

综述

$\beta$ -葡聚糖对树突状细胞的免疫调节作用及生物学意义

路毓峰<sup>1</sup>,常晖<sup>2</sup>,张巍<sup>1</sup>,闫会敏<sup>1</sup>

(1. 石家庄市第五医院,河北 石家庄 050021;

2. 石家庄市卫生监督局,河北 石家庄 050021)

**摘 要:** $\beta$ -葡聚糖作为一种“生物反应调节剂”在调控树突状细胞(DC)功能方面起着重要作用,许多研究显示  $\beta$ -葡聚糖可以促进 DC 成熟、细胞因子分泌及调节适应性免疫应答。 $\beta$ -葡聚糖具有抗肿瘤、抗感染和抗炎症等多种生物学功能,这些效应与  $\beta$ -葡聚糖调控 DC 的作用密切相关。本文就目前国内外在  $\beta$ -葡聚糖对 DC 免疫调节作用的研究进展及在抗肿瘤、抗感染和抗炎症等方面的应用进行了综述。

**关键词:** $\beta$ -葡聚糖;树突状细胞;免疫调节;综述

中图分类号:R155;R932 文献标志码:A 文章编号:1004-8456(2015) 05-0599-05

DOI:10. 13590/j. cjfh. 2015. 05. 025

Immunoregulatory effects of  $\beta$ -glucan in dendritic cells

LU Yu-feng, CHANG Hui, ZHANG Wei, YAN Hui-min

(The Fifth Hospital of Shijiazhuang, Hebei Shijiazhuang 050021, China)

**Abstract:**  $\beta$ -glucan, a well-known biological response modifier, plays an important role in triggering the function of dendritic cells (DC). There is evidence that binding of  $\beta$ -glucan to specific receptor in DC can induce their maturation, enhance the production of various cytokines, and regulate adaptive immune responses.  $\beta$ -glucan appears to be effective at enhancing immune function and reducing susceptibility to infection and cancer. This paper summarizes the current understanding of  $\beta$ -glucan as modulators of dendritic cells and their possible use as anti-tumor, anti-infection and anti-inflammation treatments.

**Key words:**  $\beta$ -glucan; dendritic cells; immunoregulation; review

$\beta$ -葡聚糖是一种具有多种生理功能的多糖,广泛存在于植物、细菌和真菌中,因具有多方面生物学作用而被称为“生物反应调节剂”。 $\beta$ -葡聚糖的免疫调节作用备受关注,研究发现  $\beta$ -葡聚糖能够影响许多免疫细胞如巨噬细胞、自然杀伤细胞、中性粒细胞等的功能,产生相应免疫学效应。

虽然国内外已对  $\beta$ -葡聚糖的功能开展了多年研究,但近年随着树突状细胞相关 C 型凝集素-1 (Dectin-1)作为树突状细胞(DC)上新的  $\beta$ -葡聚糖受体被发现, $\beta$ -葡聚糖对 DC 的调控作用和机制研究才日益受到关注。DC 是机体专职的抗原提呈细胞,通过参与抗原识别、加工和提呈,连接天然免疫

和适应性免疫,成为免疫反应的始动者和免疫应答的重要调节因子。本文综述了近年来  $\beta$ -葡聚糖调控 DC 功能的研究进展及在抗感染、抗肿瘤等方面的应用价值。

1  $\beta$ -葡聚糖对 DC 的影响

1.1  $\beta$ -葡聚糖对 DC 膜表面共刺激分子表达的影响

目前已知 DC 主要存在两种功能状态:未成熟 DC 和成熟 DC。成熟 DC 表达高水平共刺激分子,对抗原提呈能力明显增强,且能有效为初始 T 细胞活化提供信号,因此 DC 成熟与活化是天然免疫应答和适应性免疫应答的基础。

许多研究发现  $\beta$ -葡聚糖能够刺激小鼠 DC 高表达簇分化抗原(CD)CD40、CD80、CD86 和主要组织相容性复合体 II (MHC II)等共刺激因子<sup>[1-3]</sup>,表明了  $\beta$ -葡聚糖在诱导小鼠 DC 成熟过程中的重要作用。Kock 等<sup>[4]</sup>在研究  $\beta$ -葡聚糖对外周血单核细胞来源 DC 的影响时,发现与对照组比较,经  $\beta$ -葡聚糖处理的 DC 表面分子 CD83、CD54、CD40、趋化因

