

虫草菌粉中 2 种菌丝体的化学成分和药理活性研究进展

吕 敏, 吕圭源*

浙江中医药大学药物研究所, 浙江 杭州 310053

摘 要: 虫草菌粉是从新鲜冬虫夏草中分离得到菌丝体经发酵培养而得, 近年来因其显著的药理活性而受到广泛关注。虫草菌粉中中国被毛孢和蝙蝠蛾拟青霉 2 种菌丝体的化学成分和药理活性具有明显差异, 通过对二者的研究进展进行较为全面客观的文献整理分析, 以期对虫草菌粉的进一步研究和开发利用提供参考。

关键词: 虫草菌粉; 中国被毛孢; 蝙蝠蛾拟青霉; 肺纤维化; 肝纤维化; 慢性肾衰竭

中图分类号: R282.71 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2017)22-4791-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.22.031

Research progress on chemical constituents and pharmacological activities of two types of mycelium from *Cordyceps* powder

LV Min, LV Gui-yuan

Institute of Materia Medica, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

Abstract: *Cordyceps* powder is the mycelium obtained by fermentation, and the mycelium is separated from fresh *Chinese Cordyceps*. Due to its pharmacological activities, it has come to the foreground in recent years. It is found that there were significant differences in the chemical constituents and pharmacological activities of *Hirsutella sinensis* and *Paeceilomyces hepiali* from *Cordyceps* powder. Based on a detailed and objective analysis for the published literatures on the research progress of the two types of mycelium, it could provide the reference for the further studies and development of *Cordyceps* powder.

Key words: *Cordyceps* powder; *Hirsutella sinensis*; *Paeceilomyces hepiali*; pulmonary fibrosis; hepatic fibrosis; chronic renal failure

冬虫夏草 *Cordyceps* 为子囊菌亚门、麦角菌目、麦角菌科真菌冬虫夏草菌 *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. 寄生于蝙蝠蛾科昆虫幼虫上的子座和幼虫尸体的干燥复合体^[1], 由虫形菌核(僵虫)和子座(草部)组成^[2], 是一种传统的中药和保健品。虫草中含有多种活性成分, 如虫草多糖、核苷、甾醇等^[3]。现代医学已经证实了虫草具有清除自由基^[4]、抗肿瘤、增强免疫^[5]、降低血糖^[6]、抗感染^[7]等多种药理活性。

野生虫草资源稀少, 仅分布于青藏高原及海拔 3 000 m 以上、雪线以下的地区。野生资源的匮乏, 促使了虫草发酵技术及规模化生产的快速发展。虫草菌粉是从新鲜冬虫夏草中分离得到菌丝体, 经发酵培养所得菌丝体的干燥粉末。虫草发酵研究中的菌种中国被毛孢 *Hirsutella sinensis* 经接种蝙蝠蛾幼虫, 并完成从染菌直到长出子实体的全过程, 证明

是冬虫夏草的无性型菌株^[8], 而冬虫夏草头孢 *Cephalosporium dongchongxiacae* N. Y. Shen, S. M. Zhang, L. Zeng, X. C. Zhang & S. L. Wei、虫草头孢 *Cephalosporium sinensis* C. T. Chen、蝙蝠蛾被毛孢 *Hirsutella hepiali* C. T. Chen & N. Y. Shen 和中华束丝孢 *Synnematium sinense* X. C. Yin & N. Y. Shen 等也已被证明是中国被毛孢的同物异名^[9-10]。

中国中医研究院中药研究所于 1982 年从云南迪庆藏族自治州采集的具有冬虫夏草子座样品的虫草蝙蝠蛾 *Hepialus armoricanus* Oberthür 的幼虫体(僵虫)上分离获得十几个菌株。对 4 个菌株进行了培养和形态学研究, 定名为蝙蝠蛾拟青霉 *Paeceilomyces hepiali*^[11-12]。而后, 中国医学科学院药物研究所从青海化隆县采集的新鲜冬虫夏草中分离所得的虫草菌菌株 Cs-4, 经鉴定是蝙蝠蛾拟青霉^[13]。该菌经深层发酵所得的干菌丝与天然虫草

收稿日期: 2017-06-10

作者简介: 吕 敏(1981—), 女, 博士, 助理研究员, 研究方向为中药药理学。Tel: (0571)86613602 E-mail: lvminella@163.com

