

粮食中主要真菌毒素危害及联合毒性研究进展

Research progress on hazards and toxicity of major mycotoxins in grain

袁 航

YUAN Hang

(无锡城市职业技术学院, 江苏 无锡 214153)

(Wuxi City College of Vocational Technology, Wuxi, Jiangsu 214153, China)

摘要:真菌毒素由丝状真菌代谢产生,具有很强的毒性。基于人类肝癌细胞系(HepG2 细胞)能形成稳定的细胞系,分泌多种血浆蛋白,可以有效评估真菌毒素的体外毒性。文章综述了主要真菌毒素对粮食的危害,以及真菌毒素间联合毒性对人体细胞产生的副作用,对未来预测和预防粮食中真菌毒素对人体和动物健康影响意义重大。

关键词:真菌毒素;黄曲霉毒素;脱氧雪腐镰刀菌烯醇;粮食;毒性

Abstract: Mycotoxins are metabolized by filamentous fungi and have certain toxic effects. Based on the stable formation of human hepatocellular carcinoma cell lines (HepG2 cells), a variety of plasma proteins were secreted, which could effectively evaluate the in vitro toxic effects of mycotoxins. We reviewed the harm of major mycotoxins to food and their toxic effects on human cells, and this was significant for predicting and preventing the effects of mycotoxins on human and animal health in the future.

Keywords: mycotoxins, aflatoxins, deoxynivalenol, cereals, toxicity

真菌毒素是由丝状真菌次级代谢产生的小分子量天然产物,污染粮食现象在全球范围内极为普遍。联合国粮食与农业组织(FAO)估计全球粮食受真菌毒素污染的比例约为 25%,近年来研究人员通过对欧洲食品安全局和全球大调查的约 50 万份分析数据也证实了这一比例^[1]。真菌毒素通常难以降解,能在广泛的 pH 范围内存在,通过饮食或饲料,进入人和动物体内并发挥其毒性作用,对人和动物的健康形成一系列不良影响^[2]。真菌在农产品贮藏期间大量繁殖,导致毒素浓度在贮藏期间大幅度增加,而毒素浓度较高的农产品可能被人类或动物

摄入。真菌毒素被人类摄入后,会对人类产生强烈的致癌、致畸与致突变的作用,如黄曲霉毒素(Aflatoxins, AFs)主要与肝癌的发生有关,脱氧雪腐镰刀菌烯醇(Deoxynivalenol, DON)具有很高的细胞毒性和免疫抑制性质,通常会引起人类急性中毒,呕吐、腹泻等较为普遍。AFs 和 DON 的化学结构式如图 1 所示。

AFs 主要是黄曲霉和寄生曲霉产生的次生代谢产物,大部分是二氢呋喃香豆素的衍生物,其化学结构类似。AFs 主要有黄曲霉毒素 B₁、B₂、G₁、G₂(AFB₁、AFB₂、AFG₁ 和 AFG₂) 4 种类型,而 AFM₁ 和 AFM₂ 是由 AFB₁ 和 AFB₂ 经代谢后产生的。AFs 主要污染粮油类食品,在温湿度较高的区域食品和饲料中出现几率最高,其中大部分谷物都发现过这类毒素。AFs 主要能引发人和动物的肝部损伤,具有致突变和 DNA 损伤的作用,其中 AFB₁ 毒性是砒霜的 68 倍,氰化钾的 10 倍,对动物肝脏有严重破坏作用,可导致急性肝炎、肝癌甚至死亡^[3-4]。

DON 一般是由生长在小麦、玉米等植株上的镰刀菌产生的次级代谢产物构成,是一种单端孢霉烯族毒素。该毒素能够引发人与动物呕吐,所以又称呕吐毒素^[5]。自 DON 被发现以来,已有大量研究^[6-8]报道,其对人体和动物均有显著的急性和潜在的慢性毒作用。目前有研究^[9]发现, DON 具有一定的多代毒性,可通过被污染的怀孕母体传递给子代,并对其产生不良影响。

