

刘钦宇, 余福泽, 顾依萍, 等. 虾青素缓解玉米赤霉烯酮诱导的 IPEC-J2 细胞损伤效果研究 [J]. 畜牧与兽医, 2024, 56 (3): 39-44.

LIU Q Y, SHE F Z, GU Y P, et al. Effects of astaxanthin on zearalenone induced injury of IPEC-J2 cells [J]. Animal Husbandry & Veterinary Medicine, 2024, 56 (3): 39-44.

虾青素缓解玉米赤霉烯酮诱导的 IPEC-J2 细胞损伤效果研究

刘钦宇¹, 余福泽¹, 顾依萍¹, 杨年溥¹, 秦顺义^{1,2*}

(1. 天津农学院动物科学与动物医学学院, 天津市农业动物繁育与健康养殖重点实验室, 天津 300392;

2. 和田职业技术学院农业科技系, 新疆 和田 848000)

摘要: 本试验旨在探究虾青素对玉米赤霉烯酮 (zearalenone, ZEN) 诱导的猪小肠上皮细胞 IPEC-J2 损伤的缓解作用。试验分组为: C 组 (普通培养基)、Z 组 (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ZEN)、ZA1 组 (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ZEN + 5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 虾青素)、ZA2 组 (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ZEN + 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 虾青素) 和 ZA3 组 (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ZEN + 20 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 虾青素); 测定细胞活力, 细胞乳酸脱氢酶 (LDH) 活性, 白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 (TNF- α) 水平, 抗氧化指标水平以及内质网应激相关基因 mRNA 表达水平。结果显示: 细胞活力, 超氧化物歧化酶 (SOD) 活性、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性、总抗氧化能力 (T-AOC) 水平、IL-4 水平、B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 和 B 淋巴细胞瘤-XL (Bcl-XL) 基因 mRNA 表达水平, Z 组显著低于 C 组 ($P < 0.01$), ZA1 组、ZA2 组和 ZA3 组显著高于 Z 组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 细胞 LDH 活性、丙二醛 (MDA) 水平、IL-1 水平、IL-6 水平、TNF- α 水平以及激活转录因子 6 (ATF6)、C/EBP 同源蛋白 (CHOP)、Bcl-2 关联 X 蛋白 (BAX) 基因 mRNA 表达水平和 BAX/Bcl-2 比值, Z 组显著高于 C 组 ($P < 0.01$), ZA1 组、ZA2 组和 ZA3 组显著低于 Z 组 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。综上, 虾青素能够缓解 ZEN 诱导的 IPEC-J2 细胞活力、LDH 活性、细胞因子水平、抗氧化功能和内质网应激相关基因 mRNA 表达水平的改变, 具有潜在的应用前景。

关键词: 虾青素; ZEN; IPEC-J2 细胞; 乳酸脱氢酶活性; 细胞因子; 抗氧化功能; 内质网应激

中图分类号: S852.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0529-5130(2024)03-0039-06

Effects of astaxanthin on zearalenone induced injury of IPEC-J2 cells

LIU Qinyu¹, SHE Fuze¹, GU Yiping¹, YANG Nianpu¹, QIN Shunyi^{1,2*}

(1. Tianjin Key Laboratory of Agricultural Animal Breeding and Healthy Husbandry, College of Animal Science and Veterinary Medicine, Tianjin Agricultural University, Tianjin 300392, China;

2. Department of Agricultural Science and Technology, Hetian Vocational and Technical College, Hetian 848000, China)

Abstract: The aim of this experiment was to investigate the effect of astaxanthin on zearalenone (ZEN) -induced damage in porcine small intestinal epithelial cells (IPEC-J2 cells). The experimental groups were: Group C (treated with normal medium), Group Z (with 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ZEN), Group ZA1 (with 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ZEN + 5 $\mu\text{mol}/\text{L}$ astaxanthin), Group ZA2 (with 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ZEN + 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ astaxanthin) and Group ZA3 (with 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ZEN + 20 $\mu\text{mol}/\text{L}$ astaxanthin). The cell viability, cellular lactate dehydrogenase (LDH) activity, cytokine (IL-4, IL-6 and TNF- α) level, antioxidant enzyme levels and mRNA expressions of the endoplasmic reticulum stress-related genes were measured. The results showed that the cell viability, SOD activity, GSH-Px activity, T-AOC level, IL-4 level, Bcl-2 and Bcl-XL gene mRNA expression levels in Group Z were lower than those in Group C ($P < 0.01$); the cell viability, GSH-Px activity, T-AOC level, IL-4 level, Bcl-2 and Bcl-XL gene mRNA expression levels in Groups ZA1, ZA2 and ZA3 were higher than those in Group Z ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). The LDH activity, MDA level, IL-1 level, IL-6 level, TNF- α level and ATF6, CHOP and BAX gene mRNA expression levels, and the value of BAX/Bcl-2 in Group Z were higher than those in Group C ($P < 0.01$). The LDH activity, MDA level, IL-1 level, IL-6 level, TNF- α level and ATF6, CHOP and BAX gene mRNA expression levels, and the value of BAX/Bcl-2 in Groups ZA1, ZA2 and ZA3 were lower than those in Group Z ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). Taken together, astaxanthin counteracted the ZEN induced changes of cell viability,

