

# 黴菌毒素對胚胎發育及後代生長的影響

諾偉司國際有限公司 楊志剛 博士

本文主要從黃麴黴毒素、赤黴烯酮、嘔吐毒素等黴菌毒素的物理性狀及其毒性作用尤其在幼齡動物上毒性作用、飼料中黴菌毒素的控制技術、諾偉司推薦方案等方面對黴菌毒素及其解決方案做一綜述。

## 1 黃麴黴毒素的物理性狀

黃麴黴毒素主要由黃麴黴和寄生麴黴的產毒菌株產生的次生代謝產物，其基本結構為二呋喃環並香豆素。根據化學結構、Rf 值等，將黃麴黴毒素分別命名為 B1、B2、G1、G2、M1、M2、P1 等。黃麴黴毒素的毒性與結構有關，凡二呋喃環末端有雙鍵者毒性較強並有致癌性，如 B1、G1、M1。

眾多研究顯示，物料在自然狀態下污染的黃麴黴毒素主要存在 4 種，即 B1、B2、G1、G2，其中以 AFB1 最多，急性毒性及致癌性也以 B1 最強，因此一般以黃麴黴毒素 B1(以下簡稱 AFB1)作為評價物料黃麴黴毒素污染及安全性的主要指標，也是飼料脫毒處理的主要研究物件。

### 1.1 黃麴黴毒素毒性作用

黃麴黴毒素的靶器官是肝臟，為肝臟毒素，其急性毒性約為氰化鉀的 14 倍。長期攝入含黃麴黴毒素的飼料可誘發禽類肝癌、胃癌、腎癌等各種癌症。更為嚴重狀況，毒素可沉積在動物的肝、肌肉、血、乳汁及禽蛋等動物產品中，通過食物鏈從而影響人類的健康。

動物採食 AFB1 污染的飼料，可導致生長速度緩慢，飼料轉化率降低，貧血、胃腸道損傷、免疫抑制等，出現急性、慢性中毒，甚至死亡。AFB1 對家禽影響程度主要與畜禽品種、日齡、接觸 AFB1 的劑量、時間等因素有關。

各種畜禽對它的敏感性不一樣，其順序：雛鴨 > 火雞雛 > 雞雛；仔豬 > 犢牛 > 肥育豬（於炎湖，1992）。火雞對 AFB1 的敏感性強於肉雞，Giambone 等（1984）發現，14 日齡火雞採食 0.4 mg/kg 的 AFB1 35 天時，出現採食量、體增重和飼料轉化率等生產性能指標顯著下降趨勢，而同時期相同日齡的肉雞，在採食 0.8 mg/kg 的 AFB1 時，肉雞只表現中等毒性，未見日增重顯著下降現象。家禽對 AFB1 的敏感性強於豬，其 LD50 是豬的兩倍，但豬的肝臟損傷程度卻比雞嚴重的多。Reddy 等（1984），給肉雞（7~28 日齡）餵飼含 1 mg/kg AFB1 的日糧，餵飼期 21 d 時，肉雞採食量和體增重顯著下降，餵飼期為 7 d（21~28 日齡）或 14 d（14~28 日齡）時，肉雞生長性能未受到顯著影響。孟昭赫等（1979）發現，小雞採食 1.5 mg/kg AFB1 日糧時，第 4 周小雞開始出現肝細胞再生結節，膽管增生及纖維化。Reddy 等（1984）和 Tuckam 等（1994）研究證明：1 日齡肉雞採食 AFB1 0.75 mg/kg 日糧時，28 d 即可出現採食量和體增重顯著下降趨勢。可見 AFB1 影響程度，是長期連續攝入毒素在體內蓄積的結果。

肉種雞採食 AF 後，其後代仔雞免疫機能異常，體液免疫和細胞免疫受到抑制，這是由於 AF 通過母雞轉移至雞蛋中，影響了仔雞胚胎發育期免疫系統的發育(Qureshi 等，1998)。

