

真菌毒素与

人体健康

ZHENJUN DUSU YU RENTI JIANKANG

主 编 李群伟



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS



真菌毒素

与

人体健康

ZHENJUN DUSU YU RENTI JIANKANG

主 编 李群伟
编 委 李群伟 李晓梅 侯海峰
范 华 石俊环



北 京

图书在版编目(CIP)数据

真菌毒素与人体健康/李群伟主编. —北京:人民军医出版社,
2005.1

ISBN 7-80194-494-1

I. 真… II. 李… III. 真菌霉素—影响—健康 IV. R966.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 098218 号

策划编辑:焦健姿 加工编辑:海湘珍 责任审读:李 晨
版式设计:张丽霞 封面设计:龙 岩 责任监印:陈琪福
出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店
通信地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号 邮编:100842
电话:(010)66882586(发行部)、51927290(总编室)
传真:(010)68222916(发行部)、66882583(办公室)
网址:www.pmmp.com.cn

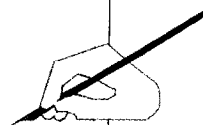
印刷:北京国马印刷厂 装订:京兰装订有限公司
开本:850mm×1168mm 1/32
印张:6.5 字数:161 千字
版次:2005 年 1 月第 1 版 印次:2005 年 1 月第 1 次印刷
印数:0001~3000
定价:18.00 元

版权所有 侵权必究
购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换
电话:(010)66882585、51927252

内 容 提 要

真菌毒素主要存在于粮食(包括其制品)、水果、饲料及蔬菜中,人、畜食入即可引起急、慢性中毒,而且真菌毒素与人类某些慢性病、地方病关系密切,甚至可能是引起人类某些肿瘤的原因之一,严重威胁着人、畜健康。有鉴于此,本书选择与人类健康关系密切、研究较为详尽的几种毒素,包括黄曲霉毒素、赭曲霉毒素、玉米赤霉烯酮、脱氧雪腐镰刀菌烯醇、T-2毒素、雪腐镰刀菌烯醇、黄绿青霉素、富马毒素、串珠镰刀菌素和贝类毒素等,重点介绍毒素的理化性质、产毒菌株、产毒条件、污染水平、毒性及代谢以及预防、控制等内容,具有实用价值和指导意义。可供流行病学、食品卫生学等有关研究人员参考,也可作为相关专业研究生教材使用。

责任编辑 焦健姿 海湘珍



前言

俗话说：“民以食为天”。人必须不断地从各种食物中摄取营养物质以维持生长发育和生命活动之所需，然而，事物都是一分为二的，饮食不当或不卫生同样也可以导致各种疾病，损害健康，即所谓的“病从口入”。

真菌毒素是由真菌产生的，主要存在于粮食(包括其制品)、水果、饲料及蔬菜中的一大类具有生物活性的物质，人、畜食入即可引起急、慢性中毒，历史上曾发生多起真菌毒素导致的人畜急、慢性中毒事件。近来的研究表明，真菌毒素与人类某些慢性病、地方病关系密切，甚至可能是引起人类某些肿瘤的原因之一。随着社会的进步，经济的发展，人均寿命的延长，人类疾病谱和死亡谱已经发生了重大变化，一些慢性病日益凸显出来，受到越来越多的研究者的关注。1973年联合国粮农组织(FAO)和世界卫生组织(WHO)联合召开国际研讨会，会上把真菌毒素列为最危险的谷物天然污染物，同时建议把这一研究方向列为研究重点。

因饮食不当或不卫生导致的疾病大致上可分为传染病、寄生虫病、饮食习惯病和急、慢性中毒病等几大类，如果说我们对传染病、寄生虫病的研究已经比较清楚的话，那么，对真菌毒素所导致的急、慢性中毒症的研究还远远不够。真菌毒素种类庞大，毒性作用机制不清，与人类疾病的关系更是有待深入研究的领域，加之含有真菌毒素的谷物在外观上通常是“正常的”，因而对人类更具潜在的威胁。可以预见，真菌毒素必将成为今后的研究热点之一。

国外这方面的研究起步较早,进展迅速。我国的研究起步虽然晚于国外,但近来经广大科技人员的努力,已经赶上或在某些方面超过了国际研究的先进水平,尤其是在流行病学研究方面已取得了长足的进步。

