

# 灵芝酸结构、药理作用及机制研究进展

金敏, 崔玉龙, 李梦琦, 石玉, 周泉莹, 李凌军\* (山东中医药大学药学院, 济南 250000)

**摘要:** 灵芝作为中国知名真菌类中药, 具有补气安神, 止咳平喘的功效。灵芝酸是灵芝的主要活性成分之一, 具有抗炎、抗肿瘤、抗衰老、保护神经系统和心肌细胞、改善脏器损伤及调节糖脂代谢等多种药理作用, 在治疗炎症、癌症、神经系统相关疾病等方面均具有良好的效果。该综述通过对灵芝酸的结构和药理作用进行综述, 阐明灵芝酸药理作用机制, 为灵芝酸的临床应用和新药开发提供参考。

**关键词:** 灵芝酸; 结构; 抗炎; 抗肿瘤; 药理作用; 分子机制

中图分类号: R284.1; R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2025)03-0500-11

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20233268

引用本文: 金敏, 崔玉龙, 李梦琦, 等. 灵芝酸结构、药理作用及机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(3): 500-510.

## Research Progress on Structure, Pharmacological Action and Mechanism of Ganoderic Acid

JIN Min, CUI Yulong, LI Mengqi, SHI Yu, ZHOU Quanying, LI Lingjun\* (College of Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China)

**ABSTRACT:** *Ganoderma lucidum*, as a well-known Chinese fungal traditional Chinese medicine, has the effect of invigorating Qi and calming nerves, relieving cough and relieving asthma. Ganoderic acid is one of the main active components of *Ganoderma lucidum*. It has many pharmacological effects, such as anti-inflammation, anti-tumor, anti-aging, protection of nervous system and cardiomyocytes, improvement of organ damage, regulation of glucose and lipid metabolism, etc. It has good effects in the treatment of inflammation, cancer and nervous system-related diseases. In this paper, the structure and pharmacological action of ganoderic acid were reviewed, and the pharmacological mechanism of ganoderic acid was elucidated, so as to provide reference for its clinical application and new drug development.

**KEYWORDS:** ganoderic acid; structure; anti-inflammatory; anti-tumor; pharmacological effect; molecular mechanism

灵芝 *Ganoderma lucidum* 始载于《神农本草经》, 为多孔菌科真菌赤芝 *Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. 或紫芝 *Ganoderma sinense* Zhao, Xu et Zhang 的干燥子实体, 味甘, 性平, 归心、肺、肝、肾经, 具有补气安神、止咳平喘的功效, 用于心神不宁、失眠心悸、肺虚咳喘、虚劳短气、不思饮食<sup>[1]</sup>。现代研究发现, 灵芝三萜是灵芝发挥药效的主要成分之一<sup>[2]</sup>。灵芝酸是一种高度氧化的羊毛甾烷型四环三萜类化合物, 具有灵芝酸 A、灵芝酸 B 和灵芝酸 C1 等多种类型, 其中灵芝酸 A 是药理作用研究的热点。灵芝酸具有抗炎、抗肿瘤和抗衰老等多种药理作用, 具有潜在的临床应用和新药开发的价值。灵芝酸对多种疾病的炎症反应均有一定的疗效, 通过调节炎症因子水平及相关信号通路发挥抗炎作用。灵芝酸可以恢复脏器损伤, 对肺损伤、肝损伤及肾损伤均具有改善作用。此外, 灵芝酸可通过阻滞细胞周期、抑制肿瘤细胞增殖和诱导肿瘤细胞凋亡等多种途径发挥广谱抗肿瘤作用, 也可通过抑制炎

症反应、减少海马神经元细胞凋亡来保护神经系统, 还可通过调节糖脂代谢来降低血糖、血脂, 表明灵芝酸在预防和治疗肿瘤、神经系统和糖尿病等疾病方面具有巨大的应用前景。目前, 灵芝酸的抗炎和抗肿瘤作用是研究热点, 但其他药理作用也被不断发掘, 如抗病毒、抗疲劳和保护晶状体等。灵芝酸的研究多集中在生物合成与调控, 而单体成分在临床应用上较少, 基于此, 本文通过总结灵芝酸的结构、药理作用及机制, 进而明确灵芝酸的应用前景, 以期为临床应用和药物开发等深入研究提供参考和指导。

### 1 结构

灵芝酸是高度氧化的羊毛甾烷型四环三萜类化合物, 以倍半萜金合欢醇的焦磷酸酯为原料, 通过尾部缩合成角鲨烯酯, 再通过闭环转位形成各种三萜类化合物, 即 A/B 环、B/C 环和 C/D 环为反式构型, 侧链为 10 $\beta$ 、13 $\beta$ 、14 $\alpha$  和 17 $\beta$  构型。根据母核双键位置及数量的不同, 灵芝酸的

作者简介: 金敏, 女, 硕士 E-mail: jinmin2022110154@163.com

\*通信作者: 李凌军, 男, 博士, 教授 E-mail: sdzyyilingjun@163.com

结构大致分为2类，一类在C-8、C-9位形成环内双键，C-3、C-11和C-23位多为羰基取代，C-7位多为羟基取代，C-21位多为甲基取代；另一类在C-7、C-8位和C-9、C-11位形成共轭双键，环上取代基数量相对减少，C-3位多为乙酰基、羟基和羰基取代，C-21位多为甲基取代。灵芝酸类型见表1，具体结构见图1。

表1 灵芝酸类型  
Tab.1 Ganodermic acid type

编号	中文名称	英文名称	分子式	相对分子质量	CAS	参考文献
1	灵芝酸A	ganoderic acid A	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>7</sub>	516.67	81907-62-2	[3]
2	灵芝酸AM1	ganoderic acid AM1	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>7</sub>	514.65	149507-55-1	[4]
3	灵芝酸B	ganoderic acid B	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>7</sub>	516.67	81907-61-1	[3]
4	灵芝酸C1	ganoderic acid C1	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>7</sub>	514.65	95311-97-0	[5]
5	灵芝酸C2	ganoderic acid C2	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>7</sub>	518.68	103773-62-2	[6]
6	灵芝酸C6	ganoderic acid C6	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>8</sub>	530.65	105742-76-5	[6]
7	灵芝酸D	ganoderic acid D	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>7</sub>	514.65	108340-60-9	[6]
8	灵芝酸Df	ganoderic acid Df	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>7</sub>	516.67	1352033-73-8	[7]
9	灵芝酸DM	ganoderic acid DM	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>4</sub>	468.67	173075-45-1	[8]
10	灵芝酸E	ganoderic acid E	C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> O <sub>7</sub>	512.60	98665-14-6	[9]
11	灵芝酸F	ganoderic acid F	C <sub>32</sub> H <sub>42</sub> O <sub>9</sub>	570.70	98665-15-7	[8]
12	灵芝酸G	ganoderic acid G	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>8</sub>	532.67	98665-22-6	[6]
13	灵芝酸GS-1	ganoderic acid GS-1	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>6</sub>	498.70	1206781-64-7	[10]
14	灵芝酸GS-2	ganoderic acid GS-2	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>6</sub>	500.70	1206781-65-8	[10]
15	灵芝酸GS-3	ganoderic acid GS-3	C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> O <sub>8</sub>	558.71	1206781-66-9	[10]
16	灵芝酸H	ganoderic acid H	C <sub>32</sub> H <sub>44</sub> O <sub>9</sub>	572.69	98665-19-1	[6]
17	灵芝酸I	ganoderic acid I	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>8</sub>	532.67	98665-20-4	[11]
18	灵芝酸J	ganoderic acid J	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>7</sub>	514.65	100440-26-4	[6]
19	灵芝酸K	ganoderic acid K	C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> O <sub>9</sub>	574.70	104700-95-0	[6]
20	灵芝酸L	ganoderic acid L	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>8</sub>	534.70	102607-24-9	[12]
21	灵芝酸LM2	ganoderic acid LM2	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>7</sub>	514.65	508182-41-0	[13]
22	灵芝酸M	ganoderic acid M	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>8</sub>	530.72	110311-47-2	[14]
23	灵芝酸Me	ganoderic acid Me	C <sub>34</sub> H <sub>50</sub> O <sub>6</sub>	554.76	108026-93-3	[15]
24	灵芝酸Mf	ganoderic acid Mf	C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub>	512.72	108026-94-4	[15]
25	灵芝酸Mi	ganoderic acid Mi	C <sub>33</sub> H <sub>52</sub> O <sub>6</sub>	544.80	110024-16-3	[16]
26	灵芝酸Mj	ganoderic acid Mj	C <sub>33</sub> H <sub>52</sub> O <sub>6</sub>	544.80	110024-15-2	[16]
27	灵芝酸Mk	ganoderic acid Mk	C <sub>34</sub> H <sub>50</sub> O <sub>7</sub>	570.76	110024-14-1	[16]
28	灵芝酸N	ganoderic acid N	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>8</sub>	530.65	110241-19-5	[17]
29	灵芝酸R	ganoderic acid R	C <sub>34</sub> H <sub>50</sub> O <sub>6</sub>	554.80	103963-39-9	[18]
30	灵芝酸S	ganoderic acid S	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>3</sub>	452.67	104759-35-5	[18]
31	灵芝酸SZ	ganoderic acid SZ	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>3</sub>	452.70	865543-37-9	[19]
32	灵芝酸T	ganoderic acid T	C <sub>36</sub> H <sub>52</sub> O <sub>8</sub>	612.80	103992-91-2	[18]
33	灵芝酸TR	ganoderic acid TR	C <sub>30</sub> H <sub>44</sub> O <sub>4</sub>	468.67	862893-75-2	[20]
34	灵芝酸TQ	ganoderic acid TQ	C <sub>32</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub>	510.70	112430-66-7	[21]
35	灵芝酸TN	ganoderic acid TN	C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub>	512.72	112430-64-5	[21]
36	灵芝酸U	ganoderic acid U	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub>	472.70	86377-51-7	[22]
37	灵芝酸V	ganoderic acid V	C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> O <sub>6</sub>	528.70	86377-50-6	[22]
38	灵芝酸W	ganoderic acid W	C <sub>34</sub> H <sub>52</sub> O <sub>7</sub>	572.80	86377-49-3	[22]
39	灵芝酸X	ganoderic acid X	C <sub>32</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub>	512.70	86377-53-9	[8]
40	灵芝酸Y	ganoderic acid Y	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>3</sub>	454.68	86377-52-8	[8]
41	灵芝酸Z	ganoderic acid Z	C <sub>30</sub> H <sub>42</sub> O <sub>7</sub>	514.65	294674-09-2	[22]

