

虫草素在延缓CKD进程中的作用机制研究进展

金玉雯*, 丁王睿*, 杨敏#

苏州大学附属第三医院肾内科, 苏州 常州

收稿日期: 2026年2月13日; 录用日期: 2026年3月6日; 发布日期: 2026年3月17日

摘要

慢性肾脏病(CKD)发病率呈上升趋势, 其进展涉及炎症、氧化应激和纤维化等多重病理机制。虫草素(3'-脱氧腺苷)作为蛹虫草的主要活性成分, 在延缓CKD进程中展现出多靶点干预潜力。在抗炎方面, 虫草素可剂量依赖性降低TLR4、NF- κ B p65及下游COX-2的表达, 抑制TGF- β 1诱导的Smad1/2/3磷酸化, 减少胶原沉积和上皮-间质转化, 并使CKD患者血清IL-1 β 、TNF- α 水平降低14.0%~26.9%。在抗氧化方面, 虫草素可直接清除活性氧, 提高超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性, 降低丙二醛含量; 并通过激活Nrf2-ARE通路增强内源性抗氧化防御, 抑制NF- κ B及TGF- β 1/Smad通路以阻断氧化应激与炎症的恶性循环。在抗纤维化方面, 虫草素可直接结合Drp1蛋白(KD = 2.75 μ M), 抑制线粒体过度分裂, 减少线粒体源性ROS生成, 进而下调IL-6表达及JAK/STAT3通路活化; 同时诱导肝细胞生长因子表达, 抑制 α -SMA和纤连蛋白沉积。此外, 虫草素还能通过调节腺苷受体亚型分布, 特异性激活A₁AR/A₂AAR并拮抗A₂BAR/A₃AR, 改善CKD病理微环境。综上, 虫草素通过多维度机制减轻肾脏炎症、氧化损伤与纤维化, 为CKD的干预提供了潜在治疗策略。

关键词

虫草素, 慢性肾脏病, 炎症, 氧化应激, 肾纤维化, 线粒体分裂, 腺苷受体

Cordycepin in Delaying the Progression of CKD: Mechanisms of Action Research Progress

Yuwen Jin*, Wangrui Ding*, Min Yang#

Urology Department, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou Suzhou

Received: February 13, 2026; accepted: March 6, 2026; published: March 17, 2026

Abstract

The incidence of Chronic Kidney Disease (CKD) is increasing, and its progression involves multiple

*共一作者。

#通讯作者。

文章引用: 金玉雯, 丁王睿, 杨敏. 虫草素在延缓 CKD 进程中的作用机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 2784-2793. DOI: 10.12677/acm.2026.1631079

pathological mechanisms such as inflammation, oxidative stress, and fibrosis. Cordycepin (3'-deoxyadenosine), a major bioactive component of *Cordyceps militaris*, demonstrates multi-target intervention potential in delaying CKD progression. Regarding its anti-inflammatory effects, cordycepin can dose-dependently reduce the expression of TLR4, NF- κ B p65, and downstream COX-2, inhibit TGF- β 1-induced phosphorylation of Smad1/2/3, reduce collagen deposition and epithelial-mesenchymal transition, and decrease serum levels of IL-1 β and TNF- α by 14.0% to 26.9% in CKD patients. In terms of antioxidant activity, cordycepin can directly scavenge reactive oxygen species, increase the activity of superoxide dismutase and glutathione peroxidase, lower malondialdehyde content, enhance endogenous antioxidant defenses by activating the Nrf2-ARE pathway, and inhibit the NF- κ B and TGF- β 1/Smad pathways to break the vicious cycle between oxidative stress and inflammation. For its anti-fibrotic action, cordycepin can directly bind to Drp1 protein (KD = 2.75 μ M), inhibit excessive mitochondrial fission, reduce mitochondrial-derived ROS production, subsequently down-regulate IL-6 expression and JAK/STAT3 pathway activation, and induce hepatocyte growth factor expression to inhibit α -SMA and fibronectin deposition. Furthermore, cordycepin can improve the pathological microenvironment of CKD by modulating adenosine receptor subtype distribution, specifically activating A₁AR/A₂AAR and antagonizing A₂BAR/A₃AR. In conclusion, cordycepin alleviates renal inflammation, oxidative damage, and fibrosis through multi-dimensional mechanisms, providing a potential therapeutic strategy for CKD intervention.

Keywords

Cordycepin, Chronic Kidney Disease, Inflammation, Oxidative Stress, Renal Fibrosis, Mitochondrial Fission, Adenosine Receptors

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

我国的 CKD 发病率显著高于全球且呈上升趋势、死亡率呈下降趋势, 其中 2 型糖尿病肾病、高血压肾病、肾小球肾炎肾病、1 型糖尿病肾病和其他未特指肾病是常见病因, 已成为主要死因[1]。慢性肾脏病 (CKD) 的主要特征是肾功能不可逆减退(表现为肾小球滤过率低于 60 mL/min per 1.73 m²)或存在肾脏损伤标志物, 且持续至少 3 个月, 同时常伴随贫血、矿物质骨病等并发症, 患者过早死亡风险显著升高且多与心血管疾病相关。其发生发展主要由糖尿病、高血压等基础疾病驱动, 这些疾病会引发肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化等病理改变, 此外, 遗传因素、表观遗传影响(如 DNA 甲基化异常)以及环境因素(如肾毒性物质暴露、污染)也会通过介导肾脏慢性损伤, 进一步促进 CKD 的进展[2]。目前常见的 CKD 治疗方法包括心血管风险防控、蛋白尿治疗、避免肾毒性物质、药物剂量调整以及肾脏替代治疗等, 然而这些疗法主要适用于病情较轻或并发症可控的 CKD 患者, 因此单一种类的疗法具有很大的局限性[3]。

