

# 冬虫夏草生物活性的研究进展

王茂水<sup>1,2</sup>, 徐明辉<sup>2</sup>, 黄丽华<sup>3</sup>, 李若林<sup>2</sup>, 秦雪<sup>2</sup>, 蔡豪斌<sup>1</sup>

(1. 桂林市英美特生物技术研究所 广西 桂林 541001; 2. 广西医科大学第一附属医院临床医学实验中心,

广西 南宁 530021; 3. 桂林维尔安药业有限公司 广西 桂林 541001)

**摘要:** 综述了近几年有关冬虫夏草生物活性的研究, 并对冬虫夏草的主要活性成分、生物活性以及在疾病方面的一些应用, 做了简明的阐述及展望, 为今后冬虫夏草的活性研究提供了一些依据。

**关键词:** 冬虫夏草; 成分; 生物活性; 疾病

**中图分类号:** S 567.3<sup>+</sup>5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-0009(2009)07-0140-03

冬虫夏草(*Cordyceps Sinensis*)是我国一种名贵的中草药材。野生的冬虫夏草生活在海拔 3 500~5 000 m 的青藏高原, 初期蝙蝠蛾幼虫体受冬虫夏草菌感染, 而此时正值幼虫入土化蛹期, 带菌幼虫钻入土内致病死亡, 菌核就在病虫尸体内部形成, 但外表仍保持原来虫形, 到次年夏季温暖潮湿适于菌体生长发育时, 从虫体头部长出 1 根棕色有柄的棒状子座, 长 4~11 cm, 粗约 3 mm, 形似野草, 故而得名“冬虫夏草”<sup>[1]</sup>。

中医认为冬虫夏草具有滋阴补肾的功效, 现代药理学证实: 冬虫夏草具有抗肿瘤、抗菌、清除自由基、免疫调节、调节内分泌、抗疲劳等生物活性, 对多种疾病有治疗作用。冬虫夏草含有多种活性成分: 核苷类、糖醇与甾醇类、多糖以及一些其他成分<sup>[2]</sup>。由于其成分复杂, 药用价值极高, 所以其生物活性也多种多样。随着对冬虫夏草研究的深入, 越来越多的活性成分被分离发现, 其在治疗疾病中的作用机理也将被陆续阐明。

## 1 主要活性成分

### 1.1 核苷类

多项研究证实, 核苷类成分可以作为评价冬虫夏草质量的指标。我国药典也将腺苷作为评价虫草的指标。Hsu T H 等<sup>[3]</sup>比较市场上的赝品、仿制品与发酵培养的菌丝体成分时, 发现虫草素、腺苷在赝品与仿制品中不存在, 且子实体中虫草素、腺苷的含量明显高于子座与菌丝体, 揭示虫草素与腺苷可作为冬虫夏草质量的评价

指标。Yu L 等<sup>[4]</sup>的研究也认为, 腺苷、虫草素以及肌苷可以作为冬虫夏草的质量评价指标。

### 1.2 糖醇、甾醇类

D-甘露醇 又称为虫草酸 占到虫草干重的 3.4% 以上。而麦角固醇几乎存在于所有真菌的膜表面, 它可用于考的松、激素黄体酮、维生素 D<sub>2</sub> 等药物以及农药的生产, 是一种重要的医药化学原料。Yuan J P 等<sup>[5]</sup>比较冬虫夏草子实体与宿主虫体麦角固醇含量时, 发现麦角固醇在二者中的含量明显不同, 推测可能与其功能或所处的生长周期有关。

### 1.3 多糖类

虫草多糖与多种生物活性有关。例如 Chen J P 等<sup>[6]</sup>发现虫草多糖具有抗氧化作用、以及对肿瘤细胞 H22 具有明显的抑制作用。它可以显著增强小鼠肝、脑、血清中超氧化物歧化酶(SOD)和肝中谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性, 同时减少肝、脑丙二醛(MDA)的含量。

