

# 麦角硫因的抗氧化特性及其干预氧化应激相关疾病的研究进展

高青莹, 徐建雄\*

上海交通大学农业与生物学院 上海市兽医生物技术重点实验室, 上海 200240

**摘要:**麦角硫因(ergothioneine, ERG)是存在于自然界的一种含硫氨基酸,因其具有较强的清除自由基和抗衰老能力且天然安全无毒,近年来在食品、医药、化妆品等领域广泛应用。麦角硫因作为一种天然高效的抗氧化剂,在与氧化应激相关的疾病预防和治疗中发挥着重要的作用。本文综述了麦角硫因的结构与性质、抗氧化特性,干预氧化应激相关疾病的作用与机制等研究进展,为麦角硫因多元应用提供参考。

**关键词:**麦角硫因;结构;抗氧化性;氧化应激;应用

中图分类号:R961;R965

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2023)6-1081-07

DOI:10.16333/j.1001-6880.2023.6.017

## Research progress on antioxidative property of ergothioneine and its intervention in oxidative stress-related diseases

GAO Qing-ying, XU Jian-xiong\*

Shanghai Key Laboratory of Veterinary Biotechnology, School of Agriculture and Biology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

**Abstract:** Ergothioneine (ERG) is a kind of sulfur-containing amino acid existing in nature. It has been widely used in food, medicine, cosmetics and other fields in recent years for the reasons that it has strong ability of scavenging free radicals, anti-aging and the characters of natural, safe, non-toxic. As a natural and efficient antioxidant, ergothioneine plays an important role in the prevention and treatment of diseases related to oxidative stress. This paper reviewed the structure, properties and antioxidant properties, as well as progress in search of the role and mechanism of ergothioneine in the intervention of diseases related to oxidative stress, which provides a reference for the multiple application of ergothioneine.

**Key words:** ergothioneine; structure; antioxidant activity; oxidative stress; application

麦角硫因最早报道于1909年, Tanret等<sup>[1]</sup>在研究破坏黑麦谷物的麦角真菌时,分离出一种独特的含硫晶体化合物,2-巯基-L-组氨酸的三甲基甜菜碱(trimethyl betaine of 2-mercaptol-L-histidine),并命名为麦角硫因(ergothioneine, ERG)。ERG主要存在于一些真菌和细菌中,动物自身不能合成ERG,主要依赖于食物获得。研究发现,ERG存在于哺乳动物的眼球、精液和红血球等组织器官中,红血球中的ERG含量大约在1~2 mmol/L<sup>[2-5]</sup>。研究人员比较了ERG在兔子、狗和猫体内的代谢分布,发现ERG

主要分布在肝脏、红细胞与肾脏中<sup>[6]</sup>。动物食用牛肝菌、毛头鬼伞和杏鲍菇等含有ERG的食物后,在红细胞、大脑、肝脏、肾脏和眼组织等中可以检测到ERG水平增加<sup>[7]</sup>。

2005年,研究发现有机阳离子转运蛋白1(recombinant organic cation/ergothioneine transporter 1, OCTN1)是ERG的主要转运体,其转运效率高于水苏碱4倍,高于肉碱100倍<sup>[8]</sup>,在敲除OCTN1的模式动物中,细胞和组织中会缺乏ERG<sup>[9-11]</sup>。来源于食物的ERG在体内的积累依赖于OCTN1的存在,ERG在组织中分布差异与OCTN1蛋白表达差异有关,体内ERG水平与肝肠疾病<sup>[12,13]</sup>、神经退行性疾病<sup>[14,15]</sup>、心血管疾病<sup>[16]</sup>、糖尿病<sup>[17]</sup>和肾病<sup>[18,19]</sup>等有密切关系。本文总结了ERG的理化性质、抗氧化

特性及其对氧化应激相关疾病干预的作用与机制,为麦角硫因多元应用提供参考。

## 1 ERG 的化学结构和理化性质

ERG 是一种天然含硫氨基酸,主要以硫醇和硫酮两种形式的异构体存在(如图 1 所示),其纯品为白色晶体,无色无味,能溶于水,室温下溶解度为  $0.9 \text{ mol/L}^{[20]}$ 。因为巯基的稳定性不如硫羰基高,故在生理 pH 或者强碱的情况下,麦角硫因主要以硫酮的形式存在<sup>[21]</sup>。由于 ERG 具有硫醚的特性,并且其电势在标准氧化还原下为  $-0.06 \text{ V}$ ,而其他硫醇类物质的电势通常在  $0.2 \sim 0.32 \text{ V}$  左右,因此 ERG 在生理环境下抗氧化活性高且自身不容易发生氧化,相比于其他抗氧化剂更加稳定<sup>[8,22]</sup>。

