

T₂毒素的毒性效应及致毒机制研究进展

邹广迅^{1,2}, 张红霞², 花日茂^{1*}

- 1. 安徽农业大学资源与环境学院, 合肥 230031
- 2. 中国科学院动物研究所动物生态与保护生物学重点实验室, 北京 100101

摘要: T₂毒素是由多种镰刀菌产生的单端孢霉烯族化合物中毒性较强的一种毒素,广泛存在于谷物和谷类食品中。经食物连续摄入 T₂毒素会对人类和动物的健康造成潜在危害。目前, T₂毒素对人和动物健康的影响受到了社会的广泛关注,已成为毒理学领域研究的热点课题之一。在综述了 T₂毒素的生物转化、代谢途径及其毒理学效应与机制基础上,对现有研究的不足和今后的研究方向进行了讨论,特别是在 T₂毒素的精确分析检测和毒理学研究系统化等方面展开探讨。
关键词: T₂毒素; HT₂ 生物转化; 凋亡; 毒理学效应
文章编号: 1673-5897(2011) 6-121-08 **中图分类号:** X171.5 **文献标识码:** A

Research Progress in Toxicological Effects and Mechanism of T₂ Toxin

Zou Guangxun², Zhang Hongxia², Hua Rimao^{1*}

- 1. School of Resources and Environment, Anhui Agricultural University, Hefei 230031, China
 - 2. Key Laboratory of Animal Ecology and Conservation Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China
- Received 29 October 2010 accepted 2 December 2010

Abstract: T₂ toxin belongs to a large group of trichothecene mycotoxins produced by various *Fusarium* molds. It is widely scattered in cereals and cereal which can cause human and animal diseases. Concerning on its threat to the health of human and animals, T₂ toxin has been paid more attention. In this paper, recent advances in the toxicity of T₂ toxin are reviewed, including the biotransformation, metabolic pathways, the toxicological effects and the toxicological mechanisms of T₂ toxin. In addition, the present problems in the recent studies and the developing trend in research of T₂ toxin are discussed.
Keywords: T₂ toxin; HT₂ biotransformation; apoptosis; toxicological effects

T₂毒素是谷物、谷类产品以及动物饲料霉变过程中的镰刀菌,主要是拟枝孢镰刀菌 (*Fusarium sporotrichioides*)代谢产生的有毒次生代谢产物(图1)。该毒素已在全球范围内广泛出现,在我国谷物中的检出率为 80%^[1]。玉米、小麦、大麦、燕麦和黑麦是受 T₂毒素污染最为严重的作物品种,2003年欧洲地区 3 490份谷物样品中,20%的样品被检测出含有该毒素,其中玉米、大麦、小麦和燕麦中检测到的最高含量分别是 255、280、160 和 550 μg/kg^[1,2]。T₂毒素的毒性较强,人畜误食被污染的

谷物或饲料会引发多种急慢性中毒。急性中毒症状表现为呕吐、出血性素质和心血管功能障碍(如:内毒素性休克)^[3];慢性中毒症状表现为食欲不振、体重下降、口腔和食道病变等^[4]。通常人畜 T₂毒素中毒是通过食用被污染的谷物或饲料而低剂量长期暴露导致,另外,动物食用受污染的饲料会造成动物源性食品存在的毒素残留,也间接威胁着人类的健康。
有关 T₂毒素对人类和动物健康的危害以及给社会经济发展带来的影响引起了各国决策层和科学界的关注。早在 1973年联合国粮农组织和世界卫

收稿日期: 2010-10-29 录用日期: 2010-12-02
基金项目: 国家基金委青年基金项目 (No. 201037004)
作者简介: 邹广迅 (1987-), 女, 硕士, E-mail: zouguangxun@126.com *通讯作者 (Corresponding author, E-mail: rimao@ahau.edu.cn)

生组织在日内瓦召开的联席会议上,就将这类毒素同黄曲霉素一样定为天然存在的最危险的食品污染源^[5]。2001年欧盟食品科学委员会颁布了一项临时标准,限制 T₂毒素与 HT₂毒素之和的每日允许限量值 (ADI) 为 $0.06 \text{ g kg}^{-1} \text{ bw} \cdot \text{day}^{-1}$ ^[6,7]。但由于监测标准的缺乏,国内至今未能形成健全的 T₂毒素安全性评估方案,目前仅限定所有动物全价配合饲料中 T₂毒素的限量值为 0.08 mg kg^{-1} ^[8]。因此,本文详细总结了目前国内外对 T₂毒素的代谢产物及其毒性效应的研究进展,以期今后国内的 T₂毒素研究提供参考,进而为我国 T₂毒素监测标准的完善提供依据。

