

文章编号: 1674-5566(2009)03-0365-07

· 综述 ·

西加毒素的研究概况

李春媛, 周 玉, 张 磊, 沈庆丰

(吉林大学人兽共患病研究所, 人兽共患病教育部重点实验室, 吉林 长春 130062)

摘 要:西加毒素是由剧毒纲比甲藻产生, 是一种毒性极强的珊瑚鱼毒素, 通过食物链传递而蓄积于各种珊瑚鱼体内。西加毒素与钠通道受体靶部位 VI 结合, 激活钠通道, 增加钠离子通透性。人类误食了含有西加毒素的珊瑚鱼即引起中毒。近几年, 随着珊瑚鱼大量的出口, 西加毒素中毒已经成为世界性的健康问题。西加毒素中毒可造成胃肠功能紊乱、心血管功能障碍、持续长时间的神经感觉异常, 并且以温度感觉倒错最具特征性。西加毒素轻度中毒病例可出现暂时性近视及眼痛症状, 饮酒可加重病情。曾经西加毒素中毒的人再次中毒的机会较大, 症状会更严重。由于目前对含西加毒素的鱼类缺乏一种简便、准确的检测手段, 使得西加毒素中毒事件时有发生。为避免中毒, 建议勿食用重 1.5 kg 以上的珊瑚鱼, 特别是其头和内脏。通过对西加毒素的来源和转移, 积累西加毒素的鱼类, 西加毒素中毒的分布情况、中毒的机理、对人类的危害, 西加毒素的制备方法 & 检测方法的概述, 为有关研究提供参考。

关键词:西加毒素; 中毒; 温度感觉倒错; 公共卫生

中图分类号: R 996.3 **文献标识码:** A

A review : studies on ciguatoxin

LI Chun-yuan, ZHOU Yu, ZHANG Lei, SHEN Qing-feng

(Key Laboratory of Zoonosis Ministry of Education, Institute of Zoonosis

Jilin University, Changchun 130062, China)

Abstract: Ciguatoxin is a terrible coral fish toxin which is produced by the *Gambierdiscus toxicus* and accumulates in various kinds of coral fish through the food chain. Ciguatoxin acts on Na^+ channel receptor VI and activates Na^+ channel. It can result in poisoning in people who eat coral fish containing ciguatoxin. In recent years, as coral fish are increasingly exported to other areas, it has become a world health problem. Ciguatoxin poisoning could lead to gastrointestinal dysfunction, cardiovascular impairment and persistent paraesthesia with characteristic temperature paralgnesia. Temporary myopia and ocular pain can occur in patients with poisoning of mild ciguatoxin and drinking alcohol would aggravate the patients' condition. Those who have been poisoned were apt to be poisoned again, appearing more severe symptoms. Being lack of a convenient and accurate detection method for ciguatoxin, ciguatoxin poisoning has occurred from time to time. To prevent from ciguatoxin poisoning, the suggestion is not to eat coral fish which weigh more than 1.5 kilogram, especially the head and the viscera. This paper summarized origin and transfer of ciguatoxin.

收稿日期: 2008-06-12

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30771657)

作者简介: 李春媛 (1984-), 女, 辽宁辽阳人, 硕士研究生, 主要从事食品安全学研究。

通讯作者: 周 玉, Email: zhouyu69@sina.com

accumulating ciguateric fish distribution of ciguatoxin poisoning poisoning mechanism and the hazard to humans preparation methods and detection methods of ciguatoxin providing references for some related researches

