

蝉花虫草 N⁶-(2-羟乙基)腺苷的提取及神经保护作用

宫文君 张奇 王泽

沈阳师范大学

DOI:10.32629/as.v9i5.3979

[摘要] 随着全球人口老龄化进程的加速,阿尔茨海默症等神经退行性疾病严重威胁人类健康,现有治疗药物十分有限且副作用明显。天然产物是发现新药先导化合物的重要来源,而蝉花虫草为我国传统名贵中药材,其有效成分N⁶-(2-羟乙基)腺苷是一种特征性嘌呤核苷衍生物。研究表明,N⁶-(2-羟乙基)腺苷展现出多靶点协同干预神经病理环节的保护作用,具有成为抗神经退行性疾病药物先导化合物或功能食品因子的重要潜力,深入研究其机制对开发新型神经疾病治疗策略具有科学意义。

[关键词] 蝉花虫草; N⁶-(2-羟乙基)腺苷; 提取工艺; 神经保护作用

中图分类号: Q946.83 文献标识码: A

Extraction and Neuroprotective Effects of N⁶-(2-hydroxyethyl)-adenosine from *Isaria cicadae*

Wenjun Gong Qi Zhang Ze Wang

Shenyang Normal University

[Abstract] With the acceleration of global population aging, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease pose a serious threat to human health. Currently available therapeutic drugs are very limited and have significant side effects. Natural products are an important source for discovering new drug lead compounds. *Isaria cicadae* is a traditional precious Chinese medicinal fungus, and its active component N⁶-(2-hydroxyethyl)-adenosine is a characteristic purine nucleoside derivative. Studies have shown that N⁶-(2-hydroxyethyl)-adenosine exhibits multi-target synergistic neuroprotective effects against neuropathological processes, holding significant potential as a lead compound for anti-neurodegenerative disease drugs or functional food factors. In-depth research on its mechanism has scientific significance for developing new therapeutic strategies for neurological diseases.

[Keywords] *Isaria cicadae*; N⁶-(2-hydroxyethyl)-adenosine; Extraction process; Neuroprotective effects

引言

阿尔茨海默症(Alzheimer's Disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病,以进行性认知功能障碍和行为损害为主要特征。随着全球人口老龄化加剧,AD的患病率持续攀升,已成为严重威胁人类健康的重大公共卫生问题。然而目前临床上可用于AD治疗的药物极为有限且仅能缓解症状,无法有效阻止或逆转疾病进程,因此亟需开发具有全新作用机制的治疗策略。天然产物因其化学结构多样性和多靶点协同作用的特点,已成为创新药物先导化合物发现的重要源泉。蝉花虫草(*Isaria cicadae*)是我国传统名贵中药材,应用历史逾1500年,具有免疫调节、镇静、抗惊厥等多种神经相关活性。N⁶-(2-羟乙基)腺苷(N⁶-(2-hydroxyethyl)-adenosine, HEA)是蝉花虫草的特征性活性成分之一,近年研究已证实其具有抗炎、抗氧化、抗凋亡等多重神经保护作用。围绕HEA的提取分离工艺及其在神经退行性疾病模型中的作用机制,已有研究取得了一系列进展。基于此,本文对蝉花虫草中HEA的提取分

离方法及其神经保护作用的研究成果进行综述,系统归纳其在不同模型中的药效证据与分子机制,并展望HEA作为抗神经退行性疾病先导化合物的开发前景,以期后续研究提供参考。

1 蝉花虫草的概述

蝉花虫草是虫草科真菌寄生于蝉科昆虫若虫后形成的菌虫复合体,其成熟时子座从虫体头部伸出形似花枝,故得名“蝉花”,曾归属于拟青霉属(*Paecilomyces*)和棒束孢属(*Isaria*)。蝉花虫草包括子座、孢梗束、孢子粉、虫体体壁及内部菌核等部分,多见于竹林、阔叶林等植被复杂的自然生境,其生长依赖于特定的微生物生态。作为传统名贵中药材,蝉花虫草应用历史超过1500年,在《雷公炮炙论》、《本草纲目》等诸多古籍中均有记载,其性甘寒,归肝、肺经,可疏散风热、息风止痉、明目退翳,常用于治疗惊痫、夜啼、目赤肿痛等症^[1]。现代药理学研究进一步证实蝉花虫草具有免疫调节、改善肾功能、抗氧化、降血糖、降血压、镇静、抗惊厥等多方面活性,常被视为冬虫夏草

(*Cordyceps sinensis*)和蛹虫草(*Cordyceps militaris*)的替代品^[2,3]。记载中“息风止痉”的功效以及现代药理学研究所证实的镇静、抗惊厥等神经调节活性共同提示该药材可能蕴含具有神经保护潜力的生物活性成分,从蝉花虫草中探寻调控AD等神经退行性疾病相关病理环节的活性成分已成为一个颇具价值的研究方向^[4]。

