

麦角硫因的生物活性及其在食品领域中 应用研究进展

王 进¹, 谷雅婷², 司 波¹, 卢永翎², 吕丽爽^{2*}

(1. 江苏省宿迁市产品质量监督检验所, 宿迁 223800;

2. 南京师范大学食品与制药工程学院 南京 210023)

摘 要: 麦角硫因(ergothioneine, EGT)是一种天然无毒的稀有氨基酸衍生物, 广泛存在于各种食用菌中, 前期研究已经证明其具有优异的抗氧化活性。目前研究人员致力于挖掘 EGT 更多新的生物活性功能, 发现 EGT 在减轻炎症反应、细胞保护、预防糖尿病和心血管疾病、干预神经退行性疾病、治疗精神性疾病以及延缓衰老等方面也具有良好效果。本文主要综述了 EGT 的生物活性及其在食品领域中应用的研究进展, 重点论述了对于 EGT 生物活性研究中较成熟的领域, 补充了当前 EGT 在预防和治疗疾病方面的新发现, 提出了 EGT 作为食品抗氧化剂、食品护色剂和膳食添加剂等在食品领域中发挥作用的可能性, 为相关功能性食品的研发及 EGT 在食品领域中的深层次研究和应用提供一定参考。

关键词: 麦角硫因; 生物活性; 食品

Research progress on the biological activities of ergothione and its application in the food industry

WANG Jin¹, GU Ya-Ting², SI Bo¹, LU Yong-Ling², LV Li-Shuang^{2*}

(1. Suqian Product Quality Supervision and Inspection Institute, Suqian 223800, China; 2. College of Food and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)

ABSTRACT: Ergothioneine (EGT) is a natural and non-toxic amino acid derivative, which is widely found in various edible fungi. Previous studies have proved that it has excellent antioxidant activity. At present, researchers are committed to exploring more new bioactive functions of EGT, and have found that EGT also has good effects in reducing inflammation, cell protection, preventing diabetes and cardiovascular diseases, intervening in neurodegenerative diseases, treating psychiatric diseases, and slowing down the aging process. This paper mainly summarized the bioactivity of EGT and its application in food, with emphasis on the mature research areas of EGT bioactivity, added the new discoveries of EGT in the prevention and treatment of diseases, and put forward the possibilities of EGT's role as food antioxidant, food colour agent and dietary additives in the food field, so as to provide some references for the research and development of related functional foods and the in-depth research and application of EGT in the food field.

基金项目: 江苏省市场监管局科技计划项目(KJ2023075)、国家自然科学基金项目(32272433)

Fund: Supported by the Science Foundation of Jiangsu Market Supervision and Administration Bureau (KJ2023075), and the National Natural Science Foundation of China (32272433)

***通信作者:** 吕丽爽, 博士, 教授, 主要研究方向为食品化学与功能性食品。E-mail: lishuanglv@126.com

***Corresponding author:** LV Li-Shuang, Ph.D, Professor, College of Food and Pharmaceutical Engineering, Nanjing Normal University, No.1, Wenyuan Road, Qixia District, Nanjing 210023, China. E-mail: lishuanglv@126.com

KEY WORDS: ergothioneine; biological activities; food

0 引言

麦角硫因(ergothioneine, EGT)学名为 2-巯基-L-组氨酸三甲基内盐,是一种小分子手性组氨酸衍生物,也是目前唯一发现的天然 2-硫代咪唑氨基酸。1909 年,法国科学家 CHARLES TANRET 在研究一种寄生于禾本科植物黑麦上的微生物麦角真菌(*Claviceps purpurea*)时,从它所形成的菌核中发现了这种新化合物,将其命名为麦角硫因氨基酸^[1]。已有文献研究表明,EGT 具有多种生理活性功能。人们首先发现 EGT 是一种天然有效的抗氧化剂,能够有效地清除活性氧(reactive oxygen species, ROS)以及抑制脂质发生过氧化;在进一步对 EGT 进行研究的过程中也开发出了 EGT 其他一些潜在的功能,例如可以作为抗氧化应激的细胞保护剂、抗炎作用、预防心血管疾病和糖尿病、预防神经退行性疾病、治疗精神性疾病以及延缓衰老等^[2-8]。EGT 作为一种生物活性物质目前已经广泛应用于食品、医药、化妆品等各个领域,具有良好的发展前景。

目前国内外关于 EGT 的综述主要集中于讨论以下几个方面:(1) EGT 的抗氧化活性及其在医药、化妆品领域的应用^[9-10]; (2) EGT 的生物合成方法的最新进展及应用^[11-12]; (3)人体吸收 EGT 的机制及其在体内的分布^[13]。对于 EGT 所具有的其他生理活性及其应用于食品领域中的介绍不够全面或时效性不足。基于此,本文在介绍 EGT 一些基本性质的同时,总结了对于 EGT 生物活性研究中较成熟的领域,补充了当前 EGT 在预防和治疗疾病方面的新发现,提出了 EGT 作为食品抗氧化剂、食品护色剂和膳食添加剂等在食品领域中发挥作用的可能性,为其在食品领域中的进一步研发应用提供参考。

1 EGT 简介

EGT 属于组氨酸的三甲基甜菜碱衍生物,热稳定性高。EGT 为强极性化合物,水溶性较好,能溶于甲醇和乙醇^[14],具有硫醇和硫酮两种同分异构体,固体状态以及 pH 范围为 1~9 的水溶液中时,EGT 只以硫酮形式存在^[15]; pH 在 9~10.5 的范围内,EGT 以硫醇形式存在; pH 大于 10.5 时,EGT 以硫醇盐的形式存在^[16]。EGT 在不同 pH 下的互变结构如图 1 所示。

