

---

# AHCC® 临床指南

Evidence-Based Nutritional Immunotherapy

---

〔监 修〕

伊藤 寿记

〔编 辑〕

Anil D. Kulkarni / Philip C. Calder / 伊藤 寿记

〔中文版翻译〕

张 晓红

〔中文版监译〕

陈 伟师

本书是2016年发行的下记书籍的日文翻译的中文翻译。发行日文版时, 增加了一部分内容。

**“CLINICIAN’S GUIDE TO AHCC®”**

Edited by Anil D. Kulkarni, Philip Calder and Toshinori Ito

Published by International Congress on Nutrition and Integrative Medicine (ICNIM)

Copyright©2016 by International Congress on Nutrition and Integrative Medicine (ICNIM)

ISBNs Hardcover 978-4-9909264-0-3, Softcover 978-4-9909264-1-0

『AHCC® 臨床ガイドブック』

出版者 综合医疗机能性食品国际学会

International Congress on Nutrition and Integrative Medicine (ICNIM)

著作权者© 综合医疗机能性食品国际会议 (ICNIM), 2017年

ISBN 978-4-89801-585-8

本书中所记载的内容是基于著作者的研究, 个人和专家的经验, 并不代表医生或医疗专业人员的建议。有关疾病的诊断和治疗, 请务必咨询您的医生或医学专家。此外, 本书并不是推荐特定的治疗方法, 出版者和作者对因使用本书中介绍的医疗, 配方和治疗方法而可能引起的任何不良事件不负任何责任。

本书中所记载的产品名称和公司名称仅用于识别和说明的目的, 并无侵犯商标权或注册商标权的意图。

“AHCC” 是阿明诺化学株式会社(现已改称为“阿明诺株式会社”—译者注)的注册商标。

**《AHCC® 临床指南》**

**出版者：综合医疗机能性食品国际学会**

International Congress on Nutrition and Integrative Medicine (ICNIM)

**著作权者©：综合医学机能性食品国际学会 (ICNIM), 2019**

本书的复制权(包括出版权), 翻译权, 转让权, 制作电子媒体(包括公共传媒)的权利归出版者所有, 除了版权法的例外情况, 未经授权禁止复印。如需复印, 请事先获得出版者的许可。

**《综合医疗机能性食品国际学会》**

综合医疗机能性食品国际学会(International Congress on Nutrition and Integrative Medicine : ICNIM, <http://icnim.jp.org>)是在补充替代医疗以及综合医疗和营养领域, 专注于探讨疾病预防和全球人类健康促进的重要方法, 以广泛促进综合卫生进步为目的的国际学会。

本学会旨在促进这些领域的基础研究和临床研究, 发表累积的科学证据和相关议题, 并在年会和相关会议上为研究人员和临床医生提供知识和最新信息。

# 前言

现在,人们对健康的关心度变高了,不像以前那样把自己的健康管理托付给医疗机构,而是考虑进行自我健康管理。作为维持自身健康的一种方式,人们摄入所谓的功能性食品和补充剂。早期发现和早期手术切除是癌症的基本疗法,根据患者情况也有将放射治疗作为首选的。然而,这些治疗的前提条件是癌症必须为局限性的。除了外科手术之外,对癌症已经转移到其他器官和组织的病例需加以化疗。化疗的副作用会给患者带来痛苦的伤害。因此,作为第四种疗法,免疫疗法成了关注的焦点。免疫疗法包括1)癌抗原疫苗产生的特异性主动免疫,2)由癌抗原致敏淋巴细胞的继承免疫,3)针对癌抗原产生抗体的被动免疫,4)免疫激活剂导致的非特异性主动免疫等。其中,在第4项的非特异性主动免疫中有AHCC等补充剂。补充剂受到关注是因为一方面是人们健康的兴趣有了显著提高,另一方面又有很多人正忍受着先进的现代医学也无法治愈的疾病之痛苦。虽然保健食品(包括功能性食品,补充剂)的作用的科学依据已被阐明并逐渐积累,但尚不令人满意。也就是说,有关介绍各种健康食品功能的书籍有很多,但研究人员可以引用的研究报告却很少。而且,对医疗过程中使用的药物的评价,必须要有可持续性,可重复性的研究成果做保证的科学依据(证据)。这也适用于保健食品补充剂。

本书介绍了一种补充剂,从香菇菌丝体中提取的功能性食品AHCC的功能和用途。笔者作为2017年第25届“综合医疗功能性食品国际学会(ICNIM)”年会主席团成员之一,每年都担任学会的主持工作。虽然这个主席团在2015年进行了交接,但笔者从ICNIM的前身AHCC研究会时代到名称变更(2016年2月)后的2016年5月一直担任会长职务。因此,笔者对AHCC在医疗领域的应用非常关注。与主席团成员山崎正利教授和上山泰男教授共同编辑的《AHCCの基礎と臨床》(中文译名:AHCC的基础与临床)一书,由Life Science出版社出版已经有15年了。在此期间,AHCC的研究不断地在国际上展开,积累了许多新的知识。包括国外研究人员的原稿在内,我们汇编了《CLINICIAN'S GUIDE TO AHCC®》(日语版名为《AHCC®临床指南》)一书。由于AHCC不是药物,因此其使用不是基于医生的指示,而是由用户自行判断。作为助用户一臂之力的方法,本书介绍了以科学证据为基础的AHCC的功能和用途。对AHCC在癌症预防和治疗方面的作用已经进行了重点研究,但AHCC除了有抗癌作用外,因其免疫增强作用而具有抗真菌,抗病毒,抗寄生等抗感染效果,此外它还显示出抗应激作用,增强抗癌药物疗效的作用,减轻免疫抑制等作用。另一方面,尽管详细作用机制尚未阐明,AHCC通过修饰细胞间相互作用,抑制癌细胞浸润转移能力的效果已经得到认可。此外,作为健康食品,AHCC的质量和安全性得到了国际质量管理体系ISO22000[包括国际质量管理体系ISO9001和国际食品卫生管理体系的危害分析的临界控制点(HACCP)]以及公益财团法人日本健康营养食品协会的健康補助食品良好操作规范(GMP)的保证。

最后,期待本书能为在临床各种场合下使用AHCC的普通公众、临床医生和医务工作者更深入地理解AHCC提供帮助。

细川 真澄男

# 编辑者的序言

本书编入了有利于医务工作者和患者及其家属更好地了解AHCC的有用信息，AHCC作为补充剂，其在各种疾病治疗中的有效性是有证据支持的。书中概括性地介绍了营养免疫学的最新知识，并介绍了符合相关法规的AHCC制造方法和质量控制方法，还介绍了基于基础科学研究的实验证据的概要、临床病例报告及在人体观察到的有效结果。AHCC在许多不同的临床情况中用作补充剂。

Anil D. Kulkarni

本书同时记载了AHCC对常见临床症状有效的科学证据以及AHCC的成分和制造工艺。这些证据来自于阐明了AHCC作用细节以及潜在作用机制的基础研究和临床研究。此外，着眼于免疫系统和炎症系统的调节，显示了AHCC的各种作用，如免疫功能的辅助，传染病的预防和治疗，以及抗炎症和抗癌作用。在各章中，先从更广泛的视角描述了营养对分子，细胞和组织功能的影响以及AHCC的应用远景，随后介绍了AHCC的研究结果。

本书以通俗易懂的方式总结了有关AHCC的最新信息，并介绍了对医务人员、患者、研究人员和其他人士有价值的优秀参考文献。

Philip C. Calder

本书是根据在世界各地长期进行的AHCC基础和临床研究中获得的证据编写的。在综合医疗领域，功能性食品处于重要的位置，特别是蘑菇产品被认为是代表性材料。希望本书将成为患者和医疗专业人士的信息来源和参考书，以便在使用具有免疫调节作用和控制癌症、感染和炎症等广泛功能的AHCC时参考。

伊藤 寿记

# 编辑者简介

伊藤 寿记 (Ito Toshinori)

## 简 历

1977年 大阪大学医学部医学科毕业、同附属医院(第一外科)医员  
1978年 大阪警察医院外科・心血管外科 医员  
1981年 大阪府立母子保健综合医疗中心 小儿外科 医员  
1985年 美国加利福尼亚大学洛杉矶分校医学部外科 研究员  
1986年 美国休斯顿德克萨斯大学医学院医学部外科 研究员  
1990年 大阪大学医学部(外科学第一讲座)助手  
1993年 美国威斯康星大学(临床胰脏移植)访问学者  
1996年 大阪大学医学部(外科学第一讲座)讲师  
1997年 大阪大学医学部(外科学第一讲座)副教授  
2005年 大阪大学大学院医学系研究科(生体机能补充医学捐赠讲座)捐赠讲座 教授  
2015年 大阪大学大学院医学系研究科(综合医疗学捐赠讲座)特任教授(至今)  
千里金兰大学护理学部 教授(至今)

## 主要所属学会

日本外科学会(专门医・认定医・指导医)、日本移植学会(监事・认定医)、日本消化器外科学会(专门医・认定医・指导医・消化器癌外科治疗认定医)、日本肝胆胰外科学会(评议员・高度技能指导医)、日本胰・胰岛移植研究会(会长)、日本组织移植学会(理事)、综合医疗机能性食品国际学会(ICNIM)(会长)、日本综合医疗学会(副理事长・指导医)、日本补充替代医学会(理事・认定补充替代医学学识医)、日本机能性食品医用学会(理事)、日本芳香疗法学会(理事)、基于证据的综合医学研究会(理事长)、The Transplantation Society (Member)、The International Society for Experimental Microsurgery(Member & Councilor)、American Society of Transplant Surgeons(Corresponding Member)、American Society of Transplant Physicians(Corresponding Member)、European Society for Organ Transplantation (Associate Member)、International Pancreas and Islet Transplantation Association(Regular Member)

## 研究领域

胰脏・胰岛移植、胰腺疾患(特别是胰腺癌)、炎症性肠疾患、补充替代医疗、综合医疗

# Anil D. Kulkarni

## 简 历

1963	B.Sc., Chemistry-Physics, Bombay University, Bombay, India
1970	M.Sc., Biochemistry-Immunology, Bombay University, Bombay, India
1988	Ph.D., Immunology, Faculty of Medicine, the Queen's University of Belfast, Belfast, N. Ireland, UK
1988-89	Senior Research Scientist, University of Texas Medical School at Houston, Texas
1989-92	Assistant Research Professor, Department of Surgery The University of Texas Medical School at Houston, Texas
1990-92	Assistant Professor, Program in Immunology, Graduate School of Biomedical Sciences, University of Texas Health Science Center at Houston
1993-99	Associate Professor, Department of Surgery, St. Louis University Health Sciences Center
1999-2003	Faculty Associate, Department of Biochemistry and Cell Biology, Rice University, Houston
1999-Present	Professor, Department of Surgery, UTHSCH/UTMS, Houston

## 主要所属学会

The American Association of Immunology  
The American Society of Parenteral and Enteral Nutrition  
The Society for Leukocyte Biology  
The Transplantation Society  
The American Association for the Advancement of Science  
The International Society for Experimental Hematology  
The New York Academy of Sciences  
The American Society of Gravitational and Space Biology  
The American Society of Microbiology  
AHCC Research Association, Japan-

## 研究领域

Nutritional Immunobiology

- Role of nutrition and immunomodulation focusing on organ transplantation area
- Metabolic aspects of inflammation in allotransplant rejection, cancer, wound healing, and bone marrow transplantation
- Development of new immunomodulatory supplements
- Development of technics and models for expedited analysis of efficacy of nutritional substrates

# Philip C. Calder

## 简 历

1980	BSc(Hons), Biochemistry, Massey University, Palmerston North, New Zealand
1982-1987	Assistant Lecturer, Department of Biochemistry, University of Auckland, New Zealand
1987	PhD, Biochemistry, University of Auckland, Auckland, New Zealand
1987-1991	Nuffield Medical Fellow, Department of Biochemistry, University of Oxford, UK
1994	DPhil, Biochemistry, University of Oxford, Oxford, UK
1991-1995	Departmental Lecturer, Department of Biochemistry, University of Oxford, UK
1995-1998	Lecturer in Human Nutrition, University of Southampton, UK
1998-2002	Reader in Human Nutrition, University of Southampton, UK
2002-Present	Professor of Nutritional Immunology, University of Southampton, UK

## 主要所属学会

The Nutrition Society, President (2016-2019)  
The Royal Society of Biology (Fellow)  
The Association for Nutrition (Fellow)  
International Society for the Study of Fatty Acids and Lipids, President (2009-2012)  
European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, Chair of Scientific Committee (2012-2016)  
Higher Education Academy (Fellow)  
Associate Editor of Journal of Nutrition  
Associate Editor of Clinical Science  
Associate Editor of Clinical Nutrition  
Associate Editor of Lipids  
Associate Editor of Nutrition Research  
Section Editor for Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care

## 研究领域

Nutritional Immunology

- Interaction between nutrition and immune function
- Nutritional modulation of immunity
- Inflammation and cardiometabolic disease risk
- Metabolism and functionality of fatty acids

# 执笔者一览 (执笔順)

**细川真澄男** (Hosokawa Masuo)

综合医疗功能性食品国际学会 名誉会长

北海道大学 名誉教授

**大野 智** (Ohno Satoshi)

大阪大学大学院医学系研究科 综合医疗学捐赠讲座 副教授

**伊藤 寿记** (Ito Toshinori)

综合医疗机能性食品国际学会 会长

大阪大学大学院医学系研究科 综合医疗学捐赠讲座 特任教授

**藤井 纪历** (Fujii Noriaki)

阿明诺化学(现阿明诺)株式会社 制造部 部长

**工藤松太郎** (Kudo Shotaro)

阿明诺化学(现阿明诺)株式会社 HACCP 团队

**佐藤 健司** (Sato Kenji)

京都大学大学院农学研究科 应用生物科学专攻 海洋生物生产学领域 教授

**榎本 真纪** (Kashimoto Maki)

京都大学大学院农学研究科 应用生物科学专攻 海洋生物生产学领域

**Thomas Walsh**

Assistant Professor of Neurology, Harvard Medical School

Chief, General Neurology Division, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital

**西冈 浩** (Nishioka Hiroshi)

阿明诺化学(现阿明诺)株式会社 研究部 部长

**Juan Torrado**

Professor, School of Pharmacy, Complutense University of Madrid

**Philip C. Calder**

Professor of Nutrition Immunology, Human Development & Health Academic Unit, Faculty of Medicine, University of Southampton



## Chantal Matar

Professor, Faculty of Health Sciences, University of Ottawa

## Emilie Graham

Faculty of Health Sciences, University of Ottawa

## Gerald Sonnenfeld

Vice President for Research and Economic Development, Professor of Cell and Molecular,  
The University of Rhode Island

## 半谷 匠 (Hangai Sho)

东京大学生产技术研究所 炎症・免疫制御学 社会連携研究部門 特任研究員

## 岩瀬 哲 (Iwase Satoru)

东京大学医科学研究所附属医院 緩和医療科 特任講師

## 柳本 泰明 (Yanagimoto Hiroaki)

关西医科大学医学部 外科学講座 講師

## Anil D. Kulkarni

(Faculty of Medicine) Professor of Surgery, McGovern Medical School, The University of  
Texas at Houston

## 安部 茂 (Abe Shigeru)

帝京大学医真菌研究中心 所長・教授

## 永川 茂 (Nagakawa Shigeru)

帝京大学医学部医学科 微生物学講座 講師

## 羽山 和美 (Hayama kazumi)

帝京大学医真菌研究中心 助教

## 西泽 干雄 (Nishizawa Mikio)

立命馆大学生命科学部 生命医科学科 教授

## 木村 富纪 (Kimura Tominori)

立命馆大学药学部 药学科 教授

## 藤田 昌树 (Fujita Masaki)

福岡大学医学部 呼吸器内科学 副教授

## 若松谦太郎 (Wakamatsu Kentaro)

独立行政法人国立医院機構 大牟田医院 呼吸器内科 部長

## Judith A. Smith

Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, The University of Texas Health Science Center at Houston, Medical School

## 若命 浩二 (Wakame Koji)

北海道药科大学药学部 药理学分野 副教授

## 野村 大成 (Nomura Taisei)

大阪大学名誉教授, 同大学大学院医学系研究科

国立研究开发法人 医药基础・健康・栄養研究所

## 久島 达也 (Hisajima tatsuya)

帝京平成大学人类关怀学部 教授

## Fermín Sánchez de Medina

Professor, Department of Pharmacology, CIBERehd, School of Pharmacy, University of Granada

## Olga Martínez-Augustin

Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology II, CIBERehd, School of Pharmacy, University of Granada

## 奥山 哲矢 (Okuyama Tetsuya)

立命馆大学生命科学部 生命医科学科 助教

## 川口 雄才 (Kawaguchi Yusai)

北河内藤井医院 医院长

## Norbert Szalús

Director, ImmunoMedica Clinic

## Edwin A. Bien

Director, LeBIEN Wellness Specialists

## Massimo Bonucci

Director, Department Clinical Pathology and Surgical Pathology, Integrative Oncology Outpatient, San Feliciano Hospital

Professor, Scienza della Vita, Marconi University of Rome

## 是枝 ちづ (Koreeda Chizu)

明和医院 综合健诊中心 副中心长

关西医科大学 内科学第三讲座 非常勤讲师

### **Anuchit Chutaputti**

Section of Digestive and Liver Diseases, Phramongkutklao Hospital

### **Francisco J. Karkow**

Professor, Fatima's Faculty

### **Natalia Mikhailichenko**

General Director, International Medical Center Nevron

### **Viacheslav Kulagin**

Head of the Neurofunctional Diagnostics Laboratory, International Medical Center Nevron

### **吉泽 孝之 (Yoshizawa Takayuki)**

医疗法人社团爱语会 要町医院 院长

### **吉泽 明孝 (Yoshizawa Akitaka)**

医疗法人社团爱语会 要町医院 副院长

# 目 录

## I. 序 论

1. 关于功能性食品的定义,制度和在医疗实践中的应用..... 大野 智 .....	3
什么是“功能性食品”? .....	3
日本食品的功能标签制度 .....	3
功能标签制度的国际比较 .....	4
功能性食品在医疗领域所处的地位和课题 .....	5
对功能性食品今后的展望 .....	5
2. 综合医疗与功能性食品..... 伊藤寿记 .....	6
导言 .....	6
从补充替代医疗(CAM)到综合医疗 .....	6
食物与免疫 .....	7
消化道粘膜免疫 .....	8
关于「所谓的保健食品(补充剂)」的注意点 .....	9
小结 .....	10
在互联网上公开的补充替代医疗(CAM)信息 .....	10

## II. 概 论

1. 制造工艺..... 藤井纪历,工藤松太郎 .....	13
导言 .....	13
制造工艺 .....	13
质量管理 .....	13
2. 成分..... 佐藤健司,榎本真纪 .....	15
导言 .....	15
一般成分 .....	15
碳水化合物 .....	15
氨基酸及肽类 .....	16
维生素 .....	19
嘌呤碱 .....	19
矿物质 .....	20
讨论 .....	20

3. 安全性评价..... Thomas Walshe, 西冈 浩 ..... 22

    导言 ..... 22

    临床前试验 ..... 22

    临床试验 ..... 23

    结论 ..... 24

专栏: AHCC的传统制剂和水溶性制剂..... Juan Torrado ..... 25

Ⅲ. 各 论

1. 免疫调节

1) 营养与免疫反应..... Philip C. Calder ..... 29

    导言 ..... 29

    免疫系统的概要 ..... 29

    肠道相关免疫系统 ..... 31

    生命进程中的免疫系统 ..... 31

    免疫系统活化使营养需求增加 ..... 31

    营养在支持免疫反应中的重要性 ..... 32

    肠内菌群的作用 ..... 32

    小结 ..... 33

2) 免疫调节功能..... Chantal Matar, Emilie Graham ..... 35

    导言 ..... 35

    AHCC对感染的免疫防御作用 ..... 35

    AHCC在免疫反应低下状态的作用 ..... 35

    AHCC与免疫监视 ..... 37

    AHCC与炎症 ..... 38

    潜在的作用机制 ..... 38

    小结 ..... 39

专栏: 宇宙飞行(后肢悬垂)模型与AHCC..... Gerald Sonnenfeld ..... 44

2. 癌症

1) 癌症的治疗与功能性食品..... 大野 智, 伊藤寿记 ..... 47

    导言 ..... 47

    功能性食品的科学验证 ..... 47

    与癌症相关的身体症状缓解了吗? ..... 47

    与癌症相关的精神症状缓解了吗? ..... 49

    整体生活质量改善了吗? ..... 49

引起了任何预料外的症状吗？ .....	49
伴随检查和治疗的不良反应减轻了吗？ .....	49
预后改善了吗？ .....	51
今后的课题 .....	52
结束语 .....	52
 2) AHCC对乳腺癌接受辅助化疗女性患者的效果 .....	半谷 匠, 岩瀬 哲 ..... 55
导言 .....	55
AHCC的效果 .....	55
今后的课题和展望 .....	56
 3) 胰腺癌的化学疗法与 AHCC- 作为支持疗法的意义 — .....	柳本泰明 ..... 59
导言 .....	59
患者和方法 .....	60
结果 .....	61
讨论 .....	61
 <b>3. 感染性疾病</b>	
 1) 食品预防感染性疾病 .....	Anil D. Kulkarni ..... 66
导言 .....	66
世界各国的传统医疗和补充替代医疗 .....	66
在亚洲被认为对预防感染有效的主要食品 .....	67
结束语 .....	68
 2) AHCC对感染性疾病的防御作用 .....	安部 茂, 永川 茂, 羽山和美 ..... 69
AHCC对细菌或真菌全身感染的防御作用 .....	69
在细菌或真菌全身感染模型中 AHCC防御感染的作用机制和发挥效果的条件 .....	69
在细菌或真菌局部感染模型中 AHCC对真菌或细菌感染的防御作用 .....	70
AHCC对病毒感染的防御作用 .....	70
小结 .....	72
 3) AHCC通过反义转录物介导的机制抑制诱导型一氧化氮合酶基因的表达 .....	西泽干雄 ..... 73
导言 .....	73
反义转录物 .....	73
诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 基因表达的调控与反义转录物 .....	74
小结 .....	75

4) 干扰素的反义 RNA 与 AHCC .....	木村富纪 .....	78
导言 .....		78
干扰素- $\alpha$ 1 (IFN- $\alpha$ 1) mRNA 的稳定化 .....		78
结束语 .....		80
5) 肺非结核性分枝杆菌病 .....	藤田昌树, 若松谦太郎 .....	81
导言 .....		81
动物实验 .....		81
临床试验 .....		81
讨论 .....		82
专栏: 人乳头状瘤病毒和宫颈癌 .....	Judith A. Smith .....	83
导言 .....		83
过度的免疫激活与持续性 HPV 感染 .....		83
专栏: 伤口感染模型与 AHCC .....	Gerald Sonnenfeld .....	87

## 4. 抗炎症作用

1) 具有抗炎症作用的食物 .....	Anil D. Kulkarni .....	89
导言 .....		89
膳食与炎症反应 .....		89
饮食在引发疾病中的作用 .....		90
结束语 .....		90
2) AHCC 的抗炎症作用 .....	西泽干雄 .....	92
什么是炎症 .....		92
AHCC 的抗炎症作用 .....		93
今后的展望 .....		96

## 5. 药物相互作用

1) 医药品与食品的相互作用 .....	Anil D. Kulkarni .....	98
导言 .....		98
概要 .....		99
基于作用机制的相互作用分类系统 .....		100
开业医生的作用 .....		100
推荐文献 .....		100
2) AHCC 与药物的相互作用 .....	Judith A. Smith .....	101
导言 .....		101
对代谢的抑制和诱导的理解 .....		102

医药品与补充剂相互作用的筛选 .....	102
AHCC与肝脏的第I相代谢 .....	103
AHCC与肝脏的第II相代谢 .....	103
药物与补充剂相互作用的患者监测 .....	104
结论 .....	104
<b>3) 肝脏代谢酶基因的综合解析 .....</b>	<b>若命浩二 ... 106</b>
导言 .....	106
食品与药物代谢酶 .....	106
AHCC与药物代谢酶 .....	106
DNA聚焦阵列(DNA芯片) .....	106
用DNA聚焦阵列解析小鼠肝脏基因 .....	107
结束语 .....	110
<b>6. 在疾病预防中的应用</b>	
<b>1) 食物对宿主身体的调节作用 .....</b>	<b>Philip C. Calder ... 111</b>
导言 .....	111
营养不良 .....	112
饮食性非营养成分的重要性 .....	113
肠道菌群的作用 .....	113
小结 .....	114
<b>2) AHCC及食品成分在预防癌症和畸形方面的作用 .....</b>	<b>野村大成 ... 116</b>
导言 .....	116
食品成分预防癌症, 畸形和突变 .....	116
AHCC及其生体反应调节物预防畸形 .....	117
AHCC预防由放射线诱发的白血病和癌症的自然发生 .....	119
通过AHCC预防化疗和放疗的副作用 .....	120
小结 .....	121
<b>3) AHCC对精神神经免疫学参数(自主神经平衡, 情绪和免疫系统)的影响 .....</b>	<b>久岛达也 ... 124</b>
导言 .....	124
AHCC对自主神经功能及相关参数的影响 .....	124
结论 .....	129
<b>4) AHCC对胃肠功能障碍的作用 .....</b>	<b>Fermín Sánchez de Medina, Olga Martínez-Augustin ... 132</b>
导言 .....	132
作为益生元的AHCC .....	132



其他作用 ..... 135

结论 ..... 136

**专栏：AHCC 的抗衰老作用 ..... 奥山哲矢 ... 139**

    导言 ..... 139

    AHCC 的延寿效果 ..... 139

    线虫 *C. elegans* 的基因组计划 ..... 140

    结束语 ..... 140

**IV. 病例研究**

**1. 癌症**

**1) 病例报告 1 ..... 川口雄才 ... 145**

    导言 ..... 145

    病例 A：拒绝胃癌手术，服用 AHCC 而长期生存 (1 例) ..... 145

    病例 B：胃癌不能手术切除者尝试经肠痿投与 AHCC ..... 146

    病例 C：肝内胆管癌患者服用 AHCC 改善了生活质量 (1 例) ..... 148

    病例 D：胃癌减瘤术后应用 AHCC (1 例) ..... 149

    病例 E：AHCC 与低剂量抗癌剂化疗联合治疗晚期胃癌 (1 例) ..... 151

**2) 病例报告 2 ..... Norbert Szaluś ... 154**

    导言 ..... 154

    病例 A：AHCC 用于患特发性血小板减少性紫癜的 11 岁女孩 ..... 154

    病例 B：AHCC 对接受放射性同位素制剂治疗的散发性神经内分泌肿瘤患者的  
        免疫系统和不良反应的影响 ..... 155

    病例 C：AHCC, 血清和化学疗法用于治疗左心房和左心室的梭形细胞肉瘤 ..... 157

    病例 D：AHCC 对因呼气一氧化氮引起的轻中度哮喘患者的抗炎症作用 ..... 158

**3) 病例报告 3 ..... Edwin A. Bien ... 159**

    AHCC 用于晚期癌症患者的临床意义 ..... 159

    病例 A：直肠癌 ..... 159

    病例 B：淋巴结恶性肿瘤 ..... 160

    病例 C：胰腺癌 ..... 160

    病例 D：转移性骨癌 ..... 162

    病例 E：腺样体癌 ..... 162

    病例 F：鼻咽癌 ..... 163

    病例 G：乳腺癌 ..... 163

    病例 H：肝癌 ..... 164

    结论 ..... 165

4) 病例报告 4	Massimo Bonucci	166
导言		166
AHCC 的广范围有益作用和特异性作用		166
病例 A：胰腺癌伴肝脏转移(1)		167
病例 B：胰腺癌伴肝脏转移(2)		167
5) 病例报告 5	是枝ちづ	172
AHCC 作为肝细胞癌局部治疗的辅助疗法对肝储备功能的影响		172
导言		172
对象和方法		173
结果		173
病例提示		174
讨论		174
<b>2. AHCC 对慢性乙型肝炎的疗效</b> Anuchit Chutaputti 179		
导言		179
慢性乙型肝炎的自然经过		179
乙型肝炎病毒的免疫机制和治疗意义		179
目前对慢性乙型肝炎的疗效		181
HBe 抗原阳性慢性乙型肝炎患者的 AHCC 服用试验		184
HBe 抗原阴性慢性乙型肝炎患者的 AHCC 服用试验		185
结论		187
<b>3. 炎症性肠疾患：克罗恩病和溃疡性结肠炎</b> Francisco J. Karkow 190		
导言		190
临床症状		190
病理生理		190
保护剂和其他治疗方法		191
<b>4. 耐药性癫痫-AHCC 对儿童难治性癫痫的效果-</b> Natalia Mikhailichenko, Viacheslav Kulagin 192		
导言		192
难治性癫痫发作的病因		192
病例		192
<b>5. 干燥综合症</b> Francisco J. Karkow 194		
导言		194
病例		194

6. 蘑菇制剂替代疗法在慢性呼吸道疾病末期的应用	吉泽孝之，吉泽明孝...	197
--------------------------	--------------	-----

导言 .....	197
对象和方法 .....	197
结果 .....	197
讨论 .....	198

附录：病例名单

癌症 .....	202
其他疾患 .....	208
中文索引 .....	215
英文索引 .....	222



# I. 序 论



# 1. 关于功能性食品的定义， 制度和在医疗领域中的应用

大野 智<sup>1</sup>

## 导言

在东方，自古以来就提倡“医食同源”或“药食同源”。在西方，医学鼻祖希波克拉底留下了这样一句话：“让食物成为你的药物，药物成为你的食物”。通过饮食来保持健康与预防和治疗疾病本质上是一回事。本文概述了各国有关功能性食品的定义和制度，介绍了其在医疗领域的应用和未来的前景。

## 什么是“功能性食品”？

食品的药理作用成为关注焦点起因于1980年代日本教育部(当时)的研究班在世界上首次提出了食品功能性的概念。而且，规定了食物除了有提供生存必需的营养和热量的一级功能外，还有与味道，气味相关的，刺激味觉等感觉面的二级功能，以及调节身体状态的防御和控制面的三级功能。也就是说，已经提出了食物具有调节身体节律，预防和改善疾病，促进康复，预防衰老(抗衰老)等维持健康的功能。具有三级功能的食品被称为“功能性食品”。这个项目成为了契机，关于食品功能性的研究也就发展起来了。

## 日本的食物功能标签制度

近年来，随着发达国家人口的老龄化，人们的健康意识不断提高，对饮食生活的关心日益增加。流行病学研究表明，摄入过多的营养和偏食的习惯是生活方式疾病的病因之一。这就导致了对提供恰当的信息让消费者自己选择成为可能的“知情选择”制度的需求。

在日本，有达到了某些条件就能表示食品三级功能的“健康功能食品制度”，根据是否需要国家机关审批，食品用途，功能等的不同，被分类为特定保健食品，营养功能食品，功能标签食品。

### 1. 特定保健食品(1991年制度化)

它是一类含有保健功能成分可以影响身体生理功能的食物。它有助于维持血压和血中胆固醇的正常，并有助于调整胃肠功能等。作为特定保健食品销售时，对具体制品的有效性和安全性必须通过审查，得到国家的许可证才能标明食品功能。截至2016年，经审批的数量约为1,250种产品。

### 2. 营养功能食品(2001年制度化)

它是一类用于补充和补足当天所需的维生素和矿物质等必需营养素的食物，只要是含有一定量有科学依据的，被广泛认可的营养成分的食物，不

<sup>1</sup>大野 智：大阪大学大学院医学系研究科 综合医疗学捐赠讲座 副教授

需审批就能按国家的规定标明功能。作为营养功能食品销售时,每天摄入的该食品参考量中所含的营养成分的量必须在规定的上限和下限范围内。并且不单是营养功能,还有注意事项也必需标明。

### 3. 功能标签食品(2015年制度化)

它是一类由运营者负责提供科学根据标明功能的食品。在发售前有关安全性和功能性的依据需要上报给消费者厅厅长,但与特定保健食品不同的是,它并不需要得到消费者厅厅长的许可。截至2016年,上报的数量约为550种产品。

## 功能标签制度的国际比较

功能标签制度在国际范围有了新进展。作为代表性的例子,在此介绍美国、欧盟、澳大利亚/新西兰、中国和韩国的情况以及由法典委员会制定的指南。

### 1. 美国

根据《营养标签和教育法案(NLEA,1990年)》,美国食品药品监督管理局(FDA)对含有一定量有科学依据营养成分的食品,可标明营养成分与疾病或健康状况的关系。

后来,根据《营养补充剂健康和教育法案(1994年)》,对身体构造和功能有效的有关营养成分的构造和功能也可以进行标明。企业只需要发售后向FDA提出申请,特点是企业负责由其证实的功能标记。但被指出在标签和安全方面存在一些问题,现在要求重新评估。

还有一种称为医疗食品的食品形式,它用于在医生指导下对需要特定营养的疾病进行饮食管理。医疗食品不属于《营养标签和教育法案》的管理范围,发售前不需要FDA的审查和认证。

### 2. 欧盟

由于欧盟各国具有自己独立的制度,以欧盟委员会(European Commission)卫生保健与食品安全总局(Director-General for Health and Food Safety)为中心的政策执行机关,一直在探讨

制定共同的制度。基于向消费者提供充分信息,由消费者自己选择的“知情选择”理念,颁布了关于“食品的营养和健康强调标签”的规定(2006)。该条例规定的标签内容分为一般功能标签,小儿相关标签和降低疾病风险标签,由欧洲食品安全机关对每种产品的标签进行评估。此外,还有关于营养补充食品的指令(2002),规定了片剂、胶囊等的维生素和矿物质的推荐服用量和上限值。

### 3. 澳大利亚/新西兰

为了协调两国之间的食品标准,基于澳大利亚/新西兰食品标准法案(1991年),成立了独立行政机关“澳大利/新西兰食品标准局(FSANZ)”。2003年公布了食品功能标签指南。2013年公布了新的营养标准和有关功能性标签的标准。功能性标签分为对健康功能影响的一般水平的标签和对疾病及其指标有效的高水平的标签两种类型。

### 4. 中国

于1996年颁布了《保健食品注册与备案管理办法》,健康食品的功能标签变成需要由政府机关进行审查。目前,免疫调节、血脂调整、降血糖、抗氧化、辅助记忆力等27种类型的功能范围得到认可。

### 5. 韩国

为了确保健康功能食品的安全性,于2002年颁布了《健康功能食品制度》。功能标签分为营养功能、其他功能和降低疾病风险三种标签类型。在营养功能注册方面,根据已批准的健康功能食品清单,维生素,矿物质,必需脂肪酸,人参和DHA等过去一直使用的原料的功能可以注册。对于其他原料,必须经政府审批,标签内容根据科学证据的强度分为三个等级。

### 6. 食品法典委员会(Codex Alimentarius Commission)

食品法典委员会的作用是制定有关食品安全,质量和公平交易的国际标准和指南。自20世纪90年代以来,食品法典委员会一直在对是否应允许食品突出健康效果进行讨论,并最终发布了《营养和功能标签指南》。但前提是必须与国家的健康营养



表1 功能标签制度的国际比较

	营养功能	结构 功能	降低患病风险
日本	营养功能食品	特定保健食品 功能标签食品	特定保健食品
美国	营养补充剂健康和教育法案		营养标签和教育法案
欧盟	食品营养和健康强调标签条例		
澳大利亚/新西兰	澳大利亚 新西兰 食品基准法		
中国	保健食品		—
韩国	健康功能食品		
食品法典委员会	营养和功能标签指南		

政策相一致,有适当和充分的科学证据,向消费者提供正确的信息,并为消费者提供科学教育支持。根据该指南,功能标签分为营养功能,其他功能和降低疾病风险三种类型。表1整理归纳了在上述各国和地区按照规定是否可实行功能标签制度的情况。在全球化趋势下,各国和地区都在试图与食品法典委员会的指南保持一致。

功能性食品在医疗领域所处的  
地位和课题

如表1所示,世界各地的共同想法是基本上允许食物以预防疾病为目的标签,但不允许以治疗疾病为目的标签。在像加拿大等把补充剂归类为医药品的国家,补充剂被规定在不同的框架中。

此外,有保险制度因国家而异的问题。在日本,肠内营养剂是药物,但粘稠流体食物是食品,因此在保险是否得到报销上是有区别的。另一方面,功能性食品是否能报销,在美国取决于认购的医疗保险类型,在欧盟因各加盟国而异。

今后,为了将功能性食品应用到医疗领域,除了要统一标签制度,还需要对医疗体系和保险制度的统一问题进行探讨。

对功能性食品今后的展望

近年来,已经出现了将现代西方医学与安全性和有效性已被证实的补充替代医学相结合的综合医学理念。美国国家补充和综合卫生中心(前补充和替代医疗中心)正致力于综合医疗的科学验证,以减轻伴随治疗的副作用和控制伴随疾病进展的症状。研究结果在不断地应用于临床实践。此外,随着出生率下降和老龄化社会的到来,医疗支出占国家预算的比例一直上升,制定对策已成为世界各国的迫切问题。正如本文开头所提到的,食物是维持人类健康的基础,毫无疑问,它具有对疾病的预防作用。从减少医疗费用的角度来看,期待功能性食品将来应用于预防医学。然而,为此目的,需要进行医疗模式转换,从现在的以患病后对症状法为主体的医疗体系中脱离出来,积极地 toward 预防医学的模式转换。

## 2. 综合医疗与功能性食品

伊藤寿记<sup>1</sup>

### 导言

近年来,由于医学和医疗的显著进步,使各种疾病的诊断技术和治疗效果得到了改进。因此,在日本急性疾病得到了很好的控制,疾病构成也从急性病向慢性病转变,再加上生活环境的改善,使我们进入了一个极度老龄化的社会。大多数慢性病是以癌症为主,还有高血压、糖尿病、血脂异常、以及肥胖症等生活习惯病。由于这些变化,使得医疗费用逐年飙升,其结果是使日本引以为豪的医疗保险制度面临崩溃的危险。

另一方面,患者的意识结构也发生了变化。由于信息技术(IT)的广泛应用使信息快速传播,对预防医学和健康的关注程度增加,对治疗进行选择时的自我意识提高。也就是说,患者的行为意识从“被动”变为“主动”,患者正在寻求强调生活质量(QOL)的医学治疗并以此作为价值判断的标准。

### 从补充替代医疗到综合医疗

在这样的背景下,于1990年前后,催生了补充替代医学(CAM)这一领域。CAM被定义为“常规医疗领域外的,而且是治疗效果尚未被科学证明的治疗方法”。包括(1)手技疗法和体技疗法:按摩、脊

椎推拿、足疗、针灸等。(2)心身医疗:瑜伽、冥想、心理和精神疗法、艺术疗法、音乐疗法等。(3)有独特理论体系的疗法:印度草医学、中国传统医学、顺势疗法等。(4)能量疗法:气功、灵气、电磁波等。此外,作为最常用的治疗方法:(5)生物学疗法(生物基础疗法):以草药、补充剂和特殊食物为代表。

最初CAM只用于晚期癌症患者以及尚无确切治疗方法的难治性疾病患者,目的是给这些停止了现行所有医疗后的患者,开始一种替代性的治疗方法,但最近它已被追加应用到现行的医疗中作为改善QOL的补充治疗,亚健康状态者的疾病预防治疗,呈现出提早在疾病早期使用的倾向。在临床实践中,癌症是主要应用领域,此外还广泛用于妇科疾病,神经和精神疾病,心脑血管疾病,整形外科。

最先引起人们对CAM关注的是哈佛大学的一项成人CAM使用率调查,结果显示被调查者有33.8%,约6,000万人使用过某种CAM<sup>[1]</sup>。之后,进行了重新调查,确认使用者数量进一步增加到42.1%,约8300万人<sup>[2]</sup>。在CAM使用者中以女性和受教育程度较高的人居多,且西洋草药、脊椎推拿、按摩等是被经常使用的疗法。

CAM的共同要点,可以列出以下几项:

1. 预防是最好的医疗理念,疾病预防是CAM的最终目的

<sup>1</sup>伊藤寿记:综合医疗机能性食品国际学会 会长/大阪大学大学院医学系研究科 综合医疗学捐赠讲座 特任教授

2. 基本维持现行治疗的同时,想试一试自然疗法的力量
3. 现行的医疗是专科医生主导的局部治疗,而CAM是对人体的整体治疗
4. 副作用和医疗事故很少,安全第一的疗法
5. 使用者积极参与的医疗

收到前述的哈佛大学的报告后,美国政府于1992年在美国国立卫生研究院(NIH)内设置了替代医疗事务局(OAM),下令进一步调查。当初的年度预算是200万美元,鉴于CAM的需求稳步增长,OAM于1998年被升格为NCCAM(美国国家补充与替代医学中心),年度预算达到2000万美元。随后,预算逐年增加,到2005年的年度预算达到了1亿2110万美元,之后的年度预算几乎保持相同的数额。在这些经费中,超过3/4已投入临床研究。这样的巨额预算被定位为是对未来降低医疗成本的前期投资。

另一方面,日本在应对这样的背景下,用卫生劳动福利部的癌症研究补助金于2001年组成了研究班(“日本癌症替代疗法研究”班)。以3,461名癌症患者(癌中心—16设施,临终关怀机构—40设施)为对象,实行了关于CAM的现场调查。结果显示,CAM的利用率确实很高,为44.6%[3]。此外,CAM的利用者以60岁以下比较年轻的女性,大学毕业以上学历者,正在接受化疗者,住在缓和病房的患者,被告知患癌症后观察到一些变化的患者为多,其中绝大多数人(89%)是利用“所谓的保健食品”等功能性食品。CAM的利用目的包括抑制癌的进展(67.1%),作为治疗的一部分(44.5%),缓解症状(27.1%),现行医疗的辅助手段(20.7%)。但是当问及是什么原因使其要利用CAM时,少数(23.3%)是因自己的意向,而大多数(77.7%)是因家人和朋友的推荐。

顺便提一句,在因使用CAM而出现问题的患者中,多数未看过医生(84.5%),也没有咨询过医生(60.7%),只凭自己的判断使用。针对这种情况,在2006年4月,该研究班为患者制作了《癌症补

充替代医疗指南(第1版)》。在本指南中,以日本的CAM医学论文为中心进行了验证。结果发现大多数证据可靠性都很低,事实上没有进行严格的验证(临床试验)。于是由接管了该研究班的山下班修订出版了第三版并在2012年2月发行[4]。

近年来,将CAM与现代西医有机结合的理想的整体医学系统-综合医疗的概念得到提倡。在此背景下,NIH内的NCCAM的名称于2014年底更名为NCCIH(美国国家补充与综合健康中心)。“替代”两字被淘汰,将它改成了“综合”,由“医学”变成了“健康”。

## 食物与免疫

正如希腊的有希波克拉底,日本的杉田玄白等所倡导的“医食同源”理念(治疗疾病和饮食,在养生和维持健康上其本质是相同的)那样,“食”对于维持健康的重要性自古就被人们所熟知。

据2015年的统计数据,日本人的平均寿命,女性是87.05(世界第2位),男性是80.79(世界第4位),日本是世界上寿命最长的国家。主食以大米和豆腐等植物蛋白为中心的日本饮食(和食)作为一个要因引起了人们的关注。和食于2013年12月被列入联合国教科文组织非物质文化遗产。

本来,食品除了有为生命的维持和生长提供营养的一级功能,刺激味觉,嗅觉,视觉器官与味道和食欲相关的感觉方面的二级功能外,还强调其负责身体控制和防御的生理方面的三级功能,且三级功能被认为涉及调节身体节律,预防和改善疾病,预防衰老(抗衰老),免疫激活等。实际上,在我们通常食用的蔬菜和水果中已鉴定出了各种生理活性物质,并且认为这些活性物质参与三级功能。

我们的身体通过内分泌系统,神经系统(自主神经系统)和免疫系统相互配合,调整身体功能。最重要的是,身体具有通过免疫系统防止来自外界的异物侵入的生物防御系统,防止异物通过与外界直接接触的气道粘膜,肠粘膜及皮肤侵入。其中,胃

肠道具有最大的免疫系统,对与食物同时进入体内的无数抗原中有害的物质通过IgA等粘膜免疫机制消除。但是,对生物体有益的东西身体具有不但排除而且积极地将其吸收的特殊机制,这被称为经口免疫耐受,被认为是消化道的特殊免疫功能。这种免疫耐受功能正常时,身体的健康状态得以维持,当这种机制出现异常时,被认为会发生过敏,自身免疫性疾病。

1983年,日本教育部重点领域“功能性食品”研究班领先于世界提出了重视食品三级功能的“食品功能论”,这引起了全世界的关注。从此,这特具三级功能的食品,即“功能性食品”一词,在日本诞生,并作为“Functional food”在全球各地传播开来。

因此,该研究班开展了专门针对这些食品的功能进行功能性食品的开发。1991年,特定保健食品(俗称“Tokuhō”)作为特具食品三级功能的食品应运而生。它可以描述健康声明,如“调整胃肠功能的食品”,“当血糖高者的食品”或“血压偏高者的食品”等。为此,有必要提交临床数据,由国家健康与营养研究所和厚生劳动省委员会评定,最后申请到厚生劳动省批准。截至2017年2月22日,1,158件产品被认定为“特定保健食品”。

接下来就有了被定义为“含有特定营养成分并根据厚生劳动大臣制定的标准,显示该营养成分功能”的营养功能食品,有五种矿物(钙、铁、锌、铜、镁),12类各种维生素等得到批准。它与上述的特定保健食品一同被归类为保健功能食品。除此之外的就是一般食品,其中包括“所谓的健康食品”。然而,从2015年4月起,开始对一部分“所谓的健康食品”可以实行功能注册的制度。有关这些制度的详细信息,请参阅本书的I-1。

### 消化道粘膜免疫

我们体内有500种100兆个肠道细菌,重量可达1.0~1.5公斤,与胃肠道的免疫功能密切相关。

肠道细菌由有益菌(所谓的“好细菌”)和有害细菌(“坏细菌”)组成,这些细菌有助于维持身体健康。通常,两者保持一定的适当平衡,形成肠道菌群(intestinal flora)。这种平衡受到各种因素的影响,例如衰老,药物(抗生素,抗癌药物等),疾病,西式饮食和压力等。当平衡向“坏细菌”倾斜时导致疾病。“有益菌”包括乳酸菌如乳酸杆菌,乳球菌和双歧杆菌,“坏细菌”包括产气荚膜梭菌,大肠杆菌,葡萄球菌,铜绿假单胞菌等。

有一种思路认为可以将平衡倾向于“坏细菌”的肠道菌群纠正为“有益菌”,它被称为益生菌(probiotics)和益生元(prebiotics)。益生菌通常是口服给予活的“好”菌(群)的方法。富含乳酸菌的食物,是益生菌的代表,除了来自动物的酸奶和奶酪外,还有来自植物的味噌,纳豆和腌菜等。作为益生菌,必须满足以下条件。

1. 是栖息在人体内的常驻微生物(细菌)
2. 能耐受胃酸,胆汁酸等,以及其中所含的消化酶
3. 可以在胃肠道中繁殖
4. 能改善便秘,减少“坏细菌”和抑制有害物质的产生
5. 作为医药品和食品其安全性很高

而益生元是一种促进“好细菌”生长或通过给予膳食纤维(如低聚糖)增加“好细菌”活性的方法,这种纤维是“好细菌”的食饵,可以调节肠道环境。两者通常组合使用,称为合生元(synbiotics)。

如上所述,以肠道菌群为目标的食品,预期具有以下效果。

1. 促进肠道蠕动,改善便秘(调节肠道作用)
2. 增强免疫功能,抑制大肠癌等的癌变
3. 降低血液胆固醇的作用
4. 减少引起胃十二指肠溃疡和胃癌的幽门螺杆菌的作用
5. 对牙周病和虫齿的预防作用
6. 降血压作用
7. 抗过敏作用

免疫营养(immunonutrition)是旨在减少

术后并发症的治疗策略之一。众所周知, 术后免疫功能降低, 会引起各种并发症, 曾经有一段时间中心静脉营养法(TPN), 特别盛行于消化外科领域尤其是伴有消化道吻合的手术。然而, 事实证明如果禁食时间过长, 肠道粘膜上皮就会萎缩, 防御机制会变弱, 进而使肠道菌群失衡, 由细菌移位(bacterial translocation)向败血症发展, 引起严重的并发症。因此建议尽可能早地进行肠内营养。在这种情况下, 进行了在围手术期激活肠粘膜免疫, 试图减少术后并发症。以结肠癌接受手术的患者为例, 病人受多种因素(癌症病态、手术、因全麻所致的身体和精神应激、低营养、术前治疗、衰老)的影响而处于免疫功能低下的状态。因此在术前术后的围手术期间开展了服用含有各种有效成分{n-3脂肪酸, 膳食纤维, 寡糖, 精氨酸, 谷氨酰胺, 核酸, 微量矿物质(锌、铜、锰、锡)等}的经口营养剂的免疫营养疗法。这些成分的作用是:n-3脂肪酸可抗炎和激活细胞免疫, 膳食纤维, 寡糖作为上述的益生元, 调整肠道菌群抑制“坏细菌”增殖, 防止在手术和创伤等侵袭时由应激引起的肠粘膜萎缩和/或破坏而导致的细菌移位。还有精氨酸和谷氨酰胺充当核酸的前体, 促进蛋白质合成和激活细胞免疫。锌、铜、锰和锡等矿物质作为清除剂, 中和因手术或创伤的侵袭性应激时而产生的活性氧, 对维持生物膜功能起重要作用。

结果, 已有许多免疫营养的临床效果的报道。通过减少术后感染的频率缩短了住院天数, 从而减少了医疗费用。

### 关于「所谓的健康食品(补充剂)」的注意事项

在功能性食品中占了大半比率的“所谓的保健食品”, 即“补充剂”, 最近成为许多人关注的话题。受其便利性和健康热潮的影响, 保健食品补充剂的销售额(每年1兆数千亿日元的规模, 药品是约6兆日元)逐年增长, 显示出上升的趋势。作为经常使用

的补充剂有维生素C, 维生素E, 多酚等抗氧化物; 蘑菇成分( $\alpha$ ,  $\beta$ -葡聚糖等), 天然植物和动物等有免疫激活效果的物质。虽然补充剂与药品有相同的外观(胶囊剂, 片剂, 颗粒剂, 粉末形式等), 但其活性成分不象药物那样单一, 通常由许多的复合物组成。食品批次间的差异不像药品那样好控制, 要保证质量始终不变, 管理是非常重要的。此外, 有必要对杂质污染等进行严格的安全检查。

然而, 补充剂对健康的损害仍然存在, 例如, 从中国输入用于减肥的药草, 因混入了N-亚硝基戊醇胺, 导致服用者急性肝损伤(其中两人患有脑病, 一名患者接受肝脏移植手术, 另一名患者死亡)的严重不良事件的发生。这只是一个例子, 厚生劳动省在收到补充剂严重损害健康的案例后, 于2005年2月制定了针对“所谓保健食品”的基于医药品的良好操作规范(GMP)指南, 以应对过量服用造成的健康损害情况。这是日本通过保证质量来展示与他国差异化的举措。此外, 还创建了“健康食品管理士”认证制度。

此外, 还必须注意补充剂与药物的相互作用(见其他章节)。已知许多药物通过细胞色素P450(CYP, 肝脏的羟化酶家族)代谢而排泄。对药物通过哪种CYP代谢基本上是知道的, 但对补充剂是通过哪种CYP代谢却知道很少。已知如果某种补充剂与同时使用的药品通过相同的CYP代谢的话, 这种补充剂可能会诱导CYP, 降低药物的血中浓度(减弱药效); 或者, 这种补充剂可能会抑制CYP, 升高药物的血中浓度(增强药效)。因此要特别引起注意。

还有, 抗癌药物与抗氧化补充剂(如维生素C, E, 多酚等)并用时, 有可能减弱抗癌剂的作用<sup>[5]</sup>。通过产生活性氧而发挥抗癌作用的抗癌剂如蒽环类药物, 烷化剂, 铂络合物, 拓扑异构酶抑制剂等不应与抗氧化补充剂联合使用。放射治疗也属于这一类。然而, 可以认为与活性氧关联少的抗癌药物, 抗代谢和生物碱类药物其与抗氧化补充剂的相互作用很少。



## 小结

本文重点叙述了综合医疗领域的食物,特别是功能性食品。在日本,CAM中“所谓的保健食品”所占的比率非常高。无论安全性如何,对有功能主张的保健食品需要给与相应的支持。为此日本厚生劳动省启动了向公众传播有关综合医疗正确信息的项目,建立了“综合医疗”信息发布网站。此外,对于新材料,要求构建从基础研究到临床试验的证据。在此,客观性评估指标(生物标志物)也是重要因素,包括对这些评估指标的开发,今后也有探讨的必要。目前,可以使用源自人类基因组计划的“组学”技术全面捕获mRNA,蛋白质表达和代谢物变化。将来,通过这些新概念引入到新的被人们注目的“营养保健品”和“营养基因组学”研究领域,肯定会促进有益健康的食品开发,功能性食品对身体的影响也将得到阐明。CAM的订制治疗也将不是梦想。

最后,作为综合医疗的最终目标,它不单是为了补充现有的医疗,而且还旨在与西医有机融合,不仅治疗疾病,还预防疾病,应对未病,促进健康。期待立足于人体整体的综合医疗成为下一代理想医疗体系。

## 参考文献

- [1] Eisenberg DM, et al : Unconventional medicine in the United States — Prevalence, cost, and pattern of use. N Engl J Med, 328 : 246-252, 1993.
- [2] Eisenberg DM, et al : Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: Results of a follow-up national survey. JAMA, 280(18):1569-1575, 1998.
- [3] Hyodo I, et al : Nationwide survey on complementary and alternative medicine in cancer patients in Japan. J Clin Oncol, 23 (12):2645-2654, 2005.
- [4] 厚生労働省がん研究助成金「がんの代替療法の科学的検証と臨床応用に関する研究」班:独立行政法人国立がん研究センターがん研究開発費「がんの代替医療の科学的検証に関する研究」班. がんの補完代替医療ガイドブック, 第3版, 2012.
- [5] Yasueda A, et al : Efficacy and interaction of antioxidant supplements as adjuvant therapy in cancer treatment : A systematic review. Integr Cancer Ther, 15 (1) : 17-39, 2016.

## 在互联网上公开的CAM情报

厚生劳动省(食品安全信息)

<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/update.html>

独立行政法人国立卫生与营养研究所

<http://www.nibiohn.go.jp/eiken/>

大阪大学大学院综合医学讲座

<http://osaka-cam.jp/>

美国补充和综合健康中心(NCCIH) (English)

<https://nccih.nih.gov/>

美国NCI癌症补充替代医疗局(OCCAM) (English)

<http://cam.cancer.gov/>

「综合医疗」信息发布网站

<http://www.ejim.ncgg.go.jp/public/doc/index.html>

## Ⅱ. 概 论





# 1. 制造工艺

藤井 纪历<sup>1</sup>, 工藤松太郎<sup>2</sup>

## 导言

AHCC是担子菌属下的一种香菇(*Lentinula edodes*)的菌丝体培养物提取物,是由多种营养素组成的复合物。“AHCC”是阿明诺株式会社(总部:札幌)的注册商标。AHCC由阿明诺株式会社和冈本彦博士(东京大学药学部)于1989年开发。从那以后,AHCC已在包括日本在内的世界各国使用。例如,在欧洲,AHCC产品在1994年已开始销售。已知AHCC具有免疫调节作用,其有效成分之一是部分酰化的 $\alpha$ -葡聚糖。虽然对单纯的 $\alpha$ -葡聚糖是否有免疫调节作用尚不清楚,但推测部分酰化的 $\alpha$ -葡聚糖可刺激肠道免疫。由于其免疫调节作用,自发售以来,AHCC主要广泛用于免疫力下降的患者,包括癌症患者。不言而喻,适当的免疫调节是维持健康的重要因素之一。

## 制造工艺

许多蘑菇保健食品是从蘑菇的子实体中通过溶剂(如水)提取而产生的,而AHCC是由香菇的菌丝体培养液生产的。当蘑菇菌丝体在液体中培养时,形成球形菌丝团,而不是子实体(图1)。AHCC

的各种活性被认为是通过这种独特的制造工艺获得的(图2)。

在制造过程中,首先,用冷冻保存的菌株制备用作菌种的菌丝体。通过使用该冷冻干燥菌株,保持了AHCC的均一性。将接种物在培养基中培育约40天后逐渐增加培养规模,对含有菌丝体的培养物进行提取。通过离心除去不溶性细胞成分等,上清液的可溶性部分含有各种营养素。灭菌后,将其冷冻干燥,得到称为AHCC-FD的粉末。由于该粉末吸湿性高,因此当市售时,需加入各种添加剂以制备抑制吸湿性的细粒。这种细粒通常称为AHCC。

## 质量管理

以日本厚生劳动省的指南为准则,遵循经日本健康营养食品协会批准的“健康补充食品的良好生产规范(GMP)制定的指导方针”而制造的AHCC,按国际质量标准ISO 9001:2008和食品安全管理ISO 22000:2005进行管理。ISO 22000是将法典委员会制定的危害分析关键控制重点(HACCP)和一般卫生管理的前提方案纳入ISO管理体系的管理体系。

由于担子菌对生长环境非常敏感,通过对温

<sup>1</sup>藤井 纪历 阿明诺株式会社 制造部 部长,<sup>2</sup>工藤松太郎 阿明诺株式会社 HACCP 团队



图1 球形菌丝体

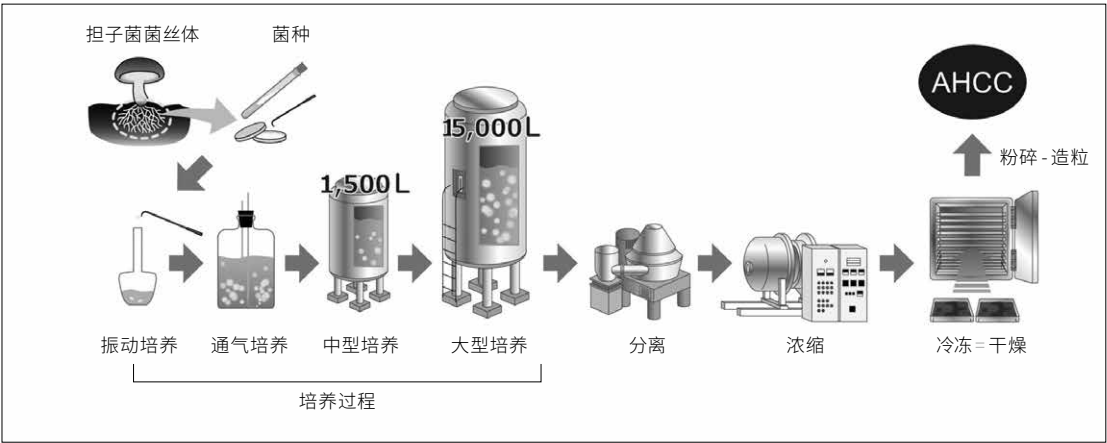


图2 制造工艺

度、时间、pH值、糖锤度、比重和微生物污染等各种生长条件进行严格的生产环境控制和生产过程管理,实现了长时间保持稳定的培养过程。

由于大多数蘑菇保健食品是使用子实体生产的,因此它们的培养条件受到诸如气候和季节等

环境条件的影响,并且认为它们的营养成分很分散。而在AHCC的制造过程中,环境因素由最新技术控制,因此可以说与其他蘑菇保健食品相比,可更好地对保持质量稳定进行管理。

## 2. 成分

佐藤 健司<sup>1</sup>, 樫本 真纪<sup>2</sup>

### 导言

本章介绍了AHCC的主要组成部分, 并讨论了具有潜在生物活性和特征结构的化合物。还讨论了这些化合物与通过摄入AHCC的生物反应之间的关系。

### 一般成分

AHCC的重要组成部分的AHCC-FD( AHCC冻干粉)的一般成分如下表1所示, 并与蘑菇(姬松茸: *Agaricus blazei*和香菇: *Lentinula edodes*)的干燥子实体成分进行比较<sup>[1]</sup>。AHCC-FD的特点是碳水化合物含量较高, 纤维含量低于蘑菇干燥子实体。AHCC-FD是从蘑菇菌丝体培养

物获得的粗提取物。为了培养菌丝体, 使用了一些营养成分。可以认为独特的制造工艺使AHCC-FD的高碳水化合物含量成为可能。

### 碳水化合物

AHCC-FD中的还原糖经1-苯基-3-甲基-5-吡啶啉酮(PMP)衍生化后, 经液相色谱-串联质谱仪(LC-MS/MS)检测衍生物。通过检测产生来自PMP试剂的碎片离子( $m/z=175$ )的前体离子, 可以特异性地检测还原糖。通过扫描单糖的质荷比( $m/z$ )范围, 在AHCC-FD中检测到几种醛糖(具有还原性的单糖), 如图1所示。

如表2所示, 葡萄糖和甘露糖是主要成分。此外, 阿拉伯糖, 岩藻糖, 核糖, 阿洛糖, 鼠李糖和一些未鉴定的醛糖作为微量成分存在。可以认为至少这

表1 AHCC-FD和蘑菇干燥子实体的一般成分(%)

	AHCC-FD	姬松茸	香菇
蛋白质	13.1	40-45	19.3
脂质	2.2	3-4	3.7
糖质	71.2	38-45	59.2
食物纤维	2.91	6-8	10.0
灰分	8.9	5-7	3.9

(见参考文献[1])

<sup>1</sup>佐藤 健司 京都大学大学院农学研究科 应用生物科学专攻 海洋生物生产学领域 教授, <sup>2</sup> 樫本 真纪 京都大学大学院农学研究科 应用生物科学专攻 海洋生物生产学领域

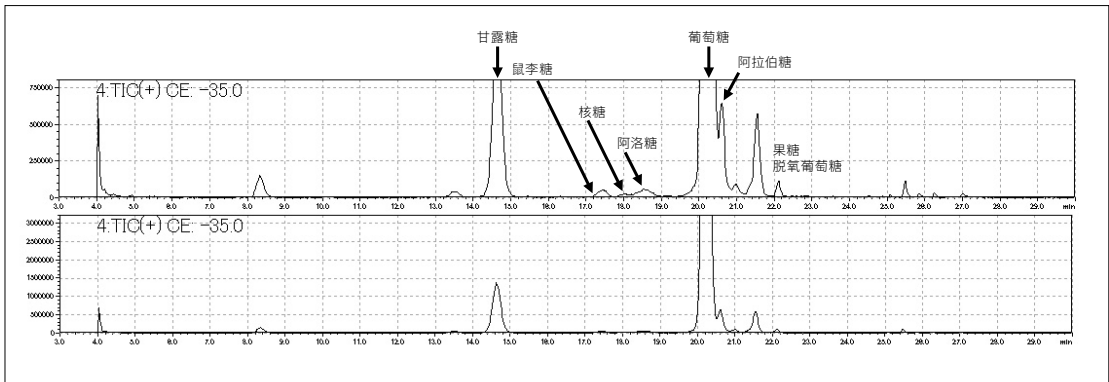


图1 AHCC-FD中还原糖的鉴定  
通过检测还原糖诱导化试剂,检测出了还原糖(数据未公开发表)

表2. AHCC-FD 中的单糖组成

葡萄糖	187.7	鼠李糖	0.4
甘露糖	22.7	岩藻糖	0.4
阿拉伯糖	4.0	阿洛糖	0.6
核糖	0.3		

(毫克/克 干燥物质)

些成分的一部分来源于作为营养源添加到培养基中的原料。如下面将提到的那样,已经认为在AHCC中存在部分乙酰化的 $\alpha$ -1,4-葡聚糖,但是用PMP衍生化的分析方法,未检测到乙酰化的还原糖,只检测出未修饰的还原糖(醛糖)。假定与具有环状结构的葡萄糖的1-位碳键合的羟基被乙酰化或酯化,由于环结构(吡喃糖环)不能被打开,那么用PMP衍生化-LC-MS/MS技术无法检测到乙酰化的还原糖。为了证实这种可能性,通过分子筛色谱法(SEC)制备AHCC-FD中的单糖,并在酸水解之前和之后进一步进行糖和有机酸分析。结果,在特定的SEC级分中,在水解之前几乎检测不到葡萄糖和其他还原糖,但是水解极大地增加了葡萄糖的峰值(图2左)。此外,通过水解相同的SEC级分释放出几种有机酸(图2右)。这些结果表明,与吡喃糖型葡萄糖的1-位碳键合的羟基至少部分地被有机酸酯化了。

还通过PMP-LC-MS/MS方法检测双糖类。如图3所示,在AHCC-FD中检测到至少四种由己糖组成的双糖。也就是说,除麦芽糖和异麦芽糖之外还有其他双糖类。有趣的是,箭头所示的双糖显示出对酸

水解的抵抗性。这些双糖的结构尚未被阐明。

通过图4所示的方法进一步分级分离AHCC-FD中的组分,并制备多糖组分<sup>[1]</sup>。通过醇乙酸酯衍生化-气相色谱对单糖分析,异淀粉酶分解,SEC,核磁共振光谱(NMR)技术探查多糖组分的特征。

这些分析表明,多糖类的主要成分是平均分子量为5,000的 $\alpha$ -1,4-葡聚糖。用异淀粉酶消化后的糖链分析显示该葡聚糖具有支链,其通过 $\alpha$ -1,6键与主链连接。此外,NMR光谱分析表明 $\alpha$ -葡聚糖中存在乙酰化羟基。

从这些结果推测,AHCC-FD中的主要多糖具有如图5所示的结构<sup>[1]</sup>。与 $\beta$ -葡聚糖作为可溶性多糖的主要成分的蘑菇子实体相比<sup>[2,3]</sup>,该酰化 $\alpha$ -葡聚糖是AHCC的特征性成分。认为“酰化 $\alpha$ -葡聚糖”是通过在培养过程中对香菇培养基中所含的淀粉或糊精进行修饰而产生的。并认为该“酰化 $\alpha$ -葡聚糖”是参与AHCC免疫增强作用的成分。此外,除了葡萄糖,麦芽糖和异麦芽糖之外,还显示了几种单糖和双糖的存在。因此,AHCC的多糖中存在未知的糖链结构,并且参与AHCC的生理活性。

## 氨基酸和多肽类

图6显示了AHCC-FD和蘑菇子实体的游离氨基酸组成。AHCC-FD的游离氨基酸组成与蘑菇子实体的组成完全不同。与用于生产AHCC-FD

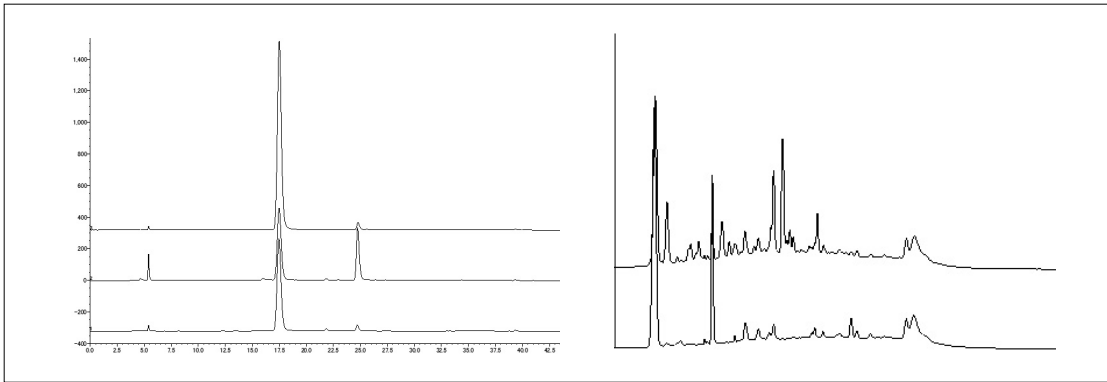


图2 AHCC-FD单糖组分水解前后葡萄糖和有机酸的检出

使用 Superdex Peptide 10/30柱通过分子筛色谱法分离 AHCC-FD 中的单糖，并收集单糖级分（在40至41分钟洗脱级分）。酸水解(+)后，释放出葡萄糖和箭头所示的几种有机酸（数据未公开发表）

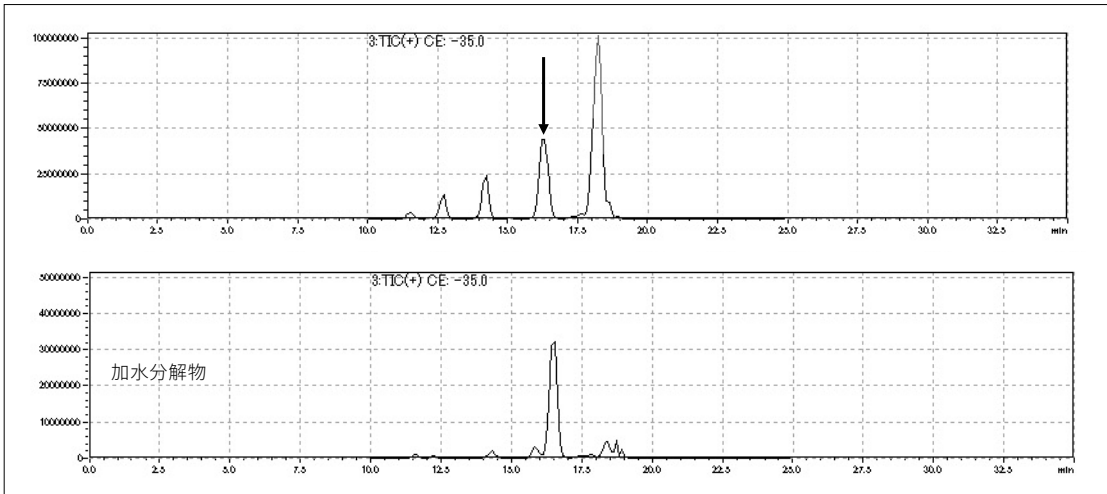


图3 AHCC-FD中的双糖类

在还原糖衍生化试剂作用下，通过前体扫描检测出双糖类。所有双糖均由两个己糖组成。在箭头所示的峰值处，双糖类抵抗酸水解。（数据未公开发表）

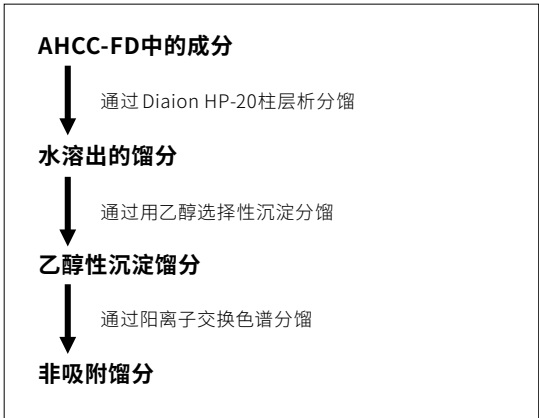


图4. AHCC-FD 多糖组分的制备 (见参考文献 [1])

的香菇(*Lentinula edodes*)的干燥子实体相比，AHCC-FD中的天冬氨酸，脯氨酸和缬氨酸含量较高，谷氨酸，组氨酸和精氨酸含量较低。这些差异可能源于培养基中使用的营养成分以及液体培养过程中的代谢物。

关于AHCC中蛋白质和肽类的数据很少。这些成分也可能参与AHCC的生物活性。最近发现AHCC-FD中含有90μg/g的焦谷氨酰-亮氨酸(pEL)。通过氨基末端谷氨酰胺残基的环化形成焦谷氨酰残基<sup>[4]</sup>。使用大鼠巨噬细胞<sup>[5]</sup>和原代培养的肝

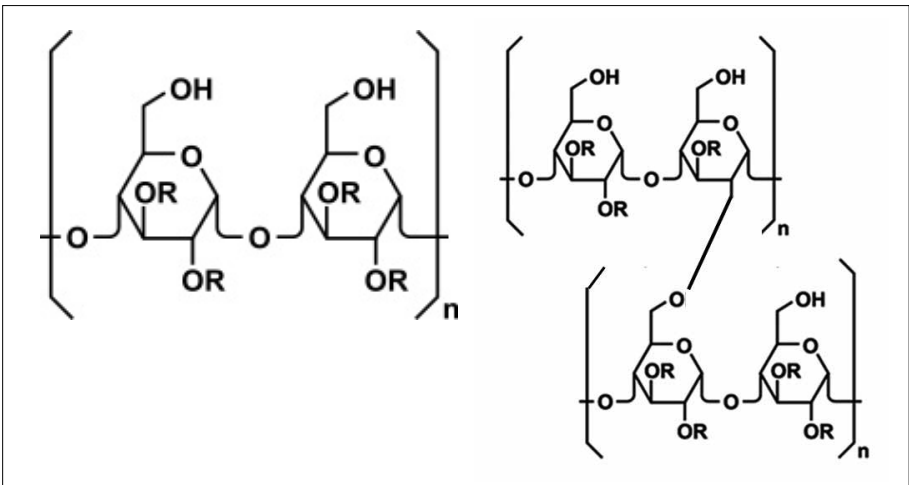


图5 AHCC中主要多糖类的预想结构图

细胞<sup>[6]</sup>的体外实验已经证明pEL具有抗炎作用。此外, 已经证明pEL可以减轻动物模型中的肝炎<sup>[7]</sup>和结肠炎<sup>[8]</sup>, 并且还可以使大肠炎诱发的肠道内菌

群紊乱恢复正常<sup>[8]</sup>。这些事实表明pEL可能发挥了一部分AHCC的有益作用。有必要对AHCC中肽类的结构和生物活性作进一步的研究。

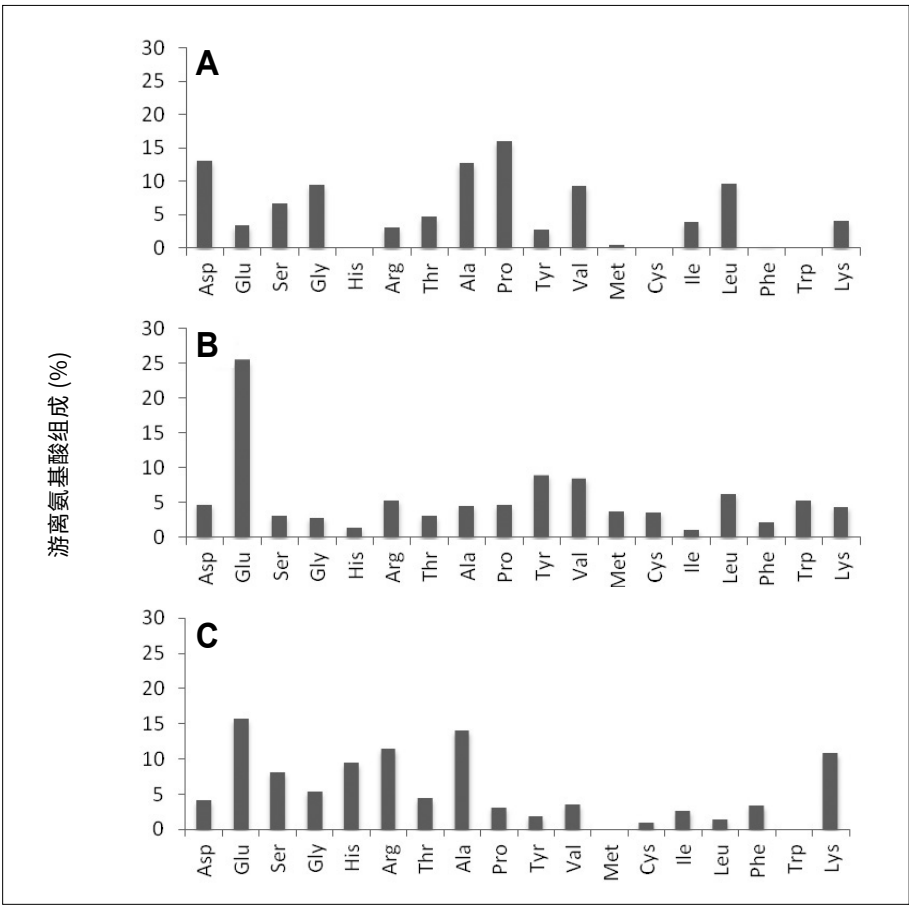


图6 AHCC-FD(A)、姬松茸(B)和香菇(C)干燥子实体的游离氨基酸组成(见参考文献[1])

维生素

如表3所示, AHCC-FD中的麦角甾醇含量远小于香菇子实体中的含量。此外, AHCC-FD中的维生素B<sub>2</sub>的含量低于蘑菇子实体中的含量。AHCC-FD中可能存在可忽略量的维生素K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>和D<sub>2</sub>。过多摄入维生素A等脂溶性维生素有可能发生过剩症。即

使是水溶性维生素, 过多摄入烟酸等也可能发生过剩症。此外, 服用华法林以预防血栓形成的患者被要求避免服用过量的维生素K以防止血液凝固。AHCC经常需服用相当长的一段时间, 但即使服用高剂量的AHCC(6g/day), 也不会产生烟酸过量(300μg/day以上)<sup>[9]</sup>。还有对接受华法林治疗的患者也是安全的。

表3 AHCC-FD和蘑菇干燥子实体中的维生素含量

	AHCC-FD	姬松茸	香菇
维生素 B <sub>1</sub>	3	6	5
维生素 B <sub>2</sub>	3	51	14
维生素 K <sub>1</sub> and K <sub>2</sub>	N.D.	—	N.D.
烟酸	550	430	170
麦角甾醇	21	—	2570
维生素 D <sub>2</sub>	N.D.	—	0.85

(mg/g of 干燥物质) N.D.: 未检出 (见参考文献[1])

表4 香菇中AHCC-FD和果实中嘌呤碱

	AHCC-FD	姬松茸
腺嘌呤	0.6	2.0
鸟嘌呤	0.4	1.7
黄嘌呤	0.2	0.1
次黄嘌呤	N.D.	N.D.

(mg/g 干燥物质) N.D.: 未检出  
见参考文献[1]

嘌呤碱

如表4所示, AHCC-FD中含有腺嘌呤, 鸟嘌呤和黄嘌呤。但是, 它们的含量低于香菇(Lentinula edodes)干燥子实体中的含量。在人类, 这些嘌呤碱基被代谢成尿酸, 尿酸被排泄到尿液中。当产生超过肾脏排泄能力的尿酸(300mg /day)时, 血尿酸水平将升高, 当高于7mg/dl(毫克/分升)时, 被称为高尿酸血症。在这种情况下, 尿酸可以形成晶体并诱发严重的炎症, 即痛风。然而, 即使摄取高剂量AHCC(6g/day), AHCC衍生的嘌呤碱的量也小

于10mg。服用高剂量AHCC的嘌呤碱摄入量小于10mg/day。

另一方面, 已经证实AHCC抑制白细胞介素1β(IL-1β)诱导的一氧化氮(NO)的产生<sup>[10]</sup>。因此, 认为AHCC抑制肝脏中的过度炎症反应并因此抑制肝脏的损伤。腺苷, 一种含有腺嘌呤的核苷, 通过以活性为指标的分离法, 已被鉴定为体外抗炎活性的主要活性成分。然而, 腺嘌呤和其他核苷比腺苷只有较低的抗炎活性<sup>[11]</sup>。因此, 认为AHCC-FD中的腺苷(250μg/g)至少部分地参与了AHCC摄取的有益效果。

表5 AHCC-FD中的微量元素含量和蘑菇干燥子实体中的微量元素含量

	AHCC-FD	姬松茸	香菇
钾	20.0	46.0	21
钠	8.4	0.44	0.13
磷	15.0	13.0	3.1
钙	0.069	1.35	0.10
碘	N.D.	—	—

(mg/g 干燥物质)N.D.：未检出 (见参考文献[1])

矿物质

表5显示了AHCC-FD, 姬松茸 (*Agricus blazei*)和香菇 (*Lentinula edodes*)干燥子实体的矿物质含量。AHCC-FD含有较高的钠和磷, 这些矿物质可能来自培养液中的成分。然而, 即使AHCC以高剂量(6g/day)摄入, 来自AHCC的钠和磷摄入量分别为50mg和100mg或更少, 远低于耐受的上限摄入量水平。根据日本膳食摄入标准(2015年版)钠的成人标准上限量为3g/day(盐当量: 12岁以上女性小于7.0g/day)和磷的18岁以上成人标准上限量为3,000mg/day<sup>[12]</sup>。

讨论

AHCC是来自香菇菌丝体培养物的提取物。如上所示, AHCC-FD的组成与香菇和其他蘑菇的干燥子实体的组成明显不同。在菌丝体培养过程, 向培养液中添加各种营养成分, 这些成分中的化合物被菌丝体利用并转换为其他化合物。因此, AHCC不仅仅是干燥蘑菇粉, 而是由菌丝体经液体培养产生的化合物的混合物。

口服摄入AHCC会产生许多有益的活性, 如本书其他章节所示。由于AHCC对诸如癌症的慢性疾病发挥有益作用, 通常会长期摄取相对高剂量的AHCC(3-6g/day)。因此, 要注意的是患者的营养状况不受摄取的AHCC干扰。如本章所述, 可以放心的是即使摄取高剂量的AHCC, 通常也不会出现

超过每日特定营养素摄入的上限量。

AHCC的体外研究表明, AHCC刺激参与免疫反应的细胞, 如单核细胞<sup>[13]</sup>, 同时抑制非免疫系统(如肝细胞)中细胞的过度炎症反应<sup>[10]</sup>, 具有同时刺激免疫反应和抗炎症活性是AHCC与其他药物或功能性食品相比的一大优势。已经预想到AHCC的多糖组分“酰化 $\alpha$ -1,4-葡聚糖”可能是负责其免疫刺激活性的成分。然而, 尚未鉴定出它直接作用于免疫系统细胞的糖基序(最小碳链结构)。

关于鉴定活性糖基序结构的进一步研究是必要的。对于原代培养肝细胞的抗炎症活性, 已在AHCC中鉴定出腺苷和焦谷氨酰-亮氨酸。这些化合物的潜在护肝活性需要通过动物和人体研究证实。此外, 关于AHCC中肽的结构和功能所知甚少, 对这一点今后也有必要加以研究。

参考文献

[1] 藤井 創, 中川 喬: AHCCの成分. AHCCの基礎と臨床, pp9-15, ライフ・サイエンス, 東京, 2003.

[2] Usui T, et al : Isolation and characterization of antitumor active  $\beta$ -D-glucans from the fruit bodies of *Ganoderma applanatum*. Carbohydr Res, 115(16):273-280, 1983.

[3] Kiho T, et al : (1  $\rightarrow$  3) - $\alpha$ -D-glucan from an alkaline extract of *Agrocybe cylindracea*, and antitumor activity of its O- (carboxymethyl) ated derivatives. Carbohydr Res, 189(15):273-279, 1989.



- [4] Sato K, et al : Occurrence of indigestible pyroglutamyl peptides in an enzymatic hydrolysate of wheat gluten prepared on an industrial scale. *J Agric Food Chem*, 46 (9):3403-3405, 1998.
- [5] Hirai S, et al : Anti-inflammatory effect of pyroglutamyl-leucine on lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Life Sci*, 117(1):1-6, 2014.
- [6] Oishi M, et al : PyroGlu-Leu inhibits the induction of inducible nitric oxide synthase in interleukin-1 $\beta$ -stimulated primary cultured rat hepatocytes. *Nitric Oxide*, 44:81-87, 2015.
- [7] Sato K, et al : Identification of a hepatoprotective peptide in wheat gluten hydrolysate against D-galactosamine-induced acute hepatitis in rats. *J Agric Food Chem*, 61 (26):6304-6310, 2013.
- [8] Wada S, et al : Ingestion of low dose pyroglutamyl leucine improves dextran sulfate sodium-induced colitis and intestinal microbiota in mice. *J Agric Food Chem*, 61(37):8807-8813, 2013.
- [9] 厚生労働省: 日本人の食品摂取基準(2015年度版)
- [10] Matsui K, et al : Active Hexose Correlated Compound inhibits the expression of proinflammatory biomarker iNOS in hepatocytes. *Eur Surg Res*, 47 (4) : 274-283, 2011.
- [11] Tanaka Y, et al : Adenosine, a hepatoprotective component in Active Hexose Correlated Compound : Its identification and iNOS suppression mechanism. *Nitric Oxide*, 40:75-86, 2014.
- [12] Dietary Reference Intakes (DRIs) : Tolerable upper intake levels, Vitamins. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academies, 1997.
- [13] Lee WW, et al : Active Hexose Correlated Compound promotes T helper (Th) 17 and 1 cell responses via inducing IL-1 $\beta$  production from monocytes in humans. *Cell Immunology*, 275(1-2):19-23, 2012.

