

## 虫草素的药理作用研究进展

余伯成<sup>1,2</sup>, 唐永范<sup>1,2</sup>, 唐亮<sup>1,2\*</sup>, 崔星明<sup>2</sup>

1. 上海国宝企业发展中心, 上海 201203
2. 上海国宝生物工程研究所, 上海 201203

**摘要:** 虫草素是从蛹虫草 *Cordyceps militari* 中分离的核苷类抗生素, 并已成功地从人工培育的蛹虫草子实体中提取到, 质量分数 98% 以上。虫草素不仅具有抗肿瘤、抗白血病、免疫调节等作用, 还具有抗菌、消炎、抗病毒、降血糖、降血脂、抗衰老等多种生物活性和药理作用。近年来虫草素已引起国内外研究人员的极大关注, 主要对虫草素的生物活性和药理作用研究概况进行综述。

**关键词:** 虫草素; 药理作用; 生物活性; 抗肿瘤; 免疫调节

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2011)05-0349-04

## Advances in study on pharmacological effects of cordycepin

YU Bo-cheng<sup>1,2</sup>, TANG Yong-fan<sup>1,2</sup>, TANG Liang<sup>1,2</sup>, CUI Xing-ming<sup>2</sup>

1. Shanghai Guobao Enterprise Development Center, Shanghai 201203, China
2. Shanghai Guobao Biological Engineering Institute, Shanghai 201203, China

**Abstract:** Cordycepin is a nucleoside antibiotic isolated from *Cordyceps militaris*, which has several biological activities and pharmacological effects such as antitumor, antileukemia, antibacterium, diminishing inflammation, anti-virus, hypoglycemic, hypolipemic, adjusting human immunity and so on. It has aroused the world people's high attention in recent years. In this paper, the study situation of the biological activities and pharmacological effects of cordycepin are discussed.

**Key words:** cordycepin; pharmacological effect; biological activity; antitumor; immunomodulation

虫草素 (cordycepin), 又名 3'-脱氧腺苷, 1951 年 Cunningham 等首次从蛹虫草 (亦称北冬虫夏草、北虫草) *Cordyceps militaris* (L. Fr.) Link. 的培养液中分得, 这是从真菌中分离出的第 1 个核苷类抗生素, 并发现其具显著的抗癌活性, 这一发现引起人们对虫草属真菌中核苷类化合物研究的广泛兴趣。20 世纪 80 年代人工培养蛹虫草获得成功。上海国宝企业发展中心从人工培育的蛹虫草子实体中成功提取到虫草素, 质量分数达到 98% 以上。

自虫草素发现以来, 国内外学者对其表现出极高的兴趣, 进行了较为广泛的药理学研究及产品开发<sup>[1-2]</sup>。许多研究证实虫草素具有广泛的生物活性和药理作用。笔者对虫草素的药理作用研究进展进行综述。

### 1 抗肿瘤

在体内, 大部分虫草素遵循嘌呤核苷酸代谢途

径, 在腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, ADA) 的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, 其余小部分虫草素则被磷酸化为三磷酸虫草素。稳定虫草素的结构、维持其浓度的最好办法是使用 ADA 抑制剂。目前使用最多的 ADA 抑制剂为 2'-脱氧助间型霉素 (2'-dCF, 又名喷司他丁), 1998 年由美国食品药品监督管理局 (FDA) 正式批准作为药物上市, 主要用于白血病, 尤其是毛细胞性白血病的治疗。

Kodama<sup>[3]</sup>在体外实验研究中证实, 2'-dCF 2.5  $\mu\text{mol/L}$  可抑制 ADA 对虫草素介导的毒性作用的影响, 并且进一步证实在 ADA 存在条件下, 虫草素对末端脱氧核糖核酸转移酶为阳性 (TdT<sup>+</sup>) 的白血病细胞的毒性大于对 TdT<sup>-</sup> 白血病细胞的毒性。美国波士顿大学医学中心对虫草素与 2'-dCF 联合治疗 TdT<sup>+</sup> 白血病的研究已进入了 II 期临床试验阶段。

收稿日期: 2011-04-04

基金项目: 国家 863 计划重点项目 (2007AA021502)

