

東海大學食品科學系碩士班

**Master of Food Science
Tunghai University**

食品科技組
Food Technology Section

北蟲草子實體之抗疲勞功效
**Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body
on anti-fatigue in ICR mice**

費皓元

Hao-Yuan Fei

指導教授：梁志弘 博士

Advisor: Chih-Hung Liang, Ph.D.

中華民國一百零八年七月

July, 2019

謝誌

鳳凰花開，緋紅的幕簾落下，轉眼間碩士生涯將邁入尾聲，驀然回首內心充斥著釋懷的感覺，心中滿分不捨，感謝所有讓我蛻變的一切。首先誠摯感謝我的指導老師 梁志弘老師，不厭其煩的悉心指導使我成長，督促實驗及論文順利完成，不只在研究上給予我寶貴的建議，更開闊了我的視野，師恩浩蕩，永存於心。

文稿初成，承蒙梁志欽 教授、石信德 博士及林万登 教授百忙中抽空撥冗審閱，並於口試時給予許多指正與教導，讓論文能夠更加完整嚴謹。研究期間，感謝林万登 教授提供許多學習實驗的機會；感謝國立體育大學黃啟彰 教授及其實驗室教導抗疲勞實驗；感謝中山醫學大學營養學系徐慶琳教授及其實驗室各位學弟妹，願意讓我參與實驗過程；感謝國立中興大學獸醫病理生物學廖俊旺 教授教導嚴謹的動物實驗及病理判讀。

求學期間，研究室彼此的情感是最值得回憶的歷程，大家相互扶持共同成長是相當難能可貴的經驗，特別感謝柏璋學長、瓊峰學長、冠增學長，在動物實驗上的技術指點和心靈上的鼓勵；感謝樂書在動物實驗上給予我許多幫助及提醒，在求學過程相互勉勵共同成長；感謝延真及建元總在我需要幫忙的時候伸出援手；感謝懋碩學長、芸禎學姊、仲雯及純蕙的照顧，在我沉悶的時候帶來歡笑；感謝昱均不厭其煩的與我討論實驗上許多疑問，並細心的打理實驗室；感謝子葶和凱勛兩位認真的學弟妹很快就承接了實驗室的業務；感謝瀟方和韻方在我口試當日的協助。

最後，萬分感謝我的家人，提供我一個很好的環境，並在我迷茫的時候指引我方向，在我低沉無助的時候讓我有個避風港，給予我支持與溫暖，作為我強力的後盾，讓我能無後顧之憂的完成碩士學位。

謹以此論文獻給我摯愛的親人及幫助我的師長和朋友，謝謝。

費皓元 謹至於

東海大學食品科學系

中華民國一百零八年七月

摘要

疲勞是因勞動或過度工作而產生，與許多職業災害有密切關係。疲勞是指身體無法表現出最佳狀態，為主觀感受、組織損傷或能源短缺所引起。北蟲草 (*Cordyceps militaris*) 屬蟲草屬真菌，含蟲草素、腺苷、甘露糖醇及多醣等成份。研究指出北蟲草具有抗糖尿病、降血脂、護肝等多種生理功能。故本研究主要目的為探討北蟲草子實體對運動引起疲勞之改善效果。實驗將八週齡雄性 ICR 小鼠分為控制組、餵食北蟲草子實體低、中及高劑量組和正控制組等 5 組，其中正控制組為以通過健康食品認證之冬蟲夏草菌絲體膠囊；每組 8 隻，餵食四週後，進行運動表現及抗疲勞生化指標分析，運動表現分為前肢拉力及游泳力竭試驗。研究結果顯示，在前肢拉力方面，餵食北蟲草子實體之實驗組(126.62 ~141.86 KgF)及正控制組(146.21 KgF)較控制組(93.85 KgF)有顯著提升；另在游泳力竭實驗方面，餵食北蟲草子實體之實驗組(1267.3~1719.4 秒)和正控制組(1405.0 秒)之力竭時間比控制組(388.1 秒)明顯較長。另抗疲勞血液生化指標方面，研究結果顯示在血糖方面，餵食北蟲草子實體高劑量組可提升 1.40 倍的血糖含量；在乳酸脫氫酶方面，餵食北蟲草子實體可降低運動後乳酸脫氫酶的生成，低、中和高劑量分別降至 1736.3、1541.3 和 1383.8 U/L，明顯低於控制組(2516.3 U/L)。在血氨方面，餵食北蟲草子實體可降低血氨濃度(565.9~695.4 umol/L)，明顯低於控制組(866.0 umol/L)。在肌酸肌酶方面，餵食北蟲草子實體可降低肌酸肌酶活性，低、中和高劑量分別降至 357.5、300.0 及 278.8 U/L，明顯低於控制組(903.8 U/L)。此外，在小鼠的肝、腎及其他臟器中並沒有發現病理變化，另在肥胖指數雖各組無顯著差異，但餵食北蟲草子實體，總膽固醇含量及低密度脂蛋白有降低之趨勢。綜上所述，北蟲草子實體可有效提升小鼠前肢拉力，並增加肌耐力，另可減少運動後體內醣原的消耗，降低疲勞產生因子的生成，進而達到抗疲勞之功效。

關鍵字：抗疲勞、北蟲草子實體、前肢拉力、游泳力竭

Abstract

Fatigue is caused by labor or excessive work, and is closely related to many occupational disasters; therefore, how to reduce the fatigue of workers and occupational injuries has become an important issue. Fatigue refers to the inability of the body to show its optimal state, caused by subjective feelings, tissue damage or energy shortages; the length of the recovery period varies depending on the level of exercise and supplementation of nutrients. *Cordyceps militaris* is a genus of *Cordyceps*, containing cordycepin, adenosine, mannitol and polysaccharides. Studies have indicated that *Cordyceps militaris* has many physiological functions such as anti-diabetes, blood fat reduction and liver protection. At present, among the anti-fatigue functional health products approved by the Food and Drug Administration of the Ministry of Health and Welfare, there are three types of mushroom products, two of which are *Cordyceps sinensis* mycelium products of *Cordyceps*. Studies have shown that *Cordyceps militaris* has more functional components than *Cordyceps sinensis*. At present, little research has been conducted on the anti-fatigue efficacy of *Cordyceps militaris* fruiting bodies. Therefore, the main purpose of this study is to investigate the effect of the fruiting body of *Cordyceps militaris* on exercise-induced fatigue. Eight weeks old male ICR mice were divided into five groups: control group, low, medium and high dose groups of *Cordyceps militaris*, and positive control group. The positive control group was the *Cordyceps sinensis* mycelium capsule certified by health food. Eight out of each group, after four weeks of feeding, exercise performance and anti-fatigue biochemical indicators analysis, sports performance is divided into forelimb grip and swimming exhaustion test. The results showed that in the forelimb grip, the experimental group (126.62 ~ 141.86 KgF) and the positive control group (146.21 KgF) fed the *Cordyceps militaris* fruiting body significantly improved compared with the control group (93.85 KgF); The exhaustion time of the experimental group

(1267.3~1719.4 seconds) and the positive control group (1405.0 seconds) fed the *Cordyceps militaris* fruiting body was significantly longer than that of the control group (388.1 seconds). In addition to anti-fatigue blood biochemical indicators, the results show that in the blood glucose, the high dose group of *Cordyceps militaris* can increase the blood glucose content by 1.40 times; in the case of lactate dehydrogenase, feeding the *Cordyceps militaris* fruiting body can reduce the dehydrogenation of lactate after exercise. The enzyme production, low, medium and high doses were reduced to 1736.3, 1541.3 and 1383.8 U / L, respectively, significantly lower than the control group (2516.3 U / L). In terms of blood ammonia, feeding the *Cordyceps militaris* fruiting body can reduce the blood ammonia concentration (565.9~695.4 umol/L), which is significantly lower than the control group (866.0 umol/L). In terms of creatine kinase, feeding the *Cordyceps militaris* fruiting body reduced creatine kinase activity, and the low, medium and high doses were reduced to 357.5, 300.0 and 278.8 U/L, respectively, which was significantly lower than the control group (903.8 U/L). In addition, no pathological changes were found in the liver, kidney and other organs of mice. There was no significant difference in the obesity index between the groups, but the total cholesterol content and low-density lipoprotein decreased when fed the *Cordyceps militaris* fruiting body. In summary, the *Cordyceps militaris* fruiting body can effectively increase the forelimb grip strength of the mice and increase the muscular endurance. It can also reduce the consumption of glucose in the body after exercise, reduce the production of fatigue-generating factors, and thus achieve the anti-fatigue effect.

Keywords : anti-fatigue, *Cordyceps militaris* fruiting body, forelimb grip, swimming exhaustion.

目錄 (頁碼)

摘要.....	I
Abstract.....	II
表次.....	VI
圖次.....	VII
第一章 前言.....	1
第二章 文獻回顧.....	2
壹、疲勞 (Fatigue).....	2
一、疲勞定義.....	2
二、周圍疲勞.....	2
三、運動後誘導氧化壓力之疲勞現象.....	3
四、粒線體功能障礙之疲勞現象.....	4
五、慢性疲勞症候群(chronic fatigue syndrome).....	4
六、疲勞之相關生化因子.....	4
貳、菇類之抗疲勞作用.....	10
一、具抗疲勞功效之菇類.....	10
二、菇類之抗疲勞機制.....	12
三、衛生福利部審核通過抗疲勞功效之菇類產品.....	18
參、北蟲草 (<i>Cordyceps militaris</i>).....	23
一、介紹.....	23
二、機能性成分.....	23
三、生理活性.....	26
四、抗疲勞之相關研究.....	28
第三章 實驗目的.....	29
第四章 材料與方法.....	31
壹、實驗方法.....	31
一、北蟲草子實體一般成分分析.....	31

二、北蟲草子實體機能性成分分析.....	33
貳、體內動物模式之建立.....	34
一、實驗動物之飼養.....	34
二、動物實驗之運動測試.....	35
三、檢體處理及生化分析.....	38
第五章 結果與討論.....	39
壹、北蟲草子實體之樣品分析.....	39
一、北蟲草子實體之一般成分.....	39
二、北蟲草子實體之機能性成分.....	40
貳、北蟲草子實體對疲勞相關之研究.....	40
一、餵食北蟲草子實體對各組小鼠間體重、攝食量及飲水量之影響.....	40
二、餵食北蟲草子實體對各組間前肢拉力之影響.....	43
三、餵食北蟲草子實體對各組間游泳力竭時間之影響.....	48
四、餵食北蟲草子實體對 15 分鐘運動挑戰後各項疲勞血液生化參數指標之影響.....	51
五、餵食北蟲草子實體對肝臟重及肝指數之影響.....	61
六、餵食北蟲草子實體對腎臟重及腎指數之影響.....	61
七、餵食北蟲草子實體對心臟、腓腸肌、脾臟及睪丸重量之影響.....	65
八、餵食北蟲草子實體對三酸甘油脂、總膽固醇、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白之影響.....	69
第六章 總結.....	71
第七章 參考文獻.....	72

表次

表 一、菇類抗疲勞功能之機制(Geng <i>et al.</i> , 2017).....	15
表 二、菇類機能性成分及其對應抗疲勞功效(Geng <i>et al.</i> , 2017).....	19
表 三、衛生福利部食品藥物管理署審核通過之抗疲勞功能健康食品一覽表	22
表 四、北蟲草子實體之一般成分	41
表 五、北蟲草子實體之蟲草素、腺苷、甘露糖醇、總酚含量	42
表 六、餵食北蟲草子實體之 ICR 小鼠起始體重、飲水量、攝食量及最終體 重.....	45
表 七、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠前肢拉力試驗之影響.....	47
表 八、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠游泳力竭試驗之影響.....	50
表 九、餵食北蟲草子實體 ICR 小鼠急性運動後之各項疲勞生化指標.....	54
表 十、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠肝臟重、AST 及 ALT 之影響.....	62
表 十一、餵食北蟲草子實體之 ICR 小鼠腎臟重量、肌酸酐及尿酸之影響	64
表 十二、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠心臟、腓腸肌、脾臟及睪丸重量之 影響.....	67
表 十三、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠三酸甘油脂、總膽固醇、高密度脂 蛋白及低密度脂蛋白含量之影響	70

圖次

圖 一、作用於大腦的發炎因子	5
圖 二、葡萄糖代謝路徑	7
圖 三、克氏循環	8
圖 四、乳酸脫氫酶之反應作用	9
圖 五、肌酸激酶之反應作用	11
圖 六、菇類從生理基礎上抗疲勞之機制	14
圖 七、北蟲草主要機能性成分之結構	25
圖 八(A)、抓力測試儀 (B)、小鼠前肢抓力測試.....	36
圖 九(A)、游泳試驗裝置 (B)、小鼠游泳試驗.....	37
圖 十、餵食北蟲草子實體之 ICR 小鼠體重四週變化情形.....	44
圖 十一、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠前肢拉力試驗之影響.....	46
圖 十二、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠游泳力竭試驗之影響.....	49
圖 十三、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠急性運動後血糖含量之影響.....	52
圖 十四、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠急性運動後血乳酸含量之影響.....	53
圖 十五、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠急性運動後乳酸脫氫酶含量之影響.....	56
圖 十六、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠急性運動後血氨含量之影響.....	57
圖 十七、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠急性運動後肌酸肌酶含量之影響.....	59
圖 十八、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠急性運動後尿素氮含量之影響.....	60
圖 十九、餵食北蟲草子實體之 ICR 小鼠肝臟組織影響.....	63
圖 二十、餵食北蟲草子實體之 ICR 小鼠腎臟組織影響.....	66
圖 二十一、餵食北蟲草子實體之 ICR 小鼠腓腸肌組織影響.....	68

第一章 前言

隨著時代快速變遷，科技日新月異，時下生活作息加快，乃至職場上各種競爭激烈，讓人們的生活更加忙碌，多方的壓力都可能產生疲勞，輕微影響生活作息，重則危害健康影響生命。疲勞泛指人們長期面臨能量不足、身體過度活動、心理壓力及睡眠不足等所造成；長期處於慢性疲勞的情況下可能導致細胞受損、體內產生發炎反應和免疫功能異常等現象。隨著時代的進步，競爭越來越激烈，疲勞的問題就日益漸增。

北蟲草為著名的食用類真菌，屬真菌界 (Fungi)、子囊菌門 (Ascomycota)、子囊菌亞門 (Ascomycotina)、核菌綱(Ascomycotina)、肉座菌目 (Pyrenomycetes)、麥角菌科 (Clavicipitaceae)、蟲草屬(*Cordyceps*)，作為重要的食藥用中藥材之一，具有蟲草素、腺苷、多醣和甘露糖醇等機能性成分，並含有許多生理活性，包括降血糖、調控血壓、降血脂、抗氧化、抗發炎、調節免疫功能、抗腫瘤等。

文獻指出餵食小鼠北蟲草子實體水萃取物兩週後，透過旋轉桿試驗、強迫游泳試驗及跑步機試驗，與未處理之小鼠相比後，增加了 ATP 含量和抗氧化酶活性，並降低了乳酸、乳酸脫氫酶、丙二醛和活性氧(Song et al,2015)。另研究發現透過管餵的方式餵食北蟲草擠壓產品 30 天，可延長小鼠游泳耐力時間，並在血乳酸、肌酸肌酶、尿素氮和丙二醛含量顯著低於空白組；並可提升小鼠之超氧化物歧化酶、過氧化氫酶及穀胱甘肽過氧化物酶活性(Zhong et al,2017)。

目前北蟲草子實體抗疲勞之研究甚少，故本研究擬探討探討北蟲草子實體對疲勞改善之研究，使用 8 週齡之 ICR 小鼠，將餵食不同劑量之北蟲草子實體乾燥粉末四週後，能否有效提升小鼠運動能力、減少運動後體內糖原的損失、並有效降低疲勞生化指數，進而達到抗疲勞之功效。

第二章 文獻回顧

壹、疲勞 (Fatigue)

一、疲勞定義

疲勞為趨近病態的一種症狀，是指身體無法維持在一定水平上運作，各器官失去固定的工作能力；即身體因過度活動而造成肌肉無法維持力量，而導致活動能力下降(Mehta *et al.*, 2012)。主要造成疲勞的原因可包括心理、生理與生化三方面，其中心理方面的疲勞因較易受主觀因素影響；生理方面分為肌肉及神經傳導造成之疲勞，通常是劇烈消耗體力後所產生之疲勞感，其中機制較為複雜，目前研究尚未釐清；生化疲勞主要分為周邊及中樞疲勞，周邊疲勞是指身體在運動的過程中無法維持特定的力量；中樞疲勞是指精神上無法保持專注力的自我感受（衛福部, 2003）。

二、周圍疲勞

周圍疲勞主要指身體疲勞，對應於無法以相同的強度進行運動，導致性能惡化。有幾種理論解釋了周圍疲勞的生理基礎，包括疲勞理論，激進理論，堵塞理論和血紅蛋白理論(Geng *et al.*, 2017)。

1.疲勞理論

疲勞是由於肝臟和肌肉肝糖儲備耗盡及血糖濃度顯著降低所致(You *et al.*, 2011)。葡萄糖是身體細胞的主要能量來源，在細胞呼吸作用中被氧化以產生ATP；而不作燃料的葡萄糖將以肝糖的形式，進入肝臟或骨骼肌並以脂肪形式儲存在脂肪組織中；肝臟中儲存的肝糖可轉化為葡萄糖，當血糖含量下降時，葡萄糖則會釋放到血液中；另長時間的工作或運動，儲存於肌肉和肝臟的肝糖是不足的，需要由脂肪氧化產生額外能量；然脂肪氧化過程難以提供高水平的能量；因此當肌肉和肝臟中儲存的肝糖耗盡時，人們會感到疲勞(Bergström *et al.*, 1967)。

2.激進理論

強烈的物理負荷下，羥基和超氧陰離子自由基會在體內積聚；當人體氧

化系統和抗氧化系統之間不平衡，會使身體處於氧化壓力狀態；這些活性氧自由基會擾亂細胞中正常的氧化還原狀態，導致細胞成分受損，包括脂質，蛋白質和 DNA；此外，細胞器官功能和能量代謝能力亦會下降(Wang *et al.*, 2008; Zoll *et al.*, 2002)。

3. 堵塞理論

無氧呼吸會引起乳酸和細胞內無機磷酸鹽 (Pi) 的累積，將影響細胞穩定狀態，進而導致疲勞；當氧氣耗盡，細胞無法進行檸檬酸循環產生 ATP，使無氧呼吸作用增加，以滿足身體需要，導致細胞內乳酸的積累；乳酸之 H⁺ 離子會抑制能量代謝，因參與糖解和糖質新生的關鍵酶在低 pH 下受到抑制 (Ribeiro *et al.*, 1986)。另酸血症為體內酸鹼值失衡的症狀，會抑制肌漿網中的鈣離子通道，並降低肌肉收縮激活的程度；此外，當無氧情況下，肌肉需要能量增加時，肌酸水解產生磷酸激酶，釋出能量及無機磷酸鹽(Ekblom, 1986)。隨著無機磷酸鹽含量增加，表示肌肉的收縮力會減小，從而導致疲勞感。

4. 血紅蛋白理論

在劇烈運動中細胞和組織可能受損，紅血球細胞被破壞，導致能量代謝系統中輔酶和肌紅蛋白的喪失；破壞的紅血球細胞無法將氧氣輸送到肌肉組織，無法進行有氧呼吸，會擾亂 ATP 的產生，並引起疲勞(Lamou *et al.*, 2016)。

三、運動後誘導氧化壓力之疲勞現象

劇烈運動後，體內產生過多的自由基，當身體無法及時清除時，就容易造成組織損傷、產生疲勞感、免疫力下降和抗氧化系統失衡等現象(Urso *et al.*, 2003)。研究發現骨骼肌會產生活性氧 (ROS)，故認為骨骼肌是運動過程中自由基和 ROS 產生的主要來源；產生的活性氧主要為超氧陰離子和一氧化氮，超氧陰離子在細胞中歧化成過氧化氫；而一氧化氮會反應形成許多活性氮物質(Powers *et al.*, 2008)。長期或強烈的肌肉收縮活動，會改變肌纖維的生理環境，導致肌纖維易產生更多的 ROS，如肌纖維消耗的氧氣增加，促使 ROS 生成；此外，肌肉溫度升高也會刺激 ROS 生成；這些因素導致的 ROS 增加，被視為是疲勞的原因(Powers *et al.*, 2011)。

四、粒線體功能障礙之疲勞現象

粒線體功能障礙主要是由電子傳遞鏈功能喪失和高能量分子合成減少，如腺苷-5'-三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP)；這是老化及所有慢性疾病的特徵(Swerdlow, 2011)。粒線體功能障礙與疲勞有直接相關，此被認為是整體能量損失的原因；輕度疲勞是由多種情況引起，包括抑鬱症和其他心理狀況；過度疲勞則涉及能量系統，包括粒線體功能喪失與 ATP 產生減少等原因(Nicolson *et al.*, 2011)。

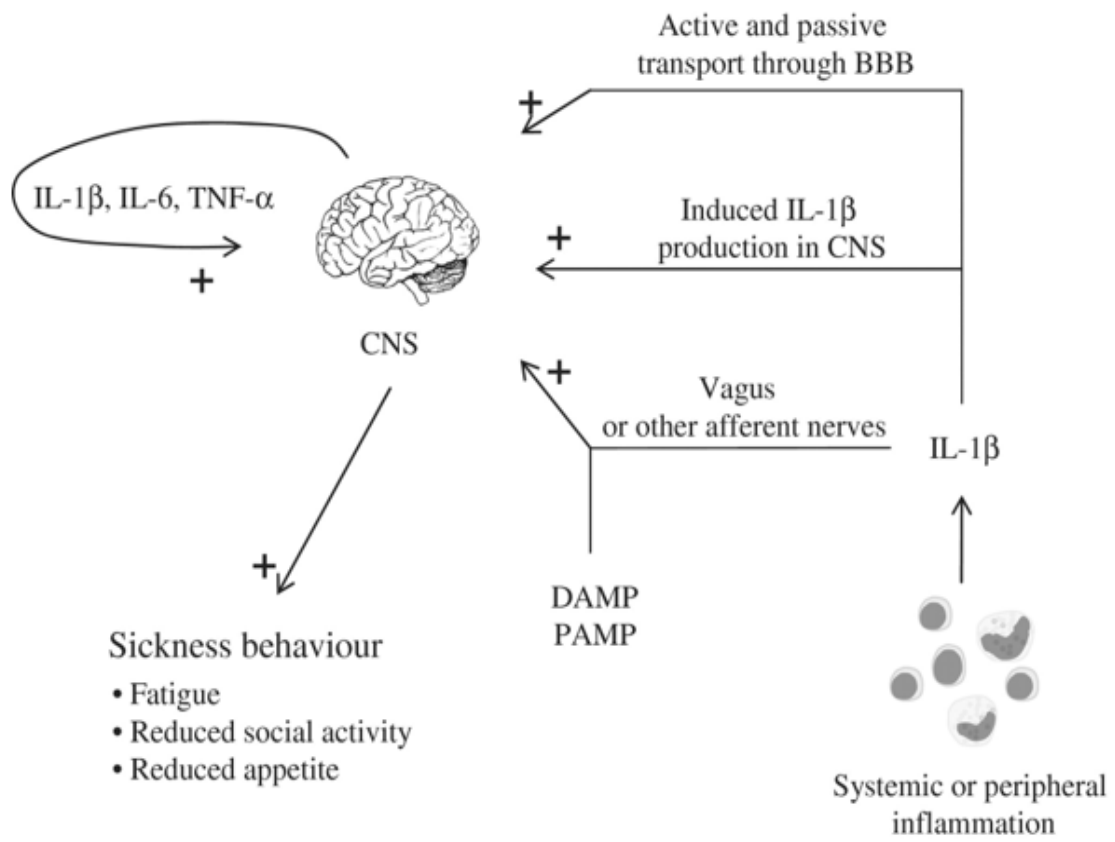
五、慢性疲勞症候群(Chronic fatigue syndrome ; CFS)

