

综述

棒曲霉素

蒋雄图 虞左向

(食工系)

1 发现

自从1929年Fleming发现青霉素以后,1941年,Glister在牛津大学发现了一种新的抗菌物质^[1],随后很多学者从生长的 *Aspergillus clavatus*^[2-5]、*Penicillium patulum*^[6]、*Peicillunm expansum*^[7,8]、*Penicillium claviforme*^[9]、*Aspergillus giganteus*^[10]等真菌培养基中也分别分离得到一种具有抗菌活性的物质,当时认为这种抗菌物质的浓缩液对鼠、健康人和若干临床病例无害,对那些用磺胺药物无效,而又不能被青霉素消灭的微生物具有杀灭作用^[2]。

很多生物学者指出:从*A. clavatus*、*P. patulum*、*A. giganteus*、*P. clavatus*、*P. claviforme*、*P. expansum*等真菌中分离所得的代谢物——clavacin、patulin、clavatin、claviformin、expansine名称虽不同,但从性质上证明确是同一物质^[9-12]。现统一称为棒曲霉素(patulin)。

2 棒曲霉素的理化性质

棒曲霉素易溶于水、氯仿、丙酮、乙醇及乙酸乙酯,微溶于乙醚、苯,不溶于石油醚^[3,11,13]。其晶体呈无色棱形,熔点为110.5~112℃,在氯仿、苯、二氯甲烷等溶剂中能较长时间稳定,在水中和甲醇中逐渐分解,溶液蒸干后形成薄膜则不稳定^[14,15]。棒曲霉素在乙醇与水溶液中有相同单一的最大紫外吸收峰, Katzman等测得最大吸收波长为275、276、277毫米^[11,14,16]。其红外光谱为3390、1768、1745(肩峰) cm^{-1} (液体石蜡介质)^[17]。1030、1160、1200、1740、1765 cm^{-1} (KBr压片)^[18,19]。Dauben等报道其红外光谱在5.6、5.9与6.1 μ 处有双键吸收^[16,20]。

棒曲霉素的结构式如图1,实验式为 $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_4$,分子量154,化学名称为4-羟基-4-氢-呋喃(3,2-碳)吡喃-2(6-氢)酮(4-hydroxy-4H-furo(3,2c)pyran-2(6H)-one)。Zamir较详细地描述了棒曲霉素的¹HNMR谱(图2)^[21]。棒曲霉素的质谱图(图3)^[22]及气相色谱——质谱图已有文献报道^[23]。

10微克/毫升曲棒霉素的酒精溶液在白天室温下放置,其紫外光谱图可保持3个月不变,而同样浓度的水溶液在此条件下几乎完全分解,溶液变黄,酸性增高^[24]。

本文1988年10月4日收到。

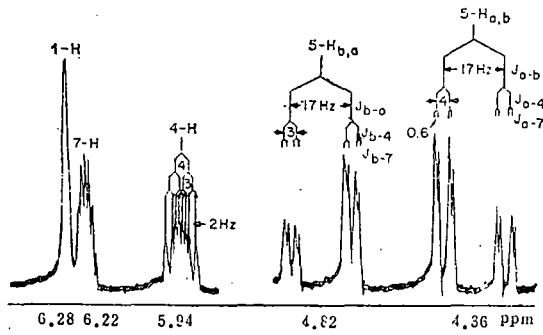
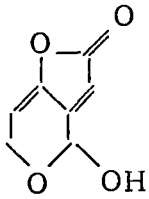


图1 棒曲霉素的化学结构式

图2 棒曲霉素的¹H NMR图谱(100MHz) Zamir(1973)

棒曲霉素与20%硝酸作用生成草酸，与碱性碘液作用生成碘仿，硫酸或氢氧化钠可使之水解，已制得与乙酰、2,4-二硝基苯胺、苯胺、半卡巴腓、脲和甲基醚的衍生物，并可还原斐林试剂、高锰酸钾和氨性硝酸银溶液[4,6,12,24]。

1950年Woodward等用化学法合成了棒曲霉素[25]。

棒曲霉素对热有一定的稳定性，Pohland等对棒曲霉素在苹果汁、干玉米、湿玉米、Durham面粉(一种强化面粉)、高粱中的稳定性作了试验[14](图4)，其结果是6微克棒曲霉素/克干玉米和8微克棒曲霉素/克苹果汁在14天内完全稳定，而湿玉米2天内95%的棒曲霉素消失。在22℃苹果汁与葡萄汁中4ppm的棒曲霉素可维持三周，在80℃加热10分钟苹果汁和葡萄汁中的棒曲霉素残留量超过50%，加热20分钟后尚有45%残留[26]。

