

食品中有害物苯并[a]芘诱导结肠毒性的研究进展

袁 莉, 王珠琳, 李建科, 张 萌

(陕西师范大学 食品工程与营养科学学院, 陕西 西安 710119)

摘要: 苯并[a]芘是多环芳烃类物质,广泛存在于高温加工食品中,且工业生产和生活中燃料不完全燃烧也会产生大量苯并[a]芘,进而通过水源、空气和土壤等污染食物。流行病学调查显示,苯并[a]芘与结肠癌、结肠炎症等肠道疾病的发生密切相关。作者详细综述了不同食品中苯并[a]芘的含量,及其诱发结肠癌、结肠氧化损伤、结肠炎症、肠道菌群失调等结肠毒性的相关分子机制,以充分揭示食品有害物苯并[a]芘的结肠毒性,为其毒性控制和保障人体健康提供参考。

关键词: 苯并[a]芘;结肠癌;结肠氧化损伤;结肠炎症;肠道菌群

中图分类号:TS 207.5 文章编号:1673-1689(2021)08-0009-08 DOI:10.3969/j.issn. 1673-1689.2021.08.002

Research Progress on Colonic Toxicity Induced by Foodborne Benzo[a]pyrene

YUAN Li, WANG Zhulin, LI Jianke, ZHANG Meng

(College of Food Engineering and Nutritional Sciences, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China)

Abstract: Benzo[a]pyrene is a kind of polycyclic aromatic hydrocarbon and widely found in high-temperature processed food. Moreover, incomplete combustion of fuel in industrial production and daily life also produce a huge number of benzo [a]pyrene, which further contaminates food through water, air and soil source. Epidemiological investigation shows that benzo[a]pyrene is closely related to colon cancer, colon inflammation and other intestinal diseases. Therefore, this paper summarized in detail the content of benzo [a]pyrene in different foods and the related molecular mechanisms of colonic toxicity that induce colon cancer, colon oxidative damage, colon inflammation and intestinal flora imbalance, aiming to fully reveal the colonic toxicity of foodborne benzo[a]pyrene and to provide a reference for its toxicity control and protection of human health.

Keywords: benzo[a]pyrene, colon cancer, oxidative damage of colon, colon inflammation, gut microbiota

1 苯并[a]芘概述

1.1 苯并[a]芘的性质

苯并[a]芘(Benzo[a]pyrene, B[a]P)属于多环芳烃

类化合物,是世界卫生组织确定的 I 类致癌物,同时具有极强的致畸性、致突变性和蓄积性。B[a]P 的分子式为 $C_{20}H_{12}$, 相对分子质量为 252.32, 结构式如图 1(a)所示^[1]。在常温条件下, B[a]P 为晶状固体, 呈浅

收稿日期: 2020-11-04

基金项目: 国家自然科学基金项目(31972183); 西安市青年人才托举计划项目(095920201311); 中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(GK202002006)。

作者简介: 袁 莉(1986—), 女, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事食品安全与毒理学研究。E-mail: yuanli112086@snnu.edu.cn

黄色,熔点为 179 ℃,沸点为 312 ℃,难溶于水,易溶于有机溶剂^[2]。苯并[e]芘 (Benzo[e]pyrene, B[e]P) 是 B[a]P 的同分异构体,结构式如图 1(b)所示,其致癌性目前尚不清楚。目前, B[a]P 常用的检测方法有高效液相色谱-荧光法、气相色谱-质谱联用法、液相色谱-质谱联用法等。

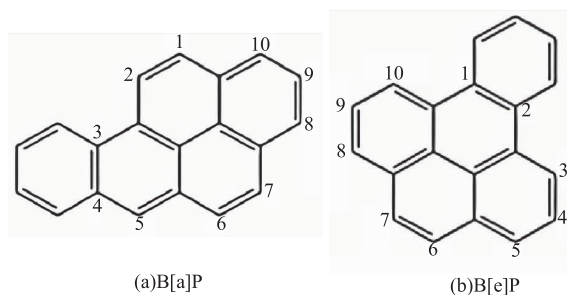


图 1 B[a]P 和 B[e]P 的化学结构式

Fig. 1 Chemical structural formula of B[a]P and B[e]P

1.2 苯并[a]芘在食品中的含量

食品中 B[a]P 主要有两方面来源:一是食品中有机物在煎、炸、熏、烤等高温加工条件下会发生热裂解反应,再经环化和聚合等反应形成 B[a]P^[3];二是工业生产和生活中煤炭、石油、天然气等燃料不完全燃烧产生含有 B[a]P 的废气,进而通过水源、空气和土壤等污染食品^[4-5]。不同食品中 B[a]P 的质量分数如表 1 所示。

表 1 不同食品中 B[a]P 的质量分数

Table 1 B[a]P content in different foods

食品类型	B[a]P 质量分数/($\mu\text{g}/\text{kg}$)	参考文献
菜籽油	0.36~3.40	[6,8]
花生油	1.50~7.66	[6,8]
大豆油	0.66~1.90	[6,8]
玉米油	1.60	[6]
芝麻油	0.90	[6]
烤猪肉	0~4.80	[7]
烤牛肉	0~3.20	[7]
烤鸡肉	0~2.50	[7]
熏肠	0.02~0.38	[8,10]
冬瓜	0.004 5	[8]
鸡蛋	0.07	[8]
母乳	0~1.79	[11]
茶	0.11~11.36	[12]
薯条	0.04~1.64	[9]
油条	0.10~1.73	[9]
炸鸡块	0.05~1.15	[9]

