

香菇超细粉对人体细胞因子的调节作用

孙 勇^{1,2}, 王连芬², 徐增慧², 马永征², 杨文建³, 马 宁³, 赵立艳¹,
安欣欣¹, 方 勇³, 庞广昌⁴, 耿超宇⁴, 胡秋辉^{1,3,*}

(1.南京农业大学食品科技学院, 江苏 南京 210095; 2.北京市食品研究所, 北京 100162;
3.南京财经大学食品科学与工程学院, 江苏 南京 210046; 4.天津商业大学生物技术与食品科学学院, 天津 300134)

摘 要: 通过青年志愿者服用香菇超细粉, 使用Millipore Human Kit和液体芯片扫描仪检测服用前后血清中39种细胞因子浓度的变化, 研究香菇对人体细胞因子的调节作用。结果表明: 食用5g香菇后EGF浓度显著升高、IP-10浓度显著降低, 食用10g香菇后G-CSF、IL-12(p70)、IP-10、MCP-1 4种细胞因子浓度显著降低, 食用15g香菇后Eotaxin、G-CSF、IL-12(p70)、MCP-1、MIP-1 β 、TGF- α 6种细胞因子浓度显著降低。根据显著变化的细胞因子进行信息检索, 按照其合成与分泌细胞及其作用的靶细胞数据, 构建食用3种剂量香菇后人体细胞通讯网络图。从细胞通讯网络图可以看出, 食用5g香菇具有对人体免疫的双向调节作用, 食用10g和15g香菇均具有下调免疫的作用; 不同剂量组显著变化的细胞因子不同, 细胞通讯规律也不同, 高剂量香菇对免疫系统的调节作用较强; 推断香菇超细粉具有抑制炎症发生、抗过敏、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤的功能。

关键词: 香菇; 细胞因子; 细胞通讯网络; 调节作用

Regulatory Effect of *Lentinus edodes* Ultrafine Powder on Human Cytokines

SUN Yong^{1,2}, WANG Lian-fen², XU Zeng-hui², MA Yong-zheng², YANG Wen-jian³, MA Ning³, ZHAO Li-yan¹,
AN Xin-xin¹, FANG Yong³, PANG Guang-chang⁴, GENG Chao-yu⁴, HU Qiu-hui^{1,3,*}

(1. College of Food Science and Technology, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China;

2. Beijing Food Research Institute, Beijing 100162, China;

3. College of Food Science and Engineering, Nanjing University of Finance and Economics, Nanjing 210046, China;

4. College of Biotechnology and Food Science, Tianjin University of Commerce, Tianjin 300134, China)

Abstract: The immunoregulatory effect of *Lentinus edodes* ultrafine powder in 12 healthy subjects was explored by analyzing changes in serum levels of 39 cytokines using a Millipore Human Kit and a liquid chip scanner. *Lentinus edodes* ingestion at a dose of 5 g resulted in a significant increase in EGF level and a significant reduction in IP-10 level, G-CSF, IL-12(p70), IP-10 and MCP-1 levels showed a significant decrease after ingestion of 10 g of *Lentinus edodes*, and significant decreases in Eotaxin, G-CSF, IL-12(p70), MCP-1, MIP-1 β and TGF- α were observed when the dose was further increased to 15 g. Through online information searching, we obtained data on the specific target cells of cytokines found to show significant changes in response to *Lentinus edodes* ingestion at each dose and those responsible for their synthesis and secretion. Based on the obtained data, we constructed cell-cell communication networks that represent intercellular interactions. The constructed intercellular communication networks demonstrated that ingestion of 5 g of *Lentinus edodes* had dual immunoregulatory effects in humans, while a down-regulatory effect on human immune functions was found at doses of 10 g and 15 g. Moreover, different cytokines significantly changed and there were different cell-cell communication regulations in response to different doses of *Lentinus edodes*. In conclusion, high-dose *Lentinus edodes* ingestion has powerful regulatory effects on human immune system. Furthermore, it is speculated that *Lentinus edodes* has anti-inflammatory, anti-allergic, anti-atherosclerotic and anti-tumor functions.

