

# 黄曲霉毒素的生物化学作用及其代谢变化

居 乃 琥

(上海市工业微生物研究所)

黄曲霉毒素主要是由黄曲霉 (*Aspergillus flavus*) 和寄生曲霉 (*Aspergillus parasiticus*) 的一些菌株产生的有毒代谢产物。黄曲霉毒素常常污染粮食、油料作物的种子、水果、干果、蔬菜、乳类、乳制品、肉类、鱼虾类、发酵产品和饲料。其中以花生、玉米等最易受污染。

黄曲霉毒素是二氢呋喃氧杂萜邻酮的衍生物,即含有双呋喃环 (bifuran) 和氧杂萜邻酮 (Coumarin, 又叫香豆素)。前者为基本毒性结构,后者可能与致癌有关。黄曲霉毒素的种类很多,目前已经确定出结构的黄曲霉毒素有 B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>2a</sub>、G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>、G<sub>2a</sub>、M<sub>1</sub>、M<sub>2</sub>、P<sub>1</sub> 等十七种 (图 1), 并已用化学方法合成出来<sup>[1-3]</sup>。

黄曲霉毒素对动物、植物、微生物有很强的毒性,能使很多实验动物 (包括灵长类的猴) 诱发出癌症。黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 是目前所有已知的致癌物中致癌力最强的一种<sup>[4,5]</sup>, 它还能引起突变和导致畸形<sup>[6]</sup>。有关人类肝癌地理分布的资料和肝癌流行病学调查的资料充分证明,黄曲霉毒素与人的肝癌密切联系,不少研究者认为,二者之间可能存在着直接的因果关系。黄曲霉毒素还能引起人的急性中毒死亡。

由于黄曲霉毒素毒性大、致癌力强,而黄曲霉分布范围广,产生菌种多,还由于黄曲霉毒素理化特性稳定,不易被破坏,能够由一种生物体内转移到另一种生物体内,因此,对人和家畜、家禽的健康危害很大,引起了人们的极大关注。自从 1960 年英国发现“火鸡的 X 病”以来,世界各国对黄曲霉毒素由什么菌种产生,这些菌种的分布范围、毒素的理化性质、测定方法、毒害作用、生物合成途径、生物化学作用的机制、代谢变化以及预防、去除和解毒等方面,进行了全

面、深入的研究、积累了丰富的资料。目前有关的研究论文越来越多。据统计,迄今已发表的文献资料多达两千篇以上<sup>[6]</sup>。

近年来,在各种国际组织的有关会议上,曾多次讨论过黄曲霉毒素对人体发生肿瘤的影响。世界卫生组织还规定并两次降低了各种食品中黄曲霉毒素的最大允许量 (按目前规定为 15 微克/公斤)。

为了阐明黄曲霉毒素毒害作用的机制,为了弄清黄曲霉毒素进入人体后的变化,有必要了解黄曲霉毒素的生物化学作用及新陈代谢过程中的变化情况。本文拟对此作一概述。

## 一、黄曲霉毒素的生物化学作用

黄曲霉毒素的致癌力很强,能够使灵长类、家畜、家禽生癌。因此,人们非常关心黄曲霉毒素致癌的原因。目前,关于黄曲霉毒素的生物化学作用,对细胞亚显微结构影响的研究工作,主要集中在黄曲霉毒素对核酸和蛋白质代谢的影响方面<sup>[2]</sup>。人们希望由此弄清黄曲霉毒素对肝脏的原发性损害,弄清黄曲霉毒素的致癌作用和其他毒害作用的分子机制。

无论是生物体内研究,还是体外研究的结果,都已经证实,黄曲霉毒素像其他肝脏毒素一样,能抑制标记的前体物质掺入脱氧核糖核酸 (DNA)、核糖核酸 (RNA) 和蛋白质。特别是抑制标记的前体物质掺入诱导的酶蛋白。

进一步研究证实,黄曲霉毒素对核酸合成的抑制,可能是由黄曲霉毒素直接作用于核酸合成酶引起的,或是由于黄曲霉毒素和 DNA 的结合,改变了 DNA 模板引起的。组织化学的研究结果证实,黄曲霉毒素能降低几种酶的活

