

探討伏馬鐮孢毒素對豬隻代謝與疾病交互作用
生百興業有限公司 研發部

當伏馬鐮孢毒素引起馬腦白質軟化症和豬肺水腫，造成許多馬和豬隻死亡，相同地在1989和1990年期間，美國很可能餵飼含有伏馬鐮孢毒素污染的玉米，人們顯著增加對此毒素的認知。伏馬鐮孢毒素群被視為是污染全世界玉米和其糧食的重要污染物之一，其毒素群中最具危害與豐富的為伏馬鐮孢毒素B1。伏馬鐮孢毒素群可導致多種物種如人類、家畜和實驗動物特異性的毒害。因此需要研究伏馬鐮孢毒素群的毒性和防範其毒素造成的傷害。

FB1口頭餵飼動物時吸收率低(吸收率小於6%)，在某些動物中它會被膽汁的分泌物快速清除，包含產蛋母雞、豬、牛、大小鼠及非人類靈長類，目前沒有人類的相關數據。肝臟循環對某些物種很重要，小部分(小於1%)的FB1毒素會從尿液排出，小部分經由C-14標記的FB1毒素及其代謝物會滯留在肝臟及腎臟。Prelusky et al., (1996a)表示餵飼豬受到污染FB1毒素(2-3mg/kg)的飼料持續四週導致毒素和其代謝物累積在肝臟和腎臟(EHC, 2000; Norred et al, 1998; Eriksen and Alexander, 1998)。目前還尚未有研究顯示伏馬鐮孢毒素會經由呼吸或是皮膚來吸收。Becker et al. (1995) 研究哺乳仔豬和其哺乳母豬餵飼FB1毒素的效應，當豬食用亞致死的FB1毒素(100 mg/kg)持續17天時，在豬奶中不會偵測到FB1毒素。

伏馬鐮孢毒素群毒性機制是複雜的，但是主要生化作用為抑制神經醯胺合成酶(sphinganine- and sphingosine-*N*-acyl transferase)，是神經鞘脂質代謝的關鍵酵素，使得改變血管功能和內皮細胞的通透性作用。除了引起豬肺水腫，若豬隻長期接觸伏馬鐮孢毒素B1疑似可發展肺纖維化。值得一提是伏馬鐮孢毒素也可能具致癌性，初次於南非和中國被發現與食道癌有關聯，於小鼠也呈現出肝癌和腎癌。許多研究也提出伏馬鐮孢毒素具致畸和(或)生殖毒性作用，如果懷孕初期的孕婦於飲食中接觸高濃度伏馬鐮孢毒素，出生的孩子顯著增加腦神經或脊椎神經缺損的風險，這事實增加對動物和人類暴露於伏馬鐮孢毒素B1的關注。但是只有少量數據有關於伏馬鐮孢毒素B1結合一些豬傳染性病原的應用，這些案例也可能是田間環境下自然發生。伏馬鐮孢毒素B1對免疫低弱的動物可能利用免疫抑制作用和促使二次細菌性感染，Oswald和合作團隊也觀察到豬隻接觸伏馬鐮孢毒素B1可增加病原於腸道定殖作用。其他研究者也指出豬隻採食伏馬鐮孢毒素B1則對巴氏桿菌(*Pasteurella multocida*)或藍耳病病毒有嚴重的影響。

伏馬鐮孢毒素B1和微生物或病毒造成病理變化的辨識是一難題，特別是相同的變化在相近的位置或相同的器官上。因此本篇報告為建立豬隻暴露於伏馬鐮孢毒素B1下與肺炎黴漿菌(*Mycoplasma hyopneumoniae*)有無合併感染的病理研究。肺炎黴漿菌引起豬隻疾病被命名為地方性肺炎或隨後地稱為豬呼吸道綜合症(porcine respiratory disease complex, PRDC)，是與多種病原和環境誘發因子結合造成的疾病。豬呼吸道綜合症主要影響生長豬和肥育豬，降低豬隻肥育的效益。將伏馬鐮孢毒素B1和肺炎黴漿菌進行目標器官病理攻擊，其次問題顯示，毒性

是否可能經由免疫抑制特性促進或併發的發展豬呼吸道綜合症，如果可行則給予豬隻類似田間相同毒素汙染量與接觸時間。

現行研究是我們隨後設計的主題架構，探討伏馬鐮孢毒素B1如何對多種傳染性疾病呈現相似的病理，而是否相同的黴菌毒素也能夠促進或併發往常的病徵。本研究探討豬隻重要性病原中肺炎黴漿菌與汙染食物和飼料的伏馬鐮孢毒素B1之間的交互作用，建立伏馬鐮孢毒素B1對豬隻多種器官如何影響和(或)併發發展嚴重的多種病徵。實驗用採用呼吸道疾病發生率低且無四種主要感染性疾病(布氏桿菌病、鉤端螺旋體病、狂犬病、藍耳病以及包括無肺炎黴漿菌病)的仔豬。生下仔豬的10頭母豬的血清分析無肺炎黴漿菌。早期離乳的仔豬給藥控制地方性病原菌。共28頭3日齡母仔豬來自同一頭母豬，平均體重約 $2.25 + 0.3$ 公斤，等量分4組(每組7頭)，依據規模的層架式籠子分為兩個獨立的空間，一空間為飼養兩個未感染的組別為組A的對照組和組B₁的伏馬鐮孢毒素B1暴露組；另一感染肺炎黴漿菌的組C和組D，組D另外暴露於伏馬鐮孢毒素B1。兩空間調整相同的進氣和溫度(27°C)，以及當進出時嚴格地遵守衛生和防護措施。

