

# 天然酚类化合物对呕吐毒素诱导毒性 损伤保护作用的研究进展

刘 林<sup>1,2</sup>, 王昕璐<sup>1</sup>, 赵海平<sup>2</sup>, 王 蒙<sup>1\*</sup>

(1. 北京市农林科学院质量标准与检测技术研究所, 北京 100097; 2. 江西中医药大学中医学院, 南昌 330004)

**摘 要:** 呕吐毒素(deoxynivalenol, DON)是污染粮谷类食品和饲料最常见的霉菌毒素之一。人类和动物摄入被DON污染的食物后,其肠道系统、免疫系统、神经系统、肝、肾、脾等器官和组织会发生不同程度的损伤,甚至危及生命健康。天然酚类化合物具有安全无毒、来源广泛等优点,并且具有抗氧化、抗炎、抗凋亡等特性,逐渐被广泛应用于减缓由DON暴露引起的机体损伤。本文主要介绍DON的毒性作用,并对国内外利用天然酚类化合物减缓DON诱导的毒性作用的保护机制研究进行综述,以期为防控DON诱导的毒性损伤提供参考。

**关键词:** 天然酚类化合物; 呕吐毒素; 毒性损伤; 保护机制

## Research progress of protection of natural phenolic compounds against deoxynivalenol-induced toxicity

LIU Lin<sup>1,2</sup>, WANG Xin-Lu<sup>1</sup>, ZHAO Hai-Ping<sup>2</sup>, WANG Meng<sup>1\*</sup>

(1. Institute of Quality Standard and Testing, Technology Beijing Academy of Agriculture and Forestry Sciences, Beijing 100097, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China)

**ABSTRACT:** Deoxynivalenol (DON) is one of the most common mycotoxins in contaminated cereals and feeds. Human and animal ingestion of DON contaminated food, their intestinal system, immune system, nervous system, liver, kidney, spleen and other organs and tissues will occur varying degrees of damage, even life-threatening health. Natural phenolic compounds have the advantages of safety, non-toxicity, wide range of sources, which have antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptosis and other properties, and have gradually been widely used to mitigate the body damage caused by DON exposure. This paper mainly introduced the toxic effects of DON, and reviewed the domestic and foreign research on the protective mechanism of natural phenolic compounds to mitigate the toxic effects of DON, in order to provide a reference for the prevention and control of toxic damage induced by DON.

**KEY WORDS:** natural phenolic compounds; deoxynivalenol; toxicity; protective mechanism

## 0 引 言

脱氧雪腐镰刀菌烯醇(deoxynivalenol, DON)又称呕吐

毒素,由禾谷镰刀菌(*Fusarium graminearum*)和黄色镰刀菌(*Fusarium culmorum*)等产生,主要存在于小麦、玉米等粮谷类作物及其制品中,是粮谷类食品中污染最为普遍的

基金项目:北京市自然科学基金面上项目(6222012)、北京市农林科学院科技创新能力建设专项(KJ CX20230217)

**Fund:** Supported by the Beijing Natural Science Foundation (6222012), and the Beijing Academy of Agriculture and Forestry Science and Technology Innovation Capacity Building Project (KJ CX20230217)

\*通信作者:王蒙,博士,研究员,主要研究方向为农产品安全与营养健康。E-mail: wangm@iqstt.cn

\*Corresponding author: WANG Meng, Ph.D, Professor, Institute of Quality Standard and Testing Technology of Beijing Academy of Agriculture and Forestry Sciences, No.11, Shuguanghuayuan Road, Beijing 100097, China. E-mail: wangm@iqstt.cn

一种真菌毒素<sup>[1]</sup>。DON 具有很强的毒性,易对人类健康造成威胁,早在上世纪 70 年代就被联合国粮食及农业组织(Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO)和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)定为最危险的自然发生的食品污染物,也已被国际癌症研究机构公布为三类致癌物<sup>[2]</sup>。DON 污染在全球各地均有发生,以温暖多雨、气候潮湿地区更为严重,我国华南、华中和华东地区受呕吐毒素的污染程度明显高于其他地区,且我国绝大部分地区受到呕吐毒素的污染<sup>[3]</sup>。通过对我国 2020 年 29 个省、自治区、直辖市中销售的 13 种产自当地的粮食,共计 3414 个样本进行检测,表明 DON 的检出率为 98.21%,超标率为 1.64%,其中玉米和面粉样品中 DON 超标情况较为严重<sup>[4]</sup>。小麦和玉米及其制品在我国居民日常饮食中占有重要比例, DON 污染也已经成为我国食品安全的重大问题,因此寻找良好的干预 DON 诱导的毒性损伤策略具有重要的现实意义。

目前已有研究报道多种生物制剂,包括益生菌、生物活性物质和抗氧化剂等,对 DON 毒性的防治具有良好的效果<sup>[5]</sup>。天然酚类化合物是一类广泛存在于自然界的植物次生代谢产物,广泛分布于水果、蔬菜、药食同源等食品中,具有广泛的生物学作用,包括抗菌、抗炎、抗过敏、保肝、抗血栓、抗病毒、抗癌和血管扩张等作用<sup>[6]</sup>。由于酚类化合物安全无毒、来源广泛等优点,近年来使用酚类化合物作为天然保护剂来防治真菌毒素引起的损伤引起人们广泛关注。目前已有大量的研究证明天然酚类化合物在治疗和预防 DON 引起的机体损伤具有显著效果,然而对其作用机制方面仍然缺乏系统详细的概述。本文综述了数种天然酚类化合物防治 DON 毒性损伤的效果与作用机制,旨在为今后 DON 的防治研究提供理论指导。

## 1 DON 的毒性作用

体内外研究结果证实特定剂量的 DON 能够对动物和人体的肠道系统、免疫系统、神经系统、生殖系统、肝肾、脾等系统和器官产生一定的毒性作用<sup>[7]</sup>。不同种属动物实验研究结果表明, DON 能影响多种动物,但其敏感程度不同,敏感程度依次为猪>啮齿动物>狗>猫>家禽>反刍动物<sup>[8]</sup>,因此大多数研究采用猪及猪源细胞建立损伤模型。DON 的毒性作用可能是由于其抑制了肽基转移酶活性中心,干扰了 DNA 连接酶的活性从而影响蛋白质和 DNA 的合成<sup>[9]</sup>。氧化应激、线粒体凋亡、内质网应激、核糖体应激、脂质过氧化和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等是 DON 诱导毒性作用的关键作用机制<sup>[10]</sup>。

### 1.1 DON 的肠道毒性

肠道是 DON 在动物体内的重要靶器官, DON 暴露可对肠道屏障造成不同程度的破坏<sup>[11]</sup>。肠道屏障可分为物理

屏障、免疫屏障、生物屏障和化学屏障 4 部分,其中最为关键的是肠道物理屏障和免疫屏障。DON 破坏肠道黏膜结构,损伤其屏障功能,导致其防御能力下降。DON 的肠道毒性效应主要表现为缩短肠道绒毛高度、损害肠道组织完整性、抑制肠道细胞分化、破坏肠道菌群平衡,减少营养吸收、诱导炎症反应、损伤上皮先天免疫等系列负面效应<sup>[12]</sup>。

### 1.2 DON 的免疫毒性

现阶段大量细胞模型及动物模型的研究结果表明,真菌毒素的膳食暴露与慢性肠道炎症有关<sup>[13]</sup>。肠上皮细胞除了具有消化、吸收的功能外,还具有提取和释放分泌型免疫球蛋白 A (secretory immunoglobulin A, sIgA)的免疫功能。sIgA 是肠道黏膜细胞分泌量最多的免疫球蛋白<sup>[14]</sup>。DON 对动物机体免疫功能产生负面影响,主要是通过破坏先天性免疫屏障,损伤免疫器官和免疫细胞引起。DON 破坏了肠道黏膜生物多样性,从而破坏生物屏障,导致机体免疫机能下降,生长受阻<sup>[15]</sup>。DON 对机体和细胞的氧化损伤、血液毒性、基因毒性等也会间接降低机体的免疫功能<sup>[16]</sup>。此外, DON 对体液免疫的影响与剂量有密切关系。DON 在低浓度时能诱导辅助性 T 细胞炎性细胞因子和趋化因子过表达。高浓度 DON 能明显诱导胸腺细胞凋亡,抑制其增殖<sup>[17]</sup>。

