

บทความปริทัศน์ (Review Article)**บทบาทของสารคอร์ไดเซปินจากเห็ดถั่งเช่าสีทองต่อการลดภาวะกรดยูริกสูงในเลือด
จันทพร ทองเอกแก้ว****Role of Cordycepin from *Cordyceps militaris* on lower hyperuricemia**

Jantaporn Thongekkaew

Department of Biological Science, Faculty of Science, Ubon Ratchthani University, Warinchumrab,
Ubon Ratchathani Province, 34190

* Correspondence to: jantaporn.t@ubu.ac.th

Naresuan Phayao J. 2020;13(3): 3-10.

Received; 5 October 2020; Revised: 23 November 2020; Accepted: 14 December 2020

บทคัดย่อ

จากรายงานการวิจัยที่ผ่านมา พบว่า สารคอร์ไดเซปิน [Cordycepin (3'-deoxyadenosine)] จากเห็ดถั่งเช่าสีทอง มีคุณสมบัติด้านเภสัชวิทยาในหลายด้าน ได้แก่ ออกฤทธิ์ต้านการเจริญของแบคทีเรีย ช่วยปรับระบบภูมิคุ้มกันร่างกาย ช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือด ต้านการเกิดเนื้องอก เพิ่มอัตราการปฏิสนธิ และ ลดการสร้างเม็ดสีเมลานิน ทั้งนี้ในปัจจุบันยังไม่พบการรายงานศักยภาพของคอร์ไดเซปินในการช่วยลดภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (Hyperuricemia) ที่เป็นสาเหตุของโรคเกาต์ (Gout) โรคภาวะนิ่วในไต (Uric acid nephrolithiasis) และการเพิ่มอัตราการเสียชีวิตสูงในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) โรคไขมันในโลหิตสูง (Hyperlipidemia) และโรคภาวะหลอดเลือดแข็งและอุดตัน (Atherosclerosis) ในผู้ป่วย ดังนั้น บทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลพื้นฐานของสารคอร์ไดเซปินจากเห็ดถั่งเช่าสีทองที่สามารถออกฤทธิ์ต้านกรดยูริกในเลือดสูง (Anti-hyperuricemia) โดยการช่วยลดกรดยูริกในซีรัมหนูทดลอง และ ผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แซนทีนออกซิเดส ที่ใช้ในการสังเคราะห์กรดยูริกในระดับหลอดทดลอง เพื่อเป็นประโยชน์สำหรับการพัฒนาศักยภาพในการรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูงในผู้ป่วยในลำดับต่อไป

คำสำคัญ : คอร์ไดเซปิน เห็ดถั่งเช่าสีทอง ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง**Abstract**

Previously, scientific evidence reported that cordycepin (3'-deoxyadenosine), an important bioactive compound from *Cordyceps militaris*, has pharmaceutical affects for antimicrobial, immunomodulatory, anti-hyperglycemia, anti-tumor, anti-metastatic, fertility enhancer and inhibited melanogenesis activities. However, there are no report on anti-hyperuricemia which is the major risk factors for the development of gout, uric acid nephrolithiasis and effects on high mortality rates of hypertension, hyperlipidemia and atherosclerosis patients. Thus, this review article provided the theoretical guidance the role of Cordycepin from *C. militaris* on lower hyperuricemia actions in mice by decreasing serum uric acid and exhibited the strongest xanthine oxidase enzyme inhibitory activity on uric acid synthesis *in vitro* which will be beneficial for further development of therapeutic strategies for hyperuricemia treatment.

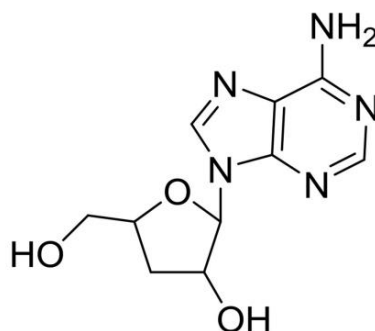
Keywords: Cordycepin, *Cordyceps militaris*, Hyperuricemia

บทนำ

1. ความหมายของสารคอร์ไดเซปินและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

