

DOI: 10.5846/stxb201306031298

江敏,许慧.节球藻毒素研究进展.生态学报,2014,34(16):4473-4479.

Min J, Hui X. Research progress of Nodularin. Acta Ecologica Sinica, 2014, 34(16): 4473-4479.

节球藻毒素研究进展

江 敏^{1,*}, 许 慧²

(1. 上海市水产养殖工程技术研究中心, 上海 201306; 2. 上海海洋大学水产与生命学院, 上海 201306)

摘要:节球藻毒素(Nodularin)是由泡沫节球藻(*Nodularia spumigena*)产生的一种环状五肽肝毒素。节球藻毒素对陆生动物和人体均具有毒性和致癌作用,还会影响水生生态系统的结构和功能,对许多陆生植物、水生动物的生长繁殖具有一定的威胁,受到了社会的广泛关注。综述了节球藻毒素的分子结构、检测方法和产生途径,深入讨论了节球藻毒素的环境归趋和毒性效应的研究进展,并对其重要的研究领域提出进一步的展望。

关键词:节球藻毒素;肝毒素;毒性;致癌作用;环境归趋;降解

Research progress of nodularin

MIN Jang^{1,*}, HUI Xu²

1 Shanghai Engineering Research Center of Aquaculture, Shanghai 201306, China

2 College of Fisheries and life Science, Shanghai Ocean University, Shanghai 201306, China

Abstract: Nodularin is a cyclic pentapeptide hepatotoxin produced by *Nodularia spumigena*. It's toxicity and carcinogenicity to terrestrial animals and human beings has been confirmed by many studies. It has been subjected to the extensive concern of the society for its impact on the structure and function of aquatic ecosystem and the threats to different kinds of organisms including terrestrial plants and aquatic animals. The molecular structure, detection methods and production of nodularin are sketched. Recent progresses and perspectives in the study of environmental fates and toxic effects are viewed and discussed. Finally, the promising study about nodularin in the future is also proposed.

Key Words: Nodularin; hepatotoxin; toxicity; carcinogenicity; environmental fate; degradation

随着人们生活水平的提高和工农业活动的发展,水体富营养化现象日趋普遍,藻华事件不断涌现,有毒藻类及其引发的健康问题正日益引起人们的关注。一些蓝藻,因其可产生对人类、动物、植物和真核微生物等具有不利影响的低分子量化合物,即藻毒素,从而成为科学家和大众关注的焦点^[1]。蓝藻产生的毒素主要有微囊藻毒素(Microcystins)、节球藻毒素(Nodularins,简称NOD)、柱胞藻毒素(Cylindrospermopsins)、鱼腥藻毒素- α (Anatoxin- α)、同源鱼腥藻毒素- α (Homoanatoxin- α)和麻痹性贝类

毒素(Saxtoxins)等,这些毒素按照其结构和毒性分为肝毒素、神经毒素和其他毒素等。其中微囊藻毒素和节球藻毒素属于肝毒素,其主要靶器官为肝脏。微囊藻毒素是由微囊藻产生的对蛋白磷酸酶PP1和PP2A具有抑制性的环状七肽,目前已知的种类有90多种。节球藻毒素主要由泡沫节球藻(*Nodularia spumigena*)产生,其结构与微囊藻毒素类似,是一种环状五肽结构,抑制蛋白磷酸酶PP1和PP2A的活性。早在1878年,Nature首次报道了澳大利亚有毒蓝藻泡沫节球藻水华事件^[2],引发世界注目。本文

基金项目:上海市教委科研创新项目(10ZZ103);上海市教委重点学科建设项目(J50701);上海市高校知识服务平台项目(ZF1206)

收稿日期:2013-06-03; 修订日期:2014-06-11

* 通讯作者 Corresponding author. E-mail: mjiang@shou.edu.cn

就节球藻毒素的结构、检测方法、产生及去除和毒性效应进行的概括,并对其今后的研究方向进行了展望。

1 节球藻毒素的分子结构

节球藻毒素为环状五肽肝毒素,一般结构为(-D-MeAsp-L-Y-Adda-D-Glu-Mdhh),节球藻毒素的分子结构比微囊藻毒素少两个氨基酸,并且在节球藻毒素-R中,其结构L-Y一般代表的是L-精氨酸(L-Arg)^[3]。分子结构如图1所示,图中D-MeAsp代表D-甲基天冬氨酸;Mdhh为N-脱氢- α -氨基丁酸;其中Adda为一种特殊的 β -氨基酸(3-氨基-9-甲氧基-2,6,8-三甲-10-苯基-4,6-癸二烯酸),是所有已知的蓝藻肝毒素的共同结构^[4]。