Key words: *Lentinus edodes*; cytokines; cell-cell communication network; regulatory effect

中图分类号: S759.81; R151.41

文献标识码: A

文章编号: 1002-6630(2012)23-0291-06

收稿日期: 2012-11-24

基金项目: 国家现代农业产业技术体系建设专项(CARS-24)

作者简介: 孙勇(1977—), 男, 工程师, 博士研究生, 研究方向为食品营养化学。E-mail: sy183509@163.com

*通信作者: 胡秋辉(1962—), 男, 教授, 博士, 研究方向为农产品加工与营养化学。E-mail: qiuhiu@njue.edu.cn

香菇(*Lentinus edodes*(Berk.) Sing)是侧耳科(Pleurotaceae)的担子菌,它含有多种有效药用组分,其中主要活性成分是香菇多糖,研究表明香菇多糖具有降血脂^[1]、降血糖^[2]、抗病毒^[3]、抗肿瘤^[4]、调节免疫^[5]功能。尽管有关香菇生理活性的研究已较多,但是大部分研究的对象都是动物或体外实验,体外实验割断了免疫细胞之间的通讯联系,不能反映机体的免疫调节作用,而免疫调节正是通过细胞因子这个通讯网络来实现的^[6],本实验采用人作为研究对象,通过口服香菇超细粉研究其对人体细胞因子的调节作用。

本研究通过青年志愿者服用3种剂量的香菇超细粉,通过液体芯片扫描系统检测人体血清中39种细胞因子的浓度变化情况,探索健康人群食用香菇后可能在体内发挥的调节作用,构建香菇调节人体免疫系统的细胞通讯网络,进而根据细胞的变化推测不同食用量香菇超细粉对人体免疫的调节功能和总体结果。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

香菇由福建省古田县金翔食用菌有限公司提供,烘菌,超微粉碎至300目(颗粒粒径小于48 μ m)。

Millipore Human Kit 96孔酶标板、双蒸水 美国Millipore公司。

1.2 仪器与设备

3K15高速冷冻离心机 美国Sigma公司;光照生化培养箱 哈尔滨东联电子科技有限公司;Millipore 液体芯片扫描仪 美国Millipore公司。

1.3 方法

1.3.1 受试志愿者安排

志愿者招募对象为正常健康大学生,要求所有志愿者在受试期间正常规律的作息,不进行任何剧烈运动,不吸烟饮酒,除正常食用给定的无功能配餐,饮用指定饮水,不允许进食其他任何食物、药物、饮料等。受试期间保持心情平静,无异样反应^[7]。共招募了12名受试志愿者,其中男生7人,女生5人,签订知情、责任和安全协议书,每4人食用一种剂量,共3种剂量。

实验共进行2d,第1天所有受试志愿者统一饮食统一作息规律,只食用无偏性配餐;第2天在无偏性配餐基础上,午餐加食受试食品。每天下午两点半,采取血样。血液在4℃恒温孵育16h,4℃离心分离血清(3200r/min离心10min),分装,-70℃保存待测。每个志愿者第1天的血样检测结果为空白对照。

1.3.2 食用剂量及方法

本实验将香菇超细粉分为低、中、高3个水平:低水平5g、中水平10g、高水平15g。将香菇干粉用开水调成糊状,上蒸笼蒸15min,煮熟,食用。

1.3.3 细胞因子的检测

使用Millipore Human Kit 96孔酶标板,通过液体芯片扫描仪检测EGF、Eotaxin、FGF-2、Flt-3L、Fractalkine、G-CSF、GM-CSF、GRO、IFN- α 2、IFN- γ 、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12(p40)、IL-12(p70)、IL-13、IL-15、IL-17、IP-10、MCP-1、MCP-3、MDC、MIP-1 α 、MIP-1 β 、sCD40L、sIL-2Ra、TGF- α 、TNF- α 、TNF- β 和VEGF共39种人体细胞因子浓度。用细胞因子浓度的变化率作图,可以反映细胞因子浓度的上升和下降情况。

$$\text{细胞因子浓度变化率} = \frac{C_{\text{实验组}} - C_{\text{空白对照组}}}{C_{\text{空白对照组}}}$$

式中: $C_{\text{实验组}}$ 和 $C_{\text{空白对照组}}$ 分别是实验组和空白对照组细胞因子的浓度。

1.3.4 数据处理

使用SPSS 11.5统计分析软件对结果进行自身对照配对样本t检验, $P < 0.05$ 有显著性差异, $P < 0.01$ 有极显著性差异。

1.3.5 细胞因子网络图构建方法

查找相关文献[8-9]和细胞因子在线百科全书(<http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi>),总结有显著变化的细胞因子的相关资料并赋值,建立3种剂量的细胞因子来源表和作用表。赋值规则:细胞因子来源表中,细胞分泌相应细胞因子时令值为细胞因子变化率值,不分泌为0;细胞因子作用表中,令细胞因子对该种细胞有促进作用为1,无作用为0,抑制作用为-1。

计算步骤如下:

1)由细胞因子的来源表和作用表,可以得到细胞因子的来源矩阵 A 和作用矩阵 B 。

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & \dots & a_{2n} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & \dots & a_{3n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ a_{m1} & a_{m2} & a_{m3} & \dots & a_{mn} \end{bmatrix} \quad B = \begin{bmatrix} b_{11} & b_{12} & b_{13} & \dots & b_{1n} \\ b_{21} & b_{22} & b_{23} & \dots & b_{2n} \\ b_{31} & b_{32} & b_{33} & \dots & b_{3n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ b_{a1} & b_{a2} & b_{a3} & \dots & b_{an} \end{bmatrix}$$

