

食用菌多糖对酒精性肝病调节作用研究进展

廖彩玉^{1,2}, 吴丽艳¹, 王兰英¹, 孟凡欣^{1*}

¹珠海科技学院, 珠海 519014; ²吉林大学, 长春 130012

摘要:酒精性肝病已成为全球范围内的公共健康问题, 其发病率和死亡率都相对较高, 严重威胁人类健康。食用菌多糖是食用菌中最常见的功能性活性化合物之一, 其对人体健康有重大的益处, 特别是在一些常见疾病的预防保护作用中表现出较大的潜力。食用菌多糖的单糖组成、分子量和结构与其生物活性息息相关。本文就目前食用菌多糖的结构解析以及对酒精性肝病调控机制进行了系统总结和比较, 旨在为防治酒精性肝病和开发天然药物提供新思路及理论依据。

关键词:食用菌多糖; 成分; 酒精性肝病; 预防保护

中图分类号: TS201.2

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2023) Suppl-0165-10

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2023.S.022

Research progress on the modulating effect of edible mushroom polysaccharides on alcoholic liver disease

LIAO Cai-yu^{1,2}, WU Li-yan¹, WANG Lan-ying¹, MENG Fan-xin^{1*}

¹Zhuhai College of Science and Technology, Zhuhai 519041, China; ²Jilin University, Changchun 130012, China

Abstract: Alcoholic liver disease has become a widespread public health issue, with relatively high morbidity and mortality rates posing a serious threat to human health. Edible fungus polysaccharides are one of the most common functional active compounds in edible mushrooms, and they have significant health benefits, particularly in the prevention and treatment of certain common diseases. The biological activities of edible fungus polysaccharides are closely related to their monosaccharide composition, molecular weight, and structure. In order to offer fresh perspectives and a theoretical foundation for the prevention and treatment of alcoholic liver disease as well as the development of natural drugs, this paper compares and summarizes the current structural analysis of edible fungus polysaccharides and their regulatory mechanisms on alcoholic liver disease.

Key words: edible fungus polysaccharides; components; alcoholic liver disease; preventive protection

酒精是一种具有依赖性的精神活性物质, 几个世纪以来, 在多个国家中得到广泛使用。据报道, 全世界每年约有 300 万人死于滥用酒精, 占有死亡人数的 5.3%, 同时, 在 20~39 岁的人群中, 大约有 13.5% 的死亡可归因于酒精。以残疾调整生命年 (disability-adjusted life years, DALYs) 衡量, 酒精占据了全球疾病负担的 5.1%^[1]。

有分析认为, 酒精使用应限制在每天 1 杯, 甚至任何量饮酒都可能损害自身健康^[2,3]。滥用酒精会破坏正常的肝功能, 严重损害肝脏, 造成酒精性肝病 (alcoholic liver disease, ALD)^[4]。ALD 包括酒精性

脂肪肝 (AFL)、酒精性脂肪性肝炎 (ASH)、酒精性肝炎 (AH)、酒精性纤维化 (AF)、酒精性肝硬化 (AC) 和酒精性肝细胞癌 (AHCC) 等不同阶段, 其占据全球疾病的总量绝大部分^[5]。酒精是肝硬化的既定危险因素, ALD 在世界范围内占肝硬化总量的很大一部分, 也是患者因肝脏问题导致死亡的上升原因。总体而言, ALD 是全世界肝病相关发病率和死亡率的最主要病因之一, 已经成为全球范围内的公共健康问题^[6,7]。

几个世纪以来, 食用菌因其营养价值和药用特性为人们所应用, 并且一直是民间药物的重要治疗原料。例如, 灵芝被认为是传统中医药的灵丹妙药。现代研究也证实了传统使用的食用菌的治疗效

果^[8]。食用菌多糖(edible fungus polysaccharide, EFP)是食用菌菌丝体、子实体和发酵液中最常见的功能性活性化合物之一^[9]。EFP是一种天然大分子聚合物,具有复杂的结构和较高的分子量,由至少十个单糖分子的糖苷键结合产生。EFP种类繁多,也与多种生物功能有关,包括血糖和血脂调节、清除自由基、抗肿瘤、抗疲劳、抗衰老、免疫调节和胃粘膜保护等作用^[10]。

ALD是全球范围内的公共健康问题,严重威胁人类健康。因此,分析ALD的发病机理,寻找天然无毒、有效的预防和治疗药物具有重要意义。本文对目前EFP的结构解析以及对ALD调控机制进行了系统总结和比较,旨在为防治ALD和开发天然药物提供新思路及理论依据。

1 EFP构成成分及其活性作用

有大量研究证明,EFP对人体健康有积极作用,例如,在担子菌属真菌中分离得到的多糖,由于其在免疫系统中的广谱作用,被称为生物反应调节剂,同时其具有抗氧化、防止DNA损伤并降低具有致癌特性的代谢物水平等特性^[11]。EFP被视为天然抗氧化剂,能够保护细胞免受氧化损害。来自草菇(*Volvariella volvacea*)、双孢蘑菇(*Agaricus bisporus*)和泡囊侧耳(*Pleurotus cystidiosus*)等食用菌的多糖就表现出与它们的健康保护功能有关的重要抗氧化特性^[12]。

早期的研究表明,分子量较高的多糖通常具有较高的生物活性,其优越的活性可能与免疫细胞上受体的结合能力有关^[13]。但是,不同食用菌中制备得到的多糖的抗肿瘤活性对分子量依赖性并不完全相同,有研究发现,从香菇中分离得到不同分子量的多糖均具有抗肿瘤活性,其抑制肿瘤活性的能力甚至远高于阳性对照,同时,其抗肿瘤活性受到分子量的严重影响,分子量相对低的多糖组分表现出更强的抗肿瘤活性,揭示了抗肿瘤活性对多糖分子量的依赖性^[14]。

含三螺旋结构的多糖被认为是潜在的健康产品或天然药物,具有安全性和生物降解性,其特殊的空间结构可能更容易结合细胞上的受体,这可能与它们的活性密切相关^[15,16]。形成三螺旋结构的多糖

经临床证明可有效治疗人类乳腺癌(MCF-7)、人早幼粒细胞白血病(HL-60)和人肝癌(HepG2)等癌症^[17,18]。含三螺旋结构的香菇多糖具有抗肿瘤、抗氧化和免疫调节作用^[19-21]。从裂褶菌(*Schizophyllum commune*)中分离得到的多糖含三螺旋结构,具有抗肿瘤和免疫调节作用^[22,23]。

