

赭曲霉毒素 A 免疫毒性研究进展

佟 翠, 张诗萌, 李 鹏, 龙 森, 李 林, 杨淑华*, 何剑斌*

(沈阳农业大学畜牧兽医学院, 辽宁沈阳 110866)

摘 要:赭曲霉毒素 A(OTA)是一类免疫抑制类真菌毒素,主要由曲霉属和青霉属等产毒真菌产生。OTA 作为食品和饲料原料的一种常见污染物,在各种粮食作物及其副产品中广泛存在,其自身的免疫毒性效应对动物生产和人类健康造成极大的危害,由此引起人们的高度关注。赭曲霉毒素在饲料中广泛存在,饲料中的 OTA 对动物危害严重,诱发机体产生严重的免疫毒性,但其具体机制目前尚未完全清楚。论文就 OTA 对动物器官免疫、非特异性免疫、特异性免疫的研究现状进行综述,为深入研究 OTA 对动物免疫机能的损害机制提供参考依据。

关键词:赭曲霉毒素 A; 免疫器官; 非特异性免疫; 特异性免疫; 免疫毒性

中图分类号: R155; S856.9

文献标识码: A

文章编号: 1007-5038(2019)03-0106-04

DOI: 10.16437/j.cnki.1007-5038.2019.03.019

赭曲霉毒素(ochratoxin)作为人类饮食和动物饲料中最常见的天然污染物,在世界各地广泛存在,会引起人类和动物的急性和慢性中毒。赭曲霉毒素有 A、B、C、D 4 种,其中,赭曲霉毒素 A(ochratoxin A, OTA)毒性最大,OTA 主要是由碳黑曲霉、纯绿青霉和赫曲霉产生,其中 OTA 的毒性较强,仅次于黄曲霉毒素产生的毒性。OTA 具有强烈肾毒性、致畸、致癌、遗传毒性和免疫毒性。国际癌症研究机构(IARC, 1993)已经把 OTA 分类为 2B 类人类的致癌物。据报道,婴儿食入含 OTA 污染的母乳,自身无法降解毒素,婴儿可能会患有肾病,免疫系统缺陷以及不同类型的癌症^[1]。OTA 主要在谷物中被发现,如谷类产品、豆类、油籽、咖啡豆及动物饲料。它不仅会降低饲料的营养价值,还会引起动物自身机能减退、疾病、死亡,甚至通过食物链危害人体健康^[2]。OTA 对畜禽主要毒害是破坏机体免疫系统的平衡,可造成动物机体的特异性与非特异性免疫障碍,使动物始终处于免疫抑制状态,造成免疫应答能力下降,增加对其他疾病的易感性^[3]。有大量研究证明,饲料中的 OTA 会对动物的生长性能产生有害影响,显著降低动物的采食量、增重率和饲料转化率,引起料肉比的升高,大大增加了饲养的费用。本文主要从 OTA 对动物免疫器官、特异性免疫、非特异性免疫毒性等几个方面来进行阐述,为畜牧兽医工作者提供参考。

1 OTA 对器官的影响

1.1 OTA 对免疫器官的影响

OTA 通过改变胸腺、脾脏、淋巴结及其组织内免疫细胞结构和功能来影响免疫器官功能。有研究表明 OTA 对奶牛免疫细胞产生毒性,影响免疫细胞增值和功能,抑制奶牛细胞免疫和体液免疫功能,降低奶牛对病毒、寄生虫的抵抗力^[4]。Bhatti S A 等^[5]通过在日粮中添加不等浓度 OTA,研究不同时间段 OTA 对肉雏鸡组织结构的改变来评估 OTA 对肉鸡健康的影响。研究表明,OTA 通过损害法氏囊和胸腺组织结构,显著降低肉雏鸡免疫力,并且随着饲料中 OTA 浓度增加,其法氏囊、胸腺损害加重,而单独喂食 OTA 的肉雏鸡胸腺出现淋巴细胞减少,核固缩、皮质和髓质区过度空泡化,OTA 的这种效应可能是由于细胞毒性引起的。还有学者研究表明在饲喂雄性肉鸡日粮中添加 0.1 mg/kg OTA,雄性肉鸡的法氏囊、脾脏发生退行性病变^[6]。在禽类中,OTA 不但会导致法氏囊、胸腺和脾免疫器官的重量减少,而且还会对禽类免疫系统产生严重的免疫抑制,如鸡肠道淋巴结坏死,胸腺损伤等^[7]。另外,OTA 对免疫器官的影响在猪身上也有体现,有研究证明 OTA 会诱导猪原代脾细胞 MAPK 信号传导通路中的 p38 和 ERK1/2 磷酸化,对猪脾脏细胞产生严重免疫毒性^[8]。可见,OTA 通过改变免疫器官中免疫细胞的结构和功能,造成机体显著的免

