

镰刀菌毒素与某些疾病的关系

章 红 李季伦

罗 毅

(北京农业大学生物学院, 北京 100094)

(中国军事医学科学院药物毒理研究所, 北京 100850)

摘要 本文概述了某些镰刀菌毒素急性中毒后引起大牲畜霉玉米中毒、人食物中毒性白细胞缺乏症及赤霉病麦中毒症等疾病;亚急性中毒可能导致人的大骨节病和克山病;慢性中毒则可能致癌。强调自然界中镰刀菌毒素对人畜健康的危害。

关键词 镰刀菌毒素, 疑似马脑脊髓炎, 大骨节病, 克山病。

镰刀菌毒素是镰刀菌属(*Fusarium*)中多种真菌所产生的次生代谢产物^[1,2]。根据联合国粮农组织(FAO)和世界卫生组织(WHO)联合召开的第三次食品添加剂和污染物会议资料,已将镰刀菌毒素问题同黄曲霉毒素一样,被看作是自然发生的最危险的食品污染物,列入当前国际最重要的研究课题之一。镰刀菌中毒是指产毒真菌在自然界,主要是在粮食或饲料上腐生或寄生后产生了毒性代谢产物或毒素。这些毒素一般说来抗热能力相当强,通过一般的烹调手段毒素不能被破坏。如果食品或饲料是用带毒的粮食或草料所制备,那么,当人畜吃进这些食物或饲料,根据所污染的真菌毒素的性质和摄入量以及机体的敏感性,就可能发生不同种类和程度的急性、亚急性或慢性中毒。

1 镰刀菌所引起的人畜急性中毒症

1.1 大牲畜霉玉米中毒症

驴、马、骡等大牲畜食霉玉米后所引起的中毒情况,国际上已有文献报道。我国也多次发生大牲畜霉玉米中毒^[3],其症状被称为“疑似马脑脊髓炎”(Leukoencephalomalacia, LEM)在 1980—1982 年间,东北部分地区也发生骡马等大牲畜霉玉米中毒的严重情况,死亡率达到 50%,给当地造成严重的经济损失。

大牲畜霉玉米中毒后,其临床诊断的特征以神经症状最为明显。一般病例为神色沉郁、迟钝或兴奋、狂躁交替出现,视力减退或消失,吞咽困

难,四肢麻痹蹬地打转,体温无异常。这些大牲畜中毒的前驱症状并不明显,一旦出现症状,病程急者 2—3h 死亡,慢者死于 2—3d 或 10d 后。

从致大牲畜中毒的霉玉米中分离出串珠镰刀菌(*Fusarium moniliforme*)等。最近已由南非的 16 名科学家确证真正的病原是串珠镰刀菌及其所产生的毒素即腐马素(Fumonisin)^[4]。Marasas W. F. O. (1988)用 Fumonisin B₁ 静脉注射马可产生疑似马脑脊髓炎症状^[5]。由此推断,由于发霉玉米中腐生有串珠镰刀菌等真菌,大牲畜吃进霉玉米中的 Fumonisin B₁ 等毒性代谢产物后中毒死亡。

1.2 食物中毒性白细胞缺乏病 (Alimentary Toxic Aleukia. ATA)

此病自 19 世纪以来在苏联就陆续发生。第二次世界大战期间,本病发生更加严重,死亡率极高,造成了成千上万人的中毒和死亡。由此,该病引起人类的广泛注意。

通过对奥伦堡地区的调查发现,ATA 病主要发生于农业区,在第二次世界大战时期及战后几年,由于西伯利亚西部地区近于灾荒,居民不得不去捡那些被雪覆盖着的、遗留在田地里的农场过冬的发霉粮充饥。ATA 病发作时,皮肤出现典型的出血斑点,坏死性咽喉炎、极度的白细胞减少、粒性白细胞缺乏病以及多发性出血、败血症、骨髓衰竭乃至死亡。