*通信作者 吕圭源(1954—), 男, 博士生导师, 教授, 研究方向为中药药理与中药新产品开发。Tel: (0571)86613601 E-mail: lvgy@263.net

化学成分对比研究表明,二者主要成分、药理作用基本相似,临床试验证明对肺肾不足、肾阴虚衰及高脂血症、支气管炎、性功能低下等疗效显著^[14]。

利用冬虫夏草的2种无性菌株中国被毛孢和蝙蝠蛾拟青霉,已研发出相应的一系列保健品,形成了一定的产业规模。本文通过文献调研总结了虫草菌粉2种菌丝体中国被毛孢和蝙蝠蛾拟青霉的化学成分及相关药效学研究,旨在为临床合理用药提供文献基础和依据,并促进该类产品的可持续发展。

1 虫草菌粉中2种菌丝体的化学成分研究

1.1 蝙蝠蛾拟青霉菌丝体的化学成分

于洪飞等^[15]用复合酶提取法从蝙蝠蛾拟青霉菌丝体中提取分离出了腺苷和D-甘露醇,且优化了复合酶法的提取工艺,使甘露醇和腺苷的量分别占提取物的12.56%和20.65 μg/g。樊晓飞等^[16]以梯度提取、反复重结晶及硅胶色谱分离和纯化方法,从蝙蝠蛾拟青霉菌丝体中分离出了7个化合物,经鉴定为4,6,8(14),22(23)-四烯-3-酮-麦角甾烷、麦角甾醇、β-谷甾醇、麦角甾醇过氧化物、啤酒甾醇、甘露醇和1-油酰基-2-亚油酰基-3-棕榈酰基甘油;石油醚提取物中的油状组分经鉴定主要为亚油酸和反油酸。

洪志来等^[17]采用硅胶、凝胶、高效液相等色谱技术对蝙蝠蛾拟青霉菌丝体的95%乙醇提取物进行分离纯化后得到11个化合物,分别为(22E,24R)-麦角甾-7,9,22-三烯-3β-醇、(22E,24R)-麦角甾-7,22-二烯-3β,5α,6β-三醇、(22E,24R)-麦角甾-6β-甲基基-7,22-二烯-3β,5α-二醇、胡萝卜苷、环(亮-色)二肽、环(异亮-色)二肽、环(缬-色)二肽、4-(2-甲酰基-5-羟甲基-1-氢-吡咯-1-基)丁酸、4-(2-甲酰基-5-甲氧基甲基-1-氢-吡咯-1-基)丁酸、5-羟甲基糠酸、琥珀酸。其中,前9个化合物均为首次从拟青霉(瓶梗青霉)属真菌中分离得到。

仲伟鉴等^[18]对虫草和蝙蝠蛾拟青霉的无机元素的量进行了比较,共测出28个无机元素,其中,蝙蝠蛾拟青霉的钙、锌、钾、镁、镍、硼、锶7个元素量高于冬虫夏草,未检出汞元素,其他组分的量分布趋势上与虫草基本一致。提示应注意人工培养的条件和培养基的配制,降低有害金属的量,提高蝙蝠蛾拟青霉菌丝体中的有效成分和必需微量元素的量。

综上所述,蝙蝠蛾拟青霉菌丝体主要含腺苷、多种甾醇类物质、大量脂肪酸和无机元素。

1.2 中国被毛孢菌丝体的化学成分

陈济琛等^[19]研究表明,冬虫夏草头孢菌菌丝体和天然冬虫夏草成分相似,D-甘露醇的量为4.7%,全糖的量为6.7%,可溶性氨基酸的量为0.9%。氨基酸种类和天然冬虫夏草一致,但必需氨基酸的量较高。苏亮等^[20]从虫草头孢菌丝体中分得5个化合物,用红外光谱、质谱分析鉴定为硬脂酸、黄豆醇B、胡萝卜苷、尿嘧啶和D-甘露醇,其中黄豆醇B和胡萝卜苷为首次从冬虫夏草菌丝体中得到。

郑永标等^[21]以反相硅胶、正相硅胶和Sephadex LH 20凝胶等色谱技术对中国被毛孢液体发酵的化学成分进行研究。经1D-NMR (¹H-NMR、¹³C-NMR、DEPT)、2D-NMR (HSQC、HMBC、¹H-¹H COSY)和ESI-MS、HR-EI-MS解析鉴定,从其菌丝体中分离到腺苷、2-脱氧腺苷、3-二羟基丙基壬烷酸酯和4-羟基-6-戊基-四氢吡喃-2-酮,从发酵液中分离到4-甲基-1H-咪唑-5-乙醇。3-二羟基丙基壬烷酸酯和4-甲基-1H-咪唑-5-乙醇首次以天然产物形式分离得到。

