

# 冬虫夏草与发酵虫草菌的药理作用比较

中国医学科学院药物研究所 包天桐 杨甲禄 王桂芬

**内容提要** 青海产天然冬虫夏草的提取物 CsBN 能降低血清胆固醇和甘油三酯含量, 增加心肌和脑对  $^{86}\text{Rb}$  的摄取, 并有抗缺氧和镇静作用。从其分离得到的虫草菌经发酵培养, 所得菌丝体按同法提取之制剂 CsB 与 CsBN 作用基本相同而效果更强。但对血小板, CsBN 能引起聚集而 CsB 却抑制聚集。

我们曾报告发酵虫草提取物 CsB 的药理作用<sup>(1)</sup>, 本文将其与青海产天然虫草的同样提取物 CsBN 的作用进行比较。

## 实验材料

冬虫夏草 [*Cordyceps sinensis* (Berk) Sacc] 购自青海西宁, 经乙醇提取等处理后得到干燥浸膏 (CsBN)。从青海虫草分离出 Cs-4 虫草菌, 经发酵得到菌丝体, 再以同样方法提取得到干浸膏 (CsB)。两者均由我所植化室提供。临用前以生理盐水溶解, 并调节 pH 为中性。

实验用小鼠系昆明种, 除毒性实验外均为雄性, 体重 20~26g。大鼠为雄性 Wistar 种, 体重 180~250g。家兔为雄性大耳白种, 体重约 2.5kg。毒性实验用 18~22g 昆明种小鼠, 雌雄各半。上述动物均由中国医科院实验动物中心供给。

虫草制剂按给药剂量配成不同浓度, 按 10ml/kg 体积给予 (除特别注明者外, 均为皮下注射)。对照组注射生理盐水 (10ml/kg), 药物剂量以生药或干菌丝计算。

## 方法与结果

### 一、对血清与肝脏脂质的影响

1. 对正常小鼠血清胆固醇的影响, 每组 8 只小鼠, 分别皮下注射不同量 CsB、CsBN 或盐水一次。禁食 3 小时后断头取血。取血清 50 $\mu\text{l}$ , 以高铁-乙酸乙酯-硫酸直接显色法<sup>(2)</sup>测总胆固醇 (TC)。结果, TC 值 ( $M \pm SE$ , 下同) 正常对照组为  $139.9 \pm 5.8 \text{mg/dl}$ , CsB 5、10g/kg 组分别为  $112.0 \pm 8.1$ 、 $108.9 \pm 5.0$  ( $P$  值分别  $< 0.05$ 、 $0.01$ ), CsBN 10、20、40g/kg 组分别为  $120.0 \pm 4.8$ 、 $124.8 \pm 3.8$ 、 $117.6 \pm 2.4$  ( $P$  均  $< 0.01$ )。两者都降低正常动物之血清胆固醇。

2. 对高脂血症小鼠的血清及肝脏脂质的影响: 每组 8 只小鼠, 正常对照组仅注射生理盐水 1 次。其余各组静脉注射 Triton WR 1339 400mg/kg, 随即皮下

注射虫草制剂或盐水 1 次。禁食 5 小时后取血及肝组织。血清 50 $\mu\text{l}$  按上法测 TC, 另取 50 $\mu\text{l}$  以正庚烷/异丙醇提取后用乙酰丙酮试剂测甘油三酯 (TG)<sup>(2)</sup>。肝组织以生理盐水制成 5% 匀浆, 取 0.5ml 按上法测 TG, 另取 0.2ml 以乙醇/乙醚 (3/1) 2ml 提取, 取 1ml 有机相, 蒸干后测 TC。结果, CsB 及 CsBN 都抑制 Triton 引起的 TC 及 TG 升高, 但对肝脂含量无明显影响, 见表 1。

