



综述与专论

虫草素及其在生猪养殖中的应用

孙喜, 王召路, 贾谨睿, 王梦洋, 孙润卓, 王鹏, 史新娥*

(西北农林科技大学 动物科技学院 动物脂肪沉积与肌肉发育实验室, 陕西杨凌 712100)

摘要:“禁抗令”出台后,“替抗”已成为畜牧业的热门话题。虫草素是蛹虫草的核心活性成分,具有广谱抗菌、抗氧化和调节免疫等功能,且取材和化学成分天然、不易产生抗药性、在体内无有害残留等突出优点,将有可能为“替抗”做出贡献。本文主要对虫草素的来源、合成方式、药理作用进行综述,并重点探讨虫草素在生猪养殖业中的应用进展,旨在为开发虫草素产品并应用于生猪养殖提供一定的参考信息。

关键词: 虫草素; 药理作用; 畜禽生产

[中图分类号] S816.4 [文献标志码] A [文章编号] 1004-6704(2024)-04-0001-07

Cordycepin and Its Application in Pig Husbandry

SUN Xi, WANG Zhaolu, JIA Jinrui, WANG Mengyang, SUN Runzhuo, WANG Peng, SHI Xin'e*

(Laboratory of Animal Fat Deposition and Muscle Development, College of Animal Science and Technology, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: After the promulgation of “Prohibited Antibiotics”, and “substitutes for antibiotics” became a hot topic in the livestock industry. Cordycepin, the core active ingredient of *Cordyceps militaris*, has broad-spectrum antibacterial, antioxidant and immunomodulatory functions, and has outstanding advantages such as natural materials and chemical components, less likely to develop drug resistance, and no harmful residues in vivo, which may contribute to the replacement of antibiotics. This article mainly reviews the sources, synthesis methods and pharmacological effects of cordycepin, and focuses on the application progress of cordycepin in pig husbandry, hoping to provide some reference information for the development of cordycepin products and their application in pig breeding.

Key words: cordycepin; pharmacological action; livestock and poultry production

“禁抗令”出台后,大量生猪养殖企业尤其是中小企业的发病率和死亡率攀升,“替抗”已成为生猪养殖业的热门话题。而在众多的“替抗”产品中,中草药及其提取物有着不可忽视的潜力。虫草素是蛹虫草的主要活性物质,具有抗菌抗病毒、提高免疫力、维护肠道屏障完整等多种功能。并且,作为一种中草药提取物,虫草素具有取材和化学成分天然、作

用平稳、毒副作用小、不易产生抗药性、在体内无有害残留等突出优点,将有可能作为“替抗”的重要产品助力生猪养殖业发展。

本文结合国内外研究进展,首先综述了虫草素的来源、提取方式和化学合成方式,然后综述了虫草素的药理作用,并着重探讨了虫草素在生猪养殖中的应用进展,希望能为今后在生猪养殖行业中开发和利用虫草素,提供一定的参考信息。

[收稿日期] 2023-10-20

[基金项目] 陕西省重点研发项目(DX2022BZ59)

[第一作者] 孙喜(2000-),女,主要从事动物营养与饲料科学研究。E-mail:sunxi@nwafu.edu.cn

*[通信作者] 史新娥, E-mail:xineshi@nwafu.edu.cn

1 虫草素概论

虫草素也叫虫草菌素,是第一个从真菌中分离

出来的核苷类抗生素,被誉为“天然抗生素”,具有抗肿瘤、抗菌抗病毒、免疫调节、清除自由基等多种功能。虫草素主要从蛹虫草中提取获得,包括直接从蛹虫草子实体提取和从发酵后的发酵液及菌丝体中提取^[1]。本节拟对虫草素的来源、分离纯化方法和合成方法进行简述。

1.1 虫草素的来源

虫草素最初主要从蛹虫草的子实体中提取。由于子实体生长周期长、人工培养条件复杂等因素的制约,人工培育蛹虫草的菌丝体并提取虫草素受到研究人员的青睐。目前,蛹虫草菌丝体已经实现规模化液体发酵^[2]。科研人员还从高产菌株的筛选、培养基的优化、培养条件的改善以及表观遗传修饰^[3-7]等多方面进行研究,为提高虫草素的产量提供了大量原材料。同时,蛹虫草的培养基和菌皮中也含有一定量的虫草素,对培养基残渣中的虫草素进行提取,将有助于进一步提高虫草素的产量^[8-10]。除蛹虫草菌外,能够合成虫草素的微生物还有构巢曲霉^[11]、九州虫草菌^[12]、泰山虫草^[13]等。王成树课题组通过合成基因簇比对和色谱验证,证实冬虫草和蝉花等菌株中不含虫草素合成基因簇,不能合成虫草素,而构巢曲霉基因组中含有与蛹虫草高度同源的基因簇,并首次发现蛹虫草能自主合成喷司他丁,该化合物可以保护虫草素的结构稳定性。对虫草素的来源进行研究,将为提高虫草素的产量提供基础。

