

건강한 성인을 대상으로 면역증강 및 상기도 감염 예방에 대한 동충하초주정추출물의 유효성 평가 : 이중맹검 플라세보 대조 연구*

정수진^{1,2}, 황지현¹, 오미라¹, 채수완^{1,2,3†}

¹전북대학교병원 기능성식품임상시험지원센터, ²전북대학교병원 의생명연구원, ³전북대학교 의과대학 약리학

Effects of *Cordyceps militaris* supplementation on the immune response and upper respiratory infection in healthy adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*

Su Jin Jung^{1,2}, Ji Hyun Hwang¹, Mi Ra Oh¹ and Soo Wan Chae^{1,2,3†}

¹Clinical Trial Center for Functional Foods, Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Jeonbuk 54907, Korea

²Biomedical Research Institute of Chonbuk National University Hospital, Jeonju, Jeonbuk 54907, Korea

³Department of Pharmacology, Chonbuk National University, Medical School, Jeonju, Jeonbuk 54896, Korea

ABSTRACT

Purpose: Upper respiratory tract infections are major causes of the common cold throughout the world. *Cordyceps militaris* (*C. militaris*) is a well-known functional food for its anti-fatigue and immunomodulating activities. On the other hand, there are no reports on the protective effect against upper respiratory tract infections (URI). This study was a 12 week randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in healthy volunteers. **Methods:** A total of 100 subjects 20 ~ 70 years of age with a history of at least two colds in the year were enrolled in the study. The participants were required to record any adverse events and rate any cold-related incidents in a diary during the investigation period. The efficacy end point was the symptoms and incidence of URI, and changes in cytokines, IgA and natural killer (NK) cell activity. **Results:** The *Cordyceps militaris* group over 12 weeks showed no significant impact on the incidence and symptomatology of URI compared to the placebo group. On the other hand, the experimental group showed significantly higher NK cell activity ($p=0.047$) and IgA level ($p=0.035$) compared to the placebo group. The NK-cell activity and IgA level were increased significantly by *Cordyceps militaris* over 12 weeks. **Conclusion:** The results suggest the possible beneficial immunomodulating effects, but the protective effects on URI could not be demonstrated under these conditions. Additional research will be needed to determine the efficacy and mechanisms of *Cordyceps militaris* function.

KEY WORDS: *Cordyceps militaris*, immune, upper respiratory tract infection, NK-cell, IgA

서 론

최근 고령화 및 인플루엔자 유행 등으로 인하여 면역증강에 대한 노력과 관심이 증가하고 있으며, 의료비의 지출 증가로 인한 경제적 부담과 항생제 투여에 관한 문제점이 야기되고 있다. 전 세계적으로 급성 상기도감염은 성인에게서 의료기관을 방문하게 되는 가장 흔한 질환으로써 매년

2~5회 정도 경험하며 [1], 이로 인한 삶의 질의 저하와 사회 경제적 부담이 매우 큰 질환으로 알려져 있다 [2]. 상기도감염 (Upper respiratory infection; URI)은 코, 부비강, 인두, 중이, 후두 및 후두개, 기도 및 기관지 부위에 발생하는 감염성질환이다. 일반적으로 감기가 가장 흔하며, 바이러스가 침범하는 해부학적 위치에 따라 감염질환을 분류하며 나타나는 증상에 근거하여 상기도 감염과 하기도 감

Received: January 25, 2019 / Revised: April 11, 2019 / Accepted: April 15, 2019

* This work was carried out with the support of 'Cooperative Research Program for Agriculture Science and Technology Development (Project No. PJ009502)' Rural Development Administration, Republic of Korea.

† To whom correspondence should be addressed.

tel: +82-259-3040, e-mail: soowan@jbnu.ac.kr

© 2019 The Korean Nutrition Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

염으로 진단한다 [3]. 상기도감염의 주원인은 다양한 바이러스에 의한 것이며, 증상은 미열, 콧물, 코막힘, 재채기, 인후통, 기침 및 근육통이 주로 나타난다. 감기는 자연적으로 시간이 경과하면 치유가 되는 것으로 알려져 있으며, 경우에 따라 대증요법이 주된 방법으로 이용되기도 하지만 감기치료에 있어 항생제의 사용은 반드시 필요하지 않다고 보고하였다 [4]. 그러나, 감기 치료 시 항생제의 사용은 세균성 감염 합병증에 대한 발생률의 감소는 미미할 뿐만 아니라 약제사용에 의한 알레르기 반응, 약제 상호작용, 항생제 내성 증가, 약물 부작용 및 의료비를 증가시키는 것으로 알려져 있다 [4]. 우리나라 국민의 급성상기도감염으로 인한 1인당 년 평균 진료비는 약 81,068원 (2014년)으로 나타났으며, 최근 5년간 급성 상기도감염으로 방문한 진료실 인원수는 10만명당 4만명 이상으로 급성 상기도감염의 유병률과 진료비가 함께 급증하고 있다 [5]. 특히, 호흡기질환에서 항생제의 처방률 (2008년)은 급성편도염이 75.4%, 급성 부비동염 81.2%, 급성기관지염 65.3% 순으로 높게 나타나며 [6], 현대인들에게서 상기도감염은 면역력을 저하시키고 쉽게 전염되는 질환으로써 예방과 관리가 무엇보다 중요하다. 그러나 급성 상기도감염의 치료에 있어 항생제의 사용에 대한 관리와 예방을 위한 적절한 건강관리가 절실히 필요한 실정이나 아직까지 효능과 안전성면에서 사용할 항균물질과 적절한 관리방안은 미흡한 상황이다. 익히 알려진 천연물 중 동충하초는 전통적으로 동아시아권에서 약용으로 이용되어왔다. 특히, 밀리타리스 동충하초 (*Cordyceps militaris*)는 cordycepin (3'-deoxyadenosin)을 다량 함유하고 있어 *Cordyceps sinensis* 종과 함께 전통적으로 한방에서 널리 이용하는 대표적인 동충하초로 알려져 있다 [7-10]. 동충하초의 주요 성분은 polysaccharide, cordycepin, adenosine, cordycepic acid, nucleosides 및 ergosterol 등은 중요한 약리작용을 하는 생리활성 물질이다 [10,11]. 이러한 유효성분들이 갖는 주요 효능은 신장기능 강화 [12,13], 면역기능 향상 [14-18], 항섬유증 [19], 항스트레스 [20], 항염증작용 [21], 혈당강하 [22,23] 등 여러 건강기능성에 대해 다양하게 보고되어지고 있다.

본 연구에 이용하고자 하는 식품의 원료인 동충하초주정추출물은 면역기능 증진 효과에 대하여 전임상 연구 [17]와 임상연구 [18]를 통해 확인한 바 있다. 면역억제 마우스 동물모델에서 동충하초주정추출물의 투여는 비장 무게 증가와 비장세포의 증식, IL-2와 TNF- α 의 생성을 증가시켰으며, cyclophosphamide에 의해 저하된 자연살해세포 (natural killer cell; NK-cell)를 증가시켜 억제된 면역력을 회복시키는 것으로 나타났다 [17]. 또한, 건강한 성인 남성 80명을 대상으로 4주 동안 동충하초주정추출물 (cordycepin

1.9 mg/day)을 하루 1.5 g의 섭취는 NK-cell 활성화와 세포 증식력이 플라세보군에 비해 유의적인 증가를 보여 면역 증강 효과에 대해서도 확인바 있다 [18]. 최근, 전 세계적으로 인플루엔자 유행 및 바이러스 감염에 의한 상기도 감염의 발생률이 급증하는 추세이다. 이에 대한 URI 감염의 예방 및 치료에 있어 항생제등 약물사용 보다는 부작용을 최소화하면서 효능을 가진 천연물 소재 개발과 대체요법에 관심이 높아지고 있다. 현재 보고된 상기도감염 예방에 대한 관련 소재는 유산균비타민무기질복합물소재 [24], Zinc sulphate [25], 과채류분말 [26], Echinacea purpurea 국화과 다년초식물 [27], 락토펜복합물 [28] 및 북미인삼추출물 [29]에 대한 연구가 일부 보고되고 있으나, 면역기능 증진 및 상기도 감염예방 효과를 동시에 인체수준에서 평가한 연구는 미미한 실정이다.