### 1.3 DON 的神经毒性

DON 具有一定的神经毒性, DON 可以直接穿过血脑屏障到达大脑,进入屏障后 DON 迅速达到最高峰,促进大脑内 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量的升高,干扰脑干最后区的调控功能,诱导动物产生味觉厌恶,进而使得动物产生拒食甚至呕吐的行为<sup>[18]</sup>。5-HT 是由肠嗜铬细胞产生并在肠道中释放,与迷走神经的传入神经元的末端相互作用,影响神经信号,促进使食欲减退的食欲荷尔蒙的分泌,从而使得动物产生拒食甚至呕吐的行为。除了作用于肠道外, 5-HT 也能够通过血液循环直接影响中枢神经系统,从而引起大脑的异常活动<sup>[19]</sup>。

### 1.4 DON 的生殖毒性

DON 具有一定的生殖毒性。研究报道,摄入 DON 会对母猪卵巢产生毒性作用,影响卵泡发育并干扰猪的生殖参数<sup>[20]</sup>。DON 刺激能够导致内质网应激相关蛋白丰度增加,从而诱导牛卵巢卵膜细胞凋亡<sup>[21]</sup>。此外, DON 也可引起雄性小鼠生殖器官萎缩、精子质量下降、生殖细胞变性、性激素分泌紊乱等生殖系统损伤<sup>[22]</sup>。

### 1.5 DON 的肝肾毒性

肝脏是真菌毒素在体内的主要代谢器官,毒素及其代谢物极易在肝脏中大量蓄积,进而诱发肝组织损伤。肾脏是主要的排泄器官,毒素及其代谢物可通过肝肠循环进入肾脏,由于肾脏血流量大,毒素可被大量运往肾组织,

进而对肾脏产生强烈的毒害作用。大部分镰刀菌毒素可诱发肝脏和肾脏毒性<sup>[23]</sup>。DON 会增加小鼠肾脏细胞凋亡率, 升高血清肌酐和血尿素氮水平, 引起氧化应激造成一定的肾毒性<sup>[24]</sup>。给 5 周龄仔猪喂食 1.5 mg/kg DON 污染的饲料 28 d 后, 肝脏出现明显病变, 出现肝索紊乱、肝细胞胞浆空泡化和巨细胞增多, 表明 DON 能够对仔猪产生一定的肝毒性<sup>[25]</sup>。

## 2 对 DON 诱导的毒性损伤具有保护作用的天然酚类化合物

酚类化合物的种类复杂, 可以根据化合物分子结构和苯酚亚基数量对其进行划分。根据化合物分子结构差异可以将酚类化合物分为酚酸类、黄酮类、二苯乙烯类和木脂素类 4 大类; 根据苯酚亚基的数量将酚类化合物分为简单酚和多酚两类, 酚酸类物质属于简单酚, 黄酮类、二苯乙烯类、木脂素类化合物属于多酚类物质<sup>[26]</sup>。表 1 列出了能够在体内或体外对 DON 诱导毒性损伤起保护作用的不同类型的天然酚类化合物, 为进一步探索天然酚类物质对 DON 诱导的毒性作用的保护机制提供研究基础。其中白藜芦醇属于二苯乙烯类; 槲皮素、山奈酚、黄芩苷、芒果苷、二氢杨梅素、落新妇苷属于黄酮类; 阿魏酸、姜黄素、绿原酸、迷迭香酸属于酚酸类。

白藜芦醇是一种广泛分布于植物界中的二苯乙烯类多酚化合物, 在葡萄、蓝莓、花生等食品中多有分布<sup>[44]</sup>。多项研究通过动物实验和细胞实验发现白藜芦醇能够有效缓解 DON 诱导的断奶仔猪肠道损伤, 缓解断奶仔猪肠道和猪肠道细胞内的氧化应激、炎症反应以及细胞凋亡, 恢复 DON 诱导的肠屏障功能障碍, 积极调节肠道微生物群<sup>[27-32]</sup>。

黄酮类成分广泛存在于水果、蔬菜以及药食同源中草药中, 它具有多种药理学活性, 如抗氧化、心脏保护、免疫调节、抗肿瘤、抗过敏等作用<sup>[45]</sup>。以槲皮素为例, 槲皮素是一种广泛存在于苹果、西番莲、荞麦、红茶和绿茶、无花果、柑橘类水果、葡萄等水果和蔬菜中的天然黄酮类化合物, 研究发现 1 mmol/L 槲皮素预处理 6 h 能够有效抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)产生、阻止 ROS 参与脂质过氧化、保持 SH-SY5Y 神经细胞内谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平稳定、维持线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)和 DNA 完整性<sup>[33]</sup>。此外, 对于 DON 诱导的其他细胞损伤模型, 槲皮素也能够起到抗氧化作用, 20  $\mu\text{mol/L}$  槲皮素预处理 IPEC-J2 细胞 24 h, 能够显著降低细胞内氧化应激水平, 升高细胞中跨上皮电阻以保持细胞的完整性, 从而发挥保护作用<sup>[34]</sup>。山奈酚、黄芩苷、芒果苷、二氢杨梅素、落新妇苷等黄酮类化合物对 DON 诱导的毒性损伤也都有较好的保护效果<sup>[35-39]</sup>。

酚酸是植物源食品中天然存在的酚类化合物的一种,

在水果、蔬菜、咖啡、茶叶、葡萄酒、啤酒及橄榄油等日常食品中含量较高<sup>[46]</sup>。根据现有研究结果表明, 阿魏酸、姜黄素、绿原酸、迷迭香酸等酚酸类物质能够对 DON 诱导的体外 IPEC-J2 细胞损伤模型起到较好的预防和治疗效果<sup>[40-43]</sup>。

## 3 天然酚类化合物对 DON 诱导的毒性损伤的保护机制

天然酚类化合物对 DON 诱导的毒性损伤具有较好的防治效果, 以下总结了多种天然酚类化合物对 DON 诱导毒性损伤的作用机制, 主要涉及降低氧化应激水平、缓解炎症反应、减少细胞凋亡、增强肠屏障功能等方面, 其部分机制如图 1 所示。为寻找更多的天然酚类化合物防治 DON 诱导的毒性损伤提供参考。

### 3.1 天然酚类化合物能够降低 DON 诱导的氧化应激

氧化应激被认为是 DON 引起肝毒性、免疫毒性、肠道毒性等毒性效应的重要机制<sup>[48]</sup>。DON 暴露会造成抗氧化酶活性降低、细胞内 ROS 水平升高和脂质过氧化物的发生, 从而诱导氧化应激, 造成氧化损伤<sup>[49]</sup>。目前研究发现天然酚类化合物发挥对 DON 诱导的氧化损伤主要是通过激活 Nrf2-Keap1-ARE 信号通路以及缓解线粒体损伤两条主要途径来实现。