真菌毒素是一大类物质,有数百种之多。本书选择与人类健康关系密切、研究较为详尽的几种毒素进行重点介绍,包括黄曲霉毒素(aflatoxins)、赭曲霉毒素(ochratoxins)、玉米赤霉烯酮(zearalenone)、脱氧雪腐镰刀菌烯醇(deoxynivalenol)、T-2毒素(T-2 toxin)、雪腐镰刀菌烯醇(nivalenol)、黄绿青霉毒素(citreoviridin)富马毒素(fumonisin)和串珠镰刀菌素(moniliformin)等几种,重点介绍毒素的理化性质、产毒菌株、产毒条件、污染水平、毒性及代谢、预防及控制等内容。按其与人畜疾病之间的关系可以分为3类:第1类是已经确认的、与人畜某些疾病有关的毒素,如黄曲霉毒素与肝坏死、玉米赤霉烯酮与乳腺增生症、T-2毒素与ATA、DON与醉谷病等;第2类是与人畜健康关系相对肯定的,如T-2毒素与大骨节病、赭曲霉毒素与肾病、DON与骨关节病、MON与大牲畜中毒等;第3类是正在探索中的、可能与人畜健康有关的毒素,如CIT与克山病,富马毒素与食管癌等。

因为近年来海洋贝类毒素引起的中毒有增多的趋势,加之这类毒素的中毒与真菌毒素中毒有许多类似之处,所以编者参考国内外有关文献,将这部分内容纳入了本书之中。

全书分为9章,约20万字,可作为预防医学专业研究生教材,也可供有关研究人员参考。

本书编著者全部为泰山医学院流行病学研究所的教授和中级科研人员。本书的出版是在泰山医学院党委和院领导的直接关怀下完成的,尤其是王家富教授给予了大力支持,在百忙中还为本书做了序。在整个编写过程中,夏作理教授给予了很大帮助,并在百忙中审阅了全书。李福荣同志帮助绘制了毒素的分子结构式,流

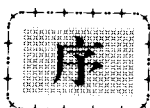
行病学研究所全体教职员工也为本书的出版倾注了极大热情,在此一并表示衷心感谢。

由于编者水平所限,书中不足和错误在所难免,请读者指正。

李群伟谨识于泰山医学院

流行病学研究所

2004 年 8 月



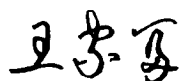
真菌毒素是由真菌产生的一大类具有生物活性的物质,主要存在于粮食(包括其制品)、水果、饲料及蔬菜中,人畜食入真菌毒素即可引起急、慢性中毒,历史上曾发生多起真菌毒素导致的人畜急、慢性中毒事件,如大不列颠“十万火鸡”中毒死亡事件,俄罗斯“ATA”中毒导致数百万人死亡事件等,而且近来的研究表明,真菌毒素与人类某些慢性病、地方病关系密切,甚至可能是引起人类某些肿瘤的原因之一,严重威胁人畜健康。鉴于真菌毒素的严重危害,FAO 和 WHO 已将真菌毒素列为最危险的谷物天然污染物,同时建议把这一研究列为重要科研项目,予以优先支持。

真菌毒素与人类健康的研究是医学界的研究热点之一,也是我院的重点研究方向,本书主编李群伟教授,医学博士(后),为我院流行病学研究所所长,研究真菌毒素多年,对多种真菌毒素的检测、分布、毒理、产毒菌株、产毒条件、代谢、降解以及现场控制等均有较为深入的研究。曾经主持卫生部委托课题、省级自然科学基金课题 6 项,参加课题 6 项。目前主持国家自然科学基金课题 1 项。以第一作者发表科研论文 60 余篇,主编、参编著作 5 部,获得省部级科研奖励 7 次。作者结合自己的研究成果,参考了大量国内外相关文献,选择与人类健康关系密切、研究较为详尽的几种毒素,从毒素的理化性质、产毒菌株、产毒条件、污染水平、毒性及代谢、预防及控制等方面做了重点介绍,

具有重要实用价值和指导意义,可供有关研究人员参考,也可作为研究生的教材使用。

本书的编写是一次有意义的尝试,编写内容新颖,注重实用性,我很高兴看到他们的工作成绩,乐为之序。

泰山医学院党委书记、院长

A handwritten signature in black ink, consisting of three stylized Chinese characters: '王' (Wang), '东' (Dong), and '海' (Hai), which together read '王东海' (Wang Donghai).

