

米酵菌酸的相关检测方法研究进展

卢宇剑¹, 刘华良^{1,2*}

(1. 南京医科大学公共卫生学院, 南京 211100; 2. 江苏省疾病预防控制中心, 南京 210009)

摘要: 米酵菌酸是一种由唐菖蒲伯克霍尔德氏菌椰酵亚种产生的生物毒素, 该毒素结构稳定, 一般烹调方法不会破坏其毒性, 摄入后通常引起人体器官损害甚至死亡。谷类发酵食品(河粉、发酵米粉、玉米面等)、薯类食品(马铃薯粉条、甘薯面)、变质银耳和黑木耳、椰子制品等均易受唐菖蒲伯克霍尔德氏菌椰酵亚种污染。米酵菌酸中毒事件常见于东南亚地区和印度尼西亚, 我国近几年常发生相关食物中毒事件, 并有死亡案例。本文综述了米酵菌酸的有关检测方法, 以期为预防及处置米酵菌酸相关中毒事件提供参考。

关键词: 米酵菌酸; 唐菖蒲伯克霍尔德氏菌椰酵亚种; 食物中毒; 检测方法

Research progress on related detection methods of bongkrekic acid

LU Yu-Jian¹, LIU Hua-Liang^{1,2*}

(1. School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211100, China;
2. Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: Bongkrekic acid is a kind of biological toxin which is produced by *Burkholderia gladioli* pv. *cocovenenans*. The toxin has a stable structure and general cooking methods cannot destroy its toxicity. Its strong toxicity can cause damage to human organs and even death. The cereal foods (rice noodles, fermented rice noodles, corn noodles), potato foods (potato noodles, sweet potato noodles), metamorphic tremella, black fungus and coconut products are susceptible to the contamination of the subspecies of *Burkholderia gladioli* pv. *cocovenenans*. Acidosis of rice yeast is common in Southeast Asia and Indonesia. The related food poisoning has often occurred in China in recent years, and some deaths have been reported. This paper reviewed the related detection methods of bongkrekic acid in China in recent years, in order to provide reference for prevention and treatment of bongkrekic acid-related poisoning events.

KEY WORDS: bongkrekic acid; *Burkholderia gladioli* pv. *cocovenenans*; foodborne diseases; detection method

0 引言

2020 年 10 月于黑龙江省鸡西市发生一起食用东北传统食物“酸汤子”引起的中毒事件导致 9 人死亡, 而该事件是由米酵菌酸(bongkrekic acid, BA)导致。20 世纪 30 年代国外从可引起中毒的椰子发酵食品样品中提取出该毒素。

20 世纪 70 年代末, 中国预防医学科学院卫生研究所通过对全国各地从中毒酵米面中分离出的大量菌株进行细致研究, 并进行相应的生理、生化、毒性实验, 从而发现引起酵米面类食物中毒事件的一个新的病原菌, 当时命名为酵米面黄杆菌^[1], 将其产生的外毒素命名为酵米面黄杆菌毒素 A (flavotoxin A)^[1]。目前国内外把产生毒素的菌称为唐

基金项目: 江苏省医学重点学科-突发公共卫生事件应对关键技术(ZDXKA2016008)

Fund: Supported by Key Medical Discipline of Jiangsu Province-Key Technology of Response to Public Health Emergencies (ZDXKA2016008)

*通信作者: 刘华良, 博士, 副研究员, 主要研究方向为食品安全检验标准。E-mail: LHL-1@163.com

*Corresponding author: LIU Hua-Liang, Ph.D, Associate Professor, Jiangsu Provincial Center for Disease Control and Prevention, No.172, Jiangsu Road, Gulou District, Nanjing 210009, China. E-mail: LHL-1@163.com

菖蒲伯克霍尔德氏菌椰醇亚种(*Burkholderia gladioli* pv. *cocovenenans*)^[2], 产生的外毒素称为米酵菌酸^[3]。

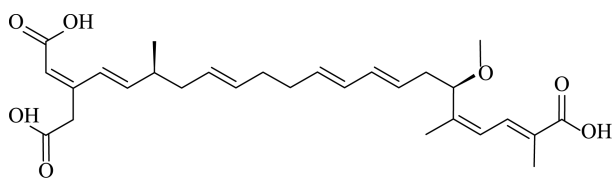
2002—2016 年, 中国共发生米酵菌酸中毒事件 16 起, 其中发病人数达 153 例, 死亡人数达 51 例^[4]。2018 年广东省河源市和东莞市也接连发生了因食用河粉中毒事件, 致使 10 人中毒, 5 人死亡^[5]。更有相关研究显示唐菖蒲伯克霍尔德氏菌椰醇亚种食物中毒的病死率高达 30%~50%^[6]。本文重点综述了近几年国内米酵菌酸的相关检测技术, 以各类指标阐述了不同条件下液相色谱法检测效果的优劣, 为食品检验机构研究建立灵敏度高、专一性强的定性定量检测技术提供新的思路。