CFS 是一種未知的疾病，主要是由長期疲勞和多種症狀所導致而成，其特徵為注意力缺陷、短期記憶能力衰弱、骨骼肌疼痛和睡眠障礙等；在已開發國家中會有較多病例發生，患者多為女性白種人，年齡分布在 30 至 50 歲之間；由於病因生理學尚不清楚，故目前缺乏有效治療 CFS 的方法(Forsyth *et al.*, 1999)。此外，促發炎因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-12 和 IL-17 等，皆為發炎反應中的重要角色，當其作用於大腦時，會引起疲勞、嗜睡、食慾不正等症狀，如圖一所示；在人體試驗中，若以靜脈注射 IL-1 β ，會導致疲勞及發燒等現象，當施打 IL-1 β 受體拮抗劑後，則可減緩症狀，故認為促發炎因子是疲勞產生原因之一(Norheim *et al.*, 2011)。

六、疲勞之相關生化因子

1. 血糖 (Glucose)

正常生理活動下，體內的血糖會保持穩定以維持中樞神經細胞及骨骼肌的作用；運動時，肌肉細胞會消耗 ATP 作為能量來源，而當消耗殆盡後會利用葡萄糖產生 ATP，長時間或激烈運動後，由於糖原消耗過大，會出現低血糖之症狀，使中樞神經出現疲勞感，並影響細胞能量代謝，導致運送氧氣能



圖一、作用於大腦的發炎因子 (Norheim *et al.*, 2011)

力下降，引發整體疲勞症狀。因此血糖值可做為評估疲勞的重要指標(Huang *et al.*, 2014)(圖二)。

2. 乳酸 (Lactate acid, LA)

經過強烈運動後，身體對 ATP 的需求急遽增加，肌肉快速且反覆收縮，其中影響肌肉疲勞的原因為細胞內累積各種代謝物質，並導致細胞內外離子失衡。隨著運動時間拉長，細胞對氧氣的消耗量增加，若氧氣的運輸供不應求時，細胞將會使用無氧代謝，此時醣解作用會產生乳酸(Cairns, 2006)(圖三)。若醣解速率大於粒線體氧化乳酸速率時，會造成乳酸大量堆積於肌肉中，使得酸鹼值下降而影響肌肉組織的正常生理功能，收縮機制異常導致力量輸出下降(Luo *et al.*, 2017)。乳酸有影響能量利用的能力，可作為疲勞指標；若能有效清除乳酸將是改善疲勞的方法之一(Huang, *et al.*, 2014)。

3. 乳酸脫氫酶 (Lactate dehydrogenase, LDH)

乳酸脫氫酶是一種由兩種不同次單元體所構成的四聚體，其主要出現在肌肉組織。如圖四，主要功用在糖解作用產生之丙酮酸轉換成乳酸，並在此過程中把菸鹼醯胺腺嘌呤氧化 (NADH to NAD^+)；當細胞處在有氧呼吸時，LDH 也可逆反應，藉由還原 NAD^+ 將乳酸轉換成丙酮酸(PAN *et al.*, 1991)。LDH 是一種穩定的細胞質酶，當細胞質膜受損時，LDH 將迅速釋放出來，因此可以從血清中 LDH 的含量來判斷細胞凋亡的程度(Kumar *et al.*, 2018)。

4. 血氨 (Ammonia)

血氨是產生能量 ATP 的代謝物，也是蛋白質及胺基酸的代謝產物，其產量和運動強度與時間呈正相關。激烈運動後會產生大量血氨，當濃度過高時會干擾大腦功能進而發生疲勞(Wilkinson *et al.*, 2010)。主要是干擾克氏循環及減少粒線體呼吸作用(Mutch *et al.*, 1983)。而 ATP 的脫氨作用會使肌肉產生疲勞感，AMP 的脫氨作用增加伴隨著磷酸肌酸並造成血液酸鹼值下降，故運動時周邊神經與中樞神經的疲勞程度與血氨的含量有關(Banister *et al.*, 1990)

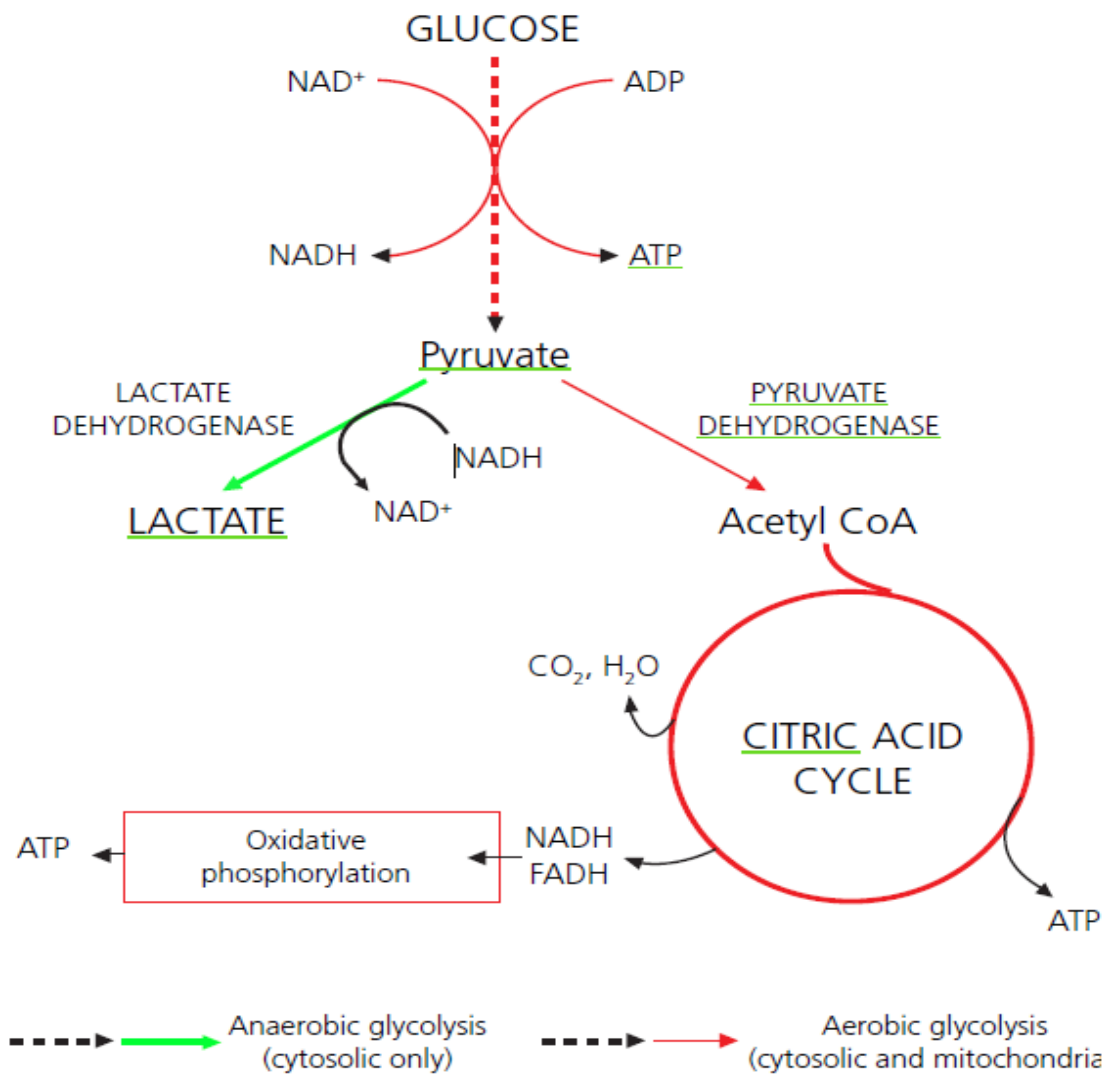


圖 二、葡萄糖代謝路徑(Higgins, 2007)

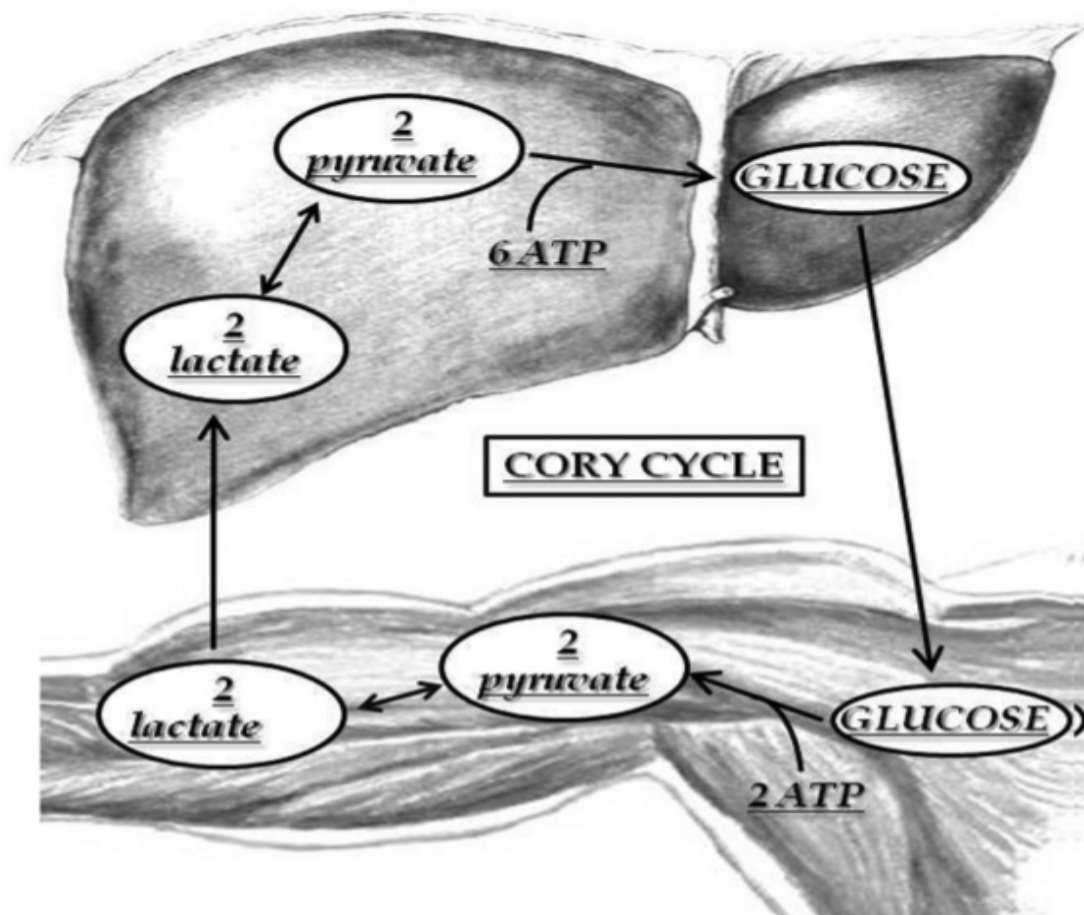


圖 三、克氏循環(Attana *et al.*, 2012)

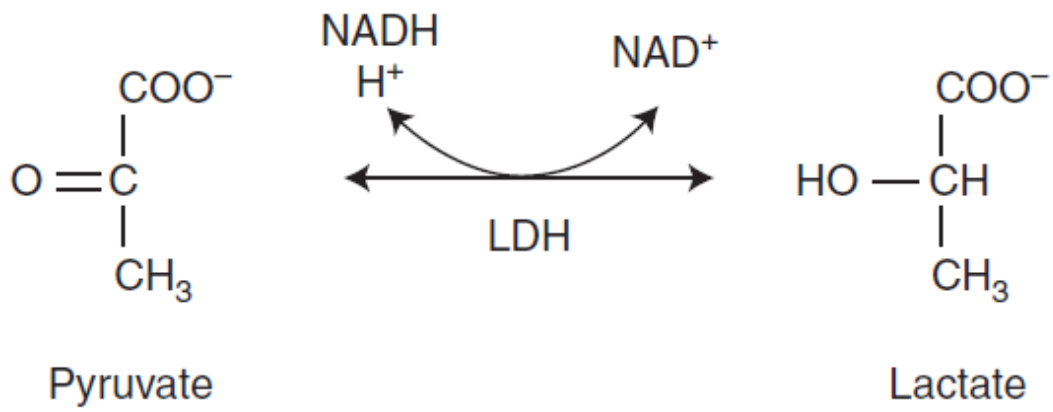


圖 四、乳酸脫氫酶之反應作用(Pan et al., 1991)

5.肌酸激酶(Creatine kinase, CK)

如圖五肌酸激酶主要存在於骨骼肌和心肌中，CK 在肌肉收縮時會催化 ATP 和磷酸肌酸間高能磷酸鍵的逆反應，提供運動中肌肉收縮所需要之能量。當運動強度過強或時間過長會造成肌肉細胞凋亡以及肌纖維破壞 (Brancaccio *et al.*, 2007)。因此 CK 可作為肌肉損傷、運動練習強度的指標物，避免過勞或者過度訓練的狀況(Koch *et al.*, 2014)。

6.尿素氮 (Blood urea nitrogen, BUN)

尿素氮是蛋白質和胺基酸等含氮物質的代謝產物，在腎臟中進行。正常情況下，血液中 BUN 的代謝和合成會維持平衡。但在運動後，體內的能量代謝受到破壞，當蛋白質或胺基酸的分解代謝速率超過合成速率，BUN 便會升高達到疲勞閾值(Weiner *et al.*, 2015)。過去研究指出，短時間的輕、中度運動對 BUN 的變化較小；若超過 30 分鐘或者高強度的運動時，會使腎臟的負荷增加，進而提高尿素氮的含量。因此 BUN 的變化可作為運動的時間和強度的象徵，避免過度運動或肌肉損傷(Maddali *et al.*, 1998)。

貳、菇類之抗疲勞作用

一、具抗疲勞功效之菇類

統整菇類抗疲勞之研究分述如下：

1.冬蟲夏草(*Cordyceps sinensis*)

研究指出冬蟲夏草具有血管舒張作用，增加血液流量，提供器官及肌肉足夠的氧氣和養分(Feng *et al.*, 1987)。另研究發現餵食冬蟲夏草水草物(200 mg/ kg)三週，可抑制小鼠運動過程中乳酸之生成，並增加肝臟及肌肉中肝糖的儲存量(Li *et al.*, 2009)。此外，研究發現冬蟲夏草可延長大鼠游泳力竭時間和降低 BUN，進而達到抗疲勞之作用(Wu *et al.*, 2015)。

2.靈芝(*Ganoderma lucidum*)

研究發現靈芝中的腺苷為血管舒張的重要因素，可降低血液黏度、抑制血小板聚集、提供血氧運輸能力(Most *et al.*, 1986)，透過從心血管系統向

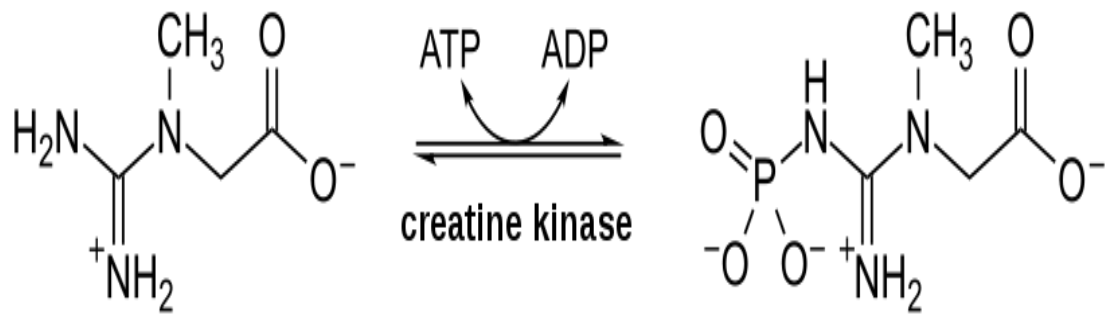


圖 五、肌酸激酶之反應作用

身體提供足夠能量(Geng, *et al.*, 2017)，可激活巨噬細胞、淋巴細胞和其他免疫細胞去應對病原體(Wang *et al.*, 1997)；一般而言，良好的免疫系統可確保身體系統正常運作，以避免疲勞產生(Geng, *et al.*, 2017)。另研究發現靈芝之氣仿萃取物能清除活性氧，增強體內抗氧化能力，同時抑制脂質過氧化、清除超氧陰離子，防止細胞受損(Joseph *et al.*, 2009)；減少細胞受損，便可維持體內能量產生，進而減少疲勞發生(Geng, *et al.*, 2017)。此外，研究指出靈芝深層發酵萃取物可加速血乳酸的代謝、減少運動過程中糖原的消耗，進而延緩疲勞發生(Wei *et al.*, 2010)。

3. 香菇(*Lentinus edodes*)

研究指出香菇可有效提升小鼠之游泳耐力、降低 BUN 和乳酸含量(Liang *et al.*, 2004)。另研究發現香菇水萃物可刺激過氧化氫酶、穀胱甘肽還原酶和 GSH-P 的活性(Savoie *et al.*, 2008)；此外，研究發現香菇多醣可刺激體內 SOD 和 GSH-Px 的活性，降低丙二醛的含量(Yu *et al.*, 2009)。一般而言，若能有效地清除體內自由基和增強抗氧化酶活性，便可保護組織免受運動後氧化損傷之疲勞發生(Geng, *et al.*, 2017)。

4. 銀耳(*Tremella fuciformis*)

研究發現銀耳可透過胰島素循環，改善相關酶活性以調節血糖平衡，從而減輕疲勞(Kiho *et al.*, 2000)。另研究發現餵食銀耳可延長小鼠之游泳力竭時間，並降低 BUN 及乳酸含量(Liang, *et al.*, 2004)。此外，研究指出銀耳多醣具有清除超氧陰離子和羥自由基活性，可有效降低高氧化壓力，減輕生物細胞的損傷，以避免疲勞產生(Chen, 2010)。

5. 猴頭菇(*Hericium erinaceus*)

研究發現猴頭菇可有效地增加游泳耐力、減少血液中 BUN 和乳酸含量，進而減少疲勞發生(Zhang *et al.*, 2004)。

二、菇類之抗疲勞機制

目前有多種菇類具有抗疲勞之功效，研究指出菇類主要透過肌肉功能、抗氧化作用、心血管功能、免疫調節、激素調節、提升肝功能、血糖調節等

機制去延緩疲勞的發生，如圖六所示。(Geng, *et al.*, 2017)整理菇類抗疲勞機制如表一所示，分述如下：

1.肌肉功能

研究指出可根據肌肉的能量代謝來評估抗疲勞作用，一般運動耐力時間是評估菇類抗疲勞作用的重要且直接的指標(Belluardo *et al.*, 2001)；另游泳試驗亦是評估肌肉疲勞程度最常被接受的實驗運動模型(Jung *et al.*, 2004)；游泳耐力時間通常定義為小鼠保持游泳直到它們沉入游泳池底部並停止移動一段時間（如 10 秒）(Yu *et al.*, 2008)。此外，其他運動模型包括旋轉桿測試和強制跑步測試也被用來評估疲勞程度(Song, Wang, & Teng, 2015)。菇類通常會透過影響血液乳酸和糖原儲存，血尿素氮含量，相關酶活性，代謝調節劑和相關轉運蛋白的表達，來減輕肌肉疲勞的作用(Geng, *et al.*, 2017)。

2.抗氧化作用

活性氧（ROS）是線粒體中 ATP 產生的氧化反應的副產物，在呼吸期間線粒體會產生羥基和超氧陰離子，若產生過量，則可能損害細胞結構和功能；另一氧化氮會與產生的超氧陰離子反應，並形成過氧亞硝酸鹽，它是一種高活性氧化劑和硝化劑，會破壞包括蛋白質和 DNA 在內的各種細胞分子；體內雖然有抗氧化劑，並具有可保護它們免受氧化損傷的修復系統，但疲勞狀況會削弱抗氧化系統，導致過量的自由基和氧化壓力增加；菇類可增加自由基清除能力，降低細胞的氧化壓力，有助於增強線粒體的能量代謝，從而加速能量產生，有助於減緩疲勞(Beckman *et al.*, 1990)。

超氧化物歧化酶（SOD）是一種天然酶，可利用不同的帶正電金屬離子（如銅或鋅），中和特定的超氧自由基；穀胱甘肽過氧化物酶（GSH-Px）也是一種天然的抗氧化酶，可清除羥基自由基；另穀胱甘肽還原酶和 GSH-Px 是構成抗氧化酶的穀胱甘肽系統，可減少脂質氫過氧化物和游離過氧化氫；過氧化氫酶是一種抗氧化酶，與 SOD 一起使用可防止自由基損傷；研究發現菇類可刺激抗氧化酶的活性，如 SOD、GSH-Px、穀胱甘肽還原酶和過氧