1.2 虫草素的提取

虫草素的提取对虫草素的研究和应用至关重要。因虫草素可溶于水、甲醇和热乙醇,因此,业内多以水、甲醇和热乙醇为溶剂对虫草素进行提取。虫草素的提取方法有超声提取法、浸提法、索氏提取法和回流法等,因来源不同,提取方法也有一定的差别。其中回流法具有成本低、操作简单、提取溶剂的可重复使用等突出优点,适用于工业化提取虫草素^[14]。虫草素的提取不仅要考虑提取的速度和产量,也要考虑纯度和成本。虫草素提取后的初产物中,往往含有其他杂质(如虫草酸),此时需要对其进行进一步分离纯化,以获得高纯度的虫草素。可用的分离纯化方法有离子树脂吸附法、制备色谱法等。纯化后可用液相色谱法和薄层色谱法,但灵敏度仅达 10 mg/kg,将液相色谱与质谱串联使用可较好的解决这一问题^[15]。

1.3 虫草素的合成

虫草素的合成可分为生物合成和化学合成两种。目前,虫草素的生物合成尚处于理论阶段,因

此,虫草素的合成主要以化学合成为主,分为全合成和半合成。李启欢等^[16]以 D-葡萄糖和 D-木糖分别进行虫草素的全合成,以 Barton-McCombie 为关键反应,分别经过 8 步和 7 步化学反应,获得的产物纯度 >98.5%,总产率分别为 37%和 40%。该合成反应过程简单、原料价格低,能够降低虫草素的生产成本,有望用于虫草素的工业生产。王利民等^[17]则以腺苷为原料先经乙酸酐酰基化反应得到 5'-乙酰氧基-N6-乙酰基腺苷,再与乙酰溴反应,最后经甲酸还原得到虫草素。该合成途径总收率为 60.8%,具有环保、经济、产率高等突出优点,对于工业化生产虫草素有重大意义。蒋丽娟等^[18]则通过对虫草素结构进行修饰合成了多种虫草素磺酰胺衍生物,不仅提高了虫草素的稳定性,且显著提高了对癌细胞增殖的抑制作用。化学合成方法为大规模制备虫草素提供了可能性,将有可能大大推进虫草素的研究与利用。

2 虫草素的药理作用及机制

自 2019 年末新冠肺炎疫情逐渐席卷全球,虫草素在缓解肺部炎症、抵抗细胞因子风暴和 RNA 病毒方面的功效被进一步发掘^[19]。本节主要对虫草素的降糖降脂、抗病毒、抗肿瘤、免疫调节以及保护神经等作用进行综述。

2.1 降糖降脂

虫草素具有降糖和降脂的功效,对糖尿病、高脂血症有一定的调节作用。研究发现,虫草素(400 mg/kg)有类似于二甲双胍的功效,可显著下调瘦素基因纯和突变(ob/ob)小鼠血清谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)和丙氨酸转移酶(alanine aminotransferase, ALT)水平、肝脏血清总胆固醇(serum total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平,并且抑制成脂和炎症相关基因的表达,从而减少肝脏脂质的沉积,改善血脂代谢紊乱及肝功能^[20]。Li 等^[21]发现虫草素可显著降低血清、肝脏脂质以及血清催乳素(prolactin, PRL)水平并通过腺苷受体 A1 减少 PRL 释放,从而调节肥胖大鼠体重。徐红月等^[22]以不同浓度(0、1.563、3.125、6.25、12.5、25 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的虫草素处理 3T3-L1 前体脂肪细胞,发现随着浓度的增加,脂肪特异蛋白 27(fat-specific protein 27, Fsp27)表达量显著降低,高剂量虫草素(12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$)能显著下调成熟脂肪细胞脂滴包被蛋白(perilipin1, Plin)基因表达,表明虫草素以剂量依赖的方式通过下调 Fsp27 和 Plin 从而抑制成脂、刺激脂解。Sun 等^[23]

研究发现,虫草素能通过改善 INS-1 细胞抗氧化能力和腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)含量升高引起膜去极化和 Ca^{2+} 浓度升高从而促进胰岛素的合成和分泌,达到降血糖的效果。由以上文献可知,虫草素对抑制脂肪合成具有一定的作用。

