

雪卡毒素的研究现状

吴燕燕¹ 郝志明^{1,2} 陈胜军¹ 岑剑伟¹ 李来好¹

(1. 中国水产科学研究院南海水产研究所, 广东 广州 510300; 2. 湛江海洋大学, 广东 湛江)

摘要:为给预防雪卡毒素引起的食物中毒提供借鉴,对雪卡毒素的来源、化学结构和性质、引起中毒的症状和对人类的危害进行了综述。提出了预防雪卡毒素中毒的措施:减少进食珊瑚鱼,一餐中只吃少量食用珊瑚鱼;不要进食鱼的头、肝、生殖部分、肠及卵等含毒素较多部位;进食珊瑚鱼时不要喝酒或进食果仁,因为一旦中毒,症状会变得更严重;曾经雪卡毒素中毒的人再次中毒的机会较大,症状会更严重,要戒吃珊瑚鱼。雪卡毒素今后的研究方向为雪卡毒素毒理学研究,雪卡毒素制备方法的研究,雪卡毒素检测方法的研究,建立雪卡毒素安全预警体系,雪卡毒素拮抗剂研究。

关键词:水产品;鱼肉毒素;有害物质;安全措施

Review of studies on ciguatoxin

WU Yan-yan, HAO Zhi-ming, CHEN Sheng-jun, CEN Jian-wei, LI Lai-hao

(South China Sea Fisheries Research Institute, Guangdong Guangzhou, 510300, China)

Abstract: In order to prevent food poisoning evoked by ciguatoxin, the sources, chemical structure, properties, poisoning symptoms and the hazard to humans of ciguatoxin were summarized. The measures to guard against ciguatoxin were put forward: reducing intake of coral fish, taking only a little edible coral fish in a meal; don't eat the toxin-accumulated head, liver, gonad, intestines and spawns of the fish; don't drink wine or eat nuts with the fish. The symptoms will be more serious in case of poisoning. Those who have been poisoned should refrain from coral fish because they were apt to be poisoned again. The future research objects about ciguatoxin will mainly be focused on the poisoning mechanism, preparation methods, measuring methods, establishing the precaution system and the antagonistic agents of ciguatoxin.

Key word: Aquatic Product; Ciguatoxin; Hazardous Substances; Security Measures

最近,粤港等地先后发生多起因进食珊瑚鱼类的食物中毒事件。中山市小榄镇,在一个婚宴上,因为进食“老虎斑”等海鱼,200多人出现头晕、乏力、恶心、呕吐、腹泻等中毒症状。汕头市有59名市民吃石斑鱼引起中毒。江门市有16人因进食红曹鱼而发生中毒。香港也一再出现市民吃珊瑚鱼引起中毒的事件。由于缺乏认识,一些人错误地认为海鱼有毒。其实这些食鱼中毒事件,主要是由雪卡毒素引起的,这种毒素不为大家所熟悉。本文对雪卡毒素的来源、理化特性和危害、雪卡毒素中毒作用机理、药理学、快速检测技术和毒素利用等方面的研究进行综述,以为预防该类毒素引起的食物中毒提供借鉴。

1 雪卡毒素的起源与结构性质

1.1 雪卡毒素的来源 雪卡毒素(ciguatoxin),是西加鱼毒的一种,主要来自于一种涡鞭藻——冈比尔盘藻(*Cambierdiscus toxicus*),是该藻产生的毒素,该毒素能耐受高温。冈比尔盘藻主要生活在珊瑚礁周围,也附着在其它海藻上,在太平洋、大西洋中分布很广。其它微藻如 *Prorocentrum concavum*、*P. Lima*、*Ostreopsis siamensis*、*O. ovata* 和 *O. Lenticularis* 等也能产生雪卡毒素^[1-6]。

1.2 雪卡毒素的转移 雪卡毒素可以通过食物链和中毒者亲子代繁殖2条途径进行传递,影响其它生物。鱼类进食了生长于海洋礁石、珊瑚区域含有雪卡毒素的海藻后,体内就会带有雪卡毒素。同一

基金项目:农业部无公害标准资助(06029);广东省科技计划项目资助(2003C32803)。

作者简介:吴燕燕 女 副研究员

This work was supported by Environment-friendly Standard of the Ministry of Agriculture and the Science and Technology Plan of Guangdong, Province China.

