

作用钠离子通道海洋生物毒素的研究及检测进展

袁建辉¹, 誉倩文^{1,2}, 杨慧^{1,2}, 唐焕文²

摘要 离子通道类毒素是一类特异性作用于离子通道的神经毒素,而海洋生物毒素中有许多毒素都是通过作用于 Na⁺通道蛋白来影响与受体有关的一系列细胞调控活动,它们以其独特的化学结构和毒理特性,将成为 21 世纪研究与开发海洋资源的重要组成部分。本文就海洋生物中几种主要的 Na⁺通道受体神经毒素及其检测技术做一概述,为其研究提供科学参考。

关键词 海洋生物毒素;Na⁺通道蛋白;毒理作用;检测

中图分类号 R99 **文献标识码** A **文章编号** 1009-9727(2011)12-1541-04

Advancement in researches of impact of marine biotoxins on sodium channel. YUAN Jian-hui, YU Qian-wen, YANG Hui et al. (1. Shenzhen Municipal Center for Disease Control and Prevention, Shenzhen 518055, Guangdong P. R. China)

Abstract Ion channels toxins are a class of neurotoxins acting on ion channels and marine biotoxins, there are many toxins affect a series of cellular regulation of activities by effect on the Sodium Channel receptor. Their unique chemical structure and toxicological properties will be an important component of marine resources in the 21st century. In this paper, in order to provide a reference for the related research, several major oceans Na⁺ channel receptor neurotoxins and their detection technologies are reviewed.

Keywords: Marine biotoxin; Sodium channel; Toxicological effect; Detection

离子通道类毒素是一类特异性的作用于靶通道受体,引起离子通道的功能发生改变,从而使电信号穿越膜的过程失败,导致机体整体生理功能紊乱的神经性毒素^[1]。其中电压门控 Na⁺通道(VGSC)是离子通道超家族中第一个从分子水平被人们所认识的离子通道,通常由一个 α 型大亚基单元(260kD)和一个或多个 β 型小亚基单元组成^[2]。VGSC 在神经及大多数可兴奋性细胞动作电位的形成以及对神经细胞的功能和生物电信号传播起着极其重要的作用, VGSC 的功能异常、表达量异常以及特定功能域的突变都能影响细胞膜上的信号产生和传导,严重则导致生理性病变^[3]。在电压门控 Na⁺通道上至少存在 7 个不同的神经毒素靶受体结合位点,当不同的毒素作用 Na⁺通道的不同位点会产生不同的毒理作用,主要分为三大类:钠通道阻滞剂、钠通道激活剂和钠通道失活剂^[4]。在赤潮藻毒素中,麻痹性贝毒(PSP)、神经性贝毒(NSP)和西加鱼毒素(CFP)都是通过作用于细胞膜 Na⁺通道来影响细胞的正常生理功能。另外,海洋中还存在许多如河豚毒素、芋螺毒素、海葵毒素、虾夷扇贝毒素等,都对 Na⁺通道受体有高选择性和高亲和性,从而与受体有关的一系列细胞调控活动,具有广泛的神经系统活性、心血管系统活性和细胞毒活性^[5]。本文对海洋中几种主要的钠通道受体神经毒素及其检测方法做一概述,为有关研究提供参考。

1 钠通道阻滞剂

是一类特异性的与 Na⁺通道位点 1 结合的毒素,主要包括麻痹性贝毒(PSP)和河豚毒素(TTX)等。

1.1 麻痹性贝毒(PSP) PSP 是指主要存在于贝类体内、化学结构以石房蛤毒素(STX)为代表、摄食后可产生麻痹作用的海洋生物毒性物质的总称^[6],主要由甲藻中的亚历山大藻属(*Alexandrium*)、膝沟藻属(*Gonyaulax*)、裸甲藻属(*Gymnodinium*)等分泌产生,现已有研究证明生活在淡水中的蓝细菌也能产生 PSP 毒素^[7]。另外,不仅不同有毒藻产生的 PSP 毒素种类和含量不同,而且同一种有毒藻产生的毒素种类和含量在生物的不同生长阶段也不同,同时毒素产生状况还受到生物因素(如细菌)和非生物因素(如光照、温度、营养盐等)的影响^[8]。PSP 是目前世界上分布最广、事故发生频率最高的一种贝毒,它存在于世界范围之内,包括美国东西两岸,特别在阿拉斯加有大量动物携带 PSP 毒素,现已在鲑鱼内脏、龙虾及许多蟹类中也发现了 PSP 毒素。至今已经发现的麻痹性贝毒毒素有近 30 种,目前已经明确了 25 种成分的具体结构^[9]。根据分子中 R4 基团不同,可分为氨基甲酸酯类、N-磺酰氨基甲酰基类、脱氨基甲酰基类、脱氧脱氨基甲酰基类^[10-12],它们都是以 STX 为骨架和取代基不同而衍生出的多种化合物组成,由于多叠六元环基本结构衍生出的个别位置上基团的差别,其毒性也略有差别^[13]。STX 在分子量较小的毒素中为毒性较高者,是眼镜蛇毒素毒性的 80 倍,腹腔注射小鼠的半数致死剂量为 9~11.6 μ g/kg, 0.5mg 足以使人致死。

