

# Research Progress on Anti-Tumor Active Ingredients and Anti-Tumor Mechanism of *Cordyceps militaris*

Ting Xiang<sup>1</sup>, Chen Xia<sup>1</sup>, Jianfu Shen<sup>1\*</sup>, Chaoran Wang<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>College of Biosystems Engineering and Food Science, Zhejiang University; Natural Products and Human Health Research Center, Hangzhou Zhejiang

<sup>2</sup>Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian Liaoning

<sup>3</sup>Institute of Biomedical Innovation, China National Pharmaceutical City, Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Taizhou Jiangsu

Email: t\_xiang\_2013@163.com, shenjianfu@zju.edu.cn, wcrpj\_505@dicp.ac.cn

Received: Oct. 18<sup>th</sup>, 2019; accepted: Oct. 31<sup>st</sup>, 2019; published: Nov. 8<sup>th</sup>, 2019

## Abstract

As a valuable biological resource, *Cordyceps militaris* has certain medicinal value in the field of anti-tumor. This article firstly organizes the active ingredients with anti-tumor effects in *Cordyceps militaris*, such as cordyceps polysaccharides, nucleosides, proteinaceous substances and sterols. Secondly, according to the broad-spectrum anti-tumor effect of *Cordyceps militaris*, its direct or indirect anti-tumor mechanism is classified and summarized, including inhibition of sputum, DNA and RNA biosynthesis and protein translation, induction of tumor cell apoptosis, regulation of cell cycle, inhibition of tumor cell metastasis and invasion, improvement of immune regulation, enhancement of sensitivity of drug-resistant cells, and the like. Finally, on the basis of summarizing the previous studies, the paper puts forward the focus of future research on the anti-tumor effect of *Cordyceps militaris*, and explores the research on anti-tumor of *Cordyceps militaris*.

## Keywords

*Cordyceps militaris*, Biological Active Ingredients, Apoptosis, Cell Cycle, Immune Regulation, Drug-Resistant Cell Sensitivity

# 蛹虫草中抗肿瘤活性成分及作用机制研究进展

项婷<sup>1</sup>, 夏琛<sup>1</sup>, 沈建福<sup>1\*</sup>, 王超然<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>浙江大学生物系统工程与食品科学学院, 天然产物与人类健康研究中心, 浙江 杭州

<sup>2</sup>中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连

\*通讯作者。

<sup>3</sup>中科院大化所中国医药城生物医药创新研究院, 江苏 泰州  
Email: t\_xiang\_2013@163.com, shenjianfu@zju.edu.cn, wcrpj\_505@dicp.ac.cn

收稿日期: 2019年10月18日; 录用日期: 2019年10月31日; 发布日期: 2019年11月8日

## 摘要

蛹虫草作为宝贵的生物资源, 在抗肿瘤领域具有一定的食药价值。本文首先对蛹虫草中具有抗肿瘤作用的活性成分进行整理, 例如虫草多糖类物质、核苷类物质、蛋白质类物质以及甾醇类物质等。其次, 根据蛹虫草的广谱抗肿瘤作用, 对其直接或间接的抗肿瘤作用机制进行分类汇总, 主要包含抑制嘌呤、DNA和RNA生物合成及蛋白质翻译、诱导肿瘤细胞凋亡、调控细胞周期、抗肿瘤细胞转移和侵袭、改善免疫调节、增强耐药性细胞的敏感性等。最后, 在总结前人研究的基础上, 提出了未来在蛹虫草抗肿瘤作用的研究中可能值得继续深入探讨的重点, 为蛹虫草抗肿瘤的研究开拓思路。

## 关键词

蛹虫草, 生物活性成分, 细胞凋亡, 细胞周期, 免疫调节, 耐药性细胞敏感性

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

蛹虫草(*Cordyceps militaris* (L.) Link), 又名北虫草、北冬虫夏草, 天然的蛹虫草是经蛹虫草菌感染昆虫蛹后所形成的实体, 隶属于真菌门(Eumycota)、子囊菌门(Ascomycota)、子囊菌亚门(Ascomycotinia)、粪壳菌纲(Sordariomycetes)、肉座菌亚纲(Hypocreomycetidae)、肉座菌目(Hypocreales)、虫草科(Cordycipitaceae)、虫草属(*Cordyceps*) [1], 是虫草属真菌的模式种。早在1986年, 中科院就已经实现了蛹虫草的人工培育[2]。相比于野生型冬虫夏草, 人工培育的蛹虫草因具有相同的活性成分和相似的生物学功效[3], 已逐渐成为冬虫夏草良好的替代品。

蛹虫草子实体和菌丝体的抗肿瘤作用已被大量文献所报道, 相比于放疗、化疗等传统的治疗恶性肿瘤的方法, 蛹虫草作为一种天然的抗肿瘤药物, 具有安全、副作用小等优点。早于1997年, 美国NCI就把虫草素引入18种抗癌新药进行开发研究, 并与国家癌症研究所波士顿医学中心(BMC)的教授们共同证实了虫草素对白血病具有很好的药物疗效, 目前, 以虫草素为主要成分的核苷类新药已进入三期临床[4]。因其具有广谱的抗肿瘤活性, 蛹虫草的应用开发前景极为广泛。本文根据前人的研究成果, 对蛹虫草中具有抗肿瘤作用的活性成分进行了系统性的分类和整理, 并综述了抗肿瘤的作用机制, 为今后更深入地发掘蛹虫草的食药价值作参考。