## 3. 安全性评价

Thomas Walshe<sup>1</sup>, 西冈 浩<sup>2</sup>

### 导言

用于AHCC培养的担子菌(Basidiomycetes)是食用香菇的菌丝体。根据食用经验,作为食品其安全性是毫无疑问的。尽管如此,为了科学地证明AHCC是一种安全可靠的食品,还是对其实施了各种安全性评价。

### 临床前试验

#### 1. 大鼠单剂量经口投与毒性试验 (GLP标准试验)<sup>[1]</sup>

使用Crj:CD Sprague-Dawley (SD)大鼠, AHCC组经口单次投与12,500mg/kg体重的AHCC冷冻干燥粉末(AHCC-FD),从投与当天到第14天的总共15天期间进行观察。而对照组经口单次投与纯净水。两组中的动物数量是各10只雄性大鼠(5周龄)和10只雌性大鼠(6周龄)。

结果,在对照组和AHCC组中均未观察到死亡大鼠。一般观察结果表明,AHCC组的所有雄性大鼠在投与后约30分钟开始自发运动量减少,随后饮水行动增加,并伴有腹泻。然而,所有这些症状在投与当天观察结束时已恢复正常。同时,观察到雌性大鼠在投与后约30分钟开始饮用更多的水并伴有

腹泻,在投与当天观察结束时,雌性大鼠也从这些症状中恢复。对照组的雄性和雌性大鼠在包括投与日在内的试验期间未观察到异常。解剖结果显示,两组中雄性大鼠没有异常。尽管在接受AHCC-FD的一只雌性大鼠中观察到肾盂扩张,但没有检测到其他异常。

如上所述,12,500mg/kg体重的AHCC-FD投与组中的所有雌雄各10只大鼠均存活,没有严重不良症状。因此,确定单次口服剂量的AHCC-FD的LD50(50%致死剂量)值高于12,500mg/kg体重。

#### 2. 大鼠90天连续经口投与毒性试验 (GLP和OECD408标准试验)<sup>[1]</sup>

给5周龄Slc:SD大鼠投与AHCC-FD,剂量分别为0mg/kg体重(对照组)、1,000mg/kg体重(低剂量组)、3,000mg/kg体重(中剂量组)和6,000mg/kg体重(高剂量组),每日一次,连续90天。每组由10只雄性和10只雌性大鼠组成。毒性评价包括:临床观察、体重、喂食量、眼科检查、尿分析、血液学检查、血液生化检查、尸检、脏器重量和组织病理学检查。

结果显示,在尿液分析中,与AHCC-FD投用相关的变化是雄性大鼠高剂量组和雌性大鼠中、高剂量组的pH值降低,蛋白质排泄量增加。在雄性大

<sup>1</sup>Thomas Walshe Assistant Professor of Neurology, Harvard Medical School Chief, General Neurology Division, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital (哈佛医学院神经病学助理教授,布莱根妇女医院神经病学系神经病学科主任)

<sup>2</sup>西冈 浩 阿明诺化学(现阿明诺)株式会社研究部部长

鼠高剂量组中检测到尿的比重增加。尸检发现,在雄性和雌性大鼠高剂量组中观察到腺胃粘膜中的黑变和胃境界缘的白色化。此外,组织病理学检查,在雄性和雌性大鼠高剂量组中观察到胃境界缘的轻微肥厚和过度角化,并且在雄性大鼠的高剂量组中观察到小叶中心肝细胞的脂肪变。

特别是,由于在AHCC-FD给药组中观察到尿蛋白排泄的增加,因此进行了更详细的肾脏组织病理学检查。结果显示2例来自高剂量组的雄性大鼠有肾小球血管扩张,这被认为是投与试验物质的影响;然而,在低于3,000mg/kg体重的剂量组的雄性和雌性大鼠中未观察到该病理变化。

从上述结果得出结论,在该试验条件下,雄性和雌性大鼠中AHCC-FD的无毒性反应量(NOEL)为3,000mg/kg/day。

### 3. 细菌回复突变试验 (GLP标准试验)<sup>[1]</sup>

为了评估AHCC-FD诱导细菌遗传突变的潜力,使用鼠伤寒沙门氏菌TA102, TA1535和TA1537菌株进行回复突变试验(Ames试验)。在缺乏或存在代谢活化(S9混合物)的情况下进行评估测试。测试物质的最高浓度为5,000μg/皿,并且通过两倍稀释步骤(5,000、2,500、1,250、625、313和156μg/皿)共设定六个浓度。在测试物质处理组中每个测试菌株的回复菌落的平均数量小于阴性对照组的两倍,并且在没有或有代谢活化的测定中没有观察到浓度依赖性增加,表明结果是阴性的。

基于上述结果,确定在当前测试条件下AHCC-FD对测试菌株没有诱变活性。

### 4. 小鼠微核试验 (GLP标准试验)<sup>[1]</sup>

进行微核测定以评估AHCC-FD在体内诱导染色体畸变的潜力。将试验物质以500, 1,000和2,000mg/kg/day的量经口应用于7周龄的Crlj:CD-1(ICR)雄性小鼠,共两次,每次间隔24小时。

在阴性对照组经口投与纯净水,在阳性对照组经腹膜内投与单剂量的1mg/kg丝裂霉素C。每组6只小鼠,最后一次投与后24小时进行评价。

结果,所有AHCC-FD给药组和阴性对照组之

间在微核红细胞百分比与总多色红细胞中没有观察到显著差异。另一方面,与阴性对照组相比,阳性对照组中微核红细胞的百分比显著更高。阴性对照、阳性对照和试验组之间在多色红细胞与总红细胞的比率方面没有观察到显著差异。

从上述结果可以得出结论,AHCC-FD在该测定条件下不诱导微核,并且没有显示体内诱导染色体畸变的可能性。

## 临床试验

### 1. 第 I 期安全性试验<sup>[2]</sup>

I期研究是依照美国食品和药物管理局(FDA)指南在健康人群中进行的,以评价AHCC在人体中的安全性。26名(11名男性和15名女性)健康志愿者(年龄18-61岁,平均年龄34岁),每天服用50毫升AHCC饮料(含有3g AHCC-FD)三次(每天9g AHCC-FD),共14天。使用问诊、问卷调查、心电图、血液学和血液生化测试来评价安全性。

结果显示,在该研究中,26名受试者的平均依从性为99%。试验期间,4名受试者出现了头痛、脚趾痉挛、腹泻、腹胀和疲劳症状,但这些症状都是轻度而短暂的。此外,在心电图、血液学和血液生化测试中未观察到异常。

综上所述,在第I期研究中,摄入了AHCC推荐剂量3~9倍的量,未观察到严重不良事件,得出AHCC作为临床实践中使用的食品是安全的结论。

### 2. 前瞻性队列研究<sup>[3]</sup>

队列研究在术后的222例肝细胞癌患者中进行,分为AHCC组(113例)和对照组(109例),为期9年11个月。AHCC组接受3g /天的AHCC细颗粒(AHCC-FG)。这项研究的目的是观察摄入AHCC是否能改善术后肝细胞癌患者的预后,以及确定AHCC的副作用。

结果显示,AHCC组中有3名受试者报告有轻微恶心,但没有观察到其他副作用。尽管与安全性评价没有直接关系,但与对照组相比,AHCC组的

癌症复发率和生存率显著改善,并显著改善血清天冬氨酸转移酶(AST), $\gamma$ -谷氨酰转移酶( $\gamma$ -GTP)和胆碱酯酶的活性。

从上面结果可以看出,长期摄入AHCC-FG不会出现严重副作用,可以认为它是安全性非常高的功能食品。

### 结语

为了评估AHCC的安全性,使用AHCC-FD或AHCC-FG进行了临床前研究和临床试验。结果在所有测试中没发现与AHCC安全性有问题的数据。因此,AHCC是一种安全可靠的功能性食品,可以长期服用。

### 参考文献

- [1] Fujii H, et al. "Genotoxicity and subchronic toxicity evaluation of Active Hexose Correlated Compound (AHCC)." Regul. Toxicol. Pharmacol. 59, 237-250, 2011.
- [2] Spierings EL, et al. "A phase I study of the safety of the nutritional supplement, active hexose correlated compound, AHCC, in healthy volunteers." J. Nutr. Sci. Vitamino. 53, 536-539, 2007.
- [3] Matsui Y, et al. "Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: a prospective cohort study." J. Hepatol. 37, 78-86, 2002.

# AHCC的传统制剂和水溶性制剂

Juan Torrado<sup>1</sup>

众所周知,阿明诺株式会社是AHCC的生产厂家。AHCC是一种免疫调节复合物,通过控制培育而制成的香菇菌丝体提取物。通过严格控制的生产流程实现了AHCC的稳定生产和每个生产批次的质量差异最小化。阿明诺株式会社已获得AHCC产品和生产工艺的专利。

AHCC是一种主要由 $\alpha$ -葡聚糖组成的复杂混合物。低分子量葡聚糖和部分酰化 $\alpha$ -葡聚糖的存在是AHCC的特征。AHCC是被用作改善免疫系统的功能性食品,特别是广泛应用于各国的癌症患者中。此外,AHCC还用于治疗各种传染病,炎症过程和其他疾病的辅助剂。有趣的是,AHCC不仅可用于治疗,还可用于预防癌症和感染症。当然,根据消费者的健康状况,所需剂量从每天数百毫克到几克不等。

尽管在世界各地的研究机构已进行了大量研究,但AHCC的有效成分尚未明确阐明。鉴定AHCC的有效成分仍是正在进行的研究课题。目前认为AHCC的功能成分不是单个成分,而是包含多个成分。AHCC参与对免疫功能的直接和间接影响。例如,作为AHCC对免疫功能的间接作用,已经证明了其益生元样作用。近年来,为了获得协同效应,将AHCC与其他天然衍生产品结合使用,例如将AHCC与益生菌,核苷酸和天然产物大蒜提取物的组合使用获得了令人瞩目的协同效果。

阿明诺株式会社开发的AHCC面向世界各国消费者。为确保AHCC在高湿度等极端

环境条件下的稳定性,进行了相当努力的开发工作。通常,粉末产品的吸湿性与产品功能的稳定性密切相关。为了提高稳定性,一般在AHCC的产品设计时需降低其吸湿性。这种制剂可以定义为疏水性AHCC制剂。对于一般面向市场的AHCC产品,这种疏水制剂是分装或制成胶囊。在日本,通常把AHCC制成散剂,在没有水的情况下直接服用。然而,在西方国家,通常把散剂制备成悬浮液或水溶液。当试图把面向日本市场制造的分装产品制备成悬浮液时大多数产品漂浮在水中并且水悬浮性能低。另外,用于癌症治疗时要服用高剂量的AHCC,但有些癌症患者的吞咽能力较低。因此面向这些使用者开发了水溶性AHCC制剂。这种水溶性制剂比传统的疏水性制剂更容易吞咽。

水溶性制剂与传统制剂采用完全相同的AHCC原料制作。尽管传统AHCC制剂中的疏水性成分被水溶性成分取代,但疏水性AHCC制剂已经通过了抑制吸湿性的检查,并且还进行了增强分散性的处理,在开发过程中仔细检查了其稳定性。

除此之外,AHCC还具有很好的味觉。AHCC源自精心烹制的美食家和经厨师评价和使用的蘑菇。水溶性AHCC制剂不仅保持其功能性,而且还可以为消费者提供AHCC本来的味道。

<sup>1</sup>Juan Torrado : Professor, School of Pharmacy, Complutense University of Madrid  
(马德里康普顿斯大学药学院教授)



## III. 各 论





# 1) 营养与免疫反应

Philip C. Calder<sup>1</sup>

## 导言

人类生活在一个健康受到威胁的环境中。其中一个主要的威胁是侵袭性生物的存在,它们可以破坏宿主的组织,引起疾病,并且在某些情况下可以导致宿主死亡。这些生物包括细菌、病毒、寄生虫和真菌。人类已经进化出精细的防御机制,具有在面对致病性侵袭生物的威胁时生存下来的能力。这种防御机制统称为免疫系统。防御机制包括限制生物入侵体内的物理和化学屏障,识别并消除通过这些防御屏障的(威胁健康的)微生物的生物性及化学性应答,免疫记忆的维持以及免疫过程中自身组织损伤的修复。

启动免疫应答,需要能量源,相关物质的成分,生物化学底物,酶及其辅助因子和调节因子。这些都从膳食或身体储存中获得。因此,营养对确保充分传递支持免疫系统和发挥其保护作用所必需的物质是重要的。营养不良或缺乏特定营养素的人的免疫反应会受到损害并且易受感染<sup>[1-3]</sup>。通过解决营养缺乏<sup>[1-3]</sup>,可以改善这两种情况。

各种细胞应答通过相互制约,高度调节着免疫反应并维持平衡。一旦这种控制模式出现破绽,可能会发生疾病,但疾病的确切性质取决于免疫失衡的性质。临床症状包括缺乏应对感染的能力(导致

败血症),伤口愈合不良,对食物的不适当的免疫反应(导致过敏性疾病,乳糜泻等),对共生微生物的不适当反应(导致皮肤病和炎症肠病),以及对“自身”的不适当反应(导致自身免疫疾病)。因此,我们一方面对寻找策略以支持对其他正当的目标,如威胁性生物体或癌细胞的适当免疫应答非常感兴趣,另一方面对寻找控制不适当免疫应答的方法也很感兴趣。营养和特定食物成分可以起到支持保护性免疫反应和控制有害免疫活动的作用。

本文的目的是介绍免疫系统的概况及其正常功能,并概述营养对免疫反应的影响。因为这是一个很大的主题,所以我向有兴趣的读者推荐几本专注于这个主题的共著书籍<sup>[4-6]</sup>。本文的部分内容基于过去公开发表的论文<sup>[7]</sup>。

## 免疫系统概要

免疫系统的作用是保护自身免受环境中感染源(如细菌、病毒、真菌和寄生虫)的感染,免受其他有害环境的损害,以及癌症(肿瘤)细胞的侵害。免疫系统是很复杂的,分布在体内的许多部位,并且涉及许多不同类型的细胞,这些细胞通过淋巴和血流在各部位之间移动。在体内的几个部位,由免疫细胞形成淋巴器官,它们包括免疫细胞产生和成

<sup>1</sup>Philip C. Calder : Professor of Nutrition Immunology, Human Development & Health Academic Unit, Faculty of Medicine, University of Southampton (南安普顿大学医学院人类发展与健康学术部 营养免疫学教授)

熟的初级淋巴器官(骨髓和胸腺)和与成熟免疫细胞相互作用并对抗原有反应的次级淋巴器官(例如淋巴结、脾脏、肠淋巴组织)。免疫系统在功能上分为两个主要部分:先天性免疫系统和获得性免疫系统。

#### 1. 先天性免疫

先天性免疫系统的组成包括物理屏障, 血液、唾液和眼泪等分泌物中的可溶性因子, 以及粒细胞(中性粒细胞、嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞), 单核细胞以及包括巨噬细胞在内的吞噬细胞。先天性免疫没有免疫记忆, 因此不受以前接触过的生物体或其他免疫激活物影响。先天性免疫的可溶性因子包括补体蛋白。吞噬细胞通过称为模式识别受体的表面受体识别细菌和其他微生物的共同结构成分。被吞噬细胞识别的共同结构成分称为微生物相关分子模式。微生物与这些表面受体之一的结合引发了吞噬作用, 随后通过有毒化学物质如超氧自由基和过氧化氢破坏病原微生物。自然杀伤(NK)细胞也具有表面受体并通过释放细胞毒性蛋白质来破坏靶细胞。通过这种方式, 先天性免疫作为第一道防线起到抵抗入侵病原体的作用, 但是在很多情况下的免疫应答中通常需要先天的免疫与获得性免疫两者的协同作用。

#### 2. 获得性免疫

与非特异性的先天性免疫相对应, 获得性免疫是通过对入侵病原体的识别而形成的, 需要对以入侵病原体为异物而被识别的分子(通常称之为抗原)进行特异性识别。此外, 获得性免疫还负责确保对非威胁性抗原(例如来自非致病性细菌, 食物和自身组织的抗原)的耐受性。获得性免疫应答中涉及的主要细胞是淋巴细胞, 淋巴细胞被分类为T淋巴细胞和B淋巴细胞(这些细胞也分别称为T细胞和B细胞)。B淋巴细胞在释放到血液循环之前在骨髓中发育和成熟, 而T淋巴细胞在胸腺中成熟。淋巴细胞可经血流进入次级淋巴器官, 例如脾脏或淋巴结。虽然免疫反应主要发生在这些淋巴器官中, 但它们被高度组织化以利于细胞和抗原之间的相互

作用, 这是有效免疫反应所必需的。

获得性免疫具有高度特异性, 并且在初始活化后数天内具有效果。获得性免疫将在触发激活的抗原被去除后持续一段时间, 并且这种持久性将是免疫记忆的来源, 其也是获得性免疫的特征。免疫记忆是在再次暴露于抗原时(即再次感染相同的病原体时)产生更强和更有效的免疫应答的基础。这是使用疫苗的理论基础。最后免疫系统将通过自主控制机制维持体内平衡(体内环境稳定态)。

B淋巴细胞产生抗体(可溶性抗原特异性免疫球蛋白)。这种免疫保护形式称为体液免疫。抗体与具有相应抗原的微生物表面结合, 这种结合促进吞噬细胞的识别和对微生物的吞噬作用。尽管体液免疫对应的病原体在被吞噬细胞吞噬前多数是存在于细胞之外, 但有些病原体特别是病毒和某些细菌是已进入细胞并感染了个体。这些病原体逃避体液免疫, 只能通过T淋巴细胞的细胞免疫来处理。T淋巴细胞在其表面表达抗原特异性T细胞受体。该受体仅识别在另一细胞表面上呈递给受体的抗原(将抗原呈递给T淋巴细胞的细胞称为抗原呈递细胞)。T细胞受体的活化导致T细胞增殖和细胞因子白细胞介素-2(IL-2)的分泌。IL-2促进T细胞的增殖和分化, 并且该作用极大地增加了抗原特异性T淋巴细胞的数量。

T淋巴细胞有细胞毒性T细胞、辅助性T细胞和抑制性T细胞三个主要类型。细胞毒性T淋巴细胞具有细胞表面蛋白标记物CD8, 分泌能导致靶细胞裂解的细胞毒性酶, 导致被感染细胞和肿瘤细胞的死亡。辅助性T淋巴细胞具有细胞表面蛋白标记物CD4, 其刺激巨噬细胞的吞噬活性并刺激B淋巴细胞的增殖和B淋巴细胞的抗体产生, 以便去除病原体。辅助性T淋巴细胞根据它们产生的细胞因子的模式被分为两大类。Th1细胞产生IL-2和干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ), 它激活巨噬细胞, NK细胞和细胞毒性T淋巴细胞。源自细菌, 病毒和真菌的抗原倾向于诱导以Th1细胞占优势的反应。Th2细胞分泌IL-4, 刺激产生免疫球蛋白E(IgE)和IL-5(嗜酸性粒细

胞活化因子)。Th2细胞通过IgE激活肥大细胞和嗜碱性粒细胞,并且还负责防御蠕虫寄生虫感染。对于包括Th17细胞在内的其他辅助性T细胞,请参阅以前的报告。调节性T细胞产生IL-10和转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ),抑制B细胞和其他T细胞的活性并防止不适当的激活。

## 肠道相关免疫系统

肠粘膜表面是与环境相互作用的部位,并且存在强烈的免疫应答构成要素。肠道免疫系统(也称为肠道相关免疫系统或肠道相关淋巴组织)高度发达,被认为占有人体免疫细胞的70%。这是有道理

的,因为肠腔持续暴露于致病性或非致病性微生物和来自食物的抗原。肠相关免疫系统不仅包括肠道的物理屏障,还包括先天性免疫系统和获得性免疫系统的构成要素。物理屏障包括胃酸,粘液和紧密粘附的上皮细胞,它们共同阻止病原体的侵入。由肠相关免疫系统的细胞构成被称之为派氏结(Peyer氏结)的特殊结构,位于粘膜固有层上皮的下方。派氏结内还包括所谓的M细胞。M细胞从肠腔中摄取被认为来自食物和微生物的小颗粒作为样本。肠道相关免疫系统不但在确保针对胃肠道中病原体的自我防御方面发挥着重要作用,同时它也在对无害微生物和食品成分产生免疫耐受性反应中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。

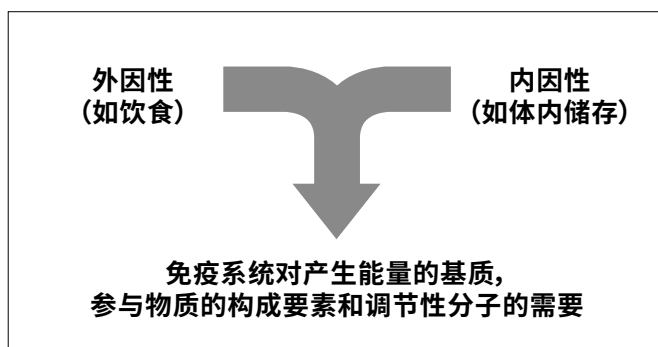


图1 激活的免疫应答对能量、参与物质构成要素和调节分子的需求增加

## 生命进程中的免疫系统

新生儿具有不成熟的免疫系统。出生后部分是因来自母乳中的成熟因子的刺激,部分是因与外界抗原(母亲的皮肤,食物和环境微生物,与环境微生物抗原的接触在分娩过程中已经开始)的接触,使免疫功能不断成熟<sup>[9,10]</sup>。与抗原的初次相遇在免疫耐受形成过程中起着重要的作用,当这种“免疫教育”出现缺陷时,有可能引发疾病<sup>[9,10]</sup>。老年人越向寿命末期接近,免疫系统也向功能失调进展,该失调导致获得性免疫功能减弱和对感染的易感性<sup>[11-14]</sup>。与衰老相关的获得性免疫功能的减弱也称为免疫衰老。与获得性免疫相比,先天性免疫似乎受年龄的影响较小,

但轻度的炎症反应可能会增加。

## 免疫系统激活使营养需求增加

虽然免疫系统一直在起作用,但是特异性免疫是在病原微生物的直接免疫刺激下才被激活的。这极大地增加了免疫系统对容易立即转换成能量的底物和营养素的需求。这种底物和营养素来自外部(膳食)和内部(体内储存)(见图1)。免疫系统细胞具有代谢活性,可将葡萄糖,氨基酸和脂肪酸用作燃料<sup>[15]</sup>。许多参与能量代谢的酶以金属离子作为酶的活性位点或作为辅助因子。此外,电子传递载体和辅酶通常是维生素的衍生物。免疫应答的激活可

诱导蛋白质(如免疫球蛋白, 细胞因子, 细胞因子受体, 粘附分子和急性期蛋白)和脂质衍生物介质(如前列腺素和白三烯)的产生。

为了使抗原能引起最恰当的应答, 必须将RNA和蛋白质合成与控制所需的酶构型配置到恰当的位置, 具备足够的底物(如RNA合成所需的核苷酸, 蛋白质合成所需的相应氨基酸混合物以及花生酸类合成所需的多不饱和脂肪酸)。氧化爆发是免疫应答的重要组成要素, 通过诱导葡萄糖氧化反应产生超氧阴离子(自由基)。由于产生的活性物质会损害自身组织, 因此需要抗氧化防御机制。该防御机制一直被认为包括抗氧化维生素(维生素E和C), 谷胱甘肽以及超氧化物歧化酶, 过氧化氢酶, 谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶。抗氧化酶在其活性位点都具有金属离子(如Mn、Cu、Zn、Fe和Se离子)。

细胞增殖是免疫应答的重要过程, 可实现免疫扩增和记忆。在细胞分裂之前, DNA的复制以及所有细胞组分(蛋白质, 膜, 细胞内细胞器等)的复制是必需的。很明显, 在此过程中必须提供能量以及核苷酸(用于DNA和RNA合成), 氨基酸(用于蛋白质合成), 脂肪酸, 碱和磷酸盐(用于磷脂合成)和其他脂质(例如胆固醇)。细胞的一些成分不能在哺乳动物细胞中合成, 必须由饮食(例如必需脂肪酸, 必需氨基酸和矿物质)获得。氨基酸(例如精氨酸)是多胺合成中的前体, 其在调节DNA复制和细胞分裂中起作用。各种微量营养素(如Fe、叶酸、Zn和Mg)参与核苷酸和核酸的合成。像维生素A和D之类的几种营养素以及其代谢产物是免疫细胞基因表达的直接调节因子, 在免疫细胞的成熟化, 分化以及应答中起重要作用。

### 营养在支持免疫反应中的重要性

营养素在免疫功能中的作用是多种多样的。人们很容易认识到, 足够和平衡的营养供给对于引发适当的免疫反应至关重要(见图2)。从本质上讲,

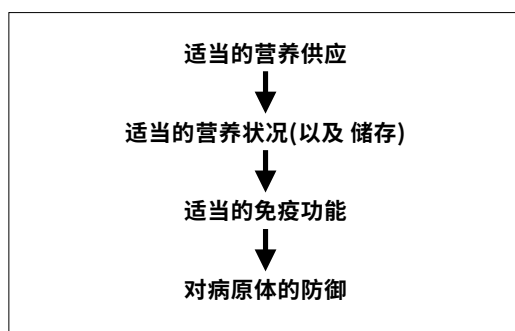


图2 良好的营养, 恰当的免疫应答与感染抵抗力之间的关系

良好的营养创造了一种可以对抗原产生恰当应答的良好环境, 在这种环境中, 免疫系统对入侵抗原即可作出主动的破坏性应答也可作出被动的耐受性应答。良好的营养可产出足够的能量, 提供必需氨基酸、必需脂肪酸以及各种维生素和微量元素。这些营养素必须通过各种平衡饮食提供, 但有些情况下无法实现(如食物短缺和不能进食的情况)。在这种情况下, 提供多种营养素的稳固平衡方法(可能是高能量饮食)是有用的。

身体可能具有一种或多种必需营养素缺乏症。在这种情况下, 通过补充剂供应适量的营养素是合适的, 但是需要注意不要引起营养偏差。营养偏差可能会对身体的新陈代谢和免疫反应产生不良影响。目前认识到许多其他非营养食品成分在支持免疫系统和控制由免疫系统失衡导致的有害免疫应答中起重要的作用。这些非营养食品成分包括多酚化合物在内的许多植物化学物质以及存在于母乳中的许多免疫因子。

### 肠道菌群的作用

人体肠道内存在多种微生物, 它们被统称为肠道菌群。微生物的数量取决于消化道的部位, 在结肠中最多(每1g结肠内容物含有 $10^{11} \sim 10^{12}$ 个菌), 但个体之间有差异, 或至少人群之间有差异<sup>[16]</sup>。肠道菌群中微生物数量和种类的变化与包括代谢疾病和免疫疾病的多种疾病有关。此外, 肠道菌

群还因饮食习惯而变化<sup>[17]</sup>。通过特异性修饰肠道微生物,为旨在促进健康的策略开辟了道路。肠道菌群通过几种机制与宿主相互作用,包括通过如短链脂肪酸样的代谢产物,影响免疫系统的蛋白产物的间接机制,以及通过与肠道相关淋巴组织细胞和肠道器官接触的直接机制<sup>[18]</sup>。因此,改变肠道菌群会影响宿主的免疫反应。

许多食物和食物成分极有可能影响肠道菌群(微生物的数量和类型),对此已经采取了两种特别策略。第一种是期望通过口服摄取足量的某些活微生物并让它们在消化道尤其是结肠中定居。这是一种益生菌方法<sup>[17]</sup>,首选的有益微生物代表是乳酸杆菌和双歧杆菌,许多研究已经就单独或混合应用各种益生菌对人体免疫功能,感染和炎症状态的影响进行了调查<sup>[19]</sup>。尽管益生菌似乎可以增强先天性免疫力(特别是在吞噬作用和NK细胞活性方面),但它对获得性免疫的效果似乎很小。第二种是给已存在的有益微生物提供优先生长的底物。这是一种益生元方法,并且底物通常(尽管不总是)是碳水化合物,其通常不被哺乳动物酶消化,但被肠道菌群选择性发酵代谢。益生元的潜在免疫调节作用的证据正在增加<sup>[20]</sup>,但尚未阐明这些作用是直接效果还是通过肠道菌群的间接效果。

## 小结

功能良好的免疫系统不但对病原微生物的坚固防御很重要,对无害的微生物,食品成分和自身组织的耐受性也非常重要。免疫系统的功能是提供一个独特的排他性屏障,识别和消除病原体,鉴别非威胁性抗原并形成耐受性,保持免疫接触的记忆。免疫系统很复杂,涉及分布在体内的许多不同种类型的细胞和许多不同的化学介质,其中一部分细胞和化学介质直接参与防御,而另一部分细胞和化学介质负责调节。新生儿出生时只具有不成熟的免疫系统,但他们的免疫系统在其一生中的最初几年内发展到成熟状态。该免疫系统的成熟需要特定免疫因子的存

在以及与食物和微生物由来抗原的接触。免疫功能可能随着年龄而降低。这个过程称为免疫衰老。生命早期和晚期的低免疫状态增加了感染的风险。营养不良会损害免疫防御功能并变得易受感染。肠相关淋巴组织,因为靠近许多不同的肠道微生物种群并接触各种食物成分,所以对宿主的健康和健壮特别重要。益生菌和益生元可能会改变肠道菌群,增强人体免疫功能。

## 参考文献

- [1] Chandra RK : 1990 McCollum Award lecture. Nutrition and immunity: Lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr*, 53 (5) : 1087-1101, 1991.
- [2] Scrimshaw NS and SanGiovanni JP : Synergism of nutrition, infection, and immunity: An overview. *Am J Clin Nutr*, 66 (2) : 464S-477S, 1997.
- [3] Calder PC and Jackson AA: Undernutrition, infection and immune function. *Nutr Res Rev*, 13(1) : 3-29, 2000.
- [4] Suskind RM and Tontisirin K : Nutrition, Immunity, and Infection in Infants and Children, Vevey/Philadelphia : Nestec/ Lippincott Williams and Wilkins, 2001.
- [5] Calder PC, et al : Nutrition and Immune Function, Wallingford : CAB International, 2002.
- [6] Calder PC and Yaqoob P : Diet, Immunity and Inflammation, Cambridge: Woodhead Publishing, 2013.
- [7] Calder PC : Feeding the immune system. *Proc Nutr Soc*, 72(3) : 299-309, 2013.
- [8] Mowat AM : Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*, 3(4) : 331-341, 2003.
- [9] Bernt KM and Walker WA: Human milk as a carrier of biochemical messages. *Acta Paed Suppl*, 88(430) : 27-41, 1999.

- [10] Calder PC, et al : Early nutrition and immunity - Progress and perspectives. *Brit J Nutr*, 96(4):774-790, 2006.
- [11] Castle SC: Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis*, 31 (2):578-585, 2000.
- [12] Burns EA : Effect of aging on immune function. *J Nutr Health Aging*, 8 (1) : 9-18, 2004.
- [13] Agarwal S and Busse PJ: Innate and adaptive immunosenescence. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 104(3):183-190, 2010.
- [14] Pawelec G, et al : Senescence of the human immune system. *J Comp Pathol*, 142 (Suppl 1):S39-S44, 2010.
- [15] Calder PC : Fuel utilization by cells of the immune system. *Proc Nutr Soc*, 54 (1) : 65-82, 1995.
- [16] Wu GD, et al : Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052):105-108, 2011.
- [17] Hill C, et al : Expert consensus document : The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 11 (8):506-514, 2014.
- [18] Hemarajata P and Versalovic J : Effects of probiotics on gut microbiota : Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol*, 6(1):39-51, 2013.
- [19] Lomax AR and Calder PC : Probiotics, immune function, infection and inflammation : A review of the evidence from studies conducted in humans. *Curr Pharm Des*, 15(13):1428-1518, 2009.
- [20] Lomax AR and Calder PC : Prebiotics, immune function, infection and inflammation : A review of the evidence. *Brit J Nutr*, 101(5):633-658, 2009.



# 2) 免疫调节功能

Chantal Matar<sup>1</sup>, Emilie Graham<sup>2</sup>

### 前言

AHCC是一种蘑菇菌丝体培养物的提取物,在补充替代医疗领域用作免疫辅助食品,已在世界各地应用。以前的动物模型及临床试验报告表明,投与或服用AHCC与感染时免疫应答反应的增强和存活率的增加成正相关<sup>[1-2]</sup>。有研究显示,摄入AHCC对免疫反应和免疫细胞数量有明显影响,表明它具有很强的抗炎症作用。此外,现有数据表明,在感染病毒,细菌甚至真菌的动物模型中,AHCC可减轻症状,提高生存率并缩短恢复时间<sup>[3-6]</sup>。AHCC也被证明具有良好的疫苗辅助作用,因为有报道其在一项随机对照试验中改善了乙型流感疫苗的免疫应答反应<sup>[7]</sup>。AHCC还被证明对许多类型的肿瘤形成有免疫监视功能。还有许多研究揭示了AHCC维持体内免疫稳态(体内环境稳定状态)的常见机制。

### AHCC对感染的免疫防御作用

AHCC可作为免疫防御物质抵抗感染。它改善了感染绿脓杆菌小鼠的除菌能力并降低了死亡率<sup>[8]</sup>。此外,还发现摄入AHCC不仅增加了肠上皮细胞中产生免疫球蛋白A(IgA)的细胞数量,而且还增加了分泌型IgA(sIgA)的产生量<sup>[9]</sup>。营养干预不仅影响sIgA的产

生,而且似乎可以加强粘膜保护并降低感染风险<sup>[10-11]</sup>。此外,投与AHCC导致在肺上皮细胞和肺内的炎症性细胞因子产生了轻微但有意义的变化<sup>[9]</sup>。

AHCC还可作为免疫防御物质对健康人群的普通感冒起到免疫防御作用。在一项从初冬到冬季中期进行的随机试验中,每日给予健康人口服1克安慰剂或AHCC,连续4周<sup>[12]</sup>。通常免疫功能与气温相关,因鼻腔冷却使局部防御功能减弱;还有,自然杀伤(natural killer:NK)细胞的数量在冬季也减少<sup>[13]</sup>。该研究表明,与安慰剂组相比,AHCC组在冬季期间的免疫功能得以维持,而安慰剂组显示免疫功能降低。

### AHCC在免疫应答反应低下状态的作用

到目前为止积累的证据表明AHCC具有强大的免疫调节作用。它的免疫调节作用对处于免疫功能低下状态的人群,如人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者,创伤后应激障碍(PTSD)者,宇宙飞行状态后的应激障碍者,免疫老化状态者等高危人群都可能是有益的<sup>[14-16]</sup>。

这一风险人群还包括感染艾滋病毒并患有获得性免疫缺陷综合症(艾滋病)的人群。因为AHCC已被证明对免疫系统功能受损的人特别有效<sup>[14]</sup>,易受感染

<sup>1</sup>Chantal Matar : Professor, Faculty of Health Sciences, University of Ottawa (渥太华大学健康科学学院教授)

<sup>2</sup>Emilie Graham : Faculty of Health Sciences, University of Ottawa (渥太华大学健康科学学院)

和疾病影响的HIV/AIDS患者从AHCC摄入中受益的可能性很高<sup>[15]</sup>。研究已显示AHCC增加CD4 + T细胞数量<sup>[17]</sup>,而这些细胞是HIV/AIDS中受影响最大的免疫细胞<sup>[18]</sup>。Lee等人报道AHCC增强人单核细胞中白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )的产生,并且还增加自身CD4+T细胞中白细胞介素-17(IL-17)和干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )的产生<sup>[17]</sup>。当先天性免疫系统中的单核细胞产生更多的IL-1 $\beta$ 时,这会影响1型辅助性T(type 1 help T: Th1)细胞和Th17细胞的产生。已知Th1和Th17细胞主要分别产生IFN- $\gamma$ 和IL-17。IL-17通过激活细胞因子如IL-8,介导中性粒细胞对细胞外病原体的反应<sup>[17]</sup>。IL-8通过调节中性粒细胞的活性使其从血液向组织游走<sup>[19]</sup>。

其他被认为可从摄入AHCC中获益的风险人群还包括患有创伤后应激障碍(PTSD)、抑郁状态和焦虑的患者。所有这些症状都是由于压力造成的,因压力可导致免疫系统功能低下。特别是PTSD被认为与NK细胞活性降低有关<sup>[20-22]</sup>。事故、手术、医疗处置、营养缺乏、情绪创伤、悲伤和激素平衡紊乱所引起的压力可能会抑制NK细胞的活性<sup>[15]</sup>。具体来说,NK细胞活性可能受到通过神经肽Y(NPY)和/或去甲肾上腺素(NE)的应激影响。NPY是一种参与交感神经系统激活的神经肽,已被证明可抑制NK细胞的活性<sup>[23]</sup>。NE是一种神经递质,已被证明可抑制NK细胞的活性<sup>[24]</sup>。

NK细胞是先天性免疫系统一线防御的组成部分。NK细胞内充满以靶抗原(其中包括异常细胞和肿瘤细胞)为目标的颗粒<sup>[15]</sup>。然而,与细胞毒性T淋巴细胞不同,NK细胞在破坏异常细胞时不以特异抗原为目标,而是粘附到异常细胞并注入破坏异常细胞的细胞膜的化学物质使细胞破裂<sup>[15]</sup>。

AHCC可以通过改善NK细胞的活性来弥补因NK细胞数量减少所导致的免疫应答反应低下<sup>[12,25-29]</sup>。一项在门诊进行的非随机的开放性试验中,AHCC是唯一能够显著和持续地改善NK细胞活性的补充剂,其使NK细胞活性平均上升249%<sup>[25]</sup>。在其他研究中也已证实AHCC对NK细胞活性的影响<sup>[15,26]</sup>。以前的研究早已显示AHCC增强IFN- $\gamma$ 和IL-2的产生,它可能是

通过增强NK细胞产生IFN- $\gamma$ 和IL-2从而增加NK细胞活性<sup>[30-31]</sup>。如上所述,AHCC可促进CD4+T细胞产生IFN- $\gamma$ ,因此,摄入AHCC作为补充剂对于患有PTSD等高压力的群体是有益的。

此外,受宇宙飞行条件影响的人其免疫系统功能也会处于低下状态。因此,2004年Aviles等人用模拟宇宙飞行条件的后肢悬垂小鼠模型进行了AHCC的效果试验<sup>[14]</sup>。从感染前一周至整个感染期间小鼠被经口投与AHCC,然后用刀豆蛋白A(Con A)或脂多糖(LPS)刺激其离体分离的脾细胞和腹腔细胞。此研究显示AHCC不仅有助于脾细胞增殖,而且还使脾细胞的细胞因子及腹腔细胞的一氧化氮(NO)产生增加。具体而言,AHCC使脾脏细胞受LPS刺激后的细胞因子的生产增多,其中包括IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等细胞因子,并且使腹腔细胞的TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 生产增加。还有,AHCC使腹腔巨噬细胞的细菌清除能力增强。这项研究提示对于像模拟宇宙飞行条件的后肢悬垂模型这样的免疫反应失常状态,AHCC有免疫增强剂的作用。

另一个例子是,AHCC摄入有益于因循环血容量减少,出血或感染而引起长期炎症的术后病人<sup>[32]</sup>。在一项盲肠结扎和穿刺术前10天强制经口投与AHCC或水预处理的雌性Swiss-Webster小鼠的研究中,用AHCC预处理24小时后降低了皮质醇水平和血浆去甲肾上腺素浓度<sup>[32]</sup>。这表明AHCC作为免疫增强剂降低应激激素水平。

事实上,可以从这些研究中推断出几种作用机制。如上所述,NE等与压力相关的激素会降低NK细胞活性,但由于AHCC刺激NK细胞并产生IFN- $\gamma$ 和IL-2等细胞因子,而IFN- $\gamma$ 和IL-2能将信号传递给获得性免疫通路,可以说AHCC的作用增强了先天性免疫反应和获得性免疫反应<sup>[30]</sup>。

免疫衰老是指免疫系统随着自然衰老而逐渐衰退。使得老年人易受感染和疾病的影响。这是由于老年人多年来暴露于病毒,病原菌,过敏原,污染和食物等抗原环境<sup>[16]</sup>。并且随着年龄的增长,胸腺萎缩,导致皮质醇水平升高,脱氢表雄酮(DHEA)和其他一些激



素水平降低<sup>[16]</sup>。免疫衰老也可由营养不良和久坐不动的生活习惯所引起, 这种生活习惯在老年人中很常见。这些病症可能导致NK细胞, T细胞, 巨噬细胞功能降低, IL-2受抑制并使IL-6过度产生<sup>[16]</sup>。特别要强调的是, NK细胞在预防免疫衰老中起着重要作用<sup>[16]</sup>。

正如许多研究报告所证明的那样, AHCC可能对高风险人群有益, 因其具有增强NK细胞, T细胞和细胞因子功能的作用。一项研究检查了AHCC对50岁及以上年龄人群的影响。结果显示, 与基础值相比, 通过每天口服AHCC, 共服用30天, 增加了能产生IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 的CD4+ T细胞和CD8+ T细胞的比例<sup>[33]</sup>。停止服用AHCC后, 这种效果可持续30天。通过增高T淋巴细胞活性而增强获得性免疫反应, 不仅可以保护老年人免受感染, 而且可预防老年人的炎症(炎症老化)或者说老年人体内常见的持续性轻度炎症。炎症老化有时会导致癌症, 这能解释为什么77%的癌症发生在55岁及以上人群<sup>[34]</sup>。

## AHCC与免疫监视

免疫系统的功能失常可能导致肿瘤细胞逃避免疫监视。已经就AHCC对癌症预防和治疗的作用特别是作为化学疗法补充剂的作用进行了大量研究。结果表明, AHCC通过改善患者的生活质量(QOL), 增强化疗剂的抗肿瘤活性, 以及减轻化疗引起的中性粒细胞减少之类的副作用而保护免疫系统<sup>[27,35-36]</sup>。在一项针对12种不同类型癌症的韩国病人的研究中, 患者在进行化疗方案的同时每天口服3~6克AHCC, 治疗结果显示, 可能因为AHCC增加了NK细胞与总淋巴细胞的比例, 从而防止了化疗剂诱导的骨髓抑制副作用<sup>[29]</sup>。另一项用白化大鼠进行诱发颌下腺肿瘤的研究中, 从诱发试验前2周开始至整个34周的诱发试验结束为止的36周期间, 给白化大鼠强制经口投与AHCC<sup>[30]</sup>。Bawdawi及同事发现AHCC可诱导颌下腺和淋巴结中IFN- $\gamma$ 和IL-2细胞因子表达, 并且AHCC不但没有引起任何副作用还延迟了颌下腺肿瘤的诱发期。这些结果提示, 由于AHCC刺激NK细胞产生IFN- $\gamma$ 和IL-2

细胞因子, 它可能通过Toll样受体(TLRs)和其下游的核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)途径激活先天性免疫应答反应, 并可进一步调节获得性免疫应答。

Uno及其同事对38名化疗无效的IV期癌症患者及117名健康对照受试者进行了临床试验<sup>[28]</sup>。给每人每天餐后服用6g(克) AHCC, 持续6个月。化验结果揭示NK细胞比例增加, IFN- $\gamma$ 浓度升高和IL-12分泌增加。有4名患者出现了被认为是由于免疫刺激引起的发烧症状。IFN- $\gamma$ 和IL-12是与Th1细胞相关的细胞因子。IL-12是一种主要由巨噬细胞, 单核细胞和树状细胞在对细菌和病原体的LPS刺激反应下或通过与活化的T细胞(如Th1细胞)接触而产生的促炎症性细胞因子。因此, IL-12在先天性免疫反应和获得性免疫反应之间起着桥梁作用<sup>[37]</sup>。IL-12可以诱导NK细胞和Th1细胞产生IFN- $\gamma$ , 从而激活CD8+ T细胞并产生记忆反应<sup>[28]</sup>。CD8+ T细胞也可产生IFN- $\gamma$ 和TNF- $\alpha$ 并发挥细胞毒性作用, 这些细胞浸润进入肿瘤内并可以去除异常细胞。

此外, 在给乳腺癌大鼠模型的化疗药5-氟尿嘧啶(UFT®)中添加AHCC的情况下, 不仅提高了腹腔巨噬细胞NO的产生量和细胞毒性, 还增强了乳腺癌大鼠模型的NK细胞活性<sup>[27]</sup>。再有, AHCC恢复了化疗后降低的IL-1 $\alpha$ 和TNF- $\alpha$ mRNA表达。在另一个B16F0黑色素瘤和EL4淋巴瘤的C57BL/6小鼠模型试验中, 移植B16F0黑色素瘤细胞或EL4淋巴瘤细胞前后经口投与AHCC<sup>[26]</sup>, 不仅使肿瘤生长变缓, 使CD4+ T细胞和CD8+ T细胞的抗原特异性活化和细胞增殖, 还注意到产生肿瘤抗原特异性IFN- $\gamma$ 的CD8+ T细胞数量增加, 这些结果表明AHCC调节获得性免疫反应。此外, AHCC增加了NK细胞和 $\gamma\delta$ T细胞的数量。 $\gamma\delta$ T细胞像NK细胞一样构成先天性免疫系统的一部分, 不需要由主要组织相容性基因复合物(MHC)提呈抗原<sup>[38]</sup>,  $\gamma\delta$ T细胞在树状细胞的活化中起重要作用<sup>[38]</sup>。据说这些先天性免疫系统的T细胞可能在肿瘤免疫监视中发挥着重要的作用<sup>[39]</sup>。基于IFN- $\gamma$ 和淋巴细胞的免疫反应增强作用, 两者被证明是肿瘤免疫监视的必要组成部分。

## AHCC 与炎症

上述许多研究证明AHCC调节各种组织中的细胞因子表达。这包括IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ <sup>[14,17,27-28,30,40-41]</sup>。细胞因子是免疫和炎症通路的重要信使,在诸如结肠炎和炎症性肠疾病(IBD)中起着作用。在经典的NF- $\kappa$ B信号传导通路中,如上所述的几种促炎症性细胞因子激活I $\kappa$ B激酶(I $\kappa$ B kinase:IKK)复合物,并使I $\kappa$ B蛋白磷酸化。这导致它的泛素化和降解,释放NF- $\kappa$ B/Rel复合物。该复合物通过翻译后修饰(如磷酸化,乙酰化)被激活,迁移至细胞核,在那里与其他转录因子(如信号转导及转录激活蛋白:STAT)相互作用,引起靶基因表达<sup>[42-43]</sup>。尤其是它调节涉及炎症的基因表达,包括细胞因子基因<sup>[40]</sup>。NF- $\kappa$ B路径是通过刺激防御素产生来维持肠屏障的完整性,因此它对肠道免疫的健康很重要<sup>[44]</sup>。

在针对诱导性结肠炎小鼠模型进行的一项关于AHCC的研究发现,AHCC在减少促炎症细胞因子(如TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ )分泌的同时使IL-6、IL-10和IL-17的产生正常化<sup>[41]</sup>。AHCC还降低脾脏CD4<sup>+</sup>细胞中STAT4和I $\kappa$ B- $\alpha$ 的磷酸化水平。有趣的是,该研究证实,尽管AHCC有时候可以增加TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的产生,但在诱导性炎性病症情况下却使这些细胞因子减少。事实上,这与先前在感染模型中观察到的结果是一致的<sup>[5]</sup>,这种感染模型对AHCC显示一种效应器样反应,即只有当动物受到感染性抗原的攻击时,AHCC才能增加NK细胞的活性。因此,AHCC在维持免疫平衡和增强粘膜屏障功能从而预防IBD方面可能发挥着作用。

## 可能的作用机制

AHCC是一种蘑菇菌丝体培养物的提取物,含有多糖,氨基酸,脂类和矿物质,富含 $\alpha$ -葡聚糖和酰化 $\alpha$ -葡聚糖。基于AHCC的益处和多效性作用的一个假设强调全细胞调节因子与信号传导途径的协同

作用,及生理活性物质的存在。早已提出AHCC的主要活性成分是酰化的 $\alpha$ -1,4-葡聚糖<sup>[45]</sup>。AHCC中 $\alpha$ -葡聚糖与 $\beta$ -葡聚糖的质量比约为30:1,虽然低分子量 $\alpha$ -葡聚糖易于吸收,但尚未证明其是否为活性所必需的成分<sup>[46]</sup>。

AHCC的培养过程有利于生物活性小分子的生产,其作为Toll样受体(TLRs)特别是TLR4的无毒活性激动剂,可引发全身性抗炎反应。例如,已知 $\beta$ -葡聚糖是活化TLR2和TLR4的配体。TLRs是微生物感知器的关键家族,与炎症信号传导中的先天性和适应性免疫反应有关。TLRs信号传导失调导致的病理性炎症,不仅引发感染而且可诱发癌症,这表明TLRs介导的机制在癌症发生中极为重要。因此,TLRs被认为是控制炎症的细胞门户,它们在刺激宿主的先天性免疫反应以抵御多种病原体方面是非常重要的<sup>[47]</sup>。特别是TLR2,能与位于革兰氏阳性和革兰氏阴性菌的细胞壁的配体分子包括脂磷壁酸,肽聚糖和细菌脂蛋白相结合<sup>[48]</sup>。研究得最多的TLR配体是脂多糖(LPS),它存在于细菌表面,能够被TLR4所识别,TLR4通过NF- $\kappa$ B途径诱导强烈的促炎症免疫应答<sup>[49]</sup>。在与恶性新生物形成相关的炎症反应方面,TLR4介导的信号传导与多种癌细胞的转移有关<sup>[50]</sup>。一项口腔鳞状细胞癌的研究表明,TLR4的高表达与癌细胞的浸润深度相关<sup>[51]</sup>。

因此,TLRs的激活对先天性免疫反应早期的自我/非自我识别和随后的免疫应答有重要贡献。给BALB/c小鼠经口投与AHCC的研究发现,AHCC不仅增加了小鼠肠壁中产生IgA细胞的数量,还提高了肠液中sIgA,IL-10和IFN- $\gamma$ 的浓度<sup>[52]</sup>。此外,用从小鼠收集的小肠上皮细胞(IECs)进行的体外研究证明,AHCC使IEC的IL-6产生增加,但阳性对照(LPS和大肠杆菌)没有促炎症效果。如果阻断TLR2和TLR4,AHCC激活的IL-6产生也减少。这意味着这些TLRs可能参与IEC对AHCC的免疫反应。TLR2和TLR4在IECs顶端表面上表达<sup>[53]</sup>。这两种TLRs可能在免疫应答的抗原刺激和恒常性维持中起作用,它们具有必要时识别病原体和诱导效应器

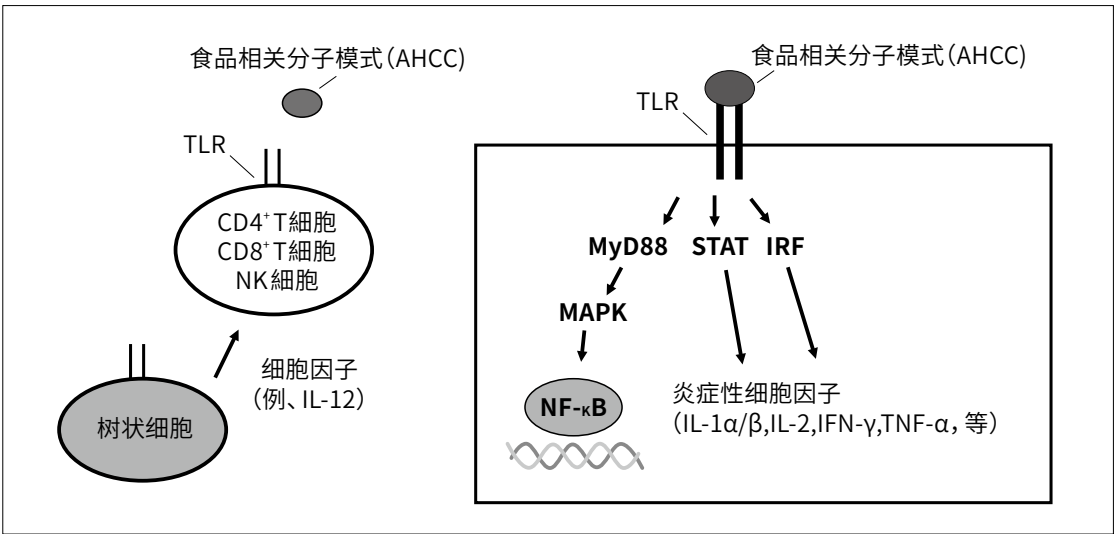


图1 AHCC与食物相关的分子模式

AHCC与Toll样受体(TLR)结合发挥免疫增强剂作用。免疫细胞如CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>T细胞以及自然杀伤(NK)细胞,无论是受到来自树突细胞的细胞因子刺激还是通过与TLRs配体结合都将产生细胞因子。当像食物相关分子模式(例如AHCC的寡糖)这样的配体与TLRs结合时,启动诸如TLR/MyD88和NF-κB/ MAPK样的通路。NF-κB是一种转录因子,可促使先天性和获得性免疫反应所必需的促炎症细胞因子表达<sup>[40,56]</sup>。

反应的能力<sup>[54-55]</sup>。AHCC可能通过食品相关分子模式(FAMP)与TLR2和TLR4结合,因为这种分子模式也存在于AHCC以外的蘑菇中(参见图1)。

很明显,AHCC的免疫调节活性至少部分是通过与肠上皮细胞中存在的模式识别受体接触来介导的。包括酵母葡聚糖,蘑菇,乳肽,益生菌,多酚及其代谢产物,以及某些脂肪酸等在内的复杂食品大家族,也作为一种特殊类别的FAMP参与先天性免疫识别。这些常见的食物模式分子作为非致病性,非危险性信号参与刺激免疫反应,维持免疫平衡和耐受,而不会引发强烈和潜在的破坏性反应。

### 小结

AHCC是一种很有前途的有免疫调节和免疫增强作用的天然化合物,有应用于各种疾病研究的完整文献记载。AHCC可能在协调宿主的免疫反应,维持免疫稳态,以及在与感染相关的全身免疫保护,免疫反应受损或免疫监视方面发挥作用。这种反应可能是通过识别FAMPs而引起,就像其他蘑菇或酵

母衍生化合物与TLRs结合那样。通过控制全身炎症反应,AHCC能够表现出大量的免疫保护活性,加强其用于免疫支持的用途。

### 参考文献

- [1] Nogusa S, et al : Low-dose supplementation with Active Hexose Correlated Compound improves the immune response to acute influenza infection in C57BL/6 mice. Nutr Res, 29(2):139-143, 2009.
- [2] Ritz BW : Supplementation with Active Hexose Correlated Compound increases survival following infectious challenge in mice. Nutr Rev, 6(9):526-531, 2008.
- [3] Aviles H, et al : Active Hexose Correlated Compound (AHCC) enhances resistance to infection in a mouse model of surgical wound Infection. Surg Infect, 7 (6) : 527-535,2006.
- [4] Ishibashi H, et al : Prophylactic efficacy of a basidiomycetes preparation AHCC

- against lethal opportunistic infections in mice. *Yakugaku Zasshi*, 120 (8) : 715-719, 2000.
- [5] Ritz BW, et al : Supplementation with Active Hexose Correlated Compound increases the innate immune response of young mice to primary influenza infection. *J Nutr*, 136(11):2868-2873, 2006.
- [6] Wang S, et al : Oral administration of Active Hexose Correlated Compound enhances host resistance to west nile encephalitis in mice. *J Nutr*, 139 (3) : 598-602, 2009.
- [7] Roman BE, et al : Short-term supplementation with Active Hexose Correlated Compound improves the antibody response to influenza B vaccine. *Nutr Res*,33(1):12-17, 2013.
- [8] Aviles H, et al : Active Hexose Correlated Compound enhances resistance to *Klebsiella pneumoniae* infection in mice in the hindlimb-unloading model of spaceflight conditions. *J Appl Physiol*, 95 (2):491-496, 2003.
- [9] Mallet JF, et al : Role of intestinal epithelial cells and involvement of TLRs in immune effects of AHCC (638.4) . *FASEB J*, 28(Suppl 1):638.4, 2014.
- [10] Brandtzaeg P : Induction of secretory immunity and memory at mucosal surfaces. *Vaccine*, 25 (30) : 5467-5484, 2007.
- [11] Mantis NJ, et al : Secretory IgA' s complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol*, 4(6):603-611, 2011.
- [12] Takanari J, et al : Effects of Active Hexose Correlated Compound on the seasonal variations of immune competence in healthy subjects. *J Evid Based Complementary Altern Med*, 20(1):28-34, 2015.
- [13] Lévi FA, et al : Seasonal modulation of the circadian time structure of circulating T and natural killer lymphocyte subsets from healthy subjects. *J Clin Invest*, 81 (2):407-413, 1988.
- [14] Aviles H, et al : Active Hexose Correlated Compound enhances the immune function of mice in the hindlimb-unloading model of spaceflight conditions. *J Appl Physiol*, 97 (4) : 1437-1444, 2004.
- [15] Kenner D : Treatment for immune dysfunction from post-traumatic stress disorder and chronic disease with AHCC. *Townsend Lett Dr Patients*, 68-72, 2001.
- [16] Pescatore F : Reversing immunosenescence : The key to anti-aging? *Int J Anti-Aging Med*, 47-49, 2000.
- [17] Lee WW, et al : Active Hexose Correlated Compound promotes T helper (Th) 17 and 1 cell responses via inducing IL-1b production from monocytes in humans. *Cell Immunol*, 275(1-2):19-23, 2012.
- [18] Kasang C, et al : Effects of prednisolone on disease progression in antiretroviral-untreated HIV infection : A 2-year randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial. *PloS One*, 11(1) : e0146678, 2016.
- [19] Müzes G, et al : Changes of the cytokine profile in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 18 (41) : 5848-5861, 2012.
- [20] Inoue-Sakurai C, et al : Posttraumatic stress and lifestyles are associated with natural killer cell activity in victims of the Hanshin-Awaji earthquake in Japan. *Prev Med*, 31(5):467-473, 2000.
- [21] Ironson G, et al : Posttraumatic stress symptoms, intrusive thoughts, loss,

- and immune function after Hurricane Andrew. *Psychosom Med*, 59 (2) : 128-141, 1997.
- [22] Kawamura N, et al : Suppression of cellular immunity in men with a past history of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 158(3):484-486, 2001.
- [23] Nair MP, et al: Effect of neuropeptide Y on natural killer activity of normal human lymphocytes. *Brain Behav Immun*, 7 (1) : 70-78, 1993.
- [24] Vredevoe DL, et al : Natural killer cell anergy to cytokine stimulants in a subgroup of patients with heart failure : Relationship to norepinephrine. *Neuroimmunomodulation*, 2 (1) : 16-24. 1995.
- [25] Belanger J: An in-office evaluation of four dietary supplements on natural killer cell activity. *Townsend Lett Dr Patients*, 84-85, 2005.
- [26] Gao Y, et al : Active Hexose Correlated Compound enhances tumor surveillance through regulating both innate and adaptive immune responses. *Cancer Immunol Immunother*, 55(10):1258-1266, 2006.
- [27] Matsushita K, et al : Combination therapy of Active Hexose Correlated Compound plus UFT significantly reduces the metastasis of rat mammary adenocarcinoma. *Anticancer Drugs*, 9(4) : 343-350, 1998.
- [28] Uno K, et al : Active Hexose Correlated Compound (AHCC) improves immunological parameters and performance status of patients with solid tumors. *Biotherapy*, 14(3):303-309, 2000.
- [29] Won JS : The hematoimmunologic effect of AHCC for Korean patients with various cancers. *Biotherapy*, 16(6):560-564, 2002.
- [30] Badawi TA, et al : Immunoprophylactic effect of Active Hexose Correlated Compound on normal and induced submandibular salivary gland neoplasm in albino rats. *Cairo Dent J*, 28 (1) : 485-490, 2012.
- [31] Rudnicka K, et al : CD25 (IL-2R) expression correlates with the target cell induced cytotoxic activity and cytokine secretion in human natural killer cells. *Acta Biochim Pol*, 62(4):885-894, 2015.
- [32] Love KM, et al : A natural immune modulator attenuates stress hormone and catecholamine concentrations in polymicrobial peritonitis. *J Trauma Acute Care Surg*, 74(6):1411-1418, 2013.
- [33] Yin Z, et al : Effects of Active Hexose Correlated Compound on frequency of CD4 + and CD8 + T cells producing interferon- $\gamma$  and/or tumor necrosis factor- $\alpha$  in healthy adults. *Hum Immunol*, 71(12):1187-1190, 2010.
- [34] Cancer Facts & Figures 2014 — acspc-042151.pdf [WWW Document] , 2014. URL <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/webcontent/acspc-042151.pdf> (accessed 2/6/16).
- [35] Cowawintaweewat S, et al : Prognostic improvement of patients with advanced liver cancer after Active Hexose Correlated Compound (AHCC) treatment. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 24 : 33-45, 2010.
- [36] Hangai S, et al : Effect of Active Hexose-Correlated Compound in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer : A retrospective study. *J Altern Complement Med*, 19 (11) : 905-910, 2013.
- [37] Trinchieri G : Interleukin-12 :

- A proinflammatory cytokine with immunoregulatory functions that bridge innate resistance and antigen-specific adaptive immunity. *Annu Rev Immunol*, 13:251-276, 1995.
- [38] Gao Y and Williams AP : Role of innate T cells in anti-bacterial immunity. *Front Immunol*, 6:302, 2015.
- [39] Legut M, et al : The promise of  $\gamma\delta$  T cells and the  $\gamma\delta$  T cell receptor for cancer immunotherapy. *Cell Mol Immunol*, 12 (6):656-668, 2015.
- [40] Daddaoua A, et al : The nutritional supplement Active Hexose Correlated Compound (AHCC) has direct immunomodulatory actions on intestinal epithelial cells and macrophages involving TLR/MyD88 and NF- $\kappa$ B/MAPK activation. *Food Chem*, 136 (3-4) : 1288-1295, 2013.
- [41] Mascaraque C, et al : Active Hexose Correlated Compound exerts therapeutic effects in lymphocyte driven colitis. *Mol Nutr Food Res*, 58(12):2379-2382, 2014.
- [42] Hayden MS and Ghosh S : Shared principles in NF-kappaB signaling. *Cell*, 132(3):344-362, 2008.
- [43] Perkins ND : Post-translational modifications regulating the activity and function of the nuclear factor kappa B pathway. *Oncogene*, 25:6717-6730, 2006.
- [44] Voss E, et al : NOD2/CARD15 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin-2. *J Biol Chem*, 281: 2005-2011, 2006.
- [45] Spierings ELH, et al : A Phase I study of the safety of the nutritional supplement, Active Hexose Correlated Compound, AHCC, in healthy volunteers. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 53(6):536-539, 2007.
- [46] Shah SK, et al : An evidence-based review of a *Lentinula edodes* mushroom extract as complementary therapy in the surgical oncology patient. *J Parenter Enter Nutr*, 35 (4):449-458, 2011.
- [47] Kay E, et al : Toll-like receptors : Role in inflammation and therapeutic potential. *Bio Factors*, 40(3):284-294, 2014.
- [48] Akira S, et al : Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, 124 (4) : 783-801, 2006.
- [49] Tapping RI, et al : Toll-like receptor 4, but not toll-like receptor 2, is a signaling receptor for *Escherichia* and *Salmonella* lipopolysaccharides. *J Immunol*, 165(10) : 5780-5787, 2000.
- [50] Kidd LCR, et al : Contribution of toll-like receptor signaling pathways to breast tumorigenesis and treatment. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 5:43-51, 2013.
- [51] Mäkinen LK, et al : Predictive role of toll-like receptors 2, 4, and 9 in oral tongue squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*, 51 (1):96-102, 2015.
- [52] Mallet JF, et al : Active Hexose Correlated Compound (AHCC) promotes an intestinal immune response in BALB/c mice and in primary intestinal epithelial cell culture involving toll-like receptors TLR-2 and TLR-4. *Eur J Nutr*, 1-8, 2015.
- [53] Abreu MT, et al : TLR signaling at the intestinal epithelial interface. *J Endotoxin Res*, 9(5):322-330, 2003.
- [54] Otte JM, et al : Mechanisms of cross hyporesponsiveness to toll-like receptor bacterial ligands in intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*, 126(4):1054-1070, 2004.
- [55] Vinderola G, et al : Role of intestinal epithelial cells in immune effects mediated by gram-positive probiotic bacteria : Involvement of toll-like

receptors. Clin Diagn Lab Immunol, 12 (9):1075-1084, 2005.

[56] Adib-Conquy M, et al : TLR-mediated activation of NK cells and their role in

bacterial/viral immune responses in mammals. Immunol Cell Biol, 92(3):256-262, 2014.

# 宇宙太空飞行(后肢悬垂)模型与AHCC

Gerald Sonnenfeld<sup>1</sup>

当暴露于宇宙太空飞行条件下时,人类和动物的免疫反应会发生改变<sup>[1-3]</sup>。这种变化主要发生在细胞免疫应答中,例如细胞因子的产生和重要免疫细胞群簇的形成。虽然这些细胞免疫应答的变化的生物医学意义和重要性尚未完全确定,但由宇宙太空飞行状态引起的免疫状态的变化可导致对感染的抵抗力的变化<sup>[1-3]</sup>。例如,像飞往火星那样的长时间太空飞行,风险也会随着飞行时间的延长而增加,但即使在紧急情况下它也不能轻易返回地球。目前,若干宇宙空间机构正在考虑进行这种长时间的太空飞行计划。

已经开发了模拟宇宙空间飞行条件的若干实验模型,例如在做啮齿动物如小鼠的实验时,常使用后肢悬垂动物模型<sup>[1-3]</sup>。在该模型中,后腿处于没有负荷且头部倾斜度为6°的状态。通过固定并保持到这种状态,模拟太空飞行期间发生的一些变化,包括后腿的微重力(在地球低轨道的太空飞行期间非常小的重力)和大脑中血液滞留的影响。该模型用于证明太空飞行期间发生的变化,包括免疫系统的变化。使用后肢悬垂模型也证实了对感染性疾病抵抗力的变化。

在小鼠的后肢悬垂模型实验中,我们证实了对一种可引起感染的细菌—肺炎桿菌感染的抵抗力下降<sup>[4]</sup>。从感染前到感染期间持续投与AHCC的小鼠比没有接受AHCC的对照组小鼠具有更好的抗感染性。从该结果可以看

出,AHCC可以增强和调节小鼠的细胞免疫功能<sup>[5]</sup>。

预实验数据显示,在模拟空间飞行条件下的陆地模型中,AHCC增强了小鼠对免疫反应变化的抵抗力。这表明AHCC在后肢悬垂小鼠动物模型可能起免疫防御作用。但是,这些只是预实验的数据,需用该模型做进一步研究来证明。此外,为了判断AHCC对实际太空飞行中的免疫反应和感染性疾病的影响,有必要进行将这些小鼠的研究结果应用于人类的太空飞行状态的研究。已经获得了令人感兴趣的初步实验数据,为了证实本研究的有效性,有必要进一步开展研究,将本次实验的结果应用到后肢悬垂动物模型之外的模型。

## 参考文献

- [1] Sonnenfeld G and Shearer WT : Immune function during space flight. Nutrition, 18(10):899-903, 2002.
- [2] Rose A, et al : Effect of antiorthostatic suspension on interferon production by the mouse. Proc Soc Exp Biol Med, 177(2):253-256, 1984.
- [3] Gould CL and Sonnenfeld G : Enhancement of viral pathogenesis in mice maintained in an antiorthostatic suspension model : Coordination with effects on interferon production. J Biol Regul Homeost Agents, 1 (1) : 33-36,

<sup>1</sup>Gerald Sonnenfeld : Vice President for Research and Economic Development, Professor of Cell and Molecular, The University of Rhode Island (罗德岛大学研究与经济发展副主席, 细胞与分子教授)



1987.

- [4] Aviles H, et al: Active Hexose Correlated Compound enhances the immune function of mice in the hindlimb-unloading model of space flight conditions. J Appl Physiol, 97 (4) : 1437-1444, 2004.

- [5] Aviles H, et al : Active Hexose Correlated Compound enhances resistance to Klebsiella pneumoniae infection in mice in the hindlimb-unloading model of space flight conditions. J Appl Physiol, 95 (2) : 491-496, 2003.



# 1) 癌症的治疗与功能性食品

大野 智<sup>1</sup>, 伊藤 寿记<sup>2</sup>

### 导言

药物开发中验证有效性的黄金标准是“随机对照试验(RCT)”。此外,对初级研究(如随机对照试验等)进行编制和重新评估的系统性评价也在积极开展。近年来,世界各地也大力推行功能性食品研究,报告的针对人的临床试验数量增加的程度可以用“爆炸性”一词来表达(见图1)。本文将论述癌症治疗中功能性食品科学验证的现状和课题。

### 功能性食品的科学验证

在由美国国家医学图书馆管理和运营的PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)中,按类别诊断与治疗被分类于MeSH(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>),基于历史过程,本文的主题“功能性食品”应该属于“膳食补充剂”。

按下述条件检索癌症治疗中与功能性食品相关的研究报告,获得以下结果。

#### <随机对照试验>

检索字段:Dietary Supplements AND (Randomized Controlled Trial [pt] OR Randomized Controlled Trial [ti] OR

Randomised Controlled Trial [ti]) AND Cancer AND 2000/01/01 [dp]:2014/12/31 [dp] 2000/01/01 [dp]:2014/12/31 [dp]

检索期间:2000年1月1日 ~ 2014年12月31日

检索日期:2015年6月1日

检索结果:548条

#### <系统评价>

检索字段:Dietary Supplements AND (cochrane database syst rev [ta] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic review [ti]) AND Cancer AND 2000/01/01 [dp]:2014/12 / 31 [dp]

检索期间:2000年1月1日~2014年12月31日

检索日期:2015年6月1日

检索结果:140条

在上述系统评价的报告中,使用摘要和文章进行筛选,21篇论文是验证“癌症治疗中功能性食品”的报告。我们将这些文章按具体临床实践中的“临床问题”进行整理,对要点进行介绍。

### 与癌症相关的身体症状缓解了吗?

作为伴随癌症的身体症状,有关体重减少的报告2件,有关恶病质的报告2件。没有关于疼痛、胃肠

<sup>1</sup>大野 智:大阪大学大学院医学系研究科综合医学学捐赠讲座副教授

<sup>2</sup>伊藤 寿记:综合医疗机能性食品国际学会会长,大阪大学大学院医学系研究科综合医学学捐赠讲座特任教授

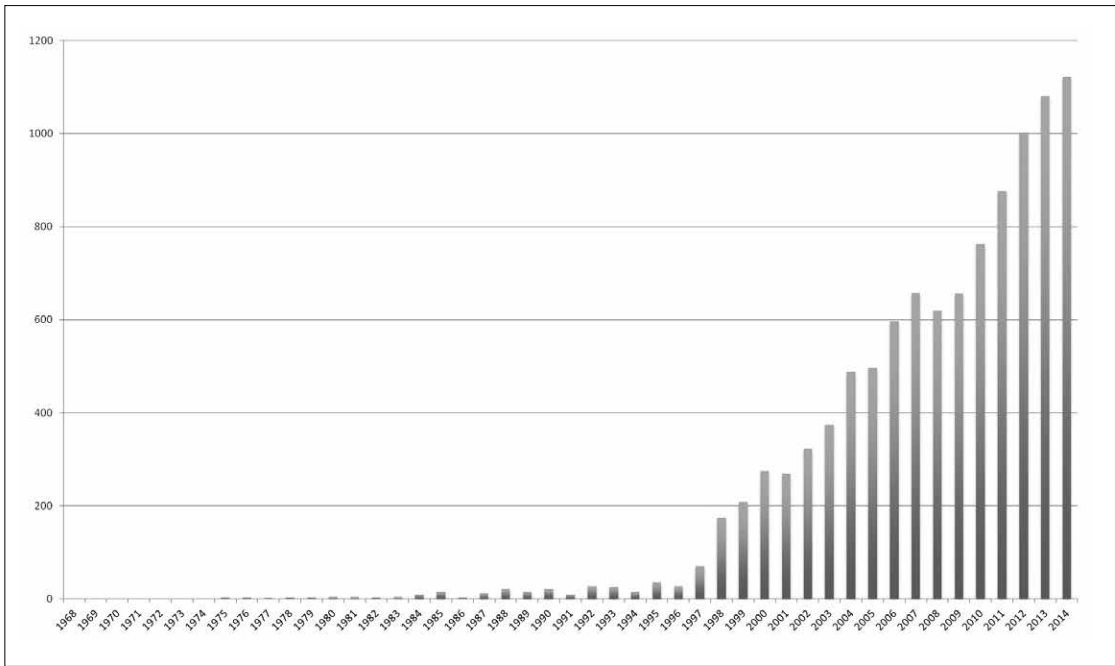


图1 年度别饮食补充剂的随机对照试验(RCT)数量

道症状、呼吸系统症状、泌尿系统症状和睡眠的报告。

1. 体重减少

对这个“临床问题”的系统评价有2件。

在Baldwin等人的报告中<sup>[1]</sup>, 由于营养指导等干预措施的介入, 在12件RCT的Meta分析中, 平均差异(MD): 1.86 公斤(95%可信区间[CI]: 0.25~3.47), 显示统计学意义上的体重增加, 但因异质性高(I<sup>2</sup>=76%), 所以选择其中异质性低(I<sup>2</sup>=0%)的7件RCT的再进行分析, 结果显示MD: 0.31(95%CI: -0.60~1.21), 没有统计学意义。I<sup>2</sup>是评估统计异质性的指标。

在Meji等的报告中<sup>[2]</sup>, 使用ω-3脂肪酸的7个RCT中有3个观察到体重增加, 但其他4个与安慰剂相比没有观察到显著差异。从这些结果还不能得出营养干预和ω-3脂肪酸对癌症患者的体重减轻有效的结论。

2. 恶病质

对这个“临床问题”的系统评价有2件。

在Ries等的报告中<sup>[3]</sup>, 3件系统评价, 27件临床试验(RCT: 10件, 非RCT/病例系列: 11件, 剂量确立试验: 4件, 其他: 2件), 主要就ω-3脂肪酸对恶病质的影响的有关文献进行了研究。结果显示, 虽然在小规模的RCT和非RCT/病例系列等显示出有效性, 但在大规模的RCT中有效性无法得到证实。不良事件包括腹部不适、带鱼腥味暖气、像吃了鱼后的回味、恶心和腹泻等报告, 但没有严重不良事件的报告。此外, 该报告已被“欧洲姑息治疗研究协作组织(EPCRC)”纳入恶病质指南方案, 因此, 作者们的结论是ω-3脂肪酸对恶病质的推荐度为“weak negative GRADE recommendation”。

Colomer等的报告<sup>[4]</sup>包括18件临床试验(RCT: 9件, 非RCT: 9件), 主要就ω-3脂肪酸对恶病质的影响的有关文献进行了讨论, 结果显示给予ω-3脂肪酸(EPA, DHA) > 1.5克/天可能有助于改善恶病质病态和症状。然而, 没有一份报告进行过Meta分析, 从这些结果来看, 不能断定ω-3脂肪酸可有效改善癌症患者的恶病质。

## 与癌症相关的精神症状缓解了吗？

没有关于与癌症相关的精神症状(焦虑、抑郁等)的系统评价报告。

## 整体生活质量改善了吗？

对这个“临床问题”的系统评价有1件。

在Baldwin等的报告中<sup>[1]</sup>, 由于营养指导等干预措施的介入, 在使用欧洲癌症研究和治疗组织的全球生活质量评分表进行生活质量(QOL)评估的9件RCT的Meta分析中, 结果显示MD为: 24.02 (95% CI: 14.3~33.72), 认为生活质量得到了改善, 但因异质性高 ( $I^2=76\%$ ), 选择其中异质性低 ( $I^2=27\%$ ) 的5件RCT的数据再进行分析, 结果显示MD降低为: 5.53 (95% CI: 0.73~10.33), 但确认了统计学上的显著差异。根据这些结果, 认为诸如营养指导等干预措施的介入有改善癌症患者的整体QOL的可能性。

## 引起了任何预料外的症状吗？

对这个“临床问题”的系统评价有1件。

在Alsanad的报告中<sup>[5]</sup>, 就功能性食品和药物之间的相互作用的有关文献进行了研究。在5篇论文涉及的806名癌症患者中, 有433名 (53.7%) 将功能性食品与药物相结合使用, 在其中的60人 (13.9%) 中发现了相互作用的风险 (包括有可能的风险) 167件。作为功能性食品, 大蒜、绿茶、槲寄生、中草药、铁、贯叶连翘、姜和人参等与药物的相互作用被认为应该引起注意。

## 伴随癌治疗的不良反应缓解了吗？

### 1. 消化器官症状

对这个“临床问题”的系统评价有6件。

在Touchefeu等的报告中<sup>[6]</sup>, 研究了7件RCT文献, 试验内容是给治疗患者(放射治疗: 5件, 抗癌药物治疗: 2件) 投与益生菌以观察对腹泻的影响, 结果显示其中5件(放射治疗: 3件, 抗癌药物治疗: 2件) 的腹泻频度和严重程度得到了改善。

在Henson等的报告中<sup>[7]</sup>, 就4件随机对照试验中接受放射治疗的患者的营养干预措施(调整脂肪、乳糖、膳食纤维) 对腹泻改善的影响进行了Meta分析。结果显示腹泻的风险降低了, 为0.66 (95% CI: 0.51~0.87,  $n = 413$ ,  $I^2 = 14\%$ )。然而, 没有研究对晚期症状的影响。

在Ben-Arye等的报告中<sup>[8]</sup>, 研究了关于营养学干预措施(谷氨酰胺: 3件, 褪黑激素: 1件, 益生菌: 2件) 对放射治疗和抗癌药物治疗患者腹泻的影响的文献, 结果显示对营养学干预有效的分别是: 在谷氨酰胺中为1件, 在褪黑激素中为0件, 在益生菌中为2件。

在Wedlake的报告中<sup>[9]</sup>, 研究了16件RCT文献, 试验内容是营养干预措施(膳食成分调整: 4件, 脂肪调整: 4件, 膳食纤维调整: 2件, 乳酸减量1件, 益生菌: 5件) 对放射治疗患者消化器官症状(由IBDQ, CTC, Bristol Stool, RTOG评估) 改善的影响。研究结果, 显示了有效性的营养学干预分别是: 在膳食成分调整中为1件, 脂肪调整为3件, 膳食纤维调整中为1件, 乳酸减量中为0件, 益生菌中为4件。

在Gibson的报告中<sup>[10]</sup>, 以放射治疗和抗癌药物治疗诱发消化道粘膜损伤为关键词进行了全面的文献检索, 并对251件临床研究中的29项干预措施(包括医药品) 进行了研究。关于功能性食品, 结果显示, 乳酸菌等益生菌对预防由放射疗法和抗癌药物治疗诱发的腹泻是有效的, 高压氧疗法对预防由放射疗法诱发的直肠炎是有效的。

在Block等的报告中<sup>[11]</sup>, 研究了4件RCT文献, 试验内容是给化疗患者服用抗氧化补充剂(谷胱甘肽: 1件, 褪黑激素: 1件, N乙酰半胱氨酸: 1件, 硒: 1件), 观察抗氧化补充剂对化疗诱发腹泻的影响。结果显示, 在任何研究都没有获得统计学上的显著性差异。

总结这六个报告结果, 益生菌对改善癌症患者因放射治疗诱发的腹泻可能是有效的。

## 2. 末梢神经损伤

对这个“临床问题”的系统评价有3件。

在Ben-Arye等的报告中<sup>[8]</sup>, 以营养干预(维生素E:5件, 谷氨酰胺:1件, 谷胱甘肽:5件, 褪黑激素:1件)对预防抗癌药物治疗引起的周围神经损伤为关键词进行了文献检索。研究结果, 显示了有效性的营养干预分别是: 在维生素E为4件, 在谷氨酰胺为0件, 在谷胱甘肽为5件, 在褪黑激素为1件。

在Schloss等的报告中<sup>[12]</sup>, 以抗癌药物治疗诱发末梢神经损伤为关键词进行了文献检索, 并对23件临床研究中的9种(镁和钙, 维生素E, 硫辛酸, N-乙酰基半胱氨酸, 谷胱甘肽, 谷氨酰胺, 乙酰左旋肉碱, 维生素B6,  $\omega$ -3脂肪酸)干预措施进行了研究。结果显示, 没有得到可推荐的确实证据认为上述干预措施可改善抗癌药物治疗诱发的末梢神经损伤。

在Block等的报告<sup>[11]</sup>中, 研究了18件RCT文献, 以抗氧化补充剂(谷胱甘肽:9件, 褪黑激素:5件, 维生素E:3件, 用混合物:3件, N-乙酰半胱氨酸:1件)对癌症患者因化学治疗引起的周围神经损伤改善的影响为关键词进行了文献检索。研究结果, 显示了有效性的报告分别是: 在谷胱甘肽为6件, 在褪黑素为4件, 在维生素E为3件, 在混合物为0件, 在N-乙酰半胱氨酸为1件。但这些结果都没有进行Meta分析。

总结这三个报告结果, 不能断定功能性食品对改善癌症患者因抗癌药物治疗诱发的末梢神经损伤是有效的。

## 3. 体重减少

对这个“临床问题”的系统评价有5件。

在Kiss等的报告中<sup>[13]</sup>, 研究了4件RCT文献, 试验内容是给化疗病人提供营养学干预(对卡路里和营养素进行调整的饮食指导)对患者体重减轻改善的影响。结果, 在所有测试中, 干预组和对照之间没有观察到统计学上的显著性差异。同样在Kiss等人的报告<sup>[13]</sup>的一项历史性对照研究中, 观察到营养干预可改善放射治疗患者体重减轻(干预组与对照组

分别为: -0.56千克和 -3.9千克,  $p = 0.027$ )。

在Henson的报告中<sup>[7]</sup>, 研究了2件RCT文献, 内容是对两项随机对照试验中接受放射治疗的患者进行营养干预对改善体重减轻的影响进行了Meta分析。结果显示, 干预组和对照组之间的MD: -0.57kg (95%CI: -1.22~0.09,  $n = 235$ ,  $I^2 = 29\%$ )之间没有统计学上的显著性差异。

在Langius等人的报告<sup>[14]</sup>中, 研究了3件RCT文献, 内容是对三项随机对照试验中接受放射治疗的头颈肿瘤患者进行营养干预(个体营养指导与无指导)对改善体重减轻的影响。结果, 有两份报告显示有效。

在Garg等的报告中<sup>[15]</sup>, 研究了3件RCT文献, 内容是给接受放射治疗的头颈肿瘤患者进行营养干预(Sustacal™, Ensure™, 营养指导)对改善体重减轻的影响。结果显示, 2件(Ensure™, 营养指导)有效。然而, 在所有三个系统评价中, 使用的都是与药物产品类似的肠内营养剂, 没有包括使用功能性食品的临床试验。

在Block等的报告<sup>[11]</sup>中, 研究了3件RCT文献, 内容是抗氧化补充剂(谷胱甘肽:1件, 褪黑激素:2件)对改善化疗患者体重减轻的影响。结果所有报告均显示了改善效果, 但没有进行Meta分析。

总结这5个报告结果, 不能断定功能性食品对改善放射治疗或化学治疗癌患者的体重减轻是有效的。

## 4. 术后并发症

对这个“临床问题”的系统评价有2件。

在Elia等的报告中<sup>[16]</sup>, 对以治疗癌症为目的手术期间中的肠外营养与肠内营养进行比较, 包括对住院期间(RCT:8件), 术后并发症(RCT:4件), 术后感染症(RCT:12件)和败血症(RCT:2件)的影响进行Meta分析。结果显示, 肠内营养使术后并发症(优势比(OR):0.62, 95%CI:0.50~0.77), 术后感染(OR:0.69, 95%CI:0.57至0.85), 败血症(败血症评分:2.21降低, 95%CI:1.49~2.92)得以改善。

在He等的报告中<sup>[17]</sup>, 给择期手术的结直肠癌患者在围手术期投与益生菌, 对腹泻(RCT:2件)肠梗阻症状(RCT 2件), 住院期间(RCT2件), 术后感染

症(RCT4件)术后肺炎(RCT:3例),败血症(RCT:2例),伤口感染(RCT:4项)进行了Meta分析(对照组因文献而异,包括新霉素+术前肠道处理,肠内营养,麦芽糖糊精等)。结果显示,腹泻(OR:0.29,95%CI:0.14~0.62),肠梗阻症状(OR:0.39,95%CI:0.19~0.78),术后感染(OR:0.39,95%CI:0.22~0.58),手术后肺炎(OR:0.32,95%CI:0.11~0.93)得到了改善,但住院时间长短(MD:-1.06,95%CI:-2.71~0.60),败血症(OR:0.28,95%CI:0.03~2.74),伤口感染(OR:0.66,95%CI:0.30~1.19)没有得到改善。

总结这两个报告结果,肠内营养和益生菌有预防癌症患者的术后并发症的可能性。

## 5. 生活质量(QOL)

对这个“临床问题”的系统评价有2件。

在Kiss等的报告中<sup>[13]</sup>,研究了2件RCT文献,内容是关于营养干预(调整了卡路里和营养素的饮食指导)对化疗患者QOL的影响。结果显示,在任何测试中,干预组和对照之间没有观察到统计学上的显著差异。同样,在Kiss等人<sup>[13]</sup>报告中,一件病例报告表明,营养干预改善了部分接受放射治疗患者的QOL。

在Langius等的报告中<sup>[14]</sup>,研究了2件RCT文献,内容是关于营养干预(营养指导VS无营养指导)对接受放射化学疗法的头部和颈部肿瘤患者QOL(用EORTC QLQ30评价)的影响。结果,2件都显示出了有效性。但没有将使用了所谓的功能性食品的临床试验包括在内。

总结这2件报告的结果,不能断定功能性食品对改善癌症患者的QOL是有效的。

## 6. 口腔粘膜损伤

对这个“临床问题”的系统评价有2件。

在Ben-Arye等的报告中<sup>[8]</sup>,研究了营养学干预(维生素E:1件,谷氨酰胺:14件)对预防或改善抗癌剂治疗患者口腔粘膜损伤的影响。显示了有效性的结果是:在维生素E有1件,在谷氨酰胺有7件,但均未进行Meta分析。

在Block等的报告中<sup>[11]</sup>,研究了4件RCT文献,内容是抗氧化补充剂(谷胱甘肽:1件,褪黑素:2件,维生素E:1件)投与对化疗患者体重减轻的影响。显示有效性的结果分别是:在谷胱甘肽:1件,在褪黑素:1件,在维生素E:1件,但均未进行Meta分析。

总结这2件报告的结果,不能断定功能性食品对于预防或改善由癌症患者的抗癌药物治疗引起的粘膜病症是有效的。

## 7. 血细胞减少

对这个“临床问题”的系统评价有1件。

在Block等的报告中<sup>[11]</sup>,研究了4件RCT文献,内容是给予抗氧化补充剂(谷胱甘肽:1件,褪黑素:5件,鞣花酸:1, N-乙酰半胱氨酸:1件,硒:1件)对化疗患者血细胞数减少改善的影响。显示了有效性的结果分别为谷胱甘肽1件,褪黑素3件,鞣花酸1件,鞣花酸0件, N-乙酰半胱氨酸0件(干预组有血细胞计数减少较多的趋势,但统计学上没有显著差异),硒1件。均未进行Meta分析。

总结这个报告结果,不能断定功能性食品对预防或改善接受抗癌药物治疗患者的血细胞减少是有效的。

# 预后改善了吗?

## 1. 总生存率(total mortality)

对这个“临床问题”的系统评价有4件。

在Harris等的报告中<sup>[18]</sup>,研究了4件RCT文献,内容是补充维生素C对乳腺癌患者(诊断后)总体生存影响的Meta分析。结果显示,总死亡的相对风险为0.81(95%CI:0.72~0.91, n = 13,203)。

在Baldwin等的报告中<sup>[1]</sup>,通过干预措施(如对癌症患者的营养指导)对15项随机对照试验进行了Meta分析。结果显示,总死亡率的风险比为1.06(95%CI:0.92~1.22, I<sup>2</sup> = 0%),没有统计学差异。

在Buttiglierio等的一份报告中<sup>[19]</sup>,对三项随机对照试验进行了Meta分析,内容是投与维生素D补充剂对进展性前列腺癌患者总死亡率的影响。结果

显示,总死亡率的风险比为1.07(95%CI:0.93~1.23,异质性:高)。

在Davies等的报告中<sup>[20]</sup>,就各种干预措施包括健康饮食习惯指导(RCT:7件),抗氧化补充剂投与(RCT:7件),视黄醇投与(RCT:4件),对癌症患者总死亡率的影响进行了Meta分析。结果显示,总死亡的比值比分别为:健康饮食习惯指导:0.90(95%CI:0.46至1.77, I<sup>2</sup> = 18.6%),抗氧化补充剂投与:1.01(95%CI:0.88~1.15, I<sup>2</sup>=0.0%)、视黄醇投与:0.97(95%CI:0.83~1.13, I<sup>2</sup> = 0.0%)。

总结这4件报告的结果,建议部分功能性食品(维生素C)可能有助于提高癌症患者的总生存率,但将来还需要进一步研究。

## 2. 死因别死亡率(cause-specific mortality)

对这个“临床问题”的系统评价有2件。

在Harris等的报告中<sup>[18]</sup>,研究了6件RCT文献,内容是投与维生素C补充剂对乳腺癌患者(诊断后)的特异性死亡率的影响的Meta分析。结果显示,维生素C使总死亡风险降至0.85(95%CI:0.74~0.99, n = 13,203)。

在Davies等的报告中<sup>[20]</sup>,研究了各种干预措施包括健康饮食习惯指导(RCT:3件),抗氧化补充剂投与(RCT:2件),视黄醇投与(RCT:3件),对癌症患者特异的死亡率的影响有关的Meta分析。

结果显示,在各种干预下癌症特异性死亡比分别是:健康饮食习惯的指导:0.53(95%CI:0.16~1.79, I<sup>2</sup> = 0.0%)、抗氧化补充剂投与:0.81(95%CI:0.39~1.71, I<sup>2</sup>=70.1%)、视黄醇投与:0.92(95%CI:0.65~1.31, I<sup>2</sup>=0.0%)。

总结这2件报告的结果,建议部分功能性食品(维生素C)可能有助于改善癌症患者的原因特异性死亡率,但将来还需要进一步的研究。

## 3. 无病生存率(disease-free survival)

**无恶化生存率(progression-free survival)**

**肿瘤缓解率(tumor response rate)**

对这个“临床问题”的系统评价有2件

在Posadzki的报告中<sup>[21]</sup>,研究了各种营养素

(骨化三醇、染料木黄酮、大豆苷元、维生素B族、维生素C、维生素E、辅酶Q10、硒、绿茶提取物、异黄酮、番茄红素、锌等)对肿瘤标志物(PSA)影响的文献。得出的结论是,没有证据支持这些功能性食品能降低PSA。

在Block等的报告中<sup>[11]</sup>,研究了17件RCT文献,内容是给化疗患者联合使用抗氧化补充剂(谷胱甘肽:7件,褪黑素:5件,维生素E:1件,混合物:2件,鞣花酸:1件, N-乙酰半胱氨酸:1件),观察对其起效率的影响。显示有效性的结果为:谷胱甘肽3件,褪黑素3例,维生素E 0件,混合物0件,鞣花酸0件, N-乙酰半胱氨酸1件。但均没有进行Meta分析。

总结这2个报告结果认为,尽管部分功能性食品有可能有助于提高癌症患者对抗癌药物治疗的反应率,但今后还需要做进一步的研究。

## 今后的课题

为了在癌症治疗的临床环境中使用功能性食品,绝对有必要将功能性食品的产品规格进行标准化。但是,需要指出的是,除了一些功能性食品外,多数产品中活性成分的含量因制造销售企业的不同而异。

另外,为了使功能性食品在体内发挥作用,涉及诸如吸收和代谢的过程,对影响这一过程的可能因素也必须考虑。

## 结束语

近年来,在功能性食品领域,虽然随机对照试验和系统评价的研究报告越来越多,但目前仍存在许多不足之处。此外,患者为了满足控制自身疾病和症状的愿望,对即使疗效不确定的疗法也愿意尝试,例如使用功能性食品。

本文基于科学论证的重要性,以作为信息的可靠性最高的系统评价的结果为中心进行了阐述。但不能原封不动地将系统评价的结果直接用于治疗决策。“科学证据基础上的医疗(循证医学:EBM)”的定义



是,“考虑包括通过研究产生的科学证据(研究证据),患者的意愿和行动(患者的偏好和行为),医疗者的专业(临床专业知识),临床实践情况和环境(临床状态和情况)在内的四个内容,做出更好的患者护理决策”。为了在临床实践中充分利用随机对照试验和系统评价的结果,重要的是不应该忘记在尊重患者价值观的基础上进行适当的沟通。

## 参考文献

- [1] Baldwin C, et al : Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 104(5):371-385, 2012.
- [2] van der Meij BS, et al : n-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care : A systematic review on clinical effects, incorporation, and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation. *Am J Clin Nutr*, 94(5):1248-1265, 2011.
- [3] Ries A, et al : A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer : An EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med* 26(4):294-304, 2012.
- [4] Colomer R, et al : n-3 fatty acids, cancer and cachexia : A systematic review of the literature. *Br J Nutr*, 97(5):823-831, 2007.
- [5] Alsanad SM, et al : Cancer patients at risk of herb/food supplement-drug interactions : A systematic review. *Phytother Res*, 28 (12) : 1749-1755, 2014.
- [6] Touchefeu Y, et al : Systematic review: The role of the gut microbiota in chemotherapy- or radiation-induced gastrointestinal mucositis- current evidence and potential clinical applications. *Aliment Pharmacol Ther*, 40(5): 409-421, 2014.
- [7] Henson CC, et al : Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*, (11):CD009896, 2013.
- [8] Ben-Arye E, et al : Advising patients on the use of non-herbal nutritional supplements during cancer therapy : A need for doctor-patient communication. *J Pain Symptom Manage*, 46(6):887-896, 2013.
- [9] Wedlake LJ, et al : Systematic review : The efficacy of nutritional interventions to counteract acute gastrointestinal toxicity during therapeutic pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 37 (11) : 1046-1056, 2013.
- [10] Gibson RJ, et al : Mucositis study group of the multinational association of supportive care in cancer/international society of oral oncology (MASCC/ISOO). Systematic review of agents for the management of gastrointestinal mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer*, 21(1):313-26, 2013.
- [11] Block KI, et al : Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity : A systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Cancer*, 123(6):1227-1239, 2008.
- [12] Schloss JM, et al : Nutraceuticals and chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN): A systematic review. *Clin Nutr*, 32(6):888-893, 2013.
- [13] Kiss NK, et al : The effect of nutrition intervention in lung cancer patients undergoing chemotherapy and/or radiotherapy : A systematic review. *Nutr Cancer*, 66(1):47-56, 2014.
- [14] Langius JA, et al : Effect of nutritional interventions on nutritional status, quality of life and mortality in patients with head and neck cancer receiving (chemo) radiotherapy: A systematic review. *Clin Nutr*, 32(5):671-678, 2013.

