

镰刀菌属真菌毒素的毒性研究进展

黄晓静^{1,2}, 王少敏², 毛丹², 苗水², 季申^{2*}

(1. 复旦大学, 上海 201203; 2. 上海食品药品检验所, 上海 201203)

摘要: 镰刀菌属真菌毒素是非常重要的一类真菌毒素, 其种类繁多, 污染率高, 性质差异大, 毒性也较强。本综述总结了较为常见的 28 种镰刀菌属真菌毒素(T-2 毒素、HT-2 毒素、蛇形毒素、新茄病镰刀菌烯醇、雪腐镰刀菌烯醇、脱氧雪腐镰刀菌烯醇、镰刀菌烯酮、玉米赤霉烯酮、伏马毒素 B₁、B₂、B₃、串珠镰刀菌素、白僵菌素以及恩镰孢菌素等)近 40 年来体内、体外毒性研究资料, 主要涵盖急性毒性、慢性毒性的致癌性、生长生殖毒性、致突变和基因毒性、免疫毒性、神经毒性、细胞毒性及血液毒性。同时对伏马毒素 B₁、脱氧雪腐镰刀菌烯醇及其他几种常见毒素间的协同毒性作用进行概述。体内毒性实验研究中主要采用口服和腹腔注射的给药方式; 而最常用的实验动物为鸡、小鼠、大鼠和猪。体外毒性实验研究用细胞为: 鼠伤寒沙门氏菌菌株、人类巨核红细胞祖细胞以及动物肾脏上皮细胞等。对此类真菌毒素毒性的总结, 可进一步加深对毒素的认识, 并为食品、饲料及中药安全性方面相关的法律法规制订提供重要依据。

关键词: 真菌毒素; 镰刀菌属; 毒性; 协同毒性; 食品; 中药

Research progress on toxicity of *Fusarium* mycotoxins

HUANG Xiao-Jing^{1,2}, WANG Shao-Min², MAO Dan², MIAO Shui², JI Shen^{2*}

(1. Fudan University, Shanghai 201203, China; 2. Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: The *Fusarium* mycotoxins are the most prevalent and harmful mycotoxins contaminated food and traditional Chinese drugs. *Fusarium* species produce so many different kinds of mycotoxins with a wide range of properties. This review summarized the toxicological information of 28 common mycotoxins (T-2 toxin, HT-2 toxin, diacetoxyscirpenol, neosolaniol, nivalenol, deoxynivalenol, fusarenon-X, zearalenone, fumonisin B₁, fumonisin B₂, fumonisin B₃, moniliformin, beauvericin and enniatins, etc) produced by *Fusarium* genera fungi in recent 40 years. Acute toxicity and chronic toxicity including carcinogenicity, reproductive toxicity, immunotoxicity, mutagenicity, genotoxicity, neurotoxicity, cytotoxicity and hematotoxicity are the most common studies. Some mycotoxins information of combined toxicity was also collected in this paper, including the most common mycotoxins, such as fumonisin B₁, deoxynivalenol and other familiar mycotoxins. The most widely used animals of *in vivo* studies were chickens, mice, rats and pigs. The predominant routes of administration were oral and peritoneal injection. The cells used commonly *in vitro* toxicity researches were *Salmonella typhimurium* strains, human megakaryocyte, and kidney epithelial cells, etc. This review summarized different toxicities of mycotoxins, which may deepen our understanding

基金项目: 国家自然科学基金项目(81603292)、上海市科学技术委员会项目(14DZ2294000)、国家科技重大专项(2014ZX09304307-002-002)

Fund: Supported by the National Natural Science Foundation of China (81603292), Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (14DZ2294000) and the National Science and Technology Major Project (2014ZX09304307-002-002)

***通讯作者:** 季申, 主任药师, 博士生导师, 研究方向为中药、天然药物及保健食品和有害残留物的质量标准研究。E-mail: jishen2016@126.com

***Corresponding author:** JI Shen, Chief Pharmacist, Shanghai Institute for Food and Drug Control. No. 1500 Zhangheng Road, Pudong New District, Shanghai 201203, China. E-mail: jishen2016@126.com

of mycotoxins and provide important basis for the regulations related to food and traditional Chinese medicine safety.

KEY WORDS: mycotoxins; *Fusarium*; toxicity; combined toxicity; food; traditional Chinese medicine

1 引言

食品、药品的安全始终是国际和国家工作的重点之一。真菌毒素,是一类食品和饲料的重要污染物,对人类和动物健康可产生严重影响,已被世界卫生组织(World Health Organization, WHO)列为食源性疾病的重要根源^[1]。真菌毒素是真菌的有毒代谢物,部分毒素对人的健康造成严重危害,如肝、肾毒性、致癌和致突变性、生殖毒性、致畸性等^[2,3]。真菌毒素的毒性及相关毒理研究是各国制订相关真菌毒素法规的重要依据。

早期受制于毒理学研究技术的有限,对各种真菌毒素毒性了解并不深入,大多集中在曲霉属产生的几种黄曲霉毒素上,国际上制订的真菌毒素法规也主要针对黄曲霉毒素。现代毒理学研究的技术更加先进,研究手段方式更加灵活,研究的方向也更加全面和深入,因此近几十年,进行毒性研究的真菌毒素种类迅速增多,已发展到现在的上百种,许多重要的毒素已经积累了深入的毒理学研究资料。

镰刀菌属真菌毒素是极其重要的一类真菌毒素,主要由镰刀属真菌代谢产生。该类毒素的发现仅稍晚于黄曲霉毒素,污染率较高,种类繁多,性质差异也较大,毒性较强,常在极低浓度下就可起毒性作用,也是近年来毒性研究最多的一类真菌毒素。对此类真菌毒素的毒性总结,可进一步加深对其的认识,并为食品、饲料及中药安全性方面相关的法律法规制订提供重要依据。

本文对近年来镰刀菌属真菌毒素的体内、体外毒性相关研究进行总结,包括了 T-2 毒素、HT-2 毒素、蛇形毒素、新茄病镰刀菌烯醇、雪腐镰刀菌烯醇、脱氧雪腐镰刀菌烯醇、镰刀菌烯酮、玉米赤霉烯酮、伏马毒素、串珠镰刀菌素、白僵菌素以及恩镰孢菌素等共 28 种主要毒素。

2 毒性研究

镰刀菌属(*Fusarium*)真菌是全球最重要的大型真菌属之一,它是美国、欧洲及亚洲中北温带地区最流行的产毒素真菌,主要侵染农业上重要的谷物^[4]。该属下的各种真菌在有利的的环境条件下产生一系列次级代谢物,其中即包括镰刀菌属真菌毒素。

镰刀菌属真菌毒素具有急性和慢性毒性作用,并在动物毒性试验中得到验证。该类别下的部分毒素通常在极低浓度下就可起毒性作用,引发致死率高的急性疾病和慢性疾病,且可降低对病原体的抗性并造成生殖毒性。其中 T-2 毒素、HT-2 毒素、蛇形毒素、脱氧雪腐镰刀菌烯醇、伏马毒素、玉米赤霉烯酮等多种毒素在各国食品、饲料法

规中已经建立了限量标准。

根据结构不同,镰刀菌属真菌毒素通常可分为单端孢霉烯族类毒素、玉米烯酮类毒素、伏马类毒素等。另外,最近串珠镰刀菌素、白僵菌素和恩镰孢菌素等因频频被发现而引起了较大的关注。

2.1 真菌毒素的半数致死量研究

镰刀菌属真菌产生的 28 种主要真菌毒素的名称、化学结构以及对实验动物的半数致死量(median lethal dose, LD₅₀)见表 1。半数致死量是一个评价化合物急性毒性的重要指标,根据徐叔云等^[5]主编的《药理学实验方法学》中描述的种属间等效剂量折算表及不同给药途径之间剂量换算估计值简表,对文献中实测的 LD₅₀统一折算成大鼠口服 LD₅₀,并按世界卫生组织制定的外源化学物急性毒性分级表^[6]对各真菌毒素进行毒性初步等级划分。结果发现,在检索到动物半数致死量数据的 14 种真菌毒素中,属于高毒等级的真菌毒素数量占总数的近 1/2,真菌毒素的毒性研究对于法规制定限量标准有极大的意义。

