

麦角硫因的药理作用研究进展

葛珈铭¹, 弓思涵¹, 韩翠婷¹, 王广革¹, 赵盈¹, 李先宽^{1*}, 於洪建^{2,3*}

1. 天津中医药大学, 天津 301617

2. 合肥和晨生物科技有限公司, 安徽 合肥 230061

3. 天津科技大学, 天津 300457

摘要: 麦角硫因是一种天然的硫咪唑氨基酸类强抗氧化剂, 主要存在于灵芝等食用菌、药用菌中。麦角硫因具有良好的抗氧化、抗炎作用, 可作用于糖尿病、心血管疾病、神经系统疾病、肠道疾病、肝脏疾病、子痫前期和肺损伤。综述了麦角硫因的药理作用, 以期为麦角硫因的开发应用提供参考依据。

关键词: 麦角硫因; 抗氧化; 抗炎; 糖尿病; 肝脏疾病; 子痫前期; 肺损伤

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2023)08-2093-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.046

Progress on pharmacological effects of ergothioneine

GE Jia-ming¹, GONG Si-han¹, HAN Cui-ting¹, WANG Guang-ping¹, ZHAO Ying¹, LI Xian-kuan¹, YU Hong-jian^{2,3}

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. Hefei Hechen Biotechnology Co., Ltd., Hefei 230061, China

3. Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457, China

Abstract: Ergothioneine is a natural strong antioxidant of thiomidazole amino acids, which mainly exists in edible and medicinal fungi, such as *Ganoderma lucidum*. Ergothioneine has good antioxidant and anti-inflammatory effects, and can act on diabetes, cardiovascular diseases, nervous system diseases, intestinal disease, liver disease, pre-eclampsia, and lung injury. This article reviews the pharmacological effects of ergothioneine in order to provide a reference for development and use of ergothioneine.

Key words: ergothioneine; antioxidant effect; anti-inflammatory effect; diabetes; liver disease; pre-eclampsia; lung injury

麦角硫因是一种天然的硫咪唑氨基酸类强抗氧化剂, 化学名称为 2-硫代咪唑氨基酸, 其左旋结构具有良好的生理活性, 具有硫酮和硫醇两种形式的异构体^[1]。麦角硫因最初由 Tanret 在禾本科黑麦 *Secale cereale* L. 的麦角真菌 *Claviceps purpurea* (Fr.) Tul. 中分离出^[2], 主要存在于灵芝等食用菌、药用菌中。研究表明, 麦角硫因具有抗氧化、抗炎、保护神经、心血管保护、预防肝脏疾病等作用^[3-8]。基于麦角硫因强抗氧化性、稳定性高、无毒性的特点, 使其在生物医疗领域具有良好的应用前景。麦角硫因具有良好的抗氧化、抗炎作用, 可作用于糖尿病、心血管疾病、神经系统疾病、肠道疾病、肝脏疾病、

子痫前期和肺损伤。本文综述了麦角硫因的药理作用, 以期为麦角硫因的开发应用提供参考依据。

1 抗氧化

麦角硫因特殊的理化性质和特定分布使其稳定性明显优于一般抗氧化剂, 且抗氧化性可与谷胱甘肽、抗坏血酸等公认抗氧化剂相媲美。麦角硫因在体内外均可以通过清除活性氧 (ROS), 包括与羟自由基、次氯酸根、单线态氧和过氧亚硝酸根的自由电子结合, 发挥其强大的自由基清除能力而达到抗氧化效果^[9-10]。线粒体是机体产生绝大多数活性氧的细胞器, 麦角硫因能够保护线粒体 DNA 和其他成分免受炎症产生的 ROS 所造成的损害, 维持

收稿日期: 2023-04-16

基金项目: 天津市道地药材生态种植及质量保障项目 (2022)

作者简介: 葛珈铭 (1998—), 男, 辽宁抚顺人, 在读博士, 主要从事药用植物种质资源与质量评价。E-mail: gejiaming0508@163.com

*通信作者: 李先宽 (1984—), 男, 天津人, 副教授, 博士, 从事药用植物种质资源与质量评价。E-mail: lixiankuan@tjutcm.edu.cn

