

海洋鱼类雪卡毒素的研究进展

赵 峰¹,周德庆^{1,*},李钰金²

(1.农业部水产品质量安全检测与评价重点实验室 中国水产科学研究院黄海水产研究所,山东青岛 266071;
2.荣成泰祥食品股份有限公司,山东荣成 264309)

摘 要:雪卡毒素(Ciguatoxin,CTX)是一种重要的海洋鱼类毒素。近年来,雪卡毒素引起的食物中毒事件在我国呈增多趋势。本文通过对雪卡毒素(Ciguatoxin,CTX)的来源、分布、传播载体、化学与毒性特性、中毒爆发情况和检测技术等进行了综述,以期为我国建立有效的鱼类雪卡毒素检测方法、构建可靠的雪卡毒素监测预警技术体系,保障消费者的食用安全提供参考。

关键词:海洋鱼类,雪卡毒素,海洋食品安全

Review of ciguatoxin in marine fish

ZHAO Feng¹,ZHOU De-qing^{1,*},LI Yu-jin²

(1.Key Laboratory of Testing and Evaluation of Aquatic Product Safety and Quality,Ministry of Agriculture Yellow Sea Fisheries Research Institute,Chinese Academy of Fishery Sciences,Qingdao 266071,China;
2.Rongcheng Taixiang Food Products Co.,Ltd.,Rongcheng 264309,China)

Abstract:Ciguatoxin (CTX) is an important form of marine fish poisoning. In recent years, food poisoning due to ciguatoxin in China showed an increasing trend. The origin, distribution, vector, chemical construction, toxicity, detecting and controlling technology of ciguatoxin were summarized in this paper. It will provide the references for building detecting method of ciguatoxin in marine fish, establishing the system of monitoring and early warning, improving the safety of food.

Key words:Marine fish;Ciguatoxin (CTX);Seafood safety

中图分类号:TS254.7

文献标识码:A

文章编号:1002-0306(2015)21-0376-05

doi:10.13386/j.issn1002-0306.2015.21.070

雪卡毒素(Ciguatoxin,CTX)是西加鱼毒素(Ciguatera Fish Poisoning,CFP)中的一种,为常见且重要的海洋鱼类毒素,其主要存在于珊瑚礁鱼类的体内,由雪卡毒素引起的中毒事件在热带和亚热带海域暴发比较普遍。受全球变暖、人类生产活动以及国际贸易发展等因素的影响,雪卡毒素正逐渐成为影响世界性的健康问题^[1]。

相关研究显示,雪卡毒素的毒性比河豚毒素强100倍,是已知的危害性较严重的赤潮生物毒素也是对哺乳动物最强毒素之一^[2]。人一旦误食了含该毒素的海洋鱼类后可出现神经系统症状、心血管系统症状或消化系统症状,个别严重者可能会瘫痪、昏迷甚至死亡^[3]。自上世纪九十年代,我国开始出现雪卡毒素中毒事件的报道,目前已经成为沿海城市危害最严重的生物毒素之一。然而,我国有关雪卡毒素的研究起步较晚,尚缺乏准确的鱼类中雪卡毒素的定量检测分析方法,也缺少对雪卡毒素的有效监控和预防措施。

1 来源、分布与传播载体

早期的生物毒素分类是按照毒素的来源和中毒后的症状进行划分,雪卡毒素归属于西加鱼毒素,未单独区分。西加鱼毒素是指除河豚毒素外的所有能引起鱼肉中毒现象的毒素。早在几百年前,有关西加鱼毒素中毒的记载就已经出现,如1511年Peter记载的发生在西印度洋鱼群岛上的鱼肉中毒事件和1606年De Quiros记载的发生在太平洋多个岛屿上的鱼肉中毒事件等,但引起中毒的毒素来源直到20世纪中后期才逐渐清楚^[4]。1958年Randall提出藻类可能是毒素的来源,通过食物链传递进而引起人类中毒的假说^[5]。1977年在Gambier岛发生的中毒事件中,日本和法国的研究小组联合证实鱼肉中的毒素同底栖的涡鞭藻赤潮相关,该藻能分泌毒素^[6]。这种主要生活在珊瑚礁周围,附着在其他海藻上,底栖于海底的藻类就是岗比亚藻(*Gambierdiscus toxicus*),Yasumoto的研究小组证实岗比亚藻就是雪

