

北虫草及其活性成分的研究与开发

倪 贺, 李海航, 黄文芳, 李 玲

华南师范大学生命科学学院, 广州 510631

[摘要] 冬虫夏草为非常珍贵的天然药材, 资源严重缺乏, 价格已超过黄金, 无法满足社会需求。因北虫草的化学成分和药理功能与冬虫夏草非常相似, 其主要功能活性物质含量高于天然冬虫夏草, 被作为冬虫夏草的最佳替代品, 受到广泛关注和重视, 本文总结了近年来北虫草及其生物活性成分的研究与开发结果。

[关键词] 冬虫夏草; 北虫草; 生物活性物质; 虫草素; 人工培养

[中图分类号] S567.3⁴⁵

[文献标识码] A

[文章编号] 1000-7857(2007)15-0075-05

Research and Product Development of *Cordyceps militaris* and Its Bioactive Substances

NI He, LI Haihang, HUANG Wenfang, LI Ling

College of Life Sciences, South China Normal University, Guangzhou 510631, China

Abstract: *Cordyceps militaris* has been demonstrated to be the best substitute for *C. sinensis*, one of the top famous rare and endangered species of Chinese traditional medicines with a market price of higher than gold, as both of them have similar chemical components and medical functions. *C. militaris* has attracted more and more researchers and entrepreneurs. This article summarizes research and product development on *C. militaris* and its bioactive substances.

Key Words: *Cordyceps sinensis*; *Cordyceps militaris*; bioactive substances; cordycepin; culture

CLC Number: S567.3⁴⁵

Document Code: A

Article ID: 1000-7857(2007)15-0075-05

0 引言

冬虫夏草(*Cordyceps sinensis*)的生长不仅需要特殊的地理与气候环境要求, 还有严格的寄生性。野生冬虫夏草现已处于极度濒危状态, 被列为我国一级保护物种, 价格已经超过黄金。因野生冬虫夏草资源的严重缺乏已无法满足社会的需求, 所以冬虫夏草的人工培养受到国内外学者的关注。北虫草(*Cordyceps militaris*)又称北冬虫夏草、蛹虫草、东北虫草等, 是寄生在鳞翅目和鞘翅目等昆虫蛹体上的真菌, 主要分布在我国东北、华北、西北等地区, 华中、华南和西南地区也有发现。北虫草是虫草属的模式种, 与冬虫夏草为虫草属的同属异种真菌, 两者的化学成分、营养成分和药用功能均非常相似, 其主要药用成分虫草素等含量远高于野

生冬虫夏草, 而且比冬虫夏草更易于人工栽培, 因此被选为冬虫夏草的最佳替代品而进行大量的人工培育。20 世纪 90 年代以来, 对作为药物和保健食品的北虫草



图 1 人工培养的北虫草子实体(本实验室培养)

Fig.1 *Cordyceps militaris* cultured in our laboratory

收稿日期: 2007-06-13

基金项目: 广东省科技攻关项目(2006B20101005)

作者简介: 倪 贺, 广州市石牌华南师范大学生命科学学院, 研究方向为植物化学与分子生物学; E-mail: 022524328@163.com

李海航(通讯作者), 广州市石牌华南师范大学生命科学学院, 教授, 研究方向为植物化学与分子生物学;

E-mail: li_haihang@yahoo.com

的药化、药理、毒理和毒性等进行了大量的分析和安全评价,证明人工栽培的北虫草无毒副作用,具有明显的镇静、抗疲劳、抗肿瘤、抑制癌细胞和具有雄性激素样作用,可增强机体免疫功能等^[1-9],作为药品和食品使用对人体健康是安全可靠的。2007 年国家高技术研究发展计划(863 计划)已将北虫草开发与规模化生产列入重点研究项目。开发北虫草及其活性成分资源不仅有很高的经济价值,而且具有重要的社会效益。

1 北虫草的人工培养生产

北虫草的人工培养生产主要有菌丝体液体发酵和子实体固体发酵两种培养方法。菌丝体液体发酵需要发酵罐等设备,发酵成本也较高。而子实体固体发酵要求相对简单,发展较快。全国不少地区均有较大规模的生产。