AFs 和 DON 等在粮食中经常发现,并且不同类型毒素经常共同存在,而其共存后对人体的联合毒性尚缺乏系统的认识,仅有少部分学者对毒素共存状态下的毒性

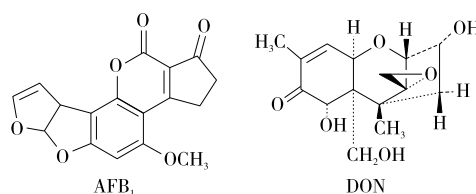


图 1 AFB₁ 与 DON 化学结构式

Figure 1 The chemical structure of AFB₁ and DON

基金项目:“十三五”国家重点研发计划(编号:2017YFD0401200)

作者简介:袁航(1979—),女,无锡城市职业技术学院讲师,硕士。

E-mail:604039613@qq.com

收稿日期:2019-09-22

进行了研究。如有研究人员^[10]测量了 AFB₁、DON 和玉米赤霉烯酮(Zearalenone, ZEN)的单独、二元和三元组合对 HepG2 细胞和 RAW 264.7 的细胞活力和细胞扰动的影响,表明真菌毒素联合作用显著增加了细胞内 ROS 的产生和[Ca²⁺]电通量,并降低了两种细胞系的膜电位(MMP)。HepG2 细胞具有活性氧(ROS)产生的主要酶系,以及肝细胞代谢酶^[11],能形成较稳定的细胞系,有利于研究的连续性,能保证其研究对象的一致性以及试验准确性,所以真菌毒素的联合毒性常采用 HepG2 细胞作为研究对象。文章拟综述近年来国内外有关以上主要真菌毒素对粮食的危害以及对人体细胞产生的毒性作用,旨在对未来预测和预防真菌毒素对人和动物健康影响提供文献依据。

1 粮食中的真菌毒素及其危害

1.1 影响真菌毒素产生的条件与因素

AFs 主要是黄曲霉和寄生曲霉产生的有毒代谢产物。在自然界,黄曲霉的生长要求不高,在有氧条件下,玉米和花生是最好的繁殖场所,因而 AFs 污染的几率较大^[12]。在 AFs 产生的过程中,温度是一个很重要的条件,温度的高低会影响真菌毒素产生速度以及数量。在 25~30 °C 下,相对湿度 80%~90%,曲霉属真菌易产生真菌毒素^[13]。在众多的粮食及饲料发生真菌毒素污染的地区来看,普遍南方高于北方,因为南方地区温暖潮湿,利于真菌的生长繁殖。同时,在贮藏前期,粮食的水分含量如果控制不好,也容易发生真菌毒素的污染。谷物类如果经过粉碎,粉末容易吸收周围环境中水分,贮藏时更容易受到霉菌污染^[14]。

DON 最先由一株患有赤霉病的大麦中分离得到,产生于禾谷镰刀菌和粉红镰刀菌^[15]。粮食谷物类食品受 DON 污染主要与产毒菌株种类、温湿度以及通风日照等因素有关。产生 DON 的镰刀菌大多在温度较低,湿度较高以及通风不良的环境中慢慢生长,从而产生浓度较高的真菌毒素。同时,在收储后期,如果粮食谷物的水分含量控制不好,未经充分干燥,也容易滋生镰刀菌。若库存过多以及堆压时间过长,均会为镰刀菌的生长提供有利的条件,从而被污染。

1.2 真菌毒素危害

真菌植物病原体产生的次生代谢产物具有较大的毒性作用,对粮食安全构成重大威胁,限制了全球粮食供应的市场化。虽然目前已经鉴定出数百种真菌毒素,但已知影响全球农业的真菌毒素相对较少,而 AFs 和 DON 对谷物品质量和粮食安全具有重大影响^[16]。食品安全问题与人们的身体健康和生命安全直接相关,在居民生活中占据了极为重要的地位。而真菌毒素对于粮食安全的危害极大,如 DON 具有多代毒性,不仅对当代人的生命安

