

冬虫夏草研究的新进展

吉林农业大学中药材学院(长春 130118) 杨世海* 张红兵 赵英

摘要 综述近年来我国对冬虫夏草的研究进展;介绍虫草的新种、生物学、生物活性物质、药理临床及开发利用等方面的研究。

冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. 又名夏草冬虫、虫草、冬虫草等。最早记载于唐代(863年)段成式随笔集《酉阳杂俎》,点明了“菌生于峰”的自然生态特点。虫草隶属于囊菌亚门,核菌纲,球壳菌目,麦角菌科的虫草属 *Cordyceps* (Fr.) Link,药用部位为菌核和子座,主产于四川、青海、云南等省,为我国传统的名贵强壮滋补药,在国际市场上亦享有很高的声誉。它有补肺益肾、止血化痰之功,常用于气短喘咳、自汗盗汗、阳萎遗精和腰膝酸痛、病后久虚不复等症。近年来报道具免疫功能,抗肿瘤也有一定功效。随着研究的逐步深入,最近在生物学特性、新种研究、活性成分、药理作用及临床应用等方面又有新的报道。

1 虫草的新种研究

虫草属是子囊菌中的一个属,现已载有260种,其中国内已报道的有57种^[1]。此外,待进一步鉴定的尚有高翔(1964) *C. sp.* (俗名草木王)(江西);麦其福(1982) *C. sp.* (新疆);周平(1982) 2号标本(四川);罗国海等(1985)分枝虫草;廖细满(1986)大团囊虫草;刘华文(1986) *C. sp.* 3个种及2个标本(甘肃);陈士瑜(1986) 13号标本(湖北)^[1]。

除冬虫夏草外,目前报道较多的有亚香棒虫草(即霍克斯虫草)、蛹虫草、蝉草等。近来对凉山虫草、甘肃虫草和蔗蛾虫草研究较多,尤其在与虫草药理作用的比较上为甚^[2~4]。广大科研工作者通过药理分析和比较,为扩大我国虫草药源提供了科学依据。

2 虫草的生物学研究

虫草是虫草菌 *C. sinensis* (Berk.) Sacc. 寄生在虫草蝙蝠蛾 *Hepialus armoricanus* Obertlur等幼虫体后的菌和虫的复合体。

2.1 生态、寄主、分布

2.1.1 生态:近年来,对四川、青海、云南等产区的生态调研较多。对四川康定的干沟与雅家埂的调查表明^[5],虫草垂直分布于海拔3000~5000m的高山峡谷中上段及青藏高原二台地的山原地带。土壤湿度要求不严,在40%~60%时最合适。产区总气候特点是气温低,昼夜温差大、无绝对无霜期、冻土时间长、日照充足、紫外线强等。局部存在现代冰川、小气候差异较大,属青藏高原气候型。采收期从低海拔向高海拔推迟(4~7月)。药农将采收的虫草分为“头草”、“二草”、和“三草”,以头草和二草品质为佳。云南虫草生态调研表明^[6],其分布呈明显地带性及垂直分布规律(与寄主分布一致)。垂直分布下限是海拔3600m,上限是海拔5080m,最适为海拔4200~4600m。虫草最适生长温度是8~12℃,最适相对湿度是80%~98%。5~8月出土,6月采集质量最佳。

2.1.2 寄主:虫草寄主昆虫不仅只虫草蝙蝠蛾1个种,据报道^[1],我国50多种虫草分别寄生

*Address: Yang Shihai, College of Chinese Medicine Material, Jilin Agricultural University, Changchun

于鳞翅目、鞘翅目、同翅目、双翅目、直翅目、半翅目、螳螂目、膜翅目等昆虫,其中以鳞翅目、鞘翅目居多,各有15种以上。大多数寄生在幼虫、蛹,成虫或茧亦有寄生。虫草和蛹虫草分别寄生于鳞翅目的幼虫和蛹。有4种虫草寄生在半翅目的成虫。2种寄生于幼虫。此外,莲状虫草寄生于蜘蛛。寄生于大团囊菌上的有大团囊虫草、分枝虫草及头状虫草。至于各种虫草寄主的专化性,还要进行实际考察和研究。从寄主空间分布型的研究结果看^[6],虫草蝙蝠蛾幼虫自然种群呈聚集分布状态,符合负二项理论分布型。