1 米酵菌酸与异米酵菌酸

1.1 理化性质

米酵菌酸是由唐菖蒲伯克霍尔德氏菌椰醇亚种产生的一种含长链脂肪酸类结构的脂溶性酸性化合物^[3,7], cas 号为 11076-19-0, 分子式为 $C_{28}H_{38}O_7$, 分子量 486.61, 化学名为 3-羧甲基-17-甲氧基-6,18,21-三甲基二十二碳-2,4,8,12,14,18,20-七烯二酸, 结构式如图 1 所示。米酵菌酸为白色无定形固体, 易溶于乙醚、石油醚、氯仿、甲醇等有机溶剂及碱性水溶液, 且易吸附于活性炭^[3]。米酵菌酸的结构稳定且在高温下不易分解^[8], 因此常用的食物处理方法如加热、冲洗等难以将其去除, 但有研究表明米酵菌酸在酸性和日照条件下不稳定^[2], 这为有效去除食物中的米酵菌酸提供了思路。在一定条件下, 米酵菌酸可通过氢化及甲基化反应生成一系列衍生物, 其中氢化型米酵菌酸呈晶体状, 性质稳定, 且该物质旋光性与毒性均消失, 说明氢化反应能有效去除米酵菌酸毒性^[3]。

异米酵菌酸(isobongkreikic acid, IBA)是米酵菌酸的顺反异构体^[9]。异米酵菌酸可通过对米酵菌酸进行碱处理而获得, 有研究表明米酵菌酸受日光照射后可逐渐转变为异米酵菌酸^[10], 异米酵菌酸与米酵菌酸具有相同的紫外光谱和相似的红外光谱。二者的核磁共振光谱显示, 异米酵菌酸与米酵菌酸在二羧酸端的构型不同, 米酵菌酸二羧酸端基上的 2 个羧基中具有反式构型, 异米酵菌酸具有顺式构型^[11]。



注: 图示为 2Z 构型, 即米酵菌酸; 2E 构型为异米酵菌酸。

图 1 米酵菌酸

Fig.1 Bongkreikic acid

1.2 中毒机制

米酵菌酸主要作用于细胞的线粒体膜^[12], 通过结合线粒体内膜上腺嘌呤核苷酸转移酶(adenine nucleotide translocase, ANT), 并将其固定在基质开放状态以抑制其活性^[13-14], 从而使因 ATP 依赖性钾通道开放引起的线粒体氧化磷酸化的解偶联进程减缓, ATP 的水解就会大于其合成, 因此细胞内的 ATP 浓度会迅速下降, 这直接影响生物体细胞的供能, 细胞供能不足达到一定程度会引起细胞损伤甚至使细胞凋亡^[15]。另外, 米酵菌酸可通过非共价结合抑制生物酶活性和功能^[16]。在摄入一定量的米酵菌酸后, 米酵菌酸通过激活 ATP 依赖性钾通道抑制胰岛 β 细胞功能引起短暂的高血糖症, 随后转为低血糖症^[17-19]。在低葡萄糖条件下, 米酵菌酸通过加促糖酵解过程引起肌肉和肝脏等糖原储备细胞坏死, 进而引起中毒初期恶心、呕吐、轻微腹泻和头晕等消化、神经系统不适症状^[17,19-20]。SHI 等^[13]指出血糖浓度在死者与存活者之间存在一定差异, 提示该指标可能为疾病进程判定提供一定的参考价值。米酵菌酸经消化、循环系统, 严重者可引起肺、肝、心脏、脑和肾等实质性脏器出现淤血、坏死和水肿等损伤甚至死亡。

在结构上, 异米酵菌酸更接近另一种米酵菌酸异构体, 二者皆为具备有效抗凋亡活性的毒性抗生素^[9]。这些化合物都可作为腺嘌呤核苷酸转移酶的抑制剂, 其中, 后者可介导线粒体中的 ADP/ATP 交换, 二者均常用于研究细胞凋亡机制及与线粒体功能的联系^[9]。异米酵菌酸常在米酵菌酸相关中毒事件与米酵菌酸被一同检出^[19,21], 它们具有相似的特性和毒性, 但针对异米酵菌酸的相关研究较少, 其具体特性与米酵菌酸是否存在差异还有待进一步探究^[22]。