收稿日期:2015-03-12

作者简介:赵峰(1982-),男,博士,助理研究员,主要从事水产品加工与质量安全控制,E-mail:zhaof_cn@163.com。

*通讯作者:周德庆(1935-),男,博士,教授,研究方向:微生物学和微生物工程,E-mail:zhoudq2005@163.com。

基金项目:国家科技支撑计划课题(2012BAK17B13)。

卡毒素的来源。岗比亚藻为单细胞藻类,当岗比亚藻被食草鱼类摄食后,岗比亚藻产生的毒素(GTX-4B)在消化过程中,经细胞色素酶氧化,生成极性较低的毒素,当肉食性鱼类捕食这些食草鱼类后,毒素在消化过程中可被氧化转化为极性大、毒性高的雪卡毒素,雪卡毒素还可通过食物链累积,当人类捕获食用了还有毒素的鱼类,就会造成食物中毒,此时雪卡毒素的毒性可能比 GTX-4B 高 10 倍^[7]。

雪卡毒素主要分布在热带和亚热带海域,但近些年来雪卡毒有流行区域扩大和中毒病例数增多的趋势^[8]。20 世纪 80 年代有学者在我国西沙群岛首次记录到产雪卡毒素的藻类——岗比亚藻的存在^[9]。1998 年香港赤潮爆发事件中也首次检测到香港水域亦含 *Gambierdiscus toxicus*^[10]。Wang 等在广东大亚湾、大鹏湾水域中也发现了岗比亚藻的休眠孢囊^[11]。

珊瑚礁鱼类是雪卡毒素的主要载体。到目前为止,已有超过 400 种珊瑚礁鱼类被认为含有雪卡毒素,特别是草食性鱼类的海鳗、石斑鱼、沿岸金枪鱼等^[12-13]。2010 年日本学者 Oshiro 对日本部分海域鱼类中雪卡毒素的分布情况做了调查,结果显示单斑笛鲷(*L. monostigma*)、白斑笛鲷(*L. bohar*)、侧牙鲈(*V. louti*)和棕点石斑(*E. fuscoguttatus*)中雪卡毒素检出率较高,分别为 32.3%、11.9%、14.3% 和 20.8%;白边侧牙鲈(*V. albiguttatus*)和勒氏笛鲷(*L. russellii*)的检出率较低;在银纹笛鲷(*L. argentea*)中未检出雪卡毒素^[14]。徐秩肖等对我国南部沿海区域(海南三亚、琼海、广西涠洲岛、珠海担杆列岛、广东徐闻县灯楼角和福建东山岛)的珊瑚礁鱼类体内的雪卡毒素分布状况进行了调查,结果显示 6 个调查海区均检测出染毒鱼类,总阳性检出率达 50%,雪卡毒素检出情况与海域环境质量存在一定的关联,其中 8 个样品(占总样品的 17.4%)超过 100 ng/kg(以 P-CTX-1 为标准),达到可致人中毒水平,染毒鱼种包括蝴蝶鱼科、鹦嘴鱼科、鰕科、笛鲷科和鲷科等^[15]。

雪卡毒素对鱼类本身没有明显的毒害作用,毒素可以在鱼类体内逐渐积聚。一般认为体积越大的鱼,其体内含有的毒素可能也越多,但也有研究表明,珊瑚礁鱼类体内雪卡毒素的含量多少同鱼类的大小并非完全正相关,若仅凭鱼的大小来判断是否含有雪卡毒素存在一定的风险^[16]。雪卡毒素在鱼体内的分布是不均匀的,在生殖腺和肝脏中的含量较高,在鱼肉和鱼骨中的含量相对较低。有文献报道显示,带毒的新西兰鲷鱼肝脏中雪卡毒素的含量可比鱼肉中的含量高 50 倍以上,而带毒的海鳗鱼肝脏中雪卡毒素含量甚可比鱼肉中的含量高 100 倍^[17]。

