有毒海洋生物与生物伤防治

前 言

21 世纪是人类全面认识、开发、利用和保护海洋的新世纪，海洋是我国今后可持续发展的重要领域和资源的支撑，中国的振兴和发展必然越来越多地依赖于海洋。

我国 300 多万平方公里的蓝色海洋国土中生活着种类繁多的海洋生物，其中有毒有害海洋生物在数千种以上。部队濒海作战训练以及海洋经济开发中，遭遇有毒有害海洋生物伤害的情况日益严重。全球每年因有毒有害海洋生物致伤、中毒者超过 10 万人次，且有毒有害海洋生物的危害呈加重趋势。对我军而言，有毒有害海洋生物伤是反“台独”应急作战训练、实战以及和平时期岛屿防御面临的重要医疗卫生问题。近年来，守卫岛礁战士遭海洋生物伤害的情况比较普遍，部队濒海训练和海上演习也常遭遇有毒海洋生物致伤，特别是海蛇等剧毒海洋生物致伤中毒，既严重威胁指战员的生命安全，还带来严重心理恐慌，影响部队训练任务完成。因此，就有毒有害海洋生物进行深入研究并提出防治对策具有十分重要的现实意义。海洋生物毒素是海洋生物活性物质中研究进展最为迅速的领域，具有结构新颖、生理活性强烈、毒理作用特殊等特点，一些海洋生物毒素具有良好的药物开发前景，还有一些剧毒性海洋生物毒素具备了第三代化学战剂的

基本条件，是具有军事学意义的潜在化学战剂。

海洋生物毒素与有毒海洋生物致伤是紧密关联的两大问题，是有毒海洋生物在基础与临床两个领域的具体体现，通过有毒海洋生物这根主线将海洋生物毒素与海洋生物伤有机结合起来并行介绍，有助于学员全面了解海洋生物毒素与海洋生物伤的内在关系和发展动态。

本书分十三章，主要针对我国沿海代表性和常见的有毒海洋生物种类按生物学分类进行介绍。内容侧重于海洋生物毒素的生物来源、理化性质、结构特点、生理活性以及开发应用现状与前景，海洋生物伤的中毒症状和预防、急救与治疗方法；对有毒海洋生物的生物学特征和生活习性也做简要介绍。作为我校公共卫生与预防医学、基础医学、临床医学、药学和护理学学科硕士研究生“海洋生物毒素与海洋生物伤”课程的教材，也可供大专院校医药、生物、水产专业师生及各级临床医护、卫生防疫人员参考。

目　录

前 言 1
第一章 有毒海洋生物及其毒素概述 8
　第一节　海洋生物毒素的开发研究历史与现状.. 9
　第二节　海洋生物伤研究的国内外现状..... 12
　第三节　代表性有毒海洋生物与毒素..... 13
第二章　赤潮毒素与赤潮的毒害作用 23
　第一节　概述..... 23
　第二节　赤潮生物与赤潮成因..... 24
　第三节　赤潮毒素..... 27
　第四节　赤潮的危害..... 37
　第五节　赤潮的防治..... 42
　第六节　赤潮管理与减灾..... 45
第三章　海绵与海绵毒素 53
　第一节　概述..... 53
　第二节　有毒海绵的种类与分布..... 54
　第三节　海绵毒素研究与利用..... 55
　第四节　海绵刺伤的处理..... 60
　第五节　海绵毒素研究前景..... 61
第四章　海葵与海葵毒素 61
　第一节　概述..... 61
　第二节　有毒海葵种类与分布..... 62

第三节　海葵毒素研究与利用..... 64
第四节　海葵致伤中毒的处理..... 66
第五节　海葵毒素研究前景..... 67
第五章　水母与水母毒素..... 68
第一节　概述..... 68
第二节　主要有毒水母种类及其分布..... 69
第三节　水母形态特征及生活习性..... 70
第四节　水母与海蜇..... 71
第五节　水母毒素..... 72
第六节　水母蜇伤中毒的急救治疗与预防..... 74
第六章　芋螺与芋螺毒素..... 80
第一节　概述..... 80
第二节　有毒芋螺的种类和分布..... 81
第三节　芋螺毒素的分类与化学性质..... 85
第四节　芋螺毒素的分子生物学研究..... 90
第五节　芋螺毒素的作用机理..... 92
第六节　芋螺中毒致伤及急救治疗..... 96
第七节　芋螺毒素的提取与分离..... 97
第八节　芋螺毒素的应用..... 99
第七章　海兔与海兔毒素..... 102
第一节　概述..... 102
第二节　形态特征、生活习性与分布..... 102

第三节　海兔毒素的分离纯化及生理活性.... 104
第四节　海兔致伤中毒及其急救治疗..... 106
第五节　海兔与海兔毒素的开发应用..... 107
第八章　棘皮动物毒素与棘皮动物致伤 110
第一节　概述..... 110
第二节　海星类动物致伤..... 118
第三节　海胆类动物致伤..... 130
第四节　海参类动物致伤..... 140
第九章　海蛇与海蛇毒素 157
第一节　海蛇种类与分布..... 157
第二节　海蛇形态特征与生活习性..... 159
第三节　海蛇毒素的分离提取..... 160
第四节　海蛇毒素的组分与结构..... 161
第五节　海蛇毒素的作用机理..... 164
第六节　海蛇咬伤发病率及中毒症状..... 164
第七节　海蛇咬伤的急救、治疗与预防..... 165
第八节　海蛇毒素的开发应用..... 170
第九节　海蛇的综合利用..... 171
第十章　刺毒鱼类毒素与刺毒鱼致伤 173
第一节　概述..... 174
第二节　软骨鱼纲刺毒鱼类..... 175
第三节　硬骨鱼纲刺毒鱼类..... 181

第十一章　珊瑚礁毒鱼与珊瑚礁鱼毒素 187
第一节　珊瑚礁毒鱼与珊瑚礁毒鱼中毒的定义 187
第二节　珊瑚礁毒鱼的种类与分布..... 188
第三节　珊瑚礁毒鱼的毒素来源..... 192
第四节　珊瑚礁鱼毒素种类..... 193
第五节　珊瑚礁鱼毒素的毒理作用..... 198
第六节　珊瑚礁毒鱼中毒症状..... 199
第七节　珊瑚礁毒鱼中毒的急救、治疗与预防 201
第八节　珊瑚礁鱼毒素的应用前景..... 203
第十二章　河豚与河豚毒素 204
第一节　概述..... 204
第二节　河豚鱼的分类、分布、生活习性及鉴别205
第三节　河豚鱼人工养殖..... 210
第四节　河豚毒素的提取与毒素测定..... 218
第五节　河豚毒素的毒理学和药理学研究.... 226
第六节　河豚毒素的药用价值及临床效果.... 235
第七节　河豚毒素的中毒防治与急救..... 238
第八节　河豚鱼的加工..... 245
第九节　河豚鱼的综合利用..... 250
第十三章　海洋生物毒素的军事学意义 254
第一节　生物化学战剂..... 254
第二节　海洋生物毒素军事应用前景..... 259

附录1　中国有毒鱼类的系统分类 289
附录2　有毒海洋生物名录 308
附录3　海洋生物毒素词汇表 320
附录 4　“食品卫生法”中涉及河豚鱼食用管理的有关规定 322
附录5　水产品卫生管理办法 325
附录 6　出口河豚鱼加工企业的加工及检验人员资格认可规定 329
附录 7　日本水产品食品卫生要求中涉及河豚毒素的相关内容 336
附录8　部分有毒海洋生物彩图 341

海洋生物毒素与生物伤防治

第一章 有毒海洋生物及其毒素概述

21 世纪是人类全面认识、开发、利用和保护海洋的新世纪，海洋是我国今后可持续发展的重要领域和资源的支撑，中国的振兴和发展必然越来越多地依赖于海洋。

我国 300 多万平方公里的蓝色海洋国土中生活着种类繁多的海洋生物，其中有毒有害海洋生物在数千种以上。部队濒海作战训练以及海洋经济开发中，遭遇有毒有害海洋生物伤害的情况日益严重。全球每年因有毒有害海洋生物致伤、中毒者超过 10 万人次，且有毒有害海洋生物的危害呈加重趋势。对我军而言，有毒有害海洋生物伤是反“台独”应急作战训练、实战以及和平时期岛屿防御面临的重要医疗卫生问题。近年来，守卫岛礁战士遭海洋生物伤害的情况比较普遍，部队濒海训练和海上演习也常遭遇有毒海洋生物致伤，特别是海蛇等剧毒海洋生物致伤中毒，既严重威胁指战员的生命安全，还带来严重心理恐慌，影响部队训练任务完成。因此，就有毒有害海洋生物进行深入研究并提出防治对策具有十分重要的现实意义。另一方面，海洋生物毒素是海洋生物活性物质中研究进展最为迅速的领域，具有结构新颖、生理活性强烈、毒理作用特殊等特点，一些海洋生物毒素具有良好的药物开发前景，还有一些剧毒性海洋生物毒素具备了第三代

化学战剂的基本条件，是具有军事学意义的潜在化学战剂。

海洋生物毒素与有毒海洋生物致伤是紧密关联的两大问题，是有毒海洋生物在基础与临床两个领域的具体体现，通过有毒海洋生物这根主线将海洋生物毒素与海洋生物伤有机结合起来并行介绍，有助于学员全面了解海洋生物毒素与海洋生物伤的内在关系和发展动态。

第一节　海洋生物毒素的开发研究历史与现状

海洋生物毒素是海洋天然产物的重要组成部分,亦是海洋生物活性物质中研究进展最为迅速的领域。早在第二次世界大战之前，美国、日本等国家就对以海洋有毒鱼类为主的海洋有毒生物进行了广泛的调查研究，获得了大量有关海洋生物毒素的资料。战后，又对太平洋、大西洋、加勒比海等海域的海洋生物毒素的生物学、化学和毒理学进了深入系统研究，分离提取了石房蛤毒素、河豚毒素及箭毒蛙毒素等重要海洋生物毒素。随着海洋生物资源的开发利用、生物工程和基因工程技术的发展，不断有新发现的毒素报道。最显著的进展是相继发现了一些毒性极高的聚醚类结构的毒素，主要代表有岩沙海葵毒素（palytoxin, PTX)、西加毒素（ciguatoxin, CTX)、刺尾鱼毒素（maitotoxin, MTX)等。海洋生物毒素研究进展迅速的另外一个领域是肽类毒素，已报道过的肽类毒素达 100 余种,研究比较系统深入的有海葵毒素

（anemonetoxins）、芋螺毒素（conotoxins）和海蛇毒素等。

海洋生物毒素资源丰富，分布广，种类多，已报道的有1000多种，确定结构的数十种。结构类型包括生物碱、聚醚、肽类、皂甙、大环内酯等（见表 1-1）。由于海洋化学环境的特殊性和复杂的生态变化,海洋生物毒素往往具有一些陆生生物中极为罕见的化学结构，比如海洋生物活性物质含有大量的有机卤化物、胍衍生物、多氧、多醚类等。并且海洋生物毒素对机体的神经系统、心血管系统及细胞系统等具有高度特异性的生物活性，特别是对细胞调控的受体、离子通道以及生物膜等关键靶点具有特异生理活性。

海洋生物毒素具有强烈的药理与毒理作用,因而研究海洋生物毒素具有重要的理论和应用价值。一方面可为神经生理学研究、鉴定受体及其细胞调控分子机制提供丰富的工具药，比如作用于 Na^+通道的河豚毒素、石房蛤毒素和海葵毒素等；另一方面对攻克人类面临的重大疑难疾病具有重要意义,比如将海洋生物毒素直接开发为天然药物，或作为先导化合物用于新药设计。目前已有少数海洋生物毒素成功开发成为新药,还发现一些海洋生物毒素具有显著的抗肿瘤、抗病毒活性以及明显的心血管药理活性。事实上，早在20世纪60年代就提出了“向海洋要药物”的口号，21 世纪人类社会面临的“人口剧增、资源匮乏、环境恶化”等问题日益严峻，随着陆地资源的减少，开发海洋变得越来越迫切，海洋生物资源成为医药界关注的新热点。

国外对海洋生物毒素的基础和应用研究均相当重视,除分离纯化各种毒素成分外,对某些结构特殊、作用强烈的物质进行了人工合成或结构改造。从药物开发角度研究比较深入的有河豚毒素、芋螺毒素、海葵毒素、海蛇毒素、海兔毒素等。比如河豚毒素已临床应用于镇痛、镇静与局部麻醉,芋螺毒素也有强效镇痛作用,数种芋螺毒素已申请专利,有望成为一类镇痛新药。海葵毒素具有强烈心血管活性,德国已有相关产品作为心血管药物上市。国内对海洋生物毒素的研究起步较晚,但在河豚毒素、海葵毒素、芋螺毒素等的研究中也取得了重大进展。目前对海洋生物毒素的生物资源、天然产物化学、毒理学、药理学、基因工程等方面的研究均保持良好势头。

表 1-1 重要海洋生物毒素

结构类型	毒素名称	来源	毒理作用
胍胺类	河豚毒素	东方鲀;弧菌、假单胞菌	Na^+通道阻滞剂
	石房蛤毒素	双壳类;膝沟藻	Na^+通道阻滞剂
聚醚类	岩沙海葵毒素	岩沙海葵	神经毒;细胞毒
	西加毒素	珊瑚礁毒鱼;岗	神经毒

		比毒甲藻	
	刺尾鱼毒素	珊瑚礁毒鱼；岗比毒甲藻	Ca^{2+}通道活化剂
肽类	芋螺毒素	芋螺	离子通道；受体
	海葵毒素	海葵	心脏和神经毒
	海蛇毒素	海蛇	神经和肌肉毒
大环内酯	苔藓虫素	草苔虫	细胞毒
皂甙	海参毒素	海参	神经毒

第二节　海洋生物伤研究的国内外现状

国外对海洋生物伤研究十分重视,美国有正式出版的有毒有害海洋生物手册及急救指南和避免有毒有害海洋生物伤害的音像资料,美国海军潜水员和海军陆战队员要求掌握有毒有害海洋生物创伤与中毒的救治方法,美国国防部从军事医学角度,每年推荐需研究的有毒有害动、植物种类清单和内容。澳大利亚研制了海蛇、水母等抗毒血清以及鲨鱼驱避剂。以色列研制了预防水

母蜇伤的皮肤防护剂。日本研制了河豚毒素单克隆抗体。

国内在海洋生物学与临床医学间的交叉研究比较缺乏，目前国家海洋局、各海洋大学、水产大学、卫生防疫部门都没有专门单位从事海洋生物伤防治研究。有毒海洋生物创伤与中毒在国内仅有零星散在的文献报道，尚无跨地域的系统总结报告，没有规范化的治疗方案，沿海各级医疗单位大多只是对症用药，治标不治本，效果欠佳。与海洋产业的快速发展很不相称。

第二军医大学设置有全军唯一的海军临床医学专业，教学和研究内容理应突出海洋特色，紧密围绕海军部队官兵平战时所面临的主要医疗卫生问题，满足海军部队的实际需要。第二军医大学海洋生物技术教研室对海洋生物毒素和海洋生物伤防治有一定研究基础和相应研究力量，并仍在继续从事这方面研究。

第三节　代表性有毒海洋生物与毒素

海洋环境比较特殊，为求得个体和种群的生存与延续，海洋生物进化演变形成了复杂的生态学特征。海洋生物相当普遍地存在各种功能特异的生物活性物质，对海洋生物间的生态联系、信息传递、化学防御和进攻机制具有重要意义。 海洋生物物种的生态特性及其种间联系远比陆生生物复杂而广泛，相互作用和联系多通过种间化学物质而实现。

全世界有毒海洋生物估计达数千种，我国已查明的有千余种。某些藻类、海绵、腔肠动物等较低等海洋生物是许多重要海洋生物毒素的初级制造者或生产者。

1 有毒藻类

藻类是古老的浮游生物，繁衍、生长非常迅速，年产有机物相当于陆生有机物的总和。藻类既是海洋动物的重要食粮，又能通过光合作用吸收二氧化碳，排出氧气补充入水，因而是整个海洋生态系统中最为重要的一环，包括甲藻门、蓝藻门、金藻门、绿藻门、褐藻门及红藻门等 10 门，约 3 万种，其中有些为有毒藻类，生产许多重要海洋生物毒素和其他生物活性物质。藻类毒素往往通过食物链(有毒藻类-鱼贝类毒化-人畜摄食)进入人体，引起人类食物中毒，但以前不了解鱼、贝类毒素的真正来源，往往根据引起人们中毒的海洋生物称其为贝类毒素或鱼类毒素，而不是藻类毒素。

甲藻门和蓝藻门的某些种属，在特定理化条件下爆炸性生长，在水面上形成藻片或团块状的漂浮物，这一现象称“水华”（water bloom)。在周期性的“水华”期间，海水颜色随着生物种类不同而呈现黄色、红色、棕色、绿色等改变，因以红色居多，故又称“赤潮” （red tide)。赤潮爆发，特别有毒藻类引发的赤潮，对海洋环境和海洋渔业影响巨大。

2 有毒海洋无脊椎动物

2.1 海绵动物门（多孔动物门，Porifera）

海绵是最原始的多细胞动物，细胞已分化，但未形成组织，体态多不对称，体内有骨针或海绵丝，体表多小孔，分进水小孔和排水小孔。海绵动物遍布于全世界，约1%生活于淡水，10%生活于潮间地带，其余生活于海水。我国海绵种类约5 000种，占世界已知种类的一半。

已发现有毒海绵数十种，如鞘美丽海绵，红网海绵，细芽海绵，寄居蟹皮海绵，倔海绵，居苔海绵，绿蜂海绵，毒苔海绵等。海绵中毒主要由于接触其触手所致，摄食海绵中毒未见报道。海绵毒素研究报道比较多的有皮海绵毒素（subertine），蜂海绵毒素（halitoxin），大田软海绵酸（okadaic acid），大环内酯类海绵毒素 lactrunculin，核苷类海绵毒素海绵胸苷（spongothymidine）和海绵尿苷（spongouridine）等，其中海绵胸苷和海绵尿苷分别改造成临床用药阿糖胞苷和阿糖腺苷。

2.2 腔肠动物门（Coelenterata；刺胞动物门，Cnidaria）

腔肠动物是较原始的多细胞动物。身体由内外两层细胞组成（外胚层，内胚层）。内胚层围绕成消化循环腔，有一个口与外界相通，口具有摄食及排泄功能，无肛门。体呈辐射对称，许多触手环绕于口周，具有刺丝细胞（nematocysts）或蜇刺细胞（stinging cell），毒液即存于刺丝细胞，故又称为刺胞动物。

腔肠动物门分水螅纲（Hydrozoa），钵水母纲（Scyphozoa）和珊瑚虫纲（Anthozoa），约1万多种，多数栖息于海水中。有毒种类约70多种，我国已发现50余种。

水螅纲：代表性有毒种类有多孔水螅（*Millepora alcicornis*）或称蜇火珊瑚（stinging fire coral），分布于太平洋、印度洋、红海和加勒比海，其毒素可引起接触性皮炎。僧帽水母（*Physalia physalis*）又名葡萄牙战舰（Portugese man－o-war），分布广，可致接触性皮炎或全身中毒。

钵水母纲：代表性有毒种类有方水母（box jellyfish）或称海黄蜂（sea wasp），是海洋中最危险的致死性蜇伤动物。水母毒素对机体血压和血糖水平具有极显著影响,对水母毒素的深入研究对心血管药物和降血糖药物的研制具有指导意义。

珊瑚虫纲：包括海葵（sea anemone）和珊瑚（coral）。代表性有毒种类有等指海葵，岩沙海葵，角孔珊瑚等。海葵毒素大多是分子量 3 000~5 000 的小分子多肽，含 2~3 个二硫键。山东省海洋药物研究所与复旦大学共同研究的 AP-Q 有显著强心作用。岩沙海葵毒素（palytoxia）是已知最毒的海洋生物毒素之一。

2.3 扁形动物门（Platyhelminthes）

由两侧对称、三胚层、无体腔、背腹扁平的蠕虫状动物组成。身体结构已有器官和系统的分化，有口但不具肛门，有发达的生殖系统，多为雌雄同体。

扁形动物门分涡虫纲（Turbellaria），吸虫纲（Trematoda）和绦虫纲（Cestoidea）。约 1.5 万种，广泛分布于海水、淡水、土壤中。海洋扁形虫许多是有毒的，但尚无人员中毒病例。有报

道扁形虫将摄食的有刺胞动物的刺丝囊保留起来，用于防护。

2.4 吻腔动物门（Rhynchocoela；纽形动物门，Nemartina）

是一类细长、柔软、圆扁，机体不分节但能伸长和收缩的蠕虫。纽形动物不同于涡虫动物，有完整的消化（口和肛门）和循环系统。有毒种类有两孔蠕虫、拟奇异纽虫、纵沟纽虫等。

2.5 环节动物门（Annelida）

两侧对称、三胚层和身体分成系列相似体节的蠕虫状动物组成，多数具刚毛，有较完善的循环、消化、生殖和神经系统。约8 000种，分多毛纲（Polychaeta），寡毛纲（Oligochaeta）和蛭纲（Hirudinea）。已报道10种以上海洋环节动物有毒，通过颚或刚毛使人畜致伤。如黄斑海毛虫、绿海毛虫等，其中从异足索沙蚕（*Lumbriconereis heteropoda*）分离的沙蚕毒素（nereistoxin）已开发成巴丹等系列杀虫剂。

2.6 星虫门（Sipunculoidea）

有体腔不分节的蠕虫状动物。目前发现至少3种星虫动物含毒素，主要代表为高指虫。

2.7 啮虫门（Echiuroidea）

包含与环节动物有亲缘关系的蠕虫状动物，但成体不分节。目前发现雌性伯啮和绿伯啮的乙醇提取物含毒素（伯啮素，bonellinin）。

2.8 软体动物门（Mollusca）

这类动物身体柔软，不分节，具有由皮肤褶迭而成的外套，

外套里面的腔称套腔。肛门、排泄孔和生殖孔均开口于外套腔内。外套之外为厚而坚实的外壳，躯干前端为头，腹面有肉质足，行使各种功能，用鳃或类似肺的结构呼吸。

甲藻等藻类是多种软体动物毒素的根源，软体动物仅是传播的中间媒介，通过食物链导致人体中毒。软体动物是构成对人直接危害的一大类有毒的海洋动物，约 10 万余种，我国沿海已知 3 000 种，有毒的约 100 种。软体动物分 8 纲，但有毒种类集中在腹足纲（Gastropoda）即螺类，斧足纲（Pelecypoda）即蛤类和头足纲（Cephalopoda）即鞘类。

腹足纲：单壳或无壳，身体扭转两侧不对称，外壳为螺形。包括螺类（snails）和蛞蝓类（slugs）。是软体动物中有毒种类最多的一类，毒素类型也多种多样。节香螺与间肋香螺，含四甲铵，具箭毒样作用；胴骨螺含骨螺毒素（乙酰胆碱样毒素）；日本东风螺含骏河毒素（神经毒素）；某些海兔含海兔毒素（细胞毒性）；某些芋螺含芋螺毒素（神经毒素）；鲍鱼含鲍鱼毒素，致光过敏症。

斧足纲：两侧对称，体形侧扁，有从两侧合抱身体的两外套膜及由它分泌的贝壳，亦称双壳类。其外形呈斧状，故称斧足类。斧足类约 1.1 万种，有毒的 50 余种。代表性有毒种类大石房蛤含石房蛤毒素（saxitoxin）。

头足纲：头部及躯干部发达，足特化为腕与漏斗，腕与头愈合为头足部，故称头足动物。约 650 种，分八腕目和十腕目。有

毒的 20 余种，毒素存在于唾液腺中，麻痹作为食饵的小动物，已从商乌贼、真蛸、大腕蛸分离出章鱼毒素（cephalotoxin），从蓝斑环章鱼分离出蓝斑环章鱼毒素。

2.9 节肢动物门（Arthropoda）

两侧对称，三胚层，带有关节附肢的动物。节肢动物是动物中最大的一类，已知 80 多万种，约占已知动物的 85%，分肢口纲，海蜘蛛纲，蛛形纲，甲壳纲，唇足纲，倍足纲，昆虫纲等。已明确肢口纲和甲壳纲的多种节肢动物对人类具有毒性,代表性有毒种类有中国鲎，铜铸熟若蟹等。

2.10 棘皮动物门（Echinodermata）

皮肤表面通常有保护性的突出棘,故称棘皮动物,分海星纲，海胆纲，海参纲，海百合纲，海蛇尾纲等，约 6 000 多种，全部海生，我国沿海 500 多种，有毒的数十种。

海星（starfish）：星形或五角形，体表有棘刺，代表性有毒种类有长棘海星等。

海胆（sea urchins）：具有尖锐叉棘毒液器官，代表性有毒种类有白棘三列海胆等。

海参（sea cucumbers）：体表有保护性突出棘，背面常有疣足或肉刺，代表性有毒种类有阿氏辐肛参、白斑海参、日本刺参等。

3 有毒海洋脊索动物

脊索动物门是动物界中最高等的一门，约 7 万多种，分头索动物亚门，尾索动物亚门和脊椎动物亚门。有毒种类主要集中在脊椎动物亚门的软骨鱼纲，硬骨鱼纲，两栖纲和爬行纲。

3.1 无颌纲（Agnatha）

一群类鱼样的脊椎动物，口圆形，无上、下颌，故称无颌类，是现存脊椎动物中最古老最原始的一个类群。一些该类动物的皮肤粘液具有毒性物质，食用新鲜的皮肤和粘液可引起中毒，比如大西洋盲鳗、七鳃河鳗等。

3.2 软骨鱼纲（Chondrichthyes）

骨骼为软骨，体被齿状盾鳞，口于腹面，有 5~7 对鳃裂，直接与外相通。全球约 800 种，我国产 200 种，包括鲨类、鳐类和银鲛类。

鲨类（ poisonous sharks）：海洋中肉食动物，肝脏富含脂肪，为鱼肝油原料。有些种类背鳍棘有毒刺和毒腺，如角虎鲨、白斑角鲨等。有些鲨鱼的肝脏食用可中毒，某些较大热带鲨鱼的肌肉亦有毒性。

鳐类（poisonous skates and rays）：体形宽大，扇圆形，尾细长，具尾刺。有毒腺鱼类最大一类，毒器由尾刺、外包皮膜和皮膜中的毒腺构成，尾刺有倒钩，当刺入皮肉再拔出时，造成严重撕裂伤，刺伤同时，毒液立即注入患部。代表性种类有扁魟、赤魟等。

银鲛类（poisonous ratfishes）：头侧扁，体延长，向后渐

细小，背鳍棘有毒刺和毒腺。我国产银鲛科和长吻银鲛科。

3.3 硬骨鱼纲（Osteichthyes）

内骨骼或多或少是硬骨性的，体外被骨鳞或硬鳞，或裸露无鳞，鳃裂外覆鳃盖，鳃间隔退化。全球约 2 万种，占鱼类总数90%以上。硬骨鱼纲中有毒种类也不少，分别以下几种情况。

珊瑚礁毒鱼类（ciguatera-producing fishes）：指栖息于各大洋热带、亚热带陆棚边缘及岛屿沿岸珊瑚礁的有毒鱼类，鱼体肌肉或内脏含有西加毒素（亦称雪卡毒素，ciguatoxin，CTX）等毒素成分，食后能引起中毒，称为珊瑚礁毒鱼中毒。珊瑚礁毒鱼种类繁多，全世界约有 200~250 种，我国有 50 余种。

鲭毒鱼类（scombrotoxic fish）：以鲭科鱼类为主的中上层鱼类，生活于海洋表层，游泳迅速。由于这类鱼活动力强，运动量大，肌肉血管发达，常呈红色，体内酶活性也较强。假如捕获后储存不妥，鱼肉极易变质，分解产生大量游离组胺酸和其他毒素，食用后引起中毒性过敏反应。代表性种类有鲔鱿、长鳍金枪鱼等。

鲀毒鱼类（tetrodotoxic fish）：主要指鲀形目中的鲀科鱼类，其肝脏、卵巢、血液、皮肤和肠含有河豚毒素(tetrodotoxin)。

血毒鱼类（ichthyohemotoxic fish）：主要是海鳝、康吉尔鳗、鳗鲡等 3 种鳗鱼，摄食其新鲜血清可导致严重中毒，乃至死亡。

刺毒鱼类（acanthotoxic fish）：硬骨鱼纲有为数不少的种

类具有能伤及人体的毒器，由毒棘、毒腺和沟管组成，往往通过毒棘机械刺伤人体，毒腺分泌毒液经由沟管进入体内，引起局部或全身中毒。我国硬骨鱼纲刺毒鱼类主要包括鲇类（catfish），龙鳚鱼类（weeverfish），鲉鱼类（scorpionfish），蟾鱼类（toadfish），金钱鱼类（scats），鳐科鱼类（stargazer），篮子鱼类（rabbitfish）和刺尾鱼类（surgeonfish）等。

3.4 两栖纲

两栖纲是由水生过渡到陆生的脊椎动物。皮肤无鳞，富于粘液以保持皮肤湿润。部分两栖类为有毒动物，毒素由体表皮肤腺体分泌，量少但持续不断，主要作为防御手段。代表性有毒种类包括叶毒蛙、斑足蟾等。

3.5 爬行纲

爬行纲中有毒海洋生物主要是海蛇和个别种类的海龟。

海蛇：终生生活于海洋的一类毒蛇。包括扁尾海蛇亚科和海蛇亚科。体后部及尾侧扁，鼻孔朝上，有瓣膜可关闭。除扁尾海蛇产卵外，余均产仔，为卵胎生。全世界已知 50 余种，我国约 15 种。代表性种类有青环海蛇、平颏海蛇和长吻海蛇等。