2 米酵菌酸相关检测技术

2.1 食品基质

目前米酵菌酸的检测方法主要有液相色谱法、薄层色谱法、紫外分光光度法和液相色谱质谱联用法, 其中, 以高效液相色谱法居多^[23]。GB 5009.189—2016《食品安全标准 食品中米酵菌酸的测定》与被替代的 GB/T 5009.189—2003《银耳中米酵菌酸的测定》都采用了液相色谱法。新标准具有更好的灵敏度和精确度, 且能用于测定银耳以外的酵米面类食物。

近年来, 米酵菌酸的检测对象主要包括银耳、黑木耳、糯米粉、玉米面、米粉、淀粉、粥类食品、六神曲等泡发类及发酵类食(药)材, 详见表 1。随着质谱技术的普及和发展, 色谱-质谱联用技术已成为实验室检测的重要方法之一, 与一般色谱方法相比, 质谱联用技术具有更低的方法检出限(0.01~2 $\mu\text{g}/\text{kg}$), 一定程度上提高了米酵菌酸检测方法的灵敏度。然而, 质谱技术往往对样本的前处理要

表 1 食品及生物基质中米酵菌酸的检测方法^[24-44]
Table 1 Method for detecting bongkrekic acid in food and biological matrix^[24-44]

样品来源	前处理	色谱条件				回收率 /%	检测限 /($\mu\text{g}/\text{kg}$)	定量限 /($\mu\text{g}/\text{kg}$)
		色谱柱	柱温 / $^{\circ}\text{C}$	流动相	流速 /(mL/min)			
食品基质								
银耳	混合型阴离子交换柱	ACQUITY UPLC BEH C_{18}	35	0.01 mol/L 乙酸铵-0.02 乙腈	0.3	2.0	0.5	NA
糯米粉、玉米面、银耳	WAX 混合型弱阴离子固相萃取柱	ZORBAX Eclipse XDB C_{18}	35	甲醇-乙腈-1%乙酸溶液 (62:10:28, V:V:V)	NA	100.0	0.03	NA
模拟样品	10%氯化钠; 乙腈=80:20, 0.5 mL 盐酸提取, 正己烷萃取	Diamonsil C_{18}	35	甲醇-乙腈-1%乙酸溶液 (62:10:28, V:V:V)	NA	50.0	NA	NA
模拟样品	固相萃取仪, 碱化甲醇溶液作为提取剂, 混合型阴离子交换柱作为净化柱	Waters Symmetry C_{18}	30	甲醇-水 (75:25), 水用冰乙酸调 pH 至 2.5	1.0	20	5	NA
婴儿米粉	提取剂: 甲醇或乙腈	ACQUITY UPLC BEH C_{18}	NA	0.1% 氨水-乙腈-0.1% 氨水溶液	NA	NA	2	5
玉米面、银耳	提取剂: 80% 乙腈水溶液; 全自动固相萃取仪	SumFire C_{18}	35	甲醇-1% 乙酸水 (75:25, V:V)	NA	50.0	2.5	NA
银耳、甘薯淀粉	提取剂: 纯乙腈	ZORBAX EclipsePlus C_{18} (RRHD)	40	10 mmol/L 乙酸铵溶液-乙腈	0.3	4.0	1.5	5
六神曲	MAX 萃取柱	ACQUITY UPLC HSS T3	35	乙腈-10 mmol/L 乙酸铵溶液 (含 0.1% 甲酸)	0.4	NA	0.4	1.2
粥类食品	WondaSep MAX 阴离子固相萃取柱	Inertsil ODS-3 C_{18}	30	甲醇-水=78:22, 水用冰乙酸调 pH 至 2.5	1.0	20.0	5	NA
河粉	QuChERS EMR-Lipid	Accurcorea C_{18}	30	0.1% 甲酸水溶液-乙腈	0.3	5.0	0.3	1.0
米粉和河粉	上清液直接净化或上清液 60 $^{\circ}\text{C}$ 浓缩后再净化	ACQUITY UPLC HSS T3	40	0.1% 甲酸水溶液-乙腈	0.3	1.0	0.1	0.2
黑木耳	无水硫酸铵净化	ACQUITY UPLC HSS T3	40	0.1% 甲酸水溶液-乙腈	0.3	5.0	1.0	2.0
建曲	MAX 萃取柱	ACQUITY UPLC HSS T3	NA	0.1% 甲酸水溶液-乙腈	NA	NA	2 pg	6 pg

表1(续)