於洪建 (1967—), 男, 天津人, 研究员, 博士, 从事植物提取物和健康食品的开发。E-mail: yuhjian@vip.163.com

线粒体的正常功能^[11]。麦角硫因也可以通过螯合 Cu^{2+} 、 Hg^{2+} 和 Fe^{2+} 等二价金属离子的方式发挥其抗氧化作用,朱本占等^[12]研究发现麦角硫因可以通过抑制铜催化的抗坏血酸的氧化过程,以及形成不具有氧化还原活性的麦角硫因-铜络合物,有效抑制金属铜离子所致的 DNA 和蛋白质等生物大分子的氧化损伤。另外,麦角硫因可调节氧化相关酶的表达,包括抑制超级氧化激酶,激活抗氧化酶,如谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶和过氧化氢酶等来发挥其抗氧化作用^[13]。

哺乳动物组织获取麦角硫因后,会通过特定的高亲和力肉碱/有机阳离子转运蛋白 1 (OCTN1) 进行摄取吸收。正常生理条件下麦角硫因主要以硫酮互变异构体的形式存在,而在氧化应激和损伤的细胞和组织中, OCTN1 基因会增强表达,导致受损部位的麦角硫因富集,发挥强抗氧化作用^[14-15]。这一特性使麦角硫因在正常状态下不会优先发挥抗氧化作用而干扰还原型谷胱甘肽等甚至影响机体正常工作,只有在疾病加重时会与其他抗氧化物质协同发挥作用^[16]。因此,麦角硫因可能是一种“适应性抗氧化剂”。

2 抗炎

炎症反应是通过中和抗体,中性粒细胞、巨噬细胞和 T 细胞清除病毒和恢复机体的关键介质^[17]。炎症反应中的炎症因子是多种疾病发生发展的诱导剂,过度的炎症反应将对细胞、组织、器官造成损伤。核因子- κB (NF- κB) 信号通路是调控炎症因子的关键通路,核转录因子 NF- κB 可以由肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)- 1β 等炎症因子激活,麦角硫因能够有效地抑制 NF- κB 基因活化,减缓 IL-8 等炎症因子的释放^[18],麦角硫因还能够抑制 7-酮胆固醇诱导的环氧化酶 (COX)-2、IL-8、IL-6 等基因的表达,并增强 COX-2 酶活性,抑制炎症反应^[19]。

有趣的是,除正向调节外,麦角硫因还可以作为 Toll 样受体信号传导的增强剂,给予小鼠骨髓来源的巨噬细胞后,增加 TLR 介导的细胞因子分泌,包括 TNF- α 、IL-6、IL- 1β 和 IL-12p40,并产生 M1 型极化作用,对感染细胞有直接杀伤作用^[20]。

3 对糖尿病的作用

2 型糖尿病的发展与饮食密切相关,有报道指出食用富含麦角硫因的补充饮食能够对糖尿病患者产生有益影响^[21]。Calvo 等^[22]研究表明,连续 16

周食用白蘑菇 (含麦角硫因 $32\text{ }\mu\text{g/g}$) 的早期糖尿病患者能够显著减少循环氧化应激因子,并提高血脂联素水平,从而改善糖尿病相关的风险标志物。Dare 等^[23]通过麦角硫因 (35 mg/kg) 联合二甲双胍 (500 mg/kg) 给予糖尿病大鼠,发现大鼠血清中抗氧化转录因子、细胞保护相关基因的表达升高,以改善糖尿病大鼠的基底膜损伤、肾小球纤维化等症状。Dare 等^[24]另一项实验发现麦角硫因联用二甲双胍能够减轻氧化应激、炎症反应,改善糖尿病大鼠肝代谢异常,并降低血糖和胰岛素抵抗。此外,麦角硫因能够通过与 Nrf1 蛋白的活性位点结合来抑制 Keap2-Nrf2 复合物,提高糖尿病小鼠血清中抗氧化酶、Nrf2、HO-1、NQO1 表达,缓解糖尿病诱发的心脏毒性^[25]。 $2\text{ }\mu\text{mol/L}$ 麦角硫因能通过降低细胞质中 NF- κB 的转录途径,阻止促炎因子的产生,抑制大脑神经炎症,改善糖尿病性脑病^[26]。

氧化应激是糖尿病发病过程中的最普遍的机制,高糖状态下,机体产生的大量 ROS,造成抗氧化系统压力过载,因此麦角硫因不仅能够作为糖尿病的诊断标志物,其强抗氧化作用、独特的食物来源也使其具备辅助治疗糖尿病的可能。

