

# 扇贝毒素 pectenotoxins (PTXs) 研究进展

刘仁沿, 梁玉波\*

(国家海洋环境监测中心, 大连 116023)

**摘要:** 扇贝毒素 (pectenotoxins, PTXs) 是一类聚醚大环内酯结构的脂溶性海洋生物毒素, 是由海洋甲藻中的鳍藻属 *Dinophysis* spp. 的几个种产生的, 1984 年首次从日本的养殖扇贝 *Patinopecten yessoensis* 中发现鉴定, 具有很高的小鼠腹腔注射致死毒性。近年发现的地理区域不断扩大, 我国尚属空白。就这一毒素的结构、来源生物、毒性、携带生物、地理分布、降解代谢及风险评估等研究现状作一系统综述, 并分析展望了今后我国藻毒素研究的重点方向。

**关键词:** 扇贝毒素 pectenotoxins; 毒性; 分布; 风险

## Advances in pectenotoxins studies: a review

LIU Renyan, LIANG Yubo\*

National Marine Environmental Monitoring Center, Dalian 116023, China

**Abstract:** The advances made in studies of pectenotoxins (PTXs), including the chemical structures, source organisms, toxicities, geological distribution, occurrence and metabolism in marine organisms, and risks associated with PTX-contaminated seafood, were reviewed. PTXs, are a group of cyclic polyether-lactone toxins first detected in the cultured Japanese scallop *Patinopecten yessoensis* in 1984. Up to now, around 20 different PTXs have been identified from algae and shellfish samples. Some PTX toxins, like PTX-2, are mainly found in algae, and other PTX toxins are supposed to be their metabolites in shellfish or artifacts produced during the sample preparation process. PTXs are mainly produced by toxic dinoflagellates in Genus *Dinophysis*, including *D. acuta*, *D. fortii*, *D. acuminata*, *D. caudata*, *D. norvegica*, *D. rotundata*, *D. infundibulus* and *D. sacculus*. PTX-2 is the major toxin produced by the toxic *Dinophysis* spp.. Recently, PTX-1, PTX-11 and PTX-12 also have been detected in phytoplankton samples containing *Dinophysis* cells. Filter-feeding shellfish could accumulate PTXs produced by toxic *Dinophysis*, and PTXs have been widely detected in mussels, scallops and clams collected from countries in Asia, Europe, Australia and America. Metabolism and depuration of PTXs in shellfish depend upon the shellfish species. In the greenshell mussel *Perna canaliculus* collected from New Zealand, PTX-2 produced by *D. acuta* is mainly transformed into PTX-2 seco acid (PTX-2sa) and 7-*epi*-PTX-2 seco acid (7-*epi*-PTX-2sa). But in the Japanese scallop *Patinopecten yessoensis*, PTX2 would be oxidized into PTX-1, PTX-3 and PTX-6. PTXs have a low diarrhoeic potential, but show high haptotoxic effects in mice. The LD50 value of PTX-2 determined by the mice intraperitoneal injection method is 219 µg/kg. Despite the high intraperitoneal injection toxicity, the oral toxicity of PTX toxins is relatively low. The LD50 value of PTX-2 determined by the oral administration method in mice is over 5000 µg/kg. To protect seafood consumers, regulation for PTXs in shellfish products have been proposed and adopted by many countries. The European Community Reference Laboratory suggested that PTX-2 content in edible portion of shellfish should be no more than 16 µg/100g wet weight. Generally, shellfish contaminated by PTXs was considered low risk due to the relatively low oral toxicity and the transformation of PTX toxins in shellfish, which would significantly decrease their toxicity. In China, 16 species of *Dinophysis*, including 5 toxic species, have been identified along the coast of China based on the results of phytoplankton investigation. And some toxic species, like *D. fortii* in the Bohai Sea and *D. caudata* in the South

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目(40876055); 国家 908 专项资助项目(908-01-ZH3)

**收稿日期:** 2009-09-16; **修订日期:** 2010-03-05

\* 通讯作者 Corresponding author. E-mail: ybliang@nmemc.gov.cn

China Sea, have formed algal blooms. However, works on PTXs and other lipophilic phycotoxins are still limited in China. So far there is little knowledge on PTX toxins produced by *Dinophysis* spp., but PTX1 has been detected in shellfish samples. Based on the review, further studies on phycotoxins in China are suggested, including preparation of toxin standards, toxicity and toxicological studies of new phycotoxins, and ecological studies of *Dinophysis* blooms, to protect the health of seafood consumers.

**Key Words:** pectenotoxins; toxicity; distribution; risk

双壳贝类是主要的国际水产品贸易项目。我国是水产养殖大国,许多经济贝类是重要的水产养殖品种。近年来在世界范围内,藻毒素对包括我国在内的沿海国家的水产养殖业,特别是贝类养殖造成了严重损失。一直以来腹泻性贝毒(diarrhetic shellfish poisoning, DSP)包括软海绵酸(Okadaic Acid, OA)及其衍生物鳍藻毒素(*Dinophysis* Toxins, DTXs)、虾夷扇贝毒素(Yessotoxins, YTXs)、扇贝毒素(Pectenotoxins, PTXs)等,但这些毒素组分在化学结构、毒理机制、分析方法等方面存在较大差异,因此,2004年3月FAO/IOC/WHO在Dublin召开的关于双壳贝类中的生物毒素工作会议上,重新按化学结构将主要由贝传递的毒素分为8组,包括Pectenotoxin、Azaspiracid、Brevetoxin、Cyclic imines、Domoic acid、Okadaic acid、Saxitoxin和Yessotoxin<sup>[1]</sup>。扇贝毒素Pectenotoxins,含有7个小环醚联结成的长链状结构、并由分子内酯化反应形成的大环内酯化合物。近年来,关于它的存在报道和地理分布区域不断增加,引起了广泛的关注和研究。

最近由于发现PTXs对几株人癌细胞的选择性潜在细胞毒性而再度成为研究热点<sup>[2-4]</sup>。深入研究海洋生物中的PTXs对于更好的了解这类毒素的产生,为相关领域的基础科学研究以及人类健康风险和海产品安全评估提供理论基础是非常重要的。

本文就这一毒素PTXs的化学结构、来源生物、携带生物、地理分布、降解代谢、毒理作用机制、剂量响应关系、风险评估以及我国PTXs的存在等研究现状做一系统综述。并对今后我国海产品安全及PTXs贝毒重点研究方向进行了分析展望。

## 1 化学结构

扇贝毒素PTXs是一类具有大环内酯结构的环多醚化合物。PTX-1—PTX-7和PTX-10最初都是从日本扇贝中发现的<sup>[5-6]</sup>。PTX-1的结构是1984年首次从日本养殖虾夷扇贝(*Patinopecten yessoensis*)中分离鉴定的第一个PTXs化合物<sup>[7-9]</sup>。迄今为止已从世界各地微藻和贝中发现了20多种PTXs组分结构(图1)。PTX-2是唯一由*Dinophysis fortii*产生的此类化合物,其他大多数PTXs同系物则是PTX-2在贝中生物转化或提取过程中的人为转化产物<sup>[8-12]</sup>。这类化合物的绝大部分结构变化发生在C-7位的差向立体异构和C-43位置甲基的氧化,PTX-2连续的氧化产物包括RaCH<sub>2</sub>OH(PTX-1)、RaCHO(PTX-3)和RaCOOH(PTX-6)<sup>[9,13]</sup>。PTX-1被认为是PTX-2降解转化为PTX-6的中间产物<sup>[14]</sup>。由于不能得到足够的含有毒素的生物材料限制了PTX-5和PTX-10的结构研究<sup>[6]</sup>。Pectenotoxin-2 seco acid(PTX-2sa)和它的差向立体异构体7-epi-pectenotoxin-2 seco acid(7-epi-PTX-2sa)以及AC1是内酯环打开的酸性组分结构,最初是从爱尔兰的*D. acuta*和新西兰绿贻贝(*Perna canaliculus*)中发现鉴定的<sup>[6,15-16]</sup>。PTX-11是PTX-1的异构体,第1次在来自新西兰的*D. acuta*中发现<sup>[17-19]</sup>。

最近证实酸催化导致PTXs的螺旋异构化,并产生众多的异构体<sup>[17]</sup>。研究表明PTX-1和PTX-6可以在酸催化下,通过环打开再重新闭合,在A/B环系统的螺环骨架碳上发生立体差向异构化反应;PTX-1的变化产物是一对差向立体异构体PTX-4和PTX-8,而PTX-6的变化产物是一对差向立体异构体PTX-7和PTX-9<sup>[5,17]</sup>。

PTXs是一类结构复杂、异构体众多的天然海洋生物活性物质,随着精密仪器的发展完善和结构研究的不断深入,更多的系列化合物被发现,如PTX-2b、PTX-2c、PTX-11b、PTX-11c<sup>[17]</sup>。

2 来源生物及其 PTXs 组分

目前已报道发现的 PTXs 来源生物仅限于鳍藻属的 *Dinophysis acuta*、*D. fortii*、*D. acuminata*、*D. caudata*、*D. norvegica*、*D. norvegica*、*D. rotundata*<sup>[20-21]</sup>、*D. infundibulus*<sup>[21]</sup> 和 *D. sacculus*<sup>[22-23]</sup> 几种。表 1 是迄今为止产 PTXs 毒素的鳍藻的种类、毒素成分及地理分布。

无论是含量、频率,还是产毒藻的种类,PTX-2 是迄今在鳍藻中发现的最主要的 PTXs 类毒素组分。几乎所有发现产生 PTXs 的鳍藻都能产生 PTX-2,包括 *D. fortii*、*D. acuminata*、*D. caudata*、*D. norvegica*、*D. norvegica*、*D. rotundata*、*D. acuta* 和 *D. infundibulus*<sup>[6,14,16-21,23]</sup>,除了 *D. sacculus*。

浮游植物来源的 PTX-2 首次发现是在日本海域的 *Dinophysis fortii* 中被报道,是使用单细胞液相色谱方法发现的<sup>[24-25]</sup>。世界不同海域的 *D. fortii* 都只发现同一种组分 PTX-2<sup>[9-10,12]</sup>。

在葡萄牙有毒浮游植物中,PTX-2 也是主要的毒素组分,PTX-2sa 含量很少(只是 PTX-2 的 10%),而 7-epi-PTX-2sa 则未检出<sup>[26]</sup>。

对于 *D. acuta*,不同地理株产生的优势 PTXs 组分有很大区别。来自新西兰的 *D. acuta* 中 PTX-2 是绝对优势组分,不含 DTX-2 毒素;而来自欧洲爱尔兰西南海域的 *D. acuta* 中优势组分是 DTX-2 (53%) 和 OA (26%),以及 PTX-2 (17%)、PTX-2sa (3%) 和少量的 7-epi-PTX-2sa (1%)<sup>[27]</sup>;PTX-2 是日本株 *D. acuta* 中发现的唯一此类毒素组分<sup>[25,28]</sup>。

表 1 PTXs 产毒鳍藻 *Dinophysis* spp. 的地理分布  
Table 1 Geographical distribution of *Dinophysis* spp.

