

# 赭曲霉毒素 A 对肉鸡的危害

陈道付<sup>1,2</sup> 金海涛<sup>1</sup> 李绍钰<sup>2</sup>

1. 河南工业大学生物工程学院

2. 河南省农业科学研究院畜牧兽医研究所

**摘 要** 赭曲霉毒素 A 是由一分子异香豆素与一分子苯丙氨酸通过肽键连接而成的真菌毒素,常会对谷物和饲料造成污染,是一种较强的致癌因子、致畸因子和代谢毒素,对人和动物具有肾毒性、肝毒性和免疫毒性。

**关键词** 赭曲霉毒素 A 肉鸡 危害 生物合成途径

中图分类号:S831

文献标识码:B

文章编号:1002 - 2813(2007)11 - 0036 - 04

赭曲霉毒素 A (Ochratoxin A, OTA) 是赭曲霉毒素中毒性最强,分布最广且危害最大的毒素,是由某些青霉菌或曲霉菌产生的一种真菌次级代谢产物。OTA 对多种动物都具有肾毒性、肝毒性及免疫毒性,并能引起小鼠和大鼠肾脏瘤和肝脏瘤的发生。由于 OTA 的产毒菌株广泛存在于谷物、饲料原料及食品等基质中,导致大量的饲料原料受到污染,对人类及养殖动物构成潜在威胁。OTA 在动物产品中易残留,人类消费这些产品后也会对健康造成危害。文章主要从 OTA 的理化性质、生物合成及对肉鸡的危害等几个方面进行综述,为畜牧工作者提供有益的参考。

## 1 OTA 的理化性质及其生物合成

### 1.1 OTA 的理化性质

OTA 最先于 1965 年在试验室内从赭曲霉 (*Aspergillus ochraceus* Wilh.) 产毒菌株中分离得到 (Merwe 等, 1965), 属聚酮类化合物, 由一个二氢异香豆素第 7 碳位的羧基端与 L - 苯丙氨酸通过酰胺键连接而成, 其化学结构见图 1。OTA 的分子式为  $C_{20}H_{18}O_6NCl$ , 相对分子质量为 403.82, 熔点为 90 和 171, 在苯或二甲苯中能重结晶, 最大紫外吸收为

333 nm (Pohland 等, 1982)。OTA 中含苯丙氨酸羧基部分和异香豆素酚羟基基团部分的 pKa 范围分别为 4.2 ~ 4.4 和 7.05 ~ 7.1 (Marquardt 等, 1992)。OTA 是一种微溶于水, 但在有机溶剂里高度可溶的白色结晶状化合物 (Ringot, 2006)。由于 OTA 含有一个羧基基团和一个羟基基团, 所以在动物体内的正常生理条件下它既能以离子态形式存在, 又能以非离子形式存在。Chu 等 (1974) 研究认为, OTA 第 8 碳位的羟基只有在电离状态下才具有毒性。OTA 的苯丙氨酸部分可被其他氨基酸取代, 从而生成多种 OTA 类似物 (Creppy 等, 1983a)。其中酪氨酸、缬氨酸、丝氨酸和丙氨酸类似物的毒性较强, 蛋氨酸、色氨酸和谷氨酸类似物具有中性毒, 而脯氨酸类似物毒性较低。OTA 能通过苯丙氨酸羟化酶的作用生成 OTA 酪氨酸类似物, 而丝氨酸、羟脯氨酸和赖氨酸类似物也可在自然条件下产生 (Creppy 等, 1990)。