蝉花虫草中包含核苷类、多糖类、虫草素、麦角甾醇、氨基酸、无机元素等功效成分。核苷类是蝉花虫草中含量丰富、研究最为深入的特征性活性成分,以嘌呤和嘧啶核苷及其衍生物为主,其中HEA被公认为蝉花虫草的特征性标志物。

2 HEA的研究现状

HEA的发现历程在天然产物研究中具有标志性意义。1983年,Furuya等首次从粉被虫草(*Cordyceps pruinosa*)的菌丝体提取物中成功分离并鉴定了该化合物,揭示了HEA是第一个被明确报道的、来源于生物体的天然钙离子通道拮抗剂,从而为其在心血管领域的研究开辟了道路^[5]。此后数十年间,研究不断拓宽了对HEA生物来源的认识,现已证实HEA是多种虫草属及其相关无性型真菌共有的特征性活性代谢产物之一。除粉被虫草外,在具有食药两用价值的蝉花虫草、蛹虫草、高雄山虫草(*Cordyceps takaomontana*)、部分白僵菌属(*Beauveria*)菌株和棒束孢属菌株中均检测到HEA的存在^[6,7,8,9,10]。其中,蝉花虫草是HEA的重要天然来源之一,由于HEA产量受菌株遗传背景、发育阶段及培养环境因素的显著影响且其生物活性明确,HEA的含量水平已成为评估虫草类原料及其制品质量与一致性的关键化学指标之一。

HEA是一种结构独特且具有重要生物学意义的天然嘌呤核苷衍生物,其分子式为 $C_{12}H_{17}N_5O_5$,分子量为311.29^[11]。常温下为白色或类白色结晶粉末,熔点在194-195℃之间,结构中同时存在的亲水性核糖单元与羟乙基以及疏水性嘌呤环,具有良好的水溶性和脂溶性,对其在生物体内的吸收、分布及跨膜转运具有潜在影响。HEA化学结构的核心特征在于其腺苷分子的腺嘌呤碱基N⁶位被一个2-羟乙基($-CH_2CH_2OH$)所取代,这种修饰不仅保留了腺苷与部分受体结合的基本骨架,其延伸的羟乙基侧链更可能提供了额外的分子相互作用位点(如氢键),被认为是HEA产生不同于普通腺苷的独特、多样药理活性的根本化学基础。

2.1 提取工艺。目前,获取HEA的主要途径包括天然提取、生物发酵和化学合成三种:

(1)在天然提取方面,研究者们致力于发展高效且具普适性的方法。艾仁丽等通过响应面法优化了超声-水浴提取工艺并结合大孔树脂与半制备高效液相色谱,成功从蝉拟青霉菌丝体中分离出纯度高达99.32%的HEA单体,为获取标准品提供了可靠方案^[12]。长城等同样利用响应面法优化了从细脚棒束孢中超声提取HEA的工艺参数,提升了提取效率^[8]。张忠等则采用了高速逆流色谱这一高效分离技术,直接从蛹虫草子实体粗提物中一步分离得到纯度98%的HEA,展示了该技术在天然产物分离中的优势^[13]。(2)相较于依赖天然原料的提取法,基于微生物发酵的生产策略更侧重于通过过程调控来提升HEA的合成效率更具规模

化潜力。雷帮星等通过对蝉拟青霉122菌株进行液体静置发酵并系统优化培养基与培养条件,将其HEA产量提升了9.73倍^[14]。廖兴刚等通过单因素与正交试验优化粉被虫草的液体静置发酵培养基,获得了目前报道中该菌株的HEA最高产量(92.311 mg/L)^[15]。刘宽博通过农杆菌介导的转化技术成功筛选到了高产HEA的蝉花虫草突变菌株,为发酵法提供了性能更优的种质资源^[16]。(3)化学合成法则为HEA的获取提供了不依赖生物资源的另一条路径,适用于结构修饰研究。Qu等开发了一种微波辅助的合成方法,能够高效、快速地制备HEA及其结构类似物的纯品晶体^[17]。王冬梅等则探索了以6-氯嘌呤核苷等为起始原料的合成路线,以68%的收率成功合成了HEA^[18]。这些化学合成工作不仅验证了HEA的化学结构,更为后续开展深入的构效关系研究和药物化学修饰奠定了基础。

2.2 神经保护作用。HEA在对抗AD核心的A β 毒性、神经炎症与氧化应激等关键病理环节上展现出明确的神经保护潜力,为其应用于AD的相关研究奠定了坚实的药理学基础。

