

药用真菌蝉拟青霉生物活性物质的研究进展

贺亮¹, 马素云², 程俊文¹, 李卫旗², 吴学谦¹

(1. 浙江省林业科学研究院 浙江省森林资源生物与化学利用重点实验室, 浙江 杭州 310023; 2. 浙江大学 生命科学学院, 浙江 杭州 310058)

摘要: 蝉拟青霉为虫草属真菌, 是中药蝉花的无性型时期, 具有较高的食用、营养和药用价值, 被认为是和冬虫夏草相近的最具开发利用前景的珍贵菌类之一。作者在总结前人研究成果的基础上, 综述了蝉拟青霉各种代谢产物、生物活性及发酵生产研究现状, 探讨了在该研究领域存在的问题及今后的发展方向。

关键词: 蝉拟青霉; 活性物质; 发酵培养

中图分类号: Q 939.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-1689(2012)01-008-09

Review on Bioactive Components from Medicinal Fungus of *Paecilomyces cicadae*

HE Liang¹, MA Su-yun², CHENG Jun-wen¹, LI Wei-qi², WU Xue-qian¹

(1. Zhejiang Forestry Academy, The Key Laboratory of Biochemical Utilization of Zhejiang Province, Hangzhou 310023, China; 2. College of Life Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract: *Paecilomyces cicadae* (Ascomycetes), a major parasitic fungus, not only has extremely high edible and nutritional values, but also contained some medicinal components. It is well known as one of the precious edible fungus like *Cordyceps sinensis* and is especially worthy of exploitation and utilization. Based on the related reports on *Paecilomyces cicadae* in recent years, this review summarized the metabolites from the *Paecilomyces cicadae* cultured cells, pharmacological effect and fermentation culture of *Paecilomyces cicadae*. Finally the existing problems and the perspective were deeply discussed.

Key words: *Paecilomyces cicadae*, bioactive components, fermentation culture

蝉拟青霉(*Paecilomyces cicadae*)为麦角菌科(*Clavicipitaceae*)虫草属(*Cordyceps*)真菌, 又名雌蝉花, 属半知菌类, 为大蝉草(*Cordyceps cicadae* S-hing)的分生孢子阶段即无性型时期, 是形成虫草蝉花的真菌。我国把药用菌作为药材使用的历史已很久远, 而蝉拟青霉则被视为“中药八珍”之一, 早在南北朝雷校《雷公炮炙论》就有加工记载^[1]。蝉拟

青霉中因含有核苷类物质、多球壳菌素、麦角固醇、虫草酸、多糖、透明质酸及酶等次生代谢产物, 具有许多生物活性功能如免疫调节、抗肿瘤、调节神经系统、改善肾功能、抗菌、抗病毒等。

蝉拟青霉与其寄生的虫体复合体为蝉花, 由于蝉花生长需要特定的生态环境和寄主昆虫, 再加上长期采挖, 资源日趋枯竭, 远远达不到市场需求。

收稿日期: 2010-12-27

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(31000281); 浙江省自然科学基金项目(Y2091038)。

作者简介: 贺亮(1979-), 男, 陕西大荔人, 工学博士, 副研究员, 主要从事食药菌发酵及次生代谢产物研究。Email: kite006@163.com

为了对极其有限的野生蝉花资源进行可持续的永久利用,可利用生物发酵技术来获得高含量的蝉拟青霉有效成分。近些年来,虫草类真菌的生产都可通过固体或液体培养获得,某些活性成分甚至超过了原有天然菌类,此法不仅可以克服化学合成中可能存在的高成本及对环境污染问题,也可以避免人工栽培过程周期长、易受气候、土壤和病虫害等的影响。作者对蝉拟青霉中的活性成分、生物活性及人工培养现状进行了综述,为进一步高效利用该药用真菌提供一定的理论基础。

1 蝉拟青霉代谢活性物质

蝉花的无性型蝉拟青霉含有多种与其相同的有效成分,如核苷类物质、多球壳菌素、麦角固醇及其过氧化物、虫草酸、透明质酸及大分子多糖和多种必需氨基酸、微量元素等。

1.1 核苷类物质

该类物质包含虫草素、腺苷、鸟苷、尿苷、肌苷及胸苷等。虫草素是一类核苷类抗生素,具有抗菌、抗病毒、干扰 RNA 及 DNA 合成,显著抑制多种肿瘤生长的作用^[2]。用反相高效液相色谱法对蝉拟青霉 RCEF1081 菌丝体的核苷类物质进行检测,发现蝉拟青霉的虫草素和鸟苷含量高于冬虫夏草,分别是冬虫夏草的 18.5 倍、2.8 倍^[3]。腺苷涉及到中枢神经系统中不同生理过程的调节、抑制中枢神经元的兴奋性,可扩张冠状血管及周围血管、增加冠状动脉血流量、降低血压、减慢心率,以及抗肿瘤等作用^[4-6]。蝉拟青霉 RCEF0943 菌株发酵菌丝体腺苷含量为 1.062 mg/g,明显高于天然的蝉花含量^[7]。另外,可以用 RT-HPLC 法快速高效的检测蝉拟青霉中腺苷的含量^[8]。

1.2 多球壳菌素

多球壳菌素为长脂链 α -氨基酸,具有抗菌活性和免疫抑制作用,由于它是鞘脂类生物合成的关键催化酶丝氨酸棕榈酰转移酶的抑制剂,还被开发成抗动脉粥样硬化药^[9]。1989 年藤多哲朗从蝉花培养滤液中提取分离到抗生素成分多球壳菌素,相对分子质量为 401,分子内有 α -氨基酸部分和不饱和脂肪链部分。从蝉拟青霉发酵液中提取的多球壳菌素可抑制小鼠淋巴细胞的增殖,小鼠注射或口服后多球壳菌素抑制羊红血细胞引起的血小板形成及细胞毒 T 淋巴细胞异体反应。在人器官移植时