PSP 通常与神经细胞膜结合,能造成细胞膜电压门控的 Na⁺通道(VSSC)高亲和力和障碍,影响或阻止 Na⁺内流,从而使正常的动作电位无法形成,特异性干扰神经肌肉传导过程,使随意肌松弛麻痹,进而导致一系列中毒症状^[9,14,15]。Sapase AM^[16]等

基金项目 国家自然科学基金项目(No.30972500) 广东省医学科研基金(No.A2008620) 深圳市科技计划项目(No.201102101 200602129)

作者单位 1.深圳市疾病预防控制中心/深圳市现代毒理学重点实验室 广东 深圳 518055; 2.广东医学院公共卫生学院 广东 东莞 523808

作者简介 袁建辉(1971~),男,博士,副研究员,硕士生导师,研究方向:生化与分子毒理学。

袁建辉与誉倩文同为第一作者

研究表明, Na^+ 通道被 STX 抑制的原因是通道外膜肌基和羧基相互作用而不能结合 Na^+ 。近年有研究发现, STX 除了作用于 Na^+ 通道外, 也结合 Ca^{2+} 、 K^+ 通道, 烟胺比林一氧化氮合成酶, STX 代谢酶和 2 种循环流蛋白(一种运铁蛋白和一种独特的血流蛋白), 是一种多受体靶位的海洋生物毒素^[17]。麻痹性贝毒的潜伏期从数分钟到数小时不等, 主要中毒症状表现为面部、四肢肌肉麻痹、头疼恶心、流涎发热等, 严重的会因呼吸肌麻痹而导致死亡。

1.2 河豚毒素 (TTX) TTX 是豚毒鱼类及其他生物体内含有的一种毒性极强、相对分子质量较小的非蛋白质神经毒素, 为氨基全氢化喹啉型化合物, 分子式为 $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_8\text{N}_3$, 相对分子质量 319.27^[18], 是由 1 个碳环, 1 个胍基, 6 个羟基组成, 在 C-5 和 C-10 位有一个半醛糖内酯连接着的分开的环^[19]。鱼体中的含毒量在不同部位和季节有差异, 其中卵巢含量最多, 肝脏次之, 血液、眼睛、腮和皮肤含量较少, 一般肌肉中不含有毒素, 但鱼死后内脏毒素可渗入肉中^[20]。河豚的毒性比剧毒的氰化钠还要强 1 000 多倍, 对人的致死剂量为 $6\mu\text{g/kg} \sim 7\mu\text{g/kg}$, 小鼠腹腔注射的 LD_{50} 为 $8\mu\text{g/kg}$ 。由于河豚鱼味道鲜美, 营养丰富, 一些亚洲国家如中国、日本等一直有食用的习惯, 所以因食用河豚鱼中毒的事件屡有发生, 中毒死亡的人数占食物中毒总死亡人数的 33%^[21]。

TTX 的作用机制与 PSP 相似, 为细胞膜 Na^+ 通道的选择性快速阻断剂, 其活性基团是 1、2、3 位的胍基和 C4、C9、C10 位的羟基^[22], 受体位于可兴奋细胞膜外侧、钠通道外口附近, TTX 与钠通道受体部位 I 结合后, 阻止 Na^+ 接近通道的外口, 使 Na^+ 不能通过通道进入细胞内。TTX 的潜伏期一般为 0.5h~3h, 主要表现为对神经肌肉系统、心血管系统和呼吸系统的影响, 中毒的典型症状是神经肌肉麻痹、口唇麻木、血压下降、心率失常, 对呼吸系统产生抑制作用等。