2 种类、化学性质与毒性

雪卡毒素是无色、脂溶性的大环聚醚类分子,其耐热却容易被氧化的,易溶于极性有机溶剂,如乙醇、甲醇或丙酮等,但不溶于苯和水。雪卡毒素的纯物质最早由 Scheuer 等从带毒的爪哇裸胸鲷(*Gymnothorax javanicus*)的肝脏中分离提取获得。此后,陆续有研究人员从带毒的其他鱼类或产毒藻细

胞中分离提取出该种毒素^[2,18]。按照不同海域来源雪卡毒素可分为太平洋雪卡毒素(Pacific-CTXs, P-CTXs),印度洋雪卡毒素(Indian-CTXs, I-CTXs)和加勒比海雪卡毒素(Caribbean-CTXs, C-CTXs)三类^[1]。目前,太平洋雪卡毒素和加勒比海雪卡毒素主要成分的化学结构已非常清楚,但印度洋雪卡毒素的化学结构尚未明确,原因是印度洋雪卡毒素在最后一纯化过程中化学结构非常不稳定。

雪卡毒素是由 13 或 14 个连接成阶梯状的醚环组成,醚环的大小从五元环到九元环不等,在各环中不同位置存在可交替变化的氧原子,醚-氧原子组成了相邻两环之间的原子桥,具有顺/反式的立体化学结构特征。图 1 中显示的是 6 种太平洋毒素和 2 种加勒比海雪卡毒素的化学结构,其中 P-CTX-2 和 P-CTX-3, P-CTX-4A 和 P-CTX-4B, C-CTX-1 和 C-CTX-2 为差向异构体,前两对差向异构体的均为第 52 位的碳原子构型不同,最后一对差向异构体为第 56 位的碳原子构型不同^[2]。目前已知 P-CTX-1,无论是在数量上还是在毒性上(占总致死率约 90%)都是所有种类雪卡毒素中最强的^[19]。

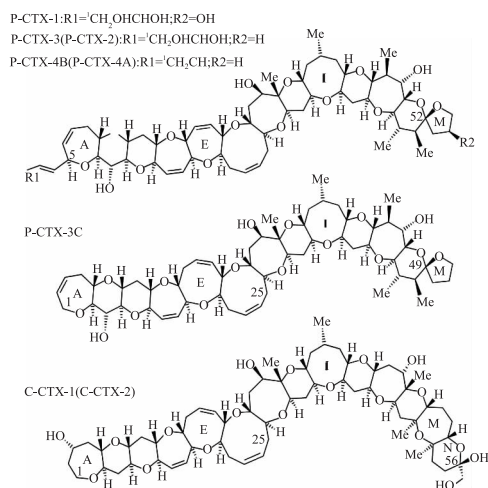


图 1 太平洋雪卡毒素和加勒比海雪卡毒素的分子结构式

Fig.1 The molecular Structure of Pacific and Caribbean ciguatoxins

雪卡毒素的毒性被划分为四级。分别是猛毒:指中毒者摄入含毒鱼肉 ≤ 200 g 即能致死;强毒:指中毒者产生了严重的神经麻痹症状,中毒者不能站立;轻毒:指中毒者产生了轻度知觉或运动神经麻痹症状;微毒:指中毒者的症状很轻或不显现出毒性。雪卡毒素具有非常稳固的分子结构,在酸性和中性条件下非常稳定,受热稳定性也非常好,常规的烹调等热加工、干燥、冷冻或人体胃酸消化等都很难使它失活或毒性减弱。几种主要雪卡毒素的来源、毒性和分子量如表 1 所示^[2]。

3 中毒症状与中毒爆发情况

雪卡毒素的中毒症状与麻痹性贝毒素、河豚毒素等相似,典型特征是“热感颠倒”,也称“干冰感觉”,是指当接触到热的物体时会产生错觉,感觉是凉的,接触到水时感觉像是触电或摸干冰的感觉^[20]。雪卡毒素中毒后的潜伏期一般为 2~10 h,有时可达

表2 雪卡毒素主要检测技术对比^[33-41]

Table 2 Comparison of detection methods of ciguatoxin^[33-41]

