

冬虫夏草药理学作用的研究进展

漆伟 雷伟 严亚波 张扬 刘帅 曹鹏冲 樊勇

【摘要】 冬虫夏草是中国的一种传统名贵中药,富含了虫草多糖、虫草素、虫草酸、虫草多肽、麦角甾醇等多种单体活性成分。现代医学发现其具有抗肿瘤、免疫调节、降血糖、抗氧化、对肾脏的保护作用等广泛的药理学功能。目前的研究已证实冬虫夏草及其单体活性成分可以有效的治疗多种疾病。本文在检索近几年来有关冬虫夏草及单体活性成分药理作用的相关研究资料的基础上,主要从冬虫夏草的单体活性成分的研究现状及冬虫夏草药理学作用的研究进展两个方面对目前冬虫夏草及单体活性成分药理作用进行归纳和总结,为今后进一步开发和利用冬虫夏草提供帮助。

【关键词】 冬虫夏草; 单体活性成分; 药理学作用

【中图分类号】 R285 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.03.020

Pharmacological study progress of the *Cordyceps sinensis* QI Wei, LEI Wei, YAN Ya-bo, et al. Department of Orthopaedics, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: QI Wei, E-mail: chris.qi.wei@gmail.com

【Abstract】 *Cordyceps sinensis*, a kind of famous and precious traditional Chinese medicine, is rich in a variety of active ingredients such as Cordyceps Polysaccharide, Cordycepin, Cordycepic acid, Cordym-in and Ergosterol. Modern medicine has found extensive pharmacological actions of *Cordyceps sinensis* including anti-tumor, immunomodulatory, hypoglycemic, anti-oxidation and the protective effect of kidney function. The present study has confirmed that *Cordyceps sinensis* and monomeric active ingredients are useful in treatment of many diseases. This paper summarizes the study progress of the pharmacological action of *Cordyceps sinensis* and its monomeric active ingredients from two aspects: the research status of the monomeric active ingredients and the pharmacological effects of *Cordyceps sinensis* based on retrieving information in recent years, and aims to contribute to the further exploitation and application of *Cordyceps sinensis*.

【Key words】 *Cordyceps sinensis*; Monomeric active ingredients; Pharmacological action

冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* 是寄生在蝙蝠蛾科昆虫幼虫上的一种麦角菌科真菌,后与幼虫尸体结合形成的复合体,“虫”是虫草蝙蝠蛾的幼虫,“菌”是虫草真菌。早在 1757 年,清代的医学家吴仪洛在其所著的《本草从新》中就对冬虫夏草有过详细的描述,指出其具有保肺、益肾、止血、祛痰、止喘之功效。后来,清代的另外一名学者赵学敏在《本草纲目拾遗》中也对冬虫夏草进行过记载,称其“味甘性温,益气秘精,专补命门,功同人参”。而国外学者

对冬虫夏草的研究最早始于 1947 年,Main 教授首次分析并验证了冬虫夏草相关成分及药理学作用^[1]。之后几十年里,随着现代生物技术的飞速发展,全世界对冬虫夏草的关注程度逐渐加大,对其药理学性质及作用研究更是日新月异。本文将近年来国内外对冬虫夏草药理学的相关研究进行综述,为后来学者的研究提供参考依据。

1 冬虫夏草的活性成分的研究

不同的学者采用不同的方法对冬虫夏草及其菌丝体的化学成分进行了广泛的研究,其化学成分大致可分为多糖类、蛋白质及氨基酸类、脂类、核苷类、甘露醇、麦角甾醇类、微量元素等。

在众多活性成分中,目前研究最多、药理学功效最为显著的有虫草多糖、虫草素、虫草酸以及虫

作者单位:710032 西安,第四军医大学西京骨科医院骨四科 [漆伟(博士研究生)、雷伟、严亚波、张扬、刘帅(博士研究生)、曹鹏冲(博士研究生)、樊勇];解放军第 520 医院外科(漆伟)

作者简介:漆伟(1983 -),2011 级在读博士研究生,主治医师。研究方向:脊柱内固定生物力学研究、骨质疏松症的药物治疗。E-mail: chris.qi.wei@gmail.com

草多肽,这些单体成分已经被证实在抗肿瘤、抗炎、抗菌、抗氧化、降血糖等多个方面具有显著的效果,这为临床应用提供了新的方向。

1.1 虫草多糖(Cordyceps Polysaccharide)

