

第56章 谷物和饲料中霉菌毒素的发生

霉菌毒素是谷物或饲料中霉菌生长产生的次级代谢物，它们是由与各种植物和环境因素相关的应激反应或霉菌生长条件的改变造成的。兽医遇到的大多数霉菌毒素问题涉及饲料谷物(如：玉米、小麦、高粱、棉籽)。霉菌生长需要易于获得的碳水化合物(由谷物提供)、充足的水分、氧气和适宜的温度(通常为12~25℃；Wilson和Abramson, 1992)。植物或霉菌应激因素(如：干旱、环境温度过高、虫害、收割时的机械损伤、植物活力降低)使作物植株易受能产生霉菌毒素的霉菌感染(Richard和Cole, 1989；Ominski等, 1994)。环境和植物应激因素有时被植物病理学家用于预测霉菌感染和霉菌毒素的产生。

虽然霉菌与霉菌毒素形成有关，但不能使用简单的肉眼观察和谷物或饲料的培养检测确定其对动物的安全性。许多产生毒素的霉菌品系可以在谷物中不产生霉菌毒素，因此孢子计数或霉菌生长程度与霉菌毒素存在之间的关联很少。相反，饲料中未检出霉菌孢子并不意味着饲料中不存在霉菌毒素，因为碾磨过程由于高温、高压的作用，霉菌总数可能会减少以至霉菌生长不明显。然而，常见的霉菌毒素能耐受杀死霉菌的高温，所以霉菌毒素可能会持续存留于未受霉菌孢子污染的饲料中(Osweiler等, 1985)。

公认的两大类霉菌为田间霉菌和仓库霉菌(Christensen和Kaufmann, 1965；Wilson和Abramson, 1992)。在收割前的作物中有田间霉菌生长。镰孢霉(*Fusarium* spp.)被认为是常见霉菌毒素的一种来源，它们生长需要较高的相对湿度(>70%)和作物含水量(>23%)。田间霉菌经常引起胚珠死亡，种子或核仁皱缩，胚虚弱或死亡。表示这种效应程度的术语叫“风化”。由于谷物贮藏期采取防止腐败的措施，因此不存在田间霉菌生长所需的条件，所以田间霉菌在收获后生长得很差，如果干燥的谷物受潮，在贮藏期田间霉菌也不会再生长，也不产生毒素(Christensen和Kaufmann, 1965)。

仓库霉菌包括曲霉属(*Aspergillus*)和青霉属(*Penicillium*)，它们产生的几种霉菌毒素对养猪业具有重要影响。这些霉菌甚至在湿度为14%~18%和温度为10~50℃条件下也可生长并产生霉菌毒素。黄曲霉菌(*Aspergillus flavus*)，通常被认为是一种仓库霉菌，经常在收获前的作物中产生高浓度的黄曲霉毒素。

霉菌毒素是偶尔发生的，具有季节性和地区性(Pier, 1981)。某些地区被认为是某些特定霉菌毒素的高发区。然而，早霜、干旱和虫害等当地条件严重地影响着霉菌毒素产生的地区性。另外，谷物和饲料产品的长途运输，以及混合和运输对谷物造成的损伤，和不适宜的贮藏等等，均可使地区间的差异变得不明显。

环境和管理条件可影响霉菌毒素的产生和动物接触霉菌毒素。过筛过程可使谷物受损或破碎并出现轻质谷粒，在上述谷物中霉菌毒素浓度较高。当过筛物用于饲喂农场动物或在收割季节当地出售时，接触高浓度霉菌毒素的机会将会增长。如果谷物生产者同时也喂养仔猪，在收割季节可能给母猪短期饲喂劣质谷物。贮藏于稍高于最适湿度的谷物，可继续呼吸并产生水分；最终，部分粮仓可达到开放贮藏的湿度，从而促进霉菌生长和产生毒素。秋、春季节，由于冷、暖温度交替有利于粮仓内水分的转移和冷凝。每当受霉菌污染的谷物破裂或粉碎后，其具有保护性的种衣破裂，这样的谷物易被霉菌感染。贮存于温暖、潮湿条件下(例如苗圃)的饲料，仅在数天时间内即可发霉并产生霉菌毒素。表56.1所示的是适宜不同霉菌产生各自特定霉菌毒素的生长条件。

表56.1 霉菌生长及其一般霉菌毒素合成的条件

霉菌种类	易感谷物	适宜温度	湿度要求	产生的霉菌毒素	农事方面影响
黄曲霉	玉米，花生，棉	24~35℃	ERH 80~85%	黄曲霉毒素	干旱，病虫害增加
寄生曲霉	籽，高粱		EMC 17%		其产生机率
粉红镰孢真菌	玉米，小麦，大麦	7~21℃	EMC 24%	脱氧雪腐镰刀菌烯醇	冷暖交替的生长季节
麦角菌	黑麦，小麦，燕麦	种子形成期适度的凉爽温度	湿润潮湿的条件有利于产生	麦角	温暖潮湿的条件；风和昆虫也有利于麦角的传播
串珠镰刀菌	玉米	可能是中等温度	可能EMC > 20%	烟曲霉毒素	生长季节喜干热，成熟季节喜湿润
层出镰刀菌	玉米，小麦，	<25℃			
赭曲霉	大麦，黑麦	12~25℃	ERH 85%	赭曲毒素	低温有利于增加毒素产量
纯绿青霉菌		4℃时可产生毒素	EMC 19~22%		
石竹类立枝镰刀菌	玉米，大麦，高粱，小麦	8~15℃	EMC 22~26%	T-2毒素	冷暖交替的条件；过冬作物
粉红镰孢真菌	玉米，小麦	7~21℃	EMC 24%	玉米烯酮	成熟期高低温交替

霉菌毒素中毒

霉菌中毒发生的最重要因素是易感动物接触被污染的谷物。日粮中缺少蛋白

质、硒和维生素，它们被认为是霉菌毒素中毒的易感因素，但文献报道的实例很少。由于大多数常见霉菌毒素代谢中间产物或终产物的毒性与霉菌毒素原形的毒性不同，因此减少或增加外源性化合物代谢的药物可影响机体对霉菌毒素的反应 (Osweiler等，1985；Beasley等，1986)。这类药物对黄曲霉毒素和赭曲霉毒素的作用较对单端孢霉毒素的作用大。

一些霉菌毒素的联合可增强彼此的作用，或至少产生相加效应，例如黄曲霉毒素与赭曲霉毒素的联合 (Huff等，1988；Harvey等，1989a)。目前关于一般霉菌毒素具有协同作用的迹象并不多。幸亏在同一谷物上同时产生几种霉菌毒素的情况较为罕见。

据报道，有些霉菌毒素在一定条件下可改变免疫功能。现已证实黄曲霉毒素、有些单端孢霉毒素、和赭曲霉毒素A对家畜和实验动物具有免疫抑制作用。在实验条件下，受黄曲霉毒素影响的常见病有猪丹毒，猪痢疾和沙门氏菌病。通常只有在能引起霉菌毒素典型的微细或慢性病变浓度时才能见到黄曲霉毒素和单端孢霉毒素的免疫抑制作用。Marin等在2002年报道说，如果连续4周给猪食用280 μ g的黄曲霉毒素的话，会使猪体重增加缓慢，血细胞计数增加， γ -球蛋白增加。同时该研究表明，猪对无乳支原体的免疫应答也会下降，而且证明了细胞因子信使RNA在受植物凝集素刺激的血细胞中的表达与增加的致炎因子 β -白细胞介素-1和 α -TNF有关，也与减少的抗炎剂白细胞介素-10的细胞因子表达有关。由于霉菌毒素的相互作用往往被误认为是传染性疾病，因此霉菌毒素引起的疾病很难被发现或确诊。只有在终止接触毒素后正常的免疫功能才有望恢复 (Pier，1981；Panangala等，1986；Richard和Cole，1989)。