따라서, 본 연구에서는 건강한 성인을 대상으로 12주간 동충하초주정추출물 섭취 시 면역기능 증진 및 상기도감염 예방 효과에 대한 유효성과 안전성을 평가하고자 하였다.

연구방법

연구대상 및 내용

본 연구는 전북대학교병원 인체심의위원회 (Institutional review board; IRB)심의 및 승인을 거쳐 시행하였다 (IRB No. 2013-02-009). 본 연구 대상자는 2013년 9월 13일부터 2014년 1월 24일까지 만 20~70세의 성인 남녀를 대상으로 전북대학교병원 원내 광고 (브로셔 및 포스터)를 통해 모집하였다. 자원자는 서명동의서를 작성한 후 연구대상자 적합성 평가를 통해 선정되었다. 선정기준은 연구시작 전 1년 이내에 2회 이상 상기도감염* 또는 상기도감염을 초래할 수 있는 대표적인 질환인 감기증상이 있었던 자를 대상으로 하였고 본 연구에 대한 자세한 설명을 듣고 완전히 이해한 후, 자의로 참여를 결정하고 주의사항을 준수하기로 서면 동의한 자 100명을 대상으로 하였다.

*편도염 (tonsillitis), 인두염 (pharyngitis), 후두염 (laryngitis), 부비강염 (sinusitis), 중이염 (otitis media), 비염 (rhinitis) 등

본 연구대상자 제외기준은 (1) 연구 시작 전 6개월 이내에 인플루엔자 예방접종을 받은 자, (2) 현재 임상적으로 유의한 심혈관계, 면역계, 감염성, 종양성 질환을 가진 자, (3) 조절되지 않는 고혈압, 당뇨, 갑상선질환 등으로 치료 중인 자 (주치의에 의해 본 연구에 참여가 가능하다고 판단되는 자는 참여 가능하다), (4) 스크리닝 당시 상기도 감염 증상이 있는 자, (5) 스크리닝 전 4주 이내에 면역억제제, 코르티코스테로이드 약물을 투여한 경험이 있는 자, (6) 동충하초에 알레르거나 심한 부작용을 경험한 적이 있

는 자, (7) 우울증, 정신분열증, 알코올중독증, 약물중독 등의 정신질환자, (8) Creatinine 연구기관 정상 상한치의 2배 이상인 자, (9) AST (GOT), ALT (GPT) 연구기관 정상 상한치의 2배 이상인 자, (10) 속쓰림, 소화불량 등의 심한 위장관 증상을 호소하는 자, (11) 스크리닝 전 2주 이내에 면역에 영향을 미칠 수 있는 건강기능식품을 섭취했거나 섭취중인 자, (12) 본 인체적용시험 전 2개월 이내 다른 시험에 참여했거나 본 시험 기간 중에 다른 시험에 참가할 계획이 있는 자, (13) 임상병리검사 결과를 비롯한 시험자가 본 인체적용시험에 부적절하다고 판단된 자는 제외시켰다. 본 인체시험에 참가하기로 동의하고 스크리닝 검사를 통해 연구대상자 선정, 제외기준에 적합하다고 판단되는 총 100명이 연구에 참여하였다.

연구디자인

본 연구는 12주간 단일기관, 무작위배정, 이중눈가림, 플라세보 대조 인체적용시험 디자인으로 진행되었다. 본 연구의 디자인은 Fig. 1에 제시하였다. 대상자들은 자의에 의해 인체시험 동의서에 서명하여 인체시험에 등록되면 섭취 전 3주 이내에 문진, 신체검진 및 검사실검사 등 스크리닝 검사를 시행하여 본 인체적용시험에 대상자로서 적합하다고 판단되는 자를 선별을 통해 시험식품 섭취군 또는 플라세보 섭취군에 각 군당 50명이 무작위 배정되어 시험식품 또는 플라세보를 12주간 섭취하게 하였다. 본 연구에서 사용된 시험식품은 동아제약 주식회사 (서울, 한국)에서 정제형태로 제조하여 제공하였다. 연구에 사용된 원료는 동충하초를 50% 주정으로 추출한 동충하초주정추출물을 사용하였다. 제제의 성분 및 함량은 시험식품 1정당 동충하초추출물로서 375 mg (코디세핀 0.7125 mg), 플라세보군은 유당과 결정셀룰로스로 제조하여 시험식품과 동일한 외형과 중량이 되게 하였다. 모든 대상자는 무작위 배정된 투여 군에 따라 시험식품 또는 플라세보 식품을 1일 2회, 1회 2정 경구 섭취하였다. 연구에 참여하는 동안 현재의 생활패턴, 식이섭취 및 활동량을 유지할 것을 교육하였다.

조사 및 평가 항목

신체계측 및 혈액검사

모든 연구대상자는 0주, 12주에 전북대학교병원 기능성 식품임상시험지원센터에 방문하여 정해진 검사를 받고 총 12주간의 임상연구 일정을 마쳤다. 본 연구대상자의 혈액학 검사, 혈액생화학 검사 및 소변검사로 이루어진 진단검사의학 검사는 채혈 전날부터 12시간 공복을 유지한 상태에서 채혈 및 채뇨하여 측정하였다.

신체검진 및 활력징후

신체검진은 문진, 시진, 청진, 타진 및 촉진 등을 수행하였으며, 대상자가 오한을 느끼지 않도록 수행 장소가 적절한 온도를 유지하도록 하였다. 대상자의 과거병력 및 가족력 등을 확인하였다. 신체계측은 신장 및 체중을 측정하였으며 신장과 체중은 가벼운 옷차림 상태에서 자동신장체중측정기 (TECH사의 GL-50, Uijeongbu-si, Korea)로 측정하였다. 활력징후는 스크리닝 방문과 매 방문시마다 수축기혈압 (Systolic Blood Pressure; SBP), 이완기혈압 (Diastolic Blood Pressure; DBP) 및 맥박 (pulse)을 측정하였다. 혈압은 대상자의 팔이 심장의 높이에 위치하도록 하여 측정하였으며, 단위는 mmHg이고 정수로 표기하였다. 급격한 체위변동 없이 5분 이상 좌위 자세를 유지한 상태에서 혈압과 맥박수를 측정하였다.