检测方法	灵敏度	检测线	主要优点	缺点
生物毒性实验法	较低	仅能定性和半定量	能直观反映出待测样品的生物毒性大小	实验条件要求高、灵敏度低，无法区分具体毒素种类
细胞毒性实验法	较高	仅能定性和半定量	与生物毒性实验法类似，灵敏度提高	实验条件要求高、无法区分具体毒素种类
免疫学方法	高	0.08 μg/kg	无需大型仪器设备和特殊的实验条件，检测过程简单	对抗体的灵敏度和特异性要求高
高效液相色谱串联质谱分析法	高	0.03 μg/kg	灵敏度高，可区分出不同毒素品种	需要大型仪器设备和昂贵的标准物质

30 h^[21]。雪卡毒素中毒的死亡率为 0.1%~4.5%，未治疗者的自然死亡率约为 20%，死亡原因多是呼吸系统中毒麻痹。中毒者在雪卡毒素中毒治愈后不会产生免疫，而且多次中毒者再次中毒的可能性更高，甚至在食用了雪卡毒素含量不可检出的鱼肉时也能导致中毒症状的复发^[22]。

表1 不同种类雪卡毒素的来源分布、毒性(LD₅₀)和分子量
Table 1 The origin, toxicity (LD₅₀) and chemically defined of ciguatoxins

种类	来源	毒性 LD ₅₀ (μg/kg)	分子量
P-CTX-1	肉食性鱼类	0.25	1110.6
P-CTX-2	肉食性鱼类	2.3	1094.5
P-CTX-3	肉食性鱼类	0.9	1094.5
P-CTX-3C	岗比亚藻(<i>G.toxicus</i>)	2	1045.0
P-CTX-4A	岗比亚藻(<i>G.toxicus</i>)/ 草食性鱼类	2	1060.8
P-CTX-4B	岗比亚藻(<i>G.toxicus</i>)/ 草食性鱼类	4	1060.8
C-CTX-1	肉食性鱼类	3.6	1140.7
C-CTX-2	肉食性鱼类	1	1140.7

雪卡毒素是神经性毒素，其主要作用于中枢神经系统和神经末梢。雪卡毒素可使神经细胞的细胞膜去极化，在静息状态下使细胞膜上的钠离子通道打开，让细胞外的钠离子大量内流，使细胞的兴奋性增加^[23]。人类误食含毒素的海洋鱼类后可对消化、神经和心血管系统等产生危害，其中危害消化系统可产生腹泻、腹痛和恶心呕吐等症状；危害神经系统可产生视觉或听觉模糊、头痛、全身关节痛和失去平衡症状；危害心血管系统可产生低血压、心搏异常、呼吸困难甚至瘫痪等症状^[24]。

据报道，全球每年有 10000~50000 人因食用珊瑚礁鱼类导致雪卡毒素中毒^[20,25]。尽管雪卡毒素中毒是全球性问题，但其主要发生在北纬 35 度到南纬 35 度之间的区域，该区域被称为西加鱼毒带(Ciguatera Belt)，包括了太平洋、印度洋和加勒比海三个区域，其中美国的夏威夷群岛、佛罗里达州、法属波德利尼西亚群岛、日本的冲绳县以及波多黎各等地经常发生雪卡毒素中毒事件^[26-28]。

我国的华南沿海地区和南海处于亚热带和热带

海域，处于西加鱼毒带的边缘，此外该地区与南太平洋岛国之间的鱼类贸易频繁，加重了雪卡毒素对我国的影响^[29]。香港每年雪卡毒素中毒率约为 0.17 人/万人·年，如果将误诊、漏诊和漏报等情况加以考虑，实际的雪卡毒素中毒人数应该远多于此。据香港卫生署的统计资料显示，香港的雪卡中毒事件报道始于上世纪 90 年代，最严重的雪卡毒素中毒事件分别发生于 1989 和 2004 年，分别有超过 600 人中毒；香港已累计发生 400 余起雪卡毒素中毒事件，数千人中毒^[30]。广东仅在 1993 年至 2003 年十年之间，有明确报道的雪卡毒素中毒事件有 10 起，282 人中毒，2004 年以后，雪卡中毒事件呈现增多趋势，如 2004 年 11 月 12 日，中山市小榄镇发生一起特大食物中毒事件，至少有 200 人因为进食一种名叫“老虎斑”的深海鱼而中“雪卡毒素”^[31-32]。