2)通过 A 矩阵与 B 矩阵相乘得到矩阵 C ,由矩阵 C 转换为表格形式即可得到细胞与细胞相互作用的关系表。表中负值代表抑制作用,正值代表促进作用,绝对值越大,作用越强。三者关系为: $C=A \times B$ 。

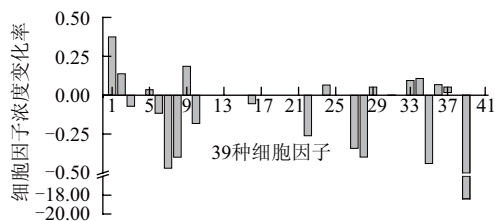
$$C = \begin{bmatrix} c_{11} & c_{12} & c_{13} & \dots & c_{1n} \\ c_{21} & c_{22} & c_{23} & \dots & c_{2n} \\ c_{31} & c_{32} & c_{33} & \dots & c_{3n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ c_{m1} & c_{m2} & c_{m3} & \dots & c_{mn} \end{bmatrix}$$

按照这两个步骤可得出3种剂量香菇对人体细胞因子调节后的细胞间作用表。根据细胞相互作用表,使用Microsoft Visio2007 绘图软件绘制出细胞间的通讯网络图。

2 结果与分析

2.1 香菇对细胞因子的作用

2.1.1 香菇低摄入量对细胞因子的作用



1. EGF; 2. Eotaxin; 3. FGF-2; 4. Flt-3L; 5. Fractalkine; 6. G-CSF; 7. GM-CSF; 8. GRO; 9. IFN- α 2; 10. IFN- γ ; 11. IL-1 α ; 12. IL-1 β ; 13. IL-1ra; 14. IL-2; 15. IL-3; 16. IL-4; 17. IL-5; 18. IL-6; 19. IL-7; 20. IL-8; 21. IL-9; 22. IL-10; 23. IL-12(p40); 24. IL-12(p70); 25. IL-13; 26. IL-15; 27. IL-17; 28. IP-10; 29. MCP-1; 30. MCP-3; 31. MDC; 32. MIP-1 α ; 33. MIP-1 β ; 34. sCD40L; 35. sIL-2Ra; 36. TGF- α ; 37. TNF- α ; 38. TNF- β ; 39. VEGF. 下同。

图1 食用5g香菇对人体39种细胞因子的作用

Fig.1 Effect of ingestion of 5 g of *Lentinus edodes* on 39 cytokines

由图1可知,食用5g香菇后,受试者被检血清中FGF-2、Flt-3L、Fractalkine、G-CSF、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-12(p40)、IL-12(p70)、IL-13、IL-15、MCP-1、MCP-3、MDC、MIP-1 α 、TGF- α 、TNF- α 、TNF- β 26种细胞因子没有明显变化;受试者被检血清中EGF、Eotaxin、IFN- α 2、MIP-1 β 、sCD40L 5种细胞因子的浓度高于第1天的检测浓度,表明这5种细胞因子的表达量被上调;受试者被检血清中GM-CSF、GRO、IFN- γ 、IL-10、IL-17、IP-10、sIL-2Ra、VEGF 8种细胞因子浓度低于第1天的检测浓度,表明这些细胞因子的表达量被下调。

表1 食用5g香菇后发生显著性变化的人体细胞因子

Table 1 Significant changes of cytokines after ingestion of 5 g of *Lentinus edodes*

细胞因子	P值	显著性	变化率
EGF	0.052 $\uparrow$	*	0.375
IP-10	0.001 $\downarrow$	***	-0.398

注:*.差异较显著($P < 0.05$);**.差异极显著($P < 0.01$);***.差异高度显著($P < 0.001$)。↑.细胞因子浓度升高;↓.细胞因子浓度降低。下同。

对实验结果进行方差 t 检验,根据 P 值进行显著性分析,结果见表1。EGF细胞因子浓度显著升高、IP-10细胞因子浓度显著降低,食用5g香菇表现为上调EGF细胞因子活性、下调IP-10细胞因子活性的作用。