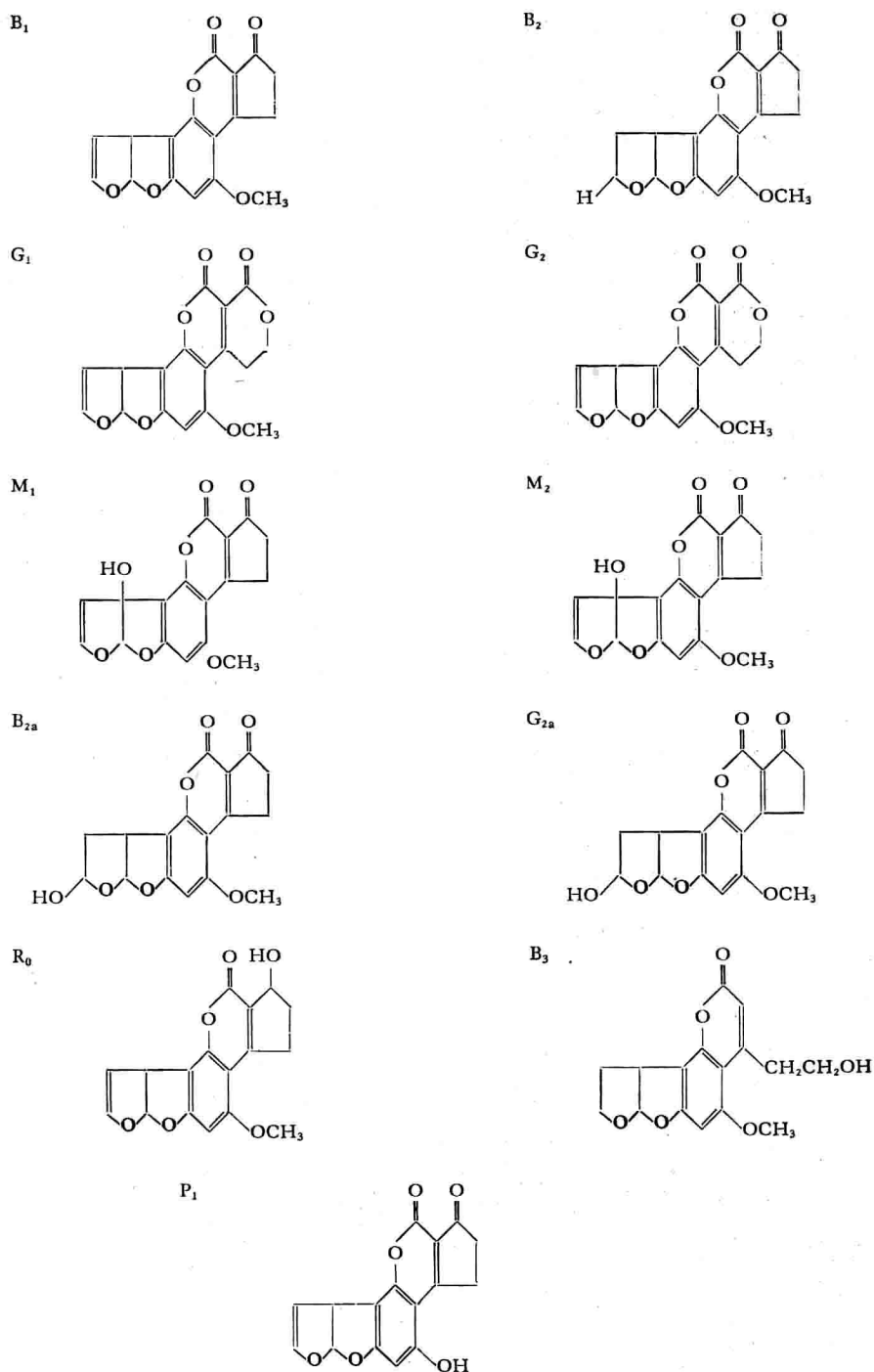


图 1 各种黄曲霉毒素的结构

力,只有酸性磷酸酯酶的活力升高。

电子显微镜的研究结果证实,在给予黄曲霉毒素后 30 分钟所观察到的最初的细胞变化,发生在核仁内,包括其内含物的重新分配。继

之而来的细胞质的变化,有核糖核蛋白体的减少和解聚,内质网的增殖,糖原的损失和线粒体的退化。

### 1. 黄曲霉毒素对 DNA 合成的影响

DNA 是储藏、复制和传递遗传信息的主要物质基础,在一切生物体内起着非常重要的作用。越来越多的研究结果证明,黄曲霉毒素能抑制 DNA 的合成,使 DNA 产生损伤。

Frayssinet 等报道,在对大白鼠施行肝切除术以前或以后,立即给每只大白鼠喂 30 或 60 微克的黄曲霉毒素  $B_1$ ,则肝脏 DNA 的合成受到抑制。De Recondo 等研究黄曲霉毒素对再生的大白鼠肝脏 DNA 代谢的影响时发现,当每只大白鼠喂给 100 微克黄曲霉毒素  $B_1$  时,  $H^3$ -胸腺嘧啶核苷掺入肝脏 DNA 就受到抑制。1 小时后抑制 65%,12 小时后抑制 95%。组织学的研究发现,细胞开始固缩,染色质断裂。进一步的体外研究证实,经黄曲霉毒素  $B_1$  处理后, DNA 合成酶系(磷酸激酶、聚合酶、天然 DNA 激活因子),依然很活跃。由此得出结论,黄曲霉毒素直接作用于 DNA 分子,抑制它作为引物的活力。

Gabliks 等报道,黄曲霉毒素  $B_1$  能降低张氏肝细胞培养物的细胞数目,抑制细胞内的蛋白质、DNA 和 RNA 的合成。Legator 等报道,用黄曲霉毒素  $B_1$  处理肾脏细胞培养物,能使 DNA 的合成和有丝分裂受到抑制。0.1 ppm 的黄曲霉毒素  $B_1$  能使 DNA 的合成抑制 40%,1 ppm 的黄曲霉毒素  $B_1$  能使 DNA 的合成抑制 80%。48 小时后,出现了巨型细胞。这种巨型细胞的形成,似乎是由有丝分裂受到抑制引起的。Newberne 报道,给予大白鼠 3 毫克/公斤体重的黄曲霉毒素  $B_1$ ,能明显地降低  $H^3$ -胸腺嘧啶核苷掺入肝细胞核,明显地抑制肝实质细胞的有丝分裂。Dolimpio 等报道,黄曲霉毒素能抑制人白血细胞培养物的有丝分裂,并引起染色体的断裂和易位。Zuckerman 等报道,当培养基中存在黄曲霉毒素  $B_1$  时,组织培养的人胚胎细胞核内的 DNA 和 RNA 的合成受到抑制。各种黄曲霉毒素的细胞半致死剂量分别为:  $B_1$  1 ppm,  $G_1$  5 ppm,  $G_2$  16 ppm。

Wragg 等报道,当大肠杆菌在含有 5 微克/毫升的黄曲霉毒素的培养基中培养时, DNA 含量降低 60—63%。与此同时, DNA 聚合酶的

活力也下降。这个结果说明,黄曲霉毒素不仅抑制微生物细胞内 DNA 的合成,也能大大降低在含有黄曲霉毒素的培养基中培养的微生物细胞内抽提出的 DNA 作为引物的活力。

