

李泓霖, 李怡芳, 张驰, 等. 姜黄素干预霉菌毒素诱导毒性的研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(17): 494–500. doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021090341

LI Honglin, LI Yifang, ZHANG Chi, et al. Research Progress of Curcumin Intervening the Mycotoxin-induced Toxicity[J]. Science and Technology of Food Industry, 2022, 43(17): 494–500. (in Chinese with English abstract). doi: 10.13386/j.issn1002-0306.2021090341

· 专题综述 ·

姜黄素干预霉菌毒素诱导毒性的研究进展

李泓霖¹, 李怡芳¹, 张 驰¹, 周鸿媛^{1,3}, 郭 婷^{1,3}, 张宇昊^{1,2,3,4}, 马 良^{1,3,4,*}

(1. 西南大学食品科学学院, 重庆 400715;

2. 发光分析和分子传感教育部重点实验室, 重庆 400715;

3. 川渝共建特色食品重庆市重点实验室, 重庆 400715;

4. 国家市场监管重点实验室(调味品监管技术), 重庆 400715)

摘 要: 通过植物源性天然产物对危害因子的毒性进行干预和控制是当前食品安全领域中的研究热点之一。姜黄素是传统香料姜黄中提取的疏水性多酚化合物, 具有较强的抗炎、抗氧化、抗癌、增加免疫力等作用。近期研究表明姜黄素可以干预黄曲霉毒素 B₁、赭曲霉毒素 A、玉米赤霉烯酮、伏马菌素 B₁、呕吐毒素等霉菌毒素诱导的毒性作用, 减少机体损伤, 增强抵抗力。本文简要概述食品安全中重点霉菌毒素的毒性, 并着重阐述了近 5 年姜黄素对霉菌毒素毒性的干预作用, 主要从减少 ROS 生成、降低脂质过氧化、调控相关通路以及调节肠道菌群等干预方式进行分析, 并讨论其相关机理和亟待解决的问题, 为姜黄素在大健康产业中的深度开发利用和未来发展提供理论依据, 也为其他植物源性功能成分的研发拓宽思路。

关键词: 姜黄素, 霉菌毒素, 毒性, 干预机理, 植物源性

中图分类号: TS201.4

文献标识码: A

文章编号: 1002-0306(2022)17-0494-07

DOI: 10.13386/j.issn1002-0306.2021090341

本文网刊:



Research Progress of Curcumin Intervening the Mycotoxin-induced Toxicity

LI Honglin¹, LI Yifang¹, ZHANG Chi¹, ZHOU Hongyuan^{1,3}, GUO Ting^{1,3}, ZHANG Yuhao^{1,2,3,4}, MA Liang^{1,3,4,*}

(1. College of Food Science, Southwest University, Chongqing 400715, China;

2. Key Laboratory of Luminescence Analysis and Molecular Sensing (Southwest University), Ministry of Education, Chongqing 400715, China;

3. Chongqing Key Laboratory of Speciality Food Co-built by Sichuan and Chongqing, Chongqing 400715, China;

4. Key Laboratory of Condiment Supervision Technology for State Market Regulation, Chongqing 400715, China)

Abstract: To intervene and control the toxic effects of the hazard factors using nature products is one of the research hotspots recently in the field of food safety. Curcumin, as a hydrophobic polyphenolic compound extracted from the traditional spice turmeric, has strong anti-inflammatory, anti-oxidation, anti-cancer, enhancing immunity and other activities. Recent studies have shown that curcumin can intervene some toxicities induced by mycotoxins such as Aflatoxin B₁, Ochratoxin A, Zearalenone, Fumonisin B₁ and Deoxynivalenol, thereby reducing damages and enhancing resistance in body. In this paper, the toxicities of main mycotoxins were briefly summarized at first. And then, the intervention effects and its related mechanism of curcumin on the mycotoxin-induced toxicities in the latest five years were emphatically elaborated, mainly from the aspects of reducing ROS production and lipid peroxidation, regulating related pathways and improving intestinal flora. Finally, the potential problems that to be urgently solved are discussed. Our review aimed at providing the theoretical bases for the in-depth development and utilization of curcumin in the health industry as well as to

收稿日期: 2021-09-29

基金项目: 国家自然科学基金(32072137, 32001810); 大学生创新创业训练计划(国家级)(202110635035); 重庆市基础研究与前沿探索专项项目(cstc2019jcyj-msxmX0278)。

作者简介: 李泓霖(1998-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 食品加工与安全, E-mail: 18781983691@163.com。

* 通信作者: 马良(1979-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 食品安全与质量控制, E-mail: zhyhml@163.com。

broaden the ideas for the research and development of other plant-derived functional components.