#### 3.1.1 天然酚类化合物能够激活 Nrf2-Keap1-ARE 通路

Nrf2-Keap1-ARE 通路是现阶段被广泛认同的一条抗氧化通路, 在调控细胞氧化应激水平方面具有重要作用。Nrf2 是一种参与细胞氧化应激反应以维持氧化还原平衡的转录因子。在稳态条件下, Nrf2 出现在细胞质中, 并与 Keap1 连接; 在氧化应激条件下, Nrf2 从无活性的 Keap1-Nrf2 复合物中解离并易位到细胞核, 并与 ARE 结合, 进而促进相关抗氧化相关指标的表达, 如 HO-1、SOD、GSH、GSH-PX、CAT 等<sup>[50-51]</sup>。在一项使用 IPEC-J2 细胞的体外研究中发现, 用 15  $\mu\text{mol/L}$  白藜芦醇预处理 24 h 能够激活 Nrf2 信号通路, 减轻 DON 带来的氧化应激损伤, Nrf2 siRNA 敲除消除了白藜芦醇对 DON 引起的肠道细胞毒性的保护作用, 表明白藜芦醇能够通过激活 Nrf2 信号通路发挥肠道保护作用<sup>[29]</sup>。Al-SAEED<sup>[37]</sup>通过体外实验证明芒果苷能够通过激活 Nrf2 从而调节的抗氧化酶基因表达, 对 DON 诱导的 HUVEC 细胞氧化应激反应具有保护作用。芒果苷降低了细胞内 ROS 和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平, 提高了 SOD 和 CAT 活性。60  $\mu\text{mol/L}$  阿魏酸预处理 IPEC-J2 细胞 12 h 可以激活 Nrf2-keap1 途径, 从而上调细胞内 SOD、CAT、GSH、GSH-Px 等抗氧化酶的水平, 减轻 40  $\mu\text{mol/L}$  DON 对细胞造成的氧化应激损伤<sup>[40]</sup>。

表 1 对 DON 诱导的毒性损伤起保护作用的天然酚类化合物  
Table 1 Natural phenolic compounds that protect against toxic damage induced by DON

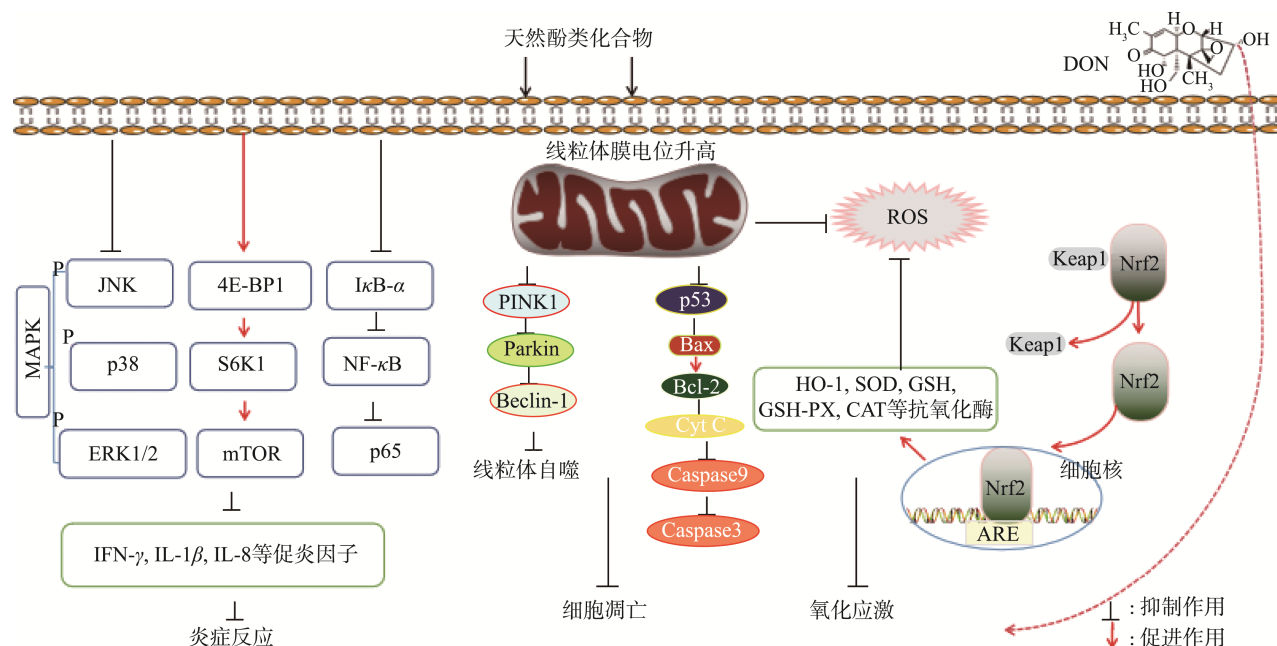
| 名称   | 植物来源                                         | 作用对象       | 给药方式、剂量及时间                                                                     | 保护效果或机制                                                                                                   | 参考文献 |
|------|----------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 白藜芦醇 | 主要存在于葡萄、蓝莓、花生等食品中                            | IPEC-J2 细胞 | 50 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇处理 12 h (1 h 预处理, 和 4 $\mu\text{mol/L}$ DON 共处理 11 h) | 1. 恢复 DON 诱导的跨上皮电阻降低和细胞旁通透性增加, 促进紧密连接蛋白的表达增强肠道屏障功能, 抑制细菌易位;<br>2. 缓解细胞炎症反应;<br>3. 抑制 MAPK 信号通路的激活         | [27] |
|      |                                              | 断奶仔猪       | 300 mg/kg 白藜芦醇和 2.65 mg/kg DON 共处理, 21 d                                       | 增加断奶仔猪小肠绒毛高度和空肠绒毛高度与隐窝深度的比率, 明显改善断奶仔猪肠道形态损伤, 增强仔猪肠道的机械屏障, 降低空肠内的氧化应激水平                                    | [28] |
|      |                                              | IPEC-J2 细胞 | 15 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇预处理 24 h; 0.5 $\mu\text{g/mL}$ DON 处理 24 h            | 1. 提高细胞活力、促进细胞增殖; 2. 降低细胞内氧化应激水平, 抑制细胞凋亡;<br>3. 激活 Nrf2 信号通路                                              | [29] |
|      |                                              | 断奶仔猪       | 300 mg/kg 白藜芦醇和 3.8 mg/kg DON 共处理, 28 d                                        | 1. 提高抗氧化能力;<br>2. 缓解空肠内的炎症反应;<br>3. 抑制细胞凋亡;<br>4. 积极调节肠道微生物群                                              | [30] |
|      |                                              | 断奶仔猪       | 300 mg/kg 白藜芦醇和 3.8 mg/kg DON 共处理, 28 d                                        | 1. 减少回肠内线粒体自噬;<br>2. 改善线粒体功能                                                                              | [31] |
| 槲皮素  | 广泛存在于水果和蔬菜中, 包括苹果、西番莲、荞麦、红茶和绿茶、无花果、柑橘类水果、葡萄等 | IPEC-J2 细胞 | 15 $\mu\text{mol/L}$ 白藜芦醇预处理 24 h; 0.5 $\mu\text{g/mL}$ DON 处理 24 h            | 1. 增强细胞的备用呼吸能力;<br>2. 提高细胞总 ATP 和 NAD                                                                     | [32] |
|      |                                              | 断奶仔猪       | 300 mg/kg 白藜芦醇和 3.8 mg/kg DON 共处理, 28 d                                        | 1. 提高抗氧化能力;<br>2. 缓解空肠内的炎症反应;<br>3. 增加回肠绒毛高度;<br>4. 积极调节肠道微生物群                                            |      |
|      |                                              | SH-SY5Y 细胞 | 1 mmol/L 槲皮素预处理 6 h; 100 $\mu\text{mol/L}$ DON 处理 24 h                         | 1. 减少活性氧产生、恢复线粒体膜电位、维持抗氧化酶水平和保护核 DNA 完整性;<br>2. 上调脑神经元标志物基因表达、缓解细胞凋亡                                      | [33] |
|      |                                              | IPEC-J2 细胞 | 20 $\mu\text{mol/L}$ 槲皮素预处理 24 h; 1 $\mu\text{mol/L}$ DON 处理 1 h               | 1. 升高细胞中跨上皮电阻保持细胞的完整性;<br>2. 降低细胞内氧化应激水平                                                                  | [34] |
| 山奈酚  | 广泛存在于水果和蔬菜及中草药等天然植物中                         | Caco-2 细胞  | 100 $\mu\text{mol/L}$ 山奈酚预处理 24 h; 5 $\mu\text{mol/L}$ DON 处理 24 h             | 通过 PKA 和 MAPK/ERK 通路影响紧密连接蛋白和黏附连接蛋白的表达和组装, 从而改善 Caco-2 细胞单层的屏障功能                                          | [35] |
| 黄芩苷  | 从中药黄芩中提取                                     | 断奶仔猪       | 0.1% 黄芩苷和 4 mg/kg DON 共处理, 14 d                                                | 1. 提高仔猪的生长性能;<br>2. 缓解炎症反应;<br>3. 提高抗氧化能力;<br>4. 改善肠道形态;<br>5. 抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路;<br>6. 激活 mTOR 信号通路 | [36] |