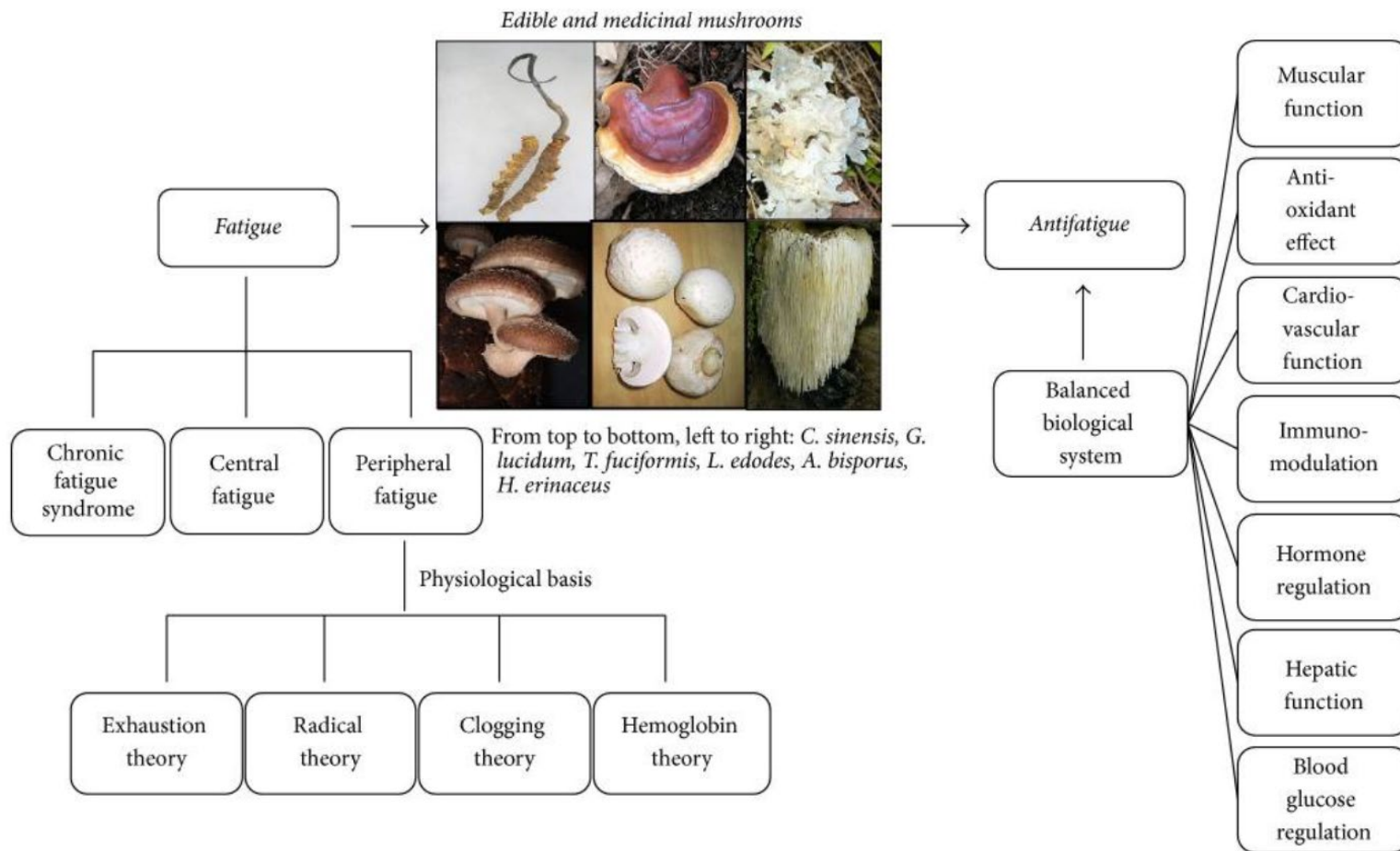


圖 六、菇類從生理基礎上抗疲勞之機制(Geng *et al.*, 2017)

表一、菇類抗疲勞功能之機制(Geng *et al.*, 2017)

Anti-fatigue functions of mushrooms	Detailed mechanisms
Muscular function improvement	(i) Inhibits production and accelerate clearance of lactic acid; (ii) Increases glycogen storage in liver and muscle; (iii) Reduces blood urea nitrogen from protein breakdown; (iv) Increases lactate dehydrogenase activity; (v) Promotes the expression of skeletal muscle key metabolic regulators of AMPK, PGC-1 α , and PPAR- δ ; (vi) Stimulates the expression of lactate monocarboxylate transporter and glucose transporter.
Antioxidant function	(i) Scavenges DPPH, hydroxyl radical, superoxide anion radical, and nitric oxide; (ii) Inhibits lipid peroxidation; (iii) Stimulates antioxidant enzymes of SOD, GSH-Px, catalase, and glutathione reductase.
Cardiovascular function improvement	(i) Vasodilation in areas that need blood supply increase.
Immunomodulation enhancement	(i) Activates macrophages to engulf foreign invaders; (ii) Increases T helper cells to control and regulate other immune cells; (iii) Increases T helper: T suppressor cells to enhance immune

	<p>system activity;</p> <p>(iv) Increases natural kill cells activity to identify and remove foreign invaders;</p> <p>(v) Improves cytokines expression to regulate cellular communication and immune response in infective sites.</p>
Hormone regulation improvement	<p>(i) Balances testosterone level to improve muscle development.</p>
Hepatic function improvement	<p>(i) Increases energy state by increasing ATP to Pi ratio;</p> <p>(ii) Increases liver blood flow;</p> <p>(iii) Promotes liver protein and RNA synthesis.</p>
Blood glucose regulation improvement	<p>(i) Increases circulating insulin to reduce glucose back to normal;</p> <p>(ii) Increases relevant enzyme activities including glucokinase, hexokinase, and glucose-6-phosphate dehydrogenase to increase glucose metabolic rate.</p>

化氫酶，藉以降低氧化壓力和疲勞(Yu *et al.*, 2009)。

3. 心血管功能

心血管系統包括心臟和兩個血管網絡，心臟收縮會提供動脈血壓將血液推入全身；透過血管網絡之的血液循環，將營養物質和氧氣輸送到細胞，並去除廢物；心血管系統的正常功能是預防疲勞的重要因素之一(Klabunde, 2011)。菇類可透過血管舒張，促進血液循環；血管舒張可由單個器官或整個身體中的血管擴張劑誘導；因此，可控制血管舒張發生在需要血液供應的區域，幫助心血管系統保持正常運作(Geng *et al.*, 2017)。

4. 免疫調節

免疫系統是一個複雜的系統，可記住和辨識病原體，產生細胞和分泌物，以高特異性去除它們；菇類中的活性物質可透過激活巨噬細胞、天然殺手細胞和 T 細胞等免疫細胞，來改善免疫系統；一個良好的免疫系統，可確保其他身體系統的正常運作，並確保足夠的能量供應到身體各部位，以防止疲勞發生(Geng *et al.*, 2017)。

5. 激素調節

激素是由細胞或腺體釋放出的化學物質，主要負責信息傳遞，會影響身體其他部位的細胞；睪固酮是一種類固醇激素，主要由男性睪丸和女性卵巢的 Leydig 細胞分泌；高睪固酮會導致肌肉發育和高能量水平的改善，然亦會引起副作用，包括肝臟和心血管系統的功能障礙(Morgentaler, 2008)。菇類中的活性化合物可模擬或抑制睪固酮的產生，有助於平衡睪固酮和保持身體能量，以防止疲勞發生(Geng *et al.*, 2017)。

6. 提升肝功能

肝臟是一個非常重要的器官，負責許多關鍵功能，葡萄糖以肝糖的形式儲存在肝臟中，當身體需要額外的能量時，肝臟會釋放葡萄糖；另肝臟亦可作為血液過濾器，去除毒素產生更乾淨的血液，可攜帶更多的氧氣和營養物質；此外，肝臟的脂肪代謝對於維持健康的心血管系統和體重也很重要；這些功能都與身體正常運作密切相關，當肝臟功能發生障礙，會對能量代謝產

生負面影響，從而導致疲勞(Geng *et al.*, 2017)。研究指出菇類可增強肝臟能量，促進胰臟蛋白質和 RNA 合成，進而提升肝功能(Manabe *et al.*, 1996)。

7. 血糖調節

體內主要是透過胰島素和胰高血糖素的作用，來維持血糖平衡；胰島素會刺激體細胞葡萄糖攝取率，促進細胞葡萄糖代謝，增加肝臟中葡萄糖的糖原形成；另會增加肝臟和脂肪細胞中葡萄糖合成脂肪，使血糖恢復正常；胰高血糖素則以相反方式將血糖增加至正常狀態，高血糖可能會導致糖尿病、心臟病或腎衰竭，而低血糖可能與慢性疲勞有關(Geng *et al.*, 2017)。

Geng 等人(2017)亦整理菇類抗疲勞之機能性成分及其機制，如表二所示。

三、衛生福利部審核通過抗疲勞功效之菇類產品

目前行政院衛生福利部食品藥物管理署審核通過之抗疲勞功效健康產品僅有 18 項(表三)，其中三項為菇類產品。

1. 新華茂冬蟲夏草菌絲體精沛膠囊(健食字第 A00068 號)

人體實驗結果顯示，食用新華茂冬蟲夏草菌絲體精沛膠囊 4.5g/ day，持續六周，可顯著性降低平均血乳酸濃度 10.5%，同時亦可增加脂肪利用率，減低對碳水化合物的依賴，並減少丙酮酸和乳酸的產生，延緩疲勞發生。此外，每日攝取 3 克新華茂冬蟲夏草菌絲體精沛膠囊三個月，亦可延長運動至力竭時間 31.8 秒。

2. 長庚冬蟲夏草菌絲體膠囊(健食字第 A00272 號)

實驗以 SD 大鼠作為實驗動物，分為控制組及冬蟲夏草菌絲體組，冬蟲夏草菌絲體組分別餵食低劑量、中劑量和高劑量，此 3 組之游泳力竭時間較控制組顯著性上升；另和控制組相比，可提升肝臟肝糖儲存量，促進乳酸及 BUN 的代謝，顯示試驗物質具有抗疲勞之功效。

表 二、菇類機能性成分及其對應抗疲勞功效(Geng *et al.*, 2017)

Species	Composition	Mechanism for anti-fatigue
<i>Agaricus bisporus</i>	Galic acid, flavonoid, ascorbic acid, and phenolic compounds	Antioxidant activity
	β -1,3-Glucan	Improves natural killer cell activities.
<i>Antrodia cinnamomea</i>	Ergostane and lanostane skeleton triterpenoids	Significantly improves muscular function.
<i>Cordyceps sinensis</i>	Polypeptide	Improves cardiovascular function through vasodilation effect
	Mannitol	Free radical scavenging activity
	Cordycepin	Free radical scavenging activity
	CSP-1 with glucose, mannose, and galactose in the ratio of 1 : 0.6 : 0.75	Hypoglycemic effect
	EPS-glycopeptide complex with EPS comprising glucose and mannose in the ratio of 3.2 : 1.0 and glycopeptide having Mw of 6.0 kDa	Inhibits lactic acid production and increase liver and muscle glycogen storage,Regulates body hormone.
<i>Ganoderma lucidum</i>	Protein of LZ-8	Improves T lymphocytes response to

		cytokines
	Peptide with amino acids rich in phenylalanine, aspartic acid, proline, histidine, and isoleucine	Antioxidant activity
	Triterpenoids	Strong antioxidant activity,Regulates body testosterone level
	Adenosine	Inhibitory platelet aggregation to enhance blood circulation
	β -D-Glucan	Stimulates macrophages,activity.Promotes antioxidant enzyme activity.
<i>Grifola gargal</i>	Adenosine	Promotes glucose uptake in skeletal muscle cells.
<i>Inonotus obliquus</i>	Polyphenol of inonoblins and phelligridins	Significant DPPH radical scavenging and moderate superoxide anion scavenging activities.
<i>Lentinus edodes</i>	Mannose, glucose, and galactose	Strong free radical scavenging activity,

		Promotes antioxidant enzyme activity.
<i>Tremella fuciformis</i>	α -(1→3)-linked D-mannan as backbone chain and small xylose- and glucuronic acid-containing side chains	Improves muscular function, Promotes antioxidant enzyme activity and strong free radical scavenging activity, Promotes liver protein synthesis.
<i>Tricholoma matsutake</i>	Peptide	Improves cardiovascular function by antihypertensive action, Free radical scavenging activity.

表 三、衛生福利部食品藥物管理署審核通過之抗疲勞功能健康食品一覽表

項次	許可證字號	中文品名	申請商
1	衛署健食字第 A00018 號	人參精萃膠囊	悅寶生物科技股份有限公司
2	衛署健食字第 A00063 號	白蘭氏雞精	馬來西亞商白蘭氏三得利股份有限公司台灣分公司
3	衛署健食字第 A00068 號	如新華茂冬蟲夏草菌絲體精沛膠囊	美商如新華茂股份有限公司台灣分公司
4	衛署健食字第 A00073 號	統一四物雞精	統一企業股份有限公司
5	衛署健食字第 A00100 號	益力蔘膠囊	信東生技股份有限公司園區分公司
6	衛署健食字第 A00114 號	養氣人蔘雞精	佳格食品股份有限公司
7	衛署健食字第 A00143 號	雞精王	佳格食品股份有限公司
8	衛署健食字第 A00165 號	台糖蜆精	台灣糖業股份有限公司
9	衛署健食字第 A00222 號	田原香原味滴雞精	田原香食品實業有限公司
10	衛部健食字第 A00272 號	長庚冬蟲夏草菌絲體膠囊	長庚生物科技股份有限公司
11	衛部健食字第 A00270 號	活源蔘膠囊	創益生技股份有限公司
12	衛部健食字第 A00298 號	老協珍刺參精	老協珍股份有限公司
13	衛部健食字第 A00313 號	烏骨雞滴雞精	高野農業生技股份有限公司
14	衛部健食字第 A00309 號	葡萄王黃金康貝特能量飲料	葡萄王生技股份有限公司
15	衛部健食字第 A00320 號	樟芝人蔘滋補液	台塑生醫科技股份有限公司
16	衛部健食字第 A00319 號	懷特益能強®膠囊	懷特生技新藥股份有限公司
17	衛部健食字第 A00361 號	Simple Power 能量補給飲料	名牌食品股份有限公司
18	衛部健食字第 A00367 號	活芯®升級版軟膠囊	杏輝藥品工業股份有限公司

3. 樟芝人參滋補液(健食字第 A00320 號)

以 ICR 小鼠作為實驗動物，餵食樟芝人參滋補液 12.3 mL/ kg /mouse 做為 1 倍劑量，另亦餵食樟芝人參滋補液 3 倍與 6 倍劑量組。結果顯示連續飲用樟芝人參滋補液四週，相較於對照組在游泳力竭時間中，具有顯著性的差異；並可改善血液中血乳酸及尿素氮代謝，提升肝臟內肝糖的含量，具有延緩疲勞發生及消除疲勞之功效。

參、北蟲草 (Cordyceps militaris)

一、介紹

北蟲草又名蛹蟲草、北冬蟲夏草，在分類中屬真菌界 (Fungi)、子囊菌門 (Ascomycota)、子囊菌亞門 (Ascomycotina)、核菌綱(Ascomycotina)、肉座菌目 (Pyrenomycetes)、麥角菌科 (Clavicipitaceae)、蟲草屬(*Cordyceps*)之真菌(Das *et al.*, 2010)。北蟲草為著名的傳統中藥材，在中國、日本、韓國、東南亞地區等皆有生長；中國在北蟲草的產業最為發達，乃成為全球最大的真菌供應商(Dong *et al.*, 2015)。屬於食用藥用真菌，最早發現是鱗翅目昆蟲的蛹或幼蟲等昆蟲之病原菌真菌(Cui, 2015)。

北蟲草的生長週期分成兩個階段，第一為不需要光照之菌絲體生長階段；第二為需要光照之子實體發育階段(Yi *et al.*, 2014)「光」是北蟲草子實體生長最主要環境因子(Sato *et al.*, 2002)，在有光照的條件下，北蟲草菌絲體會從白色轉為黃橘色，原菌絲體便開始形成子實體(Yang *et al.*, 2014)。北蟲草含有許多機能性成分，例蟲草素、腺苷、甘露糖醇、多醣等(Ng and Wang., 2005)，研究指出北蟲草子實體相較於冬蟲夏草，具有更多的機能性成分總量(Dong *et al.*, 2012)。目前因野生冬蟲夏草資源有限，越來越多使用北蟲草子實體作為冬蟲夏草之替代品(Dong *et al.*, 2013)。

二、機能性成分

主要的機能性成分包括蟲草素、腺苷、甘露糖醇、多醣(Ng and Wang.,

2005)，圖七為蟲草素、腺苷、甘露糖醇之結構式。其各別機能性成分所具有之生理活性，分述如下：

1. 蟲草素 (Cordycepin)

蟲草素結構為 3'-去氧腺苷 (3'-deoxyadenosine)，為核苷之類似物(Ling *et al.*, 2009)，蟲草素具有之生理功能有抗腫瘤(Tian *et al.*, 2015)、抗疲勞(Zhong *et al.*, 2017)、抗發炎(Yoon *et al.*, 2015)、抑制血小板凝聚(Cho *et al.*, 2007)、改善酒精性肝中毒(Cha *et al.*, 2013)、降血脂(Guo *et al.*, 2010)，抗菌(Kim *et al.*, 2006)及殺蟲(Ahn *et al.*, 2000)等生理功效。

2. 腺苷 (Adenosine)

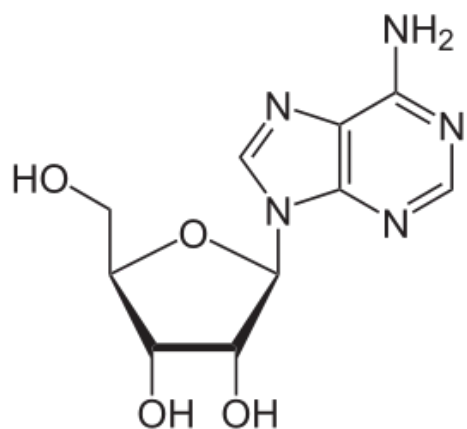
腺苷結構是由核糖及部分腺苷嘌呤經 β -N9-糖苷鍵鍵結而成，其結構和蟲草素相似，可作為穩動中樞神經系統及體內平衡的重要調節劑。而腺苷具有多項生理活性，例抗發炎(Caiazzo *et al.*, 2016)、抗癌(Tsuchiya, 2014)、穩定中樞神經、調節腦部缺血損傷(Gomes *et al.*, 2011)、抗憂鬱(Carlezon Jr *et al.*, 2005)、調控血管擴張(Tabrizchi *et al.*, 2001)、調節睡眠障礙(Basheer *et al.*, 2004)、治療慢性心臟衰竭(Kitakaze, 2000)、預防癲癇發作(Vinade *et al.*, 2003) 及刺激末梢神經(Basheer *et al.*, 2004)等功效。

3. 甘露糖醇 (Mannitol)

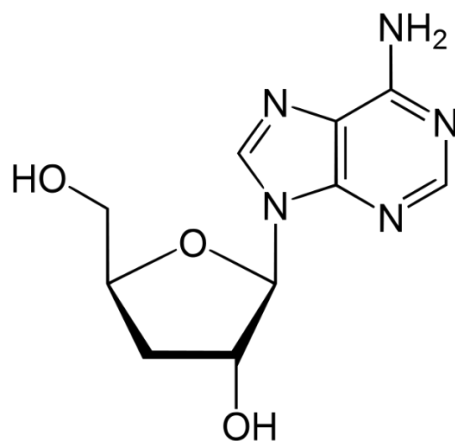
甘露糖醇又名為蟲草酸，為一種多元醇，具有和蔗糖一樣的外觀和甜度，研究指出甘露糖醇具有治療中風(Bereczki *et al.*, 2007)、利尿、止咳、清除自由基(Li *et al.*, 2006)和防止腎衰竭(Shawkat *et al.*, 2012)等功效。

4. 多醣 (Polysaccharide)

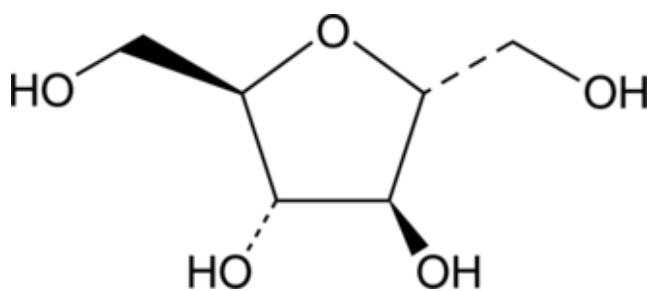
北蟲草多醣之結構為 β -1,4-支鏈- β -1,6-葡萄糖半乳糖甘露聚糖 (β -1,4-branched- β -1,6-galactoglucomannan)(Lee *et al.*, 2009)，其具有調節免疫功能(Ahn *et al.*, 2000)、抗氧化(Chen *et al.*, 2015)、抗腫瘤(Liu *et al.*, 2017)、抗老化(Li *et al.*, 2010)、降血脂及護肝(Wang *et al.*, 2015)等生理活性。



(1) Adenosine



(2) Cordycepin



(3) Mannitol

圖 七、北蟲草主要機能性成分之結構(Ling *et al.*, 2009)

三、生理活性

1. 抗氧化

研究指出北蟲草菌絲體 SU5-08 胞外多醣具有抗氧化功能，可提高適應性免疫反應(Lin *et al.*, 2012)；另外在北蟲草子實體之甲醇萃取物，具有抑制脂質過氧化、提升還原能力及清除自由基的功效(Reis *et al.*, 2013)。

2. 抗發炎

文獻顯示將北蟲草接種在發芽大豆上，其熱水萃取物在葡萄糖硫酸銨 (dextran sodium sulfate, DSS) 誘導之急慢性結腸炎實驗中，具有可調控下游基因 iNos 及 TNF- α mRNA 表現量已達抗發炎功效(Han *et al.*, 2011)。另有研究發現從北蟲草固態培養物中，萃取出十種純化核物，可抑制人類結腸癌細胞 Colo205、前列腺癌細胞 PC-3 及肝癌細胞 Hep G2 之發炎因子，顯示北蟲草具有抗發炎活性(Rao *et al.*, 2010)。

3. 抗腫瘤

研究顯示將北蟲草皆種於發芽大豆上，其丁醇萃取物對結腸癌細胞具有抗增生作用(Mollah *et al.*, 2012)；另有文獻指出北蟲草多醣可抑制 Hep G2 人類肝癌細胞及 Hela 子宮頸癌細胞生長(Yang *et al.*, 2014)；此外北蟲草多醣萃取物可抑制肝癌細胞 (SMMC-7721)、乳癌細胞 (MCF-7) 和胃癌細胞 (BGC-823) 生長，並誘導癌細胞凋亡(Chen, *et al.*, 2015)。

4. 降血脂

文獻指出以蟲草素餵食高血脂症之倉鼠及大鼠，可有效降低總膽固醇 (TC)、三酸甘油酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 及極低密度脂蛋白 (VLDL-C) 含量，達到降血脂之功效(Gao *et al.*, 2011)。另有研究指出北蟲草 (SU-12) 之多醣可降低小鼠血液中和肝臟中脂質含量，降低肝損傷並改善丙胺酸轉氨酶 (ALT) 含量，可做為抗高血脂及護肝產品使用(Wang *et al.*, 2015)。

5. 降血糖

研究發現鏈脲佐菌素 (Streptozotocin, STZ) 誘導之糖尿病大鼠，餵食

北蟲草米後，可降低大鼠血糖、總膽固醇及提高抗氧化活性(Park *et al.*, 2011)。另有研究指出北蟲草菌絲體之乙醇萃取物，可增加葡萄糖代謝進而達到降血糖之作用(Dong *et al.*, 2014)。

6. 調節免疫功能

研究指出在樹突細胞中添加北蟲草子實體水萃物，可增加 I、II 類主要組織相容性複合體(major histocompatibility complex, MHC)之表現量，但不影響外源性白蛋白(Ovalbumin)的吞噬活性(Shin *et al.*, 2010)。另有研究發現蟲草素可抑制刀豆蛋白(Concanavalin A, ConA)誘發脾臟細胞增殖及 TH1、TH2 路徑細胞激素之產生(Xiong *et al.*, 2013)。此外，文獻指出小鼠餵食北蟲草多醣後，可有效提升血清中脾臟及胸線指數、增加淋巴細胞活性、白細胞總量及 IgG 功能(Liu *et al.*, 2016)。

