

综述

链格孢毒素危害及防控措施的研究进展

于松,朱怡平,邹连蓬,汪国权,熊丽蓓

(上海市预防医学研究院,化学品毒性检定所,上海 200336)

摘要:链格孢毒素主要是由链格孢霉(*Alternaria*)产生的次生代谢产物,在世界各地的食品中广泛存在,对人类健康构成严重威胁。因此,解析其毒性和发现危害防控措施已成为目前的研究重点。本文主要概述了食品中常见4种链格孢毒素的毒性、暴露风险、污染控制和毒性干预方法等,旨在为链格孢毒素的风险评估、安全限量标准和防控措施的制定提供参考,对保障食品安全和人类健康具有重要意义。

关键词:链格孢毒素;毒性;减毒措施;食品安全;霉菌毒素;食品污染物

中图分类号:R155 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-8456(2024)01-0101-06

DOI:10.13590/j.cjfh.2024.01.017

Research progress on hazards and control measures of *Alternaria* toxin in food

YU Song, ZHU Yiping, ZOU Lianpeng, WANG Guoquan, XIONG Libei

(Division of Chemical Toxicity and Safety Assessment, Shanghai Academy of Preventive Medicine, Shanghai 200336, China)

Abstract: *Alternaria* toxin, a secondary metabolite produced by *Alternaria*, is widely found in food products all over the world and poses a crucial threat to human health. Therefore, the analysis of toxicity and the search for prevention and control measures of the toxin, have become the focus of current research. This study mainly summarizes the toxicity, exposure risk, pollution control, and toxicity intervention methods of four common *Alternaria* toxins. It provides chain spore mold toxin risk assessment, safety evaluation standards, and a reference for the establishment of prevention and control measures to ensure food safety and preserve human health.

Key words: *Alternaria* toxin; toxicity; detoxification measures; food safety; mycotoxin; food contamination

链格孢毒素是国内外食品中广泛存在的重要真菌毒素,迄今为止已发现70余种毒素及衍生物,主要包括交链孢酚(Alternariol, AOH)、交链孢酚单甲醚(Alternariol monomethyl ether, AME)、细交链孢菌酮酸(Tenuazonic acid, TeA)、腾毒素(Tenotoxin, TEN)等(图1)^[1],具有内分泌干扰、遗传毒性等,严重危害人类健康。欧洲食品安全局已对食品中存在的链格孢毒素相关公共卫生风险提供了科学意见,基于遗传毒性将AOH和AME的毒理学关注阈值(Threshold of toxicological concern, TTC)设定为2.5 ng/kg·BW, TeA和TEN的TTC值设定为1500 ng/kg·BW,此外,美国国家职业安全卫生研究所将TeA登记为有毒

化学物质^[2],德国巴伐利亚州卫生和食品安全局将婴儿食品中TeA的安全限量标准设置为500 μg/kg^[3]。我国国家食品安全风险评估中心已连续多年对小麦及烘焙制品、番茄和樱桃等食品中的链格孢毒素开展了风险监测,以评估其膳食暴露风险。但相比于其他真菌毒素,链格孢毒素基础研究较为薄弱,绝大部分国家目前都还没有制定食品中链格孢毒素的安全限量标准^[4]。随着其暴露风险和危害性逐渐被发现,当前已有越来越多的研究围绕着该毒素展开。本文汇总分析了链格孢毒素的毒性、暴露风险、污染控制及毒性干预等危害防控方法,并对存在的问题及未来研究的发展方向进行了总结和展望,为今后链格孢毒素安全限量标准和防控措施的制定提供重要参考。

收稿日期:2022-11-14

基金项目:上海市卫生健康委员会卫生健康人才项目(2022YQ054)

