

文章编号: 1004 - 7271(2008)06 - 0734 - 06

· 综述 ·

河鲀和河鲀毒素之间关系的研究进展

杨桂梅^{1,2}, 鲍宝龙¹

(1. 上海海洋大学省部共建水产种质资源发掘与利用教育部重点实验室, 上海 201306;
2. 复旦大学遗传学研究所遗传工程国家重点实验室, 上海 200433)

摘要:从中国有毒河鲀的种类和分布、河鲀体内的河鲀毒素的来源、河鲀对河鲀毒素的耐受性、人工养殖河鲀的河鲀毒性等四个方面,介绍了当前国内外河鲀与河鲀毒素关系的研究进展情况,并提出了关于河鲀体内的河鲀毒素来源的新观点,认为河鲀体内的河鲀毒素可能是河鲀以细菌产生的河鲀毒素类似物为前体,生物合成而成的。养殖河鲀的毒性控制,需同时考虑食物链和河鲀本身的因素。

关键词:河鲀;河鲀毒素;细菌

中图分类号:S 917 文献标识码:A

Research progress on the tetrodotoxin in puffer fish

YANG Gui-mei^{1,2}, BAO Bao-long¹

(1. *The Key Laboratory of Exploration and Utilization of Aquatic Genetic Resources, Shanghai Fisheries University, Ministry of Education, Shanghai 201306, China;*
2. *State Key laboratory of Genetic Engineering, Fudan University, Shanghai 200433, China*)

Abstract: The puffer fishes with toxicity have been known in China since BC 2500. The toxicity was identified as tetrodotoxin (TTX). Today any toxic puffer fishes are forbidden to be sold in China as their dangerous toxicity. However, they are still extremely attractive as delicious foods in China. To better understand how the tetrodotoxin produces and accumulates in puffer fishes, in this paper we make a review on the recent advance in the relationship of puffer fish and tetrodotoxin, including toxic puffer fish distribution in China, the origin of tetrodotoxin in puffer fish, the reason of puffer fish with TTX-bearing ability, and the investigation on toxicity of cultured puffer fish. We also provide a new explanation on the origin of tetrodotoxin in puffer fishes, The possible original built-up of the tetrodotoxin is the puffer fishes can accumulate tetrodotoxin-like toxicity which is produced by some bacteria, then the puffer fish finish the final biosynthesis step of tetrodotoxin from these tetrodotoxin-like chemicals. The roles of puffer fish and bacteria should be both considered in the culture process of non-TTX puffer fishes in China.

Key words: puffer fish; tetrodotoxin; bacteria

收稿日期: 2008-05-23

基金项目: 上海市教委重点项目(06ZZ65); 教育部重点项目(207037); 上海海洋生物资源与环境创新平台项目(6870305); 上海市教委重点学科项目(Y1101)

作者简介: 杨桂梅(1979-), 女, 江苏高邮人, 专业方向为分子生物学和发育生物学。E-mail: guimeiyang@gmail.com

通信作者: 鲍宝龙, E-mail: blbao@shou.edu.cn

至今人们已对河鲀毒素(Tetrodotoxin, TTX)分布、毒理都有很多了解,国内也有不少介绍河鲀毒素研究的综述性文章^[1-2]。河鲀肉味鲜美但有剧毒,因此,中国对食用河鲀是明令禁止的,但随着暗纹东方鲀人工养殖业的发展,人工养殖的暗纹东方鲀被认为毒性降低或没有毒性,要求开放人工养殖暗纹东方鲀的消费市场的呼声越来越高。由于食用有毒河鲀的危险性,因此,在开放暗纹东方鲀消费市场之前,应充分了解河鲀和河鲀毒素之间关系的必要性。本文主要围绕我国有毒河鲀的分布、河鲀体内河鲀毒素的起源、河鲀对河鲀毒素的耐受性和人工养殖河鲀的毒性等方面,介绍和探讨国内外最新的研究进展,为有关人员提供一定的参考。