| 种名 Species             | PTXs 毒素 toxins                                                                                                                    | 地区 Region | 文献来源<br>Source of data |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------|
| <i>D. acuta</i>        | PTX-2sa(8.2pg/cell), 7-epi-PTX-2sa(4.6pg/cell), PTX-2(14pg/cell)                                                                  | 爱尔兰       | [6,15,27]              |
| <i>D. fortii</i>       | PTX-2                                                                                                                             | 意大利       | [29]                   |
| <i>D. acuta</i>        | PTX-2(107.5 pg/cell, 92.2%), PTX-2b, PTX-2sa(6.5pg/cell, 7.8%), PTX-11(64.6pg/cell), PTX-11b, PTX-11sa(1 pg/cell), PTX-13, PTX-14 | 新西兰       | [12,14,17-20,26,30]    |
| <i>D. acuminata</i>    | PTX-11(2.1pg/cell), PTX-2(25.8pg/cell), PTX-2sa(1.7pg/cell), PTX-11sa(痕量)                                                         | 新西兰       | [19]                   |
| <i>D. rotundata</i>    | PTX-2                                                                                                                             | 新西兰       | [20]                   |
| <i>D. acuta</i>        | PTX-2(48.4 pg/cell, 90%), PTX-2sa(0.5pg/cell, 10%)                                                                                | 葡萄牙       | [26]                   |
| <i>D. acuminata</i>    | PTX-2(75%), PTX-2sa(25%)                                                                                                          | 葡萄牙       | [26]                   |
| <i>D. caudata</i>      | PTX-2(130 pg/cell)                                                                                                                | 西班牙       | [31]                   |
| <i>D. acuta</i>        | PTX-2(30 pg/cell, 78%), PTX-2sa(22%)                                                                                              | 西班牙       | [29,32]                |
| <i>D. acuta</i>        | PTX-11(2.2 pg/cell), PTX-2(38 pg/cell)                                                                                            | 西班牙 加里西亚  | [33]                   |
| <i>D. acuminata</i>    | PTX-2(10.2fmol/cell), PTX-12(4.0fmol/cell)                                                                                        | 挪威        | [34]                   |
| <i>D. rotundata</i>    | PTX-2(0.9fmol/cell), PTX-12(1.5fmol/cell)                                                                                         | 挪威        | [34]                   |
| <i>D. acuta</i>        | PTX-2(3.8fmol/cell, 87%), PTX-2sa(13%), PTX-12(22.6fmol/cell)                                                                     | 挪威        | [32,34]                |
| <i>D. norvegica</i>    | PTX-2(2.0fmol/cell), PTX-12(20.4fmol/cell)                                                                                        | 挪威        | [34]                   |
| <i>D. acuminata</i>    | PTX-2(180pg/cell)                                                                                                                 | 智利        | [23]                   |
| <i>D. caudata</i>      | PTX-2, PTX-2sa                                                                                                                    | 澳大利亚      | [35]                   |
| <i>D. infundibulus</i> | PTX-2(14.8 pg/cell)                                                                                                               | 日本        | [21]                   |
| <i>D. acuminata</i>    | PTX-2(50.2 pg/cell)                                                                                                               | 日本        | [21]                   |
| <i>D. norvegica</i>    | PTX-2(67.4 pg/cell)                                                                                                               | 日本        | [21]                   |
| <i>D. norvegica</i>    | PTX-2(52.2 pg/cell)                                                                                                               | 日本        | [21]                   |
| <i>D. fortii</i>       | PTX-2(182pg/cell)                                                                                                                 | 日本        | [21,24-25,28]          |
| <i>D. acuta</i>        | PTX-2                                                                                                                             | 日本        | [25,28]                |

新西兰海域的 *D. acuta* 含有 4.7—64.6pg/cell 的 PTX-11 和 32.5—107.5pg/cell 的 PTX-2; *D. acuminata*

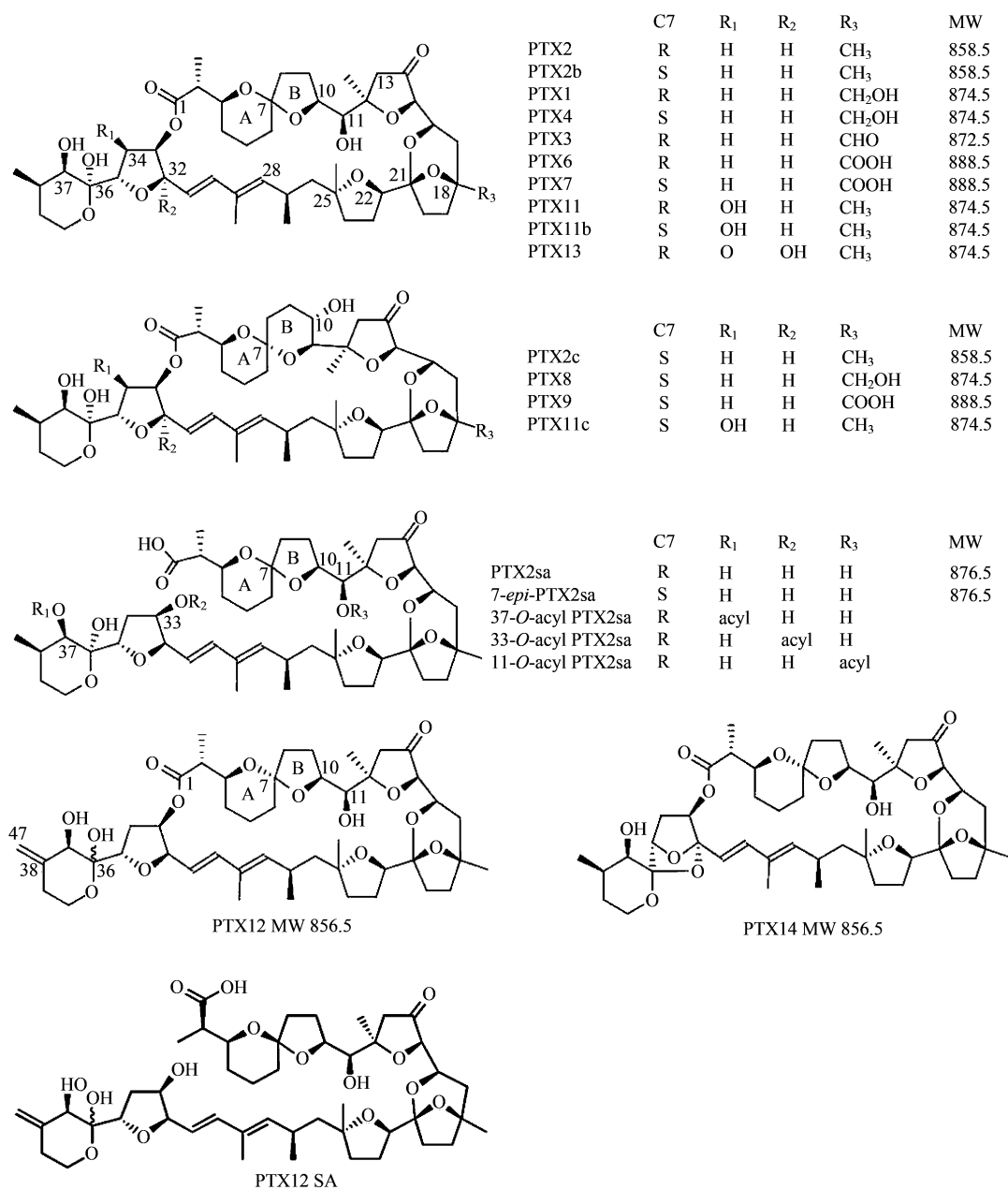


图1 PTXs 毒素的化学结构

Fig. 1 Structures of pectenotoxins

含有 0.4—2.1 pg/cell 的 PTX-11 和 2.4—25.8 pg/cell 的 PTX-2, 2 种组分的浓度均低于 *D. acuta* 中的量; 而酸化产物 PTX seco acids 的含量在 2 种藻中都很低, 约占全部 PTXs 毒素的 4%<sup>[19]</sup>。新西兰海域的 *D. acuta* 中 PTX-2sa 占全部 PTXs 的比例低于爱尔兰海域的 *D. acuta*<sup>[12,16]</sup>。

PTX-11 是新西兰海域的 *D. acuta* 的主要 PTXs 毒素成分之一<sup>[14,17,19,30]</sup>, 而在日本北海道水域的任何鳍藻中均未发现该组分<sup>[21]</sup>。

研究报道来自伊比利亚岛和法国海域的 *D. acuminata* 主要产生 OA 毒素成分, 在单细胞分离的这一地理株中从未发现过 DTX-2 和 PTXs 类毒素; 而采集于挪威和新西兰海域的 *D. acuminata* 中 PTXs 是最主要的毒素组分; 在智利北部海域的 *D. acuminata* 中 PTXs 是唯一发现的藻毒素组分; 更为引人关注的是, 来自日本北海道海域的 *D. acuminata* 的毒素成分与智利株相同<sup>[21]</sup>。

最近报道在智利北部海域的 Arica Bay 的浮游植物中含有 PTX-2 (7604 pg/L)、PTX-11 (134 pg/L) 和 PTX-2sa (39 pg/L), 水体中存在 2 种鳍藻 *Dinophysis acuminata* (2400 cells/L) 和 *Dinophysis rotundata* (200 cells/L)<sup>[36]</sup>。

2008 年首次报道在浮游植物中发现存在 PTX-1。最近对北海西部和斯卡格拉克海峡(Skagerrak, 在丹麦日德兰半岛与挪威南部之间)海域的浮游植物分析研究, 共有 4 种组分 PTX-2、PTX-11、PTX-12 和 PTX-1 被鉴定, 研究海区存在 4 种鳍藻 *D. norvegica*、*D. acuminata*、*D. rotundata* 和 *D. acuta*, PTXs 毒素组分和鳍藻种类在周边 4 个地区分布不同, PTX-1 和 *D. acuminata* 的丰度最相关。在苏格兰水域, *D. acuminata* 是绝对优势种, 主要毒素成分是 PTX-2 和 PTX-1(约占总 PTXs 的 95% 以上), PTX-11 和 PTX-12 痕量存在; 挪威水域, PTX-2 是主要组分, 其次是 PTX-1, PTX-11 和 PTX-12 痕量存在, *D. norvegica* 是主要种类, 其次是 *D. acuminata*, *D. acuta* 和 *D. rotundata* 很少量; 而丹麦水域, PTX-2 是主要组分, 其次是 PTX-1, PTX-11 和 PTX-12 痕量存在, *D. acuminata* 是绝对优势种, 其它 3 种鳍藻很少量; 在卡特加特海峡水域, PTX-12 是主要组分, 其次是 PTX-11, PTX-2 痕量存在, 优势种是 *D. norvegica* 和 *D. acuminata*, *D. rotundata* 少量存在。这是首次在有毒浮游植物中检测到 PTX-1 组分, 尚不能确定具体的鳍藻来源<sup>[37]</sup>。

来自日本海域的 *D. infundibulus* 是唯一发现含有 PTXs 类毒素的地理株, 2009 年首次报道它含有 OA、DTX-1 和 PTX-2<sup>[21]</sup>。

唯一的一例报道在挪威水域的 3 种异养甲藻 *Protoperidinium depressum*、*Protoperidinium divergens* 和 *Protoperidinium crassipes*(3 种都以捕获鳍藻为食)中发现含有 PTX-2 和 PTX-12(包括一对 36 位 R/S 非对应异构体)<sup>[34]</sup>。

有毒鳍藻产生 PTXs 毒素的生态机制尚不清楚, 这一过程的多样性极其丰富。研究显示了许多同种毒藻的不同地理株中毒素组成是不同的<sup>[17]</sup>。毒素成分的差异除了遗传因素, 可能与水体环境条件等生态因素有关。

### 3 毒性及毒理机制

PTX-1、PTX-3 和 PTX-6 具有高度肝毒性<sup>[2-3,13,22,38-39]</sup>。PTX-1 能引起肝脏坏死, 但不具有腹泻的作用<sup>[38,40]</sup>。

PTX-2 和 PTX-6 对鼠肝脏损伤的机理是有本质区别的, PTX-2 由于引起循环紊乱而在肝脏下部引起充血; 而 PTX-6 在肝内引起严重的出血。PTX-6 的这一毒理现象非常类似于用蓝藻毒素 microcystin-LR 得到的病理结果<sup>[40]</sup>。

研究显示 PTXs 对几株人癌细胞具有强烈的细胞毒性<sup>[2-3,41]</sup>。最近使用 NG108-15 和 Neuro-2a 细胞的研究也证实了 PTX-2 的细胞毒性, 而且 NG108-15 细胞更敏感<sup>[42]</sup>。以几株白血病细胞的实验表明, PTX-2 抑制端粒酶活性<sup>[4]</sup>、并通过抑制 NF- $\kappa$ B (Nuclear factor-kappa B) 快速合成活性而具有抗癌活性<sup>[43]</sup>。PTX-2 是肌动蛋白抑制剂, 因此被建议做为 p53-缺损肿瘤的化疗法的有效药剂<sup>[41]</sup>。最近对 PTX-6<sup>[44]</sup> 和 PTX-2<sup>[45-46]</sup> 的研究证实中断肌动蛋白细胞骨架可能是 PTXs 毒素关键的毒理作用功能, 尽管在分子水平的作用机制还不清楚<sup>[46]</sup>。