2.2 单端孢霉烯族类毒素

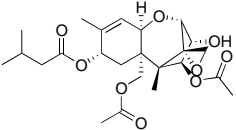
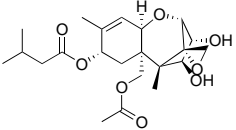
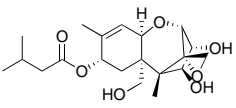
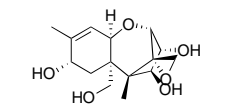
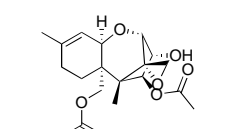
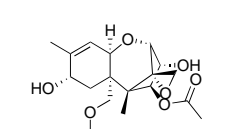
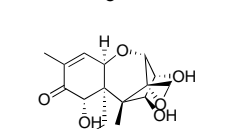
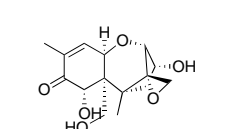
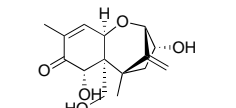
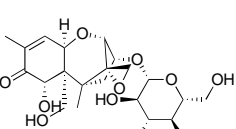
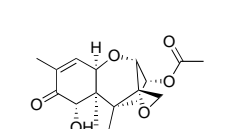
单端孢霉烯族类毒素是一类具有倍半萜类结构的毒素,种类较多,主要分为 A、B、C、D 4 种分型^[19]。其中 A、B 型毒素较为常见且毒性较大,与人类日常生活关系紧密,本节主要阐述此两类毒素的毒性。该类真菌毒素急性中毒都具有相似的呕吐、腹泻及昏迷等症状,且同时具有皮肤刺激毒性。

2.2.1 单端孢霉烯 A 类毒素

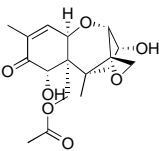
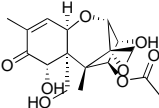
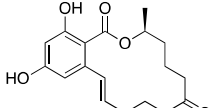
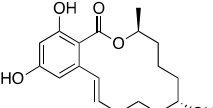
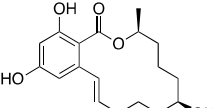
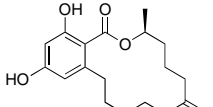
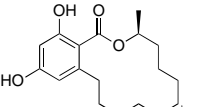
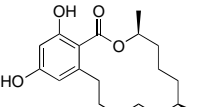
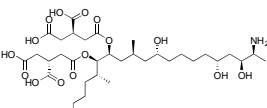
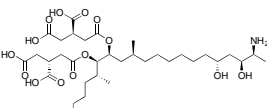
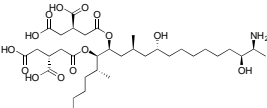
单端孢霉烯 A 类毒素主要包括: T-2 毒素(T-2), HT-2 毒素(HT-2), T-2 三醇, T-2 四醇,蛇形毒素(diacetoxyscirpenol, DAS)以及新茄病镰刀菌烯醇(neosolaniol, NEO)。T-2 毒素和 HT-2 毒素主要污染谷物,是动物及人类遭受此类毒素危害的主要途径。

T-2 毒性研究历史较长,数据也较多,各类毒性数据较全面,其主要具有生长、生殖毒性、基因毒性、神经毒性、皮肤毒性及严重的血液毒性。T-2 作为食品污染物的一种,多国食品规范中已对其制定了限量标准。研究表明,长期低剂量地摄入 T-2 会导致大鼠胃部的病变,造成营养不良,达到慢性毒期限时则导致肝、肾、心等脏器坏死甚至引发癌变^[20,21]。但目前 T-2 和 HT-2 的致癌性证据并不充分,故国际癌症研究机构并未将其列入致癌物名单^[19]。对 T-2 的生长、生殖毒性研究较多,时间也较长,对怀孕母猪进行静脉注射 T-2 后,发现母体出现流产的症状^[22]。鸡在喂食添加不同量 T-2 的饲料后,在最高剂量组下(16 mg/g 饲料)T-2 显示出发育不良的毒性作用^[23]。T-2 的体内生长、


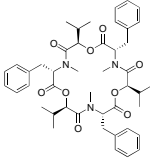
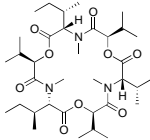
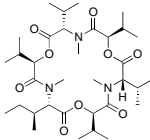
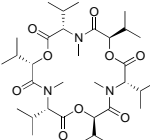
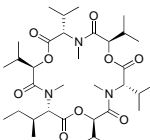
表 1 真菌毒素名称、结构及半数致死量
Table 1 Names, structures and LD₅₀ of mycotoxins

名称	分子式	结构式	实测半数致死量 (mg/kg)	折算半数致死量 ^[5] *(mg/kg)	毒性等级
T-2 毒素 (T-2 toxin)	C ₂₄ H ₃₄ O ₉		5.2 ^[7] (大鼠, 口服) 4.9 ^[8] (雏鸡, 口服)	5.2	高毒
HT-2 毒素 (HT-2 toxin)	C ₂₂ H ₃₂ O ₈		9.2 ^[9] (小鼠, 口服)	64.4	中等毒
T-2 三醇 (T-2 triol)	C ₂₀ H ₃₀ O ₇		/	/	/
T-2 四醇 (T-2 tetraol)	C ₁₅ H ₂₂ O ₆		33.8 ^[8] (雏鸡, 口服)	35.9 [△]	高毒
蛇形毒素 (diacetoxyscirpenol)	C ₁₉ H ₂₆ O ₇		7.0 ^[10] (大鼠, 口服)	7.0	高毒
新茄病镰刀菌烯醇 (neosolaniol)	C ₁₉ H ₂₆ O ₈		14.5 ^[11] (小鼠, 腹腔注射)	338.3	中等毒
雪腐镰刀菌烯醇 (nivalenol)	C ₁₅ H ₂₀ O ₇		19.5 ^[12] (大鼠, 口服)	19.5	高毒
脱氧雪腐镰刀菌烯醇 (deoxynivalenol)	C ₁₅ H ₂₀ O ₆		46 ^[10] (小鼠, 口服)	322.0	中等毒
去环氧-脱氧雪腐镰刀菌烯醇 (deepoxy-deoxynivalenol)	C ₁₅ H ₂₀ O ₅		/	/	/
脱氧雪腐镰刀菌烯醇-3-葡萄糖 苷 (deoxynivalenol-3-glucoside)	C ₂₁ H ₃₀ O ₁₁		/	/	/
3-乙酰脱氧雪腐镰刀菌烯醇 (3-acetyldeoxynivalenol)	C ₁₇ H ₂₂ O ₇		/	/	/

续表 1

名称	分子式	结构式	实测半数致死量 (mg/kg)	折算半数致死量 [5]*(mg/kg)	毒性等级
15-乙酰脱氧雪腐镰刀菌烯醇 (15-acetyldeoxynivalenol)	C ₁₇ H ₂₂ O ₇		113 ^[13] (小鼠, 腹腔注射)	2636.7	低毒
镰刀菌烯酮 (fusarenon-X)	C ₁₇ H ₂₂ O ₈		4.0 ^[14] (大鼠, 口服)	4.0	高毒
玉米赤霉烯酮 (zearalenone)	C ₁₈ H ₂₂ O ₅		> 4000 ^[15] (大鼠, 口服)	> 4000	低毒
α-玉米赤霉烯醇 (α-zearalenol)	C ₁₈ H ₂₄ O ₅		/	/	/
β-玉米赤霉烯醇 (β-zearalenol)	C ₁₈ H ₂₄ O ₅		/	/	/
玉米赤霉酮 (zearalanone)	C ₁₈ H ₂₄ O ₅		/	/	/
α-玉米赤霉醇 (α-zearalanol)	C ₁₈ H ₂₆ O ₅		/	/	/
β-玉米赤霉醇 (β-zearalanol)	C ₁₈ H ₂₆ O ₅		/	/	/
伏马毒素 B ₁ (fumonisin B ₁)	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₅		> 1000 ^[16] (大鼠, 口服)	> 1000	低毒
伏马毒素 B ₂ (fumonisin B ₂)	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₄		/	/	/
伏马毒素 B ₃ (fumonisin B ₃)	C ₃₄ H ₅₉ NO ₁₄		/	/	/

续表 1

名称	分子式	结构式	实测半数致死量 (mg/kg)	折算半数致死量 ^{[51]*} (mg/kg)	毒性等级
串珠镰刀菌素 (moniliformin)	C ₄ H ₂ O ₃		25.0 ^[17] (大鼠, 口服)	25.0	高毒
白僵菌素 (beauvericin)	C ₄₅ H ₅₇ N ₃ O ₉		100 ^[18] (小鼠, 口服)	700.0	低毒
恩镰孢菌素 A (enniatiin A)	C ₃₆ H ₆₃ N ₃ O ₉				
恩镰孢菌素 A ₁ (enniatiin A ₁)	C ₃₅ H ₆₁ N ₃ O ₉				
恩镰孢菌素 B (enniatiin B)	C ₃₃ H ₅₇ N ₃ O ₉		350.0 ^{#[18]} (小鼠, 口服)	2450.0 [#]	低毒
恩镰孢菌素 B ₁ (enniatiin B ₁)	C ₃₄ H ₅₉ N ₃ O ₉				