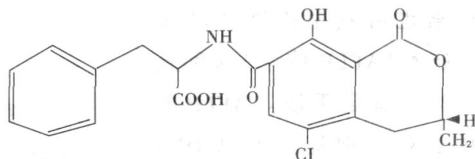


图 1 赭曲霉毒素 A 的化学结构

### 1.2 OTA 的生物合成

OTA 的产生与菌种、环境温度、氧气及二氧化碳含量、基质性质及水分活度等因素有关, 但其生物合

收稿日期: 2007 - 08 - 06

基金项目: 河南省科技攻关计划重点项目编号 0623012700

通讯作者: 李绍钰

成的确切途径目前还没被完全阐明。Ringot (2006)总结了通过碳原子标记法对 OTA 的生物合成途径的一些研究资料认为,OTA 的苯丙氨酸部分是由莽草酸转化而来的;OTA 的二氢异香豆素部分来源于戊糖途径,由乙酰辅酶 A 和 4 个丙二酸在聚酮酶作用下生成聚酮类化合物,此步反应中需要很强活性的聚酮酶才能使反应顺利进行 (Geisen 等,2004)。该聚酮类化合物通过修饰后形成蜂蜜曲霉毒素,并通过与来源于巯甲基蛋氨酸类似物或甲酸钠类物质的羧基基团加合,进而将蜂蜜曲霉毒素转化为赭曲霉毒素 (Ochratoxin, OT) (Yamazaki 等,1971)。随后,氯原子通过氯过氧化物酶的作用被加合在 OT 上,使 OT 进一步转化为赭曲霉毒素 (Ochratoxin, OT)。最后,OT 与苯丙氨酸在 OTA 合成酶的催化作用下形成 OTA (Steyn,1998)。

## 2 OTA 对肉鸡的危害

### 2.1 生产性能下降

饲料中的 OTA 对肉鸡生产性能产生抑制作用,降低肉鸡的增重率、采食量和饲料转化率,导致料重比增加。Huff 等 (1974) 分别将 OTA 以 0.5、1.0、2.0、4.0 和 8.0 mg/kg 比例添加到肉鸡日粮中,饲喂 3 周后发现,与对照组肉鸡相比试验组增重率分别降低了 0、0、24 %、50 % 和 80 %,说明含 OTA 浓度较高的日粮能显著降低肉鸡增重率。Huff 等 (1975) 又在肉鸡日粮中添加 6 种不同浓度的 OTA,饲喂 4 周后证实,较高 OTA 浓度的日粮 (2、4 和 8 mg/kg) 对肉鸡生长性能产生抑制作用,且抑制程度与日粮毒素含量呈正相关。试验结果显示,OTA 含量为 2、4 和 8 mg/kg 试验组肉鸡的体质量分别比对照组降低 14.5 %、39.8 % 和 74.2 %,差异显著;同时肉鸡的采食量和饲料转化率都有不同程度的降低。最近的研究也发现,饲喂含 OTA 2.0 或 2.5 mg/kg 的日粮组试验肉鸡的体增质量、采食量和饲料转化效率明显降低 (Huff 等,1992; Kubena 等,1994)。J Verma 等 (2004) 给肉鸡饲喂不同 OTA 含量的日粮,进行为期 7 周的试验发现,1.0、2.0 和 4.0 mg/kg 的 OTA 均能显著降低肉鸡的体增质量。与对照组相比,3 种不同 OTA 含量的日粮分别使试验组鸡的体质量降低 9 %、27 % 和 40 %,第 7 周饲料消耗分别为对照组的 97.6 %、81.7 % 和 68.9 %;同时各试验日粮能显著降低饲料转化率,饲料系数分别比对照组升高 6.8 %、12.1 % 和 15.0 %。OTA 抑制肉鸡生产性能

的作用机制与其结构及性质有关,OTA 分子结构中含有一个苯丙氨酸 (氨基酸结构的类似物质),能参与所有与苯丙氨酸代谢体系有关的化学反应,影响蛋白质合成;另外,OTA 间接削弱几种细胞酶的作用,抑制苯丙氨酸 - tRNA 合成酶和苯丙氨酸羟化酶的作用 (Creppy 等,1984),特别是抑制在肉鸡线粒体及胞液内糖异生途径中起主要作用的酶磷酸烯醇型丙酮酸羧激酶的活性,同时还抑制糖原分解中依赖 cAMP 的蛋白激酶活性,从而导致碳水化合物代谢障碍 (Warren 等,1980a)。由此得出结论,OTA 对肉鸡产生的蛋白合成抑制作用和碳水化合物代谢障碍是导致肉鸡生产性能下降的主要原因。

