



Khả năng kháng virus cúm của nấm nhộng trùng thảo loài *Cordyceps militaris*

The anti-influenza viral activity of *Cordyceps militaris*

Nguyễn Thành Trung^{a*}, Phan Thị Việt Hà^b, Trần Thanh Việt^c
Nguyen Thanh Trung^{a*}, Phan Thi Viet Ha^b, Tran Thanh Viet^c

^aTrung tâm Công nghệ Sinh học Dược, Khối Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^aCenter for Pharmaceutical Biotechnology (CPB), Medicine & Pharmacy Division, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

^bKhoa Môi trường và Khoa học tự nhiên, Trường Công nghệ và Kỹ thuật, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^bFaculty of Environmental and Natural Sciences, School of Engineering and Technology, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

^cKhoa Y, Khối Y Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

^cFaculty of Medicine, Medicine & Pharmacy Division, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam

(Ngày nhận bài: 27/03/2025, ngày phản biện xong: 11/04/2025, ngày chấp nhận đăng: 18/04/2025)

Tóm tắt

Cordyceps militaris là một loài nấm dược liệu quý chứa nhiều thành phần hoạt chất tương tự như loài đồng trùng hạ thảo tự nhiên (*Ophiocordyceps sinensis*) đã được sử dụng trong y học cổ truyền với nhiều công dụng dược lý, bao gồm cả tác dụng kháng virus. Chính vì vậy các thành phần từ nấm *Cordyceps militaris* được nghiên cứu như một liệu pháp điều trị tiềm năng cho các bệnh nhân nhiễm virus nói chung và virus cúm nói riêng. Bài tổng quan này sẽ tập trung vào phân tích khả năng kháng virus cúm của các thành phần trong nấm *Cordyceps militaris* thông qua tác dụng điều hòa miễn dịch, hoạt tính ức chế sự nhân lên của virus và hoạt tính chống viêm.

Từ khóa: *Cordyceps militaris*; kháng virus; virus cúm; nấm dược liệu.

Abstract

Cordyceps militaris is a precious medicinal mushroom containing many active compounds similar to the natural species (*Ophiocordyceps sinensis*) that has been used in traditional medicine and has demonstrated a range of pharmacological activities, including antiviral effects. It has been studied as a potential treatment for influenza virus infections. This review focuses on its anti-influenza ability of bioactive components in *C. militaris* through immunomodulatory effects, viral replication inhibitory and anti-inflammatory activities.

Keywords: *Cordyceps militaris*; antiviral activity; influenza virus; medicinal mushroom.

1. Giới thiệu

Nấm *Cordyceps militaris*, còn gọi là nhộng trùng thảo, là một trong hai loài nấm *Cordyceps* có giá trị dược liệu cao do chứa nhiều hoạt chất

có hoạt tính sinh học, được sử dụng phổ biến trong phòng và điều trị nhiều bệnh trên người [1]. Gần đây, nhiều quốc gia thuộc khu vực châu Á, trong đó có Việt Nam đã thành công trong

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thành Trung

Email: trungnt@duytan.edu.vn

việc nuôi trồng nấm *C. militaris* trên giá thể tổng hợp ở quy mô công nghiệp (Hình 1). So với đông trùng hạ thảo tự nhiên (*Ophiocordyceps sinensis*) vốn chỉ được tìm thấy trên vùng núi cao trên 4000 m thuộc dãy Himalaya, cao nguyên Tây Tạng, Bhutan, Nepal, Trung Quốc thì thành phần dược chất trong *C. militaris* cũng tương tự nhưng chỉ khác về hàm lượng từng hoạt chất [2]. Nấm đông trùng hạ thảo đã được nhắc đến trong y học cổ truyền Trung Hoa, được vua chúa sử dụng từ hàng ngàn năm trước và ngày nay đã có nhiều nghiên cứu chứng minh là có tác dụng trong điều trị các rối loạn chức năng phổi và thận, đường huyết và mỡ máu cao, các vấn đề về

hệ tim mạch, hệ sinh sản,... [2]. Một số hoạt tính tiêu biểu của nấm *C. militaris* có thể kể tới như khả năng kháng viêm, hoạt tính chống oxy hóa, ức chế khối u, kháng ung thư, hạ đường huyết, điều hòa miễn dịch và kháng virus, trong đó có virus Sars-CoV-2 [1]. Trong giai đoạn bùng phát dịch COVID 19, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng thành phần cordycepin trong nấm *C. militaris* có khả năng ức chế sự nhân lên của virus Sars-CoV-2 [3]. Chính vì vậy, cordycepin đã được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt vào danh mục nghiên cứu tạo thuốc điều trị Covid-19 [4].



