

蛹虫草对小鼠的毒理学实验研究

宋述锐^{1,2},刘新平^{1,2},魏姗姗¹,刘小然¹,姚丽华^{1,2*}

¹江西科技师范大学生命科学学院,南昌 330013;²江西固本生物科技有限公司,南昌 330096

摘要:为对蛹虫草进行急性毒理学和亚急性毒理学的实验研究,急性毒理实验中,本研究以 45 mg/100 g 的浓度经口灌胃,每天 3 次;亚急性毒理实验中,分别以低浓度剂量(1 mg/100 g、5 mg/100 g)、中等浓度剂量(25 mg/100 g)和高浓度剂量(125 mg/100 g)经口灌胃小鼠,每天 1 次。结果表明,急性毒理实验中,小鼠出现了明显的毒性副作用;亚急性毒理实验进一步发现,低、中剂量的蛹虫草每天 1 次经口灌胃对小鼠不产生明显的毒性副作用,但高剂量的蛹虫草对小鼠有较明显的毒性副作用。结果表明,小鼠蛹虫草经口灌胃浓度在 1~25 mg/100 g/d 剂量下对机体生理功能不具有明显的毒副作用。

关键词:蛹虫草;急性毒理;亚急性毒理;安全性

中图分类号:R992

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2018.11.005

Toxicity Studies of *Cordyceps militaris* in Mice

SONG Shu-ru¹, LIU Xin-ping^{1,2}, WEI Shan-shan¹, LIU Xiao-ran¹, YAO Li-hua^{1,2*}

¹School of Life Sciences, Jiangxi Science & Technology Normal University, Nanchang 330013, China;

²Jiangxi Guben Biotechnology Co., Ltd., Nanchang 330096, China

Abstract: The objective of the study was to evaluate the safety of the *Cordyceps militaris* so as to demonstrate the applicability for daily use. In acute oral toxicity studies, the mice were fed with 0.4 mL (45 mg/100 g) *Cordyceps militaris* three times per day for 14 days. In the subacute oral toxicity test, the mice were fed with 0.4 mL *Cordyceps militaris* once per day in different concentrations (low concentration: 1 mg/100 g, 5 mg/100 g; intermediate concentration: 25 mg/100 g and higher concentration: 125 mg/100 g) for 28 days. In acute oral toxicity studies, deaths were found in the treatment group. In the case of the subacute oral toxicity test, no death was found in the group of low and intermediate concentrations. However, death and other treatment related complications were found in the higher concentration group in the 28-day and severe damage of the vital organs, including kidney and liver. These results demonstrated that *Cordyceps militaris* produced no death or treatment related toxicity in mice in the concentrations of 1-25 mg/100 g. Thus, *Cordyceps militaris* could be regarded as a safety nourishment in daily use.

Key words: *Cordyceps militaris*; acute oral toxicity; subacute oral toxicity; safety

蛹虫草(*Cordyceps militaris*)别称北虫草、北冬虫夏草、蛹草菌等,与冬虫夏草(*Cordyceps sinensis*)同属于麦角菌科(*Clavicipitaceae*),为虫草属(*Cordyceps*)的模式种。蛹虫草是由子座(即草部分,又称子实体)与菌核(即昆虫的尸体部分)两部分组成的复合体。据报道,蛹虫草具有广泛的药理作用,其中包含核苷类,甾醇类,SOD 酶类以及多糖类在内的多种有效成分,在免疫调节,抗肿瘤,抗氧化,抗衰老,抗菌消炎等方面有很强的生物活性^[1-4]。

冬虫夏草与人参、鹿茸齐名为中国传统的三大滋补品而驰名中外,但野生冬虫夏草其产量稀少,难以满足市场需求。蛹虫草因与冬虫夏草具有相似的化学成分逐渐被人们熟知^[5]。近年来,随着人们对蛹虫草的研究,现已在柞蚕蛹、桑蚕蛹上栽培成功,其药用价值逐渐被大家所认可^[6]。成分检测表明,其重要的活性成分,包括虫草素、虫草酸和虫草多糖,蛹虫草的含量接近或高于冬虫夏草。目前对蛹虫草的毒理学研究大多数停留在研究单一成分或者是纯子实体的研究上^[7],对于蛹虫草全草的毒理学研究较少,本实验采用急性毒理和亚急性毒理实验对蛹虫草的食用安全性进行评价,以期能为蛹虫草的安全食用量提供一定的实验依据。