7. 護肝功能

文獻指出北蟲草液態培養之胞外聚合物，對肝纖維化之大鼠具抗肝纖維化功能(Nan *et al.*, 2001)。另研究發現將蟲草素或干擾素 α (interferon- α)與瑞比達 (ribavirin)藥物合併餵食後，可抑制 C 型肝炎病毒，進而預防肝硬化及肝癌發生率(Ueda *et al.*, 2014)。此外，也有文獻發現以雷公藤內脂誘導大鼠產生急性肝損傷後，餵食富含硒的北蟲草後，可抑制肝損傷達到護肝功效(Wang *et al.*, 2018)。

8. 抑菌作用

研究發現北蟲草萃取物對金黃色葡萄球菌、鏈球菌、單胞桿菌具有抗菌活性，並與其濃度成正相關，這可能與萃取液中的蟲草素相關(李等人, 2008)。另有文獻發現北蟲草乙酸乙脂和正丁醇萃取物，對金黃色葡萄球菌、芽孢桿菌、黃麴菌有抑制功效，其效果會因萃取物濃度增加而增強(秦等人, 2008)。此外，將北蟲草菌絲體培養液合成銀奈米顆粒 (AgNPs)，發現其對水生動物和臨床致病菌具有良好的抗菌活性(Wang *et al.*, 2016)。

9. 保護腎損傷

研究指出北蟲草菌絲體乙醇萃取物可降低由氫化皮質醇誘導腎損傷脂

高齡小鼠之尿素氮和肌酸酐含量；可提升血清促腎上腺皮質激素（ACTH）和皮質醇（Cor）含量；減輕誘導引起的腎組織損傷，達到腎損傷之保護作用(施等人，2009)。另文獻指出以鏈脲佐菌素（STZ）誘導之糖尿病大鼠，餵食北蟲草水草物或乙醇萃取物後，可有效降低血糖、血清中總膽固醇及三酸甘油脂含量，並可降低尿素氮、肌酸酐和尿酸等腎指數，以保護腎損傷(Dong *et al.*, 2014)。

四、抗疲勞之相關研究

研究指出餵食北蟲草水草物可增加小鼠強迫游泳試驗及強迫跑步試驗之時間，並增高 ATP 水平其抗氧化酶活性，降低了乳酸、乳酸脫氫酶、丙二醛及活性氧之活性，主要是透過激活 5'-AMP 活化蛋白激酶 AMPK 和 AKT，以達到抗疲勞之功效(Song *et al.*, 2015)。另有研究發現，餵食北蟲草穀物擠壓產品，可延長游泳耐力試驗時間，並有效降低血清肌酸激酶、尿素氮，並提高了體內醣原的含量，證實具有抗疲勞之功效(Zhong *et al.*, 2017)。

第三章 實驗目的

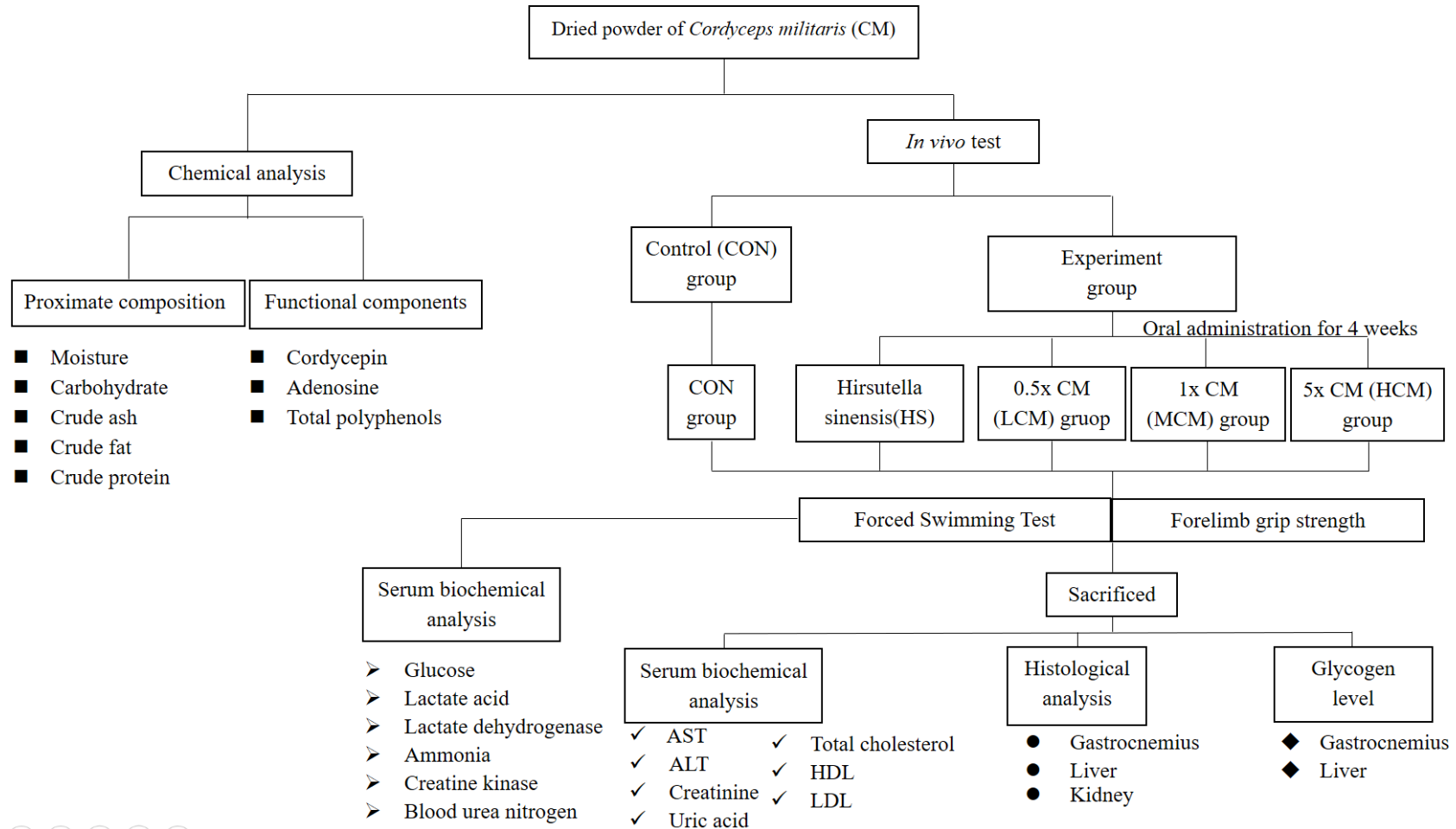
生活忙錄及競爭越來越激烈，疲勞的問題就日益漸增；輕微影響生活作息，重則危害健康影響生命。當長期處於慢性疲勞的情況下可能導致細胞受損、體內產生發炎反應和免疫功能異常等現象。若能開發相關抗疲勞之保健食品，適時補充，便能減少疲勞之發生，進而維持身體之正常功能。

蟲草屬菇類為著名的食用藥用菇，含有相當豐富的營養物質和生理功能，目前衛生福利部食品藥物管理署審核通過之抗疲勞功能健康產品中，菇類產品有三種，其中兩種為蟲草屬之冬蟲夏草菌絲體產品。研究指出北蟲草子實體相較於冬蟲夏草，具有更多的機能性成分含量。目前研究發現，北蟲草子實體萃取物及菌絲體具有抗疲勞之功效，甚少針對北蟲草子實體之抗疲勞功效進行評估。

因此本研究將以乾燥後北蟲草子實體粉末進行餵食，並以長庚冬蟲夏草菌絲體膠囊（健康食品衛部健食字第 A00272 號）作為正控制組，實驗設計如下表所示，將探討北蟲草子實體對小鼠運動能力表現以及運動後血液疲勞指數之影響。

實驗架構

30



第四章 材料與方法

壹、實驗方法

一、北蟲草子實體一般成分分析

1. 樣品製備

北蟲草子實體來自福建漳州，在 23°C 培養 10 天後進行冷刺激，接著以 24°C 培養至 45 天，置於 50°C 烘箱進行烘乾，再使用高速粉碎機 (RT-04) 將其磨碎，並以 60 mesh 篩網進行過篩，所得北蟲草子實體粉末存放於乾燥箱，以供後續實驗使用。

2. 水分含量分析 (AOAC, 1990, #925.4)

精稱樣品粉末 2 克 (W1)，放入已恆重之稱量瓶內 (W)，利用常壓加熱乾燥法，於 105°C 烘箱反覆烘乾及冷卻，稱至恆重 (W2)，由樣品損失之重量除以原樣品重可得該樣品水分含量。樣品粉末水分含量計算公式如下：

$$\text{樣品粉末水分含量 (\%)} = \{ [W1 - (W2 - W)] / W1 \} \times 100$$

3. 灰分含量分析 (AOAC, 1990, #935.53)

精稱樣品粉末 2 克 (W)，放入已恆重之坩鍋 (W1)，於 105°C 烘箱反覆烘乾及冷卻，除去部分水分，再放入灰化爐 (DF-303) 中進行灰化 (550~600°C)，至樣品粉末成白色後，溫度降至 200°C，再放置玻璃乾燥器中冷卻至室溫並稱重 (W2)。樣品粉末灰分含量計算公式如下：

$$\text{樣品粉末灰分含量 (\%)} = [(W2 - W1) / W] \times 100$$

4. 粗脂質含量分析 (AOAC, 1990, #920.39)

精稱樣品粉末 2 克，置於圓筒濾紙中，脫脂棉蓋於圓筒濾紙上方，於 95~98°C 烘箱內乾燥 3 小時並稱重 (W)，圓底燒瓶也放置烘箱內乾燥 3 小時

並稱重 (W₁)。將圓筒濾紙放於索氏脂肪萃取裝置 (Soxtec™ 2043) 之萃
取管內，圓底燒瓶裝八分滿之乙醚接於索氏脂肪萃取裝置下方，再將其裝置
放於 55°C 恆溫水浴中萃取 16~18 小時。萃取完後取出圓筒濾紙，將剩餘乙
醚蒸餾至萃取管中回收，並將圓底燒瓶放置恆溫水浴槽 (Model B206) 繼續
加熱使乙醚完全揮發。最後將其放於 95~98°C 烘箱內烘乾，每間隔半小時稱
重一次須達恆重 (W₂)。樣品粉末粗脂質含量計算公式如下：

$$\text{樣品粉末粗脂質含量 (\%)} = [(W_2 - W_1) / W] \times 100$$

5. 粗蛋白含量分析 (AOAC, 1990, #955.04)

精稱樣品粉末 1 克，置於消化管中，加入 25 mL 硫酸及催化劑硫酸鉀，
再將消化管放置凱氏氮分解裝置 (Kjeltec™ 2100) 加熱至 420°C，待樣品
完全分解至澄清色溶液，再將消化管裝入凱氏氮蒸餾裝置 (Gerhardt
Vapodest 20) 並添加 15 mL 之 35% 氫氧化鈉溶液反應 30 秒，進行蒸餾 10
分鐘，將含有混合指示劑 (bromocresol green 及 methyl red) 之 4% 硼酸溶液
25 mL 放於出口當接收液，最後用 0.1N 之鹽酸進行滴定，使液體顏色轉成
粉紅色為止，並記錄其滴定量 (V₁)。並做空白組且記錄消耗之鹽酸滴定量
(V₂)。樣品粉末粗蛋白含量計算公式如下：

$$\text{樣品粉末粗蛋白含量 (\%)} = [4.38^* \times 0.0014^\# \times (V_2 - V_1) \times M / W] \times 100$$

M : Molarity of HCl

* 菇類之含氮係數 (Crisan & Sands, 1978)

^\# 相當於 1mL 之 0.1N 鹽酸溶液之氮量 (g)

6. 碳水化合物含量計算

樣品粉末碳水化合物含量計算公式如下：

$$\text{碳水化合物 (\%)} = 100 - (\text{水分} + \text{灰分} + \text{粗脂質} + \text{粗蛋白})$$

二、北蟲草子實體機能性成分分析

1. 蟲草素 (劉等, 1994)

樣品粉末 5 g 精秤入 250 mL 錐形瓶，加入 100 mL RO 水，並以超音波裝置 (Bransonic 5510)，裝置震盪萃取 90 min，再於 10000 rpm 轉速下離心 10 min。所得上清液於 50°C 下減壓濃縮至一定量後，以去離子水定量至 5 mL，再經 0.45 μ m 之濾膜過濾，最後以 HPLC 進行分析。另將不同濃度之蟲草素標準品注入 HPLC 中，由所得面積繪出檢量線，藉以計算樣品中蟲草素含量，

高效能液相層析儀分析方法：高效能液相層析儀包括 SHIMADZU LC-20AT 泵浦，SHIMADZU SPD-24A UV-VIS DETECTOR 可見光 / 紫外光檢測器，並連結數據處理之 SHIMADZU C-R6A Chromatopac。

高效能液相層析條件如下：

- (1) 分離管柱：Prodigy 5 u ODS3 100A(250 * 4.6mm, 5 micron, Phenomenex)。
- (2) 注射量：20 μ L。
- (3) 檢測波長：260nm。
- (4) 移動相：乙腈：水 = 5：95。
- (5) 流速：1 mL/min。

2. 腺苷

測定方法同蟲草素之分析方法，另將不同濃度腺苷標準品注入 HPLC 中，由所得面積繪出檢量線，藉以計算樣品中腺苷之含量。

3. 甘露糖醇

取樣品粉末精秤 1 g，加入 50 mL 80% 乙醇，於室溫下震盪萃取 45 min。震盪後之樣品以濾紙抽氣過濾，濾渣以 25 mL 80% 乙醇分 5 次清洗。所得濾液至於濃縮瓶中在 40°C 下減壓濃縮至一定量。濃縮後之濾液放入 10 mL 定量瓶中，再以去離子水定量制 10 mL，然後經 0.45 μ m 之濾膜過濾，最後以 HPLC 進行分析。另將不同濃度之甘露糖醇標準品注入 HPLC 中，由所得

面積繪出檢量線，藉以計算樣品中甘露醣醇含量。

高效能液相層析儀分析方法：高效能液相層析儀包括 HITACHI Chromaster5110 泵浦，HITACHI Chromaster 5450 折射率檢測器，並連結數據處理之 Chromaster Sys1。高效液相層析條件如下：

(1)分離管柱：Luna 5 μ NH₂ 100A (250 * 4.6mm, 5 micron, Phenomenex)。

(2)注射量：20 μ L。

(3)移動相：乙腈：水 = 80：20。

(4)流速：0.8 mL/min。

4.總酚含量之測定(Taga *et al.*, 1984)

秤樣品粉末 10 g，置入 250 mL 錐形瓶中，加入 200 mL 蒸餾水，於 100 °C 下隔水加熱方式萃取 2 小時。再以 Whatman No.1 濾紙抽氣過濾，所得濾渣以同樣條件萃取一次，收集其濾液至於濃縮瓶中，於 50°C 下減壓濃縮至一定量，再以蒸餾水定量至 250 mL。取 100 μ L 的萃取液，分別加入 5 mL 含有 0.3 % 鹽酸溶液的酸化甲醇：水= 60：40 (v/v) 溶液溶解至一定濃度，然後各取 100 μ L 加入 2.0 mL, 2% 碳酸鈉(sodium carbonate)，混合均勻，放置 2 分鐘後再加入 50% Folin-Ciocalteu's reagent 100 μ L，混合均勻於室溫下放置於暗處 30 分鐘，使用分光光度計於 750 nm 下測定其吸光值。由沒食子酸 (gallic acid) 的標準曲線計算樣品總酚類化合物含量。

貳、體內動物模式之建立

一、實驗動物之飼養

實驗動物為 7 週齡之 ICR 雄性小鼠，共 40 隻，體重約 32 克，購自樂斯科生物科技股份有限公司。以一般實驗動物飼料 (Laboratory Rodent Diet 5001) 預養至 8 週齡，飼養環境溫度控制於 25 \pm 2°C、相對溼度 60 \pm 10% 及各 12 小時光暗循環。待其適應環境後，以耳洞標記並隨機分組，每組 8 隻，採自由進食及飲水方式飼養。

根據台灣衛生福利部食品藥物管理局 (Taiwan food and drug administration, TFDA)公告北蟲草子實體每日食用限量 600 mg；本實驗北蟲草子實體粉末之餵食劑量是以成人 (60 公斤)，乘上小鼠與人體換算係數 12.3 (Ranter, 2005)，以此為實驗之一倍餵食劑量。小鼠分為控制組 (control, CON)、正控制組為長庚生物科技之冬蟲夏草菌絲體膠囊內粉末 (*Hirsutella sinensis*, HS)，北蟲草子實體組別分別為低劑量組(low *Cordyceps militaris* fruiting body powder, LCM)，餵食 1.968mg/ 32g mice/ day 北蟲草子實體乾燥粉末(1X)、中劑量組(medium *Cordyceps militaris* fruiting body powder, MCM)，餵食 3.936mg/ 32g mice/ day 北蟲草子實體乾燥粉末(2X)及高劑量組(high *Cordyceps militaris* fruiting body powder, HCM)，餵食 19.68mg/ 32g mice/ day 北蟲草子實體乾燥粉末(10X)，每組以直接管餵灌食北蟲草子實體粉末。

二、動物實驗之運動測試

1.前肢拉力試驗 (Forelimb grip strength)

為了評估補充北蟲草子實體粉末四週後對於肌力是否具有提升之功效，於第 29 天餵食樣品後 30 分鐘進行前之抓力試驗。如圖八(A)本測試使用動物前肢抓力測試裝置，分析各組之間前肢抓力變化，藉以了解肌力提升之情形(圖一(B))(Huang *et al.*, 2012; Wu; *et al.*, 2013; Yeh *et al.*, 2014)。

2.游泳力竭試驗

本試驗參考「健康食品之抗疲勞功能評估辦法(衛署食字第 0920401629 號公告)」之建議，於試驗前一周，餵食後 30 分鐘，讓動物適應游泳運動條件 (水溫 29±1°C)。實驗前日，將所有動物禁食 12 小時；測試當日，於餵食後 30 分鐘，依照小鼠體重進行負重 5%游泳力竭試驗，當小鼠鼻孔沉入水中持續 5 秒後，將小鼠撈起並記錄時間。如圖九(A)、(B)所示，水缸的形式為高 40 cm、口徑 15 cm，而水深為 30 cm，並以磁石攪拌器使水面產生漩渦，以免小鼠在游泳過程中懸浮在水面上而造成誤差。

3.游泳後血液生化指標試驗

為了評估補充北蟲草子實體粉末對運動後之疲勞血液生化指標，

(A)



(B)



圖 八(A)、抓力測試儀 (B)、小鼠前肢抓力測試

(A)



(B)



圖 九(A)、游泳試驗裝置 (B)、小鼠游泳試驗

血乳酸、 乳酸脫氫酶、血氨、尿素氮、肌酸肌酶及血糖是否具有改善之功效，本試驗參考「健康食品之抗疲勞功能評估辦法」，為了檢測各組小鼠之間疲勞相關血液參數之變化，將老鼠在試驗前一天禁食 12 小時；試驗當天餵食後 30 分鐘進行 15 分鐘短時間游泳挑戰，並以臉頰採血方式收集運動後血液檢體，探討補充北蟲草子實體粉末後，是否有效改善運動後疲勞生化指標激素。

三、檢體處理及生化分析

各組小鼠犧牲前需禁食 12 小時，以異戊醚 (Isoflurane) 將其麻醉後犧牲，以 1 mL 針筒採集小鼠血液，並收集至 1.5 mL 微量離心管中，於 37°C 培養箱靜置約 2 小時，待血液沉澱分層後進行離心 (3000 x g, 20 分鐘, 4 °C)，取上層血清至另 1.5 mL 微量離心管中並置於-80°C 冰箱凍存，以供後續分析天門冬胺酸轉胺酶 (aspartate aminotransferase, AST)、胺基丙胺酸轉胺酶 (alanine aminotransferase, ALT)、肌酐酸 (creatinine) 及尿素 (uric acid) 等肝腎功能指標。血液收集後，取下小鼠心臟 (heart)、腎臟 (kidney)、肝臟 (liver)、脾臟 (spleen)、睪丸 (testis) 及副睪 (epididymis)、腓腸肌 (Gastrocnemius) 稱重後紀錄其重量，再將肝臟大葉、腓腸肌及腎臟置於 10% 福馬林溶液 (formalin solution) 固定 3 天後進行修片，再經由石蠟包埋製作成組織切片，以蘇木紫及伊紅進行染色 (hematoxylin & eosin stain)，並判讀組織病變之情形，其他臟器置於夾鏈袋並凍存於-80°C。

第五章 結果與討論

壹、北蟲草子實體之一般及機能性成分分析

一、北蟲草子實體之一般成分

1.水分

一般新鮮菇類水分含量約為 90%，而乾燥後之水分含量約為 5~8% (Kumar et al, 2013)。本研究所使用的北蟲草子實體之水分含量為 10.27% (表四)，影響菇類水分含量之主要因素為培養條件、儲存環境之溫度與濕度及菌種來源(黃，2000)。

2.碳水化合物

碳水化合物是菇類主要成分之一，約占 40~70% (香川，2004)。研究結果顯示北蟲草子實體的碳水化合物含量為 64.47%(表四)。

3.粗灰分

粗灰份為食品物中，營養素之無機成分，經由 500°C 高溫，燃燒灰化之殘留物。一般菇類粗灰份含量為 5~16%，主要以礦物質為主，並含有維生素 B1、B2 及菸鹼酸等 (水野卓等，1997)。由表四可知，北蟲草子實體的粗灰分為 8.82%。

4.粗脂肪

粗脂質是指難溶於水但可溶於乙醚及氯仿等有機溶劑之化合物或衍生物，包括油脂 (triglycerides)、磷脂質、神經鞘脂 (sphingolipid)、蠟、固醇類、三帖類 (triterpenoid)及脂溶性維生素等 (James, 1995)。一般菇類之粗脂質含量約為總乾物之 1.1~8.3% (Crisan & Sands, 1978)。表四結果顯示北蟲草子實體的粗脂肪含量為 3.47%。

5.粗蛋白

菇類粗蛋白含量之測定是利用凱氏法 (Kjeldahl method)，求得其含氮量

再經由氮係數 (Nitrogen factor)換算成粗蛋白含量；然而菇類細胞壁多為幾丁質之 N-acetyl-glucosamine 聚合物，此非蛋白態氮會被計入中，故菇類使用較一般含氮係數 (6.25)較低的 4.38 進行粗蛋白之計算 (Chrisan & Sands, 1978)。Yang 等人 (2001)指出，一般食用菇類之蛋白質含量介於 15.4~26.7%。本研究結果發現，北蟲草子實體的粗蛋白含量為 12.95% (表四)。

二、北蟲草子實體之機能性成分

1. 蟲草素

蟲草素具有抗腫瘤(Tian, *et al.*, 2015)、抗疲勞(Zhong, *et al.*, 2017)、抗發炎(Yoon *et al.*, 2015)、抑制血小板凝聚(Cho *et al.*, 2007)、改善酒精性肝中毒(Cha *et al.*, 2013)、降血脂(Guo *et al.*, 2010)；由表五結果顯示，本研究所使用之北蟲草子實體蟲草素含量為 12.38 mg/g。

2. 腺苷：

腺苷為穩定中樞神經系統及體內平衡之重要調節劑，另具有抗發炎(Caiazzo *et al.*, 2016)、抗癌(Tsuchiya *et al.*, 2014)、調控血管擴張與刺激末梢神經(Tabrizchi & Bedi, 2001)。由表五結果發現，北蟲草子實體的腺苷含量為 0.89 mg/g。

3. 甘露糖醇：

甘露糖醇為一種多元醇，具有利尿、止咳及清除自由基之活性(Yang & Tsim, 2006)。結果顯示北蟲草子實體的甘露糖醇含量為 0.03 mg/g。

4. 總酚：

總酚是由一個或數個羥基及芳香環所組成，具有抗腫瘤 (Lambert *et al.*, 2005)、抗衰老 (Markus & Morris, 2008)、抗發炎 (Biesalski *et al.*, 2007)、保護腦神經 (Rossi *et al.*, 2008)及預防心血管疾病 (Halpern *et al.*, 1998)。本研究所使用之北蟲草子實體之總酚含量為 84.83 mg/g(表五)。

貳、北蟲草子實體對疲勞相關之研究

本研究之小鼠分為控制組 (CON)、正控制組為長庚生物科技之冬蟲夏

表 四、北蟲草子實體之一般成分

Table 4. Proximate composition of *Cordyceps militaris* fruiting body.

