

## 食品中的霉菌毒素

张树荣

(中国科学院上海有机化学研究所, 上海)

霉菌毒素是霉菌产生的一类有毒的代谢产物, 它们主要是小分子量的有生物活性的天然有机化合物。通常依其对实验动物的损伤部位, 分为肝毒素、肾毒素、神经毒素、生殖毒素和其它毒素等五类。

在自然界, 霉菌产生的毒素含量非常少, 但是, 人或动物食后可能会出现呕吐、腹胀、腹泻等急性中毒症状。用含毒素的食物或由这些食物中分离的霉菌培养物, 用动物进行慢性毒性试验证明, 有些霉菌毒素能使受试动物致癌。

在适宜的温度和湿度条件下, 除贮存的粮食, 饲料、油料、食品等易霉变外, 空气中的霉菌也易侵染田间作物。并不是所有感染了霉菌的食物中都含有霉菌毒素, 毒素的产生需要一定条件。特别是温度对霉菌毒素的产生影响较大。

到目前为止, 已知有一百多种化学结构不同的霉菌毒素。新的霉菌毒素还不断被发现。本文简述在食品中常见的一些霉菌毒素的化学组成及其毒性。

## 黄曲霉毒素

在已发现的霉菌毒素中, 黄曲霉毒素被认为是毒性最强的一种。它广泛存在于花生、玉米、胡桃、麦类、稻谷等农产品中, 主要由黄曲霉和寄生曲霉产生。黄曲霉毒素的衍生物有十多种, 分别命名为  $B_1$ 、 $B_2$ 、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $B_2a$ 、 $G_2a$ 、 $M_1$ 、 $M_2$ 、 $GM_1$ 、 $P_1$ 、 $Q_1$ 、 $R_0$ 、 $R_0H_1$  和黄曲霉毒素醇等。其中  $B_1$ 、 $B_2$ 、 $G_1$ 、 $G_2$  四种较常见, 化学结构式见图 1<sup>[1]</sup>。

黄曲霉毒素  $M_1$  在奶牛的乳及尿中可被检出; 黄曲霉毒素  $B_1$  能抑制细菌的 DNA 及蛋白质合成, 并能改变细菌多种活动能力。

黄曲霉毒素对各种动物急性毒性试验的毒

力相差很大,  $LD_{50}$  为 0.3—17.9 毫克/公斤体重<sup>[2]</sup>。最敏感的动物是雏鸭。这类毒素使动物肝细胞发生突发性病变、胆管增生和肝小叶中央细胞坏死。

黄曲霉毒素可诱使试验动物发生肝癌。食物中加入 0.015 ppm 的结晶黄曲霉毒素, 饲喂大白鼠 68 周, 全部试验动物均发生肝癌<sup>[3]</sup>。它还能使动物器官发生癌症, 如食管癌、肾癌等。

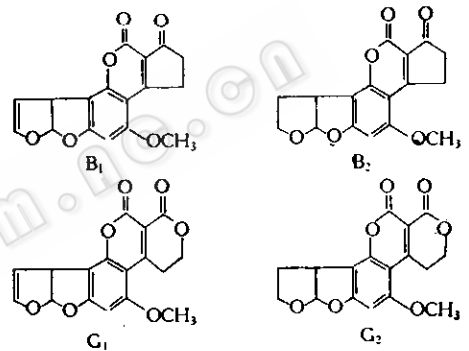


图 1 几种常见的黄曲霉毒素

## 赭曲霉毒素

赭曲霉毒素是一种强的肾毒素和肝毒素, 由鲜绿青霉和赭曲霉等菌产生。此毒素天然产生在感染了该类霉菌的玉米和小麦上。在紫外灯下观察它可现荧光。

赭曲霉毒素的衍生物较多, 包括赭曲霉毒素 B、C 及赭曲霉毒素 A 甲基酯、B 乙基酯等。通常以赭曲霉毒素 A 为代表, 其结构式见图 2<sup>[2,4]</sup>。

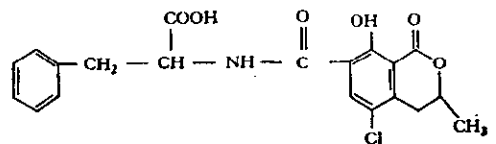


图 2 赭曲霉毒素 A

赭曲霉毒素 A 引起动物肾管和肛门静脉坏死。6.25—25.00 毫克/公斤的剂量,可使怀孕的大白鼠胎儿死亡和吸收<sup>[5]</sup>。

## 杂色曲霉素

杂色曲霉素由杂色曲霉和该菌污染的食物中分离到。以后又得到一些相关化合物,如 5-甲氧基杂色曲霉素,去甲基杂色曲霉素和邻甲基杂色曲霉素等,它们的结构式如图 3 所示<sup>[6]</sup>。