海域中的鱼群所含毒素水平不同,较大的食肉鱼含有的毒素量较大,通过食物链毒素逐级传递和积累,最终传递给人类^[1,4,7]。

鱼类在产卵前储备体内的脂肪,这就存在着成鱼会将体内脂溶性的雪卡毒素转移到卵中的可能性,实验证实,当感染雪卡毒素的成鱼肌肉中含有的毒素 $<0.04\mu\text{g/g}$ 时,在鱼卵中的积蓄大于 $0.08\mu\text{g/g}$,雪卡毒素能从成鱼转移到下一代,并不断地积累^[7]。

1.3 雪卡毒素的结构与性质 雪卡毒素是20世纪60年代夏威夷大学 Scheuer 教授从毒爪哇裸胸鲷 (*Gymnothorax javanicus*) 肝脏中提取发现的,是一类聚醚类毒素,属神经毒素^[5]。由13个连续连接成阶梯状的醚环组成,醚环的大小包括有5、6、7、8、9元环,整个骨架具有反式/顺式的立体化学特征。在各环的顶部和底部之间有交替变化的氧原子,每个醚氧原子组成毗邻环之间的原子桥,分子式为 $\text{C}_{60}\text{H}_{88}\text{O}_{19}$,相对分子量为1112(见图1)。它是一种无色、耐热、非结晶体,极易被氧化的物质,能溶于极性有机溶剂如甲醇、乙醇、丙酮,但不溶于苯和水^[8,10]。

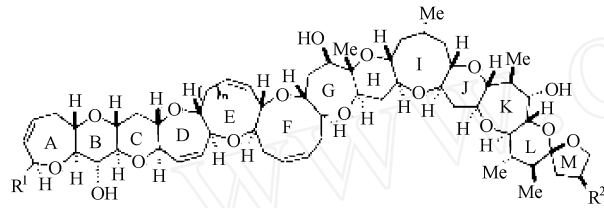


图1 雪卡毒素的结构

Murata M 和 Satake M 使用与雪卡毒素有关的鱼的提取物进行研究^[11-14],表明雪卡毒素是一个很强的钠通道激活毒素,能增强细胞膜对钠离子的通透性,产生强的去极化,引起神经肌肉兴奋性传导发生改变,如使机体释放大量去甲肾上腺素,或促进植物神经介质的释放,影响对温度的感觉,使中枢神经对体温的调节不敏感。给小鼠口服给药后解剖发现,小鼠心肌和微血管骨皮细胞肿胀,血液不畅,而心肌细胞收缩加强,造成心脏机能损害,出现急性心力衰竭^[15]。由雪卡毒素引起的症状比较复杂,尚不能用钠通道机理来解释发病机理,所以中毒机理有待进一步研究。

2 雪卡毒素对人类的危害和预防措施

2.1 雪卡毒素对人类的危害 在热带和亚热带地区每年有超过2万人因误食被雪卡毒素污染的海鱼而中毒,死亡率在0.1%~4.5%,严重中毒者身体虚弱,较难恢复健康。食入 $0.1\mu\text{g}$ 的雪卡毒素可使一个成年人致病。

含有雪卡毒素的鱼类大约有400种,对人类产生食品安全隐患的主要是珊瑚鱼,如红斑鱼、老虎斑鱼、苏眉鱼、龙趸鱼、东星斑鱼、西星斑鱼、豹星斑鱼、燕尾星斑鱼、老鼠斑鱼、蓝瓜子斑鱼等。雪卡毒素对鱼类自身没有危险,毒素会慢慢积聚,越大的珊瑚鱼,含有毒素也越多。雪卡毒素在鱼的肝、内脏和生殖腺含量最高,肌肉和骨骼中含量相对较低。如新西兰鲷鱼肝脏中的毒素含量比肌肉高50倍,而海鳗肝脏中的毒素含量比肌肉高达100倍。

