

# 食品中展青霉素的研究进展

王亚楠<sup>1</sup>, 王志青<sup>2</sup>, 祖琳<sup>3</sup>, 李梦杰<sup>1</sup>, 仝涛<sup>1\*</sup>

(1. 中国农业大学食品科学与营养工程学院, 北京 100083; 2. 北京千喜鹤餐饮管理有限公司, 北京 100094;  
3. 中国农业大学继续教育学院, 北京 100083)

**摘要:** 展青霉素是由曲霉菌和青霉菌等真菌产生的次级代谢产物, 是广泛存在于水果(特别是霉变水果)、水果制品(果汁、果酱、果脯等)及谷物等食品中的天然污染物, 可以通过食物摄取的方法进入机体。展青霉素不仅具有免疫毒性和致畸性, 而且对人体多种器官都有毒害作用。展青霉素污染的食品(尤其是水果及水果制品)不仅会对人类健康造成严重的威胁, 而且会严重危害我国食品加工工业的发展。本文从展青霉素的基本性质、毒性与危害、检测方法和脱除方法等方面进行综述, 探讨食品中展青霉素的研究进展, 以期为展青霉素的毒性研究提供理论参考。

**关键词:** 展青霉素; 毒性与危害; 检测方法; 脱除方法

## Research progress of patulin in food

WANG Ya-Nan<sup>1</sup>, WANG Zhi-Qing<sup>2</sup>, ZU Lin<sup>3</sup>, LI Meng-Jie<sup>1</sup>, TONG Tao<sup>1\*</sup>

(1. College of Food Science and Nutritional Engineering, China Agricultural University, Beijing 100083, China; 2. Beijing Kinghey Catering Management Co., Ltd., Beijing 100094, China; 3. College of Continuing Education, China Agricultural University, Beijing 100083, China)

**ABSTRACT:** Patulin is a secondary metabolite produced metabolically by *Aspergillus* and *Penicillium* spp., which is mainly found as a natural contaminant in foods such as fruits (especially moldy fruits), fruit products (fruit juices, jams, fruits, etc.) and cereals, and patulin can enter the organism by the method of food intake. Patulin not only has immunotoxicity and teratogenicity, but also toxic effects on multiple organs of the human body. Besides, Food contaminated with patulin (especially fruits and fruit products) can not only cause serious threats to human health, but also jeopardize the development of food processing industry seriously. This paper reviewed the basic properties, toxicity and hazard, detection methods and removal methods of patulin to discuss the research progress of patulin in food with a view to providing a theoretical reference for toxicity studies of patulin.

**KEY WORDS:** patulin; toxicity and hazards; detection methods; removal methods

## 0 引言

展青霉素是一种具有极强毒性的真菌次级代谢产物, 广泛存在于谷物、水果及水果制品(果汁、果酱、果脯等)中,

与水果中的“褐腐”或其他腐烂特征紧密相关。1900年初, 展青霉素曾被当作抗癌和抗菌的药物使用, 然而在1950—1960年期间, 其肾毒性<sup>[1]</sup>、肠毒性<sup>[2]</sup>、免疫毒性<sup>[3]</sup>、致畸性、致突变性<sup>[4]</sup>等毒性逐渐被发现, 它对人类消化系统、

**基金项目:** 国家重点研发计划项目(2017YFC1600901)、中国农业大学 2115 人才工程资助项目

**Fund:** Supported by the National Key Research and Development Program of China (2017YFC1600901), and the 2115 Talent Development Program of China Agricultural University

\*通信作者: 仝涛, 博士, 副教授, 主要研究方向为食品营养与安全。E-mail: tongtao1028@cau.edu.cn

\*Corresponding author: TONG Tao, Ph.D, Associate Professor, China Agricultural University, NO.17 Qinghua Donglu, Beijing 100083, China. E-mail: tongtao1028@cau.edu.cn.

中枢神经系统都可能造成一定程度的伤害<sup>[5]</sup>, 因此在 1960 年被重新分类为霉菌毒素。

近年来, 国内外关于食品或饲料中展青霉素超标的事件时有发生, 例如, 1962 年, 日本奶牛误食含有展青霉素的饲料引起大规模死亡事件<sup>[6]</sup>; 1984 年, 北京一农场发生展青霉素引起的奶牛霉麦根中毒事件<sup>[7]</sup>; 2010 年, 欧洲一项研究报告 35 份梨汁样品中, 有 14 份超过最高限度 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[8]</sup>; 2017, 江西省食药监局抽检 36 批次水果制品样品中, 不合格 2 批次, 其中就存在展青霉素超标<sup>[9]</sup>, 因此展青霉素安全问题也引起社会的广泛关注<sup>[10]</sup>。本研究通过综述展青霉素理化结构、产生菌株、生物合成途径; 食品中展青霉素的污染现状、残留含量; 展青霉素进入机体后产生的毒性与危害; 展青霉素的定量检测方法、脱除方法等减毒研究, 以期为解决食品中展青霉素的污染问题提供理论支持。

## 1 展青霉素的基本性质

### 1.1 展青霉素的理化性质

展青霉素(4-羟基-4H-呋喃并[3,2-C]吡喃-2(6H)-酮), 又称棒曲霉素, 化学结构如图 1 所示。作为一种无色结晶状的水溶性聚酮内酯, 展青霉素极易溶于水和乙醇、乙酸乙酯、丙酮等有机溶剂, 微溶于苯, 不溶于石油醚, 其最大紫外吸收波长为 276 nm。展青霉素化学性质稳定, 耐高温, 也易于在加工和储存过程中存活<sup>[11]</sup>。