全造成影响,并且对下一代也影响深远^[17]。

谷物类食品储藏条件不当时,容易受到真菌污染产生毒素,严重影响粮食及饲料的经济价值和品质。在谷物生长、收获、运输和加工等环节,真菌毒素均会产生危害。人和动物摄入或皮肤接触这些被 AFs 污染的粮食和饲料,会引发多种中毒症状甚至死亡^[18]。同时,真菌毒素被人或动物摄入之后,不易排出体外,容易在体内富集产生较大毒性从而危害人与动物的健康。目前,粮食和饲料中真菌毒素污染的状况频频发生,对粮食和饲料中真菌毒素的污染情况进行监控,确保粮食和饲料的质量安全至关重要。安徽省淮北地区在 2010~2014 年,419 份样品中 AFB₁ 检出率为 29.8%,超标率 0.7%;926 份样品中,有 145 份样品检出 ZEN,超标率 2.7%^[19]。由于中国大部分地区气候温和,湿度较大,适宜真菌生长代谢,因而粮食受真菌毒素污染较为普遍。粮食有害微生物镰刀菌属在收储前期产生较多,而中后期主要是以黄曲霉、寄生曲霉为主和以青霉为主^[20]。DON 是谷物赤霉病的重要指示性毒素,大量存在于小麦、玉米中,对粮食安全造成巨大影响,引发极大经济损失^[21]。

2 粮食中真菌毒素间联合毒性

2.1 AFB₁与其他毒素联合毒性

AFB₁ 已被国际癌症研究机构明确为 I 类致癌物,全球大约 4.6%~28.2% 的肝癌由 AFB₁ 摄入引起^[22]。近几年,国内外研究者对真菌毒素间联合作用有不同的研究,其中 AFB₁ 的研究较为普遍^[23-25]。

2.1.1 AFB₁与 DON 近年来, Ricordy 等^[23]研究了 AFB₁ 对 3 种人细胞系(HepG2, SK-N-MC 和 SK-N-SH)细胞周期进程的影响,显示 AFB₁ 致癌作用与其跟 DNA 形成不稳定加合物的能力有关,毒素处理导致的细胞周期进展显著改变,AFB₁ 影响 DNA 合成时 p53 基因的表。Shi 等^[26]研究表明,AFB₁ 在肝线粒体呼吸链复合物 I-IV 活性中显著诱导肝线粒体功能障碍。

李文竹等^[27]研究 AFB₁ 与 DON 两种毒素单独及混合作用于 HepG2 细胞/C3A 细胞,细胞增殖抑制率明显增加,双链 DNA 含量降低,经分析后发现两者作用类型为加和作用。两种毒素低浓度作用下均能引起细胞发生凋亡,使得细胞周期前期(S 期、G2/M 期)停滞生长,并且引起 caspase-3 和 Bax 表达量增加,Bcl-2 则下降,从而引发细胞凋亡。RNA-Seq 测序结果显示,AFB₁ 与 DON 的毒性作用机理并不相同,其中 AFB₁ 以及两者的混合作用主要是通过 p53 部位信号通路变化影响细胞凋亡,与 Ricordy 等^[23]研究结果相同。DON 主要影响核糖体循环这条通路,阻止蛋白质合成,对细胞有一定的毒性作用。AFB₁ 与 DON 主要是通过 2 种不同的途径,即 p53 信号通路以及核糖体循环通路共同导致细胞凋亡的发生。两

种真菌毒素尽管途径不同,结果都是干扰细胞蛋白质的合成,抑制其正常生理活动,影响细胞代谢,引发细胞毒性作用。

2.1.2 AFB₁与伏马毒素 伏马毒素(Fumonisin, FB)是一组真菌毒素,主要来源于镰刀菌,伏马毒素 B₁(Fumonisin B₁, FB₁),伏马毒素 B₂(Fumonisin B₂, FB₂)和伏马毒素 B₃(Fumonisin B₃, FB₃)是其常见的3种类型,其中FB₁是其主要组分。FB₁是溶于水的真菌毒素,对热稳定,不容易被蒸煮破坏结构^[28-29]。杜明等^[30]研究了AFB₁和FB₁的联合毒性,发现其相互作用为加和作用。随着毒素浓度的增加,HepG2细胞的ATP或DNA含量逐渐较少。同时,聚类分析显示,对于混合与单独染毒组,ATP、DNA、活性氧(ROS)、线粒体膜电位(MMP)4个指标中,DNA相比于ATP、ROS、MMP3种指标较为独立,而后三者有一定的联系。有研究^[31]发现,在细胞凋亡时,ATP水平的下降和线粒体膜电位下降同时发生,且线粒体是ROS产生的主要场所,又是ROS作用最敏感的部位,ROS通过氧化线粒体心磷脂,线粒体DNA和其重要的蛋白质对线粒体造成氧化损伤,进而诱导细胞凋亡。ATP以及ROS等指标的下降,在转录及翻译水平上均对蛋白质生物合成造成抑制作用,进而影响细胞代谢,产生毒性作用。