经过分析,发现越冬粮食中镰刀菌和芽枝霉属(*Cladosporium*)明显多,其中拟枝孢镰刀菌(*F. sporotrichioides*)和梨孢镰刀菌(*F. poae*)最多见,毒性也最强。Mirocha 等曾对越冬粮食样品进行分析,检测到 T-2 毒素。因此认为,以 T-2 毒素为主的镰刀菌毒素导致 ATA 病的可能性很大^[6]。

1.3 赤霉病麦中毒症(Fusariotoxicosis)

早在 19 世纪末,苏联远东地区就曾发生由霉坏的谷物引起的人、家畜的中毒病,其主要症状为明显无力、头痛、头晕、呕吐、腹泻和中枢神经系统的严重紊乱。苏联称此病为醉谷病。此病在我国南方和北方的一些地区都有不同程度的发现。特别是我国长江沿岸一带气候湿润,温度适宜,经常发生人畜食用被赤霉菌污染的粮食中毒的事件。以后的研究发现,小麦赤霉菌(*Gibberella fujikuroi*)是此种中毒病中的主要产毒真菌。其中以禾谷镰刀菌(*F. graminearum*)为主。它可产生具有致呕作用的赤霉病麦毒素,即脱氧雪腐镰刀菌烯醇(Deoxynivalenol, DON, 又名呕吐素,即 Vomitoxin),在加拿大^[7]、美国和欧洲一些国家^[8]的赤霉病麦(玉米)中均检测到了 DON。在广西也发生过误食赤霉病麦引起的中毒事件, DON 含量最高达 40×10^{-6} ^[9]。

镰刀菌毒素除能导致上述各种人畜的急性中毒症以外,还能导致一些其它疾病,如牛烂蹄病等^[10,11]。丁烯酸内酯(Butenolide)是导致牛烂蹄病的一种毒素,这类真菌代谢产物给农牧经济造成了极大的影响。

2 镰刀菌毒素致人亚急性中毒症

镰刀菌毒素引起的亚急性中毒而导致一些地方病的发生,目前在我国已逐步引起人们的注意。在这些地方病中,值得提到的是大骨节病和克山病。

2.1 镰刀菌毒素致大骨节病

镰刀菌毒素致大骨节病说是前苏联人于 30 年代提出来的,曾引起许多争议,迄今尚未定论。在我国,大骨节病是长期困扰我国北方 10 多个省区的地方病。杨建伯^[12]等对镰刀菌致大骨节病的问题进行了系统深入的研究。发现在黑龙江

省的大骨节病区,经常可见水源相同但口粮来源或种类不同而导致患病率明显不同;食用病区自产小麦、玉米的发病。他们认为病区自产小麦、玉米是病因进入人体的主要途径。对病区产玉米、小麦进行微生物学检查,发现病区粮食受田间镰刀菌的污染甚为严重,优势菌为尖孢镰刀菌(*F. oxysporum*),可使实验动物出现关节软骨的变性与坏死,其形态与人类大骨节病极为相似。

1982 年,我国大骨节病重病区的陕西省永寿县大骨节病病情显著上升。调查结果表明,1981 年该病区粮食中镰刀菌有较高的检出率。玉米中的优势菌株为串株镰刀菌。人们食用这种含有致大骨节病毒素的粮食,导致了 1982 年病情上升。因此,调查报告^[13]认为有毒镰刀菌产生的毒素为大骨节病的致病因子。冯国忱^[14]对大骨节病区产的玉米进行分析,结果在 30 个样品中有 22 个检测到丁烯酸内酯的类似物,浓度范围为 0.02—0.40mg/kg。而非病区产的玉米 28 个样品中无一检出有丁烯酸内酯及其类似物。中国科学院生态环境研究中心^[15]从病区水中提出了腐植酸以及从病区粮食中分离出尖孢镰刀菌所产生的毒素,都能损伤软骨细胞,因此认为腐植酸和镰刀菌导致了大骨节病,是致病因子,而硒和某些氧化剂能保护软骨细胞免受损伤,是保护因子。罗毅^[16]在大骨节病区的玉米和小麦中检测到 5 种镰刀菌毒素:脱氧雪腐镰刀菌烯醇、15-乙酰雪腐镰刀菌烯醇(15-ADON)、3-乙酰雪腐镰刀菌烯醇(3-ADON)、雪腐镰刀菌烯醇(Nivalenol, NIV)和玉米赤霉烯酮(Zearalenone, Zea),各毒素的污染率的平均水平在病区和非病区之间有显著差异。