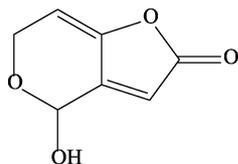


图 1 展青霉素化学结构

Fig.1 Chemical structure of patulin

### 1.2 展青霉素的产生菌株

能够产生展青霉素的真菌种主要包括青霉属(*Penicillium*)(展青霉、圆弧青霉、扩展青霉、棒型青霉)、曲霉属(*Aspergillus*)(土曲霉、巨大曲霉)和丝衣菌属(*Byssoschlamys*)(白丝衣霉)等。不同菌株产生的展青霉素的毒力有所不同, 贺玉梅等<sup>[12]</sup>研究了 8 种产展青霉素霉菌, 其产毒能力由强到弱依次为: 棒曲霉 > 展青霉 > 娄地青霉 > 圆弧青霉 > 扩张青霉 > 土曲霉 > 产黄青霉 > 巨大曲霉, 其中棒曲霉、展青霉、娄地青霉、圆弧青霉和扩张青霉的产毒阳性率均可以达到 50% 以上, 产毒量相对较大, 棒曲霉、展青霉、娄地青霉和扩张青霉平均产毒量大于 10 mg/L。此外, 菌株的产毒能力与其分离基质也存在一定关系, 研究表明, 从土壤当中分离出来的菌株相比于从其他基质中分离出来的菌株产毒能力更强, 产毒阳性率更高<sup>[12]</sup>。展青霉素产毒菌株的生长和产毒素所要温度范围较宽, 其中, 扩展青霉菌属和展青霉菌属的菌株生长温度为 0~40  $^{\circ}\text{C}$ , 最佳产毒温度为

20~25  $^{\circ}\text{C}$ <sup>[12]</sup>。JIMDJIO 等<sup>[13]</sup>研究发现环境 pH 对扩展青霉菌产生展青霉素也有影响, 环境 pH 对展青霉素生物合成中涉及的基因表达和生长因子有显著影响, pH 为 2.5~5.0 时, 展青霉素的生物合成与 pH 成正相关趋势, pH 在 5.0~8.5 时, 展青霉素的生物合成与 pH 成负相关趋势, pH 在 5.0 时达到峰值。

### 1.3 展青霉素的生物合成

研究显示, 展青霉素的生物合成途径大约有 10 步, 大致可分为 6-甲基水杨酸、间羟基苯甲醛和 2,5-二羟基苯甲酸 3 种合成途径<sup>[14]</sup>, 如图 2 所示。研究表明<sup>[15]</sup>, 控制真菌毒素合成的基因在基因组上常常以基因簇的形式存在, 编码催化酶的基因在展青霉素的合成途径中起关键作用, 展青霉和扩展青霉的合成基因簇含有 15 个相同的基因(*pat A~O*), 但是它们在基因序列排列上却存在较大的不同, 展青霉以 *pat A~O* 的顺序依次排列, 但是扩展青霉菌以 *pat H、G、F、E、D、C、B、A、M、N、O、L、I、J、K* 的序列进行排布。

### 1.4 展青霉素的食品污染现状

目前, 全球众多国家和组织针对食品中展青霉素都制定了限量标准, 其中欧盟规定果汁中展青霉素的最高含量为 50  $\mu\text{g}/\text{L}$ , 固体苹果产品以及苹果制品中展青霉素的含量不得超过 25  $\mu\text{g}/\text{L}$ , 此外, 婴幼儿食品中的展青霉素的含量不得超过 10  $\mu\text{g}/\text{L}$ ; 美国食品药品监督管理局规定苹果汁中展青霉素的含量不得超过 50  $\mu\text{g}/\text{L}$ ; 我国 GB 2761—2017《食品安全国家标准 食品中真菌毒素限量》规定苹果、山楂制品中展青霉素的限量标准为 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。有研究<sup>[16]</sup>显示, 水果及水果制品(果汁、果酱、果脯等)、谷物、蔬菜及饲料中均有不同程度展青霉素污染, 其中水果及其制品(尤其是苹果及苹果制品)检出率较高。例如, JI 等<sup>[17]</sup>在 2017 年对北京一家超市的 122 份果汁样品中的展青霉素含量进行检测, 结果表明, 有超过五分之一的样品都检出了展青霉素, 但所有检测样品中展青霉素检出值均低于最大残留限量(50  $\mu\text{g}/\text{L}$ )含量; 对杭州市某超市的 137 种干果产品中的展青霉素含量进行分析, 发现超过 10% 的产品都检测到了展青霉素的存在, 但所有样品的含量值都低于残留限量标准。类似地, WEI 等<sup>[18]</sup>对北京不同市场的 220 种干果产品(枸杞、枣、杏和葡萄干)中的 17 种霉菌毒素(含展青霉素)的污染情况进行调查, 同样发现所有样品的含量值都低于残留限量标准, 但至少有一种霉菌毒素污染的样本率为 64.6%, 展青霉素的检出率为 0.5%。上述研究结果表明, 多种水果产品中的展青霉素含量均低于 GB 2761—2017 的限量规定, 但水果产品污染率较高, 因此有必要对水果产品中的展青霉素进行常规监测, 并加大监管力度, 确保国民饮食安全。

## 2 展青霉素的毒性和危害

展青霉素具有多种毒性, 国际癌症研究机构已将展青霉素归类为第三类可疑致癌物质。下文主要从致癌性、免疫毒性、生殖毒性、皮肤毒性、肠毒性、肝毒性、肾毒性 7 个方面论述展青霉素对机体的危害。