Key words: ciguatoxin; poisoning; temperature paralgisia; public health

西加毒素 (ciguatoxin, CTX) 是 20 世纪 60 年代夏威夷大学 Scheuer 教授从毒爪哇裸胸鲷肝脏中提取发现的, 它是深海藻类分泌的毒素, 被热带或亚热带食草性鱼类蓄积并在鱼体内被氧化而成的一类强毒性聚醚类毒素, 通过食物链逐级传递和积累, 最终传递给人类。据报道全世界每年至少 2 万人不同程度的遭受 CTX 的伤害^[1], 食入 $0.1 \mu\text{g}$ 的 CTX 可使一个成年人致病。CTX 中毒最显著的特征是 "干冰的感觉" 和热感颠倒, 即当触摸热的东西会感觉冷, 把手放入水中会有触电或摸干冰的感觉。CTX 中毒有临界值, 毒素进入血液后, 需要很长时间才能将毒素排出, 患者日后若再次接触到 CTX, 就算吃下很少的份量, 超过临界值时也会产生中毒症状。由于被 CTX 污染鱼类感观、味道和香气都没有异常, 并且对 CTX 缺乏灵敏可靠的检测方法, 这为避免中毒的发生带来困难, 对热带、亚热带地区的公共卫生, 渔业资源和经济发展造成重大的损害。本文对 CTX 的相关研究综述如下。

1 CTX 的结构和化学特征

CTX 由 13 个连续连接成阶梯状的醚环组成, 醚环的大小包括有 5、6、7、8、9 元环, 整个骨架具有反式/顺式的立体化学特征 (图 1)^[2]。在各环的顶部和底部之间有交替变化的氧原子, 每个醚氧原子组成毗邻环之间的原子桥, 相对分子量为 1112。目前已发现 3 类 CTX, 即太平洋 CTX (Pacific ciguatoxin)、加勒比海 CTX (Caribbean ciguatoxin) 和印度 CTX (Indian ciguatoxin)。它们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, 其中 P-CTX-1, 无论是在数量上还是在毒性上 (占总致死率约 90%),

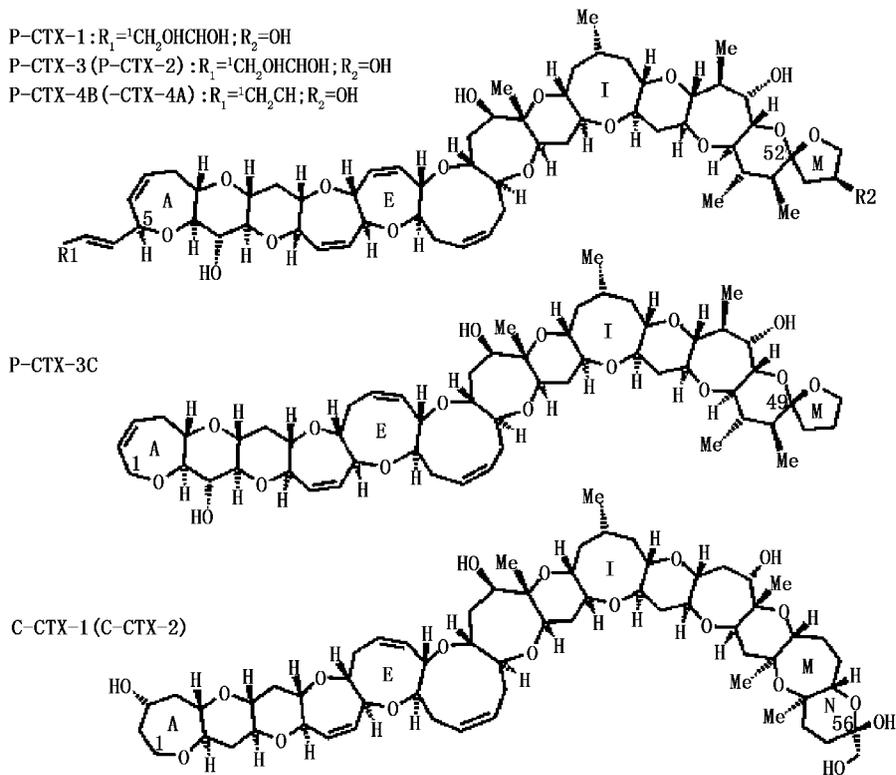


图 1 CTXs 的结构

Fig 1 Structure of Pacific and Caribbean ciguatoxins

都是最主要的 CTX, 是已知的对哺乳动物毒性最强的毒素之一, C-CTX-1 毒性次之 (在总致死率上约占 50%)^[3-4]。CTX 的毒性非常强, LD₅₀ 为 0.25~4 μg/kg^[5-6] (小鼠, ip), 毒性比河豚毒素强 100 倍。它是一种无色、耐热、脂溶性、非结晶体, 极易被氧化的物质, 能溶于极性有机溶剂如甲醇、乙醇、丙酮, 但不溶于苯和水, 也不易被胃酸破坏。

