

# 蝉花菌丝体对大鼠Gentamicin肾损伤之保护作用

周柏谊<sup>1</sup>, 叶淑幸<sup>1</sup>, 徐瑞霞<sup>1</sup>, 赵 敞<sup>2</sup>, 陈炎炼<sup>1</sup>, 陈劲初<sup>1,3,4,5\*</sup>

<sup>1</sup>葡萄王生技股份有限公司, 台湾 桃园

<sup>2</sup>上海葡萄王企业有限公司, 上海

<sup>3</sup>国立台湾大学食品科技研究所, 台湾 台北

<sup>4</sup>实践大学食品营养与保健生技学系, 台湾 台北

<sup>5</sup>中原大学生物科技学系, 台湾 桃园

Email: \*gkbioeng@grapeking.com.tw

收稿日期: 2020年11月4日; 录用日期: 2020年11月19日; 发布日期: 2020年11月26日

## 摘 要

Gentamicin被用于治疗由革兰氏阴性菌所引起的致命性感染, 然而, 因gentamicin有较强的肾毒性, 能抑制肾脏细胞蛋白质的合成, 所以易导致急性肾衰竭的发生。蝉花(*Cordyceps cicadae*)为名贵传统中药材, 具有保护肾功能等多样生理功效。本篇研究分为三个部分, 我们首先比较两株虫草属真菌 - 蝉花及禅草(*Cordyceps cicadicola*), 何者对于gentamicin诱导之急性肾损伤有较好的预防功效; 接着, 我们评估发酵时间长短对于蝉花之肾脏保护功能有无影响; 第三部分则进行蝉花对于gentamicin诱导之急性肾损伤的剂量效应评估。试验期间每日进行实验动物之临床观察并测量动物体重, 并于试验结束时取大鼠血液、尿液及脏器进行血清生化学检查、尿液分析及组织病理学检查。试验结果显示, 蝉花菌丝体对于gentamicin诱导之急性肾损伤大鼠有良好预防功效。

## 关键词

蝉花, 急性肾损伤, Gentamicin

# *Cordyceps cicadae* Prevents Gentamicin-Induced Renal Injury in SD Rats

Bo-Yi Jhou<sup>1</sup>, Shu-Hsing Yeh<sup>1</sup>, Jui-Hsia Hsu<sup>1</sup>, Chang Zhao<sup>2</sup>, Yen-Lien Chen<sup>1</sup>, Chin-Chu Chen<sup>1,3,4,5\*</sup>

<sup>1</sup>Grape King Bio Ltd., Taoyuan Taiwan

<sup>2</sup>Shanghai Grape King Enterprise Co., Ltd., Shanghai

\*通讯作者。

文章引用: 周柏谊, 叶淑幸, 徐瑞霞, 赵敞, 陈炎炼, 陈劲初. 蝉花菌丝体对大鼠 Gentamicin 肾损伤之保护作用[J]. 食品与营养科学, 2020, 9(4): 318-326. DOI: 10.12677/hjfn.2020.94042

<sup>3</sup>Institute of Food Science and Technology, National Taiwan University, Taipei Taiwan

<sup>4</sup>Department of Food Science, Nutrition, and Nutraceutical Biotechnology, Shih Chien University, Taipei Taiwan

<sup>5</sup>Bioscience Technology, Chung Yuan Christian University, Taoyuan Taiwan

Email: \*gkbioeng@grapeking.com.tw

Received: Nov. 4<sup>th</sup>, 2020; accepted: Nov. 19<sup>th</sup>, 2020; published: Nov. 26<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

Gentamicin is an important antibiotic against life-threatening, gram-negative bacterial infections. However, gentamicin nephrotoxicity is one of the most common causes of acute renal failure. *Cordyceps cicadae* (*C. cicadae*), one of the most valued traditional Chinese medicines, exhibits a variety of biological activities especially in renal protection. The present study was divided into three parts. We first compared two species of the genus *Cordyceps*, *C. cicadae* and *Cordyceps cicadicola* (*C. cicadicola*), to see which one is better at preventing gentamicin-induced renal injury. Then we evaluated the effect of fermentation time on the renal protective activity of *C. cicadae* mycelium. The third part of the study was to determine the dose-dependent relationship of *C. cicadae* mycelium for preventive agents in gentamicin-induced acute renal failure. Clinical observation of the rats was carried out daily. The body weight was recorded daily. At the end of the study, all rats were sacrificed and the blood, urine and organs were collected for clinical biochemistry, urinalysis and histopathological examination. The results demonstrated preventive effects of gentamicin-induced renal toxicity in rats by *C. cicadae* mycelium powder.