临床霉菌毒素中毒

猪对霉菌毒素的临床反应与其对其它化学毒物的反应相似，表现为急性、亚急性或慢性，并具有剂量和时间依赖关系。对于具有重要临床意义的已知霉菌毒素，其反应通常是亚急性或慢性的，出现的临床症状经常是微细的和不明显的。往往表现为生殖周期紊乱，采食量减少，生长缓慢或饲料利用率降低。然而，了解动物对特定霉菌毒素的临床反应状况对于霉菌毒素中毒的鉴别诊断和临床预后评价是重要的。表56.2归纳了影响猪的常见霉菌毒素。

表 56.2 影响猪的常见霉菌毒素的主要特性

霉菌毒素种类	易感群体	临床反应	引起的损害	诊断和检测	治疗和（或）预防	关于残留
黄曲霉毒素	仔猪，架子猪	成长受阻 肝中毒	肝坏死；胆管增生	饲料中有黄曲霉毒素 肝中和尿中有黄曲霉毒素 M1	补充维生素 E，并使用 苯酚宁	残留发生在肝和尿中，三个周后消失
脱氧雪腐镰孢烯醇	架子猪 肥育母猪	拒食；成长受阻	体重减轻	饮食超过1mg/kg的 脱氧雪腐镰孢烯醇	更换饲料	一般不形成残留
烟曲霉毒素 发	各种猪群	肺水肿；肝损伤；呼吸 困难，发绀，2-4 小时后 死亡；母猪还可引起流产	肺水肿；肝 机能障碍	肺水肿或肝机能障碍 引起的组织损伤；饲 料中有纤维蛋白原 I	更换饲料；治疗肝损伤； 防止食入颗粒物质	轻微残留，一般 生于肝和肾
草镰孢烯醇 或 T-2 毒素	架子猪 肥育母猪	拒食；腹泻；白细胞减 少；咽疮风；免疫抑制	口腔溃疡；胃溃疡； 淋巴细胞减少；胸 腺缺陷	溃疡造成的组织损伤； 淋巴细胞减少；白细 胞减少；饲料分析	更换饲料和对症治疗腹 泻（或溃疡）	一般不形成残留
麦角	母猪 保育猪	无乳；末梢坏疽	仔猪饿死；末梢坏 疽	饮食中或尿中有麦角或 生物碱类；外周血管损伤	防止麦角混入谷物	轻微残留不显著
赭曲霉素 留	各种猪群	成长受阻；多饮； 尿多；肾衰竭	胃溃疡；肾苍白 肿胀	组织方面变化如：胃 溃疡，肾小管损伤或 纤维变性	更换饲料；用低蛋白的 食物帮助恢复损伤的肾	很可能造成永久残
玉米烯酮	初情期前的后 备母猪；未孕 母猪；青年公 猪	青年后备母猪雌 激素过多；假性 妊娠；早期胎儿 死亡；性欲下降	外阴阴道炎；睾丸 鞘膜角质化；黄体 维持；睾丸萎缩	睾丸鞘膜角质化引起的 组织损伤；血清中黄体 酮含量升高；饲料中有 玉米烯酮	更换饲料；治疗后备母 猪的脱垂；向假性妊娠 的母猪饲喂 10mg 的前 列腺素 F2 α	很快从尿中排泄； 一般残留很少

黄曲霉毒素

黄曲霉 (*Aspergillus flavus*) 和寄生曲霉 (*Aparasiticus*) 可在贮藏期间和收割前期的谷物和油料作物的种子中产生黄曲霉毒素。虽然北美许多地区也具备黄曲霉毒素产生的环境, 但美国东南部的环境也常常起引黄曲霉毒素的产生 (Richard和Cole, 1989)。

黄曲霉毒素B1、B2、G1和G2发生于谷物中, 哺乳动物将其代谢后, 则以黄曲霉毒素M1形式出现于乳和尿中。在自然污染条件下黄曲霉毒素B1最常见, 其毒性也最大 (Jelin ik等, 1989; Richard和Cole, 1989)。

黄曲霉毒素B1被肝微粒体混合功能氧化酶代谢后至少形成7种代谢物。黄曲霉毒素的主要代谢物是环氧化物, 它可与核酸和蛋白质共价结合, 被认为与黄曲霉毒素引起肝癌、中毒症状和损伤有关。蛋白质合成受损, 继而不能动员脂肪, 导致肝脂肪变化和坏死的早期特征性损伤, 以及增重率降低。日粮中缺乏蛋白质的动物对黄曲霉毒素更易感, 若增加日粮中的蛋白质, 则可避免黄曲霉毒素对增重的影响 (Coffey等, 1989)。

黄曲霉毒素的毒性受其剂量、接触持续时间、动物种类和年龄的影响。急性中毒不常发生。猪一次内服用的半数致死量 (LD50) 是0.62 mg/kg体重; 毒素含量为2~4mg/kg的日粮可引起动物急性致死性中毒, 而连续数周饲喂含量为260 µg/kg的日粮仅引起生长速率下降 (Allcroft, 1969)。一般情况下, 动物经常会在连续数周时间内接触含有中、低浓度黄曲霉毒素的饲料。一些作者的试验报告, 田野病例和个人经验表明, 连续数周饲喂含量高于300 µg/kg自然产生的黄曲霉毒素的日粮很可能导致动物生长迟缓和饲料利用率下降 (Allcroft, 1969; Cook等, 1989; Harvey等, 1988, 1989c ; Richard和Cole, 1989; Dilkin等, 2003)。

动物表现临床症状的阈剂量变化很大。青年猪对黄曲霉毒素比育肥猪或成年猪更易感, 缓解因素包括饮食的蛋白水平, 维生素A缺乏, 和硒摄入量的不足。黄曲霉的效应可能取决于时间的长短和剂量的多少。据报道, 连续12周饲喂140 µg/kg低浓度的黄曲霉毒素可引起体重为18~64 kg的猪肝损伤, 而690 µg/kg的黄曲霉毒素可引起体重为64~91 kg育肥猪轻度肝损伤 (Allcroft, 1969)。根据笔者经验, 持续地饲喂超过400µg/kg浓度的黄曲霉毒素可引起肝显微损伤。Dilkin等在2003年做了一个实验, 他向断奶的仔猪连续喂养了50µg/kg的黄曲霉毒素B1 (A

FB1) 28天。结果发现体重的增长速度和采食量并没有受到什么影响,也没有发现肉眼可见的或显微的损伤。此外也没有观察到全血细胞计数和临床化学方面的变化。2002年Marin等向未断奶的小猪分别连续饲喂140和280 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 浓度的黄曲霉毒素B1 28天。结果发现,被饲喂280 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 浓度黄曲霉毒素B1的小猪体重增长明显缓慢,但血清中总的红细胞计数,白细胞分类计数,总的球蛋白数,白蛋白数,以及总的蛋白含量并没有发生变化。低浓度的AFB1 可使每天的平均收益减少,但效应并不显著($P<0.5$)。如果同时给予50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的黄曲霉毒素和30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的烟曲霉毒素B1 (FB1),则会造成采食量的下降和饲料转化率的降低(Dilkin等, 2003),但是这个效应主要取决于FB1。饮食中更高浓度的FB1可造成显著的临床和病理变化。Garvey等(1995a,b)连续向17.5公斤的架子猪饲喂2.5mg/kg的AFB1 35天,发现体重增长,采食量等显著($P<0.05$)下降。黄曲霉毒素使血清中 γ -谷氨酰转移酶的活性和铁的总浓度增加,并减低了尿氮素的浓度和不饱和铁的结合力。黄曲霉可相对地增加肝重量,并导致肝苍白,胶状样变,异常坚韧。此外,它还可引起肝的变性坏死,并伴随胆管增生。当100mg/kg的FB1和2.5mg/kg的AFB1同时饲喂时,可以发现由分裂素诱导的成淋巴细胞样的刺激指数明显降低了,而且细胞介导免疫也明显减少。但是饲喂单一毒素却远没有如此明显。这两种毒素不管是单一还是混合饲喂,都会对成长中的架子猪的临床表现,血清生物学、血液学、免疫学价值产生不利的影响并造成损伤。然而本研究中的各种剂量都是非常高的,在自然条件下这样的情况一般不会发生。

