

## Tổng quan về “nấm sát thủ” *Cordyceps* và vai trò của chúng trong y học

### The “killer fungi” *Cordyceps* and their medical roles: A review

Nguyễn Thành Trung<sup>a\*</sup>, Nguyễn Công Kính<sup>b</sup>, Phan Quốc Toàn<sup>c</sup>  
Nguyen Thanh Trung<sup>a\*</sup>, Nguyen Cong Kinh<sup>b</sup>, Phan Quoc Toan<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Trung tâm Công nghệ Sinh học Dược, Trường Y-Dược, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng

<sup>a</sup>Center for Pharmaceutical Biotechnology, College of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, 550000, Da Nang, Vietnam

<sup>b</sup>Khoa Dược, Trường Y-Dược, Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam

<sup>b</sup>Faculty of Pharmacy, College of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, 550000, Da Nang, Vietnam

<sup>c</sup>Trung tâm Nghiên cứu Côn trùng-Ký sinh trùng, Trường Y-Dược, Đại học Duy Tân

<sup>c</sup>The Center for Entomology & Parasitology Research, School of Medicine and Pharmacy, Duy Tan University, 550000, Danang, Vietnam

(Ngày nhận bài: 03/05/2023, ngày phản biện xong: 17/08/2023, ngày chấp nhận đăng: 12/09/2023)

#### Tóm tắt

“Nấm sát thủ” *Cordyceps* là một chi thuộc ngành nấm túi được tìm thấy ở nhiều nơi trên thế giới. Hầu hết các loài nấm thuộc chi *Cordyceps* là những loài ký sinh trên côn trùng khiến vật chủ trở thành những thây ma trong một thời gian và sau đó chúng tiêu diệt vật chủ để phát tán bào tử cho vòng lây nhiễm tiếp theo. Một số loài nấm sát thủ có chứa nhiều thành phần dược dưỡng rất quý, đã được sử dụng trong y học cổ truyền Trung Quốc, Ấn Độ từ hàng nghìn năm qua. Bài báo này cung cấp một số thông tin tổng quan về đặc điểm sinh học của nấm *Cordyceps* và một số vai trò của chúng trong y học.

**Từ khóa:** Nấm sát thủ; *Cordyceps*; Đông trùng hạ thảo; Hoạt tính sinh học; Vai trò y học.

#### Abstract

The “killer fungi” *Cordyceps* is a genus of ascomycete fungi (sac fungi) that are found all over the world. Most *Cordyceps* fungi are insect parasites that turn the host into zombies for a while and then destroy the host to release spores for the next round of infection. Some species of killer fungi contain many valuable medicinal ingredients, which have been used in traditional Chinese and Indian medicine for thousands of years. This article provides an overview of the biology of *Cordyceps* fungi and some of their roles in medicine.

**Keywords:** Killer fungi; *Cordyceps*; Winter worm summer grass; Bioactivities; Medical roles.

#### 1. Giới thiệu

“Nấm sát thủ” *Cordyceps* là một chi thuộc ngành nấm túi bao gồm khoảng trên 800 loài đã được xác định [1]. Sở dĩ có tên gọi “nấm sát thủ”

là vì sau khi nhiễm vào vật chủ phù hợp, chúng sẽ sinh trưởng dựa trên nguồn chất dinh dưỡng của chính vật chủ và cuối cùng là tiêu diệt vật chủ để hoàn thành chu kỳ lây nhiễm, tạo điều kiện cho vòng lây nhiễm tiếp theo. Nấm sát thủ

