

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 Yiqun, LIN Ruqin, WU Siting, et al. Research progress in toxicological mechanism and prevention strategy of deoxynivalenol[J]. Journal of South China Agricultural University, 2022, 43(6): 87-96.

特约综述

呕吐毒素的毒理机制及防治策略研究进展

邓诣群, 林如琴, 吴思婷, 余丹妮, 刘 思

(华南农业大学 生命科学学院/广东省农业生物蛋白质功能与调控重点实验室/岭南现代农业科学与技术
广东省实验室/农业农村部人畜共患病重点实验室, 广东 广州 510642)

摘要: 呕吐毒素是对粮谷、饲料原料和饲料等污染最为普遍和严重的真菌毒素之一, 畜禽摄入呕吐毒素污染的饲料会出现呕吐、腹泻、拒食和体重减轻等急、慢性的中毒症状, 严重的可导致死亡, 威胁着畜禽的健康养殖。呕吐毒素的毒理机制和代谢转化是农业和食品领域的研究热点。本文主要从呕吐毒素的细胞毒理机制、生物防治方法和脱毒微生物的筛选研究等方面, 综述近年来国内外的研究进展, 为防控呕吐毒素对畜禽的危害提供参考。

关键词: 呕吐毒素; 真菌毒素; 毒理; 生物防治; 脱毒微生物

中图分类号: S816

文献标志码: A

文章编号: 1001-411X(2022)06-0087-10

Research progress in toxicological mechanism and prevention strategy of deoxynivalenol

DENG Yiqun, LIN Ruqin, WU Siting, YU Danni, LIU Si

(College of Life Sciences, South China Agricultural University/Guangdong Provincial Key Laboratory of Protein Function and Regulation in Agricultural Organisms/Guangdong Laboratory for Lingnan Modern Agriculture/
Key Laboratory of Zoonosis of the Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Guangzhou 510642, China)

Abstract: Deoxynivalenol (DON) is one of the most common and serious polluted mycotoxins that contaminate grains, feed ingredients and feed. The acute or chronic poisoning symptoms of feed-borne exposure to DON in animals are vomiting, diarrhea, feed refusal, weight loss and even death, which seriously threatens the healthy breeding of animal. The toxicity mechanism and metabolic transformation of DON are the research hotspots in the fields of agriculture and food. This article reviews the latest domestic and international research progress in the cytotoxicological mechanism, biological prevention methods and detoxification microorganism screening of DON. It is expected to provide references for prevention and control of the harm of DON to animal.

Key words: Deoxynivalenol; Mycotoxin; Toxicology; Biological control; Detoxification microorganism

呕吐毒素是由镰刀菌等真菌产生的次级代谢产物, 又称为脱氧雪腐镰刀菌烯醇 (Deoxynivalenol,

DON), 属 B 型单端孢霉烯族毒素。DON 具有天然产生和化学性质稳定等特点, 广泛污染玉米、小麦、

收稿日期: 2022-08-10 网络首发时间: 2022-09-16 19:47:49

网络首发地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1110.S.20220915.1803.004.html>

作者简介: 邓诣群, 教授, 博士, 主要从事真菌毒素分子毒理及代谢转化机制研究, E-mail: yqdeng@scau.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金-广东联合基金重点项目 (U1901207); 岭南现代农业科学与技术广东省实验室科研项目 (NZ2021016); 国家自然科学基金 (32102718)

大麦等粮食作物和饲料，是食品和饲料中的主要污染性真菌毒素^[1]。2014—2018 年间对欧美、亚洲和南非等地区抽检的 524 份猪饲料成品检测结果显示，DON 的检出率为 88%^[2]。我国是畜牧养殖和饲料生产大国，饲料中呕吐毒素污染问题十分严重，调查显示我国西北地区 82.9% 的小麦有 DON 污染，其中 10% 污染样品超出国标限值 1000 μg/kg^[3]。2019 年饲料真菌毒素污染调查结果显示，饲料样品中 DON 的阳性检出率为 92.59%，最高值达 4685.7 μg/kg，麸皮样品的 DON 阳性检出率为 100%，最高值可达 6615.7 μg/kg^[4]。2020 年广东省动物饲料中真菌毒素污染调查结果显示，真菌毒素的检出率达 75% 以上，其中 DON 的检出率均为 80% 以上^[5]。DON 对机体有着广泛的毒性作用，能严重地损害机体免疫功能，引起急慢性中毒和疾病的发生^[6]。DON 急性中毒症状主要表现为人和部分动物出现腹痛、腹泻和呕吐等，长时间低剂量摄入 DON 会引起动物厌食和体重降低等现象^[7]。DON 引起人类急性中毒的参考剂量 (Acute reference dose, ARfD) 为 8 μg/kg (以体质量计)，欧盟制定的人类每日耐受摄入量 (Tolerable daily intake, TDI) 是 1 μg/kg (以体质量计)^[8]。动物对 DON 的敏感程度从高到低分别为猪、大鼠、小鼠、家禽和反刍动物，猪是对 DON 最为敏感的动物，猪摄入 50~100 μg/kg (以体质量计) 的 DON 即可诱发呕吐反应^[9]。然而，目前关于 DON 的分子毒理机制尚未明确。本文主要综述了近年来 DON 的毒理机制和防治策略的相关研究进展，以期防治 DON 对机体的毒害作用提供新的思路。

1 呕吐毒素的毒理机制研究

既往的研究报道已经明确了 DON 具有抑制细胞蛋白质和核酸合成、诱导细胞死亡的毒理效应，DON 会触发核糖体应激反应并激活核糖核酸依赖性蛋白激酶 PKR 和造血细胞激酶 HCK，进而激活丝裂原活化蛋白激酶 MAPK 信号通路，促进细胞炎症反应和细胞凋亡等^[10]。近年来，邓诣群课题组 (以下简称我们) 围绕 DON 的细胞毒性开展了一系列研究。肠道、肝脏和肾脏等是 DON 重要的作用靶器官，在肠道细胞系 Caco-2、肝脏细胞系 HepG2 和肾脏细胞系 MDCK 中，我们首先明确了 DON 在哺乳动物细胞系中的摄取和外排是需要载体介导和能量依赖的，而 P-蛋白是 DON 的主要外排转运体^[11]。通过进一步研究发现，DON 通过激活 JNK/AKT/NF-κB 信号通路促进 P-蛋白表达和 DON 的外排，

从而显著降低 DON 和其他 P-蛋白底物的细胞毒性^[12]。以上研究成果明确了 DON 在宿主细胞中吸收和外排的分子机制，有利于进一步探究 DON 的毒理机制。