Hình 1. Nấm *Cordyceps militaris* trong tự nhiên (A) và nuôi trồng trên giá thể tổng hợp (B)

Gần đây, nhiều báo cáo cho thấy có sự gia tăng đột biến các ca nhiễm cúm mùa ở nhiều nơi trên thế giới và một số trường hợp tử vong do cúm mùa đã được ghi nhận. Bệnh cúm cũng là một bệnh lây truyền qua đường hô hấp do 4 loại virus cúm là A, B, C và D gây ra, trong đó virus cúm A và B lưu hành và gây ra các đợt dịch bệnh theo mùa hàng năm (cúm mùa) với các triệu chứng như sốt, ho, đau họng, đau đầu, sổ mũi và đau nhức cơ, khớp. Hầu hết các bệnh nhân sẽ khỏi bệnh trong vòng 1 tuần mà không cần phải dùng bất cứ loại thuốc nào. Tuy nhiên, virus cúm có thể gây ra các biến chứng nghiêm trọng như viêm phổi và nhiễm trùng huyết, thậm chí dẫn tới tử vong, đặc biệt là ở những người có nguy cơ cao như những người trên 65 tuổi hoặc đang

mắc các bệnh nền. Hai chủng cúm A (H1N1) và A (H3N2) là tác nhân dẫn tới 250.000 – 500.000 ca tử vong mỗi năm trên toàn thế giới. Theo báo cáo cập nhật Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), đầu năm 2025 có sự bùng phát mạnh mẽ của dịch cúm mùa trên toàn thế giới, trong đó tác nhân gây bệnh ở châu Âu là cả 2 nhóm cúm A và B; Bắc, Trung Mỹ và vùng Caribe chủ yếu là cúm A (H3N2); Tây Phi do cúm B; trong khi ở châu Á và Đông Nam Á chủ yếu là do cúm A (H1N1) gây ra [5].

Việc phòng ngừa sự lây nhiễm virus cúm hiện nay chủ yếu thông qua việc tiêm vắc xin định kỳ hàng năm hoặc thực hiện các biện pháp vệ sinh tay, đeo khẩu trang thường xuyên,... Tuy nhiên, phương pháp sử dụng một số loại thảo dược

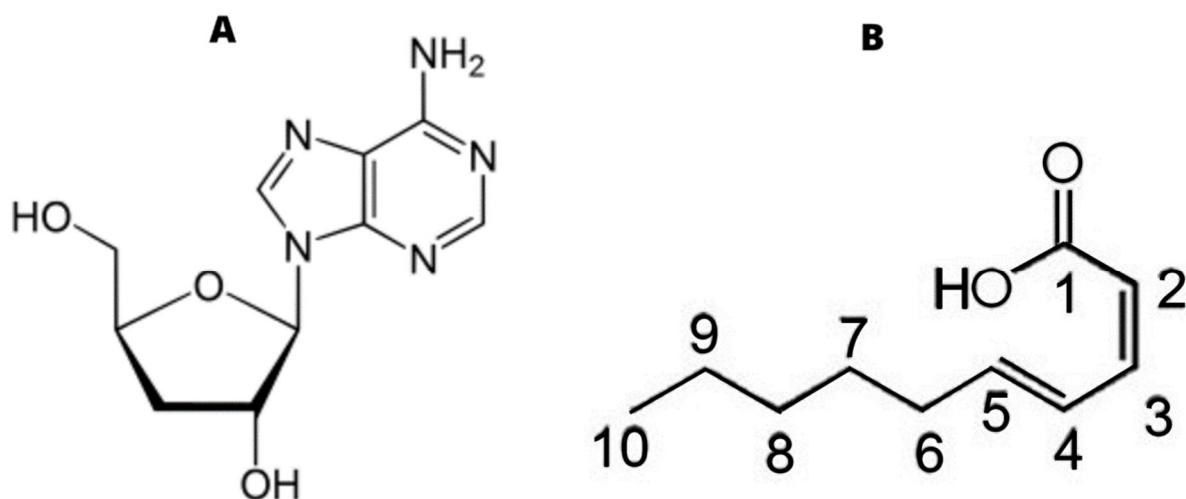
truyền thống có hoạt tính kháng virus cũng như tăng cường hệ miễn dịch của cơ thể như tỏi, gừng, sả, húng quế, tía tô, hạt tiêu,... cũng đang được nhiều người khu vực Đông Nam Á, đặc biệt là ở Việt Nam áp dụng để phòng bệnh cúm mùa khá hiệu quả. Gần đây, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng nấm nhộng trùng thảo loài *C. militaris* cũng có hoạt tính kháng virus, trong đó có virus cúm [6, 7]. Bài tổng quan này sẽ phân tích vai trò và cơ chế hoạt động của một số thành phần hoạt chất trong nấm *C. militaris* có liên quan đến hoạt tính kháng virus nói chung và virus cúm nói riêng.

