黄曲霉毒素 B_1 致肝脏损伤作用机制的研究进展

师文文[1,2], 姜 凯[3], 徐庆强[1], 孟文琪[1], 孙铭学[1], 赵 杰[1*], 肖 凯[1*]

(1. 海军军医大学海军医学系防化医学教研室, 上海 200433; 2. 海军军医大学护理系急救护理学教研室, 上海 200433; 3. 中国人民解放军第 401 医院, 青岛 266071)

摘 要: 黄曲霉毒素 B_1(aflatoxin B_1, AFB_1)是一种毒性极强的真菌毒素, 也是诱发肝癌的重要危险因素之一。AFB_1 与乙肝病毒两者协同致癌作用比单因素乙肝病毒诱发肝癌高约 30~60 倍。AFB_1 进入体内后主要通过引发 DNA 损伤发挥毒性作用, 其中 DNA-加合物是最常见的损伤形式, 而表观遗传修饰的改变在其致肝脏损伤中也发挥着显著的作用。本文综述了近年来 AFB_1 致肝脏损伤的相关研究进展, 总结出 AFB_1 可能的致癌机制, 以期为防治黄曲霉毒素引起的肝脏损伤提供理论依据。

关键词: 黄曲霉毒素 B_1; DNA 损伤; 表观遗传修饰; 肝脏损伤

Research progress on the mechanism of liver damage induced by aflatoxin B_1

SHI Wen-Wen[1,2], JIANG Kai[3], XU Qing-Qiang[1], MENG Wen-Qi[1], SUN Ming-Xue[1], ZHAO Jie[1*], XIAO Kai[1*]

(1. *Department of Chemical Defense Medicine*, *Department of Naval Medicine*, *Naval Medical University*, *Shanghai*, 200433 *China*; 2. *Department of Emergency Nursing*, *Department of Nursing*, *Naval Medical University*, *Shanghai*, 200433 *China*; 3.*Chinese PLA* 401 *Hospital*, *Qingdao*, 266071 *China*)

ABSTRACT: Aflatoxin B_1 (AFB_1) is a highly toxic mycotoxin and one of the important risk factors for liver cancer. The synergistic carcinogenic effect of AFB_1 and hepatitis B virus is about 30-60 times higher than that of single-factor hepatitis B virus-induced liver cancer. AFB_1 plays a toxic role in body mainly by triggering DNA damage, DNA-adduct is the most common form of damage, and changes in epigenetic modification play a significant role in liver damage. This paper reviewed recent advances in AFB_1-induced liver injury, and summarized the possible carcinogenic mechanisms of AFB_1 to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of liver damage caused by aflatoxin.

KEY WORDS: aflatoxin B_1; DNA damage; epigenetic modification; liver damage

1 引 言

黄曲霉毒素(aflatoxin, AF)属于二氢呋喃香豆素的衍生物, 主要由黄曲霉菌和寄生曲霉菌代谢产生[1], 作为天然污染食物中毒性最强的毒素, 曾在多个国家引起过中毒事件, 如英国养殖厂火鸡中毒, 印度毒玉米致人死亡以及

*通讯作者: 赵杰, 博士, 教授, 研究方向为化学毒剂医学防护。E-mail: zs1010@hotmail.com
肖凯, 博士, 教授, 主要研究方向为毒素生物学功能与防护。E-mail: kaixiaocn@163.com

*Corresponding author: ZHAO Jie, Ph.D, Professor, Department of naval medicine, Naval Medical University, 800 Xiangyin road, Yangpu district, shanghai, 200433, China. E-mail: zs1010@hotmail.com
XIAO Kai, Ph.D, Professor, Department of naval medicine, Naval Medical University, 800 Xiangyin road, Yangpu district, shanghai, 200433, China. E-mail: kaixiaocn@163.com