Upper Respiratory Tract Infection (URI) 발생률 조사

본 연구대상자의 상기도감염 의사 환자 (감기증상) 발생률 조사는 연구기간 동안 동일한 연구담당자에 의해서 이루어졌다. 조사 방법은 방문 당일 인터뷰, 매주 1회 정기적인 전화 인터뷰 또는 연구대상자의 자발적인 보고로 이루어졌다. 등록된 연구대상자에게 URI 설문평가에 대한 교육을 실시하였고, 해당내용이 포함된 연구대상자 수첩을 제공하였다. 설문지는 신뢰도와 타당도가 검증되어 사용되고 있는 Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS; 30)를 참고하여 본 인체적용시험의 목적에 맞게 상기도감염 증상 평가도구로 사용하였다. 인터뷰는 연구대상자가 상기도감염 의사 증상 여부를 “예”, “아니오”로 답변할 수 있도록 질의 응답하여 조사하였다. 상기도감염 의사 증상에 “예” 또는 자발적으로 보고한 연구대상자에 대해서는 증상의 종류 (콧물, 코막힘, 목아픔, 기침, 가래, 호흡곤란, 설사, 메스꺼움, 구토, 두통, 근육통, 쇠목소리, 재채기, 이통)의 증상 정도를 추가적으로 조사하였다. 체온 항목은 상기도감염 의사 여부와는 상관없이 제공된 온도계로 측정을 한 결과 값을 기재하도록 하였다. 구강온도계 MT 200 (Microlife Corp, Taipei, Taiwan)를 사용하여 구강 온도측정법은 혀뿌리의 오른쪽과 왼쪽, 혀 밑에 있는 두 쪽 중 한쪽 부분에 체온계를 꽂고, 센서를 잘 밀착시켜 측정하였다. 측정 시 입을 다물고 들숨과 날숨의 공기에 의해 영향 받는 것을 방지하기 위해 체온측정 동안에는 코로만 숨을 쉬도록 하였다.

NK cell activity (Natural Killer cell 활성, 자연살해세포)

본 연구대상자의 NK cell activity 측정은 헤파린 처리된 정맥혈을 비중원침법으로 PBMC (Peripheral Blood

Mononuclear Cell)를 분리하여 말초혈액단핵구에 내재된 자연살해세포 (NK cell)의 세포매개파괴능 (cell-mediated cytotoxicity)을 측정하였다 [18]. 측정방법은 chromium release assay 법으로 표적세포는 target cell (K562, human leukemia cell line)을 사용하였으며, 주효세포와 표적세포 비는 25:1을 사용하였다. 자연방출과 최대방출을 같이 시행하여 cytotoxicity (%)를 아래의 방법으로 구하였다.

$$\text{Cytotoxicity (\%)} = \frac{(\text{experimental release} - \text{spontaneous release})}{(\text{maximum release} - \text{spontaneous release})} \times 100$$

IFN- γ (Interferon- γ), IL-2 (Interleukin-2), IgA 측정

본 연구대상자의 Cytokines (IL-2, IFN- γ)과 IgA의 분석을 위해, 혈액채취는 3 mL 용 SST tube 1개에 3 mL 채취하였고, Clotting을 하기 위해 30분 실온 방치 후 3,000 rpm (or 1000 \times g), 15분 동안 원심분리 (Hanil science Industrial Co. Ltd, Seoul, Korea)하였다. 분리된 혈청을 Separator (Microtube) 3개에 0.5 mL (\times 3) 이상으로 옮긴 후 분석 시까지 -80 $^{\circ}$ C에 냉동 보관하였다. IFN- γ 과 IL-2의 검사는 ELISA (Enzyme linked immuno sorbent assay)를 사용하여 분석 (Microplate Reader, VERSA Max, Molecular device, USA)하였으며 IgA는 Nephelometry법으로 IgA Flex reagent cartridge (Siemens, USA) 시약을 사용하여 분석 (Dimension, Dimension Vista 500, Siemens, USA)하였다.

진단검사의학 검사 및 이상반응 검사

본 연구대상자의 혈액검사는 WBC, RBC, hemoglobin, hematocrit 및 platelet을 측정하였으며, 간기능 지표인 ALP, γ -GT, AST 및 ALT 활성을 측정하였다. 신장기능 지표인 total bilirubin, total protein, BUN 및 creatine kinase 농도를 Hitachi 7600-110 (Hitachi, Tokyo, Japan)을 이용하여 비색법으로 측정하였으며, 그 외 albumin, total cholesterol, triglyceride, glucose와 뇨 검사를 실시하였다. 이상반응 (Adverse Events; AE)에 대해 수시로 시험제품을 섭취한 대상자에게 자발적인 보고를 하도록 교육하였으며, 그 외 건강기능식품 사용기간 동안 시험담당자의 면담 및 문진 등 진료를 통하여 확인하였다. 이상반응 모니터링은 수시로 확인하여 이상반응의 장소, 시기, 지속시간, 이상반응 중증도, 결과 및 건강기능식품과 관련하여 취해진 조치 및 인과관계에 대하여 상세히 기록하였다.

식이섭취조사

식이섭취조사는 훈련된 영양사가 각 연구대상자에게 식이일지 작성지침을 설명 및 제공하고 식이일지 회수 시에

직접 면접을 통해 확인 후 수집하였다. 식이섭취 조사 및 분석은 연구대상자가 연구 참여 전 baseline (0주)과 12주 기간 동안 섭취한 3일간 식사 (주중 2일과 주말 1일이 포함된 식사)일지의 작성된 자료를 토대로 CAN-Pro 4.0 (Computer aided nutritional analysis program, 한국영양학회, 서울, 대한민국)을 이용하여 분석한 평균값을 구하였다.

통계분석

모든 통계처리는 SAS 9.2 (Statistical Analysis System version 9.2, SAS Institute, Cary, NC, USA)와 SPSS 20 program (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 모든 데이터는 연속형 변수의 경우 평균 \pm 표준편차로 제시하고 범주형 변수의 경우 빈도로 표시하였다. 범주형 변수인 경우 Chi-square test (Fisher's exact test)를 적용하여 분석하였다. 대상자의 임상특성에 유의한 차이가 있는지를 변수의 특성에 따라 연속형 변수의 경우 각 조사 항목의 그룹 내 섭취 전후 변화는 Paired *t*-test를 이용하여 분석하였고, 섭취군 간의 차이는 linear mixed model을 이용하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가하였다. URI 발생률과 증상발생 여부는 Chi-square test (Fisher's exact test)를 이용하여 통계적으로 유의한 차이가 있는지 평가하였다. 두 군 간 유의성은 $p < 0.05$ 수준에서 검정하였다.

결 과

연구대상자들의 일반사항

본 연구에 참가한 연구대상자는 총 100명이었고 시험식품 섭취군과 플라세보군은 각각 50명으로 무작위 배정되어 연구에 참가하였다. 그 중 선정제의 기준을 위반한 2명, 1차 방문 이후 동의철회 1명, 병용금지 약물복용 2명, 이상반응 (SAE) 발생 1명이 제외되어 최종적으로 총 94명의 연구대상자 자료를 이용하여 결과 분석을 실시하였다 (Fig. 1). 본 연구대상자의 일반사항은 Table 1에 나타내었다. 본 연구대상자의 평균 연령은 48.9 ± 6.7 세 (시험식품 섭취군 48.4 ± 7.3 세, 플라세보군 49.4 ± 6.0 세)였으며, 섭취군 간 유의한 차이는 없었다 ($p = 0.467$). 성별은 남성이 19명, 여성이 81명으로, 시험식품 섭취군의 경우 남성이 11명, 여성이 39명, 플라세보군은 남성이 8명, 여성이 42명으로 섭취군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다 ($p = 0.444$).

