

# 冬虫夏草繁育质量控制和药理活性研究进展

咎珂<sup>1</sup>, 钱正明<sup>2</sup>, 李文佳<sup>2</sup>, 李文庆<sup>2</sup>, 高妍<sup>1\*</sup>, 马双成<sup>1\*</sup> (1. 中国食品药品检定研究院, 北京 100050; 2. 广东东阳光药业有限公司, 东莞 523808)

**摘要:** 冬虫夏草为传统的名贵中药材, 在中国有悠久的药用历史, 具有补肾、益肺、止血、化痰的功效。近年来, 冬虫夏草繁育品的研究获得突破, 实现了冬虫夏草的大规模产业化繁育。冬虫夏草繁育品基原符合中国药典规定, 与野生冬虫夏草相比, 冬虫夏草繁育品不仅具有相似的化学成分和药理活性, 还具有较低的重金属含量, 安全性更容易控制。

**关键词:** 冬虫夏草; 繁育品; 质量控制; 药理活性

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2020)04-0464-07

doi:10.16153/j.1002-7777.2020.03.015

## Research Progress on Quality Control and Pharmacological Activity of Cultivated *Cordyceps sinensis*

Zan Ke<sup>1</sup>, Qian Zhengming<sup>2</sup>, Li Wenjia<sup>2</sup>, Li Wenqing<sup>2</sup>, Gao Yan<sup>1\*</sup>, Ma Shuangcheng<sup>1\*</sup> (1. National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 100050, China; 2. Guangdong Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., Dongguan 523808, China)

**Abstract:** *Cordyceps sinensis* is a valuable traditional Chinese herbal medicine with a long history of medicinal use in China. It has the effects of tonifying kidney, benefiting the lungs, stopping bleeding and removing phlegm. In recent years, the research on cultivated *cordyceps sinensis* has made a breakthrough, and the large-scale industrial breeding of *Cordyceps sinensis* has been realized. The cultivated *Cordyceps sinensis* is in accordance with the regulations of *Chinese Pharmacopoeia*. Compared with wild *cordyceps sinensis*, the cultivated product not only has similar chemical constituents and pharmacological activity, but also has a lower content of heavy metals, and its safety is easier to control.

**Keywords:** *Cordyceps sinensis*; cultivated products; quality control; pharmacological activity

冬虫夏草为麦角菌科真菌冬虫夏草菌 *Cordyceps sinensis* (BerK.) Sacc. 寄生在蝙蝠蛾科昆虫幼虫上的子座和幼虫尸体的干燥复合体, 主要分布在我国青海、西藏、甘肃、云南和四川等高海拔地区, 是传统的名贵中药材, 在中国有悠久的药用历史, 具有补肾、益肺、止血、化痰的功效<sup>[1-3]</sup>。近几十年来, 由于产区人们过度采挖, 造成了资源

稀缺等问题, 市场供不应求, 价格非常昂贵。拯救冬虫夏草资源及可持续利用成为产业发展亟待解决的问题。自上世纪70年代起, 很多机构和研究人员进行了冬虫夏草繁育研究; 近年来, 研究人员突破了冬虫夏草繁育过程中的菌种扩繁、昆虫饲养、大规模侵染及成草等关键技术, 实现了冬虫夏草大规模产业化繁育, 为拯救稀缺的冬虫夏草野生资源

基金项目: 科技部国家科技重大专项(民口)课题重大新药创制“中药组分资源库及产业公共技术服务平台建设”(编号2018ZX09735-006)

作者简介: 咎珂, 博士, 副研究员; Tel: (010) 67095424; E-mail: 6206310@qq.com

通信作者: 高妍, 博士, Tel: (010) 67095517; E-mail: gaoyan@nifdc.org.cn

共同通信作者: 马双成, 博士, 研究员; Tel: (010) 67095272; E-mail: masc@nifdc.org.cn

及产业可持续发展提供了一条途径<sup>[4]</sup>。目前,冬虫夏草繁育品已经占据了一定市场,作为新生繁育品种,其药用品质已经有较多研究,主要包括基原、化学成分、指纹图谱、药理活性等。本文对冬虫夏草繁育品的质量控制和药理活性研究进行归纳总结。