2 钠通道激活剂 是一类作用于 Na^+ 通道靶受体结合位点 5 上的毒素, 包括雪卡毒素 (Ciguatoxin, CTX)、短裸甲藻毒素 (Brevetoxins, B-TX) 等。

2.1 雪卡毒素 (CTX) CTX 主要是由有毒冈比尔盘藻 (Gambierdiscus toxicus) 和凹面原甲藻 (Prorotm concavum) 等产生, 被一些深海珊瑚鱼类食用后在鱼体内不断积累和同化, 并通过食物链传递, 浓度和毒性逐级增强。带有雪卡毒素的鱼类主要存在于太平洋、印度洋、大西洋等热带、亚热带海域^[23], 但近十几年来, 雪卡毒素迅速蔓延至亚洲、欧洲以及美国的很多地方 (美食天下, <http://www.meishichina.com/Health/CommonSense/201003/78655.html>)。而我国广东、香港、台湾海峡、西沙群岛等区域雪卡毒素中毒事件时有发生。各种不同的雪卡毒素成分一般都是一些个别基团被不同程度修饰的同源物或是同分异构体, 到目前为止, 人们从鱼和双鞭甲藻中发现了 20 余种 CTX 的衍生物^[13]。灵长类动物的半致死量为 $2.0\mu\text{g/kg}$ ^[24], 食入 0.1 μg 的雪卡毒素可使一个成年人致病。

雪卡毒素是一种很强的钠通道激活剂, 能增强细胞膜对 Na^+ 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, 但它们不影响通道的离子选择通透性^[25-27]。据报道西加鱼毒素有 175 种临床症状, 涉及身体各个部分, 主要包括消化系

统、心血管系统和神经系统症状, 一般在进食 1~6h 后开始出现症状, 腹泻、呕吐、恶寒、口唇麻木、温度感逆转、肌肉及关节疼痛, 并伴有脉搏变慢、血压下降等循环系统障碍, 严重者可出现瞳孔散大、共济失调、四肢失去知觉、瘫痪, 甚至死亡^[28-30]。另外, 该中毒症状在人体中短时间内很难消失, 神经症状持续时间长短不一, 长者可达数月或数年之久, 有研究发现中毒后 22 周仍可在血清中检测到雪卡毒素^[31]。

2.2 短裸甲藻毒素 (BTX) BTX 是神经性贝毒 (NSP) 的主要活性成份, 由短凯伦藻 *Karenia brevis* 分泌产生。NSP 是到目前为止危害范围较小的一类毒素, 主要分布在美国墨西哥湾一带, 不过近年来在美国南大西洋海岸、欧洲、新西兰也发现了有毒藻短凯伦藻的存在, 表明可能发生神经性中毒事件的区域也在不断扩大, 我国亦已发现了产生神经性贝毒的藻类^[30, 32, 33]。BTX 是一类耐热耐酸的脂溶性梯型聚醚类化合物, 能溶于甲醇、乙醇、丙酮、氯仿、乙醚、苯等有机溶剂和 10g/L NaOH 溶液^[5]。短凯伦藻至少产生 10 种类似物, 根据毒素主要结构可将其分为型毒素 (BTX-2) 和型毒素 (BTX-3), 其中型毒素是短凯伦藻产生的主要毒素。另外, BTX 在贝类体内可以转化出新的异构体, 对小鼠的半致死量为 LD_{50} 为 $50\mu\text{g/kg}$ ^[13], 美国安全标准为 20MU/100g 贝肉组织^[34]。

NSP 也是通过作用于 Na^+ 通道位点 5 而产生毒害作用, 它所引起的中毒症状与西加鱼中毒非常相似, 以胃肠道和神经症状为主, 如神经麻木、冷热感觉颠倒、肌肉痛、眩晕等。此外, 神经性贝毒还有一种非常独特的致毒途径, 即通过形成气溶胶, 作用于人类呼吸系统, 导致类似哮喘的症状^[30]。与麻痹性贝毒阻断 Na^+ 内流相反, 神经性贝毒的活性成分 BTX 可以诱导 Na^+ 内流, 从而导致肌肉和神经细胞的去极化, 但其效能能够被作用于 Na^+ 通道位点 1 的毒素如 STX 和 TTX 完全消除^[1]。