样品来源	前处理	色谱条件					回收率/%	检出限/($\mu\text{g}/\text{kg}$)	定量限/($\mu\text{g}/\text{kg}$)
		色谱柱	柱温/ $^{\circ}\text{C}$	流动相	流速/(mL/min)	进样量/ μL			
螺螄粉	提取溶剂为甲醇 甲醇氨水提取液减少至50 mL; 后超声30 min; 最后取滤液25 mL。P-SAX萃取柱净化效果最佳。	Eclipse Plus C_{18} RRHD	40	0.1%甲酸水溶液-乙腈	0.3	5	80.4~96.3	0.01	0.03
银耳		ZORBAX Eclipse XDB- C_{18}	30	甲醇-水, 用水冰乙酸调pH至2.5	1.0	10	90.1~95.6	5	NA
米粉	磁性 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HNTs}$ 固相萃取	AccucoreAQ C_{18}	35	0.1%甲酸水溶液-乙腈	0.3	5.0	79.8~102.6	0.3	1.0
生物基质									
尿液	尿样经低温高速离心后, 取上层清液直接测定	TechMate-ST C_{18}	30	甲醇+水=75+25, 用水冰乙酸调pH至2.5	1	20.0	87.5~113.4	0.3	1.0
血浆	乙腈沉淀蛋白后净化	XBridge™ BEH C_{18}	30	A为0.01%氨水溶液, B为甲醇	0.35	5.0	76.0~96.7	0.5	1.0
血液和尿液	酸性条件下经正己烷萃取净化(尿液); 碱性乙腈-甲醇溶液(9:1, V/V)提取, 然后在酸性条件下经正己烷萃取净化(血液)	ACQUITY UPLC BEH C_{18}	45	A为0.05%甲酸-乙腈溶液 (V/V), B为0.05%甲酸水溶液 (V/V)	0.3	10.0	92~106	0.02	0.05

求较高, 以及在色谱过程中要求杂质能够被明显区分, 这需要色谱条件的进一步优化。研究表明, 以 0.1% 甲酸水溶液-乙腈溶液作为流动相, 米酵菌酸的峰型和响应值最佳, 另外, GB 5009.189—2016 中参考流动相为甲醇-水 (75:25, V:V), 这不符合绿色化学的理念, 因此在实际研究中可考虑使用前两者。

检测方法的优劣主要受制于其对样品的前处理过程, 米酵菌酸的回收率高低直接影响检测方法的可靠性, 因此多数研究者在提取剂和萃取(净化)剂上进行了改良, 以提高米酵菌酸的回收率。在液液萃取法中, 甲醇和乙腈溶液对米酵菌酸均有较好的提取效果, 并且乙腈作为提取剂的回收率高于甲醇。另外, QuEChERS 技术自 2003 年引入至今, 已广泛应用于食品、生物体液和环境样本等各类复杂基质的样本处理, 该方法主要分为盐析萃取(初提)及分散基质萃取(净化)2 部分, 相较于其他前处理方法, 其具有快速、简便、绿色、经济、适用性强等特点^[24-27]。梁明等^[28]曾将 QuEChERS 应用于河粉中米酵菌酸的检测, 回收率为 90.6%~96.8%。在样品处理阶段, LIANG 等^[29]采用磁性固相萃取(magnetic solid-phase extraction, MSPE), 首次将磁性埃洛石纳米管材料($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{halloysite nanotubes}$, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HNTs}$)应用于米面样品中米酵菌酸和异米酵菌酸的快速提取, 与传统方法相比, 该方法快速简便、萃取时间短、溶剂消耗低、灵敏度和精确度高, 且可同时富集米酵菌酸和异米酵菌酸, 相比其他研究更细致全面, 但由于 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{HNTs}$ 材料的有效制备需要一定的实验室条件基础, 另外该研究仅涉及米粉的检测, 因此其推广可行性及样品适用性有待进一步考究。

除常用的色谱、质谱技术外, 张小波等^[30]开发了一种米酵菌酸荧光定量检测卡, 该检测卡通过比较荧光显色强弱实现对常见食物中的米酵菌酸进行快速定量, 该方法适用于相应的现场调查检测, 并能辅助临床对米酵菌酸相关食物中毒的诊断^[31-36]。综上, 不同的食品基质存在差异, 应根据实际情况使用合适的检测的方法。

2.2 生物样本

在米酵菌酸中毒的临床诊断中, 部分生物样本(如血浆、尿液和粪便等)的毒物浓度及状态往往更能反映人体对毒物的摄入及代谢情况, 除临床医务人员进行专业针对性诊疗以外, 实验室检测高效、准确的进行有助于临床及时有效的应对, 然而由于生物样本基质复杂, 对生物样本中的米酵菌酸进行快速定量检测对患者的诊断和治疗都具有十分重要的意义^[37-42]。现行国家标准并没有明确生物样本中米酵菌酸的相应检测方法, 人体的临床生物样本主要包括血液、尿液、粪便、呕吐物等, 其基质组成较食物样品而言更复杂, 由于米酵菌酸中毒事件发生率较低, 已有公

