

冬虫夏草抗肿瘤及免疫调节作用的研究进展

胡贤达¹, 黄雪², 王彪¹, 岳颖¹, 周菲¹, 李春云¹, 黄福开^{1*}

1. 中国藏学研究中心 北京藏医院, 北京 100029

2. 南方医科大学 肿瘤研究所, 广东 广州 510515

摘要: 冬虫夏草为我国传统名贵中药, 具有抗肿瘤、降血脂、免疫调节、祛痰、平喘、抗心律失常、保护肝肾功能等多种药理学作用。随着对冬虫夏草免疫机制的深入研究, 为其作为抗肿瘤药物提供了有力证据。综述了冬虫夏草及其活性成分对黑色素瘤、甲状腺癌、胃癌、肺癌、乳腺癌等多种肿瘤的抑制作用, 主要从吞噬细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、B/T淋巴细胞以及促进细胞因子的分泌等几个方面探讨冬虫夏草对其免疫活性的影响。其免疫调节的作用机制主要通过 T 淋巴细胞介导的细胞免疫应答和 B/T 淋巴细胞介导的体液免疫应答。

关键词: 冬虫夏草; 免疫调节; 中药; 抗肿瘤

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2015)04-0448-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.04.021

Progress in studies on antitumor and immunomodulatory effect of *Cordyceps sinensis*

HU Xian-da¹, HUANG Xue², WANG Biao¹, YUE Ying¹, ZHOU Fei¹, LI Chun-yun¹, HUANG Fu-kai¹

1. Beijing Tibetan Hospital, China Tibetology Research Center, Beijing 100029, China

2. Cancer Institute, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: *Cordyceps sinensis* as a traditional Chinese herbal medicine, has a variety of pharmacological effects of anti-tumor, reducing blood lipid, immune regulation, eliminating phlegm, relieving asthma, anti-arrhythmic, protecting liver and kidney, and so on. With the further research of immunological mechanism, *C. sinensis* has been considered as a potential candidate of anti-tumor drug. In this paper, amount of experiments data and clinical trials indicated the chemical constituents from *C. sinensis* have the significant inhibition on a variety of tumors, such as melanoma, thyroid cancer, gastric cancer, lung cancer, breast cancer, and other tumors. The strong anti-tumor activities support the interpretation of immunoregulatory mechanism of *C. sinensis*, which could activate T-lymphocyte cellular immune response and B/T lymphocyte-mediated humoral immune response. Our paper summarized the immune responses of the components from *C. sinensis* by macrophages, nature killer cells, dendritic cells, B/T lymphocytes and cytokines.

Key words: *Cordyceps sinensis* (BerK.) Sacc.; immunomodulatory; Chinese materia medica; antitumor

冬虫夏草 *Cordyceps sinensis* (BerK.) Sacc. 是原产于中国、印度、尼泊尔和不丹的一种名贵天然药材^[1], 被藏医、中医以及其他民族医药应用。藏医认为其味甘性平, 能够补肾益肺、滋补强身、壮阳补精, 主治体虚多病、“隆”病及“赤巴”病、肺病、支气管炎、肾火亏损、阳痿遗精^[2]。中医认为其能够补肺益肾、秘精益气、止血化痰, 用于久咳虚喘、劳嗽咯血、阳痿遗精、腰膝酸痛^[3]。现代药理研究证实冬虫夏草具有降血糖、降血脂、恢复受损的生

殖功能、抗炎症、抗病毒、抗氧化及调节免疫功能等多重功效, 并可以通过提高免疫细胞活性、抑制肿瘤生长因子的表达、促进细胞凋亡等多种途径发挥其抗肿瘤作用^[4]。近年来, 随着需求的增加、冬虫夏草市场价格的不断攀升, 对其药理作用研究越来越广泛和深入, 尤其对其免疫调节及抗肿瘤作用的研究已成为研究的热点。笔者主要总结近年来对冬虫夏草及其活性成分在抗肿瘤和免疫功能调节方面的研究进展, 以期能为开发抗肿瘤新药提供依据。

收稿日期: 2014-12-30

基金项目: 北京市中医药科技项目——“冬虫夏草抗菌肽类物质的分离鉴定及其免疫调节作用的机制研究”(JJ2013-52)