收稿日期:2014-10-27  
基金项目:2013 年国家人社部留学人员科技活动项目(人社厅函[2013]277 号);河北省医学科学研究课题计划项目(20130294)  
作者简介:路毓峰 男 副主任医师 研究方向为临床免疫学研究  
E-mail:751749198@qq.com  
通讯作者:闫会敏 女 研究员 研究方向为临床免疫学研究  
E-mail:yanhm\_2538@163.com

子 C-C 基元受体 (CCR7)、人类白血病抗原-DR (HLA-DR) 和树突细胞溶酶体相关膜蛋白 (DC-LAMP) 的表达水平均有明显增加,说明  $\beta$ -葡萄糖可以促进人外周血单核细胞来源的 DC 成熟,类似的结果在其他相关研究中也得到证实<sup>[5]</sup>。

$\beta$ -葡聚糖的生物活性受分子量、结构、支链分支度和溶解性等很多因素影响,研究表明环状  $\beta$ -葡聚糖较  $\alpha$ -葡聚糖刺激 DC 细胞成熟能力更强<sup>[6]</sup>, QI 等<sup>[7]</sup> 在比较了微粒型葡聚糖和可溶性葡聚糖作用时发现,经微粒型葡聚糖处理的骨髓源树突状细胞 (BMDC) 表面分子 CD40、CD80、CD86 和 MHC II 的表达水平明显增加,而可溶性葡聚糖不影响细胞表面共刺激分子的表达,不能刺激 DC 成熟,这说明微粒型葡聚糖具有更强地促进 DC 成熟作用。

### 1.2 $\beta$ -葡聚糖对 DC 产生细胞因子和趋化因子的影响

$\beta$ -葡聚糖可促进 DC 分泌多种细胞因子,包括白细胞介素 (IL)-2、IL-6、IL-10、IL-12p70 和肿瘤坏死因子 (TNF- $\alpha$ ) 等<sup>[8-9]</sup>。XU 等<sup>[3]</sup> 观察了两种  $\beta$ -葡聚糖,酵母聚糖 (zymosan) 和热凝胶多糖 (curdlan) 对 DC 的作用,其中 zymosan 是从酵母细胞壁提取的具有  $\beta$ -(1-6) 支链的  $\beta$ -(1-3) 葡聚糖,而 curdlan 是由细菌发酵生产的直链无分枝  $\beta$ -(1-3) 葡聚糖。将 zymosan 和 curdlan 分别与小鼠 BMDC 共育,发现这两种  $\beta$ -葡聚糖均可促进 DC 分泌 IL-2、IL-10、IL-23p19、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-12p40 等细胞因子,但 zymosan 的促进作用明显高于 curdlan,提示了不同类型  $\beta$ -葡聚糖对 DC 的不同刺激能力。 $\beta$ -葡聚糖不仅可以单独激活 DC,也可作为辅助因子参与各种免疫反应过程,外源性  $\beta$ -葡聚糖可以促进 Toll 样受体 2 特异性配体 (Pam3CSK4) 诱导的 IL-23、IL-6 和 IL-10 等细胞因子分泌<sup>[10]</sup>,但抑制 Toll 样受体 4 特异性配体脂多糖 (LPS) 引起的 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 和 IL-12 产生<sup>[11]</sup>。

近年  $\beta$ -葡聚糖对 IL-1 $\beta$  的作用得到广泛关注,IL-1 $\beta$  是机体内重要的细胞因子,广泛参与包括免疫应答在内的多种生理作用, $\beta$ -葡聚糖可活化人外周血来源的 DC 促进 IL-1 $\beta$  表达<sup>[12]</sup>, $\beta$ -葡聚糖也刺激小鼠 DC 产生 IL-1 $\beta$ ,但这一作用需要 ATP 参与<sup>[13]</sup>。许多研究探讨了  $\beta$ -葡聚糖调节 IL-1 $\beta$  产生的机制,证明 Nod 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体的诱导激活在其中起着关键作用,因为在 NLRP3 基因缺陷小鼠中  $\beta$ -葡聚糖不能诱导 BMDC 分泌 IL-1 $\beta$ <sup>[14-15]</sup>,Gross 等<sup>[16]</sup> 进一步阐明  $\beta$ -葡聚糖主要通过脾酪氨酸激酶 (Syk) 介导的信号通路激活 NLRP3 炎症小体,从而引起 IL-1 $\beta$  产生。

