

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20121225002

伍力,尹杰,冯泽猛,等. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇毒理作用研究进展[J]. 生态毒理学报,2013,8(3): 331-337

Wu L, Yin J, Feng Z M, et al. Progress in research of toxicological effects of deoxynivalenol [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2013, 8(3): 331-337 (in Chinese)

脱氧雪腐镰刀菌烯醇毒理作用研究进展

伍力, 尹杰, 冯泽猛, 何流琴, 崔志杰, 李铁军*, 印遇龙

中国科学院亚热带农业生态研究所 中国科学院亚热带农业生态过程重点实验室 湖南省畜禽健康养殖工程技术中心 农业部中南动物营养与饲料科学观测实验站,长沙 410125

摘要: 脱氧雪腐镰刀菌烯醇(DON)是人畜食品中检出率和超标率最高的一种真菌毒素。与核糖体60s亚基的肽基转移酶活性中心结合后会引发核糖体应激反应,诱导细胞凋亡等作用,对肠道、免疫系统造成破坏,并且具有遗传毒性。为今后的研究工作提供参考,笔者将从DON的毒理学机制和对机体的影响角度入手对近几年新的研究成果做综合论述。

关键词: 脱氧雪腐镰刀菌烯醇;细胞凋亡;免疫;致畸性

文章编号: 1673-5897(2013)3-331-07 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Progress in Research of Toxicological Effects of Deoxynivalenol

Wu Li, Yin Jie, Feng Zemeng, He Liuqin, Cui Zhijie, Li Tiejun*, Yin Yulong

Hunan Provincial Engineering Research Center of Healthy Livestock, Key Laboratory of Agro-Ecological Processes in Subtropical Region of Chinese Academic of Sciences, Scientific Observing and Experimental Station of Animal Nutrition and Feed Science in South-Central of Ministry of Agriculture, Institute of Subtropical Agriculture, Chinese Academy of Sciences, Changsha 410125, China

Received 25 December 2012 accepted 17 January 2013

Abstract: Deoxynivalenol (DON) is one of the mycotoxin, which has the highest detectable rate and exceeding standard rate in human and animal food stuff. Combined with the peptidyl transferase of the ribosomal 60s subunit, DON could trigger intestinal and immune dysfunction, ribosomal stress, cell apoptosis, and had genetic toxicity. To make a reference for the further research, the toxicological mechanisms and the effects of DON on organisms were summarized.

Keywords: deoxynivalenol; cell apoptosis; immunity; teratogenicity

脱氧雪腐镰刀菌烯醇(deoxynivalenol, DON)又名呕吐毒素,是由镰刀菌产生的一种有毒次级代谢产物。谷类作物在生长、收割、仓储、加工、运输、销

售等诸多环节均可能发生霉变,因此,DON广泛存在于受霉菌污染的小麦、大麦、玉米以及它们的加工产品如面包、饼干等点心中。DON的大量摄入,会

收稿日期:2012-12-25 录用日期:2013-01-17

基金项目:国家973重点基础研究发展计划"畜禽产品中有害物质形成原理与控制途径研究"(2009CB118806);国家自然科学基金面上项目"假单胞菌解毒酶降解饲料中呕吐毒素的作用机制"(31072042)

作者简介:伍力(1985-)男,硕士,研究方向为分子毒理学,E-mail: adonis5@163.com;

* 通讯作者(Corresponding author) E-mail: tjli@isa.ac.cn

引起急性中毒症状;仅摄食少量 DON,也会导致畜禽摄食能力下降、消化代谢紊乱、生长发育受阻、免疫功能异常、生产性能下降等一系列负面效应^[1-2]。联合国粮农组织(FAO)和世界卫生组织(WHO)等,对 DON 所引起的食品安全问题高度重视,已将其列入了国际研究的优先地位。近年来,随着研究的推进,人们对 DON 的认识和理解进一步深入,下文将对近几年新的研究成果进行系统论述。