1.1 DON 诱导细胞死亡和抑制细胞增殖的毒理机制

在 HepG2 细胞中，我们发现 DON 通过 ATF3ΔZip2a/2b-EGR1-p21 通路诱导细胞 G2/M 细胞周期阻滞，其中早期生长应答因子 EGR1 在 DON 诱导的细胞周期阻滞中发挥重要作用^[13]。此外，DON 还可诱导 HepG2 细胞 pre-mRNA 的选择性剪接，显著抑制剪接因子 U2AF1 和 SF1 的表达水平，导致 RNA 剪接的全局性变化，引发细胞凋亡^[14]。研究还发现 DON 会激活内质网应激通路^[15]，DON 通过激活 PKR 磷酸化介导内质网应激的凋亡信号，改变细胞稳态^[16]。DON 除了诱导内质网应激以外，其氧化应激的毒理机制也备受关注。Yang 等^[17]发现 DON 也可以诱导人胃黏膜上皮细胞系 GES-1 产生活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 诱发氧化应激，并且通过 ROS/JNK/FOXO3a 介导细胞毒性作用，导致细胞线粒体 DNA 损伤、呼吸链功能障碍及细胞周期阻滞等，其中 FOXO3a 作为负调控因子在 DON 介导细胞毒性作用中发挥重要作用。Ndlovu 等^[18]研究报道，DON 抑制 NRF2 抗氧化信号通路，从而诱导氧化应激，促进 HepG2 细胞毒性。我们最新研究结果发现，DON 可以激活 Caspase-3/GSDME 通路，介导细胞焦亡，诱发小鼠肝脏炎症的发生^[19]。DON 除了诱导细胞焦亡和细胞凋亡等细胞死亡方式以外，我们还发现 DON 可以通过抑制 Wnt/β-catenin 信号通路，进而抑制细胞增殖，提示 β-catenin 是 DON 的重要作用靶点^[20]。王修启团队研究报道，DON 急性暴露会抑制 Wnt/β-catenin 信号通路，影响猪肠道干细胞的活性^[21]。Wnt/β-catenin 信号通路是高度保守的进化通路，在调节细胞增殖、分化、迁移、遗传稳定性、凋亡和干细胞更新等方面发挥重要作用，该通路的异常活化与肿瘤的发生发展有关^[22]。低剂量 DON 会影响肿瘤细胞系的迁移，DON 通过增强细胞迁移的关键基因 TEM8 启动子 H3K27me3 的水平来抑制 TEM8 的表达，从而抑制肿瘤细胞系的细胞迁移^[23]。在小鼠胚胎成纤维细胞系中，DON 则通过减弱 PPARγ2 启动子上 H3K4me2 和 H3K4me3 的富集并抑制 PPARγ2 表达，进而下调 PPARγ2 调控的脂肪形成的相关基因的表达，最终抑制脂肪形成^[24]。以上研究表明，DON 可以诱导细胞凋亡/焦亡及抑

制细胞增殖、迁移、代谢和干细胞活性等。

1.2 DON 诱发猪肠道炎症和免疫毒性的机制

猪是对 DON 最为敏感的动物, 呕吐毒素也因可引起猪的呕吐反应而得名, 因此 DON 对猪的毒理机制也广受研究者们关注。研究表明, DON 激活 Caspase-12 和抑制 NOD2 介导的防御肽产生, 从而破坏断奶仔猪的肠道屏障的完整性^[25]。在猪小肠上皮细胞系 IPEC-J2, DON 降低 p-AKT/AKT、p-mTOR/mTOR 和增加细胞自噬相关蛋白 LC3-II 的表达, 该研究表明, DON 可能通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活细胞自噬, 从而诱导细胞凋亡^[26]。DON 还可以诱导 ROS 产生, 从而促进 IPEC-J2 细胞凋亡和炎症反应发生^[27]。此外, DON 通过 p38 MAPK 和 JNK 信号通路加剧 IPEC-J2 紧密连接蛋白的内吞作用和降解^[28]。DON 也可以通过 MAPK 信号通路 (p38、ERK 和 JNK) 的磷酸化诱导 IPEC-J2 细胞中的炎症反应^[29]。Zhang 等^[30]发现 DON 通过激活 p38 和 ERK1/2 诱导 IPEC-J2 细胞中炎症因子的产生, p38 抑制剂可减缓 DON 诱导产生的炎症因子 IL6、TNF- α 、CXCL2、CXCL8、IL12A、IL1A、CCL20、CCL4 和 IL15, 而 ERK1/2 抑制剂可部分抑制 IL15 和 IL6 的产生。此外, DON 通过激活 NF- κ B 信号通路促进 IPEC-J2 细胞和仔猪的肠道炎症性损伤^[31-32]。新的研究表明, DON 可以通过激活细胞自噬和 NLRP3 炎症小体加剧产毒素大肠埃希菌诱导的肠道炎症和肠道屏障损伤^[33]。DON 诱发的肠道炎症与机体免疫反应有着密切关系, 研究表明, 不同的 DON 暴露剂量对仔猪的免疫细胞有不同的效应, 低剂量的 DON 可激活猪肺泡巨噬细胞 TLR4/NF- κ B 信号, 起到免疫刺激效应, 而高剂量的 DON 可通过线粒体自噬发挥免疫抑制效应^[34]。DON 还会诱发机体脾脏的代谢功能紊乱^[35]。脾脏是机体重要的免疫器官, DON 会诱导猪原代脾脏淋巴细胞氧化应激指标 ROS 和丙二醛 (MDA) 的表达, 抑制细胞抗氧化能力, 随着 DON 的处理浓度增加, 线粒体融合基因 (*MFN1/2* 和 *OPA1*) 表达水平及线粒体呼吸链复合物活性降低, 细胞自噬标志物 LC3 和 p62 的 mRNA 水平上调, 这提示 DON 可能通过氧化应激抑制线粒体融合, 从而促进线粒体自噬和损伤脾脏细胞^[36]。

1.3 DON 诱发神经毒性和生殖毒性的机制

除了对肠道和免疫器官等的毒性作用, DON 还具有神经毒性和生殖毒性。DON 可通过 Ca^{2+} /CaM/CaMKII 通路影响仔猪大脑的脂质过氧化和神经递

质的表达水平, 诱发神经毒性^[37]。在猪海马神经细胞 PHNCs 中, DON 也会诱导 PHNCs 细胞凋亡和自噬, 当 DON 浓度增加时, LC3 蛋白表达水平增加, 而 PI3K/AKT/mTOR 通路受到抑制, 这说明 PI3K/AKT/mTOR 信号通路在 DON 诱导的细胞自噬中起负调节作用^[38]。在人前列腺癌细胞系 PNT1A 中, 30 和 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 DON 均可诱导细胞氧化应激、DNA 损伤和细胞周期阻滞在 G2/M 期, 其中高剂量 DON 诱导细胞凋亡, 低剂量 DON 诱导细胞自噬, 提示 DON 可能通过 PI3K/AKT 通路诱导细胞自噬、触发细胞凋亡^[39]。此外, DON 还通过 Caspase-8 介导的线粒体凋亡通路和 MAPK 信号通路等诱导 PHNCs 细胞凋亡^[40-41]。在小鼠模型中, DON 通过 JNK/c-Jun 信号通路加剧氧化应激介导睾丸细胞凋亡, 从而影响精子的存活和活力^[42]。用 DON 攻毒孕鼠, 可观察到孕鼠的胎盘出现氧化损伤, 其机制可能是 DON 通过激活氧化应激和 NRF2 核转位诱发胚胎毒性^[43]。