$\beta$ -葡聚糖对趋化因子的影响也有许多报道。趋化因子是介导免疫细胞趋化作用的重要因素,DC 可通过分泌趋化因子调控免疫细胞的迁移。MIN 等<sup>[17]</sup> 观察到  $\beta$ -葡聚糖对诱导 C-X-C 基元配体 (CXCL) 1、CXCL2 和 CXCL3 等趋化因子产生具有明显效果,而粒细胞巨噬细胞刺激因子 (GM-CSF) 能够进一步增强此作用。Kock 等<sup>[4]</sup> 发现  $\beta$ -葡聚糖处理的人外周血来源的 DC 表达高水平 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等细胞因子和巨噬细胞炎性蛋白 (MIP)-3、受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子 (RANTES) 等趋化因子,表明了  $\beta$ -葡聚糖在诱导 DC 产生趋化因子中的重要作用。

### 1.3 $\beta$ -葡聚糖对 DC 调节适应性免疫应答的影响

DC 是迄今发现的功能最强的抗原递呈细胞,能诱导初始 T 细胞活化,启动适应性免疫应答。试验发现经  $\beta$ -葡聚糖刺激的 DC 能够促进 T 淋巴细胞增殖和分化<sup>[18]</sup>,TIAN 等<sup>[19]</sup> 进一步证明  $\beta$ -葡聚糖通过上调 DC 表面的糖皮质激素诱导的肿瘤坏死因子受体配件 (GITRL) 表达而降低调节性 T 细胞的抑制作用和促进效应性 T 细胞分化。

越来越多研究显示, $\beta$ -葡聚糖可多方面、多途径地调控适应性免疫应答。据报道, $\beta$ -葡聚糖刺激的 DC 不仅诱导初始 T 细胞极化为辅助性 T 细胞 (Th) 1、Th17 细胞,而且促使调节性 T 细胞转化为 Th17 细胞<sup>[20]</sup>,这些反应依赖 Dectin-1 信号途径<sup>[21-22]</sup>;除了激活 CD4<sup>+</sup> T 细胞, $\beta$ -葡聚糖处理的 DC 也能够促进 CD8<sup>+</sup> T 细胞的活化,LeibundGut-Landmann 等<sup>[23]</sup> 研究发现经  $\beta$ -葡聚糖体外处理的 DC 可促使 CD8<sup>+</sup> T 细胞分化为细胞毒性 T 淋巴细胞 (CTL),增强 CTL 细胞分泌细胞因子的能力,给小鼠注射  $\beta$ -葡聚糖后,体内 CTL 细胞明显增多,杀伤活性明显增强。在  $\beta$ -葡聚糖对 B 细胞的影响方面,尽管研究较少,但 Agrawal 等<sup>[24]</sup> 发现  $\beta$ -葡聚糖处理的 DC 可促进 B 细胞分化增殖并产生 IgG 和 IgA 抗体,并指出这一作用不依赖 T 细胞产生的细胞因子,而需要 T 细胞与 B 细胞的直接接触。以上研究可以看出, $\beta$ -葡聚糖对适应性免疫应答具有广泛的作用。

## 2 $\beta$ -葡聚糖调节 DC 作用的生物学意义

### 2.1 $\beta$ -葡聚糖的抗肿瘤作用

体外试验发现  $\beta$ -葡聚糖能够抑制多种肿瘤细胞生长,动物试验证明无论在人淋巴瘤细胞 (RMA-S-MUC1) 肿瘤模型还是注射小鼠 Lewis 肺癌细胞 (LLC) 诱发的肿瘤模型,给小鼠饲喂颗粒型葡聚糖均能抑制肿瘤生长,延长小鼠平均存活时间<sup>[25]</sup>,而  $\beta$ -葡聚糖与放化疗合用,既可提高放化疗的治疗效

果,还可改善放化疗引起的毒副反应,如食欲降低、恶心呕吐、头发脱落及白细胞减少等,一项单病例 Meta 分析评价了 β-葡聚糖联合化疗药物对胃癌的治疗效果,研究包括 5 个随机对照临床试验 650 例病例,结果发现与单独使用化疗药物相比,联合用药能明显延长患者生存时间(风险比为 0.80),且对淋巴转移患者治疗效果更明显<sup>[26]</sup>。临床上日本等国家已使用真菌云芝中提取的蛋白多糖 PSK 作为消化道肿瘤、肺癌及乳腺癌等辅助治疗药物<sup>[27]</sup>。β-葡聚糖的抗肿瘤作用与其诱导 DC 成熟、促进特异性 Th1 型细胞和 CTL 细胞活化密切相关。