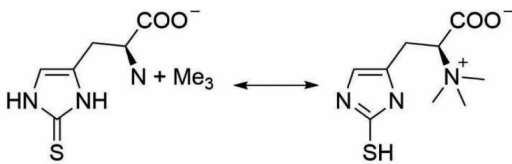


图 1 麦角硫因结构式

Fig. 1 Structure of ERG

## 2 ERG 的抗氧化特性

ERG 因特别的化学结构和理化性质而具有很强的抗氧化能力,是一种高效抗氧化剂。ERG 可以与羟基自由基( $\cdot\text{OH}$ ),过亚硝酸根( $\text{ONOO}^-$ )、亚硝基过氧碳酸根( $\text{ONOOCO}_2$ )和次氯酸根( $\text{ClO}^-$ )的自由电子结合,通过其高氧化还原电位清除自由基<sup>[23-25]</sup>;ERG 可以激活超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等清除活性氧自由基的抗氧化物酶而发挥抗氧化功能<sup>[26,27]</sup>;同时与其他硫醇化合物相比,ERG 能够与二价金属离子形成金属络合物,比如  $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Co}^{2+}$ 、 $\text{Ni}^{2+}$  等,抑制金属离子与体内活性氧发生反应<sup>[28,29]</sup>;抑制需 Zn 等金属离子的金属酶的活性,阻止这些金属离子参与体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成过程<sup>[30]</sup>。

ERG 因抗氧化特性对细胞具有良好的保护作用<sup>[30-32]</sup>。在心肌内,ERG 通过耦合谷胱甘肽减少肌红蛋白受到自由基等造成的氧化损伤,降低高铁肌红蛋白的产生<sup>[33]</sup>;在红细胞中,ERG 能抑制过氧化氢和血红蛋白的混合物促进花生四烯酸产生的过氧化作用<sup>[23]</sup>,或通过清除次氯酸保护红细胞免受中性粒细胞损伤<sup>[34]</sup>;ERG 可以抑制亚硝酸盐诱导的氧血红蛋白氧化的能力,通过清除二氧化氮减少高铁血

红蛋白的形成<sup>[35]</sup>。也有研究表明,ERG 在 OCTN1 的运载下可以透过细胞膜进入线粒体,抑制电子传递链中自由基和 ROS 的生成<sup>[30,36]</sup>。ERG 通过其抗氧化特性,保护 DNA、蛋白质、脂质等成分免受氧化损伤,保护细胞免受 ROS 诱导的凋亡,在一些重要的细胞和组织中发挥了细胞保护作用。

与其他抗氧化剂如谷胱甘肽、硫辛酸、辅酶 Q10 等相比,ERG 具有以下抗氧化特性。ERG 在生理条件下是以硫酮的形式存在的,不容易发生氧化,也不容易促进自由基和铁离子发生芬顿反应,具有比较理想的热稳定性和 pH 稳定性<sup>[37,38]</sup>。从食物中摄取的 ERG 能够通过 OCTN1 的特异性转运,快速分布到大多数组织中,并且在体内的代谢水平较低,相较于其他抗氧化剂可以有更高的积累水平<sup>[34,39]</sup>。ERG 作为一种天然的抗氧化剂,可以在某些组织中少量积累且无毒性<sup>[39,40]</sup>。欧洲食品安全局在对 ERG 作为补充饮食的安全评估中建议每天最大摄入量为婴儿  $2.82 \text{ mg/kg}$ ,儿童  $3.39 \text{ mg/kg}$ ,成年人  $1.31 \text{ mg/kg}^{[41]}$ 。ERG 或许可以调节组胺和甲状腺效应<sup>[42]</sup>,催化羧化或脱羧反应<sup>[3,22,43]</sup>,参与红细胞增殖和能量调节,直接抑制某些病毒的复制<sup>[44]</sup>。

## 3 ERG 干预氧化应激相关疾病的作用

### 3.1 抑制肝肠损伤

肠道和肝脏是动物进行食物消化、吸收和代谢的主要器官,当机体在代谢过程中产生过量的自由基造成氧化损害时容易导致肝肠发生炎症,并进一步加剧肝脏和肠道的损伤程度,引起病变。

