

综述

# 镰刀菌毒素生殖发育毒性研究进展

郭隽<sup>1,2</sup>, 张立实<sup>1</sup>, 彭双清<sup>3</sup>

(1. 四川大学华西公共卫生学院, 四川 成都 610041; 2. 中国食品药品检定研究院 国家药物安全评价监测中心, 北京 1001763; 3. 军事医学科学院疾病预防与控制所, 北京 100071)

**摘要:** 镰刀菌毒素是指镰刀菌属的毒性代谢产物, 其中单端孢霉烯族毒素是粮食中最常见的一类污染性镰刀菌毒素, 可以引起人或动物急性、慢性毒性作用, 部分霉菌毒素已证明具有致突变性及致癌性。流行病学及体内、体外实验研究结果表明, 部分镰刀菌毒素对人和动物生殖细胞、受孕、妊娠、分娩、哺乳等亲代生殖机能以及对其子代胚胎-胎儿发育、出生后发育产生不良影响。本文对镰刀菌毒素生殖、发育毒性研究及其进展进行综述。

**关键词:** 镰刀菌毒素; 生殖毒性; 发育毒性; 食品污染物

中图分类号: Q939.92; R994.4 文献标志码: A 文章编号: 1004-8456(2013)05-0474-05

## Review of reproductive and developmental toxicity studies of *Fusarium* toxins

GUO Jun, ZHANG Li-shi, PENG Shuang-qing

(West China School of Public Health Sichuan University, Sichuan Chengdu, 610041)

**Abstract:** *Fusarium* toxins, the metabolites of trichothecenes, zearalenone and fumonisins, are widespread in cereals and their products which can cause toxic effects through oral chronic exposure to human and animals. *Fusarium* toxins also have specific toxic effects, such as metabolism disorders, liver toxicity, kidney toxicity, neurotoxicity, skin phototoxicity, hematopoietic toxicity and so on. Mycotoxins have been shown to have mutagenic and carcinogenic effects and some fusarium toxins can cause reproductive and developmental toxicities to human and animals. This paper reviews the reproductive and developmental toxicity of fusarium toxins on human and animal.

**Key words:** *Fusarium* toxin; reproductive toxicity; developmental toxicity; food contaminant

镰刀菌毒素是指镰刀菌属的毒性代谢产物, 其中单端孢霉烯族毒素是粮食中最常见的一类污染性镰刀菌毒素, 包括 T-2 毒素 (T-2 toxin)、雪腐镰刀菌烯醇 (Nivalenol, NIV)、玉米赤霉烯酮 (Zearalenone, ZEA)、伏马菌素 (Fumonisin)、镰刀菌烯酮 X (Fusarenol X, FX) 和脱氧雪腐镰刀菌烯醇 (Deoxynivalenol, DON) 等。大量摄入镰刀菌毒素可以引起人、畜出现呕吐等急性中毒症状, 少量摄取则产生一系列非异性临床表现, 如食物摄入量降低、生长不良、增重缓慢、死亡率增加、免疫抑制等。各毒素还有特殊的毒性表现, 如机体代谢紊乱、肝脏毒性、肾脏毒性、神经毒性、光致敏性皮肤毒性、造血组织毒性等多种毒性作用, 部分霉菌毒素已证明具有致突变性及致癌性<sup>[1-4]</sup>。镰刀菌毒素主要致

病机理为其对细胞膜的毒性作用, 可抑制细胞内蛋白质合成, 从而导致机体免疫力低下<sup>[4-5]</sup>。除上述毒性作用外, 部分镰刀菌毒素对机体生殖发育系统具有较强的毒性作用, 本文对镰刀菌毒素生殖、发育毒性研究及其进展进行综述。

### 1 镰刀菌毒素简介

玉米赤霉烯酮 (Zearalenone, ZEA), 又称 F-2 毒素, 化学名为 6-(10 羟基-6 氧基-十一-碳烯基) $\beta$ -雷锁酸内酯, 分子式  $C_{18}H_{22}O_5$ , 是由禾谷镰刀菌为主的镰刀菌产生的一种类雌激素样霉菌毒素。玉米、小麦、燕麦、高粱和大麦等谷类作物易受到 ZEA 污染<sup>[6]</sup>。ZEA 可以降低家畜的耗料量, 导致家畜生长缓慢, 免疫抑制, 繁殖力下降, 引起血液和免疫毒性, 还可以诱发肿瘤, 对人和动物的健康存在极大的危害<sup>[6-7]</sup>。