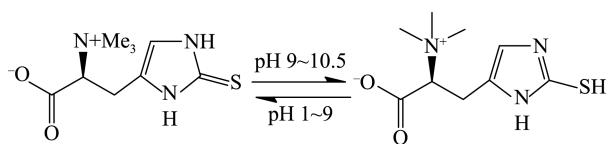


图1 麦角硫因结构式
Fig.1 Structure of EGT

EGT 仅由放线菌、蓝藻、甲基菌和一些非酵母真菌进行合成,所有其他生物都只能从环境中获取 EGT^[17]。研究发现食用菌中的 EGT 含量较高,不同种类的食用菌的 EGT 含量也不尽相同,大部分含量可超过 0.60 mg/g 干重^[18-19],其中美味牛肝菌中的 EGT 含量要远远高于其他食用菌,高达 7.27 mg/g 干重^[20],其次是榆黄菇,含量最高可达 3.94 mg/g 干重^[21]。此外,发酵米糠、纳豆、墨西哥芦笋、鸡肝、猪肝等也是 EGT 的来源之一^[22-25]。

2 EGT 的生物活性

EGT 是一种天然的抗氧化剂,其优异的抗氧化性能吸引了大量科研人员对其进行深入研究,结果发现 EGT 具有降低炎症反应、细胞保护、延缓衰老、调节机体代谢和预防多种疾病的发生等生物活性^[8,26-29]。

2.1 抗氧化作用

EGT 在体外和体内均具有较强的抗氧化能力,一般通过检测其对 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(1,1-diphenyl-2-picryl-hydrazyl, DPPH)自由基、羟基自由基等清除能力来评价其体外抗氧化作用,而 EGT 的体内抗氧化作用则是通过检测生物体内氧化损伤的生物标志物来直接证明,例如可以分别通过测定 DNA 损伤标志物 8-羟基脱氧鸟苷水平、膜脂质过氧化产物丙二醛含量以及蛋白质羰基化程度来评价 EGT 在体内的抗氧化能力^[30]。具体机制可以分为以下 4 个方面^[14,31-32]。

(1)直接清除 ROS 和活性氮。已有不少研究报道 EGT 是各种 ROS 如 DPPH 自由基、羟基自由基、超氧阴离子自由基、过氧化氢、单线态氧和次氯酸的强清除剂^[33-34]。李亚欢^[35]发现杏鲍菇 EGT 提取物在体外对羟基自由基的清除能力要显著高于谷胱甘肽,且效率极高,几乎可在瞬间时间与羟基自由基发生反应^[36]。

(2)螯合二价金属阳离子(Cu^{2+} , Fe^{2+} 等),降低其氧化还原活性从而抑制金属离子与 ROS 反应的进行。ZHU 等^[37]研究发现,EGT 可以通过和二价铜离子形成氧化还原活性低的 EGT-Cu 复合物来防止 DNA 和蛋白质等生物大分子受到铜诱导的氧化损伤。

(3)激发某些抗氧化酶的活性,如谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶。有研究发现,使用分离的小鼠肝微粒体在体外研究 EGT 对脂质过氧化的抑制作用时,观察到在添加了 EGT 后谷胱甘肽还原酶和线粒体超氧化物歧化酶的活性呈剂量依赖性显著增加^[38]。

(4)抑制血红素蛋白(血红素和肌红蛋白等)的氧化作用。肌红蛋白在 H_2O_2 存在的条件下会发生氧化反应生成铁酰肌红蛋白[MbFe(IV)], ARDUINI 等^[39]发现 EGT 可以将

MbFe(IV)还原成高铁肌红蛋白[MbFe(III)], 并可以耦联谷胱甘肽在肌红蛋白氧化还原循环中发挥作用。

以上文献报道了 EGT 对 ROS 的抑制活性, 然而 EGT 是否能降低机体内的活性羰基化合物水平, 从而减轻羰基应激对组织和细胞造成的伤害目前报道较少, 未来仍有较大的探索空间。

2.2 抗炎作用

炎症是机体在受到外界刺激后的一种应激防御反应, 但有时过度的防御也会导致机体的组织或细胞产生损伤。EGT 则可以通过多种途径发挥其抗炎作用, 减轻体内的有害炎症反应。如抑制体内炎症介质相关转录因子的转录并降低炎症介质的释放量。白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8)是一种普遍存在的炎症介质, 可以介导肺部的多种炎症反应, RAHMAN 等^[40]发现用 EGT 处理的肺泡上皮细胞中 IL-8 的释放量降低, 且 EGT 可以抑制 IL-8 相关转录因子的激活, 证明了 EGT 的抗炎作用; 最近 SALAMA 等^[41]也证明 EGT 可显著降低小鼠体内肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素-6 水平, 且可以和铁离子进行螯合, 从而抑制铁诱导的炎症和细胞凋亡。其次, EGT 可以清除体内可诱导炎症发生的 ROS。AKANMU 等^[42]发现 EGT 可以通过高效清除次氯酸, 而次氯酸主要来源于与炎症反应有关的中性粒细胞, 因此 EGT 可以通过清除炎症反应中产生的次氯酸, 有效降低炎症反应中次氯酸对细胞的伤害。此外, EGT 还可抑制炎症相关酶的活性。GAO 等^[43]在最新的研究中发现, EGT 显著降低了结肠髓过氧化物酶活性, 并下调 CD4⁺ T 细胞和巨噬细胞的数量, 降低炎症反应, 从而发挥出对葡聚糖硫酸钠诱导的小鼠结肠炎的保护作用。以上研究表明 EGT 可以通过多种途径来降低炎症反应, 从而保护机体免受伤害。

