

# 玉米赤霉烯酮对猪生产的影响

李宏贵

湖北省枝江市动物卫生监督局,湖北枝江 443200

**摘要** 玉米赤霉烯酮(Zeoralenone, ZEN)为一类主要由镰刀菌属霉菌产生的次级代谢产物,具有强烈的生殖毒性、细胞毒性、免疫毒性等。玉米赤霉烯酮的污染现象在世界上普遍存在,在中国这一问题更加突出,它不仅对玉米生产、贮存和加工造成巨大经济损失,并且危及人和畜禽的生命健康。本文简要概述了玉米赤霉烯酮对养猪生产的毒害作用,对其污染现状、防控和检测方法进行简单归纳,为猪生产中玉米赤霉烯酮的调控研究提供参考。

**关键词** 玉米赤霉烯酮;猪;毒性;污染;防控;检测方法

玉米赤霉烯酮(Zeoralenone, ZEN)是一种广泛存在的,由镰刀菌属(*Fusarium*)菌株,如禾谷镰刀菌(*F. graminearum*)和三线镰刀菌(*F. tricinctum*)产生的具有强烈的生理活性的霉菌次级代谢产物。ZEN 首先由赤霉病玉米中分离得出,又称为 F-2 毒素,本身无毒,然而由于结构与哺乳动物雌二酮高度相似,可以与雌激素受体链接进而对动物和人产生影响<sup>[1]</sup>。ZEN 是一种非甾类雌激素,其主要的代谢器官是肝和肠黏膜,代谢产生的  $\alpha$ - 和  $\beta$ - 玉米赤霉烯醇( $\alpha$ - 和  $\beta$ -Zeoralenol,  $\alpha$ -ZOL 和  $\beta$ -ZOL)可以竞争性抑制糖脂化过程<sup>[2]</sup>。ZEN 对谷物和饲料的污染在世界范围内均普遍存在,在中国,由于收获、储存及加工工艺的影响,这一污染现象显得更加严重。本文对 ZEN 的毒性、污染现状及检测方案进行简单综述。

## 1 玉米赤霉烯酮的危害

### 1.1 玉米赤霉烯酮的生殖毒性

ZEN 具有较强的生殖毒性和致畸作用,可引起动物发生雌激素亢进症,导致动物不孕或流产,对家禽、猪、牛和羊的影响较大,给畜牧业带来很大的经济损失。ZEN 及其代谢产物主要对动物繁殖状态(发育、生殖周期及妊娠等)造成影响<sup>[3]</sup>。猪,特别是初次发情的母猪,对高剂量(高于 50 ~ 100 mg/kg)

的 ZEN 特别敏感,易诱发外阴水肿和损伤,影响排卵、受孕、着床、胎儿发育和新生儿的活力<sup>[4-5]</sup>。猪发生赤霉烯酮毒素中毒主要是由于采食了含玉米赤霉烯酮的玉米、大麦、高粱等。主要的临床表现为:病猪精神沉郁,食欲减少或拒食,中小母猪和阉割的母猪出现发情样征候,即阴唇肿大、鲜红,阴道黏膜潮红,有的子宫或肛门脱出;妊娠母猪发生早产、流产;断奶母猪发情延迟或发情异常;分娩母猪产程延长,弱仔、死胎增多<sup>[6]</sup>。

玉米赤霉烯酮主要侵害 3 ~ 5 月龄的仔猪,研究显示断奶仔猪采食含 1 ~ 3 mg/kg ZEN 的饲料导致阴户明显红肿,并且伴随卵巢的组织病理学变化,出现雌激素综合症和雌激素亢进症<sup>[7]</sup>;公猪和去势公猪睾丸萎缩,包皮和乳头肿大,乳房隆起,精子活力降低,性欲减退。小公猪有睾丸炎、包皮水肿,发情周期紊乱等。