สารคอร์ไดเซปิน [Cordycepin (3'-deoxyadenosine)] คือ สารอนุพันธ์ของอะดีโนซีน (Adenosine) จัดเป็นสารออกฤทธิ์ที่พบตามธรรมชาติในเห็ดงั้ว (Cordyceps) ซึ่งเป็นเห็ดชนิดหนึ่งที่ขึ้นบนหนอนชนิดที่จำเพาะในเขตเทือกเขาสูงของประเทศจีน หรือ ทิเบต ปัจจุบันมีทั้งเห็ดงั้วจากธรรมชาติ คือ เห็ดงั้วทิเบต (*Cordyceps sinensis*) และที่ได้จากการ

เพาะเลี้ยงในห้องทดลอง คือ เห็ดงั้วเห็ดงั้ว (Cordyceps militaris) [1] โครงสร้างของคอร์ไดเซปินแสดงดังรูป 1 จากงานวิจัยหลายปีที่ผ่านมา พบว่า สารสกัดคอร์ไดเซปินจากเห็ดงั้วเห็ดงั้ว มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาหลายด้าน ได้แก่ ช่วยปรับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย [1-2] การต้านเชื้อแบคทีเรีย [3] ลดระดับน้ำตาลในเลือด [4] ต้านเซลล์มะเร็งและเซลล์เนื้องอก [5] เพิ่มอัตราการปฏิสนธิ [6-8] และ ลดการสร้างเม็ดสีเมลานิน [9-12] เป็นต้น

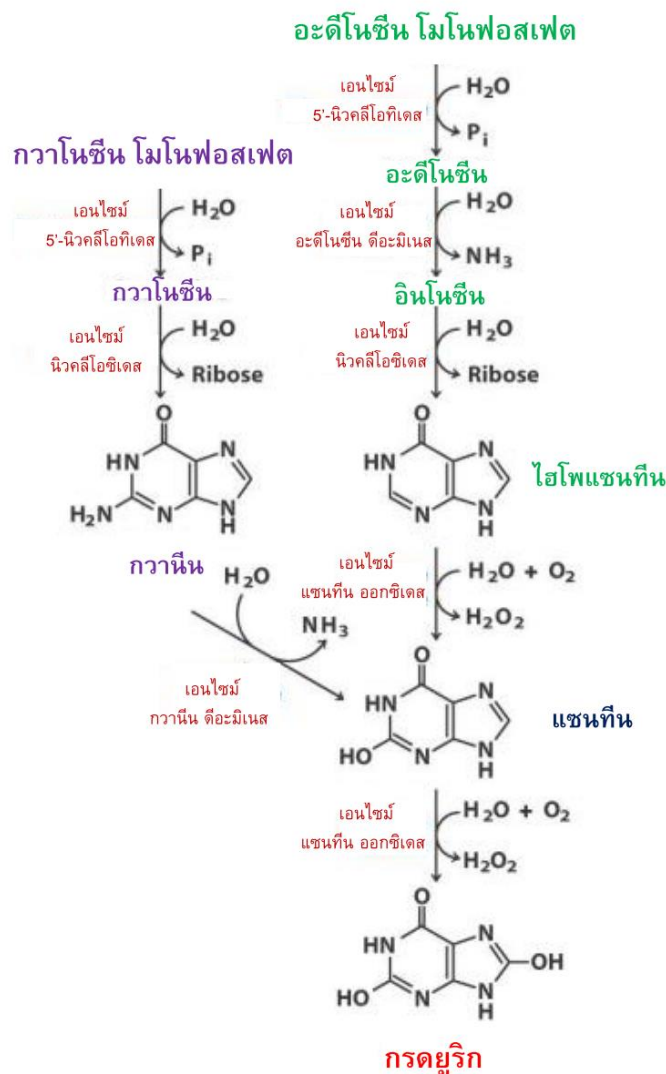


รูป 1 โครงสร้างสารคอร์ไดเซปิน

2. การเกิดกรดยูริกและภาวะกรดยูริกในเลือดสูง

กรดยูริก (Uric acid) เป็นสารที่เกิดจากการย่อยสลายนิวคลีโอไทด์ที่มีเบสไนโตเจน กลุ่มพิวรีน ได้แก่ อะดีนีน (Adenine) และกวานีน (Guanine) โดยอะดีนีนในรูปของอะดีโนซีน โมโนฟอสเฟต จะถูกเปลี่ยนเป็น ไฮโปแซนทีน (Hypoxanthine) ส่วนกวานีนในรูปของกวานโนซีน โมโนฟอสเฟต จะถูก