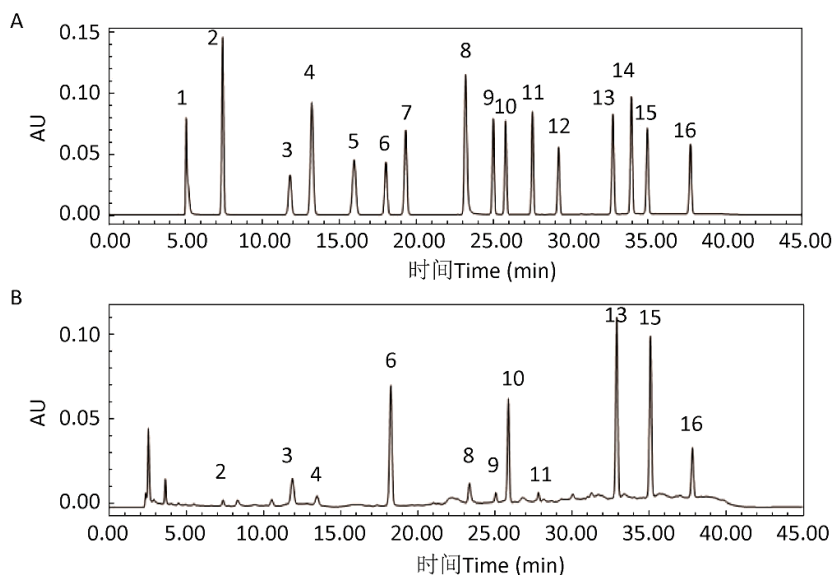
## 2. 蛹虫草中抗肿瘤活性成分

### 2.1. 核苷类

蛹虫草中核苷类物质的抗肿瘤活性一直是研究的热点, 通过MTT法和SRB法检测, 发现蛹虫草中核苷类物质对人表皮鳞癌细胞A431、人直肠癌细胞HT-29、人胃癌细胞HGC-27、人恶性黑色素瘤细胞

A-375、人急性淋巴白血病细胞 CCRF-CCEM、人肺癌细胞 NCI-H292、人红白血病细胞 K562、人肝癌细胞 HepG2、人宫颈癌细胞 HeLa、人胃癌细胞 MGC80-3、人大细胞肺癌细胞 NCI-H460、人乳腺癌细胞 MCF-7、人非小细胞肺癌细胞 A549 以及人肾癌细胞 A498 均具有体外抑制作用, 证明蛹虫草中核苷类物质具有广谱的抗肿瘤作用[5]。

虫草素(Cordycepin), 即 3'-脱氧腺苷, 最初于 1950 年从蛹虫草的培养滤液中分离发现所得[6]。大量研究证明虫草素对肝癌、肺癌、乳腺癌、大肠癌、结肠癌、鼻咽癌、甲状腺癌、子宫癌等都具有良好的抑制作用。近年来, 王成树等人完整地解析了虫草素在蛹虫草中的生物合成机理, 并从基因及化合物水平证明野生型冬虫夏草中不含虫草素[7]。除虫草素外, 研究人员通过高效液相分析建立了蛹虫草中另外 15 种核苷类物质的指纹图谱, 如图 1 所示[8] [9]。



**Figure 1.** Chromatography profile of nucleoside standard product (A) and sample of *Cordyceps militaris* (B). 1: Cytosine; 2: Uracil; 3: Cytidine; 4: Hypoxanthine; 5: Xanthine; 6: Uridine; 7: Thymine; 8: Adenine; 9: Inosine; 10: Guanosine; 11: 2'-deoxy guanosine; 12: Thymidine; 13: Adenosine; 14: 2'-deoxy adenosine; 15: Cordycepin; 16: N6-(2-hydroxyethyl)-adenosine

**图 1.** 核苷标准品(A)和蛹虫草样品(B)色谱图 1: 胞嘧啶; 2: 尿嘧啶; 3: 胞苷; 4: 次黄嘌呤; 5: 黄嘌呤; 6: 尿苷; 7: 胸腺嘧啶; 8: 腺嘌呤; 9: 肌苷; 10: 鸟苷; 11: 2'-脱氧鸟苷; 12: 胸苷; 13: 腺苷; 14: 2'-脱氧腺苷; 15: 虫草素; 16: N6-(2-羟乙基)腺苷

## 2.2. 虫草多糖类

虫草多糖含量较高, 存在于蛹虫草菌丝体、蛹虫草子实体、液体深层发酵液以及人工固态培养基中, 可通过水提法、超声波辅助提取法、酶解法和超临界流体法提取[10]。虫草多糖类物质结构复杂, 通常由多个单糖聚合而成, 其生物活性与分子量大小、化学结构、糖苷键、骨架长度、聚合度、分支度以及三维结构密切相关。