### 1.2 玉米赤霉烯酮的细胞毒性

ZEN 的细胞毒性主要表现为其代谢产物  $\alpha$ -ZOL 和  $\beta$ -ZOL 对细胞的杀伤作用。其中  $\alpha$ -ZOL 表现出 3 ~ 4 倍于 ZEN 的雌激素样作用,它是 ZEN 羟基化衍生物,具有更高的极性作用,具有一定的生长促进作用<sup>[8]</sup>。在剂量很低的情况下, $\alpha$ -ZOL 也表现出显著的抑制细胞增殖作用。Othmen 等<sup>[9]</sup>报道  $\alpha$ -ZOL 能抑制细胞活性,降低蛋白质

和 DNA 的合成效率, 显著性诱导细胞氧化损伤等发生; MTT 法评定细胞的活力证实,  $\alpha$ -ZOL 在卵母细胞减数分裂过程中表现出负面作用, 而  $\beta$ -ZOL 只有在高浓度时对卵母细胞减数分裂才表现出负面作用<sup>[10]</sup>。此外, ZEN 造成 DOK、Vero、Caco-2 和 HepG2 细胞周期紊乱、抑制细胞增殖和其总蛋白质和 DNA 的合成, 降低细胞发育和生存能力, 诱发小鼠骨髓细胞染色体异常等<sup>[11-13]</sup>。ZEN 表现出了高度的细胞毒性, 通过实现染色质的形态、细胞内氧化状态以及蛋白与 DNA 合成状态的改变, 对细胞造成毒害。

### 1.3 玉米赤霉烯酮的免疫毒性

高剂量(40 mg/kg)ZEN 显著降低小鼠脾脏淋巴细胞数, 导致脾细胞肿胀、脾脏坏死灶、骨髓萎缩骨髓肿胀, 诱导免疫系统损伤, 显著降低小鼠抗体和免疫因子生成, 影响体液免疫反应, 诱导免疫系统损伤<sup>[14]</sup>。10<sup>-5</sup> mol/L ZEN 及其代谢物就可以导致牛淋巴细胞染色单体断裂及片段化, 抑制牛的嗜中性白细胞、丝裂原诱导的 B、T 淋巴细胞的增殖<sup>[15]</sup>。此外, ZEN 能显著提高胸腺瘤细胞系 EL-4 的白细胞介素-2 (IL-2) 和白细胞介素-5 (IL-5) 水平。但 Berek 等<sup>[16]</sup>研究表明, ZEN 和  $\alpha$ -ZOL 对 T 和 B 淋巴细胞活性及自然杀伤细胞活性无显著抑制作用。由于对 ZEN 的免疫毒性研究报道相对较少, ZEN 对免疫细胞及免疫器官造成毒害的作用机理还需进一步研究。

## 2 国内玉米赤霉烯酮污染现状与防控

玉米赤霉烯酮毒素与其他霉菌毒素是食品污染的重要影响因素, 毒素通过污染饲料或其原料, 进而污染相应的植物性产品和动物性产品。依据国家 GB 13078.2-2006 卫生标准要求, 饲料中玉米赤霉烯酮的允许量为  $\leq 500 \mu\text{g}/\text{kg}$ 。雷元培等<sup>[17]</sup>对北京市 5 个区县 15 个猪场 131 份饲料样(55 份玉米、豆粕、麸皮、干酒糟及其可溶物(DDGS)原料, 76 份猪全价饲料)进行 ZEN 含量的测定, 结果表明玉米、麸皮、DDGS 中 ZEN 的检出率为 100%, 而豆粕、全价饲料中 ZEN 的检出率超过 50%。李荣涛等<sup>[18]</sup>通过对 48 份小麦样本、33 份玉米样本的检测显示 ZEN 的阳性率为 100%。国内饲料及饲料原料玉米赤霉烯酮的污染问题广泛存在, 含量相对偏高, 但不排除 ZEN 的原料叠加对饲料的影响。