2004年5月10日

目 录

第一章 真菌毒素概论.....	(1)
第一节 什么是真菌毒素.....	(1)
第二节 真菌毒素的研究历史.....	(3)
第三节 真菌毒素的产毒条件和污染水平.....	(5)
第四节 真菌毒素的中毒症状.....	(9)
第五节 真菌毒素的毒作用及其代谢	(11)
第六节 真菌毒素的检测方法	(14)
第七节 粮食中真菌的培养、分离纯化及鉴定.....	(16)
第八节 真菌毒素中毒的预防及控制	(20)
第九节 展望	(21)
第二章 黄曲霉毒素	(26)
第一节 概述	(26)
第二节 黄曲霉毒素的理化性质及种类	(27)
第三节 黄曲霉毒素的产毒菌株及产毒条件	(28)
第四节 黄曲霉毒素对粮食、饲料的污染.....	(28)
第五节 黄曲霉毒素的流行病学、代谢及毒理.....	(32)
第六节 黄曲霉毒素的检测	(39)
第七节 黄曲霉毒素中毒的防治	(42)
第三章 赭曲霉毒素	(46)
第一节 概述	(46)
第二节 赭曲霉毒素的理化性质及种类	(46)

第三节	赭曲霉毒素的产毒菌株及产毒条件	(47)
第四节	赭曲霉毒素对粮食、饲料的污染	(48)
第五节	赭曲霉毒素的流行病学、代谢及毒理	(51)
第六节	赭曲霉毒素的检测方法	(54)
第七节	赭曲霉毒素中毒的防治	(63)
第四章	单端孢霉烯族毒素	(66)
第一节	概述	(66)
第二节	T-2 毒素	(67)
第三节	脱氧雪腐镰刀菌烯醇	(86)
第四节	雪腐镰刀菌烯醇	(97)
第五章	黄绿青霉毒素	(102)
第一节	概述	(102)
第二节	黄绿青霉毒素的理化性质	(103)
第三节	黄绿青霉毒素的产毒菌株及产毒条件	(104)
第四节	黄绿青霉毒素对粮食及饲料的污染	(105)
第五节	黄绿青霉毒素的流行病学、代谢及毒理	(106)
第六节	黄绿青霉毒素的检测方法	(118)
第七节	黄绿青霉毒素中毒的防治	(119)
第六章	富马毒素	(122)
第一节	富马毒素的概念及理化性质	(122)
第二节	富马毒素的产毒菌株和产毒条件	(123)
第三节	富马毒素对粮食和饲料的污染	(127)
第四节	富马毒素的流行病学、代谢及毒理	(133)
第五节	富马毒素的检测	(137)
第六节	富马毒素中毒的防治	(140)
第七章	玉米赤霉烯酮	(143)
第一节	概述	(143)
第二节	玉米赤霉烯酮的理化性质	(143)
第三节	玉米赤霉烯酮的产毒菌株及产毒条件	(144)

第四节	玉米赤霉烯酮对粮食及饲料的污染·····	(148)
第五节	玉米赤霉烯酮的流行病学、代谢及毒理·····	(151)
第六节	玉米赤霉烯酮的检测方法·····	(160)
第七节	玉米赤霉烯酮中毒的防治·····	(164)
第八章	串珠镰刀菌素和丁烯酸内酯·····	(169)
第一节	串珠镰刀菌素(MON)·····	(169)
第二节	丁烯酸内酯·····	(173)
第九章	贝类毒素·····	(178)
第一节	概述·····	(178)
第二节	贝类毒素的理化性质及毒理·····	(179)
第三节	影响贝类毒素产生的因素·····	(182)
第四节	贝类毒素中毒的流行病学·····	(184)
第五节	贝类毒素的检测方法·····	(186)
第六节	贝类毒素中毒的防治·····	(190)

第一章 真菌毒素概述

第一节 什么是真菌毒素

真菌(fungus)是有细胞壁,不含叶绿素,无根茎叶,以腐生或寄生方式生存,能进行有性或无性繁殖的一类微生物,属于藻菌植物的一个门,它最重要的特点是:①不分化为根、茎、叶;②不产生维管束;③没有叶绿素。真菌一般分为三纲一类,即藻菌纲、子囊纲、担子菌纲和半知菌类,多数具有分支或不分支的菌丝体,少数为单细胞,前者呈丝状,叫做丝状菌,也就是一般通称的霉菌(mold),后者呈圆形或椭圆形,主要是酵母菌类。

丝状菌具有两种结构:菌丝和孢子。菌丝是由孢子生长出的嫩芽延长所形成的,交织在一起的菌丝叫做菌丝体。菌丝可以分为3类:专司吸收营养的叫做营养菌丝;生长在空气中的叫做气生菌丝;产生孢子的叫做生殖菌丝。还可以根据菌丝内部是否有隔而分成无隔菌丝和有隔菌丝;孢子是真菌的繁殖方式,可分为有性孢子和无性孢子两大类。