综上所述, DON 可对机体的重要组织器官产生广泛的毒性作用, 其涉及的分子信号通路复杂且存在相互作用, 主要包括细胞周期阻滞、氧化应激、内质网应激和线粒体自噬等。目前尚不清楚 DON 在机体中是否存在特异性的受体, DON 发挥细胞毒性的首要靶点尚不能明确, 这也阻碍了 DON 的特效解毒剂的研发。由于 DON 污染广泛且无法避免, 如何干预和降低 DON 对畜禽的毒害作用也广受学者们关注, 目前的防治策略主要有 2 种: 一种是利用活性物质等饲料添加剂来防治和缓解呕吐毒素对畜禽的毒性效应; 另外一种是从饲料源头进行防控, 即通过物理、化学和生物等技术手段将受污染的饲料中的呕吐毒素进行脱毒减毒处理。

2 呕吐毒素的毒性防治研究进展

目前已研究报道多种生物制剂, 包括益生菌、植物活性物质、中草药和抗氧化剂等, 对防治 DON 的毒性具有良好的效果, 具有作为饲料添加剂的应用前景。生物制剂防治 DON 毒性的保护机制主要是缓解氧化应激和内质网应激、增强免疫力、抑制炎症和调节肠道菌群等。

由于 DON 暴露也会影响动物肠道菌群的平衡^[44], 益生菌不仅可以调节肠道菌群的稳态^[45], 而且还能调节宿主免疫系统的作用和增强肠道屏障功能^[46-47], 因此, 益生菌在缓解 DON 对机体的毒害作用方面也备受关注。有研究报道, 鼠李糖乳酸杆菌 *Lactobacillus rhamnosus* RC007 能缓解 DON 对

猪肠道外植体的促炎效应和肠道通透性的改变等,这提示鼠李糖乳酸杆菌 RC007 有望成为降低 DON 肠道毒性的益生菌^[48]。基于小鼠模型,我们发现益生菌鼠李糖乳酸杆菌 LGG 菌株可促进肠道微生物产生丁酸,缓解 DON 诱发的内质网应激和肠道损伤等^[15]。鼠李糖乳酸杆菌 LGG 菌株除了缓解 DON 的肠道毒性,国内其他课题组也陆续报道了 LGG 菌株可缓解 DON 诱导的仔猪肝损伤和肾损伤等,例如 LGG 菌株通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路来明显减轻 DON 引起的小鼠肝脏炎症反应^[49],此外, LGG 菌株还可以通过抑制 DON 介导的线粒体自噬进而缓解肾脏毒性^[50]。其他乳酸菌株,例如植物乳酸杆菌 *L. plantarum* JM113 菌株可通过增加肠道有益细菌的丰度减少 DON 对肉鸡的肠道损伤作用,增强肉鸡肠道的消化、吸收和代谢功能等^[51]。此外,植物乳酸杆菌的代谢产物亦具备抗氧化功能,可以有效减少 DON 对猪外植体的氧化应激效应和毒性作用^[52]。除了乳酸杆菌以外,德沃斯氏菌 *Devosia* sp. ANSB714 菌株也被报道能有效缓解 DON 对猪的生长抑制作用,可提高仔猪体重、采食量、免疫功能、抗氧化能力和肠道完整性等^[53]。

植物活性物质具备天然绿色、健康安全及良好抗氧化活性等优点,是潜在的优良饲料添加剂,目前已经发现有多种植物活性物质能防治 DON 的毒性作用。研究表明,从猴头菇 *Hericium erinaceus* 中提取的多糖主要由葡萄糖和鼠李糖组成,该多糖具备抗氧化活性,能抑制 DON 诱导的氧化应激反应,抑制 IPEC-J2 细胞产生 ROS 和细胞凋亡^[54]。番茄红素是主要存在于西红柿、红色蔬果中的一种类胡萝卜素,研究发现番茄红素通过 KEAP1/NRF2 信号通路抑制 DON 诱导的 ROS 的产生,能有效修复 DON 引起的肠道损伤和改善肠道屏障功能^[55]。芒果苷主要来源于知母 *Anemarrhena asphodeloides* 的根茎和芒果 *Mangifera indica* 的叶等,它也能激活 NRF2 信号通路,抑制 DON 诱导的血管内皮细胞氧化损伤^[56]。白藜芦醇是一种非黄酮类多酚有机化合物,在葡萄 *Vitis vinifera*、虎杖 *Reynoutria japonica* 及花生 *Arachis hypogaea* 等植物中含量较高。白藜芦醇可激活 NRF2 信号通路,减少 IPEC-J2 细胞中 ROS 的产生,起到稳定线粒体膜电位和抑制细胞凋亡从而抑制 DON 对肠道细胞损伤的保护作用^[57]。紫檀芪是白藜芦醇的二甲基化衍生物,被称为下一代白藜芦醇,它也可缓解 DON 对牛乳腺上皮细胞系 MAC-T 造成的氧化损伤和炎症效应^[58]。五味子甲素是从五味子 *Schisandra chinensis*

果实中分离得到的一种木脂素化合物,五味子甲素可有效抑制 DON 对人肠道细胞系 HT-29 的细胞毒性,其保护机制可能是五味子甲素通过 NRF2 信号通路下调 HO-1 的表达而抑制 DON 诱导的氧化应激。此外,五味子甲素还可以通过抑制 MAPK 信号通路的激活而抑制细胞炎症因子的表达等^[59]。

我国中草药资源丰富,部分中草药中的有效成分也被证明具有防治 DON 细胞毒性的效果。山奈酚是一种主要来自于山奈 *Kaempferia galanga* 根茎的黄酮类化合物,山奈酚可以增加紧密连接蛋白 ZO-1 和 Claudin-3 的表达,增强肠道屏障功能,从而减缓 DON 对 Caco-2 细胞的毒性作用^[60]。绿原酸广泛存在于金银花 *Lonicera japonica*、杜仲 *Eucommia folium* 叶等多种草本植物中,绿原酸亦通过抑制细胞凋亡和产生炎症因子等改善肠道屏障功能,缓解 DON 对 IPEC-J2 的细胞毒性作用^[61]。黄连素可通过调节 NF- κ B/MAPK 信号通路,改善 DON 诱导的氧化应激、炎症因子释放和肠道屏障损伤等^[62]。黄芩苷通过抑制 NF- κ B 和激活 mTOR 信号通路缓解 DON 诱导的猪肠道炎症和氧化应激损伤^[63]。

