

• 综 述 •

蛹虫草的化学成分、药理作用及产业化研究进展

赵璇¹, 田雨航², 庞道然¹, 高兴³, 郭英杰², 李肖^{3*}

1. 山东中医药大学药物研究院, 山东 济南 250355

2. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

3. 山东中医药大学中医药创新研究院, 山东 济南 250355

摘 要: 蛹虫草 *Cordyceps militaris* 是食药两用真菌, 在传统医学中应用广泛, 并于 2009 年被我国卫生部批准为新资源食品。已有研究表明, 蛹虫草提取物及其活性成分(虫草多糖、虫草素等)具有多种药理作用。从化学成分、体内/体外药理作用和产业化现状 3 个方面对蛹虫草相关文献进行梳理, 对其调节免疫、抗肿瘤、调血脂、神经保护等药理作用及其相关大健康产品进行综述, 并指出蛹虫草在药效物质基础发现、大健康产品研发方面存在的问题及解决思路, 以期充分发掘其菌种资源, 创造更大的医药价值、经济价值和社会价值。

关键词: 蛹虫草; 新资源食品; 虫草多糖; 虫草素; 大健康产品; 抗肿瘤; 调血脂

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)07-2413-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.07.027

Research progress on chemical composition, pharmacological effects and industrialization of *Cordyceps militaris*ZHAO Xuan¹, TIAN Yuhang², PANG Daoran¹, GAO Xing³, GUO Yingjie², LI Xiao³

1. Institute of Pharmaceutical Research, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

3. Innovation Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Yongchongcao (*Cordyceps militaris*) is an edible and medicinal fungi that has been widely used in traditional medicine. It was approved as a new resource food by the Ministry of Health of China in 2009. Numerous studies have shown that *C. militaris* extract and its active ingredients, such as cordyceps polysaccharides and cordycepin, exhibit various pharmacological effects. This paper provides a comprehensive review of the literature on *C. militaris*, focusing on its chemical composition, *in vivo/vitro* pharmacological effects, industrialization, and its pharmacological effects such as immunomodulation, antitumor properties, hypolipidemic effects, neuroprotection and its related great health products are reviewed. The study also identifies the challenges in discovering the pharmacodynamic material basis and the research and development of great health products using *C. militaris* and proposes ideas for addressing these challenges, in order to fully explore the resources of this fungi and create greater medical, economic, and social values.

Key words: *Cordyceps militaris* (L.) Link.; new resource food; cordyceps polysaccharide; cordycepin; great health product; antitumor; blood lipid regulation

蛹虫草 *Cordyceps militaris* (L.) Link. 是虫草科虫草属的真菌, 始载于《新华本草纲要》^[1], 于 1958 年在我国吉林省首次被发现。在传统医学中, 蛹虫草一直被用作滋补类药物^[2]。现代药理研究表明,

收稿日期: 2023-10-15

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82204656); 山东省自然科学基金青年项目(ZR2022QH299)

作者简介: 赵璇, 讲师, 硕士生导师, 从事食药两用真菌资源综合开发与利用研究。E-mail: zhaoxuan831@yeah.net

*通信作者: 李肖, 讲师, 硕士生导师, 从事中药药效物质基础与作用机制研究。E-mail: lixiaoeu@126.com

蛹虫草具有调节免疫、抗肿瘤、调血脂等多种药理作用^[3]。2009 年蛹虫草被我国卫生部批准为新资源食品,也是目前唯一被批准的虫草属真菌。作为药食两用真菌,蛹虫草不仅具有多种药理活性,且已实现人工栽培^[4-5],因此在我国食用菌与药用菌的市场上占有较大份额。本文聚焦药食两用真菌蛹虫草,围绕其活性成分、药理作用和产业化现状 3 个方面进行综述,分别阐明了目前已有报道的蛹虫草化学成分与药理活性,并在此基础上,整理了目前以蛹虫草为主要原料的备案批准的保健食品,指出蛹虫草保健食品在研发过程中存在的低水平、同质化高的问题,并提出蛹虫草新型开发利用形式,为蛹虫草的深入开发与综合利用提供参考。

1 蛹虫草的化学成分

蛹虫草的菌丝体与子实体内所含的化学成分有所差异^[6],且在子实体中的浓度与分布也是不均匀的。如无特殊说明,本文综述的蛹虫草化学成分均存在于其菌丝体与子实体。

1.1 核苷类化合物

蛹虫草中含有多种核苷类化合物,如腺苷^[7]、虫草素^[8]、*N*₆-2-羟乙基腺苷^[9]、喷司他丁^[10]、腺嘌呤^[11]、2'-脱氧尿苷等^[12]。其中,虫草素与喷司他丁在蛹虫草中共用同一个生物合成基因簇,且喷司他丁可通过抑制腺苷脱氨酶保护虫草素免受其降解^[10],为保持与增加蛹虫草的生物活性提供了分子证据及新视角。

1.2 虫草酸

虫草酸又名 *D*-甘露醇,属于六碳直链多元醇,是目前人工发酵虫草的质控指标之一。Chan 等^[13]发现虫草酸在子实体中质量分数为 0.047 mg/g,在菌丝体中质量分数为 0.052 mg/g^[14]。

1.3 多糖类

蛹虫草多糖是蛹虫草中主要的水溶性成分^[15],其活性主要由单糖、相对分子质量、糖苷键和分支度决定^[16]。研究表明,自然生长状态下的蛹虫草与人工栽培的蛹虫草中多糖的化学结构、质量分数具有显著差别,可能与原料、分离及纯化方法等有关^[15]。多糖的常规提取方法为采用纯水、酸/碱性溶液、加热缓冲液等方法。其中,热水或沸水是提取多糖最常用、最方便的方法,但热水萃取具有加热温度高、萃取时间长、提取率低等缺点。基于以上传统提取工艺的局限性,目前出现了亚临界水萃取、超高压萃取、微波萃取和超声波萃取等

现代提取方法^[15]。

1.4 蛋白质与氨基酸类化合物

蛹虫草中富含蛋白质与氨基酸。Yu 等^[17]从蛹虫草的子实体中提取出的主要蛋白质组分——谷蛋白(占总蛋白质 43.11%)是蛹虫草子实体的主要蛋白质成分,其次是白蛋白(36.47%)和球蛋白(17.94%)。

蛹虫草中的氨基酸分为可构成蛋白质的氨基酸(18 种氨基酸)和非蛋白质氨基酸—— γ 氨基丁酸(γ aminobutyric acid, GABA)^[18]和麦角硫因^[19]。Chen 等^[20]发现 GABA 在菌丝体中质量分数为 68.6~180.1 mg/kg,在子实体中质量分数为 756.30 mg/g。Chen 等^[19]通过在野生蛹虫草中构建新型麦角硫因合成途径,将蛹虫草中麦角硫因产量提高到 2.5 g/kg(干质量)。