4 相关检测技术

雪卡毒素的检测技术主要有生物毒性实验法、细胞毒性实验法、免疫学方法和高效液相色谱串联质谱分析法。其中高效液相色谱串联质谱分析法是近几年发展较快的检测技术，其检测灵敏度高、便于建立标准化的检测方法。上述 4 种检测方法的对比如表 2 所示。

4.1 生物毒性实验

生物毒性实验也称小鼠生物法，该方法是 1960 年由 Banner 等人发明的，目前仍广泛应用于鱼类中雪卡毒素的检测，仍被认为是可信赖的检测方法之一，该方法可对样品中的雪卡毒素进行定性和半定量分析^[33]。方法原理是建立标准品含量与小鼠的死亡时间、数量之间关系的方程，通过方程来计算未知样品中毒素的含量，能造成体重为 20 g 小鼠死亡的 LD₅₀ (半数致死剂量) 为 1 MU (小鼠单位)，如注射后 4 d 内小鼠仅出现呕吐、腹泻、畏寒、活动迟缓、体重减轻等轻微症状，未出现死亡的毒素剂量记为 0.5 MU^[26]。小鼠生物法具有不需复杂的仪器设备、使用广泛、能表征样品的实际毒性等优点；缺点是灵敏度较低，存在假阳性情况，方法的准确性和重现性较差，相对标准偏差为 ±20%，该方法不能区分出毒素的种类，要求实验人员具有较高的操作技巧，对实验动物的要求也较高。

4.2 细胞毒性实验

细胞毒性检测法始于上世纪 80 年代，该方法原

理是雪卡毒素可打开的细胞的钠离子通道,在小鼠的成神经瘤细胞中加入雪卡毒素后,钠离子通道被打开,造成钠离子过度内流,引起细胞内外渗透压的改变,造成细胞死亡;加入拮抗剂可抑制毒素毒性,使细胞存活^[34-35]。袁建辉等将钠离子荧光探针用于雪卡毒素的细胞毒性检测方法中,可使方法的检出限降低一个数量级,显著提高了检测方法的灵敏度^[36]。细胞毒性方法较小白鼠实验法的灵敏度高,能检测出较低含量水平的毒素,特异性高,可避免使用实验动物,大大节省了检测成本和检测时间;缺点是不能准确区分毒素的种类,对实检测实验室的条件、实验操作人员的技术水平要求较高,此外,细胞的生长状况对检测结果也有一定程度的影响^[37]。

4.3 免疫学方法

免疫学方法是特异性抗体同雪卡毒素反应结合的特点进行定性定量检测,雪卡毒素的免疫学检测方法有放射免疫性检测(RIA)、酶联免疫吸附检测(ELISA)、固相免疫珠检测(SPIA)和膜免疫珠检测(MIA)等。雪卡毒素具有毒性,无法直接作为抗原用于动物免疫制备抗体,必需使用大分子载体相耦合合成人工抗原^[38]。早期的免疫学方法通过免疫绵羊获得的多克隆抗体,采用放射性免疫检测来测定鱼肉中是否含有雪卡毒素,由于多克隆抗体特异性不高,除能与雪卡毒素发现反应外,也可同短裸甲藻毒素(BTX)、大田软海绵酸毒素(OA)等其他聚醚类毒素发生交叉反应。美国夏威夷州的 Oceanit Test Systems 公司利用单克隆抗体技术,在免疫珠检测的基础上研制出了雪卡毒素(P-CTX-1)的检测试剂盒,该试剂盒能对雪卡毒素 $\geq 0.08 \mu\text{g/kg}$ 的样品进行检测,但不能检测含量 $< 0.05 \mu\text{g/kg}$ 的样品^[39]。免疫学方法的优点是灵敏度高、操作简便、不需要使用昂贵的仪器设备。但是免疫化学方法存在的问题是抗体的制备,要制备出灵敏度高和特异性好的抗体。考虑方法的灵敏度和特异性,免疫学方法用于中毒诊断、治疗等方面,还有待进一步改进和完善。