\*通讯作者 唐亮, 博士, 主要研究方向为工商管理。Tel: (021)53968185 E-mail: tl\_sh@126.com

李婧等<sup>[4]</sup>观察虫草素 1、2、4 mg/mL 对人宫颈癌 HeLa 细胞生长、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、基质金属蛋白酶抑制剂-1 (TIMP-1) 及 TIMP-1 mRNA 表达的影响,发现虫草素以剂量相关方式抑制 HeLa 细胞生长,以虫草素处理 HeLa 细胞不同时间,可抑制细胞分泌 MMP-9 并呈轻度的剂量和时间相关性,但与对照组比较无统计学差异 ( $P > 0.05$ ),其还以明显的剂量相关方式上调 TIMP-1 及其 mRNA 的表达,与对照组比较差异有显著性 ( $P < 0.05$ ),尤其在给药 24 h 时 TIMP-1 mRNA 的表达及蛋白分泌达峰值。提示虫草素除了具有直接抑制 HeLa 细胞增殖的作用外,还可能通过抑制 MMP-9 的表达、促进 TIMP-1 的表达阻止肿瘤细胞的侵袭、转移过程。

丁向萍等<sup>[5]</sup>研究了虫草素对肝癌 HepG-2 细胞凋亡的诱导作用及对 NF- $\kappa$ B p65 蛋白表达和端粒酶活性的影响,并探讨它们之间的关系和虫草素可能的作用机制。结果发现虫草素对 HepG-2 细胞有明显的抑制作用,使细胞出现典型的凋亡形态,即细胞核变小、浓缩、边集,核碎裂以及凋亡小体出现;还可改变细胞周期,使 S 期细胞数增加;下调 NF- $\kappa$ B p65 表达,促进细胞凋亡;减弱肝癌细胞端粒酶活性,使肿瘤细胞静止分裂或萎缩,抑制抗凋亡基因的激活,促进细胞凋亡。该研究为虫草素抗肝癌的临床应用提供理论依据。

汪燕等<sup>[6]</sup>观察了虫草素 0.5、1.0、1.5、2.0 mg/mL 作用于急性早幼粒细胞性白血病 NB4 细胞 24、48、72 h,对细胞增殖的抑制作用和诱导凋亡作用,发现不同质量浓度的虫草素均能显著抑制 NB4 细胞增殖并呈剂量和时间相关性,作用细胞 24 h 后均能显著促进 NB4 细胞凋亡。

## 2 免疫调节

虫草素具有免疫调节作用。Jong 等<sup>[7]</sup>发现成熟树突状细胞在虫草素作用下能诱导调节性 T 细胞增殖。由于调节性 T 细胞在诱导免疫耐受和免疫调节过程中发挥重要作用,因而虫草素有可能通过间接调节性 T 细胞,治疗自身免疫性疾病和诱导移植耐受。

Zhou 等<sup>[8]</sup>进行的体外实验表明,虫草素能明显促进人外周血单核细胞 IL-10 的分泌和 IL-10 mRNA 的表达,同时对诱导产生 IL-2 的植物血凝素和外周血单核细胞扩增均有抑制作用,抗 IL-10 中性抗体不能完全阻断虫草素对 IL-2 产生的抑制作

用。在虫草素作用下,成熟树突状细胞能诱导调节性 T 细胞增殖,抑制细胞分裂,促进细胞分化,改变细胞膜上物质结构分布,对 T 淋巴细胞转化有促进作用;还可提高机体单核-巨噬细胞系统的吞噬功能,激活巨噬细胞产生细胞毒素而直接杀伤癌细胞。此外,虫草素还能抑制蛋白质激酶活性,拮抗核苷磷酸化酶糖基的裂解,对体液免疫有调节作用。

李婧等<sup>[9]</sup>研究虫草素抗小鼠迟发型超敏反应的作用及其免疫机制,结果表明虫草素可能通过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,且与剂量相关,而对脾脏未产生明显毒性。

虫草素在低质量浓度 (50  $\mu$ g/mL) 时,可显著促进体外培养的小鼠脾淋巴细胞增殖,效果与植物血凝素 25  $\mu$ g/mL 的作用相当,且与植物血凝素有协同作用,还能促使淋巴细胞分泌  $\gamma$ -干扰素;在高质量浓度 (250  $\mu$ g/mL) 时,对小鼠脾淋巴细胞增殖的作用反而减弱,抑制植物血凝素诱导的小鼠脾淋巴细胞的增殖,使  $\gamma$ -干扰素的分泌量减少<sup>[10]</sup>。