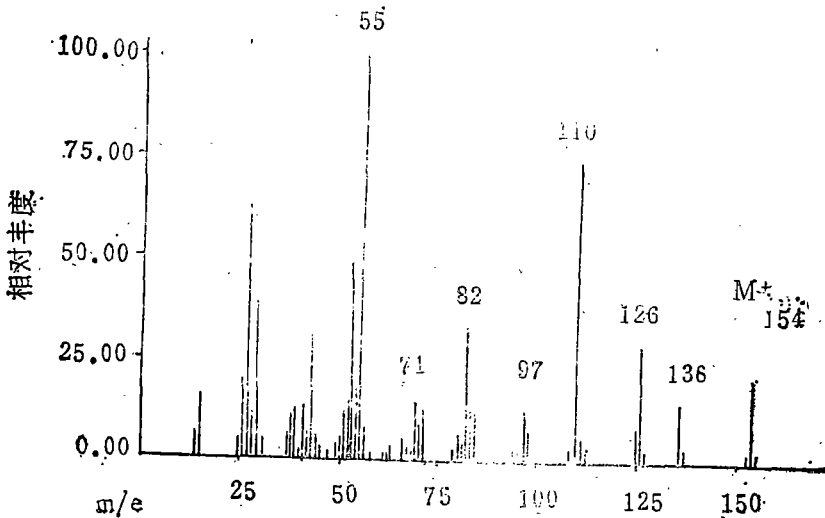


图3 棒曲霉素的质谱图

3 棒曲霉素的生物活性与毒性

棒曲霉素是一种广谱性的杀虫剂，对多种原生动物、真菌、植物、动物有毒性，对细菌具有杀灭或抑制作用，并能使某些传染性病毒失活^[21]。对革兰氏阴性、阳性细菌都显示有活性^[3,6,9]。多数从真菌培养所得产物经重结晶后，E_{1%1cm}值下降，活性降低，E_{1%1cm}值大于1400的棒曲霉素具有活性，而E_{1%1cm}值低于900无活性^[11]。

Katzman^[11]等指出在他们所用的培养基中这种毒素不被在培养基中10%的新鲜人血清、马、猪、牛血清、豚鼠和羊血清所失活，但却可被兔血清几乎完全抑制。如将血清加热至56℃，30分钟或冰冻放置数天，即失去其活性，也有作者指出在pH3.3~6.3缓冲溶液中，其抗菌活性能稳定几周，而在pH6.8以上失活，在pH2时，100℃15分钟，其活性仍能保留^[9,24,29]。棒曲霉素在碱性溶液中不稳定并失去其生物活性。

Geiger, Dickens及Ashoor等^[30,31]提出棒曲霉素的抗菌活性来自于—CH=C—C=O的结构，与氨基酸或蛋白质中含硫基或胺基的化合物如半胱氨酸、谷胱甘肽或硫基乙酸酯作用则棒曲霉素失去其活性^[30,31]。棒曲霉素^[35,36]与硫基化合物反应失活的机理 Hofman作了详细研究^[37]。

Scott等^[26]在室温下用过量谷胱甘肽与棒曲霉素作用，毒素的紫外吸收波长向长波方向移动，在pH6.9时，10分钟后最大吸收峰由276纳米移至285纳米，在19小时后移至294纳米，吸光度也明显下降，在pH2.3与3.0时，最大吸收峰稍向短波方向移动，吸光度也同样下降，而在缓冲溶液中最大吸收峰不出现移动，7天后毒素完全分解。

很多学者都曾指出棒曲霉素是一种具有毒性及对细胞产生诱变作用的毒素^[3,6,9,38-40]。棒曲霉素对活性酵母及霉菌有拮抗作用，能抑制霉菌孢子发芽^[41]。0.01~0.0006%的棒曲霉素对人类患病的某些病原真菌有杀灭作用^[39]。能控制某些植物病原菌，如：黄瓜绒毛霉菌(Downy mildew)、红花(Safflower)猝倒病和小麦散黑穗病(Loose smut)菌^[42-45]。

0.1~0.00012%的棒曲霉素对白血球有毒性反应^[9,46]。20~40微克/毫升的毒素对鼠白血球和兔上皮细胞培养物有刺激细胞分裂作用，而100~200微克/毫升的毒素却有抑制细胞分裂作用，即使毒素浓度仅为154纳克/毫升也对在培养基中家鼠的成纤维细胞的繁殖达到50%的抑制^[47,48]。棒曲霉素使Hela细胞DNA断裂^[49]，染色体畸变^[50]，因与硫基作用而对人体血红细胞中的三磷酸腺苷酶^[32]、兔肌肉中的二磷酸果糖酶和乳酸脱氢酶、琥珀酸脱氢酶、脱羧辅酶及其它酶有抑制作用^[33,34]。

1954年，日本从导致100多头乳牛死亡的麦芽饲料中分离出荨麻青霉^[51-54]，然后将分离的培养物接种于麦芽粒喂给公牛和小鼠，出现神经质征兆、脑出血和死亡^[55]。Capitaine和Balouet^[56]腹腔注射棒曲霉素给小白鼠，产生了相似于荨麻青霉引起乳牛中毒的征兆，组织病理学观察表明各方面的器官都有充血现象，大脑皮层神经中枢退化。在法国，给母牛喂A.clavatus污染的小麦后，会引起肺水肿和充血而死亡^[51,58]。在德国，引起乳牛中毒的麦