\*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thành Trung

Email: trungnt@duytan.edu.vn

thường phân bố ở các nước thuộc khu vực Châu Á như Nepal, Trung Quốc, Nhật Bản, Bhutan, Thái Lan và Việt Nam [2]. Trong đó, gần 200 loài đã được phát hiện tại Trung Quốc. Hầu hết các loài nấm thuộc chi *Cordyceps* là những loài ký sinh trên vật chủ là các loài côn trùng và một số loài động vật chân khớp; đặc biệt, vài loài nấm *Cordyceps* có thể ký sinh trên các loài nấm khác (Bảng 1). Đa số các loài nấm *Cordyceps* thể

hiện tính đặc hiệu vật chủ cao nên một số loài đã được sử dụng như những tác nhân kiểm soát sinh học đối với côn trùng gây hại [3]. Môi trường sống ưa thích của đa số loài nấm sát thủ là ở khu vực có khí hậu nóng ẩm. Tuy nhiên, một số loài như *C. sinensis* (*Ophiocordyceps sinensis*, đông trùng hạ thảo) lại chỉ sống ở vùng cao nguyên có độ cao trên 3000m, nơi có khí hậu ôn đới, mùa đông tuyết phủ [4].

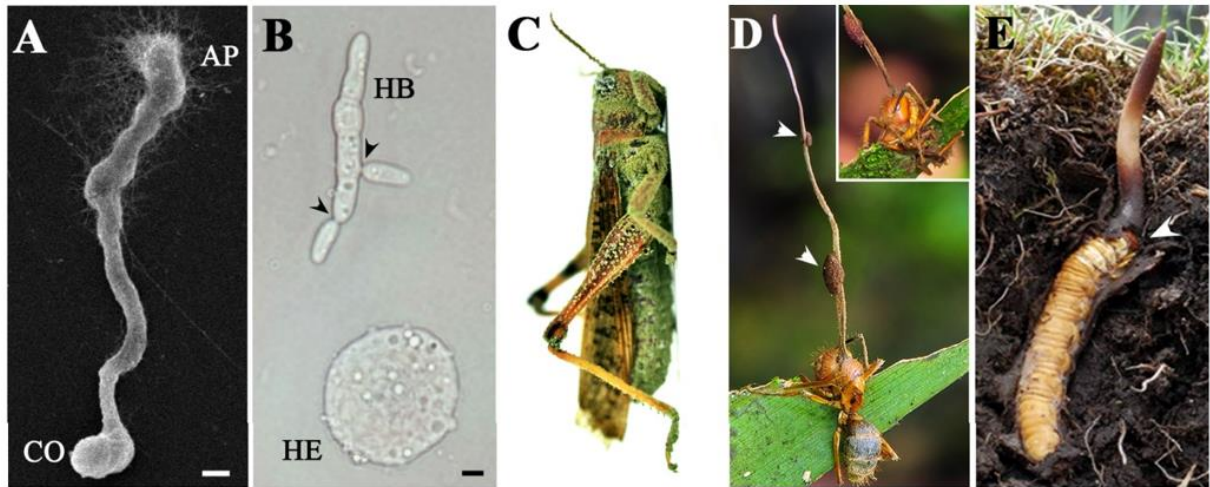
**Bảng 1.** Một số loài thuộc chi *Cordyceps* và vật chủ tương ứng [5].

Vật chủ	Loài
Nấm cục	<i>Cordyceps capitata</i>
	<i>Cordyceps jezoensis</i>
	<i>Cordyceps japonica</i>
	<i>Cordyceps ophioglossoides</i>
Ve sấu	<i>Cordyceps inegoensis</i>
	<i>Cordyceps paradoxa</i>
	<i>Cordyceps prolifica</i>
	<i>Cordyceps kanzashiana</i>
Ấu trùng bướm đêm	<i>Cordyceps cochliidiicola</i>
	<i>Cordyceps sp.</i>
	<i>Cordyceps militaris</i>
Bọ xít	<i>Cordyceps tricornis</i>
Rệp	<i>Cordyceps coccidiicola</i>
Ấu trùng bọ cánh cứng	<i>Cordyceps konnoana</i>

