

# 虫草素免疫调节功能及分子机制研究进展

金明昌<sup>1</sup>, 黄炜乾<sup>2</sup>, 赵颖<sup>1</sup>, 唐谢芳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>广东容大生物股份有限公司, 广东 清远

<sup>2</sup>清远一生自然生物研究院有限公司, 广东 清远

收稿日期: 2021年9月11日; 录用日期: 2021年10月15日; 发布日期: 2021年10月20日

## 摘要

虫草素(Cordycepin)为虫草所特有的一种生物活性物质。虫草素具有多种生理药理作用, 如免疫调节、抗病毒、抗氧化、降血脂、抗炎、抗癌、抗菌和降血糖等。本文综述了虫草素对机体固有免疫、适应性免疫调节及分子机制的研究进展。

## 关键词

虫草素, 固有免疫, 适应性免疫, 免疫调节

# Research Advances in Immunomodulatory Function and Molecular Mechanism of Cordycepin

Mingchang Jin<sup>1</sup>, Weiqian Huang<sup>2</sup>, Ying Zhao<sup>1</sup>, Xiefang Tang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Guangdong Rongda Biological Co., Ltd., Qingyuan Guangdong

<sup>2</sup>Qingyuan Yisheng Natural Biology Research Institute Co., Ltd., Qingyuan Guangdong

Received: Sep. 11<sup>th</sup>, 2021; accepted: Oct. 15<sup>th</sup>, 2021; published: Oct. 20<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Cordycepin is a unique bioactive substance of the genus Cordyceps. Cordycepin exhibits a variety of physiological and pharmacological effects including immunomodulatory, antiviral, antioxidant, hypolipidemic, anti-inflammatory, anti-cancer, antibacterial and hypoglycemic, and so on. This review describes the research advances in innate immunity, adaptive immunity and the molecular mechanism of cordycepin.

## Keywords

Cordycepin, Innate Immunity, Adaptive Immunity, Immunomodulatory

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

虫草素(Cordycepin)又名虫草菌素,为虫草属如冬虫夏草(*Cordyceps sinensis*)、蛹虫草(*Cordyceps militaris*)、蝉虫草(*Cordyceps cicadicola*)、霍克斯虫草(*Cordyceps hawkes*)等所特有的生物活性物质(Hawley 等, 2020) [1],最早由英国 Glasgow 大学学者 Cunningham 等于 1950 年从蛹虫草(*C. militaris*)培养液中分离出来(Cunningham 等, 1950) [2],其化学特征为 3'-脱氧腺苷[9-(3-脱氧-β-D-呋喃核糖基)腺嘌呤。虫草素的分子式为 C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>,分子量 251.24 Da,碱性,针状或片状晶体,熔点 228°C~231°C,最大吸收波长 259.0 nm (Bentley 等, 1951) [3]。虫草素的结构由嘌呤(腺嘌呤)核苷分子通过 β-N9 糖苷键连接到核糖糖(核糖呋喃糖)部分组成。实际上,它是一种腺苷类似物,与核苷腺苷不同的是,其核糖部分的 3'位置缺乏羟基(Tuli 等, 2013) [4] (图 1)。

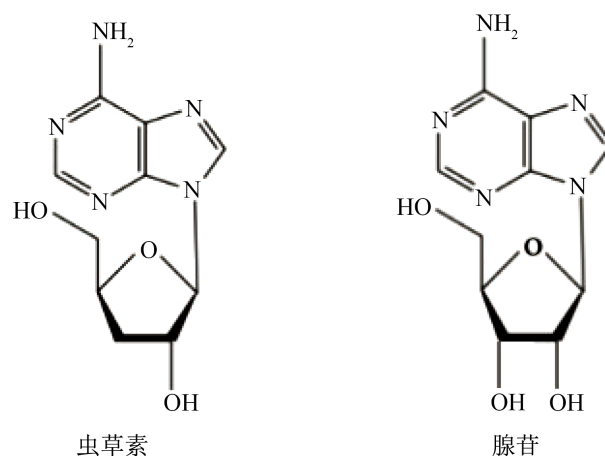


Figure 1. The chemical structure of cordycepin and adenosine  
图 1. 虫草素和腺苷的化学结构式

据报道,虫草素具有多种生理药理作用,如免疫调节、抗病毒、抗氧化、降血脂、抗炎、抗癌、抗菌和降血糖等(Ashraf 等, 2020) [5]。本文综述了近年来虫草素调节机体免疫功能及分子机制的研究进展,旨在为虫草素在治疗免疫相关疾病的广泛应用提供科学依据。