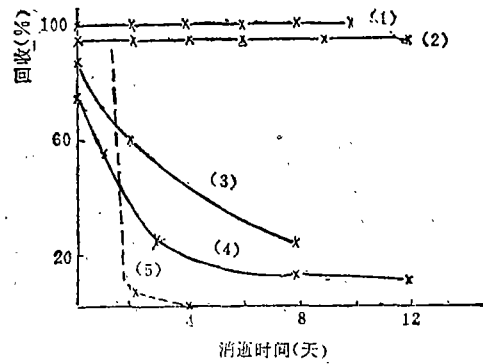


图4 各种食物中棒曲霉素的回收

芽中也发现了相同的霉菌^[59,60], 但另外的研究阐述在麦芽中(包括使乳牛中毒的麦芽)没有发现荨麻青霉^[61]。

棒曲霉素对许多生物系统都是有毒的, 表1为各种生物系统的LD₅₀值。

动物试验发现, 一般啮齿动物的中毒死亡常伴随痉挛、水肿和肺出血, 同时皮下组织水肿, Garza^[68]用猴作口服试验(剂量为500毫克/千克·天, 4~6周), 未发现有明显毒性效应, 但血中尿素氮量显著增高, 25小时内口服剂量的30~50%排出体外。Moule和Hatey^[69]报道棒曲霉素的毒性作用是由于转录作用的过程受到抑制。1961年, Dickens和Jones报告, 对雄性大白鼠皮下注射0.2毫克棒曲霉素/花生油·周, 15个月后, 8只中有6只在注射部位诱发肿瘤^[31,35]。

棒曲霉素对高等植物有毒性反应, 黄瓜种子对毒素很敏感, 不发芽或不长根茎^[70]。毒素对玉米苗、豌豆苗等引起中毒, 15微克/克的毒素即可抑制豌豆种子、玉米种子和土豆苗的发芽与成长^[71-73]。1ppm的棒曲霉素对甜菜有毒性^[74], 50微克/克的毒素使红花苗枯萎^[44] 20ppm的毒素即能使小麦种子的发芽速率和小麦的正常发育减慢^[45,73]。

表1 各生物系统棒曲霉素LD₅₀

试验系统	LD ₅₀ (mg/kg)	参考文献
小鼠	8~10 (皮下)	[11]
	15 (皮下)	[62]
	15.6 (静脉)	[54]
	25 (静脉)	[62]
	5.7 (腹膜内)	[63]
	15 (腹膜内)	[37]
	15 (腹膜内)	[62]
	30 (腹膜内)	[64]
大鼠	15 (皮下)	[62]
	25 (皮下)	[11]
	25.5 (静脉)	[62]
小鸡	170 (口服)	[65]
鸡胚(第四天)	23.5μg/鸡胚	[63]
鸡受精卵	68.7μg/卵	[63]
“Chang”肝细胞	1.85μg/ml	[66]
斑马鱼(Zepira)幼体	18.0μg/ml	[67]

关于能消除棒曲霉素毒性的化合物除半胱氨酸谷胱甘肽、硫代乙醇外, 还有脲、甘氨酸、蛋氨酸、天门冬酰胺、对氨基苯甲酸等^[12,75]。无机物中有硅酸钠、硫代硫酸钠、焦硫酸钠等^[72]。与此相反, 有些化合物当它们与棒曲霉素共存时, 却可加强棒曲霉素的毒性, 这类化合物有色氨酸、尿素及硫脲^[39]。棒曲霉素因内脂环水解而失去其活性, 毒性在动物体内水解可能是由于消化酶作用或肠中pH较高的原因^[68,75]。

4 棒曲霉素在食品中存在的情况

棒曲霉素是青霉属、曲霉属、裸囊菌属和丝衣霉属等多种真菌的代谢产物，在霉烂的杏、李、桃、梨、香蕉、菠萝、青梅、密瓜、蕃茄、樱桃、辣椒、葡萄、柿子、黄瓜、胡萝卜、蕃茄酱、苹果汁、苹果酱、葡萄汁、苹果制品、谷物、糕点及豆科植物、陈的火腿、干香肠等食品中发现了棒曲霉素^[8,22,71,76-91]。

在苹果汁、葡萄汁与干玉米中棒曲霉素很稳定，而在湿玉米、高粱、小麦，二氧化硫水溶液中很易分解，不存在于桔子汁^[14,26,91-92]。在煮熟的玉米粉中棒曲霉素很稳定，在5℃温度下，7天后仅损失原含量的20%，在25℃时煮熟的玉米中棒曲霉素的量达到最高。在高蛋白质低糖食品中，即使有产毒霉菌存在也不适合棒曲霉素的存在^[92]。在面粉与肉类食品中棒曲霉素与有机物的巯基作用被破坏^[36]，在桔子汁中也因高含量的巯基化合物存在而使棒曲霉素迅速破坏^[26,86]，破坏的快慢与程度根据样品中所含巯基化合物的量而定，但不能认为食品的安全性因此而获得保证，因实验证明半胱氨酸与棒曲霉素反应后的加成物仍对鸡胚胎有致畸作用^[63]，而且当样品中的巯基量不足，毒素过多时，毒素有可能转入加工的果汁中。Scott^[26]等用罐装葡萄汁、苹果汁和新鲜的葡萄汁、苹果汁等作样品，测定了棒曲霉素在22℃与80℃温度下其百分含量随时间变化的关系，见表2。

表2 棒曲霉素的残留(%)*

	时 间(周 数), 22℃					时 间 (min)80℃	
	0	1	2	3	5	10	20
葡萄汁罐装	90,85	85,80	—	65,65	50,40	40,30	20,25
新鲜	85,85	50,50	60,50	—	—	85,85	—
苹果汁罐装	90,85	…	85,85	75,80	40,50	50,60	50,60
新鲜	80,75	85,85	85,75	85,85	—		
桔子汁罐装	90,90	50,60	30,30	25,25	—	25,25	20,20
小麦面粉	80,80	10,5	5,5	—	—		
精白面粉	80,80	20,10	10,10	—	—		