收稿日期:2018-06-25 接受日期:2018-09-13

基金项目:国家自然科学基金(31660275,81360205);江西省杰出青年人才项目(20171BCB23077)

*通信作者 Tel:86-791-83815794;E-mail:yaolh@jxstnu.edu.cn

1 材料与amp;方法

1.1 材料以及处理

人工培育的蚕蛹虫草,由江西固本生物科技有限公司提供。全株使用,45℃真空干燥后研磨成粉,80目筛子过筛3次,35℃真空干燥后备用。用ddH₂O配制不同浓度的蛹虫草溶液,现配现用,以悬浮液为宜。

1.2 实验动物

昆明(KM)小鼠,雌雄各半,SPF级,7~8周龄,共70只,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司。动物许可证号:SCXK(湘)2013-0004。于温度24±2℃、湿度55±5%、自由采食和饮水饲养一周,以适应新的环境。

1.3 实验试剂

谷丙转氨酶(ALT)试剂盒、谷草转氨酶(AST)试剂盒,购自南京建成生物工程研究所;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒、总胆固醇(TC)试剂盒,购自苏州科铭生物技术有限公司。多聚甲醛、分析纯,购自天津大茂化学试剂厂;PBS缓冲液、pH7.3,购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.4 实验方法

1.4.1 分组

小鼠饲养一周后,随机将其分为7组,每组10只,雌雄各半,用于急性毒理学和亚急性毒理学研究。急性毒理学实验分为2组,实验组编号为①组,对照组编号为②组。亚急性毒理学实验分为5组,实验组共4组,编号为A—D,对照组1组,编号为CK。

1.4.2 急性毒理实验

急性毒理实验中,每天固定时间对每只小鼠灌胃0.4 mL蛹虫草悬浮液,实验组每次以45 mg/100 g的浓度进行灌胃,每天三次。对照组灌胃等量的ddH₂O,每天三次。试验期间观察小鼠的总体健康水平、行为、毛发等,每天至少观察两次,并且对第0、7、14天各组小鼠的体重进行称量统计,观察灌胃后各组给药的差异性^[8]。

1.4.3 亚急性毒理实验

亚急性毒理实验中,每天固定时间灌胃0.4 mL蛹虫草悬浮液,每天一次,A—D组分别以1、5、25、125 mg/100 g的浓度梯度进行灌胃,CK组灌胃等量ddH₂O。观察小鼠的行为活动、外观体征、体重、毛

发、进食及粪便等情况,每天至少观察两次,并对第0、7、14、21、28天各组小鼠的体重进行统计,观察各组给药的差异性。同时,对第0、7、14、21、28天各组的食物和水的消耗量进行统计。饮食和饮水使用标准统计法记录^[8]:将100 g标准食物和200 mL蒸馏水放置在鼠笼中,每天固定时间称量未消耗的食物以及量取多余的水,然后用新鲜的100 g标准食物和200 mL水替换。

1.4.4 生物化学参数

亚急性毒理实验第28天灌胃结束24小时之后麻醉动物。将血液样品收集到1.5 mL离心管中并在4℃下保存30~60分钟,然后在4℃以3000 rpm离心15分钟。最后,将上清(血清)收集到离心管中进行测试。在本实验中,谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和总胆固醇(TC),作为血液生化指标。

1.4.5 脏器指数

亚急性毒理实验结束后,处死小鼠,称量体重。在尸检期间,肉眼观察器官的全部变化,迅速解剖器官,即心脏、肝脏和肾脏,在PBS缓冲液中洗涤,在滤纸上脱水,并在分析天平上仔细称重,并计算脏器指数。

$$\text{脏器指数} = \text{脏器重量} / \text{体重} \times 100\%$$

1.4.6 组织病理学参数

将取得的心脏、肝脏、肾脏在PBS缓冲液中洗涤,在滤纸上脱水,置于4%福尔马林溶液中浸泡24 h,然后用70%、80%、100%梯度酒精脱水各1 h,然后切成8 μm的切片,HE染色,显微镜下观察。