广东广西两地花生油毒素超标事件等[2], 对人类、动物和经济发展造成极大的影响[3]。在人体和动物体内, 黄曲霉毒素 B_1(aflatoxin B_1, AFB_1)最为常见, 毒性也最大[4]。其毒性约是氰化钾的 10 倍, 二甲基亚硝胺的 75 倍[5]。根据世界卫生组织报道, AFB_1 含量在 30~50 μg/kg 时为低毒, 50~100 μg/kg 时为中毒, 1000 μg/kg 时为高毒, 1000 μg/kg 以上时为极毒[6]。AFB_1 也因其获取方便、制备容易、毒性强、施放后可致战斗力降低等特点而被列入武器化研究, 成为潜在的毒素战剂[7]。人体暴露于 AFB_1 主要有 2 种方式, 一种是通过饮食摄入, 一种是皮肤接触或呼吸道吸入含 AFB_1 的粉尘。AFB_1 进入体内后 80%以上在小肠被吸收, 主要的靶器官为肝脏, 具有亲器官性、基因毒性和细胞毒性三大特征[8]。

肝癌是最常见的消化道恶性肿瘤, 在中国恶性肿瘤致死率中列第三位[9], 其中原发性肝癌约占 70%~90%[10]。作为引起原发性肝癌的两大因素之一, 黄曲霉毒素含量与肝细胞癌的生长率呈正相关[11]。早在 1992 年, 就有研究者发现, 食入含有黄曲霉毒素污染的食物能够增加患肝癌的风险[12], 其中携带乙肝病毒(hepatitis B virus, HBV)患者风险更高, 全球有 4.6%~28.2%的肝癌病例归因于 AFB_1 的暴露[13]。AFB_1 与乙肝病毒两者协同致癌作用比单因素乙肝病毒诱发肝癌高约 30~60 倍[14]。因此探讨黄曲霉毒素与肝癌的关系及其防治至关重要。本文综述了近年来 AFB_1 致肝脏损伤的相关研究进展, 总结出 AFB_1 可能的致癌机制, 以期为防治黄曲霉毒素引起的肝脏损伤提供理论依据。

2　黄曲霉毒素在体内的转化

黄曲霉毒素进入体内后, 主要在肠道内被吸收, 到达肝脏后进行生物转化, 生成的代谢产物主要通过肾脏排出[15]。黄曲霉毒素在肝脏中通过在 P450(cytochrome P450)酶系统的转化, 完成氧化反应, 其中包括环氧化作用、水合作用、羟基化反应和去甲基化反应, 生成少量化合物 AFB_2, aflatoxin M_1 (AFM_1), aflatoxin Q_1(AFQ_1)和 aflatoxin P_1 (AFP_1), 结合产物主要通过胆汁和尿道进行排泄。生成主要化合物 AFB_1-*exo*-8,9-epoxide (AFBO), 可分为环氧化合物外型异构体(*exo*-AFBO)和环氧化合物内型异构体(*endo* -AFBO), *exo*-AFBO 具有基因毒性, 其与 DNA 的反应性至少是 *endo*-AFBO 的 1000 倍[16,17]。AFBO 与 DNA 链上鸟苷残基 G 上的 N^7 结合, 形成 AFB_1-N^7-Gua 作为诱导 DNA 突变的主要加合物前体[18]。但是 AFB_1-DNA 加合物在体内很不稳定, 往往生成 2 种次级产物, 一种脱嘌呤位点, 一种更稳定的化合物 AFB_1-甲酰胺嘧啶加合物(AFB_1-FAPY)[19], 并从尿道排出。