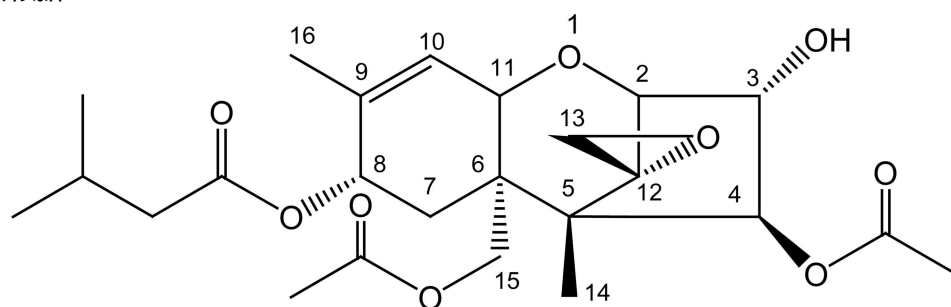


图 1 T₂毒素化学结构

Fig. 1 Chemical structure of T₂ toxin

1.1 代谢动力学

对于大多数动物,通过进食途径摄入的 T₂毒素进入消化道后能被机体迅速吸收、代谢并排出体外,不同物种的吸收率在 10%到 50%之间^[14]。猪摄入的 T₂毒素 30 min后在血液中即可检测到,而 24 h后仅检测到痕量残留^[15];另外,Beasley等^[16]测得 T₂毒素在猪和牛血液中的半衰期少于 20 min。T₂毒素在肉鸡不同组织器官 48 h内的消除率可达到 80%—90%^[17-18]; $0.15 \text{ mg kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ 的 T₂毒素经口暴露大鼠,72 h消除 95%以上的量,但暴露剂量增加至 $0.6 \text{ mg kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$ 时,代谢饱和,消除速率大大降低^[19]。

1.2 生物转化

T₂毒素进入生物体后,在肝脏和肠内一些酶的作用下发生代谢转化,如脱乙酰作用、羟基化作用、脱环氧化作用和与葡萄糖醛酸的共轭结合作用等。T₂毒素的代谢产物因结构不同,毒性也不同。肝微粒体酶对 T₂毒素有较强的亲和力, T₂经脱乙酰作用转化成毒性较低的 HT₂,并最终形成几乎无毒的 T₂醇^[8,20]。此外, T₂毒素结构中环氧基团是其毒性的关键基团,当环氧环被打开后, T₂的毒性基本消失。Swanson等^[21]利用肠道微生物代谢 T₂毒

1 T₂毒素的生物转化与代谢

T₂毒素是倍半萜类化合物,具有四环结构。它的化学结构特征是 C₉与 C₁₀间以不饱和双键形式存在, C₁₂与 C₁₃间有一个环氧环结构,另有羟基、乙酰氧基和异戊酰氧基团取代氢原子(图 1)。T₂毒素的理化性质包括难挥发、不溶于水、热稳定、高压处理和一般食品加工过程中不降解,并且在中性和酸性环境下也较稳定,即被普通生物体摄入后在胃液中不会水解,但在某些反刍动物的消化道微生物的作用下能发生转化和解毒作用^[9-13]。

素,证实了 T₂毒素脱环氧化作用生成的代谢产物无毒性。因此,脱环氧化作用是 T₂毒素在动物体内的重要解毒途径。此外,King等^[20]研究 T₂毒素在人肾近端小管上皮细胞和肺成纤维细胞的原代培养细胞中的代谢,发现 T₂毒素通过脱异戊酰作用生成低毒的新茄病镰刀菌烯醇,并通过细胞毒性实验验证了新茄病镰刀菌烯醇的低毒性,因此可推断脱异戊酰作用也是 T₂毒素在动物体内的一种解毒途径。

P450酶系主要参与内源与外源化合物的氧化还原反应,在化合物的转化过程中起重要作用。Kobayash等^[22]发现 T₂毒素进入大鼠、猪和母牛体内,可以在肠和肝脏微粒体中的 CYP450脂酶的作用下发生羟基化,而此酶在兔和鸡体内活性很小或检测不到;此外在小鼠和猴子中也发现了 CYP450在 T₂和 HT₂的 C₃和 C₄位羟基化过程中的催化作用^[23]。

葡萄糖醛酸是糖代谢的中间体,在动物代谢中起重要作用。葡萄糖醛酸在动物体内能与酚类、甾醇和芳香羧酸的内源和外源化合物结合,形成葡萄糖醛酸酯排出体外,起解毒作用。研究发现少量的 T₂毒素可以与葡萄糖醛酸共轭结合,形成葡萄糖

醛酸化物随尿液排出^[24]。

2 T-2毒素的生态毒理学效应

T-2毒素是单端孢霉烯族化合物中毒性较强的一种, 尽管其在动物体内代谢清除速度较快, 在肝肠循环过程中其毒性却显著增强^[25]。研究表明, T-2毒素能够引起人和动物多个系统的毒性效应, 包括基因与细胞毒性、血液毒性、消化系统与肝脏毒性、免疫毒性、神经毒性和生殖发育毒性等。

2.1 基因与细胞毒性

目前国内外有关 T-2毒素毒性研究主要集中在基因毒性与细胞毒性^[25-27]。T-2毒素的基因与细胞毒性主要包括抑制细胞蛋白质、DNA和 RNA合成, 引发细胞氧化应激导致 DNA损伤, 诱导细胞凋亡、基因表达变化和细胞膜功能损伤等。

2.1.1 抑制蛋白质与遗传物质合成

T-2毒素主要作用于细胞分裂旺盛的组织器官, 如胸腺、骨髓、肝、脾及胃肠粘膜等, 抑制这些器官细胞蛋白质、DNA和 RNA合成。T-2毒素与核糖体 60 S亚基的肽基转移酶有着很强的亲和力, 两者结合之后肽基转移酶被抑制继而引发核糖体毒性应激反应。丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 家族中的 P38丝裂原活化蛋白激酶 (P38)或 c-Jun氨基末端激酶 (JNK)信号转导通路被激活从而导致蛋白质合成受抑制^[15 28-29]。