1 关于我国河鲀的分布和河鲀毒性

早在公元前 2500 年前的中国和埃及,人们就已知道有些鲀形目鱼类(河鲀)有毒,河鲀毒素之名,也因河鲀而起^[3]。人们通常所指的河鲀(河豚)(puffer fish),为鲀科鱼类。我国的鲀科鱼类共有 54 种,其中东方鲀属 22 种^[4]。根据伍汉霖等^[5]调查,我国共有 35 种河鲀具有不同程度的河鲀毒性,其中,在中国南海分布的有 24 种,在中国东海包括台湾沿海分布的有 31 种,在中国黄海分布的有 14 种,在中国渤海分布的有 10 种。少数种类能洄游进入江河,如晕环东方鲀(*Takifugu coronoidus*)、暗纹东方鲀(*Takifugu fasciatus*)、弓斑东方鲀(*Takifugu ocellatus*)等。在河鲀体内发现含河鲀毒素的器官或组织有肝脏、卵巢、皮肤、肠、肌肉、精巢、血液、胆囊和肾等,其中肝脏含河鲀毒素的河鲀有 34 种,卵巢含河鲀毒素的有 32 种,皮肤含河鲀毒素的有 21 种,肠含河鲀毒素的有 21 种,肌肉含河鲀毒素的有 13 种,精巢含河鲀毒素的有 8 种,血液含河鲀毒素的有 4 种,胆囊含河鲀毒素的有 4 种,肾含河鲀毒素的有 1 种。有些种类的河鲀,地理分布不同,其体内毒素分布的部位也会有所不同,如台湾海域的纹腹叉鼻鲀(*Arothron hispidus*),其肌肉就有毒性了,而在南海海域,肌肉中则没有河鲀毒素分布;又如东海南部的横纹东方鲀(*Takifugu oblongus*),仅卵巢、肝脏和肠中含河鲀毒素,而在台湾沿海的横纹东方鲀,体内河鲀毒素分布较为广泛,在卵巢、肝脏、肠、胆囊、精巢、肌肉和皮肤中均有分布,不同河鲀的河鲀毒素分布器官或组织中的河鲀毒素量也不同。根据伍汉霖等^[5]的调查结果,把中国有毒河鲀种类和分布以及河鲀毒素的分布部位和毒性强弱归纳为表 1。

程苏云等^[6]调查了浙江沿海 8 种河鲀的毒性,菊黄东方鲀肝和皮肤有很强的毒性,均达到 445 鼠单位,而黄鳍东方鲀各部位的毒性均较低。暗纹东方鲀卵巢从 III 发育到 VI 期,卵巢的河鲀毒素含量不断升高,在 V 期达到最高,然后下降。肝脏的河鲀毒素含量也不断升高,但毒素含量增加不如卵巢明显,在性腺发育各个时期,眼球、心脏、脾脏、胃肠、皮中的河鲀毒素含量没有显著提高^[7]。用河鲀毒素单抗检测虫纹东方鲀(*Takifugu vermicularis*)的卵巢,发现河鲀毒素累积在卵母细胞的细胞核、卵黄囊和卵黄颗粒中,而在凹鼻鲀(*Chelonodon patoca*)的卵巢,河鲀毒素累积在卵巢的结缔组织和卵母细胞的细胞核中,在虫纹东方鲀、凹鼻鲀和墨斑凹鼻鲀(*Chelonodon nigroviridis*)的皮肤中,发现河鲀毒素累积在腺体和粘液细胞中^[8-9]。由于不同海域和不同季节的河鲀毒性均有明显的不同,迄今为止,对中国沿海的河鲀和河鲀毒性所进行的调查,仍是非常不够的,有必要今后对此进行更为细致的调查。

