

F-2 毒素體內代謝與對母豬繁殖性能危害機轉

生百興業有限公司 研發部

飼料中存有 F-2 毒素(zearalenone)是無可避免的，且發生之中毒症也難以治療。目前廣為處理方法為阻斷毒素於胃腸道中吸收或是代謝產出的共軛結構經由腸肝循環再被吸收。了解 F-2 毒素的生物效應及其代謝作用能幫助畜產業者妥善處理黴菌毒素問題。F-2 毒素由鐮刀菌(*Fusarium*)屬產生的二次代謝物，其熔點 165°C 左右，說明了 F-2 毒素難以一般飼料加工給予破壞。另外 F-2 毒素與動情素結構相似，其毒素與代謝物以競爭方式結合動情素受體，引起豬隻不正常發情反應。

F-2 毒素於小腸內的吸收作用非常快速。將 F-2 毒素單次口服方式餵飼豬隻後，幾分鐘內於血液中可發現 F-2 毒素與其代謝物，30 分鐘內則 85% 以上 F-2 毒素已被腸腔吸收。一旦 F-2 毒素被吸收於體內，小腸上皮細胞和肝臟會產生酵素，快速的將 F-2 毒素轉化成 α -zearalenol (α -ZOL) 和 β -zearalenol (β -ZOL)，其中豬隻肝臟以轉化 α -ZOL 為主。在母豬，已研究顯示出腸黏膜有非常活躍的葡萄糖醛酸共軛作用，使 F-2 毒素與其形成共軛結構，降低毒素於腸道中濃度。然而 F-2 毒素與其代謝物與醣分子形成共軛結構，並通過膽汁分泌進入小腸。當共軛結構的 F-2 毒素進入小腸，部分以糞便方式排出，另一部分則經由腸肝循環再次吸收 (圖 1)，延長了 F-2 毒素於體內滯留時間。

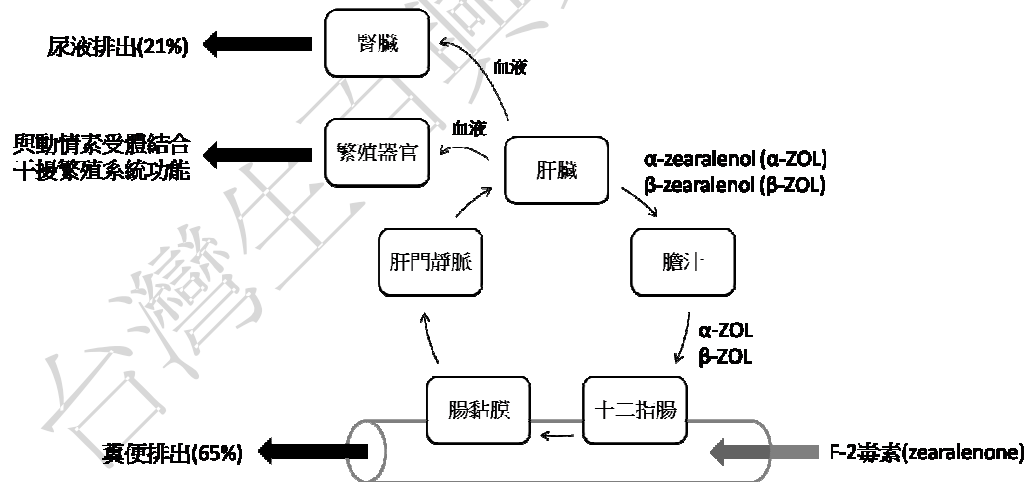


圖 1 F-2 毒素於豬隻體內代謝路徑

根據 Olsen (1989) 研究顯示 F-2 毒素主要有兩種生物轉換路徑，一由 3α -和 3β -羥類固醇脫氫酶(HSDs) 羧基化形成 α -zearalenol (α -ZOL) 和 β -zearalenol (β -ZOL)；另一由尿苷二磷酸葡萄糖醛酸轉移酶 (UDPGT) 參與催化使 F-2 毒素與其代謝物與葡萄糖醛酸形成共軛結構降低毒素量。肝臟為主要負責類固醇代謝的器官，但各種其他的組織，如腎臟，睪丸，前列腺，下丘腦，卵巢，小腸，含有 3α (β)-羥類固醇脫氫酶(HSD) 活性，使得 F-2 毒素代謝與排出作用對動物體尤