注: *: 将实测半数致死量按照等效剂量折算表及不同给药途径之间剂量换算估计值简表折算成大鼠口服的半数致死量。

#: 恩镰孢菌素混合物: 2%恩镰孢菌素 A, 16%恩镰孢菌素 A₁, 40%恩镰孢菌素 B, 42%恩镰孢菌素 B₁。

△: 雏鸡未能折算, 以相同条件下的同类毒素为准, 对照其他文献的大小鼠口服剂量来折算。如 T-2 和 T-2 四醇均有雏鸡的口服半数致死量, T-2 毒素有其他文献报道的大鼠口服半数致死量, 则以倍数来折算。

生殖毒性有众多证据, 其在一定剂量下造成多种实验动物不同程度的发育不良, 各内脏器坏死等, 其还可透过胎盘屏障损伤子代中枢系统而兼具神经毒性(主要是脑部毒性)^[24,25]。另外, T-2 显示出基因毒性, 观察到 T-2 通过影响小鼠体内抗氧化酶的氧化应激过程(小鼠、黑腹果蝇等), 增加 DNA 损伤几率甚至引发凋亡, 同时抑制蛋白质合成^[26-28]。T-2 的皮肤毒性较强, 在对猪进行皮肤毒性实验时, 发现 T-2 达到一定浓度时, 皮肤会出现出血、坏死的症状, 进一步研究表明 T-2 可进入皮肤真皮层诱导真皮细胞死亡^[29]。免疫系统是 T-2 毒性作用的主要靶标之一^[30], Obremski 团队^[31]发现该毒素导致受试小猪的胸腺、脾脏及淋巴组织中的细胞死亡, 抑制炎症细胞功能, 并减少体液和细胞介导的免疫应答, 使机体对疾病易感性增加。2016 年,

Chattopadhyay 等^[32]对实验 Wistar 大鼠进行 T-2 毒素皮肤暴露, 结果发现引起了严重的心脏毒性。随着进一步的毒性研究发现, T-2 还对具有严重的血液毒性, 如造成造血和凝血障碍等, Froquet 等^[33]采用人类巨核红细胞祖细胞观察几种单端孢霉烯毒素(T-2, HT-2, DAS 和脱氧雪腐镰刀菌烯醇)的血液毒性, 显示 T-2 毒性最大, HT-2 相比 T-2 弱一些。

HT-2 对免疫系统的影响少有记录, 但具有血液毒性。虽然单独针对 HT-2、T-2 三醇和 T-2 四醇的毒性研究甚少, 但从 T-2 体内外代谢的文献来看 T-2 在酯酶的催化下可快速代谢为 HT-2, 继而在小鼠胚胎内转化为 T-2 三醇再生成 T-2 四醇, 故可推测 HT-2 和 T-2 的毒性效果相近, HT-2 毒性相对弱一些, 几项相关的细胞毒性试验也支持了这一推测^[21,34,35]。T-2 三醇和 T-2 四醇的各项毒性有待考察。

NEO 有限的毒性数据表明,对实验动物具有皮肤毒性、血液毒性及一定的基因毒性。Ueno 等^[36]发现其对猪具有皮肤毒性,这一点与 T-2 相似。另外,NEO 也可由 T-2 在体内、外代谢产生,因此具有 T-2 类似的毒性特征,如对实验动物具有血液骨髓毒性,可造成脑损伤甚至脑出血,损伤 DNA,抑制蛋白质合成的基因毒性等^[21,35,37,38]。

DAS 是单端孢霉烯 A 类中重要的一种真菌毒素,毒性研究数据相对较多,主要具有免疫毒性和生殖毒性。动物实验显示急性口服中毒同样出现腹泻、呕吐、震颤、血便的症状,引发心动过速甚至导致心衰^[39,40]。多篇文献均报告了 DAS 的免疫毒性,如其损伤小鼠的胸腺、脾脏器官,抑制 T、B 细胞和抗体的合成,在高剂量下可以直接抑制淋巴细胞生长^[41]。生殖毒性是 DAS 主要毒性之一,怀孕小鼠在静注一定量的该毒素后,先后发生阴道出血及死亡,解剖发现子代各种器官畸形;而在对雄性小鼠静注超过一定剂量后,发现睾丸囊肿的症状^[42,43]。不仅如此,DAS 还会造成血液毒性(造血异常),皮肤毒性(皮肤坏死但不致癌)及基因毒性^[29,44,45]。致癌性方面并没有充分的数据。

2.2.2 单端孢霉烯 B 类毒素

单端孢霉烯 B 类代表性的毒素主要有:雪腐镰刀菌烯醇(nivalenol, NIV)、脱氧雪腐镰刀菌烯醇(deoxynivalenol, DON)、3-乙酰脱氧雪腐镰刀菌烯醇(3-acetyldeoxynivalenol, 3-ADON)、15-乙酰脱氧雪腐镰刀菌烯醇(15-acetyldeoxynivalenol, 15-ADON)及其代谢物(去环氧-脱氧雪腐镰刀菌烯醇(deepoxy-deoxynivalenol, DOM-1)和脱氧雪腐镰刀菌烯醇-3-葡萄糖苷(deoxynivalenol-3-glucoside, DON-3-Glu)、镰刀菌烯酮(fusarenol-X, Fu-X)。

免疫毒性、基因毒性和生长生殖毒性是 NIV 的主要毒性。NIV 的急性中毒症状包括镇静、眼睑闭合、蹒跚步态、腹泻以及肺和消化道的充血、厌食等。NIV 的慢性毒性研究显示,动物体重以及各脏器(肝脏、胸腺、脾脏、肾及脑)质量减轻,各脏器均发现肿瘤。有细胞毒性试验暗示 NIV 比 DON 更易造成突变,有诱导癌症的可能^[46]。但确认其致癌性需要更多的证据,国际癌症研究机构目前将其归为 3 类致癌物(不归为人类致癌物)^[47-49]。免疫毒性的主要表现是抑制实验大鼠、小鼠体内的脾脏和胸腺淋巴细胞增殖,引发几种血清免疫球蛋白水平不同程度的升高,导致过敏和炎症多发^[49-51]。另外,Thust 等^[52]报告 NIV 可损伤中国仓鼠细胞 V79-E 细胞的 DNA 损伤甚至引发染色体断裂,并抑制蛋白质合成。生长和生殖毒性数据相对充分,Ito 等^[53,54]对怀孕小鼠进行静注或口服给药后,先后出现母代小鼠阴道流血以及畸胎甚至死胎的情况。2008 年,Sugita-Konishi 团队^[51]还发现在对雌性大鼠进行 NIV 长达 90 天的暴露后,大鼠的造血功能受到一定影响。

近几年对 DON 的毒性研究增多,其对动物机体最主要的损伤是具有免疫毒性和肠道毒性(诱导肠道病变)、大

脑的神经毒性^[18,55]。免疫毒性主要通过抑制脾脏和胸腺的淋巴细胞合成造成影响,引发免疫力下降并导致过敏和炎症多发^[56,57]。近几年,更多的研究关注于 DON 的神经毒性,Behrens 等^[58]发现在体外血脑屏障模型中,DON 进入细胞后几分钟就可跨越细胞膜(血脑屏障的细胞膜细胞),直接作用于大脑神经元和神经胶质造成损害。另外,DON 也具有血液及骨髓毒性,啮齿动物和家畜长期摄入可导致血细胞减少与骨髓功能障碍^[59]。Collins 团队^[60]发现对猪、大、小鼠的持续暴露此毒素后,发现实验动物的生育力均明显下降,且对大、小鼠有致畸的作用。致癌性及致突变性方面虽有少量证据,但有报道指出其他实验动物进行慢性暴露此毒素并未观察到诱导癌症发生的情况,故对人类的致癌性仍存在争议^[61]。

3-ADON 和 15-ADON 是禾本科镰刀菌和大刀镰刀菌产生 DON 的乙酰化形式。对这两种毒素的毒性研究并不多。主要集中在肠道毒性和免疫毒性,与 DON 毒性作用相似,主要差别在于毒性大小,肠道毒性强弱大致是:15-ADON>DON>3-ADON^[62],免疫毒性强弱则是:15-ADON>DON>3-ADON^[63]。