2 河鲀体内的河鲀毒素的来源

在 Mosher 等^[10]从加州蛛鲷(*Taricha torosa*)中分离到河鲀毒素以前,河鲀毒素一直被认为是河鲀产生的,之后,在虾虎鱼、蛙类、马蹄蟹、海星、纽虫、箭虫、环节动物、石灰质藻类等中均分离到河鲀毒素^[11],使人们相信河鲀毒素的分布比较广泛。1986 年, Noguchi 等首次报道了从花纹爱洁蟹(*Atergatis floridus*)的肠道内分离到一种产河鲀毒素的细菌^[12],1987 年, Noguchi 等从虫纹东方鲀肠道中也分离出能产河鲀毒素的细菌 *Vibrio alginolyticus*^[13],此后,从各种动物的多种动物体内或体表、海洋沉积物、淡水沉积物中也分离到了产河鲀毒素及其衍生物的各种微生物^[14],这些发现,使人们更加相信河鲀体内河鲀毒素的体外起源假说^[15],该假说认为河鲀体内河鲀毒素来源于环境中的河鲀毒素或产河鲀毒素的

细菌,如图 1 所示。目前,学术界多数的学者接受外源假说。

表 1 我国含河鲀毒素的鲀形目种类
Tab. 1 The distribution of TTX toxic puffer fish in China

种类	分布	河鲀毒素分布的部位
白点宽纹鲀 <i>Amblyrhynchotes honckenii</i>	南海	肝脏 ² 、卵巢 ² 、血液 ²
长刺宽吻鲀 <i>Amblyrhynchotes spinosissimus</i>	广东和海南岛沿岸	肝脏 ² 、卵巢 ² 、肠 ³
纹腹叉鼻鲀 <i>Arothron hispidus</i>	南海诸岛、海南岛	肝脏 ² 、卵巢 ² 、皮肤 ³ 、肠 ³
	台湾海域	肝脏 ³ 、卵巢 ³ 、皮肤 ² 、肠 ³ 、肌肉 ²
鳃斑叉鼻鲀 <i>Arothron immaculatus</i>	南海海域和台湾沿岸	肝脏 ³ 、卵巢 ² 、皮肤 ³ 、肌肉 ³
白点叉鼻鲀 <i>Arothron meleagris</i>	南海海域和台湾沿岸	肝脏 ³ 、卵巢 ²
黑斑叉鼻鲀 <i>Arothron nigropunctatus</i>	南海海域和台湾沿岸	肝脏 ³ 、卵巢 ³ 、皮肤 ² 、肠 ³ 、肌肉 ³
星斑叉鼻鲀 <i>Arothron stellatus</i>	南海北部沿岸和台湾海峡	肝脏 ² 、卵巢 ² 、肠 ³
瓣鼻鲀 <i>Boesemanichthys firmamentum</i>	南海北部沿岸、台湾海峡、东海	肝脏 ³ 、卵巢 ³ 、皮肤 ³
水纹扁背鲀 <i>Canthigaster rivulatus</i>	南海、台湾海峡、东海南部	肝脏 ³ 、皮肤 ² 、肠 ³
横带扁背鲀 <i>Canthigaster valentini</i>	台湾沿岸	肝脏 ³ 、卵巢 ² 、皮肤 ² 、肠 ³ 、肌肉 ³
凹鼻鲀 <i>Chelonodon patoca</i>	南海沿岸、台湾海峡	肝脏 ² 、卵巢 ² 、肠 ³
月腹刺鲀 <i>Gastrophysus lunaris</i>	南海和东海沿岸	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、肠 ² 、皮肤 ² 、肌肉 ² 、精巢 ³ 、胆囊 ²
黑鳃光兔鲀 <i>Laeviphysus inermis</i>	东海北部	肝脏 ³ 、卵巢 ³
	东海、南海、台湾海峡	肝脏 ² 、卵巢 ² 、皮肤 ³ 、肠 ² 、精巢 ³ 、胆囊 ²
暗鳍兔头鲀 <i>Lagocephalus gloveri</i>	黄海、东海、长江口近岸区、台湾海峡	肝脏 ³ 、肠 ³
	南海北部	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、肌肉 ³
兔头鲀 <i>Lagocephalus lagocephalus</i>	南海	肝脏、卵巢
棕斑兔头鲀 <i>Lagocephalus spadiceus</i>	南海沿岸	肝脏 ² 、卵巢 ²
	台湾海峡、东海	卵巢 ²
淡鳍兔头鲀 <i>Lagocephalus wheeleri</i>	台湾海峡、东海	卵巢 ²
圆斑扁尾鲀 <i>Pleuranacanthus scleratus</i>	南海、台湾海峡	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、皮肤 ³ 、肠 ² 、肌肉 ³
铅点东方鲀 <i>Takifugu alboplumbeus</i>	东海北部沿海	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、皮肤 ² 、肠 ² 、肌肉 ³ 、精巢 ²