## 2. 虫草素对免疫功能的调节

### 2.1. 虫草素对固有免疫的调节

单核细胞是血液中最大的血细胞,也是体积最大的白细胞,是机体防御系统的一个重要组成部分。单核细胞是巨噬细胞和树突状细胞的前身,参与免疫反应,在吞噬抗原后将所携带的抗原决定簇转交给

淋巴细胞, 诱导淋巴细胞的特异性免疫反应(龚非力, 2000) [6]。体外研究表明, 虫草素对单核细胞的功能有较强的调节作用。Zhou 等(2002) [7]用人外周血单个核细胞(PBMCs)研究表明, 虫草素以剂量依赖方式在体外强烈刺激 IL-10 的产生和 IL-10 mRNA 的表达, 并抑制植物血凝素(PHA)诱导的 IL-2 的产生, 从而改变 IL-10/IL-2 比值。另外, 虫草素还明显抑制 PBMCs 的增殖。进一步研究发现, 虫草素以剂量依赖的方式上调 PBMCs 细胞系 THP-1 中 IL-10、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8 和 TNF- $\alpha$  的分泌和表达; 抑制 PHA 诱导的 IL-2、IL-4、IL-5、IFN- $\gamma$  和 IL-12 的产生(Zhou 等, 2008) [8]。

巨噬细胞来源于单核细胞, 巨噬细胞通过分泌的一氧化氮(NO)和细胞因子参与机体免疫调节作用(Daemen, 1992) [9]; 在疾病病变的吞噬过程中发挥重要作用并根据其极化作用, 充当抗炎和促炎细胞(Biswas 等, 2010) [10]。许多研究表明, 虫草素能够调节巨噬细胞的分化和细胞因子的分泌。Kim 等(2006) [11]报道, 虫草素能抑制 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞诱导型一氧化氮合成酶(iNOS)的表达, 并以剂量依赖性方式减少 NOS 的产生; 显著降低细胞中 iNOS、环氧合酶-2 (COX-2)和 TNF- $\alpha$  的表达。Shin 等(2009) [12]研究也表明, 经虫草素处理 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$ 、iNOS 和 COX-2 的表达以剂量依赖的方式显著降低。此外, 虫草素还降低 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞中共刺激分子 B7-1/2 和 ICAM-1 的表达。Shin 等(2009) [13]研究还发现, 虫草素可减少 LPS 诱导的 RAW264.7 巨噬细胞中 M1 细胞因子(如 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$ )的分泌, 以及 M1 趋化因子及其受体(如 CX3CR1、CX3CL1 和 RANTES)的表达, 增加 M2 细胞因子如 IL-1ra、IL-10 和 TGF- $\beta$  的表达。说明虫草素能诱导巨噬细胞分化为 M2 巨噬细胞。李旒等(2017) [14]研究报道, 1~30  $\mu\text{g/ml}$  虫草素处理 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞后, TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-12 的分泌显著减少。Park 等(2021) [15]研究表明, 虫草素处理 LPS 刺激的 RAW 264.7 巨噬细胞, 虫草素剂量依赖性地抑制巨噬细胞的 M1 极化, 但激活 M2 极化; 显著抑制 TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  水平; 呈剂量依赖性激活巨噬细胞吞噬功能; 增强 DC、Treg 细胞和 NKTL 细胞的分化。

小胶质细胞是存在于脑组织中的一种巨噬细胞, 有助于宿主防御和中枢神经系统的组织修复。异常免疫反应可能导致严重的神经退行性疾病, 如阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化症、创伤和脑缺血(Sacks 等, 2018) [16]。Jeong 等(2010) [17]用虫草素处理 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞, 结果表明, BV2 小胶质细胞中 NO、iNOS、PGE2、COX-2、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  的表达均显著降低。