表 1(续)

| 名称 | 植物来源 | 作用对象 | 给药方式、剂量及时间 | 保护效果或机制 | 参考文献 |
|----|------|------|------------|---------|------|
|----|------|------|------------|---------|------|

|       |                                                  |            |                                                                                        |                                                                                                     |      |
|-------|--------------------------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 芒果苷   | 从药用植物知母的干燥根茎, 植物扁桃、水果芒果的叶、果实、树皮中分离出来             | HEVECs 细胞  | 25 $\mu\text{mol/L}$ 芒果苷预处理 24 h; 5 $\mu\text{mol/L}$ DON 处理 24 h                      | 通过激活 Nrf2 信号通路抑制 DON 诱导的 HUVEC 细胞氧化应激损伤                                                             | [37] |
| 二氢杨梅素 | 源自显齿蛇葡萄属植物                                       | IPEC-J2 细胞 | 40 $\mu\text{mol/L}$ 二氢杨梅素和 250 ng/mL DON 共处理 24 h                                     | 1. 降低细胞内氧化应激水平;<br>2. 缓解炎症反应;<br>3. 恢复细胞活力, 减少细胞凋亡; 4. 恢复 DON 诱导的代谢途径的代谢紊乱, 包括组氨酸代谢、谷氨酸代谢和花生四烯酸代谢   | [38] |
| 落新妇苷  | 从贯叶金丝桃、黄杞叶和其他植物中分离出来                             | IPEC-J2 细胞 | 20 $\mu\text{g/mL}$ 落新妇苷和 0.5 $\mu\text{g/mL}$ DON 共处理 6 h                             | 1. 降低细胞内氧化应激水平;<br>2. 缓解炎症反应;<br>3. 提高细胞活性, 减少细胞凋亡; 4. 增强肠屏障功能;<br>5. 增强营养运输                        | [39] |
| 阿魏酸   | 广泛存在于蔬菜和水果中, 如西红柿、甜玉米等食品, 也是多种中草药的主要活性成分, 如黄连和当归 | IPEC-J2 细胞 | 60 $\mu\text{mol/L}$ 阿魏酸预处理 12 h; 40 $\mu\text{mol/L}$ DON 处理 12 h                     | 1. 提高细胞活性;<br>2. 抑制细胞内氧化应激水平和炎症反应;<br>3. 激活 Keap1/Nrf2 信号通路;<br>4. 抑制 MAPKs 和 NF- $\kappa$ B 信号通路激活 | [40] |
| 姜黄素   | 从中药姜黄根茎中分离出来                                     | KM 小鼠      | 75 mg/kg/150 mg/kg 姜黄素和 2.4 mg/kg DON 共处理, 7 d                                         | 通过调节 Nrf2/p53 介导的凋亡通路和 NF- $\kappa$ B/MLCK 介导的途径来减轻 DON 诱导的小鼠肠上皮屏障损伤                                | [41] |
| 绿原酸   | 存在于各种食品和药用植物中, 如金银花、杜仲、咖啡和茶                      | IPEC-J2 细胞 | 40 $\mu\text{g/mL}$ 预处理 1 h; 0.5 $\mu\text{g/mL}$ DON 处理 6 h                           | 1. 提高细胞活性;<br>2. 缓解细胞内炎症反应;<br>3. 减少细胞凋亡;<br>4. 增强肠屏障功能;<br>5. 增强营养运输                               | [42] |
| 迷迭香酸  | 主要存在于唇形科、紫草科、葫芦科、桦树科、伞形科的等多种植物中                  | IPEC-J2 细胞 | 50 $\mu\text{mol/L}$ 迷迭香酸预处理 24 h; 1 $\mu\text{mol/L}$ DON 和 5 nmol/L T-2 处理 48 h/72 h | 1. 迷迭香酸能够恢复 DON 和 T-2 共处理造成细胞单层的 TEER 降低;<br>2. 降低细胞内的炎症反应水平和氧化应激水平                                 | [43] |

注: Nrf2: nuclear factor erythroid 2-related factor 2, 核因子 E2 相关因子 2; Keap1: Kelch-like ECH-associated protein1, Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白 1; ATP: adenosine triphosphate, 三磷酸腺苷; NAD: nicotinamide adenine dinucleotide, 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸; PKA: protein kinase A, 蛋白激酶 A; ERK: extracellular regulated protein kinases, 细胞外信号相关激酶; NF- $\kappa$ B: nuclear factor kappa-B, 核因子  $\kappa$ B; MLCK: myosin light chain kinase, 肌球蛋白轻链激酶; TEER: transepithelial electrical resistance, 跨上皮电阻; mTOR: mammalian target of rapamycin, 雷帕霉素靶蛋白。



注: phosphorylation, 磷酸化; JNK: c-Jun N-terminal kinase c-Jun, N-末端激酶; ERK1/2: extracellular regulated protein kinases1/2, 细胞外信号相关激酶 1/2; 4E-BP1: eukaryotic translation initiation factor 4E binding protein 1, 真核启动因子 4E 结合蛋白 1; S6K1: ribosomal protein S6 kinase B1, 核糖体 S6 蛋白激酶 1; IκB-α: nuclear factor kappa-B inhibitor alpha, 核因子 κB 抑制蛋白 α; PINK1: PTEN induced putative kinase 1, PTEN 诱导假定激酶 1; Parkin: Parkinsons disease protein, 帕金森病蛋白; Beclin-1: Bcl-2 同源结构域蛋白; Bax: Bcl-2 相关 X 蛋白; Bcl-2: B-cell lymphoma/leukemia 2, B 淋巴瘤白血病-2 蛋白; Cyt C: Cytochrome C, 细胞色素 C; Caspase9: 半胱氨酸蛋白酶-9; Caspase3: 半胱氨酸蛋白酶-3; HO-1: heme oxygenase-1, 血红素加氧酶 1; SOD: superoxide dismutase, 超氧化物歧化酶; GSH-PX: glutathione peroxidase, 谷胱甘肽过氧化物酶; CAT: catalase, 过氧化氢酶; IFN-γ: interferon-γ, 干扰素-γ; IL-1β: interleukin-1β, 白介素-1β; IL-8: interleukin-8, 白介素-8; ARE: anti-oxidative response element 抗氧化反应元件。

图 1 天然酚类化合物对 DON 诱导的毒性损伤的主要保护机制<sup>[27,36-37,40,42,47]</sup>

Fig.1 Primary protective mechanisms of natural phenolic compounds against toxic damage induced by DON<sup>[27,36-37,40,42,47]</sup>