子实体生产需在控温、控湿和无菌培养室中进行,其培养过程可分为菌丝体培养和子实体形成与生长两个阶段。菌丝体培养阶段需要在黑暗中,温度 18~22℃,湿度 60%~65%,通常需要约 20 d 时间,使菌丝体长满培养瓶表面后可诱导子实体原基的形成。子实体原基的诱导(约 10 d)需光照和约 10℃的昼夜温差。子实体的生长(约 20 d)需光照和较高的湿度(80%~90%)。整个生长周期约需要 50~60 d。

固体发酵的常用培养基为:大米 93%,葡萄糖 1%~2%,蛋白胨或蛋清 1%~2%,蚕蛹粉 2.5%,磷酸二氢钾 0.2%,硫酸镁 0.1%,柠檬酸胺 0.1%,微量的维生素 B₁。培养基灭菌可在常压(100℃,8~10 h 或 100℃,1 h,间歇灭菌 3 次)或高压(0.14 MPa,125℃,1 h)下进行。固体发酵生产子实体的技术和条件要求不高。生产上的主要问题是菌种迅速退化,需不断筛选和复壮菌种。



图 2 人工生产的虫草子实体产品(本实验室培养)

Fig.2 Product of *Cordyceps militaris* cultured in our laboratory

2 北虫草的化学成分及主要生物活性物质

北虫草的主要化学成分和营养成分都与冬虫夏草非常相似,具有很高营养价值。人工北虫草含有 28.18% 的粗蛋白;18.28% 的氨基酸,共有 18 种氨基酸,其中 7 种为人体必须氨基酸;10 种以上的脂肪酸,其中不饱和脂肪酸的含量很高,反油酸含量为 58.38%,亚油酸为 19%;20 余种矿质元素和多种维生素,例如维生素 A,

B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, D₂, E, 烟酸和胡萝卜素等。

北虫草与冬虫夏草的药用成分复杂。目前认为重要的生物活性物质包括虫草素等核苷类、多糖类、虫草酸、超氧化物歧化酶(SOD)和硒等。虫草素(3'-脱氧腺苷)与腺苷为虫草中的主要活性成分。《中华人民共和国药典》(2005 版)规定,腺苷是冬虫夏草菌丝体生产的重要指标,含量不得低于 0.01%。除虫草素和腺苷外,已分离出的其他核苷类物质还有腺嘌呤、次黄嘌呤、胸腺嘧啶、尿嘧啶、尿苷等。虫草素可用于提高免疫功能,治疗癌症、白血病、慢性气管炎、肺心病,降血脂血糖和抗衰老等。大量研究表明,北虫草中虫草素和腺嘌呤的含量均比冬虫夏草高数倍。

虫草素(cordycepin)又名虫草菌素、虫草碱等,为 3'-脱氧腺苷(3'-deoxyadenosine),分子式为 C₁₀H₁₃N₅O₃,分子量为 251,碱性,水溶液的 pH 值为 7.1,化学结构如图 3 所示。在乙醇、正丁醇、正丙醇、水中能形成针状或片状结晶,熔点 230~231℃,溶于水、热乙醇和甲醇,不溶于苯、乙醚和氯仿。国内外的科学家均对虫草素的药理功能进行过大量的研究,由于虫草素能干扰 RNA 和 DNA 的合成,抑制不正常细胞(如癌细胞)的分裂,并能作为区别细胞中不同的 RNA 聚合酶的工具,引起了医药界的高度重视。

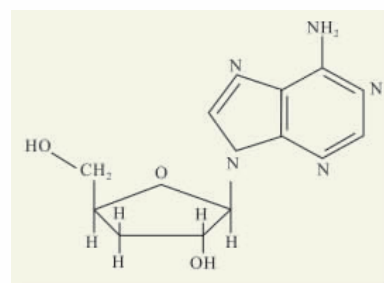


图 3 虫草素的化学结构

Fig. 3 Chemical structure of cordycepin

多糖是药食两用真菌的药效活性成分之一。虫草多糖大多为半乳甘露聚糖。药理研究表明,虫草多糖类物质具有抗肿瘤、抗辐射和提高肌体免疫力等作用。虫草多糖的抗肿瘤活性与分子量有关,只有在分子量大于 1.6×10^4 时才具有抗肿瘤活性。多糖的活性除了与分子量有关外,还与多糖的溶解度、黏度、初级结构和高级结构有关^[10]。