总之,利用组织培养技术已经证实,当细胞与黄曲霉毒素接触后几个小时, DNA 的合成和有丝分裂就受到抑制。因而细胞不再分裂,形成异常的巨型细胞。这些实验结果表明,黄曲霉毒素的毒害作用,是由它和 DNA 的相互作用引起的。

## 2. 黄曲霉毒素对 RNA 合成的影响

很多研究者研究了黄曲霉毒素对 RNA 合成的影响。大量的实验结果证实,黄曲霉毒素能明显地抑制 RNA 的合成,特别是细胞核 RNA 的合成。

Lafarge 等用再生的大白鼠肝脏研究了黄曲霉毒素对 RNA 代谢的影响。在给予每只大白鼠 100 微克黄曲霉毒素  $B_1$  后 30 分钟,乳清酸掺入再生肝脏细胞核的 RNA 受到强烈抑制。Clifford 等报道,在给大白鼠喂半致死剂量(7 毫克/公斤)的黄曲霉毒素  $B_1$  后 3 小时,  $C^{14}$ -乳清酸掺入肝脏细胞核 RNA 抑制了 80%。但是,乳清酸掺入细胞核的核苷酸库却没有受到抑制。这个结果说明,黄曲霉毒素  $B_1$  影响了 RNA 聚合酶的活力。进一步的研究证明,大白鼠肝脏切片用黄曲霉毒素  $B_1$  处理,  $C^{14}$ -乳清酸掺入 DNA 立即受到抑制(图 2)<sup>[7]</sup>。

Sporn 等报道,在给予黄曲霉毒素  $B_1$  后 70 分钟,黄曲霉毒素  $B_1$  能明显阻止  $H^3$ -胸腺嘧啶核苷掺入肝细胞的 RNA,同时降低细胞核内 RNA/DNA 的比值。这个结果表明,黄曲霉毒素  $B_1$  的原发作用在于阻止细胞核内 RNA 的合成。

Friedman 等研究了黄曲霉毒素影响 RNA 合成的时间曲线。发现,一次给予大白鼠半致死剂量的黄曲霉毒素  $B_1$  在不到 15 分钟的时间内,就能抑制前体物质掺入肝脏细胞,5 天以后,掺入抑制了 63%。

黄曲霉毒素对细胞核 RNA 的合成有明显的抑制作用,因此,人们很容易联想到细胞质的

RNA 的合成也会受到黄曲霉毒素的抑制。Roy 等报道,黄曲霉毒素能抑制细胞质 RNA 的合成,并诱发染色体多体的解聚。当黄曲霉毒素的剂量为150微克/100克体重时, RNA 的合成完全被抑制。当黄曲霉毒素的剂量为12.5微克和6.25微克/100克体重时,尽管 RNA 的合成受到相当抑制,但染色体并不解聚。

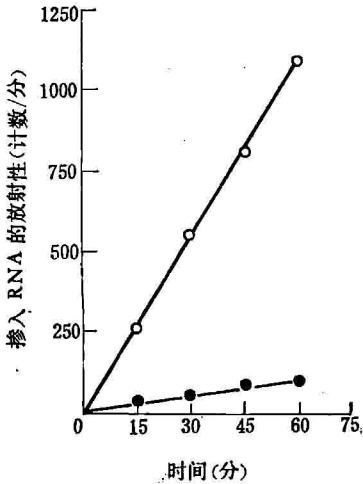


图2 C<sup>14</sup>-乳清酸掺入大白鼠肝脏切片 RNA 的时间曲线  
○——对照大白鼠, ●——黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 处理过的大白鼠

随着研究工作的深入,人们发现,黄曲霉毒素对 RNA 合成的抑制,是由黄曲霉毒素对 RNA 聚合酶活力的抑制引起的。

Friedman 等报道,给予大白鼠大剂量黄曲霉毒素(5毫克/公斤体重),可使 RNA 聚合酶活力的抑制,维持数天之久。

Moule 等报道,给大白鼠腹腔注射 1000 微克/公斤体重的黄曲霉毒素 B<sub>1</sub>,能使细胞核内依赖 DNA 的 RNA 聚合酶的活力抑制 50% 以上。添加小牛胸腺 DNA,并不能增加标记的胞核嘧啶核苷酸掺入肝脏细胞核。也有人给大白鼠喂亚致死剂量(1毫克/公斤)的黄曲霉毒素 B<sub>1</sub>,在不同的时间间隔内杀死大白鼠,测定肝脏聚合酶的活力。发现,15分钟后,酶活力抑制 60%,12 小时后,酶活力不再受抑制。

Neal 报道,喂给黄曲霉毒素 B<sub>1</sub>,能抑制大白鼠肝脏内 Mn<sup>++</sup> 和 Mg<sup>++</sup> 激活的 RNA 聚合酶的活力,但不抑制小白鼠肝脏内同种酶的活力。当肝脏切片在体外与黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 保

温时,大白鼠和小白鼠肝切片的 Mg<sup>++</sup> 激活的 RNA 聚合酶和乳酸酶向 RNA 的掺入都受到抑制。大白鼠用苯巴比妥(鲁米那)预处理,可以使肝脏的 Mg<sup>++</sup> 激活的 RNA 聚合酶不受黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 的抑制。