### 3.1.2 天然酚类化合物能够缓解 DON 诱导的线粒体损伤

线粒体途径是调节机体内氧化应激水平的另一重要机制,线粒体是细胞内活性氧产生的主要场所和细胞凋亡的调控中心<sup>[52]</sup>。HUANG 等<sup>[31]</sup>通过体内外模型相结合研究发现,断奶仔猪用 300 mg/kg 的白藜芦醇和 3.8 mg/kg 的 DON 共处理 28 d,仔猪回肠中线粒体自噬相关基因 mRNA 相对丰度和蛋白质表达能够显著下调。15 μmol/L 白藜芦醇预处理 IPEC-J2 细胞 24 h 后,再以 0.5 μg/mL 剂量的 DON 处理细胞,能显著提高 IPEC-J2 细胞的线粒体备用呼吸能力,增加细胞内 NAD 和 ATP 的比率,改善 DON 诱导的体外细胞线粒体损伤,更有力地证明了白藜芦醇可以通过线粒体自噬途径来减轻 DON 诱导的氧化应激损伤。HONG 等<sup>[28]</sup>的研究得到了类似的结论,断奶仔猪同时食用 300 mg/kg 白藜芦醇和 2.65 mg/kg DON 21 d 后,仔猪空肠粘膜 SOD 活性和总抗氧化能力(total antioxidant capacity, T-AOC)显著升高,MDA 和 ROS 含量显著降低,并且显著升高了空肠线粒体膜电位,表明白藜芦醇能够有效缓解 DON 诱导的断奶仔猪氧化应激,减少线粒体损伤,改善仔猪的生长性能。综上所述,白藜芦醇、芒果苷、阿魏酸等来源于日常食品

的天然酚类化合物具有较好的抗 DON 氧化损伤的效果,有较大的应用前景。

### 3.2 天然酚类化合物能够缓解 DON 诱导的炎症反应以及肠道屏障功能障碍

DON 能够作用于肠上皮细胞内质网,导致未折叠或错误折叠的蛋白质在内质网中过量累积,从而引发内质网应激,持续的内质网应激则会造成动物肠黏膜屏障损伤并诱发肠道炎症<sup>[53]</sup>。MAPK 信号通路是生物体内重要的信号转导系统之一,包括 ERK1/2、p38 MAPK 和 JNK,在各种人类疾病的炎症反应中发挥着重要作用<sup>[54]</sup>。NF-κB 是一个转录因子家族,调节大量参与重要生理过程的基因,包括细胞炎症和免疫反应<sup>[55]</sup>。多种天然酚类化合物能够缓解 DON 诱导的炎症损伤、肠屏障功能障碍的研究已被广泛报道。

白藜芦醇能够通过促进紧密连接蛋白 4 (claudin-4)在紧密连接(tight junction, TJ)复合体中的组装来恢复 DON 诱导的屏障功能损伤。白藜芦醇的应用也降低 IPEC-J2 细胞内炎症反应,降低细胞内 IL-8 等促炎因子水平, p38、ERK、JNK 等关键蛋白的磷酸化水平显著下降,因此推测白藜芦

醇对 TJ 结构和功能的调节可能涉及 MAPK 信号通路<sup>[27]</sup>。白藜芦醇在 DON 诱导的动物损伤模型上也表现出同样的保护作用, 它能增加断奶仔猪小肠绒毛高度和空肠绒毛高度与隐窝深度的比率, 明显改善断奶仔猪肠道形态损伤, 增强仔猪肠道的机械屏障<sup>[28]</sup>。黄芩苷能够通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路的激活, 从而抑制炎症反应减少疾病<sup>[56]</sup>。NF- $\kappa$ B 和 mTOR 信号通路在机体的抗氧化应激和抗炎中发挥着重要作用。LIAO 等<sup>[36]</sup>的一项持续 14 d 断奶仔猪实验结果表明, 在断奶仔猪的日常喂养中添加 0.1% 黄芩苷可以通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路、激活 mTOR 信号来改善 4 mg/kg DON 对断奶仔猪造成的生长性能损害、肠道炎症和氧化应激。添加黄芩苷可以恢复饲喂 DON 污染饮食造成的仔猪肠道形态的损伤, 包括绒毛高度、隐窝深度以及空肠和回肠的绒毛高度/隐窝深度比率。阿魏酸<sup>[40]</sup>也能够通过抑制 MAPKs 和 NF- $\kappa$ B 信号通路激活来缓解 DON 诱导的 IPEC-J2 细胞内的炎症反应。WANG 等<sup>[35]</sup>通过蛋白组学的研究方法发现 100  $\mu$ mol/L 山奈酚预处理能够对 DON 诱导的 Caco-2 细胞屏障功能障碍模型起保护作用, 山奈酚通过 PKA 和 MAPK/ERK 通路影响紧密连接蛋白和粘附蛋白的表达和组装, 从而改善 Caco-2 细胞单层屏障功能。50  $\mu$ mol/L 迷迭香酸预处理 IPEC-J2 细胞能够降低细胞内的炎症反应水平和氧化应激水平, 恢复 DON 和 T-2 毒素共处理造成细胞单层的 TEER 降低, 修复 DON、T-2 毒素带来的细胞损伤<sup>[43]</sup>。

### 3.3 天然酚类化合物能够缓解 DON 诱导的细胞凋亡

细胞凋亡是 DON 造成细胞毒性的重要途径, 细胞凋亡又称程序化死亡, 是正常机体细胞内外刺激因子启动的一个主动、有序的过程, 受到严格的调控信号调节<sup>[57]</sup>。DON 具有很强的细胞毒性, 并且对于各类细胞都有一定的细胞毒性, 可以在细胞水平上诱导凋亡<sup>[9]</sup>。受损线粒体产生的过量 ROS 会激活 p53 和 Caspase 等蛋白, 从而引发细胞凋亡。大量体内外研究显示, 天然酚类化合物能够下调促凋亡相关蛋白如 Caspase-9、Caspase-3、Bax 的表达, 上调抗凋亡 Bcl-2 的表达, 维持抗凋亡与促凋亡蛋白间的平衡; 同时, 能够稳定线粒体膜的通透性, 抑制 Cyt-C 的释放, 从而减轻线粒体介导的凋亡<sup>[47]</sup>。QIU 等<sup>[30]</sup>的研究表明在断奶仔猪的基础日粮中添加 300 mg/kg 的白藜芦醇能够对 3.8 mg/kg DON 引起的肠道氧化损伤和炎症反应起保护作用, 提高断奶仔猪的抗氧化能力, 降低小肠内的氧化应激水平, 下调 Caspase-3 表达, 在一定程度上改善 DON 诱导的肠细胞凋亡。二氢杨梅素是一种源自显齿蛇葡萄属植物的天然黄酮, 具有强大的抗氧化和抗炎特性, 可以通过减少肠道氧化应激、炎症和细胞凋亡, 有效缓解 DON 诱导的猪肠上皮细胞毒性<sup>[38]</sup>。此外一项采用 KM 小鼠的体内实验表明姜黄素也能够通过调节 Nrf2/p53 介导的凋亡通路缓

解 DON 诱导的细胞凋亡<sup>[41]</sup>。

### 3.4 天然酚类化合物能够调节 DON 诱导的肠道微生物菌群失衡

DON 导致肠道微生物菌群失衡, 使肠屏障功能失调并且损害局部免疫反应, 进而导致系统毒性的发生<sup>[58]</sup>。在断奶仔猪的基础日粮中添加 300 mg/kg 的白藜芦醇能够对 3.8 mg/kg DON 引起的肠道菌群紊乱起到调节作用, 使罗氏菌属(*Roseburia*)和丁酸盐浓度增加、类杆菌和未鉴定肠杆菌科水平降低<sup>[30]</sup>。同样, QIU 等<sup>[32]</sup>在另外一项研究中发现同等剂量的白藜芦醇能够增加肠道中芽孢杆菌纲、乳杆菌目、乳杆菌科和加氏乳杆菌属的丰度, 改善肠道菌群, 从而减轻 DON 诱导的肠道微生物群失衡。

