

蛹虫草缓解新型冠状病毒感染研究进展

怀美玉¹, 徐方旭^{2,3,4}, 刘梦潜⁵, 董彩虹^{2,5*}

(1. 沈阳师范大学 生命科学院, 辽宁 沈阳 110034; 2. 辽宁省功能性蛹虫草重点实验室, 辽宁 沈阳 110034;

3. 沈阳师范大学 实验教学中心, 辽宁 沈阳 110034;

4. 沈阳市功能性蛹虫草产业技术研究院, 辽宁 沈阳 110034; 5. 中国科学院 微生物研究所, 北京 100101)

摘要 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 引起的 COVID-19 在全球范围内大流行, 危害了人类健康和公共安全, 随着对 SARS-CoV-2 的结构、功能和致病过程的了解, 越来越多的潜在药物被开发。蛹虫草 (*Cordyceps militaris*) 是我国传统的药用真菌, 具有显著的抗病毒作用, 虫草素作为蛹虫草的主要活性成分能够与 SARS-CoV-2 刺突蛋白、主蛋白酶 (Mpro) 相结合, 抑制病毒 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RDRP) 活性, 阻断 SARS-CoV-2 在机体内复制。蛹虫草还具有提升机体免疫力、修复受损组织的作用。本文概述虫草素抗 SARS-CoV-2 的机制和蛹虫草其他相关药理作用, 以期蛹虫草用于新型冠状病毒感染的辅助治疗提供参考。

关键词 蛹虫草; SARS-CoV-2; 新型冠状病毒感染; 虫草素; 免疫调节

中图分类号 Q939.93 **文献标识码** A **文章编号** 1005-7021(2024)02-0109-11

doi:10.3969/j.issn.1005-7021.2024.02.011

Advances in Alleviating Novel Coronavirus Infection with *Cordyceps militaris*

HUAI Mei-yu¹, XU Fang-xu^{2,3,4}, LIU Meng-qian⁵, DONG Cai-hong^{2,5*}

(1. College of Life Science, 2. Liaoning Key Lab. of *Cordyceps militaris* with Functional Val., Shenyang 110034;

3. Exp. Teach. Ctr., Shenyang Normal Uni., Shenyang 110034; 4. Shenyang Functional

Cordyceps militaris Indust. Technol. Res. Inst., Shenyang 110034; 5. Inst. of Microbiol., Chinese Acad. of Sci., Beijing 100101)

Abstract COVID-19 caused by SARS-CoV-2 is a global pandemic disease, endangering human health and public safety. With the understanding of the structure, function and pathogenic process of SARS-CoV-2, more and more potential drugs are being developed. *Cordyceps militaris* is a traditional medicinal fungus that has significant antiviral effects. Cordycepin is the main active component of *C. militaris* which can combine with SARS-CoV-2 spike protein and main protease (Mpro), inhibit viral RdRp polymerase, and prevent SARS-CoV-2 from replicating in the body. *C. militaris* also has the function of improving the body's immunity and repairing damaged tissues. The anti-SARS-CoV-2 mechanism of cordycepin and other related pharmacological functions of *C. militaris* were summarized. This review will provide reference for the adjuvant therapy of cordycepin for COVID-19.

Keywords *Cordyceps militaris*; SARS-CoV-2; COVID-19; cordycepin; immunoregulation

蛹虫草 (*Cordyceps militaris* (L.) Fr.) 隶属于子囊菌门 (Ascomycota) 肉座菌目 (Hypocreales) 虫草科 (Cordycipitaceae) 虫草属 (*Cordyceps*), 是虫草属的模式种之一, 与冬虫夏草、蝉花虫草一并成

为我国三大商业性虫草 (图 1)。蛹虫草中含有多种活性成分, 包括虫草多糖、喷司他丁、麦角甾醇、核苷类、多肽、氨基酸、维生素、各种微量元素等多种物质^[2], 具有抗癌、抗病毒、抗炎抑菌、免

基金项目: 辽宁省教育厅重点攻关项目 (LJKZZ20220116)

作者简介: 怀美玉 女, 硕士研究生。研究方向为微生物制药。E-mail: 951242508@qq.com

* 通讯作者。女, 研究员, 博士生导师。研究方向为珍稀食药菌生物学研究。E-mail: dongch@im.ac.cn

收稿日期: 2023-12-07

疫调节及抗氧化等作用^[3],这些活性物质奠定了蛹虫草提高人体免疫力、治疗慢性疾病、防癌抗癌的物质基础。蛹虫草已经成为具有辽宁特色的战略资源,未来具有无法估量的健康价值、经济价值和社会价值。近几年来,一种新型高传染性和致病性的冠状病毒引发了急性呼吸系统疾病大流行,威胁人类健康和公共安全^[4],国际病毒分类委员会将这种新型冠状病毒命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (SARS-CoV-2),2020 年 2 月,世界卫生组织 (WHO) 将此次新型冠状病毒引起的疾病更名为“COVID-19”。2022 年 12 月 26 日国家卫生健康委员会发布公告:将新型冠状病毒肺炎更名为新型冠状病毒感染。冠状病毒 (CoVs) 是人类和脊椎动物的重要病原体,可以感染人类、牲畜、鸟类和许多其他野生动物的呼吸道、胃肠道、肝脏及中枢神经系统^[5]。因此,在后疫情时代,即人类与新冠病毒共存的时代,人体自身免疫力的提高和受损脏器的修复尤为重要。蛹虫草作为我国传统的药用真菌,具有显著的抗病毒作用,包括人类免疫缺陷病毒 (HIV)、小鼠白血病病毒 (MLV)、EB 病毒 (EBV)、流感病毒、伽玛疱疹病毒等^[6-9],且具有能够促进免疫调节,提升机体免疫力以及修复人体受损脏器的作用^[10]。我国传统中药具有多成分靶向多途径的临床特点,在缓解症状、缩短治疗时间、减少重症肺炎发展方面具有独特优势^[11]。蛹虫草作为可人工培育的、安全的新资源食品,同时也是传统的药用真菌,已有研究表明其具有抗 SARS-CoV-2 的效果,在新冠肺炎防治中可起到积极的作用。

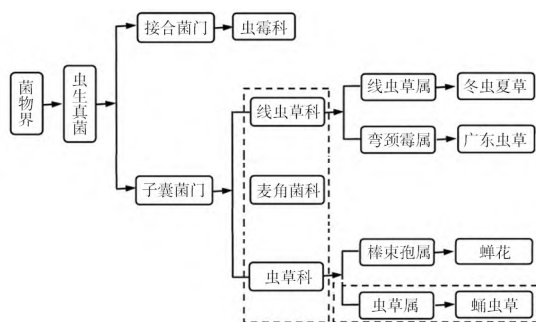


图 1 蛹虫草的分类地位^[1]