- [15] Garg S, et al : Nutritional support for head and neck cancer patients receiving radiotherapy : A systematic review. Support Care Cancer, 18(6):667-677, 2010.
- [16] Elia M, et al : Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer : A systematic review. Int J Oncol, 28 (1):5-23, 2006.
- [17] He D, et al : Use of pro-/synbiotics as prophylaxis in patients undergoing colorectal resection for cancer : A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 37(4):406-415, 2013.
- [18] Harris HR, et al : Vitamin C and survival among women with breast cancer : A meta-analysis. Eur J Cancer, 50 (7) : 1223-1231, 2014.
- [19] Buttigliero C, et al : Prognostic role of vitamin D status and efficacy of vitamin D supplementation in cancer patients : A systematic review. Oncologist, 16 (9) : 1215-1227, 2011.
- [20] Davies AA, et al : Nutritional interventions and outcome in patients with cancer or preinvasive lesions: Systematic review. J Natl Cancer Inst, 98(14):961-973, 2006.
- [21] Posadzki P, et al : Dietary supplements and prostate cancer : A systematic review of double-blind, placebo-controlled randomised clinical trials. Maturitas, 75(2): 125-30, 2013.

# 2) AHCC对乳腺癌接受辅助化疗女性患者的效果

半谷 匠<sup>1</sup>, 岩瀬 哲<sup>2</sup>

### 导言

乳腺癌无论在美国还是在日本都是女性最常见的恶性肿瘤<sup>[1,2]</sup>。近年来,由于手术和放射疗法联合使用的辅助化学疗法的开展,乳腺癌患者能够生存更长时间<sup>[3]</sup>。蒽环类和紫杉烷是乳腺癌化疗的重要药物<sup>[4]</sup>,伴有骨髓抑制,肝毒性和肾毒性,周围神经损伤,心脏毒性,脂质紊乱,恶心,脱发等各种不良事件的情况很多。

这些不良事件不仅会影响治疗效果,还会降低生活质量(QOL)<sup>[5,6]</sup>。有几种方法可以缓解不良事件。聚乙二醇化或非聚乙二醇化的粒细胞集落刺激因子(G-CSF)可用于骨髓抑制,但它非常昂贵<sup>[7,8]</sup>。用熊去氧胆酸等护肝疗法对肝毒性的效果有限<sup>[9]</sup>。建议使用其他几种被推荐的治疗方法,但很难说有明确的效果。

### AHCC的效果

AHCC是从担子菌类的香菇(*Lentinula edodes*)中提取的。AHCC的有效成分之一是 $\alpha$ -葡聚糖。该成分是多糖类,并且被认为可激活免疫系统<sup>[10,11]</sup>。此外,作为核苷的腺苷被认为是AHCC中负责肝脏保护作用的成分<sup>[12]</sup>。

AHCC的效果已经在许多试验中得到证实。动物研究表明,AHCC<sup>[13-15]</sup>降低了化疗药物的不良事件,如骨髓抑制、肝毒性和肾毒性。对人的安全性和耐受性也已在包括健康成人在内的研究中得到证实<sup>[10,16]</sup>。此外,在Matsui等人的前瞻性队列研究中,给予AHCC可减少肝细胞癌的复发和化疗引起的不良事件<sup>[17]</sup>。然而,AHCC对接受化疗的乳腺癌患者的作用尚不清楚。

因此,我们以接受辅助化疗的乳腺癌女性患者为对象就有关AHCC对不良事件的缓解情况进行了回顾性研究<sup>[18]</sup>。选择标准如下:①年龄20~64岁、②病理诊断为乳腺癌、③阿霉素和环磷酰胺(AC治疗)后接受紫杉烷治疗的患者。总共41名合格的女性患者。在摄入AHCC的患者和未摄入AHCC的患者之间比较不良事件的发生率。患者的背景资料例如年龄,肿瘤的大小和分期,雌激素受体的存在等在AHCC组和对照组之间没有显著差异。

按NCI不良事件常用术语标准(NCI-CTCAE) 4.0版的级别,治疗过程中发生严重程度最高的2级或更高的不良事件比例,两组之间没有统计学上的显著差异,但AHCC与对照组相比,与甘油三酯(TG)相关的不良事件较少(AHCC组5.5%,对照组34.6%, $p = 0.054$ )。对总胆固醇(T-Chol)也观察到类似的趋势(AHCC组为5.5%,对照组为17.3%,

<sup>1</sup>半谷 匠: 东京大学生产技术研究所 炎症·免疫制御学 社会連携研究部门 特任研究员

<sup>2</sup>岩瀬 哲: 东京大学医科学研究所附属医院 緩和医療科 特任講師

$p = 0.363$ )。此外, AHCC组患者中 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶( $\gamma$ -GTP)的不良事件较多发(AHCC组28%, 对照组13%,  $p = 0.267$ )), 尽管无统计学差异。

接下来, 用广义估计方程(GEE), 分析不良事件(2级至4级)发生率的连续变化。与对照组相比, AHCC组患者中与中性粒细胞相关的不良事件显著减少(Odds ratio 0.30, 95%CI 0.1-0.80,  $p = 0.016$ )。此外, 还发现与对照组相比, AHCC组患者每次投与紫杉烷后使用G-CSF的量显著减少(AHCC组0.14, 对照组0.41,  $p = 0.008$ )。

如上所述, 该研究表明AHCC可改善骨髓抑制, 这与给接受多种抗癌药物如阿霉素和环磷酰胺处理的小鼠摄取AHCC, 显示骨髓抑制得到改善的预试验研究结果一致<sup>[13]</sup>。AHCC缓解骨髓抑制的作用机制尚不清楚。有初步的试验显示, 舞茸 $\beta$ -葡聚糖(MBG)促进骨髓细胞的存活并保护骨髓干细胞的集落形成单位免受阿霉素诱导的毒性<sup>[19]</sup>。据推测, AHCC对中性粒细胞计数和G-CSF使用的影响可能是由类似于MBG的作用机制介导的, 但AHCC的主要成分是酰化 $\alpha$ -葡聚糖。有关作用机制有待进一步分析, 但迄今为止的结果表明, AHCC可能会增加化疗期间的中性粒细胞数。将AHCC与化学疗法相结合可以增加化疗药剂量并有得到更好预后的可能性。

在这项研究中, 尽管没有显示出统计学意义, 但也发现AHCC组患者TG和T-Chol的不良事件较少。Ye等报道, AHCC降低了氧化应激诱导的血清皮质酮水平的增加<sup>[20]</sup>。AHCC也可能通过调节血清皮质酮值来改善抗癌药物和抗恶类固醇引起的脂质异常<sup>[21]</sup>。化疗期间的脂质异常被认为是由抗癌剂和用作止吐剂的类固醇诱发的。类固醇广泛用于治疗化疗引起的恶心和呕吐<sup>[22]</sup>。因此, AHCC可能对接受各种癌症化疗的患者有效。

在前面的动物试验中, 因AHCC抑制肝酶的升高, 如丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST), 提示AHCC可以改善抗癌药物引起的肝毒性<sup>[13]</sup>。此外, 已显示AHCC改善肝细胞癌手术后患者的AST,  $\gamma$ -GTP和胆碱酯酶异常。在我们的试验中,

AHCC对化疗期间肝毒性的影响没有显著差异, 可能是由于病例数少, 无法检测到AHCC对肝毒性的影响, 需要做进一步的试验。

## 今后的课题和展望

本研究中, 尽管没有统计学上的显著性差异, 但发现AHCC组患者 $\gamma$ -GTP的不良事件更为频繁。而Matsui等人的研究表明, AHCC改善了肝细胞癌手术后患者的 $\gamma$ -GTP值<sup>[17]</sup>。此外, 在化疗开始时, 与对照组相比AHCC组患者的2级或以上 $\gamma$ -GTP不良事件发生频率更高(AHCC组10%, 对照组4%), 基于患者背景的这些差异, 结果有可能受到影响。需要更详细的研究来阐明AHCC对乳腺癌患者辅助化疗期间 $\gamma$ -GTP的影响。

在上述试验中还存在一些局限性, 如病例数量少, 而且是一项回顾性研究。此外, 也没有获得有关AHCC服用的遵从性管理数据。为了进一步阐明AHCC的效果, 我们目前正在实施一项双盲随机对照试验(UMIN CTR:UMIN 000015455)。正在登记蒽环类化疗后接受紫杉烷化疗的女性乳腺癌患者。要求每位患者在每餐后服用1.0克AHCC, 持续12周。2年的登记期内, 在三家医疗机构登记了50名患者。主要评价项目按照NCI CTCAE V4.0, 包括与白血球计数, 嗜中性粒细胞计数, 血红蛋白浓度, 血小板数, 总胆红素, 碱性磷酸酶(ALP), AST, ALT,  $\gamma$ -GTP, TG, 胆固醇和HDL胆固醇, LDL胆固醇和肌酐酐相关的不良事件(2级或更高)的发现。次要评价项目是EORTC QLQ-C30和BR23评分, 依从性, G-CSF使用量和治疗成功率。试验期间, 数据中心和独立数据监督委员会将进行中央监督。在这个试验中, 将更进一步专注于AHCC对化疗引起的不良事件的缓解作用, 它可能为接受化疗的患者提供更好的解决方案。

## 参考文献

- [1] Siegel RL, et al : Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin, 66(1):7-30, 2016.
- [2] Center for Cancer Control and information Services, National Cancer Center, Japan, at [http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat-summary.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat-summary.html).
- [3] Henderson IC, et al : Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with nodepositive primary breast cancer. J Clin Oncol, 21(6):976-983, 2003.
- [4] Martin M, et al: Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. N Engl J Med, 352(22): 2302-2313, 2005.
- [5] Montazeri A : Health-related quality of life in breast cancer patients : A bibliographic review of the literature from 1974 to 2007. J Exp Clin Cancer Res, 27(1):32, 2008.
- [6] Browall M, et al : Health-related quality of life during adjuvant treatment for breast cancer among postmenopausal women. Eur J Oncol Nurs, 12(3):180-189, 2008.
- [7] Crawford J, et al : Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. N Engl J Med, 325(3):164-170, 1991.
- [8] Vogel CL, et al : First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer : A multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol, 23(6):1178-1184, 2005.
- [9] Mohammed Saif M, et al : Hepatoprotective efficacy of ursodeoxycholic acid in pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol, 29(7):627-632, 2012.
- [10] Spierings ELH, et al: A Phase I Study of the Safety of the nutritional supplement, Active Hexose Correlated Compound, AHCC, in healthy volunteers. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 53(6):536-539, 2007.
- [11] Terakawa N, et al : Immunological effect of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) in healthy volunteers : A double-blind, placebo-controlled trial. Nutr Cancer, 60(5):643-651, 2008.
- [12] Tanaka Y, et al : Adenosine, a hepato-protective component in Active Hexose Correlated Compound: Its identification and iNOS suppression mechanism. Nitric Oxide, 40:75-86, 2014.
- [13] Shigama K, et al : Alleviating effect of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) for anticancer drug-induced side effects in non-tumor-bearing mice. J Exp Ther Oncol, 8(1): 43-51, 2009.
- [14] Hirose A, et al : The influence of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) on cisplatin-evoked chemotherapeutic and side effects in tumor-bearing mice. Toxicol Appl Pharmacol, 222(2):152-158, 2007.
- [15] Sun B, et al : The effect of Active Hexose Correlated Compound in modulating cytosine arabinoside-induced hair loss, and 6-mercaptopurine- and methotrexate-induced liver injury in rodents. Cancer Epidemiol, 33(3-4):293-299, 2009.
- [16] Yin Z, et al : Effects of Active Hexose Correlated Compound on frequency of CD4 + and CD8 + T cells producing interferon- $\gamma$  and/or tumor necrosis factor- $\alpha$  in healthy adults. Hum Immunol, 71 (12) : 1187-1190, 2010.
- [17] Matsui Y, et al : Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: A prospective cohort study. J Hepatol, 37(1): 78-86, 2002.
- [18] Hangai S, et al : Effect of Active Hexose-

- Correlated Compound in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer : A retrospective study. J Altern Complement Med, 19(11):905-910, 2013.
- [19] Lin H, et al: Maitake beta-glucan MD-fraction enhances bone marrow colony formation and reduces doxorubicin toxicity in vitro. Int Immunopharmacol, 4(1):91-99, 2004.
- [20] Ye SF, et al : Amelioration by Active Hexose Correlated Compound of endocrine disturbances induced by oxidative stress in the rat. Endocr Regul, 38(1):7-13, 2004.
- [21] Morrow GR, et al: Reduction in serum cortisol after platinum based chemotherapy for cancer: A role for the HPA axis in treatment-related nausea? Psychophysiology, 39(4):491-495, 2002.
- [22] Ioannidis JPA, et al : Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-Induced nausea and vomiting: A meta-analysis of randomized evidence. J Clin Oncol, 18(19):3409-3422, 2000.

### 3) 胰腺癌的化疗法与AHCC —作为支持疗法的意义—

柳本 泰明<sup>1</sup>

#### 导言

癌症的治疗方法中,主要有外科手术,化学疗法和放射疗法,这些疗法针对的目标是癌,支持疗法对癌症治疗同样也很重要。通过对癌症治疗相关的副作用,或癌症侵袭引起的局部和全身症状,以及肿瘤相关的症状进行适当的处置和治疗,不仅可缓解患者的症状,还可改善患者的生活质量(QOL),使癌症治疗按计划遂行完成。由此可提高治愈率,延长晚期癌患者和再发癌患者的生命。另一方面,对不断增加的老年癌症患者,除了生理上的精神和身体功能减弱外,经常合并老年综合征,在癌症治疗时需制定包括适当支持疗法在内的严格的治疗计划。

通过为癌症患者提供高质量的支持性治疗,可使癌症治疗安全有效地进行,并且提高存活时间。即使在难以治愈的情况下,治疗的目的是为了缓解症状,特别是在化疗中,需要高质量的支持疗法以延长寿命。

国际上,尽管多国癌症支持治疗协会(MASCC)支持教育和研究为多学科治疗的情况下,无论病期如何都给予提供高质量的支持性治疗,但对化疗支持疗法的兴趣似乎在持续增加。到

目前为止,作为支持疗法的核心作用,在处置化疗伴随的恶心、呕吐以及强力化疗频发的发热性中性粒细胞减少症时得到重视。随着支持疗法药物的不断进步,这些化疗副作用不断得以克服,但现状是尚未建立解决脱发、麻木和味觉障碍等各种痛苦的支持疗法。

功能性食品在癌症患者治疗中的作用,据说以下功能可用于预防和治疗癌症。

- 1) 增强免疫细胞功能以消除癌细胞的免疫增强作用
- 2) 消除导致癌症恶化的活性氧和自由基的抗氧化作用
- 3) 通过抑制供给癌症的血管新生来抑制癌症生长的血管新生抑制作用
- 4) 促进癌细胞杀死自身的细胞凋亡诱导作用
- 5) 促进排便使肠内菌群中的有益菌增生改善肠内环境作用
- 6) 补充缺乏的营养素并激活和调节身体机能的作用

在补充和替代医学(CAM)领域,健康食品广泛用于癌症患者,并与癌症治疗中的化疗联合使用。在日本厚生劳动省进行的一项调查中,AHCC被列为日本癌症患者常用的健康食品之一。与许多植物多糖一样,开发了具有预期免疫调节作用的AHCC。

<sup>1</sup>柳本 泰明:关西医科大学医学部 外科学讲座 讲师



表1 AHCC 组和对照组实验前后的毒性比较

	AHCC 群 (n=35)			对照组 (n=40)		
	投与前	投与后	p	投与前	投与后	p
WBC (× 10 <sup>2</sup> /ml)	6200 (3912-11300)	2600 (1500-5300)	<0.0001	6100 (3814-21300)	2800 (1700-17100)	<0.0001
Hb (g/dl)	12.0 (8.0-14.2)	10.6 (7.3-12.6)	<0.0001	11.9 (7.6-14.1)	10.3 (6.7-12.6)	<0.0001
PLT (× 10 <sup>4</sup> /ml)	27.0 (13.5-62.4)	11.0 (6.2-34.7)	<0.0001	22.9 (13.3-41.6)	10.9 (3.6-31.1)	<0.0001
Albumin (g/dl)	3.9 (1.9-4.4)	3.8 (2.6-4.4)	0.7093	3.8 (2.1-4.7)	3.4 (1.9-4.7)	<0.0001
CRP (mg/dl)	0.24 (0.01-4.38)	0.48 (0.02-17.53)	0.1721	0.21 (0.02-5.24)	1.92 (0.05-20.2)	0.0002
Taste disorder (%)	4(11)	6 (17)	0.7113	4(10)	22 (56)	<0.0001
mGPS (0/1/2/3)	18/8/5/4	15/4/11/5	0.2382	24/6/7/3	3/1/15/21	<0.0001

(见参考文献 [18])

AHCC和癌症治疗的基础和临床研究已取得进展, AHCC已成为与常规治疗联合使用的功能性食品。Matsui等报道, AHCC作为肝细胞癌的手术后辅助治疗, 有助于预防癌症复发, 改善肝功能, 提高手术后的生存率<sup>[1]</sup>。正如本书其他章节所述, 对AHCC的安全性及其与化疗药物的相互作用有许多报告, 包括晚期肝癌<sup>[2]</sup>、乳腺癌<sup>[3,4]</sup>、胃癌和结肠癌<sup>[5]</sup>、肺癌和结肠癌<sup>[6]</sup>、早期前列腺癌<sup>[7]</sup>、头颈部癌<sup>[8]</sup>和小细胞肺癌<sup>[9]</sup>。

Ito等报告, 口服AHCC, 使由于化疗期间身体和心理压力而被认为是激活了的化疗中的疲劳标志物--人类疱疹病毒6型(HHV-6)显著减少。还有AHCC不仅提高了胰腺癌、卵巢癌、肺癌和结肠癌患者的EORTC QLQ-C30生活质量得分, 而且改善了血液毒性和肝毒性<sup>[10]</sup>。另外AHCC也被报告可减轻作为化学疗法副作用的中性粒细胞减少症的严重程度, 减少使用粒细胞集落刺激因子的频率<sup>[4]</sup>, 以及可得到幸福感, 改善饮食摄取, 维持全身状况<sup>[8]</sup>, 保持较好的生活质量, 延长平均生存期<sup>[6,9]</sup>。从这些研究来看, 给化学治疗期间病人摄取通常剂量的AHCC(3~6克/天), 可使病人维持没有副作用的生活质量, 改善化疗副作用。

胰腺癌是世界上第五种最常见的癌症, 是一种给患者下诊断需非常谨慎的癌症。在不可切除的情况下, 适用的化疗是有限的。在FOLFIRINOX, 吉西他滨(GEM)和纳米颗粒白蛋白结合的紫杉醇(GEM + nab PTX)的组合疗法<sup>[11-14]</sup>开发出来以

前, GEM是标准治疗<sup>[1-4]</sup>。近年来, 尽管化疗已经取得了显著进展, 但由于副作用导致癌症患者的QOL下降仍然是一个问题。

在本文中, 我想回顾性地描述AHCC作为癌症化疗中的支持疗法的作用, 基于临床试验的结果, 检查AHCC对不可切除的胰腺癌患者的化学疗法的影响。

### 患者和方法

研究中以(a)组织学或细胞学检查结果确定是胰腺癌, (b)东部协作肿瘤组(ECOG)的表现状态为0~1, (c)年龄18岁~75岁, (d)充分的器官功能, (e)预定化疗的患者为对象。根据患者自身偏好将受试者前瞻性地分配至AHCC投与组和对照组。每周一次静脉内给予吉西他滨(GEM), 连续3周, 剂量为1,000mg/m<sup>2</sup>, 持续30分钟, 然后停药1周。在研究期间, 两组均未摄入任何其他功能性食物, 包括维生素。副作用和临床反应的评估基于疾病恶化为止的数据。主要评价项目为减少GEM化疗对无法切除的胰腺癌患者的副作用, 主要评价项目为临床反应率和总生存率。

每周采集一次血样, 持续8周。化疗期间每周进行血液学和非造血系统毒性检查, 不良事件按照美国国家癌症研究所常见术语标准(CTCAE Ver 3.0)进行分类<sup>[15]</sup>。关于CTCAE 3.0中定义的味觉障碍相关症状用主观评估味觉障碍的问卷方式进行



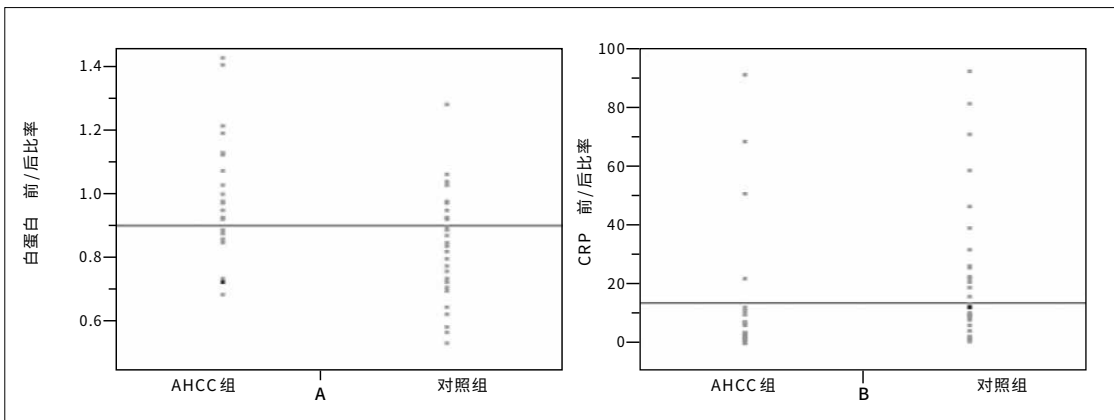


图1 A: AHCC组白蛋白的前/后比率显著高于对照组( $p=0.0007$ )。  
B: AHCC组CRP的前/后比率显著低于对照组( $p=0.0012$ )。(见参考文献[18])

评估。改良的格拉斯哥预后评分(mGPS)是基于C-反应蛋白和白蛋白值。如果CRP升高(> 0.5毫克/分升)和低蛋白血症(<3.5毫克/分升)评分为3, 如果CRP升高(> 0.5毫克/分升)或低蛋白血症(<3.5毫克/分升)仅有其中一项则得分2或1。没有任何异常的患者得分为0<sup>[16]</sup>。为了按固体肿瘤反应评估标准(RECIST)进行抗肿瘤效果, 每两个月进行一次对比增强CT检查<sup>[17]</sup>。该研究获得了所有受试者的书面知情同意书, 并按赫尔辛基宣言进行。

## 结果

2007年12月至2009年7月纳入70名受试者, 分为AHCC投与组( $n=35$ )和对照组( $n=40$ )。试验开始时, 除了血小板数之外, 两组之间几乎所有的参数都没有显著差异。特别是在治疗开始时, 两组之间的血清白蛋白(白蛋白)、C-反应蛋白(CRP)、mGPS和味觉障碍的发生频率没有显著差异。

在该研究的整个期间没有发热性中性粒细胞减少症的发生。两组之间在中性粒细胞减少、血小板减少和3/4级肝损害之间未观察到显著差异。大多数这些血液学毒性是短暂的和可逆的。未观察到3/4级非血液学毒性。在AHCC组化疗血液中血红蛋白浓度的最小值显著高于对照组(10.6 g/dL(7.3~12.6) vs.

10.3 g/dL(6.7~21.6),  $p=0.0360$ ; 表1)<sup>[18]</sup>。在AHCC组化疗血液中最高血清CRP显著低于对照组(0.48 mg/dL(0.02~17.53) vs. 1.92 mg/dL(0.05~20.20,  $p=0.0001$ ), 在AHCC组化疗血液中血清白蛋白的最小值显著高于对照组(3.8 g/dL(2.6~4.4) vs. 3.4 g/dL(1.9~4.7),  $p=0.0074$ ) (表1和图1)<sup>[18]</sup>。化疗期间味觉障碍的产生在AHCC组显著低于对照组( $n=6/35$ (17%) vs.  $n=22/40$ (55%),  $p=0.0007$ )。对于开始化疗后8周的mGPS, AHCC组明显优于对照组(0/1/2/3:15/4/11/5 vs. 3/0/15/21,  $p=0.0002$ )。AHCC组(5/35)的mGPS评分3的发生率显著低于对照组(21/40,  $p=0.0005$ )。

关于肿瘤缩小效应, 使用基于RECIST1.0的起效率之外的有用性评估, 其中AHCC组为17%, 而对照组为12%。AHCC组的疾病状态控制率显著高于对照组(74% vs. 50%,  $p=0.003$ )。AHCC组的中位生存时间(MST)为9.0个月(95%CI: 7.4~14.0个月), 对照组为6.7个月(95%CI: 4.6~9.3个月), AHCC组具有向好的趋势( $p=0.081$ , 图2)。

## 讨论

本研究以最难治的不可切除胰腺癌为对象, 讨论了健康食品作为化疗患者支持疗法的作用。对快

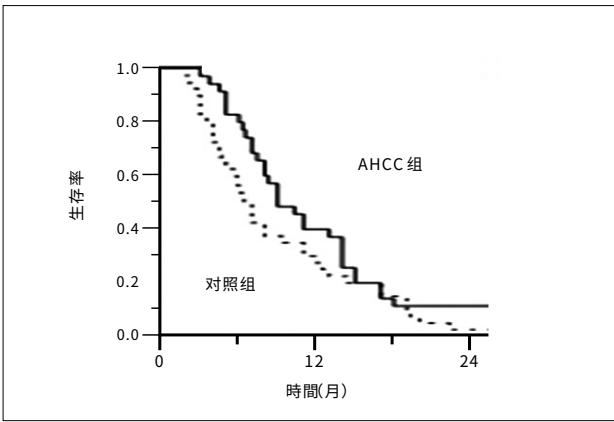


图2 AHCC组 (n=35, 实线)和对照组 (n=40, 虚线)的总生存率  
AHCC组的总生存率有高于对照组的趋势(p=0.0891)。  
(见参考文献18)

危险暴露患者	6个月	12个月	18个月	24个月	30个月
对照组 (n=40)	21 53%	12 28%	7 18%	2 5%	0 0%
AHCC组 (n=35)	28 80%	13 37%	3 8.5%	2 5.7%	1 2.8%

速进展的胰腺癌患者来说,伴随着似乎我们难以想象的疼痛。在对死亡的恐怖,精神上的痛苦或癌症疼痛的背景下,再加上化疗相关的副作用简直是痛苦到了地狱。针对止吐药和热原性中性粒细胞减少症的措施已经显著改善,但尚未制定针对贫血进展和味觉异常的措施。在每天的饮食生活中,吃什么都觉得没味道,无法享受到吃的幸福和快乐人生。这是一种严重影响生活质量的副作用。

关于癌症化疗期间AHCC摄入减少副作用的报道有许多<sup>[19-21]</sup>。Hirose等报道使用动物模型通过投与AHCC改善了顺铂的骨髓抑制,并且AHCC治疗组的存活率也更高<sup>[21]</sup>。因此认为,AHCC改善了顺铂给药和肿瘤细胞的免疫抑制。一般情况下用GEM化疗的胰腺癌患者副作用为中性粒细胞减少72.7%,贫血63.3%,血小板减少54.5%,厌食72.7%和全身疲劳36.4%<sup>[22]</sup>。在该研究中<sup>[18]</sup>,90%的受试者出现血液学不良事件,在40%的受试者中观察到食欲减退或全身疲劳。尽管GEM引起的副作用频率无显著差异,但与对照组相比,AHCC组

血红蛋白值相对较高。AHCC组化疗期间的味觉异常发生率明显降低,mGPS也良好。这些事实表明,摄入AHCC可以减少由GEM引起的副作用。

味觉异常与疲倦,恶心,呕吐,脱发一样是化疗期间常见的副作用<sup>[23]</sup>。由厌食引起的味觉障碍的进展是由化学疗法破坏味蕾并且涉及神经系统引起的。还发生在唾液分泌抑制,缺锌等情况。接受化疗的患者比基础代谢需要更多的能量。由味觉障碍引起的营养障碍严重阻碍了对副作用的恢复或愈合。味觉障碍始于化疗开始时<sup>[24]</sup>,持续2~3周至2~3个月,更长时间的可持续超过几个月<sup>[25]</sup>。尽管味觉障碍是常见的副作用,但关于味觉障碍的文献很少。据报道,味觉障碍不仅可由化学疗法引发而且可通过肿瘤引发<sup>[26-28]</sup>。味觉障碍不仅可由化学药物和抗生素引发<sup>[29]</sup>,还与口腔卫生问题,消化液回流和感染等因素有关。本研究中的受试者没有维生素缺乏、缺锌或口腔念珠菌病。AHCC组化疗期间贫血和厌食的发生率较低,这可能是抑制了味觉障碍的发生。与癌症患者的生存率密切相关的mGPS<sup>[30,31]</sup>,在AHCC组

中较高。味觉障碍的改善增加了饮食摄入,这可能是由于抑制了血清Alb水平降低。尽管为什么CRP升高被抑制的原因不明,但也许是受到因AHCC的免疫刺激作用使攻击癌细胞的免疫细胞活化的影响。用于评价各种癌症预后的mGPS得到改善的事实通常表明AHCC可能具有抗肿瘤作用和生存优势。

由于本临床试验属于回顾性研究,对此研究结果进行简单推测是危险的。需要做进一步的科学验证。目前,正在进行双盲随机对照试验。

## 参考文献

- [1] Matsui Y, et al : Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods : A prospective cohort study. *J Hepatol*, 37(1):78-86, 2002.
- [2] Cowawintaweewat S, et al : Prognostic improvement of patients with advanced liver cancer after Active Hexose Correlated Compound (AHCC) treatment. *Asian Pacific J Allergy Immunol*, 24 (1) : 33-45, 2006.
- [3] Matsui Y and Kamiyama Y : Retrospective study in breast cancer patients supplemented with AHCC. *Int J Integr Oncol*, 3(2):12-16, 2009.
- [4] Hangai S, et al : Effect of Active Hexose-Correlated Compound in women receiving adjunct chemotherapy for breast cancer : A retrospective study. *J Altern Compl Med*, 19(11):905-910, 2013.
- [5] Kawaguchi Y : Improved survival of patients with gastric cancer or colon cancer when treated with Active Hexose Correlated Compound (AHCC) : Effect of AHCC on digestive system cancer. *Natr Med J*, 1(1):1-6, 2009.
- [6] Ishizuka R, et al: Review of cancer therapy with AHCC and GCP ; The long-term follow-up over 12 years for stage IV (M1) cancer of the lung and the breast. *Int J Integr Med*, 2(1):98-111, 2010.
- [7] Sumiyoshi Y, et al: Dietary administration of mushroom mycelium extracts in patients with early stage prostate cancers managed expectantly : A Phase II study. *Jpn J Clin Oncol*, 40(10):967-972, 2010.
- [8] Parida DK, et al : Integrating complementary and alternative medicine in form of Active Hexose Co-related Compound (AHCC) in the management of head & neck cancer patients. *Int J Clin Med*, 2(5):588-592, 2011.
- [9] Ishizuka R, et al : Personalized cancer therapy for stage IV non-small cell lung cancer : Combined use of Active Hexose Correlated Compound and genistein concentrated polysaccharide. *Personal Med Univ*, 1(1):39-44, 2012.
- [10] Ito T, et al : Reduction of adverse effects by a mushroom product, Active Hexose Correlated Compound (AHCC) in patients with advanced cancer during chemotherapy-The significance of the levels of HHV-6 DNA in saliva as a surrogate biomarker during chemotherapy. *Nutr Cancer*, 66 (3) : 377-382, 2014.
- [11] Rothenberg ML, et al : A Phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol*, 7 (4):347-353, 1996.
- [12] Burris HA 3rd, et al : Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer : A randomized trial. *J Clin Oncol*, 15 (6) : 2403-2413, 1997.
- [13] Conroy T, et al : FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic

- cancer. *N Eng J Med*, 364:1817-1825, 2011.
- [14] Von Hoff DD, et al : Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Eng J Med*, 369 (18) : 1691-1703, 2013.
- [15] Trotti A, et al : CTCAE v3.0 : Development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*, 13(3):176-181, 2003.
- [16] Toiyama Y, et al : Evaluation of an inflammation-based prognostic score for the identification of patients requiring postoperative adjuvant chemotherapy for stage II colorectal cancer. *Exp Ther Med*, 2 (1):95-101, 2011.
- [17] Eisenhauser EA, et al : New response evaluation criteria in solid tumours : Revised RECIST guideline (version 1.1) . *Eur J Cancer*, 45(2):228-247, 2009.
- [18] Yanagimoto H, et al : Alleviating effect of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) on chemotherapy-related adverse events in patients with unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Nutr Cancer*, 68(2):234-240, 2016.
- [19] Nakamoto D, et al : Active Hexose Correlated Compound (AHCC) alleviates gemcitabine-induced hematological toxicity in non-tumor-bearing mice. *Int J Clin Med*, 3 (5) : 361-367, 2012.
- [20] Shigama K, et al : Alleviating effect of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) for anticancer drug-induced side effects in non-tumor-bearing mice. *J Exp Therapeut Oncol*, 8(1):43-51, 2009.
- [21] Hirose A, et al : The influence of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) on cisplatin-evoked chemotherapeutic and side effects in tumor-bearing mice. *Toxicol Appl Pharmacol*, 222 (2) : 152-158, 2007.
- [22] Okada S, et al : Phase I trial of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 31(1):7-12, 2001.
- [23] Lindley C, et al : Perception of chemotherapy side effects cancer versus noncancer patients. *Cancer Pract*, 7 (2) : 59-65, 1999.
- [24] Jensen SB, et al : Oral mucosal lesions, microbial changes, and taste disturbances induced by adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 106 (2):217-226, 2008.
- [25] Ravasco P, et al : Impact of nutrition on outcome : A prospective randomized controlled trial in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy. *Head Neck*, 27(8):659-668, 2005.
- [26] Brewin TB : Can a tumor cause the same appetite perversion or taste change as a pregnancy? *Lancet*, 316 (8200) : 907-908, 1980.
- [27] DeWys WD : Changes in taste sensation and feeding behavior in cancer patients:A review. *J Hum Nutr*, 32(6):447-453, 1978.
- [28] Ripamonti C, et al : A randomized, controlled clinical trial to evaluate the effects of zinc sulfate on cancer patients with taste alterations caused by head and neck irradiation. *Cancer*, 82 (10) : 1938-1945.
- [29] Hong JH, et al : Taste and odor abnormalities in cancer patients. *J Support Oncol*, 7(2):58-65, 2009.
- [30] McMillan DC, et al : Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorect Dis*, 22(8):881-886, 2007.
- [31] Proctor MJ, et al : An inflammation-based

prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site : A

Glasgow Inflammation Outcome Study. Br J Cancer, 104(4):726-734, 2011.

### 3. 感染性疾病

## 1) 通过食品预防感染性疾病

Anil D. Kulkarni<sup>1</sup>

### 导言

感染性疾病是由微生物如细菌、病毒、真菌或寄生虫引起的疾病。人体中存在多种微生物菌群,虽然它们通常是无害的并且在某些情况下甚至是有益的,但是也存在某些条件下引起称之为机会性感染的微生物。其中的传染病在人与人之间传播,也有的以昆虫和动物等为媒介传播。除此之外,还有的可能通过摄入受污染的食物和水或暴露于环境中的微生物来传播。宿主的症状因引起感染的微生物的类型而异。

轻微的感染症状也许在家庭疗养护理下就能缓解,但与生死相关的严重感染可能需要住院治疗。目前,通过一般的卫生管理,例如接种疫苗和仔细的洗手,可容易地预防许多传染病。感染常见的症状包括发烧、腹泻、咳嗽、疲劳和肌肉疼痛,但如果这些症状持续存在,则需要采取医疗措施。临床观察和流行病学及组织病理学证据表明,营养缺乏降低了宿主对感染的抵抗力,导致感染频率增加和感染严重化。

败血症仍然是危重病人和外科病人的主要威胁。预防机会性感染仍然是免疫功能减弱患者面对的一项重要课题。当机会性感染如白色念珠菌和金黄色葡萄球菌感染并在全身蔓延时,一般都是致命性的。有

确凿的证据表明,器官移植手术后的患者,免疫抑制治疗和癌治疗直后的患者,还有长期接受全静脉营养的患者等营养状态不良的人容易患败血症。败血症患者一旦发展到多器官功能不全,即使采取积极的抗生素治疗和支持性治疗,患者的死亡率也超过50%。

另外,1978年Mata报道<sup>[4]</sup>,低出生体重儿被感染的概率更高。尽管导致发病率和死亡率上升的地理因素尚未得到阐明,但正如非洲的恶性营养不良和印度的消瘦症一样,胎儿和新生儿营养不良对营养和免疫系统发育有很重要的影响。

### 世界各国的传统医疗和补充替代医疗

现代医学在感染性疾病的治疗方面取得了重大进展,但由于耐受性的发生和副作用,一些人正在转向替代医疗。事实上,在1993年美国全国范围的调查结果显示大多数美国人正在采用未在学校教授过的健康支持疗法。现在称为补充替代医疗(CAM),已应用于所有医学领域,特别是在癌症治疗和传染病预防领域。

然而,CAM的处理方法并不是全新的。有资料认为世界上大多数传统医学目前都被视为CAM。在印度的药草医学中,CAM方法已经实践了数千年,

<sup>1</sup> Anil D. Kulkarni : (Faculty of Medicine) Professor of Surgery, McGovern Medical School, The University of Texas at Houston (医学部) 休斯顿德克萨斯大学麦戈文医学院外科教授



图1 印度次大陆家庭的香料和香草

左：1. 黑胡椒, 2. 丁香, 3. 茴香籽, 4. 桂皮, 5. 月桂叶, 6. 小茴香籽, 7. 豆蔻果实  
右：1. 辣椒, 2. 姜黄, 3. 胡芦巴籽, 4. 小茴香籽, 5. 磨碎的小茴香, 6. 小茴香粉, 7. 黑芥末籽

并且它是当今广为人知和得到实践的最佳治疗方法。因此, 世界上许多先进的研究机构现在都融入了草药的教义。含有姜黄素的姜黄粉是药草治疗的一个实例, 不仅在日常食物中, 将其加入到牛奶中就寝前饮用可作为预防普通感冒, 咽喉红肿和轻度流感的有效方法。其他还有, 因印度奶茶而知名的香草和香料(丁香、生姜、茴香籽和黑胡椒)混合物是非常流行的, 它是被广泛出口的混合香料之一。

印度药草的健康疗法始于判断人的体质, 即梵语中的Prakriti。这种类型的诊断和治疗被称为个体化医疗/疗法。例如针对个人体质(即肺、肝和胰腺等器官的功能引起的身体状态), 在感冒药的处方中加入蜂蜜、柠檬汁和生姜。另一个例子是使用酸果蔓汁来保持尿液弱酸性以防或治疗尿路感染。

在印度菜饭中使用的草药和香料不仅可以作为预防手段和替代疗法, 还可能具备食品保鲜的功能, 特别是在冰箱还不是很普及的热带和亚热带国家对食品有保存质量的作用。

据说在许多具有预防感冒和流感等常见疾病的作用产品中, 在它们的早期试验阶段很有希望, 但在后续的研究中获得了一些负面结果, 或者没有给出决定性的结果。因此, 将来需要做进一步的研究。以预防疾病和缓解症状为目的而被研究的营养补充剂包括蔓越莓、大蒜、人参、维生素C、锌和紫锥菊等。这些产品的可用性和可靠性因产地而异。

### 在亚洲被认为对 预防感染有效的主要食品

在亚洲作为对因感染而导致身体受损的第一线预防措施, 强烈推荐摄取白菜、胡萝卜、椰子、凝乳、大蒜、生姜、蜂蜜、柠檬、洋葱、菠萝、姜黄和辣根等食物。下面叙述这些食物的功效。

**白菜:**它是最受推崇的绿叶蔬菜之一, 是一种具有抗菌能力的美食。

**胡萝卜:**是一种营养均衡的蔬菜。含有丰富的具有抗氧化作用的β-胡萝卜素以及其他有益成分。它是最重要的抗感染食品之一。

**椰子:**它含有人体所需的几乎所有营养素, 可以说它几乎是完全食物。椰子水, 包含在未成熟的绿色椰子中, 是一种通常被称为富含矿物质的抗菌食品, 它对霍乱感染特别有益。

**凝乳:**一种古代的优质食品, 也称酸奶, 具有很高的抗菌性。随着细菌将牛奶转化为凝乳, 乳蛋白更容易被消化。该细菌抑制肠道中有害细菌和病原体的生长, 并促进消化所需的有益细菌的生长。

**大蒜:**它是洋葱科的园林蔬菜, 是史前时代以来自然界培育的最具抗菌性的食物之一。测试表明, 大蒜可抑制至少72种经细菌传播的疾病, 包括腹泻和痢疾, 肺结核, 脑炎。大蒜以各种形式作为抗生素起作用。

**生姜:**它是一种根茎类蔬菜和香料, 具有改善抗生素

耐药性的作用。几个世纪以来,它一直用于治疗多种传染病,包括霍乱、腹泻和胸闷。

**蜂蜜:**具有很强的抗菌特性,对许多传染病非常有用。例如,咽喉感染用溶解蜂蜜的水漱口具有消炎作用。

**柠檬:**它是一种重要的柑橘类水果,具有优异的抗菌性能。烤柠檬是治疗咽喉感染的有效方法。

**洋葱:**它是具有强抗菌力和消毒力的食物。传统上它已被用于治疗由伤口引起的感染。

**菠萝:**它是最好的热带水果之一,主要成分菠萝蛋白酶具有抗菌活性。

**姜黄:**它是一种常见的调味香料,具有杀菌作用,是一种适用于感冒、鼻炎和咽喉感染的药物。将半匙新鲜姜黄粉混合在30毫升温牛奶中是对这些症状有效的处方。

## 结 束 语

上面所介绍的只不过是这些食物有益性的例子。每个都有自己的固有使用目的和用途。如上所述的草药和香料在预防医学中也具有重要价值。图1是在印度次大陆的家庭中厨房的食物储藏室内装有香料和草药的容器,内容物为具有药物作用的食物。它们常被用于印度菜饭和其他传统菜肴。

除了上述的食物之外,其他的香草,香料,水

果,浆果 also 具有很强的抗感染和抗病作用。根据美国农业部的一项研究,蓝莓进入了富含抗氧化成分的水果之列,其次是蔓越莓、黑莓、山莓和草莓。荔枝也具有极高的抗氧化活性,具有能中和可能导致慢性疾病被称为自由基的毒性分子的作用。

## 参 考 文 献

- [1] Weil A : Anti-Inflammatory-Food-Pyramid : <http://www.dr.weil.com>
- [2] Carlsen MH, et al : The total antioxidant content of more than 3100 foods, beverages, spices, herbs and supplements used worldwide. Nutr J, 9:3, 2010.
- [3] Chandra RK : The nutrition-immunity-infection nexus : The enumeration and functional assessment of lymphocyte subsets in nutritional deficiency. Nutr Res, 3(4):605-615, 1983.
- [4] Mata LJ : Diseases and disabilities. In Children of Santa Maria Cauqu? : A prospective field study of health and growth (International nutrition policy series) . Cambridge:MIT Press, 1978.



## 2) AHCC对感染性疾病的防御作用

安部 茂<sup>1</sup>, 永川 茂<sup>2</sup>, 羽山 和美<sup>3</sup>

### AHCC对细菌或真菌全身感染的防御作用

在使用小鼠的基础研究中,已经证实了AHCC对全身性的机会性感染具有预防作用。在2003年出版的《AHCCの临床と基础》的评论文章中,我们对此进行了总结<sup>[1]</sup>。在由环磷酰胺诱导的嗜中性粒细胞减少状态的小鼠经静脉内接种白色念珠菌的致死性感染模型中,如果预先经口投与AHCC,其生存期间的延长显示有统计学意义。AHCC的有效剂量为每天约1,000mg/kg,并且在感染前4天使用的情况下,获得明确的保护作用。与此相对应,当将经口投与的剂量改为腹腔内投与的有效剂量(10~100mg/kg体重)时,没有显示明显的效果<sup>[2]</sup>。像这样的AHCC剂量依赖性抗感染效果,绿脓杆菌(引起机会性感染的代表性细菌)感染症中也得到了确认<sup>[2]</sup>。在给予环磷酰胺的中性粒细胞减少症的小鼠中,经口投与1,000mg/kg体重的AHCC显示出对致死性铜绿假单胞菌的保护作用。然而,300mg/kg体重不能获得有统计学意义的效果。

Sonnenfeld的研究小组在由细菌引起全身感染的小鼠致死模型中,显示了AHCC的防御能力<sup>[3]</sup>。在给小鼠施加类似于宇航员状态的压力实验中,经口投与AHCC(1,000mg/kg体重)降低了肺炎球菌

感染的致死率并延长了存活时间。由于投与了AHCC,在最终免遭致命感染的小鼠中,免疫能力得以恢复,并且从血液中检测到细菌的机率也变低<sup>[4]</sup>。此外,他们还研究了口服AHCC对被认为是受手术侵袭的小鼠禁食模型的效果,并且报告AHCC提高了肺炎克雷伯菌的50%致死性感染量(LD50),显示出了感染防御活性<sup>[5]</sup>。

### 在细菌或真菌全身感染模型中AHCC防御感染的作用机制和发挥效果的条件

迄今为止,还没有AHCC直接作用于微生物以抑制增殖或发挥杀菌活性的报道。目前认为AHCC通过一些宿主介导的作用显示出感染保护作用。作为支持该想法的实验,为了使AHCC发挥保护活性,必须在感染发生前1周经口投与,持续投与约4天。此外,已知根据诱导宿主降低感染保护能力的方法类型不同,AHCC的有效性也不同<sup>[6]</sup>。

根据池田等的报告,腹腔注射AHCC对致死性白色念珠菌静脉感染的保护作用强度,按照环磷酰胺(CY)给药小鼠,5-氟尿嘧啶(5-FU)处理的小鼠,未处理的小鼠,阿霉素(DXR)处理小鼠的顺序,依次减弱,并且在施用抗炎类固醇药物(泼尼松龙(PS))的

<sup>1</sup>安部 茂:帝京大学医真菌研究中心所长·教授

<sup>2</sup>永川 茂:帝京大学医学部医学科微生物学讲座讲师

<sup>3</sup>羽山 和美:帝京大学医真菌研究中心助教

表1 腹腔注射 AHCC 对免疫抑制小鼠白念珠菌的保护作用

处理	菌接种量(个)	对照组		AHCC组		Δ(日)
		生存率(%)	生存日数	生存率(%)	生存日数	
—	1×10 <sup>6</sup>	0/5(0)	6.20±0.9	0/4(0)	11.25±1.6	5.1
CY	1×10 <sup>5</sup>	0/10(0)	2.80±0.6	10/10(100)	14.00±0	11.2
5-FU	2×10 <sup>5</sup>	0/8(0)	3.13±0.1	4/8(50)	12.00±0	8.9
DXR	2×10 <sup>5</sup>	0/8(0)	4.75±1.1	0/8(0)	7.38±1.5	2.6
PS	5×10 <sup>4</sup>	0/4(0)	7.0 ±0	0/4(0)	6.25±0.8	-0.8

有关 CY, 5-FU, DXR, PS, AHCC 给药, 白色念珠菌接种的详细信息, 请参阅参考文献 [6] 中的“材料和方法”。  
生存率: 第14天生存的小鼠数 / 处理的小鼠数  
生存日数: 第14天按包括存活小鼠在内的所有处理小鼠的存活天数计算(平均值±SD)  
Δ: 因投与 AHCC 而增加的生存天数(天)

小鼠中无效(表1)。

同时, CY 给药导致中性粒细胞减少, 而 AHCC 投与使其改善<sup>[6]</sup>, 从而推测至少一部分保护作用是通过恢复中性粒细胞功能。还有在 AHCC 处理的小鼠中显示了白细胞增加和细胞因子产生增强<sup>[4]</sup>。在抗炎类固醇治疗中, 细胞因子的产生受到强烈抑制, 因此 AHCC 在治疗时可能难以发挥作用。在这些全身感染模型中, 将感染性细菌从血液中清除的能力与抗感染强度密切相关, 恢复中性粒细胞等白细胞计数的能力, 也许可以解释 AHCC 对感染防御的增强作用<sup>[4,6]</sup>。

在细菌或真菌局部感染模型中AHCC对真菌或细菌感染的防御作用

除了上面提到的致命的全身感染外, 真菌的局部感染也侵袭了许多人的健康。即使对于女性最常见的感染性疾病之一的阴道念珠菌病, AHCC 的效果也在模型实验中得到了证实。我们给小鼠阴道感染模型经口使用 AHCC 和 UREX (乳酸杆菌) 的混合物作为饲料。结果表明, 由 CY 导致的阴道念珠菌病的恶化得到了改善<sup>[7]</sup>。此外, 我们检查了该混合物使用在小鼠大肠杆菌尿路感染模型中的效果。结果表明, 单独使用 UREX 时, 膀胱内的大肠杆菌数没有明显的减少, 摄取 AHCC 和 UREX 混合物时, 如图 1 所示, 大肠杆菌数显著地减少<sup>[8]</sup>。该实验中, AHCC 不是经胃管强制投与, 而是混在饲料中自然摄取, 也显示

了对感染的防御作用, 这是 AHCC 保护作用的特点。

最近, Belay 等报道了对寒冷应激小鼠的沙眼衣原体生殖器感染模型经口投与 AHCC 的效果<sup>[9]</sup>。在子宫内感染衣原体后, 以 700mg / kg 体重的 AHCC 经口投与 14 天, 抑制了感染后的体重减轻, 并且观察到在第 18 天从生殖管回收的衣原体活细胞数量显著减少。本实验中, 因为小鼠腹膜细胞肿瘤坏死因子-α(TNF -α) 和干扰素-γ (IFN -γ) 的产生增强, 他们认为细胞因子的产生增加可能参与了这种防御效果。AHCC 口服给药对这些局部感染的保护作用是值得注意的, 因为 AHCC 可有效地保护日常可见的轻度感染。

AHCC对病毒感染的防御作用

AHCC 对病毒感染的影响不仅仅是在小鼠模型<sup>[10-12]</sup>, 据报道, 在人体中也有增强疫苗产生抗体的效果<sup>[13]</sup>。

在 Wang 等 2009 年的报告中<sup>[11]</sup>, 已经表明 AHCC 增强了患有西尼罗热病毒的脑膜炎小鼠对感染的抵抗力。当在感染前一周使用 AHCC 600mg / kg 体重时, 观察到存活期延长。而且, 血液病毒基因的数量急剧减少。在该实验中, 还观察到针对病毒的抗体产生增加。γδT 细胞也增加。有趣的是, 它的保护活性在相对年轻的小鼠中得到确认。

此外, Nogusa 等使用甲型流感病毒感染的小鼠模型观察了 AHCC 对抗病毒免疫反应的影响<sup>[12]</sup>。

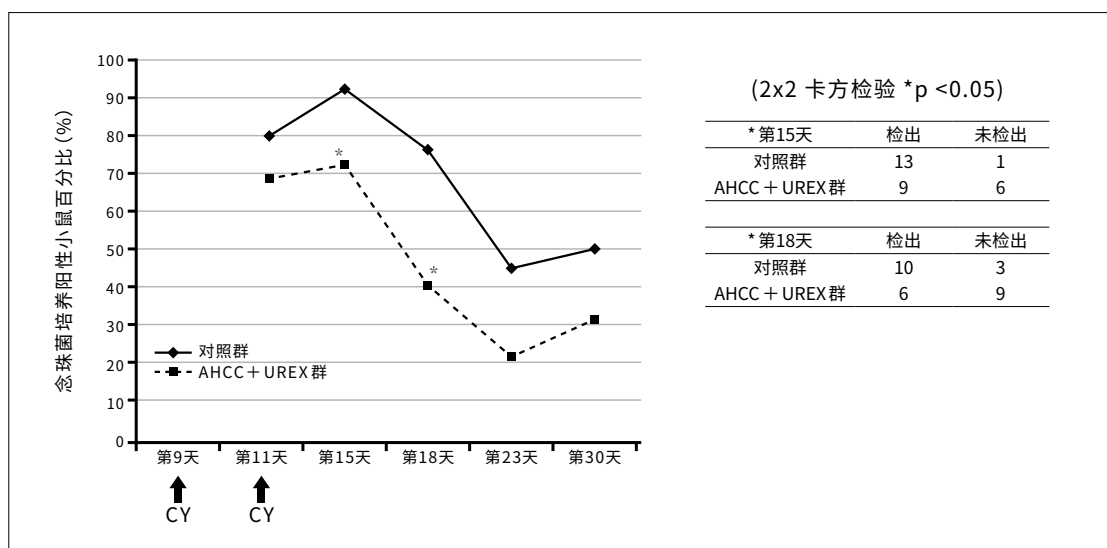


图1 经口使用AHCC + UREX可促进患阴道念珠菌病的小鼠清除阴道念珠菌。

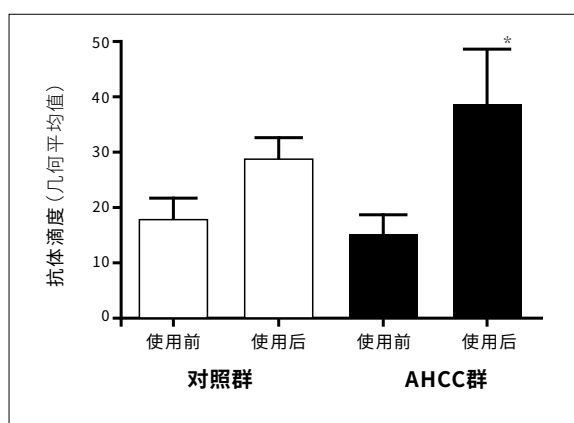


图2 与对照组相比, AHCC的使用显著增加了乙型流感病毒的抗体滴度。

(参考文献13)

\*p < 0.05

他们发现, 与上述试验相比即使投与低剂量的AHCC (100mg/kg), 也能促进病毒清除并抑制体重减轻。此时, 脾细胞自然杀伤(NK)细胞的比活性增加。他们认为, 在AHCC剂量为1,000mg/kg时, NK细胞活性已经增强, 但低剂量的AHCC也有可能显示有效性。

基于这些动物实验的基本知识, Gardner等的研究小组也进行了人的临床试验, 尽管参加试验的人数很少<sup>[13]</sup>。让健康人接种流感疫苗, 在接种后

每天摄取3g的AHCC的情况下, 如图2中所示, CD8+T细胞增加的同时, 血液中的乙型流感抗体效价也显著增加。该结果表明, 即使在人类, AHCC也可以对流感感染发挥预防作用。此试验中, 针对甲型流感的抗体量并没有明显增加, 笔者认为, 这是因为受检者均为60岁以上的老年人, 在此年龄段的对照组本来就易产生甲型流感抗体。无论何种情况, 在人类, 按60kg体重计算, 3gAHCC剂量为50mg/kg。至少, 就病毒感染而言, 每天摄入3g是

有效的。这些小鼠的有效摄入量与人体有效摄入量之间的差异并不成为问题,因为在含有中草药成分的中药,也存在这样的结果。

## 小结

口服AHCC不仅对细菌和真菌的全身感染起预防作用,而且对局部感染也有预防作用。特别是当宿主的免疫能力减弱时,可以清楚地确认AHCC改善抗感染能力的作用。AHCC对病毒感染也起到预防作用。其有效剂量,在对小鼠短期使用的情况下,高达1,000mg/kg体重,但当在人体内使用时,每天服用3g(克),就有可能产生期待的效果。

## 参考文献

- [1] 安部 茂ほか: 日和見感染症に対するAHCCの感染予防効果. AHCCの基礎と臨床, 細川眞澄男(監), pp140-146, ライフ・サイエンス, 東京, 2003.
- [2] 石橋弘子ほか: 日和見感染マウスモデルにおける担子菌標品AHCCの感染予防効果. Yakugaku Zasshi, 120(8):715-719, 2000.
- [3] Aviles H, et al : Active Hexose Correlated Compound enhances resistance to *Klebsiella pneumoniae* infection in mice in the hindlimb-unloading model of spaceflight conditions. J Appl Physiol, 95 (2) : 491-496, 2003.
- [4] Aviles H, et al : Active Hexose Correlated Compound enhances the immune function of mice in the hindlimb-unloading model of spaceflight conditions. J Appl Physiol, 97(4): 1437-1444, 2004.
- [5] Aviles H, et al : Active Hexose Correlated Compound (AHCC) enhances resistance to infection in a mouse model of surgical wound infection. Surg Infect (Larchmt) , 7 (6) : 527-535, 2006.
- [6] 池田達夫ほか: 実験的顆粒球減少マウスモデルにおける担子菌標品AHCCの *Candida albicans* 感染予防効果. 日本医真菌学会雑誌, 44 (2) : 127-131, 2003.
- [7] 羽山和美ほか: AHCCおよびUREX経口投与におけるマウス膣カンジダ症の防御効果. ICNIM2012講演要旨集, p54.
- [8] 羽山和美ほか: マウス尿路感染症に対するAHCCおよびUREX経口投与の防御効果. ICNIM2013講演要旨集, p79.
- [9] Belay T, et al : Active Hexose Correlated Compound activates immune function to decrease *Chlamydia trachomatis* shedding in a murine stress model. J Nutr Med Diet Care, 1(1):JNMDC-1-006, 2015.
- [10] Ritz BW, et al : Supplementation with Active Hexose Correlated Compound increases the innate immune response of young mice to primary influenza infection. J Nutr, 136(11): 2868-2873, 2006.
- [11] Wang S, et al : Oral administration of Active Hexose Correlated Compound enhances host resistance to West Nile encephalitis in mice. J Nutr, 139(3):598-602, 2009.
- [12] Nogusa S, et al : Low-dose supplementation with Active Hexose Correlated Compound improves the immune response to acute influenza infection in C57BL/6 mice. Nutr Res, 29(2):139-143, 2009.
- [13] Roman BE, et al : Short-term supplementation with Active Hexose Correlated Compound improves the antibody response to influenza B vaccine. Nutr Res, 33(1):12-17, 2013.

## 3) AHCC通过反义转录物介导的机制抑制诱导型一氧化氮合酶基因的表达

西泽 干雄<sup>1</sup>

### 导言

诱导型一氧化氮合酶(iNOS或NOS2)在肝细胞和Kupffer细胞中产生, Kupffer细胞是肝脏的常驻巨噬细胞, 并合成一氧化氮(NO, 一种炎症介质), 它涉及各种肝病的病理生理学。另一方面, 据报道, 当AHCC用于肝细胞癌术后患者时, 预后得到改善<sup>[1]</sup>。从这个结果, 我们推测AHCC可能在某种程度上与肝脏中iNOS基因的表达有关。我们发现AHCC抑制大鼠肝细胞中的iNOS基因表达, 并进一步发现从iNOS基因转录的反义转录物在该机制中的转录后水平起作用。

### 反义转录物

反义转录物(asRNA)经常从哺乳动物基因转录, 并且asRNA具有与基因的反义链相同的序列<sup>[2,3]</sup>。与信使RNA(mRNA)相同的基因序列称为顺义链, 而与顺义链互补的链称为反义链(图1)。由于大多数asRNA不编码蛋白质, 因此asRNA也称为非编码RNA(ncRNA)或长非编码RNA(lncRNA)<sup>[4]</sup>。

最近, asRNA功能在干扰素- $\alpha$ 1(IFNA- $\alpha$ 1)基因<sup>[5]</sup>和肿瘤坏死因子(TNF)基因<sup>[6]</sup>等基因的诱导表达中的重要性已经变得清晰起来了。虽然asRNA

表达水平低, 但它与mRNA的顺式调节序列结合, 结果改变了mRNA的稳定性<sup>[7]</sup>。换句话说, asRNA作为“调节性RNA”被认为通过mRNA的顺式调节序列调节转录后水平的基因表达<sup>[7,8]</sup>。

在大鼠肝细胞中, iNOS基因受白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )诱导而表达<sup>[9,10]</sup>。当AHCC加入初代培养的肝细胞培养基中时, iNOS mRNA, iNOS蛋白和NO量减少<sup>[11]</sup>。因此, 通过将iNOS基因启动子与萤火虫荧光素酶(Luc)基因连接, 构建了两个质粒<sup>[11]</sup>。一个质粒是将SV40病毒的poly A附加信号(SV pA)连接在Luc基因之后的结构(iNOS启动子-Luc-SVpA), 用于许多报道构建体中的转录终止。当将该质粒导入肝细胞时, 与预期相反, 加入AHCC后, 荧光素酶活性没有降低。接下来, 在引入与iNOS mRNA的3'非翻译区而不是SVpA连接的另一质粒(iNOS启动子-Luc-iNOS 3'非翻译区)时, 添加AHCC后, 降低荧光素酶活性Luc<sup>[11]</sup>。上述结果表明, iNOS mRNA的3'非翻译区参与iNOS mRNA的稳定性, AHCC可能通过iNOS mRNA的3'非翻译区使iNOS mRNA不稳定。iNOS mRNA的3'非翻译区含有多个富含腺苷(A)-尿苷(U)的序列(ARE)。ARE的序列是5'-AUUUA-3'或5'-AUUUUA-3', 并且已知它为参与mRNA稳定性的顺式调节序列<sup>[12]</sup>。

<sup>1</sup>西泽 干雄: 立命馆大学生命科学部 生命医科学科 教授

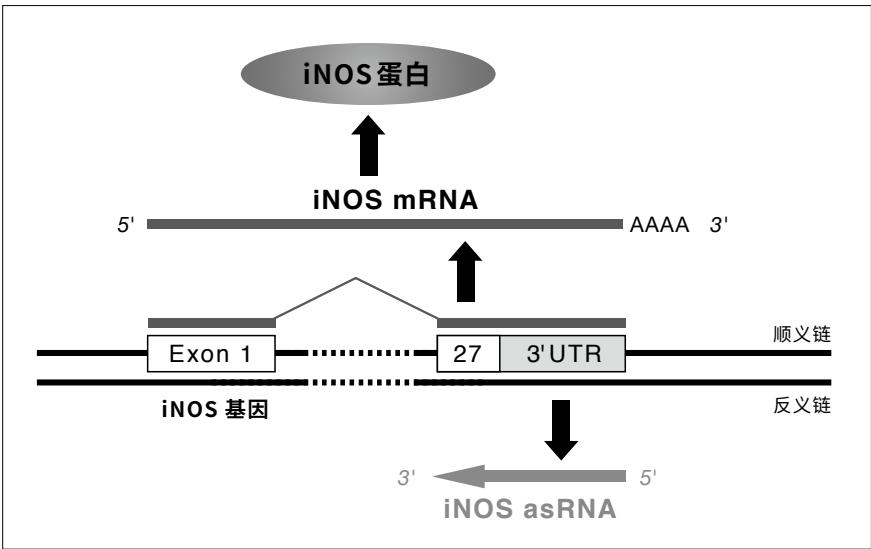


图1 来自iNOS基因的mRNA和反义转录物的表达

iNOS基因在人、大鼠和小鼠中由27个外显子组成。最后的外显子，外显子27，编码iNOS mRNA翻译区的最后部分和3'非翻译区(3'UTR)。iNOS mRNA具有与iNOS基因的顺义链相同的序列并编码iNOS蛋白。Poly A与成熟mRNA的3'非翻译区结合。另一方面，iNOS asRNA具有与iNOS基因的反义链相同的序列(即，与顺义链互补的序列)，并且不编码蛋白质。iNOS mRNA的3'非翻译区与iNOS asRNA重叠，是引起iNOS mRNA和asRNA相互作用的位点。

诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 基因表达的调控与反义转录物

此外，我们在IL-1 $\beta$ 处理的大鼠肝细胞iNOS基因中发现了具有与iNOSmRNA的3'非翻译区互补链相同序列的反义转录物(iNOS asRNA)<sup>[13]</sup>(图1)。在脓毒症模型大鼠的肝脏中也检测到iNOS asRNA<sup>[14]</sup>。人和小鼠iNOS asRNA也含有与iNOS mRNA的3'非翻译区互补的序列<sup>[15,16]</sup>。这些序列的比较揭示了iNOS asRNA的序列在大鼠，小鼠和人是保守的<sup>[16]</sup>。人iNOS asRNA也在肝细胞癌和结肠癌组织中表达<sup>[16]</sup>。

iNOS asRNA的表达水平与iNOS mRNA的表达水平成正相关，在大鼠肝细胞中，iNOS mRNA的稳定性受IL-1 $\beta$ 的诱导而发生变化<sup>[13]</sup>。该结果表明，与AHCC一样，iNOS asRNA可能参与iNOS mRNA的稳定性。此外，已知许多具有抗炎作用的药物和化合物可改变iNOS asRNA的表达量。例如，自由基清除剂依达拉奉(Edaravone)<sup>[15]</sup>，中药处方药之一的柴苓汤<sup>[17]</sup>，绿紫苏叶中含有的成

分Shisoflavanone A<sup>[18]</sup>，含有大量黄烷醇的荔枝果实提取物的功能性食品 奥力高乐 (Oligonol)<sup>[19]</sup>，均使iNOS mRNA和iNOS asRNA减少至原来的水平。

为了研究iNOS asRNA如何影响基因表达，我们进行了两个实验，一个用于过表达iNOS asRNA，另一个用于引入有义寡核苷酸(短链DNA)。为了研究mRNA的稳定性，我们构建了含有荧光素酶基因的质粒(EF启动子-Luc-iNOS 3'非翻译区)<sup>[13]</sup>。该质粒含有结构型表达的多肽链延伸因子-1 $\alpha$ (EF)基因的启动子，Luc基因与iNOS mRNA的3'非翻译区连接。在肝细胞中过表达iNOS asRNA稳定了从该质粒转录的Luc mRNA。该结果表明iNOS asRNA通过iNOS mRNA的3'非翻译区稳定iNOS mRNA。相反，当将具有与iNOS mRNA的3'非翻译区相同序列的“顺义寡核苷酸”(注意它不是反义寡核苷酸)引入肝细胞时，顺义寡核苷酸特异性地使iNOS mRNA的量增加<sup>[13,16]</sup>。该结果表明具有与iNOS mRNA相同序列的顺义寡核苷酸可能抑制iNOS mRNA和iNOSasRNA之间的相互作用(图2)。



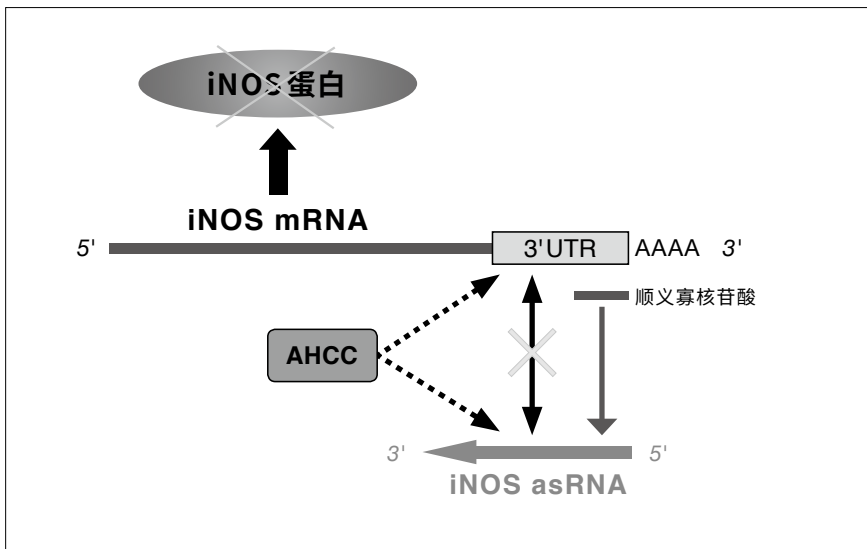


图2 AHCC对iNOS mRNA-asRNA相互作用的干扰

这是降低iNOS mRNA稳定性机制模型的示意图。iNOS asRNA与iNOS mRNA的3'UTR相互作用并稳定iNOS mRNA(双箭头)。具有与iNOS mRNA相同序列的顺义寡核苷酸(短链DNA)与iNOS asRNA杂交并结合(白色箭头),以形成与iNOS mRNA的竞争。AHCC结合与iNOS的mRNA和asRNA结合并抑制iNOS mRNA和asRNA之间的相互作用(虚线箭头)。顺义寡核苷酸(可能还有AHCC)通过干扰iNOS mRNA-asRNA相互作用降低iNOS mRNA的稳定性并降低iNOS蛋白的表达水平。

## 小结

综上所述,我们的研究表明iNOS asRNA与iNOS mRNA的3'非翻译区相互作用并稳定iNOS mRNA。

这种mRNA和asRNA之间的相互作用可以成为治疗炎症相关疾病的新靶点,并且认为AHCC也像顺义寡核苷酸一样可以干扰这种相互作用并减少iNOS mRNA的量。实际上,表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG,一种植物类黄酮),直接与RNA结合<sup>[20]</sup>,芹菜素(一种羟基黄酮)以高亲和力与RNA结合<sup>[21]</sup>。此外,乙酰普马丙嗪(一种精神药物的吩噻嗪衍生物)特异性地与人类免疫缺陷病毒(HIV)的反式激活反应(TAR)RNA结合,以改变其三级结构,抑制Tat蛋白与TAR RNA的结合<sup>[22,23]</sup>。如果AHCC及其成分与iNOS mRNA或asRNA结合,它可能抑制mRNA-asRNA之间或mRNA与microRNA之间的相互作用(图2)。如果是这样,AHCC及其成分可通过降低iNOS mRNA的稳定性来降低iNOS mRNA表达。腺苷抑制由IL-1 $\beta$ 处理的肝细胞中的NO产生

<sup>[24]</sup>,但腺苷本身不与RNA结合。由于AHCC的成分对iNOS mRNA和asRNA之间的相互作用的影响尚不清楚,因此需要进一步研究AHCC-RNA之间的相互作用。由于AHCC及其成分具有成为炎症相关疾病的治疗剂的潜力,因此期待用药理学方法分析和鉴定AHCC中具有生理活性的成分。

## 参考文献

- [1] Matsui Y, et al : Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods : A prospective cohort study. J Hepatol, 37(1):78-86, 2002.
- [2] Katayama S, et al : Antisense transcription in the mammalian transcriptome. Science, 309(5740):1564-1566, 2005.
- [3] Kiyosawa H, et al : Antisense Transcripts With FANTOM2 Clone Set and Their Implications for Gene Regulation. Genome Res, 13(6b):1324-1334, 2003.
- [4] Kapranov P, et al : RNA maps reveal new

- RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science*, 316 (5830):1484-1488, 2007.
- [5] Kimura T, et al : Stabilization of human interferon- $\alpha$ 1 mRNA by its antisense RNA. *Cell Mol Life Sci*, 70(8):1451-1467, 2013.
- [6] Yoshigai E, et al : Interleukin-1 $\beta$  induces tumor necrosis factor- $\alpha$  secretion from rat hepatocytes. *Hepatology*, 44 (5) : 571-583, 2014.
- [7] Nishizawa M, et al : Post-transcriptional inducible gene regulation by natural antisense RNA. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 20:1-36, 2015.
- [8] Nishizawa M and Kimura T:RNA Networks that Regulate mRNA Expression and their Potential as Drug Targets. *RNA & Disease*, 3 (1):e864 (2016).
- [9] Kitade H, et al : Interleukin 1 $\beta$  markedly stimulates nitric oxide formation in the absence of other cytokines or lipopolysaccharide in primary cultured rat hepatocytes but not in Kupffer cells. *Hepatology*, 23(4):797-802 (1996).
- [10] Pautz A, et al:Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase. *Nitric Oxide*, 23(2):75-93, 2010.
- [11] Matsui K, et al : Effect of Active Hexose Correlated Compound on the production of nitric oxide in hepatocytes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 31(5):373-380, 2007.
- [12] Caput D, et al:Identification of a common nucleotide sequence in the 3'-untranslated region of mRNA molecules specifying inflammatory mediators. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(6):1670-1674, 1986.
- [13] Matsui K, et al:Natural antisense transcript stabilizes inducible nitric oxide synthase messenger RNA in rat hepatocytes. *Hepatology*, 47(2):686-697, 2008.
- [14] Tanaka H, et al : Na<sup>+</sup> /H<sup>+</sup> + exchanger inhibitor, FR183998, has protective effect in lethal acute liver failure and prevents iNOS induction in rats. *J Hepatol*, 48(2): 289-299, 2008.
- [15] Yoshida H, et al : Edaravone inhibits the induction of iNOS gene expression at transcriptional and posttranscriptional steps in murine macrophages. *Shock*, 30 (6):734-739, 2008.
- [16] Yoshigai E, et al : Natural antisense transcript-targeted regulation of inducible nitric oxide synthase mRNA levels. *Nitric Oxide*, 30(1):9-16, 2013.
- [17] Miki H, et al : Japanese Kampo saireito has a liver-protective effect through the inhibition of inducible nitric oxide synthase induction in primary cultured rat hepatocytes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 40(7):1033-1041, 2016.
- [18] Nakajima A, et al : A new flavanone and other flavonoids from green perilla leaf extract inhibit nitric oxide production in interleukin 1 $\beta$ -treated hepatocytes. *Biosci Biotechnol Biochem*, 79(1):138-146, 2015.
- [19] Yamanishi R, et al : The anti-inflammatory effects of flavanol-rich lychee fruit extract in rat hepatocytes. *PLoS One*, 9(4):e93818, 2014.
- [20] Kuzuhara T, et al : DNA and RNA as new binding targets of green tea catechins. *J Biol Chem*, 281(25):17446-17456, 2006.
- [21] Nafisi S, et al : RNA binding to antioxidant flavonoids. *J Photochem Photobiol B*, 94 (1):1-7, 2009.
- [22] Lind KE, et al : Structure-based computational database screening, in vitro assay, and NMR assessment of compounds that target TAR RNA. *Chem Biol*, 9(2):185-193, 2002.
- [23] Du Z, et al : Structure of TAR RNA



complexed with a Tat-TAR interaction nanomolar inhibitor that was identified by computational screening. Chem Biol, 9(6): 707-712, 2002.

[24] Tanaka Y, et al : Adenosine, a hepato-

protective component in Active Hexose Correlated Compound : Its identification and iNOS suppression mechanism. Nitric Oxide, 40:75-86, 2014.

## 4) 干扰素的反义RNA与AHCC

木村 富纪<sup>1</sup>

### 导言

针对病毒感染的生物防御作用由早期的先天性免疫和随后的获得性免疫的协作来完成, 其中, 虽然先天性免疫不像获得性免疫那样对感染具有特异性, 记忆性等, 但其快速反应对各种感染具有强大的初始防御功能。I型干扰素 (IFN) 是一种细胞因子, 在先天性免疫的抗病毒活性中发挥核心作用, 在病毒感染时一过性分泌, 并作用于周围细胞, 带来强大的抗病毒活性<sup>[1]</sup>。

基于这一事实, 以及之前对IFN过量产生导致各种自身免疫反应的报道强烈提示, 在感染后的有限时间内, IFN基因mRNA被转录, 翻译和转化为蛋白质后并被分解是需要的。我们对这些过程中本mRNA稳定性的调节机制产生了浓厚的兴趣。在我们的实验室中, 一直对有关该IFN基因, 特别是IFNA基因组中的IFNA1基因(在病毒感染后首先诱导表达的主基因)的mRNA, 从细胞核转运到翻译场所细胞质时的稳定性调节进行研究。结果, 我们发现从IFNA1基因的反链转录的内源反义RNA (asRNA) 参与mRNA稳定性的控制<sup>[2,3]</sup>。

### 干扰素- $\alpha 1$ (IFN- $\alpha 1$ ) mRNA的稳定化

通过该asRNA稳定靶mRNA的机制有两种方式: 1)由IFN- $\alpha 1$ mRNA中的蛋白质编码区形成的RNA二级结构, 被由我们命名的CSS (conserved secondary structure) 特异性单链识别, 并形成双链的直接方式。2)与asRNA同样, 由IFN- $\alpha 1$ mRNA中的蛋白质编码区形成的RNA二级结构也被microRNA1270 (微小RNA-1270) 特异性单链识别, 但相反却使IFN- $\alpha 1$ mRNA不稳定化, 该asRNA作为诱饵RNA (竞争性内源性RNA: ceRNA效应), 阻止miR-1270的识别, 并形成双链的间接方式<sup>[3]</sup>。后者在2015年已报道。

此外, 对微小RNA-1270显示ceRNA效应的RNA分子包括IFN- $\alpha 1$ asRNA以及来自IFN- $\alpha$ 超家族基因组的其他IFN- $\alpha$ mRNA和asRNA, 并且未归类于同一家族。我们发现存在5种类型的细胞衍生的mRNA, 它们相互配合形成显示抗微小RNA效应的网络 (图1)<sup>[3]</sup>。基于此报告, 我们提出了将作为诱饵RNA的这些ceRNA网络组成分子当作共同靶点, 使ceRNA的靶向mRNA的表达调控, 以及其编码蛋白质的表达调控成为有可能发现RNA靶向药的新建议<sup>[4]</sup>。

<sup>1</sup>木村 富纪: 立命馆大学药学部药学科 教授

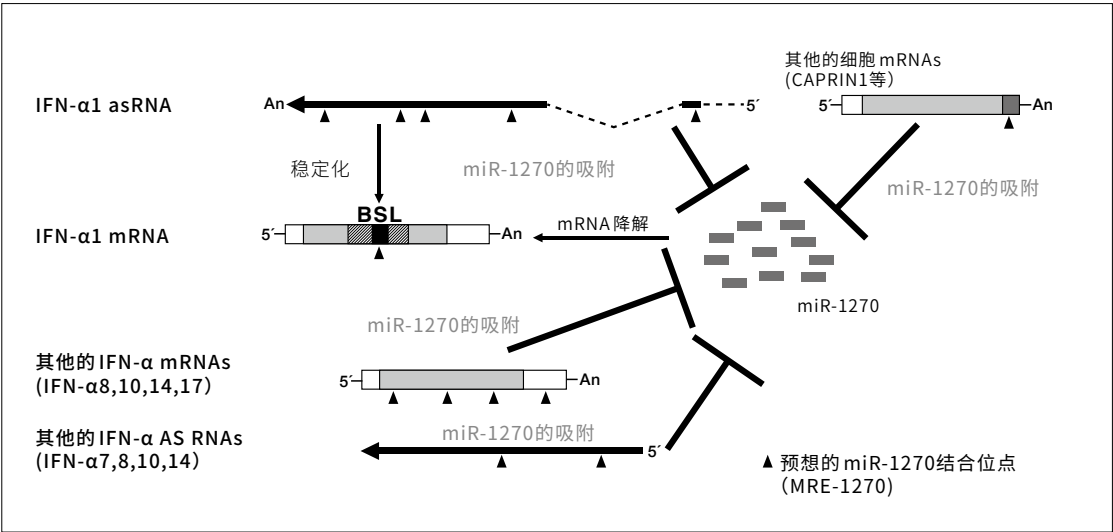


图1 针对微小RNA-1270的 IFN-α ceRNA 网络模型(引自参考文献[3])

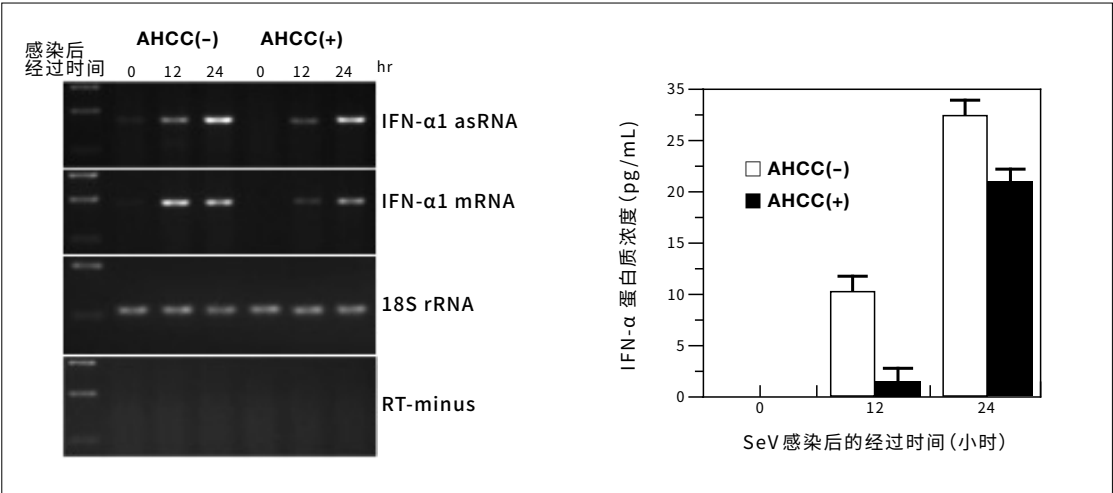


图2 AHCC降低IFN-α1asRNA的表达水平, 导致IFN-α1mRNA(左)和蛋白质(右)的表达水平降低(引自参考文献[2])

已知AHCC抑制细胞因子基因mRNA的转录后表达, 包括iNOS mRNA<sup>[5,6]</sup>。由于这种抑制是由AHCC抑制对应于每种mRNA的asRNA表达引起的(Nishizawa等, 未发表), 因此我们检查了AHCC对被归类为早期应答基因IFNA1基因mRNA表达的调节效果。结果显示, 类似于Matsui等<sup>[5,6]</sup>先前的报道, AHCC抑制IFN-α1 asRNA的表达, 导致该mRNA的稳定性降低, 其蛋白质的表达水平降低(图2)<sup>[2]</sup>。由于该结果可被视为AHCC对宿主抗病毒

先天性免疫应答的负性变力作用, 我们的实验室未进行进一步的实验。然而, 在2015年7月举行的第23届综合医疗功能食品国际会议上, 美国德克萨斯大学医学院产科史密斯副教授的研究小组报告了在使用AHCC的临床病例中证实了同样的现象。非常有趣的是, 投与AHCC对人类乳头瘤病毒(HPV)16/18型(一种宫颈癌的病因)具有抗病毒作用, 事实表明, AHCC对I型IFN表达的抑制强度和患者体内HPV16/18病毒的消失度有显著性负相关<sup>[7]</sup>。

## 结束语

看似矛盾的关于AHCC抑制抗病毒性先天性免疫反应与临床病例报告的抗HPV效果的相关性,有待详细的临床研究结果的论文发表。但在AHCC一系列不同的生物活性中,似乎不能否认认为其添加新的抗肿瘤病毒效果的可能性。

## 参考文献

- [1] He XS, et al : Differential transcriptional responses to interferon- $\alpha$  and interferon- $\gamma$  in primary human hepatocytes. J Interferon Cytokine Res, 30 (5) : 311-320, 2010.
- [2] Kimura T, et al : Stabilization of human interferon- $\alpha$ 1 mRNA by its antisense RNA. Cell Mol Life Sci, 70(8):1451-1467, 2013.
- [3] Kimura T, et al : Interferon-alpha competing endogenous RNA network antagonizes microRNA-1270. Cell Mol Life Sci, 72(14):2749-2761, 2015.
- [4] Nishizawa M and Kimura T:RNA networks that regulate mRNA expression and their potential as drug targets. RNA & Disease, 3 (1):e864, 2016.
- [5] Matsui K, et al : Effect of Active Hexose Correlated Compound on the production of nitric oxide in hepatocytes. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 31(5):373-380, 2007.
- [6] Matsui K, et al : Active Hexose Correlated Compound inhibits the expression of proinflammatory biomarker iNOS in hepatocytes. Eur Surg Res, 47 (4) : 274-283, 2011.
- [7] Smith JA, et al : Oral Sessions 1-5 : AHCC for potential treatment of high risk HPV infection. p16, ICNIM2015 Program & Abstract.