2 苯并[a]芘诱发结肠疾病的作用机制

随着人们生活水平的提高和饮食习惯的改变,结肠癌、结肠氧化损伤、结肠炎症、肠道菌群失调等各种结肠疾病的发病率逐渐上升。其中,食品加工有害物 B[a]P 对各种结肠疾病的发展具有诱导和促进作用^[1,3]。因此,探究 B[a]P 诱发结肠疾病的作用机制可为其毒性控制提供理论基础,具有重要意义。B[a]P 诱发各种结肠疾病的相关信号通路如图 2 所示。

2.1 苯并[a]芘诱发结肠癌的相关分子机制

2.1.1 细胞色素 P450 代谢途径 B[a]P 通过水和饮食摄入机体后被代谢为诱发癌症的关键性物质,从而破坏细胞大分子(如 DNA),进而导致基因突变引发癌症^[13]。细胞色素 P450 酶(CYP450)代谢 B[a]P 是诱导结肠癌的主要途径。*CYP1A1* 和 *CYP1B1* 是两个非常重要的基因,它们负责肝脏和结肠中 B[a]P 的代谢^[14]。Uno S 等^[15]研究发现,*CYP1A1* 基因敲除的 C57BL/6J 小鼠和 C57BL/6J 野生型小鼠经 B[a]P 灌胃后,发现 *CYP1A1* 基因敲除的 C57BL/6J 小鼠 30 d 内死亡,而 C57BL/6J 野生型小鼠未表现出明显的毒性迹象,说明 *CYP1A1* 具有一定解毒作用。而 *CYP1B1* 用于代谢激活,可将 B[a]P 转化为二氢二醇环氧化合物,特别是对最终致癌物 B[a]P-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide(BPDE)的形成至关重要^[16]。在整个代谢过程中, B[a]P 首先在结肠中形成代谢产物(例如二氢二醇),进一步被 *CYP1B1* 代谢为二氢二醇环氧化物(如 BPDE),最后 BPDE 与 DNA 反应形成 BPDE-DNA 加合物,引起基因突变,从而启动肿瘤发生。

2.1.2 Wnt 信号通路 Wnt 信号通路对癌变至关重要,其信号通路的异常激活经常发生在不同癌症中,特别是在结肠癌中^[17]。 β -catenin 是 Wnt 信号的关键分子,参与细胞间的黏附调控,防止细胞发生转移^[18]。结肠腺瘤性息肉病蛋白(adenomatous polyposis coli, APC)也是 Wnt 信号通路的成员之一,其突变与结肠癌的发生密切相关^[19]。COX-2 即诱导型环氧化酶,在机体受各种炎症介质、激素及促瘤因素等刺激作用下高度表达^[20]。在 Wnt 信号通路中, APC 基因的突变或缺失可导致 β -catenin 异常聚集,从而激活 COX-2,使其高度表达,最终诱发癌