虫草属(*Cordyceps*)隶属于寄生真菌类群, 专一性寄生于节肢动物体内。这类真菌进化出了独特的生存策略——通过精准调控寄主的生命周期进程, 成功规避寄主免疫系统的监测与清除, 最终达成自身繁殖与种群延续的目的[4]。在虫草属的众多物种中, 冬虫夏草(*Cordyceps sinensis*)与蛹虫草(*Cordyceps militaris*)的研究热度最高、相关成果最为丰硕。冬虫夏草因“冬为虫形、夏为草状”的特殊生活史而得名, 在传统中医药体系中应用已久, 是公认的名贵滋补药材, 且已被证实具备多种药理活性[5]。蛹虫草则由子实体和菌核两部分构成, 其子实体中富集了多种生物活性物质, 除虫草素外, 还包含腺苷、虫草多糖等关键成分[6]。虫草素的化学本质为 3'-脱氧腺苷, 属于腺嘌呤与脱氧戊糖结合形成的腺苷衍生物。作为

首个从真菌中分离得到的核苷类抗生素,其发现可追溯至 Cunningham 等人的研究,他们首次从蛹虫草中成功分离出该物质[7]。传统生产模式下,虫草素的获取主要依赖天然蛹虫草提取,不仅产量受限,纯度也难以满足高要求。近年来,随着技术的革新,虫草素的合成路径不断拓展,目前已形成化学合成、微生物发酵、体外定向合成及生物合成等多种技术体系。合成生物学技术的广泛应用,推动了虫草素生物合成通路的解析,为其规模化生产与商业化落地提供了核心支撑[8]。值得注意的是,虫草素作为冬虫夏草的关键活性成分之一,在慢性肾脏病(CKD)治疗领域展现出明确的肾保护潜力,是天然药物治疗 CKD 的重要研究方向之一,但是其具体机制尚未研究清楚,其作用靶点模糊,信号通路解析尚不完整[9]。

腺苷是一种信号分子,由于 CKD 患者肾小管细胞因肾单位丢失需高耗能代偿,ATP 消耗增加而生成不足,所以会导致 AMP 大量累积。而 ATP/AMP 的比值异常,导致 ULK1 下调使 AMPK 无法感知 AMP 信号,这不仅无法启动能量代偿通路,还会因自噬抑制导致线粒体损伤、氧化应激加剧,进一步恶化肾纤维化,加速 CKD 进程[10]。腺苷信号通路通过其四种受体亚型(A₁AR, A_{2A}AR, A_{2B}AR, A₃AR)的特异性作用,以及与上下游信号通路的相互关联,在肾纤维化进程中发挥双向调控作用,其活性异常与慢性肾脏病(CKD)患者肾纤维化程度密切相关[11]就目前的研究来看,虫草素作为一种腺苷类似物,是 CKD 病理微环境的“信号调节剂”,在 CKD 中腺苷受体亚型分布呈现“病理性偏移”时,可以特异性激活 A₁AR/A_{2A}AR 并且拮抗 A_{2B}AR/A₃AR 过度激活,满足 CKD 特殊病理需求[12]。

2. 虫草素延缓慢性肾脏病的潜在机制

2.1. 虫草素在慢性肾脏病进展过程中抗炎的作用

慢性肾脏病(CKD)的进展与肾组织持续的炎症反应密切相关,而虫草素作为蛹虫草的核心活性成分,其显著的抗炎效应为延缓 CKD 进程提供了关键机制支持。研究表明,虫草素可通过靶向调控 TLR4/NF- κ B 这一 CKD 炎症进程中的核心信号通路,显著抑制肾组织炎症级联反应的激活与放大——在 CKD 患者及 HEK293T 细胞实验中,虫草素可剂量依赖性降低 TLR4、NF- κ B p65 及下游环氧合酶-2 (COX2)的 mRNA 和蛋白表达水平,直接阻断通路信号传导,且该抑制效应具有 TLR4 依赖性,当 TLR4 被沉默后,虫草素不再能下调相关炎症分子表达[12]。同时,虫草素可有效干预 CKD 中由炎症驱动的肾间质纤维化进程,在转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)诱导的 NRK-52E 细胞及单侧输尿管梗阻(UUO)小鼠模型中,虫草素能显著抑制 Smad1、Smad2、Smad3 等纤维化相关信号分子的磷酸化与总蛋白表达,减少胶原沉积与肾小管上皮-间质转化(EMT),从而减轻肾间质纤维化程度[13]。

从炎症因子调控层面来看,虫草素可通过多细胞类型、多途径降低 CKD 相关促炎因子水平:在 LPS 激活的 RAW264.7 巨噬细胞中,虫草素能通过上调血红素氧合酶-1 (HO-1)表达,显著减少肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)等促炎因子的分泌,同时抑制 NLRP3 炎症小体与 ERK1/2 通路激活,进一步阻断炎症放大[14];在 CKD 临床研究中,虫草素干预可使患者血清中 IL-1 β 、TNF- α 等核心促炎因子水平降低 14.0%~26.9%,同时减少肾组织中中性粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润,改善肾小球滤过膜损伤,降低尿蛋白、血尿素氮(BUN)及肌酐水平,显著改善肾功能指标[15]。此外,虫草素还可通过调节免疫细胞表型转换增强抗炎效应,在巨噬细胞实验中,其能促进 M1 型促炎巨噬细胞向 M2 型抗炎巨噬细胞转化,上调 IL-10、TGF- β 等抗炎因子表达,从免疫调节层面打破 CKD 中“炎症-肾损伤-炎症”的恶性循环[16]。

虫草素通过“通路调控-因子干预-免疫调节”的多维度抗炎机制,有效减轻 CKD 肾组织炎症损伤、抑制纤维化进程,为其作为延缓 CKD 进展的潜在治疗剂提供了充分的实验与临床证据支持。