2.1.3 AFB₁与杂色曲霉毒素 杂色曲霉毒素(Sterigmatocystin, ST)是一类结构类似的化合物,主要是杂色曲霉和构巢曲霉的最终代谢产物,同时以中间产物的形式存在于合成AFs的过程中^[32]。刘洋^[33]研究了AFB₁和ST单独及联合染毒时对HepG2细胞的毒性作用,结果显示AFB₁、ST及其混合物都诱导HepG2细胞发生了细胞周期阻滞,联合作用时则同时诱导HepG2细胞发生G0/G1期阻滞和S期阻滞。采用细胞免疫组织化学染色检测AFB₁、ST单独及联合作用效果,结果表明Bcl-2蛋白的阳性表达量呈剂量依赖性降低,Bax、Caspase-3、Caspase-8、Caspase-9及p53的阳性表达量随着毒素浓度的增加而增加。因而AFB₁和ST联合作用于HepG2细胞时为加和作用,两者会对HepG2细胞的主要部位如DNA和线粒体造成损伤,并且引起细胞凋亡。

2.1.4 毒素种类对HepG2细胞毒性影响 Theumer等^[34]在研究AFs及其前体在人体细胞中的遗传毒性时,发现在研究的3种细胞系中最具遗传毒性的化学物质依次为杂色曲霉毒素(ST)、AFB₁、AFB₂、AFG₁和杂色曲霉毒素A(VERA)。然而无论测试的细胞系如何,AFB₂和AFG₂都不具有细胞毒性和基因毒性。

2.2 DON与其他毒素联合毒性

欧盟分类标准中,DON为三级致癌物。人和动物如果长期摄入DON可抑制体内蛋白质的合成,对机体有一定的危害作用,会造成呕吐、腹泻、厌食、恶心、神经紊乱

等毒性效应^[6-8]。近年来,研究学者在真菌毒素对细胞系的研究方面除了AFs,DON的研究也较为广泛。

2.2.1 DON与ZEN ZEN又称F2毒素,是真菌的次级代谢产物,主要由镰孢属菌种产生。一项关于农业和动物中真菌毒素含量的调查报告显示^[35],在东南亚、南欧和北美的AFB₁/DON/ZEN的检出率分别为65%/41%/49%、50%/41%/19%和8%/87%/52%。周鸿媛等^[9]测量了AFB₁、DON和ZEN的单个、二元和三级组合对HepG2细胞的细胞活力和细胞扰动的影响,结果显示不同浓度的真菌毒素的不同组合显示出不同类型的相互作用。大多数混合物如DON与ZEN显示出协同作用,而AFB₁-ZEN的组合观察到拮抗作用。研究过程中真菌毒素的组合显示细胞内ROS产生和[Ca²⁺]电通量显著增加,并且两种细胞系中MMP均降低,表明真菌毒素组合的协同和累加效应源于多种细胞功能的扰动。邱思奇等^[36]研究表明,DON和ZEN对HepG2细胞具有显著的促增殖和促细胞迁移的作用,在HepG2细胞系上具有潜在的致癌性。DON与ZEN均属于单端孢霉烯族毒素,两种毒素同时存在时,毒性明显呈加和作用。

2.2.2 DON与展青霉素和T-2毒素 展青霉素(Patulin, PAT)主要由青霉属、曲霉属和丝衣霉属等菌种代谢产生^[37]。PAT在霉烂苹果和苹果汁中较为常见,在各种霉变水果以及青贮饲料中广泛存在。在细胞水平上,PAT产生细胞膜破坏、蛋白质合成的抑制、转录和翻译的破坏以及DNA合成的抑制以及其他作用^[38]。

T-2毒素(T-2)是由大多数镰刀菌产生的一种真菌毒素。主要污染小麦、大麦、玉米等粮食作物及其制品,危害性较大。在细胞水平上,T-2与核糖体结合会抑制蛋白质、RNA和DNA的合成^[39]。

Fernandez-Blanco等^[40]研究表明,与单独使用DON、T-2、PAT3种霉菌毒素产生的细胞毒性作用相比,食物中这3种霉菌毒素的共存可能会增加其细胞毒性作用。