有毒海龟：海龟有 260 多种，仅 5 种通过摄食引起中毒，如玳瑁、棱皮龟等。

3.6 哺乳纲

哺乳纲是动物中最高等的一大类群。海洋哺乳动物大部分分布于冷温带或北极水域。有报道食用海洋哺乳动物的肝而引起中

毒的事故，如抹香鲸、北极熊和海象等。

第二章　赤潮毒素与赤潮的毒害作用

第一节　概述

赤潮是一种自古存在的自然生态现象。在 2000 多年前，居住在红海海滨的古埃及人就已发现，海水会在一夜之间变成红色，紧接着水中的鱼虾也跟着遭殃，海水中一片片浮尸。人们惊恐万分，把它当作神在发怒，并虔诚地记录下来，称之为“赤潮”。1831~1836 年，达尔文在“贝格尔”航海记录中记载了在巴西和智利近海海面发生的由束毛藻引发的赤潮事件。随着工农业生产的发展和人口剧增，近 200 年来，赤潮已成为世界性的年度自然灾害，是海洋三大公害之一。

所谓赤潮（Red tide）是指在一定的环境条件下，海洋中的浮游微藻、原生动物或细菌等在短时间内突发性链式增殖和聚集，导致海洋生态系严重破坏或引起水色变化的灾害性海洋生态异常现象。由于一般称藻类大量繁殖的现象为藻华（algal bloom），科学界也称赤潮为有害藻华（harmful algal bloom），简称为 HAB，也有人建议称为有害赤潮（harmful red tide）。

赤潮不仅可由甲藻类引发，硅藻、蓝藻、隐藻、针胞藻类，某些原生动物及细菌迅速增殖等也可以引起赤潮。由于引起海水变色的赤潮生物种类的不同，所造成的海水变色也不都是红色。一般来说，甲藻类引发赤潮时海水呈红色，而硅藻类和一些定鞭藻类引发的赤潮为褐色等。

第二节　赤潮生物与赤潮成因

1 引发赤潮的生物种类

在春末夏初转换季节时，藻类浮游生物因水质变化、水温升高和养分富集而大量繁殖。目前发现的赤潮生物有 330 多种，其分布极为广泛，几乎遍及世界各个海域。海洋中的 4 000 余种浮游藻类中，约有 300 种能导致赤潮，其中 70 多种能产生毒素。藻类植物甲藻门有 20 多个种类能引起赤潮，其中夜光藻、短裸甲藻以及多边膝沟藻等最为常见，而夜光藻是热带和亚热带海区发生赤潮的主要种类，原甲藻是太平洋东海岸赤潮的主要种类之一；淡红束毛藻、薛氏束毛藻、汉氏束毛藻是引起我国东海赤潮的常见种。原生动物中的某些种类如缢虫等也属于赤潮生物，其繁殖过盛也可引起赤潮。中国沿海的赤潮生物有 148 种，主要是甲藻（70 种）和硅藻（65 种），还有一些蓝藻、金藻、针胞藻、绿色鞭毛藻、隐藻和原生动物种类。自 20 世纪 70 年代以来，在

我国有记录引发过赤潮的生物有43种。

2 赤潮产生的自然条件

赤潮发生的原因尚未完全查明，但从理化环境的变化分析，自然条件主要有如下几点：

2.1 化学因素

近海养殖向水域中添加大量的饵料，导致在内湾、浅海区中无机态氮、磷酸盐和铁、锰等微量元素增多，给赤潮生物的大量繁殖提供了丰富的营养物质。内湾、浅海区水体交换能力差，海水利用率高，封闭性强，水体循环速度慢，使水体富营养化比较严重，是赤潮生物滋生繁衍的优良环境，是赤潮的多发区。我国是水产养殖大国，沿海水域已经形成了密集的海产养殖产业，由于缺乏科学和规范的管理，导致了养殖密度过高，过量的投饵和排泄物的增加，使得养殖海区有机污染加剧，造成了海洋的富营养化，这也是养殖海域赤潮发生频率较高的根本原因之一。

2.2 水文气象因素

通常赤潮出现于闷热、风平浪静的夏季。台湾暖流北上或外海海水在浙江沿海形成的锋面，使东海多发赤潮。水底层出现无氧和低氧水团也会引起赤潮。此外，赤潮发生与地球的温室效应也密切相关。近年来，厄尔尼诺、拉尼娜等大范围、长时间的异常气候现象的出现，导致出现雨水少、气温高、光照

足的气候条件，从而加速了生物的新陈代谢，使过量繁殖的浮游生物在沿岸一些海域泛滥成灾，从而形成赤潮。

2.3 海水理化因子

赤潮生物的快速生长需要具备一定的环境条件，这些环境条件包括合适的温度和盐度，充足的光照等。一般赤潮发生于水温 20℃~30℃ 的海域中；赤潮海域的盐度一般为 27‰~37‰。

3 赤潮产生的人为原因（海洋污染）

一是人们对农作物施以超量的化肥、农药等积累在土壤中，随江河排泄于海洋，就以我国农田施用数以亿吨计化肥而言，据推算，约有 1/2 以上属于浪费，而这些化肥却随径流进入江、河、湖、海，这是海水营养盐骤然上升的主要源头。二是工业生产、生活垃圾和污水被大量注入海中。这些物质对海水中磷的过量富集，有直接的影响。到20世纪90年代，浙江近岸海域氮高达 100 mol/L，磷为 1.6 μmol/L。三是沿海地区的过度海水养殖，残饵腐败污染海水。据专家介绍，面积约 7.8 万 km^2 的渤海是我国受污染最为严重的海域，其根本原因在于陆地污染物的转移和渤海的开发利用基本处于无序、无度状态，每年排入渤海的污水达28亿吨，污染物占全国海洋接纳污染物的一半。

此外，经济的发展促进了海上航运业的繁荣。频繁的国际

航运导致了船舶在世界各港口间穿梭，而这些船舶在各港口不断的纳入和排放压舱水，导致大量海水的异地搬运，从而造成了不同赤潮生物种类的异地传播，使得世界各地新的赤潮种类不断出现。

第三节　赤潮毒素

有毒赤潮藻类产生的藻毒素不仅直接造成海洋生物的大量死亡，破坏了正常的海洋生态系统，给海洋水产养殖业造成巨大危害，藻毒素还可通过食物链的传递作用而在贝类、鱼类等传递媒介内积累，当人们误食这些染毒的海产品时，就会发生中毒死亡。形成赤潮的 70 多种产毒藻类中，有毒藻毒素的结构差别很大，既有复杂的多（聚）醚类化合物也有简单的氨基酸，到目前为止对贝类毒素的分类，通常采用 P. Soames Mraci 的方法，该法是结合毒素对人类引发的中毒症状和藻源来进行分类的，常见的毒素可分为：麻痹性贝毒，主要包括石房蛤毒素（saxitoxin, STX）、新石房蛤毒素（neo-saxitoxin, neo-STX）、膝沟藻毒素（GTX）；腹泻性贝毒，包括软海绵酸（okadaic acid, OA）、鳍藻毒素 dinophysistoxin,DTX）、扇贝毒素（pectenotoxin,PTX）、虾夷扇贝毒素（yessotoxins）；神经性贝毒，主要为短裸甲藻毒素（brevetoxins）；记忆缺失性贝毒，主要是软骨藻酸（domoic

acid, DA)；西加鱼毒，包括西加鱼毒素（亦称雪卡毒素，ciguatoxin, CTX)、刺尾鱼毒素（maitotoxin, MTX)、鹦嘴鱼毒素（scaritoxin, ScTX)。产生毒素的主要有毒藻及中毒症状见表 2-1。

表 2-1　产生毒素的主要有毒藻及中毒症状

毒素类型	有毒藻类名称	中毒症状
麻痹性贝毒（PSP: paralytic shelfish poisoning）	*Alexadrium acatenella, A. catenella, A. cf. cohorticula, A. fundyense, A. lusitanicurn, A. ostenfeldii, A. tamarense,*	四肢及面部肌肉麻痹，头痛，恶心，流口水，视力障碍，窒息（死亡）

	Gymnodinium catenatum, Pyrodinium bahamense Gonyaulax polyedra	
腹泻性贝毒（DSP: diarrhetic shellfish poisoning）	*Dinophysis acuminata, D. acuta, D. acudata, D. fortii, D. mitru, D. norvegica, D. sacculus, Prorocentrum lima*	绞痛，寒颤，恶心呕吐，腹泻
记忆缺失性贝毒（ASP: amnesic shellfish poisoning）	*Pseudo-nitzschia multiseries, P. pseudo-delicatissima, P. australi, P. seriata, Nitzschia catydrophila,*	肌肉酸软，定向障碍，丧失记忆

	Amphora coffaeiformis	
神经性贝毒（NSP: neurotoxic shellfish poisoning）	*Gymnodinium breve*	刺激眼睛及鼻腔，高血压，体温变化敏感
西加鱼毒（CFP: ciguaterafish poisoning）	*Gambierdiscus toxicus, Ostreopsis heptagona, O. lenticularis, O. ovata, O. siamensis, Prorocentrum concavum, P.hoffmannianum*	温感颠倒，关节疼痛，低血压

1 麻痹性贝毒（paralytic shellfish poisoning, PSP）

产生 PSP 的藻种主要有北大西洋的塔码尔膝沟藻、北太平洋的链状膝沟藻和念球状膝沟藻。热带水域产生 PSP 的藻种为涡鞭毛藻。我国已发现能产生 PSP 的藻种有黄海和南海的塔码亚历山

大藻、链状亚历山大藻，黄渤海的渐尖鳍藻等。现已发现染有PSP毒素的贝类主要有紫贻贝、巨石房蛤、扇贝、巨蛎等。从波蚊蛾螺、夜光蜂螺、塔形马蹄螺及铜铸熟若蟹、花纹爱洁蟹、颗粒扁足蟹中也曾检出此类毒素。赤潮海域的鱼类，如整条（包括内脏）食用时也应注意有受PSP毒素污染的可能。

据不完全统计，在全球范围内，大约发生过1 600次人类麻痹性贝毒中毒事件。在1962年之前，全球麻痹性贝毒中毒人数超过900人，死亡200人。我国（包括台湾、香港地区在内）自20世纪60年代至今，有近600人因误食有毒的贝类而中毒，29人死亡，根据中毒症状及肇事藻种类，可以推测大部分为麻痹性贝毒中毒事件。

PSP毒素是以石房蛤毒索为骨架，取代基不同而衍生出来的多种化合物混合体。目前已明确了19种成分的具体结构，按取代基的差别可分为三类：甲氨酸酯类（carbamate），N-磺基甲氨酰类（N-sulfocarbamoy1）和脱甲氨酰类（decarbamoy1）。贝类染毒的主要成分是甲氨酸酯类，即石房蛤毒素和新石房蛤毒素。而鳍藻中主要是N-磺基甲氨酰类。PSP是一类神经肌肉麻痹剂，对酸、热稳定，在碱性环境中不稳定，一般加工方法很难破坏其毒性。PSP都是小分子、非蛋白质水溶性化合物，是典型的Na^+通道阻滞剂，通过阻滞Na^+通过膜进入细胞内，使膜失去极化状态，从而广泛地阻断神经肌肉的传导。石房蛤毒素的一级作用位点在外周神经，次级作用位点在中枢神经系统。它通过占据通道

外口近位点而减少钠离子通道开放的数目。STX 以高亲和力，1:1 的比例和神经膜上的特异性受体结台。

海洋生物中，由于贝类对麻痹性贝毒具有极强的抵抗性，因此这种毒素就在贝类体内储存积累，人类或动物食用这些有毒贝类会产生一系列神经麻痹症状，严重的可能致命。值得注意的是，本来源于藻类的贝毒，许多是通过浮游动物的摄食而传递给鱼类，从而引起鱼类的死亡。因此，麻痹性贝毒对鱼类的危害，既可通过藻细胞本身的胞外分泌物也可通过摄食染毒的其他动物使鱼类中毒。不过由于麻痹性贝毒对鱼类的毒性很高，毒素不会在鱼体内大量残留，中毒死亡的鱼体肌肉内的残留毒素含量很低。

PSP 的主要临床症状是神经系统受累，发病急骤，潜伏期数分钟至数小时不等。开始唇舌和指尖麻木，然后出现深层肌肉麻痹、不能站立、运动失调、平衡丧失等。病人可伴有头痛、头晕、恶心和呕吐。患者意识清楚，随病程的发展呼吸困难逐渐加重，严重者平均 8 h 内死于呼吸或循环衰竭。如存活超过 12~24 h，一般预后较好，PSP 中毒的死亡率约为 8%~10%。抗血清对 STX 有中和作用，静脉注射抗血清可立即起效，但对膝沟藻所产生的或贝类中所含有的“类 STX”的 PSP 毒素不一定有效。现主要是对症治疗，包括在活性炭或类似的吸附剂的帮助下，进行洗胃和人工呼吸。PSP 毒素对人体的致死剂量为 500~12 400 μg，半数致死量 LD_{50} 在 3~10 μg/kg 体重（小鼠，ip）。美国，加拿大和澳

大利亚及大多数欧洲国家将食用标准的安全浓度定为 80 μg/100 g，日本，韩国和香港定在更低的标准 30 μg/100 g。

2 腹泻性贝毒（diarrhetic shellfish poisoning，DSP）

在日本和美国倒卵形鳍藻被发现是产生 DSP 的主要藻种,欧洲主要是渐尖鳍藻及尾状鳍藻。我国黄海、东海和南海发现尾状鳍藻，黄渤海发现有褐胞藻。研究发现，被 DSP 毒素毒化的贝类仅限于双壳类，尤以扇贝、紫贻贝最甚，其次是杂色蛤、文蛤、黑线蛤和贻贝等。

1977 年日本曾发生过 122 人因误食含毒贻贝，引发腹泻性贝毒中毒事件，国内在海南三亚也有类似事件发生。

现以确认，DSP 类毒素有 10 种以上，属聚醚化合物，其中 9 种成分的结构已被确定，属于酸性、中性毒素。酸性毒素主要以软海绵酸为骨架结构的天然同系物,包括软海绵酸、鳍藻毒素-n；中性聚乙醚内脂类为扇贝毒素。OA 是脂溶性，不溶于水，对热稳定，通常的加热处理不易破坏。OA 是蛋白磷酸酶 1（PP1）和蛋白磷酸酶 2A（PP2A）的强烈抑制剂，靠激发磷酸化控制大肠细胞钠的分泌而引起腹泻。OA 也可通过改变细胞内第二信使 Ca^{2+} 的浓度起作用，能强烈增加心肌细胞中 L 型 Ca^{2+} 内流，并增加气管平滑肌细胞上 Ca^{2+} 依赖性 K^{+} 通道开放状态的概率。OA 不仅是肿瘤的强烈促生剂，通过抑制蛋白磷酸酶 PP1 和 PP2A 使蛋白激酶 C 激活，导致细胞增殖，而且也可以逆转由癌基因介导的细胞转

化，根据转化作用物或细胞型的不同，可起促癌或抑癌的作用。

DSP 患者的临床症状发生的频率为：腹泻 92%，恶心 79%，腹痛 53%，寒颤 10%。潜伏期由 30 min 到几小时，但很少有达到 12 h，大约 70%的患者在 4 h 之内出现症状，严重的病情可持续 3 d 以上。但无后遗症，从未有过死亡病例的报道。DTX_{-1} 的半数致死量 LD_{50} 为 160 μg/kg 体重（小鼠，ip）。各国所建议食用标准的安全浓度不同，法国、西班牙、丹麦和新西兰用小鼠方法表示为“有毒素检出”，加拿大、日本、英国等为 20 μg/100 g 软组织，荷兰定为 0.2~0.4 μg/g 消化腺。

3 神经性贝毒（neurotoxic shellfish poisoning，NSP）

短裸甲藻（*Ptychodiscus brevis*）所分泌的短裸甲藻毒素（brevetoxin，BTX)是引起NSP中毒的元凶。BTX有A、B、C 、D、E 5种，以BvTX-X表示。其中以BvTX-B为多见。BvTX-B是由11个原子的碳氧杂环体系两端分别连以不饱和内脂和不饱和醛构成的。BTX污染的海洋生物以巨蛎和帘蛤等贝类为主。

与水溶性的 STX 非去极化型毒素作用于可兴奋细胞造成的PSP中毒不同，BTX是脂溶性，作为一种去极化型毒素造成神经性贝毒中毒。它作用于膜上的位点与STX不同，使 Na^+ 通道开放造成 Na^+ 内流，对 K^+ 通道无作用。BTX 也可使骨骼肌肌浆网摄取 Ca^{2+} 被抑制，而 Ca^{2+} 依赖性ATP酶活性和 Ca^{2+} 外流被增加。

此类中毒征象为神经性贝毒中毒和呼吸激惹征。NSP 毒素

是一类相对较弱的贝毒素，对人的作用为口、唇、指尖麻木，共济失调，脉搏减慢，感觉寒冷或燥热，瞳孔散大，轻度腹泻，两天左右可恢复，致死者极罕见。海雾中的 BTX 极易刺激沿岸地区人们的眼和喉舌。当人吸入随风传播的短裸甲藻的细胞碎片时，会产生不传染的喷嚏和咳嗽等，其机理是使 Na^+通道开放，释放乙酰胆碱，致气道平滑肌收缩而引起的暂时现象。NSP 毒素的半数致死量 LD_{50} 为 0.15~0.27 mg/kg 体重（小鼠，*ip*）。

4 记忆缺失性贝毒（amnesia shellfish poisoning，ASP）

引起 ASP 中毒的毒素是软骨藻酸，一种相对罕见的神经毒性氨基酸，硅藻为软骨藻酸的主要来源。它可以毒化双壳贝及其它甲壳类动物。

该毒素中毒事件最早于 1987 年发现于加拿大，因误食含毒的养殖贻贝而造成107人中毒，4人死亡。在我国尚未发现这类中毒事件。

软骨藻酸的毒作用机制与兴奋性氨基酸受体和突触传导有关。兴奋性氨基酸-谷氨酸和 L-精氨酸作为神经递质与其受体结合，有开启膜上 Na^+通道的作用，导致 Na^+内流及膜的去极化。软骨藻酸属于一种兴奋性氨基酸类似物，与 L-谷氨酸和 L-精氨酸竞争地与兴奋性氨基酸受体结合，且其亲合力更强，使 Na^+通道开放．导致 Na^+内流及膜的去极化。另外被软骨藻酸激

活的受体打开的通道可对 Ca^{2+}高度通透，导致致死性细胞 Ca^{2+}内流。

软骨藻酸是比 PSP 毒素弱一些的神经性毒素，中毒者症状奇特，多数在食后3~6 h发病，主要表现为腹痛、腹泻、呕吐、流涎，同时出现记忆丧失、意识混乱、平衡失调、不能辨认家人及亲朋好友等严重精神症状，严重者处于昏迷状态。重症者多为老人，并伴有肾脏损害。曾有 12 人病后记忆丧失长达 18 个月之久的报道。软骨藻酸的 LD_{50} 约 10 mg/kg 体重（小鼠，ip）。中毒死亡者的病理解剖可见脑的海马回、丘脑和杏仁核都有损伤，这与用软骨藻酸进行动物试验的病理结果相同。以高效液相色谱法分析软骨藻酸，其食用标准安全浓度为 2 mg/100 g。

5 西加鱼毒（ciguatera fish poisoning, CFP）

西加鱼毒是深海藻类分泌的毒素，被食草鱼类蓄积并在鱼体内受氧化酶作用转化成毒性更强的一类毒素。已发现有 400 多种鱼类可被毒化，其中多数为底栖鱼类和珊糊礁鱼类，主要存在于热带地区。此类毒素泛指西加鱼毒素、刺尾鱼毒索和鹦嘴鱼毒索。

CTX 为脂溶性毒类，半数致死量 LD_{50} 为 0.45 μg/kg 体重（小鼠，ip）。其主要毒理作用是在神经肌肉细胞膜上选择性地增加 Na^{+}的通透性，促使 Na^{+}大量流入细胞。MTX 为水溶性毒素，LD_{50}

为 0.17 μg/kg 体重（小鼠,ip），是目前已知毒性最强的一种自然毒素。该毒素能选择性地活化 Ca^{2+}通道，促进 Ca^{2+}流入细胞内，并因此引起细胞膜去极化。药理学试验证明，MTX 可引起血管和消化道平滑肌的持续性收缩。

西加鱼毒中毒的主要症状为口唇麻木，温度感觉逆转，肌肉及关节痛，呕吐，腹泻，常伴有脉搏变慢，血压下降等循环系统障碍。严重者可出现共济失调，瞳孔散大和呼吸肌麻痹。神经症状持续时间长短不一，长者可达数月或数年之久。不经治疗者其自然死亡率为 17%～20%，经积极抢救死亡者不足 1%，死因多为呼吸肌麻痹所致。

第四节　赤潮的危害

1 我国赤潮的分布及现状

赤潮主要发生在近海水域，面积可达几百至上万平方公里，波及的海水厚度为 3 m 左右。赤潮形成后，对海洋生态系统的破坏难以估量。

我国近岸海域的大部分区域均有赤潮发生的记录。赤潮多发区主要位于南海的珠江口附近海域、大鹏湾、大亚湾、柘林湾、深圳湾以及香港周围海域；东海的长江口附近海域、杭州湾、厦门港附近海域；黄海的大连湾海域、胶州湾。渤海、长江口（包

括杭州湾）和珠江口海域属于赤潮的重灾区。渤海和长江口赤潮发生的面积相对较大，而珠江口海域赤潮发生的面积相对较小，但发生频率相对较高。

我国最早的赤潮记录见于1952年，费鸿年报告黄河口夜光藻赤潮。实际上1933年在原浙江水产实验场，费鸿年就报道有关镇海至台州、石浦等海域发生的夜光藻赤潮，只是没有正式刊于杂志上。我国赤潮事件的报告从步入20世纪70年代才开始增加，20世纪80年代，我国赤潮主要发生在较小的半封闭海湾，而90年代以来，随着近海海域营养盐污染和有机物污染的逐年增加，我国海域海洋赤潮发生越来越频繁，呈现出发生时间提前、发生次数增多、波及范围扩大、持续时间延长、造成危害加重的态势。

据不完全统计，我国20世纪70年代发生赤潮有11起，80年代上升至75起，90年代从1990年至2000年就发生了280起。2001年我国遭受赤潮灾害77起，其中，东海34次，南海15次，黄海8次，渤海20次，累计面积达15 000 km ，经济损失约10亿元。2002年共发生赤潮79起，其中东海51次，南海11次，黄海4次，渤海13次，累计面积超过10 000 km ，直接经济损失2 300万元。2003年我国海域共发现赤潮119次，其中东海86次，南海16次，黄海5次，渤海12次，累计面积约14 550 km ，直接经济损失4 281万元。2003年记录到4起持续时间长达15天以上的赤潮；记录到赤潮优势藻种28种。赤潮造成的经济损

失较上年有所增加。

1989 年 8 月至 10 月在渤海沿岸，河北省黄骅市海域发生的大面积赤潮使鱼虾贝类大量死亡，特别是养虾业遭受空前的损失，直接经济损失逾 3 亿元之多。中国沿海（包括香港海域）的赤潮 1998 年最为严重，这一年在南海水域赤潮不断，其中尤其以当年 3~4 月份的一次凯伦藻（当时报道为米氏裸甲藻）赤潮，造成了珠江口海域三地（深圳、珠海和香港）水产养殖业损失逾 4 亿元之巨，对当地的水产养殖业造成了毁灭性打击。

2004 年以来，我们国家就已经发生并报道了多起规模较大的赤潮事件,其中包括 5 月份发生在东海浙江沿海海域的原甲藻赤潮，面积达 10 000 km^2，世界罕见；6 月 11~18 日，在渤海黄河口海域发生了棕囊藻和米氏凯伦藻赤潮，总面积超过 5 000 km^2；在南海大亚湾海域，6 月 14~17 日也发生了面积超过 100 km^2 的红海束毛藻赤潮。赤潮几乎覆盖到了整个中国沿海海域，对沿海地区的海洋经济发展和海洋生态环境造成了巨大的破坏。

2 赤潮危害的分类

根据赤潮所造成的危害和后果，可以简单的将赤潮及其危害分为如下几类：

2.1 无毒的赤潮

这类赤潮一般是无害的，不会引起海产养殖的大问题，主要是影响水环境的生态学。

影响水体的酸碱度和光照度。大部分赤潮是由藻类的暴发性增殖或聚集形成，藻类在光合作用的过程中，大量消耗水体中CO_2，使水体酸碱度发生较大变化。同样，赤潮区的水面漂浮着厚厚的一层赤潮生物，降低了水体的透明度。赤潮生物一般密集于表层几十厘米以内，使阳光难于透过表层，赤潮生物吸收阳光，遮蔽海面，使其它水下生物因得不到充足阳光而影响其生存和繁殖。

竞争性消耗水体中的营养物质，并分泌一些抑制其他生物生长的物质，造成水体中仅有 1～2 种赤潮生物的生物量很高，其他种类生物的数量很低，生物种类的数量减少。

消亡期赤潮，生物大量死亡分解，大量消耗水体中溶解氧；缺氧条件下，分解的赤潮生物产生大量尸碱或硫化氢有害气体等，水体变色、变质，造成海洋环境严重恶化，破坏原有生态系统的结构与功能，降低了海水的使用价值。

例如夜光藻赤潮，这种赤潮在我国最为普遍，约占赤潮总数的 50%。夜光藻赤潮有的持续时间不长，一两天就消失，有的则可持续长达 20 多天甚至几个月。我国长江口就有过大面积（约 6 000 km^2）、长时间（达一个月之久）的夜光藻赤潮。但大多数的夜光藻赤潮不会带来什么大问题。据统计，它们造成鱼类死亡危害的比例为 10%以下（多为 5%左右）。

无毒赤潮，还有在我国的海南岛海域、浙江和广东海域等地发生的红海束毛藻赤潮，以及在南海分布较多的锥状斯氏藻

赤潮等。

2.2 有毒的赤潮

这类赤潮通过食物链，造成人类肠胃消化系统或神经系统中毒。人类误食赤潮污染的鱼、虾、贝类会中毒。某些裸甲藻，如短裸甲藻可产生危害严重的神经性毒素，威胁人类健康。这类赤潮生物产生毒素，直接毒死生物或者随食物链转移引起人类中毒死亡。赤潮藻类毒素包括麻痹性贝毒、腹泻性贝毒、神经性贝毒、失忆性贝毒和西加鱼毒等。如果人吃了携带有麻痹性贝类毒素、腹泻性贝类毒素等毒素的贝类，就可能出现中毒症状，轻者表现为呕吐、腹泻、腹痛、有飘浮感等，重者则会出现发音模糊不清、吞咽困难等。如果出现呼吸肌、运动肌麻痹则可导致死亡。据不完全统计，20 世纪 60 年代以来，我国因误食赤潮毒化的鱼、贝类中毒的达 1 800 多人，死亡 30 多人。1986 年 12 月发生在东海福建省东山海域的赤潮，136 人食用受赤潮污染的蛤仔后出现麻痹性贝毒中毒症状，其中 1 人死亡。1988 年，秘鲁西部海域发生大面积赤潮、当地居民因误食被有毒赤潮生物污染的鱼类和贝类，有上千人中毒，数十人死亡

2.3 对人无害，但对鱼类及无脊椎动物有害的赤潮

这种赤潮主要是对鱼鳃等发生堵塞或机械伤害作用。部分以胶着状群体生活的赤潮藻，可使海洋动物呼吸和滤食活动受损，导致动物机械性窒息死亡。硅藻中的角毛藻的长刺会刺伤

鱼鳃组织。某些赤潮生物分泌粘液，粘附于鱼类等海洋动物的鳃上，妨碍其呼吸，导致窒息死亡。许多赤潮生物含有毒素，使海洋动物生理失调或死亡，许多海鸟、海狮、海鲸也因赤潮生物的毒素积累或食物链传递作用而生长繁殖受到影响甚至中毒死亡。1998 年在香港海域、珠海桂山岛、深圳大鹏湾南澳海域发生的大规模凯伦藻赤潮可产生溶血素，造成鱼类大量死亡，也属这一类。

第五节　赤潮的防治

由于赤潮已经成为目前世界上公认的海洋灾害之一，严重破坏了海洋生态环境，制约了经济发展，影响了海洋的可持续发展，因而受到了广泛的关注。我国各级政府也投入了大量的人力和物力对赤潮进行研究，力争早日揭开赤潮发生的奥秘，从根本上消除或减少赤潮所造成的损失。

由于赤潮发生的原因比较复杂，目前还难以及时准确预报。科学的治理方法仍然是以防为主，防治结合。争取从源头上控制赤潮发生的条件，减少赤潮发生的频率。至于治理，由于海洋面积巨大，加上潮流和风浪的影响，因此想要在赤潮爆发以后有效的治理赤潮，无异于杯水车薪，其难度是可想而知的，所以目前探索的一些治理方法也只是针对养殖区等小范围

的海区而进行。

1 赤潮的预防方法

防止赤潮的产生必须采取有效措施控制污染物特别是化学污染的排海量，避免或减少赤潮的产生。概括起来主要有以下措施：① 控制海水的富营养化：水体富营养化为赤潮生物大量繁殖和赤潮形成提供了物质基础。对生产洗涤剂的企业要加强管理，禁止生产含磷洗涤剂，杜绝含磷废物的排放。② 改善水质和底质生态环境：在含氮、磷的污水中种植水生的植物如芦苇、蒲草等，这些植物能吸附、吸收氮、磷、挥发酚等成分，制约浮游藻类生长，净化水质。③ 减缓海水养殖自身对海洋生态环境的影响：选择对水质有净化作用的养殖品种进行多品种混养、轮养和立体养殖，充分利用水体，合理开发。④ 控制有毒赤潮生物外来种类的侵入：通过货运船压舱水的排放，赤潮生物种类可能从一个海域被携带到另一个海域，应采取严格措施，杜绝外来赤潮生物的侵入。

2 赤潮的治理方法

赤潮的治理方法目前还只是在探索阶段，大多数应用于养殖海区，以缓解或减少水产养殖的损失，主要采取以下治理方法： ① 化学方法：在赤潮发生区喷洒化学药品可直接杀死赤潮生物，如过氧化氢、硫酸铜等。还有一种方法就是喷洒絮凝剂，使赤潮生物粘在一起，沉降到海底。② 机械方法：在赤潮