2 CTX 的来源和转移

通过食物链传递毒素从而引起 CTX 中毒, 自从 Randall 于 1958 年提出上述食物链这一假说以来, 有关 CTX 来源的研究集中在底栖生物上, 将其作为中毒的毒素来源。20 年以后, 在 Gambier 岛发生的西加鱼中毒, 日本和法国联合发现了一起底栖涡鞭藻水华, 该藻分泌一种类似于 CTX 的毒素。这种附着在其它海藻上, 底栖海底的涡鞭藻是剧毒纲比甲藻 (*Gambierdiscus toxicus*), 现在已被 Yasumoto 的研究小组证实是太平洋 CTX 的来源。以后无论哪个地方发生 CTX 中毒, 环境方面的调查证实都有剧毒纲比甲藻的存在^[7]。然而, 含有 CTX 的鱼类分布不均匀, 在大量的水华中不能发现有剧毒纲比甲藻的存在, 这些给 CTX 的研究工作带来很大困难。通过在实验室培养剧毒纲比甲藻, 能够克服这个困难, 但发现只有很少的剧毒纲比甲藻克隆株能够产生可检测到的 CTX。

目前对引起剧毒纲比甲藻水华的环境因素仍然还不是很清楚。很多研究表明 CTX 中毒病例数的增多是和人类的活动有关。然而, 引起 CTX 中毒的某些特定原因还没有弄清楚, 同时即使有人类活动的参与也没有提高中毒的危险性。CTX 从属株的性质又使中毒的来源问题更复杂些。高产量株系可能与 CTX 中毒有关, 但分离和培养该株系可能有一定困难^[8]。在实验室的环境下, 还没有建立和培养出受环境因素影响产毒量的藻株, 即环境因素作用的不同效果从而影响株系产毒量的高低。研究也发现具有分泌抗真菌物质能力的涡鞭藻, 其分泌能力的不同反映了外界环境条件发生了改变。

太平洋的剧毒纲比甲藻能够分泌不易被氧化的 CTX, 当这些毒素通过海洋食物链传递时, 会发生不同程度的生物转化。CTX 可以通过食物链和中毒者亲子代繁殖 2 条途径进行传递, 影响其它生物。令人感兴趣的是, 越是极易被氧化的毒素, 其毒性越强, 如在太平洋肉食性鱼类体内发现的一种主要的 CTX-P-CTX-1, 其毒性是由剧毒纲比甲藻分泌的 CTX 的 10 倍。毒性的增强说明了毒素在鱼体内积累了很高的水平, 从而也说明了这些毒素增加了对人类健康的危险性。加勒比海和印度洋的 CTX 的来源问题, 以及这些毒素通过各自的海洋生物链传递时生物转化的程度如何, 目前知道的还很少。

3 积累 CTX 的鱼类

通常 CTX 仅限于热带和亚热带海区珊瑚礁周围摄食剧毒纲比甲藻和珊瑚碎屑的鱼类, 特别是刺尾鱼、鹦嘴鱼等和及捕食这些鱼类的肉食性鱼类如海鳗、石斑鱼、沿岸金枪鱼等。能够积累 CTX 的鱼类大约有 400 种, 对人类产生食品安全隐患的鱼, 如红斑鱼 (*Losaria neptunus*)、青星九棘鲈 (*Cephalopholis miniatata*)、棕点石斑鱼 (*Epinephelus fuscoguttatus*)、波纹唇鱼 (*Cheilinus undulatus*)、中巨石斑鱼 (*Epinephelus lanceolatus*)、蓝点鳃棘鲈 (*Plectropomus areolatus*)、尾纹九棘鲈 (*Cephalopholis urodelus*)、红鳍笛鲷 (Red snapper)、宽额鲈 (*Pom microps lanceolatus*)、褐篮子鱼 (*Siganus fuscescens*) 等。CTX 对鱼类自身没有危险, 毒素会慢慢积聚, 越大的珊瑚鱼, 含有毒素也越多^[9]。