肝毒素的共同结构Adda的氨基酸本身无毒,这可能是由于游离的Adda不能到达细胞的作用部位或者不能与相应的靶细胞相互作用所致,但其立体结构是肝毒素活性和毒性作用所必需的,其毒性可

能与Adda和L-精氨酸之间的空间关系有关^[5]。

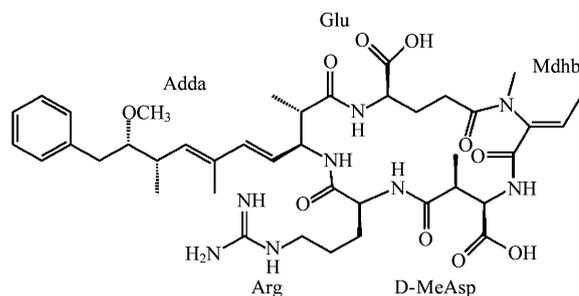


图1 节球藻毒素的分子结构

Fig.1 The molecular structure of nodularin

2 节球藻毒素的检测方法

传统的节球藻毒素检测方法有高效液相色谱法、薄层层析法、酶联免疫分析(ELISA)法以及蛋白磷酸酶抑制分析(PPIA)法等。近年来也涌现出一些新型检测方法,如放射性标记法、单克隆抗体法等(表1)。

表1 节球藻毒素的检测方法

Table 1 The detection method of nodularin

方法 Method	原理 Principle	样品类型 Sample type	检出限 Detection limit	特点 Features	文献 References
高效液相色谱法 High Performance Liquid Chromatography, HPLC	利用 C18 柱作为固定相,流动相为乙酸,根据样品的分配系数进行分离	水样	/	具有高效、高灵敏度和快速的特点;但只能进行目的性筛选,不能准确评估被测物的毒性大小。	[6]
薄层层析法 Thin Layer Chromatography, TLC	根据藻毒素的结构对环状藻毒素进行定性分类	水样	/	操作简便、成本较低以及灵敏性较高;但不能进行定量测定,只能对藻毒素进行定性分类	[7]
酶联免疫分析法 Enzyme-linked Immunoassay, ELISA	利用酶与底物的相互作用,根据显色反应定性检测 NOD	水样	/	进行检测之前需对样品进行前处理,操作较为复杂。	[8]
蛋白磷酸酶抑制分析法 Protein Phosphatase Inhibition Assay, PPIA	利用对蛋白磷酸酶活力抑制程度来检测 NOD	水样	/	具有相同抑制功能的毒素对酶的活力均有抑制,因此检测结果为具有相同抑制效应的毒素的总量,而非单一的某一毒素的量。	[9]
放射性标记检测法 Radiolabeled Assay	利用氚标记溶解 NOD,进而对其进入生物体后呈现的放射性进行检测	生物样	/	可进行生物体内检测,为 NOD 在生物体内的分布与转化等的研究提供基础方法。	[10]

续表

方法 Method	原理 Principle	样品类型 Sample type	检出限 Detection limit	特点 Features	文献 References
单克隆抗体-酶联免疫吸附检测法 Monoclonal Antibody-Enzyme Linked Immunosorbent Assay, mAb-ELISA	以酶联免疫分析法为基础,制备 NOD 特定的单克隆抗体,然后再利用酶联免疫分析法进行检测	水样	0.2ng/mL	简便准确,无交叉反应	[11-12]
比色免疫蛋白磷酸酶抑制实验法 Colorimetric Immuno-Protein Phosphatase Inhibition Assay, CIPPIA	NOD 的特异性检测;利用比色蛋白磷酸酶抑制试验结合多克隆抗体对 NOD 进行筛选	水样	20nM	可将 NOD 从混合物中分离出来,无交叉反应	[13]