冬虫夏草含有大量的多糖类物质,称之为虫草多糖,是冬虫夏草中占比最大的成分。这些醛糖和(或)酮糖通过糖苷键连接在一起的多聚物可以占到虫草干重的 20%~35%,其主要来源于菌丝体的分泌^[2]。现有研究证实,虫草多糖具有多种生物学活性,包括抗肿瘤^[3]、抗氧化^[4]、免疫调节^[5-6]、增强单核巨噬细胞的吞噬能力^[7-8]和抗纤维化作用^[9]等。特别是抗肿瘤作用尤为明显。动物实验证实,从大团囊虫草中分离出来的蛋白结合多聚糖可以显著的抑制大鼠肉瘤 S-180 的生长^[10]。但是,虫草多糖并不仅仅是一种多聚糖,而是冬虫夏草中许多分子量大小不同,结构迥异的多糖的统称,Sasaki 等^[11]研究表明,真菌多糖抗肿瘤活性与分子量有关,只有分子量大于 16000 g/mol 时才具有抗肿瘤活性。因此,目前很多学者都在积极研究从虫草中分离出具有较高活性的虫草多糖组分,从而更加有效运用于临床治疗。另外,虫草多糖还可以降低糖尿病动物的血糖水平,并升高血清胰岛素水平,其机制是可能通过刺激胰岛素释放和(或)减少胰岛素代谢来降低血糖水平^[12]。

1.2 虫草素(Cordycepin)

1951 年,Cunningham 等^[13]首次从蛹虫草中分离得到一种化学结构为 3'-脱氧腺苷的核苷类物质,也就是虫草素。虫草素在体内代谢大部分遵循嘌呤核苷酸代谢途径,在腺苷脱氨酶(ADA)作用下快速脱氨基而成为无生物活性的代谢产物 3'-脱氧次黄嘌呤核苷,小部分磷酸化为三磷酸虫草素。随着研究的深入,人们对虫草素的生物活性的认识不断清晰。虫草素本身就是核苷类物质,因此可以渗透入肿瘤的 DNA 或者 RNA 中发挥作用。Ioannidis 等^[14]研究发现,虫草素能够显著抑制多聚 A 核酸聚合酶的活性,干扰 mRNA 的形成,继而影响蛋白质的合成。也有研究报道称虫草素可提高 JNK 蛋白激酶以及 p38 激酶活性,增加 Bcl-2 家族蛋白的表达,抑制膀胱癌细胞,结肠癌细胞增殖,诱导其凋亡^[15]。另有学者发现,虫草素可激活糖原合成酶激酶 p38 和抑制细胞周期蛋白 D1 来激活肿瘤细胞中腺嘌呤核苷 A3 受体产生,抑制小鼠黑色素瘤 B16-BL6 细胞和 Lewis 肺癌细胞的增殖^[16-17]。值得注意

的是,虫草素还具有广谱抗菌的作用,它既能抑制多种细菌的滋生,还能显著抑制真菌的生长^[18-19]。另外,虫草素还具有强大的抗病毒作用,研究发现,虫草素可以抑制疱疹病毒 DeJulian-Ortiz 活性,对抗莫洛尼鼠白血病病毒,对人体免疫缺陷病毒 HIV-I 型的侵入及其反转录酶的活性具有显著的抑制作用^[20-22]。除此之外,虫草素还具有抗炎^[23-24]、降血糖^[25]、降脂^[26-27]等多种药理学作用。

1.3 虫草酸(Cordycepic acid)

虫草酸是由 Chatterjee 等人在 1957 年首次从冬虫夏草中提取出来并命名,其化学结构为 1,3,4,5-四羟基环己酸^[28],后被证实为 D-甘露醇。张小强等^[29]通过实验发现,虫草酸对于羟自由基(Hydroxy free radical, HFR)可以有效的清除,可以推测 D-甘露醇是虫草中对 HFR 具有清除作用的主要的有效组分。另外,有研究表明,虫草素可以有效分解食物中的粗蛋白及纤维素,促进肠道益生菌的生长^[30-31]。

1.4 虫草多肽(Cordymin)