2 虫草菌粉中2种菌丝体的功效及应用研究

2.1 蝙蝠蛾拟青霉菌丝体的药理作用及应用

2.1.1 肺纤维化 张诗昊等^[22]研究发现,虫草菌粉能使肺纤维化大鼠症状明显改善,且肺组织损伤程度,血清中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平,肺湿干质量比值、肺损伤肺组织中α1-AT水平均显著优于染毒组($P<0.05$)。虫草菌粉对急性百草枯中毒引起的急性肺损伤有较好的治疗作用,可清除氧自由基,提高机体抗氧化损伤、抑制脂质过氧化,可促进α1-AT表达,减轻急性百草枯中毒引起的肺组织损伤。

杨礼腾等^[23]通过对肺纤维化大鼠进一步研究发现,虫草菌粉在肺纤维化胶原代谢失衡中具有调控作用,能抑制胶原纤维的过度沉积,尤其是I型胶原的过度沉积,其作用机制可能为抑制转化生长因子-β₁(TGF-β₁) mRNA表达的上调,从而干扰TGF-β₁-Smads信号通路对靶基因的激活而实现的。

2.1.2 肝纤维化 研究发现虫草菌粉可降低肝纤维化大鼠的肝纤维化程度,也能显著改善丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白蛋白(ALB)和肝纤维化4项指标及金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)水平($P<0.01$)^[24-25]。曾志涛等^[26]研究表明,虫草拟青霉菌株Cs-4含药血清能抑制人肝癌SMMC-7721细胞株的细胞增殖,提高体外培养的该细胞株

凋亡率,抑制其血管内皮生长因子(VEGF)表达,提示 Cs-4 有抗肝癌作用,对 SMMC-7721 细胞金属基质蛋白酶-2(MMP-2)表达无显著影响。

2.1.3 急慢性马兜铃酸肾病 郭伟等^[27]对 22 例马兜铃酸肾病患者均予常规综合治疗,治疗组在此基础上口服虫草菌粉制剂金水宝 1.98 g/次,3 次/d,对照组 20 例,比较治疗前和治疗 12 周后两组 24 h 尿蛋白定量、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、血浆血管性血友病因子(vWF)水平。与治疗前相比,两组治疗后 BUN、Scr、24 h 尿蛋白定量、vWF 均明显降低($P<0.05$);但治疗组上述指标均明显低于对照组($P<0.05$)。表明虫草菌粉制剂可以显著减少患者的尿蛋白排泄量,改善患者的肾功能,可能与其可减轻血管内皮损伤有关。

黄仁发等^[28]发现虫草菌粉可显著降低急性马兜铃酸肾病大鼠的 BUN 和 Scr 水平、肾小管间质半定量评分、凋亡细胞比例以及 Notch2、Hes-1 蛋白表达水平($P<0.01$),以虫草菌粉加泼尼松组降低效果更明显。提示 Notch2/Hes-1 信号通路活化可能参与急性马兜铃酸肾病大鼠肾小管上皮细胞凋亡的发生。虫草菌粉及泼尼松对急性马兜铃酸肾病大鼠有肾保护作用,但联合干预疗效更佳,其机制可能与抑制肾组织 Notch2/Hes-1 信号通路活化有关。

2.1.4 慢性肾衰竭 常星洁等^[29]采用腺嘌呤诱导建立大鼠慢性肾衰模型,观察发现治疗后,天然虫草与发酵菌粉各组大鼠的 BUN、Scr 均明显降低,各组大鼠肾指数均高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),天然虫草组和发酵菌粉中、高剂量组镜检肾组织形态较模型组有明显好转,近曲小管上皮细胞增生,肾小管部分代偿性扩张,管腔内偶见黄绿色结晶,肾间质可见炎性细胞浸润和组织纤维增生。研究表明天然虫草及发酵菌粉各组大鼠的肾功能受损程度明显轻于模型组,肾脏病理损伤明显减轻,但肾脏系数未见明显差异,益肾胶囊选用虫草菌粉对慢性肾衰大鼠有一定的治疗作用,可在一定程度替代天然虫草使用^[29]。