环孢菌素 A(CsA)常作为免疫抑制剂,在体内和体外实验表明其是 CsA 的 10 到 100 倍,是潜在的临床上有效免疫抑制物质^[10]。杨明静^[11]发现葡萄糖和水解乳蛋白最有利于蝉花细胞生长,但是蔗糖和酵母粉最有利于次生代谢产物多球壳菌素的合成,所以可以通过发酵培养获得多球壳菌素。利用多球壳菌素与茚三酮共热时生成蓝紫色酮茚胺,在一定范围内吸光度和氨基酸含量成正比,建立了快速、高效茚三酮比色法测定蝉花 ISP 类免疫活性组分含量的方法^[12]。

1.3 麦角固醇及其过氧化物

用甲醇可提取到蝉花麦角固醇及麦角固醇过氧化物,麦角固醇过氧化物可抑制植物凝集素(PHA)激活的 T 细胞增殖,是通过阻止细胞周期蛋白 E, IFN- γ , IL-2, 和 IL-4 的转录从而遏制 T 细胞从 G1 期进入 M 期实现的^[13-14]。蝉拟青霉菌丝中麦角固醇的质量分数为 (0.6256 ± 0.0309) mg/g, 比天然蝉花的 (0.5743 ± 0.018) mg/g 要高^[7]。

1.4 虫草酸

虫草酸即 D-甘露醇,是虫草类真菌中的重要有效成分之一,具有清除自由基、利尿、提高血浆渗透压、降低颅内压和眼内压、治疗脑水肿与青光眼及烧伤休克等并发的急性肾功能不全等作用,还可作为食品添加剂或经化学修饰后开发成新药^[15]。蝉拟青霉菌丝体中甘露醇检测含量为 (78.9 ± 1.23) mg/g,而天然蝉花中只有 (53.6 ± 1.16) mg/g^[7]。

1.5 多糖

研究表明:药用真菌多糖具有免疫调节、抗肿瘤等活性^[16],已有研究证明蝉拟青霉多糖具有抗氧化、增强免疫功能、抗肿瘤、抗病毒的作用。

通过比较蝉拟青霉与其他几种虫草无性型及其相关真菌中 SOD 酶含量和酶活力,发现蝉拟青霉 PC-1 干重的 SOD 酶比活力最高且达 874.3 U/g,所以蝉拟青霉在抗氧化方面具有良好开发前景^[17]。蝉花菌丝体发酵胞外多糖也有一定清除有机自由基能力,不同培养基发酵培养的经不同乙醇量沉淀提取的总糖含量不同,其相应清除 DPPH 有机自由基和羟自由基的能力也有较为明显的不同^[18]。

蝉拟青霉多糖使大鼠肺泡巨噬细胞、腹腔巨噬细胞内酸性磷酸酶、乳酸脱氢酶等活力显著升高,增强巨噬细胞的吞噬功能;使免疫器官(脾脏、胸腺

等)的湿重、免疫细胞分泌细胞因子的能力、外周血白细胞数、血红蛋白含量、血清总蛋白含量、球蛋白含量显著增加;并能拮抗由于使用环磷酰胺所致的多种参数降低的作用;降低血液中胆固醇、甘油三酯水平,减少脂质过氧化物的生成,维持还原型谷胱甘肽的含量,具有增强清除自由基的能力。总之,蝉拟青霉具有增强免疫功能、改善营养状况、改善脂类物质代谢、抗肿瘤作用^[19-30]。蝉拟青霉对人癌细胞的作用也有研究,一定浓度的蝉拟青霉多糖能使外周血单个核细胞的增殖率升高,较高浓度多糖能抑制白血病细胞株 U937、K562 的增殖,同时能提高外周血单个核细胞表达 hTNF- α 、hIFN- γ 。蝉拟青霉多糖可能具有直接抑制 U937、K562 的增殖作用,能提高外周血单个核细胞的增殖能力,使其分泌 hTNF- α 、hIFN- γ 升高,从而可能促进外周血单个核细胞的杀肿瘤活性^[31]。

蝉拟青霉多糖在体外能有效抑制乙型肝炎病毒 HepG2.2.15 细胞分泌 HBsAg、HBeAg,最大抑制率分别为 44.8%、31.0%,对细胞内 HBV-DNA 复制和 TLR4 mRNA 表达均有一定抑制作用^[32]。

1.6 透明质酸

透明质酸是以乙酰氨基葡萄糖和葡萄糖醛酸为结构单元的高分子非蛋白酸性粘多糖,但和大多数多糖相比又有许多优势,由于其高保湿、高弹性、高粘度、生物相容性好被广泛应用与化妆品、药品和医学外科手术上^[33-34]。通过发酵法获得透明质酸是经济、方便、快捷的途径,而蝉拟青霉发酵液中含透明质酸量较高,可达 11.353 mg/mL。用硅藻土过滤方法从蝉拟青霉发酵液中提取透明质酸,最佳条件为真空度 0.07 MPa、硅藻土滤饼厚度 0.9 cm、稀释倍数为 1 倍、温度为 20℃,其平均透明质酸收率为 83%^[35]。

1.7 酶类

虫草类真菌在入侵昆虫体内的过程中,为使昆虫表皮降解达到侵染目的,会分泌几丁质酶、蛋白酶、酯酶、淀粉酶等降解酶。有研究表明蝉拟青霉孢子粉或悬浮液可以在小菜蛾幼虫和蛹上寄生并导致小菜蛾死亡,室内和田间实验均表明蝉拟青霉具有被开发成新型真菌杀虫剂的潜力^[36-37]。8 株蝉拟青霉分生孢子悬液、菌丝悬液对蚕豆蚜虫的致病性有一定差异,孢子悬液的致病性强于菌丝悬液,