2.1.2 氧化应激与 DNA损伤

细胞氧化过程中活性氧 (ROS)的过量生成可引发机体的氧化应激反应。不能及时清除的 ROS作用于 DNA可导致 DNA氧化损伤。氧化应激是 T-2毒素发挥细胞毒性的重要机制, Chaudhar等^[29]用 T-2毒素暴露人宫颈癌体外培养细胞后, 检测到细胞氧化应激反应, 如 ROS产生增多、谷胱甘肽 (GSH)水平下降并出现脂质过氧化现象。此外 T-2毒素也可引起小鼠氧化应激反应和肝细胞损伤, 同时肝脏中谷丙转氨酶 (ALT)、谷草转氨酶 (AST)、乳酸脱氢酶 (LDH)、丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽 (GSH)以及抗氧化酶的水平均表现出与 T-2毒素的剂量效应关系^[30]。

2.1.3 细胞凋亡

T-2毒素可诱导具有高增殖活性的细胞产生凋亡, 已有报道的凋亡细胞种类有胸腺和脾脏淋巴细胞, 骨髓和肠上皮细胞, 皮肤、肾脏、脑细胞和体外培养的 HI60、Jukaf U937、VERO细胞、人肝癌细胞等^[31-38]。凋亡细胞核的组织病理学变化特征如: 细胞

核破碎, 核染色质固缩、边聚化和 DNA片段化等。

T-2毒素诱导细胞凋亡的一条重要通路是线粒体-caspase通路。Bouaziz等^[33]利用 T-2毒素诱导人肝癌细胞 HEPG2细胞凋亡, 检测到 T-2毒素的线粒体凋亡通路为: 细胞线粒体膜电位消失, Bcl2家族的促凋亡成员 Bax从胞浆移至线粒体外膜, 与线粒体膜上的通透性转换孔复合体结合打开膜孔, 促使凋亡因子细胞色素 c (cyt c)由线粒体膜间隙释放进入细胞质中, 进入细胞质的 cyt c与凋亡蛋白酶活化因子 1 (Apaf1)和半胱天冬酶-9酶原形成凋亡体, 激活半胱天冬酶蛋白酶-3启动凋亡程序。Chaudhar等^[29]用 T-2毒素诱导人宫颈癌细胞凋亡, 发现 T-2毒素引起细胞氧化应激导致 DNA损伤继而激活 P53蛋白, P53蛋白激活 Bax使线粒体释放 cyt c和凋亡诱导因子 (AIF), cyt c的释放引发蛋白酶通路致使细胞凋亡, 而释放至细胞质的 AIF随后进入细胞核中引发 DNA断裂致凋亡。此外, Nagase等^[39]和 Home等^[40]研究 T-2毒素诱导 HI60细胞凋亡也同样发现线粒体凋亡通路被激活, 释放凋亡因子 cyt c最终激活 caspase通路引起凋亡。

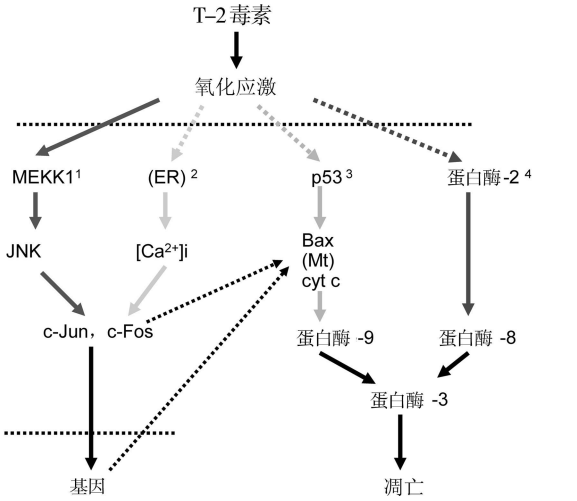


图 2 T-2毒素诱导孕鼠、胎鼠组织凋亡途径^[29]

(注: 1: 主要途径; 2 造血组织和淋巴组织中凋亡途径;
3 肝脏中凋亡途径; 4 胎鼠脑中凋亡途径)

Fig 2 T-2 toxin induced apoptosis in maternal and fetal tissues

T-2毒素还可以通过调节与凋亡相关基因的表达来诱导细胞凋亡。Abarenque等^[41-42]研究 T-2毒素致大鼠皮肤以及体外培养角质形成细胞原代细胞的试验中, 发现该细胞中与氧化应激、凋亡相关的原癌基因 c-fos、c-jun的表达量增加, 从而激活相应的信号通路引起凋亡。

此外, T-2毒素引起细胞凋亡的途径可能具有

组织特异性, Do等^[27]在研究 T₂毒素对孕鼠的毒性影响一文中指出在不同组织或器官中存在 4种不同的凋亡途径(图 2)。

2.2 对血液系统毒性

T₂毒素可引起血小板和白细胞减少, 血细胞凋亡和骨髓坏死, 中毒者伤口凝血能力减弱、抗感染能力下降, 严重时还可导致败血症^[3]。此外, T₂毒素还与“食物中毒性白细胞缺乏症 (ATA)”有关。Bennet等^[26]曾报道某些地区人群及二战期间士兵在食用被 T₂毒素污染的食物后患上致命的食物中毒性白细胞缺乏症。

外源性物质可以干扰细胞的增殖和分化, 血细胞的快速更新和分化使得血液系统成为外源性物质攻击的敏感目标。已有的研究表明相对血液系统中成熟的循环血细胞, T₂毒素主要影响对其更具敏感性的造血祖细胞。骨髓是造血场所, 因此 T₂毒素作用于骨髓从而引起血液系统造血功能受损, 其病理学特征包括嗜中性白细胞减少症、血小板减少症和凝血功能障碍等^[3]。研究发现 T₂毒素是通过调节磷脂代谢(如促进磷脂酶水解血小板膜磷脂)来抑制血小板的聚集作用^[43-47]。另外, T₂毒素还可通过抑制凝血因子 VII活性和依赖凝血酶原的纤维蛋白原活化过程导致家禽产生凝血病^[48-49]。

