

## 霉菌毒素致突变致癌性作用机制研究进展\* (综述)

谈幸之 罗雪云 卫生部食品卫生监督检验所 (100021)

霉菌毒素是自然界中广泛存在的真菌的Ⅱ相代谢产物,对人和动物表现出多种毒效应。在这今发现的许多霉菌毒素中,已确认黄曲霉毒素(Aflatoxins,AFs)、杂色曲霉毒素(Sterigmatocystin,ST)、赭曲霉毒素(Ochratoxin A,OA)以及其他如黄天精、环氯素、皱褶青霉素、展青霉素、青霉素是致癌剂。其他几种霉菌毒素如镰刀菌属产生的毒素具有致突变性。AFB<sub>1</sub>是迄今发现的最强的致癌剂之一,它在食品中的广泛污染已引起了全世界的普遍关注并对其进行大量的研究,但对其他致突变性霉菌毒素却知之甚少。本文综述了致突变性霉菌毒素近几年的研究进展,就其在食品中的污染状况、对人类的致癌危险性、作用机制等作一简要介绍。

### 1 致癌性霉菌毒素

#### 1.1 黄曲霉毒素(Aflatoxins,AFs)

##### 一般介绍

AFs是由黄曲霉和寄生曲霉在许多农作物如花生、棉花、种子、玉米、坚果等,在田间生长和贮藏过程中产生的有毒的致癌性代谢产物(如AFB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>等),在这组毒素中,AFB<sub>1</sub>毒性最强、产毒量最大。近几十年对其毒性、生物学和生化效应方面的研究最为广泛,对AFG<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>和AFB<sub>2</sub>的研究则很有限。曾有报导,奶牛食用了AFB<sub>1</sub>污染的饲料后,牛乳中出现其羟基化代谢产物AFM<sub>1</sub>,因而牛乳中AFM<sub>1</sub>污染也成为人类健康的大敌。<sup>[1,2]</sup>AFs的致癌潜力引起了人们的普遍关注。Newberne和Rogers早在1981年就报道,给大鼠每日饮食中加入1μg/kg的AFB<sub>1</sub>,连续喂饲2年,肝癌发生率高达10%,<sup>[3]</sup>其后许多流行病学和动物实验都证明AFs与人类癌症密切相关,许多物种如大鼠、鱈鱼、猴、鸭等都对AFs敏感,因而AFs是一种对人类健康构成严重威胁的强致癌剂。<sup>[4]</sup>

##### 人类食物中AFs污染状况

Jelinek<sup>[5]</sup>综述了世界范围内食品和饲料中AFs的污染状况,发现AFs存在于许多农作物中,如玉米、花生、棉籽、水稻、阿月浑子、坚果、南瓜子、油菜籽、椰子、柠檬、胡桃、无花果等,其中花生、玉米、坚果、棉籽的污染较为严重。美国1978~1983年间对玉米作物的监测结果表明,AFs的含量在5~20μg/kg以上,而其他谷类作物则在20μg/kg以下,花生的AFs虽然在20μg/kg以下,但污染范围十分广泛。牛奶和乳制品中AFM<sub>1</sub>的污染也十分普遍。其他农作物如无花果、柠檬、葡萄干、调味品等AFs污染水平较低。另外不适当的贮藏条件如高温、高湿能造成适宜于霉菌生长和产毒的环境,<sup>[5]</sup>曾有过农作物如水稻、薯类、无花果、胡桃、调味品等受高水平AFB<sub>1</sub>污染的报道,可能与在贮藏过程中被污染有关。<sup>[4]</sup>