### 3.5 天然酚类化合物改善 DON 诱导的肠道营养吸收和运输障碍

先前的研究表明, DON 可以诱导细胞炎症和凋亡, 破坏肠道屏障的完整性, 影响肠道形态, 减少猪小肠内的营养物质吸收和运输效率<sup>[59]</sup>。小肠是营养消化和吸收的主要器官。营养转运蛋白如钠-葡萄糖协同转运蛋白 1 (sodium glucose cotransporter1, SGLT1)、葡萄糖转运蛋白 2 (glucose transporter2, GLUT2)、丙氨酸-丝氨酸-半胱氨酸转运蛋白 2 (alanine-serine-cysteinetransport2, ASCT2) 和肠道肽转运蛋白 1 (peptide transporter 1, PepT1) 在蛋白质、碳水化合物和氨基酸的吸收中发挥重要作用。SGLT1 参与小肠葡萄糖吸收过程中的主动转运, GLUT2 为葡萄糖吸收提供了肠道葡萄糖通道, ASCT2 是一种主要转运中性氨基酸的氨基酸转运载体, PepT1 是一种寡肽转运蛋白<sup>[39,60]</sup>。使用绿原酸 40  $\mu$ g/mL 预处理 1 h 可以减轻 DON 对 IPEC-J2 肠道细胞的毒性, 增加 *PepT1* 和 *GLUT2* 基因的 mRNA 丰度, 改善营养吸收和运输<sup>[42]</sup>。20  $\mu$ g/mL 的落新妇苷可上调 *PepT1* 基因表达, 下调 *ASCT2* 和 *GLUT2* 基因表达, 改善营养吸收和运输<sup>[39]</sup>。

## 4 结语与展望

由于天然酚类化合物具有安全无毒、来源广泛、生物活性强大等优点, 以及 DON 食品污染也成为我国食品安全的重大问题, 近年来使用酚类化合物作为天然保护剂来防治 DON 引起的机体损伤引起广泛关注。天然酚类化合物对 DON 毒性损伤的保护机制主要涉及降低氧化应激水平、缓解炎症反应、抑制细胞凋亡等方面。本文综述的天然酚类化合物对 DON 毒性损伤均表现较好的预防和治疗效果, 但仍旧有一些问题需要进一步思考和探讨。

第一, 现阶段对于天然酚类化合物对于 DON 损伤的保护作用多集中在对肠道的保护, 对于其他组织器官的保护作用的研究较少。DON 能够对动物和人体的肠道系统、免疫系统、神经系统、生殖系统、肝肾、脾等多个系统和

器官产生毒性作用, 这些方面的损伤也不容忽视, 因此天然酚类化合物对机体其他毒性的防治研究也可以成为今后实验研究的一个重点方向。

第二, 文献报道的天然酚类化合物对 DON 毒性损伤的保护作用的实验研究在研究方法、给药方式、损伤模型的构建也不尽相同。采用动物体内模型的实验研究多应用 DON 和酚类化合物共处理的给药方式, 采用细胞体外模型的实验研究多应用酚类化合物预处理的方案, 由于处理方案不一致, 两种方案是否对其保护作用产生影响。此外即使采用同一种模型, DON 染毒的剂量也不尽相同, 在这种情况下天然酚类化合物对不同的损伤程度的细胞的保护作用是否会受到影响。为了验证这些问题, 需要进一步的实验研究去证明。

第三, 现阶段对于天然酚类化合物的研究多集中在单一化合物上, 如果同时使用结构和类型相似两种或者多种天然酚类化合物, 保护效果是否可以更优, 能否起到协同增效作用。对其发挥作用的分子机制需要进一步的研究, 探讨它们能否通过相同或是不同的作用靶点起作用。

第四, 天然酚类化合物发挥抗氧化、抗炎作用、抗凋亡作用的通路之间是否会有相互作用, 不同通路之间的相互作用机制还并未阐明, 后续研究中可以结合转录组学、蛋白组学、代谢组学以及脂质组学等多组学技术构建关联分析, 寻找新的干预靶点, 更加全面地阐明天然酚类化合物对 DON 诱导的毒性作用的保护效果及机制。

第五, 目前自然界存在着大量的天然酚类化合物, 但是已被报道能够发挥对 DON 诱导的毒性损伤的只占很小一部分, 其中对白藜芦醇的研究较多。因此, 对于探索挖掘具有防治 DON 毒性损伤的天然酚类化合物仍有很大空间。

综上所述, 天然酚类化合物防治 DON 毒性损伤仍具有较大的研究价值, 接下来需要加大对天然酚类化合物防治 DON 毒性损伤的研究力度, 进一步深入开展相关体内实验, 继而能够为 DON 防治提供相应理论基础, 为我国食品质量安全问题的解决提供新的思路。

## 参考文献

- [1] 李依玲, 刘佳琳, 黄娇, 等. 中国不同地区居民经小麦及其制品摄入脱氧雪腐镰刀菌烯醇暴露评估[J]. 卫生研究, 2022, 51(5): 815–822.  
LI YL, LIU JL, HUANG J, *et al.* Exposure assessment of deoxynivalenol in wheat and its products among residents in different regions of China [J]. J Hyg Res, 2022, 51(5): 815–822.
- [2] 姜冬梅, 王荷, 武琳霞, 等. 小麦中呕吐毒素研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(2): 423–432.  
JIANG DM, WANG H, WU LX, *et al.* Research progress of deoxynivalenol in wheat [J]. J Food Saf Qual, 2020, 11(2): 423–432.
- [3] 程传民, 柏凡, 李云, 等. 2013 年小麦类饲料原料中霉菌毒素污染情况调查[J]. 粮食与饲料工业, 2014, 9: 41–46.  
CHENG CM, BAI F, LI Y, *et al.* Investigation on mycotoxin contamination situation of wheat feed raw materials in 2013 [J]. Cere Feed Ind, 2014, 9: 41–46.
- [4] 段鸿渐, 李汶霞, 郝得隆, 等. 2020 年我国粮食及其产品中脱氧雪腐镰刀菌烯醇毒素污染情况与分布特征[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(22): 8948–8953.  
DUAN HJ, LI WX, HAO DL, *et al.* Pollution situation and distribution characteristics of deoxynivalenol toxin in grains and their products in China in 2020 [J]. J Food Saf Qual, 2021, 12(22): 8948–8953.
- [5] 邓诣群, 林如琴, 吴思婷, 等. 呕吐毒素的毒理机制及防治策略研究进展[J]. 华南农业大学学报, 2022, 43(6): 87–96.  
DENG YQ, LIN RQ, WU ST, *et al.* Research progress in toxicological mechanism and prevention strategy of deoxynivalenol [J]. J South China Agric Univ, 2022, 43(6): 87–96.
- [6] SOOBRATTEE MA, NEERGHEEN VS, LUXIMON-RAMMA A, *et al.* Phenolics as potential antioxidant therapeutic age: Mechanism and actions [J]. Mutat Res-Fund Mol Mech Mutagenesis, 2005, 579(1/2): 200–213.
- [7] 郭红艳, 杨家庆, 刘园, 等. 呕吐毒素的食品污染、吸收代谢及肠道毒性研究进展[J]. 食品科学, 2022, 43(19): 382–390.  
GUO HY, YANG JQ, LIU Y, *et al.* Progress in research on food pollution by and absorption, metabolism and intestinal toxicity of vomitoxin [J]. Food Sci, 2022, 43(19): 382–390.
- [8] PINTON P, QSALD IP. Effect of deoxynivalenol and other type B trichothecenes on the intestine: A review [J]. Toxins, 2014, (6): 1615–1643.
- [9] 武慧慧, 于爱莲. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇的细胞毒性作用[J]. 泰山医学院学报, 2012, 33(4): 245–251.  
WU HH, YU AIL. Cytotoxic effects of deoxynivalenol [J]. J Taishan Med Coll, 2012, 33(4): 245–251.
- [10] GUO H, JI J, WEI K, *et al.* MAPK/AP-1 and ROS participated in ratio- and time-dependent interaction effects of deoxynivalenol and cadmium on HT-29 cells [J]. Food Chem Toxicol, 2021, 148: 111921.
- [11] 杨俊, 赵小刚, 张桂红, 等. 呕吐毒素对畜禽肠道健康的影响及相关研究进展[J]. 中国饲料, 2021, (9): 87–92.  
YANG J, ZHAO XG, ZHANG GH, *et al.* Effect and advances in research of deoxynivalenol on intestinal health of livestock and poultry [J]. China Feed, 2021, (9): 87–92.
- [12] PAYROS D, ALASSANE-KPEMBI I, PIERRON A, *et al.* Toxicology of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms [J]. Arch Toxicol, 2016, 90(12): 2931–2957.
- [13] MARESCA M, FANTINI J. Some food-associated mycotoxins as potential risk factors in humans predisposed to chronic intestinal inflammatory diseases [J]. Toxicon, 2010, 56(3): 282–294.
- [14] 周令强, 王凯茹, 刘艳华, 等. 呕吐毒素对小鼠血清和不同小肠段免疫水平及抗氧化水平的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2022, (3): 90–95.  
ZHOU LQ, WANG KR, LIU YH, *et al.* Effects of DON on immune and antioxidant levels in serum and different small intestine segments of mice [J]. Heilongjiang Anim Sci Vet Med, 2022, (3): 90–95.
- [15] 张赛伍, 周加义, 黄登桂, 等. 呕吐毒素对畜禽肠道粘膜屏障功能影响及其防治的研究进展[J]. 饲料工业, 2018, 39(24): 56–60.  
ZHANG SW, ZHOU JY, HUANG DG, *et al.* Research progress of effect of deoxynivalenol on livestock intestinal mucosal barrier function and its prevention [J]. Feed Ind, 2018, 39(24): 56–60.

