玉米赤霉烯酮及其衍生物的毒性和转化研究进展

何雨朔，李萌萌，刘远晓，关二旗，金　瑞，王瑞虎，卞　科*
（河南工业大学粮油食品学院，河南 郑州　450001）

摘　要：玉米赤霉烯酮是由镰刀菌产生的真菌毒素，具有多种毒性。其本身及其衍生物的化学结构与雌激素相似，被动物或人体摄入后会导致雌激素平衡紊乱，对生殖系统造成危害；其还可能改变细胞基因结构从而影响各基因的表达，甚至损伤生物体的免疫系统使免疫反应减弱。玉米赤霉烯酮在食品加工过程中或被动物和植物吸收后会转化代谢为玉米赤霉烯酮衍生物，由于结构和理化性质发生改变，其毒性也随之改变。研究玉米赤霉烯酮及其衍生物的毒性及其在各种生物体内的代谢转化，对粮食安全及真菌毒素毒性风险评估具有重要意义。

关键词：玉米赤霉烯酮；玉米赤霉烯酮衍生物；毒性；转化；真菌毒素

Advances in Studies on Toxicity and Transformation of Zearalenone and Its Derivatives

HE Yushuo, LI Mengmeng, LIU Yuanxiao, GUAN Erqi, JIN Rui, WANG Ruihu, BIAN Ke*
(College of Cereal and Food, Henan University of Technology, Zhengzhou　450001, China)

Abstract: Zearalenone (ZEN) is a mycotoxin produced by the *Fusarium* species, which has various toxic effects. The chemical structures of ZEN and its derivatives are similar to that of estrogen. When ingested by animals or humans, ZEN and its derivatives can lead to disturbance of estrogen balance, thereby harming the reproductive system. Moreover, they can alter gene structure and consequently affect gene expression, and can even cause damage to the immune system, thus weakening the immune response. ZEN is transformed and metabolized into ZEN derivatives during food processing or after absorption by animals and plants, and its toxicity is altered due to structural and physicochemical changes. Studying the toxicity of ZEN and its derivatives as well as their transformation and metabolism in various organisms is important for ensuring food security and mycotoxin toxicity risk assessment.

Keywords: zearalenone; zearalenone derivatives; toxicity; transformation; mycotoxin
DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220823-278
中图分类号：TS201.6　　文献标志码：A　　文章编号：1002-6630（2023）15-0289-09
引文格式：
何雨朔, 李萌萌, 刘远晓, 等. 玉米赤霉烯酮及其衍生物的毒性和转化研究进展[J]. 食品科学, 2023, 44(15): 289-297. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220823-278.　http://www.spkx.net.cn
HE Yushuo, LI Mengmeng, LIU Yuanxiao, et al. Advances in studies on toxicity and transformation of zearalenone and its derivatives[J]. Food Science, 2023, 44(15): 289-297. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20220823-278.　http://www.spkx.net.cn

真菌毒素是由曲霉、青霉、镰刀菌、链格孢霉等真菌产生的一类次级代谢产物，可对人体和动物的健康造成危害，甚至导致死亡。玉米赤霉烯酮（zearalenone，ZEN）作为谷物中常见的真菌毒素，污染范围较广、毒性较大。ZEN是一种类雌激素真菌毒素，化学式为$C_{18}H_{22}O_5$，由多种镰刀菌代谢产生，这些镰刀菌主要生长于谷物上，最易污染玉米，大麦、燕麦、小麦、高粱、粟、稻谷等作物也易受到侵染[1]。ZEN与天然雌激素的结构相似，因此其能够通过与雌激素受体（estrogen receptor，ER）结合逐渐影响生殖系统[2]。ZEN还具有基因毒性、致畸性、血液毒性、免疫毒性、致癌性和肝脏毒性[3]。虽然ZEN的急性毒性

收稿日期：2022-08-23
基金项目：“十三五”国家重点研发计划重点专项（2018YFE0206000）；2020年度河南工业大学青年骨干教师培育计划项目
第一作者简介：何雨朔（1998—）（ORCID: 0000-0002-2101-1310），男，硕士研究生，研究方向为小麦加工理论与技术。E-mail: yushuohe@foxmail.com
*通信作者简介：卞科（1960—）（ORCID: 0000-0003-3308-5461），男，教授，硕士，研究方向为谷物蛋白质化学、粮油储藏科学与技术、农产品资源转化与利用。E-mail: kebian_lysp@haut.edu.cn

较低，但由于其强烈的雌激素活性，长期摄入ZEN对人体健康危害巨大。

目前研究共发现了30多种ZEN衍生物[4]。ZEN转化为衍生物后毒性通常降低或丧失，其代谢过程涉及各种机制，例如ZEN官能团的丧失会降低其生物利用率，从而导致毒性减弱[5]，但一些ZEN衍生物如*α*-玉米赤霉烯醇（*α*-zearalenol，*α*-ZEL）比ZEN毒性更强[6]。ZEN衍生物还可以在人和动物体内重新转化为ZEN，从而导致毒素的积累[5]。ZEN衍生物可能存在于各种谷物类食品中，但在常规检测中经常被遗漏，相关立法限量监管有待完善[7]。目前国内对ZEN衍生物的监管还较欠缺，限量标准不完善[8]。本文介绍了ZEN衍生物的主要种类，重点论述了ZEN及其衍生物的毒性和代谢转化途径，以期为谷物中ZEN及其衍生物的监管和降解提供参考。

1 ZEN及其衍生物的主要种类

大部分ZEN衍生物是由生物代谢转化产生的。*α*-ZEL和*β*-玉米赤霉烯醇（*β*-zearalenol，*β*-ZEL）可由动物、真菌和植物产生，动物和真菌可将ZEN还原为*α*-玉米赤霉醇（*α*-zearalanol，*α*-ZAL）和*β*-玉米赤霉醇（*β*-zearalanol，*β*-ZAL），在植物和真菌中常见硫酸化玉米赤霉烯酮（zearalenone-14-sulfate，ZEN-14-Sulf）和玉米赤霉烯酮-14-*O*-*β*-葡萄糖苷（zearalenone-14-*O*-*β*-glucoside，ZEN-14-*β*-Glc）[9-12]。ZEN及其主要衍生物的结构见图1。

中文名	英文名	简称	R_1	R_2	R_3	C11—C12结构
玉米赤霉烯酮	zearalenone	ZEN	OH	OH	O	双键
玉米赤霉酮	zearalanone	ZAN	OH	OH	O	单键
α-玉米赤霉烯醇	*α*-zearalenol	*α*-ZEL	OH	OH	H、*α*-OH	双键
β-玉米赤霉烯醇	*β*-zearalenol	*β*-ZEL	OH	OH	H、*β*-OH	双键
α-玉米赤霉醇	*α*-zearalanol	*α*-ZAL	OH	OH	H、*α*-OH	单键
β-玉米赤霉醇	*β*-zearalanol	*β*-ZAL	OH	OH	H、*β*-OH	单键
α-玉米赤霉烯醇-14-葡萄糖苷	*α*-zearalenol-14-glucoside	*α*-ZEL-14-Glc	OH	葡萄糖苷	O	双键
β-玉米赤霉烯醇-14-葡萄糖苷	*β*-zearalenol-14-glucoside	*β*-ZEL-14-Glc	OH	葡萄糖苷	O	双键
玉米赤霉烯酮-14-葡萄糖苷	zearalenone-14-glucoside	ZEN-14-Glc	OH	葡萄糖苷	O	双键
玉米赤霉烯酮-16-葡萄糖苷	zearalenone-16-glucoside	ZEN-16-Glc	葡萄糖苷	OH	O	双键
玉米赤霉烯酮-14-葡萄糖醛酸	zearalenone-14-glucuronide	ZEN-14-GlcA	葡萄糖醛酸	OH	O	单键
玉米赤霉烯酮-16-葡萄糖醛酸	zearalenone-16-glucuronide	ZEN-14-GlcA	OH	葡萄糖醛酸	O	单键
玉米赤霉烯酮-14-硫酸酯	zearalenone-14-sulfate	ZEN-14-Sulf	OH	硫酸根	O	双键