2.2 抗菌、抗病毒

虫草素作为一种“天然抗生素”,具有广谱抗菌作用,并且,尚未发现病菌对虫草素产生耐药性以及对人体有毒副作用的报道。多聚腺苷酸尾在多种病毒的 RNA 复制中起重要作用,虫草素可通过干预 RNA 多聚腺苷酸尾的形成过程,抑制 RNA 病毒的增殖。冠状病毒 COVID-19 具有与脊髓灰质炎病毒类似的正链单股 RNA 结构^[24],目前已研制出用于预防和治疗新冠及抗呼吸道病毒的蛹虫草药物组合物并获得专利^[25],Verma 等^[26] 近期研究进一步验证和提示了虫草素 COVID-19 的潜在作用。虫草素是腺苷受体的特异激活剂,通过激活腺苷受体 A3 可有效抑制白细胞介素-6(interleukin, IL)和 IL-8 的产生,以及胞内磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)的抑制和核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的解除来抵抗炎症因子风暴^[27]。此外,虫草素具有改善肺纤维化作用,可降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor α , TNF α)、IL-6 和 IL-10 的水平和总 smad 蛋白的表达,并通过转化生长因子- β 受体 1(transforming growth factor- β receptor 1, TGF- βR1)/smad2 通路在一定程度上缓解肺纤维化^[28]。综上可知,虫草素可通过干预 RNA 多聚腺苷酸尾的形成过程起到抗病毒作用,可能会有助于畜牧业流感病毒、口蹄疫病毒等疾病的治疗。

2.3 抗肿瘤

由于人口结构老龄化,恶性肿瘤发病率与死亡率持续攀升,抗肿瘤药物的研究已成为热点。研究表明,虫草素主要通过诱导癌细胞凋亡,阻滞细胞周期来抑制癌细胞的增殖;并通过调控微环境、阻滞病灶转移两方面实现抗肿瘤作用,是一种极具潜力的候选抗肿瘤药物^[29-30]。使用虫草素处理结肠癌细胞,胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平和肿瘤抑制因子 P53、促凋亡蛋白 Bax(protein of BCL2 associated x, Bax)、死亡受体 3(death receptor 3, DR3)表达均高于对照组,呈现剂量依赖性诱导结肠癌细胞凋亡^[31]。ROS 浓度升高能诱导细胞凋亡或坏死,可作为癌症治疗的潜在靶点^[32]。李辉

等发现虫草素可通过抑制表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)磷酸化下调 MMP-2 和 MMP-9 表达量,显著抑制肝癌细胞的迁移和侵袭^[33]。虫草素与顺铂联合用药明显增强了食道癌细胞对顺铂敏感性,提高了顺铂对癌细胞的抑制率,该协同作用与 AMPK 的激活和 Akt 的抑制有关^[34]。虫草素与抗癌药物联合使用,能够有效地降低多种癌细胞的耐药性,显著提高癌症治疗效果^[35],并在辅佐治疗白血病时延长生存期^[36]。以上可知,虫草素单独使用时可诱导癌细胞凋亡、抑制癌细胞迁移,与其他药物联合使用时可降低癌细胞耐药性从而提高其他药物的治疗效果。

2.4 免疫调节作用

虫草素是蛹虫草中重要的免疫活性成分,可有效增强机体免疫力。富含虫草素(11.75 μg)和腺苷(1.25 μg)的提取物,通过抑制巨噬细胞 M1 极化显著抑制 TNF- α 和白细胞介素-1 配体 β (interleukin-1 ligand β , IL-1 β)表达,诱导巨噬细胞 M2 极化并增强其吞噬活性,进而促进树突状细胞(dendritic cells, DC)、调节性 T 细胞(regulatory T-cell, Treg)和自然杀伤型 T 细胞(natural killer T-like, NK-TL)的分化,抑制脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的炎症反应^[37]。在脓毒症大鼠模型中,虫草素可减少肝、肺细胞凋亡,显著增加 IL-10、降低 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平,并通过抑制 NF- κB 通路的激活缓解肺部损伤^[38]。刘建波等探究虫草素对放疗导致的 Lewis 肺癌荷瘤大鼠免疫功能损伤的抑制作用时发现,虫草素可加强放疗的治疗效果,并通过抑制蛋白酪氨酸激酶 2(phospho-Janus kinase, JAK2)、信号转导子与激活子 3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)通路的激活及下游炎症反应因子释放,有效缓解肺癌放射治疗对免疫功能损伤^[39]。