### 3. 黄曲霉毒素对蛋白质合成的影响

黄曲霉毒素能够抑制 RNA 的合成,而 RNA 在蛋白质的生物合成中起着重要作用。因此,黄曲霉毒素必然要影响蛋白质的合成。

Smith 最早开始研究黄曲霉毒素对 C<sup>14</sup>-亮氨酸掺入大白鼠和鸭雏肝脏切片的蛋白质的影响。当黄曲霉毒素加入量为 200 微克/800 毫克组织时,大白鼠肝脏切片的掺入几乎全部受到抑制。在类似的条件下,鸭雏的肝脏切片更为敏感。黄曲霉毒素的加入量只要 3.5 微克/800 毫克组织, C<sup>14</sup>-亮氨酸的掺入就完全受到抑制。这些结果是黄曲霉毒素抑制蛋白质合成最早的实验证据。此后,有关的研究逐渐增多起来。Clifford 等报道,大白鼠肝脏切片用黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 处理后 15 分钟, C<sup>14</sup>-亮氨酸掺入蛋白质即开始受到抑制(图3)<sup>[7]</sup>。Shank 等报道,一次给予大白鼠亚致死剂量的黄曲霉毒素 B<sub>1</sub>,6 小时后,可以使亮氨酸掺入大白鼠肝脏蛋白质抑制 50%。

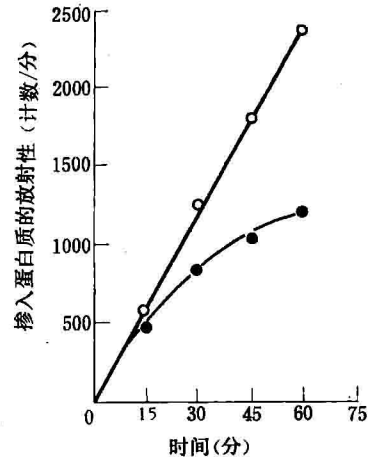


图3 C<sup>14</sup>-亮氨酸掺入大白鼠肝脏切片蛋白质的时间曲线  
○——对照大白鼠肝脏切片掺入蛋白质的放射性  
●——黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 处理过的大白鼠肝脏切片掺入蛋白质的放射性

John 等报道了用黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 灌注大白鼠肝脏的研究结果,发现黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 对血浆

蛋白质净合成有抑制作用。用 62.5 微克/100 克剂量的黄曲霉毒素  $B_1$  灌注, 不抑制清蛋白、纤维蛋白元、 $\alpha_1$ -糖蛋白或  $\alpha_2$ -球蛋白的合成。但是, 当用 125、250、500 或 1,000 微克/100 克的黄曲霉毒素  $B_1$  灌注后 2—4 小时, 上述蛋白质的合成就受到严重抑制。同时随着黄曲霉毒素  $B_1$  剂量的增加,  $C^{14}$ -赖氨酸掺入肝脏蛋白质逐渐受到抑制。进一步的研究证实, 黄曲霉毒素  $B_1$  灌注后, 信使 RNA 的合成发生紊乱, 而且, 已合成的信使 RNA 的半衰期也降低。

Sarasin 等报道, 黄曲霉毒素  $B_1$  在体内对大白鼠肝脏蛋白质合成的影响可以分为两个阶段。在 7 小时以前, 黄曲霉毒素  $B_1$  直接作用于蛋白质合成的功能多体 (Polysome), 在 2 小时抑制达到顶点, 8 小时以后, 蛋白质合成的抑制主要是由于毒素诱导的蛋白质合成过程中转录过程的损伤。

#### 4. 黄曲霉毒素对酶诱导合成的影响

为了进一步弄清黄曲霉毒素对蛋白质合成影响的机制, Wogan 等研究了黄曲霉毒素对氢化可的松和色氨酸诱导大白鼠肝脏色氨酸吡咯酶的影响。当给大白鼠注射大剂量氢化可的松或色氨酸后, 肝颜色氨酸吡咯酶的活力升高, 可达 5—15 倍。氢化可的松和色氨酸可能通过不同的机制来增加酶的活力。氢化可的松通过促进酶蛋白的合成来提高酶的活力, 而色氨酸则是稳定已生成的酶, 使之不降解。

色氨酸吡咯酶具有很多特征, 使之能用于黄曲霉毒素等抑制剂的作用部位的研究。当与诱导物氢化可的松同时或迟 2 小时给大白鼠喂黄曲霉毒素  $B_1$  时, 能抑制大白鼠色氨酸吡咯酶和酪氨酸转氨酶的诱导合成。这一结果与放线菌素 D 的抑制作用十分类似。这说明, 黄曲霉毒素  $B_1$  和放线菌素 D 的抑制作用的机制相同, 即通过抑制依赖 DNA 的 RNA 的合成来抑制酶的诱导, 而不是直接在转录水平上抑制酶蛋白的合成。

Friedman 等报道, 当与诱导物 (氢化可的松) 同时给大白鼠喂黄曲霉毒素  $B_1$  (1 毫克/公斤) 时, 黄曲霉毒素  $B_1$  能抑制肝颜色氨酸吡咯

酶和酪氨酸转氨酶的活力。Clifford 等报道, 在诱导作用之前, 喂给黄曲霉毒素  $B_1$ , 能抑制可的松诱导的色氨酸吡咯酶的合成。

黄曲霉毒素对色氨酸吡咯酶诱导的抑制作用所持续的时间, 随黄曲霉毒素的剂量而变化。Wogan 等报道, 小剂量黄曲霉毒素  $B_1$  引起的酶诱导的抑制, 在 5 天以后是可逆的。而亚致死剂量的黄曲霉毒素  $B_1$  引起的酶诱导的抑制, 至少 10 天以后才是可逆的。这个结果表明, 黄曲霉毒素  $B_1$  在肝脏中发生了潴留。放射性标记的黄曲霉毒素在肝脏内分布的研究结果表明, 喂黄曲霉毒素  $B_1$  后 24 小时, 约有 10% 黄曲霉毒素  $B_1$  潴留在大白鼠肝脏内, 5 天后, 约有 0.5% 的黄曲霉毒素  $B_1$  潴留在大白鼠肝脏内。