##### AFs与人类癌症的关系

许多动物实验表明,AFB<sub>1</sub>是迄今发现最强的一种致癌因子。然而AFs在人类癌变过程中的作用由于乙肝病毒(HBV)的感染而变得复杂化。<sup>[6]</sup>流行病学研究表明,某些地区人群膳食中AFs水平与原发性肝癌(Primary Hepatocellular Carcinoma,PHC)的发生率呈正相关。这些地区包括中国、肯尼亚、莫桑比克、菲律宾、斯威士兰、泰国和南非的Transkai。<sup>[7~9]</sup>但据报道,这些地区HBV的感染和流行也与PHC的发生率相关。<sup>[10]</sup>在PHC低发区的美国东南部各州居民膳食中AFs水平却很高,<sup>[11]</sup>因而一度有人认为,HBV感染是PHC的首要原因。<sup>[10]</sup>但最近的研究表明,PHC的发病机理中AF的暴露水平较HBV的感染和流行更为重要。例如斯威士兰男性HBV的感染没有地区差异,而PHC的发病率却与每一地区AFs的暴露水平显著相关。<sup>[12,13]</sup>在PHC发病率最高的我国辽宁省抚顺市,人群膳食中AFB<sub>1</sub>水平与PHC的死亡率呈显著正相关,而乙肝表面抗原阳性却与PHC死亡率无关。<sup>[7]</sup>在南非和莫桑比克,10年的监测结果表明,降低人群膳食中AFs水平,HBV感染和PHC发病率均呈下降趋势。<sup>[6]</sup>在AFs和HBV两因素对PHC发病机理的作用上产生诸多分歧的原因,是尚不能估计人群中AFB<sub>1</sub>的实

\* 本项目受国家自然科学基金和卫生部青年科学基金资助

际暴露水平。<sup>(4)</sup>目前已采用敏感的免疫学方法监测人体中的 AFBs 及其代谢产物。<sup>(14~16)</sup>最近几年通过对膳食中 AFB<sub>1</sub>及其代谢产物 AFM<sub>1</sub>的分析,以及对人体 AFB-DNA 加合物和 AFB-蛋白加合物的分析,已有了肝癌高发区人群接触 AFB 的证据,<sup>(9,17,18)</sup>并证明该地区人群中体液中 AFBs 代谢产物、DNA 加合物和蛋白加合物的含量均与 PHC 的发病率显著相关。<sup>(8,9,19,20)</sup>但尚需进行更长期的流行病学研究,从而阐明这两个因素及其他环境、遗传因素在人类 PHC 发病机理中的作用以及各因素之间相互作用的机制。

#### 作用机制

众所周知, AFBs 必须经过微粒体混合功能氧化酶代谢活化,形成 8-9 环氧化物才能发挥致癌效应。被活化的中间代谢产物一方面被转化成羟基化代谢产物排出体外,另一方面与生物大分子 DNA、RNA、蛋白质结合发挥其毒性,致癌和致突变效应。许多研究表明, AFB<sub>1</sub>的活化代谢产物与 DNA 形成的加合物主要是亲电性攻击 DNA 的 N<sub>7</sub>鸟嘌呤位置,<sup>(21)</sup>G-C 碱基对是形成 AFB<sub>1</sub>-DNA 加合物的唯一位点。<sup>(22)</sup>Levy 和 Chantal 等分别用穿梭质粒 pS189 和 pSP189 哺乳动物细胞检测系统,对靶基因 SupF 的序列进行分析, AFB<sub>1</sub>诱发的核苷酸序列改变主要在 G-C 位点,多半是 G-C 至 T-A 的颠换,从真核细胞水平上阐明了 AFB<sub>1</sub>-DNA 加合物形成的位点及其突变的分子机制。<sup>(23,24)</sup>大量研究表明, AFB<sub>1</sub>-DNA 加合物的形成不仅具有器官特异性和剂量依赖关系,而且与动物对 AFB<sub>1</sub>致癌的敏感性密切相关: AFB<sub>1</sub>-DNA 加合物的形成与 AFB<sub>1</sub>诱发的突变和若干遗传毒效应如染色体畸变、姐妹染色单体交换和染色体重排等密切相关。<sup>(25)</sup>目前研究 AFB<sub>1</sub>-DNA 加合物在癌变过程中的作用主要集中在 AFB<sub>1</sub>对原癌基因的激活方面。<sup>(26)</sup>1985 年 Yang 等发现, AFB<sub>1</sub>特异性结合于肝癌细胞 DNA 中高分子量核苷酸序列 "... GCCGGC ..." 区域。他们同时还证实,用这种 AFB<sub>1</sub>结合的高分子量 DNA 片段转染 NIH/3T3 细胞后再接种裸鼠,引起裸鼠肿瘤。由于 GGC 编码甘氨酸的 *n-ras* 癌基因家族,因而提示 AFB<sub>1</sub>-DNA 加合物的作用在于激活原癌基因形成癌基因。<sup>(27)</sup>Tashiro 等也证实了, AFB<sub>1</sub>诱发大鼠肝癌细胞中 *c-Ha-ras* 和 *c-myc* 癌基因的表达,<sup>(28)</sup>McMahon 等报道,经 AFB<sub>1</sub>处理的大鼠肝细胞中有 *c-ki-ras* 和 *n-ras* 癌基因的表达。Wugon 等实验表明,许多肿瘤细胞 *ki-ras* 序列的第 12-14 个密码子处发生单碱基突变(主要是 G-C 至 T-A 的改变),导致癌基因的激活形成肿瘤。这一报道进一步支持了 DNA 加合物的形成导致癌基因的活化从而形成肿瘤的假说。<sup>(29)</sup>