从上述研究结果可以看出,镰刀菌所产生毒素可能是导致大骨节病的病因之一。

2.2 镰刀菌毒素致克山病

克山病是一种原因不明的地方性心肌病。自 1935 年在我国黑龙江克山县及其邻近地区爆发以后,新病区不断发现,至今在我国 17 个省市、自治区已有流行发生,严重危害人民健康。有关克山病的病因学说主要有两个:生物病因说和非生物病因说。生物病因说认为本病是由于真菌中

毒或病毒感染;非生物病因说则主要认为是缺硒。国内学者对此做了大量研究工作。中国医学科学院流行病学研究所郭可大 50 年代末 60 年代初曾提出了真菌毒素中毒学说,尔后一些研究单位用真菌污染的粮食及病区饮水做了动物实验,证明有些菌粮和饮用水可使受试动物心肌产生肌溶性坏死等病变。郭可大等对山东等几个克山病重病区作了实地调查后认为,克山病的病因很可能主要由食用发霉粮食所引起的真菌毒素中毒。克山病的地区性分布主要取决于病区的土壤类型、粮食种类、毒性真菌区系以及气候条件。受着自然生态、生产、生活和机体状态变动着的因素所制约。如潮湿的土壤适合真菌生长,落后的收割方式使粮食易受土壤中镰刀菌污染,加上收获季节多雨粮食潮湿适合镰刀菌生长和产毒。

章红等^[17]用从克山病重病区陕西省黄龙县的霉玉米中分离出串珠镰刀菌胶孢变种(*F. moniliforme* var. *subglutinans*)进行产毒培养,得到串珠镰刀菌素(*moniliformin*)为水溶性。发现该毒素在受试动物没有明显表现出中毒症状的情况下,可使位于室间隔、乳头肌和左心室内层的心肌细胞膜通透性增加。并证明给纯毒素前给适量的硒,可在一定程度上降低毒性;但先给毒素后给硒,则加强毒素毒性。认为,串珠镰刀菌素造成实验动物心衰死亡的主要原因可能是:首先破坏细胞膜(包括线粒体膜)完整性;使线粒体内的产能代谢中的关键酶之一——丙酮酸脱氢酸系失活或活性降低,继而使 ATP 的产生减少,造成心脏不可逆损伤,最终死亡。提出克山病致病因子可能是存在于病区粮食和水中的串珠镰刀菌素。最近,乔惠理等人采用食性、心脏大小及心血管循环系统与人类相似的小型猪为实验动物用串珠镰刀菌素做亚急性毒性实验,发现心电图有改变,并见各实验猪心肌均有不同程度的变性、坏死、微小血管内透明血栓形成,指出心肌的这些病变与人类克山病的心肌病变特点有相似之处^[18]。陈兰英进行体外实验证明,串珠镰刀菌素钾盐浓度在 1.0、6.0 和 16.0 mmol/L 对大鼠心肌谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)有抑制作用,其剩余活性分别为 89.4%、65.2%和 47.9%^[19]。姬政

等人(1991)在云南和陕西两克山病区大米和玉米中均检出串珠镰刀菌素,而北京大米中未测到^[20]。这些结果为克山病毒素致病说提供了重要依据。

对于克山病的病因说,目前虽无定论,还需做大动物如小型猪的慢性毒性试验,以最终模拟出人的克山病,但根据克山病发病呈明显波浪性的现象表明,该病为生物致病的可能性很大。其中以串珠镰刀菌素致病可能性更大。