发生地，可通过机械设备把含有赤潮的海水吸到船上进行过滤，把赤潮生物滤去。还可用围栏把赤潮发生区围起来，避免扩散，保护其它海域不受污染。赤潮污染的养殖区，可用机械设备向海水中增氧，以避免养殖的鱼虾因缺氧而死亡。③生物方法：利用海洋生物治理赤潮的研究刚刚兴起。保护红树林有助于减少赤潮的发生。红树林是热带和亚热带沿海潮间带特有的木本植物群落，可为2 000种左右的鱼类、无脊椎动物和附生植物提供栖息、摄食和繁育场所，是不可多得的生物多样性区域。红树林吸氮能力很强，可减弱鱼、虾过度养殖造成的富营养化程度，起到生物净化作用，减少赤潮发生。另外，还在研究探索“以藻治藻”或“以菌治藻”等方法，挑迁和培养出某些赤潮生物的“克星”生物。

对于赤潮的防治，目前依然还是一个世界性的难题。其原因在于引发赤潮的赤潮生物种类繁多，爆发机制各异，对于很多赤潮的发生机理还没有从根本上掌握。因此，就难于从发生机理上控制赤潮的发生。目前，我国科学家们正在和全世界其它国家的科学家通力合作，加大研究力度，对于赤潮的内在和外在因素的了解及其规律的揭示正在不断深入，可望在不久的将来能够彻底解决这一世界难题。

第六节　赤潮管理与减灾

为减少赤潮发生频率，有效控制赤潮发生、扩大及其危害，须出台相应法规政策、减少入海污染源的排放，普及赤潮知识，培训更多志愿者，建立一套从渔民到政府，从研究到应用的管理体系。在这方面，美国和日本等发达国家的工作做得比较好。

1 赤潮监测

赤潮监测是赤潮管理的重要环节，通过监测，不仅可以掌握赤潮发生的规律，了解赤潮形成的条件及赤潮藻类的毒素情况，提供必要的海洋环境及人类生活数据，而且是赤潮预测、预报及减灾的依据。

日本水产厅下属的9个研究所有6个是区域性水产研究所，其中的48个水产试验场隶属于各县地方政府，33万渔民隶属于2 152个渔业合作协会，形成了水产厅-水产研究所-县水产试验场-渔业合作协会-渔民的管理体系。每年水产厅拨款约 2 000万日元用于赤潮的监测研究，每个县的水产试验场已经做了 16年以上的赤潮观测研究，组织渔业合作协会的渔民进行赤潮和贝类毒性调查研究。

美国海洋资源部（DMR）从1996年开始组织受过培训的志愿者收集浮游植物样品，向监测部门提供水温、盐度、浮游植物

种类等数据，每周至少有80位这样的志愿者参加此项工作，大大提高监测部门的工作效率，及早发现赤潮信息。

加强赤潮监视监测也是我国海洋环境监测的重要内容之一，但我国尚无统一的赤潮监测规范，未将赤潮监测业务化，尤其缺乏赤潮发生时的应急监测。目前国家海洋局已建起了由岸站、浮标、船舶、雷达、航空遥感、卫星遥感和志愿者监测等手段组成的立体海洋环境监测系统，监测能力覆盖了全国海域的海洋水文、气象、水质、生物、沉积物和大气等监测项目。近年来，国家又加强了针对赤潮的监测监视，特别是加强了对海水养殖区的监测监视。目前我国对于海洋赤潮的主要监测手段有：①船舶定点监测——利用船舶对在中国沿海布设的几百个海洋赤潮监测站位进行生物、水文、气象和化学等要素的监测；②卫星遥感监测——根据监测海区每天的卫星遥感资料，分析绘制赤潮发生过程的图像。包括利用风云-1C 和NOAA-14 卫星遥感资料，形成符合中国典型海区的海表温度信息提取模式，预测赤潮发生的范围。海洋 1 号卫星遥感信息也已开始用于赤潮监测监视业务中；③航空遥感监测——现有 2 架中国海监飞机在发现和跟踪海上赤潮，指导船舶进行现场监测方面发挥了重要的作用。与此同时，在海监飞机上也逐步利用高光谱技术对赤潮进行现场监测，有效确定赤潮发生区域的面积，并分析形成赤潮发生现场的状态、动态、消亡过程等相关信息；④岸站和浮标的监测——我国沿岸设有众多海洋环境

监测站，其中一部分承担了对海洋赤潮的监视、现场采样和预处理工作，有效提高了赤潮的发现率。同时，布设于全国沿海的海洋资料浮标还可提供其所在海域连续、实时的水文气象及常规的海洋环境要素数据，为赤潮的预警及相关的科学研究提供依据。

2 赤潮预测

如能成功预报赤潮，及时对养殖区的鱼、贝类采取措施，将避免重大经济损失，保护海洋生态系统，保证沿海地区经济和社会的稳定发展。但由于赤潮的发生不是单纯的生态学问题，而是在海洋动力环境条件控制下的生态学问题，因而赤潮发生的机理十分复杂，较难得出一个普遍适用的规律性结论。在机理不清楚的条件下，预报工作进展更加艰难。目前人们从理论上提出了一些预报方法及模式：

2.1 潮汐预报法

适合于潮汐作用为主的近海海域，潮汐对赤潮生物的聚集与扩散起重要作用。潮水的涨落会引起海水交换，使底层丰富的营养盐以直接或间接方式往海表层输送。表层汇集大量的赤潮生物，促成赤潮的形成。例如中国南海大鹏湾盐田海域，水体交换主要受潮汐影响，根据对赤潮发生时间的分析，一般赤潮多发生于水体交换缓慢的日潮期间。因此，该海域可结合本地的天气预报和潮汐预报进行赤潮预报。

2.2 垂直稳定度预测法

当海水水体成层垂直混合时，底层营养盐向表层输送，引起海水垂直稳定度发生变化，这是赤潮易发的典型迹象。可据水体垂直稳定度的变化来预报赤潮。

2.3 近岸环流预测法

这种方法主要是根据日本濑户内海地区赤潮发生的环流特性总结出来的。据测定，在濑户内海，当海水进入纪伊水道的黑湖水系按逆时针方向旋转流动时，不发生赤潮。如其按顺时针方向旋转流动，有赤潮发生。所以对特定的海域根据其水内环流方向的不同可以进行赤潮预报。

2.4 赤潮生物孢囊水温预测法

赤潮生物孢囊的萌发需要一定的温度条件，例如危害鲥鱼的赤潮生物 *Chattonella*，秋冬季节沉入近海底泥中休眠，水温达到 20～22℃ 时孢囊才开始萌发。所以可通过对不同海区不同赤潮生物孢囊萌发的水温的测定，来预报赤潮。

2.5 微生物（细菌）数量预报方法

海洋微生物与赤潮的形成有密切关系。有研究表明，赤潮发生前后，细菌量与水体中营养盐含量呈正相关性，可通过水体细菌量多少的变化预测赤潮的发生。

2.6 光合活性法

研究表明，赤潮植物细胞增殖时，光合代谢活跃，光合活性的上升先于赤潮植物加速增殖。因此，可在细胞异常增殖之

前预报赤潮的发生。目前，光合活性法预报赤潮只能在赤潮开始 24 h 前进行预报，更长时间的预报有待进一步研究。

2.7 激光法

根据赤潮浮游生物粒子的荧光光谱、激光光谱、光散射强度等光学特性来预报赤潮。叶绿素 a 含量可反映海区现有浮游植物浓度的高低，一般把叶绿素 a 含量 1～10 mg / m^3 作为海域富营养化的指标，可以把叶绿素 a 含量超标作为赤潮可能发生的信号。目前已试制出海中荧光光散射测定装置，并在沿岸海域进行了预备测定。此装置可检测出海水中浮游植物体内叶绿素 a 的浓度，下限为 1 mg / m^3。现已建立快速测定赤潮生物浓度和数量情报的室内系统。

2.8 生物多样性指数法

生物多样性指数是判断赤潮发生或严重程度的一种指标。采用 Shannon—Weaver 公式 $d=\sum p_i \log s p_i$（式中 p_i 为第 i 种细胞密度与总细胞密度的比值，s 代表样品中的浮游植物种数）。多样性指数 $d<6$ 时可能出现赤潮，也有专家把 $d=1$ 作为赤潮发生的阈值。D 值越小，赤潮越为严重。

2.9 人工神经网络方法

人工神经网络（Artificial neura1 network）是指由大量与自然神经系统细胞相类似的人工神经元连接而成的网络，由应用工程技术、计算机手段模拟生物神经网络的结构和功能，实行知识并行分布处理，是一个人工智能信息处理系统，有较

高的建模能力和良好的数据拟合能力。人工神经网络应用领域中最常用的是监督网络模型，以 BP（误差反向传播前馈网络）和 RBF（径向基函数网络）应用最广。用人工神经网络对不同海域、不容类型的水体建立的赤潮生物与多种因子间的复杂关系进行动态预测是可行的。与传统统计模型相比，人工神经网络模型不要求监测数据具有很强的规律性，具有一定的实用性。

2.10 卫星遥感监测技术

赤潮监测是赤潮减灾防灾的基础，海洋卫星遥感已进入应用时代，星载可见光、热红外和微波遥感器已能监测众多的海洋生物、海洋化学、海洋水文、海洋地质和海洋气象要素和现象。目前，我国有能力进行日常监测的海洋要素和现象包括海面温度、叶绿素 a 含量、海面流场和光照等，开展业务化赤潮监测与实时预报系统的研究的条件已基本成熟。

21 世纪初中国海洋科技发展目标之一是以渤海和东海赤潮多发区为试验海区，发展赤潮卫星遥感跟踪预报、统计预报及数值预报技术，开创赤潮试预报。

3 赤潮灾害评估

赤潮之所以成为严重的海洋灾害，很重要的原因在于海水养殖业受到严重经济损失，人类健康受到威胁，因此评估赤潮灾害，及时发出灾情预报，是一件很重要的工作。

赤潮发生后，进行灾情调查的内容一般包括：灾源、赤潮

水团传灾范围、养殖生物死亡种类和范围、受污水产品传灾范围等，估算资源恢复费用。评估方法是将赤潮灾害损失分成直接损失、间接损失、养殖资源的恢复费用三种类型，选择计算公式和计算量纲，确定赤潮引起的实物型损失量，最后将实物型损失量转化为货币量。

4 赤潮的减灾

赤潮危害已引起沿海国家和地区的广泛重视，开展赤潮减灾工作已是当务之急。

我国海洋渔业产值占海洋总产值的 54.7%，由赤潮带来的经济损失从 90 年代的 1 亿元上升到 90 年代末的 10 亿元；我国自 60 年代至今，有近 600 人因误食有毒贝类而中毒，29 人死亡。因此有害赤潮已引起人们的重视，世界沿海国家和地区在贝毒的分布、毒素结构、危害机制及检测等方面都有所研究。鼠单位分析法目前是检测贝毒的主要手段，同时人们也在探索多种先进方法来检测各种毒素，如 HPLC、LC-MS、ELISA 和 PP2A 等。APEC 从 1992 年开始这方面的工作，世界卫生组织 WHO 计划建立一个全球性的网络数据库以加强和方便对世界范围内的贝毒管理，保证海产品的安全。

在赤潮多发区，建立以海洋环境容量为基础的污染物入海总量控制标准，合理分配与赤潮爆发相关的污染因子的排放总量。制定相关的政策和措施，控制沿海地区和流域的氮、磷施

用理和排放，一些沿海地区如深圳、厦门、辽宁、秦皇岛等地相继出台了禁用含磷洗涤剂的相关政策，这对于防止海水富营养化，减少赤潮的发生是一项重要措施。

进入20世纪90年代以来，我国在赤潮科学研究方面进行了大量的探索，赤潮研究资金和规模不断扩大，先后进展了；赤潮种群生态动力学，赤潮生消过程、成因和机理，赤潮藻种间及藻菌相互作用，赤潮毒素及产毒、致毒机理，赤潮的生物、化学治理方法、近海富营养化评价，赤潮监测、预测与评估技术，赤潮的生态数值模拟及围隔生态系实验应用等方面的研究。

虽然我国近年来赤潮管理和减灾方面已经开展了大量工作，具备了一定的条件和基础能力。但是，我们仍然面临着许多问题。比如：我们的海洋赤潮业务化监测能力和预警预报能力仍比较薄弱，专业技术人员相对缺乏，仪器设备也相对陈旧和落后；海洋赤潮综合管理体制和相关的法律法规尚未健全，全国性的海洋赤潮防治规划尚未出台；海洋赤潮的研究仍滞后于赤潮防治工作的需求，对赤潮监测预测防治技术等实用技术的开发不够，相关的科技成果向业务化转化的速度较慢等等。

我国是一个发展中的海洋大国，在开发利用海洋和保护海洋生态环境中，预防控制和治理海洋赤潮，减轻海洋赤潮灾害损失，已成为我国海洋工作者现阶段及今后相当长时期内一项重要的历史使命。我们将采取有效措施，加快规划管理，加强

能力建设，促进科技开发，提高公众意识，推进国际合作，使我国的海洋赤潮管理和减灾防灾工作进入一个新的历史阶段。

第三章　海绵与海绵毒素

第一节　概述

海绵动物是最原始、最简单的多细胞动物，因身体比较柔软而得名，在分类学上隶属于海绵动物门（Spongia）。海绵动物是多细胞动物中最原始的种类，也是最长寿的种类。海绵结构简单，没有器官的分化，只有个别细胞在机能上的差异，是单细胞动物向多细胞动物过渡的类群，显示了动物从低级向高级发展的一个重要过程，代表了生物进化史上一个极为重要的阶段。海绵也是迄今为止海洋天然产物的最大来源，在海洋生物资源的开发利用，尤其是海洋药物和海洋天然产物的研究开发中具有重要地位。

海绵的外观并不像动物，不会游动，营固着生活，附着于水中的岩石、贝壳、珊瑚礁、水生植物和其他物体上，甚至海底火山口附近。大多数种类生活于海水中，少数生活在淡水里。海绵的身体形状千姿百态，五颜六色，有扁管状群体的白枝海绵，有

圆筒形单体的樽海绵，有形态逼真的枇杷海绵，有宛如杯盏的水杯海绵等。身体由两层细胞构成体壁，体壁围绕一中央腔，中央腔以出水口与外界相通。体壁上也有许多小孔或管道，并与外界或中央腔相通。体壁内长着具有支持作用的针状骨骼，有内、外两层细胞构成。外层体壁细胞分成两种，扁平细胞和环细胞。扁平细胞有许多孔，水通过孔流入海绵体内，因此海绵也成为“多孔动物”。海绵内层细胞可以变形并在海绵体内到处游走，还能变成其它种类的细胞，如外层的环细胞、扁平状细胞和产生精子和卵子的生殖细胞。更称奇的是，内层细胞变为其它细胞后，还能再变回来，这种细胞被称为“全能细胞”，这就是为什么海绵在被打碎后还能再长出新海绵的原因所在。在海绵两层细胞之间，还有一些特殊的结构—骨针，正因为有了钢架似的结构，才保持海绵具有各种形态。

第二节　有毒海绵的种类与分布

据估计，全世界有 1 万种以上海绵，分为钙质海绵纲、六星海绵纲和寻常海绵纲 3 大类，遍布于全世界，我国有 5 000 种以上。一些种类海绵含有毒素成分，报道较多的有毒海绵如下：有鞘美丽海绵（*Callyspongia vaginalis*）、细芽海绵（*Microciona prolifera*）、倔海绵（*Dysidea etheria*）、绿蜂海绵（*Haliclona*

viridis)、红网海绵（*Hemectyon ferox*)、小束羊海绵（*Ircinia fasciculata*)、寄居蟹皮海绵（*Suberites domunculus*)、居苔海绵（*Tedania ignis*)、毒苔海绵（*Tedania taxicalis*)、大田软海绵（*Halichondria okadai*）等。

第三节　海绵毒素研究与利用

海绵毒素结构多种多样，包括聚醚类、大环内酯类、核苷类及卤代氨基酸等。海绵毒素的毒理作用主要是细胞毒性和溶血毒性，少数表现为神经肌肉传导阻滞毒性。

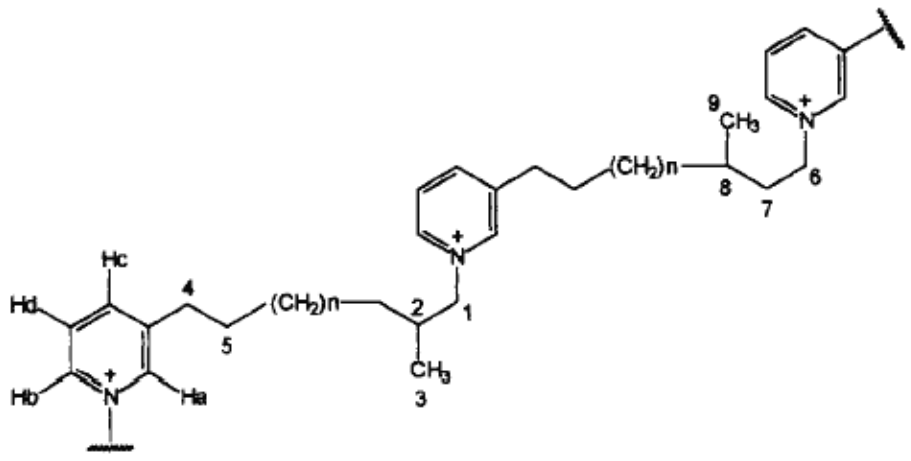
1 皮海绵毒素

皮海绵毒素（Subertine）是从海洋海绵中分离到的第一个毒性物质。1906 年 Ricket 从寄居蟹皮海绵中分离到一种有毒物质，狗和兔静脉注射后出现呕吐、腹泻、肠道出血、呼吸困难等症状，命名为皮海绵毒素。

后来将新鲜海绵样本压榨取汁，以乙醇沉淀，经 Sephadex G-150、G-75 和 G-50 凝胶过滤层析后，获得了较纯的皮海绵毒素，测定其分子量为 28 000，由 4 个无毒的亚基组成。皮海绵毒素是海绵毒素中罕见的蛋白类毒素，有很强的溶血活性和三磷酸腺苷酶活性，也具有神经毒性。对蟹的半数致死剂量为 80 μg/kg，对狗的致死剂量为 100 000 μg/kg。

2 蜂海绵毒素

蜂海绵毒素（halitoxin）是从绿蜂海绵等多种蜂海绵中分离纯化的毒素，结构上是一类二烃化吡啶作为多重亚基的多聚体（见图 3-1），可分离成分子量分别为 500~1 000，1 000~25 000 和大于 25 000 的 3 种组份。具有细胞毒性和溶血毒性。可使草履虫肿胀、崩解。小鼠半数致死剂量为 300 μg/kg，中毒症状主要为震颤、惊厥和麻痹，最后导致死亡。



n = 2, 3, 4, 5

图 3-1 蜂海绵毒素结构

3 聚醚类海绵毒素

1981 年 Tachibana 等首次从大田软海绵 *Halichondria okadai* 及隐爪软海绵 *Halichondria melanodocia* 分离到一种脂肪酸聚醚类物质，分子式为 $C_{44}H_{68}O_{18}$，结构式见图 3-2，命名为大田软海绵酸（okadaic acid）。小鼠腹腔注射 0.12 mg/kg 即出现中毒症状，半数致死剂量为 0.192 mg/kg。对肿瘤细胞 P_{388} 和 L_{1210} 有抑制作用，ED_{50} 分别为 1.7×10^{-3} μg/ml 和 1.7×10^{-2} μg/ml。还具有其他许多生理活性，比如可增加花生四烯酸的释放与代谢，刺激环氧合酶代谢等。

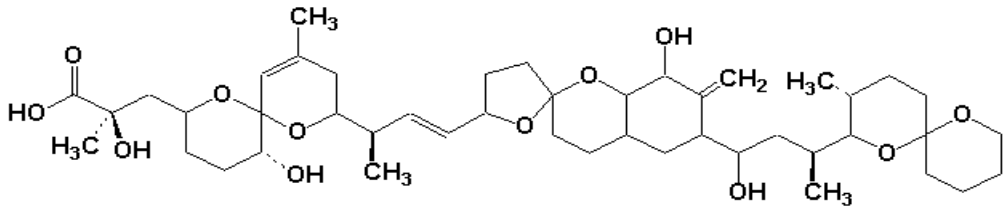


图 3-2 大田软海绵酸结构

从大田软海绵中还分离到另一类具有大环内酯结构的聚醚类化合物，称为大环聚醚内酯，其中的 Norhalichondrin A 和 Halichondrin B（图 3-3）有很强的细胞毒性，对 B_{16} 黑色素瘤细胞的 IC_{50} 分别为 5.2 μg/ml 和 0.093 μg/ml。接种 B_{16} 黑色素瘤细胞和 P_{388} 白血病的小鼠，给予 Halichondrin B 0.5 μg/kg，可显著延长其生存时间。

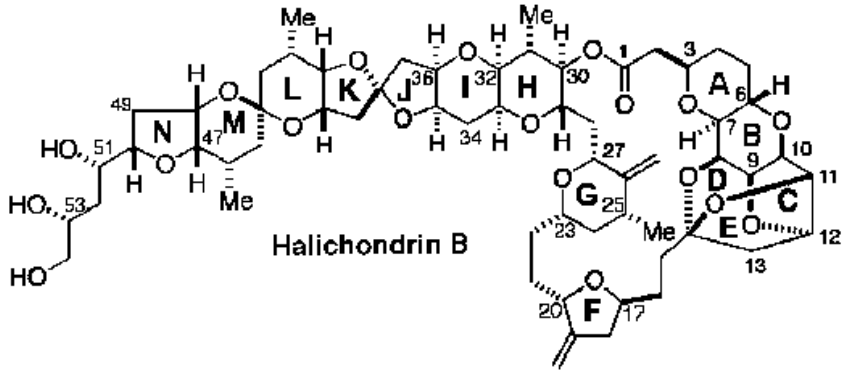


图 3-3 **Halichondrin B** 结构

4 大环内酯类海绵毒素

冠海绵 *Lactrunculia magnifica* 分布于红海的珊瑚礁上，压榨该海绵后得到淡红色汁液，这种汁液可驱避鱼类等其他生物。从中提取到 2 种毒素 Lactrunculin A 和 B，分子式分别为 $C_{22}H_{31}NO_5S$ 和 $C_{20}H_{29}NO_5S$，结构式见图 3-4 和图 3-5，属大环内酯类海绵毒素。在低于 50 ng/ml 浓度时，即对离体培养的小鼠成神

经细胞瘤和成纤维细胞瘤产生显著毒性作用，破坏细胞骨架蛋白，使微丝结构损伤，从而引起细胞形态学改变。

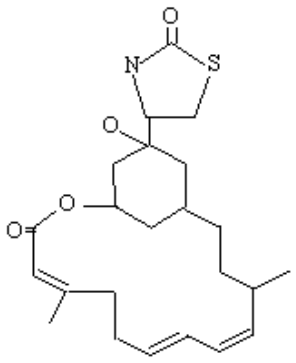


图 3-4 **Lactrunculin A** 结构

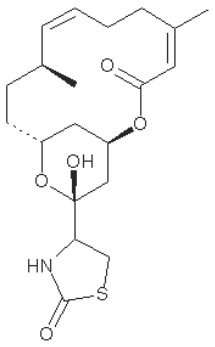
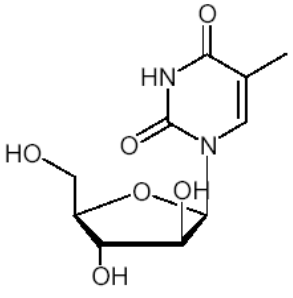
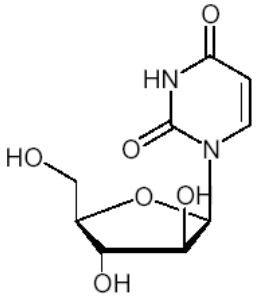


图 3-5 **Lactrunculin B** 结构

5 核苷类海绵毒素

20 世纪 50 年代，Bergment 等从加勒比海荔板海绵 *Cryptotethya crypta* 先后分离到海绵胸苷（胸腺嘧啶核苷，spongothymidine）和海绵尿苷（spongouridine）等核苷类毒素，结构式见图 3-6 和图 3-7。它们均属于阿拉伯糖苷类，具有细胞毒作用，以游离态存在于海绵组织中。这些特殊结构的化合物为后来开发核苷类药物提供了天然模型，十多年后改造成了抗白血病新药阿糖胞苷和抗病毒新药阿糖腺苷。阿糖胞苷和阿糖腺苷在白血病和多种病毒性感染疾病的临床治疗中发挥了重要作用。





第四节　海绵刺伤的处理

1 中毒症状

海绵分布广，种类多，但海绵毒素致伤中毒病例却相对少见。由于海绵不能食用，通常是在海中遇到海绵刺伤皮肤，有瘙痒或针刺感，几小时后局部肿胀、发红、形成风团块，患处有僵硬感，持续 2~3 日才消失。严重病例在几小时内起疱，疱液可能清亮，也可能慢慢转变为脓性和脓血性，以后发生溃烂。毒海绵对骨骼的机械刺激及其组织内毒素释放，可引起明显的全身症状及迟发性过敏反应。

2 治疗

刺伤处涂稀醋酸，缓解患处疼痛。可用医用胶布等粘性材料反复粘贴于刺伤处，移走残留颗粒物质。然后与临床上炎性皮炎相同处理。必要时口服抗组胺药或使用糖皮质激素。

第五节　海绵毒素研究前景

海绵种类繁多，估计全球可能多达50 000余种，已知的仅占20%。目前每年从海洋生物中提取的近1 000种新化合物中，约40%来自海绵生物。因此，海绵成为生物医学界最感兴趣的海洋生物之一。

有毒海绵种类在100种以上，每种有毒海绵又可能含有多种毒素成分，因此，海绵毒素具有丰富的多样性。海绵毒素中许多具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、降血压和溶血等功能，少数已开发成为临床药物，预计今后将有更多海绵毒素被开发利用。

我国海绵资源丰富，已知的在5 000以上。刘锡金等从厚皮海绵（*Prosuberites* sp.）、小轴海绵（*Axinella* sp.）和石海绵（*Petrosia* sp.）等提取了一些毒性成分，发现其具有镇痛和肌肉松弛等作用。国内对海绵毒素的研究尚处于起步阶段，因此海绵资源的研究开发具有广阔前景。

第四章　海葵与海葵毒素

第一节　概述

海葵俗称海菊花，属腔肠动物门珊瑚虫纲海葵目，是比较原始的多细胞动物。其身体只有两个胚层，外胚层组成身体的外部，内胚层围成内腔。只有一个开口与外界相通，口和肛门合二为一，具有摄食和排泄功能。全世界约有1000余种海葵，广泛分布于温带、亚热带及热带海域，我国除北海分布偏少外，大部分海域都广泛存在。

海葵体色鲜艳，身体柔软呈圆柱状，一端为口盘，另一端为基盘，固着于海边物体上。口盘中央是裂缝状口，周围有数圈触手，触手中空与躯体内消化腔相通，其上密布刺丝囊。海葵触手在水中宛如花朵，露出水面时则收缩成团。海葵在海边潮间带最为多见，或埋于沙石中，或藏于石缝间，营固着生活，遇到刺激就缩成一团。海葵虽能利用触手捕捉食物，但多数依靠水流摄取小动物或动物的残片。

海葵触手含有丰富的肽类神经毒素和细胞毒素。接触有毒海葵可能遭蜇伤，摄食有毒海葵，特别是在未煮熟的情况下，也会发生全身中毒，严重者偶可致死。

第二节　有毒海葵种类与分布

中国沿海含肽类毒素海葵主要有以下种类：

1．玫瑰海葵（*Actinia cari*），分布于海南岛。

2．疣海葵（*Adamsia sp.*），分布于中国沿海。

3．蛇卷海葵（*Anemonia sulcata*），分布于西沙群岛。

4．华丽黄海葵（*Anthopleura elegantissima*），分布于海南岛。

5．太平洋侧花海葵（*Anthopleurapacifica*），中国沿海分布广泛。

6．绿海葵（*Anthopleura stell*），中国沿海广为分布。

7．砂栖海葵（*Anthopleura xanthogrammica*），分布于渤海、黄海及东海。

8．丝角海葵（*Cerianthus filiformis*），分布于海南岛。

9．瓜突海葵（*Condylactis aurantiaca*），分布于广东海丰。

10．巨突海葵（*Condylactis gigantea*），分布于西沙群岛。

11．红海葵（*Condyalactis sp.*），分布于渤海。

12．纵条矶海葵（*Haliplanella luciae*），分布于中国沿海。

13．高令细指海葵（*Metridirun senile*），分布于大连。

14．好望角沙群海葵（*Palythoa capensis*），分布于西沙群岛。

15．哈登沙群海葵（*Palythoa haddoni*），分布于西沙群岛。

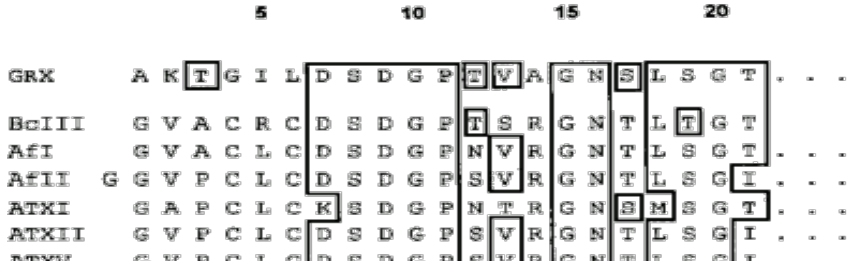
16．海燕沙群海葵（*Palythoa nelliae*），分布于西沙群岛。

第三节　海葵毒素研究与利用

海葵毒素大多是分子量 3 000~5 000 的小分子多肽，含 2~3 个二硫键。主要作用于心脏和神经，也有些毒素具有细胞毒性和抗病毒活性。多数毒素与电压依赖性钠通道结合，减慢钠通道的失活过程，并对不同组织的钠通道及不同钠通道亚型具有选择性。也有一些毒素是钾通道阻滞剂。海葵毒素种类很多，主要包括 Anemone Sulcata 毒素、Actinia equina 毒素和 Anthopleurin 毒素等 3 种类型。