URI (Upper Respiratory Tract Infection) 발생률

본 연구대상자들의 URI 증상의 발생률을 조사한 결과는 Table 2에 제시하였다. 연구 기간 12주 동안 시험식품 섭취군에서 60.4%, 플라세보군은 52.2%가 URI 증상을 보였

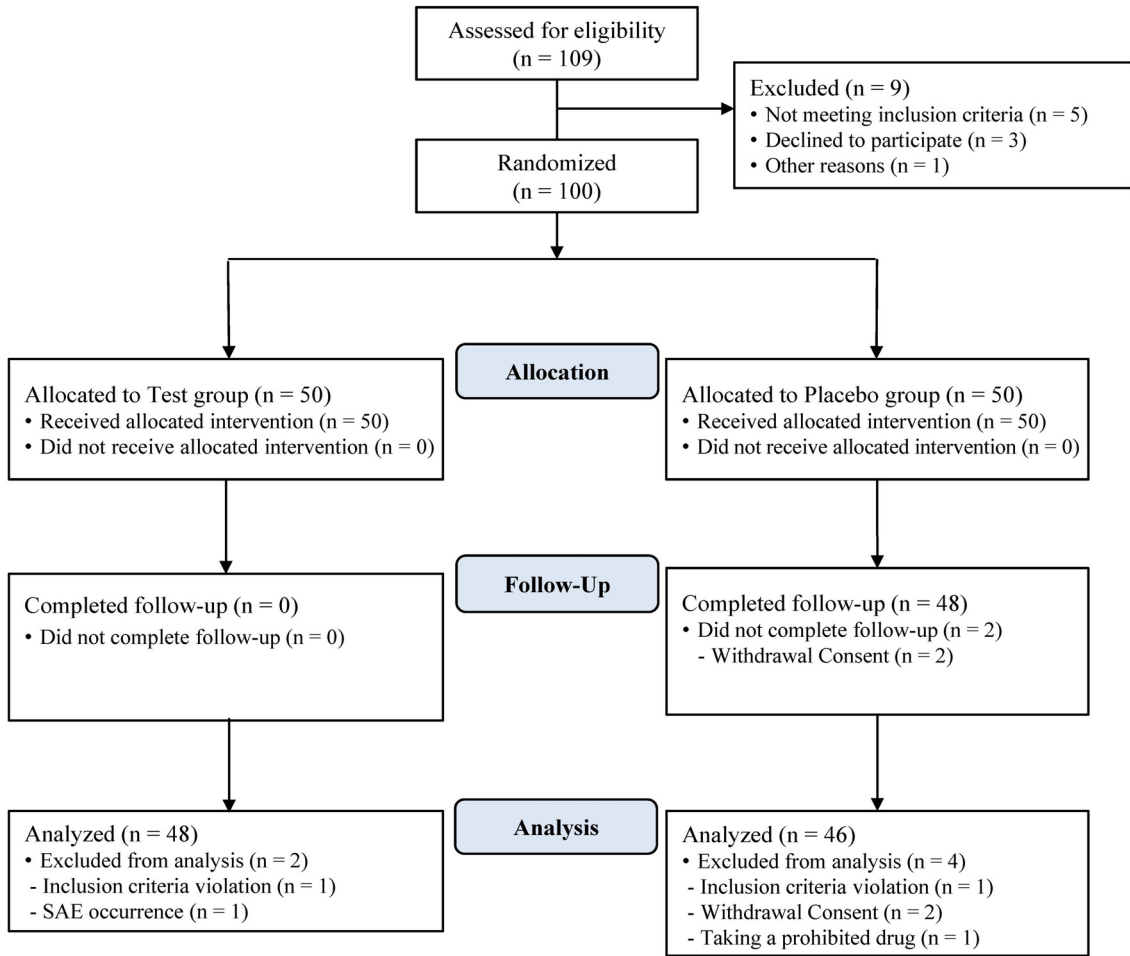


Fig. 1. CONSORT diagram showing the study flow

Table 1. General characteristics of subjects

Variables	Experimental group (n = 50)	Placebo group (n = 50)	Total (n = 100)	p-value ¹⁾
Age (yrs)	48.4 ± 7.3	49.4 ± 6.0	48.9 ± 6.7	0.467
Sex (M/F)	11/39	8/42	19/81	0.444
Weight (kg)	61.7 ± 11.2	59.7 ± 9.4	60.7 ± 10.4	0.331
Height (cm)	160.5 ± 7.5	159.2 ± 6.7	159.8 ± 7.1	0.347
Alcohol (n)	28 (56.0)	21 (42.0)	49 (49.0)	0.560
Smoker (n)	3 (6.0)	3 (6.0)	6 (6.0)	1.000

Values are presented as mean ± SD or number (%).

1) Analyzed by Student's t test or Chi-square test or Fisher's exact test

으나, 섭취군 간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. URI 증상 중 두통의 발생률은 시험식품 섭취군이 29.2%, 플라세보군 10.8%로 나타나 통계적으로 유의한 차이를 보였다 (p = 0.027). 그 외 증상 항목인 콧물, 코막힘, 목아픔, 기침, 가래, 근육통, 쇠목소리, 재채기, 설사, 구토, 이통, 호흡곤란 및 메스꺼움 증상의 경우 두 섭취군 간 통계적으로 유의한 차이는 확인할 수 없었다.

신체검진 및 활력징후

본 연구대상자의 체중과 활력징후 (수축기혈압, 이완기혈압, 맥박수)는 연구 참여 전 baseline (0주)과 연구 참여 12주 후의 변화를 분석한 결과를 Table 3에 제시하였다. 혈압과 맥박수의 변화는 섭취군 내외 섭취군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

Table 2. URI incidence rate of the study participants during the 12 weeks intervention period

Incident	Experimental group (n = 48)	Placebo group (n = 46)	p-value ¹⁾
Whether URI symptoms	Yes	29 (60.4)	0.420
	No	19 (39.6)	
Rhinorrhea	Yes	17 (35.4)	0.424
	No	31 (64.6)	
Nasal congestion	Yes	15 (31.3)	0.888
	No	33 (68.7)	
Sore throat	Yes	18 (37.5)	0.470
	No	30 (62.5)	
Cough	Yes	19 (39.6)	0.353
	No	29 (60.4)	
Sputum	Yes	12 (25.0)	0.903
	No	36 (75.0)	
Dyspnea	Yes	0 (0.00)	-
	No	48 (100.0)	
Diarrhea	Yes	3 (6.3)	0.242 [¥]
	No	45 (93.7)	
Nausea	Yes	0 (0.00)	-
	No	48 (100.0)	
Vomiting	Yes	0 (0.00)	0.489 [¥]
	No	48 (100.0)	
Headache	Yes	14 (29.2)	0.027
	No	34 (70.8)	
Myalgia	Yes	8 (16.7)	0.622
	No	40 (83.3)	
Hoarseness	Yes	13 (27.1)	0.899
	No	35 (72.9)	
Sneezing	Yes	7 (14.6)	0.348
	No	41 (85.4)	
Earache	Yes	1 (2.1)	1.000
	No	47 (97.9)	

Values are presented as number (%).