收稿日期: 2023-03-30; 修回日期: 2023-12-07

基金项目: 国家级大学生创新创业计划训练项目 (202210061006); 天津市生猪产业技术体系创新团队项目 (ITTPRS2022006); 天津市自然科学基金重点项目 (20ZYCGSN00260)

第一作者: 刘钦宇, 男, 硕士研究生

* 通信作者: 秦顺义, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 动物营养代谢病与中毒病, E-mail: qinshunyi@163.com。

LDH activity, antioxidant function, and the mRNA expression of endoplasmic reticulum stress-related genes of IPEC-J2 cells.

Keywords: astaxanthin; ZEN; IPEC - J2 cells; lactate dehydrogenase activity; cytokines; antioxidant function; endoplasmic reticulum stress

玉米赤霉烯酮 (zearalenone, ZEN) 是一种危害畜牧业健康发展的主要霉菌毒素, 可引起雌性畜禽生殖功能失调、雄性畜禽精液质量下降、幼龄畜禽生长性能降低, 此外还会抑制畜禽的免疫功能和抗病力, 由此导致严重的经济损失^[1-2]。更为严重的是, ZEN 可能残留于屠宰加工后的动物性食品中从而危害人类的健康。因此如何缓解 ZEN 对畜禽, 特别是猪的毒性作用越来越受到人们的重视。研究表明, 诱发氧化应激, 进而导致氧化损伤和细胞凋亡是 ZEN 毒性作用的重要机理之一, 而具有抗氧化特性的多种物质均具有拮抗 ZEN 毒性作用的效果^[3-5]。

虾青素作为具有极强抗氧化作用的类胡萝卜素, 除了具有抵抗黄曲霉毒素对小鼠以及赭曲霉毒素对小鼠和家禽的毒性作用外, 还具有提高生产性能、抵抗应激反应、调节机体免疫力、抵抗肿瘤等许多重要的生物学功能^[6-7]。因而虾青素在国外已被广泛应用于食品、医药和畜牧业等行业, 而在国内虾青素已广泛应用于水产养殖业中^[8], 但其在畜禽养殖中的研究报道较少, 也未见将虾青素应用于缓解 ZEN 对猪毒性作用的研究报道。由于肠道直接与饲料中的 ZEN 接触并参与 ZEN 吸收和代谢^[1], 因而 ZEN 可引起肠道损伤, 并影响肠道的吸收功能和屏障功能^[9-10], 而小肠上皮细胞是小肠组织中最重要细胞之一, 其健康状态直接影响到肠道功能的正常发挥^[11]。因此, 本试验研究虾青素缓解 ZEN 诱导的猪小肠上皮细胞损伤的作用效果并探讨其作用机理, 旨在为缓解 ZEN 对猪的毒性作用提供新方法。

1 材料与方法

1.1 材料

虾青素 (上海麦克林生化科技股份有限公司), ZEN (上海源叶生物科技有限公司), CCK8 检测试剂盒 (上海碧云天生物技术有限公司), 乳酸脱氢酶 (LDH) 检测试剂盒 (江苏凯基生物技术股份有限公司), 丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和总抗氧化能力 (T-AOC) 检测试剂盒 (南京建成生物工程研究所有限公司), 白介素 1 (IL-1)、白介素 4 (IL-4)、白介素 6 (IL-6) 和肿瘤坏死因子 (TNF- α) 检测试剂盒 (北京索莱宝科技有限公司), SYBR Green qPCR Mix (美国 Genecopoeia 公司), CFX96 荧光定量 PCR 仪 (美国 BIO-RAD 公司), IPEC-J2 细胞 (由天津