## 3 抗病毒、抗菌和抗真菌

虫草素作为一种新型的广谱抗生素,以其特有的抗菌、抗病毒活性,引起广泛重视。研究发现,虫草素对新城疫病毒<sup>[11]</sup>、西方马脑炎病毒<sup>[12]</sup>、Semliki 森林病毒<sup>[13]</sup>、汉滩病毒<sup>[14]</sup>等均具有显著的抑制作用。经过化学结构修饰的虫草素对人体免疫缺陷型病毒 HIV-I 型的侵染及其反转录酶的活性亦有很强的抑制作用<sup>[15]</sup>。它能抑制病毒 RNA 合成,显示较强的抗病毒活性。虫草素对链球菌、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均有抑制作用。此外,虫草素对石膏样小芽孢癣菌、羊毛状小芽孢癣菌、须疮癣菌等皮肤致病性真菌<sup>[16]</sup>以及枯草杆菌也有抑制作用。

## 4 抗炎

一氧化氮 (NO) 是血管内皮中的小分子,在炎症及其免疫机制中发挥双重作用,能显著抑制细胞内外微生物和肿瘤细胞的活性,同时又介导细胞毒性。研究发现,虫草素可通过对 NO 合酶和 COX-2 基因表达负调控以及抑制 NF- $\kappa$ B 活性、AKT 和 p38 磷酸化来拮抗 NO 产物的生成,从而起到抗炎作用<sup>[17]</sup>。Lee 等<sup>[18]</sup>发现虫草素可通过抑制 NF- $\kappa$ B 而完全抑制受紫外线激发的表皮成纤维细胞中 MMP-1 和 MMP-3 的表达。张宇等<sup>[19]</sup>也发现虫草素能够显著抑制 TNF- $\alpha$  诱导的血管平滑肌细胞 (VSMCs) 增

殖和 Syndecan-4 蛋白的表达,推测其可能机制是 TNF- $\alpha$  通过与 VSMCs 表面的相应 TNF 受体结合,使 NF- $\kappa$ B 的表达和易位增加,从而在基因水平使 Syndecan-4 蛋白的表达增加,随后激活 p44/42MAPK 信号传导通路,导致血管平滑肌细胞增殖,而虫草素通过阻断 TNF- $\alpha$  介导的 NF- $\kappa$ B 的易位和表达,使 TNF- $\alpha$  诱导的 Syndecan-4 蛋白表达下调,减少蛋白激酶 C $\alpha$  的激活,从而进一步抑制 p44/42MAPK 的磷酸化,最终导致大鼠 VSMCs 增殖的减少。

## 5 抗衰老

研究人员在对虫草素其他的生物活性进行深入探索时,发现其能增加肝脏中超氧化物歧化酶(SOD)的活性,抑制膜油脂中超氧化物的形成,增强大脑中一元胺氧化酶的活性,表明虫草素具有抗衰老作用<sup>[20]</sup>。

## 6 改善记忆

党和勤等<sup>[21]</sup>采用跳台法观察虫草素对正常小鼠和东莨菪碱诱导的记忆获得障碍模型小鼠的学习、记忆能力的影响,结果发现虫草素能显著减少记忆获得障碍小鼠受电击后错误反应次数,显著抑制模型小鼠脑组织MDA的生成,增强SOD的活性,表明虫草素对小鼠记忆获得障碍具有改善作用。

## 7 降血脂、降血糖

朱平等<sup>[22]</sup>在降血脂研究中,首先进行了安全性实验,给小鼠 ig 虫草素 5.0 g/kg,两周后与对照组比较未见异常改变,表明虫草素 ig 给药的 LD<sub>50</sub>>5.0 g/kg,无明显毒性。虫草素 10、20 mg/kg 均可明显降低高血脂小鼠血清中三酰甘油水平,与模型组比较差异具有非常显著性,与阳性对照药非诺贝特(力平之) 25 mg/kg 比较效果相当。