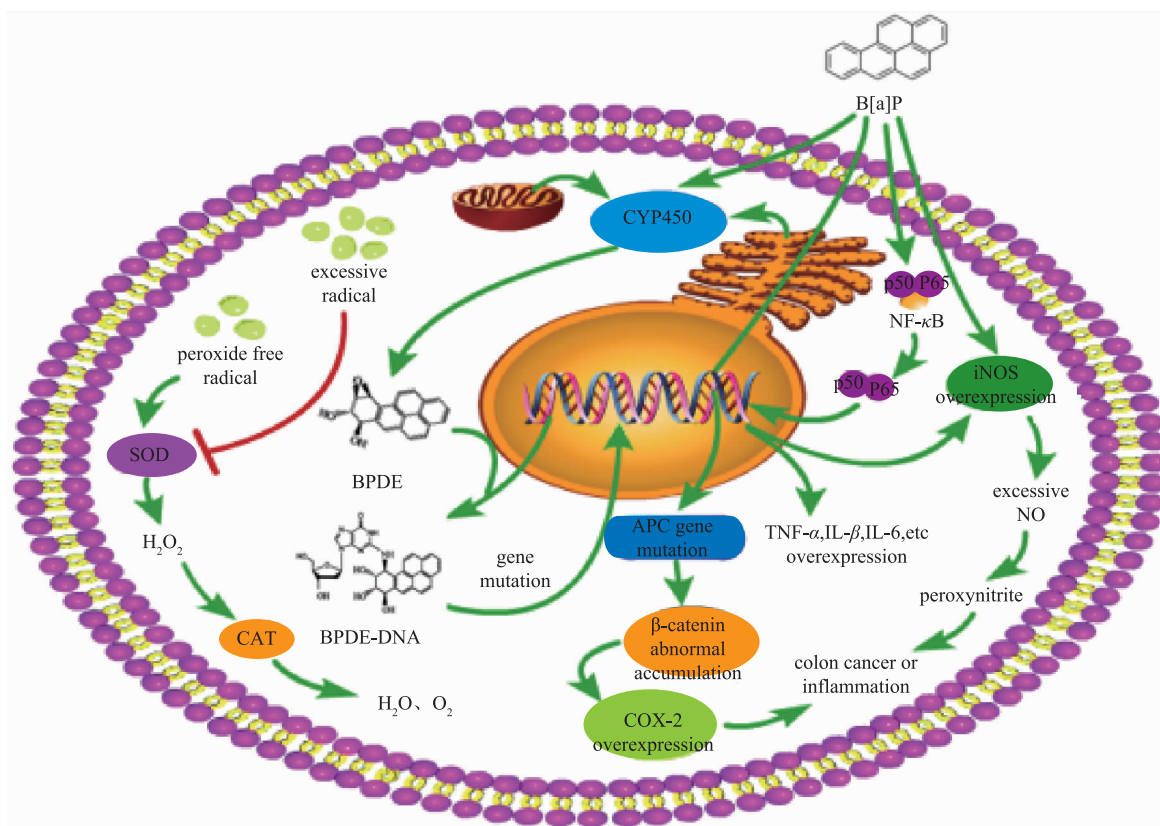


图2 B[a]P诱发各种结肠疾病的相关信号通路

Fig. 2 Related signal path of various colon diseases induced by B[a]P

变。Sonodn 等^[21]研究发现,CD2F1 雄性小鼠经灌胃 B[a]P 和硫酸葡聚糖钠 14 周后,结肠不良隐窝中的 β -catenin 表达增加,从而诱发结肠癌的发生。

2.2 苯并[a]芘诱导结肠氧化损伤的机制

结肠组织的氧化还原平衡状态受到结肠黏膜中抗氧化酶和非酶抗氧化剂的调控。超氧化物歧化酶(SOD)是一种普遍存在的抗氧化剂酶,可将超氧化物自由基催化转化为过氧化氢^[22]。过氧化氢进一步被过氧化氢酶(CAT)分解为水和氧气。而 B[a]P 会引发结肠氧化损伤,原因可能是细胞色素 P450 代谢 B[a]P 过程中生成过量的自由基导致 SOD 和 CAT 活性下降,自由基异常累积,造成结肠氧化损伤^[23]。此外,谷胱甘肽(GSH)是重要的维持肠道健康的非酶抗氧化剂,也是自由基清除剂和脂质过氧化抑制剂^[24]。Ajayi 等^[25]研究发现,BALB/c 雄性小鼠经灌胃 B[a]P 14 d 后,结肠中 GSH 水平降低,导致结肠氧化损伤,可能是由于机体在代谢 B[a]P 过程中产生过量自由基,随自由基解毒需求的增加导致 GSH 被过度利用,从而导致谷胱甘肽水平降低。

2.3 苯并[a]芘诱导结肠炎症的机制

Nuclear factor- κ B (NF- κ B)是一种调控炎症、细胞生长、肿瘤等相关基因表达的转录因子^[26],以二聚体形式广泛存在于真核细胞胞浆中,最常见的异源二聚体由 p50 和 p65 组成^[27]。NF- κ B 的转录作用对促炎因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)和白细胞介素 1 β (IL-1 β)的基因表达至关重要^[28]。Ajayi 等^[29]研究发现,BALB/c 雄性小鼠经灌胃 B[a]P 7 d 后,结肠组织中的 NF- κ B 发生磷酸化,游离的 NF- κ B 随后由胞浆转至核中,与 TNF- α 和 IL-1 β 等蛋白质中特异性序列结合^[27],使促炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 的合成增加,从而诱导小鼠结肠炎症的发生。此外,低水平的 NO 在正常的信号传导中发挥重要作用,而过量的 NO 则会导致过氧亚硝酸盐的形成,进而破坏组织^[30]。B[a]P 可活化诱导型 NOS(iNOS)并产生高水平 NO^[31]。另外,iNOS 基因也受 NF- κ B 调控,NF- κ B 被激活会促进 iNOS 的表达^[32]。Ajayi 等^[29]研究还发现,BALB/c 雄性小鼠经灌胃 B[a]P 7 d 后,结肠中 iNOS 表达增加、NO 水平升高,进而诱导炎症和氮