2. Hoạt tính kháng virus

Hoạt tính kháng virus của một hoạt chất nào đó là khả năng ức chế sự nhân lên của virus trong cơ thể thông qua việc liên kết, ức chế hoạt động của các protein, enzyme tham gia vào quá trình tổng hợp acid nucleic, protein của virus. Cordycepin (Hình 2) trong nấm *C. militaris* đã được chứng minh có hoạt tính kháng virus phổ rộng bao gồm virus viêm gan C (HCV), SARS-CoV-2 gây hội chứng viêm đường hô hấp cấp, virus Dengue (DENV) gây bệnh sốt xuất huyết, virus herpes thông qua việc ức chế hoạt động

enzyme RNA polymerase, ức chế tổng hợp protein gai, protease (Mpro) và enzyme polymerase (RdRp) [8, 9]. Theo nghiên cứu của Lee và cộng sự trên chuột mô hình, dịch chiết nấm *C. militaris* có hoạt tính kháng virus cúm A (H1N1) thông qua việc kích thích hệ miễn dịch tự nhiên bằng cách tăng cường tổng hợp interleukin 12 (IL-12) và tăng số lượng tế bào bạch cầu NK (natural killer cells) [7]. IL-12 chính là nhân tố kích thích sự biệt hóa tế bào NK và tế bào lympho T để trở thành dạng độc để tiêu diệt và loại bỏ các tế bào vật chủ bị nhiễm virus, từ đó ức chế sự nhân lên của virus trong cơ thể. Kết quả cho thấy, nhóm chuột bị nhiễm H1N1 có sử dụng dịch chiết nấm *C. militaris* có tỷ lệ sống cao hơn và trọng lượng suy giảm ít hơn so với nhóm đối chứng.

Bên cạnh cordycepin, nấm *C. militaris* còn chứa một số loại phenolic acid như p-hydroxybenzoic acid, cinnamic acid và một loại peptide có tên cordymin cũng được chứng minh là có hoạt tính kháng virus, trong đó có herpes simplex virus (HSV), human immunodeficiency virus (HIV), và virus cúm [1, 10].



Hình 2. Cấu trúc hóa học của (A) cordycepin và (B) (2Z,4E)-deca-2,4-dienoic acid

3. Khả năng điều hòa miễn dịch

Nấm *Cordyceps militaris* sở hữu khả năng điều hòa miễn dịch, có vai trò rất quan trọng