2.2. 虫草素在慢性肾脏病中抗氧化的作用

氧化应激是慢性肾脏病(CKD)发生发展的核心病理机制之一,其本质是体内活性氧(ROS)生成与清除

失衡。过量 ROS 可通过损伤肾脏细胞 DNA、引发脂质过氧化、破坏蛋白质结构等途径, 加剧肾组织炎症、纤维化及细胞凋亡, 最终加速肾功能衰退。虫草素(3'-脱氧腺苷)作为冬虫夏草的关键生物活性成分, 凭借与腺苷相似的化学结构(仅核糖 3'位缺失羟基), 在调控氧化应激、减轻肾脏氧化损伤方面展现出多维度作用, 相关机制已被大量体内外研究证实。

一方面, 虫草素可以直接清除活性氧, 减少氧化损伤产物积累。虫草素可直接清除体内过量的 ROS, 包括羟基自由基、超氧阴离子自由基等, 从而降低氧化应激对肾脏组织的直接损伤。在 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的 PC12 细胞神经毒性模型中, 研究发现虫草素能显著提高细胞存活率, 其机制与直接清除 6-OHDA 产生的 ROS、降低细胞内氧化应激水平相关, 同时减少脂质过氧化产物丙二醛(MDA)的生成, 提示其对氧化敏感细胞具有直接保护作用[17]。这一直接抗氧化特性在肾脏损伤模型中同样得到验证: 在高尿酸血症诱导的小鼠肾脏损伤模型中, Yong 等通过检测肾脏组织氧化指标发现, 虫草素干预组的 MDA 含量显著低于模型组, 同时超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)活性显著升高, 表明虫草素可通过直接清除 ROS、减少氧化代谢产物积累, 减轻尿酸相关的肾脏氧化损伤[18]。此外, Liu 等在研究蛹虫草(*Cordyceps militaris*)相关活性成分时发现, 虫草素对小鼠肝脏组织的脂质过氧化反应具有显著抑制作用, 其抗氧化能力接近经典抗氧化剂抗坏血酸, 为其在肾脏等氧化敏感器官损伤中的应用提供了旁证[19]。

另一方面, 虫草素上调内源性抗氧化酶系统, 增强肾脏抗氧化防御能力。机体自身的抗氧化酶系统(如 SOD、GPx、过氧化氢酶 CAT)是抵御氧化应激的核心防线, 虫草素可通过上调该系统活性, 增强肾脏组织的内源性抗氧化能力。在 D-半乳糖诱导的衰老小鼠模型中, Zhu 等通过检测肾脏组织抗氧化指标发现, 虫草素干预可显著提高肾脏组织中 SOD、GPx 及 CAT 的活性, 同时降低 MDA 水平, 改善肾小球萎缩、肾小管扩张等病理改变, 提示其可通过强化内源性抗氧化系统, 减轻衰老相关的肾脏氧化损伤[20]。在糖尿病肾病大鼠模型中, Cao 等进一步证实, 虫草素可通过激活 Nrf2-ARE 信号通路(核因子 E2 相关因子 2-抗氧化反应元件), 促进 Nrf2 向细胞核转移, 上调下游 SOD、GPx 等抗氧化酶基因的转录与表达, 同时抑制 ROS 介导的肾小管上皮细胞凋亡, 减少肾间质纤维化标志物(如 α -SMA、ColII)的表达[21]。

此外, 虫草素还可抑制氧化应激相关信号通路, 阻断损伤级联反应。氧化应激常与炎症反应、细胞凋亡等病理过程相互交织, 形成损伤级联反应。虫草素可通过抑制氧化应激相关信号通路, 阻断这一恶性循环, 减轻肾脏损伤。在脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞炎症模型中, Kim 等发现虫草素可通过抑制 NF- κ B(核因子 κ B)信号通路的激活, 减少诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和环氧化酶-2(COX-2)的表达, 从而降低一氧化氮(NO)和 ROS 的过量产生, 避免氧化应激与炎症反应的相互加重——这一机制在肾脏炎症相关氧化损伤中具有重要意义, 因 NF- κ B 激活是 CKD 中氧化应激诱导肾损伤的关键环节[22]。在慢性阻塞性肺疾病(COPD)相关的肾脏损伤模型中, Yang 等进一步发现, 虫草素可通过抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路, 减少 ROS 诱导的肾间质成纤维细胞活化, 同时提高 SOD 活性, 减轻肾脏氧化应激与纤维化的恶性循环[23]。此外, 在高糖诱导的肾脏脂质代谢紊乱模型中, Wu 等证实虫草素可通过调节 AMPK/mTOR 信号通路, 改善脂质代谢异常引发的氧化应激, 减少肾脏组织中脂质过氧化产物的积累, 进而减轻肾小管损伤[24]。虫草素保护肾脏细胞线粒体功能, 减少线粒体源性 ROS 生成。线粒体是 ROS 产生的主要场所, 线粒体功能障碍可导致 ROS 大量释放, 加剧肾脏氧化损伤。虫草素可通过保护线粒体结构与功能, 减少线粒体源性 ROS 的产生, 在肾脏细胞保护中发挥关键作用。在高糖诱导的足细胞损伤模型中, Hao 等发现虫草素可显著降低足细胞内 ROS 水平, 上调 SOD 和 GPx 的活性, 抑制足细胞凋亡, 维持足细胞的滤过屏障功能, 其机制与改善线粒体膜电位、减少线粒体 DNA 损伤相关[25]。在顺铂诱导的肾毒性模型中, Wang 等通过透射电镜观察发现, 虫草素干预可改善肾小管上皮细胞线粒体肿胀、嵴断裂等病理改变, 同时提高肾脏组织中 SOD、GPx 的活性, 降低 MDA 和 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG, DNA 氧化损伤标志物)