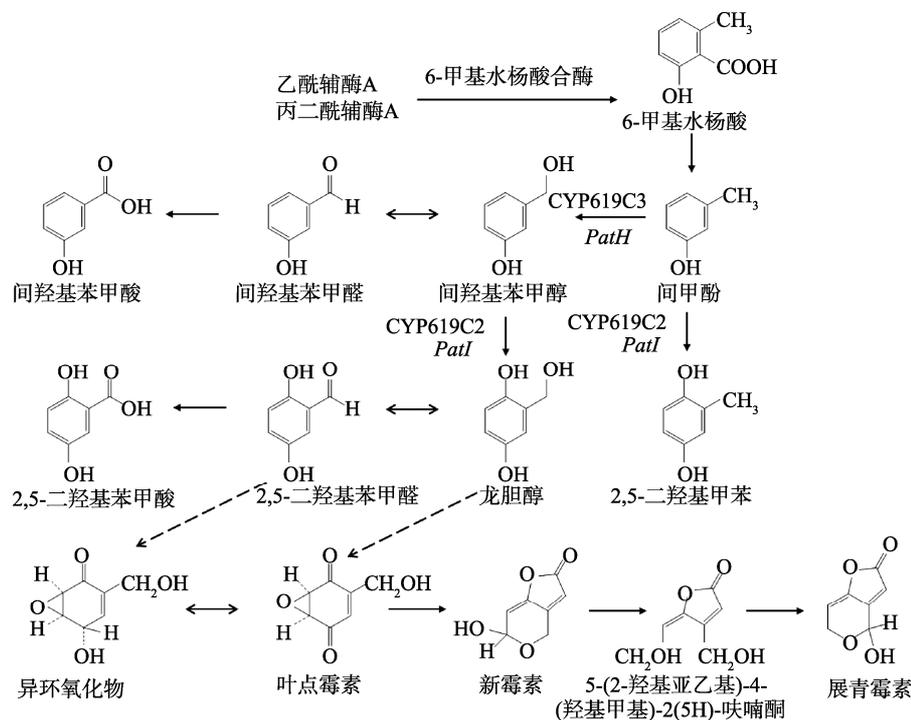


图 2 展青霉素生物合成通路

Fig.2 Biosynthetic pathways of patulin

## 2.1 致癌性

基因突变指在分子水平上基因的碱基对组成或排列顺序的改变,如碱基对置换、移码、缺失和插入等。基因突变是癌症发生与发展的重要物质基础,有研究<sup>[19]</sup>表明展青霉素是一种具有遗传毒性的化合物,可导致卵巢细胞、血液淋巴细胞和人类胚胎肾细胞中 DNA 损伤、断裂以及姐妹染色单体交换频率的改变。SCHUMACHER 等<sup>[20]</sup>研究发现,展青霉素可诱导中国仓鼠 V79 细胞的次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶基因突变频率发生显著性增加,并呈现浓度依赖性趋势。此外,皮下注射展青霉素的大鼠注射部位肿瘤发病率显著升高。SAXENA 等<sup>[21]</sup>研究发现,Swiss Albino 小鼠背部涂抹展青霉素(16 mg/mL)可引起小鼠真皮细胞中的 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)和 p21<sup>WAF1</sup> 蛋白表达显著性升高, p53 蛋白表达显著性降低,进一步导致 DNA 损伤,细胞周期阻滞和凋亡。此外,SONG 等<sup>[22]</sup>研究发现,昆明小鼠腹腔注射展青霉素(1 mg/kg)可引起骨髓微核频率和染色体畸变频率显著升高。综上,展青霉素是一种能够较高概率引发基因突变的真菌毒素,存在诱发哺乳动物的癌变的可能。

## 2.2 免疫毒性

展青霉素可干扰生物体的免疫反应<sup>[4]</sup>。展青霉素可明显降低牛巨噬细胞中细胞因子(白介素-23、白介素-10 和转化生长因子- $\beta$ )的表达;当暴露于展青霉素时(经口给药 100 ng/kg),BALb/c 小鼠表现出 T 细胞 2 含量升高和干扰素- $\gamma$  含量降低;展青霉素还会引起气道过度活跃和嗜酸性炎症,从而增加变

态反应性免疫反应<sup>[23]</sup>;雄性大鼠的展青霉素暴露试验结果显示,60 d 或 90 d 大鼠会出现浆细胞增生、皮质充血纤维化、胸腺小叶之间的间质组织增大、脂肪组织增大、皮质变薄以及皮质髓质界限模糊等症状<sup>[24]</sup>;另一项类似研究表明,在相互交叉的胸腺树突状细胞中,线粒体中 DNA 控制区减少、染色质边缘化和核溶解,另外,还观察到树突状细胞中凋亡小体的形成和细胞凋亡,细胞质和线粒体 DNA 控制区的丧失、血管内皮细胞肿胀、基底膜厚度增加、毛细血管周围纤维状物质的积聚和胸腺毛细血管壁的核异常等状况<sup>[25-26]</sup>。展青霉素也可导致人外周血单个核细胞中细胞因子白介素-4、白介素-13、干扰素- $\gamma$ 、白介素-10 的表达减少和细胞内谷胱甘肽消耗<sup>[27]</sup>。综上,展青霉素可通过影响细胞内细胞因子的表达以及胸腺细胞的功能对机体产生免疫毒性。

## 2.3 生殖毒性

展青霉素对于生物体内的生殖毒性主要表现在对精子水平和孕酮水平的影响上。SELMANOGLU 等<sup>[28]</sup>对 5 到 6 周龄的雄性 Wistar 大鼠进行了展青霉素 60-90 d 喂养试验。研究结果显示,与对照组相比,喂养 60 d 的大鼠的血清黄体生成素水平没有显著变化,喂养 90 d 的大鼠的血清黄体生成素水平显著增加,其中黄体生成素调节睾丸中睾丸激素的合成和分泌。另外,经展青霉素喂养的大鼠精子尾部形态出现缠绕、黏附、异常弯曲等现象,前列腺和附睾处发生组织病变。SMITH 等<sup>[29]</sup>的研究显示展青霉素会引起大鼠胚胎发育迟缓和分化受阻,5000 ng/mL 的展青霉素使雌性大鼠雌二醇水平增加 2 倍以上,并可提高雌性动物的雌激素水平,