*在50毫升果汁和25克面粉中加入的棒曲霉素分别为200微克和125微克。

上表说明：棒曲霉素在苹果汁中稳定时间最长，在80℃加热10~20分钟仍有50%残留，故有可能引入到苹果加工制品中去^[76]，葡萄汁次之。

Seppolindroth^[93]等对大量苹果制品，如苹果香料、浓缩苹果汁、苹果酒、苹果醋、苹果酱等进行棒曲霉素的检测后指出：工厂和个体户生产的苹果制品中都有棒曲霉素，其中以个体户生产的含量为高。在苹果酒^[78]中发现高达45ppm的棒曲霉素。美国食品与药物管理局在1973年对棒曲霉素在苹果汁中的存在进行了地理学和包装类型的调查^[94]，从这个国家不同地区的开放市场中取样136罐苹果汁中，50罐检出棒曲霉素，46个样品中含量为40~150微克/升苹果汁，3个样品达到270微克棒曲霉素/升苹果汁，1个样品含量高达440微克棒曲霉素/升苹果汁。Ware^[85]等从市场上13个苹果汁样品中发现了49~309ppm含量的棒曲霉素。根据大量的调查得知天然霉烂的苹果中棒曲霉素的检出率达66%^[77]。而在面粉和面包中的

检出率仅1%^[89]。Harwig^[95]等从扩展青霉素引起腐烂的每只苹果汁液中发现了0.02~17.7毫克的棒曲霉素, Brian^[7]等发现过棒曲霉素超过100ppm, 苹果组织中感染扩展青霉后棒曲霉素含量达125微克/克, 但在2%氧气或7.5%二氧化碳的大气中培养时, 棒曲霉素含量大大降低^[84]。从霉变葡萄热压榨(63℃)或再加入脱胶酶处理后的葡萄汁中仍有棒曲霉素, 但经发酵后的苹果汁、葡萄酒或葡萄皮半发酵制成的果酒中, 棒曲霉素有90%被破坏或转成其它物质^[14,22,95,96]。棒曲霉素不存在于二氧化硫处理过的葡萄酒^[96,90]、苹果酒和苹果汁中^[14,96]。但形成的新化合物是否有毒尚待确证。因此必须考虑在食品和动物饲料中污染了该毒素对人体健康所带来的潜在危害。

5 检测方法

最早检测棒曲霉素的方法是微生物法, 如用大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、蜡状芽孢杆菌作试验生物体, 在平板上测量其受抑制区域^[11,26,97]。但微生物方法较费时, 灵敏度不够, 而当测定湿玉米、durham麦、高粱和二氧化硫水溶液等样品中的毒素时, 用化学分析法受到限制, 微生物分析法作为一种手段可测其含量和生物活性^[98]。

纸色谱法曾广泛用作鉴定真菌培养基上的棒曲霉素^[99-103]。Yamamoto^[104]用4%苯肼作显色剂, 然后将层析纸在100℃加热5~10分钟, 纸上出现桔色色带以示有棒曲霉素存在, 检测限1~2微克, 随之发现, 这一显色剂的盐酸盐用于薄层色谱法(TLC)检测棒曲霉素时更好^[26]。1965年首次用TLC方法检测棒曲霉素, 现在这一分析方法已成为食品中测定棒曲霉素的重要方法。见表3。Scott和Somers^[26]提出了以硅胶层析柱纯化萃取液, TLC分离, 苯肼盐酸盐作显色剂, 方法的检测限为100~300微克棒曲霉素/升, 目前测定样品的种类已扩大到葡萄汁、葡萄酒、梨、果酱、蕃茄酱^[105-107]和谷物、大麦、麦片、高粱等^[108-109]。由于使用了更灵敏的显色剂3-甲基-2-苯吡啶酮脒盐酸盐(MBTH), 棒曲霉素的检测限(苹果清汁中)可达20微克/升^[15,11], AOAC方法是将苹果汁用乙酸乙酯萃取, 硅胶柱层析纯化, TLC分离, MBTH作显色剂^[111-113]。用TLC方法同时分析包括棒曲霉素在内的其它多种霉菌毒素的方法研究已有许多报道^[114-117]。这些方法一般都采用双向展开, 并辅以荧光指示剂或荧光扫描测定^[118]。棒曲霉素有荧光, 但强度不足以检测, 即使衍生化以增强荧光, 灵敏度仍不高^[119]。

