

中药材中玉米赤霉烯酮毒素污染现状及其脱毒研究进展

邓桃¹, 袁青松¹, 周涛¹, 江维克^{1*}, 肖承鸿¹, 杨昌贵¹, 郭兰萍²

(1. 贵州中医药大学, 贵州贵阳 550025; 2. 中国中医科学院中药资源中心, 北京 100700)

摘要 具有雌激素样效应、致癌性等多种毒性的玉米赤霉烯酮(zearalenone, ZEN)在中药材及其制剂中的污染引起了社会的广泛关注。ZEN的污染是造成中药材品质下降及安全隐患的重要因素之一,同时也关系到中药临床用药的安全。因此,系统总结国内外中药材及其制剂中ZEN污染状况、ZEN的脱毒技术、ZEN生物降解机制等方面的研究,展望中药材中ZEN的污染控制及消解技术,以期为中药材中ZEN脱毒研究提供理论指导,从而提高中药材用药安全。

关键词 中药材;玉米赤霉烯酮;污染;脱毒;生物降解

中图分类号 R284 文献标识码 A

文章编号 0517-6611(2022)16-0005-05

doi: 10.3969/j.issn.0517-6611.2022.16.002



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

The Present Situation of ZEN Pollution in Chinese Medicinal Materials and Its Research Progress of Detoxification

DENG Tao, YUAN Qing-song, ZHOU Tao et al (Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550025)

Abstract The pollution of zearalenone (ZEN), which has estrogen-like effect and carcinogenicity, in Chinese medicinal materials and its preparations has attracted extensive attention from society. The pollution of ZEN is one of the important factors causing the quality decline and safety hidden danger of Chinese herbal medicine, and it is also related to the safety of clinical use of Chinese herbal medicine. Therefore, this research from home and abroad ZEN pollution condition in traditional Chinese medicine and its preparations, detoxification technology of ZEN, ZEN system summarized biological degradation mechanism and so on, and for pollution control of Chinese herbal medicine in ZEN and digestion technique were discussed, so as to provide theoretical guidance for ZEN detoxification in traditional Chinese medicine research, so as to improve Chinese traditional medicine medication safety.

Key words Chinese medicinal materials; Zearalenone; Contamination; Detoxification; Biodegradation

随着中药在重大疾病、常见病、疑难杂症的防治上取得巨大的成果,中药材的质量及用药安全也越发受到重视。中药材在种植、采收、运输和贮藏过程中,因方法不当而发生真菌生长(霉变)和毒素积累,直接影响了中药的质量与安全^[1]。玉米赤霉烯酮(zearalenone, ZEN)又称为F-2毒素,由Stob等^[2]于1962年首次从赤霉病的玉米中分离得到,其化学结构为一种酚的二羟基苯酸内脂结构^[3],是一种主要由镰刀菌属菌株产生的真菌毒素^[4]。ZEN及代谢产物具有雌激素样效应、致癌性以及多种毒性,人类食用被其污染的食物会导致肝癌、睾丸癌、食道癌及青春期早熟等疾病;动物食用后则会影响繁殖机能,导致其繁殖机能紊乱^[5]。为保证食用安全,ZEN的膳食允许摄入量及其在各类产品中的含量也被世界上多个组织和国家进行了严格的规定,GB 2761—2011《粮食卫生标准》^[6]规定供人类使用的谷物及其制品中ZEN的最高水平是60 μg/kg,2020版《中国药典》也规定薏苡仁中ZEN不得超过500 μg/kg。

该研究对中药材中ZEN污染现状、ZEN脱毒方法以及ZEN生物降解机制等相关文献进行了综述,以期为预防中药材的ZEN污染及其脱毒研究提供参考。

1 中药材中ZEN污染现状

近年来,随着国内外对中药材安全关注度的提高,中药材中ZEN污染的报道也逐渐增多,不同药用部位、不同基质的中药材中ZEN污染情况不尽相同,笔者归纳整理了已报道的不同药用部位中药材中ZEN污染情况(表1)。由表1可知,ZEN在根及根茎类、果实种子类中药材中污染较为广泛,在富含淀粉的根及根茎类药材中ZEN被检出的最大值为4.53 μg/kg,最小值为0.04 μg/kg,在富含油脂类的果实种子类中药材中ZEN污染最为严重,被检出的最大值为325.00 μg/kg;叶、全草类中药材污染报道较少,ZEN被检出值为0.06~29.98 μg/kg;花类药材中尚未发现ZEN的污染。ZEN在薏苡仁中污染最为严重,申红红等^[14]检测了薏苡仁、白术、板蓝根等25个中药材及人参健脾丸、黄连上清丸等5个中药制剂中的ZEN,结果8个薏苡仁样品均含有ZEN,且其中3个超过了60 μg/kg。毛丹等^[15]对薏苡仁、麦芽、绿豆3种中药材共11批样品中的ZEN进行检验,结果4批薏苡仁均检出ZEN,结果分别为325、30、268和178 μg/kg。张晓飞等^[16]检测了薏苡仁、山楂、神曲、麦芽等107个中药样品中的ZEN,有8个阳性样品均为薏苡仁,ZEN的含量在37.1~229.2 μg/kg。