其中 GZDXIFR4611 菌的感染致死效果最好,其孢子悬液致死率可达到 86.7%,菌丝悬液的致死率可达到 66.7%^[38]。所以蝉拟青霉对这些有害昆虫致死的作用与其分泌的降解酶可能有关。欧翔等^[39]从 8 株蝉拟青霉菌中筛选出酶活力最高菌株 GZDXIFR3716,其胞内几丁质酶、蛋白酶、溶菌酶最佳发酵培养基组成为葡萄糖 20 g/L、酵母膏 5 g/L、K₂HPO₄ 1 g/L,酶含量最高的发酵时间分别为 48、60、84 h,最适反应温度为 50、40、40℃,最适 pH 值分别为 6.0、7.0、5.0。对蝉拟青霉中的几丁质酶基因进行初步研究,也为研究蝉拟青霉对昆虫的毒力与几丁质酶的关系奠定基础,获得该菌的几丁质酶基因后若能将其转入植物,还可以用来防止植物真菌性病虫害^[40]。

1.8 其他

蝉拟青霉 P3 菌株菌丝体和发酵液甲醇提取物具有较强的清除自由基活性,两者也具有抗真菌活性,其中发酵液提取物的活性较强^[41]。蝉拟青霉 RCEF0947 菌株发酵液和菌丝体甲醇、乙酸乙酯提取物均具有一定的体外抑制单胺氧化酶活性,对中国仓鼠卵巢细胞株的 IC₅₀ 分别为 122.35 μ g/mL 和 171.93 μ g/mL^[42]。用体积分数 40%乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇、大孔吸附树脂柱、HPLC、Sephadex A-20 从蝉拟青霉子实体中提取杀虫物质可有效杀灭小菜蛾,质量浓度在 10.0 mg/mL 分别在 24、48 和 72 h 死亡率为(95.1 $\pm$ 1.8)%,(97.7 $\pm$ 1.6)%,(99.1 $\pm$ 1.7)%^[43]。

人工培养蝉花菌丝可减轻肾小球的损害,改善动物的肾功能和肾衰竭并发症,延缓肾小球硬化的进程^[44-46],其机制可能具有下调 PAI-1 的表达,使肾小球毛细血管襻上 α -PA 的表达相应增高,使肾小球内 Col-IV 的表达量减少^[47]。

2 蝉拟青霉培养

由于资源的限制天然蝉花的产量远远达不到人们的需求,而用人工培养方法可以快速高效的解决这个问题。常用的人工培养方法包括固体培养和液体深层发酵,人工培养是为了供给微生物合成体细胞及其代谢产物所需的氮源和碳源,供合成反应及生命活动所需的能量,调节新陈代谢作用以及提供最佳的非营养因素。

2.1 固体培养

固体培养由于接近其天然生长环境,可以观察其生长特性并且有可能其活性物质与天然蝉花更接近,目前已有工厂化模拟生产应用。早期的对蝉花菌种进行固体培养,发现接种 10 d 后开始产生孢梗束,初期孢梗束乳黄或浅黄色、多头、成块状或珊瑚状,逐渐伸长成柱状、掌状,近顶端多次分枝;孢梗束成丛或单生、有明显趋光现象,通常采收期为 40 d;老培养物孢梗束倒伏、产生大量成堆的分生孢子,在固体培养基上生出类似寄主体上的孢梗束^[48]。用 9 种碳源、9 中氮源和 10 种不同碳氮比对蝉拟青霉菌丝进行固体培养,发现其生长最适碳源、氮源、碳氮比分别为可溶性淀粉、蛋白胨、40:1^[49]。20 株蝉拟青霉对家蚕幼虫和蚕蛹都有不同程度的感染,感染后期部分菌株能产生孢梗束,但从感染率和产生孢梗束情况看,蚕蛹效果比幼虫好,可能是幼虫和蚕蛹体内营养成分的差异引起^[50]。

2.2 液体培养

随着蝉拟青霉研究的深入和发酵产业的成熟,虫草属真菌可通过深层液体发酵而获得,利用液体发酵时间短、生长条件易于控制的优点可以满足不同发育时期对营养的特殊要求和以及不同目的产品的生产需求。

培养基中碳氮源种类、含量及质量比不同均会影响菌丝、孢子的生长。蝉拟青霉用葡萄糖作碳源孢子产量高,用果糖菌丝体产量高,但不利用菊糖、L-山梨糖、L-鼠李糖^[51]。陈祝安等发现马铃薯-蔗糖、Richard、Czapek 较适合蝉拟青霉的发酵培养初期,其中 Richard 基在液面形成孢梗束多而生长好,若以分生孢子为利用目的 Richard 基则是的十分合适的培养基^[48],可能是因为孢子和菌丝体生长利用碳源的倾向性不同。通过正交实验确定蝉拟青霉的最佳培养条件为葡萄糖 20 g/L、酵母提取物 5 g/L、 K_2HPO_4 1 g/L,其中碳源是促进菌丝生长的最重要因素^[52]。对蝉拟青霉液体培养基进行筛选发现培养基中含有蚕蛹粉、鸡蛋等动物源成分效果较好,该培养基下培养 4 d,菌丝收率 135 g/L,可能提供了类似真菌寄主体内激素等促进因子^[53]。所以,不管是对孢子还是菌丝体生长碳源都是影响蝉拟青霉最主要的因素,而天然的有机氮源含一些生物体所需的微量成分也能促进生长。

