

灵芝改善心血管功能的药理机制研究进展*

付星宇¹, 罗今辰¹, 朱 婷^{2**}, 李文兰^{1,2**}

(1. 哈尔滨商业大学药学院 哈尔滨 150076; 2. 哈尔滨商业大学药物工程技术研究中心 哈尔滨 150076)

摘要:心血管疾病在全球具有极高的发病率和致死率。近年来,灵芝防病治病的药理效果及作用机制已成为研究焦点。灵芝作为中国传统中药,拥有广阔的开发前景和资源储备。然而,目前关于灵芝防治心血管疾病的作用机制尚缺乏完整综述。本文检索了包括中国知网、PubMed等在内的多个国内外数据库,归纳了近十年来灵芝在抗动脉粥样硬化、降血脂、降血压等方面的研究进展。灵芝防治心血管疾病的主要药理作用机制包括抗炎、抗氧化应激、调节线粒体功能、抑制钙超载、调节肠道菌群和维持胆固醇平衡等,本文进一步提出加强灵芝防治心血管疾病方面的深入研究及现有研究存在的不足,为促进其作用机制的深入研究及药物临床转化提供了一定参考和指导。

关键词:灵芝 动脉粥样硬化 心肌损伤 抗炎 抗氧化 线粒体功能 调节肠道菌群

DOI: 10.11842/wst.20240611003 CSTR: 32150.14.wst.20240611003 中图分类号: R285 文献标识码: A

据报告,我国心血管疾病患病总人数已达3.3亿^[1],患病情况不容乐观。但目前以西药为主的治疗手段往往会引发较为严重的不良反应和术后并发症。相较而言,天然植物药安全性高,对寻找防治心血管疾病安全有效的中草药具有重要意义。

灵芝隶属担子菌纲多孔菌科(Polyporaceae)灵芝属(*Ganodelma*)真菌,全球已知的多孔菌科约250种,中国超100种,分布在29个省市^[2],其中赤芝和紫芝研究较为集中。《神农本草经》中灵芝被列为上品,有扶本固正、滋补强壮、延年益寿之功效^[3]。《本草纲目》中记载“灵芝主治胸中结,益心气,补中,增智慧,不忘,久食轻身不老,延年神仙”^[4]。现代医学的深入研究表明,灵芝不仅能够延缓动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)的进展^[5-15],还具有降低血脂^[16-18]和血压^[19-20]等药理作用,显示出预防和治疗心血管疾病的潜力。

灵芝在心血管疾病基础研究方面已取得显著进

展,明确了其活性成分、作用靶点以及信号通路。灵芝含有灵芝多糖和三萜类等心血管活性成分,这些成分可通过多靶点对心血管系统进行调控。研究表明,灵芝三萜能够上调主动脉和小肠肝脏X受体表达,从而缓解高胆固醇血症^[13-14];灵芝多糖则通过调节一氧化氮的合成与释放影响血管收缩功能^[19]。此外,灵芝还能调控多条与心血管疾病相关的信号通路,如TLR4/MyD88/NF- κ B通路^[12]、eNOS/NO/cGMP通路^[20]等。

临床研究也为灵芝在心血管疾病治疗中的应用提供了重要线索。目前已有一些临床研究表明灵芝在心血管疾病治疗上有积极表现,例如灵芝多糖干预组的患者在治疗3个月后,收缩压平均降低7-10 mmHg,舒张压平均降低约3-5 mmHg^[21],灵芝调脂茶兼具降压与调节血脂作用,治疗组降压疗效总有效率达到了92.7%^[22]。综上所述,对灵芝治疗心血管疾病机制的研究具有重要的科学意义和临床价值。本文综述了近年来灵芝在防

收稿日期:2024-06-11

修回日期:2024-12-26

* 中央支持地方高校改革发展资金人才培养项目(2021);龙江道地药材灵芝质量标志物发现的关键技术与产品创新,负责人:李文兰;黑龙江省教育厅2023年度省属高校基本科研业务费项目(2023-KYYWF-1039):基于混相体系乳浊微粒释药系统的复方灵芝养心产品设计与开发,负责人:朱婷;黑龙江省中医药管理局2023年度中医药科研课题项目(ZHY2023-210):基于汤剂混相体系理论的灵芝黄芪干姜汤,负责人:朱婷。

** 通讯作者:朱婷(ORCID:0009-0006-8700-5673),助理研究员,主要研究方向:中药新剂型与新技术研究;李文兰(ORCID:0000-0003-0136-1070),教授,博士生导师,主要研究方向:中药药效物质基础和质量评价研究。

治心血管疾病方面的作用机制,旨在促进灵芝相关机制的深入研究以及临床应用转化,为灵芝在心血管疾病防治领域的进一步开发提供理论支撑与实践指引。

1 灵芝抗心血管疾病作用机制

1.1 抗动脉粥样硬化

1.1.1 抗氧化应激

AS的早期主要表现为内皮功能障碍,其潜在机制与氧化应激^[23-24]及血管周围脂肪组织(Perivascular adipose tissue, PVAT)功能障碍^[25-26]相关。PVAT质量的增加会升高活性氧(Reactive oxygen species, ROS)如过氧化氢(H_2O_2)水平,导致氧化应激^[27],还会促进低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)转化为氧化低密度脂蛋白(Oxidized LDL, ox-LDL)及泡沫细胞形成,推进AS过程^[28]。

Wihastuti等^[5-7]发现,灵芝多糖肽可降低 H_2O_2 水平,抑制由 H_2O_2 引起的氧化应激和LDL氧化过程中ROS的形成,减少PVAT厚度,降低泡沫细胞数量和AS斑块的宽度,同时增加循环内皮祖细胞(Endothelial progenitor cells, EPCs)数量并减少主动脉内膜中层的厚度。Hsu等^[8]通过体外实验证实灵芝三萜能够消减 H_2O_2 导致的细胞超氧化物积累,缓解 H_2O_2 诱发的细胞损伤及AS反应。Rahman等^[9]研究发现,灵芝水提物能够促进大鼠肝细胞中LDL受体的表达,降低LDL胆固醇(LDL cholesterol, LDL-C)、极低密度脂蛋白(Very LDL-C, VLDL-C)水平及LDL和高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)比率。上述研究显示,灵芝作为一种天然抗氧化剂可减少早期影响AS形成的氧化自由基水平。与合成抗氧化剂相比,灵芝不仅能有效地抑制AS的发展,而且能够避免合成抗氧化剂可能带来的致癌等有害作用。因此,将其用于治疗AS是一种更安全有效的治疗策略。