2.3 细胞保护作用

大量研究表明 EGT 可以作为一种有效的细胞保护剂, 其保护机制主要是通过减少氧化应激和羰基应激反应的发生, 进而防止蛋白质的氧化和羰基化、脂质的过氧化以及线粒体 DNA 的损伤^[44]。SONG 等^[45]研究了 EGT 和牛奶树碱(hispidin, HIP)的组合保护甲基乙二醛诱导的神经元细胞损伤的机制, 发现 EGT 或 HIP 均能显著降低细胞中 ROS 和蛋白质羰基化的水平, 且其效果与活性羰基化合物清除剂氨基胍相当。LI 等^[46]发现 EGT 可以在 OCTN-1 转运蛋白的作用下被人内皮细胞吸收来防止其发生氧化应激反应, 从而保护人内皮细胞, 减少内皮功能障碍。LEOW 等^[47]在最新的研究中发现, EGT 对 7-酮胆固醇所诱导的人脑内皮细胞损伤具有保护作用, 其保护机制主要是通过减少线粒体膜损伤、清除 ROS 以及增加三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)水平从而防止线粒体功能的障碍。综上, EGT 主要是通过降低氧化应激和羰基应激反应, 从而减少

细胞受到的伤害, 起到细胞保护作用。

2.4 干预氧化应激相关疾病

氧化应激会导致体内蛋白质变性、脂质的过氧化和 DNA 的损伤, 从而诱导人体内多种疾病的发生, 包括糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病等。研究发现 EGT 对氧化应激疾病可起到良好的干预作用。

2.4.1 干预糖尿病

EGT 可通过减少诱发糖尿病的氧化应激标志物的水平以及发挥抗氧化作用缓解糖尿病并发症, 从而直接或间接地改善 2 型糖尿病的症状。CALVO 等^[48]研究了 37 名志愿者每日摄入定量含有 EGT 的白蘑菇后测量其血清中的 EGT 以及氧化应激标志物等糖尿病危险因素的水平, 发现甲基乙二醛及其衍生物羧甲基赖氨酸[N- ϵ -(1-carboxyethyl)-L-lysine, CML]的水平显著降低, 而 CML 是晚期糖基化终产物(advanced glycation end products, AGEs)的一种, 可以诱导糖尿病的发生, 故 EGT 可以减少 AGEs 及其前体物质在人体中的水平, 证明提高饮食中富含 EGT 的食用菌的摄入量有利于缓解 2 型糖尿病症状。此外, EGT 也能通过调节某些抗氧化途径来缓解糖尿病所导致的血管并发症疾病的症状, D'ONOFRIO 等^[49]首次发现了 EGT 能够通过调控 SIRT1 和 SIRT6 信号通路延缓高血糖诱导的内皮细胞功能障碍, 进一步证明了 EGT 在干预 2 型糖尿病中所发挥的积极作用。显然, 蘑菇食品中的 EGT, 以及 EGT 单体已被证明可以通过降低人体中可诱发糖尿病物质及其前体的水平和减轻糖尿病并发症症状两条不同的路径, 实现了对糖尿病的有效干预。

2.4.2 预防心血管疾病

EGT 也有助于预防心血管疾病, 主要机制是通过降低人体内甘油三酯的水平以及抑制低密度脂蛋白的氧化来防止动脉粥样硬化的发生和进展。甘油三酯升高会增加冠状动脉疾病的风险, WEIGAND-HELLER 等^[50]研究褐色口蘑粉中 EGT 在人体中的生物利用度时, 发现 EGT 可以抑制餐后甘油三酯的反应, 从而减少心血管疾病的发生。ABIDIN 等^[51]发现富含 EGT 的灰平菇粗提取物可预防由过氧化氢诱导的人主动脉内皮细胞毒性损伤, 且有效降低了共轭二烯和硫代巴比妥酸反应物质的形成, 从而抑制人体内低密度脂蛋白的氧化反应。早年也有学者通过代谢组学研究证明了 EGT 对心血管疾病的预防和治疗作用, SMITH 等^[52]开展了一项包括 3236 名无心血管疾病和糖尿病的参与者的长达 21.4 年的跟踪调查, 采用液相色谱-质谱法分析了参与者的 112 种血浆代谢物, 证明了 EGT 是与健康饮食模式最密切相关的代谢物, 可以有效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。而近期 SOTGIA 等^[53]基于 SMITH 的研究, 对 416 名中老年志愿者血清中 EGT 的浓度与心血管疾病相关的生物标志物非对称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)之

间存在的关联进行了评估, 结果发现 EGT 与 ADMA 在统计学上存在显著的负相关, 再次证明了 EGT 具有降低心脏代谢疾病风险和全因死亡率之间的潜在作用。以上几项人体实验研究分别从短期指标监控到长期实验健康指标监控跟踪, 均表明了 EGT 是预防心血管疾病的食源性生物活性组分。

此外, DUAN 等^[54]连续 7 d 向大鼠灌胃 10 mg/kg 的 EGT, 探究了 EGT 对心肌梗塞大鼠的治疗作用, 发现 EGT 治疗显著改善了大鼠的心功能, 减少了心肌梗塞面积, 其作用机制可能是 EGT 可有效降低可溶性类膜酪氨酸激酶-1 的水平, 从而减轻其对心脏的损害, 减少心脏细胞的死亡, 通过动物实验再次证实了 EGT 对心血管疾病的治疗效果。