除此之外,Gray等^[23]在不同来源的人参、西洋参根的提取物中检出ZEN,其中人参根提取物中最高检出量为11.7 mg/kg,西洋参根的提取物中最高检出量为2.6 mg/kg。陈重均^[9]在黄芪颗粒剂中检测到1.63 μg/kg的ZEN。

2 ZEN的脱毒方法

ZEN污染广、毒性强、危害大,如何有效地预防和清除ZEN污染是研究的热点。

基金项目 中央本级重大增减支项目(2060302);国家现代农业中药材产业技术体系(CARS-21);贵州省高层次创新型人才项目(黔科合平台人才[2018]5638-2);贵州省科技创新人才团队项目(黔科合平台人才[2019]5611);贵州省科技计划项目(黔科合支撑[2021]一般418)。

作者简介 邓桃(1996—),女,四川宜宾人,硕士研究生,研究方向:中药及民族药资源分类鉴定与质量控制。*通信作者,教授,从事中药资源学研究。

收稿日期 2021-11-15

2.1 物理脱毒法 物理法主要包括高温处理、辐照处理、物理吸附等。高温处理是将受 ZEN 污染的粮食、谷物等在 110~160 °C 的高温下烘烤,使产生 ZEN 的菌被杀死。这种方法对 ZEN 的作用不大,且破坏营养价值,现在已经不采用。辐照法是指用电离辐射线破坏物质结构,促使物质发生一系列物理化学变化,辐照处理后产物的组成、性质以及毒理等尚缺乏研究。物理吸附法^[24]是指采用蒙脱石、活性炭、葡聚糖等吸附剂,利用分子间作用力、化学键等作用,使吸附剂与目标物质结合在一起,达到去除的目的;该方法在吸附毒素的同时对营养成分的损失也很大,所以目前已很少采用。

表 1 不同种类中药材中 ZEN 污染情况

Table 1 ZEN pollution in different types of Chinese medicinal materials

药用部位 Medicinal site	药材 Medicinal herbs	ZEN 检出量 ZEN detection amount// μg/kg	参考文献 References
根及根茎类 Roots and rhizomes	人参	1.00	[7]
	何首乌	1.10	[8]
	黄芩	2.10	[8]
	丹参	2.10	[8]
	三七	2.45	[9]
	白芍	0.76~4.53	[10]
	甘草	0.06	[11]
	白茅根	0.04~3.42	[12]
	薏苡仁	13.80~325.00	[11][13]~[17]
	果实种子类 Fruit seeds	茯苓	0.08
	马钱子	0.01	[11]
	桃仁	1.70~6.60	[8]
	苦杏仁	2.90	[8][18]
	海金沙	1.20~10.30	[8]
	槟榔	6.50	[18]
	益智仁	9.03~16.03	[19]
	瓜蒌皮	4.77~21.48	[20]
	牛蒡	6.50	[7]
叶类 Leaf	大青叶	5.00	[10]
全草类 Whole grass	穿心莲	0.06~11.90	[21]
	岩柏草	2.30	[21]
	薄荷	1.78~29.98	[22]

2.2 化学脱毒法 化学法是通过 ZEN 与碱、氧化剂等的作用,破坏毒素的活性基团,使其转化成其他无毒或低毒的物质。主要包括臭氧处理、双氧水处理、硫酸钠浸泡、维生素 E 处理法等。Xu 等^[25]研究发现,臭氧能去除玉米粉中 ZEN,并预测了臭氧处理后 ZEN 的化学结构变化。但化学法可能造成营养成分的破坏或化学试剂残留,甚至出现二次污染等不确定的危害,所以目前也很少采用化学法对 ZEN 进行脱毒。

