

- Biochem Pharmacol*, 1997, 53: 587-596
- [13] Zafra Polo M C, Gonzalez M C, Estomell E, *et al* Acetogenins from *Annonaceae*, inhibitors of mitochondrial complex I [J]. *Phytochemistry*, 1996, 42(2): 253
- [14] Fu L W, Pan Q C, Huang H B, *et al* Influence of some potent modulators of multidrug resistance on cellular membrane fluidity and expression of P-gp protein [J]. *Chin J Cancer* (癌症), 1999, 18(3): 270-272
- [15] Wang B C, Guo J, Di J S The basic research about elemene and tumorous multidrug resistance [J]. *Chin J Clin Oncol* (中国肿瘤临床), 1996, 23(2): 143-147
- [16] Pallis M, Turzanski J, Higashi Y, *et al* P-glycoprotein in acute myeloid leukemia: therapeutic implications of its association with both a multidrug-resistant and an apoptosis-resistant phenotype [J]. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43(6): 1218-1221
- [17] Fu L W, Pan Q C, Huang H B, *et al* Reversal action of apoptotic resistance in multidrug resistant cell line by tetrandrine [J]. *Chin Pharm Bull* (中国药理学通报), 1998, 14(4): 309-311
- [18] Tan Y H, Qi J, Yang C Z, *et al* Preliminary studies on the mechanisms of a new anti-tumor agent PH II-7 with special preference to multidrug resistant tumor cells [J]. *Acta Acad Med Sin* (中国医学科学院学报), 2002, 24(2): 134-139
- [19] Shan B E, Zhang J Y, Du X N, *et al* Huan T cell and macrophage modulating activity of *Rhizoma typhonii* in vitro [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 2001, 21(10): 768-772

药用真菌蝉花的研究进展

王 琪¹, 刘作易^{2*}

(1. 贵州大学生物技术学院 真菌资源研究室, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州农业科学院, 贵州 贵阳 550006)

摘 要: 蝉花是一种传统的药用真菌, 除含有与冬虫夏草相似的活性成分外, 还具有一些独特的生物活性。现从形态特征、自然分布、人工培养及其所含的活性物质和功能等几个方面评述了药用真菌蝉花的研究现状, 且根据当前生物技术的发展趋势, 提出了今后研究开发蝉花中一些值得关注的问题, 并对其发展前景进行了展望。

关键词: 蝉花; 蝉拟青霉; 药用真菌

中图分类号: R 282.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2004)04-0469-03

Advances in studies on medicinal fungi *Cordyceps cicadae*

WANG Qi¹, LIU Zuo-yi²

(1. Laboratory of Fungal Resources, College of Biotechnology, Guizhou University, Guiyang 550025, China;

2. Guizhou Academy of Agricultural Sciences, Guiyang 550006, China)

Key words: *Cordyceps cicadae* Shing; *Paecilomyces cicadae* (Miq.) Samson; medicinal fungus

虫草属真菌中有不少的种属于药用真菌。除冬虫夏草外, 作为药用真菌的种还有大团囊虫草 *Cordyceps ophioglossoides* (Ehrh. ex Fr.) Link, 蛹虫草 *C. militaris* (L.) Link, 古尼虫草 *C. gunnii* (Berk.) Berk., 蝉花等。目前对前3种虫草研究较多, 而对后一种研究较少。事实上蝉花具有多方面的药用价值, 早在宋代《证类本草》上就记载它具有主治小儿天吊、夜啼心悸、祛风止痒、治疗麻疹、目赤、多泪的功效。《中华药物大全》和《中华药海》中仍然收录了这些功能。药用蝉花, 又名蝉草、蝉茸和胡蝉等, 其药用部分是子座及寄主昆虫的尸体(菌核)。野外采到此菌后, 去掉表面泥土, 晒干研成粉末即可药用。这种药用方式存在着资源有限、人工采集困难、功能活性组份不明显、作用机制不清楚等问题, 成为蝉花制剂走向世界的一个很大的障碍。必须使用中药现代化的观念和现代的制药技术进行规模化生产, 使蝉花制剂的生产方式、剂型、纯度及使用规范等都与国际接轨。