Pohland^[123]等提出了不用柱层析纯化, 由气相色谱法(GC)直接测定棒曲霉素, 文中对棒曲霉素的3种衍生物: 即TMS醚、乙酸酯、氯乙酸酯进行了评价, 认为氯乙酸酯衍生物最适宜。用ECD检测, 在Chrom W 3% JXR玻璃柱上, 130℃, 检测限为0.012纳克。Yoshinori Fujimoto^[124]等人用10%DC-200+15%QF-1, ChromQ(80~100目)玻璃柱, ECD检测, 分析了谷物样品中的棒曲霉素和青霉酸, 分析的灵敏度有所改善。Pero Harvan^[125,126]等人对ChromQ(100~200目)分别涂OV-17、OV-25和Dexsil300分离青霉酸和棒曲霉素以及涂3%OV-17、OV-25、OV-101, Dapsil300同时分离青曲霉产的多种霉菌毒素进行了评价。用TLC方法纯化萃取液, 5%OV-210分离, MS检测, Scott^[22]等1972年第一次报道了市售甜菜果汁中有棒曲霉素存在, 含量为1ppm左右, 随之对于GC-MS作为棒曲霉素的定量分析方法^[127,128]以及用GC-MS对其它样品如苹果汁醋、未经烤制的可可豆样品中^[23,129]棒曲霉素的测定有了较多的研究。

表3 棒曲霉素的薄层色谱分析法

吸附剂	展开剂	显色剂	R _f	参考文献
Whatmancc41 纤维素	苯-甲酸-水(136:72:3) 甲酸-水(2:98)			[120]
Adsorbosil5 (硅胶0.25mm)	乙 醚	0.3%氨水,4%苯胍盐酸盐	0.77	[26]
Adsorbosil5 (0.25mm)	乙 醚	4%苯胍盐酸盐	0.70	
	甲苯-乙酸乙酯-90%甲酸 (30:15:6)		0.52	[22]
Adsorbosil5 (0.3mm)	甲苯-乙酸乙酯-甲酸 (6:3:1)	0.5ml茴香醛+85ml甲醇 +10ml冰醋酸+5ml浓硫酸	0.41	
	苯-甲醇-乙酸 (24:2:1)		0.21	[121]
Adsorbosil5 硅胶G(0.25— 0.3mm)	苯-乙酸乙酯-甲酸 (90:5:5)	3%氨水,4%苯胍盐酸盐	0.34	[109]
Adsorbosil1或5 (0.25—0.3mm)	甲苯-乙酸乙酯-甲酸 (5:4:1)	0.5%MBTH	0.50	[15,110]
硅胶(0.25mm)	甲苯-乙酸乙酯-甲酸 (80:20:0.5)	0.5%MBTH	0.30	
	氯仿-丙酮(9:1)		0.44	[108]
硅胶G(0.25mm)	苯-甲醇-乙酸(24:2:1)	0.5ml茴香醛+85ml甲醇+ 10ml冰醋酸+5ml浓硫酸	0.37	
	甲苯-乙酸乙酯-甲酸 (6:3:1)		0.22	[114]
硅胶G(0.25mm)	甲苯-乙酸乙酯-85%- 甲酸(5:4:1)	1%FeCl ₃ /乙醇 氯气氛,4%邻联茴香胺, 85%甲酸	0.39	[122]
硅胶F ₂₅₄ (0.25mm)	氯仿-丙酮-正己烷 (7:2:1)	硫酸铈(IV)	0.27	[115]
	氯仿-丙酮-异丙醇 (85:15:20)	2,4-DNP	0.56	
		Ehrlich剂 MBTH		
硅胶(0.3mm)	甲苯-乙酸乙酯-甲酸 (5:4:1)	} 双向 展开		
	氯仿-丙酮(9:1)		MBTH	[116]

近年来,用高压液相(HPLC)方法分析测定棒曲霉毒素已逐渐取代了TLC方法,主要有以下三点理由:(1)TLC方法费时,且只能提供半定量结果;(2)有共萃取现象,尤其是与5-羟甲基-2-糠醛(HMF)有共萃取现象,所以用TLC方法检出的结果尚需作进一步确证;(3)TLC灵敏度较低(20微克/升)^[15]。

Ware等人(1974)和Ware(1975)^[130-131]提出了苹果汁和苹果泥中棒曲霉素的HPLC测定方法,两种方法都是用乙酸乙酯萃取,硅胶柱层析纯化,乙酸乙酯和苯(25:75)洗脱,硅胶柱分离,苹果汁样品选择异辛烷——二氯甲烷——甲醇(84:15:1)作流动相,苹果泥选择异辛烷——乙醚——乙酸(75:25:0.5)作流动相。Stray^[132](1978)成功地运用了以水为流动相,ODS柱分离的反相HPLC法。在Stray方法的基础上,Moller和Josefsson提出了样品预处理简

化方案,用20%碳酸钠溶液洗涤乙酸乙酯萃取液以取代硅胶柱层析纯化。也有人用硅胶柱分析葡萄汁和葡萄酒样品中的棒曲霉素^[134]。Forbito和Babsky^[135](1985)用 μ Bondapak C₁₈柱,0.8%四氢呋喃水溶液(含0.02%叠氮钠)为流动相分离测定了苹果汁中的棒曲霉素,除了用硅胶柱、碳十八柱作为分离柱外,氨基柱分离也有报道^[136]。表4为用HPLC方法测定苹果汁中的棒曲霉素的条件与结果,所有的HPLC测定都是用紫外检测器,在波长254纳米或276纳米检测。还有报道^[137]用Sep-pak预柱作预处理, μ Bondapak C₁₈柱分离,测定了培养基上Penicillium griseofulvum Dierckx产的棒曲霉素,检测限 ≥ 1 ppm。