化应激导致结肠损伤。

2.4 苯并[a]芘诱导肠道菌群紊乱

肠道微生物菌群与宿主在长期的协同作用下相互适应,达到动态平衡,作为一个独特的微生物器官参与调节宿主的消化吸收、能量代谢、免疫反应等^[33]。据报道,食用被 B[a]P 污染的食物会导致肠道菌群的变化,打破原有的平衡状态,从而诱发结肠损伤。Ribière 等^[34]研究发现,C57BL/6 雄性小鼠经 B[a]P 灌胃后,粪便和肠黏膜上相关的细菌组成显著变化。在实验开始时,肠道菌群可能对 B[a]P 的促炎特性具有短暂的防护作用,尤其是通过增加黏液溶解促炎性细菌类群,例如黏螺旋菌属 (*Mucispirillum*) 是一种黏液溶解菌^[35],其产生的黏液对结肠上皮细胞具有保护作用,可防止致病微生物以及化学、物理或酶的损伤^[36]。随着 B[a]P 的持续摄入,对小鼠不利的肠道环境逐渐形成,有益细菌丰度下降,如乳杆菌属 (*Lactobacillus*)、粪球菌属 (*Coprococcus*);对肠道有害的细菌丰度升高,如脱硫弧菌科 (*Desulfovibrionaceae*)、紫单胞菌科 (*Porphyromonadaceae*)、产碱杆菌科 (*Alcaligenaceae*),这些细菌的代谢产物可能会破坏结肠上皮组织的屏障功能,进而诱发结肠炎。本研究团队也通过 16S rRNA 基因测序分析灌胃 B[a]P 6 周后的 BALB/c 雄性小鼠结肠内容物中菌群的组成和丰度^[37],其主要细菌属的变化如表 2 所示,肠道中脱硫弧菌属 (*Desulfovibrio*)、不动杆菌属 (*Acinetobacter*)、臭杆菌属 (*Odoribacter*) 和韦荣氏球菌属 (*Veillonella*) 的相对丰度均高于对照组,普氏粪杆菌属 (*Faecalibaculum*) 和乳杆菌属 (*Lactobacillus*) 的相对丰度却低于对照组。其中,对肠道不利的细菌可能会产生一些毒性因子(如脱硫弧菌科的成员会产生肉毒素和有毒的硫^[38]),从而诱发结肠炎或结肠癌,而对肠道有益的细菌可能会产生短链脂肪酸、丁酸盐等物质,可促进结肠癌细胞的凋亡,有利于肠道的健康^[34,39]。

Zhao 等通过 16S rRNA 基因测序,分析暴露于含 B[a]P 海水的海参肠道菌群的组成和丰度的变化^[40]。研究进行第 14 天时,在门水平,扁平菌门的丰富度明显提高,变形菌门和拟杆菌门的丰度也增加,而厚壁菌门的丰度降低。其中,厚壁菌门是肠道内代谢未消化食物残渣的主要细菌,可促进寄主肠道复杂的膳食纤维和多酚的消化吸收^[41]。在属水平

上,多个有益属丰度下降,包括乳球菌属、芽孢杆菌属、乳杆菌属、肠球菌属、明串珠菌属和魏斯氏菌属,且在组织学形态上,将海参暴露于含 B[a]P 海水中会对肠道结构和功能产生负面影响,其表现为海参肠中的炎症或萎缩、氧化应激和免疫抑制。此外,暴露于含 B[a]P 海水的海参肠道中还发现了降解烷烃的细菌,其中包括 *Lutibacter*, *Pseudoalteromonas*, *Polaribacter*, *Rhodopirellula* 和 *Blastopirellula*,而这些菌大多可在被石油污染的海洋环境被发现中,研究推测在少量 B[a]P 暴露下,肠道菌群可通过对 B[a]P 的降解和解毒作用对寄主起到保护作用。

表 2 小鼠结肠的主要细菌属相对丰度的变化^[37]

Table 2 Changes of the main bacterial genera in the colon of mice

类别	相对丰度	
	对照	B[a]P
库特氏菌属 (<i>Kurthia</i>)	0.011 998	0.002 545
螺杆菌属 (<i>Helicobacter</i>)	0.036 298	0.020 440
普氏粪杆菌属 (<i>Faecalibaculum</i>)	0.013 592	0.002 119
拟普雷沃菌属 (<i>Alloprevotella</i>)	0.024 418	0.027 080
乳杆菌属 (<i>Lactobacillus</i>)	0.026 437	0.022 034
脱硫弧菌属 (<i>Desulfovibrio</i>)	0.020 215	0.035 093
拟杆菌属 (<i>Bacteroides</i>)	0.018 835	0.021 008
另枝菌属 (<i>Alistipes</i>)	0.011 122	0.027 970
肠球菌属 (<i>Enterococcus</i>)	0.015 343	0.010 472
不动杆菌属 (<i>Acinetobacter</i>)	0.002 466	0.010 111
肠杆菌属 (<i>Enterobacter</i>)	0.010 390	0.009 954
臭杆菌属 (<i>Odoribacter</i>)	0.006 026	0.017 591
副拟杆菌属 (<i>Parabacteroides</i>)	0.009 585	0.007 044
韦荣氏球菌属 (<i>Veillonella</i>)	0.000 318	0.003 838
副萨特氏菌属 (<i>Parasutterella</i>)	0.004 332	0.003 710
颤杆菌属 (<i>Oscillibacter</i>)	0.002 941	0.001 737
布劳特氏菌属 (<i>Blautia</i>)	0.000 836	0.000 733
产醋菌属 (<i>Acetatifactor</i>)	0.002 459	0.000 575

2.5 饮食类型对苯并[a]芘诱导的结肠毒性的影响

2.5.1 西方饮食 西方饮食多以肉类为主,热量较高。大量的流行病学调查显示,摄入过多红肉或过度的肥胖会增加结直肠癌形成的概率。Harris 等^[42]通过给 PIRC 雄性大鼠分别喂养西方饮食和 AIN-76A 标准饮食,并同时灌胃 B[a]P 60 d 后,发现西方饮食会诱发 B[a]P 在 PIRC 雄性大鼠结肠上产生更多数量的肿瘤。因为通过饮食消耗过多的能量可能会导致胰岛素、甘油三酸酯和脂肪酸水平升高^[43],随