有代谢研究发现,在动植物体内 DON、3-ADON 和 15-ADON 可代谢生成 DOM-1 及 DON-3-Glu。2016 年,Pierron 等^[64]研究其对于啮齿动物的肠道毒性及免疫毒性,发现对肠道几乎无毒性,也并不引发炎症;Wu 等^[65]发现致呕吐的效果也比 DON 小很多。

实验证明,Fu-X 的主要毒性包括基因毒性和生殖毒性,以及一定的免疫毒性。Fu-X 通过抑制蛋白质和 DNA 合成来造成毒性^[52,66]。此外,Fu-X 显示出细胞毒性,在体内、外均显示出诱导细胞凋亡的特性,靶器官是“含有活跃增殖细胞的器官”,例如:胸腺、脾、皮肤、小肠、睾丸和骨髓等,且毒性要比 NIV 更大^[67]。Fu-X 还可引起低血糖症,但也有可能是引发肠道损伤造成吸收不良间接造成,原因有待进一步考证^[68]。另外还显示出增加流产和畸胎几率的生殖毒性^[69]及一定的免疫毒性,引发免疫抑制^[70]。此外,目前缺乏实验动物的致癌性证据,国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)将其归为第 3 组致癌物^[71]。

2.3 玉米烯酮类毒素

玉米烯酮类毒素,是一类具有大环内酯类结构的重要镰刀菌属毒素,主要包括:玉米赤霉烯酮(zearalenone, ZEN)及其代谢物:玉米赤霉酮(zearalanone, ZAN)、 α -玉米赤霉烯醇(α -zearalenol, α -ZEL)、 β -玉米赤霉烯醇(β -zearalenol, β -ZEL)、 α -玉米赤霉醇(α -zearalanol, α -ZAL)、 β -玉米赤霉醇(β -zearalanol, β -ZAL)6 种。

ZEN 最主要的特点是具有类雌激素作用,对于雌性动物的生殖系统有较大毒性,原因可能是与胞浆中雌激素

受体高度亲和, 从而发挥毒性作用^[72]。大量的动物毒理实验研究其类雌激素作用, 对生长及生殖系统的具体毒性特征, 其中涉及多个物种(小鼠、大鼠、兔子、牛和猪等), 不同阶段的动物(怀孕、成年及幼年的), 发现对雄性动物影响主要是在高剂量下产生, 造成生殖系统器质性病变; 对雌性动物则表现为剂量依赖, 先后症状不同, 主要表现为生育率降低、生殖道的形态改变、以及内分泌(肾上腺、甲状腺和垂体腺重量的改变, 以及孕酮和 17- β -雌二醇水平的变化)系统的严重损伤^[73-78]。然而, ZEN 对啮齿类动物并没有观察到致畸现象^[79]。对啮齿类动物进行亚急性和亚慢性毒试验时发现, 造成的肝脏功能紊乱以及雌激素效应最明显^[78]。慢性毒性主要研究其致癌性, 在暴露 ZEN 的实验雄、雌性小鼠体内均发现肝脏瘤以及垂体腺瘤, 但在大鼠体内并未发现。目前, ZEN 致癌性数据仍不足, 不可确定其对人类具有致癌性^[78]。ZEN 虽对一些细胞(如仓鼠 V79 细胞)有致染色体断裂的作用, 但在体外细菌致突变试验却呈阴性结果。而在体内基因毒性试验则表现出一致的毒性作用效果, ZEN 暴露下的小鼠在低剂量时发生染色体畸变, 提高暴露剂量时发生染色体断裂, 故 ZEN 的基因毒性基本是确定的^[78,80]。另外, 许多数据表明 ZEN 在体外模型中发挥免疫毒性作用, 这些作用包括抑制人和大鼠外周血淋巴细胞增殖并增加炎症因子产生, 在这些研究中, ZEN 表现出比其代谢物 α -ZEL、 β -ZEL 及 ZAN 更低的免疫毒性^[81]。

ZEN 的代谢物 ZAN、 α -ZEL、 β -ZEL 及 α -ZAL、 β -ZAL 具有较明显的激素效应, 且毒性研究较多, 发现主要影响动物的内分泌及生殖系统, 毒性大小大致是 α -ZEL、 α -ZAL > β -ZEL、ZEN, 而 ZAN 与 α -ZEL 毒性大小相近^[72]。另一方面, 免疫毒性相对突出, 抑制 T、B 细胞增殖, 增加炎症反应^[81,82]。有关其他方面毒性, 未见有研究。

2.4 伏马类毒素

伏马类毒素是主要由串珠镰刀菌产生的水溶性代谢产物, 是一类长链多羟基醇丙三酯类化合物。目前, 至少有 12 种化合物被归类为伏马毒素类, 主要分为伏马毒素 A(A₁、A₂、A₃)、B(B₁、B₂、B₃)、C(C₁、C₃、C₄)、P(P₁、P₂、P₃)4 类。其中检出最多、毒性最大的是 B 类, 其中伏马毒素 B₁ 是最重要的一种真菌毒素^[83]。伏马毒素 B₁ 是玉米和玉米制品中污染最严重, 毒性最大的一种^[84]。本节主要针对伏马毒素 B₁、B₂、B₃(fumonisin B₁, FB₁; fumonisin B₂, FB₂; fumonisin B₃, FB₃)进行毒性阐述。

FB₁ 可干扰髓鞘合成并引起马脑白质软化症(对马、驴等的神经毒性); 导致肝坏死甚至死亡; 具有致癌, 肝、肾毒性和实验动物胚胎毒性^[85]。FB₁ 被发现可能影响 DNA 甲基化, Demirel 等^[86]用 FB₁(1~50 mmol/L 24 h)对大鼠肝脏和大鼠肾脏上皮细胞进行暴露, 发现 2 者分别在 10、25 和 50 mmol/L 以及 10 和 50 μ mol/L 的暴露浓度下, 抑癌基因

VHL 基因被甲基化(33%), 进而控制基因表达。足够的实验动物数据表明高剂量下的伏马毒素具有致癌性, 但对于评价对人类是否具有明显的致癌性仍不能断定, 故 IARC 将 FB₁ 归类于 2B 类致癌物。在对伏马毒素毒性研究的早期, 就有证据表明其具有生长及生殖毒性, Lebepe-Mazur 等^[87]使用 30 或 60 mg 纯化的 FB₁/kg 体重, 从大鼠妊娠的第 8 天至第 12 天给怀孕的 F344 大鼠进行口服给药, 与对照组相比, 发现大鼠母体体重减轻, 子代骨骼发育不良。

此外, FB₁、FB₂、FB₃ 混合物对猪、鸡和其他农场动物有毒性作用, 可导致食管癌和神经管缺陷性^[83]。摄入污染的饲料可导致猪肺水肿, 并且对大鼠和小鼠具有肾、肝毒性^[85]。还有报道表明伏马毒素类可引发一些疾病, 例如肝癌(大鼠)和脑出血(兔子)等^[83,85]。有关伏马毒素的毒性作用机制研究, 发现可能与伏马毒素阻断鞘脂的生物合成有关, 从而引发富含鞘脂的组织变性。由于鞘脂是细胞调节的关键因素, 鞘脂代谢紊乱可造成一系列的毒性作用。鞘脂是膜脂质, 可控制一些膜蛋白, 它们在细胞膜的调节中起重要作用, 对于维持膜结构, 细胞通讯, 细胞相互作用, 细胞形态, 细胞外相互作用(如细胞-基质和细胞-细胞粘附)和细胞分化, 调节生长因子, 致癌性和细胞凋亡至关重要^[57]。

2.5 新型镰刀菌产生的真菌毒素

近几年引起密切关注的几种新型真菌毒素包括串珠镰刀菌素(moniliformin, Moni)、白僵菌素(beauvericin, BEA)以及恩镰孢菌素(enniatin A, ENN A; enniatin A₁, ENN A₁; enniatin B, ENN B; enniatin B₁, ENN B₁)。其数量虽占毒素总量的一小部分, 但在食品、中药中检出率并不低, 为进一步监控其危害性, 总结其毒性特征极为必要。目前, 该类毒素的毒性研究数据相对缺乏, 本节将现有的资料进行总结阐述。