1 Anemone Sulcata 毒素

Anemone Sulcata 毒素（ATX）是从海葵 *Anemone Sulcata* 分离到的，分为 ATX I，ATX II，ATX III，ATX IV 等，其中关于 ATX II 的报道最多。ATX II 是由 47 个氨基酸残基组成的 I 型长肽，见图 4-1，分子量 4 770，与钠通道呈电压依赖性结合，抑制其失活，在哺乳动物主要表现为心脏毒性。ATX II 延长心肌细胞动作电位时程，可引起平台期膜电位震荡，导致致死性室性心动过速等。动作电位时程延长使钙通道开放时间延长，钙内流增加，导致心肌收缩力增强。ATX II 与第三类抗心律失常药的特性非常相似。



2 Actinia equina 毒素

Actinia equina 毒素是从海葵 *Actinia equina* 分离到的，包括 Equinatoxin（EqT）I~V，以 EqTII 为代表，具有心脏毒性和细胞毒性，并可引起血小板聚集。低浓度 EqTII 可导致心脏冠脉流量和左室压降低、心律失常及乳酸脱氢酶释放增加。EqTII 对冠脉的影响可能是通过对小动脉和小静脉的直接作用，也可能是由于内皮细胞释放缩血管物质，还可能是由于溶血作用使红细胞释放的钾离子所致。

3 Anthopleurin 毒素

Anthopleurin 毒素是从海葵 *Anthopleura xanthogrammica* 分离

到的，主要包括 AP-A 和 AP-B。AP-A 和 AP-B 对钠通道有高度亲和力，作用位点与 ATX II 相同。AP-A 特异结合于心脏钠通道，AP-B 与心脏和骨骼肌钠通道均能紧密结合，两者都具有显著强心作用。特别是 AP-A，对多种动物心脏都产生正性肌力作用，而对心率、血压无明显作用，且不受利血平或 α、β 肾上腺素能受体阻滞剂的影响，为临床开发新的强心药提供了线索。

第四节　海葵致伤中毒的处理

接触或误食有毒海葵可引起中毒，严重者偶可致死。

1 中毒症状

接触有毒海葵后不久，皮肤出现小红点、风团块、丘疹疱，6~24 h 其基底部水肿，自觉奇痒难忍。1~2 天内水疱溃破有渗出，近 20%患者伴有附近淋巴结胀痛。4~7 天痂皮脱落,遗留有浅褐色色素沉着。渗出型的丘疹逐渐形成大水疱，糜烂、溃疡，病程持续约 2 周，恢复后留有浅疤痕。有的蜇伤部位皮肤呈鞭痕状，有刺痛感，温觉异常，创口易出血。海葵与鼻、眼接触可引起粘膜红肿炎症。

全身症状包括流涎，口唇、舌尖麻木，神经过敏，疲倦，严重者腹痛，心绞痛，全身肌肉疼痛，平衡失调，呼吸困难

等。

2 治疗

局部处理：蜇伤部位用海水冲洗或浸泡，勿用淡水冲洗。可局部敷用高渗性干粉等干燥粉剂，或用刀背、镊子等工具小心去除触手和刺丝囊。5%醋酸、饱和明矾溶液或氯化铵溶液可制止刺丝囊进一步发射刺丝，并兼有中和毒素的作用。温热高渗盐水反复冲洗亦有助于中和毒素。皮炎严重者或伤口愈合缓慢者需清创和抗生素治疗以防止继发感染。

全身治疗：摄食中毒者尽量洗胃，口服泻剂。刺痛严重者使用止痛剂。出现神经系统症状时，可用阿托品皮下注射，维生素 B_2 肌注。

第五节　海葵毒素研究前景

海葵毒素具有多重药理活性，最为重要的是某些海葵毒素对心肌的正性肌力作用和类似第三类抗心律失常药物的抗心律失常作用。海葵毒素对开发新型强心药和抗心律失常药物具有重要价值。

国内对海葵毒素的研究取得了一定进展，林文翰等从玫瑰海葵 *Actinia cari* 提纯到毒素多肽 RSAP Ⅰ~Ⅳ，均对心肌细胞钠

通道表现出明显生物活性。张淑瑜等从太平洋侧花海葵 *Anthopleurapacifica* 分离到了多个活性成分。徐安龙等从侧花海葵 *Anthopleura sp.* 克隆了多个神经毒素新基因，构建了玫瑰红绿海葵 *Sagartia rosea* 的 cDNA 表达文库。山东省海洋药物研究所与复旦大学共同研究的海葵多肽毒素 AP-Q 具有显著强心作用。我国近海有丰富的海葵生物资源，海葵毒素的研究开发具有良好应用前景。

第五章　水母与水母毒素

第一节　概述

水母是腔肠动物在浮游生物中的代表，种类多，数量大，分布广，绝大多数营浮游生活，自泳能力低，分布受风向、风力及潮流支配，通常大面积群体出现。随着全球温度特别是海洋温度的上升和近海的富营养化，海洋水母数量呈增加趋势，全球许多

海域出现大规模水母爆发现象，并且频率和范围逐年扩大。我国所在的东亚海域是水母爆发的重灾区，局部海域已经达到泛滥的程度。

事实上，水母也是对人类伤害最大的海洋动物之一，水母蜇伤是世界上最常见的海洋生物伤。据统计，全世界每年有 1.3 亿人处于水母蜇伤的潜在危险中，仅澳大利亚一年即有数万人被蜇伤。1985~1988 年间，仅我国北戴河海域范围即有 3 030 人因水母蜇伤入院治疗，其中 4 人死亡 。山东荣城市第二人民医院 1997~1998 年收治水母蜇伤患者达 136 例，其中重度蜇伤 22 例。2002 年青岛海域有水母蜇伤致死的案例报道。一方面，水母蜇伤已成为海洋作业、海滨旅游业以及帆船等水上运动项目的一大危险因素；另一方面，说明水母毒素具有强烈毒性和广泛生物活性，特别是具有显著的心血管活性，可成长为海洋生物毒素开发利用的一个独特方向。因此，分离提取我国沿海主要有毒水母毒素可能获得具有强烈心血管活性或神经肌肉毒性的活性物质，为相关新药研究提供先导化合物和理论指导；水母蜇伤皮肤防护策略的研究有助于解决水母蜇伤这一最常见有毒海洋生物伤给海洋作业、沿海旅游业以及水上运动等带来的危害。

第二节　主要有毒水母种类及其分布

我国主要伤人水母包括水螅虫纲的僧帽水母（*Physalia physalis*）和钵水母纲的火水母（*Tamoya alata*）、沙海蜇（*Stomolophus meleagris*）、白色霞水母（*Cyanea nozakii*）、夜光游水母(*Pelagia noctiluca*)、灯水母(*Carybdea rastonii*)、疣灯水母（*Carybdea sivickisi*）、金黄水母（*Chrysaora helvola*）、海月水母（*Aurelia aurita*）等。其中僧帽水母属热带外海种类，分布范围广，多见于南海和东海。火水母主要分布于东海中部以南海区，属广温、广盐性近岸中大型剧毒种类，多见于浙江、福建、广东海域，在日本、菲律宾一带被称为“fire medusa”。沙海蜇主要分布于黄海至东海北部海域，属北方冷水性大型剧毒种类，本种虽然可以加工成食用“海蜇”，但其蜇伤也可致人中毒死亡。白色霞水母为近海常见暖水性大型水母，全国沿海均有分布，多见于山东、江苏、浙江海域；夜光游水母分布于东海南部及南海，多见于福建、海南海域。金黄水母分布广泛，多见于福建、广东沿海至西沙海域。灯水母分布于长江口以南海域。疣灯水母主要分布于南海。海月水母遍及世界各海区，我国多见于山东、浙江海域。

第三节　水母形态特征及生活习性

水母包括腔肠动物门水螅纲的有缘膜水母和钵水母纲的无缘

膜水母。其中水螅纲的生活史大部分有水螅型和水母型的世代交替，有的表现出水母型发达，水螅型不发达，还有的群体发展成为多态现象，比如僧帽水母。钵水母纲多数为大型水母类，水母型发达，水螅型退化，且水母型结构比水螅水母更复杂。

通常来说，水母个体由伞部和口腕部两部分组成。伞部呈扁平圆盘形或球形。伞的腹面有口，口下悬垂口腕称口腕部。口腕上有许多小触手，长者达数 10 m，其上密布多达数 10 万个刺丝囊。刺丝囊是腔肠动物的防御与进攻武器，状如小囊，内有中空的刺丝。当触手触及物体时，立即缩短卷绕受害者，发射刺丝穿入人体皮肤或小动物体内，同时释放出毒液。由于触手有很大表面积和大量刺丝囊，可使患者造成严重中毒损伤。需要注意的是，水母断裂下来的触手碎片可被大量冲上海滩，仍含有可发射的刺丝囊达数月之久。

第四节　水母与海蜇

海蜇特指某些种属的水母，大致有以下 3 种情况。其一，通常把一些大型水母称为某某海蜇。例如江、浙一带将霞水母称为腐蜇。其二，海蜇、黄斑海蜇、口冠水母、叶腕水母、拟叶腕水母等食用水母统称为海蜇，加工后的伞部称为海蜇皮，口腕部称为海蜇头。其三，钵水母纲根口水母目海蜇属，包括海蜇、黄斑

海蜇、棒状海蜇和疣突海蜇4种。

我国是少数几个捕捞、加工食用水母（含几种大型水母）的国家之一，且产量高，经济价值大，除供应国内市场外，还出口日本等国际市场，是创汇水产品之一。

第五节　水母毒素

国外研究较多的有毒水母包括水螅纲的僧帽水母(*Physalia physalis*）和钵水母纲的细斑指水母（*Chironex fleckeri*）亦称海黄蜂（Sea wasp）等。其中细斑指水母被认为是世界上最毒的海洋动物，主要分布于澳大利亚北部和太平洋-印度洋相邻海域。细斑指水母毒素毒性极强，成分复杂，蜇伤症状包括局部剧痛、鞭痕样红肿印迹、心律失常、心衰和呼吸衰竭等，并可出现肺部高压和迟发型超敏反应。轻、中度蜇伤即可产生难以忍受的痛疼，重度中毒患者病程发展异常迅速，可在1~2分钟内出现虚脱，呼吸肌麻痹，随之心跳停止。致死的主要原因为低血压症，细斑指水母蜇伤中毒患者死亡率达15%~20%。

由于水母毒素对热不稳定，且易自身聚集或与分离介质结合，分离纯化较大难度，国外对水母毒素的研究滞后于其他常见有毒动物毒素，国内更是未见关于水母毒素的实验报道。据国外文献，水母毒素主要属蛋白质类，也含有组胺、5-羟色胺、肾上

腺素等低分子化合物，活性成分大致可分为溶血、局部皮肤坏死和致死因子 3 部分，溶血因子非磷脂酶 A 和 B。但各文献报道分离到的活性成分差异显著，比如报道的细斑指水母毒素分子量从 10~600 kDa 不等，已分离到的有 2 个肌肉毒成分 T1、T2，分子量为 600 kDa 和 150 kDa；溶血因子 T3，分子量 70 kDa；还有神经毒素 T4，分子量 150 kDa 和溶血因子 T5，分子量 70 kDa 等。细斑指水母蜇伤主要致死原因是心血管功能损伤，但细斑指水母毒素的心血管毒理作用机制存在明显争议，有报道推测是毒素对压力感受性反射的刺激所致，也有报道认为是对心脏的直接毒性作用所致。离体实验表明细斑指水母毒素可导致动脉挛缩、冠脉血流量降低和心动过缓，推测与细胞内 Ca^{2+} 浓度升高有关，因而有报道 Ca^{2+} 拮抗剂维拉帕米（verapamil）可用于治疗细斑指水母蜇伤，但也有应用维拉帕米反而增加细斑指水母中毒致死率的报道。从药理学角度来看，具有降压作用的 Ca^{2+} 拮抗剂理论上可能加重细斑指水母中毒的低血压症。这些矛盾之处还需进一步深入研究。

水母毒素还能引起禁食家兔血糖的剧烈变化，静脉注射水母初毒后，血糖水平先明显升高，然后是一个显著降低过程，且糖耐量显著增加。在四氧嘧啶造成的糖尿病家兔模型，水母毒素不能引起这种明显的低血糖反映。初步分离表明，水母毒素中的低血糖因子是一种分子量低于 20 kDa 的非致死性蛋白，对热敏感。

鉴于水母毒素对机体血压和血糖水平具有极显著影响,因而对水母毒素的深入研究对心血管药物和降血糖药物的研制具有指导意义。

正因为水母毒素的组成和作用机理尚未阐明,水母蜇伤目前缺少有效预防措施和特效抗毒药物。澳大利亚是包括有毒水母在内的有毒动物种类最多的国家之一，鉴于细斑指水母的严重危害,研制了细斑指水母抗毒血清。但对于水母这类自泳能力很弱、毒器穿透性有限的有毒生物而言,有效的预防措施是防范其危害的更佳选择。因此，广谱水母蜇伤皮肤防护剂具有比抗毒血清更好的应用前景。

第六节　水母蜇伤中毒的急救治疗与预防

水母蜇伤在沿海地区很常见，多数为轻度蜇伤，仅出现局部症状，中度或重度蜇伤较少见，但可引起全身中毒症状甚至导致死亡。

1 局部症状

蜇伤后立即有触电样刺痛感，局部逐渐出现线状排列的红斑、丘疹，斑痕多与触手接触方向一致，犹如鞭痕，瘙痒明显。严重致伤或有过敏体质者， 立即出现红斑、风团块、水疱、淤

斑，甚至表皮坏死等，且可有剧痛难忍，继而全身皮肤潮红、奇痒等。一般经过 10~20 天可痊愈。

2 全身症状

中度或重度蜇伤后几分钟至几小时即可相继出现全身反应，主要包括神经系统：不适、头痛、冷或热感、眩晕、运动失调，痉挛性或弛缓性麻痹，多发性神经炎，谵妄、晕厥、虚脱或休克，重者死亡。循环系统：过敏反应，溶血，心律失常，心率减慢，低血压，充血性心力衰竭。运动系统：弥漫性肌痛，关节痛，背痛，肌肉痉挛，腹直肌强直等。消化系统：恶心、呕吐、腹泻、咽下困难、唾液分泌等。眼：结膜炎、球结膜水肿、角膜溃疡、羞明、流泪等。其他：过敏性肺水肿、过敏性休克、急性肺心病及肾功能衰竭等。

3 诊断

除根据病史和临床症状进行诊断外，还可以尽快采集蜇伤部位留下的组织碎片，在光学显微镜下检查（无需染色）是否发现水母刺丝囊及发现何种水母的刺丝囊等。据此可以初步判断是否遭水母蜇伤，并有助于判断遭何种水母蜇伤，以利于对症治疗。

4 急救治疗

局部处理：立即上岸，用海水冲洗蜇伤处，勿用淡水，因其易激发未发射出的刺丝囊。不宜冰敷，可用热水（40℃）浸泡。不能用毛巾等擦拭，大的触手可用镊子等工具取走。救护者应戴手套，以免自己受蜇伤。尽快用 5%醋酸（或食醋）浸泡或湿敷蜇伤部位，持续至少 30 分钟或直到疼痛消失为止。口腔蜇伤立即用任何可获得的饮料反复嗽口。眼蜇伤用大量淡水冲洗。

全身治疗：低血压患者立即注射乳酸盐林格液，具有解毒作用和补液之功效。支气管痉挛和呼吸困难者，静注安定、给氧或人工呼吸以缓解症状。小便出现血红蛋白尿，可用速尿或甘露醇。少数急性进行性肾功能衰竭患者，需腹膜透析或血液透析。及时应用抗组胺药，如口服可泰敏 25 mg，一日 3 次；口服扑尔敏 4 mg，一日 3 次，或 10 mg 肌注。10%葡萄糖酸钙 10 ml 或氢化可的松 100~200 mg 静滴，或肾上腺素、非那根等肌注。出现肺水肿时，应立即注射氯氨酮 100 mg 加安定 10 mg，人工加压给氧，吸出分泌物，给予大剂量东莨菪碱，静注 3~5 mg，每 10~15 分钟一次，但要注意控制液体总量。

5 其他对症治疗

预防和治疗感染，早期应用广谱抗生素。心律失常如窦性心动过速，可静滴心得安，心动过缓与窦房阻滞可静注阿托品。出现心衰时用速尿，一般不用强心药。如心跳骤停立即行心脏挤压，或开胸直接心脏按摩与起博。过敏性休克应及时控制肺水肿。亦

可适当应用升压药物，如阿拉明、多巴胺等。如疼痛剧烈时，吗啡 2~10 mg 静注，度冷丁 25~50 mg 静注。严重肌痉挛者，10%葡萄糖酸钙或安定静注。

6 中草药治疗

马齿苋 60~100 g（鲜者为佳），穿心莲 10~20 g，水煎代茶饮，外用马齿苋 100~200 g（鲜者为佳），穿心莲 30~40 g，明矾 20 g 煮沸 20 分钟过滤冷却后湿敷。国外文献报道龙胆草等治疗水母蜇伤也有良效。

7 水母蜇伤急救处理流程

Little 等总结了澳大利亚海域一种常见小型方水母 Irukandji（*Carukia barnesi*）蜇伤的处理流程图（图 5-1），鉴于各种水母蜇伤的临床症状和急救措施比较相似，该流程图对我们有一定的参考价值。

8 水母蜇伤的预防

水母蜇伤通常发生在干热的夏季，去海滨游泳时应遵守当地的安全告示。遇到水母时，不能用手直接抓或捞取。即使是死的水母，只要其刺丝囊还处于湿润状态，就有可能刺伤人，漂上海滩的水母碎片也不能随便拾取。

澳大利亚设计生产了一种水母防护服，穿着该服装后入水可

有效预防水母蜇伤。澳大利亚各海滨浴场还设有类似防鲨网的防水母网，只是孔径更小。但据报道，防水母网的效果并不理想，因为有些小型水母体积非常小，伞部直径仅 2 cm 左右，防不胜防。

澳大利亚的一些海滨浴场还备有大缸的醋及其他针对水母蜇伤的急救药品与器材。

9 防治水母蜇伤的研究进展

澳大利亚研制了一种方水母（*Chironex fleckeri*）的抗毒血清，早期应用效果显著，是目前世界上唯一的商业化水母抗毒血清。并正在开展用木瓜蛋白酶等来分解抑制水母毒素的有关研究。

目前唯一用来治疗水母蜇伤导致急性心功能衰竭的药物是维拉帕米，但也有应用维拉帕米反而增加水母中毒致死率的报道，因此目前该药物存在很大争议。

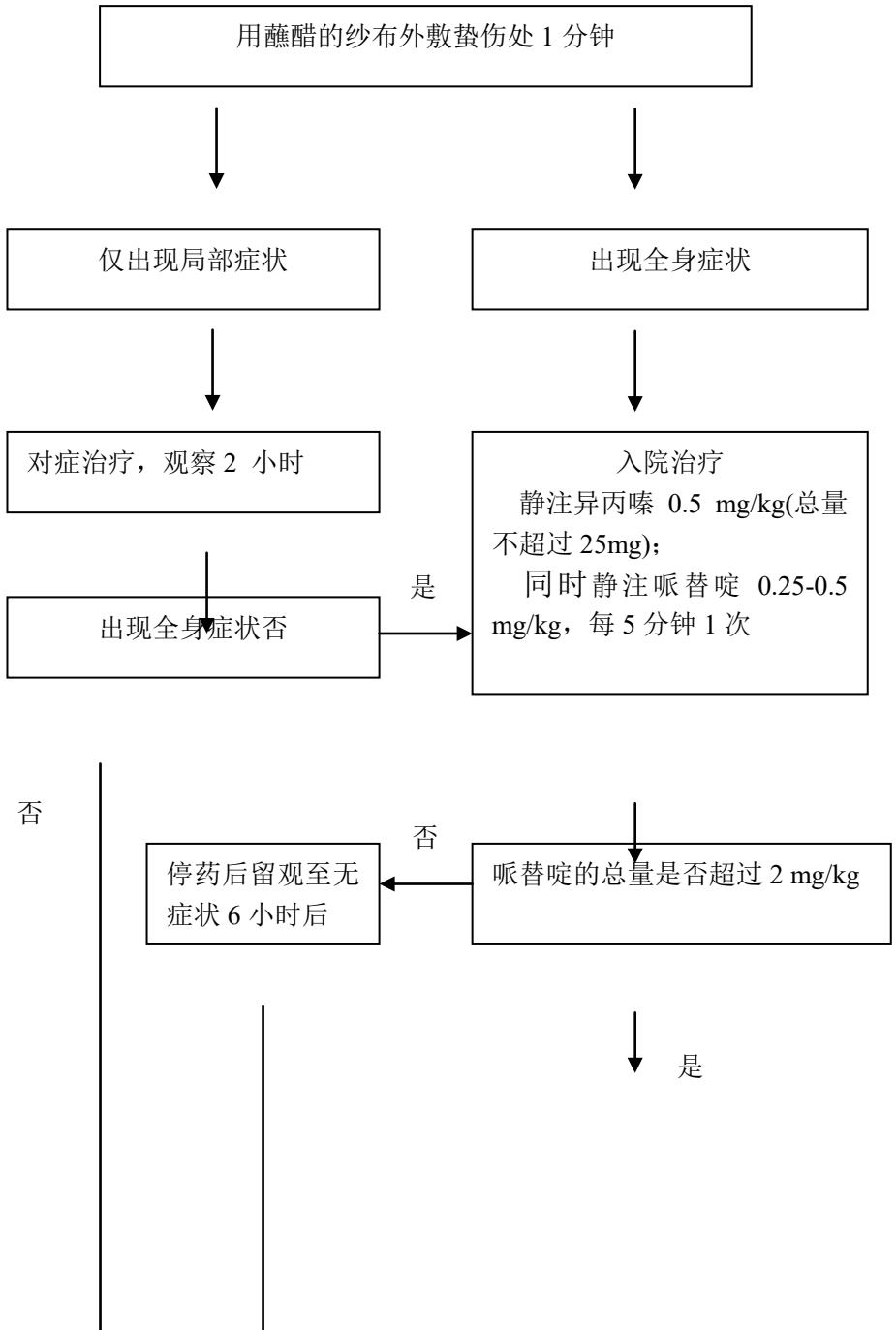
国内第二军医大学海洋生物技术实验室对拮抗水母毒素可能有效的药物进行了系统的作用机制和生物学研究，发现在严重水母蜇伤的动物模型中，给予膜修复剂和金属蛋白酶抑制剂联合治疗来对抗膜穿孔和酶损伤两大致病因子对水母蜇伤致死具有良好的保护效果。

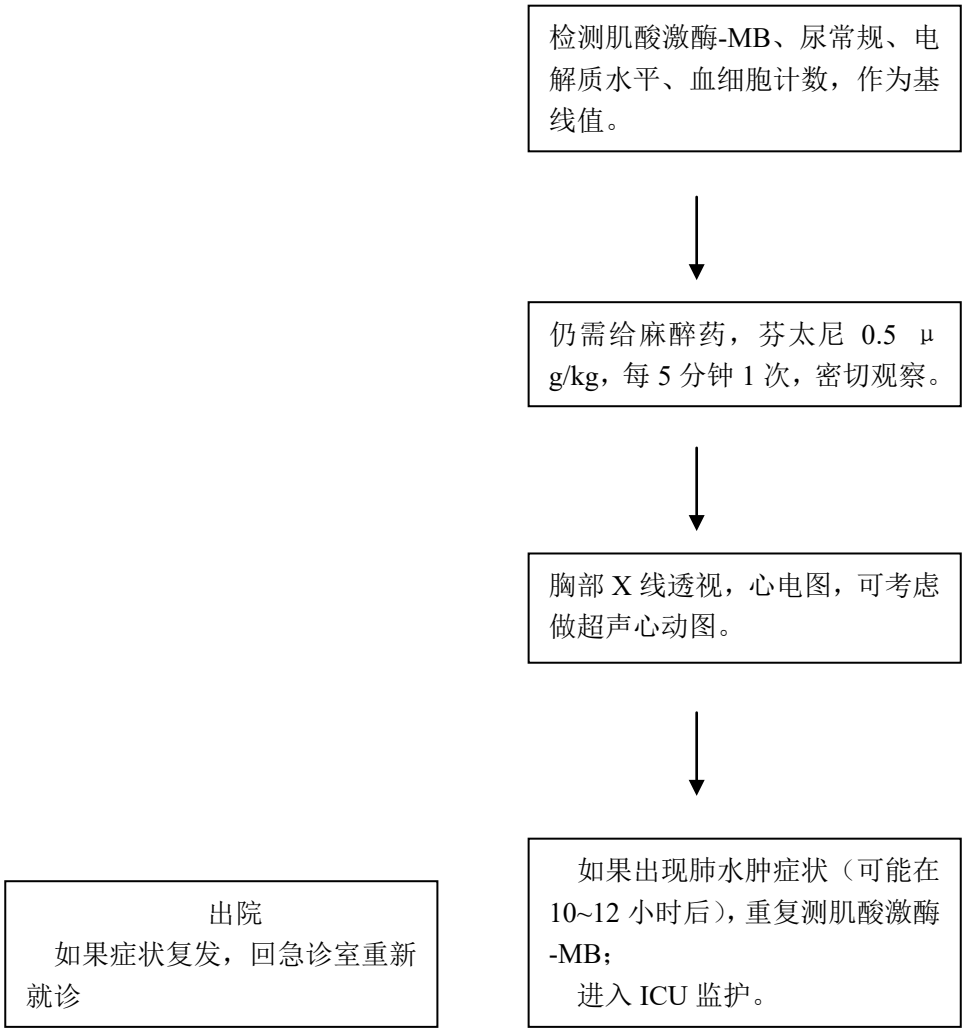
以色列 Agis 制药公司研制了预防水母蜇伤的防护油膏，使用后 2 小时内的有效率达 100%，但具体细节不详。据称主要成

分为与水母共生的一种鱼类的提取物。

美国现有一种以局麻药（非特异性钠通道阻滞剂）为主要成分的喷雾类水母蜇伤急救处理药物，名为“Jellyfish Squish”，可以快速缓解蜇伤后疼痛，使用方便。

图 5-1 有毒水母蜇伤处理流程





第六章　芋螺与芋螺毒素

第一节　概述

芋螺又名鸡心螺，是腹足纲、芋螺科动物的总称。芋螺呈圆锥形或纺锤形，壳面光滑，部分有细纹状螺旋沟，常带各种斑点和花纹，色泽绚丽。全球芋螺有 500 余种，生活于热带和亚热带

海域，栖息于岩石、珊瑚礁、泥沙的海底和潮间带与潮下带浅水区。

部分芋螺属于有毒种属，我国已发现有毒芋螺 67 种，多分布于东海及南海诸岛。有毒芋螺利用毒器装置释放的各类毒素和生物活性物质攻击海洋小动物，引起神经肌肉麻痹，用于捕食和防卫行为。其中食鱼芋螺的毒素毒性强烈，可刺螯脊椎动物和人，导致中毒，严重者可致死亡。有毒芋螺均具有特殊的毒器装置，位于芋螺的背部，从腔后部直至吻突，由毒管、毒球、特殊袋囊或齿鞘和毒箭或齿舌组成。芋螺毒素由毒管和毒球分泌，存贮于袋囊中以毒箭的方式刺向被猎食的动物，使其麻痹而猎食。

芋螺毒素是一类化学结构独特，毒性强烈，含有多种生物活性的低分子肽。目前已发现数十种低肽类芋螺毒素，对研究低肽类毒素的化学结构，构效关系及作为新型药物的导向物具有重大意义，是目前研究最广，进展最迅速的海洋生物毒素之一。

第二节　有毒芋螺的种类和分布

我国近海的有毒芋螺大多数见于西沙群岛及海南岛南部，为典型的热带种类，仅少数分布到海南岛北部以北的广西和广东大陆沿岸，个别延伸到东海。不同芋螺标本在外形色泽，花纹等方面有明显的差异，常以此分类；也可按芋螺的齿舌来分类；但通

常人们根据芋螺的猎物简单地将其分为 3 类：①食鱼芋螺（Piscivorous），如地纹芋螺、马兰芋螺、线纹芋螺等；②食螺芋螺（Molluscivorous），如织锦芋螺，黑芋螺等；③食虫芋螺（Vermivorous），如象牙芋螺，方斑芋螺等。