1) \$, p-value by Chi-square test; ¥, p-value by Fisher's exact test

NK cell activity (Natural Killer cell 활성, 자연살해 세포 활성)과 면역 cytokines

본 연구대상자의 연구 참여 전과 참여 12주 후의 NK cell activity, IFN- γ , IL-2 및 IgA에 변화에 대하여 분석한 결과는 Table 3에 제시하였다. 시험식품 섭취군에서 섭취 전보다 섭취 12주 후 NK-cell activity 변화는 8.1 ± 11.5 로 유의적으로 증가하였다 ($p < 0.001$). 12주 후에 시험식품 섭취 군은 플라세보군 3.3 ± 11.7 에 비해 ($p = 0.063$) 증가 폭이 커서 두 섭취군 간 통계적으로 유의한 차이가 나타났다 ($p = 0.047$). 연구 참여 12주 후에 면역지표 사이토카인 관련 IFN- γ 와 IL-2 변화량은 시험식품 섭취군과 플라세보군 두 군 모두 수치가 감소하는 경향이어서 두 군 간 통계적으로 유의한 차이는 관찰할 수 없었다. 또한 IgA의 변화는 섭취 12주 후 시험식품 섭취군에서 4.6 ± 18.0 이 증가 경향을 보였으며 ($p = 0.085$), 플라세보군의 경우 2.6 ± 12.6 이 감소하여 ($p = 0.236$) 두 군 간 통계적으로 유의한 차이를 보였다 ($p = 0.036$).

진단의학 검사와 이상반응

본 연구 대상자의 진단검사의학검사를 분석 결과는 Table 4에 제시하였다. 진단검사의학 검사항목의 측정치는 시험용 제품 섭취 전·섭취 12주 후 비교할 때, 시험식품 섭취군과 플라세보군 두 군 모두에서 섭취 전에 비해 섭취 후에 유의한 변화는 관찰되지 않았으며, 두 섭취군 간 통계적으로 유의한 차이 또한 없었다 ($p > 0.05$). 연구대상자는 연구 참여기간 동안 laboratory tests, electrocardiogram과 vital signs (BP and pulse) 평가 결과 임상검사에서 정상범 위 내에 해당되었기 때문에 어떤 부작용도 나타나지 않은 것으로 판단하였다.

Table 3. Parameters of each group at baseline (0 week) and after 12 weeks intervention

	Experimental group (n = 48)			Placebo group (n = 46)			p-value ²⁾
	Baseline (0 wk)	12 wks	p-value ¹⁾	Baseline (0 wk)	12 wks	p-value ¹⁾	
Weight (kg)	61.7 \pm 11.2	62.1 \pm 11.0	0.236	59.7 \pm 9.4	60.3 \pm 9.0	0.900	0.560
SBP (mmHg)	119.5 \pm 13.3	121.0 \pm 14.0	0.197	119.9 \pm 11.7	119.7 \pm 11.6	0.862	0.609
DBP (mmHg)	79.8 \pm 11.6	79.4 \pm 11.0	0.628	78.4 \pm 10.5	77.5 \pm 9.8	0.387	0.721
Pulse (ppm)	72.7 \pm 11.2	73.1 \pm 8.6	0.729	70.2 \pm 7.9	73.0 \pm 9.8	0.011	0.128
NK cell activity	40.0 \pm 14.7	48.1 \pm 16.7	0.001	44.7 \pm 14.1	48.0 \pm 14.2	0.063	0.047
IFN- γ (pg/mL)	9.1 \pm 1.7	8.3 \pm 2.6	0.244	9.2 \pm 2.5	8.4 \pm 2.8	0.105	0.989
IL-2 (pg/mL)	21.2 \pm 6.9	20.4 \pm 3.6	0.451	21.3 \pm 4.6	20.1 \pm 2.4	0.158	0.797
IgA (pg/mL)	230.3 \pm 83.1	234.9 \pm 90.4	0.085	235.9 \pm 83.3	233.7 \pm 84.5	0.236	0.036

Data are presented as the mean \pm SD.

1) Analyzed by paired t-test between baseline and 12 weeks in each group

2) Analyzed by linear mixed-effect model and the p-value represents the comparison to the placebo group

SBP, Systolic blood pressure; DBP, Diastolic blood pressure; NK cell, Natural killer cells; IFN- γ , Interferon gamma; IL-2, Interleukin 2; IgA, Immunoglobulin A

Table 4. Safety outcome measures between Experimental group and placebo group at baseline and after 12weeks intervention

	Experimental group (n = 48)			Placebo group (n = 46)			p-value ²⁾
	Baseline (0 wk)	12 wks	p-value ¹⁾	Baseline (0 wk)	12 wks	p-value ¹⁾	
WBC (K/uL)	5.24 ± 1.23	4.79 ± 1.10	0.004	5.42 ± 1.45	4.90 ± 1.08	0.001	0.784
RBC (M/uL)	4.40 ± 0.38	4.41 ± 0.39	0.731	4.43 ± 0.40	4.43 ± 0.41	0.770	0.983
Hemoglobin (g/dL)	13.61 ± 1.18	13.74 ± 1.21	0.072	13.58 ± 1.39	13.72 ± 1.39	0.063	0.906
Hematocrit (%)	40.34 ± 3.13	40.66 ± 3.37	0.100	40.44 ± 3.36	40.68 ± 3.40	0.290	0.790
Platelet (K/uL)	229.27 ± 43.10	230.75 ± 41.88	0.652	225.54 ± 49.29	227.87 ± 46.8	0.513	0.860
Na (mmol/L)	142.35 ± 2.85	141.85 ± 2.76	0.346	141.65 ± 2.29	143 ± 3.28	0.016	0.016
K (mmol/L)	4.34 ± 0.34	4.34 ± 0.35	> 0.999	4.30 ± 0.27	4.32 ± 0.32	0.723	0.806
Cl (mmol/L)	105.77 ± 1.57	105.29 ± 1.91	0.166	105.04 ± 1.65	105.65 ± 2.1	0.122	0.037
ALP (IU/L)	63.25 ± 15.45	64.46 ± 18.38	0.372	67.11 ± 28.39	65.28 ± 16.13	0.603	0.419
GGT (IU/L)	20.31 ± 22.02	21.98 ± 31.8	0.366	31.98 ± 53.72	26.76 ± 26.76	0.450	0.336
AST (IU/L)	21.42 ± 4.19	23.75 ± 5.70	0.003	22.48 ± 5.86	24.33 ± 6.61	0.066	0.694
ALT (IU/L)	19.02 ± 7.82	22.19 ± 9.11	0.015	22.5 ± 11.49	24.11 ± 10.16	0.237	0.397
Total bilirubin (mg/dL)	0.93 ± 0.34	0.93 ± 0.26	0.897	0.88 ± 0.30	0.85 ± 0.31	0.595	0.776
Total protein (g/dL)	7.26 ± 0.28	7.38 ± 0.37	0.017	7.39 ± 0.40	7.39 ± 0.34	0.919	0.082
Albumin (g/dL)	4.40 ± 0.17	4.45 ± 0.22	0.127	4.44 ± 0.21	4.45 ± 0.18	0.649	0.346
BUN (mg/dL)	13.42 ± 3.02	14.48 ± 4.50	0.070	13.28 ± 3.42	13.76 ± 3.34	0.305	0.431
Creatinine (mg/dL)	0.73 ± 0.14	0.72 ± 0.14	0.513	0.69 ± 0.17	0.70 ± 0.15	0.777	0.494
Uric acid (mg/dl)	4.58 ± 1.41	4.81 ± 1.42	0.006	4.42 ± 1.14	4.65 ± 1.28	0.027	0.995
Phosphorus (mg/dl)	3.46 ± 0.39	3.41 ± 0.41	0.358	3.52 ± 0.44	3.47 ± 0.45	0.410	0.920
Total cholesterol (mg/dl)	189.69 ± 23.77	200.71 ± 32.5	0.012	186.28 ± 29.54	194.52 ± 34.11	0.024	0.613
Triglyceride (mg/dl)	114.25 ± 126.66	102.31 ± 53.66	0.387	112.13 ± 60.85	115.48 ± 66.59	0.617	0.318
Glucose (mg/dl)	82.81 ± 6.14	92.5 ± 11.48	< 0.0001	84.00 ± 6.97	92.37 ± 7.62	< 0.0001	0.453
CK (mg/dl)	104.19 ± 52.66	99.10 ± 51.39	0.503	82.30 ± 31.37	85.57 ± 43.26	0.511	0.357

Data are presented as the mean ± SD.