ERG 干预肝脏和肠道疾病的作用研究还较少。Bedirli 等<sup>[45]</sup>通过建立肝脏缺血再灌注损伤动物模型,发现 ERG 可促进热休克蛋白 70 的过表达,提高肝损伤的耐受性,通过抑制脂质过氧化反应发生保护肝脏,从而提高大鼠存活率;以 ERG 治疗大鼠肠系膜缺血再灌注损伤的实验也证实了这种保护机制<sup>[46]</sup>。在胆固醇诱导的非酒精性脂肪肝(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)小鼠日粮中添加 ERG  $10 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ,上调小鼠肝脏 OCTN1 的表达,增加 ERG 的摄取和积累,且肝脏 ERG 水平与胆固醇、铁水平呈显著相关,推测 ERG 可能的保护机制是通过螯合亚铁离子抑制氧化反应,降低氧化应激<sup>[47]</sup>。近期有研究发现 ERG 对铁诱发的肝细胞损伤的调节作用可能是通过抗炎、抗氧化和可能的铁螯合能力介导的。研究人员对大鼠每天灌胃 ERG  $70 \text{ mg/kg}$ ,连续 10 d,并设置纯铁组注射  $30 \text{ mg/kg}$

铁葡聚糖盐水和铁加 ERG 组, 结果表明 ERG 可显著抑制铁诱发的炎症和细胞凋亡, 肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6 (interleukin 6, IL-6) 水平和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (cysteine specific proteinase, CASP3) 活性显著下降, ERG 通过调节磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinases, PI3K/PKB) 信号通路显著提高肝细胞存活率, 增强肝组织抗氧化电位, 抑制肝铁负荷<sup>[48]</sup>。

新近研究发现 ERG 对溃疡性结肠炎有保护作用<sup>[49]</sup>。Pang 等<sup>[49]</sup> 从平菇 (*Pleurotus ostreatus*) 中提取 ERG, 发现 ERG 的提取浓度为 3.823 mg/mL 时对自由基清除能力与维生素 C 相当。随后研究了 ERG 对葡聚糖硫酸钠诱导的大鼠溃疡性结肠炎的调控作用, 灌胃 ERG 40 mg/kg 可增加大鼠体重, 下调促炎因子表达, 抑制 Toll 样受体 4/髓样分化因子/核因子  $\kappa$ B (toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor 88/nuclear factor kappa B, TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B) 信号通路, 显著抑制结肠长度缩短并缓解结肠病理损伤。这些结果提示, ERG 可能成为预防或治疗肝肠损伤的潜在药物。

### 3.2 干预糖尿病

糖尿病是以高血糖为特征的内分泌疾病, 在糖尿病患者中, 高血糖通过多种途径导致细胞内 ROS 生成过多或清除不足, 从而增加了机体的氧化应激水平。在这种状态下内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 不会再生成 NO 而是产生超氧阴离子, 造成 NO 生物利用度降低, 进而加重内皮功能障碍, 促使血管平滑肌从收缩型向增殖型转变, 加重血管损害的发生; 而且氧化应激反应的增强会激活单核/巨噬细胞, 巨噬细胞在清除修饰的脂蛋白时会转变为泡沫细胞, 从而分泌多种炎症介质并产生大量的 ROS, 引起并加重糖尿病。2 型糖尿病与饮食密切相关, 在糖尿病患者的饮食中添加富含 ERG 的蘑菇可能有益<sup>[50]</sup>。在对早期糖尿病患者的饮食治疗中, 连续 16 周每天食用 100 g 双孢蘑菇 (ERG 3.2 mg/100 g 双孢蘑菇) (*Agaricus Bisporus* (Large) Sing.), 可以降低氧化应激和炎症标志物<sup>[51]</sup>。

在高血糖时产生氧化应激而导致的相关内皮功能障碍与糖尿病及其并发症的发病机制密切相关, 由烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD) 依赖的组蛋白脱乙酰化酶 (sir-

tuins, SIRT) 信号介导<sup>[52]</sup>。而 ERG 的抗氧化作用已被证明可以改善糖尿病高血糖引起的内皮细胞衰老和血管松弛损伤<sup>[50]</sup>。通过建立高血糖诱导内皮细胞毒性和衰老的模型, 研究 ERG 对高血糖诱导内皮细胞的保护和抗氧化作用及其机制, 发现其抗氧化作用可能主要通过与体内其他抗氧化防御系统的相互协调而发挥作用。一项体外研究探讨了 ERG 对大鼠血管反应性的影响, 得出 ERG 可以保护 NO 免受超氧阴离子的损害并维持其活性, 对 NO 介导的内皮功能具有维持作用<sup>[53]</sup>; 也有研究发现, ERG 通过调节其他抗氧化途径来发挥抗氧化作用, 例如, ERG 可以在体内上调 SIRT1 和 SIRT6, 激活 eNOS 和下调 NF- $\kappa$ B<sup>[54]</sup>。同时 ERG 还可以调节谷胱甘肽合成酶等其他抗氧化酶, 增加细胞内 GSH 水平, 最终抑制自由基和 ROS 的产生<sup>[55]</sup>。因此, ERG 可以防止细胞受到由于高血糖依赖性氧化应激而产生的损伤, 从而保护内皮完整性, 维持内皮细胞和血管功能。