Fig.1 Taxonomic status of *Cordyceps militaris*^[1]

1 蛹虫草主要活性成分虫草素的抗病毒作用

虫草素 (Cordycepin) 又称虫草菌素、蛹虫草菌素,是蛹虫草中的主要活性成分,也是第一个从真菌中分离出来的核苷类抗生素 (图 2),因蛹虫草寄生的昆虫组织不易腐烂而被发现,蛹虫草是目前已报道的 500 余种虫草菌中能产生虫草素的物种之一^[2,12],其抗病毒作用十分明确。蛹虫草的强抗病毒作用是通过特定的分子机制介导的,主要是源于虫草素与腺苷的极大相似性,使得许多酶将腺苷与其区分开,使虫草素可以很容易地成功抑制或阻断人体和病毒颗粒中的某些生化途径和反应 (图 3),例如虫草素可以起到抑制 Poly (A) 聚合酶的作用,使 Poly (A) 尾严重缩短,造成 mRNA 不稳定、蛋白质合成过早终止^[13]。

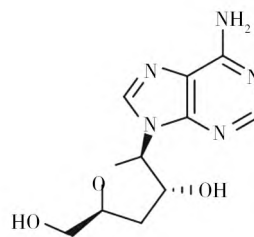


图 2 虫草素的化学结构^[21]

Fig.2 Chemical structure of Cordycepin^[21]

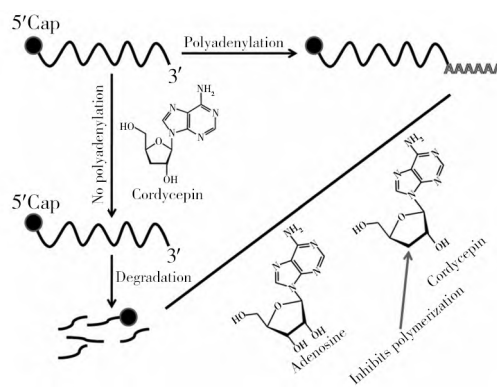


图 3 虫草素介导 SARS-CoV-2 RNA 降解的生物学应答^[13]

Fig.3 Cordycepin mediated biological response for SARS-CoV-2 RNA degradation^[13]

1.1 虫草素抑制 SARS-CoV-2 RNA 依赖的 RNA 聚合酶 (RdRp)

RdRp 是一种 RNA 聚合酶,通过抑制 RdRp

阻止病毒复制^[14],而虫草素因在结构上与腺苷相似,可以作为 Poly (A) 聚合酶的抑制剂抑制 RNA 多聚核苷酸链的合成^[15],从而抵抗 RNA 病毒的复制和繁殖。虫草素通过这一特定的分子机制介导强烈的抗病毒作用,如抑制丙型肝炎病毒^[16]、流感病毒^[17]、脊髓灰质炎病毒和鼻病毒^[18]等多种 RNA 病毒的复制和繁殖。药理和毒性评估以及分子对接模拟显示,虫草素对 SARS-CoV-2 RNA 依赖的 RNA 聚合酶(RdRp)具有很强的抑制作用^[19](图 4)。在这种有效的抑制 SARS-CoV-2 RNA 复制的机制中,虫草素在进入细胞后易被磷酸化为单磷酸、二磷酸和三磷酸,以及超活性核苷酸类似物虫草素三磷酸(Cor-TP),通过具有与核酸结构的相似性参与病毒 RNA 合成,导致重复过度模糊编码和过早终止

mRNA 合成,最终产生异常的非感染性和不活跃的病毒颗粒,从而阻断病毒 RNA 复制^[20]。预测任何潜在新药的毒性和不良反应或副作用是药物开发的关键问题,根据 ProTox-II (化学品毒性预测 https://tox-new.charite.de/prottox_II) 进行完整的毒理学研究来预测虫草素的毒性或不良反应,其中包括细胞毒性、一般急性毒性、致癌性、免疫毒性和一些毒性靶点等,获得的数据显示,虫草素属于第二毒性类(毒性 II 类),预测致死剂量为 8 mg/kg (BWt),超过许多潜在的抗 COVID-19 药物,在不同的器官毒性和不良结果方面均具有高度的安全性。与瑞德西韦和 GS-441524 相比,虫草素对新出现的 SARS-CoV-2 变异株(VOC-202012/01)的抗病毒效果要高得多,其效果是二者的 10.5 倍和 7.8 倍^[21]。

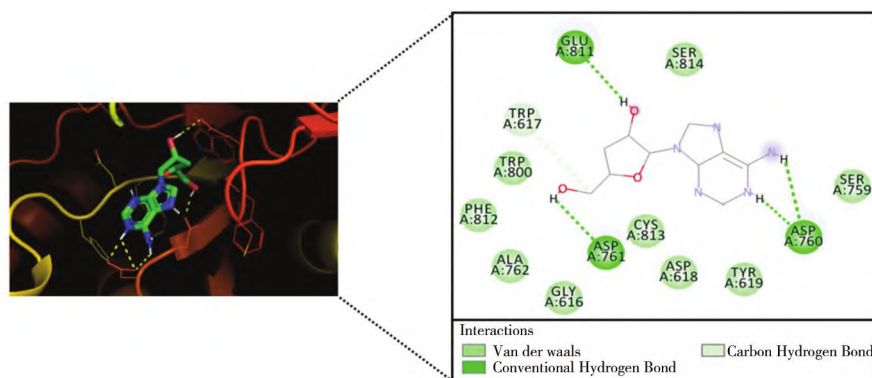


图 4 虫草素与 SARS-CoV-2RdRp 的结合模式^[21]

Fig.4 Binding mode of cordycepin to RdRp of SARS-CoV-2^[21]

1.2 虫草素结合刺突蛋白

SARS-CoV-2 的基因组大小接近 30 kb,包含 14 个开放阅读框(ORF)并编码 29 个病毒蛋白,病毒基因组 3'末端的 4 个 ORF 编码一组典型的结构蛋白,包括核衣壳(N)、刺突(S)蛋白、膜(M)蛋白和包膜(E)蛋白,这些蛋白负责病毒粒子的组装并参与抑制宿主免疫反应^[22]。与所有冠状病毒一样,SARS-CoV-2 利用 S 蛋白进入宿主细胞,S 蛋白有两个功能域,一个是表面亚基 S1 受体结合结构域(RBD),另一个是介导病毒和宿主细胞膜融合的 S2 结构域。SARS-CoV-2 S 蛋白通过 RBD 结构域与宿主细胞上的血管紧张素转换酶 2(ACE2)结合进入受体细胞^[13]。由于刺突蛋白对病毒靶向和进入宿主细胞具有重要作用,