## 2.2. 虫草素对适应性免疫的调节

### 2.2.1. 虫草素对细胞免疫的调节

许多研究表明, 虫草素对淋巴细胞的增殖、分化和细胞因子的分泌具有重要的调节作用。Zhou 等(2002) [7]报道, 虫草素(24  $\mu\text{g/ml}$ )能够显著抑制 PHA 刺激的 T 淋巴细胞表面标志物 CD25、CD45RO、CD54、CD71 和 HLA-DR 抗原的表达。De 等(2004) [18]研究发现, 成熟树突状细胞(DCs)在虫草素作用下能诱导和促进调节性 T 细胞(Treg)的增殖和分化。丁晨光等(2012) [19]试验表明, 虫草素(80  $\mu\text{g/ml}$ )能抑制 T 淋巴细胞的增殖, 促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 CD4<sup>+</sup>、CD25<sup>+</sup>、FoxP3<sup>+</sup>、Treg 分化, 但阻止 CD4<sup>+</sup>T 细胞向 Th17 分化; 降低 IL-2、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  的产生, 促进 CD4<sup>+</sup>T 细胞分泌 I-10 和 TGF- $\beta$ 。Jeong 等(2012) [20]用 LPS 刺激的小鼠脾细胞辅助 T 淋巴细胞研究发现, 5  $\mu\text{g/ml}$  虫草素暴露于小鼠脾细胞 72 小时, Th1 细胞因子 IL-12 增加 2.9 倍; Th2 细胞因子 IL-4 和 IL-10 分别增加 1.9 倍和 1.8 倍。Xiong 等(2013) [21]体外实验结果表明, 虫草素能显著抑制刀豆球蛋白 A (ConA)诱导的脾细胞增殖、降低 Th1 和 Th2 细胞因子的产生以及 CD4<sup>+</sup>T 细胞与 CD8<sup>+</sup>T 细胞的比率。Seo 等(2013) [22]研究表明, 在 LPS 刺激的小鼠脾细胞中, 虫草素以时间依赖性方式显著降低炎性细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-17A 的表达。张玉环等(2009) [23]采用体外培养小鼠淋巴细胞, 结果表明, 虫草素在 50  $\mu\text{g/ml}$ , 48 h 时能显著促进淋巴细胞增殖和 IFN- $\gamma$  的分泌, 但 250  $\mu\text{g/ml}$  时反而抑制其分泌; 增加淋巴细胞中 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>的表达, 使 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节 T 细胞增多。说明虫草素对

免疫调节作用可能与浓度有关。熊瑛等(2013) [24]研究表明, 虫草素显著抑制 ConA 诱导的 BALB/c 小鼠脾淋巴细胞增殖、Th1 和 Th2 细胞因子的产生、CD4<sup>+</sup>T 细胞群和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比率。

### 2.2.2. 虫草素对体液免疫的调节

Yang 等(2015) [25]用卵清蛋白(Ova)诱导的小鼠哮喘模型研究表明, 虫草素治疗导致小鼠血清 IgE 呈剂量依赖性降低。Xia 等(2017) [26]在慢性哮喘大鼠模型的气道重塑研究中也得到了类似的结果, 即虫草素降低免疫球蛋白 IgE 的量。

### 2.3. 虫草素对免疫器官的调节

众所周知, 脾脏和胸腺是重要的免疫器官。脾脏和胸腺指数的变化, 能够反映机体免疫功能的状态(胡琳等, 2018) [27]。尤其在炎症动物模型中, 脾脏指数和胸腺指数作为衡量脾脏和胸腺增大的指标, 对免疫系统的诊断和管理具有重要价值(Gao 等, 2013; Tao 等, 2015; Yong 等, 2015) [28] [29] [30]。Wang 等(2020) [31]用 CFA (完全弗氏佐剂)致炎小鼠模型研究表明, 虫草素抑制 CFA 小鼠脾脏和胸腺肿胀, 显著降低脾脏和胸腺指数, 减轻小鼠足爪水肿和 T 细胞浸润。提示这些免疫器官在炎症诱导中起重要作用。

## 3. 虫草素调节免疫的分子机制

脾脏和胸腺是 T 细胞免疫应答的主要器官(Artyomov 等(2010) [32], 而 T 细胞的活化和增殖需要持续的 TCR (T cell receptor, T 细胞受体)信号(Famili 等, 2017) [33]。TCR 信号级联由一系列分子, 如 LCK、ZAP70、LAT 和 PLCc1 构成(Brownlie 等, 2013) [34]。当 TCR 信号被刺激时, 三条下游信号通路, 包括 NFAT (nuclear factor of activated T cells, 活化 T 细胞核因子)、MAPK (mitogen-activated protein kinase, 丝裂原活化蛋白激酶)和 NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, 核因子  $\kappa$ B)信号通路被激活, 进而导致 T 细胞活化、增殖和/或细胞因子如 IL-2、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  等的产生(Rao 等, 1997; Iniguez 等, 2000; Acuto 等, 2008) [35] [36] [37]。

### 3.1. 调节 NFAT 信号通路

NFAT 是一类具有多向调节功能的转录因子家族, 参与 T 细胞活化和细胞因子的产生, 在免疫反应中对诱导基因转录起重要作用(Peng 等, 2001) [38]。NFAT 可单独或与细胞核中的转录因子激活蛋白 1 结合到 DNA, 并调节细胞因子和酶基因的转录, 如编码 IL-2、IL-4、TNF- $\alpha$  和 COX-2 的基因(Shaw 等, 1988; Gregorio 等, 2001; Macian 等, 2001) [39] [40] [41]。