开的研究较少。现有文献主要报道尿液和血液中的米酵菌酸检测方法, 在前处理过程中, 尿液经离心后取上清液或正己烷萃取后可直接进样检测, 而血液需优先进行蛋白变性沉降去除, 后续检测与食品基质中检测无异, 方法灵敏度均较高, 适用于中毒事件患者的相应检测^[43-44]。然而, 米酵菌酸中毒的疾病进展迅速且严重, 因此一般的检测技术在时效性上仍不能完全满足临床需求。

3 展望

米酵菌酸是一种毒性极强且难以去除的毒素, 缺乏相关食品安全知识或饮食方面存在不良习惯易引发食物中毒或死亡。资料显示, 在 2011—2018 年间, 我国食源性疾病暴发事件数由 809 起增长至 6537 起^[45-48], 食品安全负担形势日益严峻, 因此需严格执行食品安全相关法规及标准, 完善食品安全风险监测和评估制度及促进食品安全风险交流模式升级, 在原有食品安全教育普及的基础上了解群众认知水平, 根据认知水平高低采用不同的交流模式改善群众的某些不良生产、加工和饮食习惯。

目前, 由于米酵菌酸中毒事件具有明显的地域分布特点, 大部分国家的研究人员鲜有关注, 国外学者主要应用米酵菌酸特异性结合 ANT 的腺苷酸转移位点这一特性研究线粒体功能及其分子机制, 而毒性作用机制尚未明确, 基于特异位点的特效解毒药物研究同样尚未完善。

另外, 各地区对米酵菌酸的检测手段主要依据国家标准进行, 但标准方法由于其前处理较为烦琐, 并不适用于中毒事件及临床诊断的应急检测和辅助处置工作, 缺少快速现场检测方法, 各地应就地域特色食品建立地方或行业标准。近年来随着食品检测领域逐渐往高通量、低残留的趋势发展, 简单的高效液相色谱法已经不能完全满足检测需要, 因此需要一种分离净化效果好、基质效应小、灵敏度、精密度和准确度均较高的米酵菌酸检测方法。

参考文献

- [1] 酵米面中毒病因研究协作组. 酵米面中毒病因的研究-发现一种新的食物中毒菌: 酵米面黄杆菌(*Flavobacterium farinofermentans* sp. n.) [J]. 中国医学科学院学报, 1980, (2): 77-82.
Research group for pathogenesis of fermented corn flour poisoning. Studies on fermented corn flour poisoning-A new species of food poisoning bacteria *Flavobacterium farinofermentans* sp. n. [J]. Acta Acad Med Sin, 1980, (2): 77-82.
- [2] 赵梦馨, 周帼萍, 黄庭轩, 等. 唐菖蒲伯克霍尔德氏菌三种鉴定方法的比较[J]. 中国酿造, 2018, 37(11): 56-61.
ZHAO MX, ZHOU GP, HUANG TX, et al. Comparison of three identification methods of *Burkholderia gladioli* [J]. Chin Brew, 2018, 37(11): 56-61.
- [3] 刘莹, 金立鹏. 米酵菌酸的研究进展[J]. 潍坊医学院学报, 2003, (2): 153-155.