脱氧雪腐镰刀菌烯醇 (Deoxynivalenol, DON), 结构为 3 $\alpha$ , 7 $\alpha$ , 15-三羟基-12, 13-环氧单端孢霉-9 烯-8 酮, 为雪腐镰刀菌烯醇的脱氧衍生物, 是一种单端孢霉烯族毒素, 主要由雪腐镰刀菌、禾谷镰刀菌 (*Fusarium graminearum*) 和黄色镰刀菌 (*F.*

收稿日期: 2013-06-09

基金项目: 国家科技重大专项资助项目 (2009ZX09501-034)

作者简介: 郭隽 女 助理研究员 研究方向为遗传生殖毒理学

E-mail: june\_guo@163.com

通讯作者: 彭双清 男 研究员 研究方向为分子毒理学

E-mail: pengsq@hotmail.com

*culmorum*)产生<sup>[8]</sup>。1973年从美国导致母猪拒食和呕吐的被禾谷镰刀菌污染的玉米中分离得到该毒素,并根据其可以引发动物呕吐的特征命名为呕吐毒素(Vomitoxin, VT)。DON是最常见的一种污染粮食、饲料和食品的霉菌毒素之一,小麦、大麦、燕麦和玉米等常见谷物均可以受到污染。DON具有较强的热抵抗力和耐酸性,在食品加工过程中不易被去除<sup>[8-10]</sup>。DON具有很强的细胞毒性、胚胎毒性、致畸性及弱致癌性,对免疫系统有影响,有明显胚胎毒性和一定致畸作用。

T-2毒素是一种主要由三线镰刀菌产生的单端孢霉烯族化合物(Trichothecenes, TS),化学名称为4,15-二乙酰氧基-8-(异戊酰氧基)-12,13-环氧单端孢霉-9-烯-3-醇。室温条件下放置6~7年或加热至100~120℃1h毒性不减。T-2毒素对粮谷作物污染范围广且污染程度严重,1990年我国粮食抽检结果显示,部分省市小麦中T-2毒素检出率高达80%。由于其毒性作用强,污染范围广,1973年联合国粮农组织(FAO)和世界卫生组织(WHO)在日内瓦召开的联席会议上,把这类毒素同黄曲霉素一同作为自然存在的最危险的食物污染源<sup>[11-12]</sup>。T-2毒素不仅可引起以消化道症状为主的急性毒性作用,还可以引起多器官的亚急性和慢性毒性。T-2毒素主要作用于骨髓、肾脏、胸腺、肝、脾、淋巴结、生殖腺及胃肠粘膜等增殖旺盛的细胞和组织器官,抑制其细胞蛋白质、DNA合成,氧化磷酸化的多个部位而引起线粒体呼吸抑制<sup>[13-14]</sup>。T-2毒素可以导致多种组织、细胞的脂质过氧化损伤,破坏其细胞膜结构,干扰细胞脂质代谢,从而导致细胞损伤<sup>[13-17]</sup>。T-2毒素对不同动物的毒性有一定种属差异,新生或未成年动物比成年动物对毒素更敏感。

伏马菌素(Fumonisin, FB)是一种霉菌毒素,是由串珠镰刀菌(*Fusarium moniliforme* Sheld)产生的水溶性代谢产物,是一类由不同的多氢醇和丙三羧酸组成的结构类似的双酯化合物。1988年, Gelderblon等首次从串珠镰刀菌培养液中分离出伏马菌素,随后又从伏马菌素中分离出伏马菌素B1(FB1)和伏马菌素B2(FB2)<sup>[18-19]</sup>。到目前为止,发现的伏马菌素有FA1、FA2等共11种,其中FB1是其主要组分。FB1为水溶性霉菌毒素,对热稳定,不易被蒸煮破坏。FB1对食品污染的情况在世界范围内普遍存在,主要污染玉米及玉米制品。1996年我国对玉米、小麦等粮食作物中FB1污染调查的结果显示不同地区均有不同程度污染<sup>[20]</sup>。动物试验和流行病学资料表明,伏马菌素主要损害肝肾功能,能引起马脑白质软化症和猪肺水肿

