

TRAINING FOR THE HEALTH SECTOR

[Date ...Place ...Event...Sponsor...Organizer]

MYCOTOXINS

霉菌毒素

Children's Health and the Environment

WHO Training Package for the Health Sector

World Health Organization

www.who.int/ceh

学习目标

- ❖ 了解一些儿童疾病与霉菌毒素暴露的相关性
- ❖ 描述霉菌毒素暴露途径
- ❖ 讨论与毒素有关疾病的预防方法

大纲

- ❖ 案例分析
- ❖ 暴露途径
- ❖ 毒素相关疾病
- ❖ 诊断和治疗
- ❖ 气候变化起到的作用
- ❖ 预防、补救、教育
- ❖ 卫生保健提供者角色

案例分析：学校爆发

155 /452 名美国小学儿童在吃完学校午餐**15**分钟后患病

主要症状:

- 88%出现腹部痉挛
- 62%出现呕吐
- 62%出现头痛
- 39%出现恶心



WHO

案例分析：现病史

- ❖ 还有谁患病了？ —————→ 很多同学
- ❖ 症状是什么时候开始的？ —————→ 今天下午12:30
- ❖ 症状是在哪出现的？ —————→ 自助餐厅

案例分析：学校爆发

- ❖ 疾病与午餐吃得墨西哥卷有关联
- ❖ 下一步你会怎么做？

???

案例分析：鉴别诊断

由于潜伏期短，下面的每一项都应该考虑到：

- ❖ 金黄色葡萄球菌（预成型的毒素）
- ❖ 蜡样芽胞杆菌（呕吐毒素）
- ❖ 重金属（铜、锡、镉、铁、锌）
- ❖ 自然毒素（呕吐毒素 = 脱氧菱镰菌醇 (DON)）

案例分析：学校爆发

- ❖ 墨西哥卷与发生在6个不同州的**15**次其他爆发有关
- ❖ 两家公司的**200**万磅墨西哥卷被召回

案例分析：学校爆发

- ❖ 来自6个州的1700名小学儿童在学校餐厅用完午餐后的15分钟到2小时后出现呕吐
- ❖ 午餐（墨西哥卷）包含0.3ppm的呕吐毒素

霉菌和蘑菇

- ❖ 都是真菌
- ❖ 均包含一些有毒品种
- ❖ 举例：
 - 鹅膏菌
 - 产生有毒毒素
 - 食用后4-7天可能导致死亡
 - 死亡率5-10%



霉菌毒素

- ❖ 霉菌：真菌
- ❖ 毒素：自然产生的毒物
- ❖ 霉菌产生的自然产物，当通过自然途径以低浓度进入高等脊椎动物体内时，引起毒性反应
- ❖ 350-400种已知的霉菌毒素

霉菌毒素的进化

- ❖ 可能是防御昆虫、微生物、线虫、食草动物和人类的一种方式
- ❖ 真菌或霉菌的“化学防御系统”



霉菌产生的化学物质

霉菌毒素与人类疾病有关联，可引起急性和慢性损坏

- ❖ 霉菌毒素
 - 黄曲霉毒素
 - 单端孢霉烯
 - 赭曲霉毒素和橘霉素
 - 其它
- ❖ 葡聚糖
(细胞壁组成成分)
- ❖ 挥发性有机化合物
(刺激)



