

玉米赤霉烯酮生物脱毒及关键酶作用机理的研究进展

唐语谦, 钟凤, 陈艺, 史成超, 李丹, 吴晖

(华南理工大学轻工与食品学院, 广东广州 510641)

摘要: 玉米赤霉烯酮 (Zearalenone, ZEN, ZEA) 是由镰刀菌属产生的一类具有类雌激素生物活性的霉菌毒素, 广泛存在于玉米、小麦等谷物及其制品中。本文综述了各类微生物降解 ZEN 的研究现状, 重点比较其脱毒效率及产物毒性, 尤以不动杆菌 (*Acinetobacter sp.* SM04)、粉红粘帚菌 (*Gliocladium roseum* IFO 7063)、毛孢子菌 (*Trichosporon mycotoxinivorans*) 和假单胞菌 (*Pseudomonas sp. ZE-1*) 研究较为全面, 进一步总结了 ZEN 降解的关键酶及其作用机制, 为微生物降解玉米赤霉烯酮的研究提供依据, 也为大环内酯化合物和芳香族化合物的降解开拓更广泛的途径。

关键词: 玉米赤霉烯酮; 生物降解; 作用机制

文章编号: 1673-9078(2013)7-1742-1746

Review on Biological Detoxification of Zearalenone and Mechanism of Key Enzymes

TANG Yu-qian, ZHONG Feng, CHEN Yi, SHI Cheng-chao, LI Dan, WU Hui

(School of Light Industry and Food Science, South China University of Technology, Guangzhou 510641, China)

Abstract: Zearalenone (ZEN, ZEA) is an oestrogenic mycotoxin produced by a variety of Fusarium fungi, which contaminate cereal, such as corn, wheat and their derivatives. This paper reviews the development status of various microorganisms degrading ZEN, focusing on detoxifying efficiency and toxicity of the products, especially *Acinetobacter sp.* SM04, *Gliocladium roseum* IFO 7063, *Trichosporon mycotoxinivorans* and *Pseudomonas sp. ZEN-1* being comprehensively researched. Then it summarizes the key enzymes and action mechanisms of ZEN degrading, which lays a foundation on researches of microbial degradation of zearalenone, and also develops a broader way to the degradation of macrolide and aromatic compounds.

Key words: Zearalenone; biodegradation; mechanism

玉米赤霉烯酮 (Zearalenone, ZEN), 又称 F-2 毒素, 其化学名为 6-(10 羟基-6 氧基-十一碳烯基) β -雷锁酸内酯, 是一种具有二羟基苯甲酸内酯结构的雌激素类真菌毒素, 最初由 Baldwin 等从发霉玉米中分离得到, 已知 11 种以上的衍生物^[1]。ZEN 主要污染玉米、小麦、大麦等农作物和饲料, 具有类雌激素活性, 能引起种猪等家畜或家禽早熟、生殖周期紊乱, 给种养殖业带来巨大损失^[2-4]。ZEN 还具有强致癌性, 导致乳腺癌、食管癌等发病率增加, 成为现今癌症发病率节节上升的原因之一^[5]。目前 ZEN 的检测方法已较为完善, 但有关 ZEN 转化、降解等方面的问题迫在眉睫却仍悬而未决, 因此该方面的研究已成为国内外相关领域的热点。本文就目前的 ZEN 降解的研究进展, 重点阐述 ZEN 的生物降解方法, 比较不同方法的脱毒效果, 为之后 ZEN 的研究奠定基础。

收稿日期: 2013-01-31

基金项目: 国家自然科学基金 (31201330); 广东省教育厅学科建设科技创新重点项目 (2012CXZD0009); 华南理工大学青年教师基金 (E5090620)

作者简介: 唐语谦 (1979-), 女, 讲师, 主要研究方向工业微生物学及食品质量与安全

1 玉米赤霉烯酮的生物降解

由于物理法和化学法的种种局限性, 生物降解法显示出其独有的优势, 受到国内外研究者的青睐。生物降解脱毒是以微生物产生的次级代谢产物分解破坏霉菌毒素, 生成无毒的降解产物^[6]。生物降解法高效、特异性强, 不破坏原料中的营养成分, 无二次污染产生。目前国内外关于 ZEN 生物降解的研究已经取得一定进展。本文针对已发现的具有降解 ZEN 能力的菌株, 比较其 ZEN 降解能力及脱毒效果, 为 ZEN 生物脱毒的关键酶和作用机制分析等提供依据, 为大环内酯化合物和芳香族化合物的降解开拓更广泛的途径。