## 1 质量控制研究

冬虫夏草繁育品的质量研究主要包括虫体和子座的基原的合规性,化学成分和野生品的相似性,重金属及有害元素残留量等。

### 1.1 基原

中药材的基原鉴定除采用传统的性状和显微鉴别外,DNA条形码分子鉴定是传统形态鉴别方法的有效补充。植物类中药材一般选用核糖体DNA内部转录区(Internal Transcribed Spacer of Nuclear Ribosomal DNA, ITS)为主体序列,动物类中药材采用细胞色素C氧化酶亚基I(Cytochrome C Oxidase Subunit I)为主体序列。冬虫夏草繁育品的ITS序列与GenBank数据库进行Blast序列比对,冬虫夏草繁育品和野生冬虫夏草系统树没有明确的分支;冬虫夏草繁育品的菌体为冬虫夏草菌 *Cordyceps sinensis*;冬虫夏草繁育品的CO I序列显示虫体来自蝙蝠蛾科Hepialidae sp. 昆虫。冬虫夏草繁育品的虫体及子座基原均符合《中华人民共和国药典》(以下简称为《中国药典》)2015年版中的描述。

### 1.2 化学成分

冬虫夏草的主要化学成分有核苷、甾醇、氨基酸等。近年来,研究人员采用各种现代技术手段对冬虫夏草繁育品的化学成分进行了系统研究。

#### 1.2.1 核苷

核苷类成分为冬虫夏草的重要活性成分,被广泛运用于冬虫夏草的质量控制和品质比较研究<sup>[6-8]</sup>。腺苷由腺嘌呤的N-9与D-核糖的C-1,通过 $\beta$ -糖苷键连接而成,具有抗肿瘤、抗炎、神经保护、促进睡眠等作用<sup>[9-12]</sup>。《中国药典》从2000年版起将腺苷作为冬虫夏草的指标性成分纳入含量测定,并规定其含量不得少于0.010%<sup>[13-14]</sup>。中国食品药品检定研究院的研究人员<sup>[15-16]</sup>采用药典方法测定了20批冬虫夏草繁育品和26批野生冬虫夏草中腺苷的含量,结果均大于0.010%,符合《中国药典》2015年版一部冬虫夏草的含量规定;繁育品和野生品腺

苷含量范围一致,繁育品和野生品腺苷含量比较无显著性差异;另外二者的特征图谱繁育品批次之间差异性小于野生品;发现冬虫夏草繁育品和野生品HPLC特征图谱基本一致。采用该特征图谱条件,同时测定了4种主要核苷(尿苷、肌苷、鸟苷和腺苷)的含量,冬虫夏草繁育品和野生品两个样本组,经独立样本t检验显示无显著性差异;通过主成分分析,结果两组样本之间分布均匀,表明野生品和繁育品两组之间4种主要核苷含量均无显著性差异<sup>[16]</sup>。

张浩等<sup>[17]</sup>建立了HPLC法同时测定冬虫夏草中单磷酸胞苷、单磷酸尿苷、胞嘧啶、单磷酸鸟苷、尿嘧啶、胞苷、单磷酸胸苷、尿苷、胸腺嘧啶、单磷酸腺苷、肌苷、鸟嘌呤、鸟苷、胸苷、腺苷、腺嘌呤等16种核苷类成分,总量约为0.66%,该研究方法测定核苷类成分较全面,可为冬虫夏草繁育品的质量评价提供参考。

笔者<sup>[18]</sup>建立了一测多评法同时测定冬虫夏草中尿苷、肌苷、鸟苷、腺苷、2'-脱氧腺苷含量,尿苷、肌苷、鸟苷、2'-脱氧腺苷相对于腺苷的相对校正因子分别为1.41、1.90、1.74和0.964;一测多评法的计算结果与外标法实测值之间无显著性差异,可作为冬虫夏草繁育品中5个核苷类化学成分的含量测定方法。

在线提取液相色谱分析是一种简便高效的分析技术,东阳光冬虫夏草项目组报道了冬虫夏草繁育品中腺苷和虫草素含量的在线提取高效液相色谱定量分析方法<sup>[19]</sup>。样品粉末和硅藻土均匀混合后置于空预柱芯中,并装入预柱套,组成样品提取池;将样品提取池置于70℃柱温箱中,以水为提取溶剂,依次通过提取池、保护柱和分析柱,产生压力进行在线加压溶剂提取及色谱分析。该方法省去了繁杂的样品制备过程,实现了试验样品的直接和快速分析,样品提取和色谱分析在20 min内即可完成。该课题组还建立了一种在线固相萃取-高效液相色谱法,用于冬虫夏草繁育品中虫草素和2'-脱氧腺苷的检测分析<sup>[20]</sup>。

#### 1.2.2 甾醇

甾醇是冬虫夏草的主要活性成分之一,具有抗肿瘤、抗病毒、免疫调节、增强肺功能及抑制细胞增生等多种药理作用。麦角甾醇是真菌类的特征甾醇,也是冬虫夏草的重要活性成分之一,