作者简介:于松 男 主管技师 研究方向为食品污染物风险评估与危害控制 E-mail: yusong@scdc.sh.cn

通信作者:熊丽蓓 女 主任技师 研究方向为食品污染物分析与研究 E-mail: xionglipei@scdc.sh.cn

1 链格孢毒素的毒性

1.1 急性毒性

动物实验表明,100 mg/kg·BW AOH或AME能够导致小鼠出现眼神呆滞、偶发性胃痉挛和周期

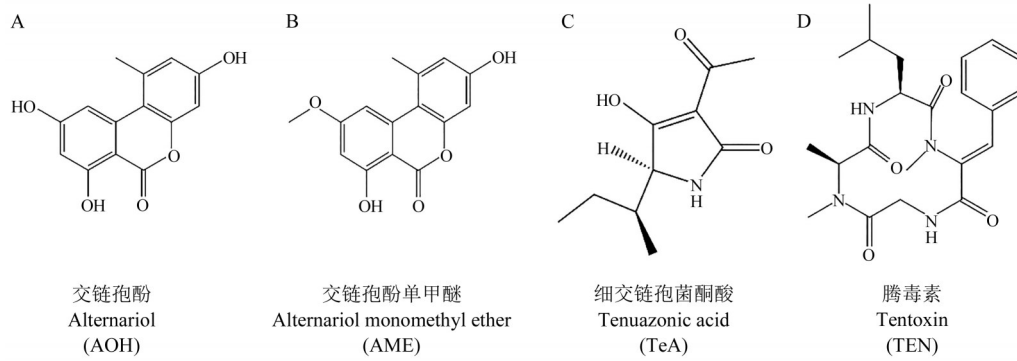


图1 4种链格孢毒素的化学结构式

Figure 1 Chemical structures of four *Alternaria* toxins

性喘息等症状^[5]。TeA暴露后,小鼠出现的急性毒性症状表现为惊厥、腹泻、胃肠道出血和震颤等^[6]。目前,TEN的急性毒性未见报道。

1.2 遗传毒性

AOH和AME能够造成DNA的断裂^[7]。此外,AOH还具有抑制拓扑异构酶I和II的活性,能够诱导DOA聚合酶 β 基因突变,影响DNA的修复^[8]。同时,链格孢霉培养后的提取物还能够增加人淋巴细胞中姐妹染色单体交换(Sister chromatid exchange, SCE)的频率,由正常状态7.6%增加至20.73%^[9]。

1.3 致癌性

真菌毒素与癌症发生的关系,逐渐成为公共卫生领域的研究重点。LIU等^[10]发现,食管癌高风险地区(河南林县)的谷物中链格孢毒素的污染水平显著高于低风险地区。并且与正常人群相比,食管癌患者的外周血淋巴细胞对链格孢霉培养后提取物的致突变作用更加敏感^[11],这些结果说明谷物中链格孢毒素污染可能是当地食管癌发生的原因之一。但目前对于链格孢毒素导致食管癌发生的毒性机制还不清楚。此外,从河南林县粮食中分离出的链格孢霉,经培养后的提取物还被发现能够诱发动物出现前胃癌及乳头状瘤^[11]。

1.4 内分泌干扰效应

内分泌干扰效应主要是指化学物质通过破坏内源性激素系统而对健康造成不利影响。一项研究发现了AOH能够与雌激素受体(Estrogen receptor, ER)结合,增强石川细胞中碱性磷酸酶的表达^[12]。当与玉米赤霉烯酮(Zearalenone, ZEN)同时处理石川细胞时,其干扰效应展现出协同作用,这可能是由于AOH主要结合ER- β ,而ZEN对ER- α 具有更高的亲和力,石川细胞具有两种雌激素受体,能够同时接受两种毒素的外源刺激而产生协同干扰效应^[13]。此外,其他研究也发现了AME的雌激素干扰效应,其毒性强度高于AOH^[12]。由于AOH和AME常常同时出现在食品中,其雌激素干扰效应的

协同作用有待进一步评估。

1.5 细胞毒性

目前,链格孢毒素的毒理学研究主要围绕着细胞毒性展开,这为有效预测其在体内的靶器官和毒性机制奠定了基础。AOH能够通过调控细胞周期过程,抑制多种哺乳动物细胞的增殖过程。在猪子宫内膜细胞中,AOH能够诱导G0/G1期的阻滞,导致S期细胞数目减少^[14]。此外,AOH还可以通过诱导线粒体损伤导致人结肠癌细胞凋亡^[15]。AME也被发现能够增加线粒体内膜的通透性,释放细胞色素C,激活Caspase-9和Caspase-3,造成细胞死亡^[16]。并且,AME和AOH对人结肠癌细胞的毒性具有协同作用^[17]。DAVIS等^[18]发现,TeA能够作用于蛋白质合成过程中60S转肽酶的活性中心,干扰新合成的蛋白质从核糖体释放,从而降低细胞内总蛋白的含量并抑制多种细胞的增殖。此外,近期的一项研究还发现了AOH、AME和TeA能够通过ATR-Chk1-P53信号通路导致胃上皮细胞的凋亡。当3种毒素混合出现时,其毒性会出现协同效应^[19]。