CTX 在鱼类体内的含量不是均匀分布的, 通常在肝、内脏和生殖腺含量最高, 在肌肉和骨骼中含量相对较低。有研究表明, 有毒新西兰鲷鱼的肝脏中 CTX 含量比肌肉中高 50 倍; 而有毒海鳗肝脏中 CTX 含量比肌肉高达 100 倍。

4 CTX 中毒的分布

CTX 中毒的发生是由于食用热带、亚热带海鱼引起的。尽管 CTX 中毒是全球性现象, 但它多发生于太平洋、西印度洋和加勒比海三个海域。加勒比海周围、佛罗里达、波多黎各、维尔京群岛、夏威夷、法

属波利尼西亚群岛、日本冲绳等地经常发生,印度洋地区也有报道。我国南海诸岛和华南沿海地区处于热带和亚热带海域,位于全球 CTX 中毒主要流行区域的边缘地带,但活珊瑚鱼贸易则加重了 CTX 中毒对我国的影响,其中香港和广东等地每年与南太平洋岛国之间活珊瑚鱼贸易较为频繁。我国 CTX 中毒事件绝大部分发生在香港和广东,少量发生在深圳、海南和北海等地。香港年中毒率为 0.17 人/(万人·年)。香港卫生署的统计资料显示,1989—2004 年,香港共发生 416 起中毒事件,1768 人中毒^[10]。特别是近几年,因食用珊瑚鱼导致的 CTX 中毒事件更是频繁发生,2004 年累计 CTX 中毒人数为 2003 年的 9 倍。1993—2004 年,广东有详细资料记载的中毒事件约 10 起,282 人中毒,如 2004 年 11 月中山市小榄镇发生一起婚宴 80 多人因食用珊瑚鱼而致 CTX 中毒^[11]。但如果考虑到误诊、漏诊和漏报的情况,我国实际的 CTX 中毒事件的数量应该远多于此。

在太平洋,许多岛国受到 CTX 中毒的影响。尽管 CTX 中毒分布较广泛,但是在中毒高发区的临近区域仍然未有 CTX 中毒的发生,如 Tarawa 礁的南部,Marak i 礁的西部和吉里巴斯共和国是发生 CTX 中毒的高风险区,然而这些环状珊瑚礁的其他区域则是低风险区。对于 CTX 中毒这种斑块性分布情况,科学家仍然难以做出解释。目前,在 CTX 中毒的预测,检测和治疗方面仍然有很大的困难,这也意味着特别是发展中国家,这种形式的鱼类中毒将会继续对社会经济产生很大的影响,特别是以这种有毒鱼类作为主要的蛋白来源的地区,受到的影响更大。

5 CTX 中毒的机理

CTX 非鱼类本身固有,是属获得性毒素。Satake 等^[12]使用与 CTX 有关的鱼的提取物进行研究,表明 CTX 具有强烈的和不可逆的胆碱酯酶抑制作用,使神经肌肉突触间乙酰胆碱蓄积,出现烟碱样中毒症状;CTX 是一个很强的钠通道激活毒素,与钠通道受体靶部位 VI 结合,能增强细胞膜对 Na^+ 的通透性,延长 Na^+ 通道的开放时程^[13],产生强的去极化,引起神经肌肉兴奋性传导发生改变,如使机体释放大量的去甲肾上腺素,或促进植物神经介质的释放,影响对温度的感觉,使中枢神经对体温的调节不敏感;CTX 也具有抑制 Ca^{2+} 作用,高浓度 CTX 则出现对心脏直接作用。近几年有研究者提出,由于 CTX 是一种神经性毒素,它可以和躯体神经、自主神经的钠通道受体结合而产生作用,症状的慢性化和某些高敏感的患者在恢复期偶然的再发暗示着钠通道被永久的灭活^[14]。由 CTX 引起的症状比较复杂,尚不能用钠通道机理来解释发病机理,所以中毒机理有待进一步研究。