4.4 高效液相色谱串联质谱分析法(HPLC-MS-MS)

上世纪90年代,Lewis等建立了一种基于HPLC-MS-MS的检测方法,该方法较小鼠生物法的灵敏度有显著提高,实验中使用P-CTX-1作为标准品,对30个添加了不同浓度的雪卡毒素的鱼肉样本进行检测,均有较好的效果,检出限达 $0.25 \mu\text{g/kg}$,而对应的小鼠生物法仅检测出8个阳性样品,12个无法判别(处于临界值),10个为阴性^[40]。我国周秀锦等人利用ASE-SPE-HPLC-MS-MS建立了鱼体中雪卡毒素的检测方法,该方法在毒素浓度 $1.0\sim 50.0 \mu\text{g/kg}$ 的范围内线性良好,相关系数在0.99以上,检出限为 $0.03 \mu\text{g/kg}$,定量下限为 $0.1 \mu\text{g/kg}$,基质加标的回收率在95%以上^[41]。HPLC-MS-MS法的优点是灵敏、准确、可确定毒素的成分,同时该方法还具有容易校正、标准方法容易广泛使用等优点^[42-43]。缺点是毒素标准品价格昂贵,测定不同的毒素成分,甚至同种同分异构体也需要使用不同的标准品,样品检测的前

处理方法和步骤繁琐复杂、对操作人员要求较高,需要大型仪器设备来进行检测,不便于应用于现场检测。

5 前景与展望

随着全球气候变暖影响和国际贸易的日趋频繁,雪卡毒素主要发生在热带和亚热带的生物危害,逐步演化为全球的海洋鱼类食用安全问题。雪卡毒素对鱼本身不会引起病症,人们无法从鱼的外形、肉质和气味等方面来辨别哪条鱼含有雪卡毒素。目前,雪卡毒素的预防和治疗手段较少,雪卡毒素不能通过加热等方法清除,也缺少雪卡毒素的特效解毒药。要有效预防和控制雪卡毒素中毒的发生需要科研工作者加强基础研究,解析印度洋雪卡毒素等的化学结构特征;建立可靠的雪卡毒素的检测方法;明确雪卡毒素在食物链中转移和毒素累积规律,深入阐释雪卡毒素的中毒机制,建立有效的雪卡毒素治疗方法。我国在雪卡毒素方面的研究起步较晚,尚缺乏雪卡毒素检测方法的国家标准,同时雪卡毒素检测所需要的标准物质欠缺,主要依靠进口,尚无国产的标准物质面世。今后应围绕雪卡毒素的结构特征解析、致病机理、预防控制手段、检测方法、标准物质制备等方面重点研究。同时我国政府部门应该加强监管,通过开展风险评估研究,建立有效的海洋鱼类中雪卡毒素的防控技术体系,监测海洋鱼类体内的雪卡毒素和环境产毒藻类赤潮的爆发情况,定期发布雪卡毒素风险预警,禁止高风险的鱼类品种和来自高风险地区鱼类上市。

参考文献

- [1] Dickey RW, Plakas SM. Ciguatera: a public health perspective [J]. *Toxicon*, 2010, 56: 123-136.
- [2] Lewis RJ. Ciguatera: Australian perspectives on a global problem [J]. *Toxicon*, 2006, 48: 799-809.
- [3] Roeder K, Erler K, Kibler S, et al. Characteristic profiles of Ciguatera toxins in different strains of *Gambierdiscus* spp [J]. *Toxicon*, 2010, 56: 731-738.
- [4] de Fouw JC, van Egmond HP, Speijers GJA. Ciguatera Fish Poisoning: A Review. RIVM Report 388802 021. Bilthoven, Netherlands: National Institute of Public Health and the Environment [R]. 2001. <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/388802021.pdf> (accessed 27 July 2014).
- [5] Randall JE. A review of ciguatera, tropical fish poisoning, with a tentative explanation of its cause [J]. *Bulletin of Marine Science of the Gulf and Caribbean*, 1958, 8: 236-267.
- [6] Yasumoto T, Nakajima I, Bagnis R, et al. Finding a dinoflagellate as a likely culprit of ciguatera [J]. *Bulletin of the Japanese Society for the Science of Fish*, 1977, 43: 1021-1026.
- [7] 徐轶肖, 江涛. 雪卡毒素产毒藻(岗比亚藻)研究进展 [J]. *海洋与湖沼*, 2014, 45(2): 244-252.
- [8] Kibler SR, Litaker RW, Holland WC, et al. Growth of eight *Gambierdiscus* (Dinophyceae) species: effects of temperature, salinity and irradiance [J]. *Harmful Algae*, 2012, 19: 1-14.
- [9] 陈国蔚. 西沙群岛甲藻的研究Ⅲ. 几种罕见的热带大洋性