4 对心血管系统疾病的作用

心血管疾病一般泛指由于高脂血症、血液黏稠、动脉粥样硬化等所导致的心脏和全身组织发生的缺血性或出血性疾病。缺血再灌注损伤是诱发各类心血管疾病的首要因素,过渡金属铁和铜是催化心肌缺血再灌注后氧自由基形成的诱因^[27-28]。

Smith 等^[7]通过同 3 236 个调查样本中 112 种代谢成分进行分析,发现麦角硫因与健康意识食物模式的相关性最强,并且是降低冠心病、卒中、心血管死亡率和总死亡率的独立预测因子,可以降低心血管疾病患者的死亡率和健康人患心血管疾病的风险。Servillo 等^[13]证明麦角硫因可以偶联谷胱甘肽以减少铁基肌红蛋白,螯过渡金属铁以清除缺血再灌注期间产生的活性氧和活性氮 (ROS/RNS)、自由基,调节促炎细胞因子,如 IL- 1β 、TNF- α ,并最终预防心肌损伤。这表明麦角硫因的抑制炎症相关途径是缓解各类心血管疾病的主要机制,因此增加麦角硫因的摄入量将是降低心血管疾病风险的辅助医学手段。Martin^[29]采用不同浓度的麦角硫因治疗 IL- 1β 诱导的人主动脉内皮细胞,结果发现经 $0.1\sim 0.3\text{ mmol/L}$ 麦角硫因干预后的人主动脉内皮细胞中血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)、细胞间黏

附分子-1 (ICAM-1)、内皮细胞白细胞黏附分子-1 (ELAM-1) 的表达量显著降低, 且该浓度下人单核细胞与人主动脉内皮细胞结合率显著下降。Duan 等^[30]连续 7 d 给予心肌梗死大鼠 10 mg/kg 麦角硫因, 发现大鼠超声心动图改善, 心脏受损区域面积减少, 纤维化程度降低。通过体内外实验验证其机制是麦角硫因抑制 NF- κ B 依赖性 Wnt5a-sFlt-1 途径减少谷胱甘肽巯基化, 从而发挥作用。

5 对神经系统疾病的作用

氧化应激是造成抑郁症、阿尔茨海默病、帕金森综合征等神经退行性疾病的主要因素, β -淀粉样蛋白沉积所造成的氧化应激在各类神经系统疾病中发挥重要作用。麦角硫因由特异性转运蛋白 OCTN1/SLC22A4 介导, 使其从胃肠道吸收分布到包括大脑在内的各种器官中发挥作用^[31]。人们从各种动物的大脑中均检测到 OCTN1 的表达, 同时测定到不同水平的麦角硫因, 表明麦角硫因可以透过血脑屏障^[32]。Tang 等^[33]通过 LC-MS/MS 技术探究麦角硫因在小鼠 ig 麦角硫因 35、70 mg/kg 后在各器官中的摄取和分布情况, 发现麦角硫因在所有组织中均高度积累, 并在给药 2 d 后脑组织中含量提高 9.28 倍, 提示麦角硫因具备治疗退行性神经病变的可能性。

Jang 等^[34]通过给予 β -淀粉样蛋白诱导的大鼠嗜铬细胞瘤细胞 (PC12) 麦角硫因, 发现麦角硫因能通过抑制过氧亚硝酸盐的形成和酪氨酸残基的硝化阻碍细胞凋亡。Yang 等^[35]通过喂食 β -淀粉样蛋白诱导的小鼠麦角硫因 2 mg/kg 16 d, 发现麦角硫因能显著阻止 β -淀粉样蛋白在海马体内的沉积和脑脂质过氧化, 恢复乙酰胆碱酯酶活性, 维持谷胱甘肽/谷胱甘肽二硫化物的比率和超氧化物歧化酶活性, 显著降低小鼠在水迷宫实验中的逃避潜伏期。此外, 麦角硫因对 D-半乳糖、顺铂诱导的小鼠记忆缺陷模型具有类似作用^[36-37]。肠道微生物与退行性神经系统疾病之间的关系是近年来的热点话题, Pan 等^[38]通过 RNA-seq 技术分析出麦角硫因能沟通调控肠道微生物延长果蝇寿命的机制, 主要通过协调胆碱能神经传递、酪氨酸代谢和过氧化物酶体蛋白来保持中枢神经系统的正常状态, 并通过改变溶酶体蛋白 CTSD 来调节自噬活性, 以及通过控制底物进入三羧酸循环来保持正常的线粒体功能。