2.1.3 分布^[1, 7]:冬虫夏草历来都是中国所产,近年才在喜马拉雅山南面的不丹、尼泊尔和印度采到过。目前我国分布情况:除黑龙江、宁夏、内蒙未见有虫草分布外,其余各省区(含台湾)均有虫草分布。各省区虫草种类数初步统计为:青海2、陕西3、河南1、湖南2~3、西藏5、山东1、福建6、四川7、山西2~3、江苏5、江西5、云南13、吉林8、新疆2~3、安徽7、广西6、贵州6、辽宁1、甘肃4~5、浙江13、广东17、海南8、河北2、湖北3~4、台湾22。其中主产地四川、青海和云南三省,尤以青藏高原产量为最。

2.2 无性型研究^[1, 8]:虫草属是一类具有复型生活史的真菌。悉尼命名法规中提出了复型真菌的有性型、无性型、全型以及有性型性、无性型性等几个新概念。复型菌型间内在联系的深入探讨,将有助于虫草人工培养问题的解决。目前,在50多种虫草中有18种国内外提出了相应的无性型,计有棒束孢属 *Isaria* 与拟青霉属 *Paecilomyces* (10种以上)、头孢霉属 *Cephalosporium* (3种)、层梗孢属 *Hymenostilbe* (4种)、多霉孢属 *Hirsutella* (2种)、葡萄穗霉属 *Stachybotry* (1种)、小刺梗孢霉属 *Stilbella* (1种)等11个属,其中鉴定到种的约有20种。据最新报道^[8],目前虫草的无性型已涉及23个属、73个种。可见,有的虫草1种有性型报道了多种无性型,而有的1种无性型却共有2种有性型,这其中的很多问题尚待进一步研究解决。

2.3 人工培养研究:关于虫草及其菌丝体的人工培养研究,正在向纵深发展,并取得了一些成果^[9]。近几年,从虫草的无性型角度以及人工培养物的营养成分含量分析的研究已见报道^[8, 9],并且深入地研究了虫草子座生长发育与光照的关系^[10],为虫草的合理采收和培养提供了科学的依据。光照对子囊的发育、子囊孢子的弹射、萌发及有性时期和无性时期的影响至今尚无报道,有待进一步探讨。

有关虫草菌丝体人工培养的研究已进入工业化大规模生产阶段。工业深层发酵冬虫夏草(简称虫草菌粉)的培养方法、化学成分、药理作用之研究工作已取得很大进展。据报道^[11],对菌种 *Cephalosporium sinensis* Chen, sp. nov. 进行发酵生产,选用培养基配方是影响菌粉质量的关键所在,菌粉中蛋白质和甘露醇的含量与发酵培养基中碳氮比有关,以5.6:2为佳。此外,还应正确选择发酵无机盐添加剂。实验表明,最佳培养基配方为:白糖6%、蚕蛹粉2%(水解)、酵母粉1%、I号无机盐添加剂[由 $(\text{NH}_4)\text{SO}_4$ 、 KH_2PO_4 、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 组成]0.3%。又据报道^[12],采用玉米粉作氮源进行培养,生长较快、周期短且菌体收率亦高。

3 生物活性物质研究

现已探明的虫草成分为:水分10.84%、脂肪8.4%、粗蛋白25.32%、粗纤维18.55%、碳水化合物28.90%、灰分4.10%;含 VB_{12} 0.2~0.29 $\mu\text{g}/100\text{g}$ 、草糖、虫草多糖、D-甘露醇11.6%、麦角甾醇0.37~0.38 mg/g 、麦角甾醇过氧化物、胆甾醇软脂酸脂、软脂酸、硬脂酸、腺嘌呤、腺嘌呤核苷、尿嘧啶^[13];并含多种氨基酸和无机元素,氨基酸种类有苏氨