### 2.2 免疫抑制

OTA 对肉鸡的免疫系统产生抑制作用,造成体液免疫和细胞免疫障碍及非特异性免疫抑制。OTA 可使肉鸡肠道淋巴腺体坏死,胸腺损伤,仔鸡法氏囊萎缩,抗体产生减少,引起巨噬细胞吞噬能力降低,增加肉鸡对疾病的易感性。Singh 等 (1990) 研究表明,OTA 能降低肉鸡皮肤触敏反应的敏感度,减少 T- 淋巴细胞数量并降低肉鸡对绵羊红细胞凝集反应滴度,说明 OTA 能明显抑制肉鸡的细胞免疫和体液免疫。Chang 等 (1981) 试验结果表明,饲喂 OTA 日粮的肉鸡出现以降低超敏反应的敏感性为标志的胸腺损伤现象,也说明 OTA 能抑制肉鸡的细胞免疫。Verma 等 (2004) 用 3 种不同 OTA 浓度的日粮对肉鸡进行阶段性饲喂后,通过对肉鸡二硝基氯苯的触敏反应测试发现,不同 OTA 浓度的日粮均能使肉鸡的平均皮肤皱褶厚度显著降低,说明 OTA 对肉鸡细胞免疫有显著的抑制作用;同样,各试验组不同 OTA 含量的日粮均使试验肉鸡对绵羊红细胞的平均抗体滴度显著降低,说明 OTA 对肉鸡的体液免疫也具有明显的抑制作用。高剂量的 OTA 对肉鸡法氏囊产生影响,5 ~ 8 mg/kg OTA 可导致肉鸡法氏囊萎缩 (Huff 等,1974; Singh 等,1990)。还有研究发现,OTA 能降低肉鸡嗜嗜细胞和单核细胞的吞噬能力和游走性 (Chang,1982)。

### 2.3 肾脏损伤

OTA 对肉鸡肾脏具有严重的损伤作用,最明显的变化就是肾脏肥大。Huff 等 (1974) 研究表明,在日粮 OTA 含量不低于 1.0 mg/kg 时,受试肉鸡左肾相对质量显著增加,而高 OTA 日粮组肉鸡肾脏的相对质量超过对照组 2 倍。Verma 等 (2004) 的研究表

明,含 4.0 mg/kg OTA 日粮能明显增加肾脏的相对质量。用敏感指示剂对肉仔鸡赭曲霉毒素中毒症的研究表明,OTA 可使肉鸡肾脏水肿(Huff 等,1974)。科研人员对来航公雏鸡急性赭曲霉毒素中毒症的显微镜观察发现,受试鸡患有急性肾变病(Doupnik, 1970)。低 OTA 浓度的日粮可引起肉鸡轻微肾脏组织病理学变化,导致肾脏肥大,这种不损害肾脏功能的肥大意味着肉鸡对赭曲霉毒素肾脏毒性具有代偿能力。但高剂量 OTA 使肾脏的代偿能力失去作用,从而导致肾功能改变。肾脏肥大可能是由水肿引起的,一般是原生质或一些特定的物质增多造成的。Huff(1975)对不同 OTA 含量试验组肉鸡进行肾脏干基和湿基比值的测定,以衡量肾脏是否水肿,结果发现,该值在饲喂 4.0 和 8.0 mg/kg 的 OTA 日粮时显著降低,说明肉鸡的肾脏肥大是由肾脏水肿引起的。通过测定血液中酚红进而计算肾脏对酚红的清除率来测定日粮 OTA 对肉鸡肾脏过滤功能的影响,结果表明,4.0 和 8.0 mg/kg OTA 含量组受试鸡的清除率分别比对照组降低 15 % 和 31 %,差异显著。同时对肉鸡含氮化合物代谢的主要产物—尿酸进行测定后发现,4.0 和 8.0 mg/kg OTA 浓度日粮组受试鸡血液尿酸水平显著增加,8.0 mg/kg 浓度组尿酸水平比对照组增加 1 倍。对肉鸡肾脏组织病理学检查发现,最显著的变化是肾小管上皮细胞膨大,管壁扩张,中腔有类蛋白质渗出(Huff 等,1975)。OTA 对肉鸡肾脏组织具有较强毒性作用的原因主要有以下几方面:1) OTA 与蛋白质结合具有特异性。Schwerdt 等(1999)对动物不同器官蛋白质及不同肾脏细胞培养物的研究表明,OTA 与蛋白质结合所具有的较高特异性方式与细胞蛋白质的差异有关。肾脏近曲小管内含有一种特殊的蛋白质,据推测,虽然这种蛋白质数量不多,但对 OTA 在肾脏细胞内的积累和增强肾脏毒性有很大的影响。2) 由于 OTA 具有与血浆蛋白质高结合电势的特点,限制了肾小球的滤过功能,OTA 不易通过肾小管排泄进入尿中,导致 OTA 在肾脏内蓄积。3) 由于 OTA 可在所有的肾单位中进行重吸收。其中约 1/3 的重吸收现象发生在远曲小管或集合管内,其余大部分发生在近曲小管内,这种重吸收作用阻止 OTA 的排泄,加速了 OTA 在肾脏组织的积聚而引起肾脏中毒(Zingerle,1997)。