黄奕诚等人经水提醇沉、硫酸锌盐去蛋白、膜过滤、DEAE-52 柱层析及 Sephadex G-100 进一步层析从蛹虫草子实体中得到多糖组分 CP2-c2-s2 [11]。任大明等人从蛹虫草固体发酵培养基中分离纯化得到多糖 CMMSP1, 并经红外光谱分析其单糖组成和结构[12]。文献[13] [14] [15]中, 研究人员从蛹虫草中分离并鉴定出六种多糖(CPS-1、CPS-2、CPS-3、P50-1、P70-1 和 P70-2), 经体外抗氧化实验发现 P70-1 具有

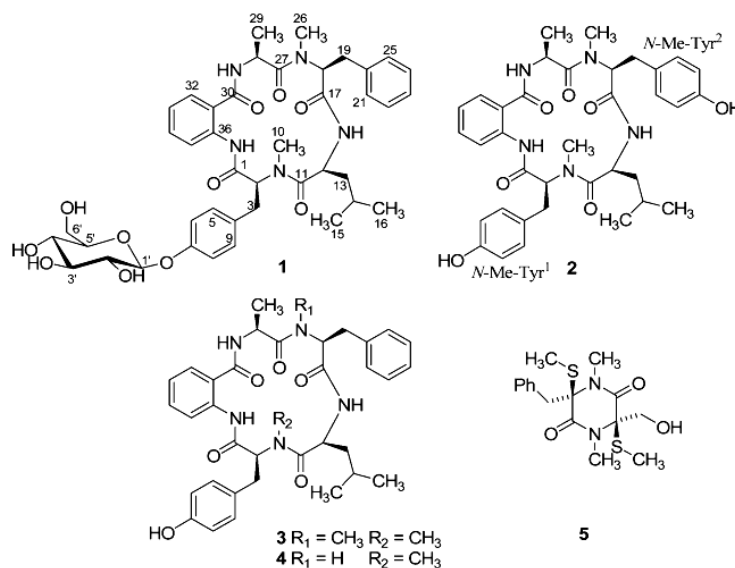
清除羟自由基的活性,  $IC_{50}$  值为 0.548 mg/ml。目前, 经报道的蛹虫草多糖还包括 W-CBP50 [16]、MCMP [17]、CMP-W1 和 CMP-S1 [18] 等。蛹虫草多糖不仅能够直接抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡, 还能通过调节免疫系统, 间接抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。

### 2.3. 虫草甾醇类

迄今, 已从蛹虫草中分离鉴定出约 10 种甾醇及其衍生物, 包含麦角甾醇、麦角甾醇过氧化物、胆固醇、 $\beta$ -谷甾醇、胡萝卜苷、菜油甾醇、二氢菜籽甾醇、7-啤酒甾醇、麦角甾-7,22-二烯-3 $\beta$ ,5 $\alpha$ ,6 $\beta$ -三醇、5,8-表二氧麦角甾烷-6,22-二烯-3-醇等[19]。其中, 麦角甾醇作为 VD2 的前体物质, 是真菌细胞膜的重要组成部分, 经证明具有抗肿瘤作用[20]。

### 2.4. 蛋白质和多肽

蛹虫草免疫调节蛋白(*C. militaris* immunoregulatory protein, CMIP)能够抑制 4T1 乳腺癌细胞的体内肺转移[21]。蛹虫草蛋白(*C. militaris* protein, CMP), 经体外研究证明对人乳腺癌和膀胱癌具有细胞毒性作用[22]。文献[23]中研究人员从真菌粗提物中分离到两种新的多肽: 环五肽 F (1) 和环五肽 G (2), 以及三种已知的环肽: 环肽 A(3)、环肽 C(4)和双硫基(甲硫基)透明质酸(5), 其结构详见图 2。其中环五肽 F 和 G 被证明对 HeLa 和 MCF7 细胞系具有细胞毒性作用。文献[24]中从冬虫夏草菌丝提取物 BCC 16173 中分离得到的蛹虫草多肽 A (Cordyheptapeptide A)和一种新的蛹虫草多肽 B (Cordyheptapeptide B), 具有抗癌和增强免疫作用。



**Figure 2.** Structural formula of Cycloaspeptides F (1), G (2), cycloaspeptides A (3), C (4), and bisdithiodi(methylthio)hyalodendrin (5)

**图 2.** 环五肽 F(1)、G(2)、环肽 A(3)、C(4)及双硫基(甲硫基)透明质酸(5)的结构式

### 2.5. 酶类

蛹虫草中存在超氧化物歧化酶(SOD) [25]。SOD 作为一种抗氧化酶, 具有清除氧自由基的作用, 可避免氧化应激反应诱导的 DNA 损伤及其对细胞信号传导的干扰, 在肿瘤细胞的发生和发展过程中起重要作用[26]。