暴露途径

- ❖ 食用带有毒素的食品或饮用带有毒素的饮品
- ❖ 在潮湿的室内区域呼吸发霉的空气
- ❖ 皮肤吸收

Mold growing on a wooden headboard in a room with high humidity



儿童有什么不同？

身材矮小
呼吸更加靠近
低地面

肺部正在发育



空气吸入
量增加

WHO

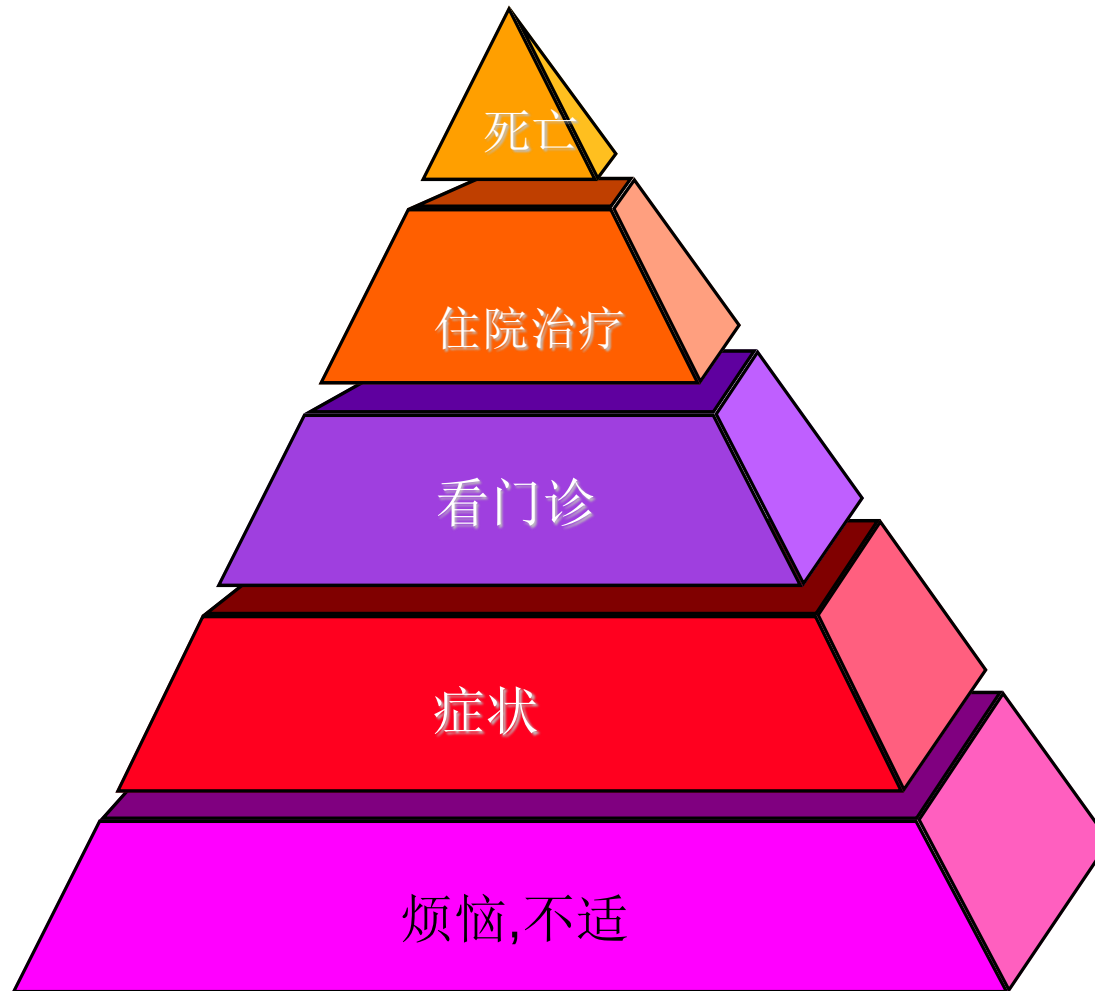
与霉菌毒素暴露相关的 结果

- ❖ 食物中毒和呕吐（呕吐毒素）
- ❖ 黄曲霉毒素中毒（黄曲霉毒素）
- ❖ 再生障碍性贫血（骨髓衰竭）和出血（单端孢霉烯族毒素类）
- ❖ 急性肺出血
- ❖ 癌症（黄曲霉毒素）
- ❖ 出生缺陷（伏马菌素）

黄霉菌毒素中毒

- ❖ 急性高剂量暴露（非洲、亚洲）：
 - 呕吐
 - 腹痛
 - 肝炎
 - 死亡
- ❖ 成人致死剂量: 10-20 mg
 - ❖ 慢性低剂量暴露：
 - 生长受限

有害影响



WHO

动物实例：单端孢霉烯族毒素类导致的出血

- ❖ 首例报告的霉菌毒素中毒在马身上（乌克兰）
- ❖ 大量马匹死于胃肠道出血
- ❖ 马匹食用了被葡萄穗霉属霉菌严重污染的干草

动物实例：单端孢霉烯族毒素导致的出血

食物中毒性白细胞缺乏症(ATA)

