

- [25] Nakanishi T, Fukushima S, Okamoto K, *et al.* Development of the polymer micelle carrier system for doxorubicin [J]. *J Controlled Release*, 2001, 74: 295-302.
- [26] Yoo H S, Park T G. Biodegradable polymeric micelles composed of doxorubicin conjugated PLGA-PEG block copolymer [J]. *J Controlled Release*, 2001, 70: 63-70.
- [27] Forrest M L, Zhao A, Won C Y, *et al.* Lipophilic prodrugs of Hsp90 inhibitor geldanamycin for nanoencapsulation in poly (ethylene glycol)-b-poly (ϵ -caprolactone) micelles [J]. *J Controlled Release*, 2006, 116(2): 139-149.
- [28] Wakebayashi D, Nishiyama N, Yamasaki Y, *et al.* Lactose-conjugated polyion complex micelles incorporating plasmid DNA as targetable gene vector system; their preparation and gene transfecting efficiency against cultured HepG2 cells [J]. *J Controlled Release*, 2004, 95: 653-664.
- [29] Merdan T, Callahan J, Petersen H, *et al.* Pegylated poly-ethylenimine-Fab' antibody fragment conjugates for targeted gene delivery in human ovarian carcinoma cells [J]. *Bioconjugate Chem*, 2003, 14: 989-996.
- [30] Takeda S, Mishima F, Terazono B, *et al.* Development of magnetic force-assisted gene transfer system using biopolymer-coated ferromagnetic nanoparticles [J]. *Sci Tech Adv Mater*, 2006, 7: 308-314.
- [31] Kasturi S P, Qin H, Thomson K S, *et al.* Prophylactic anti-tumor effects in a B cell lymphoma model with DNA vaccines delivered on polyethylenimine (PEI) functionalized PLGA microparticles [J]. *J Controlled Release*, 2006, 113(3): 261-270.
- [32] Zhang Y. Advances in research on target-oriented drug delivery system of Chinese material medica [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2006, 37(5): 641-647.
- [33] Huang Y, Hou S X, Lin J Y. Study on albumin microspheres as carriers of alkaloids in WuTou (*Aconitum kusnezoffii*) for liver targeting [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1999, 12(24): 731-733.
- [34] Zhang Z R. *Molecular Basis of Targeted Therapy and Targeted Drug Design* (靶向治疗分子基础与靶向药物设计) [M]. Beijing: Science Press, 2005.

虫草素的研究与开发进展

蔡友华^{1,2}, 刘学铭^{2*}

(1. 江西农业大学 生物工程系, 江西 南昌 330045; 2. 广东省农业科学院蚕业与农产品加工研究所 广东省农产品加工公共实验室, 广东 广州 510610)

摘要:综述了国内外虫草素(3'-脱氧腺苷)药理作用与产品开发状况。虫草素具有抑制微生物生长、抗肿瘤、调节免疫、抗炎等药理作用,以虫草素为主要成分的新药已在临床试用于白血病的治疗。虫草素的生产主要有化学合成法和液体发酵法,通过超声提取、树脂或活性炭吸附分离纯化,高效液相色谱法检测纯度。超临界萃取技术在虫草素的分离纯化中应用日趋广泛,高效毛细管电泳法在虫草素定量检测上发展也很快。通过对虫草素的深入研究,有望开发出系列保健食品和药品。

关键词:虫草素; 开发; 抗生素

中图分类号: Q525

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)08-1269-04

Advances in research and development of cordycepin

CAI You-hua^{1,2}, LIU Xue-ming²

(1. Department of Bioengineering of Jiangxi Agricultural University, Nanchang 330045, China; 2. The Research Institute of Sericulture & Farm Product Processing, Guangdong Academy of Agricultural Sciences, Guangdong Open Access Laboratory of Agricultural Product Processing, Guangzhou 510610, China)