3　黄曲霉毒素致肝脏损伤的机制

3.1　黄曲霉毒素致 DNA 损伤

AFB_1 进入体内后通过 P450 酶系统活化为中间产物 AFBO, 然后与大分子结合形成加合物, 如 DNA 加合物, 从而引起基因突变, 发挥致癌作用[20]。AFBO 具有很强的活性, 能够与细胞间大分子结合形成诱导 DNA 突变的前体, 同时能够损害 DNA 修复酶系统[21]。同时, AFBO 可直接与 DNA 结合形成 AFB_1-N^7-Gua, 进而形成 AFB_1-FAPY, 这些化合物的形成都容易引起 DNA 上精氨酸(G)突变为丝氨酸(T), 这也是最常观察到的 AFB_1 所引起的碱基突变[22,23]。AFB_1 进入体内后常引起癌基因 *ras* 突变, p21 是癌基因 *ras* 的表达蛋白, *ras* 基因突变能够增强 p21 蛋白 GTP 酶的活性并激活其转化活性, 而 p21 已在许多报道中被证实与原发性肝癌的发生发展有关[24]。除了引起癌基因的突变外, AFB_1 还可引起抑癌基因 p53 的突变, 在乙肝患者中高达 66%, 在 AFB_1 相关肝癌中高达 91%[25]。AFB_1 及其代谢产物能够引起 *p53* 基因 CpG 位点甲基化, 从而增强 *p53* 对突变的敏感性, 导致 *p53* 突变率升高, 其中绝大部分的突变都是 *p53* 第 249 密码子(AGG)上第 3 个碱基 G:C-T:A 的转换[26], 碱基突变或空缺会导致 DNA 复制和转录过程受阻, 从而引起机体的正常抑癌机制受阻。*p53* 基因突变后不仅失去抑癌基因的特性, 还会具有癌基因的特性, 即能够抑制细胞凋亡, 引起细胞恶性转化, 异常增值, 从而发展成肿瘤。*PTEN* 基因是继 *p53* 之后发现的重要抑癌基因, *PTEN* 在细胞内主要通过影响脂质磷酸酶和蛋白磷酸酶的磷酸化水平发挥作用, *PTEN* 低表达往往会促使肿瘤的发生与发展[27]。而实验研究发现肝脏组织在暴露于 AFB_1 后 *PTEN* mRNA 表达量显著降低, 显示 AFB_1 可以促使 *PTEN* 基因表达下调[28]。

3.2　AFB_1 与 HBV 协同致癌作用

肝癌的发生与多种因素有关, 其中 HBV 的感染和 AFB_1 的高暴露是导致肝癌发生的两大主要危险因素。流行病学研究发现, 肝癌的发病率在 AFB_1 高暴露的区域比正常区域高 3 倍, 在 HBV 感染阳性人群中肝癌的发病率可升高 7 倍, 而当 2 种因素同时存在时, 发生肝癌的风险要比单一暴露于 AFB_1 高 30 倍, 因此两者具有显著的协同致癌作用[29,30]。最早报道 AFB_1 和 HBV 两者具有协同作用是在实验中发现, 暴露于 AFB_1 后转基因小鼠乙肝病毒外膜大分子多肽的表达量更高[31]。一方面 AFB_1 和 HBV 协同致癌作用可能与两者进入体内后共同诱导或调节肝脏代谢酶基因的表达有关。研究发现 HBV 感染会增加肝细胞对于 AFB_1 的敏感性, 还能够显著增加 AFB_1 暴露后的生物标志物表达量和 AFB_1 导致的氧化应激反应[32]。HBV 还能够干扰肝细胞代谢 AFB_1 的能力和速度, 使 AFB_1-DNA 加合物

在肝脏中代谢减慢, 停留更长时间而加重对机体的损伤。此外, HBV 感染可通过促进肝脏细胞色素 P450 酶系统以直接或间接的方式诱导 AFB_1 转化成 AFBO, 从而增强其基因毒性[33]。另一方面, AFB_1 和 HBV 协同致癌作用与两者进入体内后共同影响癌基因与抑癌基因的表达调控相关[34]。HBV 中的 HBx 蛋白能够与 *p53* 基因结合并抑制 *p53* 和其他抑癌基因的表达, 从而促进 AFB_1 的致癌效应, 这种损伤效应远远大于 AFB_1 及 HBV 单独效应的总和[35]。研究发现在肝癌的发生发展过程中, 抑癌基因 *PTEN* 的表达量在 AFB_1 和 HBV 共同作用下能够受到更加明显的抑制。有研究显示 AFB_1 有利于增加 HBV 抗原的表达, 促进 HBV 基因组与宿主肝细胞染色体的整合, 使得肝细胞更易蓄积 HBV 抗原, 这也可能是 HBV 与 AFB_1 协同致肝癌作用的机制之一[36]。