### 3.3 缓解心血管疾病

动脉粥样硬化等心血管疾病对身体危害很大, 其中缺血再灌注损伤是导致心血管疾病的重要因素之一, 过度的铁和铜会导致心肌产生缺血再灌注损伤, 之后再催化氧自由基的形成<sup>[50]</sup>。有研究发现, 小鼠摄入的 ERG 经过血液在心脏内迅速积累, 减少自由基的生成<sup>[13]</sup>, 对心血管系统具有保护作用。一项为期 21 年的跟踪调查发现 ERG 和健康饮食模式具有显著的正相关<sup>[56]</sup>。研究人员在长期随访中建立比例风险回归模型, 对 3 236 名健康的被调查者血液中的 112 种血浆代谢物进行分析, 使用多变量线性回归法和 Bonferroni 法来校正确定与健康饮食模式相关的代谢物, 发现其中 603 名参与者发生心血管疾病, 843 名参与者死亡, 5 种与健康饮食模式相关的标志代谢物有 4 种都与 ERG 紧密相关, 表明 ERG 是与健康的饮食模式联系最紧密的代谢物, 与冠状动脉疾病发病率、心血管死亡率、总死亡率相关。随后的研究表明 ERG 可降低心血管疾病患者的死亡率和健康人群患心血管疾病的风险<sup>[56]</sup>。通过给心血管损伤的大鼠注射 ERG, 发现大鼠心肌损伤标志物肌酸激酶同工酶 (creatinase isoenzymes B, CK-MB) 和乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LD) 明显减少、脂质过氧化和炎症反应有所缓解; 进一步研究发现, ERG 可以上调心脏组织核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-re-

lated factor 2, Nrf2)、血红素加氧酶 1 (heme oxygenase-1, HO-1)、醌氧化还原酶 1 (NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1, NQO1) 的表达,降低 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 的表达, ERG 可以与 Nrf2 蛋白活性位点结合,抑制 Keap1-Nrf2 复合物生成,从而阻止其降解<sup>[57]</sup>,说明 ERG 对心血管损伤具有保护作用。

### 3.4 干预神经退行性疾病

神经退行性疾病,包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病等,在老年人中的患病率近年来稳步上升。诸多文献被报道,氧化应激是神经退行性疾病的主要原因之一。比如, $\beta$ -淀粉样蛋白 (amyloid- $\beta$ , A $\beta$ ) 和顺铂都对神经元细胞有毒性,这两种物质主要由 ROS 介导,大脑中出现 A $\beta$  斑块是阿尔茨海默病发病的重要标志<sup>[58]</sup>,顺铂的神经毒性呈剂量依赖性,会诱导神经病变<sup>[59]</sup>。研究发现,ERG 可以直接抑制海马中细菌和 A $\beta$  的积累以及神经元细胞的脂质过氧化<sup>[60]</sup>; ERG 可直接降低 ROS 水平,抑制 NF- $\kappa$ B 的转录通路,并可阻止促炎细胞因子的产生,抑制脑内神经炎症; ERG 也可以保护神经元细胞免受高血糖诱导的细胞毒性<sup>[61]</sup>。

ERG 可能成为神经退行性疾病的预防药物。Nakamichi 等<sup>[62]</sup>给小鼠饲喂含 ERG 的饲料,发现每日摄食 ERG 4.416 mg 的小鼠与未摄食 ERG 的小鼠相比,细胞增殖标志物 5-溴脱氧尿嘧啶核苷 (5-Bromodeoxyuridine, BrdU) 和神经元前体标志物双肾上腺皮质激素 (doublecortin, DCX) 增加,促进小鼠神经元细胞的增殖和分化;摄食 ERG 的小鼠相同运动活动下静止时间显著减短,悬尾实验中不动时间减少,表明 ERG 能够缓解抑郁症。Ishimoto 等<sup>[63]</sup>随后的研究发现 ERG 是通过激活小鼠神经干细胞核糖体蛋白 S6 激酶 1 (ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1) 和酪氨酸激酶受体 B (tyrosine Kinase receptor B, TrkB) 信号诱导神经元分化,并且 ERG 可以通过促进小鼠海马神经元成熟从而增强物体识别记忆,但没有直接证据表明 ERG 可以渗透到血脑屏障并分布到大脑<sup>[15]</sup>。