降低睾酮水平。综上,展青霉素可通过影响精子水平以及机体激素水平对大鼠产生明显的生殖毒性。

## 2.4 皮肤毒性

展青霉素是多发于水果中的霉菌毒素之一,而在果实成熟后的采摘过程中,皮肤接触是展青霉素最可能的暴露途径之一,世界卫生组织强烈建议应该对展青霉素的皮肤毒性进行研究。SAXENA 等<sup>[21]</sup>对 Swiss Albino 小鼠进行展青霉素的皮肤暴露研究,试验结果显示展青霉素能够引起小鼠皮肤细胞 DNA 损伤、明显的细胞分裂间期 G1/S 阻滞和细胞凋亡等现象,还能引起各类蛋白(如促凋亡蛋白 Bax 和 p53 蛋白等)的过表达。GUO 等<sup>[30]</sup>使用人表皮细胞(HaCaT)作为模型研究展青霉素对细胞的毒副作用,发现 7  $\mu\text{mol}$  展青霉素处理 24 h 可通过抑制自噬体的降解诱导细胞内自噬体显著增加,从而破坏细胞内稳态。综上,展青霉素可通过增加皮肤细胞的自噬以及氧化损伤引起明显的皮肤毒性。

## 2.5 肠毒性

胃肠道是人的主要器官,在吸收必需养分和水分方面起主要作用,也是最先接触食物中异源物质的主要地点,胃肠道还可以起到保护生物体避免接触食物中的病原体或异种生物的屏障作用。大量研究表明<sup>[31-32]</sup>,展青霉素会影响几种胃肠道的肠粘膜功能,例如肠粘膜表面积减少、跨膜电阻值变化等。此外,展青霉素可引起肠道溃疡、炎症和出血。当暴露于微摩尔浓度( $10^{-6}$ )的展青霉素时,2 种人肠上皮细胞系(HT29 和 Caco2)会出现蛋白酪氨酸磷酸酶失活介导的跨膜电阻值降低的情况<sup>[3]</sup>;展青霉素可能参与了肠道炎症的发生,因为展青霉素可以提高共生细菌的通过率,并增强白介素-1 $\beta$ 对白介素-8的作用<sup>[33]</sup>;结肠癌细胞与展青霉素关联的研究中,在形态学上能够观察到展青霉素处理过的肠粘膜细胞发生损伤,展青霉素还会引起结肠癌细胞内蛋白发生磷酸化,闭锁小带蛋白含量降低以及跨膜电阻下降<sup>[34]</sup>;此外展青霉素会导致杯状细胞减少并增加细胞凋亡,对肠道产生毒性<sup>[35]</sup>。综上可知,展青霉素可通过破坏肠道屏障的完整性以及产生肠道炎症诱发肠毒性的发生。

## 2.6 肝毒性

肝脏是最大的腺体器官,是许多重要蛋白质(例如凝血因子)产生的场所,且有助于异源物质的生物转化。肝脏是第一个通过肠肝循环与肠道吸收的有毒物质接触的器官,肝脏可将有毒物质转化为毒性较低或较高的代谢物,然后释放到血液中或释放回肠粘膜中。展青霉素可引起肝脏的一些生化指标、肝细胞活性以及癌症基因表达的变化。例如,小鼠暴露于展青霉素会导致血清丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶的活性增加,并引起脂质过氧化<sup>[22]</sup>;另外有研究表明,雄性白化病小鼠长达 6 周的展青霉素喂养可导致丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、尿素、肌酐和尿酸等血清生化指标升高<sup>[36]</sup>;成年人类肝细胞的原代

培养物暴露于展青霉素会导致细胞活力降低;展青霉素还引起芳基羟受体和肝细胞癌基因 *CYP1A1* 和 *CYP1A2* 的 mRNA 表达升高<sup>[37]</sup>。因此,展青霉素可通过影响肝脏的正常代谢水平,存在诱发肝脏毒性以及癌变的可能性。

## 2.7 肾毒性

肾脏在人体内的作用包括维持着体内的总盐、水、酸碱平衡和促进废物的排泄等,对人体具有极其重要的作用。但肾脏对摄入的非本体物质的伤害很敏感,这可能是由于肾血流量高所致。展青霉素可以通过肾小管重吸收富集在肾组织中,因此,肾内腔和周围肾细胞中展青霉素的浓度相当高,积累到一定的量便对肾产生一定毒副作用。研究表明,暴露于展青霉素的小鼠,肾中颗粒细胞凋亡调控基因(*p53*, *BAX*)、细胞色素 C 的表达水平升高,细胞凋亡基因 *Bcl2* 的表达水平降低<sup>[38]</sup>;Swiss 小鼠持续口服 152.5 ppb 的展青霉素 6 周,会引起肾小球变性和肾组织皮质区域小管出血<sup>[39]</sup>;展青霉素会导致氧化应激反应的增加,进而导致类胚胎肾脏细胞(HEK293)的凋亡<sup>[40]</sup>。展青霉素的某些致毒机制、致毒途径等尚不清楚,对于展青霉素的生物学作用和作用机制也需要进行更深入的研究。

## 3 食品中的展青霉素的检测方法

目前为止,研究人员已经开发出多种用于真菌毒素快速筛查和精确定量的方法,以用于研究食品中真菌毒素的含量、产生规律,评估其在动物模型中的毒代动力学和毒理动力学。真菌毒素常用的检测方法有酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)、高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)、高效液相色谱-串联质谱法(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)、气相色谱法(gas chromatography, GC)、气相色谱-串联质谱法(gas chromatography-tandem mass spectrometry, GC-MS/MS)、薄层色谱法(thin layer chromatography, TLC)等方法。TLC 是最早用来检测展青霉素的方法,成本低、设备简单,但操作烦琐、杂质干扰较强、灵敏度较低、易出现假阳性结果,目前该方法应用较少;GC 及 GC-MS/MS 用于展青霉素的测定需要先将展青霉素衍生化,前处理过程比较复杂<sup>[41]</sup>。HPLC 具有选择性好、灵敏度高、准确度高的特点,目前在实验室中的应用也比较普及,但是 HPLC 检测所需的前处理过程对展青霉素的稳定性存在一定的影响。HPLC-MS 适用于复杂食品基质中展青霉素的定性、定量检测,且仪器的检出限、定量限相对较低,但是质谱仪器成本及维护费用较高,仪器的普及程度制约了其实际应用;ELISA 是基于特异性抗原抗体专一性结合原理的检测方法,灵敏度较高,适用于大量样品同时定性和定量检测。但是,展青霉素是一种小分子化合物,其抗体制备比较难,这从一定程度上限制了免疫分析法在展青霉素检测中的应用<sup>[42]</sup>,用于快速检测展青霉素的单克隆抗体试剂盒是