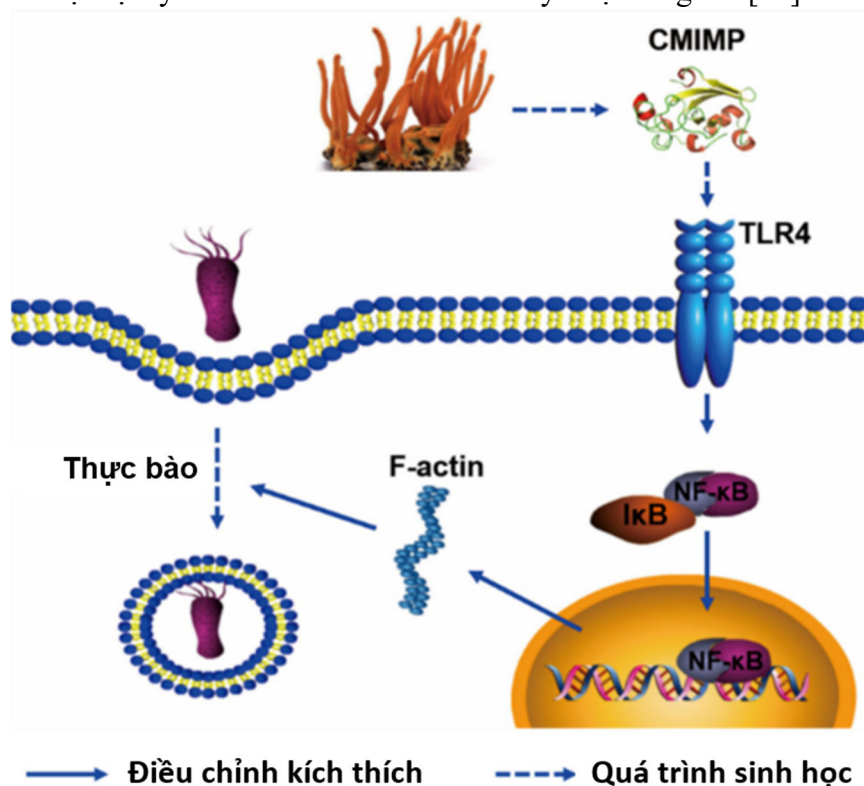
trong hoạt tính kháng các loại virus nói chung, trong đó có virus cúm. Khả năng điều hòa miễn dịch của *C. militaris* chủ yếu do thành phần

polysaccharides mang lại và thành phần này có thể kích thích miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể [6, 11, 12, 13]. Theo nghiên cứu trên chuột mô hình của Kim và cộng sự năm 2010, cordlan, một loại polysaccharide trong *C. militaris*, đã được chứng minh có khả năng kích thích quá trình trưởng thành của tế bào tua (dendritic cell) - tế bào trình diện kháng nguyên quan trọng của hệ miễn dịch [12]. Quá trình trưởng thành này có liên quan tới việc tăng cường sự biểu hiện của các phân tử bề mặt tế bào tua như CD40, CD80, CD86, MHC-I, MHC-II, rất cần thiết cho quá trình trình diện kháng nguyên và hoạt hóa tế bào bạch cầu lympho T để loại bỏ virus. Thành phần polysaccharide cũng có khả năng hoạt hóa các đại thực bào để tiêu hủy các tác nhân gây bệnh, giải phóng các chất trung gian gây viêm, góp phần vào đáp ứng miễn dịch [11].

Ngoài ra, một loại acidic polysaccharide (APS) phân lập được từ nấm *C. militaris* nuôi cấy trên môi trường đậu tương nảy mầm có khả năng làm giảm tải lượng virus trong dịch rửa phế nang và phổi của chuột bị lây nhiễm virus cúm

A, từ đó làm tăng tỷ lệ sống sót của chuột [6]. Bên cạnh đó, APS cũng làm tăng hàm lượng TNF- α và IFN- γ trong chuột thí nghiệm so với đối chứng không điều trị bằng APS. Sự biểu hiện tăng các loại mRNA mã hóa cho cytokine như IL-1 β , IL-6, IL-10 và TNF- α cũng được ghi nhận [6]. Những cytokine này đóng vai trò quan trọng trong phản ứng miễn dịch chống lại tác nhân virus [13].