#### 1.2 赭曲霉毒素 (Ochratoxin A, OA) 霉菌毒素致突变致癌性作用

印制研究进展(综述)——谈毒之 四零二

OAs 是由几种曲霉属和青霉属产生的一组霉菌毒素。其中 OA 毒性最大,动物实验证明它是一种较强的肾毒性物质,同时还具有肝毒性并能引起中毒动物肠炎。此外 OA 是一种免疫抑制剂和致畸因子。许多体外实验证明 OA 具有弱遗传毒性,在肝 S<sub>9</sub>存在下能增加 CHO 细胞 SCE,引起 DNA 单链断裂、程序外 DNA 合成改变等。<sup>(30)</sup>1978 年 Kanisawa 和 Suzuki 首先提出 OA 的致癌作用。他们在给小鼠喂以含高水平 OA(40 μg/kg)的饲料后,发现其肝肾肿瘤的发生率很高,<sup>(31)</sup>后来 NIH 的科学家用 F<sub>344</sub>大鼠进行了为期 2 年的实验,结果表明肾管状细胞瘤的发生率与 OA 有明显的剂量反应关系,因而认为 OA 是一种肾致癌剂。

自然界的 OA 主要存在于谷类(大麦、小麦、玉米、燕麦、裸麦)和贮藏的混合饲料中。其他农作物如大豆、咖啡、坚果等被污染的情况也有报道。<sup>(5)</sup>食品中的 OA 主要存在于发霉的奶酪、鱼、猪油、奶粉和面包。此外动物制品中 OA 的残留也是令人担心的问题。<sup>(32)</sup>

目前, OA 对人类肿瘤的发病机理尚不清楚。长期以来 OA 被认为与居住在斯堪地纳维亚和巴尔干地区人群中流行的肾病密切相关,这些地区膳食中 OA 水平和人群血浆中 OA 的水平均较其他地区高。<sup>(33)</sup>OA 诱发肾肿瘤的机制也不太清楚, OA 中毒动物的生化损伤主要包括肝糖元浓度改变,磷酸化酶系统和线粒体呼吸系统损伤和脂质过氧化反应增强。OA 是一种蛋白质合成抑制剂,更准确地说它是苯丙氨酸-tRNA 合成酶的特异性竞争抑制剂。有报道, OA 能够抑制肾磷酸烯醇式丙酮酸激酶的活性。这种抑制作用是通过影响肾脏编码该酶的 mRNA 实现的。OA 另一个独特的性质是与血浆白蛋白或其他蛋白质非共价结合,而不与 DNA 和 RNA 结合。OA 这种与细胞表面受体相互作用的能力是否导致了细胞原癌基因的激活有待于进一步研究,<sup>(34)</sup>据报道经 OA 处理的雌性小鼠,其体内 NK 细胞活性显著下降,其中 OA 与该细胞内的免疫调节剂和受体的相互作用是导致 NK 细胞活性下降的重要原因之一。但这种相互作用是否导致肾肿瘤的形成尚待研究。<sup>(35)</sup>