雪卡毒素为神经毒,不易被胃酸破坏,具有抑制钙离子作用,低浓度有较强不可逆的胆碱酯酶抑制作用,增强肌肉和神经细胞中钠离子的穿透性。高浓度则出现对心脏的直接效应。中毒后经过2~10h,甚至30h的潜伏期,可出现消化系统、神经系统和心血管系统症状,并伴有特异性温度感觉倒错等特征。按毒性程度可分为4级:猛毒,摄入有毒鱼肉200g即能致死;强毒,产生严重的运动神经麻痹,不可起立;轻毒,产生轻度知觉或运动麻痹;微毒,症状轻或不显毒性。

由于目前尚缺乏雪卡毒素中毒的简便检测手段,可据临床表征做出确认^[16]。

(1) 消化系统表现 患者进食有毒海鱼,经过2~10h后出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻,部分患者口中有金属味。易误诊为急性胃肠炎或食物中毒。

(2) 神经系统表现^[17] 患者中毒后首先出现口唇、舌、咽喉发麻或有针扎感,2~3d后身体感觉异常:蚁爬感、搔痒、痛温感觉倒错,其中搔痒感及特异性温度感觉倒错持续2~3周。严重者有抽搐、动作失调。其中温度感觉倒错具有特征性,可与急性胃肠炎、细菌性食物中毒作鉴别。

(3) 心血管系统表现 中毒病人会出现窦性心动过缓(40~50次/min)、休克,或心动过速(100~200次/min)、血压降低等。

(4) 一般表现 畏寒、头晕眼花、关节肌肉酸痛、失眠^[15,17]。

大多数中毒者病程2~3周均可康复,但有的病人在数年内处于“过敏状态”,进食无毒海鱼甚至饮酒都能引起症状复发。雪卡毒素中毒急性死亡病例发生于血液循环破坏或呼吸衰竭。

2.2 雪卡毒素中毒的预防 由于目前对雪卡毒素尚没有可靠的检测手段,中毒后没有特效的治疗方法,所以对雪卡毒素应以预防为主^[18-21]。

(1) 减少进食珊瑚鱼。一餐中只吃少量食用珊瑚鱼。(2) 不要进食鱼的头、肝、生殖部分、肠及卵等含毒素较多部位。(3) 进食珊瑚鱼时不要喝酒或进食果仁,因为一旦中毒,症状会变得更严重。(4) 曾

经雪卡毒素中毒的人再次中毒的机会较大,症状会更严重,要戒吃珊瑚鱼。

3 雪卡毒素研究展望

雪卡毒素的毒性非常强,老鼠的半数致死量(LD₅₀)为0.25~4 μg/kg^[22-27]。由于被雪卡毒素污染的水产品感观、味道和香气都没有什么异常,因此人们常常因误食而中毒。这是雪卡毒素在水产品安全性上备受关注的焦点。目前亟需开展的研究主要有以下几个方面。

3.1 雪卡毒素的毒理学研究 雪卡毒素的毒理学作用尚不清楚。需要研究雪卡毒素对鱼类和人类心脏、中枢神经、内分泌系统、生殖系统等的作用,对钠通道和神经介质的影响,通过标记示踪,进行药代动力学的研究,为雪卡毒素的中毒机理和毒素评价提供理论依据,同时寻找治疗雪卡毒素中毒的有效方法。

3.2 雪卡毒素制备方法的研究 借鉴贝类毒素、河豚毒素的提取制备方法,运用现代生物工程技术,从天然或培养的剧毒冈比甲藻细胞和含有雪卡毒素的鱼类中提取雪卡毒素纯品^[5,13,27,28]。人工合成将有利于大量获得高纯度的雪卡毒素,目前人工合成雪卡毒素的研究已成为国际研究的热点^[14,22,25]。