- [16] 周锐, 邓俊良, 任志华, 等. DON、ZEA 对免疫的影响及互作效应研究进展[J]. 中国兽医学报, 2014, 34(6): 1028–1032.  
ZHOU R, DENG JL, REN ZH, *et al.* Immunotoxic effects and interaction effects of DON and ZEA [J]. Chin J Vet Sci, 2014, 34(6): 1028–1032.
- [17] 韩振海, 欧长波, 于思玉, 等. 呕吐毒素、烟曲霉毒素和玉米赤霉烯酮对畜禽的危害及防治进展[J]. 中国家禽, 2016, 38(18): 42–46.  
HAN ZH, OU CB, YU SY, *et al.* Effect and prevention of deoxynivalenol, fumonisin and zearalenone in livestock and poultry [J]. China Poul, 2016, 38(18): 42–46.
- [18] 张海荣, 王晓斐, 职爱民, 等. 呕吐毒素污染现状、毒性效应、危害作用及脱毒利用[J]. 河南科技学院学报(自然科学版), 2018, 46(5): 40–45.  
ZHANG HT, WANG XF, ZHI AIM, *et al.* Pollution status, toxic effect, harmful effect and detoxification of vomitoxin [J]. J Henan Inst Sci Technol (Nat Sci Ed), 2018, 46(5): 40–45.
- [19] 许伟, 耿芳芳, 范梦雪, 等. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇毒性的研究进展[J]. 生物学杂志, 2016, 33(1): 78–85.  
XU W, GENG FF, FAN MX, *et al.* Research progress of deoxynivalenol toxicity [J]. J Biol, 2016, 33(1): 78–85.
- [20] JULIANA RG, STELA SD, ANA P. Deoxynivalenol induces toxic effects in the ovaries of pigs: An *ex vivo* approach [J]. Theriogenology, 2017, 90: 94–100.
- [21] 陈佳雯, 海思尧, 马立, 等. 线粒体调控在玉米赤霉烯酮与脱氧雪腐镰刀菌烯醇联合染毒诱导仔猪睾丸支持细胞内质网途径凋亡中的作用[J]. 动物营养学报, 2023, 35(2): 1261–1269.  
CHEN JW, HAI SR, MA L, *et al.* Effects of mitochondrial regulation on endoplasmic reticulum pathway apoptosis of sertoli cell induced by zearalenone and deoxynivalenol in piglets [J]. Chin J Anim Nutr, 2023, 35(2): 1261–1269.
- [22] YU M, CHEN L, PENG Z, *et al.* Mechanism of deoxynivalenol effects on the reproductive system and fetus malformation: Current status and future challenges [J]. Toxicol In Vitro, 2017, 41: 150–158.
- [23] 许巧. 镰刀菌毒素对动物毒性作用的研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2021, 57(4): 61–67.  
XU Q. Research progress on toxicity of fusarium mycotoxins in animals [J]. Chin J Anim Sci, 2021, 57(4): 61–67.
- [24] LIANG Z, REN Z, GAO S, *et al.* Individual and combined effects of deoxynivalenol and zearalenone on mouse kidney [J]. Environ Toxicol Phar, 2015, 40: 686–691.
- [25] GEREZ JR, PINTON P, CALLU P, *et al.* Deoxynivalenol alone or in combination with nivalenol and zearalenone induce systemic histological changes in pigs [J]. Exp Toxicol Pathol, 2015, 67(2): 89–98.
- [26] 欧凯玉, 逢建龙, 张一敏, 等. 天然酚类化合物的抑菌作用及在肉与肉制品中应用研究进展[J/OL]. 食品科学: 1-14. [2022-07-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20220729.0943.034.html>  
OU KY, FENG JL, ZHANG YM, *et al.* A review of the bacteriostasis of natural phenolic compounds and application in meat and meat products [J/OL]. Food Sci: 1-14. [2022-07-29]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20220729.0943.034.html>
- [27] LING KH, WAN MLY, EL-NEZAMI H, *et al.* Protective capacity of resveratrol, a natural polyphenolic compound, against deoxynivalenol-induced intestinal barrier dysfunction and bacterial translocation [J]. Chem Res Toxicol, 2016, 29(5): 823–833.
- [28] HONG Q, LI X, LIN Q, *et al.* Resveratrol improves intestinal morphology and anti-oxidation ability in deoxynivalenol-challenged piglets [J]. Animals, 2022, 12(3): 311.
- [29] YANG J, ZHU C, YE J, *et al.* Protection of porcine intestinal-epithelial cells from deoxynivalenol-induced damage by resveratrol via the Nrf2 signaling pathway [J]. J Agric Food Chem, 2019, 67: 1726–1735.
- [30] QIU Y, YANG J, WANG L, *et al.* Dietary resveratrol attenuation of intestinal inflammation and oxidative damage is linked to the alteration of gut microbiota and butyrate in piglets challenged with deoxynivalenol [J]. J Anim Sci Biotechnol, 2021, 12(1): 71.
- [31] HUANG Y, ZHENG C, SONG B, *et al.* Resveratrol ameliorates intestinal damage challenged with deoxynivalenol through mitophagy *in vitro* and *in vivo* [J]. Front Vet Sci, 2022, 8: 807301.
- [32] QIU Y, NIE X, YANG J, *et al.* Effect of resveratrol supplementation on intestinal oxidative stress, immunity and gut microbiota in weaned piglets challenged with deoxynivalenol [J]. Antioxidants, 2022, 11: 1775.
- [33] KALAGATUR NK, ABD-ALLAH EF, PODA S, *et al.* Quercetin mitigates the deoxynivalenol mycotoxin induced apoptosis in SH-SY5Y cells by modulating the oxidative stress mediators [J]. Saudi J Biol Sci, 2021, 28: 465–477.
- [34] POMOTHY JM, GATT K, GERZSELE A, *et al.* The impact of quercetin on a porcine intestinal epithelial cell line exposed to deoxynivalenol [J]. Acta Vet Hung, 2020, 68(4): 380–386.
- [35] WANG X, LI L, ZHANG G. A proteomic study on the protective effect of kaempferol pretreatment against deoxynivalenol-induced intestinal barrier dysfunction in a Caco-2 cell model [J]. Food Funct, 2020, 11(8): 7266–7279.
- [36] LIAO P, LI Y, LI M, *et al.* Baicalin alleviates deoxynivalenol-induced intestinal inflammation and oxidative stress damage by inhibiting NF- $\kappa$ B and increasing mTOR signaling pathways in piglets [J]. Food Chem Toxicol, 2020, 140: 111326.
- [37] AL-SAEED FJ. Mangiferin protect oxidative stress against deoxynivalenol induced damages through Nrf2 signaling pathways in endothelial cells [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2021, 48(3): 389–400.
- [38] LONG H, XIN Z, ZHANG F, *et al.* The cytoprotective effects of dihydromyricetin and associated metabolic pathway changes on deoxynivalenol treated IPEC-J2 cells [J]. Food Chem, 2021, 338: 128116.
- [39] XU X, YAN G, CHANG J, *et al.* Astilbin ameliorates deoxynivalenol-induced oxidative stress and apoptosis in intestinal porcine epithelial cells (IPEC-J2) [J]. J Appl Toxicol, 2020, 40(10): 1362–1372.
- [40] MENG X, YU W, DUAN N, *et al.* Protective effects of ferulic acid on deoxynivalenol-induced toxicity in IPEC-J2 Cells [J]. Toxins, 2022, 14(4): 275.
- [41] CAO Z, GAO J, HUANG W, *et al.* Curcumin mitigates deoxynivalenol-induced intestinal epithelial barrier disruption by regulating Nrf2/p53 and NF- $\kappa$ B/MLCK signaling in mice [J]. Food Chem Toxicol, 2022, 167: 113281.
- [42] XU X, CHANG J, WANG P, *et al.* Effect of chlorogenic acid on alleviating inflammation and apoptosis of IPEC-J2 cells induced by deoxynivalenol [J]. Ecotox Environ Saf, 2020, 205: 111376.