Moni 由 Cole 等^[88]从串珠镰刀菌培养物中首次分离得到, 自然界中, 串珠镰刀菌素一般以钾、钠盐的形式存在。该毒素的大鼠急性口服中毒症状包括肌无力、呼吸应激和心肌变性, 且雄性大鼠比雌性大鼠显示出更高的敏感性^[89]。Moni 主要毒性有细胞毒和免疫毒性。细胞毒性主要通过毒素与丙酮酸结合, 抑制三羧酸循环, 影响细胞正常代谢^[90]。一般显示较低的细胞毒性, 但对淋巴细胞、骨髓细胞及心肌细胞作用较强(心肌细胞减少甚至心肌出血等)^[17,91], 这也在一定程度上暗示了其具有一定的免疫毒性。L6 成肌细胞暴露在 Moni 的 0.03~0.30 μ g/ μ L 的浓度下, 观察到细胞坏死, 可能部分归因于其氧化损伤和改变丙酮酸的代谢^[92], 通过抑制谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽还原酶活性发挥毒性作用^[93]。Jonsson 团队^[94]报道用串珠镰刀菌素污染的饲料喂养 Sprague-Dawley 大鼠, 在所有观察剂量组中, Moni 的每日摄入强烈降低嗜中性粒细胞的吞噬

活性,表明对免疫系统有严重影响。在早期进行 Ames 诱变试验中,结果未观察到阳性的诱变结果,表明其不是基因致癌物^[95]。2015年,Matthias等^[96]培养原代猪脑毛细血管内皮细胞以研究串珠镰刀菌素对体外血脑屏障的影响,发现其虽跨越血脑屏障速度慢,但相对阴性对照试验,其明显改变血脑屏障的通透性。

BEA是环状六缩酚酸肽,其由交替的D-羟基-异戊酰基-(2-羟基-3-甲基丁酸)和N-甲基苯丙氨酸部分构成。其首次是由Hamill等^[97]从白僵菌(镰刀菌属)培养物中分离得到,也主要由该菌产生。BEA多存在燕麦、小麦及大麦等谷物及相关制品中^[18,97]。BEA具有抗病毒,抗细菌,杀线虫,杀昆虫的有益毒性特征,正因为具有细胞毒性,一定剂量下也对人类细胞有毒性作用^[98]。

目前可得到的白僵菌素毒性数据表明其具有一定的细胞毒性、免疫毒性、血液毒性,而基因毒性仍存在争议。目前,没有可考察的体内免疫毒性数据;从现有体外实验数据来看,较低浓度的BEA可阻碍人类单核细胞巨噬细胞合成,明显抑制巨噬细胞的内存能力^[99]。Qadri等^[98]发现BEA造成血液毒性,刺激红细胞膜,在高浓度时引起红细胞凋亡。此外,BEA显示出一定的基因毒性,在Ames试验中,细菌并没有发现致突变现象^[100];但对人淋巴细胞培养物中发现染色体畸变现象^[101],同时Klarić团队^[102]在对猪肾上皮PK15细胞进行基因毒性研究时,发现其对DNA的损伤效果与BEA作用时间和浓度均有相关性。

恩镰孢菌素是主要由尖孢镰刀菌次级代谢产生的一类结构上相近的环状六肽缩酚酸类真菌毒素。其化学结构包括D-羟基-异戊酰基-(2-羟基-3-甲基丁酸)和N-甲基氨基酸部分。可见此类毒素在结构上与白僵菌素很相似。迄今为止,已经鉴定了29种天然存在的恩镰孢菌素类似物,但在谷类中仅发现了7种(恩镰孢菌素A、A₁、B、B₁、B₂、B₃和B₄),其中前4种,即ENN A、ENN A₁、ENN B、ENN B₁,在食品和饲料中最常见^[18],是本节阐述的重点。

恩镰孢菌素一定程度上属于抗菌素和抗生素,故可用来治疗炎症反应,如支气管炎、扁桃体炎和鼻炎等,这与大部分真菌毒素的特点不太相同^[103]。细胞毒性是恩镰孢菌素的较明显的毒性特点,可能与恩镰孢菌素是离子载体,一种可诱导氧化应激的酶抑制剂有关,恩镰孢菌素对不同的细胞显示不同诱导细胞凋亡的能力^[104];2016年,Jonsson团队^[105]发现大鼠原代肝细胞中对ENN B的毒性反应完全不同,在低浓度时就发现细胞早期凋亡比例增加,造成细胞增殖停止;大鼠肝细胞形态明显改变甚至坏死。这可能由于原代性细胞对恩镰孢菌素类毒素更敏感;令人惊讶的是,ENN B体外对肝细胞毒性竟大于黄曲霉毒素B₁,更进一步考证镰孢菌素的体内肝毒性十分必要^[106]。ENN A对Wistar大鼠表现出免疫毒性,大鼠口服暴露28天之后,外

周血淋巴细胞的表面抗原表达和免疫应答受到损害^[107]。Ficheux等^[108]在1.8 μmol/L浓度下观察到的ENN B对血小板祖细胞有抑制作用可诱导体内血小板产生的减少,因此对凝血有不利影响。此外,还可扰乱人红细胞祖细胞分化。此类毒素中仅考察了ENN B的基因毒性,早期Ames试验中,ENN B在大剂量下对5种鼠伤寒沙门氏菌菌株(TA97, TA98, TA100, TA102和TA1535)都未显示致突变作用^[100]。

白僵菌素和恩镰孢菌素的亚慢、慢性毒性,皮肤毒性,生长、生殖毒性和神经毒性均无可考察数据。BEA致癌性方面和上述各项毒性相同,目前仍没有充足证据^[18]。

镰刀属真菌产生的毒素种类较多,毒素共存的现象较普遍。研究最多的是DON与伏马类毒素、玉米烯酮类毒素的协同毒性。Bensassi等^[109]、Kouadio等^[110]对先前报道的DON与FB₁体外协同毒性增强进行小鼠体内毒性验证,观察到在DON(45 μg/kg),FB₁(110 μg/kg)混合剂量以上观察到小鼠(雌性小鼠更明显)体重减轻,脂质、肾脏代谢紊乱,横纹肌溶解的症状。这也是为数不多的动物体内协同毒性研究,与体内毒性结果基本一致。同时,实验表明DON与ZEN的共同作用下,对人肝癌细胞毒性大小显示加和性的趋势^[111]。此外,有报道黄曲霉毒素B₁和FB₁共存于基质的情况,且黄曲霉毒素B₁和FB₁均具有免疫毒性,Abbes考察了两者协同作用下的综合免疫毒性,结果显示毒性增强^[112,113]。最近,Albonico等^[114]发现FB₁和BEA同样存在协同毒性,单独给药FB₁或BEA时,实验细胞(牛卵巢颗粒细胞)均未观察到增殖异常;然而,在两者共同作用下,发现细胞增殖受到抑制,说明BEA和FB₁有损害牛的生殖功能的可能性。

3 结论与展望

对毒素毒性的深入了解对于科学地评价食品、药材的安全性极为重要,本文对较常见的28种镰刀菌属真菌毒素的各项毒性进行归纳,很显然,相当一部分真菌毒素仍缺乏毒性数据,有待进一步毒理学研究;另一方面,关于真菌毒素的研究和监管历史并不长,存在部分真菌毒素目前发现毒性较大,却未被收录进法定检验项目中;小部分的毒素虽然急性毒性属于低毒(如玉米赤霉烯酮),但其某一方面毒性巨大,也不容忽视。全球各国及国际机构正不断完善食品中药中的真菌毒素限量和检测方法,例如美国分析化学家协会(Association of Official Analytical Chemists, AOAC)和欧洲标准委员会(European Committee for Standard, CEN)对于食品中监控的真菌毒素种类也在不断更新,建立新型标准分析方法进行检测。但真菌毒素种类繁多,真菌毒素的各项规范仍处于初步阶段,当前各国标准及药典对真菌毒素的规范正在进一步完善中;大量的毒理、暴露量等方面的研究工作为食品、饲料以