等<sup>[18-20]</sup>。伏马菌素对人、畜不仅是一种促癌物,而且是一种致癌物。FB1主要通过导致髓鞘样碱基(sph-ingoid bases)的堆积以致DNA的非程序性合成(unscheduled DNA synthesis)从而产生致癌作用<sup>[19-24]</sup>。

## 2 镰刀菌毒素生殖发育毒性

体内外研究结果表明,ZEA对动物生殖机能及发育过程均有损伤作用。ZEA对小鼠体内发育影响的研究结果表明,ZEA可以导致雄性和雌性胎儿肛门和生殖器间距离增加,机体内性激素水平的变化为造成这种改变的主要因素<sup>[11-14]</sup>。体外研究表明,ZEA和 $\alpha$ -ZEA对猪卵母细胞具有毒性作用,对细胞排卵功能具有抑制作用。此外ZEA对猪的精液具有直接的毒性作用,随毒素浓度增加,精子受精力显著下降<sup>[25-26]</sup>。ZEA在1~10nmol/L浓度下可以通过干扰雌激素受体的转录,对生殖发育系统产生损伤<sup>[26]</sup>。Osborn R G等<sup>[28-29]</sup>的研究表明,ZEA对家兔及大鼠胚胎的损伤主要在胚胎植入前阶段,通过影响胚胎的着床过程致早期胚胎发育受损。妊娠雌性大鼠每日给予1~10mg/kg BW剂量ZEA,未观察到明显母体毒性,但观察到ZEA可致胚胎骨骼畸形,且存在剂量效应关系。

目前,对DON生殖发育毒性的研究主要集中在DON致母体毒性和胚胎毒性等方面。Collins T F等<sup>[30]</sup>的研究表明,在5mg/kg BW剂量下连续给药后,DON可以引起大鼠母体体重降低,子宫重量下降,表明其对母体及子宫均具有一定的毒性作用。DON可以引起胚胎死亡及流产,对胚胎生长发育参数均有严重的影响,可以导致胚胎发育迟缓,胚胎体重下降。在5mg/kg BW DON作用下,可以导致胚胎成骨功能障碍,其主要靶点为脊椎、掌骨以及胸骨。

T-2毒素及其主要代谢产物HT-2毒素可以导致母体毒性,胎盘毒性,胚胎/胎儿毒性。研究表明,T-2毒素可以通过胎盘,分布到胚胎组织内,导致胚胎致死,胚胎脑损伤,骨畸形<sup>[31-32]</sup>。体内动物试验表明,T-2毒素可以引起大鼠孕期体重下降,子宫重量下降,母体肝脏、肾脏、免疫及凝血系统损伤。孕9天小鼠腹腔注射T-2毒素1.0mg/kg BW,可导致鼠胚胎出现短尾、无尾、脊柱融合等畸形表现。T-2毒素可以通过胎盘,分布到胚胎组织内,导致胚胎死亡或胚胎脑损伤、骨畸形。T-2毒素可以导致胚胎胸腺细胞萎缩,胚胎肝细胞CD44low CD45low减少,前胸腺细胞减少,提示T-2毒素对胎儿的免疫系统具有一定的损伤作用。

FB1对生殖发育的主要影响为致母体毒性及胚胎/胎儿毒性。Gross S M等<sup>[33]</sup>的研究表明,FB1 25 mg/kg给药可以导致CD-1小鼠母体严重毒性反应,主要为母体体重下降、腹水、肝脏损伤等毒性表现。对胚胎的影响主要为导致胚胎死亡、流产、吸收胎、胚胎体重下降等。可以观察到FB1引起的胚胎成骨功能障碍(主要表现为对胚胎趾骨异常、波纹状胸骨),胚胎脑水肿、第三脑室发育异常,以及下颚裂等致畸表现。LaBorde J B等<sup>[34]</sup>在家兔模型观察到FB1可致胚胎体重减低,对胚胎肝脏及肾脏均具产生严重的毒性作用。Henry M H等<sup>[21]</sup>在体外鸡胚培养发现,FB1可以使鸡胚死亡,同时引起鸡胚肝脏损伤及头部出血。