2.4.3 治疗精神类疾病

近年来的最新研究表明 EGT 还可以有效治疗焦虑、抑郁以及由抑郁引发的睡眠障碍等症状。PIRIYAPRASATH 等^[55]研究发现, 日本米麴中的 EGT 可以有效缓解心理应激模型小鼠的焦虑和神经性疼痛样行为, 证明 EGT 可以预防由心理压力引起的不良反应。MATSUDA 等^[56]给抑郁症大鼠模型口服 EGT 作为预防措施, 发现其社会回避行为及睡眠异常等抑郁症诱发的症状都得到了改善, 研究数据表明抑郁症患者体内的炎症因子会显著升高, 因此 EGT 可能是通过在中枢或周围神经系统发挥抗炎作用来改善抑郁症。KATSUBE 等^[57]选取了 429 名患有高度焦虑和睡眠障碍的志愿者进行人体实验, 志愿者每天需要服用 20 mg EGT, 持续 4 周, 结果证明 EGT 可通过降低血清谷氨酸、降低抗氧化和抗炎物质的消耗、抑制组胺 N-甲基转移酶和醛脱氢酶的活性等多种作用机制改善睡眠障碍。由此可见, 动物实验和人体实验均证明了 EGT 对一些精神类疾病的有效调节作用效果。

2.4.4 预防神经退行性疾病

氧化应激的异常可以导致神经细胞正常功能和代谢过程被破坏, 进而诱发阿尔茨海默症、帕金森病等多种神经退行性疾病, EGT 可以预防神经退行性疾病, 具体作用机制可分为以下两种: (1) 提高在神经传递中发挥重要作用的受体的表达, 例如 RODA 等^[6]证明了富含 EGT 的猴头菇提取物可以增加小鼠体内谷氨酸受体的表达, 可以防止小鼠衰老过程中的记忆衰退和认知能力的下降, 减缓神经退行性疾病的进展; (2) 直接抑制 β -淀粉样蛋白的积累和神经元的脂质过氧化, WHITMORE 等^[58]发现, 使用 EGT 进行治疗的阿尔茨海默病模型小鼠并未出现认知障碍, 同时其淀粉样斑块和氧化应激减少, 葡萄糖代谢恢复, 证明大量摄入 EGT 可以有效减缓阿尔茨海默病的发展; WIJESINGHE 等^[59]也在转基因阿尔茨海默症小鼠模型中研究了 EGT 对其神经视网膜的保护作用, 发现经 EGT 治疗的小鼠与未经治疗的小鼠相比大面积 β -淀粉样蛋白沉积物或斑块的数量明显减少, 改善了阿尔茨海默症导致的

视网膜上的病变, 表明 EGT 的摄取可能促进了 β -淀粉样蛋白的清除。因此, EGT 的食源性提取物对动物的神经退行性疾病显示出了一定的疗效, 且 EGT 单体在阿尔茨海默症小鼠模型中, 对视网膜病变和认知障碍也都展现出良好的效果。

通过以上研究可知, 不论是富含 EGT 的食源性提取物还是 EGT 单体, 均对糖尿病、心血管疾病、神经退行性疾病等氧化应激相关疾病具有良好的干预作用。

2.5 延缓衰老

EGT 也具有潜在的抗衰老作用, 主要机制包括减缓细胞端粒缩短和防止紫外线辐射引发的皮肤细胞光老化现象两个方面。目前科学家提出的端粒学说认为, 端粒的缩短就代表着细胞的衰老, SAMUEL 等^[12]发现在氧化条件下, EGT 处理后原代人成纤维细胞短端粒的百分比和端粒缩短率都显著降低, 证明 EGT 可以通过降低端粒缩短率和保持端粒长度来发挥延缓细胞衰老的作用。而另一项研究发现, EGT 可以有效缓解由紫外线 B 照射损伤角质形成细胞从而诱导的成纤维细胞衰老, 提高了照射后的细胞活力, 赋予了细胞抗光老化的自我保护作用, 从而防止皮肤产生皱纹、色素沉着等衰老现象^[5]。当然, 目前 EGT 在延缓衰老方面的研究仅仅限于细胞实验。在未来随着对 EGT 研究的深入, 动物和人体的抗衰老研究也将会不断更新地报道。

综上所述, EGT 不仅是一种理想的适应性抗氧化剂, 还可以在动物和人体内发挥抗炎、细胞保护、干预氧化应激性疾病、延缓衰老、治疗神经性疾病等多种生物活性。相信不久的将来, 在科研人员们对 EGT 源源不断的 research 的基础上, 其所具有的更多潜在的活性功能也会被发掘出来。

3 EGT 在食品领域中的应用

EGT 安全无毒, 其毒理学研究报道, EGT 的单次急性剂量为 2000 mg/(kg·d), 连续剂量为 725 mg/(kg·d), 对其进行动物实验和细胞实验后尚未发现潜在的生殖毒性和细胞毒性^[60], 以往对于 EGT 的研究方向主要是作为原料广泛应用于化妆品行业中, 雅诗兰黛、伊丽莎白雅顿、珀莱雅等知名品牌旗下都推出了以 EGT 为主打成分的产品^[61]。此外, 欧洲食品安全局在 2017 年宣布已经批准将 EGT 用作食品补充剂, 且适用于婴幼儿、孕妇和哺乳期妇女食品中, 规定 EGT 的无可见有害作用水平剂量为 800 mg/kg 体重^[62]。美国食品药品监督管理局也在 2017 年通过了 EGT 的 GRAS 认证, 允许在糕点和饮料中添加 EGT 作为营养补充剂^[36]。中国食品药品监督管理局目前虽未明确表明 EGT 可应用于食品, 但于 2014 年将其列入了化妆品原料清单^[63]。由于 EGT 的安全性以及优越的生理活性, 研究人员们也开始着