1 DON 的代谢

DON 在体内吸收迅速,并分布于全身各组织当中。DON 可在口服 15 min 内诱导肝脏第一和第二阶段生物转化酶的产生^[3],但并不通过细胞色素 P450 途径代谢^[4]。DON 的代谢去路可分为两部分,一部分 DON 在肝脏与葡萄糖醛酸发生共扼,以原型或共扼化合物形式从尿中排泄;另一部分 DON 主要由肠道微生物通过去环氧化反应产生去环氧化合物 DOM-1 由粪中排出,此过程不经过肝脏和其他组织的转化^[5]。Pestka 等^[6]检测了暴露于 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (以体质量计) DON 的 B6C3F1 小鼠 24 h 内各组织代谢情况。结果表明,口服 30 min 内血液 DON 浓度即达峰值,8 h 之后仅剩 5%。其他组织的代谢动力学特征与血液类似,只是到达峰浓度的速度有所不同,快慢顺序依次为肝脏 > 血液 > 肾脏 > 脾脏 > 心脏 > 大脑。不仅如此,DON 的清除速度也相当快,给大鼠口服放射性标记的 $[^{14}\text{C}]\text{-DON}$ $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (以体质量计),96 h 后机体仅存摄入剂量的 0.15%^[7]。DON 的代谢动力学模式符合双曲分布 ($t_{1/2\alpha} = 0.36 \text{ h}$, $t_{1/2\beta} = 7.62 \text{ h}$),即 0.36 h 时到达峰值,然后经历一个快速的消除阶段,半衰期为 7.62 h,最终是一个相对缓慢的清除过程^[8]。Yordanova 等^[9]给小鼠口服 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (以体质量计)的 DON,24 h 后,除肾脏外其他组织无 DON 残留。大量研究表明,DON 不会在任何种属的动物体内蓄积,因此不必担心 DON 引发的畜产品(肉、蛋、奶)食品安全问题。

2 DON 的毒理作用机制

DON 具有很强的细胞毒性,Cossette 等^[10]研究发现,DON 能抑制豌豆、绿豆、紫云英籽和油菜籽的萌芽能力,降低植物细胞膜上的 ATP 酶活性,使质膜通透性增加,电解质外渗,质膜破裂,原生质外逸,抑制呼吸作用。在人和动物方面,王会艳等^[11]报道 DON 能够影响细胞周期的分布,抑制细胞进入 S 期,使细胞阻滞滞在 G₀/G₁ 期,具有明显的抗增殖

作用。李月红等^[12]通过超微结构观察可见,DON 处理组小鼠胸腺部分细胞出现核染色质固缩凝聚、胞芽等细胞凋亡的超微结构特征表现。凋亡信号常发生在生长较快的细胞如淋巴细胞、胸腺细胞、脾细胞、骨髓造血细胞以及癌细胞中^[13]。

DON 的毒理作用机制可总结为: DON 第 9 位分子官能团在代谢过程中由羟基生成了酯类,与细胞核糖体结合,通过切断某些肽键和肽链从而破坏核糖体功能结构,干扰了核糖体 60s 亚基的肽基转移酶活性中心,最终抑制了蛋白质合成的起始、延伸和终止反应^[14]。同时,该“核糖体中毒性应激反应”降低了 p38 和细胞外调节蛋白激酶(ERK)活性,诱导抑癌基因 p53 和转录因子 c-Jun 磷酸化,并进一步使丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)磷酸化。从而使下游一系列信号分子如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等致炎细胞因子大量表达^[15],产生超负荷的氧化应激效应,刺激核内的转录因子如 c-fos、c-Jun、Elk-1、c-myc 和 ATF-2 等磷酸化,从而参与细胞增值与分化的调控,以凋亡的方式促使细胞死亡^[16]。目前已有研究表明,ERK、JNK1/2 和 p38 等 3 条信号通路都参与了 DON 激活的 MAPK 的过程^[17],其中双链 RNA 蛋白激酶(RNA-activated protein kinase,PKR)和造血细胞激酶(Haematopoietic cell kinase,HcK)2 个上游酶的激活起到关键的调控作用^[18]。

最新研究表明,DON 可引起线粒体细胞凋亡基因 Bax 的易位和细胞色素 C 的释放^[19];p53 的抑制剂 PFT- α 能够显著抑制 DON 诱导的 caspase-3 活化^[20]。由此可知,除了 MAPK 途径,线粒体途径也许是 DON 介导的另一个凋亡途径:通过释放细胞色素 C 激活 caspase-9 凋亡启动分子,再激活 caspase-3 凋亡作用分子,引起细胞凋亡。不仅如此,DON 还可使线粒体跨膜能力下降,释放大量的 O₂⁻,同时引起线粒体膜两侧的离子失去平衡,线粒体外膜发生破裂等,以改变线粒体膜通透性转换孔道(PTP)的开闭状态的方式介导细胞凋亡^[21]。