其具敏感性有不良影響。

將 F-2 毒素以注射方式攻毒仔豬，分析血液中 F-2 毒素半衰期為 86.6 小時，然而 F-2 毒素與其代謝物若通過膽汁再次進入小腸，其半衰期顯著縮短至 3.3 小時，這說明 F-2 毒素回收率加速來阻止毒素於體內再次循環。總之，約 2/3 毒素由糞便排出，主要為肝臟和經由膽汁釋出的 F-2 共軛化合物。水溶的 F-2 毒素代謝物則由尿液排出，並於乳汁也可分析出毒素蹤跡。

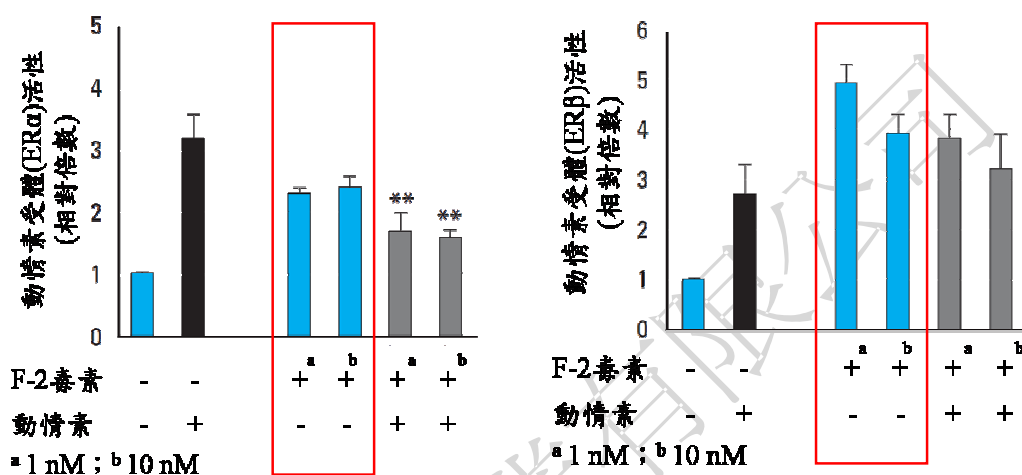


圖 2 動情素受體與 F-2 毒素作用(左)子宮內膜細胞(右)表皮細胞

F-2 毒素與動情素結構相似，其毒素與代謝物以競爭方式結合動情素受體 (Estrogen receptor, ER)。動情素受體有兩種型，動情素受體 α (ER α) 和動情素受體 β (ER β)，前者分佈於子宮內膜、卵巢間質細胞；而後者表現於卵巢顆粒細胞、腎、腦、骨骼、心臟、肺和腸黏膜。動情素受體為細胞內受體，當受到動情素活化，其受體會轉移進入細胞核作為轉錄因子調控 DNA。

F-2 毒素具有似動情素作用，不同目標細胞(子宮內膜細胞和表皮細胞)含有的動情素受體對 F-2 毒素親合性表現不同(紅色框線)，如圖 2 所示。F-2 之所以對豬之生殖影響最嚴重，肇因於動物體對該毒素生物代謝具有物種差異性，同時豬體內代謝型式又以動情素活性較強之 α -Zearalenole (α -ZOL) 為主 (Malekinejad *et al.*, 2006)。當 F-2 被豬腸道吸收後，會經由肝臟代謝成 α -ZOL 為主的衍生物，且該產物較其他衍生物 β -ZOL 之似動情素活性高。也因此可以解釋為何豬對於該毒素的危害會比其他動物還要嚴重。家禽、牛與綿羊等對於 F-2 的代謝則以雌激素活性較低之 β -ZOL 為主 (Olsen *et al.*, 1989)。