## Keywords

*Cordyceps cicadae*, Acute Kidney Injury, Gentamicin

Copyright © 2020 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

Gentamicin 为目前广泛被使用的氨基糖苷类抗生素，用于治疗由革兰氏阴性菌所引起的致命性感染[1]，但其可能引发的肾毒性，却限制其临床应用，其中，以急性肾小管坏死所造成之急性肾损伤最为常见，但肾小球不受影响[2] [3]。虽然给药方式由一天数次改为一天一次可降低肾毒性的风险，但 gentamicin 诱发之急性肾衰竭发生率仍居高不下[4]。

蝉花(*Cordyceps cicadae*)为名贵传统中药材，入药已有 1600 年以上的历史，历史记载比冬虫夏草早了 800 年，古籍中记载丰富，台湾盛产于新北市三峡区满月圆山的竹林中，民间亦将此素材加入鸡汤炖煮食用。现代药理学研究发现，野生或人工培养的蝉花具有抗肿瘤[5]、降胆固醇[6]、调节血糖[7] [8]以及保护肾功能[9] [10] [11]等多项生物活性。

迄今，已有许多篇动物及临床试验发现，蝉花能有助于减轻各项慢性肾脏疾病之功效。王等人于 2000 年的研究发现，蝉花可显着改善慢性肾衰竭合并肾小管功能失调病人的肾小管功能[9]。蝉花之活性成分也同样具有肾功能保护的活性，例如，朱等人于 2014 年的研究曾报导蝉花中的过氧麦角甾醇可减缓 TGF- $\beta$ 1 诱发的肾纤维化[10]。彭等人于 2015 年也发现蝉花中的另一有效成分 N<sup>6</sup>-(2-Hydroxyethyl) adenosine (HEA)对于由缺血再灌注发生肾脏损伤的小鼠同样具有保护功效[11]。然而，野生蝉花日趋枯竭，

以液态方式培养其菌丝速度快,且可控制发酵条件以增加其有效成分 HEA,惟目前尚未有文献探讨蝉花菌丝体是否亦具备如野生蝉花的功效性,因此,本篇研究的目的是为评估蝉花菌丝体发酵液冻干粉是否可预防或降低 gentamicin 诱发的急性肾损伤。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 蝉花與蟬草菌丝体液体发酵条件

将蝉花与蝉草(*Cordyceps cicadicola*)接种培养于马铃薯葡萄糖洋菜培养基 (potato dextrose agar, PDA),于 25°C 恒温培养,每月于无菌操作台进行继代培养,并密封保存。取马铃薯葡萄糖洋菜平板培养基上菌丝体接种于内含 1 L 培养基(2%葡萄糖、1%酵母萃出物、1%黄豆粉、pH 6.0)的 2 L 烧瓶中,以转速 120 rpm 于 25°C 培养三天,至发酵液呈亮紫色,再将此培养出之菌丝体发酵液接种至 500 L 内含 400 L 相同培养基发酵槽中,于 25°C 培养三天后,再接种到 20 吨发酵槽中(含 16 吨相同培养基),于 25°C 培养三天后加热至 100°C 三小时,萃出其多糖,再收取其菌丝体发酵液,于 55°C 减压浓缩,经冷冻干燥及磨粉后,保存于 4°C 备用。

### 2.2. 动物饲养

六周龄 Sprague-Dawley (SD)大鼠购自财团法人国家实验研究院国家实验动物中心,饲养于耐高压材质(Polycarbonate)大饲育盒中(48.3 × 26.7 × 20.3 公分),盒上盖不锈钢笼盖,饲料及饮水置于笼盖上,每盒饲养 5 只。动物饲养室之环境设定为 25°C ± 2°C、相对湿度维持 65%~70%、光照/黑暗比例为 12/12 小时、饲料饮水不限制。饲料采用 PMI 5L65 可高压灭菌饲料(5010, Rodent LabDiet, PMI Feeds Inc. St. Louis, Mo, USA, 粗蛋白 ≥ 23%, 粗脂肪 ≥ 4.5%, 粗纤维 ≤ 6%, 灰份 ≤ 8%, 微量矿物质 ≤ 3%)。

### 2.3. 筛选虫草属菌株保护肾功能效益之初步研究

六周龄 SD 经适应一周后,随机分为四组,每组八只: 1) 控制组(没有注射 gentamicin、也没有喂食蝉花或蝉草); 2) Gentamicin 组(于试验第 7~14 天注射 gentamicin, 剂量为 160 mg/kg/day); 3) 蝉花组(试验期间每天管喂蝉花菌丝体发酵液冻干粉, 剂量为 500 mg/kg/day, 并于试验第 7~14 天注射 gentamicin, 剂量为 160 mg/kg/day); 4) 蝉草组(试验期间每天管喂蝉草菌丝体发酵液冻干粉, 剂量为 500 mg/kg/day, 并于试验第 7~14 天注射 gentamicin, 剂量为 160 mg/kg/day)。试验期间每天进行临床观察,并记录其体重变化。试验结束当天,将所有动物牺牲并取其血液、尿液及脏器,进行血清生化学、尿液分析及组织病理学检查。