## 2. Đặc điểm ký sinh của nấm *Cordyceps*

Các loại nấm sát thủ thường nhận biết và lây nhiễm vào vật chủ là các loài côn trùng thông qua sự bám dính của bào tử nấm và hình thành cấu trúc thể bám (AP: Appressorium) để xâm nhập qua lớp biểu bì trên phân vỏ hoặc lây nhiễm thông qua đường tiêu hóa của côn trùng (Hình 1A). Sau khi đi vào bên trong xoang cơ thể, các sợi nấm sẽ chuyển thành dạng giống tế bào nấm men, sau đó chúng sử dụng nguồn dinh dưỡng từ chính cơ thể vật chủ để sinh trưởng theo lối này

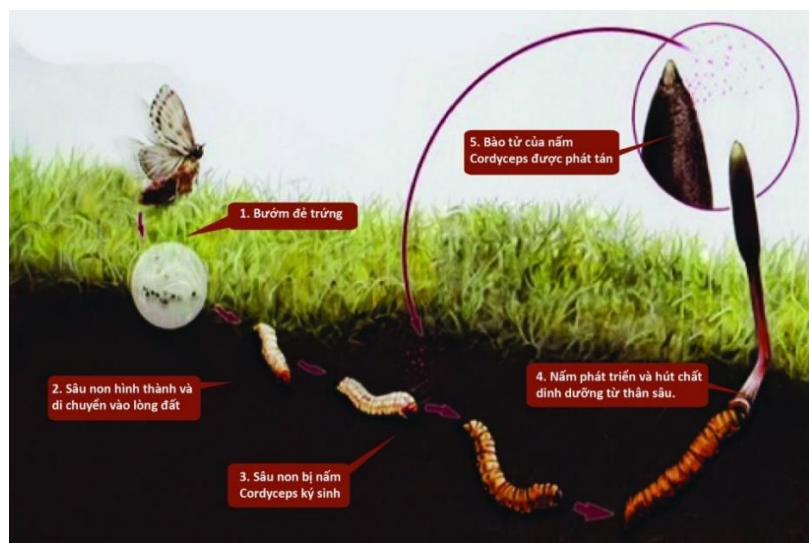
chồi để tạo thành quần thể lớn và chống lại đáp ứng miễn dịch của cơ thể chủ và cuối cùng giết chết vật chủ (Hình 1B). Để hoàn thành chu trình lây nhiễm, từ phần xác côn trùng bị nhiễm nấm sẽ hình thành bào tử vô tính (Hình 1C) hoặc hình thành quả thể (Hình 1D, E) tạo ra các bào tử hữu tính cho lần lây nhiễm tiếp theo [6]. Mỗi loài nấm *Cordyceps* chỉ ký sinh trên một hoặc một vài nhóm côn trùng khác nhau, và đây là một trong những cơ sở cho việc phân loại các loài “nấm sát thủ” ở côn trùng.



**Hình 1.** Quá trình xâm nhiễm và phát triển của nấm sán thù trên một số loài côn trùng [6]. **A**, thể bám (AP); CO: bào tử; **B**, hình thành thân sợi nấm (HB), tế bào hệ miễn dịch (HE); **C**, xác châu chấu bị loài *M. acridum* ký sinh; **D**, kiến thầy ma; **E**, quả thể nấm đông trùng hạ thảo *C. sinensis* mọc từ xác ấu trùng bướm.

Tương tự như các loài ký sinh trùng khác, nấm *Cordyceps* có thể thao túng hành vi của vật chủ. Những vật chủ bị ký sinh trùng thao túng được gọi là những “Zombie” hay còn gọi là thầy ma. Ví dụ ở loài kiến sau khi bị nhiễm nấm sán thù, chúng tách hẳn khỏi bầy, đi lang thang một mình và thường leo lên cao khoảng 25 cm so với mặt đất, nơi có điều kiện lý tưởng về nhiệt độ, độ ẩm. Cuối cùng kiến sẽ bị nấm tiêu diệt và từ phần xác kiến sẽ mọc lên quả thể nấm để phát sinh bào tử (Hình 1 D). Hành động thay đổi hành vi của vật chủ côn trùng này để tối ưu hóa hiệu quả phát tán các bào tử nấm, tạo điều kiện thuận lợi cho sự lây nhiễm ở chu kỳ tiếp theo [6].