Gần đây, một loại protein điều hòa miễn dịch từ nấm *C. militaris* (CMIMP) đã được xác định có vai trò hoạt hóa khả năng thực bào của các đại thực bào với cơ chế hoạt hóa được trình bày trong Hình 3. Theo đó, protein CMIMP liên kết với thụ thể màng TLR4 của đại thực bào, sau đó hoạt hóa chu trình tín hiệu NF- κ B và kích thích phân tử NF- κ B di chuyển vào trong nhân. Tiếp theo, NF- κ B tăng cường sự biểu hiện protein F-actin (một loại protein thiết yếu tạo nên bộ khung xương của tế bào) làm cho thể tích tế bào tăng lên và thay đổi hình dạng. Kết quả là tỷ lệ thực bào và khả năng thực bào của những tế bào hoạt hóa này được tăng lên [14].

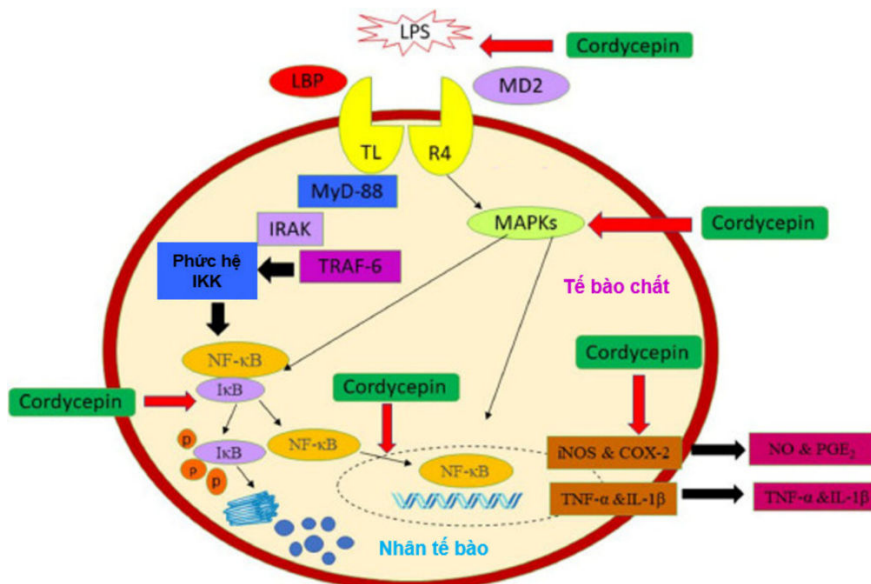


Hình 3. Sơ đồ cơ chế điều hòa miễn dịch của CMIMP tách chiết từ nấm *C. militaris* [14]

4. Hoạt tính kháng viêm

Khi một tác nhân gây bệnh xâm nhập vào một vị trí nhất định trên cơ thể thường dẫn tới phản ứng viêm. Đây là một phản ứng có lợi của hệ miễn dịch để kìm hãm sự sinh trưởng và phát tán của tác nhân gây bệnh tới các mô cơ quan khác trong cơ thể. Tuy nhiên, virus cúm cũng giống như nhiều tác nhân gây bệnh khác, sau khi xâm nhập vào cơ thể thường gây ra các tổn thương cấp tính ở phổi được đặc trưng bởi phản ứng viêm quá mức. Vì vậy, chiến lược điều trị đặt ra là cần làm giảm mức độ phản ứng miễn dịch của cơ thể để tránh tổn thương cho mô phổi thông

qua việc sử dụng các chất có hoạt tính kháng viêm. Cordycepin trong nấm *C. militaris* là một hoạt chất chính vừa có hoạt tính kháng virus lại vừa có hoạt tính kháng viêm [15]. Hoạt tính kháng viêm của cordycepin có được là do khả năng ức chế sự tổng hợp nitric oxide (NO) của các đại thực bào bằng cách giảm biểu hiện gen mã hóa enzyme iNOS (induce nitric oxide synthase) và COX-2 (cyclooxygenase-2, một loại enzyme tiền viêm) (Hình 4). Cơ chế phân tử trong việc ức chế biểu hiện gen của cordycepin có liên quan tới việc ức chế hoạt hóa chu trình tín hiệu NF- κ B [16].



Hình 4. Sơ đồ con đường tín hiệu hoạt tính kháng viêm của cordycepin [17].
Mũi tên màu đỏ thể hiện các chu trình tín hiệu bị ức chế.