## 2.6. 黄酮类

黄酮类化合物能够促进肿瘤细胞凋亡,同时延缓正常组织的凋亡。Choi 等人在研究蛹虫草栽培发芽大豆的代谢组学过程中发现四种新型的异黄酮葡萄糖苷 [27]。Kim 等人研究发现 glycitein 7-O-beta-d-Glucoside 4"-O-methylate (CGLM)能通过阻断 NF-kappa-B 和 p38/ERK MAPK 途径,下调 COX-2、MMP-9 和 MUC5AC 基因表达,使 NCI-H292 细胞免受表皮生长因子(EGF)诱导的损伤[28]。

## 3. 蛹虫草的抗肿瘤机制研究

### 3.1. 直接抗肿瘤作用

#### 3.1.1. 抑制嘌呤生物合成, DNA 和 RNA 生物合成及蛋白质翻译

进入细胞后,虫草素依次被磷酸化为 5'单磷酸盐、5'二磷酸盐和 5'三磷酸盐,磷酸化后的虫草素能抑制核糖磷酸焦磷酸激酶和 5'-磷酸核糖焦磷酸转移酶活性,从而抑制嘌呤的合成,进而抑制肿瘤细胞 DNA 合成[29] [30] [31]。在 RNA 合成的转录过程中,虫草素作为腺苷结构类似物可代替正常的核苷,提前终止转录过程[32]。虫草素通过抑制核酸和蛋白质的合成,切断肿瘤细胞增殖和生存所必需的代谢途径,是目前虫草素的抗肿瘤作用机制中研究较早的一种。

#### 3.1.2. 诱导肿瘤细胞凋亡

细胞凋亡是由基因控制的一种自主有序的死亡方式,它一系列相关基因的激活、表达和调控。与虫草素诱导肿瘤细胞凋亡相关的信号通路主要有 NF-kB 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路、PI3K/Akt 信号通路等。另外,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶家族(caspase)和 Bcl 蛋白在体外诱导肿瘤细胞凋亡过程中具有重要作用。

通过流式细胞仪检测发现一种新型虫草多糖 CSPS-1 在浓度为 150、300 g/mL 时对 S-180 细胞的凋亡率分别比 5-Fu 组高 3.96%和 53.17% [33]。虫草素可增强 c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)蛋白激酶和 p38 蛋白激酶活性,上调 Bcl-2 家族中促凋亡蛋白 Bax 的表达[34]。Bax 蛋白的过表达,通常会引起线粒体中细胞色素 C 的释放,从而激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 8 (caspase 8)启动凋亡,激活下游凋亡执行因子,释放半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (caspase 3),最终致使肿瘤细胞凋亡。

#### 3.1.3. 调控细胞周期

细胞周期紊乱会导致正常细胞的癌变以及恶性肿瘤细胞的无限增殖,如何调控恶性肿瘤的细胞周期是研究开发抗癌新药的一大重点。细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)是目前研究的热点,它可以在细胞周期的不同阶段被相应的细胞周期蛋白(cyclins)所激活,在细胞周期的调控过程中起着关键性作用。

虫草素可上调 p21WAF1 基因表达,抑制细胞周期蛋白复合体(cyclin B1/CDC2)的表达,导致细胞周期阻滞于 G2/M 期,最终抑制结肠癌细胞增殖[35]。在研究血管平滑肌时发现,虫草素通过 Ras 细胞外调节蛋白激酶 1 (extracellular regulated protein kinases 1, ERK1)信号通路上调 p27KIP1 基因,抑制细胞周期蛋白复合体(cyclin E/CDK2)表达,导致细胞周期阻滞于 G1/S 期[36]。另外,在抑制白血病细胞生长的过程中,虫草素还可以通过促进 p53 蛋白的增加来抑制 cyclin A2、cyclin E、CDK2 的表达,从而影响细胞周期蛋白复合体的形成,最终造成 S 期的阻滞[37]。

虫草多糖(CSP),以 12.5 mg/kg 体重处理 S180 腹水癌细胞荷瘤小鼠,结果表明其能明显抑制 S180 移植性实体瘤的生长,并降低小鼠 S180 腹水癌细胞的分裂指数,通过影响细胞周期,阻止细胞分裂从而抑制肿瘤细胞[38]。柞蚕蛹虫草水提物处理人乳腺癌细胞 MCF-772h 后,发现 G0-G1(DNA 合成前期)的

比例增加, 细胞周期阻滞[39]。

### 3.1.4. 抗肿瘤细胞转移和侵袭

癌细胞离开原病灶转移侵机体其他部位, 需要通过细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)在癌细胞的转移和侵袭过程中起着重要的作用。