为脂溶性维生素D<sub>2</sub>的前体,具有抗癌、抗衰老、减毒等功效<sup>[21]</sup>。东阳光冬虫夏草研究组<sup>[22]</sup>采用气相色谱-质谱技术建立了冬虫夏草甾醇分析方法,通过与对照品比对、标准谱库检索及甾醇裂解规律匹配的方法,鉴定出7种甾醇成分,其中6种明确为胆甾醇、麦角甾醇、菜油甾醇、豆甾醇、真菌甾醇、谷甾醇,另一成分根据甾醇裂解规律,推测为甾醇类化合物。过立农等<sup>[23]</sup>建立了基于甾醇的冬虫夏草UPLC特征图谱,标示5个特征峰,冬虫夏草繁育品与野生品对照图谱之间的相似度均大于0.9,相似度良好,两者成分比例相似;凉山虫草相似度均未超过0.8,均未检出5号峰,并且3号峰麦角甾醇峰明显偏高。同时测定了冬虫夏草繁育品和野生品中麦角甾醇的含量,冬虫夏草繁育品和野生品之间的麦角甾醇含量基本一致。

东阳光冬虫夏草研究组<sup>[24]</sup>建立了高效液相色谱-蒸发光散射检测器(HPLC-ELSD)法测定冬虫夏草中3种甾醇类成分(麦角甾醇、胆甾醇、谷甾醇)含量,麦角甾醇含量为3.41~4.72 mg·g<sup>-1</sup>,胆甾醇含量为1.09~1.43 mg·g<sup>-1</sup>;谷甾醇含量为0.35~0.52 mg·g<sup>-1</sup>。该研究组<sup>[25]</sup>采用所建立的分析方法进一步比较了冬虫夏草繁育品全草、虫体以及子座等不同部位中这3种甾醇的含量,麦角甾醇和胆甾醇在子座、虫体和全草中均有发现,在虫体中含量最高,全草中次之,子座中最低。谷甾醇仅在虫体和全草样品中被检测到,未在子座中发现。

### 1.2.3 氨基酸和蛋白质

蛋白质、多肽和氨基酸是冬虫夏草中滋补强壮和增强免疫的重要物质基础之一,并且和辅助治疗神经系统、消化系统疾病有密切关系,常被用于冬虫夏草质量评价研究指标<sup>[26]</sup>。笔者<sup>[27]</sup>通过氨基酸自动测定仪对冬虫夏草繁育品、野生冬虫夏草及亚香棒虫草中17种水解和游离氨基酸含量分别进行了测定,冬虫夏草繁育品的水解氨基酸含量为16.78%~19.08%,野生冬虫夏草为14.86%~21.96%,亚香棒虫草为13.04%~14.93%。冬虫夏草繁育品和野生冬虫夏草中总水解氨基酸含量基本一致;亚香棒虫草中水解氨基酸含量偏低。冬虫夏草繁育品的游离氨基酸含量为1.77%~2.37%,野生冬虫夏草为1.75%~2.52%,亚香棒虫草为2.86%~3.20%。繁育品游离氨基酸的含量处于野生冬虫夏草含量范围

内,亚香棒虫草的游离氨基酸含量范围偏高。

东阳光冬虫夏草研究组<sup>[28]</sup>采用水提醇沉法制备供试品溶液,应用Sepax bio-C4(4.6 mm×250 mm, 3 μm)色谱柱,建立了冬虫夏草蛋白高效液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)指纹图谱法,标示出9个共有峰,3批干冬虫夏草繁育品、3批鲜冬虫夏草繁育品以及6批野生冬虫夏草样品指纹图谱与对照图谱的相似度均大于0.90,体现了蛋白的一致性;而6种其他样品(蛹虫草、亚香棒虫草、凉山虫草、蝉花、中华被毛孢菌丝体和蝙蝠蛾拟青霉菌丝体)的相似度均小于0.10,说明其与冬虫夏草的蛋白具有较大差异。

东阳光冬虫夏草研究组<sup>[22]</sup>采用十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)和双向电泳(2-DE)技术对3个野生冬虫夏草样本和3个繁育品进行了比较分析。SDS-PAGE结果显示6个样品的蛋白质分子量主要分布在3.0~66.4 kDa之间,Quantity one软件处理凝胶图谱显示蛋白条带在20~23条之间;采用PDQuest软件对双向电泳图谱处理,共检测到670~936个蛋白点,蛋白质主要分布在等电点为pI 4.5~6.0、分子量为29.0~66.7 kDa和14.3~20.1 kDa两个区域。尽管在不同样品之间存在一定程度的蛋白质差异,但是并没有发现野生冬虫夏草和冬虫夏草繁育品之间有显著性差异。