已有研究证明,EFP的抗氧化活性与其丰富单糖组合有关。Chen等^[24]制备的杏鲍菇(*Pleurotus eryngii*)多糖主要由D-甘露糖、D-葡萄糖和D-半乳糖组成,其对抑制脂质的积累可能与其特定的单糖组成有关。Liu等^[25]研究发现,梭柄松苞菇(*Catathelasma ventricosum*)多糖主要含有葡萄糖、甘露糖和半乳糖,其具有很强的抗氧化能力。Ma等^[26]分离得到的杏鲍菇多糖由甘露糖、葡萄糖、半乳糖和木糖四种单糖组成,对HepG-2细胞具有显著的抑制增值作用,存在潜在的抗肿瘤活性。这些研究表明,单糖组成复杂且多元,这与食用菌种类或多糖提取条件有关^[27]。Lin^[28]研究了由酸、碱和酶提取的金针菇(*Flammulina velutipes*)多糖组分的多样性,发现这三种金针菇多糖中的半乳糖含量均与抗氧化活性一致,表明半乳糖在维持抗氧化状态方面具有至关重要的作用。Zhao等^[29]研究发现,硫磺菌(*Laetiporus sulphureus*)多糖能以通过减少氧化应激对酒精诱导的急性酒精性肝病提供有效的肝保护,且含岩藻糖的硫磺菌多糖有更强的保肝作用,故岩藻糖可能在保肝作用方面起着至关重要的作用。

大多数EFP通过 β -糖苷键连接,主要由葡萄糖、半乳糖、甘露糖、木糖等组成,不能被消化酶水解,因此是肠道菌群的营养物质。此外,EFP有作为益生元的潜力^[30],有研究发现,鸡油菌(*Cantharellus cibarius*)多糖到达肠道时仍能保留其完整的结构形态,且能促进肠道菌群的生长^[31];竹荪(*Dictyophora indusiata*)多糖可以增加肠道微生物的多样性,具有调节肠道菌群、促进短链脂肪酸生成的功能^[32]。

食用菌是药理活性化合物的宝库^[11]。到目前为止,已经有大量研究发现与许多EFP结构变化相关的生物活性^[12],表1总结了部分重要EFP的来源、分子量、单糖组成和生物活性。

表 1 EFP 构成成分及其活性作用

Table 1 EFP constituents and their bioactivity

序号 No.	食用菌 Edible fungus polysaccharide	多糖获取方式 Polysaccharide acquisition method	分子量 Molecular weight(kDa)	单糖组成 Monosaccharide composition	三螺旋结构 Triple helix structure	生物活性 Bioactivity
1	榆黄蘑 <i>Pleurotus citrinipileatus</i> ^[33]	蜗牛酶法浸提	130	Glc: Gal: Man: Rha: Xyl: Ara = 9.87: 18.5: 8.55: 4.5: 26.98: 21.44	-	抗炎、抗氧化、抗四氯化碳诱发的急性肝损伤
2	蝙蝠蛾拟青霉 <i>Paecilomyces hepiali</i> ^[34]	菌丝体发酵	178	Glc: Gal: Man: Rib: Rha: Ara = 13.10: 14.17: 3.62: 3.20: 3.51: 2.24 Glc: Gal: Man: Fuc: Xyl: Rha: Ara: GluA = 40.61: 26.97: 17.72: 7.78: 6.31: 0.11: 0.06: 0.44	-	体外研究发现有较好的菌群调节和短链脂肪酸产量的调节功能,对酒精损伤小鼠有保肝作用。 在共生环境中具有良好的益生元潜力,有助于改善肠道菌群和改善宿主健康。
3	黄枝瑚菌 <i>Ramaria flava</i> ^[35]	热水浸提	101.68	主要由 Glc、Gal、Xyl、Man、Rha 组成	-	抗氧化、免疫增强
4	洛巴伊大口蘑 <i>Macrocybe lobayensis</i> ^[36]	冷碱提取残渣	122			
5	青头菌 <i>Russula virescens</i> ^[37]	热水浸提	14.883	Glc: Gal: Fuc: Man = 3.796: 4.301: 1: 2.244	无	清除自由基、体外降血糖、抑制 HepG-2、A549、MCF-7 癌细胞增值、免疫活性
6	多汁乳菇 <i>Lactarius volemus</i> Fr. ^[38]	超声波辅助提取	12.894	Glc: Gal: Man: Fuc: GluA = 10.4: 10.0: 6.9: 2.8: 1.0	无	清除自由基、抑制人肺癌细胞 H1299、人乳腺癌细胞 MCF-7 增值、免疫活性
7	淡红侧耳 <i>Pleurotus djamor</i> ^[39]	热水浸提	12.9	Glc: Gal: Man: Ara: Fuc = 28.68: 47.59: 4.79: 13.37: 5.57	存在	清除自由基
8	薄盖灵芝 <i>Ganoderma capense</i> ^[40]	菌丝体热水提取	32.436	Glc: Gal: Man: Xyl: Ara = 1: 1: 1: 3: 5	无	抑制肿瘤细胞 (MGC-803、SGC-7901、Hela、CNE-1) 增值
9	榛蘑 <i>Armillariella mellea</i> ^[41]	超声波辅助提取	123	Glc: Gal: GlcA: Man = 65.28: 22.87: 2.87: 8.98	-	抗氧化
10	杏鲍菇 <i>Pleurotus eryngii</i> ^[42]	水提醇沉	223	Glc: Gal: Man: Rha: Xyl = 4.34: 64.16: 23.04: 5.99: 6.14	无	降血脂
11	灵芝 <i>Ganoderma lucidum</i> Karst ^[43]	超声波辅助提取	517	Glc: Gal: Man: Xyl: Rha: Ara = 11.01: 5.39: 4.01: 1.79: 1.33: 1.66	存在	清除自由基、体外降血脂、胞内降血糖
12	香菇 <i>Lentinula edodes</i> ^[43]	超声波辅助提取	395	Glc: Gal: Ara: Man = 10.20: 3.03: 0.39: 1.15	存在	清除自由基、胞内外降血糖
13	黑木耳 <i>Auricularia auricula</i> (L. ex Hook.) Underw. ^[44]	高温蒸汽浸提	665	Glc: Gal: Man: Fuc: Xyl: Rha = 0.27: 0.02: 1: 0.05: 0.04: 0.62	存在	清除自由基、体内外免疫刺激活性
14	杨树桑黄 <i>Phellinus vaninii</i> Ljub. ^[45]	水提醇沉	53.8	Glc: Gal: Man = 0.99: 1.55: 31.23	-	对 H ₂ O ₂ 诱导心肌细胞损伤有保护作用、抗缺血再灌注诱导心肌损伤活性
15	金针菇 <i>Flammulina filiformis</i> ^[46]	三相分离	23600、477	Glc: Gal: Man: Fuc: Xyl: GlcA = 13.3: 10.8: 4.7: 2.6: 1.0: 0.1	-	清除自由基、刺激巨噬细胞 RAW264.7 释放 NO
16	银耳 <i>Tremella fuciformis</i> ^[47]	微波辅助提取	1856.7	Glc: Man: GlcA: Xyl: Fuc = 0.03: 1: 0.09: 0.30: 0.19	-	调节肠道菌群的组成和丰度、促进短链脂肪酸的产生
17	黑皮鸡枞菌 <i>Oudemansiella radicata</i> ^[48]	热水浸提	130	Fuc: Man: Gal: Glc = 8.67: 37.89: 35.98: 16.60	无	清除自由基、对 CCl ₄ 诱导小鼠慢性肝损伤有修复作用
18	长根菇 <i>Oudemansiella radicata</i> ^[49]	热水浸提	12.1	Glc: Gal: Man: Rib: Rha: Ara: Xyl = 65.85: 14.47: 15.74: 0.15: 0.32: 1.02: 2.45	-	清除自由基、对 CCl ₄ 诱导小鼠慢性肝损伤有保护作用、抑制 S180 肿瘤生长
19	正红菇 <i>Russula vinosa</i> ^[49]	热水浸提	12.9	Glc: Gal: Man: Rha: Ara: Xyl = 67.77: 16.80: 12.50: 0.28: 0.91: 1.71	-	清除自由基、对 CCl ₄ 诱导小鼠慢性肝损伤有保护作用、抑制 S180 肿瘤生长