急性至亚急性中毒临床症状是精神沉郁和厌食,进一步可发展为贫血、腹水、黄疸和出血性腹泻,并出现以低凝血酶原血为特征的凝血病。与肝细胞损伤相关酶的含量升高,包括天冬氨酸转氨酶、丙氨酸转氨酶、碱性磷酸酯酶和 γ 谷氨酰转移酶。可观察到的其它血清学的临床化学变化包括血清总铁结合能力、总蛋白、白蛋白、胆固醇、血尿素和葡萄糖含量下降(Harvey等, 1989c)。临床黄曲霉毒素中毒时,总胆红素、黄疸指数、磺溴酞的清除率、凝血酶原时间和部分促凝血酶原激酶时间也上升(Panangala等, 1986)。

与猪黄曲霉毒素中毒相关的肉眼损伤包括肝小叶中心出血引起肝呈淡褐色或陶土色,浆膜下层瘀斑和瘀斑出血,小肠和结肠出血。随着黄曲霉毒素中毒病情的发展,肝变黄并纤维化,其特征变化为肝坚硬,并伴有亢进性肝小叶硬变。

浆膜下层和粘膜表面出现黄疸的黄褪(Cook等, 1989; Harvey等, 1989b)。

显微变化有助于诊断,一般包括肝细胞空泡形成、坏死和脂肪变性,这些主要发生于中央静脉区。当疾病发展成亚急性或慢性时,可见肝细胞(包括多核细胞)肿大。在慢性病例中,可出现肝小叶间纤维变性和特征性胆囊增生(Cook等, 1989; Harvey等, 1988)。黄曲霉毒素中毒的全面评价和诊断应包括寻找特征性病变。

黄曲霉毒素对猪繁殖过程的明显影响尚未见报道。饲喂含有500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 黄曲霉毒素的日粮,母猪连续4个妊娠期均表现正常。虽然妊娠和产仔正常,但由于黄曲霉毒素可经乳汁排泄,因此由这些母猪哺育的仔猪生长速率下降(Armbrecht等, 1972; Mcknight等, 1983)。

经认证,黄曲霉毒素是一种免疫抑制剂。它主要是通过作用于细胞介导免疫和细胞吞噬机能来发挥它的免疫调节剂的作用的(Bondy 和 Pestka, 2000)。仔猪对黄曲霉毒素免疫力较低。如果母猪在整个妊娠和泌乳期的日粮内含800或400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ AFB1,那么分娩后乳中的黄曲霉毒素M1和B1残留会持续5至25天,从而导致淋巴组织增生效应下降,同时也造成由单核细胞衍生的巨噬细胞在短阵快速脉冲刺激氧化后在体外不能有效地产生超氧负离子。虽然巨噬细胞对红细胞的吞噬能力不会受影响,但是粒细胞对外来化学诱导物如细胞因子和酪蛋白的趋化性反应会减弱(Silvotti等, 1997)。

黄曲霉毒素M1残留于猪的组织、乳和尿中,但不持久。含400 mg/kg 浓度黄曲霉毒素的日粮所导致的猪组织的残留量为0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或更低,在停止饲喂黄曲霉毒素后,组织中的残留能很快消失(Trucksess等, 1982)。

当急性黄疸、出血或凝血病不能以其它原因解释时,应考虑为黄曲霉毒素中毒。出现生长缓慢、营养不良等慢性征兆以及持续发生轻度传染性疾病时,也应进行黄曲霉毒素中毒调查。当出现特征性肝损伤和临床化学变化时,则明确提示为黄曲霉毒素中毒。日粮和供应谷物的化学分析结果可用以鉴定黄曲霉毒素,但有时引起慢性中毒的谷物,无法获得或已不具有代表性。任何谷物样本应具有代表性(见“霉菌和霉菌毒素的预防和管理”部分的“取样程序”)。在紫外光下对可疑谷样进行检查早已成为一种筛查的最基本的方法。这种单一程序鉴定的曲酸是产黄曲霉毒素真菌的一种代谢产物。然而这样会错误地使一些样品混淆起来,如果

没有对黄曲霉毒素B1的进行定性化学分析的话是不可靠的。

黄曲霉毒素中毒一般是群发疾病，仅对动物进行个体治疗并不合适。对黄曲霉毒素中毒没有特效解毒药。对家禽的研究表明，提高日粮中硒的含量，对家禽有一定效果。建议在日粮中增加高品质蛋白质和维生素补充添加剂(维生素A, D, E, K和复合维生素B)(Coppock和Swanson, 1986; Coffey等, 1989)。日粮中添加0.5%水合硅铝酸钠钙(HSCAS)对预防黄曲霉毒素引起的猪增重下降和病变发生有作用(Harvey等, 1989c)。用无水氨处理谷物10 ~14 天，可减少谷物中黄曲霉毒素的含量。猪嗜好氨化谷物，并且其生长与对照组相似。目前，这种处理方法尚未得到美国食品药品监督管理局的认可。

由于黄曲霉毒素损害免疫系统，因此并发各种传染病的动物应以适宜抗菌药物进行紧急治疗，在条件允许时，还可进行被动免疫。然而，特定的研究表明在黄曲霉毒素污染日粮中加入林可霉素和泰乐菌素既不会减弱也不会增强黄曲霉毒素对育肥猪的毒害作用。

赭曲霉毒素和橘青霉素

赭曲霉毒素是由赭曲霉(*Aspergillus ochraceus*)和纯绿青霉(*Penicillium viridicatum*) 产生的一种霉菌肾毒素。橘青霉毒也是一种肾毒素，是由橘青霉(*P.citrinum*) 产生的。根据猪对赭曲霉毒素和橘青霉素的临床和病理反应，这两种毒素可一并阐述。毒素与玉米、大麦、黑麦和小麦有关，这些谷物大多产于北欧、加拿大和美国北部(Jelinik等, 1989; Juszkievicz等, 1992)。在4℃的低温下赭曲霉即可显著产生具毒害作用浓度的赭曲霉毒素。赭曲霉毒素A中毒曾在丹麦流行，与饲喂大麦和燕麦有关(Carlton和Krogh, 1979)。在美国，至少已报道一例关于猪饲喂霉变玉米而导致中毒的事件(Cook等1986)。在罗马尼亚，一项对屠杀猪的调查显示：尽管85%样本中每毫升含有不到5ng的赭霉素a，然而98%血清样本赭曲霉a浓度达到13.4ng/g,呈阳性。可以测量的赭霉素a有70%—80%存在于猪肝和肾中。（Curturi 等, 2001）