### 2.4. 评估发酵时间对于蝉花菌丝体肾功能保护活性之影响

六周龄 SD 经适应一周后,随机分为四组,每组八只: 1) 控制组(没有注射 gentamicin、也没有喂食蝉花); 2) Gentamicin 组(于试验第 7~14 天注射 gentamicin, 剂量为 160 mg/kg/day); 3) 蝉花 3 天组(试验期间每天管喂发酵时间为三天之蝉花菌丝体发酵液冻干粉, 剂量为 500 mg/kg/day, 并于试验第 7~14 天注射 gentamicin, 剂量为 160 mg/kg/day); 4) 蝉花 7 天组(试验期间每天管喂发酵时间为七天之蝉花菌丝体发酵液冻干粉, 剂量为 500 mg/kg/day, 并于试验第 7~14 天注射 gentamicin, 剂量为 160 mg/kg/day)。试验期间每天进行临床观察,并记录其体重变化。试验结束当天,将所有动物牺牲并取其血液及尿液进行血清生化学检查及尿液分析。

### 2.5. 进行蝉花对于 Gentamicin 诱导之急性肾损伤的剂量效应评估

六周龄 SD 经适应一周后,随机分为六组,每组八只: 1) 控制组(没有注射 gentamicin、也没有喂食蝉花); 2) Gentamicin 组(于试验第 7~14 天注射 gentamicin, 剂量为 160 mg/kg/day); 3) 蝉花低剂量组(试

验期间每天管喂发酵时间为三天之蝉花菌丝体发酵液冻干粉, 剂量为 50 mg/kg/day, 并于试验第 7~14 天注射 gentamicin, 剂量为 160 mg/kg/day); 4) 蝉花中低剂量组(试验期间每天管喂发酵时间为七天之蝉花菌丝体发酵液冻干粉, 剂量为 150 mg/kg/day, 并于试验第 7~14 天注射 gentamicin, 剂量为 160 mg/kg/day); 5) 蝉花中高剂量组(试验期间每天管喂发酵时间为七天之蝉花菌丝体发酵液冻干粉, 剂量为 300 mg/kg/day, 并于试验第 7~14 天注射 gentamicin, 剂量为 160 mg/kg/day); 6) 蝉花高剂量组(试验期间每天管喂发酵时间为七天之蝉花菌丝体发酵液冻干粉, 剂量为 500 mg/kg/day, 并于试验第 7~14 天注射 gentamicin, 剂量为 160 mg/kg/day)。试验期间每天进行临床观察, 并记录其体重变化。试验结束当天, 将所有动物牺牲并取其血液进行血清生化检查。

## 2.6. 组织病理学检查

实验 14 天后解剖动物, 肉眼观察大体肾脏、脾脏及显微镜观察肾脏, 有无出现明显的病理学改变。

## 2.7. 统计学处理

实验结果分析采用 SPSS 软件进行 one-way ANOVA 检定, 分析动物体重、血清生化检查、尿液分析等各组别间资料差异性, 并以 P 值小于 0.05 作为统计差异水平。

## 3. 结果

### 3.1. 相对于蝉草, 蝉花有较佳之肾功能保护活性

喂食蝉花或蝉草后, 动物均未出现明显变化, 并全数存活至试验结束, 控制组、蝉花组及蝉草组体重皆有持续成长, 体重变化并无异常(图 1)。经连续临床观察两周, 动物均活动自如, 毛发光滑, 饮食正常(图 2), 呼吸、鼻、眼、口腔无异常分泌物。图 3 为试验结束后各组血清生化值之平均值, 包括血中尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酸酐(serum creatinine)及血清尿酸(serum uric acid)。结果显示试验结束后, gentamicin 组、蝉花组及蝉草组的血中尿素氮及血清肌酸酐均显著高于控制组( $p < 0.05$ ), 但是蝉花组及蝉草组中血中尿素氮及血清肌酸酐的值均显著低于 gentamicin 组( $p < 0.05$ )。然而, 在血清尿酸的部分, 除了蝉草组的值显著高于其他组别外, 各组间并没有统计上的显著差异。