Key words: curcumin; mycotoxin; toxicity; intervention mechanism; plant-derived

霉菌毒素污染严重影响全球食品、饲料等消费安全,对发展中国家和落后地区的影响尤为严重^[1],是需要重点控制和研究的食品安全危害因子。其中,黄曲霉毒素(Aflatoxins, AFT)、玉米赤霉烯酮(Zearalenone, ZEN)、呕吐毒素(Deoxynivalenol, DON)、赭曲霉毒素 A(Ochratoxin A, OTA)和伏马菌素(Fumonisin B₁, FB₁)等霉菌毒素对公众健康有较大影响^[2],主要表现为引起慢性毒性效应和致癌、致畸、致突变等特殊毒性,对人类和动物的免疫系统和内分泌也有干扰作用^[3]。

通过农产品或食品中功能成分对霉菌毒素毒性进行干预是控制霉菌毒素危害的热点研究方向,近几年国内外报道了很多相关植物源天然物质对霉菌毒素毒性影响的研究,如姜黄素通过调控猪卵巢颗粒细胞中相关酶的活性可以减轻 ZEN 引起的氧化还原紊乱及其对组织器官的损害^[4];动物饲料中添加姜黄素能有效缓解饲料中霉菌毒素导致的进食量下降及蛋白质转化率降低等不良影响,在一定程度上减轻农业、畜牧业的经济损失^[5]。大量研究证明姜黄素能减弱霉菌毒素对机体的伤害,并且对其干预机理进行深入研究,本文就姜黄素摄入对动物体内、体外霉菌毒素毒性的干预作用及诸如减少霉菌毒素诱导的动物体内活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)增加、霉菌毒素引起的蛋白表达改变、酶活性改变等相关机理展开综述,重点分析近 5 年来姜黄素在霉菌毒素毒性干预方面的研究进展和发展趋势,为姜黄素在大健康产业中的深度开发利用和未来发展提供理论依据,也为其他植物源性功能成分的研发拓宽思路。

1 典型霉菌毒素及其毒性

霉菌毒素带来的问题在全球范围内仍无法完美的解决,严重威胁着人类食品、动物饲料的安全,食用受污染的食物会对动物和人类产生多种毒性效应,透彻研究霉菌毒素背后的毒性机理是开发研制解毒物质和控制其危害所必需的。

1.1 黄曲霉毒素

食品及农产品安全中危害最大、关注度最高的一类霉菌毒素是 AFT。AFT 污染广泛,主要污染花生、玉米等粮油作物及其制品,具有肝毒性、肾毒性、致畸性、致癌性、神经毒性以及免疫毒性等^[6]。黄曲霉毒素 B₁(Aflatoxin B₁, AFB₁)是 AFT 中急性毒性最强的一种,被国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)归类为 I 类致癌化合物,可在肝脏中蓄积,AFB₁ 作用于肝细胞后会降低富组氨酸糖蛋白地表达和磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶的活性,这可能与 AFB₁ 诱导的肝细胞损伤和癌变的机制有关^[7]。同时,肝脏中的细胞色素 P450

酶,会使 AFB₁ 羟基化产生黄曲霉毒素 M₁(Aflatoxin M₁, AFM₁),进而影响细胞中脯氨酸脱氢酶和凋亡蛋白地表达,导致细胞凋亡,最终造成组织损伤^[8-9]。此外,AFB₁ 可促进 DNA 加合物形成,使 DNA 片段化,导致 DNA 损伤^[10]。AFB₁ 还可通过诱导 ROS 的形成引起氧化应激,最终损伤细胞^[11]。

1.2 玉米赤霉烯酮

ZEN 作为一种非甾体雌激素类真菌毒素^[12],分布广泛,主要污染玉米、大麦、小麦和高粱等谷物及其副产品,具有细胞毒性、血液毒性、免疫毒性和遗传毒性等多种毒性效应^[13],最突出的是其雌激素样作用,可引发较强的生殖毒性。ZEN 通过上调 WNT1 和 β -catenin 表达,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进猪子宫内膜上皮细胞的增殖和发育,使子宫异常增殖造成子宫肥大^[14]。ZEN 还能通过抑制小鼠睾丸间质细胞核心生物钟基因(Bmal1、DBP、PER2 和 Nr1d1)以及类固醇生成基因(STAR、Hsd3b2 和 Cyp11a1)的转录,干扰小鼠睾丸间质细胞内源性生物钟,影响生殖系统,导致雄性小鼠的生殖功能障碍^[15]。此外,ZEN 还可通过降低谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)和谷胱甘肽还原酶的活性,诱导细胞内 ROS 和丙二醛的产生,造成线粒体损伤,引发细胞凋亡^[16]。

1.3 呕吐毒素

DON 常存在于小麦、玉米等各种粮谷类产品中,对农业、畜牧业造成严重的损失^[13]。DON 会对人和动物产生明显的毒性效应,急性毒性症状常表现为腹泻、呕吐、白细胞增多、内脏出血、甚至死亡;慢性毒性表现为免疫毒性、遗传毒性和生殖毒性等^[17]。在体外研究中发现,DON 通过促进 ROS 积聚、激活 NF- κ B 通路能对猪小肠上皮细胞(IPEC-J2)产生直接的毒性作用^[18]。DON 还可上调猪小肠上皮细胞(IPEC-1)中 TNFR1、RIP3、DRP1 和 HMGB1 基因表达激活坏死下垂信号通路,引起细胞损伤和死亡^[19]。动物实验表明,DON 能穿过血脑屏障,使大脑不同区域的荷尔蒙水平变化,损伤脑组织,影响动物行为^[20]。