## 2 药理作用及机制

### 2.1 抗炎

现代研究表明<sup>[23]</sup>，灵芝酸具有较强的抗炎作用，其中灵芝酸A因其优异的抗炎特性而被广泛应用于各类炎症的治疗。灵芝酸A通过调节肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(interleukin, IL)-6和IL-1 $\beta$ 等炎症因子水平发挥抗炎作用；通过调节核因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、Toll样蛋白4(Toll-like receptor 4, TLR4)、Janus酪氨酸蛋白激酶(Janus kinase, JAK)/信号转导与转录激活因子3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)等相关信号通路的表达，多靶点、多途径实现对炎症的治疗作用。NF- $\kappa$ B是一条经典的炎症信号通路，调控着众多炎症细胞因子，参与各类疾病的病理过程，具有“一通路多药效”的特点<sup>[24]</sup>。灵芝酸A<sup>[25]</sup>和灵芝酸B<sup>[26]</sup>通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路降低炎症因子水平，减少肺炎模型小鼠肺组织中中性粒细胞的滞留或浸润。对于哮喘，灵芝酸A通过抑制TLR4/NF- $\kappa$ B信号通路的激活，减少IL-4、IL-5和IL-13表达，降低免疫球蛋白水平，减轻卵清蛋白诱导哮喘模型小鼠肺组织中炎症细胞浸润的气道炎症<sup>[27]</sup>。据文献报道<sup>[28]</sup>，在II型胶原蛋白-完全弗氏佐剂诱导类风湿性关节炎大鼠模型中，灵芝酸A明显改善大鼠关节病理性变化，降低足趾肿胀程度，通过抑制NF- $\kappa$ B和JAK3/STAT3信号通路，下调血清和滑膜细胞中细胞因子信号抑制因子1和炎症因子水平，减少单核细胞和淋巴细胞数量，抑制滑膜组织增殖，起到抗炎作用。Liu等<sup>[29]</sup>通过体内和体外试验证明灵芝酸A对软骨细胞具有保护作用，以剂量依赖性的方式抑制IL-1 $\beta$ 诱导的促炎细胞因子环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)的表达，缓解骨关节炎大鼠的炎症反应。基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)高表达会造成膝关节结构异常<sup>[30]</sup>，灵芝酸A可通过上调NF- $\kappa$ B受体激活因子配体/骨保护素比值，抑制MMP-13分泌，减轻内侧半月板失稳模型小鼠的病理变化<sup>[31]</sup>，提示MMP-13可能是灵芝酸A预防和治疗骨关节炎的潜在靶点。在肾缺血再灌注损伤模型小鼠中，灵芝酸可明显改善模型鼠的肾炎症，其作用机制为抑制TLR4/髓样分化蛋白88(myeloid

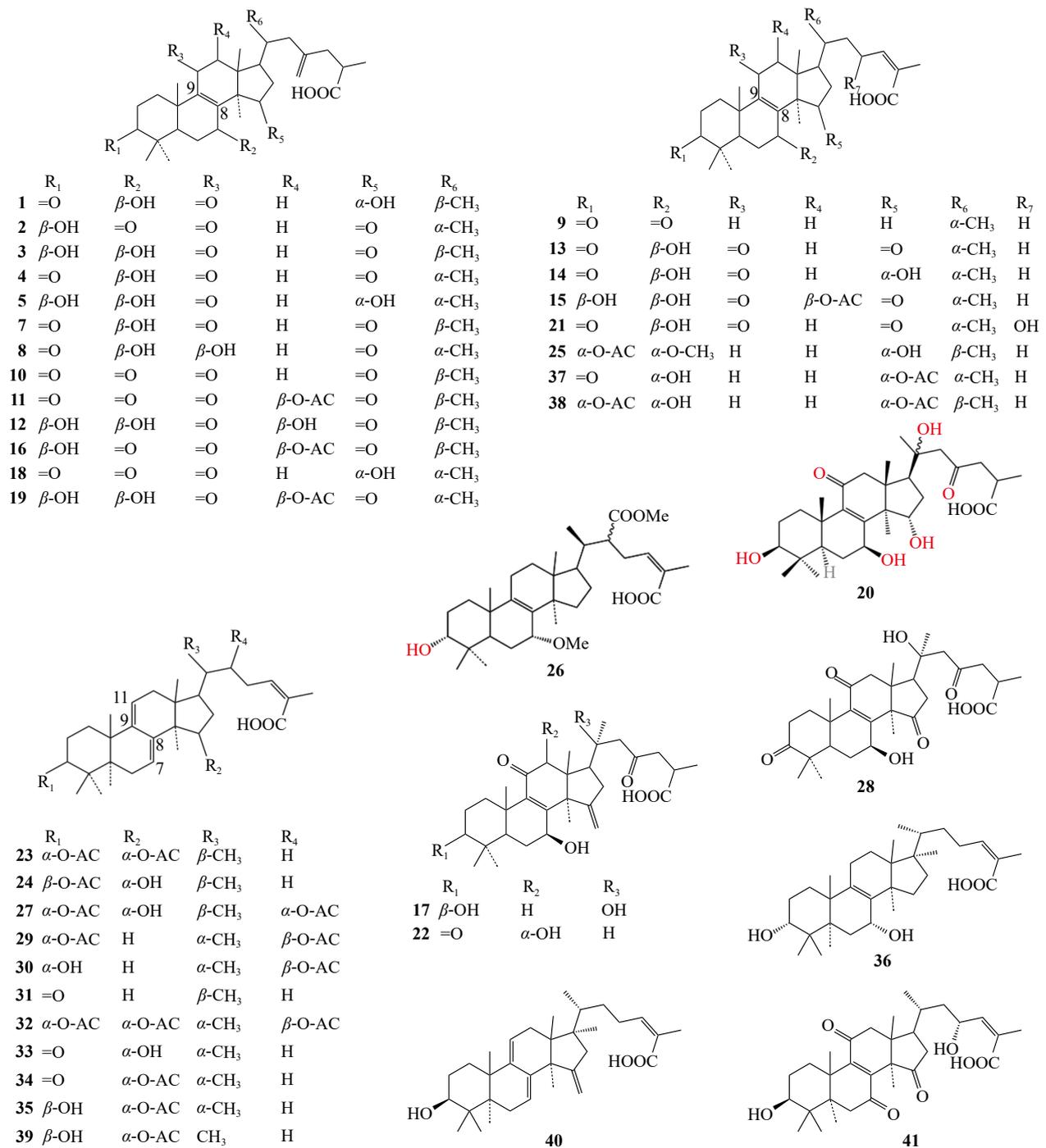


图1 灵芝酸结构图

Fig. 1 Structure of ganoderic acid

differentiation factor 88, MyD88)/NF-κB 信号通路, 减少 IL-6、COX-2、iNOS 等促炎因子的分泌<sup>[32]</sup>。此外, 灵芝酸 A 对心肌细胞<sup>[33]</sup>、THP-1 细胞<sup>[34]</sup>、NP 细胞<sup>[35]</sup> 中炎症因子的分泌也有很好的抑制作用。