1.1.2 抗炎作用

AS的重要诱因之一是慢性炎症^[29]。沉默Toll样受体4(Silent Toll-like receptor 4, TLR4)可调节TLR4/MyD88/NF- κ B通路抑制细胞炎症反应^[30-31]。TLR4/NF- κ B途径可上调凝集素样氧化低密度脂蛋白受体(LOX-1蛋白)的表达,后者在受到氧化修饰低密度脂蛋白(ox LDL)刺激后促进细胞间黏附分子-1(Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子1(Vascular cell adhesion molecule-1,

VCAM-1)的表达^[32-33],另外,肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor, TNF- α)也能诱导ICAM-1和VCAM-1的表达^[34]。杨燕燕等^[10-11]发现,灵芝多糖可明显抑制炎症因子LOX-1、TNF- α 及ICAM-1的表达,减少单核细胞与血管内皮细胞的黏附,降低炎症损伤;此外,灵芝多糖干预后,TLR4、NF- κ B、MyD88等的表达均有不同程度的下降趋势,推测灵芝多糖对TLR4及其下游MyD88依赖性信号通路有一定程度的拮抗作用,可阻断TLR4介导的TLR4/MyD88/NF- κ B通路。Li等^[12]发现灵芝三萜和灵芝多糖可调节巨噬细胞极化并抑制巨噬细胞介导的炎症,从而促进泡沫细胞的凋亡,减缓AS斑块的进展。以上研究显示灵芝具有显著抗炎活性,其作用机制与促炎细胞因子及TLR4/MyD88/NF- κ B通路相关。

1.1.3 维持胆固醇平衡

高胆固醇血症是导致AS的独立危险因素。目前AS的临床治疗策略主要为降脂,相关基础研究的进展为调节胆固醇代谢提供了一些新的靶点,如过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)、法尼基衍生物X受体(Farnesoid X receptor, FXR)和肝脏X受体(Liver X receptor, LXR)等^[35-36]。LXR包括两个亚型:LXR α 和LXR β ,其中LXR α 主要在肝脏、脂肪、小肠和巨噬细胞中表达。研究发现灵芝三萜可以上调主动脉和小肠中LXR α 表达,增加其下游与胆固醇逆向转运胆汁酸合成相关靶基因的表达^[13-14]。

上调ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette A1, ABCA1)和ATP结合盒亚家族G成员1(ATP binding cassette G 1, ABCG 1)的表达可以抑制巨噬细胞源性泡沫细胞形成,并促进胆固醇流出,从而减少泡沫细胞的数量^[37-38]。此外,血管钙化也是导致斑块不稳定的因素之一^[39-40],Zheng等^[15]发现灵芝孢子粉通过改善ABCA1/G1介导的巨噬细胞胆固醇流出,从而减少泡沫细胞的数量;并且通过灭活Runt-相关转录因子-2介导的血管平滑肌细胞(Vascular smooth muscle cells, VSMCs)骨生成来减轻AS和主动脉钙化。目前临床尚无有效治疗AS发展过程中血管钙化的有效方法,灵芝可能成为治疗AS和血管钙化的一种新的治疗策略。

综上所述,灵芝通过抗氧化应激、抗炎以及维持胆固醇平衡等机制,可有效减轻AS相关损伤。进一

步的研究应评估灵芝是否影响血管平滑肌细胞的增殖和迁移、内皮细胞的增殖和斑块中的血管生成,以及其潜在的作用机制。同时,还需探究灵芝在AS发病机制中不同组分的最佳剂量、不同时间效应以及更深入的分子机制有益作用,作用机制示意图见图1。

1.2 降血脂

高脂血症作为一种由血脂代谢紊乱引起的慢性疾病,是心肌梗死和AS等心血管疾病的风险因素^[41]。丙二醛(Malondialdehyde, MDA)作为脂类过氧化的产物之一,是衡量机体氧化损伤的重要指标^[42-43],Liang等^[16]认为灵芝多糖可通过降低血清和小肠中MDA的含量、增强抗氧化酶系统以及抑制脂质过氧化反应和细胞凋亡来发挥降血脂作用。

核因子- κ B(Nuclear factor κ B, NF- κ B)炎症信号通路的激活会促进ROS释放引发氧化应激^[44-45],是血脂异常的关键因素之一。受诱导物刺激后,Nrf2转录因子与Keap1分解进而激活下游抗氧化基因转录^[46]。在胆固醇的逆转运过程中,转运蛋白ABCA1有助于促进胆固醇向载脂蛋白A1和HDL外排^[47]。Wang等^[17]的

研究发现灵芝多糖可以激活Nrf2-Keap1,抑制NF- κ B信号通路,改善氧化应激和炎症反应,同时通过ABCA1/ABCG1信号转导促进胆固醇逆转运,发挥降脂作用。

2型糖尿病可引起肠道细菌特征和菌群结构的变化,减少短链脂肪酸(Short-chain fatty acids, SCFAs),遏制有益菌产生并增加脂多糖等内毒素分泌^[48]。吴睿婷等^[18]发现黑灵芝多糖可被肠道菌群利用,降低肠道微生物中的特征菌并增加部分产酸菌的含量,从而促进产酸菌分泌SCFAs,调控糖尿病大鼠的血糖血脂。总之,灵芝具有良好的降血脂作用,其作用机制涉及改善氧化应激、炎症反应和调节肠道菌群,作用机制示意图见图2。