1.4 赭曲霉毒素 A

OTA 也是一类引起世界广泛关注的霉菌毒素^[21],污染植物性食品和肉、蛋等动物性制品,对人体和动物产生肾毒性等多种毒性效应,可导致脏器和胚胎的损伤,破坏神经和免疫系统,甚至致畸和致癌等^[13]。其毒性机制主要有引起机体氧化应激、破坏钙稳态、抑制蛋白质合成、损伤 DNA 分子等。Lee 等^[22]研究发现 OTA 能激活 Nrf2 信号通路产生氧化应激,诱导肾脏细胞凋亡。OTA 还可以通过干扰 mTORC1,使肾小管上皮细胞发生自噬,引起肾毒性^[23]。当 OTA

作用于肺上皮细胞时产生 DNA 加合物,诱导癌变^[24]。有关 OTA 生殖毒性方面也有较多研究,其能影响猪卵母细胞的转录和翻译,造成生殖毒性;通过 AMPK 和 PTEN 信号通路影响小鼠精子的活力^[25]。

1.5 伏马菌素 B₁

FB₁ 具有高毒、高稳定性等特征,容易污染食物链各个阶段,主要污染玉米及其制品^[26],其污染率逐年升高,可损害机体的消化系统、免疫系统、生殖系统、神经内分泌系统,且与人类食管癌关系密切,受到消费者和科研人员的广泛关注^[13]。最新研究发现 FB₁ 在肝细胞中会影响参与 RNA N6-腺苷酸甲基化的相关酶(去甲基化酶、甲基化酶等)活性,干扰 Keap1-Nrf2 信号通路,产生毒性效应^[27]。同时,在肝脏组织中 FB₁ 可降低 HepG2 细胞中 DNA 甲基转移酶的活性并上调甲基化 CpG 结合域蛋白 2(Mbd2)的表达,促进 DNA 甲基化,导致染色质不稳定,甚至引发肿瘤^[28]。

2 姜黄素对霉菌毒素毒性的影响及作用机理

姜黄素等许多生物活性物质被报道能有效干预霉菌毒素毒性^[29-31]。其中,姜黄素是从姜科植物姜黄根茎中提取的一种来源丰富的天然多酚类化合物,是联合国粮农组织食品法典委员会批准的食品添加剂(FAO/WHO-1995),也是我国最早允许用于食品工业中的 9 种天然色素之一,根据 GB 2760-2014《食品安全国家标准 食品添加剂使用标准》姜黄素在食品中的最大允许使用量为 0.7 g·kg⁻¹,具有较高食用安全性^[32],同时还有改善风味、色泽等多种作用^[33]。

姜黄素主链为不饱和脂肪族和芳香族基团,含有两个酚羟基、两个甲氧基和三个共轭双键(图 1)^[4]。姜黄素结构中的酚羟基和甲氧基是其具有抗炎、抗氧化、抗癌等多种生物活性的主要功能基团^[34]。姜黄素可作为体内氧自由基清除剂,减少 ROS 含量、

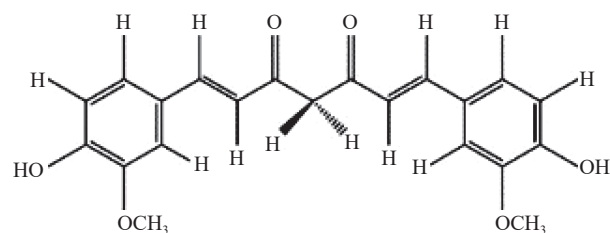


图 1 姜黄素的化学结构式

Fig.1 Chemical structure formula of curcumin

抑制脂质过氧化,帮助缓解部分慢性疾病并且具有潜在的抗癌作用^[35-36]。大量研究发现姜黄素对霉菌毒素毒性具有不同的干预作用(表 1),主要通过降低 ROS 水平、调控 CYP2A6 等蛋白表达和 Nrf2/HO-1、PI3K/AKT 等信号通路对生物体进行调节。

2.1 减少 ROS 生成,降低脂质过氧化

目前姜黄素对霉菌毒素毒性影响机理中报道最多的是在动物体内或细胞中减少 ROS 生成和降低脂质过氧化作用。主要集中在 AFB₁、FB₁、OTA、ZEN、DON 的相关研究上。

细胞实验表明,AFB₁、FB₁、DON、ZEN 会引起细胞氧化应激反应,产生过量 ROS。研究发现姜黄素能在一定程度上减弱 AFB₁ 诱导的氧化应激,清除 ROS,减少 DNA 损伤^[38]。Ledur 等^[29]发现,对于 PK-15 细胞,姜黄素(1 μmol·L⁻¹)的预处理可以有效干预 FB₁(50 μmol·L⁻¹)及 DON(0.25 μmol·L⁻¹)的毒性,有效抑制 ROS 产生的同时提高细胞存活率。对于 ZEN 来说,在 ZEN(30 μmol·L⁻¹ 或 60 μmol·L⁻¹)处理猪卵巢颗粒细胞前用姜黄素(20 μmol·L⁻¹)预处理可明显减弱 ZEN 对 SOD1 和 CAT 信号通路的抑制,维持相关氧化还原通路平衡(超氧阴离子(O₂⁻) 在 SOD1 作用下分解为过氧化氢(H₂O₂)和 O₂; H₂O₂ 在 GPX1、CAT 作用下转化为水,减少自由基积累减轻氧化应激^[4]。