神经系统相关疾病往往伴随炎症因子的释放, 灵芝酸 A 可减轻炎症反应, 缓解相关神经疾病症状。Chi 等<sup>[36]</sup> 利用脂多糖诱导小胶质细胞炎

症反应并用灵芝酸 A 干预, 结果发现, 灵芝酸 A 通过抑制 NF-κB 信号通路减少 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等炎症因子释放, 减轻小胶质细胞炎症反应, 达到预防癫痫的效果, 且抑制作用呈浓度依赖性。马昂等<sup>[37]</sup> 利用体内和体外实验证明, 灵芝酸以髓样分化蛋白 2 为靶点抑制 NF-κB 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 信号通路, 降低脑缺血后神经功能缺失小

鼠侧脑组织中炎症相关蛋白 COX-2、iNOS 和 TNF- $\alpha$  的表达, 进而抑制小胶质细胞过度激活。此外, 促进小胶质细胞向 M2 抗炎表型转化是灵芝酸 A 治疗神经炎症的另一作用机制。Zhang 等<sup>[38]</sup> 研究发现, 灵芝酸 A 通过激活细胞外信号调节激酶/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白信号通路, 促进小胶质细胞向 M2 表型极化, 抑制炎症因子分泌, 减轻大鼠脑炎症。同样的机制类型也适用于治疗动脉粥样硬化。全亚竹等<sup>[39]</sup> 研究发现灵芝酸通过抑制 MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活抑制巨噬细胞向 M1 表型极化, 进而阻止动脉粥样硬化的发展, 并增加了斑块稳定性。综上, 灵芝酸主要从抑制炎症细胞浸润和炎症介质表达、调节炎症细胞因子水平发挥抗炎作用, 从而有效抑制肺炎、哮喘、关节炎和神经炎症等动物和细胞模型

的炎症反应。

## 2.2 抗肿瘤

灵芝酸具有抗肿瘤作用, 研究发现其通过多靶点、多途径发挥抗肿瘤活性, 对肺癌、肝癌和宫颈癌等多种肿瘤细胞均具有抑制作用。其作用机制主要为调控转录因子、阻滞细胞周期、增强免疫系统、抑制肿瘤细胞增殖和诱导肿瘤细胞凋亡; 作用通路主要有 MAPK、JAK2/STAT3 和磷脂酰肌醇-3 激酶 (phosphatidylinositide 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 等信号通路, 相关药理作用及具体机制见表 2。

## 2.3 抗衰老

氧化应激是人体衰老的主要原因。核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related

表 2 灵芝酸抗肿瘤作用及药效机制

Tab. 2 Anti-tumor effect and mechanism of ganoderic acid

肿瘤类型	灵芝酸类别	肿瘤细胞类型	信号通路	药效机制
肺癌	灵芝酸 DM	A549、NCI-H460	抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路	上调促凋亡蛋白 Bax、cleaved caspase-3 和 cleaved PRAP 和自噬相关标志物 LC3B-II 蛋白的表达, 下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达, 抑制细胞增殖, 诱导肿瘤细胞自噬凋亡 <sup>[40]</sup>
肝癌	灵芝酸 C2	HepG2	-	通过降低 AKT1 蛋白表达, 抑制肝癌细胞增殖 <sup>[41]</sup>
	灵芝酸 X	H22、HepG2	-	下调周期相关蛋白和基因表达, 阻滞肝癌细胞分裂周期中的 S/G2 过渡期, 抑制细胞增殖; 上调促凋亡蛋白 Bax 和 caspase-3 表达, 下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达, 诱导肿瘤细胞凋亡 <sup>[42]</sup>
宫颈癌	灵芝酸 A	HeLa	p38MAPK/p53/PI3K 信号通路	上调 caspase-3、caspase-8、TNF-R1 表达, 下调 Akt、Bcl-2 和 Bcl-x1 表达, 诱导 HeLa 细胞凋亡; 下调 Cyclin B 的 mRNA 及蛋白表达量, 阻滞细胞 G2/M 周期 <sup>[43]</sup>
结肠癌	灵芝酸 D	HT29、SW620	SIRT3/CypD 信号通路	诱导乙酰化 CypD 水平抑制 SIRT3, 抑制结肠癌细胞的能量重编程 <sup>[44]</sup>
	灵芝酸 D	SW620	p53/Bax 信号通路	上调 SW620 细胞中 p53 和 Bax 蛋白表达, 抑制细胞增殖, 促进细胞凋亡 <sup>[45]</sup>
前列腺癌	灵芝酸 A	LNCaP	-	提高 caspase-3、Bad 和 aifm1 的 mRNA 和蛋白水平, 抑制 5 $\alpha$ -还原酶活性和雄激素受体的 mRNA 及蛋白表达, 诱导细胞凋亡 <sup>[46]</sup>
	灵芝酸 C1/M/N	LNCaP	-	阻滞细胞 G0/G1 周期, 上调 caspase-3、caspase-8 和 Bax 表达, 下调 Bcl-2 表达, 诱导细胞凋亡 <sup>[47]</sup>
乳腺癌	灵芝酸 A	MDA-MB-231	抑制 JAK2/STAT3 信号通路	提高线粒体凋亡途径相关蛋白 (Bak、Bax 和胞质细胞色素 C) 和活性氧的水平, 降低抗凋亡蛋白 Mcl-1 和 Bcl-x1 表达, 诱导细胞凋亡; 上调 p21 和 p27 蛋白表达, 下调 cyclin D1 表达, 阻滞细胞 G0/G1 周期, 抑制细胞增殖 <sup>[48]</sup>
	灵芝酸 A	SUM149	-	降低 Ki67 和 Livin 蛋白表达, 抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡 <sup>[49]</sup>
	灵芝酸 A	MCF-7	-	降低 KDR mRNA 及蛋白表达, 抑制细胞增殖和迁移 <sup>[50]</sup>
	灵芝酸 A/B	MCF-7、MDA-MB-231	PI3K/Akt/mTOR 通路	上调 PTEN 表达, 下调 PI3K、Akt 和 mTOR mRNA 表达, 抑制细胞迁移和增殖 <sup>[51]</sup>
食管癌	灵芝酸 D	ESCC	抑制 mTOR 信号通路	上调 cleaved PARP、caspase-3、caspase-7 和 p53 蛋白表达, 下调 cyclin B 表达, 诱导细胞凋亡和阻滞细胞 G2/M 周期, 抑制细胞增殖; 提高 LC3B、自噬调节蛋白 Beclin-1 和 p62 蛋白水平, 破坏自噬通量, 诱导细胞自噬性死亡 <sup>[52]</sup>
淋巴瘤	灵芝酸 G	A20	-	诱导 CD $\delta^+$ T 细胞转化为细胞毒性 T 淋巴细胞, 上调 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 和 caspase-3 水平, 诱导 A20 细胞凋亡 <sup>[53]</sup>
脑膜瘤	灵芝酸 A/DM	IOMM-Lee	-	上调 Bax 和 NDRG2 蛋白表达, 下调 MMP-9、p-P13K、p-Akt、p-mTOR、Wnt-2 蛋白表达和 NDRG2 启动子甲基化, 抑制细胞增殖, 诱导细胞凋亡 <sup>[54]</sup>
胶质瘤	灵芝酸 A	C6	-	降低 CD31 蛋白表达, 阻滞肿瘤血管形成, 抑制肿瘤生长和增殖 <sup>[55]</sup>
	灵芝酸 A	U251	抑制 PI3K/Akt 信号通路	上调促凋亡蛋白 Bax 和 caspase-3 表达、下调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达, 抑制细胞增殖、迁移和侵袭能力, 诱导细胞凋亡; 提高自噬标志物 beclin1 和 LC3II 水平, 降低自噬底物 p62 水平, 诱导细胞自噬 <sup>[56]</sup>

factor 2, Nrf2) 属于细胞防御酶, 参与氧化应激相关过程, 在防御间充质干细胞衰老过程中起到重要作用。灵芝酸 D 通过调节蛋白激酶 R 样内质网激酶/Nrf2 信号通路, 抑制衰老相关标志物  $\beta$ -半乳糖苷酶、p21、p16<sup>Ink4a</sup> 和活性氧的表达, 增强端粒酶活性, 抑制 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 诱导人羊膜间充质干细胞的衰老<sup>[57]</sup>。此外, 灵芝酸 D 还可通过靶向 14-3-3 $\epsilon$  激活钙调蛋白/钙调蛋白依赖性激酶 II/Nrf2 信号通路, 调节 Ca<sup>2+</sup> 稳态, 降低氧化应激标志物水平, 延缓间充质干细胞衰老<sup>[58]</sup>。调节细胞周期对抗衰老也具有重大意义。张玉坤等<sup>[59]</sup> 通过建立多个衰老模型探究灵芝酸 A 抗衰老的作用机制, 结果发现, 灵芝酸 A 能靶向抑制 p53 蛋白表达, 改善细胞周期阻滞, 延缓衰老。