麦角硫因作为一种能够透过血脑屏障的无毒化合物, 能够有效地保护各类神经元细胞, 对认知

功能障碍、抑郁等中枢神经系统疾病具有良好的防治效果, 在当今老龄化和压力日益增长的社会中, 服用麦角硫因有望维持大脑健康, 预防神经系统疾病的发生^[39]。但其能否作为中枢神经系统疾病的生物标志物以及摄入量与安全性之间的关系仍有待研究。

6 对肠道疾病的作用

近年来, 炎症性肠病发病率不断上升, 主要包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。尽管其发病原因尚不明确, 但主要涉及遗传、环境、微生物、免疫系统之间的相互作用。细胞因子异常释放、肠道免疫失调和菌群失衡是炎症性肠病发生的主要特征^[40-41]。Lai 等^[42-43]通过代谢组学技术发现克罗恩病患者血清中麦角硫因水平显著低于健康人群, 且其受体蛋白 OCTN1 在小肠中的高表达与克罗恩病的病程呈显著负相关性。

研究表明, ig 小鼠 2 mg/kg 麦角硫因能够降低葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠中 MPO 含量, 并调控 CD4⁺ T 细胞和巨噬细胞, 以稳定葡聚糖硫酸钠引发的肠道免疫系统异常^[44]。另一项实验发现, 平菇中提取的麦角硫因能够下调促炎因子表达、抑制 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路, 显著缓解葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠长度缩短和结肠病理损伤^[45]。

结直肠癌是炎症性肠病的终末期阶段, 由于其特殊的病位, 使得临床常用开放性手术进行治疗, 严重降低患者的生活质量, 因此通过药物对结直肠癌进行预防或治疗成为研究热点。研究表明, ig 给予小鼠 2.8 mg/kg 麦角硫因类似物-硒氨酸后, 能够通过抑制髓源性抑制细胞的积累, 并减少致癌因子中 IFN- γ 的产生, 能够预防结直肠癌的发生^[46]。D'Onofrio 等^[47]在含有 2 mmol/L 麦角硫因的培养基中培养人结肠癌细胞 72 h, 发现结肠癌细胞存活率下降 40.7%, 相关免疫印迹分析结果表明, 麦角硫因是通过上调 SIRT3 表达, 激活 RIP1/RIP3/MLKL 途径, 促使 MLKL 和 SIRT3 中的末端效应子相互作用, 增强细胞中的氧化应激损伤发挥细胞毒性, 但这种作用在人结肠上皮细胞中并不产生。此外, 麦角硫因能够改善奥沙利铂在治疗结直肠癌过程中, 在背根神经节神经元中的大量积累引发的慢性周围神经病变^[48]。

麦角硫因良好的抗炎、抗氧化作用在治疗炎症性肠病中发挥关键作用, 但其在癌症中表现出的诱导 ROS 积累而产生的细胞毒性值得深入探究。麦

角硫因作为铁的螯合剂,干扰芬顿反应,促使 Fe^{3+} 还原,产生大量 ROS,似乎是一种可能的解释^[49]。

7 对肝脏疾病的作用

肝脏疾病的初期一般不会出现典型的症状,肝纤维化是多数肝脏疾病必经的生理病理过程,其主要由于组织受到来自化学、辐射刺激或遭受病毒感染等情况引起慢性炎症浸润和持续性氧化应激,导致的器官结构性病变和功能性减退,持续性纤维化将致使器官衰竭,危及生命。多项研究均表明麦角硫因能够降低炎症因子表达,减少氧化应激损伤,从而达到防治肝脏疾病的作用^[50-52]。

肝脏和全血中麦角硫因的积累量在各组织中最高,提示麦角硫因具有治疗肝脏疾病可行性^[34],丙型肝炎病毒作为慢性肝病的常见病原体,是造成肝纤维化甚至肝癌的主要诱因之一,已有研究表明,双孢蘑菇中的水溶性成分(主要包括麦角硫因、鸟嘌呤、次黄嘌呤、黄嘌呤、腺嘌呤)通过抑制 NS3 蛋白酶,抑制丙型肝炎病毒的复制^[53]。Bedirli 等^[54]通过 ig 给予肝脏缺血再灌注大鼠 70 mg/kg 麦角硫因,发现给药后肝脏中 HSP70 含量升高,肝损伤得到改善,大鼠存活率显著上升。该效果的产生与麦角硫因有减少核因子- κB p65 的核易位,抑制 PI3K/Akt 信号通路,从而减少肝细胞中的铁负荷有关^[55]。肝星状细胞经外源性刺激后活化是肝纤维化形成标志,在肝纤维化的初期,肝星状细胞中的 OCTN1 表达升高,以缓解氧化应激造成的肝星状细胞持续活化,防止肝纤维化进一步恶化^[51]。