## 5) 肺非结核性分枝杆菌病

藤田 昌树<sup>1</sup>, 若松谦太郎<sup>2</sup>

### 导言

分枝杆菌属群是针对在吞噬细胞中生长的对人有致病性的病原菌, 包括结核分枝杆菌复合体, 麻风分枝杆菌和非结核分枝杆菌。众所周知, 结核病具有高度传染性, 但它是一种可治愈的疾病。另一方面, 非结核分枝杆菌病的传染性较低, 但治疗尤其困难。鸟分枝杆菌-胞内分枝杆菌复合物(MAC)是非结核分枝杆菌中最常见的菌株, 在免疫功能低下的患者如人类免疫缺陷病毒(HIV)患者中引起慢性呼吸道疾病和播散性疾病<sup>[1,2]</sup>。期望着开发出用于肺非结核分枝杆菌病的新疗法。

在这项研究中, 我们检查了AHCC作为改善肺非结核分枝杆菌病的生物反应调节剂的作用, 以及动物实验和临床试验中AHCC对肺非结核分枝杆菌的影响。

### 动物实验

对小鼠(C57BL/6)气管内给予鸟分枝杆菌(*M. avium*) ( $10^8$ cfu /只), 并在21天后经口摄入AHCC 100 mg/kg/d。AHCC投与导致肺组织图像炎症减少(图1)和肺细菌量减少(对照组:

$1.0 \times 10^4$ cfu/肺; AHCC组:  $2.5 \times 10^3$ cfu/肺)。体外研究显示, 用AHCC处理的巨噬细胞与对照处理的巨噬细胞之间的细菌量没有变化。肺的炎症细胞分析显示TNFR2(肿瘤坏死因子受体2)阳性细胞的数量略微增加, 尽管通过AHCC投与不改变 $\gamma\delta$ T细胞和自然杀伤(NK)细胞数量。有趣的是, 尽管没有统计学意义, 但在支气管肺泡灌洗液中的特定细胞如巨噬细胞显示出增加的趋势<sup>[3]</sup>。

### 临床试验

对7例难治性进展性肺非结核分枝杆菌病患者进行了临床试验。除常规治疗肺非结核分枝杆菌病外, 患者摄入AHCC 3,000mg/day, 共6个月。评估包括胸部图像和血液检查在内的临床过程。结果1例临床状况得到改善, 1例临床状况稳定, 另1例临床状况发生进展。通过AHCC摄取, 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)值和NK活性没有变化。没有严重的不良事件。这些病例是难治性晚期病例, 这一结果似乎表明了AHCC的有效性。今后有必要对早期的肺非结核分枝杆菌病病例进行研究或探讨AHCC的摄取量。

<sup>1</sup>藤田 昌树: 福冈大学医学部 呼吸器内科学 副教授

<sup>2</sup>若松谦太郎: 独立行政法人国立医院机构 大牟田医院 呼吸器内科 部长

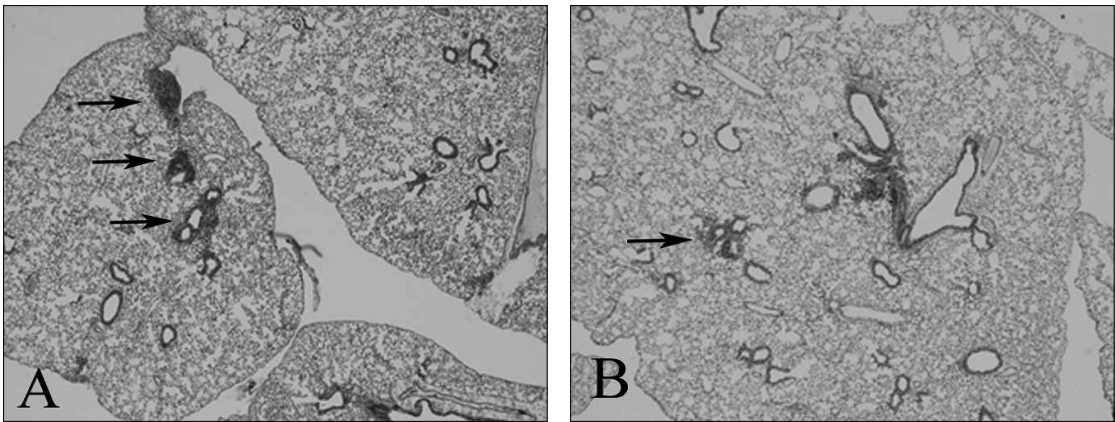


图1 M. avium感染后的肺组织

A : M. avium感染后摄入水组的肺组织 B : M. avium感染后摄入AHCC组的肺组织。AHCC减轻炎症。(H-E染色, 倍率: 20×)

### 讨论

在小鼠动物实验中显示出AHCC对鸟分枝杆菌感染具有减轻作用。由于体外检查显示没有杀菌作用, 因此认为这种抑制作用是由于生物反应调节的间接作用。从而进一步研究了减缓效应的机制。据报道, AHCC也在老年小鼠中产生NK细胞活性增加效果<sup>[4]</sup>。 $\alpha$ -1,4-葡聚糖被N细胞C型凝集素如Dectin-1识别并激活先天性免疫<sup>[5]</sup>。因此, 我们推测NK细胞的激活参与感染减轻作用<sup>[6]</sup>。然而, NK细胞的数量在动物实验和临床试验中没有变化。此外还检查了TNF信号传导途径, 但TNF信号和IL-6值均没有变化。今后应该对精确的缓解机制作进一步的研究。

AHCC在抗肺非结核分枝杆菌病的动物实验中显示出保护作用, 并在临床试验中显示出一些改善效果。这些结果表明, AHCC作为肺非结核分枝杆菌病的新型治疗方法具有前景。

### 参考文献

[1] Medical Section of the American Lung Association : Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med, 156 (2 Pt 2):S1-S25, 1997.

[2] Griffith DE, et al : An official ATS/IDSA statement : diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med, 175(4) : 367-416, 2007.

[3] Fujita M, et al : Attenuation of pulmonary Mycobacterium avium disease by Active Hexose Correlated Compound (AHCC) in mice. J Nutr Disorders Ther, 5 (4) : 1000174, 2015.

[4] Nguyen KB, et al : Coordinated and distinct roles for IFN- $\alpha$ B, IL-12, and IL-15 regulation of NK cell responses to viral infection. J Immunol, 169 (8) : 4279-4287, 2002.

[5] Mallet JF, et al : Active Hexose Correlated Compound (AHCC) promotes an intestinal immune response in BALB/c mice and in primary intestinal epithelial cell culture involving toll-like receptors TLR-2 and TLR-4. Eur J Nutr, 55(1) : 139-146, 2016.

[6] Ritz BW : Supplementation with Active Hexose Correlated Compound increases survival following infectious challenge in mice. Nutr Rev, 66(9) : 526-531, 2008.

# 人乳头状瘤病毒和宫颈癌

Judith A. Smith<sup>1</sup>

## 导言

宫颈癌是全世界女性中第二常见的癌症。大约80%发生在发展中国家, 在发展中国家的癌症罹患数和癌症为原因的死亡数中以宫颈癌最多。在儿童癌症和淋巴瘤以外的癌症中, 宫颈癌患者的死亡年龄比其他女性癌症患者(平均60岁)更年轻。宫颈癌被诊断时的年龄中位数为47岁。宫颈癌与性行为之间的关系是众所周知的, 人类乳头状瘤病毒(HPV)已在超过99%的宫颈癌病例和75%的浸润前病例中得到证实。宫颈细胞学和HPV检测的目的是发现和治疗癌前病变, 以预防侵袭性癌症。

宫颈癌的病因学已明确。到目前为止, 研究已确认HPV与宫颈癌的发生和发展有相关性<sup>[1,2]</sup>, 近年来对子宫颈癌的研究都集中在以HPV感染为病因的重要性上。在Sherman等的“Kaiser study”的基础上进行的研究中, 持续10年以上对20,810名女性患者进行评价的数据证明, HPV感染与肿瘤性病变存在相关性<sup>[3]</sup>。另一个问题是当存在多种HPV亚型时, 对治疗的反应很差并且总体上预后不良<sup>[4,5]</sup>。有多次HPV感染史的患者, 与过去只感染过一次的患者相比, 对放射治疗的反应不佳, 且反应的持续时间也更短<sup>[4]</sup>。据说HPV18的表达可准确预测早期复发和总体预后不佳<sup>[6-8]</sup>。因为HPV感染的持续时间越长, 病人的子宫颈癌的风险就越高<sup>[9]</sup>, 有必要根除性地治疗HPV感

染, 以减低宫颈癌的风险。

HPV被归类为无包膜的双链DNA病毒。作为核的组成物, 它具有环状DNA基因组, 它通常感染包括皮肤和粘膜表面的细胞上皮层<sup>[10]</sup>。不言而喻, 病毒周期与上皮细胞分化有关。HPV感染与疣, 上皮内癌和最终的恶性病变有关。在超过99%的宫颈癌患者中检测到HPV DNA<sup>[11]</sup>。在乳头状瘤病毒中, 已经确认了超过230种亚型, 包括100种人亚型, 并且15种HPV亚型是致癌的。最常见的亚型是HPV16、18、31、39和41<sup>[12]</sup>。几种亚型, 特别是HPV16和HPV18, 能编码一种蛋白质, 这种蛋白质使控制细胞增殖的细胞基因功能无效化。HPV16编码与p53肿瘤抑制基因产物结合的蛋白E6, 并促进p53产物的降解<sup>[13]</sup>。HPV 18编码与Rb基因(视网膜母细胞瘤抑制基因)产物结合的蛋白质E7并使其功能失活。当这些肿瘤抑制基因失活时, 与未感染病毒的细胞相比, HPV感染的细胞在增殖中占优势。HPV被认为是宫颈不典型增生和宫颈癌发展的重要辅助因子, 但这两种情况都不是由它(病毒本身)引起的, 区分它们很重要。然而, 如果能够有效消除高危HPV感染, 宫颈癌的发病率将急剧下降。

## 过度的免疫激活与持续性 HPV 感染

HPV与许多病毒一样, 已经发展出一种抑制干扰素(IFN)信号通路的策略。干扰素调节

<sup>1</sup>Judith A. Smith : Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, The University of Texas Health Science Center at Houston, Medical School  
(德克萨斯大学休斯敦医学院健康科学中心妇产科和生殖科学系副教授)



因子 (IRF) 增强细胞介导的免疫力, 同时响应多种细胞外信号促进致瘤途径<sup>[14,15]</sup>。具体而言, 已经显示 IRF-2 激活 HPV E6 / E7 基因表达并促进致瘤途径<sup>[16]</sup>。然而, 在持续感染中, IFN- $\alpha$  /  $\beta$  也诱导 IRF-1, 最终支持病毒基因的持续表达<sup>[17]</sup>。Lace 等确认高 IFN- $\beta$  水平诱导 IRF-1 和 IRF-2 并促进 HPV16 的持续感染<sup>[18]</sup>。最近, 调查淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒持续感染的两个不同的研究小组已经证明抑制慢性 IFN- $\beta$  信号传导可以恢复宿主免疫力, 抑制病毒的持续感染, 使病毒消失<sup>[19,20]</sup>。实际上, 是我们的研究所首先明确表明通过 AHCC 对 IFN- $\beta$  (I 型干扰素) 的抑制机制, 使 IFN- $\gamma$  (II 型干扰素) 的表达加速, 使 HPV 的持续感染消失的。

根除高风险 HPV 感染的治疗方法很少。目前的疗法旨在缓解症状并消除复发相关的症状性病变。治疗通常会延迟, 直到 HPV 病变扩大并且患者出现症状才来就医, 治疗时机通常会显得有点迟。通常的治疗包括药物和外科局部治疗, 例如, 用细胞分裂抑制剂足叶草酯毒素 / 鬼臼毒素 (podophyllotoxin) 进行局部治疗, 消除由于组织坏死导致的 45% 至 88% 局部 HPV 病变 (病变复发率低于 40%)<sup>[21,22]</sup>。另一种选择是咪喹莫特的局部治疗, 咪喹莫特是咪唑啉胺的衍生物。数据表明, 咪喹莫特通过激活巨噬细胞和分泌细胞因子发挥细胞毒活性。咪喹莫特的有效率为 33% 至 54%, 复发率约为 15%。更一般地, 消融疗法用于治疗宫颈异常细胞。这包括冷冻疗法, 激光烧灼术, 环形电灼消融切除术, 女性锥形切除术 (冷刀) 等, 有效率高达 80% 至 100%。尽管这些局部治疗消除了病变, 但它们并不能消除全身性 HPV 感染, 并且许多患者的病变反复发作。目前还没有便于使用且有效对抗 HPV 感染的全身疗法。

在暴露 HPV 之前通过疫苗接种预防 HPV 感染已被证明是使感染消失的可能性最高的手段。AHCC 在 HPV 研究领域特别引起注意的功能是其对 II 型干扰素途径, 特别是自然杀伤 (NK) 细胞, 巨噬细胞和细胞性细胞因子的免疫调节作用和潜在恢复作用。同样, 有数据支持 AHCC 免疫功能的有益性和安全性, 易于使用且是无需处方的补充剂, 这是使 HPV 感染消失的有吸引力的选择。目前美国德克萨斯州休斯顿的德克萨斯麦戈文大学医学院正在进行一项第 II 期试验, 以证实 AHCC 可清除高危 HPV 持续感染史女性的 HPV。

### 参考文献

- [1] Harris RWC, et al : Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. Br J Cancer, 42 (3):359-369, 1980.
- [2] Furumoto H and Irahara M : Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. J Med Invest, 49(3-4):124-133, 2002.
- [3] Sherman ME, et al : Baseline cytology, human papillomavirus testing, and risk for cervical Neoplasia : A 10-year cohort analysis. J Natl Cancer Inst, 95 (1):46-52, 2003.
- [4] Bachtiary BB, et al : Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. Int J Cancer, 102 (3) : 237-243, 2002.
- [5] Elfgren K, et al : Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial



- neoplasia. *Obstet Gynecol*, 1000 (5 Pt 1):965-971, 2002.
- [6] Rose BR, et al: Human papillomavirus deoxyribonucleic acid as a prognostic indicator in early-stage cervical cancer : A possible role for type 18. *Am J Obstet Gynecol*, 173 (5) : 1461-1468, 1995.
- [7] Lombard I, et al : Human papillomavirus genotype as a major determinant of the course of cervical cancer. *J Clin Oncol*, 16(8):2613-2619, 1998.
- [8] Schwartz SM, et al : Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer : A population-based study. *J Clin Oncol*, 19 (7) : 1906-1915, 2001.
- [9] Schiffman M, et al : Human papillomavirus DNA remains detectable longer than related cervical cytologic abnormalities. *J Infect Dis*, 186(8):1169-1172, 2002.
- [10] Schiffman M and Castle PE : Human papillomavirus : Epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med*, 127(8):930-934, 2003.
- [11] Barnard P, et al : The human papillomavirus E7 protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of interferon- $\alpha$ . *Virology*, 277 (2):411-419, 2000.
- [12] Wiley DJ, et al : External genital warts : Diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*, 35 (Suppl 2):S210-S224, 2002.
- [13] Okamoto A, et al: Combination therapy with podophyllin and vidarabine for human papillomavirus positive cervical intraepithelial neoplasia. *Oncol Rep*, 6(2):269-276, 1999.
- [14] Fujita T, et al: Induction of endogenous IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$  genes by a regulatory transcription factor, IRF-1. *Nature*, 337 (6204):270-272, 1989.
- [15] Honda K and Tanguchi T : Toll-like receptor signaling and IRF transcription factors. *IUBMB Life*, 58 (5-6) : 290-295, 2006.
- [16] Lace MJ, et al : Interferon regulatory factor (IRF) -2 activates the HPV-16 E6-E7 promoter in keratinocytes. *Virology*, 399(2):270-279, 2010.
- [17] Goodbourn S, et al : Interferons : Cell signaling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures. *J Gen Virol*, 81 (Pt 10):2341-2364, 2000.
- [18] Lace MJ, et al : Interferon-beta treatment increases human papillomavirus early gene transcription and viral plasmid genome replication by activating regulatory factor (IRF) -1. *Carcinogenesis*, 30 (8) : 1336-1344, 2009.
- [19] Wilson EB, et al : Blockage of chronic type I interferon signaling to control persistent LCMV infection. *Science*, 340(6129):202-207, 2013.
- [20] Teijaro JR, et al : Persistent LCMC infection is controlled by blockade of type I interferon signaling. *Science*, 340(6129):207-211, 2013.

- [21] Von Krogh G and Heldberg D : Self treatment using a 0.5 % podophyllotoxin cream of external genital condylomata acuminata in women. A placebo controlled, double blind study. Sex Transm Dis, 19 (3) : 170-174, 1992.
- [22] Beutner KR, et al : Patient-applied podofilox for treatment of genital warts. Lancet, 1(8642):831-834, 1989.

# 伤口感染模型与AHCC

Gerald Sonnenfeld<sup>1</sup>

对于那些遭受严重创伤的人来说,感染仍然是一个影响预后的问题。如果对抗生素没有疗效的话,感染会增加医疗费用并可导致严重创伤患者的死亡。很难预测哪个严重受伤的患者会发生感染,并且已经尝试了各种治疗<sup>[1-7]</sup>,但都没获得很大的成功。这其中包括使用胞壁酰二肽的治疗和使用干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 的治疗<sup>[1-7]</sup>。因此,在创伤发生早期或感染发病前为患者开发治疗方法具有重要价值。已经证明AHCC具有调节免疫应答的作用或对免疫系统受到抑制的小鼠模型具有抵抗感染的作用<sup>[8-9]</sup>。同时也已证实严重创伤患者会发生免疫抑制,因此可成为验证AHCC在重症外伤后感染模型中的免疫调节效果的试验候补者。此外,给患者使用的营养品中如果含有AHCC,它将可能被开发为创伤的早期治疗方法。

经常被使用的一种啮齿动物手术伤口感染模型是肺炎链球菌小鼠软组织伤口感染模型<sup>[8]</sup>。肺炎球菌是革兰氏阴性细菌,经常在严重创伤患者中引起感染。此外,AHCC已被证明可增强免疫功能。在感染前的整个感染期间,将AHCC经口给予感染小鼠。结果,在AHCC组中,观察到对感染的抵抗力轻微增加并且能具有良好地除菌效果。对感染病的免疫应答起重要调节作用的细胞因子水平在AHCC组比对照组增加得更早<sup>[9]</sup>。

这些数据表明,在小鼠伤口软组织肺炎链球菌感染模型中,AHCC有提高对感染的

抵抗作用。由于对感染的抵抗力增加很少,今后需要追加实验来证实这些影响。此外,通过将AHCC与诸如抗生素和免疫刺激性细胞因子等其他治疗相结合,可以增强已经确认的AHCC的效果。如果之前的小鼠研究中被证明AHCC能有效增强对感染的抵抗力,那么有必要在创伤患者中进行临床研究,以证明在人类中存在同样的作用。由于AHCC可以与给予患者的营养品一起使用,因此可以在创伤发生的早期阶段摄取。

## 参考文献

- [1] Hershman MJ, et al : Effects of interferon-gamma on surgically simulated wound infection in mice. Microb Pathog, 4(2):165-168, 1988.
- [2] Hershman MJ, et al : Effect of interferon-gamma on the course of a burn wound infection. J Interferon Res, 8(3):367-373, 1988.
- [3] Hershman MJ, et al : Modulation of Klebsiella pneumoniae infection of mice by interferon-gamma. Clin Exp Immunol, 72(3):406-409, 1988.
- [4] Hershman MJ, et al : Modulation of infection following trauma by interferon-gamma treatment. Infect Immun, 56(9):2412-2416, 1988.
- [5] Livingston DH, et al : Depressed

<sup>1</sup>Gerald Sonnenfeld : Vice President for Research and Economic Development, Professor of Cell and Molecular, The University of Rhode Island (罗德岛大学研究与经济发展副主席, 细胞与分子教授)

- interferon-gamma production and monocyte HLA-DR expression after severe injury. Arch Surg, 123(11):1309-1312, 1988.
- [6] Hershman MJ, et al: Interferon-gamma increases HLA-DR expression on monocytes in severely injured patients. Clin Exp Immunol, 77(1):67-70, 1989.
- [7] Polk HC Jr, et al: A randomized prospective clinical trial to determine the efficacy of interferon-gamma in severely injured patients. Am J Surg, 163(2):191-196, 1992.
- [8] Aviles H, et al: Active Hexose Correlated Compound (AHCC) Enhances Resistance to Infection in a Mouse Model of Surgical Wound Infection. Surg Infect, 7(6):527-535, 2006.
- [9] Aviles H, et al: Active Hexose Correlated Compound (AHCC) activates immune function to decrease bacterial load in a murine model of intramuscular infection. Am J Surg, 195(4):537-545, 2008.

# 1) 具有抗炎症作用的食物

Anil D. Kulkarni<sup>1</sup>

## 导言

在印度传统医疗体系的阿育吠陀 (Ayurveda) 中, 有大量的知识、信息和证据证明所有生理疾患都是由Aahar(膳食)引起的。生活习惯, 特别是饮食习惯的因素现在被认为在发生或预防退行性疾病如高血压、糖尿病、心血管疾病和其他疾病中起重要作用(图1)。因此, 人们越来越关心, 不仅要考虑特定的食物, 还要考虑总体膳食都对促进和维持良好的健康状态有影响。

## 膳食与炎症反应

有证据表明富含植物的食物(如水果和蔬菜)

通过包括免疫系统调节和炎症反应在内的多种因素活动, 在疾病预防中发挥重要作用。如果不适当地控制炎症反应, 将引起过度的炎症应激, 成为损害多种生理功能的主要因素, 并最终成为诸如肥胖、高血糖、血脂异常等心血管疾病的发病原因和风险因子(图1-A和图1-B)。

阿育吠陀是一门整体科学, 是由梵文意味着生命的“Ayu”(阿育)和知识或科学的“Veda”(吠陀)派生出来的词语。因此, 阿育吠陀是生命科学的意思。在古代, 整体科学在理解人体方面取得了很大进步。这也包括了完整的源自植物的药物和食物中的物质及其作用机制的处方集。阿育吠陀的原则是通过对疾病的预防和治疗而达到保持健康和治愈疾病的目的。根据阿育吠陀, 人体由风、水、空、

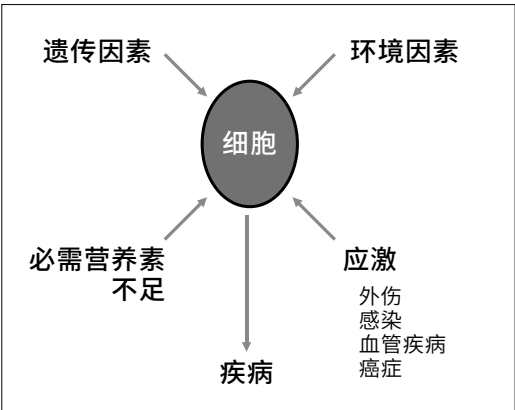


图1-A 疾病的主要原因<sup>[1]</sup>

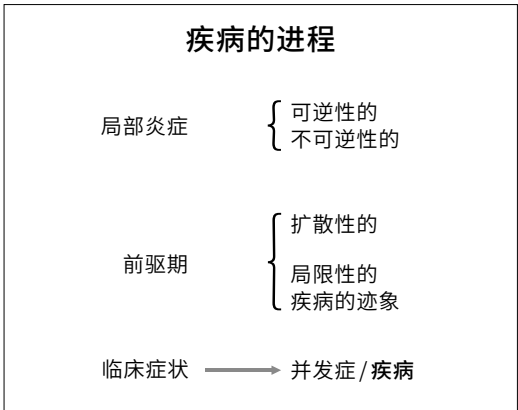


图1-B 疾病的进展<sup>[1]</sup>

<sup>1</sup>Anil D. Kulkarni : (Faculty of Medicine) Professor of Surgery, McGovern Medical School, The University of Texas at Houston  
[休斯顿德克萨斯大学麦戈文医学院(医疗系)外科教授]

表1 用植物为原材料制成并仍在使用的药物<sup>[1]</sup>

编号	药名	原材料植物
1	阿托品	天仙子属 (Hyoscyamous muticus)
2	咖啡因*	茶树 (Thea sinesis)
3	可待因	罂粟 (Papaver somniferum)
4	秋水仙碱	犬藏红花 (Colchicum actumnale)
5	洋地黄毒苷	洋地黄 (Digitalis purpurea)
6	地高辛	毛地黄属 (Digitalis lanata)
7	依米丁*	吐根属植物 (Cephaelis spp.)
8	麻黄素*	麻黄属植物 (Ephedra spp.)
9	东莨菪碱	牵牛花 (Datura metel)
10	莨菪碱	天仙子属 (Hyoscyamous muticus)
11	罂粟碱*	罂粟属植物 (Papaver spp.)
12	毛果芸香碱	大叶麦门冬 (Pilocarpus jaborandi)
13	奎尼丁	金鸡勒属植物 (Cinchona spp.)
14	奎宁	金鸡勒属植物 (Cinchona spp.)
15	可可碱*	可可树 (Theobroma cacao)
16	茶碱	阿拉比卡咖啡树 (Coffea Arabica)

\* 现在以合成为主

火和土五个基本元素构成。这五个元素通过一定的组合,对所谓的“风(Vata)”、“土(Kapha)”、“火(Pitta)”这三种体质(Tridosha)产生强烈的影响。在医学上,阿育吠陀的三种体质概念是很独特的。这些体质需要不同的食物和营养素。在味道,香气和日常饮食生活中的应用和对健康的影响方面,重点放在食物和营养上。

饮食在引发疾病中的作用

炎症是一种免疫反应。急性局部炎症是保护宿主免受病原体或创伤的挽救生命的机制。然而,慢性和轻度的全身性炎症引起的状态,是胰岛素抵抗、代谢综合征、动脉粥样硬化、2型糖尿病、心血管疾病、癌症和神经退行性疾病等多种病症的风险因素。过剩的能量和不平衡食物摄入的组合被认为是这种潜在的持续性炎症诱发状态的主要原因之一。

炎症是由被称之为细胞因子,由细胞衍生的多肽等各种分子介导传播的,这些分子在局部或全身发挥作用而引起炎症反应。炎症性和抗炎性细胞因子的产生受到复杂反馈的严格控制,这些机制可以

延续这种脆弱状态并导致进一步的损害。

饮食作为引起疾病的根源的概念逐渐传播到东方。正如当今能看到的那样,世界上许多地理区域(远东)都有类似的文化,学会了利用食物和饮食来治疗疾病。当然,除了农作物的种植、储存和保存会受到气候条件的影响外,季节性食材的摄入也会受到气候条件的左右。因此,肉类和海产品等特定类型的食物之间有很大差异,但植物来源的食物有共同之处。

在现代医学使用合成药物之前,许多药物是用植物来源的原料制造的。表1列出了目前使用的药物清单。

最近发表的“食物金字塔”,以图表方式展示了对炎症有益并能预防炎症的食物<sup>[2]</sup>。

结束语

如上所述,炎症反应及其媒介物充当医学的警报,并警告我们将要发生的事情。因此,炎症反应作为来自宿主免疫系统的警告是有益的。炎症是一把双刃剑,也可以有效地用于治疗。

## 参考文献

- [1] Dahanukar SA and Thatte UM : Ayurveda Revisited. Popular Prakashan, Bombay, 1989.
- [2] Weil A : Dr. Weil' s Anti-Inflammatory Food Pyramid. drweil.com. <http://www.drweil.com/>

# 2) AHCC的抗炎症作用

西泽 干雄<sup>1</sup>

### 什么是炎症

化学刺激、热等有害刺激、细菌和病毒等病原体的感染会对细胞和组织造成伤害, 诱发称之为“炎症”的特异反应。罗马帝国医生Celsus在他的著作中对局部炎症进行了如下描述了<sup>[1]</sup>:

*Notae vero inflammationis sunt quattuor, rubor et tumor, cum calore et dolore.*

(炎症有4种症状表现, 即: 发红和肿胀伴有热感和疼痛。)

炎症是对有害刺激的防御反应, 促进损伤组织修复的过程, 产生生物活性物质来去除病原体。作为生物活性物质, 有像缓激肽样的致痛物质和炎症介质在起着作用。所谓的“炎症细胞”(巨噬细胞、嗜中性粒细胞和淋巴细胞), 产生各种炎症介质, 即一氧化氮(NO)、前列腺素、炎症性细胞因子和趋化因子。其中, NO由被刺激的肝细胞和库普弗(Kupffer)细胞(肝脏中的巨噬细胞)产生, 并通过杀死细菌和抑制病毒增殖来除去这些病原体<sup>[2]</sup>。也就是说, 肝细胞和库普弗细胞参与先天性免疫中的炎症反应。炎症介质的诱导水平几乎与炎症反应的水平成正相关。

全身性炎症可能发生在急性炎症之后, 细菌感染后的败血症是典型病例。在肝脏, 革兰氏阴性细

菌的内毒素(Endotoxin)刺激Kupffer细胞, 不仅产生NO, 还分泌白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )<sup>[3]</sup>(图1)。继而分泌的IL-1 $\beta$ 刺激肝细胞产生NO和TNF- $\alpha$ 。如果NO产生过量, 引起全身血管扩张, 导致败血症性休克<sup>[4]</sup>。过量的TNF- $\alpha$ 将诱导产生多种炎症细胞因子和趋化因子, 该状态也被称为细胞因子风暴(cytokine storm)。这些NO和TNF- $\alpha$ 的过度产生导致暴发型肝炎等可见到的多器官衰竭<sup>[5]</sup>。因此, 细菌内毒素脂多糖的主要成分(LPS)常用于诱导制作实验性小鼠或大鼠败血症模型(肝功能衰竭模型)<sup>[3,6]</sup>。此外, 用IL-1 $\beta$ 处理过的肝细胞<sup>[2]</sup>或用LPS处理过的巨噬细胞<sup>[7,8]</sup>常被用来评价药物和功能性食品的抗炎症效果。

炎症引起疾病, 疾病引起炎症。许多疾病伴有慢性炎症, 如类风湿性关节炎等自身免疫性疾病, 糖尿病等的代谢性疾病, 动脉硬化, 慢性阻塞性肺病(COPD)或癌症也伴有慢性炎症。也就是说, 炎症与这些疾病的病理生理密切相关, 有时还涉及病因学。

如果炎症反应过度或迁延, 则对机体不利。因此, 抗炎症药被用于抑制不良炎症, 恢复健康状态。为了使NO、前列腺素、炎症性细胞因子以及趋化因子等炎症介质降低到生理水平, 需使用抗炎症药物

<sup>1</sup>西泽 干雄: 立命馆大学生命科学部 生命医科学科 教授



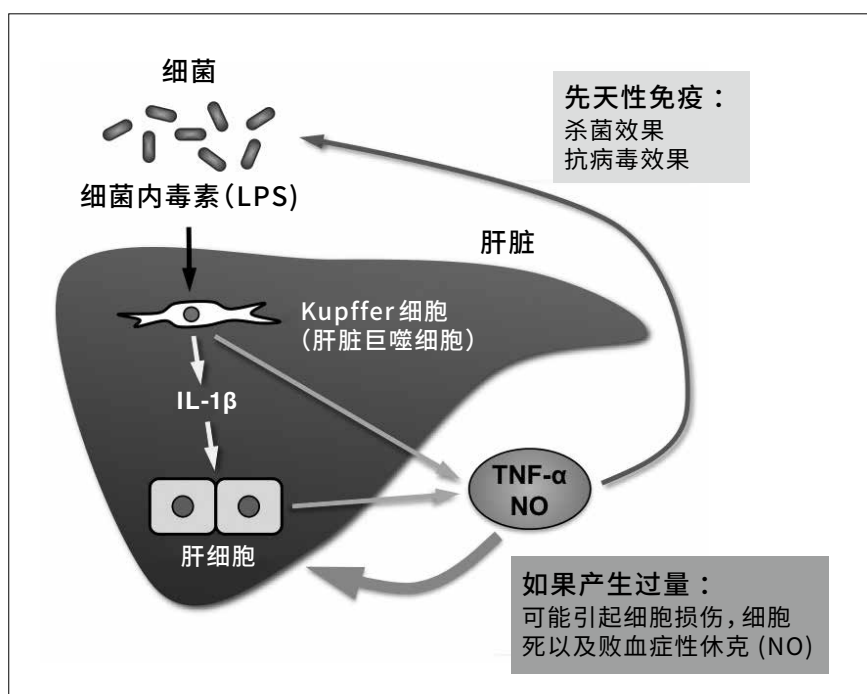


图1 细菌感染后诱导肝细胞产生 TNF- $\alpha$  和 NO

作为对细菌内毒素(LPS)刺激的应答，肝脏的常驻巨噬细胞库普弗细胞产生各种炎症介质(IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NO等)。然后由分泌的IL-1 $\beta$ 促进相邻肝细胞中TNF- $\alpha$ 和NO的产生。作为先天性免疫，NO显示出杀菌和抗病毒作用，杀死病原体。如果NO和TNF- $\alpha$ 过量产生，这些介质会破坏肝脏和其他器官的细胞并导致细胞死亡。此外，过量的NO会引起血管扩张，导致感染性休克。

和某些功能性食品。因此，为了评价药物和功能性食品在细胞、动物和人体中的作用，炎症介质是最佳的生物标志物。

## AHCC 的抗炎作用

### 1. AHCC中含有的生物活性物质

功能性食品AHCC是从担子菌(*Lentinula edodes*)的菌丝体培养物的提取物<sup>[9,10]</sup>。AHCC主要由碳水化合物组成，其中 $\alpha$ -葡聚糖是主要成分。冷冻干燥的AHCC中 $\alpha$ -葡聚糖的含量为28.9%(重量比)，而 $\beta$ -葡聚糖的含量极低<sup>[9,11]</sup>。在 $\alpha$ -葡聚糖中，含有部分酰化的 $\alpha$ -1,4-葡聚糖的寡糖被认为是AHCC的生物学作用有效成分，例如抗氧化作用<sup>[12,13]</sup>。然而，尚未鉴定出AHCC中含有的具有抗炎作用的分子。

已经使用肝细胞的体外肝病模型探索了

AHCC中具有药理活性的活性分子<sup>[12]</sup>。因为对IL-1 $\beta$ 的应答导致NO产生，原代培养大鼠肝细胞经常被用作诱导型一氧化氮合酶(iNOS或NOS 2)产生模型。松井等<sup>[14]</sup>报道，向培养基中加入AHCC可抑制IL-1 $\beta$ 诱导的NO产生增加，同时降低iNOS蛋白和信使RNA(mRNA)的产生<sup>[14]</sup>。

此外，还进一步研究了AHCC中的碳水化合物。在大鼠肝细胞中，AHCC的糖组分抑制NO产生并降低iNOS基因的表达，抑制对I型IL-1受体(IL1R1)表达的诱导<sup>[15]</sup>。另一方面，已知葡萄糖和糊精不会显著抑制肝细胞中IL-1 $\beta$ 对NO产生的诱导<sup>[16]</sup>。此外，AHCC的糖组分对转录因子核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的活性化，以及对作为NF- $\kappa$ B抑制因子的抑制剂 $\alpha$ (I $\kappa$ B- $\alpha$ )的降解无影响。NF- $\kappa$ B是炎症相关基因表达(如iNOS和炎症细胞因子)的关键转录因子<sup>[17]</sup>。

最近，终于通过组合各种色谱法从AHCC中纯

化分离出具有NO产生抑制作用的活性分子。腺苷被鉴定为AHCC的组分,它抑制了iNOS基因的表达,并降低诱导性NO的产生(50%抑制浓度,即IC<sub>50</sub>值为56 $\mu$ M)<sup>[18]</sup>。与AHCC的糖组分一样,腺苷对诱导性NF- $\kappa$ B活化和IL1R1表达起抑制作用。其结果是,抑制iNOS蛋白的表达,导致NO产生的减少<sup>[18]</sup>。然而,由于AHCC中腺苷的含量低,推测还有其他NO产生抑制分子存在于AHCC中。此外,似乎有抗炎成分在肠道等其他组织中起作用,期待将来对这方面进行研究。

## 2. AHCC在肝脏的抗炎作用

一项对肝细胞癌患者进行了历时十年的队列研究,口服AHCC(3g/day)改善了这些患者的预后<sup>[19]</sup>。这项研究科学地定义了“功能性食品(functional food)”,提倡AHCC是一种功能性食品<sup>[20]</sup>。另一方面,NO被认为参与各种肝脏疾病的发病机制和肝脏保护作用。如上所述,AHCC以及它的糖组分抑制经IL-1 $\beta$ 处理的大鼠肝细胞的NO产生和iNOS基因表达<sup>[14,15]</sup>。AHCC通过抑制NF- $\kappa$ B活化来抑制iNOS基因在转录水平的表达<sup>[14]</sup>。另外,AHCC可以在转录后水平,减少通过iNOS反义转录物的iNOSmRNA稳定性,抑制iNOS基因表达<sup>[14,21]</sup>(参考本书III-3-3)。AHCC还使大鼠肝细胞的炎性细胞因子和趋化因子产生降低(奥山,西泽。数据未公开发表)。因此,AHCC对肝细胞NO产生的抑制作用,也许与AHCC改善肝癌患者术后的预后有一定关系。

Kim等报道给予因酒精而致血清肝酶水平轻度升高的患者服用AHCC,可使血清中的肝酶和炎性细胞因子(氧化应激的标志物)水平降低<sup>[22]</sup>。通过服用AHCC12周(1g或3g/day),血清TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平显著降低。血清IL-1 $\beta$ 水平的变化率与血清中肝脏丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平呈正相关。另一方面,与安慰剂组相比,AHCC组的脂联素(脂肪细胞因子)水平较高。该临床试验的结果表明,AHCC可能具有保护肝功能和抗炎作用。

## 3. AHCC在肠道中的抗炎作用

对AHCC在小鼠肠道中的作用也进行了研究。Mallet等给BALB/c小鼠投与AHCC,连续7天,每天的AHCC用量为0.1、0.5或1.0g/kg体重,并制备了肠道上皮细胞样本<sup>[23]</sup>。AHCC使小肠上皮免疫球蛋白A(IgA)的阳性细胞数增加,肠内的分泌型IgA(sIgA),IL-10和干扰素- $\gamma$ (INF- $\gamma$ )增加。在肠腔内,IgA在抗原特异性免疫防御的前沿发挥作用,sIgA防止因肠道细菌引起的炎症<sup>[24]</sup>。

在用原代培养的肠上皮细胞进行的实验中,Toll样受体(TLR)中的TLR2和TLR4与AHCC引发的免疫应答有关<sup>[23]</sup>。因此,AHCC也许通过TLR2和TLR4介导的信号传导通路,在维持肠上皮细胞免疫稳态中发挥作用。

对AHCC在肠道中的抗炎作用,在溃疡性结肠炎的动物模型中得到了验证。实验性溃疡性结肠炎动物模型,被用作人的溃疡性结肠炎和克罗恩病等炎症性肠疾患(IBD)模型<sup>[25]</sup>。Daddaoua等,使用三硝基苯硫酸盐(TNBS)诱导的大鼠结肠炎模型,仔细检查了AHCC的抗炎症作用<sup>[26]</sup>。AHCC(100或500mg/kg体重)从TNBS使用前2天开始每天投与,在TNBS使用后6天后让大鼠接受安乐死。结果显示,AHCC使肠道炎症减轻。此外,AHCC不仅改善了粘膜损伤评分、坏死区域和肠重量,还降低了炎性细胞因子(IL-1 $\beta$ ,IL-1受体激动剂和TNF- $\alpha$ )、趋化因子CCL2(也被称为MCP-1)和三叶因子3(TFF 3)的表达。AHCC抗炎症效果与用于治疗溃疡性结肠炎的柳氮磺胺吡啶(salazosulfapyridine)几乎相同<sup>[26]</sup>。

关于体外研究,最近有用AHCC处理肠上皮细胞系(IEC 18和HT 29)的报道<sup>[27]</sup>。不同于IL-1 $\beta$ 处理的肝细胞,只用AHCC处理细胞,能使IEC18细胞的趋化因子CCL2和CXCL1被诱导表达,使HT29细胞的IL-8分泌增加<sup>[27]</sup>。在IEC18细胞的这些效果,是因为由TLR4和髓样分化初级应答88(MyD88)介导的,NF- $\kappa$ B以及部分MAPK(促分裂原活化蛋白激酶)的活性化。Daddaoua及其同

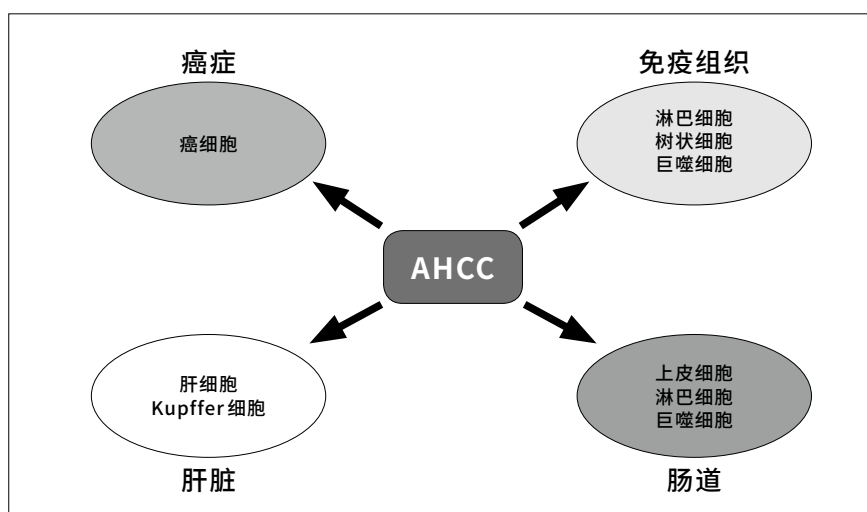


图2 AHCC在各种细胞中的抗炎作用

显示有可能成为AHCC的靶细胞。

事用从单核细胞衍生的THP-1细胞系进行了更详细的研究,结果显示,AHCC经NF- $\kappa$ 和JNK(c-Jun N-末端激酶)介导,促进IL-8、IL-1 $\beta$ 及TNF- $\alpha$ 的分泌<sup>[27]</sup>。这些结果表明AHCC的作用有三种可能性。第一,免疫激活作用和AHCC的抗炎作用依赖于细胞类型;第二,由外部刺激因素如细胞因子或细菌内毒素决定免疫激活作用或抗炎作用;第三,AHCC具有免疫刺激和抗炎作用。将来的进一步研究将有助于更深入地了解AHCC的作用。

Daddaoua等还分析了AHCC投与后大鼠的结肠菌群<sup>[26]</sup>。与用TNBS处理的大鼠相比,用AHCC处理的大鼠具有较多的好氧细菌、乳酸菌和双歧杆菌,而梭菌属细菌较少。此外,AHCC协同增强了长双歧杆菌(*B. longum*)BB 536菌株的共生效应<sup>[28]</sup>。长双歧杆菌是存在于人胃肠道中的良好细菌,并且预计BB 536菌株作为益生菌可促进健康。从TNBS处理前7天到处理后7天给予大鼠AHCC(100或500mg/kg体重)和长双歧杆菌菌株BB 536( $5 \times 10^6$  CFU/大鼠)<sup>[28]</sup>。通过对结肠炎模型大鼠使用AHCC和BB 536菌株,在肠道中发现了高抗炎活性,并且由TNBS处理引起的体重减轻,肠道的重量/长度比,中性粒细胞产生的髓过氧化物酶(MPO)和iNOS表达的变化均被抑制。总结

这些结果,AHCC可用作具有益生元效应的功能性食品(辅助益生菌功能的食品成分),AHCC和双歧杆菌菌株BB 536(益生菌)的组合显示抑制IBD患者肠道炎症反应的可能性。

作为另一个实验性溃疡性结肠炎模型,用T淋巴细胞诱导的溃疡性结肠炎也用于评价AHCC的抗炎作用。重组激活基因1(Rag1)敲除小鼠(Rag1<sup>-/-</sup>小鼠)的成熟B细胞和T细胞存在缺陷型,并且粘膜免疫系统发育不全<sup>[29]</sup>。Mascaraque等给Rag1<sup>-/-</sup>小鼠移植CD4<sup>+</sup> CD62L<sup>+</sup> T细胞,包括幼稚T细胞和中枢记忆CD4<sup>+</sup>细胞,引起了类似IBD的慢性结肠炎<sup>[30]</sup>。然后,在T细胞移植后经口给予RCC1<sup>-/-</sup>小鼠AHCC(75mg/day),连续12天。从使用了AHCC的小鼠肠系膜淋巴结分离原代培养淋巴细胞,在培养液中加入AHCC后,细胞的MPO活性和碱性磷酸酶活性降低,TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 的分泌显著减少<sup>[30]</sup>。这些结果表明,AHCC在肠道中具有抗炎作用,并且有助于改善T细胞引发的溃疡性结肠炎的症状。

尽管到目前为止已经报道了许多动物实验的结果,但尚未鉴定出减轻肠道炎症的生物活性物质。需要进一步的研究来解释AHCC在肠粘膜免疫中的抗炎作用。

## 今后的展望

迄今为止积累的许多报道表明, AHCC在多种类型的细胞中显示出抗炎症作用, 并在某种细胞系中显示出免疫刺激作用(图2)。此外, AHCC对肠道菌群具有益生元作用。这些作用有助于将AHCC用作预防伴随IBD等慢性炎症疾病的功能性食品。在这种意义上, AHCC及其成分可用于补充替代医学。此外, 有必要通过鉴定除腺苷之外具有药理活性的分子来阐明AHCC的作用。如果鉴定出这样的活性分子, 则该分子抑制炎症相关基因表达的抗炎作用有助于开发涉及慢性炎症性疾病的治疗药物。

## 参考文献

- [1] Celsus AC: De Medicina. Liber III: 10. A Loeb Classical Library. [http://penelope.uchicago.edu/Thayer/L/Roman/Texts/Celsus/3\\*.html](http://penelope.uchicago.edu/Thayer/L/Roman/Texts/Celsus/3*.html)
- [2] Kitade H, et al : Interleukin 1 $\beta$  markedly stimulates nitric oxide formation in the absence of other cytokines or lipopolysaccharide in primary cultured rat hepatocytes but not in kupffer cells. *Hepatology*, 23(4):797-802, 1996.
- [3] Yoshigai E, et al : Interleukin-1 $\beta$  induces tumor necrosis factor- $\alpha$  secretion from rat hepatocytes. *Hepato Res*, 44 (5) : 571-583, 2014.
- [4] Colasanti M and Suzuki H : The dual personality of NO. *Trends Pharmacol Sci*, 21 (7):249-252, 2000.
- [5] Wang H and Ma S : The cytokine storm and factors determining the sequence and severity of organ dysfunction in multiple organ dysfunction syndrome. *Am J Emerg Med*, 26(6):711-715, 2008.
- [6] Tsuji K, et al : Free radical scavenger (edaravone) prevents endotoxin-induced liver injury after partial hepatectomy in rats. *J Hepato*, 42(1):94-101, 2005.
- [7] Yoshida H, et al : Edaravone inhibits the induction of iNOS gene expression at transcriptional and posttranscriptional steps in murine macrophages. *Shock*, 30 (6) : 734-739, 2008.
- [8] Inaba H, et al : Antipyretic analgesic drugs have different mechanisms for regulation of the expression of inducible nitric oxide synthase in hepatocytes and macrophages. *Nitric Oxide*, 44:61-70, 2015.
- [9] Miura T, et al : Basic and clinical studies on Active Hexose Correlated Compound. *Biotechnology in Functional Foods and Nutraceuticals*. Bagchi D, Lau FC, Ghosh DK (eds) , pp51-59, CRC Press Taylor and Francis Group. 2010.
- [10] Shah SK, et al : An evidence-based review of a Lentinula edodes mushroom extract as complementary therapy in the surgical oncology patient. *J Parenter Enteral Nutr*, 35 (4):449-458, 2011.
- [11] Okuyama T, et al : Active Hexose Correlated Compound extends the lifespan and increases the thermotolerance of nematodes. *FFHD*, 3(6):166-182, 2013.
- [12] Ye SF, et al : Suppressive effects of Active Hexose Correlated Compound on the increased activity of hepatic and renal ornithine decarboxylase induced by oxidative stress. *Life Sci*, 74(5):593-602, 2003.
- [13] Ye SF, et al : Amelioration by Active Hexose Correlated Compound of endocrine disturbances induced by oxidative stress in the rat. *Endocr Regul*, 38(1):7-13, 2004.
- [14] Matsui K, et al : Effect of Active Hexose Correlated Compound on the production of nitric oxide in hepatocytes. *J Parenter Enteral Nutr*, 31(5):373-380, 2007.
- [15] Matsui K, et al : Active Hexose Correlated Compound inhibits the expression of proinflammatory biomarker iNOS in

- hepatocytes. *Eur Surg Res*, 47(4):274-283, 2011.
- [16] Nishizawa M, et al : Anti-inflammatory effects of enzyme-treated asparagus extract and its constituents in hepatocytes. *FFHD*, 6(2):91-109, 2016.
- [17] Lawrence T : The nuclear factor NF- $\kappa$ B pathway in inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 1(6):a001651, 2009.
- [18] Tanaka Y, et al : Adenosine, a hepatoprotective component in Active Hexose Correlated Compound: Its identification and iNOS suppression mechanism. *Nitric Oxide*, 40:75-86, 2014.
- [19] Matsui Y, et al : Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: A prospective cohort study. *J Hepatol*, 37(1):78-86, 2002.
- [20] Bass NM: It could have been something they ate-Functional food and the treatment of liver cancer. *J Hepatol*, 37(1):147-150, 2002.
- [21] Matsui K, et al : Natural antisense transcript stabilizes inducible nitric oxide synthase messenger RNA in rat hepatocytes. *Hepatology*, 47(2):686-697, 2008.
- [22] Kim H, et al : Effect of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) in alcohol-induced liver enzyme elevation. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 60(5):348-356, 2014.
- [23] Mallet JF, et al : Active Hexose Correlated Compound (AHCC) promotes an intestinal immune response in BALB/c mice and in primary intestinal epithelial cell culture involving toll-like receptors TLR-2 and TLR-4. *Eur J Nutr*, 55(1):139-146, 2016.
- [24] Kaetzel CS : Cooperativity among secretory IgA, the polymeric immunoglobulin receptor, and the gut microbiota promotes host-microbial mutualism. *Immunol Lett*, 162(2 Pt A):10-21, 2014.
- [25] Low D, et al : Animal models of ulcerative colitis and their application in drug research. *Drug Des Devel Ther*, 7:1341-1357, 2013.
- [26] Daddaoua A, et al : Active Hexose Correlated Compound acts as a prebiotic and is antiinflammatory in rats with hapten-induced colitis. *J Nutr*, 137(5):1222-1228, 2007.
- [27] Daddaoua A, et al : The nutritional supplement Active Hexose Correlated Compound (AHCC) has direct immunomodulatory actions on intestinal epithelial cells and macrophages involving TLR/MyD88 and NF- $\kappa$ B/MAPK activation. *Food Chem*, 136(3-4):1288-1295, 2013.
- [28] Ocón B, et al : Active Hexose-Correlated Compound and *Bifidobacterium longum* BB536 exert symbiotic effects in experimental colitis. *Eur J Nutr*, 52(2):457-466, 2013.
- [29] Mombaerts P, et al : RAG-1-deficient mice have no mature B and T lymphocytes. *Cell*, 68(5):869-877, 1992.
- [30] Mascaraque C, et al : Active Hexose Correlated Compound exerts therapeutic effects in lymphocyte driven colitis. *Mol Nutr Food Res*, 58(12):2379-2382, 2014.

# 1) 医药品与食品的相互作用

Anil D. Kulkarni<sup>1</sup>

### 导言

现代治疗药物被发现之前, 医学领域仅限于营养素的相互作用是有益还是有害。当健康状况通过营养素与营养素相互作用得到改善时被认为是有益的, 如果没有看到治疗效果则被认为是有害的。

在现代, 已经有许多新的发现, 并且能制造和使用针对特定疾病的药物。这些发现对疾病预防非常有用, 并且历经多年达到能治愈疾病的目的。在这些现代药物的推广使用过程中, 产生了重要的和关键性的发现并积累了有益和有害的药物与营养素相互作用的证据。

药物与营养素相互作用使药物的药代动力学发生变化, 导致营养状况改变, 这种相互作用可能是有害的也可能是有益的。常见的不良事件包括营养缺乏、药物毒性、没有治疗效果或不能控制疾病。《药物-食物相互作用手册第2版》(由Boullata和Armenti共著, 森本雍宪监译, 丸善出版, 2011)是一本很好的指南, 提供了药物与营养素相互作用的实用定义, 它比任何其他定义更广泛, 包括药物与单一或多种营养素, 一般食物, 营养状态之间的物理、化学、生理或病理生理学关系所引起的相互作用。相互作用的临床意义与药物或营养素的性质和效果的变化有关。

药品的作用受正在服用的其他药物(药物相互作用), 摄入的食物, 饮料或补充剂(药物-营养/食物相互作用)或目前所患的疾病(药物-疾病相互作用)的影响。药物的作用可能因人而异, 在许多情况下患者因服用补充剂来保持健康, 而使得药物的作用与预期的不同<sup>[1]</sup>。药物相互作用是一种物质对药物的活性有影响(即效果增加或减少), 或者产生单独使用不会产生的新效应。这些相互作用可能是由于滥用或缺乏对相关物质中所含活性成分的了解而引起的。

就药品与食品相互作用而言, 医生和药剂师都意识到, 如果同时摄入某些药物和食物, 会引起身体功能的改变, 或造成严重的副作用。在临床上, 严重的, 对患者有害的药物相互作用可能是由于处方或其性能的变化而引起。虽然药物是因对患者有益而使用, 但药物相互作用通常会引起不良事件。因此, 为了最大限度地发挥效益并尽量减少药物与食物的相互作用, 患者应遵循医护人员的指示。

从各种有关药品和食品之间的一般或特定相互作用的综述和原著论文中提取数据并进行文献调查的工作一直在进行。这样的文献调查有利于医生和药剂师获得各种药物和食物之间各种相互作用的信息, 只选择适当的补充剂与药物结合使用, 有助于正确地开出处方, 使患者获得最大的益处。

<sup>1</sup> Anil D. Kulkarni : (Faculty of Medicine) Professor of Surgery, McGovern Medical School, The University of Texas at Houston [德克萨斯大学休斯顿麦戈文医学院外科教授(医学部)]

表1 常用的具有药物-食物相互作用的医药

阿卡波糖	每餐开始时服用效果最佳
对乙酰氨基酚	果胶延迟其吸收和作用
血管紧张素转换酶抑制剂	葡萄柚汁、空腹时胃的吸收增加
异烟肼	与植物、草药、齐墩果酸有协同作用
埃索美拉唑	高脂肪饮食导致生物利用度降低
格列美脲	与早餐同时服用有绝对生物利用度
抗生素	有些食物会妨碍吸收并降低生物利用度
环丝氨酸	高脂饮食降低在血清中的浓度
西咪替丁	同时摄入(任何种类的)食物增加生物利用度
他莫昔芬	受芝麻的负面干扰
茶碱	高脂饮食和葡萄柚汁增加生物利用度, 咖啡因增加药物毒性的风险
非甾体类抗炎药	酒精可能会增加肝损伤或胃出血的风险
巯基嘌呤	牛奶降低生物利用度 <sup>[3]</sup>
左甲状腺素	葡萄柚汁延迟吸收 <sup>[3]</sup>
华法林	高蛋白饮食、维生素K、绿叶蔬菜、炭火烤食物都会有害

每年都引进大量的药物, 由于药物与食物的相互作用, 不仅会损害患者的营养状况, 还可能影响药物治疗的安全性和有效性。一般而言, 应避免药物相互作用, 因为它们可能导致转归不良或意外的结果。口服药物像食品一样, 在胃或小肠中吸收。因此, 胃肠道中食物的存在可能降低药物的吸收率。在许多情况下, 通过在饭后一小时或两小时服用药物可以避免这种相互作用。由于食品未经过全面测试, 可能会与处方药或非处方药(OTC药)发生相互作用。为避免相互作用, 患者应告知医生和药剂师正在食用的食品和补充剂。

在Chan等人的综述中, 药物与营养素相互作用被定义为药物和营养素之间的物理、化学、生理和病理的关系<sup>[2]</sup>。大多数临床上重要的药物与营养素相互作用通常由多因素引起。如果对药物与营养素相互作用不及时确认并正确管理, 可能导致极其严重的后果并对患者的治疗结果产生负面影响。相反, 通过彻底调查和评估患者的病史和治疗方案, 以及谨慎地实施治疗方案, 可以预防药物与营养素相互作用相关的不良事件。基于一系列生理反应的机制以及药物或营养素被吸收入体内后的相互作用, 药物与营养相互作用主要可以分为四类。无论哪种类型的相互作用均可以使用类似的管理策略。

目前作为临床治疗决策的许多药物与营养素相互作用的有关资料, 大多数为没有对照和观点的病例报告, 它对理解药物与营养素相互作用机制所提供的科学依据很有限。

研究人员和临床医生面临的挑战是增加该领域的基础研究和高水平的临床研究, 以弥补科学与临床实践之间的差距。这些研究应该是对胃肠道中存在的营养素相关酶、转运蛋白的功能、调节和底物特异性的进一步理解, 以性别、种族、环境因素和遗传多态性对药物与食物相互作用的产生和控制的影响为目的进行评价。在药物与食品相互作用的预防和管理方面, 这些知识似乎有助于推进真正的个性化医疗。

概要

食物对药物吸收的影响使所有慢性疾病的治疗变得极其复杂。此外, 由于药物吸收的增加, 存在不良反应的风险。重要的是在慢性感染时药物吸收增加的效果不同于高血压和糖尿病。很明显, 传染病会在人与人之间传播, 因此治疗传染病时药物吸收的减少可能导致耐药菌的感染, 随后由耐药菌引起传染病扩散, 给公众健康带来严重和意外的



后果。还有许多药物与食物相互作用的问题仍未得到解决,但应该通过使用本文所述的信息进行医务人员和患者的教育,优化患者的治疗效果,把由耐药细菌引起的传染病降到最低程度。已经使用多年的药物,没有受到现代的和严格的标签要求的限制,其与食品的相互作用应该进一步调查。将来有必要开展研究,以解决慢性感染治疗中使用的药物和食物,以及替代疗法和非法药物间的相互作用中的未解决的问题。

## 基于作用机制的相互作用分类系统

基于作用机制的相互作用分为三类:1)药物,2)药代动力学,和3)药效学。通过这些相互作用产生生理学效果,从而决定患者的治疗结果。这些结果可以是负面的、没有差异、或正面的。相互作用的机制基于相互作用发生的部位。例如,1)药物/营养素转运器官或胃肠道(gastrointestina: GI)的内腔,2)GI的粘膜,3)组织和排泄器官的体循环<sup>[1]</sup>。

**表1**列出了此类药物与食物相互作用和禁忌症的实例。

## 开业医生的作用

由于一般的非处方药和特定处方药有很多,医生应告诉患者药物与特定食品和饮料的相互作用,并让他们能够自觉地意识到。为了使患者的临床转归最优化,重要的是要对患者的药物处方进行审查,系统性地认识到药物与食物相互作用是对患者进行诊断的一部分。这不仅需要认识少数个别的药物与食物相互作用,还需要对药物与食物相互作用的框架有广泛的认识。通过加深对潜在相互作用机制的理解,医生可以更积极地预测

可能的相互作用。

为了治疗的安全性,临床开业医生还应获得有关相互作用的信息。关于药物与食物相互作用的信息来源多种多样,其深度,广度和便利性不断发展。作为药物开发过程的一部分而产生的药物与食物相互作用的临床数据是有限的,常见的是上市后的临床观察研究和医生的病例报告,并且在发现新的相互作用后仔细探究其作用机制。

## 推荐文献

Boullata JI and Armenti VT (eds): Handbook of Drug-Nutrient Interactions, 2nd edition. Humana Press, 2010.

(『药品与食品相互作用手册 第2版』丸善出版、2011年)

## 参考文献

- [1] Boullata JI and LM Hudson : Drug-Nutrient Interactions : A broad view with implications for practice. J Acad Nutr Diet, 112(4):506-517, 2012.
- [2] Chan LN : Drug-nutrient interactions. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 37(4):450-459, 2013.
- [3] Bushara R, et al : Food-Drug Interactions. Oman Med J, 26(2):77-83, 2011.
- [4] De Boer, et al: Adverse food-drug interactions. Regul Toxicol Pharmacol, 73(3):859-865, 2015.
- [5] Kordas, K, et al: Interactions between nutrition and environmental exposures : Effects on health outcomes in women and children. J Nutr, 137(12):2794-2797, 2007.
- [6] Kumar PM, et al : Review on interaction of herbal medicines with allopathic medicines. JAHM, 2(2):38-43, 2014.
- [7] Silva RF and Garbi Novaes MRC : Interactions between drugs and drug-nutrient in enteral nutrition : A review based on evidences. Nutr Hosp, 30(3):514-518, 2014.



# 2) AHCC与药物的相互作用

Judith A. Smith<sup>1</sup>

### 引言

包括癌症治疗药物在内,世界上存在有许多医药品。它们主要在肝脏中代谢,然后排出体外(图1)。迄今为止所报道的关于药物与补充剂相互作用的信息主要集中在第I相代谢的相互作用,包括细胞色素P450(cytochrome P450:CYP)代谢途径。与药物代谢密切相关的CYP同工酶包括1A2、2C8、2C9、2D6、3A4等。例如,紫杉醇和多烯紫杉醇是被广泛用于治疗卵巢癌的药物,但紫杉醇是通过CYP2C8和3A4两种途径进行代谢的药物,而多西紫杉醇则仅通过CYP3A4途径被代谢。通常,抑

制CYP3A4途径会增加标准药物的浓度并降低药物清除率,此外,还有可能伴随产生毒性。然而,根据药物的类型,药物清除可以通过诱导相同的途径而增加或减少,结果,有可能发挥预期的药效,也有可能引起副作用。例如,摄入植物雌激素可能通过肝代谢途径引起临床上明显的药物相互作用。

近年来,在药理学研究领域,特别专注于旨在阐明异物是否诱导化合物的解毒并导致药效降低,这是第II相代谢途径的焦点。GST(glutathione S-transferase: 谷胱甘肽S-转移酶GST), QOR(quinone oxidoreductase:醌氧化还原酶), COMT(catechol-O -methyltransferase:

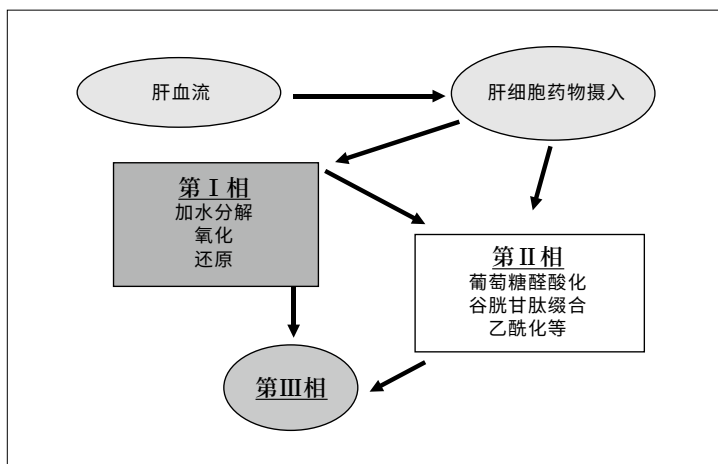


图1 第I相及第II相药物代谢图

<sup>1</sup> Judith A. Smith : Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, The University of Texas Health Science Center at Houston, Medical School  
(德克萨斯大学休斯敦医学院健康科学中心妇产科和生殖科学系副教授)

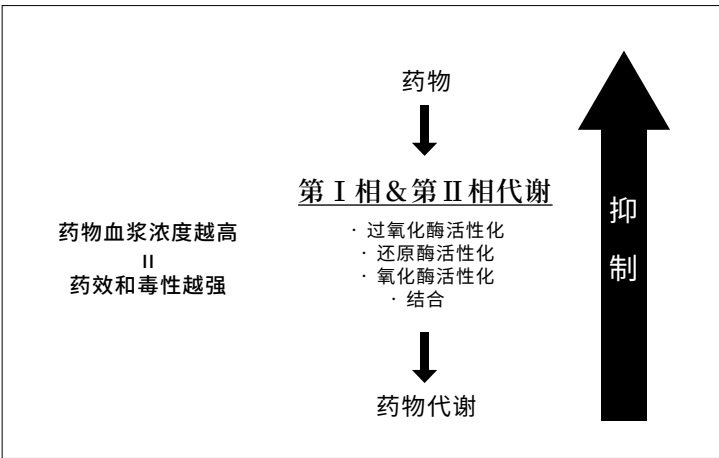


图2 代谢抑制

儿茶酚-O-甲基转移酶), UGT (uridine diphosphate-glucuronosyl transferase: 尿苷二磷酸-葡萄糖醛基转移酶)是药物与化合物相互作用中最常见的第II相代谢途径<sup>[1-5]</sup>。QOR是一种第II相解毒酶,在解毒醌和维持细胞的抗氧化功能方面起着重要作用。在乳腺癌细胞中,抗雌激素药或植物雌激素(如生物素A,金雀异黄酮,白藜芦醇)可以增加QOR的表达。因此,QOR的活性与雌激素和雌激素样药物相互作用。另一种重要的第II相酶GST也显示受到许多天然和/或植物衍生化合物所影响。UGT是一种第II相代谢途径酶,负责药物的葡萄糖醛酸化,是伊立替康等药物的主要解毒途径。关于AHCC,在目前的临床应用中,许多使用AHCC的患者并不知道其对药物的功效和安全性可能有影响,因此,与肝脏代谢相关的药物相互作用的研究极为重要。

代谢抑制和诱导的理解

经肝脏代谢的药物和补充剂被分类为代谢酶的底物、抑制剂和诱导剂。底物是被肝脏第I相(CYP)或第II相(UGT, COMT, QOR, GST)代谢途径酶所代谢的化合物。不仅仅是充当底物,还可以通过肝脏代谢途径强烈影响或使肝脏代谢

途径发生变化,引起“药物相互作用”。

抑制肝脏代谢途径会降低或阻止肝酶的活性,其结果是母体化合物既不发生分解也不排出,最终母体化合物在体循环中累积(图2)。由此,药物和化合物,特别是像细胞毒性化疗药那样的“治疗范围窄”的药物和化合物,产生毒性的可能性增加。另一方面,对于具有广泛治疗范围的化合物,例如5-羟色胺再摄取抑制剂(5-HT3s),几乎可以不考虑抑制作用。偶尔,抑制代谢途径会增加血浆中药物的浓度,这可能会增加疗效。

当诱导肝脏代谢途径时,肝酶活性增加(约2倍或3倍)并且促进“母体化合物”转化为各种代谢产物,加速消除速度。这意味着“母体化合物”在体循环中减少,药物代谢产物增加(图3)。在多数情况下,降低母体化合物的浓度会降低治疗效果,同时毒性也可以降低。然而,像多柔比星和环磷酰胺这样通过代谢变换才发挥药效的“前药”,已被证明可通过诱导肝脏代谢来增加活性代谢产物的血浆浓度。如果血浆浓度升高,则药效可能再次变强,但另一方面,毒性也可能变强。

医药品与补充剂相互作用的筛选

用于研究肝脏代谢相互作用的临床前筛选方

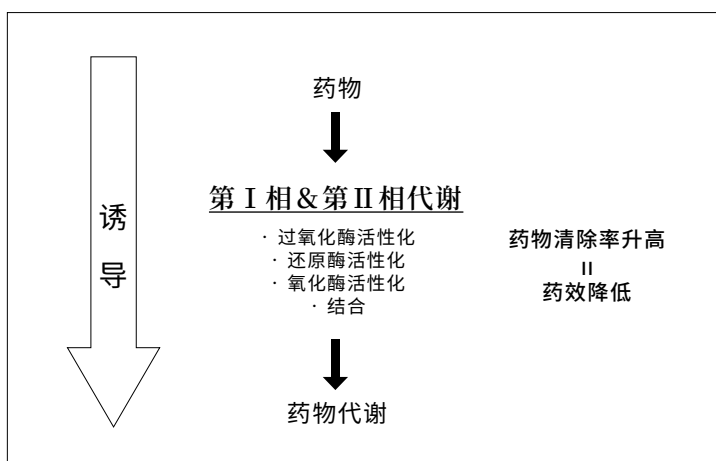


图3 代谢诱导

法有多种,例如体外同工酶抑制活性测量,使用人肝细胞模型的离体方法等<sup>[6]</sup>。不论使用哪种筛选方法,这些研究的临床意义在于阐明适合临床应用的适当且可行的全身浓度。这些信息在AHCC等的众多营养补充剂中通常难以获得<sup>[7]</sup>。

对于营养补充剂,我们使用的筛选方法之一是以尽可能高的浓度进行测试。因为它可能是“最糟糕的情况”。也就是说,以尽可能的高浓度进行前临床试验,其结果是,如果发生药物相互作用,也可保证该相互作用并不在体内发生,是出于确保安全的考虑。在观察相互作用的情况下,可以向患者提供“可能发生相互作用”的信息,并可以指导监测经过。另外,通过使用抑制剂或诱导剂作为比较对照进行测试,可以提供关于患者体内发生的相互作用强度的适当信息。另一方面,如果在筛选试验中补充剂浓度太低,则有可能忽略相互作用的可能性。多数情况下,由于AHCC等的补充剂通常用于增强或改善治疗效果的目的,因此通常希望避免可导致毒性增加和药效降低的药物与补充剂相互作用的可能性。

### AHCC与肝脏的第 I 相代谢

为了证实AHCC通过CYP肝代谢途径与药物代谢

相互作用的可能性,我们进行了体外同工酶抑制活性测定和离体人肝细胞模型试验<sup>[8]</sup>。本研究的目的是阐明AHCC的肝脏代谢,包括与选择的某几种化学治疗药物相互作用的可能性。测试内容是,对体外CYP3A4、2C8/2C9、2D6进行高通量CYP代谢抑制和底物评价试验,以及使用冷冻保存的人肝细胞,对离体CYP3A4、2C8/2C9、2D6进行CYP代谢诱导活性评价。

AHCC没有显示出CYP的抑制活性,但它成为CYP2D6的底物(表1)。此外,CYP代谢诱导活性评价的结果表明AHCC是CYP2D6的诱导物(表1)。因此,AHCC可能与以CYP2D6途径为底物的药物(如阿霉素和恩丹西酮)发生药物与补充剂的相互作用。另一方面,数据显示未被CYP2D6途径代谢的化学治疗药物和AHCC可以安全地联合使用<sup>[8]</sup>。

### AHCC与肝脏的第 II 相代谢

为了进一步评估药物与补充相互作用的可能性,我们研究了AHCC对GST, QOR, COMT和UGT的影响,这是药物和补充代谢相关的四种主要的肝脏代谢第II相反应途径。本研究结果的详细信息已经以论文的形式发表<sup>[9]</sup>。试验方法是体外测量GST, QOR和UGT的代谢抑制活性,并且通过使用人肝细胞模型的离体系统评估UGT和COMT代谢诱导活性。

表1 AHCC和肝脏代谢途径的总结

代谢途径	底物	抑制剂	非诱导剂	相互作用
第 I 相代谢途径 <sup>[7]</sup>				
CYP3A4				×
CYP2C8				×
CYP2C9				×
CYP2D6	√		√	
第 II 相代谢途径				
GST				×
COMT				×
QOR		√		
UGT2B17				×
UGT1A3			√	
UGT1A6			√	

结果显示, AHCC不是GST或UGT途径的抑制剂, 但发现它是QOR途径的抑制剂(表1)。对第II相反应途径的诱导活性的评估显示AHCC可诱导UGT1A3和1A6途径。另一方面, 未观察到COMT途径的诱导(表1)。以前, 因为对药物相互作用的研究仅集中在第I相代谢途径, 所以目前许多药物缺乏有关第II相代谢途径的信息。因此, 当AHCC与作为这些途径的底物的其他治疗剂或补充剂联合使用时, 需要进一步的研究来证实AHCC及其第II相肝代谢相互作用的可能性。

药物与补充剂相互作用的患者监测

当开始使用新的营养补充剂如AHCC、草药产品或其配方时, 一定要仔细确认所有补充剂、草药、非处方药和处方药的说明和附件。如果预计有任何药物与补充剂的相互作用, 应该做出是否应该对患者进行详细随访1~3个月的临床评价。如果毒性可能随着相互作用而增加, 那么教育患者应该观察哪些不良事件和副作用也很重要。同时, 在患者方面, 有必要知道用药

目的, 比如“帮助血压管理”等。如果有因药物与补充剂相互作用而引起药物浓度变化的可能性, 有必要告知患者相关症状, 比如“头痛、头晕、心跳异常”。

幸运的是, AHCC整体上的药物与补充剂相互作用的可能性很低, 即使有也很有限。药物与补充剂相互作用的可能性仅与CYP2D6、QOR、UGT1A3 / UGT1A6途径有关(表1)。基于目前公开发表文献的信息, 表2简要总结了有可能引起与AHCC相互作用的代谢途径底物的一般治疗药物的例子。由于有关药理学和代谢的新信息会随时出现, 在评价患者的营养补充剂、草药产品、非处方药和处方药的特性时, 务必经常参考最新的参考文献。

结论

根据我们之前的体外和离体的第I相代谢试验的数据, AHCC已被证明对作为CYP 3A4、2C8、2C9、ST、GT2B17和COMT途径底物的药物和物质, 不可能引起药物与补充剂的相互作用<sup>[8,9]</sup>。另一方面, AHCC可能与作为CYP2D6、

表2 可能被AHCC抑制的肝脏代谢的常见底物

CYP2D6	UGT1A3	UGT1A6	QOR
ondansetron	amitriptyline	acetaminophen	acetaminophen
prochlorperazine	buprenorphine	morphine	phenobarbital
promethazine	clozapine	raloxifene	phenolphthalein
fluoxetine	dapsone	troglitazone	olitpraz
amitriptyline	diclofenac	valproate	
haloperidol	estrogen	oltipraz	
risperidone	flurbiprofen		
doxorubicin			

(清单没有列出所有的底物)

UGT1A3、UGT1A6和QOR途径底物的物质发生药物与补充剂的相互作用(表1)。然而,有必要进行进一步的研究,以验证潜在的相互作用的临床意义。迄今为止,没有临床试验观察到AHCC的药物与补充剂相互作用的记录。总体而言,可以认为AHCC与大多数治疗药,包括治疗域狭窄的化疗药物,联合使用是安全的。AHCC和化疗药物之间相互作用的优点在本书的其他部分进行讨论。

参考文献

[1] Mannervik B and Guthenberg C : Glutathione transferase (human placenta) . Methods Enzymol, 77:231-235, 1981.

[2] Ploemen JH, et al : Ethacryic acid and its glutathione conjugate as inhibitors of glutathione S-transferases. Xenobiotica, 23 (8):913-923, 1993.

[3] Liu Z and Franklin MR : Separation of four glucuronides in a single sample by high pressure liquid chromatography and its use in the determination of UDP-glucuronosyltransferase activity toward four aglycones. Anal Biochem, 142:340-346, 1984.

[4] Benson AM, et al : Increase of NAD (P) H :

Quinone reductase by dietary antioxidants : Possible role in protection against carcinogenesis and toxicity. Proc Natl Acad Sci U S A, 77(9):5216-5220, 1980.

[5] Kapiszewska M, et al : The COMT-mediated metabolism of flavonoids and estrogen and its relevance to cancer risk. Pol J Food Nutr Sci, 12(53):141-146, 2003.

[6] Guidance for Industry Bioanalytical Method Assay Validation, May 2001. [www.fda.gov/](http://www.fda.gov/)

[7] Spierings ELH, et al : A Phase I study of the safety and nutritional supplement, Active Hexose Correlated Compound, AHCC, in health volunteers. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 53(6): 536-539, 2007.

[8] Mach CM, et al : Evaluation of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) hepatic metabolism and potential for drug interactions with chemotherapy agents. J Soc Integr Oncol, 6 (3):105-109, 2008.

[9] Coffe LW, et al : Evaluation of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) on Phase II drug metabolism pathways and the implications for supplement-drug interactions. J Integr Oncol, 4 (3):1000142, 2015.

### 3) 肝脏代谢酶基因的综合解析

若命 浩二<sup>1</sup>

#### 导言

近年来, DNA聚焦微阵列(DNA芯片)已成为解析DNA和RNA表达调节因子作用的有力且重要的方法。

本文报告了投与AHCC的小鼠肝脏的DNA微阵列解析结果, 并介绍了关于代谢酶和抗炎症途径变化的研究内容。

研究结果显示, AHCC对药物代谢相关酶没有影响, 并且对参与氧化应激, 炎症和细胞凋亡的基因表达具有抑制作用。

#### 食品与药物代谢酶

经口摄入食物和药物时, 其成分在肠道消化吸收并进入门静脉, 所有吸收的成分都经肝脏代谢。这是进行药理学研究时必须考虑的ADME (absorption: 吸收, distribution: 分布, metabolism: 代谢, excretion: 排泄) 的重要参数之一。已知其中负责第 I 相(氧化, 还原)和第 II 相(结合)的代谢酶群存在于肝脏中, 也有一部分存在于肠道中。如果这组代谢酶被食物成分过度诱导或抑制, 它将极大地影响药物治疗期间的药物吸收和血液浓度, 并可能引起各种不良事件。因此, 应该

根据科学依据准确收集食物对药物代谢酶影响的信息, 从安全性的角度来看, 特别是在临床应用中应该基于该信息, 唤起消费者的注意。

#### AHCC与药物代谢酶

AHCC是一种香菇菌丝体的培养提取物, 已经有了一些论文证明AHCC对药物代谢酶的影响和安全性。这些报告主要是用体外实验系统评价和讨论第I相代谢[CYP (cytochrome P450: 细胞色素 P450) 代谢途径]。通过这些研究, 报告了CYP2D6的诱导作用<sup>[1]</sup>。

虽然没有关于口服AHCC时有效成分ADME的详细报道, 但考虑到多糖类为AHCC的活性成分之一, 认为其大部分在肠道中被消化。然而, 推测它的部分低聚糖可以被肠道吸收, 到达肝脏。

因此, 根据体内实验系统, 我们推测一些经口摄入的AHCC成分在肝脏中代谢, 同时它可能会影响肝脏代谢酶, 我们使用DNA芯片对基因表达进行了全面分析<sup>[2]</sup>。

#### DNA聚焦微阵列(DNA芯片)

2000年左右开发的DNA微阵列(DNA芯片)广

<sup>1</sup>若命浩二: 北海道药科大学药学部 药理学领域 副教授

表1 用DNA芯片解析的肝脏药物代谢酶基因

CYP(cytochrome P450)	CYP1A2、CYP2E1、CYP2C29、YP2D22、CYP3A11、CYP4A10、CYP4A12A、CYP7A1、CYP27A1
GSS(glutathlone synthetase)	GSS
GSTA(glutathione S-transferase)	GSTA1、GSTA2、GSTA3、GSTA4
GSR(glutathione reductase)	GSR
GSTK(glutathione S-transferase kappa)	GSTK1
GPX(glutathione peroxidase)	GPX1、GPX2、GPX3
COMT(carechol-O-methytransferase)	COMT1
GSTO(glutathione S-transferase omega)	GSTO1、GSTO2
GSTM(glutathione S-transferase, mu)	GSTM1、GSTM2、GSTM3、GSTM4、GSTM5、GSTM6
GSTP(glutathione S-transferase, pi)	GSTP1
GSTT(glutathlone S-transferase, theta)	GSTT1、GSTT2、GSTT3
GSTZ(glutathione transferase zeta)	GSTZ1
MGST(microsomal glutathione S-transferase)	MGST2、MGST3
NDUFS(NADH dehydrogenase [ubiquinone] Fe-S protein 8)	NDUFS8

表2 由AHCC诱导的肝脏药物代谢酶的基因

基因库注册号码	基因符号	基因名	信号强度比
NM_007818	CYP3A11	Mus musculus cytochrome P450, family 3, subfamily a, polypeptide 11(Cyp3a11), mRNA	1.15+0.48
NM_007824	CYP7A1	Mus musculus cytochrome P450, family 7, subfamily a, polypeptide 1(Cyp7a1), mRNA	1.02+0.62

泛用于各种疾病的基因诊断, 细菌、病毒等的检测, 以及遗传多态性(个体差异)等的分析, 并期待着面向新产业的应用。另一方面, 假如考虑到对动物实验的适应性, 已发现小鼠约有22,000个基因。分析所有这些基因并揭示其表达与生物功能之间的关系是一项艰巨的任务。

因此, 我们尝试了使用Genopal®DNA聚焦微阵列(Mitsubishi Rayon Co., Ltd., Tokyo)锁定靶基因的基因解析法。Genopal®中使用的分析芯

片上大约安装有200种基因探针。该芯片的一个主要特征是通过三维测量荧光强度可以获得更可靠的基因表达数据<sup>[3]</sup>。

用DNA聚焦微阵列解析小鼠肝脏基因

1. 对药物代谢酶组的影响

给ICR小鼠(雄性, 7周龄)连续5天随意饮用3%的AHCC水溶液后, 摘出肝脏, 抽出总RNA, 将

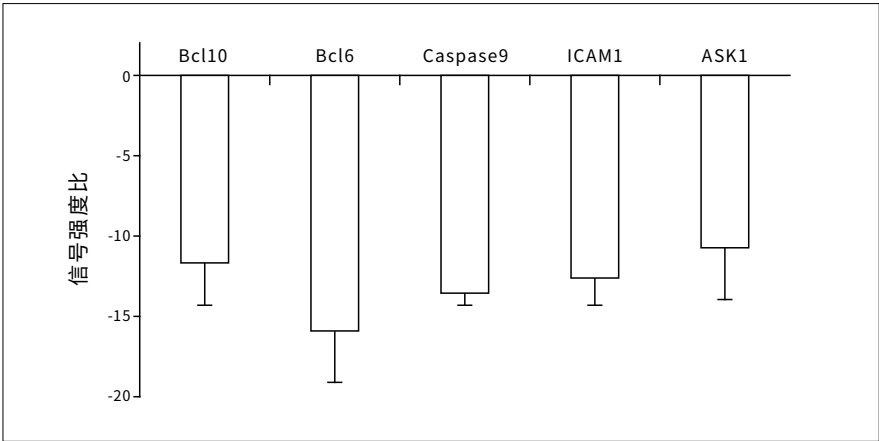


图1 AHCC对药物代谢酶基因以外的基因的影响

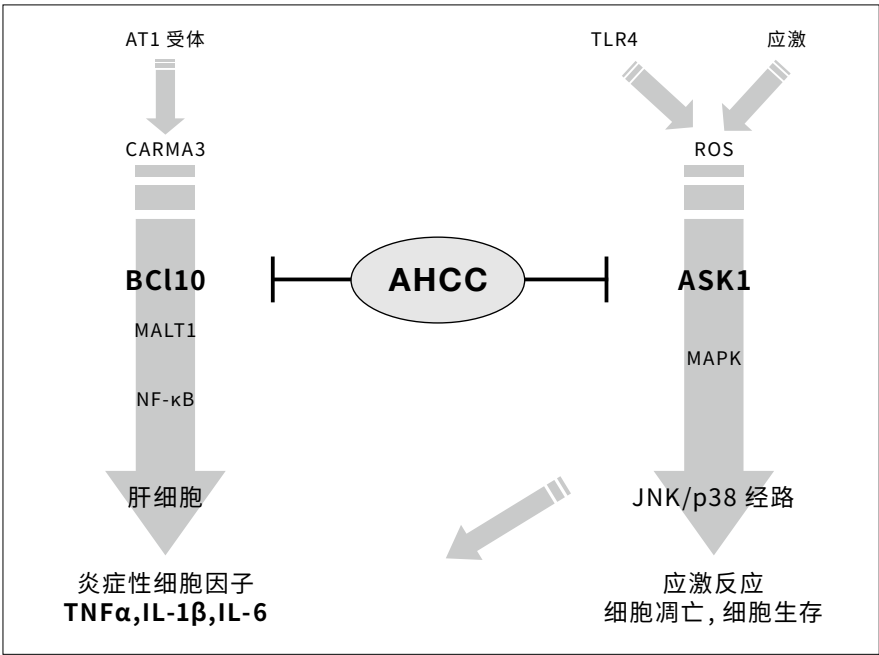


图2 参与AHCC抗炎作用的靶基因

AT1 : angiotensin 1、CARMA3 : caspase recruitment domain membrane-associated protein 3、MALT1 : mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation protein 1、ROS : reactive oxygen species、MAPK : mitogene-activated protein kinase

此RNA制作成cDNA, 标记生物素后, 使其转录和扩增, 进行杂交, 使用Genopal®测量在芯片上着色的斑点的荧光强度。本实验使用了“代谢芯片”(搭载195基因探针)和“氧化应激抗老化芯片”(搭载219个基因探针)两种类型的芯片。这些芯片中搭载了作为药物代谢基因众所周知的属第 I 相代谢酶的CYP类, 属第 II 相代谢酶的GST(glutathione

S-transferase)类等探针。表1显示了此次测量的搭载在芯片上的基因组中被认为与药物代谢密切相关的36种基因。

在该分析中, 将信号强度比(log 2: 样本信号强度/控制信号强度)的波动+1或更大, 或-1或更小的情况 定义为DEG(differential expression genes:差异表达基因)。结果显示, 在表1中的36个



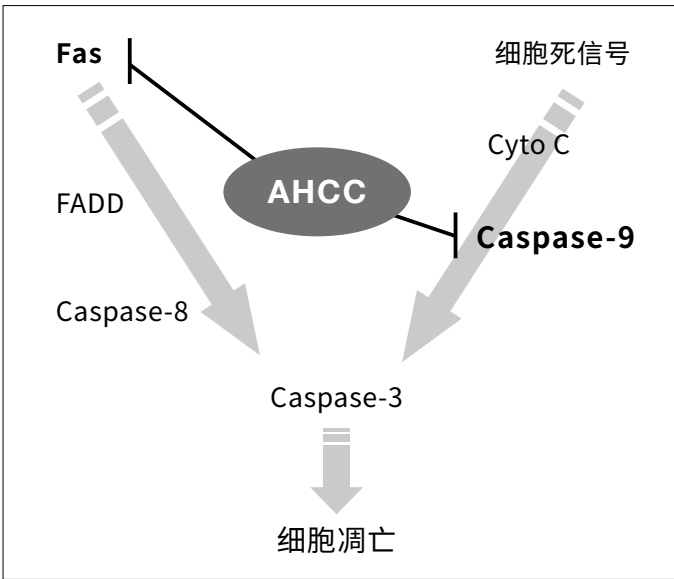


图3参与AHCC凋亡的靶基因

FADD : fas-associated protein with death domain、Cyto C : cytochrome c

基因中,可以检测为DEG的是CYP3A11和CYP7A1 (表2)。在其他34个基因中未发现显著的表达波动。此外,尽管AHCC诱导CYP3A11和CYP7A1基因,但信号强度比率并不高于+1,因此判断其作用不强。已知CYP3A11与人肝代谢酶CYP3A5具有同源性,他克莫司等的免疫抑制剂是其底物<sup>[4]</sup>。CYP7A1也被称为从胆固醇到胆汁酸的分解代谢过程中的限速酶<sup>[5]</sup>。然而,根据这些结果,AHCC和药物的联合使用,不太可能会立即发生严重的副作用。

2. 对其他基因表达的影响

此外,在与药物代谢酶相关基因以外的基因中,414个基因中有23个被确认为DEG。其中,当信号强度比为-10或更小时作为表达抑制基因而确认的有5种。(图1)

其中,Bcl10(B cell lymphoma 10:B细胞淋巴瘤10)在其信号转导下游有NF-κB(nuclear factor κB:核因子κB),它与TNF-α(tumor necrosis factor-α:肿瘤坏死因子-α),IL-1β(interleukin-1β:白细胞介素-1β)等炎症细胞因子的释放有关。此外,已知Map3k5(mitogen-activated protein kinase kinase kinase:

丝裂原活化蛋白激酶激酶激酶)也被称为Ask1 (apoptosis signal-regulating kinase1:凋亡信号调节激酶1),并与炎症,氧化应激,癌变和细胞凋亡密切相关(图2)。在细胞凋亡方面,AHCC抑制Fas[别名:Apo-1(apoptosis antigen 1:细胞凋亡抗原1)]或CD95(信号强度比= -2.7)并强烈抑制caspase 9,因此,表明在肝脏AHCC对细胞凋亡的诱导具有抑制作用(图3)。

在血管内皮参与炎症反应的基因中,ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1:细胞内粘附分子1)已经受到关注。此外Bcl6(B cell lymphoma 6:B细胞淋巴瘤6)与免疫细胞之间的粘附和细胞分化有关。

这些结果提示,经口摄入AHCC具有保护肝脏免受炎症和氧化应激,并保护细胞免受凋亡的作用。这些结果可以得到西泽等人报道的AHCC抑制肝细胞培养系统中IL-1β的产生<sup>[6]</sup>的体内试验系的支持,Ye等报告的AHCC的肝内抗氧化作用的相关机制也很有意思<sup>[7]</sup>。此外,Mallet等报告AHCC有可能是Toll样受体(toll-like receptor:TLR)2,4的配体<sup>[8]</sup>,因为这一次我们的数据显示AHCC抑制

TLR4下游的ASK1, 可以认为AHCC的作用受到身体状态的影响。因此非常期待AHCC作为可以调整免疫系统平衡的素材。

## 结束语

尽管DNA芯片可以全面地分析基因表达, 但不可能完全阐明下游蛋白的表达和信号传递。然而, 在营养基因组学领域, 全面分析肝脏中伴随摄入含有大量未知成分的AHCC时的基因动向, 并预测其影响和毒性等具有重要意义。根据该实验可预测到AHCC具有保护细胞免受氧化应激、炎症和细胞凋亡的功能, 而不影响正常小鼠中的特定药物代谢酶。

## 参考文献

- [1] Mach CM, et. Al: Evaluation of Active Hexose Correlated Compound hepatic metabolism and potential for drug interactions with chemotherapy agents. *J Soc Integr Oncol*, 6 (3):105-109, 2008.
- [2] Wakame K, et al : DNA microarray analysis of gene expression changes in ICR mouse liver following treatment with Active Hexose Correlated Compound. *Integr Mol Med*, 3(3): 739-744, 2016.
- [3] Okuzaki D, et al : Genopal : A novel hollow fibre array for focused micro array analysis. *DNA Research*, 17(6):369-379, 2010. Advance Access publication on November 8, 2010.
- [4] Nair SS, et al: Polymorphism of the CYP3A5 gene and its effect on tacrolimus blood level. *Exp Clin Transplant*, 13(Suppl 1):197-200, 2015.
- [5] Hebanowska A : Mechanisms of bile acid biosynthesis regulation-autoregulation by bile acids. *Postepy Biochem*, 57(3):314-323, 2011.
- [6] Tanaka Y, et al : Adenosine, a hepato-protective component in Active Hexose Correlated Compound : Its identification and iNOS suppression mechanism. *Nitric Oxide*, 40:75-86, 2014.
- [7] Ye SF, et al : Suppressive effects of Active Hexose Correlated Compound on the increased activity of hepatic and renal ornithine decarboxylase induced by oxidative stress. *Life Sci*, 74(5):593-602, 2003.
- [8] Mallet JF, et al : Active Hexose Correlated Compound (AHCC) promotes an intestinal immune response in BALB/c mice and in primary intestinal epithelial cell culture involving toll-like receptors TLR-2 and TLR-4. *Eur J Nutr*, 55(1):139-46, 2016.