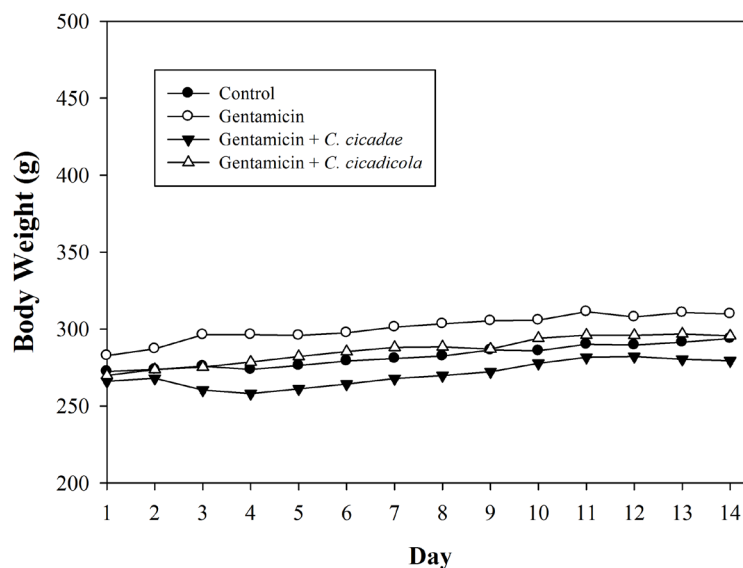
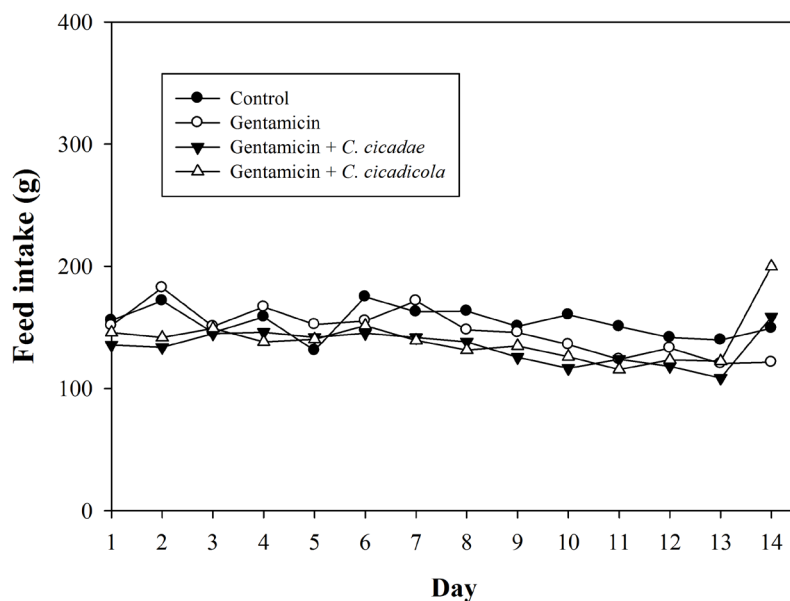
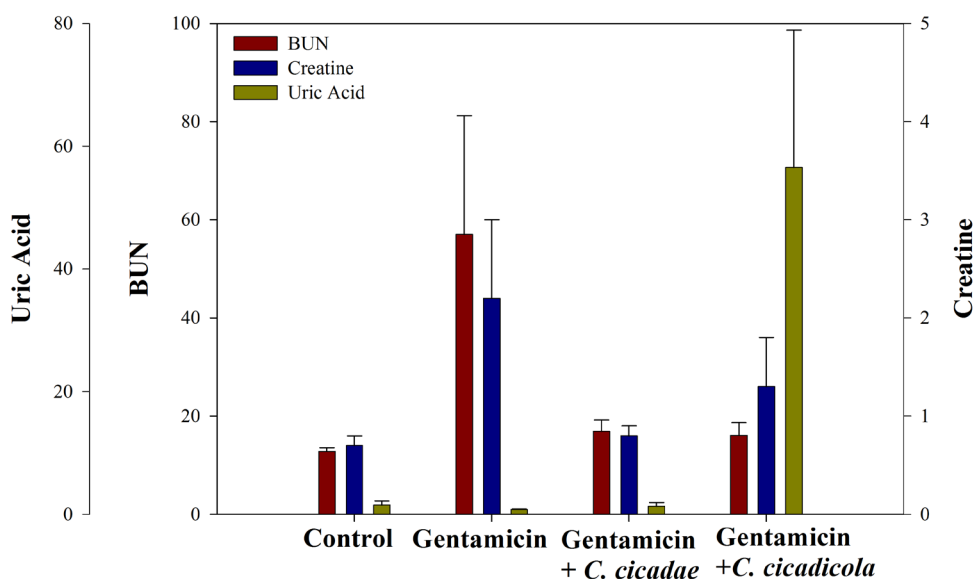


Figure 1. Body weight of rats during the 14-day preliminary study

图 1. 初步研究试验期间大鼠之体重变化



**Figure 2.** Feed intake of rats during the 14-day preliminary study  
**图 2.** 初步研究试验期间大鼠之饲料摄取量



**Figure 3.** Blood clinical chemistry at the end of the preliminary study  
**图 3.** 初步研究试验期间大鼠之血清生化值

图 4 则为试验结束后各组尿液生化值与尿液常规检查之结果。结果发现 gentamicin 组尿液中之尿素氮(urine nitrogen)、肌酸酐(urine creatinine)、微白蛋白(microalbumin)及乙酰胺基葡萄糖苷酶(N-acetyl-B-D-glucosaminidase, NAG)均显著高于其他组别。然而, 控制组、蝉花组及蝉草组之尿液生化值与尿液常规检查之结果并没有观察到有统计上的组间显著差异。在组织病理学切片检查结果, gentamicin 组、而蝉花组及蝉草组均有观察到明显的病理学改变(图 5)。

### 3.2. 发酵时间对于蝉花菌丝体之肾功能保护活性并无影响

图 6 为试验结束后各组血清生化值之平均值, 可看出试验结束后, gentamicin 组血中尿素氮、血清肌

酸酐及血清尿酸之平均值均显著高于控制组( $p < 0.05$ ), 然而, 试验结束后, 控制组、蝉花 3 天组及蝉花 7 天组的血中尿素氮、血清肌酸酐及血清尿酸并没有统计上的显著差异。与控制组相比, gentamicin 组尿液中之尿素氮、肌酸酐、微白蛋白及乙酰氨基葡萄糖苷酶之平均值均显著较高, 但尿酸并无统计上之显著差异; 另一方面, 控制组、蝉花 3 天组及蝉花 7 天组之尿液生化值与尿液常规检查之结果并没有观察到有统计上的组间显著差异(图 7)。