Nấm đông trùng hạ thảo *Cordyceps sinensis*, là loài *Cordyceps* được phát hiện lần đầu tiên cách đây khoảng 1500 năm và đã được sử dụng rất phổ biến trong y học cổ truyền của Trung Hoa [7]. Đây là một loại dược liệu cổ truyền quý hiếm, được đánh giá cao với nhiều tác dụng trên rất nhiều hệ cơ quan, bộ phận trong cơ thể như: tăng cường hệ miễn dịch, hệ tim mạch, tăng cường chức năng gan, thận, phổi, v.v. Hiệu quả phòng và trị bệnh của nấm *C. sinensis* đã được khẳng định thông qua rất nhiều nghiên cứu của dược lý học hiện đại.



**Hình 2.** Vòng đời của nấm đông trùng hạ thảo *C. sinensis* [8].

Sở dĩ có tên gọi là “đông trùng hạ thảo” là do vào mùa đông bào tử nấm ký sinh vào thân ấu trùng thuộc họ ngài đêm Hepialidae, phát triển và hấp thu các dưỡng chất trong sâu để phát triển (đông trùng). Đến mùa hè (hạ) ẩm áp, hệ sợi nấm phát triển mạnh mẽ hút hết dinh dưỡng và biến sâu ký chủ thành xác khô, từ phần đầu xác sâu bướm mọc ra một thể chùy gọi là quả thể (Hình 1E), là bộ phận hình thành và phát tán các bào tử nấm theo gió để ký sinh vào các con côn trùng và sâu khác nhằm tiếp tục vòng đời (hạ thảo) (Hình 2). Môi trường sống của *C. sinensis* thường ở vùng núi cao từ 3600-5000 m thuộc cao nguyên Tây Tạng ở Tây Nam Trung Quốc. Do điều kiện môi trường sống hạn chế và nhu cầu ngày càng tăng đã dẫn đến việc khai thác quá mức khiến cho giá thành loại nấm quý này tăng lên đột biến. Hiện nay, giá thị trường của *C. sinensis* đang ở mức khoảng 1.2-1.8 tỉ VNĐ/kg khô và vẫn đang tiếp tục tăng lên.



*Cordyceps sinensis*

### 3. Vai trò của nấm *Cordyceps* trong y học

Nấm *Cordyceps* chứa một lượng lớn các hợp chất tự nhiên với rất nhiều hoạt tính sinh học khác nhau và chúng đã được sử dụng một cách rộng rãi như một loại thuốc bổ hay thực phẩm bổ sung cho các bệnh nhân hoặc người cao tuổi ở Trung Quốc và các quốc gia Châu Á [9]. Hiện nay, trong số các loài nấm *Cordyceps* thì *C. sinensis* (loài tự nhiên) và *C. militaris* (loài đã được nuôi trồng nhân tạo) (Hình 3) được quan tâm hơn cả nhờ chứa nhiều thành phần hoạt chất có hoạt tính sinh học đa dạng như: Cordycepin, adenosine, manitol, polysaccharides, sterols, 17 loại axit amin, vitamin (A, E, C, B2, B3) và nhiều loại khoáng chất vi lượng quan trọng [10, 11]. So với loài tự nhiên, loài nuôi trồng nhân tạo *C. militaris* có thành phần hoạt chất tương tự, tuy nhiên hàm lượng từng thành phần hoạt chất có sự khác biệt đôi chút. Do được nuôi trồng nhân tạo trên quy mô công nghiệp nên giá thành của nấm *C. militaris* thấp hơn rất nhiều so với loại tự nhiên trong khi giá trị dược dưỡng vẫn được đảm bảo, thậm chí một số hoạt chất chẳng hạn như adenosine còn cao hơn ở loài tự nhiên [11].