1.3 降血压

高血压是导致心血管疾病死亡的重要因素^[49]。在高血压状态下,过高的LDL进入内皮细胞后,会刺激内皮细胞产生ROS,从而灭活一氧化氮(Nitric oxide, NO)并抑制NO合成酶(NO synthase, NOS)活性。同时内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)过度合成和释放,导致

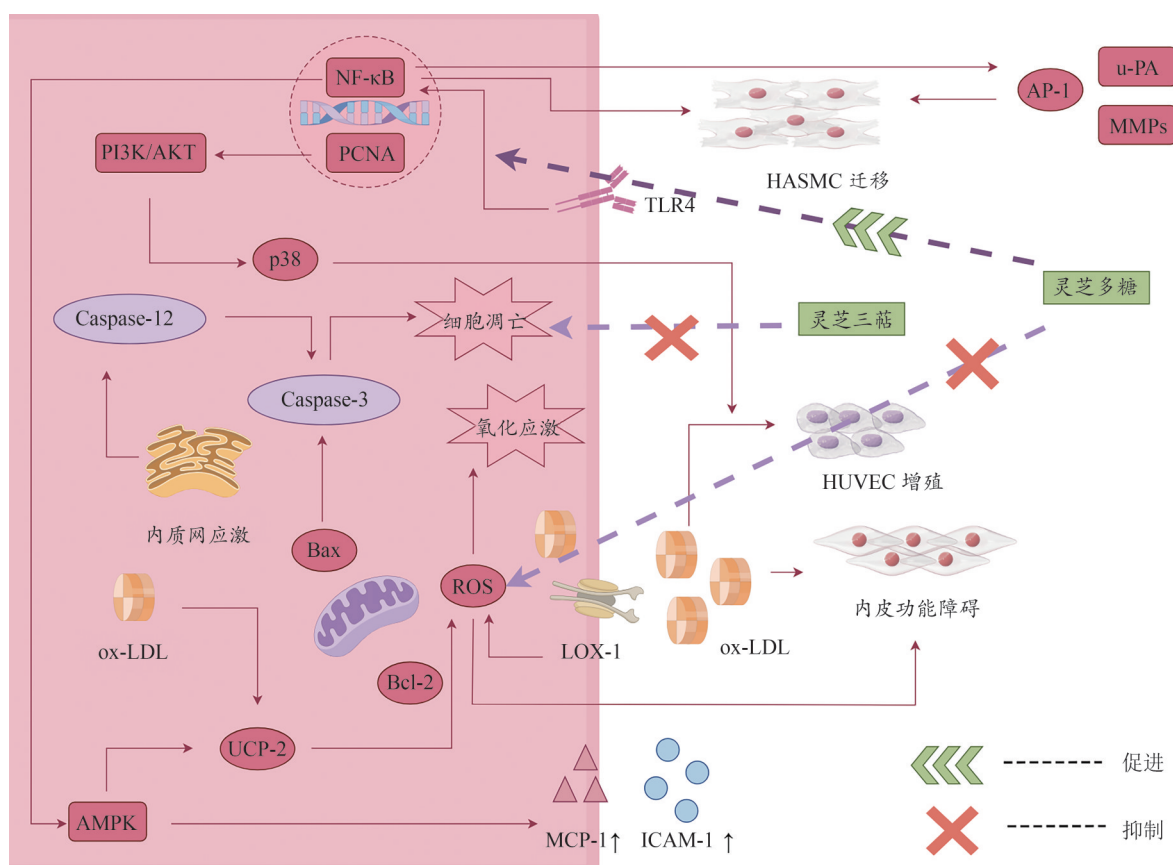


图1 灵芝治疗AS的作用机制

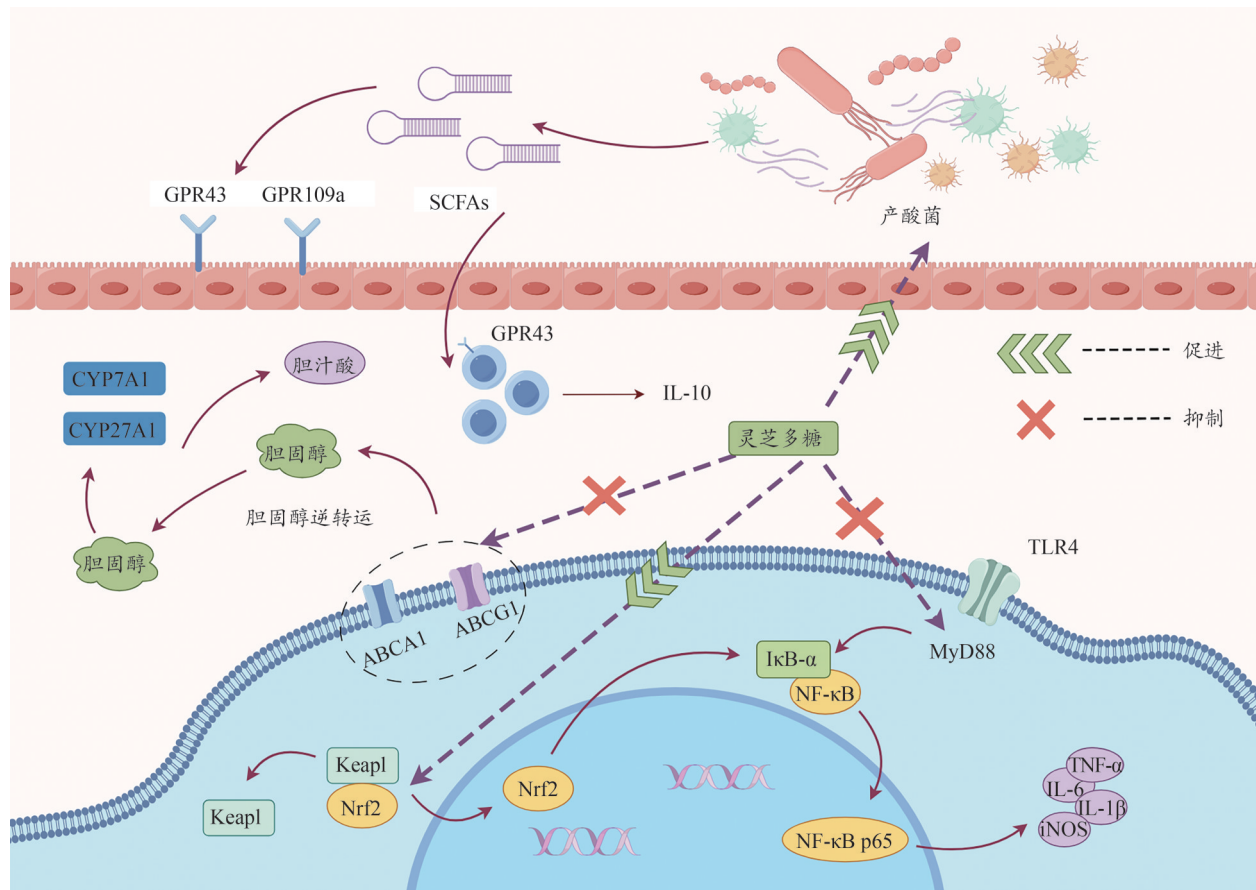


图2 灵芝降血脂的作用机制

持续的缩血管效应^[50]。赵东生等^[119]发现灵芝三萜可促进 NOS 基因表达,增加 NOS 和 NO 的含量与活性,降低 ET-1 水平;同时调控 HDL 的基因表达,提高 HDL 的水平,减少 LDL 的堆积,加速胆固醇代谢,减少氧化应激发生,阻止内皮功能障碍的发展,使血压保持平衡。

eNOS 是 Ca^{2+} 依赖性 NOS,主要存在于血管内皮细胞中,磷酸化后诱导产生大量 NO,可激活 NO/可溶性鸟苷酸环化酶(Soluble guanylate cyclase, sGC)/环磷酸鸟苷(Cyclic guanosine monophosphate, cGMP)信号通路,增加 Ca^{2+} 浓度,抑制血管平滑肌细胞的血管收缩功能^[51]。血管紧张素 II 受体拮抗剂(Angiotensin II, Ang II)可与血管紧张素 I 型受体结合激活 NADPH 氧化酶(NADPH oxidase, NOx),上调 NOx 的表达,产生大量 ROS^[52]。伍强^[20]通过液态发酵培养灵芝菌丝体,从中分离筛选得到血管紧张素转化酶抑制肽(Angiotensin converting enzyme inhibitory peptides, ACEIP)。通过基因芯片实验和细胞实验证实,灵芝菌丝中含量最高、血管紧张素转化酶(Angiotensin converting enzyme, ACE)抑制活性最强的 ACEIP 亚型

为 SYP,发现其通过激活 eNOS/NO/cGMP 通路,抑制 Ang II/NOX2/ROS 旁路发挥降血压功效。以上研究支持了灵芝作为高血压治疗的补充药物的假设,其降血压作用可能与改善氧化应激、内皮功能、胆固醇代谢以及调节 eNOS/NO/cGMP 通路有关。

1.4 防治心肌损伤