市畜牧兽医研究所惠赠)。

1.2 方法

1.2.1 细胞活力测定

将 IPEC-J2 细胞含量调至 10^6 个/mL, 以每孔 100 μ L 接种于 96 孔板中, 当细胞长至 70% 时, 开始试验。试验分为 5 组: C、Z、ZA1、ZA2 和 ZA3 组, 每组有 4 孔重复。C 组和 Z 组使用普通培养液, ZA1、ZA2 和 ZA3 组分别使用含虾青素 5、10 和 20 μ mol/L 的培养液, 置于细胞培养箱中培养 12 h 后, 向 Z、ZA1、ZA2 和 ZA3 组加入 ZEN 使其浓度为 25 μ g/mL^[12], 继续培养 24 h 后, 参考傅春妮等^[13]的方法, 利用 CCK8 试剂盒在 450 nm 波长测定每孔的吸光度 (OD) 值测定细胞活力: 细胞活力 = $(OD_{\text{检测}} - OD_{\text{空白}}) / (OD_{\text{阴性对照}} - OD_{\text{空白}}) \times 100\%$ 。

1.2.2 LDH 活性测定

试验分组及处理同 1.2.1。细胞培养结束后, 收集上清液, 利用试剂盒测定 LDH 活性; 计算公式为: LDH 活性 (U/L) = $(OD_{\text{检测}} - OD_{\text{对照}}) / (OD_{\text{标准}} - OD_{\text{空白}}) \times 200$ 。

1.2.3 抗氧化指标水平的测定

将细胞含量调至 10^6 个/mL, 以每孔 2 000 μ L 接种于 6 孔板中, 当细胞长至 70% 时, 开始试验。试验分组及处理同 1.2.1。细胞培养结束后, 收集细胞, 利用试剂盒测定细胞中每毫克蛋白 GSH-Px、SOD、T-AOC 和 MDA 的水平。

1.2.4 细胞因子水平的测定

试验分组及处理同 1.2.1。细胞培养结束后, 收集上清液, 利用试剂盒测定 IL-4、IL-1、IL-6 和 TNF- α 水平。

1.2.5 内质网应激相关基因 mRNA 表达水平的测定

细胞分组及处理同 1.2.1, 细胞培养结束后, 常规提取总 RNA 并逆转录合成 cDNA; 然后用荧光定量 PCR 仪检测虾青素对 ZEN 诱导的 IPEC-J2 细胞甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH)、激活转录因子 6 (ATF6)、C/EBP 同源蛋白 (CHOP)、B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)、B 淋巴细胞瘤-XL (Bcl-XL) 和 Bcl-2 关联 X 蛋白 (BAX) 基因 mRNA 表达水平, 通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各基因的相对表达量。引物信息见表 1。PCR 反应程序如下: 95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min; 95 $^{\circ}$ C 变性 20 s, 56 $^{\circ}$ C 退火 25 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 15 s, 共 40 个循环。

表 1 引物信息

基因名称	引物序列 (5'→3')	产物长度/bp	登录号
ATF6	F: ACCCTGTTTGCTGAACCTGG R: CAAGGCACCAAATCCAAATC	119	XM_013996840.1
Bcl-XL	F: GCTGGTGGTTGACTTTCTC R: GGGTTTCCGCTTCTGATT	122	AF216205.1
CHOP	F: AAGACCCAGGAAACGGAAAC R: GACCCGTTCTGTTCTCTCAG	124	NM_001144845.1
BAX	F: AGGACCATCATGGGCTGGA R: CTTCCAGATGGTGAGCGAGG	168	XM_003127290.5
Bcl-2	F: GGATAACCGAGGCTGGGATG R: CACTTATGCCCCAGATAGGCA	150	XM_021098603.1
GAPDH	F: TCGGAGTGAACGGATTTGGC R: TGACAAGCTTCCCGTTCTCC	189	NM_001206359.1

1.3 数据处理

采用单因素方差分析对试验数据进行统计分析,如方差分析存在差异显著性再采用多重比较(LSD法)对各组间差异进行分析;结果以“平均数±标准差”表示。以 $P<0.05$ 为差异显著,以 $P<0.01$ 为差异极显著。