后诱导结肠上皮细胞增殖,并使它们暴露于活性氧中间体,达到结肠癌发展的理想环境。此外,由于 B[a]P 的脂溶性,当通过摄入富含脂质的食物时可能会促进其吸收,增加 B[a]P 长期暴露的可能性,使 B[a]P 和其代谢产物在胃肠道中的生物利用度提高,并对结肠上皮造成局部损害。

2.5.2 饮食脂肪的类型 Diggs 等^[44]将 B[a]P 分别通过饱和脂肪(花生油)和不饱和脂肪(椰子油)给 ApcMin 雄性小鼠灌胃 60 d 后,发现饱和脂肪促进了 B[a]P 诱发结肠肿瘤的发展。单独摄入 B[a]P 与通过椰子油摄入 B[a]P 的小鼠相比,其血浆和结肠中会产生更多有毒代谢物(如 B[a]P 二醇和醌类物质等),可能会造成结肠损伤。且当 B[a]P 通过花生油摄入时,其代谢酶 CYP1A1、1B1 和谷胱甘肽 S 转移酶(GST)的活性提高(GST 是一组与肝脏解毒功能有关的酶,对 B[a]P 具有解毒作用)、表达增加,在这些代谢酶持续作用下,部分 B[a]P 代谢产物会与 DNA 结合形成 B[a]P-DNA 加合物,促进结肠肿瘤形成和发展。流行病学调查显示,结肠癌患病率在地中海国家相对较低,其中橄榄油是饮食的主要成分^[45]。橄榄油中含有丰富的酚类成分,这些成分具有有效的抗氧化特性,可以对多种类型的癌症起到保护作用^[46]。肠道菌群和食用橄榄油之间的相互作用可以调节结肠微生物的组成和活性,也在预防癌症中发挥作用^[47]。Banks 等^[48]研究发现,橄榄油可以有效预防 B[a]P 诱发的结肠癌。研究通过分析经灌胃 60 d 后的 Apc^{Min} 雄性小鼠结肠中细胞色素 P450 代谢酶的表达,发现 B[a]P 通过橄榄油摄入,会使 CYP1B1 表达降低,从而抑制 B[a]P 的代谢。橄榄油也可有效减少 B[a]P 代谢过程中产生的活性氧(ROS)引起的 DNA 损伤,进而阻止结肠癌的发展。此外,橄榄油对 COX-2 和 iNOS 等与 B[a]P 引起结肠毒性相关的信号分子的表达具有抑制作用,有效减少结肠炎症和结肠癌的发生。

2.5.3 天然活性物质 饮食中的植物化学成分在疾病预防中起着重要作用,多酚已显示出可抑制由致癌物诱导的肿瘤的发展^[49]。其中,白藜芦醇是一种多酚,在葡萄皮和种子中含量丰富,食物来源包括葡萄酒、浆果和花生^[50]。Hudson 等^[51]研究表明,白藜芦醇可以通过改变细胞色素 P450 参与的代谢途径,降低结肠中 CYP1B1 酶的活性,进而抑制 B[a]P 诱导结肠息肉的形成。CYP1B1 的表达升高是结肠

肿瘤形成的标志,而白藜芦醇会抑制 CYP1B1 的表达,阻止 B[a]P 的代谢。白藜芦醇还可以保护小鼠结肠组织免受活性氧引起的 DNA 损伤,促进受损碱基对的修复来阻断加合物的形成,阻止 B[a]P 最终代谢物与 DNA 结合,从而抑制肿瘤的形成和发展^[52]。

聚甲氧基黄酮可以从柑橘果皮中分离得到,具有广泛的生物活性,例如抑制慢性炎症、预防癌症和抗动脉粥样硬化特性^[53]。Wu 等^[54]研究发现,聚甲氧基黄酮可阻止苯并[a]芘/硫酸葡聚糖钠(B[a]P / DSS)诱导结肠肿瘤的形成。聚甲氧基黄酮可通过调节 B[a]P 的代谢途径使结肠组织中 B[a]P 的代谢产物和 DNA 的加合物减少。在分子水平上,RNA 测序结果表明聚甲氧基黄酮改善了 B[a]P/DSS 诱导的异常分子机制改变,包括激活炎症反应、下调抗氧化靶标和诱导基因转移等。另外,食用聚甲氧基黄酮还可以通过改变肠道菌群的组成来抑制 B[a]P 诱导的结肠毒性,例如增加产生丁酸盐的益生菌和减少与诱导结肠癌相关的细菌。

6-姜醇是生姜中最具药理活性的成分,可促进肠道健康。Ajayi 等^[25]研究表明,6-姜醇可以降低 TNF- α 、IL-1 β 、COX-2 和 iNOS 的水平来抑制 B[a]P 诱导的结肠炎症。另外,6-姜醇可以使 B[a]P 代谢酶的活性显著增加,并增强谷胱甘肽 S 转移酶(GST)和环氧水解酶(EPXH)的活性来促进 B[a]P 的解毒(当 EPXH 将水结合到环氧化物中形成二氢二醇时,GST 使环氧化物与 GSH 结合,最终将以巯基酸的形式排出体外^[55]),防止 B[a]P 诱导的结肠毒性。