真菌分布广泛,土壤、森林、水体、沙漠甚至在南北极都有真菌的存在。

多数真菌是有益的或无害的,如虫草、灵芝、木耳、银耳、食用菌、酵母等,少数则可产生对动物及人类有害的、具有生物活性的

◇ 真菌毒素与人体健康

物质——真菌毒素(mycotoxins)。真菌毒素是真菌寄生于谷物或水果等农作物上,在适宜条件下产生的,人畜食入即可引起急、慢性中毒,危害健康。

真菌毒素有数百种之多,与人类健康关系比较密切且研究较为详尽的主要有黄曲霉毒素(aflatoxins)、赭曲霉毒素(ochratoxins)、玉米赤霉烯酮(zearalenone)、单端孢霉烯族毒素(trichothecenes)、腐马毒素(fumonisin)、黄绿青霉毒素(citreovidin)以及麦角生物碱(ergot alkaloids)等几大类。每类中还可以分为若干个亚型,如黄曲霉毒素可分为 20 多个亚型(B_1 、 G_1 、 G_2 、 M_1 等),单端孢霉烯族毒素更是多达几十种(T-2、DON、DAS、NIV 等)。

狭义真菌毒素中毒症是指产毒真菌寄生在粮食或饲料上,在适宜条件下产生有毒代谢产物,人畜食用后所导致的中毒。广义上则包括食用本身即含有毒素的真菌或被真菌毒素污染的食物(饲料)所引起的中毒在内。两者的本质区别在于是否存在“产毒”的过程,即真菌污染粮食或饲料后产生有毒代谢产物的过程,而且通常情况下,前者的发病相对缓慢,多数表现为慢性中毒,偶有急性中毒的事件发生(如赤霉病麦中毒症等);后者则经常表现为偶发的食物中毒(如蘑菇中毒等)。

粮食中常见真菌包括 5 个菌属,即毛霉属(*Mucor*)、根霉属(*Rhizopus*)、曲霉属(*Aspergillus*)、青霉属(*Penicillium*)和镰刀属(*Fusarium*)。在这 5 个菌属之中,前 2 个菌属在通常情况下一般不产毒,产毒的菌属主要是后 3 个菌属。粮食或饲料中的真菌主要来自于土壤的污染,尔后在作物生长、发育、成熟、收割、加工及贮藏过程中产生有毒代谢产物。易被真菌污染并产生真菌毒素的农作物主要有玉米、小麦、大麦、燕麦、高粱、黑麦、花生、咖啡、甘蔗、红薯、稻秸及某些油料作物等,甚至在啤酒、牛奶、人乳中也可检出真菌毒素及其代谢物。据联合国粮农组织(FAO)估计,全球有 $1/4 \sim 1/3$ 的谷物受到真菌毒素的污染,饲料污染的情况则可能

更为严重。

真菌毒素毒作用的共同特点是：分子量小，耐热，一般不因通常的加热烹调所破坏；可引起多脏器及系统的损害，具有细胞毒性和遗传毒性；被污染的粮食和饲料常常在外观上是“正常的”（那种明显霉变的粮食或饲料已经越来越少见），其长期慢性摄入对人畜的危害后果不清；粮食或饲料一旦被污染则很难去除。

第二节 真菌毒素的研究历史

真菌毒素的研究历史不长，20 世纪以前，有关真菌毒素引起人畜中毒的描述和结论都是猜测性质的，如关于麦角中毒的症状在《圣经旧约》中就已经有了描述。近来还有的专家推测“伊特鲁立亚文明”的衰退、公元前 500 年前雅典发生的危机可能与 T-2 毒素和玉米赤霉烯酮中毒有关，也有专家认为埃及金字塔考古人员神秘死亡事件可能与赭曲霉毒素有关。

尽管真菌毒素的研究历史不长，但历史上由真菌毒素导致的中毒事件却颇不少见。第一次肯定真菌毒素与人畜疾病关系的报道是在 20 世纪初，这是关于麦角碱所引起的中毒的报道。1960 年，大不列颠发生了 10 万火鸡中毒死亡事件，经调查证明是因食用了制油后的花生残渣所致，其中含有大量的黄曲霉毒素。随后，有关真菌毒素与人畜健康的研究报道逐渐增多，真菌毒素的“家族”也不断扩大，研究日益深入。如腐马毒素引起大牲畜的中毒、死亡的事件，驴、马、骡等食用霉捂的饲料出现神经系统中毒的症状，表现为迟钝、躁狂交替出现，四肢麻痹等，死亡率可高达 50%，严重影响畜牧业生产。第二次世界大战期间，在俄罗斯发生 ATA（食物中毒性白细胞缺乏症）病的严重流行，死亡人数超过几十万（另一说法是超过了百万人），患者主要表现为皮肤出现出血点、化脓性咽喉炎、白细胞降低、骨髓抑制乃至衰竭，最后致死。本病的