研究表明,抗氧化剂、脂肪酸和褪黑素等在缓解 DON 的细胞毒性方面具有良好效果。硒可提高谷胱甘肽过氧化物酶活性,缓解 DON 对猪脾脏淋巴细胞的损伤^[64]。维生素 E 通过抑制 ROS 生成、增加抗氧化酶活性和诱导 NRF2 相关抗氧化蛋白的表达来缓解 DON 对人脑微血管内皮细胞的毒性作用^[65]。富勒烯可提高超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,从而抑制 DON 诱导的氧化应激^[66]。*L*-肌肽可以通过激活 KEAP1/NRF2 信号通路增强肠道干细胞的抗氧化能力,维持肠道干细胞的增殖和分化,从而防治 DON 对肠上皮的损伤^[67]。除了抗氧化剂,我们发现丁酸钠可抑制内质网应激信号通路,缓解 DON 对小鼠的肠道毒理作用^[15]。齐德生团队也证明丁酸钠可减轻 DON 对断奶仔猪肝脏和肠道的损伤作用^[68]。长链 *n*-3 多不饱和脂肪酸 EPA 和 DHA 等也可抑制猪肠上皮细胞坏死信号通路,减轻 DON 对肠道屏障功能的破坏^[69]。褪黑素是由脑松果体分泌的激素,它可通过抑制内质网应激和 FOXO1 的表达水平抑制 DON 诱导的细胞凋亡和功能障碍^[70]。

3 呕吐毒素的脱毒微生物研究进展

饲料中真菌毒素脱毒的方法大致可分为物理脱毒、化学脱毒和生物脱毒 3 类。物理脱毒方法包

括物理吸附、微波、辐射、高压脉冲和挤压以及热处理等, 化学脱毒方法主要通过强酸、强碱及强氧化剂改变毒素结构, 将毒素转化为无毒或低毒物质。DON 的物理化学性质稳定, 利用传统的物理和化学脱毒方法具有局限性, 比如会造成营养物质的损失、试剂残留和对环境的二次污染等^[71]。生物脱毒是利用微生物或者酶制剂将真菌毒素转化为低毒甚至无毒的代谢产物, 解毒效果较明显, 该方法备受推崇^[72]。近年来, 微生物脱毒技术是饲料和食品的真菌毒素脱毒方法中最具有发展前景和潜力的脱毒方法, 具有高效、低毒、特异性强、不损害营养物质等优点^[73]。微生物对 DON 的解毒代谢途径主要有 C12、13 位脱环氧以及 C3 位氧化和 C3 位差向异构化等, 将 DON 代谢转化为无毒或者低毒的产物, 从而达到解毒作用。

脱环氧代谢是将 DON 分子的 C12、13 位环氧结构还原成 C9、12 二烯结构, 形成脱环氧代谢产物 DOM-1(Deepoxy-4-deoxynivalenol), 其相对于母体化合物几乎无毒^[74]。Fuchs 等^[75]从牛的瘤胃中分离到的第 1 株纯培养的厌氧优杆菌属 *Eubacterium* BBSH797 菌株可将 DON 脱环氧代谢为无毒代谢产物, 该菌株目前已被开发成饲料添加剂进行商品化应用。此外, 从鸡肠道中分离出的梭状芽孢杆菌 *Clostridium* sp. WJ06 和芽孢杆菌 *Bacillus* sp. LS100 均能将 DON 进行脱环氧代谢, 将其添加到有 DON 污染的饲料中均可明显地改善猪的生长性状^[76-77]。我们在鸡肠道中相继分离获得 2 株 DON 脱环氧代谢菌株伊格尔兹氏菌 *Eggerthella* sp. DII-9 和史雷克氏菌 *Slackia* sp. D-G6, 这 2 株菌株均可在 48 h 内将 40~50 μg DON 代谢转为 DOM-1, 是目前全球范围内对 DON 脱环氧代谢效率最高的菌株^[78-79]。此外, 史雷克氏菌 *Slackia* sp. D-G6 还可以将大豆异黄酮降解转化为雌马酚, 雌马酚具有抗氧化和抗肿瘤等功能, 提示 *Slackia* sp. D-G6 不仅具备降解 DON 的能力, 还具备潜在的益生菌功能, 具有良好的应用前景^[79]。He 等^[80]从土壤样品中分离得到脱硫杆菌 *Desulfitobacterium* sp. PGC-3-9, 该菌能将 DON 进行脱环氧代谢。然而, 微生物将 DON 进行脱环氧代谢的机制尚不清楚。

C3 位氧化是将 C3 位的羟基氧化成酮基, 形成低毒产物 3-keto-DON, 毒性降低至 DON 的 1/10。Shima 等^[81]从土壤样品中分离到的农杆菌 *Agrobacterium-Rhizobium* E3-39 菌株能将 DON 代谢为 3-keto-DON。赵丽红课题组从中国渤海的海水样品中分离到耐盐海杆菌 *Pelagibacterium*

halotolerans ANSP101 菌株, 该菌株可将 DON 转化为 3-keto-DON^[82], 并且近期研究发现是 ANSP101 菌株的脱氢酶 DDH 将 DON 氧化为 3-keto-DON^[83]。

DON 的 C3 位差向异构化被证明是由 2 步反应组成, 第 1 步是 DON 的 C3 位羟基发生氧化脱氢反应形成酮基, 使 DON(R 构象) 转化为 3-keto-DON; 第 2 步是 3-keto-DON 的 C3 位酮基被还原成 S 构象的羟基, 形成无毒的 3-epi-DON^[84]。He 等^[85]从苜蓿 *Medicago sativa* 的土壤样品中筛选获得 1 株可将 DON 代谢为 3-epi-DON 的德沃斯氏菌 *Devosia* sp. 17-2-E-8。Devosia sp. 17-2-E-8 对 DON 异构化需要 2 步催化反应, 第 1 步是由吡咯喹啉酮依赖的脱氢酶 DepA 将 DON 氧化为 3-keto-DON, 第 2 步是由还原型辅酶 II (NADPH) 依赖的脱氢酶 DepB 催化 3-keto-DON 还原为 3-epi-DON^[86-87]。此外, 廖玉才课题组也在土壤样品中分离得到 2 株可降解 DON 的菌株, 分别为鞘氨醇单胞菌 *Sphingomonas* sp. S3-4 和德沃斯氏菌 *Devosia* sp. D6-9, 其中 *Devosia* sp. D6-9 菌株也是先通过脱氢酶 QDDH 将 DON 氧化为 3-keto-DON, 再由 NADPH 依赖的醛酮还原酶 AKR13B2 和 AKR6D1 将 3-keto-DON 转化为 3-epi-DON^[88], 而 *Sphingomonas* sp. S3-4 菌株则是通过醛酮还原酶超家族 AKR18A1 酶将 DON 催化为 3-keto-DON, 3-keto-DON 进一步被未知的酶转化为 3-epi-DON^[89]。除了德沃斯氏菌以外, *Paradevosia shaoguanensis* DDB001 和类诺卡氏菌 *Nocardioides* sp. WSN05-2 菌株均能将 DON 转化为 3-epi-DON^[90-91], 含有不动杆菌属 *Acinetobacter*、里德拜特氏菌 *Leadbetterella* 和出芽菌属 *Gemmata* 的混合培养微生物也可将 DON 转化为 3-epi-DON^[92]。类诺卡氏菌 *Nocardioides* sp. ZHH-013 也能将 DON 转化为 3-keto-DON 和 3-epi-DON, 其中 3-keto-DON 是转化为 3-epi-DON 的必要中间产物, 并且 *Nocardioides* sp. ZHH-013 还能代谢 3-epi-DON^[93]。然而, 关于这些菌株中参与代谢 DON 的关键酶或者基因等的研究鲜见报道。