表 1 姜黄素对霉菌毒素毒性的干预机理

Table 1 Intervention mechanism of curcumin on mycotoxin toxicity

毒素名称	作用对象	干预模式	姜黄素对霉菌毒素毒性的干预机理
AFB ₁	Arbor Acres肉鸡	同时喂食	调控Nrf2/HO-1信号通路,抑制ROS和AFB ₁ 衍生物的产生 ^[37-38]
	Arbor Acres肉鸡	同时喂食	降低相关蛋白表达、抑制CYP2A6酶活性 ^[39]
	Arbor Acres肉鸡	同时喂食	调控长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)表达,调节其靶基因mRNA的表达 ^[40]
	雄性Swiss Albino小鼠	同时喂食	增强琥珀酸脱氢酶(SDH)和三磷酸腺苷(ATPase)活性 ^[41]
OTA	北京鸭	同时喂食	控制肠上皮内淋巴细胞的数量 ^[42]
	北京鸭	同时喂食	减少T细胞分泌肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor, TNF-α) ^[42-43]
	成年Wistar大鼠	同时喂食	增强超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等主要酶活性,减轻对GPX活性的抑制作用 ^[44-45]
ZEN	北京鸭	同时喂食	增加肠道菌群的丰度和多样性,改善肠道菌群紊乱,增强免疫力 ^[46-49]
	猪颗粒细胞	姜黄素处理后染毒	恢复SOD1和CAT信号通路,维持氧化还原平衡 ^[4]
	TM3细胞	同时处理	降低Caspase-9和Caspase-3蛋白的表达,抑制细胞凋亡 ^[50]
FB ₁	TM3细胞	同时处理	降低PTEN基因表达,调控PI3K-AKT、Nrf2、内质网应激信号通路 ^[50-51]
	雄性雏鸡	同时喂食	降低ROS水平,改善脂质过氧化 ^[52]
	PK-15细胞	姜黄素处理后染毒	抑制ROS生成,提高细胞存活率 ^[29]
DON	MARC-145非洲绿猴肾细胞	姜黄素处理后染毒	抑制MAPK8/9/10信号通路激活,减少自噬 ^[53]
	PK-15细胞	姜黄素处理后染毒	抑制ROS生成,提高细胞存活率 ^[29]

体内研究表明,霉菌毒素摄入会导致动物肝脏、肾脏等器官充血、变色、增大、坏死,引发急性或慢性炎症,损伤器官^[36]。Li 等^[37]的研究表明,肉鸡每天进食姜黄素($300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)能有效减轻饲料中 AFB_1 ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)诱导的毒性效应,姜黄素通过抑制肉鸡体内 ROS、 AFB_1 -DNA 加合物和血清中 AFB_1 -赖氨酸加合物的产生,减轻肉鸡体内的氧化应激及肝损伤。禽类摄入一定量 FB_1 后也会产生大量的 ROS,扰乱氧化还原平衡,损害 DNA、蛋白质、脂质,从而影响细胞增殖,造成肝脏损伤^[5]。而摄入姜黄素纳米胶囊($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)可以减轻饲料中 FB_1 ($600 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)对肉鸡神经酰胺合成酶活性的抑制,稳定鞘氨醇和二氢鞘氨醇水平,减弱过量鞘脂碱基对呼吸链复合体 I 生成的抑制以及 ROS 水平升高和脂质过氧化,一定程度上保护了肝脏^[52]。Verma 等^[41]发现姜黄素($10 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)还可以改善小鼠肝、肾脏中 AFB_1 ($25 \sim 50 \mu\text{g} \cdot 0.2 \text{ mL}^{-1}$)对琥珀酸脱氢酶(SDH)和三磷酸腺苷(ATPase)活性的影响,提高有氧代谢程度,维持内环境稳定,且对高剂量毒素污染组小鼠酶活的改善影响尤其突出。同样,姜黄素($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)能显著提高机体内抗氧化酶活性,减少 OTA ($0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)对大鼠肾脏中主要抗氧化酶 GPX 的抑制^[45],降低大鼠体内的脂质过氧化值,减弱 OTA 诱导的慢性应激引起的肾损伤^[44]。

不论是在细胞层面还是在体内实验中,姜黄素对于 AFB_1 以及 FB_1 毒性的干预都是十分有效的,但目前还缺乏流行病学数据的支撑,这类研究表明姜黄素添加至动物饲料中减少动物遭受霉菌毒素毒害,增强其抗病能力是较为可行的新型饲料开发方向,其通过减少霉菌毒素引起的氧化应激,维持氧化还原平衡的研究大多停留在表象,未涉及相关机制,还可以进一步深入研究。

2.2 调控相关通路,减少细胞损伤

姜黄素可调控相关通路,改变基因或蛋白的表达,起到保护细胞的作用。目前的报道主要集中在 AFB_1 、ZEN、 FB_1 的相关研究上。许多研究表明 PTEN/PI3K/AKT 信号通路在细胞凋亡的调控中起关键作用,PTEN 基因与肿瘤发生有密切关系。ZEN 能通过 PI3K-AKT 信号通路诱导小鼠睾丸间质细胞(TM3 细胞)凋亡,在此过程中 PTEN 基因显著表达^[50-51]。Chen 等^[50]发现在 TM3 细胞中姜黄素($20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)能显著降低 ZEN ($50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)引起的 PTEN 基因表达,通过 PI3K-AKT、Nrf2 和内质网应激信号通路减轻细胞凋亡,同时该研究也表明 PTEN 蛋白可能是 TM3 细胞中姜黄素的靶点。在该研究中还发现,姜黄素与 ZEN 同时存在时可减少 ZEN 诱导的 Caspase-9 及下游效应因子 Caspase-3 蛋白的过度表达,减少细胞内环境紊乱,抑制细胞凋亡,但该机理还需在体内实验中进一步验证。Yin 等^[53]研究发现,使用 FB_1 ($20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)处理 MARC-