尽管麦角硫因对于肝癌的研究较少,但已有研究通过 SERS 光谱分析肝细胞癌患者与健康人群相比,血清中的麦角硫因含量更高,这或许与人体自身免疫有关,麦角硫因可以通过其特有的硫醇、硫酮残基与 TLR2 配体调节微环境,从而缓解 TLR2 产生的 T 淋巴细胞增殖抑制,以对抗癌细胞的增殖变异^[56-57]。细胞中的硫醇结构还能够保护 DNA 修饰酶免受致癌物质损伤^[58]。

8 对子痫前期的作用

子痫前期是一种严重的妊娠并发症,是造成母婴死亡的最主要原因。子痫前期的发病机制与氧化损伤和炎症反应有关,氧气输送的波动导致胎盘缺血,从而引起线粒体功能障碍,发生氧化应激损伤,治疗子痫前期的一些小分子抗氧化剂如维生素 C、维生素 E 等已经在临床试验中被证明无法穿透线粒体膜清除活性氧,无法改善子痫前期症状^[9, 59],

因此探究一种能够清除氧自由基、改善子痫前期症状的药物是必要的。麦角硫因具有重要的细胞保护和抗氧化特性,研究发现麦角硫因明显缓解妊娠大鼠高血压症状,并增加了幼鼠的体质量,降低了子宫灌注压大鼠中抗血管生成的 sFlt-1 循环水平,从而降低病前期的炎症反应^[60]。Morillon 等^[61]也通过使用子痫前期的子宫灌注压大鼠模型,验证了麦角硫因可能通过提高抗氧化水平和减少与先兆子痫相关的炎症反应来保护线粒体功能。这些研究均表明麦角硫因可能成为治疗子痫前期的潜在药物。

9 对肺损伤的作用

近年来,新型冠状病毒感染在全球范围内爆发,部分新型冠状病毒感染患者在感染后出现严重的肺部损伤,甚至危及生命。许多研究已经确定了麦角硫因的独特细胞保护特性。Cheah 等^[17]系统地归纳了麦角硫因在预防、治疗新型冠状病毒感染的可能性,尤其是在老年人、携带基础病的新型冠状病毒感染患者中,这种治疗效果更突出。

Repine 等^[62]通过注射 IL-6、IFN- γ 模拟肺损伤模型,并在造模前后分别 iv 15、150 mg/kg 麦角硫因,结果表明麦角硫因能显著降低肺部中心粒细胞个数,从而起到预防和治疗急性肺损伤的作用。另一项实验验证,连续 7 d ig 给予大鼠 100 mg/kg 麦角硫因,能够抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路,显著缓解脂多糖诱导的上皮间充质转化,改善肺损伤,且疗效与非布索坦相当^[63]。此外,体外实验发现,麦角硫因能够活化 NF- κB ,上调受损肺泡上皮细胞中的 IL-8 以对抗其产生的炎症反应^[64]。

10 结语

麦角硫因是一种天然的化合物,其良好的抗氧化和抗炎效果已经得到广泛的实验证明,作为一种适应性抗氧化剂,机体内各组织器官均能摄取分布,能够在保证正常细胞生长的同时起到修复受损细胞、抑制凋亡的作用。作为食用菌来源的化合物,麦角硫因的安全性和稳定性已经得到美国食品药品监督管理局的认可,在安全范围内摄入麦角硫因能够提高临床治疗糖尿病、器官纤维化、神经系统疾病,子痫前期等多种疾病的疗效。尽管目前对麦角硫因的相关研究较多,但大多集中于麦角硫因的合成途径的开发,以及在食品、化妆品行业的应用,针对其药理作用的相关研究较少,且大多停留于药效阶段,没有深层的机制探究,需要针对麦角硫因发挥药效的作用机制、临床应用的扩大做进一步的深入