- LIU Y, JIN LP. Research progress of bongkrekkic acid [J]. Acta Acad Med Weifang, 2003, (2): 153–155.
- [4] 耿雪峰, 张晶, 庄众, 等. 2002-2016 年中国椰毒假单胞菌食物中毒事件的流行病学分析[J]. 卫生研究, 2020, 49(4): 648–650.
- GENG XF, ZHANG J, ZHUANG Z, *et al.* Epidemiological analysis of reported incidents of *Pseudomonas cocovenenans* food poisoning in China from 2002 to 2016 [J]. J Hyg Res, 2020, 49(4): 648–650.
- [5] 苏嘉妮, 杨丹婷, 李婉珊, 等. 2018 年广东省米面制品、淀粉及其制品中椰毒假单胞菌酵米面亚种的调查分析[J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(13): 4112–4118.
- SU JN, YANG DT, LI WS, *et al.* Investigation and analysis of *Pseudomonas cocovenenans* subsp. *farinofermentans* from rice flour products and starch and its products in Guangdong province in 2018 [J]. J Food Saf Qual, 2019, 10(13): 4112–4118.
- [6] 焦振泉, 曹玮, 余东敏, 等. 椰假单胞菌与唐菖蒲伯克霍尔德菌 16S–23S rRNA 基因间区序列的比较研究[J]. 中国食品卫生杂志, 2008, (3): 197–203.
- JIAO ZQ, CAO W, YU DM, *et al.* Study on comparison of 16S–23S rRNA gene ISR sequence of *Pseudomonas cocovenenans* subsp. *Farinofermentans* strains and *Burkholderia gladioli* strains [J]. Chin J Food Hyg, 2008, (3): 197–203.
- [7] OKAZAKI H, TAKEDA S, IKEDA E, *et al.* Bongkrekkic acid as a selective activator of the peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) isoform [J]. J Toxicol Sci, 2015, 40(2): 223–233.
- [8] MOEBIUS N, ROSS C, SCHERLACH K, *et al.* Biosynthesis of the respiratory toxin bongkrekkic acid in the pathogenic bacterium *Burkholderia gladioli* [J]. Chem Biol, 2012, 19(9): 1164–1174.
- [9] FRANCAIS A, LEYVA A, ETXEBARRIA-JARDI G, *et al.* Total synthesis of the anti-apoptotic agents iso- and bongkrekkic acids [J]. Org Lett, 2010, 12(2): 340–343.
- [10] 黄建立. 银耳微波真空干燥机理及品质特性的研究[D]. 福州: 福建农林大学, 2010.
- HUANG JL. Study on the microwave vacuum drying mechanism and quality characteristics of white fungus [D]. Fuzhou: Fujian Agriculture and Forestry University, 2010.
- [11] LAUQUIN GJ, DUPLAA AM, KLEIN G, *et al.* Isobongkrekkic acid, a new inhibitor of mitochondrial ADP-ATP transport: radioactive labeling and chemical and biological properties [J]. Biochemistry, 1976, 15(11): 2323–2327.
- [12] 宋兴田, 吴洪娟, 庄宝祥. 米酵菌酸中毒小鼠肝和脑组织的形态学改变[J]. 中国医药导报, 2010, 7(26): 36–38.
- SONG XT, WU HJ, ZHUANG BX. Morphologic changes of intoxicated mice hepatocyte and brain tissues of bongkrekkic acid [J]. China Med Her, 2010, 7(26): 36–38.
- [13] SHI R, LONG C, DAI Y, *et al.* Bongkrekkic acid poisoning: Severe liver function damage combined with multiple organ failure caused by eating spoiled food [J]. Leg Med, 2019, 41: 101622.
- [14] RUPRECHT JJ, KING MS, ZÖGG T, *et al.* The molecular mechanism of transport by the mitochondrial ADP/ATP carrier [J]. Cell, 2019, 176(3): 435–447.
- [15] ANWAR M, KASPER A, STECK AR, *et al.* Bongkrekkic acid—a review of a lesser-known mitochondrial toxin [J]. J Med Toxicol, 2017, 13(2): 173–179.
- [16] MURACHI T, KAMEI A, SOEDIGDO P. Effect of bongkrekkic acid, a product of *Pseudomonas cocovenenans*, on thiol proteases [J]. Toxicon, 1982, 20(6): 1011–1017.
- [17] BATT CA, TORTORELLO ML. Encyclopedia of food microbiology (second edition) [M]. New York: Academic press, 2014.
- [18] KIRANADI B, BANGHAM JA, SMITH PA. Inhibition of electrical activity in mouse pancreatic beta-cells by the ATP/ADP translocase inhibitor, bongkrekkic acid [J]. FEBS Lett, 1991, 283(1): 93–6.
- [19] FALCONER TM, KERN SE, BRZEZINSKI JL, *et al.* Identification of the potent toxin bongkrekkic acid in a traditional African beverage linked to a fatal outbreak [J]. Forensic Sci Int, 2017, 270: e5–e11.
- [20] KANO A, IWASAKI T, SHINDO M. Bongkrekkic acid facilitates glycolysis in cultured cells and induces cell death under low glucose conditions [J]. Biochem Biophys Rep, 2019, 20: 100683.
- [21] 张秀尧, 蔡欣欣, 张晓艺, 等. 超高效液相色谱-三重四极杆质谱联用法测定血浆和尿液中米酵菌酸和异米酵菌酸[J]. 质谱学报, 2020, 41(3): 268–277.
- ZHAO XY, CAI XX, ZHANG XY, *et al.* Determination of bongkrekkic acid and isobongkrekkic acid in plasma and urine by ultra-performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry [J]. J Chin Mass Spectrosc Soc, 2020, 41(3): 268–277.
- [22] 林广沅, 柏文良, 李芸. 液相色谱-串联质谱法快速测定食品中的米酵菌酸[J]. 广东化工, 2019, 46(19): 177–178.
- LIN GY, BAI WL, LI Y. Fast determination of bongkrekkic acid in foods by LC-MS/MS [J]. Guangdong Chem Ind, 2019, 46(19): 177–178.
- [23] 周鹏. 超高效液相色谱串联质谱法测定银耳中米酵菌酸[J]. 食品研究与开发, 2015, 36(22): 123–126.
- ZHOU P. Determination of bongkrekkic acid in tremella fucifer misberk by ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Food Res Dev, 2015, 36(22): 123–126.
- [24] KIM J, KIM JI, LEE CW. Development and validation of a modified QuEChERS method coupled with LC-MS/MS to determine arbutin in pear peels [J]. Food Sci Biotechnol, 2016, 25(4): 987–992.
- [25] 陈涛, 倪建秀, 丁春晖, 等. 应用 QuEChERS 方法检测动物源性食品中药物残留的研究进展[J]. 现代食品, 2020, (1): 22–24.
- CHEN T, NI JX, DING CH, *et al.* Research progress for determining drug residues in foods of animal origin by QuEChERS [J]. Mod Food, 2020, (1): 22–24.
- [26] 刘洋, 何小维, 刘晓云, 等. QuEChERS 结合 UPLC-MS/MS 检测血液中苯丙胺类及其相关 9 种物质[J]. 分析实验室, 2020, 39(1): 101–106.
- LIU Y, HE XW, LIU XY, *et al.* Analysis of nine kinds of amphetamine-type compounds in blood by method of QuEChERS combined with UPLC-MS/MS [J]. Chin J Anal Lab, 2020, 39(1): 101–106.