#### 1.3 杂色曲霉毒素 (Sterigmatocystin, ST)

ST 是 AFB<sub>1</sub>生物合成过程中的重要前体,是由曲霉属和青霉属产生的。虽然对实验动物, ST 的致癌性较 AFB<sub>1</sub>小 10 ~ 100 倍,但几种体外测试系统均发现其有致突变性。<sup>(36)</sup>该毒素广泛存在于食品中,谷类(如大米、小米、玉米)咖啡、豆类、奶酪等食物受污染的情况已有报道。<sup>(5)</sup>此外, ST 还在我国食管癌高发区河南省林县的腌制食品和原发性肝癌高发区英桑比克的食物中发现。<sup>(37,38)</sup>虽然 ST 在人类癌变过程中的作用是非直接的,但由于 ST 在食品中广泛存在和与 AFB<sub>1</sub>相同的作用

方式,即攻击 DNA 的 N<sub>7</sub>鸟嘌呤位置,其致癌作用尚需在直接暴露于 ST 的癌症高发区和低发区进一步研究证实。

## 2 致突变性霉菌毒素及其潜在危害

### 2.1 单端孢霉毒素类霉菌毒素 (Trichothecene

染频繁,因而对人和动物具有潜在危害。<sup>[37]</sup>

关于 TCTCs 的慢性毒效应最普遍的问题是其是否具有致癌性。早期研究表明 TCTCs 没有致突变性,但 T-2 毒素具有弱遗传毒性。<sup>[39]</sup>最近研究表明 T-2 毒素能在不同细胞系中诱发染色体畸变,增加姐妹染色单体交换频率和微核率。<sup>[40,41]</sup>另外 B 型 TCTCs 包括雪腐镰刀菌烯醇、脱氧雪腐镰刀菌烯醇 (DON) 和 3-乙酰基-DON 也能引起 V<sub>79</sub> 细胞染色体畸变。<sup>[42]</sup>动物实验表明,给大鼠喂以 5 ~ 15 μg/kg.d 的 T-2 毒素,经过 12 ~ 27.5 个月后可发现少数消化道和脑部的良、恶性肿瘤。若再延长染毒时间,则可诱发前胃上皮细胞癌;<sup>[40]</sup> Schiefer 在喂以 1.5 ~ 3.0 μg/kg.d T-2 毒素的小鼠身上观察到其致癌和促癌作用;<sup>[42]</sup> Corrier 和 Norman 最近证实喂饲 T-2 毒素的小鼠其鼠肉瘤、艾氏腹水瘤和黑色素瘤的发生率和瘤重均显著高于对照组。<sup>[43]</sup>由此得出 T-2 毒素可能有弱的致癌效应。李铭新等在我国食管癌高发区河南省林县几个村庄的食管癌病人及其家属食用的主粮玉米中检测到高水平的 TCTCs,如 T-2 毒素、雪腐镰刀菌烯醇、DON、3-乙酰-DON、15-乙酰-DON 等。并且该地区 TCTCs 的含量与食管癌的发生率呈正相关,<sup>[40,41]</sup> TCTCs 在人和动物突变和癌变过程中的作用尚需进一步阐明。

从生化角度来说, TCTCs 是一组较强的蛋白抑制类真菌毒素,依靠其倍半萜结构作用于翻译过程的不同阶段。<sup>[10,34]</sup>此外 TCTCs 还可能通过与细胞膜的相互作用损伤细胞。<sup>[44]</sup> TCTCs 与一些免疫调节剂和细胞受体的相互作用被认为可能是引起免疫抑制作用的机制之一。<sup>[45]</sup>

### 2.2 串珠镰刀菌产生的霉菌毒素

串珠镰刀菌是侵害玉米的常见真菌之一,它常可从两个食管癌高发区我国河南省林县和南非的 Transkei 地区食物和饲料中分离到。这两个地区玉米受污染的水平与食管癌的发生率显著相关。<sup>[46]</sup>目前正在对从该地区玉米