续表 1 (Continued Tab. 1)

序号 No.	食用菌 Edible fungus polysaccharide	多糖获取方式 Polysaccharide acquisition method	分子量 Molecular weight (kDa)	单糖组成 Monosaccharide composition	三螺旋结构 Triple helix structure	生物活性 Bioactivity
20	大白桩菇 <i>Leucopaxillus giganteus</i> ^[50]	热水浸提	6.864	Glc: Gal: Man: Rha: Ara: Xyl = 2.89: 2.74: 0.82: 1.00: 1.81: 0.38	-	清除自由基
21	秀珍菇 <i>Pleurotus gees- teranus</i> ^[51]	热水浸提	15.5	Glc: Gal: Man: Ara: Xyl: Fuc: Rib = 95.62: 21.58: 13.89: 0.18: 0.48: 1.03: 1.22	存在	清除自由基、对酒精诱导小 鼠肝损伤有保护作用

注: Glc: 葡萄糖; Gal: 半乳糖; Man: 甘露糖; Rha: 鼠李糖; Fuc: 岩藻糖; Ara: 阿拉伯糖; Xyl: 木糖; Rib: 核糖; GlcA: 半乳糖醛酸; “-”表示参考文献中没有涉及到该内容。

Note: Glc: Glucose; Gal: Galactose; Man: Mannose; Rha: Rhamnose; Fuc: Fucose; Ara: Arabinose; Xyl: Xylose; Rib: Ribose; GlcA: Galacturonic acid; “-” indicates that the content is not covered in the reference.

2 EFP 对 ALD 作用研究概况

2.1 ALD 病因及发病机制

目前, ALD 的形成是一个复杂的过程, 酒精代谢、氧化损伤、脂质代谢、炎症以及肠道菌群都是 ALD 的关键驱动因素^[52-55]。

乙醇是一种容易扩散透过细胞膜的小分子, 其主要代谢途径是氧化为乙醛。酒精从胃肠道吸收进入循环系统后, 主要由肝脏代谢, 只有极少数能以完整的形式经肺、肾和汗液排出^[56]。乙醛作为酒精的有毒代谢物, 代谢紊乱时会造成大量积累, 进而打破细胞内氧化还原状态的平衡, 干扰糖脂代谢, 最终造成肝脏损伤^[52]。

乙醇代谢增加了活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生。氧化应激是过量的 ROS 积累形成的, 是导致自由基、乙醛和脂肪酸乙酯产生的致病因素, 从而影响肝脏代谢。ROS 的过量产生会直接损害线粒体蛋白和线粒体 DNA, 诱导线粒体去极化和线粒体通透性转变 (mitochondrial permeability transition, MPT)。然后, 诱导 MPT 导致更多的线粒体去极化和 ROS 产生, 以形成恶性前馈循环。线粒体是通过控制凋亡因子的释放来调节细胞凋亡的中枢刽子手, 线粒体损伤在酒精诱导的细胞凋亡中起着关键作用^[57]。氧化损伤的生化迹象可以在乙醇模型的实验动物和酒精患者中检测到。乙醇诱导的氧化应激是线粒体和酒精诱导的细胞色素 P-4502E1 (CYP2E1) 产生的 ROS 增加以及抗氧化防御功能受损的综合影响的结果^[58]。此外, 通过促进 Kupffer 细胞的激活, 乙醇诱导细胞因子、ROS 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 释放^[59]。氧化损伤导致 ALD 的机制包括直接损伤肝细胞、诱导细胞凋亡和刺激肝星状细胞的胶原蛋白沉积^[53, 54]。

长期饮酒通过产生过量乙醛、ROS 和引发内质网应激破坏肝脏脂质代谢, 导致脂肪变性, 还会诱发

脂肪组织炎症, 减少保护性脂联素的释放, 从而引发脂肪变性。通过增加脂肪生成和减少脂肪酸氧化和输出, 最终导致肝脏脂质代谢紊乱。脂质过氧化产物, 特别是乙醛/丙二醛加合物, 以及氧化应激引发的免疫反应, 使得肝脏炎症持续存在。饮酒也会增加肠道的通透性, 导致肠道内微生物产生的内毒素 (LPS) 通过门静脉流入肝脏的数量增加。LPS 激活 Kupffer 细胞 (肝脏中的常驻巨噬细胞) 进而激活 NF- κ B 信号通路, 诱导 TNF- α 的产生和随后的 TNF- α 介导的肝脏细胞凋亡, 加重肝损伤^[54, 55]。

尽管数十年来一直在研究确定 ALD 的新治疗靶点, 但 FDA 尚未批准任何药物用于治疗 ALD^[52]。因此, 在天然功能性产物中寻找安全无毒有效的活性物质来干预和治疗 ALD 具有非常重要的意义, 也成为目前 ALD 研究中的焦点。

2.2 ALD 研究常用模型

良好的实验动物模型是探索 ALD 发病机制和病理过程的基础, 对更好地筛选保肝药物也有极其重要的意义。在各种肝损伤模型的研究中, 啮齿类动物因其成本低、发病机制与人类肝损伤相似而被广泛使用^[60]。目前针对 ALD 小鼠模型的造模方法主要分为两种: 急性 ALD 模型和慢性 ALD 模型。急性 ALD 模型主要是模拟酒精暴饮情况, 容易造成较高的死亡率^[61]。目前慢性 ALD 模型使用较多的是 Lieber-DeC arli 液体饲料模型^[62]。