4 总结与展望

真菌毒素可在食物链的各个环节污染农作物、饲料原料和饲料等, 我国真菌毒素污染的严重程度远超过世界平均水平, 其中 DON 是污染最普遍的真菌毒素之一, 其毒性机理和代谢转化一直是农业领域和食品领域的热门研究课题。尽管当前的研究

能够阐释部分 DON 的细胞毒理机制,包括核糖体应激、氧化应激、内质网应激以及复杂交互的分子信号转导通路等,但是关于 DON 发挥细胞毒性的首要靶点尚不能明确,以及 DON 诱导猪等动物发生呕吐和厌食等中毒病症的发生机制也尚未阐明。未来的研究重点仍需要阐明 DON 的分子毒理机制以及细胞毒理与动物中毒病症发生机制的内在联系,研发治疗 DON 中毒病症的特效解毒剂。益生菌、植物活性物质、中草药和抗氧化剂等生物制剂可缓解 DON 的毒性作用,具有良好的应用前景,但是仍需进一步评估这些生物制剂作为饲料添加剂的安全性、有效性和可行性等。

关于 DON 的微生物脱毒机理,虽然目前已经发现并确定参与 DON 的 C3 位氧化和异构化的酶,但是当前鉴定和挖掘的酶资源仍然十分有限,另外, C12、13 位的环氧基是单端孢霉烯族毒素的活性基团, DON 的 C3 位氧化和异构化代谢产物中的环氧基尚未被破坏,在某些条件下是否会对机体产生不利的影响还不得而知,且 DON 代谢转化为 3-keto-DON 和 3-epi-DON 的过程可能是可逆的,这些因素都在一定程度上限制了 DON 的 C3 位氧化和异构化的微生物和酶制剂等的开发和应用。利用微生物或酶制剂将 DON 脱环氧代谢是最具有应用前景的生物脱毒方式,目前商品化脱环氧代谢微生物 BBSH797 是国外的专利产品,我国作为畜牧养殖和饲料生产大国,急需开发有自主知识产权可商品化的脱环氧代谢菌株和酶制剂等。虽然已经有多株菌株被报道具有脱环氧代谢 DON 的功能,但是可纯培养的菌株数量仍然有限,对其脱环氧代谢的关键基因和机制尚未阐明,因此,还需要进一步研究 DON 的脱环氧代谢机制。目前较为可行的方案是筛选降解能力强的多种脱环氧代谢菌株,扩充微生物库资源,通过比较基因组学和转录组分析等多种技术方法筛选鉴定脱环氧代谢的关键基因,评价和优化脱毒微生物或活性酶脱毒效果等,使其能应用于食品和饲料工业的生产实践。综上所述,开发微生物或酶制剂进行饲料脱毒,从源头控制畜禽摄入真菌毒素,寻找治疗畜禽真菌毒素中毒病的有效药物,阻断真菌毒素对畜禽的机体损伤,是真菌毒素研究领域的重点和难点。

参考文献:

[1] PINTON P, OSWALD I P. Effect of deoxynivalenol and other type B trichothecenes on the intestine: A review[J]. *Toxins*, 2014, 6(5): 1615-1643.

[2] KHOSHAL A K, NOVAK B, MARTIN P G P, et al. Co-occurrence of DON and emerging mycotoxins in world-

wide finished pig feed and their combined toxicity in intestinal cells[J]. *Toxins*, 2019, 11(12): 727. doi: 10.3390/toxins11120727.

[3] ZHAO Y J, GUAN X L, ZONG Y, et al. Deoxynivalenol in wheat from the Northwestern region in China[J]. *Food Additives & Contaminants: Part B*, 2018, 11(4): 281-285.

[4] 王国强. 2019 年我国部分地区饲料及饲料原料霉菌毒素污染调查报告[J]. *养猪*, 2020(2): 14-16.

[5] 李孟聪, 丁燕玲, 谭磊, 等. 2020 年广东省动物饲料中 4 种主要霉菌毒素污染调查[J]. *畜牧与兽医*, 2021, 53(5): 122-126.

[6] MARESCA M, FANTINI J. Some food-associated mycotoxins as potential risk factors in humans predisposed to chronic intestinal inflammatory diseases[J]. *Toxicol*, 2010, 56(3): 282-294.

[7] PAYROS D, ALASSANE-KPEMBI I, PIERRON A, et al. Toxicology of deoxynivalenol and its acetylated and modified forms[J]. *Archives of Toxicology*, 2016, 90(12): 2931-2957.

[8] SUNDHEIM L, LILLEGAARD I T, FAESTE C K, et al. Deoxynivalenol exposure in Norway, risk assessments for different human age groups[J]. *Toxins*, 2017, 9(2): 46. doi: 10.3390/toxins9020046.

[9] HOOFT J M, BUREAU D P. Deoxynivalenol: Mechanisms of action and its effects on various terrestrial and aquatic species[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2021, 157: 112616. doi: 10.1016/j.fct.2021.112616.

[10] WANG Z H, WU Q H, KUČA K, et al. Deoxynivalenol: Signaling pathways and human exposure risk assessment: An update[J]. *Archives of Toxicology*, 2014, 88(11): 1915-1928.

[11] LI X, MU P, WEN J, et al. Carrier-mediated and energy-dependent uptake and efflux of deoxynivalenol in mammalian cells[J/OL]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 5889. [2022-08-01]. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06199-8>.

[12] LI X M, MU P Q, QIAO H, et al. JNK-AKT-NF-κB controls P-glycoprotein expression to attenuate the cytotoxicity of deoxynivalenol in mammalian cells[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2018, 156: 120-134.

[13] YUAN L P, MU P Q, HUANG B Y, et al. EGR1 is essential for deoxynivalenol-induced G2/M cell cycle arrest in HepG2 cells via the ATF3ΔZip2a/2b-EGR1-p21 pathway[J]. *Toxicology Letters*, 2018, 299: 95-103.

[14] HU Z S, SUN Y, CHEN J J, et al. Deoxynivalenol globally affects the selection of 3' splice sites in human cells by suppressing the splicing factors, U2AF1 and SF1[J]. *RNA Biology*, 2020, 17(4): 584-495.

[15] LIN R Q, SUN Y, MU P Q, et al. Lactobacillus rhamnosus GG supplementation modulates the gut microbiota to promote butyrate production, protecting against deoxynivalenol exposure in nude mice[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2020, 175: 113868. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113868.