2.5 保护神经中枢

近年来,人们逐渐意识到虫草素对中枢神经系统的积极作用,并发现其在抗抑郁、治疗白血病等方面的积极作用。顾欣霞等发现虫草素对帕金森小鼠多巴胺能神经元(dopaminergic neuron, DA)的保护作用是通过提高抗氧化酶活性、减少 ROS,从而抑制内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),减少神经细胞凋亡,并通过抑制小胶质细胞和星形胶质细胞的增殖与活化,下调炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 的 mRNA 表达,缓解神经炎症反

应^[40]。此外,虫草素可通过抑制脑缺血所致的 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 上调和 Bax 下调,减缓丙二醛 (malonic dialdehyde, MDA) 上升、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 下降的速度,从而缓解脑缺血引起的氧化应激。同时,虫草素还通过抑制 Caspase3 和 P53,抑制细胞凋亡,缓解脑缺血引起的神经功能障碍^[41]。虫草素还可增强胆碱能神经系统功能,减少海马神经元损伤,改善阿尔兹海默症模型大鼠的学习与记忆能力^[42]。

2.6 其他作用

虫草素的抗氧化功能和抗衰老功能备受化妆品研发人员青睐。研究发现,虫草素可通过调节抗氧化酶,有效防止血液和器官中的脂质过氧化,具有出色的抗氧化和自由基清除活性^[43]。虫草素可有效减少色素沉积,是某些高端护肤品中美白淡斑的重要成分。近期研究发现,使用虫草素的护肤品可明显减轻皮秒激光治疗后的灼热和疼痛,促进皮肤屏障功能的恢复^[44-45]。随着生物技术的推进和研究的深入,相信虫草素会有更多地功能被挖掘,逐步向更高层次、多元化发展。

3 虫草素在生猪养殖中的应用

虫草素与生猪养殖业关系紧密。RdRp 和 nsp9 是病毒 RNA 依赖性 RNA 聚合酶。Gao 等^[46]发现,虫草素显著抑制猪繁殖与呼吸综合征病毒的 nsp9 和 RdRp 的活性,提示虫草素可能在抵抗猪繁殖与呼吸综合征病毒方面有一定作用。Hsiao 等^[47]研究了在脂多糖 (LPS) 的刺激下,蛹虫草提取物和虫草素对猪肺泡巨噬细胞的免疫调节作用。结果显示,蛹虫草提取物以剂量依赖方式显著降低 LPS 刺激的一氧化氮产生和环氧合酶 2 蛋白丰度。LPS 诱导的 p38 磷酸化受到蛹虫草提取物的抑制,从而减少促炎细胞因子的分泌,包括 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6。与蛹虫草提取物一致的是,虫草素对 LPS 刺激的猪肺泡巨噬细胞也有类似免疫反应,暗示虫草素可作为猪免疫调节的潜在新型饲料添加剂。而江苏省农科院的胡屹屹等^[48],使用柯里拉京、虫草素、淫羊藿苷、芍药苷,制备了一副可以改善猪免疫调节的中药方剂。除此之外,虫草素对猪的卵母细胞成熟也有一定的影响。Zhang 等^[49]发现,无论使用何种浓度,虫草素都能显著阻止卵丘扩张,并以剂量依赖性方式抑制猪卵母细胞的成熟。而 Lee^[50]发现,在虫草素 (1 mg/mL) 处理的猪卵母细胞中,雌性生殖细胞成熟的标志物 C-mos 的 mRNA 水平在