异荭草素是一种天然黄酮类化合物,具有抗炎、抗癌、抗氧化、抗糖尿病、保肝等生物活性^[56]。作者前期研究发现,异荭草素可以有效预防 B[a]P 诱导的结肠损伤,其在氧化系统中可作为自由基清除剂,并且可以通过提高 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,降低 H₂O₂、丙二醛(MDA)的含量来抑制 B[a]P 诱导的结肠氧化损伤。此外,异荭草素还可通过抑制炎症相关因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、COX-2 和 iNOS 的表达^[57],调节 B[a]P 诱导的肠道菌群变化,缓解炎症。

3 展 望

作者对不同食品中 B[a]P 的含量及其诱发结肠癌、结肠氧化损伤、结肠炎症、肠道菌群失调等各种结肠疾病的相关分子机制进行了综述。目前,关于

表 3 不同天然活性物质对 B[a]P 诱导的结肠毒性的影响

Table 3 Effects of different natural bioactive substances on B[a]P induced colonic toxicity

天然活性物质	实验动物	给予方式	对 B[a]P 诱发的结肠毒性的影响机理	参考文献
白藜芦醇	Apc ^{Min/+} 雄性小鼠	灌胃	1) 通过改变细胞色素 P450 代谢 B[a]P 的途径 2) 防止活性氧损伤 DNA 3) 修复受损碱基对	[51-52]
聚甲基黄酮	ICR 雄性小鼠	灌胃	1) 改善 B[a]P / DSS 诱导的异常分子机制改变 2) 增加益生菌的数量, 减少与诱导结肠癌相关的细菌	[54]
6-姜醇	BALB/c 雄性小鼠	灌胃	1) 降低 TNF- α , IL-1 β , COX-2 和 iNOS 的表达水平 2) 增强 GST 和 EPXT 活性	[25,55]
异荭草素	BALB/c 雄性小鼠	灌胃	1) 可作为自由基清除剂 2) 提高 SOD、GSH-Px 的活性, 降低 H ₂ O ₂ 、MDA 的含量 3) 抑制炎症因子 TNF- α , IL-1 β , COX-2 和 iNOS 等表达 4) 调节 B[a]P 诱导的肠道菌群变化, 缓解炎症	[37,57]

饮食类型对 B[a]P 诱导的结肠毒性的影响已有部分相关研究,但仍需从多方面进行深入探究。在日常饮食中,除了要注意饮食搭配,保障营养均衡摄入外,还需注意食品加工方式对食品营养成分的影

响,尽量避免营养成分被破坏和有害物质的形成。同时,应该保护环境,节约能源,对工业和生活中的废水、废气、废渣进行处理后再排放,避免环境中有害物质污染食品,进而危害人体健康。

参考文献:

- [1] 黄燕芬,田立. 食品中苯并芘的研究进展[J]. 食品安全导刊,2016(24):8-9.
- [2] 刘丽. 苯并芘对环境的影响及其检测方法研究进展[J]. 清洗世界,2020,36(3):31-32.
- [3] 朱小玲. 烹饪过程中多环芳烃的产生及控制[J]. 四川烹饪高等专科学校学报,2012(5):22-25.
- [4] 冯亚净,王瑞鑫,李书国. 食品中苯并芘的来源及减控方法的研究[J]. 粮食与油脂,2017,30(2):72-75.
- [5] 袁莉,高春霞,邓红,等. 食品有害物苯并[a]芘及其诱导细胞死亡的研究进展[J]. 食品与生物技术学报,2017,36(6):561-568.
- [6] 刘霞. 高效液相色谱法测定食用植物油中苯并[a]芘含量的研究[J]. 现代食品,2020(11):200-202.
- [7] 万红丽,周光宏,陈明,等. 烧烤肉制品中 3,4- 苯并[a]芘检测的前处理方法[J]. 南京农业大学学报,2007(4):140-143.
- [8] ALVARO L R, EDUARDO D S, PELAYO C, et al. Dietary benzo[a]pyrene, alcohol drinking, and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay[J]. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2011; 12(6):1463-1467.
- [9] 郑艺,金晨憬,何计国. 不同油脂对油炸食品中苯并[a]芘含量的影响[J]. 食品科学,2020(16).
- [10] ROSEIRO LC, GOMES A, PATARATA L, SANTOS C. Comparative survey of PAHs incidence in Portuguese traditional meat and blood sausages[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2012, 50(6):1891-1896.
- [11] SANTONICOLA S, DE FELICE A, COBELLIS L, et al. Comparative study on the occurrence of polycyclic aromatic hydrocarbons in breast milk and infant formula and risk assessment[J]. *Chemosphere*, 2017, 175:383-390.
- [12] LEE J G, LIM T, KIM S H, KANG D H, et al. Determination and risk characterization of polycyclic aromatic hydrocarbons of tea by using the Margin of Exposure(MOE) approach[J]. *Food Science and Biotechnology*, 2018, 28, 27(6):1843-1856.
- [13] GUENGERICH F P. Forging the links between metabolism and carcinogenesis[J]. *Mutation Research*, 2001, 488:195-209.
- [14] KUNDU J K, SURH Y J. Cancer chemo-preventive and therapeutic potential of resveratrol: mechanistic perspectives[J]. *Cancer Letters*, 2008, 269:243-261.
- [15] UNO S, DALTON T P, DERKENNE S, et al. Oral exposure to benzo[a]pyrene in the mouse: detoxication by inducible cytochrome P450 is more important than metabolic activation[J]. *Molecular Pharmacology*, 2004, 65(5):1225-1237.
- [16] HARRIGAN J A, MCGARRIGLE B P, SUTTER T R, et al. Tissue specific induction of cytochrome P450 (CYP) in rat liver and lung following *in vitro* (tissue slice) and *in vitro* exposure to benzo[a]pyrene[J]. *Toxicology In Vitro*, 2006, 20(4):426-438.
- [17] CHENG X, XU X, CHEN D, et al. Therapeutic potential of targeting the Wnt/ β -catenin signaling pathway in colorectal cancer[J].

