

家禽黄曲霉毒素中毒病(上)

(文献综述)

林维庆 邝荣禄

(牧医系)

家禽黄曲霉毒素中毒病是家禽的一种以肝的损害为主要特征的中毒病。临床可见病禽食欲逐渐丧失,精神萎顿,衰弱无力,步态不稳,腹泻。剖检可见肝脏颜色变淡变黄,有出血和坏死;肾脏充血,肿胀。有些鸡的肾脏有时出现一个致密的尿酸盐沉积的网状结构,由于肌细胞大面积坏死,骨骼肌出现白色斑点或条纹。家禽急性黄曲霉毒素中毒常招致死亡;长期食入低浓度的黄曲霉毒素会诱发肝癌;慢性中毒时,生长发育迟缓,生产率下降,并降低其对传染病的抵抗力。

一、黄曲霉毒素的发现和分布

(一)黄曲霉毒素的发现 1960年春夏间,英国发生一种火鸡病,当时由于病因不明而称为“火鸡X病”,死亡总数估计达10万只之多^[1]。经反复研究,最后证实其病因不是细菌和病毒,而是发霉的巴西花生麸。以后的研究很快确定,花生麸上面的霉菌是黄曲霉(*Aspergillus flavus*)^[2],其所产生的毒素称为黄曲霉毒素(*Aflatoxin*)。由黄曲霉毒素所引起的疾病称为黄曲霉毒素中毒病(*Aflatoxicosis*)。

近年来,畜禽黄曲霉毒素中毒病在世界各地广为发生,估计每年死于本病的畜禽平均达数十万只。许多国家将本病列为兽医重要内科病之一,极为重视。例如Smith等(1976)^[3]报导,美国北卡罗来纳州诊断室在22个月中检验278例畜禽中,确诊为黄曲霉毒素中毒病的94例,其中猪占88%,牛占7%,禽占5%。他们认为本病发病率和严重性比以前估计的还要大。

在我国,江苏农学院牧医系1973—1974年^[4]在江苏某县进行动物肝病调查,发现当地鸭、猪、牛的肝病很普遍,在鸭和老母猪均检出肝癌,如1973年秋,该县1321例鸭肝普查中,原发性肝癌43例,占3.26%,二年老鸭检出率高达17%以上。1974年春普查该地区邻县两个公社470只成年鸭,原发性肝癌11例,占2.4%,四年以上老鸭的肝癌检出率高达15%以上。调查肯定,黄曲霉毒素污染粮食是造成当地人畜肝癌高发的重要因子之一。

广西兽医研究所(1977)^[5]研究证实,该区猪黄膘病的发生,主要是由于饲喂了霉烂玉米所引起。因为这些霉烂玉米绝大部分(94.3%)均含有黄曲霉毒素B₁,因此认为黄膘病这一名称易与具有相似症状的疾病(如猪钩端螺旋体病)相混淆,改为猪黄曲霉毒素中毒病较为恰当。关于猪黄膘病的病因,该所早于1962年就曾与马岭农场合作进行试验,

初步证实霉玉米可以引起仔猪中毒死亡。1974年忻城县畜牧兽医站也重复证实了霉玉米对猪的中毒作用。但当时对霉玉米究竟含何种毒素则未予证实。而猪黄膘病在该区的发生始于何时, 已无从查考。广西兽研所在调查中从老人的回忆中得知, 该区猪黄膘病由来颇久, 只是过去未予确诊罢了。

据广东农科院牧医所 (1977) [6] 证实, 英德茶场、清远洲心公社、汕头三十岭农场 1977年上半年发生的以肝黄、皮黄、尿黄为主要症状的“猪黄肝病”, 并非由钩端螺旋体所致, 而是饲喂含有黄曲霉毒素的花生麸和霉玉米所引起的黄曲霉毒素中毒病。

(二) 黄曲霉毒素的分布 黄曲霉毒素分布的范围很广, 凡是污染了能产生黄曲霉毒素的真菌的粮食、食品和饲料等, 都有黄曲霉毒素存在的可能。

Bryden等 (1975) [7] 在澳大利亚的一次调查中, 检查了玉米粉、大豆粉、苜蓿粉、向日葵子粉、亚麻子饼粉和鱼粉等 13 种饲料的 109 个样品, 含黄曲霉的样品有 83 个, 用其中 49 个进行分离试验, 40 个为黄曲霉毒素产毒菌株。所有产毒菌株均产生黄曲霉毒素 B_1 和 B_2 , 但从鱼粉分离到的一株则产生黄曲霉毒素 G_1 和 G_2 。他们在 1980 年 [8] 检查受潮或明显发霉的澳洲饲料 55 份, 含黄曲霉毒素 B_1 的有 22 份, 其中最高污染量为 0.7 毫克/公斤, 平均为 0.14 毫克/公斤。

Strzelecki 等 (1975) [9] 检查 306 份饲料样品 (包括粗料、精料和饲料添加剂), 发现 12.7% 为黄曲霉毒素 B_1 所污染。国外养鸡业大多以玉米为主粮、因而玉米霉烂引起的问题相当突出。Smith 等 (1976) [3] 报导, 美国北卡罗来纳州诊断室在 22 个月中检查畜禽 278 例, 确诊为黄曲霉毒素中毒病的 94 例, 均发生在那些自己种植和贮存玉米的农场。黄曲霉毒素的平均浓度, 在取自确诊病例的饲料样品中为 3890 微克/公斤, 用作饲料的玉米中, 其平均值为 5180 微克/公斤, 样品中只发现黄曲霉毒素。他们认为, 玉米贮藏不良是一个主要因素; 玉米磨制过程和磨制以后不断生成黄曲霉毒素。

广西兽医研究所 (1976) [5] 在该区猪黄膘病多发地区检测各队 (场) 的饲料 172 份, 其中 151 份含有黄曲霉毒素 B_1 , 占 87.71%。含量在 100 ppb 以上的有 149 份, 占总数的 86.62%。151 份玉米中, 阳性 (毒素含量在 5 ppb 以上者) 率为 94.03%, 其中超过 500 ppb 的有 108 份, 占 76.03%。检查花生饼 4 份, 全部阳性, 其中采自发病猪场的 2 份含毒量高达 12,000 及 16,000 ppb。检查稻谷 6 份, 仅 1 份含毒 143 ppb; 黑豆 1 份, 含毒 280 ppb; 玉米和米糠混合料 3 份, 含毒量各为 200、333 及 3,500 ppb; 其它均为阴性。

江苏农学院牧医系 (1977) [4] 报道, 江苏某原发性肝癌高发地区几乎 90% 的玉米样品均有黄曲霉污染, 其中产毒菌株污染和含有黄曲霉毒素 B_1 的占 30%。他们在 1973 年 12 月至 1976 年 6 月进行黄曲霉污染玉米的鸭只诱癌试验, 用来自肝癌高发区的霉玉米 7 批, 黄曲霉毒素 B_1 含量最高 500 ppb, 最低 150 ppb, 多数在 200 ppb 左右。

广东农科院牧医所 (1977) [10] 检测发生猪黄曲霉毒素中毒病的英德茶场各猪场花生饼 19 份, 其中黄曲霉毒素 B_1 含量在 3,000 ppb 以上的 13 份, 最高者达 12,000 ppb。