Akt 信号通路和 ERK1/2 信号通路是肿瘤细胞研究中的经典信号通路, 研究表明, 虫草素可明显下调胆囊癌细胞中 Akt、ERK1/2 以及两者间信号因子 Ezrin 的磷酸化水平, 从而抑制细胞迁移[40]。新型水溶性多糖 CME-1 能够下调 MMP-1 的表达水平, 减少细胞外信号调节激酶(ERK1/2 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK))的磷酸化, 恢复黑色素瘤细胞 B16-F10 细胞对 I $\kappa$ B- $\alpha$  的降解, 从而抑制黑色素瘤细胞 B16-F10 的转移, 且呈剂量依赖关系[41]。另外, 虫草素可以通过 MAPK、NF- $\kappa$ B 和 PI3K/Akt 等信号通路干预基质金属蛋白酶, 通过下调 MMP 家族中的 MMP-2 和 MMP-9, 降解 IV 型胶原蛋白, 增强脑肿瘤、膀胱癌、乳腺癌和前列腺癌的转移和侵袭能力[42]。与抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡相比较, 我们发现蛹虫草中的活性物质在抗肿瘤转移和侵袭方面的分子基础研究相对较少, 关键位点的上下游信号分子以及直接或间接的作用仍有待进一步研究。

## 3.2. 间接抗肿瘤作用

### 3.2.1. 免疫调节机制

T 细胞受体(TCR)表面可表达辅助性 T 细胞(Helper T cells, Th, CD4+细胞)和细胞毒性 T 细胞(Cytotoxic T cells, Tc, CD8+细胞)。CD4+细胞可分化为不同的亚群, 每个亚群释放特定的细胞因子, 例如 Th1 释放 TNF- $\alpha$  (肿瘤坏死因子)、IFN- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , 干扰素  $\gamma$ )和 IL-2 [43]。TNF- $\alpha$  可直接诱导肿瘤细胞凋亡, IFN- $\gamma$  可以活化巨噬细胞, 增强其吞噬病原体功能, 以及 IL-2 则可增强 NK 细胞的杀伤作用[44]。

研究[44]发现, 虫草多糖可明显抑制荷瘤小鼠 S180 肉瘤的生长, 提高免疫器官指数, 诱导 T 淋巴细胞转化、增殖, 增加细胞 CD4+CD8-亚群数量, 并通过上调细胞因子 TNF- $\alpha$  和 IL-2 的水平, 改善机体免疫功能, 增强机体抗肿瘤作用。迟发型变态反应(DTH)是 T 细胞介导的炎症反应, 依赖于细胞免疫的反应, 虫草菌丝体多糖能够增强 DTH 反应, 增加外周血  $\alpha$ -萘酯酶阳性细胞的数目, 通过激活 T 淋巴细胞, 释放相应的细胞因子对肿瘤细胞产生直接的杀伤作用, 从而抑制肿瘤细胞的生长[45]。

### 3.2.2. 增强耐药性细胞的敏感性

5-Fu 具有广谱的抗肿瘤作用, 常用作抗肿瘤实验的阳性对照药物, 适用于消化道癌(口腔鳞状细胞癌、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、结直肠癌等[46] [47] [48] [49] [50])、肺癌[51]、卵巢癌、乳腺癌[52]、宫颈癌、膀胱癌、头颈部癌[53]等。它在细胞内以伪代谢物的形式干扰蛋白质的合成, 或转变成 5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸, 从而抑制脱氧胸苷酸合成酶的作用, 阻止脱氧尿苷酸甲基化成为脱氧胸苷酸, 最终影响 DNA 的合成。增强肿瘤细胞对 5-Fu 药物治疗的敏感性, 降低肿瘤细胞的耐药性是癌症治疗中的一大难点。

以药物耐受模型 K562 细胞为研究对象, 发现虫草素与 INF- $\alpha$  或 5-Fu 联用时, 能够通过抑制 Poly(A)多聚酶(PAP)的活性, 从而提高耐受化疗药物的 K562 细胞对凋亡的敏感性[54]。蛹虫草小分子肽在一定浓度范围内, 能够提高胃癌细胞株 SGC-7901 对 5-Fu 化疗的敏感性, 且具有剂量依赖性[55]。由此可见, 蛹虫草中活性物质与常用的化疗药物联用, 可作为探究天然活性物质抗肿瘤效果的方法之一。

## 4. 结论与展望

“十二五”提出了“珍稀药用生物替代品规模化关键技术研究与产品开发”, 努力开展虫草素抗肿瘤的临床前研究, 该目标的提出推进了蛹虫草在抗肿瘤领域的药用价值。

目前, 针对蛹虫草抗肿瘤作用的研究仍然存在许多不足, 未来的研究方向和值得深入研究的, 笔者认为主要有以下几点: ① 作为一种人工发酵的真菌, 蛹虫草在发酵过程中所使用的培养基或者发酵液的不同, 会导致其菌丝体和子实体等部位所含的活性物质种类以及含量上的差异, 如何确立一种优良的分析方法, 从而建立蛹虫草的指纹图谱这一问题亟待解决。② 在生物学功效方面, 研究人员关注最多的仍然是虫草素、虫草多糖类物质, 而其他可能的活性成分并没有得到足够的重视。因此, 在指纹图谱建立的基础上, 可以尝试尽可能的挖掘蛹虫草中新型的活性物质。③ 在蛹虫草抗肿瘤作用机理的研究中, 目前仍然仅侧重于测定某几个关键基因的表达水平, 而未能准确定位关键基因的上下游信号。因此, 基因沉默、基因敲除等技术应更多地运用, 以便于更加完整地描绘出整个信号通路, 为癌症的治疗开发新思路。相比于放疗、化疗等传统的治疗恶性肿瘤的方法, 蛹虫草作为一种天然的抗肿瘤药物, 具有安全、副作用小等特点, 未来更深入地探究其抗肿瘤作用的机制, 才更有利于发挥其食药价值。