甘露醇含量是虫草的一个重要质量指标。虫草中的 D-甘露醇的含量为 5%~9%。甘露醇具有利尿、提高血浆渗透压、镇喘祛痰、抗自由基等功能,可用于治疗多种疾病。此外,虫草中还含有甾醇类物质、高含量的 SOD 和硒等活性成分,其中 SOD 具有抗多种疑难病的作用,如抗红斑狼疮、类风湿、皮炎、防辐射、抗癌,并有抗衰老和美容肌肤的作用^[8,9],甾醇类物质和硒都具

有抗癌活性。

3 虫草中活性物质的提取分离、分析与生物合成

3.1 虫草素等的提取分离与分析

虫草素提取方法有浸提法、超声波法、索氏法和回流法等,以超声波辅助的酸性水提取法效果最佳^[11]。虫草素分离纯化常用离子交换树脂法(如 732 阳离子树脂等)^[10,12],也有用活性炭吸附、氧化铝柱层析、硅胶柱层析和超临界萃取等方法^[13]。活性炭吸附选择性差、回收率低,其他方法成本过高、回收率也低,只限于实验室研究,并且柱层析分离很难获得高纯度产品^[10,12]。通过研究大孔吸附树脂、聚酰胺树脂、天然吸附材料等对虫草素的吸附与分离特性,找到了较为理想的虫草素吸附材料。通过柱层析可以获得较高纯度的虫草素产品,然后再用液相色谱纯化即可获得高纯度(含量高于 98%)的虫草素精品^[13]。

虫草素含量测定主要用高效液相色谱法^[14-15]。用 C18 反相柱,水与甲醇或乙腈组成的流动相(水:甲醇 80:20 为流动相,见图 4),260 nm 紫外检测,虫草素与腺苷等多种物质能够很好地分离和同时检测。薄层扫描法和高效毛细管电泳也可以用于检测虫草素含量。

本研究发现,虫草多糖与虫草酸均为水溶性物质,用水提取虫草素时,这 3 种物质和腺苷类物质都能被

有效地提取出来。虫草酸含量测定主要用比色法和高效液相色谱法(离子交换柱与示差折光检测器),亦可用氧化还原法、气相色谱法(乙酰化)、薄层扫描法(高碘酸钾-联苯胺显色)或固相萃取-高效液相色谱法。虫草多糖通常用乙醇沉析、苯酚-硫酸法或干重法定量^[14-15]。

3.2 虫草素的生物合成与调节

对于虫草素的生物合成与含量,不同研究者报道的北虫草中的虫草素含量结果差别很大。总体来说,北虫草中虫草素含量大大高于冬虫夏草。以干重为单位,北虫草的菌丝体中的虫草素含量比子实体高。对本研究生产的北虫草材料分析表明,不同培养条件和不同生长的子实体中,虫草素含量有较大的差别,介于 0.2%~0.45%。菌丝体中虫草素含量为 0.5%~0.6%。相同条件下测定的市面上出售的子实体中虫草素含量可低至 0.1%。一些研究表明^[10,12,16],虫草菌丝体向培养基中分泌虫草素,但分泌出来的虫草素不能被再吸收。因此,虫草培养液和固体培养基中都有较高含量的虫草素。大量样品分析表明,不同固体培养基中的虫草素含量介于 0.06%~0.35%。培养基中虫草素含量与其菌丝体生长量直接相关。