二、产生黄曲霉毒素的菌种

现在公认能够产生黄曲霉毒素的菌种是黄曲霉 (*Aspergillus flavus*) 和寄生曲霉

(*Asp. parasiticus*), 但并不是所有黄曲霉和寄生曲霉的菌株, 都产生黄曲霉毒素。

据文献报道, 曲霉属中的米曲霉 (*Aspergillus oryzae*)、黑曲霉 (*Asp. niger*)、灰绿曲霉 (*Asp. glaucus*)、赤曲霉 (*Asp. ruber*)、文氏曲霉 (*Asp. wentii*)、薛氏曲霉 (*Asp. chevalieri*)、棒曲霉 (*Asp. clavatus*)、烟曲霉 (*Asp. fumigatus*) 和微孔曲霉 (*Asp. ostianus*); 青霉属中的桔青霉 (*Penicillium citrinum*)、软毛青霉 (*Pen. puberulum*)、苹果青霉 (*Pen. expansum*)、绿青霉 (*Pen. digitatum*)、变异青霉 (*Pen. variable*)、柠檬青霉 (*Pen. citromyces*)、常现青霉 (*Pen. frequentans*) 和灰绿青霉 (*Pen. glaucm*) 都能产生黄曲霉毒素。除曲霉和青霉外, 大毛霉 (*Mucor mucedo*)、根霉和链霉属中的放线菌等也能产生黄曲霉毒素。

对文献报道的产黄曲霉毒素的菌种, 有些研究者持不同看法。例如 Wilson 等 (1968) [11] 检查了分属于 29 个不同种的 121 株霉菌产生黄曲霉毒素的能力, 发现除黄曲霉和寄生曲霉外, 其它霉菌包括文献报道能产生黄曲霉毒素的菌种, 都不能产生黄曲霉毒素, 因而认为只有黄曲霉和寄生曲霉才能产生黄曲霉毒素。他们认为造成假阳性结果的主要原因是: 使用的器皿和仪器被黄曲霉毒素污染; 用污染了黄曲霉毒素的原料 (尤其是市售的花生粉) 作培养基; 被检真菌培养物中污染了黄曲霉毒素的菌种。

由此可见, 当判断某一菌株能否产生黄曲霉毒素时, 必须慎重。近年来快速鉴定法得到迅速发展。我国江苏农学院牧医系在这方面也做了一些工作, 他们提出一种“荧光反应法”, 能迅速鉴定黄曲霉群菌株是否产生黄曲霉毒素 [12]。

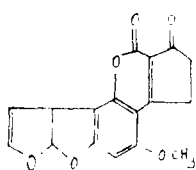
三、黄曲霉毒素的产生

产生黄曲霉毒素的必需条件是: 有适合的培养基; 有适宜的湿度和温度; 适当的培养时间等。能产生黄曲霉毒素的各种菌种有如上述。在培养基方面, 诸如花生、麸皮、破损玉米、干草、稻草等许多天然培养基, 都可用来产生黄曲霉毒素。但这些天然培养基的固体发酵, 不能大量制备黄曲霉毒素, 而使用各种合成培养基的液体深层发酵则能产生大量的毒素。许多研究者研究了下列各种因素对产毒的影响并已证实: 最适温度范围 24~30°C, 最佳为 27°C; 最适宜的相对湿度为 80% 以上; 一般是培养基含水量越高, 产毒机会越大, 产毒量越高; 通常是氧浓度越低, 毒素越少; 二氧化碳浓度越高, 毒素越低; 产毒最适 pH 为 3, pH 4 时不产毒, pH 2 时产毒量下降; 黑暗有利于毒素的生成, 金属离子 Zn^{++} 、 Cd^{++} 能促进毒素的产生, 等等。研究还证实, 毒素在菌丝中产生, 很多毒素分泌到周围培养物中, 而孢子中只含有微量毒素。

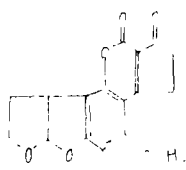
四、黄曲霉毒素的理化性质和检测方法

(一) 黄曲霉毒素的理化性质 目前, 根据荧光颜色特性及结构上的衍生情况, 已确定黄曲霉毒素有 16 种不同的结构特性, 分别命名为: 黄曲霉毒素 B_1 、 B_2 、 B_3 、 B_{2a} 、 G_1 、 G_2 、 G_{2a} 、 M_1 、 M_2 、 GM_1 、 RO 、1-甲氧基黄曲霉毒素 B_2 、1-乙氧基黄曲霉毒素 B_2 、2-甲氧基黄曲霉毒素 B_2 、1-乙氧基黄曲霉毒素 G_2 、1-乙酰基黄曲霉毒素 B_2 。

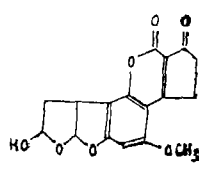
其结构式如下:



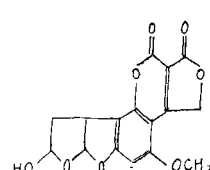
黄曲毒素 B₁



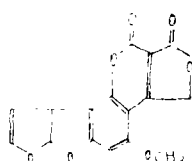
E



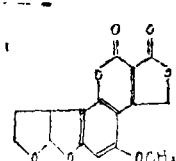
B_{2a}



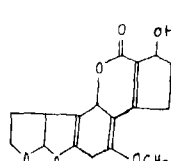
G_{2a}



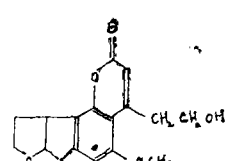
G₁



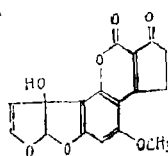
G₂



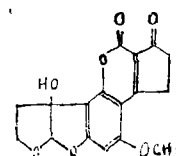
R₀



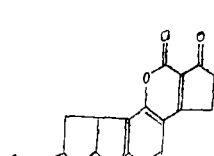
B₃



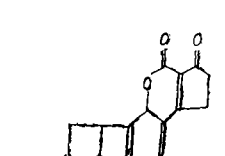
M₁



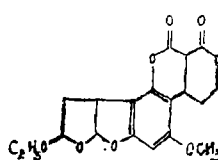
M₂



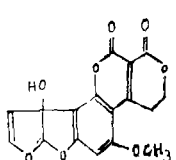
1-甲氧基-2-脱氧黄曲毒素 B₂



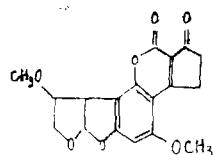
1-乙氧基-2-脱氧黄曲毒素 B₂



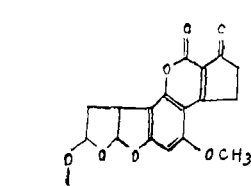
1-乙氧基-2-脱氧黄曲毒素 B₂



GM₁



2-甲氧基-1-脱氧黄曲毒素 B₂



1-乙氧基-2-脱氧黄曲毒素 B₂

从上可见,各种黄曲霉毒素化学结构相似,都有一个糠酸呋喃(furofuran)和一个氧杂萘邻酮(coumarin)含碳、氢、氧三种元素。

在各种黄曲霉毒素中,以 B_1 、 B_2 、 G_1 、 G_2 四种在自然界中存在最为广泛,其中又以 B_1 产生最多。 B_1 的毒性最强, G_1 次之, B_2 和 G_2 较弱。 M_1 和 M_2 主要发现于喂过含黄曲霉毒素B和G的饲料的奶牛的乳汁中。 B_{2a} 和 G_{2a} 是 B_1 和 G_1 进行酸催化加羧反应的衍生物,实际已无毒性,这说明被 B_1 和 G_1 污染的饲料和粮食,有可能用酸处理而达到脱毒的目的。