研究人员对 C57BL/6J 小鼠每日灌胃 ERG 35 mg/(kg·d) 或 70 mg/(kg·d),发现 ERG 主要在肝脏和全血中富集,同时在脑组织、脾、肾、肺、心、肠和眼中也有积累,小鼠脑中 OCTN1 的表达量增加,说明适量的 ERG 能够穿透血脑屏障进入大脑发挥作用<sup>[13]</sup>。此外,肠道菌群失调被发现与神经退行性疾

病密切相关<sup>[64,65]</sup>。有研究通过 RNA 高通量测序 (RNA-sequencing, RNA-seq) 分析,提出 ERG 延长果蝇的寿命的潜在机制与肠道微生物有关,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,改变组织蛋白酶 D 来调节自噬活性,以及控制底物进入三羧酸循环来维持正常的线粒体功能,从而延长了果蝇的寿命<sup>[66]</sup>。氧化损伤会加速机体衰老和衰老相关疾病。Kondoh 等<sup>[67]</sup>通过对人类的全血、尿液和唾液进行代谢组学发现 ERG 在衰老相关疾病中具有重要作用,在老年受试者的血液、尿液和唾液中检测到 ERG 及相关代谢物质 S-methyl-ERG 和 L-组氨酸三甲基减少,ERG 的代谢途径受到影响,表示检测血液、尿液和唾液中 ERG 及 ERG 相关化合物的水平对评估痴呆和虚弱是有价值的,ERG 治疗可能是一种潜在的治疗虚弱和痴呆的方法。这些结果提示,补充 ERG 可能对维持神经元细胞功能和在一定程度上防止其神经变性有必要。

### 3.5 其他与氧化应激相关的疾病

免疫反应过度会引起氧化损伤,这是慢性炎症条件的关键致病因素,如克罗恩病、类风湿关节炎和炎症性肠病<sup>[68]</sup>。基于质谱的代谢组学研究发现,与肠道微生物相关的脂质和氨基酸代谢异常也已成为炎症性疾病的特征<sup>[69]</sup>。在克罗恩病患者中检测到的循环 ERG 水平明显低于健康人群,这似乎使其成为克罗恩病的潜在生物标志物<sup>[70]</sup>。有研究表明, OCTN1 在小肠中的功能表达可以促进 ERG 在胃肠道的吸收,从而抑制肠道炎症<sup>[71]</sup>,但这种保护机制是否与肠道菌群有关尚未研究。

子痫前症是一种妊娠期高血压疾病,胎盘会处于高度的氧化应激中,线粒体功能障碍是子痫前症的主要病理特征<sup>[72]</sup>。ERG 治疗被发现可以显著改善子痫前症的某些表型特征,并减少肾脏线粒体中 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 的产生<sup>[73]</sup>,其机制是 ERG 直接减少线粒体 ROS 的产生,提高胎盘的抗氧化功能及其转录调控因子的表达,从而改善线粒体功能<sup>[74]</sup>,提示 ERG 对子痫前症可能有一定的治疗潜力。

## 4 结语与展望

综上所述,ERG 作为一种天然的抗氧化剂且对比其他抗氧化剂具有一定的优势,其抗氧化功能使其对许多氧化应激介导的疾病具有巨大的治疗或预防潜力。然而,许多尚未解决的问题可能会限制 ERG 的进一步应用。目前,关于 ERG 在疾病预防和治疗方面的研究还较少,ERG 治疗剂量与疾病之

间的相关性尚无实质性研究;在食用膳食蘑菇补充 ERG 来预防疫病的研究中,虽然表明这种方式具有一定的抗氧化和抗炎活性,但由于蘑菇组成成分复杂,很难靶向确定发挥作用的物质成分,并且通过摄入蘑菇只能获取微量的 ERG<sup>[75,76]</sup>。因此,ERG 在医药和临床上的作用还需要进一步探究。

ERG 在食品和化妆品等行业中也十分具有潜力,最近有研究表明 ERG 可能可以作为长寿食品来保护或改善部分由于衰老引起的损伤<sup>[39,67]</sup>,预防紫外线诱导人皮肤造成的光老化损伤和黑色素沉着等<sup>[77]</sup>,从而提高生活质量。

人工合成 ERG 是另一个值得关注的领域,早期从食用菌子实体中提取 ERG 的成本高产量低,并不适合产业化应用<sup>[78,79]</sup>。与化学提取法相比,目前的食用菌液体发酵生物合成法具有成本低产量高,易于规模化生产的优点,可能是 ERG 合成技术的发展方向<sup>[80,81]</sup>。