表4 HPLC测定苹果汁中棒曲霉素

编 号	1	2	3	4	5
萃 取	乙酸乙酯	乙酸乙酯	乙酸乙酯	乙酸乙酯	乙酸乙酯
样 品	苹果汁	苹果汁	苹果汁	苹果汁	苹果汁
纯 化	硅胶柱	硅胶柱	硅胶柱	20% Na ₂ CO ₃	1.5% Na ₂ CO ₃
分 离 柱	Silica	Silica	ODS	ODS	μ Bondapak
流 动 相	异辛烷-二氯甲烷-甲醇(84:15:1)	异辛烷-乙醚-乙酸(75:25:0.5)	蒸 馏 水	蒸 馏 水	0.8%四氢呋喃水溶液(0.02%迭氮钠)
检测限(μ g/l)	11	11	1	5	0.32ng(25 μ l)
回 收 (%)	85	89~112.1	82.6	70—75	>75
参 考 文 献	[130]	[131]	[132]	[133]	[135]

6 国内外情况

棒曲霉素是多种有毒真菌的第二代谢产物,主要存在于苹果、苹果制品和葡萄汁中。自40年代起的近20年时间里,主要研究了棒曲霉素的抗菌性质、理化性质和生物性。1961年Dickens和Jones发现大白鼠皮下注射棒曲霉素后,注射部位诱发肿瘤。之后,相继发现了它的致畸性^[63]和致突变性^[139],引起了各国卫生、毒理、医学、食品生产和安全等各方面专家学者的极大关注。1972年,Scott^[22]首次报告了市售甜菜果汁中有棒曲霉素存在,于是对它在各类食品中的存在受到有关国家和科学工作者的重视,对于这种毒素的检测方法灵敏度、准确性的研究也越来越向纵深发展。由于棒曲霉素存在于各类食品中,具有一定的稳定性,并在动物试验中出现了各种毒性效应,因而对人类的健康有潜在的危害,不可忽视。

Fischback和Buchana等则认为虽能在动物身上诱发肿瘤,但仅从老鼠皮下注射试验的结果尚不能作出致癌的确切定论,所以至今国外对棒曲霉素的致癌性尚有一定的争议。世界卫生组织(WHO)采纳了瑞典国家食品管理局^[131]和挪威^[132]农业部先后提出的苹果汁中该毒素的接受量 < 50 微克棒曲霉素/升汁,从食品卫生要求考虑,国际上的这种限制是有充分的科学依据的,对保证食品质量,保障人体健康确有必要。

我国对于真菌毒素的研究起步较晚,开展的工作也主要在黄曲霉素的研究与检测方面,而对于棒曲霉素等许多真菌毒素的研究工作尚处于萌芽状态,亟待有关部门和各方研究人员的重视与努力。

考 参 文 献

- [1] Glister G A. *Nature*, 1941;143:470
- [2] Wiesman B P. *Nature*, 1942;149:356
- [3] Waksman S A, Horning E S et al. *Science*, 1942;96:202
- [4] Bergel F, Morrison A L et al. *Nature*, 1943, 152:750
- [5] Hooper I R, Anderson H W et al. *Science*, 1944; 99:16
- [6] Raistrick H, Birkinshaw J H et al. *Lancet*, 1943; 2:265
- [7] Anslow W K, Raistrick H et al. *J Soc Chem Ind*, 1943; 62, 236
- [8] Brain P W, Elson G W et al. *Nature*, 1956; 178, 263
- [9] Chain E, Florey H W et al. *Brit J Exp Path*, 1942; 23, 202
- [10] Florey H W, Jennings M A et al. *Nature*, 1944; 153, 139
- [11] Katzman P A, Hays E E et al. *J Biol Chem*, 1944; 154, 475
- [12] Chain E, Florey H W et al. *Lancet*, 1944; 1, 112
- [13] Wilson D M. "Patulin and penicillic acid" .In *Mycotoxins and Other Fungal Related Food Problems*, 1976; 90
- [14] Pohland A E, Allen R. *J AOAC*, 1970; 53(4):688
- [15] Scott P M, Kennedy B P C. *J AOAC*, 1973; 56(4):813
- [16] Dauben H J, Weisenborn F L, *J Amer Chem Soc*, 1949; 71, 3853
- [17] Grove J F. *J Chem Soc, (Lond)* 1951; 883
- [18] Lalan—Keraly, Niviere F P et al. *Compt, Rend, Hebd, Seances Acad Sci, Paris*; 1964;261, 4028
- [19] Schepartz A I, Fleischman R A et al. *J Chromatogr*, 1972; 69, 411
- [20] Woodward R B Singh G. *J Amer Chem Soc*, 1949; 71, 758
- [21] Zamir L O. In *the Biosynthesis of Mycotoxins*. Acad press Inc, (Lond) 225
- [22] Scott P M, Mile W F et al. *J Agric Food Chem*, 1972; 20, 450
- [23] Ralls J W, Lane R W. *J Food Sci*, 1977; 42(2):1117
- [24] Birkinshaw J H, Michael S E et al. 1943; 2, 625
- [25] Woodward R B, Singh G. *J Amer Chem Soc*, 1950; 72, 1428
- [26] Scott P M, Somers E. *J Agric Food Chem*, 1968; 16(3), 483
- [27] Enomoto, Makoto et al. *Ann Rev Microbiol*, 1972; 26, 279
- [28] Jefferys E G. *J Gen Microbiol*, 1952; 7, 295
- [29] Heatley N G, Philpott F J. *J Agric Food Chem*, 1977; 25(2), 434
- [30] Geiger W B, Conn J E. *J Amer Chem Soc*, 1945; 67, 112
- [31] Dickens F, Cook J. *J Cancer*, 1965; 19, 392
- [32] Andraud J, Andraud G. *C R Seances Soc Biol Fil*, 1971; 165, 301
- [33] Ashoor S H, Chu F S. *Food Cosmet Toxicol*, 1973; 11, 995
- [34] Ashoor S H, Chu F S. *Food Cosmet Toxicol*, 1973; 11, 617