0~28 h 内被显著抑制,而另一种雌性生殖细胞成熟的标志物 GDF9 的 mRNA 水平在 44 h 时显著高于对照组。

除了直接探究虫草素对猪的作用,也有大量科研人员通过对蛹虫草进行探究,来间接揭示虫草素对猪的作用。Lin 等^[51]发现,在不育公猪的日粮中补充蛹虫草后,可在血液中检测到虫草素,而在对照组中未检测到虫草素。比较可育精子的质量和数量后发现,精子的产生在第一个月的月末显著增强,并在第二个月达到峰值,且能在停止补充蛹虫草后维持 2 周。同时,活动精子百分比和精子形态也显著改善,提示蛹虫草可通过虫草素改善不育公猪的精子质量和数量。贺晓玉等^[52]发现,利用蛹虫草发酵后的五味子药渣可显著改善断奶仔猪肠道黏膜形态、免疫以及菌群结构,从而减少断奶仔猪腹泻的发生。Cheng 等^[53]以虫草素含量为 5.09 mg/g 的蛹虫草发酵物为原料,探究日粮中补充蛹虫草发酵物 (500、1 000 和 1 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 饲料) 对仔猪生长性能和免疫能力的影响。结果表明,1 000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的蛹虫草发酵物显著增加仔猪体重、平均日增重和采食量,且细胞免疫反应显著增强,提示虫草素可能有助于抵消仔猪断奶期间的生理和免疫双重压力。Boontiam 等^[54]发现,在日粮中添加 2 g/kg 的蛹虫草 (虫草素浓度为 3.63 mg/g) 可提高育肥猪的生长性能、免疫球蛋白分泌和抗氧化能力,同时降低白细胞百分比、TC 和 MDA 浓度。此外,Zheng 等^[55]对育肥猪的研究后发现,蛹虫草可以改善生长育肥猪肠道屏障,增加消化液中短链脂肪酸含量,并通过下调 Toll 样受体 4/髓样分化因子/NF- κB 信号通路缓解炎症反应。以上研究显示虫草素在提高生长性能、保护肠道屏障完整性、提高免疫力和改善精子质量等领域发挥积极作用,但同时也会对卵母细胞的成熟产生消极作用。

4 小结与展望

综上所述,虫草素可提高断奶仔猪和育肥猪的生长性能、免疫性能,并且在抗病毒方面有一定积极作用。同时,虫草素在提高公猪精液质量和保护肠道健康等方面也有非常大的潜力。但同时也要注意,虫草素可能会对卵母细胞的成熟产生消极影响。探究虫草素在猪的生长性能、肉质、繁殖性能、免疫性能和疾病预防与治疗等领域的更多的作用并阐明其调节机制,对于“禁抗”环境下的生猪养殖业具有重要的意义。但受当前虫草素的产量和价格的限制,虫草素在生猪养殖业中的多以蛹虫草发酵产物

或蛹虫草药渣的形式加以利用,如何在开发和利用虫草素的过程中“增产降本”仍需要进一步探究。

参考文献:

- [1] 向 丽,孟凡雄,李松节,等. 蛹虫草固、液发酵天麻的单因素研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(12): 2 919-2 922.
- [2] 周广麒,万晓星,侯友松,等. 蛹虫草液态深层发酵的研究[J]. 食品与发酵工业, 2004, 30(8): 39-43.
ZHOU G Q, WAN X X, HOU Y S, et al. Study on liquid fermentation of *Cordyceps militaris* [J]. Food and Fermentation Industries, 2004, 30(8): 39-43.
- [3] KANG N, LEE H H, PARK I, et al. Development of high cordycepin-producing *Cordyceps militaris* strains [J]. Mycobiology, 2017, 45(1): 31-38
- [4] XIE C Y, GU Z X, FAN G J, et al. Production of cordycepin and mycelia by submerged fermentation of *Cordyceps militaris* in mixture natural culture [J]. Applied Biochemistry and Biotechnology, 2009, 158(2): 483-492.
- [5] GHATNUR S M, PARVATAM G, BALARAMAN M. Culture conditions for production of biomass, adenosine, and cordycepin from *Cordyceps sinensis* CS1197: optimization by desirability function method [J]. Pharmacognosy Magazine, 2015, 11: 48-56.
- [6] 张疏雨,于婷婷,郝 捷,等. 蛹虫草液体菌种发酵工艺条件优化[J]. 食用菌, 2021, 43(6): 30-35.
ZHANG SH Y, YU T T, HAO J, et al. Optimization of fermentation conditions for liquid strain of *Cordyceps militaris* [J]. Edible Fungi, 2021, 43(6): 30-35.
- [7] KUNHORM P, CHUEAPHROMSRI P, CHAICHAROE-NAUDOMRUNG N, et al. Enhancement of cordycepin production from *Cordyceps militaris* culture by epigenetic modification [J]. Biotechnology Letters, 2022.
- [8] 张虎成,杨国伟,杨 军,等. 从蛹虫草小麦培养基残渣分离虫草素及提取物对肝癌细胞的抑制效果[J]. 菌物学报, 2022, 41(10): 1 680-1 693.
ZHANG H CH, DENG L N, YANG G W, et al. Extraction of cordycepin from wheat medium waste of *Cordyceps militaris* cultivation and inhibitory effects of the extracted product on Hep G2 cells [J]. Mycosystema, 2022, 41(10): 1 680-1 693.
- [9] 张丽艳. 从蛹虫草栽培残渣中提取分离虫草素及其抑制肿瘤活性的研究 [D]. 福建福州: 福建师范大学, 2010.
- [10] 钟运俊,李学刚,韦会平,等. 蛹虫草菌皮中虫草素的提取纯化工艺研究 [J]. 食品工业科技, 2008, 29(12): 150-152.
ZHONG Y J, LI X G, WEI H P, et al. Extraction and purification of cordycepin from *Cordyceps militaris* hulls [J]. Science and Technology of Food Industry, 2008, 29(12): 150-152.
- [11] XIA Y, LUO F, SHANG Y, et al. Fungal cordycepin biosynthesis is coupled with the production of the safeguard molecule pentostatin [J]. Cell Chemical Biology, 2017, 24(12): 1 479-1 489.
- [12] ZHAO X, ZHANG G Y, LI C Y, et al. Cordycepin and pentostatin biosynthesis gene identified through transcriptome and proteomics analysis of *Cordyceps kyushuensis* Kob [J]. Microbiological Research, 2019, 218: 12-21.
- [13] 安秀荣,孔 怡,王明才,等. 活虫体人工培养泰山蛹虫草技术试验 [J]. 食用菌, 2007(1): 40-41.
- [14] 李剑梅,郝 捷,池景良,等. 响应面法优化蛹虫草子实体虫草素提取工艺 [J]. 中国食用菌, 2021, 40(5): 62-68.
LI J M, HAO J, CHI J L, et al. Optimization of extraction of cordycepin from fruiting body of *Cordyceps militaris* by response surface methodology [J]. Edible Fungi of China, 2021, 40(5): 62-68.
- [15] 王冠宇. 超高效液相色谱-质谱联用法测定虫草素和腺苷 [J]. 品牌与标准化, 2022(1): 90-92.
WANG G Y. Determination of cordycepin and adenosine by ultra high performance liquid chromatography-mass spectrometry [J]. Brand & Standardization, 2022(1): 90-92.
- [16] 李启欢,阳如春,阮志忠,等. 虫草素的全合成研究 [J]. 有机化学, 2013, 33(6): 1 340-1 344.
LI Q H, YANG R CH, RUAN ZH ZH, et al. Total synthesis of cordycepin [J]. Chinese Journal of Organic Chemistry, 2013, 33(6): 1 340-1 344.
- [17] 王利民,于高辉,姚 峰,等. 一种虫草素的制备方法. CN108676048A [P], 2018-10-19.
- [18] JIANG L J, CAO T T, YANG Y N, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of a series of novel cordycepin derivatives [J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2022, 31(1): 55-67.
- [19] 杜 静,阚伟京,杨 健,等. 腺苷受体及蛹虫草虫草素在新冠肺炎防治中相关的药理机制 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(3): 573-584.
DU J, KAN W J, YANG J, et al. Possible pharmacological mechanisms of adenosine receptor and cordycepin from *Cordyceps militaris* in the prevention and treatment of COVID-19 pneumonia [J]. Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica-World Science and Technology, 2020, 22(3): 573-584.
- [20] 钟丽萍,李 瑾,王凤忠,等. 虫草素对 ob/ob 小鼠非酒精性脂肪肝的改善作用及机制研究 [J]. 药学报, 2017, 52(1): 106-112.