目前, 许多研究者建立体外模型为找到更适合于预测人体内的反应, 其中有永生细胞系肝癌细胞 HepG2 和人肝细胞系 L-02, 酒精肝细胞损伤模型多以 HepG2 和 L-02 为对象, 通过施加不同浓度的无水乙醇诱导造模^[63]。Lee 等^[64]采用 3% 乙醇对 HepG2 细胞进行损伤 24h, 发现与对照组相比, 细胞存活率降低了 40%, 谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT) 与谷草转氨酶 (aspartate aminotrans-

ferase, AST) 均升高, Nrf2 靶基因(包括 HO-1、NQO-1 和 GCLC) 的蛋白表达水平降低, ROS、MDA 含量显著上升。Li^[65] 利用体外培养人正常肝细胞(L-02 细胞) 建立乙醇肝细胞损伤模型, 发现乙醇对细胞活力、细胞功能指标、氧化应激指标、Nrf2 信号通路、细胞凋亡指标及线粒体凋亡通路均造成显著影响。

3 多糖对调控 ALD 的作用机制

大量研究报道, EFP 在预防和治疗 ALD 中发挥着极其重要的作用, 表 2 列举了部分 EFP 对 ALD 的作用机制。

3.1 EFP 调节酒精代谢的作用

酒精代谢酶主要包括乙醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase, ADH)、乙醛脱氢酶(acetaldehyde dehydrogenase, ALDH) 和细胞色素 P450 2E1 (CYP2E1)。酒精通过 ADH 分解成乙醛, 随后通过 ALDH 分解成乙酸盐。因此, 乙醇诱导的肝损伤与 ADH 和 ALDH 的活动有关^[66]。CYP2E1 是重要的代谢酶之一, 可催化乙醇转化为乙醛, 同时还产生大量的 ROS^[67]。长根奥德蘑多糖对酒精代谢具有积极作用, 其可以增加 ADH 和 ALDH 的活性并降低 CYP2E1 水平^[68]。Zhao^[69] 通过荧光实时定量 RT-PCR 检测发现鸡枞菌多糖可以上调 ADH2、ALDH2 mRNA 的表达, 下调 CYP2E1 mRNA 的表达, 调节小鼠体内的酒精代谢以改善小鼠酒精肝损伤。

3.2 EFP 的抗炎作用

一系列证据显示, 在酒精诱导的肝损伤动物模型的试验中, 针对肿瘤坏死因子(TNF- α) 的抗体给药均显示出有希望的结果^[70]。通过红托竹荪多糖的干预可显著降低 TNF- α 和炎症因子 IL-6 水平, 抑制促炎细胞因子的产生, 表明其可以正向调节酒精导致的炎症反应达到预防和治疗 ALD 的初衷^[71]。此外, TLR4/NF- κ B 信号通路的过度激活被认为在炎症和免疫反应中起关键作用。I κ B 通过抑制核因子 kappa-B 激酶 (IKK) 而磷酸化并降解, 释放 NF- κ B。TLR4 可导致磷酸化核因子 κ B p65 (p-NF- κ B-p65) 的活化, NF- κ B 的活化促进下游炎症因子的释放, 引起级联炎症反应。秀珍菇^[51] 不仅可以下调 p-NF- κ B-p65 和 TLR4 蛋白的表达, 而且能够通过降低 TNF- α , IL-1 β 和 IL-6 的水平, 增加 I κ B α 的表达, 显示出 PFP-1 的潜在抗炎作用。

3.3 EFP 的抗氧化作用

EFP 的抗氧化能力可以通过 4 种方式实现: (1) 对活性氧自由基的直接清除; (2) 对脂质过氧化

反应的直接抑制; (3) 对氧化的金属离子诱导进行络合反应; (4) 对胞内自身的抗氧化防御系统进行激活。

有研究发现, 许多与细胞抗氧化防御机制相关的基因是治疗 ALD 的潜在且有希望的靶标^[72]。ROS 高度参与酒精性肝损伤的进程。ALD 发生是由于酒精代谢、炎症和铁储存扩大, 氧化应激继发于 ROS。在氧化应激的外界刺激下, 生物体通常通过激活一个复杂的酶系统 (CAT、SOD 以及 GSH-Px) 清除多余的 ROS, 保护机体免受损伤^[73,74]。超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 是人体中主要的抗氧化酶, 具有特殊的清除氧自由基的活性; 它可将超氧阴离子 ($O_2^{\cdot -}$) 催化成过氧化氢 (H_2O_2); 过氧化氢酶 (catalase, CAT) 以及谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 可将 H_2O_2 催化成水以及氧, 从而避免机体遭受损伤^[75,76]。SOD、CAT 和 GSH-Px 可以通过相互作用快速消除氧自由基, 阻断自由基的链式反应。

Zhao^[77] 通过建立小鼠酒精肝损伤模型, 给予酒精肝损伤小鼠灵芝多糖溶液进行治疗, 研究发现, 与模型组相比, 灵芝多糖能明显改善小鼠肝脏受损状况, 且能降低肝脏中氧化产物 MDA 的产生, 同时, 激活小鼠体内的抗氧化酶系统, 使得 SOD、CAT、GSH-PX 含量增加, 发挥其活性。结果表明, 灵芝多糖改善了 ALD 小鼠的肝脏损伤以及其肝脏的氧化应激水平, 调节脂质代谢起到保肝作用。牛樟芝粗多糖 (CP) 对酒精诱导的 HepG2 细胞能极显著降低细胞培养液的 ALT 水平, 同时提高胞内的 CAT 和 SOD 活力, 显著降低胞内 ROS 水平。CP 能提高细胞的抗氧化应激能力对酒精诱导的 HepG2 细胞氧化损伤起到明显的保护作用^[78]。

3.4 EFP 的抗细胞凋亡作用

严重暴露于酒精的肝细胞极易加剧胞内氧化应激反应, 随后引起线粒体功能障碍和半胱天冬酶依赖性信号通路相关的炎症反应以造成细胞损伤。据报道, 酒精性肝病患者中细胞凋亡是肝细胞死亡的最主要形式, 而其他类型的细胞死亡也明显受累^[79]。

酒精诱发的肝损伤伴有形态学肝脏变化, 包括产生更多的凋亡细胞。大量研究证明乙醇会诱导肝细胞凋亡, 并且在肝脏中检测到的凋亡细胞数量与乙醇诱导的病理性肝损伤的发展相关^[80]。细胞凋亡是细胞死亡的一种调节模式, 其特征存在于细胞中