1.5 其他活性成分

1.5.1 他汀类 蛹虫草中的洛伐他汀在菌丝体中质量分数为 (0.297 ± 0.011) mg/g,在子实体中质量分数为 (0.305 ± 0.015) mg/g,收获完子实体后的培养基中质量分数为 (19.0 ± 1.3) μ g/g^[21]。

1.5.2 甾醇类 作为真菌类药材的特征成分,甾醇类化合物包括麦角甾醇、过氧化麦角甾醇、啤酒甾醇等。其中,麦角甾醇是虫草中甾醇类化合物质量分数较高的组分。范卫锋等^[22]发现人工栽培蛹虫草中麦角甾醇和游离麦角甾醇质量分数分别为 $(0.485 \pm 0.005)\%$ 、 $(0.316 \pm 0.030)\%$,远高于野生型。

1.5.3 脑苷脂类 Sun 等^[23]从蛹虫草中分离出一种新型脑苷脂 B。Chiu 等^[24]从蛹虫草子实体的 90%甲醇水中分离出 3 种脑苷脂,其中虫草脑苷脂 A 为首次分离的具有抗炎功效的新型脑苷脂,另 2 种脑苷脂为已知的大豆脑苷脂 I 和葡萄糖脑苷脂。

蛹虫草的主要化学成分见图 1。

2 蛹虫草的药理作用

2.1 抗 2 型糖尿病

蛹虫草水提物的降血糖活性主要通过以下几种途径:(1)肠道微生物介导,Liu 等^[25]证实蛹虫草水提物 1.5 g/kg 可提高糖尿病小鼠肠道内厚壁菌门/拟杆菌门的丰度,促进有益菌的生长;(2)通过增加丙酮酸激酶的活性促进葡萄糖吸收^[26];(3)通过激活胆碱能神经,进而激活胰岛素底物受体基因和胰岛素依赖性跨膜载体蛋白来降低血糖^[27-28]。除了水提物,蛹虫草的单体活性成分也具有一定的降糖作用。Ma 等^[29]通过研究虫草素对四氯化碳诱导的糖尿病小鼠

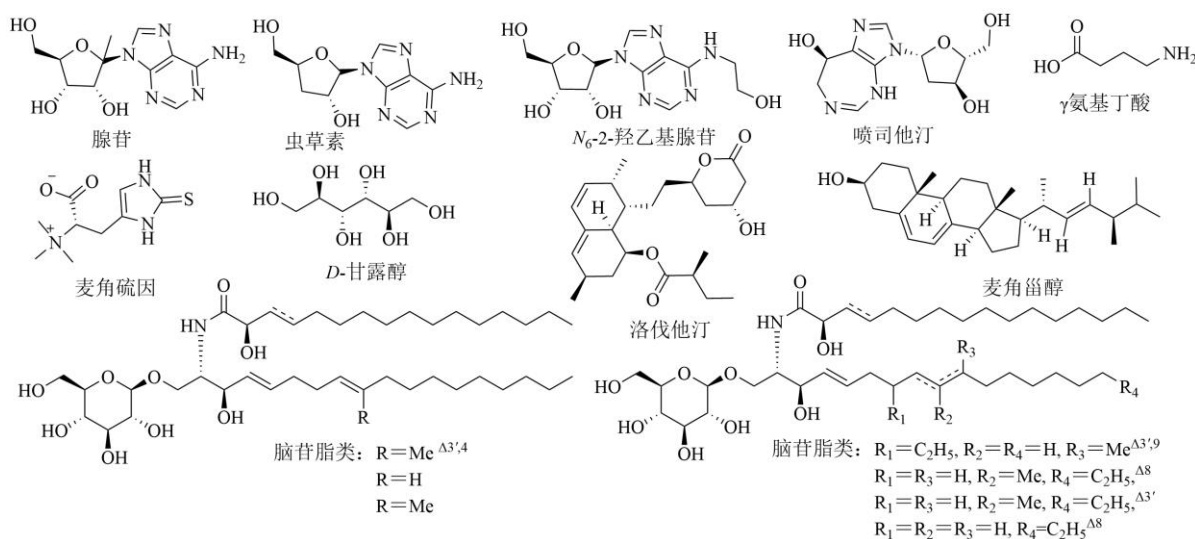


图 1 蛹虫草活性成分结构式

Fig. 1 Structures of active ingredients in *Cordyceps militaris*

的影响,发现虫草素以时间、剂量相关性降低血糖水平,增加肝脏中的肝素质量分数,同时增加口服葡萄糖耐量。Sun 等^[30]发现用虫草素 0.1~100.0 $\mu\text{mol/L}$ 可以通过促进大鼠胰岛素瘤细胞的胰岛素合成和分泌发挥降血糖作用。虫草多糖 60~400 mg/kg 可通过调节肠道微生物代谢^[31],增强抗氧化酶的活性,改善胰岛素抵抗^[32],提高糖耐量^[33]来减轻糖尿病症状。除了上述提到的化合物,Sun 等^[23]首次从蛹虫草中分离出脑苷脂 B,并发现脑苷脂 B 50 $\mu\text{mol/L}$ 可通过抗蛋白酪氨酸磷酸酶 1B 阻断胰岛素的信号传导途径,抑制葡萄糖的体内代谢。

2.2 抗肿瘤

蛹虫草对多种肿瘤细胞均有抑制作用。蛹虫草乙醇提取物 10~200 $\mu\text{g/mL}$ 可通过诱导人乳腺癌 MDA-MB-231、MCF-7、HS578T、SKBR-3 细胞及小鼠乳腺癌 4T1-neu-HA、TUBO-HA、TUBO-P2J-HA 细胞的免疫原性细胞死亡,增强细胞毒性 T 细胞活性,增加程序性细胞死亡配体的表达发挥抗乳腺癌作用^[34]。Jo 等^[35]研究表明,蛹虫草子实体 50% 乙醇提取物 1 g/mL 可通过抑制人卵巢腺癌 SKOV-3 细胞的核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB) 信号通路触发肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)/TNFR1 介导的细胞凋亡,并通过促进半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (cystein-aspartate protease-3, Caspase-3) 和 Caspase-9 的裂解发挥抗卵巢癌的作用。Oh 等^[36]证实衰老期蛹虫草子实体 50%乙醇提取物 1 mg/mL 可抑制肝癌细胞的增殖。不同剂量的蛹虫草水提物可通过诱导细胞周期停滞抑制肺癌细