常被作为抗体研发的重要靶点(图 5)。分子相互作用研究表明,虫草素与 SARS-CoV-2 刺突蛋白 RBD 结构域中 Asn33、His34 和 Lys353 具有较强的亲和力,这些氨基酸均定位于刺突蛋白和宿主受体的界面区域,影响了受体介导的内吞作用^[20,23],从而抵抗新冠病毒进入受体细胞的进程。

1.3 虫草素结合主蛋白酶(Mpro)

Mpro 也称为 3CL pro,由两个同源二聚体组成,每个亚基包括 3 个结构域,N 端的结构域 I 和 II 主要为 β -折叠的类似糜蛋白酶样的结构,而结构域 III 则主要由 α -螺旋组成。在结构域 I 和 II 裂缝之间形成了 Mpro 重要的催化位点和活性位点^[24],Mpro 在介导冠状病毒复制和转录中起关

键作用,是理想的抗病毒药物靶标^[23],除刺突蛋白外,虫草素还能与 Mpro 结合,模拟分子相互作用,显示虫草素与 Mpro 的结合较强,Mpro 活性位点氨基酸,如 Thr26、Gly143、Cys145、Ser144、Leu141、His172、Phe140、Glu166、His163 和 His164,在与虫草素的化学相互作用中起主要作用^[20],虫草素与 Mpro 的相互作用强于莫能菌素、异丙噻、甲氟喹、硝唑尼特、雷帕霉素等药物^[25],进一步证实了虫草素对 COVID-19 的治疗潜力(图 6)。在临床上,当虫草素口服吸收进入血液循环后,其中一部分在腺苷脱氨酶作用下会被分解为其他结构相似的核苷,因此,临床建议联合使用有效的腺苷脱氨酶抑制剂,例如,使用喷司他丁(PTN)保护虫草素免受腺苷脱氨酶脱氨^[26],即可以由同一基因簇共同合成虫草素及喷司他丁,这两种腺苷类分子在功能上扮演着“保护者-被保护者”的角色(图 7),也就是说,在蛹虫草中虫草素被合成的同时会合成一个保护其稳定性的分子^[27]。目前三大商业性虫草(冬虫夏草、蝉花虫草和蛹虫草)中,只有蛹虫草具有合成抗癌药物成分虫草素和喷司他丁的基因。但有的研究发现,以前被认为无活性虫草素的代谢物 3'-脱氧肌苷可以在细胞内以非常活跃的 Cor-TP 形式再次转化为虫草素,这对于新的药物开发可能具有重要意义^[28]。

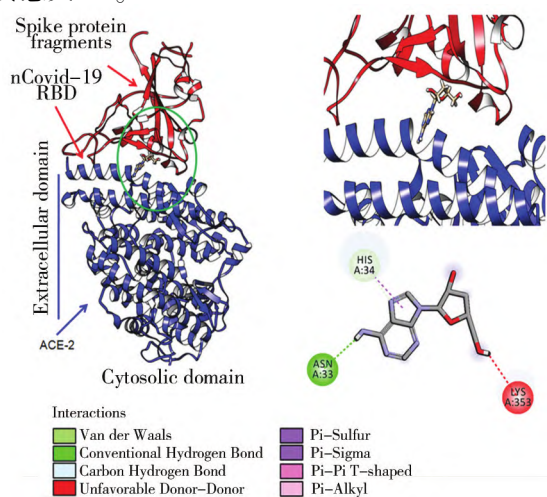


图 5 虫草素与 SARS-CoV-2 刺突蛋白 RBD 结合位点上氨基酸的相互作用^[13]

Fig.5 Docking structure and chemical interactions of cordycepin have been shown along with ligand atoms and interacting amino acids in the binding sites of the SARS-CoV-2 spike protein RBD^[13]

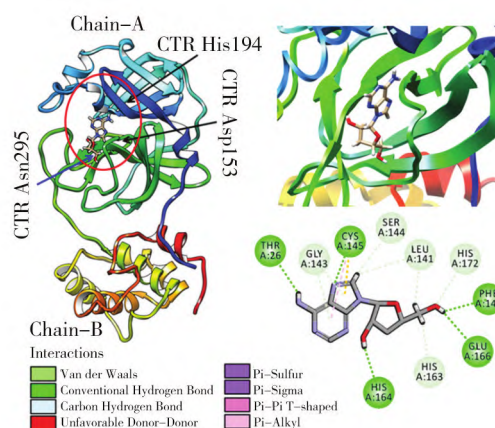


图 6 虫草素与 Mpro 主要结合活性位点相互作用的氨基酸^[13]

Fig.6 Docking structure and chemical interactions of cordycepin have been shown along with ligand atoms and interacting amino acids in the binding sites of Mpro^[13]

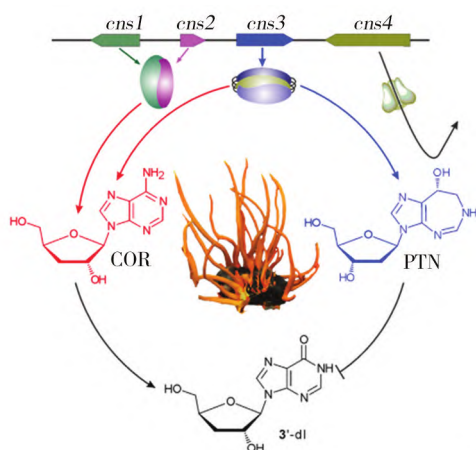


图 7 虫草素和喷司他丁伴随生物合成的分子机制^[27]

Fig.7 Molecular mechanism of concomitant biosynthesis of Cordycepin and penastatin^[27]

2 蛹虫草增强人体免疫力

2.1 COVID-19 对人体的影响

COVID-19 最常见的症状是发烧、咳嗽和呼吸短促,其他常见症状包括疲劳、肌痛、头痛、虚弱、嗅觉丧失等,并发症包括肺炎、急性呼吸窘迫综合征、肝损伤、心脏损伤、肾脏疾病、神经系统疾病、血栓甚至导致死亡^[29-33]。接种 COVID-19 疫苗可以减少因 COVID-19 导致的严重疾病的发展和死亡,然而 COVID-19 除导致住院和死亡的急性风险外,还会造成人体长期的衰弱,可能会维持数周