酸、缬氨酸、蛋氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、色氨酸等共17~19种，总含量为4%~5.7%；无机元素，含量较多的有磷、镁、铁、钙、钠、钾、钡、铝、硅、锌、锰、硼、铜、钛、铬等，其余10多种元素含量甚微。近年研究发现^[14]，人们从虫草及其无性型中分离到的多种生物活性物质，其化学结构大致可分为腺苷类、多糖类、生物碱类、环状肽类、酶类等。这些活性成分具抗菌、抗肿瘤、杀虫、免疫调节、免疫抑制、抗辐射、治疑难病等药理作用。

3.1 核苷类：据报道^[14]，蛹草寄生的昆虫组织不易腐烂，是因蛹草产生了1种具抗菌活性的虫草素，经鉴定为3'-脱氧腺嘌呤核苷（3'-deoxyadenosine）。虫草素形成的还原机制可能和2'-脱氧核苷酸形成的还原机制相似，尚需进一步探讨。腺苷类抗生素易被腺苷脱氢酶分解成相应的肌苷化合物使其活性降低。现已分离出一种有效的腺苷脱氢酶抑制剂，2'-脱氧间型霉素（2'-acF）。此外，又有水溶性核苷类化合物的研究报道^[15]，研究表明，虫草中水溶性核苷类成分主要集中在子座部分，虫体部分甚低；并从子座水浸液中获得大量甘露醇和氨基酸，还分得6个成分和1个混合结晶。其中3个成分分别鉴定为核苷类化合物——次黄嘌呤核苷、胸腺嘧啶和尿嘧啶。另外3种成分未鉴定出；从虫体水浸液分得大量氨基酸、甘露醇及微量的次黄嘌呤、鸟嘌呤、腺嘌呤和腺苷。据报道^[14]从粉被虫草*C. pruinosa* Petch和蚱生虫草*C. coccidiicola* Y. Kobayasi et D. Shimizu以及4种棒束孢*Isaria* spp.的菌丝体培养液中发现1种次生代谢产物—N⁶-(2-羟乙基)腺嘌呤核苷[N⁶-(2-hydroxyethyl)adenosine = HEA]。

3.2 多糖类：微生物多糖分为胞内多糖、胞壁多糖和胞外多糖。其中胞外多糖易于菌体分离，可通过深层发酵实现工业化生产。人们对胞外多糖的研究较多，文献^[14]指出，从子实体中得到1种水溶性胞外多糖，命名为CS-1。酸水解得到D-半乳糖和D-甘露糖（1:1），剩余物中提取得少量半乳甘露聚糖（CT-4N）（3:5），蝉花体内也含此成分（4:3）。从大团囊虫草培养物滤液中分离出1种水溶性胞外多糖，是由（1→3）连接的β-D-吡喃葡萄糖组成骨架，每2个糖残基的0-6上有一单糖残基分枝。

3.3 生物碱类：文献^[16]指出，金龟子绿僵菌*Mortierella anisopliae*产生一种非羧肽类的有毒代谢产物——细胞分裂抑制素（cytochalasin）是一种吡啶类物质，具多种生物活性。文献^[14]指出，苦马豆素（swainsonine）从苦马豆属*Swainsonia* Salisb.首次分离得到，是很强的α-甘露糖苷酶抑制剂。

3.4 环状肽类：据报道^[17]，从虫草中分离出一株弯颈霉新种*Tolyposcladium sinense* C. L. Li，从其培养液中得到环孢菌素（cyclosporin）粗品。环孢菌素分A、B、C、D、E、F6种，其中环孢菌素A的化学结构鉴定为环状十一肽，是1种免疫抑制剂。

3.5 酶类：据报道^[18]，蛹虫草含SOD酶—超氧化物歧化酶（superoxide dimustase），酶活性的54u/mg蛋白，此酶具抗疑难症作用，如抗皮炎、抗红斑狼疮、抗类风湿、防辐射、抗衰老、抗癌等作用。文献^[14]指出，从大团囊虫草深层培养物中得到1种抗真菌抗生素op-hicordin，已确定部分结构。其抗真菌作用可被氨和硝酸盐离子以及谷氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、甘氨酸等拮抗。