3.3 AFB_1 引起的表观遗传学改变

表观遗传学是指在不改变基本 DNA 序列或核苷酸序列的情况下, 用于调节可遗传基因表达变化的研究。表观遗传异常修饰可使生物体易受遗传变化的影响, 从而引发异常的表观遗传状态。表观遗传学和遗传机制之间的相互作用可能使关键的细胞基因沉默并破坏基因组的稳定, 从而导致癌症的发生和转化, 增加人类癌症的异质性和复杂性[37,38]。表观遗传修饰包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNAs(miRNAs), 参与调控 AFB_1 诱导形成的细胞周期阻滞、增殖、凋亡、氧化应激等毒性作用, 是早期发现和预防 AFB_1 诱导的疾病和癌症的重要生物标志物[39-42]。首先, AFB_1-DNA 加合物可通过调节肿瘤启动子区 cpG 岛, 使其处于甲基化状态而导致抑癌基因失活[43], 促进肿瘤的形成。*TXNRD1*、*RASSF1A* 和 *p16* 等重要基因的甲基化改变也能够影响 AFB_1-DNA 加合物的形成和表达水平, 在肝癌的发生发展中起着重要的调控作用[44]。同时, 一些关键的信号通路还可以通过影响一些重要基因的甲基化而参与调控机制[45]。其次, 目前发现包括 miRNA-429、miRNA-24、miRNA-122、miRNA-34a、miRNA-33a、miRNA-300b-3p、miRNA-138-1 和 miRNA-34a 在内的 miRNAs 通过 GSK-3b-C/EBPa-miR-122-IGF-1R 调节网络、DNA 损伤 p53 修复通路和 Wnt/b-catenin 信号通路, 从而调控 AFB_1 诱导肿瘤发生的机制[46,47]。组蛋白修饰也参与了 AFB_1 诱导的肿瘤发生机制, 特别是在哺乳动物卵母细胞的成熟过程中, 主要影响卵母细胞基因组的染色质结构和转录活性。此外, 表观遗传修饰可能在 AFB_1 诱导的毒性机制中起协同作用[48]。一方面 rno-miR-34a-5p 的上调抑制了细胞周期相关基因 MET、CCNE2 和 CCND1 的表达, 导致了细胞周期阻滞, 促进了 *p53* 基因对 AFB_1 致肝脏 DNA 损伤的修复作用。AFB_1 也可通过激活 miR-34a 和 miR-33a 的表达来负调控 CCND1 的表达[49,50]。另一方面, *p16* 启动子的 CpG 岛中频繁异常甲基化与 AFB_1 诱导的肝癌发生密切相关, *p16* 甲基化能够影响 p16/cyclinD1/pRB 通路中 *p16*、*CDK4*、*CDK6*、*CCND1* 和 *Rb* 的表达[51]。

4 总结与展望

多项研究已经明确, 黄曲霉毒素与肝癌的发生密切相关, 尤其是在乙肝病毒慢性感染和黄曲霉毒素高暴露地区, 肝癌发生率成几十倍的增加。在我国, 肝癌仍然处于高发恶性肿瘤, 黄曲霉毒素作为肝癌发生的两大危险因素之一, 充分了解黄曲霉毒素在体内引起的基因损伤等机制意义重大。目前, 已经发现了 AFB_1 进入体内后的主要损伤方式, 包括通过与 DNA、蛋白质等大分子结合形成加合物造成基因损伤, 与 HBV 两者协同作用来调控癌基因和抑癌基因的表达, 通过表观遗传修饰也参与到其致癌抑癌作用中, 但是具体的损伤机制有待深入研究。AFB_1 进入机体后能够引发细胞内多种基因、蛋白以及 miRNA 表达的改变, 未来研究可借助生物信息学方式探寻这些分子与 AFB_1 暴露的关系, 有望寻找到 AFB_1 致机体损伤的特异性分子作为 AFB_1 损伤标志物。此外, 研究发现 AFB_1 除引发肝癌以外, 还与多种其他癌症的发生密切相关, 如肺癌、结肠癌等[52-54]。但相关研究还非常少, 下一步的工作需要系统分析 AFB_1 致 DNA 损伤的具体机制, 阐明 AFB_1 致癌的关键信号通路以及探寻干预信号通路的手段。这不仅可以提高对 AFB_1 致癌作用的理解, 还可为解释其他种类毒素的致癌机制提供帮助。