或数月,被称为“长新冠”。报告的症状包括严重疲劳、呼吸困难、胸痛、发烧、心律失常、认知障碍(“脑雾”)、嗅觉丧失、味觉丧失、脱发、皮疹、关节疼痛或肿胀、抑郁和焦虑等^[34]。在英国疑似或确诊 COVID-19 后出现症状 12 周或更久的随机社会人口约 60 万人参与了 2020 年 9 月至 2021 年 5 月期间实时评估的第 3~5 轮分析和第 6 轮研究,在第 3~5 轮的第 12 周内,37.7%的人至少出现了一种症状,在第 6 轮占比为 21.6%^[35]。2021 年 11 月,博茨瓦纳发现奥密克戎(Omicron)变异株,奥密克戎取代德尔塔成为全球范围内的主导毒株,奥密克戎的致病力和致死性远弱于前期所有毒株^[36],其致病性显著降低,致重症和死亡的能力也随之显著降低,症状主要为咳嗽、咽痛、发热、鼻塞、流涕、头痛等,极少有肺炎症状^[37]。但 Omicron 变异株的传染性更强,Omicron 变异株刺突蛋白突变后与 ACE2 的结合自由能增高,BA.1 的累计变化为 2.60 kcal/mol,病毒传染性为原始病毒株的 13 倍、Delta 的 2.8 倍;BA.2 传染性更快于 BA.1,传染性为 BA.1 的 1.5 倍^[36]。苏格兰在全国性研究中通过对确诊病例进行 6 个月、12 个月、18 个月的长期追踪,在检测呈阳性的 33 281 名参与者中,95%在感染时有症状;其中 4%有一种症状,6%有两种症状,8%有三种症状,82%有三种以上症状。在 6 个月后的随访中,有症状感染者中有 8%尚未康复,47%仅部分康复;在 12 个月后的随访中,有 6%未康复,42%仅部分康复,成年人出现多种症状、生活质量较差和日常活动受到广泛影响的概率更高^[38]。Omicron 变异株相较于 Delta 毒株在神经系统方面的后遗症更少,但其神经毒性可能更强。新冠病毒与多种神经系统并发症相关,包括脑炎、痴呆等,用不同毒株对前脑和中脑类器官处理 30 d,发现 BA.2 在前脑类器官中的复制效率远高于原始毒株、Delta 和 BA.1,且其诱导神经细胞凋亡的能力更强,这表明 BA.2 对神经系统可能造成长期的负面影响,应对 BA.2 的中枢神经系统感染进行密切监测^[39]。

SARS-CoV-2 侵入人体后引起炎症反应,在轻度的 SARS-CoV-2 感染中,肺细胞和肺泡巨噬细胞(AM)感知病毒,但无法产生大量的 I 型和 III 型干扰素 (IFN),无法招募白细胞和浆细胞样树突状细胞(pDCs),同时 AM 和 pDCs 逐渐从肺部

减少,最后被募集的白细胞,包括巨噬细胞和中性粒细胞表达促炎介质^[40],而严重的病症使机体产生“细胞因子风暴”,即在重症患者中观察到的多系统免疫失调,巨噬细胞和中性粒细胞过度活化,促使促炎趋化因子和细胞因子的表达,可以在肺部和血液中检测到^[41],包括 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17、IFN- γ 、CXCL10 和 TNF- α 等^[40]。在抗击 SARS-CoV-2 过程中,T 淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK)发挥重要作用,CD56^{bright} 细胞表达细胞溶解分子穿孔蛋白和颗粒酶 B,杀死被识别的感染细胞^[42]。在 COVID-19 康复的患者体内存在广泛且强烈的 SARS-CoV-2 特异性 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞应答,与轻度患者相比,重度患者体内观察到更高幅度和更广泛的总体 T 细胞反应,在轻度病例中,CD8 T 细胞的比例高于 CD4 T 细胞反应^[40,43-44]。在无症状感染(没有可检测到的抗体反应)过程中,也能出现有效的记忆 CD8⁺ T 细胞和 CD4⁺ T 细胞反应。此外,SARS-CoV-2 疫苗诱导的记忆 T 细胞具有识别变异株的能力,包括 Omicron 变异株,可避免宿主再次感染后导致的严重并发症而威胁生命^[45-46]。

2.2 蛹虫草对人体免疫力的提升作用

提升人体免疫力是人类在后疫情时代最好的防御手段。食用真菌,尤其是蘑菇,可提供各种免疫调节蛋白,包括凝集素、核糖核酸酶和真菌免疫调节蛋白(FIP)等^[47]。这些蛋白质可以调节免疫细胞的有丝分裂、增殖、分化和成熟,从而增强免疫力^[48-49]。大量研究表明,蛹虫草具有十分广泛的免疫调节作用,其多元的免疫活性源于本身复杂的活性成分体系^[50]。蛹虫草中的活性物质在多种组织中发挥着不同的作用,包括激活免疫系统、组织修复、能量再生、清除废物等一系列的自身免疫修复恢复机制^[51],对于先天免疫系统中的巨噬细胞吞噬能力、淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK)杀伤力均具有增强作用。在哺乳动物中,吞噬作用在组织重塑、营养、炎症和免疫等生理过程中起着至关重要的作用^[52],维持或促进免疫细胞的吞噬能力是非常重要的。采用蛹虫草免疫调节蛋白(CMIMP)处理 RAW264.7 巨噬细胞,与对照组相比巨噬细胞的吞噬能力显著增强,且吞噬细胞的杀菌活性也得到了提升。CMIMP 能增大吞噬细胞体积,吉姆萨染色结果显示巨噬细胞体积

变大,而且细胞质和细胞核面积也显著增加,伪足明显伸展,CMIMP 还能够促进 F-肌动蛋白的表达^[53]。通过碱提取从培养的蛹虫草中分离出一种新的多糖(CMPB90-1),其能够促进淋巴细胞的增殖,显著增强 NK 细胞的杀伤力。ELISA 测定淋巴细胞上清液中 IL-2 含量结果显示,CMPB90-1 处理以剂量依赖性方式增加 IL-2 上清液水平,CMPB90-1 可能促进淋巴细胞细胞因子水平增强淋巴细胞免疫功能,CD4 百分比以剂量依赖性方式增加,CD4/CD8 T 淋巴细胞的比例也增加^[54],CD4/CD8 的比例反映了免疫系统的激活或抑制功能,表明蛹虫草新多糖提升了 T 淋巴细胞免疫功能。