作者简介: 胡贤达 (1984-), 男, 博士, 主要研究方向为天然药物药理研究。Tel: (010)64932647 E-mail: xhu02@qub.ac.uk

*通信作者 黄福开, 硕士, 教授, 硕士生导师, Tel: (010)64932647 E-mail: hellocean@hotmail.com

1 抗肿瘤

肿瘤的发生与发展与免疫状况密切相关,肿瘤患者外周血 T 细胞、NK 细胞及巨噬细胞的活性均存在不同程度的降低;免疫缺陷或长期应用免疫抑制剂的患者与正常人相比,其罹患肿瘤的几率明显增加^[5]。抗肿瘤化学药通常存在专一性低、毒副作用大等问题,传统医药通常能够较好地调整机体免疫功能,副作用相对较少且缓和。冬虫夏草作为一种名贵的传统藏药,已被多项实验及临床研究证实具有较好的抗肿瘤作用^[4]。冬虫夏草中含有多种抗肿瘤成分,包括虫草素、多肽类、甾醇等物质^[6]。药理研究表明其对黑色素瘤、甲状腺癌、胃癌、肺癌、宫颈癌、乳腺癌、白血病、淋巴瘤等多种肿瘤具有明显的抑制作用。

1.1 实体瘤

已有大量实验证实冬虫夏草具有抗实体肿瘤的作用。Jia 等^[7]从虫草培养液中分离出环二肽 cordycydeptide A,发现其对人黑色素瘤 A375、人宫颈癌 HeLa 细胞具有较明显的毒性作用。Yoshikawa 等^[8]将 1×10^6 个黑色素瘤细胞 B16 接种于小鼠右脚掌,给予荷瘤小鼠不同浓度虫草素治疗,发现 15 mg/kg 虫草素能够明显抑制黑色素瘤的生长而没有明显副作用的出现。Kubo^[9]发现冬虫夏草水提物能够通过抑制肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 对肿瘤侵袭的促进作用,因而能够阻碍黑色素瘤 B16-F0 向小鼠肝脏的转移与侵入,从而明显延长荷瘤小鼠的生存时间,其效应与给药浓度呈现正相关。

Chen 等^[10]证实由冬虫夏草中分离的虫草素能够通过钙蛋白酶 caspase 7-PARP 信号通路诱导甲状腺癌细胞的凋亡。陈家念等^[11]发现冬虫夏草水提醇沉物通过阻滞 HepG2 及 NCI-H460 细胞周期循环,诱导其凋亡,从而表现出良好的增殖抑制活性。采用热水浸提-醇沉法得到冬虫夏草水提物,采用 MTT 法测定其抗肿瘤活性,利用流式细胞仪结合碘化丙锭染色法检测其对细胞周期的抑制。结果显示水提醇沉物能抑制人肝癌 HepG2 细胞株及大细胞肺癌 NCI-H460 细胞株的增殖,并呈浓度相关性;半数抑制浓度 (IC₅₀) 值分别为 (1.49±0.19)、(1.67±0.27) mg/mL;水提醇沉物分别阻滞 HepG2 及 NCI-H460 细胞周期于 G₂/M 期、S 期,并可诱导上述两种细胞发生凋亡。

FTY720 是在冬虫夏草中的嗜热菌杀酵母素的链烃上引入苯环和羟烷基而成的衍生物,通过对冬

虫夏草中有免疫抑制功能的药理活性成分 ISP-1 进行改造而得到的。Zheng 等^[12]证明 FTY720 有明显的抗胃癌作用,其机制可能是通过 p53 非依赖性上调 PTEN 从而抑制 Akt/mdm2 信号通路进而促进 p53 的累积,最终导致细胞周期阻滞及细胞凋亡,FTY720 还可以增强胃癌细胞对传统化疗药物顺铂的敏感性,克服 Akt 的上调引起的耐药性。

颜晶晶等^[13]通过虫草素对小鼠 Lewis 肺腺癌细胞 LLC、人肺腺癌细胞 A549、H460 及联合顺铂对肺腺癌细胞的体外实验证实,虫草素能够显著阻滞肺腺癌细胞周期、抑制细胞生长、促进细胞凋亡,并能够提高肺腺癌细胞对顺铂敏感性。