#### 2.4 肝脏损伤

OTA 对肉鸡具有肝毒性,能引起肉鸡肝脏变性,

糖原在肝脏内堆积,导致肝脏肥大。Verna 等(2004)的研究表明,4.0 mg/kg OTA 能明显增加肝脏的相对质量,而 Huff 等(1992)也曾报道,饲料中含 2.0 mg/kg OTA 就能显著增加肉鸡肝脏的质量。另外,Huff 等(1979)在 0~3 周龄的肉鸡日粮中分别加入 6 种不同剂量的 OTA(0、0.5、1.0、2.0、4.0 和 8.0 mg/kg),进行饲喂试验发现,高剂量组(4.0 和 8.0 mg/kg)的肉鸡肝糖原水平显著增高,胰高血糖素对糖原的动员作用明显受到抑制;注射胰高血糖素后的高剂量 OTA 组(8.0 mg/kg)肉鸡血浆葡萄糖降低 4 %,肉鸡对冷应激的易感性增强。肝脏组织学检查显示,肉鸡肝糖原分布受到影响,肝周组织的糖原含量比肝脏中心部位的含量高,肝周组织变厚,可观察到细胞间质内有较多的糖原沉积。资料显示,在较低的环境温度下血液中的葡萄糖含量是维持体内热平衡的直接能量调节蓄积池,如果 OTA 能抑制糖原分解为葡萄糖从而削弱肉鸡对葡萄糖的利用率,就说明其正是导致饲喂 OTA 日粮组的肉鸡对冷应激敏感的原因,可诱导肉鸡类似于因缺乏糖原分解中依赖 cAMP 的蛋白激酶而引起的 X 型糖原沉积疾病的综合征发生(Huff 等,1979)。

#### 2.5 影响矿物元素吸收

OTA 能抑制肉鸡对矿物元素的吸收,导致血清钙、磷、钾和铁等矿物元素水平降低,严重时会引起肉鸡相应矿物元素缺乏症。饲喂 OTA 污染后的饲料能显著降低血清钙磷的水平,导致肉鸡胫骨损伤。Gupta 等(2005)研究表明,2 mg/kg 的 OTA 能显著降低肉鸡血清钙磷的水平。Huff 等(1980)在肉鸡饲料中添加 2 mg/kg OTA 后发现肉鸡胫骨强度降低,4 mg/kg 添加量时肉鸡胫骨直径减小,8 mg/kg 添加量时肉鸡胫骨柔性和弹性增加,且胫骨弹性与对照组相比提高 3 倍。Manning 等(1984)用经 OTA 污染的日粮饲喂肉鸡发现,血清磷水平明显降低。肾脏损伤常会破坏电解质平衡,肾功能障碍是导致血清磷浓度降低的主要原因。Huff 等(1979)通过对肉鸡饲喂不同 OTA 含量的日粮发现,与对照组相比,试验肉鸡血清钾水平在饲喂 4.0 和 8.0 mg/kg 浓度 OTA 日粮时显著降低。血清钾的变化表明,OTA 对肾小管造成损伤,钾离子在近曲小管重吸收而在远曲小管进行排泄,肉鸡的这种低血清钾现象是由钾离子重吸收作用损伤引起的。Huff 等(1979)通过用不同 OTA 浓度日粮饲喂肉仔鸡后发现,4.0 和

8.0 mg/kg 浓度 OTA 日粮肉鸡血清铁水平和转铁蛋白饱和度降低,肉仔鸡出现贫血症状说明,贫血是肉仔鸡 OTA 中毒的一个症状,此类贫血即为缺铁引起的以血红蛋白减少为标志的小红细胞性贫血。OTA 影响肉鸡对铁元素的吸收和利用,从而导致因缺铁引起的小红细胞性贫血的发生。