*Cordyceps militaris*

Hình 3. Hình thái loài tự nhiên *C. sinensis* [12] và loài nuôi trồng nhân tạo *C. militaris*.

#### 3.1. Hoạt tính tăng cường hệ miễn dịch

Các thành phần hoạt chất có tác dụng tăng cường hoạt động của hệ miễn dịch có thể kể đến như cordycepin và polysaccharide. Cordycepin đã được chứng minh trên mô hình động vật thí

nghiệm và các dòng tế bào người là có thể tăng cường khả năng thực bào của các đại thực bào ngoại vi, bạch cầu mono [9]. Cơ chế hoạt động của cordycepin là kích thích các đại thực bào sản sinh NO và các cytokine tiền viêm như IL-1 $\beta$ ,

IL-6, TNF- $\alpha$  và prostaglandin-2 (PGE2) cũng như tăng cường hoạt tính của 2 enzyme nitric oxide synthase (iNOS) và cyclooxygenase-2 (COX-2) [13, 14]. Ngoài ra, cordycepin còn có hoạt tính kháng viêm, kháng virus, kháng ung thư, giảm mỡ máu, ổn định đường huyết [11]. Thành phần polysaccharide trong *C. militaris* lại có tác dụng tăng sinh các lympho bào và các dòng tế bào NK cũng như tăng cường khả năng thực bào của các đại thực bào [15]. Chính vì vậy, đông trùng hạ thảo loài *C. sinensis* và *C. militaris* đã được sử dụng để nâng cao sức đề kháng, phòng và điều trị các bệnh truyền nhiễm, hoặc tăng cường liệu pháp miễn dịch trong điều trị ung thư. Ví dụ, chiết xuất từ nấm khô *C. sinensis* làm tăng thời gian sống của các chủng chuột bị ung thư biểu mô không biệt hóa (EAC) lên tới 316% và chuột bị u xơ tới 312% so với các chủng chuột đối chứng [16]. Chiết xuất của nấm này cũng đã được chứng minh là có lợi trong việc phòng ngừa sự di căn của khối u ở chuột như một chất bổ trợ trong hóa trị ung thư [17]. Chiết xuất ethyl acetate của nấm *C. sinensis* có khả năng kháng lại mạnh mẽ sự hoạt động của bốn dòng tế bào ung thư, bao gồm ung thư vú MCF-7, khối u ác tính trên chuột B16, bệnh bạch cầu u nguyên bào máu HL-60 và ung thư biểu mô tế bào gan HepG2 [18].

### 3.2. Hoạt tính chống oxi hóa

Thành phần có vai trò chống oxi hóa trong nấm *Cordyceps* chính là polysaccharide. Hàm lượng polysaccharide chiếm khoảng 3-8% trọng lượng của quả thể hoặc hệ sợi [19]. Một số nghiên cứu chứng minh rằng xử lý tế bào bằng polysaccharide với liều lượng 100 $\mu$ g/ml trước khi cho tế bào tiếp xúc với H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> giúp tăng khả năng sống của các tế bào PC12 trong môi trường nuôi cấy lên trên 60%. Sự sinh trưởng của các dòng tế bào khối u H22 ở chuột cũng bị kìm hãm trong khi hoạt tính của các enzyme superoxide dismutase ở gan, não, trong huyết tương cũng như hoạt tính glutathione peroxidase trong gan, não của chuột mang khối u được tăng cường [9].

Hoạt tính chống oxi hóa của dịch chiết từ nấm tươi cao hơn từ nấm khô do hàm lượng polysaccharide trong dịch chiết nấm tươi cao hơn [20].