已有的研究展示了 ERG 在医学、食品、健康,化妆品等领域巨大的应用潜力,特别是 ERG 人工合成的突破为其广泛应用成为可能,但关于 ERG 的基础研究和应用研究还较为薄弱,这方面研究还有待深入,为 ERG 的应用提供科学依据。

#### 参考文献

- 1 Tanret C. Sur une base nouvelle retirée du seigle ergoté, l'ergothioneine[J]. Rend Acad Sci, 1909, 149:222-224.
- 2 Melville DB, et al. Ergothioneine in microorganisms[J]. J Biol Chem, 1956, 223:9-17.
- 3 Kawano H, et al. Studies on ergothioneine. VII. Some effects on ergothioneine on glycolytic metabolism in red blood cells from rats[J]. Chem Pharm Bull, 1982, 30:2611-2613.
- 4 Mitsuyama H, et al. Uptake and antioxidant effects of ergothioneine in human erythrocytes [J]. Clin Sci, 1999, 97:407-411.
- 5 Wolf G, et al. Metabolism studies with DL-[alpha-14C] ergothioneine[J]. Biochim Biophys Acta, 1961, 54:287-293.
- 6 Wildy J, et al. Biosynthesis of ergothioneine by *Claviceps purpurea*. 2. Incorporation of [35S] methionine and the non-utilization of [2(ring)-14C] histamine [J]. Biochem J, 1957, 65:220-222.
- 7 Lee WY, et al. Ergothioneine contents in fruiting bodies and their enhancement in mycelial cultures by the addition of methionine[J]. Mycobiology, 2009, 37:43-47.
- 8 Gründemann D, et al. Discovery of the ergothioneine transporter[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102:5256-5261.

- 9 Kato Y, et al. Gene knockout and metabolome analysis of carnitine/organic cation transporter OCTN1 [J]. Pharm Res, 2010, 27:832-840.
- 10 Cheah IK, et al. Knockout of a putative ergothioneine transporter in *Caenorhabditis elegans* decreases lifespan and increases susceptibility to oxidative damage [J]. Free Radic Res, 2013, 47:1036-1045.
- 11 Pfeiffer C, et al. Knockout of the ergothioneine transporter ETT in zebrafish results in increased 8-oxoguanine levels [J]. Free Radic Biol Med, 2015, 83:178-185.
- 12 Masi L, et al. P005 The solute carrier LC22A4/organic cation transporter(OCTN)-1 as a novel inflammatory bowel disease determinant at the microbe-host interface[J]. J Crohns Colitis, 2022, 16:i136-i139.
- 13 Tang RMY, et al. Distribution and accumulation of dietary ergothioneine and its metabolites in mouse tissues [J]. Sci Rep, 2018, 8:1601.
- 14 Ishimoto T, et al. Ergothioneine in the brain [J]. FEBS Lett, 2022, 596:1290-1298.
- 15 Nakamichi N, et al. Oral administration of the food-derived hydrophilic antioxidant ergothioneine enhances object recognition memory in mice [J]. Curr Mol Pharmacol, 2021, 14:220-233.
- 16 Servillo L, et al. Ergothioneine antioxidant function; from chemistry to cardiovascular therapeutic potential[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2017, 69:183-191.
- 17 Makiishi S, 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, 11:9093.
- 18 Shinozaki Y, et al. Impairment of the carnitine/organic cation transporter 1-ergothioneine axis is mediated by intestinal transporter dysfunction in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2017, 92:1356-1369.
- 19 Zhang P, et al. SLC22 transporters in the fly renal system regulate response to oxidative stress *in vivo* [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22:13407.
- 20 Stanovnik B, et al. Dissociation constants and structure of ergothioneine [J]. Anal Biochem, 1964, 9:68-74.
- 21 Goncharenko KV, et al. Structure of the sulfoxide synthase EgtB from the ergothioneine biosynthetic pathway [J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2015, 54:2821-2824.
- 22 Hand CE, et al. Ab initio studies of the properties of intracellular thiols ergothioneine and ovolthiol [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2005, 15:1357-1360.
- 23 Akanmu D, et al. The antioxidant action of ergothioneine [J]. Arch Biochem Biophys, 1991, 288:10-16.