目前所需要的,也将是未来展青霉素快速检测的发展方向。随着分子生物技术的快速发展,近几年生物传感器研究也日益增多,在展青霉素的检测中发挥着重要作用<sup>[43-46]</sup>,生物传感器使用生物工具进行识别,如酶、适配体和抗体等,可识别低浓度展青霉素,并可实现食品工业生产过程中展青霉素的在线实时监测,但也存在生物识别组件稳定性低(限制了生物传感器的长期储存稳定性)、选择性弱(主要是基于酶抑制的生物传感器)以及抗体成本高等缺点<sup>[47]</sup>。食品中展青霉素的检测方法各有其优势和劣势,实际应用过程中需要结合实际情况进行方法的选择。

## 4 食品中展青霉素的脱除方法

对于展青霉素控制需要采取综合管理措施,包括收获前控制(选择抗性品种、平衡施肥、及时的病虫害管理)、收获控制(适当的收获及时性、降低收获机械强度)、收获后贮藏控制(干燥、通风、低温的贮藏环境),这3种措施能尽量减缓食品中展青霉素的生成。但是,目前仍不可能完全消除食物链中展青霉素,当商品已经被展青霉素污染时,可以选择合适的方法进行去除、破坏或灭活毒素以达到脱除的目的,本节将从物理、化学和生物3个方面讨论食品中展青霉素的脱除方法。

### 4.1 物理方法

食品中展青霉素的物理脱除方法主要包括挑拣法、吸附法、辐照法、微波法和超声波法等。以水果为例,人工挑拣去除被展青霉素的污染的水果,可以有效防止其它水果的污染,从而延长水果货架期,但此种较简单的方法只是适用于体积较大的水果,而且只能挑除被展青霉素明显污染的水果,即使经过人工挑除后仍会有一些比例的水果在货架期感染展青霉素。硅胶、树脂等多孔的物质对展青霉素具有吸附作用,被广泛地应用于液体食品(果汁、饮料)中展青霉素的脱除。APPELL 等<sup>[48]</sup>研究发现丙硫醇修饰的 SBA-15 硅胶材料在室温条件下可有效吸附水溶液(pH 7.0)中的展青霉素,但是该材料在较低的 pH 下吸附效果较差;然而,同样在较低的 pH 下若将果汁加热至 60 °C,也可显著降低受污染样品中展青霉素的水平。辐照方法具有解毒效果好、成本低、操作简便等优点,近年来仍是食品中展青霉素脱除的研究热点。DIAO 等<sup>[49]</sup>研究发现紫外线(254 nm)对苹果汁(展青霉素含量为 99.42 μg/L)的进行辐射,3.8 mW/cm<sup>2</sup>的辐照剂量下照射 5 min 毒素降解率即可高达 82.92%,研究还发现食品中的鞣酸、色素团等会影响毒素降解效果。近几年微波和超声波也被用于食品中展青霉素的降解,但是和辐照方法一样食品基质会影响展青霉素的脱除效率<sup>[50]</sup>。

### 4.2 化学方法

化学方法包括添加臭氧处理、添加巯基化合物等方法。化学脱除方法在使用时应该注意有毒副产物的产生、

产品的技术性能改变、食品的营养价值降低等问题。

臭氧是食品加工和水处理中广泛使用的氧化剂和强力消毒剂。研究表明,臭氧能有效降解常见的霉菌毒素,臭氧的强氧化性可以破坏毒素中的双键结构,产生多种中间产物,导致最终降解产物毒性降低,并且臭氧在降解食品中毒素的同时,还能抑制微生物的生长,破坏细菌的细胞壁,破坏细菌的蛋白质、多糖、多种酶、DNA 和 RNA 等结构,导致微生物自身代谢紊乱,最终导致细菌的死亡<sup>[51]</sup>。臭氧杀菌力极强,且没有二次污染,对于清除苹果汁中展青霉素的效果非常好,能够有效的清除 98%的展青霉素,但是伴随的缺点是会影响果汁的品质,研究通过优化,发现用臭氧对展青霉素浓度为 50 μg/L 的果汁处理 15 min,展青霉素的降解效果最佳,且对果汁的质量影响最低,这种安全、便宜、高效的方法有待于进一步深入研究<sup>[52]</sup>;由纯水电解产生的电解氧化水对霉菌毒素也有一定的脱除能力,这种霉菌毒素的清除能力可能与其物理化学性质(pH、氧化还原电位和有效氯浓度)有关<sup>[53]</sup>。

巯基乙酸、谷胱甘肽等巯基化合物也能与展青霉素反应生成具有生物活性的化合物,从而降低展青霉素的毒性。果汁护色剂是一种主要含有维生素 B 盐及其衍生物的、经过麦皮、米糠等天然物质发酵而成的物质,师俊玲等<sup>[54]</sup>研究了果汁护色剂对饮料中展青霉素的脱除效果,发现在榨汁阶段加入 0.8 g/L,在酶解阶段加入 1.6 g/L,可以有效降解达到 70%~80%,而且还能达到良好的护色效果。化学法应用于食品中展青霉素的脱除,具有效果明显、作用迅速等优点,但对食品品质也会造成一定影响,如色泽、气味、口感等。

### 4.3 生物学方法

生物方法是一种利用选定的活性或失活的微生物或其酶降解或酶促转化霉菌毒素以消除或降低其毒性的脱除方法,在食品展青霉素的脱除中有重要的应用价值,具有安全性和有效性等优势。