黄曲霉毒素B组和G组的最大区别是在紫外光照射下,B组毒素发出蓝色荧光(波长425毫微米),G组毒素发出绿色荧光(波长450毫微米)。各种黄曲霉毒素的分子量为312~346;熔点为200~300°C,熔解时,各种黄曲霉毒素随之分解;黄曲霉毒素 B_1 在水中的溶解度很小,最大溶解度只有10 ppm。

黄曲霉毒素是业已发现的各种真菌毒素中最稳定者。结晶的黄曲霉毒素 B_1 非常稳定,高温、强酸、紫外线照射都不能使之破坏,加热至其熔点268~269°C时开始分解。强碱和5%次氯酸钠,可使黄曲霉毒素 B_1 完全破坏。在高压灭菌锅中,120°C维持2小时,黄曲霉毒素仍然存在。江苏农学院^[13]报道,一瓶含有黄曲霉毒素的培养滤液,在室内放置一年五个月,仍有毒性。

(二) 黄曲霉毒素的检测方法 用显微镜检查被霉菌污染的精饲料和作物的种子,一般可见大量的孢子和菌丝,但要准确判断是否为黄曲霉毒素所污染以及污染的程度,则必须依靠现代科学分析法。

1. 化学分析法:一般以氯仿、甲醇、丙酮等有机溶剂抽提可疑样品或本菌纯培养物,浓缩后,用薄层层析分离,在长波紫外光下与标准毒素样品对照进行定性和定量测定。

由于黄曲霉毒素的数量很少,通常一公斤样品中只有几微克,样品中毒素分布又不均匀,故测定时取样较多,一般分析花生时取样5公斤,其它样品1公斤;又因是用目测法比较待测样品和标准样品的荧光强度来测量黄曲霉毒素的含量,故误差较大,一般平均误差为±17%,准确度在20%以内;但本法要求设备不多,在较短时间内可以得到结果,因而应用较广。我国拟定的黄曲霉毒素测定法,详见中国医学科学院劳动卫生研究所和外贸部海关商检局编的《科技情报》1972年第7期第12~19页。

2. 仪器分析法:不同溶液中的黄曲霉毒素在长波紫外光照射下发出不同强度的荧光,因而可用光度计进行光密度的微量测量。此外,还报道了高波极谱法、质谱法、核磁共振法、X射线衍射法等新技术。

3. 生物鉴定法:选用对黄曲霉毒素敏感的雏鸭、鸡胚、细胞,微生物乃至植物等来进行检测,其中应用最广的是雏鸭法,常与上述两种方法配合使用,以确定测定的可靠性,排除其它荧光物质的干扰。用水浸提样品,浸液灌服一日龄的雏鸭4~5天,停药二天后扑杀,用肝脏制组织片,据胆管上皮增生程度大抵确定样品中黄曲霉毒素的含量。

Jemmali等(1976)^[14]还报道了动物组织中黄曲霉毒素残毒的一种化学检测法。

开始时用甲醇抽提样品中的黄曲霉毒素,再以二甲氧基甲烷与甲醇的混合物(4:1)沉淀抽提物中的蛋白质。在黄曲霉毒素转移到氯仿之前,蒸发二甲氧基甲烷,接着用已烷作液——液相脱脂,并用甲醇——水混合物加热。氯仿抽提液经硅胶、酸性氧化铝和无水硫酸钠柱层析进一步纯化。过柱后,用薄层层析——荧光光密度法测定。

Gedek等^[15]和Kahlan等^[16](1976)研究了有干扰物质存在时黄曲霉毒素的检测法。他们用薄层色谱分离谱(Thin layer chromatogram)检查黄曲霉毒素。发现300份饲料样品中126份有干扰物质存在。干扰物质很多,不仅包括植物性和动物性物质,而且也包括真菌的代谢产物,甚至抗氧化剂。这些物质主要干扰黄曲霉毒素B₁和G₁的分析,但对B₂、G₂和M₁亦有影响。他们进一步研究了如何消除干扰黄曲霉毒素B₁薄层层析检测法的物质,指出抗氧化剂和乙氧基喹(ethoxyquin)造成的干扰,能被均匀的适当的洗脱系统(甲苯:乙酸乙酯:90%甲酸为5:4:1)所消除,并认为只有检测黄曲霉毒素的几种方法结合使用,才能得到满意的结果。

鉴于化学分析法和生物学测定法不是缺乏特异性就是灵敏度有限,近年来有些研究者探索新的检测方法。Langone等报道一种放射免疫测定法,对检测污染的饲料和生物样本中黄曲霉毒素有足够的敏感性和足够的特异性。Chu等(1977)为此而研究了抗黄曲霉毒素特异性抗血清产生的可能性。由于黄曲霉毒素的分子量小,因而缺乏抗原性,这类毒素也缺乏一个反应基团以连结毒素成一个大分子载体去产生抗体。Chu等通过衍生物作用将一个游离羧基导入这类毒素分子,使其共价地与蛋白质起反应,生成牛血清白蛋白——黄曲霉毒素B₁结合物。将此化合物多点注射于家兔后即可获得抗黄曲霉毒素B₁抗体。该抗体对黄曲霉毒素B₁结合力最大,次为B₂、G₁,对G₂和M₁最小。此法检测黄曲霉毒素B₁的敏感性介于0.2~2.0毫微克/0.5毫升样本^[17]。

五、家禽黄曲霉毒素中毒的病状、病变和治疗

(一) 病状和病变 家禽对黄曲霉毒素很敏感,容易发生中毒,引起发病和死亡。Blount(1961)^[1]报道,雏火鸡、雏鸭和野鸡曾有自然爆发而死亡的情况。家禽中以雏鸭和火鸡最为敏感。不同种的甚至不同品种的家禽,其敏感程度是不同的。这在自然发病和人工发病试验中都得到证实。例如Blount等(1963)^[18]报道,一种叫做Khaki campbell的雏鸭比另一种Penines雏鸭来得敏感;Bierbower等^[19]报道,北京鸭对黄曲霉毒素的耐受性比其它鸭大;不同品种的鸡对黄曲霉毒素敏感性大小不同,例如白洛克>新汉>洛岛红,新汉鸡的中毒量为0.5 ppm,而白洛克在剂量为1834 ppb时,死亡达47%;当然,不同年龄的家禽对黄曲霉毒素的敏感性不同,这是显而易见的。例如Lanza等(1980)^[20]的研究证明,肉用鸡对黄曲霉毒素的反应随年龄而异。他们的方法是分别从1、7、14、21日龄开始给肉用鸡喂以每克含2.5或0.5微克黄曲霉毒素的饲料,每周测量一次血细胞压积、红细胞数、平均细胞体积、血红蛋白量、血球血红蛋白平均浓度、血浆胆固醇、总血浆蛋白含量、体重和死亡率。从1或7日龄开始喂饲时,黄曲霉毒素降低体重和血细胞压积,从2至5周龄喂黄曲霉毒素含量更高的饲料,体重和血细胞压积继续降低。但从3至6周龄喂以黄曲霉毒素,则对体重和血细胞压积无明显影