3 DON 毒素对机体的影响

DON 的毒理作用,归根结底是 DON 与真核细胞核糖体 60s 亚基上的酰基转移酶结合,同时引起 MAPK 磷酸化和线粒体应激反应,通过(1)抑制蛋白质等大分子合成影响细胞增殖、分化;(2)产生过量的炎症反应和氧化应激介导细胞程序性死亡等途径,对机体不同靶器官产生广泛的毒害作用。DON 对机体具有多种毒性作用,本文主要从消化系

统、免疫系统和生殖系统等3个方面做一综述。

3.1 DON对肠道粘膜吸收和屏障功能的影响

当人或动物摄入霉变饲料时,胃肠道首先暴露,并成为DON攻击的第一靶标。DON在肠道中主要通过旁细胞途径,在小肠上端以被动扩散的方式被快速吸收,且很难达到饱和^[22]。DON对消化系统的影响首先表现在抑制营养物质的吸收方面。Sergeev等^[23]发现,每日以 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (以体质量计)DON灌胃大鼠,7d后血中钙、碱性磷酸酶活力下降,小肠对钙吸收减少。Maresca等^[24]在研究DON对人肠上皮细胞株HT-29-D4吸收功能的影响时发现, $10\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的DON可选择性地调节肠上皮细胞转运载体的活性,其中 Na^+ -葡糖共转运载体(SGLT1)被抑制50%,D-果糖转运载体(GLUT5)被抑制42%,主动和被动吸收的L-丝氨酸转运载体分别被抑制30%和38%;而软脂酸盐转运载体活性却增加了35%,对胆固醇的吸收无影响。这种作用效果可被放线菌酮(蛋白合成抑制剂)和脱氧胆酸(细胞凋亡诱导剂)复制,表明DON可能是通过抑制转运蛋白合成和诱导细胞凋亡影响肠上皮细胞的养分吸收的。但目前仍不清楚DON影响肠特殊转运途径主要是通过改变RNA转录水平、蛋白质水平或者两者皆有。

其次,DON可损伤肠上皮细胞并最终影响物质沉积。Maresca等^[24]研究表明,DON能够显著地降低小肠绒毛高度,减少小肠的吸收面积。Awad等^[25]发现DON暴露能使胃肠道内皮细胞和贲门窦溃疡和细胞浸润,小肠未成熟隐窝细胞坏死,粘膜细胞浸润。上述结果表明,低剂量的DON入侵机体使肠道完整性与组织形态受到破坏,干扰肠上皮细胞的正常结构和功能分化。DON对肠道的损伤也呈时间依赖性,通过对4~5周龄仔猪空肠进行离体培养,发现随着时间的延长,肠绒毛出现扁平与融合等现象,并伴随肠细胞坏死与固有膜水肿等病理症^[26]。DON作为两性(亲水亲脂)分子,可通过与细胞膜作用,加速自由基的产生和损害抗氧化系统来加速脂肪的过氧化反应^[27],这可能是诱导肠上皮粘膜结构发生变化的原因之一。Kouadio等^[28]以 $10\text{ }\mu\text{mol}$ 的DON成功诱导了Caco-2细胞膜的脂质过氧化反应。Diesing等^[29]以浓度为 $4\text{ }000\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的DON培养猪肠道上皮细胞(IPEC)时发现,肠道上皮细胞跨膜电阻(TEER)显著下降,肠道上皮细胞层极化,细胞通透性增强。TEER的下降可能是

DON导致了跨细胞离子的渗透性、细胞膜等离子通道或等离子泵的改变或是单层上皮细胞的死亡等。Pinton等^[30]用浓度为 $2\text{ }000\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的DON培养猪肠上皮细胞时发现,肠道紧密连接蛋白ZO-1的表达受到显著地抑制,且抑制效果能持续21d。肠道屏障功能异常易引起肠道病原物的入侵,进而影响肠道微菌群。Waché等^[31]给猪饲喂了DON污染日粮后发现,排泄物中好氧嗜温细菌和厌氧嗜亚硫酸盐细菌的数量发生变化。这表明,DON能够影响肠道微生物区系的多态性,改变肠道微生物的组成、数量及分布等。