2.3 生物脱毒法

2.3.1 微生物吸附法。微生物吸附是指其菌体细胞或者提取的大分子化合物与毒素分子结合,产生吸附作用,从而减轻或消除 ZEN 的毒性。研究发现,酵母细胞壁能很好地吸附 ZEN,荣迪^[26]发现从酵母细胞壁中提取的酵母 β-D-葡聚糖及其酯化制剂可以吸附部分 ZEN。Krifaton 等^[27]研究显示,酿酒酵母细胞壁中的 β-D-葡聚糖类化合物在吸附 ZEN 时发挥主要作用。

2.3.2 微生物降解法。微生物降解法是利用微生物产生的代谢产物或者酶来破坏毒素分子,降解成无毒的产物。目前,关于 ZEN 生物降解已取得了一定的成果,发现了一些能降解 ZEN 的细菌、真菌及降解酶(表 2)。潘丽婷等^[29]从麦粒中筛选出一株解淀粉芽孢杆菌对 ZEN 的降解能力高达 95%。杨凡等^[30]从猪粪便中筛选出枯草芽孢杆菌,其 ZEN 分解率达 95%。Molnar 等^[32]从白蚁的尾肠里分离到了一株酵母菌可以将 ZEN 降解为无毒的产物。Takahashi-Ando 等^[35]从粉红黏帚霉中分离纯化出一种水解酶 ZHD101,可以将 ZEN 转化为无雌激素活性的产物。Yu 等^[36]从不动杆菌 SM04 中克隆了一个过氧化物酶(Prx)基因,并在大肠杆菌中进行过表达,该酶在过氧化氢存在下能很好地消除 ZEN 的毒性。

通过 NCBI 可以下载到 24 种能降解 ZEN 的核酸序列,用 MEGA7.0 软件构建系统进化树(图 1),结果显示:芽孢杆菌属被报道较多的枯草芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌均是能高效降解 ZEN 的益生菌。

表 2 ZEN 生物脱毒法

Table 2 ZEN biological detoxification method

脱毒方法 Detoxification method	微生物种类 Microbial species	参考文献 References	
微生物吸附法 Microbial adsorption	酿酒酵母、马克思鲁维酵母、胶红类酵母、黏膜乳杆菌、明枯草芽孢杆菌、纳豆芽孢杆菌、鼠李糖乳杆菌等	[26]~[28]	
微生物降解法 Microbial degradation method	降解的细菌	枯草芽孢杆菌、藤黄微球菌、不动杆菌、假单胞菌、芽孢杆菌、地衣芽孢杆菌、乳杆菌、红球菌等细菌	
	降解的真菌	粉红黏帚霉、酵母菌、分枝珠霉、班尼毛霉等真菌	[28][32]~[34]
	降解酶	水解酶 ZHD101、zes2 酶、过氧化物酶 A4-Prx 等	[35]~[36]

3 ZEN 的生物降解机制

ZEN 主要通过 4 个途径进行降解,包括 C-6'-酮羰基的还原、C-2/C-4-OH 的衍生化、内酯环的裂解以及二羟基苯环的裂解等。

3.1 C-6'-酮羰基的还原 ZEN 内酯环 C-6'-酮羰基位置上加氢生成玉米赤霉烯醇(zearalenol, ZEL),包括 α-ZEL 和 β-ZEL 两个异构体(图 2)。研究发现^[24],灰色链霉菌、和班

尼毛霉、根霉及酵母等菌株可将 ZEN 转化为 α-ZEL 与 β-ZEL。但 α-ZEL 与 β-ZEL 均具有雌激素毒性,且 α-ZEL 的雌激素毒性比 ZEN 要大很多,因此视为无效脱毒。

3.2 C-2/C-4-OH 的衍生化(图 3) Brodehl 等^[33]研究发现,米曲霉和根霉能将 ZEN 转化为各种代谢物,包括 ZEN-4-β-D-葡萄糖苷、ZEN-4-硫酸盐等霉菌毒素缀合物。但有研究发现,ZEN 的 C-2/C-4-OH 衍生化的产物摄入体内后,