1) Analyzed by paired t-test between baseline and 12 weeks in each group

2) Analyzed by linear mixed-effect model and the p-value represents the comparison to the placebo group

CL, Chloride; ALP, Alkaline phosphatase; GGT, gamma-glutamyltransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; CK, Creatine kinase

Table 5. Dietary intake of the study participants during the 12 weeks intervention period

	Experimental group (n = 48)			Placebo group (n = 46)			p-value ²⁾
	Baseline (0 wk)	12 wks	p-value ¹⁾	Baseline (0 wk)	12 wks	p-value ¹⁾	
Energy (kcal)	1,296.30 ± 375.52	1,158.40 ± 410.92	0.035	1,367.66 ± 460.73	1,275.28 ± 311.19	0.228	0.784
Carbohydrate (g)	217.13 ± 75.11	184.85 ± 69.88	0.005	225.35 ± 83.22	221.86 ± 73.77	0.770	0.983
Protein (g)	46.38 ± 18.96	43.79 ± 19.74	0.479	51.46 ± 22.90	43.42 ± 15.89	0.049	0.314
Lipids (g)	26.02 ± 12.70	26.41 ± 15.59	0.901	29.61 ± 12.70	25.69 ± 11.86	0.248	0.349
Fiber (g)	16.59 ± 8.76	13.61 ± 7.52	0.012	19.15 ± 10.46	18.35 ± 11.82	0.714	0.377
Vitamin C (mg)	63.04 ± 38.05	77.25 ± 71.43	0.145	71.68 ± 55.21	83.94 ± 59.26	0.322	0.900
Iron (mg)	10.19 ± 6.01	9.04 ± 4.56	0.261	16.38 ± 26.63	10.25 ± 4.90	0.127	0.227
Zinc (mg)	6.71 ± 2.35	6.35 ± 2.76	0.454	7.75 ± 4.08	6.62 ± 2.32	0.091	0.342

Data are presented as the mean ± SD.

1) Analyzed by paired t-test between baseline and 12 weeks in each group

2) Analyzed by linear mixed-effect model and the p-value represents the comparison to the placebo group

식이섭취

본 연구 대상자의 식이섭취 조사 및 분석 결과는 Table 5에 제시하였다. 본 연구에서 시험식품섭취군의 경우 시험용 제품 섭취 전보다 섭취 12주 후의 일일 총 칼로리, 탄

수화물 및 식이섭취소의 섭취가 감소하였으나 플라세보군과 비교하였을 때 두 섭취군 간 통계적으로 유의한 차이는 나타나지 않았다. 또한 비타민 C, 철분 및 아연의 섭취는 섭취군 간 유의적인 차이는 없었다.

고 찰

본 연구는 한국인 건강한 성인에게서 12주간 동충하초 주정추출물을 하루 1.5 g 섭취가 면역기능 증진 및 상기도 감염 예방 효과에 미치는 영향에 대해 평가하였다. 본 연구에서 12주 동안 동충하초주정추출물 하루 1.5 g/day (cordycepin 함량 : 1.9 mg/g) 섭취는 NK cell 활성의 경우 시험식품 섭취군이 플라세보군에 비해 유의적으로 증가하여 ($p = 0.047$) 면역기능 증진 효과에 대해 확인할 수 있었다. 본 연구의 선행연구에서는 cyclophosphamide를 투여하여 면역억제 마우스 모델에서 동충하초주정추출물을 14일간 경구 투여 시 비장무게의 증가, 비장세포의 증식 및 NK세포 활성이 증가되고, Th1 cytokine인 IL-2, IL-12, TNF-alpha 및 IFN- γ 의 분비를 유의적으로 증가함을 확인하였다. 즉, Th1 cytokine의 분비량 증가는 감소된 세포성 면역력을 정상군 수준으로 회복시켜 면역증강 효과의 관련성에 대해 이미 보고한 바 있다 [17]. 이러한 기전과 효과는 동충하초주정추출물의 투여가 비장세포의 증식을 촉진시키고 마우스 비장세포에서 T-helper cell type 면역반응을 자극하여 관련된 cytokines인 IFN- γ 및 TNF- α 증가에 대한 발현의 증가와 함께 NK-cell activity를 증가시킴으로써 cell-mediated immunity를 개선시켰을 것으로 사료된다. 그러나, 본 연구와 동일 소재로 수행되었던 선행 임상연구 결과와는 달리 본 연구에서는 혈청 사이토카인 IL-2와 IFN- γ 은 뚜렷한 변화를 확인할 수 없었으며 NK-cell activity만이 증가함을 확인할 수 있었다 ($p = 0.047$). 이러한 차이는 건강한 남성 (평균 36.5 \pm 11.2세)만을 대상으로 4주간 시험식품 섭취는 NK-cell activity 증가와 함께 IL-2, IFN- γ 사이토카인이 동시에 증가시켰으나 [18], 본 연구대상자의 평균연령은 48.9 \pm 6.7세 (만 20 ~ 70세)의 성인남녀 대상자 중 여성이 차지하는 비율이 80%에 해당되어 아마도 성별차이에 따른 초기 보유 면역력에 큰 차이로 인하여 다른 영향을 주어 사이토카인의 변화에는 영향을 주지 못하였을 것으로 추측된다. 본 연구에서 주목할 만한 점은 건강한 성인을 대상으로 12주간 동충하초주정추출물의 투여가 선행연구와 동일하게 일관성 있는 NK-cell activity 증가를 확인할 수 있었다. 일반적으로 인체 내 NK-Cell은 주로 large granular lymphocytes (LGLs)로서 특정 암세포나 바이러스 감염세포를 비특이적으로 죽이는 큰 과립상 림프구이며 NK 세포는 면역 기능의 효과적인 조절 인자이며 체액성면역이나 조혈작용에도 매우 중요한 역할을 한다 [31,32]. 특히, NKp44 및 NKp46 과 같은 NK-cell의 활성 수용체는 인플루엔자 바이러스 항원을 인식하여 바이러스에 감염된 세포를 사멸시키는 기능이 있다 [33]. 즉,