	台湾	肝脏 ² 、卵巢 ¹ 、皮肤 ³ 、肠 ² 、肌肉 ³ 、血液 ³ 、胆囊 ¹
墨绿东方鲀 <i>Takifugu basilevskianus</i>	渤海和黄海北部	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、皮肤 ² 、肠 ²
双斑东方鲀 <i>Takifugu bimaculatus</i>	黄海南部、东海、南海	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、皮肤 ² 、肌肉 ³
晕环东方鲀 <i>Takifugu coronoidus</i>	长江下游及河口区水域	肝脏、卵巢、血液
菊黄东方鲀 <i>Takifugu flavidus</i>	渤海沿岸、黄海及东海,上海地区常见	肝脏 ² 、卵巢 ² 、皮肤 ²
暗纹东方鲀 <i>Takifugu fasciatus</i>	黄海、渤海、东海、河口区水域	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、皮肤 ² 、肠 ²
星点东方鲀 <i>Takifugu niphobles</i>	沿海	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、皮肤 ² 、肠 ¹ 、肌肉 ³ 、精巢 ³
	东海南部	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、肠 ²
横纹东方鲀 <i>Takifugu oblongus</i>	南海和东海沿岸	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、皮肤 ² 、肠 ² 、肌肉 ² 、精巢 ² 、胆囊 ¹
	台湾	
弓斑东方鲀 <i>Takifugu ocellatus</i>	沿海、河口区水域	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、皮肤 ² 、肠 ² 、肌肉 ³
豹纹东方鲀 <i>Takifugu pardalis</i>	山东、辽宁的黄海沿岸和台湾海峡	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、皮肤 ² 、肠 ² 、精巢 ³
斑点东方鲀 <i>Takifugu poecilnotus</i>	东海及台湾沿岸	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、皮肤 ² 、肌肉 ³ 、精巢 ³
紫色东方鲀 <i>Takifugu porphyreus</i>	黄海、东海	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、皮肤 ² 、肠 ²
假睛东方鲀 <i>Takifugu pseudommus</i>	渤海、黄海和东海北部以及长江	肝脏 ² 、卵巢 ² 、皮肤 ³ 、肠 ²
红鳍东方鲀 <i>Takifugu rubripes</i>	东海、黄海和渤海	肝脏 ² 、卵巢 ² 、肠 ²
虫纹东方鲀 <i>Takifugu vermicularis</i>	沿海	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、肠 ² 、肌肉 ³
黄鳍东方鲀 <i>Takifugu xanthopterus</i>	沿海	肝脏 ² 、卵巢 ² 、肠 ³ 、血液 ³ 、肾 ³
头纹丽纹鲀 <i>Torquigener hypselogenion</i>	南海沿岸	肝脏 ¹ 、卵巢 ¹ 、皮肤 ³ 、肠 ² 、肌肉 ³ 、精巢 ²

注:1. 剧毒(>1000MU/g); 2. 强毒(100~1000MU/g); 3. 弱毒(10~100MU/g) [16]

但是,河鲀毒素在河鲀之外的物种分布,和河鲀体内细菌能分泌河鲀毒素等现象,不能说明河鲀本身不能产生河鲀毒素。Matsumura 就对河鲀毒素的细菌起源提出了质疑^[17],他发现弧菌(*Vibrio alginolyticus*)所产的河鲀毒素并不能和河鲀毒素的单克隆抗体反应,说明细菌产生的河鲀毒素与河鲀体内的河鲀毒素并不完全相同。但细菌产生的河鲀毒素同样能使小鼠致死^[18-19],说明其可能是河鲀毒素的衍生物。今后需要对细菌所产生的河鲀毒素的晶体结构进行分析,以明确两者的结构是否相同,如果两者的结构不同,将很难利用细菌所产生的河鲀毒素的药用价值。Matsumura 发现星点东方鲀的胚胎