3 节球藻毒素的产生和环境归趋

3.1 节球藻毒素的产生

节球藻毒素主要由泡沫节球藻分泌产生。Michelle 等在 2001 年的研究中,利用特异性引物简并 PCR 技术检测出节球藻菌株中含有多肽合成酶基因和聚酮合成酶基因,证实了节球藻毒素的合成与微囊藻毒素类似,均非核糖体合成,而是通过含有不同分子量酶的多酶复合物合成^[14]。

3.2 节球藻毒素的环境归趋

微囊藻毒素在水生态系统中的环境归趋包含以下内容:藻细胞中毒素的释放及水柱中溶解态毒素的形成;底泥沉积物吸附及降解;微囊藻毒素的光降解;微囊藻毒素的生物降解;微囊藻毒素在水生生物体内的积累及代谢^[15]。本文将 NOD 的环境归趋分为三部分:NOD 的释放、其在环境中的降解、以及 NOD 在水生生物体内的积累和代谢。

3.2.1 节球藻毒素的释放

藻体内 NOD 的积累和释放受到多重环境因子的影响。2010 年 Bagmi Pattanaik 等研究了光合有效辐射、紫外照射和营养条件等对节球藻毒素积累和释放的影响,结果显示:当磷限制时,细胞内 NOD 的浓度达到最低;当进行紫外照射且处于氮限制条件时,细胞内和细胞外 NOD 的浓度达到最高^[16]。

Jaana Lehtimaki 等人对波罗的海中泡沫节球藻细胞内 NOD 的积累以及细胞外 NOD 的浓度变化进行了研究,发现当环境条件有利于泡沫节球藻生长时,细胞内 NOD 含量就会增加,即其含量会随环境温度、光照和磷含量的增加而增大,但会随氮浓度的

升高而减少;细胞外 NOD 浓度则在藻细胞裂解时开始增加^[17]。

3.2.2 节球藻毒素的降解

国内外关于微囊藻毒素降解与处理方法的研究很多,但对于节球藻毒素降解的研究报道则相对较少,其方法大致包括物理降解、化学降解、生物降解等,而生物降解(酶降解)是其中最主要的途径。

(1) NOD 的物理降解

①NOD 的光降解

在自然环境条件下 NOD 可发生光降解,但其降解程度会随光照方式的不同而呈现差异性。1997 年,Hayley Twist 等人研究了纯化的 NOD、毒素粗提取物、以及泡沫节球藻分泌的毒素在 3 种不同的光照环境,即持续黑暗、持续光照、以及不含紫外波长的光照条件下发生的变化,结果发现,无论何种条件下,纯化毒素在 250 h 内含量基本不变,接近某个常数,而毒素粗提取物中 NOD 的含量在 3 种环境条件下持续下降,并在 220h 时达到最低;泡沫节球藻直接分泌产生的 NOD 在持续黑暗条件 250h 内降低不明显,在持续光照和除去紫外波长的光照条件下 250h 内其含量有明显降低,且在 50—100h 时降到最低^[18]。由此可见,只要给予适合的环境条件,处于特定状态的 NOD 就可发生光降解,从而减少对生物的毒害作用^[18]。

特定催化剂也会促进 NOD 的光降解。2005 年, Iain Liu 等人发现,以二氧化钛(TiO₂)作为催化剂对 NOD 进行光降解,其降解速度明显增加,毒素含量也明显降低,相应的光降解副产物也可在一定时间内分解^[19]。

②其他物理方法

反渗透和真空蒸馏是脱盐作用常用的两种方法。1997年, Erkki Vuori 等人发现, 反渗透和真空蒸馏还可有效地移除海水中的 NOD^[20]。

沉积物吸附也有助于水中 NOD 的移除。2008年, Anna Torunska 等人对波罗的海中细粒沉积物对 NOD 的吸附做了一定的研究。结果发现, 一部分 NOD 可以被细粒沉积物吸附, 吸附能力取决于 NOD 与沉积物结构的亲和力, 其吸附机制包括静电作用、氢键和非特异性的范德华力^[21]。

(2) NOD 的化学降解

环境中的 NOD 可通过氧化降解或电化学反应等消除。2011年, Paulina V. F. Santos 等人对 NOD 的氧化降解和电化学反应机制进行了研究。结果表明, NOD 的电化学分解只涉及到 1 个电子, 是不可逆的、不依赖于 pH 的过程; 而 NOD 的氧化降解则是不可逆的、依赖于 pH 的过程^[22]。