Composition	Content(%)
Water contents	10.27 ± 0.01
Dry matter	89.73 ± 0.46
Carbohydrate	64.47 ± 0.10
Crude ash	8.82 ± 0.05
Crude fat	3.48 ± 0.19
Crude protein	12.96 ± 0.12

Moisture and dry matter were presented on air-dried weight basis, other were presented on dry weight basis. Values are expressed as mean ± SD (n=3)

表 五、北蟲草子實體之蟲草素、腺苷、甘露糖醇、總酚含量

Table 5. Content of cordycepin, adenosine , mannitol , total phenol in *Cordyceps militaris* fruiting body.

Functional component	Content(mg/g)
Cordycepin	12.38 ± 0.07
Adenosine	0.89 ± 0.01
Mannitol	0.03 ± 0.01
Total phenol	84.83 ± 6.21

Values are expressed as mean ± SD (n=3)

草菌絲體膠囊內粉末 (HS)、北蟲草子實體低劑量組(LCM)、中劑量組(MCM) , 及高劑量組(HCM); 小鼠採自由攝食的方式飼養, 正控制組及北蟲草子實體樣品則以管餵方式進行。

一、餵食北蟲草子實體對各組小鼠間體重、攝食量及飲水量之影響

由圖十結果可知, 餵食樣品前各組體重介於 31~33 克, 並無顯著差異; 管餵樣品四週後, 控制組及正控制組餵食四週後體重會逐步增加, 控制組的體重平均上升至 40.92 克, 而正控制組則上升至 38.39 克(表六); 然餵食北蟲草子實體粉末之組別, 體重上升的趨勢較小; 僅上升至 33.52~35.97 克(表六)。

在攝食量方面, 控制組的小鼠每日平均攝食量為 4.83 克; 正控制組平均攝食量為 3.56 克, 而北蟲草子實體粉末之低、中及高劑量組, 小鼠每日平均攝食量約在 3.2 克左右。研究指出以管餵方式餵食北蟲草子實體粉末, 攝食量有減少的現象, 且在體重變化上也相對較小(Zhong et al., 2017)。另陳 (2015) 研究發現北蟲草子實體粉末或北蟲草紫米粉末可降低 BALB/c 小鼠體重、體脂肪率及脂肪細胞大小。因此, 本研究餵食北蟲草子實體粉末之低、中及高劑量組別體重增加不多, 可能是攝食量不多或北蟲草子實體具有降低體重之效果所導致。

二、餵食北蟲草子實體對前肢拉力之影響

為了評估補充北蟲草子實體粉末是否有提升肌力的功效, 連續管餵 4 週後, 將各組小鼠進行前肢拉力測試, 並記錄各組表現情形。由圖十一結果顯示, 正控制組及北蟲草子實體粉末組別小鼠之前肢拉力皆優於控制組, 且有顯著差異, 其中以正控制組效果最佳, 但與北蟲草子實體中和高劑量組並無統計差異。由表七結果可知, 控制組的前肢拉力平均在 93.85 KgF; 在餵食北蟲草子實體粉末組別中, 低劑量組可上升至 126.62 KgF, 為控制組之 1.34 倍; 另中劑量可提高至 136.14 KgF, 為控制組之 1.45 倍; 高劑量則可達 141.86 KgF, 為控制組之 1.51 倍, 各組之間呈劑量效應; 此外, 正控制組在餵食冬蟲夏草菌絲體後, 在前肢拉力試驗可提升至 146.21 KgF, 為控制組之 1.56

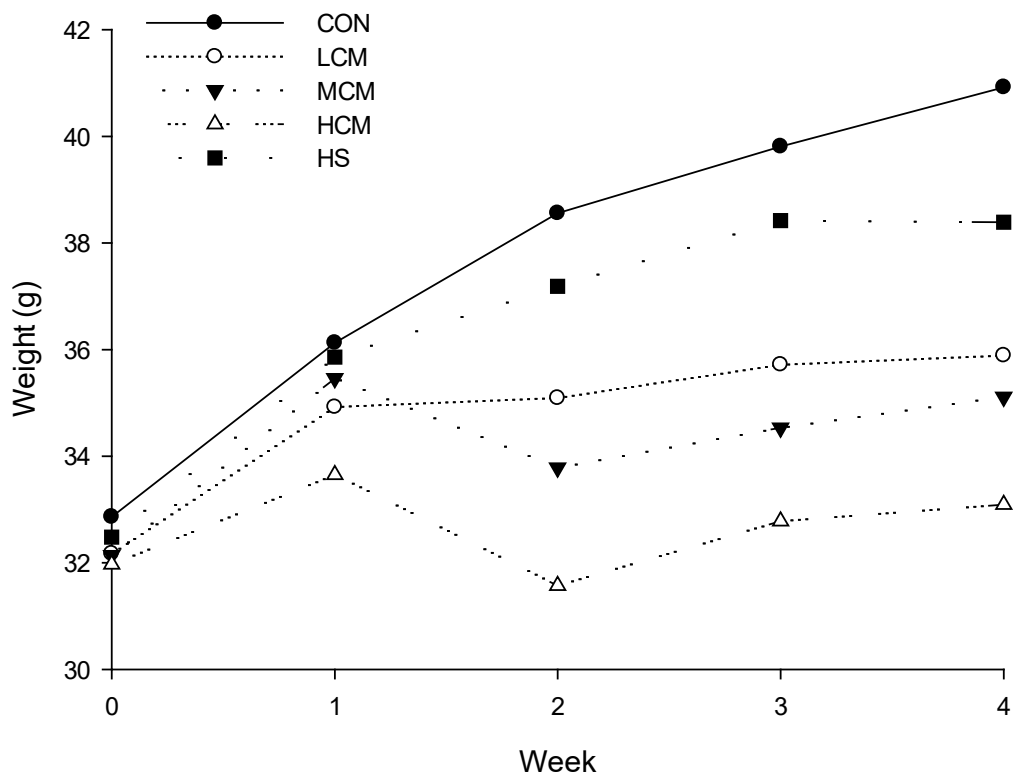


圖 十、餵食北蟲草子實體之 ICR 小鼠體重四週變化情形

Fig 10. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on growth in ICR mice.

Values are expressed as mean \pm SD (n=8)

表 六、餵食北蟲草子實體之 ICR 小鼠起始體重、飲水量、攝食量及最終體重

Table 6. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on growth、water intake and food intake in ICR mice.

Group	Initial body weight	Water intake	Food intake	Final body weight
	(g)	(ml/mice/day)	(g/mice/day)	(g)
CON	32.86 ± 1.41 ^a	5.40 ± 0.34 ^b	4.83 ± 0.22 ^b	40.08 ± 2.32 ^b
LCM	32.17 ± 1.34 ^a	4.95 ± 0.33 ^b	3.17 ± 0.17 ^a	35.97 ± 3.32 ^a
MCM	32.14 ± 1.01 ^a	4.38 ± 0.11 ^a	3.26 ± 0.25 ^a	35.43 ± 3.14 ^a
HCM	31.97 ± 1.19 ^a	5.26 ± 0.28 ^b	3.31 ± 0.06 ^a	33.52 ± 2.30 ^a
HS	32.48 ± 1.06 ^a	5.42 ± 0.41 ^b	3.56 ± 0.27 ^a	38.62 ± 1.52 ^b

Values are expressed as mean ± SD (n=8). Means with different superscript letters within a column are significantly different ($p < 0.05$).

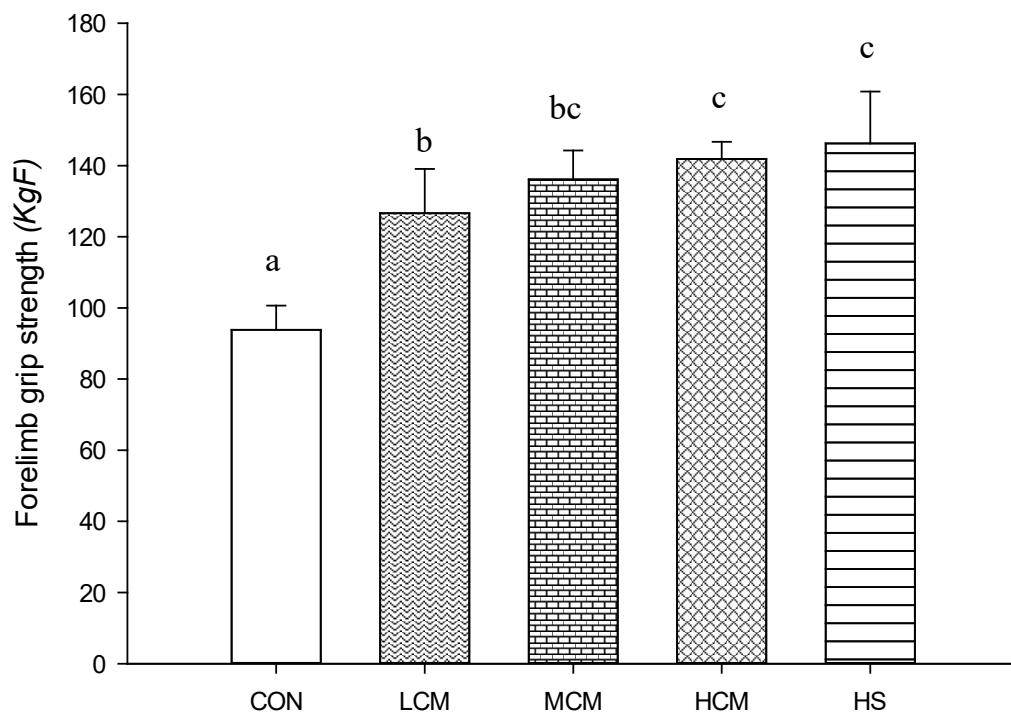


圖 十一、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠前肢拉力試驗之影響

Fig 11. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on Forelimb grip strength in ICR mice. Values are expressed as mean \pm SD (n=8)

表 七、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠前肢拉力試驗之影響

Table 7. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on Forelimb grip strength in ICR mice.

變數	CON	LCM	MCM	HCM	HS
前肢拉力(KgF)	93.85 ± 6.79 ^a	126.62 ± 12.46 ^b	136.14 ± 8.09 ^{bc}	141.86 ± 4.82 ^c	146.21 ± 14.62 ^c
拉力提升倍數	1 倍	1.34 倍	1.45 倍	1.51 倍	1.56 倍

47 Values are the mean ± SEM for $n = 8$ mice in each group. Values in the same line with different superscripts letters (a, b, c) differ significantly, $p < 0.05$ by one-way ANOVA.

倍。由上述結果可知，餵食北蟲草子實體粉末可增加小鼠前肢拉力，以達到提升肌力之功效。研究發現餵食樟芝子實體粉末可增加 ICR 小鼠前肢拉力，以 50 mg/kg /day 和 200 mg/kg/day 為劑量餵食小鼠，發現其前肢拉力相較控制組皆有提高現象(Huang *et al.*, 2012)。另亦有研究指出餵食樟芝 0.984 g/kg/day(1 倍劑量)可提升 ICR 小鼠之前肢拉力為 133KgF，而 3 倍劑量組別可達 135KgF，另餵食 6 倍劑量前肢拉力則可達 144KgF (Hsiao *et al.*, 2018)。本研究餵食北蟲草子實體粉末中和高劑量組，前肢拉力可提升至 136.14~141.86 KgF，與上述結果相類似。

三、餵食北蟲草子實體對游泳力竭時間之影響

為了探討餵食北蟲草子實體是否能提升小鼠肌肉耐力，餵食四週後會進行小鼠游泳力竭實驗，紀錄其時間。由圖十二結果可知，正控制組及北蟲草子實體粉末組別小鼠之游泳力竭時間皆高於控制組，且有顯著差異，其中以北蟲草子實體高劑量組效果最佳，但與正控制組及北蟲草子實體低和中劑量組並無統計差異。由表八結果可知，控制組在游泳力竭試驗中，游泳時間為 388.1 秒；而餵食北蟲草子實體的組別，低劑量組游泳時間延長至 1531.6 秒，為控制組之 3.9 倍；另中劑量可延長至 1267.3 秒，為控制組之 3.3 倍；高劑量則可延長至 1719.4 秒，為控制組之 4.4 倍；而正控制組在游泳力竭試驗中，游泳時間可延長為 1405.0 秒，為控制組之 3.6 倍。由上述結果可知，餵食北蟲草子實體粉末可延長小鼠游泳力竭時間。

研究指出餵食北蟲草穀物擠壓產品，可有效延長小鼠游泳力竭時間；在餵食 5、10、20 g/kg/day 的樣品，皆可提升小鼠運動能力，且隨著劑量增加，可延長游泳時間(Zhong *et al.*, 2017)。另亦有研究發現餵食冬蟲夏草菌絲體水萃物，可有效增加骨骼肌代謝，進而延長小鼠游泳力竭試驗時間；研究中發現沒有運動練習之小鼠，經餵食冬蟲夏草菌絲體水萃物，可增加游泳力竭時間；另有運動訓練的組別相較沒運動訓練的組別，可顯著的增加游泳力竭時間，但有餵食冬蟲夏草菌絲體水萃物之組別，則更能延長游泳力竭時間(Kumar, *et al.*, 2011)。

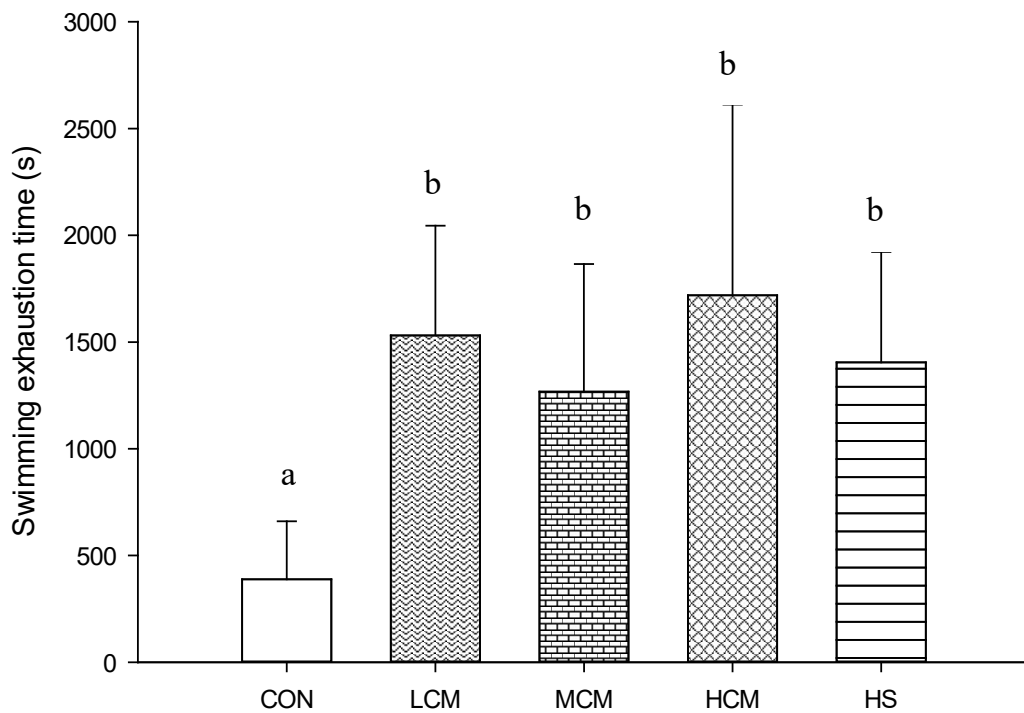


圖 十二、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠游泳力竭試驗之影響

Fig 12. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on swimming exhaustion time in ICR mice. Values are expressed as mean \pm SD (n=8). Means with different superscript letters within a row are significantly different ($p < 0.05$)

表 八、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠游泳力竭試驗之影響

Table 8. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on swimming exhaustion time in ICR mice.

變數	CON	LCM	MCM	HCM	HS
游泳力竭時間(s)	388.1 ± 271.9 ^a	1531.6 ± 513.8 ^b	1267.3 ± 598.1 ^b	1719.4 ± 893.6 ^b	1405.0 ± 517.8 ^b
拉力提升倍數	1 倍	3.9 倍	3.3 倍	4.4 倍	3.6 倍

Values are expressed as mean ± SD (n=8). Means with different superscript letters within a row are significantly different ($p < 0.05$).

四、餵食北蟲草子實體對急性運動挑戰後疲勞血液生化參數指標之影響

探討餵食北蟲草子實體能否有項改善各項疲勞之血液生化指標，將老鼠進行急性(15 分鐘)游泳運動挑戰試驗，試驗後採血，分析其疲勞生化指標的各項數值；主要包括血糖、乳酸、乳酸脫氫酶、血氨、肌酸肌酶及尿素氮等項目。

1. 血糖 (Glucose)

血糖為身體主要能量供應來源，在運動期間由於收縮肌對血糖需求增加，體內血糖透過氧化代謝過程中持續被利用，若血糖儲備不足或消耗過大，骨骼肌利用血糖的過程中易造成低血糖，進而影響中樞神經系統，造成疲勞現象(Huang *et al.*, 2014)。由圖十三可知，各組在進行 15 分鐘急性游泳運動挑戰後，血糖平均濃度以正控制組最高(118.8 mg/dL)，明顯高於其他各組；其次為北蟲草子實體粉末高劑量組(72.5 mg/dL)和中劑量組(67.5 mg/dL)，這兩組會高於低劑量組(33.8 mg/dL)，但與控制組(53.8 mg/dL)並無統計差異(表九)；另北蟲草子實體粉末低劑量組血糖含量雖低於控制組，但並無統計差異。從上述結果可發現，餵食北蟲草子實體中和高劑量可減少運動後血糖的下降。

研究發現餵食樟芝配方產品對運動後小鼠血糖有上升的趨勢，當餵食不同劑量的樟芝配方產品，可降低運動後血糖的消耗量，與控制組相比可提升至少 1.46 倍的血糖含量(Hsiao *et al.*, 2018)。本研究北蟲草子實體粉末高劑量組可提升 1.40 倍的血糖含量，與上述結果類似。

2. 乳酸 (Lactate acid)

人體在運動過程中需要大量的能量來源，肌肉中的葡萄糖及肝糖，因在劇烈運動時，會消耗大量的能量和氧氣，糖類的代謝將轉為無氧代謝作用，故會產生大量乳酸；乳酸的堆積容易導致疲勞，因此，若能減少運動中乳酸的產生或堆積，便能減緩運動後之疲勞(Huang *et al.*, 2014)。由圖十四結果可知，在 15 分鐘游泳運動挑戰後，小鼠血乳酸含量以控制組最高為 19.9 mmol/L；而在餵食北蟲草子實體的組別，低、中和高劑量組血乳酸含量會降低，分別

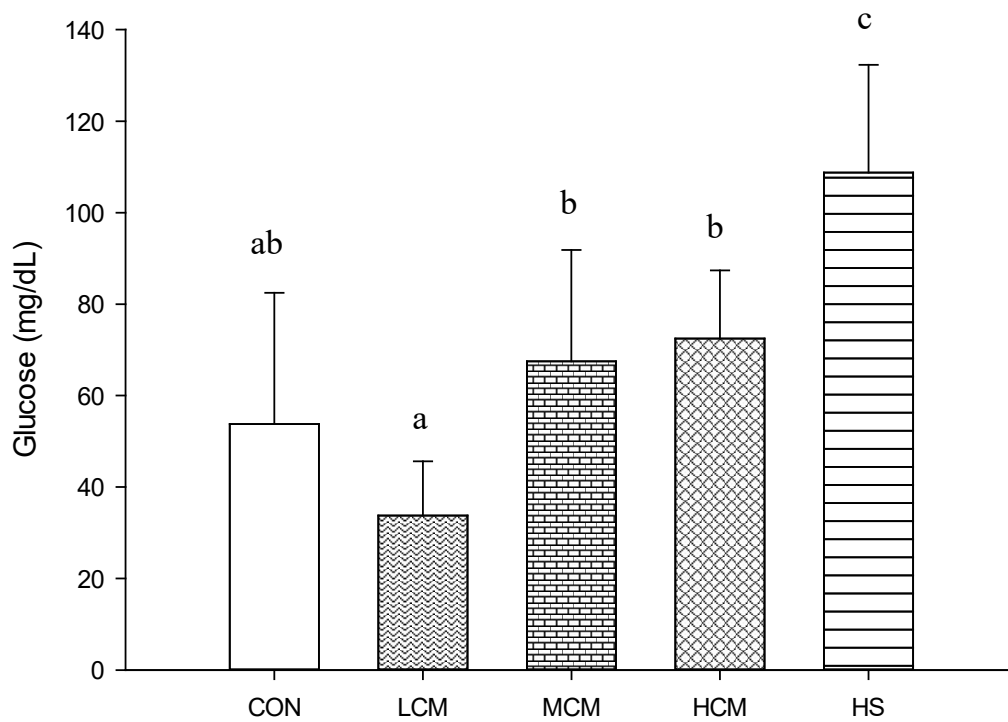


圖 十三、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠急性運動後血糖含量之影響

Fig 13. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on serum glucose levels after an acute exercise challenge in ICR mice. Values are expressed as mean \pm SD (n=8). Means with different superscript letters within a row are significantly different ($p < 0.05$)

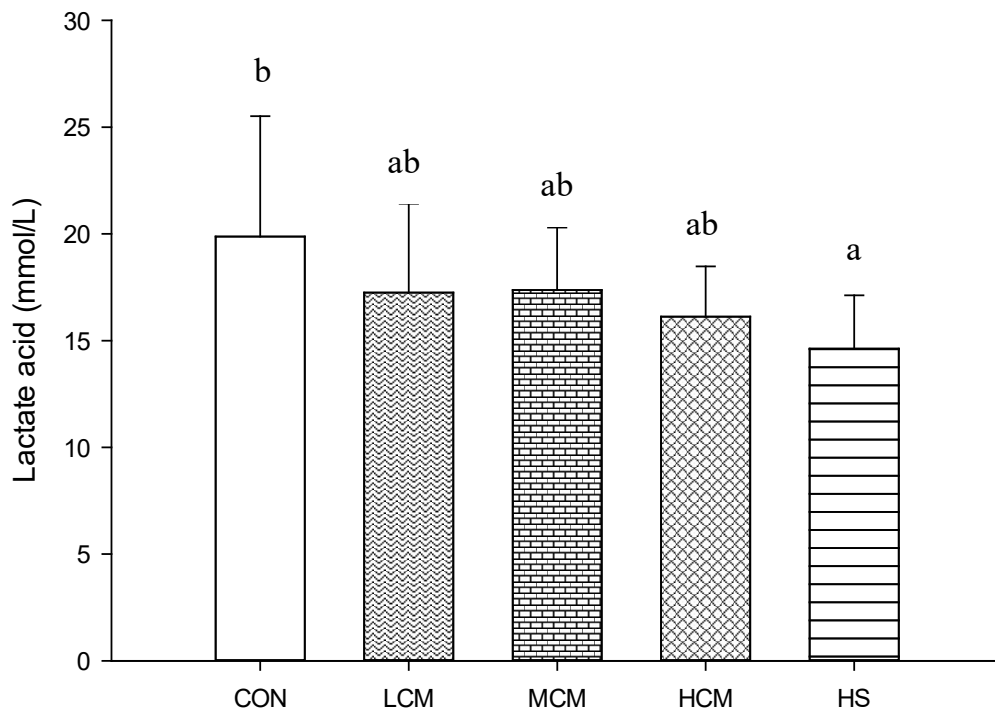


圖 十四、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠急性運動後血乳酸含量之影響

Fig 14. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on serum lactate acid levels after an acute exercise challenge in ICR mice. Values are expressed as mean \pm SD (n=8). Means with different superscript letters within a row are significantly different ($p < 0.05$)

表 九、餵食北蟲草子實體 ICR 小鼠急性運動後之各項疲勞生化指標

Table 9. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on serum after an acute exercise challenge in ICR mice.