1.1 产物雌激素毒性不存在或较低

Yu Y 等从土壤中分离出一株可将 ZEN(20 $\mu\text{g/mL}$) 完全降解成极低雌激素活性代谢物的不动杆菌 *Acinetobacter sp. SM04*。目前已从 SM04 培养液中分离纯化出一种可高效降解 ZEN 的过氧化物酶, 基于 MALDI-TOF-TOF/MS 酶蛋白分析鉴定的蛋白序列, Yu 等在 *E.coli* 和酿酒酵母 (*Saccharomyces cerevisiae*) 中成功表达了重组 thio-redoxin 过氧化物酶, 并研究了其高效 ZEN 降解能力, 及酿酒酵母的优化表达。得出其优化培养条件为 80 $^{\circ}\text{C}$, 20 mM H_2O_2 浓度, pH 9.0。后续的在毕赤酵母中的表达及产物分析均在研究中 [7~10]。

Gerd Schatzmayr 等从白蚁肠道中分离到一株毛孢子菌属新酵母菌 *Trichosporon mycotoxin-ivorans*, 具有较强的降解 ZEN 和毒素 Ochratoxin A 的能力, 37 $^{\circ}\text{C}$ 下培养 48 h 后可完全降解 ZEN (10 $\mu\text{g/mL}$)。毒理实验表明产物无雌激素毒 [11~12]。

Abdulla D A 等从土壤中分离一株假单胞菌 *Pseudomonas sp. ZE-1*, 实验证明该菌对 ZEN 的降解能力来源于菌种质粒编码的酶作用。将质粒转入大肠杆菌 BL21 中表达所得的粗酶在 28 $^{\circ}\text{C}$ 下温育 12 h, 可完全降解浓度为 100 $\mu\text{g/mL}$ 的 ZEN、 α -ZOL 或 β -ZOL, 且产物的雌激素毒性较低, 未影响卤虫 *Artemia salina* 的生长, 但产物结构及反应机理未知 [13~14]。

Samuel E T 等报道了两株芽胞杆菌 *B. subtilis* 168 和 *B. natto* CICC24640 在 30 $^{\circ}\text{C}$ 厌氧条件下培养 24 h, 可分别降解 81% 和 100% ZEN (20 $\mu\text{g/mL}$), 降解产物无雌激素毒性。初步判断降解反应与金属蛋白酶有关, 且发生了脱羧反应 [15]。

Naoko Takahashi-Ando 等研究了粉红粘帚菌 *Gliocladium roseum* IFO 7063 降解 ZEN 的机制及产物结构, 确定了关键作用酶为内酯水解酶 (ZHD101), 并将 ZHD101 编码基因在分裂酵母、大肠杆菌和酿酒酵母中实现了活性表达。重组大肠杆菌的粗酶在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下反应 30 min 后可几乎完全降解 ZEN (2 $\mu\text{g/mL}$)。重组酿酒酵母表达的 ZHD101 在 28 $^{\circ}\text{C}$ 温育 48 h 或 37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 8 h 可完全降解的 ZEN (2 $\mu\text{g/mL}$), 且产物中无大量 β -ZEL 聚集。egfp::zhd101 基因分别被转入谷类植物和玉米籽粒中, 发现其受 ZEN 的污染受到明显控制 [16~20]。Jan Utermark 等从 *Gliocladium roseum* 另一个菌种中发现针对 ZEN 的特异性内酯酶 zes2, 也可催化 ZEN 水解成无毒物 [21]。

对此五种菌株的降解能力对比可知, Samuel E T 等的两株芽胞杆菌的降解效率低于 Abdulla D A 等的假单胞菌, 但三株菌均未研究关键酶及作用机制, 难以