### 1.4 其他成分

除此之外, 冬虫夏草还含有丰富的维生素、矿物质以及多肽等。最近, 从冬虫夏草中分离出了多种活性物质: 纤溶酶、丝氨酸蛋白酶等<sup>[7-8]</sup>。

## 2 生物学活性

### 2.1 抗肿瘤

冬虫夏草中含有多种抗肿瘤成分, 包括虫草素、Cordyceptide A、胞外多糖(Exopolysaccharide)、甾醇<sup>[9]</sup>等。Yoshikawa N 等<sup>[10]</sup>将黑色素瘤细胞 B16 接种至小鼠脚底, 饲喂其虫草素, 虫草素可以明显抑制黑色素瘤且无副作用。JIA J M 等<sup>[11]</sup>从培养冬虫夏草菌丝体的发酵液中提取出 Cordyceptide A 化合物。发现其对恶性黑色素瘤细胞 A375 有较好的细胞毒性, 但是对 HeLa 细胞较差。

### 2.2 免疫调节

**第一作者简介:** 王茂水(1984), 男, 在读硕士, 现主要从事巨细胞病毒方面的研究工作。E-mail: duanlijuanzuo@163.com。

**通讯作者:** 蔡豪斌(1963), 男, 硕士, 副研究员, 现主要从事巨细胞病毒等方面的研究工作。

**基金项目:** 教育部药资源化学与药物分子工程实验室开放基金资助项目(2008~2009)。

**收稿日期:** 2009-02-20

虫草胞外多糖可以显著提高肝癌小鼠(H22 细胞接种)脾淋巴细胞 TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  的 mRNA 水平, 促进脾淋巴细胞的增殖, 以及提高腹膜巨噬细胞的吞噬活性与数量<sup>[12]</sup>。链球菌致热性外毒素 B 可以降低单核细胞 U937 的吞噬活性, Kuo C F 等<sup>[13]</sup> 发现冬虫夏草水提物可以阻断这种毒性, 而且证实这种阻断作用与 IFN- $\gamma$ 、IL-12、p35、p40、TNF- $\alpha$  的升高有关, 运用单克隆抗体拮抗 IFN- $\gamma$ 、IL-12、TNF- $\alpha$  以及热处理培养基可以明显的降低这种阻断作用。充分说明虫草水提物通过增加细胞因子的分泌实现这种阻断作用。在其他研究中还发现, 虫草还可促进 IL-6、IL-10、IL- $\beta$  等细胞因子的表达<sup>[14-15]</sup>。

### 2.3 抗菌

A 族链球菌可以引起一些严重性的侵入性疾病: 坏死性筋膜炎、链球菌中毒性休克综合征等。Kuo C F 等<sup>[16]</sup> 采用灌胃法连续 3 d 饲喂小鼠冬虫夏草水提取物, 然后接种 A 族链球菌。发现虫草水提物可以明显提高小鼠的生存率、减少局部皮肤损伤, 降低囊腔分泌物(Air pouch exudates)的细菌数; 未用虫草饲喂的小鼠, 血液与器官具有 A 族链球菌传染性, 虫草处理后的小鼠, 未表现出传染性。另外, 接种链球菌后, 隔天饲喂小鼠虫草水提物, 发现存活率可以达到 100%。除此之外, 天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶以及尿素氮血清含量要比采用 PBS 处理的小鼠低。同时也发现经虫草处理后, IL-12 与 IFN- $\alpha$  表达升高。这些说明冬虫夏草可以有效的抵抗 A 族链球菌感染。