2.1.5 糖尿病性心脏病及糖尿病肾病 郭丹丹等^[30]采用高热量饮食加链脲佐菌素诱导建立糖尿病性心脏病大鼠模型,连续给药 12 周后测定左室收缩压(LVSP)、左室舒张末压(LVEDP)、左室腔内压力最大上升和下降速率($\pm dp/dt_{max}$);取血清检测血糖、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、胰岛素(Ins)量与终末糖基化产物(AGEs)水平,采用免疫组化

法测定葡萄糖转运蛋白 4(GLUT4)的表达。结果发现虫草菌粉组大鼠的 LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 较模型组升高, LVEDP 低于模型组($P<0.05$);虫草菌粉组大鼠的 TC、TG、AGEs 低于模型组($P<0.05$),心肌病变程度明显减轻,并且上调了心肌组织 GLUT4 的表达($P<0.05$)。表明虫草菌粉对糖尿病性心脏病模型大鼠的心肌损伤有保护作用,并能改善心功能、调节血脂,其机制可能与清除或抑制 AGEs 的合成,上调 GLUT4 的表达有关。同时在连续给药 12 周后检测空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、心体比重(H/B)与心肌组织胶原量,分别在光镜、电镜下观察心肌组织病理变化,采用免疫组化法检测心肌组织中核转录因子- κ B(NF- κ B)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-10(IL-10)的蛋白表达。结果发现,虫草菌粉组大鼠的 H/B 及胶原量低于模型组($P<0.05$);心肌病理变化减轻;NF- κ B、TNF- α 表达较模型组减少($P<0.01$),IL-10 表达增加($P<0.01$)。表明虫草菌粉可改善糖尿病性心脏病模型大鼠的心室重塑,其机制可能与调节心肌细胞炎症因子 NF- κ B、TNF- α 、IL-10 的表达有关^[31]。

黄积仓等^[32]以虫草菌粉联合银杏叶片治疗糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN) III 期患者,37 例采用常规疗法,治疗组 38 例在常规治疗基础上加用虫草菌粉、银杏叶片,治疗 3 月后两组尿蛋白排泄率与治疗前比较有显著差异($P<0.01$);治疗后两组尿蛋白排泄率有明显差异($P<0.05$);治疗后治疗组血液流变学指标较治疗前有显著差异($P<0.01$)。表明虫草菌粉联合银杏叶片对糖尿病肾病 III 期患者在减少尿蛋白漏出,改善血液流变学指标方面有积极作用。

江岸林等^[33]将 68 例早期糖尿病肾病患者随机分为两组,治疗组(Cs-4 联合厄贝沙坦)35 例,对照组(厄贝沙坦)33 例,用药 12 周。测定患者治疗前后 24 h 尿微量白蛋白排泄率(UAE)及 Scr、BUN 的值。结果发现,治疗组降低 UAE 总有效率 91.4%,明显优于对照组的 57.6%($P<0.05$)。治疗组治疗后与治疗前比较 UAE 及 Scr、BUN 均有下降($P<0.05$);对照组治疗前后 UAE 差异明显($P<0.05$);治疗后,治疗组与对照组比较 UAE 差异显著($P<0.01$)。表明 Cs-4 联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病,可降低 UAE 及 Scr、BUN,延缓糖尿病肾病发展,效果显著,值得临床推广。

张玉等^[34]将 60 例早期糖尿病肾病患者随机分为两组,对照组口服缬沙坦,治疗组在口服缬沙坦的基础上加用虫草菌粉(金水宝),疗程 3 个月,比较两组的 UAE、尿蛋白/肌酐值(ACR)和血脂的变化。结果发现,治疗后两组比较,治疗组 UAE、ACR、TC、TG 明显下降($P<0.05$),表明虫草菌粉(金水宝)对早期糖尿病肾病有良好的治疗作用。

肖明等^[35]选取糖尿病肾病早期患者 120 例随机分为两组。实验组采用福辛普利联合虫草菌粉治疗,对照组单用福辛普利治疗,用药周期半年。治疗期间,测定与记录患者用药前后 24 h 的 UAE,统计内生肌酐的清除率(CCr)。治疗后,实验组 UAE 有效率(95.0%)显著高于对照组(61.7%, $P<0.05$);实验组 CCr 值显著低于对照组($P<0.01$),表明福辛普利联合虫草菌粉治疗早期 2 型糖尿病肾病效果更为显著。