1 蝉花的形态特征及分布

从中国传统观念上看, 蝉花包含了大蝉草 *C. cicadae* Shing 和蝉拟青霉 *Paecilomyces cicadae* (Miq.) Samson。这都是由于人们长期一直认为大蝉草的无性型是蝉拟青霉之故, 所以常把这两种真菌混用“蝉花”一词。大蝉草又名金蝉花, 其子座一般单生、2个或多个, 不分枝, 棒状, 褐色; 可孕部顶生棒状, 柄柱状; 子囊壳埋生, 拟卵形; 子囊孢子断裂, 次生子囊孢子柱状, 寄生的蝉若虫较大。在国内与大蝉草常混淆的有2个种, 一个是小蝉草 *C. sobolifera* (Hill.) Berk. & Br., 另一个是蝉草或蝉生虫草 *C. cicadicola* Teng。小蝉草的子座从寄主前端长出, 单生或2~3个成丛, 高2.5~6 cm, 中空; 柄肉桂色, 干后深肉桂色, 粗1.5~4 mm; 头部棒形, 肉桂色至茶褐色, 干后浅朽叶色, 子囊壳埋生, 长卵形; 寄主为蝉的蛹^[1]。而蝉生虫草的子座聚生至近丛生, 从成虫寄主的整个腹部长出, 子囊壳斜埋在子座内^[2]。从这些显著的

收稿日期: 2003-06-21

基金项目: 贵州省优秀科技教育人才省长专项基金资助项目(15001B-13)

作者简介: 王 琪(1977—), 女, 贵州省贵阳市人, 贵州大学生物技术学院微生物专业在读研究生, 主要从事药用真菌蝉花的研究。

E-mail: wangqirgirl@163.com

特征就能把它们与大蝉草区别开来。

蝉拟青霉又名雌蝉花,属半知菌类或有丝分裂孢子真菌,其孢梗束自虫体头部丛聚成束长出,浅黄色,长 1.5~6.0 cm,前端膨大,呈纺锤形。它的主要鉴别特征是分生孢子梗上的分枝多局限于顶部,瓶梗粗而短,密集,分生孢子较大,常弯曲。Petch (1942) 和 Mains (1958) 认为它是小蝉草的无性型,但通过分离培养、扫描电镜观察和核糖体基因的 ITS 序列分析研究表明小蝉草的无性型不是蝉拟青霉而是蝉白僵菌 *Beauveria sobolifera*^[3]。

据《证类本草》记载:“蝉花,所在皆有,七月采,生苦竹者良,花出土上”。有报道指出蝉花一般生长在针阔叶混交林地,森林覆盖率为 65.3%,大多分布在海拔 700~950 m,坡度为 30°~40° 的向阳山坡上,呈明显的垂直分布状态。蝉花在我国多分布于长江以南的亚热带和热带地区,且多在低洼地带。在滇藏高原仅见于金河江、怒江、澜沧江和雅鲁藏布江等河谷地带,这表明它适宜在温热地区生长。自然界中大蝉草很稀少,常采到的是蝉拟青霉及其寄主山蝉若虫的干燥体。根据蝉花的历史产区(浙江省衢州、台州、宁波)的 1 467 份抽样调查,药材蝉花主要也是蝉拟青霉^[4]。

2 蝉拟青霉的活性成分及其功能

《中药大辞典》中记载蝉拟青霉含有糖原、甘露醇、多种生物碱及麦角甾醇等。通过对蝉拟青霉中营养成分的研究表明蝉拟青霉含糖 2.18%,多糖 21.73%^[5]。蝉拟青霉中所含的氨基酸(表 1)、多糖、甘露醇均与冬虫夏草相近,且重金属 As、Hg、Pb 的含量均比冬虫夏草低,其中 Hg 在蝉拟青霉中未检出,说明蝉拟青霉比冬虫夏草更具安全性。通过蝉拟青霉与冬虫夏草的成分比较,可以看出蝉拟青霉与冬虫夏草具有相似的活性成分,故蝉拟青霉很有可能具有与冬虫夏草相似的药用价值,为蝉拟青霉今后作为冬虫夏草的替代品提供了理论基础。