心血管系统是机体中对缺血缺氧最敏感的器官之一。缺血再灌注后,ROS 上调会引发心脏组织损伤。同时,在缺血/再灌的心肌细胞中,通常会出现一系列由钙超载和线粒体损伤引起的细胞病理生理改变^[53-54]。毛慧慧等^[55]的研究表明,灵芝多糖肽可通过降低细胞内自由基含量、减轻细胞内钙超负荷以及缓解线粒体损伤等机制,使心肌细胞免受缺氧复氧造成的损伤。Kirar 等^[56]发现,灵芝乙醇提取物能够在缺氧条件下维持心肌细胞氧化还原平衡,发挥心脏保护功效。Lasukova 等^[57]也证实了灵芝提取物具有抗氧化特性,能够减轻心肌的再灌注挛缩。

除了缺血再灌注损伤外,药物或机体其他病变也可能诱发心肌损伤。抗肿瘤常用的蒽环类药物具有

心脏毒性,会加速心肌细胞凋亡。徐繁等^[58-59]发现,萘环类药物阿霉素能够抑制心肌酶指标超氧化物歧化酶(Super oxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽(Glutathione, GSH)及过氧化氢酶(Catalase, CAT)的活性,说明阿霉素损伤心肌的机制可能涉及氧化应激;而灵芝多糖则可清除体内氧自由基,减少促炎因子的产生,并通过调控 Bcl、caspase 家族蛋白来减轻萘环类药物所引起的心肌细胞凋亡。Qian 等^[60]指出 Bcl-2 和 Bax 是调控细胞凋亡的关键指标;程子安^[61]的研究发现,破壁灵芝孢子粉可有效降低肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素 6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 三种炎症因子的含量,同时干预 Bcl-2 和 Bax 蛋白的表达,减少心肌细胞凋亡,从而保护心肌细胞免受损伤。

线粒体在心肌能量稳态中发挥关键作用,其功能下降是异丙肾上腺素(Isoproterenol, ISO)心脏毒性的一个重要病理事件,其中线粒体通透性转换孔(Mitochondrial permeability transition pore, mPTP)过度开放会损害线粒体膜电位^[62-63]。Sudheesh 等^[64]发现,灵芝子实体提取物通过改善氧化应激、提高线粒体膜电位的方式来保护 ISO 所致的心肌损伤。Li 等^[65]发现,黑灵芝多糖能够通过维持氧化还原状态、调控 Bcl-2 家族和开放 mPTP 来抑制线粒体凋亡信号转导通路,从而改善线粒体的结构和功能,减轻阿霉素诱导的小鼠心脏毒性。总之,灵芝可以通过抗氧化应激、抑制钙超载、减少心肌细胞凋亡及调节线粒体功能来改善心肌损伤。