中国栖居的主要芋螺名录如下：

1．贞洁芋螺（*Conus virgo* Linnaeus），分布于台湾、西沙群岛及印度-西太平洋热带地区。

2．玛瑙芋螺（*Conus achatinus* Hwass），分布于广东西部、海南、广西、西沙群岛及日本。

3．花冠芋螺（*Conus coronatus* Gmelin），分布于台湾、广西、海南、西沙群岛及印度-西太平洋热带海区。

4．乐谱芋螺（*Conus musicus* Hwass），分布于台湾、海南、西沙群岛、日本及菲律宾。

5．豆芋螺（*Conus scabriusculus* Dillwyn），分布于台湾、西沙群岛、日本及菲律宾。

6．勇士芋螺（*Conus miles* Linnaeus），分布于台湾、海南、西沙群岛及印度-西太平洋热带地区。

7．黄芋螺（*Conus flavidus* Lamarck），分布于台湾、海南、西沙群岛及印度-西太平洋热带地区。

8．疣缟芋螺（*Conus lividus* Hwass），分布于台湾、海南、西沙群岛及夏威夷至东非沿岸。

9．方斑芋螺（*Conus tessulatus* Born），分布于台湾、海

南、西沙群岛及印度—西太平洋热带海区。

10. 线纹芋螺（*Conus striatus* Linnaeus），分布于台湾、海南、西沙群岛及印度—西太平洋热带海区。

11. 橡实芋螺（*Conus glans* Hwass），分布于台湾、广西、海南、西沙群岛、日本、菲律宾及斯里兰卡。

12. 犊纹芋螺（*Conus vitulinus* Hwass），分布于台湾、海南、西沙群岛及印度—西太平洋热带海区。

13. 象牙芋螺（*Conus eburneus* Hwass），分布于台湾、海南、西沙群岛及印度—西太平洋热带海区。

14. 斑疹芋螺（*Conus pulicarius* Hwass），分布于台湾、海南、西沙群岛及夏威夷直至东非沿岸。

15. 白地芋螺（*Conus nasssatella* Linnaeus），分布于台湾、海南、西沙群岛及印度-西太平洋热带海区。

16. 堂皇芋螺（*Conus imperialis* Linnaeus），分布于台湾、西沙群岛及印度—西太平洋热带海区。

17. 主教芋螺（*Conus episcopus* Hwass），分布于西沙群岛、日本及斯里兰卡。

18. 织锦芋螺（*Conus textile* Linnaeus），分布于台湾、广东、海南、广西、西沙群岛及印度-西太平洋热带海区。

19. 黑芋螺（*Conus marmoreus* Linnaeus），分布于台湾、西沙群岛及印度—西太平洋热带海区。

20. 地纹芋螺（*Conus geographus* Linnaeus），分布于西沙

群岛、海南南部及印度—西太平洋热带海区。

21．信号芋螺（*Conus litteratus* Linnaeus），分布于台湾、东沙群岛、西沙群岛及印度—西太平洋热带海区，

22．太尉芋螺（*Conus capitaneus* Linnaeus），分布于台湾、海南、西沙群岛及印度-西太平洋热带海区。

23．迦勒底芋螺（*Conus chaldaeus* Roding），分布于台湾、海南、西沙群岛及印度-西太平洋热带海区。

24．希伯来芋螺（*Conus ebraeus* Linnaeus），分布于台湾、海南南部、西沙群岛、日本及马来群岛。

25．将军芋螺（*Conus generalis* Linnaeus），分布于台湾、海南、西沙群岛及印度-西太平洋热带海区。

26．桶形芋螺（*Conus betulinus* Linnaeus），分布于台湾、海南、西沙群岛、日本及斯里兰卡。

27．鼠芋螺（*Conus rattus* Hwass），分布于台湾、海南、西沙群岛及印度-西太平洋热带海区。

28．俪芋螺（*Conus sponsalis* Hwass），分布于台湾、海南、西沙群岛及印度-西太平洋热带海区。

29．菖蒲芋螺（*Conus vexillum* Gmelin），分布于台湾、海南、东沙群岛、西沙群岛及非洲东岸至波利尼西亚。

30．猫芋螺（*Conus catus* Hwass ），分布于台湾、海南、西沙群岛及日本。

31．单色芋螺（*Conus concolor* sowerby），分布于广东沿

岸。

32．沟芋螺（*Conus sulcatus* Hwass），分布于南海近海及日本。

33．南方芋螺（*Conus australis* Holten），分布于南海及日本。

34．梭形芋螺（*Conus obignyi* Audouin），分布于南海及日本。

第三节　芋螺毒素的分类与化学性质

1 芋螺毒素的分类

芋螺毒液由毒液管和毒囊内壁的毒腺分泌，毒液包含在直径只有 3.5~7.5 μm 的椭圆形颗粒之中，被多糖包膜包裹，中心透明液体含有多种类型的组成复杂的神经毒肽，通称为芋螺毒素（conotoxin，CTX）。芋螺毒素由 7~41 个氨基酸残基组成，富含半胱氨酸（含量 22%~50%）和二硫键（大部分含 3 个），是迄今发现的最小核酸编码的动物神经毒素肽，也是二硫键密度最高的小肽。芋螺毒素是这些生物活性小肽的总称，其显著特点是当进化出新的芋螺类时，它们的肽序列也随之变化。实际上，芋螺是利用体内的组合库平衡策略在其毒管里产生新的药理成分，因而芋螺毒素成分极其复杂。同一芋螺类所含毒素肽大概有 50~200

种，预计所有的芋螺毒液里大概有 50 000 种不同的神经药理活性肽，从而组成了一系列神经药物源。它们有选择性地作用于动物离子通道，从而成为表达神经功能的重要配体。

依照它们对神经系统的作用部位，将其分为 4 类：①α-芋螺毒素（α-conotoxin），由 13~15 个氨基酸残基组成，含有 2 对二硫键，与α-银环蛇毒素相似，作用于神经突触后乙酰胆碱受体（AchR），起阻断作用；②μ-芋螺毒素（μ-conotoxin），由 22 个氨基酸残基组成，含有 3 对二硫键，与河豚毒素相似，在活化相起作用，专一抑制电压敏感性钠通道；③ω-芋螺毒素（ω-conotoxin），由 26~29 个氨基酸残基组成，含有 3 对二硫键，专一性阻断神经末梢突触前电压敏感性钙通道；④δ-芋螺毒素（δ-conotoxin），由 25~30 个氨基酸残基组成，含有 3 对二硫键，也专一性作用于电压敏感性钠通道，在非活化相起作用，延长动作电位持续时间。

2 二硫桥结构方式

芋螺毒素最显著的结构待征是富含高度交联的二硫桥(如图 6-1)，这使肽分子形成紧密堆积，构成特殊的限定构象。绝大部分二硫桥以全交叉型存在，孤立型和环套型鲜有报道。二硫桥结构方式和半胱氨酸的分布与毒素的作用靶位并无对应的关系：δ-芋螺毒素与ω-芋螺毒素有相似的二硫桥结构方式，但前者作用于钠通道，而后者作用于钙通道；从食虫芋螺 *C quercinus* 中得

到的 4 个肽：QμIA（12AA），QμIB（15AA），QμIIA（23AA）和 QμIIB（23AA），其半胱氨酸分布分别与 ω-芋螺毒素和 μ-芋螺毒素相同，但它们只是引起小鼠出现“不安、抓、转圈、抽搐”等症状，并无 ω-芋螺毒素和 μ-芋螺毒素中毒症状出现。

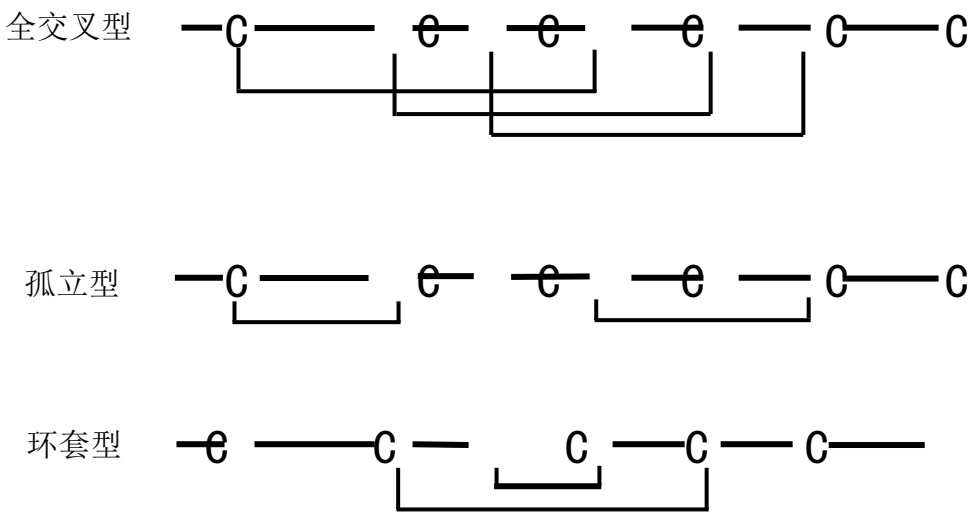


图 6-1 芋螺毒素二硫桥结构图

二硫桥构象与毒素活性密切相关，改变二硫桥构象会导致芋螺毒素活性的下降。如删除 α-芋螺毒素类中幻芋螺毒素Ⅰ（Magutoxin Ⅰ，MⅠ）中的任何一对二硫键，或者将地纹芋螺毒素ⅢB（Geographutoxin ⅢB，GⅢB）的二硫桥改为孤立型和环套环型，其对蛙腹肌收缩抑制能力减少 100 倍；对地纹芋螺毒素Ⅰ（Geographutoxin Ⅰ，GⅠ）、μ-芋螺毒素、ω-芋螺毒素来

说，上述二硫桥的变化则导致活性下降 1 000 倍。可以推测，芋螺毒素中的二硫桥主要起限定构象和稳定分子的作用。

3 各类芋螺的氨基酸序列

目前对芋螺毒素的研究大多已达分子水平，大部分种类芋螺毒素的氨基酸序列和基因排序都已测定，部分已经申请专利保护，现把部分已经测序的芋螺毒素氨基酸序列列举如表 6-1。

表 6-1 芋螺毒素氨基酸序列举例

毒素	氨基酸序列
α-	
GI	E C C N P A C G R H Y S C
GIA	EC C N P A C G R H Y S C G K ‘
GII	EC C H P A C G K H F S C
GIIA	E C C H P A C G K H Y S C
MI	G R C C H P A C G K N Y S C
SI	I C C N P A C G R P K S C
SIIA	Y C C H P A C G K N F D C
SII	G CC C N P A C G R P N Y G C G T S C S
Iml	G C C S D P R G A W R C
PnIA	G C C S L P P G A A N N P D Y C

PnIB G C C N P A C G R L S S C

μ-

GIIIA R D C C T O O K K C K D R Q C K O Q R C C A

GIIIB R D C C T O O R K C K D R R C K O M R C C A

GIIIC R D C C T O O R K C K D R R C K O L R C C A

Pn IVA C C K Y G W T C L L G C S P C G C

Pn IVB C C K Y G W T C W L G C S P C G C

ω-

GVIA C K S P G S S C S P T S Y N C C R S C N P Y T K R C Y

GVIB C K S P G S S C S P T S Y N C C R S C N P Y T K R C Y G

GVIC C K S P G S S C S P T S Y N C C R S C N P Y T K R C

GV IIA C K S P G T P C S R G M R D C C T S C L L Y S N K C R R Y

GV IIB C K S P G T P C S R G M R D C C T S C L S

Y S N K C R R Y

MV IIA C K G K G A K C S R L M Y D C C T G S C R S G K C

MV IIB C K G K G A S C H R T S Y D C C T G S C N R G K C

δ-

TxIA W C K Q S G E M C N L L D Q N C C D G Y C I V L V C T

TxIB W C K Q S G E M C N L L D Q N C C D G Y C I V F V C T

Tx IIA W C G G Y S T Y C T V D S T N C C S D N C V R S Y C T

GmV IA V K P C R K E G Q L C D P I F Q N C C R G W N C V V L F C V—OH

NgV IA S K C F S O G T F C G I K O G L C C S V R C F S L F C I S F E

第四节　芋螺毒素的分子生物学研究

与生物学的其它领域一样,芋螺毒素研究也强烈受到现代分子生物学的迅猛发展带来的冲击。但由于芋螺毒素分子生物学研究起步较晚，目前对其结构特征了解较少。以织锦芋螺为例，在基因水平上已阐明δ-TxIA，δ-TxIB，δ-TxIIA（KK 肽家族）的结构特征。对其 cDNA 克隆进行分析获知，这 3 种毒素的多肽前体由 77~78 个氨基酸残基组成，编码 N 端 51 个氨基酸的核苷酸序列为保守区，其中包括一个插入序列（29 个氨基酸）和一个信号序列（22 氨基酸），在成熟肽中，该部分被加工去除，C 端为成熟肽区域，由 26~27 氨基酸组成，6 个 Cys 100%保守，位于它们构成的环状区的氨基酸具有高变性,即每改变一个氨基酸就有可能形成一种新的芋螺毒素。

芋螺毒素在体内先合成较大的无活性多肽前体，多肽前体翻译后加工过程可能是：①由信号肽酶将 N-端信号肽序列连同插入序列一起切除。②前体的 C-末端序列为：X-Gyl-Y-B，B 是碱性氨基酸（Arg 或 Lys），Y 是碱性氨基酸或其它氨基酸。在 KK 肽中 Y 是 Lys，在 GYIA 中 Y 是 Thr，X 是成熟肽 C 末端氨基酸。先由特异的羧肽酶将 C-末端氨基酸切除，之后由一种特殊的α-酰胺化酶将 Gly 切除，并将 X 酰胺化。不同种芋螺多肽前体 C-末端氨基酸序列不同,表明不同种芋螺在进化中可能形成了特异性不同的酶。

在芋螺毒素肽翻译后加工的过程中，二硫键的交叉形成可能有各肽超家族专一分泌途径中的特定因子参与。各超家族的高度

保守信号序列在靶向分泌中起着特殊作用。

芋螺毒素肽表现出分子多样性是通过成熟毒素肽区的超突变,芋螺在进化历程上正使用一种重组战略以便在毒液中产生新的肽序列，同时保留肽的基本结构框架。很显然，芋螺毒液是芋螺捕获猎物的主要武器，也可能用作其它生物学目的（如防卫），毒液的内容物以很多方式提供了生物体相互作用的生化反射,这种生化反射对该芋螺的竞争胜利或失败是必须的。在一个特殊芋螺种竞争胜利的小生态环境中,可能对毒液的个别组分有连续性的自然选择。当一个新的种进化时，也许因为环境突然改变，捕食者、被捕食者和竞争者三者变化着的关系可能对毒液的其他组分产生新的和巨大的选择压力。在这些不稳定因素下，为适应已改变了的生态小环境，其毒液肽的新组分随之出现。因此，芋螺属已变成所有海洋无脊椎动物中物种最丰富的属。由一种扩增成数百种，但毒液的基本战略保持相同：即几个基因超家族的多样化衍生出来的小的结构肽类，强烈影响捕食者、被食者和竞争者的神经系统。

第五节　芋螺毒素的作用机理

芋螺中许多毒素的毒理作用类似于 α-银环蛇毒素和河豚毒素。食鱼芋螺捕获猎物时，首先释放出毒素将捕获物麻痹，使其

丧失抵抗或活动能力，然后吞食。因此，这类动物毒素的主要毒理作用靶部位是神经肌肉接头部位，即阻断突触部位的传导。它们或者与神经末梢突触前部位或者与突触后部位离子通道或受体结合。根据其作用靶位的不同其作用机制也互不相同。现已阐明，ω-芋螺毒素作用于突触前的受体，μ-芋螺毒素和 α-芋螺毒素则是作用于突触后的毒素。另外，根据毒素对离子通道或受体的作用，又分为作用于钙通道的毒素（ω-芋螺毒素），作用于钠通道的毒素（μ-，δ-芋螺毒素）及作用于乙酰胆碱受体的毒素（α-芋螺毒素）等。

1　α-芋螺毒素

第一个 α-芋螺毒素是由 Cruz 等从地纹芋螺毒液中提纯的。目前地纹芋螺毒液中分离鉴定出三类毒素，称为 α-芋螺毒素（GI，GIA，GII）；自幻芋螺中也分离出 α-芋螺毒素（MI）。这类毒素是由 13~15 个氨基酸残基组成，含有两个二硫键的碱性低肽化合物。其化学全合成已有报道，并制备了一系列同系物。

α-芋螺毒素为突触后乙酰胆碱受体竞争性拮抗剂，竞争性阻断乙酰胆碱与突触后膜胆碱受体结合，特别是选择性作用于烟碱型胆碱受体。

2　μ-芋螺毒素

自地纹芋螺毒液中分离鉴定出 α-芋螺毒素后，分离出的另

一类活性肽，称为 μ-芋螺毒素（GIIIA、GIIIB、GIIIC），μ-芋螺毒素是由 22 个氨基酸残基组成，含有 3 个二硫键的低肽化合物。

μ-芋螺毒素作用的靶部位是突触后膜的钠通道，与河豚毒素及石房蛤毒素的作用相同,都是降低或阻断细胞膜钠离子通透性，抑制动作电位的传递扩散。μ-芋螺毒素作用部位已确定在钠通道受体部位 I 的位置。是目前唯一能区别神经和肌肉钠通道的毒素。

3 ω-芋螺毒素

ω-芋螺毒素是由 24~29 个氨基酸残基组成，含有 3 对二硫键构成的刚性小肽，是目前研究最为活跃的生物毒素之一。自 1984 年 Olivera 等首次报道以来，至今已从地纹芋螺（GTX）、幻芋螺（MTX）、浅纹芋螺（STX）及织锦芋螺分离出 12 种 ω-芋螺毒素。

ω-芋螺毒素为突触前毒素，其作用靶分子部位是神经末梢突触前的电压敏感性钙通道，为典型的钙通道阻滞剂，使突触前神经末梢冲动传导产生阻滞作用。ω-芋螺毒素能特异地阻断并区分不同的突触前电压敏感钙通道,为神经生物学研究提供了一系列探针工具。

4 δ-芋螺毒素

由 25~30 个氨基酸残基组成，含有 3 对二硫键。也专一性作用于电压敏感性钠通道，但在非活化相起作用，延长动作电位持续时间。

5 其他芋螺毒素

从有毒芋螺毒液中还陆续分离出其他具有生物活性的多肽类毒素，现将报道较多的毒素及其主要药理和毒理作用简单介绍。

肌毒素：从幻芋螺分离出的一种多肽类毒素，又称为κ-芋螺毒素，主要作用于肌细胞膜 Na^+通道，导致通透性增加，提高神经肌肉组织的可兴奋性，对平滑肌和心肌有正变力作用。

浅纹芋螺毒素：自浅纹芋螺中分离，分子量为 2.5 万。毒素可使心肌细胞河豚毒素敏感性钠通道开放，为钠通道激动剂，具有 3 种不同的作用：钠通道激活超极化移位作用，减慢钠通道灭活作用，阻滞钾通道延迟整流作用。

象牙芋螺毒素：从象牙芋螺中分离出的一种毒性很强的蛋白质毒素，分子量为 2.8 万。应用最小有效剂量即可引起兔主动脉显著收缩，此作用可被异博定抑制。

织锦芋螺毒素：自织锦芋螺中已有 7 种芋螺毒素被相继分离出来，分属于 δ-，ω-等类型，它们分别作用于钠通道（δ-芋螺毒素）、钙通道（ω-芋螺毒素）等。

第六节　芋螺中毒致伤及急救治疗

1 临床表现与体征

有毒芋螺可通过其鱼叉样小毒箭螫伤与其接触的裸潜、捕捞人员、游泳者及其他海洋作业人员，造成局部皮肤损伤，毒素吸收后导致全身中毒。此外也可因误食有毒芋螺或吃法不当引起全身中毒。损伤或中毒程度，依芋螺种属、刺伤范围和毒素吸收量的不同而异。通常多为轻度或中度损伤，严重者罕见。但近来有因摄食地纹芋螺而中毒致死的报道。

局部症状：芋螺的螫刺伤多发生在前臂和手指，轻者类似蜜蜂或海蜂螫刺伤，重者呈斑点或撕裂伤。除局部出血、疼痛和炎症反应外，最典型的症状为伤口部位麻木感，并很快扩展至口、唇、舌及四肢的末端。少数患者伤口周围肌肉出现麻痹。

全身症状：芋螺毒素中毒后 5~30 min，相继出现精神紧张，肌肉无力、震颤、痉挛，恶心、呕吐、流泪、流涎、下咽困难、失声、反射消失、呼吸困难、复视或视力模糊，晕厥，昏迷，共济失调，全身肌肉麻痹，最后可因呼吸、循环衰竭而死亡。一般而言，地纹芋螺中毒危害最大，发展迅速，很快引起大脑水肿和昏迷，弥漫性血管内凝血，呼吸停止、心脏衰竭。轻度螫刺伤，数小时即可恢复，严重中毒致伤一般需 2~3 周才能完全恢复。

2 急救与治疗

现今虽已有多种芋螺毒素组分的单克隆抗体,但仅用于作为各个学科研究的工具药使用,目前仍没有治疗芋螺中毒的特效抗毒血清的报道。对有毒芋螺中毒的治疗主要包括以下几个方面。

局部处理:螯刺伤部位立即用热水(40~50℃)冲洗或浸泡,以缓解毒性和解除疼痛。大面积严重的四肢螯刺伤,可应用高压阻流技术阻止毒素吸收。

全身治疗:疼痛时注射吗啡或局部麻醉剂如利多卡因(不加肾上腺素)。严重者注意维持呼吸和循环功能。严重低血压及时应用 2~4 mg 盐酸纳络酮以阻断内啡肽对血管的抑制作用。必要时,给氧,气管切开和人工呼吸。惊厥和烦躁不安者,用抗惊厥剂或镇静剂。依照病因和病情,可参照河豚和麻痹性贝类中毒的治疗,也可选择性试用新斯的明、钙通道或钠通道激动剂。参照常规的方法治疗芋螺毒素引起的弥漫性血管内凝血。

对症措施:脱水时,静脉补液或输血浆。早期应用抗生素,以防止感染。加强护理和营养及其他对症支持疗法。

第七节　芋螺毒素的提取与分离

将冰冻标本趁冷碎壳,取出内脏,小心剪去腹膜,取出毒囊

及毒液管。冷冻待用。常用的粗毒提取方法如下。

1 超低温脆化法

将毒液管和毒囊分别置于液氮中，-196℃冷冻 30 min，用玻璃棒捣碎后，浸于 10 ml 0.1 mol/L 醋酸铵（pH7）溶液中，4℃提取 4 h 后，高速离心（10 000 r/min）15 min，小心取出上清液。沉淀物重复提取 3 次。合并提取液，冻干。此法提取量较小，小分子量成分不明显，且操作不太方便。

2 匀浆法

用无菌剪剪碎毒管和毒囊，玻璃匀浆器分批匀浆，缓冲溶液为 0.1 mol/L 醋酸铵或 6%乙酸。0℃超声 5 min 后于 4℃下继续提取 2 h。高速离心，取上清液。重复提取 3 次，冻干。此法操作方便，提取量较大，不丢失某段分子量的成分，因而大量粗毒液制备时均采用此法。

3 剥离法

将毒液装置回温至 4℃后，用镊子将管内毒液轻轻挤出，再将毒囊内的毒液挤出，合并毒液，冻干。残余物用匀浆法回收。此法操作较难，挤出时毒液管易断，适合从毒囊中取毒液。该法所得成分真实代表毒液的组成。

4 诱导法

当毒管提取物较少不足以研究时，可使用此法。以紫纹芋螺为例，先将芋螺饲养在水中洞穴中，用吹胀的塑料套子在金鱼身上摩擦，芋螺从沙子中跑出来，吸吮着套子，随套子浮在水面上。后改用 Eppendorf 试管，挖去盖子，放一些鱼鳍在试管中，再在鱼鳍上面放上一层薄膜，芋螺试图吸吮试管，便将毒液排入试管中。每收集 3~5 ml 毒液需要耐心地多次用这种方法不停地累积。

5 毒素组分分离

粗毒液大部分用凝胶过滤色谱法进行毒素组分的分离，具体方法是：Sephadex G-25，层析柱选用 16×800 mm。Sephadex G-50，层析柱选用 26×50 mm。缓冲溶液为 0.1 mol/L 醋酸铵或 6%乙酸，流速为 10~30 ml/h，层析温度为 4℃。检测波长为 280 nm。得出的毒素组分根据研究需要通过高效液相色谱或高效毛细管电泳技术等方法进行进一步的提取分析。

第八节　芋螺毒素的应用

芋螺毒素具有“低分子量、高亲和力、高度专一性”等独特的化学和毒理作用特点，目前作为探针广泛应用于神经科学，同时在分子药理学、分子毒理学和多肽化学等领域也有广泛的应用

前景。

芋螺毒素专一结合受体对神经未梢递质释放和传递以及对人类认知能力有重要作用，是研究神经内分泌调控的重要工具。烟碱型胆碱的传递与某些神经疾病如帕金森综合征、行动障碍、精神分裂症等有关，因而芋螺毒素可作为分子模型用于新药设计，或直接作为药物用于疾病治疗。

至今，已从多种芋螺中分离到了上百种芋螺毒素，数种芋螺毒素已申请美国专利。它们在镇痛、局部缺血性保护、癫痫治疗、某些疾病诊断和受体研究中具有广泛的应用价值,有的已进入临床研究或已被 FDA 正式批准为治疗新药,用作特异诊断试剂和镇痛药。如 Olivera 等从幻芋螺中分离的ω芋螺毒素 MVIIA，已被美国 FAD 正式批准为治疗顽痛的药物，商品名为 Ziconotide，由 25 个氨基酸残基组成，是含有 3 对二硫键的碱性亲水性小肽（CKGKGAKCSRLMYDCCTGSCRS GKC-NH2），其 C 端酰胺化，N 端为 Cys，可选择性抑制 N 型电压敏感性钙通道，广泛用作神经生物学探针和无致瘾性镇痛剂。Ziconotide 能阻断伤害感受器释放神经递质,阻止疼痛信号传人大脑,临床表现出强大的镇痛作用，效果优于吗啡等现有的镇痛剂，用于艾滋病、癌症及神经痛患者的治疗，无成瘾性，且疗效确切。

来源不同的 ω-芋螺毒素，尽管其氨基酸序列不同，但在结构上的差异都不是很大，如来自地纹芋螺的 GVIA、GVIC、GVIIA 和 GVIIB 等，和来自幻芋螺 MVIA、MVIIC 以及来自线纹芋螺的

SO3 等 ω-芋螺毒素在药理学方面有相似的作用。α-芋螺毒素能结合并阻断小细胞肺癌表面相关的 nAChR 受体,在小细胞肺癌的诊断和治疗中有潜在价值，这将是芋螺毒素的又一个研究领域。

我国“十五”863 计划把“I 类镇痛新药芋螺毒素 SO3 的临床前研究”作为海洋药物研究与开发的一项重要课题。目前进行了芋螺毒素的基因克隆、毒素分离、合成、活性筛选及结构测定。通过基因工程技术获得了一种含 25 个氨基酸残基、3 对二硫健的新芋螺毒素，命名为芋螺毒肽 SO3。该毒素具有强烈的镇痛活性及很高的用药安全性，试验表明镇痛效果优于美国产品，且毒副作用小，目前已申请专利，并有望成为我国具有知识产权的 I 类镇痛新药。

芋螺毒素备受关注，已成为海洋生物毒素研究的热点。自芋螺毒素发现以来，在毒液的精制和毒素的分离纯化、结构测定及构效关系研究，分子克隆与表达，乃至应用方面均取得了一些令人瞩目的成果。新的芋螺毒素及毒素新亚型不断被发现，并对这些芋螺毒素的高级结构、药理和构效关系进行了大量的研究工作。这些新型芋螺毒素在一级结构上各具特点，具有独特的生理活性。特别是近年来，有关芋螺毒素对人体的作用和疾病治疗的探索，取得了具有实际意义的结果。可以预言，芋螺毒素在分子生物学、肽化学、神经科学等基础研究以及药物开发等方面必将有更突出的发展。

我国有丰富的芋螺资源，但目前对其生态学、药理学、生物

化学等进行研究尚属初步，因此，开发我国的海洋芋螺资源不仅具有理论价值，而且有重要的现实意义。

第七章　海兔与海兔毒素

第一节　概述

海兔属软体动物门 （Mollusca）腹足纲（Gastropoda）后鳃亚纲 （Opisthobranchis）无楯目（Anapidea）海兔科（Aplysiidae)，俗称“雨虎”，又称海猪仔、海珠。海兔体长不过10 cm，体重不过20 g，体内有毒腺，分泌海兔毒素等有毒物质，毒液气味难闻，让鱼生厌，是一种有效的自我保护手段。海兔分布于40° N~40° S的世界暖海海域。我国已知海兔有19种，广泛分布于福建、广西、广东，尤其是海南、西沙群岛和福建厦门、广东南澳等海域，最常见的是黑指纹海兔和蓝斑背肛海兔。

第二节　形态特征、生活习性与分布

海兔属后鳃贝类,贝壳已退化,仅剩一层薄而透明的角质层,

软体部分几乎全部裸露。头部有触角两对，前一对较短，是触觉器官，后一对较长，是嗅觉器官。当它在海滩爬行时后一对触角向前及两侧伸展，休息时则向上伸展，像兔的两个耳朵，因而取名为海兔。海兔的腹足很发达，其后侧部向背部延伸，形成包被内囊的伸足。海兔体色善变，随食饵海藻和环境的颜色而变换体色，巧妙伪装，以防被猎食者袭击。黑指纹海兔的触角较大，体色黄绿，在头颈、体侧和侧足均有淡色斑圈，斑圈周围辐射出黑色条纹。蓝斑背肛海兔的体侧和背部具有许多大小不等的突起，体色灰黄，布有蓝或蓝绿色斑点，斑点外有一个褐色圈。

低潮线附近的海藻丛间海兔较多，以各种海藻为食。体色和花纹与栖息环境中的海藻相似。当它食用某种海藻后，身体很快就变为这种海藻的颜色。当受外来侵袭或刺激时，体内腺体能分泌出很多红紫色液体,将周围海水染成紫色,借以扰乱敌人视线。

海兔种类颇多，分布很广。几种重要有毒海兔分布如下:

加州海兔（*Aplysia californica*），分布于蒙特里到圣地亚哥、加利福尼亚。

黑指纹海兔（*Aplysia dactylomela*），分布于我国东海和南海沿岸。

海兔（*Aplysia depilans*），分布于法国沿岸。

蓝斑背肛海兔（*Notarchus leachii freeris*），分布于我国东海和南海沿岸。

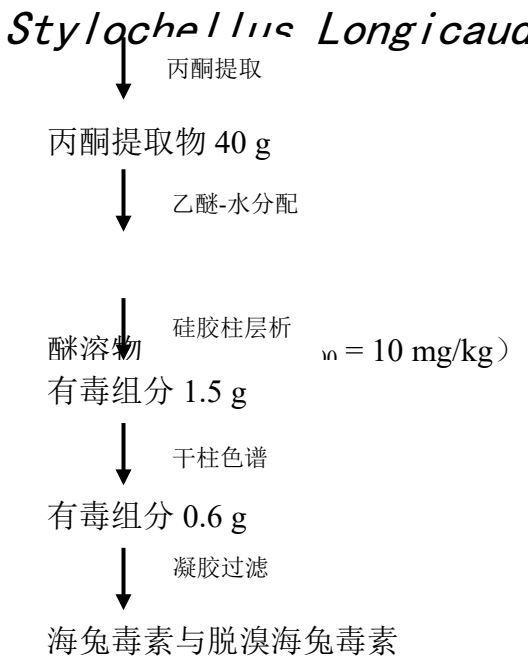
截尾属海兔（*Dolabella auricularia*），分布于斐济海域。

第三节　海兔毒素的分离纯化及生理活性

海兔的毒性早为人们所知,人们最初研究海兔也是因为它的毒性。1915 年, Flury 首先定性地研究了海兔毒性物质, 从海兔 *Aplysia dep11aus* 中分离到无色的具有不愉快味道的外分泌物, 并研究了它的药理和化学特性,认为这种具有神经肌肉活性的分泌物是不含硝基的物质且与菇类化合物相象。后来 Flury 又描述了一种白而粘的内分泌物, 随后被 winkler 等人进行了研究。Flury 又从海兔 *A. califonica* 和 *A. vaccaria* 的消化腺中分离到一种不纯的毒素, 他们称作 Aplysin。研究表明, 这种毒素是神经毒素, 其药理活性与乙酰胆碱相似。通过对四种海兔消化腺的研究发现, 根据生物活性和溶解性的不同可将毒素分为两部分:醚溶部分和水溶部分。其中醚溶部分的毒素具有升血压特性, 它能使动物兴奋、过敏、瘫痪、缓慢死亡, 而水溶部分则具有降血压特性, 可使动物惊厥, 呼吸困难, 流涎, 突然死亡。