2.1.2 香菇中摄入量对细胞因子的作用

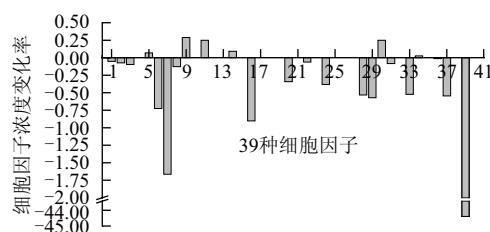


图2 食用10g香菇对人体39种细胞因子的作用

Fig.2 Effect of ingestion of 10 g of *Lentinus edodes* on 39 cytokines

由图2可知,食用10g香菇后,受试者被检血清中EGF、Eotaxin、FGF-2、Flt-3L、Fractalkine、GRO、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12(p40)、IL-12(p70)、IL-13、IL-15、IL-17、MDC、MIP-1 α 、sCD40L、sIL-2Ra、TGF- α 和TNF- β 28种细胞因子没有明显变化;受试者被检血清中IFN- α 2、IL-1 α 和MCP-3 3种细胞因子的浓度高于第一天的检测浓度,表明这些细胞因子的表达量被上调;受试者被检血清中G-CSF、GM-CSF、IL-4、IP-10、MCP-1、MIP-1 β 、TNF- α 和VEGF 8种细胞因子浓度低于第一天的检测浓度,表明这些细胞因子的表达量被下调。

表2 食用10g香菇后发生显著性变化的人体细胞因子

Table 2 Significant changes of cytokines after ingestion of 10 g of *Lentinus edodes*

细胞因子	P值	显著性	变化率
G-CSF	0.099 $\downarrow$	*	-0.725
IL-12(p70)	0.092 $\downarrow$	*	-0.382
IP-10	0.083 $\downarrow$	*	-0.531
MCP-1	0.061 $\downarrow$	*	-0.571

对实验结果进行方差 t 检验,根据 P 值进行显著性分析,结果见表2。可以看出,G-CSF、IL-12(p70)、IP-10、MCP-1 4种细胞因子浓度显著降低,食用10g香菇表现为下调这4种细胞因子活性的作用。

2.1.3 香菇高摄入量对细胞因子的作用

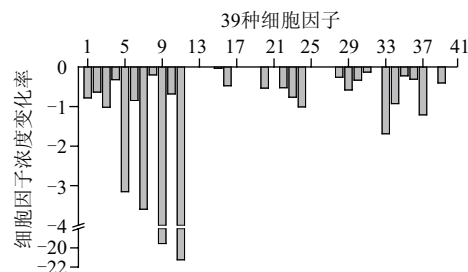


图3 食用15g香菇对人体39种细胞因子的作用

Fig.3 Effect of ingestion of 15 g of *Lentinus edodes* on 39 cytokines

由图3可知,食用15g香菇后,受试者被检血清中IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-3、IL-5、IL-6、IL-7、IL-9、IL-13、IL-15、IL-17、MIP-1 α 和TNF- β 13种细胞因子没有明显变

化;受试者被检血清中没有高于第1天的检测浓度的细胞因子,表明没有细胞因子的表达量被上调;受试者被检血清中EGF、Eotaxin、FGF-2、Flt-3L、Fractalkine、G-CSF、GM-CSF、GRO、IFN- α 2、IFN- γ 、IL-1 α 、IL-4、IL-8、IL-10、IL-12(p40)、IL-12(p70)、IP-10、MCP-1、MCP-3、MDC、MIP-1 β 、sCD40L、sIL-2Ra、TGF- α 、TNF- α 和VEGF 26种细胞因子浓度低于第1天的检测浓度,表明这些细胞因子的表达量被下调。

表3 食用15g香菇后发生显著性变化的人体细胞因子
Table 3 Significant changes of cytokines after ingestion of 15 g of *Lentinus edodes*

细胞因子	P值	显著性	变化率
Eotaxin	0.089 ↓	*	-0.634
G-CSF	0.050 ↓	**	-0.846
IL-12(p70)	0.050 ↓	**	-1.008
MCP-1	0.073 ↓	*	-0.580
MIP-1 β	0.051 ↓	*	-1.688
TGF- α	0.073 ↓	*	-0.311

对实验结果进行方差 t 检验,根据 P 值进行显著性分析,结果见表3。可以看出,Eotaxin、G-CSF、IL-12(p70)、MCP-1、MIP-1 β 、TGF- α 6种细胞因子浓度显著降低,食用15g香菇表现为下调这6种细胞因子活性的作用。

2.2 细胞通讯网络的建立与分析

2.2.1 细胞通讯网络的建立

细胞因子是由机体免疫细胞和非免疫细胞合成的和分泌的具有高效性、多功能性肽类小分子质量蛋白,可以作用于自身和其他多种细胞表面受体,发挥多种细胞功能调节作用^[10]。由于这些细胞因子往往具有多种功能并具有协同性、拮抗性和互补性,很难分析其具体功能,为了较为系统地推断具有显著变化的细胞因子的总体作用结果,可以通过权威数据库——细胞因子在线百科全书(<http://www.copewithcytokines.de/cope.cgi>),查找和汇总分泌这些细胞因子的细胞和这些细胞因子作用的靶细胞,然后根据它们的相互作用(激活或者抑制)建立这些细胞因子所形成的细胞通讯网络图^[11],进而根据这些细胞的相互作用和功能,分析不同剂量香菇超细粉对人体的免疫调节作用。图中细胞之间的连线代表细胞之间通过细胞因子进行信息的传递与交流即细胞间的通讯,线的粗细代表作用的强度,实线代表抑制作用,虚线代表促进作用^[12]。