在动物实验中, PTX-2 具有极高的小鼠腹腔致死毒性<sup>[47]</sup>, 而口服毒性很小或没有, 这可能因为它在胃肠道内极少被吸收, 或者是在胃和肠道内快速生物转换为毒性更小的降解物, 如 PTX-2sa 等<sup>[18]</sup>; PTX-1<sup>[7-8]</sup> 和 PTX-11<sup>[30,48]</sup> 具有鼠腹腔注射毒性。PTX-2sa 无论是口服毒性还是腹腔注射毒性都很小<sup>[49]</sup>, 这表明内酯环打开的反应 (PTX-2 $\rightarrow$ PTX-2sa) 导致了 PTXs 毒性消失或减小的反应转换; PTX-2 和 PTX-2sa 在小鼠实验中都不具有腹泻的作用, 证明早期将 PTXs 归为腹泻性贝毒组是名不符实的<sup>[18]</sup>。

PTX-2sa 和 7-epi-PTX-2sa 对于 KB 细胞的细胞毒性明显低于 PTX-2 的现象, 意味着 PTXs 类毒素的环状结构是重要的毒理作用部位<sup>[12,15]</sup>。

沾污 PTXs 的贝的脂溶性萃取液, 对实验小鼠具有很高的腹腔注射致死毒性, 但口服毒性很小; 这一类

化合物并不具有诱导腹泻的毒理作用, 早期曾报道的几种 PTXs 结构导致腹泻作用, 现已证明是由于共存在贝中的腹泻性贝毒组分软海绵酸 OA (okadaic acid) 或鳍藻毒素 DTXs (dinophysistoxins) 引起的<sup>[1,50]</sup>。由于有毒的鳍藻也产生 OA 和 DTXs, 所以通常 PTXs 是与 OA 等共同存在于有毒的贝中。

#### 4 携带生物、分布及其组分结构

已报道在微藻或双壳贝中发现 PTXs 的国家有: 澳大利亚、意大利、日本、新西兰、挪威、葡萄牙和西班牙<sup>[1]</sup>、克罗地亚<sup>[22]</sup>、爱尔兰<sup>[6]</sup>、法国<sup>[51]</sup>、智利<sup>[23]</sup>、加拿大<sup>[23,52]</sup>等。表 2 是已报道发现沾污 PTXs 毒素的贝类、毒素组分及其地理分布。

表 2 PTXs 染毒贝的地理分布  
Table 2 Shellfishes contaminated by PTXs and its geographical distribution

| 贝名<br>Species     | 拉丁名<br>Science name              | PTXs 毒素 PTXs toxins                                                                                    | 地区 Region             | 来源文献<br>Source of data |
|-------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------|
| Scallop           | <i>Patinopecten yessoensis</i>   | PTX-2( < 2.0 $\mu$ g/g), PTX-6(13 $\mu$ g/g), PTX-4, PTX-7                                             | 日本                    | [5,28,53]              |
| Mussel            | <i>Mytilus galloprovincialis</i> | PTX-2sa, 7-epi-PTX-2sa, PTX-2                                                                          | 北亚得里亚海                | [6]                    |
| Mussel            | <i>Mytilus galloprovincialis</i> | 7-epi-PTX-2sa                                                                                          | 中亚得里亚海                | [54]                   |
| Mussel            | <i>Mytilus galloprovincialis</i> | 7-epi-PTX-2sa(1.2 $\mu$ g/g, HP)                                                                       | 中亚得里亚海<br>的 Kastela 湾 | [22]                   |
| Mussel            | —                                | PTX-2                                                                                                  | 北意大利                  | [29]                   |
| Mussel            | <i>Mytilus galloprovincialis</i> | PTX-2sa, AC1, 7-epi-PTX-2sa                                                                            | 亚得里亚海                 | [16]                   |
| Greenshell mussel | <i>Perna canaliculus</i>         | PTX-2(3.1%), PTX-2sa(86.6%), 7-epi-PTX-2sa(10.4%)                                                      | 新西兰                   | [6,12,15]              |
| Blue mussel       | <i>Mytilus galloprovincialis</i> | PTX-2(3.8%), PTX-2sa(88.2%), 7-epi-PTX-2sa(8.0%)                                                       | 新西兰                   | [12]                   |
| Greenshell mussel | <i>Perna canaliculus</i>         | PTX-2(193ng/g, HP), PTX-2sa(11.3 $\mu$ g/g), PTX-11(366ng/g), PTX-11sa(2.0 $\mu$ g/g)                  | 新西兰                   | [14]                   |
| Shellfish         | —                                | 7-epi-PTX-2sa, PTX-2sa                                                                                 | 克罗地亚                  | [54]                   |
| Mussel            | <i>Mytilus edulis</i>            | PTX-2sa, AC1                                                                                           | 爱尔兰西南                 | [16]                   |
| Mussel            | <i>Mytilus galloprovincialis</i> | 7-epi-PTX-2sa                                                                                          | 爱尔兰                   | [54]                   |
| Mussel            | <i>Mytilus edulis</i>            | PTX-2sa(0.6 $\mu$ g/g), 7-epi-PTX-2sa(0.2 $\mu$ g/g), PTX-2(0.1 $\mu$ g/g)                             | 爱尔兰                   | [27]                   |
| Mussel            | <i>Mytilus edulis</i>            | PTX-2(0.3 $\mu$ g/g), PTX-2sa(0.8 $\mu$ g/g), 7-epi-PTX-2sa(3.1 $\mu$ g/g), PTX-1                      | 挪威                    | [27,55]                |
| Mussel            | <i>Mytilus edulis</i>            | PTX-2(695 $\mu$ g/kg), PTX-2sas(15875 $\mu$ g/kg), PTX-12(2306 $\mu$ g/kg), PTX-12sas(1078 $\mu$ g/kg) | 挪威                    | [34]                   |
| Cockle            | <i>Cerastoderma edule</i>        | PTX-2(5 $\mu$ g/kg), PTX-2sas(190 $\mu$ g/kg), PTX-12(92 $\mu$ g/kg), PTX-12sas(92 $\mu$ g/kg)         | 挪威                    | [34]                   |
| Blue mussel       | <i>Mytilus edulis</i>            | 7-epi-PTX-2sa(0.1 $\mu$ g/g), PTX-2sa(1.3 $\mu$ g/g) (HP)                                              | 葡萄牙                   | [26]                   |
| Donax clam        | <i>Donax trunculus</i>           | PTX-2sa(4.3 $\mu$ g/g), 7-epi-PTX-2sa(0.5 $\mu$ g/g), PTX-2(0.3 $\mu$ g/g 极少)                          | 葡萄牙                   | [26,57]                |
| Cockle            | <i>Cerastoderma edule</i>        | PTX-2sa(1.0 $\mu$ g/g)                                                                                 | 葡萄牙                   | [26]                   |
| Green crab        | <i>Carcinus maenas</i>           | PTX-2sa(0.1 $\mu$ g/g)                                                                                 | 葡萄牙                   | [26]                   |
| Clam              | <i>Spisula solida</i>            | 7-epi-PTX-2sa + PTX-2sa(0.4 $\mu$ g/g), PTX-2(0.1 $\mu$ g/g 极少)                                        | 葡萄牙                   | [57]                   |
| Scallop           | <i>Pecten maximus</i>            | PTX-2sa                                                                                                | 葡萄牙里斯本                | [26]                   |
| Blue mussel       | <i>Mytilus galloprovincialis</i> | PTX-2sa(1.3 $\mu$ g/g)                                                                                 | 葡萄牙西北                 | [56]                   |
| Cockle            | <i>Cerastoderma edule</i>        | PTX-2sa(1.4 $\mu$ g/g)                                                                                 | 葡萄牙西北                 | [56]                   |
| Blue mussel       | <i>Mytilus galloprovincialis</i> | PTX-2sa                                                                                                | 葡萄牙西北                 | [56]                   |
| Shellfish         | —                                | PTX-2sa                                                                                                | 澳大利亚                  | [18]                   |
| King scallop      | <i>Pecten fumatus</i>            | PTX-2(23 $\mu$ g/kg), PTX-2sa(51 $\mu$ g/kg)                                                           | 澳大利亚                  | [58]                   |
| Razorfish         | <i>Pinna bicolor</i>             | PTX-2(13 $\mu$ g/kg), PTX-2sa(15 $\mu$ g/kg)                                                           | 澳大利亚                  | [58]                   |
| Pacific oyster    | <i>Crassostrea gigas</i>         | PTX-2(11 $\mu$ g/kg), PTX-2sa(79 $\mu$ g/kg)                                                           | 澳大利亚                  | [58]                   |
| Pipi              | <i>Donax deltoides</i>           | PTX-2(18 $\mu$ g/kg), PTX-2sa(1940 $\mu$ g/kg)                                                         | 澳大利亚                  | [35]                   |

| 续表                  |                                         |                                                                      |           |                        |
|---------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------|
| 贝名<br>Species       | 拉丁名<br>Science name                     | PTXs 毒素 PTXs toxins                                                  | 地区 Region | 来源文献<br>Source of data |
| Mussel              | <i>Modiolus proclivis</i>               | PTX-2 (270 μg/kg)                                                    | 澳大利亚      | [35]                   |
| Oyster              | <i>Saccostrea glomerata</i>             | PTX-2 (270 μg/kg)                                                    | 澳大利亚      | [35]                   |
| Mussel              | <i>Mytilus galloprovincialis</i>        | PTX-2sa (31—214 μg/kg)                                               | 西班牙       | [59]                   |
| Cockle              | <i>Cerastoderma edule</i>               | PTX-2sa (32—44 μg/kg)                                                | 西班牙       | [59]                   |
| Scallop             | <i>Pecten maximus</i>                   | PTX-2sa (50 μg/kg)                                                   | 西班牙       | [59]                   |
| Razor clam          | <i>Ensis arcuatus</i>                   | PTX-2sa (41 μg/kg)                                                   | 西班牙       | [58]                   |
| Clam                | <i>Venerupis pullastra</i>              | PTX-2sa (65 μg/kg)                                                   | 西班牙       | [58]                   |
| Mussel              | <i>Mytilus edulis</i>                   | PTX-2 (2 ng/g), PTX-2sa + 7-epi-PTX-2sa (22 ng/g) (HP)               | 苏联白令海     | [60]                   |
| Mussel              | <i>Mytilus edulis galloprovincialis</i> | PTX-2 (36 μg/kg), PTX-2sa (261 μg/kg), 7-epi-PTX-2sa (94 μg/kg) (HP) | 法国        | [51]                   |
| Oyster              | <i>Crassostrea gigas</i>                | PTX-2 (22 μg/kg), PTX-2sa (170 μg/kg), 7-epi-PTX-2sa (33 μg/kg) (HP) | 法国        | [51]                   |
| scallop             | <i>Argopecten purpuratus</i>            | PTX-2 (160 ng/g, 84%), PTX-2sa (31.2 ng/g, 16%)                      | 智利        | [23]                   |
| Mussel              | <i>Semimytilus algosus</i>              | PTX-2 (4.7 ng/g, 38.3%), PTX-2sa (7.6 ng/g, 61.7%)                   | 智利        | [23]                   |
| Clam                | <i>Mulinia edulis</i>                   | PTX-2 (3.7 ng/g, 33.6%), PTX-2sa (7.2 ng/g, 66.4%)                   | 智利        | [23]                   |
| Macha clam          | <i>Mesoderma donacium</i>               | PTX-2 (4.7 ng/g, 43.6%), PTX-2sa (6 ng/g, 56.4%)                     | 智利        | [23]                   |
| Piure<br>(tunicate) | <i>Pyura chilensis</i>                  | PTX-2 (2 ng/g, 38.5%), PTX-2sa (3.2 ng/g, 61.5%)                     | 智利        | [23]                   |
| Cockle              | <i>Cerastoderma edule</i>               | PTX-2 (< LOQ), PTX-2sa                                               | 苏格兰       | [61]                   |
| King scallop        | <i>Pecten maximus</i>                   | PTX-2 (94 μg/kg), PTX-1, PTX-2sa                                     | 苏格兰       | [61]                   |
| Mussel              | <i>Mytilus edulis</i>                   | PTX-2 (47 μg/kg), PTX-1, PTX-2sa                                     | 苏格兰       | [61]                   |
| Pacific oyster      | <i>Crassostrea gigas</i>                | PTX-2 (5 μg/kg), PTX-1, PTX-2sa                                      | 苏格兰       | [61]                   |
| Queen scallop       | <i>Aequipecten opercularis</i>          | PTX-2 (4 μg/kg), PTX-2sa                                             | 苏格兰       | [61]                   |