重点以海兔毒素(Aplysiatoxin)及其脱溴物为例阐述海兔毒素的分离纯化与毒性。

Scheuer 等从海兔 *Stylochellus Longicauda* 中的醚溶部分分离到海兔毒素(Aplysiatoxin)和脱溴海兔毒素(Debromoaplysiatoxin)的混合物, 分离过程如下:



海兔毒素和脱溴海兔毒素进行分离后，得到海兔毒素 0.25 g，以小鼠为实验动物进行毒性测定，LD_{100} 为 0.3 mg/kg。确定其化学结构式见图 7-1。

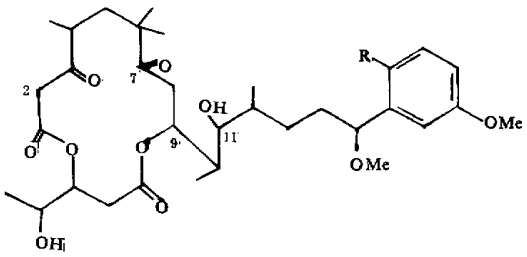


图 7-1 海兔毒素分子结构式

第四节　海兔致伤中毒及其急救治疗

误食或接触有毒海兔均可发生中毒。海兔毒素可溶于水，能耐受100℃处理10 min,因此虽经煮沸的海兔内脏食后仍可中毒。另外，当提取海兔毒素时，如接触到海兔毒液，也会导致皮肤发红和瘙痒。

1 中毒症状

腺体分泌增加，多汗、流泪、流涎不止，持续时间久，重者可长达数月。平滑肌痉挛，瞳孔缩小，腹痛腹泻，呼吸困难。严重者出现肌颤，全身痉挛，共济失调，惊厥，最终可因呼吸衰竭而死亡。心血管系统症状包括心率减慢，血压下降，严重者可发生心跳骤停。食用海兔后，海兔毒素可选择性损伤支配瞳孔括约

肌的动眼神经，使其麻痹。轻度中毒者因瞳孔散大可致一过性视力模糊，多数在短期内恢复，重度中毒者可诱发急性闭角青光眼发作，如延误治疗可致失明。另外，孕妇接触海兔分泌物后，可致早期流产。

2 急救治疗

排除毒物：洗胃、催吐，早期喝温盐水或蛋清，可减少毒素吸收。因毒素溶于脂肪，可进食熟猪油催吐；导泻，口服泻剂。

全身治疗：阿托品 1~2 mg 肌注，可减轻或解除大部分中毒症状。10%葡萄糖酸钙静脉注射，可减轻神经系统症状，维生素 B6、复合 B 制剂有益于中毒的恢复。中药如大戟加大枣煎服，对症状有缓解作用。

对症处理：局部疼痛时，冷水冲洗或湿敷；全身剧痛时用吗啡；呼吸困难时吸氧，或小剂量的洛贝林皮下注射；严重者气管内插管或气管切开，人工辅助呼吸；皮炎症状按一般皮炎处理。

第五节　海兔与海兔毒素的开发应用

1 海兔的利用

海兔因其皮肤所含的挥发油成份对神经系统有麻痹作用，一般烹饪后食用会引起头痛，故不宜食用。但海兔的卵群却是海产

中美味和名贵的副食，也是很好的药品。它很象一堆食用粉条，故俗名为海粉丝或海挂面。海粉丝含有大量蛋白质、脂肪和维生素，是一种很好的营养品。海粉丝也是久负盛名的药物。《本经逢原》记载海粉丝可“散瘿瘤，解热毒”。《本草纲目拾遗》中则记:“治赤痢，风痰。”沿海居民将海粉丝煎服治鼻出血；加冰糖炖服，可治发烧、咳嗽等。

2 海兔毒素的开发应用

海兔体内含有许多结构独特，活性强烈的化合物，作为抗病毒和抗肿瘤新药的先导化合物受到国内外专家的异常重视，目前美国、加拿大、日本等国对海兔已有较深入的研究，已从海兔中分离出 200 多种结构独特的化合物，这些物质具有多种生理活性物，如海兔素（Aplysianin）是一种芳香溴化物，对狗有降压作用；对青蛙有使肌肉收缩、心跳停止的作用，同时还具有抗肿瘤作用。又如南太平洋海兔（*Aplysia angasi*）的异丙醇提取物对鼠淋巴细胞白血病P-388和离体细胞P-388都具有较高的抑制指数（T/c175，用量为 400 mg/kg）。

在海兔的化学成分研究中，已获得很多两萜化合物，并发现有些卤代倍半萜具有抗肿瘤活性。Schmitz 等对其提取物具有肿瘤抑制活性的海兔（*Aplysia dectylomela*）进行研究，从中分离出在体外具有中度肿瘤抑制活性的卤代倍半萜醇（deodactol）。此外，对海兔中大分子化合物的研究也比较多，如发现海兔中存在着一种抗癌蛋白质（Aplysianin），它具有高

度选择的与自身防护机制有关的毒性。又如，从杂斑海兔（*Aplysiajuliana*）中分离出一种新的糖蛋白，具有抗菌及抗肿瘤活性。

Pettit 等经过 15 年的研究，从海兔 *Dolabella auricularia* 分离提取出一类分子量为 784，含有 4 种独特氨基酸连接的线形多肽（dolavaline-valine-dolaisoleuine-dolaproine-dolaphenine），发现其具有独特的抗肿瘤活性，命名为 Dolastatin 10，该化合物能够抑制有丝分裂中微管的聚集和诱导肿瘤细胞的凋亡，在鼠 P388 白血病淋巴细胞株上显现的细胞毒性作用和生长抑制作用是常用白血病化疗药物的 20~50 倍，毒副作用轻，无心血管副反应出现。因此引起美国国立癌症研究所的关注。目前 I、II 期临床研究已结束，Dolastatin 10 显示非常好的疗效：6.5 μg/kg 对 P388 和 L1210 的 T/C 分别为 155%和 135%；11.1 μg/kg 对 B16 黑色素瘤的 T/C 为 238%，40%达到治愈；26 μg/kg 对 LOX 人黑色素瘤的 T/C 为 301%，67%治愈；13 μg/kg 对 M5076 子宫瘤的 T/C 为 166%；40 μg/kg 对人子宫瘤 OVCAR-3 的 T/C 为 300%。

由 Dolastatin 变构而成的衍生物已有三十余种，大部分显示出高效价的抗肿瘤活性，另有一些衍生物也显示出抗真菌活性。其中 Cemadotin（LU103793，$T_{ZT-1027}$，海兔毒素 15 的衍生物）24 h 内诱导白血病及体内多种肿瘤细胞的凋亡，对抑制动物体内的人类移植肿瘤的生长表现良好，作为一种前景很好的化疗药

物，在欧洲已进入 II 期临床研究。Auristatin PE 显现出较海兔毒素效价更高的抗肿瘤活性，且与鞘海膜素 1（bryostatin 1）合用能更好的抑制肿瘤细胞的生长，该衍生物在日本已经进入临床 I 期抗肿瘤研究。

我国拥有丰富的海兔资源，但对海兔及其毒素的研究尚属探索阶段。目前着手进行的研究主要是“海兔毒素及其应用技术开发”与“蓝斑背肛海兔活性成分研究”。前者是由浙江海洋学院王惠君教授负责，被列为浙江省科技厅省级科研项目；后者由第二军医大学长征医院药学部林厚文教授负责的国家自然科学基金资助项目（30000219）。研究结果表明，从蓝斑背肛海兔中分离出部分具有抗癌活性成分，其抗肿瘤活性明显优于现有抗肿瘤药物，有望成为具有开发前景的抗肿瘤药物先导化合物。

还有许多异构物正在对其结构与活性的关系进行深入的研究，可以期待从海兔中提取出结构新颖、疗效更高而毒性低的新型抗肿瘤化疗药物。

第八章　棘皮动物毒素与棘皮动物致伤

第一节　概述

棘皮动物门（Echinodermata）是无脊椎动物中进化地位很高的后口动物，皮肤表面通常有保护性的突出棘，体形多种多样，

成体为辐射对称，幼体两侧对称，发育经过复杂的变态。动物的整个体表都覆盖着纤毛上皮，其下是中胚层形成的内骨胳。有与消化道分离的真体腔，口从胚孔的相对端发生，没有形成头部，也无排泄器官。后成体腔很发达，体腔的一部分形成棘皮动物特有的水管系统，这个系统既用于呼吸又用于运动。

棘皮动物门现存的有五个纲：海星纲（Asteroidea）或海星；海胆纲（Echinoidea）或海胆；海参纲（Holothuroidea）或海参；海百合纲（Crinoidea）或海百合和海羊齿；海蛇尾纲（Ophiuroidea）或海蛇尾。各纲动物体形态变化很大，但主要器官的基本构造十分相似，全部生活于海中，多营少活动的底栖生活或固着生活。全球棘皮动物有 6000 多种，大约有 80 种具有毒腺和毒液，我国沿海 500 多种，有毒的 20 多种。主要代表有：

1. 海星（Starfish）：海星体为星形或五角形，体表有皮鳃、棘刺及棘钳。各腕腹面中央有带状沟，内有 2~4 列具有吸盘的管足，肛门在反口面正中，其旁有筛板。海星有腺体分泌毒素，可通过摄食而中毒或与其体表接触而引起皮炎。海星毒液多数类似于溶血性皂甙样化合物，低剂量即可显示毒性。长棘海星（Acanthaster planci）分布于印度-太平洋，从波里尼西亚到红海。多棘海盘车（Asterias amurensis）生活于我国的勃海和黄海。

2. 海胆（Sea urchins）：海胆具有尖锐叉棘毒液器官，由于叉棘螫刺或食入其生殖腺而引起中毒性损伤。据报道，全球有

30 多种海胆具有各种毒性。白棘三列海胆（Tripneustes grabella）的球状叉棘中含有高毒性的蛋白质毒素。海胆（Paracentrotus lividus） 广泛分布于大西洋欧洲沿海，从爱尔兰到西非，亚速尔群岛、马德拉岛，其生殖腺毒素可引起动物中毒甚至死亡。刺冠海胆（Diadema settsum）广泛分布于印度-太平洋海域，从波里尼西亚到东非、中国、日本、小笠原群岛。

3. 海参（Sea cucumbers）：全球海参约 1100 余种，其中至少有 30 多种具有毒性,在世界各海洋及我国沿海均有广泛分布。从阿氏辐肛参（Actinopyga agassizi）的居维叶氏器和白斑海参（H. leucospilota）体壁分别分离获得海参毒素 A. B（Holothurin A. B），具有很高毒性和抗肿瘤活性。从日本刺参（Stichopus japonicus）分离出一种皂甙毒素，被定名为“全参毒素”（Holotoxin）。

4. 海蛇尾（Ophiocomina nigra）：主要分布在我国南海，栖息于岩礁间，虽然种类很多，但有毒的仅报道过环棘鞭蛇尾（Ophiomastix annulosa），其毒性成分不清，但环棘刺伤人体后可引起麻痹。一般的海蛇尾体内有硫酸化多糖成分，有抗凝血作用。

表 8-0-1 已报道的有毒棘皮动物

有毒棘皮动物	拉丁名
海星：	
长棘海星	*Acanthaster planci*
日本滑海盘车	*Aphelasterias japonica*
多棘海盘车	*Asterias amurensis*
海盘车	*Asterias forbesi*
海盘车	*Asterias rubens*
海燕	*Asterina pectinifera*
帚状械海星	*Astropecten scoparius*
尖棘筛海盘车	*Coscinasterias acutispina*
棘海星	*Echinaster seppositus*
鸡爪海星	*Henricia sanguinolettta*
沙海星	*Luidia quinaria*
海星	*Marthasterias Asterias glacialis*
海星	*Patiria miniata*

海星	*Pisaster brevispinus*
海星	*Pisaster ochraceous*
海星	*Pycnopodia helianthoides*
太阳海星	*Solaster papposus*
海胆：	
软海胆	*Araeosona thetidis*
海胆	*Arbacia lixula*
饭岛囊海胆	*Asthenosoma ijimai*
花棘囊海胆	*Asthenosoma varium*
海胆	*Centrostephantus rodgersi*
冠海胆	*Diadema antillarum*
冠海胆	*Diadema paucispinum*
刺冠海胆	*Diadema setosum*
杯刺棘海胆	*Echinothrix calamaris*
冠刺棘海胆	*Echinothrix diadema*
海胆	*Echinus acutus*
海胆	*Echinus esculentus*
海胆	*Echinus melo*
石笔海胆	*Heterocentrotus mammillatus*

海胆	*Lytechinus variegatus*
海胆	*Paracentrotus lividus*
海胆	*Phormosoma bursarium*
海胆	*Psammechinus miliaris*
海胆	*Psammechtnus microtuberculatus*
杂色角孔海胆	*Salmacis sphaeroides*
海胆	*Spatangus purpureus*
海胆	*Sphaerechinus granularis*
球海胆	*Strongylocentrotus drobachiensis*
毒海胆	*Toxopneustes elegans*
喇叭毒海胆	*Toxopneustes pileolus*
白棘三列海胆	*Tripneustes gratilla*
三列海胆	*Tripneustes ventricosus*
海参：	
阿氏辐肛参	*Actinopyga agassizi*
辐肛参	*Actinopyga lecanora*
辐肛参	*Actinopyga lubrica*
辐肛参	*Actinopyga nobilis*

非洲异瓜参	*Afrocucumis africana*
白尼参	*Bohadschia bivittata*
凯氏白尼参	*Bohadschia koellikeri*
刺瓜参	*Cucumaria chinata*
刺瓜参	*Cucumaria echinata*
日本瓜参	*Cucumaria japonica*
真锚参	*Euapta lappa*
灰怪参	*Holodeima grisea*
海参	*Holothuria argus*
黑海参	*Holothuria atra*
海参	*Holothuria axiologa*
海参	*Holothuria bivittata*
海参	*Holothuria forskali*
丑海参	*Holothuria impatiens*
米氏海参	*Holothuria moebi*
黄海参	*Holothuria monocaria*
虎纹海参	*Holothuria pervicax*
海参	*Holothuria poli*
糙海参	*Holothuria scabra*
海参	*Holothuria tubulosa*
荡皮海参	*Holothuria vagabunda*
钮细锚海参	*Leptosynapta ooplaz*

海棒槌	*Paracaudina chilensis ransonneti*
海参	*Parastichopus nigripunctatus*
五角参	*Pentacta australis*
紫轮海参	*Polycheira rufescens*
刺参	*Stichopus badinotus*
绿刺参	*Stichopus chloronotus*
刺参	*Stichopus japonicus*
花刺参	*Stichopus variegatus*
梅花参	*Thelenota ananas*
海蛇尾:	
海蛇尾	*Ophiocomina nigra*
环棘鞭蛇尾	*Ophiomastix annulosa*

我国棘皮动物资源丰富，有药用开发价值的种类丰富。近年来对棘皮动物活性成分的研究也越来越多，主要集中于海参纲（Holothuroidea）、海星纲（Asteroidea）和海胆纲（Echinoidea），已分离提取到皂苷、多糖、蛋白、脂肪酸等多种成分，各成分的药效及保健功能也正不断被揭示出来。海参纲和海胆纲的一些种类自古即为滋补佳品，常被用来预防和治疗一些疾病。海星基本无食用价值，但其体内含有多种具抗菌、抗

肿瘤、降压的活性物质。充分利用棘皮动物的各个部位进行化学提取和药理及其作用机制研究,对开发具有抗肿瘤、心血管疾病、免疫调节功能的新药、保健品及充分利用海洋资源均具重要意义。

第二节　海星类动物致伤

一、形态特征、生活习性与种类分布

海星（Starfish）呈五角形或扁平星状，分为腕和盘部，但界限多不明显，有 5 个或多个外展肢体，肢体下附有消化腺，口器长在底盘,扩缩功能极强,有时可吞食较大猎物而扩胀到体外。体表有许多棘、疣、颗粒和叉棘，叉棘表皮含有许多腺细胞，海星毒素就是由腺细胞产生的。

海星多栖居海底、沙和沙底层、岩礁、珊瑚礁内，故易与人接触。属于杂食性动物,食用其他小棘皮动物、软体动物和蠕虫,甚至吞食一些有毒的贝壳类动物。生物学家认为可能是这种食性而使其具有毒性。

海星的种类很多，已知有毒海星在我国分布约有 10 种，其中以长棘海星、多棘海盘车、日本滑海盘车及海燕等较常见。

我国常见的 4 种有毒海星主要分布在：

1) 长棘海星（*Acanthaster planci*）

分布：西沙群岛和海南岛南部。

2) 多棘海盘车（*Asterias amurensis*）

分布：旅大小长山岛和山东烟台，国外多见于日本沿海。

3) 日本滑海盘车（*Aphelasterias japonica*）

分布：渤海海峡，黄海北部的习见种。国外多见于日本沿海。

4) 海燕（*Asterina pectinifera*）

分布：黄渤海沿岸的习见种，国外多见于日本沿海。

5) 海蝠（*Patiria pectinifera*）和轮海星（*Crossaster Papposus*）等。

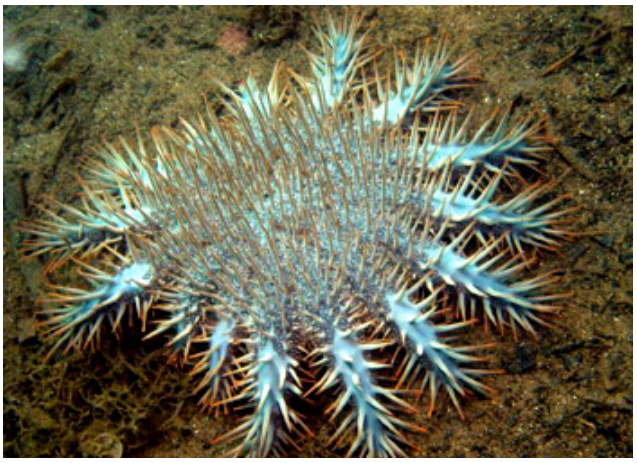


图 8-1-1 长棘海星

（*Acanthaster planci*）

二、毒器、毒素与中毒症状

（一）毒器与毒素

海星的毒器长在背部棘面，长短不一，长的可在 6 cm 以上。

海星叉棘表皮中的腺细胞产生海星毒素，可刺伤或经由管足蜇伤人体造成中毒。

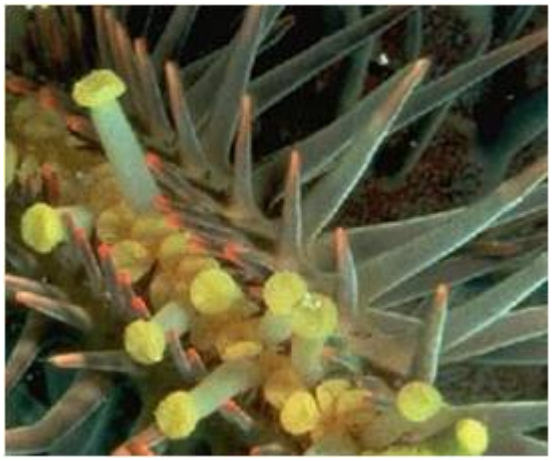


图 8-1-2 长棘海星管足



图 8-1-3 长棘海星棘刺

我国常见的 4 种海星，它们分泌一种皂甙样的海星毒素，有很强的溶血性，溶于水及含水的乙醇，但不溶于脂肪性溶剂，可使细胞表现发生改变，破坏细胞膜和组织的完整性。也有报道海星具有以类固醇核、多酸苷侧链和半酯化硫酸盐残基为基础的毒素。

表 8-1-1　海星类的毒性成分与作用

名　　称	成　分	作　用
长棘海星（*Acanthaster planci*）	未知 海星皂甙	细胞毒，催吐
长棘海盘车（*Asterias amurensis*）	多肽 水溶性，可透析的耐热物质	有毒性，溶血、催吐卵子释放
海盘车（*Asterias*	多肽	有毒性

forbesi）	低分子量的水溶性级分	卵子释放 卵子成熟
	皂角甙类	有毒性、溶
	水溶性不耐热物质	血 有毒性
红海盘车（*Asterias rubens*）	水溶性级分	亲肌肉、神经
	海星皂甙类	
海燕（*Asterias pectinifera*）	海星皂甙类	有毒性，溶
	海星皂甙类	血、催吐
帚状槭海星（*Astropecten scoparius*）	氨基多糖	有毒性
	水溶性不耐热物质	有毒性 亲神经
长棘筛海盘车（*Coscnasterias acutispina*）	水溶性不耐热物质	有毒性 有毒性
	河豚毒素	神经毒
海星（*Dermasterias imbricata*）	多肽	卵子释放
	配子排放抑制素	卵子保留 有毒性，溶
鸡爪海星（*Henricia sanguinolenta*）	皂角甙类	血
海星（*Marthasterias sanguinolenta*）	细胞毒	
	皂角甙类	有毒性、溶
多棘槭海星	水溶性级分	血

（ *Astropecten polyacanthus*）	可溶于水与二甲亚砜，可透析级分	亲神经
海星（*Patira miniata*）		亲神经
	类胰岛素物质	降血糖
	皂角甙类	有毒性、溶血
	水溶性级分	
海 星 （ *Pisaster brevispinus*）	皂角甙类	亲神经
		有毒性、溶血
海 星 （ *Pisaster giganteus*）		
海 星 （ *Pisaster ochraceus*）		
海 星 （ *Pycnopodia helianthoide*）s		

有人从 1960 年起即对长棘海星（*Acanthaster planci*）、多棘海盘车（*Asterias amurensis*）、红海盘车（*A. runens*）、细马海盘车（*Marthasteria glacialis*）的海星毒素的化学结构进行研究。结果表明，其毒素为灯固醇配糖物，典型的配基见下图。

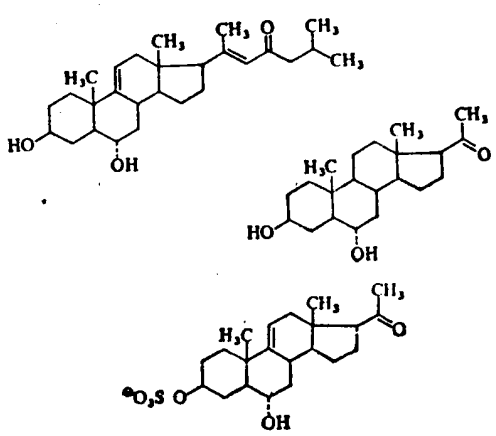


图 8-1-4　海星毒素类固醇配糖物的配基

（二）中毒症状

海星致伤主要是局部损伤，全身症状较轻，很少有严重后果。海星的叉棘及其体表的粘液与人皮肤接触后可造成接触性皮炎，一些有毒海星可造成瘙痒性皮疹。局部刺伤后可发生剧痛、红肿麻木，继发感染时，形成难愈的溃疡。严重中毒时，可有肌肉抽搐，运动失调。若有全身继发感染，可造成不良后果。长棘海星的棘刺入皮肤时，毒性成分可引起皮肤剧痛伴有红肿，并可长时间呕吐。

三、预防、诊断与治疗

（一）预防

捕捞海星时应避免直接接触，处理标本时要戴手套以防刺伤。

（二）诊断

根据病史和临床表现诊断。

（三）治疗

被海星刺伤后，应局部冲洗去除毒液，或用 35%酒精浸泡患

处；必要时可用局麻药或吗啡等镇痛；注意防治感染，对症治疗。

四、研究利用

近20年来，国内外对海星的活性成分、生理、药理等方面的研究非常活跃，已相继分离出皂苷、甾醇、蒽醌、生物碱、脂类、多糖、氨基酸和多肽、胶原蛋白等多种物质。海星的提取物及其提纯的化合物药理活性多样，包括对正常细胞和肿瘤细胞的外细胞毒性及抗菌、抗病毒、溶血、降压和抗炎等活性。

(一) 皂苷类

动物界所含的皂甙只存在于海洋中的棘皮动物门。海星的所有组织中含有皂甙，其胃中皂甙含量远高于其他组织；体壁、生殖腺和幽门盲囊中皂甙含量相近。海星皂苷对无脊椎动物及部分脊椎动物有广泛的毒性，可能作为一种捕食的武器，同时可用以抵抗细菌真菌感染、海洋污损物或贝类的附着寄生。

迄今为止，已分离获得约400种海星皂苷，均属于甾体皂甙，按照结构特点可分为3种结构类型，即硫酸酯甾体皂甙、环状甾体皂甙和多羟基甾体皂甙。早在1960年研究人员就认识到海星的毒性是由类似植物皂苷的物质引起的，但直到1978年才成功分离出第一个海星皂苷thornastetoside A，并鉴定出其结构。Riccio等于20世纪80年代从不同种海星（如*Linckia laevigata, Halityle regularis, Pisaster*等）内分离鉴定出几十种皂苷类物质。此后涌现出大量对海星皂苷功能方面的研

究，从赤海星（*Certonardoa semiregularis*）中活性部位逐步跟踪分离出 14 个新多羟基甾体皂苷，大多对卵巢癌、皮肤癌、结肠癌等细胞系具中等至显著细胞毒活性；Tang 等用活性追踪方法由海星 *Culcita novaeguineae* 体内分离纯化出的 3 个已知皂苷及同时分离出的新的 sulfated steroidal glycoside（asterosaponin）均可使 Pyricularia oryzae 菌丝体发生形态学改变，并对癌细胞株 K-562 和 BEL-7402 有中等细胞毒活性。唐海峰、易杨华、张淑瑜、孙鹏对采自中国南海三亚海域的面包海星分离鉴定了 12 个海星皂甙，其中 7 个为新化合物，并具有抗肿瘤和溶血等生物活性。

1. 抗菌作用：

从多棘海盘车中提取的海星皂甙化合物，对金黄色葡萄球菌和蜡样芽孢杆菌的生长有较好的抑制作用，最低抑菌浓度分别是 10mg/mL、12.5mg/mL；对真菌的抗菌效果表明：海星皂甙对黑曲霉的生长有显著的抑制作用。

2. 调节生殖发育作用：

多棘海盘车中的皂甙具有抑制排卵的作用。

3. 抗病毒及抗真菌作用：

从海燕中获得的几种皂甙，能抑制在雏鸡胚胎中培养的流感病毒的增殖。海星皂甙对狂犬病毒（SHV-1）有抑制作用，其中多羟基皂甙效果最强，且有抗真菌活性，在 0.2mg/mL 的浓度下，海星皂甙对革兰氏阳性菌 S.aureus 有抗菌活性。

4. 抗溃疡作用：

从罗氏海盘车取得的总皂甙，对大白鼠急性实验性胃溃疡，无论是应激性还是幽门结扎性均有较明显的作用。以海星为主的成药（海洋胃药）对胃溃疡、十二指肠溃疡、胃酸过多均具有一定的疗效。

5. 抗肿瘤作用：

海星皂甙在 0.1mg/mL 的浓度下具有明显的细胞毒性。其中，环状甾体皂甙在 0.001mg/mL 浓度下就显示出细胞毒性。另外，海星皂甙物质对组织培养的人口腔癌（KB）细胞系有细胞毒性作用。从海星中提取的甾体皂甙已被用作一种新的抗癌药物，以抑制癌细胞的增殖。在 0.5mg/mL 浓度下，海星皂甙能够抑制组织培养的人体淋巴细胞和鼠 T-淋巴细胞的生长，其中人体淋巴细胞比鼠 T-淋巴细胞对皂甙敏感。

6. 降压作用：

从多棘海盘车中分离出的皂甙具有降压作用，为寻找降压药物提供了一种新途径。

(二) 甾醇类

从多棘海盘车分离的海星甾醇主要由胆甾醇组成，胆甾醇具有降低血清和肝脏胆固醇水平的作用。此外，在 0.5mg/mL 浓度下，海星的甾醇还能抑制人淋巴细胞生长，其中多羟基甾醇抑制作用最明显；0.2mg/mL 的甾醇对革兰杨氏性菌 S. aureus 有抗菌活性。甾醇还有明显的细胞毒性和较弱的抗病毒活性。另外，

从中国南海产的海星中分离获得的化合物（3β-羟基雄甾 5-稀-17-酮）具有增强记忆及抗氧化等药理作用。从多棘海盘车提取分离,并经结构修饰所获得的化合物海星甾醇 CO1 对多个室性和房性心律失常实验模型的保护作用提示,CO1 具有广泛的抗心律失常作用。

(三) 生物碱

生物碱是含负氧化态氮原子的存在于生物有机体中的环状化合物，主要分布于植物界，在动物中发现的生物碱极少。1986 年，从海星 *D. imbricataz* 中分离得到一种结构独特的苯基四氢异喹啉生物碱类化合物。1995 年，在 *Fromia monillis* 和 *Celerina heffernani* 两种海星中发现了 5 种五轮列胍生物碱类分子，分别命名为 Ptilomycalin A、Crambesiadin 800、Fromiamycalin 4、Celetomycalin 和 Compound 5。这 5 种化合物的主要结构骨架是五轮列胍的亚精胺或羟亚精胺残基上连接了一个线性的 w-羟基脂肪酸，它们对被 HIV-1 感染的 CEM4 细胞有很强的细胞毒性。前 3 种的浓度为 0.11mg/mL、第 4 种的浓度为 0.32mg/mL 时具有明显的细胞毒性,而化合物五的细胞毒性较弱，在浓度为 2.7mg/mL 时才有细胞毒性。此外，这 5 种化合物的抗病毒抗真菌活性也非常显著。