最新研究表明,慢性DON暴露可抑制肠道合成和释放生长激素(GH),从而影响了机体对营养物质的利用效率,造成生长抑制^[32]。Amuzie等^[33]对4周龄的小鼠饲喂DON($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)8周后,发现DON对GH轴分泌的抑制效应与肝脏中的胰岛素样生长因子酸不稳定亚单位(IGFALS)和胰岛素样生长因子1(IGF1)的表达下调呈正相关。DON可能是通过抑制了IGFALS和IGF1的生成,从而使GH轴的分泌紊乱^[32]。

3.2 DON对免疫系统免疫调节和抗病能力的影响

DON对其最敏感的动物猪免疫系统影响的无作用剂量(NOAE)是 $0.95\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ (以每日饲料干质量计)^[34]。低剂量的DON暴露能一定程度上增强机体对特定病原的抵抗力,这与机体正常免疫调节机制有关。DON通过引起核糖体应激反应,激活MAPKs途径,抑制阻遏蛋白,刺激辅助性T细胞,激活巨噬细胞和T细胞^[35]。DON亦能够诱导 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 的激活,触发炎症反应,从而选择性地诱导特殊基因的表达。包括一系列细胞因子、趋化因子以及其他一些免疫相关炎症因子和蛋白质基mRNA的上调,产生 $\text{TNF-}\alpha$ 、 COX-2 、 IL-1 、 IL-6 、 IL-12 、 $\text{IFN-}\gamma$ 等^[36]。大量的炎症介质和自由基容易使机体免疫反应过度,造成全身炎症反应和多器官功能衰竭,进而可致类似于内毒素和LPS毒性作用的食欲下降、呕吐、体质量减轻和代谢紊乱等症状^[19]。

DON诱导细胞因子上调所引起的一个典型免疫病理学反应是IgA调节异常^[37]。病理表现与人类普通的肾小球肾炎、IgA肾病(IgAN)十分相似。具体反应有:血清中IgA和IgE的增加、IgA免疫复合物的循环、肾小球系膜IgA沉着及血尿,此外还有IgA分泌细胞的多细胞激活以及多反应性IgA自身抗体的分泌^[38]。该过程与机体的炎症

反应有关。

DON 既是一种免疫促进剂,又是一种免疫抑制剂,这主要取决于毒素的剂量、暴露频率和检测免疫功能的时间。免疫抑制的发生主要与 DON 对免疫细胞的增值与凋亡的影响和对蛋白质翻译的阻断有关。在高剂量下, DON 能严重损伤骨髓、淋巴结、脾脏、胸腺及肠粘膜等组织,诱导白细胞、巨噬细胞、B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的凋亡^[39]。Zhou 等^[40]观察了分别腹腔注射 LPS 和灌喂 DON 联合作用对 B6C3F1 小鼠的影响,结果发现, DON 可明显增强 LPS 引起鼠的胸腺集合淋巴结脾脏和骨髓细胞的凋亡。给生长猪饲喂自然污染 DON 燕麦日粮 9 周,观察其对免疫应答的影响。结果发现,破伤风类毒素激发抗体的过程难度降低,降低程度与 DON 的剂量有关。最近有研究观察 DON 猪疫苗免疫的反应,结果发现, DON 不仅会造成动物的免疫失效,并且还有可能造成已经免疫的动物爆发疾病^[41]。