朱碧纯等初步揭示了蝉花来源的HEA具有神经保护潜力,发现其能通过激活腺苷A₁受体发挥抗惊厥与镇静作用,后续研究进一步在细胞层面证实HEA的神经保护作用主要针对抗神经损伤的炎症与氧化应激两个核心环节^[19]。Lu等研究证实,HEA能够通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路来减轻炎症反应^[20]。Zhang等研究表明,HEA在H₂O₂诱导的PC12细胞氧化损伤模型中表现出显著的细胞保护作用,可提升SOD等内源性抗氧化酶活性、稳定线粒体膜电位并缓解Ca²⁺超载,从源头减少氧化应激导致的神经元凋亡^[21]。

HEA的神经保护作用在更复杂的AD动物模型中得到了进一步验证并展现出多靶点干预的综合效益。Wu等与Chang等研究表明,当HEA以富含其成分的深海水培养蝉花虫草(Deep seawater-Cultivated *Cordyceps cicadae*, DCC)形式给药时,在A β 和链脲佐菌素(Streptozotocin, STZ)诱导的AD大鼠模型中能产生多重有益效应,包括抑制 β -分泌酶(Beta-site APP-cleaving enzyme, BACE)以减少A β 的生成、促进可溶性晚期糖基化终末产物受体(Soluble Receptor for Advanced Glycation End products, sRAGE)表达以加速A β 的清除、降低TNF- α 和IL-6等关键炎症因子水平,并能提升脑内Mg²⁺水平以改善突触功能^[22,23]。

HEA对A β 沉积、神经炎症和氧化应激等AD关键病理环节的协同干预最终共同导向了认知行为学的改善,抑制了记忆缺陷的出现。凌春燕发现HEA能显著改善AD模型秀丽隐杆线虫的麻痹和运动障碍等病理表型,不仅能下调A β 基因的转录,还能特异性激活DAF-16信号通路从而上调SOD-3、热休克蛋白(Heat Shock Protein, HSP)等一系列与应激抵抗和长寿相关的保护蛋白表达从而提升线虫的整体抗逆能力,显著增强其抵抗热应激与氧化应激的能力,将HEA的神经保护作用与进化上保守的衰老及应激防御核心通路直接联系了起来^[24]。

此外,HEA作为一种先导化合物的结构修饰研究为其神经保护活性的优化提供了广阔前景。王冬梅等对HEA结构改造后合成的部分衍生物在镇静催眠及抗缺氧脑保护活性上显著优于

HEA本身,表明通过对HEA的深入构效关系研究有望开发出神经保护活性更强、更具临床应用潜力的新型候选分子^[25]。

现有研究系统性地指出了HEA具有较强的神经保护作用,特别是在其在细胞模型中展现出的稳定线粒体功能、抑制氧化应激性凋亡的能力,与AD中神经元退行的核心细胞事件高度相关,为将HEA引入更深入的AD细胞模型研究提供了充分的理论依据和明确的方向。

3 结论

蝉花虫草作为我国传统名贵中药材,应用历史悠久,其“息风止痉”等功效与现代研究证实的镇静、抗惊厥等神经调节活性高度契合。 N^6 -(2-羟乙基)腺苷(HEA)作为蝉花虫草的特征性活性成分,可通过天然提取、微生物发酵及化学合成三种途径高效获取。现有研究系统证实,HEA在抗炎、抗氧化、抗凋亡等方面具有明确的神经保护作用,其作为蝉花虫草来源的天然活性成分,能够从多个关键环节协同干预AD等神经退行性疾病的病理进程,具有成为抗神经退行性疾病药物先导化合物或功能食品因子的重要潜力。

[项目]

(1)辽宁省教育厅本科高校基本科研项目平台建设专项(LJ232510166004);(2)辽宁省科技计划联合计划项目(2025-BSLH-372);(3)沈阳师范大学博士、引进人才科研项目启动基金项目(BS202526)。

[参考文献]

[1]李建平,胡丰林,李增智.蝉花的历史、现代研究进展及未来展望[J].中国中药杂志,2019,44(11):2181-2191.

[2]徐红娟,肖楠,王玉方,等.蝉花的研究进展[J].中国药业,2010,19(17):85-87.

[3]Olatunji O J, Tang J, Tola A, et al. Neuroprotective effects of Cordyceps species: a review[J]. Phytomedicine, 2016, 23(S1): S46-S54.

[4]陈丽萍,赵杰宏,王娇,等.蝉花预防治疗阿尔兹海默症的网路药理学分析[J].山地农业生物学报,2024,43(4):11-17,38.

[5]Furuya T, Hirotsu M, Matsuzawa M. N^6 -(2-hydroxyethyl) adenosine, a biologically active compound from cultured mycelia of Cordyceps and Isaria species[J]. Phytochemistry, 1983, 22(11):2509-2512.