发育过程中,胚胎中河鲀毒素含量一直在增加^[20],使其更加坚信河鲀体内的河鲀毒素的内源假说。但是,内源假说同样不能解释一些事实,仅在投喂配合饲料的条件下,人工养殖的河鲀体内的河鲀毒素没有或含量很低^[21],此事实很难用内源假说来解释。那到底河鲀体内的河鲀毒素来源是来自其本身,还是其体内的细菌,还是食物或环境中的河鲀毒素呢? Matsui 等^[22]认为河鲀体内有一种能够储藏 TTX 的机制。但是,如果河鲀仅仅能储藏河鲀毒素,同样也难以解释胚胎发育过程中河鲀毒素含量一直在增加的现象。根据笔者推断,河鲀体内的河鲀毒素极有可能是河鲀与其体内共生细菌共同的产物,体内共生细菌产生河鲀毒素的衍生物,河鲀把此衍生物转化为河鲀自身的河鲀毒素。河鲀胚胎发育过程中河鲀毒素含量一直在增加,可能是共生细菌产生的河鲀毒素衍生物,在卵子受精前就已经累积在卵中,受精后的胚胎发育过程中,河鲀胚胎逐渐具备把此衍生物转化为自身河鲀毒素的能力,因此,胚胎发育过程中河鲀毒素含量可持续增加。

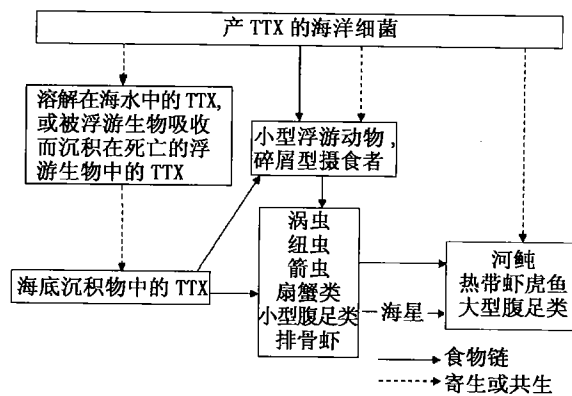


图 1 海洋动物累积河鲀毒素的可能途径

Fig. 1 Proposed mechanism of TTX accumulation in marine animals

3 河鲀对河鲀毒素的耐受性

河鲀体内含河鲀毒素,有三大作用:(1)河鲀毒素可防止河鲀被敌害捕食,加上河鲀的气囊使潜在的掠食者减少,正因为如此,目前人们还不清楚哪些生物是河鲀的天敌(除了人类);(2)使河鲀能捕食含河鲀毒素的饵料生物,包括含河鲀毒素的腹足类、海洋涡虫、海星等,而其它鱼类则没有办法捕食这些含河鲀毒素的饵料生物;(3)某些河鲀如星点东方鲀(*T. niphobles*)繁殖期间,雌性卵巢中排出的河鲀毒素,作为性外激素,能吸引雄性星点东方鲀到产卵场交配,增加受精机会^[23-25]。而产河鲀毒素的细菌与河鲀共生有什么作用?目前对此方面的了解还很少。