2.3 消化系统和肝脏毒性

T₂毒素经口进入动物体, 在消化道内被吸收, 导致消化系统毒性, 引起消化道黏膜损伤, 从而对营养物质的吸收功能下降^[8]。家禽单剂量暴露 5 mg kg⁻¹ T₂毒素会引起口腔病变, 平均日增重量降低, 改用 1—5 mg kg⁻¹的剂量连续暴露一周以上中毒症状加重^[50-51]。

肝脏是物质代谢的主要场所, 是外源物质的蓄积和解毒器官。肝脏也是 T₂毒素在人和动物体内的重要靶器官, T₂毒素的肝脏毒性包括抑制肝细胞蛋白质合成, 降低代谢酶的活性, 诱导肝脏脂质过氧化, 增强谷胱甘肽还原酶的活性, 以及诱导肝细胞凋亡等^[42-52]。T₂毒素还可引起肝脏组织的病理学变化, 如猪饮食暴露 T₂毒素 28 d便出现肝糖原过多并伴有轻微间质炎性细胞浸润^[4]。

T₂毒素进入肝脏后抑制某些肝脏药物代谢酶的表达与活性, 引起机体的损伤反应。大鼠和兔子经口暴露 T₂毒素后, 肝脏微粒体细胞色素 P₄₅₀酶和谷胱甘肽巯基转移酶 (GSTs)的表达与活性下降, 同时大鼠肝脏抗氧化酶活性和脂质过氧化水平增强^[53-56]。此外, 猪饮食暴露 T₂毒素后也发现类似

的药物代谢酶表达与活性被抑制的现象, 如 P₄₅₀ 1A基因表达量下降, 单加氧酶乙氧基试卤灵 O脱乙基酶 (EROD)、苯并 [a] 芘羟基化酶、苄甲苯异丙胺 N脱甲基酶和红霉素 N脱甲基酶活性降低^[4]。

2.4 对免疫系统毒性

T₂毒素急性暴露易引起免疫系统损伤, 据报道, 即便是很低浓度的暴露也会影响人胃肠免疫功能^[57]。

2.4.1 体液免疫

T₂毒素对免疫系统的调节作用包括刺激或抑制免疫反应来增强或削弱机体免疫能力。低剂量暴露时机体受到免疫刺激, 在炎症反应中起重要作用的基因被激活, 血清中 IgA和 IgE抗体水平增加, 从而增强机体的免疫功能^[58-61]。而在高剂量情况下, 白细胞减少, 骨髓、淋巴结、脾脏和胸腺等免疫器官与组织受到损伤, 从而导致机体免疫功能下降^[61-63]。

2.4.2 细胞免疫

T₂毒素暴露可抑制动物淋巴细胞增殖^[64-66], 促进淋巴细胞凋亡, 干扰树突状细胞的成熟进程等^[67-68]。猪暴露 T₂毒素后, 脾脏病理学分析发现外周血单核细胞增殖减少, 滤泡缩小^[65]。另外, T₂毒素还能引起鸡胸腺、淋巴结和脾脏淋巴细胞衰竭和坏死^[69-70]。

细胞因子可通过多种方式调节免疫系统功能, 包括调节淋巴细胞成熟、分化和凋亡, 参与炎症反应等, 因此 T₂毒素可能通过影响细胞因子来调节机体免疫功能。而 Meissonnier等^[4]的 T₂毒素亚急性暴露实验中细胞因子 IL-2、IL-4、IFN γ 均未发生变化。

由于免疫系统本身的复杂性, 即使实验条件类似, 所得到的 T₂毒素免疫毒性结果也不完全一致。Robert等^[71]发现 T₂毒素可影响孕期 10—12 d的鼠免疫系统的形态和功能发育; 而 Bakley等^[72]对受孕 11 d的小鼠单剂量暴露 0.75和 1.5 mg kg⁻¹ T₂毒素未发现任何体液免疫损伤, 其抗体生成细胞也未出现直接毒性效应。因此, T₂毒素对动物免疫系统毒效应的复杂过程还有待我们进一步深入研究。

2.5 生殖和发育毒性

孕鼠暴露 T₂毒素时, 毒性极易通过胎盘传至胎鼠组织, 引发胎鼠脑损伤、骨畸形和胸腺萎缩甚至死亡^[73]。2 mg kg⁻¹的 T₂毒素处理后的受孕大鼠出现胎盘出血和细胞滋养细胞凋亡现象^[74]; 3 mg kg⁻¹的 T₂毒素处理后受孕小鼠也出现胎盘出血现象^[73-75]。

T₂毒素的生殖发育毒性研究尚未完善。早先

研究认为 T-2毒素的胚胎毒性继母体毒性之后发生^[73-76-77];而后 Ishigam 等^[78]用 3 mg kg^{-1} 的 T-2毒素暴露受孕小鼠却发现 T-2毒素对胎鼠组织产生直接的细胞毒性,造成中枢神经和骨骼系统细胞凋亡。一般认为, T-2毒素诱导具有高增殖活性的细胞凋亡,但 Ishigam 等^[79]在增殖细胞核抗原阳性细胞测试结果为阴性的区域发现了凋亡细胞,说明 T-2毒素对胎鼠的细胞毒性还受其他因素的影响。