- 首次于1913年在远东西伯利亚出现
- 在1942年至1948年间至少导致100000名俄国人死亡
- 在嘴、喉咙、鼻子、胃和肠道中出现坏死溃疡
- 鼻子、嘴、胃肠道和肾脏出血
- 与食用存放在过去一年冬天雪里的粮食（小麦和玉米）有关
- 粮食被镰刀菌素和葡萄穗霉素污染

婴儿急性肺出血



Etzel

- ❖ 新的数据显示与暴露于发霉室内环境相关
- ❖ 孢子表面的霉菌毒素可能导致毛细血管脆性
- ❖ 进一步的研究正在进行

癌症

- ❖ 黄曲霉毒素是一种致癌物质(Group 1)
 - 增加患肝细胞癌的风险
- ❖ 伏马菌素与食道癌有关
 - 国际癌症研究机构

Group B2

先天畸型

伏马菌素与神经管畸形有关联

- 在有关妇女食用墨西哥面饼的研究中发现



WHO

食品中霉菌毒素的毒性和生物效应

霉菌毒素	主要食物	菌种	健康影响	LD ₅₀ (mg/kg)
黄曲霉毒素	玉米、花生、无花果、树坚果(黄曲霉毒素M1 (牛分泌的黄曲霉毒素B1代谢产物)、牛奶、奶制品	黄曲霉 寄生曲霉	肝毒性 致癌	0.5 (狗) 9.0 (小鼠)
环匹阿尼酸	奶酪、玉米、花生、Rodo小米	黄曲霉 黄灰青霉	抽搐	36 (大鼠)
脱氧菱镰菌醇	谷类	禾谷镰刀菌	呕吐、拒食	70 (小鼠)
T-2 毒素	谷类	拟分枝孢镰刀菌	食物中毒性白细胞缺乏症	4 (大鼠)
麦角胺	黑麦	麦角菌	神经毒性	-

食品中霉菌毒素的毒性和生物效应

霉菌毒素	主要食物	菌种	健康影响	LD ₅₀ (mg/kg)
伏马菌素	玉米	串珠镰刀菌	食管癌	?
赭曲霉素	玉米、谷类、 咖啡豆	鲜绿青霉 赭曲霉	肾毒性	20-30 (大鼠)
棒曲霉素	苹果汁、腐烂 的苹果	扩展青霉	水肿、出血,可 能是癌症	35 (小鼠)
青霉震颤素	核桃	黄灰青霉	震颤	1.05 (小鼠)
杂色曲霉素	谷类、咖啡豆、 奶酪	杂色曲霉	肝毒性 癌症	166 (大鼠)

食品中霉菌毒素的毒性和生物效应

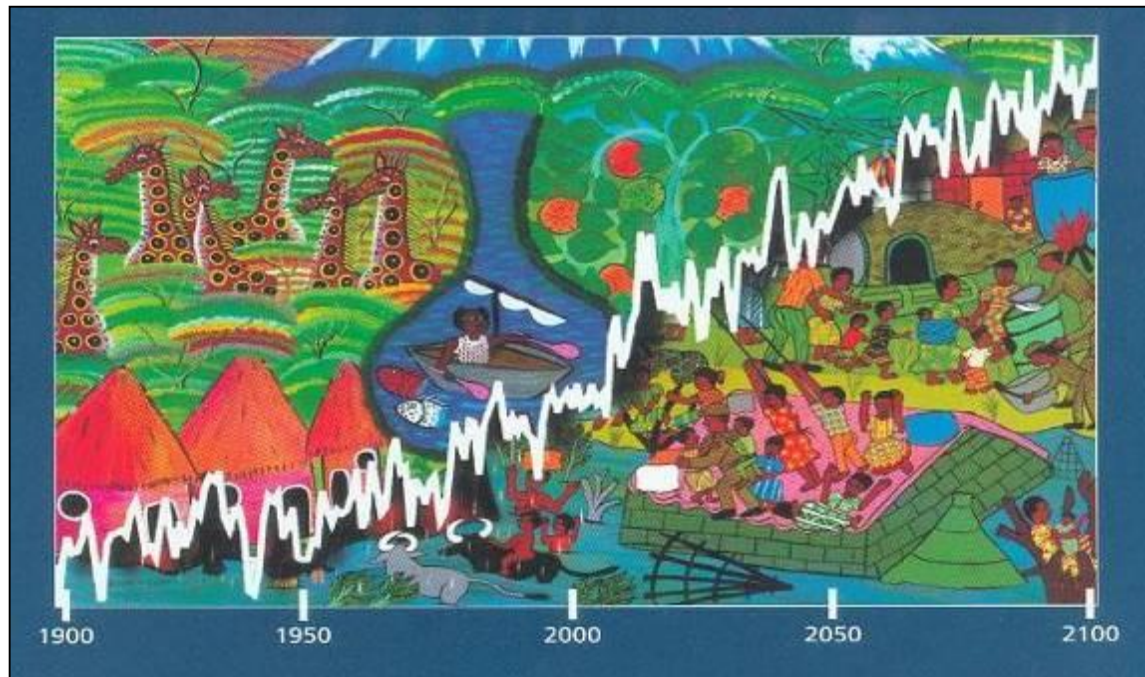
霉菌毒素	主要食物	菌种	健康影响	LD ₅₀ (mg/kg)
细交链孢菌 酮酸	蕃茄酱	链孢菌	抽搐、出血	81 (雌性小鼠) 186 (雄性小鼠)
玉米烯酮	玉米、大麦、小麦	禾谷镰刀菌	雌激素	实际无毒性