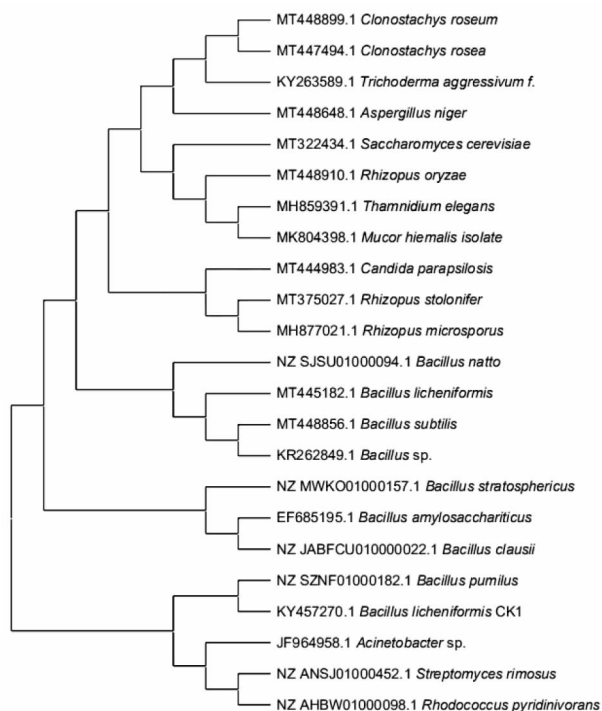
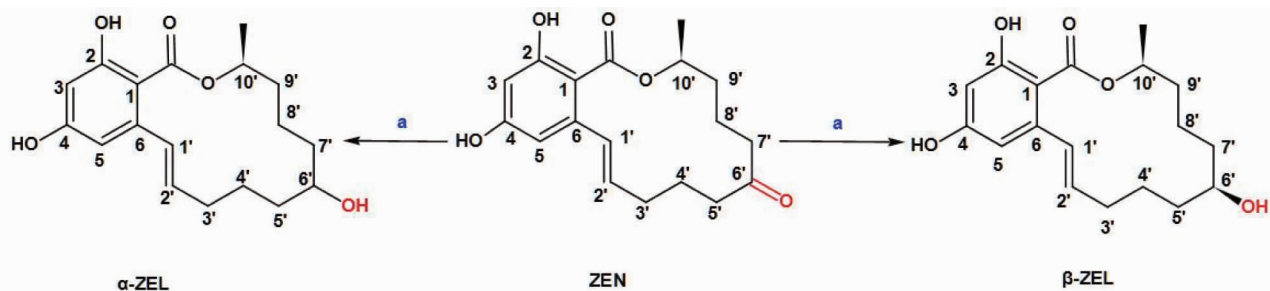


图 1 ZEN 降解菌的系统发育树

Fig.1 Phylogenetic tree of ZEN-degrading bacteria

由于体内的水解酶作用,有可能脱去衍生基团,从而释放出原型 ZEN,具有一定的风险^[37]。

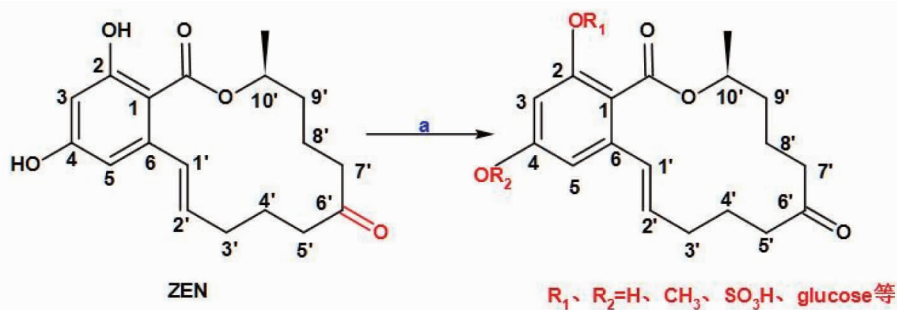
3.3 内酯环的裂解 ZEN 分子中的内酯环结构,裂解有 3 种



注:a=*Candida tropicalis*、*Rhizopus stolonifer*、*Streptomyces*、*Mucor bainieri*

图 2 C-6'-酮羰基的还原

Fig.2 C-6'-keto carbonyl reduction



注:a=*Thamnidium elegans*、*Mucor bainieri*、*Rhizopus* spp.、*Aspergillus* spp.