HP:消化腺 (hepatopancreas); < LOQ: < limit of quantitation

PTX-2 通常在贝中绝不是优势 PTXs 组分,而酸式结构 PTX-2sas 是主要的结构组分,只有在沾污 PTXs 极其严重的贝中,PTX-2 以痕量浓度被检出<sup>[56]</sup>。PTXs 各组分结构在贝和藻中的含量分布研究结果,有利推论了在新西兰贝中 PTX-2 转换为 PTX-2sa 的结构变化<sup>[11-12]</sup>。同步采集于新西兰海域的 *D. acuta* 中 PTX-2 (92.2%) 是主要组分,只有少量的 PTX-2sa (7.8%); 而 2 种贻贝中 PTX-2sa 是主要组分,绿壳贻贝 (*Perna canaliculus*): PTX-2 (3.1%)、PTX-2sa (86.6%)、7-epi-PTX-2sa (10.4%), 蓝贻贝 (*Mytilus galloprovincialis*): PTX-2 (3.8%)、PTX-2sa (88.2%)、7-epi-PTX-2sa (8.0%)<sup>[12]</sup>; 这样的分布结果证明了 2 种贻贝的快速转化能力。

值得关注的现象是,PTX-1、PTX-3、PTX-6 有时在日本扇贝 Japanese scallop (*P. yessoensis*) 中被检测到,但却没有在新西兰贻贝中发现<sup>[12]</sup>; 这是由于新西兰贻贝快速转化 PTX-2 为 PTX-2sa, 因此对于新西兰贻贝而言,PTX-2sa 和 7-epi-PTX-2sa 是最重要的 PTXs 类毒素<sup>[12]</sup>。

在来自亚得里亚海 (Adriatic Sea) 的贻贝中,PTX-2sa 的差向立体异构体 7-epi-PTX-2sa 是比 PTX-2sa 更加丰富的组分<sup>[54]</sup>。

在葡萄牙里斯本南部的扇贝 (*Pecten maximus*) 中,PTX-2sa 也被检测出<sup>[26]</sup>。分析表明,葡萄牙贝类中的主要 PTXs 组分是 pectenotoxin-2 seco acid (PTX-2sa), 其次是它的差向立体异构体 7-epi-pectenotoxin-2 seco acid (7-epi-PTX-2sa)<sup>[56]</sup>。

在来自 Aveiro lagoon 海域的绿蟹 green crab (*C. maenas*) 中发现 7-epi-PTX-2sa 组分,表明这种二级捕获者是以海底贝类而非贻贝为食物源<sup>[26]</sup>。

尽管 DTXs 和 YTXs 近年在欧洲频繁发现,但 PTXs 在欧洲的发现次数很少<sup>[10,62]</sup>。PTX-2 首次在欧洲报

道是 1996 年在来自意大利北部亚得里亚海的染毒贻贝中发现, 随后的研究表明 PTX-2 在日本存在更广泛<sup>[29]</sup>。

PTX-6 在日本扇贝中的含量明显高于 PTX-2, 表明在扇贝中 PTX-2 氧化为 PTX-6 的反应很快<sup>[28]</sup>。PTX-2 已经在日本北海道水域的几种鳍藻 (*D. fortii*、*D. acuminata*、*D. norvegica* 和 *D. infundibulus*) 中发现, 这些有毒的鳍藻可能是该海域扇贝中的 PTX-6 的来源, 并对于这些有毒扇贝的小鼠生物毒性值(日本政府规定的藻毒素检测方法)是潜在的贡献者<sup>[21]</sup>。

就 DSP 毒素和脂溶性毒素而言, PTX-6 是日本扇贝中最主要的 PTXs 毒素组分<sup>[63]</sup>, 含量有时高达 6mg/kg(扇贝消化腺中)<sup>[53]</sup>, 该值远远高出 DSP 的安全限量值(0.16 mg/kg)<sup>[40]</sup>。

在日本扇贝 (*P. yessoensis*) 中, 通过在 43 位甲基的持续氧化, PTX-2 被转化为同样高度肝毒性的 PTX-1、PTX-3 和 PTX-6<sup>[2-3, 13, 22, 25, 28]</sup>; 但 PTX-6 却从未在同步采集的日本贻贝 (*M. galloprovincialis*) 中被检测到, 甚至扇贝中的 PTX-6 非常高<sup>[12, 53]</sup>。

最近对西班牙西北的 the Galician Rías Baixas 海域的鳍藻赤潮 (*Dinophysis acuta* 为优势种, 丰度大于 97%) 研究发现, 海水中含有一个色谱特点类似 PTX-13 的组分, 可能是 PTX-11 的一个新的异构体, 这是第一次报道在海水中检测到 PTXs<sup>[64]</sup>。

PTX-12 的酸式结构化合物 PTX-12 seco acids 在挪威的蓝贻贝中发现<sup>[34, 65]</sup>。最近在来自爱尔兰的蓝贻贝 (*M. edulis*) 中发现一系列 PTX-2sa 的脂肪酸单酯衍生物<sup>[65-66]</sup>。在贻贝 (*M. edulis*) 中 PTX-2sa 酯的含量比未酯化的酸式结构高 20 倍, 迄今 *M. edulis* 是唯一报道含有 PTX-2sa 脂肪酸酯的贝种<sup>[65]</sup>。

不同贝积累的毒素种类和结构组分都是不同的, 即使来自同一站位的贝类也是如此<sup>[53]</sup>。在贝中 PTXs 类毒素的分布规律极其复杂, 存在特征非常多样化。

## 5 PTXs 的脱去和降解代谢

**5.1 不同贝降解代谢 PTXs 毒素的机制是不同的。**蓝贻贝 *Mytilus edulis*<sup>[18]</sup>、*Mytilus galloprovincialis*<sup>[12, 18]</sup> 和绿唇贻贝 *Perna canaliculus*<sup>[12, 18]</sup> 以及新西兰扇贝 *Pecten novaezelandiae*<sup>[11]</sup> 能够快速水解 PTX-2 为 PTX-2sa, 后者通常是在这几种贝中最丰富的 PTXs 组分。在日本扇贝 *Patinopecten yessoensis* 中, 累计了 PTX-2 的氧化产物 PTX-1、PTX-3 和 PTX-6, 而不是 PTX-2sa<sup>[28]</sup>, 表明这种贝缺少催化 PTX-2 水解为酸式产物 PTX-2sa 必需的酶。在 1996 年 7 月发生 DSP 事件时, 7 月 8 日采集于日本 Mutsu Bay 的有毒浮游植物 *D. fortii* 含有 PTX-2 (182pg/cell), 采自同一站位的有毒扇贝 *Patinopecten yessoensis* 主要含有 PTX-6 (13μg/g) 和少量的 PTX-2 (< 2 μg/g)<sup>[28]</sup>; 而且日本 Mutsu Bay 的扇贝中检测到 PTX-6, 贻贝中则不含有 PTX-6<sup>[53]</sup>; 证明了日本扇贝中 PTX-2 转化为 PTX-1, 然后是 PTX-3, 最后是 PTX-6 的独特的转化机制<sup>[13]</sup>。PTX-2 转化为 PTX-6 可能是日本扇贝的独特现象<sup>[26]</sup>。而且这一转化反应发生的相当快速<sup>[28]</sup>。

**5.2 不同种双壳贝类对 PTXs 的代谢去除和降解转化率以及速度是不同的。**尽管贻贝通常是更易于沾污 DSP 的贝种(对于在 Aveiro 地区收获的贝而言), 但对于 PTXs, 贻贝却总是含有比海扇更低浓度的 PTXs; 而且 PTX-2sa 的差向异构体总能在贻贝中发现, 但在海扇中却极其痕量<sup>[26, 56]</sup>。贻贝去除 PTX-2sa 比海扇更快<sup>[26]</sup>。同一站位的 pipis (大洋种) 中 PTX-2sa 比牡蛎 oysters 和贻贝 mussels (近岸种) 中的更加丰富; 而且 PTX-2sa 是 pipis 中唯一的 PTXs 组分; 这些结果确定了 pipis 更有能力转化 PTX-2 为 PTX-2sa, 这种降解转化能力的差异机制目前还不清楚。有报道证明新西兰和爱尔兰海域的蓝贻贝 (*Mytilus edulis*) 转化体内的 PTX-2 为 PTX-2sa<sup>[14, 66]</sup>, 产 PTX-2 的有毒鳍藻在 North Stradbroke Island 水域是丰富的, 似乎在贻贝和牡蛎中应该存在丰富的 PTX-2sa, 但贻贝和牡蛎比 pipis 更低的 PTX-2sa 检出率说明贻贝和牡蛎比 pipis 具有更强的代谢去除 PTX-2sa 这种酸式结构的能力<sup>[35]</sup>。

对于来自苏格兰的几种双壳贝类的 PTXs 研究, 尽管分析研究的样品数量并不很多, 但结果表明在 cockles, king scallops 和 queen scallops 中 PTX-2sa 的百分数高于 PTX-2; 而在太平洋牡蛎中则相反, 含有 PTX-2 的百分数高于 PTX-2sa; 在贻贝 mussels 中二者的比例相同; 因此, 在 3 组贝类组织中, 酶解氧化 PTX-



2 为 PTX-2sa 的转化能力是不同的<sup>[26,34,61]</sup>。

对于来自葡萄牙南部的 2 种深水贝类( offshore species)的研究表明, PTX-2sas 是存在于 2 种贝中主要的 PTXs 毒素组分, 2 种贝对 PTX-2sas 的消除速率是呈现指数幂的规律, 在 *Donax trunculus* 和 *Spisula solida* 中 PTX-2sas 的半衰期( The half-lives, T<sub>1/2</sub>) 是与 *Cerastoderma edule* 的研究结果相近, 而比蓝贻贝( *Mytilus galloprovincialis*) 中的值要长<sup>[57]</sup>。

通过添加 PTX-2 到无毒的新西兰绿壳贻贝匀浆中实验, 在 8 h 之内, 90% 以上的 PTX-2 被转化为 PTX-2sa, 其它的 PTXs 系列物( PTX-1, PTX-3, PTX-6) 没有在贻贝组织中发现, PTX-2sa 和 7-epi-PTX-2sa 的比例随放置时间的增长而升高, 添加到贻贝匀浆中的毒素总量的回收率几乎是 100% ; 而同时 PTX-2 与各种 PH 值的磷酸盐缓冲液的对照保存实验结果显示, PTX-2 几乎 100% 稳定不变, 没有其它的结构 PTX-2sa 和 7-epi-PTX-2sa 被检测到。这一研究结果确证了新西兰绿壳贻贝匀浆快速转化 PTX-2 为 PTX-2sa 和 7-epi-PTX-2sa<sup>[12]</sup>。

对 *Donax trunculus* 和 *Spisula Solida* 的研究显示, 尽管使用的消化腺中毒素浓度很高, 但 1d 后 PTX-2 的含量已经降低到液质( LC-MS) 方法检出限之下, 导致脱毒率实验不能继续<sup>[57]</sup>。