收稿日期: 2018-05-03

基金项目: 沈阳市重大共性关键技术创新专项(17-165-3-00); 沈阳市重点科技研发技术项目(18-004-3-45)

作者简介: 佟 翠(1993-), 女, 满族, 辽宁省凤城人, 硕士研究生, 主要从事赭曲霉毒素毒理学研究。* 通讯作者

疫抑制。

1.2 OTA 对其他器官的影响

OTA 对免疫器官以外的脏器也具有明显的影响。研究表明, OTA 对动物肾脏、肝脏、肠道甚至睾丸具有致癌、致畸、致突变以及免疫抑制等作用^[9]。OTA 急性中毒的猪主要表现为肾病、肠炎和免疫功能下降, 并伴随着多种其他病理变化, 如肝脏和肾脏受损、肠道溃疡及其免疫抑制等^[10]。许多研究表明 OTA 还通过充当内分泌干扰物对人类和动物产生生殖毒性, 降低睾丸精子质量, 甚至诱发睾丸癌^[11]。在禽类中, OTA 还会引起肉鸡采食量、增重率、饲料转化率等生产性能都出现明显降低, 肾脏、肝脏的相对重量显著增加, 同时也会诱导肝肾组织病理学结构改变^[12]。此外, OTA 还可导致肉鸡有关肾毒性基因表达发生改变, 对禽类产生致癌致畸作用, 进而使机体免疫功能受损^[13]。

2 OTA 对非特异性免疫机能的影响

OTA 作为一种真菌类免疫抑制的霉菌毒素, 会对动物机体非特异性免疫造成严重的影响。Khattoon A 等^[14]研究 OTA 诱导白色来亨雄鸡的免疫毒性效应, 表明 OTA 能使单核吞噬系统功能降低。另外, 还有研究表明 OTA 会降低牛巨噬细胞吞噬功能, 并影响其非特异性免疫调节^[15]。OTA 不但可抑制牛巨噬细胞增殖, 降低其非特异性免疫应答, 从而诱导细胞氧化应激, 减缓细胞周期和促进细胞凋亡^[16]。还会抑制猪肺泡巨噬细胞的生长, 并通过激活 NF- κ B 信号传导途径来加重免疫毒性^[17]。由此可见, OTA 是通过调节巨噬细胞的生物学特性来对机体的非特异性免疫功能产生抑制。

3 OTA 对特异性免疫机能的影响

OTA 不仅会对动物的非特异性免疫系统产生抑制, 还会造成机体特异性免疫损害。OTA 和 FB1 联合作用会诱导人外周血淋巴细胞的细胞活力降低, 影响特异性免疫功能^[11]。当用低浓度的 OTA 染毒肉鸡原代淋巴细胞时, 淋巴细胞产生了严重的氧化应激并影响其免疫^[18]。OTA 还可促进鼠脾 Th1/Th17 细胞分化, 抵抗其对机体产生的毒性^[19]。此外, OTA 还会对肉鸡肠黏膜淋巴组织产生毒性作用并诱导肉鸡十二指肠及空肠肠上皮细胞和黏膜淋巴细胞 CD4⁺、CD8⁺ 显著减少, 证明了 OTA 也对特异性免疫应答的产生显著抑制作用^[20]。