3.3 DON 的生殖遗传毒性

DON 可通过胎盘屏障作用于胎猪,表明妊娠母猪饲喂 DON 污染饲料可使发育中的胎猪暴露在 DON 及其代谢产物中^[42]。Zhou 等^[43]研究发现, DON 可使培养的猪子宫内膜细胞减少,一些细胞出现了线粒体肿胀、细胞膜破裂和细胞浆空泡化。Alm 等^[44]给妊娠母猪饲喂 DON 后发现卵母细胞染色质形态、成熟能力和质量均显著下降。Collins 等^[45]给妊娠期第 6~19 天的 SD 大鼠连续灌胃 2.5 mg·kg⁻¹ (以体质量计)的 DON,并剖腹评价生殖和发育效应。发现妊娠母鼠在整个妊娠期均表现出剂量依赖性流涎增加,体质量、食欲和子宫质量显著下降;胎儿死亡数增加,胎儿质量、顶臀长以及骨化显著降低。Vesely 等^[46]研究了 DON 对三日龄鸡胚的毒性作用,发现 3 mg·kg⁻¹ (以体质量计)剂量的 DON 可造成实验组鸡胚头部畸形和身体发育畸形,畸形率明显高于对照组。Sprando 等^[47]对雄性 SD 大鼠连续 28 d 经口给予不同浓度的 DON 后,发现当 DON 剂量为 2.5 mg·kg⁻¹ (以体质量计)时,大鼠附睾、精囊和脑的质量出现了显著的降低,同时也出现了生殖细胞的变性、精子保留以及细胞核形态的异常现象;当 DON 剂量为 5 mg·kg⁻¹ (以体质量计)时,所有大鼠均出现了过度流涎症状,同时精子尾部出现了明显的畸形、血清中卵泡刺激素(FSH)和促黄体生成激素(LH)水平增加,睾酮的含量有所下降,这说明了 DON 可能对垂体-睾丸轴有一定的影响。

体外实验中用 DON 对各种细胞进行处理,通过彗星实验发现 DNA 受到损伤,结果证明 DON 具有遗传毒性:0.1~1 mg·mL⁻¹的 DON 能使 V79 细胞、中国仓鼠肺细胞(CHL) 和大鼠原代肝细胞发生不同程度的染色体畸变,并且存在剂量反应关系,去除 DON 重新孵育若干时间后,受损细胞能够进行自我修复^[48]。Zhang 等^[49]在 DON 诱导的人肝癌 HepG2 细胞系 DNA 损伤的细胞中发现 ROS 水平和脂质过氧化作用均明显升高。而加入了抗氧化剂羟基酪醇(HT)后,这种损伤作用明显减弱。但也有科学家推测是 DON 直接通过对 p53 和 caspase-3 的激活诱导了 DNA 的损伤^[20]。近年来有关 DON 在肿瘤发生发展中的作用,日益受到肿瘤工作者重视,目前的实验研究表明 DON 可能是一种潜在的弱的致突、致癌剂。

DON 潜在的毒理作用机制可归结为:通过引起 MAPK 磷酸化,诱导机体产生过度炎症反应,导致细胞膜脂质过氧化损伤、抑制蛋白质和遗传物质的合成,促进免疫细胞、肠粘膜细胞凋亡等,从而造成一系列消化系统、免疫系统和生殖系统疾病。然而 DON 在以下方面仍需要深入研究: DON 在激活 MAPK 通路的上游调控分子与下游基因表达之间的精确联系; DON 对免疫机能的促进或抑制的双重作用是如何转换的,需要全面评价不同的毒素剂量、暴露频率和时间对免疫系统的影响及其分子作用机理; DON 与自然界中其他真菌毒素如黄曲霉毒素、T-2 毒素、玉米赤霉烯酮等的互作关系。目前很少研究涉及多种毒素对机体的协同作用,而霉变的谷物中各种霉菌毒素往往是共同存在的;如何通过靶向阻遏毒害作用发生、发展以及传递的过程,缓减甚至解除 DON 对机体的不良影响等^[50-51]。作为一个处于蓬勃发展的毒理学研究领域, DON 还有广阔的未知空间,等待着研究者们探索。

通讯作者简介:李铁军(1967-),男,理学博士,研究员,主要研究方向为动物生态营养与环境控制,发表学术论文 30 余篇。

参考文献:

- [1] Pestka J J, Smolinski A T. Deoxynivalenol: Toxicology and potential effects on humans [J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, Critical Reviews*, 2005, 8(1): 39-69