不同目的产物所需的生产条件不同。蝉拟青霉产透明质酸的最佳培养基配方为质量分数 6% 的乳糖、质量分数 0.5% 的牛肉膏与酵母膏的混合物(1:1)以及质量分数 0.1% 的 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$,而且液体发酵产生的透明质酸游离在发酵液中利于分离提取^[54]。除了碳氮源等营养物质的影响,接种量、pH、温度等也会在一定程度上影响活性成分的产生,蝉拟青霉多糖产量的最佳液体发酵条件为以 7% 的接种量将浓度为 107 个/mL 的孢子悬液接入装液量为 20% 的液体培养基中,于 pH 7、27 °C、150 r/min 的转速下发酵 7 d,0305-3 菌株的多糖产量可达 3.24 g/L^[55]。但高浓度营养物质反而对生物量和多糖的产量有负作用。在培养 144 h 后,生物量达到最大值 31.07 g/L;培养 168 h 后,蝉拟青霉多糖达到最高质量浓度 3.24 品种效益年 g/L,大致与生物量变化的趋势呈正相关;但是当培养基中添加的同源多糖质量浓度大于 0.6 g/L 时,蝉拟青霉菌丝体及多糖的产生明显受到抑制,随着培养液中同源多糖浓度的增加,反馈抑制作用逐渐增强,当质量浓度达到 2.2 g/L 时,蝉拟青霉菌丝体的生长和多糖的产生完全被抑制。可能是蝉拟青霉多糖的合成途径不止一条,有多种合成酶受代谢终产物蝉拟青霉多糖的调节作用,只有当蝉拟青霉多糖浓度足以使所有合成途径的关键酶的活性受到抑制时,多糖无法合成、菌丝无法生长;也可能与细胞壁的通透性对同源多糖的耐受量有关^[56]。蝉拟青霉的次生代谢产物虫草素也可以通过液体发酵提高产量,有人确立了高产虫草素的液体培养工艺,按质量分数分别为麸皮 3%,酵母粉 4%,丝氨酸 0.15%, KH_2PO_4 0.05%, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0.01%, $CaCl_2$ 0.02%;最佳培养条件为:起始 pH 6.0,装液量 80 mL/250 mL,接种量体积分数 5%、25 °C、130 r/min 培养 4 d,在此条件下培养其虫草素含量最高^[57]。

3 展望

天然蝉拟青霉与冬虫夏草同属且具有毒性小、易培养的优点,有希望作为虫草的替代品。目前蝉拟青霉的生长需要特定的生态环境和寄主昆虫,故资源稀少,再加上长期采挖,资源日趋枯竭,已不能满足临床需求。鉴于蝉拟青霉自然资源十分有限、

人工种植又相当困难的严峻现状,采用现代生物发酵技术来培养人工蝉拟青霉菌丝体原料及提高其次生代谢产物含量几乎成了解决问题的唯一而根本的出路。

进一步提高蝉拟青霉发酵生产核苷类、多球壳菌素、多糖等活性物质的产量并开发蝉拟青霉中新的次生代谢物质是亟待解决的问题,现有的固体发酵或液体发酵技术各具有优缺点^[58],若能采用固液混合发酵技术,既可以培养新的次生代谢活性物质又可以快速提高含量,同时结合一些数学模型如响应面法^[59]、人工神经网络法^[60]等,可以大大提高药

用真菌蝉拟青霉的产量,为后续建立有效的分离纯化工艺和选择快捷有效的定量测定方法提供基础。

目前很多研究停留在以原药为试验材料的水平上,相应的功能组份尚未明确,蝉拟青霉中有多种与天然蝉花相同的活性成分,而对其提取分析的研究较少。因此,开发高效快速提取检测活性物质方法,对解决当前资源短缺的现状有重要作用。

随着现代分子生物学的发展,在基因和蛋白质水平对生物进行研究逐渐成为热点,应用分子生物学从生理生化、营养代谢等方向提高蝉拟青霉的药和食用价值有可能成为新的发展方向。

参考文献(References):

- [1] 王春雷, 芦柏震, 侯桂兰. 中国蝉花的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2006, 41(4): 244—247.
WANG Chun-lei, LU Bo-zhen, HOU Gui-lan. Review on *Cordyceps cicadae* in China[J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2006, 41(4): 244—247. (in Chinese)
- [2] 李虎臣, 孙平, 冯成强. 蛹虫草中活性成分虫草素的研究进展[J]. 井冈山大学学报, 2010, 31(2): 93—96.
LI Hu-chen, SUN Ping, FENG Cheng-qiang. The research of cordycepin as an active component in *Cordyceps*[J]. *Journal of Jinggangshan University(Natural Science)*, 2010, 31(2): 93—96. (in Chinese)
- [3] 李瑞雪, 胡飞, 陈安徽, 等. 4种虫草无性型真菌中核苷类成分比较分析[J]. 食品与发酵工业, 2007, 33(11): 111—114.
LI Rui-xue, HU Fei, CHEN An-hui, et al. Analysis of nucleosides in four anamorphs of *Cordyceps*[J]. *Food and Fermentation industries*, 2007, 33(11): 111—114. (in Chinese)
- [4] Merighi S, Mirandola P, Varani K, et al. A glance at adenosine receptors: novel target for antitumor therapy[J]. *Pharmacology and Therapeutics*, 2003, 100:31—48.
- [5] Boison D. Adenosine as a modulator of brain activity[J]. *Drug News Perspect*, 2007, 20(10): 607—611.
- [6] Riksen N P, Rongen G A, Yellon D, et al. Human in vivo research on the vascular effects of adenosine[J]. *European Journal of Pharmacology*, 2008, 585:220—227.
- [7] 葛飞, 夏成润, 李春如, 等. 蝉拟青霉菌丝体与天然蝉花中化学成分的比较分析[J]. 菌物学报, 2007, 26(1): 68—75.
GE Fei, XIA Cheng-run, LI Chun-ru, et al. Analysis of the chemical compositions of *Paecilomyces cicadae* fermented mycelia and *Cordyceps cicadae* fruit body[J]. *Mycosystema*, 2007, 26(1): 68—75. (in Chinese)
- [8] 高宇明, 曾锐. RP-HPLC法测定蝉拟青霉中腺苷的含量[J]. 西南民族大学学报, 2010, 36(3):431—433.
GAO Yu-ming, ZENG Rui. Determination of adenosine in *Paecilomyces cicadae* by RP-HPLC[J]. *Journal of Southwest University for Nationalities*, 2010, 36(3):431—433. (in Chinese)
- [9] Jones M C, Marsden S P. Total synthesis of the immunosuppressants myriocin and 2-epi-myriocin[J]. *Organic Letters*, 2008, 10(18): 4125—4128.
- [10] Fujita T, Inoue K, Yamamoto S, et al. Fungal metabolites part II: a potent immunosuppressive activity found in *Isaria sinclairii* metabolite[J]. *The Journal of Antibiotics*, 1994, 47(2):208—215.
- [11] 杨明静. 蝉花发酵生产免疫活性组分ISP的研究[D]. 重庆:重庆大学, 2008.
- [12] 杨明静, 王伯初, 余佳文, 等. 蝉花中ISP类免疫活性组分含量测定的研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(1):50—52.
YANG Ming-jing, WANG Bo-chu, YU Jia-wen, et al. Reaseach on the content determination of ISP-like immunoregulation ingredient in *Cordyceps cicadae*[J]. *Lishizhen Medicine and Materia Medica Research*, 2008, 19(1):50—52. (in Chinese)