2.1.6 动脉粥样硬化(MIA)综合征及免疫调节 王峰等^[36]研究人工培养云南冬虫夏草菌粉(YNCS)对小鼠由环磷酰胺(CY)诱发的迟发型超敏反应(DTH)的影响,发现高剂量 YNCS 对 CY 所致的 DTH 有促进恢复作用($P<0.05$),提示 YNCS 对机体细胞免疫功能具有调节功能。同时用 CY 诱导免疫功能低下小鼠模型,通过观察模型小鼠免疫器官、吞噬细胞功能、淋巴细胞增殖、血清凝集素、T 细胞亚群等指标变化来判断 YNCS 对机体的免疫调节作用。结果发现 YNCS 对模型小鼠的胸腺指数和脾指数有上调作用;YNCS 低剂量(0.75 g/kg)对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能有增强作用;低、中剂量(0.75、1.5 g/kg) YNCS 组刀豆球蛋白(ConA)、脂多糖(LPS)刺激淋巴细胞增殖比模型组显著增高($P<0.01$);YNCS 低、中剂量(0.75、1.5 g/kg)对小鼠 L3T4⁺ T 淋巴细胞有上调作用,并使 L3T4 淋巴细胞和 L3T4⁺/Lyt2⁺值恢复接近正常水平。YNCS 低、中、高剂量(0.75、1.5、3 g/kg)组小鼠凝集素水平明显提高($P<0.01$)。表明 YNCS 可以上调免疫功能抑制小鼠胸腺指数和脾指数,促进 T 淋巴细胞的增殖,调节小鼠 T 细胞亚群,增加血清凝集素水平,从而调节小鼠免疫功能,高剂量的 YNCS 对免疫有一定的抑制作用^[37]。

2.2 中国被毛孢菌丝体的药理作用及应用

2.2.1 肺纤维化 崔宏福等^[38]研究发现,与矽肺组比较,虫草菌粉组兔肺组织 TGF- β_1 表达水平下降、Smad 7 表达水平升高。表明虫草菌粉可减少矽肺模

型兔的肺组织 TGF- β_1 mRNA 表达,上调 Smad 7 mRNA,对兔矽肺纤维形成的过程有一定的影响。

2.2.2 急慢性马兜铃酸肾病 任东升等^[39]对 33 例住院慢性马兜铃酸肾病患者给予发酵虫草菌粉治疗,治疗 6 个月,除尿液 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)水平下降,禁水尿渗透压、尿比重升高,肾性尿糖减少,且较治疗前有明显变化外,夜尿量明显减少,反映肾功能的指标 Scr、CCr 也较治疗前有显著改善。

朱运锋等^[40]研究虫草菌粉对慢性马兜铃酸肾病模型大鼠肾间质纤维化的抑制作用。通过检测大鼠体质量、尿糖、尿蛋白和血清肌酐量,对肾组织进行 Masson 染色观察肾间质纤维化程度,逆转录实时聚合酶链反应和免疫组织化学方法检测肾组织中 TGF- β_1 、结缔组织生长因子(CTGF)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)、金属蛋白酶组织抑制物-1(TIMP-1)和 I 型胶原(Col I) mRNA 及蛋白质表达。结果表明,虫草菌粉可通过抑制肾组织促细胞外基质(ECM)合成因子(TGF- β_1 、CTGF)及抗 ECM 降解因子(TIMP-1、PAI-1)生成,而改善慢性马兜铃酸肾病大鼠的肾间质纤维化及肾功能。

柴晶晶等^[41]采用逆转录实时聚合酶链反应和免疫组织化学方法检测肾组织中 TGF- β_1 、Snail、 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)及角蛋白的 mRNA 及蛋白质表达。发现虫草菌粉组大鼠 CCr 显著增高($P<0.05$),24 h 尿蛋白量及肾间质纤维化面积显著减少($P<0.05$);上述高表达的 mRNA 及蛋白质指标均被显著抑制($P<0.05$),角蛋白的 mRNA 和蛋白质表达显著升高($P<0.05$)。虫草菌粉能下调慢性马兜铃酸肾病模型大鼠肾组织 TGF- β_1 及 Snail 表达,拮抗模型大鼠肾小管上皮-肌成纤维细胞转分化作用及肾间质纤维化,改善肾功能。