145 非洲绿猴肾细胞,会使细胞内游离鞘氨醇碱基积累而破坏鞘脂代谢,引起内质网应激,激活 ERN1-MAPK8/9/10 信号通路,进而引发自噬。加入姜黄素($25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)则可抑制 MAPK8/9/10 信号通路的激活,避免 FB_1 诱导的细胞自噬的发生,保护肾细胞。

在体内实验中,CYP2A6 酶参与肉鸡体内 AFB_1 的生物激活反应,其可能是肉鸡体内 AFB_1 的主要生物转化酶之一,在被 AFB_1 ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)污染的肉鸡饲料中添加姜黄素($450 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)能有效减少 AFB_1 诱导的 CYP2A6 相关蛋白表达,抑制 CYP2A6 酶活性,减少 AFB_1 对肝细胞及动物肝脏的损伤^[39]。Li 等研究^[37]发现,若肉鸡每日进食受 AFB_1 ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)污染的饲料,氧化应激通路 Nrf2/HO-1 会受到影响,相关基因及其蛋白表达水平显著降低,同时会引起 DNA 损伤标志物 8-OHdG 增加。姜黄素($300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)能在一定程度上维持 Nrf2/HO-1 信号通路稳定,保持氧化还原平衡;减少 AFB_1 -DNA 和 AFB_1 -赖氨酸加合物的产生,从而有效减轻 AFB_1 诱导的毒性效应。最新研究发现姜黄素减轻 AFB_1 诱导的肉鸡肝脏损伤机制可能与 lncRNA 的表达有关,虽然 lncRNA-mRNA 之间的关系在体外还需要进一步研究,但初步确定 lncRNA 是通过调节其靶基因 mRNA 的表达来减少 AFB_1 带来的损伤^[40]。

根据目前的研究,姜黄素对霉菌毒素进行干预时所调控的信号通路大多与氧化还原有关,在对霉菌毒素毒性进行干预时,哪些通路是其发挥作用的主要路径,不同生物体间是否有规律可循,对不同毒素毒性进行干预时是否作用于同一通路,究其机制后,作用于同一通路的其他类似多酚物质是否有与姜黄素协同作用的可能,将其共同添加至人类食品以及动物饲料中能否增强其对霉菌毒素毒性的干预作用,增强机体的抗氧化能力等问题还有较大的研究空间。

2.3 调节免疫系统,维持肠道内环境稳定

研究发现,姜黄素可以通过调控肠道中上皮淋巴细胞和 T 细胞功能以改善动物肠道菌群的失调现象,在机体免疫中发挥重要作用,减轻霉菌毒素对肠道的损害。目前报道主要集中在 OTA 相关研究上,用 OTA 污染的饲料($2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)饲喂白京鸭会增加其肠上皮内淋巴细胞数量,改变肠道绒毛结构,诱导 T 细胞分泌 $\text{TNF-}\alpha$,增加肠道通透性,并可能直接或间接地抑制紧密连接蛋白的表达,损害肠道屏障^[42]。在饲料中添加姜黄素($400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)可有效控制上皮内淋巴细胞数量,抑制炎症细胞因子分泌,减少 $\text{TNF-}\alpha$ 数量,通过发挥其抗氧化和抗炎特性在一定程度上保护 T 细胞免受 OTA 的损伤,从而减少肠道结构损坏。姜黄素能在动物体内调节免疫细胞以维护肠屏障完整,达到干预 OTA 毒性的作用^[42-43]。

此外,OTA 会影响生物体盲肠内微生物丰度和多样性,使盲肠内类杆菌数量上升,类杆菌数量过多或释放的脂多糖浓度高于正常浓度,会产生毒性损害

肠道。Zhai等^[46]研究发现表明,北京鸭食用 OTA ($2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)污染的饲料和姜黄素($400\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)后,姜黄素在肠道中保留的浓度较高,可与肠道微生物相互作用,增加肠道微生物多样性,与文献报道中姜黄素系统生物利用度较低相符;同时微生物产生的丁酸能调节肠道粘膜的酸碱度,为肠道有益微生物的生长创造酸性环境,减轻 OTA 导致的肠道菌群紊乱。此外,肠道中微生物多样性与机体免疫功能密切相关^[47],微生物群能促进体液免疫(B细胞发育和T细胞反应),丁酸能在肠道中形成丁酸盐,有效抑制促炎细胞因子(IL-6、IL-12)产生,一些丁酸盐还可增强肉鸡肝脏的抗氧化能力,减轻肝脏氧化应激带来的损伤^[48-49]。

姜黄素等多酚类物质对肠道菌群的影响是近几年的研究热点^[54-55],且最新的研究表明肠道菌群及其代谢产物能够有效减弱霉菌毒素带来的机体损伤,但目前被研究的霉菌毒素种类还较为单一,因多种霉菌毒素都会对肠道产生不良影响,引发菌群失调,推测该防御机制对多种霉菌毒素都有一定的效果,可进一步研究。此外,近年来,有较多学者将姜黄素进行改性和包埋,以提高其水溶性、稳定性和生物利用率等,可结合该类研究对姜黄素在肠道内的作用机制进行探究,优化其对霉菌毒素毒性干预的功能特性。