河鲀自身能耐受多少含量的河鲀毒素呢?星点东方鲀、豹纹东方鲀(*T. pardalis*)、人工养殖的红鳍东方鲀(*T. rubripes*)的毒性在 300~750 MU/20g 之间,是小鼠的 300~750 倍^[26]。河鲀为什么能耐受如此高的河鲀毒素含量呢?一种途径是河鲀通过河鲀毒素结合蛋白(TTX binding protein, PSTBP)特异地与河鲀毒素结合,避免了河鲀毒素对自身的伤害。Matsui 等^[20]已从星点东方鲀的血液中分离纯化出河鲀毒素结合蛋白。河鲀毒素结合蛋白的 cDNA 全序列也已克隆^[27]。另一种途径是河鲀拥有河鲀毒素抗性的 Na⁺ 离子通道,使河鲀毒素不能结合上去。在红鳍东方鲀和墨绿凹鼻鲀的基因组中,已鉴定出其中一个 Na⁺ 离子通道 Nav1.4 基因,通过比较人、斑马鱼、红鳍东方鲀和墨绿凹鼻鲀 Nav1.4 蛋白,发现在红鳍东方鲀和墨绿凹鼻鲀的第 401 位的氨基酸为非芳香族氨基酸(N/C)(见图 2),而此位点的芳香族氨基酸被认为该离子通道结合河鲀毒素的关键位点^[24,28]。一个关键位点的突变,就可以使红鳍东方鲀和墨绿凹鼻鲀获得对河鲀毒素的高耐受力。

	Domain I 401 *	Domain II	Domain III	Domain IV
红鳍东方鲀 Na _v 1.4a	RLMTQDNWBS	RILCGBWIBT	IATFKGWMDI	ITTSAGWDGL
墨绿凹鼻鲀 Na _v 1.4a	RLMTQDCWBN	RILCGBWIBN	IATFKGWTAI	ITTSGGWDQI
斑马鱼 Na _v 1.4a	RLMTQDFWBN	RILCGBWIBT	IATFKGWMDI	ITTSAGWDGL
人 Na _v 1.4	RLMTQDYWBN	RILCGBWIBT	VATFKGWMDI	ITTSAGWDGL

图 2 河鲀、斑马鱼和人 Nav1.4 氨基酸序列的比较分析

Fig. 2 Alignment of partial Nav1.4 amid acid sequences from puffer fishes, zebrafish and human

4 人工养殖河鲀的河鲀毒性

河鲀体内的河鲀毒素如果如内源假说所认为的,仅来自其本身的合成能力,那通过人工养殖是很难控制其河鲀毒素的产生。如果河鲀体内的河鲀毒素是外源的或是河鲀利用共生细菌产生的河鲀毒素前体转化而来的,则应该可以通过控制水源和所投喂的饲料等加以控制的,降低人工养殖河鲀的河鲀毒性。Noguchi 等采用小鼠和液相-质谱技术调查了日本 1990 到 2003 期间在离开海底 10 米以上的网箱养殖红鳍东方鲀的河鲀毒素毒性情况,在肝脏、皮肤、肌肉、性腺中均没有检测到河鲀毒素(检测灵敏度 $<0.1 \text{ MU/g}$),表明喂养人工配合饲料的红鳍东方鲀没有毒性,说明可以通过远离海底沉积物能有效培养无毒的红鳍东方鲀^[21]。而 Hwang 等发现,不同水质对人工养殖的红鳍东方鲀的毒性往往是有影响的,在台北宜兰县两个养殖基地养殖的红鳍东方鲀是无毒的,而在毗邻的台北县养殖基地养殖的红鳍东方鲀的卵巢在 1-3 月是有毒的,肝脏在 1-3 月是有弱毒的^[29]。江苏宜兴人工养殖的暗纹东方鲀所有受检的器官组织均是无毒的^[30]。采用投喂配合饲料和在淡水环境养殖暗纹东方鲀,其 1-3 龄均为无毒或低毒^[31-33]。华元渝等^[34]采用高效液相色谱仪和荧光分光光度计联合法随机抽样检验经过纯全人工繁殖、苗种培育至商品鱼的暗纹东方鲀毒性,结果表明其体内 4 种组织器官中的河鲀毒素平均含量低于 $2 \mu\text{g/g}$,属基本无毒。Yang 等^[35]发现自然海区捕捞的暗纹东方鲀和人工繁殖的暗纹东方鲀经过半年的室内海水工厂化养殖,除了野生的暗纹东方鲀投喂小杂鱼虾和人工繁殖的暗纹东方鲀投喂人工配合饲料不同外,其它的饲养条件都一样,结果两者体内的能产有毒河鲀毒素细菌的组成没有较大差别,间接表明虽然利用人工配合饲料喂养,通过海水养殖的暗纹东方鲀,体内仍含河鲀毒素,虽然人们可以通过控制养殖条件,在一定程度上是能降低河鲀毒性,但在食用这种人工海水养殖的河鲀时,仍要注意河鲀毒性的风险。

上海海洋大学龚小玲副教授对本文提出了宝贵意见,在此特表谢意!