的特定生化和形态变化。在形态学上,在诱导细胞凋亡期间,受影响的细胞收缩,失去细胞骨架接触并经历染色质缩合。在细胞凋亡过程的终末期,细胞核崩溃,随后整个细胞碎裂成凋亡小体,这些凋亡小体通过邻近细胞的吞噬作用被识别和消除^[81]。Zhao^[69]通过透射电镜观察鸡枞菌多糖对酒精肝损伤小鼠的肝组织超微结构的影响,发现鸡枞菌多糖可以显著改善小鼠肝细胞,通过鸡枞菌多糖的干预作用,肝脏细胞趋于规则,线粒体形态规则,核膜完整,无脂质化出现。

细胞形态的改变可以给出细胞凋亡的直观概念。由于死、活细胞的细胞膜对 DAPI 的通透性不同,极低浓度(0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的 DAPI 就可与死亡细胞的 DNA 结合,产生明亮而稳定的荧光^[82]。Han^[83]采用 DAPI 染色法观察细胞核的形态学变化,研究发现酒精损伤组中细胞核固缩,而赤芝多糖保护的细胞,细胞形态接近正常细胞,说明赤芝多糖对酒精损伤的 HepG2 细胞具有一定抗凋亡作用。

3.5 EFP 调解肠道菌群的作用

过量饮酒可能会破坏肠道微生物的平衡。肠道微生物通过代谢信号传导和微生物途径促进宿主代

谢。然而长期饮酒增加了肠道微生物代谢,导致微生物失衡,改变了现有菌群的组成,从而导致微生物过度生长和代谢失调,引发了肠道通透性,肠道微生物衍生的病原体相关分子模式(PAMPs)易位,包括 LPS 和微生物 DNA 进入门静脉循环,从而引起肠道生态失调。因此,肠道微生物被认为是 ALD 中新的治疗性生物标志物发现的潜在来源^[84]。鉴于肠道菌群与 ALD 的发病机制的密切关联,靶向微生物组已成为治疗 ALD 的一种有希望的方法^[60]。

Wu^[34]通过体外人粪样发酵模型研究了蝙蝠蛾拟青霉胞外多糖在体外发酵体系中的代谢转变及对发酵体系中微生物菌群的影响,结果表明胞外多糖的发酵体系中,不同菌群能够较好的实现菌群间的更替转变,微生物能够较好地增殖,同时该胞外多糖也可以有效调节不同短链脂肪酸的产生量。Zhou^[35]研究发现黄枝瑚菌多糖(DRFP)可以刺激菌群生长从而调节菌群 pH 值,同时,改变了 SCFAs 的结构。其研究的结果说明了 DRFP 在共生食品中具有良好的益生元潜力,有助于改善肠道菌群和改善宿主健康。

表 2 EFP 对 ALD 的研究概况

Table 2 Overview of EFP studies on ALD

序号 No.	食用菌 Edible mushroom	多糖 Polysaccharide	实验模型 Experimental model	机制 Mechanism
1	榆黄蘑 <i>Pleurotus citrinipileatus</i> ^[33]	胞内多糖	雄性昆明小鼠(8 周龄,20 \pm 2 g)	降低 AST、ALT、ALP、TBIL、MDA 和 LPO 的水平,提高 GSH-Px、SOD 和 CAT 的活性,降低 CYP2E1、TNF- α 和 IL-6 的炎症因子,并提高 IL-10 水平,显示出针对 CCl ₄ 的潜在保护作用引起的伤害,通过降低关键细胞因子 TGF- β 1 的水平来改善肝脏纤维化。
2	灵芝 <i>Ganoderma lucidum</i> Karst ^[77]	胞外多糖	雄性昆明小鼠 SPF 级(6 周龄,35 ~ 45 g)	改善肝脏氧化应激水平,脂质代谢水平并降低肝脏细胞炎症因子含量,进而对慢性酒精性肝损伤发挥保护作用。
3	蝙蝠蛾拟青霉 <i>Paecilomyces hepiali</i> ^[34]	胞外多糖	雌性昆明小鼠(6-8 周龄,25 ~ 28 g)	显著降低 AST、ALT 活性、MDA 水平、TC 含量,显著提高 SOD、GSH-Px、CAT 三种抗氧化酶活力,改善脂质代谢水平。
4	云芝 <i>Coriolus versicolor</i> ^[85]	胞内多糖	雄性 C57BL/6 小鼠(6 周龄,18 ~ 22 g)	降低 ALT、AST、TG、TC、LDL-C、MDA、NEFA 的水平,同时提升 HDL-C 的水平。
5	硫磺菌 <i>Laetiporus sulphureus</i> ^[29]	胞内多糖	雄性昆明小鼠(20 \pm 2 g)	显著降低 AST、ALT、CYP2E1 和肝脂水平(TC 和 TG),提高 ADH 和 ALDH 活性,显著提高 SOD、GSH-Px 和 CAT 活性,改善脂质代谢水平。
6	姬松茸 <i>Agaricus blazei</i> Murrill ^[86]	胞外多糖	雄性昆明小鼠	减弱淋巴细胞和中性粒细胞的聚集、肝脏空化和纤维化和炎症。
7	长根奥德蘑 <i>Oudemansiella radiata</i> ^[68]	胞内多糖	雄性昆明小鼠(20 \pm 2 g)	降低 AST、ALT 和 ALP 水平以及肝脂水平的 TC 和 TG,降低 ROS、MAD 和 LPO 水平;提升 SOD、GSH-Px、CAT 活性和总抗氧化能力(T-AOC),激活 ADH、ALDH 和降低 CYP2E1 水平。
8	粗毛纤孔菌 <i>Inonotus hispidus</i> ^[87]	胞内外多糖	雄性 C57BL-6 小鼠 SPF 级(18 ~ 22 g)	显著延长小鼠的醉酒时间和缩短醒酒时间($P < 0.05$),并降低了由酒精引起的肝指数、ALT、AST 和 MDA 的升高,提高了 ADH、CAT 和 SOD 的活性。

续表 2(Continued Tab. 2)