虫草多肽是从冬虫夏草中提取的多肽类物质,其 N 端序列为 AMAPPYGYRTPDAAQ,分子量为 10906 Da,含量在冬虫夏草中所占比例较小^[32]。但是目前研究证实,虫草多肽具有很活跃的药理学效用。Wang 等^[33]的研究表明,应用虫草多肽可以显著拮抗炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的水平,有效的降低血清中补体 C3 的含量,并且可以明显的对抗动物体内脂质过氧化物反应(lipid peroxidation, LPO),抑制谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx),谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GR),过氧化氢酶(catalase, CAT),Na⁺-K⁺-ATP 酶,谷胱甘肽 S-转移酶(glutathione S transferase, GST)的活性,可以说,虫草多肽具有抗氧化及抗炎的作用。另外,有学者也发现,虫草多肽还具有镇痛的作用,可以强烈的对抗溶神经素(neurolysin)对人体造成的疼痛刺激^[34]。国内学者对虫草多肽研究后发现,给予小鼠连续灌胃虫草多肽 30 天,能提高小鼠的抗体生成细胞数和血清溶血素水平,促进小鼠的单核-巨噬细胞碳廓清功能及腹腔巨噬细胞的吞噬能力。促进小鼠的迟发型变态反应,显著提高小鼠的自然杀伤细胞活性。由此可见,虫草多肽具有增强小鼠免疫力功能作用^[35]。而在最新的研究中也发现,虫草多肽可以明显的降低糖尿病大鼠的血糖,刺激胰岛素的分泌,保护胰岛 β 细胞的损失,具

有显著的降血糖的作用^[36]。

1.5 麦角甾醇(Ergosterol)

麦角甾醇是脂溶性维生素 D2 的前体,其次生代谢产物可产生麦角甾醇氧化物。上个世纪 80 年,中国的科学家从首次从冬虫夏草中分离出麦角甾醇,之后开始对其进行不断的研究。虫草中的麦角甾醇具有显著的抗肿瘤作用^[37]。有学者研究发现,麦角甾醇可以发挥抗肿瘤活性,通过靶向阻碍 JAK2/STAT3 信号传导通路激活从而抑制多发性骨髓瘤 U266 细胞血管生成,进而达到杀死多发性骨髓瘤细胞的目的^[38]。另外,麦角甾醇还具有显著的抗炎效果。Kuo 等^[39]发现,虫草中提取的麦角甾醇可以显著抑制动物体内 T 淋巴细胞的增殖,同时也明显减少血液中白细胞介素 2、白细胞介素 4、白细胞介素 10 和干扰素- γ 等细胞因子的水平。此外,虫草中的麦角甾醇还具有显著的抗纤维化作用,有学者研究证实,麦角甾醇通过抑制细胞增殖和减弱细胞骨架蛋白表达并且直接阻碍转化生长因子- β 1 诱导的丝裂原活化蛋白激酶通路的激活可以有效抑制慢性肾炎中转化生长因子- β 1 引起的成纤维细胞活化^[40]。

2 冬虫夏草的药理学作用

冬虫夏草作为上述有效成分的结合体,所具有的多种药理作用必然反映出其所含的有效成分的效能,同时也体现了中药多组分、多环节、多靶点治疗疾病的特点。

2.1 抗肿瘤作用

在冬虫夏草众多药理学作用中,抗肿瘤作用是最早被人们所认识并应用于临床治疗中^[41]。Chen 等^[42]通过实验发现冬虫夏草可以增强人体造血细胞的活性,并且能够显著抑制人白血病 U937 细胞的增殖和分化,同时明显的提高血液中干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1 等抗肿瘤细胞因子的水平。Yang 等^[43]学者发现,冬虫夏草能够通过激活 Caspase-8 信号通路同时抑制 NF-kappa B 信号通路达到明显促进大鼠 MA-10 睾丸间质肿瘤细胞的凋亡。Park 等^[44]将冬虫夏草的萃取液与 NCI-H460 移植瘤细胞共培养 4 周后发现与冬虫夏草萃取液共培养的肿瘤细胞的生长抑制率达到了 80% 以上,同时肿瘤的重量和体积也明显的虽小。有学者之前已经证明,冬虫夏草的萃取液对各种癌细胞系具有有效的抑制效果,并在 B16 诱发的黑色素瘤