1.4.7 统计分析

实验结果以平均值±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示,组间差异的显著性采用t检验, $P < 0.05$ 为显著差异。数据处理采用SPSS15.0软件进行分析。

2 结果与分析

2.1 急性毒理实验结果

在为期14天的灌胃急性毒理实验中,观察发现,随着灌胃天数的增加,实验组小鼠相较于正常对照组逐渐出现中毒症状,主要表现为精神低迷,行动迟缓,毛发不光泽且出现竖毛等症状。从灌胃第7天开始,实验组动物开始出现死亡现象,且死亡数量不断上升(图1),并在整个急性毒理实验过程中,实验组动物体重出现明显的降低趋势(表1)。

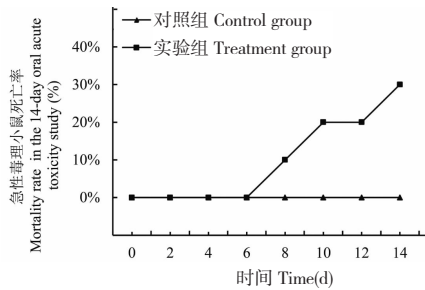


图1 急性毒理实验(14天)小鼠死亡情况统计图

Fig. 1 Statistical data of the death in the 14-day oral acute toxicity study

表1 急性毒理实验小鼠平均体重变化 ($n=5, \bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect on body weight (g) in mice in the 14-day oral acute toxicity study ($n=5, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	剂量 Doses (mg/100 g)	次数 Times (d)	急性毒理给药期间小鼠体重 Body weight in the acute toxicity study (g)		
			1 d	7 d	14 d
			对照组 Control group	-	3
实验组 Treatment group	45.0	3	-0.40 ± 0.27	-5.53 ± 0.73 *	-6.15 ± 2.53 *

注:体重采用标准化处理,规定第0天的体重为0 g,以+/-来表示体重增加或减少。与空白对照组相比,* $P < 0.05$ 。

Note: The body weight at day 0 of each mouse was normalized to 0. Weight gain or decrease is indicated by +/- . * $P < 0.05$ as compared with the control.

减少(图3)。且出现竖毛,行动迟缓,精神低迷,行为活动减少,粪便干燥,尿量减少等症状。对死亡的小鼠尸检后发现,肝脏颜色变黑,肾脏略微水肿(图4),出现肠梗阻等并发症。

2.2.2 生物化学参数

在28天的亚急性毒理学实验结束后,取小鼠血液,进行生化指标的检测,检测结果如表3所示,在中低剂量组,四项检查指标,ALT、AST、HDL-C与TC未发现与对照组存在明显差异,高剂量组四种生化指标均存在显著差异,其中ALT、AST、TC含量升高,HDL-C含量降低,说明高剂量的蛹虫草对小鼠有明显的影

2.2 亚急性毒理实验结果

2.2.1 一般情况

在为期28天的亚急性毒理学实验中,分别研究了高浓度(125 mg/100 g),中等浓度(25 mg/100 g)以及低浓度(5 mg/100 g和1 mg/100 g)的蛹虫草对小鼠的影响。在中低浓度组,即A、B和C组,没有出现明显的毒性作用,小鼠未出现死亡,竖毛,惊厥等情况,小鼠精神状态活跃,粪便颜色正常,尿量正常。高浓度组,即D组,出现明显的毒性作用,于第7天小鼠开始出现死亡,且死亡数量不断增加(图2)。小鼠体重呈明显下降趋势(表2),饮食饮水量