限于将其应用于食品领域中。

3.1 EGT 在食品中的抗氧化作用

EGT 优越的抗氧化能力使其可以作为一种天然的抗氧化剂应用于食品的保藏中, 与人工合成的一些抗氧化剂不同, EGT 可以在组织中进行少量积累且暂无毒理学负面评价, 安全性更高。王艳等^[64]验证了杏鲍菇中提取的 EGT 减缓贮藏鱼肉中蛋白质氧化及酸败腐变效果要优于人工合成食品抗氧化剂特丁基对苯二酚。PAHILA 等^[65]将脂质体虾青素和脂质在自由基氧化诱导条件下与富含 EGT 的蘑菇提取物进行相互作用, 结果表明富含 EGT 的蘑菇提取物的存在显著延缓了虾青素的氧化降解, 并显著抑制了脂质过氧化氢的形成和多不饱和脂肪酸的降解, 有效控制了脂质体系统中脂质氧化的进程。上述研究是 EGT 应用于海产品保藏中的研究, 鉴于我国尚未将 EGT 纳入食品添加剂行业, EGT 在其他各类食品中的应用效果、添加量等相关研究还有待于进一步开发。

3.2 EGT 对食品的护色作用

食品在加工和储藏过程中, 其色泽通常会发生变化, 主要可分为酶促褐变或非酶褐变, 脂质和胺氧化产生醛而发生非酶褐变则是造成肉类食品颜色和品质的变化的重要原因之一^[66], EGT 可以通过控制肉类中脂质和肌红蛋白的氧化, 从而延缓肉类在低温储存过程中的变色现象, BAO 等^[67]的研究表明富含 EGT 的金针菇提取液抑制了金枪鱼脂质和肌红蛋白的自氧化反应, 有效维持了其色泽的新鲜程度。除了肉类, 蘑菇在采摘后的贮藏、处理过程中也会发生酶促褐变, 其含有的酚类物质被氧化为醌后导致棕黑色素的产生, 研究发现使用 EGT 处理蘑菇可抑制该反应的进行, QIAN 等^[68]采用 12 mmol/L 浓度的 EGT 对双孢蘑菇进行处理能有效延缓其采后褐变, 主要是通过提高抗氧化成分、抑制酶促氧化和减轻膜脂过氧化作用来抑制双孢蘑菇的褐变和衰老, 保持其色泽与品质。此外, 甲壳类动物如虾、蟹类在冷藏期间也会因多酚氧化酶导致酪氨酸氧化生成黑色素而发生黑变, 多个研究证明 EGT 可以在此过程中发挥其抗黑变作用。ENCARNACION 等^[69-70]将日本雪蟹、日本对虾浸泡在富含 EGT 的金针菇提取物中, 发现其酚氧化酶活性和原酚氧化酶基因的表达水平均降低, 从而有效控制了冷藏期间雪蟹和对虾的黑变。在最新的研究中也证实了 EGT 是基于在铜离子活性中心通过氢键和盐桥与酪氨酸酶形成配合物的机制来有效抑制酪氨酸酶的活性, 从而降低黑色素的生成^[71]。由此可见, EGT 完全可以作为一种食品护色剂应用于食品保鲜领域中。

3.3 EGT 用作膳食补充剂

由于 EGT 具有延缓衰老的潜力, 饮食中增加 EGT 摄入对健康有多方面的益处, 因此有人认为它可以被称作是

一种“长寿维生素”^[72]。有国外的研究团队成功开发一款含 EGT 以及其他一些营养物质的膳食补充剂, 可以减轻人体的炎症反应、增强体质、预防癌症、糖尿病和心血管疾病等^[73]。姜文侠等^[74]采用生物深层发酵法合成出富含 EGT 的菌丝体, 制备得到了一种富含 EGT 的功能性口服液。HA 等^[75]以发芽糙米为原料, 经过发酵得到 EGT 含量达 210.9 mg/kg 的甜饮料, 有利于预防各种氧化应激相关疾病。

综上所述, EGT 具有开发成为天然的食品抗氧化剂、食品护色剂和膳食补充剂的潜力, 虽然目前关于 EGT 应用于食品领域的研究较为有限, 鉴于 EGT 的多种生物活性和潜在的功効, 以及欧洲和美国食品药品监督管理局对其安全性的认证, 相信今后 EGT 在我国食品领域中的应用也将具有广阔的前景。

4 结束语

综上所述, EGT 是一种广泛存在于食用菌中的天然氨基酸衍生物, 具有抗氧化、抗炎、保护细胞、干预氧化应激相关疾病以及延缓衰老等多种生物活性。EGT 的安全性也得到了欧洲食品安全局和美国食品药品监督管理局的认可, 被批准在食品当中使用, 可以作为食品抗氧化剂、护色剂和膳食添加剂应用于食品领域中, 具有广泛的研究和发展前景。然而目前关于 EGT 的研究仍存在一些需要完善的地方:

(1) 目前对于 EGT 生物活性的研究主要集中于其对 ROS 的清除以及减少氧化应激反应的作用效果, 鲜少有人研究 EGT 是否能降低体内活性碳基化合物水平或减轻碳基应激对组织和细胞造成的伤害; (2) EGT 目前的应用主要集中于化妆品领域, 其优越的功能活性在食品工业中应用的潜力尚未被充分开发。未来 EGT 仍具有广阔的研究前景, 可以关注于深入挖掘出 EGT 更多的生物活性功能, 使其能够充分地食品领域中发挥作用。