2 结果

2.1 虾青素对 ZEN 诱导的 IPEC-J2 细胞生长和细胞活力的影响

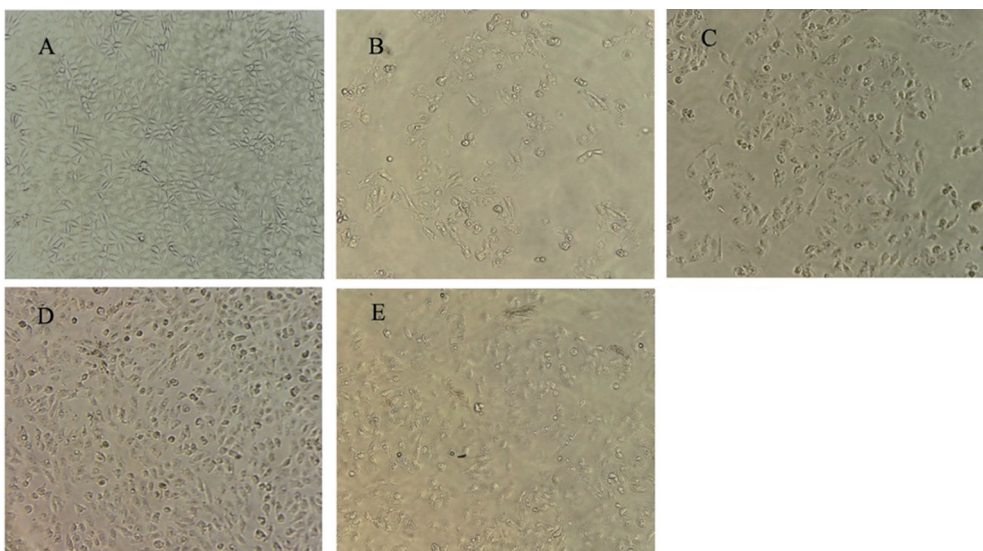
结果见图 1 和图 2A, Z 组 IPEC-J2 细胞活力显著低于 C 组 ($P<0.01$), ZA1、ZA2 和 ZA3 组细胞活力显著高于 Z 组 ($P<0.01$), ZA2 和 ZA3 组细胞活力显著高于 ZA1 组 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。

2.2 虾青素对 ZEN 诱导的 IPEC-J2 细胞 LDH 活性的影响

结果见图 2B, Z 组 IPEC-J2 细胞 LDH 活性显著高于 C 组 ($P<0.01$), ZA1 组、ZA2 组和 ZA3 组 IPEC-J2 细胞 LDH 活性显著低于 Z 组 ($P<0.01$); ZA2 组和 ZA3 组 IPEC-J2 细胞 LDH 活性与 ZA1 组相比无显著差异 ($P>0.05$)。

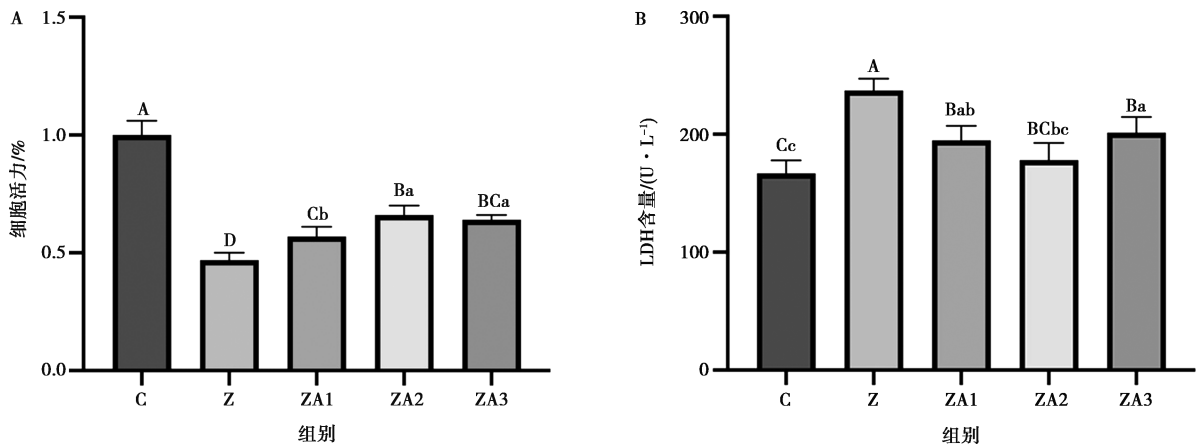
2.3 虾青素对 ZEN 诱导的 IPEC-J2 细胞抗氧化水平的影响

结果见图 3A 和 3B, Z 组细胞 SOD、GSH-Px 和 T-AOC 水平极显著低于 C 组 ($P<0.01$), ZA1、ZA2 和 ZA3 组显著高于 Z 组 ($P<0.05$); Z 组细胞 MDA 水平极显著高于 C 组 ($P<0.01$), ZA1、ZA2 和 ZA3 组显著低于 Z 组 ($P<0.05$)。