冬虫夏草通过提高免疫功能抑制肿瘤方面的研究,也越来越受到科研者的重视。孙艳等^[5]给予 H22 肝癌小鼠不同剂量冬虫夏草精粉干预,发现其具有明显的抗肿瘤作用,并进一步发现其能够提高 NK 细胞活性,增加 T 细胞数量,提升免疫因子的水平,从而证实冬虫夏草精粉能够通过提高荷瘤鼠机体免疫功能起到抑制肿瘤生长的作用。

1.2 非实体瘤

冬虫夏草能够抑制多种白血病及淋巴瘤等非实体瘤的生长。有研究发现虫草素能够促进人白血病及人淋巴瘤 Daudi、Molt-4 细胞的凋亡^[14]。Xi 等^[15]发现蛹虫草水提物能够显著抑制人白血病细胞 Jurkat 及 K562 的生长,且呈现时间和剂量的相关性,并进一步发现肿瘤细胞中抗凋亡因子 Bcl-xL 水平的下调,表明其抗肿瘤作用与促进凋亡有关。Jeong 等发现虫草素能够通过阻滞细胞周期及诱导凋亡等途径,抑制白血病细胞的分裂增殖,其诱导凋亡的作用能够被 caspase 抑制剂及活性氧自由基 (ROS) 清除剂所抑制,提示 ROS 介导的 caspase 通路可能在其抗白血病细胞的作用中起到关键作用^[16]。

2 免疫调节

冬虫夏草对免疫功能具有双重调节作用,既能够持续增强免疫力,以提高机体抵抗疾病的能力;也可以发挥免疫抑制作用,在器官移植术后有效的抑制排斥反应。Jordan 等^[17]发现冬虫夏草能够刺激巨噬细胞产生细胞因子,增强免疫细胞的免疫能力,在乳腺癌手术后能够抑制肿瘤细胞的肺转移。但是冬虫夏草中的某些成分衍生物发挥着免疫抑制作用,FTY720 是目前应用较多的免疫抑制剂。Chiba 等^[18]证实 FTY720 通过能够选择性的减少外周循环的淋巴细胞数量及移植物中细胞毒 T 淋巴细胞的浸

润。李刚等^[19]研究发现, FTY720 在大鼠急性肝功能衰竭进行肝细胞移植的治疗中, 能够改善大鼠的肝功能, 并减少外周血中淋巴细胞的数量。

2.1 巨噬细胞

冬虫夏草能够提高巨噬细胞的吞噬作用。Lee 等^[20]证实北冬虫夏草中分离的多糖能够增强小鼠吞噬细胞的吞噬能力, 同时证实多糖主要通过激活 NF- κ B 和 3 条 MAPKs 信号通路来激活吞噬细胞。Chen 等^[21]证实冬虫夏草中的酸性多糖通过激活 NF- κ B 信号通路促使小鼠巨噬细胞由 M2 表型向 M1 表型转变。

Chen 等^[22]用冬虫夏草来源的酸性多糖对小鼠巨噬细胞系 RAW264.7 进行体外实验, 通过中性红以及 FITC-右旋糖酐内在化等实验证实虫草多糖能够激活巨噬细胞的吞噬作用, 通过进一步的 RT-PCR、免疫组化、Western blotting 等实验证明虫草多糖很可能是通过激活 IkappaB-NF- κ B 信号通路从而激活巨噬细胞的活性。

有研究发现冬虫夏草可以激活巨噬细胞产生一系列的促炎性因子, IFN- γ 同冬虫夏草协调作用增强了这种反应^[23]。这项研究证实冬虫夏草通过加入 Toll 样受体以及诱导炎性刺激特有的 MAPK 信号通路来激活巨噬细胞的活性。