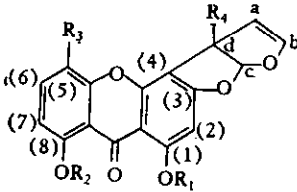


图 3 杂色曲霉素及其衍生物

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
杂色曲霉素	CH <sub>3</sub>	H	H	H
5-甲氧基杂色曲霉素	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub> O	H
去甲基杂色曲霉素	H	H	H	H
邻甲基杂色曲霉素	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H

杂色曲霉素广泛存在于各种腐烂动物的尸体和蔬菜上,从玉米和花生中也分离到过产生杂色曲霉素的构巢曲霉。在肝癌发病率高的地区,粮食、咖啡豆及其它食品中常含有杂色曲霉素<sup>[7]</sup>。

将杂色曲霉素注射到大白鼠的腹腔内,会引起大白鼠肝脏和肾脏坏死。皮下注射和经口给以杂色曲霉素,可诱发大白鼠的原发性肝癌。

## 星曲霉素 (asteltoxin)

星曲霉素是最近发现的霉菌毒素<sup>[8]</sup>。它的化学结构与黄绿青霉素有关。这种毒素是从星状曲霉的玉米粉培养物中提取的黄色针状结

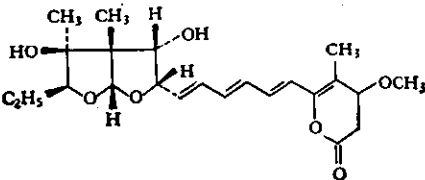


图 4 星曲霉素

晶。主要根据 <sup>13</sup>C 和 <sup>1</sup>H 核磁共振和 X 射线单晶衍射确定了它的结构 (见图 4)。

星曲霉素能强烈抑制线粒体酶系催化的 ATP 水解和 ATP 合成。

## 黄天精和皱褶青霉素

这两种毒素分别由岛青霉和皱褶青霉产生。两种都是蒽醌型化合物 (见图 5)。它们的化学性质及生物活性相似。L-黄天精和 D-皱褶青霉素的立体化学构型相反<sup>[9]</sup>。这两种毒素的产生菌污染的大米会变黄并含有这种毒素。

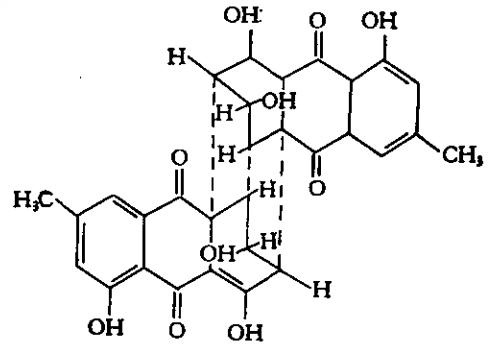
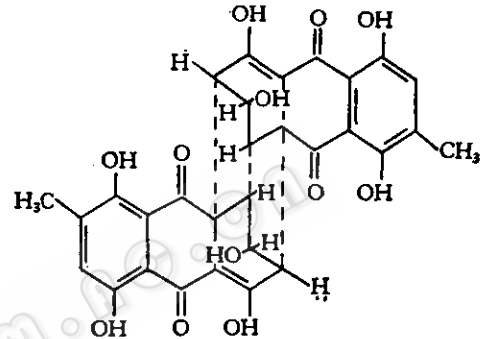


图 5 黄天精(上)和皱褶青霉素(下)

皮下注射黄天精对雄性小白鼠的 LD<sub>50</sub> 为 145 毫克/公斤,大多数动物在 2—4 天内死亡。它使小白鼠肝小叶中央细胞坏死、肝细胞脂肪变性。长期喂饲黄天精可诱发小白鼠肝癌。

腹腔注射皱褶青霉素对小白鼠的 LD<sub>50</sub> 为 55 毫克/公斤,引起小白鼠肝小叶中央细胞损伤。每天以 0.3 毫克喂小白鼠,500 余天可诱发肝癌。

## 环氯素和岛青霉素

这两种毒素的化学结构相似,皆为环状的含氯多肽。它们的熔点、组成氨基酸的种类及生物活性几乎相同(见图6)<sup>[10]</sup>。

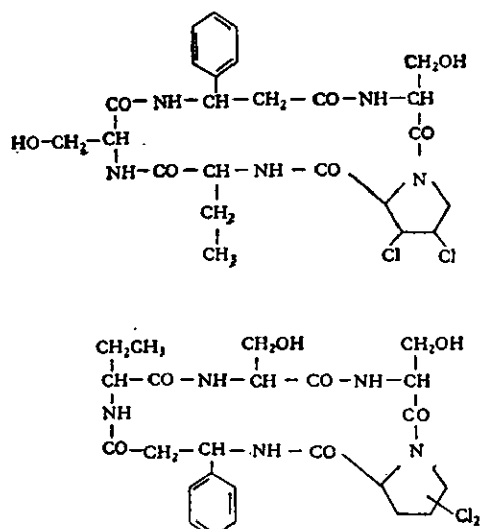
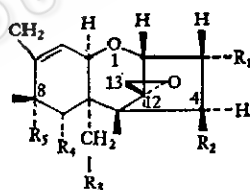
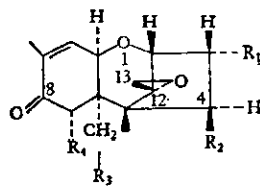