Group	Glucose	Lactate acid	Lactate dehydrogenase	Ammonia	Creatine kinase	Blood urea nitrogen
	(mg/dL)	(mmol/L)	(U/L)	(umol/L)	(U/L)	(mg/dL)
CON	53.8 ± 28.8 ^{ab}	19.9 ± 5.6 ^b	2516.3 ± 903.1 ^b	866.0 ± 213.1 ^b	903.8 ± 663.0 ^b	22.9 ± 6.2 ^a
LCM	33.8 ± 11.9 ^a	17.5 ± 4.2 ^{ab}	1736.3 ± 289.6 ^a	695.4 ± 94.1 ^a	357.5 ± 162.5 ^a	26.5 ± 2.7 ^a
MCM	67.5 ± 24.3 ^b	17.4 ± 2.9 ^{ab}	1541.3 ± 332.8 ^a	638.1 ± 62.0 ^a	300.0 ± 74.3 ^a	23.3 ± 2.6 ^a
HCM	72.5 ± 14.9 ^b	16.1 ± 2.4 ^{ab}	1383.8 ± 688.1 ^a	565.9 ± 89.1 ^a	278.8 ± 143.8 ^a	27.3 ± 5.2 ^a
HS	108.8 ± 23.6 ^c	14.6 ± 2.5 ^a	1125.0 ± 266.7 ^a	578.3 ± 69.6 ^a	268.8 ± 131.7 ^a	26.1 ± 3.0 ^a

為 17.5、17.4 及 16.19 mmol/L，但與控制組並無統計差異；另正控制組為血乳酸含量為 14.6 mmol/L，則明顯低於控制組(表九)。由上述結果可知，北蟲草子實體可略為減少運動後血乳酸之產生。

研究中發現餵食北蟲草穀物擠壓產品，可降低血乳酸之生成；透過減少乳酸的生成，使體內酸鹼值不會因運動後乳酸堆積而下降，進而穩定骨骼肌系統及降低運動後疲勞產生(Zhong *et al.*, 2017)。

3. 乳酸脫氫酶 (Lactate dehydrogenase)

乳酸脫氫酶之活性代表乳酸代謝程度，在無氧環境下將丙酮酸代謝成乳酸，產生能量供肌肉使用，可作為細胞損傷的指標；當肌肉細胞因為激烈運動而受損，胞內的乳酸脫氫酶便會釋放至血液中，故乳酸脫氫酶的含量越高，表示代謝出的乳酸越多，也可能表示肌肉細胞受損的程度高；因此，若能降低其活性，即可減少運動後乳酸生成及保護肌肉細胞(Kumar *et al.*, 2018)。

由圖十五結果可發現，在 15 分鐘游泳挑戰後，控制組之乳酸脫氫酶活性最高為 2516.3 U/L；另在餵食北蟲草子實體的組別，低、中和高劑量組分別可降至 1736.3、1541.3 和 1383.8 U/L，與控制組有明顯統計差異；此外，正控制組則可降至 1125.0 U/L(表九)。由上述結果可知，北蟲草子實體可降低運動後乳酸脫氫酶的生成。

研究指出在給予運動壓力後，體內乳酸脫氫酶會提升，進而導致骨骼肌內乳酸堆積，造成運動能力下降；但餵食冬蟲夏草菌絲體熱水萃取物後，可有效降低其活性，達到提升運動能力和抗疲勞功效(Koh *et al.*, 2003)。

4. 血氨 (Ammonia)

在有運動負荷下，肌肉蛋白質的代謝增加，會提高胺基酸異化作用，使得血氨上升；血氨的生成多寡取決於運動強度和時間，當濃度升高則會產生疲勞現象；因此，若能控制血氨的生成，即可減少疲勞產生(Wilkinson *et al.*, 2010)。由圖十六結果可知，在 15 分鐘游泳挑戰後，控制組小鼠之血氨濃度最高為 866.0 $\mu\text{mol/L}$ ；另在餵食北蟲草子實體後，低、中和高劑量組之血氨

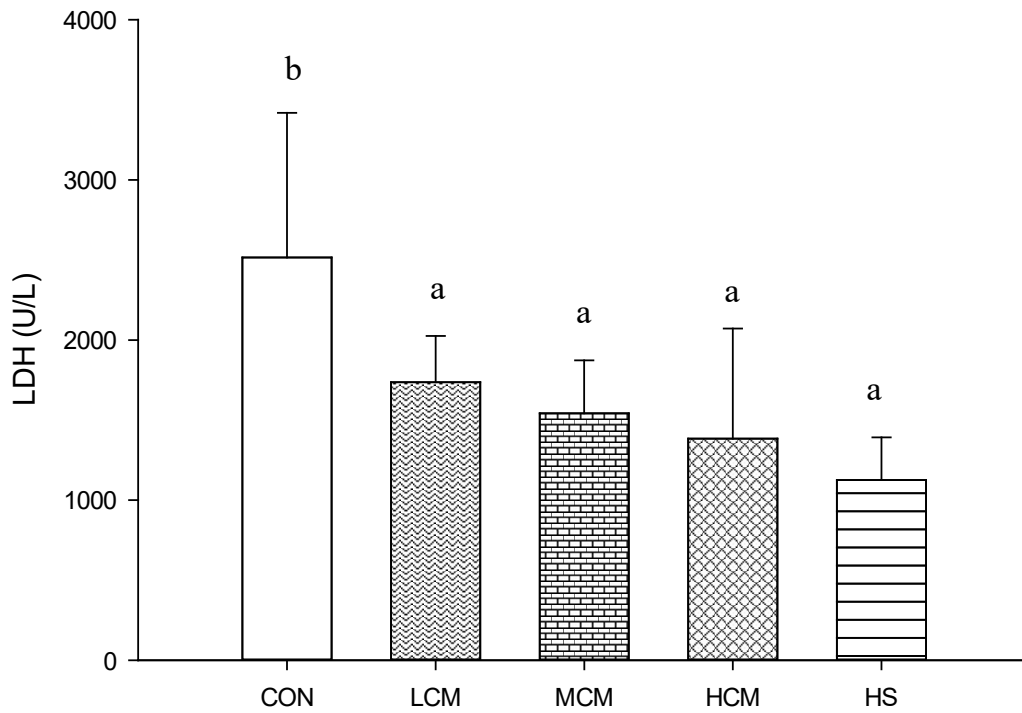


圖 十五、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠急性運動後乳酸脫氫酶含量之影響
 Fig 15. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on serum lactate dehydrogenase levels after an acute exercise challenge in ICR mice. Values are expressed as mean \pm SD (n=8). Means with different superscript letters within a row are significantly different ($p < 0.05$)

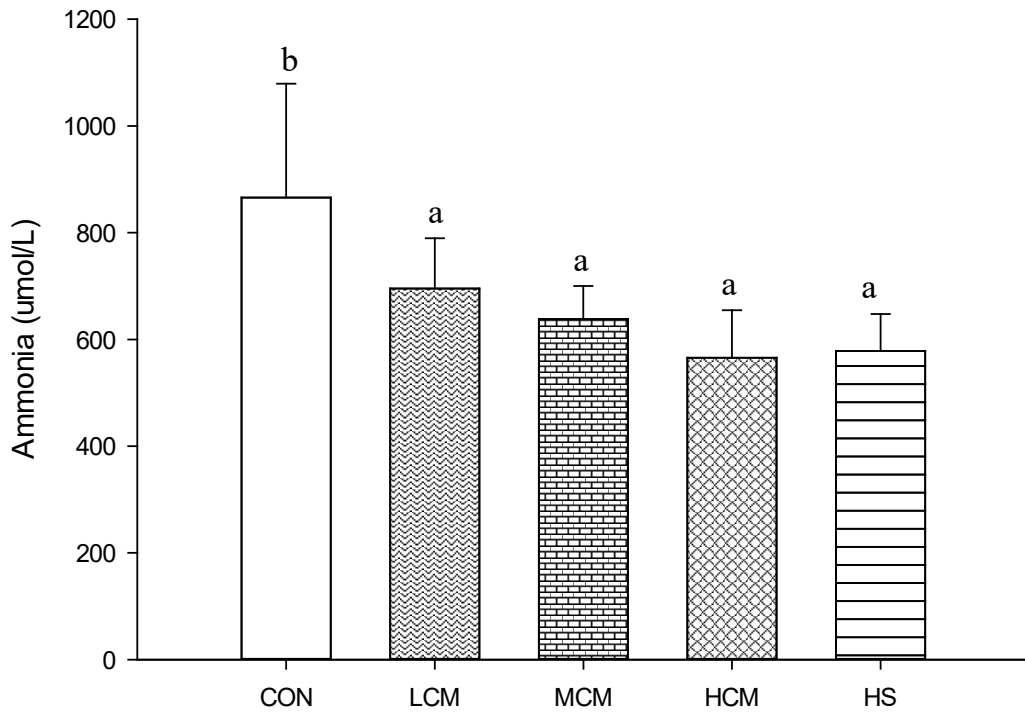


圖 十六、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠急性運動後血氨含量之影響

Fig 16. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on serum ammonia levels after an acute exercise challenge in ICR mice. Values are expressed as mean \pm SD (n=8). Means with different superscript letters within a row are significantly different ($p < 0.05$)

濃度會降低，分別為 695.4、638.1 和 565.9 $\mu\text{mol/L}$ ，與控制組有明顯統計差異；此外，正控制組之血氨濃度為 578.3 $\mu\text{mol/L}$ (表九)。

由上述結果可知，餵食北蟲草子實體後，可有效減少運動後血氨的產生。

5. 肌酸肌酶 (Creatine kinase)

在運動時，肌肉中的肌酸肌酶活性上升，有助於短時間激烈運動能量的合成，但過度耗氧會造成代謝產物堆積和自由基增加，甚至會導致細胞膜受損或肌肉細胞死亡，使肌酸肌酶進入血液中；因此，目前肌酸肌酶可被視為檢測肌肉損傷的指標。因此，若能降低運動後血液肌酸肌酶含量，代表能減少肌肉損傷，延緩或改善疲勞的發生(Koch et al., 2014)。

由圖十七結果可知，15 分鐘游泳挑戰後，控制組小鼠之肌酸肌酶活性最高為 903.8 U/L；另在餵食北蟲草子實體的組別，低、中和高劑量組之肌酸肌酶活性皆會降低，分別為 357.5、300.0 及 278.8 U/L，與控制組有明顯統計差異；此外，正控制組之肌酸肌酶活性可降至 268.8 U/L(表九)。由上述結果可知，餵食北蟲草子實體後，可降低運動後血液中肌酸肌酶活性。

研究發現，餵食北蟲草穀物擠壓產品，可透過降低運動後體內乳酸及清除自由基，減少骨骼肌細胞的損傷，減少體內肌酸肌酶活性，進而改善疲勞的發生(Zhong et al., 2017)。本研究結果發現，北蟲草子實體亦具有此效果。

6. 尿素氮 (Blood urea nitrogen)

研究指出在 30 分鐘內的輕、中度型運動，尿素氮的含量變化較小；若超過 30 分鐘或強烈運動後，會造成腎臟代謝的負擔，血液中尿素氮含量會增加。因此，血液中尿素氮含量亦可作為判定運動強度及疲勞的生化指標(Maddali et al., 1998)。

由圖十八結果可知，15 分鐘游泳挑戰後，控制組小鼠之尿素氮含量為 22.9 mg/dL；另在餵食北蟲草子實體的組別，低劑量組小鼠之尿素氮含量為 26.5 mg/dL、中劑量為 23.3 mg/dL、高劑量為 27.3 mg/dL；此外，正控制組小鼠之尿素氮含量為 26.1 mg/dL；各組間並無統計差異。本研究游泳試驗為 15 分鐘，並非長時間及強烈運動，因此，在血液中尿素氮含量不會有太大

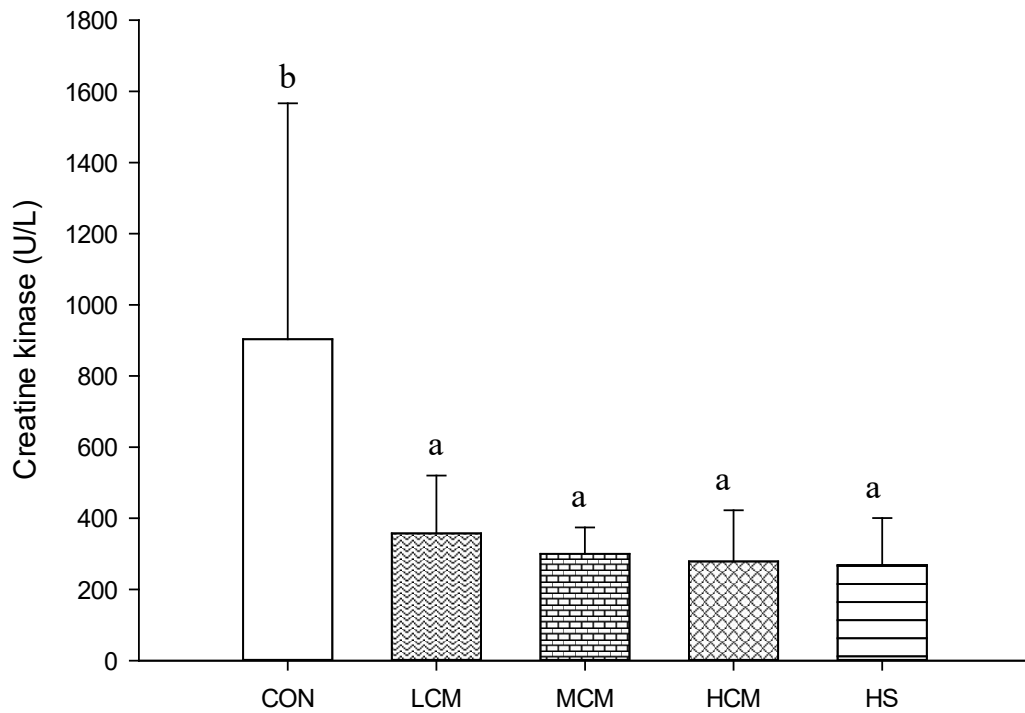


圖 十七、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠急性運動後肌酸肌酶含量之影響
 Fig 17. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on serum creatine kinase levels after an acute exercise challenge in ICR mice. Values are expressed as mean \pm SD (n=8). Means with different superscript letters within a row are significantly different ($p < 0.05$)

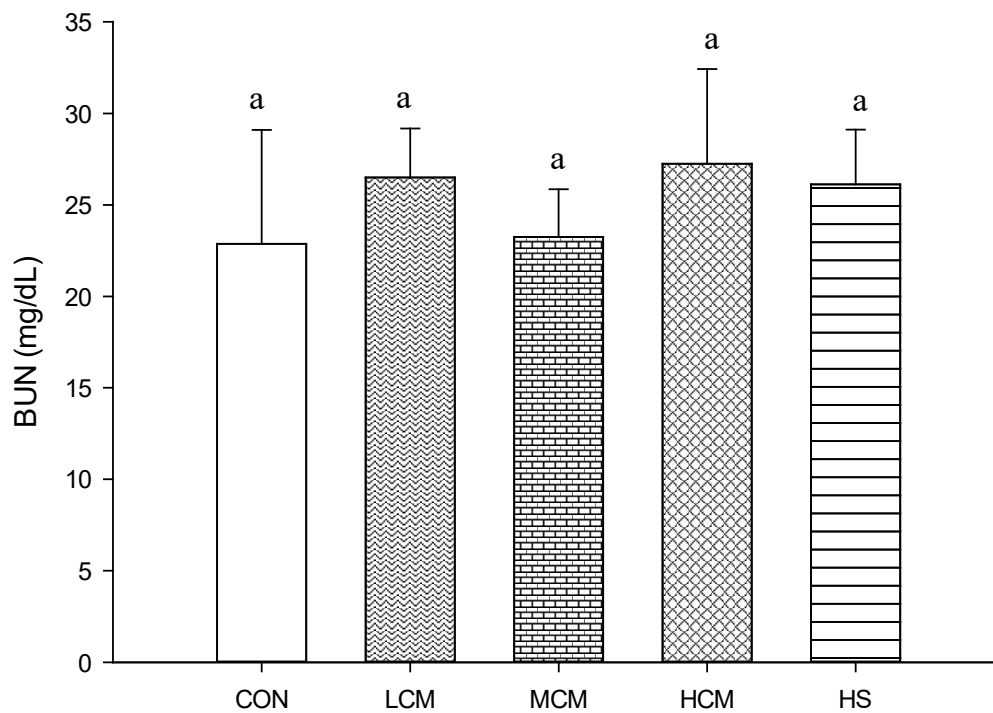


圖 十八、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠急性運動後尿素氮含量之影響

Fig 18. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on serum blood urea nitrogen levels after an acute exercise challenge in ICR mice.

Values are expressed as mean \pm SD (n=8). Means with different superscript letters within a row are significantly different ($p < 0.05$)

的變化。

五、餵食北蟲草子實體對肝臟重及肝指數之影響

天門冬胺酸轉化酶 (AST)及胺基丙胺酸轉胺酶 (ALT)是存在於肝臟之酵素，為胺基酸代謝上扮演重要角色，當肝臟受損時，會導致細胞破裂或死亡，而細胞質中 AST 及 ALT 會被釋放於血液中。因此，可藉由血清 AST 及 ALT 濃度高低來評估肝組織發炎及壞死程度(Mazzaccara *et al.*, 2008)。

由表十結果可知，控制組小鼠之肝臟重量為 1.35 克；另在餵食北蟲草子實體的部分，低劑量組肝臟重量為 1.33 克，中劑量為 1.27 克，高劑量為 1.22 克；此外，正控制組肝臟重量為 1.37 克；各組之間肝臟重量並無顯著差異。另外，在肝指數 AST 及 ALT 方面，各組之間並無顯著差異，AST 活性介於 131.37 至 135.75 U/L 之間，而 ALT 活性則在 24.55 至 31.88 U/L 之間。由上述結果可知，餵食北蟲草子實體粉末並不會造成肝組織發炎及壞死程度。

圖十九為肝臟組織切片之 H&E 染色結果，可看出肝臟之中央靜脈 (central vein)周圍之肝臟細胞排列整齊，且無空泡及細胞病變之現象。此結果與先前肝功能指標結果相符，顯示餵食北蟲草子實體並不會造成肝細胞之損傷。

六、餵食北蟲草子實體對腎臟重及腎指數之影響

腎功能指數主要包括肌酸酐 (creatinine)和尿酸(Uric acid)，當腎臟損傷會造成腎絲球過濾機能降低，使血清中尿素氮及肌肉所產生之代謝產物肌酸酐濃度過高，故可作為腎損傷之指標。此外，當血清中尿酸過高，會形成結晶而沉積於腎絲球或腎間質間，亦會造成慢性腎臟病(Mazzaccara *et al.*, 2008)。

由表十一結果可知，控制組的腎臟重量為 0.58 克；另北蟲草子實體的組別，低劑量組腎臟重量為 0.43 克、中劑量組為 0.41 克、高劑量組為 0.42 克；此外，正控制組腎臟重量為 0.48 克。由上述結果可知，控制組之腎臟相較於北蟲草子實體組別之腎臟，有比較重的現象。另外，在腎指數肌酸酐

表 十、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠肝臟重、AST 及 ALT 之影響

Table 10. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on liver weight、AST、ALT level in ICR mice.