Xiong 等(2013) [21]用 ConA 诱导的 BALB/c 小鼠脾淋巴细胞, 研究了虫草素抑制 T 细胞活化的信号转导机制。结果表明, 虫草素能显著抑制 ConA 诱导的脾细胞增殖、Th1 和 Th2 细胞因子的产生以及 CD4<sup>+</sup>T 细胞与 CD8<sup>+</sup>T 细胞的比值。进一步用 Western blotting 测定 NFAT2 蛋白结果显示, 虫草素明显抑制 ConA 处理后小鼠 T 淋巴细胞 NFAT2 的活性。说明虫草素抑制了小鼠 T 细胞的免疫活性, 其机制是虫草素通过减少了 NFAT 激活所致。Wang 等(2020) [31]通过建立 CFA 致炎小鼠模型, 研究了虫草素对 T 细胞免疫调节的分子机制。结果表明, 虫草素以剂量依赖的方式抑制 ZAP70 磷酸化, 降低 PLCc1 的磷酸化水平和减弱 p85 的表达。同时, p85 表达的降低进一步减弱了 TCR 信号, 导致 NFAT1 核易位的阻断, 最终导致 T 细胞活化和增殖的减少。说明虫草素通过阻断 NFAT1 核易位, 调节 T 细胞的免疫能力。

### 3.2. 调节 MAPK 信号通路

MAPK 是信号从细胞表面传导到细胞核内部的重要传递者, 是一个高度保守的真核信号转导酶家族, 主要包括 3 个亚族: JNK、ERK 和 p38 (Alexey 等, 1999) [42]。这些蛋白激酶通过特异性抗原与 TCR 结

合时被激活,对 T 细胞成熟、增殖、分化和功能的发挥起到重要作用(Rincon 等, 1998; 2001) [43] [44]。

许多研究表明,虫草素通过调节 JNK、ERK 和 p38 信号通路,对机体免疫功能产生调节作用。Jeong 等(2010) [17]用 LPS 刺激的小鼠 BV2 小胶质细胞研究发现,虫草素呈浓度依赖性显著抑制 NO、PGE2 和促炎细胞因子的过量产生。其机制是在 MAPK 信号通路中,虫草素抑制 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞中 Erk1/2 的磷酸化所致。Wang 等(2020) [31]用致炎小鼠模型研究也表明,虫草素抑制 T 细胞 Erk1/2 的磷酸化。Choi 等(2014) [45]用 LPS 刺激的 RAW 264.7 巨噬细胞研究发现,虫草素抑制 ERK 和 JNK 的磷酸化。

Kim 等(2006) [11]报道,虫草素以浓度依赖性方式,降低 LPS 刺激 RAW264.7 小鼠巨噬细胞中 p38 的磷酸化水平。Yang 等(2015) [25]研究表明,虫草素可阻断 Ova 刺激的 p38 信号转导,从而显著抑制 Ova 诱导的肺组织炎症介质的表达。Xia 等(2017) [26]用大鼠慢性哮喘模型研究表明,虫草素通过抑制 p38 信号通路,降低 TGF- $\beta$ 1 水平和抑制 Th2 细胞因子的产生,从而能够抑制慢性哮喘大鼠模型的气道重塑。Hsiao 等(2018) [46]研究了虫草素对 LPS 刺激的猪肺泡巨噬细胞(PAM)免疫调节作用。结果表明,虫草素以剂量依赖的方式显著降低 LPS 刺激的 NO 的生成和 COX-2 蛋白的表达水平,使 LPS 诱导的 p38 磷酸化受损,从而减少促炎细胞因子(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6)的分泌。

Wang 等(2020) [31]建立 CFA 致炎小鼠模型,研究了虫草素对 T 细胞免疫调节的分子机制。结果表明,虫草素预处理 Jurkat 细胞后 p85 蛋白水平下降,虫草素阻断 TCR 下游分子 Erk 磷酸化。进一步研究发现虫草素抑制 T 细胞增殖,减少 IL-2 的产生,诱导 T 细胞凋亡。