2.6 其他毒性

T-2毒素具有神经毒性,可影响中枢神经系统。 3 mg kg^{-1} 的 T-2毒素暴露受孕小鼠可致其中枢神经系统出现细胞凋亡^[78], 1.5 和 6 mg kg^{-1} 的 T-2毒素急性暴露 SD 大鼠,可导致其大脑皮层与纹状体 RNA 耗竭和大脑皮层的神经元蛋白水平下降^[80]。T-2毒素还可通过改变血脑屏障通透性、抑制蛋白合成和降低单胺氧化酶活性引发小鼠神经化学物质失衡^[81],此外 T-2毒素可诱导大脑中神经小分子变化和血清素活性变化,致使动物食欲下降和肌肉协调产生问题^[70-82]。T-2毒素还能引起动物的皮肤刺激反应和形态异常。T-2毒素中毒可引发动物的出血性和坏死性皮炎,一些动物摄入 $4-16\text{ mg kg}^{-1}$ T-2毒素后出现腿部皮肤褪色、肉冠发绀、羽毛质量差和翅膀位置异常等症^[83]。

此外, T-2毒素对动物的行为也会产生影响,如导致家禽采食量减少,体重下降,生长迟缓,蛋鸡产蛋量减少,鸡蛋、蛋壳重量减轻,蛋壳变薄,孵化率降低等。 1.5 和 10 mg kg^{-1} T-2毒素暴露后,蛋鸡的产蛋率分别下降 12.5% 、 68% 和 78.9% ;当剂量升高到 20 mg kg^{-1} 时,蛋壳质量发生变化^[83-86]。

3 研究展望

目前, T-2毒素在全球范围内已经广泛分布,由它引起的人畜疾病频繁发生,受污染食物长期暴露对人类和动物健康的潜在危害已不容忽视。因此,掌握其产生、生物代谢途径和致病机理,在深度了解 T-2毒素毒性机制的基础上全面开展 T-2毒素污染的生态安全性评价迫在眉睫。然而现有的资料匮乏,不足以建立全面科学可行的安全评估方案。因此,未来的研究工作应从以下几方面深入展开:

1) 更清楚地了解 T-2中毒后的症状,为临床诊断提供明确依据,以便使患者得到及时正确的治疗。由于 T-2自然中毒浓度低,引发的毒性反应以及机体酶活性变化与其他疾病反应类似,给临床诊断带来很大困难,因此急需发掘 T-2感染的特征性的变

化指标作为确诊 T-2中毒的医学标志。

2) 选择快速有效的检测方法。液质联用 (LC-MS) 检测方法的高灵敏度、高特异性和高分辨率能完成快速分离、准确鉴定和浓度定量一体化检测,是目前最有效的 T-2毒素检测方法。同时, LC-MS 的低检测限也使得检测结果更加准确可靠,为相关标准的制定提供更精确的数据。

3) 建立标准的分析方法,更准确理解 T-2毒素的代谢和致病机理。虽然在 T-2毒素的生态毒理学研究方面,现已经掌握了一些资料,但是缺乏系统化的信息。有关 T-2毒素的代谢途径、毒作用分子机制、作用方式以及毒性作用的关键效应基因或靶点等诸多问题还有待于深入地研究。尤其是模拟人畜自然、长期低剂量复合暴露对人类和动物健康的影响研究更值得关注。

4) 从源头上控制 T-2毒素生成。使用抗霉菌作物,应用农业技术措施,改善粮食谷物储存条件和净化污染的防治结合方法,减少人畜感染 T-2毒素的可能性。

我国是个农产品及食品贸易大国。近年来,一些发达国家凭借科技优势,以保护环境和人类健康为目的,限制我国商品对外贸易的绿色壁垒事件频发。粮食及农副产品的输出也因不符合发达国家苛刻的卫生和检疫标准而屡遭拒收或销毁,造成重大经济损失。因此,谷物及家禽中 T-2毒素的检测标准亟需建立,并尽快与国际标准接轨,以避免这类产品再发生贸易壁垒事件,维护我国的国际贸易形象。

通讯作者简介:花日茂 (1961—),男,教授,博士生导师,主要从事农药残留分析与环境毒理、农药科学应用与风险评估、污染物在环境中的降解与修复和食品安全技术等方面的科研工作。

参考文献:

- [1] Liu X. Mycotoxins contamination of food in China [J]. *Mycotoxins*, 1996, 4(2): 1-7
- [2] SCOOP (Scientific Cooperation). Collection of Occurrence Data of Fusarium toxins in Food and Assessment of Dietary Intake by the Population of EU Member States [R]. SCOOP Task 3 2 10. Dublin, Ireland: Directorate General Health and Consumer Protection, 2003, 173-178. <http://ec.europa.eu/food/fs/scoop/task3210.pdf>
- [3] Parent Massin D. 2004. Haematotoxicity of trichothecenes [J]. *Toxicology Letters*, 153(1): 75-81
- [4] Mejsenier G M, Laffite J, Raymond J et al. Sub-