表56. 3猪对霉菌毒素的临床反应

毒素名称	猪的种类	日粮水平	临床反应
黄曲霉毒素	生长-育肥猪	<100 μ g/kg	没有临床反应；
		200~400 μ g/kg	生长受阻和饲料利用率降低；可能有免疫抑制作用
		400~800 μ g/kg	肝显微损伤、胆管肝炎；血清肝酶

			升高；免疫抑制
		800~1200 $\mu\text{g/kg}$	生长受阻；采食量减少；被毛粗糙；黄疸；低蛋白血症
种母猪和后备母猪		>2000 $\mu\text{g/kg}$	急性肝病和凝血病；动物在3~10天死亡
		500~750 $\mu\text{g/kg}$	不影响受孕；分娩正常仔猪，但仔猪生长缓慢因乳中含有黄曲霉毒素
赭曲霉毒素和桔霉素	育肥猪	200 $\mu\text{g/kg}$	屠宰时可见轻微肾脏损伤；增重下降
		1000 $\mu\text{g/kg}$	烦渴；生长受阻；氮血症和糖尿
		4000 $\mu\text{g/kg}$	尿频和烦渴
经产母猪和后备母猪		3~9 mg/kg	饲喂的第一个月怀孕正常
单端孢霉素类			
烯T2毒素和DAS	生长-育肥猪	1mg/kg	无临床反应
		3mg/kg	采食量减少
		10mg/kg	采食量减少；口腔/皮肤受刺激；免疫抑制
		20mg/kg	完全拒食；呕吐
脱氧雪腐镰孢烯醇 (DON，催吐素)	生长-育肥猪	1mg/kg	没有临床反应；采食量轻微下降（10%）
		5~10mg/kg	采食量降低25%~50%；产生味觉厌恶
		20 mg/kg	完全拒食
玉米赤霉烯酮	初情期前后母猪	1~3 mg/kg	发情；外阴阴道炎、脱垂
	未孕母猪和后备母猪	3~10 mg/kg	黄体滞留；不发情；假孕
	妊娠母猪	>30 mg/kg	交配后饲喂1~3周出现早期胚胎死亡
麦角	各种猪群	0.1%	增重下降
	妊娠最后3个月的母猪	0.3%	耳部，尾部等发生坏疽
		3.0%	采食量降低
		0.3%	无乳；新生仔猪初生体重下降，甚至饿死
烟曲霉毒素	各种猪群	25 mg/kg	轻微的临床化学变化（激活蛋白和过敏血清增加）
		50~75mg/kg	采食量轻微下降，可能引起轻微的肝功能障碍
		75~100mg/kg	采食量下降，体重增加缓慢，以及以黄疸，胆红素和 γ -谷氨酰转移酶增加为特征的肝功能障碍
		>100mg/kg	3~5天后出现急性肺水肿，存活者发展为肝机能障碍

毒性的出现是肾小管的一种有机离子转运蛋白与赭霉素a的特异受体结合的结果（Huessner等，2002）。其作用机理比较复杂，主要包括苯丙氨酸代谢酶被

抑制，ATP的产生过程被抑制和脂质过氧化反应的积聚三个过程 (Marquardt 和 Frohlich等, 1992) 。由于苯丙氨酸的代谢受到了抑制，因此蛋白质的合成也受到了很大的影响。而产生的免疫抑制效应则与淋巴细胞增殖受到抑制以及补系统被干扰有关(Bondy 和Pestka , 2000)。

对于猪而言，主要效应在近曲小管上，其作用是非常明显的。动物摄入1 mg/kg体重剂量的赭曲霉毒素A可在5~6天致死。饲喂含1 mg/kg浓度赭曲霉毒素的日粮3个月可引起动物烦渴、尿频、生长迟缓和饲料利用率降低；饲喂含量低至200 µg /kg的日粮数周可检测到肾损伤。其它的临床症状还有腹泻、厌食和脱水。有时临床症状不明显，而在赭曲霉毒素中毒呈地方性流行病的地区(如丹麦和瑞典)，动物在屠宰时惟一可观察到的病变是肾苍白、坚硬。

临床病理学变化包括血尿素氮、血浆蛋白、血细胞压积、天冬氨酸转氨酶和异柠檬酸脱氢酶增加，以及尿液中的葡萄糖和蛋白质含量上升。橘青霉素、赭曲霉毒素和青霉酸三者间具有协同作用，主要引起以近曲小管坏死为特征的肾病，进而发展为间质性纤维化。也可出现以脂肪变性和坏死为特征的肝损伤，但不及其它原发性肝病严重。在慢性临床病例中，胃溃疡是一种常见的特征性损伤 (Szczecz等, 1973; Carlton和Krogh, 1979)。接种20 µ gOTA的公猪射精量、最初的生育力和积累的活力都已减弱。并且24小时后活力比24小时储存期间明显降低 (Biro等, 2003)。

诊断应包括在饲料和新鲜肾样品中检测出毒素和/或其代谢物、赭曲霉毒素A。最近报道了一种简单的高性能液体色谱方法，利用这种方法可以检测出0.3-3 纳克的赭曲霉毒素A或B (Curturi和Gareis, 2001) 。赭曲霉毒素A 在猪组织中的半衰期为3~5天。停止接触赭曲霉毒素30天后，很难在肾中检测到赭曲霉毒素 (Carlton和Krogh, 1979)。如果迅速更换被污染的饲料，轻微中毒的动物可以康复。然而，如果临床病程拖延，则动物不易康复。

单端孢霉素类

单端孢霉素类(Trichothecenes)至少包括148种结构相似的化合物。兽医已知重要的单端孢霉素类是由镰孢霉(*Fusaria*)，特别是禾谷镰孢霉(*F.graminearum*)和拟分枝孢镰孢霉(*F.sporotrichioides*)产生的。这组倍半萜烯毒素具有环氧化物基

因，大多数毒效应由该基因引起。在北美引起关注最多的三种毒素是T2毒素(T2 toxin)，双乙酰基草烯醇(diacetoxy scirpenol, DAS)和脱氧雪腐镰孢烯醇(deoxynivalenol, DON, 催吐素)。虽然已做了大量大环单端孢霉素类、T-2毒素和DAS对猪毒性的工作，但在北美谷物中这些毒素很少达到中毒浓度。

单端孢霉素类的代谢分为二个阶段，第一阶段氧化和水解产生转化产物，继而与葡萄糖醛酸结合；第二阶段，单端孢霉素类的环氧化物环被胃肠中的微生物打开(Bauer, 1995; Beasley 等, 1986)。脱氧雪腐镰孢烯醇不进行广泛代谢；只生成葡萄糖醛酸脱氧雪腐镰孢烯醇和去环氧产物。饲喂4.3mg/kg的饲料后，猪的血清，胆汁和尿中可能出现DON。然而脱氧DON仅仅存在于尿中(Dell等, 2003)。葡萄糖苷酸被迅速排泄，主要存在于尿中，并不在血清中积聚(Eriksen等, 2003)。

人工直接给予动物单端孢霉素类，可引起对皮肤的直接刺激和坏死，淋巴系统严重损伤，胃肠炎，腹泻、休克、心血管衰竭和死亡。长期给予该毒素可抑制造血功能，最终导致各类血细胞减少。另外，它们是免疫抑制剂(Coppock等, 1985; Beasley, 1993; Lundeen等, 1986)。虽然T-2和DAS是强毒素，但它们除了引起采食量减少外，还具有导致猪拒食和/或呕吐的严重倾向，从而限制了其自身的毒作用。