- [13] Kuo Y C, Lin L C, Don M J, et al. Cyclodesipeptide and dioxomorpholine serivatives isolated from the insect-body portion of the fungus *Cordyceps cicadae*[J]. **Journal of Chinese Medicine**, 2002, 13(4): 209—219.
- [14] Kuo Y C, Weng S C, Chou C J, et al. Activation and proliferation signals in primary human T lymphocytes inhibited by ergosterol peroxide isolated from *Cordyceps cicadae*[J]. **British Journal of Pharmacology**, 2003, 140:895—906.
- [15] 詹天荣. 甘露醇系列衍生物的合成及其生物活性[D]. 青岛:中国科学院海洋研究所, 2004.
- [16] Wasser S P. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides[J]. **Applied Microbiology and Biotechnology**, 2002, 60: 258—274.
- [17] 李春如, 吴茜茜, 严景华, 等. 几种虫草无性型及其相关真菌 SOD 比较研究[J]. 安徽农业大学学报, 2006, 33(1): 90—93.
- LI Chun-ru, WU Qian-qian, YAN Jing-hua, et al. Comparative investigation on activity and content of SOD from different anamorphic strains of *Cordyceps* and its allies[J]. **Journal of Anhui Agricultural University**, 2006, 33(1): 90—93. (in Chinese)
- [18] 朱燕, 程庆东. 蝉花多糖抗氧化活性的测定[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(7): 1552—1554.
- CHEN Yan, CHENG Qing-dong. Determination of antioxidation of polysaccharide from *Cordyceps cicadae*[J]. **Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine**, 2009, 27(7): 1552—1554. (in Chinese)
- [19] 陈柏坤, 杨介钻, 卓佳, 等. 蝉拟青霉多糖对免疫抑制大鼠脾细胞促增殖作用及其机制的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(6):507—509.
- CHEN Bo-kun, YANG Jie-zuan, ZHUO Jia, et al. Proliferation-promoting effect and mechanism of *Paecilomyces cicadae* polysaccharides on splenocyte in immunosuppressed rats[J]. **Chinese Journal of Immunology**, 2007, 23(6):507—509.
- [20] 金丽琴, 吕建新, 袁谦, 等. 蝉拟青霉对大鼠免疫功能和血液生化指标的影响[J]. 温州医学院学报, 2001, 31(6):344—346.
- JIN Li-qin, LV Jian-xin, YUAN Qian, et al. Effects of *Paecilomyces cicadidae* on immunity and blood biochemistry index of rats[J]. **Journal of Wenzhou Medical College**, 2001, 31(6):344—346. (in Chinese)
- [21] 金丽琴, 吕建新, 杨介钻, 等. 蝉拟青霉总多糖对大鼠非特异性免疫调节作用的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2001, 17(12):1232—1235.
- JIN Li-qin, LV Jian-xin, YANG Jie-zuan, et al. Effects of *Paecilomyces cicadidae* total polysaccharides on non-specificity immune regulation in rats[J]. **Chinese Journal of Pathophysiology**, 2001, 17(12):1232—1235. (in Chinese)
- [22] 金丽琴, 吕建新, 杨介钻, 等. 蝉拟青霉总多糖对老龄大鼠巨噬细胞的激活作用[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22(1): 116—119.
- JIN Li-qin, LV Jian-xin, YANG Jie-zuan, et al. Effects of *Paecilomyces cicadidae* total polysaccharides on macrophages of old rats[J]. **Chinese Journal of Pathophysiology**, 2006, 22(1):116—119. (in Chinese)
- [23] 金丽琴, 熊中奎, 吕建新. 蝉拟青霉多糖免疫调节和抗肿瘤活性的实验研究[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(3): 494—497.
- JIN Li-qin, XIONG Zhong-kui, LV Jian-xin. Experimental studies on immunomodulatory and antitumor activity of polysaccharide from *Paecilomyces cicadidae*[J]. **Chinese Journal of Pathophysiology**, 2008, 24(3): 494—497. (in Chinese)
- [24] 杨介钻, 金丽琴, 吕建新. 蝉拟青霉多糖抗衰老作用的实验研究[J]. 中国老年学杂志, 2004, 24:343—344.
- YANG Jie-zuan, JIN Li-qin, LV Jian-xin. The experimental study of *Paecilomyces cicadicae* polysaccharides on anti-aging [J]. **Chinese Journal of Gerontology**, 2004, 24:343—344. (in Chinese)
- [25] 杨介钻, 金丽琴, 吕建新, 等. 蝉拟青霉多糖对环磷酰胺处理大鼠生长及外周血的影响[J]. 贵阳医学院杂志, 2003, 28(5):389—392.
- YANG Jie-zuan, JIN Li-qin, LV Jian-xin, et al. The influence of the improvement of *Paecilomyces cicadidae* polysaccharides on growth and peripheral blood cells of rats treated by cyclophosphamide[J]. **Journal of Guiyang Medical College**, 2003, 28(5):389—392. (in Chinese)
- [26] 杨介钻, 金丽琴, 吕建新, 等. 蝉拟青霉多糖对大鼠免疫功能的调节作用[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(3):588—591.
- YANG Jie-zuan, JIN Li-qin, LV Jian-xin, et al. Immunomodulation of *Paecilomyces cicadidae* polysaccharides on immune