胞 (1.5 mg/mL)^[37]与人舌头鳞癌细胞 (50~500 mg/mL)^[38]的增殖。虫草素也被证实具有良好的抗肿瘤作用。虫草素可显著抑制小鼠结肠癌 CT26 细胞的增殖,显著增强肿瘤组织中细胞毒性 T 淋巴细胞 ($\text{CD8}^+\text{T}$)、 $\text{CD4}^+\text{T}$ 、自然杀伤细胞和 M_1 型巨噬细胞的浸润^[39]。虫草素 150 $\mu\text{g/mL}$ 可通过引起人结肠癌 Caco-2 细胞在 G_2 期的阻滞发挥抗肿瘤作用^[40]。此外,虫草素对结直肠癌细胞 (150 $\mu\text{g/mL}$)^[40]、恶性周围神经鞘膜瘤 (100、300、600 $\mu\text{mol/L}$)^[41]、肝内胆管细胞癌 (25、50、100 $\mu\text{mol/L}$)^[42]等恶性肿瘤表现出了良好的抑制活性。其他核苷类化合物如腺苷衍生物 25 mg/kg 可诱导平衡核苷转运蛋白 1/单磷酸腺苷活化的蛋白激酶 (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白介导的自噬性卵巢癌细胞死亡^[43]。麦角化合物 27、80、240 mg/kg 可通过氢键形成和 π - π 相互作用结合人肺癌 A549 细胞靶蛋白发挥抗肿瘤作用^[44]。蛹虫草粗组分 50 $\mu\text{g/mL}$ 通过诱导 G_2/M 细胞周期阻滞发挥抗人口腔鳞癌的作用^[45],也可通过降低基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP2) 和 MMP9 的表达,抑制蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 蛋白在 Ser473 位点的磷酸化,增加糖原合成酶激酶-3 β (glycogen synthase kinase-3 β , GSK-3 β) 的活性进而促进下游蛋白 β -catenin 的降解发挥抗人非小细胞肺癌 (1~30 $\mu\text{g/mL}$)/小鼠 Lewis 肺癌 (0.1、0.3、1.3 $\mu\text{g/mL}$) 的作用^[46]。蛹虫草多糖 CMPB90-1 250、500 $\mu\text{g/mL}$ 通过与 Toll 样受体 2 (Toll-like receptor 2, TLR2)

结合来转化免疫抑制性肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM), 从而导致 Ca^{2+} 释放和 p38、Akt、NF- κ B 或细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 的激活, 最终导致 TAM 从 M_2 表型极化到 M_1 表型, 发挥抗肿瘤作用^[47]。综上, 蛹虫草来源的混合物 (乙醇/水提取物、粗组分)、单体成分 (虫草素、麦角化合物、腺苷衍生物) 等被证实对乳腺癌、卵巢癌、肝癌、肺癌、人舌头鳞癌、结肠癌、人非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤均有显著的抑制作用。

2.3 调血脂

调血脂活性的研究主要集中在蛹虫草多糖。蛹虫草多糖 CM1 调血脂主要通过 2 种途径: (1) 下调参与脂滴形成的关键基因来抑制小鼠胚胎成纤维 3T3-L1 细胞的前脂肪细胞分化^[48]; (2) 以剂量相关性的方式减少脂质沉积和动脉粥样硬化斑块的形成, 降低总胆固醇和三酰甘油, 增强抗氧化酶的活性, 参与包括脂质代谢、炎症反应、氧化还原酶活性等多条信号通路, 发挥抗动脉粥样硬化的作用^[49]。多糖 CM3-SII 25、100 mg/kg 一方面可通过抑制尼曼-匹克 C1 型类似蛋白 1 和胆固醇调节元件结合蛋白-1c 来减少胆固醇的重吸收和三酰甘油的合成, 且通过增强过氧化物酶体增殖物活化受体 α 介导的脂肪酸氧化来降低血浆三酰甘油水平。另一方面增加有益微生物的丰度水平和抑制有害微生物的水平来调节脂质代谢, 同时提高血浆载脂蛋白 A1 浓度和肝脏 X 受体 α /ATP 结合盒转运蛋白 G8 mRNA 通路的表达^[50]。富硒蛹虫草多糖 SeCMP 50~200 mg/kg 通过抑制脂多糖结合蛋白、脂联素水平及结肠和皮下脂肪中的促炎基因表达, 改善抗炎基因表达, 促进肥胖小鼠的饱腹感和产热, 显著减少与肥胖性状成负相关的肠道细菌, 增加黏膜有益菌发挥调血脂作用^[51]。蛹虫草胞内多糖 EPCM-1 100 mg/kg 通过上调血清脂蛋白脂酶和下调肝脏 3-羟基 3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的表达, 胞外多糖 IPCM-1 200 mg/kg 可显著上调血清脂蛋白脂酶的表达, 改善高脂血症^[52]。蛹虫草多糖 400 mg/kg 可通过减少脂多糖产生菌和增加短链脂肪酸产生菌, 对肠道菌群进行重塑, 进而改善高脂血症^[53-54]。除了单独应用蛹虫草, 利用蛹虫草发酵其他中药后获得的发酵产物, 也被证实具有良好的调血脂活性。Lee 等^[55]使用蛹虫草发酵桑叶, 发现其发酵产物 50 mg/kg 可以降低血清低密度脂蛋白、三酰甘油、胆固醇和葡萄糖水平, 减少肝脏质量

和脂滴, 抑制脂肪生成基因的表达, 诱导脂肪分解蛋白的表达和激活, 发挥调血脂活性。

2.4 神经保护

蛹虫草乙醇提取物 100、200 mg/kg 可通过以下途径发挥神经保护活性: (1) 下调小鼠脑内炎症分子诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 和前列腺素氧化环化酶 2 (prostaglandin endoperoxide synthase 2, PTGS2) 及 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、c-Jun 氨基末端激酶信号通路等^[56]; (2) 抑制大脑、肝脏、肾脏中一氧化氮的产生及减轻肝脏、肾脏因淀粉样肽 β 沉积造成的氧化应激^[57-58]; (3) 提高脑源性神经营养因子的表达^[59]。蛹虫草 100、300 mg/kg ig 于全脑缺血再灌注损伤引起的短暂性前脑缺血实验大鼠, 发现其可以保护大鼠海马 CA1 区的迟发性神经元死亡, 且具有抗炎特性, 抑制小鼠小胶质细胞特异性标志物的表达, 并改善因全脑缺血和东莨菪碱诱导的记忆恶化而导致的记忆障碍^[60]。在大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞中, Zhang 等^[61]证实虫草素 10 mg/kg 可通过抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎性体成分的表达和促炎因子的释放, Jiao 等^[62]证实虫草素 0.1、0.5、1.0 $\mu\text{g/mL}$ 可促进 cAMP 反应元件结合蛋白诱导的神经生长因子上调, 进而将小神经胶质细胞激活为替代激活型 (M_2) 状态, 改善阿尔茨海默病中神经元突触可塑性和衰老。在创伤性脑损伤小鼠模型中, 虫草素 1 mg/mL 可抑制创伤性脑损伤后中性粒细胞的浸润, 从而保持血脑屏障的完整性和改变小胶质细胞/巨噬细胞极化, 达到对神经的长期保护作用^[63]。富硒蛹虫草中获得的 2 种具有神经保护作用的新型硒肽——VPRKL(Se)M(Se-P1) 和 RYNA(Se)MNDYT(Se-P2), 给药剂量为 10、30 mg/kg 时, 可通过抑制促炎介质和丙二醛的产生, 促进抗炎因子水平, 对模型小鼠结肠和大脑中脂多糖诱导的炎症和氧化应激表现出显著的保护作用和抗氧化酶活性, 减轻小鼠的认知障碍; 并可以调节模型小鼠的肠道菌群, 通过增加乳酸菌属 *Lactobacillus* 和另支菌属 *Alistipes* 的丰度, 降低阿克曼菌属 *Akkermansia* 和拟杆菌属 *Bacteroides* 的丰度调节失调的肠道菌群, 发挥神经保护作用^[64]。