- ZHONG L P, LI J, WANG F ZH, et al. Protective effect and underlying mechanism of cordycepin on non-alcoholic fatty liver in ob/ob mice[J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2017, 52(1):106-112.
- [21] LI Y, LI Y, WANG X Y, et al. Cordycepin modulates body weight by reducing prolactin via an adenosine A1 receptor[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2018, 24(27):3 240-3 249.
- [22] 徐红月, 武冰洁, 董瀚林, 等. 虫草素通过 Fsp27 和 Perilipin1 调节脂肪滴形成和降解减肥[J]. *吉林农业大学学报*, 2019, 41(2):213-220.
- XU H Y, WU B J, DONG H L, et al. Cordycepin reduces body weight by regulating lipid droplet formation and degradation by Fsp27 and Perilipin1[J]. *Journal of Jilin Agricultural University*, 2019, 41(2):213-220.
- [23] 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]. *European Journal of Pharmacology*, 2022, 920:174-843.
- [24] 高海龙, 王镐锋, 赵 耀, 等. 新型冠状病毒重要药物靶标结构生物学及药物抑制机制研究[J]. *自然杂志*, 2021, 43(5):343-348.
- GAO H L, WANG H F; ZHAO Y, et al. Study of structural biology and inhibition mechanisms of important drug targets of SARS-CoV-2[J]. *Chinese Journal of Nature*, 2021, 43(5):343-348.
- [25] 李 鹏, 孔 雷, 张 楠, 等. 畜牧业信息化发展的现状及思考[J]. *中国畜牧业*, 2021(19):40-41.
- LI P, KONG L, ZHANG N, et al. Current situation and thought on development of animal husbandry informatization[J]. *China Animal Industry*, 2021(19):40-41.
- [26] VERMA A K, AGGARWAL R. Repurposing potential of FDA-approved and investigational drugs for COVID-19 targeting SARS-CoV-2 spike and main protease and validation by machine learning algorithm[J]. *Chemical Biology & Drug Design*, 2021, 97(4):836-853.
- [27] RAVANI A, VINCENZI F, BORTOLUZZI A, et al. Role and function of A2A and A₁ adenosine receptors in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(4):697.
- [28] 许玉君, 刘星含, 厉 怡, 等. 蛹虫草菌粉胶囊抑制肺部炎症及缓解肺纤维化的研究[J]. *菌物学报*, 2021, 40(7):1 820-1 832.
- XU Y J, LIU X H, LI Y, et al. *Cordyceps militaris* capsules inhibit pulmonary inflammation and relieve pulmonary fibrosis [J]. *Mycosystema*, 2021, 40(7):1 820-1 832.
- [29] 崔琳琳, 袁 甜, 王 洋, 等. 虫草素的抗肿瘤与抗转移作用的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2021, 42(4):356-362.
- CUI L L, YUAN T, WANG Y, et al. Research progress of anti-tumor and anti-metastasis effects of cordycepin[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2021, 42(4):356-362.
- [30] 蔡 曦, 尚 超, 孟丽荣. 虫草素抗肿瘤药理作用及其机制的研究进展[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(7):1 548-1 554.
- CAI X, SHANG CH, MENG L R. Progress on anti-tumor pharmacological effects and mechanism of cordycepin[J]. *Drug Evaluation Research*, 2021, 44(7):1 548-1 554.
- [31] LEE S Y, DEBNATH T, KIM S K, et al. Anti-cancer effect and apoptosis induction of cordycepin through DR3 pathway in the human colonic cancer cell HT-29 [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2013, 60:439-447.
- [32] SUNDARRAJ K, RAGHUNATH A, PANNEERSELVAM L, et al. Fisetin, a phytopolyphenol, targets apoptotic and necroptotic cell death in HepG2 cells[J]. *BioFactors*, 2020, 46(1):118-135.
- [33] 李 辉, 刘登湘, 韩翠平. 虫草素对人肝癌细胞迁移及侵袭的机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(17):7-12.
- LI H, LIU D X, HAN C P. Mechanism of cordycepin inhibiting migration and invasion of human hepatoma cells[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2020, 30(17):7-12.
- [34] GAO Y, CHEN D L, ZHOU M, et al. Cordycepin enhances the chemosensitivity of esophageal cancer cells to cisplatin by inducing the activation of AMPK and suppressing the AKT signaling pathway[J]. *Cell Death & Disease*, 2020, 11(10):866.
- [35] 张安勇, 熊秋萍, 刘新平, 等. 虫草素的抗癌作用及其机制研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2021, 56(20):1 664-1 670.
- ZHANG A Y, XIONG Q P, LIU X P, et al. Reaserch progress on anticancer effect of cordycepin and its mechanism[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2021, 56(20):1 664-1 670.
- [36] LIANG S M, LU Y J, KO B S, et al. Cordycepin disrupts leukemia association with mesenchymal stromal cells and eliminates leukemia stem cell activity[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7:43 930.
- [37] PARK Y, CHOI S, KIM B, et al. Effects of *Cordyceps militaris* extracts on macrophage as immune conductors[J]. *Applied Sciences*, 2021, 11(5):2 206.
- [38] 郭 蕾, 骆艳妮, 马 琪, 等. 虫草素对 CLP 诱导的脓