NK-cell 활성이 약해지거나 소실되는 것은 질환을 나타내는 신호라 볼 수 있으며 이는 호흡기 감염 등의 합병증을 방지하기 위한 면역기능을 판단하는 데 중요한 예측인자가 될 수 있다 [34-35]. 본 연구대상자의 혈중 IgA 변화는 시험식품 섭취군에서 플라세보군에 비해 통계적으로 유의하게 증가함을 확인할 수 있었다 ($p = 0.035$). 일반적으로 항체 (면역글로블린)는 우리 몸에서 세균이나 바이러스 같은 외부항원들과 특이적으로 결합하여 항원을 인식하여 무력화시키는 후천적 면역을 담당한다. 인체 내 IgA가 감소하거나 없는 상태를 선택적 IgA 결핍현상이 나타나는데 이는 임상적으로 심각한 면역결핍 상태를 초래 할 수 있다고 알려져 있다. 고전적으로 분비형 IgA는 점막면역에 바이러스가 부착하는 것을 방해하는 주요 역할을 하는 항체이며 상피세포 내에서의 중화작용과 방출작용에 의한 항바이러스 기전에 대해 알려져 있다. 혈청 IgA 항체는 골수 내 형질세포에서 생산되며, 분비형 IgA 항체로 코 점막, 눈물 및 침 등에 존재하면서 상기도 및 위장관 등을 보호하는 역할을 한다 [36]. 인체 내에서 상기도 감염이 잇따라 발생하면, 간이 증집된 IgA를 제거하면서 감소현상이 나타나고 몇 주 후에 회복되는 것으로 알려져 있다 [37]. 본 연구대상자의 시험식품을 12주간 섭취하였을 때, URI 발생률과 증상의 발생률 변화는 시험식품 섭취군과 플라세보군 간 유의한 차이는 관찰할 수 없었다. 이러한 이유는 상기도 감염에 대한 효과를 확인하기 위한 기간 설정이 12주로 장기간 진행되었기 때문에 연구기간 동안 상기도감염 발생률의 변화를 관찰할 수 없었던 것으로 사료된다. de Vrese 등 [24]에 의하면, 건강한 성인에게서 ($n = 477$) 하루 프로바이오틱스 (비타민 + 미네랄) 복합제제 섭취는 대조군 (비타민 + 미네랄)에 비해 감기의 발병률에는 영향을 주지 못했으나 T suppressor cell counts 및 T helper cell counts가 증가하였다고 하여 본 연구와 유사한 경향을 보여주었다. 그러나, 대규모 인구집단에서 4개월간 Echinacea purpurea 추출물 [27]의 섭취는 감기 발생률과 감기의 발생일수가 유의적인 감소를 확인하였고, bovine lactoferrin 과 Ig-rich fraction (Lf /IgF) 복합물 [28]을 90일 동안 하루 600 mg의 섭취는 총 감기의 발병률과 감기관련 증상의 누적충수가 낮았고, 북미산 인삼추출물을 4개월 동안 섭취 [29]는 감기의 평균 발생수가 감소함을 보고 하였다. 본 연구에 시험식품 원료로 사용된 *C. militaris* 기능성분인 cordycepin은 구조적으로 adenosine nucleoside의 ribose 3번 탄소에 산소가 없는 deoxyadenosine과 매우 유사한 구조를 가지며 역전사효소 (reverse transcriptase)의 활성을 억제시켜 HIV감염을 저해한다는 연구도 잇따라 보고된 바 있다 [38]. 본 연구에서 직접적인 URI 증상의 발현율의

감소는 관찰할 수 없었으나 면역관련 지표인 NK cell 활성 증가와 혈청 IgA 농도의 증가를 통해 선천성 면역과 후천성 면역을 증진시키는 작용이 있어, 상기도감염 예방 효과에 잠재적인 관련성이 있을 것으로 사료된다. 본 연구의 제한 점으로는 첫째, IgA는 혈청형과 분비형에 따라 형태가 다르고 점막 분비물에 더 많으나 혈청에도 미량 존재한다는 점을 감안하여 [39], 혈청농도를 평가했다는 점이 정확한 IgA 농도를 반영하는데 미흡할 수도 있다는 점이다. 둘째, URI의 발생률 조사가 전문 의료진 (MD)에 의한 진단이 아닌 연구대상자의 설문지에 의한 자가진단법으로 조사 진행되어 주관적 측면이 개입될 가능성이 있어 객관적인 평가가 미흡할 수 있다는 점이다. 셋째, 연구대상자의 URI 발현율 조사와 URI 세부증상별 발현율만을 평가하였고, 상기도감염 발생률 조사 기간이 12주 처치는 지나치게 장기간 진행되어 정확한 URI 발현율 평가에 한계점이 있을 수 있다. 향후, 이러한 점을 고려하여 대규모 연구를 통한 URI 발현율 측정을 위한 적절한 평가 기간 설정 및 정확한 URI 중증도를 평가하는 객관적 평가 및 비교 연구가 필요하다.

결론적으로, 동충하초주정추출물의 12주 섭취는 상기도 감염 (URI) 발생 억제작용에 대해 증명하지는 못하였으나, 면역지표인 혈액 내 NK cell activity와 IgA 수치가 플라세보군에 비해 시험식품 섭취군에서 유의하게 증가함을 관찰하였다. 따라서 동충하초주정추출물의 섭취는 상기도감염 예방 및 항생제의 약물 의존도를 낮추며 삶의 질 개선 및 국민보건 향상에 기여될 것으로 사료된다.

요 약

본 연구는 한국인 건강한 성인에게서 12주간 동충하초주정추출물의 섭취가 면역기능 증진 및 상기도감염 예방 효과에 대해 확인하였다. 면역관련 지표인 NK-cell activity는 시험식품 섭취군이 플라세보군에 비해 유의적으로 증가하여 ($p=0.047$) 면역증강 효과에 대해 확인하였다. 또한, 점막 면역에 주요 역할을 하는 항체 IgA 변화량은 시험식품 섭취군에서 플라세보군에 비해 통계적으로 유의하게 증가하였다 ($p=0.035$). 본 연구대상자의 상기도감염 (URI) 발생률은 시험식품 섭취군과 플라세보군, 두 군 간 유의한 차이는 관찰할 수 없었다. 안전성 평가인 진단검사 의학 검사와 활력진후 결과에서도 섭취군 내 및 섭취군 간 의미 있는 변화 또는 차이는 관찰되지 않았다. 본 연구에서 동충하초주정추출물의 섭취가 URI 발생률에 대한 유의한 변화는 관찰할 수는 없었으나 면역지표인 NK-cell 활성 증가와 혈청 IgA 농도 증가를 통해 선천성 면역과 후

천성 면역을 증진시키는 작용이 있어, 잠재적인 상기도감염 예방 효과에 관련성 있을 것으로 사료되며, 항생제의 약물 의존도를 낮추며 삶의 질 개선 및 국민보건 향상에 기여할 것으로 사료된다.