### 2.4 凋亡

冬虫夏草可以诱导肿瘤凋亡, 也可以抑制一些细胞的凋亡。抑制细胞凋亡作用与它的自由基清除活性、调控凋亡基因等有关, 诱导肿瘤凋亡机制目前尚不清楚。试验中发现, 冬虫夏草的乙酸乙酯提取物对人早幼粒白血病细胞株 HL-60 的增殖有很强的抑制作用( $ED_{50} \leq 25 \mu\text{g/mL}$ , 2 d 的处理期)。另外, 用  $200 \mu\text{g/mL}$  冬虫夏草的乙酸乙酯提取物处理 HL-60 细胞 6~8 h 后, 发现 DNA 降解、核固缩、Caspase-3 的活性上调和多聚(ADP-核糖)聚合酶含量下降<sup>[17]</sup>, 有一些数据显示, 该凋亡途径为线粒体途径: 线粒体转膜电位降低, 细胞色素 C 的释放, Bcl-2 表达下降, Bax 的转移, Caspase-2、3、9 的激活, 但 Caspase-8 未被激活。从以上可以看出, 虫草可以通过线粒体途径诱导 HL60 的凋亡<sup>[18]</sup>。关于凋亡与冬虫夏草的研究, 可以参考综述<sup>[19]</sup>。

### 2.5 生物转化

Nakamiya K 等分离出了一株以对二恶烷为唯一碳源的真菌, 经鉴定为冬虫夏草菌, 试验中发现其可以降解多种环醚。它可降解对二恶烷, 变为乙二醇。进一步的研究发现, 该菌对二恶英也具有降解作用<sup>[20-21]</sup>。我国昆明植物所的研究人员, 利用冬虫夏草菌代谢降解龙胆苦

甙, 得到 2 种产物, 而且得到一种新的单萜吡啶生物碱<sup>[22]</sup>。

### 2.6 调节血脂

Yamaguchi Y 等经口饲喂小鼠冬虫夏草水提取物(共 3 个剂量组: 50、100、200  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 试验结果显示, 对照组小鼠(未添加虫草水提物)血脂、脂过氧化水平、大动脉胆固醇含量明显升高, 特别是胆固醇酯的升高, 预示了动脉硬化的损害。在药物组中, 发现虫草水提物可以抑制脂过氧化水平、大动脉胆固醇含量的升高, 而且也可以抑制胆固醇酯的升高, 并呈现剂量依赖效应, 但对血脂水平没有影响, 这充分说明虫草水提物可以通过抑制自由基介导的低密度脂蛋白的氧化, 阻止胆固醇的沉积, 预防动脉硬化<sup>[23]</sup>。

### 2.7 其他生物活性

除此之外, 冬虫夏草还具有促类固醇激素合成、抗疲劳、抗炎、抗抑郁、抑制血小板增殖<sup>[24]</sup> 等生物活性。

## 3 虫草与疾病

由于冬虫夏草的生物活性很多, 所以对于多种疾病具有治疗作用: 肿瘤、感染性疾病、心血管疾病等。另外, 在治疗肝纤维化、糖尿病等方面也有研究。Liu Y K 等<sup>[25]</sup> 给小鼠皮下注射四氯化碳和乙醇, 诱发肝硬化。在此过程中, 发现冬虫夏草水提物可以明显延缓由肝损伤引起的肝纤维化, 延缓肝硬化的发生。这可能与转化生长因子 $\beta_1$ (TGF- $\beta_1$ ) 的表达下调, 引起血小板衍化生长因子(PDGF)表达下降, 从而阻止了肝脏星形细胞(HSC)的激活, 导致 I、II 型前胶原的沉积。

发酵虫草菌粉制成的金水宝胶囊。可以有效降低空腹血糖、以及血浆胰岛素含量, 增强胰岛素敏感性而改善糖代谢<sup>[26]</sup>。最近, Li S P 等<sup>[27]</sup> 从冬虫夏草中分离出一种多糖 CSP-1, 分子量大约为 210 kDa, 葡萄糖、甘露糖、半乳糖比例 1 : 0.6 : 0.75。试验中发现, 其可以显著降低糖尿病小鼠模型(分别采用链脲佐菌素和四氧嘧啶诱导形成的 2 种模型)的血糖, 增加血清中胰岛素的含量。另外还发现, 低血糖小鼠饲喂 CSP-1, 血清胰岛素的含量会升高, 推测 CSP-1 可能可以促进胰岛素分泌或者是抑制胰岛素的降解。