### 3.3. Tác dụng đối với hệ hô hấp

Nấm *C. sinensis* và *C. militaris* đã được biết đến nhiều với tác dụng cải thiện các bệnh liên quan tới đường hô hấp thông qua cơ chế kích thích bơm ion của các tế bào biểu mô đường hô hấp [21]. Điều trị bằng dịch chiết *C. sinensis* cũng cải thiện đáng kể tình trạng dày thành đường thở liên quan đến việc tích tụ collagen, xơ hóa thành đường thở, phì đại cơ trơn và tăng sản biểu mô ở mô hình chuột mắc bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) [22]. Ngoài ra, thành phần cordycepin trong nấm *Cordyceps* cũng được chứng minh là có vai trò ức chế sự nhân lên của virus SARS-CoV-2, tác nhân gây ra đại dịch viêm đường hô hấp cấp [23]. Tình trạng xơ phổi do các tác nhân virus như SARS gây ra cũng được cải thiện nhờ các hoạt chất trong nấm *Cordyceps* [24]. Dựa trên tác dụng này, năm 2021 Cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc Hoa Kỳ (FDA) chính thức phê duyệt sản xuất thuốc chống COVID từ hoạt chất cordycepin trong nấm *Cordyceps* [25].

### 3.4. Tác dụng đối với hệ tim mạch

Adenosine là một loại nucleoside được các tế bào giải phóng ra trong tình trạng cơ thể thiếu oxy, thiếu máu cục bộ và hoạt chất này tác động làm giảm nhịp tim, giúp giãn mạch máu toàn thân, mạch vành và mạch phổi, giảm huyết áp. Do có thời gian tồn tại ngắn nên việc giải phóng adenosine cho phép hệ tim mạch đáp ứng một cách rất nhanh chóng với những tình trạng thiếu hụt trên [26]. Ngoài ra, adenosine còn là chất dẫn truyền năng lượng và chất dẫn truyền tín hiệu trong tế bào giúp bảo vệ tế bào theo nhiều con đường khác nhau, được sử dụng trong điều trị suy tim mãn tính, kháng viêm và hoạt tính kháng co giật [10]. Trong quả thể nấm *C. militaris*, adenosine chiếm tỉ lệ 0.18% trọng lượng khô và

nó được coi là một trong hai hoạt chất chính quyết định chất lượng của nấm *C. militaris*. Hàm lượng của adenosine trong nấm *C. militaris* (loài đã được nuôi trồng nhân tạo) đã được chứng minh là cao hơn 5-6 lần so với loài tự nhiên *C. sinensis* [11].

### 3.5. Tác dụng bảo vệ gan

Nhiều nghiên cứu trên mô hình động vật và lâm sàng đã chỉ ra rằng, thành phần polysaccharide trong nấm *Cordyceps* có hoạt tính bảo vệ tế bào gan ở các bệnh nhân mắc viêm gan A, viêm gan B và C mãn tính cũng như xơ gan. Hoạt tính bảo vệ gan của polysaccharide thể hiện thông qua khả năng bảo vệ các tế bào gan khỏi thương tổn do hệ miễn dịch; tác dụng bảo vệ gan ở những bệnh nhân bị xơ gan sau khi nhiễm virus viêm gan. Việc kết hợp sử dụng giữa dịch chiết nấm *Cordyceps* với lamivudine, một loại thuốc kháng virus thường được dùng trong điều trị viêm gan B mãn tính cho thấy hiệu quả điều trị tăng lên đáng kể trong một thời gian ngắn so với việc chỉ điều trị bằng lamivudine [27]. Nghiên cứu của Wang và cộng sự năm 2015 trên mô hình chuột thí nghiệm cũng chỉ ra rằng, thành phần polysaccharide có khả năng làm giảm lượng lipid trong máu và gan cũng như tăng cường hoạt tính của enzyme glutamate pyruvate transaminase và hoạt tính chống oxy hóa [28].