有关TEN的哺乳动物细胞毒性研究十分少。韩小敏等^[20]在4种链格孢毒素对人食管上皮细胞的体外毒性研究中发现,TEN可以通过诱导G2/M周期阻滞,抑制细胞增殖,引起细胞凋亡等,对人食管上皮细胞产生毒性。

2 链格孢毒素的暴露风险

德国研究人员根据番茄制品、烘焙产品等96个样本的消费数据和毒素污染分析结果,评估了AOH、AME、TeA和TEN的每日摄入量。其结果表明,AOH、AME、TeA和TEN的平均每日摄入量分别达到了欧洲食品安全局设定的TTC值的1400%、280%、30%和1.4%^[21]。荷兰一项总膳食研究发现,在包括番茄制品、坚果、谷物制品等食品在内的许多样本中,AOH和AME的污染水平为1.0~8.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。虽然平均每日摄入量在欧洲食品安全局设定的

TTC 值范围内,但中、高暴露人群的平均每日摄入量均超过了此 TTC 值^[22]。在一项北京市成人 2 212 份尿液样本中链格孢毒素水平的调查中发现,超过 98% 的样本中检测到至少一种链格孢毒素。其中 AME 的检出率最高(96.0%),其次是 TeA(70.5%)。并且,AME 平均每日摄入量是欧洲食品安全局设定 TTC 值的 5 倍^[23]。这些研究结果提示链格孢毒素具有较高的暴露风险,特别是 AOH 和 AME。

3 降低链格孢毒素危害的方法

3.1 毒素污染的控制

3.1.1 物理控制

高温和辐射是常用的降低真菌毒素污染的方法。研究表明,利用高温堆肥的方式能够降低链格孢霉等病原微生物的含量,从源头降低产毒真菌的滋生和毒素的产生。紫外线也被发现能够将空气中链格孢霉的浓度降低至原来的万分之一以下,从而降低产毒真菌的传播和毒素的污染水平^[24]。此外, γ 射线的辐照能够显著降低葵花籽表面链格孢霉的菌落数和 AOH 的积累量,链格孢毒素的降低率可达 99.9%(7 Gy)^[25]。针对已被毒素污染的小麦,通过挤压工艺也能够降低链格孢毒素的含量,在最佳条件下,面粉中的 TeA、AOH 和 AME 的降低率分别可达到 65.6%、87.9% 和 94.5%^[26]。利用放电冷等离子体技术处理 180 s 或 300 s 后,能够使固态或水溶液中的 AOH 或 AME 完全降解^[27]。使用脉冲电场技术能够将谷物中 TEN 的含量降低 46%^[28]。此外,有研究发现,在水果保存阶段,在包装中应用一氧化氮不仅能抑制果实衰老,还能提高库尔勒香梨的抗病能力,激活抗病酶的活性,降低链格孢霉的侵染^[29]。同时,臭氧也被发现能够抑制冬枣表面链格孢霉的侵染,达到冬枣采后保鲜的目的^[30]。

3.1.2 化学控制

商业化的杀菌剂是控制链格孢霉污染最经济的有效手段,研究人员以现有商业杀菌剂为模板合成了一系列杂环衍生物,并通过抑菌实验发现了它们对链格孢霉的抑制作用。并且,右旋的灭菌唑不仅具有高效的抑菌活性,而且对环境危害小^[31]。一种编号为 E1210 的新型广谱抗真菌药物可以通过抑制 Gwt1p 蛋白破坏链格孢霉细胞壁的完整性,该药物未来可能广泛应用于链格孢霉的防控^[32]。研究人员合成并比较了一系列灰黄霉素衍生物的抗菌活性,发现酰基化灰黄霉素对链格孢霉的抑制活性最高,半抑制浓度数值为 2.68 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。它能够干扰真菌核酸的合成,抑制菌丝的分裂达到抑菌效果^[33]。植物提取物的抑菌活性也逐渐被发现。蓝桉

提取物能够抑制番茄上 *A. alternata* 和 *A. arborescens* 的生长,在浓度为 2 500 $\mu\text{g}/\text{g}$ 时,抑制率分别为 74% 和 88%;对 TeA 和 AOH 的合成抑制效率分别为 89% 和 94%^[34]。丁香酚、樟脑、L-半胱氨酸等能够抑制链格孢霉菌丝的生长、芽管伸长和呼吸代谢,其抑制率可达到 73%~90%,未来可用于水果的保鲜^[35-36]。但目前有关植物提取物的抑菌机制还不清楚,有待进一步研究。此外,纳米材料等新型材料的出现也为链格孢毒素污染的防控提供了新思路。我们前期研究发现了木霉菌纳米硒材料可以有效地抑制链格孢霉的生长,抑制毒素合成关键基因 PA 的表达,TeA 和 AOH 合成抑制率分别为 83% 和 79%^[37]。