图 3 C-2/C-4-OH 衍生化

Fig.3 C-2/C-4-OH derivatization

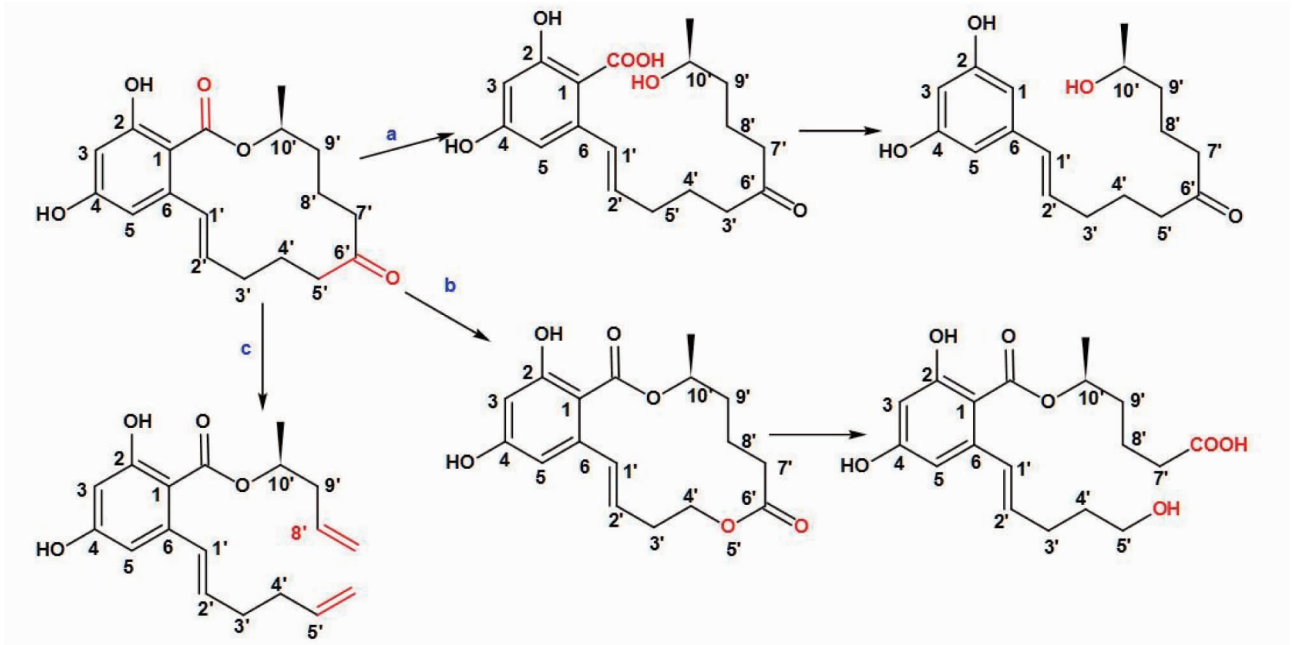
方式(图 4)。Takahashi-Ando 等^[35]成功将分离纯化出的碱性水解酶 ZHD101 克隆到异源宿主(裂殖酵母和大肠杆菌)中,含有该基因的大肠杆菌可在 24 h 内将 ZEN、 α -ZEL 和 β -ZEL 降解为无毒产物。其脱毒方式为先断裂 ZEN 的内酯键,使其环型结构打开,然后自发脱羧形成代谢产物 1-(3,5-二羟基苯基)-10'-羟基-1'反式-十一碳烯-6'-酮,代谢途径如图 4 中 a 所示。Vekiru 等^[38]通过液相色谱-串联质谱和核磁共振等手段证明了毛孢酵母菌将 ZEN 降解为一种含羧基和羟基的新型降解产物,其代谢路径如图 4 中 b 所示,C-6'-酮羰基加一个氧原子形成一个新的内酯,然后在水解酶的作用下水解生成无毒降解产物。黄哲^[39]筛选出一株枯草芽孢杆菌发酵产生的酶作用于 ZEN 上 C-6'-酮羰基后,使其脱去一分子碳和一分子氧,从而形成开环的降解产物(图 4 中 c 所示)。破坏 ZEN 内酯结构的降解产物没有类雌激素效应与生殖毒性,因此内酯环裂解是目前研究的较为有效的脱毒方式。

3.4 二羟基苯环的裂解(图 5) 二羟基苯环的裂解目前还处于研究阶段,Yu 等^[31]筛选出不动杆菌 SM04 的氧化酶组分和过氧化物酶组分可高效降解 ZEN,得到无苯环、含羧基结构的产物 ZEN-1、ZEN-2。Sun 等^[34]从发酵大豆中分离的黑曲霉菌株 FS10 可高效降解 ZEN,并推测 ZEN 的苯环结构可能被破坏。破坏 ZEN 的二羟基苯环,使其降解成小分子物质,无论是从揭示新降解途径还是发现新 ZEN 降解酶方面,都为 ZEN 的生物脱毒提供了新的方向^[24]。