2.2.3 不同DON形式对HepG2细胞毒性 交链孢菌酚(Altemariol, AOH)是由几种链格孢属菌种产生的真菌毒素之一,最常见的是交替孢子。毒素3-乙酰基-脱氧雪腐镰刀菌烯醇(3-ADON)和15-乙酰基-脱氧雪腐镰刀菌烯醇(15-ADON)是由禾谷镰刀菌产生的DON的乙酰化形式。Juan-Garcia等^[41]在研究中,通过使用MIT(3-[4,5-二甲基噻唑-2-酮])测定和评价HepG2细胞与AOH、3-ADON和15-ADON的二元和三元组合处理的毒性作用。结果显示3-ADON和15-ADON的组合对于增殖HepG2细胞比其他任何组合的毒性更大,在所有组合中测到的主要效果是协同作用。

深氧—脱氧雪腐镰刀菌烯醇(DOM-1)是由微生物对DON生物转化的产物之一^[42]。Mayer等^[43]研究发现DON和DOM-1均可降低HepG2细胞的白蛋白分泌,但

DOM-1 的浓度要高得多;同时 DON 还对白细胞介素和一氧化氮产生影响。DON 还能够降低细胞活力,并在培养的任何时候对膜,染色体或 DNA 造成损害^[6]。

3 展望

食品安全是国家战略。根据教育部思政课程建设工作要求,在思政教学过程中要深度融入党和国家高度关注的民生问题和国际视野下的热点问题,增强学生的知识素养、民生意识、法制意识与国家安全意识,培养学生构建大思政格局。

粮食安全是食品安全的基本,也是国家和政治安全的保障,更是社会和谐稳定的条件。真菌毒素广泛存在于粮食及其制品中,大多毒素均会被人 and 动物经口摄入,因此为更合理确保人和动物健康安全,在实际农产品和食品限量制定和防控监管过程中,适当考虑毒素暴露的风险具有一定意义。在粮食收获及储运过程中,应严格把控各个阶段可能造成的真菌毒素污染,尽力将污染程度降至最低。粮食中的 AFs 和 DON,其对细胞的单一及联合毒性尽管通路不同,但其均是通过抑制细胞蛋白质的合成来影响细胞代谢。完善的细胞模型,可以帮助人们更好地了解真菌毒素对人体的毒性作用,HepG2 细胞具有活性氧(ROS)产生的主要酶系,能保证研究对象的一致性以及试验准确性,后续应进一步完善模型。后期可通过多种毒理学机理研究手段,扩展不同细胞系如 Caco-2 细胞模型,对粮食中多种毒素联合作用可能存在的致癌性进行全面评估,为相关真菌毒素的毒理学研究提供支撑,全面了解其对人和动物的毒性特别是致癌、致畸和致突变性,对于预测和预防真菌毒素对人和动物健康的影响意义重大。