响。日龄较大喂以黄曲霉毒素则血浆胆固醇和总蛋白质较体重和其它血液指标更敏感。试验说明, 血浆蛋白质是检测肉用鸡对黄曲霉毒素敏感性的最敏感的指标, 在所有日龄组所有各种黄曲霉毒素含量中这一指标均有下降。

Adekunde等(1974)^[21]研究了黄曲霉毒素B₁对多种禽类胚胎肝脏的作用, 证明黄曲霉毒素引起禽类的肝细胞病变是通过对溶酶体(lysosome)的损害开始的。

(1) 火鸡: 雏火鸡中毒时食欲逐渐丧失, 有吞食垫料的倾向, 嗜睡, 翅下垂, 呆立, 腹泻, 偶有神经症状如角弓反张。死亡时头向后背, 脚强直而后伸, 呈现一种特殊的死象; 死亡率达50~90%^[1]。

Siller和Ostler(1961)^[22]报道, 剖检时可见尸体充血, 全身轻度水肿, 肝脏充血、肿大、质坚韧, 胆囊胀大, 肾充血、肿胀, 心肌充血, 心包囊充满淡黄色液体, 十二指肠卡他性炎。Blount(1961)^[1]报道肝脏有出血和苍白色坏死病灶。亚急性和慢性病例, 由于肝脏纤维化, 质地变硬, 表面粗糙, 体积反而缩小; 中毒初期, 肝脏颜色变淡, 后期逐渐变黄。

“火鸡x病”的病理组织学变化, 早已为Siller, Ostler(1961)^[22]和Wannop(1961)^[23]详细描述过。用苏木素伊红染色, 可见肝实质细胞肿大, 嗜伊红性, 偶见空泡化, 核呈大泡状, 其染色质靠边缘排列, 有显著的球形核仁。几乎全部窦状隙周围有弥散性坏死, 坏死区以细胞碎屑、核破裂或溶解为特征。早期病变属变性, 但在后期则为再生细胞群所代替。再生细胞群嗜碱性, 常有大空泡, 有时是多核的, 排成明显小管状。胆管上皮细胞增生。

肾脏, 只有肾小球和近曲小管呈显著病变。肾小球的微血管基膜明显变厚, 基膜致密, P.A.S.染色^[注]很深。病变严重的肾小球绝大多数有明显的局部缺血。肾小球囊可见有P.A.S.阳性的小球状颗粒。近曲小管上皮细胞肿胀, 细胞质中充满P.A.S.阳性的透明小滴。

(2) 雏鸭: 雏鸭比火鸡、野鸡和鸡对黄曲霉毒素更为敏感, 因而成为饲料毒性测定的首选试验动物。雏鸭法已广泛应用于黄曲霉毒素的生物鉴定。通常给1日龄雏鸭喂5天黄曲霉毒素, 第七天剖杀, 取其肝脏作组织学检查, 可以测定是否有黄曲霉毒素。一般可测出总剂量为2.5微克的毒素^[27]。

黄曲霉毒素B₁、B₂、G₁、G₂、M₁、M₂、B_{2a}、G_{2a}对1日龄雏鸭的半数致死量(毫克/公斤体重)依次为0.36、1.7、0.78、3.5、0.32、12、240及302^[25]。在自然爆发的病例中, 慢性中毒的常见结果是停止增重。

用黄曲霉毒素B₁按0.1毫克/公斤/日的剂量喂1日龄雏鸭, 连续5天, 在2~4天时肝脏变为鲜黄色, 剂量提高到1.0毫克/公斤/日时, 黄色程度更为显著(出壳雏鸭肝脏为黄褐色, 到7~10日龄时变为正常的红色)。

雏鸭患黄曲霉毒素中毒病时, 临床症状和组织学病变除与雏火鸡相同外, 其肝脏坏

【注】P.A.S.全文为, Periodic—Aci—Schiff, 译作希夫氏(Schiff)过碘酸染色——编者注。

死和胆管增生程度，比其它家禽更为明显。日龄较大的病雏，皮下有胶性渗出液，胫部和脚蹼发生严重皮下出血，并有严重跛行^[13]。

江苏农学院用二个半月龄的鸭只作霉玉米诱癌试验。在开始喂霉玉米的三个月内，试验鸭先后死亡12只，最早在第26天即中毒死亡。病鸭出现的症状是：精神萎顿，衰弱无力，步态不稳，倒地后常不能站立，叫声嘶哑，消瘦，排绿色稀粪^[4]。

Theron等（1965）^[26]报道，黄曲霉毒素B₁可引起雏鸭肝脏坏死和局部出血。组织化学检查发现，碱性磷酸酯酶、琥珀酸脱氢酶、三磷酸腺苷酶、二磷酸肌苷酶和硫酸素焦磷酸酶的活力有进行性降低，而酸性磷酸酯酶的活力却增加。他们认为，黄曲霉毒素是通过红血球传递；其“抑制细胞”作用，至少有一种直接作用于肝细胞膜和多种胞浆内结合膜。

Armbrecht等（1964）^[27]以低剂量（饲料中含量为1.0 ppm）黄曲霉毒素喂雏鸭三个月，未见肝脏损伤。继续喂给含毒素的饲料3~6个月后，才发现进行性的严重损伤，其中包括胆管上皮细胞的异常增生，肝脏实质细胞的局部空泡化以及肝脏轻度到中度的纤维化。

Carnaghan（1965）^[28]用低剂量的黄曲霉毒素B₁长时间喂饲雏鸭（14个月），一半的雏鸭在前四周内死亡；存活的雏鸭与对照组相比，其生长速度从第三周到第五周开始下降。Shank（1966）^[29]等用亚致死剂量的黄曲霉毒素B₁喂雏鸭，也得到类似的结果；同时，雏鸭肝脏的重量也减轻。在14个月后，发现肝脏损伤并伴有萎缩现象。一些鸭的肝脏有结节产生，其中较大的结节由两种类型的肝癌组成。Carnaghan（1967）^[30]发现，0.03 ppm的黄曲霉毒素B₁在13~18个月内可诱导雏鸭产生肝癌，同样条件下，大白鼠为0.4 ppm。一次口服黄曲霉毒素B₁的半数致死剂量LD₅₀，公雏鸭为0.4毫克/公斤；而公大白鼠为7.2毫克/公斤。10~40微克/日的黄曲霉毒素可使雏鸭肝脏血管发生梗塞。

关于黄曲霉毒素对雏鸭血清蛋白的影响，许多研究者发现，黄曲霉毒素中毒的雏鸭有重度的低蛋白血症，血清蛋白质的所有组份均比正常值低。故有人认为，血清蛋白可作为摄入黄曲霉毒的定量指标^[25]。

Kohler等用光学显微镜和电子显微镜检查黄曲霉毒素中毒的雏鸭的肝脏，发现线粒体发生渐进性坏死和退化，由间质细胞产生的网状纤维异常增生^[25]。

饲料也能影响黄曲霉毒素对雏鸭的毒害作用。饲料中补充蛋氨酸（4%）、精氨酸（1.0%）或赖氨酸（0.8%），能减少雏鸭体重的增加，但使雏鸭的死亡率下降。同时补充1.0%的精氨酸和0.8%的赖氨酸，能大大减少雏鸭体重的增加和提高死亡率。含巯基的氨基酸对黄曲霉毒素的毒性则无影响^[25]。