蛹虫草还能够提高机体的细胞免疫和体液免疫水平,在促进 T、B 细胞增殖和活化、提升免疫调节功能的基础上,能够显著提高机体外周血白细胞数量及血清 IgM、IgG、IgA 含量,促进单核细胞和巨噬细胞对细菌、病毒等病原体的清除^[55-56]。采用蛹虫草多糖(CMP)对小鼠进行灌胃处理,结果表明 CMP 可改善小鼠免疫功能,显著提高小鼠脾脏指数、胸腺指数、脾淋巴细胞活性、白细胞总量及血清 IgG 含量,CMP 高剂量组小鼠的 TNF- α 、IFN- γ 和 IL-1 β mRNA 表达上调,提升了小鼠抗氧化活性,降低了体内丙二醛(MDA)水平,通过抗氧化应激作用有效提高了小鼠的机体免疫功能^[57]。从蛹虫草子实体中提取的一种水溶性中性多糖(SDQCP-1)不仅具有良好的抗氧化能力,还能刺激巨噬细胞释放 NO、TNF- α 、IL-6 和 IL-10,诱导巨噬细胞 M1 和 M2 极化^[58],起到对细胞修复保护的作用。当机体产生“细胞因子风暴”时,可观察到严重的病理变化,引起多器官功能障碍,表达较高水平的促炎细胞因子,包括干扰素(IFNs)、肿瘤坏死因子(TNFs)、白细胞介素(ILs)和趋化因子等^[59],特别是 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 水平升高。虫草素可以显著降低肺组织中中性粒细胞积累和髓过氧化物酶(MPO)活性,减少 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的产生,并通过在肺炎模型中激活 Nrf2 和上调 HO-1 表达来减轻肺部炎症^[60-61],在诱导的肝炎模型中,也能抑制 TNF- α 、IL6 和 IL-1 β 水平以及减少纤维化相关因子 TGF- β 1、Smad2/3、 α -SMA、COL1A1 的表达^[62-63]。蛹虫草能够降低炎症对肌体的损伤,增

强宿主细胞免疫功能,尤其在药物使用或疾病初愈免疫力降低时,能够使肌体尽快恢复正常的免疫防御功能^[64-65]。

3 蛹虫草促进人体受损脏器的修复

3.1 对呼吸系统的保护

虫草素具有在急性肺疾病相关病理过程中起到抗炎、抑制免疫风暴产生、修复重塑组织的作用^[66-67]。在用虫草素制剂治疗博来霉素(BLM)诱导的大鼠肺纤维化模型时发现,虫草素可以抑制胶原纤维过度沉积、防止肺纤维化^[64]。虫草素还能够将人体免疫炎症态转化成免疫修复态,增加巨噬细胞的吞噬作用,吞噬掉坏死的组织的同时分泌细胞营养因子等,促进组织的修复,起到保护器官组织,抗肺纤维化、肝纤维化及肾纤维化的作用^[67-71],同时缓解咳嗽、喘息、减少痰量、解除支气管痉挛症状^[72]。研究发现蛹虫草菌粉可减少 SARS-CoV-2 病毒的 S 蛋白组和 LPS 组小鼠血清中 TNF- α 、IL-6 和 IL-10 的表达水平,并降低肺组织、肺泡灌洗液和外周血中巨噬细胞的比例,减少外周血和脾脏中骨髓来源的抑制性细胞(MD-SC)数量。蛹虫草还可降低两组小鼠肺组织羟基脯氨酸、smad2 的表达和成纤维细胞的分布,缓解肺炎症状,减轻小鼠的肺纤维化水平^[73]。

3.2 对肾脏的保护

COVID-19 会感染肾细胞,诱导细胞损伤,肌酐、尿素氮水平升高,间质纤维化增加,感染者出现急性肾损伤和糖尿病的风险明显增加^[74-77]。蛹虫草还能够缓解慢性肾病。对招募的 98 例慢性肾脏病(CKD)患者进行为期三个月的虫草素和安慰剂给药,结果发现患者的尿蛋白、尿素、肌酐、血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平显著降低,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)显著增加,胱抑素 C(Cys-C)、MPO 和 MDA 水平显著降低,TLR4、NF- κ B p65、COX2、IL-1 β 、TNF- α 蛋白表达量降低。表明蛹虫草通过影响 CKD 患者的血脂水平、氧化还原特性及控制血液中尿蛋白、尿素、尿酸、肌酐水平改善肾功能,通过影响 TLR4/NF- κ B 氧化还原信号通路来改善慢性肾病,防止病情恶化^[78-79],此外,蛹虫草能够通过增强抗氧化剂表达和降低氧化应激降低血糖、血脂,减少肾损伤,可重建由高

血糖引起的损伤的肾小球形态,减少肾脏晚期糖基化终产物(AGE),降低 TGF- β 1 表达水平、抗纤维化,抑制高糖诱导的肾小管上皮间质化,减少炎症因子,从而起到抗糖尿病、抗肾炎的作用^[80-81]。对于膜性肾病,虫草素能够保护足细胞的足突和细胞骨架结构,抑制补体介导的信号通路,保护补体介导的足细胞损伤^[82]。

3.3 对心脑血管、神经系统的保护

越来越多的证据表明,COVID-19 与急性和长期的神经功能障碍有关,最显著的现象是血脑屏障(BBB)损伤、小胶质细胞激活标志物升高以及针对自身抗原和非自身抗原的多克隆 B 细胞反应、脑容量变小等^[83]。蛹虫草在改善心脑血管血液循环、防止心律失常、缺血性脑神经元损伤、抑制神经炎症保护神经系统方面具有显著效果^[84-85]。正常情况下,BBB 防止血液中的有毒物质泄漏到脑实质,以维持大脑内的稳态,MMP2 和 MMP-9 是参与血脑屏障功能障碍的两种主要基质金属蛋白酶,它们分别介导早期可逆性和晚期不可逆性血脑屏障功能障碍^[86-87],在脑损伤早期,白细胞的大量涌入是造成 MMP 激增的主要因素,特别是中性粒细胞,是 MMP-9 的主要来源^[88],受到创伤性脑损伤(TBI)后,BBB 被破坏。而虫草素能够修复 TBI 导致的星形胶质细胞终足肿胀、基底膜增厚和紧密连接蛋白丢失,特异性抑制中性粒细胞浸润,以改善血脑屏障破坏和促炎小胶质细胞极化,并且显著降低促炎小胶质细胞/巨噬细胞相关的标志物 CD16 和 IL17a 的表达量,提升抗炎小胶质细胞/巨噬细胞相关标志物 CD206 和 IL-10 表达水平,提高无髓纤维的神经传导能力,减少神经元受损体积,改善神经功能^[85]。蛹虫草还能够增强神经元的电活动,延缓神经元细胞膜去极化,激活海马体内小胶质细胞^[89-90],改善东莨菪碱造成的短期记忆障碍,明显减轻给药组大鼠海马区缺血损伤,使海马组织脑细胞密度增加,用水迷宫实验评价大鼠的行为变化,发现蛹虫草处理大鼠找到平台用时更短,在所提供的象限平台内活动距离更长,穿过目标象限的频率更高,表明蛹虫草显著提高了大鼠的空间记忆能力^[90]。