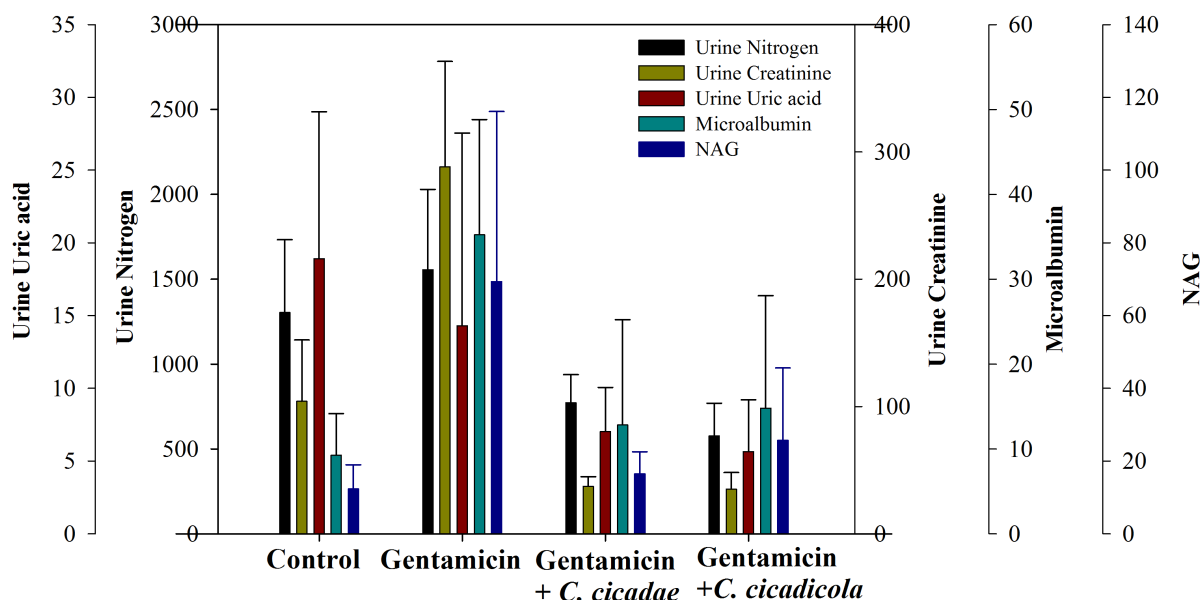


Figure 4. Urine clinical chemistry at the end of the preliminary study  
图 4. 初步研究试验期间大鼠之尿液生化值与尿液常规检查之结果

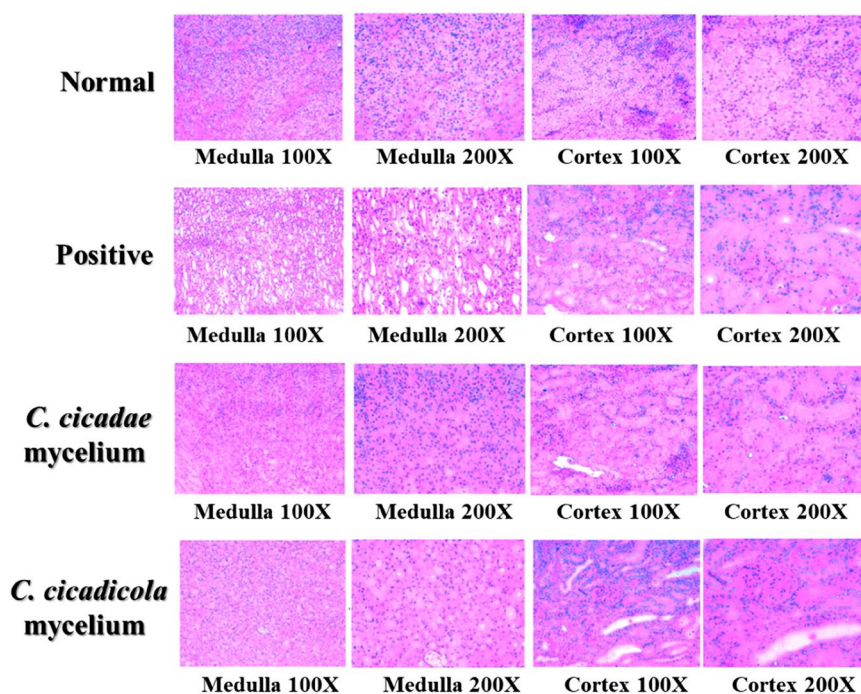


Figure 5. H&E stained section of the kidney of the preliminary study  
图 5. 初步研究试验期间大鼠肾脏之组织病理学检查结果