## 2.4 保护神经系统

### 2.4.1 抗认知功能障碍 阿尔茨海默病

(Alzheimer's disease, AD) 是老年人常见的神经退行性疾病之一, 主要临床表现为认知和记忆功能障碍, 其主要病理特征为 Tau 蛋白异常磷酸化和  $\beta$ -淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ ) 异常沉积。灵芝酸参与 AD 发生的主要过程, 可通过防止 Tau 蛋白磷酸化, 使 Tau 蛋白与微管正常结合, 恢复线粒体轴突运输、神经细胞生长以及降低 A $\beta$  毒性来达到治疗 AD 的效果。Cui 等<sup>[60]</sup> 研究发现灵芝酸 A 和灵芝酸 B 对冈田酸诱导损伤的 PC12 细胞均有保护作用, 为治疗 AD 提供了新方向。一方面, 二者均可下调促凋亡蛋白 Bcl-2 相关 X 蛋白 (B cell lymphoma-2 associated X protein, Bax) 和 Ca<sup>2+</sup> 水平, 抑制 Tau 蛋白在 S199 和 T231 位点的磷酸化, 减轻神经细胞损伤; 另一方面, 灵芝酸 B 还可降低促凋亡蛋白 Bad 表达, 通过降低糖原合成酶激酶-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ , GSK-3 $\beta$ ) 活性防止 Tau 蛋白过度磷酸化, 且灵芝酸 B 的治疗效果强于灵芝酸 A。此外, AD 的发生进程与细胞自噬途径相关。体外试验发现, 灵芝酸 A 可提高肽基精氨酸脱亚胺酶 4 的表达介导细胞自噬, 并通过抑制 Akt/mTOR 信号通路的激活, 上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达, 下调促凋亡蛋白 Bax、caspase-3 表达, 降低 A $\beta$ <sub>25-35</sub> 毒性, 提高 AD 模型细胞活力<sup>[61]</sup>。同样的模型, 覃云鹏等<sup>[62]</sup> 研究发现, 灵芝酸 A 可通过抑制 p-PI3K 和 p-AKT 的表达, 达到治疗 AD 的作用, 其结果也与细胞自噬相关。体内试验发现, 灵芝酸

A 可改善 AD 模型小鼠在物体识别测试中的偏好指数和水迷宫试验中的逃避潜伏期, 恢复学习和空间记忆功能, 而这些作用与提高 Ax1 受体酪氨酸激酶表达, 介导自噬, 从而促进小胶质细胞中 A $\beta$ <sub>42</sub> 的降解有关<sup>[63]</sup>。可见, 自噬可成为灵芝酸 A 治疗 AD 的新靶点。另外, 灵芝酸对 5-氟尿嘧啶诱导化疗后造成的认知功能障碍模型小鼠的认知功能缺陷也具有改善作用, 其作用机制与脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/Akt/GSK-3 $\beta$ /Nrf2 信号通路有关<sup>[64]</sup>。综上, 灵芝酸在治疗认知功能障碍中具有潜在的作用, 可通过多种途径改善认知功能缺陷。这些研究结果为灵芝酸作为一种潜在的治疗药物提供了重要依据。

### 2.4.2 抗癫痫

癫痫是一种以短暂但反复发作作为特征的脑功能障碍综合征, 是最常见的神经系统疾病之一, 通常不能治愈, 常用药物控制会严重影响患者的健康和生活质量, 因此, 迫切需要寻找有效且不良反应小的治疗药物。灵芝酸 A 具有改善癫痫并缩短癫痫发作时间的能力, 具体表现为降低海马中钙敏感受体表达, 调节 MAPK 信号通路中相关蛋白表达, 抑制神经细胞凋亡, 减少癫痫模型大鼠的核固缩和溶解, 恢复皮层、海马组织和神经元组织的结构<sup>[65]</sup>。

### 2.4.3 抗抑郁

据文献报道<sup>[38]</sup>, 灵芝酸 A 通过上调 BDNF 和神经生长因子蛋白水平, 减轻海马神经元损伤, 显著改善脑卒中后抑郁大鼠在开放场试验和蔗糖偏好试验中的抑郁行为学指标。另外, 灵芝酸 A 可缓解慢性社会失败应激抑郁模型小鼠悬尾、强迫游泳试验的静止时间和蔗糖偏好试验中糖水偏爱比的变化水平, 具体表现为调节抑郁小鼠内侧前额叶皮层胆汁酸受体 (farnesoid X receptor, FXR), 抑制核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体活性和 caspase-1 成熟, 增加突触  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体活性, 恢复谷氨酸神经传递功能<sup>[66]</sup>。且敲除 FXR 或注射 FXR 特异性抑制剂后, 灵芝酸 A 的抗抑郁作用完全消失。由此可见, 灵芝酸 A 可靶向 FXR 受体治疗重度抑郁症。

### 2.4.4 其他

张玉婷等<sup>[67]</sup> 实验表明, 灵芝酸 A 通过 Nrf2/谷胱甘肽过氧化物酶 4 信号通路减轻七氟烷诱导的 HT22 细胞氧化损伤, 进而抑制细胞铁死

亡,可见灵芝酸 A 可作为麻醉神经损伤的潜在药物。Li 等<sup>[68]</sup>和 Chang 等<sup>[69]</sup>研究发现,灵芝酸 A 通过增强 miR-153 表达,激活 PI3K/Akt/mTOR 信号通路,提高细胞活力,并抑制细胞自噬来保护神经干细胞免受缺氧损伤。此外,灵芝酸 A 还具有恢复海马树突棘损伤,改善癫痫大鼠学习记忆功能的能力<sup>[70]</sup>;减少痛觉相关神经递质,改善背根神经节线粒体功能,缓解神经病理痛的作用<sup>[71]</sup>;靶向富亮氨酸重复激酶 2 治疗帕金森的潜力,但还需通过严格的体内和体外试验进行验证<sup>[72]</sup>。

## 2.5 保护心肌细胞

灵芝酸具有抗心肌损伤的作用,在心肌缺血再灌注损伤、心肌肥大和心肌缺氧模型中均得到验证,其保护作用与调控相关标志物水平有关。Zhang 等<sup>[33]</sup>利用心肌缺血再灌注损伤大鼠模型探究发现,灵芝酸 A 可显著减少心肌梗死面积,恢复心肌细胞膜损伤,进而降低由于心肌细胞膜被破坏而导致血液中乳酸脱氢酶、肌酸激酶水平的升高。Yan<sup>[73]</sup>也证实了灵芝酸可通过降低心肌肥大标志物心房利钠肽水平,抑制血管紧张素 II 刺激引起的小鼠心肌肥大,恢复心肌细胞线粒体功能。体外细胞试验发现,灵芝酸 A 可显著增强 miR-182-5p 表达,进而激活 PI3K/AKT 信号通路,保护心肌细胞免受缺氧诱导的活力丧失、增殖抑制和凋亡<sup>[74]</sup>。

## 2.6 改善脏器损伤

### 2.6.1 改善肺损伤

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种慢性进行性肺部疾病,其病理特征是气道黏液分泌过多。针对此问题,Wang 等<sup>[75]</sup>进行探究发现,灵芝酸 D 通过上调 SIRT3 表达,显著抑制绿脓菌素诱导的人气道上皮细胞和铜绿假单胞菌诱导的小鼠气道中黏蛋白 5AC 的过表达,改善 COPD 引起的气道黏液高分泌。肺纤维化也是一种常见的肺部疾病,主要特征是肺组织中纤维结缔组织的过度增生和沉积,导致肺功能衰退和呼吸困难。转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 可依赖于 NF- $\kappa$ B 和 Smad-3 信号通路介导成纤维细胞的增殖和分化,灵芝酸 A 可降低三者的表达,发挥抗肺纤维化的作用<sup>[76]</sup>。