(3) NOD 的生物降解

2009年, Hanna Mazur-Marzec 等人就格丹斯克海峡中自然存在的细菌对 NOD 的生物降解、以及毒素对分离纯化后细菌的影响进行了研究。将分离纯化后的细菌与 NOD 共同培养时, NOD 未见降解, 而底泥中自然存在的微生物群却可以在 5—7d 内有效去除 NOD^[23]。

细菌菌株 (*Sphingosinicella* sp) 对 NOD 具有一定的降解能力。B-9 菌株细胞提取物中含有能降解 NOD 的水解酶, 其水解过程为 NOD 的质子化、加水反应和环状肽键的断裂, 最终产物为 Adda。假设 M 代表 NOD 的结构式, 其水解过程可表示为 $M \rightarrow (M + H)^+ \rightarrow (M + H_2O + H)^+ \rightarrow (Adda + H)^+$, 水解过程中会出现一种线性中间产物, 说明 NOD 的水解与 MCs 的水解具有类似的途径^[24]。Susumu Imanishi 等人的研究中认为, 细菌菌株 B-9 细胞提取物中降解 NOD 的水解酶选择性地作用于 Arg-Adda 之间的肽键是环状肝毒素 NOD 降解的起始作用^[25]。

水中可降解 NOD 的微生物以及降解途径具有多样性。2008年, Christine Edwards 等研究表明, 不同淡水水体中 NOD 的半衰期为 4—18d, 降解得到的产物源自母体化合物的脱甲基作用、水解作用、脱羧作用和缩合作用^[26]。微生物对 NOD 的水解作用依赖于水的性质、采样地点、微生物的种类以及 NOD

的数量或浓度。

3.2.3 节球藻毒素在水生生物体内的积累和代谢

NOD 可沿食物链由泡沫节球藻传递至其它水生生物。许多水生生物对 NOD 具有一定的解毒作用, 经过一定时间的代谢后, 最终生物体内 NOD 的浓度要比初始摄入时的浓度要低^[27]。Karjalainen M 等调查显示, 暴露于含有 5 μg/L 经放射性标记的 NOD 水溶液 24h 后, 具沟急游虫 (*Strombidium sulcatum*) 中 NOD 含量为 $(1.55 \pm 0.50) \mu\text{g/g C}$, 48h 后纺锤水蚤 (*Acartia tonsa*)、真宽水蚤 (*Eurytemora affinis*) 中 NOD 含量分别为 $(0.37 \pm 0.22) \mu\text{g/g C}$ 和 $(0.60 \pm 0.15) \mu\text{g/g C}$ ^[10]。

4 节球藻毒素的毒性效应

泡沫节球藻可以固定大气中的溶解态氮, 其生存能力比其它浮游生物高, 由于其在水中的高生物量和毒素代谢物的产生, 从而使生物多样性降低, 严重影响了生态系统的结构和功能^[28]。同时, 由于许多水生生物对 NOD 具有一定的解毒作用, 且解毒过程是一个消耗能量的过程, 因而会影响浮游生物的繁殖和总的生长率。若水生生态系统生物链中某一种较敏感的生物受到节球藻毒素的影响, 则整个食物链的生产力也会受到影响。NOD 对人、陆生动植物以及水生生物都具有一定的毒害作用, 其主要的靶器官为肝脏, 对肝脏的毒性效应主要是致癌作用。

4.1 NOD 对陆生动物的影响

节球藻毒素的主要靶器官为肝脏和肾脏。Tetsuya Ohta 等就 NOD 对 F344 雄性鼠的肝脏毒性进行了研究, 发现 NOD 对小鼠肝的致癌效应与二乙基亚硝酸胺单独作用时相类似, 揭示了 NOD 是一种致癌物质, 而微囊藻毒素-LR 则只是肿瘤促进剂。NOD 可诱导组成小鼠肝细胞角蛋白的初始物质 8 肽和 18 肽的高度磷酸化, 且其效率比微囊藻毒素-LR 高 20 倍, 说明 NOD 相对于微囊藻毒素-LR 更容易进入细胞内, 因此其对细胞的毒害作用比微囊藻毒素-LR 更大^[29]。2002年, 张占英等的研究表明, 经过腹腔注射、口服和静脉注射 3 种不同途径进入小鼠体内的 I(125)-NOD 主要分布在肾脏和肝脏, 放射自显影技术研究发现标记的 NOD 主要定位于肾皮质的肾细胞核内和肝细胞核内^[30]。