1.5 其他心脏保护作用

近年来,灵芝在心血管疾病防治领域的研究日益深入。除已提及的功能外,灵芝还可干预心功能不全、心力衰竭、心肌缺血和心肌肥大等心功能疾病。灵芝治疗心功能不全的机制可能与沉默信息调节因子 1(Sirtuin 1, SIRT 1)相关, SIRT 1 是一种调控多种生物学过程(包括凋亡、炎症、自噬和衰老)的组蛋白去乙酰化酶^[66-68]; Xu 等^[69]的研究表明灵芝多糖可通过激活 SIRT1, 调节炎症反应、细胞凋亡与增殖等方式保护败血症诱导的心功能不全; Liu 等^[70]观察到灵芝孢子提取物通过调节肠道菌群减轻了大鼠因氧化三甲胺引起的心功能不全。灵芝干预心力衰竭的药效已得到初步证实,朱娇玉等^[71]指出,灵芝多糖能够降低 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein

kinase, p38MAPK)信号的激活水平,改善心力衰竭大鼠心功能,抑制心肌纤维化,改善心肌能量代谢。灵芝在治疗心肌缺血方面也表现出较好的优势,李晶等^[72]发现,灵芝三萜可调节氧化应激改善大鼠心肌缺血情况,减少血清黏着斑激酶(Focal adhesion kinase, FAK)抑制心肌凋亡,并经整合素信号通路减少心肌梗死,进而达到保护心肌作用的目的。最新的研究指出,灵芝亦可改善心肌肥大, Zhen^[73]等发现灵芝多糖通过下调肥大和纤维化的关键基因来抑制心肌肥大,并通过激活 PPAR γ /PGC-1 α 途径来减轻压力超负荷诱导的病理性心肌肥大。放射治疗引发的过量 ROS 可诱发心脏病; Dai 等^[74]开发的灵芝孢子油纳米递药系统(GLSO@P188/PEG400)可以更高效地防护辐射可能引起的心功能障碍、心肌纤维化等不良影响。综上,灵芝展现出显著的心脏保护效果,其机制可能涉及抗氧化应激、抗炎作用、抑制细胞凋亡、线粒体功能调节及肠道菌群调节等多种途径。

2 临床应用

临床实践表明,灵芝对心血管疾病具有一定的改善作用。Gao 等^[21]在 160 例冠心病患者中开展双盲、随机、安慰剂对照研究,治疗组服用灵芝多糖,对照组服用安慰剂,治疗 12 周后,与对照组(17.2%~24.7%)相比,治疗组主要症状(胸痛、心悸、心绞痛和呼吸急促)的改善百分比(31.6%~54.7%)显著更高;平均血压从 142.5/96.4 mmHg 降至 135.1/92.8 mmHg, 对照组血压无显著降低,且实验组血清 TC 显著降低,对照组无此变化。邹静等^[22]将 188 例高血压合并高脂血症痰湿壅盛型患者随机分为两组,治疗组 96 例服用灵芝调脂茶,对照组 92 例服用蒲参胶囊。结果显示,治疗组降压疗效总有效率(92.7%)明显高于对照组(79.3%),且两组患者治疗后血浆 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平较本组治疗前均有所改善。Chu 等^[75]进行了一项随机、双盲、交叉研究,治疗周期 12 周,分别接受灵芝治疗和安慰剂治疗,(每日两次,1.44 g/d,以干灵芝质量计),结果显示灵芝治疗 4 周后 LDL-C 有降低的趋势,安慰剂组则呈增加趋势。综上,灵芝在心血管疾病的临床应用中显示出一定潜力,但仍需要更多大规模、多中心的临床研究来进一步验证其效果和安全性,以及明确其最佳的使用剂量和使用方法等。

3 讨论与展望

灵芝在心血管疾病防治方面意义重大。在抗动脉粥样硬化方面,灵芝通过抗氧化应激减少氧化自由基水平,调节TLR4/MyD88/NF- κ B通路,维持胆固醇平衡,如灵芝三萜调节LXR α 表达来影响胆固醇代谢。降血脂方面,灵芝多糖可激活Nrf2-Keap1抑制NF- κ B信号通路、通过ABCA1/ABCG1信号转导促进胆固醇逆转运。降血压方面,灵芝三萜促进NOS基因表达、调控HDL基因表达。在心肌损伤保护方面,灵芝各成分通过抗氧化、抑制钙超载、调节线粒体功能等发挥作用。在心血管疾病治疗方面,灵芝药理作用机制相互调节、配合,如在抗氧化应激方面,多种灵芝成分都能有效地降低氧化自由基的水平;在抗炎过程中,灵芝的成分对相关炎症通路的调节相互配合,从而有效地抑制炎症反应。与传统西药治疗手段相比,作为我国优质天然药物,灵芝展现出广阔的应用前景,不仅可作为保健品,更能够作为治疗心血管疾病的有效药品,为心血管疾病的防治提供强有力战略支撑,在未来的医疗领域中有望成为心血管疾病治疗的新亮点。

目前,灵芝抗心血管疾病的研究虽已取得一定进

展,但仍有需要完善之处。在基础研究方面,灵芝的化学成分复杂,当前研究主要集中在灵芝多糖和灵芝三萜的心血管保护作用,关于灵芝中的生物碱及其他亲脂性成分的心血管保护作用研究尚不充分;灵芝单体在抗肿瘤等疾病方面应用广泛,但在心血管疾病领域仍处于初步探索阶段。从临床研究角度来看,虽然已显示出灵芝的潜力,但大规模、多中心的临床研究相对较少,其临床疗效、最佳使用剂量及方法仍需进一步明确;同时,灵芝质量控制及标准不完善,目前通过测定其中某种成分含量来评价其质量优劣的方式不符合中医辨证施治原则,这影响了灵芝临床应用的安全性和有效性。

未来的研究方向可以从基础研究和临床研究两方面展开。一是进一步深入研究灵芝抗心血管疾病的作用机制,明确其主要活性成分和作用靶点,并加强灵芝单体药物在心血管疾病防治方面的研究;二是开展大规模、多中心的临床研究,同时建立完善的灵芝质量控制标准,以确保其临床应用的质量和安全性。综上,灵芝在抗心血管疾病方面具有重要研究价值和应用潜力,随着研究深入,有望为心血管疾病防治提供更加安全有效的方法和手段。