研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘琦, 毛雨丰, 廖小平, 等. 麦角硫因生物合成研究的新进展 [J]. 生物工程学报, 2022, 38(4): 1408-1420.
- [2] Tanret C. The new base drawn from rye ergot, ergothioneine [J]. *Compt Rend*, 1909, 149: 222-224.
- [3] 张萌萌, 张倩, 张国琛. 金针菇提取液中麦角硫因氨基酸的功能及其在食品工业中的应用前景 [J]. 安徽农业科学, 2014, 42(11): 3385-3387.
- [4] Cheah I K, Tang R M, Yew T S, et al. Administration of pure ergothioneine to healthy human subjects: Uptake, metabolism, and effects on biomarkers of oxidative damage and inflammation [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2017, 26(5): 193-206.
- [5] Nakamichi N, Nakao S, Nishiyama M, et al. Oral administration of the food-derived hydrophilic antioxidant ergothioneine enhances object recognition memory in mice [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2021, 14(2): 220-233.
- [6] Koziorowska-Gilun M, Koziorowski M, Fraser L, et al. Antioxidant defence system of boar cauda epididymidal spermatozoa and reproductive tract fluids [J]. *Reprod Domest Anim*, 2011, 46(3): 527-533.
- [7] Smith E, Ottosson F, Hellstrand S, et al. Ergothioneine is associated with reduced mortality and decreased risk of cardiovascular disease [J]. *Heart*, 2020, 106(9): 691-697.
- [8] Moncaster J A, Walsh D T, Gentleman S M, et al. Ergothioneine treatment protects neurons against *N*-methyl-*D*-aspartate excitotoxicity in an *in vivo* rat retinal model [J]. *Neurosci Lett*, 2002, 328(1): 55-59.
- [9] Cumming B M, Chinta K C, Reddy V P, et al. Role of ergothioneine in microbial physiology and pathogenesis [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 28(6): 431-444.
- [10] Borodina I, Kenny L C, McCarthy C M, et al. The biology of ergothioneine, an antioxidant nutraceutical [J]. *Nutr Res Rev*, 2020, 33(2): 190-217.
- [11] Paul B D, Snyder S H. The unusual amino acid *L*-ergothioneine is a physiologic cytoprotectant [J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17(7): 1134-1140.
- [12] 朱本占, 毛莉, 范瑞梅, 等. 天然抗氧化剂麦角硫因保护铜所致 DNA 和蛋白质氧化损伤的作用机理 [J]. 科学通报, 2011, 56(27): 2283-2288.
- [13] Servillo L, D'Onofrio N, Balestrieri M L. Ergothioneine antioxidant function: From chemistry to cardiovascular therapeutic potential [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2017, 69(4): 183-191.
- [14] Makiishi S, Furuichi K, Yamamura Y, et al. Carnitine/organic cation transporter 1 precipitates the progression of interstitial fibrosis through oxidative stress in diabetic nephropathy in mice [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9093.
- [15] Valachova K, Svik K, Biro C, et al. Impact of ergothioneine, hercynine, and histidine on oxidative degradation of hyaluronan and wound healing [J]. *Polymers (Basel)*, 2020, 13(1): 95.
- [16] Halliwell B, Cheah I K, Drum C L. Ergothioneine, an adaptive antioxidant for the protection of injured tissues? A hypothesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(2): 245-250.
- [17] Cheah I K, Halliwell B. Could ergothioneine aid in the treatment of coronavirus patients? [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(7): 595.
- [18] Rahman I, Gilmour P S, Jimenez L A, et al. Ergothioneine inhibits oxidative stress- and TNF- α -induced NF- κ B activation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 302(4): 860-864.
- [19] Koh S S, Ooi S C, Lui N M, et al. Effect of ergothioneine on 7-ketocholesterol-induced endothelial injury [J]. *Neuromol Med*, 2021, 23(1): 184-198.
- [20] Yoshida S, Shime H, Funami K, et al. The anti-oxidant ergothioneine augments the immunomodulatory function of TLR agonists by direct action on macrophages [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169360.
- [21] Fu T T, Shen L. Ergothioneine as a natural antioxidant against oxidative stress-related diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 850813.
- [22] Calvo M S, Mehrotra A, Beelman R B, et al. A retrospective study in adults with metabolic syndrome: Diabetic risk factor response to daily consumption of *Agaricus bisporus* (white button mushrooms) [J]. *Plant Foods Hum Nutr*, 2016, 71(3): 245-251.
- [23] Dare A, Channa M L, Nadar A. *L*-ergothioneine and its combination with metformin attenuates renal dysfunction in type-2 diabetic rat model by activating Nrf2 antioxidant pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111921.
- [24] Dare A, Channa M L, Nadar A. *L*-ergothioneine and metformin alleviates liver injury in experimental type-2 diabetic rats via reduction of oxidative stress, inflammation, and hypertriglyceridemia [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2021, 99(11): 1137-1147.
- [25] Dare A, Elrashedy A A, Channa M L, et al. Cardioprotective effects and in-silico antioxidant mechanism of *L*-ergothioneine in experimental type-2 diabetic rats [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2022, 20(2): 133-147.