3 钠通道失活剂 主要包括特异性结合 Na^+ 通道位点 3 的海葵毒素 (AP) 和作用于 Na^+ 通道位点 6 的 δ -芋螺毒素 (δ -CNTX) 等^[35]。

3.1 海葵毒素 (Anthopleurin toxin, AP) AP 是由刺胞动物海葵 (Sea anemones) 产生的海洋肽类毒素, 分子量小于 5 000 的是神经毒素, 对细胞膜电压依赖性的 Na^+ 通道有高特异性, 与位点 3 结合后, 抑制 Na^+ 通道失活, 从而加速 Na^+ 的通透性, 引起持续的去极化作用, 导致一系列的中毒改变, 特别是心脏和神经系统是其作用的主要部位。AP 主要来自黄海海葵的 Ap-A 和 Ap-B (49 个氨基酸残基组成, 3 对二硫键) 为典型代表, 具有强心作用, 认为是治疗心衰的极有潜力的药物, 目前 Ap 类强心多肽正开发用于充血性心力衰竭和肌无力的治疗^[1, 4]。

3.2 芋螺毒素 (Conotoxin, NTX) NTX 是从软体动物芋螺 (conus) 所分泌的毒液中分离出来的, 一般由 10~31 个氨基酸残基组成, 含有 2 对或 3 对二硫键, 目前已鉴定出了 50 多种芋螺毒素, 根据其作用受体的不同, 将其分为 δ -CNTX、 μ -CNTX、 α -CNTX 以及 ω -CNTX 等多种类型, 其中 δ -CNTX 特异性作用于神经元电压依赖性 Na^+ 通道, 延缓 Na^+ 流失活速度, 延长动作电位持续时间, 而 μ -CNTX 的作用机制与麻痹性贝毒 (PSP) 和河豚毒素 (TTX) 相似, 能与是 Na^+ 通道位点 1 特异性结合, 阻断 Na^+ 内流, 抑制动作电位的产生, α -CNTX 特异性阻断突触

后膜乙酰胆碱受体 ω -CNTX 特异性阻断神经元电压敏感性钙离子通道,包括 N、P、Q 及 L 等不同亚型^[4,26,25]。芋螺毒素具有丰富的药理学活性,在开放新药方面有很好应用前景。

4 检测方法

离子通道类毒素不论在数量上还是在毒性上,对人类的危害都很大,所以发展离子通道类毒素的检测方法也是非常必要的。自上世纪 80 年代以来,国内外研究者对于离子通道类毒素检测技术的研究取得了很大的进步,从生物、物理、化学、生理学和毒理学等角度出发,开发出了一系列新的毒素检测技术。

4.1 生物检测法 生物检测法是最早出现的检测技术,主要是根据离子通道类毒素对生物的毒性作用做定性的检测,经过多年的发展,现已成为一项经典的常规检测技术,其中应用最广泛的是小鼠生物法,如 PSP 的小鼠生物法检测程序已由美国分析化学家协会(AOAC)标准化(AOAC,1990),并在世界范围内被广泛接受^[36]。虽然小鼠生物法操作简单、能反应样品总的毒性,但也有很多不足的地方,如只能检测毒性大小,而无法确定毒素的种类和含量;小鼠的不同品系、批次、大小对毒素的测定的灵敏度有很大的影响;实验结果可重复性、可比性差;需要活体动物等。除了小鼠生物法外,还有家蝇生物法、蝗虫生物法、泥鳅生物法等。

4.2 物理化学分析法 随着分析化学和工程技术的进步,一些化学分析方法的建立和精密仪器的出现,使得一些如酸碱滴定、荧光测定法、薄层色谱法、气相色谱法、毛细管电泳法、液相色谱荧光法、液相色谱-质谱联用法、X-射线结晶分析和核磁共振等物理化学方法得到迅速发展,其中高效液相色谱(HPLC)分析是一种已被广泛应用的经典方法,已被许多国家定为国家标准检测方法,但此检测技术需要标准毒素,而目前多数毒素都缺乏标准品,这就限制了 HPLC 的应用。而液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)在没有标准毒素的情况下,只要知道这种毒素的分子量,就可对其进行定性定量分析,且检测灵敏度可达到 ppt 级水平^[37]。另外,LC-MS 还具有操作简单、分离效能高、选择性强、检测速度快、检出限低、可重复性和可比性好等优点。据报道,欧盟预计于 2011 年 7 月将用化学检测法(LC-MS)取代小鼠生物检测法(MBA)来检测双壳贝类(如蚌类、海扇、牡蛎或扇贝)是否存在腹泻性贝类海洋毒素(生物能源网,http://www.28922.com/news/17769.html)。