许多因素影响 β-葡聚糖的抗肿瘤活性,研究发现微粒型葡聚糖可明显刺激免疫细胞发挥抗肿瘤活性,而可溶性葡聚糖单独使用并不具备抗肿瘤作用,但能够提高抗肿瘤单克隆抗体的作用。其原因可能在于两者的作用机制不同,微粒型葡聚糖能够通过 Dectin-1 受体依赖的信号转导通路激活免疫细胞,可溶性葡聚糖却通过补体途径发挥作用<sup>[7,28]</sup>。

近年来,随着免疫细胞治疗技术的发展,治疗性 DC 疫苗已成为治疗肿瘤的重要策略之一,但效果有待进一步提高,而联合应用免疫调节剂提高 DC 疫苗作用被认为是较好的解决方法。Masuda 等<sup>[29]</sup>探讨了 β-葡聚糖与 DC 疫苗联合应用对肿瘤的治疗效果,研究利用含有 β-葡聚糖的灰树花提取物处理 DC,给小鼠细胞皮下注射结肠癌-26 细胞构建荷瘤小鼠模型,发现 β-葡聚糖处理的 DC 疫苗能明显抑制肿瘤组织的生长,诱导细胞免疫,提高荷瘤小鼠脾细胞干扰素-γ(IFN-γ)和 IL-12 分泌水平。

### 2.2 β-葡聚糖的抗感染作用

动物试验发现将 β-葡聚糖口服给予 H1N1 亚型流感病毒感染的小鼠,可明显提高小鼠生存率,降低肺部病毒滴度<sup>[30]</sup>;一个随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床试验观察了平菇葡聚糖(pleuran)对儿童上呼吸道感染的预防效果,结果显示在 12 个月的随访期中,对照组未发生上呼吸道感染的为 21%,而试验组未感染率为 36%,明显高于对照组<sup>[31]</sup>;最近研究还发现口服酵母 β-葡聚糖可降低普通感冒的发病率和临床症状<sup>[32]</sup>,说明 β-葡聚糖具有抑制上呼吸道感染的能力。

β-葡聚糖还具有治疗慢性乙肝、疟疾、炭疽等疾病的作用,含有 β-葡聚糖的猪苓多糖能明显提高乙肝疫苗和抗乙型肝炎病毒(HBV)药物对慢性乙肝的治疗效果,提高肝功能复常率和乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝 e 抗原(HBeAg)阴转率,改善临床症状<sup>[33-34]</sup>;而 Kournikakis 等<sup>[35]</sup>发现 β-葡聚糖具有抵抗炭疽感染的效果,试验显示注射致死剂量炭疽孢

子前给予小鼠 β-葡聚糖能够明显提高小鼠存活率,抑制肺内炭疽孢子生长。抗红内期疟原虫感染的研究表明,β-葡聚糖可延长感染小鼠生存时间,降低原虫血症,其作用机制可能是通过促进 DC 成熟和产生 IL-12,并进一步诱导 Th1 型细胞免疫应答,降低 Treg 细胞数量实现的<sup>[36]</sup>。以上研究提示了 β-葡聚糖在抗感染方面的广阔应用前景。

### 2.3 β-葡聚糖的抗炎症作用

体外研究发现黑酵母 β-葡聚糖能下调肠炎沙门菌诱导人结肠腺癌细胞表达 TNF-α,IL-1β 和 IL-8 等炎症细胞因子表达,但上调 IL-10、转化生长因子-β(TGF-β)等抗炎性细胞因子的基因表达,提示 β-葡聚糖可抑制沙门菌引起的肠道上皮细胞炎症反应<sup>[37]</sup>,动物试验发现一种非致病性真菌来源的 β-葡聚糖可以有效缓解硫酸葡聚糖诱导的结肠炎,延长小鼠生存时间,证明了 β-葡聚糖对肠道的保护作用<sup>[38]</sup>。