- function of rats[J]. **Chinese Journal of Pathophysiology**, 2005, 21(3):588—591. (in Chinese)
- [27] 杨介钻, 卓佳, 陈柏坤, 等. 蝉拟青霉多糖对老年大鼠免疫功能的调节作用[J]. **中国中药杂志**, 2008, 33(3):292—295.
- YANG Jie-zuan, ZHUO Jia, CHEN Bo-kun, et al. Regulating effects of *Paecilomyces cicadae* polysaccharides on immunity of aged rats[J]. **China Journal of Chinese Materia Medica**, 2008, 33(3):292—295. (in Chinese)
- [28] 陈秀芳, 金丽琴, 吕建新, 等. 蝉拟青霉对大鼠腹腔及肺泡巨噬细胞的激活作用[J]. **中国病理生理杂志**, 2002, 18(6):694—697.
- CHEN Xiu-fang, JIN Li-qin, LV Jian-xin, et al. The activative effect of *Paecilomyces cicadae* on peritoneal and alveolar macrophages of rats[J]. **Chinese Journal of Pathophysiology**, 2002, 18(6):694—697. (in Chinese)
- [29] 陈秀芳, 金丽琴, 吕建新, 等. 蝉拟青霉减轻环磷酰胺所致免疫抑制效应的实验研究[J]. **温州医学院学报**, 2002, 32(6):351—353.
- CHEN Xiu-fang, JIN Li-qin, LV Jian-xin, et al. The experimental study of *Paecilomyces cicadae* relieving immunosuppressed effect due to cyclophosphamide[J]. **Journal of Wenzhou Medical College**, 2002, 32(6):351—353. (in Chinese)
- [30] 陈秀芳, 金丽琴, 吕建新, 等. 蝉拟青霉对大鼠营养状况的影响[J]. **温州医学院学报**, 2005, 35(1):13—15.
- CHEN Xiu-fang, JIN Li-qin, LV Jian-xin, et al. Effect of *Paecilomyces cicadae* on the nutritious condition of rats[J]. **Journal of Wenzhou Medical College**, 2005, 35(1):13—15. (in Chinese)
- [31] 陈柏坤, 杨介钻, 卓佳, 等. 蝉拟青霉多糖对外周血单个核细胞及白血病细胞株 U937、K562 增殖的调节作用[J]. **温州医学院学报**, 2006, 36(4):341—344.
- CHEN Bo-kun, YANG Jie-zuan, ZHUO Jia, et al. The modulating effects of PCPS on proliferative activity of mononuclear cell and leukemic cell line U937 and K562 in human peripheral blood[J]. **Journal of Wenzhou Medical College**, 2006, 36(4):341—344. (in Chinese)
- [32] 卓佳, 杨介钻, 金丽琴, 等. 蝉拟青霉多糖体外对乙型肝炎病毒复制的抑制作用[J]. **中国病理生理杂志**, 2010, 26(2):327—332.
- ZHUO Jia, YANG Jie-zuan, JIN Li-qin, et al. Effect of *Paecilomyces cicadae* polysaccharide on duplication of hepatitis B virus in HepG2. 2. 15 cell strain[J]. **Chinese Journal of Pathophysiology**, 2010, 26(2):327—332. (in Chinese)
- [33] Brown M B, Jones S A. Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin[J]. **European Academy of Dermatology and Venereology**, 2005, 19:308—318.
- [34] Heden P, Sellman G, Wachenfeldt M V, et al. Body shaping and volume restoration: the role of hyaluronic acid[J]. **Aesth Plast Surg**, 2009, 33:274—282.
- [35] 黄锴, 谭艾娟, 潘名志. 蝉拟青霉产透明质酸的粗提方法及工艺条件研究[J]. **凯里学院学报**, 2009, 27(3):33—35.
- WANG Kai, TAN Ai-juan, PAN Ming-zhi. The crude extraction and processing conditions of hyaluronic acid from *Paecilomyces cicadae*[J]. **Journal of Kaili University**, 2009, 27(3):33—35. (in Chinese)
- [36] 刘又高, 王根锬, 厉晓腊, 等. 蝉拟青霉孢子粉对小菜蛾的致病性试验[J]. **昆虫知识**, 2007, 44(2):256—258.
- LIU You-gao, WANG Gen-e, LI Xiao-la, et al. The pathogenicity of the spores of *Paecilomyces cicadae* on plutella xylostella[J]. **Chinese Bulletin of Entomology**, 2007, 44(2):256—258. (in Chinese)
- [37] 陈官菊, 柴一秋, 厉晓腊, 等. 蝉拟青霉 APC20 菌株对小菜蛾的室内毒力试验[J]. **安徽农业科学**, 2008, 36(6):2380—2381.
- CHEN Guan-ju, CHAI Yi-qiu, LI Xiao-la, et al. Experiment on the indoor toxicity of *Paecilomyces cicadae* APC20 to plutella xylostella[J]. **Journal of Anhui Agricultural Sciences**, 2008, 36(6):2380—2381. (in Chinese)
- [38] 谭艾娟, 欧翔, 刘爱英. 蝉拟青霉对蚕豆蚜虫致病性的初步研究[J]. **天津农业科学**, 2009, 15(3):50—52.
- TAN Ai-juan, OU Xiang, LIU Ai-ying. Study on pathogenicity of *Paecilomyces cicadae* to aphid medicnginis koch[J]. **Tianjin Agricultural Sciences**, 2009, 15(3):50—52. (in Chinese)
- [39] 欧翔, 谭艾娟, 刘爱英. 蝉拟青霉胞内几丁质酶、蛋白酶、溶菌酶研究[J]. **山地农业生物学报**, 2007, 26(4):328—333.
- OU Xiang, TAN Ai-juan, LIU Ai-ying. A study on chitinase, proteinase, lysozyme of *Paecilomyces cicadae*[J]. **Journal of Mountain Agriculture and Biology**, 2007, 26(4):328—333. (in Chinese)
- [40] 朱振宇, 梅利, 朱国胜, 等. 蝉拟青霉几丁质酶基因片段的克隆及其序列分析[J]. **西南农业学报**, 2009, 22(2):353—