巫冠中等<sup>[23]</sup>探讨虫草素对大鼠离体郎罕氏胰岛细胞分泌胰岛素的影响。结果显示,虫草素 0.1 mmol/L 可抑制由糖诱导的胰岛素释放,并且减弱特异性磷酸二酯酶抑制剂 Org9935 或腺苷酸环化酶激活剂 Fotskolin 促进胰岛素分泌的作用,提示虫草素对胰岛素分泌的抑制作用是通过 A1 受体介导、并非经 P-位点对腺苷酸环化酶产生抑制。因此,虫草素有可能应用于高血脂患者,临床治疗脑卒中、冠心病、高血压、动脉硬化、周围血管病、糖尿病、脂肪肝、眼底出血等。

张松等<sup>[24]</sup>将虫草素 ip 给以四氧嘧啶糖尿病模型小鼠,观察对小鼠空腹血糖水平、肝糖原、脏器

指数、体质量、摄食量和饮水量的影响,并进行了口服葡萄糖耐受性试验。结果显示,虫草素 72 mg/(kg·d)使糖尿病模型小鼠的空腹血糖值下降 46.67% ( $P<0.01$ ),肾指数增加 23.75% ( $P<0.05$ ),脾指数增加 26.65% ( $P<0.05$ ),体质量增加 9.14% ( $P<0.05$ ),日摄食量减少 25.05% ( $P<0.01$ ),日饮水量减少 21.49% ( $P<0.01$ );在口服葡萄糖耐受性试验中小鼠血糖 AUC 下降 25.12% ( $P<0.01$ ),肝糖原的量增加 213.83% ( $P<0.01$ )。结果表明虫草素具有良好的降血糖作用,并能改善糖尿病的多饮、多食症状。

## 8 其他

虫草素还有抑制血管内皮平滑肌细胞增殖<sup>[25]</sup>、抗缺血再灌注损伤<sup>[26]</sup>、抗血小板聚集等作用<sup>[27]</sup>。Cho 等<sup>[28-29]</sup>通过测定细胞溶质中游离 Ca<sup>2+</sup> (刺激血小板聚集)的浓度和 cAMP/cGMP 水平(抑制血小板聚集),研究虫草素对由毒胡萝卜素或胶原蛋白诱导的人血小板凝集的影响。结果显示,虫草素通过减少 Ca<sup>2+</sup>浓度和提高 cAMP/cGMP 水平,达到抑制人血小板凝集的目的,并呈剂量相关性,表明虫草素对血小板聚集介导的血栓性疾病具有很好的疗效。

## 9 结语

近年来,国内外对虫草素的需求量日益增大。然而由于冬虫夏草对产地环境要求特别,因此天然药源有限、供不应求,导致市场价格猛增,国外市场更甚。国家将蛹虫草人工替代品规范化生产列入“863 计划”重点项目。虫草素作为蛹虫草中重要的活性成分具有抗肿瘤、抗白血病、调节人体内分泌、增强人体免疫功能、抗菌、消炎、降血脂、降血糖及延缓衰老等作用,因此无论是在医疗、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。

## 参考文献

- [1] 蔡友华,刘学铭. 虫草素的研究与开发进展 [J]. 中草药, 2007, 38(3): 1269-1272.
- [2] 陆巍杰,唐永范,高瑞栋. HPLC 法测定北冬虫夏草和常见食用菌中腺苷和虫草素 [J]. 现代药物与临床, 2011, 26(4): 313-315.
- [3] Kodama E N, McCaffrey R P, Yusa K, *et al.* Antileukemic activity and mechanism of action of cordycepin against terminal deoxynucleotidyl transferase-positive (TdT<sup>+</sup>) leukemic cells [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(3): 273-281.