中分离到的串珠镰刀菌毒素的毒性及致癌潜力进行深入研究,已从中分离到一种较强的致突变剂镰刀菌素 C (Fusarin C) 和两种促癌性霉菌毒素 Fumonisin B<sub>1</sub> 和 B<sub>2</sub> (即 FMB<sub>1</sub> 和 FMB<sub>2</sub>)。<sup>[47,48]</sup>虽然 FC 的致癌作用尚未被证实,但 FC 经代谢活化后,其 Ames 试验显示出致突变性。<sup>[49]</sup>此外 Fumonisin B<sub>1</sub> 和 B<sub>2</sub> 在 Ames 试验中

### 2.3 链格孢菌属产生的霉菌毒素 (Alternaria mycotoxins)

链格孢菌是存在于腐败的植物包括许多蔬菜和水果中最常见的真菌之一。在世界上几个食管癌高发区经常可分离到由这种链格孢菌产生的霉菌毒素,其中某些毒素具有致突变性。<sup>[51~53]</sup>链格孢菌产生的毒素包括二苯并吡喃酮型毒素如链格孢酚 (AOH)、链格孢酚甲基乙醚 (AME)、链格孢菌素、四氨基酸类代谢物如细交链孢菌酮酸 (Tenazonic acid, TA) 和二萜嵌苯衍生物如细格孢毒素 I、II、III。链格孢菌 A 型的粗提物 Ames 试验阳性;<sup>[54]</sup> AME、二萜嵌苯衍生物体外试验显示有致突变性;<sup>[51,55]</sup> AOH 和 TA 没有致突变性,但由于 TA 的化学结构易于形成亚硝胺,其致癌潜力也是不容忽视的。虽然尚未对这类霉菌毒素在人类食品中的污染状况进行普遍调查,但 Jelinek 报道某些毒素如 AME 和 TA 等在苹果和马铃薯制品中的含量很高,对人类健康将构成潜在的威胁,需引起足够的重视。<sup>[5]</sup>

## 3 未来研究方向

进一步阐明除 AFB<sub>1</sub> 外的其他致突变、致癌性霉菌毒素的作用机制。

进行更广泛的流行病学研究,证明霉菌毒素在人类癌变过程中的作用,包括: OA、ST、TCTC 和其他诱变剂和促癌剂的作用。

各霉菌毒素之间的交互作用。

霉菌毒素与其他环境诱变剂、致癌剂和膳食因子的交互作用。

## 4 参考文献

- 1 Gullen JM, et al. Carcinogenicity of dietary aflatoxin M1 in male fischer rats compared to aflatoxin B1. cancer res, 1987, 47: 1913 ~ 1917
- 2 Van Egmond HP, et al. Mycotoxins in dietary