图1 ZEN及其主要衍生物的结构

Fig. 1 Structures of ZEN and its major derivatives

许多ZEN衍生物与ZEN共同出现在谷物类产品中，由于缺乏ZEN衍生物标准品和校准物，ZEN衍生物的数据不足，导致检测到ZEN及其衍生物含量低于总量[13]。研究表明，在食品和饲料中检测到的ZEN-14-Glc、ZEN-14-Sulf、*α*-ZEL、*β*-ZEL及其共轭物*α*-ZEL-14-Glc、*β*-ZEL-14-Glc的含量分别比ZEN高50%、40%、40%、30%、20%和10%[14]。现有研究数据中ZEN及其衍生物的总量往往显著高于ZEN含量[15-17]。

2 ZEN及其衍生物的毒性

ZEN及其衍生物的毒性主要来自于其直接毒性和间接毒性。直接毒性是由ZEN及其衍生物本身造成的，间接毒性主要由ZEN衍生物重新转化成ZEN后产生。

2.1 生殖毒性

ZEN及其衍生物的生殖毒性指其扰乱生殖系统排卵、产生精子等生理功能，影响生殖细胞分化及胚胎细胞发育，危害动物和人体繁殖能力的特性。ZEN及其衍生物的结构与内源性雌激素类似，故易与ER结合，从而影响雌激素发挥其生物效应。ZEN可使雄性小鼠睾丸内能动精子比例下降，未成熟精子比例升高，睾丸组织细胞线粒体路径凋亡，小鼠生殖能力受损[18]。研究证明*α*-ZEL和*β*-ZEL主要通过参与雌激素负反馈调节影响雌激素的生物合成，从而产生生殖毒性[19]；*α*-ZEL和*β*-ZEL会干扰睾酮和雌二醇等雌激素的作用[20-21]。竞争性结合实验中，*α*-ZEL对ER的亲和力显著大于*β*-ZEL[22]。顺式ZEN衍生物的生殖毒性同样主要通过与ER的竞争性结合实现[23]。通过评估ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL诱导MCF-7系乳腺癌细胞增殖的能力来确定其雌激素活性，以相对增殖效应（relative proliferative effect，RPE）表示其雌激素活性，结果表明*α*-ZEL的RPE显著高于ZEN和*β*-ZEL[24]。通过含有荧光素酶基因编码质粒MCF-7细胞系测定ZEN和*α*-ZEL的雌激素活性，以荧光质粒的转录反应衡量其雌激素活性，结果表明*α*-ZEL的生殖毒性显著高于ZEN[25]。对比ZEN、ZEN顺式异构体和ZEN-14-Sulf的生殖毒性，发现ZEN反式异构体到顺式异构体的异构化没有显著改变其雌激素活性，但ZEN芳香基部分的羟基化和磺化会导致其生殖毒性显著降低[26]。在雌激素受体报告基因实验中，5 种ZEN葡萄糖醛酸共轭物（ZEN-14-*O*-GlcA、*α*-ZEL-14-*O*-GlcA、*α*-ZEL-7-*O*-GlcA、*β*-ZEL-14-*O*-GlcA、*β*-ZEL-16-*O*-GlcA）均表现出很微弱的雌激素活性，且其雌激素活性均低于ZEN、α-ZEL、β-ZEL[27]，因此导致其毒性易被忽视。有关ZEN及其衍生物的研究中对各衍生物雌激素活性排序为：*α*-ZEL＞*α*-ZAL≈*cis*-*α*-ZEL＞ZEN≈ZAN≈*cis*-ZEL≈*β*-ZAL≈*cis*-*β*-ZEL＞*β*-ZEL[28]。

2.2 基因毒性

ZEN及其衍生物的基因毒性指其破坏细胞内DNA等遗传物质、导致突变甚至癌症的特性。ZEN及其衍生物如*α*-ZEL和*β*-ZEL的基因毒性与其激活ER相关，ER调节许多转录因子的活动，并影响许多相关生化途径成分的表达。高剂量ZEN可损伤小鼠编码卵母细胞成熟促进因子的DNA，也会使*γ*-H2A.X磷酸化蛋白表达下降，同时干扰DNA的损伤修复[29]。ZEN处理的猪卵母细胞中5mC甲基化水平、H3K9me3、H3K27me3和H3K4me2以及相关基因的表达水平都有所增加，导致猪卵母细胞DNA甲基化和组蛋白甲基化水平发生变化[30]。*α*-ZEL还能增加人肝癌细胞HepG2的DNA甲基化、组蛋白甲基化和乙酰化程度，效果与ZEN接近；通过聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）分析可将这些改变与负责修饰的酶联系起来，发现甲基转移酶（DNA甲基转移酶1（DNA methyltransferase 1，DNMT1）、常染色组蛋白赖氨酸*N*-甲基转移酶2（euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 2，EHMT2）、蛋白精氨酸甲基转移酶6（protein arginine methyltransferase 6，PRMT6）和含SET结构域蛋白8（SET domain-containing protein 8, SETD8））和乙酰转移酶（姐妹染色单体内聚力的建立*N*-乙酰转移酶1（establishment of sister chromatid cohesion *N*-acetyltransferase 1, ESCO1）、组蛋白乙酰转移酶（histone acetyltransferase 1， HAT1）、赖氨酸乙酰转移酶2B（lysine acetyltransferase 2B, KAT2B））的表达量明显增加，组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）1和HDAC3的表达量下降，DNA甲基化和组蛋白去乙酰化会抑制相关基因的表达，从而影响细胞周期的调节、细胞的增殖与凋亡[31]。ZEN衍生物的基因毒性与ZEN相似，都可能造成基因突变和DNA损伤。*α*-ZAL和ZAN的代谢物已被证明可诱发人体肝脏的氧化性DNA损伤和甲基化，表明其具有潜在的基因毒性[32]。采用含量分别为5、10、20 mg/kg的*α*-ZAL及*β*-ZAL处理小鼠骨髓细胞后，其染色体畸变率明显增加[33]。在海拉细胞中进行类似实验，结果表明基因毒性的排序为：*α*-ZAL≈ZEN＞*β*-ZAL[33]。

2.3 免疫毒性

ZEN及其衍生物的免疫毒性指其抑制生物体的免疫反应、引发氧化应激反应的特性。ZEN及其衍生物的免疫抑制活性会导致人体对病原体的免疫反应和异物引起的炎症反应减弱，对健康产生极不利的影响[34]。炎症和氧化应激是ZEN衍生物产生免疫毒性的主要机制。一项关于H9c2细胞的体外研究表明，*α*-ZEL和*β*-ZEL都会引发H9c2细胞的氧化应激机制[35]。Abid-Essefi等[36]通过3-(4,5-二甲基-2-噻唑基)-2,5-二苯基四氮唑溴盐（3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide，MTT）比色法评估了ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL对人克隆结肠腺癌细胞Caco-2的毒性，并通过测定丙二醛的生成量来评估其诱导人体细胞氧化应激的能力，与ZEN相比，*α*-ZEL、*β*-ZEL的毒性都有所下降，且*β*-ZEL的毒性大于*α*-ZEL。当HepG2细胞暴露于ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL中时，促炎性细胞因子白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）、IL-8、肿瘤坏死因子α（tumour necrosis factor α，TNF-α）的表达量降低[34]。研究表明，*α*-ZEL可降低T细胞增殖的能力，能抑制T细胞中促炎性细胞因子IL-2和干扰素γ（interferon-γ，IFN-γ）的转录[37]。体外实验证实*α*-ZEL、*β*-ZEL、ZAN能显著缩短猪中性粒细胞和外周血单个核细胞（peripheral blood mononuclear cell，PBMC）的寿命，多种ZEN衍生物都能明显减少免疫球蛋白G（bulin G，IgG）、IgA、IgM抗体的产生，并以相似的速率抑制中性粒细胞中IL-8和PBMC中TNF-α的表达[38-39]。