4.3 免疫学检测法 免疫学检测技术是利用抗原与抗体特异性结合的原理,来定性定量检测毒素的方法。由早期的多克隆抗体技术、单克隆抗体技术,到现在的酶联免疫吸附检测技术(ELISA)、放射免疫分析(RIA)、竞争性酶免疫分析(EIA)等免疫学方法迅速发展起来。其中,90 年代初由 Cembella 提出的 ELISA 法,因其灵敏性要比相应的小鼠生物法和 HPLC 法高、检出限低、需要的样品量少、专一性强等优点,得到了广泛的使用,并开发出了商品化的检测试剂盒^[1]。另外,在进行免疫学检测的同时也可使用物理化学的方法,以获得更准确可靠的结果,如有人利用免疫流式细胞仪技术加上高特异的 PcAb,对原甲藻属 *Prorocentrum* 进行了免疫遗传分析,找到了在形态学上与其相近似的种^[38]。免疫学技术在海洋生物毒素的检测领域中显示出了明显的优势,适用于现场的快速检测,但由于此方法在

很大程度上只能检测出样品中某些毒素成分的含量,不能反应出样品中真实的毒素情况,而且由于出现交叉反应,使其假阳性很高,因此,这项技术还有待于进一步的完善与发展。

4.4 细胞毒性检测法 而根据离子通道类毒素可以专一性地作用于细胞膜离子通道的特点建立起来的细胞毒性检测技术,可以快速敏感的检测毒素,是一项十分有前景的检测技术。它是利用毒素对细胞的毒性作用来检测毒素存在与否以及毒性大小的一种技术,可以直接体现所测样品的毒性状况,同时,细胞具有形态学和功能学上的均一性,实验条件易于控制。而对于钠离子通道类毒素,可以专一性的作用于 Na^+ 通道受体,如麻痹性贝毒(PSP)可以作用于 Na^+ 通道的 1 位点,阻断 Na^+ 内流,当在培养的细胞中加入 Na^+ 通道活化剂藜芦定或 Na^+/K^+ -ATP 酶抑制剂乌本苷,细胞会由于 Na^+ 内流过多而造成肿胀,甚至死亡,但如果同时加入具 Na^+ 通道阻断作用的毒素 PSP, Na^+ 内流会因拮抗作用而受到限制,使得细胞成活,由此可以确定毒素的存在,并根据细胞的成活率对毒素进行定量分析。细胞毒性检测技术虽然无法对毒素含量及组成精确定性,但是此方法可以直接体现毒素毒性大小,具有灵敏度高、省时、检出限低,同时检测所需的毒素标准品较微量,能同时检测多个样品等优点,使得该检测技术得到普及开展和应用的可能。近年来,Telet Biotech Ltd 公司利用抑制剂与激动剂对神经细胞 Na^+ 通道竞争性作用的原理,设计出了一种用于 PSP 检测的 MISTM 装置,其最低检出限($2\mu\text{g}/100\text{g}$ 鲜组织)约为小鼠生物法的 20 倍^[39]。

而我们拟在现有的细胞毒性实验研究的基础上,优化实验条件,结合钠离子荧光探针 CoroNaTM Green 标记正常细胞和不同浓度毒素标准品处理过的细胞,检测细胞内外 Na^+ 浓度的变化,利用荧光倒置显微镜和多功能全自动酶标仪定量检测样品提取液中毒素水平。此方法不但灵敏度较高,最低可检测出 10^{-14}g/mL 浓度剂量的毒素水平,与高效液相色谱-质谱法(HPLC-MS)相当,而且细胞处理时间也提前了 6h,进一步缩短了检测时间。

此外,生物传感器技术、神经受体结合技术、酶活性抑制检测技术等,在离子通道类毒素的检测也发挥着越来越重要的作用。

作用于 Na^+ 通道的海洋生物毒素以其独特的化学结构、理化特性、毒理效应以及药理作用,已成为现代医学的研究热点。它不仅为神经生理学研究鉴定受体及细胞调控分子机理提供丰富的资源,而且在新药研究方面有很大的应用前景。