- [2] 尹杰, 伍力, 彭智兴, 等. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇的毒性作用及其机理[J]. 动物营养学报, 2012, 24(1): 48-54
Yin J, Wu L, Peng Z X, et al. Deoxynivalenol: Toxicity and mechanisms of action [J]. Acta Zoonutrientia Sinica, 2012, 24(1): 48-54 (in Chinese)
- [3] Gouze M E, Laffitte J, Dedieu G, et al. Individual and combined effects of low oral doses of deoxynivalenol and nivalenol in mice [J]. Cellular and Molecular Biology, 2005, 51(s): 809-817
- [4] Lewis C W, Smith J E, Anderson J G, et al. Increased cytotoxicity of food-borne mycotoxins toward human cell lines in vitro via enhanced cytochrome p450 expression using the MTT bioassay [J]. Mycopathologia, 1999, 148(2): 97-102
- [5] He P, Young L G, Forsberg C. Microbial transformation of deoxynivalenol (vomitoxin) [J]. Applied and Environmental Microbiology, 1992, 58(12): 3857-3863
- [6] Pestka J J, Islam Z, Amuzie C J. Immunochemical assessment of deoxynivalenol tissue distribution following oral exposure in the mouse [J]. Toxicology Letters, 2008, 178(2): 83-87
- [7] Lake B G, Phillips J C, Walters D G, et al. Studies on the metabolism of deoxynivalenol in the rat [J]. Food and Chemical Toxicology, 1987, 25(8): 589-592
- [8] Amuzie C J, Islam Z, Kim J K, et al. Kinetics of satratoxin G tissue distribution and excretion following intranasal exposure in the mouse [J]. Toxicological Sciences, 2010, 116(2): 433-440
- [9] Yordanova J, Rosso O A, Kolev V. A transient dominance of theta event-related brain potential component characterizes stimulus processing in an auditory oddball task [J]. Clinical Neurophysiology, 2003, 114(3): 529-540
- [10] Cossette F, Miller J D. Phytotoxic effect of deoxynivalenol and gibberella ear rot resistance of corn [J]. Natural Toxins, 1995, 3(5): 383-388
- [11] 王会艳, 孙旭明, 张祥宏, 等. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇、黄曲霉毒素 G1 对体外培养人外周血淋巴细胞凋亡影响的研究[J]. 卫生研究, 1999, 28(2): 102-104
Wang H Y, Sun X M, Zhang X H, et al. Effect of deoxynivalenol and aflatoxin G1 on apoptosis of human blood lymphocytes in vitro [J]. Journal of Hygiene Research, 1999, 28(2): 102-104 (in Chinese)
- [12] 李月红, 张祥宏, 王俊灵, 等. 脱氧雪腐镰刀菌烯醇对小鼠胸腺细胞凋亡和增殖的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2002, 18(7): 43-46
Li Y H, Zhang X H, Wang J L, et al. Effects of deoxynivalenol on apoptosis and proliferation of mouse thymocytes in vivo [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2002, 18(7): 43-46 (in Chinese)
- [13] 刘静, 胡金芳, 郭传敏, 等. 乳舒片对大鼠乳腺增生及激素分泌的影响[J]. 药物评价研究, 2009, 32(2): 96-100
Liu J, Hu J F, Guo C M, et al. Effect of rushu tablet on hyperplasia of mammary glands and hormones in rats [J]. Drug Evaluation Research, 2009, 32(2): 96-100 (in Chinese)
- [14] Rotter B A, Prelusky D B, Pestka J J. Toxicology of deoxynivalenol (vomitoxin) [J]. Journal of Toxicology and Environmental Health, 1996, 48(1): 1-34
- [15] Sugita-Konishi Y, Pestka J J. Differential upregulation of TNF- α , IL-6, and IL-8 production by deoxynivalenol (vomitoxin) and other 8-ketotrichothecenes in a human macrophage model [J]. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issue, 2001, 64(8): 619-636
- [16] Pestka J J. Mechanisms of deoxynivalenol-induced gene expression and apoptosis [J]. Food Additives and Contaminants, 2008, 25(9): 1128-1140
- [17] Wang X, Liu Q, Ihsan A, et al. JAK/STAT pathway plays a critical role in the proinflammatory gene expression and apoptosis of RAW264.7 cells induced by trichothecenes as DON and T-2 toxin [J]. Toxicological Sciences, 2012, 127(2): 412-424
- [18] Zhou H R, Jia Q, Pestka J J. Ribotoxic stress response to the trichothecene deoxynivalenol in the macrophage involves the SRC family kinase Hck [J]. Toxicological Sciences, 2005, 85(2): 916-926
- [19] Pestka J J. Deoxynivalenol-induced proinflammatory gene expression: Mechanisms and pathological sequelae [J]. Toxins, 2010, 2(6): 1300-1317
- [20] Bensassi F, El Golli-Bennour E, Abid-Essefi S, et al. Pathway of deoxynivalenol-induced apoptosis in human colon carcinoma cells [J]. Toxicology, 2009, 264(1-2): 104-109
- [21] Ricchelli F, Šileikytė J, Bernardi P. Shedding light on the mitochondrial permeability transition [J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2011, 1807(5): 482-490
- [22] Pestka J J, Amuzie C J. Tissue distribution and proinflammatory cytokine gene expression following acute oral exposure to deoxynivalenol: Comparison of weanling and adult mice [J]. Food and Chemical Toxicology, 2008, 46(8): 2826-2831
- [23] Sergeev I N, Kravchenko L V, Piliya N M, et al. Effect of the trichothecene-related mycotoxin deoxynivalenol (vomitoxin) on calcium homeostasis, and the metabolism and absorption of vitamin D in rats [J]. Voprosy