2.4 细胞毒性

ZEN及其衍生物的细胞毒性指其诱导细胞氧化应激、细胞凋亡和细胞周期停止及损害细胞正常生理活动的特性[40-42]。在ZEN对鸡胚成纤维细胞的体外实验中使用Annexin V-FITC/PI双染法检测到细胞凋亡数量极显著升高，细胞线粒体膜电位显著降低，表明ZEN可通过内质网应激途径导致鸡胚成纤维细胞凋亡[43]。ZEN可通过内质网应激通路调控促进体外培养的山羊子宫内膜基质细胞凋亡[44]。通过研究ZEN对小鼠离体刀豆蛋白A（concanavalin A，Con A）活化T淋巴细胞内活性氧及线粒体膜电位水平的影响，证明ZEN可影响小鼠T淋巴细胞的正常氧化还原及生理功能[45]。ZEN及其衍生物的细胞毒性机制在不同的细胞系中有所不同，这与各种组织中不同生化途径造成的干扰有关[46]。与ZEN及其他ZEN衍生物相比，*β*-ZEL在HepG2细胞、Caco-2细胞、小鼠巨噬细胞RAW264.7、人神经母细胞瘤细胞SH-SY5Y中的细胞毒性较高[34,36,47-48]。在RAW264.7细胞中，*β*-ZEL显示的细胞毒性明显高于*α*-ZEL，二者都可以引起细胞凋亡[48]（表1）。

2.5 联合毒性

在食品、动物饲料和其他副产品中ZEN及其衍生物常共同出现[53]，其联合毒性指其同时作用于生物体时可能会发生交互作用，产生协同、拮抗或加和效应。将HepG2细胞暴露于ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL 72 h后进行中性红实验，结果表明HepG2细胞寿命明显缩短，*α*-ZEL和*β*-ZEL、ZEN和*α*-ZEL、ZEN和*β*-ZEL具有联合毒性作用；且ZEN和*α*-ZEL、ZEN和*β*-ZEL两两混合对抑制促炎性细胞因子的表达有协同作用，并随着毒素浓度的升高而增加[34]。ZEN及其衍生物对细胞核受体如雌激素、雄激素、甲状腺激素受体-β亚型（thyroid hormone receptor beta，THRβ）和过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptor，PPAR）的内分泌活性影响实验结果表明，ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL显示出较强的协同雌激素毒性[54]。一项体外实验使用MA-10 Leydig细胞系评估了ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL单独或混合作用对睾丸类固醇生成的影响，结果显示三者具有协同作用，

表1 ZEN及其衍生物毒性的体外实验

Table 1 *In vitro* studies assessing the toxicity of ZEN and its derivatives

测试细胞系	毒素	毒性测定方法	毒性测定结果	参考文献
人克隆结肠腺癌细胞（Caco-2）	ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL	MMT实验	半抑制浓度：ZEN为20 μmol/L；*β*-ZEL为60 μmol/L；*α*-ZEL为80 μmol/L	[36]
人克隆结肠腺癌细胞（Caco-2）	ZEN-14-Glc	刃天青指示剂染色	没有检测到毒性	[49]
人神经母细胞瘤细胞（SH-SY5Y）	*α*-ZEL、*β*-ZEL	MTT实验	半抑制浓度：*β*-ZEL为7.5 μmol/L；*α*-ZEL为14 μmol/L	[47]
从猪的外周血分离出的中性粒细胞（neutrophil）	ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL、ZAN	MTT实验、酶联免疫吸附测定法（enzyme linked immunosorbent assay，ELISA）法	半抑制浓度：ZAN为53.1 μmol/L；*β*-ZEL为56.8 μmol/L；*α*-ZEL为59.0 μmol/L；ZEN为73.4 μmol/L。ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL、ZAN均导致中性粒细胞中IL-8的表达量降低	[38]
从猪外周血中分离出的外周血单个核细胞	ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL、ZAN	MTT实验、ELISA法	半抑制浓度：*β*-ZEL为17.3 μmol/L；ZEN为22.7 μmol/L；ZAN为26.3 μmol/L；*α*-ZEL为29.1 μmol/L；ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL、ZAN均能够减少IgG、IgA、IgM抗体的产生	[39]
小鼠单核巨噬细胞白血病细胞（RAW264.7）	*α*-ZEL、*β*-ZEL	总超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）活性检测试剂盒（WST-8法）、流式细胞术	*β*-ZEL比*α*-ZEL毒性更强；*α*-ZEL和*β*-ZEL均可通过线粒体应激反应而非坏死诱导细胞凋亡	[48]
人乳腺癌细胞（MCF-7）	ZEN-14-Glc	淋巴细胞增殖检测法（MTS法）	没有表现出毒性	[50]
人乳腺癌细胞（MCF-7）	ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL	环境雌激素体外筛检法（environmental estrogen *in vitro* screening methods，E-screen）	ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL均显示出雌激素活性	[24]
JURKAT细胞	*α*-ZEL	逆转录-PCR（reverse transcription PCR，RT-PCR）	*α*-ZEL抑制T细胞IL-2和IFN-γ因子的表达	[37]
人结肠癌细胞（HCT116）	*α*-ZEL、*β*-ZEL	定量RT-PCR实验	细胞暴露于*α*-ZEL和*β*-ZEL时检测到内质网应激标志物	[35]
人肝癌细胞（HepG2）	ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL	中性红染色法	半抑制浓度：*β*-ZEL为13.1 μmol/L；ZEN为39.7 μmol/L；*α*-ZEL为119 μmol/L	[34]
人肝癌细胞（HepG2）	ZEN、*α*-ZEL	MTT实验	半抑制浓度：*α*-ZEL为131.40 μmol/L；ZEN为143.35 μmol/L	[51]
人肝癌细胞（HepG2）	ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL	MTT实验	毒性排序为*α*-ZEL＞*β*-ZEL＞ZEN	[52]
人肝癌细胞（HepG2）	ZEN、*α*-ZEL	蛋白质印迹法	甲基转移酶和乙酰转移酶的活性升高，编码代谢途径成分和核受体的基因表达量增加	[51]

可导致Leydig细胞类固醇生成失调，对男性生殖健康构成潜在威胁[55]。HepG2细胞实验也表明ZEN及其衍生物共同存在会产生协同作用导致联合毒性[46]。*α*-ZEL与*β*-ZEL、ZEN与*α*-ZEL、ZEN与*β*-ZEL均对细胞有联合毒性[41]。将SH-SY5Y细胞暴露于*α*-ZEL和*β*-ZEL中，二者的联合毒性随着毒素浓度的增加而增加[47]。

2.6 毒性与结构的关系

ZEN的大多数共轭反应都可降低其毒性，ZEN衍生物的雌激素活性与其结构上的大环内酯有关，而ZEN衍生物向顺式的转化则降低了其柔韧性，不利于其与ER结合，故*α*-ZEL和*β*-ZEL之间的生殖毒性差别巨大[26]。对15-羟基玉米赤霉烯酮（15-hydroxy-zearalenone，15-OH-ZEN）的毒性研究表明，C15位置的羟基化会导致ZEN的雌激素活性明显降低，证明ZEN结构上的羟基对其毒性影响较大[56]。ZEN与其他化合物结合反应（如葡萄糖醛酸化、葡萄糖苷化和磺化）也会导致其毒性降低，这是因为结合反应抑制了ZEN与ER的结合。有研究表明ZEN被转化为葡萄糖醛酸共轭物ZEN-14-*O*-GlcA、*α*-ZEL14-*O*-GlcA、*β*-ZEL-7-*O*-GlcA、*β*-ZEL-14-*O*-GlcA、*β*-ZEL-16-*O*-GlcA后雌激素活性降低[27]。ZEN-14-Sulf和ZEN-14-Glc由于C14位置的酚羟基被阻断，故其雌激素活性也降低[57]。

2.7 毒性测定方法

2.7.1 直接法

直接法可分为体外实验模拟和体内实验直接测定两种，主要通过观察ZEN及其衍生物在动物、人体、细胞、肝微粒体中的代谢及生物体对毒素的反应，以细胞或生物体生理指标的变化得出毒性数据。

2.7.2 间接法

ZEN衍生物毒性测定的间接方法主要有计算机模拟法和相对效能因子法（relative effect factor，RPFs）。计算机模拟作为近年来的新兴方法，可模拟预测化合物的毒性，并用于破译毒素分子和配体之间的结合机制，研究毒素分子结构与毒性关系；已被用于评估乙酰化ZEN、硫磺化ZEN、异构化ZEN的毒性[58]。利用计算机模拟进行分子对接技术，通过受体的特征及受体与药物分子之间的相互作用方式来预测其结合模式和亲合力，已被用于预测ZEN衍生物的代谢转化、生物活性和潜在毒性。一项计算机模拟分析了ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL的毒性，结果显示其毒性排序为：肾毒性＞肝毒性＞内分泌干扰毒性＞致突变性＞基因毒性[59]。MetaTox和SwissADME软件模拟结果表明ZEN对内分泌系统功能有显著的破坏作用，ZEN衍生物的遗传毒性比ZEN更大，ZEN向其衍生物的生物转化反应显著降低了其诱导细胞凋亡的能力[60-61]。已有研究将计算机模拟与体外实验结合起来检测ZEN衍生物的毒性。在直接法和间接法的结合实验中，对ZEN-14-Glc的计算机模拟结果显示其难以与ER结合，而进一步的体外实验结果证实了该预测[62]。