表1 虫草制剂对小鼠血清与肝脏脂质含量的影响

组 别	血清中浓度 (mg/dl)		肝内浓度 (mg/g 肝)	
	TC	TG	TC	TG
正常对照	134.4 $\pm 6.2^{***}$	194 $\pm 18^{***}$	2.4 $\pm 0.1$	42.3 $\pm 6.0$
Triton对照	248.6 $\pm 15.4$	2090 $\pm 288$	2.3 $\pm 0.1$	33.3 $\pm 1.4$
Tr+CsBN 10g/kg	222.2 $\pm 13.0$	1641 $\pm 172$	1.9 $\pm 0.3$	41.1 $\pm 4.9$
Tr+CsBN 20g/kg	205.9 $\pm 9.6^*$	1399 $\pm 136^*$	1.8 $\pm 0.3$	30.0 $\pm 2.9$
正常对照	112.2 $\pm 4.4^{***}$	132 $\pm 18^{***}$	3.0 $\pm 0.1$	32.1 $\pm 5.0$
Triton对照	239.5 $\pm 13.2$	2143 $\pm 268$	3.2 $\pm 0.1$	28.3 $\pm 2.0$
Tr+CsB 5g/kg	149.3 $\pm 16.6^{**}$	1333 $\pm 216^*$	3.1 $\pm 0.1$	20.7 $\pm 1.9^*$
Tr+CsB 10g/kg	173.7 $\pm 11.7^{**}$	1206 $\pm 167^*$	3.0 $\pm 0.2$	17.3 $\pm 2.6^{**}$

注: 1. 表内数值为  $M \pm SE$ ; 2. 各组动物均为 8 只; 3. 与 Triton 对照组比较:  $*P < 0.05$ ,  $**P < 0.01$ ,  $***P < 0.001$

### 二、对小鼠心肌和脑摄取 $^{86}\text{Rb}$ 的影响

每组 8 只小鼠, 皮下注射虫草制剂 20 分钟后静脉注射  $^{86}\text{RbCl}$  10 $\mu\text{Ci/kg}$ , 30 秒后断头处死, 立即取心脏, 洗净残血, 称重, 测放射性。另一批动物给虫草 20 分钟后静脉注射  $^{86}\text{RbCl}$  100 $\mu\text{Ci/kg}$ , 再经 20 分钟断头, 取全脑洗净, 称重, 测放射性。结果, 两种制剂都促心肌和脑摄取  $^{86}\text{Rb}$  (表 2)。

### 三、抗常压缺氧实验

表2 虫草制剂对小鼠心脏和脑组织  
摄取<sup>86</sup>Rb的影响

组别	剂量 (g/kg)	cpm/g组织(M±SE)	
		心	脑
对照	—	4264±232	361.1±20.9
CsB	5	4873±428	398.3±24.7
	10	5991±558*	470.4±37.9*
	20	9126±341***	526.1±22.9**
CsBN	10	4875±86	351.4±20.0
	20	5790±331**	407.3±15.6
	40	5820±454**	434.9±15.4*

注:与对照组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001;各组动物均为8只

每组8只小鼠,分别皮下注射不同量虫草制剂。20分钟后各鼠置于250ml密闭之广口瓶内,记录死亡时间。结果,对照组生存时间38.2±1.6分钟;CsB5、10、20g/kg组分别为51.6±2.9、88.5±8.3、100.5±8.7(P值分别<0.05、0.01、0.001);CsBN、10、20、40g/kg组分别为39.4±1.6、44.3±2.5、52.0±2.9(P值分别为>0.05、<0.05、<0.01)。说明两药都提高耐缺氧能力,CsB作用强。

#### 四、对血小板聚集的影响

体重180~250g雄性Wistar大鼠6只,戊巴比妥钠麻醉后,由腹主动脉取血。事先以约1/10体积之3.8%枸橼酸钠抗凝,每鼠取血6~8ml。立即以约200×g离心20分钟,分离出富血小板血浆(PRP)共约15ml。每次取PRP0.4ml,加入不同浓度虫草制剂50μl,37℃保温3分钟后,加入ADP(50γ/ml液)50μl或胶原(西德Horm,10γ/ml液)50μl,用北京分析仪器厂出产之BS631型血小板聚集仪测定聚集率。

另取雄性大耳白兔一只,体重2.5kg。戊巴比妥钠麻醉后,由主动脉取血约50ml,其余操作同上。

结果:CsB对血小板聚集有抑制作用。其对大鼠血小板的半数抑制量为45±21(ADP诱导)及39±14mg/ml(胶原诱导);兔血小板以ADP诱导者为42±21mg/ml,而对胶原诱导的聚集之抑制作用更强,终浓度为1~2mg/ml时几近完全抑制血小板聚集。CsBN在终浓度为25~100mg/ml时使血小板轻度聚集而无明显抑制聚集作用。