序号 No.	食用菌 Edible mushroom	多糖 Polysaccharide	实验模型 Experimental model	机制 Mechanism
9	鸡枞菌 <i>Termitomyces albuminosus</i> ^[69]	胞外多糖	扬州种 ICR 雄性小鼠(6 周龄,19.01 ± 0.817 g)	明显改善肝细胞形态,降低 AST、ALT、TG 和 MDA 水平,不同程度提高 SOD、GSH-Px 活力和 GSH 含量,上调 ADH2、ALDH2 mRNA 的表达,下调 CYP2E1 mRNA 的表达。
10	红托竹荪 <i>Dictyophora rubrovalvata</i> ^[71]	胞内多糖	雄性 SD 大鼠(160 ~ 180 g)	显著降低 AST、ALT、TG 水平,SOD 和 GSH 水平显著上升,MDA、TNF-α、IL-6 含量显著下降,肝脏细胞变性和坏死等病理现象明显改善。
11	牛樟芝 <i>Taiwanofungus camphoratus</i> ^[78]	胞内多糖	HepG2 细胞	对酒精诱导的细胞损伤具有明显的保护作用,能显著提高胞内的 SOD、CAT 活力,降低培养液中 ALT 和 AST 含量,降低胞内 ROS 水平的升高。
12	奶油栓孔菌 <i>Trametes lactinea</i> ^[88]	胞内多糖	雄性昆明小鼠(18 ~ 22 g)	显著延长小鼠的醉酒时间和缩短醒酒时间,降低了 ALT、AST、TG、TC 和 MDA 的含量,同时明显提高了 SOD 和 CAT 的活性,改善肝组织。
13	蛹虫草 <i>Cordyceps militaris</i> ^[89]	胞外多糖	雄性昆明小鼠(18 ~ 22 g)	显著降低 MDA、TG 的含量,提高 GSH,脂肪变性程度均低于阳性对照组,改善肝组织形态。
14	秀珍菇 <i>Pleurotus geesteranus</i> ^[51]	胞内多糖	雄性昆明小鼠(8 ~ 10 周龄,18 ~ 22 g)	增强 ADH 和 ALDH 活性,降低 CYP2E1 活性、ROS 水平和 MDA 含量,提高 SOD、GSH-Px 和 CAT 活性,激活 Nr2 / HO-1 信号通路的调节来防止酒精诱导的氧化应激,降低了 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平,PPF-1 可以下调 TLR4 和 p-NFκB-p65 的表达,上调 IκBα 的表达,抑制 TLR4 介导的 NF-κB 信号通路来减弱酒精诱导的肝脏炎症,降低 TC、TG、LDL-C 和 VLDL-C 水平,改善小鼠脂质代谢情况,改善肝组织形态。
15	多汁乳菇 <i>Lactarius volemus</i> Fr ^[90]	胞内多糖	雄性 ICR 小鼠(8 周龄,32 ± 2 g)	恢复和改善肝损伤小鼠骨髓造血功能,显著提高 SOD、CAT、GSH-Px 活力和 GSH 含量、ALT、AST 活力及 MDA、TG 含量显著下降,明显改善肝脏受损情况。
16	黑牛肝菌 <i>Boletus aereus</i> ^[91]	胞内多糖	雄性 ICR 小鼠(6 周龄,20 ± 2 g)	降低肝脏 MDA 含量,提高肝脏 SOD、CAT、GSH-Px 活性及 GSH 含量,肝脏变性和坏死等病理改变明显减轻。
17	赤芝 <i>Ganoderma lucidum</i> ^[83]	胞内多糖	HepG2 细胞	SOD 酶活性增加,MDA、ALT、AST 酶活性降低,恢复凋亡细胞形态。
18	东方栓孔菌 <i>Trametes orientalis</i> ^[92]	胞内多糖	雄性昆明小鼠(20 ± 2 g)	可以降低 AST 和 ALT 活性,抑制肝脏 TNF-α 和 IL-1β 的表达,提高 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性,降低 MDA 水平。

4 结语与展望

多糖的单糖组成、分子量和结构与其生物活性息息相关。许多报道表明,EFP 的免疫调节功能突出,其免疫调节活性似乎与分子量和单糖组成密切相关。因此,EFP 分子量以及单糖组成与其生物活性的关系需要进一步探讨。化学结构往往对活性功能起决定性作用,但由于 EFP 结构的复杂性和相关技术的局限性,EFP 的整体结构分析仍然只是冰山一角,未来需要结合更多的创新分析。

ALD 已成为全球内的公共健康问题,致死率仍在源源不断上升。EFP 则可有效预防 ALD,其作用机制包括调节酒精代谢、抗氧化、抗炎、改变肠道菌群活性和抑制细胞凋亡等多方面调节作用。因此,EFP 用作预防 ALD 的天然有效药物具有巨大的应用潜力。

参考文献

1 World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018 [R]. Geneva: World Health Organization,

2018.

- Wood AM, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599912 current drinkers in 83 prospective studies [J]. *Lancet*, 2018, 391:1513-1523.
- Rehm J, et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Drug Alcohol Rev*, 2010, 29:437-445.
- Osna NA, et al. Pathogenesis of alcohol-associated liver disease [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2022, 12:1492-1513.
- Teschke R. Alcoholic liver disease: current mechanistic aspects with focus on their clinical relevance [J]. *Biomedicines*, 2019, 7:68.
- Pimpin L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies [J]. *J Hepatol*, 2018, 69:718-735.
- Crabb DW, et al. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American association for the study of liver diseases [J]. *Hepatology*, 2020, 71:306-333.
- Drori A, et al. Extracts from *Lentinula edodes* (Shiitake) edi-