RPFs是一种假定各种化合物之间为剂量相加，并且在所有剂量水平下每种化合物的效能比保持不变的方法。该方法可为包括ZEN衍生物在内的真菌毒素及衍生物在食品中的限量标准提供基于健康的指导值[63]，并根据真菌毒素的毒性来评估食品中其衍生物的毒性，但该方法对毒性的预测不够准确[64]，需要更多关于ZEN及其衍生物的毒物动力学和毒性的研究数据。

间接法可作为直接法的参考，但其预测结果还需要直接法的进一步证实。

3　ZEN及其衍生物的转化

3.1　食品加工转化

虽然ZEN的热稳定性使其能够在大多数食品和饲料加工过程中化学结构保持不变，但在食品加工过程中ZEN也会与大分子成分如多糖、蛋白质或脂质反应转化为其衍生物[65-66]；ZEN衍生物也可能重新分解为ZEN，但目前相关支撑数据较少，有待进一步实验研究。

3.2　生物转化

3.2.1　微生物转化

真菌可感染谷物等植物而产生ZEN及其衍生物[7,67]，常见的ZEN衍生物有ZEN-14-Sulf和ZEN-14-Glc。镰刀菌以及真菌属*Rhizopus*、*Aspergillus*、*Trichoderma*可将ZEN代谢转化成ZEN-14-Sulf[9-10]。玉米茎和水稻基质上存在的镰刀菌还可产生*α*-ZEL、*β*-ZEL、*α*-ZAL、*β*-ZAL[68-69]。ZEN可被毛霉菌属的真菌有效地转化为ZEN-14G[10]。酵母菌也能够转化ZEN，研究表明*Pichia*、*Brettanomyces*、*Hansenula*、*Schizosaccharomyces*、*Candida*、*Saccharomycopsis*属的一些菌株能够将ZEN还原为*α*-ZEL[70]。部分镰刀菌如根霉、曲霉和木霉可将ZEN代谢成ZEN-14-Sulf[9-10]。部分酵母菌株也具有代谢ZEN的能力[71]，ZEN、*α*-ZEL、*β*-ZEL可被白色念珠菌、汉森纳菌、皮氏菌和酵母菌还原。粉红螺旋聚孢霉菌能代谢消除ZEN内酯环上的酯键从而降低其雌激素活性[72]。曲霉菌和根霉菌的菌株可诱导ZEN糖基化为ZEN-14-Glc[9]。

3.2.2　哺乳动物转化

由于ZEN衍生物可在哺乳动物的消化道中被水解，在生物体内ZEN可以通过肠道微生物菌群发生结构变化，这些变化导致了各种ZEN代谢物的产生[73]，因此需要在体内进行毒物动力学调查以评估潜在的健康风险。目前已报道了一些对人类和动物如猪、大鼠和鸡进行的毒物动力学研究[1-2,11-12,68,74-82]。

3.2.2.1　体外转化

体外实验中瘤胃微生物可大量代谢转化ZEN[83-84]。ZEN-14-Glc、*α*-ZEL-14-Glc、*β*-ZEL-14Glc难以被人工消化液如唾液、胃液、十二指肠液、胆汁或植物酶*β*-葡萄糖苷酶水解[74,85]。结肠菌群能够将ZEN-14-Glc和ZEN-14-Sulf在30 min内水解为ZEN[74]；粪便微生物群可在4 h内水解几乎所有的ZEN-14-Glc、*α*-ZEL-14-Glc、*β*-ZEL-14-Glc[86]。大鼠、鸡、猪、山羊、牛以及人体肝脏微粒体的体外代谢实验表明，大部分ZEN-14-Glc可被代谢为ZEN、*α*-ZEL-14Glc、*β*-ZEL-14Glc、*α*-ZEL、ZEN-16-GlcA、ZEN-14-GlcA，但不同物种间转化率有差异[75]。牛的血浆、全血和血清白蛋白、胎牛血清可将ZEN-14-Glc水解为ZEN或将其转化为*α*-ZEL和*β*-ZEL，研究推断可能是某种具有酶活性的蛋白质负责水解[87]。ZEN-14-Glc可在MCF-7细胞中被水解为ZEN[50]，与在牛的全血、血浆和血清中的实验结果[87]类似。ZEN-14-Glc、*α*-ZEL-14-Glc、*β*-ZEL-14-Glc在体外模拟胃肠道消化液中稳定，但能被肠道微生物群有效降解[86]。体外实验中，ZEN衍生物在哺乳动物细胞中的吸收和水解取决于其浓度、细胞类型和细胞培养条件。因体外模型无法模拟动物体内重要的生理和结构特征，如消化道内的酶与微生物菌群的组成、组织和器官之间的血液循环以及肠肝再循环等，故需要进一步进行体内实验来验证体外实验结果。ZEN及其衍生物的体外转化研究见表2。

3.2.2.2　体内转化

ZEN在单胃动物和人类的胃肠道中被转化为*α*-ZEL和*β*-ZEL以及*α*-ZAL和*β*-ZAL，然后通过两条途径进行生物转化[1,76]。第一条途径基于羟基化作用，ZEN在羟类固醇脱氢酶的催化下形成*α*-ZEL和*β*-ZEL。*α*-ZEL对ER有更大的亲和力，因此比ZEN毒性更强；*β*-ZEL对ER的亲和力较低，因此毒性很小。第二条途径依赖于尿苷-5'二磷酸葡萄糖醛酸转移酶催化的ZEN及其衍生物与葡萄糖醛酸共轭。在人体内，ZEN的生物转化发生在肝脏、肺部、肾脏和肠道中[68,77]。ZEN的代谢情况与动物的种类密切相关[78-79]。对人类尿液样本的分析表明，ZEN的主要代谢物是ZEN-GlcA和*α*-ZAL-GlcA[11-12]。向大鼠体内注射ZEN-14-Glc，55 min后约16%～19%的ZEN-14-Glc被水解为游离的ZEN，表明葡萄糖苷在上消化道中被部分水解[80]。在大鼠体内，ZEN-14-Glc主要被水解为ZEN，被水解后的ZEN被还原为*α*-ZEL和*β*-ZEL或被羟基化为4-OH-ZEN、5-OH-ZEN、6-OH-ZEN；ZEN-14-Glc还可以直接转化为其葡萄糖醛酸形式，如ZEN-14G-16-GlcA和*α*-ZEL-14G-16-GlcA[75]。仔猪通过灌胃摄入

表2　ZEN及其衍生物体外转化

Table 2　*In vitro* metabolism of ZEN and its derivatives

毒素	浓度	物种	测试方法	反应体系	代谢物	转化率	参考文献
ZEN-14-Sulf	/	人类肝脏微生物群	分批培养	介质：唾液、胆汁、十二指肠液；温度：37 ℃	ZEN-14-Sulf、ZEN	没有观察到转化	[74]
ZEN-14-Glc	/	人类肝脏微生物群	分批培养	介质：唾液、胆汁、十二指肠液；温度：37 ℃	ZEN-14-Glc、ZEN	没有观察到转化	[74]
ZEN-14-Glc	0.5 mg/L	/	粪便发酵	介质：粪便浆液+生长培养基；温度：37 ℃	ZEN、ZEN其他衍生物	40%～60%	[74]
ZEN-16-Glc	100 μmol/L	肠上皮Caco-2细胞	分批培养	酶：人细胞*β*-葡萄糖苷酶；缓冲液：磷酸钠+乙二胺四乙酸；终止液：乙醇	ZEN-16-Glc、ZEN	/	[49]