5.3 贝对不同的 PTXs 组分的去除速率不同

葡萄牙贻贝对 PTXs 的脱去率是非常快的, 而对 PTX-2 的脱去又是 3 种结构( PTX-2, PTX-2sa, 7-epi-PTX-2sa) 中最快的。葡萄牙 cockle 对 PTXs 的脱去率比较缓慢, 而 PTX-2sa 又是 3 种结构( PTX-2, PTX-2sa, 7-epi-PTX-2sa) 中最慢的。一般来说, PTXs 在贻贝中的脱去速率是 cockle 中的 2—3 倍( 消化腺测定的结果)<sup>[56]</sup>。Mussel 和 cockle 对 PTX-2sa 的脱去动力学与它的立体异构体正好相反, 贻贝脱去 PTX-2sa 比脱去 7-epi-PTX-2sa 更快, 而 cockle 脱去 7-epi-PTX-2sa 比 PTX-2sa 快<sup>[56]</sup>。脱去动力学的差异刚好能够解释 mussels 和 cockles 中 PTXs 的存在分布特征<sup>[26]</sup>; 在 2 种贝中酶解转化 PTX-2 为 PTX-2 seco acid 异构体的比例是同样的, 而不同的消除率导致 7-epi-PTX-2sa 在贻贝 mussels 中的不断积攒, 同时相反的情况发生在 cockle 中。

采用产毒藻 *D. acuta* 喂食实验表明, 贝类也能积累 PTX-2, 但是 PTX-2 的绝大部分转换为 PTX-2sa<sup>[26,67]</sup>。在生物转化过程中, PTX-2sa 的差向立体异构体 7-epi-PTX-2sa 也产生了<sup>[11]</sup>。PTXs 体内脱毒研究显示 *M. galloprovincialis* 脱去 PTX-2sa 比其差向立体异构体 7-epi-PTX-2sa 更快, 导致了 7-epi-PTX-2sa 的积累; 而在 *C. edule* 中结果则相反, 7-epi-PTX-2sa 比 PTX-2sa 消除的更快, 以至于即使在 PTXs 沾污很严重的贝样中, 也很少能检测到 7-epi-PTX-2sa 的存在。总的脱毒趋势证明, 贻贝是比海扇 cockles 更快速的 PTXs 去除种<sup>[57]</sup>。

PTX-2 转化为酸式结构 PTX-2sas 已经在新西兰绿贻贝( *Perna canaliculus*) 和扇贝( *Pecten novaezelandiae*) 中被证明<sup>[11-12]</sup>; 新西兰绿贻贝( *Perna canaliculus* ) 24h 内几乎全部转化 PTX-2 为 PTX-2sa (95.2%) 和 7-epi-PTX-2sa(4.8%)<sup>[12]</sup>; 而通过绿唇贻贝( *Perna canaliculus*) 消化腺匀浆的研究证明, PTX-11 和 PTX-2 不同, 不易被酶催化水解成酸式结构物<sup>[30]</sup>。PTX-11<sup>[30]</sup> 和 PTX-12<sup>[34]</sup> 不像 PTX-2, 对于酶催化的水解表现非常强的惰性, 这 2 种组分积累在贻贝中, 含量比 PTX-2 高得多<sup>[17,34]</sup>。

5.4 贝类对于不同种类的毒素降解代谢是不同的。

贻贝对于 PTX-2sa 的脱去速度快于海扇, 而贻贝对于同属 DSP 毒素的 DTX-2 的脱去却比海扇慢<sup>[56]</sup>。

有时在浮游植物中 PTXs 的含量远高于 DTXs, 而在贝类中 PTXs 并不比 DTXs 高很多, 甚至可能低于

表 3 不同贝中 PTX-2sas 的半衰期值<sup>[56-57]</sup>

Table 3 The Half-lives of pectenotoxin-2sas ( PTX-2sa, 7-epi-PTX-2sa) in depuration experiments ( expressed in days)

| 贝种 Species                       | 半衰期值 T <sub>1/2</sub> /d |
|----------------------------------|--------------------------|
| <i>Donax trunculus</i>           | 0.89                     |
| <i>Spisula solida</i>            | 0.92                     |
| <i>Mytilus galloprovincialis</i> | 0.35                     |
| <i>Cerastoderma edule</i>        | 0.97                     |

注: 2 种酸式结构之和

DTXs, 研究发现贝对于 DTXs 的消除率比 PTXs 低得多<sup>[56]</sup>。

最近对于来自新西兰的 2 种贻贝中的 DTXs 酯和 PTXs 毒素的研究显示了一个类似的差异行为, 蓝贻贝 (*Mytilus edulis*) 就像葡萄牙贻贝, 同时绿贻贝 (*P. canaliculus*) 像 clam 种, 尽管得到相似的毒素沾污度, 蓝贻贝比绿贻贝含有较低的 DTXs 酯百分比, 而同时对 PTX-2sa 消除的更快<sup>[56,68]</sup>。

在鳍藻赤潮爆发期间, 对于贻贝 *M. edulis* 和欧洲扁平牡蛎 (*Ostrea edulis*) 中 OA 组和 PTXs 组毒素的积累和净化比较研究, 揭示在积累毒素的含量和组成方面 2 个种类存在很大的差异。牡蛎中 OA 组毒素的总量比贻贝中低 10—50 倍, 而酯的量在 2 种贝中相似; 牡蛎中含有酯的样品数相对于含有自由毒素的比例 (80—100%) 远高于贻贝中的值 (小于 50%), PTXs 类毒素则相反; 2 种贝对于 OA 酯的净化率都比自由的酸式组分小, 而报道蓝贻贝 (*M. galloprovincialis*)、common cockles (*Cerastoderma edule*) 和 clams (*D. trunculus*), 对于酯的净化率要高于自由的酸结构<sup>[56-57]</sup>; 2 种贝在积累阶段 PTXs 的总量要高于 OA 组毒素的量, 但 PTXs 毒素降低的速率远高于 OA 毒素; 这些结果表明无论是毒素进入组织器官的消化过程、酯结构的不同的酶解途径以及各种毒素结构的不同的脱去率都具有极大的种特异性<sup>[65]</sup>; 因此尽管来源于同种鳍藻, 但不同毒素种类和结构、不同的贝种类所具有的动力学特点和规律是完全不同的, 不能由此及彼<sup>[65]</sup>。

同一站位的新西兰绿壳贻贝 (*Perna canaliculus*) 和蓝贻贝 (*Mytilus galloprovincialis*) 分析表明, 样品放置时间越长, 7-epi-PTX-2sa 的含量越高, 意味着 PTX-2sa 转化为 7-epi-PTX-2sa 的反应在储存期间一直进行<sup>[12]</sup>。

## 6 剂量响应关系

报道的 PTX-2 小鼠腹腔注射最小致死剂量 (A minimum lethal dose, MLD) 是 260  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[8]</sup>, 而半致死剂量 LD50 是 411  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[47]</sup>。

PTX-1 和 PTX-2 具有相似的小鼠腹腔注射毒性, 最小致死剂量是 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[8]</sup>, 而 PTX-3、PTX-4、PTX-6 和 PTX-7 则毒性稍低<sup>[5,13]</sup>。

使用高纯毒素得出的 PTX-2 的小鼠腹腔注射的 LD50 和 MLD 分别是 219  $\mu\text{g}/\text{kg}$  和 192  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 高纯度会导致更大的毒性<sup>[18]</sup>。PTX-2 和 PTX-2sa 的小鼠口服急性毒性值大于 5000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[18]</sup>。

毒性研究结果显示, PTX-1、PTX-2、PTX-3 和 PTX-11 的小鼠腹腔急性毒性值是 219—411  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; PTX-4 和 PTX-6 则为 500—770  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; PTX-7、PTX-8、PTX-9 和 PTX-seco acid 则大于 5000  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[1,13,18]</sup>。

PTX-2sa 的急性口服毒性很低, 甚至对于 875  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (一对差向立体异构体混合物) 的剂量, 也没有观察到实验鼠的死亡<sup>[50]</sup>。1.8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的 PTX-2sas 没有观察到对 KB 细胞的毒性, 而 0.05  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的 PTX-2 对 KB 细胞即具有毒性<sup>[15,69]</sup>。

PTX-6 对于小鼠 (mice) 的腹腔注射致死剂量是 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$ <sup>[13]</sup>, 其毒性值大约是 PTX-1<sup>[13]</sup>, PTX-2<sup>[13,18]</sup> 和 PTX-11<sup>[30]</sup> 的腹腔注射致死剂量值的一半<sup>[40]</sup>。PTX-6 的小鼠毒性值是 DTX-1 的三分之一<sup>[21,39]</sup>。

腹腔注射 PTX-6 能引起实验鼠严重的病理学变化。PTX-6 以 500  $\mu\text{g}/\text{kg}$  的剂量腹腔注射小鼠, 90min 时观察到肝脏出血、产生液泡; 6h 引起肾充血、碎片残骸和液滴出现, 胃和小肠被腐蚀, 从病理学变化确证 PTX-6 具有明显的腹腔注射毒性是毫无疑问的<sup>[40]</sup>。

PTX-6 并不具有腹泻的作用, 甚至剂量高达 7  $\text{mg}/\text{kg}$  (小鼠试验, 管饲法)<sup>[40]</sup>。小鼠 (ICR 雄性鼠, 3—4 周龄, 16—21g) 口服 PTX-6 剂量 5  $\text{mg}/\text{kg}$  也未观察到器官的损伤; 但对于大鼠 (Wistar 大鼠, 雄性, 3 周龄, 56—60g) 2  $\text{mg}/\text{kg}$  的剂量 (溶于生理盐水中, 管饲法) 就导致肠黏膜出现水肿, 1h 就观察到小肠腐蚀, PTX-6 对大鼠肠损伤发生的相当快; 而同时 PTX-2 (1.5  $\text{mg}/\text{kg}$  溶于生理盐水中, 管饲法) 2h 诱导肠出现体液<sup>[40]</sup>。

PTX-11 的小鼠腹腔注射 LD50 是 244  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , PTX-11 的最小致死剂量 (MLD) 是 250  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 剂量 5000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  也未观察到口服毒性, 不引起腹泻<sup>[30]</sup>。

## 7 我国 PTXs 存在和研究现状

我国贝类毒素的研究非常薄弱, 起步晚。在 5 种贝毒中, 我国麻痹性贝毒 PSP 的研究相对比较多。脂溶性贝类毒素, 包括 Pectenotoxin、Azaspiracid、Brevetoxin、Cyclic imines、Domoic acid、Okadaic acid 和 Yessotoxin 是

对人类健康、生态环境及水产养殖业具有极大潜在威胁的海洋生物毒素。小鼠生物检测结果表明腹泻性贝毒 DSP 在我国的存在比较普遍<sup>[70-73]</sup>。

关于产 PTXs 毒素的鳍藻在我国海域分布广泛。近年对我国沿海部分海域浮游植物分布研究显示,在胶州湾海域发现产毒藻渐尖鳍藻 (*Dinophysis acuminata*)<sup>[74]</sup>; 1998 年渤海湾发现倒卵形鳍藻 (*Dinophysis fortii*)<sup>[75]</sup>; 1997 年至 1998 年广东沿海发生的多次赤潮中,具尾鳍藻 (*Dinophysis caudata*) 以优势赤潮藻类存在<sup>[76]</sup>; 在广东近岸海域能产生这类毒素的毒藻有渐尖鳍藻 (*D. acuminata*)、倒卵形鳍藻 (*D. fortii*)<sup>[70]</sup>; 中国黄海、东海和南海也都发现具尾鳍藻<sup>[77]</sup>。