由于DON是玉米和小麦中常见的霉菌毒素，文献也已证明它是引起猪拒食和采食量减少的原因，因此DON在北美具有重要的经济意义(Trenholm等, 1984; Russell等, 1990; Bohm, 1992; Bergsjö等, 1993; Rotter等, 1996)。在有些收割季节，在玉米中可产生低浓度的DON，其发生率可高达50%。在世界其它地方的其它谷物被霉菌毒素污染事件也有发生(Hietaniemi和Kumpulainen, 1991)。当饲料中DON的浓度为1 mg/kg或更高时，猪开始自动减少采食量，当超过10 mg/kg时，猪完全拒食(Young等, 1983; Pollman等, 1995; Bohm 1992; Bergsjö等, 1992; Rotter等, 1996)。

大多数研究仅证实了与猪拒食同时发生的健康变化，这与营养摄取量减少有关(Lun等, 1985)。在饲喂含DON日粮的猪体内的各种血液化学参数中，只有 α -球蛋白发生改变，皮质醇也可能变化。其它偶然差异是由饲料摄入量不同造成的，血液学和血化学检测在诊断猪食入含低浓度DON日粮时的意义是有限的(Prelusky 等, 1994a)。低剂量DON引起的血液学、临床和免疫学的变化是短暂

的, 而且随着代偿/适应机制的建立, 这种变化也在逐渐减弱 (Rotter等, 1994)。含35mg/kg DON的日粮引起的变化包括肝重量增加, 血清蛋白和白蛋白含量下降, 以及血细胞压积、血清钙和血清磷含量暂时性下降。DON对于血液学、生物化学和免疫学的参数没有其它作用(Bergsjö等, 1993)。28天连续饲喂含有3.0 mg/kg DON的日粮出现皮肤温度升高, 采食量减少, 甲状腺体积缩小, 胃的食管部明显增生, 其粘膜皱襞增加。血清T4(甲状腺素)浓度在接触毒素后第7和28天升高。已报道的其它变化有血清白蛋白上升, α -球蛋白减少, 白蛋白/球蛋白比率增加, 绵羊红细胞mg/kg免疫滴度反应延迟。分叶中性粒细胞计数增加(Rotter等, 1994)。

最近研究显示DON引起猪条件性味觉厌恶, 而且调味剂也不能有效地使猪采食被污染的谷物(Oswailer等, 1990)。其它研究表明, 与DON密切相关的T2毒素可影响脑神经递质如与猪拒食和嗜睡有关的5-羟色胺或多巴胺(MacDonald等, 1988)。许多研究提示, 脑神经化学变化是DON或T2毒素引起拒食和/或呕吐的一个因素。中枢5-羟色胺通道被认为与DON引起的厌食和/或呕吐机制有关(Prelusky等, 1992)。接触低剂量DON(胃内 [IG] 30 μ g/kg), 可在摄入后20 h引起脑脊液5-羟基吲哚乙酸(5HIAA)快速、持续地增加, 这表明与接触DON有关的脑5-羟色胺增加, 对于饲喂DON的动物采食量减少很重要(Prelusky, 1993, 1996)。DON引起去甲肾上腺素浓度上升和多巴胺浓度下降, 而起初5-羟色胺浓度上升, 继而在8h后显著下降。然而DON与5-羟色胺受体的结合力弱。故这一作用的产生需要较高浓度的毒素, 也可能还存在其它与中枢5-羟色胺受体相互作用的机制。饲喂含5.5mg/kg DON, 0.5mg/kg 15-乙酰基DON, 26.8 mg/kg镰刀菌酸和4 mg/kg玉米赤霉稀酮的饲料, 会降低采食量和使体重增加缓慢 (Swamy 等, 2002)。另外, 下丘脑多巴胺, 酸化二羟吲哚和去甲肾上腺素浓度都有明显的降低。Prelusky (1997)发现通过渗透泵注入DON比饲喂可引起更为持久的体重减少。饲喂DON的猪在最初食用三天后体重会有明显的恢复。这一点可以说明DON在体重增长方面上也有影响, 而不是仅仅减少饲喂量。几种由DON引起的神经化学变化与已知的化学诱导厌食的神经化学变化是相一致的, 但对急性接触DON后的拒食反应尚需进一步阐明。

与霉菌毒素相关的拒食的诊断是临床兽医当前面临的一个困难问题。其它毒

素、药物、并发病、恶劣的天气和饮水量减少也可引起动物拒食。在引起猪呕吐的剂量下，DON对血浆脑神经递质浓度没有明显可检测的影响，因此，外周血取样并不能预测与DON中毒有关的中枢5-羟色胺的作用(Prelusky,1994)。由于单端孢霉素类代谢快，因此企图通过组织或血样分析 进行诊断是不可能的，也不实用。幸运的是，由于快速的代谢和排泄，使得在猪食用组织中不可能出现有意义的单端孢霉素类霉菌毒素残留(Bauer，1995)。通常以化学方法能检测出饲料DON的浓度，不足以充分解释拒食。应注意，饲料浓度仅仅是近似值，样品不可能具有充分的代表性，而且许多畜群和环境因素对临床兽医或畜牧生产者并不是显而易见的。

关于药物治疗DON中毒的研究尚很少。已证实，对5-羟色胺受体具有特效拮抗作用的抗催吐药(ICS 205-930，BRL 43694 A)可用于猪以预防由DON引起的呕吐。高剂量抗胆碱能药物对呕吐中枢具有缓和的直接作用。然而，具有抗组胺和抗多巴胺作用而不具抗胆碱能作用的抗催吐剂不能有效地用于治疗由DON引起的呕吐(Prelusky和Trenholm，1993)。

预防DON毒作用的措施主要集中于运用饲料吸附剂或化学或物理方法解毒，例如硅铝酸钙、膨润土和亚硫酸氢钠。但没有一种在经济方面和实际应用中是成功的。目前，Avantaggiato等人（2004）已经表示：活体外胃肠道模型能明显减少对DON和雪腐镰刀菌稀醇的吸收。用2%活性炭可使对DON的吸收从51%降到28%，对雪腐镰刀菌稀醇的吸收从21%降到12%。如果体外模型被确认是有效的，那么它将提供另一种抑制吸收DON的方法。喂养酵母细胞聚合物可以预防许多已知的对脑神经化学和血浆浓度的影响（Swamy 等，2002）。另外曾报道过一种新奇的解毒方法，即将鸡的大肠内容物(CLIC)混于猪日粮中以降低含2.1mg/kgDON日粮引起的拒食效应(He等，1993)。已证实，将猪结肠内容物与DON共同厌氧培养，可使DON的环氧化物降解(Kollarczik等，1994)。另外数据显示（Eriksen 等，2002）猪内不同胃肠道的微生物群有不同的代谢单端孢稀族毒素类的能力。他们发现在瑞典猪场内肠的脱环氧化作用是很普遍的，并且这个特性可在种群内得到传递。这一研究也许会促成新的处理和预防DON减少体重的方法。大麦的脱氧雪腐镰孢烯醇的物理去污目前被证明是通过使用一种珍珠研磨剂，使谷物中66%的DON转移，而只有15%丢失。这是一个实际可用的方法，可

使每年受污染农作物的DON污染降低到一个可以控制的水平。

玉米赤霉烯酮(F-2毒素)

禾谷镰孢霉 [*Fusarium graminearum*(粉红镰孢霉Frosecum)] 可产生玉米赤霉烯酮(zearalenone)，它是一种生长在玉米、高粱和小麦上的具有雌激素作用的霉菌毒素。粉红镰孢霉既可产生玉米赤霉烯酮，又可产生脱氧雪腐镰孢烯醇(Diekman和Green, 1992)，其生长需要高湿(23%~25%)环境。在实验室条件下，玉米赤霉烯酮产生的最适宜条件是在将禾谷镰孢霉于水活性(a [w])为0.97的水中水温为28℃下培养2周，接着再在12℃下培养4周(Jimenez等, 1996)。未完全晒干的整株玉米以及环境温度高低交替有利于玉米赤霉烯酮的产生(Christensen和Kaufmann, 1965)。玉米赤霉烯酮经常在收割前的田间产生。