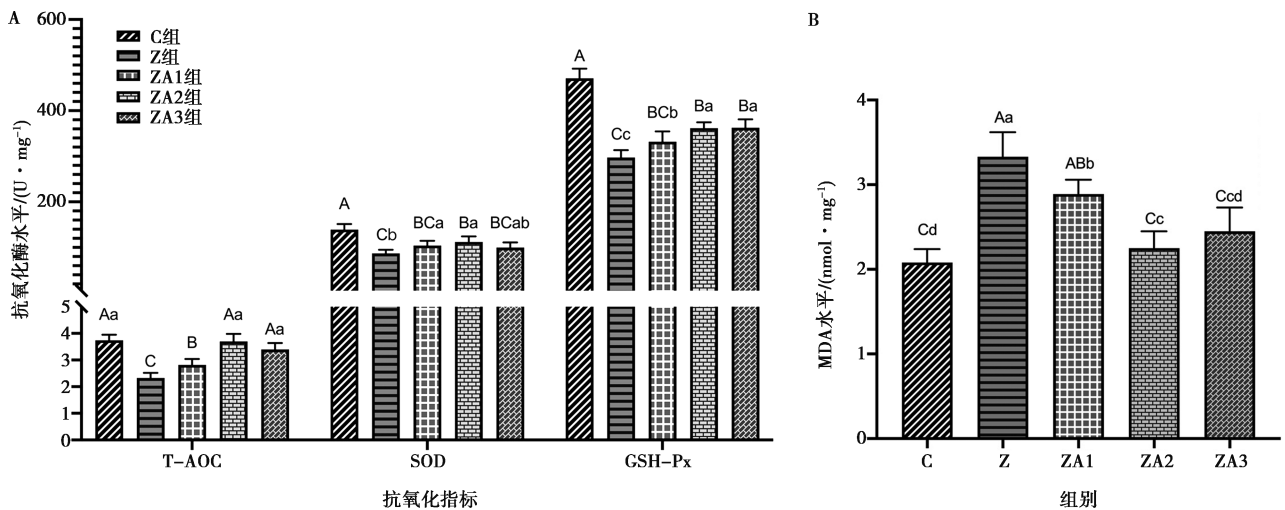
A. C 组; B. Z 组; C. ZA1 组; D. ZA2 组; E. ZA3 组。

图 1 虾青素对 ZEN 诱导的 IPEC-J2 细胞生长的影响 (100×)



各组间标注不同大写字母表示差异极显著 ($P < 0.01$), 不同小写字母表示差异显著 ($P < 0.05$). 下同。

图2 虾青素对ZEN诱导的IPEC-J2细胞活力(A)和LDH活性(B)的影响



A. 抗氧化指标; B. MDA。

图3 虾青素对ZEN诱导的IPEC-J2细胞抗氧化酶水平的影响

2.4 虾青素对ZEN诱导的IPEC-J2细胞细胞因子水平的影响

结果见图4, Z组细胞IL-1、IL-6和TNF- α 水平极显著高于C组 ($P < 0.01$), ZA1、ZA2和ZA3组极显著低于Z组 ($P < 0.01$); Z组细胞IL-4水平极显著低于C组 ($P < 0.01$), ZA1、ZA2和ZA3组极显著高于Z组 ($P < 0.01$)。

2.5 虾青素对ZEN诱导的IPEC-J2细胞内质网应激通路相关基因mRNA表达的影响

结果见图5, Z组细胞ATF6、CHOP、BAX基因mRNA表达水平和BAX/Bcl-2比值均极显著高于C

组 ($P < 0.01$), ZA1、ZA2和ZA3组极显著低于Z组 ($P < 0.01$), ZA2组显著低于ZA1组 ($P < 0.05$), ZA3组细胞ATF6和BAX基因mRNA表达水平和BAX/Bcl-2比值也显著低于ZA1组 ($P < 0.05$)。