注：/.文献中无此数据，下同。

ZEN-14-Glc 48 h后在其尿液和粪便中的ZEN总生物回收率达（48±7）%[2]。ZEN-14-Glc易水解为游离形式，但在没有移植门静脉导管的情况下，大鼠和猪的体内实验无法确定水解部位；向猪的静脉注射α-ZEL和β-ZEL后，二者向ZEN的转化率很低；但ZEN-14-Glc向ZEN的转化率较高，可达约20%[81]。在大鼠静脉注射的实验中，ZEN的葡萄糖苷化衍生物向ZEN的转化率较高，且研究表明这些反应是在血液中的酯酶和肝酶的作用下发生的[82]。一项体内实验结果表明，人体结肠的微生物可迅速将ZEN-14-Glc和ZEN-14-Sulf水解为ZEN，其对肠道上皮细胞有潜在毒性风险[74]。这些数据表明ZEN衍生物对ZEN的总体毒性有贡献，因此有必要将这些衍生物和ZEN一起纳入毒性风险评估中，但ZEN转化的研究数据仍然不足。ZEN衍生物的最大毒性风险为其在肠道微生物的作用下重新转化为ZEN，且不应忽视ZEN及其衍生物的累积影响，因为其联合毒性往往高于单种毒素的毒性。ZEN及其衍生物的体内转化研究见表3。

表 3 ZEN及其衍生物体内转化

Table 3 *In vivo* metabolism of ZEN and its derivatives

毒素	测试物种	实验剂量	检测部位	生物回收率/%	代谢物	转化率/%	参考文献
ZEN-14-Glc	大鼠	口服25 μg/mL	胃	/	ZEN-14-Glc、ZEN、ZEN-14-GlcA	16～19	[80]
			小肠	/	ZEN-14-Glc、ZEN、ZEN-14-GlcA	/	[80]
			结肠	/	ZEN、ZEN-14-Glc、ZEN-14-GlcA	/	[80]
ZEN-14-Sulf	猪	口服 12.5 μg/kg m_b	尿	14～24	ZEN、α-ZEL、ZEN-14-GlcA	/	[2]
ZEN-14-Glc	猪	口服 15.1 μg/kg m_b	尿	11～35	ZEN-14-GlcA、α-ZEL、ZEN	26±10	[2]
			粪便	21～40	ZEN、α-ZEL	61	
ZEN-16-Glc	猪	口服 15.1 μg/kg m_b	尿	3～18	ZEN、α-ZEL、ZEN-14-GlcA	/	[2]
			粪便	16～31	ZEN、α-ZEL	/	

3.2.3 植物转化

植物体内的ZEN转化主要经历3 个阶段：第一阶段是转化或激活，第二阶段是溶解或共轭，第三阶段为隔离[88]。在第二阶段代谢中，尿苷二磷酸糖基转移酶（uridinediphosphate glycosyltransferases，UGTs）将ZEN与葡萄糖共轭是植物的主要解毒机制之一[89]。最近有研究发现大麦的UGT编码基因*HvUGT14077*对ZEN、α-ZEL和β-ZEL具有高催化活性，其还可催化ZEN C14和C16的*O*-葡糖基化[90]。植物中最常见的ZEN衍生物是ZEN-14-Glc、α-ZEL、β-ZEL及ZEN葡萄糖苷[91-92]。对小麦细胞的悬浮培养物进行实验，结果表明ZEN植物糖基化的反应产物还包括ZEN-16-Glc和ZEN丙二酰葡萄糖苷[93]。草本植物鼠耳芥可将ZEN代谢为ZEN-14-Sulf[92]，但鲜有研究报道在谷物中观察到这种情况。ZEN感染作物植物后，植物酶如酯酶、酰胺酶和细胞色素P-450酶将活性基团引入ZEN导致其结构发生转化，ZEN会在植物酶作用下与更多的极性物质如糖、氨基酸和硫酸盐共轭，葡萄糖基转移酶将一个葡萄糖分子附着在ZEN上以增加其水溶性[94-95]。ZEN共轭衍生物在植物细胞的特定细胞器如液泡和叶绿体或细胞质外空间如细胞壁中被隔离[95]，因此无法对植物产生有害影响，但会在植物中残留，被动物或人体摄入后对其健康造成危害。

4 结 语

ZEN及其衍生物在食品中共存的情况很常见，因此应加强对其联合毒性机制的研究。此外，还需要更多毒性代谢动力学和体内实验毒性的数据来提高毒性评估系统的准确性。应利用从体外实验中获得的毒理学数据着重于分析毒素的生物利用率、降解率、吸收速率等。体内研究表明ZEN衍生物可通过酶转化为游离形式，近年来针对ZEN衍生物的体外毒性实验大多是在胃、肠和肝脏的细胞系中进行，因此未来的体外毒性研究应更多使用代表内脏的细胞系，而非以往研究使用的细胞如癌细胞系。

大多数被动物和植物代谢转化而成的ZEN衍生物为结合物，相比ZEN毒性更低，但可在动物和人体内通过肠道微生物菌群的转化或组织器官的代谢重新转化为ZEN或其他有毒产物；植物来源的ZEN衍生物同样分布广泛，但对其研究较少，植物通过增加ZEN溶解度将其转化为毒性或活性较低的ZEN衍生物，从而排出植物体或将其隔离。大多数ZEN衍生物毒性各不相同，其毒性与其结构和化学性质密切相关，因此有必要进行进一步的研究以充分阐明其生理和毒理学作用，其研究结果可指导相关法规标准的制定，对食品中毒素污染的综合管理也有重要意义。

参考文献：

[1] FINK-GREMMELS J, MALEKINEJAD H. Clinical effects and biochemical mechanisms associated with exposure to the mycoestrogen zearalenone[J]. Animal Feed Science and Technology, 2007, 137(3/4) : 326-341. DOI:10.1016/j.anifeedsci.2007.06.008.

[2] BINDER S B, SCHWARTZ-ZIMMERMANN H E, VARGA E, et al. Metabolism of zearalenone and its major modified forms in pigs[J]. Toxins, 2017, 9(2): 56. DOI:10.3390/toxins9020056.

[3] BAI X J, SUN C P, XU J, et al. Detoxification of zearalenone from corn oil by adsorption of functionalized GO systems[J]. Applied Surface Science, 2018, 430: 198-207. DOI:10.1016/j.apsusc.2017.06.055.

[4] EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), KNUTSEN H K, ALEXANDER J, et al. Risks for animal health related to the presence of zearalenone and its modified forms in feed[J]. EFSA Journal, 2017, 15(7) : e04851. DOI:10.2903/j.efsa.2017.4851.

[5] FREIRE L, SANT'ANA A S. Modified mycotoxins: an updated review on their formation, detection, occurrence, and toxic effects[J]. Food and Chemical Toxicology, 2018, 111: 189-205. DOI:10.1016/j.fct.2017.11.021.

[6] ALASSANE-KPEMBI I, KOLF-CLAUW M, GAUTHIER T, et al. New insights into mycotoxin mixtures: the toxicity of low doses of type B trichothecenes on intestinal epithelial cells is synergistic[J]. Toxicology and Applied Pharmacology, 2013, 272(1): 191-198. DOI:10.1016/j.taap.2013.05.023.

[7] BRODEHL A, MOLLER A, KUNTE H J, et al. Biotransformation of the mycotoxin zearalenone by fungi of the genera *Rhizopus* and *Aspergillus*[J]. FEMS Microbiology Letters, 2014, 359(1): 124-130. DOI:10.1111/1574-6968.12586.

[8] 国家卫生和计划生育委员会, 国家食品药品监督管理总局. 食品安全国家标准 食品中真菌毒素限量: GB 2761—2017[S]. 北京: 中国标准出版社, 2017: 5.

[9] BORZEKOWSKI A, DREWITZ T, KELLER J, et al. Biosynthesis and characterization of zearalenone-14-sulfate, zearalenone-14-glucoside and zearalenone-16-glucoside using common fungal strains[J]. Toxins, 2018, 10(3): 104. DOI:10.3390/toxins10030104.

[10] TIAN Y, TAN Y, YAN Z, et al. Antagonistic and detoxification potentials of *Trichoderma* isolates for control of zearalenone (ZEN) producing *Fusarium graminearum*[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8: 2710. DOI:10.3389/fmicb.2017.02710.