甲藻[J].海洋与湖沼,1989,20(3):230-237.

[10] Lu SH, Hodgkiss IJ. Harmful algal bloom causative collected from Hong Kong waters[J]. Hydrobiologia, 2004, 512: 231-238.

[11] Wang ZH, Fu YH, Kang W, et al. Germination of phytoplankton resting cells from surface sediments in two areas of the Southern Chinese coastal waters[J]. Marine Ecology, 2013, 34(2): 218-232.

[12] 吴燕燕, 陈胜军, 岑剑伟, 等. 雪卡毒素的研究现状[J]. 中国食品卫生杂志, 2005, 17(6): 540-543.

[13] Clua E, Brena PF, Lecasble C, Ghnassia R, et al. Prevalence and proposal for cost-effective management of the ciguatera risk in the Noumeafishmarket, New Caledonia (South Pacific) [J]. Toxicon, 2011, 58: 591-601.

[14] Oshiro N, Yogi K, Asato S, et al. Ciguatera incidence and fish toxicity in Okinawa, Japan[J]. Toxicon, 2010, 56: 656-661.

[15] 徐轶肖, 王爱辉, 胡蓉, 等. 中国南部沿海近岸西加鱼毒素研究[J]. 中国环境科学, 2012, 32(2): 330-336.

[16] Gaboriau M, Ponton D, Darius HT, et al. Ciguatera fish toxicity in French Polynesia: Size does not always matter [J]. Toxicon, 2014, 84: 41-50.

[17] Chinain M, Darius HT, Ung A, et al. Ciguatera risk management in French Polynesia: the case study of Raivavae Island (Australes Archipelago) [J]. Toxicon, 2010, 56: 674-690.

[18] 闫鸿鹏, 张彩霞, 赵肃清, 等. 雪卡毒素的提取纯化方法初步研究[J]. 海洋科学进展, 2013, 30(3): 408-415.

[19] 刘红河, 刘桂华, 杨俊. 高效液相色谱-电喷雾串联质谱法测定鱼体中雪卡毒素[J]. 分析化学, 2009, 37(11): 1675-1678.

[20] Lewis RJ. The changing face of ciguatera [J]. Toxicon, 2001, 39: 97-106.

[21] Chan WH, Mak YL, Wu JJ, et al. Spatial distribution of ciguateric fish in the Republic of Kiribati [J]. Chemosphere, 2011, 84: 117-123.

[22] Tester PA, Feldman RL, Nau AW, et al. Ciguatera fish poisoning and sea surface temperatures in the Caribbean Sea and the West Indies [J]. Toxicon, 2010, 56: 698-710.

[23] 郑杰, 赵斌, 闫润鹏, 等. 雪卡毒素毒性机理的分子对接及分子动力学研究[J]. 化学学报, 2011, 69(17): 2026-2030.

[24] Hamilton B, Whittle N, Shaw G, et al. Human fatality associated with Pacific ciguatoxin contaminated fish [J]. Toxicon, 2010, 56(5): 668-673.

[25] Friedman MA, Fleming LE, Fernandez M, et al. Ciguatera fish poisoning: treatment, prevention and management [J]. Marine Drugs, 2008, 6: 456-479.

[26] Lehane L, Lewis RJ. Ciguatera: recent advances but the risk remains [J]. International Journal of Food Microbiology, 2000, 61: 91-125.