### 3.3. 调节 NF- $\kappa$ B 信号通路

NF- $\kappa$ B 是 B 细胞核中  $\kappa$  轻链表达的转录因子家族(Sen 等, 1986) [47]。该家族由五个相关转录因子(p50、p52、p65、c-Rel 和 RelB)组成(Piette 等, 1987) [48],它们可以形成同源和异源二聚体(Hayden 等, 2011) [49]。NF- $\kappa$ B 可以选择性的结合在 B 细胞  $\kappa$ -轻链增强子上调控许多基因的表达。NF- $\kappa$ B 信号通路在细胞的免疫应答、炎症反应和凋亡过程中起到关键作用(Vallabhapurapu 等, 2009) [50]。在 NF- $\kappa$ B 信号通路中,最重要的 NF- $\kappa$ B 二聚体由 p65 和 p50 形成。在大多数细胞中,非活性 NF- $\kappa$ B 主要与 I $\kappa$ B 蛋白的一个成员 I $\kappa$ B $\alpha$  形成复合体存在于细胞质中[49]。NF- $\kappa$ B 信号通路是由细胞外的刺激引起的。当细胞外信号因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、LPS 或 CD40L 与细胞膜上的受体结合,开启了一连串下游的反应。受体蛋白接受刺激后先活化 I $\kappa$ B 激酶(IKK)。IKK 将细胞内 NF- $\kappa$ B·I $\kappa$ B 复合物的 I $\kappa$ B 亚基调节位点的丝氨酸磷酸化,使得 I $\kappa$ B 亚基被泛素化修饰,进而被蛋白酶降解,从而释放 NF- $\kappa$ B 二聚体。自由的 NF- $\kappa$ B 进入细胞核,调节靶基因表达(Hayden 等, 2012) [51]。IKK 复合物由两种催化活性激酶 IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  以及一种调节性支架蛋白 IKK $\gamma$  组成[49]。

研究表明,虫草素通过抑制 NF- $\kappa$ B 的活化,来抑制某些促炎细胞因子的表达如 IL-1 $\beta$  [12] [17] [52]、IL-6 [12] [52]、IL-10 [52]、TNF- $\alpha$  [12] [17] [52])及共刺激分子 ICAM-1 [12]。文献[11] [12] [21] [25] [45] [52]-[57]从不同角度阐述了虫草素抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的分子机制。即虫草素通过抑制 IKK $\gamma$  的泛素化,从而抑制 IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  的活性。IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  活性的降低阻断了 I $\kappa$ B $\alpha$  的磷酸化,进而抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  的降解。I $\kappa$ B $\alpha$  降解的抑制导致 NF- $\kappa$ B 活化受到抑制,导致由 NF- $\kappa$ B 转录的靶基因减少,从而减少了引起炎症的细胞因子产生。另外,Choi 等(2014) [45]用 LPS 刺激的 RAW 264.7 巨噬细胞研究还发现,虫草素通过阻断 NF- $\kappa$ B/p65 蛋白向细胞核的移位来抑制 NF- $\kappa$ B 活化。

## 4. 结语

虫草素是虫草属中所特有的生物活性物质,在机体固有免疫;适应性免疫调节中发挥重要作用。虫草素通过靶向 T 细胞表面的 TCR,引发 TCR 信号级联的一系列反应,通过激活 NFAT、MAPK 和 NF- $\kappa$ B 三条下游信号通路,进而导致 T 细胞活化、增殖和/或细胞因子的产生,起到免疫调节作用。虫草素作为

免疫调节剂在治疗免疫性疾病如炎症、肿瘤、哮喘等具有潜在的应用前景。目前关于虫草素调节免疫功能的机制研究主要局限于动物模型和体外试验，未来需要进一步加强临床试验研究，为虫草素的临床应用提供更科学的依据。