及中药中真菌毒素法规的制订及进一步完善提供了重要的参考和依据。

参考文献

- [1] WHO. WHO global strategy for food safety: safer food for better health [R]. 2002.
- [2] 金红宇, 王莹, 孙磊, 等. 中药中外源性有害残留物监控的现状与建议 [J]. 中国药事, 2009, (7): 639–642.
Jin HY, Wang Y, Sun L, *et al.* Current situation and suggestions on control of extrinsic harmful residues in Chinese medicinal materials [J]. Chin Pharm Aff, 2009, (7): 639–642.
- [3] Turner NW, Bramhmbhatt H, Szabo-Vezse M, *et al.* Analytical methods for determination of mycotoxins: An update (2009–2014) [J]. Anal Chim Acta, 2015, 901(2): 12–33.
- [4] Tiemann U, Brüssow KP, Jonas L, *et al.* Effects of diets with cereal grains contaminated by graded levels of two *Fusarium* toxins on selected immunological and histological measurements in the spleen of gilts [J]. J Anim Sci, 2006, 84(1): 236–245.
- [5] 徐叔云, 卞如灏, 陈修. 药理学实验方法学(第 3 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
Xu SY, Bie RL, Chen X. Experimental methodology of pharmacology (3th edition) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002.
- [6] 裴秋玲. 现代毒理学基础 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008.
Pei QL. Modern toxicology [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2008.
- [7] WHO. Environmental health criteria for selected mycotoxins: ochratoxins, trichothecenes, and ergot [M]. Geneva: Elsevier Science, 1990.
- [8] Chi MS, Robison TS, Mirocha CJ, *et al.* Acute toxicity of 12, 13-epoxytrichothecenes in one-day-old broiler chicks [J]. Appl Environ Microbiol, 1978, 35(4): 636–640.
- [9] Karavaev OY. Toxicity of T-2 toxin for laboratory animals and swine [J]. Soviet Agric Sci, 1986.
- [10] Lewis RJ, Sr, Sax, Newton Irving. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials, 9th Edition [J]. J Am Chem Soc, 1996, 1(3): 235.
- [11] Ueno Y, Ishii K, Sakai K, *et al.* Toxicological approaches to the metabolites of *Fusaria*. IV. Microbial survey on "bean-hulls poisoning of horses" with the isolation of toxic trichothecenes, neosolanol and T-2 toxin of *Fusarium solani* M-1-1 [J]. Jpn J Exp Med, 1972, 42(3): 187–203.
- [12] Kawasaki Y, Uchida O, Sekita K, *et al.* Single and repeated oral administration toxicity studies of nivalenol in F344 rats [J]. J Food Hyg Soc Jpn, 1990, 31(2): 144–154.
- [13] Forsell JH, Jensen R, Tai JH, *et al.* Comparison of acute toxicities of deoxynivalenol (vomitoxin) and 15-acetyldeoxynivalenol in the B6C3F1 mouse [J]. Food Chem Toxicol, 1987, 25(2): 155–162.
- [14] Lewis, R. J. Sr. Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials, 11th Edition [M]. New Jersey: Wiley-Interscience, 2004.
- [15] Program NT. Carcinogenesis bioassay of zearalenone (CAS No. 17924-92-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed study)[J]. Natl Toxicol Prog Technic Report, 1982, 235: 1.
- [16] Creppy EE, Chiarappa P, Baudrimont I, *et al.* Synergistic effects of fumonisin B1 and ochratoxin A: are in vitro cytotoxicity data predictive of in vivo acute toxicity? [J]. Toxicology, 2004, 201(1–3): 115–123.
- [17] Jonsson M, Atosuo J, Jestoi M, *et al.* Repeated dose 28-day oral toxicity study of moniliformin in rats [J]. Toxicol Lett, 2015, 233(1): 38–44.
- [18] Epoci Chain. Scientific opinion on the risks to human and animal health related to the presence of beauvericin and enniatins in food and feed [J]. EFSA J, 2014, 12(8): 3802–3975.
- [19] Pinton P, Oswald IP. Effect of deoxynivalenol and other type B trichothecenes on the intestine: A review [J]. Toxins, 2014, 6(5): 1615–1643.
- [20] Guerre P, Eeckhoutte C, Burgat V, *et al.* The effects of T-2 toxin exposure on liver drug metabolizing enzymes in rabbit [J]. Food Addit Contam, 2000, 17(12): 1019–1026.
- [21] Li Y, Wang Z, Beier RC, *et al.* T-2 toxin, a trichothecene mycotoxin: review of toxicity, metabolism, and analytical methods [J]. J Agric Food Chem, 2011, 59(8): 3441–3453.
- [22] Weaver GA, Kurtz HJ, Mirocha CJ, *et al.* Mycotoxin-induced abortions in swine [J]. Can Vet J, 1978, 19(3): 72–74.
- [23] Hayes AW. Mycotoxin teratogenicity [J]. Toxins, 1978: 739–758.
- [24] Sehata S, Kiyosawa N, Makino T, *et al.* Morphological and microarray analysis of T-2 toxin-induced rat fetal brain lesion [J]. Food Chem Toxicol, 2004, 42(11): 1727–1736.
- [25] Wang X, Wang W, Cheng G, *et al.* High risk of embryo-fetal toxicity: placental transfer of T-2 toxin and its major metabolite HT-2 toxin in BeWo cells [J]. Toxicol Sci, 2014, 137(1): 168–178.
- [26] Fang H, Wu Y, Guo J, *et al.* T-2 toxin induces apoptosis in differentiated murine embryonic stem cells through reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway [J]. Apoptosis, 2012, 17(8): 895–907.
- [27] Gurbuzel M, Uysal H, Kizilet H. Assessment of genotoxic potential of two mycotoxins in the wing spot test of *Drosophila melanogaster* [J]. Toxicol Ind Health, 2015, 31(3): 261–267.
- [28] Zhang YF, Yang JY, Li YK, *et al.* Toxicity and oxidative stress induced by T-2 toxin in cultured mouse leydig cells [J]. Toxicol Mech Methods, 2016: 1–28.
- [29] Bhavanishankar TN, Ramesh HP, Shantha T. Dermal toxicity of fusarium toxins in combinations [J]. Arch Toxicol, 1988, 61(3): 241–244.
- [30] Deng Y, Wang Y, Sun L, *et al.* Biotransformation enzyme activities and phase I metabolites analysis in *Litopenaeus vannamei* following intramuscular administration of T-2 toxin [J]. Drug Chem Toxicol, 2017: 1–10.
- [31] Obremski K, Podlasz P, Zmigrodzka M, *et al.* The effect of T-2 toxin on percentages of CD4+, CD8+, CD4+ CD8+ and CD21+ lymphocytes, and mRNA expression levels of selected cytokines in porcine ileal Peyer's patches [J]. Pol J Vet Sci, 2013, 16(2): 341–349.
- [32] Chattopadhyay P, Islam J, Goyary D, *et al.* Subchronic dermal exposure to T-2 toxin produces cardiac toxicity in experimental Wistar rats [J]. Toxicol Ind Health, 2016, 32(3): 485–492.
- [33] Froquet R, Sibiril Y, Parent-Massin D. Trichothecene toxicity on human megakaryocyte progenitors (CFU-MK) [J]. Hum Exp Toxicol, 2001, 20(2): 84–89.
- [34] Yang L, Zhao Z, Wu A, *et al.* Determination of trichothecenes A (T-2 toxin, HT-2 toxin, and diacetoxyscirpenol) in the tissues of broilers using liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry [J]. J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci, 2013, 942–943: 88–97.
- [35] Dohnal V, Jezkova A, Jun D, *et al.* Metabolic pathways of T-2 toxin [J].