- 356.
- ZHU Zhen-yu, MEI Li, ZHU Guo-sheng, et al. Screening of chitinase activity of *Paecilomyces cicadae* and analysis of the fragment from the chitinase gene[J]. **Southwest China Journal of Agricultural Sciences**, 2009, 22(2):353—356. (in Chinese)
- [41] 陈安徽, 李春如, 樊美珍. 蝉拟青霉代谢产物清除 DPPH 自由基和抗真菌活性的研究[J]. 菌物学报, 2008, 27(3): 405—412.
- CHEN An-hui, LI Chun-ru, FAN Mei-zhen. Scavenging and anti-fungal activities of the metabolite of *Paecilomyces cicadae*[J]. **Mycosystema**, 2008, 27(3): 405—412. (in Chinese)
- [42] 陈安徽, 樊美珍, 邵颖, 等. 蝉拟青霉代谢产物抑制单胺氧化酶和抗肿瘤活性研究[J]. 食品科学, 2009, 30(11):216—218.
- CHEN An-hui, FAN Mei-zhen, SHAO Ying, et al. Monoamine oxidase-inhibiting and anti-tumor activities of metabolites of *Paecilomyces cicadae*[J]. **Food Science**, 2009, 30(11):216—218. (in Chinese)
- [43] CHAI Yi-qiu, JIN Yi-wei, CHEN Guan-ju, et al. Separation of insecticidal ingredient of *Paecilomyces cicadae*(Miquel) Samson[J]. **Agricultural Sciences in China**, 2007, 6(11): 1352—1358.
- [44] 朱戎, 陈以平, 邓跃毅, 等. 固体培养蝉花菌丝延缓肾小球硬化作用及其机制的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(2):70—74.
- ZHU Rong, CHEN Yi-ping, DENG Yue-yi, et al. The mechanism study of artificial culture *Cordyceps sobolifera* mycelium preventing the progression of glomerulosclerosis[J]. **Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology**, 2005, 6(2):70—74. (in Chinese)
- [45] 朱戎, 陈以平, 邓跃毅. 液体培养蝉花菌丝对 5/6 肾切除大鼠肾小球硬化的干预作用[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(5):4—8.
- ZHU Rong, CHEN Yi-ping, DENG Yue-yi. Intervention of glomerulosclerosis following 5/6 nephrectomy by artificial cultured *Cordyceps sobolifera* mycelium in rats[J]. **Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine**, 2010, 44(5):4—8. (in Chinese)
- [46] 王琳, 陈以平. 人工培育蝉花菌丝对人系膜细胞增殖及细胞外基质合成的影响[J]. 中医研究, 2006, 19(10):9—11.
- WANG Lin, CHEN Yi-ping. Effect of *Cordyceps sobolifera* mycelium on the proliferation of Human mesangial cell and synthesis of extracellular matrix[J]. **Traditional Chinese Medicinal Research**, 2006, 19(10):9—11. (in Chinese)
- [47] 金周慧, 陈以平, 邓跃毅. 蝉花菌丝延缓肾小球硬化的作用机制研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2005, 6(3):132—136.
- JIN Zhou-hui, CHEN Yi-ping, DENG Yue-yi, et al. The mechanism study of *Cordyceps sobolifera* mycelium preventing the progression of glomerulosclerosis[J]. **Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology**, 2005, 6(3): 132—136. (in Chinese)
- [48] 陈祝安, 刘广玉, 胡菽英. 蝉花的人工培养及其药理作用研究[J]. 真菌学报, 1993, 12(2):138—144.
- CHEN Zhu-an, LIU Guang-yu, HU Shu-ying. Studies on cultivation of *Paecilomyces cicadae* and its pharmacological function[J]. **Acta Mycologica Sinica**, 1993, 12(2):138—144. (in Chinese)
- [49] 李忠, 金道超, 邹晓, 等. 蝉拟青霉菌丝对不同碳氮源利用的研究[J]. 安徽农业科学, 2007, 35(18):5517—5518.
- LI Zhong, JIN Dao-chao, ZOU Xiao, et al. Study on utilization to different carbon and nitrogen sources of *Paecilomyces cicadae* mycelium[J]. **Journal of Anhui Agricultural Sciences**, 2007, 35(18):5517—5518. (in Chinese)
- [50] 胡海燕, 邹晓, 罗力, 等. 传统中药蝉花的活体家蚕人工培养[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(17):2140—2143.
- HU Hai-yan, ZOU Xiao, LUO Li, et al. Artificial culturing of *Cordyceps cicadae* on living silkworm[J]. **China Journal of Chinese Materia Medica**, 2009, 34(17):2140—2143. (in Chinese)
- [51] 陈祝安. 虫草真菌蝉拟青霉的研究[J]. 真菌学报, 1991, 10(4): 280—287.
- CHEN Zhu-an. Study on entomogenous fungus, *Paecilomyces cicadae*[J]. **Acta Mycologica Sinica**, 1991, 10(4): 280—287. (in Chinese)
- [52] Tan Aiiuan, Liang Zongqi, LiuAiying. Orthogonal experiment on the optimum culture condition of *Paecilomyces cicadae* [J]. **Journal of Hua zhong Agricultural University**, 2004, 23(1):33—35.