3 结论与展望

近些年,姜黄素的抗氧化、抗炎、抗癌等生物活性、保健功能和药理作用受到热切关注。在霉菌毒素诱导毒性的干预方面,姜黄素通过发挥抗氧化作用来降低体内霉菌毒素诱导的 ROS 水平、调控信号通路等来维持机体氧化还原稳态,减少霉菌毒素引起的细胞损伤。此外,姜黄素还能通过调节肠道菌群丰度及多样性,维持肠道完整,缓解霉菌毒素对机体的损害。通过综述近些年姜黄素在霉菌毒素诱导毒性干预方面的研究,发现未来仍有一些方向具有较大的研究潜力。

第一,姜黄素对霉菌毒素毒性干预的机理研究仍较为缺乏,还需进一步丰富相关毒理学资料。其中,姜黄素对于 AFB₁ 和 OTA 毒性干预的动物实验研究相对比较完整,但总体上缺乏人类流行病学数据和体液样本分析的支撑;姜黄素对于 ZEN 和 FB₁ 的相关研究集中在体外实验中,缺少动物实验的验证。此外,姜黄素对毒素毒性干预机理研究中所针对的霉菌毒素种类较少,如 AFM₁、OTB、T-2 毒素等可进一步研究。

第二,目前对化学危害物毒性干预作用的研究多为单一成分(如槲皮素、芹菜素、绿原酸、橙皮苷、阿魏酸和迷迭香酸等),且很多成分对有害物质毒性干预机制与姜黄素相似,多为降低 ROS 和脂质氧化产物的水平、调控 CYP1A1、GPX 等相关酶水平以及炎症基因 NF- κ B 等^[30-31, 56-57]。这些组分与姜黄素之间是否具有协同作用?这些组分是否可以联合干预?多组分互作对霉菌毒素毒性具有什么样的

影响?诸如此类研究均较为缺乏,未来还有较大研究的空间。

第三,姜黄素作为安全性较高的食用色素,在改性、包埋、递送等领域也常有研究,姜黄素对霉菌毒素的干预作用是否可以结合这些应用方式对霉菌毒素毒性进行控制,提高农产品、饲料等的消费安全是未来可以深入考虑和研究的一个方向。此外,以谷物为主食的人群存在较高的霉菌毒素暴露风险,基于姜黄素等植物源性天然产物开发具有针对性的健康膳食食谱、绿色食疗产品、功能型食品以及膳食补充剂等也具有较大的市场潜力。

参考文献

- [1] HORKY P, SKALICKOVA S, BAHOLET D, et al. Nanoparticles as a solution for eliminating the risk of mycotoxins[J]. *Nanomaterials*, 2018, 8(9): 727.
- [2] MU U, CG O, A M. An overview of mycotoxin contamination of foods and feeds[J]. *Journal of Biochemical and Microbial Toxicology*, 2017, 1(1): 11.
- [3] HAQUE M A, WANG Y, SHEN Z, et al. Mycotoxin contamination and control strategy in human, domestic animal and poultry: A review[J]. *Microb Pathog*, 2020, 142: 104095.
- [4] SUN Q Y, QIN X S, CAO M J, et al. Oxidative stress induced by zearalenone in porcine granulosa cells and its rescue by curcumin *in vitro* [J]. *Plos One*, 2015, 10(6): 0127551.
- [5] YANG C, SONG G, LI M W. Effects of mycotoxin-contaminated feed on farm animals[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2020, 389: 122087.
- [6] BHARDWAJ H, SUMANA G, MARQUETTE C A. Gold nanobipyramids integrated ultrasensitive optical and electrochemical biosensor for aflatoxin B₁ detection[J]. *Talanta*, 2020, 222: 12578.
- [7] CAI P R, ZHENG H, SHE J J, et al. Molecular mechanism of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma derived from a bioinformatics analysis[J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(3): 203.
- [8] KORDASHT H K, HASANZADEH M. Specific monitoring of aflatoxin M₁ in real samples using aptamer binding to DNFS based on turn-on method: A novel biosensor[J]. *Journal of Molecular Recognition*, 2020, 33(6): e2832.
- [9] LI H, LI S, YANG H, et al. L-Proline alleviates kidney injury caused by AFB₁ and AFM₁ through regulating excessive apoptosis of kidney cells[J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(4): 226.
- [10] DEY D K, SUN C K. Aflatoxin B₁ induces reactive oxygen species-dependent caspase-mediated apoptosis in normal human cells, inhibits allium cepa root cell division, and triggers inflammatory response in zebrafish larvae-sciencedirect[J]. *Science of the Total Environment*, 2020, 737: 139704.
- [11] SOLIS-CRUZ B, HERNANDEZ-PATLAN D, PETRONE V, et al. Evaluation of cellulosic polymers and curcumin to reduce aflatoxin B₁ toxic effects on performance, biochemical, and immunological parameters of broiler chickens[J]. *Toxins*, 2019, 11(2): 121.
- [12] STOB M, BALDWIN R S, TUIE J, et al. Isolation of an anabolic, uterotrophic compound from corn infected with *Gibberella zeae*. [J]. *Nature*, 1962, 196(4861): 1318.