图6 环氯素(上)和岛青霉素(下)

环氯素引起动物肝小叶损伤,使大白鼠和小白鼠急性中毒,导致血液循环和呼吸紊乱,然后惊厥,24小时即可死亡。用环氯素饲喂的小白鼠中,有少数出现肝细胞肿瘤。



I



II

图8 单端孢霉烯毒素类

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
H	OH	H	H	H
H	OH	OH	H	H
OH	OAC	OAC	H	H
OH	OAC	OAC	H	OOCCH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>
OH	OAC	OAC	H	OH
OAC	H	OAC	H	H
H	H	H	H	H
H	OH	H	H	H
OH	OH	OH	OH	H
OH	OAC	OAC	OH	H
OH	OAC	OH	OH	H

木霉醇

疣孢漆斑菌素

二乙酰基蔗草镰刀菌醇

T-2毒素

茄病镰刀菌醇

丽赤壳素

单端孢霉烯

单端孢霉烯酮

雪腐镰刀菌醇

二乙酰雪腐镰刀菌醇

镰刀菌烯酮

第一类

第二类

## 黄绿青霉素

黄绿青霉素引起的中毒,症状为类似脚气病的神经中毒。试验动物早期症状为后腿进行性瘫痪,呕吐或惊厥,血液循环显著紊乱,后期症状为气急,呼吸停止以至死亡。此毒素对雄性小白鼠的LD<sub>50</sub>(腹腔注射)为7.5毫克/公斤。

自然感染或人工接种了黄绿青霉的黄变米,其乙醇粗提物对小白鼠、猫、狗、青蛙等有较高毒性。黄绿青霉素的结构式见图7<sup>[11]</sup>。它在366毫微米波长的紫外光下现黄色荧光。

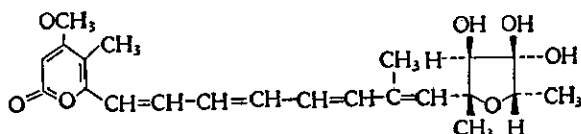


图7 黄绿青霉素

## 单端孢霉烯毒素类

单端孢霉烯毒素类是四环的倍半萜化合物。这类化合物,最初发现由单端孢霉产生,后来发现感染了引起麦类赤霉病的镰刀菌大部分都具有产生这类毒素的能力。此外,头孢霉属、漆斑菌属、木霉属、葡萄状穗霉属等也产生这类

毒素。在田间严重感染了镰刀菌的病麦，人畜吃后有时会发生呕吐、腹泻、发烧等急性中毒症状。从这类病麦中均可检出单端孢霉烯毒素。

单端孢霉烯毒素类化合物的基本骨架为12, 13-环氧- $\Delta^9$ -单端孢霉烯，目前发现30多种，它们在环上的取代基不同。根据8位上取代基的不同，分为酮式和醇式二类，结构式见图8<sup>[12]</sup>。在7, 8位有环氧的有两种毒素：巴豆头霉醇、巴豆头霉素(见图9)。在4位和15位之间通过大环酯或酯-醚桥连接的，有露湿漆斑菌素A、D、E和疣孢漆斑菌素A、B、J等(图10)。

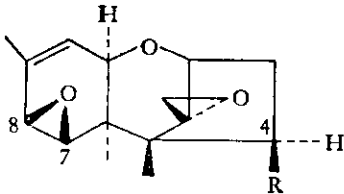


图9 巴豆头霉醇(R为OH基)和巴豆头霉素(R为OCOCHCHMe)

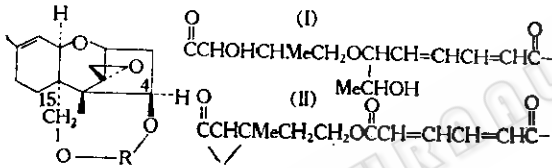


图10 露湿漆斑菌素 A(I)和疣孢漆斑菌素 B(II)

单端孢霉烯毒素类很稳定，在多数食品的pH范围内它的性质稳定。在烹煮时这类毒素不被破坏，人畜食后会中毒。它们引起小白鼠细胞组织增生，选择性地损伤消化道上皮细胞。T-2毒素能引起大白鼠、家兔和豚鼠皮肤红肿。用培养了雪腐镰刀菌的大米喂饲小白鼠，可诱发肝癌、空肠腺瘤。