Key words: cordycepin; development; antibiotic

虫草为我国名贵中药,是一类极具保健功能的大型药用真菌,隶属于真菌界、真菌门、子囊菌亚门、核菌纲、肉座菌目、麦角菌科。近代大量文献报道虫草可产多种活性物质,其中虫草素由于其广泛的生物活性,已引起世界范围内的普遍关注。虫草素,即3'-脱氧腺苷(3'-deoxyadenosine)为含氮配糖体的核酸衍生物,属嘌呤类生物碱,是一种核苷类抗生素。分子式为C₁₀H₁₃N₅O₃,相对分子质量为251,熔点为230~231℃,溶于水、热乙醇和甲醇,不溶于苯、乙醚和氯仿,紫外

光的最大吸收波长为259 nm^[1],其结构式见图1。一直以来,国内外学者对虫草素的药理作用和产品开发研究表现出极高的兴趣,下面对其药理作用和产品开发状况做一综述。

1 虫草素的药理作用

1951年,Cunningham等^[2]观察到被蛹虫草寄生的昆虫组织不易腐烂,随后从中分离出虫草素。此后,科研工作者对虫草素的药理活性进行了不断的研究。到目前为止,国内外学者报道了虫草素多种药理作用,主要有抑制微生物生长

收稿日期:2006-11-07

基金项目:农业结构调整重大技术研究专项(06-08-03B);广东省科技攻关项目(2005B20401020)

作者简介:蔡友华(1983—),男,江西宁都人,在读硕士,2005年本科毕业于江西农业大学生物工程系,主要从事发酵工程方面的研究,已发表论文2篇。Tel: (020)87237977

*通讯作者 刘学铭 E-mail: xuemingliu37@126.com

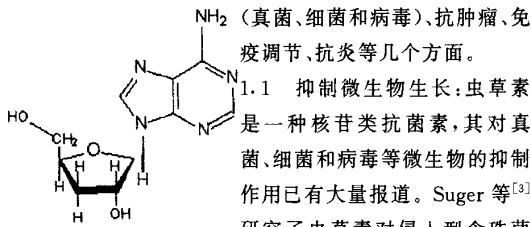


图 1 虫草素结构

Fig. 1 Structure of cordycepin

此外, Cunningham 等^[2]报道虫草素对 45 株枯草杆菌中的 43 株有抑制作用。1952 年, 郑藻杰等^[4]观察到, 虫草素能抑制链球菌、鼻疽杆菌、炭疽杆菌、猪出血性败血症杆菌及葡萄球菌等病原菌的生长。同时, 虫草素还表现出抗 HIV-1 型病毒^[5]和选择性抑制梭菌属细菌活性^[6]。

1.2 抗肿瘤作用: 早在 20 世纪 70 年代就已发现虫草素具有抗肿瘤作用。虫草素对艾氏腹水癌、人鼻咽癌 KB 细胞和人宫颈癌 HeLa 细胞等皆具有明显的抑制作用^[7], 对 KB 细胞的最低致毒质量浓度为 10~25 $\mu\text{g/mL}$ 。Nakamura 等^[8]报道虫草素通过激发肿瘤细胞中腺嘌呤核苷 A3 受体, 可以抑制小鼠 B16-BL6 黑色素瘤细胞和 Lewis 肺癌细胞的生长。

有关虫草素抗肿瘤的机制, Jagger 曾推测有 3 种可能: 首先, 其具有一个游离的羟基, 该羟基可以渗入到瘤细胞 DNA 中发生作用; 其次, 抑制核苷或核苷酸磷酸化生成二磷酸盐和三磷酸盐的衍生物, 从而抑制肿瘤细胞核酸的合成; 最后, 可能阻断次黄嘌呤核苷酸胺化成鸟苷酸^[9]。据汪洪报道^[7], 肿瘤细胞的生长繁殖需要大量腺苷, 虫草素与腺苷的结构非常相似, 因生物识别错误, 虫草素代替腺苷参与肿瘤细胞代谢过程。