C57BL/6J 小鼠体内检测到抗肿瘤活性^[45]。冬虫夏草发挥上述抗肿瘤作用的机制可能是通过抑制核酸、蛋白质合成或葡萄糖跨膜转运,抑制肿瘤细胞的生长,同时间接通过促进免疫细胞的增殖、分泌,增强免疫细胞的功能等发挥抗肿瘤作用^[46]。

2.2 免疫调节作用

冬虫夏草是一种非特异性免疫促进剂,表现在正常或免疫功能低下时,冬虫夏草可能增强机体的免疫功能。Zhu 等^[47]的研究表明,给 H22 荷瘤小鼠服用冬虫夏草可以显著增强巨噬细胞的吞噬能力,促进脾细胞的增殖和干扰素- γ 和肿瘤坏死因子- α 的水平。而另一方面,在免疫增强状态下冬虫夏草又发挥免疫抑制作用,显示出对免疫功能的双向调节作用。Zhang 等^[48]在给予心脏移植大鼠口服冬虫夏草治疗后发现,冬虫夏草可以有效抑制移植后的免疫反应,减少血液中免疫因子的水平,同时可以有效地对抗感染,延长移植器官及动物的生存时间。另外,有学者在体外试验中发现冬虫夏草萃取物与 C3H/HeJ 小鼠 Peyer's patch 细胞共培养,之后取培养液的上清液再次与骨髓细胞进行培养分析发现,骨髓细胞的数量增加 1.9 倍。在光学显微镜下观察发现,与对照组相比,各种类型的骨髓细胞包括巨噬细胞样及粒细胞样的细胞明显增多,而在上清液中证实了白细胞介素-6 及巨噬细胞—粒细胞集落刺激因子的存在。从而推测冬虫夏草可以通过激活巨噬细胞来调节白细胞介素-6 的表达,同时提高造血生长因子(如 Peyer's patch 细胞分泌的巨噬细胞—粒细胞集落刺激因子和白细胞介素-6)的表达,后者作用于全身免疫系统,从而起到系统的免疫调节作用^[49]。

2.3 抗氧化作用

天然冬虫夏草可通过清除体内羟自由基^[50],抑制脂质过氧化反应。在体外,从冬虫夏草的热水提取物中检测出了抗氧化活性,包括抑制亚油酸过氧化作用,对 DPPH、羟基和超氧阴离子自由基清除能力以及亚铁离子螯合能力。这项研究表明,冬虫夏草的天然和人工培养的菌丝包含强有力的抗氧化剂活性,除了亚油酸过氧化反应之外,在所有体外实验中测定的人工培养菌丝的抗氧化能力都优于天然的菌丝。另一方面,冬虫夏草热水提取物被证实具有稳定的氧化还原能力和金属螯合能力。从这项研究中,有趣的是要注意培养菌丝体促使其使用在耗尽自然菌的强劲表现^[51]。另有学者对钴-60

照射的 BALB/c 小鼠血清中丙二醛和超氧化物歧化酶抗氧化活性进行检测,结果显示,与钴-60 照射组相比,冬虫夏草中、低剂量组小鼠血清中丙二醛的含量分别下降了 17% 和 20%。而冬虫夏草低、中、高剂量组的超氧化物歧化酶水平较钴-60 照射组分别提高了 11%、2% 和 15%。提示冬虫夏草提取物可以减少氧化应激并且激活抗氧化酶活性从而达到增强动物免疫力的作用^[4, 52]。

2.4 降血糖作用

Lo 等^[53]的研究发现,冬虫夏草的子实体、菌丝以及发酵液都具有显著的拮抗高血糖的作用。另有学者发现,冬虫夏草、牛磺酸和它们的组合经口服后可以明显降低糖尿病大鼠的血糖、果糖胺、总胆固醇及甘油三酯水平,同时还可以显著降低胰岛素抵抗指数和胰岛丙二醛含量。另外,冬虫夏草还可以显著增加血清胰岛素、高密度脂蛋白、还原型谷胱甘肽的含量,提高总抗氧化能力水平,改善胰腺 β 细胞功能^[54]。Kan 等^[55]学者通过实验发现,冬虫夏草提取液能够显著升高高密度脂蛋白/低密度脂蛋白比率并能减轻体重。而且应用冬虫夏草治疗可以有效控制高血糖并避免胰岛素抵抗的发生。同时在体外 MTT 试验表明,冬虫夏草保护链脲霉素的毒性对胰腺 β 细胞的损伤。