的水平, 减少肾小管上皮细胞凋亡[26]。此外, Olatunji 等在 PC12 细胞模型中证实, 虫草素可通过调节 Bcl-2/Bax 凋亡通路(上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达、下调促凋亡蛋白 Bax 表达), 维持线粒体膜电位稳定, 减少细胞色素 C 释放, 从而抑制线粒体介导的凋亡通路, 这一机制在肾脏细胞氧化损伤中同样适用[17]。

虫草素通过“直接清除 ROS - 增强内源性抗氧化系统 - 抑制氧化相关信号通路 - 保护线粒体功能”的多维度机制, 发挥显著的抗氧化作用, 从而减轻肾脏组织的氧化损伤、炎症反应与纤维化进程, 为其延缓 CKD 进展提供了坚实的实验依据。

2.3. 虫草素在慢性肾脏病进展中的抗纤维化的作用

氧化应激是慢性肾脏病(CKD)进展过程中的核心病理环节, 过量活性氧(ROS)的产生与蓄积会引发肾组织细胞损伤、炎症级联反应及纤维化重塑, 最终导致肾功能不可逆衰退。虫草素作为冬虫夏草的主要活性成分, 其显著的抗氧化活性在维持肾脏氧化还原平衡、延缓 CKD 进展中发挥关键作用, 相关机制已通过多种体内外实验得到验证。

CKD 状态下, 肾 tubular 上皮细胞线粒体动态平衡失调, 线粒体分裂蛋白 Drp1 介导的过度分裂导致线粒体结构破坏、氧化磷酸化功能障碍, 使其成为 ROS 的主要产生来源, 进而推动肾纤维化进程。虫草素可直接与 Drp1 蛋白结合(解离常数 KD 为 2.75 μ M), 通过抑制其活性减少线粒体分裂相关蛋白 Drp1、Mff 及 Fis1 的表达, 同时上调线粒体融合蛋白 OPA1 和 Mfn2 的水平, 恢复线粒体细长完整的结构与正常功能, 从而降低线粒体源性 ROS 的产生[27]。在 TGF- β 诱导的 NRK-52E 细胞损伤模型中, 虫草素通过改善线粒体动态平衡, 以浓度依赖方式降低细胞内 ROS 蓄积, 该抗氧化效应在作用强度上优于 Drp1 选择性抑制剂 Mdivi-1, 且能更显著恢复线粒体膜电位, 减轻氧化应激对肾小管上皮细胞的损伤[28]。而过量 ROS 可诱导受损肾 tubular 上皮细胞分泌 IL-6, 而 IL-6 作为关键促纤维化细胞因子, 能通过激活 JAK/STAT3 通路促进成纤维细胞增殖与活化, 形成“ROS-IL-6-纤维化”的恶性循环[29]。虫草素通过抑制 Drp1 介导的线粒体分裂减少 ROS 生成, 进而下调受损肾小管上皮细胞中 IL-6 的表达及分泌, 在单侧缺血再灌注(UIR)小鼠模型中显著降低血清 IL-6 水平, 同时减少肾组织中 α -SMA 阳性成纤维细胞的浸润。

此外, 在人主动脉平滑肌细胞研究中已证实, 抑制线粒体源性 ROS 可缓解 IL-6/JAK2/STAT3 介导的炎症反应[30], 进一步支持虫草素通过“抗氧化 - 抗炎”协同作用延缓 CKD 进展的机制。肝细胞生长因子(HGF)作为内源性抗纤维化细胞因子, 能通过激活其受体 c-Met 的酪氨酸磷酸化, 调控肾脏细胞氧化应激反应及纤维化进程[31]。在大鼠肾间质成纤维细胞(NRK-49F)模型中, 虫草素以时间依赖方式诱导 HGF mRNA 表达及蛋白分泌, 同时激活 c-Met 受体磷酸化, 进而抑制 TGF- β 1 诱导的 α -SMA 和纤连蛋白(FN)表达[32]。而 HGF 不仅可直接参与抗氧化防御, 还能通过阻断 Smad2/3 核转位, 抑制 ROS 介导的纤维化信号传导[33], 与虫草素的直接抗氧化作用形成互补, 共同减轻肾间质纤维化。在多种 CKD 相关病理模型中, 虫草素的抗氧化损伤作用均得到验证。

在肾缺血再灌注损伤模型中, 虫草素通过调节炎症、凋亡及氧化应激相关通路, 减少 ROS 介导的肾组织损伤, 降低血清肌酐水平, 改善肾功能[34]。在白蛋白诱导的肾小管上皮细胞上皮间质转化(EMT)模型中, 虫草素通过减少 ROS 产生, 抑制 EMT 进程及细胞外基质沉积[35]。此外, 虫草素通过抑制 URAT1 改善高尿酸血症相关肾损伤的过程中, 也伴随 ROS 水平的降低, 进一步佐证其抗氧化作用的多场景适用性[18]。

虫草素通过直接靶向 Drp1 抑制线粒体源性 ROS 产生、阻断 ROS-IL-6 炎症通路放大效应、诱导 HGF 表达增强抗氧化防御等多重机制, 有效缓解 CKD 状态下的氧化应激损伤, 为其临床应用于 CKD 的抗氧化治疗提供了坚实的实验依据。