### 2.6.2 改善肝损伤

肝脏参与机体的新陈代谢过程,并具有解毒和存储功能,是人体重要脏器之一,肝脏损伤的出现会直接影响人的身体状况。

因此,及时预防和治疗肝损伤非常重要。长期酗酒会导致肠道菌群紊乱和肝脏中乙醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH) 活性下降,使得乙醛积累导致肝脏损伤。细胞色素 P450 酶参与肝脏代谢,酒精可通过此途径调节氧化应激反应,诱导肝细胞毒性。灵芝酸 A 具有抑制细胞色素 P450 酶活性的能力,通过上调乙醇脱氢酶和 ALDH 表达,加快酒精代谢过程,预防酒精性肝损伤<sup>[77]</sup>。在此基础上,Cao 等<sup>[78]</sup>和 Lyu 等<sup>[79]</sup>研究发现,灵芝酸 A 显著抑制急性酒精性肝损伤小鼠肝脏指数的异常升高,并通过提高谷胱甘肽、Nrf2、HO-1 水平和过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、ALDH 活性,降低丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平和乳酸脱氢酶活性,减少酒精诱导的氧化应激反应,改善酒精性肝损伤。以上研究表明,灵芝酸 A 可通过加强肝细胞抗氧化能力而起到肝保护作用。除酒精性肝损伤外,灵芝酸对非酒精性脂肪性肝损伤也具有良好的治疗效果。Zhu 等<sup>[80]</sup>和 Liu 等<sup>[81]</sup>通过高脂喂养小鼠和大鼠建立非酒精性脂肪性肝损伤模型,并灌胃灵芝酸,结果发现,灵芝酸能明显降低小鼠和大鼠的体质量、肝重,通过恢复血清中天冬氨酸转氨酶 (aspartate transaminase, AST)、丙氨酸转氨酶 (Alanine transaminase, ALT)、总胆红素水平、甘油三酯和胆固醇水平,抑制肝脏脂肪积累和脂肪变性。由此提示,灵芝酸可通过调节脂质代谢紊乱达到保护肝脏的作用。此外,灵芝酸对纤维化相关基因 [ $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白 ( $\alpha$ -smooth muscle actin,  $\alpha$ -SMA)、TGF- $\beta$  和 MMP-13] 的转录具有抑制作用,可以阻止非酒精性脂肪性肝损伤到肝纤维化的病理进展。另外,对于  $\alpha$ -鹅膏毒肽中毒引起的小鼠肝毒性,灵芝酸 A 可通过调节视黄醇代谢、酪氨酸和色氨酸生物合成、脂肪酸生物合成、鞘氨醇生物合成等代谢途径进行改善<sup>[82]</sup>。

### 2.6.3 改善肾损伤

肾损伤的发生对整个机体的代谢平衡和内环境稳态产生重要影响,严重的肾损伤可能导致肾功能衰竭,甚至危及生命。Geng 等<sup>[83]</sup>研究发现,灵芝酸 A 具有降低血尿素氮和血肌酐浓度,减少肾脏细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积,改善小鼠肾损伤和肾纤维化的能力,通过抑制 TGF- $\beta$ /Smad 和 MAPK 信号通路,上调钙黏蛋白 E 表达,下调  $\alpha$ -SMA、波形蛋白表达来实现。Ma 等<sup>[84]</sup>使用四氯化碳诱导小鼠肾

毒性和肾纤维化, 结果发现, 口服灵芝酸 A 后小鼠血清肌酐、尿素和尿酸水平明显降低, 其作用机制为调节硫氧还蛋白 (thioredoxin, Trx)/Trx 还原酶、JAK2/STAT3、RhoA/ROCK 信号通路, 下调  $\alpha$ -SMA、I 型胶原表达, 减少肾脏氧化应激反应, 抑制肾脏 ECM 沉积。另外, 灵芝三萜具有延缓多囊肾病发展的作用, Meng 等<sup>[85]</sup> 进一步研究证实了灵芝酸 A 是灵芝三萜中治疗常染色体显性多囊肾病的主要成分, 其作用机制可能为剂量依赖性地下调 Ras/MAPK 信号通路, 抑制增殖细胞核抗原过度激活和囊肿上皮细胞增殖, 诱导细胞凋亡。

## 2.7 调节糖脂代谢

糖尿病是一种以高血糖为主要特征的慢性疾病, 控制血糖浓度对糖尿病的管理具有重大意义。研究表明<sup>[86]</sup>, 灵芝酸可抑制  $\alpha$ -葡萄糖苷酶和  $\alpha$ -淀粉酶活性, 降低血糖, 并通过调节免疫功能和抗氧化机制, 保护胰岛免受免疫细胞介导的胰腺损伤, 进而改善链脲佐菌素诱导的小鼠 1 型糖尿病。

灵芝酸调节脂质代谢可能是通过调控脂质合成因子固醇调节元件结合蛋白 (sterol regulatory element binding proteins, SREBPs) 的表达和减少

脂质积累而实现的。Zhu 等<sup>[87]</sup> 研究表明, 以灵芝酸 A 连续给药高脂饮食诱导的肥胖模型小鼠 42 d 后, 其血清内高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平升高, SREBP 活性、总胆固醇 (total cholesterol, TC) 和甘油三酯 (triglycerides, TG) 水平均降低, 模型组小鼠脂质水平被明显改善; 而另有研究也表明<sup>[88]</sup>, 以灵芝酸 A 连续给药高脂血症模型小鼠 56 d 后, 其肝脏内 HDL-C 水平升高, 游离脂肪酸、胆汁酸、TC、TG 和低密度脂蛋白水平均降低, 模型组小鼠脂质水平被明显改善。此外, 蒋亚丽等<sup>[89]</sup> 研究发现, 灵芝酸 C2 也具有降脂作用, 其机制可能与抑制 S6K/SREBPs 信号通路的表达有关。灵芝酸药理作用机制图见图 2。

## 2.8 其他

**2.8.1 抗病毒** 灵芝酸 T 通过触发防御病毒感染的 mTOR 信号通路, 调节宿主细胞免疫应答相关基因的表达, 预防仙台病毒感染<sup>[90]</sup>。灵芝酸 A 可与冠状病毒的蛋白酶进行结合, 降低蛋白酶活性, 干扰感染周期<sup>[91]</sup>。

**2.8.2 抗疲劳** 灵芝酸可减轻 5-氟尿嘧啶诱导的 CT26 荷瘤小鼠外周肌肉疲劳, 并认为其调控机制

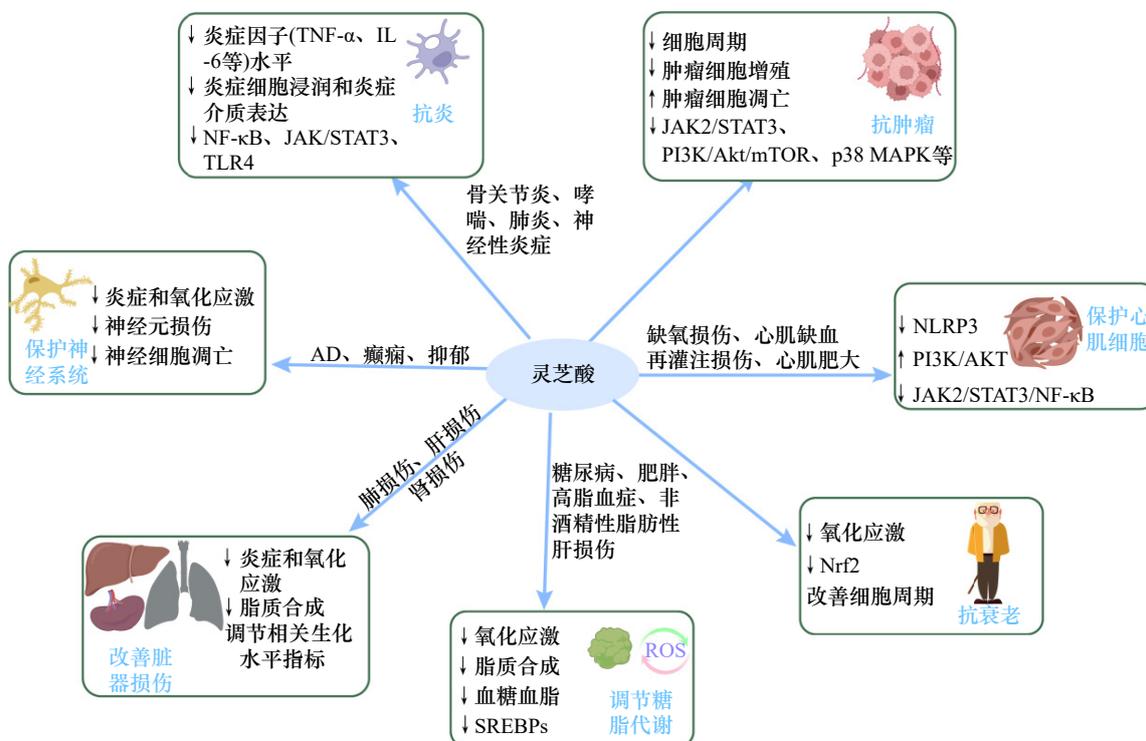


图 2 灵芝酸药理作用机制图

↑表示上调或诱导, ↓表示下调或抑制。

Fig. 2 Pharmacological mechanism diagram of ganoderic acid

↑ meant up-regulation or induction, ↓ meant down-regulation or inhibition.