เปลี่ยนไปเป็น กวานโนซีนและกวานีน ตามลำดับ ในคนและลิง ไฮโปแซนทีนและกวานีน จะถูกออกซิไดซ์ได้เป็น แซนทีน (Xanthine) และให้ผลผลิตสุดท้ายเป็นกรดยูริก โดยการทำงานของเอนไซม์แซนทีน ออกซิเดส (Xanthine oxidase) แสดงดังรูป 2 การสร้างกรดยูริกจะอยู่ที่เซลล์ตับและจะถูกขับออกทางระบบขับถ่าย เนื่องจากเป็นสารที่ไม่มีประโยชน์ต่อร่างกาย [13]



รูป 2 การย่อยสลายนิวคลีโอไทด์ที่มีเบสไนโทเจนกลุ่มพิวรีน

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (Hyperuricemia) เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อย โดยทางการแพทย์จะกำหนดว่า เมื่อกรดยูริกในเลือดสูงเกินขีดจำกัดของความสามารถในการละลายของกรดยูริก ในรูปโซเดียมยูเรต คือ 6.8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ที่อุณหภูมิ 37 องศาเซลเซียส ถือว่ามีภาวะกรดยูริกสูง ระดับกรดยูริกในเลือดที่เกิน 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร จะเริ่มมีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคข้ออักเสบจากผลึกเกลือยูเรต หรือโรคเกาต์ และเสี่ยงต่อการเป็นนิ่วที่ไต ดังนั้นโดยทั่ว ๆ ไป จึงใช้ระดับกรดยูริก มากกว่า 7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ในการบ่งบอกถึงภาวะกรดยูริกในเลือดสูง [14-15]

ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง อาจเกิดจากสาเหตุ
ดังนี้

1. มีการสร้างเบสพิวรีนมาก ซึ่งอาจเกิดจากความผิดปกติของยีนในระบบการควบคุมและเอนไซม์ เช่น การขาดเอนไซม์ Glucose-6-phosphatase (โรค von Gierke's glycogen storage) ทำให้ Glucose-6-phosphate เพิ่มขึ้น จึงไปกระตุ้นวิถีเพนโทสฟอสเฟต (Pentose phosphate pathway) เกิดเป็น Ribose-5-phosphate แล้วเปลี่ยนเป็น Phosphoribosyl pyrophosphate (PRPP) เพิ่มขึ้น จะไปกระตุ้นการสร้างเบสพิวรีน จึงเกิดการสลายนิวคลีโอไทด์สูงตามไปด้วย ทำให้มีการสร้างกรดยูริกมากขึ้น

2. มีการสลายกรดนิวคลีอิกมาก เช่น ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเรื้อรัง โรคโลหิตจางอย่างร้ายแรง (Pernicious anemia) โรคเมเร็งโดยเฉพาะช่วงที่เข้าฆ่าเซลล์มะเร็ง

3. โรคกรรมพันธุ์ที่เกิดจากการขาดเอนไซม์ Hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) ในวิถีกู้กลับคืน (Salvage pathway) ของการสังเคราะห์นิวคลีโอไทด์ที่มีเบสพิวรีน เช่น Lesch-Nyhan syndrome ทำให้กาวานีนและไฮโปแซนทีนไม่ถูกนำไปใช้ใหม่ แต่นำไปสลายต่อไปเป็นกรดยูริก