2.2.2 细胞通讯网络分析

2.2.2.1 低剂量组细胞通讯网络

根据食用5g香菇剂量组细胞与细胞相互作用表绘制的通讯网络图见图4,共涉及20种细胞。从信号传递角度分析,可将这些细胞分为信号发出细胞、信号传递细胞和效应细胞3类。其中主要的信号发出细胞有:单核细胞、淋巴细胞、腺体细胞、嗜中性粒细胞、角化细胞、

脑垂体细胞;信号传递细胞有:上皮细胞、表皮细胞;效应细胞有:神经胶质细胞、造血祖母细胞、粒细胞、甲状腺细胞、B细胞、T细胞、角质细胞、内皮细胞、肝细胞、成纤维细胞、神经元细胞、NK细胞。食用低剂量的香菇超细粉可以促进粒细胞、甲状腺细胞、角质细胞、内皮细胞、上皮细胞、表皮细胞、肝细胞、成纤维细胞、神经元细胞和神经胶质细胞的活性;抑制B细胞、T细胞、NK细胞和造血祖母细胞的活性。

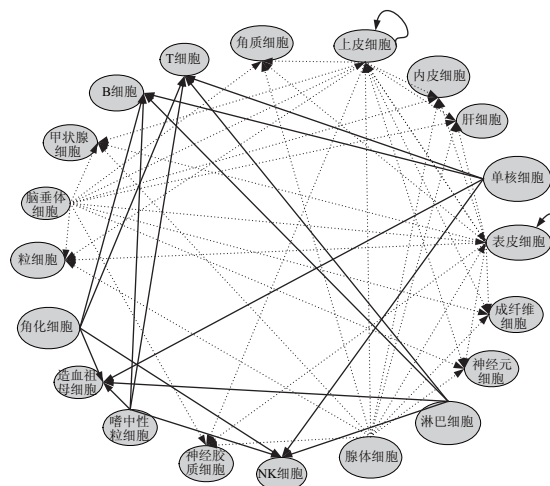


图4 食用5g香菇后细胞通讯网络图

Fig.4 Intercellular communication network in response to ingestion of 5 g of *Lentinus edodes*

由图4可知,当摄入5g香菇后,机体就会促进脑垂体细胞、腺体细胞、表皮细胞、上皮细胞分泌表皮细胞生长因子(EGF),EGF能促进正常细胞分化,刺激表皮细胞、成纤维细胞和内皮细胞增殖,激活先天和获得性免疫。摄入5g香菇还可使趋化因子干扰素诱导蛋白-10(IP-10)水平显著下调,避免其在炎症反应时的过度表达,从而防御机体过度或无故的炎症和趋化作用,抑制信号发出细胞——嗜中性粒细胞、淋巴细胞所诱发的免疫应答。IP-10也可通过调节B细胞、T细胞等淋巴细胞和单核细胞的活性,抑制NK细胞及的造血祖母细胞活性。

2.2.2.2 中剂量组细胞通讯网络

根据食用10g香菇剂量组细胞与细胞相互作用表绘制的通讯网络图见图5,共涉及21种细胞。其中主要的信号发出细胞有:巨噬细胞、基质细胞、成纤维细胞、内皮细胞、小胶质细胞、角化细胞、淋巴细胞、平滑肌细胞、肾小球系膜细胞、成骨细胞、外周淋巴细胞;信号传递细胞有:单核细胞、嗜中性粒细胞、T细胞、B细胞、滑膜细胞;效应细胞有:嗜碱性粒细胞、NK细胞、APC细胞、造血祖母细胞、原骨髓祖细胞。

由图5可知,食用10g香菇可抑制基质细胞表达集落刺激因子(G-CSF),G-CSF刺激致力于有剂量依赖性的中性粒细胞和粒细胞谱系中造血祖细胞的增殖和分化,下调其表

达而抑制了中性粒细胞的活性和造血祖细胞的增殖。该剂量组香菇还可调节角质细胞和淋巴细胞对IP-10的分泌,内皮细胞对MCP-1的分泌,IP-10、MCP-1两种趋化因子水平的下调,能够防御机体过度或无故的炎症和趋化作用,抑制信号发出细胞——单核细胞、内皮细胞所诱发的免疫应答,并且作用于T细胞和B细胞,下调IL-12(p70)的表达。