3 镰刀菌毒素致人、动物慢性中毒

近年来,镰刀菌及其毒素的致癌、致畸、致突变的潜在危害越来越受到关注,特别是产毒真菌及其毒素对某些动物的致癌作用,一般属于长期多次,少量吃进后引起的慢性毒,这种在动物自然发生(如鱒鱼肝癌)或实验室致癌瘤(如黄曲霉毒系 Aflatoxin)使多种实验动物形成各种癌瘤的规律是否在一定程度上适用于人体癌瘤的发生、发展,是许多医学科学工作者从多方面深入探讨的重要问题。

Marasas 等(1984)用在南非食管癌高发区的屈朗斯凯地区的玉米中分离到的串珠镰刀菌产毒培养^[21],该培养物可引起大鼠肝细胞癌和肝小管癌。串珠镰刀菌致癌问题尤其引起人们的重视。有关串珠镰刀菌与食管癌的关系,到目前为止还未有人分离出致癌原,但南非科学家已经分离出一个诱变原,称为镰刀菌素 C(*Fusarin C*)。这种诱变原在南非屈朗斯凯地区和我林县食管癌高发区的霉粮中存在。据甄应中等报道,串珠镰刀菌是污染林县的最常见真菌之一。而 *Fusarin C* 的产生菌主要是串珠镰刀菌。Farber. J. M 和 Sanders. G. W 调查了北美的 *Fusarin C* 产生菌。发现 16 株 *F. moniliforme* 中有 13 株产生此毒素。产生量为 18.7—332.0 μg/g 霉玉米。但未发现 *F. moniliforme* Var. *subglutinans* 可产生 *Fusarin C*。另一方面,*Fusarin C* 很不稳定,特别需注意避光,所以也有人认为由它引起癌症可能性很小。

近来在南非分离到的串珠镰刀菌中又出现了 Fumonisin B₁、B₂^[22,23],在大鼠上试验发现它为恶性肿瘤诱发因子。对此毒素的研究正在进一步

深入进行。

在我国,夏求洁从林县食管癌病户及田地里收割的粮食中鉴定出一组镰刀菌毒素,发现这些毒素在极低剂量时(1ng/ml)起,即可引起细胞染色体畸变。当剂量增大时,均见有细胞毒作用,认为林县玉米等粮食中镰刀菌毒素与国内外食管贲门癌低发区主食比较,其含量明显高,种类明显多,这与食管、贲门癌发病率呈正相关。罗毅在林县食管癌病人家收集的玉米中检出 4 种镰刀菌毒素: DON、15-ADON、NIV 和 Zea。初步提出这些毒素可能与食道癌发生有关^[24]。

综上所述,一些镰刀菌的有毒代谢物具有明显的致癌作用,尤其当人畜长期食用被这些可产生致癌毒素的真菌污染的粮食以后,得癌症的可能性增加。但是由于分析技术的问题目前还不能达到在这些自然界的粮食中完全有效地直接检测出致病、致癌毒素,以致于到目前为止虽然这类真菌污染的粮食确有致癌作用但还不能最后确定这类毒素为致癌原。

近年来,由于人民生活水平的提高,已不再吃肉眼可见发霉的粮食,但这些粮食作为家禽、家畜的主要饲料,有可能威胁畜牧业的发展。粮食和饲料的防霉和去毒问题成为目前最迫切需要解决的问题之一。急需采取一种成本低、方法简便、取材容易的对发霉粮食和水源有效去毒的方法。李季伦等人的工作已证明漂白粉、臭氧等可有效地去除水中串珠镰刀菌素。5% H₂O₂ 水溶液喷雾可有效地去除粮食中串珠镰刀菌素。