2.2 NK 细胞

细胞与靶细胞之间的相互作用是自然杀伤(NK)细胞生理学中的关键问题^[24]。NK 细胞属于非特异性免疫细胞, 具有抗肿瘤、抗感染、免疫调节等功能。冬虫夏草能够增强机体 NK 细胞的活性。Yoon 等^[25]研究发现冬虫夏草来源的聚合物能够激活巨噬细胞和 NK 细胞, 增强其活性, 从而通过激活非特异性免疫来抑制肿瘤细胞转移。

盛秀胜等^[26]通过流式细胞术检测了不同浓度冬虫夏草水提物对 NK 细胞与人 K562 细胞的结合率以及细胞毒性作用, 结果显示在冬虫夏草对 NK 细胞与肿瘤细胞的结合率与浓度呈正相关, 而与药物作用时间没有明显相关性。从而可以得到结论, 冬虫夏草能通过激活 NK 细胞, 提高 NK 细胞与 K562 细胞的结合率, 增强 NK 细胞的杀伤活性, 从而起到抗肿瘤作用。刘民培等^[27]将小鼠肉瘤细胞 S180 荷瘤小鼠给予蛹虫草干预, 发现其能显著提高荷瘤小鼠 NK 细胞的活性。

2.3 DC 细胞

冬虫夏草除了能增强自然杀伤细胞的活性外,

还具有增强树状突(DC)细胞活性分子的能力。Song 等^[28]用不同浓度的冬虫夏草来源的多糖诱导培养鼠 DC 细胞, 流式细胞术检测证明经胞外多糖处理后, DC 表面分子 MHC II、CD40、CD80、CD86 的表达水平均有所提高。

有实验显示冬虫夏草胞外多糖能显著提高 DC 表面分子 CD1a、CD83 和 HLA-DR 及共刺激分子 CD80、CD86 和 CD40 的水平 ($P < 0.05$ 、 0.01); RT-PCR 测定结果表明虫草多糖可提高 IL-12 p40 的 mRNA 水平, 而降低 VEGF mRNA 的表达 ($P < 0.05$, 0.01); Western blot 检测结果显示 DC 核蛋白中 NF- κ B p65 的表达量随着虫草多糖作用浓度的升高而表现出上升的趋势, 最后证明虫草多糖可能通过改变 DC 的分化、发育和成熟而增强机体的免疫功能, 其作用机制可能与 NF- κ B 和 STAT3 信号通路相关^[29]。

2.4 T 淋巴细胞

用虫草胞外多糖培养小鼠脾淋巴细胞 48 h 后, 经 MTT 法检测发现淋巴细胞的增殖能力有所提高, ELISA 检测发现淋巴细胞分泌细胞因子的能力也有所提高^[30]。同时能够提高外周血及脾 T 淋巴细胞亚群中的辅助性 T 细胞数量及辅助性 T 细胞、抑制性 T 细胞的比例。

2.5 细胞因子

冬虫夏草能够促进细胞因子的分泌。Zhang 等^[31]发现虫草胞外多糖可以显著提高 H22 肝癌小鼠脾淋巴细胞 TNF- α 和 IFN- γ 的 mRNA 水平; 冬虫夏草水提物能够阻断链球菌致热性外毒素 B 降低单核细胞 U937 的吞噬活性的作用; 还发现这种阻断作用与 IFN- γ 、IL-12、p35、p40、TNF- α 的升高有关, 并进一步发现通过单克隆抗体拮抗 IFN- γ 、IL-12、TNF- α 以及热处理培养基可以明显的降低这种阻断作用^[32]。

在其他研究中还发现冬虫夏草能够促进 IL-6、IL-10、IL-1 β 等细胞因子的表达^[33-34]。Zhang 等^[35]用不同浓度的虫草多糖处理经射线辐射过的小鼠, 结果显示与对照组相比, 虫草多糖处理的小鼠淋巴细胞数量增多, 巨噬细胞吞噬能力增强, 抗氧化标志物 DTH 和 SOD 均有明显增高, 白介素 IL-4、IL-5 以及 IL-17 的分泌都受到影响, 从而证实虫草多糖能够调节免疫反应, 并具有抗氧化的功能。