## 4 展望

冬虫夏草的生物活性研究主要有两方面, 虫草成分的分析、新生物活性的发现。毛细管电泳仪、高效液相色谱仪、超高速液相色谱仪、质谱仪, 核磁共振仪等制备分析仪器的广泛应用, 使得对虫草成分的分析水平有了很大的提高, 而且现在这些技术也开始用于对冬虫夏草的鉴定研究, 取得了较好的效果。

冬虫夏草作为一个生命体。其中的成分极其复杂。如何确定目标成分。还是比较困难。目前已经有大量的基础性试验, 冬虫夏草的提取物进行的药理试验。有理由相信基于以上试验的成果, 再利用现代的分析制备

技术, 以及日益发展的高技术手段, 最终可以实现各种具有药理活性成分的分析、制备、鉴定。

### 参考文献

- [1] 陆龙喜, 刘淑梅, 时连根. 冬虫夏草研究的新进展[J]. 生物学通报, 2002, 37(6): 4-6.
- [2] 林群英, 宋斌, 李泰. 蛹虫草研究进展[J]. 微生物学通报, 2006, 33(4): 154-157.
- [3] Hsu T H, Shiao L H, Hsieh C Y, et al. A comparison of the chemical composition and bioactive ingredients of the Chinese medicinal mushroom *DongChongXiaCao*, its counterfeit and mimic and fermented mycelium of *Cordyceps sinensis*[J]. Food Chemistry, 2002(78): 463-469.
- [4] Yu L, Zhao J, Li S P, et al. Quality evaluation of *Cordyceps* through simultaneous determination of eleven nucleosides and bases by RP-HPLC[J]. J Sep Sci, 2006(29): 953-958.
- [5] Yuan J P, Wang J H, Liu X, et al. Simultaneous determination of free ergosterol and ergosterol esters in *Cordyceps sinensis* by HPLC[J]. Food Chemistry, 2007(105): 1755-1759.
- [6] Chen J, Zhang W Y, Lu T T, et al. Morphological and genetic characterization of a cultivated *Cordyceps sinensis* fungus and its polysaccharide component possessing antioxidant property in H22 tumor-bearing mice[J]. Life Sciences, 2006(78): 2742-2748.
- [7] Li H B, Hu Z, Jiang L, et al. A Novel Extracellular Protease with Fibrinolytic Activity from the Culture Supernatant of *Cordyceps sinensis*: Purification and Characterization[J]. Phytother Res, 2007(21): 1234-1241.
- [8] Zhang Y J, Liu X Z, M Wang. Cloning, expression, and characterization of two novel cuticle-degrading serine proteases from the entomopathogenic fungus *Cordyceps sinensis*[J]. Research in Microbiology, 2008.
- [9] Bok J W, Lerner L, Chilton J, et al. Antitumor sterols from the mycelia of *Cordyceps sinensis*[J]. Phytochemistry, 1999(51): 891-898.
- [10] Yoshikawa N, Nakamura K, Yamaguchi Y, et al. Antitumor activity of *Cordycepin* in mice[J]. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, 2004(31): 51-53.
- [11] Jia J M, Ma X C, Wu C F, et al. *Cordycidine*, a New Cyclodipeptide from the Culture Liquid of *Cordyceps sinensis* (BERK.) SACQ[J]. Chem Pharm Bull, 2005, 53(5): 582-583.
- [12] Zhang W Y, Li J Qiu S Q, et al. Effects of the exopolysaccharide fraction (EPSF) from a cultivated *Cordyceps sinensis* on immunocytes of H22 tumor bearing mice[J]. Fitoterapia, 2008(79): 168-173.
- [13] Kuo C F, Chen C C, Lin C F, et al. Abrogation of streptococcal pyrogenic exotoxin B-mediated suppression of phagocytosis in U937 cells by *Cordyceps sinensis* mycelium via production of cytokines[J]. Food and Chemical Toxicology, 2007(45): 278-285.
- [14] Kuo M C, Chang C Y, Cheng T L, et al. Immunomodulatory effect of

exo- polysaccharides from submerged cultured *Cordyceps sinensis*; enhancement of cytokine synthesis, CD11b expression and phagocytosis[J]. Appl Microbiol Biotechnol, 2007(75): 769-775.