2.5 对肾脏保护作用

一项针对慢性移植肾病 (chronic allograft nephropathy, CAN) 患者服用冬虫夏草治疗 6 个月肾功能改善情况的研究发现,冬虫夏草可以明显改善患者的肌酐水平及肌酐清除率,而 24 小时尿蛋白定量、 β_2 -微球蛋白含量及尿转化生长因子- β_1 水平明显下降^[56]。而冬虫夏草对于急性肾功能衰竭也具有显著的治疗效果,其机制可能是保护肾小管上皮细胞钠泵的活性;减弱肾小管上皮细胞溶酶体功能的过度表达;减少肾小管上皮细胞脂质过氧化反应从而减轻毒性损伤^[57]。另外也有学者研究表明,冬虫夏草可以有效的减轻因脂多糖损伤引起的肾功能不全大鼠体内 PK1 和 MDCK 细胞的死亡,同时可以显著的改善肾血流量,肾小球滤过率,血浆尿素氮,肌酐水平及白细胞数量^[58]。在保护肾脏缺血再灌注损伤方面,冬虫夏草可以有效的减轻肾小管的损伤,增加基质细胞衍生因子-1 α 及趋化因子受体 4 的表达。组织学研究表明冬虫夏草可以诱导基质细胞衍生因子-1 α 在肾小囊,肾小球系膜细胞,远曲小管和近曲小管的鳞状细胞上进行表达,从而减轻

缺血再灌注造成的组织损伤^[59]。

冬虫夏草的药理学作用十分广泛,除了上述的作用外,人们还发现冬虫夏草可以降低血脂、改善心肌血流量、缓解心律失常、抑制血小板聚集、防止肝纤维化、止咳平喘等。特别是在抗炎以及抗氧化等药效学方面具有明显优势,但其机制与原理尚需做进一步探索。至今为止,尚未有学者对冬虫夏草对骨质疏松症作用进行直接的研究,目前相关报道间接地提示冬虫夏草可以调节细胞骨架的重组^[60],增强成骨细胞分化^[61],但是具体的作用效果还缺乏相关的实验证据。

3 小结

冬虫夏草的药理学作用十分广泛,但是目前人们对于它的药用价值的认识还很有限,能够进一步挖掘出冬虫夏草的药理学作用具有重要意义。随着冬虫夏草药理学研究的不断深入,其发挥作用的有效单体成分逐一被分离并验证,将进一步增加人们对于冬虫夏草的认识,同时也为临床开发出毒副作用小,疗效明显且具有自主知识产权的药物提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] MAINS EB. New and interesting species of Cordyceps[J]. Mycologia. 1947, 39(5):535-545.
- [2] Zhao J, Xie J, Wang LY, et al. Advanced development in chemical analysis of Cordyceps[J]. J Pharm Biomed Anal, 2014, (87):271-289.
- [3] Yamada H, Kawaguchi N, Ohmori T, et al. Structure and antitumor activity of an alkali-soluble polysaccharide from Cordyceps ophioglossoides[J]. Carbohydr Res, 1984, 125(1):107, 115.
- [4] Zhang J, Yu Y, Zhang Z, et al. Effect of polysaccharide from cultured Cordyceps sinensis on immune function and anti-oxidation activity of mice exposed to 60Co[J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(12):2251-2257.
- [5] Wu Y, Sun H, Qin F, et al. Effect of various extracts and a polysaccharide from the edible mycelia of Cordyceps sinensis on cellular and humoral immune response against ovalbumin in mice Effect of various extracts and a polysaccharide from the edible mycelia of Cordyceps sinensis on cellular and humoral immune response against ovalbumin in mice[J]. Phytother Res, 2006, 20(8):646-652.
- [6] Ohta Y, Lee JB, Hayashi K, et al. In vivo anti-influenza virus activity of an immunomodulatory acidic polysaccharide isolated from Cordyceps militaris grown on germinated soybeans[J]. J Agric Food Chem, 2007, 55(25):10194-10199.
- [7] Chen W, Zhang W, Shen W, et al. Effects of the acid polysac-