### 3 镰刀菌毒素生殖发育毒性机制

ZEA对生殖发育的毒性作用主要是由于其对母体内激素调控异常造成的,ZEA具有2,4-二羟基苯甲酸内酯结构,在碱性条件下可以将内酯键打开,激活雌激素活性,碱性条件减弱时可以将该键恢复。ZEA代谢途径是与葡萄糖醛酸结合,还原为玉米赤霉烯醇(Zearalenone,ZEL),ZEL有两种非对应的异构体 $\alpha$ 和 $\beta$ ,均具有类雌激素样作用,ZEL- $\alpha$ 的雌激素活性约为ZEA的3倍,ZEL- $\beta$ 与ZEA活性基本相同。ZEA可以与内源性雌激素竞争雌激素受体(Estrogen Receptor,ER),激活雌激素反应元件,使其发生二聚化,从而发生一系列拟雌激素效应。ZEA在1~10 nmol/L浓度能刺激ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 两种ER受体的转录活性,是ER $\alpha$ 受体激动剂,ER $\beta$ 受体的激动-拮抗剂。ZEA与ER结合后,启动调节靶基因转录,启动相关蛋白表达,从而影响细胞分裂和生长<sup>[27,35]</sup>。Collins T F等<sup>[36]</sup>对大鼠胚胎毒性的研究表明,ZEA可以通过对母体肝、肾、子宫等对脏器的损伤及其对雌激素的干扰作用,导致胚胎发育迟缓,体重减轻。Wang H等<sup>[37]</sup>对猪胚胎植入早期的研究表明, $\alpha$ -ZEA可以显著引起猪早期植入胚胎凋亡,提示ZEA还可能通过其他信号通路引起早期胚胎损伤。

DON可以抑制蛋白的合成,流式细胞术(Flow Cytometry,FCM)检测结果表明,DON可以影响细胞周期的分布,抑制细胞进入S期,使细胞停滞在G0/G1期,具有明显的抗细胞增殖作用。体外研究表明,猪卵母细胞在减数分裂期对DON最为敏感,DON通过干扰其微管动力学(Microtubule Dynamics)从而对卵母细胞造成损伤<sup>[38]</sup>。DON对胚胎的发育毒性作用被认为是母体与其对胚胎共同作用的结果,其中母体毒性先于胚胎毒性,母体毒

性代谢产物及DON本身共同对胚胎产生毒性作用。此外在与ZEA的联合发育毒性研究结果表明,在与其他镰刀菌毒素共同存在的情况下,并未观察到其对发育毒性的其他作用表现,即未观察到DON与其他镰刀菌毒素的协同发育毒性作用<sup>[39]</sup>。

体内研究结果表明,T-2毒素致胚胎损伤作用可能为T-2毒素与其主要代谢产物HT-2对母体损伤:如对凝血功能,血小板功能等血液系统障碍或免疫功能障碍导致血液中产生大量有害代谢产物、胎盘损伤、胚胎/胎儿损伤的共同作用结果。血液系统的损伤可以导致血小板功能障碍、导致凝血酶原时间延长等凝血功能障碍,继而引起胎盘出血,损伤胎盘转运与代谢功能<sup>[40-43]</sup>。Ishigami等<sup>[40,43]</sup>的研究表明,T-2毒素3 mg/kg BW经口给药可导致大鼠胚胎神经系统、骨骼系统等多靶位发生凋亡,且凋亡细胞的数量、出现的区域及其凋亡通路与母体怀孕天数密切相关,孕13.5天胚胎受损靶细胞主要是神经前体细胞和成软骨细胞,而孕16.5天胚胎主要为胸腺细胞和肾包囊细胞。

FB1致发育毒性的主要表现为胎儿出生神经管畸形(Neural tube defects,NTDs),且与人和动物叶酸摄入水平相关。流行病学研究及动物实验表明,FB1与NTDs的发生密切相关,在一些FB1污染严重地区如墨西哥,神经管畸形发生率与FB1检出水平呈一定的相关性,特别在某些营养素如叶酸缺乏地区,这种现象更为严重<sup>[44]</sup>。体内研究发现,FB1引起的神经管畸形主要表现为:神经孔闭合不全,神经孔水肿等<sup>[44-45]</sup>。体外研究将FB1及其代谢物AP1等致畸作用与体外培养胚胎发现,FB1及其代谢物均可以引起神经管闭合不全及前脑神经孔打开等畸形表现。同时以LC/MS等检测手段发现,畸形胚胎内叶酸水平显著下降<sup>[45-46]</sup>。机体在甲基供体缺乏(Methyl-deficient diet,MDD)及FB1暴露两种因素同时存在的条件下,可以导致叶酸受体表达量下降,因此MDD也被认为是FB1致神经管畸形的原因之一<sup>[47]</sup>。