[11] WARTH B, SULYOK M, BERTHILLER F, et al. New insights into the human metabolism of the *Fusarium* mycotoxins deoxynivalenol and zearalenone[J]. Toxicol Letters, 2013, 220(1): 88-94. DOI:10.1016/j.toxlet.2013.04.012.

[12] BELHASSEN H, JIMENEZ-DIAZ I, GHALI R, et al. Validation of a UHPLC-MS/MS method for quantification of zearalenone, *α*-zearalenol, *β*-zearalenol, *α*-zearalanol, *β*-zearalanol and zearalanone in human urine[J]. Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences, 2014, 962: 68-74. DOI:10.1016/j.jchromb.2014.05.019.

[13] DE BOEVRE M, DI MAVUNGU J D, MAENE P, et al. Development and validation of an LC-MS/MS method for the simultaneous determination of deoxynivalenol, zearalenone, T-2-toxin and some masked metabolites in different cereals and cereal-derived food[J]. Food Additives and Contaminants Part A: Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment, 2012, 29(5): 819-835. DOI:10.1080/19440049.2012.656707.

[14] STOEV S D. Foodborne mycotoxicoses, risk assessment and underestimated hazard of masked mycotoxins and joint mycotoxin effects or interaction[J]. Environmental Toxicology and Pharmacology, 2015, 39(2): 794-809. DOI:10.1016/j.etap.2015.01.022.

[15] LUO S, LIU Y, GUO Q, et al. Determination of zearalenone and its derivatives in feed by gas chromatography-mass spectrometry with immunoaffinity column cleanup and isotope dilution[J]. Toxins, 2022, 14(11): 764. DOI:10.3390/toxins14110764.

[16] CAGLAYAN M O, SAHIN S, USTUNDAG Z. Detection strategies of zearalenone for food safety: a review[J]. Critical Reviews in Analytical Chemistry, 2022, 52(2): 294-313. DOI:10.1080/10408347.2020.1797468.

[17] DE RYCKE E, FOUBERT A, DUBRUEL P, et al. Recent advances in electrochemical monitoring of zearalenone in diverse matrices[J]. Food Chemistry, 2021, 353: 129342. DOI:10.1016/j.foodchem.2021.129342.

[18] 易江南, 陈汉明, 刘冰贤, 等. 玉米赤霉烯酮诱导睾丸细胞线粒体路径的凋亡损伤小鼠生殖能力[J]. 中国兽医学报, 2021, 41(12): 2461-2467. DOI:10.16303/j.cnki.1005-4545.2021.12.25.

[19] ZHENG W, FENG N, WANG Y, et al. Effects of zearalenone and its derivatives on the synthesis and secretion of mammalian sex steroid hormones: a review[J]. Food and Chemical Toxicology, 2019, 126: 262-276. DOI:10.1016/j.fct.2019.02.031.

[20] FRIZZELL C, NDOSSI D, VERHAEGEN S, et al. Endocrine disrupting effects of zearalenone, *α*- and *β*-zearalenol at the level of nuclear receptor binding and steroidogenesis[J]. Toxicol Letters, 2011, 206(2) : 210-217. DOI:10.1016/j.toxlet.2011.07.015.

[21] YANG H, CHUNG D H, KIM Y B, et al. Ribotoxic mycotoxin deoxynivalenol induces G2/M cell cycle arrest via p21Cip/WAF1 mRNA stabilization in human epithelial cells[J]. Toxicology, 2008, 243(1/2) : 145-154. DOI:10.1016/j.tox.2007.10.002.

[22] TIEMANN U, VIERGUTZ T, JONAS L, et al. Influence of the mycotoxins *α*- and *β*-zearalenol and deoxynivalenol on the cell cycle of cultured porcine endometrial cells[J]. Reproductive Toxicology, 2003, 17(2): 209-218. DOI:10.1016/s0890-6238(02)00141-7.

[23] KIANG D T, KENNEDY B J, PATHRE S V, et al. Binding characteristics of zearalenone analogs to estrogen receptors[J]. Cancer Research, 1978, 38(11 Pt1): 3611-3615.

[24] TATAY E, ESPIN S, GARCIA-FERNANDEZ A J, et al. Estrogenic activity of zearalenone, *α*-zearalenol and *β*-zearalenol assessed using the E-screen assay in MCF-7 cells[J]. Toxicology Mechanisms and Methods, 2018, 28(4): 239-242. DOI:10.1080/15376516.2017.1395501.

[25] EZE U A, HUNTRISS J, ROUTLEDGE M N, et al. The effect of individual and mixtures of mycotoxins and persistent organochloride pesticides on oestrogen receptor transcriptional activation using *in vitro* reporter gene assays[J]. Food and Chemical Toxicology, 2019, 130: 68-78. DOI:10.1016/j.fct.2019.05.014.

[26] DRZYMALA S S, BINDER J, BRODEHL A, et al. Estrogenicity of novel phase I and phase II metabolites of zearalenone and *cis*-zearalenone[J]. Toxicon, 2015, 105: 10-12. DOI:10.1016/j.toxicon.2015.08.027.

[27] FRIZZELL C, UHLIG S, MILES C O, et al. Biotransformation of zearalenone and zearalenols to their major glucuronide metabolites reduces estrogenic activity[J]. Toxicology in Vitro, 2015, 29(3): 575-581. DOI:10.1016/j.tiv.2015.01.006.

[28] EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Appropriateness to set a group health-based guidance value for zearalenone and its modified forms[J]. EFSA Journal, 2016, 14(4): 4425. DOI:10.2903/j.efsa.2016.4425.

[29] JI Y M, ZHANG K H, PAN Z N, et al. High-dose zearalenone exposure disturbs G2/M transition during mouse oocyte maturation[J]. Reprod Toxicol, 2022, 110: 172-179. DOI:10.1016/j.reprotox.2022.04.009.

[30] HAN J, WANG T, FU L, et al. Altered oxidative stress, apoptosis/autophagy, and epigenetic modifications in zearalenone-treated porcine oocytes[J]. Toxicology Research, 2015, 4(5): 1184-1194. DOI:10.1039/c5tx00070j.

[31] KHAN S N, KHAN A U. Role of histone acetylation in cell physiology and diseases: an update[J]. Clinica Chimica Acta, 2010, 411(19/20): 1401-1411. DOI:10.1016/j.cca.2010.06.020.

[32] FLECK S C, HILDEBRAND A A, PFEIFFER E, et al. Catechol metabolites of zeranol and 17β-estradiol: a comparative *in vitro* study on the induction of oxidative DNA damage and methylation by catechol-*O*-methyltransferase[J]. Toxicol Letters, 2012, 210(1): 9-14. DOI:10.1016/j.toxlet.2012.01.010.

[33] AYED Y, AYED-BOUSSEMA I, OUANES Z, et al. *In vitro* and *in vivo* induction of chromosome aberrations by *α*- and *β*-zearalenols: comparison with zearalenone[J]. Mutation Research, 2011, 726(1): 42-46. DOI:10.1016/j.mrgentox.2011.08.003.

[34] MARIN D E, PISTOL G C, BULGARU C V, et al. Cytotoxic and inflammatory effects of individual and combined exposure of HepG2 cells to zearalenone and its metabolites[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2019, 392(8): 937-947. DOI:10.1007/s00210-019-01644-z.

[35] BEN SALEM I, PROLA A, BOUSSABBEH M, et al. Activation of ER stress and apoptosis by *α*- and *β*-zearalenol in HCT116 cells,

protective role of quercetin[J]. Neurotoxicology, 2016, 53: 334-342. DOI:10.1016/j.neuro.2015.11.004.

[36] ABID-ESSEFI S, BOUAZIZ C, GOLLI-BENNOUR E E, et al. Comparative study of toxic effects of zearalenone and its two major metabolites α-zearalenol and β-zearalenol on cultured human Caco-2 cells[J]. The Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2009, 23(4): 233-243. DOI:10.1002/jbt.20284.

[37] LUONGO D, SEVERINO L, BERGAMO P, et al. Interactive effects of fumonisin B1 and α-zearalenol on proliferation and cytokine expression in Jurkat T cells[J]. Toxicology in Vitro, 2006, 20(8): 1403-1410. DOI:10.1016/j.tiv.2006.06.006.

[38] MARIN D E, TARANU I, BURLACU R, et al. Effects of zearalenone and its derivatives on the innate immune response of swine[J]. Toxicon, 2010, 56(6): 956-963. DOI:10.1016/j.toxicon.2010.06.020.