- [13] BIOMIN. Mycotoxins report-world mycotoxin survey[M]. 2020.
- [14] SONG T T, YANG W R, HUANG L B, et al. Zearalenone exposure affects the wnt/ β -catenin signaling pathway and related genes of porcine endometrial epithelial cells *in vitro*[J]. *Animal Bioscience*, 2021, 34(6): 993–1005.
- [15] ZHAO L J, XIAO Y Y, LI C M, et al. Zearalenone perturbs the circadian clock and inhibits testosterone synthesis in mouse leydig cells[J]. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 2021, 84(3): 112–124.
- [16] WANG J J, LI M M, ZHANG W, et al. Protective effect of n-acetylcysteine against oxidative stress induced by zearalenone via mitochondrial apoptosis pathway in SIEC02 cells[J]. *Toxins*, 2018, 10(10): 407.
- [17] REN Z, HE H, ZUO Z, et al. ROS: Trichothecenes' handy weapon?[J]. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 2020, 142: 111438.
- [18] 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(8): 689–698.
- [19] XIAO K, LIU C G, 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: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2020, 34(2): 2483–2496.
- [20] 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 (Basel)*, 2021, 13(2): 73.
- [21] TAO Y, XIE S, XU F, et al. Ochratoxin A: Toxicity, oxidative stress and metabolism[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2018, 112: 320–331.
- [22] LEE H J, PYO M C, SHIN H S, et al. Renal toxicity through AhR, PXR, and Nrf2 signaling pathway activation of ochratoxin A-induced oxidative stress in kidney cells[J]. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 2018, 122: 59–68.
- [23] HOU L, YUAN X, LE G N, et al. Fumonisin B₁ induces nephrotoxicity via autophagy mediated by mTORC1 instead of mTORC2 in human renal tubule epithelial cells[J]. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 2021, 149: 112037.
- [24] XU W X, WANG M Y, CUI G Y, et al. Astaxanthin protects OTA-induced lung injury in mice through the Nrf2/NF- κ B pathway[J]. *Toxins (Basel)*, 2019, 11(9): 10.
- [25] LU Y J, ZHANG Y, LIU J Q, et al. Comparison of the toxic effects of different mycotoxins on porcine and mouse oocyte meiosis[J]. *PeerJ*, 2018, 6: e5111.
- [26] CHEN J, WEI Z, WANG Y, et al. Fumonisin B (1): Mechanisms of toxicity and biological detoxification progress in animals[J]. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 2021, 149: 111977.
- [27] ARUMUGAM T, GHAZI T, CHUTURGOON A A. Fumonisin B (1) alters global m6A RNA methylation and epigenetically regulates Keap1-Nrf2 signaling in human hepatoma (HepG2) cells[J]. *Arch Toxicol*, 2021, 95: 1367–1378.
- [28] WANGIA-DIXON R N, NISHIMWE K. Molecular toxicology and carcinogenesis of fumonisins: A review[J]. *Journal of Environmental Science and Health Part C, Toxicology and Carcinogenesis*, 2021, 39(1): 44–67.
- [29] LEDUR P C, SANTURIO J M. Cytoprotective effects of curcumin and silymarin on PK-15 cells exposed to ochratoxin A, fumonisin B₁ and deoxynivalenol[J]. *Toxicon*, 2020, 185: 97–103.
- [30] LOVATO F L, DE OLIVEIRA C R, ADEDARA I A, et al. Quercetin ameliorates polychlorinated biphenyls-induced testicular DNA damage in rats[J]. *Andrologia*, 2016, 48(1): 51–58.
- [31] DANG Y H, LI Z L, WEI Q, et al. Protective effect of apigenin on acrylonitrile-induced inflammation and apoptosis in testicular cells via the NF- κ B pathway in rats[J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1448–1459.
- [32] 食品安全国家标准审评委员会. 食品安全国家标准食品添加剂使用标准: GB 2760-2014[S]. 北京: 中国质检出版社, 2014. [National Food Safety Standard Review Committee. National food safety standard food additives use standard: GB 2760-2014[S]. Beijing: China Quality Inspection Press, 2014.]
- [33] 刘玲红, 许国娟, 程荣, 等. 不同环境因子对栀子黄/姜黄共混色素体系稳定性的影响[J]. *食品与发酵工业*, 2021, 10: 1–13. [LIU H L, XU G J, CHENG R, et al. Effects of different environmental factors on the stability of gardenia/turmeric blend pigment system[J]. *Food And Fermentation Industry*, 2021, 10: 1–13.]
- [34] SUZUKI M, NAKAMURA T, IYOKI S, et al. Elucidation of anti-allergic activities of curcumin-related compounds with a special reference to their anti-oxidative activities[J]. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 2005, 28(8): 1438–1443.
- [35] XIANG L, HE B, LIU Q, et al. Antitumor effects of curcumin on the proliferation, migration and apoptosis of human colorectal carcinoma HCT-116 cells[J]. *Oncology Reports*, 2020, 44: 1997–2008.
- [36] NETA J F D F, VERAS V S, SOUSA D F D, et al. Effectiveness of the piperine-supplemented *Curcuma longa* L. in metabolic control of patients with type 2 diabetes: A randomised double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 2021, 72(3): 1–10.
- [37] LI S, MUHAMMAD I, YU H, et al. Detection of aflatoxin adducts as potential markers and the role of curcumin in alleviating AFB₁-induced liver damage in chickens[J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2019, 176: 137–145.
- [38] LIMAYE A, YU R C, CHOU C C, et al. Protective and detoxifying effects conferred by dietary selenium and curcumin against AFB₁-mediated toxicity in livestock: A review[J]. *Toxins*, 2018, 10(1): 25.
- [39] MUHAMMAD I, SUN X, WANG H, et al. Curcumin successfully inhibited the computationally identified CYP2A6 enzyme-