## 参考文献

- [1] Hawley, S.A., Ross, F.A., Russell, F.M., *et al.* (2020) Mechanism of Activation of AMPK by Cordycepin. *Cell Chemical Biology*, **27**, 214-222. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2020.01.004>
- [2] Cunningham, K.G., Manson, W., Spring, F.S., *et al.* (1950) Cordycepin, a Metabolic Product Isolated from Cultures of *Cordyceps militaris* (Linn.) Link. *Nature*, **166**, 949. <https://doi.org/10.1038/166949a0>
- [3] Bentley, H.R., Cunningham, K.G., and Spring, F.S. (1951) Cordycepin, a Metabolic Product from Cultures of *Cordyceps militaris* (Linn.) Link. Part II. The Structure of Cordycepin. *Journal of the Chemical Society*, **509**, 2301-2305. <https://doi.org/10.1039/jr9510002301>
- [4] Tuli, H.S., Sharma, A.K., Sandhu, S.S., *et al.* (2013) Cordycepin: A Bioactive Metabolite with Therapeutic Potential. *Life Sciences*, **93**, 863-869. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.09.030>
- [5] Ashraf, S.A., Elkhailifa, A., Siddiqui, A., *et al.* (2020) Cordycepin for Health and Wellbeing: A Potent Bioactive Metabolite of an Entomopathogenic Medicinal Fungus Cordyceps with Its Nutraceutical and Therapeutic Potential. *Molecules*, **25**, Article No. 2735. <https://doi.org/10.3390/molecules25122735>
- [6] 龚非力. 医学免疫学[M]. 北京: 科学出版社, 2000: 177-178.
- [7] Zhou, X.X., Meyer, C.U., Schmidtke, P., *et al.* (2002) Effect of Cordycepin on Interleukin-10 Production of Human Peripheral Blood Mononuclear Cell. *European Journal of Pharmacology*, **453**, 309-317. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(02\)02359-2](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(02)02359-2)
- [8] Zhou, X.X., Luo, P.L., Dressel, W., *et al.* (2008) Cordycepin Is an Immunoregulatory Active Ingredient of *Cordyceps sinensis*. *The American Journal of Chinese Medicine*, **36**, 967-980. <https://doi.org/10.1142/S0192415X08006387>
- [9] Daemen, T., Regts, J., Morselt, H., *et al.* (1992) The Effect of Liver Macrophages on *in Vitro* Cytolytic Activity of 5FU and FUDR in Colon Carcinoma Cells: Evidence of Macrophage Activation. *International Journal of Immunopharmacology*, **14**, 857-864. [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(92\)90084-X](https://doi.org/10.1016/0192-0561(92)90084-X)
- [10] Biswas, S.K. and Mantovani, A. (2010) Macrophage Plasticity and Interaction with Lymphocyte Subsets: Cancer as a Paradigm. *Nature Immunology*, **11**, 889-896. <https://doi.org/10.1038/ni.1937>
- [11] Kim, H.G., Shrestha, B., Lim, S.Y., *et al.* (2006) Cordycepin Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Inflammation by the Suppression of NF-kappaB through Akt and p38 Inhibition in RAW 264.7 Macrophage Cells. *European Journal of Pharmacology*, **545**, 192-199. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.06.047>
- [12] Shin, S., Lee, S., Kwon, J., *et al.* (2009) Cordycepin Suppresses Expression of Diabetes Regulating Genes by Inhibition of Lipopolysaccharide-Induced Inflammation in Macrophages. *Immune Network*, **9**, 98-105. <https://doi.org/10.4110/in.2009.9.3.98>
- [13] Shin, S., Moon, S., Park, Y., *et al.* (2009) Role of Cordycepin and Adenosine on the Phenotypic Switch of Macrophages via Induced Anti-Inflammatory Cytokines. *Immune Network*, **9**, 255-264. <https://doi.org/10.4110/in.2009.9.6.255>
- [14] 李旒, 刘玮, 赵兰华, 等. 虫草素诱导巨噬细胞表达血红素氧合酶-1 负向调控细胞因子分泌[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(8): 64-68.
- [15] Park, Y., Choi, S., Kim, B., *et al.* (2021) Effects of *Cordyceps militaris* Extracts on Macrophage as Immune Conductors. *Applied Sciences*, **11**, Article No. 2206. <https://doi.org/10.3390/app11052206>
- [16] Sacks, D., Sacks, D., Baxter, B., *et al.* (2018) Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Stroke*, **13**, 612-632.
- [17] Jeong, J.W., Jin, C.Y., Kim, G.Y., *et al.* (2010) Anti-Inflammatory Effects of Cordycepin via Suppression of Inflammatory Mediators in BV2 Microglial Cells. *International Immunopharmacology*, **10**, 1580-1586. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.09.011>
- [18] De Jong, E.L., Smith, H.H., Van, C.T., *et al.* (2004) Cordycepin or Cholera Toxin B Prime for Mature Dendritic Cells That Drive Development of Regulatory T Cells. *8th International Symposium on Dendritic Cells*, Brugge, 17-21 October 2004, 17-21.
- [19] 丁晨光, 田普训, 薛武军, 等. 虫草素在体外抑制 T 淋巴细胞增殖和向 Th17 分化[C]//2012 中国器官移植大会论文集. 厦门: 中华医学会, 2012: 383-384.
- [20] Jeong, M.H., Seo, M.J., Park, J.U., *et al.* (2012) Effect of Cordycepin Purified from *Cordyceps militaris* on Th1 and