值得關注之處，家禽黃麴黴毒素中毒早期，對肝臟的損害是肝萎縮而非肝腫大，隨著時間的累積，由於脂肪在肝臟沉積才出現明顯的肝腫大，但其引起肝萎縮的機理尚不清楚（Huff 等，1986）。

## 2 黃麴黴毒素的物理性狀

玉米赤黴烯酮（Zearalenone，ZEA，又稱 F-2 毒素），主要由禾穀镰刀菌產生的一種非類固醇類、具有雌激素活性的真菌毒素（Bennett 和 Klich，2003）。此外，粉紅镰刀菌、尖孢镰刀菌、三線镰刀菌、串珠镰刀菌、黃色镰刀菌以及雪腐镰刀菌等都能產生 ZEA（Christensen 等，1965；Sohn 等，1999）。這種镰孢菌屬真菌可感染很多穀物如玉米、小麥、高粱、大麥、燕麥、動物飼料等（Diekman 和 Green，1992；D'Mello 和 MacDonald，1997）。主要是由於穀物收穫時發生在多雨季節或儲存環境不利情況下滋生真菌毒素的禾穀镰刀菌、大刀镰刀菌和粉紅镰刀菌（Abouzieed 等，1991；Doll 等，2003；Rotter 等，1996）。在冷暖交替時镰刀菌產毒能力較強，秋收季節常有顯著的溫度變化，可為镰刀菌的生長和產毒提供適宜條件（Christensen 和 Kaufmann，1965；李群偉等，1998）。

### 2.1 玉米赤黴希酮毒性

ZEA 在不同動物種類中進行肝臟代謝，代謝產物不同。ZEA 在動物體內主要有兩條生物轉化途徑：1) 在 3 $\alpha$ -和 3 $\beta$ -羥基類固醇脫氫酶的作用下，ZEA 羥基化為  $\alpha$ -ZEA 和  $\beta$ -ZEA；2) 在二磷酸尿苷葡萄糖醛酸基轉移酶的作用下，ZEA 及其代謝產物與葡萄糖醛酸結合（Olsen 等，1981）。在豬和羊體內 ZEA 主要轉化為  $\alpha$ -ZEA，而在牛體內  $\beta$ -ZEA 是主要的肝臟代謝產物（Malekinejad 等，2006）。在人和豬體內，ZEA 被快速吸收並在腸細胞發生代謝，降解為  $\alpha$ -ZEA、 $\beta$ -ZEA、 $\alpha$ -ZAL 和  $\beta$ -ZAL，然後這些降解產物與葡萄糖醛酸結合（JECFA，2000）。部分代謝產物以葡萄糖酸基的形式通過尿排出（Cheeke 等，1998）。ZEA 主要在膽汁和尿中排出，ZEA 及其代謝產物在肝臟和膽汁中的濃度隨著劑量的增加而提高（Doll 等，2003）。

在所有種類動物中，豬對 ZEA 最敏感，而青春期前的豬最敏感（EFSA，2004；Zinedine，2007）。較高劑量 ZEA（50~100 mg/kg）影響母豬懷孕、排卵、胚胎定植、胎兒發育和新生仔豬的生命力（Price 等，1993）。Ruddick 等（1976）研究發現，10 mg/kg ZEA 可顯著降低胎兒重。Farnworth 等（1981）報導，幼齡雌性仔豬以口服劑量分別為 0、3.5、7.5 或 11.5 mg/kg BW 的 ZEA，7 d 後服用 ZEA 的仔豬均發現外陰陰道炎和生殖道不同程度腫大。Long 和 Diekman（1984）給妊娠 2~15 d 的母豬餵飼含 ZEA 分別為 5、15 或 30 mg/kg（採食量 1.8 kg）的日糧，結果與對照組相比發現，採食含 0、5、15 或 30 mg/kg ZEA 日糧的母豬活仔數顯著降低。Nikaido 等（2004）研究發現，在妊娠期 15 d 分別皮下注射 0.5 或 10 mg/kg/d 的 ZEA 4 d，研究了產前攝入 ZEA 對產後仔豬生殖器和乳腺發育的影響，觀察到陰道角化和黃體缺乏，10 mg/kg 組乳腺發育緩慢。薑淑珍（2010）發現，3.2 mg/kg ZEA 處理中的母豬在第 7 天開始出現陰戶紅腫，而在 24 天時，3.2 mg/kg ZEA 處理組仔豬的陰戶長度、寬度、高度和面積顯著高於對照組。離乳仔豬日糧添加 3.2 mg/kg 水準的 ZEA 顯著增加仔豬肝臟和腎臟器官指數（ $P < 0.05$ ），進一步證實 ZEA 的雌激素效應。ZEA 及其代謝物  $\alpha$ -ZOL 在動物體內和體外（Kuiper 等，1997）通過 ER（Nikov 等，2000）啟動雌激素反應基因的轉錄。薑淑珍（2010）報導，2.0 和 3.2 mg/kg ZEA 處