- Curr Drug Metab, 2008, 9(1): 77–82.
- [36] Ueno Y. Toxicological features of T-2 toxin and related trichothecenes [J]. Fundam Appl Toxicol, 1984, 4(2): S124–S132.
- [37] Yoshizawa T, Sakamoto T, Okamoto K, *et al.* Acute toxicity of new *in vivo* metabolites, 3-hydroxy T-2 and 3'-hydroxy HT-2 toxins in mice and Tetrahymena [J]. Nippon Nogeikagaku Kaishi, 1985, 59(7): 695–701.
- [38] Okazaki K, Yoshizawa T, Kimura S. Inhibition by trichothecene mycotoxins of replication of herpes simplex virus type 2 [J]. Agric Biol Chem, 1988, 52(3): 795–801.
- [39] Weaver GA, Kurtz HJ, Bates FY, *et al.* Diacetoxyscirpenol toxicity in pigs [J]. Res Vet Sci, 1981, 31(2): 131–135.
- [40] Wu Q, Dohnal V, Huang L, *et al.* Metabolic pathways of trichothecenes [J]. Drug Metab Revi, 2009, 42(2): 250–267.
- [41] Lafarge-Frayssinet C, Lespinats G, Lafont P, *et al.* Immunosuppressive effects of fusarium extracts and trichothecenes: blastogenic response of murine splenic and thymic cells to mitogens [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1979, 160(3): 302–311.
- [42] Mayura K, Smith EE, Clement BA, *et al.* Developmental toxicity of diacetoxyscirpenol in the mouse [J]. Toxicology, 1987, 45(45): 245–255.
- [43] Brake J, Hamilton PB, Kittrell RS. Effects of the trichothecene mycotoxin diacetoxyscirpenol on fertility and hatchability of broiler breeders [J]. Poultry Sci, 1999, 78(12): 1690–1694.
- [44] Hassanane M, Abdalla E, Elfiky S, *et al.* Mutagenicity of the mycotoxin diacetoxyscirpenol on somatic and germ cells of mice [J]. Mycotoxin Res, 2000, 16(1): 53–64.
- [45] Mej P, Schothorst RC, Van EH. Toxicology and occurrence of nivalenol, fusarenon X, diacetoxyscirpenol, neosolaniol and 3- and 15-acetyldeoxynivalenol: a review of six trichothecenes [R]. 2002.
- [46] Nagashima H, Nakagawa H. Differences in the Toxicities of Trichothecene Mycotoxins, Deoxynivalenol and Nivalenol, in Cultured Cells [J]. Japan Agric Res Quart, 2014, 48(4): 393–397.
- [47] Ryu JC, Ohtsubo K, Izumiya N, *et al.* The acute and chronic toxicities of nivalenol in mice [J]. Fundam Appl Toxicol, 1988, 11(1): 38–47.
- [48] Takahashi M, Shibutani M, Sugita-Konishi Y, *et al.* A 90-day subchronic toxicity study of nivalenol, a trichothecene mycotoxin, in F344 rats [J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46(1): 125–135.
- [49] Choi CY, Nakajima-Adachi H, Kaminogawa S, *et al.* Nivalenol Inhibits Total and Antigen-Specific IgE Production in Mice [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2000, 165(1): 94–98.
- [50] Kubosaki A, Aihara M, Park BJ, *et al.* Immunotoxicity of nivalenol after subchronic dietary exposure to rats [J]. Food Chem Toxicol, 2008, 46(1): 253–258.
- [51] Sugita-Konishi Y, Kubosaki A, Takahashi M, *et al.* Nivalenol and the targeting of the female reproductive system as well as haematopoietic and immune systems in rats after 90-day exposure through the diet [J]. Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess, 2008, 25(9): 1118–1127.
- [52] Thust R, Kneist S, Huhne V. Genotoxicity of Fusarium mycotoxins (nivalenol, fusarenon-X, T-2 toxin, and zearalenone) in Chinese hamster V79-E cells *in vitro* [J]. Arch Geschwulstforsch, 1983, 53(1): 9–15.
- [53] Ito Y, Ohtsubo K, Ishii K, *et al.* Effects of nivalenol on pregnancy and fetal development of mice [J]. Mycotoxin Res, 1986, 2(2): 71–77.
- [54] Ito Y, Ueno Y, Tanaka T, *et al.* Embryotoxicity of oral nivalenol in mice [J]. Jsm Mycotoxins, 1988, 1988(27): 33–36.
- [55] Payros D, Alassane-Kpembé I, Pierron A, *et al.* Toxicology of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms [J]. Arch Toxicol, 2016, 90(12): 2931–2957.
- [56] Islam MR, Roh YS, Kim J, *et al.* Differential immune modulation by deoxynivalenol (vomitoxin) in mice [J]. Toxicol Lett, 2013, 221(2): 152–163.
- [57] Escriba L, Font G, Manyes L. *In vivo* toxicity studies of fusarium mycotoxins in the last decade: a review [J]. Food Chem Toxicol, 2015, 78: 185–206.
- [58] Behrens M, Hüwel S, Galla HJ, *et al.* Blood-brain barrier effects of the fusarium mycotoxins deoxynivalenol, 3 acetyldeoxynivalenol, and moniliformin and their transfer to the Brain [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0143640.
- [59] Parent MD. Haematotoxicity of trichothecenes [J]. Toxicol Lett, 2004, 153(1): 75–81.
- [60] Collins TF, Sprando RL, Black TN, *et al.* Effects of deoxynivalenol (DON, vomitoxin) on in utero development in rats [J]. Food Chem Toxicol, 2006, 44(6): 747–757.
- [61] Bondy GS, Coady L, Curran I, *et al.* Effects of chronic deoxynivalenol exposure on p53 heterozygous and p53 homozygous mice [J]. Food Chem Toxicol, 2016, 96: 24–34.
- [62] Pinton P, Tsybulskyy D, Luciole J, *et al.* Toxicity of deoxynivalenol and its acetylated derivatives on the intestine: differential effects on morphology, barrier function, tight junction proteins, and mitogen-activated protein kinases [J]. Toxicol Sci Off J Soci Toxicol, 2012, 130(1): 180–190.
- [63] Kadota T, Furusawa H, Hirano S, *et al.* Comparative study of deoxynivalenol, 3-acetyldeoxynivalenol, and 15-acetyldeoxynivalenol on intestinal transport and IL-8 secretion in the human cell line Caco-2 [J]. Toxicol *in Vitro*, 2013, 27(6): 1888–1895.
- [64] Pierron A, Mimoun S, Murate LS, *et al.* Intestinal toxicity of the masked mycotoxin deoxynivalenol-3- β -D-glucoside [J]. Arch Toxicol, 2016, 90(8): 1–10.
- [65] Wu W, Zhou HR, He K, *et al.* Role of cholecystokinin in anorexia induction following oral exposure to the 8-ketotrichothecenes deoxynivalenol, 15-acetyldeoxynivalenol, 3-acetyldeoxynivalenol, fusarenon X, and nivalenol [J]. Toxicol Sci, 2014, 138(2): 278–289.
- [66] Bony S, Olivier-Loiseau L, Carcelen M, *et al.* Genotoxic potential associated with low levels of the fusarium mycotoxins nivalenol and fusarenon X in a human intestinal cell line [J]. Toxicol *in Vitro*, 2007, 21(3): 457–465.
- [67] Sugita-Konishi Y, Pestka JJ. Differential upregulation of TNF- α , IL-6, and IL-8 production by deoxynivalenol (vomitoxin) and other 8-ketotrichothecenes in a human macrophage model [J]. J Toxicol Environ Health Part A, 2001, 64(8): 619–636.
- [68] Shimizu T, Nakano N, Matsui T, *et al.* Hypoglycemia in mice administered with fusarenon-X [J]. JPN J Med Sci Bio, 1979, 32(4): 189–198.
- [69] Ito Y, Ohtsubo K, Saito M. Effects of fusarenon-X, a trichothecene produced by Fusarium nivale, on pregnant mice and their fetuses [J]. JPN J Exp Med, 1980, 50(3): 167–172.
- [70] Moon Y, Uzarski R, Pestka JJ. Relationship of trichothecene structure to COX-2 induction in the macrophage: selective action of type B (8-keto) trichothecenes [J]. Toxicol Environ Health Part A, 2003, 66(20):