生物合成研究表明^[17-19],虫草菌素的合成可能是以腺苷为直接前体。但到目前为止,尚未见到虫草素生物合成酶及其基因研究的进展性报道。

不同培养基成分或添加物对虫草素生物的合成和含量均有较大影响。温鲁等^[20]表明,培养基中 4% 碳源和 3% 氮源为最好的碳氮源浓度,以豆粕或豆粉作氮源的效果最好。液体培养的时间,以 7~9 d 为宜。若以获得菌丝为目的,可以选择 7 d;若以获取虫草素为目的,可培养 9 d 左右;若以获取腺苷为目的,6~7 d 即可。液体培养的菌丝体中腺苷含量高,而虫草素则主要在培养液中。毛先兵和涂永勤^[21]报道,硫酸铵作为氮源时最有利于虫草素的合成,同时加入半胱氨酸、丝氨酸、丙氨酸等也较有利于虫草素形成。Masuda 等^[22]报道,在培养基中添加甘氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、腺嘌呤和腺苷能够提高虫草素的含量。最佳添加物为 1 g/L 腺嘌呤和 16 g/L 甘氨酸,它能使虫草素产量达到 2.5 g/L,为对照组的 4.1 倍。研究还表明,北虫草中合成的虫草素 97% 分泌到培养基中。Li 等^[23]报道,在蛋白胨 2%、蔗糖 2%、 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.05%、 KH_2PO_4 0.10% 的液体母种培养基中,140 r/min, 27℃,摇瓶培养 84 h,再将液体母种以 5% 的种子量接入蛋白胨 2%、酵母膏 3%、麦芽糖 3%、蔗糖 4%、 KH_2PO_4 0.10%、 NH_4Cl 0.20%、 $MgSO_4$ 0.05% 的培养基中,140 r/min, 27℃摇瓶培养 192 h,可以大大提高虫草素含量。Shih 等^[24]报道,培养基中较低的 pH 值(pH 6)、酵母提取物(45 g/L)、适当的低 C/N 比,以及振荡(8 d)与静止(16 d)相结合的两阶段培养均能获得最高的虫草素产量。

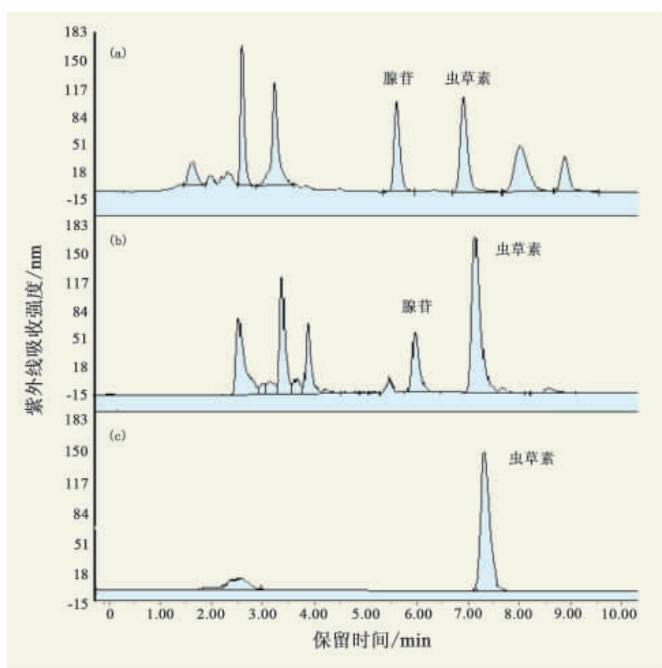


图 4 HPLC 分析不同提取物中的虫草素

(a) 虫草子实体提取物;(b) 虫草培养基提取物;
(c) 特殊条件下的培养基提取物

Fig. 4 HPLC analysis of cordycepin in different extracts

(a) Extracts from sporophores; (b) Extracts from regular waster of culture medium; (c) Extracts from cultural medium under special condition

4 北虫草的药理功能

4.1 延缓衰老、抗疲劳和耐缺氧

北虫草的主要药力功能是能延缓衰老、抗疲劳、耐缺氧,特别是具有明显的增强非特异性免疫系统的作用,可增强巨噬细胞的吞噬功能,促进抗体形成,对化疗药物环磷酰胺具有增效和降低毒性的作用。老龄大鼠和小鼠实验表明,北虫草能降低体内过氧化脂质和自由基水平,延缓器官和整个机体衰老,提高肝脏 SOD 比活力;可延长果蝇平均寿命、最高寿命、半数死亡时间。北虫草对老年性痴呆的有效率为 57.14%,明显优于维生素 E^[1-2]。

4.2 提高人体免疫功能

已有实验证明,北虫草对小鼠的特异性、非特异性、体液免疫及细胞免疫均有显著的增强作用。能促进 T 淋巴细胞转化和提高机体单核巨噬细胞系统的吞噬功能,激活巨噬细胞产生细胞毒素直接杀伤癌细胞。北虫草多糖还有促进 SOD 酶的作用。对肿瘤患者因化疗所引起的白细胞减少具有较好的疗效^[1-4]。