投入应用。Gerd Schatzmayr 等的毛孢子菌和 Naoko Takahashi-Ando 等的粉红粘帚菌作用产物毒性低, 但降解效率相对低, 其中粉红粘帚菌降解效率较低些, 但研究较为全面, 已清楚其降解机制, 并分离出关键酶即内酯水解酶。Yu Y 等的不动杆菌 *Acinetobacter sp. SM04* 的降解效率较高, 可将 ZEN 降解为小分子物质, 产物的毒性较低。若深入了解其作用酶及作用机制, 有望发掘一条与已有研究结果完全不同的 ZEN 生物降解途径, 此途径效率高、不可逆, 降解产物无雌激素毒性, 并对 ZEA 的二羟基苯环有作用。

1.2 产物雌激素毒性不明

吴晖等筛选了一株具有去除 ZEN 能力的酵母菌株 CLY01, 该酵母培养 96 h 后可将 3.893 $\mu\text{g/mL}$ ZEN 降解至 0.125 $\mu\text{g/mL}$, 去除率达到 96.79% [22]。刘玉霞等分离出一株地衣芽孢杆菌 *Bacillus licheniformis* 21-2, 在 37 $^{\circ}\text{C}$ 下培养 72 h 后可完全降解 5.0 $\mu\text{g/mL}$ 的 ZEN, 未分析产物毒性 [23]。

程波财等将粉红粘帚菌中的 ZEN-jjm 基因在 *E. coli* 中诱导表达, 获得的细胞裂解上清液能在 3 h 内完全降解 1 $\mu\text{g/mL}$ 的 ZEN [24]。谭强来等, 在毕赤酵母 GS115 中成功表达了 ZEN-jjm 基因, 得到的产物能有效降解 1 $\mu\text{g/mL}$ ZEN [25]。此法为国内学者引入 Naoko Takahashi-Ando 等的粉红粘帚菌进行研究, 遗憾的是降解效率不高, 但给其他研究者提供了一条“引进吸收再创新”的新思路。

Yi P J 等的地衣芽孢杆菌 CK1 在 LB 液体培养基中能降解 95% 1 mg/kg ZEN, SSF 固体培养基中能降解 0.25 mg/kg ZEN。此菌株的特殊性在于在其胞外液中能够检测到木聚糖酶、纤维素酶和蛋白酶活力, 这表明 CK1 可提高饲料营养物质的消化性, 但未对降解产物进行毒性分析 [26]。Cho K J 等分离得到一株枯草芽孢杆菌亚种, 能完全降解 1 mg/kg ZEN, 研究指出降解 ZEN 的成分位于细胞内。菌株降解 ZEN 的具体机制及产物未知 [27]。程波财等分离出 1 株可降解 ZEN 的藤黄微球菌, 但具体的降解效率及产物毒性分析等均未具有具体结果 [28]。

此类菌株降解效率不高, 地衣芽孢杆菌 *Bacillus licheniformis* 21-2 和酵母菌株 CLY01 略高于其他菌株, 但两者均由于产物毒性未知, 实际应用受到限制。对这两种菌株有待进一步的研究。此类菌株均降解效率较低, 研究不彻底。其他菌种, 如红球菌属 [29]、动性球菌 [30]、乳酸杆菌 (*Lactobacillus Mucosae* Im4208) [31] 均有学者在研究中, 但对这些菌内关键降解 ZEN 酶研究很少。

1.3 产物雌激素毒性较高

Mokoena M P 等报道了乳酸菌 (*Lactic Acid Bacteria*) 培养 3 d 后, 培养基内的 ZEN 含量减少了 68%, 4 d 后减少了 75%, 但通过 SMO 人类食管癌细胞株试验得出产物毒性未减弱, 视为无效脱毒^[32]。

2 玉米赤霉烯酮的降解脱毒机制

目前已报道的 ZEN 降解机制如图 1 所示, 有 4 种途径。途径一为醇化机理, ZEN 内酯环 C'-6 上的羰基上加氢生成玉米赤霉烯醇 (zearelenol, ZOL) (如图 1, 途径 a), 包括异构体 α -ZOL 和 β -ZOL。 α -ZOL 的雌激素毒性远高于 ZEN, 而 β -ZOL 的雌激素毒性小于 ZEN, 由于生成的产物均具有毒性, 视为无效脱毒。因此不能单靠检测 ZEN 的减少来筛选所需的 ZEN 降解微生物, 需要同时进行降解产物分析, 检测降解产物的雌激素毒性。