参考文献

[1] 赵红宇, 李扬明, 杨国华, 等. 郫县豆瓣黄曲霉毒素 B1 污染调查与分析[J]. 中国调味品, 2017, 42(4): 119–122.
Zhao HY, Li YM, Yang GH, *et al*. Investigation and analysis of aflatoxin B_1 pollution in Pixian watercress [J]. Chin Cond, 2017, 42(4): 119–122.

[2] 李昆, 姚婷, 宁雪雪, 等. 黄曲霉毒素的研究进展[J]. 农产品加工, 2017, (6): 61–63.
Li K, Yao T, Ning XX, *et al*. Research progress on aflatoxin [J]. Farm Prod Process, 2017, (6): 61–63.

[3] Marchese S, Polo A, Ariano A, *et al*. Aflatoxin B_1 and M_1: Biological properties and their involvement in cancer development [J]. Toxin, 2018, 10(6): 214.

[4] Zhang J, Zheng N, Liu J, *et al*. Aflatoxin B_1 and aflatoxin M_1 induced cytotoxicity and DNA damage in differentiated and undifferentiated Caco-2 cells [J]. Food Chem Toxicol, 2015, (83): 54–60.

[5] 江涛, 马良, 张宇昊, 等. 光谱法研究黄曲霉毒素 B_1 与人血清白蛋白的结合反应[J]. 分析化学, 2016, 44(1): 54–60.
Jiang T, Ma L, Zhang YH, *et al*. Study on the binding reaction of aflatoxin B_1 with human serum albumin by spectroscopic [J]. Anal Chem, 2016, 44(1): 54–60.

[6] 李书国, 陈辉, 李雪梅, 等. 粮油食品中黄曲霉毒素检测方法综述[J]. 粮油食品科技, 2009, 17(2): 62–65.
Li SG, Chen H, Li XM, *et al*. A review on the detection methods of aflatoxins in cereals, oils and foods [J]. Sci Technol Cereal Oil Food, 2009,

17(2): 62−65.

[7] Kortepeter MG, Parker GW. Potential biological weapons threats [J]. Emerg Infect Dis, 1999, 5(4): 523−530.

[8] 张牧臣, 郑楠, 王加启. 食品中黄曲霉毒素 B_1 污染研究进展[J]. 食品科学, 2018, 39(7): 312−320.
Zhang MC, Zheng N, Wang JQ. Research progress on aflatoxin B_1 contamination in food [J]. Food Sci, 2018, 39(7): 312−320.

[9] 杜艳平, 朱惠莲. 黄曲霉毒素 B_1 致癌机制及植物性化学物防治的研究进展[J]. 今日药学, 2006, 16(1): 3−8.
Du YP, Zhu HL. Advances in research on carcinogenesis mechanism and phytochemical control of aflatoxin B_1 [J]. Food Pharm, 2006, 16(1): 3−8.

[10] 王孜尧, 宋丹, 黄平. MicroRNA-340 在肝细胞肝癌中抑制细胞增殖并促进凋亡[J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(10): 1279−1285.
Wang ZY, Song D, Huang P. MicroRNA-340 inhibits cell proliferation and promotes apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. Acad J Sec Milit Med Univ, 2017, 38(10): 1279−1285.