玉米赤霉烯酮是一种取代的2, 4-二羟基苯甲酸内酯，其结构与牛用合成代谢剂玉米赤霉醇相似。作为一种雌激素，玉米赤霉烯酮可竞争性地结合子宫、乳腺、肝和下丘脑的雌激素受体，并可引起子宫肥大和阴道上皮角质化。米赤霉烯酮被迅速吸收，被代谢为甲种，乙种玉米赤霉烯酮，然后再与尿和胆汁的排泄物中的葡糖醛酸相结合 (Gajeki, 2002; Meyer等, 2000)。临床症状随接触剂量和猪年龄不同而异。含1~5 mg/kg浓度玉米赤霉烯酮的日粮可引起初情期前的后备母猪外阴阴道炎，其特征为外阴和阴道肿胀和水肿，早熟性乳房发育。常发生里急后重，偶而导致直肠脱垂(Osweiler, 2000)。玉米赤霉烯酮在临床上的有效剂量据报道可引起卵泡闭锁和类似于颗粒细胞变化的细胞凋零现象，此外还可造成子宫和输卵管内激烈的细胞增殖现象 (Obremski 等, 2003)。饲喂含2mg/kg玉米赤霉烯酮的饲料90天，初情期前的后备母猪仍能保持正常性成熟，并对以后的繁殖功能没有影响(Green等, 1990; Rainey等, 1990)。

玉米赤霉烯酮对性成熟母猪繁殖功能的影响与其对初情期前后备母猪的影响完全不同。与其它雌激素一样，玉米赤霉烯酮对猪具有促黄体作用，如果给处于发情中期母猪饲喂含3~10mg/kg玉米赤霉烯酮的日粮，则可引发休情期。由于雌激素对猪具有促黄体作用，因此后两个怀孕期发生流产的可能性很小。停止接触玉米赤霉烯酮较长时间后，休情期和血清孕酮升高将会持续数月(Edwards等, 1987)。

饲喂高浓度玉米赤霉烯酮日粮的母猪，其每胎产仔量较少，每胎产仔量减少的敏感期似乎是在交配7~10天后的胚胎植入前期(Long等，1983；Diekman和Long，1989)。于交配后7~10天，给怀孕母猪饲喂1mg/kg体重玉米赤霉烯酮(约相当于饲料中含60 mg/kg玉米赤霉烯酮)导致11天时囊胚轻度退化，13天时囊胚进一步退化。个别胚胎存活时间明显地不超过21天。在这一时期,玉米赤霉烯酮不引起子宫内膜形态变化(子宫内膜腔上皮的高度和子宫内膜腺上皮分泌囊的形态)，这可能与雌激素过多有关(Long等，1992)。饲喂含有22.1mg/kg玉米赤霉烯酮日粮，引起种母猪黄体数减少，卵巢重量减轻,存活胚胎数减少，分娩死仔数和流产次数上升(Kordic等，1992)。

摄入玉米赤霉烯酮母猪所产仔猪的外生殖器和子宫肥大。曾接触过毒素的母猪奶中含有玉米赤霉烯酮和它的代谢物， α 和 β 玉米赤霉烯酮，它们会对仔猪产生雌激素作用(Palyusi k等，1980；Dacasto等，1995)。已报道并经实验证实，猪群围产期雌激素分泌过多综合征包括受孕率降低，屡配不孕母猪增加，一窝仔数减少，和死胎数增加。新生后备母猪的临床症状为外阴和乳头肿胀，会阴部、下腹和脐水肿性浸润，经常伴有乳头渗出性结痂炎症和坏死。曾报道仔猪腿外展和震颤增加。雌激素分泌过多引起的损伤包括卵巢和子宫增大，卵巢中出现成熟卵泡，子宫内膜腺增生和阴道上皮增生(Vanyi等，1994)。从母猪妊娠30天到仔猪断奶期间给母猪饲喂含有2mg/kg玉米赤霉烯酮的日粮，不影响猪的生殖功能。在21日龄时雌激素对可观察到仔猪的睾丸，子宫和卵巢的重量有影响，但并不影响以后的繁殖功能(Yang等，1995)。

公猪接触玉米赤霉烯酮后包皮增大，青年公猪性欲降低，睾丸变小，但成熟公猪不受200 mg/kg高浓度玉米赤霉烯酮的影响(Ruhr等，1983；Young和King，1983)。

玉米赤霉烯酮中毒的鉴别诊断应包括雌激素饲料添加剂和天然雌激素如成熟苜蓿内的拟雌内酯。首先分析可疑玉米饲料中是否含有玉米赤霉烯酮，然后再分析其它雌激素。休情期或重配种期的饲料样品不能代表引发问题被污染的饲料。

玉米赤霉烯酮中毒的治疗取决于毒作用的性质，猪年龄和繁殖状况。清除含毒素的饲料，初情期前后备母猪的中毒症状可在3~7天消失。有必要采取药物和

手术治疗阴道和直肠脱垂。对于成熟正处于休情期的未孕母猪，一次给予10mg剂量的前列腺素F2 α 或者连续给两天（每天5mg）有助于清除滞留黄体(B.N.Day, 个人交流信息, 1982; Green等, 1991)。实验证明，脱水苜蓿对玉米赤霉烯酮所导致的青年猪子宫增大症有若干预防功效(James和Smith, 1982; Smith, 1992)，但猪日粮中添加高浓度(>20%)苜蓿是不切实际的。活性炭或消胆胺已经被应用到2%活体外胃肠道模式系统，用来估计它对玉米赤霉烯酮的结合作用。活性炭可以使对玉米赤霉烯酮的吸收从32%降为5%，消胆胺可以使其从32%降为16% (Avantaggiato等, 2003)。如果喂养实验有效的话，那么由活性炭引起的吸收的显著降低对受污染的谷物是很有价值的。

麦角

麦角，麦角菌(*Claviceps purpurea*)，是一种寄生性霉菌，感染禾谷类作物的籽实特别是黑麦、燕麦和小麦。霉菌侵入作物子房，形成黑色细长形的菌核(硬粒)，其产生的生物碱可引起坏疽和生殖障碍。主要有毒生物碱包括麦角胺、麦角毒碱和麦角新碱。一般麦角总生物碱的含量占麦角菌硬粒重量的0.2%~0.6%。美国农业部制定的谷物麦角允许量为0.3%(Christensen和Kaufmann, 1965)。

坏疽性麦角中毒是血管收缩和内皮损伤联合作用的结果，可导致附件长期缺血最终导致坏疽。由于静脉管和淋巴管灌注未受损，因此坏疽是“干性的”。中毒症状可在数天或数周内出现，包括精神沉郁，采食量减少，脉搏和呼吸加快，全身状况不佳。有可能发生跛行，通常是后腿，严重者尾巴、耳朵和蹄坏死及腐肉脱离。寒冷气候可使病情加重。

麦角生物碱通过引发无乳症而间接影响猪的繁殖。在妊娠期给怀孕青年母猪饲喂含0.3%或1%麦角菌核的饲料，可导致新生仔猪出生体重下降，存活率降低，及增重缓慢。妊娠期和泌乳期日粮含0.3%菌核会造成50%的初产母猪发生无乳症(Nordskog和Clark, 1945; Wiernusz和Schneider, 1984)。无乳症是非炎性的，是在妊娠后期麦角抑制催乳素释放造成的结果 (Whitacre和Threlfall, 1981)。人工试验和临床实践均表明，妊娠母猪日粮中的麦角一般不是造成流产的原因，妊娠后期母猪接触麦角常常造成无乳症，但很少发生流产(Osweiler等, 1985)。