3.1.3 生物控制

由于物理和化学方法存在能耗高、破坏食品营养成分和产品品质、引入新的有毒物质等弊端,生物方法被认为是控制链格孢毒素最有前景的一种方法。SEMPERE 和 SANTAMARINA^[38]发现,可以利用哈兹木霉(*Trichoderma harzianum*)控制水稻培养基上链格孢霉的生长,哈兹木霉能够与链格孢霉竞争营养物质,释放几丁质酶破坏链格孢霉的结构,从而抑制链格孢霉的生长。该研究还发现,不同的温度和水活度条件下,对链格孢霉的抑制效率显著不同^[38]。此外,GVEROSKA 和 ZIBEROSKI^[39]还证实了哈兹木霉对烟草上的链格孢霉也具有生物防治活性。吕欣然等^[40]筛选出一株能够抑制链格孢霉生长的植物乳杆菌 LNL2-4-2,该菌株能够破坏链格孢霉的结构并诱导脂质过氧化,其抑制率可达到 80.86%,该菌株未来可作为针对果蔬采后传统杀菌剂的新型替代品。此外,研究人员在北非的枣园里分离出了一组能够有效控制链格孢霉生长的芽孢杆菌属微生物群体,并且该菌群能够耐受极端生长环境。代谢物分析发现,它能够分泌 2-十一烯酮、长叶薄荷酮等抗菌成分发挥生物防治的功能^[41]。月桂隐球菌也被发现可以协助番茄有效地抵御链格孢霉的侵染,其机制可能是通过激活水杨酸和茉莉酸信号通路等重要防御相关基因的表达,诱导番茄产生抗性,从而激活针对病原菌入侵的综合防御反应^[42]。在未来,应加强拮抗微生物在田间的实际应用效果研究,并进一步推广应用。

微生物降解方法能够专一性地清除真菌毒素的致毒基因,将其转化为低毒或无毒形式,对实现污染谷物的高值化利用十分重要。近年来,已有相关研究通过以毒素为唯一碳源的方式,筛选获得了能够降解伏马菌素、呕吐毒素等毒素的微生物,同时,借助成熟的原核或真核蛋白表达体系,也成功实现了降解酶的体外表达与应用^[43]。2014 年,伏马

菌素降解酶制剂 FUMzyme 上市,被用于猪饲料添加剂,以降低饲料中该毒素对畜禽动物的危害。周兵和强胜^[44]发现了土壤中微生物对 TeA 具有降解作用,处理 10 d 后的最高降解率为 62.45%。田间研究表明,TeA 在自然条件下降解的半衰期约为 3.22 d,20 d 后就可完全降解^[44]。但是,发挥降解作用的微生物及降解产物还未被明确。

3.2 毒素毒性的阻断

毒素在体内暴露后,可针对其毒性机制应用于预防剂阻断或降低毒性的释放,从而减少毒素带来的危害^[45]。然而,由于目前链格孢毒素的毒性机制还不清楚,关于其毒性释放的干预方法研究较少。据报道,绿茶能够抑制 AME 在人胚肺 2BS 细胞中的致突变作用,在绿茶存在的情况下,由 AME(10 μg/mL)

所诱导的 SCE 比没有绿茶时显著降低^[46]。此外,槐定能够抑制 AME 和 AOH 引起的 2BS 细胞 DNA 单链断裂^[47]。维胺酸 III 号也具有相同的抑制作用^[48]。但目前关于这些物质干预突变的机制还有待进一步研究,有学者推测可能是由于这些物质能够与链格孢毒素结合,从而阻止其对 DNA 的损伤作用,或者它们能够直接阻止毒素的代谢激活途径^[46]。多酚染料木素和飞燕草素也被发现能够缓解 AOH 引起的人结肠癌细胞基因毒性,主要通过抗氧化或抑制拓扑异构酶活性的方式降低 DNA 的损伤^[49]。此外,N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)也能够通过降低 DNA 的氧化损伤缓解链格孢霉培养物的遗传毒性,但对其导致的雌激素干扰效应无缓解作用^[50]。降低毒素危害方法总结图见图 2。