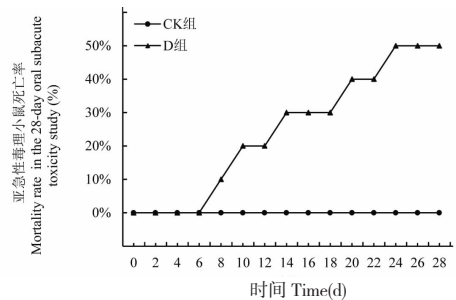


图2 亚急性毒理实验(28天)小鼠死亡情况统计图

Fig. 2 Statistical data of the death in the 28 days oral subacute toxicity study

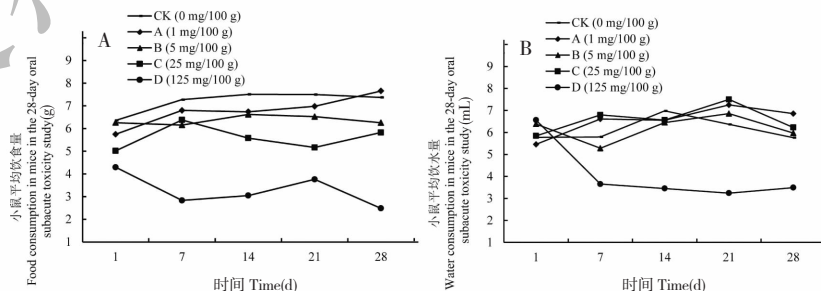


图3 亚急性毒理实验(28天)小鼠饮食和饮水量变化图

Fig. 3 Water or food consumption in mice in the 28 days oral subacute toxicity study

注:A图表示小鼠28天饮食量变化,B图表示小鼠28天饮水量变化。

Note: A shows the food consumption in mice in the 28 days oral subacute toxicity study; B, water consumption.

表2 亚急性毒理实验小鼠平均体重变化 ($n=5, \bar{x} \pm s$)Table 2 Effect on body weight (g) in mice in the 28-day oral subacute toxicity study ($n=5, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	剂量 Doses (mg/100 g)	次数 Times (d)	亚急性毒理给药 28 天后小鼠体重 Body weight in the 28 days oral subacute toxicity study (g)				
			1 d	7 d	14 d	21 d	28 d
			CK	-	1	+0.71 ± 0.40	+1.54 ± 0.61
A	1 mg/100 g	1	+0.60 ± 0.24	+1.99 ± 0.48	+3.67 ± 0.66	+5.13 ± 0.78	+7.10 ± 0.98
B	5 mg/100 g	1	+0.63 ± 0.48	+1.05 ± 0.64	+2.65 ± 0.68	+4.22 ± 0.60	+6.30 ± 0.80
C	25 mg/100 g	1	+1.40 ± 0.76	+1.15 ± 0.90	+2.63 ± 1.19	+4.60 ± 1.38	+5.80 ± 1.92
D	125 mg/100 g	1	-2.98 ± 0.76	-3.46 ± 0.99*	-2.83 ± 0.78**	-2.00 ± 1.44*	-1.92 ± 1.35**

注:体重采用标准化处理,规定第0天的体重为0 g, + / - 表示体重增加或减少。与空白对照组相比,* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

Note: The body weight at day 0 of each mice was normalized to 0. Weight gain or decrease is indicated by + / -. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ as compared with the control.

表3 蛹虫草对小鼠血液生化指标的影响 ($n=5, \bar{x} \pm s$)Table 3 Subacute toxicity effects on biochemical values in the 28-day study ($n=5, \bar{x} \pm s$)

参数 Parameters	CK	A	B	C	D
ALT, U/L	18.34 ± 11.56	20.53 ± 14.68	22.27 ± 10.04	22.47 ± 10.48	114.36 ± 9.74*
AST, U/L	49.55 ± 14.12	55.60 ± 18.26	53.72 ± 13.07	56.76 ± 26.67	160.61 ± 7.23*
HDL-C, mmol/L	3.81 ± 0.75	6.63 ± 3.67	2.04 ± 0.76	4.16 ± 0.68	0.18 ± 0.15*
TC, mmol/L	5.49 ± 0.46	5.52 ± 1.99	5.34 ± 0.91	7.88 ± 3.79	48.03 ± 4.63*

注:与空白对照组相比,* $P < 0.05$ 。

Note: * $P < 0.05$ as compare with control.