目前从自然界中粮、饲料及一些植物中已分离到多种镰刀菌株并在实验室条件下进行产毒培养,分离得到镰刀菌及其它一些真菌产生的镰刀菌毒素有 70 多种,但从自然界中直接检测到的镰刀菌毒素却为数不多,这并不意味着这类毒素在自然界存在有限,而是由于这类毒素的生成受自然环境条件的影响甚大,如湿度、温度、所在区域以及物理化学诸因素的影响。因此,不同环境条件下生成的毒素品种及数量不同;同一环境,不同条件下生成的毒素品种也不同;即使在相同条件下,微小的变化也能导致毒素的改变。因此,毒素浓度很低,检测方法不适合等均是造

成检测出来的毒素品种为数不多并且变化大的原因。往往检测到的毒素浓度并不在可使人畜中毒的范围,但确实引起了人畜中毒,这说明自然界存在着不只这些少数几种镰刀菌毒素,其它毒素可因含量低而用目前的分析方法还不能将其进行有效的检测,但它们混合在粮食和饲料中因协同作用加强了对人畜的毒害作用^[25]。毫无疑问,镰刀菌毒素在自然界的广泛存在表明了它们对人畜健康的危害性。它们是最重要的天然毒物之一。人们不可掉以轻心。

参考文献

- 1 Cole R J et al. . Handbook of Toxic Fungal Metabolites. New York: Academic Press. 1981; 893
- 2 角田广等合著. 孟昭赫等译. 真菌毒素图解. 北京: 人民卫生出版社. 1983; 155
- 3 孟昭赫等. 真菌毒素研究进展. 北京: 人民卫生出版社. 1979; 6
- 4 Mycotoxicology Newsletter. 1990. 1(1): 1
- 5 Marasas W F O et al. . J. Vet. Res. . 1981. 48; 129
- 6 Mirocha C J et al. . Appl. Microbiol. 1973. 26; 719
- 7 Vesonder R F et al. . Eur. J. Appl. Microbiol. Biotechnol. 1979. 8; 237
- 8 Karppannar Eva et al. . J. Agric. Sci. . Finl. 1985. 57(3); 195
- 9 广西食品卫生监督检验所. 广西医学. 1990. 3(3); 205
- 10 汪昭贤. 兽医科技杂志. 1982. 10; 31
- 11 罗毅. 真菌学报. 1993. 16(1); 70
- 12 杨健伯等. 中国地方病杂志. 1989. 8(3); 134
- 13 中共中央地方病防治领导小组. 永寿大骨节病科学考察文集. 北京: 人民卫生出版社, 1984
- 14 冯国忱等. 中国地方病学杂志. 1987. 6(5); 266
- 15 张智. 科技日报. 腐植酸镰刀菌导致大骨节病. 1月6日. 1987
- 16 罗毅. 中国地方病防治杂志. 1992. 16(2); 71
- 17 章红. 李季伦. 微生物学报. 1989. 29(2); 93
- 18 乔惠理. 中国地方病学杂志. 1991. 10(5); 258
- 19 Chen-L-Y et al. . Mycopathologia. 1990. 110(2); 119
- 20 姬政. 刘文. 梁晓天. 中华医学杂志. 1992. 71(1); 14
- 21 Marasas W F O et al. . Int. J. Cancer. 1984. 34; 383
- 22 Gelderblom W C A et al. . Appl. Environ. Microbiol. . 1988. 54; 1806
- 23 Alberts J F et al. . Appl. Environ. Microbiol. . 1990. 56(6); 1729
- 24 Luo yi. Appl. Environ. Microbiol. . 1990. 56(12); 3723
- 25 Jelinek C K. Pohland A E. Wood G E. J. Assoc. off. Anal. Chem. 1989. 72(2); 223

Abstracts

Chinese Journal of Environmental Science

Sci. 15(1), 1994, pp. 61—64

Four ways for removing inhibitive synthetic organics from an anaerobic system, including anaerobic degradation, sorption onto sludges, volatilization and washout are reviewed in this paper. Based on the relationship of interaction equilibrium between micro-organism communities in the anaerobic system, a reversible mechanism of the anaerobic inhibition by synthetic organics is analysed, and the diagram types of the reversible mechanism of inhibition are also proposed.