参考文献

- 1 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2022概要. 中国循环杂志, 2023, 38(6):583-612.
- 2 Cui B K, Wu S H. The scientific name of the widely cultivated *Ganoderma* species. *Myc*, 2020, 39(1):7-12.
- 3 (魏)吴普等述, (清)孙星衍辑, 石学文点校. 神农本草经. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997:9.
- 4 (明)李时珍编纂, 刘衡如, 刘山永校注. 新校注本《本草纲目》. 5版. 北京: 华夏出版社, 2013:1147.
- 5 Wihastuti T A, Amiruddin R, Cesa F Y, et al. Decreasing angiogenesis *Vasa vasorum* through Lp-PLA2 and H₂O₂ inhibition by PSP from *Ganoderma lucidum* in atherosclerosis: *In vivo* diabetes mellitus type 2. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2020, 30(6):2019-0349.
- 6 Wihastuti T A, Heriansyah T. The inhibitory effects of polysaccharide peptides (PsP) of *Ganoderma lucidum* against atherosclerosis in rats with dyslipidemia. *Heart Int*, 2017, 12(1):e1-e7.
- 7 Andri Wihastuti T, Sargowo D, Heriansyah T, et al. The reduction of aorta histopathological images through inhibition of reactive oxygen species formation in hypercholesterolemia *Rattus norvegicus* treated with polysaccharide peptide of *Ganoderma lucidum*. *Iran J Basic Med Sci*, 2015, 18(5):514-519.
- 8 Hsu P L, Lin Y C, Ni H, et al. *Ganoderma* triterpenoids exert antiatherogenic effects in mice by alleviating disturbed flow-induced oxidative stress and inflammation. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018(1):3491703.
- 9 Rahman M A, Abdullah N, Aminudin N. Evaluation of the antioxidative and hypo-cholesterolemic effects of *Lingzhi* or reishi medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum* (Agaricomycetes), in ameliorating cardiovascular disease. *Int J Med Mushrooms*, 2018, 20(10):961-969.
- 10 杨燕燕, 谢金东, 俞春英, 等. 灵芝多糖对动脉粥样硬化ApoE^{-/-}小鼠血脂及LOX-1、TNF- α 、ICAM-1的影响. 山东医药, 2018, 58(1):33-36.
- 11 杨燕燕, 谢金东, 周建华, 等. 灵芝多糖对ApoE^{-/-}动脉粥样硬化小鼠TLR4/NF- κ B信号通路的影响. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1):56-59.
- 12 Li Y H, Tang J, Gao H L, et al. *Ganoderma lucidum* triterpenoids and polysaccharides attenuate atherosclerotic plaque in high-fat diet rabbits. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 2021, 31(6):1929-1938.
- 13 曹旭. 灵芝孢子总三萜酸提取工艺研究及其抗动脉粥样硬化作用和机制探索. 成都: 西华大学, 2020.
- 14 Lai P, Cao X, Xu Q, et al. *Ganoderma lucidum* spore ethanol extract