## 参考文献

- [1] 黄年来, 林志彬, 陈国良, 等. 中国食药用菌学[M]. 上海: 上海科学技术文献出版社, 2010: 1763.
- [2] 高凌飞, 王义祥, 翁伯琦. 蛹虫草工厂化栽培与系列加工技术研究进展[J]. 中国农学通报, 2014, 30(13): 93-101.
- [3] 杨昕, 斯陆勤, 涂秩平, 等. 不同产地人工蛹虫草子实体及冬虫夏草中核苷类成分的比较[J]. 医药导报, 2009, 28(10): 1354-1356.
- [4] Nakamura, K., Shinozuka, K. and Yoshikawa, N. (2015) Anticancer and Antimetastatic Effects of Cordycepin, an Active Component of *Ophiocordyceps sinensis*. *Journal of Pharmacological Sciences*, **127**, 53-56. <https://doi.org/10.1016/j.jpsh.2014.09.001>
- [5] 周云, 韩重, 杨威, 等. 蛹虫草核苷体外抗肿瘤实验研究[J]. 今日药学, 2015, 25(4): 233-235+246.
- [6] Cunningham, K.G., Manson, W., Spring, F.S., et al. (1950) Cordycepin, a Metabolic Product Isolated from Cultures of *Cordyceps militaris* (Linn.) Link. *Nature*, **166**, 949-949. <https://doi.org/10.1038/166949a0>
- [7] Xia, Y.L., Luo, F.F., Shang, Y.F., et al. (2017) Fungal Cordycepin Biosynthesis Is Coupled with the Production of the Safeguard Molecule Pentostatin. *Cell Chemical Biology*, **24**, 1479-1489. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.09.001>
- [8] 樊慧婷, 林洪生. 蛹虫草化学成分及药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(15): 2549-2552.
- [9] 朱丽娜, 刘艳芳, 张红霞, 等. 不同来源的蛹虫草子实体活性成分的比较[J]. 菌物学报, 2018, 37(12): 1695-1706.
- [10] 周国海, 张泳, 赵立超, 等. 蛹虫草多糖提取纯化工艺研究[J]. 食品与机械, 2014, 30(5): 220-224.
- [11] 黄奕诚, 陈雪香, 贺丽苹, 等. 蛹虫草多糖的纯化及其分子量的测定[J]. 现代食品科技, 2012, 28(8): 1054-1057.
- [12] 任大明, 李冬琦, 劳云云. 蛹虫草固体发酵培养基多糖的分离纯化及组成分析[J]. 食品工业科技, 2010, 31(10): 121-123.
- [13] Yu, R.M., Song, L.Y., Zhao, Y., et al. (2004) Isolation and Biological Properties of Polysaccharide CPS-1 from Cultured *Cordyceps militaris*. *Fitoterapia*, **75**, 465-472. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2004.04.003>
- [14] Yu, R.M., Wang, L., Zhang, H., et al. (2004) Isolation, Purification and Identification of Polysaccharides from Cultured *Cordyceps militaris*. *Fitoterapia*, **75**, 662-666. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2004.06.010>
- [15] Yu, R.M., Wang, L., Song, L.Y., et al. (2007) Structural Characterization and Antioxidant Activity of a Polysaccharide from the Fruiting Bodies of Cultured *Cordyceps militaris*. *Carbohydrate Polymers*, **70**, 430-436. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2007.05.005>
- [16] Chen, X.L., Wu, G.H. and Huang, Z.L. (2013) Structural Analysis and Antioxidant Activities of Polysaccharides from Cultured *Cordyceps militaris*. *International Journal of Biological Macromolecules*, **58**, 18-22. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.03.041>
- [17] Zhang, A.L., Lu, J.H., Zhang, N., et al. (2010) Extraction, Purification and Anti-Tumor Activity of Polysaccharide from Mycelium of Mutant *Cordyceps militaris*. *Chemical Research in Chinese Universities*, **26**, 798-802.
- [18] Lou, X.P., Duan, Y.Q., Yang, W.Y., et al. (2017) Structural Elucidation and Immunostimulatory Activity of Polysaccharide Isolated by Subcritical Water Extraction from *Cordyceps militaris*. *Carbohydrate Polymers*, **157**, 794-802. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.10.066>
- [19] 左锦辉, 贡晓燕, 董银卯, 等. 蛹虫草的活性成分和药理作用及其应用研究进展[J]. 食品科学, 2018, 39(21):

330-339.