NOD 对动物具有急性毒性作用。2002年, Rheal

A.Towner 利用磁共振技术对大鼠体内 NOD 的毒性进行评估,结果显示,腹腔注射 3h 后肝组织中含有 NOD 的区域有明显损伤,并且同时发现肝血清功能酶(转氨酶和天冬氨酸转氨酶)的活性也受到一定的抑制^[31]。Yanyan Zhao 等认为,NOD 可以抑制 NADH 脱氢酶和激活琥珀酸脱氢酶的活性,从而影响生物正常的呼吸作用,还可改变线粒体 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATP 酶活性,进而打破线粒体膜上的离子稳态,使线粒体膜电位消失^[32]。

4.2 NOD 对人的影响

NOD 对人的暴露途径主要有 4 种:皮肤接触、吸入、血液透析和摄入。人们在含有 NOD 的水中进行水上运动或用未处理过的水进行淋浴时,都有可能引起皮肤的过敏性反应;利用未充分处理的含有 NOD 的水对病人进行血液透析会对病人的肝组织造成损伤,出现一系列的生理生化反应;当饮用水源中含有泡沫节球藻浮渣或者 NOD 时,若处理不当,有可能使 NOD 随饮水或饮食进入人体内造成损伤^[33]。目前最主要的应对策略是提高水处理技术,降低水源中节球藻毒素的含量。

NOD 会对人体细胞产生遗传毒性,导致遗传疾病的发生。2006 年,A.Lankoff 对 NOD 诱导的人类 HepG2 细胞 DNA 氧化损伤和非整倍性改变进行研究,结果显示 NOD 通过嘌呤氧化和由于非整倍性活动导致着丝粒微核形成的增加诱导了 DNA 的氧化损伤,还可引起 HepG2 细胞的凋亡,NOD 诱导基因发生改变有可能是引发致癌作用的主要原因^[34]。

2011 年,Gong Feng 等人对人类肝细胞癌细胞系(HepG2)的研究中发现,NOD 可以通过 NF-KB 途径在 mRNA 和蛋白质水平诱导 Fas 受体和配体的表达,从而使细胞发生凋亡,其主要原因是 NOD 可以促进核转位和激活 NF-KB 的 p65 亚基,若将 HepG2 细胞中的 p65 基因敲除,则可发现 Fas 受体和配体的表达以及细胞凋亡的数量均减少^[35]。

4.3 NOD 对陆生植物的影响

长期暴露于 NOD 下,植物体内也会产生一系列的反应。2011 年,Nina Lehtimäki 等人首次提出,当灌溉水中含有 NOD 时,菠菜叶子变白且生长受到抑制,但菠菜叶绿体类囊体膜上的光合成机制并不会受到干扰。NOD 引起的菠菜氧化应激反应包括多种蛋白质的修饰、各种氧化酶的改变如 α -生育酚和

细胞色素氧化酶水平增加等,虽然这些抗氧化酶活性增加可以使植物在 NOD 的条件下生存,但是由于酶促防御系统的上调可能会增加能量的消耗,降低了植物的生长以及适应性,最终导致植物的生长迟缓甚至死亡^[36]。

4.4 NOD 对水生生物的影响

节球藻毒素对水生生物的毒性影响体现在多个方面。2005 年,Stephan Pflugmacher 等人对暴露于蓝藻毒素的澳大利亚黑虎虾(*Penaeus monodon*)细胞内和微粒体内的谷胱甘肽-S-转移酶活性和底物特异性进行了研究。结果表明,低浓度的毒素会诱导酶的活性,而高剂量的毒素则可显著抑制酶的活性^[37]。2010 年,Stephan Pflugmacher 等人对 NOD 引起的蠕虫叉红藻(*Furcellaria lumbricalis*)内的几种酶如超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽转移酶(GST)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和谷胱甘肽还原酶(GR)的活性进行了检测,结果显示这几种酶的活性均随 NOD 浓度的增加而升高,证实 NOD 可激活蠕虫叉红藻体内的抗氧化系统,引起抗氧化反应^[38]。