3.3 雪卡毒素检测方法的研究 不同季节、不同鱼类中雪卡毒素的含量是不同的,为了保证鱼类食用的安全性,需要建立合适的雪卡毒素的检测技术。至今尚未有一个快速的、可信赖的方法从水产品中检测雪卡毒素。

目前国内外主要采用小鼠生物法^[13,15],小鼠生物法是根据标准毒剂量与死亡时间的回归曲线定量检测体内的含毒。小鼠生物法测定步骤主要是:(1)制备不同浓度的雪卡毒素样品:取鱼肉或肝脏匀浆,加入3倍量丙酮萃取,分离浓缩,加入90%甲醇溶液溶解,在分液漏斗中加入正己烷萃取,取下层萃取液减压浓缩,用25%乙醇溶液溶解,乙醚萃取,萃出液减压浓缩至干,以氯仿甲醇溶液(1+1)溶解并定容,分装于样品瓶,减压浓缩并用氮气吹干。在生理盐水中加入1%~5%吐温-60,溶解样品,浓度以每毫升注射液含有40~200 mg乙醚萃出物(干重)为准。(2)对小白鼠经口或腹腔给药(剂量0.1~0.5 ml)。观察48 h内受试小白鼠的中毒症状和死亡率,得到的雪卡毒素毒性结果用小鼠单位表示,即20 g体重小鼠死亡的最小毒素剂量为1小鼠单位。小鼠生物法的缺点是目前很难得到雪卡毒素的标准品。

目前已使用间接竞争抑制性酶联免疫吸附法快

速测定河豚毒素^[29],氚标记 PbT_{αβ} 作为特异探针检测赤潮污染的贝类毒素,应借鉴这些方法研究气相色谱法、高效液相色谱法、免疫检测等方法能否定量检测鱼体中含有雪卡毒素,研究雪卡毒素的快速检测方法,制定相应检测标准。

3.4 建立雪卡毒素安全预警体系 由于雪卡毒素对鱼类没有明显的毒性作用,这种毒素不能通过加热、冷藏或晒干等办法清除,所以 HACCP 等质量安全体系不能控制海洋毒素对人类的危害,需要尽快进行水产品(珊瑚鱼)可能导致中毒的统计分析及它是否已被雪卡毒素污染的定性危害评估,进行雪卡毒素中毒案例的样品收集分析,风险评估,加强进口鱼类的入境检疫,加强鱼类雪卡毒素的监测,在此基础上建立雪卡毒素安全预警体系,及时预报和控制含有雪卡毒素鱼类的流通、食用。

3.5 雪卡毒素拮抗剂的研究 许多新药理活性物质都来自海洋生物毒素,能否用雪卡毒素开发 TTX 拮抗剂,是目前国外学者研究的问题。最近日本学者利用人工合成的西加鱼毒(CTX)的片段做为半抗原,从而制备 CTX-3 的抗体。雪卡毒素抗体的研究意义重大,是今后的研究方向。

参考文献

- [1] 陈冀胜. 海洋生物毒素研究近况[C]. 全国首届海洋生物活性物质学术讨论会论文集. 1996.
- [2] Murata M. The structure of maitotoxin[J]. Am Chem. Soc. 1993,115(5):2060-2062.
- [3] Nakajima I, Oshima Y, Yasumoto T. Toxicity of benthic dinoflagellates in Okinawa[J]. Bull Jpn Soc Sci Fish, 1981, 47: 1029-1033.
- [4] Bagnis R, Kuberski T, Laugier S. Clinical observations on 3,009 cases of ciguatera (fish poisoning) in the South Pacific[J]. American Journal of Tropical Medical Hygiene. 1979, 28(6): 1067-1073.
- [5] Scheuer P J. Ciguatera: Isolation and chemical nature[J]. Science. 1967, 155: 1267-1268.
- [6] 沈月新. 水产食品学[M]. 北京: 中国农业出版社, 2000,10.
- [7] Jamie R Colman, Marie- Yasmine Bottein Dechraoui, Robert W Dickey, et al. Characterization of the developmental toxicity of Caribbean ciguaterins in finfish embryos[J]. Toxicon. 2004,44:59-66.
- [8] 陈常英,丁晓琴. 西加毒素(CTX)的电子结构及构效关系研究[J]. 物理化学学报,2004,4:307-312.
- [9] Richards W G. Quantum Pharmacology[M]. 2nd Ed: Butterworths,Co Ltd. 1983, 153.
- [10] Park D L. Evolution of methods for ciguatera toxins in fish[J]. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology,1994,136:1-20.
- [11] 宋杰军,毛庆武. 海洋生物毒素学[M]. 北京:科学技术出版社. 1996:373-384.
- [12] Satake M, Ishibashi Y, Legrand A M, et. al. Isolation and