2.5 免疫调节

蛹虫草的免疫调节活性主要来源于多糖类与蛋

白类物质。Yu 等^[65]证实,蛹虫草多糖 AESP-II 25、50、100 mg/kg 可激活 MAPK 通路,促进 B 淋巴细胞的增殖,通过介导体液免疫来发挥其免疫调节功能。蛹虫草均质多糖 CMP-III^[66],富硒蛹虫草分离出的多糖组分 Sc-CMP-III^[67]通过促进一氧化氮、TNF- α 和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的分泌,激活 MAPK 和 NF- κ B 信号通路发挥作用。蛹虫草胞外多糖可有效提高免疫损伤小鼠的血清免疫球蛋白质量浓度,并通过逆转免疫紊乱来维持体内平衡,增强体液免疫^[68]。李志涛等^[69]证实虫草多糖 1.0 mg/mL 可显著提高小鼠的免疫功能,当浓度继续升高时,免疫活性出现下降趋势。除了蛹虫草多糖类组分,其蛋白类组分也被报道具有免疫调节作用。蛹虫草多肽 32、160、800 mg/kg 可通过调控基因 Kdr、Sppl、PTGS2、Rel 和 Smad3 及转录因子 Ets1、E2f2 和 E2f1 参与小鼠免疫功能的调节,且推测主要调控通路是磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt 信号通路和 TNF 信号通路^[70]。蛹虫草免疫调节蛋白 (Cordyceps militaris immunomodulatory protein, CMIMP) 和 CMP2b 均可提高巨噬细胞的吞噬能力,其中 CMIMP 80 ng/mL 可激活 TLR4/NF- κ B 通路,增强纤维形肌动蛋白的表达和重排^[71],CMP2b 25~200 μ g/mL 可促进巨噬细胞分泌一氧化氮、活性氧、IL-1 β 、IL-6、 γ 干扰素及 TNF- α , 增强免疫调节能力^[72]。

2.6 其他作用

除了上述提到的生物活性外,蛹虫草在抗炎、抗特应性皮炎、抗过敏方面也有部分报道。

在抗炎方面,蛹虫草水提物 0.135、0.540 g/kg 通过调节 SD 大鼠趋化因子配体 7、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子低亲和力受体 β 及 IL-1 β 水平发挥抗炎作用^[73]。Park 等^[74]证实虫草素 0.05 mg/mL 可通过降低脂多糖诱导的 C57BL/6 小鼠促炎因子 TNF- α 、 γ 干扰素、IL-1 β 和 IL-6 的产生,并抑制脂多糖诱导的炎症相关酶 iNOS 和 COX-2 的表达及一氧化氮的产生发挥抗炎作用。Yang 等^[75]发现虫草素 12.5~100.0 μ mol/L 可通过 AMPK 通路抑制 NF- κ B 和 NLRP3 炎性小体的激活,预防 ICR 雄性小鼠急性胰腺炎的发生。郭鸿胜等^[76]将唾液乳杆菌接种在含有蛹虫草的培养液中,得到的共培养上清液在抑制 2,4-二硝基氯苯诱导的小鼠皮肤组织的炎症反应方面有显著效果,且呈剂量相关性。

在治疗特应性皮炎方面,从蛹虫草中提取的卵

假散囊菌素 (10 μ g/mL) 一方面可下调由脂多糖激活的犬巨噬 DH82 细胞钙 IL-31 信号通路,降低炎症和瘙痒反应相关的基因表达;另一方面可降低 DH82 细胞 Janus 激酶 2、瞬时受体电位香草醛亚家族 1 和组胺受体 H 在内的 IL-31 下游基因的表达,被认为是一种可替代甾类药物特应性皮炎的潜在药物^[77]。蛹虫草水提物 0.25、0.50、1.00 mg/mL 可下调 TNF- α / γ 干扰素刺激的人永生化表皮 HaCaT 细胞中 ERK1/2 和 p38 激酶的表达,进而发挥抗特应性皮炎的作用。蛹虫草水提物 0.25、0.50、1.00 mg/mL 用于特应性皮炎 BALB/c 小鼠模型后,小鼠耳表皮/真皮厚度和肥大细胞浸润减少,同时抑制小鼠耳组织中血清免疫球蛋白表达水平和辅助型 T 细胞因子 1/辅助型 T 细胞因子 2 (Th1/Th2) 细胞因子的基因表达水平,表明蛹虫草水提物对特应性皮炎的皮肤损伤具有一定的修复作用^[78]。

蛹虫草提取物及其活性成分药理作用见图 2。

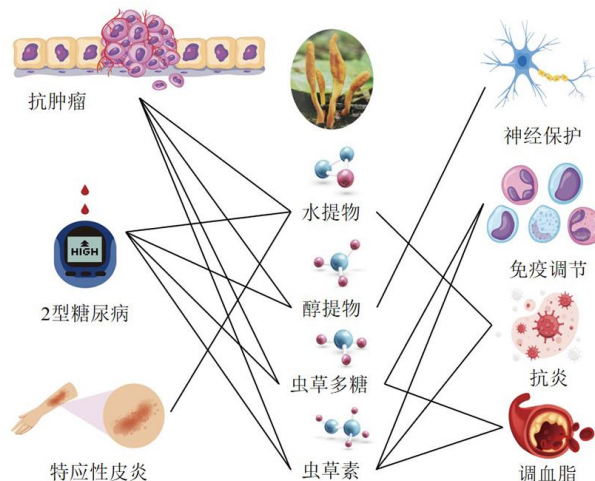


图 2 蛹虫草提取物及活性成分的药理作用

Fig. 2 Pharmacological effects of extracts and active components of Cordyceps militaris

3 蛹虫草相关的大健康产品

以“蛹虫草”为检索关键词在国家市场监督管理总局的特殊食品信息查询平台进行检索,共检索到注册在案的蛹虫草相关保健食品 86 种。其中包括胶囊剂 (47 种)、片剂 (7 种)、颗粒剂 (9 种)、口服液 (13 种)、丸剂 (1 种)、粉剂 (3 种)、膏剂 (5 种),保健饮料 (1 种)。在这 86 种保健食品中,与其他中药混合形成产品的有 26 种,均为混合配伍,功效主要为“增强免疫力”,其次是“缓解体力疲劳”“辅助保护化学性肝损伤”“改善睡眠”“降低血糖”。见表 2。

表 2 以蛹虫草为原料的保健食品目录
Table 2 Catalogue of dietary supplement with *Cordyceps militaris* as raw material