4 总结与展望

玉米赤霉烯酮(ZEN)类真菌毒素污染广泛,是人们身体

健康的潜在威胁。如何有效预防和清除 ZEN,已经受到重视,并取得了一定的效果和成绩。传统的物理、化学脱毒法



注: a = *Clonostachys*; b = *Trichosporon*; c = *Bacillus*

图4 内酯环裂解

Fig.4 Lactone ring cleavage

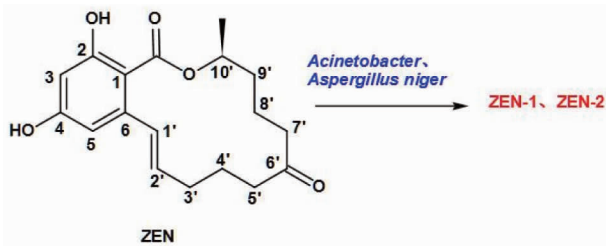


图5 ZEN 二羟基苯环的裂解

Fig.5 Cleavage of ZEN dihydroxybenzene ring

均有其不足,生物脱毒法成为了研究的热点,针对 ZEN,已筛选出了一些细菌、真菌及降解酶,并对 ZEN 的生物降解途径有了初步的认识,其中以裂解 ZEN 的内酯环和二羟基苯环途径最为有效,显示出利用生物降解 ZEN 的巨大潜力,为探索预防和清除真菌毒素污染提供了方向和范式。但是,真正能够应用于中药材脱毒的微生物或者酶仍然很有限,部分微生物存在降解能力不稳定、易退化、本身具有毒副作用等问题。

基于文献报道,笔者认为应该从以下方面进行深入研究:①需要加大分离、筛选具有 ZEN 降解能力益生菌的力度,发现筛选益生菌的规律。②深入研究 ZEN 降解产物的结构及降解机理,并结合分子生物学、组学原理,探索 ZEN 降解的生物途径、关键酶及其基因,为后续利用生物技术清除 ZEN 的污染做好准备。目前,对降解产物的化学结构及降解机理研究还不够深入,有些降解产物如 α -ZEL、 β -ZEL 等仍具有雌激素毒性作用,有些降解方法如 C-2/C-4-OH 衍生化存在脱去衍生基团释放出原型 ZEN 的风险;目前真正有 ZEN 降解活性的酶就只有 ZHD101 及其同源性 95% 以上的同源物,除此之外,ZEN 降解酶还存在分离纯化过程繁杂、产酶量低、酶活不稳定、酶作用条件苛刻等问题。③进一

步了解中药材污染的途径和污染类型,以及中药材提取物中 ZEN 污染的情况;加强 ZEN 等毒素的检测方法研究,提高检测方法的适应性和降低检测成本,制定根及根茎类、果实种子类中药材中 ZEN 的检测方法和限度,提升中药材的质量标准。④结合中药材的贮藏等环节,研制清除 ZEN 污染的制剂,减少 ZEN 等污染造成的损失。

总之,一方面中药材的真菌毒素污染广泛存在,是影响中药材质量和应用的巨大隐患,另一方面预防和清除真菌毒素污染蕴含有许多的科学问题和巨大的经济、社会价值,值得投入更多的精力研究。

参考文献

- [1] 胡佳哲,赖宇红,陈浩榕.中药材中常见真菌毒素污染状况及分析方法研究进展[J].海峡药学,2019,31(1):1-5.
- [2] STOB M, BALDWIN R S, TUIITE J, et al. Isolation of an anabolic, uterotrophic compound from corn infected with *Gibberella zeae* [J]. Nature, 1962, 196:1318.
- [3] URRY W H, WEHRMEISTER H L, HODGE E B, et al. The structure of zearalenone [J]. Tetrahedron letters, 1966, 7(27):3109-3114.
- [4] CAGLAYAN M O, ŞAHİN S, ÜSTÜNDAĞ Z. Detection strategies of zearalenone for food safety: A review [J]. Critical reviews in analytical chemistry, 2022, 52(2):294-313.
- [5] WANG N, WU W W, PAN J W, et al. Detoxification strategies for zearalenone using microorganisms: A Review [J]. Microorganisms, 2019, 7(7):1-14.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 食品中真菌毒素限量: GB 2761—2011 [S]. 北京: 中国标准出版社, 2011.
- [7] 葛宝坤, 赵孔祥, 王伟, 等. 免疫亲和柱净化-液相色谱-串联质谱法测定中药材中的 14 种真菌毒素 [J]. 色谱, 2011, 29(6):495-500.
- [8] 韩铮. 中药材中常见真菌毒素分析方法学及代谢动力学研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [9] 陈重均. 超高效液相色谱串联质谱定量分析中药材及其制剂中真菌毒素方法的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [10] 秦筱茂. 九种药材中真菌种类及污染真菌毒素初探 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
- [11] ROY A K, CHOURASIA H K. Mycoflora, mycotoxin producibility and mycotoxins in traditional herbal drugs from india [J]. Journal of general and