钟飞等^[42]对关木通致肾损伤大鼠造模前、后分别测体质量、24 h 尿蛋白量、NAG 酶和 TGF- β_1 阳性表达水平,虫草菌粉组 24 h 尿蛋白量和 NAG 酶、TGF- β_1 表达均低于模型组($P<0.05$ 、0.01)。表明虫草菌粉可减少关木通所致肾损伤大鼠尿蛋白排泄量,降低 NAG 酶和抑制 TGF- β_1 表达,从而发挥肾保护作用。

2.2.3 肾间质纤维化及慢性肾衰竭 张浩等^[43]以 Cs-4 干预肾间质纤维化模型大鼠,HE、PAS、Masson 染色观察肾间质纤维化指数,免疫组织化学染色法检测肾间质中 COL-IV、TGF- β_1 和 p-Smad2/3 蛋白

的表达, RT-PCR 法检测肾组织 TGF- β_1 mRNA 的表达。研究发现 Cs-4 治疗组大鼠肾小管间质纤维化指数、肾间质 COL-IV、TGF- β_1 和 p-Smad2/3 的蛋白表达以及肾组织 TGF- β_1 的 mRNA 表达均较模型组明显降低。表明 Cs-4 能通过抑制小管间质中的细胞内 TGF- β_1 依赖性 Smad 信号通路延缓肾间质纤维化的进展。

2.2.4 MIA 综合征及免疫调节 孙福云等^[44]选择维持腹膜透析 6 个月以上的患者 102 例, 治疗组患者连续应用虫草菌粉和复方 α -酮酸 6 个月, 观察治疗前和治疗 6 个月后营养指标: ALB、血红蛋白(HgB); 炎症指标: 超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、IL-6、IL-10; 动脉硬化指标: 颈总动脉内中膜厚度、颈动脉分叉处内中膜厚度、颈动脉斑块形成例数(百分比), 发现治疗组患者在治疗后营养指标、炎症指标、动脉硬化指标均较治疗前好转, 差异有统计学意义($P<0.01$), 表明虫草菌粉和复方 α -酮酸联合应用可以有效控制腹膜透析患者 MIA 综合征的发生和发展。

陶根金等^[45]对免疫抑制模型小鼠给予不同剂量虫草菌粉后, CCK-8 法测 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞增殖情况, ELISA 法测脾淋巴细胞上清 IgM、IL-6、IL-10 和 TNF- α 量, ELISA 法测血清 IgM 和肝组织中 SOD、MDA 水平。与模型组比较, 虫草菌粉各剂量组均能促进小鼠脾脏 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞增殖。随着虫草菌粉剂量的升高, IgM、IL-6、IL-10 和 TNF- α 的量均升高, SOD 活性增强, MDA 量降低。结果表明, 虫草菌粉能有效拮抗环磷酰胺的免疫抑制作用, 并能提高免疫抑制小鼠的抗氧化能力。

3 结语

通过对冬虫夏草菌粉的化学成分及药效学文献分析显示, 虫草发酵研究中的菌种主要有中国被毛孢和蝙蝠蛾拟青霉。基于不同菌种之间的特点, 中国被毛孢菌丝体的化学成分主要是腺苷、甘露醇、氨基酸等, 蝙蝠蛾拟青霉菌丝体主要含有腺苷、虫草素、多种甾醇类物质、大量脂肪酸和无机元素。化学成分的差异使其药理活性和临床疗效亦有不同。中国被毛孢菌丝体的药理作用及应用主要集中在肺纤维化、急性慢性马兜铃酸肾病、慢性肾衰竭及肾间质纤维化以及 MIA 综合征及免疫调节方面, 而蝙蝠蛾拟青霉菌丝体在此基础上, 还对肝纤维化、糖尿病性心肌病及糖尿病肾病有一定疗效。

虫草菌粉中 2 种菌丝体在化学成分和药理活性上的差异, 成为现代各类虫草产品研发及应用的基础, 可通过追踪实验发现二者类同的药理活性之间所存在的共同物质基础。此外, 宜针对各菌丝体特异性的药理活性, 进一步深入研究其功效和成分之间的关系, 为冬虫夏草菌粉的深度开发和临床应用提供有利的证据。