保健食品	功效成分	功效	配伍
芝菌健脾灵芝蛹虫草香菇胶囊	腺苷 (0.18 mg·g ⁻¹)	增强免疫力	蛹虫草、灵芝提取物
珍世葆牌葛根黄芪蛹虫草胶囊	腺苷 (0.158 mg·g ⁻¹)	对化学性肝损伤有辅助保护功能、缓解体力疲劳	红景天、葛根、黄芪、蛹虫草
丹溪康牌破壁灵芝孢子粉蛹虫草酸枣仁胶囊	腺苷 (0.135 mg·g ⁻¹)	增强免疫力、改善睡眠	酸枣仁、天麻、蛹虫草、破壁灵芝孢子粉
仙客来牌灵芝蛹虫草颗粒	粗多糖 (10 mg·g ⁻¹)、总皂苷 (2.2 mg·g ⁻¹)、腺苷 (0.03 mg·g ⁻¹)	增强免疫力、改善睡眠	蛹虫草、茯苓提取物、酸枣仁提取物、灵芝提取物
中一牌蛹虫草黄芪口服液	粗多糖 (0.9 mg·g ⁻¹)、腺苷 (0.055 mg·g ⁻¹)	辅助降血糖	黄芪、知母、蛹虫草子实体
邦特养康牌蛹虫草熟地黄枸杞子党参大枣胶囊	粗多糖 (45 mg·g ⁻¹)、腺苷 (0.65 mg·g ⁻¹)	缓解体力疲劳	蛹虫草、熟地黄、枸杞子、党参、大枣
森康牌灵芝蛹虫草红景天胶囊	—	—	灵芝提取物、蛹虫草、杜仲叶提取物、红景天提取物、茯苓提取物、香菇提取物、黑木耳提取物
港科院®蛹虫草蝙蝠蛾拟青霉菌丝体胶囊	腺苷 (1.59 mg·g ⁻¹)	增强免疫力	蛹虫草粉、蝙蝠蛾拟青霉菌丝体粉、蝙蝠蛾拟青霉菌丝体提取物
威士雅®蛹虫草西洋参口服液	总皂苷 (2 mg·mL ⁻¹)、腺苷 (0.07 mg·mL ⁻¹)	增强免疫力	蛹虫草、西洋参
千仙牌蛹虫草西洋参胶囊	腺苷 (0.8 mg·g ⁻¹)、总皂苷 (8 mg·g ⁻¹)	增强免疫力、缓解体力疲劳	蛹虫草粉、西洋参粉
大医牌灵芝蛹虫草天麻胶囊	粗多糖 (12 mg·g ⁻¹)、总皂苷 (3.122 mg·g ⁻¹)	改善睡眠	灵芝提取物、刺五加提取物、天麻提取物、蛹虫草提取物
云欣牌蛹虫草丝芪胶囊	—	增强免疫力	蛹虫草、黄芪、菟丝子
倍卫利牌蛹虫草玛咖胶囊	腺苷 (0.138 mg·g ⁻¹)	增强免疫力	蛹虫草子实体粉、马鹿血冻干粉
厚德牌蜂王浆冻干粉蛹虫草胶囊	腺苷 (0.065 mg·g ⁻¹)	增强免疫力	蜂王浆冻干粉、蛹虫草子实体粉
固本养源牌刺五加蛹虫草胶囊	粗多糖 (60 mg·g ⁻¹)、总皂苷 (3 mg·g ⁻¹)、腺苷 (0.035 mg·g ⁻¹)	增强免疫力	刺五加提取物、黄芪提取物、枸杞子提取物、黄精提取物、蛹虫草子实体
天狮牌香菇葛根蛹虫草口服液	腺苷 (0.04 mg·g ⁻¹)、粗多糖 (5 mg·g ⁻¹)	增强免疫力	香菇提取物、茯苓提取物、葛根提
劲尔®人参灵芝蛹虫草粉	总皂苷 (8 mg·g ⁻¹)、腺苷 (0.75 mg·g ⁻¹)、粗多糖 (13 mg·g ⁻¹)	增强免疫力	灵芝、人参、蛹虫草
善尔牌破壁灵芝孢子粉蛹虫草姬松茸颗粒	粗多糖 (32 mg·g ⁻¹)、腺苷 (0.56 mg·g ⁻¹)	增强免疫力	破壁灵芝孢子粉、蛹虫草粉、姬松茸提取物
邦特养康牌黄芪黄精茯苓人参蛹虫草陈皮口服液	腺苷 (0.015 mg·mL ⁻¹)、粗多糖 (0.62 mg·mL ⁻¹)、总皂苷 (0.43 mg·mL ⁻¹)	增强免疫力、缓解体力疲劳	黄芪、黄精、茯苓、蛹虫草、人参、陈皮
百年福牌黄精蛹虫草氨基酸口服液	腺苷 (0.02 mg·mL ⁻¹)、氨基酸 (15 mg·mL ⁻¹)	增强免疫力	黄精、蛹虫草
古汉善源®蛹虫草西洋参阿胶胶囊	腺苷 (0.7 mg·g ⁻¹)、总皂苷 (30 mg·g ⁻¹)、蛋白质 (280 mg·g ⁻¹)	增强免疫力	蛹虫草、杜仲叶提取物、阿胶、西洋参提取物
佑元牌蛹虫草破壁灵芝孢子粉胶囊	粗多糖 (28 mg·g ⁻¹)、腺苷 (0.21 mg·g ⁻¹)	增强免疫力	蛹虫草粉、破壁灵芝孢子粉
哈药®蛹虫草灵芝水飞蓟胶囊	多糖 (150 mg·g ⁻¹)、总黄酮 (50 mg·g ⁻¹)	对化学性肝损伤有辅助保护功能、增强免疫力	蛹虫草多糖、灵芝多糖、水飞蓟提取物
极元牌西洋参蛹虫草胶囊	总皂苷 (8.33 mg·g ⁻¹)、虫草素 (1.197 mg·g ⁻¹)	增强免疫力	蛹虫草、西洋参提取物
东贵堂牌黄芪橄榄蛹虫草五味子颗粒	腺苷 (0.217 mg·g ⁻¹)、黄芪甲苷 (0.845 mg·g ⁻¹)	增强免疫力、对化学性肝损伤有辅助保护功能	黄芪提取物、橄榄提取物、蛹虫草子实体、五味子提取物
奥诺康®蛹虫草灵芝孢子粉胶囊	腺苷 (0.4 mg·g ⁻¹)、粗多糖 (15 mg·g ⁻¹)	增强免疫力	蛹虫草子实体、灵芝孢子粉

4 结语与展望

我国是世界上最大的食用菌生产国和出口国之一,食用菌的产值位列第 5,仅次于粮食、蔬菜、水果、食用油^[79]。据 2019 年的统计数据显示,我国以蛹虫草为原料的产品年产值已达到 100 亿元^[80]。蛹虫草作为我国食品和保健品流通市场上最常见的食药两用真菌,凭借其良好的药理作用及成熟的人工栽培技术在食药两用真菌市场占据了较大的份额。但蛹虫草的深入开发利用仍存在以下问题。