[27] Xu YX, Richle ML, Morton SL, et al. Distribution, abundance

and diversity of *Gambierdiscus* spp. from a ciguatera-endemic area in Marakei, Republic of Kiribati [J]. Harmful Algae, 2014, 34: 56-68.

[28] Pearn J. Neurology of ciguatera [J]. Journal of Neurology and Neurosurgical Psychiatry, 2001, 70: 4-8.

[29] Wong CK, Hung P, Lo JYC. Ciguatera fish poisoning in Hong Kong: A 10-year perspective on the class of ciguatoxins [J]. Toxicon, 2014, 86: 96-106.

[30] 吕颂辉, 李英. 我国西加鱼毒流行现状研究进展[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(2): 226-227.

[31] 林华娟, 陈晓, 路焱. 广东省由天然毒素导致的水产安全问题分析[J]. 海洋环境科学, 2013, 32(3): 475-480.

[32] 赵肃清, 蔡燕飞, 方岩雄, 等. 雪卡毒素中毒的现状 & 检测分析概况[J]. 南方水产, 2006, 2(2): 68-70.

[33] Darius HT, Drescher O, Ponton D, et al. Use of folk tests to detect ciguateric fish: a scientific evaluation of their effectiveness in Raivavae Island (Australes, French Polynesia) [J]. Food Additives Contaminants, 2013, 30: 550-566.

[34] Manger RL, Leja LS, Lee SY. Detection of sodium channel toxins: directed cytotoxicity assays of purified ciguatoxins, brevetoxins, saxitoxins, and seafood extracts [J]. Journal of AOAC International, 1995, 78(2): 521-527.

[35] Pawlowicz R, Darius HT, Cruchet P, et al. Evaluation of seafood toxicity in the Australes archipelago (French Polynesia) using the neuroblastoma cell-based assay [J]. Food Additives Contaminants, 2013, 32(3): 475-480.

[36] 袁建辉, 杨慧, 唐焕文, 等. 钠离子荧光探针用于检测雪卡毒素的细胞毒性[J]. 南方医科大学学报, 2011, 31(4): 653-655.

[37] 蔡朝民, 袁建辉, 谢猛, 等. 雪卡毒素两种检测方法的比较研究[J]. 中国热带医学, 2009, 9(8): 1448-1450.

[38] 张彩霞, 闫鸿鹏, 赵肃清, 等. 雪卡毒素人工抗原合成及鉴定[J]. 食品工业科技, 2011, 32(12): 203-205.

[39] Caillaud A, de la Iglesia P, Darius HT, et al. Update on Methodologies Available for Ciguatoxin Determination: Perspectives to Confront the Onset of Ciguatera Fish Poisoning in Europe [J]. Marine Drugs, 2010, 8(6): 1838-1907.

[40] Lewis RJ, Jones A, Vernoux JP. HPLC/Tandem electrospray mass spectrometry for the determination of sub-ppb levels of Pacific and Caribbean ciguatoxins in crude extracts of fish [J]. Analytical Chemistry, 1999, 71(1): 247-250.

[41] 周秀锦, 周向阳, 邵宏宏, 等. ASE-SPE-HPLC/MS/MS 检测鱼体内的雪卡毒素[J]. 2013, 25(5): 1110-1113.

[42] 桓清柳, 吴霓, 王爱辉, 等. 高效液相色谱质谱联用法测定西加鱼毒素 P-CTX-1 [J]. 分析实验室, 2013, 32(7): 1-5.

[43] 麦艳玲, 林珊珊, 肖陈贵, 等. 高效液相色谱-串联质谱法快速测定海鲷鱼肉中 3 种太平洋雪卡毒素[J]. 食品安全质量检测学报, 2014, 11(5): 3520-3528.

(上接第 363 页)

doi:10.1155/2012/741468.

[19] Cava E, Fontana L. Will calorie restriction work in humans? [J]. Aging, 2013, 5(7): 507-514.

[20] 金美玉. 吉林省部分农村中老年人生活行为方式与血脂

异常关系研究[D]. 长春: 吉林大学, 2010.

[21] Bruce K D, Hoxha S, Carvalho G B, et al. High carbohydrate-low protein consumption maximizes *Drosophila* lifespan [J]. Exp Gerontol, 2013, 48: 1129-1135.