Purchase（1967）^[31]研究了黄曲霉毒素M₁和M₂对1日龄雏鸭的毒性。每只鸭口服黄曲霉毒素半数致死剂量LD₅₀分别为：B₁，12微克；M₁，16微克；M₂，61.4微克，雏鸭一次口服黄曲霉毒素B₁、M₁和M₂，使肝脏产生同样的损伤。高剂量的M₁能使雏鸭肝脏产生弥漫性充血坏死，胆管轻度的异常增生或无异常增生。中等剂量的M₁，能使雏鸭产生轻微的胆管异常增生和不同程度的肝细胞坏死。低剂量的M₁，能使雏鸭胆

管异常增生,肝细胞产生广泛的退行性变。只有 M_1 能引起肾小管的坏死。所有三种毒素都不能引起肾小球损伤。

Bierbower等(1972)^[32]用混合的黄曲霉毒素喂饲雏鸭,证明其一次过服食的致死量因年龄而异,周龄越大的其易感性越小。北京鸭可耐受饲料中33微克/公斤的黄曲霉毒素 B_1 和 G_1 的混合物。但是,剂量增加到330微克/公斤,则可引起黄曲霉毒素中毒病,并抑制鸭的生长。日剂量达到1.66毫克/公斤时,可引起北京鸭的死亡。

1972年1月份,劳卫所与青岛商检局用不同剂量的黄曲霉毒素喂饲雏鸭。发现每只一次仅喂4微克,连续3~4天即发生死亡,肝脏广泛出血和坏死。

江苏农学院畜牧兽医系^[4]从1973年12月至1976年9月用二个半月龄、体重2公斤左右的鸭只进行霉玉米的诱癌试验,证明黄曲霉污染的霉玉米对鸭有强烈的致癌作用;从霉玉米分离的产毒黄曲霉菌株的纯培养物对鸭有致癌作用;霉玉米和黄曲霉纯培养物引起的肝脏病变相同,说明霉玉米的毒性作用主要是由于黄曲霉毒素所致。霉玉米试验组50只试验鸭中检出各种肿瘤共22例,诱发率达44%,计肝癌3例,间质细胞肉瘤9例,肝癌伴发间皮细胞肉瘤9例,胆管瘤伴发间皮细胞肉瘤和肺腺瘤1例。黄曲霉纯培养物组34只试验鸭中,检出肿瘤4例,诱发率为11.76%,包括肝癌3例和胆管癌1例。二组试验鸭肝癌病变均伴有显著的胆管增生。试验过程中,霉玉米组鸭群喂饲霉玉米时断时续,累计喂饲霉玉米共约13个月,从试验结果估计,连续喂饲霉玉米大约一年左右,即可诱发肝癌。鸭的霉玉米致癌剂量以所含黄曲霉毒素计算,平均每只鸭每天为15微克左右。但试验开始时必须使用较大剂量,造成肝脏中毒性损伤,再以小剂量反复刺激,诱癌容易成功。从试验中可以看出,鸭对黄曲霉毒素的个体耐受性差异很显著。在同样接种霉玉米的条件下,有些鸭在喂饲的早期(1~3月)即发生急性或亚急性中毒死亡。而有些鸭子则肝脏病变并不严重,在定期进行的肝组织活检中,也发现有些试验鸭在停喂霉玉米一段时间以后,肝脏的病变可以减轻,甚至消失。从霉玉米组和黄曲霉纯培养物组的试验结果相比,可以明显看出,自然霉变玉米对鸭的致癌作用比黄曲霉培养物更强。如单纯根据黄曲霉毒素的含量计算,纯培养物组实际摄入的毒素量,比霉玉米组要高出近五倍,而且纯培养物的喂饲是不间断的,实际喂饲毒素的时间(二年)也比霉玉米组长。可是,无论是鸭的肝脏病变和诱癌率,霉玉米组反而比纯培养物组严重。这很可能是因为自然霉变玉米的成分比较复杂,除黄曲霉毒素外,可能还含有其他未知的致癌物质或促癌物质,对黄曲霉毒素起着协同作用或促进作用,因此其致癌作用比单纯黄曲霉毒素更强。

(3) 鸡:在家禽黄曲霉毒素中毒病的研究中,以在鸡方面进行得最为广泛、深入和细致。从应用含毒饲料、毒素纯结晶到同位素标记的毒素;从临床症状、肉眼损害到组织器官的显微变化,乃至超微变化;从对生产性能的影响到与其它疾病的关系,乃至对免疫的影响,都做了大量的研究工作,因而积累了丰富的资料。兹概述如下。

①一般症状和病变:自然发生的黄曲霉毒素中毒,幼鸡表现出生长发育不良,母鸡则产蛋率下降。剖检可见肝有小点出血,肝表面有进行性的结节性的变化。组织学检查证实这种变化是纤维变性。肝主质细胞再生和胆管增殖。胆管增殖是鸡的急、慢性中毒的共同病变。

Asplin和Carnaghan (1961)〔³³〕及Carnaghan等 (1966)〔³⁴〕报道，鸡在喂饲含有1.5 ppm的黄曲霉毒素B₁的饲料三周后，肝脏肿大，呈灰色的网状结构，肝实质是软的，有小点出血。随后，肝脏缩小，韧度增加，直至第七周时，其表面可见界限分明的隆起的结节性病变。但在第六周时已出现弥散性的白色针头大的病灶。

用含黄曲霉毒素的花生粉喂小鸡一周，发现肝细胞水肿和脂肪肝，伴有细胞的空泡化，细胞稍变大，并有分散性的嗜伊红的细胞质凝结。在门静脉和靠近门静脉处，胆小管有中度的异常增生。两周后，小鸡肝脏内局部充血，肝细胞中度肿大，伴有浸润的门静脉部位的胆小管细胞。三周后，骨骼肌上呈现出明显的白色斑点和条纹。组织学检查发现，肌细胞大面积坏死和肌纤维膜细胞核增加〔²⁴〕〔³³〕。

Brown等报道，新汉小鸡对0.5 ppm的黄曲霉毒素敏感。从饲料中除去黄曲霉毒素后，病变可以复原。吃进毒素的小鸡的肝脏，其线粒体的脱氢酶活力和电子传递系统的酶活力明显下降；而血浆的乳酸脱氢酶、醛缩酶、谷氨酸草酰乙酸转氨酶或谷氨酸丙酮酸转氨酶的活力升高〔²⁴〕。

美国洛岛红小鸡，吃进含黄曲霉毒素B₁约10 ppm的饲料后的前三周，肝脏内RNA和维生素A的含量降低，而脂肪的含量升高。到第四周时，脂肪含量下降到正常值，维生素A的含量升高，但仍低于正常值。洛岛红小鸡只有少数死亡，对黄曲霉毒素似乎有抗性，相反，当饲料中含1,834 ppb黄曲霉毒素时，白洛克小鸡的死亡率可高达47%〔³⁴〕。

Williams等 (1980)〔³⁵〕用小鸡气管组织培养方法评价不同品种的鸡对黄曲霉毒素B₁的敏感性，结果发现来源于不同遗传群的组织其敏感性不同。产棕色蛋的鸡的气管组织最为敏感，产白色蛋的鸡最不敏感，肉用鸡居中。