β-葡聚糖也具有抑制过敏性炎症的作用,注射 β-葡聚糖可明显缓解卵清蛋白介导的小鼠过敏性哮喘,抑制嗜酸粒细胞性气道炎症和 Th2 型细胞因子的产生,这一效果与 β-葡聚糖诱导调节性 T 细胞产生有关<sup>[39]</sup>,在三硝基氯苯引起的小鼠试验特异性皮炎模型中,口服 β-葡聚糖能够缓解皮肤损伤,抑制炎症细胞浸润,降低血清 IgE 水平<sup>[40]</sup>。临床试验发现 β-葡聚糖显示出良好的减轻儿童过敏性鼻炎的能力,表现在鼻塞、打喷嚏、流鼻涕等鼻炎症状明显改善<sup>[41]</sup>。

### 3 小结

综上所述,β-葡聚糖在调控 DC 功能方面的主要作用为:提高共刺激分子的表达,促进细胞因子分泌,增强 DC 介导的适应性免疫应答。目前,在发展新型抗炎性分子和新的免疫治疗方法中,DC 已日渐成为一个研究的新方向,其临床应用也已取得了较大进展,鉴于 β-葡聚糖在增强 DC 功能中的突出作用,通过 β-葡聚糖调控机体免疫应答将有助于改善机体免疫状态,为临床抗肿瘤、抗感染和抗炎症等提供新的途径。相信随着对 β-葡聚糖免疫学功能和相应作用机制的不断深入研究,β-葡聚糖必将得到越来越广泛的应用。

### 参考文献

[ 1 ]

Yoshitomi H,Sakaguchi N,Kobayashi K,et al. A role for fungal beta-glucans and their receptor Dectin-1 in the induction of autoimmune arthritis in genetically susceptible mice[ J ]. J Exp Med,2005,201( 6 ):949-960.

[ 2 ]