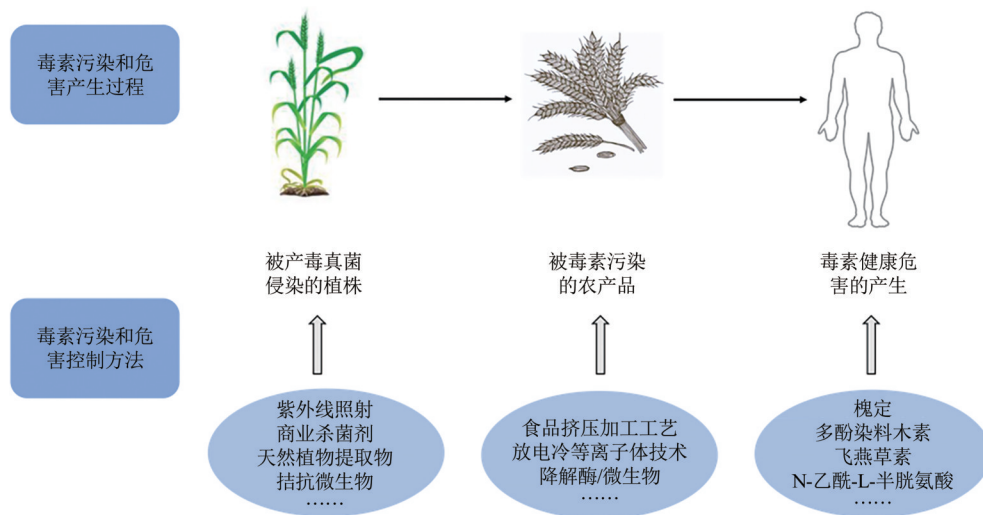


图2 不同阶段毒素污染控制和毒性干预的方法

Figure 2 Methods of mycotoxin contamination control and toxicity intervention at different stages

4 总结与展望

目前,我国已对小麦及其制品、番茄、樱桃等食品中常见链格孢毒素开展了污染监测,但对其污染基础数据了解十分有限。因此,未来仍需进一步补充其他种类食品中链格孢毒素的污染数据,以更加全面地评估其膳食暴露风险,为其安全限量标准的制定提供科学依据。

由于食品中常常同时被多种链格孢毒素污染,人类接触毒素混合物的可能性更大。之前的研究已经表明,即使在极低的浓度下,由于协同作用的存在,链格孢毒素混合物也会导致危害的发生。此外,目前的暴露风险评估主要依据欧洲食品安全局公布的 TTC 值,但由于 TeA 和 TEN 的遗传毒性较弱,该 TTC 值较高,因此,导致其暴露风险较低,毒素的危害可能被忽略。在未来,应根据每种毒素不同的毒性特点,进一步完善毒性评估,并综合考虑

毒素混合物毒性的联合效应,为今后制定食品中链格孢毒素的安全限量标准提供参考数据。

目前,链格孢毒素的毒性机制的研究深度参差不齐,AOH 和 AME 的毒性机制研究较多,而 TeA 和 TEN 的研究较少;对于毒素之间的协同作用机制研究还不全面;今后应进一步加强对常见链格孢毒素的毒性机制研究。同时,应该加强对毒性干预方法的研究,发现更多能够缓解或抑制毒素毒性作用的干预剂。这对降低链格孢毒素对人类的健康危害具有重要意义。

降解酶脱毒技术被认为是高效、特异、安全、绿色环保的优质方法,然而目前对于链格孢毒素的降解酶研究较为罕见。因此,今后应结合自然筛选和计算生物学技术,加强对该毒素降解酶及其降解机制的研究,同步开展其安全性评估等工作。这为制定链格孢毒素污染的防控措施奠定了科学基础。