表 1 蝉拟青霉和冬虫夏草水解液中氨基酸含量

Table 1 Amino acid in hydrolysates of *P. cicadae* and *C. sinensis*

氨基酸	含量/%		氨基酸	含量/%	
	蝉拟青霉	冬虫夏草		蝉拟青霉	冬虫夏草
天冬氨酸	2 076.9	1 712.2	亮氨酸	1 237.3	1 059.1
丝氨酸	0 739.5	0 798.5	苏氨酸	0 886.4	0 806.3
谷氨酸	2 401.1	2 052.1	酪氨酸	1 071.3	0 206.1
甘氨酸	1 337.4	1 062.4	苯丙氨酸	0 804.7	0 618.9
丙氨酸	1 758.7	1 217.6	赖氨酸	1 211.1	0 830.1
半胱氨酸	0 170.3	0 152.1	组氨酸	0 495.9	0 809.3
缬氨酸	1 476.3	1 254.4	精氨酸	1 565.5	1 402.5
甲硫氨酸	0 044.0	0 065.3	脯氨酸	1 033.7	0 950.9
异亮氨酸	0 787.7	0 724.1	总量	19 097.8	15 721.9

1982 年日本学者 Ukai 等自蝉花中分离出半乳糖甘露糖(galactomannan),编号为 C-3。它是一种水溶性多糖,相对分子质量 27 000,由 D-甘露糖和 D-半乳糖构成,二者比例为 4:3。以 20 mg/kg 的剂量对小鼠 S₁₈₀ 肉瘤的抗肿瘤作用,结果抑制率为 47%。1989 年藤多哲朗从蝉花培养滤液中提取分离到抗生素成分 ISP-1(myriocin/themozymocidin),相

对分子质量为 401,在分子内有 α-氨基酸部分和不饱和脂肪链部分,其结构式见图 1。在器官移植和自动免疫疾病方面,免疫抑制作用是一种极重要的治疗手段。近年曾发现环孢子菌素 A(CsA)有较强的免疫抑制作用,但临床发现 CsA 对副作用较大,而 ISP-1 也具有显著的免疫抑制作用,但对副作用较小,因此,ISP-1 将有望开发为免疫抑制药物^[6]。

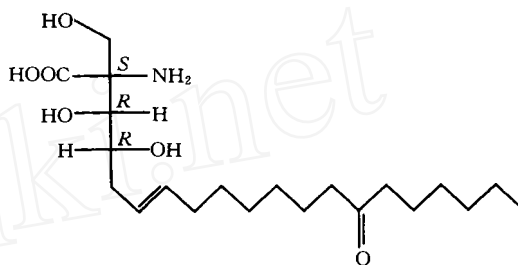


图 1 ISP-1 的结构

Fig 1 Structure of ISP-1

有研究表明天然蝉花及其人工培养物的烯醇提取物能明显延长小鼠自主活动及戊巴比妥钠和水合氯醛所致小鼠的睡眠时间;提高阈下催眠剂量戊巴比妥钠的小鼠入睡率;延长中枢兴奋药土的宁和戊士氮所致小鼠惊厥的潜伏时间;对化学刺激和热刺激引起的疼痛有明显的镇痛作用;对正常体温的大鼠,或人工致热的大鼠的体温有明显的降温和解热作用。给药后 1~2 h 内,作用非常显著^[4,7]。表明蝉拟青霉人工培养物的主要成分、药理作用与天然蝉花类似。蝉拟青霉还有较强的抗紫外辐射作用^[8]。金丽琴等通过对蝉拟青霉的研究,发现蝉拟青霉能激活大鼠肺泡巨噬细胞,具有增强大鼠免疫能力、改善脂类物质代谢和保护脏器组织的作用,很可能是预防机体动脉硬化、冠心病的良好保健药品^[9]。还有研究表明蝉拟青霉总多糖能提升大鼠外周血白细胞(WBC)数,减少脂质过氧化物(LPO)的生成,维持还原型谷胱甘肽(GSH)的含量,具有增强清除自由基的能力;并对肺泡巨噬细胞具有激活作用^[10]。