除上述报道外，近年来又有多胺类成分的报道^[19]，表明虫草中不仅含有腐胺、精胺和精胺，尚含下列几种多胺类物质——1, 3-二氨基丙烷（dap）、尸胺（cad）、类精胺（1, 9-二氨基-5-氮壬烷，hspd）。其含量分别为：0.018（dap）、1.500（put）、0.001（c-

ad)、0.015(hspd)、0.005(spm),单位: $\mu\text{mol/g}$ 。

4 药理及临床研究

我国早在1460年以前就对虫草的功效进行了研究,认为“功与人参同,治诸虚百损”,“甘平保肺,益肾止血,”“养肺益阴,益气止血,治劳嗽膈症。”主要用于治老年虚喘,虚劳咳嗽、病后体弱、脑动脉硬化等症。近代研究表明^[7],虫草还有加强肾上腺素功能,增加心血输出量,扩大支气管、收敛镇静等作用,对艾氏腹水癌细胞、人鼻癌细胞(KB),喉癌细胞(H·EPZ)有抑制作用。

4.1 抗实验性心律失常^[20]:明显对抗乌头碱和氯化钡引起的麻醉大鼠心律失常;能提高豚鼠心脏哇巴因中毒的耐受量;能使麻醉大鼠和豚鼠心率减慢;并可降低离体豚鼠心肌收缩力,而对右心房的自动节律性和左心房的功能不应期均无明显影响。

4.2 抗肿瘤^[21, 22]:虫草及人工虫草菌丝对小鼠皮下移植Lewis肺癌的原发灶生长和自发肺部转移有明显抑制;其水剂对小鼠S180肿瘤的生长抑制,并可增强环磷酰胺的抗癌作用;虫草水剂可增强6-MP的抗癌作用,虫草菌水剂则不能增强其作用。

4.3 免疫增强作用^[23~28]:生药与菌丝都能增强小鼠腹腔巨噬细胞吞噬活力,抑制T淋巴细胞的排斥反应;提取物对⁶⁰Co γ 线照射后(2Gy或4Gy)小鼠的血小板减少及脾脏萎缩有明显保护作用;对C₅₇雄性小鼠抗原结合细胞形成的平均百分率为1.7%~4.9%,计数的淋巴细胞为1500只,可增强其免疫功能;虫草制剂促使健康近交系小鼠血小板生成与促进脾巨核细胞增殖分化成熟密切相关,所生成的血小板不仅数量增加且超微结构与正常相同;水提液对小鼠胸腺细胞、脾细胞及其经除去thy⁻¹⁺细胞后残存的细胞有与剂量相关的致有丝分裂作用,说明对T和B淋巴细胞的增殖有作用,与脾细胞共育24h的上清液中不能或仅检出极低IL2活性。

4.4 抗衰老^[29、30]:虫草菌丝对小鼠脑内MAO-B活性呈显著的抑制作用($P < 0.01$);头孢菌粉1.25~59/kg对大鼠未发现胚胎毒和致畸作用。

4.5 临床应用^[31]:菌丝胶丸治疗33例慢性乙型病毒性肝炎(含肝硬化)表明,能改善肝脏功能,对HBsAg转阴有一定作用,亦有显著提高患者血浆白蛋白,抑制 γ -球蛋白,调整机体免疫功能的作用。

5 虫草的开发利用

虫草不仅具有多种药效功能,更是最佳补品。虫草与鸡鸭等炖食,作为“食养疗法”早已在我国民间流行。广东土产公司监制的羊城牌虫草鸡精,畅销国际市场。著名的北京“冬虫扒鸡”更是不可多得的美味佳肴^[32]。

复方真菌药物是以真菌药物为主再配以其他药的复方药物。实践证明,在复方真菌药物中加入某种具有“扶正固本”功效的真菌,确实有很好的疗效。虫草精就是以冬虫夏草为主药,辅以人参、黄芪、当归、枸杞等名贵中药精制而成,具有改善脏腑机能,调节心率和血压,改善循环和加强肾上腺素的作用。又据明代龚迁贤《寿世保元》之长生固本方制成的虫草参芪膏,具有调理阴阳,补血益气功效。对改善各种虚症、衰老症均有明显作用^[33]。目前,复方真菌药物仅仅是根据药理作用来配伍,或参考古代医药文献来组方。虽经临床验证,但对组方配比是否合理,药物间有无协同作用及配伍禁忌等都没作深入细致的研究。