[11] 涂文升. 广西人群血清中游离黄曲霉毒素 B_1 含量、肝组织中黄曲霉毒素 B-DNA 加合物的表达、AFB1 暴露水平与肝癌发生的关系[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, (16): 116−117.
Tu WS. Relationship between free aflatoxin B_1 in serum, expression of aflatoxin B-DNA adduct in liver tissue, AFB_1 exposure level and hepatocarcinogenesis in Guangxi population [J]. World Latest Med Inf, 2015, (16): 116−117.

[12] Nugraha A, Khotimah K, Rietjens IMCM. Risk assessment of aflatoxin B_1 exposure from maize and peanut consumption in Indonesia using the margin of exposure and liver cancer risk estimation approaches [J]. Food Chem Toxicol, 2018, (113): 134−144.

[13] Kucukcakan B, Hayrulaimusliu Z. Challenging role of dietary aflatoxin B_1 exposure and hepatitis B infection on risk of hepatocellular carcinoma [J]. Open Access Macedon J Med Sci, 2015, 3(2): 363−369.

[14] Kew MC. Synergistic interaction between aflatoxin B_1 and hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis [J]. Liv Int, 2003, 23(6): 405−409.

[15] Grenier B, Applegate TJ. Modulation of Intestinal functions following mycotoxin ingestion: Meta-analysis of published experiments in animals [J]. Toxins, 2013, 5(2): 396−430.

[16] Carvajal-Moreno M. Metabolic changes of aflatoxin B_1 to become an active carcinogen and the control of this toxin [J]. Immun Res, 2015, 11(3): 1−14.

[17] Mohajeri M, Behnam B, Cicero AFG, *et al*. Protective effects of curcumin against aflatoxicosis: A comprehensive review [J]. J Cell Phys, 2018, 233(4): 3552−3557.

[18] Lin YC, Li L, Makarova AV, *et al*. Molecular basis of aflatoxin-induced mutagenesis—role of the aflatoxin B_1-formamidopyrimidine adduct [J]. Carcinogenesis, 2014, 35(7): 1461−1468.

[19] Smela ME, Currier SS, Bailey EA, *et al*. The chemistry and biology of aflatoxin B_1: from mutational spectrometry to carcinogenesis [J]. Carcinogenesis, 2001, 22(4): 535−545.

[20] Mi JK, Shin YK. Epigenetic regulation of cancer-associated genes in ovarian cancer [J]. Int J Mol Sci, 2011, 12(2): 983−1008.

[21] Weng MW, Lee HW, Choi B, *et al*. AFB_1 hepatocarcinogenesis is via lipid peroxidation that inhibits DNA repair, sensitizes mutation susceptibility and induces aldehyde-DNA adducts at *p53* mutational hotspot codon 249 [J]. Oncotarget, 2017, 8(11): 18213−18226.

[22] Schermerhorn KM, Delaney S. A chemical and kinetic perspective on base excision repair of DNA [J]. Account Chem Res, 2014, 47(4): 1238−1246.

[23] Lin YC, Owen N, Minko IG, *et al*. DNA polymerase limits chromosomal damage and promotes cell survival following aflatoxin exposure [J]. Proceed Nat Acad Sci USA, 2016, 113(48): 13774−13779.

[24] Su JJ, Ban KC, Li Y, *et al*. Alteration of *p53* and *p21* during hepatocarcinogenesis in tree shrews [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(24): 3559−3563.

[25] Gouas D, Shi H, Hainaut P. The aflatoxin-induced TP53 mutation at codon 249 (R249S): Biomarker of exposure, early detection and target for therapy [J]. Canc Lett, 2009, 286(1): 29−37.

[26] Narkwa PW, Blackbourn DJ, Mutocheluh M. Aflatoxin B_1 inhibits the type 1 interferon response pathway via STAT1 suggesting another mechanism of hepatocellular carcinoma [J]. Infect Agent Cancer, 2017, 12(1): 17−26.

[27] 谢智惠, 王蕾, 陈进, 等. Cyclin E、p53 与 PTEN 在胃癌组织中的表达及临床意义[J]. 重庆医学, 2012, 41(35): 3710−3712.
Xie ZH, Wang L, Chen J, *et al*. Expression and clinical significance of Cyclin E, p53 and PTEN in gastric cancer [J]. Chongqing Med, 2012, 41(35): 3710−3712.