3 结语

通过对冬虫夏草提取物及其活性成分进行免疫

细胞调节与抗肿瘤的研究, 无论从理论基础还是目前的临床试验来看, 都具有前瞻性和可行性。大量动物研究证实冬虫夏草对于多种肿瘤细胞的生长、转移等生理活性具有抑制作用, 同时免疫药理研究为其作为抗肿瘤药物提供了更有力的证明。其中虫草素以及虫草多糖等活性成分对于促进 NK 细胞和 T 淋巴细胞增殖, 降低器官移植后的免疫排斥反应, 抗黑色素瘤、抗肺癌、激活单核巨噬细胞系统以及提高机体的免疫功能等方面都有明显的改善作用。然而作为传统名贵药材, 其抗肿瘤及调节免疫作用的研究通常缺乏阳性对照; 同时其抗肿瘤及免疫调节的有效成分及其作用机制研究仍不够深入与详细, 因此今后需进一步加强基础研究。

参考文献

- [1] Winkler D, Yartsa Gunbu (*Cordyceps sinensis*) and the fungal commodification of Tibet's rural economy [J]. *Econ Bot*, 2008, 62(3): 291-305.
- [2] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草藏药卷[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002.
- [3] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [4] Lo H C, Hsieh C, Lin F Y. A systematic review of the mysterious caterpillar fungus *Ophiocordyceps sinensis* in Dong-ChongXiaCao(DōngChóngXiàCǎo) and related bioactive ingredients [J]. *J Tradit Complement Med*, 2013, 3(1): 16-32.
- [5] 孙艳, 孙艳影, 杜凤霞, 等. 冬虫夏草精粉抗肿瘤作用的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(10): 2172-2173.
- [6] Bok J W, Lermer L, Chilton J, et al. Antitumor sterols from the mycelia of *Cordyceps sinensis* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 51(7): 891-898.
- [7] Jia J M, Ma X C, Wu C F, et al. Cordycedipeptide A, a new cyclodipeptide from the culture liquid of *Cordyceps sinensis* (BerK.)Sacc. [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, 53(5): 582-583.
- [8] Yoshikawa N, Nakamura K, Yamaguchi Y, et al. Antitumor activity of cordycepin in mice [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2004, 31(Suppl 2): S51- S 53.
- [9] Kubo E, Yoshikawa N, Kunitomo M, et al. Inhibitory effect of *Cordyceps sinensis* on experimental hepatic metastasis of melanoma by suppressing tumor cell invasion [J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(9): 3429-3433.
- [10] Chen Y, Chen Y C, Lin Y T, et al. Cordycepin induces apoptosis of CGTH W-2 thyroid carcinoma cells through the calcium-calpain-caspase 7-PARP pathway [J]. *J Agric Food Chem*, 2010, 58(22): 11645-11652.
- [11] 陈家念, 张璇, 蔡豪斌, 等. 冬虫夏草菌丝体水提醇沉物体外抗肿瘤活性研究 [J]. *药物评价研究*, 2014, 37(2): 108-112.
- [12] Zheng T, Meng X, Wang J. PTEN- and p53-mediated apoptosis and cell cycle arrest by FTY720 in gastric cancer cells and nude mice [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(1): 218-228.
- [13] 颜晶晶, 唐永范, 陆魏杰, 等. 虫草素对肺腺癌细胞作用的实验研究 [J]. *上海交通大学学报*, 2011, 31(7): 40-60.
- [14] Thomadaki H, Scorilas A, Tsiapalis C M, et al. The role of cordycepin in cancer treatment via induction or inhibition of apoptosis: implication of polyadenylation in a cell type specific manner [J]. *Cancer Chem Pharm*, 2008, 61(2): 251-265.
- [15] Xi R J, Wang W J, Yao Y J. Antileukemia properties of different aqueous extracts from *Cordyceps militaris* in vitro [J]. *J Agric Biotech*, 2014, 22(7): 793-804.
- [16] Jeong J W, Jin C Y, Park C, et al. Induction of apoptosis by cordycepin via reactive oxygen species generation in human leukemia cells [J]. *Toxicol in Vitro*, 2011, 25(4): 817-824.
- [17] Jordan J L, Nowak A, Lee T D. Activation of innate immunity to reduce lung metastases in breast cancer [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2010, 59(5): 789-797.
- [18] Chiba K, Hoshino Y, Ohtsuki M, et al. Immunosuppressive activity of FTY720, sphingosine1-phosphate receptor agonist IP revention of allograft rejection in rats and dogs by FTY720 and FTY720-phosphate [J]. *Transplant Proc*, 2005, 37(1): 102-106.
- [19] 李刚, 李燕军, 安鑫, 等. FTY720 在同种肝细胞移植大鼠中的免疫抑制作用 [J]. *中国药物与临床*, 2008, 8(7): 460-463.
- [20] Lee J S, Hong E K. Immunostimulating activity of the polysaccharides isolated from *Cordyceps militaris* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(9): 1226-1233.
- [21] Chen W, Yuan F, Wang K, et al. Modulatory effects of the acid polysaccharide fraction from one of anamorph of *Cordyceps sinensis* on Ana-1 cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 142(3): 739-745.
- [22] Chen W, Zhang W, Shen W, et al. Effects of the acid polysaccharide fraction isolated from a cultivated *Cordyceps sinensis* on macrophages in vitro [J]. *Cell Immunol*, 2010, 262(1): 69-74.
- [23] Jordan J L, Sullivan A M, Lee T D. Immune activation by a sterile aqueous extract of *Cordyceps sinensis*: mechanism of action [J]. *Immunopharmacol*