- clinical doses of T-2 toxin in pair acquired immune response and liver cytochrome P450 in Pigs [J]. *Toxicology*, 2008, 247(1): 46—54
- [5] 刘志诚, 于守洋. 营养与食品卫生学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991, 148
- [6] SCF (Scientific Committee on Food). Opinion of the Scientific Committee on Food Fusarium toxins. Part 5: T-2 toxin and HT-2 toxin [R]. SCF/CS/CNIM/MYC/25 REV 6. Brussels, Belgium: European Commission, 2001, 16. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out88_en.pdf
- [7] SCF (Scientific Committee on Food). Opinion of the Scientific Committee on Food Fusarium toxins. Part 6: Group evaluation of T-2 toxin, HT-2 toxin, nivalenol and deoxynivalenol [R]. SCF/CS/CNIM/MYC/27. Brussels, Belgium: European Commission, 2002, 9. http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out23_en.pdf
- [8] Sokolovic M, Garaj V, Rihovac V, Šinpraga B. T-2 toxin incidence and toxicity in poultry [J]. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 2008, 59(1): 43—52
- [9] Beeton S, Bull A T. Biotransformation and detoxification of T-2 toxin by soil and freshwater bacteria [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1989, 55(1): 190—197
- [10] Betina V. Mycotoxins: Production, Isolation, Separation and Purification [M]. *Developments in food science* 1984, Vol. 8. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier
- [11] Eriksen G S. Metabolism and Toxicity of Trichothecenes [D]. Uppsala: Swedish University of Agricultural Science, 2003
- [12] Ueno Y. Trichothecenes in Food [M]. *Mycotoxins in food: food science and technology*. New York: Academic Press, 1987, 123—147
- [13] Jesenska Z, Sabidiorova I. T-2 toxin degradation by microfungi [J]. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology, Immunology*, 1991, 35(1): 41—49
- [14] Cavret S, Lecoeur S. Fusarium toxin transfer in animal [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2006, 44(3): 444—453
- [15] Eriksen G S, Petersson H. Toxicological evaluation of trichothecenes in animal feed [J]. *Animal Feed Science and Technology*, 2004, 114(1/4): 205—239
- [16] Beasley V R, Swanson S P, Corley R A, et al. Pharmacokinetics of the trichothecene mycotoxin, T-2 toxin, in swine and cattle [J]. *Toxicol*, 1986, 24(1): 12—23
- [17] Chi M S, Robison T S, Mirocha C J, et al. Excretion and tissue distribution of radioactivity from tritium labeled T-2 toxin in chicks [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1978, 45(2): 391—402
- [18] Yoshizawa T, Swanson S P, Mirocha C J. T-2 metabolites in the excreta of broiler chickens administered ³H labeled T-2 toxin [J]. *Applied Environmental Microbiology*, 1980, 39(6): 1172—1177
- [19] WHO (World Health Organization). Evaluation of Certain Mycotoxins in Food [R]. WHO Technical Report Series No. 906. WHO, Geneva: WHO Regional Publications, 2002, 52
- [20] Köß M, Mülac D, Schwerdt G, et al. Metabolism and cytotoxic effects of T-2 toxin and its metabolites on human cells in primary culture [J]. *Toxicology*, 2009, 258(2/3): 106—115
- [21] Swanson S P, Helaszek C, Buck W B, et al. The role of intestinal microflora in the metabolism of trichothecene mycotoxins [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 1988, 26(10): 823—829
- [22] Kobayashi J, Horkoshi T, Ryu J C, et al. The cytochrome P-450-dependent hydroxylation of T-2 toxin in various animal species [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 1987, 25(7): 539—544
- [23] Yoshizawa T, Sakamoto T, Okamoto K. In vitro formation of 3-hydroxy T-2 and 3-hydroxy HT-2 toxins from T-2 toxin by liver homogenates from mice and monkeys [J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 1984, 47(1): 130—134
- [24] Yağcı B, Baler M. Metabolism and Pharmacokinetics of T-2 toxin and related trichothecenes [J]. *Drug Metabolism Reviews*, 1993, 25(3): 281—323
- [25] Leeson S, Diaz G J, Summers J D. Poultry Metabolic Disorders and Mycotoxins [M]. Guelph, Canada: University Books, 1995, 202—248
- [26] Chaudhari M, Jayaraj R, Bhaskar A S B, et al. Oxidative stress induction by T-2 toxin causes DNA damage and triggers apoptosis via caspase pathway in human cervical cancer cells [J]. *Toxicology*, 2009, 262(2): 153—161
- [27] Doi K, Ishigami N, Sehata S. T-2 Toxin induced toxicity in pregnant mice and rats [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2008, 9(11): 2146—2158
- [28] Bennett J W, Klich M. Mycotoxins [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2003, 16(3): 497—516
- [29] Shifrin V J, Anderson P. Trichothecene mycotoxins trigger a ribotoxic stress response that activates c-Jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase and induces apoptosis [J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(20): 13985—13992
- [30] Chaudhari M, Jayaraj R, Santhosh S R, et al. Oxidative damage and gene expression profile of antioxidant enzymes after T-2 toxin exposure in mice [J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2009, 23(3): 212—221
- [31] Abarque S M, Shinozuka J, Iwamoto S, et al. T-2 toxin induced acute skin lesions in Wistar derived hypo-