- [26] Song T Y, Yang N C, Chen C L, *et al.* Protective effects and possible mechanisms of ergothioneine and hispidin against methylglyoxal-induced injuries in rat pheochromocytoma cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017: 4824371.
- [27] Libby P, Ridker P M, Hansson G K. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011, 473(7347): 317-325.
- [28] Spencer K T, Lindower P D, Buettner G R, *et al.* Transition metal chelators reduce directly measured myocardial free radical production during reperfusion [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, 32(3): 343-348.
- [29] Martin K R. The bioactive agent ergothioneine, a key component of dietary mushrooms, inhibits monocyte binding to endothelial cells characteristic of early cardiovascular disease [J]. *J Med Food*, 2010, 13(6): 1340-1346.
- [30] Duan R, Pan H, Li D, *et al.* Ergothioneine improves myocardial remodeling and heart function after acute myocardial infarction via S-glutathionylation through the NF- κ B dependent Wnt5a-sFlt-1 pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 950: 175759.
- [31] Drobyshchev E, Raschke S, Glabonjat R A, *et al.* Capabilities of selenoneine to cross the *in vitro* blood-brain barrier model [J]. *Metallomics*, 2021, 13(1): mfaa007.
- [32] Wu X, George R L, Huang W, *et al.* Structural and functional characteristics and tissue distribution pattern of rat OCTN1, an organic cation transporter, cloned from placenta [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1466(1-2): 315-327.
- [33] Tang R M Y, Cheah I K, Yew T S K, *et al.* Distribution and accumulation of dietary ergothioneine and its metabolites in mouse tissues [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1601.
- [34] Jang J H, Aruoma O I, Jen L S, *et al.* Ergothioneine rescues PC12 cells from beta-amyloid-induced apoptotic death [J]. *Free Radic Biol Med*, 2004, 36(3): 288-299.
- [35] Yang N C, Lin H C, Wu J H, *et al.* Ergothioneine protects against neuronal injury induced by β -amyloid in mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(11): 3902-3911.
- [36] Song T Y, Chen C L, Liao J W, *et al.* Ergothioneine protects against neuronal injury induced by cisplatin both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(12): 3492-3499.
- [37] Song T Y, Lin H C, Chen C L, *et al.* Ergothioneine and melatonin attenuate oxidative stress and protect against learning and memory deficits in C57BL/6J mice treated with D-galactose [J]. *Free Radic Res*, 2014, 48: 1049-1060.
- [38] Pan H Y, Ye Z W, Zheng Q W, *et al.* Ergothioneine exhibits longevity-extension effect in *Drosophila melanogaster* via regulation of cholinergic neurotransmission, tyrosine metabolism, and fatty acid oxidation [J]. *Food Funct*, 2022, 13(1): 227-241.
- [39] Nakamichi N, Tsuzuku S, Shibagaki F. Ergothioneine and central nervous system diseases [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47(9): 2513-2521.
- [40] Zhang Y Z, Li Y Y. Inflammatory bowel disease: pathogenesis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(1): 91-99.
- [41] 罗江钊. 肠道菌群能否解释炎症性肠病发病率上升的原因? [J]. 中国食品学报, 2023, 23(5): 459-460.
- [42] Lai Y, Xue J, Liu C W, *et al.* Serum metabolomics identifies altered bioenergetics, signaling cascades in parallel with exposome markers in Crohn's disease [J]. *Molecules*, 2019, 24(3): 449.
- [43] Shimizu T, Masuo Y, Takahashi S, *et al.* Organic cation transporter Octn1-mediated uptake of food-derived antioxidant ergothioneine into infiltrating macrophages during intestinal inflammation in mice [J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2015, 30(3): 231-239.
- [44] Gao Y, Zhou B, Zhang H, *et al.* l-Ergothioneine exhibits protective effects against dextran sulfate sodium-induced colitis in mice [J]. *ACS Omega*, 2022, 7(25): 21554-21565.
- [45] Pang L, Wang T, Liao Q, *et al.* Protective role of ergothioneine isolated from *Pleurotus ostreatus* against dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in rat model [J]. *J Food Sci*, 2022, 87(1): 415-426.
- [46] Masuda J, Umemura C, Yokozawa M, *et al.* Dietary supplementation of selenoneine-containing tuna dark muscle extract effectively reduces pathology of experimental colorectal cancers in mice [J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1380.
- [47] D'Onofrio N, Martino E, Balestrieri A, *et al.* Diet-derived ergothioneine induces necroptosis in colorectal cancer cells by activating the SIRT3/MLKL pathway [J]. *FEBS Lett*, 2022, 596(10): 1313-1329.
- [48] Nishida K, Takeuchi K, Hosoda A, *et al.* Ergothioneine ameliorates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in rats [J]. *Life Sci*, 2018, 207: 516-524.
- [49] Szarka A, Kapuy O, Lőrincz T, *et al.* Vitamin C and cell death [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(11): 831-844.
- [50] Dare A, Channa M L, Nadar A. L-ergothioneine and its combination with metformin attenuates renal dysfunction in type-2 diabetic rat model by activating Nrf2 antioxidant pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111921.
- [51] Tang Y, Masuo Y, Sakai Y, *et al.* Localization of xenobiotic transporter OCTN1/SLC22A4 in hepatic stellate cells and