Aschibald等 (1962)〔³⁶〕注意到肾肿大和苍白，并有一个致密的尿酸盐沉积的网状结构。Tung等 (1973)〔³⁷〕对黄曲霉毒素中毒病肾功能损害进行了研究，在饲料中混入不同剂量（每克饲料含0.625、1.25、2.5、5.0和10微克）的黄曲霉毒素，喂给从出壳至3周龄大的肉用雏鸡，静脉注入酚红作为肾功能试验以测定其排泄率。试验证明，服食5~10微克/克饲料的其排泄率遭到损害。服食高剂量的雏鸡可见肾肿大，血尿素和氨态氮浓度都增高，血清尿酸减少。血的pH以及血的钠、钾、氯的离子浓度不受影响。

Kelley等 (1976)〔³⁸〕研究了慢性黄曲霉毒素中毒病引起幼鸡内脏器官的超微变化。用含有低浓度黄曲霉毒素的饲料喂养幼鸡，8周后，用电子显微镜检查心、胰和肝组织。肝的损害最严重，胆管上皮细胞广泛增生。胰泡细胞的核仁变化最为恒定，常分裂为颗粒状和纤维状成分，核的变化先于细胞质。因此，作者认为胰腺是早期观察黄曲霉毒素中毒病超微变化的一个良好器官。

Smith等 (1971)〔³⁹〕报道，改变饲料可以减轻小鸡黄曲霉毒素中毒症。饲料中蛋白质的含量增加到30%，可以完全保护小鸡不受饲料中5 ppm黄曲霉毒素的毒害。饲料中加入金霉素时，可以减少小鸡的死亡，并促进其生长和饲料的转化。

②对产蛋率、受精率、孵化率、蛋的大小及后代性能的影响：Kratzer等 (1969)〔⁴⁰〕发现，黄曲霉毒素对产蛋母鸡的产蛋数影响很小，但孵化率有所降低。

Garlich等(1973)^[41]用含20 ppm黄曲霉毒素的饲料连续喂饲白来航产蛋母鸡7天,在此段时间内产蛋不受影响。但从喂饲的第二天起,血浆中的钙、蛋白质、胆固醇、三酸甘油酯下降,血清碱性磷酸酶增加。产蛋率在复原期的第一天开始下降,7天后降至最低,只有原来的35%,在母鸡开始恢复喂饲无黄曲霉毒素饲料后19天,产蛋量回升到对照组水平。这些结果说明,黄曲霉毒素是通过减少肝脏合成和运输蛋黄前期物而影响蛋的减产的,产蛋量下降的出现因而推迟了。

Briggs等(1974)^[42]给肉用种公鸡喂饲含20 ppm黄曲霉毒素的饲料历时4周,能引起黄曲霉毒素中毒病的临床症状,但从精子计数DNA、RNA、蛋白质含量、精液容量和睾丸大小几方面进行检验,并不见有降低其生殖功能的情况。

Huff等(1975)^[43]通过在产蛋鸡商品日料中加入不同数量(0, 1.25, 2.5, 5.0和10.0微克/克饲料)黄曲霉毒素诱发产蛋母鸡的黄曲霉毒素中毒病,研究了饲料黄曲霉毒素对某些蛋黄参数的影响。4周后,肝的体积和肝的脂类增加,而产蛋率和蛋的大小降低。蛋黄总重量以及蛋黄在全蛋总重量中占的百分比均下降。蛋黄及血浆的类胡萝卜素的含量升高。

Garlich等(1976)^[44]报道,给产蛋母鸡喂服黄曲霉毒素,能降低其产蛋率及蛋的大小,并引起脂肪肝。他们用两组笼养母鸡作试验,每组48只,喂养11周。对照组喂不含毒素的饲料。由于作者认为自然情况下鸡只服食黄曲霉毒素是间断性而不是连续性的,故试验组每周连续4天喂不含毒素饲料,其余连续3天给予含10 ppm的同样饲料。结果5周后,试验组产蛋率和蛋的重量开始下降。至11周时,产蛋率对照组为83%,试验组为68%;蛋的重量对照组为57.4克,试验组为56.3克。作者的结论是,黄曲霉毒素是产蛋母鸡的一种蓄积性毒,长期间断喂服后第一个中毒症状是产蛋率下降。在产蛋鸡群,产蛋率过早降低可能是由黄曲霉毒素所引起的。

Howarth等(1976)^[45]通过用黄曲霉毒素不同含量的饲料喂饲成年肉用鸡的种用母鸡4周,来研究黄曲霉毒素对产蛋率、受精率、孵化率和后代性能的影响。每一个剂量的试验组用16只母鸡,用含20和5微克黄曲霉毒素的饲料喂饲后,产蛋率相应于3和4周内明显下降。但受精率不受影响。在喂黄曲霉毒素一周内受精卵的孵化率明显下降。一周试验期间,从对照组、5克和10微克/克剂量组所收集的受精卵,其孵化率相应为95.1, 68.9和48.5%。本试验所用的剂量,黄曲霉毒素及其代谢产物对存活雏鸡的性能未见有潜在性影响。于4周试验期末,每个试验组扑杀6只母鸡,这些鸡呈现黄曲霉毒素中毒病的典型病变,包括肝肿大而脆,且富含脂肪,脾也肿大。但Garlich等(1976)^[44]用含黄曲霉毒素10 ppm的饲料每周连续3天喂给笼养母鸡,11周后,不管产蛋率、血清碱性磷酸酯酶和肝脏脂肪含量下降后均不回升。

Hafez等(1979)^[46]研究黄曲霉毒素对鸡卵巢和睾丸的作用。方法是用含黄曲霉毒素B₁(8.1 ppm)和G(1.6 ppm)的饲料喂饲产蛋母鸡和性成熟公鸡各5只,为期3周。结果母鸡在整个试验期间停止产蛋。病理组织学检查显示,母鸡卵巢的卵泡畸形,但公鸡的睾丸正常。Sharkin等(1980)^[47]用12只公鸡作试验,喂含黄曲霉毒素(20微克/克)的日料5周,以研究黄曲霉毒素对性成熟白来航公鸡繁殖力的影响。结

果精液量和睪丸重量减低, 生发上皮破坏, 但用这些公鸡的精液进行人工授精, 其所产的蛋的受精率和孵化率则不受影响。

用亚致死剂量的黄曲霉毒素处理受精的鸡胚, 会出现发育严重延迟, 浮肿, 充血, 中脑发育不良, 肝表面出现斑纹和颗粒, 短腿等症状。

Smith等 (1975)〔48〕研究了黄曲霉毒素 B_1 对鸡胚的毒性作用, 发现能引起鸡胚肝脏脂肪变性, 骨骼肌发炎, 心脏、脑和软骨的损伤较轻微, 作者认为其在引起鸡内脏器官损伤方面无特殊的组织选择性。

③对物质代谢的影响: Raj等 (1972)〔49〕研究了黄曲霉毒素 B_1 对碳水化合物代谢的作用。发现服食黄曲霉毒素 B_1 的雏鸡, 肝的糖原生成和葡萄糖耐量都减少了。他们观察到关键性的糖原异生酶、丙酮酸羧化酶和磷酸烯醇一丙酮酸羧激酶的活动性增强, 从而认为由非碳水化合物来源的物质增加了葡萄糖的合成。而已糖激酶、磷酸葡萄糖异构酶、醛糖酶和丙酮酸激酶的活动性减弱, 可见黄曲霉毒素 B_1 中毒会降低葡萄糖的分解作用。