3. กลไกการลดกรดยูริกด้วยสารคอร์ไดเซป็นจากเห็ดถึงเข้าสู่สีทอง

ในปัจจุบันการศึกษาบทบาทของสารคอร์ไดเซป็นต่อการลดภาวะกรดยูริกสูงกำลังได้รับความสนใจจากนักวิจัยเป็นอย่างมาก เนื่องจากภาวะกรดยูริกในเลือดสูง เป็นสาเหตุของโรคเกาต์ และโรคภาวะนี้้วนไต รวมทั้งมีผลทำให้ผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง (Hypertension) โรคไขมันในโลหิตสูง (Hyperlipidemia) และภาวะหลอดเลือดแข็งและอุดตัน (Atherosclerosis) มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ป่วยที่มีกรดยูริกต่ำ [16-17] การรักษาภาวะกรดยูริกสูงเกินทางการแพทย์ในปัจจุบัน จะใช้ยาสังเคราะห์ทางเคมีเพื่อลดการสร้างกรดยูริก เช่น ยา allopurinol และ febuxostat ที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แซนทีน ออกซิเดส [18] และ กลุ่มยา Uricosurics เช่น ยา benzbromarone และ probenecid ออกฤทธิ์เพิ่มการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ อย่างไรก็ตาม การใช้ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แซนทีน ออกซิเดส และยาที่ออกฤทธิ์ช่วยขับกรดยูริกเป็นระยะเวลานานทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อร่างกาย โดยมีรายงานการวิจัยพบว่า ยา allopurinol จะส่งผลเสียต่อไต (Renal toxicity) และเกิดโรคกลุ่มอาการสตีเวนส์จอห์นสัน (Stevens-Johnson syndrome) คือ มีไข้ ปวดตามตัว อาเจียน ที่สำคัญคือมีผื่นพุพองที่ผิวหนัง ตา และในปาก [19] ส่วนยา Febuxostat จะมีผลต่อโรคภาวะแทรกซ้อนทางด้านหัวใจ (Cardiovascular complication) [20] ในขณะที่ยา benzbromarone มีผลข้างเคียงในการเพิ่มความดันโลหิตของสาร 6-mercaptopurine ทำให้เกิดอาการแพ้ (allergic) และภาวะภูมิไวเกิน (Hypersensitivity)

คือ ภาวะที่ร่างกายตอบสนองทางภูมิคุ้มกันมากเกินไปต่อสารที่ทำให้เกิดอาการแพ้ [21] จากผลข้างเคียงของการใช้ยาจากสารเคมี ส่งผลให้มีการศึกษาสารออกฤทธิ์เพื่อลดภาวะกรดยูริกสูงในเลือดจากแหล่งธรรมชาติ

เริ่มจากเมื่อ ค.ศ. 2016 คณะนักวิทยาศาสตร์ประเทศญี่ปุ่น ทำการศึกษาสารอนุพันธ์ของสารอะดีโนซีน ได้แก่ benzimidazole nucleoside 22 (สารคล้ายคอร์ไดเซป็นตัวหนึ่ง) พบว่า ให้ผลในการลดระดับกรดยูริกในซีรัมหนูทดลองได้ โดยไปยับยั้งการขนส่งนิวคลีโอไทด์เข้าสู่ร่างกาย [22] จากรายงานดังกล่าว ในเวลาต่อมา นักวิจัย ประเทศจีน จึงทำการศึกษาผลของเห็ดถึงเข้าสู่สีทองต่อการป้องกันภาวะกรดยูริกสูงในหนู โดยการนำสารสกัดด้วยน้ำของเห็ดถึงเข้าสู่สีทอง ที่ระดับความเข้มข้น 50 100 และ 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม มาทดสอบในหนูที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงจากการเหนี่ยวนำด้วยโพแทสเซียม ออกซาเนต (potassium oxanate) ร่วมกับ ไฮโปแซนทีน และ มียา allopurinol ความเข้มข้น 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม เป็นตัวควบคุมเชิงบวก พบว่า สารสกัดด้วยน้ำของเห็ดถึงเข้าสู่สีทอง ช่วยลดระดับกรดยูริกในเลือดหนูที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (306 ไมโครโมลต่อลิตร) ลงมาอยู่ในระดับ 189 184 และ 162 ไมโครโมลต่อลิตร ที่ความเข้มข้นของสารสกัด 50 100 และ 200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม ตามลำดับ ผลการทดสอบนี้แสดงให้เห็นว่าเห็ดถึงเข้าสู่สีทองแสดงผลดีใน การลดระดับกรดยูริกสูงในซีรัม โดยสามารถช่วยลดระดับกรดยูริกให้เข้าสู่ค่าปกติของหนูปกติ คือ 184 ไมโครโมลต่อลิตร [23]