ORCID

정수진: <https://orcid.org/0000-0003-1103-7477>

황지현: <https://orcid.org/0000-0003-4900-9594>

오미라: <https://orcid.org/0000-0002-8843-916X>

채수완: <https://orcid.org/0000-0003-3660-8272>

References

1. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet* 2003; 361(9351): 51-59.
2. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163(4): 487-494.
3. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(11): 718-725.
4. Johnston S, Holgate S. Epidemiology of viral respiratory tract infections. In: Myint S, Taylor-Robinson D, editors. *Viral and Other Infections of the Human Respiratory Tract*. London: Chapman & Hall; 1996. p.1-38.
5. National Health Insurance Service (KR). Classifieds disease compensation and health care costs [Internet]. Wonju: National Health Insurance Service; 2014 [cited 2018 August 20]. Available from: http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=350&tblId=DT_35001_A071111.
6. Kim JA, Park JH, Kim BY, Kim DS. The trend of acute respiratory tract infections and antibiotic prescription rates in outpatient settings using health insurance data. *Korean J Clin Pharm* 2017; 27(3): 186-194.
7. Hung YF, Thomason MJ, Rhys-williams W, Lloyd AW, Hanlon GW. Chiral inversion of 2-phenylpropionic acid by cordyceps militaris. *J Appl Bacteriol* 1996; 81(3): 242-250.
8. Iwashima A, Kawasaki Y, Nosaka K, Nishimura H. Effect of thiamin on cordycepin sensitivity in *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Lett* 1992; 311(1): 60-62.
9. Lee H, Yang M, Park T. Inhibitory effect of Cordyceps Militaris water extracts on sarcoma-180 cell-induced ascities tumor in ICR mice. *Korean J Nutr* 2003; 36(10): 1022-1029.
10. Shin S, Moon S, Park Y, Kwon J, Lee S, Lee CK, et al. Role of cordycepin and adenosine on the phenotypic switch of macrophages via induced anti-inflammatory cytokines. *Immune Netw* 2009; 9(6): 255-264.
11. Yue M, Ye M, Lin X, Zhou Z. The artificial cultivation of medicinal Caterpillar fungus, *Ophiocordyceps sinensis* (ascomycetes): a review. *Int J Med Mushrooms* 2013; 15(5): 425-434.
12. Guan YJ, Hu Z, Hou M. Effect of Cordyceps sinensis on

- T-lymphocyte subsets in chronic renal failure. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1992; 16(6): 338-339, 323.
13. Bao ZD, Wu ZG, Zheng F. Amelioration of aminoglycoside nephrotoxicity by *Cordyceps sinensis* in old patients. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 1994; 14(5): 271-273, 259.
 14. Kuo YC, Tsai WJ, Shiao MS, Chen CF, Lin CY. *Cordyceps sinensis* as an immunomodulatory agent. *Am J Chin Med* 1996; 24(2): 111-125.
 15. Kim GY, Ko WS, Lee JY, Lee JO, Ryu CH, Choi BT, et al. Water extract of *Cordyceps militaris* enhances maturation of murine bone marrow-derived dendritic cells in vitro. *Biol Pharm Bull* 2006; 29(2): 354-360.
 16. Lee HH, Park H, Sung GH, Lee K, Lee T, Lee I, et al. Anti-influenza effect of *Cordyceps militaris* through immunomodulation in a DBA/2 mouse model. *J Microbiol* 2014; 52(8): 696-701.
 17. Kang IS, Kim HJ, Lee TH, Kwon YS, Son MW, Kim CK. Effects of *Cordyceps militaris* on immune activity. *Yakhak Hoeji* 2014; 58(2): 81-90.
 18. Kang HJ, Baik HW, Kim SJ, Lee SG, Ahn HY, Park JS, et al. *Cordyceps militaris* enhances cell-Mediated immunity in healthy Korean men. *J Med Food* 2015; 18(10): 1164-1172.
 19. Nan JX, Park EJ, Yang BK, Song CH, Ko G, Sohn DH. Antifibrotic effect of extracellular biopolymer from submerged mycelial cultures of *Cordyceps militaris* on liver fibrosis induced by bile duct ligation and scission in rats. *Arch Pharm Res* 2001; 24(4): 327-332.
 20. Stone EA, Quartermain D. Greater behavioral effects of stress in immature as compared to mature male mice. *Physiol Behav* 1997; 63(1): 143-145.
 21. Won SY, Park EH. Anti-inflammatory and related pharmacological activities of cultured mycelia and fruiting bodies of *Cordyceps militaris*. *J Ethnopharmacol* 2005; 96(3): 555-561.
 22. Kiho T, Hui J, Yamane A, Ukai S. Polysaccharides in fungi. XXXII. Hypoglycemic activity and chemical properties of a polysaccharide from the cultural mycelium of *Cordyceps sinensis*. *Biol Pharm Bull* 1993; 16(12): 1291-1293.
 23. Kiho T, Yamane A, Hui J, Usui S, Ukai S. Polysaccharides in fungi. XXXVI. Hypoglycemic activity of a polysaccharide (CS-F30) from the cultural mycelium of *Cordyceps sinensis* and its effect on glucose metabolism in mouse liver. *Biol Pharm Bull* 1996; 19(2): 294-296.
 24. de Vrese M, Winkler P, Rautenberg P, Harder T, Noah C, Laue C, et al. Probiotic bacteria reduced duration and severity but not the incidence of common cold episodes in a double blind, randomized, controlled trial. *Vaccine* 2006; 24(44-46): 6670-6674.
 25. Kurugöl Z, Akilli M, Bayram N, Koturoglu G. The prophylactic and therapeutic effectiveness of zinc sulphate on common cold in children. *Acta Paediatr* 2006; 95(10): 1175-1181.
 26. Roll S, Nocon M, Willich SN. Attenuation of common cold symptoms by encapsulated juice powder concentrate. *Eur J Integr Med* 2010; 2(4): 213.
 27. Jawad M, Schoop R, Suter A, Klein P, Eccles R. Safety and efficacy profile of *Echinacea purpurea* to prevent common cold episodes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 2012: 841315.
 28. Vitetta L, Coulson S, Beck SL, Gramotnev H, Du S, Lewis S. The clinical efficacy of a bovine lactoferrin/whey protein Ig-rich fraction (Lf/IgF) for the common cold: a double blind randomized study. *Complement Ther Med* 2013; 21(3): 164-171.
 29. Predy GN, Goel V, Lovlin R, Donner A, Stitt L, Basu TK. Efficacy of an extract of North American ginseng containing poly-furanosyl-pyranosyl-saccharides for preventing upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2005; 173(9): 1043-1048.
 30. Barrett B, Locken K, Maberry R, Schwamman J, Brown R, Bobula J, et al. The Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS): a new research instrument for assessing the common cold. *J Fam Pract* 2002; 51(3): 265.
 31. Orange JS, Ballas ZK. Natural killer cells in human health and disease. *Clin Immunol* 2006; 118(1): 1-10.
 32. Watters RJ, Liu X, Loughran TP Jr. T-cell and natural killer-cell large granular lymphocyte leukemia neoplasias. *Leuk Lymphoma* 2011; 52(12): 2217-2225.
 33. Bar-On Y, Seidel E, Tsukerman P, Mandelboim M, Mandelboim O. Influenza virus uses its neuraminidase protein to evade the recognition of two activating NK cell receptors. *J Infect Dis* 2014; 210(3): 410-418.
 34. Sato N, Kikuchi S, Sato K. Quantifying the stress induced by distress in patients with lumbar disc herniation in terms of natural killer cell activity measurements: chromium release assay versus multiparameter flow cytometric assay. *Spine* 2002; 27(19): 2095-2100.
 35. Culley FJ. Natural killer cells in infection and inflammation of the lung. *Immunology* 2009; 128(2): 151-163.
 36. Macpherson AJ, McCoy KD, Johansen FE, Brandtzaeg P. The immune geography of IgA induction and function. *Mucosal Immunol* 2008; 1(1): 11-22.
 37. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schönlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(12): 2637-2644.
 38. Müller WE, Weiler BE, Charubala R, Pfeleiderer W, Leserman L, Sobol RW, et al. Cordycepin analogues of 2',5'-oligoadenylate inhibit human immunodeficiency virus infection via inhibition of reverse transcriptase. *Biochemistry* 1991; 30(8): 2027-2033.
 39. Delacroix DL, Dive C, Rambaud JC, Vaerman JP. IgA subclasses in various secretions and in serum. *Immunology* 1982; 47(2): 383-385.