可能与改善肌肉质量和线粒体功能、增加糖原含量和 ATP 产生、降低乳酸含量和 LDH 活性、抑制骨骼肌中磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达有关<sup>[92]</sup>。

**2.8.3 保护晶状体** Kang 等<sup>[93]</sup> 研究表明, 灵芝酸 A 通过激活 PI3K/Akt 信号通路延缓晶状体混浊, 保护晶状体上皮细胞免受紫外线照射, 达到预防和治疗白内障的效果。

**2.8.4 抗溃疡性结肠炎** 叶御威等<sup>[94]</sup> 利用葡聚糖硫酸钠诱导小鼠结肠炎模型, 并灌胃灵芝酸, 结果发现, 灵芝酸主要通过调节肠道菌群稳态及其代谢物的产生, 保护肠道黏膜屏障, 改善小鼠溃疡性结肠炎的病理变化。

**2.8.5 增加辐射敏感性** Shao 等<sup>[95]</sup> 研究发现, 灵芝酸 T 可提高 HeLa 细胞的辐射敏感性, 诱导电离辐射暴露下的 HeLa 细胞凋亡, 据此推断灵芝酸 T 可在肿瘤放射治疗中作为放射增敏剂使用。

### 3 总结与展望

#### 3.1 灵芝酸药理作用研究现状

灵芝酸作为灵芝中的有效成分, 其具有抗炎、抗肿瘤和抗衰老等多种药理作用, 多依托于调控炎症因子水平和细胞凋亡、减少氧化应激反应、改善机体生化水平指标等作用机制实现。除上述药理作用外, 灵芝酸还具有抗病毒、抗疲劳和保护晶状体等药理作用, 这些研究对拓展其临床应用具有很重要的价值。就目前的研究现状来看, 大多数研究侧重于灵芝酸 A, 对其他类型灵芝酸的研究较为有限, 且很少有综合性的研究探讨多种类型灵芝酸药理活性之间的相互关系和综合效应。此外, 灵芝酸药理作用的研究多集中在抗炎和抗肿瘤, 且发现的信号通路较多, 但抗肿瘤研究多集中于体外细胞试验, 缺少体内研究和临床试验, 对于其在临床中的应用缺少数据支撑, 后续应多采用动物模型进行体内相关抗肿瘤研究, 增加临床试验, 加深研究深度。另外, 后期还需深入开展针对其生物标志物的相关研究, 对靶向制剂等新剂型的研发具有重大意义。为了更好地了解灵芝酸的作用机制和靶点, 可以从网络药理学、代谢组学和大数据分析等方面研究灵芝酸的吸收、分布和代谢过程, 以及通过何种途径如何作用于靶点发挥疗效。通过这些研究可以更好地了解灵芝酸在细胞分子水平的调节作用和整体效应。

#### 3.2 探索灵芝酸的新制剂和药物开发

灵芝酸具有水溶性差、生物利用度低的特点, 限制了其临床应用。针对此问题, 已有学者成功研制出纳米脂质体新剂型<sup>[96-98]</sup>, 但缺少其它新型制剂研究。基于此, 广大学者可对其进行药物制剂新技术研究, 改善其生物利用度和稳定性, 增强药物的溶解度和渗透性, 从而提高药效。另外, 考虑到灵芝酸的含量较低, 应该加强灵芝酸类似物和衍生物的研究, 探索出更多具有类似药理作用的化合物, 以提高灵芝酸的现有疗效。综上所述, 灵芝酸具有广阔的开发前景, 可作为治疗多种疾病的潜在药物, 故后续应多集中于灵芝酸临床用药安全、临床试验、新剂型及新药开发等的研究。这将有助于进一步深入了解灵芝酸的作用机制, 及其在各种疾病中的治疗效果, 为后续的临床应用提供更可靠的依据。

### REFERENCES

- [1] 中国药典 2020 年版. 一部[S]. 2020: 附录 195.
- [2] GALAPPATHTHI M C A, PATABENDIGE N M, PREMARATHNE B M, et al. A review of *Ganoderma* triterpenoids and their bioactivities[J]. *Biomolecules*, 2022, 13(1): 24.
- [3] KUBOTA T, ASAKA Y, MIURA I, et al. Structures of ganoderic acid A and B, two new lanostane type bitter triterpenes from *Ganoderma lucidum*(FR.) KARST[J]. *Helv Chim Acta*, 1982, 65(2): 611-619.
- [4] YUE Q X, SONG X Y, MA C, et al. Effects of triterpenes from *Ganoderma lucidum* on protein expression profile of HeLa cells[J]. *Phytomedicine*, 2010, 17(8/9): 606-613.
- [5] GAO J J, MIN B S, AHN E M, et al. New triterpene aldehydes, lucialdehydes A-C, from *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against murine and human tumor cells[J]. *Chem Pharm Bull*, 2002, 50(6): 837-840.
- [6] YANG M, WANG X M, GUAN S H, et al. Analysis of triterpenoids in *Ganoderma lucidum* using liquid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2007, 18(5): 927-939.
- [7] FATMAWATI S, SHIMIZU K, KONDO R. Ganoderic acid Df, a new triterpenoid with aldose reductase inhibitory activity from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*[J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(8): 1033-1036.
- [8] LIANG C Y, TIAN D N, LIU Y Z, et al. Review of the molecular mechanisms of *Ganoderma lucidum* triterpenoids: Ganoderic acids A, C2, D, F, DM, X and Y[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 174: 130-141.
- [9] KOMODA Y, NAKAMURA H, ISHIHARA S, et al. Structures of new terpenoid constituents of *Ganoderma lucidum*(Fr.) KARST(Polyporaceae)[J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(11): 4829-4835.