- 24 Aruoma OI, et al. Antioxidant action of ergothioneine; assessment of its ability to scavenge peroxynitrite [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 231:389-391.
- 25 Franzoni F, et al. An in vitro study on the free radical scavenging capacity of ergothioneine; comparison with reduced glutathione, uric acid and trolox [J]. *Biomed Pharmacother*, 2006, 60:453-457.
- 26 Cheah IK, et al. Ergothioneine; antioxidant potential, physiological function and role in disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1822:784-793.
- 27 Stoffels C, et al. Ergothioneine stands out from herecynine in the reaction with singlet oxygen; resistance to glutathione and TRIS in the generation of specific products indicates high reactivity [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 113:385-394.
- 28 Hanlon DP. Interaction of ergothioneine with metal ions and metalloenzymes [J]. *J Med Chem*, 1971, 14:1084-1087.
- 29 Zhu BZ, 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, 24:30-34.
- 30 Paul B, et al. The unusual amino acid L-ergothioneine is a physiologic cytoprotectant [J]. *Cell Death Differ*, 2010, 17:1134-1140.
- 31 Cheah IK, et al. Ergothioneine levels in an elderly population decrease with age and incidence of cognitive decline; a risk factor for neurodegeneration? [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478:162-167.
- 32 Avashthi H, et al. Transcriptome-wide identification of genes involved in Ascorbate-Glutathione cycle (Halliwell-Asada pathway) and related pathway for elucidating its role in antioxidative potential in finger millet (*Eleusine coracana* (L.)) [J]. *3 Biotech*, 2018, 8:499.
- 33 Arduini A, et al. The reduction of ferryl myoglobin by ergothioneine; a novel function for ergothioneine [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1990, 281:41-43.
- 34 Cheah IK, 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, 26:193-206.
- 35 Arduini A, et al. Possible mechanism of inhibition of nitrite-induced oxidation of oxyhemoglobin by ergothioneine and uric acid [J]. *Arch Biochem Biophys*, 1992, 294:398-402.
- 36 Lamhonwah AM, et al. Expression of the organic cation/carnitine transporter family (Octl1, -2 and -3) in mdx muscle and heart; Implications for early carnitine therapy in Duchenne muscular dystrophy to improve cellular carnitine homeostasis [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 505:92-97.
- 37 Cheah IK, et al. Ergothioneine, recent developments [J]. *Redox Biol*, 2021, 42:101868.
- 38 Cheah IK, et al. Liver ergothioneine accumulation in a guinea pig model of non-alcoholic fatty liver disease. A possible mechanism of defence? [J]. *Free Radic Res*, 2016, 50:14-25.
- 39 Borodina I, et al. The biology of ergothioneine, an antioxidant nutraceutical [J]. *Nutr Res Rev*, 2020, 33:190-217.
- 40 Ey J, et al. Dietary sources and antioxidant effects of ergothioneine [J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55:6466-6474.
- 41 Turck D, 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:e05060.
- 42 Astwood EB, et al. Antithyroid activity of ergothioneine in man [J]. *Lancet*, 1947, 2:905-907.
- 43 Brummel MC. In search of a physiological function for L-ergothioneine—II [J]. *Med Hypotheses*, 1989, 30:39-48.
- 44 Xiao L, et al. Activity of the dietary antioxidant ergothioneine in a virus gene-based assay for inhibitors of HIV transcription [J]. *Biofactors*, 2006, 27:157-165.
- 45 Bedirli A, et al. Ergothioneine pretreatment protects the liver from ischemia-reperfusion injury caused by increasing hepatic heat shock protein 70 [J]. *J Surg Res*, 2004, 122:96-102.
- 46 Sakrak O, et al. Ergothioneine modulates proinflammatory cytokines and heat shock protein 70 in mesenteric ischemia and reperfusion injury [J]. *J Surg Res*, 2008, 144:36-42.
- 47 Cheah IK, et al. Liver ergothioneine accumulation in a guinea pig model of non-alcoholic fatty liver disease. A possible mechanism of defence? [J]. *Free Radic Res*, 2016, 50:14-25.
- 48 Salama SA, et al. Modulating NF- $\kappa$ B, MAPK, and PI3K/AKT signaling by ergothioneine attenuates iron overload-induced hepatocellular injury in rats [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2021, 35:e22729.
- 49 Pang L, 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, 87:415-426.
- 50 Lam-Sidun D, et al. Mushroom-derived medicine? Preclinical studies suggest potential benefits of ergothioneine for cardiometabolic health [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22:3246.
- 51 Calvo MS, 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, 71:245-251.
- 52 Albiero M, et al. Diabetes causes bone marrow autonomic

