

## 低劑量镰刀菌毒素對豬隻腸道型態與免疫系統的影響

生百興業有限公司 研發部

黴菌毒素是多種真菌經由汙染食物或飼料產生。估計全球 25% 作物已受到黴菌毒素汙染，對飲食的消費者如人類和動物的健康具有嚴重的傷害。2015 年生百黴菌毒素研究室共蒐集 248 個樣品進行黴菌毒素的檢測調查，飼料黴菌毒素的檢出率皆高於 60%，嘔吐毒素檢出率更達 90%。

黴菌毒素可能高濃度存在於飲食中，導致顯著的不利影響，然而其劑量太低以致不能誘導立即的臨床症狀。儘管缺乏直接造成疾病的表現，攝入低劑量的黴菌毒素可能對細胞、組織和器官有較大或較少的嚴重性傷害，以及促進腫瘤發展。常發生的嘔吐毒素和 F-2 毒素是镰刀菌屬(*Fusariumgraminearum*、*Fusariumculmorum* 和 *Fusariumroseum*)的二次代謝物，從田野至採收，以及氣候條件和具有抗化學和耐熱的化合物，無法經由生產策略完全地避免毒素產生。

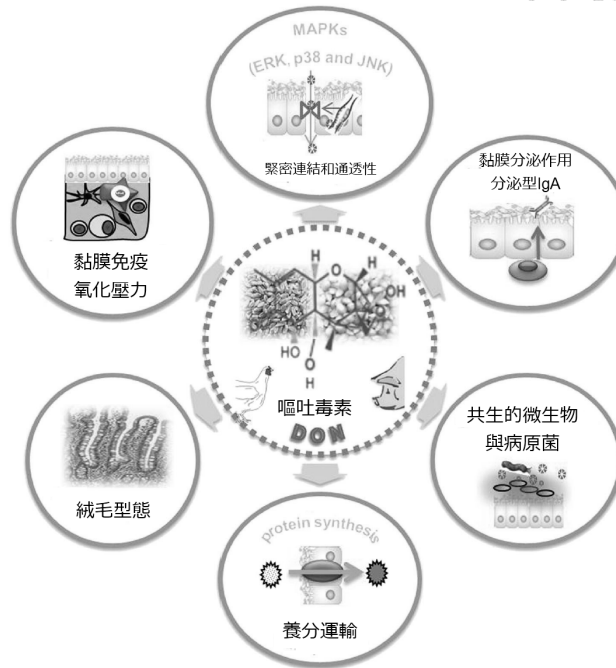


圖 1 嘔吐毒素對畜禽腸細胞的細胞毒性影響

嘔吐毒素作用於細胞層面為一蛋白質合成抑制子和絲裂原活化蛋白質激酶 (MAPK) 的刺激子，因此，嘔吐毒素可造成廣泛的生物性影響。先前已證實嘔吐毒素改變上皮細胞的緊密連結蛋白 (claudin、occludin)，破壞腸道屏障而增加病原菌的侵入。嘔吐毒素也影響腸上皮細胞的基底膜蛋白質的組成和干擾淋巴球遷移的路徑。此外，經由刺激細胞激素形成，嘔吐毒素誘導促發炎反應。嘔吐毒素改變多種調控機制如分泌血清素和腸胜肽 YY 造成厭食的發生。暴露高劑量的嘔吐毒素有急性胃腸炎如腹瀉和嘔吐症狀，病原菌可能共同破壞腸上皮細胞，以及使得免疫和神經內分泌系統失調。低濃度的嘔吐毒素則有厭食、營養吸收不良、降

低體增重以及神經內分泌和免疫功能改變的慢性影響。

F-2 毒素和其代謝物具有類動情素活性，與內分泌賀爾蒙競爭動情素受體上的結合位。此外，F-2 毒素改變固醇代謝需要的酵素活性以及干擾固醇急性調控 (STAR)蛋白質表現。服用 F-2 毒素導致過度雌激素生成、性早熟和生殖障礙問題。母豬若於懷孕期和泌乳期暴露 F-2 毒素下，降低下一代的母仔豬擁有健康濾泡的數量。F-2 毒素和其代謝物也對免疫功能具負面影響。

豬是經濟動物之中對嘔吐毒素和 F-2 毒素最具敏感。許多案件顯示飼料同時含有嘔吐毒素和 F-2 毒素，然而這兩者黴菌毒素之間的交互作用大多未知且難以預期。Wan 等人(2013)研究將嘔吐毒素(deoxynivalenol, DON)、nivalenol(NIV)、玉米赤黴烯酮(zearalenone, ZEA)和伏馬鑷孢毒素 B1(fumonisin B1, FB1)四種常見的鏈刀菌毒素進行單一或混合方式與豬空腸上皮細胞株(IPEC-J2)作用以分析促發炎細胞激素(IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, IL8, TNF $\alpha$  and MCP-1)的 mRNA 表現(圖 1)。