4.1 阐明蛹虫草药效物质基础及其作用机制

对蛹虫草而言,虽然虫草素、虫草多糖是目前研究的热点,但多数研究的对象仍是水提物或醇提物,尤其是在大健康产品的开发中,蛹虫草粗粉、蛹虫草粗提物占绝大部分。蛹虫草药效物质基础研究存在较大困难的原因可能与其本身的真菌特性有关,其发挥药理作用的药效物质基础及其作用机制仍需继续深入挖掘。目前以香菇多糖为代表的真菌多糖是研究较为成功的真菌活性成分之一,但是多糖的组成结构较为复杂,导致难以阐明其发挥药理作用的构效关系。而蛹虫草抗肿瘤等药理作用的相关研究,大多停留在体外细胞水平,整体动物水平的研究有待进一步的探索。

4.2 加强蛹虫草功能食品研发

在探究药理药效基础上,蛹虫草大健康产品的开发也存在部分问题。首先,大健康产品的开发存在低水平、同质性高的问题,如加工工艺仍停留在原料的简单提取,大健康产品的有效成分重复、功效重复。通过检索国家市场监督管理总局备案的保健食品,发现大部分蛹虫草保健食品的有效成分为腺苷、粗多糖,功效大部分为增强免疫力、缓解疲劳。综合考虑蛹虫草的活性成分及对应的药理作用,以蛹虫草为原料的大健康产品还有更多可供开发的功效成分及作用。在蛹虫草的开发利用形式上,目前已有的产品大部分为蛹虫草与其他中药配伍使用,未来可以考虑蛹虫草自身作为“真菌”的特性,形成发酵型产品。发酵型产品的相对分子质量更小,更易被人体吸收利用,是新型大健康产品的优质小分子来源。

4.3 加强蛹虫草生物基质可循环利用

除了用作大健康产品的原料,在蛹虫草种植过程中,采收子实体后的培养基内仍含有较多的活性成分^[21],也可成为兽药、动物饲料的优质来源。充分循环利用生物基质,不仅环保绿色可持续,也可

增加虫草种植户的经济收益。

综上,蛹虫草的综合开发利用仍旧需要进一步的深入挖掘,充分发挥菌种特性,创造更大的医药价值、经济价值与社会价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 江苏省植物研究所. 新华本草纲要-第 3 册 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1990: 731.
- [2] Das S K, Masuda M, Sakurai A, *et al.* Medicinal uses of the mushroom *Cordyceps militaris*: Current state and prospects [J]. *Fitoterapia*, 2010, 81(8): 961-968.
- [3] Jędrejko K J, Lazur J, Muszyńska B. *Cordyceps militaris*: An overview of its chemical constituents in relation to biological activity [J]. *Foods*, 2021, 10(11): 2634.
- [4] 张姝, 张永杰, Shrestha B, 等. 冬虫夏草菌和蛹虫草菌的研究现状、问题及展望 [J]. 菌物学报, 2013, 32(4): 577-597.
- [5] Shrestha B, Zhang W M, Zhang Y J, *et al.* The medicinal fungus *Cordyceps militaris*: Research and development [J]. *Mycol Prog*, 2012, 11(3): 599-614.
- [6] Cohen N, Cohen J, Asatiani M D, *et al.* Chemical composition and nutritional and medicinal value of fruit bodies and submerged cultured mycelia of culinary-medicinal higher Basidiomycetes mushrooms [J]. *Int J Med Mushrooms*, 2014, 16(3): 273-291.
- [7] Singpoonga N, Rittiron R, Seang-On B, *et al.* Determination of adenosine and cordycepin concentrations in *Cordyceps militaris* fruiting bodies using near-infrared spectroscopy [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(42): 27235-27244.
- [8] Cunningham K G, Manson W, Spring F S, *et al.* Cordycepin, a metabolic product isolated from cultures of *Cordyceps militaris* (Linn.) Link. [J]. *Nature*, 1950, 166(4231): 949.
- [9] Zhang Z, Tudi T, Liu Y F, *et al.* Preparative isolation of cordycepin, N(6)-(2-hydroxyethyl)-adenosine and adenosine from *Cordyceps militaris* by macroporous resin and purification by recycling high-speed counter-current chromatography [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2016, 1033/1034: 218-225.
- [10] Xia Y L, Luo F F, Shang Y F, *et al.* Fungal cordycepin biosynthesis is coupled with the production of the safeguard molecule pentostatin [J]. *Cell Chem Biol*, 2017, 24(12): 1479-1489.
- [11] 李赫宇, 于滢慧, 张东星, 等. 虫草类产品中 5 种核苷类成分的测定及蛹虫草质量分析 [J]. 中草药, 2018, 49(22): 5410-5417.
- [12] 赵丽, 崔林虎, 张鹏, 等. 不同栽培基质蛹虫草的主要