- [35] Dickens F, Jones HEH. *J Cancer*, 1961; 15, 85
- [36] Lieu FY, Bullerman LB. *J Food Sci*, 1977; 42(5):1222
- [37] Hofman K, Mintzloff HJ et al. *Fleischwirtschaft*, 1971; 51, 1534
- [38] Stott WT, Bullerman LB. *J Milk Food Technol*, 1975; 38, 695
- [39] Broom WA, Balbring E et al. *Brit J Exp Pathol*, 1944; 25, 195
- [40] Mayer WM, Legator MS. *J Agric Food Chem*, 1969; 17, 454
- [41] Reiss J. *J Gen Appl Microbiol*, 1973; 19, 415
- [42] Sanders AG. *Lancet*, 1946; 1, 44
- [43] Ark PA, Thomson JB. *Plant Dis Rept*, 1957; 41, 452
- [44] Gattani HL. *Plant Dis Rept*, 1957; 41, 160
- [45] Timonin M I. *Jen Can J Agr Sci*, 1946; 26, 358
- [46] Stansfeld J M, Francis AE et al. *Lancet*, 1944; 2, 370
- [47] Perlman D, Guiffre N A et al. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1959; 102, 290
- [48] Powell A K. *Nature*, 1966; 209, 77
- [49] Reiss J. *Cytologia*, 1975; 40, 703
- [50] Bureau of Food FDA 1974 Evaluation of results from FY—73
Compliance Program, Mycotoxins in Food. 转引自 H.D 格莱翰著,
黄伟坤译 《食品安全性》 243
- [51] Ukai T, Yamamoto Y et al. *J Pharm Soc Jpn*, 1954; 74, 450
- [52] Hori M, Yamamoto T. *J Pharm Jpn*, 1953; 73, 1097
- [53] Yamamoto T. *J Pharm Soc Jpn*, 1954a; 74, 797
- [54] Yamamoto T. *J Pharm Soc Jpn*, 1954b; 74, 810
- [55] Hori M, Yamamoto T et al. *Jpn J Bacteriol*, 1954; 9, 1105
- [56] Capitaime R, Balouet G. *Mycopathol Mycol Appl*, 1974; 54, 361
- [57] Moreau C, Moreau M. *C R Seances Acad Agric Fr*, 1960; 46, 441
- [58] Jacquet J, Boutibonnes P et al. *Bull Acad Vet Fr*, 1963; 36, 199
- [59] Schltz J. *Monatsh Veterinarmed*, 1968; 23, 598
- [60] Schultz J et al. *Monatsh Veterinarmed*, 1969; 24, 14
- [61] Ohkudo Y, Urakawa N. *Jpn J Vet Sci*, 1955; 17, 145
- [62] Broom WA, Bulbring E et al. *Brit J Exp Pathol*, 1944; 25, 195
- [63] Ciegler A Beckwith AC et al. *Appl and Envir Microbiol*, 1976;
31(5):664
- [64] Andraud G, Tronche P. *Ann Biol Clin Paris*, 1964; 22, 1067
- [65] Lovett J. *Poultry Sci*, 1972; 51, 2097
- [66] Scheaffer W I, Smith NE et al. *In Vitro*, 1975; 11, 69
- [67] Abedi ZH, Scott PM. *J AOAC*, 1969; 52, 963
- [68] Garza HC, Swanson BG. *J Food Sci*, 1977; 42(5):1229
- [69] Moule F, Hately F. *FEBS Letters*, 1977; 74, 121
- [70] Iyengar M R S, Starky RL. *Science*, 1953; 118, 357