- charide fraction isolated from a cultivated *Cordyceps sinensis* on macrophages in vitro[J]. *Cell Immunol*,2010,262(1):69-74.
- [8] Lee JS, Kwon JS, Won DP, et al. Study of macrophage activation and structural characteristics of purified polysaccharide from the fruiting body of *Cordyceps militaris*[J]. *J Microbiol Biotechnol*,2010,20(7):1053-1060.
- [9] Peng J, Li X, Feng Q, et al. Anti-fibrotic effect of *Cordyceps sinensis* polysaccharide: Inhibiting HSC activation, TGF-beta1/Smad signalling, MMPs and TIMPs[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*,2013,238(6):668-677.
- [10] Ohmori T, Tamura K, Tsuru S, et al. Antitumor activity of protein-bound polysaccharide from *Cordyceps ophioglossoides* in mice[J]. *Jpn J Cancer Res*,1986,77(12):1256-1263.
- [11] Sasaki T, Takasuka N, Chihara G, et al. Antitumor activity of degraded products of lentinan; its correlation with molecular weight[J]. *Gann*,1976,67(2):191-195.
- [12] Li SP, Zhang GH, Zeng Q, et al. Hypoglycemic activity of polysaccharide, with antioxidation, isolated from cultured *Cordyceps mycelia*[J]. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*,2006,13(6):428-433.
- [13] Cunningham KG, Manson W, Spring FS, et al. Cordycepin, a metabolic product isolated from cultures of *Cordyceps militaris* (Linn.) Link[J]. *Nature*,1950,166(4231):949.
- [14] Ioannidis P, Courtis N, Havredaki M, et al. The polyadenylation inhibitor cordycepin (3'-dA) causes a decline in c-MYC mRNA levels without affecting c-MYC protein levels[J]. *Oncogene*,1999,18(1):117-125.
- [15] Lee SJ, Kim SK, Choi WS, et al. Cordycepin causes p21WAF1-mediated G2/M cell-cycle arrest by regulating c-Jun N-terminal kinase activation in human bladder cancer cells[J]. *Arch Biochem Biophys*,2009,490(2):103-109.
- [16] Yoshikawa N, Yamada S, Takeuchi C, et al. Cordycepin (3'-deoxyadenosine) inhibits the growth of B16-BL6 mouse melanoma cells through the stimulation of adenosine A3 receptor followed by glycogen synthase kinase-3beta activation and cyclin D1 suppression[J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*,2008,377(4-6):591-595.
- [17] Nakamura K, Yoshikawa N, Yamaguchi Y, et al. Antitumor effect of cordycepin (3'-deoxyadenosine) on mouse melanoma and lung carcinoma cells involves adenosine A3 receptor stimulation[J]. *Anticancer Res*,2006,26(1A):43-47.
- [18] Sugar AM, McCaffrey RP. Antifungal activity of 3'-deoxyadenosine (cordycepin) [J]. *Antimicrob Agents Chemother*,1998,42(6):1424-1427.
- [19] Ahn YJ, Park SJ, Lee SG, et al. Cordycepin: selective growth inhibitor derived from liquid culture of *Cordyceps militaris* against *Clostridium* spp [J]. *J Agric Food Chem*,2000,48(7):2744-2748.