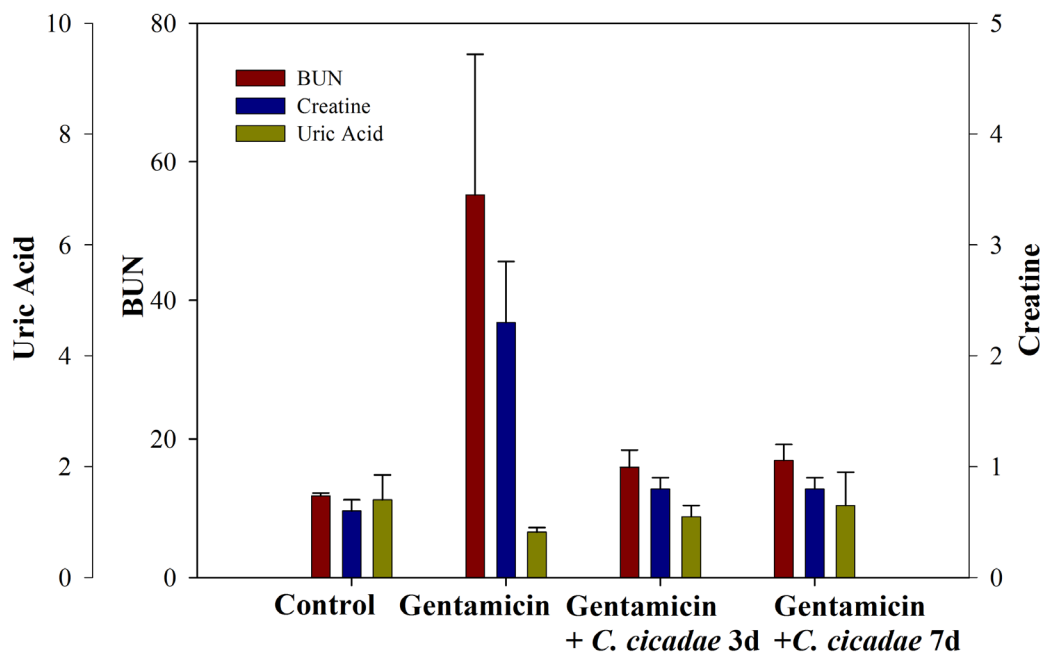


Figure 6. Effect of fermentation time on the blood clinical chemistry

图 6. 蝉花发酵时间长短对于大鼠血清生化值之影响

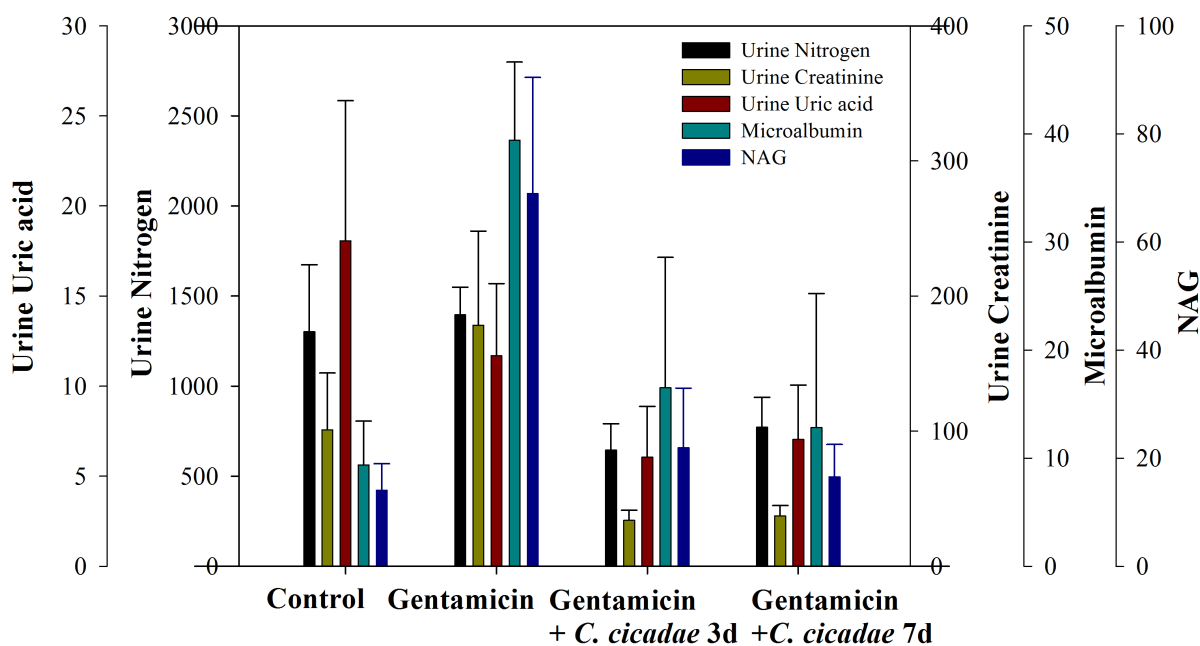


Figure 7. Effect of fermentation time on the urine clinical chemistry

图 7. 蝉花发酵时间长短对于大鼠尿液生化值与尿液常规检查之影响

### 3.3. 蝉花菌丝体可预防 gentamicin 诱发之肾衰竭，且具有剂量效应

表 1 为试验结束后各组尿液生化值与尿液常规检查之结果，结果显示管喂不同剂量之蝉花菌丝体发酵液冻干粉可显著且具剂量效应地抑制 gentamicin 诱发之尿素氮、肌酐及尿酸平均值的升高，抑制效果最好的剂量为 300 mg/kg/day。