2.4. 虫草素通过腺苷受体信号转导的调控机制

前文所述虫草素对下游效应分子(如 NF- κ B、Nrf2)的调控, 其作为腺苷类似物与特定受体亚型(如 A₁AR/A₂AAR)结合后, 如何启动 G 蛋白(如 Gs/Gi)介导的细胞内信号级联反应, 继而将信号转导至上述转录因子的具体分子路径, 目前尚未被系统阐明, 从受体结合到最终产生生物学效应的信号转导链条仍存在关键缺环。例如, 虫草素激活 A₂AAR 后, 是否如经典腺苷信号一样通过 Gs 蛋白上调 cAMP 并激活 PKA, 进而磷酸化并抑制 NF- κ B 的活性? 这一假设在虫草素的研究中尚未得到直接的实验证实。同样, 其与 A₁AR 结合后对 Gi 蛋白及下游 cAMP 的抑制效应, 是否参与了对 Nrf2 通路的调控, 目前亦属知识盲区。

而造成这一空白的主要原因在于, 现有文献多关注虫草素的最终抗炎/抗氧化效果, 而缺乏对其上游信号启动事件的逐级追踪。特别是, 在 CKD 相关的肾脏细胞模型(如肾小管上皮细胞、系膜细胞)中, 虫草素对腺苷受体亚型的亲和力、内化及信号偏置效应均未见报道。

因此, 系统揭示虫草素经腺苷受体的信号转导机制, 不仅是完善其药理理论的核心, 也为克服其可能因受体敏感或信号串扰导致的疗效局限提供新思路。

3. 虫草素在慢性肾脏病治疗中的应用前景

慢性肾脏病(CKD)作为全球高发的脏器损伤类疾病, 常由糖尿病、高血压、药物等因素诱发, 其进展可导致肾功能渐进性衰退, 最终发展为肾衰竭, 严重威胁患者健康。目前临床治疗手段仍存在局限性, 而虫草素作为蛹虫草中标志性的天然活性成分, 在肾脏保护领域的研究成果为 CKD 治疗提供了新的方向, 展现出广阔的应用前景。

虫草素对 CKD 的治疗潜力首先体现在其对肾脏组织的直接保护作用。研究证实, 虫草素能特异性保护慢性肾脏病模型大鼠的血管内皮细胞, 通过改善肾脏微循环、调节代谢紊乱等途径维护肾功能, 且该保护效果具有剂量依赖性特征[36]。对于 CKD 进展中常见的肾小管损伤, 虫草素可通过调控受体相互作用蛋白激酶 1 介导的凋亡途径, 减轻人肾小管上皮细胞的病理损伤, 为延缓 CKD 向终末期肾病进展提供了关键的分子机制支持[36]。这一机制不仅揭示了虫草素在急性肾损伤向慢性化转化过程中的干预价值, 也为其用于 CKD 病程全程管理提供了理论依据。

在并发症防控方面, 虫草素的多效性优势进一步拓展了其应用场景。CKD 患者常伴随高血脂、动脉粥样硬化等心脑血管并发症, 而虫草素具有显著的调脂作用, 能加速脂肪降解、降低血液中胆固醇和甘油三酯水平, 减少脂质在血管壁的沉积[37], 这对于降低 CKD 患者心血管事件风险至关重要。同时, 氧化应激和炎症反应是 CKD 进展的核心驱动因素, 虫草素可通过增强超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶活性, 清除体内过量自由基[38], 并通过抑制 NF- κ B 等炎症信号通路减少炎症因子释放[39], 从而减轻肾脏组织的氧化损伤和炎症浸润, 形成“保护肾脏 - 防控并发症”的协同治疗效应。

从临床转化角度来看, 虫草素作为天然生物活性成分, 具有安全性高、副作用小的特点, 相较于传统药物更适合 CKD 患者的长期干预需求。其在肾脏保护中的作用机制与蛹虫草“护脏器、益精气”的传统功效相契合[40], 且人工培育蛹虫草技术的成熟[41], 为虫草素的规模化生产提供了保障, 解决了天然来源稀缺的瓶颈问题, 为其开发为 CKD 治疗的专用药物或辅助保健产品奠定了产业基础。未来, 随着对虫草素与其他药物协同效应的深入探索[42], 以及更多临床研究数据的积累, 有望形成以虫草素为核心的 CKD 综合治疗方案, 在延缓肾功能衰退、改善患者生活质量、降低透析依赖率等方面发挥重要作用。

4. 虫草素的生物利用度、药代动力学特征及联用策略

慢性肾脏病(CKD)的长期药物干预要求活性成分具备良好的药代动力学特性。虫草素作为一种极具

潜力的天然活性分子, 其临床应用却受到生物利用度低、体内半衰期短等关键药理学瓶颈的严重制约。本章将系统阐述虫草素的药代动力学特征, 并探讨提升其疗效的潜在联用策略。

4.1. 生物利用度与药代动力学

虫草素口服后生物利用度极低(通常<10%), 这主要归因于其在体内的快速且广泛的代谢。药代动力学研究表明, 虫草素在血液和组织中可被腺苷脱氨酶(Adenosine Deaminase, ADA)迅速催化脱氨基, 转化为其主要代谢产物 3'-脱氧肌苷(3'-Deoxyinosine, 3'-Deo)。一项在大鼠中的研究显示, 口服虫草素(10 mg·kg⁻¹)后, 原型药物的血浆峰浓度(C_{max})仅为(5.4±3.4) ng·mL⁻¹, 而其代谢物 3'-Deo 的 C_{max} 高达(142.0±50.0) ng·mL⁻¹, 暴露量(AUC_{0-360 min})更是原药的近 30 倍[43]。这明确提示, 口服虫草素在体循环中主要以无活性或活性未明的代谢物形式存在, 原型药物暴露量微乎其微。此外, 虫草素在血浆中极不稳定, 体外实验表明其在室温下放置 15 分钟降解率即可超过 15%, 这进一步增加了准确评估其药代行为的难度, 也解释了为何早期采用灵敏度较低的 HPLC 方法的研究中常难以检测到原型药物。