- 有效成分含量比较 [J]. 食药菌, 2023, 31(2): 126-130.
- [13] Chan J S, Barseghyan G S, Asatiani M D, *et al.* Chemical composition and medicinal value of fruiting bodies and submerged cultured mycelia of caterpillar medicinal fungus *Cordyceps militaris* CBS-132098 (Ascomycetes) [J]. *Int J Med Mushrooms*, 2015, 17(7): 649-659.
- [14] Feige K, Rubbert J, Raupach A, *et al.* Cardioprotective properties of mannitol-involvement of mitochondrial potassium channels [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2395.
- [15] Zhang J X, Wen C T, Duan Y Q, *et al.* Advance in *Cordyceps militaris* (Linn.) Link. polysaccharides: Isolation, structure, and bioactivities: A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 132: 906-914.
- [16] Miao M, Yu W Q, Li Y, *et al.* Structural elucidation and activities of *Cordyceps militaris*-derived polysaccharides: A review [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 898674.
- [17] Yu X Y, Zou Y, Zheng Q W, *et al.* Physicochemical, functional and structural properties of the major protein fractions extracted from *Cordyceps militaris* fruit body [J]. *Food Res Int*, 2021, 142: 110211.
- [18] Boonstra E, de Kleijn R, Colzato L S, *et al.* Neurotransmitters as food supplements: The effects of GABA on brain and behavior [J]. *Front Psychol*, 2015, 6: 1520.
- [19] Chen B X, Xue L N, Wei T, *et al.* Enhancement of ergothioneine production by discovering and regulating its metabolic pathway in *Cordyceps militaris* [J]. *Microb Cell Fact*, 2022, 21(1): 169.
- [20] Chen S Y, Ho K J, Hsieh Y J, *et al.* Contents of lovastatin, γ -aminobutyric acid and ergothioneine in mushroom fruiting bodies and mycelia [J]. *LWT*, 2012, 47(2): 274-278.
- [21] Jędrejko K, Kała K, Sułkowska-Ziaja K, *et al.* *Cordyceps militaris*-fruiting bodies, *Mycelium*, and supplements: Valuable component of daily diet [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(10): 1861.
- [22] 范卫锋, 李皓翔, 李文佳, 等. 绿色高效液相色谱法分析四种虫草药材的游离和总甾醇含量 [J]. 菌物学报, 2022, 41(11): 1796-1806.
- [23] Sun J B, Xu J, Wang S, *et al.* A new cerebroside from *Cordyceps militaris* with anti-PTP1B activity [J]. *Fitoterapia*, 2019, 138: 104342.
- [24] Chiu C P, Liu S C, Tang C H, *et al.* Anti-inflammatory cerebrosides from cultivated *Cordyceps militaris* [J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(7): 1540-1548.
- [25] Liu X Y, Dun M Q, Jian T T, *et al.* *Cordyceps militaris* extracts and cordycepin ameliorate type 2 diabetes mellitus by modulating the gut microbiota and metabolites [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1134429.
- [26] Dong Y, Jing T J, Meng Q F, *et al.* Studies on the antidiabetic activities of *Cordyceps militaris* extract in diet-streptozotocin-induced diabetic Sprague-Dawley rats [J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 160980.
- [27] Cheng Y W, Chen Y I, Tzeng C Y, *et al.* Aqueous extracts of *Cordyceps militaris* (Ascomycetes) lower the levels of plasma glucose by activating the cholinergic nerve in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Int J Med Mushrooms*, 2013, 15(3): 277-286.
- [28] Cheng Y W, Chen Y I, Tzeng C Y, *et al.* Extracts of *Cordyceps militaris* lower blood glucose via the stimulation of cholinergic activation and insulin secretion in normal rats [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(8): 1173-1177.
- [29] Ma L, Zhang S, Du M. Cordycepin from *Cordyceps militaris* prevents hyperglycemia in alloxan-induced diabetic mice [J]. *Nutr Res*, 2015, 35(5): 431-439.
- [30] Sun H Z, Zhang A Y, Gong Y C, *et al.* Improving effect of cordycepin on insulin synthesis and secretion in normal and oxidative-damaged INS-1 cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 920: 174843.
- [31] Shang X L, Pan L C, Tang Y, *et al.* ^1H NMR-based metabonomics of the hypoglycemic effect of polysaccharides from *Cordyceps militaris* on streptozotocin-induced diabetes in mice [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(10): 1366-1372.
- [32] Zhao H J, Lai Q Q, Zhang J J, *et al.* Antioxidant and hypoglycemic effects of acidic-extractable polysaccharides from *Cordyceps militaris* on type 2 diabetes mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 9150807.
- [33] Sun H Q, Yu X F, Li T, *et al.* Structure and hypoglycemic activity of a novel exopolysaccharide of *Cordyceps militaris* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 166: 496-508.
- [34] Quan X G, Kwak B S, Lee J Y, *et al.* *Cordyceps militaris* induces immunogenic cell death and enhances antitumor immunogenic response in breast cancer [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 9053274.
- [35] Jo E, Jang H J, Yang K E, *et al.* *Cordyceps militaris* induces apoptosis in ovarian cancer cells through TNF- α /TNFR1-mediated inhibition of NF- κ B phosphorylation [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 1.
- [36] Oh J, Choi E, Yoon D H, *et al.* ^1H -NMR-based metabolic profiling of *Cordyceps militaris* to correlate the development process and anti-cancer effect [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2019, 29(8): 1212-1220.
- [37] Jeong M K, Yoo H S, Kang I C. The extract of *Cordyceps*

- militaris* inhibited the proliferation of cisplatin-resistant A549 lung cancer cells by downregulation of H-ras [J]. *J Med Food*, 2019, 22(8): 823-832.
- [38] Lin L T, Lai Y J, Wu S C, *et al.* Optimal conditions for cordycepin production in surface liquid-cultured *Cordyceps militaris* treated with porcine liver extracts for suppression of oral cancer [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(1): 135-144.
- [39] Deng Q F, Li X R, Fang C Q, *et al.* Cordycepin enhances anti-tumor immunity in colon cancer by inhibiting phagocytosis immune checkpoint CD47 expression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 107: 108695.
- [40] Liu P X, Ma J X, Liang R N, *et al.* Development of an efficient method for separation and purification of cordycepin from liquid fermentation of *Cordyceps militaris* and analysis of cordycepin antitumor activity [J]. *Heliyon*, 2023, 9(3): e14184.
- [41] Li S Z, Ren J W, Fei J, *et al.* Cordycepin induces Bax-dependent apoptosis in colorectal cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(2): 901-908.
- [42] Panwong S, Wathikhinnakon M, Kaewkod T, *et al.* Cordycepin sensitizes cholangiocarcinoma cells to be killed by natural killer-92 (NK-92) cells [J]. *Molecules*, 2021, 26(19): 5973.
- [43] Yoon S Y, Lindroth A M, Kwon S, *et al.* Adenosine derivatives from *Cordyceps* exert antitumor effects against ovarian cancer cells through ENT1-mediated transport, induction of AMPK signaling, and consequent autophagic cell death [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113491.
- [44] Chen Y J, Wu Y Q, Li S L, *et al.* Large-scale isolation and antitumor mechanism evaluation of compounds from the traditional Chinese medicine *Cordyceps Militaris* [J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 212: 113142.
- [45] Xie W S, Zhang Z, Song L Y, *et al.* *Cordyceps militaris* Fraction induces apoptosis and G₂/M Arrest via c-Jun N-terminal kinase signaling pathway in oral squamous carcinoma KB cells [J]. *Pharmacogn Mag*, 2018, 14(53): 116-123.
- [46] Zhou Q Q, Zhang Z, Song L Y, *et al.* *Cordyceps militaris* fraction inhibits the invasion and metastasis of lung cancer cells through the protein kinase B/glycogen synthase kinase 3 β / β -catenin signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16(6): 6930-6939.
- [47] Bi S X, Huang W J, Chen S, *et al.* *Cordyceps militaris* polysaccharide converts immunosuppressive macrophages into M1-like phenotype and activates T lymphocytes by inhibiting the PD-L1/PD-1 axis between TAMs and T lymphocytes [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 150: 261-280.
- [48] Yu W Q, Yin F, Shen N, *et al.* Polysaccharide CM1 from *Cordyceps militaris* hinders adipocyte differentiation and alleviates hyperlipidemia in LDLR^(+/-) hamsters [J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 178.
- [49] Lin P, Yin F, Shen N, *et al.* Integrated bioinformatics analysis of the anti-atherosclerotic mechanisms of the polysaccharide CM1 from *Cordyceps militaris* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 193(Pt B): 1274-1285.
- [50] Yu W Q, Wang X L, Ji H H, *et al.* CM3-SII polysaccharide obtained from *Cordyceps militaris* ameliorates hyperlipidemia in heterozygous LDLR-deficient hamsters by modulating gut microbiota and NPC1L1 and PPAR α levels [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 239: 124293.
- [51] Yu M L, Yue J, Hui N, *et al.* Anti-hyperlipidemia and gut microbiota community regulation effects of selenium-rich *Cordyceps militaris* polysaccharides on the high-fat diet-fed mice model [J]. *Foods*, 2021, 10(10): 2252.
- [52] Huang Z F, Zhang M L, Zhang S, *et al.* Structural characterization of polysaccharides from *Cordyceps militaris* and their hypolipidemic effects in high fat diet fed mice [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(71): 41012-41022.
- [53] Huang S S, Zou Y, Tang H B, *et al.* *Cordyceps militaris* polysaccharides modulate gut microbiota and improve metabolic disorders in mice with diet-induced obesity [J]. *J Sci Food Agric*, 2023, 103(4): 1885-1894.
- [54] Lee B H, Chen C H, Hsu Y Y, *et al.* Polysaccharides obtained from *Cordyceps militaris* alleviate hyperglycemia by regulating gut microbiota in mice fed a high-fat/sucrose diet [J]. *Foods*, 2021, 10(8): 1870.
- [55] Lee M R, Kim J E, Choi J Y, *et al.* Anti-obesity effect in high-fat-diet-induced obese C57BL/6 mice: Study of a novel extract from mulberry (*Morus alba*) leaves fermented with *Cordyceps militaris* [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(3): 2185-2193.
- [56] He M T, Park C H, Cho E J. Caterpillar medicinal mushroom, *Cordyceps militaris* (ascomycota), attenuates A β ₁₋₄₂-induced amyloidogenesis and inflammatory response by suppressing amyloid precursor protein progression and p38 MAPK/JNK activation [J]. *Int J Med Mushrooms*, 2021, 23(11): 71-83.
- [57] He M T, Lee A Y, Kim J H, *et al.* Protective role of *Cordyceps militaris* in A β ₁₋₄₂-induced Alzheimer's disease *in vivo* [J]. *Food Sci Biotechnol*, 2019, 28(3): 865-872.
- [58] Raghu S V, Kudva A K, Rao S, *et al.* Dietary agents in mitigating chemotherapy-related cognitive impairment (chemobrain or chemofog): First review addressing the benefits, gaps, challenges and ways forward [J]. *Food Funct*, 2021, 12(22): 11132-11153.