- [20] 孟泽彬, 陈林会, 韩近雨, 等. 蛹虫草化学活性成分的研究进展[J]. 分子植物育种, 2015, 13(9): 2147-2154.
- [21] Yang, Q., Yin, Y.L., Xu, G.J., *et al.* (2015) A Novel Protein with Anti-Metastasis Activity on 4T1 Carcinoma from Medicinal Fungus *Cordyceps militaris*. *International Journal of Biological Macromolecules*, **80**, 385-391. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.06.050>
- [22] Park, B.T., Na, K.H., Jung, E.C., *et al.* (2009) Antifungal and Anticancer Activities of a Protein from the Mushroom *Cordyceps militaris*. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, **13**, 49-54. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2009.13.1.49>
- [23] Zhang, Y.G., Liu, S.C., Liu, H.W., *et al.* (2009) Cycloaspeptides F and G, Cyclic Pentapeptides from a Cordyceps-Colonizing Isolate of Isariafarinosa. *Journal of Natural Products*, **72**, 1364-1367. <https://doi.org/10.1021/np900205m>
- [24] Isaka, M., Srisanoh, U., Lartpotnmatulee, N., *et al.* (2007) ES-242 Derivatives and Cycloheptapeptides from Cordyceps sp. Strains BCC 16173 and BCC 16176. *Journal of Natural Products*, **70**, 1601-1604. <https://doi.org/10.1021/np070357h>
- [25] Park, N.S., Lee, K.S., Sohn, H.D., *et al.* (2005) Molecular Cloning, Expression, and Characterization of the Cu, Zn Superoxide Dismutase (SOD1) Gene from the Entomopathogenic Fungus *Cordyceps militaris*. *Mycologia*, **97**, 130-138. <https://doi.org/10.1080/15572536.2006.11832846>
- [26] 阿萨(Md.Asaduzzaman Khan). 白藜芦醇通过调节抗氧化酶活性而呈现抗肿瘤效应[D]: [博士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [27] Choi, J.N., Kim, J., Lee, M.Y., *et al.* (2010) Metabolomics Revealed Novel Isoflavones and Optimal Cultivation Time of *Cordyceps militaris* Fermentation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **58**, 4258-4267. <https://doi.org/10.1021/jf903822e>
- [28] Kim, J.H., Park, D.K., Lee, C.H., *et al.* (2012) A New Isoflavone Glycitein 7-O-beta-d-Glucoside 4'-O-methylate, Isolated from *Cordyceps militaris* Grown on Germinated Soybeans Extract, Inhibits EGF-Induced Mucus Hypersecretion in the Human Lung Mucoepidermoid Cells. *Phytotherapy Research*, **26**, 1807-1812. <https://doi.org/10.1002/ptr.4655>
- [29] Khadem, H.S.E. and Ashry, E.S.H.E. (1973) Synthesis of Cordycepin-C [8-(3'-deoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl) Adenine. *Carbohydrate Research*, **29**, 525-527. [https://doi.org/10.1016/S0008-6215\(00\)83043-8](https://doi.org/10.1016/S0008-6215(00)83043-8)
- [30] Hansen, O.K. (1964) The Inhibition of 5-Phosphoribosyl-1-Pyrophosphate Formation by Cordycepin Triphosphate in Extracts of Ehrlich Ascites Tumor Cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, **80**, 504-507. [https://doi.org/10.1016/0926-6550\(64\)90154-9](https://doi.org/10.1016/0926-6550(64)90154-9)
- [31] Kako, K., Hayakawa, H., Tanaka, H., *et al.* (1997) A New Entry to 2-Substituted Purine Nucleosides Based on Lithiation-Mediated Stannyl Transfer of 6-Chloropurine Nucleosides. *The Journal of Organic Chemistry*, **60**, 6833-6941. <https://doi.org/10.1021/jo970398g>
- [32] Chen, L.S., Stellrecht, C.M. and Gandhi, V. (2008) RNA-Directed Agent, Cordycepin, Induces Cell Death in Multiple Myeloma Cells. *British Journal of Haematology*, **140**, 682-391. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2007.06955.x>
- [33] Mei, Y.X., Yang, W., Zhu, P.X., *et al.* (2014) Isolation, Characterization, and Antitumor Activity of a Novel Heteroglycan from Cultured Mycelia of *Cordyceps sinensis*. *Planta Medica*, **80**, 1107-1112. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382960>
- [34] Jeong, J.W., Jin, C.Y., Park, C., *et al.* (2011) Induction of Apoptosis by Cordycepin via Reactive Oxygen Species Generation in Human Leukemia Cells. *Toxicology in Vitro*, **25**, 817-824. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2011.02.001>
- [35] Imesch, P., Goerens, A., Fink, D., *et al.* (2012) MLH1-Deficient HCT116 Colon Tumor Cells Exhibit Resistance to the Cytostatic and Cytotoxic Effect of the Poly(A) Polymerase Inhibitor Cordycepin (3'-deoxyadenosine) *in Vitro*. *Oncology Letters*, **3**, 441-444. <https://doi.org/10.3892/ol.2011.504>
- [36] Jung, S.M., Psrk, S.S., Kim, W.J., *et al.* (2012) Ras/ERK1 Pathway Regulation of p27KIP1-Mediated G1-Phase Cell-Cycle Arrest in Cordycepin-Induced Inhibition of the Proliferation of Vascular Smooth Muscle Cells. *European Journal of Pharmacology*, **681**, 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.02.003>
- [37] 廖园洪. 小分子化合物抑制白血病细胞生长的分子机制研究[D]: [博士学位论文]. 上海: 上海交通大学, 2015.
- [38] 韩小娟. 虫草多糖药理活性及机制研究的进展[J]. 医学综述, 2014, 20(16): 3008-3010.
- [39] 岳冬梅, 王林美, 李树英. 柞蚕蛹虫草水提取物对人乳腺癌细胞 MCF-7 增殖和凋亡的影响[J]. 中国蚕业, 2014, 35(3): 23-26.
- [40] 刘特思, 吕游, 闫文帝, 等. 虫草素通过 ERK1/2、Ezrin 和 Akt 信号通路抑制胆囊癌细胞 SNU-308 的增殖和迁移[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(8): 1434-1442.
- [41] Jayakumar, T., Chiu, C.C., Wang, S.H., *et al.* (2014) Anti-Cancer Effects of CME-1, a Novel Polysaccharide, Purified