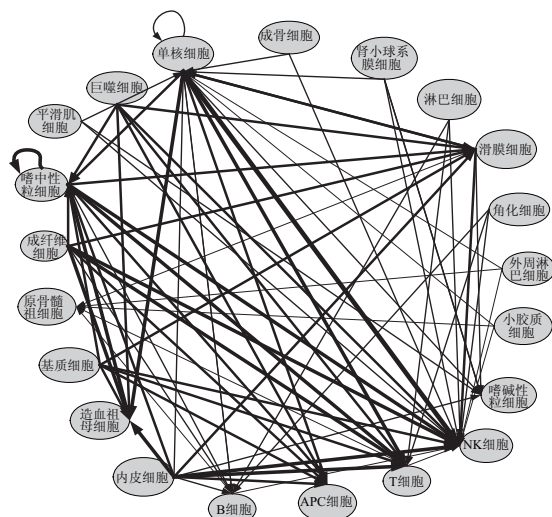


图5 食用10g香菇后细胞通讯网络图

Fig.5 Intercellular communication network in response to ingestion of 10 g of *Lentinus edodes*

2.2.2.3 高剂量组细胞通讯网络

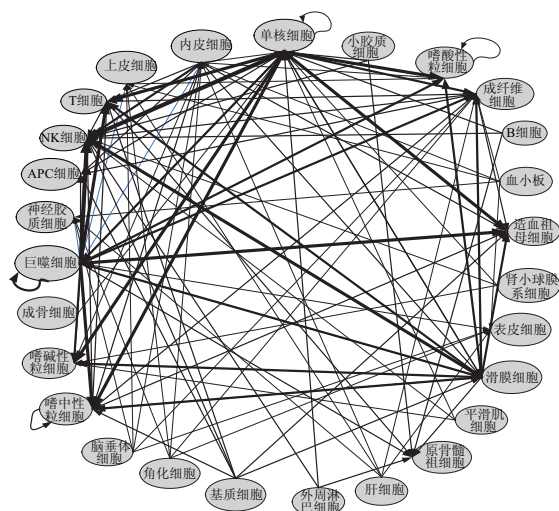


图6 食用15g香菇后细胞通讯网络图

Fig.6 Intercellular communication network in response to ingestion of 15 g of *Lentinus edodes*

根据食用15g香菇剂量组细胞与细胞相互作用表绘制的通讯网络图见图6,共涉及27种细胞。其中主要的信号发出细胞有:基质细胞、小胶质细胞、B细胞、外周淋巴细胞、平滑肌细胞、成骨细胞、肾小球系膜细胞、角质细胞、脑垂体细胞、肝细胞、血小板;信号传递细胞有:嗜

酸性粒细胞、嗜中性粒细胞、T细胞、滑膜细胞、单核细胞、巨噬细胞、成纤维细胞、内皮细胞、上皮细胞;效应细胞有:APC细胞、NK细胞、造血祖细胞、表皮细胞、原骨髓祖细胞、嗜碱性粒细胞、神经胶质细胞。高剂量组香菇可以通过肠道上皮细胞传递趋化信号,对肠黏膜免疫和免疫细胞的定向移动具有重要的调节作用。香菇在经过胃肠道消化后,可抑制基质细胞表达G-CSF,平滑肌细胞表达MCP-1、角质细胞表达TGF- α 。这些细胞因子可通过旁分泌、内分泌的形式作用于上皮细胞、内皮细胞、单核细胞、T细胞、巨噬细胞等信号传递细胞,从而调节趋化因子Eotaxin、MIP-1 β 以及IL-12(p70)的表达,进而对靶细胞发挥免疫调控作用。高剂量的香菇可抑制趋化因子水平的表达,其浓度的下降可防御机体过度或无故的炎症和趋化作用。

3 讨论

本实验通过口服低、中、高3种剂量(5、10、15g)的香菇超细粉研究结果表明,低剂量可显著上调EGF的表达和下调IP-10的表达;中剂量可显著下调G-CSF、IL-12(p70)、IP-10和MCP-1的表达;高剂量可显著下调Eotaxin、G-CSF、IL-12(p70)、MCP-1、MIP-1 β 和TGF- α 的表达。可见:1)3种剂量的香菇均能使趋化因子的表达水平发生显著变化。趋化因子的主要作用是趋化细胞的迁移,细胞沿着趋化因子浓度增加的信号向趋化因子源处迁徙。已有研究证明,趋化因子在很多疾病中发挥重要的生理和病理效应,如炎症、肿瘤、自身免疫病、过敏反应、AIDS等疾病中均有趋化因子及其受体的参与^[13-16]。Eotaxin、IP-10、MCP-1和MIP-1 β 这4种趋化因子表达的下调,可以起到抑制炎症发生、抗过敏、抗肿瘤的功能。2)食用低剂量香菇可上调EGF的表达,EGF可促进肝细胞的排毒和解毒能力、促进新生血管形成,加速创面的愈合^[17],参与营养的摄取吸收、胃肠上皮细胞的增殖、分化及成熟^[18]。EGF除可以影响靶细胞周期转换以加速细胞的分裂增殖外,同时可促进组织修复细胞内DNA与RNA以及蛋白质合成,起到组织修复的作用^[19],这些作用表明低剂量食用香菇有促进肝细胞的排毒和解毒能力和组织修复能力。3)食用中剂量香菇可下调IP-10的表达,IP-10主要来源于单核/巨噬细胞和T淋巴细胞,在诸如病毒感染的炎症反应时,各系统中(如神经系统、肝脾等)IP-10的浓度可出现不同程度的增高,这本来是机体在病原体入侵时的必然的免疫应答,但是近年来的研究表明,各种复杂的因素,特别是饮食和营养都可能引起机体过度的炎症反应和趋化作用,在移植排斥反应中同样有明显升高^[14]。这些作用表明食用中剂量香菇有减缓炎症的功能。4)食用中剂量和高剂量香菇均可下调G-CSF、MCP-1和IL-12(p70)的表达。MCP-1是炎症反应的始动因子,通过诱导、调节其他炎性介质的产生和释