参考文献

- [1] LI L, MA H, ZHENG F, et al. The transcription regulator ACTR controls ACT-toxin biosynthesis and pathogenicity in the tangerine pathotype of *Alternaria alternata* [J]. Microbiological Research, 2021, 248: 126747.
- [2] SOLFRIZZO M. Recent advances on *Alternaria* mycotoxins [J]. Current Opinion in Food Science, 2017, 17: 57-61.
- [3] RYCHLIK M, LEPPER H, WEIDNER C, et al. Risk evaluation of the *Alternaria* mycotoxin tenuazonic acid in foods for adults and infants and subsequent risk management [J]. Food Control, 2016, 68: 181-185.
- [4] MEENA M, SAMAL S. *Alternaria* host-specific (HSTs) toxins: An overview of chemical characterization, target sites, regulation and their toxic effects [J]. Toxicology Reports, 2019, 6: 745-758.
- [5] PERO R W, POSNER H, BLOIS M, et al. Toxicity of metabolites produced by the *Alternaria* [J]. Environmental Health Perspectives, 1973, 4: 87-94.
- [6] MERONUCK R A, STEELE J A, MIROCHA C J, et al. Tenuazonic acid, a toxic produced by *Alternaria alternata* [J]. Applied Microbiology, 1972, 23(3): 613-617.
- [7] 杨胜利, 王秀林, 甄应中, 等. 交链孢酚和交链孢酚单甲醚诱发人淋巴细胞DNA损伤的研究 [J]. 河南医科大学学报, 1990, 25(2): 145-148.
YANG S L, WANG X L, ZHEN Y Z, et al. Studies on DNA damage in human lymphocytes induced by AOH and AME [J]. Journal of Zhengzhou University (Science Medical), 1990, 25(2): 145-148.
- [8] 张文靖. 交链孢霉酚诱导细胞DNA聚合酶 β 基因突变及表达的分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2006.
ZHANG W J. The study of DNA polymerase β gene mutations and expression induced by alternariol [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2006.
- [9] 陈勇夫, 王建国, 邓之真, 等. 互隔交链孢霉诱发姐妹染色单体互换及染色体畸变的研究 [J]. 河南医学院学报, 1985, 20(3): 162-165, 244.
CHEN Y F, WANG J G, DENG Z Z, et al. Study on sister chromatid exchanges and chromosome aberrations induced by *Alternaria alternata* [J]. Journal of Zhengzhou University (Science Medical), 1985, 20(3): 162-165, 244.
- [10] LIU G T, QIAN Y Z, ZHANG P, et al. Relationships between *Alternaria alternata* and oesophageal cancer [J]. IARC Scientific Publications, 1991(105): 258-262.
- [11] 陈勇夫, 高珊珊, 王建国. 食管癌患者对互隔交链孢霉诱变敏感性的研究 [J]. 优生与遗传, 1990(1): 33-34.
CHEN Y F, GAO S S, WANG J G. Study on mutation sensitivity of esophageal cancer patients to *Alternaria alternata* [J]. Chinese Journal of Birth Health & Heredity, 1990(1): 33-34.
- [12] DELLAFIORA L, WARTH B, SCHMIDT V, et al. An integrated *in silico* *in vitro* approach to assess the xenoestrogenic potential of *Alternaria* mycotoxins and metabolites [J]. Food Chemistry, 2018, 248: 253-261.
- [13] VEJDOVSZKY K, HAHN K, BRAUN D, et al. Synergistic estrogenic effects of *Fusarium* and *Alternaria* mycotoxins *in vitro* [J]. Archives of Toxicology, 2017, 91(3): 1447-1460.
- [14] WOLLENHAUPT K, SCHNEIDER F, TIEMANN U. Influence of alternariol (AOH) on regulator proteins of cap-dependent translation in porcine endometrial cells [J]. Toxicology Letters, 2008, 182(1-3): 57-62.
- [15] FERNÁNDEZ-BLANCO C, JUAN-GARCÍA A, JUAN C, et al. Alternariol induce toxicity via cell death and mitochondrial damage on Caco-2 cells [J]. Food and Chemical Toxicology: an International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association, 2016, 88: 32-39.
- [16] BENSASSI F, GALLERNE C, EL DEIN O S, et al. Mechanism of Alternariol monomethyl ether-induced mitochondrial apoptosis in human colon carcinoma cells [J]. Toxicology, 2011, 290(2-3): 230-240.
- [17] BENSASSI F, GALLERNE C, SHARAF EL DEIN O, et al. Combined effects of alternariols mixture on human colon carcinoma cells [J]. Toxicology Mechanisms and Methods, 2015, 25(1): 56-62.
- [18] DAVIS N D, DIENER U L, MORGAN-JONES G. Tenuazonic acid production by *Alternaria alternata* and *Alternaria tenuissima* isolated from cotton [J]. Applied and Environmental Microbiology, 1977, 34(2): 155-157.
- [19] LIN H, JIA B, WU A. Cytotoxicities of Co-occurring alternariol, alternariol monomethyl ether and tenuazonic acid on human gastric epithelial cells [J]. Food and Chemical Toxicology, 2023, 171: 113524.
- [20] 韩小敏, 韩春卉, 李凤琴. 4种交链孢毒素对人食管上皮细胞Het-1 A的体外毒性研究 [J]. 中国食品卫生杂志, 2018, 30(1): 1-5.
HAN X M, HAN C H, LI F Q. Study on the toxicity of four kinds of *Alternaria* toxins on human esophageal epithelial cell Het-1 A *in vitro* [J]. Chinese Journal of Food Hygiene, 2018, 30(1): 1-5.
- [21] HICKERT S, BERGMANN M, ERSEN S, et al. Survey of *Alternaria* toxin contamination in food from the German market, using a rapid HPLC-MS/MS approach [J]. Mycotoxin Research, 2016, 32(1): 7-18.
- [22] BIESEBEEK T, LOPEZ D J, Wit-Bos D, et al. A mycotoxin-dedicated total diet study in the Netherlands in 2013: Part III - exposure and risk assessment [J]. World Mycotoxin Journal, 2016.
- [23] QIAO X T, LI G, ZHANG J, et al. Urinary analysis reveals high *Alternaria* mycotoxins exposure in the general population from Beijing, China [J]. Journal of Environmental Sciences (China), 2022, 118: 122-129.
- [24] KIM D K, KANG D H. UVC LED irradiation effectively inactivates aerosolized viruses, bacteria, and fungi in a chamber-type air disinfection system [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2018, 84(17): e00944-e00918.
- [25] BRAGHINI R, SUCUPIRA M, ROCHA L O, et al. Effects of gamma radiation on the growth of *Alternaria alternata* and on the production of alternariol and alternariol monomethyl ether in sunflower seeds [J]. Food Microbiology, 2009, 26(8): 927-931.
- [26] JANIĆ HAJNAL E, ČOLOVIĆ R, PEZO L, et al. Possibility of *Alternaria* toxins reduction by extrusion processing of whole wheat flour [J]. Food Chemistry, 2016, 213: 784-790.