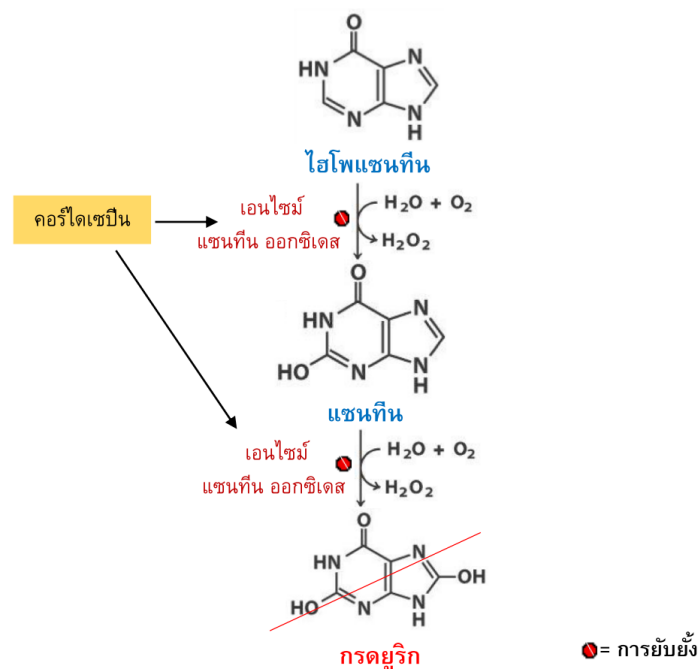
จากผลการทดลองข้างต้น ในปี ค.ศ. 2018 นักวิจัยกลุ่มเดียวกันจึงตั้งสมมติฐานว่าสารคอร์ไดเซป็นจากเห็ดถึงเข้าสู่สีทองอาจเป็นสารป้องกันภาวะกรดยูริกสูงในหนู จึงได้ทำการศึกษาผลของสารคอร์ไดเซป็นที่ระดับความเข้มข้น 15 30 และ 60 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม ในหนูที่มีภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (337 ไมโครโมลต่อลิตร) มียา allopurinol และ ยา benzbromarone เป็นตัวควบคุมเชิงบวก พบว่า คอร์ไดเซป็นส่งผลต่อการลดกรดยูริกในซีรัม (serum uric acid) ลงมาที่ปริมาณ 216 210 และ 203 ไมโครโมลต่อลิตร ที่คอร์ไดเซป็นระดับความเข้มข้น 15 30

และ 60 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักหนู 1 กิโลกรัม ตามลำดับ และจากการวิเคราะห์การทำงานของตัวรับสัญญาณของตัวขนส่งกรดยูริก (uric acid transporter) ชนิด URAT1 ด้วยการตรวจด้วยวิธี Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) และ Western blot พบว่า คอรัโดเซป็นส่งผลทำให้ตัวรับสัญญาณ URAT1 ลดลง ผลการทดสอบนี้แสดงให้เห็นว่า คอรัโดเซป็นมีบทบาททั้งช่วยลดระดับกรดยูริกสูงในซีรัม โดยทำให้ระดับกรดยูริกลดลงเข้าสู่ค่าของหนูปกติ คือ 202 ไมโครโมลต่อลิตร และออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของ URAT1 จึงยับยั้งการดูดซึมกลับของกรดยูริกที่ไต (uric acid transporter inhibitor หรือ uric acid reabsorption inhibitor) ทำให้ช่วยลดภาระการทำงานของไตที่มากเกินไป (Renal overload) ที่มีผลใกล้เคียงกับยา benzbromarone [24]

นอกจากการศึกษาผลของคอรัโดเซป็นต่อการลดซีรัมกรดยูริกแล้ว ต่อมาในปี ค.ศ. 2019 ได้มีการศึกษาผลของคอรัโดเซป็นต่อการยับยั้งเอนไซม์แซนทีน ออกซิเดส ที่มีผลต่อการสังเคราะห์กรดยูริก โดยงานวิจัยของ Quy และ Xuan ได้ศึกษาผลของสารสกัดจากเห็ดถั่งเช่าสีทองที่แช่ในเมทานอล และนำมาสกัดแยกลำดับส่วนด้วยตัวทำละลายต่าง ๆ ได้แก่ เฮกเซน คลอโรฟอร์ม เอธิล อะซิเตต และน้ำ พบว่า สารสกัดจาก เอธิล อะซิเตต เพียงตัวอย่างเดียวที่ให้ค่าการยับยั้งเอนไซม์แซนทีน ออกซิเดส ที่ร้อยละ 31.66 ±