- from the Mycelia of *Cordyceps sinensis* against B16-F10 Melanoma Cells. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **10**, 43-49. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.131365>
- [42] Jeong, J.W., Jin, C.Y., Park, C., *et al.* (2012) Inhibition of Migration and Invasion of LNCa P Human Prostate Carcinoma Cells by Cordycepin through Inactivation of Akt. *International Journal of Oncology*, **40**, 1697-1704.
- [43] Golubovskaya, V. and Wu, L.J. (2016) Different Subsets of T Cells, Memory, Effector Functions, and CAR-T Immunotherapy. *Cancers*, **8**, 36. <https://doi.org/10.3390/cancers8030036>
- [44] 诸葛定娟, 程敏, 董文彬, 等. 虫草多糖对荷瘤小鼠 T 淋巴细胞及其亚群数量与功能的影响[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(5): 528-533.
- [45] 叶小弟, 郑高利. 冬虫夏草及其菌丝体多糖免疫药理学研究进展[J]. 中国中医药科技, 2014, 21(1): 107-109.
- [46] Nakayama, H. (2014) Overexpression of Fibronectin Confers Cell Adhesion? Mediated Drug Resistance (CAM-DR) against 5-FU in Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. *International Journal of Oncology*, **44**, 1376-1384. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2265>
- [47] Li, D.H., Pan, Z.K., Ye, F., *et al.* (2014) S-1-Based versus 5-FU-Based Chemotherapy as First-Line Treatment in Advanced Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Tumor Biology*, **35**, 8201-8208. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2099-2>
- [48] Guo, X.L., Hu, F., Zhang, S.S., *et al.* (2014) Inhibition of p53 Increases Chemosensitivity to 5-FU in Nutrient-Deprived Hepatocarcinoma Cells by Suppressing Autophagy. *Cancer Letters*, **346**, 278-284. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.01.011>
- [49] Ducreux, M., Dahan, L., Smith, D., *et al.* (2014) Bevacizumab Combined with 5-FU/Streptozocin in Patients with Progressive Metastatic Well-Differentiated Pancreatic Endocrine Tumours (BETTER Trial): A Phase II Non-Randomised Trial. *European Journal of Cancer*, **50**, 3098-3106. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.002>
- [50] Zhang, H.H., Tang, J.L., Li, C., *et al.* (2015) MiR-22 Regulates 5-FU Sensitivity by Inhibiting Autophagy and Promoting Apoptosis in Colorectal Cancer Cells. *Cancer Letters*, **356**, 781-790. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.10.029>
- [51] Folprecht, G., Pericay, C., Saunders, M.P., *et al.* (2016) Oxaliplatin and 5-FU/Folinic Acid (Modified FOLFOX6) with or without Afibercept in First-Line Treatment of Patients with Metastatic Colorectal Cancer: The AFFIRM Study. *Annals of Oncology*, **27**, 1273-1279. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw176>
- [52] Li, X.R., Wang, S.X., Li, Z.Z., *et al.* (2017) Retracted: NEAT1 Induces Epithelial-Mesenchymal Transition and 5-FU Resistance through the miR-129/ZEB2 Axis in Breast Cancer. *FEBS Letters*, **591**, 570-570. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12474>
- [53] Hainsworth, J.D., Meluch, A.A., Mcclurkan, S., *et al.* (2002) Induction Paclitaxel, Carboplatin, and Infusional 5-FU Followed by Concurrent Radiation Therapy and Weekly Paclitaxel/Carboplatin in the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Cancer. *The Cancer Journal*, **8**, 311-321. <https://doi.org/10.1097/00130404-200207000-00007>
- [54] 付楚溪, 焦阳, 李思雨, 等. 蛹虫草中虫草素抗癌活性研究进展[J]. 食品安全导刊, 2015(9X): 155-157.
- [55] 张楠, 逢利, 凡文博, 等. 蛹虫草小分子肽增强胃癌细胞株 SGC-7901 对氟尿嘧啶化疗的敏感性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(13): 3520-3521.