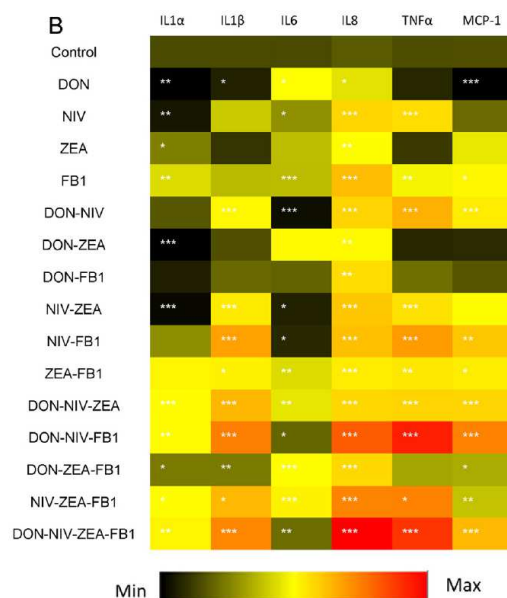


圖 1 多種黴菌毒素組合對豬空腸上皮細胞的促發炎細胞激素的影響程度。方塊顏色偏紅表示嚴重發炎現象；方塊顏色偏黑表示無發炎現象。

一般來說，促發炎細胞激素的 mRNA 受到向上調控發生於具細胞毒性的單一和混合的黴菌毒素濃度，先前細胞存活率分析(MTT assay)證實了促發炎細胞激素 mRNA 顯著向上調控大多發生於多種毒素各以非細胞毒性濃度混合成具有細胞毒殺性的混合物。這說明了豬隻採食含有多種黴菌毒素的飼料，這些黴菌毒素劑量不會造成豬隻急性傷害，然而卻慢性影響免疫防禦系統，造成看不見的炎症反應，消耗豬隻健康，若再受到病原菌的伺機感染，可想而知黴菌毒素對豬隻是有多大的健康危機。

消化系統是黴菌毒素主要吸收與代謝的位置，腸胃道的黏膜層(tunica mucosa)比其他身體構造部位接觸更多攝入的黴菌毒素。因此特別探討低劑量的嘔吐毒素和 F-2 毒素各別或一同提供豬隻 1-6 週，對十二指腸的組織結構的影響。對照組

和試驗組呈現的黏膜構造形態參數值些微不同，黏膜厚度、絨毛長度和絨毛腺窩比值的結果於所有組別間無顯著差異。而一同給予豬隻共 6 週的嘔吐毒素和 F-2 毒素，則十二指腸前段和中段的黏膜下層厚度顯著高於對照組(圖 2)。

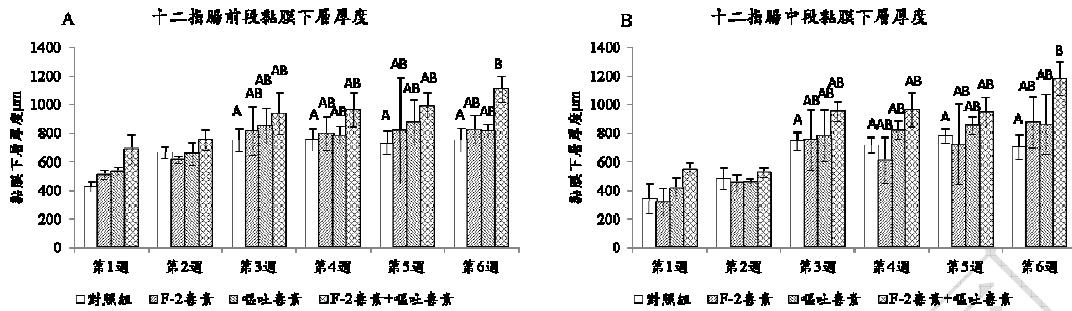


圖 2 十二指腸前段和中段的黏膜下層厚度

分析絨毛上皮細胞的淋巴球數，顯示提供豬隻單一嘔吐毒素和兩種毒素比對照組和提供單一 F-2 毒素有較多的淋巴球數(圖 3)。我們的實驗結果顯示即使低劑量的嘔吐毒素和 F-2 毒素只給 7 天，仍可誘導十二指腸中局部的免疫系統的細胞數變化。因此，食品和飼料中含有低濃度的鐮刀菌毒素應被視為潛在的風險。

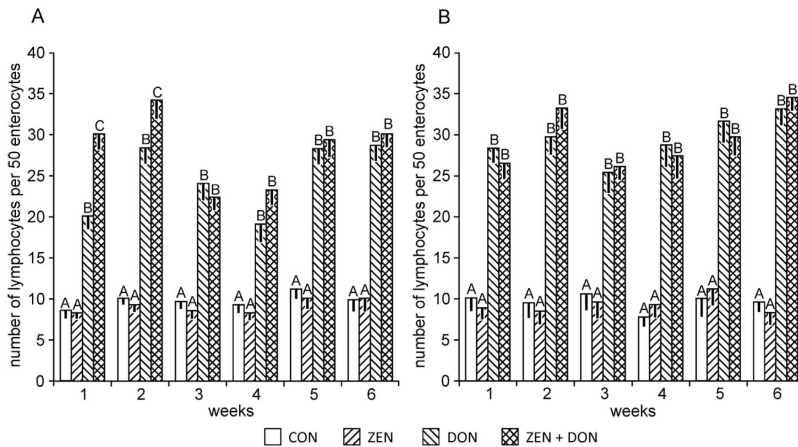


圖 3 十二指腸中每 50 個腸上皮細胞的淋巴球數

資料來源

Lewczuk B1, Przybylska-Gornowicz B2, Gajęcka M3, Targońska K2, Ziółkowska N2, Prusik M2 and Gajęcki M3.2016. Histological structure of duodenum in gilts receiving low doses of zearalenone and deoxynivalenol in feed. *Exp Toxicol Pathol.* 68(2-3):157-166.