- [27] PERESTRELO R, SILVA P, PORTO-FIGUEIRA P, *et al.* QuEChERS-Fundamentals, relevant improvements, applications and future trends [J]. *Anal Chim Acta*, 2019, 1070: 1–28.
- [28] 梁明, 胡均鹏, 王斌, 等. QuEChERS EMR-Lipid 结合超高效液相色谱-四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱快速测定河粉中的米酵菌酸[C]. //广东省食品学会. 2019 年广东省食品学会年会论文集, 2019.
- LIANG M, HU JP, WANG B, *et al.* Determination of bongkreki acid in rice noodles by QuEChERS EMR-Lipid coupled with ultra performance liquid chromatography-quadrupole orbitrap high resolution mass spectrometry [C]. //GuangDong institute of food science and technology. Proceedings of the 2019 Guangdong food association annual conference, 2019.
- [29] LIANG M, CHEN R, XIAN Y, *et al.* Determination of bongkreki acid and isobongkreki acid in rice noodles by HPLC-orbitrap HRMS technology using magnetic halloysite nanotubes [J]. *Food Chem*, 2020, 344(5): 128682.
- [30] 张小波, 温国原, 辛苗苗, 等. 米酵菌酸荧光定量检测卡的开发和应用[J]. *食品安全质量检测学报*, 2019, 10(11): 3584–3589.
- ZHANG XB, WEN GY, XIN MM, *et al.* Development and application of fluorescence quantitative detection card for bongkreki acid [J]. *J Food Saf Qual*, 2019, 10(11): 3584–3589.
- [31] 李红艳, 金燕飞, 黄海智, 等. 高效液相色谱-二极管阵列检测器结合固相萃取法快速测定食品中米酵菌酸残留[J]. *食品科学*, 2016, 37(24): 247–251.
- LI HY, JIN YF, HUANG HZ, *et al.* Fast determination of bongkreki acid in foods using mixed-mode weak anion exchange solid phase extraction coupled with high performance liquid chromatography with diode array detection (HPLC-DAD) [J]. *Food Sci*, 2016, 37(24): 247–251.
- [32] 石声鑫, 倪晓琳, 郑晓冰, 等. 高效液相色谱-二极管阵列检测器测定食品中米酵菌酸残留[J]. *食品安全导刊*, 2017, (9): 146.
- SHI SX, NI XL, ZHENG XB, *et al.* Determination of bongkreki acid in foods using high performance liquid chromatography with diode array detection [J]. *China Food Saf Magaz*, 2017, (9): 146.
- [33] 苏永恒, 张伟, 张榕杰, 等. 固相萃取-高效液相色谱法测定食品中米酵菌酸含量[J]. *中国卫生工程学*, 2017, 16(4): 438–439.
- SU YH, ZHANG W, ZHANG RJ, *et al.* Determination of bongkreki acid in food by solid extraction-high performance liquid chromatography [J]. *Chin J Public Health Eng*, 2017, 16(4): 438–439.
- [34] 李红娜, 袁飞, 张辰陽, 等. 液相色谱和飞行时间质谱联用检测米酵菌酸[J]. *食品工业*, 2018, 39(7): 319–323.
- LI HN, YUAN F, ZHANG CY, *et al.* The research of detection bongkreki acid (BA) by LC-ESI-TOF technology [J]. *Food Ind*, 2018, 39(7): 319–323.
- [35] 周霞, 陈万勤, 傅红雪, 等. 全自动固相萃取-超高效液相色谱法快速测定食品中米酵菌酸含量[J]. *安徽农业科学*, 2018, 46(8): 159–160.
- ZHOU X, CHEN WQ, FU HX, *et al.* Fast determination of bongkreki acid in food by auto solid phase extraction-ultra high performance liquid chromatography [J]. *J Anhui Agric Sci*, 2018, 46(8): 159–160.
- [36] 王俊虎, 乔勇升, 王建, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法快速测定六神曲中的米酵菌酸[J]. *色谱*, 2019, 37(9): 963–968.
- WANG JH, QIAO YS, WANG J, *et al.* Rapid determination of bongkreki acid in Liushenqu by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Chin J Chromatogr*, 2019, 37(9): 963–968.
- [37] 侯佰立. 固相萃取-高效液相色谱法快速测定食品中米酵菌酸残留[J]. *现代食品*, 2019, (9): 169–172.
- HOU BL. Fast determination of bongkreki acid in foods using solid phase extraction-high performance liquid chromatography [J]. *Mod Food*, 2019, (9): 169–172.