- trichothic WBN/ IJA-Ht rats [J]. *Histology & Histopathology* 1999, 14(2): 337—342
- [32] Bouaziz C, Abid-Essefi S, Bouslinia et al. Cytotoxicity and related effects of T-2 toxin on cultured Vero cells [J]. *Toxicol* 2006, 48(3): 343—352
- [33] Bouaziz C, Sharafeldin O, et al. Different apoptotic pathways induced by zearalenone, T-2 toxin and ochratoxin A in human hepatoma cells [J]. *Toxicology* 2008, 254(1/2): 19—28
- [34] Grizzle JM, Kersten DB, McCracken MD, et al. Determination of the acute 50% lethal dose T-2 toxin in a adult bobwhite quail. Additional studies on the effect of T-2 mycotoxin on blood chemistry and the morphology of internal organs [J]. *Avian Diseases* 2004, 48(2): 392—399
- [35] Huang P, Akagawa K, Yokoyama Y, et al. T-2 toxin initially activates caspase-2 and induces apoptosis in U937 cells [J]. *Toxicology Letters* 2007, 170(1): 1—10
- [36] Li G, Shinzuka J, Uetsuka K, et al. T-2 toxin induced apoptosis in Peyer's patches of mice [J]. *Journal of Toxicologic Pathology* 1997, 10(1): 59—61
- [37] Sehara S, Kiyosawa N, Makino T, et al. Morphological and microarray analysis of T-2 toxin induced rat fetal brain lesion [J]. *Food and Chemical Toxicology* 2004, 42(11): 1727—1736
- [38] Shinzuka J, Suzuki M, Noguchi N, et al. T-2 toxin induced apoptosis in hematopoietic tissues of mice [J]. *Toxicology Pathology* 1998, 26(5): 674—681
- [39] Nagase M, Akim MM, Tsushima A, et al. Apoptosis induction by T-2 toxin. Activation of caspase-9, caspase-3, and DFF 40/CAD through cytosolic release of cytochrome c in HL-60 cell [J]. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 2001, 65(8): 1741—1747
- [40] Home JA, Morrison E, Samuelson JT, et al. Mechanisms involved in the induction of apoptosis by T-2 and HT-2 toxins in HL-60 human promyelocytic leukemia cells [J]. *Cell Biology and Toxicology* 2003, 19(1): 53—68
- [41] Alharenque SM, Suzuki K, Nakayama H, et al. Kinetics of cytokines mRNA expression in the dorsal skin of WBN/ IJA-Ht rats following topical application of T-2 toxin [J]. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2001, 53(4): 271—274
- [42] Alharenque SM, Doi K. T-2 toxin induced apoptosis in rat keratinocyte primary cultures [J]. *Experimental and Molecular Pathology* 2005, 78(2): 144—149
- [43] Bondy G S, Gentry P A. Comparison of the inhibitory effect of T-2 toxin on bovine platelet function with that of other known platelet inhibitors [J]. *Toxicology in Vitro* 1988, 2(4): 241—245
- [44] Chan P K C, Gentry P A. Inhibition of bovine platelet function by T-2 toxin, HT-2 toxin, diacetoxyscirpenol and deoxynivalenol [J]. *Food and Chemical Toxicology* 1984, 22(8): 643—648
- [45] Gentry P A, Ross M L, Chan P K C. Effect of T-2 toxin on bovine hematological and serum enzyme parameters [J]. *Veterinary & Human Toxicology* 1984, 26(1): 24—28
- [46] Grandon i K M, Gentry P A, Holub B J, et al. Trichothecene mycotoxins inhibit phosphoinositide hydrolysis in bovine platelets stimulated with platelet activating factor [J]. *Toxicology* 1992, 72(1): 51—60
- [47] Yaron R, More R, Eldor A, et al. The effect of T-2 toxin on human platelets [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1984, 73(2): 210—217
- [48] Doerr J A, Hamilton P B. Aflatoxicosis and intrinsic coagulation function in broiler chickens [J]. *Poultry Science* 1981, 60(7): 1406—1411
- [49] Doerr J A, Hamilton P B, Burneister H R. T-2 toxicosis and blood coagulation in young chickens [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1981, 60(2): 157—162
- [50] Brake J, Hamilton P B, Kittrell R S. Effects of the trichothecene mycotoxin diacetoxyscirpenol on feed consumption, body weight and oral lesions of broiler breeders [J]. *Poultry Science* 2000, 79(6): 856—863
- [51] Chi M S, Mirocha C J. Necrotic oral lesions in chickens fed diacetoxyscirpenol, T-2 toxin, and crocin [J]. *Poultry Science* 1978, 57(3): 807—808
- [52] Smith TK. Recent advances in the understanding of Fusarium trichothecene mycotoxins [J]. *Journal of Animal Science* 1992, 70(12): 3989—3993
- [53] Galtier P, Paulin F, Eeckhoutte C, et al. Comparative effects of T-2 toxin and diacetoxyscirpenol on drug metabolizing enzymes in rat tissues [J]. *Food and Chemical Toxicology* 1989, 27(4): 215—220
- [54] Guerre P, Eeckhoutte C, Burgat V, et al. The effects of T-2 toxin exposure on liver drug metabolizing enzymes in rabbit [J]. *Food Additives & Contaminants* 2000, 17(12): 1019—1026
- [55] Sehara S, Kiyosawa N, Sakuma K, et al. Gene expression profiles in pregnant rats treated with T-2 toxin [J]. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2004, 55(5): 357—366
- [56] Suneja S K, Wagley D S, Ram G C. Effect of oral administration of T-2 toxin on glutathione shuttle enzymes, microsomal reductases and lipid peroxidation in rat liver [J]. *Toxicol* 1989, 27(9): 995—1001
- [57] Li M, Harikuma J R, Islem Z, et al. T-2 toxin impairs murine immune response to respiratory reovirus and exacerbates viral bronchitis [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2006, 217(1): 76—85
- [58] Carrier D E. Mycotoxicosis: mechanisms of immunosup-