2.2.3 蛹虫草对小鼠脏器指数的影响

在28天的亚急性毒理实验结束后,快速解剖小鼠脏器,PBS冲洗之后,于滤纸上吸干,在分析天平上称重,计算脏器指数,结果如表4所示。统计结果显示,心脏脏器指数中,低、中、高剂量组小鼠与对照

组对比均无显著差异($P > 0.05$);肝脏和肾脏中,低、中剂量组与空白组对比无显著性差异,高剂量组与空白组对比,影响较大,存在显著差异,表明高剂量的蛹虫草对小鼠的肝脏和肾脏有较大的影响。

表4 蛹虫草对小鼠脏器指数的影响 ($n=5, \bar{x} \pm s$)Table 4 Effect on organ index in mice in the 28-day oral subacute toxicity study ($n=5, \bar{x} \pm s$)

组别 Group	剂量 Doses (mg/100 g)	亚急性毒理给药 28 天后小鼠脏器指数 Organ index in the 28 days oral subacute toxicity study (%)		
		心脏 Heart	肝脏 Liver	肾脏 Kidney
		CK	-	0.49 ± 0.02
A	1 mg/100 g	0.49 ± 0.02	5.62 ± 0.11	0.62 ± 0.03
B	5 mg/100 g	0.48 ± 0.01	5.47 ± 0.17	0.64 ± 0.02
C	25 mg/100 g	0.51 ± 0.03	5.63 ± 0.26	0.74 ± 0.06
D	125 mg/100 g	0.59 ± 0.04	4.23 ± 0.82*	0.83 ± 0.07*

注:与空白对照组(CK)相比,* $P < 0.05$ 。

Note: * $P < 0.05$ as compare with control.

2.2.4 组织病理学

在连续给药28天之后,解剖小鼠脏器,切片之后HE染色观察结果。结果显示,D组小鼠肝脏细

胞出现水肿,肾脏中肾小球出现明显病变,对心脏的切片结果观察并未发现病变。

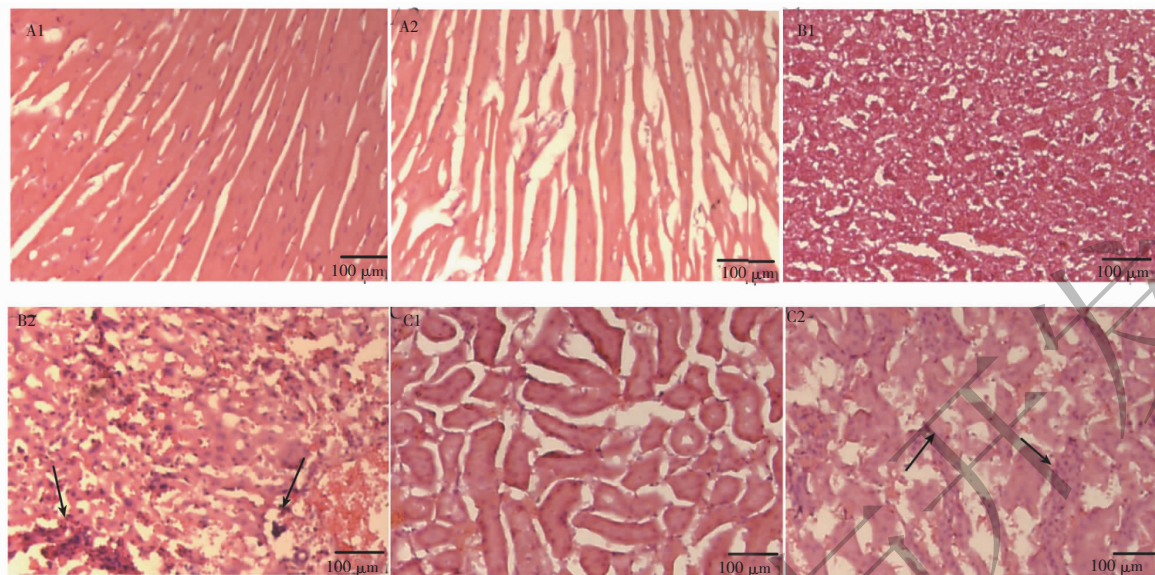


图4 毒理学实验给药 28 天之后组织病理学切片 (HE 染色, ×100)

Fig. 4 Light photomicrographs of organ tissues after 28-day oral subacute toxicity study (HE, ×100)

注: A1, B1, C1 显示对照组心脏、肝脏、肾脏切片结果; A2, B2, C2 显示 D 组心脏、肝脏、肾脏切片结果。

Note: A1, B1, C1 shows the representative tissues of heart, liver and kidney in control groups, respectively; A2, B2, C2 shows the representative tissues of heart, liver and kidney, in D groups, respectively.