#### 五、对神经系统的作用

1.对小鼠自主活动的影响:应用我所自制之双光束光电自动记录仪。每台仪器每次放入同组鼠2只,测定5分钟内两鼠活动总数。于皮下给药后20分钟开

始测定,每组共测6次(12只小鼠)。

2.对戊巴比妥睡眠时间的影响:每组8只小鼠,皮下注射虫草制剂后20分钟,腹腔注射戊巴比妥钠45mg/kg一次,记录翻正反射消失至恢复时间。

3.抗菸碱作用:每组9~10只小鼠,皮下注射虫草制剂20分钟后,静脉注射菸碱1.1mg/kg,记录死亡动物数。

4.抗流涎作用:每组8只小鼠,皮下注射虫草制剂20分钟后,静脉注射毛果芸香碱5mg/kg,按以前报道方法<sup>(4)</sup>测唾液分泌量。

结果,CsB及CsBN都能减少小鼠自主活动,延长戊巴比妥睡眠时间,减弱菸碱之致痉与致死,抑制唾液分泌,作用均以CsB为强,见表3。

表3 虫草制剂对小鼠神经系统的影响 (M±SE)

组别	剂量 (g/kg)	自由活动 (次)	戊巴 比妥	流涎 (纸片重g)	抗菸碱 动物数△
对照	—	230.5 ±22.0	84.1 ±11.2	20.9 ±2.0	10/10
CsB	5	61.0 ±2.3***	—	—	5/10*
	10	49.0 ±11.9***	125.4 ±13.3*	13.5 ±2.1*	2/10**
	20	—	137.7 ±13.7**	11.1 ±2.4*	0/9***
对照	—	—	—	14.2 ±1.2	—
CsBN	20	118.3 ±18.0**	102.9 ±3.5	10.9 ±1.0*	1/10***
	40	85.7 ±19.0***	120.6 ±6.2*	7.4 ±1.4**	1/9***

注:1.与对照组比\*P<0.05,\*\*P<0.01,\*\*\*P<0.001。  
2.除抗菸碱实验每组9~10只小鼠外,其余实验组每组均为8只。  
3.△抗菸碱数据为死亡数/实验动物数

#### 六、对体温的影响

每组8只小鼠。皮下给药20分钟后以半导体温度计(上海医用仪表厂,7071型)测肛温(探头插入肛门2cm)。

结果,CsB与CsBN均使体温降低,见表4。

#### 七、抗炎作用

每组8只小鼠。皮下注射虫草制剂同时左耳涂巴豆油,4小时后测左右耳重量差代表炎症程度<sup>(1)</sup>。

结果,CsB与CsBN均有轻度抗炎作用,见表4。

#### 八、急性毒性

18~22g小鼠,每组10只,雌雄各半。注射不同剂量CsBN一次后观察一周内死亡数。用机率对数纸求

表4 虫草制剂对小鼠体温及抗炎作用的影响

剂量(g/kg)	肛温(°C)	抗炎 (两耳重量差,mg)
对照组	—	18.95±0.47
CsB组	5	14.73±1.03**
	10	12.80±1.64**
	20	9.45±1.85***
对照组	—	—
CsBN组	10	19.75±0.99
	20	19.33±0.99
	40	14.25±1.31**

注: 1. 表内数据为  $M \pm SE$ ; 2. \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$ ; 3. 每组 8 只小鼠

得其静脉注射之  $LD_{50}$  为  $29.0 \pm 1.6g/kg$ , 与前报之 CsB 毒性 ( $24.5 \pm 2.2g/kg$ ) 相近。皮下注射最大量 ( $80g/kg$ ) 无一鼠死亡。

## 讨 论

冬虫夏草系名贵中药。据我国医学文献记载, 本品“保肺气、实脾理”、“秘精益气、专补命门”、“与雄鸭同煮食宜老人”, “治腰膝间痛楚, 有益肾之功”<sup>[3]</sup>。因此可能对老年人保健及某些老年病有一定效用。