# 1) 食物对宿主身体的调节作用

Philip C. Calder<sup>1</sup>

### 导言

构成膳食的食物和饮料为人体提供营养, 其中许多营养素可以明确解释其生物学特性(图1)。现在已经充分认识到, 按照普遍被接受的营养素的含义, 在食品和饮料中的不能称之为营养素的许多化学成分也具有生物学特性。在这里, 将这种化学成分称之为“非营养素”。

任何食物所含的营养素和非营养素多是复杂的混合。有些食物可能含有某些特征性的营养素和非营养素, 例如: 脂肪多的鱼与其他食物相比富含长链 $\omega$ -3脂肪酸。然而, 重要的是要记住, 特定食物的确切营养成分随地点、季节和时间的变化而变化。因此, 植物性食物的化学组成根据植物生长的土壤而不同, 动物性食物的化学组成根据动物摄入的食物而不同。例如: 被用作面粉原料的小麦中硒的含量取决于种植小麦土壤中的硒含量, 甚至即使是同一种动物, 生活在野外的动物和作为家畜饲养的动物中的脂肪和脂肪酸组成也有所不同。遗传特征也在决定植物性食物和动物性食物中营养素的组成和含量方面发挥作用。此外, 食品加工和储存, 烹饪方法可能会改变食物的化学成分。由于这些原因, 要知道在特定时间摄入的特定食物的确切营养成分并非易事, 并且营养信息表对于许多食物而言通常是不准

确的。要完全理解营养素(和非营养素)的摄入量的另一个挑战是, 在所食用的食物和饮料的类型和数量方面, 没有两种相同的膳食。

有多种方法可以对食品和饮料中的化学成分进行分类。一种是将营养素分类为主要营养素或微量营养素。主要营养素是每日食用的食物成分, 以几克到几百克为单位, 产生能量, 包括碳水化合物, 脂肪和蛋白质。碳水化合物包括复合碳水化合物(例如: 淀粉)和简单碳水化合物(例如: 低聚糖、二糖和单糖)。最简单的碳水化合物被称为“糖”。饮食中的脂肪主要以甘油三酸酯(一个甘油分子与三个脂肪酸链结合)的形式存在, 其他还有以酰基甘油, 磷脂,

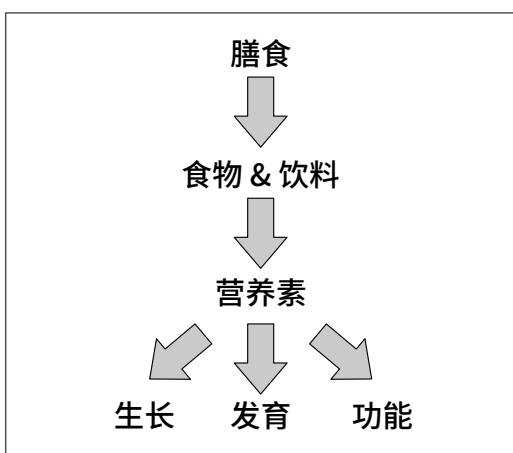


图1 膳食、食物和营养素的关系以及营养素的一般作用

<sup>1</sup> Philip C. Calder : Professor of Nutrition Immunology, Human Development & Health Academic Unit, Faculty of Medicine, University of Southampton

(南安普顿大学医学院人类发展与健康学术部 营养免疫学教授)

胆甾醇酯, 胆固醇的形式少量存在。

健康人体对碳水化合物、脂肪和蛋白质的消化和吸收非常有效, 因消化不良或吸收不良导致的损失很有限。但在消化系统疾病和功能紊乱的情况下, 主要营养素的消化吸收能力可能受到限制。酒精被认为是一种主要营养素。

人类把主要的营养素全部用作能量的来源。当摄入的营养素超过身体需要时, 过量的营养素以碳水化合物(肝脏和肌肉中的糖原), 或脂肪(脂肪组织中的中性脂肪)的形式储存于体内。主要营养素也是身体的重要组成部分, 例如食物蛋白质用来提供合成肌肉蛋白质的氨基酸。主要营养素的许多成分也在调节基因表达和细胞功能中起作用。它们还包括单糖和脂肪酸, 可调节转录因子的活性, 如甾醇受体序列结合蛋白, 通过改变许多重要基因的表达来控制代谢。

微量营养素是每日消耗的必需的食物成分, 以微克为单位, 包括维生素和微量元素(矿物质)。维生素有水溶性的和脂溶性的, 代表性的作用包括调节代谢和细胞功能, 或作为酶的辅酶。此外, 一些维生素在转化为活性代谢物后具有调节基因表达的作用。这方面的例子有维生素A和维生素D。微量元素通常作用于酶的活性位点, 并且可能具有作为酶辅因子的作用或对基因表达的调节作用。此外, 微量元素发挥结构作用(例如: 骨骼中的钙)和信号传导的作用(例如: 神经传递中的Na和K)。然而, 膳食中维生素和微量元素的吸收率很低。例如, 即使是健康人也只能吸收经膳食摄入钙量的10~40%。因此, 会损失大量摄入的微量营养素。通常, 体内储存的微量营养素的量很少, 因此在许多情况下, 过量的微量营养素会被排出体外。

另一种营养素分类方法是必需和非必需的分类。由于必需的营养素不能在体内产生, 因此必须从饮食中摄入。必需营养素包括微量元素、大多数维生素、九种氨基酸(组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸)和两种脂肪酸(亚油酸和 $\alpha$ -亚麻酸)。只要体内有必需

营养素, 可以在体内产生非必需营养素就不需要从饮食中摄入。由于许多非必需营养素是由必需的营养素产生的, 如果某种必需营养素的量摄入不足, 那么通常的非必需营养素有可能变成必需营养素。

## 营养不良

摄入与身体必需量相当的能量和必需营养素是获得包括身体生长发育、生物防御和修复在内的最佳生理功能的代谢基础(图1)。能量摄入缺乏意味着身体无法满足代谢对生长发育和功能的需求。由于产生能量的底物是主要营养素, 缺乏能量摄入也伴随着主要营养素的摄入不足。其中许多是蛋白质摄入缺乏, 这种情况通常表示为“蛋白质能量营养障碍”。例如, 处于蛋白质能量营养不良状态的身体不仅能量摄入不足, 而且还可能使许多生理功能(包括必要的身体成分和身体防御和修复)难以维持。这些人无法保持健康, 体重(脂肪和肌肉质量)下降, 无法使身体和精神在最佳状态上发挥作用, 导致免疫系统功能障碍, 易感染, 无法修复受损组织。因此, 蛋白质能量营养不良是疾病和死亡的主要原因, 特别是在儿童和其他弱势群体中。

第二种营养不良状态是微量营养素不足。在这种状态下, 即使个体摄入足够的能量和主要营养素, 代谢功能也因缺乏微量营养素而受损, 微量营养素会影响发育和功能。微量营养素不足很多都会导致非常明显的生理异常, 并引起某些特殊疾病。例如: 硫胺素和脚气病, 维生素C和坏血病, 维生素D和佝偻病。蛋白质能量营养障碍和微量营养素缺乏, 可能同时发生在饮食量过少的人身上。

蛋白质能量营养缺乏和微量营养素不足是饮食中的一种或多种必需营养素不足, 营养障碍的第三种状态是饮食中的能量过剩(即主要营养素, 主要是碳水化合物或脂肪, 或两者都过量了)(图2)。主要营养素的消化和吸收机制非常有效率, 当摄入的主要营养素超过需要量时, 主要以脂肪的形式储存在脂肪组织中, 摄入超过所需要的能量导致体重增加,

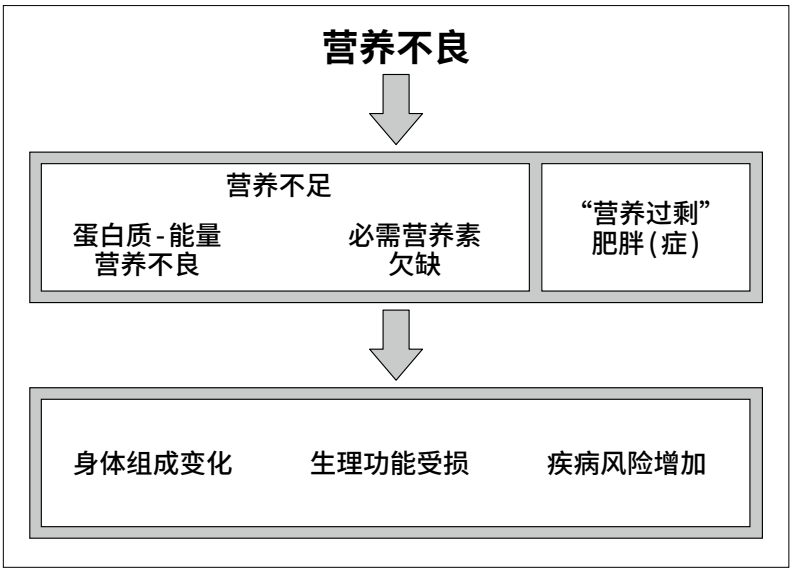


图2 营养不良的分类和结果

主要是由于脂肪沉积的增加。可以用以下能量平衡公式清楚地解释该状态。

**储存能量 = 能量摄入量 - 能量消耗量**

在过去的几十年里,随着外出就餐和现成食物的增加,一种现象正在发生,这就是摄入的膳食包括饮料,富含主要营养素,尤其是碳水化合物和脂肪,但微量营养素相对缺乏。这种情况被称为“高能低营养”食物或膳食。因此,许多人可能会过于肥胖,但也可能表现出必需营养素不足的迹象。

### 饮食性非营养成分的重要性

到目前为止,营养学所关注的一直是如上所述的主要营养素和微量营养素。然而,在过去的几十年中,已经揭示了非营养素在生理和疾病风险中的重要作用。最早引起注意的非营养元素之一是膳食纤维。众所周知,膳食纤维调节消化,改善肠道运动,降低结肠直肠癌的风险,并进一步降低血液胆固醇浓度<sup>[1]</sup>。纤维主要是来自植物并且不在胃肠道中消化,而是使肠内容物增加,大多数是作为粪便从身体排出的食物成分。此外,已知某些纤维在下消化道中被细菌酶代谢(参见下文“肠道微生物菌群的作用”)。

现在认为许多植物衍生的化学物质在降低人体生理和疾病风险方面发挥重要作用。这些被统称为“植物性化学物质”。它们以植物中的天然状态存在,并且一些与植物的颜色和感官特性有关。这些化合物有数千种,包括类胡萝卜素、植物甾醇、多酚化合物(黄酮醇、黄烷酮、黄酮、黄烷醇、花青素)、异黄酮、单宁和芳香酸。这些化合物的常见来源包括水果、浆果、蔬菜、植物油(如橄榄油)、大豆、茶、咖啡和可可。

这些化合物的代谢非常复杂,并且很多尚未被阐明。因此,使其在诸如血液的生物样品中的鉴定受到限制,并且有关它对生理功能的准确影响的理解尚未进行。然而,似乎可以肯定的是,以摄入富含植物性食物(如水果和蔬菜)为起因的健康效果多数是由于这些食物中含有非常大量的具有生理活性的非营养素。这是一个目前正在进行大规模研究的领域,在几年内很有可能取得重大进展。

### 肠道菌群的作用

各种微生物在人体肠道中存活,它们被统称为“肠道菌群”。微生物的数量根据胃肠道位置的不同

而异,在大肠中最多(每1g大肠内容物有1011~1012个),但个体之间或至少在个体的亚组之间是不同的<sup>[2]</sup>。微生物数量和肠道菌群类型的变化与许多疾病有关,包括代谢和免疫疾病<sup>[3]</sup>。还有已知肠道菌群随饮食而变化<sup>[3]</sup>。这为旨在改变肠道菌群的战略开辟了道路,特别是在促进健康的方向上。最初,这种变化的焦点是改善肠道的生理功能(例如通过时间)和免疫反应<sup>[4]</sup>。然而,现在认识到肠道菌群的影响是相当广泛的。例如:包括肥胖、2型糖尿病和非酒精性脂肪肝在内的代谢性疾病似乎都与肠道菌群的变化有关<sup>[5-7]</sup>。此外,肠和大脑之间存在关系,这表明肠道菌群还可能会影响精神健康和幸福感<sup>[8,9]</sup>。

许多食物和食物成分极有可能影响肠道菌群(存活微生物的数量和类型),基于这种可能性,特别为此采取了两种策略。第一种策略是简单地摄入合理数量的特定活微生物并期望它们在消化道中定居,尤其是大肠。这是一种益生菌方法,优选的微生物以乳酸杆菌和双歧杆菌为代表。第二种策略是提供允许已经存在的优选微生物优先生长的底物。这是一种益生元方法,底物(虽然并非总是如此)通常不能被哺乳动物酶消化,但它是一种碳水化合物(即可发酵纤维),可被肠道菌群选择性发酵和代谢。纤维的微生物发酵产物是短链脂肪酸。其中,丁酸特别有益于结肠粘膜<sup>[10]</sup>。此外,所有的乙酸,丙酸,丁酸都可以进入宿主的血液中并具有全身作用<sup>[11]</sup>。

## 小结

食物和饮料提供营养素和非营养素,其中许多营养素的生物学特性已被阐明。任何食物所包含的营养素和非营养素都是以复杂的方式混合。有些食物可能含有某些特征性的营养素和非营养素。营养素包括主要营养素,微量营养素,必需营养素和非必需营养素。营养素支持生长发育和生理功能。此外,营养素通过不同的机制起作用并影响细胞和组织的代谢和功能。缺乏能量和一种或多种必需营养素会

损害生长、发育及功能并增加疾病风险。由于过多的能量摄入引起的肥胖也是一种营养障碍。非营养素通常是植物来源的,并且具有影响生理功能和疾病风险的广泛性质。许多食物和营养素起作用,改变肠道菌群。肠道菌群以各种方式与宿主相互作用,并且在许多代谢和免疫状态中观察到肠道菌群的变化。现在很清楚,肠道菌群也会影响大脑,对精神健康也很重要。影响肠道菌群的营养策略很可能成为未来健康饮食的重要组成部分。总体而言,丰富多样、含有大量植物性食物的平衡膳食被认为最适合人体的生理功能和健康。

## 参考文献

- [1] Otles S and Ozgoz S: Health effects of dietary fiber. *Acta Sci Pol Technol Aliment*, 13 (2): 191-202, 2014.
- [2] Wu GD, et al: Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334(6052):105-108, 2011.
- [3] Hill C, et al: Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 11(8):506-514, 2014.
- [4] Cummings JH, et al: PASSCLAIM — Gut health and immunity. *Eur J Nutr*, 43 (Suppl 2): II 118- II 173, 2004.
- [5] Kobyliak N, et al: Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J*, 15:43, 2016.
- [6] Patterson E, et al: Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J*, 92(1087):286-300, 2016.
- [7] Machado MV and Cortez-Pinto H: Diet, microbiota, obesity, and NAFLD: A dangerous quartet. *Int J Mol Sci*, 17(4):481, 2016.
- [8] Yarandi SS, et al: Modulatory effects of

- gut microbiota on the central nervous system : How gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases. J Neurogastroenterol Motil, 22 (2) : 201-212, 2016.
- [9] Mu C, et al : Gut microbiota : The brain peacekeeper. Front Microbiol, 7:345, 2016.
- [10] Leonel AJ and Alvarez-Leite JI : Butyrate : Implications for intestinal function. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 15 (5) : 474-479, 2012.
- [11] Ríos-Covián D, et al : Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. Front Microbiol, 7:185, 2016.



# 2) AHCC及食物成分在预防癌症和畸形方面的作用

野村 大成<sup>1</sup>

### 导言

在胚胎发生过程中,各种细胞分化并确定到适当的位置。身体的原型在小规模建造后,逐渐成长。通过监测体内平衡(体内环境稳定状态)有效地减少和/或消除在该过程中发生的异常,并形成正常的身体<sup>[1,2]</sup>。在成熟的个体中,非自体细胞群被正常化或消除。非自体细胞死亡似乎导致了维持无癌健康身体的可能性。由遗传易感性的存在与否引发的癌症和形态异常是由环境、化学、物理(辐射等)和生物危害引起的。为了避免这些危险的物质,并防止由此产生的恶果,人类的智慧和深思熟虑是必要的。

在实验动物中,使用易错修复抑制剂<sup>[3-10]</sup>、蛋白酶抑制剂<sup>[10,11]</sup>、维生素<sup>[10,12-15]</sup>和生物反应调节物质<sup>[2]</sup>可抑制由辐射和化学物质诱发的癌症和形态异常。已知易错修复抑制剂如甲基黄嘌呤作为修复抑制剂,可预防由紫外线(ultraviolet:UV)、4-硝基喹啉1-氧化物(4-nitroquinoline 1:4NQO)和氨基甲酸乙酯(氨基甲酸酯)<sup>[3-10]</sup>等特定原因或药剂诱发的癌症、形态异常和突变,但甲基黄嘌呤对烷化剂和电离辐射诱导的突变和形态异常无效<sup>[3,6,10]</sup>。对电离辐射等有害生物效应应具有防护作用的“辐射防护剂”(巯基化合物、氨磷汀等),毒性很大,不能用于健康人。一种新的辐射防护剂,Toll样受体5(toll

like receptor 5:TLR5)的激动剂,可用于正常动物组织,但尚未在人体中得到证实<sup>[16]</sup>。众所周知,维生素(A、C、D、视黄酸,烟酰胺等)具有预防癌症和形态异常的功能<sup>[10,12-15]</sup>。像吡喃共聚物和卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin:BCG)等这样的生物反应调节剂可激活免疫监视系统,消除导致癌症和引起形态异常的异质细胞,以防止这种损害<sup>[2,17,18]</sup>。在保证该免疫监视系统没有错误的情况下,用这些药物预处理可以预防癌症的自然发生和形态异常<sup>[2,17,18]</sup>。

值得注意的是,源自食用蘑菇的AHCC除了可以防止辐射诱导的小鼠白血病和形态异常之外,还可以防止癌症的自然发生<sup>[17,18]</sup>。已知在癌症患者中,AHCC可预防化疗和放疗的副作用,并改善17-19岁患者的生活质量(quality of life:QOL)(见III-2, IV-1)。实验证实,AHCC对移植到有特异性免疫缺陷小鼠(Super-SCID小鼠)的人类癌组织的增殖有抑制作用<sup>[17,18]</sup>。

### 食物化合物对癌症、形态异常和突变的预防作用

辐射或化学物质引起的DNA损伤由体内稳态性修复系统将其纠正或消除。在没有消除性修复机制的大肠杆菌中,通过重组来修复紫外线型DNA损伤,但

<sup>1</sup>野村大成:大阪大学名誉教授,大阪大学大学院医学系研究科/国立研究开发法人医药基础·健康·营养研究所



其修复容易出错,容易导致突变。咖啡因(1,3,7-甲基黄嘌呤),一种重组后修复抑制剂,可以通过诱导受损细胞死亡并消除它,使存活的细胞尽可能地没有错误<sup>[3]</sup>。事实上,咖啡因抑制了没有消除性修复机制的大肠杆菌中UV模拟化合物4NQO诱导的突变,并抑制了小鼠细胞的转型<sup>[4]</sup>。此外,尽管咖啡因导致了几只由NQO4处理的小鼠死亡,但显著抑制了存活小鼠的癌症发生<sup>[5]</sup>。这个事实支持“癌症突变理论<sup>[3]</sup>”的假说。

咖啡因还抑制氨基甲酸酯诱导的癌症和形态异常<sup>[6-10]</sup>,但对CL/Fr小鼠中自然发生的唇裂和腭裂没有抑制效果<sup>[10]</sup>。然而,咖啡因对烷化剂或电离辐射诱发的癌变或形态异常不但没有抑制作用,而是起促进作用<sup>[6,10]</sup>。在用于检测小鼠胚胎中的突变,形态异常和癌症的一种特殊小鼠模型中,咖啡因不会阻止突变,但可以预防癌症和形态异常(图1)。此外,茶碱(1,3-甲基黄嘌呤),一种更有效的突变修复抑制剂,没有抑制氨基甲酸酯诱导的癌症或形态异常,它不支持上述假设<sup>[3]</sup>。可可碱(3,7-甲基黄嘌呤)和7-甲基黄嘌呤预防癌症和形态异常,但1-甲基黄嘌呤和3-甲基黄嘌呤不能预防癌症<sup>[9]</sup>(表1)。“7-甲基-”可能在去除异质细胞中起重要作用。有选择性地使肿瘤前体细胞和形态异常前体细胞死亡(即去除这些异质细胞),其结果是可能有预防癌症和形态异常的作用。抗癌素是一种蛋白酶抑制剂,可抑制癌症发生的促进阶段,但也可预防氨基甲酸酯诱导的肺癌和形态异常<sup>[10,11]</sup>。在维生素中,烟酰胺最有效地预防小鼠氨基甲酸酯诱导的肺癌和形态学异常<sup>[14]</sup>,并抑制小鼠乳腺癌移植在C3H/HeJ小鼠中的生长<sup>[15]</sup>。已知13-反式维甲酸可预防小鼠癌症<sup>[12,13]</sup>,低剂量(1~2μg/g体重)可防止氨基甲酸酯诱导的形态异常<sup>[10]</sup>,但10-, 13-反式维甲酸在高剂量(10μg/g体重)下,毒性太强,并且在小鼠中以100%的概率诱导先天性形态异常<sup>[10]</sup>。

## AHCC和生物反应调节物质预防畸形

具有非特异性杀肿瘤特性的免疫细胞可以通过杀死导致形态异常等缺陷的前体(形态异常前体)细

胞来防止形态异常(表2)。通过预先给予怀孕小鼠合成药物(吡喃)和生物制剂(BCG),可以显著预防由X射线、氨基甲酸酯和甲基亚硝基脲(MNU)诱导的形态异常(腭裂、趾和尾畸形等)。将吡喃在妊娠第3天腹腔注射到小鼠体内,并在吡喃使巨噬细胞活性最大时的第9天用X射线或化学物质处理的试验显示,对X射线诱发的形态异常,虽然咖啡因没有保护作用,但通过预先给予吡喃,有略微但显著的抑制作用(10~15%)。此外,通过预先给予吡喃,观察到氨基甲酸酯和MNU诱导的腭裂、尾和趾形态异常显著降低(40%~100%)。而且,吡喃预处理并未降低活胎的平均数量和胎儿的平均体重。

为了检查吡喃与活化巨噬细胞的抗形态异常的关联性,由吡喃激活并附着于组织培养皿的腹膜巨噬细胞经静脉注射到用氨基甲酸酯或X射线处理的妊娠第9天的小鼠。活化的巨噬细胞显著阻止了氨基甲酸酯和X射线诱发的形态学异常的发生。由糖原激活并以相同方式分离的正常巨噬细胞没有防止形态异常的作用。通过超声波破坏活化的巨噬细胞或通过台盼蓝抑制巨噬细胞的溶酶体酶活性,使巨噬细胞对形态异常的预防作用丧失。这些结果表明具有溶酶体酶活性的活化巨噬细胞可以是抑制形态异常的效应细胞。在具有高自发腭裂裂隙频率的CL/ Fr株中也证实了活化巨噬细胞减少了类似的形态学异常。此外,来自母体的吡喃活化巨噬细胞经胎盘,进入胎儿体内的氨基甲酸酯促进细胞死亡并防止形态异常,但不能阻止氨基甲酸酯诱导的突变(图1、图2)。

很可能形态异常的前体细胞被母体免疫监视系统除去,并在怀孕期间被正常的全能胚细胞取代,从而可以防止形态异常。尽管BCG是在妊娠前55天使用,但BCG显著抑制氨基甲酸酯和X射线诱导的形态异常。BCG注射后40天收集的BCG激活的腹膜巨噬细胞也抑制氨基甲酸酯和X射线诱导的形态异常。这些结果显示似乎是通过慢性BCG感染持续激活巨噬细胞继而防止形态异常。

此外,从饲养在非SPF条件下的老年小鼠(12个

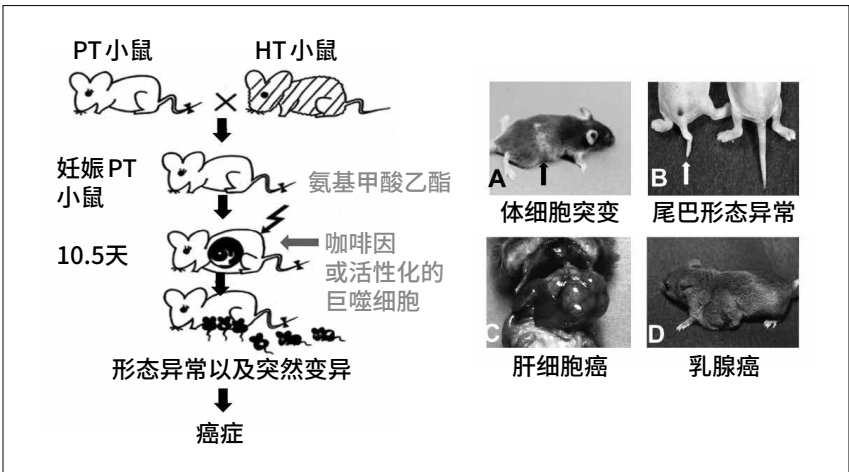


图1 用于检测癌症、形态异常和胚胎体细胞突变的特殊小鼠模型<sup>[9]</sup>

在毛皮上以有色斑点的形式检测到体细胞突变(A：箭头)。尾巴形态异常(B：箭头)是由辐射和化学物质诱导的形态异常，在ICR和N5，PT-HTF1小鼠，可以通过咖啡因，可可碱，抗蛋白酶，烟酰胺，13反式维甲酸，生物反应调节剂如AHCC和活化的巨噬细胞来预防。肝细胞癌(C)和乳腺癌(D)是C3H/HeJ小鼠中常见的癌症类型。AHCC可以防止这些癌症的自然发生。

表1 用食物化合物预防小鼠癌症，形态异常和突变

	作用物	癌症	形态异常	突变	参考文献
咖啡因 (1,3,7-三甲基黄嘌呤)	4NQO	+++ (++++) <sup>a</sup>	—	++++ <sup>b</sup>	3~5, 7, 10
咖啡因	氨基甲酸酯	+++	++++	—	6~10
咖啡因	无	NT	++ <sup>c</sup>	NT	9, 10
茶碱 (1,3-二甲基黄嘌呤)	氨基甲酸酯	—	—	++++ <sup>b</sup>	9
可可碱 (3,7-二甲基黄嘌呤)	氨基甲酸酯	++++	++++	NT	9
1-甲基黄嘌呤	氨基甲酸酯	—	+++	NT	9
3-甲基黄嘌呤	氨基甲酸酯	++	++	NT	9
7-甲基黄嘌呤	氨基甲酸酯	+++	++++	NT	9
抗痛素	氨基甲酸酯	+	+++	NT	10, 11
烟酰胺	氨基甲酸酯	+++ (++++) <sup>d</sup>	+++	NT	14, 15
13-反式维甲酸	氨基甲酸酯	(+) <sup>e</sup>	+++ <sup>f</sup>	NT	10, 12, 13

咖啡因，茶碱和可可碱通常分别大量存在于咖啡，茶，可可中。

表示与对照组比较的预防程度：

—：无效(无显著差异)、+：~25%、++：25~50%、+++：50~75%、++++：>75%、NT：未试验

a)小鼠细胞转型<sup>[4]</sup>、b)大肠菌<sup>[3]</sup>、c)CL/FR小鼠自然发生的口唇口盖裂<sup>[10]</sup>、d)抑制移植入C3H/HeJ小鼠的乳腺癌生长<sup>[15]</sup>、e)<sup>[11, 3, 12]</sup>、f)低剂量(1~2μg/g体重)有预防效果，但高剂量(10 μg/g体重)有促进效果<sup>[10]</sup>。

表2 用生物反应调节剂预防小鼠癌症, 形态异常和突变<sup>[2, 17, 1]</sup>

	作用物	癌症	形态异常	突变
吡喃共聚物	X 線	(—) <sup>a</sup>	++	NT
吡喃共聚物	氨基甲酸酯	(—) <sup>a</sup>	++++	NT
吡喃共聚物	MNU	NT	++++	NT
吡喃激活的巨噬细胞	氨基甲酸酯	(—) <sup>a</sup>	+++	—
吡喃激活的巨噬细胞	无	NT	++ <sup>b</sup>	NT
吡喃激活的巨噬细胞(已破坏)	氨基甲酸酯	NT	—	NT
吡喃激活的巨噬细胞(已用台盼蓝处理)	氨基甲酸酯	NT	—	NT
正常巨噬细胞 <sup>c</sup>	氨基甲酸酯	NT	—	NT
吡喃激活的巨噬细胞	X 線	NT	+++	NT
BCG	氨基甲酸酯	NT	+++	NT
BCG激活的巨噬细胞	氨基甲酸酯	NT	++	NT
BCG	X 線	NT	+++	NT
BCG激活的巨噬细胞	X 線	NT	++	NT
巨噬细胞(非SPF 高龄小鼠) <sup>d</sup>	X 線	NT	++	NT
AHCC	X 線	++ <sup>e</sup>	++++	NT
AHCC	无	++++ <sup>f</sup> (+++) <sup>g</sup>	NT	NT

表示与对照组比较的预防程度：  
—：无效(无显著差异)、+：~25%、++：25~50%、+++：50~75%、++++：>75%、  
NT：未试验  
a)未发表资料<sup>[2]</sup>、b)CL/Fr小鼠自然发生的唇腭裂<sup>[2]</sup>、c)由糖原激活的正常巨噬细胞<sup>[2]</sup>、  
d)从非SPF条件下饲养的老年小鼠(12个月龄)收集的正常巨噬细胞<sup>[2]</sup>、e)白血病、f)乳腺癌和肝细胞癌、  
g)抑制移植入超级SCID小鼠的异种前列腺癌和肾透明细胞癌的生长。

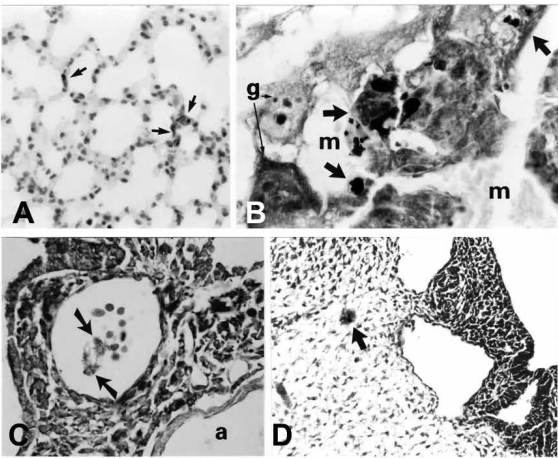


图2 活化的巨噬细胞通过胎盘<sup>[2]</sup>

在巨噬细胞收集前24小时将硫酸葡聚糖注入小鼠腹腔, 收集由吡喃活化或正常巨噬细胞并经静脉注射入怀孕小鼠体内。  
A：肺胞壁毛细血管中甲苯胺蓝染色的巨噬细胞。  
B：胎儿胎盘母体血液(m)绒毛膜绒毛中的异色巨噬细胞(箭头)；巨细胞(g)。  
C：静脉窦中的巨噬细胞。  
D：胚胎基质组织中的异色细胞<sup>[2]</sup>。

月龄)收集的正常巨噬细胞抑制了X射线诱导的形态异常, 但是从饲养在SPF条件下的2个月龄小鼠收集的正常巨噬细胞并没有显示出明显的预防效果<sup>[2]</sup>(表2)。

用AHCC预处理怀孕小鼠也可以防止X射线引起的腭裂、膈疝等(表2)。AHCC对X射线诱导的形态异常的预防作用(降低77%)比吡喃(10-15%)强得多。这可能同样是通过免疫监视机制去除形态异常的前体细胞, 似乎是用正常的胚细胞代替并且形成正常器官。

AHCC 预防由放射线诱发的  
白血病和癌症的自然发生

生物反应调节剂被认为可以预防癌症的发生, 但证据不足。我们正在验证AHCC是否可以预防小鼠的癌症发生。

有些小鼠品系诸如C57BL/6J对辐射诱导白

表3 摄入或未摄入AHCC，需要食欲促进剂并有腹泻患者与全身状态改善患者的生活质量以及血液学参数的比较<sup>[19]</sup>

	患者数	AHCC(-)	AHCC(+)
情绪改善	25	—	20
食欲促进剂a	25	18	0
腹泻	25	6	2
输血	25	16	3
输生长因子	25	12	7
输血小板浓缩液	25	3	0

a) 要求服用食欲促进剂的患者数

该临床研究包括25例晚期头颈癌患者(T 3:13和T 4:12, ) (13例颊粘膜癌、4例舌癌、6例咽癌、2例鼻咽癌)，在印度西隆的东北英迪拉甘地地区健康与医学科学研究所放射肿瘤科进行。

大多数患者接受紫杉烷类和铂类抗肿瘤药(顺铂/卡铂)联合化疗。其他患者接受铂类抗肿瘤药物和5-氟尿嘧啶的组合。12名患者还接受了使用表皮生长因子受体抑制剂形式的单克隆抗体进行分子靶向治疗<sup>[19]</sup>。

血病非常敏感。在出生后5周开始经口使用AHCC (2%水溶液)，并持续至实验结束(24个月)。在6、7、8和9周龄时用<sup>137</sup>Cs $\gamma$ 射线照射小鼠四次。在AHCC给药组中 $\gamma$ -照射的小鼠的存活率显著增高，并且通过饮用水摄入AHCC明显地预防了 $\gamma$ -射线诱导的白血病的发生(表2)。

此外，对自然发生的白血病也有所抑制。白血病多发生在年幼时，但肺、乳腺和肝脏等癌症多在小鼠和人类的老年时期发生。C3H/HeJ小鼠的自发性和诱发性癌症与人类非常相似，并且癌症的自然发生率与人类一样高。给幼年C3H/HeJ小鼠使用AHCC 2年，显著提高了存活率并显著地防止了小鼠的乳腺癌和肝细胞癌的自然发生(表2，图1)。

虽然预防的作用机制尚不清楚，但DNA芯片分析已证实参与非自我监测的免疫球蛋白重链复合物，干扰素和脂联素的基因表达增加。在雌性小鼠中，AHCC显著抑制乳腺中几种功能基因(酪蛋白组，乳转铁蛋白，雌激素受体等)的表达。通过AHCC抑制乳腺功能基因和雌激素受体基因或雌激素反应基因的表达可以预防小鼠自发性乳腺癌<sup>[17,18]</sup>。

### 通过 AHCC 预防化疗和放疗的副作用

在癌症患者中，已知AHCC抑制化疗和放疗中的副作用并改善生活质量(参见本书的III-2和

IV-1)。我们在印度的一项临床研究，让25名患有头颈癌的晚期癌症患者(13名患有口腔粘膜癌，4名患有舌癌，6名患有口咽癌，2名患有咽癌)在开始化疗前3天和开始化疗后7天每天早晨服用3g AHCC<sup>[19]</sup>。所有患者均对AHCC表现出令人满意的效果而无新症状发生。20名患者的报告显示，与化疗周期开始前相比，他们感觉更强健。几乎所有受试患者都认为摄入AHCC后食欲增加。服用AHCC患者不再需要使用食欲增进剂，腹泻症状改善，大多数患者情绪改善(表3)。在化疗周期之前，12名患者需要输血，但在下一次化疗周期之前只有3名患者需要输血。生长因子补充和血小板浓缩物注射的数量也减少了(表3)。

我们调查了AHCC是否可以预防放射治疗的副作用。每天给25名头颈癌患者在放射治疗前1小时使用3g AHCC。15名头颈部晚期癌症患者(T3N2M0, T4N2M0)和10名食道癌患者接受放射治疗(治疗:60~70Gy, 6~7周;缓和:20~30Gy 2~3周)。在AHCC非摄入的情况下，20名患者述说厌食，但在摄入AHCC的情况下，只有一名患者抱怨厌食。AHCC不仅改善了生活质量，还防止了脱屑和粘膜炎症<sup>[17,18]</sup>。显著地预防脱屑( $p < 0.01$ )和粘膜炎症( $p < 0.05$ )表明AHCC对正常皮肤和粘膜的辐射暴露有防护作用。

此外，AHCC不仅抑制化学疗法和放射疗法的副作用，还可以抑制Super-SCID小鼠的人癌异种移植物的生长(表3、图3)。每日摄入AHCC(0.5%

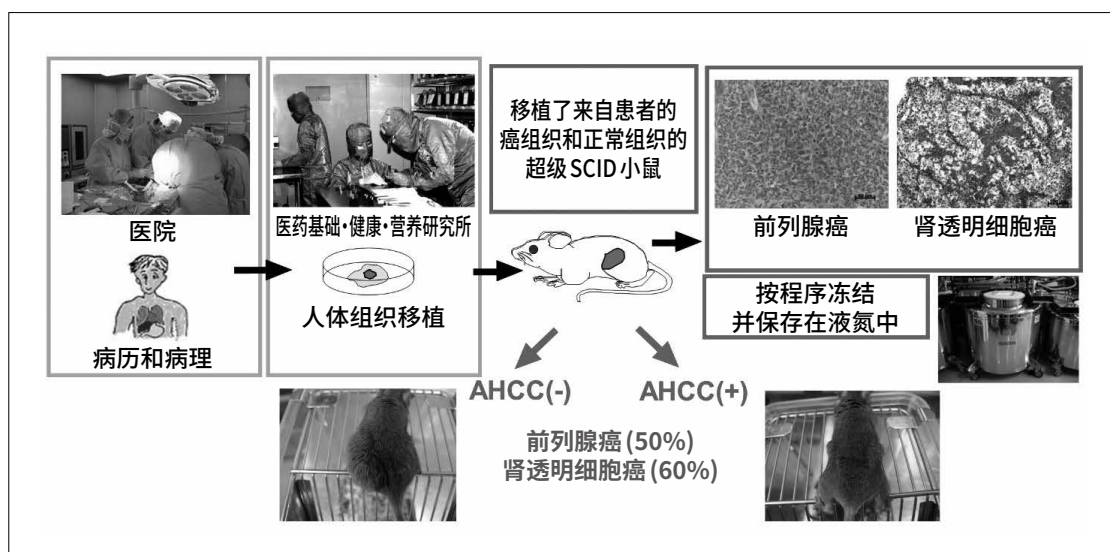


图3 植入了来自评价化疗和放疗及其副作用患者的癌组织和正常组织的超级 SCID 小鼠

给移植了在医学基础·健康·营养研究所保存的患者前列腺癌和肾透明细胞癌组织的小鼠投与或不投与2% AHCC水溶液。括号中的百分比表示对肿瘤生长抑制的程度。

~2%水溶液)显著抑制患者来源的前列腺癌和肾透明细胞癌异种移植植物在Super-SCID小鼠中的增殖<sup>[21-25]</sup> (图3)。AHCC的抑制作用强于代表性的生物反应调节剂BCG(在ICNIM 2016上发表)。Super-SCID小鼠具有正常巨噬细胞和自然杀伤(natural killer:NK)细胞的功能。AHCC可能通过激活这些免疫细胞继而抑制患者来源的癌异种移植植物的生长。

## 小结

- 1) 食物化合物(咖啡因、可可碱、7-甲基黄嘌呤、抗蛋白酶、烟酰胺、13-反式维甲酸等)预防放射线和化学物质诱导的小鼠癌症和形态异常。
- 2) 来自可食用蘑菇的AHCC是一种生物反应调节物质,像其他生物反应调节剂(吡喃共聚物、BCG等)以及由其激活的巨噬细胞一样,可以预防放射线或化学物质诱导的形态异常。
- 3) AHCC预防由放射线诱导的小鼠白血病。此外,AHCC还可以预防小鼠乳腺癌和肝细胞癌的自然发生。

4) AHCC改善癌症患者的生活质量并预防放疗和化疗的副作用。AHCC还可以防止癌症患者正常皮肤和粘膜因放射治疗引起的损伤。

5) AHCC抑制移植入Super-SCID小鼠的异种前列腺癌和肾透明细胞癌的生长。

注:所有数据均于2007年在札幌举行的第15届国际综合医疗功能性食品学会(ICNIM)上发表。此外,该研究得到了文部科学省、厚生劳动省和阿明诺化学公司的科研资助。

作者感谢榎本和畑中夫人帮助制作了英文版,并感谢编辑部制作了日文版。

## 参考文献

- [1] Albert B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, and Watson JD : Molecular Biology of the Cell, p891, Garland Publishing Inc, New York, 2014.
- [2] Nomura T, et al : Suppression of developmental anomalies by maternal macrophages in mice. J Exp Med, 172 (5) : 1325-1330, 1990.
- [3] Kondo S : Misrepair model for mutagenesis

- and carcinogenesis. In Magee P, et al (eds) *Fundamentals in Prevention of Cancer*, pp 417-429, University of Tokyo Press, Tokyo, 1976.
- [4] Kakunaga T : Caffeine inhibits cell transformation by 4-nitroquinoline 1-oxide. *Nature*, 258(5532):248-250, 1975.
- [5] Nomura T : Diminution of tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline 1-oxide by post-treatment with caffeine in mice. *Nature*, 260 (5551):547-549, 1976.
- [6] Nomura T : Similarity of the mechanism of chemical carcinogen-initiated teratogenesis and carcinogenesis in mice. *Cancer Res*, 37 (4):969-973, 1977.
- [7] Nomura T : Mutagenesis, teratogenesis, and carcinogenesis ; Evidence obtained by caffeine post treatment after carcinogens. In Severi L (ed) *Tumours of Early Life in Man and Animals*, pp821-842, Perugia Univ Press, Perugia, 1978.
- [8] Nomura T : Timing of chemically induced neoplasia in mice revealed by the antineoplastic action of caffeine. *Cancer Res*, 40(4):1332-1340, 1980.
- [9] Nomura T : Comparative inhibiting effects of methylxanthines of urethane-induced tumors, malformations, and presumed somatic mutations in mice. *Cancer Res*, 43 (3):1342-1346, 1983.
- [10] Nomura T, et al : Antiteratogenic effects of tumor inhibitors, caffeine, antipain, and retinoic acid in mice. *Cancer Res*, 43 (11) : 5156-5162, 1983.
- [11] Nomura T, et al : Inhibiting effects of antipain on urethane-induced lung neoplasia in mice. *Br J Cancer*, 42(4) : 624-626, 1980.
- [12] Sporn MB, et al : Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids) . *Fed Proc*, 35 (6) : 1332-1338, 1976.
- [13] Dragnev KH, et al : The retinoids and cancer prevention mechanisms. *Oncologist*, 5 (5) : 361-368, 2000.
- [14] Gotoh H, et al : Inhibiting effects of nicotinamide on urethane-induced malformations and tumors in mice. *Mutat Res*, 199(1):55-63, 1988.
- [15] Gotoh H, et al : Growth inhibition of transplanted murine breast cancer by nicotinamide in C3H/HeJ mice. *Canc Res Ther Contr*, 3(2):121-126, 1993.
- [16] Burdelya LG, et al : An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. *Science*, 320 (5873):226-230, 2008.
- [17] Nomura T : Dietary modulation to prevent cancer and malformation in mice. In 3rd Asian Pacific Regional ISSX Meeting, *Proceedings* 14666, 2009.
- [18] 野村大成ほか: 宇宙環境の人体影響評価と防護に関する研究; 放射線晩発影響の防護. 宇宙利用シンポジウム, 28:126-129, 2012.
- [19] Parida DK, et al : Integrating complementary and alternative medicine in form of Active Hexose Co-related Compound (AHCC) in the management of head & neck cancer patients. *IJCM*, 2(5):588-592, 2011.
- [20] Kondo S, et al : Programmed cell death for defense against anomaly and tumor formation. *Trans Am Nucl Soc*, 73 : 37-38, 1995.
- [21] Nomura T, et al : SCID (severe combined immunodeficiency) mice as a new system to investigate metastasis of human tumors. *J Radiat Res*, 31(3):288-292, 1990.
- [22] Nomura T, et al : Rapid growth and spontaneous metastasis of human germinal tumors ectopically transplanted into SCID (severe combined immunodeficiency) and SCID-nudestreaker mice. *Jpn J Cancer Res*, 82 (6):701-709, 1991.

- [23] Inohara H, et al : Growth and metastasis of fresh human benign and malignant tumors in the head and neck regions transplanted into SCID mice. *Carcinogenesis*, 13 (5) : 845-849, 1992.
- [24] Nomura T, et al : Differential radiation sensitivity to morphological, functional and molecular changes of human thyroid tissues and bone marrow cells maintained in SCID mice. *Mutat Res*, 657(1):68-76, 2008.
- [25] Adachi S, et al: Effects of fission neutrons on human thyroid tissues maintained in SCID mice. *Mutat Res*, 696(2):107-113, 2010.



### 3) AHCC对精神神经免疫学参数 (自主神经平衡、情绪和免疫系统)的影响

久岛 达也<sup>1</sup>

#### 导言

我们的日常生活经历着和亲人死别、失业、孤独等各种各样的精神、社会以及肉体上的压力。这些压力会导致免疫反应抑制<sup>[1]</sup>以及氧化应激造成组织损伤<sup>[2]</sup>。压力还会引起身体症状如失眠和头晕以及精神症状如焦虑和紧张<sup>[3,4]</sup>，这会降低注意力、记忆力和工作能力<sup>[5]</sup>。应激反应的异常是引起这些不同症状的原因<sup>[6,7]</sup>，这不仅可以降低病人的生活质量，还会影响亚健康状态人群的生活质量。在东方医学中，将这种健康但身体或精神处于疾病边界的状态称为“亚健康”。从亚健康状态向疾病发展有多种原因，但其中一个主要因素被认为是压力<sup>[8]</sup>。从预防医学的角度来看，对未病状态下的压力进行管理是延长健康寿命的重要课题。

身体通过自主神经系统、免疫系统和内分泌系统对压力的反应来维持体内平衡状态。这种应激反应包括交感-肾上腺髓质(sympathetic-adrenal-medullary:SAM)和丘脑-垂体-肾上腺皮质(hypothalamic-pituitary-adrenal cortex:HPA)这两种类型的系统<sup>[9-11]</sup>(图1)。在SAM系统中，当下丘脑中自主神经系统中枢兴奋时，使交感神经系统功能亢进，并从肾上腺髓质释放去甲肾上腺素和肾上腺素，血液儿茶酚胺浓度升高。结果，血压和心率

(heart rate:HR)增加<sup>[9,10]</sup>，感觉阈值降低<sup>[12]</sup>。此外，在HPA系统中，当下丘脑的肾上腺皮质受到刺激时，血中皮质醇浓度升高<sup>[11]</sup>。众所周知，血液皮质醇浓度的持续升高会引发免疫抑制并导致感染性疾病、癌症和过敏症状的发作和恶化<sup>[13-15]</sup>。

过度或长期的压力使交感神经持续处于亢进状态，导致睡眠质量下降<sup>[16]</sup>和痛觉过敏<sup>[12]</sup>，并且还会引起郁闷和抑郁症的精神症状<sup>[17]</sup>。已知精神症状与自然杀伤(natural killer:NK)细胞活性有关，特别是在抑郁症患者中NK细胞的活性降低<sup>[18,19]</sup>。因此，自主神经功能在精神神经免疫学中也起着重要作用。

在本文中，我们描述了AHCC对精神神经免疫学参数的影响。据研究报告，AHCC在动物实验和人体临床试验<sup>[20,21]</sup>中激活了与先天免疫相关的细胞，如树突状细胞和NK细胞，因此，它也有可能对自主神经系统和精神症状产生影响。在此，我们解释了压力载荷状态时AHCC对自主神经功能的影响。

#### AHCC对自主神经功能及 相关参数的影响

##### 1. 动物实验

当将AHCC经口给予受到束缚60分钟的大鼠时，血液去甲肾上腺素、肾上腺素、多巴胺和血糖值

<sup>1</sup>久岛达也：帝京平成大学卫生保健学部教授



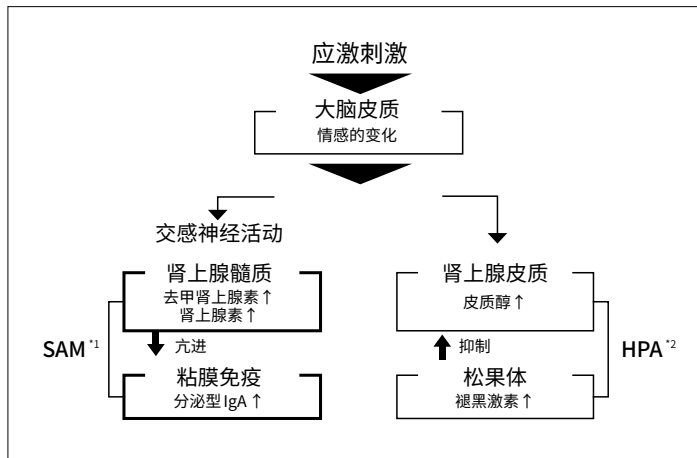


图1 压力反应的交感-肾上腺髓质(SAM)系统和  
丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)系统

的增加受到抑制<sup>[22]</sup>。由此可见,对于束缚应激,AHCC抑制了交感神经功能的亢进。

## 2. 人体临床试验

### 1) AHCC对身体应激的影响

对8名健康者(5名男性,3名女性,平均年龄 $20.62 \pm 0.93$ 岁)进行了随机双盲安慰剂对照交叉试验(randomized double-blind placebo-controlled trial:RCT)。受试者服用AHCC(3g/day)5天,交叉清除期为9天。身体的压力载荷用称之为舍隆试验(Schellong-Test)的主动站立载荷来确定<sup>[23,24]</sup>(图2),坐姿休息时和主动直立姿势时的自主神经功能和心率通过心率变异性分析测量。

在舍隆试验中,从安静的坐位站立时,血液因重力负荷储存到下肢和躯干的容积静脉中。为了使血压正常化,主动脉弓的压力感受器和颈动脉窦迅速促进自主神经反射,使交感神经活动亢进和抑制副交感神经。由此增加心率和收缩力,并且通过容积血管的收缩维持血压。以这种方式,对站立时的血压变化通过调节交感神经和副交感神经活动,加速心率以抵抗血压的变化,但是如果这种反射不起作用,则存在由血压降低引起晕厥的可能。

通过将心电图仪电极连接到位于胸骨区域和左右乳头线上的胸部,并将从1拍的心搏变动获得的频率与用于心率变异性(heart rate

variability:HRV)分析的软件(Crosswell公司)进行比较,用改进的最大熵方法(Memcalc法)通过频率分析来评估自主神经活动。提取0.05~0.15Hz的低频(low frequency:LF)分量和0.15~0.4Hz的高频(high frequency:HF)分量,并且分别使用LF/HF和HF作为交感神经和副交感神经活动的指标。

舍隆试验的结果是,与摄入AHCC之前相比,摄入后的交感神经活动显示出增加的趋势,并且在摄入后5天,与安慰剂摄入组相比,AHCC摄入组的交感神经活动显著增加(表1)。这表明AHCC可用于激活主动站立期间所需的交感神经功能。

### 2) AHCC在安静时的效果

为了探讨AHCC对生活习惯和安静时的情绪、心率和自主神经功能的影响,以上述Schellong站立试验中有AHCC摄入效果的5名受试者(3名男性,2名女性,平均年龄 $20.40 \pm 0.49$ 岁)为对象进行了AHCC的摄入试验。受试者摄入AHCC(3g/day)7天,通过心率变异性分析评价安静坐位期间的自主神经功能。同时,通过问卷调查生活习惯,通过简缩版本的日文版POMS(简明心境状态量表)评价情绪<sup>[25,26]</sup>。

在AHCC摄入前后,通过调查表评价受试者的生活习惯。该调查问卷包括以下与生活习惯有关的项目。1)疲倦,2)早上起床困难,3)心情沉重,4)情

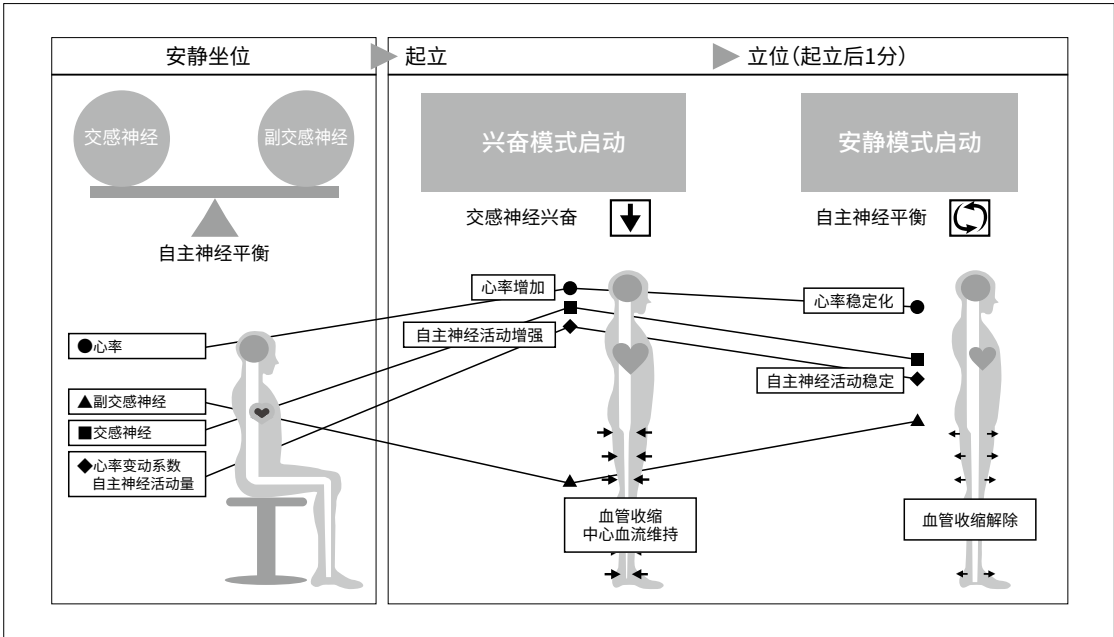


图2 站立试验 (Schellong standing test) (来源：由 Crosswell 公司版修改)

表1 坐位安静和站立时的自主神经功能 \*p<0.05(VS 安慰剂)

		组	摄取前	摄取後
起立中 / 安静坐位	LF/HF	安慰剂	7.95±6.08	2.63±1.65
		AHCC	2.97±1.97	5.62±3.50*
	HF	安慰剂	0.83±0.50	0.82±0.39
		AHCC	0.77±0.24	0.87±0.44

绪低落, 5)睡得不好, 6)夜间易醒, 7)胃口好, 8)感觉很好, 9)头疼, 10)胃部不适, 11)有腹痛, 12)便秘, 13)腹泻, 14)胃痛, 15)咽喉痛, 16)流鼻涕, 17)咳嗽。受试者从各项目的五个对称分级中选择一个(1=完全没有, 5=非常明显)。结果显示, 在“睡眠不好”(p=0.080)和“疲倦”(p=0.099)中观察到有改善趋势。

在这个测试中, 使用了从原POMS进行了部分修改的日文版的POMS简缩版。POMS是一种自我评价问卷, 用于评价在受试者所处的条件下发生变化的临时情绪和情感, 从按照六个因子(紧张-不安、抑郁、愤怒、活泼、疲劳和困惑)来分类的30个问题选项中选择适合自己的项目。1=完全没有, 2=有一点, 3=适中, 4=相当多, 5=非常多。

使用以下计算公式, 根据标准化的得分来评价每个因子。

$$T\text{得分} = 50 + 10 \times (\text{原始得分} - \text{平均值}) / \text{标准差}$$

在该研究中, 认为通过摄入AHCC, 因子“愤怒”得到了改善(p < 0.05)。

通过摄入AHCC增强了在自主神经功能中显示副交感神经活动的HF组分, 但在显示交感神经活性的LF / LH组分中没有观察到变化(图3)。AHCC在低压力条件下(如安静时)促进副交感神经而不增加心率, 并且POMS中“愤怒”因子得到了改善, 表明AHCC在休息时具有实用性。

3) AHCC对精神压力的影响

17名健康人(9名男性, 8名女性, 平均年龄 20.64±0.91岁)接受了RCT。

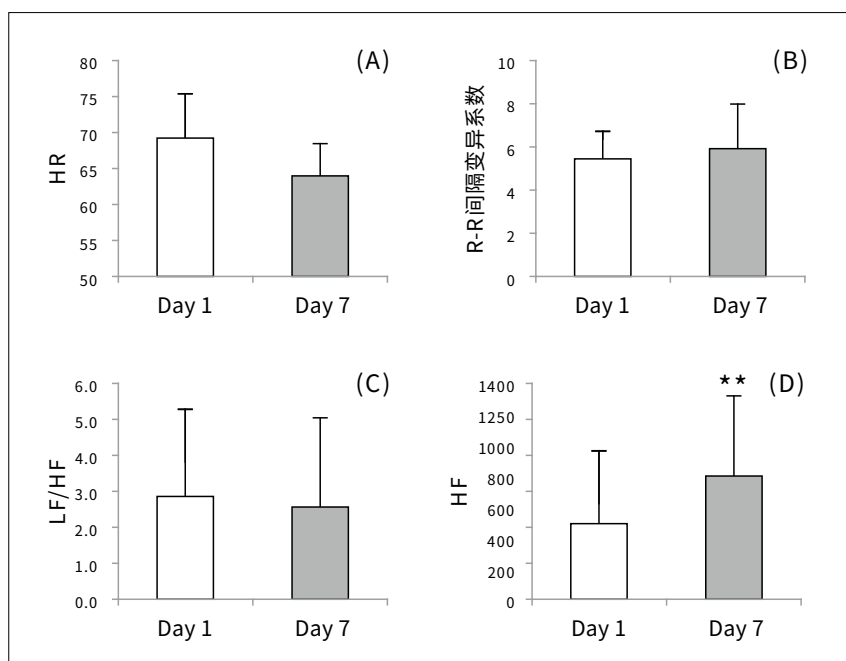


图3 AHCC摄取前后的自主神经功能(安静时)

\*\*p&lt;0.01

受试者服用AHCC(3g/day)7天,交叉清除期为14天。精神压力负荷在心算测试(Uchida-Kraepelin Test: U-KT)(日本精神病学研究所株式会社,东京)过程中进行,并且在心算期间评价心率和自主神经功能。U-KT是一种不断添加相邻的数字的心算测试,是用于精神压力加载的考试。在该测试中,通过测量计算速度和精度,可以捕捉学习活动的适应性和执行工作的能力,因此它不仅可以用作压力负荷,还可以用作适应性测试<sup>[27]</sup>。为了证实U-KT作为精神压力负荷的妥当性,预先对82名患者(50名男性,32名女性,平均年龄 $21.23 \pm 3.14$ 岁)的自主神经功能的影响进行了评价。

结果显示,与安静时相比,15分钟的U-KT中交感神经活性(LF/HF)亢进,而副交感神经活性(HF成分)减少(图4)。推测受试者在15分钟的U-KT期间,作为压力负荷的心算任务使交感神经活动亢进。

在17名健康受试者的测试中,与AHCC摄入前相比,摄入后交感神经活性显示出显著增强,但在安慰剂组中没有变化。两组的副交感神经活动没有改变

(图5)。结果表明,AHCC可能对导致精神压力的主动任务有益。

#### 4) AHCC在慢性应激下的作用

过度或慢性压力使交感神经活动持续亢进,导致睡眠质量恶化、抑郁和郁闷等精神症状,导致工作效率降低<sup>[2-5]</sup>。已知精神症状与NK细胞活性有关,并且据报道,与健康个体相比,慢性压力的抑郁患者的NK细胞活性降低<sup>[18,19]</sup>。因此,NK细胞活性不仅是针对病毒和细菌感染的先天免疫功能的指标,而且还是精神压力的指标。为此,维持正常的NK细胞活性不仅可以维持健康的免疫系统,还可以作为对抗精神压力的手段。

在该研究中,选择了似乎长期暴露于压力的轻度抑郁的受试者,并且研究了睡眠、工作效率和NK细胞活性的变化。对13名健康男性和女性受试者(平均年龄 $24.07 \pm 3.79$ 岁)进行RCT。通过自评抑郁量表(Self-Rating Depression Scale:SDS)问卷评价受试者的慢性应激状态。SDS由20项基于抑郁因子分析结果的项目组成。当得分小于40时,认为没有抑

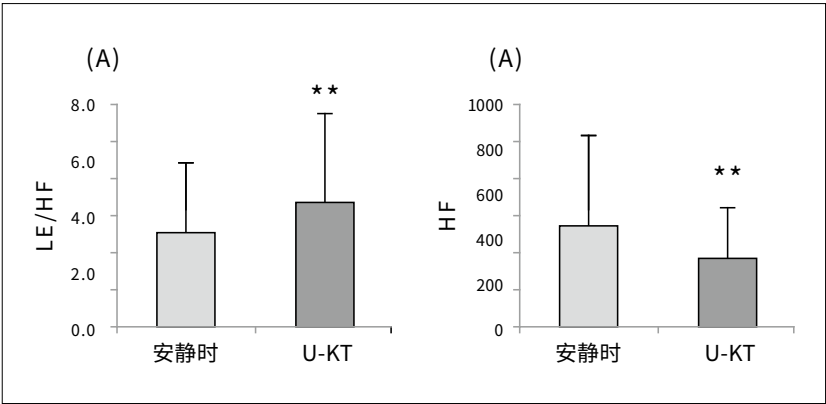


图4 U-KT对自主神经功能的影响 \*\*p<0.01

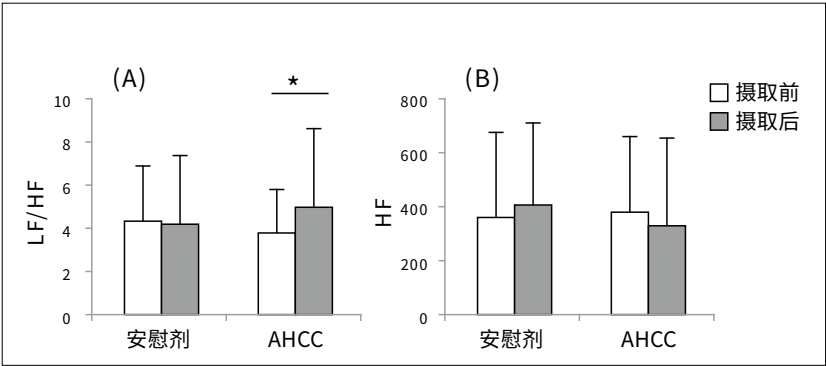


图5 AHCC/安慰剂摄取前后的自主神经功能(U-KT时) \*p<0.05

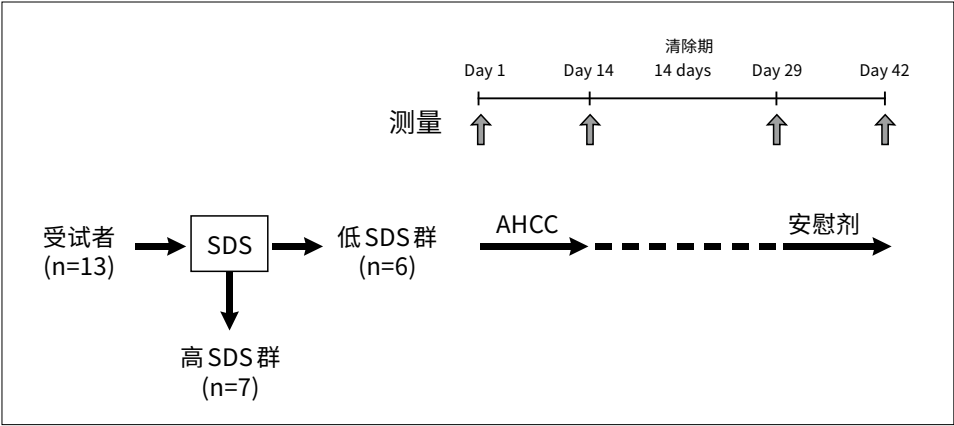


图6 实验概要

郁, 在40~49的情况下是轻度抑郁, 在超过50的情况下判断为中度或重度抑郁<sup>[28,29]</sup>。

7名受试者被分配为高SDS组(平均SDS评分: 45.0±5.7), 服用AHCC14天, 每天3g, 14天清洗期

后, 服用安慰剂14天。在摄取开始的第1天和第14天进行各种测量。

测量流程是首先用OSA (Oguri-Shirakawa-Azumi) 睡眠调查表MA版<sup>[30]</sup>评估睡眠质量, 在休息

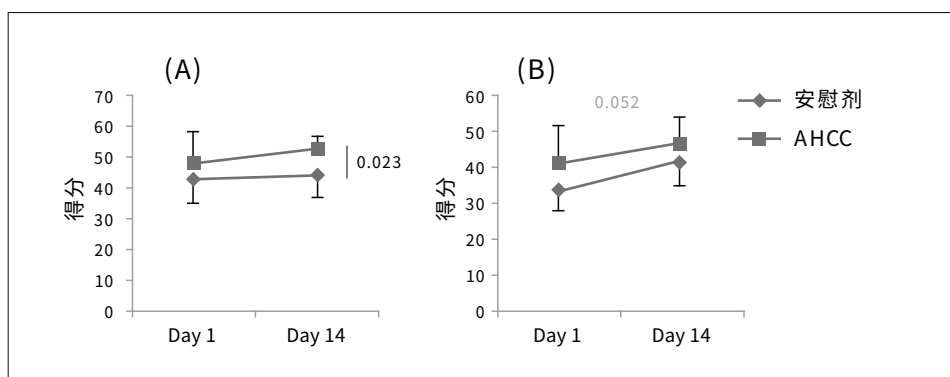


图7 AHCC/安慰剂摄取前后的OSA睡眠调查

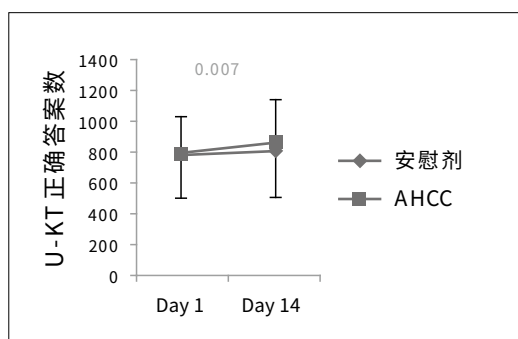
A: 入睡和睡眠维持 ( $p=0.023$ , 第14天安慰剂 vs AHCC)B: 疲劳恢复 ( $p=0.052$ , AHCC摄取前 vs 摄取后)

图8 AHCC/安慰剂摄取前后的U-KT正确答案数

( $p=0.007$ , AHCC摄取前 vs 摄取后)

5分钟后, 进行15分钟的U-KT。此后, 收集血液并测量NK活性(图6)。

OSA-MA是一种自我评价问卷, 由四个等级的16个问题组成, 包括“起床时的困倦”、“入睡和睡眠维持”、“做梦”、“疲劳恢复”和“睡眠时间”。摄入AHCC之前和之后“入睡和睡眠维持”没有显著变化, 但与摄入安慰剂后相比, 摄入AHCC后得分显著改善 ( $p<0.023$ )。此外, AHCC摄入改善了“疲劳恢复”评分 ( $p=0.052$ ) (图7)。

U-KT不仅用作精神压力负荷, 还用于企业的能力测试, 因为解决方案的速度和准确性可以掌握学习和工作能力的适应性和职务执行能力。在该研究中, 由于摄入AHCC, U-KT的正确反应的数量增加 ( $p<0.007$ ) (图8)。已知抑郁时会因工作记忆的容量减少而降低注意力、记忆力和工作能力<sup>[4,31]</sup>。因此, 预计AHCC可能有改善抑郁状态的作用。虽然这些

表2 自评抑郁量表(SDS)高分组AHCC/安慰剂摄取前后的NK细胞活性

	安慰剂	AHCC
Day 1	32.15±12.64	28.16±10.96
Day 14	29.70±10.73	37.84±15.92
P值(Day 1 vs Day 14)	0.59	0.02
变化量	-2.45± 6.58	9.68± 5.74*

\* $p<0.05$  (安慰剂 vs AHCC)

结果尚不明确, 但考虑到报道的动物实验中AHCC的抗应激作用<sup>[22]</sup>, 可以预期AHCC对抑郁状态的人显示抗应激作用, 从而改善注意力, 睡眠, 促进疲劳恢复, 对免疫功能有一定的改善作用。

在高SDS组中AHCC和安慰剂摄入后NK细胞活性的变化分别为-2.45±6.58点和9.68±5.74点, 在AHCC摄入期间显著增加。此外, 在摄入AHCC 14天后, NK细胞活性相对于安慰剂显著增加 ( $p<0.05$ ) (表2)。这些结果表明, AHCC增强了被认为是未病的轻度抑郁状态患者的NK细胞活性。

## 结论

AHCC已被证明可增强身体、精神和慢性压力负荷时的交感神经活性, 并改善免疫系统和精神系统的症状。此外, 在安静时, AHCC显示出舒缓身体的效果。因此, AHCC被认为是一种可改善神经免疫参数并维持心理健康的功能性食品。

# 参考文献

- [1] Bultz BD and Carlson LE : Emotional distress : The sixth vital sign in cancer care. J Clin Oncol, 23(26):6440-6441, 2005.
- [2] Liu JK, et al : Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein, and DNA in the brain of rats. FASEB J, 10 (13) : 1532-1538, 1996.
- [3] Han KS, et al : Stress and sleep disorder. Exp Neurobiol, 21(4):141-150, 2012.
- [4] Kumar A, et al : Stress : Neurobiology, consequences and management. J Pharm Bioallied Sci, 5(2):91-97, 2013.
- [5] Roth T and Ancoli-Israel S : Daytime consequences and correlates of insomnia in the United States: Results of the 1991 National Sleep Foundation Survey. II . Sleep, 22 (Suppl 2):S354-358, 1999.
- [6] Ader R and Cohen N: Psychoneuroimmunology: Conditioning and stress. Annu Rev Psychol, 44: 53-85, 1993.
- [7] Blazer DG: Psychiatry and the oldest old. Am J Psychiatry 157(12):1915-1924, 2000.
- [8] Konishi T: Brain oxidative stress as basic target of antioxidant traditional oriental medicines. Neurochem Res, 34(4): 711-716, 2009.
- [9] Holsboer F : Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression : Implications for therapy. J Affect Disord, 62(1-2):77-91, 2001.
- [10] Sapolsky RM, et al : How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. Endocr Rev, 21 (1) : 55-89, 2000.
- [11] Natelson BH, et al : Adrenal hormonal indices of stress in laboratory rats. Physiol Behav, 39 (1):117-125, 1987.
- [12] Imbe H, et al : Stress-induced hyperalgesia : Animal models and putative mechanisms. Front Biosci, 11:2179-2192, 2006.
- [13] Rhen T and Cidlowski JA : Antiinflammatory action of glucocorticoids new mechanisms for old drugs. N Engl J Med, 353 (16) : 1711-1723, 2005.
- [14] McDonald PG, et al : A biobehavioral perspective of tumor biology. Discov Med, 5 (30):520-526, 2005.
- [15] Kimata H, et al : Effect of hydrocortisone on spontaneous IgE and IgG4 production in atopic patients. J Immunol, 154(7) :3557-3566, 1995.
- [16] Kageyama T, et al : Self-reported sleep quality, job stress, and daytime autonomic activities assessed in terms of short-term heart rate variability among male white-collar workers. Ind Health, 36(3) :263-272, 1998.
- [17] Miró E, et al: When is pain related to emotional distress and daily functioning in fibromyalgia syndrome? The mediating roles of self-efficacy and sleep quality. Br J Health Psychol, 16 (4) : 799-814, 2011.
- [18] Irwin M, et al : Life events, depression, and natural killer cell activity. Psychopharmacol Bull, 22(4):1093-1096, 1986.
- [19] Locke SE, et al: Life change stress, psychiatric symptoms, and natural killer cell activity. Psychosom Med, 46(5):441-453, 1984.
- [20] Roman BE, et al : Short-term supplementation with active hexose correlated compound improves the antibody response to influenza B vaccine. Nutr Res, 33(1):12-17, 2013.
- [21] Terakawa N, et al : Immunological effect of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) in healthy volunteers: A double-blind, placebo-controlled trial. Nutr Cancer, 60 (5) : 643-651, 2008.
- [22] Wang S, et al : Beneficial effects of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) on immobilization stress in the rat. Dokkyo J Med Sci, 28(1):559-565, 2001.
- [23] Schellong F and Luderitz B: Regulationsprünge des Kreislaufs, Steinkopff, Darmstadt, 1954.

- [24] Nozawa I, et al : The relationship between orthostatic dysregulation and the orthostatic test in dizzy patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 253(4-5):268-272, 1996.
- [25] McNair DM and Lorr M : An analysis of mood in neurotics. *J Abnorm Psychol*, 69 : 620-627, 1964.
- [26] Shacham S: A shortened version of the profile of mood states. *J Pers Assess*, 47 (3) : 305-306, 1983.
- [27] Kuraishi S, et al : Development of the Uchida-Krapelin psychodiagnostic test in Japan. *Psychologia (Kyoto)*, 1:104-109, 1957.
- [28] Zung WW : How normal is depression? *Psychosomatics*, 13(3):174-178, 1972.
- [29] Zung WW : From art to science. The diagnosis and treatment of depression. *Arch Gen Psychiatry*, 29(3):328-337, 1973.
- [30] 山本由華史ほか: 中高年・高齢者を対象としてOSA睡眠調査票(M版)の開発と標準化. *脳と精神の医学*, 10(4):401-409, 1999.
- [31] Fossati P, et al : Executive functioning and verbal memory in young patients with unipolar depression and schizophrenia. *Psychiatry Res*, 89(3):171-87, 1999.