3 结论

虫草是宝贵的生物资源,其中的一些种类具有较高的营养价值、保健和医疗功效。目前我国的虫草产业涉及了冬虫夏草及其相关真菌、蛹虫草、蝉花等相关产品,已经形成了一个巨大的产业,并实现了较高的经济价值和社会效益。以虫草产业为代表的整个真菌产业已经成为世界生物经济时代中活跃的产业之一。蛹虫草弥补了野生冬虫夏草对于市场的不足。在国际微生物组及健康中国战略背景下,虫草研究和产业发展必将推向新的高度,更好地造福人类。本实验从蛹虫草的安全性出发,进行了为期 14 天的急性毒理实验以及为期 28 天的亚急性毒理实验,进一步评价蛹虫草经口灌胃的毒性作用,对蛹虫草的日常服用剂量提供一定的指导意义。

急性毒理学是毒理学实验的基础工作,可以大体判断试毒动物的大体特征,进而判断药物对动物的影响。在急性毒理实验中,以中等剂量(45 mg/100 g)对小鼠进行灌胃,每天三次,旨在观察小鼠频繁染毒的结果,结果发现小鼠出现明显的中毒现象,且出现死亡(图 1),行为活动低迷,体重呈明显下降趋势(表 1),对比空白对照组有显著差异,对死亡的小鼠进行尸检发现肝脏等器官有轻微的病变。

亚急性毒理是对动物长期接触药物的研究,从较长期角度来评价药物的安全性,可以获得更多的毒理学参数,对药物毒性有更全面的认识,一般可作为药物安全性重要的实验。亚急性毒理实验显示,服用低、中剂量的蛹虫草对小鼠无明显的影响作用,而服用高剂量(125 mg/100 g)的蛹虫草对小鼠具有明显的毒性作用,表现为小鼠精神行为为低迷,体重下降明显,对比空白对照组存在显著差异(表 2)。且小鼠尿量、饮食和饮水量均减少(图 3)。在实验的第 7 天时出现了动物死亡(图 2),且死亡量随着动物灌胃天数的增加不断上升,在第 23 天时达到最多,对死亡的小鼠进行尸检,发现小鼠小肠、肝、肾有明显的病变,小肠发生明显的肠胀气以及肠梗阻现象。

血液生化指标是衡量肝功能的重要参数,主要对 ALT、AST、HDL-C 以及 TC 进行分析^[9]。当肝脏受损时,血清中 ALT 和 AST 含量升高^[10]。低、中剂量组小鼠血清 ALT 与 AST 含量正常,与空白对照物对比没有明显差异。但高剂量组(125 mg/100 g)小鼠测得血清中 ALT 与 AST 含量有明显升高。HDL-C 主要促进胆固醇逆向转运,将肝外组织细胞中的胆固醇转运到肝脏进行代谢,同时抑制了细胞结合和摄取 LDL-C。肝脏是合成和贮存 TC 的主要器

官,TC 偏高说明肝等器官开始发生实质性的病变^[11]。本实验中,HDL-C 与 TC 显示低、中剂量组与空白对照组相比没有显著影响,而高剂量组 HDL-C 含量明显降低,TC 含量明显升高(表 3),可能与高剂量的蛹虫草经灌胃出现的毒副作用有关。

在毒理实验中,脏器指数是必须要观察和检测的项目,其可以反应药物对小鼠主要脏器的毒性作用,同时也是寻找药物(毒物)作用的靶器官的重要依据^[12]。在本实验中,低、中剂量组的小鼠心脏、肾、肝等脏器指数与空白对照组未发现有明显差异,显示药物对主要脏器没有显著影响。对高剂量组小鼠脏器指数的检测中发现,心脏的脏器指数与空白对照组未发现有明显差异,但肾、肝脏器指数对比空白对照组有显著差异(表 4)。在病理切片的结果中也发现(图 4),高剂量组小鼠肝、肾切片发现明显病变,肝脏切片显示肝索紊乱,肝细胞水肿,发现炎症,肾脏切片发现肾小球出现病变。结合前面的血液生化指标检测结果,我们可以明确高剂量的蛹虫草对小鼠肝脏、肾脏等有较大的影响和毒性作用。