- 毒症大鼠免疫调节作用及肝肺组织病理变化的影响[J]. 局解手术学杂志, 2018, 27(11): 783-788.
- GUO L, LUO Y N, MA Q, et al. Effect of cordycepin on immune regulatory and pathological changes of lung and liver tissue of CLP-induced sepsis rats[J]. Journal of Regional Anatomy and Operative Surgery, 2018, 27(11): 783-788.
- [39] 刘建波, 李白羽, 柯善保, 等. 虫草素抑制 JAK2/STAT3 通路减轻肺癌大鼠放射性免疫功能损伤[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(11): 994-998.
- LIU J B, LI B Y, KE S H B, et al. Cordycepin attenuates immune function injury in A rat model of lung cancer after radiotherapy by inhibiting JAK2/STAT3 pathway[J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2021, 48(11): 994-998.
- [40] 顾欣霞, 张 鑫, 樊逸云, 等. 虫草素对 PD 小鼠内质网应激和神经炎症的影响[J]. 扬州大学学报(农业与生命科学版), 2018, 39(3): 31-36.
- GU X X, ZHANG X, FAN Y Y, et al. Effects of cordycepin on endoplasmic reticulum stress and neuroinflammation in MPTP-induced mice[J]. Journal of Yangzhou University (Agricultural and Life Science Edition), 2018, 39(3): 31-36.
- [41] 马 竞, 何文龙, 高重阳, 等. 虫草素对大鼠中动脉局灶性脑缺血模型大鼠氧化应激和脑损伤的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2020, 38(3): 277-282.
- MA J, HE W L, GAO C H Y, et al. Effects of cordycepin on brain damage and oxidative stress of rats with middle cerebral artery focal cerebral ischemia[J]. Chinese Journal of Clinical Anatomy, 2020, 38(3): 277-282.
- [42] 王金秀, 宋 皓, 霍鑫华, 等. 虫草素对 A β 联合 D-半乳糖诱导阿尔茨海默病动物模型的保护作用及机制[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(11): 1 826-1 832.
- WANG J X, SONG H, HUO X H, et al. Cordycepin ameliorates cognitive impairments induced by A β combined with D-galactose[J]. Natural Product Research and Development, 2020, 32(11): 1 826-1 832.
- [43] AHN H Y, CHO H D, CHO Y S. Anti-oxidant and anti-hyperlipidemic effects of cordycepin-rich *Cordyceps militaris* in a Sprague-Dawley rat model of alcohol-induced hyperlipidemia and oxidative stress[J]. Biore-sources and Bioprocessing, 2020, 7: 33.
- [44] 韩 玉, 杨 莹, 李东勋, 等. 皮秒激光联合含虫草护肤品治疗皮肤色素性疾病的临床观察[J]. 中国激光医学杂志, 2020, 29(1): 27-32.
- HAN Y, YANG Y, LI D L, et al. Observation on skin biophysical parameter alternation after picosecond laser treatment & intervention effect of cordycepin-containing skincare[J]. Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery, 2020, 29(1): 27-32.
- [45] 姜国辉. 一种基于精准细胞营养的药食两用制剂、制备方法及其应用[D]. CN113575953A, 2021-11-02.
- [46] GAO L, ZHANG W W, SUN Y P, et al. *Cryptoporus volvatus* extract inhibits porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) *in vitro* and *in vivo*[J]. PLoS One, 2013, 8(5): 63767.
- [47] HSIAO F S H, CHENG Y H, WANG S K, et al. *Cordyceps militaris* hot water extract inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response in porcine alveolar macrophages by regulation of mitogen-activated protein kinase signaling pathway[J]. Canadian Journal of Animal Science, 2017: CJAS-2016-0244.
- [48] 胡屹屹, 卢 宇, 何孔旺, 等. 改善猪免疫抑制状态的中药成分方剂及其制备方法和应用[P]. CN108685933B, 2019-07-23.
- [49] ZHANG D X, CUI X SH, KIM N H. Involvement of polyadenylation status on maternal gene expression during *in vitro* maturation of porcine oocytes[J]. Molecular Reproduction and Development, 2009, 76(9): 881-889.
- [50] LEE J D. Effect of maternal gene expression on porcine oocytes *in vitro* maturation[J]. Journal of the Korea Academia-Industrial Cooperation Society, 2012, 13(8): 3 532-3 536.
- [51] LIN W H, TSAI M T, CHEN Y S, et al. Improvement of sperm production in subfertile boars by *Cordyceps militaris* supplement[J]. The American Journal of Chinese Medicine, 2007, 35(4): 631-641.
- [52] 贺晓玉. 蛹虫草菌固体发酵五味子药渣工艺的优化及其产物对断奶仔猪肠道形态结构和功能的影响研究[D]. 四川雅安: 四川农业大学, 2014.
- [53] CHENG Y H, WEN C M, DYBUS A, et al. Fermentation products of *Cordyceps militaris* enhance performance and modulate immune response of weaned piglets[J]. South African Journal of Animal Science, 2016, 46(2): 121.
- [54] BOONTIAM W, WACHIRAPAKORN C, WATTANACHAI S. Growth performance and hematological changes in growing pigs treated with *Cordyceps militaris* spent mushroom substrate[J]. Veterinary World, 2020, 13(4): 768-773.
- [55] ZHENG H M, CAO H G, ZHANG D M, et al. *Cordyceps militaris* modulates intestinal barrier function and gut microbiota in a pig model[J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13: 810 230.