[39] MARIN D E, TARANU I, BURLACU R, et al. Effects of zearalenone and its derivatives on porcine immune response[J]. Toxicology in Vitro, 2011, 25(8): 1981-1988. DOI:10.1016/j.tiv.2011.06.022.

[40] SANG Y, LI W, ZHANG G. The protective effect of resveratrol against cytotoxicity induced by mycotoxin, zearalenone[J]. Food & Function, 2016, 7(9): 3703-3715. DOI:10.1039/c6fo00191b.

[41] TATAY E, ESPIN S, GARCIA-FERNANDEZ A J, et al. Oxidative damage and disturbance of antioxidant capacity by zearalenone and its metabolites in human cells[J]. Toxicology in Vitro, 2017, 45(Pt 3): 334-339. DOI:10.1016/j.tiv.2017.04.026.

[42] BEN SALAH-ABBES J, BELGACEM H, EZZDINI K, et al. Zearalenone nephrotoxicity: DNA fragmentation, apoptotic gene expression and oxidative stress protected by *Lactobacillus plantarum* MON03[J]. Toxicon, 2020, 175: 28-35. DOI:10.1016/j.toxicon.2019.12.004.

[43] 张凯照, 胡会, 许泽锴, 等. 玉米赤霉烯酮对鸡胚成纤维细胞的毒性作用[J]. 畜牧兽医学报, 2022, 53(5): 1615-1625. DOI:10.11843/j.issn.0366-6964.2022.05.029.

[44] 王宗捷, 张瑞雪, 刘守勤, 等. 玉米赤霉烯酮诱导山羊子宫内膜基质细胞凋亡的研究[J]. 畜牧兽医学报, 2021, 52(2): 535-542. DOI:10.11843/j.issn.0366-6964.2021.02.026.

[45] 张心怡, 吴云平, 蔡国栋, 等. 玉米赤霉烯酮对小鼠T淋巴细胞活性氧及线粒体膜电位的影响[J]. 畜牧与兽医, 2018, 50(8): 90-94.

[46] BOUAZIZ C, SHARAF EL DEIN O, EL GOLLI E, et al. Different apoptotic pathways induced by zearalenone, T-2 toxin and ochratoxin A in human hepatoma cells[J]. Toxicology, 2008, 254(1/2): 19-28. DOI:10.1016/j.tox.2008.08.020.

[47] AGAHI F, FONT G, JUAN C, et al. Individual and combined effect of zearalenone derivates and beauvericin mycotoxins on SH-SY5Y cells[J]. Toxins, 2020, 12(4): 212. DOI:10.3390/toxins12040212.

[48] LU J, YU J Y, LIM S S, et al. Cellular mechanisms of the cytotoxic effects of the zearalenone metabolites α-zearalenol and β-zearalenol on RAW264.7 macrophages[J]. Toxicology in Vitro, 2013, 27(3): 1007-1017. DOI:10.1016/j.tiv.2013.01.011.

[49] CIRLINI M, BARILLI A, GALAVERNA G, et al. Study on the uptake and deglycosylation of the masked forms of zearalenone in human intestinal Caco-2 cells[J]. Food and Chemical Toxicology, 2016, 98(Pt B): 232-239. DOI:10.1016/j.fct.2016.11.003.

[50] DELLAFIORA L, PEROTTI A, GALAVERNA G, et al. On the masked mycotoxin zearalenone-14-glucoside. does the mask truly hide?[J]. Toxicon, 2016, 111: 139-142. DOI:10.1016/j.toxicon.2016.01.053.

[51] KARAMAN E F, ZEYBEL M, OZDEN S. Evaluation of the epigenetic alterations and gene expression levels of HepG2 cells exposed to zearalenone and α-zearalenol[J]. Toxicol Letters, 2020, 326: 52-60. DOI:10.1016/j.toxlet.2020.02.015.

[52] TATAY E, MECA G, FONT G, et al. Cytotoxic and interactive effects of zearalenone, α-zearalenol and β-zearalenol and formation of metabolites in HepG2 cells[J]. Revista de Toxicologia, 2015, 31: 187-195.

[53] KOVALSKY P, KOS G, NAHRER K, et al. Co-occurrence of regulated, masked and emerging mycotoxins and secondary metabolites in finished feed and maize-an extensive survey[J]. Toxins, 2016, 8(12): 363. DOI:10.3390/toxins8120363.

[54] DEMAEGDT H, DAMINET B, EVRARD A, et al. Endocrine activity of mycotoxins and mycotoxin mixtures[J]. Food and Chemical Toxicology, 2016, 96: 107-116. DOI:10.1016/j.fct.2016.07.033.

[55] EZE U A, HUNTRISS J D, ROUTLEDGE M N, et al. *In vitro* effects of single and binary mixtures of regulated mycotoxins and persistent organochloride pesticides on steroid hormone production in MA-10 Leydig cell line[J]. Toxicol in Vitro, 2019, 60: 272-280. DOI:10.1016/j.tiv.2019.06.007.

[56] PFEIFFER E, WEFERS D, HILDEBRAND A A, et al. Catechol metabolites of the mycotoxin zearalenone are poor substrates but potent inhibitors of catechol-*O*-methyltransferase[J]. Mycotoxin Research, 2013, 29(3): 177-183. DOI:10.1007/s12550-013-0165-z.

[57] SECKY L, SVOBODA M, KLAMETH L, et al. The sulfatase pathway for estrogen formation: targets for the treatment and diagnosis of hormone-associated tumors[J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2013, 2013: 957605. DOI:10.1155/2013/957605.

[58] COZZINI P, DELLAFIORA L. *In silico* approach to evaluate molecular interaction between mycotoxins and the estrogen receptors ligand binding domain: a case study on zearalenone and its metabolites[J]. Toxicol Letters, 2012, 214(1): 81-85. DOI:10.1016/j.toxlet.2012.07.023.

[59] AGAHI F, JUAN C, FONT G, et al. *In silico* methods for metabolomic and toxicity prediction of zearalenone, α-zearalenone and β-zearalenone[J]. Food and Chemical Toxicology, 2020, 146: 111818. DOI:10.1016/j.fct.2020.111818.

[60] HE Y, YIN X, DONG J, et al. Transcriptome analysis of Caco-2 cells upon the exposure of mycotoxin deoxynivalenol and its acetylated derivatives[J]. Toxins, 2021, 13(2): 167. DOI:10.3390/toxins13020167.

[61] HASAN M, BHUIYA N, HOSSAIN M. In silico molecular docking, PASS prediction and ADME/T analysis for finding novel COX-2 inhibitor from *Heliotropium indicum*[J]. Journal of Complementary Medicine Research, 2019, 10(3): 142. DOI:10.5455/jcmr.20190525051057.

[62] DELLAFIORA L, RUOTOLO R, PEROTTI A, et al. Molecular insights on xenoestrogenic potential of zearalenone-14-glucoside through a mixed *in vitro/in silico* approach[J]. Food and Chemical Toxicology, 2017, 108(Pt A): 257-266. DOI:10.1016/j.fct.2017.07.062.

[63] EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), KNUTSEN H K, BARREGARD L, et al. Appropriateness to set a group health-based guidance value for fumonisins and their modified forms[J]. EFSA Journal, 2018, 16(2): e05172. DOI:10.2903/j.efsa.2018.5172.

[64] STEINKELLNER H, BINAGLIA M, DALL'ASTA C, et al. Combined hazard assessment of mycotoxins and their modified forms applying relative potency factors: zearalenone and T2/HT2 toxin[J]. Food and Chemical Toxicology, 2019, 131: 110599. DOI:10.1016/j.fct.2019.110599.

[65] BRYLA M, KSIENIEWICZ-WOZNIAK E, WASKIEWICZ A, et al. Transformations of selected *Fusarium* toxins and their modified forms during malt loaf production[J]. Toxins, 2020, 12(6): 385. DOI:10.3390/toxins12060385.

[66] CHILAKA C A, DE BOEVRE M, ATANDA O O, et al. Fate of *Fusarium* mycotoxins during processing of Nigerian traditional infant foods (ogi and soybean powder)[J]. Food Research International, 2019, 116: 408-418. DOI:10.1016/j.foodres.2018.08.055.