6 在中毒症状上的个体差异和地域性差异

CTX 中毒引起人体中毒的临床症状,有消化系统症状、心血管系统症状和神经系统症状。消化系统症状包括:恶心、呕吐、腹泻和腹痛等;心血管系统症状包括:血压过低、心搏徐缓或心动过速,严重者会导致呼吸困难甚至瘫痪;神经系统症状包括:头痛、关节痛、视听模糊、失去平衡等。CTX 中毒症状的严重程度,表现和持续时间取决于毒素摄入量,毒素成分和个体的敏感性,即毒性越高、摄入量越大,中毒症状越严重,持续时间越长。在太平洋,CTX 中毒症状主要是神经症状,而在加勒比海,胃肠道表现是 CTX 中毒的主要特征,此种现象是两个海域含有的 CTX 成分不同所致。随着主要的 CTX 结构测定工作的完成,这一点已被进一步确认。在印度洋,CTX 中毒还表现一系列幻觉的症状,即身体失衡、缺乏协调性、幻觉、精神沉郁和恶梦等表现,另外还伴有 CTX 中毒的典型症状,在此海域的鱼类其 CTX 水平通常达到致死量。尽管对 CTX 的组成、化学性质及其药理学方面有了更进一步的认识,但是 CTX 的不同毒素是如何影响中毒时不同症状表现还不是很清楚。

在太平洋的西部,中部和东部,肉食性鱼类引起相似的 CTX 中毒症状,表明太平洋内存在相似的 CTX。然而在法属波利尼西亚,草食性鱼类和肉食性鱼类所引发的 CTX 中毒,在某些症状表现上是不同的,如栉齿刺尾鱼相比肉食性鱼类,表现出更少的 CTX 中毒症状,可以简单的解释:在这个区域相似的毒素在栉齿刺尾鱼体内积累的毒素水平比肉食性鱼类体内低一些,因此其中毒症状会轻微些。

7 CTX对人类的危害

CTX属神经毒素,不易被胃酸破坏,不会被高温分解,故烹煮过程并不能除去毒素。CTX按毒性程度可分为4级:猛毒,摄入有毒鱼肉200g即能致死;强毒,产生严重的运动神经麻痹,不能站立;轻毒,产生轻度知觉或运动麻痹;微毒,症状轻或不显毒性。CTX对灵长类动物的半致死量为 $2.0\mu\text{g}/\text{kg}$,死亡率为 $0.1\%\sim 4.5\%$,严重中毒者身体虚弱,较难恢复健康。不经治疗者其自然死亡率为 $17\%\sim 20\%$,死因多为呼吸肌麻痹所致。值得指出的是,CTX中毒并不产生免疫作用,多次受CTX毒害的病人可能复发CTX中毒症状。有时甚至在食用含有不可检出量的CTX的鱼类也可能导致复发CTX中毒症状。

8 CTX的制备方法

随着科研的进一步深入,毒素标准品的获取也成为亟待解决的问题。借鉴贝类毒素、河豚毒素的提取制备方法,运用现代生物工程技术,一方面采用从天然或培养的剧毒纲比甲藻细胞和含有CTX的鱼类中提取的方法^[15-16]。日本从1909年开始,花费49年才从珊瑚鱼的卵巢中提取分离出CTX,又用了近10年才完成其工业提取的研究。由于从珊瑚鱼提取CTX的工艺复杂,而且珊瑚鱼资源提取的量也少,世界上仅有少数国家能完成这项研究。另一方面,用化学合成的方法可以获得CTX,目前人工合成CTX的研究已成为国际研究的热点^[17],因为人工合成有利于获得高纯度的毒素。日本科学家已经能够精确合成CTX的碳架结构,从毒素分子的ABC碳架结构开始,最近有报道能够合成到分子的LMN碳架结构^[18],同时也不断研究出了更简单的方法合成CTX的碳架结构^[19-21]。