(四) 氨基酸和多肽

多棘海盘车幽门盲囊和生殖腺中的游离氨基酸含量相对高于体壁中的含量。在所有组织中，甘氨酸是主要游离氨基酸。从海

星中还分离出各种活性多肽。从海星辅神经中提取出一种分子量小于 5000 的多肽，具有 10～15 个氨基酸残基，能够调节卵细胞和精细胞的排放。

(五) 多糖类

海星体壁中含有一种酸性粘多糖，首次是从陶氏太阳海星中提取分离的。与从哺乳动物结缔组织中分离出的粘性多糖比较，除含有氨基已糖、已糖醛酸基外，还含有岩藻糖。研究表明，海星酸性粘多糖具有抗凝血、降低血清胆固醇、抑制红细胞凝聚作用。另外从海星的提取物中获得一种多糖（NRP-1），具有抗癌活性。

(六) 脂类

从多棘海盘车中获得了 6 种脑苷酯和 2 种神经节苷脂分子类型（GAA-6 和 GAA-7）。在海燕中得到 GP-2，发现此分子可提高体外培养的神经节细胞的存活率；GAA-7 是主要类型，能抑制鼠成神经细胞瘤细胞的生长；而 GAA-6 与哺乳动物的脑神经节苷脂 GM3 相似。另外，还有 6 种脑苷脂。

海星生殖腺中含有 2 种不饱和脂肪酸，二十碳五烯酸（EPA）和 DHA 分别为总脂肪酸的 11.14％和 6.25％。鉴于 EPA 和 DHA 有降血脂、抗血栓、抑制血小板聚集、防治动脉硬化、阻止胆固醇在动脉壁上沉积等作用，降血压、提高生物膜液态性、抗肿瘤、抗炎等生物活性，因此，可用于医药和保健食品。

(七) 胶原蛋白

海星体壁可作为提取明胶的原料，所得海星明胶制品色泽好，可直接食用（作为海参代用品）；又可制成一种淡黄色的透明胶片，是药用胶囊的理想原料；研制出海参明胶代血浆，这是一种胶原蛋白质的降解产物，可参与机体代谢，适用于低血容量休克和手术中失血。胶原蛋白是有效的化妆品原料，具有滋润皮肤、延缓衰老、美容及养发的功能。胶原蛋白作为滋补品，具有抗衰老的作用。胶原蛋白食品有抑制胃酸和胃原酶分泌的作用，减轻胃炎、胃溃疡及十二指肠患者的病痛，促进胃溃疡愈合。食用级胶原蛋白为白色，口感柔和，味道清淡，易消化。经常食用胶原蛋白食品还可强筋壮骨，增强体质。因此，胶原蛋白在食品中的应用越来越广泛，具有很大的开发潜力。

总的说来，海星分布广泛，数量多，利于获得，且排卵量大，易于在实验室培养，因此是很好的实验室研究素材。海星富含蛋白,将其作为新的海洋蛋白源用于食品和功能性食品的研究引起了关注，如研制出海星明胶代血浆、海星黄等产品。更重要的是海星含有大量的活性物质，有些物质具有潜在的药用价值。最近对海星的报道日见增多,尤其是海星的细胞毒性具有抗肿瘤的活性，为寻找新的抗癌药物提供了参考。

第三节　海胆类动物致伤

一、形态特征、生活习性与种类分布

海胆（Sea urchins）呈球形、心形或盘状。有石灰质壳，壳由规则排列的石灰质板组成，壳上有许多能动的棘，大部分海胆的棘具有倒钩，可增加机械性损伤。

海胆成群生活，生长在岩礁下、石缝中和珊瑚礁内，有的潜伏在泥沙内，移动缓慢，对渔民和潜水作业、从事水中生产人员构成威胁。

海胆在世界各个海域中广泛分布，以印度洋和西太平洋种类最多，垂直分布从潮间带至水深 5000 米的深海。全球约有600~700 种海胆，我国约有 100 多种，包括 8 目、27 科、69 属，主要分布在南海，东海次之，黄渤海也有少量分布。全球已知的有毒海胆有 28 种，在我国常见的有刺冠海胆、环刺棘海胆等 8 种，其分布为：

1) 刺冠海胆（*Diadema settsum*）

分布：西沙群岛、海南岛和广东、广西沿海。

2) 环刺棘海胆（*Echinothrix diadema*）

分布：西沙群岛、海南岛的常见种。

3) 嗽叭毒棘海胆（*Toxponeustes pileolus*）

分布：西沙群岛、海南岛的常见种。

4) 白棘三列海胆（*Tripneustes grabella*）

分布：台湾、西沙群岛、海南岛的常见种。

5) 马粪海胆（*Hemicentrotus pulcherrimus*）

分布：黄海、渤海和东海，最南可达福建平潭岛。

6) 石笔海胆（*Heterocentrotus mammillatus*）

分布：西沙群岛，海南岛珊瑚礁的常见种。

7) 饭岛囊海胆（*Asthenosomai jimai*）

分布：南海。



图 8-2-1 刺冠海胆（*Diadema settsum*）

二、毒器、毒素与中毒症状

（一）毒器与毒素

海胆致伤中毒可经由棘刺伤或摄食海胆的生殖腺引起。在海胆中有两种产生毒素的器官：叉棘（Pedicellariae）和刺

（Spine）。在繁殖季节吃海胆的生殖腺和卵巢也会引起中毒，因为海胆毒素在生殖腺中产生，包括生殖腺毒素与叉棘毒素，二者可溶于水和盐水溶液。

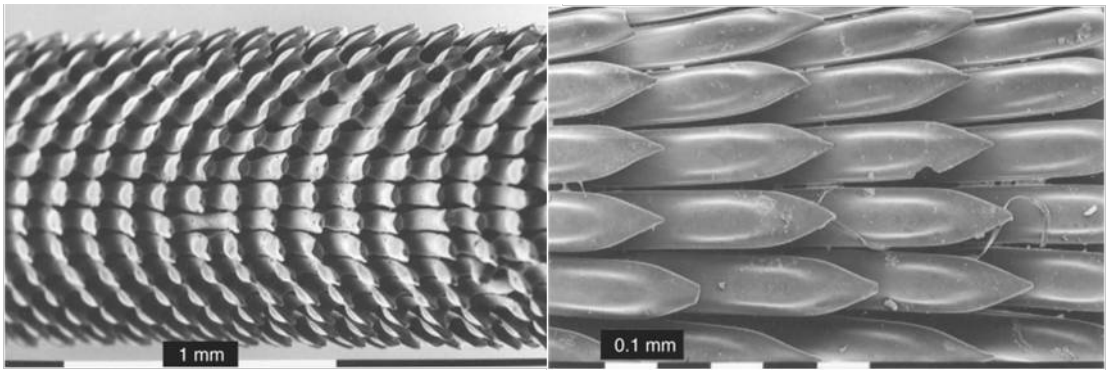


图 8-2-2 海胆棘刺扫描电镜

海胆壳上一般长有许多刺，在刺之间的硬壳上长着三瓣的蒂状物，这些蒂状物被认为是有毒海胆的毒腺。海胆毒腺器官可分为两种，一种是在棘刺上，另一种就是上述蒂状物。大部分海胆棘刺硬而钝，根部附有肌肉组织，在海胆的运动中起辅助作用，这类棘刺一般少毒腺。而部分种属，如柔海胆科（Echinothuridae）和冠海胆科（Diadematidae），有长而细、末端尖而且中空的棘刺，它们可深刺入肌体，但也易折断留在体内，引起疼痛。临床上认为这类刺是有毒的，不过得到确切证实的少，只有 Echinothuridae 科的 *Phormosoma bursarium* 和 *Araesoma thetidis*，它们的刺器官被证实含有毒腺。蒂状物较刺器官小而且精细，分布于刺之间，形态略高起于表面，有几个

瓣片组成，皮下都带有毒腺。主要功能是防御和捕食，当猎物游至蒂状物附近时，就可能立即被捕获，蒂状物将猎物抓得很紧直至猎物不挣扎时才松开。

对海胆蒂状物的毒理学作用曾有过一些研究报道。有毒海胆的蒂状物体积大而数量少的毒性较小，反之则毒性较大。小海蜗被海胆（*Sphaerechinu granulanis*）蒂状物螫刺后，立即圈曲成团，从附着物上跌落下来。这种海胆蒂状物螫刺章鱼，章鱼则出现被电击一样的反应。美洲鳗脊髓被螫刺可导致立即死亡。蛙坐骨神经标本被螫刺后，神经传导只能再持续很短时间，很快完全丧失传导能力。海胆蒂状物可从活体上取下而仍保持很长时间的活力。*Paracentrotus lividus*，*Arbacia lixula*，*sphaerechinus granularis*和*Spatangrus purpurens*的蒂状物被取下，浸到海水中，而后将海水注人一些动物体内，如海蟹、海参、海星、鱼、家兔、蛙和蜥蜴，都可造成不同程度的麻痹，增大剂量可造成死亡。蟹、蜥蜴、鱼在毒素浓度增加20倍时死亡，家兔在增加40倍时死亡。只有蛙不出现死亡，故认为蛙有一定的天然抗毒性。海胆蒂状物中的毒素有很强的热稳定性，100℃煮沸15min仍不能破坏其毒力。将*S.granalaris*毒素少量、多次逐步增加毒素浓度免疫家兔时，家兔的抗毒能力增强，可抗40倍的蒂状物浸出液。但是，该家兔的血清却不能对抗其他家兔或动物的海胆毒素中毒。对海胆毒素的溶血性也进行了部分研究。研究表明，海胆蒂状物生理盐水浸出液有溶血作用；而海胆

其他部位，如血、脊髓、管状足、外壳及卵巢都不具有溶血性。值得一提的是,海胆蒂状物的生理盐水浸出液本身直接作用不能溶血,只有再加了卵磷脂后才产生溶血现象,这种现象在人、马、猪、牛血都能出现。近些年的一些关于毒素的药理学研究表明海胆毒素具有一定的胆碱能作用，并可促使动物组织释放组胺。

海胆毒素的作用各不相同，有的对动物可引起呼吸困难、肌肉麻痹、抽搐以至死亡；有的对动物的红细胞有溶解作用，并能引起心脏的激活和使肌肉对非直接性刺激不起反应。用海胆的卵巢制备的生殖腺毒素也可使动物产生反射消失,眼球突出,流泪,阵发性和强直性惊厥、小便失禁、呼吸窘迫，肌肉麻痹而死亡。白棘三列海胆（*Tripneustes gratilla*）的球状叉棘毒素是一种不耐热的蛋白质，pH 4.3~10.6 范围内性质稳定，但地45.0~47.5℃就可被灭活,它的毒理作用可释放组胺或产生激肽,对小鼠的 LD_{50} 约为 50μg/kg。

表 8-2-1　　海胆类的毒性成分与作用

名　　称	成　　分	作　　用
海　胆　（*Arbacia punctulata*）	耐热，可透极物质水溶性级分，不耐	呼吸刺激剂有毒性
海 胆 （*Lytechimus variegatus*）	热，可透析未知	有毒性、麻痹有毒性、麻痹
海胆（*Paracentrotus*	未知	有毒性，溶

lividus）	水溶性级分，不耐 血，降血压
喇 叭 毒 海 胆	热，不可透析
（ *Toxopneustes pileolus*）	
白 棘 三 列 海 胆	
（ *Tripneustes gratilla*）	

（二）中毒症状

海胆刺伤后局部剧痛，随之红肿，有烧灼感，伤口呈紫色，1小时后疼痛可减轻；重者伤口继发感染或溃烂，经久不愈。被蒂状物螫伤还可出现放射痛和麻木、软瘫、失声、呼吸窘迫；一般软瘫等症状经过6小时左右可逐渐恢复。还可出现眩晕、心悸、呼吸急促等全身症状，重者手足抽搐，肌肉麻痹。

在海胆繁殖季节（春和夏季），毒性会更强，中毒后也可能出现消化道不适、恶心、呕吐和腹泻，更强的中毒可能出现过敏反应。

被喇叭毒棘海胆（*Toxopneustes pileolus*）的球状叉棘螫刺伤中毒后可出现剧烈疼痛，呼吸困难，头晕，唇、舌、脸麻痹，四肢肌肉松弛，言语困难和面肌失去控制等。疼痛在1小时后消失，但面部麻痹约持续6小时。用该毒素给兔进行肌肉注射，在短时间内注射部位可产生溃疡并引起死亡。



图 8-2-3 海胆刺伤

三、预防、诊断与治疗

（一）预防

捕捞海胆时应避免直接接触，处理标本时要戴手套以防刺伤。

（二）诊断

根据病史和临床表现诊断。

（三）治疗

一旦遭刺伤，应首先用镊子等除去伤口内叉棘，必要时可用手术切开去除；然后用清水彻底冲洗伤口去除毒液。将患处浸入45℃以下热水中可止痛；伤口可用 5%高锰酸钾溶液湿敷，并用0.25%~0.5%普鲁卡因局部封闭。出现肌肉痉挛时，可静注 10%葡萄糖酸钙。

四、研究利用

我国中医药对海胆的应用部位主要是干燥的石灰质骨壳，主要成分为色素、毒素和钙等无机盐，具有多种药用功效。《本草原始》谓其有“治心疼”的作用,《中药志》主载其有“软坚散结、化痰消肿、消瘰疬痰核、积痰不化、胸胁胀痛等症”等的功用。海胆性腺含有丰富的蛋白质、多糖、不饱和脂肪酸、维生素及微量元素等营养成分，具强精、壮阳、益心、强骨、补血等功效。随着研究的深入,已从海胆不同部位分离纯化出多种显示抗肿瘤、抗菌及免疫调节等活性的物质。

(一) 毒素类

白棘三列海胆 *T.gratilla* 的叉棘中存在高毒性蛋白,此毒素可使离体豚鼠回肠持续收缩，导致回肠、心脏、肺等组织释放组胺；灌注豚鼠心脏的冠状循环可产生心搏幅度与速率的改变,也可引起不同程度的心脏阻滞。由 *Lytechinus pictus* 提取出的高分子量蛋白毒素,浸泡食草蟹可致其腿部肌纤维的刺激反应力显著减弱。Mebs 鉴定出 *T.gratilla* 叉棘中毒素蛋白的分子量为 25kDa，对小鼠的半致死浓度为 0.85mg/kg。Nakagawa 等由 *Toxopneustes pileolus* 叉棘中分离出的一分子量为 17.7kDa 的蛋白 Contraction A，可引起豚鼠离体气管平滑肌的收缩，并证实是通过激活磷脂酶 C 而起作用。Takei 等研究发现 *T.pileolus* 叉棘毒素可使鼠腹膜柱状细胞释放组胺，并可引起 Ca^{2+} 浓度的迅速升高。从海胆 T.pileolus 毒素中纯化出一可影响鸡神经细胞

Ca^{2+}动员的蛋白，其分子量约18kDa，N-末端的40个氨基酸序列与 Nakagawa 等鉴定的 Contraction A 基本一致。Takei 与 Nakagawa 由海胆 *T. pileolus* 叉棘中纯化出一凝集素 SUL-I，可在体外诱导树突细胞的成熟和 I 型 T 细胞的分化,有望用于癌症的免疫治疗。

(二) 脂肪酸类

海胆生殖腺中存在种类相当多的多聚不饱和脂肪酸（Polyunsaturated fatty acid，PUFA），计有60余种，主要有二十碳五烯酸（Eicosapentaenoic acid，EPA）、花生四烯酸（Arachidonic acid，AA）、二十二碳六烯酸（Docosahexaenoic acid，DHA）等。研究表明海胆 *Arbacia punctulata* 卵中主要的PUFA为Eicosaenoic acid、AA和EPA；由海胆 *S. intermedius* 分离出的20余种PUFA中AA和EPA分别占总PUFA的21.8%和15.6%。童圣英等对 *S. nudus*、*S. intermedius* 及 *Glyptocidaris crenularis* 性腺中总脂的脂肪酸组成进行了研究，表明这几种海胆含有 60 种以上的脂肪酸，其中二十碳烯酸可占脂肪酸的30%以上。分析海胆 *Anthocidaris crassispina* 性腺中的脂肪酸组成情况，显示 PUFA 占总脂肪酸的 47%，其中 5，8，11，14-eicosatetraenoate（ETA）和EPA约为总脂含量的25%。许多研究表明,饵料类型与养殖区的不同对海胆生殖腺脂肪酸的组成具显著影响，且EPA和DHA含量会随着性腺发育而显著下降，表明其具营养贮存和生殖双重作用。

(三) 色素类

海胆的壳棘色素大多属于以1,4-萘醌(1,4-naphthaquinone)为母体的色素和类胡萝卜素(carotenoids);性腺色素鉴定出结构的已超过 25 种，主要是以胡萝卜素-4-酮（echinenone）和β-胡萝卜素（β-carotene）占主导地位的类胡萝卜素物质，还包括 α-carotene、β-carotene、ε-carotene、lutein、isozeaxanthin、fueoxanthinol 等。1968 年 Moore 等从冠刺棘海胆 *Echinothrix diadema* 中分离得到一萘醌类色素 pyranonaphthazarinc ; Amarowicz 等由海胆 *Strongylocentrotus franciscanus* 壳的二乙醚提取物中分离得到色素 echinochrome A、spinochrome B 和 spinochrome E。已从多种海胆的卵巢、精巢、棘中分离出 20 余种类胡萝卜素，其中 echinenone 和 β-carotene 是含量最高、最普遍存在的两种。许多研究表明色素在生长发育、繁殖和抵抗自由基过程中具重要作用，且色素成分会因饵料、发育阶段和生长环境的不同而异。但因海胆色素含量较少，因此缺乏对其药理学方面的研究。

(四) 其它物质

除以上 3 类物质，还有许多关于海胆蛋白质、多糖等的研究。Karamanos 等从海胆中分离出 2 种糖蛋白，并研究了其生化及免疫活性。从 *S. nudus* 壳中纯化得壳蛋白 SUP-IA（Mr 315kDa），该蛋白对选取的 5 株肿瘤细胞的增殖均具较强抑制作用，且在 0.1~2.0mg/mL 范围内呈现明显的量效依赖关系。从海胆

S. intermedius 肠中分离出的纤维素酶，其分子量为 54kDa，在温度 35℃和 pH6.5 时对羟甲基纤维素的消化力最强。Manouras 等从海胆壳中分离出 2 种酸性多糖，并鉴定了其化学活性。Liu 等从光棘球海胆 *S. nudus* 的卵中分离到一水溶性多糖 SEP，可显著抑制小鼠 S180 实体瘤的生长，并证实 SEP 的抗肿瘤活性可能是通过免疫调节和抗氧化作用实现的。

第四节　海参类动物致伤

一、形态特征、生活习性与种类分布

海参（Sea cucumbers）属棘皮动物门海参纲。其体态呈长圆筒状、腊肠状或蠕虫形。左右略对称，体表常有突出的棘，背部常有疣足和肉刺。口在前端，肛门在后端，常偏向背腹侧。有围口触手，一般分盾状、枝状和羽状，触手的形状和数目是分类的重要依据。

海参喜热带、亚热带海域栖居生息，多生活在岩礁、沙泥、珊瑚礁和珊瑚沙的底部。

据估计，全世界共有海参 1100 余种，其中 30 多个品种具有毒素。我国沿海生长有海参 60 余种，剧毒海参至少有 18 种，以荡皮海参、辐肛参等较常见。

我国沿海常见的有毒海参分布如下：

1) 荡皮海参（*Holothuria vagabunda*）

分布：广东、广西、海南岛和西沙群岛。

2) 辐肛参（*Actinopyga lecanora*）

分布：西沙群岛。

3) 紫轮参（*Polycheira rufescens*）

分布：西沙群岛及广西、广东、福建沿海。

4) 海棒槌（*Paracaudina chilensis vansonneti*）

分布：北方沿海海岸分布很多，福建、广东沿海。

5) 日本刺参（*Stichopus japonicus*）

分布：辽西、河北和山东沿岸浅海。

6) 梅花参（*Thelenota ananas*）

分布：西沙群岛。

7) 黑怪参（*Holodeime atra*）

分布：西沙群岛和海南岛。

8) 黑乳海参（*Holothuria nobilis*）

分布：西沙群岛、海南岛。

9) 绿刺参（*Stichopus chloronotus*）

分布：西沙群岛、海南岛南部。

10) 花刺参（*Stichopus variegatus*）

分布：西沙群岛、海南岛和雷州半岛沿岸。



图 8-3-1 海参（*Bohadschia argus*）

二、毒器、毒素与中毒症状

（一）毒器与毒素

有毒海参体内含有海参毒素。某些海参，如辐肛参、白尼参等，毒素大部分集中在与泄殖腔相连的细管状居维叶氏器（Cuvierian organs）内；另一些海参，如荡皮海参、刺参等，毒素主要浓集于体壁的表面腺中;多数有毒海参的内脏与体液中也存在有海参毒素。当海参受到刺激或侵犯时，居维叶氏器从肛门射出，喷出毒液，或表皮腺分泌出大量粘液状毒液，抵抗侵犯生物的进攻或毒杀捕获微小生物。海参的再生能力很强，在受侵犯危急时，海参身体强力收缩，压迫内脏从肛门或身体的裂口中排出来,发生特殊的“排脏”现象,以后海参内脏可以重新再生。某些海参，如刺参，在排脏时排出的液体也具有毒性。



图 8-3-2 海参居维叶氏器

摄食有毒海参可致食物中毒。因为海参有很高的食用和药用价值,因此人们接触与食用海参的机会较多,早在 1880 年和 1893 年，Cooper 和 Sacille-Kent 报告，几个中国工人吃了澳大利亚海域中的花海参后中毒致死。此后，有毒海参慢慢地引起人们的重视。经过漫长时间的研究,发现不少品种的海参具有毒素成分。大部分食用海参比非食用海参所含的毒素少,而且在海参加工制作过程中大部分毒素已被除掉或破坏,即使有少量海参毒素进入人体内，也可被胃酸水解为无毒产物，因此人们常食用海参而不致发生中毒。但如果遇到有毒海参，且处理不当，食用后可能发生中毒。

海参毒液可引起接触性皮炎。人员除了误食加工不当的有毒海参发生中毒外，还可因为在捕捞、加工鱼产品和其他水中生产作业时接触海参排出的含毒粘液而引起中毒。

自古以来，人们一直认为皂甙类物质仅仅分布于植物界。直

到40年代中期,及Yamanouchi首次从海参毒液中分离出皂甙时,才意识到动物中也存在有皂甙类物质。从阿氏辐肛参和荡皮海参中提取的海参皂甙是人类在动物界发现的第一个皂甙类物质。各种有毒海参所分泌的毒素虽然在结构上各不相同,但本质上都是一类皂甙化合物。它们具有相类似的配糖体-变态的羊毛甾醇,糖部分包括有葡萄糖、木糖和鼠李糖。此外,还可能有硫酸作为酯基连接在单糖上。和其他皂甙类化合物一样,海参毒素最突出的毒理性能就是溶血作用,而且其作用强度比市售的皂角甙强10 倍左右。所以,一般认为海参毒素的溶血作用可能是脊髓动物中毒致死的主要原因。此外,海参毒素还具有细胞毒性和神经肌肉毒性。

海参毒素水解后分离到一种三萜类糖甙,称为“海参毒素甙”。其经验式为 $C_{30}H_{44}O_5$,其熔点为 301℃和$[\alpha]_D$=14.9°,用四硝基甲烷处理形成棕色。经光谱分析,海参毒素甙是一个属于萜烯系的三羟基内酯二烯。海参毒素对小鼠静脉注射的 LD_{50} 约为7.5mg/kg。

海参毒素的化学结构研究近年已有深入的进展,居维叶氏器内的毒和皮肤腺体中的毒素并没有区别,配糖物-阿格里卡(Aglyka)是一个变态的羊毛甾醇基架,其结构见下图。

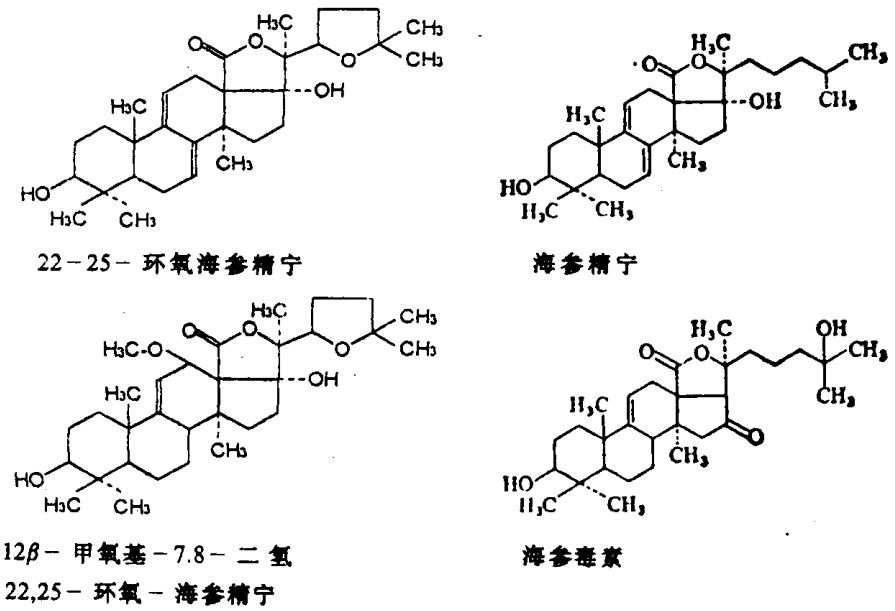


图 8-3-3　海参毒素配糖-羊毛甾醇基架

（二）中毒症状

1. 局部症状：接触海参毒素的局部皮肤、粘膜感觉烧灼样疼痛，红肿，呈炎性反应。如毒素溅入眼睛，可造成失明。
2. 全身症状：毒素吸收进入体内后可引起全身乏力，并有消化系统障碍。较严重者出现四肢软瘫，尿潴留及肠麻痹，膝反射消失，可能出现咯血。中毒极严重者可能致死。

三、预防、诊断与治疗

（一）预防

捕捞海参时，应戴手套和防护眼镜，避免直接接触海参体表粘液。

对加工不当或不充分的海参，要仔细区分有无毒性。可靠的方法是用小块海参喂狗或猫，观察有无毒性反应。

干品海参在食用前必须先煮沸1小时，然后在水中浸泡3天，以减少毒性。

（二）诊断

根据病史和临床表现诊断。海参染毒局部涂水后见起泡反应可明确诊断。

（三）治疗

1. 局部处理：海参染毒者，局部用清水或温的纯酒精涂擦，能减轻症状。眼睛内接触毒液后尽快以清水冲洗，并滴入可卡因眼药水或0.2%~0.5%毒扁豆碱溶液。

2. 全身救治：

1) 误食中毒时间较短者(1~2小时内)，应尽快催吐或洗胃，以减少毒素吸收。

2) 静脉补液，维持水电解质及酸碱平衡，并可促进毒素排泄。

3) 出现肌肉麻痹时，可试用抗胆碱酯酶制剂，如新斯的明或毒扁豆碱注射，以减轻中毒症状。

4) 咯血者，应使用止血药物。

5) 其它对症处理。

四、研究利用

海参纲（Holothuroidea）是棘皮动物门中经济价值最大的一纲。海参是海中之宝，它既是珍贵的滋补营养食品，又是祖国的

名贵传统中药。古代文献记载，海参有“滋阴、补血、健阳、滑躁、调经、养胎、利产”等功用。古人云“海参其性温补，足敌人参”，说明其滋补功力相当于人参。根据民间验方，不同种的海参有不同的治病功力。如刺参、梅花参、二斑白尼参有补肾、治水肿作用；棘辐肛参有延寿益血及治月经病功能；黑乳海参可治月经不调及催乳；黑海参有医治外伤出血、止痛等效果；煮食鲜海参可治肺结核咯血和再生障碍性贫血。还有些偏方认为，海参可治胃及十二肠溃疡、小儿麻疹等病。海参中含有构成比例良好的氨基酸、硫酸软骨素、黏多糖等特殊活性成分，是典型的高蛋白、低脂肪、极低胆固醇、富含矿物质和维生素的优质食品。

(一) 皂苷类：

海参体内含大量三萜皂苷成分，不仅在其防卫和捕食中有重要意义，还具广泛的药理活性，特别是较强的抗肿瘤、抗病毒作用。海参皂苷的苷元有海参烷的基本母核，苷元的 3 位上有羟基取代，与糖结合成苷。

Thron 等首先分离得到的海参皂苷 holothurin A 并进行毒性研究。发现 holothurin A 在低浓度时即可对蛙坐骨神经兴奋性产生阻抑与破坏作用，阻止神经肌纤维的传导。从 *Holothuria vagabunda* 和 *H. 1ubrica* 内分离鉴定出皂苷 holothurin B，随后又从多种海参中分离出 thelothurin A、thelothurin B、echinoside A、bivittoside D、holothurin A 等，并研究了其结构特点与性质。Avilov 等由 *Pentamera calcigera* 中分离到 3

种结构新颖的三萜皂苷 calcigerosides D1、calcigerosides D2 与 calcigerosides E,均进行了结构分析。从海参 *Staurocucumis liouvillei* 体内分离出的 2 个新皂苷 liouvillosides A、liouvillosides B，在低于 10μg/mL 浓度时均可抵抗单纯疱疹病毒的生长；由海参 *Pseudocolochirus violaceus* 提取分离出的一已知和一新的三萜皂苷，对肿瘤细胞 MKN-45、HCT-116 均具显著细胞毒活性；对 *Actinopyga lecanora* 的甲醇提取物进行抗真菌活性追踪，分离出 4 种三萜皂苷，其中皂苷 Sholothurin B 对所检测的 20 种真菌具有强的抗菌作用。