[16] QIAO H, JIANG T Q, MU P Q, et al. Cell fate deter-

- ined by the activation balance between PKR and SPHK1[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2021, 28(1): 401-418.
- [17] YANG Y X, YU S, LIU N, et al. Transcription factor FOXO3a is a negative regulator of cytotoxicity of *Fusarium mycotoxin* in GES-1 cells[J]. *Toxicological Sciences*, 2018, 166(2): 370-381.
- [18] NDLOVU S, NAGIAH S, ABDUL N S, et al. Deoxynivalenol downregulates NRF2-induced cytoprotective response in human hepatocellular carcinoma (HepG2) cells[J]. *Toxicon*, 2021, 193: 4-12.
- [19] MAO X X, LI J, XIE X, et al. Deoxynivalenol induces caspase-3/GSDME-dependent pyroptosis and inflammation in mouse liver and HepaRG cells[J/OL]. *Archives of Toxicology*, 2022. [2022-08-01]. <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03344-9>.
- [20] TANG S L, CHEN S, HUANG B Y, et al. Deoxynivalenol induces inhibition of cell proliferation via the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2019, 166: 12-22.
- [21] LI X G, ZHU M, CHEN M X, et al. Acute exposure to deoxynivalenol inhibits porcine enteroid activity via suppression of the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Toxicology Letters*, 2019, 305: 19-31.
- [22] PAI S G, CARNEIRO B A, MOTA J M, et al. Wnt/beta-catenin pathway: Modulating anticancer immune response[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2017, 10(1): 1-12.
- [23] MU H B, MU P Q, ZHU W Y, et al. Low doses of deoxynivalenol inhibit the cell migration mediated by H3K27me3-targeted downregulation of TEM8 expression[J]. *Biochemical Pharmacology*, 2020, 175: 113897. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113897.
- [24] ZHAO Y, TANG S, LIN R, et al. Deoxynivalenol exposure suppresses adipogenesis by inhibiting the expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 (PPAR γ 2) in 3T3-L1 cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(17): 6300. doi: 10.3390/ijms21176300.
- [25] WANG S, YANG J C, ZHANG B Y, et al. Deoxynivalenol impairs porcine intestinal host defense peptide expression in weaned piglets and IPEC-J2 Cells[J]. *Toxins*, 2018, 10(12): 541. doi: 10.3390/toxins10120541.
- [26] GU X L, GUO W Y, ZHAO Y J, et al. Deoxynivalenol-induced cytotoxicity and apoptosis in IPEC-J2 cells through the activation of autophagy by inhibiting PI3K-AKT-mTOR signaling pathway[J]. *ACS Omega*, 2019, 4(19): 18478-18486.
- [27] KANG R F, LI R N, DAI P Y, et al. Deoxynivalenol induced apoptosis and inflammation of IPEC-J2 cells by promoting ROS production[J]. *Environmental Pollution*, 2019, 251: 689-698.
- [28] LI E K, HORN N, AJUWON K M. Mechanisms of deoxynivalenol-induced endocytosis and degradation of tight junction proteins in jejunal IPEC-J2 cells involve selective activation of the MAPK pathways[J]. *Archives of Toxicology*, 2021, 95(6): 2065-2079.
- [29] YU Y H, LAI Y H, HSIAO F S H, et al. Effects of deoxynivalenol and mycotoxin adsorbent agents on mitogen-activated protein kinase signaling pathways and inflammation-associated gene expression in porcine intestinal epithelial cells[J]. *Toxins*, 2021, 13(5): 301. doi: 10.3390/toxins13050301.
- [30] ZHANG H, DENG X W, ZHOU C, et al. Deoxynivalenol induces inflammation in IPEC-J2 cells by activating P38 mapk and Erk1/2[J]. *Toxins*, 2020, 12(3): 180. doi: 10.3390/toxins12030180.
- [31] WANG X C, ZHANG Y Y, ZHAO J, et al. Deoxynivalenol induces inflammatory injury in IPEC-J2 cells via NF- κ B signaling pathway[J]. *Toxins*, 2019, 11(12): 733. doi: 10.3390/toxins11120733.
- [32] WANG X C, ZHANG Y F, CAO L, et al. Deoxynivalenol induces intestinal damage and inflammatory response through the nuclear factor- κ B signaling pathway in piglets[J]. *Toxins*, 2019, 11(11): 663. doi: 10.3390/toxins11110663.
- [33] GE L, LIU D D, MAO X R, et al. Low dose of deoxynivalenol aggravates intestinal inflammation and barrier dysfunction induced by enterotoxigenic *Escherichia coli* infection through activating macroautophagy/NLRP3 inflammasomes[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2022, 70(9): 3009-3022.
- [34] LIU D D, WANG Q, HE W M, et al. Two-way immune effects of deoxynivalenol in weaned piglets and porcine alveolar macrophages: Due mainly to its exposure dosage[J]. *Chemosphere*, 2020, 249: 126464. doi: 10.1016/j.chemosphere.2020.126464.
- [35] JI J, ZHU P, CUI F C, et al. The disorder metabolic profiling in kidney and spleen of mice induced by mycotoxins deoxynivalenol through gas chromatography mass spectrometry[J]. *Chemosphere*, 2017, 180: 267-274.
- [36] REN Z H, GUO C Y, HE H Y, et al. Effects of deoxynivalenol on mitochondrial dynamics and autophagy in pig spleen lymphocytes[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 140: 111357. doi: 10.1016/j.fct.2020.111357.
- [37] WANG X C, CHEN X F, CAO L, et al. Mechanism of deoxynivalenol-induced neurotoxicity in weaned piglets is linked to lipid peroxidation, dampened neurotransmitter levels, and interference with calcium signaling[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 194: 110382. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110382.
- [38] WANG X C, CHU X Y, CAO L, et al. The role and regulatory mechanism of autophagy in hippocampal nerve cells of piglet damaged by deoxynivalenol[J]. *Toxicology in Vitro*, 2020, 66: 104837. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104837.
- [39] KOWALSKA K, KOZIEL M J, HABROWSKA-GÓRCZYŃSKA D E, et al. Deoxynivalenol induces apoptosis and autophagy in human prostate epithelial cells via PI3K/Akt signaling pathway[J]. *Archives of Toxicology*