### 3.6. Tác dụng giảm đường huyết, giảm mỡ máu

Hai loại polysaccharide có ký hiệu CS-F30 và CS-F10 từ dịch chiết nấm *C. sinensis* cho thấy khả năng hạ đường huyết trên mô hình chuột thí nghiệm. Polysaccharide không có tác dụng tăng cường nồng độ insulin trong máu mà chủ yếu có tác động tăng cường hoạt tính pyruvate kinase, enzyme có vai trò trong chu trình hấp thu và chuyển hóa glucose của tế bào. Ngoài ra, mỡ máu cao là một trong những triệu chứng xuất hiện phổ biến ở những bệnh nhân tiểu đường. Thí nghiệm trên mô hình chuột cho thấy, với liều dùng 0.05g/kg thể trọng dịch chiết nấm *C. militaris* đã làm giảm lượng triglyceride và

cholesterol xuống tương ứng còn 73.42% và 55.02% so với đối chứng [29]. Chính vì vậy, nấm *Cordyceps* đã được đề xuất là một nguồn thực phẩm bổ sung hỗ trợ cho việc phòng và điều trị bệnh tiểu đường và các biến chứng của nó.

## 4. Kết luận

Nấm sất thủ *Cordyceps* là một chi có sự đa dạng rất lớn về loài, tính đặc hiệu vật chủ cao nên đóng vai trò rất lớn như là một tác nhân tự nhiên khống chế các côn trùng có hại. Ngoài ra, thành phần dược chất và giá trị dinh dưỡng của một số loài nấm quý như đông trùng hạ thảo loài *C. sinensis* và nhộng trùng thảo loài *C. militaris* rất đa dạng, có nhiều công dụng trong phòng và điều trị nhiều loại bệnh ở người. Các nghiên cứu về tác động của các thành phần hoạt chất này đối với các bệnh mới nổi ở người vẫn đang tiếp tục được tiến hành và hứa hẹn trong tương lai sẽ có thêm nhiều loại thuốc chứa các hoạt chất từ nấm *Cordyceps* được tạo ra.

## Tài liệu tham khảo

- [1] Li YP *et al.* (2020). *Cordyceps yinjiangensis*, a new ant-pathogenic fungus. *Phytotaxa* 453, 284-292.
- [2] Sung GH *et al.* (2007). Phylogenetic classification of *Cordyceps* and the clavicipitaceous fungi. *Studies in Mycology* 57, 5-59.
- [3] Huang B *et al.* (2002). Molecular identification of the teleomorph of *Beauveria bassiana*. *Mycotaxon* 81, 229-236.
- [4] Kaszak BD (2014). *Cordyceps* fungi as natural killers, new hopes for medicine and biological control factors. *Ann Parasitol* 60, 151-158.
- [5] Nikoh N and Fukatsu T (2000). Interkingdom host jumping underground: Phylogenetic analysis of entomoparasitic fungi of the genus *Cordyceps*. *Mol Biol Evol* 17, 629-638.
- [6] Shang Y, Feng P, Wang C (2015). Fungi that infect insects: Altering host behavior and beyond. *PLoS Pathog* 11, e1005037.
- [7] Sharma S (2004). Trade of *Cordyceps sinensis* from high altitudes of the Indian Himalaya: Conservation and biotechnological priorities. *Curr Sci* 86, 1614-1619.
- [8] <https://muchocordyceps.wixsite.com/muchocordyceps/cordyceps-militaris>.
- [9] Yue K *et al.* (2012). The genus *Cordyceps*: a chemical and pharmacological review. *J Pharm Pharmacol* 65, 474-493.