- [10] SATO N, ZHANG Q, MA C M, et al. Anti-human immunodeficiency virus-1 protease activity of new lanostane-type triterpenoids from *Ganoderma sinense*[J]. *Chem Pharm Bull*, 2009, 57(10): 1076-1080.
- [11] KIKUCHI T, MATSUDA S, MURAI Y, et al. Ganoderic acid G and I and ganolucidic acid A and B, new triterpenoids from *Ganoderma lucidum*[J]. *Chem Pharm Bull*, 1985, 33(6): 2628-2631.
- [12] NISHITOBA T, SATO H, SAKAMURA S. New terpenoids, ganolucidic acid D, ganoderic acid L, lucidone C and lucidenic acid G, from the fungus *Ganoderma lucidum*[J]. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1986, 50(3): 809-811.
- [13] LUO J, ZHAO Y Y, LI Z B. A new lanostane-type triterpene from the fruiting bodies of *Ganoderma lucidum*[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2002, 4(2): 129-134.
- [14] WANG K, BAO L, XIONG W P, et al. Lanostane triterpenes from the Tibetan medicinal mushroom *Ganoderma leucocontextum* and their inhibitory effects on HMG-CoA reductase and  $\alpha$ -glucosidase[J]. *J Nat Prod*, 2015, 78(8): 1977-1989.
- [15] NISHITOBA T, SATO H, SHIRASU S, et al. Novel triterpenoids from the mycelial mat at the previous stage of fruiting of *Ganoderma lucidum*[J]. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1987, 51(2): 619-622.
- [16] NISHITOBA T, SATO H, SAKAMURA S. Novel mycelial components, ganoderic acid Mg, Mh, Mi, Mj and Mk, from the fungus *Ganoderma lucidum*[J]. *Agricultural and Biological Chemistry*, 1987, 51(4): 1149-1153.
- [17] YANG Y L, ZHANG H N, ZUO J H, et al. Advances in research on the active constituents and physiological effects of *Ganoderma lucidum*[J]. *Biomed Dermatol*, 2019, 3(1): 6. Doi: 10.1186/s41702-019-0044-0.
- [18] HIROTANI M, INO C, FURUYA T, et al. Ganoderic acids T, S and R, new triterpenoids from the cultured mycelia of *Ganoderma lucidum*[J]. *Chem Pharm Bull*, 1986, 34(5): 2282-2285.
- [19] LI C J, YIN J H, GUO F J, et al. Ganoderic acid SZ, a new lanostanoid from the mushroom *Ganoderma lucidum*[J]. *Nat Prod Res*, 2005, 19(5): 461-465.
- [20] LIU J, KURASHIKI K, SHIMIZU K, et al. Structure-activity relationship for inhibition of 5 $\alpha$ -reductase by triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum*[J]. *Bioorg Med Chem*, 2006, 14(24): 8654-8660.
- [21] ZHU Q C, BANG T H, OHNUKI K, et al. Inhibition of neuraminidase by *Ganoderma* triterpenoids and implications for neuraminidase inhibitor design[J]. *Sci Rep*, 2015(5): 13194.
- [22] TÓTH J, LUU B, BECK J, et al. Cytotoxic triterpenes from *Ganoderma lucidum*(Polyporaceae): Structures of ganoderic acids U-Z[J]. *J Chem Res*, 1983.
- [23] 庞振飞, 李慧清, 孙传耀, 等. 灵芝酸抗炎作用及其分子机制研究进展[J]. *中成药*, 2024, 46 (7): 2297-2301.
- [24] LIN S, QIN H Z, DENG L Y, et al. Research progress on pharmacological effect and mechanism of polydatin[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2021, 27(22): 241-250.
- [25] WAN B, LI Y, SUN S S, et al. Ganoderic acid A attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury in mice[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20190301.
- [26] SHI J, WANG H, LIU J M, et al. Ganoderic acid B attenuates LPS-induced lung injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020(88): 106990.
- [27] LU X H, XU C Y, YANG R, et al. Ganoderic acid A alleviates OVA-induced asthma in mice[J]. *Inflammation*, 2021, 44(5): 1908-1915.
- [28] CAO T, TANG C F, XUE L Z, et al. Protective effect of Ganoderic acid A on adjuvant-induced arthritis[J]. *Immunol Lett*, 2020(226): 1-6.
- [29] LIU Y, ZHOU C K, TAN J Y, et al. Ganoderic acid A slows osteoarthritis progression by attenuating endoplasmic reticulum stress and blocking NF-Kb pathway[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023: e14382.
- [30] RUAN G, XU J, WANG K, et al. Associations between knee structural measures, circulating inflammatory factors and MMP13 in patients with knee osteoarthritis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2018, 26(8): 1063-1069.
- [31] WU W X, SONG K, CHEN G D, et al. Ganoderic acid A improves osteoarthritis by regulating RANKL/OPG ratio[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2022, 100(3): 313-319.
- [32] SHAO G Y, HE J Z, MENG J, et al. Ganoderic acids prevent renal ischemia reperfusion injury by inhibiting inflammation and apoptosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10229.
- [33] ZHANG Y J, SHI K J, LIN T T, et al. Ganoderic acid A alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury in rats by regulating JAK2/STAT3/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020(84): 106543.
- [34] WANG T, LU H H. Ganoderic acid A inhibits ox-LDL-induced THP-1-derived macrophage inflammation and lipid deposition via Notch1/PPAR $\gamma$ /CD36 signaling[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(10): 1031-1041.
- [35] ZHENG S H, MA J M, ZHAO X Z, et al. Ganoderic acid A attenuates IL-1 $\beta$ -induced inflammation in human nucleus pulposus cells through inhibiting the NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Inflammation*, 2022, 45(2): 851-862.
- [36] CHI B J, WANG S Q, BI S, et al. Effects of ganoderic acid A on lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine release from primary mouse microglia cultures[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 847-853.
- [37] 马昂, 王淑园, 全亚竹, 等. 灵芝酸通过髓样分化蛋白 2 调控小胶质细胞活化改善小鼠脑缺血损伤[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(10): 792.
- [38] ZHANG L, ZHANG L, SUI R B. Ganoderic acid A-mediated modulation of microglial polarization is involved in depressive-like behaviors and neuroinflammation in a rat model of post-stroke depression[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021(17): 2671-2681.
- [39] 全亚竹, 杨宝学. 灵芝酸通过抑制巨噬细胞 M1 型极化抗动脉粥样硬化发生发展[C]//中国食用菌协会, 中国食用菌协会药用真菌委员会. 第十二届药用真菌学术研讨会论文集. 2023: 40.
- [40] XIA J B, DAI L J, WANG L S, et al. Ganoderic acid DM induces autophagic apoptosis in non-small cell lung cancer cells by inhibiting the PI3K/Akt/mTOR activity[J]. *Chem Biol*

- [Interact](#), 2020(316): 108932.
- [41] GE Y, SHEN R, XU J, et al. Network pharmacological analysis on mechanism of ganoderic acid in treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *J Guizhou Univ Tradit Chin Med(贵州中医药大学学报)*, 2023, 45(3): 69-76.
- [42] 张雪涟, 王梦晨, 韩沁, 等. 灵芝酸 X 对肝癌细胞的抑制作用及其机理[C]//中国食用菌协会, 中国食用菌协会药用真菌委员会. 第十二届药用真菌学术研讨会论文集. 2023: 74.
- [43] LI H M. Inhibitory activity of ganoderic acid A on human cervical cancer hela cells and its mechanism[D]. Hefei University of Technology, 2020.
- [44] LIU Z D, LI L, XUE B. Effect of ganoderic acid D on colon cancer Warburg effect: Role of SIRT3/cyclophilin D[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018(824): 72-77.
- [45] BAO X, ZHU Q Y, TANG H J, et al. The mechanism of ganoderic acid D on human colorectal cancer cells by regulating p53/Bax pathway[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2022, 38(12): 1339-1343.
- [46] XU B, JIA W, WANG Z, et al. The effect and mechanism of ganoderic acid A(GA-A) inhibiting the growth of prostate cancer LNCaP cells[J]. *Mycosystema(菌物学报)*, 2019, 38(5): 717-727.
- [47] ZHANG P, ZHANG F, SUN D Q. Study on the inhibition of *Ganoderma lucidum* acids on the growth of prostate cancer and its mechanism[J]. *Pharm Biotechnol(药物生物技术)*, 2023, 30(4): 348-353.
- [48] YANG Y G, ZHOU H F, LIU W M, et al. Ganoderic acid A exerts antitumor activity against MDA-MB-231 human breast cancer cells by inhibiting the Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(5): 6515-6521.
- [49] LIN X M, DING Q Q, CHEN Q T, et al. Effects of *Ganoderma lucidum* A on proliferation and apoptosis of human inflammatory breast cancer cells *in vitro*[J]. *J Jilin Univ Med Ed(吉林大学学报: 医学版)*, 2018, 44(1): 116-120.
- [50] JIANG X, ZHANG L, SONG Z Z, et al. Effects of ganoderic acid A on cell migration and expression of kinase insert domain containing receptor gene in breast cancer MCF-7 cells[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2019, 35(3): 249-252.
- [51] LI Z H, LI N, LI C H. Study of ganoderic acid monomer regulating the growth of breast cancer cells and related gene expression[J]. *Guangdong Chem Ind(广东化工)*, 2021, 48(9): 92-94.
- [52] SHAO C S, ZHOU X H, ZHENG X X, et al. Ganoderic acid D induces synergistic autophagic cell death except for apoptosis in ESCC cells[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020(262): 113213.
- [53] 李仲娟, 杨细风, 湛章舟, 等. 灵芝酸 G 诱导效应性 CD<sub>8</sub><sup>+</sup>T 细胞抗 A20 细胞活性的研究[J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(8): 1863-1865.
- [54] DAS A, ALSHAREEF M, HENDERSON F Jr, et al. Ganoderic acid A/DM-induced NDRG2 over-expression suppresses high-grade meningioma growth[J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 22(7): 1138-1145.
- [55] YANG X, HUANG Q, PAN X M. Inhibitory effect of ganoderic acid A on tumor growth in glioma rats[J]. *Chin J Clin Pharmacol(中国临床药理学杂志)*, 2021, 37(8): 997-999.
- [56] CHENG Y, XIE P. Ganoderic acid A holds promising cytotoxicity on human glioblastoma mediated by incurring apoptosis and autophagy and inactivating PI3K/AKT signaling pathway[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2019, 33(11): e22392.
- [57] XU Y, YUAN H, LUO Y, et al. Ganoderic acid D protects human amniotic mesenchymal stem cells against oxidative stress-induced senescence through the PERK/NRF2 signaling pathway[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020(2020): 8291413.
- [58] YUAN H, XU Y, LUO Y, et al. Ganoderic acid D prevents oxidative stress-induced senescence by targeting 14-3-3ε to activate CaM/CaMKII/NRF2 signaling pathway in mesenchymal stem cells[J]. *Aging Cell*, 2022, 21(9): e13686.
- [59] 张玉坤, 杨宝学. 灵芝酸 A 通过靶向 p53 途径调节细胞周期延缓衰老[C]//中国食用菌协会, 中国食用菌协会药用真菌委员会. 第十二届药用真菌学术研讨会论文集. 2023: 76.
- [60] CUI J, MENG Y H, WANG Z W, et al. Ganoderic acids A and B reduce okadaic acid-induced neurotoxicity in PC12 cells by inhibiting Tau hyperphosphorylation[J]. *Biomed Environ Sci*, 2023, 36(1): 103-108.
- [61] SHEN S H, WANG X M, LV H, et al. PADI4 mediates autophagy and participates in the role of ganoderic acid A monomers in delaying the senescence of Alzheimer's cells through the Akt/mTOR pathway[J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2021, 85(8): 1818-1829.
- [62] QIN Y P, SHAO N, YE S, et al. Mechanism of action of ganoderic acid in treatment of Alzheimer's disease: A study based on network pharmacology[J]. *J Anhui Univ Chin Med(安徽中医药大学学报)*, 2023, 42(6): 65-72.
- [63] QI L F, LIU S, LIU Y C, et al. Ganoderic acid A promotes amyloid-β clearance(*In vitro*) and ameliorates cognitive deficiency in Alzheimer's disease(mouse model) through autophagy induced by activating axl[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5559.
- [64] ABULIZI A, RAN J H, YE Y W, et al. Ganoderic acid improves 5-fluorouracil-induced cognitive dysfunction in mice[J]. *Food Funct*, 2021, 12(24): 12325-12337.
- [65] PANG W, LU S Q, ZHENG R, et al. Investigation into antiepileptic effect of ganoderic acid A and its mechanism in seizure rats induced by pentylentetrazole[J]. *Biomed Res Int*, 2022(2022): 5940372.
- [66] BAO H K, LI H R, JIA Y, et al. Ganoderic acid A exerted antidepressant-like action through FXR modulated NLRP3 inflammasome and synaptic activity[J]. *Biochem Pharmacol*, 2021(188): 114561.
- [67] ZHANG Y T, XIE X J, WANG C Y, et al. Ganoderic acid A reduces sevoflurane-induced ferroptosis of HT22 cells through activating the Nrf2/GPX4 signaling pathway[J]. *J Hunan Univ Chin Med(湖南中医药大学学报)*, 2022, 42(7): 1064-1069.
- [68] LI H, LOU B, ZHANG Y Y, et al. Ganoderic Acid A exerts the cytoprotection against hypoxia-triggered impairment in PC12 cells via elevating microRNA-153[J]. *Phytother Res*, 2020, 34(3): 640-648.
- [69] CHANG Y H, KONG R F. Ganoderic acid A alleviates hypoxia-induced apoptosis, autophagy, and inflammation in rat neural stem cells through the PI3K/AKT/mTOR pathways[J].