**Table 1.** Dose-response assessment of *Cordyceps cicadae* mycelium on the urine clinical chemistry  
**表 1.** 不同剂量之蝉花菌丝体发酵液冻干粉对于大鼠尿液生化值与尿液常规检查之影响

	BUN	Creatinine	Uric Acid
Control	15.84 ± 2.54	1.43 ± 0.76	0.78 ± 0.10
Gentamicin	57.0 ± 13.7**	1.7 ± 0.3**	1.33 ± 0.23**
Gentamicin + <i>C. cicadae</i> 50 mg/kg	46.33 ± 24.80**	1.19 ± 0.27	1.48 ± 0.58**
Gentamicin + <i>C. cicadae</i> 150 mg/kg	29.41 ± 12.20**	1.73 ± 0.73	1.23 ± 0.31**
Gentamicin + <i>C. cicadae</i> 300 mg/kg	20.75 ± 8.83 <sup>+</sup>	1.11 ± 0.33	0.86 ± 0.29 <sup>++</sup>
Gentamicin + <i>C. cicadae</i> 500 mg/kg	27.48 ± 9.43 <sup>+</sup>	1.53 ± 0.78	1.00 ± 0.17 <sup>***</sup>

\*Significant different from control group ( $p < 0.05$ ). \*\*Significant different from control group ( $p < 0.01$ ). <sup>+</sup>Significant different from gentamicin group ( $p < 0.05$ ). <sup>++</sup>Significant different from gentamicin group ( $p < 0.01$ ).

#### 4. 讨论

虽然因 gentamicin 用药所导致的肾毒性副作用机制尚未非常清楚, 但 gentamicin 目前仍广泛被用在治疗有致命性之感染, 因此, 我们致力于找出能预防或推迟此肾毒性副作用的方法。本篇研究所使用的 gentamicin 剂量为参考先前研究可导致显著肾损伤的剂量为依据, 试验期间连续经由静脉注射给予六天剂量为 160 mg/kg/day 的 gentamicin 为导致肾损伤所必要的时间, 可观察到组织病理学及相关肾脏功能之改变。本篇研究的大鼠经六天的静脉注射 gentamicin 后, 也发现了相较于控制组, 相关之血清生化值(包含血中尿素氮、血清肌酐及血清尿酸)及尿液生化值(包含尿液中之尿素氮、肌酐、微白蛋白及乙酰胺基葡萄糖苷酶)均显著升高, 证实我们经由 gentamicin 诱发之大鼠肾损伤模式是成功的。

我们以 20 吨槽液态发酵蝉花生产其菌丝体, 在 1%接种量下, 仅三天即能长满, 菌丝干重可达 1.98%, HEA 含量约为 3.17 mg/g, 干燥后粉末呈褐色, 食之无特殊味道及香味。蝉花菌丝体粗成分分析中, 粗蛋白含 25.38%, 粗纤维 8.32%, 粗脂肪 7.72%, 灰分 4.87%, 水分 8.92%; 而重金属方面, 蝉花菌丝体发酵液中其砷、铅、汞、镉含量皆低于天然蝉花[12]。人工液态培养之菌丝体与天然蝉花的成分相似, 且菌种来源稳定, 污染少, 生产周期短, 质量更易掌控, 更可提高产能及确保有效成分的再现性。

蝉花或蝉草菌丝体发酵液冻干粉的给予天数为 14 天, 并在静脉注射 gentamicin 六天前即开始管喂给予, 目的为确保身体组织在暴露于 gentamicin 伤害时能达到足够蝉花或蝉草的剂量水平, 以筛选预防急性肾损伤之目标物; 之后, 我们认为培养天数不同, 蝉花之二级代谢产物可能不同, 因此以菌丝长满之第三天及菌丝开始裂解之第七天来比较评估蝉花之二级代谢产物对于肾功能保护活性是否有影响; 另一方面, 由于未知有效剂量, 本篇研究先以高剂量来评估蝉花之肾功能保护活性, 因此若高剂量具肾功能保护活性, 再将剂量降低, 并评估其最低有效剂量。在本篇研究的第一部分, 各组别间的进食量、体重变化及临床观察并未有显著差异, 而于组织病理学切片检查中, 观察到 gentamicin 组之肾脏髓质及肾脏皮质明显损伤严重, 可能由于尿液于髓质浓缩, 而药物蓄积于皮质之关系, 而蝉花组及蝉草组之髓质检查结果与控制组较为接近, 皮质检查结果则观察到蝉花相较于蝉草受损面积较小, 另一方面, 血清生化学及尿液检查均能看到蝉花及蝉草逆转了 gentamicin 造成之相关数值的升高, 但蝉草组则有观察到血清尿酸异常升高的状况, 综合上述结果, 我们推测虫草属的真菌中, 蝉花相较于蝉草有较佳的肾功能保护功效, 且副作用也较少, 因此, 我们选择了蝉花来进行接下来的实验。接着在第二部分, 实验结果发现发酵时间不同之蝉花菌丝体发酵液冻干粉对于 gentamicin 诱发之肾脏功能相关之血清生化值及尿液生化值的保护作用并没有显著差异, 因此我们认为液态发酵时间并不会影响蝉花之肾功能保护活性; 彭等人于 2015 年的研究发现喂食 7.5 mg/kg HEA 一周之雄性 C57BL/6 小鼠可明显改善肾小管上皮细胞的损伤程度