許多研究證實 F-2 毒素對動物繁殖性能有很深的影響，尤其豬隻。Olsen 等人(1985)以低劑量(192 ppb) 提供小女豬 4 天，一小時後血液中 α -ZOL 濃度是原 F-2 毒素兩倍高，經過 4 天試驗期後血液中 α -ZOL 濃度增加 3-4 倍；兩者毒素量更比正常發情期的動情素(17 β -oestradiol, 17 β E2) 濃度高 500 倍，但以葡萄糖醛酸共軛結構使毒素不活化而排出，4 天試驗期後仍可於尿液中分析出兩者毒素最高量。

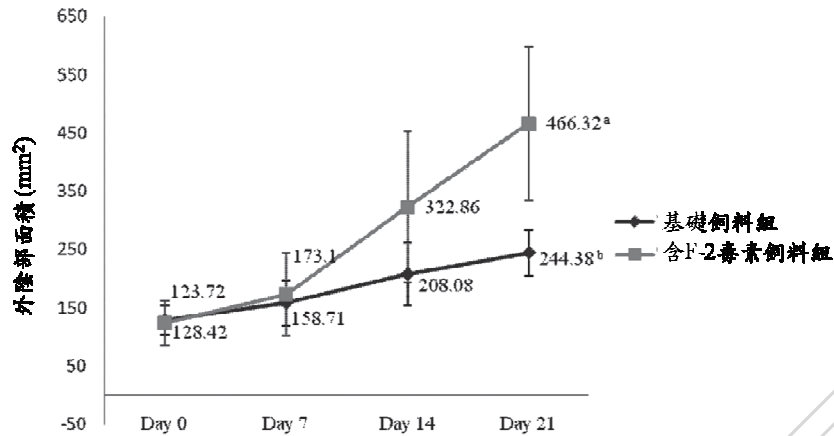


圖 3 F-2 毒素使得小女豬外陰部腫大

2011 年 Leticia 等人探討 F-2 毒素對 32 日齡女豬繁殖功能影響，提供含有 750 ppb F-2 毒素的飼料餵飼 21 天，造成生殖道與外陰部腫大，如圖 3 所示。試驗結果證實非類固醇之 F-2 毒素執行動情素功能。另外針對成熟母豬進行 F-2 毒素攻毒試驗探討 (Long and Diekman, 1986)，組別分為配種後 2-6 天、7-10 天或 11-15 天給予 108 mg 純的 F-2 毒素，並於攻毒前後 4 小時採血，分析促黃體激素和催乳素，接著於交配後 30-32 天評估腹中胎兒發育情形。結果顯示，配種後 7-10 天給予 F-2 毒素使得母豬無法懷孕，但卵巢仍呈現黃體狀態，表示 F-2 毒素使得母豬繁殖紊亂。

綜合上述，F-2 毒素在豬隻體內代謝試驗顯示可經由肝臟代謝後，反而生成動情活性高代謝物，其代謝物在豬體內進行腸肝循環，更使得 F-2 毒素對豬繁殖性能危害造成深遠影響。由於飼料被 F-2 毒素污染是無可避免的，目前廣為處理方法為阻斷毒素於胃腸道中吸收或防止代謝產出的共軛結構經由腸肝循環再被吸收，瞭解 F-2 毒素的生物效應及其代謝作用有助於畜產業者妥善處理黴菌毒素問題。現今我們可利用生物技術產製 F-2 毒素特效分解酵素，於胃腸道降解飼料中毒素，阻斷毒素吸收與腸肝循環的進行，是一種較高效與明確之措施。

參考文獻

Fiorenza Minervini and Maria Elena Dell'Aquila. 2008. Zearalenone and Reproductive Function in Farm Animals. *Int. J. Mol. Sci.* 9(12): 2570–2584.