- [43] POMOTHY JM, BARNÁ RF, PÁSZTI EA, *et al.* Beneficial effects of rosmarinic acid on IPEC-J2 cells exposed to the combination of deoxynivalenol and T-2 toxin [J]. *Mediat Inflamm*, 2020. DOI: 10.1155/2020/8880651
- [44] 陈小林, 张子龙, 高天慧, 等. 白藜芦醇药理作用及机制研究进展[J]. *中国野生植物资源*, 2022, 41(12): 67–76.  
CHEN XL, ZHANG ZL, GAO TH, *et al.* Research progress on pharmacological action and mechanism of resveratrol [J]. *Chin Wild Plant Res*, 2022, 41(12): 67–76.
- [45] 杨玲娟, 宋蒙蒙, 狄留庆, 等. 天然黄酮类化合物对芳香烃受体的调控作用研究进展[J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(6): 958–964.  
YANG LJ, SONG MM, DI LQ, *et al.* Recent progress of natural flavonoids as ligand on aryl hydrocarbon receptor [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2021, 37(6): 958–964.
- [46] 孙玉敬, 张红娟, 郭精桐. 植物食品中结合态酚酸的研究进展[J]. *浙江工业大学学报*, 2022, 50(6): 685–691.  
SUN YJ, ZHANG HJ, GUO JT. Recent advances on bound phenolic acids in plant food [J]. *J Zhejiang Univ Technol*, 2022, 50(6): 685–691.
- [47] 张梦玉, 张彦青, 房雷雷, 等. 植物源天然产物干预丙烯酰胺神经毒性的研究进展[J/OL]. *食品科学*: 1–14. [2023-03-09]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20230308.1120.018.html>  
ZHANG MY, ZHANG YQ, FANG LL, *et al.* Research progress on intervention of natural products from plants on neurotoxicity of acrylamide [J/OL]. *Food Sci*: 1–14. [2023-03-09]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2206.TS.20230308.1120.018.html>
- [48] 张衍, 陈长福, 刘鼎阔, 等. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇对小鼠巨噬细胞氧化应激及自噬的影响[J]. *中国兽医杂志*, 2022, 58(11): 9–15.  
ZHANG Y, CHEN CF, LIU DK, *et al.* Deoxynivalenol induces oxidative stress and autophagy in mouse macrophages [J]. *Chin J Vet Med*, 2022, 58(11): 9–15.
- [49] YU M, CHEN L, PENG Z, *et al.* Embryotoxicity caused by DON induced oxidative stress mediated by Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Toxins*, 2017, 9(6): 188.
- [50] CHEN J, HUANG Z, CAO X, *et al.* Plant-derived polyphenols as Nrf2 activators to counteract oxidative stress and intestinal toxicity induced by deoxynivalenol in swine: An emerging research direction [J]. *Antioxidants*, 2022, 11: 2379.
- [51] KOZIEL MJ, KOWALSKA K, PIASTOWSKA-CIESIELSKA AW. Nrf2: A main responsive element in cells to mycotoxin-induced toxicity [J]. *Arch Toxicol*, 2021, 95(5): 1521–1533.
- [52] NATHAN C, COUNNINGHAM-USSEL A. Beyond oxidative stress: An immunologist's guide to reactive oxygen species [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(5): 349–361.
- [53] 姜文芳, 邱文欣, 郭浩能, 等. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇与 T-2 毒素对热应激蛋鸡肠道屏障功能及内质网应激和炎症反应的影响[J/OL]. *动物营养学报*: 1–10. [2022-12-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5461.s.20221222.1555.032.html>  
LOU WF, QIU WX, GUO HN, *et al.* Deoxynivalenol induces oxidative stress and autophagy in mouse macrophages [J/OL]. *Chin J Anim Nutr*: 1–10. [2022-12-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5461.s.20221222.1555.032.html>
- [54] KOGA Y, TSURUMAKI H, AOKI-SAITO H, *et al.* Roles of cyclic AMP response element binding activation in the ERK1/2 and p38 MAPK signaling pathway in central nervous system, cardiovascular system, osteoclast differentiation and mucin and cytokine production [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1346.
- [55] PIRES BRB, SILVA R, FERREIRA GM, *et al.* NF-kappa B: Two sides of the same coin [J]. *Genes*, 2018, 9(1): 24.
- [56] WU Y, WANG F, FAN L, *et al.* Baicalin alleviates atherosclerosis by relieving oxidative stress and inflammatory responses via inactivating the NF-kappa B and p38 MAPK signaling pathways [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97: 1673–1679.
- [57] 朱雷, 贾北平, 曹利, 等. ZEA 与 DON 单一及联合染毒致仔猪睾丸支持细胞凋亡的影响[J]. *浙江农业学报*, 2020, 32(11): 1954–1962.  
ZHU L, JIA BP, CAO L, *et al.* Effect of sertoli cells apoptosis in piglets induced by single or combined administration of zearalenone and deoxynivalenol [J]. *J Zhejiang Agric Univ*, 2020, 32(11): 1954–1962.
- [58] 李琳. 霉菌毒素对肠道健康及微生物影响[J]. *中国畜禽种业*, 2018, 14(8): 47–48.  
LI L. Effects of mycotoxin on intestinal health and microbiome [J]. *Chin Lives Poul Breed*, 2018, 14(8): 47–48.
- [59] WANG S, YANG J, ZHANG B, *et al.* Deoxynivalenol impairs porcine intestinal host defense peptide expression in weaned piglets and IPEC-J2 cells [J]. *Toxins*, 2018, 10(12): 541.
- [60] PAN X, TERADA T, OKUDA M, *et al.* The diurnal rhythm of the intestinal transporters SGLT1 and PEPT1 is regulated by the feeding conditions in rats [J]. *Nutrition*, 2004, 134(9): 2211–2215.

(责任编辑: 张晓寒 郑 丽)

## 作者简介



刘 林, 硕士研究生, 主要研究方向为药食同源食品开发与利用。  
E-mail: liulin82602023@163.com



王 蒙, 博士, 研究员, 主要研究方向为农产品安全与营养健康。  
E-mail: wangm@iqstt.cn