- Immunotoxicol*, 2008, 30(1): 53-70.
- [24] Vivier E, Nunès J A, Vély F. Natural killer cell signaling pathways [J]. *Science*, 2004, 306(5701): 1517-1519.
- [25] Yoon T J, Yu K W, Shin K S, *et al*. Innate immune stimulation of exo-polymers prepared from *Cordyceps sinensis* by submerged culture [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2008, 80(6): 1087-1093.
- [26] 盛秀胜, 方爱仙. 冬虫夏草对人体免疫细胞作用的体外实验研究 [J]. *中国肿瘤*, 2005, 14(8): 558-560.
- [27] 刘民培, 马世英, 安天义, 等. 人工蛹虫草子实体对荷瘤小鼠免疫功能的影响 [J]. *中国医药学报*, 1999, 14(1): 25-27.
- [28] Song D, Lin J, Yuan F, *et al*. Ex vivo stimulation of murine dendritic cells by an exopolysaccharide from one of the anamorph of *Cordyceps sinensis* [J]. *Cell Biochem Funct*, 2011, 29(7): 555-561.
- [29] Huang J, Song D, Yang A, *et al*. Differentiation and maturation of human dendritic cells modulated by an exopolysaccharide from a cultivated *Cordyceps sinensis* [J]. *Biomed Prev Nutr*, 2011, 1(1): 126-131.
- [30] Sheng L, Chen J, Li J, *et al*. An exopolysaccharide from cultivated *Cordyceps sinensis* and its effects on cytokine expressions of immunocytes [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2011, 163(5): 669-678.
- [31] Zhang W, Li J, Qiu S, *et al*. Effects of the exopolysaccharide fraction (EPSF) from a cultivated *Cordyceps sinensis* on immunocytes of H22 tumor bearing mice [J]. *Fitoterapia*, 2008, 79(3): 168-173.
- [32] Kuo C F, Chen C C, Lin C F, *et al*. Abrogation of streptococcal pyrogenic exotoxin B-mediated suppression of phagocytosis in U937 cells by *Cordyceps sinensis* mycelium via production of cytokines [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(2): 278-285.
- [33] Kuo M C, Chang C Y, Cheng T L, *et al*. Immunomodulatory effect of exo-polysaccharides from submerged cultured *Cordyceps sinensis*: enhancement of cytokine synthesis, CD11b expression, and phagocytosis [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2007, 75(4): 769-775.
- [34] Yu L, Zhao J, Zhu Q, *et al*. Macrophage biospecific extraction and high performance liquid chromatography for hypothesis of immunological active components in *Cordyceps sinensis* [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 44(2): 439-443.
- [35] Zhang J, Yu Y, Zhang Z, *et al*. Effect of polysaccharide from cultured *Cordyceps sinensis* on immune function and anti-oxidation activity of mice exposed to ^{60}Co [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(12): 2251-2257.