4 OTA 对细胞免疫及免疫球蛋白的影响

4.1 OTA 对细胞因子的影响

大量研究表明, 细胞因子在动物的生长发育和

免疫调节中扮演着至关重要的角色。研究发现 OTA 对猪巨噬细胞的毒害作用, 是通过 ROS/TLR4/MyD88 信号传导途径来上调促炎因子基因 IL-1、TNF- α 的表达, 诱导其产生免疫毒性^[21]。OTA 可通过上调 Nrf2 信号传导通路中的 p53, 促进雄性小鼠肾脏 IL-1 β 、IL-6 的分泌, 以减缓 OTA 对雄性小鼠肾脏的炎症反应^[22]。Periasamy R 等^[23]发现 OTA 能显著增加人外周血单核细胞促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的分泌, 诱导淋巴细胞产生炎症反应, 进一步影响淋巴细胞的免疫功能。而 Ruan D 等^[24]研究 OTA 对北京雏鸭的肠道毒性机制的研究中发现 OTA 诱导其空肠黏膜促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 的分泌并降低抑炎因子 IL-10 的产生, 从而影响禽类肠道黏膜免疫。此外, Jahreis S 等^[19]研究结果也显示用 OTA 处理的小鼠脾 CD4⁺ T 细胞与对照组相比, 其产生促炎因子 IFN-g 和 IL-17 水平显著升高, 可见 OTA 通过调节机体细胞因子的分泌来减轻动物免疫损伤。

4.2 OTA 对免疫球蛋白的影响

OTA 不仅会影响机体细胞因子的产生, 还会影响免疫球蛋白的分泌。OTA 诱导关节炎小鼠血清 IgG1 和 IgG2a 水平增加, 来影响其机体免疫功能^[19]。Khattoon A 等^[25]用小麦籽提取的 OTA 静脉注射 13 日龄家禽, 在 7、14 d 收集其血液, IgG 水平显著降低, 表明 OTA 对禽类产生严重免疫抑制。Huang S 等^[26]用同时添加 AFB1、OTA 和 ZEA 的饲料饲喂奶山羊, 结果发现奶山羊血液中 IgA 水平显著降低, 说明 OTA 在一定程度上通过抑制动物机体免疫功能来影响机体健康。这些研究结果都证实了 OTA 会对动物机体产生免疫球蛋白的能力在一定程度上产生影响, 为 OTA 在免疫球蛋白的研究提供了理论基础。

5 小结

OTA 作为一种真菌性免疫抑制毒素, 其免疫抑制主要表现在胸腺、脾脏及淋巴结等重要免疫器官相对重量的减轻、免疫细胞数量和功能的改变及影响免疫因子产生, 并造成机体的特异性和非特异性免疫障碍, 严重危害人和动物类健康。OTA 的免疫毒性是通过诱导免疫细胞的坏死和凋亡以及通过某些信号通路调控细胞因子和免疫球蛋白的分泌来抑制免疫细胞的活性。然而, OTA 的多种免疫毒性机制尚未完全了解, 仍需要大量的研究提供理论依据。相信随着对 OTA 免疫毒性研究的深入, 其免疫毒性作用会越来越清晰, 并对饲料中 OTA 含量的检测以及饲料霉变的预防更加精确、科学, 以促进我国

养殖产业健康发展。

参考文献:

- [1] Kamali A, Mehni S, Kamali M, et al. Detection of ochratoxin A in human breast milk in Jiroft city, south of Iran[J]. *Cur Med Mycol*, 2017, 3(3): 1-4.
- [2] 马晓宇, 林英庭. 饲料中霉菌毒素的检测技术[J]. *粮食与饲料工业*, 2018(3): 57-61.
- [3] 胡 栋, 王晓芝, 郭子健, 等. 常见霉菌毒素对免疫系统的毒害作用与防治[J]. *北方牧业*, 2017(10): 25-26.
- [4] 刘 康, 张佩华. 奶牛饲料中霉菌毒素的危害及对策[J]. *湖南饲料*, 2018(2): 27-29.
- [5] Bhatti S A, Khan M Z. Protective role of bentonite against aflatoxin B₁-ang ochratoxin A-induced immunotoxicity in broilers [J]. *J Immunotoxicol*, 2017, 14: 66-76.
- [6] Pozzo L, Cavallarin L, Antoniazzi S, et al. Feeding a diet contaminated with ochratoxin A for broiler chickens at the maximum level recommended by the EU for poultry feeds (0.1 mg/kg). 2. Effects on meat quality, oxidative stress, residues and histological traits[J]. *J Anim Physiol Animal Nutr*, 2013, 97(S1): 23-31.
- [7] 田 静. 赭曲霉毒素 A 致鸡肝细胞损伤及四种常用护肝药保护机理研究[D]. 江苏南京: 南京农业大学, 2015.
- [8] Gan F, Zhou Y, Hou L, et al. Ochratoxin A induces nephrotoxicity and immunotoxicity through different MAPK signaling pathways in PK15 cells and porcine primary splenocytes. [J]. *Chemosphere*, 2017, 182: 630.
- [9] 李春革. 赭曲霉毒素 A 单克隆抗体的制备及其噬菌体模拟表位的筛选[D]. 河南郑州: 郑州大学, 2016.
- [10] 江朝鑫, 杨 场, 杨锁荣. 霉菌毒素对养猪业的危害及其防治措施[J]. *云南畜牧兽医*, 2018(1): 5-9.
- [11] Domijan A M, Gajski G, Jovanovic I N, et al. *In vitro*, genotoxicity of mycotoxins ochratoxin A and fumonisin B₁, could be prevented by sodium copper chlorophyllin-implication to their genotoxic mechanism[J]. *Food Chem*, 2015, 170(170C): 455-462.
- [12] Nedeljkovic-trailovic J, Trailovic S, Resanovic R, et al. Comparative investigation of the efficacy of three different adsorbents against OTA-induced toxicity in broiler chickens. [J]. *Toxins*, 2015, 7(4): 1174-1191.
- [13] Zeferino C P, Wells K D, Moura A S A M T, et al. Changes in renal gene expression associated with induced ochratoxicosis in chickens: activation and deactivation of transcripts after varying durations of exposure [J]. *Poultry Sci*, 2016, 96 (6): 1855.
- [14] Khatoun A, Zargham K M, Khan A, et al. Amelioration of ochratoxin A-induced immunotoxic effects by silymarin and vitamin E in white leghorn cockerels. [J]. *J Immunotoxicol*, 2013, 10(1): 25.
- [15] T Kaymak, L Türker, H Tulay, et al. Determination of aflatoxins and ochratoxin A in traditional turkish concentrated fruit juice products by multi-immunoaffinity column cleanup and LC fluorescence detection[J]. *J Aoac Int*, 2018, 27(8): 63-67.
- [16] Brennan K M, Oh S Y, Yiannikouris A, et al. Differential gene expression analysis of bovine macrophages after exposure to the penicillium mycotoxins citrinin and/or ochratoxin A. [J]. *Toxins*, 2017, 9(11): 366.
- [17] Hou L, Fang G, Xuan Z, et al. Immunotoxicity of ochratoxin A and aflatoxin B₁ in combination is associated with the nuclear factor kappa B signaling pathway in 3D4/21 cells[J]. *Chemosphere*, 2018, 199: 718.
- [18] Lautert C, Ferreiro L, Wolkmer P, et al. Individual in vitro effects of ochratoxin A, deoxynivalenol and zearalenone on oxidative stress and acetylcholinesterase in lymphocytes of broiler chickens[J]. *Springerplus*, 2014, 3(1): 1-7.
- [19] Jahreis S, Kuhn S, Madaj A M, et al. Mold metabolites drive rheumatoid arthritis in mice via promotion of IFN-gamma- and IL-17-producing T cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 109: 405-413.
- [20] Solcan C, Pavel G, Floristean V C, et al. Effect of ochratoxin A on the intestinal mucosa and mucosa-associated lymphoid tissues in broiler chickens. [J]. *Acta Veterinaria Hungarica*, 2015, 63(1): 30-48.
- [21] Xu H, Hao S, Gan F, et al. In vitro immune toxicity of ochratoxin A in porcine alveolar macrophages: A role for the ROS-related TLR4/MyD88 signaling pathway[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 272: 107.
- [22] Loboda A, Stachurska A, Sobczak M, et al. Nrf2 deficiency exacerbates ochratoxin A-induced toxicity *in vitro* and *in vivo* [J]. *Toxicology*, 2017, 389: 42-59.
- [23] Periasamy R, Kalal I G, Krishnaswamy R, et al. Quercetin protects human peripheral blood mononuclear cells from OTA induced oxidative stress, genotoxicity, and inflammation[J]. *Environ Toxicol*, 2016, 31(7): 855-865.
- [24] Ruan D, Wang W C, Lin C X. Effects of curcumin on performance, antioxidation, intestinal barrier and function in ducks fed corn contaminated with ochratoxin A[J]. *Animal*, 2018; 1-11.
- [25] Khatoun A, Khan M Z, Abidin Z U, et al. Effects of feeding bentonite clay upon ochratoxin A induced immunosuppression in broiler chicks[J]. *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment*, 2018, 35(3): 538.
- [26] Huang S, Zheng N, Fan C, et al. Effects of Aflatoxin B₁ combined with ochratoxin A and/or zearalenone on metabolism, immune function, and antioxidant status in lactating dairy goats[J]. *Asian-Austr J Animal Sci*, 2018, 31(4): 505-513.