参考文献:

- [1] 李秋芬,徐怀恕. 河豚毒素(TTX)及其微生物起源[J]. 海洋通报,1994,13(4):86-91.
- [2] 黄 军,严美姣,陈国宏. 河豚毒素的起源及其研究进展[J]. 生物技术通讯,2006,17(6):998-1000.
- [3] Fuhrman F A. Tetrodotoxin, Tarichatoxin, and Chiriquitoxin: Historical Perspectives[M]//In Tetrodotoxin, Saxitoxin, and the Molecular Biology of the Sodium Channel (Volume 479), New York: Academy of Sciences, 1986.
- [4] 苏锦祥 李春生. 中国动物志硬骨鱼纲鲀形目海蛾鱼目喉盘鱼目鲀目[M]. 北京:科学出版社,2002,158-221.
- [5] 伍汉霖,陈永豪,牟 阳,等. 中国有毒及药用鱼类新志[M]. 北京:中国农业出版社,2002.
- [6] 程苏云,丛黎明,蒋贤根,等. 浙江省沿海河豚鱼生态分布和毒素检测[J]. 浙江预防医学,2003,15(10):1-2.
- [7] 华元渝,顾志峰,邱宏海,等. 暗纹东方鲀生殖洄游期体内毒素分布规律[J]. 水利渔业,2002,22(2):12-14.
- [8] Mahmud Y, Okada K, Takatani T, et al. Intra-tissue distribution of tetrodotoxin in two marine puffers *Takifugu vermicularis* and *Chelonodon patoca*[J]. Toxicon, 2003a, 41:13-18.
- [9] Mahmud, Y, Arakawa, O, Ichinose A, et al. Intracellular visualization of tetrodotoxin (TTX) in the skin of a puffer *Tetraodon nigroviridis* by immunoenzymatic technique[J]. Toxicon, 2003b, 41:605-611.
- [10] Mosher H S, Fuhrman F A, Buchwald H D, et al. Tarichatoxin-Tetrodotoxin: a potent neurotoxin[J]. Science, 1964, 144:1100-1110.
- [11] Miyazawa K, Noguchi T. Distribution and origin of tetrodotoxin[J]. J Toxicol-Toxicon Review, 2001,20:11-33.
- [12] Noguchi T, Jeon J K, Arakawa O, et al. Occurrence of tetrodotoxin and anhydrotetrodotoxin in *Vibrio* sp. isolated from the intestine of a xanthid crab, *Atergatis floridus*[J]. J Biochem, 1986, 99:311-314.
- [13] Noguchi T, Hwang D F, Arakawa O, et al. *Vibrio alginolyticus*, a tetrodotoxin-producing bacterium, in the intestine of the fish *Takifugu vermicularis vermicularis*[J]. Mar Bio, 1987, 94:625-630.
- [14] 王冠男,谢丽萍,张荣庆. 河豚毒素的分布及动物对它的拮抗作用[J]. 海洋通报,2007,26(1):107-113.
- [15] Noguchi T, Arakawa O, Takatani T. TTX accumulation in pufferfish[J]. Comp Biochem Physio, 2006, Part D1:145-152.
- [16] Tani Iwao. Nihonsan fugu no chudokuteki kenkyu[M]. Teikoku Tosho Publishing Company, 1945.
- [17] Matsumura K. Reexamination of tetrodotoxin production by bacteria[J]. Appl Environ Microbiol, 1995a, 61(9):3468-3470.