- 1967–1983.
- [71] IARC. Toxins derived from *fusarium graminearum*, *F. culmorum* and *F. crookwellense*: zearalenone, deoxynivalenol, nivalenol and fusarenone X [J]. IARC Monographs Eval Carcinogenic Risks Humans, 1993, 56(1): 391–444.
- [72] Metzler M, Pfeiffer E, Hildebrand AA, *et al.* Zearalenone and its metabolites as endocrine disrupting chemicals [J]. World Mycotoxin J, 2010, 3(3): 385–401.
- [73] Jee Y, Noh EM, Cho ES, *et al.* Involvement of the Fas and Fas ligand in testicular germ cell apoptosis by zearalenone in rat [J]. J Vet Sci, 2010, 11(2): 115–119.
- [74] Schoevers EJ, Santos RR, Colenbrander B, *et al.* Transgenerational toxicity of Zearalenone in pigs [J]. Reprod Toxicol, 2012, 34(1): 110–119.
- [75] Cortinovis C, Pizzo F, Spicer LJ, *et al.* Fusarium mycotoxins: effects on reproductive function in domestic animals-A review [J]. Theriogenology, 2013, 80(6): 557–564.
- [76] Zhang Y, Jia Z, Yin S, *et al.* Toxic effects of maternal zearalenone exposure on uterine capacity and fetal development in gestation rats [J]. Reprod Sci, 2014, 21(6): 743–753.
- [77] Salem IB, Boussabeh M, Neffati F, *et al.* Zearalenone-induced changes in biochemical parameters, oxidative stress and apoptosis in cardiac tissue: Protective role of crocin [J]. Hum Exp Toxicol, 2016, 35(6): 623–634.
- [78] EPOCI Chain. Scientific Opinion on the risks for public health related to the presence of zearalenone in food [J]. EFSA J, 2011, 9(6): 2197–2320.
- [79] Fink-Gremmels J, Malekinejad H. Clinical effects and biochemical mechanisms associated with exposure to the mycoestrogen zearalenone [J]. Anim Feed Sci Tech, 2007, 137(3–4): 326–341.
- [80] El-Makawy A, Hassanane MS, Abd Alla ES. Genotoxic evaluation for the estrogenic mycotoxin zearalenone [J]. Reprod Nutr Dev, 2001, 41(1): 79–89.
- [81] Marin DE, Taranu I, Burlacu R, *et al.* Effects of zearalenone and its derivatives on the innate immune response of swine [J]. Toxicol, 2010, 56(6): 956–963.
- [82] Forsell JH, Pestka JJ. Relation of 8-ketotrichothecene and zearalenone analog structure to inhibition of mitogen-induced human lymphocyte blastogenesis [J]. Appl Environ Microbiol, 1985, 50(5): 1304–1307.
- [83] Ahangarkani F, Rouhi S, Azizi IG. A review on incidence and toxicity of fumonisins [J]. Toxin Rev, 2014, 33(3): 95–100.
- [84] Müller S, Dekant W, Mally A. Fumonisin B₁ and the kidney: modes of action for renal tumor formation by fumonisin B₁ in rodents [J]. Food Chem Toxicol, 2012, 50(10): 3833–3846.
- [85] Scott PM. Recent research on fumonisins: A review [J]. Food Addit Contam A, 2012, 29(2): 242–248.
- [86] Demirel G, Alpertunga B, Ozden S. Role of fumonisin B₁ on DNA methylation changes in rat kidney and liver cells [J]. Pharm Biol, 2015, 53(9): 1302–1310.
- [87] Lebepe-Mazur S, Bal H, Hopmans E, *et al.* Fumonisin B₁ is fetotoxic in rats [J]. Vet Hum Toxicol, 1995, 37(2): 126–130.
- [88] Cole RJ, Kirksey JW, Cutler HG, *et al.* Toxin from *fusarium moniliforme*: Effects on plants and animals [J]. Science, 1973, 179(179): 1324–1326.
- [89] Kriek NPJ, Marasas WFO, Steyn PS, *et al.* Toxicity of a moniliformin-producing strain of *fusarium moniliforme* var. *subglutinans* isolated from maize [J]. Food Cos Toxicol, 1977, 15(6): 579–587.
- [90] Thiel PG. A molecular mechanism for the toxic action of moniliformin, a mycotoxin produced by *fusarium moniliforme* [J]. Biochem Pharmacol, 1978, 27(4): 483–486.
- [91] Sharma D, Asrani RK, Ledoux DR, *et al.* Toxic interaction between fumonisin B₁ and moniliformin for cardiac lesions in Japanese quail [J]. Avian Dis, 2012, 56(3): 545–554.
- [92] Reams R, Thacker HL, Novilla M, *et al.* Development of an L6 myoblast *in vitro* model of moniliformin toxicosis [J]. Mycopathologia, 1996, 133(2): 105–114.
- [93] Chen LY, Tian XL, Yang B. A study on the inhibition of rat myocardium glutathione peroxidase and glutathione reductase by moniliformin [J]. Mycopathologia, 1990, 110(2): 119–124.
- [94] Wu W, Liu T, Vesonder RF. Comparative cytotoxicity of fumonisin B₁ and moniliformin in chicken primary cell cultures [J]. Mycopathologia, 1995, 132(2): 111–116.
- [95] Knasmüller S, Bresgen N, Kassie F, *et al.* Genotoxic effects of three Fusarium mycotoxins, fumonisin B₁, moniliformin and vomitoxin in bacteria and in primary cultures of rat hepatocytes [J]. Mutat Res-fund Mol M, 1997, 391(1/2): 39–48.
- [96] Behrens M, Huwel S, Galla HJ, *et al.* Blood-brain barrier effects of the fusarium mycotoxins deoxynivalenol, 3 acetyldeoxynivalenol, and moniliformin and their transfer to the Brain [J]. PLoS One, 2015, 10(11): e0143640.
- [97] Hamill RL, Higgins CE, Boaz HE, *et al.* The structure of beauvericin, a new disepptide antibiotic toxic to *Artemia salina* [J]. Tetrahedron Lett, 1969, 10(49): 4255–4258.
- [98] Qadri SM, Kucherenko Y, Lang F. Beauvericin induced erythrocyte cell membrane scrambling [J]. Toxicology, 2011, 283(1): 24–31.
- [99] Ficheux AS, Sibiril Y, Parentmassin D. Effects of beauvericin, enniatin B and moniliformin on human dendritic cells and macrophages: an *in vitro* study [J]. Toxicol, 2013, 71(2): 1–10.
- [100] Fotso J, Smith JS. Evaluation of beauvericin toxicity with the bacterial bioluminescence assay and the ames mutagenicity bioassay [J]. J Food Sci, 2003, 68(6): 1938–1941.
- [101] Çelik M, Aksoy H, Yılmaz S. Evaluation of beauvericin genotoxicity with the chromosomal aberrations, sister-chromatid exchanges and micronucleus assays [J]. Ecotox Environ Saf, 2010, 73(7): 1553–1557.
- [102] Klarič MŠ, Daraboš D, Rozgaj R, *et al.* Beauvericin and ochratoxin A genotoxicity evaluated using the alkaline comet assay: single and combined genotoxic action [J]. Arch Toxicol, 2010, 84(8): 641–650.
- [103] German-Fattal DM. Fusafungine, an antimicrobial with anti-inflammatory properties in respiratory tract infections [J]. Clin Drug Invest, 2001, 21(9): 653–670.
- [104] Behm C, Degen GH, Föllmann W. The fusarium toxin enniatin B exerts no genotoxic activity, but pronounced cytotoxicity *in vitro* [J]. Mol Nutr Food Res, 2009, 53(4): 423–430.
- [105] Jonsson M, Jestoi M, Anthoni M, *et al.* Fusarium mycotoxin enniatin B: Cytotoxic effects and changes in gene expression profile [J]. Toxicol *in Vitro*, 2016, 34: 309–320.
- [106] Svingen T, Lund Hansen N, Taxvig C, *et al.* Enniatin B and beauvericin are common in Danish cereals and show high hepatotoxicity on a high-content imaging platform [J]. Environ Toxicol, 2016. DOI: 10.1002/tox.22367

- [107] Juan C, Manyes L, Font G, *et al.* Evaluation of immunologic effect of Enniatin A and quantitative determination in feces, urine and serum on treated Wistar rats [J]. *Toxicon*, 2014, 87(1): 45–53.
- [108] Ficheux AS, Sibiril Y, Parent-Massin D, *et al.* *In vitro* myelotoxicity and early immunotoxicity of emerging mycotoxins beauvericin, enniatin b and moniliformin in human [J]. *Fuel Energy Abstr*, 2011, 205(205): S176–S177.
- [109] Bensassi F, Gallerne C, Sharaf DO, *et al.* *In vitro* investigation of toxicological interactions between the fusariotoxins deoxynivalenol and zearalenone [J]. *Toxicon*, 2014, 84: 1–6.
- [110] Kouadio JH, Moukha S, Brou K, *et al.* Lipid metabolism disorders, lymphocytes cells death, and renal toxicity induced by very low levels of deoxynivalenol and fumonisin B₁ alone or in combination following 7 days oral administration to mice [J]. *Toxicol Int*, 2013, 20(3): 218–223.
- [111] Gu W, Zhu P, Jiang D, *et al.* A novel and simple cell-based electrochemical impedance biosensor for evaluating the combined toxicity of DON and ZEN [J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, 70: 447–454.
- [112] Abbas S, Ben SJ, Jebali R, *et al.* Interaction of aflatoxin B₁ and fumonisin B₁ in mice causes immunotoxicity and oxidative stress: Possible protective role using lactic acid bacteria [J]. *J Immunotoxicol*, 2016, 13(1): 46–54.
- [113] Ueno Y, Iijima K, Wang SD, *et al.* Fumonisin as a possible contributory risk factor for primary liver cancer: A 3-year study of corn harvested in Haimen, China, by HPLC and ELISA [J]. *Food Chem Toxicol*, 1997, 35(12): 1143–1150.
- [114] Albonico M, Schutz LF, Caloni F, *et al.* *In vitro* effects of the Fusarium mycotoxins fumonisin B₁ and beauvericin on bovine granulosa cell proliferation and steroid production [J]. *Toxicon*, 2017, 128: 38–45.

(责任编辑: 姜姗)

作者简介



黄晓静, 硕士研究生, 主要研究方向为中药中痕量真菌毒素检测。

E-mail: 15211030038@fudan.edu.cn



季申, 主任药师, 博士生导师, 主要研究方向为中药、天然药物及保健食品和有害残留物的质量标准研究。

E-mail: jishen2013@163.com