放,形成级联反应,介导过头的炎症反应^[20],MCP-1不仅能够促进单核细胞在动脉粥样硬化斑块处的浸润,而且能促进血管壁、平滑肌细胞的增殖,对动脉粥样硬化的形成起到重要的作用^[21],MCP-1还有促进肿瘤细胞生长和存活以及转移的作用^[22]。IL-12(p70)具有增强NK细胞和Tc细胞的细胞毒作用^[23],IL-12(p70)在体内有抗血管形成作用,此种抗肿瘤血管生成的作用有助于抑制肿瘤的生长和转移^[24]。这些作用预示中高剂量香菇的摄入具有减缓炎症、抗动脉粥样硬化、抑制肿瘤生长的功能。5)高剂量组香菇可抑制角化细胞表达TGF- α 。TGF- α 为转化生长因子,其适度表达可以促进黏膜损伤后的修复,但它对多种上皮组织的促增殖作用却提示TGF- α 具有潜在的致癌或促癌作用^[25],对其表达量的下调有抑制肿瘤的作用。

香菇活性成分中香菇多糖具有较强的免疫调节作用,有实验表明^[26-27],不同浓度的香菇多糖作用于实验动物也得到不同的效果,说明香菇多糖作用效果与其浓度有一定的关系,本实验结果和报道的动物实验结果吻合。也有动物与临床研究结果表明,香菇多糖的药理作用并非直接攻击病原体,而是通过刺激免疫细胞成熟、分化和增殖,改善宿主机体平衡,达到恢复和提高宿主细胞对细胞因子、激素及其他生理活性因子的反应性^[28-29]。另外,已报道香菇多糖的免疫调节活性、抗感染、抗肿瘤功能^[30]也与本实验结果相吻合,说明食用香菇超细粉主要是香菇多糖在起活性作用。

4 结 论

本研究表明,香菇超细粉的食用对人体细胞因子和细胞的调控表达明显。3种剂量香菇超细粉的摄入使1种细胞因子浓度显著升高,7种细胞因子浓度发生显著降低,可能的机制是:香菇在经过胃肠道消化后,可促进表皮细胞、上皮细胞分泌表皮细胞生长因子(EGF),激活先天和获得性免疫,也可抑制基质细胞表达G-CSF,平滑肌细胞表达MCP-1,这些细胞因子可通过旁分泌、内分泌的形式作用于上皮细胞、内皮细胞、单核细胞、T细胞、巨噬细胞等信号传递细胞,调节炎症趋化因子Eotaxin、IP-10、MCP-1在炎症发生时诱发免疫细胞如巨噬细胞、单核细胞迁移到病灶处,发挥抗炎作用。本研究结果显示的香菇对这些细胞因子调节作用,预示了香菇超细粉具有抑制炎症发生、抗过敏、抗动脉粥样硬化、抗肿瘤的功能。值得注意的是,低剂量的香菇超细粉具有对人体细胞因子网络的正向调控作用,可以通过分泌EGF促进机体的免疫和多种生理活性,但是中、高剂量的香菇超细粉食用则具有对人体细胞因子网络的负向调控作用,可以发挥抑制过头的免疫和生理调节作用,这种双向作用和香菇多糖的作用十分吻合,表明香菇超细粉对人体细胞因子的调节作用主要是香菇多糖在起主要作用。

参考文献:

- [1] SHIMADA Y, MORITA T, SUGIYAMA K. Effects of dietary eritaneine on delta6-desaturase activity and fatty acid profiles of several lipids in rats fed different fats[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2002, 66(7): 1605-1609.
- [2] 柳冬月. 香菇对糖尿病小鼠降血糖作用的研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2010: 17-24.
- [3] 杨胜利, 刘敏, 钱俊青. 香菇多糖酶催化酯化技术及其抗病毒活性研究[J]. 生物质化学工程, 2009, 43(4): 29-32.
- [4] 张玉军, 孔浩, 王清路. 香菇药用成分及其抗肿瘤作用的研究进展[J]. 安徽农业科学, 2008, 36(31): 13697-13699.
- [5] 林卡莉, 张赛男, 林卡勤. 香菇多糖对荷瘤鼠脾细胞因子和NK活性的调节作用[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(5): 1188-1189.
- [6] 肖笑洁, 庞广昌. 应该把细胞因子纳入功能性食品评价新标准[J]. 食品科学, 2012, 33(19): 345-351.
- [7] 吴素蕊, 高观世, 罗晓莉, 等. 某保健食品辅助改善记忆功能人体试食试验[J]. 中国预防医学杂志, 2010, 11(1): 31-34.
- [8] 滑艳君, 庞广昌, 郭丽. 口服酪蛋白复合肽对细胞通讯网络的作用[J]. 食品科学, 2010, 31(17): 310-317.
- [9] LI H P, LIU X J, LI Y, et al. Effects of the polysaccharide from *Pholiota nameko* on human cytokine network in serum[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2012, 50: 164-170.
- [10] MANSON W, ANNAN W D. The structure of a phosphopeptide derived from casein[J]. Arch Biochem Biophys, 1971, 145(1): 16-26.
- [11] 庞广昌, 陈庆森, 胡志和, 等. 食品与机体中的移动通讯网络[J]. 食品科学, 2010, 31(21): 1-9.
- [12] FRANKENSTEIN Z, ALON U, COHEN I R. The immune-body cytokine network defines a social architecture of cell interactions[J]. Biology Direct, 2006, 1: 32(15pages).
- [13] 马小彤. 趋化因子与肿瘤和炎症[J]. 白血病: 淋巴瘤, 2005, 14(5): 287-290.
- [14] 冷红. 趋化因子IP-10的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2006, 29(4): 241-244.
- [15] 姬舒荣. IL-12抗肿瘤免疫治疗及其基因治疗的研究进展[J]. 国外医学: 免疫学分册, 2000, 23(1): 42-46.
- [16] 吴四海, 楼跃, 黄磊. 单核细胞趋化蛋白-1的作用机制研究进展[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6(10): 2773-2775.
- [17] 陈晓东, 吴伯瑜, 江琼, 等. 芦荟粗多糖对人表皮细胞体外分泌细胞因子的影响[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(24): 1944-1946.
- [18] DVORAK B. Milk epidermal growth factor and gut protection[J]. J Pediatr, 2010, 156(Suppl 2): 31-35.
- [19] 傅小兵, 孙同柱, 王亚平, 等. 表皮细胞生长因子与碱性成纤维细胞生长因子促进创面修复效应的比较性研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 1999, 13(5): 278-282.
- [20] 陈园月, 曾运红. MCP-1及其受体CCR2与心血管疾病的研究进展[J]. 西南军医, 2012, 14(1): 124-127.
- [21] 李焕铮, 曹运长. 单核细胞趋化蛋白1与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 医学综述, 2008, 14(20): 3050-3052.
- [22] 张哲, 王艳红. 单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1/CCL2)与肿瘤关系的研究进展[J]. 中国临床医学, 2008, 15(5): 735-737.
- [23] 刘海荣, 王瑞华, 李岩. IL-12、IL-18与肿瘤的研究进展[J]. 生物医学工程研究, 2004, 23(1): 61-62.
- [24] WIGGINTON J, GRUYS E, GEISELHART L. IFN-gamma and Fas/FasL are required for the antitumor and antiangiogenic effects of IL-12/pulse IL-2 therapy[J]. J Clin Invest, 2001, 108(1): 51-62.
- [25] 王三明, 黄水传, 陈小东. TGF-A与消化系统肿瘤[J]. 广东医学院学报, 2004, 26(1): 72-74.
- [26] 李浩恒. 香菇多糖对小鼠T细胞功能的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2009: 29-43.
- [27] 郭焱, 郭巍, 顾红樱. 香菇多糖对小鼠免疫功能调节的影响[J]. 微生物学杂志, 2002, 22(4): 64.
- [28] 井欢. 香菇多糖对脾虚小鼠免疫功能的调节作用[J]. 中医药学刊, 2003, 21(11): 1965-1967.
- [29] 芦殿荣, 祝彼得, 刘啸, 等. 香菇多糖的免疫调节及其临床应用进展[J]. 中华临床医学杂志, 2004, 7(5): 64-67.
- [30] 姚磊, 王静, 赵海田. 香菇多糖生物活性研究进展[J]. 中国甜菜糖业, 2004(3): 27-30.