某些细菌和真菌微生物具有降解展青霉素的作用。有研究表明乳酸菌、酵母发酵对展青霉素有脱除作用<sup>[55]</sup>。WEI 等<sup>[56]</sup>发现不同乳酸菌对展青霉素的降解作用进行研究,发现其中多株乳酸菌对展青霉素都有降解活性,其中动物双歧杆菌降解展青霉素的效果最佳,液体中展青霉素的降解率达到 80%。真菌降解展青霉素的研究对象主要为酵母菌。BURROUGHS 等<sup>[57]</sup>通过研究发现酵母发酵的方法可以去除 90%的展青霉素。SHAO 等<sup>[58]</sup>通过 GC-MS 研究酵母发酵对展青霉素的作用,发现展青霉素通过酵母发酵可以将其转化为 6 种降解产物。拮抗微生物是近年来发现的控制水果真菌毒素的手段,由于其效果很好日益得到关注。拮抗微生物(包括粘红酵母和罗伦隐球酵母)可以在体外培养的条件下有效分解展青霉素。失活微生物是一种安全性好、吸附效果佳的生物学降解展青霉素的方法,失活酵母对苹果汁中的展青霉素的脱除作用,对比了固定化失活酵母、磁性固定化失活酵母和失活酵母粉 3 种类型失活

酵母的展青霉素的脱除效果, 结果显示, 经过磁性固定化失活酵母处理的苹果汁透光度有所下降, 色值显著降低; 固定化失活酵母对展青霉素的脱除率最高并且对苹果汁的口感和品质并没有显著的影响<sup>[59]</sup>。其他的研究者<sup>[60]</sup>也对失活酵母菌株对苹果汁中展青霉素的脱除进行了研究, 发现展青霉素的最高吸附量可以达到 70%以上, 并且经过处理后的苹果汁口感和品质及理化性质并无明显改变。

食品中展青霉素脱除的生物方法是十分有前景的, 因为整个脱除过程可在不使用有害化学试剂的情况下进行, 并且不会降低产品的营养价值, 但目前主要停留在实验室阶段, 未正式应用于实际生产之中。食品中展青霉素的脱除方法的研究不仅要考虑毒素脱除效率, 还要看就脱除过程是否会产生或引进有毒物质对食品造成二次污染。

目前, 很多行之有效的展青霉素脱除方法已经被研究探索出来, 但目前很多方法仍然停留在实验室研究阶段, 一些脱除方法会破坏食品原有的品质、毒素脱除过程中会引入或生成有害物质等。因此, 未来应重点探索有效脱除展青霉素且能保持食品原有品质的脱除技术, 从而实现真正意义上的安全、绿色及高效的毒素脱除。

## 5 结束语

展青霉素作为扩展青霉的次级代谢产物, 对人体具有多种毒性作用, 污染水果与谷物及水果制品(果汁、果酱、果脯等)是我国食品安全的隐患, 更重要的是危及人类的身体和生命健康。虽然这些毒性的相关研究已经成为了目前的研究重点, 但是对于展青霉素的某些致毒机制等尚不清楚, 对于展青霉素的生物学作用和作用机制也需要进行更深入的研究。这些研究对于后续发掘展青霉素的检测方法和脱除、降解技术也具有重要的现实意义。展青霉素的化学和生物学性质研究方面已经取得了较大的进展, 随之而来的是研究开展展青霉素的定性筛查和定量检测方法, 未来有必要对这一方面增加关注。