### 1.2.4 糖类

冬虫夏草中富含多糖和糖醇类成分,其中多糖总量可达3%~8%。研究发现,冬虫夏草中多糖类物质具有多种药理学功效,如抗炎、抗氧化、免疫调节、抗肿瘤等。冬虫夏草中糖醇类成分主要包括虫草酸、海藻糖和葡萄糖等小分子糖类。虫草酸,又名甘露醇,是冬虫夏草中的重要活性成分之一,具有预防与治疗脑血栓、脑出血、心肌梗塞等功效,常被用作冬虫夏草的质量评价指标之一。海藻糖是由2个葡萄糖分子通过半缩醛羟基缩合而成的非还原性双糖,可帮助细菌、真菌、低等植物以及无脊椎动物等生命体抵抗环境压力,确保在高盐、酸性等极端环境中长久生存,从而保护生命体原有的形态结构。保护性是海藻糖除作为甜味剂使用外的一个最主要功能,它可长效维持生物膜、蛋白质等各种组织和生物大分子在非生物胁迫等极端环境下的稳定性,保护二者结构完整、不发生降解或变性<sup>[29]</sup>。

东阳光冬虫夏草研究组<sup>[22]</sup>建立了HPLC-ELSD法测定冬虫夏草中多糖的分子量分布范围,结果显示冬虫夏草繁育品与野生品中多糖均含有3个主要色谱峰,组分1、2、3的相对分子量范围分别为 $0.45 \times 10^6 \sim 1.3 \times 10^6$ 、 $2.5 \times 10^4 \sim 3.5 \times 10^4$ 和 $3.3 \times 10^3 \sim 3.5 \times 10^3$  Da,冬虫夏草繁育品和野生品多糖分子量分布范围一致。冬虫夏草繁育品的多糖组成比例与野生冬虫夏草基本一致。1号组分为多糖的主要组成成分,所占比例均高于40.0%;2号组分所占比例为28.3%;3号组分在冬虫夏草繁育品所占比例为24.3%。同时,东阳光冬虫夏草研究组<sup>[22]</sup>建立HPLC-CAD法测定了冬虫夏草繁育品和野生冬虫夏草中的糖醇成分,结果显示二者糖醇图谱一致,主要成分均为甘露醇和海藻糖,且甘露醇与海藻糖比值相近。此外,东阳光冬虫夏草研究组<sup>[30]</sup>建立HPLC-ELSD法进行了冬虫夏草繁育品的虫草酸含量,含量为6.16%~13.94%;繁育品和野生品中虫草酸含量比较无显著性差异。

### 1.2.5 脂肪酸和挥发性成分

脂肪酸和挥发性成分也是冬虫夏草的主要成分类别。东阳光冬虫夏草研究组<sup>[22]</sup>建立了冬虫夏草繁育品中脂肪酸成分色谱图,通过与对照品比对及标准谱库检索,鉴定了18种脂肪酸,其中十六烷酸、油酸、亚油酸为其主要脂肪酸类成分,所占比例分别为18.7%、53.9%、22.6%;冬虫夏草繁育品和野生冬虫夏草中的脂肪酸种类相同,主要脂肪酸比例相近。

冬虫夏草繁育品与野生冬虫夏草所含主要挥发性成分种类相同,且组成比例相当。冬虫夏草繁育品中挥发性成分,已经鉴定的包括乙醛、三甲胺、丙醛、异丁醛、2-丁酮、3-甲基丁醛、2-甲基丁醛、正戊醛、正己醛;其中相对比例大于5%的组分为乙醛、三甲胺、正丙醛、异丁醛、3-甲基丁醛、2-甲基丁醛,正丙醛所占的比例最高,达33.1%;乙醛为18.9%。

### 1.2.6 其他研究

冬虫夏草核磁指纹图谱具有很强的特征性和专属性,是鉴定冬虫夏草真伪的可靠手段。东阳光冬虫夏草研究组<sup>[31]</sup>收集了青海、西藏和四川3个主产区的21批野生冬虫夏草样品、30批冬虫夏草繁育品及4种冬虫夏草伪品(中华被毛孢菌丝粉、虫草花、蝉花和蝙蝠蛾拟青霉菌丝粉),分别对这些

样品的水提物和醇提物进行了核磁分析,选取野生冬虫夏草的9组特征峰建立了特征性核磁共振指纹图谱,并与冬虫夏草繁育品和冬虫夏草伪品进行了对比分析,结果显示冬虫夏草繁育品与野生冬虫夏草图谱基本一致,而4种冬虫夏草伪品都存在特征峰的缺失。