Z组IPEC-J2细胞Bcl-2和Bcl-XL基因mRNA表达水平极显著低于C组 ($P < 0.01$), ZA1、ZA2和ZA3组显著高于Z组 ($P < 0.05$), ZA2组细胞Bcl-XL基因mRNA表达水平显著高于ZA1组 ($P < 0.05$), ZA3组细胞Bcl-2和Bcl-XL基因mRNA表达水平也显著高于ZA1组 ($P < 0.01$)。

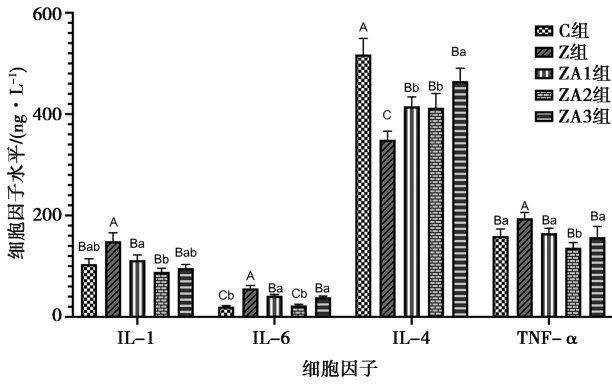


图4 虾青素对 ZEN 诱导的 IPEC-J2 细胞 IL-1、IL-4、IL-6 和 TNF-α 水平的影响

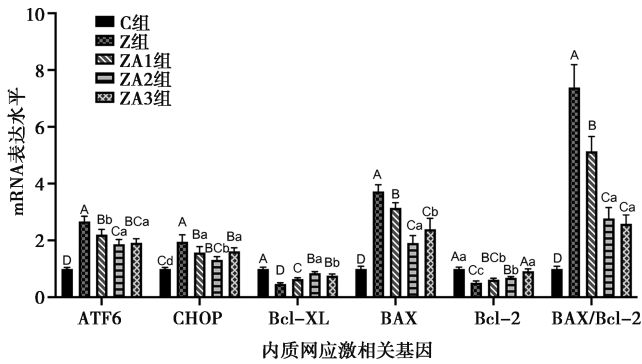


图5 虾青素对 ZEN 诱导的 IPEC-J2 细胞 ATF6、CHOP、BAX、Bcl-2 和 Bcl-XL 基因 mRNA 表达的影响

3 讨论

ZEN 抑制细胞增殖和降低细胞活性是其细胞毒性的主要表现^[14-15]。ZEN 抑制细胞增殖、降低细胞活性与氧化损伤有关^[16]。大量研究表明，抗氧化物质具有对抗 ZEN 对细胞增殖的抑制和对细胞活性的降低的作用效果^[4,17]。本试验表明，ZEN 能显著抑制 IPEC-J2 细胞的生长和细胞活力，这与许晴雨等^[18]研究结果类似，ZEN 能够显著降低小鼠睾丸间质细胞的细胞活力，且呈剂量依赖性。同时，本试验结果也证明作为抗氧化物质的 虾青素能够改善 ZEN 所致的 IPEC-J2 细胞生长抑制和细胞活力降低。

LDH 存在于细胞质中，当细胞结构破坏时 LDH 就被释放到细胞外，其释放量与细胞损伤的程度呈正相关，因而监测血液或细胞培养液中 LDH 水平，就能反映细胞的损伤程度。研究表明，ZEN 作用于肠道上皮细胞会导致细胞损伤和细胞凋亡，使 LDH 大量释放到细胞外^[13]。本研究结果也表明，ZEN 能显著增加 IPEC-J2 细胞培养上清液中 LDH 水平。同时本研究还发现，5、10 和 20 μmol/L 的 虾青素均能显著降低 ZEN 所致的 IPEC-J2 细胞培养液中 LDH 水平，进一步说明 虾青素在一定程度上能够缓解 ZEN