- applied microbiology, 1990, 36(5):295-302.
- [12] 范妙璇,董娇娇,王京辉,等.QuEChERS-超高效液相-三重四极杆串联质谱测定白茅根中 16 种真菌毒素[J].中国中药杂志, 2017, 42(19):3770-3775.
- [13] 邱文倩,林坚,陆秋艳.福建省售薏苡仁常见真菌毒素污染状况研究[J].海峡预防医学杂志, 2019, 25(6):8-12.
- [14] 申红红,杨美华,欧阳臻.高效液相色谱-二极管阵列检测器同时测定中药中玉米赤霉烯酮和 α -玉米赤霉烯醇[J].中华中医药杂志, 2012, 27(5):1261-1265.
- [15] 毛丹,许勇,郑荣,等.中药中玉米赤霉烯酮的残留测定[J].齐鲁药事, 2012, 31(7):392-394.
- [16] 张晓飞,杨美华,欧阳臻.高效液相色谱-二极管阵列法对中药中玉米赤霉烯酮毒素的检测效果[J].贵州农业科学, 2012, 40(4):102-106.
- [17] KONG W J, SHEN H H, ZHANG X F, et al. Analysis of zearalenone and α -zearalenol in 100 foods and medicinal plants determined by HPLC-FLD and positive confirmation by LC-MS-MS [J]. Journal of the science of food and agriculture, 2013, 93(7):1584-1590.
- [18] 余诗琪.基于 MLPA 和 LC/MS² 筛查中药材多种毒源真菌污染的方法及应用[D].武汉:湖北中医药大学, 2019.
- [19] 赵祥升.“药食同源”南药——益智中外源性污染物检测及防霉变储藏规范研究[D].北京:北京协和医学院, 2016.
- [20] 王少敏,黄晓静,毛丹,等.QuEChERS-超高效液相色谱串联质谱法同时测定中药瓜蒌皮中 22 种真菌毒素[J].食品安全质量检测学报, 2018, 9(22):5843-5850.
- [21] 谭婧,郑润生,王文丽,等.中药药片中黄曲霉毒素和玉米赤霉烯酮的液质联用检测分析[J].时珍国医国药, 2012, 23(10):2469-2472.
- [22] 周文菊.不同储藏环境和包装形式对槟榔等药材质量影响的研究[D].镇江:江苏大学, 2017.
- [23] GRAY S L, LACKEY B R, TATE P L, et al. Mycotoxins in root extracts of American and Asian ginseng bind estrogen receptors alpha and beta [J]. Experimental biology and medicine, 2004, 229(6):560-568.
- [24] 赵仁勇,宋斌.玉米赤霉烯酮生物脱毒研究进展[J].河南工业大学学报(自然科学版), 2018, 39(2):113-121.
- [25] XU Y, WANG Y F, JI J, et al. Chemical and toxicological alterations of zearalenone under ozone treatment [J]. Food additives and contaminants, 2019, 36(1):163-174.
- [26] 荣迪.酵母 β -D-葡聚糖及衍生物对玉米赤霉烯酮吸附效果的研究[D].武汉:华中农业大学, 2012.
- [27] KRIFATON C, KRISZT B, RISA A, et al. Application of a yeast estrogen reporter system for screening zearalenone degrading microbes [J]. Journal of hazardous materials, 2013, 244/245:429-435.
- [28] 刘盼,蔡俊.玉米赤霉烯酮生物脱毒与降解的研究进展[J].中国酿造, 2017, 36(2):1-5.
- [29] 潘丽婷,徐圣佳,胡晓丹,等.玉米赤霉烯酮降解菌的分离鉴定及其降解特性研究[J].中国粮油学报, 2018, 33(6):113-119, 126.
- [30] 杨凡,张俊楠,王金全,等.玉米赤霉烯酮降解菌的筛选与鉴定[J].中国粮油学报, 2020, 35(7):104-108.
- [31] YU Y S, QIU L P, WU H, et al. Degradation of zearalenone by the extracellular extracts of *Acinetobacter* sp. SM04 liquid cultures [J]. Biodegradation, 2011, 22(3):613-622.
- [32] MOLNAR O, SCHATZMAYR G, FUCHS E, et al. *Trichosporon mycotoxinivorans* sp. nov., A new yeast species useful in biological detoxification of various mycotoxins [J]. Systematic and applied microbiology, 2004, 27(6):661-671.
- [33] BRODEHL A, MÖLLER 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.
- [34] SUN X L, HE X X, XUE K X, et al. Biological detoxification of zearalenone by *Aspergillus niger* strain FS10 [J]. Food and chemical toxicology, 2014, 72:76-82.
- [35] TAKAHASHI-ANDO N, OHSATO S, SHIBATA T, et al. Metabolism of zearalenone by genetically modified organisms expressing the detoxification gene from *Clonostachys rosea* [J]. Applied and environmental microbiology, 2004, 70(6):3239-3245.
- [36] YU Y S, WU H, TANG Y Q, et al. Cloning, expression of a peroxiredoxin gene from *Acinetobacter* sp. SM04 and characterization of its recombinant protein for zearalenone detoxification [J]. Microbiological research, 2012, 167(3):121-126.
- [37] 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):1-15.
- [38] VEKIRU E, HAMETNER C, MITTERBAUER R, et al. Cleavage of zearalenone by *Trichosporon mycotoxinivorans* to a novel nonestrogenic metabolite [J]. Applied and environmental microbiology, 2010, 76(7):2353-2359.
- [39] 黄哲.降解玉米赤霉烯酮微生物的筛选鉴定及降解机理研究[D].郑州:河南工业大学, 2013.