[28] 陈德凤, 齐鲁楠, 彭涛, 等. 乙型肝炎病毒及黄曲霉毒素暴露的肝细胞癌中 β-catenin、PTEN 的 mRNA 表达[J]. 重庆医学, 2014, 41(35): 1681−1683.
Chen DF, Qi LN, Peng T, *et al*. mRNA expression of β-catenin and PTEN in hepatocellular carcinoma exposed to hepatitis B virus and aflatoxin [J]. Chongqing Med, 2012, 41(35): 3710−3712.

[29] 陈可和, 陈甲信. 广西肝癌高发区黄曲霉毒素 B_1 与乙肝病毒的协同致癌机制的研究进展[J]. 中国临床新医学, 2016, 9(8): 759−762.
Chen KH, Chen JX. Advances in research on synergistic carcinogenic mechanism of aflatoxin B_1 and hepatitis B virus in high incidence area of liver cancer in Guangxi [J]. Chin J New Clin Med, 2016, 9(8): 759−762.

[30] Zhang W, He H, Zang M, *et al*. Genetic features of aflatoxin-associated hepatocellular carcinomas [J]. Gastroenterology, 2017, 153(1): 249−262.

[31] Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment [J]. Environ Health Perspect, 2010, 118(6): 818−824.

[32] Chang AY, Wang M. Molecular mechanisms of action and potential biomarkers of growth inhibition of dasatinib (BMS-354825) on hepatocellular carcinoma cells [J]. BMC Cancer, 2013, 13(1): 267−279.

[33] Williams JH, Phillips TD, Jolly PE, *et al*. Human aflatoxicosis in developing countries: A review of toxicology, exposure, potential health consequences, and interventions [J]. Am J Clinical Nutr, 2004, 80(5): 1106−1122.

[34] Kucukcakan B, Hayrulaimusliu Z. Challenging role of dietary aflatoxin B_1 exposure and hepatitis b infection on risk of hepatocellular carcinoma [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2015, 3(2): 363−369.

[35] 白涛, 齐鲁楠, 陈洁, 等. 乙型肝炎病毒及黄曲霉毒素双暴露下肝细胞癌中 *p53* 基因突变及蛋白表达的意义[J]. 中国癌症防治杂志, 2016, 8(1): 1−6.
Bai T, Qi LN, Chen J, *et al*. Significance of *p53* gene mutation and protein expression in hepatocellular carcinoma under double exposure of hepatitis B virus and aflatoxin [J]. Chin J Oncol Prev Treat, 2016, 8(1): 1−6.

[36] 李力, 曹以诚, 区镜深, 等. 黄曲霉毒素 B_1 致癌毒性相关基因的生物

信息学分析[J]. 现代食品科技, 2013, (8): 1994–1998.
Li L, Cao YN, Qu JS, *et al*. Bioinformatics analysis of genes associated with aflatoxin B_1 carcinogenicity [J]. Mod Food Sci Technol, 2013, (8): 1994–1998.

[37] Herath NI, Leggett BA, Macdonald GA. Review of genetic and epigenetic alterations in hepatocarcinogenesis [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 21(1): 15–21.

[38] 张友才, 陈金霞, 张伟伟, 等. 黄曲霉毒素 B_1 诱导性大鼠肝癌超微结构观察及 DNA 甲基化转移酶 3 表达变化[J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(1): 74–77.
Zhang YC, Chen JX, Zhang WW, *et al*. Ultrastructural observation of aflatoxin B_1-induced liver cancer and changes of DNA methyltransferase 3 expression [J]. Chin Oncol, 2012, 22(1): 74–77.

[39] Dai Y, Huang K, Zhang B, *et al*. Aflatoxin B_1-induced epigenetic alterations: An overview [J]. Food Chem Toxicol, 2017, 109(Pt 1): 683–692.