正在研究的其它影响作用

- ❖ 病态建筑物综合症：居住在发霉的室内环境中。
症状包括：
 - ❖ 疲劳
 - ❖ 头痛
 - ❖ 注意力不能集中
- ❖ 很多纯微生物毒素在体内外与神经毒性有关，比如：
 - ❖ 镰刀菌素 (伏马菌素 B1, 脱氧雪腐镰刀菌烯醇)
 - ❖ 葡萄穗霉属(葡萄穗霉毒素 G)
 - ❖ 曲霉属真菌(赭曲霉素A)
 - ❖ 青霉菌属 (赭曲霉素A, verrucosidin)

气候变化与霉菌毒素

- ❖ 黄曲霉毒素可能随着气候的继续改变变得更加普遍
- ❖ 年幼儿童最脆弱



气候变化致使曲霉暴露增加

- ❖ **极端降水,风暴和洪水**
营造湿润条件, 促进真菌生长
- **干旱**
减少了植物种植, 引发更多的真菌污染
- ❖ **气温上升**
促进真菌生长



其它生物性源性毒物

毒物

来源

相关食物

鱼肉毒

鞭毛藻类

热带鱼

贝类毒素:

鞭毛藻类

贝类

麻痹性

神经毒性

腹泻

引起遗忘的

各种有毒的植物

谷物、蜂蜜

吡咯里西啶生物碱
组胺

腐败菌

鱼类、奶酪

其它毒物举例：贝类中毒增加

- ❖ 由藻类产生的耐热毒素
- ❖ 在某个地区突然增加（“爆发”）
- ❖ 四方面症状：
 - 麻痹的(蛤蚌毒素、膝沟藻毒素)
 - 腹泻 (冈田酸、inophysistoxin)
 - 神经毒性 (短裸甲藻毒素)
 - 引起遗忘的 (软骨藻酸)
- ❖ 麻痹性中毒具有高死亡率

与贝类相关的藻类毒素

综合症	症状	毒素	藻类
记忆缺失性贝毒	窒息、呕吐、腹泻、头痛、癫痫、短期记忆丧失	软骨藻酸	尖刺拟菱形藻
腹泻性贝毒	腹泻、呕吐、腹痛、恶心(可能会持续好几天)	冈田酸	Dynophysis acuta Dynophysis acuminata Dynophysis fortii
神经性贝毒	感觉异常、冷热温度敏感性颠倒,肌痛和眩晕(通常比较温和)	短裸甲藻毒素	Ptychodiscus brevis
麻痹性贝类中毒	刺痛,手指和嘴唇麻木,头晕眼花,惊人的,说话语无伦次,呼吸麻痹	蛤蚌毒素 膝沟藻毒素	Alexandrium (Gonyaulux) catenella Alexandrium tamarensis

干预

❖ 减少霉菌经空气暴露:

- 保持室内干燥
- 在24小时内解决所有泄漏和清理洪水
- 不在室内吸烟

❖ 减少黄曲霉毒素经食物暴露:

- 保护农作物在生长和收获后存储中不接触水
- 不吃可看见霉菌的谷物
- 通过电脑模型预测霉菌毒素水平

洪水后干预

- ❖ 破伤风疫苗
- ❖ 食品和水安全
- ❖ 卫生设施和卫生
- ❖ 停电
- ❖ 一氧化碳
- ❖ 动物和昆虫
- ❖ 清除霉菌和真菌毒素
- ❖ 电气危险
- ❖ 重返淹没的建筑



Centers for Disease Control and Prevention

预防、补救和教育

- ❖ 保护儿童和孕妇避免食入或吸入曲霉毒素
 - 食物（尤其是谷物）
 - 水源污染、房屋发霉
 - 妇女补充叶酸
- ❖ 保护农作物
 - 生长
 - 收获之后
- ❖ 教育
 - 社区领导
 - 消费者知识

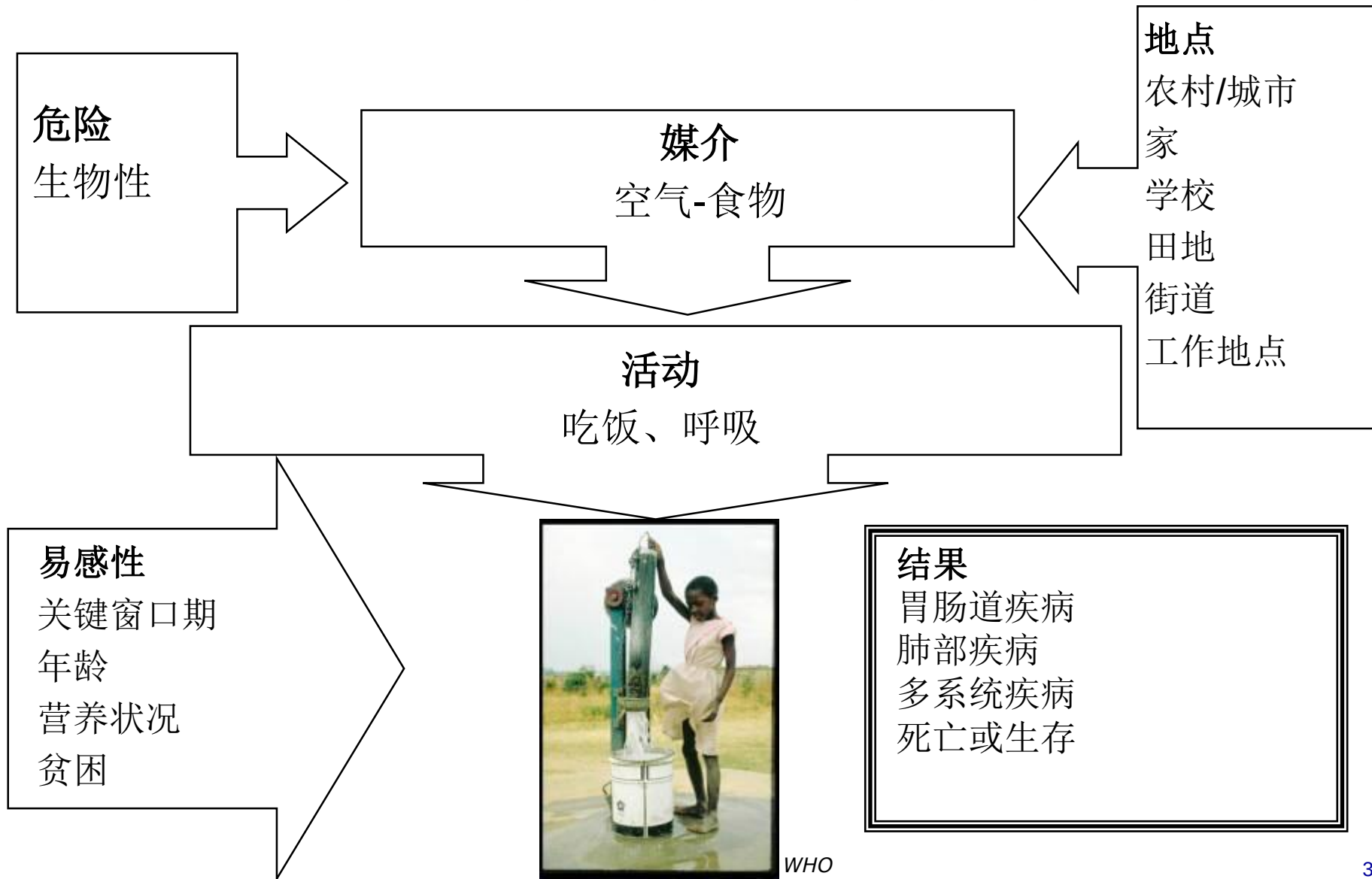


霉菌毒素减少对健康的益处

	黄曲霉素减少	单端孢霉烯族毒素减少	镰刀菌素减少
癌症	++		+
呼吸系统疾病		+	+
出生缺陷			+
心理健康		+	
胃肠道症状	+++	+++	

+++ 极强证据, ++ 强证据, + 有些证据

儿童和青少年所处的复杂环境



卫生专业人员的重要角色

- ❖ 做研究和发布结果
 - 发现哨点病例
 - 鼓励以社区为基础的干预
- ❖ 获取儿童环境暴露史
- ❖ 诊断与治疗
- ❖ 教育
 - 患者与家庭
 - 同事与学生
- ❖ 倡导
- ❖ 提供好的榜样



获取暴露史：可能用到的问题

食品、家庭和习惯

- 食用发霉谷类？
- 食用贝类？
- 父亲或者母亲吸烟吗？
- 家里的水被破坏或者霉菌污染了吗？

文化历史

文化习俗

父母工作

- 父母的工作是什么？
- 与农业有关吗？
谷物是家里自己种植和储存的？

讨论要点

ACKNOWLEDGEMENTS

WHO is grateful to the US EPA Office of Children's Health Protection for financial support that made this project possible and for some of the data, graphics and text used in preparing these materials for a broad audience.

Further support was kindly provided by the UK Department of Health.

First draft prepared by Ruth A. Etzel, MD PhD (WHO)

With the advice of the Working Group Members on the Training Package for the Health Sector: Cristina Alonzo MD (Uruguay); Yona Amitai MD MPH (Israel); Stephan Boese-O'Reilly MD MPH (Germany); Stephania Borgo MD (ISDE, Italy); Irena Buka MD (Canada); Ernesto Burgio (ISDE, Italy); Lilian Corra MD (Argentina); Ligia Fruchtengarten MD (Brazil); Amalia Laborde MD (Uruguay); Jenny Pronczuk MD (WHO) Christian Schweizer TO (WHO/EURO); Kathy Shea MD (USA).