参考文献

- [1] 林群英, 李泰辉, 宋 斌, 等. 广东虫草与冬虫夏草及蛹虫草的成分比较 [J]. 食用菌学报, 2009, 16(4): 54-57.
- [2] 柯传奎. 话说冬虫夏草 [M]. 杭州: 浙江科学技术出版社, 2007.
- [3] 王尊生, 顾宇翔, 周 丽, 等. 冬虫夏草 (*Cordyceps sinensis*) 菌丝体固体发酵粉化学成分的分析 [J]. 天然产物研究与开发, 2005, 17(3): 331-336.
- [4] 李晓磊, 赵 璐, 李 丹, 等. 冬虫夏草深层发酵菌丝体和蛹虫草子实体抗氧化活性的对比研究 [J]. 食品科技, 2009, 34(9): 75-78.
- [5] 宋林霞. 冬虫夏草抗肿瘤作用的研究进展及展望 [J]. 安徽农业科学, 2006, 34(14): 3387-3388.
- [6] Zhang G, Huang Y, Bian Y, et al. Hypoglycemic activity of the fungi *Cordyceps militaris*, *Cordyceps sinensis*, *Tricholoma mongolicum*, and *Omphalia lapidescens* in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2006, 72(6): 1152-1159.
- [7] Won S, Park E. Anti-inflammatory and related pharmacological activities of cultured mycelia and fruiting bodies of *Cordyceps militaris* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 96(3): 555-561.
- [8] 陈仕江, 姚 逸, 尹定华, 等. 冬虫夏草菌无性型深层发酵的研究概况 [J]. 重庆中草药研究, 2001, 44(2): 37-39.
- [9] 蒋 毅, 姚一建. 冬虫夏草无性型研究概况 [J]. 菌物系统, 2003, 22(1): 161-176.
- [10] 魏鑫丽, 印象初, 郭兰英, 等. 冬虫夏草及其相关类群的分子系统学分析 [J]. 菌物学报, 2006, 25(2): 192-202.
- [11] 陈庆涛, 肖生荣, 施至用. 中国拟青霉新种及其与虫草的关系 [J]. 真菌学报, 1984, 3(1): 24-28.
- [12] Tubaki K, Okuda T. An undescribed species of bactridium and its cultural studies [J]. *Trans Mycol Soc Jap*, 1981, 22(1): 55-59.
- [13] 戴如琴, 兰江丽, 陈伟华, 等. 冬虫夏草菌丝的分离培养及发酵工艺的研究 (简报) [J]. 中药通报, 1983, 8(5): 7.
- [14] 郭用庄, 邓筱安. 药用真菌新秀——金水宝胶囊 [J].