4.2. 提升生物利用度的核心策略: 联合腺苷脱氨酶(ADA)抑制剂

鉴于 ADA 介导的快速降解是限制虫草素疗效的首要因素, 联合使用 ADA 抑制剂是提高其生物利用度最直接、最有效的策略之一。ADA 抑制剂(如喷司他丁 Pentostatin)能够竞争性地与 ADA 结合, 显著延缓虫草素的脱氨代谢, 从而延长其半衰期, 提高血浆和组织中的有效药物浓度。这一策略在理论上是可行的, 并且在其他腺苷类似物(如克拉屈滨)的临床应用中已有成功先例[44]。未来研究需重点评估虫草素与 ADA 抑制剂(如喷司他丁)联用在 CKD 动物模型中的药代动力学/药效学变化, 明确联用能否在保障安全性的前提下, 将虫草素的肾脏保护作用转化为更显著的肾功能改善结局。

因此, 虫草素固有的药代动力学缺陷是其临床转化的核心瓶颈。其口服生物利用度极低、半衰期短, 根本原因在于 ADA 催化的快速首过代谢与系统前消除。因此, 联合应用 ADA 抑制剂是克服这一瓶颈最直接且最具前景的策略, 有望通过阻断关键代谢途径, 显著提升虫草素在体循环及肾脏靶组织的有效暴露量。未来研究的首要任务是系统评估该联用策略在 CKD 病理模型中的药效增益与安全性, 为虫草素真正应用于 CKD 的临床干预铺平道路。

5. 问题与展望

虫草素作为一种腺苷类似物, 在慢性肾脏病(CKD)的治疗中也展现出潜在的多重药理活性。在 CKD 进展过程中, 虫草素可通过抑制肾脏纤维化、减轻炎症反应以及调节细胞自噬与凋亡等途径发挥肾脏保护作用。研究表明, 虫草素能够干预 TGF-β/Smad、NF-κB 等关键信号通路, 从而减缓肾小管上皮细胞-间质转化及细胞外基质的过度积聚, 延缓肾纤维化进程。此外, 虫草素还可通过调节免疫细胞功能与氧化应激水平, 改善 CKD 伴随的微炎症状态与代谢紊乱。目前, 虫草素在 CKD 治疗中的具体分子机制仍不明确, 特别是在不同病理阶段对细胞周期、细胞死亡模式及纤维化信号网络的整体调控作用尚未系统阐明。虫草素有望成为 CKD 辅助治疗的潜在药物, 当前研究多聚焦于将其与血管紧张素转换酶抑制剂、SGLT2 抑制剂等现有标准治疗药物的联合应用策略。然而, 进一步揭示虫草素在 CKD 中未知的分子靶点与作用机制, 对推动其临床应用至关重要。同时, 利用纳米载体技术提高虫草素的肾脏靶向性与生物利用度, 也是未来研究的重要方向。目前仍需更多临床前及临床研究, 系统评估虫草素单用及联合用药在 CKD 患者中的有效性与安全性。

参考文献

- [1] 覃丽虹, 陈静, 向涯碟, 李柄辉, 罗丽莎, 陈玲. 1990-2021 年我国慢性肾脏病疾病负担及其危险因素分析[J]. 医学新知, 2024, 34(9): 957-969.