老年人最常见的疾病为动脉粥样硬化 (AS) 及由此发生的冠心病和脑血管病等。AS 与血清胆固醇增高、血小板功能异常、血管平滑肌异常增殖等因素有重要关系。本文实验表明, 虫草制剂能降低血清胆固醇, 抑制血小板聚集及抗炎等作用, 故可能有助于抑制 AS 的发生与发展。近来我们与本院基础医学研究所合作的研究证明, CsB 能抑制长期饲高胆固醇兔增高的 TC 和  $\beta$  脂蛋白, 降低主动脉胆固醇酯的含量, 减轻主动脉粥样样变 (未发表资料)。虫草制剂明显延长缺氧小鼠存活时间, 增加心、脑组织对  $^{86}Rb$

的摄取, 表明它们可能促进心、脑供血及降低其氧耗。最近我们与北京市神经外科研究所协作的初步结果表明, 发酵虫草制剂可使双侧颈动脉结扎引起脑缺血的沙土鼠脑皮层 6-Keto- $PGF_{1\alpha}$  水平升高而降低  $TXB_2$  水平, 从而大大提高了两者的比值。由于  $PGI_2$  明显的扩血管及抑制血小板聚集作用,  $TXA_2$  则反之, 因此此比值增高提示可能有扩张脑血管及减少血栓形成倾向, 这就进一步支持了上述设想。从这些作用推测, 虫草制剂对于冠心病及脑血管病不仅可能抑制 AS 的发生与发展, 还可以经扩血管及降低氧耗量而发生治疗效果。此外, 其对神经系统的抑制性影响可能也有助于这类疾病的防治。双盲对照临床试验表明, 发酵虫草对高脂血症、性功能低下及慢性支气管炎等病有一定疗效<sup>[4,5]</sup>。

近年来关于虫草的研究报告虽已不少, 但大多为用发酵物进行的研究。我们将青海产天然虫草与由其分得的菌种的发酵菌丝进行了药性作用对比, 发现除对血小板的影响不同之外, 其余作用几乎完全相同, 而且发酵虫草的作用还更强些。因此, 在某些方面可以考虑用人工发酵物代替昂贵的天然品, 以缓和天然虫草药源少、供不应求的矛盾。

## 参 考 文 献

1. 包天桐, 等. 冬虫夏草的药理作用研究(I). 人工发酵虫草菌的药理作用初报. 中草药 1983; 14(5):224.
2. 吴葆杰. 降血脂药及抗动脉硬化药实验法. 见: 徐叔云等编, 药理实验方法学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1982:771—786.
3. 赵学敏 (清). 本草纲目拾遗. 北京: 人民卫生出版社, 1957:130—131.
4. 邵耕, 等. 人工虫草治疗高脂血症临床报告. 中西医结合杂志 1985;5(11):652.
5. 杨文质, 等. 冬虫夏草菌治疗性功能低下的临床研究. 江西中医药 1985;5:46.

## 良师益友 后学明镜

本刊庆祝创刊五周年特集《中西医结合之路》问世一年多来, 收到许多读者的热情来信, 现摘登如下。

江苏读者程大宏来信说: “读了《中西医结合之路》, 从季仲朴、姜春华、吴咸中等教授笔谈中, 领悟到一个真谛: 中西医结合医学的崛起, 靠的是党的方针政策和广大新老中西医工作者的同心协力; 从吕维柏、李连达等学者的传记中学到了一种精神, 这就是为了中西医结合事业含辛茹苦, 甚至付出生命也在

所不惜的献身精神; 从孙燕、李恩等教授的教诲中深切感受到许多中西医结合专家对青年同志的厚望; 从陈可冀、沈自尹等学者几十年如一日潜心研究中西医结合医学的经验中得到了许多有益的启迪”。湖北读者邓来送来信说: “《中西医结合之路》集中展示了中西医结合的各方面成果、经验。这些经验的取得正如朱仁康教授所说, 是来源于长期实践的结果, 从开始没有经验, 到较有经验, 直至有丰富经验。陈可冀研究员总结岳美中老中医的‘细观察, 勤分析, 慎下药, 常总结’, 对指导我们临床实际尤为切用”。 (富 强)



permeability and motility of small intestine as well as the inhibition of pepsin activity, which provided direct hemostatic effect on bleeding peptic ulcer. It elevated the plasma osmotic pressure which caused the hemostasis also. This was due to the dilution of blood. This conformed with the TCM theory—activating the blood circulation for hemostasis.