- ble mushrooms enriched with vitamin D exert an anti-inflammatory hepatoprotective effect [J]. *J Med Food*, 2016, 19: 383-389.
- 9 Steimbach L, et al. Fungal beta-glucans as adjuvants for treating cancer patients-a systematic review of clinical trials[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40:3104-3113.
 - 10 Zhao YM, et al. Optimization of cellulase-assisted extraction process and antioxidant activities of polysaccharides from *Tricholoma mongolicum* Imai [J]. *J Sci Food Agric*, 2016, 96: 4484-4491.
 - 11 Muszynska B, et al. Anti-inflammatory properties of edible mushrooms: a review [J]. *Food Chem*, 2018, 243:373-381.
 - 12 Maity P, et al. Biologically active polysaccharide from edible mushrooms: a review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 172: 408-417.
 - 13 Mueller A, et al. The influence of glucan polymer structure and solution conformation on binding to (1→3)- β -D-glucan receptors in a human monocyte-like cell line [J]. *Glycobiology*, 2000, 10:339-346.
 - 14 Zheng X, et al. Extended chain conformation of β -glucan and its effect on antitumor activity [J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5: 5623-5631.
 - 15 Meng Y, et al. Recent advances in chain conformation and bioactivities of triple-helix polysaccharides [J]. *Biomacromolecules*, 2020, 21:1653-1677.
 - 16 Guo X, et al. Triple-helix polysaccharides: formation mechanisms and analytical methods [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 262:117962.
 - 17 M. Z, et al. Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity [J]. *Trends Food Sci Technol*, 2006, 18:4-19.
 - 18 Cui H, et al. Polysaccharide from *Pleurotus nebrodensis* induces apoptosis via a mitochondrial pathway in HepG2 cells [J]. *Food Function*, 2016, 7:246-252.
 - 19 C. K, et al. Lentinan has a stimulatory effect on innate and adaptive immunity against murine *Listeria monocytogenes* infection [J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6:686-696.
 - 20 Xu X, et al. β -Glucan from *Lentinus edodes* inhibits nitric oxide and tumor necrosis factor- α production and phosphorylation of mitogen-activated protein kinases in lipopolysaccharide-stimulated murine RAW 264. 7 macrophages [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287:871-878.
 - 21 Surenjav U, et al. Effects of molecular structure on antitumor activities of (1→3)- β -D-glucans from different *Lentinus edodes* [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2006, 63:97-104.
 - 22 Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2002, 60:258-274.
 - 23 Borchers AT, et al. Mushrooms, tumors, and immunity; an update [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2004, 229:393-406.
 - 24 Chen J, et al. Characterization of polysaccharides with marked inhibitory effect on lipid accumulation in *Pleurotus eryngii* [J]. *Carbohydr Polym*, 2013, 97:604-613.
 - 25 Liu Y, et al. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant activities of polysaccharides from *Catathelasma ventricosum* in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 57:39-45.
 - 26 Ma G, et al. Purification, characterization and antitumor activity of polysaccharides from *Pleurotus eryngii* residue [J]. *Carbohydr Polym*, 2014, 114:297-305.
 - 27 Li S, et al. Characterization, antioxidative and bifidogenic effects of polysaccharides from *Pleurotus eryngii* after heat treatments [J]. *Food Chem*, 2016, 197 (Pt A):240-249.
 - 28 Lin L, et al. Antioxidative and renoprotective effects of residue polysaccharides from *Flammulina velutipes* [J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 146:388-395.
 - 29 Zhao H, et al. Antioxidant and hepatoprotective activities of polysaccharides from spent mushroom substrates (*Laetiporus sulphureus*) in acute alcohol-induced mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017:5863523.
 - 30 Sun Q, et al. The modulatory effect of plant polysaccharides on gut flora and the implication for neurodegenerative diseases from the perspective of the microbiota-gut-brain axis [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164:1484-1492.
 - 31 Nowacka-Jechalke N, et al. New biological activity of the polysaccharide fraction from *Cantharellus cibarius* and its structural characterization [J]. *Food Chem*, 2018, 268:355-361.
 - 32 Lai Y, et al. Effect of polysaccharides from *Dictyophora indusiata* on regulating gut microbiota and short-chain fatty acids in mice [J]. *J Food Meas Charact*, 2023, 17:1-11. DOI:10.1007/s11694-022-01596-8.
 - 33 Liu X, et al. Antioxidant and hepatoprotective activities of residue polysaccharides by *Pleurotus citrinipileatus* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 131:315-322.
 - 34 WU ZW. Optimization fermentation, purification, structural elucidation and bioactivity of exopolysaccharides from *Paecilomyces hepiali* [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University (南京农业大学), 2014.
 - 35 Zhou R, et al. A preliminary study on preparation, characterization, and prebiotic activity of a polysaccharide from the edible mushroom *Ramaria flava* [J]. *J Food Biochem*, 2022, 46:e14371.
 - 36 Khatua S, et al. Antioxidation and immune-stimulatory actions of cold alkali extracted polysaccharide fraction from *Macrocybe lobayensis*, a wild edible mushroom [J]. *3 Biotech*,

- 2022,12:247.
- 37 Li YM. Study on structure characterization and bioactivities of polysaccharides from *Russula virescens* [D]. Guangzhou: South China University of Technology(华南理工大学),2020.
- 38 Geng JH. Study on structure and bioactivities of polysaccharides from *Lactarius volemus* Fr [D]. Guangzhou: South China University of Technology(华南理工大学),2019.
- 39 Tian YQ. Extraction, purification and structure analysis of polysaccharides from *Pleurotus djamo* [D]. Nanjing: Nanjing Agricultural University(南京农业大学),2018.
- 40 Huang YT. Isolation, purification, structural characterization and antitumor activity of polysaccharides from *Ganoderma capense* [D]. Guangzhou: Guangdong Pharmaceutical University(广东药科大学),2016.
- 41 Yan W. Research on physicochemical characteristics and antioxidant activity of polysaccharides extracted from *Armillariella mellea* [D]. Changchun: Changchun Normal University(长春师范大学),2020.
- 42 Jin X. Hypolipidemic effects of polysaccharides from *Pleurotus eryngii* and formulation study of its effervescent tablet [D]. Zhenjiang: Jiangsu University(江苏大学),2018.
- 43 Wang MW. Optimization of extraction technology and biological activity of polysaccharides from *Ganoderma lucidum*, *Lentinus edodes* and fu brick tea [D]. Xi'an: Shaanxi University of Science & Technology(陕西科技大学),2021.
- 44 Zhuang W. Study on extraction, structural analysis and active function of polysaccharide isolated from *Auricularia Auricularia judae* (Bull.) [D]. Shanghai: East China University of Science and Technology(华东理工大学),2020.
- 45 Zhang J. Study on the protective effect of polysaccharides *Phellinus vaninii* Ljub on myocardial cell injury and development of *Phellinus vaninii* Ljub products [D]. Changchun: Jilin Agricultural University(吉林农业大学),2021.
- 46 Jia W, et al. Physicochemical properties and *in vitro* activities of polysaccharides from *Flammulina filiformis* extract prepared by three-phase partitioning [J]. Acta Edulis Fungi(食用菌学报),2022,29:73-80.
- 47 An LY. Extraction optimization, *in vitro* simulated saliva-gastrointestinal digestion and fecal fermentation characteristics of polysaccharides from *Tremella fuciformis* [D]. Chengdu University(成都大学),2022.
- 48 Zhao HJ. Structural characterization and chronic hepatic-injury repair of mycelia polysaccharides from *Oudemansiella radicata* [D]. Taian: Shandong Agricultural University(山东农业大学),2020.
- 49 Liu Q. Studies on purification, structure and biological activities of polysaccharides from *Oudemansiella radicata* and *Russula vinosa* [D]. Beijing: China Agricultural University(中国农业大学),2015.
- 50 Bao Y, et al. Structure identification and free radical scavenging activity of polysaccharide from fruit bodies of *Leucopaxillus giganteus* [J]. Food Sci(食品科学),2016,37:71-76.
- 51 Song X, et al. A polysaccharide of PFP-1 from *Pleurotus geesteranus* attenuates alcoholic liver diseases via Nrf2 and NF-kappaB signaling pathways [J]. Food Funct,2021,12:4591-4605.
- 52 Ha Y, et al. Alcohol-related liver disease: An overview on pathophysiology, diagnosis and therapeutic perspectives [J]. Biomedicines,2022,10:2530.
- 53 Louvet A, et al. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2015,12:231-242.
- 54 Wang S, et al. A mechanistic review of cell death in alcohol-induced liver injury [J]. Alcohol Clin Exp Res,2016,40:1215-1223.
- 55 Tomás Z, et al. Modulation of oxidative stress by alcohol [J]. Alcohol Clin Exp Res,2005,29:1060-1065.
- 56 Norberg A, et al. Role of variability in explaining ethanol pharmacokinetics: research and forensic applications [J]. Clin Pharmacokinet,2003,42:1-31.
- 57 Hajime H, et al. The mitochondrial permeability transition contributes to acute ethanol-induced apoptosis in rat hepatocytes [J]. Hepatology,2001,34:320-328.
- 58 Cederbaum AI. Cytochrome P450 2E1-dependent oxidant stress and upregulation of anti-oxidant defense in liver cells [J]. J Gastroenterol Hepatol,2006,21:S22-S25.
- 59 Wheeler MD, et al. The role of Kupffer cell oxidant production in early ethanol-induced liver disease [J]. Free Radical Bio Med,2001,31:1544-1549.
- 60 Bajaj JS. Alcohol, liver disease and the gut microbiota [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2019,16:235-246.
- 61 Hu QS. Research progress of animal model of disease and syndrome combination [J]. Acta Chin Med(中医学报),2022,37:299-303.
- 62 Wang WC. Effects of aplysin on TLR4 signaling pathway and on intestinal floras in rats with chronic alcohol-induced liver damage [D]. Qingdao: Qingdao University(青岛大学),2016.
- 63 Zhang LH. Protective effect and mechanism of *Lycium barbarum* polysaccharides on alcoholic liver injur [D]. Lanzhou: Lanzhou University(兰州大学),2019.
- 64 Jaemin L, et al. Hepatoprotective effect of esculetin on ethanol-induced liver injury in human HepG2 cells and C57BL/6J mice [J]. J Funct Foods,2018,40:536-543.
- 65 Li YS. Protective effect and mechanisms of *Lycium barbarum* polysaccharides on chemical hepatocyte injury [D].