- [20] Xu FL, Lee YL, Tsai WY, et al. Effect of cordycepin on Hantaan virus 76-118 infection of primary human embryonic pulmonary fibroblasts—characterization of apoptotic effects[J]. *Acta Virol*,2005,49(3):183-193.
- [21] Majone F, Montaldi A, Ronchese F, et al. Cordycepin reduces the sensitivity of BALB/Mo mouse lymphocytes to the induction of sister chromatid exchanges [J]. *Carcinogenesis*,1985,6(1):131-134.
- [22] Aboul-Fadl T, Agrawal VK, Buckheit RW, et al. An unusual "senseless" 2',5'-oligoribonucleotide with potent anti-HIV activity[J]. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*,2004,23(3):545-554.
- [23] Shin S, Moon S, Park Y, et al. Role of Cordycepin and Adenosine on the Phenotypic Switch of Macrophages via Induced Anti-inflammatory Cytokines [J]. *Immune Netw*,2009,9(6):255-264.
- [24] Jeong JW, Jin CY, Kim GY, et al. Anti-inflammatory effects of cordycepin via suppression of inflammatory mediators in BV2 microglial cells [J]. *Int Immunopharmacol*,2010,10(12):1580-1586.
- [25] Shin S, Lee S, Kwon J, et al. Cordycepin Suppresses Expression of Diabetes Regulating Genes by Inhibition of Lipopolysaccharide-induced Inflammation in Macrophages[J]. *Immune Netw*,2009,9(3):98-105.
- [26] Sun Y, Wang YH, Qu K, et al. Beneficial effects of cordycepin on metabolic profiles of liver and plasma from hyperlipidemic hamsters[J]. *J Asian Nat Prod Res*,2011,13(6):534-546.
- [27] Guo P, Kai Q, Gao J, et al. Cordycepin prevents hyperlipidemia in hamsters fed a high-fat diet via activation of AMP-activated protein kinase[J]. *J Pharmacol Sci*,2010,113(4):395-403.
- [28] Chatterjee R, Srinivasan KS, Maiti PC. Cordyceps sinensis (Berkeley) Saccardo: structure of cordycepic acid[J]. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc (Baltim)*,1957,46(2):114-118.
- [29] 张小强,浦跃朴,尹立红,等. 冬虫夏草及人工虫草菌丝体对超氧阴离子自由基和羟自由基清除作用的实验研究[J]. *中国老年学杂志*,2003,23(11):773-775.
- [30] Hanieh H, Sakaguchi E. Effect of D-mannitol on feed digestion and cecotrophic system in rabbits[J]. *Anim Sci J*,2009,80(2):157-162.
- [31] Min X, Li X, Hiura S, et al. Effect of D-mannitol on nitrogen retention, fiber digestibility and digesta transit time in adult rabbits[J]. *Anim Sci J*,2013,84(7):551-555.
- [32] Wong JH, Ng TB, Wang H, et al. Cordymin, an antifungal peptide from the medicinal fungus *Cordyceps militaris*[J]. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*,2011,18(5):387-392.
- [33] Wang J, Liu YM, Cao W, et al. Anti-inflammation and antioxidant effect of Cordymin, a peptide purified from the medicinal mushroom *Cordyceps sinensis*, in middle cerebral artery occlusion-induced focal cerebral ischemia in rats [J]. *Metab Brain Dis*,2012,27(2):159-165.
- [34] Qian GM, Pan GF, Guo JY. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of cordymin, a peptide purified from the medicinal mushroom *Cordyceps sinensis*[J]. *Nat Prod Res*,2012,26(24):2358-2362.