Black 等报道, 黄曲霉毒素能阻止萌发中的棉籽内赤霉酸诱导的脂肪酶和  $\alpha$ -淀粉酶的生成。Lilehoj 等研究黄曲霉毒素对蜡状芽孢杆菌 (*Bacillus cereus*) 酶诱导的影响。当培养基中加入黄曲霉毒素时, 蜡状芽孢杆菌青霉素酶的诱导合成受到抑制。他们还发现, 在地衣形芽孢杆菌 (*Bacillus licheniformis*) 的培养基中同时加入黄曲霉毒素和诱导物, 青霉素酶的合成, 部分地受到抑制。

#### 5. 黄曲霉毒素对细胞亚显微结构的影响

黄曲霉毒素不仅抑制 RNA、DNA、蛋白质的合成和酶的诱导, 而且也会引起细胞亚显微结构的变化。不少研究者报道了这方面的研究结果。

Monneron 报道, 在给大白鼠腹腔注射 250 微克的黄曲霉毒素 6 小时后, 发现细胞内形成大量螺旋形染色体多体。Bernhard 等报道了喂给黄曲霉毒素的大白鼠肝脏细胞核仁的亚显微结构的研究结果。当喂 0.5 毫克/公斤的黄曲霉毒素后 30 分钟, 大白鼠肝脏细胞器的颗粒成分和纤维成分便发生分离, 形成核仁帽。但是, 这一现象是可逆的, 24 小时后, 核仁的形态学变化又恢复正常。Lafarge 等研究了黄曲霉毒素引起细胞核核仁的形态学变化与细胞核 RNA 合成的关系。结果发现, 核仁 RNA 合成的抑制先于形态学的损伤。黄曲霉毒素处理 20 分钟



后, RNA 合成的抑制即达到最高值,而核仁形态学的损伤需要一段较长的时间。

Svoboda 等研究了喂黄曲霉毒素诱发肝癌的情况。发现肝癌细胞有几个很小的线粒体,中等数量的微粒体和胀大的内质网片段。他们还观察到肝细胞亚显微结构的变化。核仁发生大分离,核糖核蛋白体从粗糙内质网上脱离下来,线粒体胀大,溶酶体增加。

Monneron 等报道,给大白鼠注射黄曲霉毒素(100—400 微克/250 克),在肝脏细胞核内与染色质接触的颗粒表面处,大量累积外层颗粒(直径 0.2—1 微米)。这种外层颗粒是一种核糖核蛋白。在成分方面与染色质周围的颗粒相同,但数目较多。

Uritani 等报道,黄曲霉毒素能抑制植物细胞线粒体 DNA 的合成,也有一些作者认为,黄曲霉毒素能抑制线粒体末端电子传递系统。但是,也有人认为,黄曲霉毒素中毒的动物的肝癌细胞,线粒体似乎是完整的,ATP 酶活力和氧化磷酸化也不受抑制。

Bababunmi 等报道,  $3 \times 10^{-4}$ — $3 \times 10^{-3}M$  的黄曲霉毒素可以引起大白鼠肝脏和肾脏的线粒体的肿胀,而心脏、精巢中的线粒体并不如此。当黄曲霉毒素  $B_1$  的浓度增加时,肿胀也增加。向黄曲霉毒素作用过的组织中加入 ATP,可以使线粒体的肿胀得以回复正常。

## 二、黄曲霉毒素在新陈代谢过程中的变化

家畜、家禽吃进黄曲霉毒素后,在新陈代谢过程中,会转变成哪些物质?产生哪些变化?这个问题,不仅具有理论研究方面的意义,而且,对于弄清人体吃进污染黄曲霉毒素的食品后的变化情况,也具有很大的实际价值。

近年来,关于黄曲霉毒素在新陈代谢过程中变化情况的研究日益增多,积累了不少资料。现已查明,黄曲霉毒素在新陈代谢过程中主要发生羟基化作用和去甲基作用<sup>[8,9]</sup>。也有一部分发生环氧化作用<sup>[9]</sup>,生成相应的代谢产物,现简介如下。

### 1. 羟基化作用

像其他环状碳氢化合物一样,黄曲霉毒素的新陈代谢是通过其羟基化的衍生物进行的。Allcroft 等最先发现,当用含有大量黄曲霉毒素的花生饼粉喂奶牛时,奶牛所分泌的牛奶,对一日龄的鸭雏是毒的。通过测定,发现有毒物质中只有痕迹量的黄曲霉毒素  $B_1$ ,主要的有毒物质是一种结构上与黄曲霉毒素  $B_1$  相近的羟基化衍生物。当时命名为“牛奶毒素”,后来称为黄曲霉毒素  $M_1$ 。进一步的研究发现,黄曲霉毒素有两种羟基化的衍生物,分别由黄曲霉毒素  $B_1$  和  $B_2$  经羟基化作用而产生,被命名为黄曲霉毒素  $M_1$  和  $M_2$ 。后来,在花生和其他物质的黄曲霉培养物中,也检出了黄曲霉毒素  $M_1$  和  $M_2$ 。

为了进一步确定黄曲霉毒素  $M_1$ 、 $M_2$  是由哪一种黄曲霉毒素变化而来。De Iongh 等将黄曲霉毒素  $B_1$  放在饲料中喂正在哺乳的大白鼠,结果在乳汁中找到了黄曲霉毒素  $M_1$ 。同样,在羊奶、大白鼠的胆汁和肝脏、奶牛和公绵羊的粪和尿、小兔的血液、尿、胆汁和肾脏、鹌和豚鼠的尿中,也发现了黄曲霉毒素  $M_1$ 。