### 玉米赤霉烯酮

玉米赤霉烯酮是具有雌性激素作用的，由镰刀菌产生的毒素。在已发现的霉菌毒素中，唯有它损伤动物的生殖器官。它存在于由镰刀菌污染的麦类或玉米中。

玉米赤霉烯酮是6-(10'-羟基-6'-氧-反-1'-烯)- $\beta$ -二羟基苯酸内酯的对映体<sup>[13]</sup>(图11)。

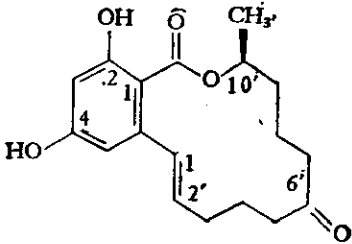


图11 玉米赤霉烯酮

它有11多种衍生物，主要是赤羟醇、赤霉烯醇、6'-脱氧赤霉烯、赤霉烯酮、2,4-二甲氧基赤霉烯等。在6'位上的羰基还原为羟基和C<sub>7</sub>-C<sub>7'</sub>的双键还原，则6'位产生一个新的不对称碳原子，产生两个非对映异构体，其中熔点为178—180℃，它的生物活力高于玉米赤霉烯酮4倍。

用粉红镰刀菌污染的麦类或玉米或用结晶的赤霉烯酮喂猪，可使公猪睾丸萎缩，乳房增大；还可使母猪子宫重量明显增加，严重时子宫脱垂，直肠脱出；猪拒食，体重明显下降。玉米赤霉烯酮也能使孕猪或孕牛流产，或不孕。

### 震颤霉菌毒素

这类毒素已报道8种，分别定名为震颤霉素A、B、C，疣孢青霉素，烟曲震颤霉素A、B，鞣青霉素和黄曲霉震颤霉素。疣孢青霉素是从疣孢青霉污染的花生粉或该菌培养物中分离的<sup>[14]</sup>。鞣青霉素和烟曲震颤霉素B的化学结构式见图12。这些毒素可使动物战慄、惊厥、甚至死亡。

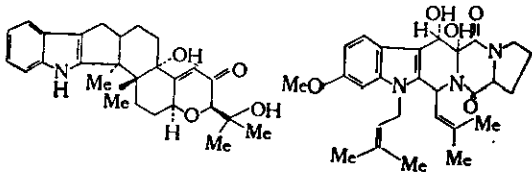


图12 鞣青霉素和烟曲震颤霉素B

我国霉菌毒素的研究工作开始不久，食品中防霉除毒，霉菌毒素与癌症的关系以及与其有关的流行病因学研究，都是值得我们重视的课题。(下转233页)

### 参 考 文 献

- [1] Chu, F. S.: *Adv. Appl. Microbiol.*, **22**: 83, 1977.
- [2] Butter, W. H.: *Mycotoxins*, I. F. H. Purchase, Elsevier Scientific Publishing Co., New York, 1974, p. 19.
- [3] Wogan, G. N. and P. M. Newberne: *Cancer Res.*, **27**: 2370, 1976.
- [4] van der Merwe, K. J., P. S. Steyn and L. Fourie: *Nature*, **205**: 1112, 1965.
- [5] Still, P. E., A. W. Macklin and W. E. Ribelin: *Nature*, **234**: 563, 1971.
- [6] Stoloff, L., S. Nesheim and L. Yin et al.: *J. Assoc. Off. Anal. Chem.*, **54**: 91, 1971.
- [7] Purchase, I. F. H. and M. E. Protorius: *J. A. O. A. C.*, **56**: 225, 1973.
- [8] Kruger, G. J., P. S. Steyn and R. Vleggar: *J. C. S. Chem. Comm.*, 1979: 441.
- [9] Kobayaashi, N., Y. Litaka and U. Sankawe et al.: *Tetrahedron Letters*, 1968: 6135.
- [10] 名取信誠、梅田 誠: 天然有机化合物实验法, 讲谈社サイエンスフィク東京, 1977。p.126。
- [11] Sakabe, N., T. Goto and Y. Hirata: *Tetrahedron Letters*, 1964: 1825.
- [12] Bumburg, J. R.: *Mycotoxins and Other Fungal Related Food Problems*, American Chemistry Society, Washington, 1976, p. 144.
- [13] Urry, W. H., H. L. Wehrmeister and E. B. Hodge: *Tetrahedron Letters*, 1966: 3109.
- [14] Cole, R. J., J. W. Kirksey and J. H. Moore et al.: *Appl. Microbiol.*, **24**: 254, 1972.