最早记载应该是 19 世纪初,多名学者用了大约 40 年的研究,最后证实了是本病由于食用了霉捂越冬的粮食所引起的中毒症,最可能的病因物质是由镰刀真菌所产生的 T-2 毒素。赤霉病麦中毒病是由于食入发生赤霉病的小麦而导致的中毒,以呕吐、头晕、恶心、腹泻为主要症状,伴有中枢神经系统功能紊乱,俗称“醉谷病”,其病因是禾谷镰刀菌产生的 DON 和 NIV 所导致。日本学者上野(Ueno)认为发生在亚洲地区的心脏病性脚气病(beriberi)的病因是黄绿青霉毒素。第二次世界大战后,一些国家大力开发了费用低廉、杀伤力强的生化武器,其中即有用单端孢霉烯族毒素生产的一种黄色的液滴状生化武器,叫做“黄雨”,可迅速使敌方丧失战斗力。

我国关于霉菌毒素中毒的研究晚于国外,虽然在新中国成立前就开展了这方面的研究探索,但进展极其缓慢,新中国成立后,研究进展极快,成就巨大:如建国初期的大牲畜中毒的研究、黄曲霉毒素致肝损害的研究等都取得了较大进展。这里主要介绍以下几个案例,供读者参考。①霉变甘蔗中毒:本病主要存在于我国,一般发生在春季,2~3 月份最多,病死率很高,可达 10%。本病是由食用过冬的保管不当的甘蔗导致,主要症状为头晕、头痛、呕吐、腹痛、视力障碍,继而出现抽搐、强直等神经症状,最后昏迷、呼吸衰竭而死亡。眼球上翻凝视症状具有诊断意义。1984 年,刘兴玠证实本病的病因为节菱孢霉产生的三硝基丙酸。②T-2 毒素与大骨节病的病因研究:大骨节病是主要存在于我国的一种地方性骨关节病,主要侵害生长发育期的儿童,无民族和性别差异,症状为关节增粗、疼痛、干骺早闭,进而导致畸形、身材矮小,甚至致残。分布于从东北到青藏高原的狭长地带内,本病的病因研究可以追溯到 150 年前,先后有俄罗斯、日本等国的学者研究本病病因,病因假说不下 40 种,但对大骨节病病因研究贡献最突出者是我国学者。哈尔滨医科大学的杨建伯教授经多年艰苦的探索提出引起大骨节病的病因物质是病区

产谷物内超常聚集的 T-2 毒素,引起国内外医学界的广泛关注。

③克山病与黄绿青霉毒素研究:克山病也是分布于我国的地方病,其病因同样也困扰诸多研究者多年,近来有学者认为克山病与病区产谷物黄绿青霉污染有关,用黄绿青霉毒素投予实验动物,引起了心肌变性、坏死,在病区产的粮食中也检出了黄绿青霉毒素。也有学者认为克山病与串珠镰刀菌素有关。④地方性乳腺增生症与玉米赤霉烯酮的研究。中国协和医科大学的流行病学博士张永红教授证明了地方性乳腺增生症的病因是荞麦中的玉米赤霉烯酮(Zea)。⑤DON 与骨关节炎关系的研究:由作者首次提出,目前正进行动物模型和发病机制的研究。详见第四章第三节。

近来,已有学者提出人类的心脑血管疾病、骨骼系统疾病、肿瘤等可能与真菌毒素有关并正在进行艰苦的探索,因此,有理由相信,真菌毒素必将成为今后的研究热点内容之一。

第三节 真菌毒素的产毒条件和污染水平

真菌毒素存在于粮食或饲料中,这是引起人畜中毒的物质基础。由于真菌毒素是自然生成的,所以其产毒依赖于一定的环境自然条件,因此不同地区、不同年度、不同粮食及饲料的种类间的含量差异可以很大。如条件适宜,产毒可以成倍增长,因此易发生偶发的急性中毒事件,否则产毒减少,因此谷物或饲料中真菌毒素的含量在年度间、地域间的差异可以很大。

并非所有的真菌都产毒,也并非一种真菌只产生一种毒素,一种毒素也可由不同真菌产生,即真菌产毒没有专一性,如岛青霉可以产生岛青霉素、黄天精毒素等几种毒素;T-2 毒素可由三线镰刀菌产生,其他菌株如禾谷镰刀菌、拟枝孢镰刀菌等也可产生该毒素。可产毒的三线镰刀菌也不是全部菌株都可以产生 T-2 毒素,