途径二为酯水解机理。ZEN 是二羟基苯甲酸内酯, 主要在内酯水解酶的作用下, 先断裂 ZEN 的内酯键, 使其球形结构打开变成直链形结构 (图 1, 途径 b), 然后自发脱羧成断裂产物 2, 产物 2 因不能与雌激素受体结合, 从而毒性减弱。Naoko Takahashi-Ando 等的粉红粘帚菌 *G. roseum* IFO 7063 和 Jan Utermark 等的另一株粉红粘帚菌均利用内酯水解机制降解 ZEN, 并分离出关键酶。Naoko Takahashi-Ando 等从 *G. roseum* IFO 7063 中分离出内酯水解酶 ZHD101, 已对其编码基因进行测序, 并成功在异源宿主中实现表达。Jan Utermark 等也从粉红粘帚菌中分离出 zes2 酶, 作用于内酯键以降解 ZEN。内酯键作用为最常见的 ZEN 降解机制, 但酯键的水解并不能完全降解 ZEN, 该反应仍然可逆, 而且经降解产物分析发现 ZHD101 将部分 ZEN 降解成为 β -ZOL, β -ZOL 仍具有雌激素毒性, 不能称之为真正的脱毒。

途径三为加氧成酯机理。Gerd Schatzmayr 的假单胞杆菌作用于 ZEN 内酯环 C'-6 上面的羰基, 在 C'-6 位置加氧后进行酯键的水解, 生成具有羧基和羟基的降解产物 ZOM-1 (图 1, 途径 c), 还有一些小分子生成。但该过程降解 ZEN 效率较低, 而且 ZOM-1 较难进一步水解成为小分子, 不利于大量投入应用。

第四种方法尚在研究中 (图 1, 途径 d)。Tang Y 等利用分离出的菌株 SM04 上清液降解 ZEN, 纯化得到产物 ZEN-1、ZEN-2, 并对产物进行初步紫外-可见吸收光谱分析, 结果表明 ZEN-1、ZEN-2 为无苯环、含羧基结构的极低雌激素毒性化合物。已在 *Acinetobacter sp.* SM04 的胞外液中检测到氧化酶组分和过氧化物酶组分。目前已纯化得到该过氧化物酶 (Prx), 其分子量为 20 KDa, 有时以二聚体的形式存

在, 分子量为 40 KDa。过氧化物酶组分能催化 H_2O_2 氧化降解 ZEN, 且生成的代谢物具有极低雌激素毒性。过氧化物酶的最适 pH 和最适温度分别为 9.0 和 70 °C, 具有很强的耐碱性。氧化酶和过氧化物酶组分的作用机制及产物分析尚在研究中。

由于 ZEN 的二羟基苯环与大环烯酮内酯结构, 无论是大环内酯键上的水解、氧化, 还是破坏 ZEN 的球形立体结构, 均无法破坏二羟基苯环, 导致产物难以进一步降解成小分子物质, 因此 ZEN-1、ZEN-2 的无苯环结构对 ZEN 降解具有重大意义。不动杆菌 *Acinetobacter sp.* SM04 内的酶系作用可破坏二羟基苯环, 使其降解成小分子物质, 无论是从发现新酶系还是揭示酶的新功能方面, 都为霉菌毒素的控制和最终去除提供另一个方向。