- [27] WANG X Y, WANG S H, YAN Y Z, et al. The degradation of *Alternaria* mycotoxins by dielectric barrier discharge cold plasma [J]. *Food Control*, 2020, 117: 107333.
- [28] STRANSKA M, PRUSOVA N, BEHNER A, et al. Influence of pulsed electric field treatment on the fate of *Fusarium* and *Alternaria* mycotoxins present in malting barley [J]. *Food Control*, 2023, 145: 109440.
- [29] ZHENG S H, XU R Q, WEI J, et al. Nitric oxide effects on postharvest and *Alternaria*-infected pear fruit [J]. *Postharvest Biology and Technology*, 2023, 195: 112118.
- [30] ZHANG Y, MAHIDUL ISLAM MASUM M, GAO C, et al. Ozone reduces the fruit decay of postharvest winter jujube by altering the microbial community structure on fruit surface [J]. *Microbiological Research*, 2022, 262: 127110.
- [31] ZHANG Q, ZHANG Z X, TANG B W, et al. Mechanistic insights into stereospecific bioactivity and dissipation of chiral fungicide triticonazole in agricultural management [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2018, 66(28): 7286-7293.
- [32] RIVERO-MENENDEZ O, CUENCA-ESTRELLA M, ALASTRUEY-IZQUIERDO A. *In vitro* activity of APX001A against rare moulds using EUCAST and CLSI methodologies [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2019, 74(5): 1295-1299.
- [33] BAI Y B, GAO Y Q, NIE X D, et al. Antifungal activity of griseofulvin derivatives against phytopathogenic fungi *in vitro* and *in vivo* and three-dimensional quantitative structure-activity relationship analysis [J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, 67(22): 6125-6132.
- [34] DA CRUZ CABRAL L, FERNÁNDEZ PINTO V, PATRIARCA A. Control of infection of tomato fruits by *Alternaria* and mycotoxin production using plant extracts [J]. *European Journal of Plant Pathology*, 2016, 145(2): 363-373.
- [35] 康慧芳, 乔勇进, 刘晨霞, 等. L-半胱氨酸对葡萄交链孢霉腐病的抑制作用 [J]. *食品科学*, 2020, 41(23): 228-235.
- Kang H F, Qiao Y J, Liu C X, et al. Inhibitory effect of L-cysteine against *Alternaria alternata* rot of grapes [J]. *Food Science*, 2020, 41(23): 228-235.
- [36] SANTAMARINA M P, IBÁÑEZ M D, MARQUÉS M, et al. Bioactivity of essential oils in phytopathogenic and post-harvest fungi control [J]. *Natural Product Research*, 2017, 31(22): 2675-2679.
- [37] HU D Q, YU S, YU D, et al. Biogenic *Trichoderma harzianum*-derived selenium nanoparticles with control functionalities originating from diverse recognition metabolites against phytopathogens and mycotoxins [J]. *Food Control*, 2019, 106: 106748.
- [38] SEMPERE F, SANTAMARINA M P. *In vitro* biocontrol analysis of *Alternaria alternata* (Fr.) Keissler under different environmental conditions [J]. *Mycopathologia*, 2007, 163(3): 183-190.
- [39] GVEROSKA B, ZIBEROSKI J. *Trichoderma harzianum* as a biocontrol agent against *Alternaria alternata* on tobacco [J]. *Applied Technologies & Innovations*, 2012, 7(2): 1-6.