- neuropathy and impairs stem cell mobilization via dysregulated p66Shc and Sirt1 [J]. *Diabetes*,2014,63:1353-1365.
- 53 Gokce G, et al. Ergothioneine produces relaxation in isolated rat aorta by inactivating superoxide anion [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2014,18:3339-3345.
- 54 D'Onofrio N, 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.
- 55 Servillo L, et al. Ergothioneine products derived by superoxide oxidation in endothelial cells exposed to high-glucose [J]. *Free Radic Biol Med*,2017,108:8-18.
- 56 Smith E, et al. Ergothioneine is associated with reduced mortality and decreased risk of cardiovascular disease [J]. *Heart*,2020,106:691-697.
- 57 Dare A, et al. Cardioprotective effects and in-silico antioxidant mechanism of *L*-ergothioneine in experimental type-2 diabetic rats [J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*,2022,20:133-147.
- 58 Schubert D, et al. Amyloid peptides are toxic via a common oxidative mechanism [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,1995,92:1989-1993.
- 59 Troy L, et al. Cisplatin-based therapy: a neurological and neuropsychological review [J]. *Psychooncology*,2000,9:29-39.
- 60 Yang NC, et al. Ergothioneine protects against neuronal injury induced by beta-amyloid in mice [J]. *Food Chem Toxicol*,2012,50:3902-3911.
- 61 Song TY, 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.
- 62 Nakamichi N, et al. Food-derived hydrophilic antioxidant ergothioneine is distributed to the brain and exerts antidepressant effect in mice [J]. *Brain Behav*,2016,6:e00477.
- 63 Ishimoto T, et al. Ergothioneine-induced neuronal differentiation is mediated through activation of S6K1 and neurotrophin 4/5-TrkB signaling in murine neural stem cells [J]. *Cell Signal*,2019,53:269-280.
- 64 Brown EG, et al. Modulation of the microbiome in Parkinson's disease: diet, drug, stool transplant, and beyond [J]. *Neurotherapeutics*,2020,17:1406-1417.
- 65 Shen L, et al. Alzheimer's disease histological and behavioral manifestations in transgenic mice correlate with specific gut microbiome state [J]. *J Alzheimers Dis*,2017,56:385-390.
- 66 Pan HY, et al. Ergothioneine exhibits longevity-extension effect in *Drosophila melanogaster* via regulation of cholinergic neurotransmission, tyrosine metabolism, and fatty acid oxidation [J]. *Food Funct*,2022,13:227-241.
- 67 Kondoh H, et al. Decline of ergothioneine in frailty and cognition impairment [J]. *FEBS Lett*,2022,596:1270-1278.
- 68 Cheah IK, et al. Could ergothioneine aid in the treatment of coronavirus patients? [J]. *Antioxidants (Basel)*,2020,9:595.
- 69 Lavelle A, et al. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*,2020,17:223-237.
- 70 Lai Y, et al. Serum metabolomics identifies altered bioenergetics, signaling cascades in parallel with exposome markers in crohn's disease [J]. *Molecules*,2019,24:449.
- 71 Shimizu T, 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*,2015,30:231-239.
- 72 McCarthy CM, et al. Mitochondrial [dys] function; culprit in pre-eclampsia? [J]. *Clin Sci (Lond)*,2016,130:1179-1184.
- 73 Williamson RD, et al. *L*-(+)-Ergothioneine significantly improves the clinical characteristics of preeclampsia in the reduced uterine perfusion pressure rat model [J]. *Hypertension*,2020,75:561-568.
- 74 Halliwell B, et al. Ergothioneine-a diet-derived antioxidant with therapeutic potential [J]. *FEBS Lett*,2018,592:3357-3366.
- 75 Muszynska B, et al. Anti-inflammatory properties of edible mushrooms; a review [J]. *Food Chem*,2018,243:373-381.
- 76 Tsiantas K, et al. On the identification and quantification of ergothioneine and lovastatin in various mushroom species; assets and challenges of different analytical approaches [J]. *Molecules*,2021,26:1832.
- 77 Kitsanayanyong L, et al. Ergothioneine; a potential antioxidative and antimelanosis agent for food quality preservation [J]. *FEBS Lett*,2021,596:1330-1347.
- 78 Pluskal T, et al. Genetic and metabolomic dissection of the ergothioneine and selenoneine biosynthetic pathway in the fission yeast, *S. pombe*, and construction of an overproduction system [J]. *PLoS One*,2014,9:e97774.
- 79 Liu Qi, et al. Synthesis and degradation of ergothioneine [J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*,2015,27:1112-1117.
- 80 Qiu Y, et al. Recent strategies for the biosynthesis of ergothioneine [J]. *J Agric Food Chem*,2021,69:13682-13690.
- 81 Maihemuti M, et al. Research progress on biosynthesis and application of *L*-ergothioneine [J]. *Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发)*,2022,34:713-721.