参考文献:

- [1] 张艺. 钠离子通道类毒素的细胞毒性和检测方法的研究[J]. [学位论文], 中国科学院海洋研究所, 2008 :12-20.
- [2] Carterall W. From ionic currents to molecular mechanisms the structure and function of voltage-gated sodium channels[J]. *Neuron*, 2000, 26(1) :13-25.
- [3] Stephen C. Voltage-gated ion channelopathies of the nervous system [J]. *Clinical Neuroscience Research*, 2001, 1 :104-117.
- [4] 周玉,王哲. 作用于钠通道受体的海产源神经毒素研究概况[J]. *动物医学进展*, 2005, 26(5) :36-40.

(下转第 1555 页)

很容易使儿童通过手指被吸入体内,成为铅污染的潜在因素;另外控制儿童对膨化食品、松花蛋等含铅量较高的食品的摄入量,儿童的饮食习惯、不良的生活习惯也是铅中毒的因素之一;孕妇应尽量避免接触含铅量大的物品,因为胎儿的神经系统处在发育期时极易受到损害,导致终身残疾。总之,我们应重视环境卫生,减少环境污染,为儿童的健康成长提供一个良好的生长环境。

参考文献:

- [1] 张秀英. 儿童血铅含量的调查分析 [J]. 中国妇幼保健, 2007, 22 (12): 1682-1683.
 - [2] 刘冬冬, 赵志成, 叶涛. 0~15 岁儿童血铅水平调查 [J]. 中国妇幼保健, 2005, 20: 2112-2113.
 - [3] 马书军, 沙翠, 马东云. 2~6 岁儿童全血微量元素和铅含量调查 [J]. 中国妇幼保健, 2007, 22 (4): 521-523.
 - [4] 沈晓明. 儿童铅中毒 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996.
 - 收稿日期 2011-05-06 编辑 崔宜庆
-
- (上接第 1543 页)
- [5] 缪宇平. 海洋生物毒素一类重要的新药研究先导化合物 [J]. 海洋渔业, 2004, 26(2): 140-146.
 - [6] 王秋艳, 曹际娟, 郑江, 等. 麻痹性贝类毒素检测能力验证结果分析 [J]. 检验检疫学刊, 2009, 19(6): 14-17.
 - [7] Van Apeldoorn ME, van Egmond HP, Speijers GJ et al. Toxins of cyanobacteria [J]. Mol Nutr Food Res, 2007, 51(1): 7-60.
 - [8] Deeds JR, Landsberg JH, Etheridge SM et al. Non-traditional vectors for paralytic shellfish poisoning [J]. Mar Drugs, 2008, 6(2): 308-348.
 - [9] 孟宪梅, 卢士英, 阎东明, 等. 石房蛤毒素研究及应用进展 [J]. 食品科技, 2010, 35(8): 150-154.
 - [10] Monsm N, Van Egmond H P, Speijers GJA. Paralytic shellfish poisoning: A review [R]. Netherlands RIVM/CSR, 1998.
 - [11] QUILLIAM A, DELL'AVERSANO C, HESS P. Analysis of PSP toxins by liquid chromatography-mass spectrometry [EB/OL]. Http://www.cfsan.fda.gov/~frf/hamm01ta. Htm 2002-01-02.
 - [12] 柳俊秀, 何培民. 赤潮藻毒素种类与化学结构研究进展 [J]. 中国医药生物技术, 2009, 4(2): 144-147.
 - [13] 余亚英, 袁唯. 贝类毒素及检测方法的研究进展 [J]. 食品研究与开发, 2007, 28(10): 175-177.
 - [14] BADEN DG, FLEMING L E, BEAN J A. Marine toxins [J]. Handbook of Clinical Neurology, 1995, 21(65): 141-175.
 - [15] Cui WM, Yang WD, Liu JS. Studies on resistance mechanisms to paralytic shellfish poisoning in bivalves [J]. J Hyg Res, 2008, 37 (3): 377-380. (In Chinese)
 - 崔伟民, 杨维东, 刘洁生. 双壳贝类麻痹性贝毒抗性机制的研究 [J]. 卫生研究, 2008, 37(3): 377-380.
 - [16] Sapse AM, Rothchild R, Rhee K. An ab initio study of the guanidinium groups in saxitoxin [J]. Mol Model, 2006, 12(2): 140-145.
 - [17] Llewellyn LE. Saxitoxin a toxic marine natural product that targets a multitude of receptors [J]. Nat Prod Rep, 2006, 23(2): 200-222.