Tung等 (1972)〔50〕报道, 黄曲霉毒素中毒时, 小鸡肝脏中脂肪运输所受的影响, 比肝脏核酸含量所受的影响还要大。每克饲料含0.625微克的黄曲霉毒素能降低血清中的脂肪酸甘油三酯、总磷脂、游离胆固醇和总胆固醇的含量; 而2.5微克/克饲料的黄曲霉毒素, 才能降低肝脏RNA的含量。此时小鸡的生长速度也下降。

Wyatt等 (1973)〔51〕用含20 ppm黄曲霉毒素的饲料连续喂饲性成熟的肉用种公鸡4周, 结果体重减轻, 肝和脾肿大, 肝的脂肪含量增加3倍以上, 血清的总蛋白量和总脂肪量减少, 而血清的胆固醇、葡萄糖和尿酸含量不变。

Osborne等 (1975)〔52〕就黄曲霉毒素不同含量的饲料对胆囊大小、胆汁、胰脂酶和粪便脂肪的影响进行了测定。认为黄曲霉毒素能抑制脂肪的消化, 由于脂肪消化所需的酶和胆酸减少, 因而引起脂肪性下痢。

Huff等 (1975)〔43〕通过在饲料中加入黄曲霉毒素喂饲产蛋母鸡说明, 血浆和蛋黄的脂类对抑制脂类的合成有所反应。

Hamilton等 (1972)〔53〕报道, 喂饲黄曲霉毒素, 可使母鸡发生脂肪肝综合征, 饲料中除去黄曲霉毒素, 不管是否补充维生素, 母鸡都能恢复。但Garlich等 (1976)〔44〕用含黄曲霉毒素10 ppm的饲料每周连续3天喂给笼养母鸡, 11周后, 不管产蛋率、血清碱性磷酸酶和肝脏脂肪含量下降后均不回升。

Rao等 (1973)〔54〕就黄曲霉毒素对鸡的血浆氨基酸含量的影响作了研究。以含黄曲霉毒素 (ppb/100磅饲料) B_1 (75)、 B_2 (22.5)、 G_1 (50) 和 G_2 (15) 的日料, 喂饲一天龄雄性雏鸡, 连喂30天, 开始时刺激食欲, 增加食量和体重, 但当停喂黄曲霉毒素后又复原状。过30天后, 它们的食欲和平均体重较连续服食黄曲霉毒素者为低, 其血浆氨基酸量也下降。作者的结论是: 如果仅从血浆氨基酸数值测定来说, 饲料中存在微量黄曲霉毒素对饲养试验的评价会产生难以确定的结果。

Britton等 (1978)〔55〕研究了黄曲霉毒素对小鸡维生素 D_3 代谢的影响。他们给雄性肉用小鸡连续喂饲2.5 ppm的黄曲霉毒素4周。喂正常日料或含黄曲霉毒素日料的一组8只鸡用放射性维生素 D_3 静脉注射, 第二组则注射放射性25-羟基维生素 D_3 。注射

D₃后24小时和注射25-羟基维生素D₃后6小时采集血浆。维生素D代谢产物从血浆和分离用的葡聚糖凝胶LH-20上用色层分离法获得的。研究结果表明,喂饲2.5 ppm黄曲霉毒素4周对维生素D代谢无大改变。

Bryden等(1979)^[56]试验说明,当每公斤日料含黄曲霉毒素B₂在1毫克以上时,肉用鸡的死亡率和肝脏重量明显增加,而体重、饲料吸收和转化则降低。若每公斤饲料加入18毫克维生素A醇作维生素A添加剂则这些鸡的死亡率将进一步增加。这些鸡有20%发生心包积水。在维生素A缺乏的鸡中,黄曲霉毒素并不抑制其生长,这表明维生素A缺乏会影响黄曲霉毒素的代谢。黄曲霉毒素降低脂肪生成酶和苹果酸脱氢酶的特殊活性。这种变化在蛋白质代谢受抑制之前业已发生。蛋白质代谢可通过肝的丙氨酸转氨酶和谷氨酸脱氢酶的活性得到测量。在一个实验中喂饲黄曲霉毒素B₁后15天而另一实验则在21天后表现出蛋白质代谢受抑制。黄曲霉毒素B₁明显地影响肝脏脂肪酸的合成,但通过在日料中添加生物素能使这种变化得到减轻。

④与其它疾病的关系:对黄曲霉毒素中毒病与其它疾病的相互作用的可能性,科学工作者已进行了不少研究。1960年英国发生十万只火鸡死于黄曲霉毒素中毒病时,其中有很多念珠菌病(Candidiasis),这种感染是在机体抵抗力降低时产生的^[57]。Hamilton和Harris(1971)^[58]研究了鸡的试验性黄曲霉毒素中毒病与白念珠菌的关系,在体重和嗦囊重量两方面作了比较,证明两个病有相互作用的关系。

Brown和Abrams报道,鸡(和雏鸭)患黄曲霉毒素中毒病时,一贯地能分离出沙门氏菌,还检测出这些病禽患低蛋白症,包括低水平的球蛋白。因而认为黄曲霉毒素中毒病使病禽对沙门氏菌更为敏感,并推论:其它细菌性和病毒性疾病可能有类似的表现^[59]。

但是,Smith等(1969)^[60]对上述推论进行检验时发现,鸡沙门氏菌(*Sal. gallinarum*)感染和黄曲霉毒素中毒病对体重和死亡率是独立地起作用的,并无相互关系。

Wyatt等(1975)^[61]的研究说明,在患沙门氏菌病的肉用雏鸡的饲料中混入低浓度的黄曲霉毒素(0.625微克/克饲料),即可抑制其生长,而要使不感染的雏鸡达到同样抑制生长的效果,则要较高的毒素量(2.50微克/克饲料)。

Boonbungearn Boonchuvit等(1975)^[62]研究了肉用仔鸡中黄曲霉毒素和副伤寒感染的相互作用。当鸡只喂以黄曲霉毒素并感染能引起副伤寒的*Salmonella wortington*, *S. thompson*, *S. derby*或*S. typhimurium var copenhagen*等沙门氏菌时,死亡率增加,说明两者有明显的相关性。但此与体重或肾的重量无关,而与引起肝肿大的上述四种菌有关,用多次分离的方法能够从肿大的肝脏分离到沙门氏菌。

Giambrone等(1978)^[63]研究了雏鸡中黄曲霉毒素与传染性囊病病毒感染的相互关系。结果是,从出壳至4周龄喂以2.5微克/克饲料黄曲霉毒素,并于3周龄时用传染性囊病病毒感染的来航鸡,与单纯患黄曲霉毒素中毒病的小鸡或单纯患传染性囊病的小鸡相比较,其死亡率更高,体重更小,其传染性囊病的肉眼及显微镜特征性变化比死于单纯用传染性囊病病毒感染的小鸡更显著。

Wyatt等(1975)^[64]用1天龄的肉用小公鸡做试验,喂以每克饲料含2.5微克黄曲霉毒素的日料,2周后,口服盲肠球虫(*Eimeria tenella*)孢子化卵囊。黄曲霉毒素明显减低鸡只体重;既喂毒素又喂卵囊组较单独喂毒素或单独喂卵囊组死亡更多。