2.86 ต่อตัวอย่าง 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และเมื่อนำสารสกัดใน เอธิล อะซิเตต มาผ่านคอลัมน์ซิลิกาเจล โดยการชะล้างสารด้วยส่วนผสมของตัวทำละลายอินทรีย์ระหว่างคลอโรฟอร์ม (CHCl_3) และ เมทานอล (MeOH) ในอัตราส่วนต่าง ๆ พบว่า สารที่ได้จากการชะคอลัมน์ด้วย CHCl_3 : MeOH ที่อัตราส่วน 8.8:1.2 ให้ค่าการยับยั้งเอนไซม์แซนทีน ออกซิเดส ที่ร้อยละ 52.58 ± 1.55 ต่อตัวอย่าง 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และมีค่า IC_{50} ต่ำที่สุด คือ $\text{IC}_{50} = 62.82 \pm 4.48$ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ในขณะที่ยา allopurinol ให้ค่าการยับยั้งเอนไซม์แซนทีน ออกซิเดส ที่ร้อยละ 90.20 ± 6.19 ต่อตัวอย่าง 100 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และมีค่า $\text{IC}_{50} = 4.85 \pm 2.19$ ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และจากการวิเคราะห์โครงสร้างของสารในสารสกัดพบว่า มีสารคอรัโดเซป็นเป็นองค์ประกอบหลัก ผลการทดสอบนี้แสดงให้เห็นว่าคอรัโดเซป็นมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แซนทีน ออกซิเดส แม้ว่าจะมีค่าการยับยั้งต่ำกว่ายา allopurinol [25]

สำหรับกลไกการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แซนทีน ออกซิเดส (Xanthine oxidase inhibitory activity) ของคอรัโดเซป็นต่อการลดระดับกรดยูริก แสดงดังรูป 3 โดยเมื่อเอนไซม์ถูกยับยั้งการทำงาน ทำให้ไม่เกิดการสร้างแซนทีนจากไฮโปแซนทีน และการเปลี่ยนแซนทีนไปเป็นกรดยูริกได้ จึงส่งผลให้ไม่เกิดการสร้างกรดยูริกตามไปด้วยนั่นเอง



รูป 3 การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แซนทีน ออกซิเดส ด้วยสารคอร์ดิเซปิน

สรุป

จากรายงานการศึกษาข้างต้นจะแสดงถึงประสิทธิภาพของสารคอร์ดิเซปินจากเห็ดถึงเข้าสู่ห้องสามารถออกฤทธิ์ต่อการลดภาวะกรดยูริกในเลือดสูงของหนูทดลอง เพิ่มประสิทธิภาพการขับกรดยูริกออกทางปัสสาวะ เพื่อลดภาระการทำงานของไตที่มากเกินไป (Renal overload) และการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกรดยูริก ในชั้นหลอดทดลอง (*in vitro*) อย่างไรก็ตาม การจะนำคอร์ดิเซปินจากเห็ดถึงเข้าสู่ห้องมาใช้ในผู้ป่วยเพื่อลดภาวะกรดยูริกในเลือดสูงยังคงต้องมีการนำสารสกัดที่บริสุทธิ์ไปทดสอบการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แซนทีนออกซิเดสในสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) รวมทั้งการเฝ้าระวังความเป็นพิษ ความปลอดภัย และตรวจติดตามประสิทธิภาพยังเป็นสิ่งที่จำเป็น ทั้งนี้หากสารคอร์ดิเซปินจากเห็ดถึงเข้าสู่ห้องสามารถพัฒนานำมาใช้กับมนุษย์ประสบผลสำเร็จ จะมีคุณประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยภาวะกรดยูริกในเลือดสูงในการนำมาทดแทนการใช้ยา เพื่อลดภาวะผลข้างเคียงจากการใช้ยาสังเคราะห์ทางเคมีอีกทางหนึ่ง

เอกสารอ้างอิง

1. Tuli HS, Sharma AK, Sandhu, SS Kashyap D. Cordycepin: a bioactive metabolite with therapeutic potential. Life Sci. 2013,93(23): 863-9.
2. Das SK, Masuda M, Sakurai A, Sakakibara, M. Medicinal uses of the mushroom *Cordyceps militaris*: current state and prospects. Fitoterapia. 2010,81(8): 961-8.
3. Ahn YJ, Park SJ, Lee SG, Shin SC, Choi DH. Cordycepin: selective growth inhibitor derived from liquid culture of *Cordyceps militaris* against *Clostridium* spp. J. Agric. Food Chem. 2000,48: 2744-8.
4. Ma L, Zhang S, Du M. Cordycepin from *Cordyceps militaris* prevents hyperglycemia in alloxan-induced diabetic mice. Nutr. Res. 2015,35: 431-9.