- [71] Wallen VR, Skolko AJ. *Can J Bot*, 1951, 29, 316
- [72] Miescher G. *Phytopath.* 1950, 16, (2):369
- [73] Norstadt FA, McLalla TM. *Science*, 1963, 140, 410
- [74] Berestets'Ryi OO, Synyts'Ryi. *Microbiol*, 2b, 1973, 35, 349
- [75] Krebb H. *Biochem J*, 1944, 38, 29
- [76] Reiss J. *Naturwissenschaften*, 1972, 59, 37
- [77] Harwig J, Chen YK et al. *Can Inst Food Sci Technol J*, 1973, 6, 22
- [78] Wilson DM, Nouvo GJ. *Appl Microbiol*, 1973, 26, 124
- [79] Bullerman L B, Olivigni FJ. *J Food Sci*, 1974, 39, 1166
- [80] Hesseltine CW. *Mycopathol Mycol Appl*, 1974, 53, 141
- [81] Frank HK et al. *Z Lebensm Unters-Forsch*, 1977, 163, 111
- [82] Buchanan JR, Sommer NF et al. *J Amer Soc Hortic Sci*, 1974, 99(3):262
- [83] Lovett J, Boutin B et al. *J Milk Food Technol*, 1974, 37(10):530
- [84] Sommer NF, Buchanan JR. *Appl Microbiol*, 1974, 28(4):589
- [85] Ware GM, Thorpe CW et al. *J AOAC*, 1974, 57, 111
- [86] Lovett J, Thomson RG et al. *J AOAC*, 1975, 58, 912
- [87] Scott De B. *Mycopathol Mycol Appl*. 1964, 25, 213
- [88] Wu MT, Ayres JC et al. *Appl Microbiol*, 1974, 28, 1094
- [89] Bullerman, LB, Hartung TE. *Cereal Sci Today*, 1973, 18, 346
- [90] King AD, Michener JrHD et al. *Appl Microbiol*, 1969, 18(2):166
- [91] Burroughs LF. *J AOAC*, 1977, 60(1):100
- [92] Ciegler A et al. *Appl Microbiol*, 1972, 24, 114
- [93] Seppolindroth, Niskanen A. *J Food Sci*, 1978, 43, 446
- [94] Umeda M, Yamamoto T et al. *Jpn J Exp Med*, 1972, 42, 527
- [95] Harwig J, Scott PM et al. *Can Inst Food Sci Technol J*, 1973, 6(1):45
- [96] Scott PM, Fuleki T et al. *J Agric Food Chem*, 1977, 25(2):424
- [97] Geiger WB, Conn JE. *J Amer Chem Soc*, 1945, 67, 112
- [98] Stott WT, Bullerman LB. *J AOAC*, 1975, 58(3):497
- [99] Tanenbaum SW, Bassett EW. *Biochim Biophys Acta*, 1958, 28, 21
- [100] Borner H. *Phytopathol Z*, 1963, 48, 370
- [101] Reio L. *J Chromatog*, 1958, 1, 338
- [102] Betina V. *J Chromatog*, 1964, 15, 379
- [103] Walker JRL. *Phytochemistry*, 1969, 8, 561
- [104] Yamamoto T. *J Pharm Soc Jap*, 1956, 76, 1375
- [105] Ough CS, Corison CA. *J Food Sci*, 1980, 45(3):476
- [106] Gimeno A, Martins ML. *J AOAC*, 1983, 66(1):85
- [107] Acar J, Klaushofer H. *Ernaehrung(Vienna)*, 1984, 8(6):323

- [108] Josefsson BGE, Moller TE. J AOAC, 1977; 60(6):1369
- [109] Pohland A E, Allen R. J AOAC, 1970; 53(4):686
- [110] Scott PM. J AOAC, 1974; 57(3):621
- [111] Official Methods of Analysis of the Association of Official Analytical Chemists. 12th Ed. 1975 "Patulin"
- [112] Official Methods of Analysis of AOAC. 13th Ed 1980 "Patulin"
- [113] Official Methods of Analysis of AOAC. 14th Ed 1984 "Patulin"
- [114] Durackova Z, Betina V et al. J Chromstog, 1976; 116, 141
- [115] Gorst-Allman CP, Steyn S. J Chromatog, 1979; 175, 325
- [116] Christian G, Lothar B. Z Lebensm-unters Forsch, 1980; 175(5):335
- [117] Heike J, Klaus D. Fresenius' Z Anal Chem, 1983; 314(2):139
- [118] Lee KY, Pode, Colin F et al. Anal Chem, 1980; 52(6):837
- [119] Salem TF, Swanson BG. J Food Sci, 1976; 41, 1237
- [120] Bu'Lock JD, Hamilton D et al. Can J. Microbiol, 1965; 11, 765
- [121] Scott PM, Lawrence JW et al. Appl Microbiol, 1970; 20, 839
- [122] Meyer RA. Nahrung, 1982; 26(4):337
- [123] Pohlanel AE, Sanders K et al. J AOAC, 1970; 53(4):692
- [124] Fujimoto Y, Suzuki T et al. J Chromatog, 1975; 105, 99
- [125] Pero RW, Harvan D et al. J Chroma, 1972; 65, 501
- [126] Pero RW, Harvan D. J Chroma, 1973; 80, 255
- [127] Rosen JD, Stephen R. Pareles J Agric. Food Chem, 1974; 22(6):1024
- [128] Kellert M, Baltus W et al. Anal Chem, 1983; 315(3):245
- [129] Chaytor JP, Saxby MJ. 1981; 214, 135
- [130] Ware GM, Thorpe CW et al. J AOAC, 1974; 57(5):1111
- [131] Ware GM. J AOAC, 1975; 58(4):754
- [132] Stray H. J AOAC, 1978; 61(6):1359
- [133] Moller T E, Josefsson E. J AOAC, 1980; 63(5):1055
- [134] Altmayer BE, Eichborn KW et al. Z Lebensm-unters Forsch, 1982; 175, 172
- [135] Forbito PR, Babsky NE. J AOAC, 1985; 68(5):950
- [136] Leuenberger U, Gauch R et al. J Chromat, 1978; 161, 303
- [137] Torres M, Sanchis V et al. Environ Mnvirion Microbiol, 1986; 51(1):209
- [138] Mayer V W, Legator MS. J Agric. Food Chem, 1969; 17, 454
- [139] Fishback, Henry et al. J AOAC, 1973; 56, 767