- [59] He M T, Park C H, Shin Y S, *et al.* Caterpillar medicinal mushroom, *Cordyceps militaris* (Ascomycetes), protects A β ₁₋₄₂-induced neurologic damage in C6 glial cells [J]. *Int J Med Mushrooms*, 2020, 22(12): 1203-1213.
- [60] Kim Y O, Kim H J, Abu-Taweel G M, *et al.* Neuroprotective and therapeutic effect of *Cordyceps militaris* on ischemia-induced neuronal death and cognitive impairments [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(7): 1352-1357.
- [61] Zhang X L, Huang W M, Tang P C, *et al.* Anti-inflammatory and neuroprotective effects of natural cordycepin in rotenone-induced PD models through inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission [J]. *Neurotoxicology*, 2021, 84: 1-13.
- [62] Jiao L C, Yu Z H, Zhong X, *et al.* Cordycepin improved neuronal synaptic plasticity through CREB-induced NGF upregulation driven by MG-M₂ polarization: A microglia-neuron symphony in AD [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 114054.
- [63] Wei P J, Wang K, Luo C, *et al.* Cordycepin confers long-term neuroprotection via inhibiting neutrophil infiltration and neuroinflammation after traumatic brain injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 137.
- [64] Wu S J, Wu Q P, Wang J, *et al.* Novel selenium peptides obtained from selenium-enriched *Cordyceps militaris* alleviate neuroinflammation and gut microbiota dysbiosis in LPS-injured mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2022, 70(10): 3194-3206.
- [65] Yu Y, Wen Q, Song A, *et al.* Isolation and immune activity of a new acidic *Cordyceps militaris* exopolysaccharide [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 194: 706-714.
- [66] He B L, Zheng Q W, Guo L Q, *et al.* Structural characterization and immune-enhancing activity of a novel high-molecular-weight polysaccharide from *Cordyceps militaris* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 145: 11-20.
- [67] 赵博. 蛹虫草富硒条件培养优化及硒多糖活性机理的研究 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学, 2017.
- [68] 于悦, 陈卓, 王亚非, 等. 蛹虫草胞外多糖的制备、结构分析及免疫活性 [J]. *食品科学*, 2021, 42(23): 106-113.
- [69] 李志涛, 孙金旭, 刘海鹏, 等. 蛹虫草多糖的提取及对小鼠脾细胞增殖的影响 [J]. *食品研究与开发*, 2020, 41(2): 117-123.
- [70] Xu G Y, Yuan G X, Lu X C, *et al.* Study on the effect of regulation of *Cordyceps militaris* polypeptide on the immune function of mice based on a transcription factor regulatory network [J]. *Food Funct*, 2020, 11(7): 6066-6077.
- [71] Fan H B, Zou Y, Han Q, *et al.* *Cordyceps militaris* immunomodulatory protein promotes the phagocytic ability of macrophages through the TLR4-NF- κ B pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22): 12188.
- [72] 徐大众, 马高兴, 马宁, 等. 蛹虫草免疫调节蛋白分离纯化、结构表征与免疫调节活性研究 [J]. *食品安全质量检测学报*, 2023, 14(12): 100-108.
- [73] Jiao C W, Liang H J, Liu L, *et al.* Transcriptomic analysis of the anti-inflammatory effect of *Cordyceps militaris* extract on acute gouty arthritis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1035101.
- [74] Park E S, Song G H, Kim S H, *et al.* *Rumex crispus* and *Cordyceps militaris* mixture ameliorates production of pro-inflammatory cytokines induced by lipopolysaccharide in C57BL/6 mice splenocytes [J]. *Prev Nutr Food Sci*, 2018, 23(4): 374-381.
- [75] Yang J, Zhou Y W, Shi J S. Cordycepin protects against acute pancreatitis by modulating NF- κ B and NLRP3 inflammasome activation via AMPK [J]. *Life Sci*, 2020, 251: 117645.
- [76] 郭鸿胜, 郑钟毓, 伍嘉慧, 等. 唾液乳杆菌与蛹虫草或铁皮石斛共培养提取物的抗炎作用: 治疗皮肤湿疹的可能应用 [J]. *中草药*, 2022, 53(14): 4417-4427.
- [77] Hwang S H, Yang Y, Jeong Y, *et al.* Ovalicin attenuates atopic dermatitis symptoms by inhibiting IL-31 signaling and intracellular calcium influx [J]. *J Biomed Res*, 2021, 35(6): 448-458.
- [78] Choi E J, Park B, Lee J, *et al.* Anti-atopic dermatitis properties of *Cordyceps militaris* on TNF α /IFN γ -stimulated HaCaT cells and experimentally induced atopic dermatitis in mice [J]. *Phys Act Nutr*, 2020, 24(4): 7-14.
- [79] Li C T, Xu S. Edible mushroom industry in China: Current state and perspectives [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2022, 106(11): 3949-3955.
- [80] Lou H, Lin J, Guo L, *et al.* Advances in research on *Cordyceps militaris* degeneration [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(19): 7835-7841.

[责任编辑 赵慧亮]