5. Zhang P, Huang C, Fu C, Tian Y, Hu Y, Wang B, et al. Cordycepin (3'-deoxyadenosine) suppressed HMGA2, Twist1 and ZEB1-dependent melanoma invasion and metastasis by targeting miR-33b. *Oncotarget* 2015;6: 9834-53.
6. Chang Y, Jeng KC, Huang F, Lee YC, Hou CW, Chen KH, Cheng FY, Liao JW, Chen YS. Effect of *Cordyceps militaris* supplementation on sperm production, sperm motility and hormones in sprague-dawley rats. *The American J. Chinese Medicine* 2008;36 (5): 849-59.
7. Hong P, Choi YS, Woo SO, Han SM, Kim HK, Lee MR, Nam SH, Korean HN. Stimulatory effect of *Cordyceps militaris* on testosterone production in male mouse. *J. Mycol.* 2011;39(2): 148-50.
8. Patel KJ, Ingallhalli RS. *Cordyceps militaris* An important medicinal mushroom. *J. Pharma. Phytochemical.* 2013;2(1): 315-9.
9. Ji DB, Ye J, Li CL, Wang YH, Zhao J, Cai SQ. Anti-aging effect of *Cordyceps sinensis* extract. *Phytother. Res.* 2009;23: 116-22.
10. Nam B, Jo WS, Choi YJ, Lee JY, Kang EY, Jeong MN, Lee JD. Inhibitory effects of melanin secretion on B16 melanoma cell of *Cordyceps militaris* water extract. *Kor. J. Mycol.* 2010;38(2): 167-71.
11. Jin ML, Park SY, Kim YH, Park G, Son H, Lee S. Suppression of α -MSH and IBMX-induced melanogenesis by cordycepin via inhibition of CREB and MITF, and activation of PI3K/ Akt and ERK - dependent mechanisms. *International J. molecular medicine* 2012;29: 119-24.
12. Aramwit P, Bang N, Ratanavaraporn J, Nakp T, Srichana T. An anti-cancer cordycepin produced by *Cordyceps militaris* growing on the dead larva of *Bombax mori* silkworm. *J. Agri. Sci.* 2014: 6-6.
13. Thongekkaew J. Nucleotide metabolism. In *Biochemistry*, 1st ed. Faculty of Science, Ubon Ratchathani University; 2011: 233.
14. Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013;9: 13-23.
15. Liu R, Han C, Wu D, Xia X, Gu J, Guan H. et al. Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland china from 2000 to2014: a systematic review and meta-analysis. *Biomed. Res. Int.* 2015;2015: 762-820.
16. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007;116: 894-900.
17. Yong T, Zhang M, Chen D, Shuai O, Chen S, Su J, et al. Actions of water extract from *Cordyceps militaris* in hyperuricemic mice induced by potassium oxonate combined with hypoxanthine. *J. Ethnopharmacol.* 2016;194: 403-11.
18. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabo C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol. Rev.* 2006;58: 87-114.
19. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes JN, Roujeau C. et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008;58: 25-32.

20. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E. et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res. Ther.* 2010,12: R63.
21. Harrold L. New developments in gout. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2013,25: 304–9.
22. Tatani K, Hiratochi M, Kikuchi N, Kuramochi Y, Watanabe S, Yamauchi Y, et al. Identification of adenine and benzimidazole nucleosides as potent human concentrative nucleoside transporter 2 inhibitors: potential treatment for hyperuricemia and gout. *J Med Chem.* 2016,59: 3719–31.
23. Yong T, Zhang M, Chen D, Shuai O, Chen S, Su J, et al. Actions of water extract from *Cordyceps militaris* in hyperuricemic mice induced by potassium oxonate combined with hypoxanthine. *J Ethnopharmacol.* 2016,194: 403–11.
24. Yong T, Chen S, Xie Y, Chen D, Su J, Shuai O, Jiao C, Zuo, D. Cordycepin, a characteristic bioactive constituent in *Cordyceps militaris*, ameliorates hyperuricemia through URAT1 in hyperuricemic mice. *Front. Microbiol.* 2018,9: 1–12.
25. Quy TN, Xuan TD. Xanthine Oxidase Inhibitory Potential, Antioxidant and Antibacterial Activities of *Cordyceps militaris* (L.) Link Fruiting Body. *Medicines.* 2019,6(20): 1-13.