[67] BERTHILLER F, CREWS C, DALL'ASTA C, et al. Masked mycotoxins: a review[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2013, 57(1): 165-186. DOI:10.1002/mnfr.201100764.

[68] ZINEDINE A, SORIANO J M, MOLTO J C, et al. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an oestrogenic mycotoxin[J]. Food and Chemical Toxicology, 2007, 45(1): 1-18. DOI:10.1016/j.fct.2006.07.030.

[69] RICHARDSON K E, HAGLER W M, MIROCHA C J. Production of zearalenone, *α*- and *β*-zearalenol, and *α*- and *β*-zearalanol by *Fusarium* spp. in rice culture[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2002, 33(5): 862-866. DOI:10.1021/jf00065a024.

[70] ROGOWSKA A, POMASTOWSKI P, SAGANDYKOVA G, et al. Zearalenone and its metabolites: effect on human health, metabolism and neutralisation methods[J]. Toxicon, 2019, 162: 46-56. DOI:10.1016/j.toxicon.2019.03.004.

[71] BOSWALD C, ENGELHARDT G, VOGEL H, et al. Metabolism of the *Fusarium* mycotoxins zearalenone and deoxynivalenol by yeast strains of technological relevance[J]. Natural Toxins, 1995, 3(3): 138-144. DOI:10.1002/nt.2620030304.

[72] CHANG X, LIU H, SUN J, et al. Zearalenone removal from corn oil by an enzymatic strategy[J]. Toxins, 2020, 12(2): 117. DOI:10.3390/toxins12020117.

[73] RAI A, DAS M, TRIPATHI A. Occurrence and toxicity of a *Fusarium* mycotoxin, zearalenone[J]. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 2020, 60(16): 2710-2729. DOI:10.1080/10408398.2019.1655388.

[74] DALL'ERTA A, CIRLINI M, DALL'ASTA M, et al. Masked mycotoxins are efficiently hydrolyzed by human colonic microbiota releasing their aglycones[J]. Chemical Research in Toxicology, 2013, 26(3): 305-312. DOI:10.1021/tx300438c.

[75] YANG S, ZHANG H, ZHANG J, et al. Deglucosylation of zearalenone-14-glucoside in animals and human liver leads to underestimation of exposure to zearalenone in humans[J]. Archives of Toxicology, 2018, 92(9): 2779-2791. DOI:10.1007/s00204-018-2267-z.

[76] D'MELLO J P F, PLACINTA C M, MACDONALD A M C. *Fusarium* mycotoxins: a review of global implications for animal health, welfare and productivity[J]. Animal Feed Science and Technology, 1999, 80(3/4): 183-205. DOI:10.1016/s0377-8401(99)00059-0.

[77] MINERVINI F, GIANNOCCARO A, FORNELLI F, et al. Influence of mycotoxin zearalenone and its derivatives (*α* and *β* zearalenol) on apoptosis and proliferation of cultured granulosa cells from equine ovaries[J]. Reproductive Biology and Endocrinology, 2006, 4: 62. DOI:10.1186/1477-7827-4-62.

[78] MALEKINEJAD H, MAAS-BAKKER R, FINK-GREMMELS J. Species differences in the hepatic biotransformation of zearalenone[J]. Veterinary Journal, 2006, 172(1): 96-102. DOI:10.1016/j.tvjl.2005.03.004.

[79] MIROCHA C J, PATHRE S V, ROBISON T S. Comparative metabolism of zearalenone and transmission into bovine milk[J]. Food and Cosmetics Toxicology, 1981, 19: 25-30. DOI:10.1016/0015-6264(81)90299-6.

[80] VERŠILOVSKIS A, GEYS J, HUYBRECHTS B, et al. Simultaneous determination of masked forms of deoxynivalenol and zearalenone after oral dosing in rats by LC-MS/MS[J]. World Mycotoxin Journal, 2012, 5(3): 303-318. DOI:10.3920/wmj2012.1411.

[81] CATTEUW A, BROEKAERT N, DE BAERE S, et al. Insights into *in vivo* absolute oral bioavailability, biotransformation, and toxicokinetics of zearalenone, *α*-zearalenol, *β*-zearalenol, zearalenone-14-glucoside, and zearalenone-14-sulfate in pigs[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2019, 67(12): 3448-3458. DOI:10.1021/acs.jafc.8b05838.

[82] YANG S, LI Y, DE BOEVRE M, et al. Toxicokinetics of *α*-zearalenol and its masked form in rats and the comparative biotransformation in liver microsomes from different livestock and humans[J]. Journal of Hazardous Materials, 2020, 393: 121403. DOI:10.1016/j.jhazmat.2019.121403.

[83] KIESSLING K H, PETTERSSON H, SANDHOLM K, et al. Metabolism of aflatoxin, ochratoxin, zearalenone, and three trichothecenes by intact rumen fluid, rumen protozoa, and rumen bacteria[J]. Applied and Environmental Microbiology, 1984, 47(5): 1070-1073. DOI:10.1128/aem.47.5.1070-1073.1984.

[84] KENNEDY D G, HEWITT S A, MCEVOY J D, et al. Zeranol is formed from *Fusarium* spp. toxins in cattle *in vivo*[J]. Food Additives and Contaminants, 1998, 15(4): 393-400. DOI:10.1080/02652039809374658.

[85] GRATZ S W. Do plant-bound masked mycotoxins contribute to toxicity?[J]. Toxins, 2017, 9(3): 85. DOI:10.3390/toxins9030085.

[86] GRATZ S W, DINESH R, YOSHINARI T, et al. Masked trichothecene and zearalenone mycotoxins withstand digestion and absorption in the upper GI tract but are efficiently hydrolyzed by human gut microbiota *in vitro*[J]. Molecular Nutrition & Food Research, 2017, 61(4): 680. DOI:10.1002/mnfr.201600680.

[87] DELLAFIORA L, GALAVERNA G, RIGHI F, et al. Assessing the hydrolytic fate of the masked mycotoxin zearalenone-14-glucoside-a warning light for the need to look at the "maskedome"[J]. Food and Chemical Toxicology, 2017, 99: 9-16. DOI:10.1016/j.fct.2016.11.013.

[88] COLEMAN J, BLAKE-KALFF M, DAVIES E. Detoxification of xenobiotics by plants: chemical modification and vacuolar compartmentation[J]. Trends in Plant Science, 1997, 2(4): 144-151. DOI:10.1016/s1360-1385(97)01019-4.

[89] BROEKAERT N, DEVREESE M, DE BAERE S, et al. Modified *Fusarium* mycotoxins unmasked: from occurrence in cereals to animal and human excretion[J]. Food and Chemical Toxicology, 2015, 80: 17-31. DOI:10.1016/j.fct.2015.02.015.

[90] MICHLMAYR H, VARGA E, LUPI F, et al. Synthesis of mono- and di-glucosides of zearalenone and *α*-/*β*-zearalenol by recombinant barley glucosyltransferase HvUGT14077[J]. Toxins, 2017, 9(2): 58. DOI:10.3390/toxins9020058.

[91] BRYLA M, WASKIEWICZ A, KSIENIEWICZ-WOZNIAK E, et al. Modified *Fusarium* mycotoxins in cereals and their products-metabolism, occurrence, and toxicity: an updated review[J]. Molecules, 2018, 23(4): 963. DOI:10.3390/molecules23040963.

[92] BERTHILLER F, LEMMENS M, WERNER U, et al. Short review: metabolism of the *Fusarium* mycotoxins deoxynivalenol and zearalenone in plants[J]. Mycotoxin Research, 2007, 23(2): 68-72. DOI:10.1007/BF02946028.

[93] KOHN B N, BUNZEL M. Zearalenone-malonyl-glucosides as phase II metabolites in plant cell suspension cultures[J]. Cereal Chemistry, 2020, 98(1): 1751-82. DOI:10.1002/cche.10273.

[94] ENGELHARDT G, RUHLAND M, WALLNÖFER P R. Metabolism of mycotoxins in plants[J]. Advances in Food Sciences, 1999, 21: 71-78.

[95] SANDERMANN H. Plant metabolism of xenobiotics[J]. Trends in Biochemical Sciences, 1992, 17(2): 82-84. DOI:10.1016/0968-0004(92)90507-6.