對照組的豬隻屠體於試驗期間無肉眼病變。組B呈現些微肉眼可見的間質肺水腫，隨後所有豬隻透過組織學被證實病症。病原感染的組C和組D則呈現明顯地卡他性間質肺炎且相同的經組織病理學檢測證實。病變部位主要位於上葉和中葉以及上葉的尾端處(圖2)，並延伸到幾個小葉或涉及整個肺葉。病原感染與毒素餵飼的組D，所有的豬隻表現從輕微的間質肺水腫擴散至整個肺臟，惡化成肺炎過程，其中2隻豬呈現漿液纖維化胸膜炎和心包炎(圖3)。組D被安樂處理的豬隻，從損傷特徵明顯均可見為卡他性支氣管間質肺炎和嚴重的間質性水腫，併發漿液纖維化胸膜炎、心包炎和腹膜炎。毒素提供組的豬隻，內臟無肉眼可見的病徵，只在腎臟有些微充血狀況。

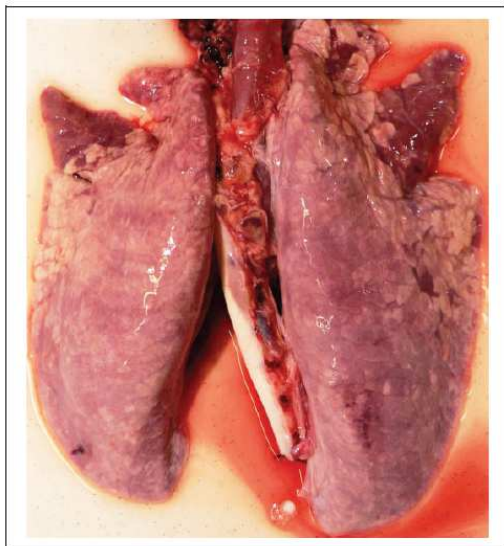


圖 2 感染肺炎黴漿菌的豬隻肺臟於上葉和中葉呈現卡他性支氣管間質肺炎。

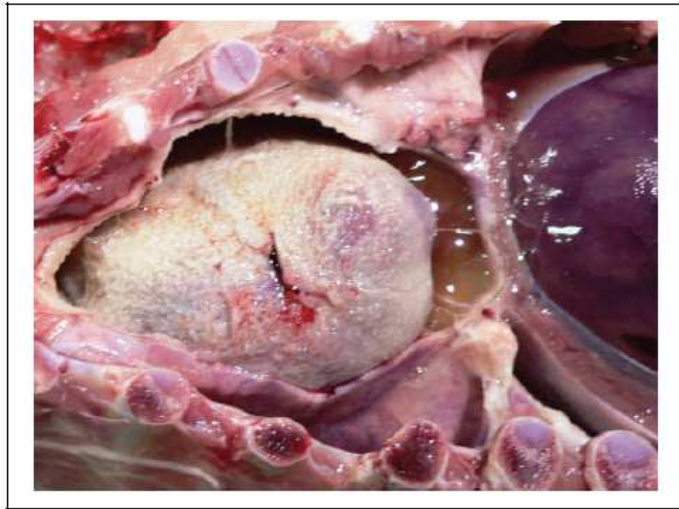


圖 3 感染肺炎黴漿菌和毒素提供的豬隻肺臟呈現漿液纖維化胸膜炎。

於伏馬镰孢毒素B1的毒理學研究，有趣地注意到大鼠、小鼠和小雞發生氧化壓力，多種化合物包括自由基清除劑可有效處理其毒素造成的傷害，表示此毒素的毒力可能與其代謝過程和氧化壓力有密切關係。伏馬镰孢毒素群主要代謝有水解、醯基化(acylation)和胺基轉移。然而目前未知與氧化壓力有關的是何種代謝過程，這是值得進一步探討。另外豬隻攻毒試驗證實豬隻採食含有伏馬镰孢毒素B1污染的飼料可能加重肺炎黴漿菌的感染過程和甚至造成部分豬隻死亡。需要更多動物做進一步研究，也可幫助澄清確切的機制和惡化的程度。

資料來源

Pósa R., S. Stoev, M. Kovács, T. Donkó, I. Repa and T. Magyar. 2014. A comparative pathological finding in pigs exposed to fumonisin B1 and/or *Mycoplasma hyopneumoniae*. *Toxicol Ind Health*. Aug 8. pii: 0748233714543735.