- <https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=3-fZNjprSawSBeuQYXEB3RDDwoTVzYUIHrmN-fkIvmm-ZB71KmwuDExS-T945DnhZQ9qR7HZgco9mJeBxFi7fapnlRrel9RL-47cLPII62esF3I9ulNEFC90aIHxA-hXyNUN5xvRQsHY3nTLXehnnbS-bt9x11tsXTivRzvMn2H9ZV6So78kRGxigVQvIKXvT&uniplat-form=NZKPT&language=CHS>, 2024-10-10.
- [2] Webster, A.C., Nagler, E.V., Morton, R.L. and Masson, P. (2017) Chronic Kidney Disease. *The Lancet*, **389**, 1238-1252. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)32064-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32064-5)
- [3] Chen, T.K., Knicely, D.H. and Grams, M.E. (2019) Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *JAMA*, **322**, 1294-1304. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14745>
- [4] Olatunji, O.J., Tang, J., Tola, A., Auberon, F., Oluwaniyi, O. and Ouyang, Z. (2018) The Genus *Cordyceps*: An Extensive Review of Its Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacology. *Fitoterapia*, **129**, 293-316. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.05.010>
- [5] Chen, Y.C., Chen, Y.H., Pan, B.S., Chang, M.M. and Huang, B.M. (2017) Functional Study of *Cordyceps sinensis* and Cordycepin in Male Reproduction: A Review. *Journal of Food and Drug Analysis*, **25**, 197-205. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.10.020>
- [6] Zhu, Z.Y., Liu, X.C., Dong, F.Y., Guo, M.Z., Wang, X.T., Wang, Z. and Zhang, Y.M. (2015) Influence of Fermentation Conditions on Polysaccharide Production and the Activities of Enzymes Involved in the Polysaccharide Synthesis of *Cordyceps militaris*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **100**, 3909-3921. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-7235-4>
- [7] Cunningham, K.G., Manson, W., Spring, F.S. and Hutchinson, S.A. (1950) Cordycepin, a Metabolic Product Isolated from Cultures of *Cordyceps militaris* (Linn.) Link. *Nature*, **166**, Article No. 949. <https://doi.org/10.1038/166949a0>
- [8] Yang, L., Li, G., Chai, Z., Gong, Q. and Guo, J. (2020) Synthesis of Cordycepin: Current Scenario and Future Perspectives. *Fungal Genetics and Biology*, **143**, Article ID: 103431. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2020.103431>
- [9] Shi, X., Yin, H. and Shi, X. (2025) Bibliometric Analysis of Literature on Natural Medicines against Chronic Kidney Disease from 2001 to 2024. *Phytomedicine*, **138**, Article ID: 156410. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156410>
- [10] Yanagi, T., Kikuchi, H., Takeuchi, K., Susa, K., Mori, T., Chiga, M., *et al.* (2024) ULK1-Regulated AMP Sensing by AMPK and Its Application for the Treatment of Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **106**, 887-906. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2024.08.024>
- [11] 范桢亮, 杨乔瑞, 于珊珊, 盛紫阳, 申意伟, 俞捷. 腺苷信号通路在肾纤维化中调节作用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(3): 177-181.
- [12] Kim, J., Shin, J.Y., Choi, Y., Lee, S.Y., Jin, M.H., Kim, C.D., *et al.* (2021) Adenosine and Cordycepin Accelerate Tissue Remodeling Process through Adenosine Receptor Mediated Wnt/ β -Catenin Pathway Stimulation by Regulating GSK3 β Activity. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 5571. <https://doi.org/10.3390/ijms22115571>
- [13] Gu, L., Johno, H., Nakajima, S., Kato, H., Takahashi, S., Katoh, R., *et al.* (2013) Blockade of Smad Signaling by 3'-Deoxyadenosine: A Mechanism for Its Anti-Fibrotic Potential. *Laboratory Investigation*, **93**, 450-461. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.4>
- [14] Qing, R., Huang, Z., Tang, Y., Xiang, Q. and Yang, F. (2017) Cordycepin Negatively Modulates Lipopolysaccharide-Induced Cytokine Production by Up-Regulation of Heme Oxygenase-1. *International Immunopharmacology*, **47**, 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.03.002>
- [15] Sun, T., Dong, W., Jiang, G., Yang, J., Liu, J., Zhao, L., *et al.* (2019) *Cordyceps militaris* Improves Chronic Kidney Disease by Affecting TLR4/NF- κ B Redox Signaling Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2019**, Article ID: 7850863. <https://doi.org/10.1155/2019/7850863>
- [16] Shin, S., Lee, S., Kwon, J., Moon, S., Lee, S., Lee, C., *et al.* (2009) Cordycepin Suppresses Expression of Diabetes Regulating Genes by Inhibition of Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Macrophages. *Immune Network*, **9**, 98-105. <https://doi.org/10.4110/in.2009.9.3.98>
- [17] Olatunji, O.J., Feng, Y., Olatunji, O.O., Tang, J., Ouyang, Z. and Su, Z. (2016) Cordycepin Protects PC12 Cells against 6-Hydroxydopamine Induced Neurotoxicity via Its Antioxidant Properties. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **81**, 7-14. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.03.009>
- [18] Yong, T., Chen, S., Xie, Y., Chen, D., Su, J., Shuai, O., *et al.* (2018) Cordycepin, a Characteristic Bioactive Constituent in *Cordyceps militaris*, Ameliorates Hyperuricemia through URAT1 in Hyperuricemic Mice. *Frontiers in Microbiology*, **9**, Article No. 58. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00058>
- [19] Huang, D., Meran, S., Nie, S., Midgley, A., Wang, J., Cui, S.W., *et al.* (2018) *Cordyceps sinensis*: Anti-Fibrotic and Inflammatory Effects of a Cultured Polysaccharide Extract. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, **14**, 2-8. <https://doi.org/10.1016/j.bcdf.2017.07.012>
- [20] Hidayatullah, K., Manopo, J., Supu, I., Hadju, A., Ofiyen, C., Mahardhika, M.K., *et al.* (2025) Enhancing Hydrogen