- Lanzhou; Lanzhou University(兰州大学), 2020.
- 66 Yoo YM, et al. The sap of *Acer okamotoanum* decreases serum alcohol levels after acute ethanol ingestion in rats[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28:489-495.
- 67 Lu Y, et al. CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 44:723-738.
- 68 Wang X, et al. Antioxidant activity and protective effects of enzyme-extracted *Oudemansiella radiata* polysaccharides on alcohol-induced liver injury[J]. *Molecules*, 2018, 23:481.
- 69 Zhao YX. Study on the protective effects of polysaccharides from *Termitomyces albuminosus* on alcoholic liver injury in mice[D]. Nanjing: Nanjing Normal University(南京师范大学), 2014.
- 70 Yin M, et al. Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice[J]. *Gastroenterology*, 1999, 117:942-952.
- 71 Yan M, et al. Protective effects of *Dictyophora rubrovalvata* polysaccharide on alcoholic liver injury in rats[J]. *Mycosystema(菌物学报)*, 2022, 41:291-302.
- 72 Zhao N, et al. Targeting Nrf-2 is a promising intervention approach for the prevention of ethanol-induced liver disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75:3143-3157.
- 73 Huchzermeyer B, et al. Metabolic pathway of natural antioxidants, antioxidant enzymes and ROS providence[J]. *Antioxidants(Basel)*, 2022, 11:761.
- 74 Zheng L, et al. Radical scavenging activities of Tyr-, Trp-, Cys-and Met-Gly and their protective effects against AAPH-induced oxidative damage in human erythrocytes[J]. *Food Chem*, 2016, 197:807-813.
- 75 Zhang YS, et al. *Ganoderma atrum* polysaccharide ameliorates anoxia/reoxygenation-mediated oxidative stress and apoptosis in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 98:398-406.
- 76 Han KH, et al. Relationships among alcoholic liver disease, antioxidants, and antioxidant enzymes[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22:37-49.
- 77 Zhao TT, et al. Optimization of extraction technology of polysaccharides from *Ganoderma lingzhi* mycelium and its protective effect on alcoholic liver injury[J/OL]. *Sci Technol Food Ind(食品工业科技)*:1-12[2023-02-22]. <https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2022060011>.
- 78 Yang BJ, et al. Protective effect of Taiwano fungus camphoratus polysaccharides on alcohol-induced oxidative injury in HepG2 cells[J]. *Mycosystema(菌物学报)*, 2021, 40:1549-1560.
- 79 Miyata T, et al. Programmed cell death in alcohol-associated liver disease[J]. *Clin Mol Hepatol*, 2020, 26:618-625.
- 80 Natori S, et al. Hepatocyte apoptosis is a pathologic feature of human alcoholic hepatitis[J]. *J Hepatol*, 2001, 34:248-253.
- 81 Mcvicker BL, et al. Effect of ethanol on pro-apoptotic mechanisms in polarized hepatic cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13:4960-4966.
- 82 Li X, et al. FPOA induces apoptosis in HeLa human cervical cancer cells through a caspase-mediated pathway[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15:8357-8362.
- 83 Han YJ. Extraction, isolation, purification and functional activity polysaccharides from *Ganoderma lucidum*[D]. Changchun: Jinlin University(吉林大学), 2016.
- 84 Hyun JY, et al. Microbiome-based metabolic therapeutic approaches in alcoholic liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:8749.
- 85 Wang KL, et al. Hepatoprotective test of polysaccharide from *Coriolus versicolor* on alcoholic liver injury mice[J]. *Edible Med Mushrooms(食药菌)*, 2018, 26:235-239.
- 86 Wang H, Li G, Zhang W, et al. The protective effect of *Agaricus blazei* Murrill, submerged culture using the optimized medium composition, on alcohol-induced liver injury[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:573978.
- 87 Liu X, et al. Comparison of effects of crude polysaccharide from fruiting body and mycelia of *Inonotus hispidus* on acute alcoholic liver injury in mice[J]. *Mycosystema(菌物学报)*, 2018, 37:1532-1539.
- 88 Hao JB, et al. Physicochemical properties, antioxidant activities and liver protective effects of polysaccharides from fruiting bodies of *Trametes lactinea*[J]. *Mycosystema(菌物学报)*, 2020, 39:2355-2368.
- 89 Huang XL, et al. The improvement of *Cordyceps militaris* polysaccharides on acute liver injured mice model induced by alcohol[J]. *Mycosystema(菌物学报)*, 2017, 36:242-250.
- 90 Wang QY, et al. Hepatoprotective Effect of Refined Polysaccharide from *Lactarius volemus* Fr on alcohol-induced acute liver injury in mice[J]. *Sci Technol Food Ind(食品工业科技)*, 2021, 42:313-319.
- 91 Guo YY, et al. Protective effect of polysaccharides from *Boletus aereus* on alcoholic liver injury in mice[J]. *J Chin Inst Food Sci Technol(中国食品学报)*, 2016, 16:35-41.
- 92 Zheng Y, et al. Optimization of ultrasonic-microwave assisted extraction and hepatoprotective activities of polysaccharides from *Trametes orientalis*[J]. *Molecules*, 2019, 24:147.