9 CTX的检测方法

9.1 生物毒性试验(小白鼠法)

方法的原理是对毒素采用适宜的提取方法,将样品中的毒素转移到提取液中;通过向固定种系和体重的小白鼠腹腔注射样品提取液,记录小白鼠的存活时间以计算样品毒素的量。检测结果以鼠单位(MU)表示。小白鼠检测法具有可靠性强、使用广泛、有历史数据、能表达出样品中实际毒性、不需复杂设备等优点,但不够灵敏、假阳性高、准确性和重现性差(相对标准偏差 $\pm 20\%$)、不能断定个体毒素成分、操作要求较高技巧、对试验动物的种系及体重要求苛刻。但该方法一直以来被认为是可信赖的CTX定性定量检测法^[22]。

9.2 高效液相色谱分析(HPLC)

方法的原理是利用毒素分子结构上的羟基与1-萘羧化青(AN)反应生成荧光性物质,然后在FLD上检测,线性较好,极限浓度可达 $3.5\text{ng}/\text{kg}$ ^[23]。HPLC方法具有灵敏、准确、可靠、能确定各种毒素成分、使用广泛、易校正、所需检测的样品量少等优点。缺点是需测定所有毒性成分,不同的化合物(包括同分异构体)需要不同的标准品分别测定;不能同时检测大量样品,毒素标准品价格昂贵,样品前处理要求较高,检测程序繁琐,需要昂贵的设备仪器及高素质的操作人员,不便于野外现场检测,限制了其在基层的普及应用,但被广泛接受用于研究和确认实验。

9.3 细胞毒性试验(cell bioassay)

细胞毒性试验是CTX主要作用于神经末梢和中枢神经节利用毒素对细胞的毒性来检测毒素的一种技术。导致神经介质等的释放和神经细胞膜的去极化反应,激活钠离子通道,当CTX大量聚集时由于细胞内钠浓度增高,引起细胞内外渗透压的改变,使细胞变圆甚至死亡。活细胞线粒体中含有一种脱氢酶,可作用于以四甲基偶氮唑蓝(MTT)而变成深紫色产物,进而以MTT标定活细胞量,分析CTX剂量与细胞活性之间的线性关系^[24]。该方法对CTX的最低检测浓度达 $0.004\mu\text{g}/\text{kg}$ 较小白鼠生物毒性试验法的灵敏度高得多,且该方法较直观,特异性好,可以同时检测大量样品,而且可以减少试验动物的

使用,既节省检测时间又节省检测成本。然而由于在该方法中,细胞的生长状况是非常重要的因素,所以良好的细胞培养技术是必需的。由于基层单位一般无细胞培养条件,所以该方法仍需进一步的改进和完善。

9.4 免疫学测定法 (immunoassays)

该方法是利用抗原与抗体专一、特异结合的特点,从而对毒素进行定性定量的检测。根据免疫化学技术研制的检测方法如放射免疫检测、酶免疫检测、棒-酶免疫检测、固相免疫珠检测和膜免疫珠检测等显示出毒素检测的良好应用前景,免疫化学方法存在的问题是抗体的提供不足,吸附抗原的材料(检测棒)和抗体的包被都需要特殊的工艺,这大大地提高了检测成本,使其普及推广受到限制。同时与其它多聚醚化合物存在交叉反应,降低了检测的特异性和准确性^[25]。近几年,免疫检测方法有了进一步的发展。美国 Oceanit Test Systems Inc 公司利用 P-CTX-1 的单克隆抗体,在 MIA 的基础上研制了 CTX 毒素免疫膜检测试剂盒^[11],但不能检测低含量 ($<0.05 \mu\text{g}/\text{kg}$) 的毒素成分,也可能与其它的聚醚类海洋毒素存在交叉反应。因此,还需其他的检测方法给以辅助检测,才能获得一个比较准确、可靠的结果。日本制备出了针对人工合成的 CTX1B 和 51-hydroxyCTX3C 的单克隆抗体,建立了相应的夹心 ELISA 检测方法,其在特异性和灵敏度上均有了很大的提高^[26],但如果用于中毒诊断、治疗等各方面,还有待进一步改进和完善。