与其他霉菌毒素相似, 玉米赤霉烯酮毒素污染过程通常可以分为 3 步: 第 1 步是环境中霉菌进入植物; 第 2 步是植株收获和收获后真菌毒素污染; 第 3 步是带菌植株或原料进入生产。这其中前两步更具有研究价值, 而第 3 步则更多强调生产管理的规范<sup>[19]</sup>。预防霉菌产生的最有效的方法包括轮作、耕地、种植时间、育种和转基因技术、生物化学技术以及作物种类和品种等。通过这些方面的调节可以破坏霉菌生长环境或直接抑制霉菌生长, 从而减少霉菌及毒素污染。

收获和收获后真菌毒素的控制取决于天气和气候、植物生理阶段和储存条件。一般而言, 在降雨量多、潮湿气候条件下, 镰孢菌属真菌污染严重的样品 ZEN 产生量高, 尤其是高湿、寒冷的气候条件。在温度接近冰点的长时间内或温度冷暖交替的条件下有利于玉米和其他谷物中 ZEN 含量的增加。ZEN 不仅在玉米生长的大田里产生, 储存过程也能产生 ZEN, 尤其是收获时降雨量太多造成储存前干燥不彻底<sup>[20]</sup>。不适当的存储方法也是 ZEN 污染产生的重要原因, 因此, 存储过程中就要注意对温度、湿度和环境因素的控制。ZEN 产生的最适条件是: 温度为 24 ~ 32 °C, 水分含量在 22% ~ 25%, 空气中含氧量大于 3%。因此, 要避免在这些环境条件下保存饲料及饲料原料。储存时, 水分含量应尽量控制在 14% 以下, 含氧量小于 0.5%。另外, 在存储过程中添加防霉剂也是有效预防玉米赤霉烯酮产生的方式之一, 常用的防霉剂有丙酸、乙酸等<sup>[21]</sup>。

## 3 玉米赤霉烯酮的检测方法

玉米赤霉烯酮的定性检测技术已经相对成熟, ZEN 的测定方法主要有薄层色谱法、高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱法-质谱、酶联免疫吸附法等。其中, 薄层色谱法操作繁琐、污染大、定量差、耗时长; 酶联免疫法虽操作简单、灵敏度高, 但特异性差。因此, 一般都采取液相和气相色谱的方法进行测定。测定的方法相对简便, 对仪器有一定的要求, 但结果很准确。同时, HPLC 法也是国际上公认的检测粮谷类食品和饲料中 ZEN 的定量方法。

## 4 小结与展望

玉米赤霉烯酮是广泛存在的霉菌毒素之一, 其对生殖、遗传、细胞和免疫的毒性效应严重影响了

动物和人类的身体健康。同时,由于摄入 ZEN 导致猪精神沉郁,食欲减少或拒食,降低了饲料的利用率,造成严重的经济损失。虽然目前已经对 ZEN 毒效及其作用机制做出了大量的研究,但是对其细胞毒性和免疫毒性作用分子机理仍缺乏深入的认识。ZEN 污染的防控需要从种植、储存和生产等多个方面同时开展,单一层次的工作已经有了一定的收获,但整体行业类污染问题仍旧突出。新的分子学技术与灵敏的检测手段,也会有助于霉菌毒素中毒的正确识别,而新型脱毒剂的开发使用及其工艺流程的生产简化将有助于防控 ZEN 对人类健康可能产生的危害。