 - [18] 许亮亮. 河豚毒素的毒性控制和应用前景 [J]. 化学教学, 2008, (8): 43-45.
 - [19] 黄清发. 河豚毒素提取技术及检测方法的研究进展 [J]. 水产科技情报, 2010, 37(4): 169-171.
 - [20] 陈静. 河豚毒素 [J]. 医学动物防治, 2005, 12(2): 96-97.
 - [21] 陈正冬. 河豚毒素检测原理与发展趋势 [J]. 中国农学通报, 2005, 21(8): 93-94.
 - [22] Andreas S, Verner V. Tetrodotoxin resistant action potentials in dorsal root ganglion neurons blocked by local anesthetics Pain, 2000, 89: 47-52.
 - [23] 李春媛, 周玉, 张磊, 等. 西加毒素的研究概况 [J]. 上海海洋大学学报, 2009, 18(3): 365-371.
 - [24] 赵肃清, 方岩雄, 郑劫, 等. 雪卡毒素中毒的现状与检测分析概况 [J]. 南方水产, 2006, 2(2): 68-70.
 - [25] Lewis R, Molgo, Adams DJ. Ciguatoxins Pharmacology of toxins involved in ciguatera and related marine poisonings. In Botana L. (Ed.) Seafood. Marcel Dekker, New York [M]. 2000, 134-138.
 - [26] 左小潘, 吉永华. 电压门控钠通道与相关调制剂相互作用的分子机制 [J]. 中国神经科学杂志, 2002, 18(4): 736-748.
 - [27] Hogg R C, Lewis R, Adams D. Ciguatoin-induced oscillations in membrane potential and action potential firing in rat parasympathetic neurons [J]. Neuroscience, 2002, 16: 242-248.
 - [28] 杜伟, 陆斗定. 有毒赤潮藻及其毒素的危害与检测 [J]. 海洋学研究, 2008, 26(2): 90-96.
 - [29] Luisa Fernández M, Reguera B, González-Gil S et al. Pectenotoxin-2 in single-cell isolates of Dinophysis caudata and Dinophysis acuta from the Galician Rías (NW Spain) [J]. Toxicon, 2006, 48(5): 477-490.
 - [30] 刘永健, 刘娜, 刘仁沿, 等. 赤潮毒素研究进展 [J]. 海洋环境科学, 2008, 27(2): 152-158.
 - [31] Adams M. An outbreak of ciguatera poisoning in a group of scubadivers [J]. of Wildl Med, 1993, 4(4): 304.
 - [32] Van Apeldoorn E. Neurotoxic shellfish poisoning: A re-view [R]. Netherlands RIVM/CSR, 2001.
 - [33] 齐雨藻, 邹景忠, 梁松, 等. 中国沿海赤潮 [M]. 北京: 科学出版社, 2003.
 - [34] FAO. Marine biotoxins. Rome Food and agriculture organization of the United Nations, 2004.
 - [35] 谭森, 吉永华. 神经毒素对电压门控钠通道受体靶点的变构调制 [J]. 中国神经科学杂志, 2003, 19(4): 264-267.
 - [36] Shumway SE, Van Egmond HP, Hurst W. et al. In G. M. Hallegraeff, D. M. Anderson et al. eds Manual on Harmful Marine Microalgae [J]. UNESCO, 1995, pp 433-459.
 - [37] 赵昆山. 雪卡毒素检测方法应用与评价的研究 [J]. [学位论文], 华南师范大学, 2008 年 6-8.
 - [38] Lopez-Rodas V, Costas E. Immunochemical characterization of morphospecies and strains of Proocentrum (dinophyceae) [J]. J Exp Marine Biol Ecol, 1999, 238(2): 293-308.
 - [39] Boyer G L, Janiszewski J. Comparison of electrochemical methods for the HPLC analysis of PSP toxins [M]. Vigo Intergovernmental Oceanographic Commission of UNESCO, 1998: 515-518.
 - 收稿日期 2011-05-11 编辑 谢永慧