参考文献

- [1] TANRET C. Sur une base nouvelle retirée du seigle ergote, l'ergothioneine [J]. *Compt Rend De L'Académie Sci*, 1909, 149: 222-224.
- [2] SAMUEL P, TSAPEKOS M, DE PEDRO N, *et al.* Ergothioneine mitigates telomere shortening under oxidative stress conditions [J]. *J Diet Suppl*, 2022, 19(2): 212-225.
- [3] LAM-SIDUN D, PETERS KM, BORRADAILE NM. Mushroom-derived medicine? Preclinical studies suggest potential benefits of ergothioneine for cardiometabolic health [Z]. 2021.
- [4] SALAMA SA, ABD-ALLAH GM, MOHAMADIN AM, *et al.* Ergothioneine mitigates cisplatin-evoked nephrotoxicity via targeting Nrf2, NF-kappaB, and apoptotic signaling and inhibiting gamma-glutamyl transpeptidase [J]. *Life Sci*, 2021, 278: 119572.
- [5] TSAY GJ, LIN SY, LI YC, *et al.* Comparison of single and combined use of ergothioneine, ferulic acid, and glutathione as antioxidants for the

- prevention of ultraviolet b radiation-induced photoaging damage in human skin fibroblasts [J]. *Processes*, 2021, 9(7): 1204.
- [6] RODA E F, LUCA D, RATO D, *et al.* Cognitive healthy aging in mice: Boosting memory by an ergothioneine-rich *hericium erinaceus* primordium extract [J]. *Biology (basel)*, 2023, 12(2): 196.
- [7] CHEAH IK, TANG RM, WANG X, *et al.* Protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity by ergothioneine [J]. *Antioxidants (basel)*, 2023, 12(2): 320.
- [8] RAUF A, JOSHI PB, AHMAD Z, *et al.* Edible mushrooms as potential functional foods in amelioration of hypertension [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(6): 2644–2660.
- [9] LIU HM, TANG W, WANG XY, *et al.* Safe and effective antioxidant: The biological mechanism and potential pathways of ergothioneine in the skin [J]. *Molecules*, 2023, 28(4): 1648.
- [10] BORODINA I, KENNY LC, MCCARTHY CM, *et al.* The biology of ergothioneine, an antioxidant nutraceutical [J]. *Nutr Res Rev*, 2020, 33(2): 190–217.
- [11] STAMPFLI AR, BLANKENFELDT W, SEEBECK FP. Structural basis of ergothioneine biosynthesis [J]. *Curr Opin Struct Biol*, 2020, 65: 1–8.
- [12] 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.
- LIU Q, MAO YF, LIAO XP, *et al.* Recent progress in ergothioneine biosynthesis: A review [J]. *Chin J Biotechnol*, 2022, 38(4): 1408–1420.
- [13] GRÜNDEMANN D, HARTMANN L, FLÖGEL S. The ergothioneine transporter (ETT): Substrates and locations, an inventory [J]. *Febs Lett*, 2022, 596(10): 1252–1269.
- [14] BARGER G, EWINS AJ. CCLVII.—The constitution of ergothioneine: A betaine related to histidine [J]. *J Chem Soc*, 1911, 99: 2336–2341.
- [15] SAITO T, SAKAKIBARA K, FUKUOKA Y, *et al.* Antioxidant functions of ergothioneine [J]. *React Oxygen Spec*, 2020, 10(29): 211–220.
- [16] YADAN JC. Matching chemical properties to molecular biological activities opens a new perspective on *L*-ergothioneine [J]. *Febs Lett*, 2022, 596(10): 1299–1312.
- [17] CARRARA JE, LEHOTAY SJ, LIGHTFIELD AR, *et al.* Linking soil health to human health: *Arbuscular mycorrhizae* play a key role in plant uptake of the antioxidant ergothioneine from soils [J]. *Plants, People, Planet*, 2023, 5(3): 449–458.
- [18] APPAROO Y, PHAN CW, KUPPUSAMY UR, *et al.* Ergothioneine and its prospects as an anti-ageing compound [J]. *Exp Gerontol*, 2022, 170: 111982.
- [19] CHEAH IK, HALLIWELL B. Ergothioneine, recent developments [J]. *Redox Biol*, 2021, 42: 101868.
- [20] MARTINEZ-MEDINA GA, CHÁVEZ-GONZÁLEZ ML, VERMA DK, *et al.* Bio-funcional components in mushrooms, a health opportunity: Ergothioneine and huitlacoche as recent trends [J]. *J Funct Foods*, 2021, 77: 104326.
- [21] CHEN SY, HO KJ, HSIEH YJ, *et al.* Contents of lovastatin, γ -aminobutyric acid and ergothioneine in mushroom fruiting bodies and mycelia [J]. *LWT*, 2012, 47(2): 274–278.
- [22] HALLIWELL B, TANG RMY, CHEAH IK. Diet-derived antioxidants: The special case of ergothioneine [J]. *Annu Rev Food Sci Technol*, 2023, 14: 323–345.
- [23] BEELMAN RB, KALARAS MD, PHILLIPS AT, *et al.* Is ergothioneine a “longevity vitamin” limited in the American diet? [J]. *J Nutr Sci*, 2020, 9: e52.
- [24] HALLIWELL B, CHEAH IK, TANG RMY. Ergothioneine—a diet-derived antioxidant with therapeutic potential [J]. *Febs Lett*, 2018, 592(20): 3357–3366.
- [25] CHEAH IK, TANG RM, YEW TS, *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.
- [26] BRANDALISE F, RODA E, RATO D, *et al.* *Hericium erinaceus* in neurodegenerative diseases: From bench to bedside and beyond, how far from the shoreline? [J]. *J Fungi*, 2023, 9(5): 551.
- [27] TIAN XY, THORNE JL, MOORE B. Ergothioneine: An underrecognised dietary micronutrient required for healthy ageing? [J]. *Brit J Nutr*, 2023, 129(1): 104–114.
- [28] PAUL BD. Ergothioneine: A stress vitamin with antiaging, vascular, and neuroprotective roles? [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2022, 36(16-18): 1306–1317.
- [29] WANG Z, MA J, MIAO Z, *et al.* Ergothioneine inhibits the progression of osteoarthritis via the Sirt6/NF- κ B axis both *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110211.
- [30] HALLIWELL B, CHEAH IK, DRUM CL. Ergothioneine, an adaptive antioxidant for the protection of injured tissues? A hypothesis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 470(2): 245–250.
- [31] MAYUMI T, KAWANO H, SAKAMOTO Y, *et al.* Studies on ergothioneine determination by high performance liquid chromatography and application to metabolic research [J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1978, 26(12): 3772–3778.
- [32] 付佳, 胡燕燕, 周俊甫, 等. 灵芝孢子粉和灵芝子实体中麦角硫因的含量测定[J]. *食药菌*, 2021, 29(6): 532–534.
- FU J, HU YY, ZHOU JF, *et al.* Determination of ergothioneine content in spore powder and fruit body of *Ganoderma lucidum* [J]. *Edible Med Mushrooms*, 2021, 29(6): 532–534.
- [33] KOH SS, OOI SC, LUI NM, *et al.* Effect of ergothioneine on 7-ketocholesterol-induced endothelial injury [J]. *Neuromolecular Med*, 2021, 23(1): 184–198.
- [34] 王艳辉, 闫林林, 李俊仁, 等. 响应面法优化大球盖菇麦角硫因的提取工艺及其体外抗氧化能力稳定性的考察[J]. *食品安全质量检测学报*, 2023, 14(16): 293–302.
- WANG YH, YAN LL, LI JR, *et al.* Optimizing the extraction of ergothioneine from *Stropharia rugosoannu* by response surface methodology and evaluating the stability of *in vitro* antioxidant capacity [J]. *J Food Saf Qual*, 2023, 14(16): 293–302.
- [35] 李亚欢. 杏鲍菇中麦角硫因的提取纯化和抗氧化活性研究[D]. 广州: 华南农业大学, 2016.
- LI YH. Study on processes of extraction and purification of ergothioneine from *Pleurotus eryngii* and its antioxidant activity [D]. Guangzhou: South China Agricultural University, 2016.