10 CTX 中毒的诊断、治疗和预防

10.1 诊断

有效地治疗 CTX 中毒需要对其症状作出准确的诊断。CTX 中毒经常被误诊为如流行性感胃一类的疾病。临床诊断主要是根据中毒者出现胃肠道症状,尤其是特征性温度感觉倒错,可与急性胃肠炎、细菌性食物中毒作鉴别。但在中毒的早期,仅有胃肠道症状表现,容易误诊为急性胃肠炎、细菌性食物中毒。如进食珊瑚礁鱼后早期出现消化道症状,需注意 CTX 中毒的可能。美国 CDC 提出的临床诊断依据 (<http://www.cdc.gov/nceh/ciguatera/instructions.htm>) 在 72 h 内进食过珊瑚鱼并同时具备下列 3 个条件:①有腹痛、腹泻、恶心、呕吐等之中 3 个症状;②肢端感觉异常、关节痛、肌痛、瘙痒、头痛、头晕、口腔金属味、视觉异常、牙痛等之中 3 个症状;③心动过慢、口周感觉异常、温度感觉倒错等症之一。

10.2 治疗

在 20 世纪 80 年代后期有研究者提出通过静脉注射甘露醇来治疗 CTX 中毒,如果在治疗后的前 24 h 内中毒症状再次复发,可采取二次静注。然而目前仍没有特效解毒剂,主要为对症支持疗法。腹痛明显者用阿托品解痉;心率每分钟小于 60 次者给予心电监护的同时用阿托品静脉滴注;低血压者静脉滴注多巴胺;皮肤瘙痒者用抗组织胺药扑尔敏、10% 葡萄糖酸钙及维生素类药;神经系统症状明显者可静脉注射钙剂。甘露醇的静脉输入是惟一的已知可以逆转感觉症状和自主神经体征的治疗 CTX 中毒的方法^[27]。在恢复阶段,中毒者 3~6 个月避免食用鱼类和饮酒。如果中毒者长期不能恢复健康,症状反复发作,可能是与中毒者食用的食物有关。

10.3 预防

加强鱼类的管理:各餐饮业经营单位特别是经营海鲜为主的酒楼要把好进货关,尽可能不购进较大的深海鱼类,尽可能不向消费者提供深海鱼类食品,各海鲜鱼类批发市场的经营者要加强行业内部自律约束,尽可能不要购买珊瑚鱼,同时要做好市场登记,详细登记鱼类的产地、来源、数量、种类、分销等情况,以便发现问题时能及时追踪处理,及时控制事态的发展。做好预防知识的宣传:①消费者尽量避免食用深海珊瑚鱼,特别是大鱼;②不要进食鱼的某些部位,例如头、肝、生殖部分等,加工时就应该把这些部分剔除,尤其是卵巢;③一定要进食珊瑚鱼时,不要喝酒或吃花生等果仁和豆类食品,因为这些食物会使症状变得更严重,曾有中毒历史的人,以后中毒的机会会更大,更要减少进食珊瑚鱼的频率。

一旦有该中毒发生,应及时在各大媒体发布食品安全预警通告^[28]。

参考文献:

- [1] Hungerford JM. Committee on natural toxins and food allergens marine and freshwater toxins[J]. *AOAC Int* 2005, 1: 299—313.
- [2] Lewis R J. The changing face of ciguatera[J]. *Toxicon* 2001, 39: 97—106.
- [3] 袁建辉, 赵昆山, 庄志雄. 雪卡毒素检测分析研究进展 [J]. *卫生研究*, 2007, 36(6): 763—765.
- [4] 朱海, 郑露, 王爱辉, 等. 西加毒素小鼠生物学检测法的建立 [J]. *动物医学进展*, 2007, 28(10): 17—22.
- [5] Masahiro Hirama, Tohru Oishi, Hisatoshi Uehara, et al. Total synthesis of ciguatoxin CTX^{3C}[J]. *Science* 2001, 294: 1904.
- [6] Arena P, Levin B, Fleming L E, et al. Neuropsychologic effects in chronic ciguatera fish poisoning[J]. *Human Fungal* 2004, 3(1): 51—60.
- [7] Lewis R J. Origin and transfer of toxins involved in ciguatera[J]. *Comp Biochem Physiol* 1993, 106: 615—628.
- [8] Holmes M J. The origin of ciguatera in Platypus Bay[J]. *Australia Memoirs Qld Mus* 1994, 34: 505—512.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Satake M, Ishibashi Y, Legrand A M, et al. Isolation and structure of ciguatoxin^{4A}, a new ciguatoxin precursor from cultures of dinoflagellate *Gambierdiscus toxicus* and parrotfish *Scarus gibbus* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996, 60: 2103—2105.
- [13] 廖清高, 隋敏生, 陈纪平. 暴发性雪卡毒素中毒 59 例 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2005, 14(8): 663—666.
- [14] Bottein Dechraoui M, Wacksmann J J, Ramsdell J S, et al. Species selective resistance of cardiac muscle voltage gated sodium channels: Characterization of brevetoxin and ciguatoxin binding sites in rats and fish [J]. *Toxicon* 2006, 48(6): 702—712.
- [15] Arcila H H, Castello N A, Mendoza A J. Ten cases of ciguatera fish poisoning in Yucatan [J]. *Rev Invest Clin* 1998, 50(2): 149—152.
- [16] Koh J W, Lee M B, Gwag B J, et al. Staurosporine-induced neuronal apoptosis [J]. *Exp Neurol* 1995, 135: 153—159.
- [17] Masayuki, Keisuke M, Yuukii, et al. Total synthesis of ciguatoxin and ⁵¹H hydroxyCTX^{3C} [J]. *Am Chem Soc* 2006, 128: 9352—9354.
- [18] Keita Yoshikawa, Masayuki Inoue, Masahiro Hirama. Synthesis of the LMN⁻ring fragment of the Caribbean ciguatoxin C-CTX⁻¹ [J]. *Tetrahedron Lett* 2007, 48: 2177—2180.
- [19] Hanhiko Fuwa, Seiji Fujikawa, Makoto Sasaki, et al. Convergent synthesis of the ABCDE ring fragment of ciguatoxins [J]. *Tetrahedron Lett* 2004, 45: 4795—4799.
- [20] Isao Kadota, Takashi Abe, Miyuki Uni, et al. A crossmetathesis approach to the stereocontrolled synthesis of the AB ring segment of ciguatoxin [J]. *Tetrahedron Lett* 2008, 49: 3643—3647.
- [21] Stephen Clark J, Joanne Conroy, Alexander J, et al. Rapid Synthesis of the A-E fragment of ciguatoxin CTX^{3C} [J]. *Org Lett* 2007, 9(11): 2091—2094.
- [22] Lehane L, Lewis R J. Ciguatera: recent advances but the risk remains [J]. *Food Microbiology* 2000, 61(223): 91—125.
- [23] 陈杰, 李春盛, 曹雅明, 等. 赤海藻类毒素检测方法的研究概况 [J]. *中华预防医学杂志*, 2001, 35(2): 130—132.
- [24] 郑露, 朱海, 郭爱珍. 西加毒素细胞毒性检测方法的建立 [J]. *华中农业大学学报*, 2007, 26(4): 502—506.
- [25] 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.
- [26] Tsumuraya T, Fujii I, Inoue M, et al. Production of monoclonal antibodies for sandwich immunoassay detection of ciguatoxin ⁵¹hydroxyCTX^{3C} [J]. *Toxicon* 2006, 48(3): 287—294.
- [27] 李啸峰, 王轶, 马琳, 等. 雪卡毒素中毒 2 例分析 [J]. *中国误诊学杂志*, 2007, 7(5): 1142—1143.
- [28] 周萍, 黄锦生. 2004 年深圳市雪卡毒素食物中毒事件分析 [J]. *中国热带医学*, 2006, 6(6): 1093.