虫草素能够改善阿霉素诱导的心功能不全和炎症反应,经过阿霉素处理后的虫草素给药组小鼠的炎症因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α mRNA 表达量

及白细胞标志物 CD45、P-I κ B α 和 P-P65 的蛋白表达量明显降低,caspase-3、Bax 蛋白表达量减少,Bcl-2 蛋白表达量增加,抑制 IL-1 β 、IL-6、NF- κ B 可以明显改善炎症反应,减轻阿霉素诱导的心脏毒性反应^[91]。此外,蛹虫草在维持干细胞多能性和提高 iPS 细胞生成效率中也发挥了重要作用^[92],促进了受损组织的修复,同时虫草素也受多糖大分子保护,十分稳定,易于被人体吸收利用^[93]。

4 展 望

中药已广泛应用于人类病毒性疾病,特别是病毒性肺炎的基础和临床研究,与西药相比,中草药发挥功效是多途径、多靶点、多种活性物质共同作用的结果。蛹虫草中复杂的活性成分使其具有多种药理作用,如免疫调节、抑菌抗炎、抗病毒、抗肿瘤作用、降血压、神经保护以及抗辐射等。随着研究的不断深入及人工栽培技术的快速发展,蛹虫草已被广泛应用于食品、医药、保健品中。基于模拟虫草素与 SARS-CoV-2 刺突蛋白、主要蛋白酶的强相互作用和对 RdRp 的抑制作用表明,虫草素具有对抑制病毒进入及在体内复制的潜力,且已有研究证明蛹虫草菌粉胶囊能够缓解 SARS-CoV-2 病毒 S 蛋白诱导的肺部炎症和纤维化症状^[73],同时蛹虫草具有调节人体免疫力、修复受损组织及其他药理作用,可以考虑将蛹虫草用于新型冠状病毒感染后期修复调节机体的损伤。目前关于蛹虫草是否能够有针对性地缓解新型冠状病毒感染症状的研究较少,而蛹虫草的活性成分对于许多病症均有广泛的研究,并产生有效作用,蛹虫草能够调节许多细胞信号通路,对许多疾病均产生良好的治愈效果,在预防和治疗由代谢紊乱或感染引起的各种病灶中发挥关键作用,其在新型冠状病毒感染中的作用值得探究。

2009 年卫生部第 3 号公告批准蛹虫草为新资源食品,它的安全性毋庸置疑,这也为我国虫草产业的延伸和发展提供了更多可能性。蛹虫草对预防新冠病毒侵染、增强人体免疫力和修复受损脏器方面,具有其他药物无法替代的优越性。此外,蛹虫草具有原料充足、价格低廉、食用安全、一品多效等显著优势。蛹虫草在辽宁省栽培规模很大,年产干品 6 500 t,作为新资源食品具有安全

性保证,且无经济负担,此外,蛹虫草可以制成虫草酒、虫草饮料、虫草茶等,食用形式灵活多样。辽宁是中国蛹虫草人工栽培最大的集散地,因此,作为辽宁省的特色产品,蛹虫草如果能在后疫情时代抗击新冠肺炎疫情中发挥作用,是辽宁省对全国抗击新冠肺炎疫情的积极贡献。

参考文献:

- [1] 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: 1479-1489.
- [2] 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.
- [3] Mehra A, Zaidi KU, Mani A, et al. The health benefits of *Cordyceps militaris*-a review[J]. *KAVAKA*, 2017, 48(1): 27-32.
- [4] Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(3): 141-154.
- [5] Chen Y, Liu QY, Guo DY. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis[J]. *Journal of Medical Virology*, 2020, 92(4): 418-423.
- [6] Muller WE, Weiler BE, Charubala R, et al. Cordycepin analogues of 2', 5'-oligoadenylate inhibit human immunodeficiency virus infection via inhibition of reverse transcriptase[J]. *Biochemistry*, 1991, 30(8): 2027-2033.
- [7] Lonai P, Declève A, Kaplan HS. Spontaneous induction of endogenous murine leukemia virus-related antigen expression during short-term *in vitro* incubation of mouse lymphocytes[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1974, 71(5): 2008-2012.
- [8] Doetsch PW, Suhadolnik RJ, Sawada Y, et al. Core (2'-5') oligoadenylate and the cordycepin analog: Inhibitors of Epstein-Barr virus-induced transformation of human lymphocytes in the absence of interferon[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1981, 78(11): 6699-6703.
- [9] Pridgen CL. Influenza virus RNA's in the cytoplasm of chicken embryo cells treated with 3'-deoxyadenosine[J]. *Journal of virology*, 1976, 18(1): 356-360.
- [10] 桂仲争, 朱雅红. 蛹虫草的人工培育、有效成分及药理作用研究进展[J]. *蚕业科学*, 2008(1): 178-184.
- [11] Xi SY, Li YH, Yue LF, et al. Role of traditional Chinese medicine in the management of viral pneumonia[J]. *Front in Pharmacol*, 2020, 11: 582322.
- [12] Cunningham KG, Manson W, Spring FS, et al. Cordycepin, a metabolic product isolated from cultures of *Cordyceps militaris* (Linn.) Link[J]. *Nature*, 1950, 166(4231): 949.
- [13] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*, 2020, 181(2): 271-280.
- [14] Ueda Y, Mori K, Satoh S, et al. Anti-HCV activity of the Chinese medicinal fungus *Cordyceps militaris*[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2014, 447(2): 341-345.
- [15] Rose KM, Bell LE, Jacob ST. Specific inhibition of chromatin-associated poly(A) synthesis *in vitro* by cordycepin 5'-triphosphate[J]. *Nature*, 1977, 267(5607): 178-180.
- [16] Mahy BW, Cox NJ, Armstrong SJ, et al. Multiplication of influenza virus in the presence of cordycepin, an inhibitor of cellular RNA synthesis[J]. *Nature New Biology*, 1973, 243(127): 172-174.
- [17] Nair CN, Panicali DL. Polyadenylate sequences of human rhinovirus and poliovirus RNA and cordycepin sensitivity of virus replication[J]. *Journal of Virology*, 1976, 20(1): 170-176.
- [18] Subissi L, Posthuma CC, Collet A, et al. One severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America*, 2014, 111(37): E3900-9.
- [19] Bibi S, Hasan MM, Wang YB, et al. Cordycepin as a promising inhibitor of SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp)[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2022, 29(1): 152-162.
- [20] Verma AK. Cordycepin: A bioactive metabolite of *Cordyceps militaris* and polyadenylation inhibitor with therapeutic potential against COVID-19[J]. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2022, 40(8): 3745-3752.
- [21] Rabie AM. Potent inhibitory activities of the adenosine analogue cordycepin on SARS-CoV-2 replication[J]. *American Chemical Society*, 2022, 7(3): 2960-2969.
- [22] Yang HT, Rao ZH. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development[J]. *Nature Reviews Microbiology*, 2021, 19(11): 685-700.
- [23] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*, 2022, 181(2): 271-280.
- [24] Cui W, Yang K, Yang H. Recent Progress in the Drug Development Targeting SARS-CoV-2 Main Protease as Treatment for COVID-19[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2020, 7:

- 616341.
- [25] Verma AK, 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 and Drug Design, 2021, 97(4): 836-853.
- [26] Li G, Nakagome I, Hirono S, et al. Inhibition of adenosine deaminase (ADA)-mediated metabolism of cordycepin by natural substances[J]. Pharmacology Research and Perspectives, 2015, 3(2): e00121.
- [27] 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): 1479-1489.
- [28] Lee JB, Radhi M, Cipolla E, et al. A novel nucleoside rescue metabolic pathway may be responsible for therapeutic effect of orally administered cordycepin[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 15760.
- [29] Zhang L, Lin D, Sun X, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors[J]. Science, 2020, 368(6489): 409-412.
- [30] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China[J]. JAMA Neurology, 2020, 77(6): 683-690.
- [31] Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020, 5(7): 667-678.
- [32] Long B, Brady WJ, Koyfman A, et al. Cardiovascular complications in COVID-19[J]. American Journal of Emergency Medicine, 2020, 38(7): 1504-1507.
- [33] Chen YT, Shao SC, Hsu CK, et al. Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis[J]. Critical Care, 2020, 24(1): 346.
- [34] Opez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 16144-16144.
- [35] Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 1957.
- [36] Chen J, Wang R, Gilby NB, et al. Omicron variant (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough, and antibody resistance[J]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2022, 62(2): 412-422.
- [37] Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: A prospective observational study from the ZOE COVID Study[J]. Lancet, 2022, 399(10335): 1618-1624.
- [38] Hastie CE, Lowe DJ, McAuley A, et al. Outcomes among confirmed cases and a matched comparison group in the Long-COVID in Scotland study[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 5663.
- [39] Hou Y, Li C, Yoon C, et al. Enhanced replication of SARS-CoV-2 Omicron BA.2 in human forebrain and midbrain organoids[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2022, 7(1): 381.
- [40] Paludan SR, Mogensen TH. Innate immunological pathways in COVID-19 pathogenesis[J]. Science Immunology, 2022, 7(67): eabm5505.
- [41] Mehta P, McAuley D, Brown M, et al. Across speciality collaboration, UK, COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. Lancet, 2020, 395: 1033-1034.
- [42] Maucourant C, Filipovic I, Ponzetta A, et al. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity[J]. Science Immunology, 2020, 5(50): eabd6832.
- [43] Peng YC, Mentzer AJ, Liu GH. Broad and strong memory CD4⁺ and CD8⁺ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19[J]. Nature Immunology, 2020, 21(11): 1336-1345.
- [44] Liechti T, Ifikhar Y, Mangino M, et al. Immune phenotypes that are associated with subsequent COVID-19 severity inferred from post-recovery samples[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 7255.
- [45] Cañete PF, Vinuesa CG. COVID-19 makes B cells forget, but T cells remember[J]. Cell, 2020, 183(1): 13-15.
- [46] Muecksch F, Wang ZJ, Cho A, et al. Increased memory B cell potency and breadth after a SARS-CoV-2 mRNA boost[J]. Nature, 2022, 607(7917): 128-134.
- [47] Motta F, Gershwin ME, Selmi C. Mushrooms and immunity[J]. Journal of Autoimmunity, 2021, 117: 102576.
- [48] Xu X, Yan H, Chen J, et al. Bioactive proteins from mushrooms[J]. Biotechnology Advances, 2011, 29: 667-674.
- [49] Yang A, Fan H, Zhao Y, et al. An immune-stimulating proteoglycan from the medicinal mushroom *Huair* up-regulates NF- κ B and MAPK signaling via Toll-like receptor[J]. Journal of Biological Chemistry, 2019, 294: 2628-2641.
- [50] Liu YF, Xiao K, Wang Z, et al. Comparison of metabolism substances in *Cordyceps sinensis* and *Cordyceps militaris* cultivated with tussah pupa based on LC-MS[J]. Journal of Food Bio-