Saijo S,Fujikado N,Furuta T,et al. Dectin-1 is required for host

- defense against *Pneumocystis carinii* but not against *Candida albicans* [J]. Nat Immunol, 2007, 8(1): 39-46.
- [3] XU S, HUO J, Lee K G, et al. Phospholipase cgamma2 is critical for Dectin-1-mediated  $\text{Ca}^{2+}$  flux and cytokine production in dendritic cells [J]. J Biol Chem, 2009, 284(11): 7038-7046.
- [4] Kock G, Bringmann A, Held S A, et al. Regulation of Dectin-1-mediated dendritic cell activation by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand troglitazone [J]. Blood, 2011, 117(13): 3569-3574.
- [5] Carmona E M, Vassallo R, Vuk-Pavlovic Z, et al. Pneumocystis cell wall beta-glucans induce dendritic cell costimulatory molecule expression and inflammatory activation through a fas-fas ligand mechanism [J]. J Immunol, 2006, 177(1): 459-467.
- [6] Martirosyan A, Perez-Gutierrez C, Banchereau R, et al. *Brucella*  $\beta$  1,2 cyclic glucan is an activator of human and mouse dendritic cells [J]. PLoS Pathog, 2012, 8(11): e1002983.
- [7] QI C, CAI Y, Gunn L, et al. Differential pathways regulating innate and adaptive antitumor immune responses by particulate and soluble yeast-derived  $\beta$ -glucans [J]. Blood, 2011, 117(25): 6825-6836.
- [8] Harada T, Miura N N, Adachi Y, et al. Highly expressed Dectin-1 on bone marrow-derived dendritic cells regulates the sensitivity to beta-glucan in DBA/2 mice [J]. J Interferon Cytokine Res, 2008, 28(8): 477-486.
- [9] Rogers N C, Slack E C, Edwards A D, et al. Syk-dependent cytokine induction by Dectin-1 reveals a novel pattern recognition pathway for C type lectins [J]. Immunity, 2005, 22(4): 507-517.
- [10] Dennehy K M, Willment J A, Williams D L, et al. Reciprocal regulation of IL-23 and IL-12 following co-activation of Dectin-1 and TLR signaling pathways [J]. Eur J Immunol, 2009, 39(5): 1379-1386.
- [11] Stopinšek S, Ihan A, Wraber B, et al. Fungal cell wall agents suppress the innate inflammatory cytokine responses of human peripheral blood mononuclear cells challenged with lipopolysaccharide in vitro [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(8): 939-947.
- [12] Agrawal S, Gupta S, Agrawal A. Human dendritic cells activated via Dectin-1 are efficient at priming Th17, cytotoxic CD8 T and B cell responses [J]. PLoS One, 2010, 5(10): e13418.
- [13] Lamkanfi M, Malireddi R K, Kanneganti T D. Fungal zymosan and mannan activate the cryopyrin inflammasome [J]. J Biol Chem, 2009, 284(31): 20574-20581.
- [14] Kumar H, Kumagai Y, Tsuchida T, et al. Involvement of the NLRP3 inflammasome in innate and humoral adaptive immune responses to fungal beta-glucan [J]. J Immunol, 2009, 183(12): 8061-8067.
- [15] Gringhuis S I, Kaptein T M, Wevers B A, et al. Dectin-1 is an extracellular pathogen sensor for the induction and processing of IL-1 $\beta$  via a noncanonical caspase-8 inflammasome [J]. Nat Immunol, 2012, 13(3): 246-254.
- [16] Gross O, Poeck H, Bscheider M, et al. Syk kinase signalling couples to the Nlrp3 inflammasome for anti-fungal host defence [J]. Nature, 2009, 459(7245): 433-436.
- [17] Min L, Isa S A, Fam W N, et al. Synergism between curdlan and GM-CSF confers a strong inflammatory signature to dendritic cells [J]. J Immunol, 2012, 188(4): 1789-1798.
- [18] Gringhuis S I, Dunnen J, Litjens M, et al. Dectin-1 directs T helper cell differentiation by controlling noncanonical NF-kB activation through Raf-1 and Syk [J]. Nat Immunol, 2009, 10(2): 203-213.
- [19] TIAN J, MA J, MA K, et al. Up-regulation of GITRL on dendritic cells by WGP improves anti-tumor immunity in murine Lewis lung carcinoma [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e46936.
- [20] Osorio F, LeibundGut-Landmann S, Lochner M, et al. DC activated via Dectin-1 convert Treg into IL-17 producers [J]. Eur J Immunol, 2008, 38(12): 3274-3281.
- [21] Tassi I, Cella M, Castro I, et al. Requirement of phospholipase C-gamma2 (PLCgamma2) for Dectin-1-induced antigen presentation and induction of TH1/TH17 polarization [J]. Eur J Immunol, 2009, 39(5): 1369-1378.
- [22] Leibundgut-Landmann S, Gross O, Robinson M J, et al. Syk- and CARD9-dependent coupling of innate immunity to the induction of T helper cells that produce interleukin 17 [J]. Nat Immunol, 2007, 8(6): 630-638.
- [23] LeibundGut-Landmann S, Osorio F, Brown G D, et al. Stimulation of dendritic cells via the Dectin-1/Syk pathway allows priming of cytotoxic T-cell responses [J]. Blood, 2008, 112(13): 4971-4980.
- [24] Agrawal S, Gupta S, Agrawal A. Human dendritic cells activated via Dectin-1 are efficient at priming Th17, cytotoxic CD8 T and B cell responses [J]. PLoS One, 2010, 5(10): e13418.
- [25] TIAN J, MA J, MA K, et al.  $\beta$ -glucan enhances antitumor immune responses by regulating differentiation and function of monocytic myeloid-derived suppressor cells [J]. Eur J Immunol, 2013, 43(5): 1220-1230.
- [26] Oba K, Kobayashi M, Matsui T, et al. Individual patient based meta-analysis of lentinan for unresectable/recurrent gastric cancer [J]. Anticancer Res, 2009, 29(7): 2739-2745.
- [27] SUN C, Rosendahl A H, WANG X D, et al. Polysaccharide-K (PSK) in cancer-old story, new possibilities? [J]. Curr Med Chem, 2012, 19(5): 757-762.
- [28] Goodridge H S, Reyes C N, Becker C A, et al. Activation of the innate immune receptor Dectin-1 upon formation of a 'phagocytic synapse' [J]. Nature, 2011, 472(7344): 471-475.
- [29] Masuda Y, Ito K, Konishi M, et al. A polysaccharide extracted from *Grifola frondosa* enhances the anti-tumor activity of bone marrow-derived dendritic cell-based immunotherapy against murine colon cancer [J]. Cancer Immunol Immunother, 2010, 59(10): 1531-1541.
- [30] Muramatsu D, Iwai A, Aoki S, et al.  $\beta$ -glucan derived from *Aureobasidium pullulans* is effective for the prevention of influenza in mice [J]. PLoS One, 2012, 7(7): e41399.
- [31] Jesenak M, Majtan J, Rennerova Z, et al. Immunomodulatory effect of pleuran ( $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections [J]. Int Immunopharmacol, 2013, 15(2): 395-399.
- [32] Auinger A, Riede L, Bothe G, et al. Yeast (1,3)-(1,6)- $\beta$ -glucan helps to maintain the body's defence against pathogens: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentric study in healthy subjects [J]. Eur J Nutr, 2013, 52(8): 1913-1918.