- Th2 Cytokines in Mouse Splenocytes. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **22**, 1161-1164. <https://doi.org/10.4014/jmb.1203.03039>
- [21] Xiong, Y., Zhang, S., Xu, L., *et al.* (2013) Suppression of T-Cell Activation *in Vitro* and *in Vivo* by Cordycepin from *Cordyceps militaris*. *The Journal Of Surgical Research*, **185**, 912-922. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.06.057>
- [22] Seo, M.J., Kim, M.J., Lee, H.H., *et al.* (2013) Effect of Cordycepin on the Expression of the Inflammatory Cytokines TNF-alpha, IL-6, and IL-17A in C57BL/6 Mice. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, **23**, 156-160. <https://doi.org/10.4014/jmb.1211.11032>
- [23] 张玉环, 陈宏, 王福军. 虫草素对小鼠脾淋巴细胞调节作用的研究[C]//第四届中国中西医结合变态反应学术会议论文汇编. 西安: 中国中西医结合学会, 2009: 133-137.
- [24] 熊瑛, 邓旭明. 虫草素对小鼠 T 细胞免疫活性的体内外研究[C]//中国畜牧兽医学会兽医药理毒理学分会第十二次学术讨论会. 郑州: 中国畜牧兽医学会, 2013: 128.
- [25] Yang, X.F., Li, Y.X., He, Y.H., *et al.* (2015) Cordycepin Alleviates Airway Hyperreactivity in a Murine Model of Asthma by Attenuating the Inflammatory Process. *International Immunopharmacology*, **26**, 401-408. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.04.017>
- [26] Fei, X., Zhang, G.-Q., *et al.* (2017) Cordycepin Inhibits Airway Remodeling in a Rat Model of Chronic Asthma. *Bio-medicine & Pharmacotherapy*, **88**, 335-341. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.01.025>
- [27] 胡琳, 徐林, 冒灵, 等. MicroRNA-7 基因敲减对小鼠胸腺 T 细胞发育的影响[C]//第十三届全国免疫学学术大会摘要汇编. 上海: 中国免疫学会, 2018: 100(1175635).
- [28] Gao, H.Y., Li, G.Y., Huang, J., *et al.* (2013) Protective Effects of Zhuyeqing Liquor on the Immune Function of Normal and Immunosuppressed Mice *in Vivo*. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **13**, 252. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-13-252>
- [29] Tao, G., Wang, C.F., Yuan, J.R., *et al.* (2015) Inhibition of Tumor Growth and Immunomodulatory Effects of Flavonoids and Scutebarbatines of *Scutellaria barbata* D. Don in Lewis-Bearing C57BL/6 Mice. *Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine*, **2015**, Article ID: 630760. <https://doi.org/10.1155/2015/630760>
- [30] Yong, W., Si, L., Li, X., *et al.* (2015) Ginkgo Biloba Extract Enhances the Immune Function of Spleen and Thymus in SD Rats. *Chinese Journal of Cellular & Molecular Immunology*, **31**, 792-795.
- [31] Wang, X.L., Xi, D.S., Mo, J., *et al.* (2020) Cordycepin Exhibits a Suppressive Effect on T Cells through Inhibiting TCR Signaling Cascade in CFA-Induced Inflammation Mice Model. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, **42**, 119-127. <https://doi.org/10.1080/08923973.2020.1728310>
- [32] Artyomov, M.N., Lis, M., Devadas, S., *et al.* (2010) CD4 and CD8 Binding to MHC Molecules Primarily Acts to Enhance Lck Delivery. *PNAS (Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America)*, **107**, 16916-16921. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010568107>
- [33] Famili, F., Wiekmeijer, A.S. and Staal, F.J. (2017) The Development of T Cells from Stem Cells in Mice and Humans. *Future Science OA*, **3**, FSO186. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2016-0095>
- [34] Brownlie, R.J. and Zamoyska, R. (2013) T Cell Receptor Signalling Networks: Branched, Diversified and Bounded. *Nature Reviews Immunology*, **13**, 257-269. <https://doi.org/10.1038/nri3403>
- [35] Rao, A., Luo, C. and Hogan, P.G. (1997) Transcription Factors of the NFAT Family: Regulation and Function. *Annual Review of Immunology*, **15**, Article No. 707. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.15.1.707>
- [36] Iniguez, M.A., Martinez, S., Punzon, C., *et al.* (2000) An Essential Role of the Nuclear Factor of Activated T Cells in the Regulation of the Expression of the Cyclooxygenase-2 Gene in Human T Lymphocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, **275**, 23627-23635. <https://doi.org/10.1074/jbc.M001381200>
- [37] Acuto, O., Di Bartolo, V. and Michel, F. (2008) Tailoring T-Cell Receptor Signals by Proximal Negative Feedback Mechanisms. *Nature Reviews Immunology*, **8**, 699-712. <https://doi.org/10.1038/nri2397>
- [38] Peng, S.L., Gerth, A.J., Ranger, A.M., *et al.* (2001) NFATc1 and NFATc2 Together Control Both T and B Cell Activation and Differentiation. *Immunity*, **14**, 13-20. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(01\)00085-1](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(01)00085-1)
- [39] Shaw, J.P., Utz, P.J., Durand, D.B., *et al.* (2010) Identification of a Putative Regulator of Early T Cell Activation Genes. *Science*, **241**, 202-205. <https://doi.org/10.1126/science.3260404>
- [40] Gregorio, R.D., Iniguez, M.A., Fresno, M., *et al.* (2001) Cot Kinase Induces Cyclooxygenase-2 Expression in T Cells through Activation of the Nuclear Factor of Activated T Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **276**, 27003-27009. <https://doi.org/10.1074/jbc.M100885200>
- [41] Macian, F., Lopez-Rodriguez, C. and Rao, A. (2001) Partners in Transcription: NFAT and AP-1. *Oncogene*, **20**, 2476-2489. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204386>
- [42] Alexey, K., Armin, N., Carola, S., *et al.* (1999) MAPKAP Kinase 2 Is Essential for LPS-Induced TNF- $\alpha$  Biosynthesis.