NOD 也可以诱导水生生物的细胞凋亡。2012 年,Hangjun Zhang 等人研究了体外暴露于 NOD 的鲫鱼淋巴细胞的凋亡反应,透射电子显微镜显示淋巴细胞呈现一系列的形态学改变,包括细胞质凝聚、核染色质凝聚和边缘化;流式细胞仪检测结果表明,NOD 浓度越高,细胞凋亡率越大,且细胞凋亡率远大于正常条件下淋巴细胞的凋亡。NOD 诱导细胞发生凋亡的机制为 NOD 可以引起细胞内活性氧种类的明显增加、剂量依赖性的线粒体膜损伤、细胞内钙离子浓度的上调、Bcl-2 的下调和 mRNA 和蛋白质水平 Bax 表达的上调、细胞凋亡蛋白酶-3 和细胞凋亡蛋白酶-9 不再受到细胞凋亡蛋白酶-8 活性的调节。NOD 可以通过线粒体凋亡通路和破坏鱼的免疫反应而诱导淋巴细胞的凋亡^[39]。

5 研究前景

综上所述,节球藻毒素是一种对水生生物、陆生生物以及人类的健康有很大威胁的物质,其含量超过一定水平就会对生物的物质代谢、能量转换和器官组织造成一定的损伤,肝脏和肾脏是节球藻毒素的主要的靶器官,但 NOD 对其它器官的影响作用是需要确定的;且其对不同生物的安全浓度可能存在

很大差异,因此,通过研究节球藻毒素对不同生态位代表性生物的毒性研究,确定节球藻毒素对不同生态位生物的安全浓度,进而制定相应的水生态基准刻不容缓。同时,水域中除了有藻毒素外,还有其它污染物质如重金属、除草剂、水消毒副产物等,NOD是否与其具有复合污染效应还有待进一步研究。节球藻毒素的降解对于确保其在环境中保持安全的浓度水平具有重要意义,而生物方法对节球藻毒素的移除主要依赖于酶促反应下的降解,但目前可分离出的酶的种类与数量均很有限,因此,筛选可降解节球藻毒素的微生物,提取相关降解酶并掌握其特性是未来研究的方向之一。

References:

- [1] James S M, Geoffrey A C. Cyanotoxins // Whitton B A. Ecology of Cyanobacteria II: Their Diversity in Space and Time. Netherlands: Springer, 2012: 651-675.
- [2] Francis G. Poisonous Australian lake. Nature, 1878, 18(444): 11-12.
- [3] Sivonen K, Jones G. Cyanobacterial toxins // Chrous I, Bartram J. Toxic Cyanobacteria in Water: a Guide to Their Public Health Consequences, Monitoring and Management. London: E&FN Spon, 1999: 55-124.
- [4] Zhi B H, Zhou Y, Liu Z S, Li C Y, Lu S Y, Ren H L. Advance in study of nodularin. Modern Preventive Medicine, 2010, 37(2): 245-248.
- [5] Lanras T, Cook C M, Eriksson J E, Meriluoto J A O, Hotokka M. Computer modelling of the 3-dimensional structures of the cyanobacterial hepatotoxins microcystin-LR and nodularin. Toxicon, 1991, 29(7): 901-906.
- [6] Meriluoto J. Chromatography of microcystins. Analytica Chimica Acta, 1997, 352(1/3): 277-298.
- [7] Pelander A, Ojanperä I, Sivonen K, Himberg K, Waris M, Niinivaara K, Vuori E. Screening for cyanobacterial toxins in bloom and strain samples by thin layer chromatography. Water Research, 1996, 30(6): 1464-1470.
- [8] Li S, Yin H W. Ex-treatment of immunoassay method for nodularin and cylindrospermopsins. Journal of East China Normal University: Natural Science, 2011, (6): 108-114.
- [9] Robillot C, Hennion M C. Issues arising when interpreting the results of the protein phosphatase 2A inhibition assay for the monitoring of microcystins. Analytica Chimica Acta, 2004, 512(2): 339-346.
- [10] Karjalainen M, Reinikainen M, Lindvall F, Spoof L, Meriluoto J A O. Uptake and accumulation of dissolved, radiolabeled nodularin in Baltic Sea zooplankton. Environmental Toxicology, 2003, 18(1): 52-60.
- [11] Zhou Y, Li Y S, Zhi B H, Lu S Y, Ren H L, Zhang Y Y, Li Z H, Shen Q F, Meng X M, Liu Z S, Zhang Z S, Zhang J H, Hao Y M, Liu W D, Fang S, Yan D M. Detection of nodularin based on a monoclonal antibody in water and aquatic fish samples. Food Control, 2011, 22(5): 797-800.
- [12] Mikhailov A, Härmälä-Braskén A S, Polosukhina E, Hanski A, Wahlsten M, Sivonen K, Eriksson J E. Production and specificity of monoclonal antibodies against nodularin conjugated through *N*-methyldehydrobutyryne. Toxicon, 2011, 39(10): 1453-1459.
- [13] Metcalf J S, Bell S G, Codd G A. Colorimetric immuno-protein phosphatase inhibition assay for specific detection of microcystins and nodularins of cyanobacteria. Applied and Environmental Microbiology, 2001, 67(2): 904-909.
- [14] Moffitt M C, Neilan B A. On the presence of peptide synthetase and polyketide synthase genes in the cyanobacterial genus *Nodularia*. FEMS Microbiology Letters, 2001, 196(2): 207-214.
- [15] Song L R, Chen W. Production of microcystins in bloom-forming cyanobacteria and their environmental fates; a review. Journal of Lake Sciences, 2009, 21(6): 749-757.
- [16] Pattanaik B, Wulff A, Roleda M Y, Garde K, Mohlin M. Production of the cyanotoxin nodularin-A multifactorial approach. Harmful Algae, 2010, 10(1): 30-38.
- [17] Lehtimäki J, Moisander P, Sivonen K, Kononen K. Growth, nitrogen fixation, and nodularin production by two Baltic Sea cyanobacteria. Applied and Environmental Microbiology, 1997, 63(5): 1647-1656.
- [18] Twist H, Codd G A. Degradation of the cyanobacterial hepatotoxin, nodularin, under light and dark conditions. FEMS Microbiology Letters, 1997, 151(1): 83-88.
- [19] Liu L, Lawton L A, Bahnmann D W, Robertson P K J. The photocatalytic destruction of the cyanotoxin, nodularin using TiO₂. Applied Catalysis B: Environmental, 2005, 60(3/4): 245-252.
- [20] Vuori E, Pelander A, Himberg K, Waris M, Niinivaara K. Removal of nodularin from brackish water with reverse osmosis or vacuum distillation. Water Research, 1997, 31(11): 2922-2924.
- [21] Toruńska A, Bolalek J, Pliński M, Mazur-Marzec H. Biodegradation and sorption of nodularin (NOD) in fine-grained sediments. Chemosphere, 2008, 70(11): 2039-2046.
- [22] Santos P V F, Lopes I C, Diculescu V C, de Araujo M C U, Oliverira-Brett A M. Redox mechanisms of nodularin and chemically degraded nodularin. Electroanalysis, 2011, 23(10): 2310-2319.
- [23] Mazur-Marzec H, Toruńska A, Błońska M J, Moskot M, Pliński M, Jakóbkiewicz-Banecka J, Węgrzyn G. Biodegradation of nodularin and effects of the toxin on bacterial isolates from the Gulf of Gdańsk. Water Research, 2009, 43(11): 2801-2810.
- [24] Kato H, Imanishi S Y, Tsuji K, Harada K I. Microbial degradation of cyanobacterial cyclic peptides. Water Research,