(上接第 4 页)

- [32] LI J R, YU P. Expression of Cu, Zn-superoxide dismutase gene from *Saccharomyces cerevisiae* in *Pichia pastoris* and its resistance to oxidative stress [J]. Applied biochemistry and biotechnology, 2007, 136(1):127-139.
- [33] ZHANG L Q, GUO F X, XIAN H Q, et al. Expression of a novel thermostable Cu, Zn-superoxide dismutase from *Chaetomium thermophilum* in *Pichia pastoris* and its antioxidant properties [J]. Biotechnology letters, 2011, 33(6):1127-1132.
- [34] YANG Y, FAN F, ZHUO R, et al. Expression of the laccase gene from a white rot fungus in *Pichia pastoris* can enhance the resistance of this yeast to H₂O₂-mediated oxidative stress by stimulating the glutathione-based antioxidative system [J]. Applied and environmental microbiology, 2012, 78(16):5845-5854.
- [35] ZÁMČKÝ M, KAMLÁROVÁ A, MARESC D, et al. Hybrid heme peroxidases from rice blast fungus *Magnaporthe oryzae* involved in defence against oxidative stress [J]. Antioxidants, 2020, 9(8):1-19.
- [36] IBRAHIM H R, HOZONO A, FUKAMI M, et al. Expression of ovotransferrin enhances tolerance of yeast cells toward oxidative stress [J]. Journal of agricultural and food chemistry, 2013, 61(26):6358-6365.
- [37] TOMÁS-GAMISANS M, ANDRADE C C P, MARESCA F, et al. Redox engineering by ectopic overexpression of NADH kinase in recombinant *Pichia pastoris* (*Komagataella phaffii*): Impact on cell physiology and recombinant production of secreted proteins [J]. Applied and environmental microbiology, 2020, 86(6):02038-19.
- [38] WU D, ZHU H F, CHU J, et al. N-acetyltransferase co-expression increases α -glucosidase expression level in *Pichia pastoris* [J]. Journal of biotechnology, 2019, 289:26-30.
- [39] GUERFAL M, RYCKAERT S, JACOBS P P, et al. The *HAC1* gene from *Pichia pastoris*: Characterization and effect of its overexpression on the production of secreted, surface displayed and membrane proteins [J]. Microbial cell factories, 2010, 9:1-12.
- [40] HAN M H, WANG W X, GONG X, et al. Increased expression of recombinant chitosanase by co-expression of Hac1p in the yeast *Pichia pastoris* [J]. Protein and peptide letters, 2021, 28(12):1434-1441.
- [41] HAN M H, WANG W X, ZHOU J L, et al. Activation of the unfolded protein response via co-expression of the *HAC1* gene enhances expression of recombinant elastase in *Pichia pastoris* [J]. Biotechnology and bioprocess engineering, 2020, 25:302-307.