4.3 抗癌作用

北虫草中的虫草素对小鼠艾氏腹水癌和人上皮癌细胞均有明显的抑制作用。北虫草不仅本身具有较强的抗肿瘤作用,能增强抗肿瘤药物的疗效,还能通过免疫调节,达到治疗或控制肿瘤的目的。虫草素还可以增强抗癌药环磷酰胺的作用,也可以作为临床抗肿瘤药物的辅助药。虫草菌素的抗肿瘤作用与其抑制 DNA 和 RNA 的合成有关。研究表明^[5],虫草素与腺苷竞争核苷磷酸酶,可以选择性地抑制 mRNA 合成,因而影响蛋白质合成,其抑制作用可被腺苷取消。此外,虫草素还可以引起白血病细胞凋亡和有丝分裂细胞中 S 期和 G₂ 期延长^[6]。虫草素在抑制癌细胞分裂的同时,对正常细胞分裂产生的抑制作用很小。Yamkaguchi 等^[7]用虫草素处理癌细胞和正常细胞发现癌细胞分裂抑制率达到 55%时,正常细胞分裂的抑制率仅为 1.5%。表明虫草素治疗癌症时对人的副作用小。

4.4 抗菌抗病毒作用

北虫草中的虫草素和虫草多糖都具有抗菌抗炎作用。虫草中的抗菌活性物质,对各类病菌都具抑制作用。对金黄色葡萄球菌、马铃薯芽孢杆菌、绿色木霉、黄曲霉等都有明显的抑菌作用;虫草素对枯草杆菌等细菌、链球菌、鼻疽杆菌、炭疽杆菌、猪出血性败血症杆菌及葡萄球菌等病原菌的生长有抑制作用;对鸟结核杆菌、枯草杆菌、鼻疽杆菌等结核杆菌也均有抑制作用;对石膏样小芽孢癣菌、絮状表皮癣菌、羊毛状小芽孢癣菌及须疮癣菌等皮肤致病性真菌有抑制作用;虫草素可以抑制一种脑炎病毒和对人体免疫缺陷型病毒 HIVI 型的侵染及其反转录酶的活性有抑制作用;对肺虚咳嗽、急慢性支气管炎、哮喘等有较好的疗效^[4,8]。

4.5 抗惊厥及镇静作用

北虫草含有多种维生素,具有调节中枢神经系统

的作用,能降低副交感神经兴奋性。因而具有抗惊厥、镇静功能,并对心悸、失眠有较好的治疗作用^[8-9]。

4.6 雄性激素样作用

北虫草能增强睾丸的生精与内分泌功能,促使雄性激素分泌,并能修复腺嘌呤引起的睾丸功能障碍使大鼠血清睾酮含量增加,同时使其体重及皮腺、精囊、前列腺的重量显著增加,有明显的雄性激素样作用。对由于激素失调引起的性功能损伤有修复作用。临床证明,北虫草对肾虚所致阳痿、早泄、肾虚腰痛有良好的治疗及保健作用,对治疗肾虚腰痛、糖尿病、蛋白尿等肾功能障碍者,也有较好的效果^[8-9]。

4.7 对心脑血管系统的作用

虫草素具有抗缺氧、增加心肌营养血流量的作用,并可增加犬冠脉血流量,降低冠脉、脑及外围血管阻力。虫草酸能清除人体自由基、降低血压、扩张心脑血管、调节血液黏稠度、抑制脂质在血液及血管壁的沉积。虫草也具有降血脂作用,能使血清中总胆固醇、血清甘油三酯浓度明显降低。虫草还有减肥、瘦身、美容等功效^[8-9]。

5 结论

随着人们生活水平的提高和工作压力的增大,人们对功能保健产品的需求量不断增加。虫草、虫草素和虫草多糖都将有较大的市场增长潜力。虫草素因资源的限制和大量提取分离得到纯品非常不易,目前国际市场上虫草菌素的价格非常昂贵,每 0.1 g 达到 207 美元。目前,日本和韩国等国家一直有研究单位专业从事高纯度虫草菌素的分离纯化研究工作,并已有产品出口欧美市场。虽然我国近年来也曾有大量同类的研究,但仅停留在虫草菌丝体的人工培养及制剂的研究上,水平有限且技术含量不高,无法与国外同类产品竞争,因此加速虫草菌素分离、纯化及产业化的研究不仅能够填补国内主流医药市场的空白,占据国内同类药品的较大市场份额,而且有可能较快地在国际同类药品市场占有一席之地^[9,25]。