- Evolution Reaction via Photoelectrochemical Water Splitting: A Review on Recent Strategies of Metal Oxide-Based Photoanode Materials. *Inorganic Chemistry Communications*, **179**, Article ID: 114885. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2025.114885>
- [21] Cao, T., Xu, R., Xu, Y., Liu, Y., Qi, D. and Wan, Q. (2019) The Protective Effect of Cordycepin on Diabetic Nephropathy through Autophagy Induction *in Vivo* and *in Vitro*. *International Urology and Nephrology*, **51**, 1883-1892. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02241-y>
- [22] Kim, H.G., Shrestha, B., Lim, S.Y., Yoon, D.H., Chang, W.C., Shin, D., *et al.* (2006) Cordycepin Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Inflammation by the Suppression of NF-kappaB through Akt and p38 Inhibition in RAW 264.7 Macrophage Cells. *European Journal of Pharmacology*, **545**, 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.06.047>
- [23] Yang, L., Jiao, X., Wu, J., Zhao, J., Liu, T., Xu, J., *et al.* (2018) *Cordyceps sinensis* Inhibits Airway Remodeling in Rats with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **15**, 2731-2738. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5777>
- [24] Wu, W.D., Hu, Z.M., Shang, M.J., Zhao, D.J., Zhang, C.W., Hong, D.F. and Huang, D.S. (2014) Cordycepin Down-Regulates Multiple Drug Resistant (MDR)/HIF-1 α through Regulating AMPK/mTORC1 Signaling in GBC-SD Gallbladder Cancer Cells. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**, 12778-12790. <https://doi.org/10.3390/ijms150712778>
- [25] Hao, L., Pan, M.S. and Zheng, Y. (2012) Effects of *Cordyceps sinensis* and *Tipterygium wilfordii* Polyglycosidium on the Podocytes in Rats with Diabetic Nephropathy. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, **32**, 261-265.
- [26] Wang, D., Wang, J., Wang, D., Yu, X., Olatunji, O.J., Ouyang, Z., *et al.* (2017) Neuroprotective Effects of Butanol Fraction of *Cordyceps cicadae* on Glutamate-Induced Damage in PC12 Cells Involving Oxidative Toxicity. *Chemistry & Biodiversity*, **15**, e1700385. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700385>
- [27] Sun, Y., Jin, S., Chen, J., Zhang, J., Lu, Y., Gu, Q., *et al.* (2025) Cordycepin Ameliorates Renal Interstitial Fibrosis by Inhibiting Drp1-Mediated Mitochondrial Fission. *Drug Design, Development and Therapy*, **19**, 1271-1287. <https://doi.org/10.2147/dddt.s498525>
- [28] Zhang, X., Huang, W., Tang, P., Sun, Y., Zhang, X., Qiu, L., *et al.* (2021) Anti-Inflammatory and Neuroprotective Effects of Natural Cordycepin in Rotenone-Induced PD Models through Inhibiting Drp1-Mediated Mitochondrial Fission. *NeuroToxicology*, **84**, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2021.02.002>
- [29] Li, Y., Zhao, J., Yin, Y., Li, K., Zhang, C. and Zheng, Y. (2022) The Role of IL-6 in Fibrotic Diseases: Molecular and Cellular Mechanisms. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 5405-5414. <https://doi.org/10.7150/ijbs.75876>
- [30] Hsu, C., Vo, T.T.T., Lee, C., Chen, Y., Lin, W., Cheng, H., *et al.* (2022) Carbon Monoxide Releasing Molecule-2 Attenuates Angiotensin II-Induced II-6/Jak2/Stat3-Associated Inflammation by Inhibiting NADPH Oxidase- and Mitochondria-Derived ROS in Human Aortic Smooth Muscle Cells. *Biochemical Pharmacology*, **198**, Article ID: 114978. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.114978>
- [31] Liu, Y. (2004) Hepatocyte Growth Factor in Kidney Fibrosis: Therapeutic Potential and Mechanisms of Action. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **287**, F7-F16. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00451.2003>
- [32] Li, L., He, D., Yang, J. and Wang, X. (2011) Cordycepin Inhibits Renal Interstitial Myofibroblast Activation Probably by Inducing Hepatocyte Growth Factor Expression. *Journal of Pharmacological Sciences*, **117**, 286-294. <https://doi.org/10.1254/jphs.11127fp>
- [33] Yang, J., Dai, C. and Liu, Y. (2003) Hepatocyte Growth Factor Suppresses Renal Interstitial Myofibroblast Activation and Intercepts Smad Signal Transduction. *The American Journal of Pathology*, **163**, 621-632. [https://doi.org/10.1016/s0002-9440\(10\)63689-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9440(10)63689-9)
- [34] Han, F., Dou, M., Wang, Y., Xu, C., Li, Y., Ding, X., *et al.* (2020) Cordycepin Protects Renal Ischemia/Reperfusion Injury through Regulating Inflammation, Apoptosis, and Oxidative Stress. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **52**, 125-132. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmz145>
- [35] Xiao, L., Ge, Y., Sun, L., Xu, X., Xie, P., Zhan, M., *et al.* (2012) Cordycepin Inhibits Albumin-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition of Renal Tubular Epithelial Cells by Reducing Reactive Oxygen Species Production. *Free Radical Research*, **46**, 174-183. <https://doi.org/10.3109/10715762.2011.647688>
- [36] 汤丽萍, 闫瑾, 范芳, 王浩, 黄娜. 虫草素抑制哮喘大鼠支气管上皮细胞间充质转化[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(4): 607-615.
- [37] 樊晓光, 彭锦, 洪树坤, 胡国鑫, 刘健, 张志坤, 乔鲁军. 虫草素联合谷氨酰胺对 LPS 诱导的脓毒症大鼠炎症失衡及肝肺病理变化的影响[J]. 中国临床解剖学杂志, 2019, 37(6): 638-643.
- [38] 张小亮. 基于代谢组学的虫草素抗衰老作用机理研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2024.

- [39] 任伟亮, 焦永伟, 张健, 胡志勇, 曹利红. 虫草素对大鼠骨关节炎的保护作用[J]. 中国新药与临床杂志, 2024, 43(10): 784-789.
- [40] 都兴范, 李亚洁, 温志新, 李学军, 马淑慧, 孟楠, 李树英. 柞蚕蛹的营养价值及综合利用研究进展[J]. 蚕业科学, 2021, 47(1): 81-87.
- [41] 张越, 张志军, 丁舒, 崔瀚元, 陈颖, 陈晓明. 基于营养培养基发酵的虫草素功能饮料配方优化[J]. 保鲜与加工, 2021, 21(1): 85-92.
https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?v=35M_ufc67zuEMPCW2mRmku2q9IIBf7YIM_dnOzDonoGuvAm-hgP_BI8x8F6LhikR-wO_xMBO8bOJuBEFwe4hDr5fUu9LM07-FEAsBH-iCqXOZuJ-fIIY4obKXyC5TdW5Dm5AgBJ7Wx8rSv9fY2N5JpZC1eSVZvniiooIjD-Nvcko4cB7CG0QrRH0AOGmLgMs0Rs&uniplatform=NZKPT&language=CHS, 2021-02-22.
- [42] 童汪霞, 罗宁, 李桂凤, 刘旭东, 刘璇, 王凯萌. 虫草素通过调控 Gli1 介导抗肝癌细胞增殖及促凋亡的机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(2): 104-111.
- [43] 胡楠, 蒋振伟, 钱敏燕, 张雯婷, 陈陆俊, 郑晓, 蒋敬庭. 虫草素及其代谢物 3'-脱氧肌苷在大鼠体内的药动学[J]. 医药导报, 2024, 43(3): 345-351. <https://link.cnki.net/urlid/42.1293.R.20230728.1003.004>
- [44] Chen, M., Luo, J., Jiang, W., Chen, L., Miao, L. and Han, C. (2023) Cordycepin: A Review of Strategies to Improve the Bioavailability and Efficacy. *Phytotherapy Research*, 37, 3839-3858. <https://doi.org/10.1002/ptr.7921>