- [4] 李 婧, 何肇晴, 龚 皓, 等. 国产虫草素对 HeLa 细胞 MMP-9、TIMP-1 及 TIMP-1 mRNA 表达的调节 [J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(9): 1615-1618.
- [5] 丁向萍, 马 力, 魏书堂, 等. 虫草素诱导人肝癌 HepG-2 细胞凋亡及对端粒酶活性影响的研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2008, 15(2): 109-113.
- [6] 汪 燕, 夏 骏, 卓广超, 等. 虫草素体外抑制 NB4 细胞增殖与诱导细胞凋亡作用研究 [J]. 医药导报, 2011, 30(2): 173-175.
- [7] De Jong E C, Smits H H, van Capel T M M, *et al.* Cordycepin or cholera toxin B prime for mature dendritic cells that drive the development of regulatory T cells [D]. Bruggle: 8th International Symposium on Dendritic Cells, 2004.
- [8] 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.
- [9] 李 婧, 汪 燕, 马传荣, 等. 国产虫草素(cordycepin)抗小鼠迟发型超敏反应的实验研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2006, 22(5): 456-458.
- [10] 张玉环, 陈 宏, 王福军. 虫草素对小鼠脾淋巴细胞调节作用的研究 [A]. 第四届中国中西药结合变态反应学术会议论文汇编 [D]. 西安: 中国中西医结合学会中国中西医结合学会变态反应分会, 2009: 133-137.
- [11] Weiss S R, Bratt M A. Effect of cordycepin (3'-deoxyadenosine) on virus specific RNA species synthesized in Newcastle disease virus-infected cells [J]. *J Virol*, 1975, 16(6): 1575-1583.
- [12] Hashimoto K, Simizu B. Effect of cordycepin on the replication of western equine encephalitis virus [J]. *Arch Virol*, 1976, 52: 341-345.
- [13] Wittek R, Koblet H, Menna A, *et al.* The effect of cordycepin on the multiplication of Semliki Forest virus and on polyadenylation of viral RNA [J]. *Arch Virol*, 1977, 54: 95-106.
- [14] Xu F L, Lee Y L, Tsai W Y, *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.
- [15] Aboul-Fadl T, Agrawal V K, Buckheit R W, *et al.* An unusual "senseless" 2', 5'-oligoribonucleotide with potent anti-HIV activity [J]. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, 2004, 23(3): 545-554.
- [16] Suger A M, McCaffrey R P. Antifungal activity of 3'-deoxyadenosine [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, 42(6): 1424-1427.
- [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] Lee Y R, Noh E M, Jeong E Y, *et al.* Cordycepin inhibits UVB-induced matrix metalloproteinase expression by suppressing the NF-kappa B pathway in human dermal fibroblasts [J]. *Exp Mol Med*, 2009, 41(8): 548-554.
- [19] 张 宇, 欧阳平, 赖文岩, 等. 虫草素对肿瘤坏死因子- $\alpha$  诱导的大鼠血管平滑肌细胞增殖及 syndecan-4 蛋白表达的影响 [J]. 广东药学院学报, 2009, 25(6): 608-611.
- [20] 王本祥. 现代中药药理学 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1996: 1250-1253.
- [21] 党和勤, 张继国. 虫草素对东莨菪碱所致小鼠记忆障碍的影响 [J]. 泰山医学院学报, 2009, 11(30): 818-819.
- [22] 朱 平, 朱海波, 朱慧新, 等. 3-脱氧腺苷在制备降血脂药物中的应用 [P]. 中国: 1539429, 2004-10-27.
- [23] 巫冠中, Forman B L. 脱氧腺苷对大鼠胰岛细胞作用的研究 [J]. 中国药科大学学报, 1996, 27(7): 421-424.
- [24] 张 松, 杜 梅. 虫草素提取物和在制备降血糖药物或保健食品中的应用 [P]. 中国: 101716196, 2006-06-02.
- [25] Chang W, Lim S, Song H, *et al.* Cordycepin inhibits vascular smooth muscle cell proliferation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 597(1-3): 64-69.
- [26] Hwang I K, Lim S S, Yoo K Y, *et al.* A phytochemically characterized extract of *Cordyceps militaris* and cordycepin protect hippocampal neurons from ischemic injury in gerbils [J]. *Planta Med*, 2008, 74(2): 114-119.
- [27] Cho H J, Cho J Y, Rhee M H, *et al.* Cordycepin (3'-deoxyadenosine) inhibits human platelet aggregation induced by U46619, a TXA2 analogue [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2006, 58(12): 1677-1682.
- [28] Cho H J, Cho J Y, Rhee M H, *et al.* Inhibitory effects of cordycepin (3'-deoxyadenosine), a component of *Cordyceps militaris*, on human platelet aggregation induced by thapsigargin [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2007, 17(7): 1134-1138.
- [29] 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]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 558(1/3): 43-51.