此外,东阳光冬虫夏草研究组<sup>[32]</sup>还建立了冬虫夏草的红外指纹图谱检测方法,对冬虫夏草野生品、繁育品以及伪虫草(蝉花、虫草花、中华被毛孢菌丝粉、蝙蝠蛾拟青霉菌丝粉)分别进行检测,结果显示在 $3000 \sim 2800 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1800 \sim 1000 \text{ cm}^{-1}$ 、 $1000 \sim 800 \text{ cm}^{-1}$ 特征波段,冬虫夏草繁育品和野生品具有较好的一致性,相似度均大于0.90;与伪虫草不一致,相似度均小于0.90。

## 2 重金属及有害元素

近年来,冬虫夏草中砷超标问题一直备受关注,大多数野生冬虫夏草存在砷超标问题<sup>[33]</sup>。刘杰等<sup>[34]</sup>采用电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)测定了冬虫夏草繁育品和野生冬虫夏草中的5种重金属及有害元素(铅、镉、砷、汞、铜)含量。结果显示冬虫夏草繁育品的铅、镉、砷、汞、铜含量均符合国际标准,其中冬虫夏草繁育品砷含量为0.3~0.5 ppm;野生品砷含量为2~24 ppm,野生冬虫夏草多存在砷超标的现象。繁育品的铅、铜、汞含量均值明显低于野生品;镉的含量繁育品和野生品比较无显著性差异。

鲜冬虫夏草为冬虫夏草的一种重要用药形式,具有药鲜、气味纯正、服用简单等特点,能最大限度地保留其活性成分。东阳光冬虫夏草研究组<sup>[35]</sup>采用ICP-MS法测定了鲜冬虫夏草繁育品中铅、镉、砷、汞、铜5种重金属及有害元素残留量;结果显示鲜冬虫夏草繁育品中砷含量为0.08~0.13 ppm,远低于中国和美国药典标准( $<2 \text{ ppm}$ )的要求。测定的其他4种重金属残留量也均符合中国和美国药典的限量要求。

## 3 药理活性研究

冬虫夏草野生品已经证实有抗肿瘤、提高免疫力、补肾、益肺等活性。近年来,针对冬虫夏草繁育品也进行了较多的相关研究。

### 3.1 免疫调节作用

冬虫夏草的免疫调节功能在多种疾病的防治中发挥了重要的药理作用。在正常或免疫功能低下

的动物模型上,冬虫夏草可增强机体的免疫功能。郑健等<sup>[36]</sup>建立了环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠模型,研究了野生冬虫夏草和冬虫夏草繁育品的免疫调节活性;免疫功能低下小鼠,其体重指数和脾脏指数显著下降,而在经灌胃给予野生冬虫夏草和繁育品后,小鼠的体重指数和脾脏指数明显恢复,均能显著改善环磷酰胺造成的小鼠免疫抑制,而且冬虫夏草繁育品和野生冬虫夏草的活性相当。

东阳光冬虫夏草研究组<sup>[37]</sup>采用免疫力低下状态的斑马鱼试验证实,鲜冬虫夏草繁育品提取物能够改善长春瑞滨等化疗药物引起的中性粒细胞减少的现象,增强斑马鱼的免疫力。同时,鲜冬虫夏草繁育品对刀豆蛋白A诱导的淋巴细胞转化有明显的抑制作用,对免疫过强的脾淋巴细胞有抑制作用。

### 3.2 抗肿瘤作用

冬虫夏草有明显的抗肿瘤作用<sup>[38]</sup>,东阳光冬虫夏草研究组<sup>[39-40]</sup>研究了冬虫夏草繁育品醇提上清液、热提醇沉物、热提物、冷提物、鲜冬虫夏草繁育品冷提物等不同提取物对黑色素瘤、肺癌、肝癌、结肠癌、白血病、宫颈癌、淋巴瘤等多种肿瘤细胞的抑制作用,各种提取物均可以不同程度的抑制多种肿瘤细胞,如冬虫夏草繁育品冷提物对黑色素瘤B16-F10细胞的 $IC_{50}$ 为 $0.02\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ;各种提取物对乳腺癌MDA-MB-13453细胞的 $IC_{50}$ 均低于 $1.0\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