### 4 总结

综上,镰刀菌毒素污染范围广,对人及动物均有严重危害,且对人及动物具有潜在的致畸作用,因此加大镰刀菌毒素的防控工作力度势在必行。镰刀菌毒素致生殖发育毒性机理尚未完全阐明,因此有必要对其进行更深入的研究。此外,还需发展快速、灵敏、易行的检测方法和生物标志体系,以及粮食、食品中镰刀菌毒素降解技术,以预防和控制镰刀菌毒素对人畜健康可能产生的危害。

## 参考文献

- [ 1 ] Foroud N A, Eudes F. Trichothecenes in cereal grains [J]. *Mol Sci*, 2009, (1): 147-73.
- [ 2 ] Uhlig S, Jestoi M, Parikka P. *Fusarium avenaceum* - the North European situation [J]. *Food Microbiol*, 2007, 119(1-2): 17-24.
- [ 3 ] McLaughlin J E, Bin-Umer M A, Tortora A, et al. A genome-wide screen in *Saccharomyces cerevisiae* reveals a critical role for the mitochondria in the toxicity of a trichothecene mycotoxin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(51): 21883-21888.
- [ 4 ] Caloni F, Cortinovis C. Effects of fusariotoxins in the equine species [J]. *Vet J*, 2010, 186(2): 157-161.
- [ 5 ] Wu Q, Dohnal V, Huang L, et al. Metabolic pathways of trichothecenes [J]. *Drug Metab Rev*, 2010, 42(2): 250-267.
- [ 6 ] Zinedine A, Soriano J M, Moltó J C, et al. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an oestrogenic mycotoxin [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(1): 1-18.
- [ 7 ] Zielonka Ł, Wisniewska M, Gajecka M, et al. Influence of low doses of deoxynivalenol on histopathology of selected organs of pigs [J]. *Pol J Vet Sci*, 2009, 12(1): 89-95.
- [ 8 ] Schmidt-Heydt M, Parra R, Geisen R, et al. Modelling the relationship between environmental factors, transcriptional genes and deoxynivalenol mycotoxin production by strains of two *Fusarium* species [J]. *J R Soc Interface*, 2011, 8(54): 117-126.
- [ 9 ] Magan N, Aldred D, Mylona K, et al. Limiting mycotoxins in stored wheat [J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2010, 27(5): 644-650.
- [ 10 ] Bergamini E, Catellani D, Dall'asta C, et al. Fate of *Fusarium* mycotoxins in the cereal product supply chain: the deoxynivalenol (DON) case within industrial bread-making technology [J]. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*, 2010, 27(5): 677-687.
- [ 11 ] Königs M, Mulac D, Schwerdt G, et al. Metabolism and cytotoxic effects of T-2 toxin and its metabolites on human cells in primary culture [J]. *Toxicology*, 2009, 258(2-3): 106-115.
- [ 12 ] Creasia D A, Thurman J D, Jones L J, et al. Acute inhalation toxicity of T-2 mycotoxin in mice [J]. *Fundam Appl Toxicol*, 1987, 8(2): 230-235.
- [ 13 ] Fairhurst S, Marrs T C, Parker H C, et al. Acute toxicity of T2 toxin in rats, mice, guinea pigs, and pigeons [J]. *Toxicology*, 1987, 43(1): 31-49.
- [ 14 ] Weekley L B, O'Rear C E, Kimbrough T D, et al. Acute and chronic effects of the trichothecene mycotoxin T-2 on rat brain regional concentrations of serotonin, tryptophan, and tyrosine [J]. *Vet Hum Toxicol*, 1989, 31(3): 221-224.
- [ 15 ] Caloni F, Ranzenigo G, Cremonesi F, et al. Effects of a trichothecene, T-2 toxin, on proliferation and steroid production by porcine granulosa cells [J]. *Toxicol*, 2009, 54(3): 337-344.
- [ 16 ] Minervini F, Fornelli F, Lucivero G, et al. T-2 toxin immunotoxicity on human B and T lymphoid cell lines [J]. *Toxicology*, 2005, 210(1): 81-91.
- [ 17 ] Weidner M, Lenczyk M, Schwerdt G, et al. Neurotoxic potential and cellular uptake of T-2 toxin in human astrocytes in primary culture [J]. *Chem Res Toxicol*, 2013, 26(3): 347-355.