理仔豬血清和肝臟中 SOD 和 GSHPx 的活性顯著低於對照組，顯示 ZEA 誘導肝臟和其它器官損傷，因此降低了仔豬清除氧自由基的能力。

### 3 嘔吐毒素的物理性狀

DON 毒素主要由禾穀镰刀菌和黃色镰刀菌產生，DON 毒素在大麥、小麥、玉米、燕麥中含有較高的濃度，而在黑麥、高粱的濃度較低。DON 代謝迅速，分佈於機體各器官，以肝臟中含量最高，但未見明顯蓄積現象。DON 一般從尿液排出，尿液是其最主要的排泄途徑。同時，DON 還可經膽汁排泄，且經膽汁排泄的很少在腸道中再吸收，絕大部分隨糞便排出。

#### 3.1 DON 毒素毒性作用

DON 的急性毒性與動物種類、年齡、性別和給藥方式有關。如馬、豬、猴和鴿子對毒素很敏感，很易出現中毒現象，但成年的雞、鴨就非常不敏感。雄性動物相比較敏感。DON 具有很強的細胞毒性，它對原核、真核細胞及腫瘤細胞等均有明顯的毒性影響，尤其對生長較快的細胞如胃腸道粘膜細胞、淋巴細胞、胸腺細胞、脾細胞、骨髓造血細胞等均損傷有現象，並抑制蛋白質的合成。急性中毒症狀主要是食欲下降、豎毛、站立不穩、反應遲鈍、嘔吐等。豬對此最敏感，尤其母豬，主要表現為採食量降低，嚴重時表現為拒食和嘔吐。豬對 DON 的致吐作用最敏感，約為其他動物的 100-200 倍。致嘔吐作用的機理除 DON 對粘膜的刺激作用外，同時還有對中樞神經的作用。

日糧中含 6 mg/kg DON 時，離乳仔豬的採食量下降 23 %，含 10 mg/kg 時完全拒食，濃度更高時甚至出現嘔吐；含 3.6 mg/kg 的 DON 時，生長豬的採食量降低 20 %；DON 對家禽的危害沒有像對豬那樣嚴重，5 mg/kg DON 對肉雞和蛋雞沒有影響，濃度超過 116 mg/kg 時才影響肉仔雞的採食量和生長。Vesely 研究發現，DON 對於 3 日齡雞胚的毒性大約經過 8 d 孵化後發現 DON 的胚胎毒性劑量範圍很窄，僅為 1~3 mg/kg，並發現實驗組雞胚頭部出現畸形、身體發育畸形，畸形發生率明顯高於對照組。Rotter 等（1994）對離乳仔豬研究發現，豬的皮膚溫度隨 DON 濃度的增高而呈直線下降，同時還觀察到拒食反應、甲狀腺體積縮小、血管粘膜改變、白蛋白升高而  $\alpha$ -球蛋白降低、白蛋白/球蛋白比值增高、免疫應答延遲等現象。DON 不影響白細胞計數，顯著影響血清中 IgA 濃度。自由採食 DON 污染飼糧的豬的氨肽酶（AP）濃度顯著降低（Goyarts 等，2005）。Rotter 等（1994）報導，仔豬餵飼自然污染 DON 的玉米飼糧時，隨飼糧中毒素濃度的增加胃粘膜增厚，皺褶加深。Awad 等（2004）研究發現，肉雞餵飼 5 mg DON/kg 日糧 21 d 時，小腸重和腸道形態明顯受到影響，尤其十二指腸的腸絨毛表現為短而細。