冬虫夏草可以明显抑制肝癌、肺癌、胃癌、宫颈癌等多种肿瘤细胞,并主要通过诱导细胞凋亡和阻滞细胞周期来抑制肿瘤细胞增殖。中国医学科学院的曹丽课题组证实冬虫夏草繁育品的水提取物(AECS)可显著减少Lewis肺癌移植小鼠模型的肿瘤生长,增强顺式二氨基二氯铂(II)(DDP)的抗肿瘤作用,并降低其毒性。同时证实,冬虫夏草繁育品对人白血病K562细胞有较强的抑制活性,其作用机制与诱导周期阻滞并激活线粒体凋亡通路诱导细胞凋亡相关<sup>[40-41]</sup>。冬虫夏草水提取物在小鼠乳腺癌转移模型中通过下调CCL17、MMP-9、OPN、IL-33相关蛋白的表达来实现抗转移活性<sup>[42]</sup>。

冬虫夏草繁育品能够将B16黑色素瘤细胞阻滞在G1/S期,从而显著抑制B16细胞的增殖,并显著降低B16细胞的迁移能力。同时可导致B16细胞MMP-9、MMP-2、Bcl-2、CyclinD1、CDK2、CDK4、p-Akt蛋白表达减少和Bax、P21蛋白表达

增加<sup>[43]</sup>。

### 3.3 补肾作用

补肾作用是冬虫夏草的主要药理作用之一。冬虫夏草繁育品与野生品均具有显著逆转氢化可的松所致小鼠肾阳虚的活性,可改善模型组小鼠体重增加变慢、负重游泳时间缩短、机体抗氧化能力下降、腺体指数下降、肾脏和睾丸组织形态出现病理性改变的现象。在小鼠游泳时间、氧化应激水平、胸腺指数、储精囊指数、肾脏病理改变等指标的改善方面,冬虫夏草繁育品的作用优于野生冬虫夏草<sup>[44]</sup>。

### 3.4 抗衰老作用

冬虫夏草繁育品和野生品均具有显著的抗衰老和抗氧化作用。冬虫夏草繁育品灌胃给药小鼠可改善D-半乳糖所致的衰老模型小鼠的抗氧化能力、炎症因子水平、体外NO释放和脑组织形态学指标,可增强T-AOC、GSH-Px酶活性,降低与衰老相关的MDA含量,降低小鼠血清中的TNF- $\alpha$ 、COX-2、IL-1 $\beta$ 水平,减轻模型组的脑组织形态学病变,使衰老小鼠的脑细胞数量和胞质状态恢复正常<sup>[36]</sup>。

### 3.5 抗糖尿病作用

冬虫夏草繁育品具有较强的抗糖尿病作用,并可减轻糖尿病所致的并发症。李丽晶等<sup>[45]</sup>采用雄性SD大鼠高脂饲料及链脲佐菌素造模形成糖尿病肾病模型,大鼠灌胃给予冬虫夏草繁育品8周后,所有指标均显著改善,胰岛素抵抗指数、血糖、尿蛋白及肌酐水平显著改善;肾小球增大、系膜基质增多及足突增宽,nephrin、podocin、WT-1的mRNA和蛋白表达下调,desmin的mRNA和蛋白表达上调,并减轻了糖尿病肾病的足细胞损伤。

### 3.6 抗肺部炎症

冬虫夏草具有补肺、益肾、化痰、止咳的作用,现代临床和药理研究也提示冬虫夏草对多种呼吸道疾病具有明显疗效,包括慢性阻塞性肺疾病、哮喘、和肺纤维化等。蔡宏伟等<sup>[46]</sup>研究证实鲜冬虫夏草繁育品水提物在体内对呼吸道感染导致的炎症、对LPS和香烟等不同病因导致的肺部炎症均具有一定的治疗作用。鲜冬虫夏草繁育品水提物对流感病毒感染细胞诱导的炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-6、CXCL8/IL-8、CXCL10/IP-10、CCL2/MCP-1

和CCL5/RANTES mRNA表达的升高具有显著抑制作用。

### 3.7 其他活性

冬虫夏草繁育品的药理活性研究较多,除以上报道外,还有抗PM2.5,抗氧化清除羟自由基、清除DPPH、清除超氧阴离子等活性<sup>[37,47]</sup>。

## 4 总结和展望

冬虫夏草为中国传统名贵中药材,由于生态环境破坏、不合理采挖等,造成资源稀缺,甚至濒临灭绝。野生冬虫夏草受自然环境的影响,不同产地品质差异较大,且大部分区域砷含量超标。进行人工繁育是缓解野生冬虫夏草资源匮乏、实现资源可持续利用的有效措施。近年来,冬虫夏草繁育品的研究获得突破,实现了冬虫夏草的大规模产业化繁育。生产企业、研究机构等对冬虫夏草繁育品和野生品进行了大量的品质比较,包括基原、化学成分、重金属及有害元素、药理活性等研究。研究证明,冬虫夏草繁育品基原符合《中国药典》2015年版一部规定,与野生冬虫夏草相比,冬虫夏草繁育品不仅具有相似的化学成分和药理活性,还具有较低的重金属含量,安全性更容易控制。冬虫夏草繁育品的研制成功和规模化生产,具有较大的经济、社会和生态效益,将为大众健康带来福祉,同时对冬虫夏草产业的可持续发展、生物多样性保护、产业结构转型升级、产品质量提升和技术创新都具有重大意义。

### 参考文献:

[1] 国家药典委员会. 中国药典, 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 115.