## 参考文献

- [1] HAN J, JIN C, ZHONG Y, *et al.* Involvement of NADPH oxidase in patulin-induced oxidative damage and cytotoxicity in HEK293 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 150(332): 112055.
- [2] MARESCA M, MAHFOUD R, GARMIY N, *et al.* The mycotoxin deoxynivalenol affects nutrient absorption in human intestinal epithelial cells [J]. *J Nutr*, 2002, 132(9): 2723–2731.
- [3] XIAO Y, LIU B, WANG Z, *et al.* Effective degradation of the mycotoxin patulin in pear juice by porcine pancreatic lipase [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 133: 110769.
- [4] AGRIPOULOU S, STAMATELOPOULOU E, VARZAKAS T. Advances in occurrence, importance, and mycotoxin control strategies: prevention and detoxification in foods [J]. *Foods*, 2020, 9(2): 137.
- [5] SALEH I, GOKTEPE I. The characteristics, occurrence, and toxicological effects of patulin [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 129: 301–311.
- [6] AWUCHI CG, ONDARI EN, OGBONNAC U, *et al.* Mycotoxins affecting animals, foods, humans, and plants: types, occurrence, toxicities, action mechanisms, prevention, and detoxification strategies-A revisit [J]. *Foods*, 2021, 10(6): 1279.
- [7] 王祖锁. 实验性绵羊棒曲霉毒素中毒[J]. 中国兽医杂志, 1989, (10): 27–28.
- [8] WANG FS. Experimental patulin poisoning of sheep [J]. *Chin J Vet Med*, 1989, (10): 27–28.
- [9] BONERBA E, CECI E, CONTE R, *et al.* Survey of the presence of patulin in fruit juices [J]. *Food Addit Contam B*, 2010, 3(2): 114–119.
- [10] 中国打击侵权假冒工作网. 江西省食药监局抽检水果制品 36 批次样品不合格 2 批次[EB/OL]. [2017-08-04]. <http://www.ipraction.gov.cn/article/gzdt/zlbg/202004/112498.html> [2021-09-15].
- [11] China Anti-Infringement and Counterfeit Work network. Jiangxi Food and Drug Administration sampling inspection of 36 batches of fruit products, 2 batches of unqualified [EB/OL]. [2017-08-04]. <http://www.ipraction.gov.cn/article/gzdt/zlbg/202004/112498.html> [2021-09-15].
- [12] AZAM MS, AHMED S, ISLAM MN, *et al.* Critical assessment of mycotoxins in beverages and their control measures [J]. *Toxins*, 2021, 13(5): 323.
- [13] ROSA DSC, TONIAL SC, KOBBS VJ, *et al.* Development and validation of an extraction method using liquid chromatography-tandem mass spectrometry to determine patulin in apple juice [J]. *Food Chem*, 2022, 366: 130654.
- [14] 贺玉梅, 贾珍珍, 董葵, 等. 展青霉素产生菌产毒性能研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2001, (3): 302–303.
- [15] HE YM, JIA ZZ, DONG K, *et al.* Development of a toxigenic property for penicillin producing bacteria [J]. *Chin J Health Lab Technol*, 2001, (3): 302–303.
- [16] JIMDJIO CK, XUE H, BI Y, *et al.* Effect of ambient pH on growth, pathogenicity, and patulin production of *Penicillium expansum* [J]. *Toxins*, 2021, 13(8): 550.
- [17] CHEN Y, ZHANG Z, LI B, *et al.* PeMetR-mediated sulfur assimilation is essential for virulence and patulin biosynthesis in *Penicillium expansum* [J]. *Environ Microbiol*, 2021, 23(9): 5555–5568.
- [18] 刘满顺. 展青霉素高效吸附剂的设计合成及其性能评价[D]. 西安: 西北农林科技大学, 2021.
- [19] LIU MS. Design and synthesis of high-effective adsorbents for patulin removal and performance evaluation [D]. Xi'an: Northwest A & F University, 2021.
- [20] SADHASIVAM S, BARDA O, ZAKIN V, *et al.* Rapid detection and quantification of patulin and citrinin contamination in fruits [J]. *Molecules*, 2021, 26(15): 4545.
- [21] JI X, LI R, YANG H, *et al.* Occurrence of patulin in various fruit products and dietary exposure assessment for consumers in China [J]. *Food Control*, 2017, 78: 100–107.
- [22] WEI D, WANG Y, JIANG D, *et al.* Survey of alternaria toxins and other mycotoxins in dried fruits in China [J]. *Toxins (Basel)*, 2017, 9(7): 200.
- [23] VIDAL A, OUHIBI S, GHALI R, *et al.* The mycotoxin patulin: An updated short review on occurrence, toxicity and analytical challenges [J]. *Food Chem Toxicol*, 2019, 129: 249–256.
- [24] SCHUMACHER DM, WAGNER J, METZLER M, *et al.* Influence of decreased intracellular glutathione level on the mutagenicity of patulin in cultured mouse lymphoma cells [J]. *Mycotoxin Res*, 2005, 21(2): 150–152.
- [25] SAXENA N, ANSARI KM, KUMAR R, *et al.* Patulin causes DNA damage leading to cell cycle arrest and apoptosis through modulation of Bax, p(53) and p(21/WAF1) proteins in skin of mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2009, 234(2): 192–201.
- [26] SONG E, XIA X, SU C, *et al.* Hepatotoxicity and genotoxicity of patulin in mice, and its modulation by green tea polyphenols administration [J]. *Food Chem Toxicol*, 2014, 71: 122–127.
- [27] SCHÜTZE N, LEHMANN I, BÖNISCH U, *et al.* Exposure to mycotoxins increases the allergic immune response in a murine asthma model [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(11): 1188–1199.
- [28] SHI H, LI S, BAI Y, *et al.* Mycotoxin contamination of food and feed in China: Occurrence, detection techniques, toxicological effects and advances in mitigation technologies [J]. *Food Control*, 2018, 91: 202–215.
- [29] OZSOY N, SELMANOĞLU G, KOÇKAYA EA, *et al.* Effect of patulin on the interdigitating dendritic cells (IDCs) of rat thymus [J]. *Cell Biochem Funct*, 2008, 26(2): 192–196.