彭俊峰等^[10]利用紫外光谱及以溴化乙锭 (ethidium bromide, EB) 为荧光探针, 研究了虫草素与小牛胸腺 DNA 的作用机制。讨论了不同质量浓度虫草素与 DNA 作用的紫外光谱、荧光光谱及磷酸盐对荧光的猝灭作用。从紫外光谱图上可看出 DNA 发生了明显的增减色效应并有轻微的红移现象, 说明虫草素可能以其腺嘌呤碱基嵌入到 DNA 双螺旋碱基对间。DNA 的荧光光谱先是增强然后减弱, 最终伴随轻微的蓝移, 进一步表明了虫草素可能插入 DNA 双螺旋碱基对间。同时磷酸盐的猝灭作用说明虫草素与 DNA 的磷酸基团也能发生作用, 最后通过 Scatchard 方程做图证明: 虫草素与 DNA 可能存在两种作用方式, 即插入方式和与 DNA 的磷酸基团结合。

Yashikawa 等^[11]研究了虫草素对小鼠的抗肿瘤活性。在小鼠的右后足足跖 SC 接种 1×10^6 个 B16-BL6 恶性黑色素瘤

细胞, 两周后称量其原发肿瘤肿块, 从注射黑色素瘤细胞那天起, 连续两周, *po* 给予质量浓度分别为 0.5、15 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的虫草素, 结果显示, 给予 15 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 虫草素的小鼠与对照组相比, 原发肿瘤肿块的湿重降低了 36%, 且体重不减轻, 也没有系统毒性。在小鼠的大腿部位注入 B16-BL6 黑色素瘤细胞, 同样给予浓度为 15 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的虫草素两个星期, 观察发现虫草素抑制了黑色素瘤细胞的生长。以上结果表明, *po* 给予小鼠虫草素可以抑制黑色素瘤细胞的生长且没有副作用。为了研究虫草素的抗肿瘤机制, Nakamura 等^[12]研究了虫草素对侵入型 B16-BL6 恶性黑色素瘤细胞的抗转移作用, 研究发现, 虫草素通过抑制小鼠黑色素瘤细胞的扩散, 表现出抗转移作用。

吴洪臻等^[13]用低剂量 [30 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 9 d] 和中剂量 [60 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 9 d] 虫草素及环磷酰胺 [20 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 9 d] 对昆明小鼠的 S_{180} 瘤细胞进行试验, 抑瘤率仅分别为 45.72%、49.11% 和 55.91%, 三者的治疗效果都不甚理想。若将虫草素与环磷酰胺两者联合使用, 它们对 S_{180} 瘤细胞的抑瘤率就可提高到 88.55%。由此可见, 虫草素可增强环磷酰胺的抗癌作用, 作为临床抗肿瘤药物的辅助药有研究应用价值。

1.3 免疫调节作用: 李婧等^[14]研究了国产虫草素抗小鼠迟发型超敏反应的作用及其免疫机制。以 2,4-二硝基氯苯致昆明种小鼠皮肤过敏, 制成迟发型超敏反应模型, 以国产虫草素溶液作为实验组, 分为两个剂量组 (12、16 mg/kg), 以生理盐水为阴性对照组, 所有溶液均为间隔 24 h 重复 *ip* 给药。结果表明, 虫草素以 24 h 间隔 *ip* 给药后, 可能通过其他免疫调节作用对迟发型超敏反应引起的小鼠接触性皮炎发挥明显的抑制效应。该效应与药剂量有关, 同时对脾脏组织未见明显毒性作用。

De Jong 等^[15]发现成熟树突状细胞在虫草素作用下能诱导调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 增殖。近年研究发现 Treg 在诱导免疫耐受和免疫调节过程中发挥重要作用, 因而虫草素有可能间接通过 Treg 的作用治疗自身免疫性疾病和诱导移植耐受。研究资料显示, 诱导凋亡往往伴随着聚腺苷酸聚合酶和其他参与 mRNA 成熟的蛋白质参与的独特调节。