Key words: anaerobic digestion, synthetic organics, reversible mechanism of inhibition.

Relationship between *Fusarium* Toxins and Some Diseases. Zhang Hong, Li Jilun (College of Biological Sciences, Beijing Agricultural University, Beijing 100094); *Chin. J. Environ. Sci.*, 15(1), 1994, pp. 65—68

In this article reviewed were the acute, subacute and chronic poisonings of some *Fusarium* Toxins to animal and human beings. Acute *Fusarium* toxins poisoning can cause Leukoencephalomalacia (LEM), Alimentary Toxic Aleukia (ATA), Fusariotoxicosis, etc; subacute poisoning causes Kashin-Beck's disease and Keshan disease; and chronic poisoning may cause cancers. It is emphasized that *Fusarium* Toxins in nature are very dangerous to the health of both animal and human beings.

Key words: Leukoencephalomalacia (LEM), Kashin-Beck's disease, Keshan disease.

Progress and Research Needs in Flocculation Science.

Chang Qing (Department of Environmental Engineering, Lanzhou Railway College, Lanzhou 730070); *Chin. J. Environ. Sci.* 15(1), 1994, pp. 69—72

In this article reviewed are some important progresses in flocculation area, including those in design and operation diagram, physical model for rapid mixing, determination of optimum coagulant dosages, inorganic polymeric coagulants, selection of optimum treatment configuration. Some research needs were presented, including model research, descriptive work, optimal process design, and development of new coagulants.

Key words: coagulation, flocculation.

Analysis of The Combined Effects of Exposure to Multiple Pesticides on Fetal Development. Pan Xiaoqin (Dept. of Environmental Health, Tongji Medical University, Wuhan 430030); *Chin. J. Environ. Sci.*, 15(1), 1994, pp. 73—74

In this paper analysed are the data from a prospective epidemiological investigation on women

whose pregnancy outcomes occurred during the period 1988—1989 in a defined rural population (about 120000 in total) in Yingchen county. There were 5674 women studied. According to the numbers of the pesticides which had ever been used by their families during their gestation period, the subjects were classified into eight cohorts and the relative risks for occurring various adverse pregnancy outcomes of each cohort were calculated. The results showed that the more the numbers of pesticides exposed, the more the risk for occurring spontaneous abortion and birth defect. There might be existed dose-response relationship between the numbers of pesticide categories and the adverse effects on fetal development. It is concluded that multiple pesticides used simultaneously could have interacted with each other. Such combined effects were more significant during the earlier stage of pregnancy.

Key words: pesticide, pregnancy outcome, interaction, combined effect.

Investigation into the Effects of Environmental Noise on the Health of Population Living Around Coal Mines. Fu Changying, Wu Zhengyi (Shanxi Provincial Institute for Labor Health and Occupational Disease, Taiyuan 030012); *Chin. J. Environ. Sci.*, 15(1), 1994, pp. 75—78

To refer to PRC's standard for environmental noise, two groups of population which exposed to the noise above 50 dB(A) and below 50 dB(A) were selected from Guandi coal mine in western mountain region, Taiyuan, and 256 men above 16 years old were taken as the investigative subjects in this study. The results of measurement were that the greatest values of environmental noise measured outdoor and indoor were 75 dB(A) and 63 dB(A), respectively. All of these values have exceeded the PRC's standard for environmental noise. Therefore, the results shown that living, working and studying under this condition have injured effects on population's nerve system and hearing to a certain extent and the injury extent was associated closely with living-years. The positive rate of neurasthenia in population living for above 10 years and exposed to above 50 dB(A) was 34.28%, while that exposed to below 50 dB(A) was 13.35%, the hearing injury of voice frequency in population living for above 10 years and exposed to 50 dB(A) was 34.7% while that living for below 10 years was 29.59% and there were statistically significant differences between both above at $P < 0.05$.

Key words: population, noise intensity, environmental noise in coal mine, health damage.