### 参 考 文 献

- [1] KATZENELLENBOGEN B S, KATZENELLENBOGEN J A, MORDECAI D. Zearalenones: characterization of the estrogenic potencies and receptor interactions of a series of fungal beta-resoreylic acid lactones[J]. *Endocrinology*, 1979, 105(1): 33-40.
- [2] OLSEN M, et al. Metabolism of zearalenone by sow intestinal mucosa in vitro[J]. *Food Chem Toxicol*, 1987, 25(9): 681-683.
- [3] DIEKMAN M A, GREEN M L. Mycotoxins and reproduction in domestic livestock[J]. *J Anim Sci*, 1992, 70(5): 1615-1627.
- [4] GAJECKI M. Zearalenone—undesirable substances in feed [J]. *Pol J Vet Sci*, 2002, 5(2): 117-122.
- [5] DACASTO M, et al. Zearalenone mycotoxicosis in piglets suckling sows feed contaminated grain [J]. *Vet Hum Toxicol*, 1995, 37(4): 359-361.
- [6] 缪忠明, 陆淑华, 许婷婷, 等. 猪玉米赤霉烯酮中毒病的诊断与防治[J]. *国外畜牧学—猪与禽*, 2012, 32(1): 67.
- [7] SZELE E, et al. Feeding purified glycerol from biodiesel to CBA/CA mice: effects on Gadd45a and Nfkappab1 expressions [J]. *In Vivo*, 2010, 24(3): 303-307.
- [8] RICHARDSON K E, HAGLER J W M, MIROCHA C J. Production of zearalenone, alpha- and beta-zearalenol by *Fusarium* spp in rice culture[J]. *Journal of agricultural and food chemistry*, 1985, 33(5): 862-866.
- [9] OTHMEN, Z O B, et al. Cytotoxicity effects induced by Zearalenone metabolites,  $\alpha$ -Zearalenol and  $\beta$ -Zearalenol, on cultured Vero cells[J]. *Toxicology*, 2008, 252(1): 72-77.
- [10] OTHMEN Z O, et al. Cytotoxicity effects induced by zearalenone metabolites, alpha zearalenol and beta zearalenol, on cultured Vero cells[J]. *Toxicology*, 2008, 252(1-3): 72-77.
- [11] ABID-ESSEFI S, et al. DNA fragmentation, apoptosis and cell cycle arrest induced by zearalenone in cultured DOK, Vero and Caco-2 cells: prevention by Vitamin E [J]. *Toxicology*, 2003, 192(2-3): 237-248.
- [12] OUANES Z, et al. Zearalenone induces chromosome aberrations in mouse bone marrow: preventive effect of 17beta-estradiol, progesterone and Vitamin E [J]. *Mutat Res*, 2005, 565(2): 139-149.
- [13] HASSEN W, et al. Cytotoxicity and Hsp 70 induction in Hep G2 cells in response to zearalenone and cytoprotection by sub-lethal heat shock[J]. *Toxicology*, 2005, 207(2): 293-301.
- [14] ABBES S, et al. Preventive role of phyllosilicate clay on the Immunological and Biochemical toxicity of zearalenone in Balb/c mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2006, 6(8): 1251-1258.
- [15] LIOI M B, et al. Ochratoxin A and zearalenone: a comparative study on genotoxic effects and cell death induced in bovine lymphocytes[J]. *Mutat Res*, 2004, 557(1): 19-27.
- [16] BEREK L, et al. Effects of mycotoxins on human immune functions *in vitro*[J]. *Toxicol In Vitro*, 2001, 15(1): 25-30.
- [17] 雷元培, 马秋刚, 谢实勇, 等. 抽样调查北京地区猪场饲料及饲料原料玉米赤霉烯酮污染状况 [J]. *动物营养学报*, 2012, 24(5): 905-910.
- [18] 李荣涛, 谢刚, 付鹏程, 等. 小麦和玉米中玉米赤霉烯酮污染情况初探( I ) [J]. *粮食储藏*, 2004, 33(5): 36-38.
- [19] 姜淑贞, 杨维仁, 杨在宾. 玉米赤霉烯酮的代谢、毒性及其预防措施[J]. *动物营养学报*, 2011, 23(2): 196-202.
- [20] VRABCHEVA T, et al. First survey on the natural occurrence of *Fusarium* mycotoxins in Bulgarian wheat [J]. *Mycopathologia*, 1996, 136(1): 47-52.
- [21] 赵建华, 邹杨, 姜淑贞. 玉米赤霉烯酮毒害作用研究进展[J]. *山东畜牧兽医*, 2008, 29(8): 45-47.