参考文献

- [1] WINTER G, PEREG L. A review on the relation between soil and mycotoxins: Effect of aflatoxin on field, food and finance[J]. European Journal of Soil Science, 2019, 70(4): 882-897.
- [2] ESKOLA M, KOS G, ELLIOTT C T, et al. Worldwide contamination of food-crops with mycotoxins: Validity of the widely cited 'FAO estimate' of 25%[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2019, doi:10.1080/10408398.2019.1658570.
- [3] YEH F S, YU M C, MO C C, et al. Hepatitis B virus, aflatoxins, and hepatocellular carcinoma in Southern Guangxi, China[J]. Health Policy, 1989, 14(2): 2 506-2 509.
- [4] CHEN Jian-guo, EGNER P A, NG D, et al. Reduced aflatoxin exposure presages decline in liver cancer mortality in an endemic region of China[J]. Cancer Prevention Research, 2013, 6(10): 1 038.
- [5] SCHOTHORST R C, VAN EGMOND H P. Report from SCOOP task 3. 2. 10 "collection of occurrence data of Fusarium toxins in food and assessment of dietary intake by the population of EU member states" -Subtask: Trichothecenes[J]. Toxicology Letters, 2004, 153(1): 133-143.
- [6] YANG Wei, YU Miao, FU Juan, et al. Deoxynivalenol induced oxidative stress and genotoxicity in human peripheral blood lymphocytes[J]. Food Chem Toxicol, 2014, 64(1): 383-396.
- [7] SHAR Z H, SUMBAL G A, SHERAZI S T, et al. Natural co-occurrence of aflatoxins and deoxynivalenol in poultry feed in Pakistan[J]. Food Additives & Contaminants Part B, 2014, 7(3): 162.
- [8] PIETSCH C, SCHULZ C, ROVIRA P, et al. Organ damage and hepatic lipid accumulation in carp (*Cyprinus carpio* L.) after feed-borne exposure to the mycotoxin, deoxynivalenol (DON)[J]. Toxins, 2014, 6(2): 756-778.
- [9] 周鸿媛. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇(DON)的多代毒性及其联合毒性研究[D]. 无锡: 江南大学, 2018: 4-5.
- [10] ZHOU Hong-yuan, GEORGE S, HAY C, et al. Individual and combined effects of Aflatoxin B₁, Deoxynivalenol and Zearalenone on HepG2 and RAW 264.7 cell lines[J]. Food and Chemical Toxicology, 2017, 103: 18-27.
- [11] NONG Qing-qing, KOMATSU M, IZUMO K, et al. Involvement of reactive oxygen species in microcystin-LR-induced cytogenotoxicity[J]. Free Radical Research, 2007, 41(12): 1 326-1 337.
- [12] SCHROEDER H W, JACQUELINE VERRETT M. Production of aflatoxin by *Aspergillus wentii* Wehmer [J]. Canadian Journal of Microbiology, 1969, 15(8): 895-898.
- [13] MULLER M E H, KORN U. Alternaria mycotoxins in wheat-A 10 years survey in the northeast of Germany[J]. Food Control, 2013, 34(1): 191-197.
- [14] MAGAN N, ALDRED D. Post-harvest control strategies: Minimizing mycotoxins in the food chain[J]. International Journal of Food Microbiology, 2007, 119(1/2): 131-139.
- [15] MAGAN N, ALDRED D, MYLONA K, et al. Limiting mycotoxins in stored wheat[J]. Food Additives & Contaminants: Part A, 2010, 27(5): 644-650.
- [16] WOLOSHUK C P, SHIM W B. Aflatoxins, fumonisins, and trichothecenes: A convergence of knowledge[J]. FEMS Microbiology Reviews, 2013, 37(1): 94-109.
- [17] 税丕容. 食品中真菌毒素的污染与检测研究进展[J]. 现代食品, 2018(13): 130-131, 136.
- [18] 侯真真, 冯志强, 林丹. 粮食及饲料中黄曲霉毒素的检测方法研究进展[J]. 粮食与饲料工业, 2016(5): 62-64, 68.
- [19] 金少华, 刘柏林, 崔杰, 等. 安徽省沿淮地区沿淮地区 2010~2014 年粮食及其制品中真菌毒素污染状况分析[J]. 安徽预防医学杂志, 2016(5): 340-342.
- [20] 谢刚. 粮食污染主要真菌毒素的研究[D]. 成都: 四川大学, 2005: 6-7.