Zhou 等^[16]进行的体外实验证实虫草素能明显促进人外周单核细胞 IL-10 的分泌和 IL-10 mRNA 的表达, 同时对诱导产生 IL-2 的植物血球凝集素和外周血液单核细胞的扩增有抑制作用。IL-10 能强烈抑制 Th1 型淋巴细胞和单核细胞, 从而能使机体免于过度的免疫病理损伤, 虫草素可以通过增强 IL-10 的作用对自身进行免疫性调节。以上结果表明, 虫草素具有免疫自身调节作用。对虫草素进一步研究, 很可能为新免疫调节药物的开发提供一条新的途径。

1.4 抗炎作用: Kim 等^[17]研究了虫草素对脂多糖诱导的炎症的抑制作用。检测了发现在脂多糖激活的 RAW264.7 巨噬细胞中, 蛹虫草的丁醇组分抑制了 NO 产物, 且经高效液相色谱鉴定蛹虫草丁醇组分的主要成分是虫草素。为了研究

虫草素抑制 NO 产物和诱导 NO 合酶表达的机制, Kim 等检测了巨噬细胞中 AKT 和 MAP 激酶的活性, 在剂量依赖模式中, 虫草素能显著抑制巨噬细胞中 AKT 和 p38 的磷酸化; 并且, 虫草素还可以抑制 TNF- α 的表达, κ B- α 的磷酸化以及 NF- κ B 的易位; 经虫草素处理过的 RAW264.7 巨噬细胞, COX-2 的表达和 NO 合酶的诱导明显得到了抑制。结果表明, 虫草素可以通过对 NO 合酶和 COX-2 基因表达负调控以及对 NF- κ B 活性、AKT 和 p38 磷酸化的抑制来拮抗 NO 产物的生成。因此, 虫草素很可能为炎症引起的相关紊乱提供一种潜在的治疗途径。

1.5 其他作用: Bellomcick 等研究报道, 虫草素对尖音库蚊、埃及伊蚊和另一种伊蚊的幼虫有明显致死作用。对白纹伊蚊进行组织培养的结果表明, 虫草素的作用机制是引起核变性和细胞质崩解^[1]。Rottenberg 等^[18]通过小鼠模型, 研究了虫草素对锥虫病的治疗效果, 结果表明虫草素和腺苷脱氢酶抑制剂联用对患有锥虫病的小鼠表现出很好的治疗效果, 认为虫草素在治疗非洲人类锥虫病方面将发挥重要作用。

2 产品开发

由于虫草素药理作用的多样性和重要性, 科学工作者对虫草素产品开发研究愈加重视、具体, 在虫草素生产(化学合成和液体发酵)、提取分离纯化、分析检测等方面取得了重要进展。

2.1 虫草素的化学合成: 涂红艳等^[19]对虫草素的化学合成方法做了总结, 主要有以 3'-O-对硝基苯磺酰基腺苷为原料的合成方法、以叔戊酸-2-羟基-4-戊炔酯为原料的合成方法、以 6-N-苯甲酰基-5'-叔丁基二甲氧基-2', 3'-环氧腺苷为原料的合成方法和以 3'-O-2, 4, 5-三羟基腺苷为原料的合成方法。其中以 3'-O-2, 4, 5-三羟基腺苷为原料的合成方法制备虫草素的线路报道相对较多, 主要分为以下 3 种: 氯硫代甲酸苯酯法、 α -乙酰氧基异丁酰溴法和原乙酸三甲酯法。

2.2 液体发酵生产虫草素: 由于虫草生长环境和寄生条件特殊, 再加上其生长环境不断遭到破坏, 虫源锐减, 天然资源非常紧张^[20]。虫草素虽然可以化学合成, 但是其反应过程复杂、反应时间长, 产量也不高, 而且要排放大量对人体有害的有机溶剂。因此, 国内外一直致力于虫草菌丝体的人工培养, 通过液态深层培养可以快速生产虫草菌丝体, 同时, 还可以优化生产条件, 提高其生物活性物质的量, 方便目的组分的提取。