- Meditinskoi Khimii , 1990 , 36(5) : 26 - 29
- [24] Maresca M , Mahfoud R , Garmy N , et al. The mycotoxin in deoxynivalenol affects nutrient absorption in human intestinal epithelial cells [J]. *The Journal of Nutrition* , 2002 , 132(9) : 2723 - 2731
- [25] Awad W A , Bohm J , Razzazi-Fazeli E , et al. Effect of addition of a probiotic microorganism to broiler diets contaminated with deoxynivalenol on performance and histological alterations of intestinal villi of broiler chickens [J]. *Poultry Science* , 2006 , 85(6) : 974 - 979
- [26] Kolf-Clauw M , Castellote J , Joly B , et al. Development of a pig jejunal explant culture for studying the gastrointestinal toxicity of the mycotoxin deoxynivalenol: Histopathological analysis [J]. *Toxicology in Vitro* , 2009 , 23(8) : 1580 - 1584
- [27] Placha I , Borutova R , Gresakova L , et al. Effects of excessive selenium supplementation to diet contaminated with deoxynivalenol on blood phagocytic activity and antioxidative status of broilers [J]. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* , 2009 , 93(6) : 695 - 702
- [28] Kouadio J H , Mobio T A , Baudrimont I , et al. Comparative study of cytotoxicity and oxidative stress induced by deoxynivalenol , zearalenone or fumonisin B1 in human intestinal cell line Caco-2 [J]. *Toxicology* , 2005 , 213(1-2) : 56 - 65
- [29] Diesing A K , Nossol C , Panther P , et al. Mycotoxin deoxynivalenol (DON) mediates biphasic cellular response in intestinal porcine epithelial cell lines IPEC-1 and IPEC-J2 [J]. *Toxicology Letters* , 2011 , 200(1-2) : 8 - 18
- [30] Pinton P , Braicu C , Nougayrede J P , et al. Deoxynivalenol impairs porcine intestinal barrier function and decreases the protein expression of claudin-4 through a mitogen-activated protein kinase-dependent mechanism [J]. *The Journal of Nutrition* , 2010 , 140(11) : 1956 - 1962
- [31] Waché Y J , Valat C , Postollec G , et al. Impact of deoxynivalenol on the intestinal microflora of pigs [J]. *International Journal of Molecular Sciences* , 2009 , 10(1) : 1 - 17
- [32] Voss K A. A new perspective on deoxynivalenol and growth suppression [J]. *Toxicological Sciences* , 2010 , 113(2) : 281 - 283
- [33] Amuzie C J , Pestka J J. Suppression of insulin-like growth factor acid-labile subunit expression—A novel mechanism for deoxynivalenol-induced growth retardation [J]. *Toxicological Sciences* , 2010 , 113(2) : 412 - 421
- [34] Prelusky D B , Gerdes R G , Underhill K L , et al. Effects of low-level dietary deoxynivalenol on haematological and clinical parameters of the pig [J]. *Natural Toxins* , 1994 , 2(3) : 97 - 104
- [35] Azcona-Olivera J I , Ouyang Y L , Warner R L , et al. Effects of vomitoxin (deoxynivalenol) and cycloheximide on IL-2 , 4 , 5 and 6 secretion and mRNA levels in murine CD⁴⁺ cells [J]. *Food and Chemical Toxicology* , 1995 , 33(6) : 433 - 441
- [36] He K , Pan X , Zhou H R , et al. Modulation of inflammatory gene expression by the ribotoxin deoxynivalenol involves coordinate regulation of the transcriptome and translatoome [J]. *Toxicological Sciences* , 2012 , doi: 10. 1093/toxsci/kfs266
- [37] Bondy G S , Pestka J J. Dietary exposure to the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol) stimulates terminal differentiation of peyer's patch B cells to IgA secreting plasma cells [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology* , 1991 , 108(3) : 520 - 530
- [38] Jia Q , Shi Y , Bennink M B , et al. Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid , but not alpha-linolenic acid , suppress deoxynivalenol-induced experimental IgA nephropathy in mice [J]. *The Journal of Nutrition* , 2004 , 134(6) : 1353 - 1361
- [39] Pestka J J , Tai J H , Witt M F , et al. Suppression of immune response in the B6C3F1 mouse after dietary exposure to the fusarium mycotoxins deoxynivalenol (vomitoxin) and zearalenone [J]. *Food and Chemical toxicology* , 1987 , 25(4) : 297 - 304
- [40] Zhou H R , Harkema J R , Hotchkiss J A , et al. Lipopolysaccharide and the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol) synergistically induce apoptosis in murine lymphoid organs [J]. *Toxicological Sciences* , 2000 , 53(2) : 253 - 263
- [41] Pinton P , Accensi F , Beauchamp E , et al. Ingestion of deoxynivalenol (DON) contaminated feed alters the pig vaccinal immune responses [J]. *Toxicology Letters* , 2008 , 177(3) : 215 - 222
- [42] Danicke S , Brussow K P , Goyarts T , et al. On the transfer of the fusarium toxins deoxynivalenol (DON) and zearalenone (ZON) from the sow to the full-term piglet during the last third of gestation [J]. *Food and Chemical Toxicology* , 2007 , 45(9) : 1565 - 1574
- [43] Zhou H R , Harkema J R , Yan D , et al. Amplified proinflammatory cytokine expression and toxicity in mice coexposed to lipopolysaccharide and the trichothecene vomitoxin (deoxynivalenol) [J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health* , 1999 , 57(2) : 115 - 136
- [44] Alm H , Greising T , Brussow K P , et al. The influence of the mycotoxins deoxynivalenol and zearalenol on in vitro maturation of pig oocytes and in vitro culture of pig zygotes