[33]

刘力锋. 猪苓多糖联合乙肝疫苗治疗慢性乙型肝炎 128 例 [J]. 临床医学,2009,29(6):15-16.

[34]

秦如松,潘静,李学军. 阿德福韦酯联合猪苓多糖治疗慢性乙型肝炎 40 例 [J]. 医药导报,2010, 29(4):494-495.

[35]

Kournikakis B, Mandeville R, Brousseau P, et al. Anthrax-protective effects of yeast beta 1,3 glucans [J]. Med Gen Med, 2003,5(1):1.

[36]

ZHOU L D, ZHANG Q H, ZHANG Y, et al. The shiitake mushroom-derived immuno-stimulant lentinan protects against murine malaria blood-stage infection by evoking adaptive immune-responses [J]. Int Immunopharmacol,2009,9(4):455-462.

[37]

李晓敏,刘红宾,吕于明,等. 黑酵母-1,3/1,6-葡聚糖对感染肠炎沙门氏菌 Caco-2 细胞促炎症和抗炎细胞因子基因 mRNA 表达水平的影响 [J]. 动物营养学报,2013,25(10):2355-2362.

[38]

Jawhara S, Habib K, Maggiotto F, et al. Modulation of intestinal inflammation by yeasts and cell wall extracts: strain dependence and unexpected anti-inflammatory role of glucan fractions [J]. PLoS One,2012,7(7):e40648.

[39]

Kawashima S, Hirose K, Iwata A, et al.  $\beta$ -glucan curdlan induces IL-10-producing CD4<sup>+</sup> T cells and inhibits allergic airway inflammation [J]. J Immunol,2012,189(12):5713-5721.

[40]

Sugiyama A, Hata S, Suzuki K, et al. Oral administration of paramylon, a beta-1,3-*D*-glucan isolated from *Euglena gracilis* Z inhibits development of atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice [J]. J Vet Med Sci,2010,72(6):755-763.

[41]

Del Giudice M M, Maiello N, Capristo C, et al. Resveratrol plus carbosimetyl- $\beta$ -glucan reduces nasal symptoms in children with pollen-induced allergic rhinitis [J]. Curr Med Res Opin,2014,30(10):1-5.

· 请示批复 ·

## 食品药品监管总局办公厅关于食品保质期相关问题的复函

食药监办食监一函〔2015〕554 号

上海市食品药品监督管理局：

你局《关于食品半成品保质期相关问题的请示》（沪食药监法〔2015〕538 号）收悉。经研究，现函复如下：一、食品保质期是食品生产经营者根据食品原辅料、生产工艺、包装形式和贮存条件等自行确定，在标明的贮存条件下保证食品质量和食用安全的最短期限。保质期是食品生产经营者对食品质量安全的承诺，保质期一经确定并在包装上标注后，不得随意更改。

二、根据《中华人民共和国食品安全法》关于食品含义的解释，食品包括各种供人食用或者饮用的成品和原料。食品原料、半成品、成品均应当适用食品安全法的相关规定。

三、食品生产经营者在食品原料、半成品包装上标注的保质期，应当视为食品的保质期。使用超过保质期的食品原料、半成品作为原料生产加工食品的行为，应当认定为违反《中华人民共和国食品安全法》第二十八条第（八）项的规定。

（相关链接：<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL1605/128981.html>）

食品药品监管总局办公厅  
二〇一五年九月九日

科普园地

鸡肉中潜伏的致病菌——空肠弯曲菌

英国食品标准局的调查显示,73%的零售鲜鸡肉携带空肠弯曲菌,大概有三分之一的人群一生中有可能被弯曲菌感染。

空肠弯曲菌是什么?  
空肠弯曲菌是一种细菌,身长仅为 1.5~3.5 μm,比头发丝小多了,我们肉眼是看不见的,它的身材呈弯曲杆状、两端稍细。它可在低氧环境下生长。

目前已发现的弯曲菌属有 21 个种和多个亚种,但人类感染多数是由空肠弯曲菌和结肠弯曲菌引起的,其中由空肠弯曲菌引起的约占 90%。全世界每年由空肠弯曲菌引起的食源性腹泻病例达 4~5 亿人次。