Through pharmacological study, two hemostatic active principles were isolated, which contained abundant trace elements. These were relevant to hemostasis and hematopoiesis, and it provided material evidence for hemostatic effect of rhubarb.

(Original article on page 344)

#### Measurement of Loading Power of Femur Fracture Treated by Balanced Fixed Traction Frame

Wang Zhibin(王志彬), Shang Tianyu(尚天裕), Gu Yunwu(顾云伍), et al  
*Tianjin Orthopedics Research Institute, Tianjin*

The patients with femur fracture, who were treated by balanced fixed traction frame, could move about in early stage. In order to explore its mechanism and the tendency of femur fracture recovery, 21 patients have been measured. The measurements include dynamic and static measurement. The technique of gravity measuring platform has been used. Through the measurement, we could find that, in early stage, the loading power of fractured leg was about 10 kg. Most of the weight was undertaken by the crutches. In the early stage of moving, crutches were important for loading. When the traction was removed, the loading power of wounded leg reached 66% of normal, so it is still necessary to retain the fixation of small splint and the support of crutches.

(Original article on page 347)

#### A Study of Dynamic State on Cold and Heat Syndromes — Observation of Characteristic between Stimulation and Reaction in Rats with Cold and Heat Functional State

Liang Yuehua(梁月华), Wang Jing(王晶)  
*Dept. of TCM-WM, Beijing Medical University, Beijing*

The relationship between stimulation and reaction on rats with deficiency cold(DC) and deficiency heat(DH) syndrome were studied in this paper. The animal models of cold and heat syndrome were made with cold and heat-natured products. The result was as follows: (1) Digestive system: The rats were restrained and steeped in 25°C water for 4 hours. The hemorrhagic points on gastric mucosa were counted with Guth's method. The hemorrhagic points of both groups were increased significantly than the control group ( $P < 0.05$ ). (2) Feverish reaction: Rectal temperature was taken before and after turpentine oil injecting subcutaneously. The rectal temperature of DH rats were increased rapidly and kept on a high level, while DC rats reacted slowly, for the rectal temperature reached 38.2°C at the 7th hour after medication. (3) The change of progesterone level in serum after injecting LRH: The amount of progesterone was increased in all groups one and half hours after medication. At the 4th hour the progesterone returned a little on DH and control groups. In DC rats, the progesterone increased continually, however it was a delayed reaction. (4) The reaction of urinary 17-OHCS level after injecting ACTH: The 17-OHCS in urine was increased at the first or the second day on the control and the DH group, then normalized gradually. The DC group showed delayed reaction. (5) CNS reaction: The DC group displayed highly inhibitory in CNS. After sodium barbital injection, the anesthetic effect was rapid and lasted for a long time. The DH rats displayed excitatory state in CNS, while the anesthetic effect was slow and in short duration. In conclusion that in DC group the CNS function was inhibited, functional level of many systems was lowered and delayed, but some of them enhanced. In DH rats the CNS was excited with a high functional level. The reaction was rapid and strengthened but some of them weakened. The herbal drugs, cold and heat in nature, may regulate the reactivity to normal level.

(Original article on page 349)

#### Pharmacological Actions of *Cordyceps sinensis*

Bao Tiantong(包天桐), Wang Guifen(王桂芬), Yang Jialu(杨甲禄)  
*Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing*

*Cordyceps sinensis* (Berk) Sacc. is one of the well-known Chinese herbal drugs. The ethanol extract of this drug (CsBN) exhibited multiple pharmacological actions in animal experiments. It lowered the total serum cholesterol (TC) level both in normal and in Triton WR 1339 induced hyperlipidemic mice. The serum triglyceride (TG) level of Triton treated mice was also decreased, but no change in TC or TG levels in liver tissue was found. The extract was shown to increase the  $^{86}\text{Rb}$  uptake by heart in mice and to prolong the life-span of mice during hypoxia. It inhibited spontaneous motor activity, prolonged pentobarbital sleeping time and lowered body temperature in