- its protective role in liver fibrosis [J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(5): 1779-1789.
- [52] Qi C, Zhou J, Wang Z, *et al*. Cigarette smoke extract combined with lipopolysaccharide reduces OCTN1/2 expression in human alveolar epithelial cells in vitro and rat lung in vivo under inflammatory conditions [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87: 106812
- [53] Gallego P, Rojas Á, Falcón G, *et al*. Water-soluble extracts from edible mushrooms (*Agaricus bisporus*) as inhibitors of hepatitis C viral replication [J]. *Food Funct*, 2019, 10(6): 3758-3767.
- [54] Bedirli A, Sakrak O, Muhtaroglu S, *et al*. Ergothioneine pretreatment protects the liver from ischemia-reperfusion injury caused by increasing hepatic heat shock protein 70 [J]. *J Surg Res*, 2004, 122(1): 96-102.
- [55] Salama S A, Omar H A. Modulating NF- κ B, MAPK, and PI3K/AKT signaling by ergothioneine attenuates iron overload-induced hepatocellular injury in rats [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35(5): e22729.
- [56] Yoshida S, Shime H, Matsumoto M, *et al*. Anti-oxidative amino acid L-ergothioneine modulates the tumor microenvironment to facilitate adjuvant vaccine immunotherapy [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 671.
- [57] Gurian E, Silvestre A D, Mitri E, *et al*. Repeated double cross-validation applied to the PCA-LDA classification of SERS spectra: A case study with serum samples from hepatocellular carcinoma patients [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2021, 413(5): 1303-1312.
- [58] Chan J Y, Ruchirawat M, Lapeyre J N, *et al*. The protective role of thiol reducing agents in the *in vitro* inhibition of rat liver DNA methylase by direct acting carcinogens [J]. *Carcinogenesis*, 1983, 4(9): 1097-1100.
- [59] Filipek A, Jurewicz E. Preeclampsia-a disease of pregnant women [J]. *Postepy Biochem*, 2018, 64(4): 232-229.
- [60] Williamson R D, McCarthy F P, Manna S, *et al*. L-(+)-ergothioneine significantly improves the clinical characteristics of preeclampsia in the reduced uterine perfusion pressure rat model [J]. *Hypertension*, 2020, 75(2): 561-568.
- [61] Morillon A C, Williamson R D, Baker P N, *et al*. Effect of L-ergothioneine on the metabolic plasma profile of the RUPP rat model of pre-eclampsia [J]. *PLoS One*, 2020, 15(3): e0230977.
- [62] Repine J E, Elkins N D. Effect of ergothioneine on acute lung injury and inflammation in cytokine insufflated rats [J]. *Prev Med*, 2012, 54(Suppl): S79-S82.
- [63] Iqbal S, Jabeen F, Aslam N, *et al*. Anti-EMT properties of ergothioneine attenuate lipopolysaccharide-induced oxidative stress-mediated acute lung injury via modulating TGF- β /smad/snail signaling pathway [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2023, 42: 9603271231178015.
- [64] Rahman I, Gilmour P S, Jimenez L A, *et al*. Ergothioneine inhibits oxidative stress- and TNF-alpha-induced NF-kappa B activation and interleukin-8 release in alveolar epithelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 302(4): 860-864.

[责任编辑 解学星]