很多研究者报道,大白鼠、母牛、山羊、绵羊和豚鼠都能将黄曲霉毒素  $B_1$  代谢成  $M_1$ 。但是,小白鼠、鸭雏却不能将黄曲霉毒素  $B_1$  代谢成  $M_1$ 。

Campbell 等报道,在吃过污染黄曲霉毒素的花生酱的人尿和奶汁中,检出了黄曲霉毒素  $M_1$ 。Purchase 等报道,在南非市售的鲜牛奶中也发现黄曲霉毒素  $M_1$ 。

Dann 等报道,给大白鼠注射黄曲霉毒素  $B_1$ 、 $B_2$  和  $G_1$ ,这三种毒素的每一种都能迅速代谢,生成七种化合物。其中六种分泌到胆汁中,生成的七种代谢产物中,有两种分别是原来的毒素在 2 位和 4 位上羟基化的产物。其他五种尚未鉴定。在注射黄曲霉毒素  $G_1$  或  $B_1$  的大白鼠的胆汁中,有一种葡萄糖醛酸苷,而在注射黄曲霉毒素  $B_2$  的大白鼠的胆汁中,有两种葡萄糖醛酸苷。

上述研究结果充分证明,黄曲霉毒素  $M_1$  确实是黄曲霉毒素  $B_1$  的代谢产物。黄曲霉毒素

B<sub>1</sub> 在动物体内的代谢作用通常是非常迅速的。如果让奶牛一次吃进 0.5 毫克/公斤的黄曲霉毒素 (B<sub>1</sub> 44%, G<sub>1</sub> 44%, B<sub>2</sub> 2%), 然后每隔一定时间, 测定奶、尿和粪便。结果发现, 在 48 小时的奶和尿中, 检出了为吃进总量 85% 的黄曲霉毒素, 4 天后奶中就检不出黄曲霉毒素, 6 天后尿和粪便中也测不出黄曲霉毒素。母羊的情况与奶牛略有不同, 排出黄曲霉毒素 M<sub>1</sub> 的时间更早, 数量也更少, 但是, 却能排出较多数量的黄曲霉毒素 B<sub>1</sub>。在母羊的尿中曾检出一种被称为“U”的荧光化合物。可能与 M<sub>1</sub> 来自 B<sub>1</sub> 一样, “U”是 G<sub>1</sub> 的一种代谢产物。Shantha 等报道, 将 C<sup>14</sup>-黄曲霉毒素 B 注射到动物体内, 会以黄曲霉毒素 M 的形式排到尿内。大白鼠排出 M 的数量为原注射量的 2.5—4.4%, 豚鼠为 0.15—0.19%, 猴子为 0.8—1.0%。在注射黄曲霉毒素 B 后 9 小时, 黄曲霉毒素 M 开始排泄出来, 24 小时有 90% 的 B 排泄出来。在注射黄曲霉毒素 B 后 60 分钟内, B 开始从肝、血液和肠道中排泄出来, M 开始从肝和血液中排泄出来。而在 120 分钟以后, M 仍存在于小肠内。

不少研究者比较过各种黄曲霉毒素代谢产物的毒性。结果发现, 一日龄鸭雏口服黄曲霉毒素 M<sub>1</sub> 的半致死剂量 LD<sub>50</sub> 为 0.32 毫克/公斤, 而在同样条件下, 黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 的 LD<sub>50</sub> 为 0.24 毫克/公斤。黄曲霉毒素 M<sub>1</sub> 对动物的急性毒性, 也与黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 相似。黄曲霉毒素 M<sub>1</sub> 能使鸭雏肝脏产生病变, 小剂量的 M<sub>1</sub> 即可使肝脏细胞逐渐变性, 并引起胆管增生。黄曲霉毒素 M<sub>2</sub> 的毒性比 M<sub>1</sub> 小。一日龄鸭雏 M<sub>2</sub> 的 LD<sub>50</sub> 为 1248 毫克/公斤。

通常哺乳动物吃进的黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 中, 将有 1% 以 M<sub>1</sub> 的形式排到乳汁和尿中。牛、羊奶常用作人的食品和喂养幼畜, 为了保障人民健康和幼畜健壮发育, 必须加强牛奶、羊奶中黄曲霉毒素 M<sub>1</sub> 的检测工作。

此外, 在某些动物的肝脏中, 还发现一些不稳定的半缩醛形式的化合物, 如黄曲霉毒素 B<sub>2a</sub>、G<sub>2a</sub>。这些化合物的毒性比黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 小得多。

## 2. 去甲基作用

黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 在动物体内除了发生羟基化作用外, 新陈代谢过程中另一种主要变化是发生去甲基作用。其最终代谢产物为黄曲霉毒素 P<sub>1</sub> 等。目前, 已在动物的尿中检测到黄曲霉毒素 P<sub>1</sub>。

Abdel-Kader 等用黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 和 G<sub>1</sub> 喂患白化病的大白鼠, 每天 0.75 毫克/公斤, 20 天后, 杀死大白鼠, 并检查其尿、肝脏、肾脏和脾脏。发现在代谢过程中, 黄曲霉毒素的香豆素环部分保持完整, 没有发生变化。但是, 呋喃环打开, 形成一个末端带有醛基的脂肪族侧链。其主要代谢产物或者是由 O-去甲基作用形成的葡萄糖醛酸苷的衍合物, 或者是末端醛基氧化形成的羟基的葡萄糖醛酸苷的衍合物。黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 代谢产物在细胞内分布的研究表明, B<sub>1</sub> 在微粒体内的酶系统代谢作用下, 形成各种代谢产物, 然后释放到细胞的可溶性部分。