- [ 18 ] Stockmann-Juvala H, Savolainen K. A review of the toxic effects and mechanisms of action of fumonisin B1 [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2008, 27(11): 799-809.
- [ 19 ] Tanaka K, Sago Y, Zheng Y, et al. Mycotoxins in rice [J]. *Food Microbiol*, 2007, 119(1-2): 59-66.
- [ 20 ] 刘书宇, 杨美华. 伏马菌素的研究进展 [J]. *安徽农业科学*, 2009, 24(2): 59-61.
- [ 21 ] Henry M H, Wyatt R D. The toxicity of fumonisin B1, B2 and B3, individually and in combination, in chicken embryos [J]. *Poult Sci*, 2001, 80(4): 401-407.
- [ 22 ] Dilkin P, Direito G, Simas M M, et al. Toxicokinetics and toxicological effects of single oral dose of fumonisin B1 containing *Fusarium verticillioides* culture material in weaned piglets [J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 185(3): 157-162.
- [ 23 ] Ovacic S, Pepeljnjak S, Petrinec Z, et al. Fumonisin B1 neurotoxicity in young carp (*Cyprinus carpio* L) [J]. *Arh Hig Rada Toksikol*, 2009, 60(4): 419-426.
- [ 24 ] Theumer M G, Cárnepe M C, López A G, et al. Subchronic mycotoxicoses in Wistar rats: assessment of the in vivo and in vitro genotoxicity induced by fumonisins and aflatoxin B(1) and oxidative stress biomarkers status [J]. *Toxicology*, 2010, 268(1-2): 104-110.
- [ 25 ] Malekinejad H, Schoevers E J, Daemen I J, et al. Exposure of oocytes to the *Fusarium* toxins zearalenone and deoxynivalenol causes aneuploidy and abnormal embryo development in pigs [J]. *Biol Reprod*, 2007, 77(5): 840-847.
- [ 26 ] Pylkkänen L, Jahnukainen K, Parvinen M, et al. Testicular toxicity and mutagenicity of steroidal and non-steroidal estrogens in the male mouse [J]. *Mutat Res*, 1991, 261(3): 181-191.
- [ 27 ] Malekinejad H, Schoevers E J, Daemen I J, et al. Exposure of oocytes to the *Fusarium* toxins zearalenone and deoxynivalenol causes aneuploidy and abnormal embryo development in pigs [J]. *Biol Reprod*, 2007, 77(5): 840-847.
- [ 28 ] Osborn R G, Osweiler G D, Foley C W. Effects of zearalenone on various components of rabbit uterine tubal fluid [J]. *Am J Vet Res*, 1988, 49(8): 1382-1386.
- [ 29 ] Collins T F, Sprando R L, Black T N, et al. Effects of zearalenone on in utero development in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44(9): 1455-1465.
- [ 30 ] Collins T F, Sprando R L, Black T N, et al. Effects of deoxynivalenol (DON, vomitoxin) on in utero development in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44(6): 747-757.
- [ 31 ] Blakley B R, Hancock D S, Rousseaux C G. Embryotoxic effects of prenatal T-2 toxin exposure in mice [J]. *Can J Vet Res*, 1987, 51(3): 399-403.
- [ 32 ] Doi K, Ishigami N, Sehata S. T-2 Toxin-induced Toxicity in Pregnant Mice and Rats [J]. *Mol Sci*, 2008, 9(11): 2146-2158.
- [ 33 ] Gross S M, Reddy R V, Rottinghaus G E, et al. Developmental effects of fumonisin B1-containing *Fusarium moniliforme* culture extract in CD1 mice [J]. *Mycopathologia*, 1994, 128(2): 111-118.
- [ 34 ] Penner J D, Casteel S W, Pittman L J, et al. Developmental toxicity of purified fumonisin B1 in pregnant Syrian hamsters [J]. *J Appl Toxicol*, 1998, 18(3): 197-203.
- [ 35 ] Zinedine A, Soriano J M, Moltó J C, et al. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of