3 毒性

通过急性毒性试验,小鼠分别 ig 大蝉草或蝉拟青霉提取物 60 g/kg,观察 72 h,两组动物均无死亡。给药后动物仅活动减少,24 h 后均恢复正常;ip 大蝉草或蝉拟青霉的 LD₅₀ 为 (14.2 ± 2.1) g/kg 和 (12.5 ± 2.1) g/kg。亚急性毒性试验中,蝉拟青霉提取物 9 g/kg ig 28 d,大鼠心、肝、脾、肺、肾无明显异常改变^[7],表明蝉拟青霉对机体的毒性甚微。蝉花除具有上述的疗效以外,许多文献表明此菌还具有清热祛风、活血通络、镇惊止痉、缓解肌肉僵直、清炎利喉、化痰止咳、消肿止痛、治疗夜啼心悸等功效,但对其相应的功能组份尚未明确,并仍然停留在以原药为试验材料的水平上。因此,该菌是具有开发和应用前景的药用资源菌。

4 人工培养

由于蝉花生长需要特定的生态环境和寄主昆虫,故资源稀少,再加上长期采挖,自然产量逐年减少,资源日趋枯竭,已不能满足临床需求。近些年来,虫草及其类似物的利用都是通过深层发酵而获得,此法生长周期短,污染少,产量较

高。有研究表明蝉花及其人工培养物具有同样的特点,因此通过人工驯化培养,进行工业化生产,就为这一名贵药材的开发利用开辟了广阔的前景。

蝉拟青霉能利用多种碳源,就产孢而言,葡萄糖最理想,用果糖作碳源则菌丝体产量较高。 KNO_3 是最好的无机氮源,而 NaNO_3 和硫脲则不能利用。该菌对碳源量的要求较敏感,当碳源量维持在2%的正常生长发育水平上,提高或降低N源对孢梗束生长和产孢量影响不大;但将N源固定在正常生长水平上,将碳源从2%降低到0.5%,发现不产生孢梗束或极少有孢梗束产生。反之,将碳源提高至20%,则孢梗束多而不易老化。此菌生长最适温度为 $24 \sim 26^\circ\text{C}$,但孢梗束形成则要求较低的温度。菌丝生长最适pH值为5~6。蝉拟青霉能在多种培养基上生长,尤以玉米粉琼脂、萨氏麦芽糖琼脂和酵母蔗糖琼脂更佳。液体振荡培养和静置培养常用的液体培养基有马铃薯-蔗糖液、Richard液、Czapek液、胨-葡萄糖-酵母膏液、麸皮-玉米液、麸皮-豆饼液、玉米-豆饼液、可溶性淀粉-酵母膏液、玉米粉-酵母膏液。在马铃薯-蔗糖液、Richard液和Czapek液3种培养基上,静置培养14d后,液面形成白色菌膜并不断加厚,有的产生大量的分生孢子,有的在厚菌被上长出直立分枝的孢梗束。其中,Richard培养基液面上形成孢梗束多而壮,孢子也丰富,干物质质量为2.3g,分生孢子总数达到 3.9×10^{11} 。固体培养可采用煮熟的小麦、大麦以及玉米、豆饼、麸皮、谷壳(3:1:4:5),湿热灭菌40min,接种量为1%~3%,置聚乙烯薄膜或浅盘中培养。接种后第3天,基物表面出现灰白色茸毛状菌丝体,由于分生孢子的聚积,出现枯草黄色粉质状的外貌。10d后开始产生孢梗束。初期孢梗束乳黄或浅黄色,多头,成块状或珊瑚状,逐渐伸长成柱状、掌状,近顶端多次分枝。孢梗束成丝或单生,有明显趋光现象,通常采收期为40d^[8]。