- attenuates atherosclerosis by regulating lipid metabolism *via* upregulation of liver X receptor α . *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 760–770.
- 15 Zheng G B, Zhao Y, Li Z H, *et al.* GLSP and GLSP-derived triterpenes attenuate atherosclerosis and aortic calcification by stimulating ABCA1/G1-mediated macrophage cholesterol efflux and inactivating RUNX2-mediated VSMC osteogenesis. *Ther*, 2023, 13(4):1325–1341.
 - 16 Liang Z, Yuan Z H, Li G Y, *et al.* Hypolipidemic, antioxidant, and antiapoptotic effects of polysaccharides extracted from reishi mushroom, *Ganoderma lucidum* (Leysser: Fr) karst, in mice fed a high-fat diet. *J Med Food*, 2018, 21(12):1218–1227.
 - 17 Wang W S, Zhang Y H, Wang Z Y, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides improve lipid metabolism against high-fat diet-induced dyslipidemia. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309:116321.
 - 18 吴睿婷, 付王威, 万敏, 等. 黑灵芝多糖对糖尿病大鼠血糖血脂调节及肠道菌群的影响. *食品科学*, 2022, 43(5):91–102.
 - 19 赵东生, 赵文元. 灵芝酸治疗大鼠原发性高血压的实验研究. *中华老年医学杂志*, 2011, 30(10):858–860.
 - 20 伍强. 灵芝菌丝ACE抑制肽的鉴定、抑制机理及其降血压分子机制研究. 长沙: 中南林业科技大学, 2020.
 - 21 Gao Y H, Chen G L, Dai X H, *et al.* A phase I/II study of Ling Zhi mushroom *Ganoderma lucidum* (W.Curt.:Fr.) lloyd (aphyllophoromycetideae) extract in patients with coronary heart disease. *Int J Med Mushrooms*, 2004, 6(4):327–334.
 - 22 邹静, 王婷, 朱琳, 等. 灵芝调脂茶治疗高血压合并高脂血症的临床观察. *中医临床研究*, 2017, 9(27):37–39.
 - 23 Rajpoot A, Aggarwal T, Sharma V. Unraveling the *Enigma* of cardiac damage caused by lead: Understanding the intricate relationship between oxidative stress and other multifactorial mechanisms. *Toxicol*, 2024, 509:153984.
 - 24 Hasan M, Al-Thani H, El-Menyar A, *et al.* Disturbed hemodynamics and oxidative stress interaction in endothelial dysfunction and AAA progression: Focus on Nrf2 pathway. *Int J Cardiol*, 2023, 389:131238.
 - 25 Balakumar P, Orayj K M, Khan N A, *et al.* Impact of the local renin-angiotensin system in perivascular adipose tissue on vascular health and disease. *Cellular Signal*, 2024, 124:111461.
 - 26 Naderi-Meshkin H, Setyaningsih W A W. Endothelial cell dysfunction: Onset, progression, and consequences. *FBS*, 2024, 29(6):223.
 - 27 Cheng C K, Ding H Y, Jiang M C, *et al.* Perivascular adipose tissue: Fine-tuner of vascular redox status and inflammation. *Red Biol*, 2023, 62:102683.
 - 28 He Y H, Liu T T. Oxidized low-density lipoprotein regulates macrophage polarization in atherosclerosis. *Int Immunopharmacol*, 2023, 120:110338.
 - 29 Baechle J J, Chen N, Makhijani P, *et al.* Chronic inflammation and the hallmarks of aging. *Mol Met*, 2023, 74:101755.
 - 30 Chen S N, Tan Y, Xiao X C, *et al.* Deletion of TLR4 attenuates lipopolysaccharide-induced acute liver injury by inhibiting inflammation and apoptosis. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(10):1610–1619.
 - 31 Kim H J, Kim H, Lee J H, *et al.* Toll-like receptor 4 (TLR4): New insight immune and aging. *Imm & Ag*, 2023, 20(1):67.
 - 32 Simionescu M. Implications of early structural-functional changes in the endothelium for vascular disease. *ATVB*, 2007, 27(2):266–274.
 - 33 Fisker Hag A M, Pedersen S F, Kjaer A. Gene expression of LOX-1, VCAM-1, and ICAM-1 in pre-atherosclerotic mice. *Biochem and Biophys Res Comm*, 2008, 377(2):689–693.
 - 34 Singh V, Kaur R, Kumari P, *et al.* ICAM-1 and VCAM-1: Gatekeepers in various inflammatory and cardiovascular disorders. *Clin Chim Acta*, 2023, 548:117487.
 - 35 Li Y K, Pan Y J, Zhao X D, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptors: A key link between lipid metabolism and cancer progression. *Clin Nutr*, 2024, 43(2):332–345.
 - 36 Chiang J Y L, Ferrell J M. Discovery of farnesoid X receptor and its role in bile acid metabolism. *Mol and Cel Endocrinol*, 2022, 548: 111618.
 - 37 Matsuo M. ABCA1 and ABCG1 as potential therapeutic targets for the prevention of atherosclerosis. *J Pharmacol Sci*, 2022, 148(2):197–203.
 - 38 Mehta A, Shapiro M D. Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(3):168–179.
 - 39 Jansen I, Crielaard H, Wissing T, *et al.* A tissue-engineered model of the atherosclerotic plaque cap: toward understanding the role of microcalcifications in plaque rupture. *APL Bioeng*, 2023, 7(3):036120.
 - 40 Fujimoto D, Kinoshita D, Suzuki K, *et al.* Relationship between calcified plaque burden, vascular inflammation, and plaque vulnerability in patients with coronary atherosclerosis. *JACC: Card Imag*, 2024, 17(10):1214–1224.
 - 41 Brunham L R, Lonn E, Mehta S R. Dyslipidemia and the current state of cardiovascular disease: Epidemiology, risk factors, and effect of lipid lowering. *Can J Cardiol*, 2024, 40(8):S4–S12.
 - 42 Ayoub K F, Pothineni N V K, Rutland J, *et al.* Immunity, inflammation, and oxidative stress in heart failure: Emerging molecular targets. *Card Drugs and Ther*, 2017, 31(5/6):593–608.
 - 43 Cordiano R, Di Gioacchino M, Mangifesta R, *et al.* Malondialdehyde as a potential oxidative stress marker for allergy-oriented diseases: An update. *Mol*, 2023, 28(16):5979.
 - 44 Guo Q, Jin Y Z, Chen X Y, *et al.* NF- κ B in biology and targeted therapy: New insights and translational implications. *Signal Transd and Targ Ther*, 2024, 9(1):53.
 - 45 Song X L, Cui W J, Meng F Y, *et al.* Glucopyranose from *Pleurotus geesteranus* prevent alcoholic liver diseases by regulating Nrf2/HO-1-TLR4/NF- κ B signalling pathways and gut microbiota. *Food & Funct*, 2022, 13(5):2441–2455.
 - 46 Ding C, Wu Y, Zhan C C, *et al.* Research progress on the role and inhibitors of Keap1 signaling pathway in inflammation. *Int Immunopharmacol*, 2024, 141:112853.
 - 47 Yu X H, Tang C K. ABCA1, ABCG1, and cholesterol homeostasis. *Adv in Exp Med and Biol*, 2022, 1377:95–107.
 - 48 He Q L, Wang H C, Ma Y K, *et al.* Changes in the microbiota and their