Group	Liver	AST	ALT
	(g)	(U/L)	(U/L)
CON	1.35 ± 0.13 ^a	131.37 ± 58.86 ^a	26.00 ± 6.98 ^a
LCM	1.33 ± 0.11 ^a	134.40 ± 68.59 ^a	24.55 ± 2.96 ^a
MCM	1.27 ± 0.13 ^a	135.12 ± 37.77 ^a	31.88 ± 7.73 ^a
HCM	1.22 ± 0.07 ^a	135.75 ± 33.27 ^a	27.50 ± 11.67 ^a
HS	1.37 ± 0.10 ^a	133.25 ± 24.47 ^a	26.44 ± 4.97 ^a

Values are expressed as mean ± SD (n=8). Means with different superscript letters within a column are significantly different ($p < 0.05$)

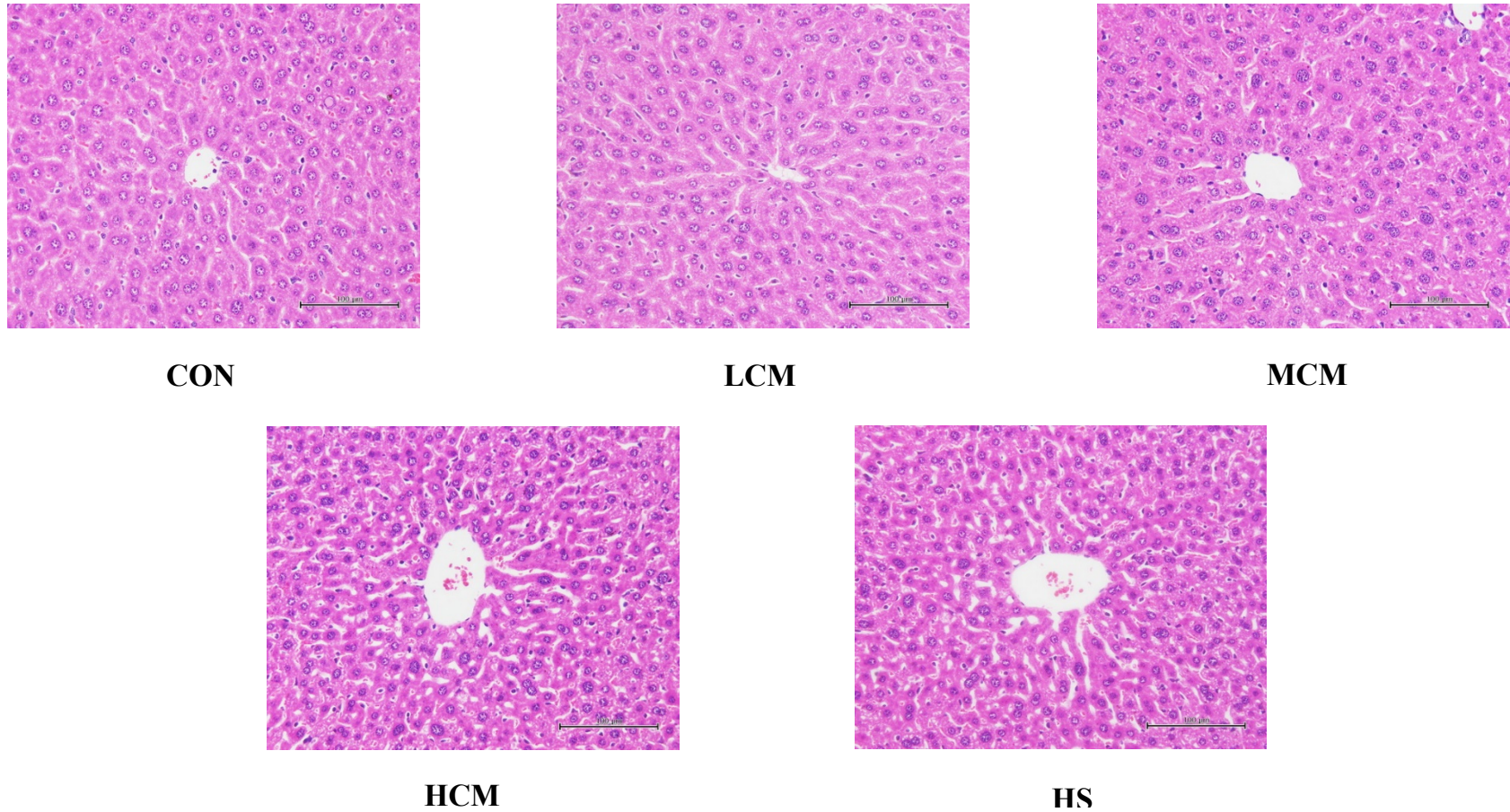


圖 十九、餵食北蟲草子實體之 ICR 小鼠肝臟組織影響

Fig. 19. Histopathological findings of the liver in *Cordyceps militaris* fruiting body treated mice. No significant lesion in the liver was found in CON, LCM, MCM, HCM, and HS groups. H&E stain. 400x.

表 十一、餵食北蟲草子實體之 ICR 小鼠腎臟重量、肌酸酐及尿酸之影響

Table 11. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on kidney weight、creatinine、uric acid level in ICR mice.

Group	Kidney	Creatinine	Uric acid
	(g)	(mg/dL)	(mg/dL)
CON	0.58 ± 0.04 ^c	0.23 ± 0.03 ^a	2.30 ± 0.49 ^a
LCM	0.43 ± 0.04 ^a	0.23 ± 0.06 ^a	2.22 ± 0.46 ^a
MCM	0.41 ± 0.03 ^a	0.27 ± 0.04 ^a	2.74 ± 0.43 ^a
HCM	0.42 ± 0.05 ^a	0.27 ± 0.04 ^a	2.47 ± 0.42 ^a
HS	0.48 ± 0.40 ^b	0.26 ± 0.02 ^a	2.47 ± 0.69 ^a

Values are expressed as mean ± SD (n=8). Means with different superscript letters within a column are significantly different ($p < 0.05$)

和尿酸方面，各組之間並沒有顯著差異，肌酸酐含量介於 0.23 至 0.27 mg/dL 之間，而尿酸含量則在 2.22 至 2.74 mg/dL 之間。研究發現餵食黃耆之 ICR 小鼠，與控制組相較，腎臟重量會減輕；但肌酸酐、尿酸及腎臟之病理切片，並無異常現象(Yeh *et al.*, 2014)。本研究餵食北蟲草子實體粉末腎臟重量會減輕，肌酸酐和尿酸含量並沒有顯著差異，與上述結果類似。

圖二十為腎臟組織切片之 H&E 染色結果，可見腎小管排列整齊且基底膜相當完整，組之間未有發現炎症細胞浸潤之現象。此結果與先前腎功能指標結果相符，顯示餵食北蟲草子實體不會造成腎功能損傷。

七、餵食北蟲草子實體對心臟、腓腸肌、脾臟及睪丸重量之影響

餵食樣品劑量多寡，有可能造成心臟、肌肉、脾臟及睪丸病變，可從重量變化去判斷，來評估餵食北蟲草子實體是否會對這些臟器造成負荷。由表十二結果可知，在心臟方面，各組重量介於 0.16 至 0.18 克之間，並沒有顯著性差異；顯示餵食北蟲草子實體應該不會造成心臟負擔或造成心臟腫大。腓腸肌為骨骼肌的一部分，位於小腿後側；產生力量以支持身體運動(Kjøbsted *et al.*, 2018)；而骨骼肌的生長、強度、血液運輸及肌肉收縮時的血糖攝取對疲勞具有影響(Moon *et al.*, 2017)。控制組腓腸肌重量最重為 0.41 克，與北蟲草子實體低劑量組(0.39 克)並無差異；但高於北蟲草子實體中劑量組(0.36 克)、高劑量組(0.37 克)和正控制組(0.37 克)。

圖二十一為腓腸肌組織切片之 H&E 染色結果，可見肌肉纖維排列正常，顯示餵食北蟲草子實體不會造成腓腸肌組織受損。

在脾臟方面，控制組之脾臟重量最重為 0.10 克；高於北蟲草子實體低劑量組(0.08 克)、中劑量組(0.08 克)、高劑量組(0.07 克)和正控制組(0.08 克)；脾臟重量容易因小鼠個體大小不同而有不同。另在睪丸方面，各組重量介於 0.22 至 0.26 克之間，並沒有顯著差異。顯示餵食北蟲草子實體並不會對小鼠睪丸產生突變。

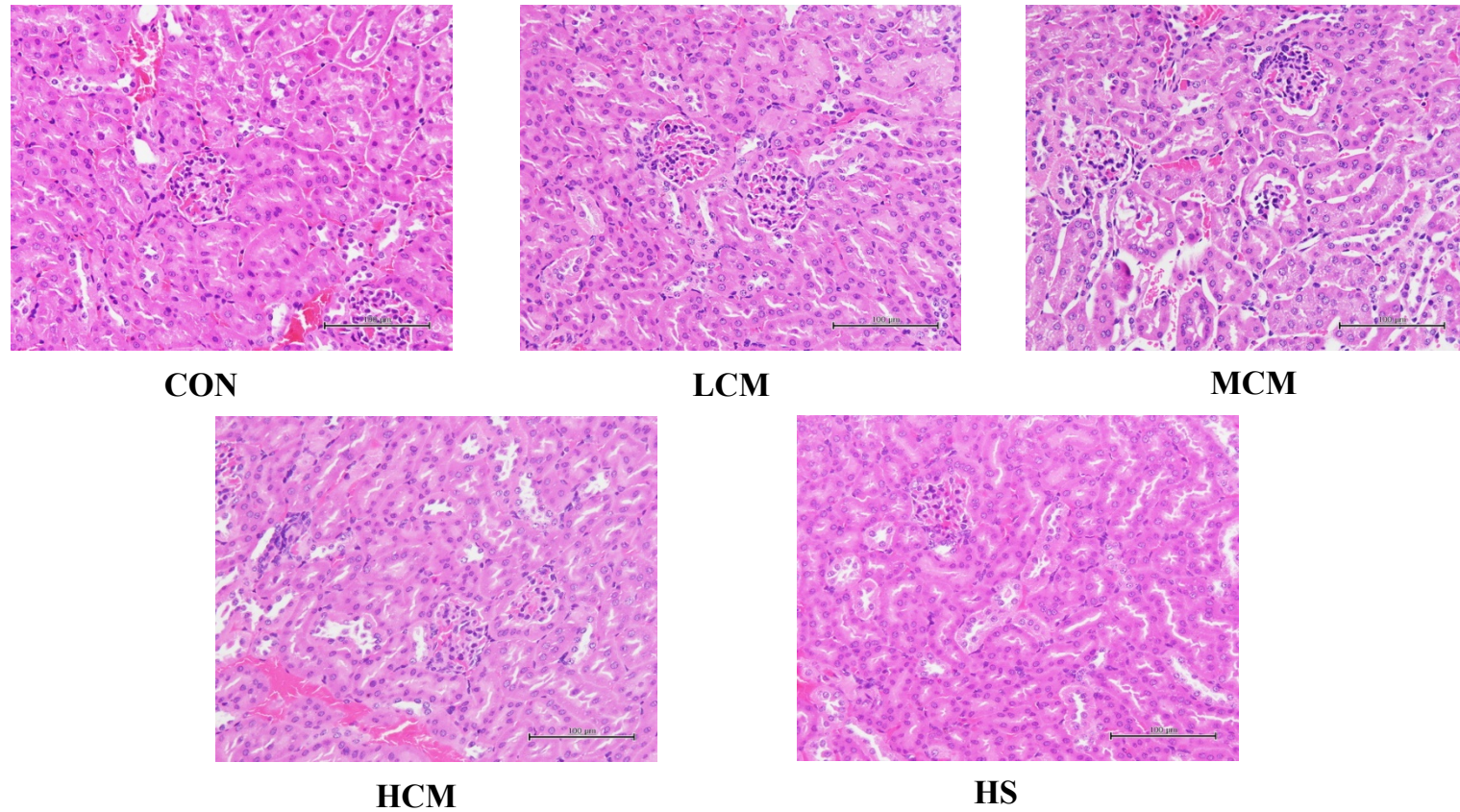


圖 二十、餵食北蟲草子實體之 ICR 小鼠腎臟組織影響

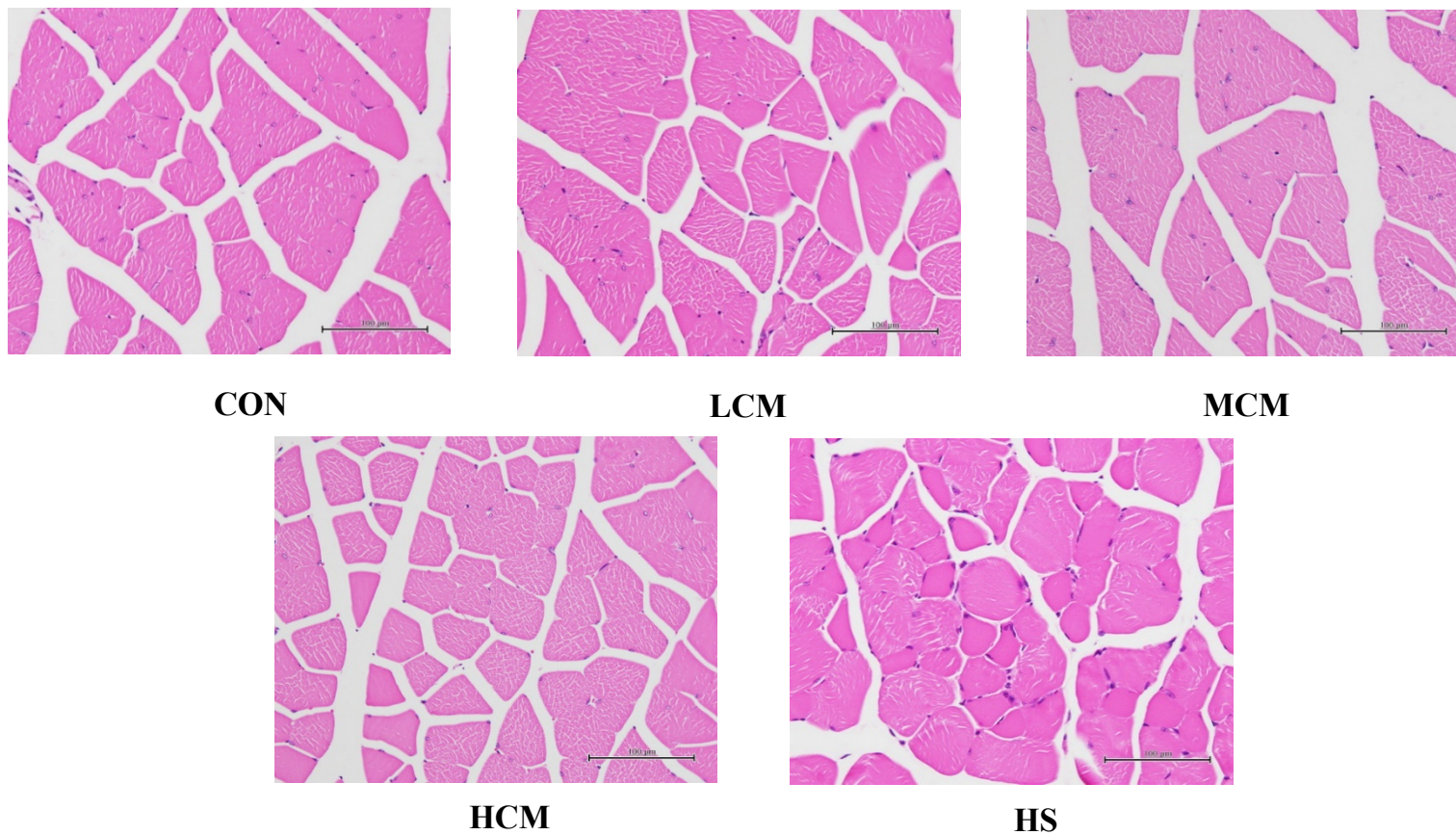
Fig. 20. Histopathological findings of the kidneys in *Cordyceps militaris* fruiting body treated mice. No significant lesion in the kidneys was found in CON, LCM, MCM, HCM, and HS groups. H&E stain. 400x.

表 十二、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠心臟、腓腸肌、脾臟及睪丸重量之影響

Table 12. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on heart、gastrocnemius、spleen、testicle weight in ICR mice.

Group	Heart	Gastrocnemius	Spleen	Testicle
	(g)	(g)	(g)	(g)
CON	0.18 ± 0.01 ^a	0.41 ± 0.13 ^{bc}	0.10 ± 0.01 ^c	0.24 ± 0.03 ^a
LCM	0.17 ± 0.02 ^a	0.39 ± 0.11 ^{bc}	0.08 ± 0.01 ^b	0.26 ± 0.02 ^a
MCM	0.16 ± 0.03 ^a	0.36 ± 0.13 ^a	0.08 ± 0.01 ^{ab}	0.23 ± 0.02 ^a
HCM	0.16 ± 0.01 ^a	0.37 ± 0.07 ^a	0.07 ± 0.01 ^a	0.22 ± 0.04 ^a
HS	0.17 ± 0.02 ^a	0.37 ± 0.10 ^{ab}	0.08 ± 0.01 ^b	0.24 ± 0.02 ^a

Values are expressed as mean ± SD (n=8). Means with different superscript letters within a column are significantly different ($p < 0.05$)



圖二十一、餵食北蟲草子實體之 ICR 小鼠腓腸肌組織影響

Fig. 21. Histopathological findings of the muscle in *Cordyceps militaris* fruiting body treated mice. No significant lesion in the muscle was found in CON, LCM, MCM, HCM groups; multifocal, slight (2) Zenker's degeneration (arrow) in the myofibers was noticed in the HS group. H&E stain. 400x

八、餵食北蟲草子實體對三酸甘油脂、總膽固醇、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白之影響

針對肥胖指數三酸甘油脂、總膽固醇、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白進行分析，評估餵食北蟲草子實體後是否具有降低肥胖之功效。由表十三結果可知，各組之三酸甘油脂和高密度脂蛋白含量並無顯著差異。在總膽固醇方面，各組間雖無顯著差異，但餵食北蟲草子實體之組別卻有逐漸下降趨勢，或許是因餵食的週數不足，無法凸顯其含量差異。另在低密度脂蛋白方面，各組亦無顯著差異；但餵食北蟲草子實體之組別亦有逐漸下降趨勢，或許是因餵食的週數不足，無法凸顯其含量差異。



表 十三、餵食北蟲草子實體對 ICR 小鼠三酸甘油脂、總膽固醇、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白含量之影響

Table 13. Effects of *Cordyceps militaris* fruiting body on triglyceride、cholesterol-total、HDL、LDL level in ICR mice.

Group	Triglyceride	Cholesterol-total	HDL-cholesterol	LDL-cholesterol
	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)	(mg/dL)
CON	66.8 ± 19.4 ^a	153.7 ± 20.4 ^a	117.7 ± 13.6 ^a	25.0 ± 6.6 ^a
LCM	69.6 ± 16.8 ^a	136.2 ± 14.3 ^a	108.3 ± 11.7 ^a	21.0 ± 5.1 ^a
MCM	86.7 ± 24.2 ^a	134.7 ± 23.2 ^a	105.8 ± 19.0 ^a	20.0 ± 5.8 ^a
HCM	80.7 ± 23.4 ^a	133.2 ± 23.5 ^a	102.2 ± 20.7 ^a	18.8 ± 5.1 ^a
HS	80.1 ± 22.8 ^a	135.7 ± 25.4 ^a	123.9 ± 22.9 ^a	19.5 ± 4.5 ^a

Values are expressed as mean ± SD (n=8). Means with different superscript letters within a column are significantly different ($p < 0.05$)

第六章 總結

本研究主要探討餵食北蟲草子實體對小鼠之肌力、肌耐力及運動後血液生化數值是否有改善，進而達到抗疲勞之功效。在肌力方面，主要是利用前肢拉力儀來進行測試，研究結果發現控制組的前肢拉力平均在 93.85 KgF；在餵食北蟲草子實體粉末組別中，低劑量組可提升至 126.62 KgF，中劑量組可提高至 136.14 KgF，高劑量組則可達 141.86 KgF，各組之間呈劑量效應。在肌耐力方面，主要是採用小鼠游泳力竭試驗，在負重 5%體重的情況下，控制組的游泳時間為 388.1 秒；而餵食北蟲草子實體的組別，低劑量組游泳時間可延長至 1531.6 秒，中劑量則可提高至 1267.3 秒，高劑量可達到 1719.4 秒；而正控制組在游泳力竭試驗中，游泳時間為 1405.0 秒。

在抗疲勞血液生化數值方面，主要是進行急性游泳運動挑戰，經 15 分鐘後，以臉頰採血方式採集血液檢體；在疲勞模式中較重要的指標數值包括血糖、乳酸、乳酸脫氫酶、血氨、肌酸肌酶及尿素氮。在血糖方面，餵食北蟲草子實體高劑量組可提升 1.40 倍的血糖含量；在乳酸脫氫酶方面，餵食低、中和高劑量北蟲草子實體可降低運動後乳酸脫氫酶的生成，分別降至 1736.3、1541.3 和 1383.8 U/L，明顯低於控制組(2516.3 U/L)。在血氨方面，餵食低、中和高劑量北蟲草子實體可降低血氨濃度，分別為 695.4、638.1 和 565.9 $\mu\text{mol/L}$ ，明顯低於控制組(866.0 $\mu\text{mol/L}$)。在肌酸肌酶方面，餵食低、中和高劑量北蟲草子實體可降低肌酸肌酶活性，分別降至 357.5、300.0 及 278.8 U/L，明顯低於控制組(903.8 U/L)。

此外，在小鼠的肝、腎及其他臟器中並沒有發現病理變化，另在肥胖指數雖各組無顯著差異，但餵食北蟲草子實體，總膽固醇含量及低密度脂蛋白有降低之趨勢。綜上所述，北蟲草子實體可有效提升小鼠前肢拉力，並增加肌耐力，另可減少運動後體內醣原的消耗，降低疲勞產生因子的生成，進而達到抗疲勞之功效。

第七章 參考文獻

- 水野卓、川合正允。賴慶亮譯。1997。菇類的化學、生化學。國立編譯館。台北，台灣。
- 黃鈴娟。2000。樟芝與姬松茸之抗氧化性質及其多醣組成分析。國立中興大學食品暨應用生物科技學系碩士論文。台中，台灣。
- 施明珠、李有貴、鐘石。(2009)。北冬蟲夏草對氫化可的松誘導的老齡小鼠腎損傷的保護作用。現代藥物與臨床，24(3)，160-163。
- 陳容蓉。(2015)。以固態發酵製備北蟲草紫米及其不易形成體脂肪之探討。東海大學食品科學系研究所碩士論文。台中，台灣。
- 曾宏彬、宋斌、李泰輝。(2011)。蛹蟲草研究進展及其產業化前景。食用菌學報，18(2)，70-74。
- 香川芳子（監修）。2004。五訂食品成分表。女子營養大學出版部。東京，日本。
- 劉俊飛、湯曉智、扈戰強。(2015)。超聲波輔助酶預處理隊糙米發芽及發芽糙米理化特性的影響。食品科學(4)，11-18。
- Ahn, Y. J., Park, S. J., & Lee, S. G. (2000). Cordycepin: Selective Growth Inhibitor Derived from Liquid Culture of *Cordyceps militaris* against *Clostridium* spp. *Journal of agricultural and food chemistry*, 48(7), 2744-2748.
- Attana, P., Lazzeri, C., Picariello, C., Dini, C. S., Gensini, G. F., & Valente, S. (2012). Lactate and lactate clearance in acute cardiac care patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 1(2), 115-121.
- Banister, E. W., & Cameron, B. J. C. (1990). Exercise-Induced Hyperammonemia: Peripheral and Central Effects. *Sports Med.*, 11, 129-142.
- Basheer, R., Strecker, R. E., Thakkar, M. M., et al. (2004). Adenosine and sleep-wake regulation. *Progress in neurobiology*, 73(6), 379-396.
- Beckman, J. S., W.Beckman, T., Chen, J., A.Marshall, P., & A.Freeman, B. (1990). Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of*

- America*, 87(4), 1620-1624.
- Belluardo, N., H. Westerblad, Mudó, G., Casabona, Bruton, J., Caniglia, G., Pastoris, O., Grassi, F., & Ibáñez, C. (2001). Neuromuscular junction disassembly and muscle fatigue in mice lacking neurotrophin-4. *Mol Cell Neurosci*, 18(1), 56-67.
- Berezcki, D., Liu, M., & Prado, G. F. (2007). Mannitol for acute stroke. Cochrane Database of Systematic. *Reviews*(3), 1730-1735.
- Bergström, J., Hermansen, L., Hultman, E., & Saltin, B. (1967). Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiologica Scandinavica*, 71(2-3), 140-150.
- Brancaccio, P., Maffulli, N., & Limongelli, F. M. (2007). Creatine kinase monitoring in sport medicine. *British Medical Bulletin*, 81, 209-230.
- Caiazzo, E., Maione, F., Morello, S., et al. (2016). Adenosine signalling mediates the anti-inflammatory effects of the COX-2 inhibitor nimesulide. *Biochemical pharmacology*, 112, 72-81.
- Cairns, S. P. (2006). Lactic Acid and Exercise Performance. *CURRENT OPINION*, 1, 279-291.
- Carlezon Jr, W. A., Mague, S. D., Parow, A. M., et al. (2005). Antidepressant-like effects of uridine and omega-3 fatty acids are potentiated by combined treatment in rats. *Biological psychiatry*, 57(4), 343-350.
- Cha, J.-Y., Ahn, H.-Y., Cho, Y.-S., et al. (2013). Protective effect of cordycepin-enriched *Cordyceps militaris* on alcoholic hepatotoxicity in Sprague–Dawley rats. *Food and chemical toxicology*, 60, 52-57.
- Chen, B. (2010). Optimization of extraction of Tremella fuciformis polysaccharides and its antioxidant and antitumour activities in vitro. *Carbohydrate polymers*, 81(2), 420-424.
- Chen, C., Wang, M. L., & Jin, C. (2015). Cordyceps militaris polysaccharide triggers apoptosis and G0/G1 cell arrest in cancer cells. *Journal of Asia-Pacific Entomology*, 18(3), 433-438.
- Crisan, E. V., and Sands, A. (1978) Nutritional value. In *The Biology and Cultivation of edible mushrooms*. Eds Chang, S. T. and Hayes, W.A. pp. 137-165. Academic Press, New York.
- Cui, J. D. (2015). Biotechnological production and applications of Cordyceps militaris, a valued traditional Chinese medicine. *Critical reviews in biotechnology*, 35(4), 475-484.