- chemistry, 2021, 45(6): e13735.
- [51] Sheth S, Brito R, Mukherjee D, et al. Adenosine receptors: Expression, function and regulation[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2014, 15(2): 2024-2052.
- [52] Jaumouille V, Grinstein S. Receptor mobility, the cytoskeleton, and particle binding during phagocytosis[J]. Current Opinion in Cell Biology, 2011, 23: 22-29.
- [53] Fan HB, Zou Y, Han Q, et al. *Cordyceps militaris* is immunomodulatory protein promotes the phagocytic ability of macrophages through the TLR4-NF- κ B pathway[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(22): 12188.
- [54] Bi SX, Jing YS, Zhou QQ, et al. Structural elucidation and immunostimulatory activity of a new polysaccharide from *Cordyceps militaris* [J]. Food and Function, 2018, 9(1): 279-293.
- [55] 罗游. 基于代谢组学的蛹虫草多糖降血糖及免疫活性研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2017.
- [56] Macpherson AJ, Gatto D, Sainsbury E, et al. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria[J]. Science, 2000, 288(5474): 2222-2226.
- [57] Liu J, Feng C, Li X, et al. Immunomodulatory and antioxidative activity of *Cordyceps militaris* polysaccharides in mice[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2016, 86: 594-598.
- [58] Zhang Y, Zeng Y, Cui YS, et al. Structural characterization, antioxidant and immunomodulatory activities of a neutral polysaccharide from *Cordyceps militaris* cultivated on hull-less barley[J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 235: 115969.
- [59] La Gruta NL, Kedzierska K, Stambas J, et al. A question of self-preservation: Immunopathology in influenza virus infection[J]. Immunology and Cell Biology, 2007, 85(2): 85-92.
- [60] Qing R, Huang Z, Tang Y, et al. Cordycepin alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via Nrf2/HO-1 pathway[J]. International Immunopharmacology, 2018, 60: 18-25.
- [61] Lei J, Wei Y, Song P, et al. Cordycepin inhibits LPS-induced acute lung injury by inhibiting inflammation and oxidative stress[J]. European Journal of Pharmacology, 2018, 818: 110-114.
- [62] Li J, Zhong L, Zhu H, et al. The protective effect of cordycepin on D-galactosamine/lipopolysaccharide-induced acute liver injury[J]. Mediators of Inflammation, 2017, 2017: 3946706.
- [63] Hung YP, Lee CL. Higher anti-liver fibrosis effect of *Cordyceps militaris*-fermented product cultured with deep ocean water via inhibiting proinflammatory factors and fibrosis-related factors expressions[J]. Marine Drugs, 2017, 15(6): 168.
- [64] 马淑梅, 陈瑶, 颜仁杰, 等. 不同级别蛹虫草子实体菌粉对免疫低下小鼠非特异性免疫功能的调节作用比较[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(4): 535-539.
- [65] 赵南南. 人工栽培蛹虫草免疫调节活性的评价研究[D]. 沈阳: 沈阳师范大学, 2021.
- [66] 刘艳芳, 唐庆九, 杨焱, 等. 大孔树脂分离纯化虫草素及其抗纤维化作用[J]. 菌物研究, 2013, 11(2): 109-112, 123.
- [67] Chen ML, Cheung FWK, Chan MH, et al. Protective roles of *Cordyceps* on lung fibrosis in cellular and rat models[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2012, 143(2): 448-454.
- [68] 马淑梅, 余伯成, 唐亮, 等. 虫草素制剂对博来霉素致大鼠肺纤维化的治疗作用[J]. 世界临床药物, 2016, 37(10): 686-690, 706.
- [69] Zhou X, Meyer CU, Schmidtke P, et al. Effect of cordycepin on interleukin-10 production of human peripheral blood mononuclear cells[J]. European Journal of Pharmacology, 2002, 453(2-3): 309-317.
- [70] Shin S, Moon S, Park Y, et al. Role of cordycepin and adenosine on the phenotypic switch of macrophages via induced anti-inflammatory cytokines[J]. Immune Network, 2009, 9(6): 255-264.
- [71] Choi YH, Kim GY, Lee HH. Anti-inflammatory effects of cordycepin in lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages through Toll-like receptor 4-mediated suppression of mitogen-activated protein kinases and NF- κ B signaling pathways[J]. Drug Design Development and Therapy, 2014, 8: 1941-1953.
- [72] 朱铁珍, 张英平, 朱铁英. 蛹虫草菌粉胶囊治疗慢性支气管炎(肺肾气虚证) 30 例[J]. 中国中医药信息杂志, 2006(5): 64-65.
- [73] 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): 1820-1832.
- [74] Jansen J, Reimer KC, Nagai JS, et al. SARS-CoV-2 infects the human kidney and drives fibrosis in kidney organoids[J]. Cell Stem Cell, 2022, 29(2): 217-231.
- [75] 杨向红, 孙仁华, 陈德昌. 新型冠状病毒肺炎诊治: 急性肾损伤不容忽视[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(16): 1205-1208.
- [76] Bowe B, Xie Y, Xu E, et al. Kidney outcomes in long COVID[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2021, 32(11): 2851-2862.
- [77] Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: A cohort study[J]. The Lancet Diabetes and Endocrinology, 2022, 10(5): 311-321.
- [78] Sun T, Dong W, Jiang G, et al. *Cordyceps militaris* improves chronic kidney disease by affecting TLR4/NF- κ B redox signal

- ling pathway[J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 2019: 7850863.
- [79] Yang CH, Kuo WS, Wang JS, et al. Improvement in the blood urea nitrogen and serum creatinine using new cultivation of *Cordyceps militaris* [J]. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022, 2022: 4321298.
- [80] Liu CG, Song JJ, Teng MY, et al. Antidiabetic and antinephritic activities of aqueous extract of *Cordyceps militaris* fruit body in diet-streptozotocin-induced diabetic sprague dawley rats [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 2016: 9685257.
- [81] Yu SH, Dubey NK, Li WS, et al. *Cordyceps militaris* treatment preserves renal function in type 2 diabetic nephropathy mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11): e0166342.
- [82] 洪涛, 崔路可, 文集, 等. 虫草素对补体复合物介导的足细胞损伤的保护作用[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2015, 46(2): 173-178, 227.
- [83] Etter MM, Martins TA, Kulsvehagen L, et al. Severe Neuro-COVID is associated with peripheral immune signatures, autoimmunity and neurodegeneration: A prospective cross-sectional study[J]. *Nature Communications*, 2022, 13(1): 6777.
- [84] Kim YO, Kim HJ, Abu-Taweel GM, et al. Neuroprotective and therapeutic effect of *Cordyceps militaris* on ischemia-induced neuronal death and cognitive impairments[J]. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2019, 26(7): 1352-1357.
- [85] Wei P, Wang K, Luo C, et al. Cordycepin confers long-term neuroprotection via inhibiting neutrophil infiltration and neuroinflammation after traumatic brain injury[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 137.
- [86] Bernstein DL, Zuluaga-Ramirez V, Gajghate S, et al. MiR-98 reduces endothelial dysfunction by protecting blood-brain barrier (BBB) and improves neurological outcomes in mouse ischemia/reperfusion stroke model [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2020, 40(10): 1953-1965.
- [87] Yang Y, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases as therapeutic targets for stroke[J]. *Brain Research*, 2015, 1623: 30-38.
- [88] Kumari R, Bettermann K, Willing L, et al. The role of neutrophils in mediating stroke injury in the diabetic db/db mouse brain following hypoxia-ischemia[J]. *Neurochemistry International*, 2020, 139: 104790.
- [89] Govindula A, Pai A, Baghel S, et al. Molecular mechanisms of cordycepin emphasizing its potential against neuroinflammation: An update [J]. *European Journal of Pharmacology*, 2021, 908: 174364.
- [90] Kim YO, Kim HJ, Abu-Taweel GM, et al. Neuroprotective and therapeutic effect of *Cordyceps militaris* on ischemia-induced neuronal death and cognitive impairments[J]. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 2019, 26(7): 1352-1357.
- [91] 吉家钊, 陈娟, 符策岗. 虫草素对阿霉素诱导的急性心力衰竭的心脏保护作用及机制[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(8): 804-809.
- [92] Wang CH, Chang CH, Lin TL, et al. The novel application of cordycepin in maintaining stem cell pluripotency and increasing iPS cell generation efficiency[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 2187.
- [93] 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.