- [36] HAN Y, TANG X, ZHANG Y, *et al.* The current status of biotechnological production and the application of a novel antioxidant ergothioneine [J]. Crit Rev Biotechnol, 2021, 41(4): 580–593.
- [37] ZHU BZ, MAO L, FAN RM, *et al.* Ergothioneine prevents copper-induced oxidative damage to DNA and protein by forming a redox-inactive ergothioneine-copper complex [J]. Chem Res Toxicol, 2011, 24(1): 30–34.
- [38] CHEAH IK, HALLIWELL B. Ergothioneine; antioxidant potential, physiological function and role in disease [J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1822(5): 784–793.
- [39] ARDUINI A, EDDY L, HOCHSTEIN P. The reduction of ferryl myoglobin by ergothioneine: A novel function for ergothioneine [J]. Arch Biochem Biophys, 1990, 281(1): 41–43.
- [40] RAHMAN I, GILMOUR PS, JIMENEZ LA, *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.
- [41] SALAMA SA, OMAR HA. 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.
- [42] AKANMU D, CECCHINI R, ARUOMA OI, *et al.* The antioxidant action of ergothioneine [J]. Arch Biochem Biophys, 1991, 288(1): 10–16.
- [43] 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.
- [44] PAUL BD, SNYDER SH. The unusual amino acid L-ergothioneine is a physiologic cytoprotectant [J]. Cell Death Differ, 2010, 17(7): 1134–1140.
- [45] SONG TY, YANG NC, CHEN CL, *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.
- [46] LI RW, YANG C, SIT AS, *et al.* Uptake and protective effects of ergothioneine in human endothelial cells [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2014, 350(3): 691–700.
- [47] LEOW DM, CHEAH IK, FONG ZW, *et al.* Protective effect of ergothioneine against 7-ketocholesterol-induced mitochondrial damage in hcmec/d3 human brain endothelial cells [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6): 5498.
- [48] CALVO MS, MEHROTRA A, BEELMAN RB, *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.
- [49] D'ONOFRIO N, SERVILLO L, GIOVANE A, *et al.* Ergothioneine oxidation in the protection against high-glucose induced endothelial senescence: Involvement of SIRT1 and SIRT6 [J]. Free Radic Biol Med, 2016, 96: 211–222.
- [50] WEIGAND-HELLER AJ, KRIS-ETHERTON PM, BEELMAN RB. The bioavailability of ergothioneine from mushrooms (*Agaricus bisporus*) and the acute effects on antioxidant capacity and biomarkers of inflammation [J]. Prev Med, 2012, 54(S): S75–S78.
- [51] ABIDIN MH, ABDULLAH N, ABIDIN NZ. Protective effect of antioxidant extracts from grey oyster mushroom, *Pleurotus pulmonarius* (agaricomycetes), against human low-density lipoprotein oxidation and aortic endothelial cell damage [J]. Int J Med Mushrooms, 2016, 18(2): 109–21.
- [52] 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.
- [53] SOTGIA S, MANGONI AA, HANCOCK S, *et al.* Association of serum ergothioneine with alcohol consumption and serum asymmetric dimethyl-L-arginine among middle-aged and older adults in the hunter community study [J]. Hum Nutr Metab, 2023, 33: 200213.
- [54] 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.
- [55] PIRIYAPRASATH K, KAKIHARA Y, KURAHASHI A, *et al.* Preventive roles of rice-koji extracts and ergothioneine on anxiety- and pain-like responses under psychophysical stress conditions in male mice [J]. Nutrients, 2023, 15(18): 3989.
- [56] MATSUDA Y, OZAWA N, SHINOZAKI T, *et al.* Ergothioneine, a metabolite of the gut bacterium *Lactobacillus reuteri*, protects against stress-induced sleep disturbances [J]. Transl Psych, 2020, 10(1): 170.
- [57] KATSUBE M, WATANABE H, SUZUKI K, *et al.* Food-derived antioxidant ergothioneine improves sleep difficulties in humans [J]. J Funct Foods, 2022, 95: 105165.
- [58] WHITMORE CA, HAYNES JR, BEHOF WJ, *et al.* Longitudinal consumption of ergothioneine reduces oxidative stress and amyloid plaques and restores glucose metabolism in the 5xfad mouse model of alzheimer's disease [J]. Pharmaceuticals (basel), 2022, 15(6): 742.
- [59] WIJESINGHE P, WHITMORE CA, CAMPBELL M, *et al.* Ergothioneine, a dietary antioxidant improves amyloid beta clearance in the neuroretina of a mouse model of Alzheimer's disease [J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1107436.
- [60] FORSTER R, SPÉZIA F, PAPINEAU D, *et al.* Reproductive safety evaluation of L-ergothioneine [J]. Food Chem Toxicol, 2015, 80: 85–91.
- [61] 江海晴. 麦角硫因, 走向平价? [J]. 日用化学品科学, 2022, 45(11): 5–6.
- JIANG HQ. Does ergothioneine become cheaper? [J]. Chin Deterg Cosmet, 2022, 45(11): 5–6.
- [62] TURCK D, BRESSON JL, BURLINGAME B, *et al.* Statement on the safety of synthetic L-ergothioneine as a novel food - supplementary dietary exposure and safety assessment for infants and young children, pregnant and breastfeeding women [J]. Efsa J, 2017, 15(11): e05060.
- [63] XIONG K, XUE S, GUO H, *et al.* Ergothioneine: New functional factor in fermented foods [J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2023, 9: 1–12.
- [64] 王艳, 李亚欢, 莫宇丽, 等. 杏鲍菇麦角硫因的体外抗氧化力及环境因素对其稳定性的影响 [J]. 食品与发酵工业, 2019, 45(14): 47–56.
- WANG Y, LI YH, MO YL, *et al.* Antioxidant activity of ergothioneine from king oyster mushrooms and effects of environment on its stability [J].