Eddsm等(1976)^[66]给新汉鸡和肉用鸡喂饲0.2或2.0 ppm的黄曲霉毒素B₁28天,结果2.0 ppm在新汉鸡中引起严重中毒和死亡,而肉用鸡则无严重病症。但喂饲黄曲霉毒素期间两种鸡均出现暂时性生长阻滞,肉用鸡增重持续下降。再经21天才迟迟出现恢复,喂饲上述两种浓度黄曲霉毒素28天后,经过21天“恢复期”而又不给抗球虫药的鸡只,比不喂黄曲霉毒素的鸡只对盲肠球虫更为敏感,其肝和盲肠的损害持续更久。这些鸡只在49天龄时以10万盲肠球虫卵囊攻击,抗球虫药可以保护其不发生盲肠损害和死亡。

Witlock等(1978)^[67]研究了鸡盲肠球虫感染和饲料黄曲霉毒素对肉用雏鸡血液凝固的作用。鸡盲肠球虫、黄曲霉毒素中毒病以及两者相结合能延长雄性肉用鸡的凝血酶原时间。盲肠球虫感染的鸡只的血浆中加入V因子可以纠正凝血酶原时间。盲肠球虫感染对血浆钙水平、血浆总蛋白和纤维蛋白原无明显影响。在黄曲霉毒素中毒病或黄曲霉毒素中毒病加鸡球虫感染的鸡的血浆中,加入V、Ⅶ和X因子不能纠正凝血酶原时间。加入含Ⅱ因子和纤维蛋白原的正常血浆可以部分纠正。两组鸡中的血浆钙和纤维蛋白原无大变化而其总蛋白量明显较低。盲肠球虫感染的鸡只的出血和死亡可因缺乏V因子而导致凝血酶原时间延长而得到部分解释。

Ruff等(1978)^[68]研究了饲料黄曲霉毒素对肉用鸡感染鸡堆型球虫(*B. acervulina*)严重性的影响。肉用鸡喂以每克含黄曲霉毒素2.5微克的日料,并给以鸡堆型球虫孢子化卵囊,结果其体重轻于单独服用黄曲霉毒素或球虫卵囊的鸡只。黄曲霉毒素单独对体重的影响在母鸡比公鸡更显著,而血液指数未因鸡堆型球虫或黄曲霉毒素而有性别方面的差异。鸡堆型球虫对血细胞压积、红细胞数或血红蛋白水平无影响。球虫病所致的小肠肉眼损害在有无黄曲霉毒素时相同。黄曲霉毒素或鸡堆型球虫均能单独引起血浆色素下降。两者合并存在时,某些球虫株的除色素作用比它们单独作用来得大。黄曲霉毒素能单独降低血浆中胆固醇和蛋白质的含量。在有或无黄曲霉毒素情况下,鸡堆型球虫对胆固醇或蛋白质的作用,取决于所使用的球虫株。

Wyatt等(1975)^[69]对黄曲霉毒素中毒病与热应激的相互作用进行了研究。认为患黄曲霉毒素中毒病的鸡只,在严重的热应激(43°C,相对湿度45%)时生存时间能够增加的原因是此时体脂运输量减少的结果。但当热应激没有这么严重而时间更长时,则与生理性刺激有关的其它参数起支配作用。故患黄曲霉毒素中毒病的机体对致死性冷处理的敏感性增高,其原因就是低血糖、体温过低和体脂减少造成的。

Wyatt等(1976)^[70]在研究不同环境温度的适应对肉用雏鸡急性黄曲霉毒素中毒病的影响时指出,养于低温环境中的鸡只,更能耐受急性黄曲霉毒素中毒病。此种耐受性会导致低温环境中鸡只较高的基础代谢率。这一点可能是间接通过内分泌系统来达到的。

Hamilton等(1974)^[71]对饲料中的黄曲霉毒素与某些维生素缺乏的相互关系作

了研究。证明即使维生素的用量超过国家研究院规定的4倍,对黄曲霉毒素抑制鸡的生长并无保护作用。他们还研究了饲料中含有黄曲霉毒素和维生素缺乏两者的合并作用。当饲料中缺乏维生素B₂或D₃时,使鸡对本来不影响其生长率的低水平黄曲霉毒素变得易感了。而维生素D₃足够时,黄曲霉毒素亦能降低血清钙水平的20%;缺乏维生素K₂和E时,黄曲霉毒素中毒病并不影响鸡的生长率;维生素B₁缺乏能对抗黄曲霉毒素的生长起抑制作用,因而有意外的保护作用。这是因为黄曲霉毒素能抑制肝脏运出脂肪,而维生素B₁缺乏则刺激脂肪酸的氧化。

不少科学工作者还研究了黄曲霉毒素对血液凝固的作用。Doerr等(1974, 1976)〔72〕〔73〕〔74〕报道,黄曲霉毒素达到抑制生长剂量时,能明显增加全血凝固时间、再钙化时间和凝血酶原时间,从而产生严重的血液凝固机能紊乱,而黄曲霉毒素的这种作用比褐曲霉毒素或T₂毒素更为严重。他们还用含不同剂量黄曲霉毒素的饲料喂养3周龄的肉用雏鸡,作了几种特异性的血液凝固反应试验。

Hsi等(1975)〔75〕在“黄曲霉毒素引起贫血症”一文中报导,日料中加入不同剂量(0, 0.625, 1.25, 2.5, 5.0和10.0微克/克)的黄曲霉毒素时,血红蛋白、血球容量及细胞计数均明显减少,且上述任何剂量减少的程度约相同。骨髓涂片染色镜检见包括粒细胞成分的过度增生反应。骨髓化学分析可见脂质含量减少,而RNA及DNA的含量增加。10微克/克饲料的黄曲霉毒素可使白细胞总数增加约3倍,白细胞分类计数显示异嗜球增加,嗜酸性球不受影响,嗜碱性球、淋巴球和单核球则减少。而使用抑制生长率的剂量时,可引起骨髓中的核酸和外周血液中的白细胞增加。Hsi等认为这些资料意味着:黄曲霉毒素能引起幼鸡溶血性贫血;黄曲霉毒素本身不引起幼鸡出血性贫血综合征;以及黄曲霉毒素不会引起幼鸡的核酸及蛋白质合成的全面抑制。

Lanza等(1979)〔76〕用0~3, 1~4和3~6周龄的鸡只研究⁵⁹Fe的吸收与因黄曲霉毒素中毒病而引起的贫血之间的关系。在0~3、1~4周龄期间喂以黄曲霉毒素,会使⁵⁹Fe在体内保留减少,血细胞压积低下,但在3~6周的末期,⁵⁹Fe保留的百分数和血细胞压积均较对照组为大,这是由于造血系统对黄曲霉毒素作用的过度补偿引起的结果。

2. 治疗 对于黄曲霉毒素中毒病,目前尚无切实有效的治疗方法。对本病应贯彻预防为主方针。

有资料说明,如能把黄曲霉毒素的来源从饲料中排除掉,不需药物治疗,病禽就会迅速康复〔2〕。因此,当确诊禽群发生本病时,应详细检查和分析毒素的可能来源,立即停喂含黄曲霉毒素的饲料,给以足够的新鲜青料。个别病禽,可根据情况进行适当的对症治疗,以促进其复原。

(本文分二期刊出,下期续完。)