架子猪日粮中含0.1%低浓度的麦角，可引起增重降低，较高浓度的麦角(3.0%)

则可导致饲料耗损和动物生长缓慢(Roers等, 1974)。

鉴别诊断应包括玉米赤霉烯酮或其它雌激素因素、细菌感染和乳房炎子宫炎无乳综合征。如果临床症状显示有麦角中毒,应检查谷物中是否含有大量的麦角菌硬粒。对于磨成粉的或经加工处理的饲料,有必要进行饲料镜检和麦角碱化学分析以进一步确诊。

对麦角中毒治疗采取全身和支持疗法。清除坏疽部分和进行局部治疗,使用广谱抗生素控制继发性感染。更换饲料后的两周内,坏疽可得到缓解。当无乳症发生时,可在更换饲料后3~7天恢复泌乳,在此期间,给仔猪补饲营养品和乳替代品。

烟曲霉毒素

念珠镰孢霉(*Fusarium moniliforme*)和增生镰孢霉(*F. proliferatum*)普遍存在于世界各地的白玉米和黄玉米中(Bezuidenhoudt等, 1988; Steyn, 1995; Shephard等, 1996; Gelderblom等, 1988)。最近,这些霉菌被鉴定为烟曲霉毒素霉菌毒素的来源。猪摄食烟曲霉毒素后引起猪肺水肿病(PPE)。被烟曲霉毒素污染的玉米筛出物是烟曲霉毒素中毒的主要来源(Harrison等, 1990; Ross等, 1991; Osweiler等, 1992; Ross等, 1992)。

在适度干旱后持续降雨或高湿气候的应激下,生长后期的玉米中可出现烟曲霉毒素,但刺激产生烟曲霉毒素的全部条件有待进一步确定。玉米筛出物中含有很高浓度的烟曲霉毒素,建议畜牧生产者在将其用于饲喂动物前应清除劣质的玉米以去掉受损籽粒。

玉米中的烟曲霉毒素通常是烟曲霉毒素B1(FB1)、烟曲霉毒素B2(FB2)和烟曲霉毒素B3(FB3)。它们溶于水,耐热,是具有一个末端氨基和两个三羧酸侧链的耐碱脂肪烃 (Steyn, 1995)。其耐碱脂肪烃上羟基的数量和位置决定FB1、FB2或FB3的结构; FB1、FB2的毒性近似,而FB3的毒性非常低。

在南非的一个限定的地理区域内,烟曲霉毒素污染的玉米与食道癌有关(Bezuidenhoudt等, 1988)。烟曲霉毒素是已知肿瘤启动剂,在经过适当地诱导后可诱发癌前期肝结节。长期给猪饲喂烟曲霉毒素可人工诱发食道增生和肝肿瘤(Castee等, 1993, 1994)。

急性猪肺水肿与肺血管内巨噬细胞增加和肺动脉压升高有关(Smith等, 1996)。已假设认为肺水肿是由肺流体静压升高或肺毛细血管内皮细胞损伤导致的。

烟曲霉毒素经口摄入吸收差(只有摄入量的3-6%),而摄入的大部分烟曲霉毒素停留于胃肠道中。一旦被吸收,它们经胆汁和尿迅速排泄(Prelusky等, 1994b)。毒素中毒或意外接触似乎未必会导致毒素在动物组织中长期残留,但需要做更多的工作以阐明烟曲霉毒素的毒物动力学。

作用机理和毒性 烟曲霉毒素抑制二氢鞘氨醇与鞘氨醇(神经胺)之间酶介导的转换,从而使二氢鞘氨醇 /鞘氨醇(SA/SO)的比率升高并可能干扰细胞周期控制和细胞功能(Norred等, 1992; Riley等, 1993; Ramasamy等, 1995)。FB1可影响几种细胞信号蛋白,包括蛋白激酶C, 丝氨酸, 苏氨酸激酶以及与之相关的许多信号转导途径,如细胞因子,致癌作用和凋亡作用(Gopee 和 Sharama 等, 2004)。烟曲霉毒素B1同时也通过猪上升的主动脉阻抗光谱抑制神经酰胺合酶的鞘类脂质信号途径。这与心肌的L型钙通道被抑制有关,并伴随一系列的病变,如心收缩力减退,左心衰竭和肺水肿(Constable等, 2003)。临床上猪表现为广泛性肺水肿和胸腔积水。Smith 等(2000)总结说,烟曲霉诱发的肺水肿是由左心衰竭引起的,而不是由内皮细胞渗透性的改变造成的。有趣的是,Zomborszky-Kovacs等(2002)报道说,连续饲喂很低浓度的FB18个周会造成慢性肺结缔组织增生,主要发生于胸膜下,肺的小叶间结缔组织,支气管和细支气管周围。从现在的文献著作看,很难说急性和慢性以及低剂量研究是否与肺水肿有着某种关系。

连续4~10天饲喂高于120mg/kg烟曲霉毒素的日粮引起猪急性肺水肿(Haschek等1992; Osweiler等, 1992; Colvin等, 1993)。在7~10天存活的猪可发生亚急性肝中毒。高于50mg/kg烟曲霉毒素的日粮在7~10天可引起肝机能障碍。尽管低于25mg/kg不引起明显的临床症状,但文献报道含量为23mg/kg的日粮可引起轻度肝显微损伤(Moetlin等, 1994)。人工饲喂含5mg/kg烟曲霉毒素的日粮可改变血清二氢鞘氨醇/鞘氨醇的比率,但这种变化与临床的关系尚不清楚(Riley等, 1993; Moetlin等, 1994)。FB 1 和FB 2 对猪的毒性相近,田间污染玉米中它们的比例是相对恒定的(PFRoss, perscomm, 1996)。FB 3 对猪几乎无毒(G.D.Osweiler,

未发表资料)。

对烟曲霉毒素与黄曲霉毒素和脱氧雪腐镰孢烯醇(DON)潜在的相互作用已进行过评价。当同时饲喂黄曲霉毒素类和烟曲霉毒素时,除了胆碱酯酶和碱性磷酸酯酶参数对黄曲霉毒素类与FB1具有增效反应外,黄曲霉毒素类和烟曲霉毒素对其它参数均具有相加作用(Harvey等,1995)。FB1和DON合用对大多数参数具有相加作用,但对于体重、增重、肝重和细胞血红蛋白平均浓度的作用方式则强于相加作用(Harvey等,1996)。

临床症状和损伤 日粮中烟曲霉毒素的浓度高于120mg/kg时,可引起急性、间隙性肺水肿和胸膜腔积水,其发病率高达50%,病畜死亡率达50%~90%。最初症状为嗜睡、不安、精神沉郁和皮肤充血,迅速发展为轻度流涎、呼吸困难、张口呼吸、后躯虚弱、斜卧和湿性罗音,继而发绀、衰弱和死亡。连续4~7天摄取Fumonisin后,开始出现初期症状(Colvin和Harrison,1992; Osweiler等,1992)。上述症状一旦出现后,动物通常在2~4h死亡。饲喂75~100 mg/kg浓度的烟曲霉毒素1~3周引起黄疸、厌食、健康状况不良和体重减轻(Osweiler等,1993)。