迄今在我国近海海域已报道发现的鳍藻有 16 种: 渐尖鳍藻 *D. acuminata*<sup>[70-71,74,78-80]</sup>、倒卵形鳍藻 (弗氏鳍藻) *D. fortii*<sup>[70-72,75,78-79,81]</sup>、具尾鳍藻 *D. caudata*<sup>[82-87]</sup>、锐角鳍藻 (急尖鳍藻) *D. acuta*<sup>[82]</sup>、勇士鳍藻 (叉形鳍藻, 具叉鳍藻) *D. miles*<sup>[84,86-88]</sup>、园形鳍藻 *D. rotundata*<sup>[89-90]</sup>、三角鳍藻 *D. tripos*<sup>[70,89]</sup>、帽状鳍藻 *D. mitra*<sup>[70,89]</sup>、契型鳍藻 *D. cuneus* 以及 *D. acutoides*、*D. apicatum*、*D. hastata*、*D. homunculus*、*D. porodictyum*、*D. schuttii*<sup>[87]</sup>、*D. rudgei*<sup>[91]</sup>。其中已报道能产生 PTXs 毒素的鳍藻有 5 种。

在我国贝类中已发现报道的脂溶性贝毒成分仅有软海绵酸 OA<sup>[75,92]</sup>、鳍藻毒素 DTX-1<sup>[93]</sup> 和 GYM<sup>[73]</sup> 以及 PTX-1<sup>①</sup>; 尚没有关于我国鳍藻中贝毒成分的任何研究报道, 鳍藻难于在实验室培养, 以及标准毒素的匮乏是限制深入研究的最大困难。关于我国贝中 PTX-1 毒素的来源生物尚需深入研究。

## 8 生态和健康风险评估

欧盟委员会的参比实验室 (European Community reference Laboratory, CRL) 规定 PTX-2 在可食部分不能超过 16 μg/100g 贝肉<sup>[94-95]</sup>。

一些国家对 PTX-2sas 规定了 20mg/100g 贝肉的安全限量值<sup>[1]</sup>。目前尚没有关于 PTXs 毒素的低剂量、长期潜在慢性毒性研究数据可得到, 也没有任何关于人类食用沾污 PTXs 毒素贝类中毒的报道<sup>[1]</sup>。

最近的研究已经显示 PTX-2sa 对实验鼠没有或很低的口服或腹腔注射毒性<sup>[18]</sup>, PTX-2 转化为 PTX-2sas 导致毒性消失, 完成了脱毒反应<sup>[20]</sup>。因此 PTXs 在贝类中发生酶解氧化为酸式结构的转化反应, 会转化这类毒素为对人类消费者是低风险的<sup>[56]</sup>。

PTX-6 的腹腔注射和口服毒理有巨大的差异, 尚不得而知随贝类摄入的 PTX-6 是否会被肠吸收, 并转移到血液系统, 为了评估 PTX-6 对贝类消费的风险, 深入的毒理学研究是迫切需要的<sup>[40]</sup>。

由于 PTXs 类毒素在不同贝中的结构分布、以及不同组分结构的毒理机制存在巨大差异, 对于不同的地区、不同的贝类, 其潜在风险是非常不同的。在葡萄牙贝中, 绝大部分 PTX-2 转化为 PTX-2sa, 就目前的研究结果显示这一过程导致毒性减小, 就 PTXs 毒素而言, 食用贝类可以认为是安全的<sup>[26]</sup>。新西兰绿壳贻贝 (*Perna canaliculus*) 和蓝贻贝 (*Mytilus galloprovincialis*) 快速转化 PTX-2 为细胞毒性更小的 PTX-2sa, 就这 2 种贝的食用安全而言, 风险不大<sup>[12]</sup>。日本扇贝 (*P. yessoensis*) 转化 PTX-2 为同样具有肝毒性的 PTX-1、PTX-3 和 PTX-6<sup>[13,25,28]</sup>, 就这一类毒素来说, 日本扇贝的食用风险就相当大。

对于欧洲和澳大利亚, 贝中主要是 PTX-2 和 PTX-2sa 组分<sup>[26]</sup>, 尽管两者的口服毒性都很低, 但 PTX-2 的腹腔注射毒性却很高, 这就为评估其食用风险带来了难度, 必需得到准确的组分结构含量分布才能进行风险评估。

## 9 今后主要的研究方向

标准物质研制技术研究。我国缺少 PTXs 贝毒的组分结构、分布规律的背景研究资料; 根据我国特有的贝毒组分结构, 应尽快开展标准物质研制技术研究; 加强和建立我国贝毒流行病学管理系统, 有效地预防和控制我国的贝毒事件发生。

毒性和毒理机制研究。一些国家政府规定的不同藻毒素的安全阈值都是基于来自实验室的急性毒性动

① 刘仁沿等, 2009 年在我国扇贝中检测到 PTX-1。

物实验结果建立的,特别缺少关于藻毒素低剂量长期暴露的人类慢性毒性研究数据。对于 PTXs 类毒素,由于其产毒藻类还产生其它种类毒素,如软海绵酸 OA 和鳍藻毒素 DTXs 等,因此在染毒贝中通常几种毒素共存,所以综合毒性研究数据对于制定安全标准和风险评估是更为重要的毒理基础。我国迫切需要关于各种藻毒素包括 PTXs 的结构分布、毒理机制、剂量响应规律,特别是藻毒素低剂量长期暴露以及多种毒素共存的人类慢性毒性的深入研究,为制定我国藻毒素安全限值、制定和实施贝类养殖区的常规监测计划、实行贝类产品允许上市或关闭管理制度提供理论基础。

鳍藻生态学研究。为了更好的完成 PTXs 的毒理学研究和评估人类健康风险效应,迫切需要获得大量产毒生物。然而关于阐明 DSP 毒素组的研究有 2 个巨大的阻碍,其一是主要的产毒藻类不能在实验室人工培养以供研究,而野外天然生长条件下,藻细胞的获得和研究实验的实施都存在巨大的困难;其二是商业可得到的毒素标准的匮乏严重的限制了详细毒素组分结构的研究<sup>[27]</sup>。这都是急需解决的关键科学问题。

## References:

- [1] Hajime Toyofuku. Joint FAO/WHO/IOC activities to provide scientific advice on marine biotoxins (research report). Marine Pollution Bulletin, 2006, 52: 1735-1745.
- [2] Zhou Z H, Komiyama M, Terao K, Shimada Y. Effects of pectenotoxin-1 on liver cells in vitro. Natural Toxins, 1994, 2:132-135.
- [3] Jung J H, Sim C S, Lee C O. Cytotoxic compounds from the two-sponge association. Journal of Natural Products, 1995, 58:1722-1726.
- [4] Mun-Ock Kim, Dong-Oh Moon, Sang-Hyuck Kang, Moon-Soo Heo, Yung Hyun Choi, Jee Hyung Jung, Jae-Dong Lee, Gi-Young Kim. Pectenotoxin-2 represses telomerase activity in human leukemia cells through suppression of hTERT gene expression and Akt-dependent hTERT phosphorylation. FEBS Letters, 2008, 582:3263-3269.
- [5] Sasaki K, Wright J L C, Yasumoto T. Identification and Characterization of Pectenotoxin (PTX) 4 and PTX7 as Spiroketal Stereoisomers of Two Previously Reported Pectenotoxins. The Journal of Organic Chemistry, 1998, 63:2475-2480.
- [6] James K J, Bishop A G, Draisci R, Palleschi L, Marchiafava C, Ferretti E, Satake M, Yasumoto T. Liquid chromatographic methods for the isolation and identification of new pectenotoxin-2 analogues from marine phytoplankton and shellfish. Journal of Chromatography A, 1999, 844:53-65.
- [7] Yasumoto T, Murata M, Oshima Y, Matsumoto G K, Clardy J. Diarrhetic shellfish poisoning//Ragelis E P. Seafood Toxins. American Chemical Society, Symposium Series No. 262, Washington, DC, 1984.
- [8] Yasumoto T, Murata M, Oshima Y, Sano M, Matsumoto G K, Clardy J. Diarrhetic shellfish toxins. Tetrahedron, 1985, 41: 1019-1025.
- [9] Murata M, Masaki S, Iwashita T, Naoki H, Yasumoto T. The structure of pectenotoxin-3, a new constituent of diarrhetic shellfish toxins. Agricultural Biology and Chemistry, 1986, 50:2693-2695.
- [10] Yasumoto T. Historic considerations regarding seafood safety // Botana L M. Seafood and Freshwater Toxins: Pharmacology, Physiology and Detection. Marcel Dekker, New York, 2000: 1-18.
- [11] Suzuki T, Mackenzie L, Stirling D, Adamson J. Conversion of pectenotoxin-2 to pectenotoxin-2 seco acid in the New Zealand scallop, *Pecten novaezelandiae*. Fisheries Science, 2001, 67(3):506-510.
- [12] Suzuki T, Mackenzie L, Stirling D, Adamson J. Pectenotoxin-2 seco acid: a toxin converted from pectenotoxin-2 by the New Zealand Greenshell mussel, *Perna canaliculus*. Toxicon, 2001, 39: 507-514.
- [13] Yasumoto T, Murata M, Lee J S, Torigoe, K T D. Polyether toxins produced by dinoflagellates//Natori S, Hashimoto K, Ueno Y. Proceedings of Mycotoxins and Phycotoxins '88. Elsevier, Amsterdam Comment, 1989: 375-382.
- [14] MacKenzie L, Holland P, McNabb P, Beuzenberg V, Selwood A, Suzuki T. Complex toxin profiles in phytoplankton and Greenshell mussels (*Perna canaliculus*), revealed by LC MS/MS analysis. Toxicon, 2002, 40: 1321-1330.
- [15] Daiguji M, Satake M, James K J, Bishop A, Mackenzie L, Naoki H, Yasumoto T. Structures of new pectenotoxin analogs, pectenotoxin-2 seco acid and 7-epi-pectenotoxin-2 seco acid, isolated from a dinoflagellate and Greenshell mussels. Chemistry Letters, 1998, 7:653-654.
- [16] Draisci R, Palleschi L, Giannetti L, Lucentini L, James K J, Bishop A G, Satake M, Yasumoto T. New approach to the direct detection of known and new diarrhetic shellfish toxins in mussels and phytoplankton by liquid chromatography mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 1999, 847:213-221.
- [17] Suzuki T, Beuzenberg V, Mackenzie L, Quilliam M A. Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) of spiroketal stereoisomers of pectenotoxins and the analysis of novel pectenotoxin isomers in the toxic dinoflagellate *Dinophysis acuta* from New Zealand. Journal of Chromatography A, 2003, 992:141-150.