- [15] Yu L, Zhao J, Zhu Q, et al. Macrophage biospecific extraction and high performance liquid chromatography for hypothesis of immunological active components in *Cordyceps sinensis*[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2007(44): 439-443.
- [16] Kuo C F, Chen C C, Luo Y H, et al. *Cordyceps sinensis* mycelium protects mice from group A streptococcal infection[J]. Journal of Medical Microbiology, 2005(54): 795-802.
- [17] Zhang Q X, Wu J Y, Hu Z D, et al. Induction of HL-60 apoptosis by ethyl acetate extract of *Cordyceps sinensis* fungal mycelium[J]. Life Sciences, 2004(75): 2911-2919.
- [18] Zhang Q X, Wu J Y. *Cordyceps sinensis* Mycelium Extract Induces Human Promyelocytic Leukemia Cell Apoptosis Through Mitochondrial Pathway[J]. Exp Biol Med, 2007(232): 52-57.
- [19] Buenza E J, Bauer B A, Osmundson T W, et al. The traditional Chinese medicine *Cordyceps sinensis* and its effects on apoptotic homeostasis[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2005(96): 19-29.
- [20] Nakamiya K, Hashimoto S, Ito H, et al. Degradation of dioxins by cyclic ether degrading fungus *Cordyceps sinensis*[J]. FEMS Microbiology Letters, 2005(248): 17-22.
- [21] Nakamiya K, Hashimoto S, Ito H, et al. Degradation of 1, 4-Dioxane and Cyclic Ethers by an Isolated Fungus[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2005, 71(3): 1254-1258.
- [22] Wang D, Xu M, Zhu H T, et al. Biotransformation of gentiopicroside by asexual mycelia of *Cordyceps sinensis*[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2007(17): 3195-3197.
- [23] Yamaguchi Y, Kagota S, Nakamura K, et al. Inhibitory Effects of Water Extracts from Fruiting Bodies of Cultured *Cordyceps sinensis* on Raised Serum Lipid Peroxide Levels and Aortic Cholesterol Deposition in Atherosclerotic Mice[J]. Phytother Res, 2000(14): 650-652.
- [24] Cho H J, Cho J Y, Rhee M H, et al. *Cordycepin* (3'-deoxyadenosine) inhibits human platelet aggregation in a cyclic AMP- and cyclic GMP-dependent manner[J]. European Journal of Pharmacology, 2007(558): 43-51.
- [25] Liu Y K, Shen W. Inhibitive effect of *cordyceps sinensis* on experimental hepatic fibrosis and its possible mechanism[J]. World J Gastroenterol, 2003, 9(3): 529-533.
- [26] Zhao C S, Yin W T, Wang J Y, et al. *CordyMax*(TM) Cs-4 Improves Glucose Metabolism and Increases Insulin Sensitivity in Normal Rats[J]. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2002, 8(3): 309-314.
- [27] Li S P, Zhang G H, Zeng Q, et al. Hypoglycemic activity of polysaccharide with antioxidant, isolated from cultured *Cordyceps* mycelia[J]. Phytomedicine, 2006(13): 428-433.

## Advances in Bioactivities of *Cordyceps sinensis*

WANG Mao-shui<sup>1,2</sup>, XU Ming-hui<sup>2</sup>, HUANG Li-hua<sup>3</sup>, LI Ruo-lin<sup>2</sup>, QIN Xue<sup>2</sup>, CAI Hao-bin<sup>1</sup>

(1. Institute of Immunotech, Guilin Guangxi 540001, China; 2. Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 540001, China; 3. Wayon Natural Health Products Development Co. Ltd., Guilin, Guangxi 540001, China)

**Abstract:** This paper summarised recent research on bioactivities of *Cordyceps sinensis*. It reviewed composition, bioactivities, clinical practice of *Cordyceps sinensis*. Based on analysis of these reports, how to develop new research on *Cordyceps sinensis* was referred to. In a word, the review provided some useful information on the future research of *Cordyceps sinensis*.

**Key words:** *Cordyceps sinensis*; Composition; Bioactivity; Diseases