[2] 郭海平, 杨智敏. 冬虫夏草药理作用研究进展[J]. 中草药, 1999, 30(3): 231-233.

[3] 戚三涛, 张凤华, 李杨, 等. 冬虫夏草研究概况及展望[J]. 生物医药, 2012, 15(5): 41-43.

[4] 李文佳, 董彩虹, 刘杏忠, 等. 冬虫夏草培植技术研究进展[J]. 菌物学报, 2016, 35(4): 1-13.

[5] 过立农, 刘杰, 袁航, 等. 冬虫夏草繁育品与野生冬虫夏草DNA条形码比较研究[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(1): 147-155.

[6] 钱正明, 周妙霞, 孙敏甜, 等. 冬虫夏草不同部位核苷类成分比较分析[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2014, 16(11): 2390-2394.

[7] Yang FQ., Li DQ., Feng K., et al. Determination of Nucleotides, Nucleosides and Their Transformation Products in Cordyceps by Ion-pairing Reversed-phase Liquid Chromatography-mass Spectrometry[J]. Journal of Chromatography A, 2010, 1217(34): 5501-5510.

[8] Zhao J., Xie J., Wang L.Y., et al. Advanced Development in Chemical Analysis of Cordyceps[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2014, 87(1434): 271-289.

[9] 吴灵飞, 苏剑东, 李国平, 等. 腺苷体外对人肝癌HepG2细胞凋亡的诱导作用及其作用机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2008, 22(3): 205-211.

[10] 陈艳艳, 郑荣远. 腺苷及腺苷受体在炎症反应中的作用[J]. 温州医学院学报, 2007, 37(6): 600-602.

[11] 刘大志, 朱兴族. 腺苷在脑缺血过程中的双重作用[J]. 生命科学, 2005, 17(3): 227-230.

[12] 曲卫敏, 孙宇, 许奇, 等. 腺苷和睡眠觉醒调节[J]. 生物物理学报, 2011, 27(1): 5-17.

[13] 国家药典委员会. 中国药典, 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 86.

[14] 国家药典委员会. 中国药典, 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 106.

[15] 咎珂, 苏蕊, 刘杰, 等. 冬虫夏草繁育品与野生冬虫夏草中腺苷含量的比较研究[J]. 中国药事, 2016, 30(6): 598-603.

[16] 咎珂, 黄莉莉, 过立农, 等. 基于特征图谱及多指标成分含量的冬虫夏草野生与繁育品比较研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(20): 3957-3962.

[17] 张浩, 李春红, 张倩, 等. 高效液相色谱法定量分析虫草类药材的16个核苷类成分[J]. 今日药学, 2018, 28(10): 661-665.

[18] 咎珂, 崔淦, 过立农, 等. 一测多评法同时测定冬虫夏草中5个核苷类成分的含量[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(4): 630-635.

[19] 钱正明, 李春红, 李文庆, 等. 在线提取HPLC法测定2种虫草中腺苷和虫草素的含量[J]. 今日药学, 2018, 28(6): 387-390.

[20] 田野, 王传喜, 钱正明, 等. 在线固相萃取-HPLC测定4种虫草类药材中虫草素和2'-脱氧腺苷[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(10): 1932-1938.

[21] 曹龙辉, 李晓珺, 赵文红, 等. 麦角甾醇的研究进展[J]. 中国酿造, 2014, 33(4): 9-12.