# 4) AHCC对胃肠功能障碍的作用

Fermín Sánchez de Medina<sup>1</sup>, Olga Martínez-Augustín<sup>2</sup>

### 导言

炎症性肠病 (inflammatory bowel diseases: IBD) 是一种以消化道的慢性炎症为特征与免疫有关的疾病, 典型的临床经过为活动期和缓解期不规则性交替。全球有超过400万人患有IBD, 患者在北美和欧洲最常见, 但在欧洲和美国以外疾病发生率正在增加<sup>[1,2]</sup>。欧洲和美国的患病率约为0.1%。

IBD主要有两种类型。克罗恩病的病灶发生在消化道的所有部位, 从回肠末端到近端结肠为好发部位, 而溃疡性结肠炎只发生在结肠。克罗恩病和溃疡性结肠炎是组织学和免疫学不同的疾病。例如, 克罗恩氏病发生在如上所述的消化道的所有部位, 基本特征为在炎症病变之间的正常组织部分有斑驳状分布的非连续性病变。相反, 溃疡性结肠炎的特征在于炎症向邻近扩散连续性病变。同时, 克罗恩病的炎症是一个透壁性的, 炎症跨越肠壁的所有层, 而溃疡性结肠炎的炎症主要只发生在粘膜表面。从免疫学来看, 克罗恩病以Th1型淋巴细胞的症状为主, 溃疡性结肠炎接近Th2型淋巴细胞相关症状。药理学方面也有一些差异, 两病多表现腹痛, 腹泻, 疲劳感和体重减轻等共同症状, 事实上有些患者不能鉴别患的是克罗恩病还是溃疡性结肠炎(无法分类的结肠炎)。

IBD在患者一生中缓解和复发迁延反复, 从而显

著降低患者的生活质量。到目前为止, 对溃疡性结肠炎除了必要时进行结肠全切除以外没有可以根治的方法。在大多数情况下, 疾病状态可以用抗炎药物如皮质类固醇或氨基水杨酸或免疫抑制药物如硫唑嘌呤或环孢菌素来控制。然而, 用这些药物治疗仅抑制持续的肠道炎症, 并不是解决潜在病理生理机制的治疗方法。尽管我们在过去几十年中努力开展IBD研究, 但我们对病因学和病理生理学的理解仍然有限。由于IBD是由遗传背景和环境因素之间复杂的相互作用而发病, 某些特定情况下对有些人会引起慢性炎症, 而另一些则不会。粘膜免疫调节异常, 屏障功能障碍和肠道菌群平衡的紊乱是炎症反应发生的主要原因<sup>[2-4]</sup>。对IBD的共同理解是, 由于丧失对肠道菌群的免疫耐受性, 细菌和细菌抗原会发生免疫反应和炎症反应。在无菌动物中诱导肠炎极其困难的事实是支持这一假说的最有说服力的证据之一。肠道菌群起着重要作用, 肠道菌群紊乱和免疫调节异常可以通过益生元、益生菌、合生元以及粪便和细菌菌群移植来治疗, 这扩大了IBD治疗的可能性。

### 作为益生元的AHCC

益生元是促进构建平衡肠道菌群的常用方法之一。益生元是二十年前新创造的术语, 被定义为: “能

<sup>1</sup> Fermín Sánchez de Medina : Professor, Department of Pharmacology, CIBERehd, School of Pharmacy, University of Granada (格拉纳达大学药学院 CIBERehd 药理学系教授)

<sup>2</sup> Olga Martínez-Augustín : Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology II, CIBERehd, School of Pharmacy, University of Granada (格拉纳达大学药学院 CIBERehd 生物化学与分子生物学 II 系教授)



表1 AHCC对TNBS诱导的结肠炎大鼠粪便细菌数量的影响

	C	T	SZ	AHCC100	AHCC500
	(克隆形成单位: log CFU)				
好氧菌	7.83±0.21 <sup>a</sup>	6.36±0.16 <sup>b</sup>	6.79±0.20 <sup>b</sup>	8.03±0.21 <sup>a</sup>	7.58±0.31 <sup>a</sup>
厌氧菌	8.34±0.18	8.76±0.21	8.16±0.13	9.17±0.23	8.58±0.26
乳酸菌	7.46±0.28 <sup>a</sup>	5.90±0.35 <sup>b</sup>	5.50±0.27 <sup>b</sup>	7.58±0.37 <sup>a</sup>	7.00±0.40 <sup>a</sup>
双歧杆菌	5.99±0.37 <sup>b</sup>	5.39±0.12 <sup>b</sup>	8.21±0.22 <sup>a</sup>	6.73±0.48 <sup>a</sup>	6.84±0.45 <sup>a</sup>
梭状芽孢杆菌	3.06±0.26 <sup>b</sup>	4.52±0.19 <sup>a</sup>	2.90±0.65 <sup>b</sup>	3.46±0.14 <sup>b</sup>	2.95±0.14 <sup>b</sup>

数值为平均值±标准误差、各组n=6。在每种细菌种中具有不同上标的平均值之间存在显著差异(p<0.05)。  
C: TNBS未处理非大肠炎组、T: TNBS处理组、SZ: TNBS处理柳氮磺胺吡啶给药组、AHCC100: TNBS处理AHCC投与组(100 mg/kg/day)、AHCC500: TNBS处理AHCC投与组(500 mg/kg/day)

够选择性地刺激结肠中一种或有限种类细菌的生长和作用, 并对宿主产生有益作用、难消化的食物成分”。摄入体内可改善宿主健康<sup>[5]</sup>。具有代表性的益生元是低聚糖, 因为它们难以消化, 所以不能在小肠中被有效吸收, 大部分摄入的低聚糖可以到达结肠。到达结肠的低聚糖被选择性地发酵和代谢为短链脂肪酸。短链脂肪酸(乙酸、丙酸和丁酸)对结肠健康很重要, 对肠道形态和功能, 血流和粘膜细胞增殖有益<sup>[6,7]</sup>。实际上, 短链脂肪酸是结肠上皮细胞的主要能量来源, 降低肠道pH值, 为双歧杆菌、乳酸杆菌和非致病性大肠杆菌等有益细菌的生长创造良好环境, 抑制具有低耐酸性的致病菌的生长。特别是已知丁酸对明确与IBD的炎症有关的核因子κB(nuclear factor κB:NF-κB)、炎性细胞因子白细胞介素-12(interleukin-12:IL-12)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α:TNF-α)等显示抑制作用<sup>[8,9]</sup>, 并通过多数作用途径参与抗炎症机制<sup>[10]</sup>。

在肠道炎症模型中, 各种类型的难消化低聚糖显示出改善肠道菌群和抗炎作用, 并被认为是这些作用可能是益生元的作用<sup>[11-13]</sup>。由于AHCC含有丰富的低聚糖, 我们假设AHCC在IBD动物模型中发挥治疗作用, 并且用三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid:TNBS)诱导结肠炎的大鼠来验证了它。TNBS是最常用于IBD模型, 亚慢性透壁结肠炎可持续数周。TNBS作为半抗原发挥作用, 并在与粘膜蛋白反应产生新的抗原后诱导强烈的免疫反应和炎症反应。除此之外, TNBS还引起显著的氧化应激。

在该研究中, 从诱导结肠炎前2天到诱导后6天,

每天通过管饲法(100mg/kg体重或500mg/kg体重)投与AHCC。柳氮磺胺吡啶(sulfasalazine:SZ, 200mg/kg体重), 一种常用于治疗IBD的药物, 作为标准治疗与AHCC相同的方式投与。包括一组给予溶剂的结肠炎(TNBS组)和一组未用TNBS治疗的非结肠炎(对照组)在内试验共分5组。

将大鼠随机分成5组, 在诱导结肠炎后6天解剖, 评价形态学和生化参数。此外, 为了验证AHCC的益生元作用, 通过粪便中的细菌谱检查肠道菌群的变化。肉眼指标的形态学评价显示AHCC的摄入可以减轻结肠炎。例如, 在AHCC组的大鼠中, 所有的损伤评分、坏死范围、结肠重量、结肠重量和长度的比例均低于TNBS组, 尽管没有显著差异, 但这些值通常都低于用柳氮磺胺吡啶治疗组。

在投与AHCC 500mg/kg体重的大鼠中未观察到显著的厌食, 并且与TNBS组相比有显著的体重增加。炎性细胞因子和趋化因子[IL-1β, IL-1受体, 单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1:MCP-1/CCL 2)]和TNF相关基因的表达水平降低, 作为中性粒细胞浸润标志的髓过氧化物酶活性降低, 炎症状态和作为上皮细胞的应激标记物的碱性磷酸酶活性降低。生化参数评价也表明通过投与AHCC, 与TNBS组相比, AHCC组炎症状况得到缓解。关于肠道细菌菌群, 与TNBS组相比, AHCC使好氧菌、梭菌属和乳酸菌的细菌数量正常化, 并且与对照组相比增加了双歧杆菌的数量(表1)。

最后, 对保护肠上皮表面的蛋白质-粘蛋白2-4(MUC2-4)基因的表达谱, 以及参与维持和治愈肠

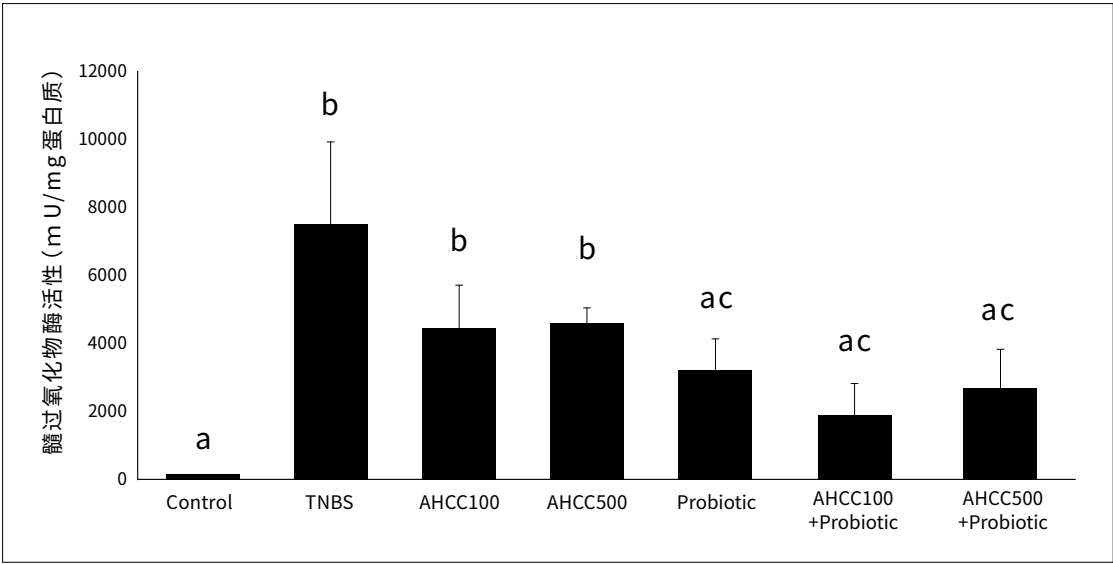


图1 TNBS 诱导的结肠炎大鼠中结肠的髓过氧化物酶活性

在结肠炎诱导前7天和在长期BB 536给药组和非给药组的诱导后每天给予AHCC。测量结肠样品中的髓过氧化物酶活性。标注了不同字母的平均值之间存在显著差异(p<0.05)。  
对照组：TNBS未处理非大肠炎组、TNBS：TNBS处理组、AHCC100：TNBS处理AHCC投与组(100 mg/kg/day)；  
AHCC500：TNBS处理AHCC投与组(500 mg/kg/day)；  
Probiotic(益生菌)：B. longum BB536投与组(5×10<sup>6</sup> CFU/day)、AHCC100+益生菌：AHCC(100 mg/kg/day)+B. longum BB536(5×10<sup>6</sup> CFU/day)投与组、AHCC500+益生菌：AHCC(500 mg/kg/day)+B. longum BB536(5×10<sup>6</sup> CFU/day)投与组

粘膜的肽三叶因子3(trefoil factor3:TFF3)基因的表达谱进行了评价。在TNBS诱导的结肠炎中TFF3和MUC基因的表达均升高,但是通过使用AHCC使其表达正常化<sup>[14]</sup>。这项临床前研究揭示了AHCC在肠道中的抗炎作用,这种作用可以通过AHCC益生元的作用来解释。此外,当本研究中对大鼠的剂量基于体表面积转换为人的剂量时,该AHCC的效果与临床相关剂量下使用的现有IBD药物效果相当。

促进平衡肠道菌群构建的另一种策略称为益生菌,并广泛用于调节肠道菌群为宿主提供有益效果。与益生元相比,益生菌是活细菌菌株(酵母菌株),其目的是直接改变肠道菌群的组成。为此,必须使大量益生菌到达结肠,通常需要投与大量益生菌,以胃酸能耐受的形式使用。然而,由于即使在使用灭活细菌的试验中也报告了阳性结果,微生物(菌株)作用于宿主的机制很难阐明,应该注意的是肠内活细菌成分可能比活细菌生长与这种机制更相关。这是由益生菌衍生的概念,被称之为代谢益生元(metabiotics)。

很明显,益生菌中使用的细菌种类与健康肠道微生物菌群中存在的细菌种类密切相关,益生元实际上会促进这些细菌的生长和活动。因此,可以预期合适的益生元和益生菌的组合具有协同效应(虽然称呼有些混乱,但它被称之为合生元)。除了AHCC的益生元性质,再加上使用长双歧杆菌BB 536(B. longum BB536)作为益生菌,通过上述TNBS的大鼠结肠炎诱导模型评价了合生元效应。除了作为益生元的AHCC单剂量组(AHCC 100mg/kg/day或500 mg/kg / day)之外,益生菌单一给药组(BB 536 5×10<sup>6</sup> CFU / day),合生元组(AHCC 100mg/kg/day和BB536或AHCC 500mg/kg/day和BB536的组合)和TNBS组以及如上述测试那样的没有出现症状的结肠炎对照组,总共有7组。该研究结果显示,分别给予益生元和益生菌的组有显著的抗炎作用,从体重增加,体重和结肠长度的比例,髓过氧化物酶活性(图1)以及一氧化氮合成酶表达的变化,AHCC和益生菌的组合显示出协同效应<sup>[15]</sup>。

特别是当AHCC为低剂量(100mg/kg/day)

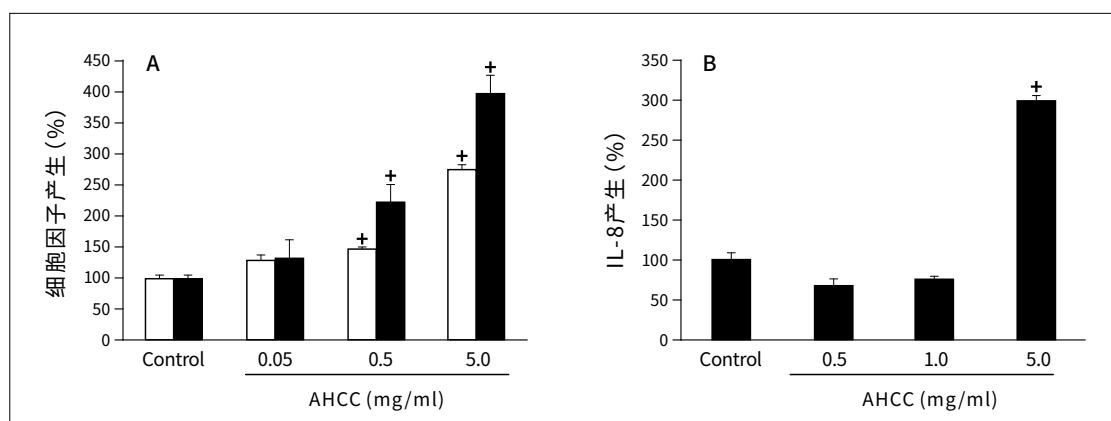


图2 AHCC对肠上皮细胞的影响

A: IEC 18肠上皮细胞对 GRO $\alpha$  和 MCP-1 产生的影响。

B: HT-29细胞对 IL-8 产生的影响。

向培养基中加入各种浓度的 AHCC, 并通过 ELISA 测定 24 小时后培养基中的细胞因子浓度。结果为 3 个不同实验的平均值  $\pm$  标准误差 (每个实验反复 3 次)。+ :  $p < 0.05$  (vs. 对照组)。

时, 证实了 AHCC 和益生菌的协同作用。这与实验设计一致, 分别阐明了益生元、益生菌和合生元之间干预效果的差异。在本研究中使用的结肠炎模型, 要从药理学角度或营养学角度阐明变化是困难的, 因此难以仔细检验协同效应。为了阐明通过干预增加的临床效果, 使用了相对低的剂量以利于检测出协同效应。

这些使用 IBD 模型的研究支持 AHCC 对结肠炎的治疗效果。AHCC 的作用机制与益生元的性质一致, 如使肠道菌群紊乱正常化, 短链脂肪酸产生增加等。

TNBS 模型很常用于结肠炎的研究, 与 IBD 的症状非常相似, 但限制之一是与人的 IBD 存在很多不同之处。TNBS 诱导的结肠炎症不是严格的慢性炎症, 炎症不会持续存在, 它会在没有治疗的情况下在几周内逐渐愈合。在 IBD 中, 淋巴细胞被认为是免疫病原性机制的中心, 但这种炎症不是由淋巴细胞引起的, 因为 TNBS 诱导的结肠炎通常与淋巴细胞无关<sup>[16]</sup>。因此, 基于我们得到的 AHCC 的发现, 我们还通过 CD4<sup>+</sup> CD62L<sup>+</sup> T 细胞移植测试了 AHCC 在结肠炎模型中的抗炎作用。该动物模型主要用于 IBD 免疫学研究, 将具有很少调节性 T 细胞的淋巴细胞池经肠胃外移植给不具淋巴细胞的小鼠以诱发结肠炎。在该模型中, 移植的淋巴细胞与肠道菌群发生反应, 在

几周内发生结肠炎。该模型的结肠炎显然是涉及 T 细胞的真正的慢性炎症, 如我们的小组所示, 可以通过治疗干预来调节。

通过将幼稚 CD4<sup>+</sup> CD62L<sup>+</sup> T 细胞移植到免疫缺陷小鼠中诱导结肠炎。8 周后, 将小鼠随机分组并通过管饲法使用 AHCC (75mg /day) 或载体 (对照组)。除此之外, 还建立了未发生结肠炎的组。与对照组相比, AHCC 给与组的疾病活动指数 (DAI)、结肠损伤程度和结肠炎症标志物 (髓过氧化物酶和碱性磷酸酶活性) 较低, 并且在离体研究中, 与对照组相反, 在 AHCC 治疗组中, 炎症细胞因子的产生被正常化。形态学上, 对照组中结肠的重量和长度的比例加倍, 而在 AHCC 给与组中, 没有观察到显著的增加, 而是显示出良好的反应。AHCC 倾向于使炎症标志物的 mRNA 水平正常化, 特别是 TNF 和 IL-1 $\beta$  (通常结肠炎引起 TNF 和 IL-1 $\beta$  升高)。由于该模型与人 IBD 非常相似, 因此这里获得的结果是支持 AHCC 在肠道中的抗炎作用的有力证据。此外, 与上述大鼠的 TNBS 模型获得的结果相结合, AHCC 被证明是抑制慢性 IBD 患者肠道炎症的有希望的素材, 尽管进一步的临床研究是必要的<sup>[17]</sup>。

## 其他作用

如前一节所述, AHCC 通过增强先天免疫反应

和适应性免疫反应显示出稳定的免疫调节功能。此外, AHCC已被用作癌症免疫疗法中的生物反应调节剂。最近的研究表明, 除了AHCC的益生元特征外, 在IBD模型中存在免疫调节作用的可能性。为了证实这一点, 检查了在没有肠道细菌的条件下AHCC对肠上皮细胞和单核细胞/巨噬细胞的作用。当通过向肠上皮细胞和单核细胞添加AHCC来测量炎性细胞因子的分泌时, 显示诱导细胞因子[生长控制癌基因 $\alpha$ :GRO $\alpha$ /CXCL1, MCP-1/CCL2]分泌(参见图2A)。通过siRNA分析显示, Toll样受体4(toll-like receptor 4:TLR 4)和衔接分子髓系分化因子88(myeloid differentiation primary response 88:MyD 88)参与其中。在单核细胞中, AHCC不是减少而是刺激许多炎性细胞因子的分泌, 包括IL-8(参见图2B)、IL-1 $\beta$ 和TNF(数据未显示)。这种作用显示对NF- $\kappa$ B和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase:MAPK)的药理学抑制高度敏感。总之, 这些结果表明AHCC激活肠上皮细胞和单核细胞的TLR4并诱导下游信号传导, 导致NF- $\kappa$ B和MAPK的激活以及炎性细胞因子的分泌<sup>[18]</sup>。

这些结果似乎与IBD治疗的经验不相符。以前的研究表明抑制TLR, 特别是TLR4功能, 可能对IBD的免疫致病性有效<sup>[19]</sup>, 实际上在IBD患者中TLR4的表达显示增加<sup>[20]</sup>。TLR4与其他病原体相关的分子模式识别受体一起参与肠上皮细胞, 单核细胞和其他细胞中病原体识别的先天免疫系统的激活。然而, 肠道更复杂。据报道, LR和其他模式识别受体的敲除小鼠或其相关的信号分子如MyD88更易于诱导结肠炎。存在结肠炎在敲除小鼠中自发发生的情况。这些研究结果表明, 许多重要的细胞保护功能, 如维持肠上皮细胞的屏障功能, 存活和稳定性都与TLR信号有关<sup>[21]</sup>。

另一个问题是肠道的屏障功能不仅涉及物理屏障而且涉及粘膜免疫系统。并且这种粘膜免疫系统可能被遗传因素等许多因素削弱。一些研究人员表示, TLR对IBD的影响是“多刃剑(比双刃更

多)”。这是因为尚不清楚在粘膜病的不同阶段, 是激活TLR, 还是抑制RTLR, 或者两者联合中哪种为最佳方式<sup>[17]</sup>。使用AHCC的这项研究结果表明, IBD主要是粘膜屏障防御系统异常的结果, 免疫系统没有过度反应, 而是粘膜免疫系统相对弱化这是一致的。由于在肠上皮细胞和巨噬细胞TLR4与生物体内粘膜屏障功能增强有关, TLR的激活将显示治疗效果<sup>[19]</sup>。

## 结论

尽管进行了广泛的研究, IBD的发病机制仍然不明, 但近年来有假说提示IBD是对肠腔抗原有过度或异常的免疫反应, 或者说是合适的但无效的免疫反应结果。IBD患者的肠道菌群平衡紊乱也被认为是使炎症反应持续的一个重要因素。最近的研究结果表明, 粘膜屏障功能的改变, 肠道菌群平衡的紊乱和全身性疾病是相互关联的。事实上, 已经观察到存在于体内的细菌在肥胖和脂肪肝中充当抗原并且参与潜在的炎症。因此, 益生元的使用会影响肠道细菌的平衡, 恢复IBD炎症反应和抗炎反应所必需的粘膜稳态(体内平衡), 它可能有助于全身性疾病的管理。

AHCC含有丰富的低聚糖, 被认为是益生元。在结肠炎模型的动物实验中, AHCC显示出作为益生元, 正常化肠道菌群和具有改善结肠炎的形态学和生物化学参数的作用。此外, AHCC还通过TLR4促进免疫调节, 诱导肠上皮细胞和巨噬细胞中细胞因子的分泌, 至少在某些条件下它增强了粘膜屏障功能并具有抑制炎症的作用。

综上所述, 很明显需要进一步的临床研究, 而这些在体外和体内研究结果表明, AHCC可能有助于控制IBD患者的炎症。

## 参考文献

- [1] Ananthakrishnan AN : Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol

- Hepatology, 12(4):205-217, 2007.
- [2] Hold GL, et al: Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol*, 20 (5): 1192-1210, 2014.
  - [3] Ko JK and Auyeung KK: Inflammatory bowel disease: Etiology, pathogenesis and current therapy. *Curr Pharm Des*, 20 (7): 1082-1096, 2014.
  - [4] Gyires K, et al: Gut inflammation: Current update on pathophysiology, molecular mechanism and pharmacological treatment modalities. *Curr Pharm Des*, 20 (7): 1063-1081, 2014.
  - [5] Gibson GR and Roberfroid MB: Dietary modulation of the human colonic microbiota. Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*, 125(6):1401-1412, 1995.
  - [6] Damaskos D and Kolios G: Probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease: Microflora 'on the scope'. *Br J Clin Pharmacol*, 65(4):453-467, 2008.
  - [7] Scheppach W: Effects of short chain fatty acids on gut morphology and function. *Gut*, 35(Suppl 1):S35-S38, 1994.
  - [8] Säemann MD, et al: Anti-inflammatory effects of sodium butyrate on human monocytes: Potent inhibition of IL-12 and up-regulation of IL-10 production. *FASEB J*, 14(15):2380-2382, 2000.
  - [9] Segain JP, et al: Butyrate inhibits inflammatory responses through NF- $\kappa$ B inhibition: Implications for Crohn's disease. *Gut*, 47(3):397-403, 2000.
  - [10] Strober W and Fuss IJ: Pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of IBD. *Gastroenterology*, 140(6):1756-1767, 2011.
  - [11] Daddaoua A, et al: Goat milk oligosaccharides are anti-inflammatory in rats with hapten-induced colitis. *J Nutr*, 136(3):672-676, 2006.
  - [12] Hoentjen F, et al: Reduction of colitis by prebiotics in HLA-B27 transgenic rats is associated with microflora changes and immunomodulation. *Inflamm Bowel Dis*, 11 (11):977-85, 2005.
  - [13] Koleva PT, et al: Inulin and fructo-oligosaccharides have divergent effects on colitis and commensal microbiota in HLA-B27 transgenic rats. *Br J Nutr*, 108 (9): 1633-1643, 2012.
  - [14] Daddaoua A, et al: Active Hexose Correlated Compound acts as a prebiotic and is anti-inflammatory in rats with hapten-induced colitis. *J Nutr*, 137(5):1222-1228, 2007.
  - [15] Ocón B, et al: Active Hexose-Correlated Compound and *Bifidobacterium longum* BB536 exert symbiotic effects in experimental colitis. *Eur J Nutr*, 52 (2): 457-466, 2013.
  - [16] Ghosh S and Panaccione R: Anti-adhesion molecule therapy for inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*, 3 (4): 239-258, 2010.
  - [17] Mascaraque C, et al: Active Hexose Correlated Compound exerts therapeutic effects in lymphocyte driven colitis. *Mol Nutr Food Res*, 58(12):2379-2382, 2014.
  - [18] Daddaoua A, et al: The nutritional supplement Active Hexose Correlated Compound (AHCC) has direct immunomodulatory actions on intestinal epithelial cells and macrophages involving TLR/MyD88 and NF- $\kappa$ B/MAPK activation. *Food Chem*, 136(3-4):1288-1295, 2013.
  - [19] Cario E: Therapeutic impact of toll-like receptors on inflammatory bowel diseases: A multiple-edged sword. *Inflamm Bowel Dis*, 14 (3):411-421, 2007.
  - [20] Cario E and Podolsky DK: Differential alteration in intestinal epithelial cell

- expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun*, 68(12):7010-7017, 2000.
- [21] Cario E : Toll-like receptors in inflammatory bowel diseases : A decade later. *Inflamm Bowel Dis*, 16(9):1583-1597, 2010.
- [22] Sturm A and Dignass AU : Epithelial restitution and wound healing in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 14(3):348-353, 2008.
- [23] Rhee SH : Lipopolysaccharide : Basic biochemistry, intracellular signaling, and physiological impacts in the gut. *Intestinal Res*, 12(2):90-95, 2014.

# AHCC的抗衰老作用

奥山哲矢<sup>1</sup>

## 导言

功能性食品AHCC已被证明对癌症和传染病等疾病可带来良好的效果(见本书中的III-2、III-3、IV-1、IV-2)。据报道,肝细胞癌患者通过服用AHCC,肝癌切除术后癌症复发率降低,生存时间延长等预后得以改善<sup>[1]</sup>。此外,AHCC也被认为具有免疫激活作用(见III-1)<sup>[2]</sup>。因此,可以预计AHCC应用到疾病预防方面将取得良好效果。

## AHCC的延寿效果

我们通过使用线虫*C.elegans*(秀丽隐杆线虫)来阐明AHCC对寿命的影响(译者注:线虫是适合于研究寿命控制的模型生物)。在饲喂AHCC的线虫中,作为抗衰老因子而受到瞩目的热休克蛋白(HSP)的表达增加,这表明与线虫的长寿有关。本专栏介绍AHCC的抗衰老研究和AHCC的长寿效应及其分子机制。

秀丽隐杆线虫是属于线形动物门的小动物。体长约1毫米,具有无肢体器官的简单躯体。在自然界中,它们生活在土壤中并捕食细菌等,并且不会寄生于其他动物和植物。线虫是由布伦纳博士于20世纪60年代在英国提出的模型生物,并已被用于生长和神经系统的研究<sup>[3]</sup>。由于秀丽隐杆线虫的身体是透明的并且可以在活着的状态下在显微镜下进行观察,所以已经阐明

了其生长发育阶段的所有细胞谱系。随着发育研究的进展,还发现了程序性细胞死亡和细胞凋亡的概念。对神经系统的研究正在进行,神经回路的所有连接点也已解明。还详细分析了记忆和学习等。

与其他研究领域相比,衰老和寿命研究是一个相对较新的研究领域。衰老是生理衰退的过程,人们认为预期寿命是由环境因素决定的。另一方面,根据经验已知,如果环境不变,寿命(最大寿命)由每种动物物种决定,因此很难想象遗传因素对寿命的确定有很大影响。根据这种思路,近年来使用模型生物进行生命控制的研究已经取得了进展。线虫的个体预期寿命短至约20天,它是适合研究生命控制的模型生物。已经发现了其具有延长寿命表型(年龄)的突变体,并将该突变体命名为年龄-1<sup>[4]</sup>。

年龄-1突变体的长寿表型仅由一个基因突变引起,并且发现该基因是编码磷脂酰肌醇-3激酶的基因,其是细胞内信号传导的主要因子<sup>[5]</sup>。当线虫被置于恶劣的环境中时,它们会发育成与幼虫正常发育阶段不同的Dauer幼虫。覆盖着一层称为厚角质层的坚韧薄膜的Dauer幼虫不需要营养摄入,它可以抵抗各种外部压力,并且存活时间比经历正常发育的线虫长<sup>[6]</sup>。年龄-1的基因产物是胰岛素/IGF信号传导的组成因子,其以抑制方式起作用,使得线虫通常不迁移至该发育阶段。与dauer幼虫形成相关的基因被命名为daf,并且发现了许多基因。其中的大

<sup>1</sup>奥山哲矢:立命馆大学生命学部 生命医科学科 助教

多数基因已被证明与线虫的寿命有关。daf-16 基因编码FOXO型转录因子,其直接调节许多与寿命相关的基因的转录,现已知它对果蝇和小鼠的daf-16同源FOXO型转录因子的寿命控制起着很重要的作用<sup>[7]</sup>。

我们发现将功能性食品AHCC加入到野生型线虫的饲料中,寿命显著延长了约10%<sup>[8]</sup>。尽管AHCC使产卵数量略有下降,但没有观察到生长迟缓和发育阻碍等明显的副作用。因为AHCC的这种寿命延长效果不会使缺乏daf-16的突变体的寿命延长,有人提出AHCC是通过寿命控制中发挥核心作用的胰岛素/IGF信号传导而延长寿命。另一方面,在野生型线虫中,AHCC显著增强了对热的耐受性。在热休克中,一过性地诱导了称为热休克蛋白(HSP)的应激基因组的表达。热休克因子-1(HSF-1)被认为是负责诱导这些HSP基因表达的转录因子,据报道HSP-1基因对线虫的耐热性和寿命起作用<sup>[9]</sup>。使用HSF-1缺失的突变体,AHCC无增强耐热性的作用。另外,AHCC促进热休克时HSP基因组的表达。此外,我们发现了HSF-1基因的反义转录物,并发现AHCC使HSF-1反义转录物的表达增加<sup>[8]</sup>。反义转录物是从与mRNA相同基因座的相反链为模板转录的非编码RNA,并具有与mRNA互补的序列。在哺乳动物细胞中,存在通过结合并稳定反义转录物至mRNA来调节其表达的基因<sup>[10]</sup>。这些结果表明,AHCC通过转录后调节等机制增强HSF-1的活性,并通过增强HSP基因组的表达诱导,提高了耐热性,并使寿命延长。

### 线虫 *C. elegans* 的基因组计划

秀丽隐杆线虫的基因组计划于1998年在人

类基因组计划之前完成<sup>[11]</sup>。结果显示有许多与包括人在内的哺乳动物共同的基因,并且有共同的长寿相关基因和信号转导机制。可以看出,由长寿相关因素(包括上述胰岛素信号通路和热休克转录因子HSF-1)形成的相互作用网络是防止衰老的关键,因此它在许多物种中得以保存<sup>[7]</sup>。特别是,许多HSP具有使新生蛋白质折叠的分子伴侣功能。分子伴侣不仅在蛋白质合成过程中进行质量控制,还能选出变性蛋白质并使之重折叠和降解,并在变性蛋白质过量时进一步发挥诱导细胞凋亡的重要作用<sup>[12]</sup>。据说蛋白质聚集是人类退行性疾病,如亨廷顿氏舞蹈病、阿尔茨海默病、帕金森病,许多与年龄有关的疾病,如白内障,年龄相关性黄斑变性和动脉硬化等许多疾病的病因之一,HSP有助于防止蛋白质的异常聚集<sup>[8,13]</sup>。由于蛋白质变性不仅由热休克引起,而且还由诸如活性氧,重金属和炎性刺激等各种因素引起,因此作为分子伴侣的功能对于细胞存活和维持体内稳定状态是重要的。据报道,随着衰老的进展,HSP的表达在许多组织中降低,并且HSF-1的转录活性被抑制<sup>[14-16]</sup>。

### 结束语

今后通过阐明维持HSF-1转录因子活性和抑制衰老过程中HSP表达降低的分子机制,作为具有抗衰老作用的功能性食品,AHCC有望进一步的发展。

### 参考文献

- [1] Matsui Y, et al : Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: A prospective cohort



- study. *J Hepatol*, 37(1):78-86, 2002.
- [2] Mallet JF, et al : Active Hexose Correlated Compound (AHCC) promotes an intestinal immune response in BALB/c mice and in primary intestinal epithelial cell culture involving toll-like receptors TLR-2 and TLR-4. *Eur J Nutr*, 55 (1) : 139-146, 2016.
- [3] Brenner S : The genetics of *Caenorhabditis elegans*. *Genetics*, 77 (1):71-94, 1974.
- [4] Johnson TE: Increased life-span of age-1 mutants in *Caenorhabditis elegans* and lower gomperz rate of aging. *Science*. 249(4971):908-912, 1990.
- [5] Morris JZ, et al: A phosphatidylinositol-3-OH kinase family member regulating longevity and diapause in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 382 (6591):536-539, 1996.
- [6] Riddle DL and Albert PS : Genetic and environmental regulation of dauer larva development. In Riddle DL (eds) *C. elegans II* , pp739-768, Cold Spring Harbor Lab. Press, Plainview, NY, 1997.
- [7] Kenyon C : The genetics of aging. *Nature*, 464(7288):504-512, 2010.
- [8] Okuyama T, et al : Active Hexose Correlated Compound extends the lifespan and increases the thermotolerance of nematodes. *FFHD*, 3(6):166-182, 2013.
- [9] Hsu AL, et al : Regulation of aging and age-related disease by DAF-16 and heat-shock factor. *Science*, 300 (5622) : 1142-1145, 2003.
- [10] Matsui K, et al : Natural antisense transcript stabilizes inducible nitric oxide synthase messenger RNA in rat hepatocytes. *Hepatology*, 47 (2) : 686-697, 2008.
- [11] The *C. elegans* Sequencing Consortium. The *C. elegans* Sequencing Consortium. Genome Sequence of the Nematode *C. elegans*: A Platform for Investigating Biology. *Science*, 282(5396):2012-2018, 1998.
- [12] Balch WE, et al : Adapting proteostasis for disease intervention. *Science*, 319:916-919, 2008.
- [13] Wyttenbach A, et al : Heat shock protein 27 prevents cellular polyglutamine toxicity and suppresses the increase of reactive oxygen species caused by huntingtin. *Hum Mol Genet*, 11(9):1137-1151, 2002.
- [14] Wu B, et al : The effect of age on the synthesis of two heat shock proteins in the hsp70 family. *J Gerontol*, 48(2): B50-56, 1993.
- [15] Gagliano N, et al : Mechanisms of aging and liver functions. *Dig Dis*, 25(2):118-123, 2007.
- [16] Kayani AC, et al : The exercise-induced stress response in skeletal muscle : Failure during aging. *Appl Physiol Nutr Metab*, 33(5):1033-1041, 2008.



## IV. 病例研究



# 1) 病例报告 1

川口 雄才<sup>1</sup>

### 导言

对于被诊断为癌症的患者,一般建议将手术或化疗作为首选治疗方案,但也有患者拒绝接受西医治疗。在本文中,我们介绍了在癌症患者中使用AHCC获得诸如长期存活,生活质量改善(QOL),精神痛苦得以缓解等结果的病例。

### 病例A:拒绝胃癌手术, 服用AHCC而长期生存

手术和化疗是西医治疗胃癌的主流。这是因为统计学上5年生存率优于其他治疗方法。然而,有些患者因为害怕手术或因怀疑化疗的效果和担心其副作用而拒绝接受手术。这次报告的病例,虽然被告知早期胃癌并推荐手术和化疗等,但他对西医的治疗方法表示怀疑,因此希望进行替代疗法,并通过替代疗法获得了长期生存的结果。

#### 1. 详细病历

患者:62岁,男

主诉:拒绝手术

家族史:无特别记录

既往史:于1994年5月6日因直肠癌行直肠切除术(癌症分期:不明)

现病史:1996年6月被诊断为早期胃癌、内视镜下行粘膜切除术(EMR)。2000年5月被确诊在原部位复发胃癌,虽然建议他接受手术治疗,但因对西医的不信任感,于同年6月30日为了实施替代疗法而来本院就诊。自来院起开始服用AHCC 3.0g/day(3.0克/天),没有进行癌化疗。不过,每1~2个月进行一次上消化道内窥镜检查,每6个月进行一次血液采样和腹部CT等检查。

上消化道内窥镜检查(GIF):2000年7月8日的GIF确认胃上部后壁有IIb病变,组织病理学诊断为印戒细胞癌(图1)。2003年6月28日的GIF显示癌病灶稍微增大(图2)。2006年9月9日的GIF显示IIb+IIc病变合并溃疡性病变(图3)。2010年2月17日的GIF显示IIa+IIb病变合并隆起性病变(图4)。2014年6月19日的GIF显示肿瘤进展至1型晚期癌症(图5)。

知情同意:每次来院就诊时都建议患者做手术,但其不接受。然而,由于2014年肿瘤标志物正常(CEA 1.0 ng/mL, CA 19-9 9.9 U/mL),未发现转移(图6)告诉患者手术后有可能完全康复,患者因而同意接受手术治疗。

手术结果:2014年7月23日进行胃切除术,重建手术为Roux-en Y,癌症分期为IIIc。

治疗过程:手术后经过顺利,截至2016年3月

<sup>1</sup>川口 雄才:北河内藤井医院院长

## 〔病例 A〕

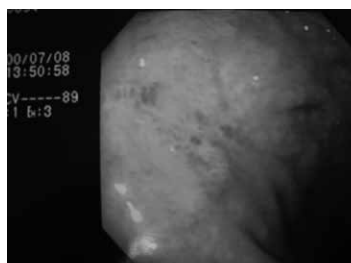


图1 (2000年7月8日)

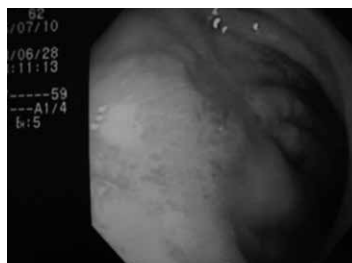


图2 (2003年7月28日)



图3 (2006年9月9日)

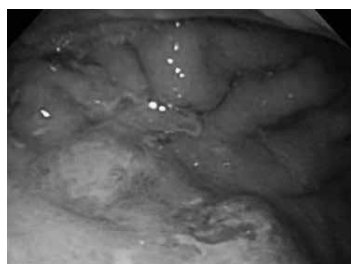


图4 (2010年2月17日)



图5 (2014年6月19日)

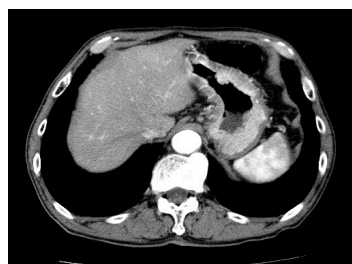


图6 (2014年7月8日)

23日,未发现复发或转移。由于它是IIIc期的晚期癌症,而且拒绝推荐的癌症化疗,现在正在尝试各种替代疗法,如AHCC和中医。

## 2. 讨论

早期胃癌手术治疗显示良好结果,手术后的5年生存率为95.4%,5年无复发生存率也为93.7%<sup>[1]</sup>。这是随着日新月异的手术技术改进的结果,但尚未达到100%的数字。这就是为什么,本例患者尽管最初接受了最先进的称为EMR的治疗<sup>[2]</sup>,因为四年后的复发而对西医产生不信任感,继而对替代疗法寄予希望。然而,如果早期胃癌放置不治会导致怎样的结果,既没有论文资料,也没有5年生存率是多少的循证医学(evidence-based medicine:EBM)的科学依据。

因此,在本病例中,寄希望于AHCC的免疫调节作用<sup>[3]</sup>,让患者开始每天服用3.0g。虽然没能使癌症消失,但带来14年的长期生存。此外,尽管进展为晚期癌症状态,但在手术时没有转移性病灶,处于IIIc期状态,现在没有发现复发或转移。

目前,胃癌治疗的首选是手术,但现有医疗的现实是对拒绝手术的患者无能为力。但是,如果有某

种东西可以调节免疫力,那么就可以将其视为可以依赖的治疗手段。抱着这样的期待让本例患者使用AHCC的结果显示,作为功能性食品的AHCC是有效的。

## 参考文献

- [1] 矢島和人, 岩崎善毅: 腹腔鏡下胃癌手術の適応拡大—進行胃癌に対するLAGは妥当か?—再発形式からみた腹腔鏡下胃切除術の適応拡大の可能性. 癌の臨床, 60(4):401-409, 2014.
- [2] 田邊 聡: 早期胃癌に対する内視鏡治療の現況と将来展望(総説). 北里医学, 45(1):1-9, 2015.
- [3] 三浦健人ほか: AHCCの基礎と臨床—最近の話題—. 日本補完代替医療学会誌, 6(1):1-7, 2009.

### 病例 B：不能手术切除的胃癌， 尝试经肠瘘投与 AHCC

目前对不能手术切除的胃癌尚未确立明确的治疗方法,现状是根据病人的一般状态对症治疗。因为这种情况,使医生放弃了积极的治疗,并建议患者接

## 〔病例 B〕

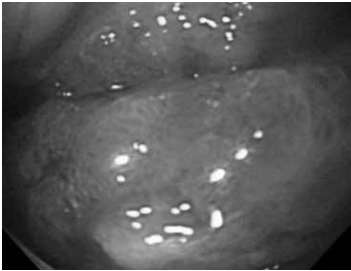


图1 EC直下的上消化道内窥镜检查

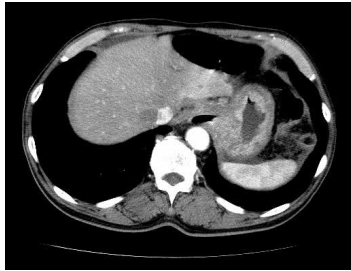


图2 从EC至体下部的腹部CT检查

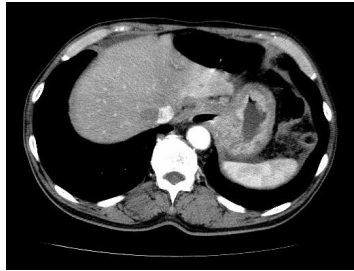


图3 腹部CT检查(转移和腹水储留)

受姑息治疗和终末期护理。然而,对于患者本人和其家人来说,有些人可以接受现实,但大多数人都无法接受并经常是仿佛处在了迷路的十字路口。这次我报告的病例是以“抓到了稻草的感觉”来到我们的医院就诊,通过积极地尝试各种各样的治疗方法,提高了生活质量并享受了有意义的生活。

## 1. 详细病历

患者:68岁,男

主诉:胸部灼热感,吞咽困难

家族史:无特别记录

既往史:无特别记录

现病史:2014年9月4日被诊断为食道贲门交界处(EC)到胃下部的胃周4型胃癌(组织诊断为中度分化型腺癌)。此时只能建议患者接受姑息治疗,但患者想看看是否有其他治疗方法,于是找到了我们医院,于同年9月11日入院。

入院时体检:全身和腹部检查未发现异常。

入院时血液检查:WBC  $8,100/\mu\text{L}$ 、RBC  $4.73 \times 10^6/\mu\text{L}$ 、Hb 15.1 g/dL、Ht 45.9%、PLT  $2.21 \times 10^5/\mu\text{L}$ 均正常,生化学检查无异常。血液CEA:1.4 ng/mL和CA19-9: 10 U/mL也正常。

上消化道内窥镜检查(GIF): GIF不能通过EC直下部位,粘膜浮肿,不能确认肿瘤(图1)。

腹部CT检查:腹部食道浮肿状态,胃部从EC到胃体下部全周性浮肿状态(图2)。此外,在脾门部观察到淋巴结转移,并且还确认有腹水储留(图3)。

手术所见:2014年9月22日接受手术。肿瘤侵入胰腺体部分并进一步侵入腹部食道。此外,确认了腹

水储留和腹膜种植(T4bN3M1, IV期),因此放弃了胃切除术并在距离Tritz韧带约30cm的空肠处构建了肠痿。

术后经过:从术后第3天开始,使用低剂量的TS-1(每次80mg,每两天一次,不停药)和PTX(每次60mg,每周一次,连续三周,停药一周,进行三个疗程)进行低剂量抗癌药化疗。从术后第7天开始,经肠痿投与AHCC 3.0g/day。AHCC很难溶解,最初使用时需借助于护士的帮助,随后患者自己乐意将其溶解并注射。随着癌症的进展,发生狭窄使膳食的摄入量变得不足,所以在狭窄的部位放置了一个支架,但仍不能摄入足够的食物。只好从肠痿注入肠内营养剂进行营养管理。平安地与家人一起迎来了新年,并乐意地接受着每天经肠痿注射AHCC和肠内营养剂,于2015年2月23日安详离世。

## 2. 讨论

对不能切除的胃癌的治疗主要是对症治疗,如有胃出血时施行胃切除术和放射治疗<sup>[1]</sup>,有狭窄时放置支架<sup>[2]</sup>或施行旁路手术<sup>[3]</sup>等。如上所述,即使现代的医学治疗可以消除患者身体上的痛苦,但是没有能够从精神上满足患者好好生存的愿望的治疗方法。

在这种情况下,因为是末期癌症就很容易放弃而不做任何治疗。但是,如果可能的话,我认为医生是想要与患者密切配合并对其进行治疗的。因此,在我们医院,即使我们知道治疗的意义不大,只要患者希望给予治疗,我们会积极的尝试各种治疗来满足病人的愿望。本例患者因肿瘤浸润很广,原发肿瘤已不可能切除,抱着对AHCC免疫调节作用<sup>[4]</sup>和食欲

增强作用<sup>[5]</sup>的期望,我做了构建肠痿的手术,以便经肠痿注射AHCC。尝试的结果,使患者获得了更好的生活质量。尽管AHCC难以溶解,但它仍然可以从肠痿中注射,并建议将来对膳食摄入不足的病人,也采用从肠痿管或胃管注射的方法。

## 参考文献

- [1] 奥村雄一郎ほか: 切除不能胃癌からの出血に対して二度の緩和的放射線治療と経動脈塞栓術を施行した1例. 癌と化学療法, 42(12):1665-1667, 2015.
- [2] 竹野 淳ほか: スtent留置により長期経口摂取が可能であった進行胃癌の1例. 癌と化学療法, 42(12):1686-1688, 2015.
- [3] 西川和宏ほか: 胃空腸バイパス手術症例における術前予後指標の検討. 外科と代謝・栄養, 49(2): 95-100, 2015.
- [4] 三浦健人ほか: AHCCの基礎と臨床—最近の話題一. 日本補完代替医療学会誌, 6(1):1-7, 2009.
- [5] 川口雄才, 上山泰男:【臨床におけるサプリメント】臨床におけるサプリメント;私はこのように指導する 免疫増強サプリメント(AHCC, 紫イペ). Progress in Medicine, 24 (6): 1455-1459, 2004.

## 病例 C：用 AHCC 改善肝内胆管癌患者的生活质量

胆道癌的预后较差,即使可以通过手术切除,复发或转移率也很高<sup>[1]</sup>。当癌症复发和转移时,大多数癌症患者觉得沮丧,失去生活的希望并变得抑郁。但如果不放弃希望而寻找一切生存的机会,就会找到替代医疗。这次报告的病例在手术后复发,癌症化学疗法也没有效果,虽然曾经郁闷过但克服了,在不放弃希望地寻找治疗方法过程中与AHCC偶遇,将他此后的人生从痛苦变为快乐能够有意义地度过。

### 1. 详细病历

患者:73岁,男

主诉:在体检时发现肝功能异常

家族史:无特别记录

既往史:无特别记录

现病史:2012年11月14日被诊断为肝内胆管细胞癌(组织诊断为中度分化型腺癌),进行了肝左叶3区域切除术和肝门淋巴结清扫术。由于2013年5月复发,开始了对癌症的化疗。然而,由于肿瘤逐渐增大,由化疗引起的副作用也变得更严重,于2014年9月28日到我院接受替代治疗。

就诊时血液检查:WBC 2,600 / $\mu$ L、RBC  $2.28 \times 10^6$  / $\mu$ L、Hb 7.8 g/dL、Ht 22.8%、PLT  $2.8 \times 10^4$  / $\mu$ L表明全血细胞减少。肝功能和肾功能未见异常。血液CEA 5.2 ng/mL表明稍微升高,CA19-936.9 U/mL在正常范围。

就诊时腹部CT检查:在残余的肝脏中观察到多个大小不一的肿瘤(图1),并且证实有胸腔积液(图2)和腹水(图3)储留。

治疗经过:从我院就诊时给予AHCC 3.0g/day,未给予癌症化学治疗。服用AHCC后,食欲改善,体重增加约3kg。生活也变得比以前更加雄心勃勃了,由于没有了癌症化学疗法的影响,以前无法享受的旅行也与家人一起实现了数次。到2015年1月17日永眠为止的期间,生活质量得以保持,安全地和家人一起欢度新年,以良好的精神状态度过最后时光。

### 2. 讨论

肝内胆管癌的主流治疗是手术<sup>[2]</sup>和化疗<sup>[3]</sup>,但现状是,当复发和/或转移时,西医就无能为力了。这就是为什么建议患者接受姑息治疗和终末护理的原因。由于2002年世界卫生组织给姑息治疗下的定义是“对于因危及生命的疾病而面临问题的患者及其家人,通过在早期阶段发现疼痛和其他身体问题,社会心理问题,精神问题以及准确的评估和应对(治疗/处置)来预防和减轻痛苦,这是一种改善生活质量的方法”,它得到大力提倡,目前的医疗实践是试图通过积极预防和减轻痛苦来改善生活质量。然而,虽然在物质治疗方面已进行积极干预<sup>[4-6]</sup>,但在精神治疗方面不充分,还处在起步状态<sup>[7]</sup>。



# 〔病例 C〕



图1 残存肝脏的腹部 CT 检查

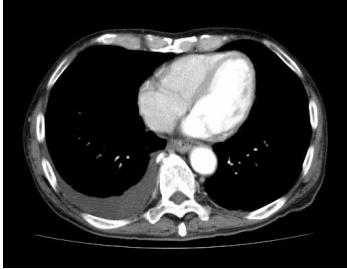


图2 残存肝脏的腹部 CT 检查 (胸水)



图3 残存肝脏的腹部 CT 检查  
(腹水储留)

由于之前就已经报告AHCC的免疫调节作用<sup>[8]</sup>,这次使用AHCC的目的是为了减轻癌症复发和/或转移引起的精神痛苦和癌症化疗的副作用<sup>[9]</sup>。AHCC如期望的那样,缓解了患者的心理困扰并改善了生活质量。由此可见,AHCC对姑息治疗产生了极好的效果。

## 参考文献

- [1] 調 憲ほか:【肝内胆管癌の新しい規約と治療戦略】再発肝内胆管癌の治療. 臨床雑誌外科, 78(2):168-171, 2016.
- [2] 有泉俊一ほか:【肝内胆管癌の新しい規約と治療戦略】肝内胆管癌切除後の補助化学療法. 臨床雑誌外科, 78(2):163-167, 2016.
- [3] 島田和明ほか:【肝内胆管癌の新しい規約と治療戦略】肝内胆管癌手術におけるリンパ節郭清の意義. 臨床雑誌外科, 78(2):155-162, 2016.
- [4] 春原啓一, 西脇公俊:【外科医に求められる積極的緩和医療-延命と症状緩和の狭間で】知っておきたい緩和医療の積極的介入法 がん性疼痛に対する神経ブロック療法. 臨床外科, 70(13):1500-1508, 2015.
- [5] 森岡秀夫ほか:【外科医に求められる積極的緩和医療-延命と症状緩和の狭間で】知っておきたい緩和医療の積極的介入法 骨転移に対する手術および骨修飾薬を用いた薬物療法. 臨床外科, 70(13):1493-1499, 2015.
- [6] 太田恵一朗, 松崎圭祐:【外科医に求められる積

極的緩和医療-延命と症状緩和の狭間で】知っておきたい緩和医療の積極的介入法 癌性腹水に対するCARTと薬物療法. 臨床外科, 70(13):1487-1492, 2015.

- [7] 平出麻衣子:心療内科医が緩和医療・サイコオンコロジーを始めました“空気のような存在を目指して. チーム医療における心療内科医の役割”. 日本心療内科学会誌, 19(suppl):56, 2015.
- [8] 三浦健人ほか:AHCCの基礎と臨床—最近の話題一. 日本補完代替医療学会誌, 6(1):1-7, 2009.
- [9] 宇留島隼人ほか:AHCCによるがん化学療法の有害事象軽減に関する臨床試験. 機能性食品と薬理栄養, 7(1):131, 2011.

## 病例 D：胃癌减瘤术后应用 AHCC

现在对原发性腹膜癌和卵巢癌通常施行减瘤术<sup>[1,2]</sup>,但对胃癌除了阳性腹膜灌洗液细胞学诊断为阳性(CY1)以外做得不多<sup>[3]</sup>。这是因为即使在原发性腹膜癌或卵巢癌中,预期通过减少肿瘤也可以提高存活率,与此相反,在胃癌中并不如此。这是因为即使在原发性腹膜癌或卵巢癌中,预计通过减少肿瘤也可以提高存活率,相反,在胃癌中并不如此。然而,从生活质量的角度来看,对于那些有望手术切除的肿瘤(即使很小)的人来说,是否切除将成为生死攸关的问题。这里,报告一例希望切除IV期胃癌的病例,并且术后生活质量有所提高。

〔病例 D〕



图1 从胃角部至前庭部的上消化道内窥镜检查

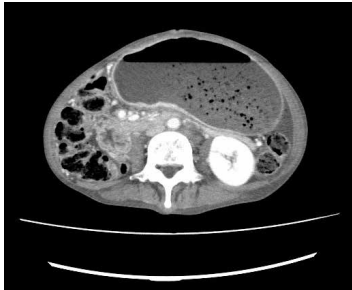


图2 胃的腹部CT检查

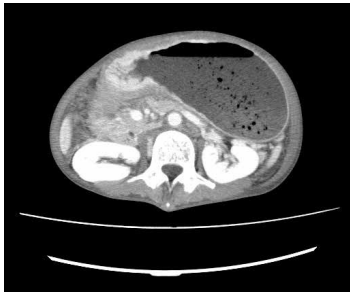


图3 胃的腹部CT检查

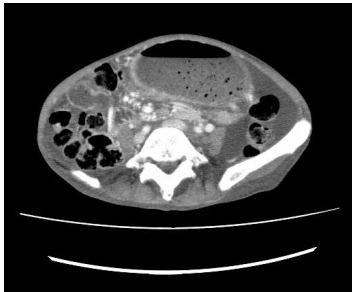


图4 胃的腹部CT检查

1. 详细病历

患者:57岁,女

主诉:食欲不振和吞咽困难

家族史:无特别记录

既往史:无特别记录

现病史:从2014年8月左右开始,食欲不振和吞咽困难,同年10月在附近的医院被诊断为IV期胃癌。据说此时癌已不可能切除,建议接受化疗。抱着切除肿瘤的希望和接受替代治疗的目的,2014年10月31日来本院就医并入院。

入院时体检:腹部整体呈鼓胀状态,但未触及浅表淋巴结等。

入院时血液检查:WBC为 $5,600/\mu\text{L}$ 是正常的,RBC为 $4.33 \times 10^6/\mu\text{L}$ ,Hb  $9.7\text{g/dL}$ ,Ht 31.2%确认贫血。肝功能和肾功能正常,但总蛋白降至 $4.8\text{g/dL}$ ,Abl降至 $2.2\text{g/dL}$ 。血液CEA  $3.7\text{ng/mL}$ 和CA 19-9  $25.8\text{U/mL}$ 在正常范围。

上消化道内窥镜检查:从胃角到前庭部分观察到4型肿瘤(图1),纤维镜未通过。组织诊断为低分

化腺癌。

腹部CT检查:胃内有多量内容物、胃呈扩张状态(图2)。从胃前庭部至幽门部全周性壁肥厚(图3)。还确认有腹水(图4)。

手术所见:2014年11月7日施行手术。癌症病变侵入胰腺体部分,但进行了全胃切除术以减轻肿瘤的重量(T4aN3M1、Stage IV),并做了Roux-en-Y重建术法。

治疗经过:从术后第十天开始用AHCC $3.0\text{g/day}$ 。从术后一个月开始用TS-1( $80\text{mg/day}$ ,每两天一次、不停药)和PTX(每次 $60\text{mg}$ ,每周一次,连续三周、停药一周,治疗三个疗程)低剂量癌化疗。通过联合应用AHCC和癌症化学疗法,几乎没有观察到副作用。术后与家人一起度过了愉快而有意义的时光。直到2015年4月23日去世的一周前,还一直和女儿一起分享自己的爱好。

2. 讨论

手术仍然是治疗胃癌的首选。出于这个原因,当听说肿瘤不能通过手术切除时,患者非常沮丧,

甚至失去生活的欲望。即使如此, 仍然有些患者转换心境并抱着一线希望致力于癌症化疗, 甚至有些患者抱着在某地会有外科医生替自己切除肿瘤的想法而通过旅行去寻找。

这时, 作为外科医生, 即使没有EBM, 也因该对患者的感受做出反应, 似乎从“积极预防减轻痛苦、并通过缓解疼痛来改善生活质量”的观点<sup>[4]</sup>来看也是合理的。然而, 外科医生怀疑肿瘤减量手术会增加癌症的数量反而缩短患者的生命, 所以如果有任何方法可以提高患者的生活质量, 就有可能鼓励医生去试行。

期待AHCC的免疫调节作用可带来各种各样的效果<sup>[5]</sup>。本例患者将减瘤术与AHCC并用, 术后生活质量提高, 度过了有意义的余生。因此AHCC不仅对患者及其家属, 而且对外科医生来说也会成为心灵的支柱。

## 参考文献

- [1] 吉川裕之:【腹膜恶性肿瘤】原发性腹膜肿瘤的診断と治療 原发性腹膜癌。臨床雑誌外科, 77(10): 1130-1133, 2015.
- [2] 加藤一喜ほか:再発卵巣がんに対して腹腔鏡下腫瘍減量手術を施行した一例。日本産科婦人科内視鏡学会雑誌, 31(suppl):271-271, 2015.
- [3] 永田啓明ほか:Stage IV胃癌の治療戦略-CY1胃癌の再評価および予後の層別化-。癌と化学療法, 41(12):2235-2238, 2014.
- [4] Definition of Palliative Care. WHO:2002.
- [5] 三浦健人ほか:AHCCの基礎と臨床—最近の話—。日本補完代替医療学会誌, 6(1):1-7, 2009.

## 病例 E：应用 AHCC 与低剂量抗癌剂联合治疗晚期胃癌

近年来, 癌症化疗的进展显著, 已经开发了各种癌症化学治疗药物, 分子靶向药物等<sup>[1-3]</sup>。虽然5年生存率已经提高, 但另一方面同样值得注意的是, 许多患者由于癌症化疗的副作用而遭受痛苦折

磨也是事实。因此, 许多患者拒绝接受癌症化疗, 即使接受了癌症化疗, 有些患者因癌症化疗的副作用不能保持生活质量而中途停止治疗。在本报告中, 我们使用低剂量的癌症化学药物治疗, 目的是减轻癌症化疗的副作用, 并且因为并用AHCC, 改善了患者的生活质量。

### 1. 详细病历

患者73岁, 女

主诉: 食欲不振

家族史: 无特别记录

既往史: 无特别记录

现病史: 2015年3月初开始食欲不振, 同年3月3日在附近医院就医, 被诊断为胃癌引起的多发性肝转移。即使意识到死亡, 也不愿放弃治疗, 为了接受替代医疗而来本院就诊。

入院时血液检查: WBC 12,700/ $\mu$ L、CRP 1.71 mg/dL 表明有炎症反应, 但无贫血。AST 102 U/L、ALT 59 U/L、ALP 1,000 U/L、 $\gamma$ -GTP 527 U/L、LDH 568 U/L表明肝功能异常。血中CEA 2.4 ng/mL、CA19-9 4.0 U/mL显示正常。上消化道内窥镜检查: 胃角部后壁有Ⅱa+Ⅱc病变(图1)。病理组织诊断为高分化的腺癌。

腹部CT: 肝脏有多数转移灶(图2-A、B)。

治疗经过: 从2015年3月9日开始用AHCC 3.0g/day。同年3月17日开始用TS-1(80 mg/day, 每两天一次、不停药)和PTX(每次60 mg, 每周一次, 连续三周、停药一周, 治疗三个疗程)低剂量癌症化疗。尽管癌症化疗结束后的2015年6月2日的腹部CT中, 转移病灶从没有变化到稍微有所增大(图3-A、B), 但血CEA 4.9 ng/mL和CA 19-9 3 U/mL正常。之后, 积极致力于治疗, 保持食欲和活力, 于2015年8月24日去世。

### 2. 讨论

近年来, 已经进行了各种尝试作为癌症化疗副作用的对策<sup>[4-6]</sup>。然而, 它仍然不足, 发生癌症化疗副作用的患者仍然不断出现。这是因为癌症化疗的目的是杀死癌细胞, 同时破坏到正常细胞并

# 〔病例 E〕



图1 胃角部后壁的上消化道内窥镜检查

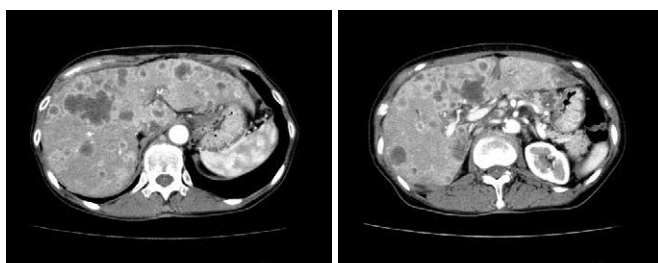


图2 肝脏的腹部 CT 检查  
(2015年3月3日)

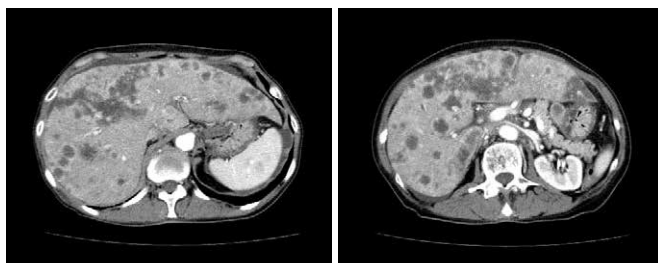


图3 肝脏的腹部 CT 检查  
(2015年6月2日)

产生副作用。因此, 如果将癌症化学疗法的目的从使癌细胞死亡转变为维持现状的话, 正常细胞不会被破坏因而几乎没有副作用。换句话说, 通过将癌症化学疗法的剂量灵活地减少到通常量的1/2至1/4, 对癌细胞的攻击减少, 但对正常细胞的攻击也减少。这样做的话人们会担心癌症化疗的效果是否会下降, 但此时, 通过使用具有免疫调节作用的AHCC<sup>[7]</sup>, 像这次这样低剂量的癌症化疗也取得了充分的预期效果, 生活质量也得到改善。这表明低剂量癌症化疗联合使用AHCC对治疗效果和QOL是有益的。

## 参考文献

- [1] 門脇重憲, 室 圭:【切除可能なStage IV胃癌に対する外科治療】薬物療法の効果と限界 Stage IV胃癌化学療法における長期生存の検討. 臨床外科, 68 (13):1410-1415, 2013.
- [2] 渡邊浩一郎, 白尾国昭:【上部消化管疾患—変貌する疾患構造のなかで実地医家に求められる最新知識のすべて—】実地医家が知っておくべき治療の進歩とその活用 胃癌化学療法の進歩—分子標的薬剤を含めて—. Medical Practice, 30 (7):1241-1243, 2013.
- [3] 根本 洋ほか:【外科医が行う胃癌化学療法】外科医

の行う切除不能胃癌の化学療法における現状. 癌の臨床, 57(1):47-51, 2011.

- [4] 永田直幹:【チーム医療のなかでの漢方薬の果たす役割】がん化学療法と漢方薬の現状. 癌と化学療法, 42(13):2423-2429, 2015.
- [5] 松橋延壽ほか:【外科医が知っておくべきがん薬物療法の副作用とその対策】がん薬物療法のマネジメン

トと副作用対策. 臨床外科, 70(5):526-531, 2015.

- [6] 南 博信ほか:【がん分子標的治療の副作用と対策】新しい分子標的治療の副作用対策. がん分子標的治療, 13(1):72-78, 2015.
- [7] 三浦健人ほか:AHCCの基礎と臨床—最近の話題一. 日本補完代替医療学会誌, 6(1):1-7, 2009.

# 2) 病例报告 2

Norbert Szaluś<sup>1</sup>

### 导言

AHCC被认为是对接受化学疗法和放射疗法的癌症患者有益的功能性食品,但是关于AHCC对罕见癌症和自身免疫性疾病的支持作用的报道并不多。本文介绍了笔者十多年来将其用于非常罕见的癌症和自身免疫性疾病的经验。

### 病例 A : AHCC 用于患特发性血小板减少性紫癜的11岁女孩

特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura:ITP),也称为免疫性血小板减少性紫癜,是一种血液凝固疾病,可导致轻或过度的瘀血或出血。辅助血液凝固的血小板异常减少,就会发生ITP。儿童和成人都会发生ITP。儿童经常在病毒感染后发生ITP,通常不治疗也会痊愈,而成人往往会成为慢性疾病。

ITP的可见症状包括以四肢为中心自然形成的紫癜和瘀点,流鼻血,牙龈出血或月经过多(月经时出血过多),如果血小板计数低于20,000/ $\mu$ l,上述的任何症状都可能发生<sup>[1]</sup>。非常低的血小板计数(小于10,000/ $\mu$ l)可能导致口腔或其他粘膜上自形成血肿(血液肿块)。轻度挫伤或擦伤后出血时间会延长。

ITP的治疗方法取决于患者的症状和血小板计数。通常是通过静脉注射甲基强的松龙或泼尼松等皮质类固醇来治疗。其他治疗方案包括免疫抑制剂、血小板生成素受体激动剂、脾切除术(去除脾脏)以及实验和新药(氨苯砜、利妥昔单抗)。

这里报告一例患有ITP的11岁女孩。她的首发症状是在2009年10月。患者因挫伤出现点状出血,特别多见于四肢,呈现典型的ITP症状。2009年10月血小板的首次计数为10,000/ $\mu$ l(正常范围是150,000~400,000/ $\mu$ l)。她在医院和家中使用地塞米松24mg/day治疗。血小板计数上升至14,000/ $\mu$ l。几个月后,由于在地塞米松治疗期间出现了副作用,减少了地塞米松的剂量后,血小板数量也减少。因此,为了暂时缓解症状,使用了免疫球蛋白。2010年5月,医生建议她进行脾脏切除术,但她父母不同意。2010年10月来本院初诊,当时血小板计数为20,000/ $\mu$ l。然后在本院开始使用AHCC 1.5 g/天,7个月后症状消失,血小板计数为150,000/ $\mu$ l(正常水平)。虽然是我个人的看法,但我认为应该认真考虑将AHCC用于ITP患者的治疗。

### 参考文献

- [1] Cines DB, McMillan R: Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Annu Rev Med, 56: 425-442, 2005.

<sup>1</sup> Norbert Szaluś : Director, ImmunoMedica Clinic

## 〔病例C〕

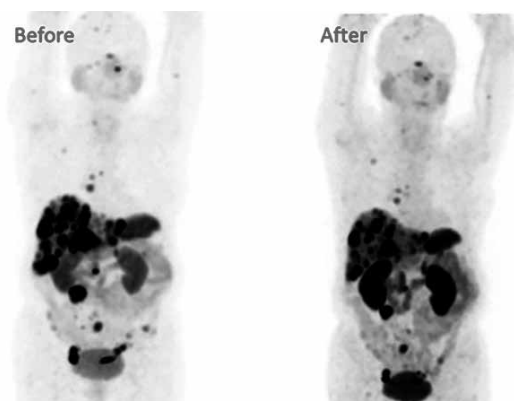


图1 比较 $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE+AHCC治疗前后的PET-CT ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE)结果

### 病例B：AHCC对接受放射性同位素制剂治疗的散发性神经内分泌肿瘤患者的免疫系统和不良反应的影响

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor:NET)是罕见的肿瘤,由在细胞膜上表达神经胺摄取机制和/或特异性肽受体的异质性肿瘤组构成。作为NET特征的生长抑素受体的过度表达发生在75-90%的病例中,因此生长抑素可用于这些肿瘤的定位和治疗。通常NET可以表现为多种功能性或非功能性内分泌综合征。正如熟知的那样它们可能具有其他相关的肿瘤,它们也具有不同的组织学模式和预后。它们起源于内分泌腺,如垂体、甲状旁腺和(神经内分泌)肾上腺、以及腺体组织(甲状腺或胰腺)内的内分泌胰岛和分散在外分泌细胞之间的细胞,如消化器官和呼吸器官的内分泌细胞。70%以上的NET是胃肠胰NET(gastroenteropancreatic NET:GEP-NET)。

NET的经典治疗方法是手术、化学疗法、生长抑素类似物注射剂,以及新的治疗选择,包括用放射性同位素如钇-90( $^{90}\text{Y}$ )标记的生长抑素类似物(DOTA-TATE)。

本研究评价了AHCC对NET患者免疫功能的影响。研究开始前获得了区域伦理委员会的批准。组织病理学确认的NET患者被纳入本研究。这些患

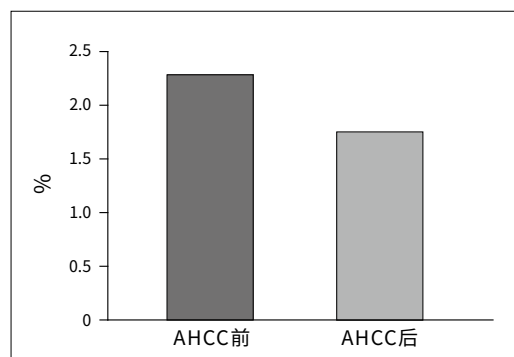


图2 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>细胞减少

者以8-10周的间隔用四剂 $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE (3.7GBq/m<sup>2</sup>/剂)治疗。在最后一剂 $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE治疗后3个月,用生长抑素类似物 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE做了对照CT和PET/CT。患者在饭前40分钟每天服用6gAHCC(2g×3次)。以下是3例患者研究结果的中间报告。

最后一剂 $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE使用后3个月的结果显示: T(CD3<sup>+</sup>)淋巴细胞,辅助/诱导(CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>),NK(CD3<sup>+</sup>CD16/56<sup>+</sup>)型细胞和调节性T(CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>)细胞(Tregs)分别减少了4.91%、36.27%、14.48%和28.2%;细胞毒性T(CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>)和NK(CD3<sup>+</sup>CD16/56<sup>+</sup>)细胞分别增加了60.43%和18.84%。

最后一剂 $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE使用后12个月的结果显示: CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD16/56<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>细胞(Tregs)分别减少了10.83%、45%、19.2%和34%; CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>和CD3<sup>+</sup>CD16/56<sup>+</sup>细胞分别增加了49.2%和14.3%。比较最后一剂放射性同位素治疗后3个月和12个月的免疫参数, CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD16/56<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD16/56<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>细胞(Tregs)分别减少了5.12%、15%、12.9%、6.3%和6.1%; CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>细胞增加了6.3%。PET/CT和CT检查结果显示,所有患者在联合治疗( $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TATE+AHCC)12个月后均有部分效果(参见图



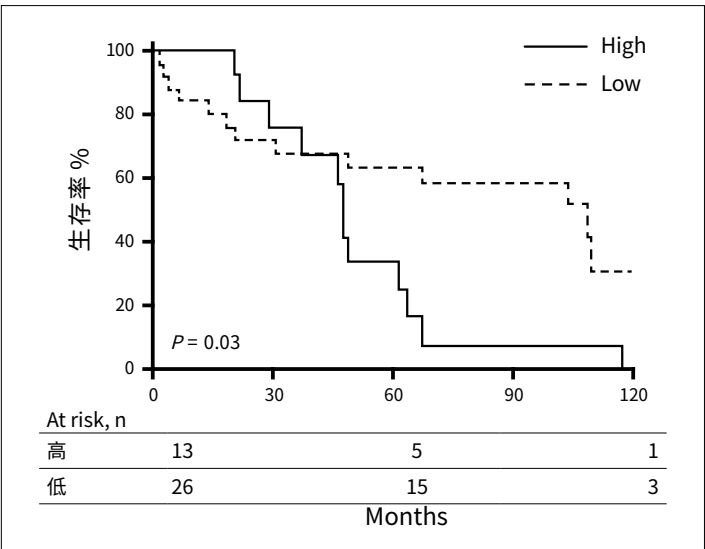


图3 NET患者中Treg细胞数量(高/低)总生存率的差异 (引自参考文献3)

〔病例 C〕

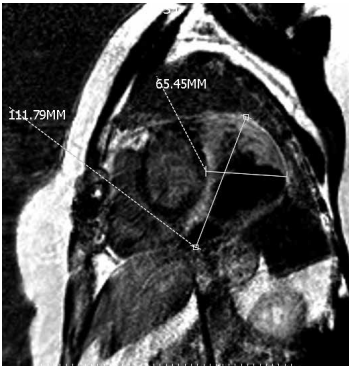


图1 ADIC化疗后的MRI(2013年11月)显示病情恶化。

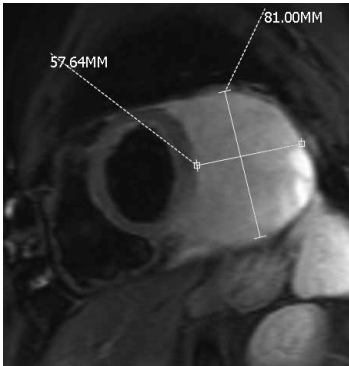


图2 MRI(2014年1月)显示AHCC和Selol治疗后肿瘤缩小。



图3 MRI(2014年4月)显示治疗6个月稳定。

1)。

在笔者至今为止的放射性同位素治疗实践中，发现补充应用AHCC期间改善了患者的生活质量。此外，这项针对NET患者的研究表明，AHCC在放射性同位素疗法3个月和12个月增加了细胞毒性T细胞和NK(CD3CD16/56<sup>+</sup>)细胞的数量并降低了具有抑制活性的CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup>(见下图2)。NK细胞的增加意味着针对癌症的治疗获得了更好的疗效。

正常情况下，FoxP3<sup>+</sup>Tregs是抗肿瘤反应的

必需抑制因子，维持宿主组织的免疫耐受性<sup>[1]</sup>。FoxP3<sup>+</sup>Tregs的高浸润预计会产生不良后果。因此，FoxP3<sup>+</sup>Tregs作为潜在预后因子的可能性被受到研究，它们也可能成为新的治疗靶点<sup>[2]</sup>。这是第一次显示AHCC治疗后抑制细胞FoxP3<sup>+</sup>Treg细胞减少的研究。根据Katz等的研究，Tregs细胞的数量与NETs3治疗后的总生存率呈负相关(图3)<sup>[3]</sup>。我们的初步结果表明，AHCC可能会提高NET患者的总生存率。需要进一步的研究来证实其他患者使用是否有同样的结果。



## 参考文献

- [1] Sakaguchi S, et al : Regulatory T cells and immune tolerance. Cell, 133 (5) : 775-787, 2008
- [2] Shang B, et al : Prognostic value of tumor-infiltrating FoxP3 + regulatory T cell in cancers : A systematic review and meta-analysis. Sci Rep, 5:15179, 2015
- [3] Katz SC, et al : T cell infiltrate and outcome following resection of intermediate-grade primary neuroendocrine tumours and liver metastases. HPB, 12(10):674-683, 2010

### 病例 C : AHCC, Selol 和化学疗法 用于治疗左心房和左心室的 梭形细胞肉瘤

原发性心脏肿瘤很少见, 发病率在0.001%~0.28%之间<sup>[1]</sup>。在原发性心脏肿瘤中, 约75%为良性, 其余25%的心脏肿瘤是恶性的。肉瘤是最常见的, 占病例的一半到四分之三<sup>[2]</sup>。心轴梭菌细胞肉瘤被归类为未分化的肉瘤。它们通常涉及左心房并可延伸至心包, 导致心包血肿。

心脏肉瘤预后不良, 平均存活期不到一年, 但也罕有长期生存的报告。外科手术切除是治疗的主要方法, 但这只不过是缓解症状的对症疗法而已, 对心脏恶性肿瘤的心脏移植也还存在很多问题<sup>[3]</sup>。可以尝试新的辅助化疗以减少肿瘤量并促进手术切除, 术后化疗(配合多种药物的方案, 通常包括多柔比星)或放射治疗也可能有效。

由波兰研究人员首先发现的Selol, 在治疗中没有它的等效物, 很明显需要新的毒性比亚硒酸钠(IV)低的硒化合物, 结果从化学修饰的向日葵油中合成了硒酸三甘油酯。Selol是通过将硒酸盐(IV)掺入到植物油的脂肪酸分子中而获得的亚硒酸甘油三酯的混合物。在Selol治疗后, DNA降解主要存在于HL-60/Dox细胞中, 其受到Selol的影响最大。这可能是由溶酶体中存在的核酸酶引起的, 因为在

这些细胞中观察到溶酶体内容物的完全分散。DNA的降解可能不是受到半胱氨酸蛋白酶活性的影响, 因为没有检测到活化的半胱氨酸蛋白酶<sup>[3]</sup>。

2013年5月一名44岁的女性来我院就诊, 其劳动时感觉胸部沉重, 运动时出现NYHA III级的呼吸困难。2D超声心动图和MRI显示侧壁和左心房的大肿块(直径约55mm)。鉴于她这种临床症状, 不能适应手术。从2013年8月至2013年11月, 她用ADIC(阿霉素133.5mg, 达卡巴嗪1335mg)方案化疗治疗。由于MRI(见下图1)显示病情恶化, 2014年2月停止了化疗。

从第三次化疗开始, 开始服用AHCC 3g/day。两周后, 患者的生活质量明显得到改善。接着她开始摄入Selol, 1月份的MRI观察到肿瘤缩小(图2)。2014年2月, 除Selol和AHCC外, 开始了下一次化疗。2014年4月的MRI显示疾病稳定(图3)。在接下来的化疗后, 患者决定继续使用AHCC和Selol治疗。该患者于2015年4月去世。

## 参考文献

- [1] Chahinian AP, et al : Chapter 95. Tumors of the heart and great vessels. In Kufe DW, et al (eds) , Holland-Frei Cancer Medicine, 6th ed. BC Decker, Hamilton, 2003.
- [2] McManus B and Lee CH : Chapter 69. Primary tumors of the heart. pp1815-1828. In Libby P, et al (eds) , Braunwald's Heart Disease, 8th ed. Saunders, Philadelphia, 2008.
- [3] Suchocki P, et al : The activity of selol in multidrug-resistant and sensitive human leukemia cells. Oncol Rep, 18 (4) : 893-899, 2007.

### 病例 D : AHCC 对因呼气一氧化 氮引起的轻中度哮喘患者的 抗炎症作用

哮喘是一种慢性炎症性呼吸道疾病。根据

Schott的报道, 欧洲的哮喘发病率约为3000万人<sup>[1]</sup>。在波兰, 由Samoliski等从2006年到2008年进行的一项研究表明30%至40%的人口患有过敏性疾病的周期性或慢性症状。哮喘症状在受研究人群中平均发生率为13.6%。这包括19.3%的6~7岁儿童, 10%的13~14岁儿童和12.4%的20~44岁成人<sup>[2]</sup>。欧洲的流行病学研究表明, 只有5.1%的患者获得了良好的哮喘控制<sup>[3]</sup>。

呼出一氧化氮(eNO)由人的肺产生, 在病理生理学上可提示哮喘等肺部疾病。对于哮喘患者的eNO, 临床上有标准化的测定方法。eNO检测方法可以快速简便地检测出肺部支气管炎症(肿胀)。临床诊断为哮喘的5名患者参加了检测。在餐前40分钟, 每天服用1g AHCC(500mg×2次)。在服用1g AHCC之前和之后进行eNO的测量。平均观察时间为8.4周。试验前, 患者的eNO平均值为38.4 ppb(十亿分之一)。健康受试者的正常范围为20ppb~30ppb。试验后, eNO值的平均值从38.4 ppb降至19.8 ppb。结果显示AHCC可以减少轻度和中度

哮喘患者的eNO量。

AHCC是一种有前途的提取物, 可以减少轻度和中度哮喘患者的eNO含量, 并且被认为有可能替代这种疾病的传统类固醇治疗。这种效果在本书第III-4章中描述的抗炎作用可以做出解释。

#### 参考文献

- [1] van Moerbeke D (ed) : European Allergy White Paper : Allergic diseases as a public health issue in Europe. UCB Institute of Allergy, 1997.
- [2] Samolin' ski B, et al : Prevalence of asthma in children, adolescents and young adults in Poland - Results of the ECAP study. Alergia Astma Immunologia, 14 (1) : 27-34, 2009.
- [3] Schott M and Seissler J : Dendritic cell vaccination : new hope for the treatment of metastasized endocrine malignancies. Trends Endocrinol Metab, 14(4):156-162, 2003.

# 3) 病例报告 3

Edwin A. Bien<sup>1</sup>

### AHCC 用于晚期癌症患者的 临床意义

目前在菲律宾被公认的恶性肿瘤临床管理是1)手术, 2)化疗, 3)放射治疗。无论是由于癌症早期发现还是由于菲律宾人的生活习惯西化, 无可否认菲律宾的癌症发病率确实有所增加。虽然寿命的延长仍有疑问, 但很明显发病模式已从传染病向生活方式疾病转移。对大多数患者和家属而言, 如何选择治疗方案不仅取决于医疗水平, 还取决于其支付适当医疗保健的能力。

即使使用最先进的仪器, 癌症手术仍然存在通过血管或淋巴系统将微量的恶性细胞转移到其他器官的风险。放射治疗机已经发展到精确敏感, 但它们仍然可能损坏周围的一些非受影响的组织。近年来, 癌症特异性化疗药物不断有新进展, 但已有许多抗癌药物在使用多年后对心脏和其他功能性器官产生毒性。

这些治疗虽然是基于科学证据, 但必须认识到它们的缺点和局限性并进行讨论。这是免疫疗法的重要性所在。对患者而言, 生活质量的提高与治疗一样重要。引用“欧洲患者权利宪章”(罗马, 2002年11月)第5条“每个人都有权在充分信息的基础上从不同的治疗方案和提供者中自由选择”。我个人认

为, 基本人权是在医生的建议和帮助下, 接受最好的医疗服务, 尊重个人的愿望或选择, 以益于恢复, 维持和改善健康。找到了通过使用AHCC改善晚期癌症患者的许多症状的疗法, 对于患者和医生都是极其重要的。

### 病例 A : 直肠癌

54岁的女商人Emily N.从南棉兰老岛的一个偏远岛屿Sultan Kudarat乘船和三个小时的飞机前往马尼拉。经来自新加坡的亲戚介绍, 她于2014年5月来我们诊所就诊(见图1)。

2013年初, 她注意到自己体重减轻, 全身虚弱无力。胸部X线检查显示有肺炎和极轻度的肺结核(PTB)。虽然给她使用了抗生素, 但抗生素治疗了六个月后, 体重仍继续减轻。甲状腺激素测试显示正常值。2013年7月腹部CT扫描显示, 在第4区域有肝囊肿, 中间卧位显示8厘米的直肠癌阻塞了管腔。在进行结肠镜检查以确认肿瘤后, 用Elekta Synergy® Platform装置分28次接受了全剂量的外部束放射线治疗。即使在完成了全治疗周期后, 当患者肠蠕动时, 伴随着血液移动有难以忍受的剧烈腹痛和腹胀。2014年1月对腹部进行了再次CT扫描, 发现她有放疗后直肠炎和回肠炎。因此, 患者按

<sup>1</sup> Edwin A. Bien : Director, LeBIEN Wellness Specialists

## 〔病例 A〕



图1 放射线治疗后伴有阻塞性直肠炎和回肠炎的直肠癌患者。

照营养师的建议,于2014年5月来我们诊所就诊。

在进一步详细检查后,我们进行静脉注射和肠胃外药物治疗。她也开始服用3g/天的AHCC和其他免疫治疗方案。做了包括肝功能检查(ALT/SGPT高达79 u/L,正常值为14~54 u/L)和CEA(高达4.1 ng/mL,正常值为<3.4 ng/mL)在内的血液生化指标监测。随着每日继续使用AHCC,从2014年6月到11月她的肝脏酶和肿瘤标志物下降。患者现在还一直持续服用每天3g 的AHCC。疼痛、腹胀、肌痛、食欲不振和便血等症状得到缓解(图2)。2016年2月,脸色苍白、腹水和腹痛均得到显著改善,体重明显恢复。



图2 使用AHCC减少炎症反应,严重腹痛和黑便。

结核病的可能性。经过三次重复检验,2015年9月的最终报告显示耐酸杆菌为阴性。然后进行颈部CT扫描显示从右下颌骨到锁骨下区域右侧的6.4×6.4×10.4 cm的肿物,没有钙化,被诊断为恶性原发性肿瘤,并预约做手术。痛苦和不断扩大的肿块正在渗出黄白色的脓(图3)。因此,在进行切开引流后,立即进行了详细检查。

Ofel M.于2015年10月因极度痛苦来到我们科就诊。检查发现她的肺部有啰音,血糖升高。首先静脉内注射抗生素和降血糖药治疗。其他药物和每日3g AHCC联合使用。她每月一次在我院接受我和其他主治医师的病情经过观察。每次根据患者的病情给予不同剂量的AHCC,侧颈病变部干燥,侧颈部肿块病变有显著改善,疼痛缓解,预后良好。肿瘤缩小到只表明存在炎症的大小(图4)。

目前,我们正致力于治疗暗黑色颈部病变和其他代谢问题。

### 病例 B：淋巴结恶性肿瘤

来自Quezon市的58岁女士Ofel M.,由一位共同经营该大都市的一家有名医院的朋友介绍来本诊所。当时,由于不能确诊是什么病,Ofel M.和她的朋友都认为医生开出处方的一系列抗生素可能不足以治疗她的病。

Ofel 2015年8月出现脖子刺痛感和肿块等症状。经人介绍来我院做痰抗酸菌检查,以判断

### 病例 C：胰腺癌

Rosita B.是一位59岁的女公司职员,当一个关于她的令人震惊的消息传到职场时,她的许多同事认为她已经死了。事实上,Rosita 几个星期没来上班,一位同事以为Rosita 不会再回来工作了,开始打扫她的桌子。

经过一系列的检查,Rosita收到了RPG医疗中心的诊断书。最终诊断为IV期胰腺(头)癌,左肺胸

## 〔病例B〕



图3 抗生素耐药性化脓性下颌下和锁骨上肿瘤。



图4 联合使用AHCC手术后颈部肿瘤脓疡消散。

## 〔病例C〕



图5 胸腔积液, 肝肿大和胰腺癌 IVA 期, 导致呼吸困难和恶病质。



图6 通过对症治疗和AHCC免疫治疗延长寿命, 缓解症状

腔积液, 被告知只能活几个月。受到我们设施的前患者经历的激烈刺激, 2012年1月Rosita不情愿地同意来我院就诊。在国外工作的女儿为了给予Rosita精神上的支持回到了家乡, 并与几个家人一起经过8小时的旅途来到本院。在没有希望和能力接受进一步治疗的情况下, 她和她的家人同意在剩下的时间里进行营养治疗和免疫治疗。在询问过去史时, Rosita

回答说容易疲倦, 经常因疲劳而喘不过气来。在检查中, 观察到显著黄疸伴有腹水引起的腹胀(图5)。

触诊时发现在腹部有多个2~4cm的肿块, 并且还有肝脏肿大。首先, 她接受了注射药物治疗以减轻因低蛋白血症而引起的水肿, 镇痛剂用于缓解中度疼痛(5~6级), 还接受了关于限制饮食的建议, 以减少腹胀和不适。

## 〔病例D〕



图7. 患睾丸切除术和成骨细胞转移性骨病并伴有糖尿病患者使用AHCC改善了生活质量。

建议Rosita将大量AHCC与其他辅助剂一起服用,直到下个月回到马尼拉为止继续观察。定期检测血液参数,尤其是酶水平。在2013年2月进行的2D超声波检查中,观察到左心室肥大,主动脉瓣狭窄和二尖瓣狭窄。随着检测值的改善,症状逐渐好转。2014年初,她重新开始工作,令同事们大吃一惊。Rosita重新回到了办公室的桌子。由于AHCC治疗的反应良好且活力增加,2015年4月,医生准许她前往加拿大会见女儿和孙子的旅行。目前无症状,腹部明显缩小,黄疸已消失(图6)。继续静脉内给药,但AHCC摄入量降至3g/天的维持剂量。最近于2016年1月来了本院复查。

### 病例 D：转移性骨癌

2013年10月,63岁的Victor M.患了严重疼痛。他的妻子Ines从Camillian Sisters(意大利)的几位成员中打听到我们医院的服务,就把他带到我们位于马尼拉首都圈的分院就诊(图7)。

Victor伴有难控制的高血糖和高血压,接受了IV期睾丸癌的睾丸切除术。在发现癌症之前很多年,已经患有糖尿病和高血压。手术后接受了放

## 〔病例E〕



图8. 服用AHCC使腺样体癌CAs/p切除后的侧鼻造口术,鼻出血和吞咽困难得到改善。

射治疗和激素治疗,这使他的乳房肿胀和疼痛。他诉说小腿灼热感,无法长时间坐着,下背部因神经受到挤压而感到极度不适。我们检查并调整了他治疗血糖和血压的药物,并继续使用曲马多和扑热息痛,因为这对夫妇不想使用阿片类药物。在辅助治疗方面增加了3g/day的AHCC。还给他的腿和背部开始了磁疗和湿热疗法。

这些药物持续服用三个月后,他带着微笑来复查。令他开心的是已能够恢复最喜欢的开车爱好。他腿部的烧灼感和严重的背痛明显减少了。虽然继续进行严格控制热量的饮食,但他食欲很好。晚上也能睡得很好。尽管我们建议他要每月来医院检查,但他却没来。后来,我们从他的妻子那里听说,他因难控制的血压升高引起心脏病发作而去世。在电话中,她对我们表达了感激之情因为尽管他丈夫患有骨转移癌但我们使他的生活质量得到了改善。

### 病例 E：腺样体癌

39岁的海外工作者Christopher B.正患着难治愈的咳嗽,并伴有鼻腔和口腔出血。因为五年前就已戒烟,所以对目前出现的症状感到惊讶,决定回国接



受检查和治疗。

他被诊断为腺样体癌并于2009年7月接受了第一次手术。术后鼻腔内放置的引流管持续排出渗物。因为鼻出血没有减轻,他于2012年2月接受了第二次手术,随后于2012年5月开始进行分28次疗程的放射治疗。

Christopher于2012年7月来到我院,管子仍然贴在鼻子上(见上页图8)。可以观察到血性粘液从管中排出。触诊时很痛。经检查,上颚被切除处的创面是出血源。由于吞咽困难,不能很好地进食,而且只能用鼻音说话。他同意持续有规律地服用AHCC。我们通过菲律宾的AHCC Nutrients公司找到了赞助者,每月向他提供AHCC。

Christopher接受了近六个月的AHCC治疗。每次他来院取AHCC时,我们注意到随着时间的推移,他的脸色从苍白逐渐变为红润,更有生气,更健谈。他告知护士能更好地进食了。到2012年12月,鼻出血得到了控制,成功地移除了鼻管。到2013年8月,体重增加了8磅。他一直在感谢那些帮助过他的人。

## 病例 F：鼻咽癌

2013年12月,我接到了堂兄打来的久违的电话。最近,他的岳父(Lamberto C.)被诊断患有鼻咽癌并且颈部有多处淋巴结肿大(见下图9)。因此不能发出声音,只能通过在石板上写字来沟通。71岁的Lamberto 是一名长期吸烟者,四十多年来几乎每天一包。根据淋巴结的检查结果,他被诊断为晚期癌。随着他的意识和血压下降,家人担心会危及他的生命。

来我院诊疗时,观察到Lamberto为高个头但消瘦,体重只有59kg。血压为90/60mmHg并且反复偏低。由于有脱水症状立即进行静脉输液,并对低血压给予药物治疗。据他的家人说,由于考虑到患者的年龄,主治医生建议只给他实施声带麻痹的支持疗法,没有进行积极的治疗。

我们采用经鼻胃管营养摄入方案进行高蛋白

## 〔病例 F〕



图9. 鼻咽癌伴单侧锁骨上窝淋巴结转移。

鼻饲。最初每周一次随访,静脉注射免疫刺激剂。每天将AHCC胶囊捣碎并与食物混合鼻饲,直至可以经口摄入食物为止。通过营养支持和免疫疗法,他的肤色和行动得到改善。虽然主要通过写字进行交流,但他已可以发出很粗的声音。随着声带炎症减少,他能够说出一些短句。在将近六个月的随访中,他经常微笑,似乎很舒服,还能够吞下一些柔软的食物。直到最后停呼吸为止的治疗期间,定期食用AHCC与水果和蔬菜的混合果汁获得了令人惊讶的效果。我们参加他的葬礼时,得到他家人的诚挚的感谢,因为我们提供的治疗改善了Lambert生命最后时光的生活质量。

## 病例 G：乳腺癌

2011年6月,73岁的Feliza S.女士无法相信被超声波检测到的右侧乳房单一性实质性结节会在几个月内增大到橙子大小(图10)。因为她希望结节会自然消失,所以在几个月期间没有寻求过任何诊疗。

她接受了基督教牧师的资金援助于2012年11月来我院就诊。她除了乳房肿块与衣服摩擦的不适感和肩膀的轻微僵硬外,没有其他症状。体检显示

## 〔病例 G〕



图10 右胸部不规则和小叶边缘性实性结节 (BI-RADS 分类 4C)。

在乳晕上方有 $2.5 \times 2.5\text{cm}$ 的无痛、固定的硬质肿块。皮肤正常, 没有淋巴结转移的迹象。挤压乳头没有分泌液流出。她拒绝任何处方药物,

坚持素食, 只吃半熟的蔬菜和水果, 并拼命祈祷。我们尊重她的决定, 但要求她如有任何不适立即来医院。

她在2012年12月底前来院, 因她注意到结节已长到了男人拳头大小。此时局部皮肤纹理已从先前的光滑样变成橙皮样外观, 周围发红。静脉瘀血并有压痛(图11)。我们建议进行穿刺活检以确定适当的治疗方法, 例如可能的新辅助化疗和改良根治性乳房切除术, 所有这些都因为她个人的宗教观念而被拒绝。

我们尊重患者对其医疗保健的选择权, 只给予 $3\text{g/day}$ 的AHCC。因为考虑到是雌激素受体阳性肿瘤, 我们还建议她服用抗雌激素片。到目前为止, 她继续服用AHCC。2015年12月的最后一次检查显示肿瘤明显缩小, 周围组织状况改善(图11)。在2016年2月最后一次见到她时, 她心情愉快, 并将一篮子绿叶蔬菜作为礼物送给本院的员工和护士。她甚至还向候诊室的其他患者分发祷文宣传单。



图11 使用AHCC后肿瘤体积缩小 (T1N0M0)。

## 病例 H：肝癌

Segundino D.是曾经两度服役的退役军人。喜欢与他的军人朋友一起喝酒。曾被派往该国南部(军人与叛乱分子发生持续武装冲突的地方)执行危险任务。经常需借饮酒来缓解紧张的神经, 这种情况持续了很多年。最先受到癌症侵袭的是Segundo的家人。最近他的妹妹去迪拜的非医疗机构接受干细胞治疗而死于结肠直肠癌。这个消息使他受到很大打击。

退役后, Segundino报告有便血。体重也比原来减轻了30%之多(图12)。想到自己可能与妹妹患同样的癌症, 所以同意接受腹部CT扫描。然而, 在脑海中他怀疑自己的病情可能比妹妹更严重。CT扫描结果显示右肝叶肿块, 疑为肿瘤。回想起妹妹Bernal的命运, 他决定不接受传统的手术、化疗和放疗治疗。

2013年8月手里拿着检查结果全家人来到我院就诊。经检查, Segundino的血压升高至 $180/90$ 并有腹水。对有关缓解症状的治疗药进行讨论的结果, 他欣然同意在使用其他药物的同时并用逐渐增加服用AHCC, 剂量为 $3\text{g} \sim 6\text{g/day}$ 。在连续随



## 〔病例 H〕



图12 因右肝小叶肿瘤使体重显著减轻,持续服用AHCC后恢复了食欲和体重

访和调整必要药物的过程中,他的症状慢慢消失,病情在不到一年的时间内明显改善。2015年10月的最后一次超声检查时,虽然仍显示出相同的肝脏病变,但完全无症状。2016年1月拍摄的最后一张照片显示他看起来很健康,正常地进行日常生活(ADL),似乎回到了病前的状态。

## 结论

一般而言,生活质量(QOL)是个人在日常生中感知的东西(比如幸福感和失落感),其中包括个人生活的所有情感方面(比如社会性的和身体性的方面)。在医疗保健领域,与健康相关的生活质量评估是指他们的健康状况如何随着时间的推移而受到疾病、残疾或疾病治疗的影响。已经提出并发表了几种测量QOL的方法。早期对身体能力的简单评估包括患者在没有外界帮助的情况下起床、进食、饮水和照顾个人卫生的能力。现在通常使用针对患者和家庭成员的问卷来评价QOL。癌症生活功能指数是专为患者简单重复自我评价而设计的。在衡量患者对抑郁、焦虑、社交、家庭关系等其他极端功能因素的反应时,这也很重要。

我的结论是,AHCC对我的许多患者都有很大帮助,不仅可以改善QOL,还适用于接受任何形式治疗方案的病人。不仅使副作用减少,而且使治疗效果也得到改善。AHCC作为辅助手段可以供医生补充和整合入现行的医疗实践中,对这一点我们深表感谢。

# 4) 病例报告 4

Massimo Bonucci<sup>1</sup>

### 导言

细胞肿瘤转化的研究基于对整个人类生命中发生的基因修饰诱导的酶过程的鉴定。尽管许多肿瘤源于最初异常的遗传模式(例如, 儿童神经和内分泌肿瘤, 尤因氏肉瘤等), 但许多老年人的肿瘤与遗传以外的基因变化有关。这种现象称为“表观遗传”。

我们生活的环境可能是各种基因的修饰物, 也就是说可能诱导产生所谓的“致癌物”, 它们可以修饰、激活或抑制癌抑制基因, 从而启动和促进细胞肿瘤转化。

通过了解被修饰细胞内部发生的情况, 将能够了解哪些分子能够重置系统或防止细胞变化, 从而可以找到真正的预防措施。另一方面, 我们可以通过彻底探索免疫系统的作用, 了解它如何对抗肿瘤。另一方面, 通过彻底地阐明免疫系统的作用, 能够理解如何与癌症进行斗争。

