

基于“肺肾相生”理论的冬虫夏草抗器官纤维化（肺/肾/肝）分子机制研究进展

Molecular Mechanisms of Cordyceps sinensis Against Organ Fibrosis (Lung, Kidney, Liver) Based on "Lung-Kidney Interdependence" Theory

【摘要】

器官纤维化是慢性间质性肺疾病、终末期肾病及肝硬化等重症疾病共同的终末期病理改变，其基本特征为成纤维细胞过度增殖及细胞外基质（ECM）异常沉积。中医“肺肾相生”与“金水相生”理论认为肺肾脏腑同源，主气纳气与水液代谢协同。冬虫夏草 [*Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc.] 性温味甘，入肺肾二经，被历代医家视为补肺益肾之圣药。现代分子生物学表明，冬虫夏草能通过调控 TGF- β /Smad、PI3K-AKT、Wnt/ β -catenin、Keap1/Nrf2/ARE 及 Notch2/Hes-1 等共有信号通路，下调上皮-间质转化（EMT），抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化，降低 Collagen I/III 沉积并促进 ECM 降解。本文系统阐述冬虫夏草干预肺纤维化、肾纤维化及肝纤维化的共有靶点网络与关键分子机制。

【关键词】 冬虫夏草；肺肾相生；器官纤维化；上皮-间质转化（EMT）；TGF- β /Smad 通路；PI3K-AKT

1. 引言与中医理论背景

器官纤维化是诸多慢性炎性疾病发展的共同结局，可导致肺通气功能障碍、肾小球硬化及肝结构破坏。传统中医药在逆转与延缓纤维化进程方面具有独特优势。《本草备要》记载冬虫夏草能“保肺益肾、止血化痰”，《本草纲目拾遗》称其“专补命门、保肺气，理诸虚百损”。中医“肺肾相生”理论强调“肺为气之主，肾为气之根”，冬虫夏草以“补为要”，通过补益肺肾之精气，达到扶正祛邪、抗纤维化的目的。

2. 冬虫夏草抗器官纤维化的共有核心信号通路

2.1 TGF- β /Smad 经典纤维化通路

转化生长因子- β 1 (TGF- β 1) 是诱导器官纤维化的关键促纤维化因子。冬虫夏草活性成分（如麦角甾醇、虫草素及多糖）可阻断 TGF- β 1 受体结合，抑制 Smad2 和 Smad3 的磷酸化及其向核内转移，下调 α -平滑肌肌动蛋白（ α -SMA）表达，从而抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞的表型转化。

2.2 PI3K-AKT 与 mTOR 信号通路

PI3K-AKT-mTOR 通路的过度激活促使上皮细胞向间质细胞转化（EMT）。冬虫夏草繁育品及多糖可显著下调 PI3K、p-AKT 及 p70S6K 磷酸化水平，上调 E-cadherin（钙粘蛋白）表达，下调 Collagen I 及 Collagen III mRNA 表达；同时通过上调 Beclin-1 和 ATG7 激活细胞自噬，促进损坏蛋白质的清除。

2.3 Wnt/ β -catenin 与 Notch 信号通路

Wnt/ β -catenin 通路异常激活可导致细胞外基质过度积累与组织硬化。虫草制剂能显著下调 β -catenin 与 Wnt3a 的表达；在肾损伤模型中，冬虫夏草可抑制 Notch2/Hes-1 通路活化，进而下调 MCP-1、ICAM-1 及 VCAM-1 等黏附分子与炎性介质的转录。

3. 在不同器官纤维化中的特异性药理效应

3.1 抗肺纤维化（特发性肺纤维化与放射性肺损伤）

在博来霉素（BLM）诱导的肺纤维化模型中，冬虫夏草可降低肺泡灌洗液中 TNF- α 和 MDA 含量，升高 SOD 和 GSH 水平；调控 Keap1/Nrf2/ARE 抗氧化通路，降低细胞核内 OGG1 与 p-H2A.X 的表达以减轻 DNA 损伤；下调衰老 marker 蛋白 GLB1（ β -半乳糖苷酶）与 p21，抑制肺成纤维细胞的细胞周期阻滞并诱导其正常凋亡。

3.2 抗肾纤维化（糖尿病肾病与肾小球硬化）

冬虫夏草能抑制 5/6 肾切除或缺血再灌注（I/R）大鼠肾皮质 ECM 积聚，抑制基质金属蛋白酶组织抑制因子（TIMP-1）的高表达，促进变性胶原降解；通过上调 Klotho 基因表达，拮抗氧化应激所致的肾小管损伤。

3.3 抗肝纤维化与保肝护肝

冬虫夏草粗多糖能显著抑制免疫性及药物诱导的大鼠肝纤维化，降低肝组织中 I、III 型胶原含量，通过调控肝星状细胞（HSC）的激活与凋亡，降低血清转氨酶（ALT/AST）及透明质酸（HA）、层粘连蛋白（LN）水平。

靶器官	代表性疾病模型	核心干预通路与靶点	主要组织病理改善
肺脏 (Lung)	BLM致肺纤维化, RILI, COPD	TGF- β 1/Smad2, PI3K-AKT, Keap1/Nrf2, GLB1	下调 α -SMA 与 Collagen I, 缓解肺泡炎, 减少 EMT 及胶原沉积
肾脏 (Kidney)	DN/DKD, 5/6肾切除, 肾I/R损伤	TGF- β /CTGF, Notch2/Hes-1, Wnt/ β -catenin	抑制肾小球硬化, 减少间质纤维化, 改善肾小管萎缩
肝脏 (Liver)	免疫性/CCl4致肝纤维化, 肝硬化	HSC激活通路, MMPs/TIMPs, TNF- α	抑制肝星状细胞增殖, 下调 HA、LN 及转氨酶, 恢复肝结构

4. 结论与展望

基于中医“肺肾相生”理论，冬虫夏草通过调控跨器官共有促纤维化通路（TGF- β /Smad、PI3K-AKT及 Wnt/ β -catenin），实现了对肺、肾、肝等器官纤维化的多靶点逆转作用。未来应深入阐明其单体成分对肌成纤维细胞表型重塑的精细分子靶点，促进其在慢性纤维化疾病中的临床转化。

参考文献

- [1] 广州中医药大学. 冬虫夏草繁育品抗肺纤维化作用与机制研究[D]. 博士学位论文, 2022.
- [2] 岳会敏, 刘飞, 李范林, 等. 冬虫夏草菌丝体提取物通过抑制炎症因子及Treg细胞功能缓解肺纤维化[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(10): 1472-1476.
- [3] 马瑞霞, 刘丽秋, 周丽敏. 冬虫夏草对5/6肾切除大鼠肾脏皮质细胞外基质积聚的影响[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(6): 542-544.
- [4] 周巧玲, 刘抗寒, 王衍慧, 等. 冬虫夏草对糖尿病肾病模型鼠肾组织转化生长因子 β 1表达的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2006, 15(5): 443-446.