Ngoài ra, một loại axit béo (2Z,4E)-deca-2,4-dienoic acid (DDEA) (Hình 2) có trong nấm *Cordyceps* mặc dù không có khả năng ức chế sự nhân lên của virus cúm A (H1N1) nhưng lại có tác dụng giảm đáp ứng tiền viêm. Cơ chế giảm đáp ứng tiền viêm của axit béo trên là khả năng làm giảm nồng độ mRNA và protein của các nhân tố TNF- α , IFN- α , IFN- β , IL-6, CXCL-8/IL-8, CCL-2/MCP-1, CXCL-10/IP-10, CCL-3/MIP-1 α và CCL-4/MIP-1 β ở các đại thực bào thông qua điều hòa giảm chu trình tín hiệu của hệ miễn dịch tự nhiên được hoạt hóa bằng TLR-3, RIG-I và tyrosin I IFN [18]. Ngoài axit béo, các

thành phần như nucleosides, cyclopeptides, sterols, sphingolipids trong nấm *Cordyceps* cũng tham gia vào hoạt động kháng viêm.

5. Kết luận

Như vậy, nấm *C. militaris* là một nguồn dược liệu quý chứa nhiều thành phần hoạt chất như cordycepin, APS, phenonic acid, cordymin, CMIMP, DDEA,... có hoạt tính kháng virus nói chung và virus cúm nói riêng thông qua khả năng ức chế trực tiếp quá trình phiên mã, dịch mã các gen cần thiết cho sự nhân lên của virus cũng như gián tiếp thông qua cơ chế điều hòa miễn dịch,

hoạt hóa các tế bào bạch cầu lympho T, NK để tiêu diệt các tế bào vật chủ bị nhiễm virus, tăng cường khả năng thực bào của các đại thực bào, đồng thời lại có tác dụng kháng viêm để làm giảm tác hại của phản ứng viêm với cơ thể chủ. Do đó, việc sử dụng nấm nhộng trùng thảo loài *C. militaris* làm nguồn thực phẩm bổ sung là rất tiềm năng trong phòng và điều trị các bệnh do virus gây ra.