通过本实验,我们发现,小鼠每天经口灌胃蛹虫草浓度达 25 mg/100 g/天,相当于体重 60 kg 的正常成人每天 15 g 的用量,并未表现出中毒现象。但是当把浓度提高到 45 mg/100 g × 3 次/天的给药剂量或是 125 mg/100 g/天的剂量时(约为体重 60 kg 的正常成人每天 75 ~ 81 g 的用量),表现出明显的毒性作用。2009 年原卫生部批准蛹虫草为新资源食品,规定每天服用量不高于 3 g,该指导剂量远远小于本实验得出的安全使用剂量,因此,本实验的结果提示蛹虫草在日常指导食用剂量范围内,具有较高的安全边际。但本实验的结果同时也提示,对蛹虫草的日常食用也不宜过量或是滥用。诚然,对蛹虫草的食用安全性评价,仅凭本文以上毒理学指标检测还是不够全面的。因此,要想获得更加全面客观的蛹虫草食用安全性评价,还需要进一步考虑增加其他不同种属动物,以及相应敏感指标(如体重,饮食、饮水等的变化)和机体病理指标(如心、肝、肾,血液生化等指标)在更长周期给药条件下的监测实验。

参考文献

1 Liu GJ(刘桂君), *et al.* Research process of cordycepin in

- Cordyceps militaris* [J]. *Food Sci* (食品科学), 2013, 34: 408-413.
- 2 Fan HT(樊慧婷), *et al.* Advances on *Cordyceps militaris* constituents and pharmacological effect [J]. *Chin J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2013, 38: 2549-2552.
- 3 Yao YF(姚艳飞), Lu XL(路秀丽), Wang S(王莘). Effect of *Cordyceps militaris* mycelium polysaccharides on cyclomastopathy of mice [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2011, 42: 1796-1798.
- 4 Deng Y(邓勇), Zhang JL(张杰良), Wang LY(王兰英), *et al.* Analysis of monosaccharide composition in polysaccharides of *Cordyceps* spp. by TLC [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2018, 38(1): 13-21.
- 5 Zhang S(张姝), *et al.* *Ophiocordyceps sinensis* and *Cordyceps militaris*: research advances, issues and perspectives [J]. *Mycosystema* (菌物学报), 2013, 32: 577-597.
- 6 Dong CH(董彩虹), *et al.* *Cordyceps* industry in China: current status, challenges and perspectives [J]. *Mycosystema* (菌物学报), 2016, 35(1): 1-15.
- 7 Gao CY(高晨阳), Wu YL(吴雨龙), Jiang HT(江海涛), *et al.* Acute and sub-chronic toxicity studies of polysaccharides from *Cordyceps militaris* stroma [J]. *Hunan Agric Sci* (湖北农业科学), 2016, 55: 4776-4782.
- 8 Li Y P, Sun LZ, Yao LH, *et al.* Acute and subacute toxicity studies of pluronic P85/poly(lactic acid) nanoparticles in mice [J]. *Micro & Nano Letters*, 2013, 8: 796-800.
- 9 Zhang C(张超), Zhang RC(张瑞晨), Sun XZ(孙震晓). Study on the hepatotoxicity of *Polygoni Multiflori Radix* and *Polygoni Multiflori Radix* praeparata in rats [J]. *Chin Med Mat* (中药材), 2013, 36: 1416-1419.
- 10 Chu C(楚策), Zhao YY(赵燕燕), Zhou CY(周程艳). Protective effect of mangiferin on alcoholic hepatitis in rats [J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2018, 30: 753-760.
- 11 Liu TT(柳婷婷). Study on specific serum protein of hypertensive heart and kidney injury. The levels of high density lipoprotein cholesterol are associated with all-cause mortality of cerebral thrombosis patient [D]. Beijing: Peking Union Medical College(北京协和医学院), 2017.
- 12 Wang Q(王奇). Research of anti-aging efficiency and biological characteristics of *Cordyceps militaris* [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University(华中农业大学), 2010.