参考文献 (References)

- [1] 徐廷万,王丽波,段文健,等.人工蛹虫草胞外多糖对受抑制的免疫功能的影响及抗疲劳作用[J].中药药理与临床,2002,18(6):17-18.
XU Tingwan, WANG Libo, DUAN Wenjian, et al. The effect of extracellular polysaccharide of *Cordyceps militaris* on immune function and anti-fatigue [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Material Medical. 2002, 18(6): 17-18.
- [2] 季丽娜,陈葆春,刘洪德,等.北虫草制品免疫功能、调节血脂和抗疲劳功能与营养的实验研究[J].实用预防医学.2002(2):178-179.
JI Lina, CHEN Baochun, LIU Hongde, et al. Study on immune, blood lipid regulatory and anti-fatigue function and nutrition of *Cordyceps militaris* [J]. Practical Preventive Medicine, 2002(2): 178-179.

- [3] ZHOU X, MEYER C U, SCHMIDTKE P, *et al.* Effect of cordycepin on interleukin -10 productions of human peripheral blood mononuclear cells[J]. *Europ J Pharmac*, 2002, 453: 309-317.
- [4] 宾文, 宋丽艳, 于荣敏, 等. 人工培养蛹虫草多糖的抗炎及免疫作用研究[J]. *李时珍国医国药*. 2003(1): 1-2.
BIN Wen, SONG Liyan, YU Rongmin, *et al.* Studies on the anti-inflammatory and immunomodulating actions of the polysaccharide in the tissue culture of *Cordyceps militaris* [J]. *Lishizhen Medicine and Medical Research*, 2003(1): 1-2.
- [5] IONNIDIS P, COURTIS N, HABREDAKI M, *et al.* The polyadenylation inhibitor cordycepin cause a decline in c-MYC mRNA levels without effecting c-MYC protein level[J]. *Oncogene*, 1999, 18(1): 117-125.
- [6] KOC Y, URBACO A G, SWEENEY E B, *et al.* Induction of apoptosis by cordycepin in ADA-inhibited TdT-positive leukemia cells[J]. *Leukemia*, 1996, 10(6): 1019-1024.
- [7] YAMAGUCHI Y, COUITIS N, PARK S J, *et al.* The action of cordycepin on nascent nuclear RNA and poly (A) Synthesis in regenerating liver[J]. *Europ J Biochem*, 1976 (5): 125-129.
- [8] 李祝, 刘爱英, 梁宗琦. 虫草菌素的生物活性及检测方法[J]. *食用菌学报*, 2002, 9(1): 57-62.
LI Zhu, LIU Aiyang, LIANG Zongqi. Biological activity and determination method of cordycepin [J]. *Acta Edulis Fungi*, 2002, 9(1): 57-62.
- [9] 刘东泽, 陈伟, 高新华, 等. 虫草菌素(3'-脱氧腺苷)研究进展[J]. *上海农业学报*, 2004, 20(2): 89-93.
LIU Dongze, CHEN Wei, GAO Xinhua, *et al.* The progress of research on cordycepin (3'-Deoxyadenosine)[J]. *Acta Agriculturae Shanghai*, 2004, 20(2): 89-93.
- [10] 车振明. 虫草多糖生物活性研究进展及其应用前景[J]. *食用菌*, 2004(6): 3-5.
CHE Zhenming. The progress on biological activity of polysaccharides in cultured *Cordyceps militaris* and application prospects[J]. *Edible Fungi*, 2004(6): 3-5.
- [11] 翁梁, 温鲁. 不同 pH 值提取液浸提虫草素研究[J]. *食品科学*, 2006, 27(11): 274-276.
WENG Liang, WEN Lu. Study on cordycepin extraction with different pH value distilling solution [J]. *Food Science*, 2006, 27(11): 274-276.
- [12] 钟艳梅, 黄志全, 温凯. 人工蛹虫草固体培养残基中虫草素的提取分离研究[J]. *现代食品科技*, 2007(2): 40-42.
ZHONG Yanmei, HUANG Zhiquan, WEN Kai. Extraction and isolation of cordycepin from the deserted solid medium of *Cordyceps militaris*[J]. *Modern Food Science and Technology*, 2007(2): 40-42.