- [13] Yasumoto T, Murata M. Seafood poisonings in tropical regions[J]. Sedai Japan. Tohoku University. 1993, 93:1-74.
- [14] Satake M, Murata M, Yasumoto T, et. al. The structure of CTX3C, a ciguatoxin congener isolated from cultured *Gambierdiscus toxicus* [J]. Tetrahedron Lett, 1993, 34: 1975-1978.
- [15] Lewis R J. Negative inotropic and arrhythmic effects of high doses of ciguatoxin on guinea pig atria and papillary muscles [J]. Toxicom, 1988, 26(7) :639.
- [16] 廖清高, 隋敏生, 陈纪平. 雪卡毒素中毒 25 例临床分析[J]. 中国实用内科杂志, 2001, 21(2) :87-88.
- [17] 程维明, 程习之, 王福林, 等. 中毒急救指南[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1994, 257.
- [18] Collop J H, Pon E W. Ciguatera—a review[J]. Hawaii Med J, 1992, 51(4) :91-99.
- [19] Tachibana K. Structural studies on marine toxins[Z]. Ph D Dissertation University of Hawaii, 1980.
- [20] Zhao X, Pike B R, Newcomb J K, et al. Maitotoxin induces calpain but not caspase-3 activation and necrotic cell death in primary septo-hippocampal cultures [J]. Neurochemical Research, 1999, 24(3) :371.
- [21] Kenshu Fujiwara, Atsushi Takemura, Akio Murai, et al.

- [22] Masahiro Hirama, Tohru Oishi, Hisatoshi Uehara, et al. Total synthesis of ciguatera toxin CTX3C [J]. Science, 2001, 294:1904.
- [23] Arena P, Levin B, Fleming L E, et al. Neuropsychological effects in chronic ciguatera fish poisoning [J]. Hamful Algae, 2004, 3(1):51-60.
- [24] Ruff T A. Ciguatera in the Pacific: a link with military activities [J]. Lancet, 1989, 1:201-203.
- [25] Shimizu Y, Chou H N, Bando H. Structure of brevetoxin A (GB-1) the most potent toxin in the Florida red tide organism. [J]. Am Chem Soc, 1986, 108:514-515.
- [26] Dechraoui M Y, Naar J, Pauillac S, et al. Ciguaterotoxins and brevetoxins, neurotoxic polyether compounds active on sodium channels [J]. Toxicon, 1999, 37:125-143.
- [27] Arcila H H, Castello N A, Mendoza A J. Ten cases of ciguatera fish poisoning in Yucatan [J]. Rev invest Clin, 1998, 50(2):149-152.
- [28] Koh J, Wie M B, Gwag B J, et al. Staurosporine-induced neuronal apoptosis [J]. Exp Neurol, 1995, 135:153-159.
- [29] 王健伟, 罗雪云, 计融, 等. 间接竞争抑制性酶联免疫吸附试验测定毒鱼中河豚毒素的研究 [J]. 卫生研究, 1997, 26(2):106-109.

中图分类号:R15;S917.1 文献标识码:E 文章编号:1004-8456(2005)06-0540-04