- logy, 2022, 96(1): 231-241.
- [40] CAO L, JIANG Y J, ZHU L, et al. Deoxynivalenol induces caspase-8-mediated apoptosis through the mitochondrial pathway in hippocampal nerve cells of piglet[J]. *Toxins*, 2021, 13(2): 73. doi: 10.3390/toxins13020073.
- [41] WANG X C, FAN M X, CHU X Y, et al. Deoxynivalenol induces toxicity and apoptosis in piglet hippocampal nerve cells via the MAPK signaling pathway[J]. *Toxicon*, 2018, 155: 1-8.
- [42] YANG J H, WANG J H, GUO W B, et al. Toxic effects and possible mechanisms of deoxynivalenol exposure on sperm and testicular damage in BALB/c mice[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(8): 2289-2295.
- [43] YU M, WEI Z Y, XU Z H, et al. Oxidative damage and Nrf2 translocation induced by toxicities of deoxynivalenol on the placental and embryo on gestation day 12.5 d and 18.5 d[J]. *Toxins*, 2018, 10(9): 370. doi: 10.3390/toxins10090370.
- [44] VIGNAL C, DJOUINA M, PICHAVANT M, et al. Chronic ingestion of deoxynivalenol at human dietary levels impairs intestinal homeostasis and gut microbiota in mice[J]. *Archives of Toxicology*, 2018, 92(7): 2327-2338.
- [45] MARCHESI J R, ADAMS D H, FAVA F, et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier[J]. *Gut*, 2016, 65(2): 330-339.
- [46] HE X L, ZENG Q, PUTHIYAKUNNON S, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG supernatant enhance neonatal resistance to systemic *Escherichia coli* K1 infection by accelerating development of intestinal defense[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7: 43305. doi: 10.1038/srep43305.
- [47] REN C C, DOKTER-FOKKENS J, FIGUEROA LOZANO S, et al. Lactic acid bacteria may impact intestinal barrier function by modulating goblet cells[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2018, 62(6): e1700572. doi: 10.1002/mnfr.201700572.
- [48] GARCIA G R, PAYROS D, PINTON P, et al. Intestinal toxicity of deoxynivalenol is limited by *Lactobacillus rhamnosus* RC007 in pig jejunum explants[J]. *Archives of Toxicology*, 2017, 92(2): 983-993.
- [49] BAI Y S, MA K D, LI J B, et al. Deoxynivalenol exposure induces liver damage in mice: Inflammation and immune responses, oxidative stress, and protective effects of *Lactobacillus rhamnosus* GG[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2021, 156: 112514. doi: 10.1016/j.fct.2021.112514.
- [50] MA K D, BAI Y S, LI J B, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG ameliorates deoxynivalenol-induced kidney oxidative damage and mitochondrial injury in weaned piglets[J]. *Food & Function*, 2022, 13(7): 3905-3916.
- [51] WU S R, LIU Y L, DUAN Y L, et al. Intestinal toxicity of deoxynivalenol is limited by supplementation with *Lactobacillus plantarum* JM113 and consequentially altered gut microbiota in broiler chickens[J]. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 2018, 9: 74. doi: 10.1186/s40104-018-0286-5.
- [52] MAIDANA L G, GEREZ J, HOHMANN M N S, et al. *Lactobacillus plantarum* metabolites reduce deoxynivalenol toxicity on jejunal explants of piglets[J]. *Toxicon*, 2021, 203: 12-21.
- [53] LI X Y, GUO Y P, ZHAO L H, et al. Protective effects of *Devosia* sp. ANSB714 on growth performance, immunity function, antioxidant capacity and tissue residues in growing-finishing pigs fed with deoxynivalenol contaminated diets[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2018, 121: 246-251.
- [54] QIN T, LIU X P, LUO Y, et al. Characterization of polysaccharides isolated from *Hericium erinaceus* and their protective effects on the DON-induced oxidative stress [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 152: 1265-1273.
- [55] RAJPUT S A, LIANG S J, WANG X Q, et al. Lycopene protects intestinal epithelium from deoxynivalenol-induced oxidative damage via regulating Keap1/Nrf2 signaling[J]. *Antioxidants*, 2021, 10(9): 1493. doi: 10.3390/antiox10091493.
- [56] AL-SAEEDI F J. Mangiferin protect oxidative stress against deoxynivalenol induced damages through Nrf2 signalling pathways in endothelial cells[J]. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 2021, 48(3): 389-400.
- [57] YANG J, ZHU C, YE J L, et al. Protection of porcine intestinal-epithelial cells from deoxynivalenol-induced damage by resveratrol via the Nrf2 signaling pathway[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(6): 1726-1735.
- [58] ZHANG J, WANG J M, FANG H T, et al. Pterostilbene inhibits deoxynivalenol-induced oxidative stress and inflammatory response in bovine mammary epithelial cells[J]. *Toxicon*, 2021, 189: 10-18.
- [59] WAN M L Y, TURNER P C, CO V A, et al. Schisandrin A protects intestinal epithelial cells from deoxynivalenol-induced cytotoxicity, oxidative damage and inflammation[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9: 19173. doi: 10.1038/s41598-019-55821-4.
- [60] WANG X J, LI L, ZHANG G Y. Impact of deoxynivalenol and kaempferol on expression of tight junction proteins at different stages of Caco-2 cell proliferation and differentiation[J]. *RSC Advances*, 2019, 9(59): 34607-34616.
- [61] XU X X, CHANG J, WANG P, et al. Effect of chlorogenic acid on alleviating inflammation and apoptosis of IPEC-J2 cells induced by deoxynivalenol[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 205: 111376. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111376.
- [62] TANG M, YUAN D X, LIAO P. Berberine improves intestinal barrier function and reduces inflammation, immunosuppression, and oxidative stress by regulating the