人体免疫系统在生命的早期形成, 可以分为两种。一种是“先天性免疫”, 通过巨噬细胞等保护我们免受外部(如细菌、病毒、原生动物、真菌等)攻击; 另一种是“获得性免疫”, 它通过细胞毒性淋巴细胞和细胞因子保护我们免受感染细胞、异常细胞或肿瘤细胞的威胁。通过刺激先天性免疫和获得性

免疫系统, 可以调节身体的免疫反应。在患癌症的情况下, 免疫系统处于停滞状态, 由于数量不足(淋巴细胞数量下降)或质量缺陷(细胞毒性细胞和NK细胞的活性降低), 使免疫系统常常受到影响。

应该理解的是如何恢复免疫系统的功能。有许多方法是通过免疫力来激活免疫系统, 使免疫系统能够更好地耐受抗癌药并可能增强抗癌药的效果。化学疗法、放射疗法、生物制剂和天然物质的联合使用作为“综合肿瘤学”, 似乎是处理癌症相关疾病的一种有前景的新方法<sup>[1]</sup>。

最近的国际文献报道, 抗癌药物、靶向特异性生物药剂和放射疗法的使用已经达到顶峰, 并与提高生存率相关联, 但常常严重损害了患者的生活质量(quality of life: QOL)。众所周知, 目前还没有根治癌症的治疗药物。因此, 为了提高生活质量和延长生存期, 综合医疗受到了关注。

### AHCC 的广范围有益作用和特异性作用

现代科学正在重新关注传统医学, 并且正在从不同的视角探索古老的治疗方法。新的分析技术使我们能够鉴定从天然物质中提取的药物的有效成分, 并将其纳入临床试验方案中进行科学验证。正

<sup>1</sup> Massimo Bonucci : Director, Department Clinical Pathology and Surgical Pathology, Integrative Oncology Outpatient, San Feliciano Hospital / Professor, Scienza della Vita, Marconi University of Rome

表1 AHCC的广范围有益作用和特异性作用

<b>抗糖尿病效果</b>
·降低血糖值
·减少糖化血红蛋白(HbA1c)
·预防合并症
<b>抗肝炎效果</b>
·减少病毒量
·降低AST和ALT
·诱导解毒和代谢酶
·抑制血小板减少
<b>抗癌症效果</b>
·增加淋巴细胞、白细胞、NK细胞
·促进产生细胞因子(IL-12、TNF-α、IFN)
·肿瘤标志物减少
·刺激树突状细胞(1和2)
<b>改善生活质量</b>
·减轻抗癌药的副作用
·增加体重
·缓解紧张情绪

是在这样的背景下,发现了香菇的有趣特性及其有效成分,并导分离提纯出AHCC。AHCC具有抗毒、抗癌症、抗糖尿病和免疫刺激等广泛有益的特异性作用(表1),另外,因为它还具有恢复体力和活力的特性,所以,确信可将其纳入到综合癌症医疗方案中<sup>[2]</sup>。

AHCC已被用于治疗肝细胞癌病例,并取得了很好的效果<sup>[3]</sup>。此外,已经进行了许多关于药物动力学,药效学和肝脏代谢的研究(表2),由于AHCC没有显示与抗癌药物的负的相互作用,因此也被用于调节免疫力。

通过这些数据,我们决定开展观察性研究。在预备试验中,把43名癌症患者分成2组。A组是有手术史进入试验时没有复发的31名患者, B组12名有癌转移。A组和B组患者每天分别接受3g和6g AHCC。3个月的预备试验后,继续服用1年。两组均每3个月进行一次血液、CT和超声波检查。对于免疫反应和肿瘤收缩效果获得了有趣的结果。在12名转移癌患者中, CD4+辅助性T细胞增加(图1), CD8+抑制性T细胞减少(图2)。此外, NK淋巴细胞的总数增加(图3),同时转移性病变部位显着减少。

在这项观察性研究中,我们更深入地了解了AHCC对人体的影响,从而对患肿瘤并转移的患者

表2 AHCC相关的肝脏代谢途径研究

<b>AHCC 不成为抑制剂的途径</b>
·UGT 途径
·UGT 1A3
·UGT 2B17
·UGT 1A6
<b>AHCC 不成为诱导剂的途径</b>
·COMT 途径
<b>AHCC 成为抑制剂的途径</b>
·QOR 途径
<b>AHCC 有成为诱导剂可能性的途径</b>
·UGT 1A3途径
·UGT 1A6途径

开始系统性地给予AHCC。这里报告两个病例。这是两名54岁和55岁的女性患者,患有胰腺癌并转移至肝脏,于2014年来到我院就诊。

病例 A：胰腺癌伴肝脏转移(1)

本例是胰腺癌接受综合医疗患者,当初入院时有胰周淋巴结转移,肝实质有许多9.5cm以上的转移癌病灶(图4)。患者在每个FolFirinOx化疗周期(氟尿嘧啶+伊立替康+奥沙利铂,)的间隔期接受电容式深度热疗。并用血细胞计数和医疗仪器监测患者。如文献报告的那样,采用化学疗法与天然制剂(参见文末)和AHCC(每天3g)联合治疗<sup>[4]</sup>。在4个疗程结束时,CT检查显示胰腺病变和继发性肝脏病变显著减少(图5)。在治疗期间几乎没有出现副作用,仅在化疗次日有轻度的虚弱。在第3疗程中脱发症消失,在抗癌药物治疗期间没有观察到任何问题。所有血细胞计数都是稳定的,无需调整化疗药物的给药计划。此时根据病人情况,确定继续2个疗程不包括奥沙利铂的化疗,而且每天将天然制剂和3gAHCC与化学疗法并用。结果显示肝脏阴影消失<sup>[5]</sup>(图6)。

病例 B：胰腺癌伴肝脏转移(2)

本例是胰腺体部癌症接受综合医疗患者,伴肝实质的转移性小病灶。2013年,55岁的女性患

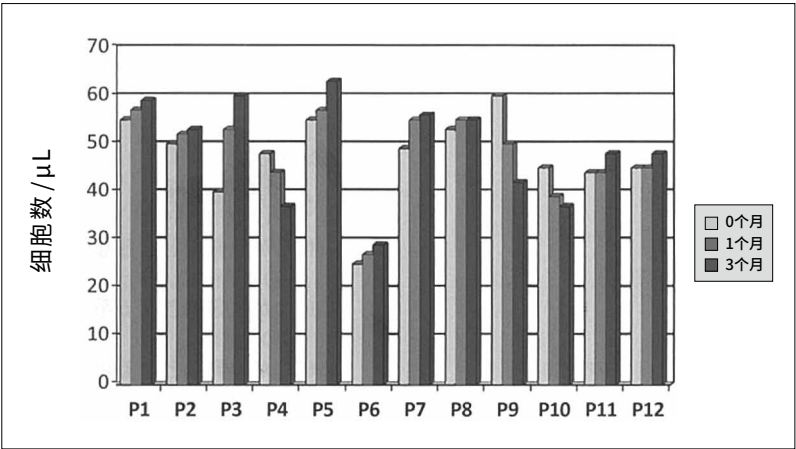


图1 AHCC摄取前后CD4<sup>+</sup>辅助性T细胞的数量(转移癌患者12名)

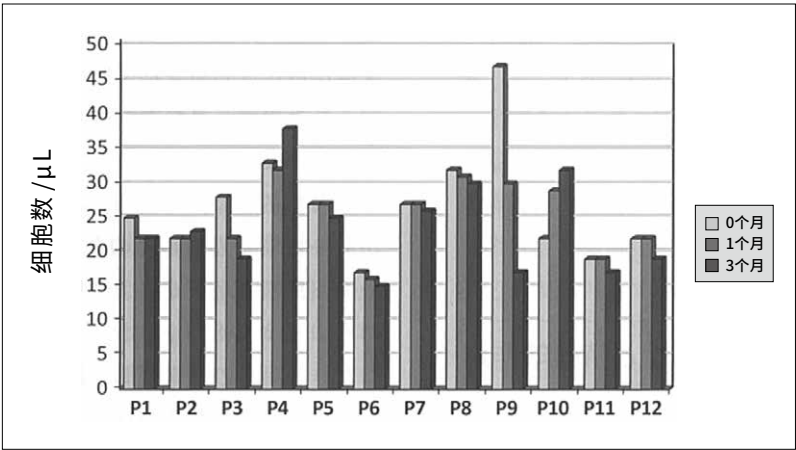


图2 AHCC摄取前后CD8<sup>+</sup>抑制性T细胞的数量(转移癌患者12名)

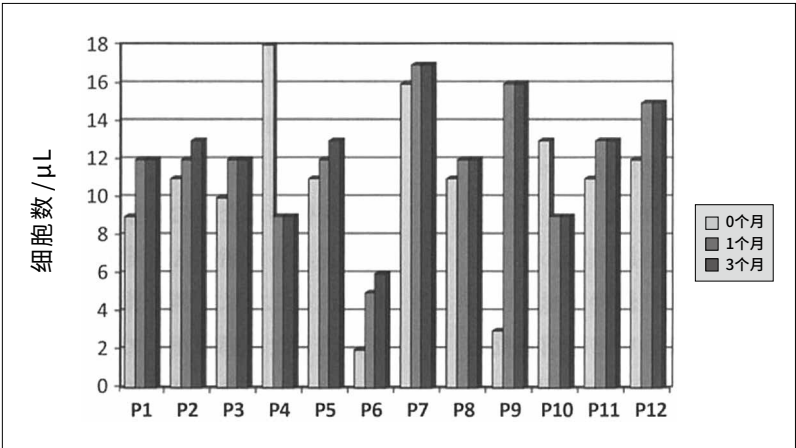


图3 AHCC摄取前后CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> NK细胞数量(转移癌患者12名)

〔病例A〕

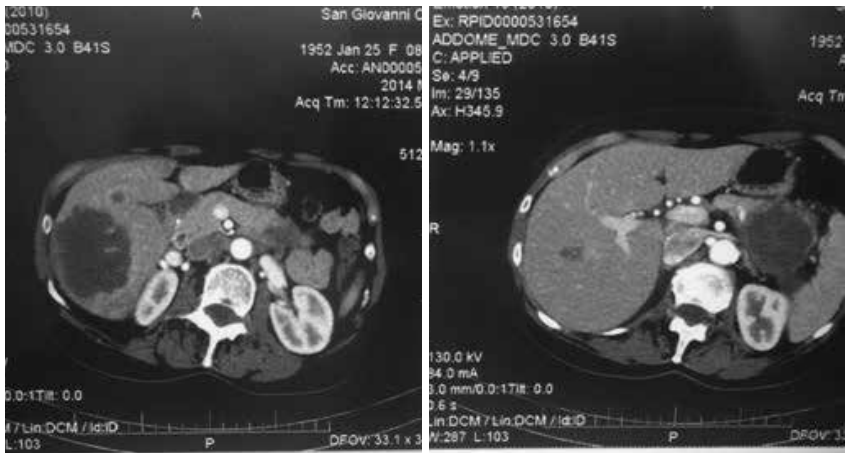


图4 胰腺癌伴胰腺周围淋巴结转移和肝实质多处转移性病灶(治疗前CT检查)

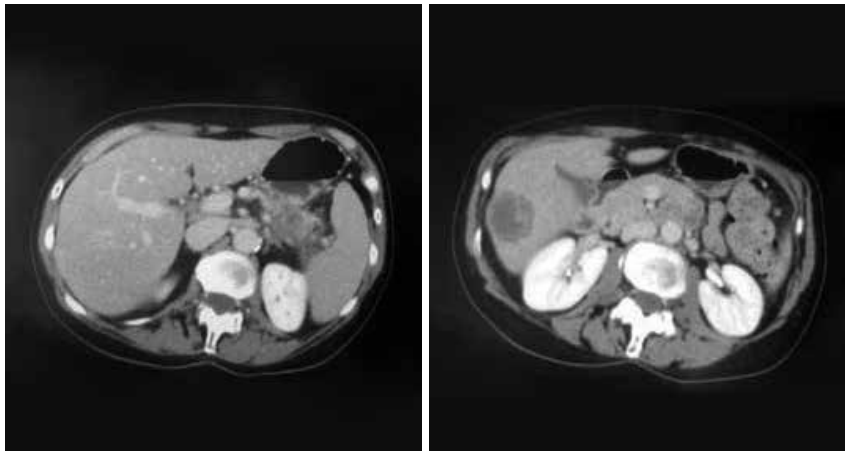


图5 胰腺损伤和继发性肝脏病灶明显减少(第4疗程后CT检查)

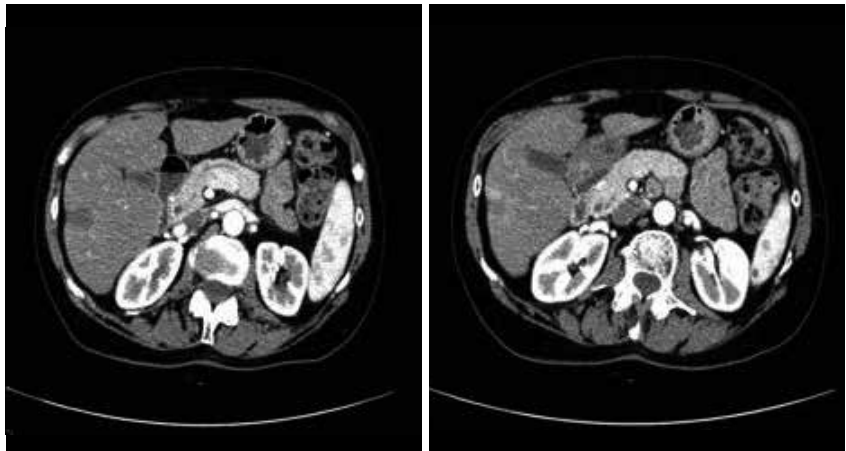


图6 肝脏病变阴影消失(第6疗程后CT检查)

〔病例A〕



图7 胰腺体部病变(诊断时CT检查)



图8 肝脏转移(诊断时CT检查)



图9 胰腺损伤几乎消失  
(第6疗程中CT检查)

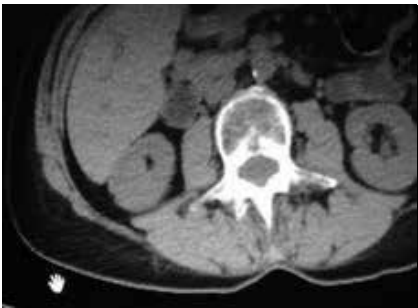


图10 所有肝脏病变全消失  
(第6疗程中CT检查)

者接受了胰腺假性囊肿手术。腹部超声检查和CT检查显示胰腺癌伴有肝转移(图7,图8)。通过活组织检查被诊断为中度分化的胰腺实质腺癌(G2)。由于患者年轻且能良好地遵医嘱,除了给予FolFirinOx化疗外,还进行电容式深度热疗。在化疗的同时,每天使用3g AHCC,并通过血细胞计数测量和仪器测试进行监测。因为第3个疗程结束时的CT检查显示胰腺癌病变明显缩小(60%),所以继续进行相同的治疗。第6个疗程中再次进行CT检查时,胰腺病变几乎消失,并且所有肝脏病变也消失(图9,图10)。

通过综合医疗,两名患者的生活质量均维持良好(无恶心和呕吐,轻度虚弱,可忽略不计程度的胃肠功能紊乱)。到目前为止,患者很精神,并且没有复发。

在这两种情况下,原发性胰腺病变和肝转移病灶均在不到一年的时间内消失。根据我们的日

常经验,需要新的有效药物来治疗肿瘤性病变。AHCC是其中之一,因为其具有免疫调节和抗肿瘤作用,还具有在化疗期间刺激骨髓功能的能力。此外,AHCC可用于一级预防并避免复发。我们需要知道有关AHCC疗效的更多科学证据,致力于提供新数据以证实迄今为止取得的有希望的结果。我们的短期目标是设计新的抗癌方案,通过联合使用化疗、放疗、以及生物制剂、植物制剂和营养补充剂疗法等目前已知的所有疗法,相信我们的目标很快就可能实现。

当然,不生病是最理想的。不言而喻,预防是最好的治疗方法。预防方法包括在健康环境中生活以及使用适当的有益健康的营养素和补充剂。AHCC似乎是满足这些要求的理想解决方案。

【用于综合医疗的天然制品】:槲寄生发酵提取物“Qu”、白藜芦醇苷、姜黄素、乳铁蛋白、黄芪、灵芝、AHCC、刺果番荔枝。

对于呕吐, 恶心和疲劳, 使用以下疗法或物质: 针灸、生姜、西洋参。

#### 参考文献

- [1] Bonucci M : Integrative Oncology : Scientific Research in support of patients: Useful, possible, valid. In Gandhi V, et al (eds) , pp401-410, Multi-Targeted Approach to Treatment of Cancer, Springer International Publishing, 2015.
- [2] Ahn GH and Han US : Prospective, randomized, clinical evaluation of QOL & immune index of AHCC in advanced metastatic cancer patients. AHCC Research Association 8th Symposium, Sapporo, Japan, 2000.
- [3] Matsui Y, et al : Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods : A prospective cohort study. J Hepatol, 37(1):78-86, 2002.
- [4] Iwamoto M, et al : A study on dose-dependence of AHCC for cancer patients, The 2nd Annual Meeting of the Japanese Society of Alternative Medicine and Treatment, Oct. 1999.
- [5] Ishiguro A, et al: Anti-carcinogenic activity of AHCC and PMP. The 2nd Annual Meeting of the Japanese Society of Alternative Medicine and Treatment, Oct. 1999.

# 5) 病例报告 5

是枝 ちづ<sup>1</sup>

## AHCC作为肝细胞癌局部治疗的辅助疗法对肝储备功能的影响

### 导言

肝细胞癌的生物反应调节剂(biological response modifiers:BRM)疗法是增强人体对肿瘤细胞的生物反应的方法,有望成为局部治疗的辅助疗法。AHCC也被用作肝细胞癌的BRM。对肝细胞癌患者,我们除了施行经导管肝动脉栓塞术(transcatheter arterial embolization:TAE)和经导管的碘和抗癌药物动脉注射疗法(transcatheter arterial chemoinfusion:TAI)等局部治疗外,还给予AHCC作为辅助治疗,在3年的治疗过程中,我们观察到有些患者各种生化功能恢复正常,用基于正常肝细胞数量的“放射性核素显像”检测法证明肝储备功能得到改善。

在我们的研究中,作为肝细胞癌的辅助治疗,投与AHCC未显示TAE后肝储备能力的恶化<sup>[1]</sup>。此外以肝硬化患者为对象,将特殊的氨基酸制剂Aminoleban®EN 50g(热能210千卡,蛋白质13.5g)和支链氨基酸(blanched chain amino acid:BCAA)6g,以睡前小吃(late evening

表1 各组的研究对象和方法

	AHCC组	对照组
病例	11例	16例
年龄(岁)	58~78(66±11)	49~80(61±8)
性别比M:F	6:5	10:6
Child-Pugh 分级		
A	6	9
B	5	4
C	0	3

snack:LES)的形式进行治疗,用属于放射性核素显像的<sup>99m</sup>Tc-GSA(Galactosyl human Serum Albumin)肝脏功能显像检测法(使用与肝细胞脱唾液酸糖蛋白受体结合的放射性同位素的显像法-译者注)和肝功能检查对营养指标和肝储备功能进行了比较研究。结果表明,一方面作为<sup>99m</sup>Tc-GSA肝脏功能显像定量指标的肝总受体指数GSARmax在LES后显示出改善的趋势。另一方面,总支链氨基酸与酪氨酸的比例(branched chain amino acid to tyrosine ratio:BTR)显示升高性改善,血清白蛋白(Alb)值平均升高了0.2g/dL。血清总胆红素(T-Bil)值平均降低了0.1 mg/dL<sup>[2]</sup>。这些结果表明,肝硬化患者使用Aminoriban®EN除了有营养效果外,还观察到了<sup>99m</sup>Tc-GSA肝脏功能显像和BTR的改善效果<sup>[3,4]</sup>。本研究对作为肝细胞癌局部治

<sup>1</sup>是枝ちづ：明和医院 综合健诊中心 副中心长, 关西医科大学 内科学第三讲座 兼职讲师



疗的TAE辅助疗法实施期间, 投与AHCC对肝脏储备功能的影响用 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝脏功能显像和BTR检测法进行了探讨。

## 研究对象和方法

以1997年5月至2001年4月期间中在本科接受TAE、TAI的27例肝细胞癌患者为研究对象。AHCC组11例, 年龄为58~78岁, 平均66岁, 男女比例为6:5。在TAE后1个月开始服用AHCC 3g/day。对照组16例, 年龄为49~80岁, 平均61岁, 男女比例为10:6。根据Child-Pugh分级, 两组A级分别为6例和9例, B级分别为5例和4例, C级分别为0例和3例(表1)。

使用 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝脏功能显像检测肝储备功能, 定量指标采用改良的受体指数LHL/HL、肝脏总受体指数GSARmax和视觉指标 I~IV。肝功能评价指标采用T-Bil、Alb、凝血酶原时间(PT)、Heplatin test(HPT)、ICGR15。统计学检查使用配对t检验,  $p < 0.05$ 认为有显著差异。

脱唾液酸糖蛋白是糖蛋白的糖链非还原末端脱唾液酸化并且半乳糖残基暴露的糖蛋白。GSA的分子量约为76,000, 人血清Alb分子与约30-40个半乳糖分子和4-7个锝分子( $^{99m}\text{Tc}$ )相结合。存在于肝细胞膜表面上的脱唾液酸糖蛋白受体识别并结合配体脱唾液酸糖蛋白的半乳糖基团。随后, 脱唾液酸糖蛋白受体组装成包被的凹坑并通过胞饮作用(细胞吞噬作用)进入细胞质。在被运送到溶酶体后, 脱唾液酸糖蛋白被分解酶分解并排出到胆小管中。已知脱唾液酸糖蛋白受体随着肝脏的病变而减少, 它在肝癌组织中几乎不存在, 肝硬化中受体减少。另外据报道, 肝细胞数量的减少导致脱唾液酸糖蛋白受体活性的降低。

利用这一原理, 通过掌握放射性核素标记的脱唾液酸糖蛋白从血液向肝细胞移行的过程, 可以对肝功能进行定量诊断。在使用药物后, 立即拍摄胸腹部前方位图像, 并且设定全心脏和肝脏区域以

准备时间活动曲线。从该区域得到的计数, HH15(15分钟后与3分钟后的心脏计数比率: H15/H3)作为血液滞留指标, LHL15的指标(15分钟后肝脏计数与15分钟后心脏和肝脏计数之和的比例: L15/(H15+L15))是最常见的药代动力学指标。肝脏计数比: L15/(H15+L15)作为肝脏积累指标是最常见的药代动力学指标。此外, 还有将这些指标统一化的改良受体指数LHL/HH(LHL 15/HH 15)。

GSARmax(最大受体结合量)是由河等人开发的, 使用Michaelis-Menten可饱和结合模型计算GSA从肝内血液向受体的移行量。投与GSA直后在血液中的保留率和肝脏的累积率, 用从心脏和肝脏的时间放射能曲线的曲线回归以及从收集动态数据后的全身图像获得的肝脏摄取率(%)进行计算。通过使用 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA的药代动力学模型作为分析模型, 设定肝脏内外的血液成分, 受体结合成分等, 并通过计算机分析法计算各成分之间每分钟GSA的迁移率。受体的每分钟GAS去除量P2相当于最大受体结合量GSARmax, 它是不仅反映结合量而且反映总受体量即肝细胞量的指标。 $^{99m}\text{Tc}$ -GSA肝脏功能显像图不仅可以当作定量指标, 还可以当作视觉判断指标。根据给药后5分钟的前方位平面图像心脏和肝脏的视觉评估, 按正常, 轻度至重度的顺序分为4个等级。

一级: 心池图像边界不清晰。

二级: 心池图像清晰到边界但比肝脏阴影弱。

三级: 心池图像与肝影一样强。

四级: 心池图像强于肝脏阴影。

## 结果

GSA的变化率: 在AHCC组, AHCC投与前后的LHL/HH平均值从1.23提高到1.30, 趋于改善。与投药前的变化率(-0.2~39.3%)相比, 2例改善(超过10%), 2例无变化, 2例轻度恶化。对照组的LHL/HH平均值从1.35显著下降至1.25。相对于给药前的变化率(-20.1%~-5.4%), 6例恶化(变化率

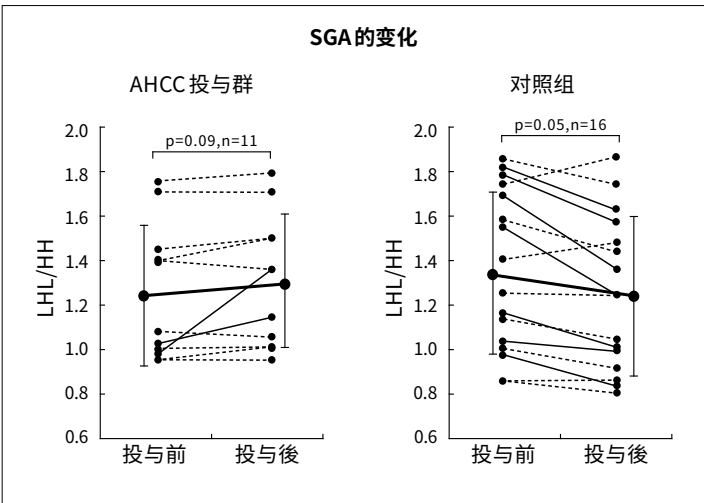


图1 AHCC组和对照组的GSA变化率

-10%或更低), 10例无变化, 3例轻度改善。AHCC组的GSARmax变化率为-9.0~32.2%, 3例改善(变化率10%以上), 8例无变化。AHCC组视觉指数, 2例改善, 9例无变化。AHCC组的GSA综合评价, 1例显著改善, 1例轻度改善, 9例无变化(图1)。

AHCC组的PT平均值从81.3显著改善至84.4, 以投与前为100, 其变化率为5.5~11.6%, 所有病例均改善10%以上或无变化。Alb含量的平均值没有观察到显著差异, 但9例得到改善或无变化。此外, 在T-Bil和HPT中未观察到显著差异。ICGR15的平均值从32.7%显著提高至27.5%, 变化率为-57.4~13.2%, 5例改善10%以上, 5例无变化。

对照组的肝功能显示PT的平均值从81.8%降至74.0%的减少趋势。Alb含量的平均值没有显著差异, 但16个病例中有15例减少。ICGR15的平均值从29.0%上升到33.0%(图2)。

标得到改善。初诊时在S4+S8见45mm大的多血性肿瘤、经右肝动脉和中肝动脉施行了TAI术并注射60mg Falmolvidin和5mL Lipiodol。一个月后观察到Lipiodol的高浓度积聚, 4个月后肿瘤缩小。从最初的治疗到2000年3月, 共施行了4次TAI。图像检查显示, 病变几乎消失, 肿瘤标志物α-胎蛋白(AFP)显示为正常值, 表示肿瘤得到良好控制(图3、图4)。

血液生化测试的变化见表2。T-Bil, Alb, ICGR15, IV型胶原7S值正常化, 透明质酸值改善。本例的TAI术也很有效且获得了良好的肿瘤抑制效果。这揭示了通过刺激免疫功能, 可以修复肝细胞损伤的机制。

<sup>99m</sup>Tc-GSA肝脏功能显像检测结果显示, LHL/HH从低于代偿性肝硬化平均值0.97改善到接近慢性活动性肝炎平均值的1.35。视觉指标也从IV级改善到III级(图5)。

### 病例提示

患者: 78岁、女性

主诉: Child-Pugh A代偿性肝硬变

TAI后服用AHCC、经过3年时间的治疗, 各种肝功能指标和<sup>99m</sup>Tc-GSA肝脏功能显像检测指

### 讨论

我们的1例病人, 经过3年的随访观察, 用生化学检查指标和<sup>99m</sup>Tc-GSA肝脏功能显像检测指标确认了肝功能的改善。我们认为AHCC作为TAE

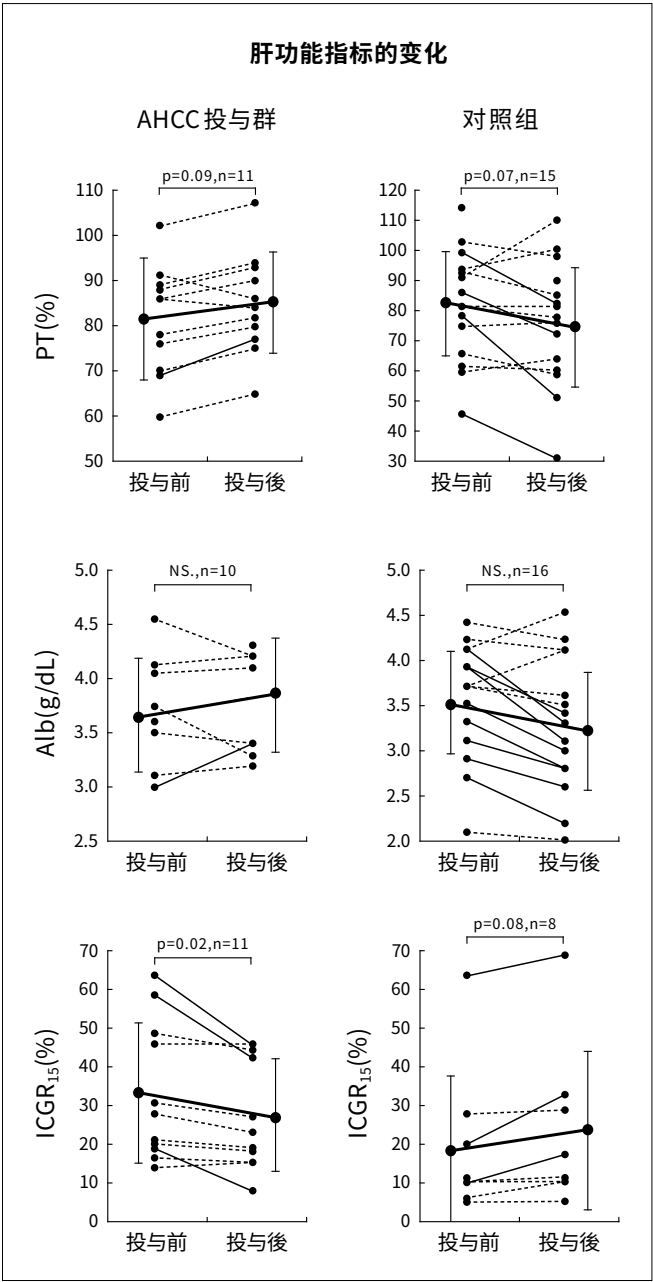


图2 AHCC 组和对照组的肝功能(PT, Alb, ICGR 15)变化

的辅助疗法, 至少可以抑制肝功能的恶化。

关于AHCC松井等报告了肝细胞癌手术后辅助AHCC治疗延长生存期间和改善肝功能的结<sup>[5]</sup>果, 提示AHCC可能有益于改善肝细胞癌术后的预后。此外, AHCC可改善6-巯基嘌呤和甲氨蝶呤, 多药联合化疗药物引起的肝脏损伤和肝切除术后

引起的肝脏损伤<sup>[6-8]</sup>, 据报道其作用机制之一是AHCC通过mRNA的反义转录物抑制肝细胞中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达, 并显示出抗炎作用<sup>[9,10]</sup>, 预计AHCC有保护肝功能的作用。在AHCC的临床研究中, 发现具有抑制酒精性肝损伤患者的肝酶渗漏<sup>[11]</sup>, 改善化疗药诱发肝损伤患

表2 病例的血液生化学检查指标的变动

	TAI-1	TAI-2	TAI-3	TAI-4	
AHCC 投与开始					
项目	1997年6月	1998年3月	1999年6月	2000年3月	判定
T-Bil(mg/dL)	1.6	0.9	0.7	0.7	正常化
Alb(g/dL)	3.6	4.4	4.4	4.3	正常化
ICGR15(%)	18.3		7.8		正常化
IV-7S(ng/mL)	23.0		7.6	4.8	正常化
CHE(U/L)	49	67	78	98	改善
透明质酸(ng/mL)	750		457	406	改善

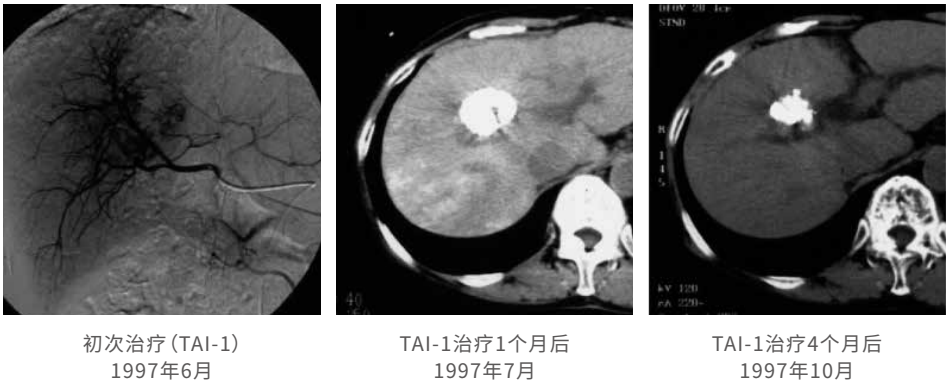


图3 病例(78岁、女性)的检查图

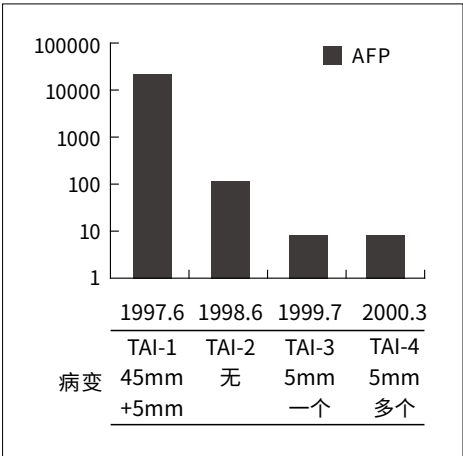


图4 病例(78岁、女性)的AFP值的变化

者的肝功能<sup>[12]</sup>的效果。此外, Cowawintaweewat 等报告AHCC可提高晚期肝癌患者的生存率, 能在长期生存的病例中维持肝功能正常<sup>[13]</sup>。

我们对6例肝硬化患者(包括1例合并肝细胞癌, 3例男性, 3例女性, 46~68岁)进行了50mg

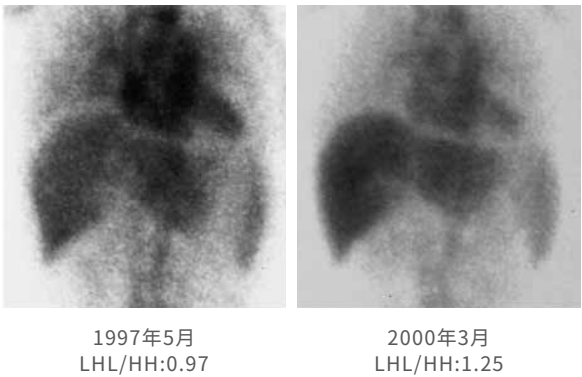


图5 病例(78岁、女性)注射放射性核素5分钟后的<sup>99m</sup>Tc-GSA 肝脏功能显像图和LHL/HH值

Aminolevan®EN的LES治疗, 并通过<sup>99m</sup>Tc-GSA 肝脏功能显像比较肝储备功能和肝功能。结果, LES之前和之后的GSARmax在4例中显示出5%或更多的改善, 在2例中显示出无变化, 平均改善29%, 并且平均值从0.134mg/min增加到

0.173mg/min, 呈现出改善趋势。BTR的平均值从3.16增加到4.27, 酪氨酸值从平均120.4 $\mu$ mol/L降低到113.3 $\mu$ mol/L。Alb在5例中显示出5%或更高的改善, 平均增加0.2g/dL。T-Bil平均下降0.1 mg/dL。因此, 我们对使用Aminleban®EN的LES改善了肝硬化患者的禁食状态, 并且除了营养效果外, 还用<sup>99m</sup>Tc-GSA肝脏功能显像和RT评价法确定了改善肝储备功能和代谢的效果的研究结果进行了报告<sup>[14]</sup>。

从这次的结果来看, <sup>99m</sup>Tc-GSA肝脏功能显像是评价AHCC辅助疗法的更严格而有用的方法。

此外, 酒井等以12例肝硬变, 9例肝癌合并肝硬变共21患者为对象(男性15例, 女性6例, C型18例, B型3例, 平均年龄61.0岁), 给予氨基酸颗粒(BCAA-G)12周, 在投与前后进行了<sup>99m</sup>Tc-GSA肝脏功能显像、BTR、氨基酸分析和常规肝功能检测。投与BCAA-G使血清总蛋白浓度、Alb、红细胞数、胆碱酯酶值, 凝血酶原时间显著增加, 观察到BTR有增加的趋势, BCAA显著增加。Fischer比(Fischer ratio:FR)显示出增加的趋势。<sup>99m</sup>Tc-GSA肝脏功能显像的LHL15值在投与前后呈显著的负相关, LHL15值越低的患者, 给予BCAA-G的改善程度越高。将LHL15值低于0.781和高于0.781的患者分为低LHL15组和高LHL15组进行研究的结果显示, 尽管高LHL15组的Alb值和自觉症状在投与前后无明显变化, 但低LHL15组有明显改善。因此, 通过向肝硬化投与BCAA-G, 除了营养效果之外, 还可以预期肝储备能力的提高, 并且在使用前LHL15值越低其效果越明显。据报道将BCAA-G积极地用于中度肝硬化患者, 有提高其肝储备能力和生命预后的可能性<sup>[15]</sup>, 这与我们目前的研究结果一致。

川村等为了改善肝移植前的肝硬变患者的营养状态进行了经口BCAA补充疗法, 以肝硬变患者56例为对象实施了与营养摄入量一致的单机构随机比较试验, 探讨对移植结果的影响。每餐后, 服用4.15g(含有BCAA 4.000g)含有Libacto®的颗

粒(一种BCAA-G剂), 持续1年, 1天摄取的总热能为25~35Kcal/Kg/day, 蛋白1.0~1.2g/Kg/day。然后进行体格检查和血液生化检查。MELD(Model for End-Stage Liver Disease:终末期肝病模型)评分的年平均变化率在BCAA组为 $-0.06 \pm 0.23$ , 对照组为 $0.10 \pm 0.40$ , Child-Pugh评分的年平均变化均分别为 $0.00 \pm 0.02$ 和 $0.02 \pm 0.04$ , 两个评分值均显示在BCAA组较低。肝储备功能指标的年平均变化率, 与对照组相比, BCAA组的T-胆红素值明显较低, Alb值显著较高。这些结果显示, 口服BCAA补充疗法可使患者在移植待机期间保持肝储备能力, 延长肝移植患者的等待时间, 并改善移植预后<sup>[16]</sup>。

本文提示肝细胞癌患者的肝脏血流量和正常肝细胞量增加, 预示了将来治愈肝硬化的可能性。<sup>99m</sup>Tc-GSA肝脏功能显像能更好地反映肝纤维化, 可以认为是与肝活检相当的体内活检方法。BTR通常也用作简单的氨基酸分析和营养状态指标<sup>[17]</sup>。关于AHCC的效果, 认为在改善营养等全身状态(Performance Status:PS)方面可增强治疗效果。

## 参考文献

- [1] 是枝ちづほか:第37回日本肝癌研究会, 2001.
- [2] Koreeda C : Late evening snack, branched chain amino acids, and cirrhosis. In Rajendram R, et al (eds) , pp169-179. Branched Chain Amino Acids in Clinical Nutrition Volume 2. Springer, 2015.
- [3] Koreeda C, et al: Effects of late evening snack including branched-chain amino acid on the function of hepatic parenchymal cells in patients with liver cirrhosis. Hepatol Res, 41 (5):417-422, 2011.
- [4] Kawaguchi T, et al : Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol, 12(6):1012-1018,

- 2014.
- [5] Matsui Y, et al : Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: A prospective cohort study. *J Hepatol*, 37(1): 78-86, 2002.
- [6] Sun B, et al : The effect of Active Hexose Correlated Compound in modulating cytosine arabinoside-induced hair loss, and 6-mercaptopurine- and methotrexate-induced liver injury in rodents. *Cancer Epidemiol*, 33(3-4):293-299, 2009.
- [7] Shigama K, et al : Alleviating effect of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) for anticancer drug-induced side effects in non-tumor-bearing mice. *J Exp Ther Oncol*, 8(1): 43-51, 2009.
- [8] Nakatake R, et al: Protective effects of Active Hexose Correlated Compound in a rat model of liver injury after hepatectomy. *FFHD*, 6 (11):702-717, 2016.
- [9] Matsui K, et al : Effect of Active Hexose Correlated Compound on the production of nitric oxide in hepatocytes. *JPEN J Parenter Enter Nutr*, 31(5):373-381, 2007.
- [10] Matsui K, et al : Active Hexose Correlated Compound inhibits the expression of proinflammatory biomarker iNOS in hepatocytes. *Eur Surg Res*, 47 (4) : 274-283, 2011.
- [11] Kim H, et al : Effect of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) in alcohol-induced liver enzyme elevation. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 60(5):348-356, 2014.
- [12] Ito T, et al : Reduction of adverse effects by a mushroom product, Active Hexose Correlated Compound (AHCC) in patients with advanced cancer drug chemotherapy - the significance of the levels of HHV-6 DNA in saliva as a surrogate biomarker during chemotherapy. *Nutr Cancer*, 66 (3) : 377-382, 2014.
- [13] Cowawintaweewat S, et al : Prognostic improvement of patients with advanced liver cancer after Active Hexose Correlated Compound (AHCC) treatment. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 24(1):33-45, 2006.
- [14] 是枝ちづほか:肝硬変における経口特殊アミノ酸製剤を用いたlate evening snack(LES)の効果. 薬理と治療, S2:307-312, 2002.
- [15] 酒井基成ほか:分岐鎖アミノ酸顆粒投与の肝アシアロシンチ(99mTc-GSA), 総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比(BTR)に及ぼす影響. 肝臓, 41(7):474-483, 2000.
- [16] 川村悦史ほか:肝機能・肝予備力の新しい評価法と対策. 早期肝硬変における経口分岐鎖アミノ酸顆粒製剤の肝予備能に対する有用性. 消化器科, 47(5): 545-551, 2008.
- [17] 是枝ちづ:総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比(BTR). 日本臨床 増刊号, 広範囲 血液・尿化学検査 免疫学的検査(第7版)1 ―その数値をどう読むか―: 634-637, 2009.

## 2. AHCC对慢性乙型肝炎的疗效

Anuchit Chutaputti<sup>1</sup>

### 导言

全世界约有2.4亿人患有慢性乙型肝炎(chronic hepatitis B: CHB)。发病率因地区而异,在非洲和亚洲特别高。有效的疫苗在尽管过去30年因开发出了有效的疫苗,使治疗效果得到改善,但在全世界的慢性乙型肝炎病毒(hepatitis B virus: HBV)感染率从1990年的4.2%仅仅下降到2005年的3.7%<sup>[1]</sup>。在此期间,估计慢性病患者的实际数量从2.23亿增加到了2.40亿。关于这种传染病的治疗,虽然它已经到了可以有效抑制病毒复制并且可以控制疾病的阶段,但它远远落后于丙型肝炎病毒(hepatitis C virus: HCV)的治疗<sup>[2]</sup>。

### 慢性乙型肝炎的自然经过

HBV慢性感染的过程分为四个阶段:免疫耐受期,乙型肝炎e抗原(hepatitis B e antigen: HBeAg)阳性的慢性肝炎免疫活动期, HBeAg阴性的免疫非活动期,以及免疫活动HBeAg阴性的慢性肝炎期。这些术语不能准确反映每个阶段患者的免疫状态,但可用于确定预后和所需治疗方法的选择<sup>[3,4]</sup>(图1)。各期时间的长短从几个月到几十年不等。病期可能会进展,有时也会

复发<sup>[5]</sup>。应该注意的是,并非所有患者都会经历所有四个阶段<sup>[6]</sup>。

通过获得乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen: HBsAg)的抗体而去除HBsAg来定义CHB感染的静止。在免疫非活动期,每年约有0.5%的CHB患者可以清除HBsAg,多数会产生对抗HBsAg的抗体(HBs抗体)。一些已从血清中去除HBsAg的患者血清HBV DNA暂时变低<sup>[7,8]</sup>。无论是自然的还是通过抗病毒治疗清除HBsAg,都会降低肝功能失代偿和肝细胞癌的风险,提高生存率。肝脏相关并发症的风险也各不相同。未经治疗的成人CHB患者的5年累积肝硬化发生率为8%~20%,而在这些肝硬化患者中,肝功能衰竭的5年累积风险为20%,肝细胞癌的风险为2%~5%<sup>[5,9,10]</sup>。HBV DNA值、ALT值和HBeAg状态是进展为肝硬化风险的最重要决定因素<sup>[11,12]</sup>。另一方面,HBV DNA水平(>2,000 IU/ mL)、HBeAg状态和肝硬化是肝细胞癌的重要预测因子<sup>[11-14]</sup>。

### 乙型肝炎病毒的免疫机制和治疗意义

慢性HBV感染的发病不仅取决于HBV的持续感染,还取决于宿主对感染的反应。后者除肝细胞对HBV感染的反应外,还包括病毒与感染细胞的相互

<sup>1</sup> Anuchit Chutaputti : Section of Digestive and Liver Diseases, Phramongkutklao Hospital



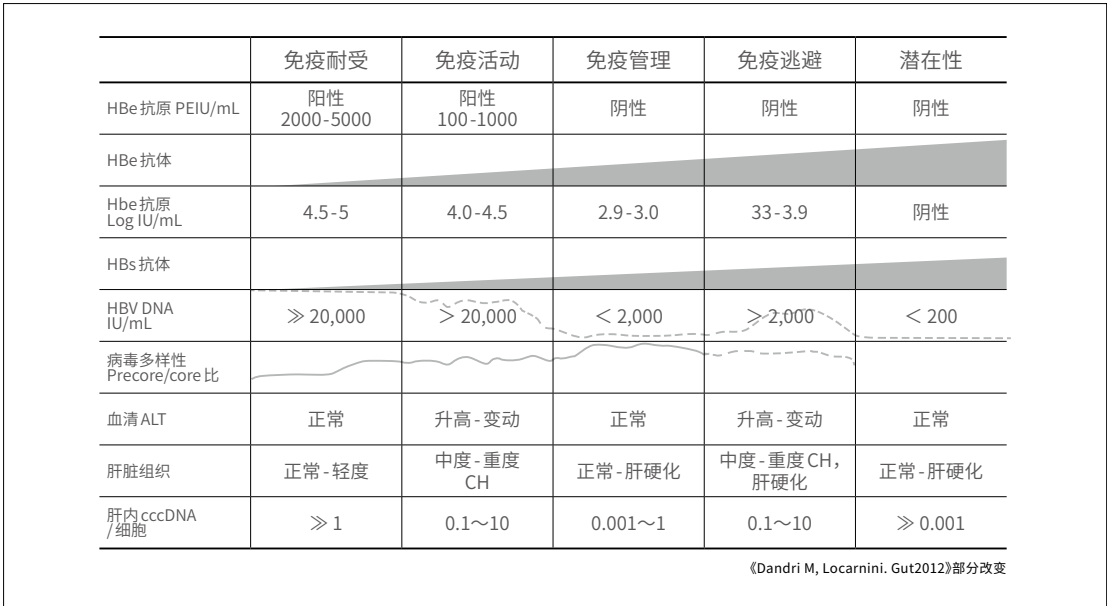


图1 慢性乙型肝炎的自然经过

作用,或肝脏内肝细胞以外的肝实质细胞与非实质细胞(库普弗细胞、内皮细胞、成纤维细胞、感染部位浸润的非常住免疫细胞)的相互作用。HBV通过巧妙地抵消或避免各种不同的宿主反应而建立了慢性感染。最近的研究指出了肝脏微环境在HBV去除和生长调节中的重要性<sup>[15,16]</sup>。虽然对HBV的特异性获得性免疫已有很多了解,但对急性HBV感染的先天性免疫几乎不知道。此外,几乎还没有对慢性HBV感染患者的肝内免疫反应的研究。根据可获得的数据表明免疫反应不足,但其机制尚不清楚<sup>[16]</sup>。

在CHB中,B细胞和T细胞对病毒的反应在质和量两方面都不足。例如,在血液循环中HBsAg过剩的情况下,一般不可能检测出HBs抗体。T细胞在体外不显示抗病毒作用,然而,即使这种宿主免疫反应不能正常发挥作用,由免疫抑制剂引起的免疫抑制也会加剧病毒血症,因此至少在体内有部分抑制病毒增殖的作用<sup>[17,18]</sup>。抗病毒免疫缺陷引起的HBV持续感染与包括PD-1(Programmed cell death protein 1:程序性细胞死亡受体1),CTLA-4(cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4:细胞毒T淋巴细胞相关抗原4),Bim(与BCL-2相

相互作用的凋亡相关因子)、精氨酸酶、以及FoxP3+调节性T细胞在内的免疫抑制通路的诱导相关<sup>[19-24]</sup>。

我们对有关慢性HBV感染的免疫机制的见解是,联合其他直接抗病毒策略控制HBV感染,以恢复先天性和/或获得性免疫。这些方法大致可分为非特异性方法和针对病毒的特异性方法。前者包括常见的免疫调节剂,后者是旨在使用治疗性疫苗技术激活HBV特异性免疫反应的方法。如上所述,干扰素-α(interferon-α:IFN-α)疗法的部分有效性归因于其免疫刺激作用。对Toll样受体(toll-like recetor:TLR)的研究已经取得进展,并且已经开发出预期具有免疫刺激作用的各种TLR激动剂<sup>[25]</sup>。当给HBV患者使用TLR激动剂时,在肝脏内外诱导产生具有抗病毒活性的,可以直接或间接激活先天性和获得性免疫反应的I型干扰素和其他细胞因子。

第二种方法是阻断负免疫调节途径(即共抑制信号、抑制性细胞因子、调节性T细胞),从而可以诱导HBV特异性T细胞的部分恢复。第三种方法是改良的T细胞技术,重新构建对HBV特异性的活化T细胞并激活异源T细胞。通过阻断对HBV的抑制效果,是否能恢复对HBV的特异性先天和获得性免疫



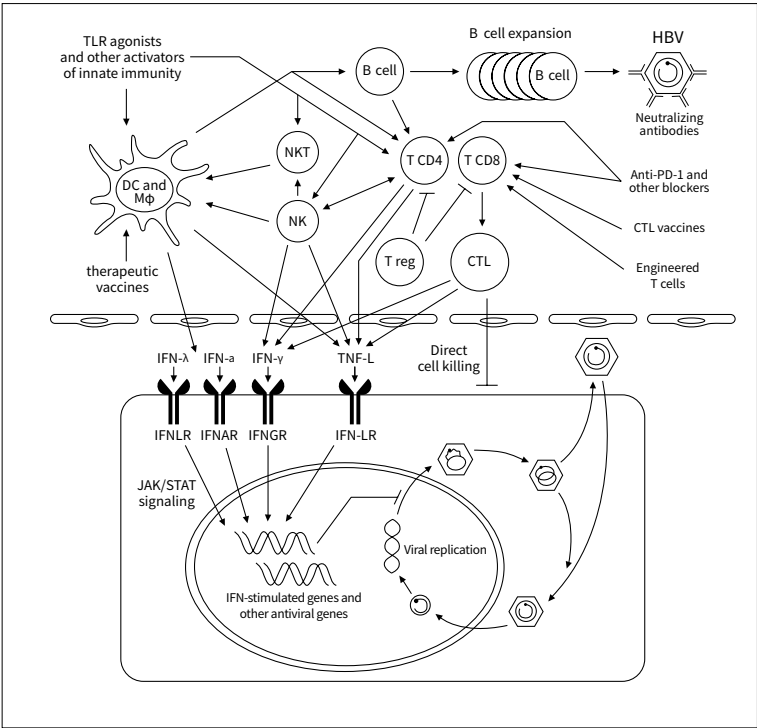


图2 基于HBV特异性先天性和获得性免疫的响应的治疗药开发  
(根据参考文献2修改)

反应，仍然是未知的。多项科学证据表明HBV可被这些宿主的免疫反应抑制。在探索靶向病毒特异性因子以恢复免疫应答的新方法之前，必须更详细地了解这一特定机制。HBV特异性策略可能比非特异性方法更有效，更安全(图2)。

抗病毒治疗的目的是降低CHB相关的罹患率和死亡率。通过血清ALT值的正常化，HBeAg的消失而不管HBe抗体的检测，肝脏组织学发现的改善来实现对HBV复制的长期抑制。历史上，在CHB治疗中，避免使用术语“治愈(cure)”(图3)<sup>[26,27]</sup>。HBV复制的长期抑制，通过血清ALT值的正常化，与HBe抗体检出无关的HBeAg的消失，肝脏组织学所见的改善来达到对HBV复制长期抑制的目的。历史上，在CHB治疗中，避免使用术语“治愈”(图3)<sup>[26,27]</sup>。这是因为即使感染后血清标志物恢复，如果肝细胞核内存在作为HBV转录模板的闭环DNA (covalently closed circular DNA:cccDNA)的话，整个生命过程中存在感染再激活的风险。

### 目前对慢性乙型肝炎治疗的疗效

目前，对HBeAg阳性和HBeAg阴性的CHB患者，有聚乙二醇干扰素(pegylated interferon:PEG-IFN)或核苷类似物(nucleoside analog:NA)的限时给药和NA的长期给药两种治疗措施。

理论上PEG-IFN治疗的主要优点是，没有耐药性，并且对无法检测出HBV DNA状态的患者可以控制对HBV感染的免疫力，即使在治疗期之外也可以获得持续的效果，HBsAg有消失的可能性。PEG-IFN治疗的主要缺点是高频发的副作用和需要经皮下注射。对于失代偿性肝硬化或与HBV有关的自身免疫性疾病，严重抑郁症或控制不良的精神障碍，怀孕期间的女性患者，PEG-IFN是禁忌的。恩替卡韦和替诺福韦是耐药性不太可能出现的强效的HBV抑制剂<sup>[28-33]</sup>。

PEG-IFN或NA的限时使用，目的是在治疗期

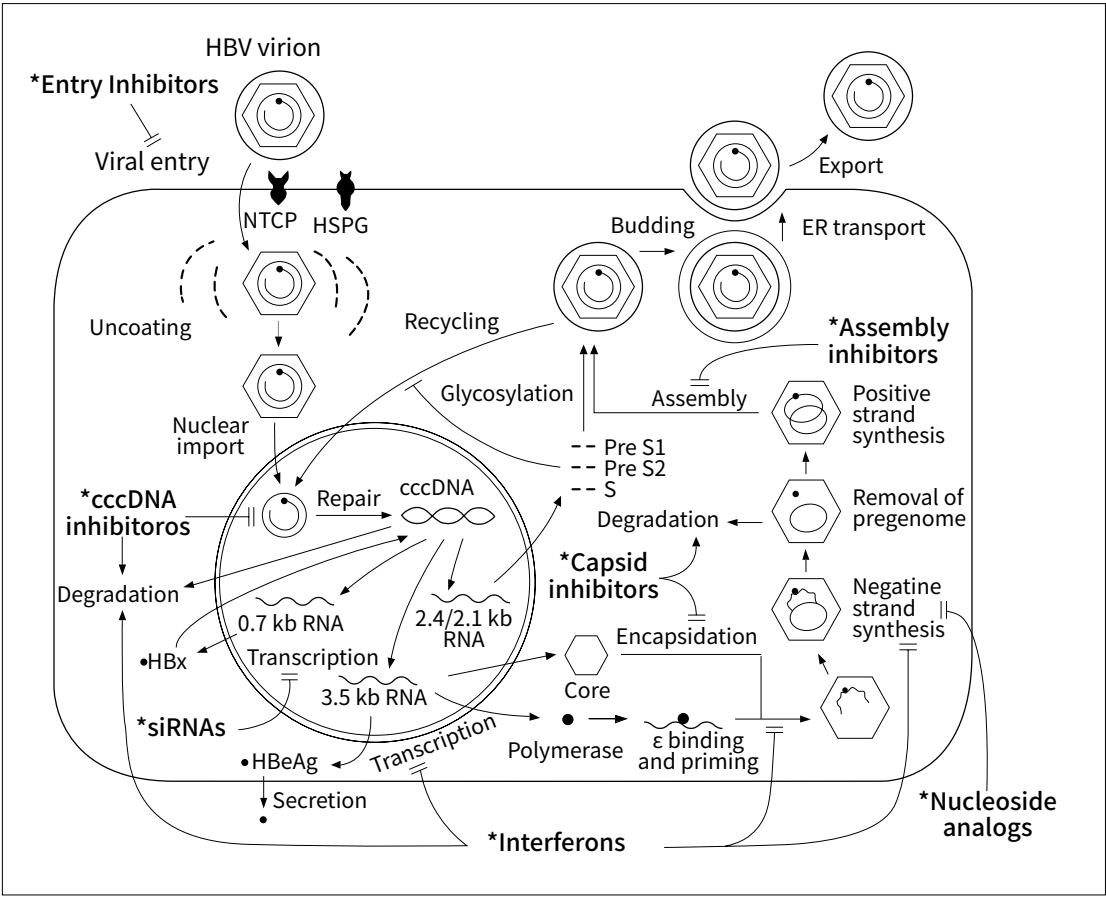


图3 HBV的生命周期和治疗靶点的开发

HBV的生命周期包括侵入、运送、闭合环状DNA形成、转录、标壳形成、复制、组装(装配)和分泌。HBV基因产物的功能被纳入生命周期。在制剂或生物制剂,临床使用或开发时,HBV生命周期的各个阶段可作为靶点的部位用\*标记。各种制剂的详细内容请参阅正文。略语ER: endoplasmic reticulum(内质网)、HSPG: heparan sulfate proteoglycan(硫酸肝素蛋白 多糖)、siRNA: small interfering RNA(小干扰RNA)。(参考文献[2])

之外实现持续的病毒学显著效果。PEG-IFN 48周给药疗法,主要推荐HBe抗体阳转发生最多的HBeAg阳性患者使用,但HBeAg阴性患者也可以使用。

六种治疗药医被批准用于治疗成人CHB(表1)。HBe抗体阳转率,在投与12个月PEG-IFN 后的第6个月时点为30%,投与NA 12个月时为20%。HBe抗体阳转率随着NA治疗的继续而增加,但如果发生耐药性则会受到影响。投与12个月后HBsAg消失率为:PEG-IFN 3~7%,拉米夫定1%,阿德福韦0%,恩替卡韦2%,特比夫定0.5%,替诺福韦3%<sup>[34]</sup>。

治疗期间外的持续性病毒学的显效率、在投与12个月PEG-IFN 后的第6个月时点为20%,在投

与NA 12个月停药时为小于5%。遵守医嘱的患者可以将恩替卡韦或替诺福韦的病毒学缓解率维持在95%或更高,持续3~5年或更长时间。给药12个月后HBsAg消失率在PEG-IFN-2a(给药后6个月)为3%,在拉米夫定,阿德福韦,恩替卡韦,替比夫定和替诺福韦中为0%。PEG-IFN-2a治疗后3年内HBsAg消失率增加到9%,5年内增加到12%。另一方面,即使是HBeAg阴性的CHB患者在NA治疗早期4~5年内,也观察到HBsAg消失<sup>[34]</sup>。

对于CHB,将PEG-IFN与所有五种口服抗病毒药(Oral antiviral agent:OAA)联合使用不能获得良好的效果。在大多数OAA长期给药患者可以实现对HBV-DNA的抑制,但有不到40%的长

表1 批准用于成人和儿童的抗病毒药物的剂量，胎儿风险度分类和副作用

制剂	成人使用量*	小儿使用量	胎儿风险度分类	可能发生的副作用†
PEG-IFN-2a (成人) IFN-α-2b (小儿)	180 µg/week	≥1岁 投与量： 600万 IU/m <sup>2</sup> TIW‡	C	流感样症状 乏力感，情绪障碍，血细胞减少，自身免疫疾病
拉米夫定	100 mg/day	≥2岁 投与量： 3mg/kg/day 最大100 mg	C	胰腺炎，乳酸性酸中毒
替比夫定	600 mg/day	-	B	肌酸激酶升高， 肌病 周围神经病变 乳酸性酸中毒
恩替卡韦	0.5或1.0 mg/day §	≥2岁 投与量： 10~30 kg按体重计算 30 kg 以上0.5 mg/ day**	C	乳酸性酸中毒
阿德福韦	10 mg/day	≥12岁 10 mg/day	C	急性肾功能不全 范康尼氏症候群 肾性尿崩症 乳酸性酸中毒
替诺福韦	300 mg/day	≥12岁 300 mg/day	B	肾病、范康尼氏症候群 骨软化症 乳酸性酸中毒

\*对于肾功能不全的患者，有必要调整剂量。  
†遵从包装说明书。  
‡PEG-IFN-α-2a未被批准用于儿童CHB，但它被批准用于治疗慢性丙型肝炎。有时医疗保健提供者会对儿童慢性HBV进行评估。给成人的给药持续时间是48周。  
§如果有拉米夫定或替比夫定的使用史或有失代偿性肝硬化病史，恩替卡韦对成人的每日剂量为1mg。  
\*\*2岁以上且体重10kg 以上未接受过治疗的儿童使用恩替卡韦的剂量为0.15 mg(10~11 kg)，0.2 mg(> 11~14 kg)，0.25 mg(> 14~17 kg)，0.3 mg(> 17~20kg)，0.35mg(> 20~23kg)，0.4mg(> 23~26kg)，0.45mg(> 26~30kg)，0.5mg(> 30kg)。在2岁及以上且体重超过10 kg 有治疗史的儿童中，恩替卡韦剂量：0.30 mg(10~11 kg)，0.4 mg(> 11~14 kg)，0.5 mg(> 14~17 kg)，0.6 mg(> 20~23kg)，0.8mg(> 23~26kg)，0.9mg(> 26~30kg)，1.0mg(> 30kg)。  
略语CBC：complete blood counts(全血细胞数)、TSH：thyroid-stimulating hormone(甲状腺刺激素)。

期给药患者的HBeAg的血清反应阳转，特别是当HBsAg的滴度> 1,000 IU/mL时，HBeAg阴性患者的HBV-DNA复发率也很高。

由于长期使用OAA而产生的负担包括药物价格的累积成本和因耐药性出现而需追加或变换药物。在长期给药中，要注意的是由NA引起的肾损伤，尤其是合并2型糖尿病、高血压、慢性肾病等的老年患者。在最近的一份报告中，在服用替诺福韦的CHB患者中观察到有显著肾损伤的达到17%<sup>[35]</sup>。

与OAA单一药剂相比，许多不同的组合，即PEG-IFN和拉米夫定或恩替卡韦联合投与试验未能证明对HBeAg或HBsAg血清反应逆转的有益效果。由于PEG-IFN和OAA的不同作用机制(免疫刺激和HBV DNA合成抑制)，PEG-IFN和替诺福韦在740例患者中联合使用PEG-IFN和替诺福韦的最新研究显示，HBeAg的血清反应逆转率为9.1%以及HBs Ag的血清反应逆转率达到2.8%。这一结果使CHB治疗退回到了双药联合的想法<sup>[36]</sup>。然而，由

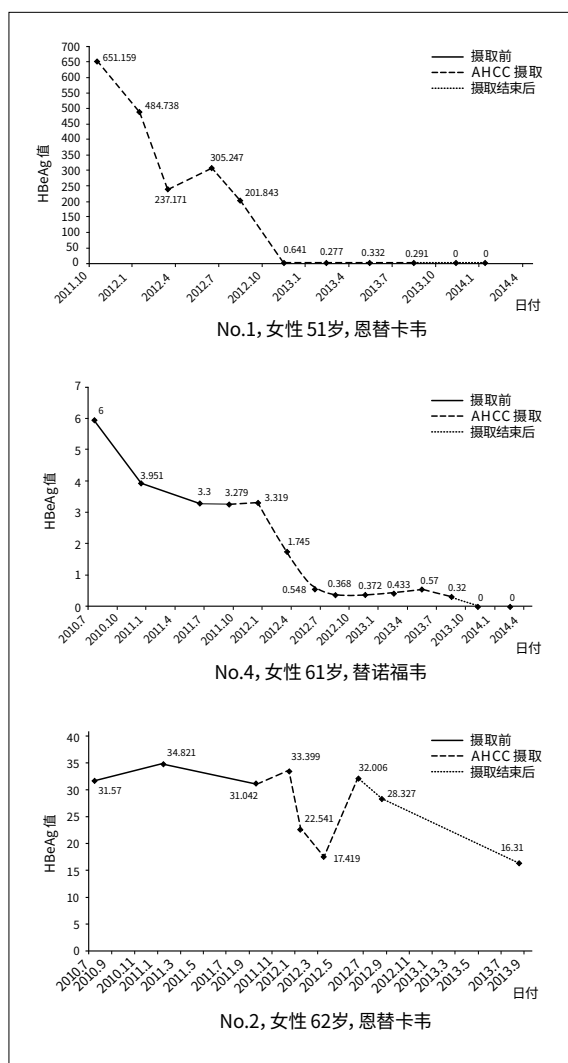


图4 3例被观察到HBeAg值急剧下降的患者

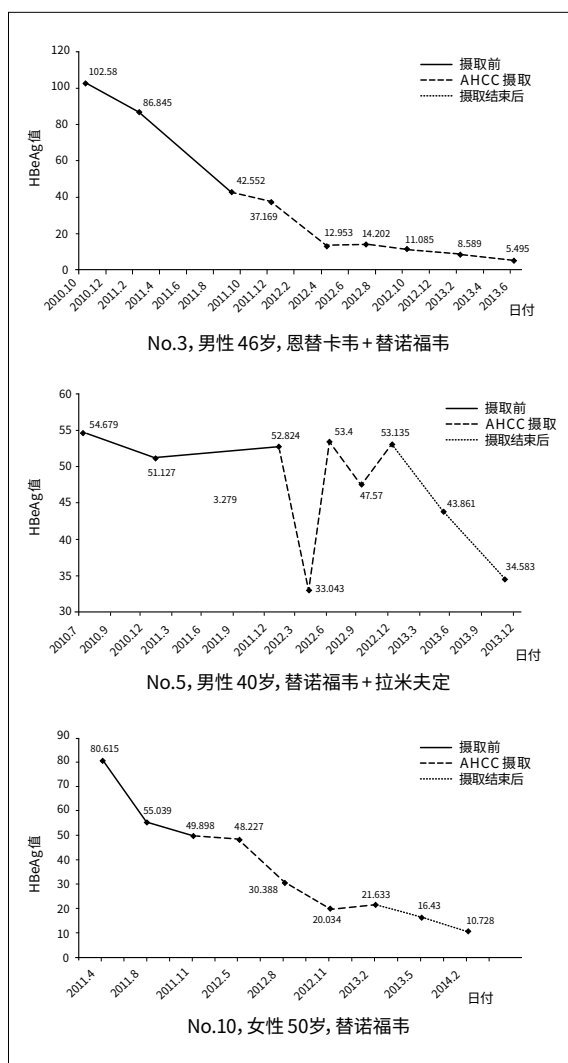


图5 3例被观察到HBeAg值降低无差异的患者

于PEG-IFN治疗涉及许多副作用, 因此不适合老年人或慢性病患者。

## HBeAg 阳性的慢性乙型肝炎患者 服用 AHCC 的试验

已知AHCC调节生物反应并刺激全身免疫反应<sup>[37]</sup>。AHCC的免疫刺激机制是通过TLR2和M细胞、辅助T细胞、B细胞刺激IgA产生和免疫反应<sup>[38]</sup>。基于需要抗病毒和免疫调节作用的HBV去除的

病理生理学理论, 给长期服用OAA的CHB患者使用AHCC似乎是一种既有前途又有趣的疗法。特别是AHCC用于长期接受抗病毒治疗的HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者是有吸引力的, 因为可以缩短给药期。

从2011年9月~2012年5月, 我们以长期服用NAHBV DNA得到抑制的10例HBeAg阳性慢性乙型肝炎患者(女性7名、男性3名、平均年龄45.30岁)为对象进行了前瞻性观察研究。所有患者在12个月的治疗期间, 饭前摄入1gAHCC, 每天三次。通过化

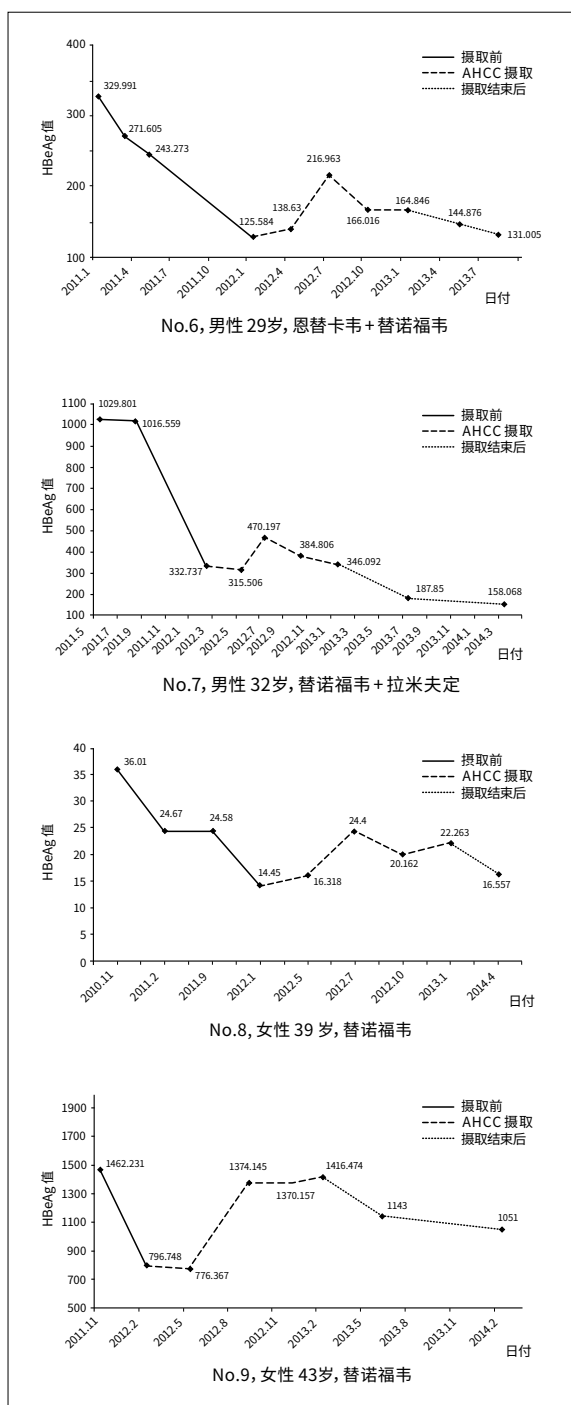


图6 4例被观察到HBeAg值有变动的患者

学发光免疫测定(Abbott公司)测量HBeAg值, 每3个月进行临床实验室测试持续12个月, 然后在治疗6个月后进行3个月的随访。所有患者均遵从医嘱服用, AHCC用量的消耗超过95%。

本研究中的10名患者接受恩替卡韦、替诺福韦、恩替卡韦和替诺福韦或拉米夫定和替诺福韦(两种药物)治疗。剂量为恩替卡韦0.5mg /day, 替诺福韦300mg /day, 拉米夫定100mg /day。AHCC联合治疗12个月内有三种HBeAg减少模式。有3例(图4)显示HBeAg值下降得较快, 其中2例在联合应用AHCC期间显示HBeAg消失。有3例显示HBeAg值无差异地降低(图5)。其他4例显示HBeAg值波动(图6)。所有病例均耐受良好, 未发现严重不良事件。

在该预试验研究中, 30%的病例在AHCC追加投与后HBeAg值迅速下降。在三分之二的病例中, HBeAg完全消失。与其他免疫调节剂如干扰素相比, AHCC作为口服药物似乎非常有前途, 没有副作用或副作用很小。这一点与干扰素不同, 干扰素是一种可注射的药物, 会引起严重的副作用, 如发热、骨髓抑制、脱发、甲状腺功能障碍、精神问题等。

总而言之, 对长期接受抗病毒治疗的HBeAg阳性CHB患者追加给予AHCC极具吸引力, 特别是对HBeAg值极高或OAA给药期间HBeAg值降低缓慢患者, 应考虑使用AHCC的可能性。

### HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者服用AHCC的试验

基于上述显示有利效果的试验, 在联合给药期间进行了HBsAg值监测, 并对HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者的AHCC使用效果进行了检测。本前瞻性妥当性验证试验以未检测出血清HBV DNA的期间超过2年, 且接受NA治疗的患者为对象。受试者在饭前服用AHCC 3g/day, 持续12个月。使用化学发光免疫测定法(Roche公司)在摄取前和AHCC摄入期间的3,6,9,12个月以及摄取结束后6个月测量HBsAg值。在AHCC摄取之前, 期间和之后比较HBsAg减少的梯度。

接受试验的患者有39例(女性13例, 男性26例, 平均年龄53.69岁), 接受恩替卡韦0.5mg/day, 阿德福韦10mg/day, 替比夫定600mg/day,

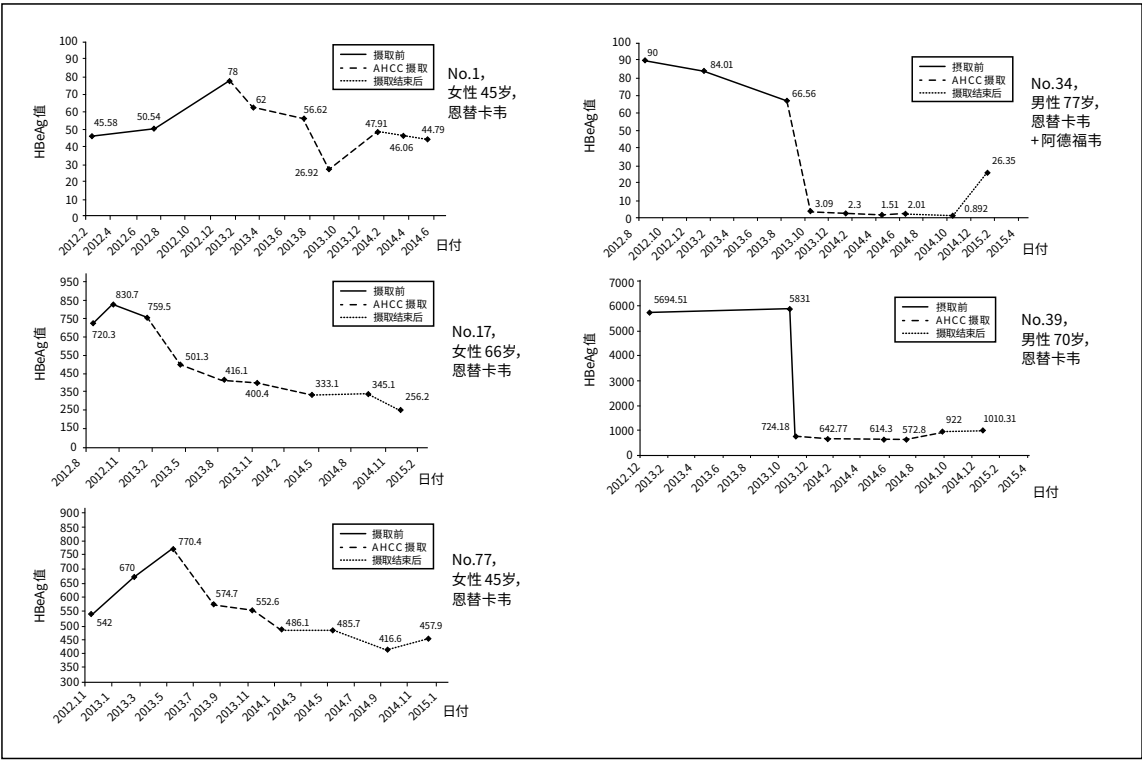


图7 5例被观察到HBsAg值较早期下降的患者

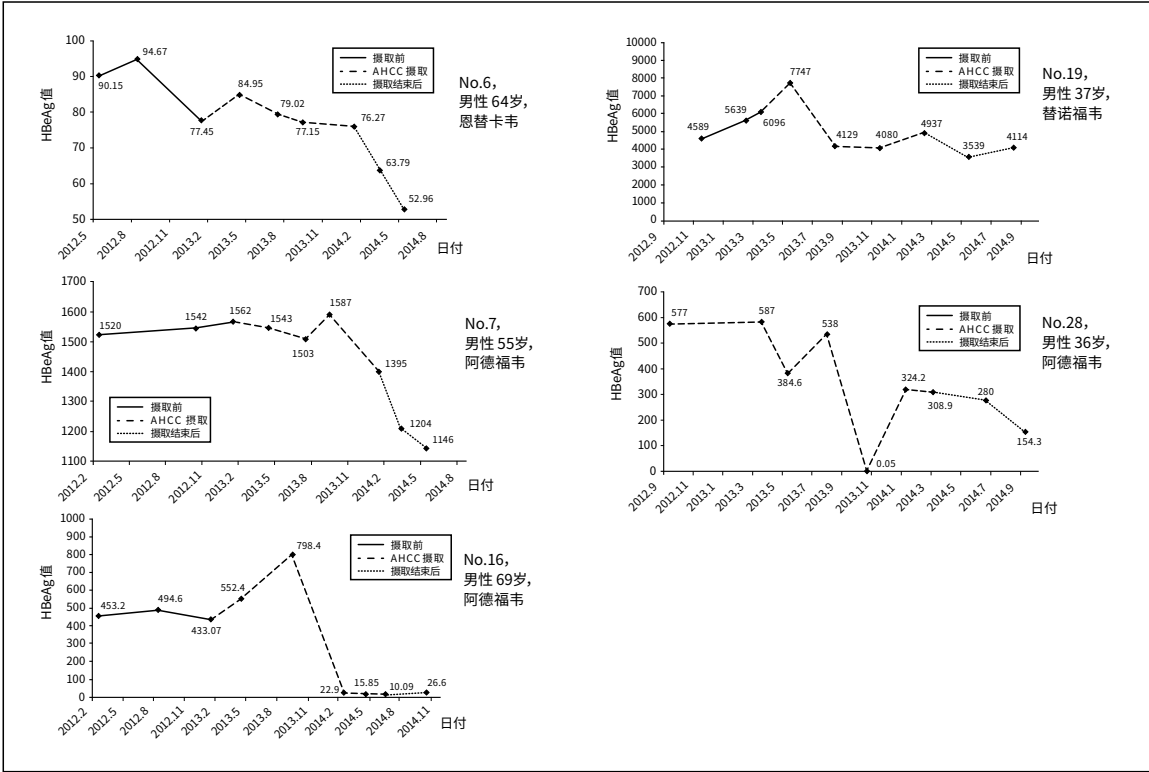


图8 5例被观察到HBsAg值较晚期下降的患者

或替诺福韦300mg/day治疗。当OAA和AHCC联合使用12个月时,发现HBsAg值的下降有三种模式。与AHCC摄取前的HBsAg值相比,5例在摄入AHCC后的前6个月迅速下降(图7),5例患者在摄入AHCC 6个月后延迟性下降(25.64%)(图8),29例患者在12个月的AHCC摄入期间没有下降。摄入AHCC后HBsAg值没有反弹,未观察到严重不良事件。

从获得的数据可以看出,AHCC对大约25%的HBsAg值极高或下降缓慢的HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者具有效果。如果进行更大规模和早期使用AHCC的试验,将获得关于AHCC对HBeAg阴性慢性乙型肝炎患者治疗效果的更为详细信息。

## 结论

用新的OAA治疗CHB在有限的给药时间内显示出了效果。虽然患者正在接受可用的OAA,但他们正在寻找新的治疗药物,如HBV侵入抑制药,HBV表壳抑制药,HBV基因表达抑制药,HBV-封闭环状DNA形成抑制药或新疫苗。对AHCC的宽容性良好,没有严重的不良事件和反弹,期待与OAA一起使用。我们不能断定仅通过我们的研究,单独使用AHCC对所有患者都有效。这需要进行大规模,长期或大剂量的AHCC临床试验来确定哪些患者适合AHCC联合治疗。

## 参考文献

- [1] Ott JJ, et al : Global epidemiology of hepatitis B virus infection : New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, 30 (12) : 2212-2219, 2012.
- [2] Liang TJ, et al: Present and future therapies of hepatitis B : From discovery to cure. *Hepatology*, 62(6):1893-1908, 2015.
- [3] Kennedy PT, et al : Preserved T-cell function in children and young adults with immune-tolerant chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 143(3) : 637-645, 2012.
- [4] Vanwolleghem T, et al : Re-evaluation of hepatitis B virus clinical phases by systems biology identifies unappreciated roles for the innate immune response and B cells. *Hepatology*, 62(1) : 87-100, 2015.
- [5] McMahon BJ: The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 49 (Suppl S5) : S45-S55, 2009.
- [6] Prati D, et al: Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med*, 137(1) : 1-10, 2002.
- [7] Seto WK, et al : Linearized hepatitis B surface antigen and hepatitis B core-related antigen in the natural history of chronic hepatitis B. *Clin Microbiol Infect*, 20 (11) : 1173-1180, 2014.
- [8] Kim GA, et al : Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B patients : A need for surveillance. *J Hepatol*, 62 (5) : 1092-1099, 2015.
- [9] Fattovich G : Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis*, 23 (1) : 47-58, 2003.
- [10] Yim HJ and Lok AS : Natural history of chronic hepatitis B virus infection : What we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology*, 43(2 Suppl 1) : S173-S181, 2006.
- [11] Chen CJ, et al : Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*, 295(1) : 65-73, 2006.
- [12] Iloeje UH, et al : Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*, 130(3) : 678-686, 2006.
- [13] Yang H, et al: Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J*

- Med, 347(3):168-174, 2002.
- [14] Fattovich G, et al : Hepatocellular carcinoma in cirrhosis : incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 127 (5 Suppl 1) : S35-S50, 2004.
- [15] Protzer U, et al: Living in the liver: Hepatic infections. *Nat Rev Immunol*, 12 (3) : 201-213, 2012.
- [16] Bertolotti A and Ferrari C : Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections : towards restoration of immune control of viral infection. *Gut*, 61(12):1754-1764, 2012.
- [17] Seto WK, et al : Hepatitis B reactivation in patients with previous hepatitis B virus exposure undergoing rituximab-containing chemotherapy for lymphoma: A prospective study. *J Clin Oncol*, 32(33):3736-3743, 2014.
- [18] Lau JY, et al: Effects of immunosuppressive therapy on hepatic expression of hepatitis B viral genome and gene products. *Clin Invest Med*, 16(3):226-236, 1993.
- [19] Das A, et al : Functional skewing of the global CD8 T cell population in chronic hepatitis B virus infection. *J Exp Med*, 205 (9):2111-2124, 2008.
- [20] Lopes AR, et al : Bimmediated deletion of antigen-specific CD8 T cells in patients unable to control HBV infection. *J Clin Invest*, 118(5):1835-1845, 2008.
- [21] Chang KM : Hepatitis B immunology for clinicians. *Clin Liver Dis*, 14 (3) : 409-424, 2010.
- [22] Bertolotti A, et al : The host-pathogen interaction during HBV infection : Immunological controversies. *Antivir Ther*, 15(Suppl 3):15-24, 2010.
- [23] Xu D, et al : Circulating and liver resident CD41CD251 regulatory T cells actively influence the antiviral immune response and disease progression in patients with hepatitis B. *J Immunol*, 177 (1) : 739-747, 2006.
- [24] Boni C, et al : Characterization of hepatitis B virus (HBV) -specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection. *J Virol*, 81 (8) : 4215-4225, 2007.
- [25] Baxevanis CN, et al : Toll-like receptor agonists : Current status and future perspective on their utility as adjuvants in improving anticancer vaccination strategies. *Immunotherapy*, 5 (5) : 497-511, 2013.
- [26] Moraleda G, et al: Lack of effect of antiviral therapy in nondividing hepatocyte cultures on the closed circular DNA of woodchuck hepatitis virus. *J Virol*, 71 (12) : 9392-9399, 1997.
- [27] Wong DK, et al : Reduction of hepatitis B surface antigen and covalently closed circular DNA by nucleos (t) ide analogues of different potency. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11(8):1004-1010.e1, 2013.
- [28] Chang TT, et al: A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 354 (10) : 1001-1010, 2006.
- [29] Marcellin P, et al : Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 359(23) : 2442-2455, 2008.
- [30] Chang TT, et al : Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*, 51(2):422-430, 2010.
- [31] Heathcote EJ, et al : Three year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 140(1):132-143, 2011.
- [32] Lai CL, et al : Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*, 354 (10) : 1011-



- 1020, 2006.
- [33] Marcellin P, et al : 238 No detectable resistance to tenofovir disoproxil fumarate (TDF) following up to 240 weeks of treatment in patients with HBeAg + and HBeAg- chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 54(Suppl S1):480A, 2011.
- [34] European Association for the Study of the Liver : EASL Clinical Practice Guidelines : Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*, 57(1):167-185, 2012.
- [35] Sobhonslidsuk A, et al:No.731 Nucleotide analogue-related fanconi syndrome and severe proximal renal tubular dysfunction during the treatment of chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 148 (Suppl 1-4) : S-993, 2015.
- [36] Marcellin P, et al : Combination of tenofovir disoproxil fumarate and peginterferon  $\alpha$ -2a increase loss of hepatitis B surface antigen in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*, 150(1):134-144, 2016.
- [37] Terakawa N, et al : Immunological effect of Active Hexose Correlated Compound (AHCC) in healthy volunteers : A double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Cancer*, 60(5):643-651, 2008.
- [38] Yin Z, et al : Effects of active hexose correlated compound on frequency of CD4 + and CD8+ T cells producing interferon- $\gamma$  and/or tumor necrosis factor- $\alpha$  in healthy adults. *Hum Immunol*, 71 (12) : 1187-1190, 2010.