- mediated bioactivation of aflatoxin B₁ in arbor acres broiler[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2017, 8: 143.
- [40] LI S H, LIU R M, WEI G Q, et al. Curcumin protects against aflatoxin B₁-induced liver injury in broilers via the modulation of long non-coding RNA expression[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 208: 111725.
- [41] VERMA R J, CHAKRABORTY B S, PATEL C, et al. Curcumin ameliorates aflatoxin-induced changes in SDH and ATPase activities in liver and kidney of mice[J]. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 2008, 65(4): 415–419.
- [42] RUAN D, WANG W C, LIN C X, et al. Effects of curcumin on performance, antioxidation, intestinal barrier and mitochondrial function in ducks fed corn contaminated with ochratoxin A[J]. *Animal*, 2018, 13(1): 42–52.
- [43] CATANZARO M, CORSINI E, ROSINI M, et al. Immunomodulators inspired by nature: A review on curcumin and echinacea[J]. *Molecules*, 2018, 23(11): 2778.
- [44] DAMIANO S, ANDRETTA E, LONGOBARDI C, et al. Effects of curcumin on the renal toxicity induced by ochratoxin A in rats[J]. *Antioxidants*, 2020, 9(4): 332.
- [45] COSTA J G, SARAIVA N, GUERREIRO P S, et al. Ochratoxin A-induced cytotoxicity, genotoxicity and reactive oxygen species in kidney cells: An integrative approach of complementary endpoints[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2016, 87: 65–76.
- [46] ZHAI S S, RUAN D, ZHU Y W, et al. Protective effect of curcumin on ochratoxin A-induced liver oxidative injury in duck is mediated by modulating lipid metabolism and the intestinal microbiota[J]. *Poultry Science*, 2020, 99(2): 1124–1134.
- [47] AHERN P P, MALOY K J. Understanding immune-microbiota interactions in the intestine[J]. *Immunology*, 2020, 159(1): 4–14.
- [48] SHIN N R, BOSE S, WANG J H, et al. *Flos Ionicera* combined with metformin ameliorates hepatosteatosis and glucose intolerance in association with gut microbiota modulation[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 2271.
- [49] MOQUET P C A, ONRUST L, VAN IMMERSEEL F, et al. Importance of release location on the mode of action of butyrate derivatives in the avian gastrointestinal tract[J]. *World's Poultry Science Journal*, 2019, 72(1): 61–80.
- [50] CHEN S, YANG S H, WANG M, et al. Curcumin inhibits zearalenone-induced apoptosis and oxidative stress in leydig cells via modulation of the PTEN/Nrf2/Bip signaling pathway[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2020, 141: 111–385.
- [51] WANG M Y, WANG N, TONG J J, et al. Transcriptome analysis to identify the ras and Rap1 signal pathway genes involved in the response of TM3 leydig cells exposed to zearalenone[J]. *Environmental Science and Pollution Research*, 2018, 25(31): 31230–31239.
- [52] GALLI G M, GRISS L G, FORTUOSO B F, et al. Feed contaminated by fumonisin (*Fusarium* spp.) in chicks has a negative influence on oxidative stress and performance, and the inclusion of curcumin-loaded nanocapsules minimizes these effects[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2020, 148: 104–496.
- [53] YIN S T, GUO X, LI J H, et al. Fumonisin B₁ induces autophagic cell death via activation of ERN1-MAPK8/9/10 pathway in monkey kidney MARC-145 cells[J]. *Archives of Toxicology*, 2015, 90(4): 985–996.
- [54] ASLAN A, AGAR G, ALPSOY L, et al. Protective role of methanol extracts of two lichens on oxidative and genotoxic damage caused by AFB₁ in human lymphocytes *in vitro*[J]. *Toxicology and Industrial Health*, 2011, 28(6): 505–512.
- [55] AMALRAJ A, VARMA K, JACOB J, et al. Efficacy and safety of a gut health product (actbiome) prepared by incorporation of asafoetida-curcumin complex onto the turmeric dietary fiber in the management of gut health and intestinal microflora in healthy subjects: A randomized, double-blind, placebo controlled study[J]. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 2021, 26: 233–215.
- [56] SAMY M, ABDELAZEEM M G, ASHRY M A, et al. Ameliorative effect of flavonoid antioxidant on the histology and ultrastructure of albino rats' liver treated with radiation and/or acrylonitrile[J]. *Journal of Scientific Research in Science*, 2016, 33(1): 295–306.
- [57] LAWAL A O. Air particulate matter induced oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease and atherosclerosis: The role of Nrf2 and Ahr-mediated pathways[J]. *Toxicol Lett*, 2017, 270: 88–95.