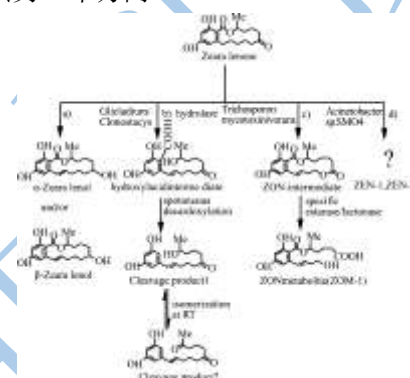


图 1 ZEN 的生物降解途径

Fig.1 Biodegradation mechanisms of zearalenone

3 结论

综上所述, 各个学者分离、鉴定了不同来源的、具有 ZEN 毒素降解能力的微生物, 研究其降解作用的关键酶或酶系, 少数分析了其作用位点和调控机制。通过基因工程表达获得纯酶进行酶学性质分析, 或研制转基因农作物以对抗产毒霉菌的污染。在已有研究结果中, 以日本的粉红粘帚霉 *Clonostachys rosea* IFO 7063 和奥地利的毛孢子菌属中的新酵母菌 *Trichosporon mycotoxinivorans* 的研究较为全面。已发现的降解机制主要分为 4 种, 第一种为无效脱毒 (图 1, 途径 a); 第二种尚在研究中 (图 1, 途径 d); 第三种作用于 ZEN 的内酯键, 主要是内酯水解酶的作用; 第四种作用于 ZEN 内酯环 C'-6 上面的羰基。但已知机制均无法实现将 ZEN 彻底降解成小分子产物的目的。目前的关键任务是对筛选到的微生物中与 ZEN 降解相关的酶系进行深入研究, 针对食物中脱毒 ZEN 的需求, 将多种酶蛋白的表达情况与降解产物联系起来, 明确完整的 ZEN 生物转化降解机理与途径, 从而达到真正意义上的脱毒。这对将来实现霉变农作物和饲料的高

效、彻底的绿色脱毒和其他含苯环的环境污染物降解均具有重要意义。

参考文献

- [1] 王若军,苗朝华.中国饲料及饲料原料受霉菌污染的调查报告[J].饲料工业,2003,24(7):53-54
- [2] Guan S, Ji C, Zhou T, et al. Aflatoxin B1 degradation by *Stenotrophomonas maltophilia* and other microbes selected using coumarin medium [J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2008, 9: 1489-1503
- [3] Bennett J W., Klich M. Mycotoxins [J]. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2003, 16: 497-516
- [4] Amézqueta S, Schorr-Galindo S., Murillo-Arbizu M., et al. OTA-Producing fungi in foodstuffs: A review [J]. *Food Control*. 2012, Available online
- [5] 龙森,李鹏,朱连勤,等.微生物降解玉米赤霉烯酮毒素及其机制[J].动物医学进展,2011,32(11):116-119
- [6] 蔡雨函,胡延春,赵黑成,等.玉米赤霉烯酮的毒性及生物降解研究进展[J].动物医学进展,2012,33(5):102-105
- [7] Yuanshan Yu, Liping Qiu, Hui Wu, et al. Degradation of zearalenone by the extracellular extracts of *Acinetobacter* sp. SM04 liquid cultures [J]. *Biodegradation*, 2011, 22:613-622
- [8] Yuanshan Yu, Liping Qiu, Hui Wu, et al. Cloning, expression of a peroxiredoxin gene from *Acinetobacter* sp. SM04 and characterization of its recombinant protein for zearalenone detoxification [J]. *Microbiological Research*, 2011, in press
- [9] Yuanshan Yu, Liping Qiu, Hui Wu, et al. Oxidation of zearalenone by extracellular enzymes from *Acinetobacter* sp. SM04 into smaller estrogenic products [J]. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2011, in press
- [10] Yuqian Tang, Junmei Xiao, Wu Hui, et al. Secretory expression and characterization of a novel peroxiredoxin for zearalenone detoxification in *Saccharomyces cerevisiae* [J]. *Microbiological Research*, 2013, 168(1): 6-11
- [11] Orsolya M, Gerd S, Elisabeth F, 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
- [12] Elisavet V, Christian H, Rudolf M, et al. Cleavage of Zearalenone by *Trichosporon mycotoxinivorans* to a novel nonestrogenic metabolite [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2010, 76(7): 2353-2359
- [13] Abdulla D Altalhi. Plasmid-mediated mycotoxin zearalenone in *Pseudomonas putida* ZEA-1 [J]. *Am. J. Biotech. Biochem.*, 2007, 3(3): 150-158
- [14] Abdulla D A, Bahig E. Localization of zearalenone detoxification gene(s) in pZEA-1 plasmid of *Pseudomonas putida* ZEA-1 and expressed in *Escherichia coli* [J]. *J Hazard Mater*, 2008, 161(11):66-72
- [15] Samuel Edgar Tinyiro, Cuthbert Wokadala, Dan Xu, et al. Adsorption and degradation of zearalenone by bacillus strain. *Folia Microbiologica*, 2011, 56(4): 321-327
- [16] Hideaki K, Takahashi-Ando N, Makoto K, et al. Biotransformation of the mycotoxin, zearalenone, to a non-estrogenic compound by a fungal strain of *Clonostachys* sp [J]. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2002, 66(12): 2723-2726
- [17] Takahashi-Ando N, Tokai T, et al. Efficient decontamination of zearalenone, the mycotoxin of cereal pathogen, by transgenic yeasts through the expression of a synthetic lactonohydrolase gene [J]. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 2005, 67:838-844
- [18] Takahashi-Ando N, Shuichi O, Takehiko S, et al. Metabolism of zearalenone by genetically modified organisms expressing the detoxification gene from *Clonostachys rosea* [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2004, 70(6): 3239-3249
- [19] Higa-Nishiyama A, Takahashi-Ando N, Shimizu T, et al. A model transgenic cereal plant with detoxification activity for the estrogenic mycotoxin zearalenone [J]. *Transgenic Research*, 2005, 14:713-717
- [20] Igawa T, Takahashi-Ando N, Ochiai N, et al. Reduced contamination by the fusarium mycotoxin zearalenone in maize kernels through genetic modification with a detoxification gene [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2007, 73(5): 1622-1629
- [21] Jan U, Petr K. Role of zearalenone lactonase in protection of *gliocladium roseum* from fungitoxic effects of the mycotoxin zearalenone[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2007, 73(2): 637-642
- [22] 吴晖,洗嘉雯,刘冬梅.一株去除玉米赤霉烯酮酵母的初步研究[J].食品工业科技,2009,30(12):215-220.
- [23] 刘玉霞.玉米赤霉烯酮降解菌的筛选、鉴定及脱毒条件研究[D].华南理工大学轻工与食品学院,2011
- [24] 程波财,史文婷,罗洁,等.玉米赤霉烯酮降解酶基因(ZEN-jjm)的克隆、表达及活性分析[J].农业生物技术学报,2010,18(2): 225-230
- [25] 谭强来,徐锋,黎鹏,等.玉米赤霉烯酮降解酶毕赤酵母表达载体的构建及其表达[J].中国微生态学杂志,2012,22(12): 1061-1064
- [26] Ping-Jung Yi, Cheng-Kang Pai, et al. Isolation and characterization of a *Bacillus licheniformis* strain capable of degrading zearalenone [J]. *World J Microbiol Biotechnol*, 2011,