- zearealenone; an oestrogenic mycotoxin [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(1):1-18.
- [36] Collins T F, Sprando R L, Black T N, et al. Effects of zearalenone on in utero development in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44(9):1455-1465.
- [37] Wang H, Camargo R O, Memili E. Mycotoxin alpha-zearalenol impairs the quality of preimplantation porcine embryos [J]. *J Reprod Dev*, 2012, 58(3):338-343.
- [38] Schoevers E J, Fink-Gremmels J, Colenbrander B, et al. Porcine oocytes are most vulnerable to the mycotoxin deoxynivalenol during formation of the meiotic spindle [J]. *Theriogenology*, 2010, 74(6):968-978.
- [39] Malekinejad H, Schoevers E J, Daemen I J, et al. Exposure of oocytes to the Fusarium toxins zearalenone and deoxynivalenol causes aneuploidy and abnormal embryo development in pigs [J]. *Biol Reprod*, 2007, 77(5):840-847.
- [40] Ishigami N, Shinozuka J, Katayama K, et al. Apoptosis in mouse fetuses from dams exposed to T-2 toxin at different days of gestation [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2001, 52(6):493-501.
- [41] Sehata S, Kiyosawa N, Atsumi F, et al. Microarray analysis of T-2 toxin-induced liver, placenta and fetal liver lesions in pregnant rats [J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2005, 57(1):15-28.
- [42] Sehata S, Kiyosawa N, Makino T, et al. Morphological and microarray analysis of T-2 toxin-induced rat fetal brain lesion [J]. *Food Chem Toxicol*, 2004, 42(11):1727-1736.
- [43] Ishigami N, Shinozuka J, Katayama K, et al. Apoptosis in the developing mouse embryos from T-2 toxin-inoculated dams [J]. *Histol Histopathol*, 1999, 14(3):729-733.
- [44] Collins T F, Sprando R L, Black T N, et al. Effects of fumonisin B1 in pregnant rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 1998, 36(8):673-685.
- [45] Voss K A, Riley R T, Snook M E, et al. Reproductive and sphingolipid metabolic effects of fumonisin B(1) and its alkaline hydrolysis product in LM/Bc mice; hydrolyzed fumonisin B(1) did not cause neural tube defects [J]. *Toxicol Sci*, 2009, 112(2):459-467.
- [46] Floss J L, Casteel S W, Johnson G C, et al. Developmental toxicity in hamsters of an aqueous extract of *Fusarium moniliforme* culture material containing known quantities of fumonisin B1 [J]. *Vet Hum Toxicol*, 1994, 36(1):5-10.
- [47] Pellanda H, Forges T, Bressenot A, et al. Fumonisin FB1 treatment acts synergistically with methyl donor deficiency during rat pregnancy to produce alterations of H3- and H4-histone methylation patterns in fetuses [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2012, 56(6):976-985.

## 综述

# 植物甾醇的安全性研究进展

张波, 刘河汝, 安秀峰, 代晓曼

(北京联合大学应用文理学院 生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100191)

**摘要:** 植物甾醇是一类以环戊烷全氢菲为主体骨架, 3位羟基的甾体化合物, 广泛存在于各种植物油、坚果、植物以及蔬菜水果中。植物甾醇具有降低血清中胆固醇的作用, 在防治前列腺疾病、抗癌、抗炎、提高免疫力等方面也具有重要作用。目前作为功能性食品添加剂和食品原料出现在各类食品中。本文就植物甾醇的应用与安全性研究新进展进行综述。

**关键词:** 新资源食品; 植物甾醇; 胆固醇; 安全性

**中图分类号:** O629.2; R151.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-8456(2013)05-0478-05

## Progress of safety research on phytosterols in foods

ZHANG Bo, LIU He-ru, AN Xiu-feng, DAI Xiao-man

(Key Laboratory for Bioactive Material and Functional Food, College of Arts and Science Beijing Union University, Beijing 100190, China)

**Abstract:** Phytosterols is a kind of steroidal compound with perhydrocyclopentanophenanthrene as the main structure. Phytosterols are natural components of oil seeds, legumes, and grains. It has been reported that phytosterols could prevent and cure prostate gland disease and act as immune system modulators, and they also have antiinflammation and anticancer properties. Presently, dietary application of phytosterols and phytosterolesters keeps increasing in many food types. In this paper, the application and safety issue of novel food phytosterols is discussed.

**Key words:** Novel food; phytosterols; cholesterol; safety