### 4 飼料中黴菌毒素的控制技術

飼料中黴菌毒素的控制可從以下幾種方法控制：①控制飼料的原料品質；②控制飼料加工過程，尤其控制好飼料的水分及高溫制粒後的冷卻過程；③控制好飼料的貯藏環境；④在飼料中加入足夠的防黴劑；⑤在飼料中加入黴菌毒素脫毒/吸附劑預防等。

#### 4.1 活性炭

活性炭表面為惰性表面，對非極性物質吸附性較強，能吸附黃麴黴毒素等極性較強的黴菌毒素。但飼料添加活性炭時外觀會變黑變暗，不利於銷售。同時活性炭價格昂貴，導致飼料成本提高，性價比較低。

#### 4.2、鋁矽酸鹽類礦物

目前有多種物質可以用於黴菌毒素的吸附，這些通過物理吸附作用來脫毒的物質是通過釋放自由能來提供吸附所需能量的。最重要的吸附特徵是這些吸附劑的物理結構，包括它的總電荷量、電荷的分佈、孔隙的大小及可用的表面積（比表面積）。

大量研究顯示，水合鋁矽酸鈉鈣對其它幾種主要的黴菌毒素吸附能力不是太好，如對玉米赤黴烯酮、赭麴黴毒素、T-2 毒素吸附效果不佳。這是因為黴菌毒素是一大類具有不同功能團的複雜有機化合物，不同的黴菌毒素具有完全不同的理化性質。對矽藻土的吸附性能研究顯示，它對各種毒素的吸附力排序是：黃麴黴毒素 B1>柄麴黴毒素>黃麴黴毒素 M1>T-2 毒素>玉米赤黴烯酮及赭麴黴毒素。

對鋁矽酸鹽類表面基團或電荷分佈進行適當改性之後，可以使新形成的物質獲得新的理化特徵，從而改善其對其它黴菌毒素的吸附能力。如蒙脫石經過十六烷基吡啶或十六烷基三甲銨處理後，蒙脫石礦物表面疏水性能提高，所以對疏水性的玉米赤黴烯酮有更高的親和力，對玉米赤黴烯酮的吸附能力大大提高。通過適當的改性，則有可能使它們具有更廣泛的吸附能力。

#### 4.3 有機吸附劑

酵母或酵母的細胞壁成分也作為黴菌毒素吸附劑使用。酵母細胞壁對毒素的吸附能力要明顯強于酵母的全成分，這說明酵母細胞壁的特殊結構對黴菌毒素產生吸附力。酵母細胞壁上的多糖、蛋白質和脂類產生的特殊結構，通過氫鍵、離子鍵和疏水作用力對黴菌毒素產生吸附力。試驗顯示，酵母細胞壁可以吸附 2.7 mg/g 玉米赤黴烯酮，並且這種吸附平衡可以在 10 分鐘內達到，在這一點它比鋁矽酸鹽類吸附劑有優勢。

葡甘露聚糖（EGM）是從酵母細胞中提取出的功能性碳水化合物。EGM 有很大的表面區域，1 kg 的 EGM 有相當於 2.2 hm<sup>2</sup> 的表面區域。其表面富含不同孔徑的孔穴，用以大面積地捕捉不同種類的黴菌毒素。Swamy 等（2002）試驗結果顯示，葡甘露聚糖對鐮刀菌產生的毒素有一定的脫毒作用。