Tài liệu tham khảo

- [1] Jędrejko, K. J., Lazur, J., & Muszyńska, B. (2021). “*Cordyceps militaris*: An overview of its chemical constituents in relation to biological activity”. *Foods*, 10(11), 2634. DOI: 10.3390/foods10112634.
- [2] Yue, K., Ye, M., Zhou, Z., Sun, W., & Lin, X. (2012). “The genus *Cordyceps*: a chemical and pharmacological review”. *J. Pharm. Pharmacol.*, 65(4), 474-493. DOI: 10.1111/j.2042-7158.2012.01601.x.
- [3] Verma, A. K. (2020). “Cordycepin: a bioactive metabolite of *Cordyceps militaris* and polyadenylation inhibitor with therapeutic potential against COVID-19”. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 40(8), 3745-3752. DOI: 10.1080/07391102.2020.1850352.
- [4] Verma, A. K. & Aggarwal, R. (2021). “Repurposing potential of FDA-approved and investigational drugs for COVID-19 targeting SARS-CoV-2 spike and main protease and validation by machine learning algorithm”. *Chem. Biol. Drug. Des.*, 97(4), 836-853. DOI: 10.1111/cbdd.13812.
- [5] WHO Global Influenza Programme. (2025). *Global respiratory virus activity weekly update N° 521*. Truy cập ngày 14/04/2025 tại <https://www.who.int/publications/m/item/influenza-update-n--521>.
- [6] Ohta, Y., Lee, J. B., Hayashi, K., Fujita, A., Park, D. K., & Hayashi, T. (2007). “In viro anti-influenza virus activity of an immunomodulatory acidic polysaccharide isolated from *Cordyceps militaris* grown on germinated soybeans”. *J. Agric. Food. Chem.*, 55(25), 10194-10199. DOI: 10.1021/jf0721287.
- [7] Lee, H. H., Park, H., Sung, G. H., Lee, K., Lee, T., Lee, I., et al. (2014). “Anti-influenza virus effect of *Cordyceps militaris* through immunomodulation in a DBA/2 mouse model”. *J. Microbiol.*, 52(8), 696-701. DOI: 10.1007/s12275-014-4300-0.
- [8] Panya, A., Songprakhon, P., Panwong, S., Jantakee, K., Kaewkod, T., Tragoolpua, Y., Sawasdee, N., Lee, V., Nimmanpipug, P., & Yenchitsomanus, P. -T. (2021). “Cordycepin inhibits virus replication in Dengue virus-infected Vero cells”. *Molecules*, 26, 3118. DOI: 10.3390/molecules26113118.
- [9] Ueda, Y., Mori, K., Satoh, S., Dansako, H., Ikeda, M., & Kato, N. (2014). “Anti-HCV activity of the Chinese medicinal fungus *Cordyceps militaris*”. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 447(2), 341-345. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.03.150.
- [10] Wong, J. H., Ng, T. B., Wang, H., Sze, S. C. W., Zhang, K. Y., Li, Q., & Lu, X. (2011). “Cordymin, an antifungal peptide from the medicinal fungus *Cordyceps militaris*”. *Phytomedicine*, 18(5), 387-392. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.07.010.
- [11] Lee, J. S. & Hong, E. K. (2011). “Immunostimulating activity of the polysaccharides isolated from *Cordyceps militaris*”. *Int. Immunopharmacol.*, 11(9), 1226-1233. DOI: 10.1016/j.intimp.2011.04.001.
- [12] Kim, H. S., Kim, J. Y., Kang, J. S., Kim, H. M., Kim, Y. O., et al. (2010). “Cordlan polysaccharide isolated from mushroom *Cordyceps militaris* induces dendritic cell maturation through toll-like receptor 4 signalings”. *Food Chem. Toxicol.*, 48(2010), 1926-1933. DOI: 10.1016/j.fct.2010.04.036.
- [13] Wang, M., Meng, X., Yang, R., Qin, T., Li, Y., Zhang, L., Fei, C., Zhen, W., Zhang, K., Wang, X., et al. (2013). “*Cordyceps militaris* polysaccharides can improve the immune efficacy of New-castle disease vaccine in chicken”. *Int. J. Biol. Macromol.*, 59, 178-183. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.04.007.
- [14] Fan, H. B., Zou, Y., Han, Q., Zheng, Q. W., Liu, Y. L., Guo, L. Q., Lin, J. F. (2021). “*Cordyceps militaris* immunomodulatory protein promotes the phagocytic ability of macrophages through the TLR4-NF-κB pathway”. *Int. J. Mol. Sci.*, 22(22), 12188. DOI: 10.3390/ijms222212188.
- [15] Hsu, C. H., Sun, H. L., Sheu, J. N., Ku, M. S., Hu, C. M., Chan, Y., & Lue, K. H. (2008). “Effects of the immunodulatory agent *Cordyceps militaris* on airway inflammation in a mouse asthma model”. *Pediatr. Neonatol.*, 49(5), 171-178. DOI: 10.1016/S1875-9572(09)60004-8.
- [16] Kim, H. G., Shrestha, B., Lim, S. Y., Yoon, D. H., Chang, W. C., et al. (2006). “Cordycepin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation by the suppression of NF-κB through Akt and p38 inhibition in RAW 264.7 macrophage cells”. *Eur. J. Pharmacol.*, 545(2-3), 192-199. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.06.047.
- [17] Shweta, Abdullah, S., Komal, & Kumar, A. (2023). “A brief review on the medicinal uses of *Cordyceps militaris*”. *Pharmacol. Res-Mod. Chinese Med.*, 7, 100228. DOI: 10.1016/j.prmcm.2023.100228.
- [18] Li, R. F., Zhou, X. B., Zhou, H. X., Yang, Z. F., Jiang, H. M., et al. (2021). “Novel fatty acid in *Cordyceps* suppresses influenza A (H1N1) virus induced proinflammatory response through regulating innate signaling pathways”. *ACS Omega*, 6(2), 1505-1515. DOI: 10.1021/acsomega.0c05264.