[40] 郭晓强. 组蛋白修饰研究的历程和意义[J]. 科学, 2017, 69(2): 37–41.
Guo XQ. The history and significance of histone modification research [J]. Science, 2017, 69(2): 37–41.

[41] Livingstone MC, Johnson NM, Roebuck BD, *et al*. Profound changes in miRNA expression during cancer initiation by aflatoxin B_1 and their abrogation by the chemopreventive triterpenoid CDDO-Im [J]. Mol Carcinog, 2017, 56(11): 2382–2390.

[42] Fedeles BI, Chawanthayatham S, Croy RG, *et al*. Early detection of the aflatoxin B_1 mutational fingerprint: A diagnostic tool for liver cancer [J]. Mol Cellul Oncol, 2017, 4(4): e1329693.

[43] Alenzi FQ, Elnashar EM, Alghamdi SS, *et al*. Original article: Investigation of Bcl-2 and PCNA in hepatocellular carcinoma: Relation to chronic HCV [J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2010, 22(1): 87–94.

[44] Wang S, He Z, Li D, *et al*. Aberrant methylation of RUNX3 is present in Aflatoxin B_1-induced transformation of the L02R cell line [J]. Toxicology, 2017, (385): 1–9.

[45] Rebbani K, Marchio A, Ezzikouri S, *et al*. TP53 R72P polymorphism modulates DNA methylation in hepatocellular carcinoma [J]. Mol Canc, 2015, 14(1): 74–87.

[46] Qi LN, Bai T, Chen ZS, *et al*. The *p53* mutation spectrum in hepatocellular carcinoma from Guangxi, China : role of chronic hepatitis B virus infection and aflatoxin B_1 exposure [J]. Liv Int, 2015, 35(3): 999–1009.

[47] Narkwa PW, Blackbourn DJ, Mutocheluh M. Aflatoxin B_1 inhibits the type 1 interferon response pathway via STAT1 suggesting another mechanism of hepatocellular carcinoma [J]. Infect Agent Canc, 2017, 12(1): 17–25.

[48] Liu J, Wang QC, Han J, *et al*. Aflatoxin B_1 is toxic to porcine oocyte maturation [J]. Mutagenesis, 2015, 30(4): 527–533.

[49] Chu YJ, Yang HI, Wu HC, *et al*. Aflatoxin B_1 exposure increases the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B virus carriers [J]. Int J Canc, 2017, 141(4): 711–720.

[50] Zhang YJ, Ahsan H, Chen Y, *et al*. High frequency of promoter hypermethylation of RASSF1A and p16 and its relationship to aflatoxin B_1; DNA adduct levels in human hepatocellular carcinoma [J]. Mol Carcinogen, 2010, 35(2): 85–92.

[51] Ka G, Jf F, Rr M, *et al*. Failure of catalase to protect against aflatoxin B_1-induced mouse lung tumorigenicity [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2008, 227(2): 179–183.

[52] Mulder JE, Turner PV, Massey TE. Effect of 8-oxoguanine glycosylase deficiency on aflatoxin B_1 tumourigenicity in mice [J]. Mutagenesis, 2015, 30(3): 401–409.

[53] Sobral MMC, Faria MÂ, Cunha SC. Toxicological interactions between mycotoxins from ubiquitous fungi: Impact on hepatic and intestinal human epithelial cells [J]. Chemosphere, 2018, (202): 538–548.

[54] Gao YN, Wang JQ, Li SL, *et al*. Aflatoxin M_1 cytotoxicity against human intestinal Caco-2 cells is enhanced in the presence of other mycotoxins [J]. Food Chem Toxicol, 2016, (96): 79–89.

(责任编辑: 陈雨薇)

作者简介

师文文, 硕士, 主要研究方向为化学毒剂和生物毒素的医学防护
E-mail: xiaowenz@126.com

赵　杰, 博士, 教授, 主要研究方向为化学毒剂医学防护。
E-mail: zs1010@hotmail.com

肖　凯, 博士, 教授, 主要研究方向为毒素生物学功能与防护。
E-mail: kaixiaocn@163.com