[6]柴一秋,金铁伟,刘又高,等.蝉拟青霉杀虫活性成分的分离[J].中国农业科学,2007(9):1952-1958.

[7]朱丽娜,薛俊杰.蛹虫草子实体中 N^6 -(2-羟乙基)-腺苷的分离纯化及抗肿瘤作用[J].食用菌学报,2013,20(1):62-65.

[8]长城,秦立武.响应面法优化细脚棒束孢中 N^6 -(2-羟乙基)腺苷的超声提取工艺研究[J].菌物学报,2019,38(9):1559-1569.

[9]Liu K B, Wang F, Wang W Z, et al. Beauveria bassiana: a new N^6 -(2-hydroxyethyl)-adenosine-producing fungus[J]. Journal of Asian Natural Products Research, 2017, 19(12): 1219-1227.

[10]雷帮星,何劲,康冀川.细脚棒束孢E3菌株产 N^6 -(2-羟乙基)腺苷的培养基及前体物筛选[J].食用菌学报,2013,20(2):46-51.

[11]武晨科. N^6 -(2-羟乙基)腺苷的制备策略与药用潜力研究综述[J].化工生产与技术,2025,31(5):9-12,24,61-62.

[12]艾仁丽,谭艾娟,吕世明.蝉花中 N^6 -(2-羟乙基)-腺苷提取工艺优化及结构鉴定[J].食用菌学报,2023,30(2):65-74.

[13]张忠,周帅,刘艳芳.高速逆流色谱分离制备蛹虫草中虫草素和 N^6 -(2-羟乙基)-腺苷[J].菌物学报,2016,35(6):742-749.

[14]雷帮星,何劲,康冀川,等.细脚棒束孢E3菌株产 N^6 -(2-羟乙基)腺苷的液体发酵条件优化[J].菌物研究,2014,12(2):96-100.

[15]廖兴刚,孟泽彬.粉被虫草液体静置发酵产 N^6 -(2-羟乙基)腺苷培养基优化[J].分子植物育种,2025,23(9):3046-3051.

[16]刘宽博.产 N^6 -(2-羟乙基)腺苷(HEA)的虫草菌资源及HEA生物合成调控研究[D].贵阳:贵州大学,2018.

[17]Qu G Z, Li J, Guo Y H, et al. Microwave-assisted synthesis of N^6 -(2-hydroxyethyl)adenosine and its analogues[J]. Synthetic Communications, 2006, 36(18):2647-2656.

[18]王冬梅,张娟,杨海涛,等. N^6 -(2-羟乙基)腺苷的合成研究[J].化学试剂,2013,35(1):53-55.

[19]朱碧纯,柴一秋,章思思,等.蝉花虫草活性成分的抗惊厥作用[J].菌物学报,2016,35(5):619-627.

[20]Lu M Y, Chen C C, Lee L Y, et al. N^6 -(2-hydroxyethyl)adenosine in the medicinal mushroom Cordyceps cicadae attenuates lipopolysaccharide-stimulated pro-inflammatory responses by suppressing TLR4-mediated NF- κ B signaling pathways[J]. Journal of Natural Products, 2015, 78(10):2452-2460.

[21]Zhang L, Wu T, Olatunji O J, et al. N^6 -(2-hydroxyethyl)-adenosine from Cordyceps cicadae attenuates hydrogen peroxide induced oxidative toxicity in PC12 cells[J]. Metabolic Brain Disease, 2019, 34(5):1325-1334.

[22]Wu Y Z, Lee C L. Cordyceps cicadae NTU 868 mycelium with the addition of bioavailable forms of magnesium from deep ocean water prevents the A β 40 and streptozotocin-induced memory deficit via suppressing Alzheimer's disease risk factors and increasing magnesium uptake of brain[J]. Fermentation, 2021, 7(1): 39.

[23]Chang C Y, Yang P X, Yu T L, et al. Cordyceps cicadae NTU 868 mycelia fermented with deep ocean water minerals prevents D-galactose-induced memory deficits by inhibiting oxidative inflammatory factors and aging-related risk factors[J]. Nutrients, 2023, 15(8):1968.

[24]凌春燕.基于秀丽隐杆线虫模型的 N^6 -(2-羟乙基)腺苷抗阿尔兹海默症活性研究[D].杭州:中国计量大学,2024.

[25]王冬梅,刘晓辉,郭辉,等.腺苷类似物的设计、合成及活性研究[J].药学报,2013,48(6):881-886.

作者简介:

宫文君(2001--),女,汉族,辽宁省朝阳市人,硕士,从事的研究方向:药用菌资源研究开发与利用。