空肠弯曲菌是怎么进入我们体内的呢?  
空肠弯曲菌感染的传染源主要是污染的食物和水,粪-口途径是主要传播途径。由于空肠弯曲菌通常寄生在家禽、家畜等动物的肠道内,食用生的或未熟透的禽肉、被弯曲菌污染的食品,饮用被污染的水、牛奶等是引起弯曲菌感染的主要原因。此外,人类也可因直接与感染动物、家养宠物等接触而感染弯曲菌病。空肠弯曲菌在食品中虽然不易生长繁殖,但人类摄入携带有 500~800 个活菌的食物便可引发肠道感染。

空肠弯曲菌对人类有哪些危害?  
空肠弯曲菌感染导致的疾病称为空肠弯曲菌病,主要包括食物中毒、弯曲菌肠炎和肠外感染 3 种。人类空肠弯曲菌病的主要症状为腹泻性肠炎,严重者可导致菌血症、反应性关节炎、脑膜炎等肠道以外的症状。空肠弯曲菌感染后引起的一种严重继发病症叫格林巴利综合征,这种继发病可导致患者因呼吸肌麻痹而死亡。

人类对空肠弯曲菌普遍易感,特别是免疫力低下的人群。在欧美等发达国家,空肠弯曲菌感染是细菌性食源性疾病中较常见的一种,甚至比沙门菌和志贺菌的感染还多,高发年龄段在 0~1 岁和 15~44 岁。发展中国家婴幼儿的感染率明显高于成年人,空肠弯曲菌是导致儿童腹泻死亡的重要病原菌之一。

如何防范空肠弯曲菌?  
为了有效地预防与控制空肠弯曲菌感染,我们应当遵循世界卫生组织推荐的“食品安全五要点”:保持清洁,生熟分开,烧熟煮透,在安全的温度下保存食物,使用安全的水和食物原料。以下 3 种情况最易引起空肠弯曲菌感染,需要特别注意:

1. 食物烹调不充分。饮食用水、禽畜肉、蛋奶制品等入口食品应彻底加热后食用。由于空肠弯曲菌经常存在于没有烧熟煮透的禽类食品中,若烹调不彻底,则可能有存活的细菌引起餐后感染。
2. 食物间交叉污染。新鲜鸡肉加工前,尽可能用热水烫洗,若用冷水冲洗则需小心操作,避免细菌随水花飞溅污染厨房内其他食品及周边环境。加工生熟制品分开用菜刀、案板、碗筷等厨具,防止食物间发生细菌交叉污染。
3. 保持个人卫生和环境清洁。家养的宠物尽量不要让它们到厨房溜达,接触禽类、宠物后及时做好个人清洁,餐前便后勤洗手,避免通过直接接触或污染器具而感染空肠弯曲菌。

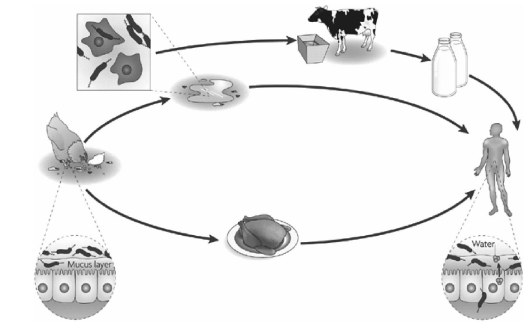


图 1 人感染弯曲菌的途径示意图

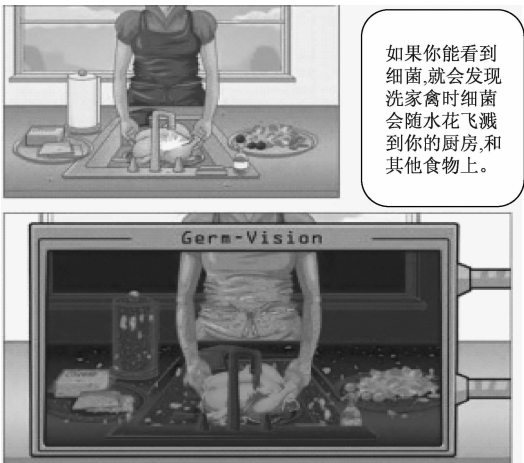


图 2 生鸡清洗导致交叉污染示意图