- Food Ferment Ind, 2019, 45(14): 47–56.
- [65] PAHILA J, ISHIKAWA Y, OHSHIMA T, *et al.* Effects of ergothioneine-rich mushroom extract on the oxidative stability of astaxanthin in liposomes [J]. J Agric Food Chem, 2019, 67(12): 3491–3501.
- [66] 何鑫怡, 周子艺, 陈媛媛, 等. 麦角硫因生物活性及其在食品工业中的应用[J]. 食品与发酵工业, 2023, 49(10): 285–292.
- HE XY, ZHOU ZY, CHEN YY, *et al.* Bioactivity of ergothioneine and its application in food industry: A review [J]. Food Ferment Ind, 2023, 49(10): 285–292.
- [67] BAO HN, OCHIAI Y, OHSHIMA T. Antioxidative activities of hydrophilic extracts prepared from the fruiting body and spent culture medium of *Flammulina velutipes* [J]. Bioresour Technol, 2010, 101(15): 6248–6255.
- [68] QIAN XC, HOU Q, LIU JN, *et al.* Inhibition of browning and shelf life extension of button mushroom (*Agaricus bisporus*) by ergothioneine treatment [J]. Sci Horticulture, 2021, 288: 110385.
- [69] ENCARNACION AB, FAGUTAO F, SHOZEN K, *et al.* Biochemical intervention of ergothioneine-rich edible mushroom (*Flammulina velutipes*) extract inhibits melanosis in crab (*Chionoecetes japonicus*) [J]. Food Chem, 2011, 127(4): 1594–1599.
- [70] ENCARNACION AB, FAGUTAO F, HIRAYAMA J, *et al.* Edible mushroom (*Flammulina velutipes*) extract inhibits melanosis in Kuruma shrimp (*Marsupenaeus japonicus*) [J]. J Food Sci, 2011, 76(1): C52–C58.
- [71] LIU HM, TANG W, WANG XY, *et al.* Experimental and theoretical studies on inhibition against tyrosinase activity and melanin biosynthesis by antioxidant ergothioneine [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 682: 163–173.
- [72] RODA E, RATO D, LUCA F, *et al.* Searching for a longevity food, we bump into hericium erinaceus primordium rich in ergothioneine: The “longevity vitamin” improves locomotor performances during aging [J]. Nutrients, 2022, 14(6): 1177.
- [73] 刘新琦. 麦角硫因的功效评价及原料的开发、应用[D]. 上海: 上海应用技术大学, 2020.
- LIU XQ. Efficacy evaluation of ergothioneine and development and application of raw materials [D]. Shanghai: Shanghai Institute of Technology, 2020.
- [74] 姜文侠, 杨萍, 刘琦. 富含麦角硫因的功能性口服制剂的制备方法: 中国, CN103181933A[P]. 2014-08-20.
- JIANG WX, YANG P, LIU Q. Preparation method of functional oral formulations enriched with ergothioneine: China, CN103181933A [P]. 2014-08-20.
- [75] HA NC, CHI TM, NU TTN, *et al.* Development of a sweet beverage from germinated brown rice: A product of high nutritional value enriched with high bioactive compounds for promoting good health [J]. Int Food Res J, 2022, 29(1): 49–57.

(责任编辑: 韩晓红 于梦娇)

作者简介



王 进, 工程师, 主要研究方向为化学工程与工艺。

E-mail: jssqwj@126.com



吕丽爽, 博士, 教授, 主要研究方向为食品化学与功能性食品。

E-mail: lishuanglv@126.com