- products. Elsevier, New York 1989b, 272
- 3 Newberne PM, et al. Animal toxicity of major environmental mycotoxins, in: RC Shark (Ed) Mycotoxins and nitroso compound. Environmental risks. I. CRC press. New York. 1981, 1:177 ~ 216
  - 4 CAST. Mycotoxins, economic and health risk. council of agricultural science and technology (CAST), Task force rep, No.116, CAST, Ames, IA, 92
  - 5 Jelinek CF, et al. Worldwide occurrence of mycotoxins in food and feed. J Assoc of anal chem. 1989, 72: 223 ~ 230
  - 6 Hsieh DPH, et al. Potential human health hazards of mycotoxins, in: SK Natori (Eds) Mycotoxins and phycotoxins'88. Elsevier, Amsterdam, 1989, 69 ~ 80
  - 7 Yeh Fs, et al. Hepatitis B virus, aflatoxin and hepatocellular carcinoma in southern Guangxi. Cancer res, 1989, 49: 2506 ~ 2509
  - 8 Yu SZ, et al. The aflatoxins and contaminated water in the etiological study of primary liver cancer. in: SK Natori (Eds), Mycotoxins and phycotoxins'88. Elsevier, Amsterdam, 1989, 37 ~ 44
  - 9 Zhu JQ, et al. Correlation of dietary aflatoxin B1 levels with excretion of AFM1 in human urine. Cancer res, 1987, 47: 1848 ~ 1852
  - 10 Beasley VR, et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma, in: GN Vyas (Eds), Viral hepatitis and liver disease, Grune and Stratton, New York, 1984, 209 ~ 224
  - 11 Stoloff L, et al. Aflatoxin as a cause of primary liver cell cancer in USA. Nutr cancer, 1983, 5: 165 ~ 186
  - 12 Van Rensberg SJ, et al. Hepatocellular carcinoma and dietary aflatoxin in Mozambique and Transkei. Br. J. cancer, 1985, 51: 713 ~ 726
  - 13 Peer FX, et al. Aflatoxin exposure, hepatitis B virus infection and liver cancer in Swaziland. Int. J. cancer, 1987, 39: 545 ~ 553
  - 14 Gamer RC, et al. Monitoring aflatoxin exposure at a macromolecular level in human with immunological method. in: SK Natori (Eds) Mycotoxins and phycotoxins'88. Elsevier, Amsterdam 1989; 29 ~ 35
  - 15 Wilkinson AP, et al. Analysis of UK sera for aflatoxin by enzyme linked immunosorbent assay. Hum toxicol, 1988, 7: 353 ~ 356
  - 16 Wild CP, et al. Aflatoxin in human breast milk by immunoassay. Int. J. cancer, 1987, 40: 328 ~ 398
  - 17 Groopman JD, et al. Do aflatoxin-DNA adduct measurement in human provide accurate data for cancer risk assessments? IARC. sci. publ, 1988, 89: 55 ~ 62
  - 18 Gan LS, et al. Serum albumin adduct in the molecular epidemiology of aflatoxin carcinogenesis. Carcinogenesis, 1988; 9: 1323 ~ 1325
  - 19 Antrup H, et al. Aflatoxin exposure measured by urinary excretion of AFB1-guanine adduct and hepatitis B virus infection in area with different liver cancer incidence in Kenya. Cancer res, 1987, 47: 3430 ~ 3433
  - 20 Groopman JD, et al. Aflatoxin metabolism in human detection of metabolites and nucleic acid adduct in urine by affinity chromatography. Proc. natl. acad. sci. (U.S.A.), 1985, 82: 6492 ~ 6496
  - 21 Benasutti MS, et al. Mapping and binding site of aflatoxin B1 DNA systematic analysis of the reactivity of AFB1 with guanine in different DNA sequence. Biochemistry, 1988, 27: 472 ~ 481
  - 22 Croy Rg, et al. Identification of the principle aflatoxin B1-DNA adduct formed in vivo rat liver. Proc. natl. acad. sci. (U.S.A.), 1978, 75: 1745 ~ 1749
  - 23 Levy DD, et al. Sequence of specificity of AFB1-induced mutations in plasmid replicated in xeroderma pigmentosum and DNA repair proficient human cells. Cancer res, 1992, 52: 5668-5673
  - 24 Chantal C, et al. Shuttle vector on mutagenesis by AFB1 in human cells: Effect of sequence context on the SupF mutational spectrum. Mutate res, 1994, 306: 143 ~ 151
  - 25 Wagon Gn, et al. Molecular and cellular events associated with aflatoxin-induced hepto