- [10] Liu Y *et al.* (2015). The chemical constituents and pharmacological actions of *Cordyceps sinensis*. *Evid Based Complement Alternat Med* 575063. doi: 10.1155/2015/575063.
- [11] Jedrejko KJ, Lazur J, Muszynska B (2021). *Cordyceps militaris*: An overview of its chemical constituents in relation to biological activity. *Foods* 10, 2634. doi: 10.3390/foods10112634.
- [12] McCarthy T *et al.* (2016). *Snow Leopards Biodiversity of the World: Conservation from Genes to Landscapes*. Cambridge, Massachusetts, United State: Academic Press.
- [13] Tuli HS, Sandhu SS, Sharma AK (2014). Pharmacological and therapeutic potential of *Cordyceps* with special reference to cordycepin. *3 Biotech* 4: 1-12.
- [14] Qin P *et al.* (2019). Therapeutic potential and biological applications of cordycepin and metabolic mechanisms in cordycepin-producing fungi. *Molecules* 24: 2231. doi: 10.3390/molecules24122231.
- [15] Bi S *et al.* (2018). Structural elucidation and immunostimulatory activity of a new polysaccharide from *Cordyceps militaris*. *Food Funct.* 9: 279-293.
- [16] Yoshida J *et al.* (1989). Antitumor activity of an extract of *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. against murine tumor cell lines. *Jpn J Exp Med* 59: 157-161.
- [17] Nakamura K *et al.* (2003). Combined effects of *Cordyceps sinensis* and methotrexate on hematogenic lung metastasis in mice. *Receptors Channels* 9: 329-334.
- [18] Wu JY, Zhang QX, Leung PH (2007). Inhibitory effects of ethyl acetate extract of *Cordyceps sinensis* mycelium on various cancer cells in culture and B16 melanoma in C57BL/6 mice. *Phytomedicine* 14: 43-9.
- [19] Li SP *et al.* (2001). Anti-oxidation activity of different types of natural *Cordyceps sinensis* and cultured *Cordyceps* mycelia. *Phytomedicine* 8: 207-212.
- [20] Zhu S *et al.* (2013). Comparisons on enhancing the immunity of fresh and dry *Cordyceps militaris* *in vivo* and *in vitro*. *J Ethnopharmacol* 149: 713-719.
- [21] Yue GGL *et al.* (2008). Effects of *Cordyceps sinensis*, *Cordyceps militaris* and their isolated compounds on ion transport in Calu-3 human airway epithelial cells. *J Ethnopharmacol* 117: 92-101.
- [22] Yang *et al.* (2018). *Cordyceps sinensis* inhibits airway remodeling in rats with chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Ther Med* 15: 2731-2738.
- [23] Rabie AM (2022). Potent inhibitory activities of the adenosine analogue cordycepin on SARS-CoV-2 replication. *ACS Omega* 7: 2960-2969.
- [24] Chen M *et al.* (2012). Protective roles of *Cordyceps* on lung fibrosis in cellular and rat models. *J Ethnopharma* 143: 448-454.
- [25] Verma AK, 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: 836-853.
- [26] Guieu R *et al.* (2020). Adenosine and the cardiovascular system: the good and the bad. *J Clin Med* 9: 1366. doi: 10.3390/jcm9051366.
- [27] Wang R *et al.* (2002). Clinical trial report on chronic hepatitis treatment using immune-assist brand mushroom extract mixture in conjunction with the drug LAMIVUDINE [Epivirtm]. [online] 2002; Available from: [http://www.alohamedicinals.com/Hep\\_B\\_Study2.pdf](http://www.alohamedicinals.com/Hep_B_Study2.pdf).
- [28] Wang L *et al.* (2015). Antihyperlipidemic and hepatoprotective activities of residue polysaccharide from *Cordyceps militaris* SU-12. *Carbohydr Polym* 131: 355-362.
- [29] Dong *et al.* (2014). Studies on the antidiabetic activities of *Cordyceps militaris* extract in diet-streptozotocin-induced diabetic Sprague-Dawley rats. *Biomed Res Int*. doi: 10.1155/2014/160980.