要活性成分。研究表明桑黄多糖可通过诱导肿瘤细胞周期 G1 期阻滞和诱导凋亡等多种途径抑制肿瘤细胞的增殖^[5-6]；亦可通过调节免疫细胞 T 和 B 淋巴细胞等发挥免疫调节作用^[7-8]。其黄酮类物质可通过清除自由基或阻断自由基链反应发挥抗氧化作用^[9]。此外，桑黄还具有抗炎以及可通过改善血液流变学性能、抗脂质过氧化、调节体内细胞因子(IFN-γ)水平和抑制成纤维细胞的增殖及胶原的合成等发挥抗肝纤维化功能^[10-12]。近年来，其药用价值尤其是抗肿瘤作用愈来愈受到广大人群的重视。

迄今，虽然有关桑黄的研究涉及多个不同领域，然而有关其用于慢性肾病保护等方面的研究及应用在国内外鲜有报道。最近的一篇报道显示桑黄在抗肾间质纤维化方面具有重要的作用^[13]。在前期研究中，笔者发现桑黄不同提取物均可抑

制 TGF- β 1 诱导的大鼠肾小管上皮细胞-间充质转化的发生^[14]，以上提示桑黄可能对肾脏具有保护作用。基于上述背景，本研究采用单侧肾切除联合阿霉素注射法构建了 FSGS 大鼠模型，生化结果显示模型组 24 h 蛋白尿较正常对照组显著增加，且第 10 周的蛋白尿明显高于第 4 周蛋白尿，表明本实验模型出现了持续性的蛋白尿，提示造模成功。在此基础上，进一步探讨了桑黄在 FSGS 大鼠早期肾功能损伤中的保护作用。结果显示，桑黄水煎剂可显著降低 FSGS 大鼠 Scr、TG 和 TC 水平。虽然桑黄也可降低 FSGS 大鼠 24 h 蛋白尿和 BUN 水平，但是与模型组之间没有统计学差异，这可能跟使用的桑黄剂量有关，有待于后期进一步的探究。

雷公藤多苷是临床上治疗慢性肾病的常用中成药，虽然疗效好，但其不良反应很大。本研究发现桑黄联合雷公藤多苷组在改善 FSGS 大鼠肾功能及血脂等方面均优于单独干预组。此外，联合组可显著降低心肌酶水平，改善心脏损伤，提示桑黄可在一定程度上缓解雷公藤多苷的不良反应。

细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的积聚是肾小球硬化的主要病理特征，主要表现为肾小球内胶原及纤连蛋白等的大量增加^[15]。在本研究中，RT-PCR 结果显示模型组大鼠肾组织中 *Collage IV* 及 *Fibronectin* 的基因表达水平较正常对照组显著增加。各干预组能明显抑制肾组织 ECM 的增生，尤其是联合组抑制效果最佳。研究显示，ECM 的合成和降解失衡是导致 ECM 沉积及肾小球功能损伤的主要原因。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)是调控肾脏 ECM 代谢重要的降解酶系统之一^[16]。MMP9 属于 MMPs 中的明胶酶，能降解明胶和各类胶原及纤连蛋白，而 TIMPs 是调节 MMPs 活性的关键抑制剂^[17]。本实验模型组中 MMP9 表达较正常对照组明显降低，TIMP-1 则显著增加，从而导致 *Collage IV* 及 *Fibronectin* 降解减少，沉积于肾小球，促进肾小球硬化的发生。各干预组均可导致 *MMP9* 基因表达的增加和 *TIMP-1* 表达的降低。

综上，桑黄对肾脏具有一定的保护作用，且其联合雷公藤多苷在缓解 FSGS 大鼠肾功能损伤、降血脂及改善心脏损伤等方面效果更佳，具体机理有待于进一步的深入探讨，这有望为 FSGS 的防治提供新的治疗措施。

REFERENCES

- [1] 江湖大川, 揭晓, 吴丹麦, 等. 桑黄活性成分的药理作用研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(3): 251-254.
- [2] 张广成, 吕勇. 中药防治肾小球硬化研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(1): 73-74.
- [3] 吕巍巍, 乔锦秀. 桑黄的药理作用[J]. 医学美学美容: 中旬刊, 2015(1): 15.
- [4] 王璟. 雷公藤多苷片的质量评价与血清药物化学研究[D]. 郑州: 河南中医学院, 2014.
- [5] PARK D K, PARK H J. Anti-proliferative properties of ethyl acetate extract of *Phellinus linteus* grown on ginseng (*Panax ginseng*) on HT-29 human colon carcinoma cells through inducing apoptosis[J]. Food Sci Biotechnol, 2012, 21(3): 683-690.
- [6] PARK H J, PARK J B, LEE S J, et al. *Phellinus linteus* grown on germinated brown rice increases cetuximab sensitivity of KRAS-mutated colon cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8): 1746.
- [7] 孟庆龙, 陈丽, 潘景芝, 等. 桑黄胞内及胞外多糖抗炎作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(5): 1130-1132.
- [8] WU S J, LIAW C C, PAN S Z, et al. *Phellinus linteus* polysaccharides and their immunomodulatory properties in human monocytic cells[J]. J Funct Foods, 2013, 5(2): 679-688.
- [9] ZHANG H Y, WU H L, YAO D K, et al. The research development of morin[J]. For - Prod Spec China(中国林副特产), 2016(2): 99-101.
- [10] KIM H G, YOON D H, LEE W H, et al. *Phellinus linteus* inhibits inflammatory mediators by suppressing redox-based NF- κ B and MAPKs activation in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophage[J]. J Ethnopharmacol, 2007, 114(3): 307-315.
- [11] SUN Y Q, ZHONG S, YU J Q, et al. The aqueous extract of *Phellinus igniarius* (SH) ameliorates dextran sodium sulfate-induced colitis in C57BL/6 mice[J]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205007. Doi:10.1371/journal.pone.0205007.
- [12] 张万国. 桑黄抗肝纤维化及其作用机理的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2002.
- [13] HUANG Q, LIN P H, WANG M A, et al. *Phellinus igniarius* polysaccharide attenuates renal fibrosis in diabetic nephropathy mice based on P311/TGF- β 1/Snai1 pathway[J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med(中药药理与临床), 2019, 35(1): 28-33.
- [14] 万凤, 杨汝春, 时延朋, 等. 桑黄不同提取物对 TGF- β 1 诱导的大鼠肾小管上皮细胞-间充质转化的影响[J]. 浙江临床医学, 2018, 20(10): 1637-1639.
- [15] PAN L P, JIN L, LIU Y Q. Pathogenic factors research in focal segmental glomerulosclerosis[J]. Chin J Postgraduates Med(中国医师进修杂志), 2018, 41(8): 760-763.
- [16] 郭莉. Megsin 基因对高糖环境下小鼠肾脏系膜细胞 EMMPRIN、MMP-2 表达的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2010.
- [17] 谭勤锐, 李晖, 杨琪, 等. 基质金属蛋白酶及其特定抑制剂在肝纤维化形成中的作用研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(34): 109-111.

收稿日期: 2019-11-15

(本文责编: 曹粤锋)