- 27: 1035-1043
- [27] K J Cho, J S Kang, W T Cho, et al. In vitro degradation of zearalenone by *Bacillus subtilis* [J]. *Biotechnol Lett*, 2010, 32: 1921-1924
- [28] 程波财,姜淑英,汪孟娟,等.藤黄微球菌降解真菌毒素玉米赤霉烯酮的研究[J].*中国微生态学杂志*,2010,22(5):389-392
- [29] Rókus K, Csilla K, Sándor S, et al. A New Zearalenone Biodegradation Strategy Using Non-Pathogenic *Rhodococcus pyridinivorans* K408 Strain [J]. *PLOS ONE*, 2012, 7(9): e43608
- [30] Qingjun Lu, Xiaocui Liang, Feng Chen. Detoxification of Zearalenone by viable and inactivated cells of *Planococcus* sp [J]. *Food Control*, 2011, 22: 191-195
- [31] Miao Long, Peng Li, Wenkui Zhang, et al. Removal of Zearalenone by Strains of *Lactobacillus* sp. Isolated from Rumen in vitro [J]. *Journal of Animal and Veterinary Advances*. 2012, 11(14): 2417-2422
- [32] Mokoena M P, Chelule P K, Gqaleni N. Ruduction of Fumonisin B1 and Zearalenone by Lactic Acid Bacteria in Fermented Maize Meal [J]. *J Food Protetion*, 2005, 68(10): 2095-2099
- [33] 王金昌,涂祖新,王小红,等.玉米赤霉烯酮的毒害及脱毒技术的研究进展[J].*江西科学*,2008,26(2):252-255
- [34] 尹青岗,王锋,赵国华,等.谷物中玉米赤霉烯酮去毒方法的研究进展[J].*粮食与饲料工业*,2008,10:42-45
- [35] 熊凯华,程波财,胡威,等.玉米赤霉烯酮降解的研究进展[J].*中国粮油学报*,2010,25(1):138-140
- [36] .Abdellah Zinedine, Jose Miguel Soriano, et al. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: An oestrogenic mycotoxin [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2007, 45: 1-18