Shank 等用 C<sup>14</sup>-标记黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 分子侧链上的甲氧基 (I) 或环状核基团的一个碳原子 (II), 经腹腔注射进入大白鼠体内, 研究黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 的代谢情况, 测定 C<sup>14</sup>-放射性在各器官和代谢产物内的分布。结果如表 1 所示。在第 I 种情况 (即 C<sup>14</sup> 标记黄曲霉毒素分子侧链上的甲氧基) 下, 黄曲霉毒素在代谢中的主要变化是发生去甲基作用, 脱去的 C<sup>14</sup> 甲基, 最后完全氧化成 CO<sub>2</sub>。在第 II 种情况 (即 C<sup>14</sup> 标记黄曲霉毒素环状核基团的一个碳原子) 下, 黄曲霉毒素在代谢过程中, 只有极少量的 C<sup>14</sup> 转变成 CO<sub>2</sub>, 大部分随着粪便排出。

Scoppa 等用 C<sup>14</sup> 标记黄曲霉毒素分子中的环状核基团上的碳原子, 研究其排泄过程的动力学。发现肠道是最重要的排泄途径, 黄曲霉毒素随胆汁排出, 其次是通过泌尿途径排出。Falk 等报道, 将黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 注射入大白鼠体内, 胆汁中荧光强度迅速增加, 两小时以后, 再恢复正常。薄层色谱法的研究发现, 在注射入黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 后, 胆汁中有七种荧光斑点物质, 其中包括没有发生变化的黄曲霉毒素 B<sub>1</sub>。Bassir 等也报道了类似的结果。

表 1 C<sup>14</sup>-黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 进入雄性大白鼠体内后  
C<sup>14</sup>-放射性分布的百分比

| 器 官 或<br>代谢产物   | C <sup>14</sup> 放射性的<br>百分比(%) |      | 器 官 或<br>代谢产物 | C <sup>14</sup> 放射性的<br>百分比(%) |       |
|-----------------|--------------------------------|------|---------------|--------------------------------|-------|
|                 | I                              | II   |               | I                              | II    |
| CO <sub>2</sub> | 32.6                           | 0.3  | 血液            | 0.8                            | 2.3   |
| 尿               | 26.1                           | 14.8 | 肝脏            | 5.9                            | 7.7   |
| 粪               | 14.1                           | 69.8 | 睾丸            | 0.1以下                          | 0.1以下 |
| 肠               | 11.8                           | 3.3  | 胰脏            | 0.1以下                          | 0.1以下 |
| 胃               | 0.3                            | 0.3  | 脾脏            | 0.1以下                          | 0.1以下 |
| 骨骼              | 7.5                            | 0.8  | 心脏            | 0.1以下                          | 0.1以下 |
| 肾脏              | 0.4                            | 0.4  | 脑             | 0.1以下                          | 0.1以下 |

哺乳动物的肝脏,与其他器官相比,能滞留最大的黄曲霉毒素 B<sub>1</sub>, 而且滞留的时间也更长。

总之,黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 在动物体内的代谢途径有二: 一是羟基化作用, 生成单羟基的衍生物 M<sub>1</sub>, 通常存在于奶、尿、粪便和肝脏中; 二是去甲基作用, 生成酚环的衍生物 P<sub>1</sub>, 主要存在于尿中。此外,有一部分发生环氧作用,生成2,3-环氧化物,再进一步与谷胱甘肽结合,生成谷胱

甘肽结合物。黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 的代谢变化,主要发生在肝脏细胞内微粒体部分和上清液部分。现将黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 的代谢过程汇总于图 4<sup>[9]</sup>。

Patterson 进一步将黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 的代谢变化与其毒害作用的机制结合起来, 提出了黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 的代谢途径及其毒害作用的发生机制的假说 (图 5)<sup>[9]</sup>。按照 Patterson 的意见, 黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 进入肝脏细胞后, 与细胞核的 DNA 结合, 抑制 RNA 的合成, 同时, 作用于内质网膜, 使多核糖核蛋白体解聚, 并与甾族化合物的结合部位结合, 将其掩蔽起来。黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 一方面在细胞上清液部分的 NADPH 还原酶的作用下, 转变成黄曲霉毒素醇。这是一个可逆反应, 起着代谢库的作用。另一方面, 在内质网中依赖 NADPH 的加氧酶的作用下, 发生羟基化, 生成 M<sub>1</sub> 和 Q<sub>1</sub>。或者发生去甲基化作用, 生成 P<sub>1</sub>, 以 P<sub>1</sub> 或其结合物的形式, 排泄出体外。此外, 黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 在同一种加氧酶的作用下, 双呋喃环的末端的 2,3 位, 发生环氧化