[11], 可能由于本篇喂食之测试物并非纯化物, 而是菌丝体发酵液冻干粉, 尚未达到该活性成分之有效剂量, 因此并未观察到由于发酵时间不同而导致之二级代谢物含量不同所造成之影响。最后, 我们评估不同剂量的蝉花菌丝体发酵液冻干粉对于 gentamicin 诱发之尿液生化值改变之保护作用, 发现蝉花菌丝体发酵液冻干粉显著抑制了 gentamicin 肾损伤的发生, 剂量 - 反应曲线以 U 型呈现, 最佳剂量为 300 mg/kg/day。

综合以上结果, 本篇研究证实蝉花菌丝体发酵液冻干粉可预防并推迟由 gentamicin 所诱发之 SD 大鼠肾损伤发生。

## 参考文献

- [1] Ozbek, E., Cekmen, M., Ilbey, Y.O., *et al.* (2009) Atorvastatin Prevents Gentamicin-Induced Renal Damage in Rats through the Inhibition of p38-MAPK and NF-kB Pathways. *Renal Failure*, **31**, 382-392. <https://doi.org/10.1080/08860220902835863>
- [2] Reiter, R.J., Tan, D.X., Sainz, R.M., *et al.* (2002) Melatonin: Reducing the Toxicity and Increasing the Efficacy of Drugs. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **54**, 1299-1321. <https://doi.org/10.1211/002235702760345374>
- [3] Pedraza-Chaverri, J., González-Orozco, A.E., Maldonado, P.D., *et al.* (2003) Diallyl Disulfide Ameliorates Gentamicin-Induced Oxidative Stress and Nephropathy in Rats. *European Journal of Pharmacology*, **473**, 71-78. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01948-4](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01948-4)
- [4] Ferriols-Lisart, R. and Alos-Alminana, M. (1996) Effectiveness and Safety of Once-Daily Aminoglycosides: A Meta-Analysis. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **53**, 1141-1150. <https://doi.org/10.1093/ajhp/53.10.1141>
- [5] Ukai, S., Kihō, T., Hara, C., *et al.* (1983) Polysaccharides in Fungi. XIII. Antitumor Activity of Various Polysaccharides Isolated from *Dictyophora indusiata*, *Ganoderma japonicum*, *Cordyceps cicadae*, *Auricularia auricula-judae*, and *Auricularia* Species. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **31**, 741-744. <https://doi.org/10.1248/cpb.31.741>
- [6] Koh, J.H., Kim, J.M., Chang, U.J., *et al.* (2003) Hypocholesterolemic Effect of Hot-Water Extract from Mycelia of *Cordyceps sinensis*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **26**, 84-87. <https://doi.org/10.1248/bpb.26.84>
- [7] Song, J.M., Xin, J.C. and Zhu, Y. (2007) Effect of *Cordyceps cicadae* on Blood Sugar of Mice and Its Hematopoietic Function. *Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine*, **25**, 1144-1145.
- [8] Jhou, B., Hsu, J. and Yeh, S. (2016) A Subacute Toxicity Study of *Cordyceps cicadae* Mycelium in High-Glucose Diet-Fed LY Pigs. *Hans Journal of Food and Nutrition Science*, **5**, 13-20. <https://doi.org/10.12677/HJFNS.2016.52002>
- [9] Wang, H.Y. and Chen, Y.P. (2000) Experience in Using *Cordyceps cicadae* by Professor Yi-Ping Chen. *Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine*, **7**, 71.
- [10] Zhu, R., Zheng, R., Deng, Y., *et al.* (2014) Ergosterol Peroxide from *Cordyceps cicadae* Ameliorates TGF-β1-Induced Activation of Kidney Fibroblasts. *Phytomedicine*, **21**, 327-378. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.08.022>
- [11] Peng, X.X., Chai, Y.Q., Zhu, B.C., *et al.* (2015) The Protective Effects of N6-(2-Hydroxyethyl)-Adenosine Extracted from *Ophiocordyceps sobolifera* on Renal Ischemia Reperfusion Injury (IRI) in Mice. *Mycosystema*, **34**, 311-320.
- [12] Hsu, J.H., Yeh, S.H., Huang, W.C., *et al.* (2015) Isolation, Identification and Genotoxicity Test of *Cordyceps cicadae* Mycelium. *Journal of Testing and Quality Assurance*, **4**, 114-127.