- [Phytother Res](#), 2019, 33(5): 1448-1456.
- [70] QIN L N, CHENG H Z, CHEN H, et al. Effects of ganoderic acid A on hippocampal dendritic spine density and learning and memory of rats with pentylentetrazol-induced epilepsy[J]. *J Youjiang Med Univ Natl(右江民族医学院学报)*, 2023, 45(1): 33-38.
- [71] 姚阳, 张玉坤. 灵芝酸 A 缓解神经病理痛的作用和机制研究[C]//中国食用菌协会, 中国食用菌协会药用真菌委员会. 第十二届药用真菌学术研讨会论文集. 2023: 77.
- [72] AHMAD F. Ganoderic Acid A targeting *leucine-rich repeat kinase 2* involved in Parkinson's disease-a computational study[J]. *Aging Med*, 2023, 6(3): 272-280.
- [73] YAN R Y. Study on the mechanism of ganoderic acid alleviating angiotensin-ii induced myocardial hypertrophy by inhibiting NLRP3 inflammatome[D]. Jilin University, 2023.
- [74] ZHANG X H, XIAO C, LIU H. Ganoderic acid A protects rat H9c2 cardiomyocytes from hypoxia-induced injury via up-regulating miR-182-5p[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(6): 2086-2096.
- [75] WANG J C, LI J Y, HE Y Y, et al. The SIRT3 activator ganoderic acid D regulates airway mucin MUC5AC expression via the NRF2/GPX4 pathway[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2023(83): 102262.
- [76] WEN G Y, LI T, HE H, et al. Ganoderic acid A inhibits bleomycin-induced lung fibrosis in mice[J]. *Pharmacology*, 2020, 105(9/10): 568-575.
- [77] XU S C, ZHANG F Q, CHEN D L, et al. *In vitro* inhibitory effects of ganoderic acid A on human liver cytochrome P450 enzymes[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 308-313.
- [78] CAO Y J, HUANG Z R, YOU S Z, et al. The protective effects of ganoderic acids from *Ganoderma lucidum* fruiting body on alcoholic liver injury and intestinal microflora disturbance in mice with excessive alcohol intake[J]. *Foods*, 2022, 11(7): 949.
- [79] LYU X C, WU Q, CAO Y J, et al. Ganoderic acid A from *Ganoderma lucidum* protects against alcoholic liver injury through ameliorating the lipid metabolism and modulating the intestinal microbial composition[J]. *Food Funct*, 2022, 13(10): 5820-5837.
- [80] ZHU J, DING J X, LI S Y, et al. Ganoderic acid A ameliorates non-alcoholic streatohepatitis(NASH) induced by high-fat high-cholesterol diet in mice[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(4): 308.
- [81] LIU F L, SHI K J, DONG J J, et al. Ganoderic acid A attenuates high-fat-diet-induced liver injury in rats by regulating the lipid oxidation and liver inflammation[J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(7): 744-754.
- [82] ZHENG C, LYU S F, YE J F, et al. Metabolomic insights into the mechanisms of ganoderic acid: Protection against  $\alpha$ -amanitin-induced liver injury[J]. *Metabolites*, 2023, 13(11): 1164.
- [83] GENG X Q, MA A, HE J Z, et al. Ganoderic acid hinders renal fibrosis via suppressing the TGF- $\beta$ /Smad and MAPK signaling pathways[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(5): 670-677.
- [84] MA J Q, ZHANG Y J, TIAN Z K. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-fibrosis effects of ganoderic acid A on carbon tetrachloride induced nephrotoxicity by regulating the Trx/TrxR and JAK/ROCK pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2021(344): 109529.
- [85] MENG J, SAI-ZHEN WANG, HE J Z, et al. Ganoderic acid A is the effective ingredient of *Ganoderma* triterpenes in retarding renal cyst development in polycystic kidney disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(6): 782-790.
- [86] REN L. Protective effect of ganoderic acid against the streptozotocin induced diabetes, inflammation, hyperlipidemia and microbiota imbalance in diabetic rats[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(8): 1961-1972.
- [87] ZHU J, JIN J, DING J X, et al. Ganoderic Acid A improves high fat diet-induced obesity, lipid accumulation and insulin sensitivity through regulating SREBP pathway[J]. *Chem Biol Interact*(2018), 290: 77-87.
- [88] GUO W L, GUO J B, LIU B Y, et al. Ganoderic acid A from *Ganoderma lucidum* ameliorates lipid metabolism and alters gut microbiota composition in hyperlipidemic mice fed a high-fat diet[J]. *Food Funct*, 2020, 11(8): 6818-6833.
- [89] JIANG Y L, YUAN Y, DONG S, et al. Study on the effect and mechanism of ganoderic acid C2 on lipid metabolism of hepatocytes by regulating S6K/SREBPs signaling pathway[J]. *China Pharm(中国药房)*, 2020, 31(19): 2351-2358.
- [90] JIANG L Y, ZHANG W, ZHAI D D, et al. Transcriptome profiling and bioinformatic analysis of the effect of ganoderic acid T prevents Sendai virus infection[J]. *Gene*, 2023(862): 147252.
- [91] LE Q H, FAR B F, SAJADI S M, et al. RETRACTED: Analysis of conocurvone, ganoderic acid A and oleuropein molecules against the main protease molecule of COVID-19 by *in silico* approaches: Molecular dynamics docking studies[J]. *Eng Anal Bound Elem*, 2023(150): 583-598.
- [92] ABULIZI A, HU L, MA A, et al. Ganoderic acid alleviates chemotherapy-induced fatigue in mice bearing colon tumor[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(10): 1703-1713.
- [93] KANG L H, ZHANG G W, ZHANG J F, et al. Ganoderic acid A protects lens epithelial cells from UVB irradiation and delays lens opacity[J]. *Chin J Nat Med*, 2020, 18(12): 934-940.
- [94] 叶御威, 杨宝学. 灵芝酸通过调节肠道菌群治疗溃疡性结肠炎[C]//中国食用菌协会, 中国食用菌协会药用真菌委员会. 第十二届药用真菌学术研讨会论文集. 2023: 37.
- [95] SHAO C S, FENG N, ZHOU S, et al. Ganoderic acid T improves the radiosensitivity of HeLa cells via converting apoptosis to necroptosis[J]. *Toxicol Res*, 2021, 10(3): 531-541.
- [96] RAHMAN M, AL-GHAMDI S A, ALHARBI K S, et al. Ganoderic acid loaded nano-lipidic carriers improvise treatment of hepatocellular carcinoma[J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 782-793.
- [97] WANG B, SUN L, WEN M Y, et al. Nano lipidic carriers for codelivery of sorafenib and ganoderic acid for enhanced synergistic antitumor efficacy against hepatocellular carcinoma[J]. *Saudi Pharm J*, 2021, 29(8): 843-856.
- [98] ZHANG W W, YU W W, DING X Y, et al. Self-assembled thermal gold nanorod-loaded thermosensitive liposome-encapsulated ganoderic acid for antibacterial and cancer photochemotherapy[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 406-419.

收稿日期: 2023-11-08  
(本文责编: 蔡珊珊)