- [J]. *Toxicology in Vitro* ,2002 ,16(6) : 643 -648
- [45] Collins T F , Sprando R L , Black T N , et al. Effects of deoxynivalenol (DON , vomitoxin) on in utero development in rats [J]. *Food and Chemical Toxicology* , 2006 ,44(6) : 747 -757
- [46] Vesely D , Vesela D. Embryotoxic effects of a combination of zearalenone and vomitoxin (4-dioxynivalenole) on the chick embryo [J]. *Veterinari Medicina* ,1995 , 40(9) : 279 -281
- [47] Sprando R L , Collins T F , Black T N , et al. Characterization of the effect of deoxynivalenol on selected male reproductive endpoints [J]. *Food and Chemical Toxicology* ,2005 ,43(4) : 623 -635
- [48] Knasmuller S , Bresgen N , Kassie F , et al. Genotoxic effects of three *Fusarium* mycotoxins , fumonisin B1 , moniliformin and vomitoxin in bacteria and in primary cultures of rat hepatocytes [J]. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis* ,1997 , 391(1-2) : 39 -48
- [49] Zhang X , Jiang L , Geng C , et al. The role of oxidative stress in deoxynivalenol-induced DNA damage in HepG2 cells [J]. *Toxicol* ,2009 ,54(4) : 513 -518
- [50] 伍力,李铁军,何流琴,等. L-精氨酸对缓解呕吐毒素刺激大鼠损伤作用的研究[J]. *营养学报* ,2012 , 34(2) : 139 -142
- Wu L , Li T J , He L Q , et al. The alleviative effects of L-arginine on the rats induced by deoxynivalenol stress [J]. *Acta Nutrimenta Sinica* ,2012 ,34(2) : 139 -142 (in Chinese)
- [51] 伍力,尹杰,何流琴,等. 谷氨酰胺对缓解呕吐毒素刺激大鼠损伤作用的研究[J]. *肠外与肠内营养* , 2012 ,19(3) : 159 -163
- Wu L , Yin J , He L Q , et al. Alleviation effect of glutamine on rats induced by deoxynivalenol stress [J]. *Parenteral and Enteral Nutrient* ,2012 ,19(3) : 159 -163 (in Chinese) ◆