- Biomedicine Pharmacotherapy**, 2019, 110:473-481.
- [18] GUMBINER B M. Cell adhesion; the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis[J]. **Cell**, 1996, 84(3):345-357.
- [19] 顾冬梅,覃玲艳,干文娟,等. 结直肠癌组织中 APC, β -catenin 和 COX-2 的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(4):452-454+457.
- [20] LIU Y, SUN H, HU M, et al. The role of cyclooxygenase-2 in colorectal carcinogenesis[J]. **Clinical Colorectal Cancer**, 2017, 16(3):165-172.
- [21] SONODA J, SEKI Y, HAKURA A, et al. Time course of the incidence/multiplicity and histopathological features of murine colonic dysplasia, adenoma and adenocarcinoma induced by benzo[a]pyrene and dextran sulfate sodium[J]. **Journal of Toxicologic Pathology**, 2015, 28(2):109-120.
- [22] SAKAMOTO T, IMAI H. Hydrogen peroxide produced by superoxide dismutase SOD-2 activates sperm in *Caenorhabditis elegans*[J]. **The Journal of Biological Chemistry**, 2017, 292(36):14804-14813.
- [23] BÖLCK B, IBRAHIM M, STEINRITZ D, et al. Detection of key enzymes, free radical reaction products and activated signaling molecules as biomarkers of cell damage induced by benzo[a]pyrene in human keratinocytes[J]. **Toxicology In Vitro**, 2014, 28(5):875-884.
- [24] OWEN J B, BUTTERFIELD D A. Measurement of oxidized/reduced glutathione ratio[J]. **Methods in Molecular Biology**, 2010, 648:269-277.
- [25] AJAYI B O, ADEDARA I A, FAROMBI E O. 6-Gingerol abates benzo[a]pyrene-induced colonic injury via suppression of oxidative-inflammatory stress responses in BALB/c mice[J]. **Chemico-Biological Interactions**, 2019, 307(1):1-7.
- [26] GIULIANI C, NAPOLITANO G, BUCCI I, et al. $\text{NF-}\kappa\text{B}$ transcription factor; role in the pathogenesis of inflammatory, autoimmune, and neoplastic diseases and therapy implications[J]. **Clinica Terapeutica**, 2001, 152(4):249-253.
- [27] 房林,郑立君,孟红波,等. 阻塞性黄疸大鼠肝脏 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 对炎性介质表达的调控及其在肝损伤中的作用[J]. 同济大学学报:医学版, 2006, 27(2):5-9.
- [28] OECKINGHAUS A, GHOSH S. The $\text{NF-}\kappa\text{B}$ family of transcription factors and its regulation[J]. **Cold Spring Harb Perspectives Biology**, 2009, 1(4):34.
- [29] AJAYI B O, ADEDARA I A, FAROMBI E O. Benzo[a]pyrene induces oxidative stress, pro-inflammatory cytokines, expression of nuclear factor-kappa B and deregulation of wnt/ β -catenin signaling in colons of BALB/c mice[J]. **Food and Chemical Toxicology**, 2016, 95:42-51.
- [29] GUZMAN J R, KOO J S, GOLDSMITH J R, et al. Oxymatrine prevents $\text{NF-}\kappa\text{B}$ nuclear translocation and ameliorates acute intestinal inflammation[J]. **Science Reports**, 2013, 3:1629.
- [30] COLLART M A, BAEUERLE P, VASSALLI P. Regulation of tumor necrosis factor alpha transcription in macrophages: involvement of four kappa B-like motifs and of constitutive and inducible forms of $\text{NF-}\kappa\text{B}$ [J]. **Molecular Cellular Biology**, 1990, 10(4):1498-1506.
- [31] IGNARRO L J, CIRINO G, CASINI A, et al. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system; an overview[J]. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, 1999, 34(6):879-886.
- [32] VANNINI F, KASHFI K, NATH N. The dual role of iNOS in cancer[J]. **Redox Biology**, 2015, 6:334-343.
- [33] OKUMURA R, TAKEDA K. Maintenance of intestinal homeostasis by mucosal barriers[J]. **Inflammation Regeneration**, 2018, 38:5.
- [34] RIBIÈRE C, PEYRET P, PARISOT N, et al. Oral exposure to environmental pollutant benzo[a]pyrene impacts the intestinal epithelium and induces gut microbial shifts in murine model[J]. **Scientific Reports**, 2016, 6:31027.
- [35] WANG Y, DEVKOTA S, MUSCH M W, et al. Regional mucosa-associated microbiota determine physiological expression of TLR2 and TLR4 in murine colon[J]. **PLoS One**, 2010, 22, 5(10):e13607.
- [36] DERRIEN M, VAUGHAN E E, PLUGGE C M, et al. A human intestinal mucin-degrading bacterium[J]. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, 2004, 54:1469-1476.
- [37] HE S Y, LI X Y, LI C Q, et al. Isoorientin attenuates benzo[a]pyrene-induced colonic injury and gut microbiota disorders in mice[J]. **Food Research International**, 2019, 126:1085-1099.
- [38] ZHANG X, ZHAO Y F, ZHANG M H, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of

- obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats[J]. **PLoS One**, 2012, 7(8):e42529.
- [39] RUEMMELE F M, SCHWARTZ S, SEIDMAN E G, et al. Butyrate induced Caco-2 cell apoptosis is mediated via the mitochondrial pathway[J]. **Gut**, 2003, 52(1):94-100.
- [40] ZHAO Y, LIU H, WANG Q, et al. The effects of benzo[a]pyrene on the composition of gut microbiota and the gut health of the juvenile sea cucumber *Apostichopus japonicus* [J]. **Fish Shellfish Immunology**, 2019, 93:369-379.
- [41] 郎田田, 雷姝敏, 陈红. 肠道菌群与饮食、疾病关系的研究进展[J]. **食品安全导刊**, 2018(3):34.
- [42] HARRIS K L, PULLIAM S R, OKORO E, et al. Western diet enhances benzo[a]pyrene-induced colon tumorigenesis in a polyposis in rat coli (PIRC) rat model of colon cancer[J]. **Oncotarget**, 2016, 7(20):28947-28960.
- [43] BRUCE W R, WOLEVER T M, GIACCA A. Mechanisms linking diet and colorectal cancer: the possible role of insulin resistance[J]. **Nutrition and Cancer**, 2000, 37:19-26.
- [44] DIGGS D L, MYERS J N, BANKS L D, et al. Influence of dietary fat type on benzo[a]pyrene biotransformation in a B[a]P-induced mouse model of colon cancer[J]. **Journal of Nutritional Biochemistry**, 2013, 24(12):2051-2063.
- [45] BARBARO B, TOIETTA G, MAGGIO R, et al. Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on human health [J]. **International Journal of Molecular Sciences**, 2014, 15:18508-18524.
- [46] OWEN R W, HAUBNER R, WURTELE G, et al. Olives and olive oil in cancer prevention[J]. **European Journal of Cancer Prevention**, 2004; 13:319-326.
- [47] BORZÌ AM, BIONDI A, BASILE F, et al. Olive oil effects on colorectal cancer[J]. **Nutrients**, 2018, 11(1):32.
- [48] BANKS L D, AMOAH P, NIAZ M S, et al. Olive oil prevents benzo[a]pyrene (B[a]P)-induced colon carcinogenesis through altered B[a]P metabolism and decreased oxidative damage in Apc(Min) mouse model[J]. **Journal of Nutritional Biochemistry**, 2016, 28:37-50.
- [49] BISHAYEE A. Cancer prevention and treatment with resveratrol: from rodent studies to clinical trials[J]. **Cancer Prevention Research**, 2009, 2:409-418.
- [50] GALINIAK S, AEBISHER D, BARTUSIK-AEBISHER D. Health benefits of resveratrol administration[J]. **Acta Biochimica Polonica**, 2019, 66(1):13-21.
- [51] HUDERSON A C, DEVI P V R, NIAZ M S, et al. Alteration of benzo[a]pyrene biotransformation by resveratrol in Apc^{Min/+} mouse model of colon carcinogenesis[J]. **Investigational New Drugs**, 2019, 37(2):238-251.
- [52] COOKE M S, EVANS M D, DIZDAROGLU M, et al. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease [J]. **The FASEB Journal**, 2003, 17:1195-1214.
- [53] XU Y, LV X J, YANG G L, et al. Simultaneous separation of six pure polymethoxyflavones from sweet orange peel extract by high performance counter current chromatography[J]. **Food Chemistry**, 2019, 15(292):160-165.
- [54] WU J C, TSAI M L, LAI C S, et al. Polymethoxyflavones prevent benzo[a]pyrene/dextran sodium sulfate-induced colorectal carcinogenesis through modulating xenobiotic metabolism and ameliorate autophagic defect in ICR mice[J]. **International Journal of Cancer**, 2018, 15:142(8):1689-1701.
- [55] DECKER M, ARAND M, CRONIN A. Mammalian epoxide hydrolases in xenobiotic metabolism and signalling[J]. **Archives of Toxicology**, 2009, 83(4):297-318.
- [56] 罗成, 李艳, 龙建纲, 等. 异荭草素的药理作用[J]. **航天医学与医学工程**, 2016, 29(5):381-384.
- [57] ANILKUMAR K, REDDY G V, AZAD R, et al. Evaluation of anti-inflammatory properties of isoorientin isolated from tubers of *Pueraria tuberosa* [J]. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2017, (1):1-10.