- [21] 陈帅, 于英威, 杨娟, 等. 粮食中的呕吐毒素(DON)研究进展[J]. 粮油仓储科技通讯, 2019, 35(4): 46-49, 53.
- [22] DA ROCHA M E B, FREIRE F D O, MAIA F B F, et al. Mycotoxins and their effects on human and animal health[J]. Food Control, 2014, 36(1): 159-165.
- [23] RICORDY R, GENSABELLA G, CACCI E, et al. Impairment of cell cycle progression by aflatoxin B₁ in human cell lines[J]. Mutagenesis, 2002, 17(3): 241-249.
- [24] REDDY L, ODHAV B, BHOOLA K. Aflatoxin B₁-induced toxicity in HepG2 cells inhibited by carotenoids: Morphology, apoptosis and DNA damage[J]. Biological Chemistry, 2006, 387(1): 87-93.
- [25] QURESHI H, HAMID S S, ALI S S, et al. Cytotoxic effects of aflatoxin B₁ on human brain microvascular endothelial cells of the blood-brain barrier [J]. Medical Mycology, 2015, 53(4): 409-416.
- [26] SHI Da-you, GUO Shi-ning, LIAO Shen-quan, et al. Protection of selenium on hepatic mitochondrial respiratory control ratio and respiratory chain complex activities in ducklings intoxicated with aflatoxin B₁[J]. Biological Trace Element Research, 2012, 145(3): 312-317.
- [27] 李文竹, 张根义, 桑亚秋. 真菌毒素 (DON、AFB₁) 对 HepG2/C3A 细胞联合毒性及机理研究[J]. 食品与生物技术学报, 2017, 36(11): 1 171-1 179.
- [28] TOLLESON W H, MELCHIOR W B, MORRIS S M, et al. Apoptotic and anti-proliferative effects of fumonisin B₁ in human keratinocytes, fibroblasts, esophageal epithelial cells and hepatomacells[J]. Carcinogenesis, 1996, 17(2): 239-249.
- [29] SANCAK D, OZDEN S. Global histone modifications in Fumonisin B₁ exposure in rat kidney epithelial cells[J]. Toxicology in Vitro, 2015, 29(7): 1 809-1 815.
- [30] 杜明, 刘洋, 张根义. 多指标测定黄曲霉毒素 B₁和伏马菌素 B₁联合毒性[J]. 食品工业科技, 2014, 35(13): 161-165.
- [31] DING Wen-xing, SHEN Han-ming, ONG Choon-Nam. Critical role of reactive oxygen species and mitochondrial permeability transition in microcystin-induced rapid apoptosis in rat hepatocytes[J]. Hepatology, 2000, 32(3): 547-555.
- [32] GAO Wei, JIANG Li-ping, GE Lan, et al. Sterigmatocystin-induced oxidative DNA damage in human liver-derived cell line through lysosomal damage[J]. Toxicology in Vitro, 2015, 29(1): 1-7.
- [33] 刘洋. 黄曲霉毒素 B₁和杂色曲霉毒素对 HepG2 细胞的联合毒性[D]. 无锡: 江南大学, 2014: 3-4.
- [34] THEUMER M G, HENNEB Y, KHOURY L, et al. Genotoxicity of aflatoxins and their precursors in human cells[J]. Toxicology Letters, 2018, 287(1): 100-107.
- [35] 张兵艺, 鲍蕾, 褚庆华. 农产品中真菌毒素的检测分析[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006: 83-99.
- [36] QIU Si-qi, XU Zhen-zhen, SHEN Hong, et al. Effects of deoxynivalenol and zearalenone on promoting proliferation and promoting migration of cancer cells[J]. Chinese Journal of Animal Nutrition, 2018, 30(5): 1 988-1 995.
- [37] ZHONG Yu-jie, JIN Cheng-ni, GAN Jing, et al. Apigenin attenuates patulin-induced apoptosis in HEK293 cells by modulating ROS-mediated mitochondrial dysfunction and caspase signal pathway [J]. Toxicon, 2017, 137 (1): 106-113.
- [38] ZHOU Si-ming, JIANG Li-ping, GENG Cheng-yan, et al. Patulin-induced oxidative DNA damage and p53 modulation in HepG2 cells[J]. Toxicon, 2010, 55(2/3): 390-395.
- [39] MARIN S, RAMOS A J, CANO-SANCHO G, et al. Mycotoxins: Occurrence, toxicology, and exposure assessment[J]. Food and Chemical Toxicology, 2013, 60(1): 218-237.
- [40] FERNANDEZ-BLANCO C, ELMO L, WALDNER T, et al. Cytotoxic effects induced by patulin, deoxynivalenol and toxin T2 individually and in combination in hepatic cells (HepG2)[J]. Food and Chemical Toxicology, 2018, 120: 12-23.
- [41] JUAN-GARCIA A, JUAN C, MANYES L, et al. Binary and tertiary combination of alternariol, 3-acetyl-deoxynivalenol and 15-acetyl-deoxynivalenol on HepG2 cells; Toxic effects and evaluation of degradation products [J]. Toxicology in Vitro, 2016, 34: 264-273.
- [42] YOSHIZAWA T, TAKEDA H, OHI T. Structure of a novel metabolite from deoxynivalenol, a tricho-thece nemycotoxin, in animals[J]. Journal of the Agricultural Chemical Society of Japan, 1983, 47(9): 2133-2135.
- [43] MAYER E, NOVAK B, SPRINGLER A, et al. Effects of deoxynivalenol (DON) and its microbial biotransformation product deepoxy-deoxynivalenol (DOM-1) on a trout, pig, mouse, and human cell line[J]. Mycotoxin Research, 2017, 33(4): 297-308.