Mao 等^[21]为提高医用蘑菇虫草的虫草素量, 对液体深层发酵培养基碳、氮源和碳氮比做了优化。结果表明, 在培养基碳氮源量分别为 42.0 g/L 葡萄糖、15.8 g/L 蛋白陈时, 虫草素得率最大, 虫草素产量和虫草素产速分别为 (345.4 $\pm$ 8.5)、(19.2 $\pm$ 0.5) mg/(L $\cdot$ d)。周广麒等^[22]对蛹虫草液态深层发酵做了一定的研究, 研讨了蛹虫草在生物反应器中深层液态发酵的最优条件, 采用二次饱和 D-最优试验设计方法, 在 30 L 生物反应器中进行了蛹虫草液态深层发酵, 发现当初始温度为 22 $^{\circ}$ C, pH 6.3~6.5, 搅拌速度 180 r/min, 通风量 1.21 m³/h, 发酵 72 和 96 h, 蛹虫草菌丝体(干)产率分别为 38.6 和 42.3 g/L。用 HPLC 法检测腺苷和虫草素的

量, 72 h 分别在湿菌丝体中 0.352 和 0.134 μ g/g, 发酵液中 0.179 和 0.102 μ g/mL。

2.3 虫草素的提取、分离及检测: 虫草素的提取方法主要有浸提法、超声法、索氏提取法和回流法 4 种方法。凌建亚等^[23]比较了上述 4 种方法提取虫草素的影响。实验发现, 浸提法耗时过长且提取效果一般, 不利于下一步实验进行。而分别调整回流提取、索氏提取与超声法的作用时间均可获得相近的结果。但采用超声提取方法更快捷、简便且准确度高, 受实验环境、仪器人员条件等因素限制少, 同时可以减少回流前后称质量、补足溶剂(或浓缩)定容所带来的误差。因此, 采用超声法提取虫草素效果较好。

虫草素分离纯化比较常用的方法是离子树脂吸附法和活性碳吸附法, 此外还可采用氧化铝柱色谱和硅胶柱色谱^[24]的方法。近年来, 随着超临界萃取技术的迅猛发展, 人们开始运用此技术对虫草菌素进行分离纯化, 陈顺志^[25]以食用菌虫草和蛹虫草人工培养后的发酵物为原料, 采用超临界技术萃取有效成分, 同时结合常规方法除去杂质、浓缩、结晶获得虫草菌素, 质量分数达到 98.6%。

由于虫草菌中虫草素量较少, 对其分析测定方法有较高的要求, 目前主要的测定方法有高效液相色谱法(HPLC)、薄层色谱法(TLCS)、TLCS-HPLC 联用法以及高效毛细管电泳技术(HPCE)。其中, HPCE 是近年来分析化学中发展最为迅猛的领域之一, 既兼有高压电泳的高速、高分辨率及高效液相色谱的高效等特点, 同时又具有样品预处理简单、用量少、自动化程度高等特点。Yerra 等^[26]利用高效毛细管电泳法检测了蛹虫草中虫草素的量, 并且跟高效液相色谱法做了比较, 认为高效毛细管电泳法具有分析时间短、耗材低等优点。汪宇等^[27]也建立了蛹虫草中核苷类化合物的高效毛细管电泳分析方法, 采用石英毛细管柱, 以 pH9.0 的 40 mmol/L 硼砂溶液作为电极缓冲液, 分离电压为 16 kV, 检测波长为 254 nm, 结果表明高效毛细管电泳法可以用于蛹虫草的定量分析, 具有分离度高、简便、准确、样品消耗少等特点。

2.4 虫草素产品的现状: 由于虫草素具有明显的药理活性, 以虫草素为主要原料的产品已引起国内外专家的重视。已有不少以虫草素为主的保健品、保健食品、化妆品、药品投放市场。1998 年, 陈顺志等^[25]利用生物技术和超临界萃取技术成功获得了蛹虫草中的虫草素, 经加工处理制成了虫草活性素软胶囊。据报道, 在美国已将虫草素作为抗癌、抗病毒新药进入临床试用。在我国也已将由虫草素合成的治疗白血病的新药进入临床试用期。