- 中草药, 1987, 18(10): 8.
- [15] 于洪飞. 复合酶法提取蝙蝠蛾拟青霉菌丝体有效成分 [J]. 食用菌学报, 2010, 17(4): 44-47.
- [16] 樊晓飞, 杨明, 姜磊, 等. 蝙蝠蛾拟青霉菌丝体化学成分的研究 [J]. 菌物研究, 2013, 11(2): 72-77.
- [17] 洪志来, 王文宣, 熊娟, 等. 蝙蝠蛾拟青霉菌发酵菌丝体的化学成分研究 [J]. 中草药, 2013, 44(8): 947-950.
- [18] 仲伟鉴, 张小强, 浦跃朴, 等. 冬虫夏草与人工虫草菌丝体无机元素含量的比较 [J]. 环境与职业医学, 2004, 21(4): 330-331.
- [19] 陈济琛, 林新坚, 郑力, 等. 冬虫夏草头孢菌液体培养和化学成分分析 [J]. 吉林农业大学学报, 1998, 20(增刊): 95.
- [20] 苏亮, 楼凤昌, 赵守训, 等. 虫草头孢菌丝体化学成分的研究 [J]. 药学进展, 2001, 25(1): 43-44.
- [21] 郑永标, 庞海月, 刘晋, 等. 中国被毛孢液体发酵的化学成分 [J]. 天然产物研究与开发, 2014, 26(11): 1753-1756.
- [22] 张诗昊, 丁青青. 虫草菌粉对急性百草枯中毒大鼠肺损伤的治疗及相关机制 [J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(5): 81-83.
- [23] 杨礼腾, 刘欣, 程德云, 等. 虫草菌粉调控肺纤维化大鼠肺胶原代谢失衡的作用及其机制 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(5): 1297-1299.
- [24] 熊耀斌, 傅纓, 俞红, 等. 愈风宁心滴丸及虫草菌粉抗肝纤维化的实验研究 [J]. 南昌大学学报: 医学版, 2012, 52(7): 1-4.
- [25] 傅纓, 熊耀斌, 资晓飞, 等. 虫草菌粉抗大鼠肝纤维化作用及机理研究 [J]. 江西医药, 2014, 49(5): 383-385.
- [26] 曾志涛, 傅纓, 熊耀斌, 等. 虫草菌粉对人肝癌细胞增殖、凋亡及 VEGF, MMP-2 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(9): 141-144.
- [27] 郭伟, 李曼. 虫草菌粉辅助治疗马兜铃酸肾病疗效观察 [J]. 山东医药, 2014, 54(14): 67-68.
- [28] 黄仁发, 梁群卿, 程新, 等. 虫草菌粉和泼尼松对急性马兜铃酸肾病大鼠肾小管 Notch2/hes-1 信号通路活化的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(8): 1116-1121.
- [29] 常星洁, 袁凤刚, 陈永刚, 等. 益肾胶囊选用虫草菌粉替代天然虫草对慢性肾衰大鼠的疗效研究 [J]. 中医药导报, 2015, 21(12): 26-28.
- [30] 郭丹丹, 于思明, 陈波, 等. 虫草菌粉对糖尿病模型大鼠心肌细胞超微结构与心肌组织 GLUT4 表达的影响 [J]. 山东中医杂志, 2012, 31(7): 508-510.
- [31] 郭丹丹, 于思明, 陈波, 等. 虫草菌粉对糖尿病性心肌病模型大鼠心室重塑与心肌炎症因子的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(1): 56-58.
- [32] 黄积仓, 张玉峰, 王晓瑜, 等. 虫草菌粉联合银杏叶片对糖尿病肾病 III 期患者蛋白尿的影响 [J]. 中医药学报, 2010, 38(1): 57-59.
- [33] 江岸林, 曹爱萍, 褚小燕, 等. 虫草菌粉 (CS-4) 联合厄贝沙坦治疗早期 2 型糖尿病肾病临床观察 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(11): 994-995.
- [34] 张玉, 施海涛, 戴红双. 虫草菌粉对早期糖尿病肾病患者尿蛋白及脂代谢的影响 [J]. 药物与临床, 2012, 50(36): 64-65.
- [35] 肖明, 刘道喜, 郭俊勇. 福辛普利单用与虫草菌粉联用治疗 2 型糖尿病肾病早期患者疗效分析 [J]. 药物与临床, 2013, 51(2): 60-61.
- [36] 王峰, 张才军, 王玲, 等. 云南虫草菌粉对小鼠迟发型超敏反应影响的实验研究 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(3): 547-548.
- [37] 王峰, 王玲, 张才军, 等. 云南虫草菌粉免疫调节作用的实验动物研究 [J]. 昆明医科大学学报, 2012(7): 45-48.
- [38] 崔宏福, 刘乾中, 应燕红. 虫草菌粉对兔矽肺纤维化早期干预作用的影响 [J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(10): 1201-1204.
- [39] 任东升, 任哲, 陶雅非. 虫草菌粉对马兜铃酸肾病肾小管功能的修复作用 [J]. 中国药师, 2008, 11(5): 564-565.
- [40] 朱运锋, 谌贻璞, 芮宏亮, 等. 虫草菌粉对慢性马兜铃酸肾病大鼠模型肾间质纤维化的保护作用 [J]. 中华医学杂志, 2007, 87(38): 2667-2671.
- [41] 柴晶晶, 谌贻璞, 芮宏亮, 等. 虫草菌粉对慢性马兜铃酸肾病大鼠肾组织 TGF- β_1 及 Snail 表达和 TEMT 的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(4): 325-329.
- [42] 钟飞, 王小琴. 虫草菌粉对关木通所致肾损伤的防治作用研究 [J]. 湖北中医学院学报, 2007, 9(3): 37-38.
- [43] 张浩, 张显明, 唐静, 等. 虫草菌粉 Cs-4 对 UUO 大鼠肾间质 p-Smad2/3 表达的影响 [J]. 实用预防医学, 2007, 14(2): 272-274.
- [44] 孙福云, 孔令茹, 王海涛. 虫草菌粉和复方 α -酮酸联用对腹膜透析患者 MIA 综合征的影响 [J]. 河北医药, 2012, 34(9): 1311-1313.
- [45] 陶根金, 向全丹, 余强, 等. 虫草菌粉对免疫抑制小鼠的免疫调节和抗氧化作用 [J]. 南昌大学学报: 理科版, 2016, 40(2): 156-160.