- carcinogenesis. Abstract of a plenary lecture at the 7th international IUPAC symposium on mycotoxins and phycotoxins, Tokyo;1988
- 26 Beer DG, et al. Proto-oncogen activation during chemically induced hepatocellular in rodent. *Mutate res*, 1989, 220; 1 ~ 10
  - 27 Yang DD, et al. Dose dependency of AFB1 binding on human high molecular weight DNA in the activation of proto-oncogene. *Environ health perspect*, 1985; 62; 231 ~ 238
  - 28 Tashiro FS, et al. Expression of the c-Ha-ras and c-myc gene in AFB1-induced hepatocellular carcinoma. *Biochem. biophys. res. commun*, 1986, 138: 858 ~ 864
  - 29 McMahan G, et al. Characterization of c-ki-ras and n-ras oncogenes in AFB1-induced rat Liver tumors. *Proc. natl. Acad. sci. (U.S.A.)*, 1990. 87: 1104 ~ 1108
  - 30 Kuiper-Goodman T, et al. Risk assessment of the mycotoxin ochrotoxin A. *Biol. environ. sci*, 1989. 2; 179 ~ 248
  - 31 Kanisawa M, et al. Induction of renal and hepatic tumors in mice by ochrotoxin A. *Gann*, 1988. 69: 599 ~ 600
  - 32 Hult K, et al. Analysis and dynamics of ochrotoxin A in biological system. in: PS Steyn (Eds). *Mycotoxins and phycotoxins*. Elsevier, Amsterdam, 1986; 365 ~ 376
  - 33 Pepelinjak S, et al. The mycotoxicological chain and contamination of food by ochrotoxin A in the nephropathic and non nephropathic area in Yugoslavia. *Mycopathologia*, 1985, 90: 147 ~ 153
  - 34 Kiessling KH, et al. Biochemical mechanism of action of mycotoxins. *Pure appl. chem*, 1986. 58: 327 ~ 338
  - 35 Luster MI, et al. Selective immunosuppression in mice of natural killer cell activity by ochrotoxin A. *Cancer red*, 1987; 47: 2259 ~ 2263
  - 36 Mori H, et al. Genotoxic effect of a variety of sterigmatocystin-related compounds in the hepatocyte/DNA-repair test and the salmonella microsome assay. *Mutate res*, 1986; 173: 217 ~ 222
  - 37 Zhang RF, et al. *Aspergillus versicolor* and sterigmatocystin might be related to genesis of gastric cancer. Abstract 7th IUPAC international symposium on mycotoxins and phycotoxins, Tokyo: 1988
  - 38 Van der Watt JJ, et al. Sterigmatocystin, in: I.F.H. Purchase(Ed) *Mycotoxins*, Elsevier, New York, 1977,368 ~ 382
  - 39 Ueno Y, et al. Trichothecenes, chemical, biochemical and toxicological aspects. Elsevier, New York; 1983;313
  - 40 李铭新, 等. T-2 毒素的致突变性和致癌性. *中华肿瘤杂志*, 1988, 10;326 ~ 329
  - 41 Hsia CC, et al. Natural occurrence and clastogenic effects of nivalenol deoxynivalenol, 3-acetyl-nivalenol, 15-acetyl-deoxynivalenol in corn form from high risk area of esophageal cancer. *Cancer detect prev.*, 1988,13: 79 ~ 86
  - 42 Schiefer H, et al. Effect of low level, longterm oral exposure of T-2 toxin in CD-1 mice, *Food chem toxicol*, 1987, 25: 593 ~ 601
  - 43 Corrier DE, et al. Effect of T-2 mycotoxins on tumor susceptibility in mice. *Am.J. vet. res.*, 1988, 49: 2147 ~ 2150
  - 44 Bunner DL, et al. Alteration of multiple cell membrane functions in L-6 myoblasts by T-2 toxin, an important mechanism of action. *Toxicol. appl. pharmacol* 1988, 92:113 ~ 121
  - 45 Holt PS, et al. Immunosuppressive and enhancing effect of T-2 toxin on murine lymphocyte activation and interleukin-2 production. *Immunopharmacol immunotoxicol*, 1988, 10; 365 ~ 385
  - 46 Marasas WFO, et al. Primary liver cancer and esophageal basal cell hyperplasia in rats caused by fusarium moniliforme. *Int.J.cancer*, 1984, 34; 383 ~ 387
  - 47 Gelderblom WCA, et al. Structure elucidation of fusarin C, a mutagen produced by fusarium moniliforme. *J.chem. soc. commun*, 1984a; 122 ~ 124
  - 48 Gelderblom WCA, et al. Fumonisin, novel mycotoxins with cancer promoting activity produced by fusarium moniliforme. *Appl. environ. microbiol*, 1988, 54; 1806 ~ 1811

(下接第 36 页)