- [18] Yu C F, Yu P H, Chan P L, *et al.* Two novel species of tetrodotoxin-producing bacteria isolated from toxic marine puffer fishes [J]. *Toxicon*, 2004, 44:641 - 647.
- [19] Wu Z, Yang Y, Xie L, *et al.* Toxicity and distribution of tetrodotoxin-producing bacteria in puffer fish *Fugu rubripes* collected from the Bohai Sea of China[J]. *Toxicon*, 2005, 46(4):471 - 476.
- [20] Matsumura K. Production of tetrodotoxin in puffer fish embryo[J]. *Environment Toxicol Pharmacol*, 1998, 6:217 - 219.
- [21] Noguchi T, Takatani T, Arakawa O. Toxicity of puffer fish cultured in netcages[J]. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 2004, 45(3):146 - 149.
- [22] Matsui T, Yamamori K, Furnkawa K, *et al.* Purification and some properties of a tetrodotoxin binding protein from the blood plasma of kusafugu, *Takifugu niphobles*[J]. *Toxicon*, 2000, 38:463 - 468.
- [23] Zimmer R K, Schar D W, Ferrer R P, *et al.* The scent of danger: Tetrodotoxin (TTX) as an olfactory cue of predation risk [J]. *Ecological Monographs*, 2006, 76(4):585 - 600.
- [24] Soong T W, Venkatesh B. Adaptive evolution of tetrodotoxin resistance in animals[J]. *Trends in Genetics*, 2006, 22(11):621 - 626.
- [25] Matsumura K. Tetrodotoxin as a pheromone[J]. *Nature*, 1995b. 378:563 - 564.
- [26] Saito T, Noguchi T, Harada T, *et al.* Resistibility of toxic and nontoxic pufferfish against tetrodotoxin[J]. *Bull Jpn Soc Sci Fish*, 1985, 51:1371.
- [27] Yotsu-Yamashita M, Sugimoto A, Terakawa T, *et al.* Purification, characterization, and cDNA cloning of a novel soluble saxitoxin and tetrodotoxin binding protein from plasma of the puffer fish, *Fugu pardalis*[J]. *Eur J Biochem*, 2001, 268:5937 - 5946.
- [28] Yotsu-Yamashita M, Nishimori K, Nitani Y, *et al.* Binding Properties of 3H-PbTx-3 and 3H-saxitoxin to Brain Membranes and to Skeletal Muscle Membranes of Puffer Fish *Fugu pardalis*, and the Primary Structure of a Voltage-Gated Na⁺ Channel α -Subunit (α 1) from Skeletal Muscle of *F. pardalis*[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 267(1):403 - 412.
- [29] Hwang D, Jeng S. Bioassay of tetrodotoxin using ICR mouse strain[J]. *Journal of the Chinese Biochemical Society*, 1997, 20:80 - 86.
- [30] 金传荫,刘永定,宋立荣,等.野生和人工养殖的暗纹东方鲀毒性的比较[J]. *水生生物学报*, 2002, 26(2):192 - 193.
- [31] 李世平,赵清良,赵强.野生和人工养殖暗纹东方鲀不同组织中河豚毒素(TTX)含量的初步研究[J]. *南京师大学报(自然科学版)*, 1998, 21(3):90 - 94.
- [32] 赵清良,赵强,殷宁,等.养殖三龄暗纹东方鲀性腺发育及其毒性[J]. *南京师大学报(自然科学版)*, 1999, 22(4):89 - 92.
- [33] 姜仁良,张崇文,丁友坤,等.池养无毒暗纹东方鲀的人工繁殖[J]. *水产学报*, 2000, 24(6):539 - 543.
- [34] 华元渝,顾志峰,周昕,等.暗纹东方鲀控毒养殖技术的研究[J]. *淡水渔业*, 2002, 32(5):20 - 23.
- [35] Yang Guimei, Bao Baolong, Eric Peatman, *et al.* Analysis of the composition of the bacterial community in puffer fish. *Takifugu obscurus* [J]. *Aquaculture*, 2007, 262:183 - 191.