5 发展前景

临床证明蝉花具有一定药理作用,在长期的入药史中常作为明目药物,具有退翳障、明目之功效,主治目赤肿痛、目赤流泪,是一种较珍贵的明目药物。眼病主要分为先天性和后天性,后天性眼病多与外伤、病菌感染等有关。因此,病原

菌在引起眼病的众多因素中占了很大的比例。蝉花之所以长期作为退翳明目的原药,很可能是该菌产生了抗真菌或抗菌素,或是产生特殊的活性成分能治疗赤眼和流泪,因此,搞清楚蝉花的明目活性组份和作用机制是非常重要的,如能开发出现代的蝉花明目制剂定会带来很好的经济效益。

目前,国内外对蝉花仅作过一些药物化学和药理研究,尚无人工培养的高科技产品面市,应针对性的分离纯化如明目、镇惊等功能组份,开发生产现代剂型的蝉花新中药制剂;综合开发利用菌丝体做功能食品;还可利用无性孢子开发生产绿色的微生物农药,这不仅对创造原创性知识产权具有十分重要意义,同时也具有潜在经济价值,市场前景非常广阔。

References

- [1] Teng S Q. *Fungi of China* (中国的真菌) [M]. Beijing: Mycotaxon LTD, 1996
- [2] Tai F L. *Sylloge Fungorum Sinicorum* (中国真菌总汇) [M]. Beijing: Science Press, 1979
- [3] Liu Z Y, Liang Z Q. A new species of *Beauveria*, the anamorph of *Cordyceps sobolifera* [J]. *Fungal Diversity*, 2001, 7: 61-70
- [4] Chen Z A, Liu G Y, Hu S Y. Studies on cultivation of *Paecilomyces cicadidae* and its pharmacological function [J]. *Acta Mycol Sin* (真菌学报), 1993, 12(2): 138-144
- [5] Gao Z P. Study on nutrient components of *Paecilomyces cicadidae* [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 1993, 5(1): 86-90
- [6] Xing X Q. The trend of study on active compounds of *Paecilomyces cicadidae* [J]. *Entomol Knowl* (昆虫知识), 1993 (4): 251
- [7] Liu G Y, Hu S Y. Comparison on sedation and analgesic action of natural *Paecilomyces cicadidae* with those of its cultivated tissues [J]. *Chin J Med Appl Pharm* (现代应用药学), 1991, 8(2): 5-8
- [8] Chen Z A. Study on entomogenous fungus *Paecilomyces cicadidae* [J]. *Acta Mycol Sin* (真菌学报), 1991, 10 (4): 280-287
- [9] Jin L Q, Lü X, Yuan Q, et al. Effects of *Paecilomyces cicadidae* on immunity and blood biochemistry index of rats [J]. *J Wenzhou Med Coll* (温州医学院学报), 2001, 31(6): 344-346
- [10] Jin L Q, Lü X, Yang J Z, et al. Effects of *Paecilomyces cicadidae* total polysaccharides on non-specificity immune regulation in rats [J]. *Chin J Pathophys* (中国病理生理杂志), 2001, 17(12): 1232-1235

诱导肿瘤细胞凋亡的中药研究

方晓阳, 盛 伟

(中国科学技术大学 科技史与科技考古系, 安徽 合肥 230026)

摘 要: 肿瘤的治疗除了传统的放疗、化疗、手术切除等以外, 一种全新的治疗方法——“细胞凋亡疗法”正逐步变成现实。同时, 人们在研究中发现, 传统中药能够明显的诱导肿瘤细胞的凋亡。利用传统中药从肿瘤细胞凋亡角度治疗癌症, 不仅为癌症治疗提供了新方法, 而且为传统中药的发展开辟了新途径。目前, 诱导肿瘤细胞凋亡的中药研究主要集中在2个领域: 单味药与复方药。

收稿日期: 2003-07-23

作者简介: 方晓阳(1956—), 男, 安徽六安人, 博士, 中国科学技术大学科技史与科技考古系副教授, 硕士生导师。

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net