- [22] 钱正明, 李文庆, 孙敏甜, 等. 冬虫夏草化学成分分析[J]. 菌物学报, 2016, 35(4): 476-490.
- [23] 过立农, 张美, 刘杰, 等. 冬虫夏草繁育品与野生品基于甾醇的特征图谱的比较研究[J]. 中国药事, 2017, 31(8): 951-959.
- [24] 李文庆, 孙敏甜, 李文佳, 等. HPLC-ELSD法同时测定冬虫夏草中3个甾醇的含量[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(4): 862-864.
- [25] 钱正明, 孙敏甜, 李文庆, 等. 冬虫夏草不同部位甾醇类成分比较分析[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12): 2856-2858.
- [26] 严冬, 杨鑫岷. 西藏不同产地冬虫夏草中氨基酸成分分析及其营养价值评价[J]. 中国农学通报, 2014, 30(3): 281-284.
- [27] 管珂, 过立农, 钱正明, 等. 冬虫夏草繁育品、野生品及亚香棒虫草中氨基酸比较[J]. 中国药事, 2018, 32(5): 98-106.
- [28] 李文庆, 甄达明, 田野, 等. 冬虫夏草蛋白LC-MS指纹图谱研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(10): 2414-2416.
- [29] 王一雯, 权淑静, 马焕, 等. 海藻糖保护植物组织和动物细胞的作用机制综述[J]. 江苏农业科学, 2019, 47(2): 14-18.
- [30] 李文庆, 李文佳, 董彩虹, 等. 冬虫夏草繁育品和野生冬虫夏草的虫草酸比较研究[J]. 菌物研究, 2018, 16(2): 102-105.
- [31] 陈罡, 黄亮, 李文佳, 等. 冬虫夏草核磁特征指纹图谱建立及鉴别研究[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2014, 16(11): 2371-2379.
- [32] 詹泽平, 李华, 黄亮, 等. 冬虫夏草繁育品与野生品红外指纹图谱一致性评价[J]. 中国现代中药, 2016, 18(3): 312-315.
- [33] 周利, 郝庆秀, 王升, 等. 微波消解ICP-MS法对冬虫夏草不同部位5种重金属元素的分布研究[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(15): 2934-2938.
- [34] 刘杰, 李耀磊, 管珂, 等. 冬虫夏草繁育品和野生冬虫夏草中5种重金属及有害元素含量的比较[J]. 中国药事, 2016, 30(9): 912-918.
- [35] 钱正明, 周建桥, 李文庆, 等. ICP-MS法测定鲜冬虫夏草中5种重金属的含量[J]. 亚太传统医药, 2019, 15(1): 66-68.
- [36] 郑健, 霍晓奎, 王妍, 等. 野生及人工繁育冬虫夏草调节免疫和抗衰老作用的对比研究[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(20): 1742-1747.
- [37] 肖瑛, 胡雪峰, 陶胜昌, 等. 鲜冬虫夏草药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(4): 80-85.
- [38] 田野, 李文佳, 钱正明, 等. 冬虫夏草抗肿瘤活性药理实验和临床研究进展[J]. 沈阳药科大学学报, 2017, 34(10): 943-950.
- [39] 田野, 邱健健, 李周, 等. 鲜冬虫夏草中抑制肿瘤细胞生长提取物制备工艺研究[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(2): 304-307.
- [40] Huo Xiaowei, Liu Chenqi, Bai Xuelian, et al. Aqueous Extract of Cordyceps Sinensis Potentiates the Antitumor Effect of DDP and Attenuates Therapy-associated Toxicity in Non-small Cell Lung Cancer via IkBa/NFkB and AKT/MMP2/MMP9 Pathways[J]. RSC Advances, 2017, 7(60): 37743-37754.
- [41] 白雪莲, 杨淑贤, 单宇, 等. 冬虫夏草繁育品对人白血病K562细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国中药杂志, 2018, 43(10): 2134-2139.
- [42] Cai Hongwei, Li Jing, Gu Baohua, et al. Extracts of Cordyceps Sinensis Inhibit Breast Cancer Cell Metastasis via Down-regulation of Metastasis-related Cytokines Expression[J]. J Ethnopharm, 2018, 214: 106-112.
- [43] 季宇斌, 白雪莲, 霍小位, 等. 冬虫夏草繁育品对恶性黑色素瘤B16细胞增殖及迁移能力的影响[J]. 中草药, 49(2): 368-373.
- [44] 郑健, 霍晓奎, 王妍, 等. 野生及人工繁育冬虫夏草对肾阳虚小鼠补肾作用的对比研究[J]. 中国药理学杂志, 2018, 53(22): 1908-1912.
- [45] 李丽晶, 谌贻璞, 侯晓霞, 等. 冬虫夏草拮抗糖尿病肾病大鼠足细胞损伤的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(1): 36-38.
- [46] 蔡宏伟, 李润峰, 许玲华, 等. 鲜冬虫夏草水提物抗不同致病因子致肺部炎症的药效评价[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(2): 294-298.
- [47] 劳乔聪, 孙岚, 张英鸽, 等. 冬虫夏草促进PM2.5超细颗粒物排出的作用和机制探讨[J]. 食品科技, 2017, 42(2): 67-71.

(收稿日期 2019年10月10日 编辑 范玉明)