树鼩在人类肿瘤疾病动物模型中的应用进展

夏 巍, 赖永静, 杜 龙, 王梦琳, 王 红, 戢克铜, 冯清源, 唐安洲*

(广西医科大学第一附属医院, 广西南宁 530000)

摘 要:肿瘤是困扰人类健康的一大顽疾, 构建合适的动物模型是研究肿瘤发生发展及治疗预防的重要手段, 但是理想的非人灵长类动物受到资源稀缺、伦理审查严格等诸多限制, 传统的啮齿类动物因为明显的种属界限而较难在整体水平模拟人类肿瘤疾病。新兴的一种与灵长类有亲缘关系的小型实验动物——树鼩, 不仅在系统发育和生理、生化及解剖学等生物学特性方面有着独特优势, 其某些自发性肿瘤也与人类肿瘤具有更高的相似性。目前以树鼩自发性肿瘤特点为基础, 已经成功通过各种方式诱导出树鼩肝癌、乳腺癌、肺癌及胶质母细胞瘤, 但总体上来说对树鼩作为人类肿瘤疾病动物模型的探索仍然较少, 研究深度有待加强, 未来需要更多的科研人员加入来充分挖掘其潜力。

关键词:树鼩; 肿瘤; 动物模型

中图分类号: S865.29; S852.3

文献标识码: A

文章编号: 1007-5038(2019)03-0109-05

DOI: 10.16437/j.cnki.1007-5038.2019.03.020

肿瘤、糖尿病、心血管疾病和慢性呼吸系统疾病并称世界四大非传染性疾病, 是一种严重威胁人类健康的恶性疾病, 也是人类重要的致死原因, 不仅给个人带来极大痛苦, 同时也给家庭和社会增添了沉重负担。尽管各国都对肿瘤发生、发展、诊断、治疗及预后的研究投入了大量的人力、物力和财力, 然而收效却并不十分令人满意, 缺乏有效的肿瘤模型是阻碍肿瘤研究进程的重要因素之一。树鼩是近年来新兴的实验动物, 具有体型小、繁殖周期短, 饲养容易等优点, 更重要的是全基因组测序结果显示其与

灵长类动物具有亲缘关系, 在生理代谢、免疫、遗传等诸多方面与人类相似性较高^[1], 因而逐渐受到科研工作者的重视。肿瘤实验研究中选用自发性肿瘤模型为对象进行研究具有独特优势, 首先是某些物种的自发性肿瘤(特别是非人灵长类动物)相比用试验方法诱发的肿瘤与人类所患肿瘤特点更为相似, 有利于将动物实验结果转化到人类肿瘤的临床应用。其次是这一类肿瘤发生的条件比较自然, 有可能通过观察和统计学分析而发现原来没有发现的环境的或其它的致癌因素, 可以着重观察遗传因素

收稿日期: 2018-04-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(81560486); 广西科技攻关项目(桂科攻 14124003-2)

作者简介: 夏 巍(1993-), 男, 湖北荆州人, 硕士研究生, 主要从事 EB 病毒动物模型研究。* 通讯作者

Advances in Immunotoxicity of Ochratoxin A

TONG Cui, ZHANG Shi-meng, LI Peng, LONG Miao, LI Lin, YANG Shu-hua, HE Jian-bin

(College of Animal Science and Veterinary Medicine, Shenyang Agricultural University, Shenyang, Liaoning, 110866, China)

Abstract: Ochratoxin A (OTA) is a class of immunosuppressive mycotoxins that are mainly produced by toxigenic fungi such as *Aspergillus* and *Penicillium*. As a common pollutant of food and feedstuffs, it is widely found in various food crops and their by-products. Its own immunotoxicity effects cause great harm to animal production and human health, which have caused people's great concern. Ochratoxins are widely found in feeds. OTA in feeds causes serious animal harm and induces severe immunotoxicity in the body. However, the exact mechanism is not yet fully understood. This article briefly reviewed the research status of OTA on animal organ immunity, non-specific immunity, and specific immunity, and provided a reference for in-depth study on the mechanism of OTA damage to animal immune function.

Key words: ochratoxin A; immune organ; nonspecific immunity; specific immunity; immunotoxicity