- [40] 吕欣然, 高永悦, 杜宏, 等. 植物乳杆菌 LNL2-4-2 对互隔交链孢霉的抑制作用 [J]. *中国食品学报*, 2022, 22(7): 21-30.
- LYU X R, GAO Y Y, DU H, et al. Inhibition effect of *Lactobacillus plantarum* LNL2-4-2 on *Alternaria alternata* [J]. *Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology*, 2022, 22(7): 21-30.
- [41] SLAMA H B, CHERIF-SILINI H, CHENARI BOUKET A, et al. Screening for *Fusarium* antagonistic bacteria from contrasting niches designated the endophyte *Bacillus halotolerans* as plant warden against *Fusarium* [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 3236.
- [42] LAI J, CAO X, YU T, et al. Effect of *Cryptococcus laurentii* on inducing disease resistance in cherry tomato fruit with focus on the expression of defense-related genes [J]. *Food Chemistry*, 2018, 254: 208-216.
- [43] LI P, SU R X, YIN R Y, et al. Detoxification of mycotoxins through biotransformation [J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(2): 121.
- [44] 周兵, 强胜. 链格孢菌毒素细交链孢菌酮酸在土壤中的降解研究 [J]. *农业环境科学学报*, 2007, 26(2): 572-576.
- ZHOU B, QIANG S. Degradation of tenuazonic acid from *Alternaria alternata* in soil [J]. *Journal of Agro-Environment Science*, 2007, 26(2): 572-576.
- [45] YU S, JIA B, LIU N, et al. Fumonisin B1 triggers carcinogenesis via HDAC/PI3K/Akt signalling pathway in human esophageal epithelial cells [J]. *Science of the Total Environment*, 2021, 787: 147405.
- [46] 毕宝元, 钱玉珍, 刘桂亭. 绿茶对交链孢霉代谢物致突变性的抑制作用 [J]. *河南医科大学学报*, 1990, 25(2): 124-127.
- BI B Y, QIAN Y Z, LIU G T. Inhibitory effect of green tea on the mutagenicity of the extract from alternari [J]. *Journal of Zhengzhou University (Science Medical)*, 1990, 25(2): 124-127.
- [47] 祁元明, 刘桂亭, 钱玉珍, 等. 槐定对互隔交链孢霉毒素所致DNA损伤的抑制作用 [J]. *河南肿瘤学杂志*, 1992, 5(1): 25-28.
- QI Y M, LIU G T, QIAN Y Z, et al. Inhibitory effects of sophoridine on DNA damage induced by the mycotoxins of *Alternaria alternata* [J]. *Journal of Basic and Clinical Oncology*, 1992, 5(1): 25-28.
- [48] 祁元明, 刘桂亭, 钱玉珍, 等. 互隔交链孢霉毒素对人胚肺2BS细胞DNA的损伤作用及维胺酸III号的抑制作用 [J]. *中国病理生理杂志*, 1991, 7(4): 396-399.
- QI Y M, LIU G T, QIAN Y Z, et al. A study on DNA damage induced by the treatment with the mycotoxins of *Alternaria alternata in vitro* and the inhibitory effects of R III on the DNA damage [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 1991, 7(4): 396-399.
- [49] AICHINGER G, BEISL J, MARKO D. Genistein and delphinidin antagonize the genotoxic effects of the mycotoxin alternariol in human colon carcinoma cells [J]. *Molecular Nutrition & Food Research*, 2017, 61(2): 10.1002/mnfr.201600462.
- [50] AICHINGER G, GRGIC D, BEISL J, et al. N-acetyl cysteine alters the genotoxic and estrogenic properties of *Alternaria* toxins in naturally occurring mixtures [J]. *Emerging Contaminants*, 2022, 8: 30-38.