血清化学分析显示 γ -谷氨酰转移酶(GGT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酯酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、胆固醇和胆红素的浓度升高。早期血清酶和胆固醇增加,继而 γ -谷氨酰转移酶和血清胆红素增加,并伴有临床黄疸(Osweiler等,1992; Colvin等,1993; Moetlin等,1994)。

根据现有的证据,认为烟曲霉毒素不能抑制猪的免疫力。曾有一研究表明,淋巴母细胞转化暂时减少和对伪狂犬病疫苗效价反应延迟(Osweiler等,1993)。其他人也曾报道淋巴母细胞转化减少(Harvey等,1995,1996)。Tornyos等人(2003)确定了FB1对体液和细胞介导的免疫反应。饲喂FB1高剂量(100mg/d 8d)或低浓度(1,5,10ppm 3-4周)很长一段时间,再接种抑制伪狂犬疾病的灭活疫苗。通过淋巴细胞刺激实验来测定活体外特异性和非特异性的细胞免疫应答,用PHE-P, ConA, LPS和灭活的Aujeszky过性病原体的悬浮液来诱导淋巴细胞刺激实验。体液免疫应答(例如特异性抗体滴度)是由病毒中和实验测定的。任何一种在同一簇中做的免疫学参数检测都没有明显的差异。因此他们推断烟曲霉毒素B1对体液和细胞特异性以及非特异性免疫应答没有明显的影响。

猪肺水肿病特征性损伤是肺水肿和胸膜腔积水，后者由200~350ml的清晰、无细胞、浅黄色胸渗出液形成。肺沉重、潮湿并伴有小叶间水肿导致的3~10mm宽缝。细支气管、支气管和气管相对清晰，肺泡轻微水肿(Haschek等，1992；Oswailer等，1992；Colvin等，1993；Moetlin等，1994；Palyusik和Moran，1994)。发现有嗜酸性纤维状物存在于肺泡和小叶间的淋巴管中，并有玻璃样肺泡毛细血管血栓。据报道，通过电子显微镜可以观察到肺血管内充满嗜酸物质的巨噬细胞数量增加。这种现象被假设为是由细胞损伤部位的吞噬作用造成的。胰坏死和肝结构破裂机能障碍、肝细胞有丝分裂图像增加、肝单细胞坏死是烟曲霉毒素亚急性中毒的典型特征(Haschek等，1992)。慢性中毒的特征可包括纤维变性，肝的褐色结节以及肺小动脉的普遍肿大。

急性症状出现后的1~4天常常发生流产(Oswailer等，1992；Becker等，1995)。流产可能是由于母猪严重肺水肿导致胎儿缺氧而造成的。在妊娠期最后30天饲喂含有100mg/kg FB1的饲料不引起猪流产、畸胎或母猪不(G.D.Oswailer，未发表资料)。停止接触毒素后，未见关于顽固的临床症状、后遗症或持续的繁殖问题方面的报道。

诊断 当出现急性呼吸窘迫临床症状并伴有高死亡率，并有间质性肺水肿和胸膜腔积水等病理变化，提示可能发生烟曲霉毒素中毒。病畜曾有饲喂玉米筛出物或劣质玉米的病史具有典型诊断价值，可见血清化学变化和血清二氢鞘氨醇/鞘氨醇比率升高，并于开始接触毒素后4~7天肝酶浓度通常急剧达峰，如果继续接触亚致死剂量的毒素，胆红素和 γ -谷氨酰转移酶将在1~2周持续升高。血清二氢鞘氨醇/鞘氨醇比率是接触烟曲霉毒素最灵敏的指示指标，也是惟一的指标(Riley等，1993；Moetlin等，1994)。然而，目前这种测定方法不能广泛用作诊断手段。目前美国许多诊断和商业性的实验室能够定性检测并定量分析玉米和饲料中的烟曲霉毒素，但常规化学分析方法尚不能检测出组织中的烟曲霉毒素。经口摄入烟曲霉毒素后的代谢状况和排泄率尚不清楚，但可能很快(Prelusky等，1994a)。

治疗和管理 对于毒素本身没有解毒药。烈性的大面积猪肺水肿病变不容得采用有效的对症和支持疗法。由于接触烟曲霉毒素后数天或数周才出现临床症状，因此口服解毒药通常是无用的。采取适当的支持疗法可以减轻烟曲霉毒素

中毒引起的肝损伤。

分析玉米或饲料中的烟曲霉毒素能确定毒素的来源，并帮助评估某一特定饲料的危险度(Ross等，1991)。应清除被污染的玉米，检测优质谷物以确定其中烟曲霉毒素达到安全水平。

烟曲霉毒素是人类和动物潜在的致癌物，并最终有可能很快促成饲料中有关烟曲霉毒素法规的制定。

霉菌和霉菌毒素问题的预防和管理

当发生霉菌毒素中毒或怀疑是霉菌毒素中毒时，首先采取的措施应是更换饲料的来源。即使霉菌毒素的种类尚不能确定，这项措施也是有益的。全面检查谷物仓库、混合设备和饲料槽，可发现结块、发霉或霉臭。应清除所有被污染的饲料并清洗设备。另外，应使用稀释的次氯酸盐溶液(洗衣用漂白粉)冲洗墙壁和容器以减少污染的霉菌量。在装入新的饲料前，所有设备应是完全干燥的。

应对任何可疑饲料进行分析，以确定是否存在已知的霉菌毒素。虽然单方面进行孢子计数或霉菌培养，不可能确诊，但是它们可提供霉菌毒素产生的潜在信息。根据这些信息，养猪者(猪场主)可更好地制定防预方案。

如果贮藏条件很差或谷物湿度太高，建议使用霉菌抑制剂。大多数市售的霉菌抑制剂是有机酸，如丙酸，它们能有效减少或抑制霉菌生长。霉菌抑制剂不能破坏收割前往往已在田间形成的毒素。除了氨合作用(尚未被美国食品药品监督管理局批准)能破坏黄曲霉毒素外，商业上尚没有一种实用的处理方法能够有效地破坏已形成的霉菌毒素。

通常使用清洁的谷物稀释被霉菌污染的谷物，以降低霉菌毒素的作用，但此方法未批准用于黄曲霉毒素。对于任何霉菌毒素问题，稀释法最初可以减少动物对霉菌的接触，但是还应采取措施以预防潮湿或已污染的谷物产生新的霉菌和预防发生最终导致所有混合物被污染的条件。

直到绝大多数或所有被霉菌毒素污染的饲料被使用完，才有可能怀疑霉菌毒素污染。一种谨慎的措施是在稳定的条件下将所购谷物和饲料的具代表性的样品保留至猪上市或至少使用该饲料饲喂一个月后。当以后有关饲料质量问题出现时，在证明问题是否涉及特定饲料时这些样品才是有价值的。

饲料或谷物样品应对全部供给具有代表性。具有代表性样品最好的获取方法如下：将一杯杯的饲料，不时地通过转动着的流动式螺旋输送机，待饲料粉碎和混合后，再将其充分混合，并留样4.5 kg(10磅)用于分析(Davis等，1980)；另一种方法，大粮仓探针(棒)取样可提供污染程度的信息。对于每1.8m(6尺)高的粮仓，至少应在周边6~10个部位和中央2~4个部位进行探查。含水量高的样品应干燥至湿度12%或冷冻贮藏。需要长期贮藏的样品建议用纸袋包装并标明取样日期和饲料或谷物的来源，样品应保存在干燥、清洁的地方。

霉菌毒素对于养猪者(猪场主)和兽医是一个严峻的挑战。诊断有时较困难，而实践中又缺乏有效的治疗方法。一个合理的实用的预防方案应成为每个养猪管理系统的一部分。

(牟爱生 译 陈柏安 校)