- [18] Miles C O, Wilkins A L, Munday R, Dines M H, Hawkes A D, Briggs L R, Sandvik M, Jensen D J, Cooney J M, Holland P T, Quilliam M A, MacKenzie A L, Beuzenberg V, Towers N R. Isolation of pectenotoxin-2 from *Dinophysis acuta* and its conversion to pectenotoxin-2 seco acid, and preliminary assessment of their acute toxicities. *Toxicon*, 2004, 43:1-9.
- [19] MacKenzie L, Beuzenberg V, Holland P, McNabb P, Suzuki T, Selwood A. Pectenotoxin and okadaic acid-based toxin profiles in *Dinophysis acuta* and *Dinophysis acuminata* from New Zealand. *Harmful Algae*, 2005, 4:75-85.
- [20] Miles C O, Wilkins A L, Hawkes A D, Jensen D J, Selwood A I, Beuzenberg A V, MacKenzie L, Cooney J M, Holland P T. Isolation and identification of pectenotoxins-13 and -14 from *Dinophysis acuta* in New Zealand. *Toxicon*, 2006, 48:152-159.
- [21] Suzuki T, Miyazono A, Baba K, Sugawara R, Kamiyama T. LC MS/MS analysis of okadaic acid analogues and other lipophilic toxins in single-cell isolates of several *Dinophysis* species collected in Hokkaido, Japan. *Harmful Algae*, 2009, 8(2):233-238.
- [22] Pavela-Vrančić M, Meštrović V, Marasović I, Gillman M, Furey A, James K J. DSP toxin profile in the coastal waters of the central Adriatic Sea. *Toxicon*, 2002, 40:1601-1607.
- [23] Blanco J, Álvarez G, Uribe E. Identification of pectenotoxins in plankton, filter feeders, and isolated cells of a *Dinophysis acuminata* with an atypical toxin profile, from Chile. *Toxicon*, 2007, 49:710-716.
- [24] Lee J S, Yanagi T, Kenma R, Yasumoto T. Fluorometric determination of diarrhetic shellfish toxins by high performance liquid chromatography. *Agricultural Biology and Chemistry*, 1987, 51:877-881.
- [25] Lee J S, Igarashi T, Fraga S, Dahl E. Determination of diarrhetic shellfish toxins in various dinoflagellate species. *Journal Applied Phycology*, 1989, 1:147-152.
- [26] Vale P, Sampayo M A M. Pectenotoxin-2 seco acid, 7-epi-pectenotoxin-2 seco acid and pectenotoxin-2 in shellfish and plankton from Portugal. *Toxicon*, 2002, 40(7):979-987.
- [27] Puente P F, Fidalgo Saez M J, Hamilton B, Furey A, James K J. Studies of polyether toxins in the marine phytoplankton, *Dinophysis acuta*, in Ireland using multiple tandem mass spectrometry. *Toxicon*, 2004, 44:919-926.
- [28] Suzuki T, Mitsuya T, Matsubara H, Yamasaki M. Determination of pectenotoxin-2 after solid-phase extraction from seawater and from the dinoflagellate *Dinophysis fortii* by liquid chromatography with electrospray mass spectrometry and ultraviolet detection Evidence of oxidation of pectenotoxin-2 to pectenotoxin-6 in scallops. *Journal of Chromatography A*, 1998, 815:155-160.
- [29] Draisci R, Lucentini L, Giannetti L, Boria P, Poletti R. First report of pectenotoxin-2 (PTX-2) in algae (*Dinophysis fortii*) related to seafood poisoning in Europe. *Toxicon*, 1996, 34(8):923-935.
- [30] Suzuki T, Walter J A, LeBlanc P, MacKinnon S, Beuzenberg V, Quilliam M A, Miles C O, Munday R, Wilkins A L, MacKenzie A L, Jensen D J, Cooney J M. Identification of pectenotoxin-11 as 34S-hydroxypectenotoxin-2, a new pectenotoxin analogue in the toxic dinoflagellate *Dinophysis acuta* from New Zealand. *Chemical Research Toxicology*, 2006, 19:310-318.
- [31] Fernández M L, Reguera B, González-Gil S, Míguez A. Pectenotoxin-2 in single-cell isolates of *Dinophysis caudata* and *Dinophysis acuta* from the Galician Rías (NW Spain). *Toxicon*, 2006, 48: 477-490.
- [32] Rundberget T, Sandvik M, Larsen K, Pizarro G M, Reguera B, Castberg T, Gustad E, Loader J I, Rise F, Wilkins A L, Miles C O. Extraction of microalgal toxins by large-scale pumping of seawater in Spain and Norway, and isolation of okadaic acid and dinophysistoxin-2. *Toxicon*, 2007, 50:960-970.
- [33] Pizarro G, Paz B, Franco J M, Suzuki T, Reguera B. First detection of Pectenotoxin-11 and confirmation of OA-D8 diol-ester in *Dinophysis acuta* from European waters by LC MS/MS. *Toxicon*, 2008, 52:889-896.
- [34] Miles C O, Wilkins A L, Samdal I A, Sandvik M, Rundberget T, Petersen D, Quilliam M A, Naustvoll L J, Torgersen T, Hovgaard P, Jensen D J, Cooney J M. A novel pectenotoxin, PTX-12, in *Dinophysis* spp. and shellfish from Norway. *Chemical Research Toxicology*, 2004, 17: 1423-1433.
- [35] Takahashi E, Yu Q, Eaglesham G, Connell D W, McBroom J, Costanzo S, Shaw G R. Occurrence and seasonal variations of algal toxins in water, phytoplankton and shellfish from North Stradbroke Island, Queensland, Australia. *Marine Environmental Research*, 2007, 64:429-442.
- [36] Krock B, Seguel C G, Valderrama K, Tillmann U. Pectenotoxins and yessotoxin from Arica Bay, North Chile as determined by tandem mass spectrometry. *Toxicon*, 2009, 54:364-367.
- [37] Krock B, Tillmann U, Selwood A I, Cembella A D. Unambiguous identification of pectenotoxin-1 and distribution of pectenotoxins in plankton from the North Sea. *Toxicon*, 2008, 52:927-935.
- [38] Terao K, Ito E, Yanagi T, Yasumoto T. Histopathological studies on experimental marine toxin poisoning. I. Ultrastructural changes in the small intestine and liver of suckling mice induced by dinophysistoxin-1 and pectenotoxin-1. *Toxicon*, 1986, 24:1141-1151.
- [39] Yasumoto T, Fukui M, Sasaki K, Sugiyama K. Determinations of marine toxins in foods. *Journal of AOAC International*, 1995, 78:574-582.
- [40] Ito E, Suzuki T, Oshima Y, Yasumoto T. Studies of diarrhetic activity on pectenotoxin-6 in the mouse and rat. *Toxicon*, 2008, 51:707-716.

- [41] Chae H D, Choi T S, Kim B M, Jung J H, Bang Y J, Shin D Y. Oocyte-based screening of cytokinesis inhibitors and identification of pectenotoxin-2 that induces Bim/Bax-mediated apoptosis in p53-deficient tumors. *Oncogene*, 2005, 24:4813-4819.
- [42] Canete E, Diogene J. Comparative study of the use of neuroblastoma cells (Neuro-2a) and neuroblastoma × glioma hybrid cells (NG108-15) for the toxic effect quantification of marine toxins. *Toxicon*, 2008, 52:541-550.
- [43] Mun-Ock Kim, Dong-Oh Moon, Moon-Soo Heo, Jae-Dong Lee, Jee Hyung Jung, Se-Kwon Kim, Yung Hyun Choi, Gi-Young Kim. Pectenotoxin-2 abolishes constitutively activated NF- $\kappa$ B, leading to suppression of NF- $\kappa$ B related gene products and potentiation of apoptosis. *Cancer Letters*, 2008, 271(1):25-33.
- [44] Leira F, Cabado A G, Vieytes M R, Roman Y, Alfonso A, Botana L M, Yasumoto T, Malaguti C, Rossini G P. Characterization of F-actin depolymerization as a major toxic event induced by pectenotoxin-6 in neuroblastoma cells. *Biochemical Pharmacology*, 2002, 63:1979-1988.
- [45] Ares I R, Louzao M C, Espina B, Vieytes M R, Miles C O, Yasumoto T, Botana L M. Lactone ring of pectenotoxins: a key factor for their activity on cytoskeletal dynamics. *Cellar Physiology Biochemistry*, 2007, 19:283-292.
- [46] Allingham J S, Miles C O, Rayment I. A Structural Basis for Regulation of Actin Polymerization by Pectenotoxins. *Journal of Molecular Biology*, 2007, 371:959-970.
- [47] Yoon M Y, Kim Y C. Acute toxicity of pectenotoxin 2 and its effects on hepatic-metabolizing enzyme system in mice. *Korean Journal of Toxicology*, 1997, 13:183-186.
- [48] Yasumoto T, Oshima Y, Yamaguchi M. Occurrence of a new type of shellfish poisoning in the Tohoku District. *Bulletin of the Japanese Society of Science Fisheries*, 1978, 44:1249-1255.
- [49] Miles C O, Wilkins A L, Munday J S, Munday R, Hawkes A D, Jensen D J. Production of 7-epi-pectenotoxin-2 seco acid and assessment of its acute toxicity to mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2006, 54:1530-1534.
- [50] Burgess V, Shaw G. Investigations into the toxicology of pectenotoxin-2-seco acid and 7-epi pectenotoxin 2-seco acid to aid in a health risk assessment for the consumption of shellfish contaminated with these shellfish toxins in Australia: Report on Project No. 2001/258, National Research Centre for Environmental Toxicology. Archerfield, Queensland, Australia, 2003:50. ISBN 0-9750259-1-0.
- [51] Amzil Z, Sibat M, Royer F, Masson N, Abadie E. Report on the First Detection of Pectenotoxin-2, Spirolide-A and Their Derivatives in French Shellfish. *Marine Drugs*, 2007, 5:168-179.
- [52] Anonymous. Report of discussion group A. Monitoring toxins in a regulatory setting//Bates S. Proceedings of the Eighth Canadian Workshop on Harmful Marine Algae. Canadian Technical Report of Fisheries and Aquatic Sciences 2498. 2003. [Online] [http://www.glf.dfo-mpo.gc.ca/sci-sci/cwhma-atcamn/8th\\_cwhma\\_proceedings.pdf](http://www.glf.dfo-mpo.gc.ca/sci-sci/cwhma-atcamn/8th_cwhma_proceedings.pdf). [accessed February 2006].
- [53] Suzuki T, Yasumoto T. Liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry of the diarrhetic shellfish-poisoning toxins okadaic acid, dinophysistoxin-1 and pectenotoxin-6 in bivalves. *Journal of Chromatography A*, 2000, 874:199-206.
- [54] Pavela-Vrančić M, Meštrović V, Marasović I, Gillman M, Furey A, James K J. The occurrence of 7-epipectenotoxin-2 seco acid in the coastal waters of the Central Adriatic (Kaštela Bay). *Toxicon*, 2001, 39:771-779.
- [55] Aune T, Torgersen T, Arff J, Tangen K. Detection of Pectenotoxin in Norwegian Blue Mussels (*Mytilus edulis*) //Steidinger K A, Landsberg J H, Vargo G A. Harmful Algae 2002. Florida Fish and Wildlife Conservation Commission, Florida Institute of Oceanography, and International Oceanographic Commission of UNESCO, St Petersburg, Florida, USA, 2004: 306-308.
- [56] Vale P. Differential dynamics of dinophysistoxins and pectenotoxins between blue mussel and common cockle: a phenomenon originating from the complex toxin profile of *Dinophysis acuta*. *Toxicon*, 2004, 44:123-134.
- [57] Vale P. Differential dynamics of dinophysistoxins and pectenotoxins, part II: Offshore bivalve species. *Toxicon*, 2006, 47:163-173.
- [58] Madigan T L, Lee K G, Padula D J, McNabb P, Pointon A M. Diarrhetic shellfish poisoning (DSP) toxins in South Australian shellfish. *Harmful Algae*, 2006, 5:119-123.
- [59] Villar-González A, Rodríguez-Velasco M L, Ben-Gigirey B, Botana L M. Lipophilic toxin profile in Galicia (Spain): 2005 toxic episode. *Toxicon*, 2007, 49:1129-1134.
- [60] Vershinin A, Moruchkov A, Morton S L, Leighfield T A, Quilliam M A, Ramsdell J S. Phytoplankton composition of the Kandalaksha Gulf, Russian White Sea; *Dinophysis* and lipophilic toxins in the blue mussel (*Mytilus edulis*). *Harmful Algae*, 2006, 5:558-564.
- [61] Stobo L A, Lacaze J-P C L, Scott A C, Petrie J, Turrell E A. Surveillance of algal toxins in shellfish from Scottish waters. *Toxicon*, 2008, 51: 635-648.
- [62] Draisei R, Lucentini L, Giannetti L, Boria P, James K J, Furey A, Gillman M, Kelly S S. Determination of diarrhetic shellfish toxins in mussels by microliquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of AOAC International*, 1998, 81:441-447.
- [63] Suzuki T, Jin T, Shiota Y, Mitsuya T, Okumura Y, Kamiyama T. Quantification of lipophilic toxins associated with diarrhetic shellfish poisoning in Japanese bivalves by liquid chromatography-mass spectrometry and comparison with mouse bioassay. *Fisheries Science*, 2005, 71:1370-1378.