- pression[J. *Veterinary Immunology & Immunopathology* 1991, 30(1): 73—87
- [59] Jaradat Z W, Vila B, Marquardt R R. Adverse effects of T-2 toxin on chicken lymphocytes basogenesis and its protection with vitamin E[J. *Toxicology* 2006, 225(2/3): 90—96
- [60] Minervini F, Fomelli F, Lucivero G, et al. T-2 toxin immunotoxicity on human B and T lymphoid cell lines[J. *Toxicology* 2005, 210(1): 81—91
- [61] Pestka J J, Zhou H R, Moon Y, et al. Cellular and molecular mechanisms for immune modulation by deoxynivalenol and other trichothecenes: Unraveling a paradox[J. *Toxicology Letters* 2004, 153(1): 61—73
- [62] Bondy G S, Pestka J J. Immunomodulation by fungal toxins[J. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 2000, 3(2): 109—143
- [63] Moss M Q. Mycotoxin review 2. Fusarium[J. *Mycologist* 2002, 16(4): 158—161
- [64] Kanakavarkatesh P, Vairamuthu S, Balachandran C, et al. Immunopathological effect of the mycotoxins cyclopiazonic acid and T-2 toxin on broiler chicken[J. *Mycopathologia* 2005, 159(2): 273—279
- [65] Rafai P, Tuboly S, Bata A, et al. Effect of various levels of T-2 toxin in the immune system of growing pigs[J. *The Veterinary Record* 1995, 136(20): 511—514
- [66] Rafai P, Petersson H, Bata A, et al. Effect of dietary T-2 fusarotoxin concentrations on the health and production of white Pekin duck broilers[J. *Poultry Science* 2000, 79(11): 1548—1556
- [67] Balybek B I, Kouchi Y, Comment C E, et al. Topical application of T-2 toxin inhibits the contact hypersensitivity response in BALB/c mice[J. *The Journal of Immunology* 1993, 150(11): 5135—5143
- [68] Hmery N, Sibiril Y, Parent Massin D. In vitro effects of trichothecenes on human dendritic cells[J. *Toxicology In Vitro* 2006, 20(6): 899—909
- [69] Boonchuivit B, Hamilton P B, Burneister H R. Interaction of T-2 toxin with Salmonella infections of chicken[J. *Poultry Science* 1975, 54(5): 1693—1696
- [70] Wyatt R D, Hamilton P B, Burneister H R. The effects of T-2 toxin in broiler chickens[J. *Poultry Science* 1973, 52(5): 1853—1859
- [71] Roberts D W, Chapman J R. Concepts Essential to the Assessment of Toxicity to the Developing Immune System[M]. *Developmental Toxicology*. New York: Raven Press, 1981, 167—189
- [72] Blakeley B R, Hancock D S, Rousseaux C G. Embryotoxic effects of prenatal T-2 toxin exposure in mice[J. *Canadian Journal of Veterinary Research* 1987, 51(3): 399—403
- [73] Rousseaux C G, Schiefer H B. Maternal toxicity, embryolethality and abnormal fetal development in CD-1 mice following one oral dose of T-2 toxin[J. *Journal of Applied Toxicology* 1987, 7(4): 281—288
- [74] Sehata S, Teranishi M, Atsumi F, et al. T-2 Toxin induced morphological changes in pregnant rats[J. *Journal of Toxicologic Pathology* 2003, 16(1): 59—65
- [75] Rousseaux C G, Nicholson S, Schiefer H B. Fetal placental hemorrhage in pregnant CD-1 mice following one oral dose of T-2 toxin[J. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 1985, 49(1): 95—98
- [76] Khara K S. Maternal toxicity: a possible factor in fetal malformations in mice[J. *Teratology* 1984, 29(3): 411—416
- [77] Sanford G K, Hood R D, Hayes A W. Effect of prenatal administration of T-2 toxin to mice[J. *Research Communications in Chemical Pathology & Pharmacology* 1975, 10(4): 743—746
- [78] Ishigami N, Shinozuka J, Katayama K, et al. Apoptosis in the developing mouse embryos from T-2 toxin inoculated dams[J. *Histology Histopathology* 1999, 14(3): 729—733
- [79] Ishigami N, Shinozuka J, Katayama K, et al. Apoptosis in mouse fetuses from dams exposed to T-2 toxin at different days of gestation[J. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2001, 52(6): 493—501
- [80] Martin L J, Moise J D, Anthony A. Quantitative cytofluorometric analysis of brain neuronal RNA and protein changes in acute T-2 mycotoxin poisoned rats[J. *Toxicology* 1986, 24(9): 993—994
- [81] Wang J, Fitzpatrick D W, Wilson J R. Effects of the trichothecene mycotoxin T-2 toxin on neurotransmitters and metabolites in discrete areas of the rat brain[J. *Food and Chemical Toxicology* 1998, 36(11): 947—953
- [82] Wyatt R D, Colwell W M, Hamilton P B, et al. Neural disturbances in chickens caused by dietary T-2 toxin[J. *Applied & Environmental Microbiology* 1973, 26(5): 757—761
- [83] Wyatt R D, Hamilton P B, Burneister H R. Altered feathering of chicks caused by T-2 toxin[J. *Poultry Science* 1975, 54(4): 1042—1045
- [84] Chi M S, Mirocha C J, Kurcz H F, et al. Effects of T-2 toxin on reproductive performance and health of laying hens[J. *Poultry Science* 1977, 56(2): 628—637
- [85] Pier A C, Richard J L, Cysewski S J. Implications of mycotoxins in animal disease[J. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 1980, 176(8): 719—724
- [86] Tobias S, Raj C J, Vanyia A. Effect of T-2 toxin on egg production and hatchability in laying hens[J. *Acta Veterinaria Hungarica* 1992, 40(1/2): 47—54