随着科研工作的逐步深入,冬虫夏草的优越性将会更突出地显示出来,也将为更多的人认识和利用。

综上所述,近年来我国对冬虫夏草的资源,生物学特性、生理活性物质、药理作用、临床应用、人工培养等的研究,各方面都进行了许多工作,特别是新资源、无性型、工业深层发酵培养等取得了关键性的突破。但仍有很多问题尚未能解决,如已发现的一些新种未作种属鉴定;无性型和有性型的对应关系尚未明确;人工培养菌丝体的生理、生态因子有待进一步探讨;虫草属的某些种是否可代替虫草应用于临床,需进行化学成分和药理、毒理比较,以提供有力的科学依据。

参 考 文 献

- 1 梁佩琼,等.食用菌,1988(4):2
- 2 李吉珍,等.中药材,1990(3):34
- 3 唐荣江,等.中草药,1985(11):9
- 4 雷 坚,等.中国中药杂志,1992(6):364
- 5 李泉森,等.中药材,1990(4):3
- 6 蒋佩琼,等.食用菌,1992(3):2
- 7 梁佩琼.微生物学杂志,1986(12):68
- 8 刘杰麟.贵州农业科学,1992(1):43
- 9 刘爱英,等.贵州农业科学,1991(2):5
- 10 李 黎,等.中国中药杂志,1993(2):80
- 11 陈传盈,等.中草药,1992(8):409
- 12 宋士良,等.食用菌,1988(6):10
- 13 肖永庆,等.中药通报,1983(2):32
- 14 焦彦朝,等.贵州农业科学,1990(3):53
- 15 徐文豪,等.中药通报,1988(4):226
- 16 梁宗琦.微生物学杂志,1988(10):62
- 17 李兆兰.真菌学报,1988,7(2):93
- 18 陈国卿,等.食用菌,1989(2):71
- 19 朱昌烈,等.中草药,1993(2):71
- 20 梅其炳,等.中国中药杂志,1989(10):40
- 21 杜德极,等.中药通报,1986(7):51
- 22 孙淑兰,等.中药通报,1987(2):53
- 23 陈燕平,等.中药通报,1983(5):33
- 24 匡彦德,等.上海免疫学杂志,1989(1):6
- 25 邓青青,等.中国中药杂志,1993(2):35
- 26 刘晓平,等.中药通报,1988(4):236
- 27 周学优,等.中药材,1988(6):27
- 28 陈道明,等.中药通报,1987(1):47
- 29 余 敏.中草药,1991(5):219
- 30 金爱华,等.中草药,1987(7):45
- 31 周良楣,等.中国中药杂志,1990(1):53
- 32 梁佩琼,等.食用菌,1987(4):3
- 33 林树钱,等.中药材,1987(1):44

(1994-01-17收稿)

(上接第456页)

解后,貳元的IR、MS与 β -谷甾醇标准图谱一致[2,6]。TLC R_f 值一致。糖与标准D-葡萄糖比移值一致。从而推定化合物V为 β -谷甾醇-D-葡萄糖。

化合物VI:白色针状结晶(丙酮),mp236~238℃,IR、MS与没食子酸的标准图谱一致[2,3],故鉴定VI为没食子酸。

参 考 文 献

- 1 《全国中草药汇编》编写组.全国中草药汇编.北京:人民卫生出版社,1975.263
- 2 江西药科学院.草药手册.1970.448
- 3 王明时.南京药学院学报,1979(2):16
- 4 林隆泽,等.化学学报,1977,37(3):207
- 5 Heller S R, et al. Hiline GWA EPA/NIH Mass Spectral Data Base. Vol 1. Washington US Government Printing office. 1978. 178
- 6 丛浦珠.质谱学在天然有机化学中的应用.北京:科学出版社,1987.754、755

(1993-01-03收稿)