# 3. 炎症性肠疾患：克罗恩病和溃疡性结肠炎

Francisco J. Karkow<sup>1</sup>

## 导言

急性溃疡性结肠炎和克罗恩病等炎症性肠病患者通常在活动期出现无数症状。虽然炎症性肠病的病因尚不清楚，但它与遗传性疾病和自身免疫性疾病有关。因为炎症性肠病常伴有体重减轻，所以必须改善营养状况，补充主要营养素和微量营养素，使代谢状态保持健全<sup>[1]</sup>。克罗恩病可导致多种症状，例如营养不良、关节痛、结节性红斑、坏疽性脓皮病，偶尔可见视觉障碍和肝损伤。目前还没有针对这种疾病的治疗方法。溃疡性结肠炎和克罗恩病是典型的炎症性肠病。全身性并发症也可能出现在其他胃肠器官中，但其特征是在小肠或大肠中的单个或多个部位反复发生的慢性炎症性免疫疾病。这种疾病多数在青春期或成年早期初次发病，但在某些情况下，也可在延迟的青春期早期阶段初次发病。这种疾病在一生中持续存在。

## 临床症状

溃疡性结肠炎有合并危及生命的并发症如急性结肠炎和中毒性巨大结肠症核，但临床上症状多数是轻微的。主诉是腹泻伴有粘液和出血，其他症状包括腹痛，伴有厌食的脂肪便，全身不适，体重减

轻等。最终会表现出类风湿，皮肤科，眼科的症状。

克罗恩病很难治愈，大多数发生在小肠（在20世纪30年代首次被称为“局限性回肠炎”）。尽管没有必要切除结肠或直肠，但炎症可能扩散到浆膜层以外。肠道狭窄，穿孔和全身性炎症被认为是克罗恩病三种基本临床病变。症状包括各种炎症，发烧，腹部阻塞，腹胀，瘘管，会阴部疾病，呕吐，腹泻，体重减轻等。在儿童和青少年有发育迟缓的可能性。

## 病理生理

炎症性肠病的病理生理学是复杂的，涉及免疫系统和遗传因素，肠道菌群和环境因素。已发现超过150个与炎症性肠病相关的基因位点，但在三分之二的患者中未见基因缺陷。

遗传异常分布极不均匀，因此怀疑遗传易感性的参与。每10万人克罗恩病的年发病率在欧洲为12.7，在北美为20.2。溃疡性结肠炎的发病率在欧洲为24.3，在北美为19.2。另一方面，在白人以外的许多人居住的地区，发病率要低得多。然而，炎症性肠病在世界各地都可见，不存在不患此病的人种。在社会方面，因为炎症性肠病会导致医疗费飙升，生产力下降，失业率上升等，因此它可能是一种经济负担。

<sup>1</sup> Francisco J. Karkow : Professor, Fatima's Faculty

环境因素的影响尚不清楚。由于这50年来发病率有所增加,特别是在发达国家,炎症性肠病可能与高脂肪和高糖饮食的当代生活方式有关。此外,与高度紧张的社会生活,可以放松的时间减少,某些药物疗法和经济状况所造成的巨大压力似乎是关联。还有,非常有趣的是,儿童期阑尾切除术和吸烟可以降低疾病的发病率和严重程度。这可能与肠功能有关。当宿主与肠粘膜的微生物菌群之间的相互作用受损时,引起病理生理异常,因此保护微生物群是极其重要的。

### 保护剂和其他治疗方法

克罗恩病和溃疡性结肠炎的有效治疗药油5-氨基水杨酸、硫唑嘌呤、环孢菌素、甲氨蝶呤、抗生素等。最有效的治疗方法是类固醇药物和生物学疗法。

炎症细胞因子肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor:TNF- $\alpha$ )被认为是免疫应答中的重要介质。它由淋巴细胞,单核细胞,巨噬细胞和其他免疫和非免疫细胞产生。抗TNF- $\alpha$ 疗法已经使用了大约20年。在对本疗法有反应的患者中,干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ :IFN- $\gamma$ ), TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CD40,

CD40-L, 趋化因子, 趋化因子受体, 炎症细胞因子如粘附分子和介质减少。结果是白细胞和其他炎症细胞不能大量聚集, T细胞活性下降, 内皮细胞的活性也下降, 新生血管减少。

我想强调的是, 使用具有免疫调节作用的AHCC可能是非常有前景的治疗方法。AHCC不仅在消化系统起作用, 还可以在全身整体上起作用。在患有炎症性肠病的患者中, 已经有因服用AHCC而长期缓解且不复发的病例。例如, 一名克罗恩病患者已经4年以上没有复发, 并且维持良好的生活质量(quality of life:QOL)。虽然其他溃疡性结肠炎的患者有复发, 但症状非常轻微, 可以相对容易地治疗。这些结果表明AHCC可用于治疗炎症性肠疾患。

### 参考文献

- [1] Nguyen GC, et al : Nationwide prevalence and prognostic significance of clinically diagnosable protein-calorie malnutrition in hospitalized inflammatory bowel disease patients. Inflamm Bowel Dis, 14 (8) : 1105-1111, 2008.

## 4. 耐药性癫痫

### -AHCC对儿童难治性癫痫的效果-

Natalia Mikhailichenko<sup>1</sup>, Viacheslav Kulagin<sup>2</sup>

#### 导言

癫痫是一种发作性神经症状。癫痫分为症状性(癫痫发作或脑损伤)、特发性(有遗传异常)和潜伏性(无明显癫痫发作)<sup>[1]</sup>。许多癫痫患者服用抗癫痫药物(antiepileptic drug:AED),但有副作用,且并不一定总是可以控制癫痫发作。因此,只有68%的患者对AED的疗效感到满意<sup>[1]</sup>。用AED不能抑制发作的难治性癫痫,约占全世界癫痫人口的3%~5%,特别是在儿童多见<sup>[2]</sup>。因此,为了增强对发生这种难治性癫痫发作的儿童的治疗效果,需要通过其他疗法进行干预。

#### 难治性癫痫发作的病因

难治性和潜伏性癫痫的发作也表明癫痫发作有其他发病机制的可能性。在最近的癫痫研究中,先天性免疫系统和获得性免疫系统的作用引起了人们的关注和讨论<sup>[3,4]</sup>。对某些癫痫的免疫学病因进行研究显示,Lennox-Gastaut综合征(Lennox-Gastaut syndrome:LGS),又称小儿癫痫性脑病被认为与特定的免疫缺陷有关。LGS患者的免疫球蛋白IgG和IgM升高,并且存在对静脉注射免疫球蛋白有效的病例。

#### 病例

在此报告被诊断患有LGS的5岁女孩的病例。在许多情况下,LGS是特发性和严重的儿童期癫痫。检查的结果,没有观察到遗传性病因。从2岁开始,1天内癫痫发作10~12次,并且在第一次癫痫发作后也观察到行为改变和精神运动发育迟缓。通过单独或组合使用各种AED进行治疗。例如,丙戊酸给药每天癫痫发作减少至3次,但因血小板减少而停止给药。我们还尝试过托吡酯(Topamax®),芬来普辛(Finlepsin),丙戊酸钙(Convulsofin),利必通(Lamictal®),开普兰(Keppra®),乙琥胺(Suxilep),氨己烯酸(Sabril®)治疗,但效果并不是很满意。通过给予长效合成 $\beta$ 1-24-促肾上腺皮质激素Synacthen Depot一段时间后,癫痫发作减至每两天1次,但在停止给药后又增至每天3~4次。最后,即使同时给予德巴金(Depakine) 500mg/day和乙琥胺 500mg/day,癫痫发作仍然每天发生3~4次(6~8次群发发作)。此时,联合AHCC 1g/day治疗,癫痫发作减少至每天1次,并且该群发发作也减至每天3~4次。到目前为止的治疗效果显示,这种治疗效果最为显著。

脑电图(electroencephalogram:EEG)诊断对于评价发作、严重程度和癫痫类型是重要的,并

<sup>1</sup> Natalia Mikhailichenko : General Director, International Medical Center Nevron

<sup>2</sup> Viacheslav Kulagin : Head of the Neurofunctional Diagnostics Laboratory, International Medical Center Nevron

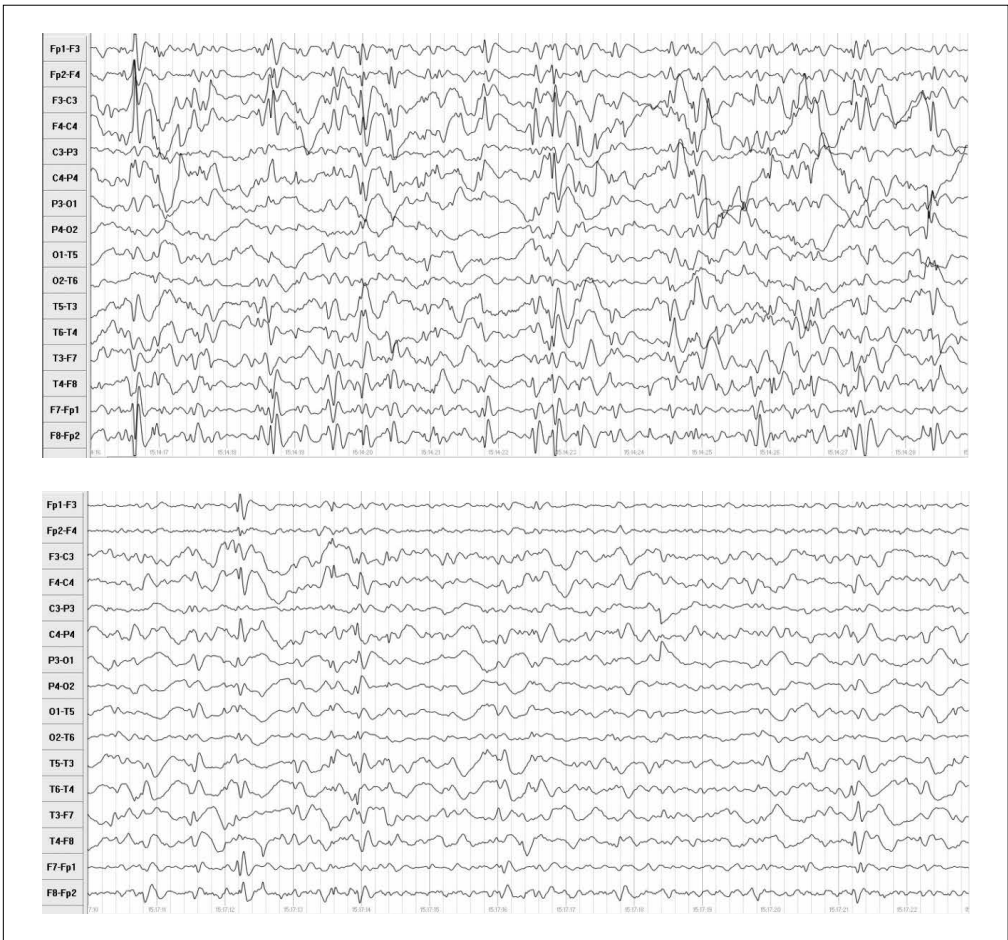


图1 AHCC使用前(上)和使用后(下)的EEG

可对治疗效果作出定量测定。图1显示了AHCC使用前后患者的EEG结果。

参考文献

[1] Shorvon SD : The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 52(6):1052-1057, 2011.

[2] Go G, and Snead OC : Pharmacologically intractable epilepsy in children:Diagnosis and preoperative evaluation. *Neurosurg*

*Focus*, 25(3):E2, 2008.

[3] Xu D, et al : Immune mechanisms in epileptogenesis. *Front Cell Neurosci*, 7: 195, 2013.

[4] Matin N, et al : Epilepsy and innate immune system : A possible immunogenic predisposition and related therapeutic implications. *Hum Vaccin Immunother*, 11 (8):2021-2029, 2015.

## 5. 干燥综合症

Francisco J. Karkow<sup>1</sup>

### 导言

干燥综合征(Sjögren's syndrome)是一种自身免疫性疾病,由血液白细胞破坏外分泌腺,特别是对分泌唾液和泪液的唾液腺和泪腺,导致干口症(口腔干燥症)和干眼症(干性角膜结膜炎)<sup>[1]</sup>。

干燥综合征开始于淋巴细胞浸润到外分泌腺中,导致严重的损伤和腺体组织的破坏。它还可能引起阴道干燥和慢性支气管炎,胃功能不全性轻度麻痹,以及发生可能影响其他器官的各种疾病。

虽然这种综合征主要发生在女性身上,但多数患者在被诊断为此症前均有长期尝试各种治疗方法都无法得到理想的治疗结果的经历。因此,通常患者对治疗非常怀疑,既不信任也不抱希望。症状包括情绪低落、抑郁、泪液量减少、舌干、吞咽障碍、阴道干涩、男性精子减少、皮肤干燥、便秘、睡眠不足、厌食、体重减轻、口臭等<sup>[2,3]</sup>。

诊断依据病史,体格检查,CD3/CD4/CD8<sup>+</sup> T细胞数量,淋巴细胞总数(减少),唾液腺放射性核素显像(唾液腺血流引起的放射性同位素摄入量的评分),胸部X线摄影,肺活量测定,随访观察。

### 病例

在干燥综合征患者(9名女性,1名男性)的治疗中,除一名84岁女性外,其他9人年龄在40~55岁之间。一名妇女患有支气管炎。主要使用AHCC治疗,所有患者均获得了良好的效果。在让每个人都了解临床必要性之后,连续每天给予AHCC三次,每次1g,并且进行以下每个检查项目的随访观察。

1)泪液量、舌头湿度、子宫湿度(女性)、吞咽改善、精子产生量(男性)、食欲、体重增加、心情好转等的临床评价

2)淋巴细胞总数

3)CD3/CD4/CD8阳性细胞数

4)唾液腺放射性核素显像

在短短一个月内舌头湿度得到改善,口感逐渐改善,眼泪逐渐改善。在8名年龄在40~55岁之间的女性中,无论年龄大小,阴道内都再次看到湿润度。

每人都显示情绪、食欲、舌头水分、排便的改善。在男性患者中,精子量在2个月内增加了。重要的是所有患者都重新获得了调整自己的外表,定期洗澡和刷牙的动力,恢复了对日常生活的信心、与同事的正常关系以及社交活动。

年龄最大的患者(84岁女性)的随访结果显示,2012年11月开始治疗时的体重仅为36kg,身高为

<sup>1</sup> Francisco J. Karkow : Professor, Fatima's Faculty

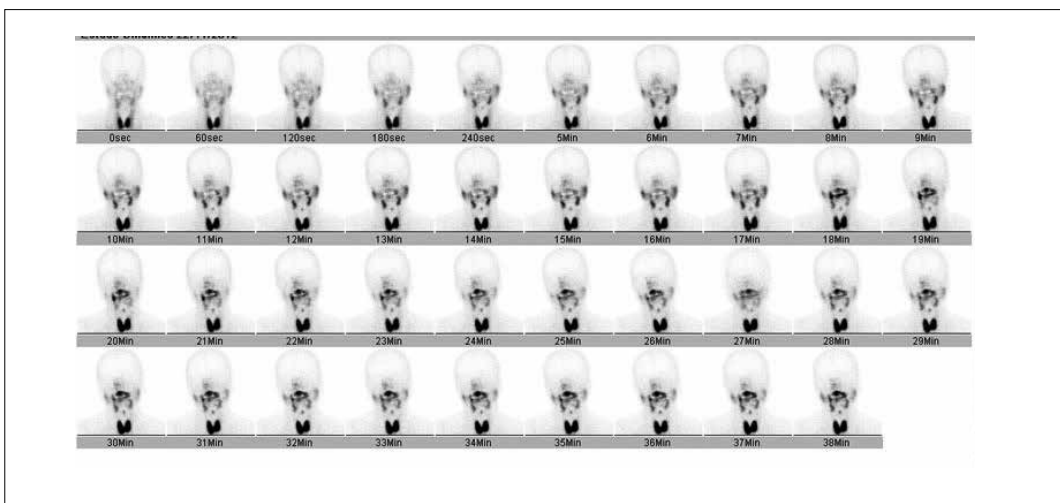


图1 唾液腺放射性核素显像(2012年11月22日)

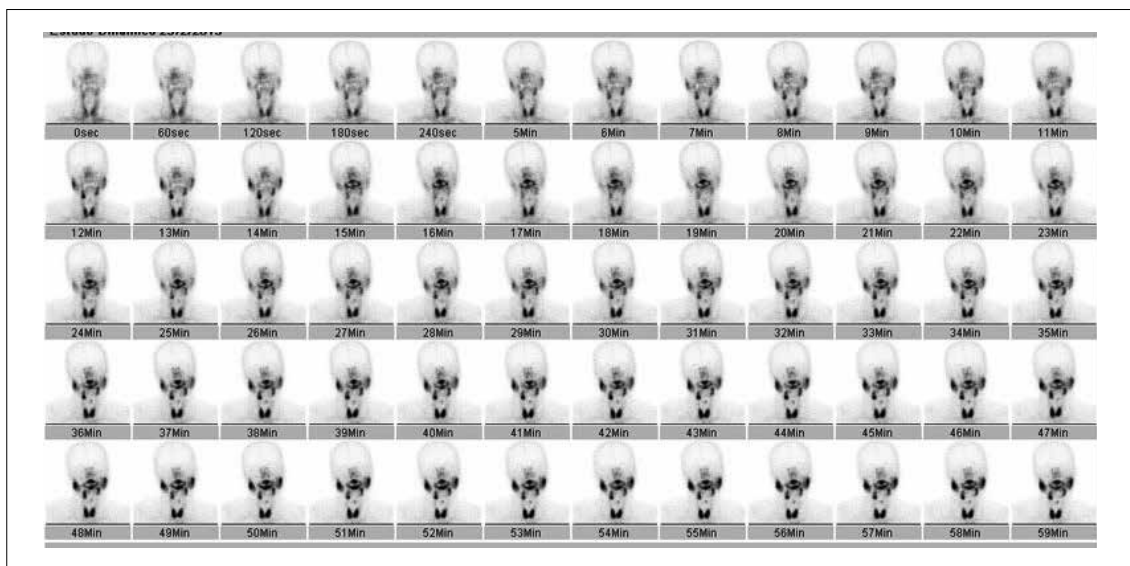


图2 唾液腺放射性核素显像(2013年2月25日)

160cm, 体重指数为14.06。2013年4月初的体重为50kg, 体重指数为19.5。2014年6月23日的体重为55kg, 体重指数为21.5, 干眼症、吞咽困难和疲劳感均消失了。而且也能睡得好, 情绪和食欲得到改善, 并能很好地享受生活。有趣的是, 在AHCC治疗开始几天后, 几乎没有了口臭, 而这是干燥综合征患者常见的症状。

以下是这位最高龄患者的检查记录。评价项目对所有患者都是通用的。

〈2012年11月12日〉

#### 1. 身体检查

• 体重36 kg/身高160 cm

#### 2. 检查:

• 生化学的检查

• TSH 8.11 mIU/L(正常值:0.4~4.0)

• 皮质醇 高值

• 血液学检查

• 大红细胞血症



- 淋巴细胞减少
- CD3 低值/CD4 低值/CD8 低值
- 唾液腺放射性核素显像
  - 耳下腺 右:481.806/左:531.931
  - 颞下腺 右:310.466/左:323.961
- 生活质量非常差

〈2013年4月6日〉

#### 1. 身体检查

- 体重50 kg/身高160 cm

#### 2. 检查:

- 生化学的检查
  - TSH 3.83 mIU/L (正常值:0.4~4.0)
  - 皮质醇略高
- 血液学检查
  - 大红细胞血症无
  - 淋巴细胞减少无
  - CD3正常/CD4正常/CD8正常
- 唾液腺放射性核素显像
  - 耳下腺 右:842.623/左:723.031
  - 颞下腺 右:522.697/左:487.415
- 活动性 大约两倍
- 生活质量非常好

唾液腺放射性核素显像评分表示唾液腺从血流中摄取放射性同位素的量, 高分表明唾液分泌良

好。图1和图2分别是2012年11月22日和2013年2月25日的实际唾液腺放射性核素显像。从放射性同位素摄入水平的上升, 可以确认腮腺和颌下腺的唾液分泌增加。这个图像有力地反映了AHCC干预的有效性。

AHCC不会对腺体细胞造成任何损害, 可用于改善a) 泪液分泌, b) 舌头湿度, c) 阴道湿度, d) 精子数量(男性), e) 增加体重, f) 血细胞数, g) CD3、CD4、CD8阳性细胞数量, h) 唾液腺放射性核素显像显著改善, i) 情绪等, 这给患者带来了令人满意的结果。因此, 对于被诊断为干燥综合征的患者, 应考虑使用AHCC。

#### 参考文献

- [1] Voulgarelis M and Tzioufas AG : Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren' s syndrome. Nat Rev Rheumatol, 6 (9):529-537, 2010.
- [2] Ramos-Casals M, et al : Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren' s syndrome. Nat Rev Rheumatol, 8 (7):399-411, 2012
- [3] Ramos-Casals M, et al : Treatment of primary Sjögren syndrome : a systematic review. JAMA, 304 (4):452-460, 2010.



## 6. 蘑菇制剂替代疗法在慢性呼吸道疾病末期的应用

吉泽孝之<sup>1</sup>, 吉泽明孝<sup>2</sup>

### 导言

近年来,以癌症治疗为中心对替代疗法的关注增加,特别是被分类为健康食品的蘑菇制剂,被报道有诸如增强免疫力,延长寿命,减少抗癌药副作用等效果。众所周知,在慢性呼吸道疾病患者的终末期,也像癌症患者一样,由于免疫力下降和营养状况恶化的不断反复,日常生活活动(activities of daily living:ADL)逐渐减少,生活质量(quality of life:QOL)下降。

这次我们报道的因营养不良而导致ADL和QOL极度下降的慢性呼吸道疾病临终病例,对服用蘑菇制剂健康食品治疗显示了有效性,并对此加以讨论。

### 对象和方法

研究对象为本院呼吸器门诊的慢性呼吸系统疾病患者中,因病情反复恶化,进行性营养不良而导致ADL和QOL下降的13例病人(慢性阻塞性肺病6例,支气管扩张症3例,肺结核后遗症2例,肺纤维化1例,非典型分枝杆菌病1例),其中9例为接受家庭吸氧疗法(home oxygen therapy: HOT)的患者。理想体重百分比(%IBW)为90%以上5

名,80%~90%2名,小于80%6名。13人中8人有中度或以上营养不良。11例给予AHCC,2例给予桑黄(松根),每天服用2~3次,持续3~22个月,并检查体重,营养状况和主观症状的变化。

### 结果

几乎所有病例都表现出食欲增强和体重增加,并且%IBW显著增加(图1-A)。随着体重增加,作为营养状态指标的血清白蛋白(albumin:Alb)值也显著增加(图1-B)。虽然由于全身的消耗状态,使血清胆碱酯酶(cholinesterase:ChE)浓度降低,但在服用蘑菇制剂后,随着营养状况的改善,使其显著得到改善(图1-C)。特别是在%IBW小于80%的情况下,Alb和ChE的增加率趋于更高。在主观症状中,13例患者中有11例出现食欲增加,7例痰量减少,在经常观察到血痰的4例中有3例血痰几乎消失。随着痰量的减少,抗生素使用频率也降低。有3例患者的运动时呼吸短促症状也减轻了。

病例:T. K.,68岁、男性

诊断:慢性阻塞性肺病

既往史:无特别记录

现病史:60岁时被诊断患有慢性阻塞性肺病。从64岁左右开始,由于反复急性发作,每年反复入院2~

<sup>1</sup>吉泽孝之:医疗法人社团爱语会要町医院 院长,

<sup>2</sup>吉泽明孝:医疗法人社团爱语会 要町医院 副院长

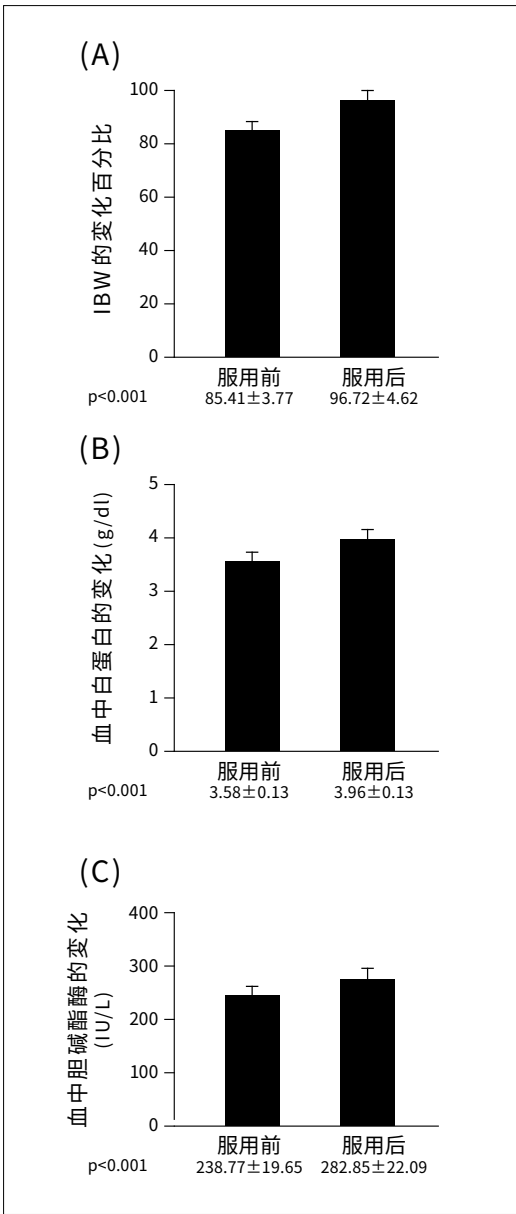


图1 13例慢性呼吸道疾病临终病例摄入蘑菇制剂前后的变化

A：%IBW的变化、B：血清白蛋白的变化、C：血清胆碱酯酶的变化

3次。67岁时，因急性发作而入院。

经使用HOT后出院，但大约三周后，因病情恶化再次入院。

临床经过：再次入院时的体重为39kg，%IBW为72%，有明显的营养不良，并且由于全身衰弱，走着去上厕所很困难(图2)。在取得他和他的家人同

意的情况下，以改善营养不良为目的，开始每天3次服用AHCC。两个月后，体重增加到43kg，血痰消失，痰量减少，ADL好转，因此出院了。9个月后，体重恢复到56kg，%IBW恢复到104%。随着营养不良和ADL的改善，迄今为止没有恶化的迹象，还在继续每月两次的门诊呼吸康复治疗。

X线检查结果显示，膈肌的降低水平和平坦度随着体重增加而改善(图3)。可以认为本例患者由于营养不良症的改善使呼吸肌力改善和使因空气滞留引起的呼吸短促得到改善，继而使ADL得以改善。静息血气结果没有变化。

### 讨论

有人提出，作为健康食品的蘑菇制剂可以减轻患者的主观症状，增强免疫力和促进食欲，并改善ADL和QOL。慢性阻塞性肺病患者的营养不良是与气流阻塞和运动耐量无关的预后因素，并且已有报道它与全身性炎症的背景因素有关。在所提示的病例中，认为由蘑菇制剂的免疫调节作用引起的全身性炎症的改善导致营养状态和ADL的改善。关于慢性呼吸道疾病末期营养管理的共识尚未确定，但从这次研究的结果来看，可以期待蘑菇制剂替代疗法在慢性呼吸器疾患终末期患者的有效性也会像在癌症终末期患者的治疗效果一样。

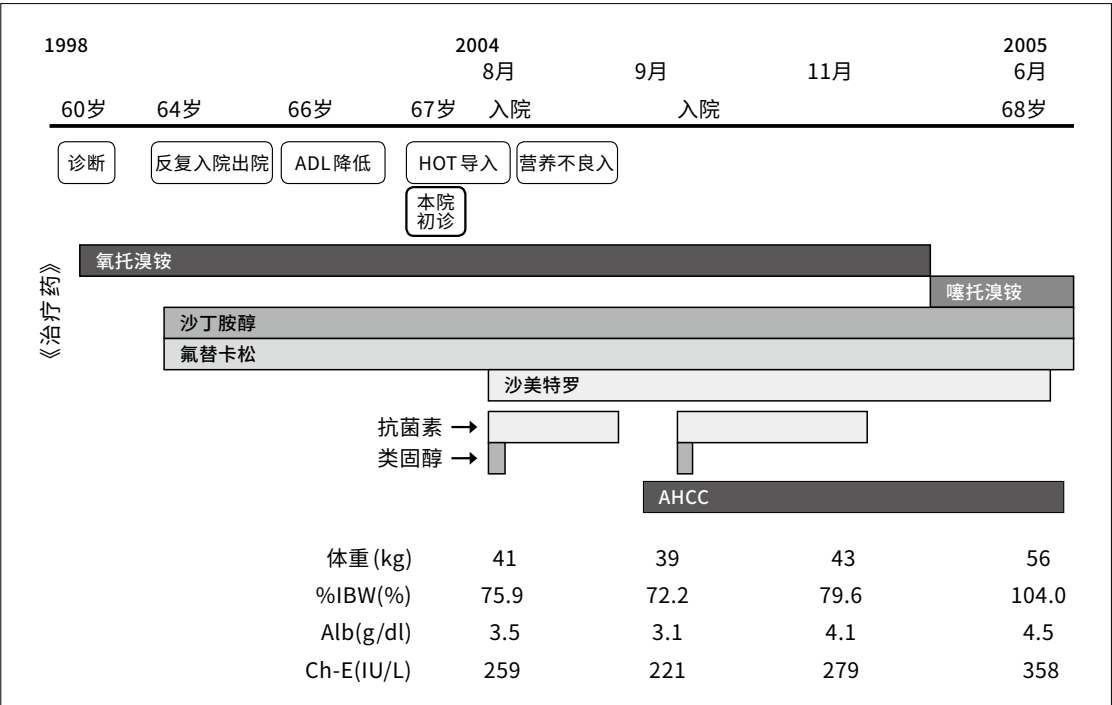


图2 病例 T. K. 的临床经过

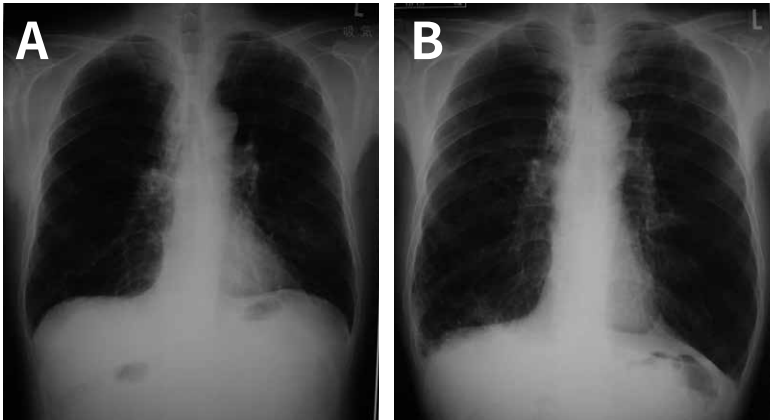


图3 病例 T. K. 的胸部X线照片  
A：2004年8月23日；B：2005年7月15日



## 附录：病例名单

## <癌 症>

癌症类型	性别	年龄(岁)	转移	复发	分期	手术疗法	化学疗法
胃癌 (印环细胞癌)	男	62	—	○	IIIc	○：胃全切除术	×：拒绝
胃癌 (中分化腺癌)	男	68	淋巴结	—	IV	×：不能	○：TS-1, PTX
胃癌	女	57	—	—	IV	○：胃全切除术	○：TS-1, PTX
胃癌 (高分化腺癌)	女	73	肝脏(多处)	—	—	×	○：TS-1, PTX
胃癌	男	50s	—	—	—	○	—
胃癌	—	—	肝脏 淋巴结	—	IV	×：不能	○：TS-1
胃癌	男	89	—	○	—	×：不能	○：UFT
胃癌	女	87	—	×	IIc	×	×
胃粘膜下肿瘤	女	64	肝脏(3处)	—	—	○：胃全切除术	○：格列卫
直肠癌	女	54	—	—	—	—	—
直肠癌	女	60	肝脏 肺脏	—	—	○	—
结肠癌	男	63	肝脏(并发)	—	IV：合并远 处转移	—	○
结肠癌	女	59	肝脏 肺脏	—	IV：合并远 处转移	—	○
结肠直肠癌	女	76	肝脏	○：肝脏	IV：合并远 处转移	○	—
多发性大肠癌(乙状结 肠癌IV：腹膜、结肠、盲 肠)	男	37	—	—	IV：合并远 处转移	—	—
晚期大肠癌	女	91	—	—	—	○	—
肝细胞癌	女	78	—	—	—	○：肝动脉栓塞 术	○：动脉内注射
肝细胞癌	男	64	肝脏 肺脏	○	II	—	×：拒绝

\* 本书以外的参考文献请参阅第210页。

放射疗法	AHCC 剂量	其它摄取物	效果	本书掲載处・参考文献
—	每天3克	・ 汉方药	・ 无复发 ・ 无转移 ・ 诊断后生存时间：14年以上	本书：p.145-146(IV-1-1, 病例A)
—	每天3克(经肠)	—	・ 改善QOL ・ 诊断后生存时间：5个月	本书：p.146-148(IV-1-1, 病例B)
—	每天3克	—	・ 改善QOL ・ 无化疗副作用 ・ 诊断后生存时间：6个月	本书：p.149-151(IV-1-1, 病例D)
—	每天3克	—	・ 改善QOL ・ 诊断后生存时间：5个月	本书：p.151-152(IV-1-1, 病例E)
—	每天6包→3包 →1包		・ 改善QOL	参考文件1:p.177-178
—		・ 褐藻多糖类	・ 胃癌消失(胃镜、MRI) ・ 转移癌(肝脏、腹部淋巴结)缩小	参考文件1:p.187-189
—	每天3克	—	・ 胃癌缩小 ・ 无化疗副作用(血液)	参考文件2:p.121-123
×	每天3克	—	・ 胃癌消失	参考文件2:p.130-131
—	—	・ 补中益气汤 ・ 海洋矿物质	・ 肝脏转移癌消失(CT) ・ 腹水消失	参考文件1:p.186-187
○：(AHCC 服用前)	每天3克	・ 其它免疫治疗	・ 肝脏酶值、肿瘤肿瘤标志物值降低 ・ 改善疼痛、浮肿、肌肉痛、食欲、便血、皮肤苍白、腹水、腹痛 ・ 增加体重	本书:p.159-160(IV-1-3, 病例A)
—	—	・ 褐藻多糖类 ・ 维生素C	・ 部分肺转移癌消失(CT) ・ 其它肿瘤缩小(CT)	参考文件1:p160-162
—	—	・ GCP	・ QOL 评分「A」 ・ PS「0」 ・ 诊断后生存时间：13年3个月以上	参考文件1:p173 表4-3
—	—	・ GCP	・ QOL 评分「A」 ・ PS「1」	参考文件1:p.173 表4-3
—	—	・ GCP	・ QOL 评分「B」 ・ PS「2」 ・ 复发后生存时间：11年4个月	参考文件1:p.173 表4-3
—	—	・ GCP	・ QOL 评分「A」 ・ PS「0」 ・ 诊断后生存时间：29年6个月以上	参考文件1:p.173 表4-3
—	—	・ GCP	・ QOL 非常高(食欲旺盛, 无失眠, 无失禁等)	参考文件1:p.173-174
—	每天3克	—	・ 纠正肝细胞损伤机制 ・ 改善肝受体改良指标( <sup>99m</sup> Tc-GSA 肝脏功能显像) ・ 改善肝受体视觉指标( <sup>99m</sup> Tc-GSA 肝脏功能显像)	本书：p.174-177(IV-1-5)
—	每天3克	—	・ 肝内转移病灶变模糊(CT、X线) ・ 肺转移病灶变模糊或消失(CT、X线) ・ 肿瘤标志物(AFP, PIVKA II)值正常化	参考文件3:p.195-199

癌症类型	性别	年龄(岁)	转移	复发	分期	手术疗法	化学疗法
肝癌	男	—	—	—	—	×：拒绝	×：拒绝
肝癌	男	54	—	—	—	○：肝动脉栓塞术	○：动脉内注射
胰腺癌	男/女 (75例)	18-75	—	—	—	×：不能	○：吉西他滨
胰腺癌	女	54	肝脏	—	—	—	○：FolFirin 疗法
胰腺癌(胰体部癌)	女	55	肝脏	—	—	—	○：FolFirin 疗法
胰腺癌(胰头部癌)	女	59	—	—	IV	—	—
胰腺癌	女	60	肝脏	—	—	—	○
胰腺癌	女	65	—	—	—	×：不能	○：5-FU, 顺铂
晚期乳头部胰腺癌	男	62	—	—	—	×：不能	×：不能
胰头部肿瘤	女	65	—	—	—	○：高频热疗	○：5-FU, 顺铂
肝内胆管癌(中分化型腺癌)	男	73	—	○	—	○：肝左叶3区域切除术	○：(AHCC 摄取前)
乳腺癌	女 (41例)	20-64	—	—	—	—	○：紫杉烷方案
乳腺癌	女	73	—	—	—	×：拒绝	○：抗雌激素药
乳腺癌	女	63	肺脏	○：乳腺癌	IV：合并远处转移	—	—
乳腺癌	女	54	肺脏 肝脏	○：乳腺癌	IV：并远处转移	—	—
乳腺癌	女	62	肋骨, 胸壁	—	—	○：乳腺切除术	○：UFT
晚期复发乳腺癌	女	72	腰椎	—	III	○：定型乳房切除术	○：辅助化疗(术后2年间/AHCC 摄取前)
巨大恶性乳腺叶状肉瘤	女	53	—	—	IV：并远处转移	—	—



放射疗法	AHCC 剂量	其它摄取物	效果	本书掲載处・参考文献
×：拒绝	每天3-6克	—	・改善腹腔积液等症状	本书：p.164-165(IV-1-3, 病例H)
—	—	・十全大补汤	・肿瘤消失(CT) ・肿瘤标志物(AFP)值无变化 (控制在40上下波动)	参考文件2：p.101-102
—	每天3-6克	—	・改善味觉 ・改善血清白蛋白, C反应蛋白, mGPS 评分 ・提高疾病控制率 ・生存率增高倾向	本书：p.59-63(Ⅲ-2-3)
・深部温热疗法	每天3克	—	・无化疗副作用 ・胰腺病灶缩小(CT) ・肝脏阴影消失	本书：p.167(IV-1-4, 病例A)
・深部温热疗法	每天3克	—	・胰腺病灶大部分消失(CT) ・肝脏病灶消失(CT) ・改善QOL	本书：p.167-171(IV-1-4, 病例B)
—	每天高剂量→3克	—	・改善腹腔积液等症状	本书：p.160-162(IV-1-3, 病例C)
—	—	—	・原发肿瘤缩小, 肝转移肿瘤消失 (CT) ・延长生命1年以上 ・提高QOL	参考文件1：p.192-193
○	—	—	・肿瘤标志物值显著降低 (CA19-9=92.4→12.6)	参考文件2：p.104
—	—	—	・改善身体状况 ・肿瘤消失	参考文件2：p.124-125
○	每天3克	—	・无副作用 ・无消化系统症状 ・肿瘤缩小 ・肿瘤标志物正常化 ・无复发症候	参考文件3：p.174-177
—	每天3克	—	・改善QOL ・AHCC摄取后生存时间4个月	本书：p.148-149(IV-1-1, 病例C)
—	每天3克	—	・减少与中性脂肪、总胆固醇相 关的不良事件 ・减少G-GSF的用量	本书：p.55-56(Ⅲ-2-2)
×：拒绝	每天3克	—	・肿瘤缩小	本书：p.163-164(IV-1-3, 病例G)
—	—	・GCP	・QOL评分「A」 ・PS「0」 ・复发后生存时间：15年8个月	参考文件1：p.173 表4-3
—	—	・GCP	・QOL评分「A」 ・PS「0」 ・复发后生存时间：9年6个月	参考文件1：p.173 表4-3
○：线性加速器	每天3克	—	・减少胸腔积液 ・改善QOL(缓解癌性疼痛) ・延长生命：肿瘤转移后生存时 间2年以上	参考文件2：p.112-114
○：(AHCC摄取 前)	每天6克	—	・改善身体状况 ・血便(放疗合并症)消失 ・增加体重 ・维持IAP, NK活性	参考文件3：p.221-222
—	—	・GCP	・QOL评分「A」 ・PS「0」 ・诊断后生存时间：12年6个月以上	参考文件1：p.173 表4-3

癌症类型	性别	年龄(岁)	转移	复发	分期	手术疗法	化学疗法
肺癌	女	94	—	—	IV：并远处转移	—	—
肺癌	男	70	—	—	—	×：不能	—
肺癌	男	65	右颈部淋巴结	—	—	×：不能	×：拒绝
肺腺癌	女	52	第5肋骨	○：肺癌	IV	—	△：终止
肺原发性恶性肿瘤	男	80	—	—	Class V	×：不能	×：拒绝
血管肉瘤	女	61	—	○	—	×	· r IL-2静脉点滴, 局注 · LAK 细胞局注 · 依托泊苷+类固醇药(复发后)
血管肉瘤	女	58	—	—	—	○：外科切除术	· r IL-2局注 · LAK 细胞局注 · 类固醇药+多西他赛(复发后)
血管肉瘤	男	47	淋巴结	○	—	○：外科切除术	· r IL-2静脉点滴 · 多西他赛(复发后)
血管肉瘤	男	72	—	—	—	○：中央部肿瘤切除术	· r IL-2静脉点滴 · LAK 细胞局注
恶性淋巴瘤	女	58	—	—	—	—	—
恶性淋巴瘤	男	61	脑	—	—	—	○：无效
恶性淋巴瘤	男	32	—	—	III	—	×：拒绝
恶性淋巴瘤	男	74	—	—	—	×：切除不能	○：依托泊苷
子宫颈癌 HPV感染	女	—	—	—	—	—	—
子宫体癌	女	67	骨盆(合并肾积液)	—	—	○：子宫体癌切除术 ×：骨盆转移癌切除不能	—
脑肿瘤(脑干部)	女	64	—	—	—	×：不能	—
转移性脑肿瘤(原发病灶:乳腺癌)	女	33	肺脏	—	—	—	○
食道癌	男	76	—	—	—	×：拒绝	—
食道扁平上皮癌	男	55	—	—	—	×：拒绝	—
鼻咽癌	男	71	—	—	—	×	×
转移性骨癌(原发病灶:睾丸癌)	男	63	骨	—	IV	○：睾丸切除术	○：激素疗法

放射疗法	AHCC 剂量	其它摄取物	效果	本书掲載处・参考文献
—			・ QOL 评分「B」 ・ PS「1」	参考文献1：p.172
—			・ 肿瘤缩小(CT)	参考文献2：p.95-96
—			・ 抑制肿瘤增生(CT)	参考文献2：p.97-99
—		・ 人参营养汤 ・ 补中益气汤等	・ 抑制癌病变进展(胸部 X- 线) ・ 延长生命：约5年	参考文献1：p.191-192
×：拒绝	每天6克	・ 药草植物多糖 提取物	・ 肿瘤缩小(CT) ・ 提高 Th1 相关细胞因子 ・ 降低肿瘤标志物	参考文献3：p.191-193
—	—	—	・ 无远处转移	参考文献3：p.226
○：以手术创面 为中心电子线照射 (80Gy)	—	—	・ 无远处转移	参考文献3：p.226-227
○：以手术创面为 中心大剂量电子线 照射(电子线80Gy＋ X线50Gy)	—	—	・ 无副作用 ・ 无远处转移 ・ 无复发	参考文献3：p.227
—	—	—	・ 无远处转移	参考文献3：p.228
—	每天3克	・ 抗生素 ・ 高血糖治疗药	・ 肿瘤缩小	本书：p.160(IV-1-3, 病例B)
○：无效	—	・ 褐藻多糖类 ・ 乳酸菌制剂	・ 减轻语言障碍 ・ 肿瘤消失(MRI)	参考文献1：p.162
—	—	・ 十全大补汤	・ 肿瘤消失(临床)	参考文献2：p.107-108
—	—	・ 十全大补汤	・ 肿瘤消失(临床)	参考文献2：pp.108-109
—	每天9克以内	—	・ 持续性病毒感染的去除 ・ 抑制 IFN- $\beta$ ・ 升高 IFN- $\gamma$	本书：p.83-84(Ⅲ-3-Column)
×：拒绝	每天6克	・ 其它保健食品	・ 改善因肾积水引起的尿道感染 ・ 增加体重 ・ 抑制骨盆内转移癌增生	参考文献2：p.105-106
—	—	・ 其它免疫疗法	・ 大部分肿瘤病灶消失	参考文献2：p.94
—	—	—	・ 脑转移病灶消失	参考文献2：p.95
○	—	・ 其它保健食品	・ 肿瘤病灶消失 ・ 无放疗副作用	参考文献2：p.126
—	—	—	・ 肿瘤病灶消失	参考文献2：p.102-103
×	—	・ 营养辅助 ・ 免疫激活剂	・ 改善 QOL	本书：p.163(IV-1-3, 病例F)
○	每天3克	・ 曲马多 ・ 扑热息痛	・ 改善 QOL	本书：p.162(IV-1-3, 病例D)

癌症类型	性别	年龄(岁)	转移	复发	分期	手术疗法	化学疗法
多发性骨髓肿瘤	女	62	—	—	—	—	—
骨髓异形形成综合症	男	76	—	—	—	—	—
卵巢癌	女	45	双侧腹股沟淋巴结	—	—	○：子宫全切除术	○
卵巢癌, 肺泡上皮癌	女	57	肺脏(肺内多处)	—	—	○：卵巢癌切除术	—
原发性脑肿瘤(髓芽肿)	男	21	—	—	—	×：不能	○：并用降颅内压药
膀胱癌	男	60	—	—	—	—	—
肾盂输尿管癌 膀胱癌	男	59	—	—	—	○：左肾切除术	· BCG膀胱内注射疗法
纺锤细胞肉瘤	女	44	—	—	—	×：不能	○：阿霉素+达卡巴嗪
散发性神经内分泌肿瘤	(3例)	—	—	—	—	—	—
腺样囊胞癌	男	39	—	—	—	○	—
癌症	(12例)	—	—	—	Ⅲ~Ⅳ	—	—

## <其它疾病>

癌症类型	性别	年龄(岁)	转移	复发	分期	手术疗法	化学疗法
慢性B型肝炎	—	—	—	—	—	—	—
慢性B型肝炎	男	32	—	—	—	—	—
C型肝炎	—	—	—	—	—	—	—
C型肝炎, 肝脏癌, 门脉附近肿瘤	男	65	—	—	—	×：不能	—
难治性进行性肺非结核性分枝杆菌病	7例	—	—	—	—	—	· 肺非结核性分枝杆菌病治疗药
COPD(慢性阻塞性肺病)	男/女	—	—	—	—	—	—
特发性血小板减少性紫癜	女	11	—	—	—	×：拒绝	· 地塞米松 · 免疫球蛋白
哮喘	5例	—	—	—	—	—	—

放射疗法	AHCC 剂量	其它摄取物	效果	本书掲載处・参考文献
—	—	・ 其它免疫疗法	・ 改善身体状况 ・ 肿瘤病灶消失 (CT, MRI, 骨 X 线, 骨髓穿刺等)	参考文献2 : p.106-107
—	每天3克	—	・ 维持血小板良好状态	参考文献1 : p.179-180
—	每天3克	—	・ 抑制癌源性腹膜炎 ・ 减轻双下肢淋巴水肿 ・ 从几乎卧床不起的状况恢复 ・ 改善失眠、食欲、焦虑	参考文献2 : p.112-113
—	每天3克	・ 桂枝茯苓丸, 桂枝加黄芪汤	・ 肺转移病灶消失(胸部 X 线)	参考文献2 : p.130
○	—	—	・ 肿瘤消失 : 结论为治愈	参考文献2 : p.94-95
—	每天6克	—	・ 肿瘤病灶消失	参考文献2 : p.125-126
—	—	・ 柴胡加龙骨牡蛎汤, 通导散, 野猪苓汤	・ 肿瘤病灶消失 ・ 无复发	参考文献1 : p.188-189
—	每天3克	—	・ 改善 QOL ・ 症状消退安定(MRI)	本书 : p.157(IV-1-2, 病例C)
○ : 90Y DATA-TATE	每天6克	—	・ 部分缓解 ・ 改善 QOL	本书 : p.155-156(IV-1-2, 病例B)
○	—	—	・ 增加体重 ・ 改善鼻出血 ・ 改善 QOL	本书 : p.162-163(IV-1-3, 病例E)
—	—	—	・ 显著改善呕吐, 暖气, 疼痛	参考文献2 : p.114-115

放射疗法	AHCC 剂量	其它摄取物	效果	本书掲載处・参考文献
—	每天3克	—	・ HBsAg 减少	本书 : p.179-187(IV-2)
—	每天3克(经肠)	—	・ B 型肝炎病毒消失(HBe 抗原值, 抗体值) ・ 预防肝功能恶化(肿瘤标志物值)	参考文献2:p.119-120
—	每天3克	—	・ C 型肝炎病毒减少(减少85%)	参考文献2:p.136
—	—	・ 十全大补汤	・ 无日常生活行动不便(无新的肿瘤病灶) ・ 中断服用 AHCC 后, AFP 升高, 腹腔积液	参考文献1:p.193-194
—	每天3克	—	・ 改善临床状态, 安定 ・ 无严重的不良事件	本书 : p.81-82(Ⅲ-3-5)
—	—	・ 桑黄(2例)	・ 标准体重比(%IBW)增加 ・ 促进食欲 ・ 痰量减少 ・ 减轻劳累时的呼吸急促	本书 : p.197-199(IV-6)
—	每天1.5克	—	・ 血小板数正常化	本书 : p.154(IV-1-2, 病例A)
×	每天1克	—	・ 减少 eNO	本书 : p.158 (IV-1-2, 病例D)

癌症类型	性别	年龄(岁)	转移	复发	分期	手术疗法	化学疗法
炎症性肠疾病	—	—	—	—	—	—	—
难治性癫痫	女	5	—	—	—	—	○
干燥综合症	女	84	—	—	—	—	—
CA-125假阳性疾病	女	84	—	—	—	—	—
糖尿病	13例	—	—	—	—	—	—
慢性疲劳性免疫缺陷病 (CFIDS)	—	—	—	—	—	—	—

#### 参考文献

- [1] 杜聡一郎:AHCCのすべてがわかる本—基礎研究からがん臨床最前線まで, 上山泰男監督, 现代书林, 东京, 2010.
- [2] 癌症医疗特别取材班:21世紀がん医療のキーワード AHCCを科学する, メタモル出版社, 东京, 2002.
- [3] 山崎正利, 上山泰男編:AHCCの基礎と臨床, 细川真澄男監督, ライフ・サイエンス, 东京, 2003.

放射疗法	AHCC 剂量	其它摄取物	效果	本书掲載处・参考文献
—	—	—	・ 无复发(4年以上) ・ 维持QOL的良好状态	本书：p.190-191(IV-3)
—	每天1克	—	・ 减少癫痫性痉挛和群发发作	本书：p.192-193(IV-4)
—	—	—	・ 体重(BMI)增加 ・ 改善干眼症 ・ 无吞咽困难 ・ 无疲劳感 ・ 改善睡眠 ・ 心情良好 ・ 促进食欲	本书：p.194-196(IV-5)
—	—	—	・ 改善CA-125(最高值450U/I→正常值) ・ 恢复食欲 ・ 浮肿缓慢减轻 ・ 腹围减少(90cm→73cm)	参考文件2:p.106-107
—	每天3克	—	・ 降低血糖值・HbA1c	参考文件2：p.120
—	—	—	・ 恢复明显	参考文件2：p.138-139





# 索引



## a

阿德福韦 182、183、185、186  
阿尔茨海默病 140  
阿育吠陀 89、90  
癌化 55、145、150-152、  
癌症 6、7、9、13、20、24、25、29、  
37-38、47-52、56、59-60、62、  
63、66、83、90-92、101、116-  
121、124、136、139、145-156、  
159、162、164-167、197、198  
《癌症补充替代医疗指南》  
—(第1版) 7  
—(改订第3版) 7  
癌症的低剂量化学疗法 151  
癌症晚期 145、159  
癌治疗 49、66、146  
—药 98  
氨基水杨酸 132、191  
5-— 192  
氨基酸 16、31-32、38、112、172-  
177  
—混合物 20、23、25、32、50、  
52、67、70、157  
按摩 6  
昂丹司琼 103  
澳大利亚/新西兰食品标准法案 4  
澳大利亚/新西兰食品标准局 4  
奥力高乐(Oligonol) 74

## b

白藜芦醇 102、170  
白内障 140  
白三烯 32  
白细胞介素  
—12 133  
—1 $\beta$  19、36、73、92、109  
—1 $\beta$ 诱导一氧化氮(NO)合成  
19  
—2 30  
—6 81

白血病 119  
败血症 9、29、50、51、66、92  
半抗原 133  
胞壁酰二肽 87  
暴发性肝炎 92  
保健功能食品 8  
—制度 3  
保健食品注册管理方法(中国) 4  
苯丙氨酸 112  
吡喃 16、116、117、119、121  
—共聚物 116、121  
必需氨基酸 32  
必需营养素 32、112-114  
鼻咽癌 163  
表观遗传 166  
表没食子儿茶素没食子酸酯 75  
丙氨酸氨基转移酶 94  
病毒 29-30、35-36、60、66、70-  
73、75、78-81、83-84、92、  
107、127、154、166-167、  
179-182、184-185  
—感染 70-72、78、154  
病原性细菌 36、133  
菠萝 67、68  
铂络合物 9  
补充剂 4-6、9、32、36、37、47、  
49-52、67、84、98-105、170  
补充剂健康和教育法案(美国) 4  
补充替代医学 5、6、96  
部分酰化的 $\alpha$ -葡聚糖 13  
不眠 124

## c

Calmette-Guerin 芽孢杆菌 116  
草莓 68  
茶 113  
茶碱 90、99、117  
柴苓汤 74  
肠道 94  
—免疫 13、31、38  
—粘膜免疫 8、9、95、132、136

—粘膜微生物群 191  
—细菌菌群 96  
—相关的淋巴组织 132、133  
—相关的免疫系统 31  
肠道功能调整改善作用 8  
肠道菌群 96、113、114、132-  
136、190  
肠道细菌 8、94、133、136  
长期生存 145、146、157、176  
肠上皮细胞 136  
长寿效果 139  
超氧化物歧化酶 32  
超氧化物阴离子 32  
超氧自由基 30  
持续HPV感染 83  
虫牙 8  
重组后的修复抑制剂 116  
传统医学 66、166  
创伤后应激障碍 35、36  
雌激素 55、101、102、120、164  
—受体 55、120、164  
促进食欲 198  
—作用 198  
醋酸 114、133

## d

大豆 25、49、67、113  
大蒜 32  
代谢疾病 114  
代谢拮抗剂 9  
代谢生元(metabiotics) 134  
代谢综合征 90  
蛋氨酸 112  
蛋白酶抑制剂 116、117  
蛋白质 10、17、22、30、32、73、  
78、79、83、111-113、134、  
140、172  
—合成 9  
—能量营养不良 112  
单宁 113  
胆固醇 3、8、32、55、56、109、  
112、113

胆固醇酯 112  
 单核细胞 20、30、36、37、95、133、136、191  
   —趋化蛋白-1 133  
 胆碱酯酶  
   —活性 24  
   —异常 56  
 担子菌类 55  
 低聚糖 8、9、93、111、133、136  
 低聚糖 8、106、111、113、136  
 底物 29、31-33、99、102-105、109、112、114  
 电磁疗法 6  
 淀粉 16、111  
 癫痫 192  
 电子载体 31  
 丁酸 114、133  
 丁香 67  
 动脉硬化症 92、140  
 动脉粥样硬化 90  
 短链脂肪酸 33、114、133、135  
 多胺 32  
 多巴胺 124  
 多不饱和脂肪酸 32  
 多酚 9、32、39、113  
   —化合物 32、113  
 多器官衰竭 92  
 多柔比星 102、157  
 多糖类 106  
 多烯紫杉醇 101

## e

恶病质 47、48  
 腭裂 117、119  
 恶性淋巴瘤 38、55、157、159、160  
 恶性新生物 38  
 恶性肿瘤 55、157、159、160  
 萘环类药物 9  
 恩替卡韦 181、182、183、185  
 儿童难治性癫痫 192

## f

法典委员会 4、5、13  
 发酵纤维 114  
 发热性中性粒细胞减少症 59、61  
 反义RNA 78  
 反义转录物 73、74、94、140、175

防护机制 29  
 放射治疗 9、49-51、83  
 芳香族酸 120-121、147、157、159、163  
 防御素的产生 38  
 肺癌 60、117  
 非必需营养素 112、114  
 非编码RNA 73、140  
 肥大细胞 31  
 肺非结核分枝杆菌病 81、82  
 非结核分枝杆菌病 81  
 非酒精性脂肪肝 114  
 肥胖 6、89、113、114  
 肺炎杆菌 44  
 肺炎球菌 69、87  
 非营养素 114、111、113  
 非致病性大肠杆菌 133  
 非自体细胞群 116  
 分泌型IgA 35、94  
 分子伴侣 140  
 蜂蜜 67、68  
 脯氨酸 17  
 副交感神经 125-127  
 辅酶 31、52、112  
 腹腔巨噬细胞 36、37  
 辐射防护剂 116  
 辐射诱发白血病 119、121  
 腹泻 190  
 辅助性T细胞 30、31、167

## g

肝癌合并肝硬化 177  
 肝代谢 101、103、104、109  
   —经路 108  
 肝动脉栓塞疗法 172  
 肝毒性 55、56、60  
 肝功能失代偿 179  
 橄榄油 113  
 甘露糖 15  
 感冒 35、67、68  
 肝酶活性 102、148  
 肝内胆管癌 148  
 感染 35、39  
   —性疾病 25、31、36、66、69、124  
 感染防御 44  
   —效果 69  
   —作用 70  
 感染性疾病防御 87  
 干扰素 30、36、70、73、78、83、84  
   I型— 78、84、180  
   II型— 84  
   — $\alpha$  180  
   — $\gamma$  30、36、37、38、70、84、87、94、191  
   —控制因素 84  
 肝细胞 92、94  
   —癌 20、23、55、56、60、70、74、75、92-94、103、109、119-121、139、167、172-177、179、  
 干性角膜炎 194  
 肝炎 18、92、174、179  
 干眼症 192、195  
 肝硬化 172-174、176、177、179  
 甘油 55、111、157  
 肝脏 94  
   —癌 165  
   —保护作用 94  
   —代谢酶基因 117  
   —内抗氧化作用 109  
   —中的药物代谢酶基因 109  
 肝脏功能显像 172-174、176、177  
 干燥综合征 194-196  
 高尿酸血症 19  
 高血糖症 90  
 高压氧疗法 49  
 革兰氏阴性菌 38  
 宫颈癌 79、83  
 宫颈不典型增生 83  
 功能标签食品 3、4  
 功能性标签制度 3-5  
 功能性食品 3-10、20、24-25、47、49-52、59、60、74、92-96、121、129、139、140、146、154  
   「—」研究班 7  
 佝偻病 112  
 谷氨酰胺 9、17、49-51  
 $\gamma$ -谷氨酰转移酶 24、56  
 谷胱甘肽 32、49-52、101  
 骨髓功能刺激作用 170  
 骨髓抑制 37、56、62  
 姑息治疗 48、147-149  
 骨转移癌 162  
 贯叶连翘 49  
 关于营养补充食品的指令(欧洲委员会) 4

胰天蛋白酶9 108  
 鬼臼毒素 84  
 国家补充和综合卫生中心(美国)  
 5  
 过敏 8、29、36、124、158  
 —疾病 29  
 —症状 124  
 过敏原 36  
 过氧化氢 30  
 过氧化氢酶 32

## h

罕见的癌症 154  
 好细菌 8、95  
 好氧细菌 95、133  
 HBe 抗原阳性—患者 184、187  
 HBe 抗原阴性—患者 185  
 核苷(硫代)类似物 181  
 核苷酸 25、32、74、75  
 核因子 $\kappa$ B 37、93、109、133  
 核酸 9  
 黑胡椒 67  
 黑莓 74  
 亨廷顿氏舞蹈病 140  
 后肢悬垂模型 36、44  
 槲寄生 49  
 糊精 51、93  
 胡萝卜 67  
 呼吸一氧化氮 158  
 花青素 113  
 花生酸类合成 32  
 化学介质 33  
 化学疗法 37  
 坏细菌 8、9  
 坏血病 112  
 环孢素 132、191  
 缓激肽 191  
 环磷酸胺 102  
 黄嘌呤 19  
 黄酮 113  
 黄酮 113  
 黄烷醇 74、113  
 黄烷酮 113  
 茴香籽 67  
 获得性免疫 30、33、75、136、166  
 —系统 36  
 获得性免疫缺陷综合征 35  
 活化的巨噬细胞 117  
 活性氧 9、140

## j

疾病预防 10、111  
 机会性感染 66、69  
 寄生虫 66  
 姬松茸 15  
 急性期蛋白质 32  
 脊椎指压 6  
 甲氨蝶呤 191  
 甲基黄嘌呤 116  
 1— 117  
 1,3— 117  
 1,3,7— 117  
 3— 117  
 3,7— 117  
 7— 117  
 加强粘膜屏障功能 38  
 甲型流感 71  
 碱基 32  
 健康标签 7  
 健康功能食品制度(韩国) 4  
 健康食品 60  
 「一管理士」认定制度 9  
 碱性磷酸酶 133、135  
 姜 66、67  
 浆果 113  
 姜黄 67、68  
 姜黄素 67  
 交感神经 125-127  
 —系统 124  
 交感神经-肾上腺髓质系统 124  
 焦谷泰米尔亮氨酸 16  
 焦虑 36、49、124  
 酵母葡聚糖 39  
 脚气 112  
 结肠癌 60  
 解毒酶 102  
 结核分枝杆菌群 81  
 结直肠癌 9、50、60、113  
 结直肠菌 8、117  
 结直肠菌群 94  
 结直肠炎 17、38、136  
 —诱发肠道菌群 17  
 介质的 191  
 金雀异黄酮 102  
 金属离子 31、32  
 精氨酸 9、32  
 颈部癌 120  
 颈部癌症 120  
 经口免疫耐受 7

精神神经免疫学参数 124  
 精神压力 126、127  
 精神症状 49、124、127  
 酒精性肝损伤 174  
 聚氨酯 119  
 —诱发肺癌 116  
 具有药物-食物相互作用的医药  
 99  
 巨噬细胞 30、31、36、37、81、13、  
 84、92、93、119、120、136、  
 166  
 卷心菜 66

## k

咖啡 113  
 咖啡因 117、121  
 抗癌剂 10  
 —治疗 49、50  
 抗病毒活性 78  
 抗病毒效果 79  
 抗癫痫药 192  
 抗过敏作用 7  
 抗HPV效果 80  
 抗生素 192  
 抗衰老 7、139、140  
 抗TNF- $\alpha$ 疗法 191  
 抗痛素 117  
 抗炎症 20  
 —效果 35  
 —药 132  
 —作用 16、89、92-96、133、  
 158、174  
 抗氧化 68  
 —补充剂 10、50-51  
 —酶 32  
 —维生素 32  
 —物质 9  
 —作用 59、94  
 抗应激作用 129  
 抗原特异性T淋巴细胞 30  
 抗原特异性T细胞受体 30  
 抗原提示细胞 30  
 抗肿瘤病毒效果 80  
 抗肿瘤作用 170  
 可可 113  
 可可碱 117  
 克罗恩病 94、132、190-191  
 可溶性抗原特异性免疫球蛋白  
 30

口臭症 194  
口服BCAA替代疗法 177  
口腔扁平上皮癌 38  
口腔干燥症 194  
口腔干燥症 194  
口腔粘膜损伤 51  
溃疡性结肠炎 94、95、146、190-191

## I

拉米夫定 183、184、185  
赖氨酸 112  
酪蛋白组 120  
老化 139、140  
—防止 7  
类风湿性关节炎 92  
类固醇 56、191  
类胡萝卜素 113  
Lennox-Gastaut综合征(小儿癫痫性脑病) 192  
立普妥联合抗癌药物动脉插管注射疗法 172  
粒细胞 30  
—菌落刺激因子 60  
荔枝 68、74  
亮氨酸 112  
淋巴细胞 30、92  
淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒 84  
磷酸 32  
磷脂 111  
灵气 6  
硫胺素 112  
柳氮磺胺吡啶 94  
柳氮磺胺吡啶 133  
流行性感冒 66、71  
—A型病毒感染 70  
—B型疫苗 35  
硫唑嘌呤 132、191  
卵巢癌 60、101  
绿茶 49  
绿脓杆菌 8  
绿脓杆菌感染 69

## M

麻风分枝杆菌 81  
慢性B型肝炎 179-189  
慢性感染性疾病 99  
慢性呼吸道疾病 197

慢性炎症性气道疾病 158  
慢性应激 127  
慢性阻塞性肺病 92  
蔓越莓 67、68  
酶 31  
美国国立卫生研究院 7  
美国食品药品监督管理局 4  
咪喹莫特 84  
免疫保护 35  
—活性 39  
免疫反应 35  
免疫反应 29  
—减弱状态 36  
免疫功能 8、25  
免疫激活 7、20  
—效果 9  
—作用 39、94、96、139  
免疫监视 37  
免疫介导的疾病 132  
免疫老化 31、33、36、37  
免疫耐受 31  
免疫球蛋白 31  
—A 35、94  
—E 32  
—G 192  
—静注 192  
—重链复合物 120  
免疫调节 29  
—功能 39  
—活性 35  
—能力 36  
—效果 87、135  
—作用 13、35、60、167、198  
免疫调节作用 146、147、149、151  
免疫稳态 35、39  
免疫细胞 29、35  
免疫系统 29、30  
免疫性血小板减少性紫癜 154  
免疫抑制 124  
—剂 107、132  
免疫营养 8、9  
免疫增强作用 16、59  
免疫致耐受反应 31  
冥想 6  
蘑菇 9、39  
母乳 31

## N

纳豆 8  
奶酪 8  
耐酸细菌 81  
耐药细菌 100  
—感染性疾病 100  
耐药性癫痫 192  
难治性癫痫 192  
内皮细胞 192  
内田-克莱佩林测试(Uchida-Kraepelin Test:U-KT) 127  
能量 112  
—过剩 112  
—疗法 6  
粘蛋白 133  
粘附分子 32、191  
年龄相关性黄斑变性 140  
年龄相关性疾病 140  
粘膜炎 120  
粘液 31  
鸟嘌呤 190  
柠檬 68  
—果汁 67  
凝乳 67  
牛奶 67

## O

欧盟委员会卫生保健与食品安全总局 4

## P

帕金森病 140  
派氏结(Peyer氏结) 31  
皮肤病 129  
疲劳恢复 129  
脾脏细胞 36  
皮质醇 36  
—水平 36  
皮质类固醇 132  
嘌呤碱 19  
贫血 62  
 $\alpha$ -1,4-葡聚糖 16  
 $\alpha$ -葡聚糖 9、25、55、93  
 $\beta$ -葡聚糖 9、93  
葡萄球菌 8  
葡萄糖 15、31、93

## Q

气功 6  
前立腺癌 52、60、121  
前列腺素 32、92  
前体药物 103  
羟化酶家族 9  
羟色胺再摄取抑制剂 112  
芹菜素 75  
轻度炎症 37  
趋化因子 92-94、133、191  
—CCL2 93  
—受体 191  
去甲肾上腺素 124  
去甲肾上腺素 36  
去氢表雄酮 36  
全生存率 51

## r

热休克蛋白 139  
人类免疫缺陷病毒 35、75  
人疱疹病毒6型 60  
人乳头瘤病毒 83  
—16/18型 79  
人参 49、67  
「日本癌症替代疗法研究」班 7  
日本料理 7  
日本饮食 7  
日常生活活动 197  
溶酶体酶活性 117  
淋巴瘤 37、51、52、55、56、60、  
102、117、120、121、163  
—辅助化学疗法 55  
蠕虫寄生虫 31  
乳糜泻 29  
入眠 129  
乳酸杆菌 8、133  
乳酸菌 8、49、95、133  
乳酸球菌 8  
乳肽 39  
乳转铁蛋白 134

## S

散发性神经内分泌肿瘤 155  
三硝基苯磺酸 133  
三叶因子-3 134  
Schellong 站立测试 125  
色氨酸 112  
山莓 68  
膳食成分 116

膳食性非营养素 113  
伤口感染模型 87  
伤口愈合不良 29  
上皮细胞 31  
神经递质 36  
神经过敏 124  
神经内分泌肿瘤 151  
神经肽 36  
—Y 36  
神经退行性疾病 90  
肾上腺素 124  
身体应激 125  
肾透明细胞癌 121  
生活质量 6、37、49、51、55、59-  
60、62、116、120-121、124、  
132、145、147-149、151-  
152、156-157、159、162-163、  
165-166、170、191、196-197  
生物反应调节剂 172  
生物反应调节物质 116、117、  
121  
生物防御系统 7  
生物碱类药物 9  
生物学疗法 6  
生物素A 102  
生长控制癌基因 $\alpha$  136  
视黄醇 52  
嗜碱性粒细胞 30、31  
食品 66、89  
—的三次功能 3  
—功能概念 3  
—功能论 8  
—关于营养和健康强调标签的  
规定(欧洲委员会) 4  
—化合物 116、121  
—相关的功能标签指南  
(FSANZ) 4  
嗜酸性粒细胞 30  
—活化因子 30  
失调 31  
食物金字塔 90  
食物纤维 8、9、113  
食欲不振 62  
手技疗法 6  
寿命 139  
—延长作用 140  
蔬菜 113  
束缚应激 125  
术后感染症 9  
术后合并症 50

树状细胞 37  
双歧杆菌 8、33、95、114、133、  
134  
双歧杆菌属 33、114  
—BB536菌株 95  
水果 113  
睡眠 127  
—维持 129  
水溶性AHCC制剂 25  
顺势疗法— 6  
顺义寡核苷酸 74、75  
丝裂原活化蛋白激酶 109  
丝裂原活化蛋白激酶 136  
松果 125  
苏氨酸 112  
酸奶 8  
髓过氧化物酶 95、133-135  
随机对照试验 51  
髓系分化因子88 136  
梭菌属细菌 95

## t

他克莫司 109  
肽 18  
太空飞行  
—模型 44  
—条件后应激 35  
碳水化合物 15、33、93、111、  
112、113、114  
糖 112  
糖尿病 92  
2型— 90、114、183  
糖原 112  
糖质 000  
特定保健食品 3、4、8  
特定死因的死亡率 52  
特发性血小板减少性紫癜 154  
特殊食品 6  
特异性免疫 31  
替比夫定 182、185  
替代疗法 100、145-146、197、198  
替代医学 5、6、7、59、96  
—事务局(NIH内) 7  
体内稳态 116  
体内稳态 116  
—修复系统 116  
替诺福韦 181-187  
体液免疫 30  
体重减少 48、50

天冬氨酸 17  
 一·转氨酶 24、56  
 调节性T细胞 31、135、180  
 痛风 19  
 痛觉过敏 124  
 头颈部癌 60  
 头颈部肿瘤 104、124  
 头晕 104、124  
 褪黑激素 49  
 吞噬细胞 30、81  
 拓扑异构酶抑制剂 9  
 脱唾液酸糖蛋白 172、173  
 脱屑 120

## W

外伤患者 87  
 烷化剂 9、116、117  
 晚期肝癌 60、176  
 晚期前列腺癌  
 晚期胃癌 151  
 胃癌 8、60、145-150  
 未病 10、124、129  
 一·应对 10  
 胃胰腺NET 155  
 威尔士真菌(产气荚膜梭菌) 8  
 味觉异常 62  
 味觉障碍 59-63  
 微量矿物质 9  
 微量营养素 32、111-114  
 一·不足 112  
 微量元素 32、112  
 维生素 3-4、8-9、19、31-32、50-52、60、62、67、112、116、117  
 一·A 19、32、112  
 一·C 9、51、52、67、112  
 一·D 51、112  
 一·E 9、32、50-52  
 胃十二指肠溃疡 8  
 胃酸 31、134  
 味噌 8  
 无法切除的胃癌 146、147  
 舞茸β-葡聚糖 56

## X

细胞凋亡 106、109、110、139  
 一·抗原 109  
 一·诱导作用 59  
 细胞毒性淋巴细胞 166

细胞毒性T淋巴细胞 30、36  
 细胞毒性T细胞 30、156  
 细胞免疫应答 44  
 细胞色素P450 9、101、106  
 细胞性细胞因子 84  
 细胞因子 30、32、35-38、44、70、78、79、84、87、90、92-95、109、133、135、136、166、180、191  
 一·风暴 92  
 一·受体 32  
 细胞增殖 30、32、36、37、83、133  
 希波克拉底 3、7  
 细菌 66、69  
 西尼罗河热病毒 70  
 系统评价 47-53、106  
 下丘脑-垂体-肾上腺皮质系统 124  
 线虫 139、140  
 腺苷 19、20、55、73、75、94、96  
 酰化α-1,4-葡聚糖 20  
 酰化α-葡聚糖 16、25、38、56  
 酰基甘油 111  
 腺嘌呤 19  
 先天性免疫 30、31、33、36-39、78-80、82、92、166、180、192  
 一·系统 30、31、36、37、192  
 腺样体癌 162、163  
 香菇 13、15、16、17、19、20、22、25、55、106、167  
 一·菌丝体 20、25、106  
 相互作用 9、30、31、33、38、49、60、74、75、98-105、114、132、140、167、180、191  
 香料 67、68  
 哮喘 158  
 消化道粘膜免疫 8  
 消化器官症状 49  
 小鼠软组织伤口感染模型 87  
 小细胞肺癌 60  
 缬氨酸 17、112  
 心情 164、194  
 信使RNA 73、93  
 心血管疾病 89、90  
 形态异常 116、117、119、121  
 胸腺 30、36  
 血管新生抑制作用 59  
 血浆去甲肾上腺素 36  
 血清Alb值 63

血清白蛋白值 61  
 血清皮质酮值 56  
 血清中天冬氨酸转移酶 24  
 血糖值 124  
 血细胞减少 51  
 一·预防 56  
 血压 3  
 一·降压作用 8  
 血液毒性 60  
 血液凝固疾病 154  
 血脂异常 6、89  
 血中儿茶酚胺 124  
 血中皮质醇浓度 124

## Y

α-亚麻酸 112  
 亚油酸 112  
 牙周病 8  
 腌菜 8  
 烟酰胺 116、117、121  
 炎症 19、20、38、39、89、95、109、132、133、136、151  
 一·反应 89-90  
 一·老化 37  
 一·介质 92、93、73  
 一·相关疾病 75  
 一·性肠疾病 75  
 一·刺激 140  
 一·细胞 92  
 一·性细胞因子 35、37、38、90、92、93、94、109、133、135、136、180、191  
 一·应激 89  
 炎症老化 37  
 洋葱 67、68  
 氧化爆发 32  
 氧化应激 56、94、106、108、109、110、124、133  
 药草 9、66、67  
 药品与疾病的相互作用 98  
 药品与食品的相互作用 98、99、100  
 药品与营养素的相互作用 99  
 药品与营养素/食品相互作用 98  
 药食同源 3  
 药物代谢酶 106、107、109、110  
 药物相互作用 98、99  
 药物与补充剂相互作用 101、103、104、105



药物与化合物相互作用 102  
 椰子 67  
 易错修复抑制剂 116  
 依达拉奉 74  
 胰岛素抵抗 90  
 异黄酮 52  
 异亮氨酸 112  
 医疗食品 4  
 疫苗 66、70、71、84、179、1180、187  
 益生菌 8、25、33、39、49-51、95、114、132、134、135  
 益生菌的 8、134  
 益生元 8、9、25、33、95、96、114、132-136  
 益生元的 33、132-136  
 医食同源 3、7  
 艺术疗法 6  
 胰腺癌 59、60-62、160、167、169、170  
 胰腺癌化学疗法 59-63  
 乙酰普马嗪 75  
 1型辅助性T细胞 36  
 一氧化氮 19、36、73、74、92、93、158、175  
 乙型  
 一肝炎表面抗原 179  
 一肝炎病毒 179  
 一流感 71  
 抑郁 36、49、124、126  
 一症 124  
 一状态 36、129  
 抑郁症 124、129、181  
 衣原体 70  
 阴道念珠菌病 70  
 印度菜饭 67、68  
 印度奶茶 67  
 饮食习惯 33、52、89  
 音乐疗法 6  
 应激 9、35、36、56、70、89、94、106、108、109、110、124、125、127、129、133、140  
 一激素 36

营养 29、33、37、66、112、190、197、198  
 一标签和教育法案(美国) 4  
 一不良 37、112  
 一功能食品 3、4、8、24、79  
 一和功能标签指南(法典委员会) 4  
 一素 31、111、114  
 一学干预 50、51  
 一指道 53  
 营养不良 33  
 诱导型一氧化氮合酶 73、74、93、175  
 诱导型一氧化氮合酶基因 73  
 幽门螺杆菌 8  
 预防医学 5、124  
 预后 23、51、61、63、73、83、87、94、139、148、155、156、157、160、175、177、179、198  
 瑜伽 6  
 原发性心脏肿瘤 157

## Z

甾醇受体序列结合蛋白 112  
 针灸 6  
 真菌 29、30、35、66、69、70、72、166  
 整体科学 89  
 直肠癌 50、113、145、159、164  
 直肠炎 49、159  
 脂多糖 36、38、92  
 脂肪 23、49、94、111、112、113、114、136、190、191  
 脂肪酸 4、9、31、32、33、39、48、50、111、112、114、133、135、157  
 ω-3— 48、50、111  
 趾和尾畸形 117  
 脂联素 94、120  
 知情选择 3、4  
 致痛物质 92

植物雌激素 101、102  
 植物化学 32  
 植物性化学物质 113  
 植物性食物 111、113、114  
 植物油 113、157  
 植物甾醇 113  
 中草药 49  
 中国传统医学 6  
 重金属 140  
 肿瘤坏死因子-α 36、70、81、92、109、133、191  
 肿瘤细胞 30、36、37、62、166、172  
 中性粒细胞 30、36、37、56、59-62、69、70、92、95、133  
 一减少 37、59、60、61、62、69、70  
 中性脂肪 112  
 周围神经病变 183  
 主要营养素 111、112、113、114、190  
 主要组织相容性基因复合物细胞 37  
 转化生长因子-β 31  
 自发性唇腭裂 117  
 自然杀伤细胞 36、71、81、84、121、124  
 紫杉醇 60、101  
 自身免疫反应 78  
 自身免疫性疾病 8、92、154、181、190、194  
 紫苏 74  
 自评抑郁量表 127  
 自由基 30、32、59、68、74  
 自主神经平衡 124  
 自主神经系统中枢 124  
 总胆固醇 55  
 综合医疗 5、6、7、10、79、166、167、170  
 一的最终目标 10  
 综合肿瘤学 166  
 组氨酸 17、112  
 足疗 6

## A

acquired immune deficiency syndrome → AIDS  
Active Hexose Correlated Compound → AHCC  
activities of daily living → ADL  
ADL 165、197、198  
ADME 106  
AED 192  
Agaricus blazei 15  
antiepileptic drug → AED  
age-1 141  
AHCC 13  
—FD 13、15-17、19、20、22、23、24  
—FD中 还原糖的鉴定 16  
—FD中 单糖组成 16  
—FD中 二糖 111  
—的安全性评价 22-24  
—的临床前试验 22-23  
—的临床试验 47、50、51、71  
—的一般成分 15  
—的质量管理 13  
—的制造工艺 13  
—的主要成分 16、56、92  
—的组成 16、20、30、36、83、111、134、139  
AIDS 36  
alanine aminotransferase → ALT  
Alb 63、172-174、177、197  
albumin → Alb  
ALT 56、94、151、160、179、181  
antiepileptic drug → AED  
antisense RNA → asRNA  
Apo-1 109  
apoptosis antigen 1 → Apo-1  
apoptosis signal regulating kinase 1 → Ask1  
Ask1 110  
aspartate aminotransferase →

AST

asRNA 73、74、75、78、79  
AST 24、56  
Ayurveda 89

## B

B淋巴细胞 30  
B细胞 30、31、95、109、180、184  
B cell lymphoma  
—6 109  
—10 109  
B. longum → 95  
—BB536 134  
—BB536菌株 95  
Bacillus Calmette-Guérin → BCG  
BCG 116、117、121  
Bcl  
—6 108  
—10 109  
Bifidobacterium longum → B. longum 95  
—BB536 95  
biological response modifiers → BRM  
biologically based practices 7  
BRM 172  
BTR 172、173、177

## C

C反应蛋白 → CRP  
C. albicans 静脉感染 72  
C. elegans 139、140  
CAM 6-7、10、59、66  
catechol-O-methyltransferase → COMT  
CCL2 94  
CD4 30、95、155、167、194  
CD4+ T细胞 36、37、38  
CD4+细胞 38、155  
CD8 30、37

CD8+ T细胞 37、71  
CD40 191  
—L 191  
CD95 109  
CHB 179-185、187  
Child-Pugh A代偿期肝硬化 174  
chronic hepatitis B → CHB  
chronic obstructive pulmonary disease → COPD  
c-Jun N末端激酶 → JNK  
Complementary & Alternative Medicine → CAM  
COMT 101-104  
conserved secondary structure → CSS  
COPD 92  
C-reactive protein → CRP  
CRP 61、63  
CSS 78  
CXCL1 136  
CYP 9、101、103、106、108  
—2C8 101、104  
—2C9 104  
—2D6 103-106  
—3A4 101、104  
—3A5 109  
—3A11 107、109  
—7A1 107、109  
—同工酶 101  
cytochrome P450 → CYP  
cytokine storm 92

## D

daf-16基因 155  
DEG 108、109  
Dehydroepiandrosterone → DHEA  
DHA 4、48  
DHEA 36  
differential expression genes 108

Director-General for Health  
and Food Safety 4

DNA

- 聚焦阵列(芯片)106
- 微阵列(芯片)106

## E

eNO 158

epigallocatechin gallate →  
EGCG

European Commission 4  
exhaled NO → eNO

## F

FAMP 39

Fas 109

FDA 4, 23

Fe 32

Food Standards Australia New  
Zealand → FSANZ

FSANZ 4

functional food 8, 94

## G

gastroenteropancreatic NET →  
GEP-NET

G-CSF 55, 56

GEP-NET 155

$\gamma$ -glutamyl transferase →  
 $\gamma$ -GTP

glutathione S-transferase 107

GMP 9

Good Manufacturing Practice  
→ GMP

GRO $\alpha$  136

growth regulated oncogene  $\alpha$   
→ GRO $\alpha$

GST 101-104

$\gamma$ -GTP 56, 151

## H

HBs抗原 179

HBV 179-184

- 特异的获得性免疫 180

heat shock protein → HSP

heat shock factor-1 → HSF-1

hepatitis B surface antigen →

HBsAg

hepatitis B virus → HBV

HHV-6 60

HIV 35, 36, 75, 81

HPA系统 124

HPV 79, 80, 83, 84

- 16 79, 83, 84

- 16/18型 79

- 18 83, 84

- 感染性疾病 83

HSF-1 140

HSP 139, 140

5-HT3s 102

human herpes virus-6 → HHV-  
6

human immunodeficiency  
virus → HIV

human papilloma virus →  
HPV

hypothalamic-pituitary-  
adrenal cortex系 → HPA系

## I

IBD 38, 94-96, 132-136

Icam-1 109

idiopathic thrombocytopenic  
purpura → ITP

IEC18细胞 94

IFN 180-184

- regulatory factor 184

- $\alpha$  78, 84, 180

- $\alpha$ 1 asRNA 79

- $\beta$  84

- $\gamma$  30, 36-38, 87, 191

Ig

- A 97

secretory — → s—

s— 35, 93

- E 30

- IgG 192

- M 192

IKK 38

IL

I型—1受体 → —1R1

- 1 $\alpha$  37, 38

- 1R1 93, 94

- 1 $\beta$  19, 36, 38, 73, 74, 75,  
92, 93, 94, 95, 109, 133,  
135, 136, 191

—1 $\beta$ 产生的抑制作用 109

—1 $\beta$ 诱导一氧化氮(NO)合成  
19

—1受体 94, 133

—激动剂 94

—2 30, 36, 37, 38

—4 30, 36

—5 30

—6 36, 37, 38, 81, 82

—8 36, 38, 84, 95, 136

—10 31, 36, 38, 94

—12 37, 133

—17 36, 38

immunoglobulin → Ig

immunonutrition 8

inducible nitric oxide synthase  
→ iNOS, NOS2

inflammatory bowel disease →  
IBD

inhibitor  $\kappa$ B- $\alpha$  → I $\kappa$ B- $\alpha$

iNOS 73-75, 93-95, 175

- asRNA 74

- mRNA 74, 94

- 蛋白质 94

- 反义转录物 94

- 基因 73, 74

- 信使RNA稳定性 94

Integrated or Integrative  
Medicine 9

intercellular adhesion  
molecule 1 109

interferon → IFN

interferon regulatory factor →  
IRF

interleukin → IL

IRF

- 1 84

- 2 84

ITP 154

I $\kappa$ B

- $\alpha$  38, 93

- kinase → IKK

- 激酶复合物 38

## J

JNK 95

## K

Kapha 90  
Kupffer细胞 73、92

## L

Lennox-Gastaut syndrome →  
LGS  
Lentinula edodes 13、17、19、  
20、93  
LGS 192  
lipopolysaccharide → LPS  
lncRNA 73  
long non-coding RNA →  
lncRNA  
LPS 36、37、38、92

## M

M细胞 31、184  
MAC 81  
maitake  $\beta$ -glucan → MBG  
major histocompatibility  
complex细胞 → MHC细胞  
Map3k5 109  
MAPK 94、136  
MBG 56  
MCP-1 94、133、136  
mGPS 61、62、63  
MHC细胞 37  
mitogen-activated protein  
kinase → MAPK  
— kinase kinase 109  
monocyte chemoattractant  
protein-1 → MCP-1  
MPO 95  
Mycobacterium avium-  
intracellular complex →  
MAC  
MyD88 94、136  
myeloid differentiation  
primary response 88 →  
MyD88  
myeloperoxidase → MPO

## N

n-3系脂肪酸 9  
NA 112、181、182、183、185  
National Center for CAM →  
NCCAM

National Center for  
Complementary &  
Integrative Health →  
NCCIH  
National Institute of Health →  
NIH  
natural killer细胞 → NK细胞  
NCCAM 7  
NCCIH 7  
ncRNA 73  
NE 36  
NET 155、156  
neuroendocrine tumor → NET  
neuropeptide Y 41  
NF- $\kappa$ B 93、94、109、136  
NIH 7  
nitric oxide → NONK- $\kappa$ B 93、  
106  
NK细胞 30、33、35、36-38、71、  
81、82、84、121、124、127、  
129、156、166  
—活性 33、36、37、73、75、92、  
93、94、124、127、129  
NO 19、36、37、73、92、193、94  
—产生 36、75、92-94  
non-coding RNA → ncRNA  
norepinephrine → NE  
NOS2 73  
NPY → neuropeptide Y  
nuclear factor  $\kappa$ B → NF- $\kappa$ B  
nucleos(t)ide analog → NA  
Nutraceutics 12  
Nutrigenomics 73

## O

OAM(NIH内) 7  
Office of Alternative Medicine  
(NIH内) → OAM(NIH内)

## P

PEG-IFN 181-184  
pegylated interferon 201  
PEG化干扰素 → PEG-IFN  
pEL 17、18  
Pitta 90  
post-traumatic stress disorder  
→ PTSD  
prebiotics 8

probiotics 8  
PTSD 35-36  
pyroglutamyl-leucine 20

## Q

QOL 6、37、49、51、55、60、145、  
152、165、166、191、197、198  
QOR 102、103、104、105  
quality of life → QOL  
quinone oxidoreductase →  
QOR

## R

Rag1 95  
randomized controlled trial →  
RCT  
RCT 47-52、125-127  
Recombination activating gene  
1 → Rag1

## S

salazosulfapyridine 94  
SAM系统 124  
SDS 127-129  
Self-Rating Depression Scale  
127  
Shisoflavanone A 74  
STAT4 38  
sympathetic-adrenal-  
medullary系 → SAM系统  
synbiotics 8

## T

T淋巴细胞 30、36、37、95、180  
T细胞 30、31、36、37、71、95、  
135、156、167、180、184、  
191、194  
—诱发溃疡性结肠炎 95  
 $\gamma\delta$ — 42  
TAE 172-174  
TAI 173-174  
T-Chol 55-56  
TFF3 134  
TG 55-56  
TGF- $\beta$  31  
Th

—1淋巴细胞 132  
 —1细胞 30、36、37  
 —2淋巴细胞 132  
 —2细胞 30  
 —17细胞 36  
 TLR 38、94、109、136、180  
   —2 38、39、94、184  
   —4 38、39、94、110、136  
   —5 116  
 TNBS 94、133-135  
 TNF 133、135、136  
   —receptor 2 → —R2  
   —R2 81  
   — $\alpha$  36-38、81、92、94、95、  
     133、191  
 toll-like receptor → TLR  
 Toll样受体 → TLR  
 total cholesterol → T-Chol  
 total mortality 51  
 transcatheter arterial

chemoinfusion → TAI  
 transcatheter arterial  
   embolization → TAE  
 transforming growth factor- $\beta$   
   → TGF- $\beta$   
 trefoil factor 3 → TFF3  
 Tridosha 90  
 triglyceride → TG  
 trinitrobenzene sulfonic acid  
   → TNBS  
 tumor necrosis factor → TNF  
 type 1 helper T细胞 → Th1细胞

## U

U.S.Food and Drug  
   Administration → FDA  
 Uchida-Kraepelin test → U-KT  
 UGT 102、103、104  
   — 2B17 104

—1A3 104、105  
 —1A3/UGT1A6 104  
 —1A6 104  
 U-KT 127、129  
 uridine diphosphate-  
   glucuronosyltransferase →  
   UGT

## V

Vata 90

## X

X射线诱发形态异常 119

## Z

Zn 32



---

## AHCC® 临床指南

### Evidence-Based Nutrition Immunotherapy

---

2019年7月26日

出版者：综合医疗机能性食品国际学会

International Congress on Nutrition and Integrative Medicine (ICNIM)

邮编号004-0839 日本北海道札幌市清田区真荣363番地32

电话：+81-11-889-2233 传真：+81-11-889-2375

<https://icnim.jpn.org/>

---

著作权者©：综合医疗机能性食品国际学会(ICNIM), 2019年  
ISBN978-4-9909264-2-7