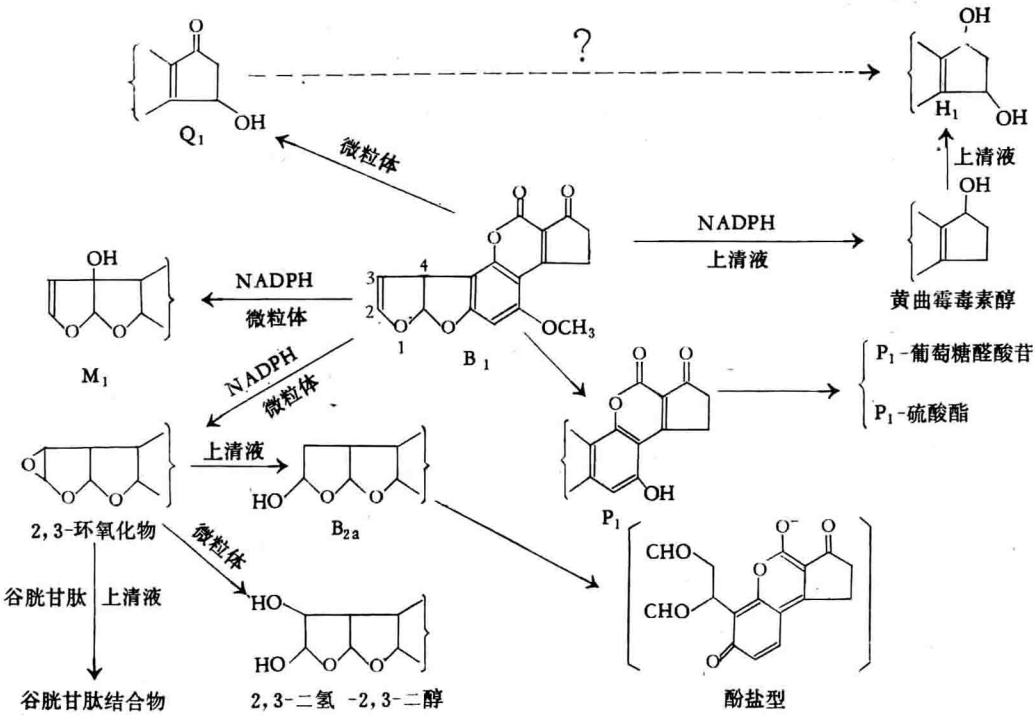


图 4 黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 的代谢过程  
NADPH = 还原型辅酶 II



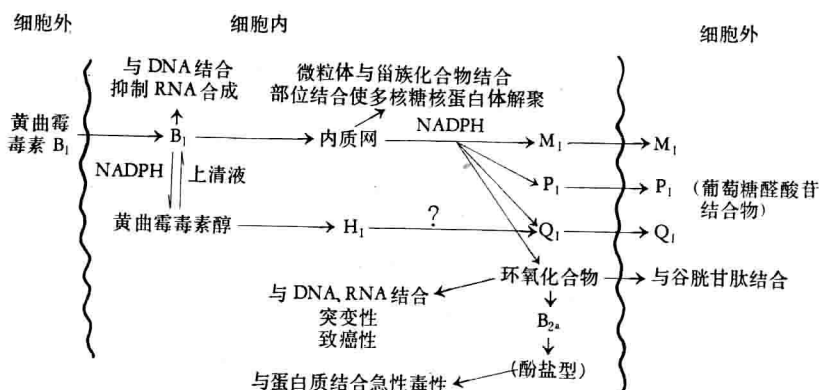


图5 黄曲霉毒素 B<sub>1</sub> 的代谢途径及其毒害作用的发生机制

作用,生成反应能力很强的环氧化合物,可以与核酸的鸟嘌呤碱基结合,成为引起突变作用和致癌作用的原因。环氧化合物水解后,生成不稳定的 B<sub>2a</sub>。在生物体内生理 pH 下, B<sub>2a</sub> 会形成酚盐型化合物。这种酚盐型化合物可以与蛋白质中氨基酸残基结合,形成 Schiff 氏碱,因而导致肝细胞的急性坏死。

目前,关于黄曲霉毒素 B<sub>2</sub>、G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub> 代谢过程的研究还比较少,尚未完全弄清它们在代谢过程中的变化情况。

综上所述,目前有关黄曲霉毒素的生物化学作用和代谢途径的研究工作,虽然取得了不少成绩,但是离开完全弄清黄曲霉毒素致癌作用和其他毒害作用的机制,弄清代谢过程中的复杂变化,还有很大的距离。我们相信,随着研究工作的进一步深入,这些问题终将得到完满

的解决。

## 主要参考文献

- [1] Schuller, P. L. et al.: *J. Assoc. Offic. Anal. Chem.*, **59**, 1315, 1976.
- [2] Detroy, R. W. et al.: *Microbial Toxins*, Academic Press, New York and London, Vol. **6**, 3—178, 1971.
- [3] 一島英治:《發酵協會誌》, **28**, 482, 1970。
- [4] Рубенчик Б. Л.: *Успехи Соврем. Биол.*, **66**, 294, 1968.
- [5] Bosenberg, H.: *Die Naturwissenschaften*, **56**, 350, 1969.
- [6] Goldblatt, L. A.: *J. Amer. Oil Chem. Soc.*, **54**, 302, A. 1977.
- [7] Clifford, J. I. et al.: *Biochem. J.*, **102**, 65, 1967.
- [8] Moreau, C.: *Moisissures Toxiques dans l'Alimentation*, Paris, 71—164, 1974.
- [9] 河西信彦等:《最新微生物学》, 東京, 173—178 頁, 1977。

[本文于 1977 年 12 月 12 日收到]

## 科技消息

### 癌胚抗原 (CEA) 可以诊断肿瘤

癌胚抗原 (CEA) 是一种糖蛋白,并且认为是肿瘤特异的,对各种肿瘤患者有鉴定的价值。结肠、肺、乳腺、前列腺、胰脏、胃及其他器官的癌症患者 CEA 的水平都比正常高。目前又发现 CEA 可以诊断眼睛恶性肿瘤。

目前美国发现眼睛瘤恶性生长时 CEA 水平提高,

而良性瘤则没有。有这样的例子:有人前几年患过乳癌,治愈若干年后,觉得眼睛不太舒服,经检查发现 CEA 含量升高,结果确诊乳癌已扩散到眼睛。

(摘自 *Sci. News*, vol. 113, No. 20, P328, 1978.)