3 结语

虫草素具有抗菌、消炎、抗肿瘤、调节人体内分泌和增强人体免疫功能等显著作用, 因此无论是医疗康复, 还是保健养生, 虫草素都将会拥有巨大的现实市场和潜在市场。

国内外已上市的冬虫夏草类保健品及药品均为天然提取的冬虫夏草菌丝体制剂。由于其具有很高的药用价值, 深受患者喜爱。然而由于其成分复杂, 有效成分量低, 大大影响了该药的临床疗效以及市场的进一步扩大。目前, 笔者正在

进行巴西虫草素方面的研究,尝试寻找一种新的产虫草素来源,将重点开展虫草素的提取、分离纯化研究,为虫草素产品的开发提供有力的理论和技术支持。

References:

- [1] Jiao Y C, Liang Z Q, Liu A Y. Metabolites with biological activity in the genus *Cordyceps* and its anamorph [J]. *J Guizhou Agric Sci* (贵州农业科学), 1990(3): 53-54.
- [2] Suger A M, McCaffrey R P. Antifungal activity of 3'-deoxyadenosine [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(6): 1424-1427.
- [3] Cunningham K G, Hutchinson S A, Manson W, et al. Cordycepin, a metabolic product from cultures of *Cordyceps militaris* (Linn.) Link. Part I. Isolation and characterization [J]. *J Chem Soc*, 1951, 43: 2299-2300.
- [4] Zheng Z J. Primary researching report of *Cordyceps sinensis* [J]. *Acta Veter Zootechn Sin* (畜牧兽医), 1952(8): 1-3.
- [5] Muller W E G, Weiler B E, Charubala R, et al. Cordycepin analogues of 2', 5'-oligoadenylate inhibit human immunodeficiency virus infection via inhibition of reverse transcriptase [J]. *Biochem Wash*, 1991, 30: 2027-2033.
- [6] Ahn Y J, Park S J, Lee S G, et al. Cordycepin: selective growth inhibitor derived from liquid culture of *Cordyceps militaris* against clostridium SPP [J]. *Agric Food Chem*, 2000, 48: 2744-2748.
- [7] Wang H. Discussion of several questions in the development of *Cordyceps* [J]. *Agric Prod Dev* (农牧产品开发), 1999(6): 12-13.
- [8] 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.
- [9] Dai X J, Liu D M, Meng X. Review on inhibiting carcinoma of *Cordyceps sinensis* [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2000, 11(4): 376-377.
- [10] Peng J F, Ling J Y, Zhang H X, et al. Study on the interaction of cordycepin and DNA [J]. *Spectrosc Spectral Anal* (光谱学与光谱分析), 2004, 24(7): 858-861.
- [11] Yoshikawa N, Nakamura K, Yamaguchi Y, et al. Antitumor activity of cordycepin in mice [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2004, 31: 51-53.
- [12] Nakamura K, Konoha K, Yoshikawa N, et al. Effect of cordycepin (3'-deoxyadenosine) on hematogenic lung metastatic model mice [J]. *In Vivo*, 2005, 19(1): 137-142.
- [13] Wu H Z, Jiang W, Ma D E. Study on inhibiting effect of the cordycepin on the S-180 tumor in rats [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2000, 11(10): 873-874.
- [14] Li J, Jiang Y, Ma C R, et al. Effect of cordycepin on inhibiting delayed type hypersensitivity [J]. *Chin J Immunol* (中国免疫学杂志), 2006, 22(5): 17-19.
- [15] De Jong E C, Smits H H, van Capel T M M, et al. Cordycepin or Cholera Toxin B Prime for Mature Dendritic Cells [D]. Bruggel: In 8th International Symposium on Dendritic Cells, 2004.