- Nature Cell Biology*, **1**, 94-97. <https://doi.org/10.1038/10061>
- [43] Rincon, M., Whitmarsh, A., Yang, D., *et al.* (1998) The JNK Pathway Regulates the *in Vivo* Deletion of Immature CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> Thymocytes. *The Journal of Experimental Medicine*, **188**, 1817-1830. <https://doi.org/10.1084/jem.188.10.1817>
- [44] Rincon, M., Flavell, R.A. and Davis, R.J. (2001) Signal Transduction by MAP Kinases in T Lymphocytes. *Oncogene*, **20**, 2490-2497. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204382>
- [45] Choi, Y.H., Kim, G.Y. and Lee, H.H. (2014) 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- $\kappa$ B Signaling Pathways. *Drug Design, Development and Therapy*, **8**, 1941-1953. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S71957>
- [46] Hsiao, F.S.H., Cheng, Y.H., Wang, S.K., *et al.* (2018) *Cordyceps militaris* Hot Water Extract Inhibits Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Response in Porcine Alveolar Macrophages by Regulation of Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway. *Canadian Journal of Animal Science*, **98**, 44-52.
- [47] Sen, R. and Baltimore, D. (1986) Inducibility of Kappa Immunoglobulin Enhancer-Binding Protein Nf-Kappa B by a Posttranslational Mechanism. *Cell*, **47**, 921-928. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(86\)90807-X](https://doi.org/10.1016/0092-8674(86)90807-X)
- [48] Piette, J., Piret, B., Bonizzi, G., *et al.* (1997) Multiple Redox Regulation in NF- $\kappa$ B Transcription Factor Activation. *Biological Chemistry*, **378**, 1237-1245.
- [49] Hayden, M.S. and Ghosh, S. (2011) NF-kappa B in Immunobiology. *Cell Research*, **21**, 223-244. <https://doi.org/10.1038/cr.2011.13>
- [50] Vallabhapurapu, S. and Karin, M. (2009) Regulation and Function of NF- $\kappa$ B Transcription Factors in the Immune System. *Annual Review of Immunology*, **27**, 693-733. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132641>
- [51] Hayden, M.S. and Ghosh, S. (2012) NF-Kappa B, the First Quarter-Century: Remarkable Progress and Outstanding Questions. *Genes & Development*, **26**, 203-234. <https://doi.org/10.1101/gad.183434.111>
- [52] 郭蕾, 骆艳妮, 马琪, 等. 虫草素对 CLP 诱导的脓毒症大鼠免疫调节作用及肝肺组织病理变化的影响[J]. 局解手术学杂志, 2018, 27(11): 783-788.
- [53] Noh, E.M., Kim, J.S., Hur, H., *et al.* (2009) Cordycepin Inhibits IL-1 $\beta$ -Induced MMP-1 and MMP-3 Expression in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts. *Rheumatology*, **48**, 45-48. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken417>
- [54] Noh, E.M., Youn, H.J., Jung, S.H., *et al.* (2010) Cordycepin Inhibits TPA-Induced Matrix Metalloproteinase-9 Expression by Suppressing the MAPK/AP-1 Pathway in MCF-7 Human Breast Cancer Cells. *International Journal of Molecular Medicine*, **25**, 255-260. <https://doi.org/10.3892/ijmm.00000338>
- [55] Lee, E.J., Kim, W.J. and Moon, S.K. (2010) Cordycepin Suppresses TNF-Alpha-Induced Invasion, Migration and Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Human Bladder Cancer Cells. *Phytotherapy Research*, **24**, 1755-1761. <https://doi.org/10.1002/ptr.3132>
- [56] Lee, Y.R., Noh, E.M., Jeong, E.Y., *et al.* (2009) Cordycepin Inhibits UVB-Induced Matrix Metalloproteinase Expression by Suppressing the NF Kappa B Pathway in Human Dermal Fibroblasts. *Experimental and Molecular Medicine*, **41**, 548-554. <https://doi.org/10.3858/emm.2009.41.8.060>
- [57] Ren, Z.H., Cui, J.H., Huo, Z.R., *et al.* (2012) Cordycepin Suppresses TNF- $\alpha$ -Induced NF- $\kappa$ B Activation by Reducing p65 Transcriptional Activity, Inhibiting I $\kappa$ B $\alpha$  Phosphorylation, and Blocking IKK $\gamma$  Ubiquitination. *International Immunopharmacology*, **14**, 698-703. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2012.10.008>