- [35] 梁坚,何励,傅伟忠,等. 虫草多肽对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国热带医学,2007,7(7):1104-1106.
- [36] Qi W, Zhang Y, Yan YB, et al. The Protective Effect of Cordymin, a Peptide Purified from the Medicinal Mushroom *Cordyceps sinensis*, on Diabetic Osteopenia in Alloxan-Induced Diabetic Rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2013,(2013):985636.
- [37] Bok JW, Lerner L, Chilton J, et al. Antitumor sterols from the mycelia of *Cordyceps sinensis* [J]. Phytochemistry, 1999, 51(7):891-898.
- [38] Rhee YH, Jeong SJ, Lee HJ, et al. Inhibition of STAT3 signaling and induction of SHP1 mediate antiangiogenic and antitumor activities of ergosterol peroxide in U266 multiple myeloma cells [J]. BMC Cancer,2012,(12):28.
- [39] Kuo YC, Weng SC, Chou CJ, et al. Activation and proliferation signals in primary human T lymphocytes inhibited by ergosterol peroxide isolated from *Cordyceps cicadae*[J]. Br J Pharmacol, 2003,140(5):895-906.
- [40] Zhu R, Zheng R, Deng Y, et al. Ergosterol peroxide from *Cordyceps cicadae* ameliorates TGF-beta1-induced activation of kidney fibroblasts[J]. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology, 2013, S0944-7113 (13) : 00325-5.
- [41] Lin PZ. Inhibitory effect of *Cordyceps* on carcinogenesis of the forestomach in mice[J]. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi,1984,6(5):335-337.
- [42] Chen YJ, Shiao MS, Lee SS, et al. Effect of *Cordyceps sinensis* on the proliferation and differentiation of human leukemic U937 cells[J]. Life Sci,1997,60(25):2349-2359.
- [43] Yang HY, Leu SF, Wang YK, et al. *Cordyceps sinensis* mycelium induces MA-10 mouse Leydig tumor cell apoptosis by activating the caspase-8 pathway and suppressing the NF-kappaB pathway[J]. Arch Androl,2006,52(2):103-110.
- [44] Park SE, Kim J, Lee YW, et al. Antitumor activity of water extracts from *Cordyceps militaris* in NCI-H460 cell xenografted nude mice[J]. J Acupunct Meridian Stud,2009,2(4):294-300.
- [45] Wu JY, Zhang QX, Leung PH. Inhibitory effects of ethyl acetate extract of *Cordyceps sinensis* mycelium on various cancer cells in culture and B16 melanoma in C57BL/6 mice[J]. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology, 2007,14(1):43-49.
- [46] Wang BJ, Won SJ, Yu ZR, et al. Free radical scavenging and apoptotic effects of *Cordyceps sinensis* fractionated by supercritical carbon dioxide [J]. Food Chem Toxicol, 2005, 43 (4) : 543-552.
- [47] Zhu ZY, Chen J, Si CL, et al. Immunomodulatory effect of polysaccharides from submerged cultured *Cordyceps gunnii* [J]. Pharm Biol,2012,50(9):1103-1110.
- [48] Zhang Z, Xia SS. *Cordyceps Sinensis*-I as an immunosuppressant in heterotopic heart allograft model in rats[J]. J Tongji Med Univ,1990,10(2):100-103.
- [49] Koh JH, Yu KW, Suh HJ, et al. Activation of macrophages and the intestinal immune system by an orally administered decoction from cultured mycelia of *Cordyceps sinensis*[J]. Biosci Biotechnol Biochem,2002,66(2):407-411.
- [50] Li SP, Su ZR, Dong TT, et al. The fruiting body and its caterpillar host of *Cordyceps sinensis* show close resemblance in main constituents and anti-oxidation activity[J]. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology,2002,9(4):319-324.
- [51] Dong C YY. In vitro evaluation of antioxidant activities of aqueous extracts from natural and cultured mycelia of *Cordyceps sinensis*[J]. Swiss society of Food Science and Technology, 2008,41:669-677.
- [52] Zhang Y, Yang M, Gong S, et al. *Cordyceps sinensis* extracts attenuate aortic transplant arteriosclerosis in rats[J]. J Surg Res, 2012,175(1):123-130.
- [53] Lo HC, Hsu TH, Tu ST, et al. Anti-hyperglycemic activity of natural and fermented *Cordyceps sinensis* in rats with diabetes induced by nicotinamide and streptozotocin[J]. Am J Chin Med, 2006,34(5):819-832.
- [54] El Zahraa ZEAF, Mahmoud MF, El Maraghy NN, et al. Effect of *Cordyceps sinensis* and taurine either alone or in combination on streptozotocin induced diabetes [J]. Food Chem Toxicol, 2012,50(3-4):1159-1165.
- [55] Kan WC, Wang HY, Chien CC, et al. Effects of Extract from Solid-State Fermented *Cordyceps sinensis* on Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, (2012):743107.
- [56] Kneifel H, König WA, Loeffler W, et al. Ophiocordin, an antifungal antibiotic of *Cordyceps ophioglossoides*[J]. Arch Microbiol,1977,113(1-2):121-130.
- [57] Zhen F, Tian J, Li LS. Mechanisms and therapeutic effect of *Cordyceps sinensis* (CS) on aminoglycoside induced acute renal failure (ARF) in rats [J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 1992,12(5):288-291.
- [58] Wu MF, Li PC, Chen CC, et al. *Cordyceps sobolifera* extract ameliorates lipopolysaccharide-induced renal dysfunction in the rat [J]. Am J Chin Med,2011,39(3):523-535.
- [59] Wang HP, Liu CW, Chang HW, et al. *Cordyceps sinensis* protects against renal ischemia/reperfusion injury in rats[J]. Mol Biol Rep,2013,40(3):2347-2355.
- [60] Deitch AD, Sawicki SG. Effects of cordycepin on microtubules of cultured mammalian cells [J]. Exp Cell Res, 1979, 118 (1) : 1-13.
- [61] Lee HS, Kim MK, Kim YK, et al. Stimulation of osteoblastic differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells by antler and fermented antler using *Cordyceps militaris*[J]. J Ethnopharmacol,2011,133(2):710-717.

(收稿日期:2014-01-12)

(本文编辑:秦楠)