- [16] Zhou X X, Meyer C U, Schmidtke P, et al. Effect of cordycepin on interleukin-10 production of human peripheral blood mononuclear cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2002, 453(2-3): 309-317.
- [17] Kim H G, Shrestha B, Lim S Y, et al. Cordycepin inhibits lipopolysaccharide induced inflammation by the suppression of NF-kappa B through Akt and p38 inhibition in RAW 264.7 macrophage cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2006, 545(2-3): 192-199.
- [18] Rottenberg M E, Masocha W, Ferella M, et al. Treatment of African trypanosomiasis with cordycepin and adenosine deaminase inhibitors in a mouse model [J]. *J Infect Dis*, 2005, 192(9): 1658-1665.
- [19] Tu H Y, Li X F, Lü X Y. Review on chemosynthesis of 3'-deoxyadenosine [J]. *Chem Ind Times* (化工时刊), 2006, 20(2): 66-69.
- [20] Chen J A, Huang H, Zheng Z H, et al. A study on liquid fermentation of *Cordyceps militaris* [J]. *J Jimei Univ* (集美大学学报), 2001, 6(3): 219-222.
- [21] Mao X B, Eksriwong T, Chauvatcharin S, et al. Optimization of carbon source and carbon/nitrogen ratio for cordycepin production by submerged cultivation of medicinal mushroom *Cordyceps militaris* [J]. *Process Biochem*, 2005, 40: 1667-1672.
- [22] Zhou G Q, Wan X X, Hou Y S, et al. Study on liquid fermentation of *Cordyceps militaris* [J]. *Food Ferment Ind* (食品与发酵工业), 2004, 30(8): 39-43.
- [23] Ling J Y, Sun Y J, Lu P, et al. Capillary zone electrophoresis determination of cordycepin in *Cordyceps Spp* extracted by using ultrasonic [J]. *Mycosystema* (菌物系统), 2002, 21(3): 394-399.
- [24] Jiang H, Liu K, Meng X, et al. Chemical constituents of the dry sorophore of *Cordyceps militaris* [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 2000, 35(9): 663-668.
- [25] Chen S Z. Study on improved utilization of deoxynucleoside on *Cordyceps sinensis* with supercritical CO₂ extraction [J]. *CN*: 1339440, 2002-03-13.
- [26] Rao Y K, Chou C H, Tzeng Y M. A simple and rapid method for identification and determination of cordycepin in *Cordyceps militaris* by capillary electrophoresis [J]. *Anal Chim Acta*, 2006, 556: 253-258.
- [27] Wang Y, Yu R M, Yang G Z, et al. Determination of the nucleosides from natural and cultured *cordyceps militaris* by HPCE [J]. *Pharm J Chin PLA* (解放军药学报), 2003, 19(5): 331-334.

植物药治疗泌尿系结石的研究进展

邓芳¹, 罗旭彪¹, 曾桂生¹, 颜流水¹, 欧阳健明²

(1. 南昌航空大学环境与化学工程学院, 江西 南昌 330063; 2. 暨南大学生物矿化与结石病防治研究所, 广东 广州 510632)

摘要:泌尿系结石是一种常见病和多发病。植物药治疗泌尿系结石具有独特的疗效,但其治疗机制至今尚不清楚。为了进一步了解植物药治疗泌尿系结石的作用,综述了国内外植物药(珠子草 *Phyllanthus niruri*、偃麦草 *Agropyron repens*、硬毛治苣草 *Herniaria hirsuta* 等)在体外模拟实验、动物实验和临床研究等方面对泌尿系结石形成的影响。

关键词:植物药;泌尿系结石;体外模拟实验

中图分类号:R287.31; R696.5; R493.2

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)08-1272-05

收稿日期:2006-11-24

基金项目:国家自然科学基金(20471024);国家自然科学基金重点项目(20031010);博士科研启动基金(EA200702013)

作者简介:邓芳(1981—),湖南衡阳人,助教,硕士,主要从事生物矿化和中草药的研究。

Tel: (0791)3953377 E-mail: fangfer@tom.com