- roles in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Microbiol*, 2023, 80(4):132.
- 49 Olié V, Gabet A, Grave C, *et al.* Epidemiology of cardiovascular risk factors: Non-behavioural risk factors. *Arch of Card Dis*, 2024, 117(12): 761–769.
 - 50 Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial dysfunction in hypertension: Current concepts and clinical implications. *Front in Med*, 2022, 8: 798958.
 - 51 Majumder K, Wu J P. Molecular targets of antihypertensive peptides: Understanding the mechanisms of action based on the pathophysiology of hypertension. *Int J Mol Sci*, 2014, 16(1):256–283.
 - 52 陈丽云, 吴艳青, 张正红, 等. NADPH 氧化还原反应平台及其在 Ang II 介导 ROS 信号通路中的调节作用. *生理科学进展*, 2012, 43(6): 439–444.
 - 53 Buja L M. Myocardial ischemia and reperfusion injury. *Card Pathol*, 2005, 14(4):170–175.
 - 54 Chen L, Mao L S, Xue J Y, *et al.* Myocardial ischemia-reperfusion injury: The balance mechanism between mitophagy and NLRP3 inflammasome. *Life Sci*, 2024, 355:122998.
 - 55 毛慧慧, 游育红. 灵芝多糖对培养乳大鼠心肌细胞缺氧复氧损伤的保护作用. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(3):398–403.
 - 56 Kirar V, Nehra S, Mishra J, *et al.* Lingzhi or reishi medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum* (Agaricomycetes), as a cardioprotectant in an oxygen-deficient environment. *Int J Med Mushrooms*, 2017, 19(11):1009–1021.
 - 57 Lasukova T V, Maslov L N, Arbuzov A G, *et al.* Cardioprotective activity of *Ganoderma lucidum* extract during total ischemia and reperfusion of isolated heart. *Bull of Exp Biol and Med*, 2015, 158(6): 739–741.
 - 58 徐繁, 李潇, 李青山, 等. 灵芝多糖减轻蒽环类药物所致心肌细胞凋亡的研究. *河北医学*, 2020, 26(11):1826–1828.
 - 59 徐繁, 李潇, 肖旭, 等. 灵芝多糖对阿霉素所致心肌损伤的作用及机制研究. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(10):29–34.
 - 60 Qian S N, Wei Z, Yang W T, *et al.* The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Front in Oncol*, 2022, 12: 985363.
 - 61 程子安. 破壁灵芝孢子粉制备工艺、质量标准及其对心肌保护药理作用的研究. 延吉: 延边大学, 2020.
 - 62 Li A L, Lian L, Chen X N, *et al.* The role of mitochondria in myocardial damage caused by energy metabolism disorders: From mechanisms to therapeutics. *Free Rad Biol and Med*, 2023, 208:236–251.
 - 63 Wang H, Chen Y, Zhai N H, *et al.* Ochratoxin A-induced apoptosis of IPEC-J2 cells through ROS-mediated mitochondrial permeability transition pore opening pathway. *J Agr and Food Chem*, 2017, 65(48): 10630–10637.
 - 64 Sudheesh N P, Ajith T A, Janardhanan K K. *Ganoderma lucidum* ameliorate mitochondrial damage in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats by enhancing the activities of TCA cycle enzymes and respiratory chain complexes. *Int J Cardiol*, 2013, 165(1):117–125.
 - 65 Li W J, Zhang X Y, Wu R T, *et al.* *Ganoderma atrum* polysaccharide improves doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice by regulation of apoptotic pathway in mitochondria. *Carb Polym*, 2018, 202:581–590.
 - 66 Ni Y, Deng J, Liu X, *et al.* Echinacoside reverses myocardial remodeling and improves heart function via regulating SIRT1/FoxO3a/MnSOD axis in HF rats induced by isoproterenol. *J Cell and Mol Med*, 2021, 25(1):203.
 - 67 Ding X Q, Zhu C Y, Wang W H, *et al.* SIRT1 is a regulator of autophagy: Implications for the progression and treatment of myocardial ischemia-reperfusion. *Pharmacol Res*, 2024, 199:106957.
 - 68 Yang Y S, Liu Y, Wang Y W, *et al.* Regulation of SIRT1 and its roles in inflammation. *Front in Immunol*, 2022, 13:831168.
 - 69 Xu Z H, Su X, Yang G, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides protect against sepsis-induced cardiac dysfunction by activating SIRT1. *J Pharmand Pharmacol*, 2022, 74(1):124–130.
 - 70 Liu Y D, Lai G X, Guo Y R, *et al.* Protective effect of *Ganoderma lucidum* spore extract in trimethylamine-N-oxide-induced cardiac dysfunction in rats. *J Food Sci*, 2021, 86(2):546–562.
 - 71 朱娇玉, 姚乐, 赵浩, 等. 灵芝多糖对心力衰竭大鼠心肌能量代谢和心肌纤维化的影响. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(7): 1217–1221.
 - 72 李晶, 孔芳翠, 于海波, 等. 灵芝三萜对心肌缺血大鼠心脏的保护作用. *中国老年学杂志*, 2020, 40(14):3074–3078.
 - 73 Zhen C L, Wu X X, Zhang J, *et al.* *Ganoderma lucidum* polysaccharides attenuates pressure-overload-induced pathological cardiac hypertrophy. *Front in Pharmacol*, 2023, 14:1127123.
 - 74 Dai C L, He L Z, Ma B, *et al.* Facile nanolization strategy for therapeutic *Ganoderma lucidum* spore oil to achieve enhanced protection against radiation-induced heart disease. *Small*, 2019, 15(36):1902642.
 - 75 Chu T T W, Benzie I F F, Lam C W K, *et al.* Study of potential cardioprotective effects of *Ganoderma lucidum* (Lingzhi): Results of a controlled human intervention trial. *Brit J Nutr*, 2012, 107(7): 1017–1027.

Research Progress on Pharmacological Mechanism of *Ganoderma Lucidum* Improving Cardiovascular Function

FU Xingyu¹, LUO Jinchen¹, ZHU Ting², LI Wenlan^{1,2}

(1. College of Pharmacy, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China; 2. Pharmaceutical Engineering Technology Research Center, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China)

Abstract: Cardiovascular diseases have the very high morbidity and mortality in the world. In recent years, the pharmacological effect and mechanism of *Ganoderma lucidum* has become the focus of research. *Ganoderma lucidum*, a traditional Chinese medicine, has broad development prospects and resource reserves. However, the mechanism of *Ganoderma lucidum* prevention and treatment of cardiovascular diseases is still lack of a complete review. In this paper, several domestic and foreign databases including CNKI and PubMed were searched to summarize the research progress of *Ganoderma lucidum* in anti-atherosclerosis, lowering blood lipids and lowering blood pressure in recent ten years. The main pharmacological mechanisms of *Ganoderma lucidum* in preventing and treating cardiovascular diseases include anti-inflammation, anti-oxidative stress, regulation of mitochondrial function, inhibition of calcium overload, regulation of intestinal flora and maintenance of cholesterol balance. On this basis. In addition, the paper also proposes to strengthen the in-depth study of *Ganoderma lucidum* in preventing and treating cardiovascular diseases, and pointed out the shortcomings of the existing research on *Ganoderma lucidum*, which provided some reference and guidance for promoting the in-depth study of its mechanism of action and clinical transformation of drugs.

Keywords: *Ganoderma lucidum*, Atherosclerosis, Myocardial damage, Anti-Inflammatory activity, Antioxidant, Mitochondrial dysfunction, Regulate intestinal flora

(责任编辑: 刘玥辰)