從現有的研究來看，任何一種單一的吸附劑都不能將所有黴菌毒素都吸附（因為不同黴菌毒素分子有不同的理化性質）。但通過將不同類型的吸附劑進行適當配比或對吸附劑進行改性將是一個很好的研究方向。

### 5 諾偉司推薦方案

5.1 SOLIS 含有獨特的層狀矽酸鹽礦物質粘土組合物。SOLIS 巨大的比表面積使得 SOLIS 在低添加量下極其有效。SOLIS：作為您預防黴菌毒素措施的一部分。SOLIS 是一種含有水合鈉鈣、鋁矽酸鹽的獨特的礦物質混合物。SOLIS 是一種經濟有效的用於管理動物飼料中黴菌代謝產物（黴菌毒素）風險的產品。

接下來的體外 (Fig. 3) 和體內 (Fig.1, Fig. 2) 實驗顯示, SOLIS 能夠有效地減少黴菌毒素造成的不利影響, 同時不會對日糧中維生素的吸附產生負面效果。

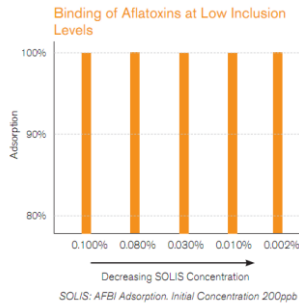


Fig. 1 (test tube) In vitro study shows SOLIS can adsorb 100% of aflatoxin even at a low inclusion of 0.002%

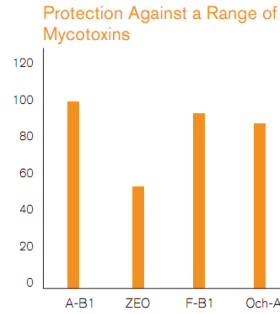


Fig. 2 Toxin Levels: 1ppm, SOLIS dosage: 1 kg per ton

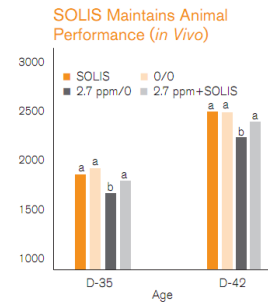


Fig. 3 Body Weight Maintained in in vivo Challenge Trial

5.2 **SOLIS MOS** 是含酵母、酵母細胞壁衍生物和抗結劑的一個生物活性複合物 (Fig.4) 。**SOILS MOS** 是一個具有廣譜吸附力的螯合劑, 維持豬體健康的免疫系統。**SOLIS MOS** 能有助於維持面臨黴菌毒素危害的豬的生產, 繁殖和健康。**ZORIEN@ MOS** 供家畜生產中使用的酵母飼料添加劑, 是從釀酒酵母細胞壁上的精選片段中提取出來的含有甘露寡糖,  $\beta$ -葡聚糖 (1-3/1-6) 的一種益生菌產品。研究顯示飼料如 **ZORIEN@ MOS** 的產品可以通過提升動物機體的自然防禦能力來幫助生產者最大程度地改善動物的性能和獲得利潤。密蘇里大學研究顯示, **SOLIS** 對飼料含有黃麴黴毒素的日糧的動物體增重有著積極的效果。這顯示在緊迫期間使用 **SOLIS** 可以獲得益處。

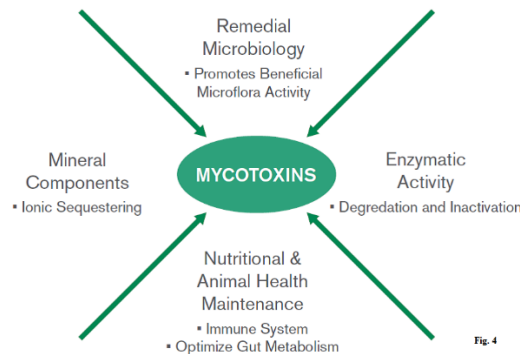


Fig. 4