- [13] 陈伟, 吴畏, 高新华. 反相高效液相色谱法分离和制备虫草素的方法研究[J]. *上海农业学报*, 2007(1): 59-61.
CHEN Wei, WU Wei, GAO Xinhua, *et al.* Isolation and preparation of cordycepin by reverse-phase HPLC [J]. *Acta Agriculturae Shanghai*. 2007(1): 59-61.
- [14] 申小兵, 黄汉新. 梯度洗脱 RP-HPLC 法同时测定蛹虫草子实体中腺苷和虫草素的含量[J]. *海峡药学*, 2005(4): 71-73.
SHEN Xiaobing, HUANG Hanxin. Determination of adenosine and cordycepin in fruiting body of *Cordyceps militaris* by RP-HPLC [J]. *Strait Pharmaceutical Journal*, 2005(4): 71-73.
- [15] 陈尚卫, 虞锐鹏. 高效液相色谱法同时测定蛹虫草中四种核苷类活性成分[J]. *食品与机械*, 2006(6): 107-109.
CHEN Shangwei, YU Ruipeng. Simultaneous determination of four active nucleosides in *Cordyceps militaris* by HPLC[J]. *Food and Machinery*. 2006(6): 107-109.
- [16] CHASSY B M, SUHADOLNIK R J. Nucleoside antibiotics IV. Metabolic fate of adenosine and cordycepin by *Cordyceps militaris* during cordycepin biosynthesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1969, 182(2): 307-315.
- [17] KREDICH N M, GUARINO A J. Studies on the biosynthesis of cordycepin[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1961, 47: 529-534.
- [18] SUHADOLNIK R J, CORY J G. Further evidence for the biosynthesis of cordycepin and proof of the structure of 3-deoxyribose [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1964, 91(4): 661-662.
- [19] SUHADOLNIK R J, WEINBAUM G, MELOCHE H P. The biosynthesis of cordycepin [J]. *J Am Chem Soc*, 1964, 86(5): 948-949.
- [20] 温鲁, 夏敏, 宋虎卫, 等. 液体培养蛹虫草虫草素和腺苷的代谢量[J]. *微生物学通报*, 2005, 32(3): 91-94.
WEN Lu, XIA Min, SONG Huwei, *et al.* The metabolism yield of cordycepin and adenosine in *Cordyceps militaris* by liquid culture[J]. *Microbiology*, 2005, 32(3): 91-94.
- [21] 毛先兵, 涂永勤. 采用氨基酸补料分批培养策略促进蛹虫草生产虫草素的研究[J]. *重庆中草药研究*, 2005(1): 18-22.
MAO Xianbing, TU Yongqin. Study on production of cordycepin by fed-batch cultivation of amino acid [J]. *Chongqing Journal of Research on Chinese Drugs and Herbs*. 2005(1): 18-22.
- [22] MASUDA M, URABE E, HONDA H, *et al.* Enhanced production of cordycepin by surface culture using the medicinal mushroom *Cordyceps militaris*[J]. *Enzyme and Microbial Technology*, 2007, 40: 1199-1205.
- [23] LI Z, LIANG Z-Q, LIU A-Y. Effect of the components of medium on increasing the content of cordycepin [J]. *J Fungal Res*, 2003, 1(1): 9-12.
- [24] SHIH I-L, TSAI K-L, HSIEH C. Effects of culture conditions on the mycelial growth and bioactive metabolite production in submerged culture of *Cordyceps militaris* [J]. *Biochem Engin J*, 2007, 33: 193-201.
- [25] 赵荣艳, 段毅, 郜俊红. 蛹虫草的研究和产品开发进展[J]. *安徽农业科学*, 2006, 34(24): 6528-6529.
ZHAO Rongyan, DUAN Yi, HAO Junhong. Study on *Cordyceps militaris* and progress on the manufacturing technology [J]. *Journal of Anhui Agricultural Sciences*, 2006, 34(24): 6528-6529.

(责任编辑 王芷)