Reviewers: Dr Huw Brunt (UK), Prof Gary Coleman (UK), Dr Raquel Duarte-Davidson (UK), Dr Elaine Lynch Farmery (UK), Alison M Good BSc Dip Med Tox MSc (UK), Dr Mark Griffiths (UK), Dr John Thompson (UK), Dr Laura Yates (UK)

WHO Project coordination: Ruth A. Etzel, MD PhD
Marie-Noël Bruné, MSc

Latest update: October 2011 (H. Graczyk, L. Tempesta)

DISCLAIMER

- ❖ The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.
- ❖ The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.
- ❖ The opinions and conclusions expressed do not necessarily represent the official position of the World Health Organization.
- ❖ This publication is being distributed without warranty of any kind, either express or implied. In no event shall the World Health Organization be liable for damages, including any general, special, incidental, or consequential damages, arising out of the use of this publication
- ❖ The contents of this training module are based upon references available in the published literature as of its last update. Users are encouraged to search standard medical databases for updates in the science for issues of particular interest or sensitivity in their regions and areas of specific concern.
- ❖ If users of this training module should find it necessary to make any modifications (abridgement, addition or deletion) to the presentation, the adaptor shall be responsible for all modifications made. The World Health Organization disclaims all responsibility for adaptations made by others. All modifications shall be clearly distinguished from the original WHO material.

本翻译工作受国际儿科学会（IPA）、中国女医师协会儿童健康专业委员会以及中华医学会儿科学分会委托

此部分内容由 首都儿科研究所附属儿童医院

李涛 翻译

由 北京大学第一医院

姚弥 校对

2014年8月