- [53] 程东庆, 丁志山, 林美爱, 等. 蝉花真菌的分离及液体发酵培养[J]. 中药材, 2006, 29(2):99—101.
CHENG Dong-qing, DING Zhi-shan, LIN Mei-ai, et al. Isolation and fermentation culture of fungi from *Cordyceps cicadae* [J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2006, 29(2):99—101. (in Chinese)
- [54] 谭艾娟, 武立琨, 余晓蓓. 蝉拟青霉产透明质酸最佳液体培养基的筛选[J]. 食品科学, 2007, 28(8):294—296.
TAN Ai-juan, WU Li-kun, YU Xiao-bei. Screen of optimum broth of *Paecilomyces cicadae* for producing hyaluronic Acid [J]. *Food Science*, 2007, 28(8):294—296. (in Chinese)
- [55] 王琪, 刘作易. 提高蝉拟青霉多糖产量的液体发酵条件研究[J]. 贵州农业科学, 2010, 38(6):98—100.
WANG Qi, LIU Zuo-yi. Study on liquid fermentation condition for improving yield of *Paecilomyces cicadae* polysaccharide [J]. *Guizhou Agricultural Sciences*, 2010, 38(6):98—100. (in Chinese)
- [56] 王琪, 刘作易. 蝉拟青霉多糖反馈抑制的初步研究[J]. 贵州农业科学, 2008, 36(2):74—75.
WANG Qi, LIU Zuo-yi. A preliminary study on feedback inhibition of polysaccharide in *Paecilomyces cicadae* [J]. *Guizhou Agricultural Sciences*, 2008, 36(2):74—75. (in Chinese)
- [57] 李瑞雪, 胡飞, 陈安徽, 等. 蝉拟青霉高产虫草素菌株液体培养工艺的研究[J]. 徐州工程学院学报, 2007, 22(10):23—30.
LI Rui-xue, HU Fei, CHEN Anhui, et al. Studies on liquid culture technology of Cordycepin in *Paecilomyces Cicadae* [J]. *Journal of Xuzhou Institute of Technology*, 2007, 22(10):23—30. (in Chinese)
- [58] Yang H L, He G Q. Influence of nutritional conditions on exopolysaccharide production by submerged cultivation of the medicinal fungus *Shiraia bambusicola* [J]. *Microbiol Biotechnol*, 2008, 24:2903—2907.
- [59] 许晖, 孙兰萍. 羊肚菌培养条件响应面法优化[J]. 食品与生物技术学报, 2007, 26(5):92—98.
XU Hui, SUN Li-ping. Optimization of culture conditions for extracellular polysaccharide and mycelium biomass by *Morchella esculenta* As51620 [J]. *Journal of Food Science and Biotechnology*, 2007, 26(5):92—98. (in Chinese)
- [60] 王莹, 孙永海, 朴美子, 等. 基于 BP 神经网络的羊肚菌液体发酵量化方法[J]. 食品与生物技术学报, 2009, 28(1):140—142.
WANG Ying, SUN Yong-hai, PIAO Mei-zi, et al. Quantified method for morchella submerged fermentation based on BP neural network [J]. *Journal of Food Science and Biotechnology*, 2009, 28(1):140—142. (in Chinese)

征 文 通 知

2012 年中国水环境论坛暨第三届全国水体富营养化 控制与水生态修复高级研讨会论文征集通知

“2012 年中国水环境论坛暨第三届全国水体富营养化控制与水生态修复高级研讨会”将于 2012 年 4 月 20—23 日在合肥召开, 欢迎广大专家学者、科研技术人员踊跃投稿, 所有论文将整理后编入《2012 年中国水环境论坛》会刊, 大会组委会将组织专家对来稿进行筛选, 评选出十篇优秀论文, 于 22 日下午在大会公布入选名单, 并给予论文作者代表颁发“2012 年中国水环境论坛”优秀论文证书及奖品。部分优秀论文将推荐相关书刊正式出版发行。

① 征文主题: 流域污染与湖泊水环境演变控制理论与方法、湖泊流域管理理论、模型与技术、湖泊蓝藻水华暴发机理、监测与藻类和藻毒素的测定、水功能区及饮用水源地水质监测、保护与实践等

② 论文投稿方式: 论文投稿采用 E-mail 电子投稿的方式; 所有稿件一律不予退回。

③ 征文日期: 论文收稿截止日期为 2012 年 4 月 09 日。

④ 联系方式: Tel: 010—63402796 63203730, Fax: 010—63405011 63203732,

E-mail: cwdm_office@126.com, 网站: <http://wef.cwdm.org.cn> (中国水环境论坛),

地址: 北京市宣武区白广路北口水利部综合办公楼 邮编: 100053