- [38] 曾雪芳, 刘嘉飞, 王立亚, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定米粉和河粉中的米酵菌酸[J]. *食品安全质量检测学报*, 2019, 10(13): 4074–4079.
- ZENG XF, LIU JF, WANG LY, *et al.* Determination of bongkreki acid in rice noodles and fried rice noodles by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2019, 10(13): 4074–4079.
- [39] 温海滨. 高效液相色谱-串联质谱法测定黑木耳中的米酵菌酸[J]. *现代食品*, 2020, (12): 166–169.
- WEN HB. Determination of bongkreki acid in auricularia auricula by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Mod Food*, 2020, (12): 166–169.
- [40] 王俊虎, 陈骁鹏, 仇雅静, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法快速测定建曲中的米酵菌酸[J]. *药物分析杂志*, 2020, 40(6): 1025–1031.
- WANG JH, CHEN XP, QIU YJ, *et al.* Rapid determination of bongkreki acid in Jianqu with ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Chin J Pharmacol Anal*, 2020, 40(6): 1025–1031.
- [41] 覃冬杰, 陈荣珍, 卢艺, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定柳州螺蛳粉中米酵菌酸[J]. *食品安全质量检测学报*, 2020, 11(13): 4273–4278.
- QIN DJ, CHEN RZ, LU Y, *et al.* Determination of bongkreki acid in Liuzhou river snails rice noodle by ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Food Saf Qual*, 2020, 11(13): 4273–4278.
- [42] 俞穗珍. 新鲜银耳中米酵菌酸的测定方法研究[J]. *质量技术监督研究*, 2020, (2): 6–8, 12.
- YU HZ. Detection method study for bongkreki acid of fresh tremella [J]. *Qual Tech Supervis Res*, 2020, (2): 6–8, 12.
- [43] 任琳, 秦忠雪, 胡彬, 等. 尿样中米酵菌酸高效液相色谱法测定[J]. *中国公共卫生*, 2020, 36(3): 439–440.
- REN L, QIN ZX, HU B, *et al.* Determination of bongkreki acid in urine with high performance liquid chromatography [J]. *Chin Public Health*, 2020, 36(3): 439–440.
- [44] 徐小民, 陈荷, 黄百芬, 等. 液相色谱-串联质谱法测定食源性中毒患者血浆中米酵菌酸[J]. *预防医学*, 2019, 31(12): 1205–1209.
- XU XM, CHEN Q, HUANG BF, *et al.* Determination of bongkreki acid in plasma of food poisoning patients by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *Prev Med*, 2019, 31(12): 1205–1209.
- [45] 国家卫生和计划生育委员会编. 2013 中国卫生和计划生育统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2013.
- National Health and Family Planning Commission of the People's

Republic of China. China health and family planning statistical yearbook in 2013 [M]. Beijing: Peking union medical college press, 2013.

- [46] 国家卫生和计划生育委员会编. 2015 中国卫生和计划生育统计年鉴 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2015.

National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. China health and family planning statistical yearbook in 2015 [M]. Beijing: Peking union medical college press, 2015.

- [47] 国家卫生和计划生育委员会编. 2017 中国卫生和计划生育统计年鉴 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2017.

National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. China health and family planning statistical yearbook in 2017 [M]. Beijing: Peking union medical college press, 2017.

- [48] 国家卫生健康委员会编. 2019 中国卫生健康统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019.

National Health Commission of the People's Republic of China. China health and family planning statistical yearbook in 2019 [M]. Beijing:

Peking union medical college press, 2019.

(责任编辑: 王 欣)

作者简介



卢宇剑, 硕士研究生, 主要研究方向为食品质量与安全。

E-mail: 3522276868@qq.com



刘华良, 博士, 副研究员, 主要研究方向为食品安全检验标准。

E-mail: LHL-1@163.com