### 2.6 与病原微生物的协同破坏作用

OTA 能降低肉鸡对病原微生物的抵抗力,增加肉鸡对疾病的敏感性,并和多种病原微生物有协同破坏作用。Kumar 等(2004)通过试验考察 OTA 对肉鸡大肠埃希氏菌(*E. coli*)抵抗能力的影响,结果发现,接种 *E. coli* 后第 1 天,接种 2 组中未饲喂毒素组肉鸡导致肝周炎病变,而饲喂毒素组肉鸡出现心包炎病变,肝脏和心脏表面都出现较薄的纤维层,且随时间的推移纤维层逐渐变厚。在接种后第 10 天,饲喂 OTA 的 2 组肉鸡出现近曲小管肿胀、肾小管上皮组织变性、间质性肾炎,肝脏发生变性,单核细胞浸润和淋巴细胞枯竭性淋巴器官萎缩现象。对饲喂 OTA 的肉鸡接种 *E. coli* 后所有的组织病理学变化都比单独作用要严重,说明二者具有协同破坏作用。Gupta 等(2005)通过对肉鸡饲喂 2 mg/kg OTA 日粮及接种沙门菌(*S. gallinarum*)来考察 OTA 对肉鸡抵抗沙门菌能力的影响,结果发现,不含 OTA 组接种鸡病死率为 11.5%,而含 OTA 组接种鸡病死率增加到 28.8%。接种沙门菌组鸡体质量减少,特别是饲喂 OTA 的接种鸡更加明显。给肉鸡接种沙门菌并不能引起血清生化指标的改变,对饲喂含 OTA 日粮的试验肉鸡接种沙门菌后肉鸡病死率增加,病症加重。Elissalde 等(1994)对饲喂 OTA 日粮的肉鸡接种沙门菌(*Salmonella typhimurium*)后导致肉鸡病死率增加。Kumar 等(2003)发现,接种 *E. coli* 后 OTA 组试验鸡比不含 OTA 组鸡的病死率增加 21%。由此可推测,饲喂 OTA 日粮能增加鸡对继发性感染的敏感性,从而导致病死率的增加。饲喂 OTA 且接种沙门菌的鸡比仅饲喂 OTA 或仅接种沙门菌的鸡血清钙和磷显著降低,说明 OTA 加重了沙门菌对肉鸡的不利影响。

### 3 结语

综上所述,OTA 能显著影响肉鸡对蛋白质、碳水化合物及矿物元素的吸收和利用,对肉鸡的生产性能和免疫应答具有明显的抑制作用,并引起肉鸡肾

脏和肝脏损伤,导致肉鸡免疫力和对病原微生物抵抗力下降,增强肉鸡对冷应激的敏感性,对肉鸡生产带来严重的危害。因此,我们必须加强对饲料中 OTA 污染的监控和检测技术,科学的预防和控制饲料霉变,才能促进肉鸡产业的健康发展。

### 参考文献

- [1] Chang C F. Impaired phagocytosis by monocytes from fowls with ochratoxicosis. J. Chin. Soc. Vet. Med., 1982(8): 19 - 22
- [2] Chu F S. Studies on ochratoxin. Crit. Rev. Toxicol., 1974(3): 499 - 524
- [3] Creppy E E, Kern D, et al. Comparative study of the effect of ochratoxin A analogues on yeast aminoacyl-tRNA synthetases and on the growth and protein synthesis of hepatoma cells. Toxicol. Lett., 1983(19): 217 - 221
- [4] Creppy E E, Chakor K, et al. The mycotoxin ochratoxin A is a substrate for phenylalanine hydroxylase in isolated rat hepatocytes and in vivo. Arch. Toxicol., 1990(84): 278 - 282
- [5] Doupnik B J, Peckham J C. Mycotoxicity of *Aspergillus ochraceus* to chicks. Appl. Microbiol., 1970(19): 594 - 597
- [6] Elissalde M H, Zprin, et al. Effect of ochratoxin A on *Salmonella* challenged broiler chicks. Poultry Science, 1994(73): 1241 - 1248
- [7] Geisen Z M, Karolewicz A, et al. Development of a real time PCR system for detection of *Penicillium nordicum* and for monitoring ochratoxin A production in foods by targeting the ochratoxin polyketide synthase gene. Syst. Appl. Microbiol., 2004(27): 501 - 507
- [8] Huff W E, Wyatt R D, et al. Ochratoxicosis in broiler chicken. Poultry Science, 1974(53): 1585 - 1591

通讯地址:河南省郑州市农业路 1 号省农科院  
畜牧所饲料室 450002