- 2007, 41(8): 1754-1762.
- [25] Imanishi S, Kato H, Mizuno M, Tsuji K, Harada K I. Bacterial degradation of microcystins and nodularin. *Chemical Research Toxicology*, 2005, 18(3): 591-598.
- [26] Edwards C, Graham D, Fowler N, Lawton L A. Biodegradation of microcystins and nodularin in freshwaters. *Chemosphere*, 2008, 73(8): 1315-1321.
- [27] Karjalainen M. Fate and effects of *Nodularia spumigena* and its toxin, nodularin, in Baltic Sea planktonic food webs. *Finnish Institute of Marine Research-Contributions*, 2005, No. 10.
- [28] Mazur-Marzec H, Pliński M. Do toxic cyanobacteria blooms pose a threat to the Baltic ecosystem? *Oceanologia*, 2009, 51(3): 293-319.
- [29] Ohta T, Sueoka E, Iida N, Komori A, Suqanuma M, Nishiwaki R, Tatematsu M, Kim S J, Carmichael W W, Fujiki H. Nodularin, a potent inhibitor of protein phosphatases 1 and 2A, is a new environmental carcinogen in male F344 rat liver. *Cancer Research*, 1994, 54(24): 6402-6406.
- [30] Zhang Z Y, Yu S Z, Chen C W, Wei G R. Study on the distribution of nodularin in tissues and cell level in mice. *China Journal of Preventive Medicine*, 2002, 36(2): 100-102.
- [31] Towner R A, Sturgeon S A, Khan N, Hou H, Swartz H M. In vivo assessment of nodularin-induced hepatotoxicity in the rat using magnetic resonance techniques (MRI, MRS and EPR oximetry). *Chemico-Biological Interactions*, 2002, 139(3): 231-250.
- [32] Zhao Y Y, Xie P, Tang R, Zhang X Z, Li L, Li D P. In vivo studies on the toxic effects of microcystins on mitochondrial electron transport chain and ion regulation in liver and heart of rabbit. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 2008, 148(3): 204-210.
- [33] Codd G, Bell S, Kaya K, Ward C, Beattie K, Metcalf J. Cyanobacterial toxins, exposure routes and human health. *European Journal of Phycology*, 1999, 34(4): 405-415.
- [34] Lankoff A, Wojcik A, Fessard V, Meriluoto J. Nodularin-induced genotoxicity following oxidative DNA damage and aneuploidy in HepG2 cells. *Toxicology Letters*, 2006, 164(3): 239-248.
- [35] Feng G, Li Y, Bai Y S. Induction of Fas receptor and Fas ligand by nodularin is mediated by NF- κ B in HepG2 cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2011, 251(3): 245-252.
- [36] Lehtimäki N, Shunmugam S, Jokela J, Wahlsten M, Carmel D, Keranen M, Sivonen K, Aro E M, Allahverdiyeva Y, Mulo P. Nodularin uptake and induction of oxidative stress in Spinach (*Spinachia oleracea*). *Journal of Plant Physiology*, 2011, 168(6): 594-600.
- [37] Pflugmacher S, Wiegand C, Werner S, Schroder H, Kankaanpaa H. Activity and substrate specificity of cytosolic and microsomal glutathione S-transferase in Australian black tiger Prawns (*Penaeus monodon*) after exposure to cyanobacterial toxins. *Environmental Toxicology*, 2005, 20(3): 301-307.
- [38] Pflugmacher S, Olin M, Kankaanpaa H. Oxidative stress response in the red alga *Furcellaria lumbricalis* (Huds.) Lamour. due to exposure and uptake of the cyanobacterial toxin nodularin from *Nodularia spumigena*. *Harmful Algae*, 2010, 10(1): 49-55.
- [39] Zhang H J, Shao D D, Wu Y Z, Cai C C, Hu C M, Shou X L, Dai B R, Ye B H, Wang M D, Jia X Y. Apoptotic responses of *Carassius auratus* lymphocytes to nodularin exposure in vitro. *Fish & Shellfish Immunology*, 2012, 33(6): 1229-1237.

参考文献:

- [4] 支百慧, 周玉, 柳增善, 李春媛, 卢士英, 任洪林. 节球藻毒素研究进展. *现代预防医学*, 2010, 37(2): 245-248.
- [8] 李双, 殷浩文. 节球藻和柱胞藻毒素免疫分析的前处理方法研究. *华东师范大学学报: 自然科学版*, 2011, (6): 108-114.
- [15] 宋立荣, 陈伟. 水华蓝藻产毒的生物学机制及毒素的环境归趋研究进展. *湖泊科学*, 2009, 21(6): 749-757.
- [30] 张占英, 俞顺章, 陈传炜, 卫国荣. 节球藻毒素在小鼠体内分布的研究. *中华预防医学杂志*, 2002, 36(2): 100-102.