- [26] GÜL N, OZSOY N, OSMANAGAĞLU O, *et al.* Effects of patulin on thymus capillary of rats [J]. *Cell Biochem Funct*, 2006, 24(6): 541–546.
- [27] LUFT P, OOSTINGH GJ, GRUIJTHUIJSEN Y, *et al.* Patulin influences the expression of Th1/Th2 cytokines by activated peripheral blood mononuclear cells and T cells through depletion of intracellular glutathione [J]. *Environ Toxicol*, 2008, 23(1): 84–95.
- [28] SELMANOĞLU G, KOÇKAYA EA. Investigation of the effects of patulin on thyroid and testis, and hormone levels in growing male rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(5): 721–727.
- [29] SMITH EE, DUFFUS EA, SMALL MH. Effects of patulin on postimplantation rat embryos [J]. *Arch Environ Contam Toxicol*, 1993, 25(2): 267–270.
- [30] GUO X, DONG Y, YIN S, *et al.* Patulin induces pro-survival functions via autophagy inhibition and p62 accumulation [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(10): e822.
- [31] ZHAI Q, XUE G, CHEN W, *et al.* Food-borne patulin toxicity is related to gut barrier disruption and can be prevented by docosahexaenoic acid and probiotic supplementation [J]. *Food Funct*, 2019, 10(3): 1330–1339.
- [32] BRAND B, STOYE NM, GUILHERME M, *et al.* Identification of patulin from *Penicillium coprobium* as a toxin for enteric neurons [J]. *Molecules*, 2019, 24(15): 2776.
- [33] MARESCA M, YAHİ N, YOUNÈS-SAKR L, *et al.* Both direct and indirect effects account for the pro-inflammatory activity of enteropathogenic mycotoxins on the human intestinal epithelium: Stimulation of interleukin-8 secretion, potentiation of interleukin-1 $\beta$  effect and increase in the transepithelial passage of commensal bacteria [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 228(1): 84–92.
- [34] ASSUNÇÃO R, PINHIÃO M, LOUREIRO S, *et al.* A multi-endpoint approach to the combined toxic effects of patulin and ochratoxin A in human intestinal cells [J]. *Toxicol Lett*, 2019, 313: 120–129.
- [35] WEI C, YU L, QIAON, *et al.* Progress in the distribution, toxicity, control, and detoxification of patulin: A review [J]. *Toxicol*, 2020, 184: 83–93.
- [36] AL-HAZMI MA. Patulin in apple juice and its risk assessments on albino mice [J]. *Toxicol Ind Health*, 2014, 30(6): 534–545.
- [37] ARENAS-HUERTERO F, ZARAGOZA-OJEDA M, SÁNCHEZ-ALARCÓN J, *et al.* Involvement of AhR pathway in toxicity of aflatoxins and other mycotoxins [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 2347.
- [38] AYED-BOUSSEMA I, PASCUSI JM, RJIBA K, *et al.* The mycotoxin, patulin, increases the expression of PXR and AhR and their target cytochrome P450s in primary cultured human hepatocytes [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2012, 35(3): 241–250.
- [39] BOUSSABBEH M, BEN SALEM I, BELGUESMI F, *et al.* Crocin protects the liver and kidney from patulin-induced apoptosis *in vivo* [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2016, 23(10): 9799–9808.
- [40] CUI J, YIN S, ZHAO C, *et al.* Combining patulin with cadmium induces enhanced hepatotoxicity and nephrotoxicity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Toxins*, 2021, 13(3): 221.
- [41] QIAO N, YU L, ZHANG C, *et al.* A comparison of the inhibitory activities of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* against *Penicillium expansum* and an analysis of potential antifungal metabolites [J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2020, 367(18): fnaa130.
- [42] SONGX, WANG D, KIM M. Development of an immuno-electrochemical glass carbon electrode sensor based on graphene oxide/gold nanocomposite and antibody for the detection of patulin [J]. *Food Chem*, 2021, 342: 128257.
- [43] ZHENG X, WEI W, ZHOU W, *et al.* Prevention and detoxification of patulin in apple and its products: A review [J]. *Food Res Int*, 2021, 140: 110034.
- [44] SONG X, WANG D, KIM M. Immunoliposome-based fluorometric patulin assay by using immunomagnetic nanoparticles [J]. *Microchim Acta*, 2019, 186(12): 834.
- [45] PENNACCHIO A, VARRIALE A, ESPOSITO M G, *et al.* A near-infrared fluorescence assay method to detect patulin in food [J]. *Anal Biochem*, 2015, 481: 55–59.
- [46] WU S J, DUAN N, ZHANG WX, *et al.* Screening and development of DNA aptamers as capture probes for colorimetric detection of patulin [J]. *Anal Biochem*, 2016, 508: 58–64.
- [47] CAMPUZANO S, RUIZ-VALDEPEÑAS MV, SERAFÍN V, *et al.* Cutting-edge advances in electrochemical affinity biosensing at different molecular level of emerging food allergens and adulterants [J]. *Biosensors (Basel)*, 2020, 10(2): 10.
- [48] APPELL M, JACKSON MA, DOMBRINK-KURTZMAN MA. Removal of patulin from aqueous solutions by propylthiol functionalized SBA-15 [J]. *J Hazard Mater*, 2011, 187(1-3): 150–156.
- [49] DIAO E, CHU X, HOU H, *et al.* Improving the safety of apple juice by UV irradiation [J]. *J Food Meas Charact*, 2018, 12(3): 2005–2011.
- [50] HE J, EVANS NM, LIU H, *et al.* UV treatment for degradation of chemical contaminants in food: A review [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2021, 20(2): 1857–1886.
- [51] AFSAH-HEJRI L, HAJEB P, EHSANI RJ. Application of ozone for degradation of mycotoxins in food: A review [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2020, 19(4): 1777–1808.
- [52] DIAO E, WANG J, LI X, *et al.* Effects of ozone processing on patulin, phenolic compounds and organic acids in apple juice [J]. *J Food Sci Technol*, 2019, 56(2): 957–965.
- [53] PRZYBYLSKA A, CHRUSTEK A, OLSZEWSKA-SŁONINA D, *et al.* Determination of patulin in products containing dried fruits by enzyme-linked immunosorbent assay technique patulin in dried fruits [J]. *Food Sci Nutr*, 2021, 9(8): 4211–4220.
- [54] 师俊玲, 张小平, 李元瑞, 等. 果汁护色剂 JPX 对苹果汁中棒曲霉素的降解作用及护色效果[J]. *农业工程学报*, 2006, (10): 237–239.
- SHI JL, ZHANG XP, LI YR, *et al.* Effects of color protection agent JPX on patulin degradation and color protection of apple juice [J]. *Trans Chin Soc Agric Eng*, 2006, (10): 237–239.
- [55] NGEA G, YANG Q, CASTORIA R, *et al.* Recent trends in detecting, controlling, and detoxifying of patulin mycotoxin using biotechnology methods [J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2020, 19(5): 2447–2472.
- [56] WEI C, YU L, QIAO N, *et al.* The characteristics of patulin detoxification by *Lactobacillus plantarum* 13M5 [J]. *Food Chem Toxicol*, 2020, 146: 111787.
- [57] BURROUGHS LF. Stability of patulin to sulfur dioxide and to yeast fermentation [J]. *J Ass Off Anal Chem*, 1977, 60(1): 100–103.
- [58] SHAO S, ZHOU T, MCGARVEY BD. Comparative metabolomic analysis of *Saccharomyces cerevisiae* during the degradation of patulin using gas chromatography-mass spectrometry [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2012, 94(3): 789–797.
- [59] 胡倩珏, 乔楠楠, 于雷雷, 等. 扩展青霉和展青霉素的生物防治研究进展[J]. *食品发酵工业*, 2020, 46(21): 292–298.
- HU QJ, QIAO NZ, YU LL, *et al.* Recent progress on the biological control of *Penicillium expansum* and patulin [J]. *Food Ferment Ind*, 2020, 46(21): 292–298.
- [60] 董媛, 岳田利, 袁亚宏, 等. 三种失活酵母对苹果汁中展青霉素去除研究[J]. *食品工业*, 2013, 34(1): 116–118.
- DONG Y, YUE TL, YUAN YH, *et al.* Study on reducing patulin contamination in apple juice using different immobilized inactive yeast [J]. *Food Ind*, 2013, 34(1): 116–118.

(责任编辑: 郑丽于梦娇)

## 作者简介



王亚楠, 博士研究生, 主要研究方向为食品营养与安全。

E-mail: wangyanan\_ytu@126.com



全涛, 博士, 副教授, 主要研究方向为食品营养与安全。

E-mail: tongtao1028@cau.edu.cn