- Das, S. K., Masuda, M., & Sakurai, A. (2010). Medicinal uses of the mushroom *Cordyceps militaris*: current state and prospects. *Fitoterapia*, *81*(8), 961-968.
- Dong, C., Guo, S., Wang, W., & Liu, X. (2015). *Cordyceps* industry in China. *Mycology*, *6*(2), 121-129.
- Dong, J., Liu, M., & Lei, C. (2012). Effects of selenium and light wavelengths on liquid culture of *Cordyceps militaris* Link. *Applied biochemistry and biotechnology*, *166*(8), 2030-2036.
- Dong, J. Z., Lei, Z., & Zheng, X. J. (2013). Light Wavelengths Regulate Growth and Active Components of *Cordyceps militaris* Fruit Bodies. *Journal of Food Biochemistry*, *37*(5), 578-584.
- Dong, Y., Jing, T., & Meng, Q. (2014). Studies on the antidiabetic activities of *Cordyceps militaris* extract in diet-streptozotocin-induced diabetic Sprague-Dawley rats. *BioMed research international*, *1*(e160980).
- Dong, Y., Jing, T., & Meng, Q. (2014). Studies on the antidiabetic activities of *Cordyceps militaris* extract in diet-streptozotocin-induced diabetic Sprague-Dawley rats. *BioMed research international*, *1*, e160980.
- Ekblom, B. (1986). Factors determining maximal aerobic power. *Acta Physiologica Scandinavica*, *128*(556), 15-19.
- Feng, M. G., Zhou, Q. G., & Feng, G. H. (1987). Vasodilating effect of cultured *Cordyceps sinensis* (Berk) Sacc. mycelia in anesthetized dogs. *Zhong Yao Tong Bao*, *12*(12), 41-60.
- Forsyth, L. M., Preuss, H. G., MacDowell, A. L., Chiazze, L., Birkmayer, G. D., & Bellanti, J. A. (1999). Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*, *82*, 185-191.
- Gao, J., Lian, Z., & Zhu, P. (2011). Lipid-lowering effect of cordycepin (3'-deoxyadenosine) from *Cordyceps militaris* on hyperlipidemic hamsters and rats. *Acta pharmaceutica Sinica*, *46*(6), 669-676.
- Geng, P., Siu, K. C., Wang, Z., & Wu, J. Y. (2017). Antifatigue Functions and Mechanisms of Edible and Medicinal Mushrooms. *Biomed Res Int*, *2017*, 9648496.
- Gomes, C. V., Kaster, M. P., Tomé, A. R., et al. (2011). Adenosine receptors and brain diseases: neuroprotection and neurodegeneration. *Biochimica Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, *1808*(5), 1380-1399.

- Guo, P., Kai, Q., Gao, J., et al. (2010). Cordycepin prevents hyperlipidemia in hamsters fed a high-fat diet via activation of AMP-activated protein kinase. *Journal of pharmacological sciences*, 113(4), 395-403.
- Han, E. S., Oh, J. Y., & Park, H. J. (2011). Cordyceps militaris extract suppresses dextran sodium sulfate-induced acute colitis in mice and production of inflammatory mediators from macrophages and mast cells. *Journal of ethnopharmacology*, 134(3), 703-710.
- Higgins, C. (2007). Lactate and lactic acidosis. *acute-care-testing.org*.
- Hsiao, C. Y., Hsu, Y. J., Tung, Y. T., Lee, M. C., Huang, C. C., & Hsieh, C. C. (2018). Effects of Antrodia camphorata and Panax ginseng supplementation on anti-fatigue properties in mice. *J Vet Med Sci*, 80(2), 284-291.
- Huang, C. C., Chen, Y. M., Kan, N. W., Chao, H. L., Ho, C. S., & Hsu, M. C. (2014). Cornu cervi pantotrichum supplementation improves exercise performance and protects against physical fatigue in mice. *Molecules*, 19(4), 4669-4680.
- Huang, C. C., Hsu, M. C., Huang, W. C., Yang, H. R., & Hou, C. C. (2012). Triterpenoid-Rich Extract from Antrodia camphorata Improves Physical Fatigue and Exercise Performance in Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 364741.
- James, C. S. (1995) Analytical Chemistry of Foods. London: Chapman&Hall 124-125
- Joseph, S., Sabulal, B., George, V., Smina, T. P., & Janardhanan, K. K. (2009). Antioxidative and antiinflammatory activities of the chloroform extract of Ganoderma lucidum found in South India. *Scientia Pharmaceutica*, 77(1), 111-121.
- Jung, K., Kim, I. H., & Han, D. (2004). Effect of medicinal plant extracts on forced swimming capacity in mice. *2004*, 93(1), 75-81.
- Kiho, T., Morimoto, H., & Kobayashi, T. (2000). Effect of a polysaccharide (TAP) from the fruiting bodies of Tremella aurantia on glucose metabolism in mouse liver. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 64(2), 417-419.
- Kim, H. G., Shrestha, B., Lim, S. Y., et al. (2006). Cordycepin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation by the suppression of NF- κ B through Akt and p38 inhibition in RAW 264.7 macrophage cells. *European*

- journal of pharmacology, 545(2-3), 192-199.
- Kitakaze, M., & Hori, M. (2000). Adenosine therapy: a new approach to chronic heart failure. *Expert opinion on investigational drugs*, 9(11), 2519-2535.
- Kjøbsted, R., Hingst, J. R., & Fentz, J. (2018). AMPK in skeletal muscle function and metabolism. *Federation of american societies for experimental biology*, 32(4), 1741-1777.
- Klabunde, R. E. (2011). *Cardiovascular Physiology Concepts*.
- Koch, A. J., Pereira, R., & Machado, M. (2014). The creatine kinase response to resistance exercise. *Musculoskeletal Neuronal Interact*, 14, 68-77.
- Koh, J.-H., Kim, K.-M. i., Kim, J.-M., Song, J.-C., & Suh, H.-J. (2003). Antifatigue and Antistress Effect of the Hot-Water Fraction from Mycelia of *Cordyceps sinensis*. *Biol. Pharm. Bull*, 26(5), 691-694.
- Kumar, P., Nagarajan, A., & Uchil, P. D. (2018). Analysis of Cell Viability by the Lactate Dehydrogenase Assay. *Cold Spring Harb Protoc*, 2018(6), pdb prot095497.
- Lamou, B., S.Taiwe, G., & Hamadou, A. (2016). Antioxidant and antifatigue properties of the aqueous extract of *Moringa oleifera* in rats subjected to forced swimming endurance test. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.
- Lee, J. S., Cho, J. Y., & K.Hong, E. (2009). Study on macrophage activation and structural characteristics of purified polysaccharides from the liquid culture broth of *Herichium erinaceus*. *Carbohydrate polymers*, 78(1), 162-168.
- Li, S., Yang, F., & Tsim, K. W. (2006). Quality control of *Cordyceps sinensis*, a valued traditional Chinese medicine. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41(5), 1571-1584.
- Li, T., & Li, W. (2009). Impact of polysaccharides from *Cordyceps* on anti-fatigue in mice. *Scientific Research and Essays*, 4(7), 705-709.
- Li, X. T., Li, H. C., & Li, C. B. (2010). Protective effects on mitochondria and anti-aging activity of polysaccharides from cultivated fruiting bodies of *Cordyceps militaris*. *American journal of Chinese medicine*, 38(6), 1093-1106.
- Liang, J. R., Zhang, X. C., Liu, Z. S., & Liu, Q. S. (2004). Effect of food and medicine fungi on anti-fatigue in mice. *Chinese Agricultural Science*

Bulletin, 20(1), 135-137.

- Lin, R., Liu, H., & Wu, S. (2012). Production and in vitro antioxidant activity of exopolysaccharide by a mutant, *Cordyceps militaris* SU5-08. *International journal of biological macromolecules*, 51(1-2), 153-157.
- Ling, J. Y., Zhang, G. Y., & Lin, J. Q. (2009). Ling, J. Y., Zhang, G. Y., Lin, J. Q., et al. (2009). Supercritical fluid extraction of cordycepin and adenosine from *Cordyceps kyushuensis* and purification by high-speed counter-current chromatography. *Separation and Purification Technology*, 66(3), 625-629.
- Liu, F., Zhu, Z. Y., & Sun, X. (2017). The preparation of three selenium-containing *Cordyceps militaris* polysaccharides: Characterization and anti-tumor activities. *International journal of biological macromolecules*, 99, 196-204.
- Liu, J. Y., Feng, C. P., & Li, X. (2016). Immunomodulatory and antioxidative activity of *Cordyceps militaris* polysaccharides in mice. *International journal of biological macromolecules*, 86, 594-598.
- Luo, S. T., Zhang, D. M., Qin, Q., Lu, L., Luo, M., Guo, F. C., Shi, H. S., Jiang, L., Shao, B., Li, M., Yang, H. S., & Wei, Y. Q. (2017). The Promotion of Erythropoiesis via the Regulation of Reactive Oxygen Species by Lactic Acid. *Sci Rep*, 7, 38105.
- Maddali, S., Rodeo, S. A., Barnes, R., Warren, R. F., & Murrell, G. A. C. (1998). Postexercise Increase in Nitric Oxide in Football Players with Muscle Cramps. *THE AMERICAN JOURNAL OF SPORTS MEDICINE*, 26.
- Manabe, N., Sugimoto, M., & Azuma, Y. (1996). Effects of the mycelial extract of cultured *Cordyceps sinensis* on in vivo hepatic energy metabolism in the mouse. *Japanese Journal of Pharmacology*, 70(1), 85-88.
- Mazzaccara, C., Labruna, G., Cito, G., Scarfò, M., Felice, M. D., Pastore, L., and Sacchetti, L. (2008) Age-Related Reference Intervals of the Main Biochemical and Hematological Parameters in C57BL/6J, 129SV/EV and C3H/HeJ Mouse Strains. *PLoS ONE*. 3(11): e3772.
- Mehta, R. K., & Agnew, M. J. (2012). Influence of mental workload on muscle endurance, fatigue, and recovery during intermittent static work. *Eur J Appl Physiol*, 112(8), 2891-2902.
- Mollah, M. L., Park, D. K., & Park, H. J. (2012). *Cordyceps militaris* grown on

- germinated soybean induces G2/M cell cycle arrest through downregulation of Cyclin B1 and Cdc25c in human colon cancer HT-29 cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2012, e249217.
- Moon, Y., Cao, Y., & Zhu, J. (2017). GSNOR Deficiency Enhances In Situ Skeletal Muscle Strength, Fatigue Resistance, and RyR1 S-Nitrosylation Without Impacting Mitochondrial Content and Activity. *Antioxid Redox Signal*, 26(4), 165-181.
- Morgentaler, A. (2008). *Testosterone for Life: Recharge Your Vitality*.
- Most, A. S., Ruocco, N. A. J., & Gewirtz, H. (1986). Effect of a reduction in blood viscosity on maximal myocardial oxygen delivery distal to a moderate coronary stenosis. *Circulation*, 74(5), 1085-1092.
- Mutch, B. J. C., & E.W.Bamister. (1983). Ammonia metabolism in exercise and fatigue: a review. *Medicine and science in sport and exercise*, 15, 41-50.
- Nan, J. X., Park, E. J., & Yang, B. K. (2001). Antifibrotic effect of extracellular biopolymer from submerged mycelial cultures of *Cordyceps militaris* on liver Fibrosis induced by Bile duct ligation and scission in rats. *Archives of pharmacal research*, 24(4), 327.
- Ng, T. B., & Wang, H. G. (2005). Pharmacological actions of Cordyceps, a prized folk medicine. *J Pharm Pharmacol*, 57(12), 1509-1519.
- Nicolson, G. L., & Settineri, R. (2011). Lipid Replacement Therapy: a Functional Food Approach with New Formulations for Reducing Cellular Oxidative Damage, Cancer-Associated Fatigue and the Adverse Effects of Cancer Therapy. *Functional Foods in Health and Disease*, 1(4), 135-160.
- Norheim, K. B., Jonsson, G., & Omdal, R. (2011). Biological mechanisms of chronic fatigue. *Rheumatology (Oxford)*, 50(6), 1009-1018.
- Pan, L., BEVERLEY, P. C. L., & ISAACSON, P. G. (1991). Lactate dehydrogenase (LDH) isoenzymes and proliferative activity of lymphoid cells-an immunocytochemical study. *Department of Histopathology*, 86, 240-245.
- Park, J. H., Park, N. S., & Lee, S. M. (2011). Effect of Dongchunghacho rice on blood glucose level, lipid profile, and antioxidant metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food Science and Biotechnology*, 20(4), 933-940.

- Powers, S. K., & Jackson, M. J. (2008). Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev*, 88(4), 1243-1276.
- Powers, S. K., Nelson, W. B., & Hudson, M. B. (2011). Exercise-induced oxidative stress in humans: cause and consequences. *Free Radic Biol Med*, 51(5), 942-950.
- Rao, Y. K., Fang, S. H., & Wu, W. S. (2010). Constituents isolated from *Cordyceps militaris* suppress enhanced inflammatory mediator's production and human cancer cell proliferation. *Journal of ethnopharmacology*, 131(2), 363-367.
- Reis, F. S., Barros, L., & Calhella, R. C. (2013). The methanolic extract of *Cordyceps militaris* (L.) Link fruiting body shows antioxidant, antibacterial, antifungal and antihuman tumor cell lines properties. *Food and chemical toxicology*, 62, 91-98.
- Ribeiro, J. P., Hughes, V., Fielding, R. A., Holden, W., Evans, W., & Knuttgen, H. G. (1986). Metabolic and ventilatory responses to steady state exercise relative to lactate thresholds. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 55(2), 215-221.
- Sato, H., & Shimazu, M. (2002). Stromata production for *Cordyceps militaris* (Clavicipitales: Clavicipitaceae) by injection of hyphal bodies to alternative host insects. *Applied entomology and zoology*, 37(1), 85-92.
- Savoie, J. M., Minvielle, N., & Largeteau, M. L. (2008). Radical-scavenging properties of extracts from the white button mushroom, *Agaricus bisporus*. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 88(6), 970-975.
- Shawkat, H., Westwood, M. M., & Mortimer, A. (2012). Mannitol: a review of its clinical uses. Continuing education in anaesthesia. *Critical care & pain*, 12(2), 82-85.
- Shin, S., Park, Y., & Kim, S. (2010). *Cordyceps militaris* enhances MHC-restricted antigen presentation via the induced expression of MHC molecules and production of cytokines. *Immune network*, 91(2), 133-147.
- Song, J., Wang, Y., & Teng, M. (2015). Studies on the antifatigue activities of *Cordyceps militaris* fruit body extract in mouse model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- Song, J., Wang, Y., Teng, M., Cai, G., Xu, H., Guo, H., Liu, Y., Wang, D., & Teng,

- L. (2015). Studies on the Antifatigue Activities of Cordyceps militaris Fruit Body Extract in Mouse Model. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 174616.
- Swerdlow, R. H. (2011). Brain aging, Alzheimer's disease, and mitochondria. *Biochim Biophys Acta*, 1812(12), 1630-1639.
- Taga, M. S., Miller, E., & Pratt, D. (1984). Chia seeds as a source of natural lipid antioxidant. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 61(5), 928-931.
- Tabrizchi, R., & Bedi, S. (2001). Pharmacology of adenosine receptors in the vasculature. *Pharmacology & therapeutics*, 91(2), 133-147.
- Tian, X., Li, Y., & Shen, Y. (2015). Apoptosis and inhibition of proliferation of cancer cells induced by cordycepin. *Oncology letters*, 10(2), 595-599.
- Tsuchiya, A., Kanno, T., & Nishizaki, T. (2014). Adenosine exerts potent anticancer effects through diverse signaling pathways. *Personalized Medicine Universe*, 3, 35-37.
- Ueda, Y., Mori, K., & Satoh, S. (2014). Anti-HCV activity of the Chinese medicinal fungus Cordyceps militaris. *Biochemical and biophysical research communications*, 447(2), 341-345.
- Urso, M. L., & Clarkson, P. M. (2003). Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 189(1), 41-54.
- Wang, L., H.Huang, Q., & Huang, Y. F. (2018). Comparison of protective effect of ordinary Cordyceps militaris and selenium-enriched Cordyceps militaris on triptolide-induced acute hepatotoxicity and the potential mechanisms. *Journal of Functional Foods*, 46, 365-377.
- Wang, L., Liu, C. C., & Wang, Y. Y. (2016). Antibacterial activities of the novel silver nanoparticles biosynthesized using Cordyceps militaris extract. *Current Applied Physics*, 16(9), 969-973.
- Wang, L., Xu, N., & Zhang, J. (2015a). Antihyperlipidemic and hepatoprotective activities of residue polysaccharide from Cordyceps militaris SU-12. *Carbohydrate polymers*, 131(355-362).
- Wang, L., Xu, N., & Zhang, J. (2015b). Antihyperlipidemic and hepatoprotective activities of residue polysaccharide from Cordyceps militaris SU-12. *Carbohydrate polymers*, 131, 355-362.
- Wang, L., Zhang, H. L., & Lu, R. (2008). The decapeptide CMS001 enhances swimming endurance in mice. *Peptides*, 29(7), 1176-1182.

- Wang, S. Y., Hsu, M. L., & Hsu, H. C. (1997). The anti-tumor effect of *Ganoderma lucidum* is mediated by cytokines released from activated macrophages and T lymphocytes. *International Journal of Cancer*, *70*(6), 699-705.
- Wei, W., Zheng, L., Yu, M., Jiang, N., Yang, Z.-r., & Luo, X. (2010). Anti-fatigue activity of extract from the submerged fermentation of *Ganoderma Lucidum* using *Radix astragali* as substrate. *Journal of Animal and Plant Sciences*, *6*(3), 677-684.
- Weiner, I. D., Mitch, W. E., & Sands, J. M. (2015). Urea and Ammonia Metabolism and the Control of Renal Nitrogen Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol*, *10*(8), 1444-1458.
- Wilkinson, D. J., Smeeton, N. J., & Watt, P. W. (2010). Ammonia metabolism, the brain and fatigue; revisiting the link. *Prog Neurobiol*, *91*(3), 200-219.
- Wu, L. Y., Wu, M. F., & Lu, H. F. (2015). Evaluation of *hirsutella sinensis* mycelium for antifatigue effect. *In Vivo*, *29*(2), 263-267.
- Wu, R. E., Huang, W. C., Liao, C. C., Chang, Y. K., Kan, N. W., & Huang, C. C. (2013). Resveratrol protects against physical fatigue and improves exercise performance in mice. *Molecules*, *18*(4), 4689-4702.
- Xiong, Y., Zhang, S., & Xu, L. (2013). Suppression of T-cell activation in vitro and in vivo by cordycepin from *Cordyceps militaris*. *journal of surgical research*, *185*(2), 912-922.
- Yang, S., Jin, L., & Ren, X. (2014). Optimization of fermentation process of *Cordyceps militaris* and antitumor activities of polysaccharides in vitro. *Journal of food and drug analysis*, *22*(4), 468-476.
- Yang, T., & Dong, C. (2014). Photo morphogenesis and photo response of the blue-light receptor gene *Cmwc-1* in different strains of *Cordyceps militaris*. *FEMS microbiology letters*, *352*(2), 190-197.
- Yeh, T. S., Chuang, H. L., Huang, W. C., Chen, Y. M., Huang, C. C., & Hsu, M. C. (2014). *Astragalus membranaceus* improves exercise performance and ameliorates exercise-induced fatigue in trained mice. *Molecules*, *19*(3), 2793-2807.
- Yi, Z. L., Huang, W. F., & Ren, Y. (2014). LED lights increase bioactive substances at low energy costs in culturing fruiting bodies of *Cordyceps militaris*. *Scientia Horticulturae*, *175*, 139-143.

- You, L. J., Zhao, M. M., Regenstein, J. M., & Ren, J. Y. (2011). In vitro antioxidant activity and in vivo anti-fatigue effect of loach (*Misgurnus anguillicaudatus*) peptides prepared by papain digestion. *Food Chemistry*, *124*(1), 188-194.
- Yu, Li, H. Y., Qian, Y., & Yan, L. (2009). Effect of *Lentinus edodes* polysaccharide on oxidative stress, immunity activity and oral ulceration of rats stimulated by phenol. *Carbohydrate polymers*, *75*(1), 115-118.
- Yu, B., Lu, Z. X., Bie, X. M., Lu, F. X., & Huang, X. Q. (2008). Scavenging and anti-fatigue activity of fermented defatted soybean peptides. *European Food Research and Technology*, *226*(3), 415-421.
- Yu, Z., Y, L., Y, Q., & L, Y. (2009). Effect of *Lentinus edodes* polysaccharide on oxidative stress, immunity activity and oral ulceration of rats stimulated by phenol. *Carbohydrate polymers*, *75*(1), 115-118.
- Zhang, X. C., Liu, Z. S., Liu, Q. S., & Liang, J. R. (2004). Effect of food and medicine fungi on anti-fatigue in mice. *Chinese Agricultural Science Bulletin*, *20*(1), 135-137.
- Zhong, Zhao, L., Yang, F., Yang, W., Sun, Y., & Hu, Q. (2017). Evaluation of anti-fatigue property of the extruded product of cereal grains mixed with *Cordyceps militaris* on mice. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *14*(15), 1-10.
- Zhong, L., Zhao, L., & Yang, F. (2017). Evaluation of anti-fatigue property of the extruded product of cereal grains mixed with *Cordyceps militaris* on mice. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *14*(15), 1-10.
- Zoll, J., Sanchez, H., & N'Guessan, B. (2002). Physical activity changes the regulation of mitochondrial respiration in human skeletal muscle. *Journal of Physiology*, *543*(1), 191-200.