- NF- κ B/MAPK signaling pathway in deoxynivalenol-challenged piglets[J]. *Environmental Pollution*, 2021, 289: 117865. doi: 10.1016/j.envpol.2021.117865.
- [63] LIAO P, LI Y H, LI M J, et al. Baicalin alleviates deoxynivalenol-induced intestinal inflammation and oxidative stress damage by inhibiting NF- κ B and increasing mTOR signaling pathways in piglets[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 140: 111326. doi: 10.1016/j.fct.2020.111326.
- [64] WANG X M, ZUO Z C, ZHAO C P, et al. Protective role of selenium in the activities of antioxidant enzymes in piglet splenic lymphocytes exposed to deoxynivalenol[J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2016, 47: 53-61.
- [65] SHIEH P, HSU S S, LIANG W Z. Mechanisms underlying protective effects of vitamin E against mycotoxin deoxynivalenol-induced oxidative stress and its related cytotoxicity in primary human brain endothelial cells[J]. *Environmental Toxicology*, 2021, 36(7): 1375-1388.
- [66] LIAO S M, LIU G, TAN B, et al. Fullerene C60 protects against intestinal injury from deoxynivalenol toxicity by improving antioxidant capacity[J]. *Life*, 2021, 11(6): 491. doi: 10.3390/life11060491.
- [67] ZHOU J Y, LIN H L, QIN Y C, et al. L-carnosine protects against deoxynivalenol-induced oxidative stress in intestinal stem cells by regulating the Keap1/Nrf2 signaling pathway[J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2021, 65(17): e2100406. doi: 10.1002/mnfr.202100406.
- [68] WANG S, ZHANG C, YANG J C, et al. Sodium butyrate protects the intestinal barrier by modulating intestinal host defense peptide expression and gut microbiota after a challenge with deoxynivalenol in weaned piglets[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68(15): 4515-4527.
- [69] XIAO K, LIU C C, QIN Q, et al. EPA and DHA attenuate deoxynivalenol-induced intestinal porcine epithelial cell injury and protect barrier function integrity by inhibiting necroptosis signaling pathway[J]. *FASEB Journal*, 2020, 34(2): 2483-2496.
- [70] XUE R F, LI S H, ZOU H J, et al. Melatonin alleviates deoxynivalenol-induced apoptosis of human granulosa cells by reducing mutually accentuated FOXO1 and ER stress[J]. *Biology of Reproduction*, 2021, 105(2): 554-566.
- [71] SOBROVA P, ADAM V, VASATKOVA A, et al. Deoxynivalenol and its toxicity[J]. *Interdiscip Toxicol*, 2010, 3(3): 94-99.
- [72] KABAK B, DOBSON A D W, VAR I. Strategies to prevent mycotoxin contamination of food and animal feed: A review[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2006, 46(8): 593-619.
- [73] XU H W, WANG L Z, SUN J D, et al. Microbial detoxification of mycotoxins in food and feed[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 62(18): 4951-4969.
- [74] ERIKSEN G S, PETTERSSON H, LUNDH T. Comparative cytotoxicity of deoxynivalenol, nivalenol, their acetylated derivatives and de-epoxy metabolites[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2004, 42(4): 619-624.
- [75] FUCHS E, BINDER E M, HEIDLER D, et al. Structural characterization of metabolites after the microbial degradation of type A trichothecenes by the bacterial strain BBSH 797[J]. *Food Additives and Contaminants*, 2002, 19(4): 379-386.
- [76] LI F C, WANG J Q, HUANG L B, et al. Effects of adding *Clostridium* sp. WJ06 on intestinal morphology and microbial diversity of growing pigs fed with natural deoxynivalenol contaminated wheat[J]. *Toxins*, 2017, 9(12): 383. doi: 10.3390/toxins9120383.
- [77] LI X Z, ZHU C, DE LANGE C F M, et al. Efficacy of detoxification of deoxynivalenol-contaminated corn by *Bacillus* sp. LS100 in reducing the adverse effects of the mycotoxin on swine growth performance[J]. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 2011, 28(7): 894-901.
- [78] GAO X J, MU P Q, WEN J K, et al. Detoxification of trichothecene mycotoxins by a novel bacterium, *Eggerthella* sp. DII-9[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2018, 112: 310-319.
- [79] GAO X J, MU P Q, ZHU X H, et al. Dual function of a novel bacterium, *Slackia* sp. D-G6: Detoxifying deoxynivalenol and producing the natural estrogen analogue, equol[J]. *Toxins*, 2020, 12(2): 85. doi: 10.3390/toxins12020085.
- [80] HE W J, SHI M M, YANG P, et al. Novel soil bacterium strain *Desulfotobacterium* sp. PGC-3-9 detoxifies trichothecene mycotoxins in wheat via de-epoxidation under aerobic and anaerobic conditions[J]. *Toxins*, 2020, 12(6): 363. doi: 10.3390/toxins12060363.
- [81] SHIMA J, TAKASE S, TAKAHASHI Y, et al. Novel detoxification of the trichothecene mycotoxin deoxynivalenol by a soil bacterium isolated by enrichment culture[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1997, 63(10): 3825-3830.
- [82] ZHANG J, QIN X J, GUO Y P, et al. Enzymatic degradation of deoxynivalenol by a novel bacterium, *Pelagibacterium halotolerans* ANSP101[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 140: 111276. doi: 10.1016/j.fct.2020.111276.
- [83] QIN X J, ZHANG J, LIU Y R, et al. A quinoprotein dehydrogenase from *Pelagibacterium halotolerans* ANSP101 oxidizes deoxynivalenol to 3-keto-deoxynivalenol[J]. *Food Control*, 2022, 136: 108834. doi: 10.1016/j.foodcont.2022.108834.
- [84] 唐语谦, 潘药银, 刘晨迪, 等. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇的生物转化及其隐蔽型毒素的形成研究进展[J]. *食品科学*, 2020, 41(19): 281-288.
- [85] HE J W, HASSAN Y I, PERILLA N, et al. Bacterial epimerization as a route for deoxynivalenol detoxification: The influence of growth and environmental conditions[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2016, 7: 572. doi: 10.3389/

- fmicb.2016.00572.
- [86] CARERE J, HASSAN Y I, LEPP D, et al. The enzymatic detoxification of the mycotoxin deoxynivalenol: Identification of DepA from the DON epimerization pathway[J]. *Microbial Biotechnology*, 2018, 11(6): 1106-1111.
- [87] CARERE J, HASSAN Y I, LEPP D, et al. The identification of DepB: An enzyme responsible for the final detoxification step in the deoxynivalenol epimerization pathway in *Devosia mutans* 17-2-E-8[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 1573. doi: 10.3389/fmicb.2018.01573.
- [88] HE W J, SHI M M, YANG P, et al. A quinone-dependent dehydrogenase and two NADPH-dependent aldo/keto reductases detoxify deoxynivalenol in wheat via epimerization in a *Devosia* strain[J]. *Food Chemistry*, 2020, 321: 126703. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.126703.
- [89] HE W J, ZHANG L, YI S Y, et al. An aldo-keto reductase is responsible for *Fusarium* toxin-degrading activity in a soil *Sphingomonas* strain[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1): 9549. doi: 10.1038/s41598-017-08799-w.
- [90] WANG Y, ZHANG H, ZHAO C, et al. Isolation and characterization of a novel deoxynivalenol-transforming strain *Paradevosia shaoguanensis* DDB001 from wheat field soil[J]. *Letters in Applied Microbiology*, 2017, 65(5): 414-422.
- [91] IKUNAGA Y, SATO I, GROND S, et al. *Nocardioides* sp. strain WSN05-2, isolated from a wheat field, degrades deoxynivalenol, producing the novel intermediate 3-epi-deoxynivalenol[J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2011, 89(2): 419-427.
- [92] WILSON N M, MCMASTER N, GANTULGA D, et al. Modification of the mycotoxin deoxynivalenol using microorganisms isolated from environmental samples[J]. *Toxins*, 2017, 9(4): 141. doi: 10.3390/toxins9040141.
- [93] ZHANG H H, ZHANG H, QIN X, et al. Biodegradation of deoxynivalenol by *Nocardioides* sp. ZHH-013: 3-keto-deoxynivalenol and 3-epi-deoxynivalenol as intermediate products[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2021, 12: 658421. doi: 10.3389/fmicb.2021.658421.



邓诣群, 教授, 博士生导师。致力于动物蛋白质(酶)的功能、结构及调控机理研究, 重点关注真菌毒素等外源化合物在动物体内的分子毒理和代谢转化机制。入选国家“万人计划”科技创新领军人才、广东省“珠江学者”特聘教授、教育部“新世纪优秀人才支持计划”; 兼任中国生物化学与分子生物学会理事、广东省农业生物蛋白质功能与调控重点实验室主任。主持国家重点基础研究发展计划(973)课题、国家自然科学基金-广东联合基金重点项目、广东省自然科学基金研究团队项目等; 以通信/共同通信作者发表 60 多篇论文, 获得 8 项授权国家发明专利; 荣获全国师德标兵、教育部霍英东青年教师奖(二等奖)、广东省丁颖科技奖和第十二届大北农科技奖创新奖等。

【责任编辑 李晓卉】