对 IPEC-J2 细胞的毒性作用。类似的研究报道，具有抗氧化特性的原青花素和有机硒也都能有效降低 ZEN 所致的动物肠上皮细胞外 LDH 水平^[4,13]。

氧化损伤是 ZEN 发挥毒性作用的主要途径之一^[19-20]，ZEN 能引发生物膜中多不饱和脂肪酸的脂质过氧化作用，而脂质过氧化作用最终能导致很多脂类分解产物的形成，并引起细胞代谢及功能障碍^[19-21]。ZEN 能促进活性氧的产生并降低抗氧化酶的活性，导致猪肠上皮细胞的氧化应激进而诱发炎症反应，并增加 IL-1、IL-2、IL-6 和 TNF-α 等促炎因子的表达，抑制 IL-4 和 IL-10 等抑炎因子的表达^[22]。大量研究表明，具有抗氧化特性的物质均能够有效缓解 ZEN 对机体和细胞的氧化损伤作用，进而缓解其毒性作用。例如，原青花素可减轻 ZEN 诱导的 TM4 和 MODEK 细胞的氧化损伤与细胞凋亡^[17,23]；有机硒、槲皮素或番红花也可通过降低活性氧水平，抑制内质网应激通路来减轻 ZEN 诱导的细胞损伤和炎症反应，进而下调促炎因子表达，上调抑炎因子表达^[4,13,24]。本试验结果也表明，不同浓度的 虾青素均能对抗 ZEN 诱导的 IPEC-J2 细胞 SOD、GSH-Px、T-AOC 和 MDA 水平的改变，这说明 虾青素能够提高 ZEN 诱导的 IPEC-J2 细胞抗氧化功能的降低。本试验还表明，不同浓度的 虾青素均能够对抗 ZEN 诱导的 IL-1、IL-6 和 TNF-α 等促炎因子 mRNA 表达升高以及 IL-4 等抑炎因子 mRNA 表达降低，说明 虾青素通过减轻 ZEN 诱导的 IPEC-J2 的氧化应激，抑制其炎症反应，并下调了促炎因子的表达，上调了抑炎因子的表达。

ATF6 信号通路是内质网应激时未折叠蛋白反应信号通路中重要的组成部分，ATF6 和 CHOP 是该通路的关键蛋白，BAX、Bcl-2 和 Bcl-XL 则是该通路下游的效应蛋白^[25]。ATF6 通过诱导 CHOP 基因表达，能够诱导 BAX 基因表达，并抑制 Bcl-2 和 Bcl-XL 基因表达^[26]。本研究结果表明，ZEN 通过上调 IPEC-J2 细胞 ATF6、CHOP 和 BAX 基因表达，下调 Bcl-2 和 Bcl-XL 基因表达，说明 ZEN 通过内质网应激通路诱发细胞凋亡发挥其对 IPEC-J2 细胞的毒性作用。研究表明，有机硒、原青花素、槲皮素等抗氧化物质能够缓解 ZEN 诱导的细胞凋亡，改变 caspase-3、caspase-9、BAX、Bcl-2 和 Bcl-XL 等凋亡相关基因的表达水平^[3-4,24]。本研究结果也表明，不同浓度的 虾青素均能够降低 ZEN 诱导的 IPEC-J2 细胞 ATF6、CHOP 和 BAX 基因 mRNA 表达水平以及 BAX/Bcl-2 比值的升高，能够降低 ZEN 诱导的 IPEC-J2 细胞 Bcl-2 和 Bcl-XL 基因 mRNA 表达水平的降低，说明 虾青素能够缓解 ZEN 通过内质网应激

诱导的 IPEC-J2 细胞凋亡的发生。虾青素可能是通过抑制内质网应激诱导的细胞凋亡途径,减少氧化应激和 ZEN 诱导的细胞凋亡^[3-4],从而对抗 ZEN 诱导的 IPEC-J2 细胞的损伤作用。

综上,本研究结果显示,虾青素能够缓解 ZEN 诱导的 IPEC-J2 细胞损伤,具有潜在的应用前景。

参考文献:

- [1] LIU J, APPLGATE T. Zearalenone (ZEN) in livestock and poultry: dose, toxicokinetics, toxicity and estrogenicity [J]. *Toxins*, 2020, 12 (6): 377.
- [2] BULGARU C V, MARIN D E, PISTOL G C, et al. Zearalenone and the immune response [J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13 (4): 248.
- [3] XIAO Y, XU S, ZHAO S, et al. Protective effects of selenium against zearalenone-induced apoptosis in chicken spleen lymphocyte via an endoplasmic reticulum stress signaling pathway [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2019, 24 (1): 77-89.
- [4] LONG M, CHEN X, WANG N, et al. Proanthocyanidins protect epithelial cells from zearalenone-induced apoptosis via inhibition of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis pathways in mouse small intestines [J]. *Molecules*, 2018, 23 (7): 1508.
- [5] QIN S, SHE F, ZHAO F, et al. Selenium-chitosan alleviates the effects of zearalenone on antioxidant function and immune function in mice [J]. *Front Vet Sci*, 2022, 9: 1036104.
- [6] 周庆新,刘婷婷,杨鲁. 虾青素的来源、生物功效及吸收代谢研究进展 [J]. *食品研究与开发*, 2017 (16): 214-219.
- [7] STACHOWIAK B, SZULC P. Astaxanthin for the food industry [J]. *Molecules*, 2021, 26 (9): 2666.
- [8] 胡红伟,闫凌鹏,麻啸涛,等. 虾青素在水产养殖中的应用研究进展 [J]. *饲料博览*, 2021 (7): 10-18.
- [9] MA L, JIANG Y, LU F, et al. Quantitative proteomic analysis of zearalenone-induced intestinal damage in weaned piglets [J]. *Toxins (Basel)*, 2022, 14 (10): 702.
- [10] BILLESCHOU A, HUNT J E, GHIMIRE A, et al. Intestinal adaptation upon chemotherapy-induced intestinal injury in mice depends on GLP-2 receptor activation [J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (1): 46.
- [11] 梁榕旺,徐淑莉,韩庆广,等. 肠上皮细胞营养调控研究进展 [J]. *饲料工业*, 2009, 30 (7): 10-12.
- [12] 赵方红. 壳聚糖硒拮抗玉米赤霉烯酮毒性作用的效果及其机制研究 [D]. 天津:天津农学院, 2017.
- [13] 傅春妮,李元辉,李鹏程,等. 低聚壳聚糖抵抗玉米赤霉烯酮诱导猪肠上皮细胞氧化损伤和内质网应激的作用研究 [J]. *动物营养学报*, 2021, 33 (9): 5226-5235.
- [14] WANG X, YU H, FANG H, et al. Transcriptional profiling of zearalenone-induced inhibition of IPEC-J2 cell proliferation [J]. *Toxicol*, 2019, 172: 8-14.
- [15] 朱丽. 玉米赤霉烯酮对体外培养猪卵巢颗粒细胞的毒性作用及凋亡机理研究 [D]. 长沙:湖南农业大学, 2011.
- [16] 郑王龙. 玉米赤霉烯酮致睾丸支持细胞凋亡和细胞骨架损伤的分子机制 [D]. 扬州:扬州大学, 2019.
- [17] 陈新亮. 原花青素对玉米赤霉烯酮致 MODE-K 细胞氧化损伤及内质网应激凋亡保护作用研究 [D]. 沈阳:沈阳农业大学, 2018.
- [18] 许晴雨,许静怡,蔡沛蓉,等. 去乙酰化酶 SIRT1 在玉米赤霉烯酮致小鼠睾丸间质细胞氧化损伤中的调控作用 [J]. *畜牧与兽医*, 2021, 53 (8): 63-68.
- [19] YANG D, JIANG X, SUN J, et al. Toxic effects of zearalenone on gametogenesis and embryonic development: a molecular point of review [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 119: 24-30.
- [20] TATAY E, ESPIN S, GARCIA-FERNANDEZ A J, et al. Oxidative damage and disturbance of antioxidant capacity by zearalenone and its metabolites in human cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2017, 45 (Pt 3): 334-339.
- [21] ZHENG W, WANG B, LI X, et al. Zearalenone promotes cell proliferation or causes cell death [J]. *Toxins (Basel)*, 2018, 10 (5): 184.
- [22] 闵宁斌,张少华,刘仲伟,等. 氧化低密度脂蛋白通过氧化应激介导的 MKKs/p38 信号通路诱导巨噬细胞炎症反应 [J]. *山西医科大学学报*, 2019 (10): 1392-1398.
- [23] LONG M, YANG S H, SHI W, et al. Protective effect of proanthocyanidin on mice Sertoli cell apoptosis induced by zearalenone via the Nrf2/ARE signalling pathway [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2017, 24 (34): 26724-26733.
- [24] SALEM I B, PROLA A, BOUSSABBEH M, et al. Crocin and quercetin protect HCT116 and HEK293 cells from zearalenone-induced apoptosis by reducing endoplasmic reticulum stress [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2015, 20 (6): 927-938.
- [25] 张利平,孟燕,元小冬,等. 内质网应激及介导细胞凋亡信号转导研究进展 [J]. *生物医学工程与临床*, 2018, 22 (2): 214-220.
- [26] 张凯照,胡会,许泽锴,等. 玉米赤霉烯酮对鸡胚成纤维细胞的毒性作用 [J]. *畜牧兽医学报*, 2022, 53 (5): 1615-1625.