- [64] Pizarro G, Escalera L, González-Gil S, Franco J M, Reguera B. Growth, behaviour and cell toxin quota of *Dinophysis acuta* Ehrenberg during a daily cycle. *Marine Ecology Progress Series*, 2008, 353:89-105.
- [65] Torgersen T, Sandvik M, Lundve B, Lindegarth S. Profiles and levels of fatty acid esters of okadaic acid group toxins and pectenotoxins during toxin depuration. Part II: Blue mussels (*Mytilus edulis*) and flat oyster (*Ostrea edulis*). *Toxicon*, 2008, 52:418-427.
- [66] Wilkins A L, Rehmann N, Torgersen T, Rundberget T, Keogh M, Petersen D, Hess P, Rise F, Miles C O. Identification of fatty acid esters of pectenotoxin-2 seco acid in blue mussels (*Mytilus edulis*) from Ireland. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2006, 54:5672-5678.
- [67] Fernández M L, Míguez A, Martínez A, Moróño A, Arévalo F, Pazos Y, Salgado C, Correa J, Blanco J, González-Gil S, Reguera B. First report of pectenotoxin-2 in phytoplankton net-hauls and mussels from the Galician Rias Baixas (NW Spain) during proliferations of *Dinophysis acuta* and *Dinophysis caudata*//Villalba A, Reguera B, Romalde J R, Beiras R. Molluscan Shellfish Safety. Consellería de Pesca e Asuntos Marítimos da Xunta de Galicia and IOC of UNESCO, 2003:75-83.
- [68] Mackenzie L, Beuzenberg V, Neil T, Selwood A, Bell K, Holland P, McNabb P. Phytoplankton phenology and associated variations in toxin profiles in Greenshell and Blue mussels//Proceedings of the Marine Biotxin Science Workshop No. 19. Wellington, New Zealand, April 4th 2003, NZ Food Safety Authority Publication, 2003:105-117.
- [69] Burgess V, Shaw G. Pectenotoxins-an issue for public health A review of their comparative toxicology and metabolism. *Environment International*, 2001, 27:275-283.
- [70] Wu S W, Zhang C C, Lu C Q, Liu J Q, Liang Q L. Analysis on diarrhetic shellfish poisoning in shellfish inshore in the South China Sea. *Marine Environmental Science*, 2005, 24(4):48-51.
- [71] Dai H, Li N J, Chen G B. Paralytic shellfish poisoning and diarrhetic shellfish poisoning in red tide monitoring area of Sandu Bay, Fujian. *Marine Environmental Science*, 2005, 24(1):44-47.
- [72] Wang J H, Qin Y T, Liu C C, Sun Y W, Cheng X S, Xu R. A background investigation of toxic algae and bio-toxin in the Yangtze Estuary. *Transactions of Oceanology and Limnology*, 2007, 1:52-61.
- [73] Liu R Y, Gao C L, Liang Y B, Zhang F, Liu Y J, Xu D Y. First evidence of Gymnodimine in *Dendostrea crenulifera* collected from the coast of Beihai, China. *Acta Oceanologica Sinica*, 2008, 30(6):171-176.
- [74] Yang W D, Peng X C, Liu J S, Peng Z Y. Review on research of diarrhetic shellfish poisoning. *Marine Science*, 2005, 29(5):66-72.
- [75] Chen Z L, Fu Y N, Gong N. Analysis of diarrhetic shellfish poisoning toxins by high performance liquid chromatography. *Marine Science Bulletin*, 2000, 19(1):73-78.
- [76] Wang Z H, Lv S H, Chen J F, Xu N, Qi Y Z. Taxonomic studies on red tide causative algae on the Guangdong Coast, South China Sea. *Journal of Wuhan Botanical Research*, 1998, 16(4):310-314.
- [77] Wang L, Li X. Management of shellfish safety in China. *The Journal of Shellfish Research*, 1998, 17(5):1609-1611.
- [78] Wang J H, Qin Y T, Liu C C, Sun Y W, Cheng X S, Xu R. The preliminary investigation of potentially toxic algae and bio-toxin in Changjiang Estuary. *Marine Environmental Science*, 2006, 25(supp. 1):15-19.
- [79] Sun J, Wang X D, Song S Q. Selective feeding of *Calanus sinicus* on harmful algal blooms species in East China Sea in spring. *Chinese Journal of Applied Ecology*, 2007, 18(1):151-157.
- [80] An X L, Qi Z L, Li X M, Zhang X W. Twenty years research on red tide in the Coastal area of Hebein. *Journal of Anhui Agricultural Science*, 2008, 36(31):13787-13788,13861.
- [81] Li Q X, Tao J H. Studies on ecological characteristics of phytoplankton in the waters near Tianjin. *Journal of Tianjin University*, 2000, 33(4):464-469.
- [82] Zhu G H, Wang X, Wang C S, Gao A G. Ecological studies on nanoalgae and microalgae in Nanji Island National Marine Nature Conservation Area: Species composition and ecological characteristics. *Donghai Marine Science*, 1998, 16(2):1-21.
- [83] Sun J, Song S Q, Le F F, Wang D, Dai M H, Ning X R. Phytoplankton in northern South China Sea in the winter of 2004. *Acta Oceanologica Sinica*, 2007, 29(5):132-145.
- [84] Sun C C, Wang Y S, Sun S, Zhang F Q. Analysis dynamics of phytoplankton community characteristics in Daya Bay. *Acta Ecologica Sinica*, 2006, 26(12):3948-3958.
- [85] Liu L H, Zuo T, Chen R S, Wang J. Community structure and diversity of phytoplankton in the estuary of Yangtse River in Autumn. *Marine Fisheries Research*, 2007, 28(3):112-119.
- [86] Liu G Q, Shi H Y, Wei C L, Li W Q. Preliminary Studies on Phytoplankton and red tide organism composition in the Coastal water of the Weizhou Island, Guangxi. *Marine Science Bulletin*, 2008, 27(3):43-48.
- [87] Liu D Y, Sun J, Qian S B. Planktonic dinoflagellates in Ryūkyū-guntō and its adjacent waters-species composition and their abundance distribution in the summer of 1997. *Proceedings of the Chinese Marine Science*, No.12, 2000, [online] <http://www.cnki.net>.

- [88] Lin D N, Li D. Assessment on resource environment of artificial reefs area in Dafangji fishing ground Dianbai county. *Research of Soil and Water Conservation*, 2006, 13(3): 258-261.
- [89] Qian H L, Liang S, Qi Y Z. Study of the characteristics and the causes of formation on the red tides in Coastal Guangdong Sea. *Ecologic Science*, 2000, 19(3): 8-16.
- [90] Li P. The genetic characters of the *Dinophysis* species collected from the Sea area of Qingdao was studied by using the single cell PCR method. Qingdao: Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, 2007. [online] <http://www.cnki.net>.
- [91] Zhang D P, Li X T, Huang Y F, Li S A, Lin T Y. Composition of phytoplankton on the coasts of Shenzhen and the development tendency of red tide. *Journal of Jinan University(Natural Science)*, 2001, 22(5): 122-126.
- [92] Liu R Y, Fu Y N, Guan D M. Determination of diarrhetic shellfish poisoning and amnesic shellfish poisoning of sea shellfish by HPLC in China Coast. *Marine Environmental Science*, 2004, 23(1): 70-72.
- [93] Wu J Y, Zhang H Y. Analysis and detection of diarrhetic shellfish poisoning in seafood market of Shanghai. *Journal of Health Toxicology*, 2005, 19(Supl. 1): 320.
- [94] SANCO/2227/2001. Commission of the European Communities, draft commission decision of establishing the method of analysis and the maximum limits for certain marine biotoxins in bivalve molluscs, echinoderms, tunicates and marine gastropods.
- [95] Council of the European Communities. Decision of the Commission 2002/225/CE of 15 March 2002, laying down detailed conditions for the application of Council Directive 91/492/CEE. *Off. J. Eur. Communities*, 2002, L75: 62-64.

#### 参考文献:

- [70] 吴施卫, 张纯超, 卢楚谦, 刘景钦, 梁谦林. 南海近岸海域腹泻性贝类毒素分析. *海洋环境科学*, 2005, 24(4): 48-51.
- [71] 戴红, 李奶姜, 陈国斌. 福建三都湾赤潮监控区的麻痹性贝毒和腹泻性贝毒研究. *海洋环境科学*, 2005, 24(1): 44-47.
- [72] 王金辉, 秦玉涛, 刘材材, 孙亚伟, 程祥圣, 徐韧. 长江口及邻近海域有毒藻类和赤潮毒素的本底调查. *海洋湖沼通报*, 2007, 1: 52-61.
- [73] 刘仁沿, 高春蕾, 梁玉波, 张芳, 刘永健, 许道艳. Gymnodimine, 首次在我国北海缘齿牡蛎中发现的一种腹泻性贝毒组分. *海洋学报*, 2008, 30(6): 171-176.
- [74] 杨维东, 彭喜春, 刘洁生, 彭志英. 腹泻性贝毒研究现状. *海洋科学*, 2005, 29(5): 66-72.
- [75] 陈则玲, 付云娜, 巩宁. 腹泻性贝毒及其高效液相色谱检测方法. *海洋通报*, 2000, 19(1): 73-78.
- [76] 王朝晖, 吕颂辉, 陈菊芳, 徐宁, 齐雨藻. 广东沿海几种赤潮生物的分类学研究. *武汉植物学研究*, 1998, 16(4): 310-314.
- [78] 王金辉, 秦玉涛, 刘材材, 孙亚伟, 程祥圣, 徐韧. 长江口赤潮多发区潜在有毒藻类和赤潮毒素的初步调查. *海洋环境科学*, 2006, 25(增刊1): 15-19.
- [79] 孙军, 王小冬, 宋书群. 春季东海中华哲水蚤对有害藻华物种的选择性摄食. *应用生态学报*, 2007, 18(1): 151-157.
- [80] 安鑫龙, 齐遵利, 李雪梅, 张秀文. 河北省沿海赤潮研究 20 年. *安徽农业科学*, 2008, 36(31): 13787-13788, 13861.
- [81] 李清雪, 陶建华. 天津近岸海域浮游植物生态特征的研究. *天津大学学报*, 2000, 33(4): 464-469.
- [82] 朱根海, 王旭, 王春生, 高爱根. 南麂列岛国家海洋自然保护区微、小型藻类生态研究 I: 种类组成与生态特点. *东海海洋*, 1998, 16(2): 1-21.
- [83] 孙军, 宋书群, 乐凤凤, 王丹, 戴民汉, 宁修仁. 2004 年冬季南海北部浮游植物. *海洋学报*, 2007, 29(5): 132-145.
- [84] 孙翠慈, 王友绍, 孙松, 张凤琴. 大亚湾浮游植物群落特征. *生态学报*, 2006, 26(12): 3948-3958.
- [85] 柳丽华, 左涛, 陈瑞盛, 王俊. 2004 年秋季长江口海域浮游植物的群落结构和多样性. *海洋水产研究*, 2007, 28(3): 112-119.
- [86] 刘国强, 史海燕, 魏春雷, 李武全. 广西涠洲岛海域浮游植物和赤潮生物种类组成的初步研究. *海洋通报*, 2008, 27(3): 43-48.
- [87] 刘东艳, 孙军, 钱树本. 琉球群岛及其邻近海域的浮游甲藻——1997 年夏季的种类组成和丰度分布. *中国海洋学文集*, 12 集, 2000. 中国学术期刊电子出版公司, <http://www.cnki.net>.
- [88] 林东年, 李德. 电白大放鸡渔场人工鱼礁投放海域资源环境状况评价. *水土保持研究*, 2006, 13(3): 258-261.
- [89] 钱宏林, 梁松, 齐雨藻. 广东沿海赤潮的特点及成因研究. *生态科学*, 2000, 19(3): 8-16.
- [90] 李萍. 应用单细胞 PCR 方法研究青岛近海一株鳍藻的遗传特征. 青岛: 中国科学院海洋研究所, 2007. 中国学术期刊电子出版公司, <http://www.cnki.net>.
- [91] 张冬鹏, 黎晓涛, 黄远峰, 李少艾, 林腾宇. 深圳沿海浮游植物组成及赤潮发生趋势分析. *暨南大学学报(自然科学版)*, 2001, 22(5): 122-126.
- [92] 刘仁沿, 付云娜, 关道明. HPLC 分析检测我国沿海双壳贝类体内赤潮毒素. *海洋环境科学*, 2004, 23(1): 70-72.
- [93] 邬建勇, 张会勇. 上海市海产品市场上腹泻性贝毒的检测与分析. *毒理学杂志*, 2005, 19(3 增刊): 320.