1. 海参皂甙（Holothurins）

在 40 年代中期，Nigrelli 和 Yamanouchi 分别从阿氏辐肛参（*Actinopyga agassizi*）的居维叶氏器和荡皮海参的体壁中分离出一种有毒物质。经研究发现，该物质为三萜甙，水解后可生成三萜甙元、几种单糖和硫酸，此物质成为动物界中分离到的第一个皂甙物质，于是将其命名为海参皂甙。将荡皮海参体壁小片在水中煮沸 15min，过滤，把水溶液蒸发成粘稠液体，加乙醇使浓度达 60~70%。过滤此乙醇溶液，浓缩上清液，加乙醇到 94%浓度，收集形成的白色沉淀，将沉淀再溶解于 94%的热乙醇中，置冷、结晶，重复数次，即可得到白色针状的海参皂甙结晶，含量为海参湿重的 0.06%。阿氏辐肛参则取其居维叶氏器分离提取海参皂甙。每份居维叶氏器用 10 份苯回流提取 4 小时，用水提取两次，水提取物加 2 倍体积的 95%乙醇于室温下放置两天，滤

去析出的物质，将滤液煮沸，加入含胆固醇的乙醇溶液，蒸气浴上搅拌 90 分钟，放置过夜，收集析出的加成物，用 60%乙醇和乙醚充分洗涤以除去多余的胆固醇,然后在 45C 下将加成物溶于吡啶，室温中放置数小时，将此吡啶溶液倒入约 5 倍体积的乙醚中，离心、取沉淀物，用乙醇洗涤，最后用甲醇重结晶几次，便得到海参皂甙结晶。

经深入结构分析，发现海参皂甙有两种不同的结构：海参皂甙 A 和 B，它们结构上的差别主要在含糖部分。

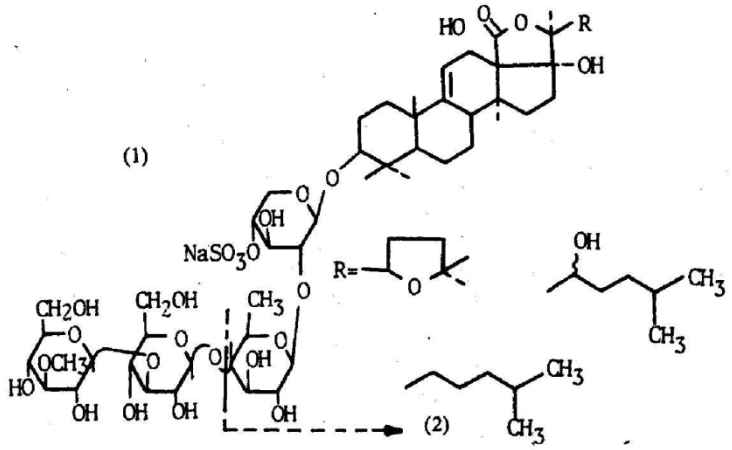


图 8-3-4 海参皂甙的分子结构

（1）海参皂甙 A；（2）海参皂甙 B

海参皂甙对海上和陆上多种动物有毒性，其毒作用主要表现为溶细胞、溶血活性，也具神经肌肉传导阻滞毒性。以荡皮海参粗提液腹腔注射，小鼠与蛙的致死量分别是 0.4mg/10g、3.0mg/10g 体重。给小鼠口服、皮下、静脉内注射，致死量分别为 4.0、0.7、0.0075mg/g 体重，中毒症状是运动失调、反射消

失、最后肌肉完全麻痹。小鼠尸检发现，肺部及肠道全部充血、出血。从辐肛参提取的粗毒素小鼠静脉注射致死量为 0.2mg/只。

实验发现，海参皂甙对家兔红细胞的溶血作用比市售皂角甙强 10 倍，可以认为海参皂甙的溶血作用可能是脊椎动物中毒致死的主要原因。溶细胞作用主要是由于毒素的膜甾醇类物质相互作用引起。通过微量热能测定扫描，发现海参皂甙 A 和人工膜上胆固醇形成复合物，使膜上出现直径为 2.5×10^{-8}cm 的孔道，在每个孔道结构上分别结合有 4 个毒素分子。

阿氏辐肛参粗提取物对实验动物种植肉瘤局部皮下注射，可使肿瘤坏死和体积缩小。以 Krebs-2 腹水瘤在小鼠体内试验发现，在接种瘤细胞 1 天后每隔 1 天腹膜注射 0.1mg 粗海参皂甙毒素 7~10 次，在接种肿瘤后第 10 天测定，小鼠体重增加得较慢，其平均存活时间显著延长。

实验观察到，海参皂甙 A 对去鞘的牛蛙坐骨神经和单神经纤维的动作电位传导有不可逆的阻滞作用。对小鼠膈肌膈神经标本也具同样的阻滞作用。该毒素 1×10^{-4}mol/L 浓度对肌肉有直接挛缩作用，并阻滞直接或间接刺激引起的肌肉颤搐。

2. 白尼参皂甙 （Bohadschiosides）

白尼参是利用居维叶氏器进行自卫防御和捕猎的典型参种，当它被激惹时，居维叶氏器从肛门中突出，喷射出皂甙毒液毒害对方。另外居维叶氏器细管上分泌粘性很强的粘液，能将捕猎对象粘牢逮食。经研究发现白尼参（*Bohadschia bivittata*） 的

居维叶器所排毒液含有 4 种白尼参皂甙：两种主要的皂甙 Bohadschioside A 和 A_1；两种次要的皂甙 Bohadschioside B 和 B_1。白尼参皂甙具有海参皂甙相似的毒理作用，其 A 和 A_1 的细胞毒作用和对肿瘤细胞的抑杀作用略强于海参皂甙。

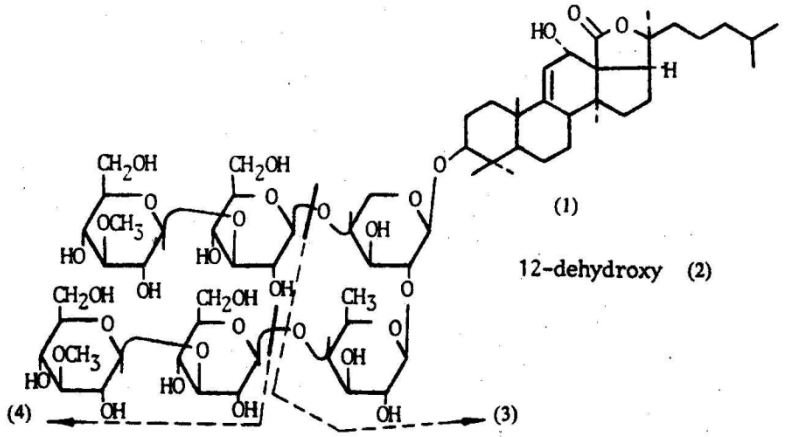


图 8-3-5 白尼参皂甙的分子结构

（1）白尼参皂甙 A；（2）白尼参皂甙 A_1；（3）白尼参皂甙 B；（4）白尼皂甙 B_1

3. 刺参皂甙（Stichoposides）

刺参科海参具有明显的特征，其体表遍布棘皮，在它们圆筒形身体的背面，有 4~6 行大小不等、形态不规则的园锥形肉刺。在身体的腹面则有 3 纵行密集的肉足。它们没有居维叶氏器，只从表皮腺中分泌出具毒皂甙。从刺参（*Stidiopus japonicus*）、花刺参（*S. vaviegatus*）、绿刺参（*S. chloronotus*）及梅花参（*Thelenota ananas*）中能提取二类有毒皂甙：刺参皂甙

（Stichoposides）和梅花参皂甙（Thelenotosides）。根据深入结构分析，发现刺参皂甙具有 8 种不同的结构，梅花参皂甙具有 2 种不同的结构。下图显示了这两类皂甙的基本结构骨架，当 R_1、R_2 处连接上不同烃基或烃羟基时便形成一种新的皂甙结构。这些皂甙的毒性强度与结构上单糖组成的糖链有关，含异鼠李糖（6-脱氧葡萄糖）的糖甙活性强于其他糖甙活性。

刺参皂甙具有中等强度的细胞毒和溶血作用。粗制的刺参皂甙溶液能抑制肉瘤 180 和 Krebs-α 腹水瘤的生长。刺参皂甙还能阻断神经传导，而且一旦阻断很难恢复。如使用抗胆碱酯酶药物，例如毒扁豆碱等，可对这种不可逆的损伤起保护作用。此外，刺参皂甙有较强的抗真菌活性。

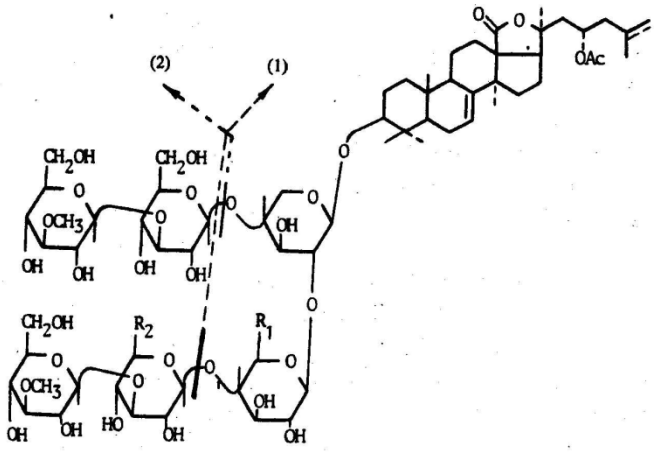


图 8-3-6 刺参皂甙（1）和梅花参皂甙（2）的分子结构骨架

4. 全参毒素（Holotoxin）

刺参 *Stichopus japonicus* 的毒液中又分离提取到另一类毒

素，由于其结构和生物活 性的特殊性，被专门命名为全参毒素（Holotoxin），以便把它和刺参科中多数刺参中提取 到的刺参皂甙及梅花参皂甙区别开来。全参毒甙主要存在于刺参的体壁和内脏体液中， 提取方法包栝有甲醇初提、用苯脱脂和乙醇结晶等三个步骤，得到的全参毒素分 A、B 两 种，具体结构见下图。它们在结构上与其他刺参皂甙的不同主要表现在配糖体部分,生物活性方面的特点表现为具有明显的抗真菌作用。当浓度在 2.78~16.7μg/mL 时，全参毒武在试管中有很强的抗发癣菌 Trichophyton asteroides、白色念珠菌 Candida albicans 和其他真菌的抗真菌活性。可望将全参毒素改造成为治疗皮肤真菌病的药物。其他方面的生物活性，例如溶血、细胞毒作用等与刺参皂甙相似。

动物实验发现，全参毒素的毒性较强，能引起多种实验动物中毒。但是食用该种刺参时，一般不易引起中毒。特别在日本，刺参往往是生吃的，也很少发生中毒。究其原因，可能为刺参在加工制作过程中，通常先煮沸 1 小时，然后水中过夜，这样加工可将大部分毒素破坏或去除。即使还遗留有一小部分毒素，它们也会在食后被消化酶分解破坏。另外，海参自身细胞对毒素细胞毒作用的稳定性与耐受性，也是一个耐人寻味的问题。经研究发现，海参体内脂质部分游离固醇的水平很低，细胞膜中还有一种特殊固醇，可将毒素对自身细胞的毒性作用降低到最低限度。

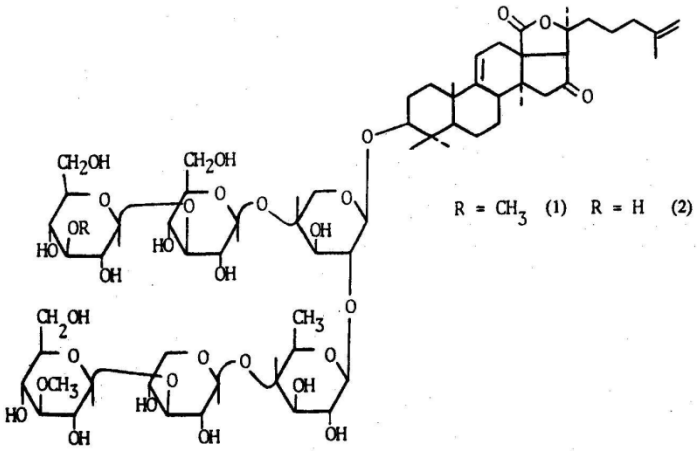


图 8-3-7 全参皂甙的分子结构

（1）全参皂甙 A；（2）全参皂甙 B

5. 其他皂甙毒素

海参类动物主要包括楯手目和枝手目。上述所有海参均属楯手目，而枝手目又是一大类浅海海参动物。例如日本瓜参（*Cucumaria japonica*）在日本海域分布很广、产量很高，是日本常见食用参之一,它是仅次于刺参的具有重要经济价值的海产参。瓜参在我国沿海也分布较广、数量较多。正是从瓜参等枝手目参类中分离到了若干皂甙毒素。瓜参类中可分离到 5 种皂甙毒素。日本瓜参中可分离到瓜参皂甙 A-2-2；瓜参 *Cucumaria fraudatrik* 中可分离出瓜参皂甙 C_1、C_2 和 G_1；瓜参 *Psolus fabricii* 中可分离出皂甙 Psolusoside A。这 5 种皂甙毒素的结构见下图。从分子结构上可见，瓜参皂甙 C_1、C_2 皆是 5 甙；G_1 结构中有一个与海参皂甙 A 相似的糖链,但它含有一个罕见的单糖 3-O-甲基木糖；皂甙 Psolusoside A 的结构不同于目前所有

已知动植物中分离到的皂甙，它的特点是具有两个硫酸酯基。在这些毒素中活性最强的瓜参甙 C_1、C_2、和 G_1 都具有很强的细胞毒作用。瓜参皂甙 G_1，在浓度 0.78μg/ml 时即可抑制某些海生动物受精卵的发育，使它们停止在分裂球阶段。

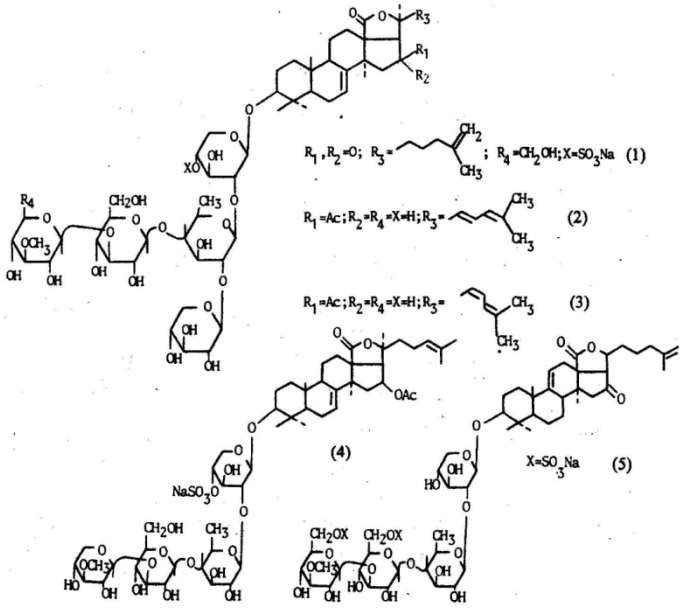


图 8-3-8 瓜参类皂甙毒素的分子结构

（1）瓜参皂甙 A-2-2;（2）瓜参皂甙 C_1;（3）瓜参皂甙 C_2;（4）瓜参皂甙 G_1;（5）瓜参皂甙 Psolusoside A

(二) 多糖类

海参体壁多糖具抗肿瘤、抗病毒、抗凝血、增强机体免疫力等功能。早在上世纪 80 年代初，人们就进行了海参酸性黏多糖分离提取、功能方面的研究。现已证实玉足海参 *Holothuria leucospilota* 的酸性黏多糖具显著抗凝血作用，而海参黏多糖的抗血栓机理可能与硫酸软骨素有关。此外，刺参 *Apostichopus*

japonicus（Selenka）的酸性黏多糖还具增强患者细胞免疫的功能。由二色桌片参 *Mensamaria intercedens* Lampert 中分离纯化到的一种新的均多糖 homosaccharide，也显示出特异性和非特异性免疫增强作用。通过系统研究刺参多糖对荷瘤小鼠抗肿瘤及免疫调节功能的作用，发现其在体外抗肿瘤效果显著；对小鼠肝癌有明显的抑瘤作用，抑瘤机制与免疫活性的提高密切相关。

(三) 脂类

海参中脂质含量相对较低，主要包括脑苷脂、神经节苷脂、磷脂、甾醇、色素等成分。对海参脂质中所含的各种脂肪酸分析表明：在饱和脂肪酸中，既有 C12~C24 偶数碳链的脂肪酸，也有 C15~C23 奇数碳链的脂肪酸，其中个别参种的支链脂肪酸占总脂肪酸的 15.5%；在单不饱和脂肪酸中，二十三碳烯酸（C23:1h）即 23:1（n-9）为海参特有，其含量占总脂肪酸的 1.6%~7.3%。海参脑苷脂是海参体内含量最高的鞘糖脂成分，结构分析确认主要为葡萄糖脑苷脂。此外，从海参中还分离获得了另一系列的鞘糖脂——神经节苷脂。现已证实海参鞘糖脂能协同神经生长因子（NGF）的作用诱发神经轴突生长，鞘糖脂已成为当今海参研究的热点之一。

(四) 其它物质

除黏多糖、皂苷外，研究较多的还有海参小分子肽、类黄酮、抗菌肽等。海参肽具有多种生物学功能，如降血压、提高免疫力、抗肿瘤、抗氧化、抗疲劳等。海参 *Cucumaria frondosa* 肌肉、

性腺、消化管、呼吸树不同溶剂提取液的抗氧化能力与类黄酮的含量具有很大相关性。Beauregard 等从海参 *C. frondosa* 体内分离和鉴定出一抗菌肽物质。海参 *C. frondosa* 体壁、消化管等部分的抗菌活力，与体腔液、体壁和消化管各器官内的溶菌酶活性有关。Fu 等报道海参 *S. japonicus* 消化管内存在酸性和碱性蛋白酶，分子量为 20.6kDa 的强碱性蛋白酶有较强温度和 pH 稳定性，pH13.5 时活性最高，鉴定其为一具类似丝氨酸蛋白酶活性、含 Cu^{2+}的金属蛋白酶。

总的说来，海参既是名贵的海味珍品，可与鲍鱼、燕窝、鱼翅齐名；又是治病良药，能治疗数十种疾病。从各种有毒海参中分离到的皂甙类毒素，虽然具有溶血、溶细胞等毒性，但同时都能抑制肿瘤生长、抑制霉菌生长，有的毒素还可治疗中风所致痉挛性麻痹等症。因此，进一步研究各类海参所含的生理活性物质和各种毒素，明确其结构与性能，必将推动新药与保健品的研制和开发，有助于战胜疾病、强健体魄和延年益寿。

第九章　海蛇与海蛇毒素

第一节　海蛇种类与分布

世界上已知约有 50 种海蛇，均为剧毒蛇，毒性非常强烈，远比陆地毒蛇的毒性大。通常纯海蛇毒素的 LD_{50} 均小于 0.10 mg/kg，如常见的平颏海蛇 0.06 mg/kg，青环海蛇 0.05 mg/kg。多数海蛇主要分布在非洲东北部、亚洲和中美洲的热带沿海水域。我国沿海分布着扁尾海蛇亚科和海蛇亚科的 15 种海蛇：青环海蛇（*Hydrophis cyanocinctus*）、长吻海蛇（*Pelamis platurus*）、平颏海蛇（*Lapemis hardwickii*）、环纹海蛇（*Hydrophis fasciatus*）、黑头海蛇（*Hydrophis melanocephalus*）、淡灰海蛇（*Hydrophis ornatus*）、半环扁尾海蛇（*Laticauda semifasciata*）、青灰海蛇（*Hydrophis caerulescens*）、小头海蛇（*Microcephalophis gracilis*）、海蛰（*Praescutata viperina*）、蓝灰扁尾海蛇（*Laticauda colubrina*）、扁尾海蛇（*Laticauda laticaudata*）、龟头海蛇（*Emydocephalus ijimae*）、棘眦海蛇（*Acalyptophis peronii*）、棘鳞海蛇（*Astrotia stokesi*）等。这些海蛇主要生活在海南、广西、广东、福建和台湾省等沿海，长吻海蛇在全国沿海各省均能见到。

我国北部湾是一个天然的半封闭海湾，面积约 13 万平方公里，平均水深 38 米，属热带海域，适于海蛇生长繁殖，因此我国海蛇资源以北部湾最为丰富，年产量约 75 吨。福建沿海海岸曲折，多海湾，大陆架坡度小，受台湾暖流影响，饵料丰富，海蛇产量也很高，年捕获可达 10 吨。

第二节　海蛇形态特征与生活习性

海蛇多栖居于热带和亚热带近海的暖水海域中，极少到离岸60 km以外的远洋中去，偶尔海蛇也沿江上溯数公里。由于海蛇长期生活在水中，其躯体后部和尾已演变成侧扁形，鼻孔开口于吻背，并有开闭瓣膜。海蛇皮肤较厚，在外环境渗透压不同时它能有效地保持体内水分不会丧失，海蛇离开海水能活存数十小时。与海中其他蛇形动物（如鳗鲡类）相比，海蛇遍身覆鳞片而无鳃裂，可以此相互鉴别。海蛇无鳃，靠肺呼吸，因此海蛇必须间隔一定时间到水面呼吸。但海蛇可潜在水中很长时间不需到水面上换气，有时长达数小时之久。海蛇全部有固定牙齿，较短（2.5~4.5 mm），为前沟牙类毒蛇。

海蛇喜动，主要以鱼类为食。绝大多数海蛇为卵胎生，个别种类到岸边沙滩产卵。除交配季节外，海蛇通常不会主动攻击人，被海蛇咬伤者多是渔民或无防护的海上作业人员及宰杀海蛇者。海蛇一次排毒量与其应激程度有关，咬人时通常排毒量并不大，甚至根本不排毒，这解释了尽管海蛇毒素毒性剧烈，却有80%的咬伤病例并不出现明显中毒症状。但是，海蛇咬伤者一旦出现明显中毒症状，后果往往非常严重，死亡率达50%。

第三节　海蛇毒素的分离提取

海蛇毒液为无色或淡黄色粘稠液体，每次采集量极少，给分离纯化和实际应用带来一定困难，因此国内外对海蛇毒素的研究报道要比陆地蛇毒素少得多。

海蛇毒液含蛋白水解酶，不能保存在液体状态，需冷冻干燥保存，或尽快在低温（4℃）条件下分离提取。

海蛇毒和陆地蛇毒的性质相似，两者的分离纯化与检测方法基本相同，都是从蛋白质的分离纯化方法中发展而来的。单一方法通常得不到纯的毒素组分，需联合应用凝胶过滤、离子交换层析等多种分离方法。以半环扁尾海蛇毒素的分离为例介绍如下。

从活的半环扁尾海蛇毒腺部位挤压出毒液，或将半环扁尾海蛇断头后取出毒腺，挤压出毒腺内容物，立即冻干以防蛋白水解酶破坏毒素，此即为海蛇初毒。

取 1 g 初毒溶于 5 ml 的 0.154 mol/L NaCl 溶液中，置 4℃冰箱储存 12 h，然后以 10 000×g 离心 30 min，取上清液用于凝胶过滤。

Sephadex G-10 用 pH 6.4 的 0.01 mol/L 磷酸盐缓冲液平衡。离心的上清蛇毒液用 Sephadex G-10 层析柱脱盐。

再用 CM 32 Cellulose 柱层析分离，分别用 0.01，0.02 和 0.05 mol/L 的 NaCl 进行梯度洗脱，收集各组分样品。

用 0.01 mol/L 的 NaCl 洗脱，可以得到 I~III 毒性蛋白峰，用 0.02 mol/L 的 NaCl 洗脱，可以得到第 IV 蛋白峰，用 0.05 mol/L 的 NaCl 洗脱，可以得到第 V 蛋白峰。

梯度洗脱液中，第 III 和第 IV 峰为半环扁尾海蛇毒素，分别加入硫酸铵至 20%~30%饱和法浓缩，使其结晶，4℃储存过夜，过滤收集结晶。

结晶毒素溶于水中，用 Sephadex G-10 脱盐，即得蛇毒素结晶。

第四节　海蛇毒素的组分与结构

海蛇毒素为多种酶和多肽的混合物，酶的分子量约为 11 000~150 000，主要有磷酸二酯酶、L-氨基酸氧化酶、核苷酸酶、乙酰胆碱酯酶、透明质酸酶、磷脂酶 A_2（PLA_2）、蛋白酶等，起消化和促使毒素成分扩散的作用。多肽成分主要是突触后神经毒素，即 α-神经毒素，为主要致死因子。α-神经毒素分子量约为 6 000~8 000 ，单肽链，含 4~5 个二硫键，分为短肽链和长肽链两类。短肽链神经毒素由 60~62 个氨基酸残基组成，含有 4 个二硫键；长肽链由 66~74 个氨基酸组成，有 5 个二硫键，色氨酸为功能必需氨基酸。分子量较小和富含二硫键使得海蛇毒素非常稳定。几种海蛇神经毒素的氨基酸序列如表 8-1。

表 8-1　海蛇神经毒素的氨基酸序列比较

毒　素	氨基酸残基

Lcll RRCYNQQSSQPKTTKSCPPGENSCYNKQWRD H

RGSITERGC GCPTVKPGIKLRCCESEDCNN

Lc c RRCYNQQSSQPKTTKSCPPGENSCYNKQWRD H

RGSITERGC GCPKVKPGIKLRCCESEDCNN

Lc d RRCFNQQSSQPKTTKSCPPGENSCYNKQWRD H

RGSITERGC GCPKVKPGIKLRCCESEDCNN

Ha (Am) RRCFNHPSSQPQTNKSCPPGENSCYNKQWRD H

RGTIIERGC GCPTVKPGIKLTCCQSEDCNN

Lia (NC) RRCFNHPSSQPQTNKSCPPGENSCYNKQWRD H

RGTITERGC GCPQVKSGIKLTCCQSDDCNN

Lib (Am) RRCFNHPSSQPQTNKSCPPGENSCYNKQWRD H

RGTITERGC GCPQVKSGIKLTCCQSDDCNN

Lic (Am) RRCFNQQSSQPQTNKSCPPGENSCYNKQWRD H

RGTIIERGC GCPTVKPGVKLRCCQSEDCNN

Ea RICFNHQSSQPQTTKSCPPGESSCYNKQWRD H

RGTIIERGC GCPTVKSGIKLTCCQSEVCNN

Eb RICFNHQSSQPQTTKSCPPGESSCYNKQWRD H

RGTIIERGC GCPTVKPGIKLSCCQSEVCNN

Ec RICFNHQSSQPQTTKTCSPGESSCYNKQWRD H

RGTIIERGC GCPTVKPGINLSCCQSEVCNN

As a MTCCNQQSSQPKTTTNCA GNSCYKKTWSD H

RGTIIERGC GCPQVKPGIKLECCHTNECNN

163 Hc a MTCCNQQSSQPKTTTNCA ESSCYKKTWSD H

RGTRIERGC GCPQVKKGIKLECCHTNECNN

Hc b MTCCNQQSSQPKTTTNCA ESSCYKKTWSD H

第五节　海蛇毒素的作用机理

海蛇毒素与陆地毒蛇毒素类似，也是多种蛋白质的混合物，其中主要成分是神经毒素和各种酶蛋白，作用于神经系统和运动系统导致神经传导阻断和肌肉溶解。从海蛇毒液中分离出来的神经毒素主要是作用于突触后的 α 神经毒素，结合在骨骼肌运动终板部位的烟碱型乙酰胆碱受体，阻断骨骼肌的神经肌肉接头传递，类似于筒箭毒碱中毒。因此中毒的人和动物出现肌肉麻痹，多以呼吸肌麻痹导致窒息死亡。海蛇毒不含心脏毒素，对心脏没有直接作用，也不明显影响血液凝固。海蛇毒中磷脂酶 A 具有明显肌毒性，引起的肌肉损伤以出现血红蛋白尿为临床表现，尸检可见中毒死亡者有广泛性透明性肌肉坏死，血红蛋白尿在海蛇咬伤者多见。

第六节　海蛇咬伤发病率及中毒症状

由于海蛇性情相对温顺，咬伤病例比陆地蛇少见。加之海蛇咬伤通常发生在海上或偏远渔村，有关海蛇咬伤的文献报道很少，国内外均没有关于海蛇咬伤发病率的正式报道。近年来随着

海洋资源开发的加速及沿海旅游业的发展，特别是沿海地区食用海蛇的情况增多，贩运、宰杀海蛇时遭咬伤的病例增加，这种咬伤往往是海蛇排毒量大、患者中毒明显的病例。

多数被海蛇咬伤人员在最初只有皮肤被刺感觉，局部无疼痛，也无红肿。通常在被咬后 0.5~1 h 出现运动功能障碍，感到四肢沉重，全身无力，呼吸浅表短促，随后出现轻度呼吸困难，全身肌肉疼痛，四肢麻木，张口困难，嗜睡，眼睑下垂，复视，严重时有呼吸困难，紫绀，甚至呼吸停止，窒息死亡。有些被海蛇咬伤者在咬伤后 3~6 h 可出现肌红蛋白尿。尿检时尿液尿肌球蛋白定性呈阳性。被海蛇咬伤致死病例中，25%是在咬伤 8 h 内死亡，50%在 8~24 h 内死亡，其余 25%在两天内死亡，个别病例死亡时间是在两天以后。海蛇咬伤后，2 h 内不出现神经系统中毒症状，往往预示中毒轻微，但遭海蛇咬伤者至少应在医院内观察 8 h 后才能出院。

第七节　海蛇咬伤的急救、治疗与预防

被海蛇咬伤后切忌惊慌奔跑，以免加重毒素全身吸收。立即采取措施排出伤口内毒液、阻止毒液吸收入血、及时注射抗毒血清是最有效的急救措施。海蛇咬伤后毒素在 3 min 内吸收进入全身循环，因此，排出伤口毒液和阻止毒液吸收入血的措施应在受

伤后立即进行。

1 排出毒液

在海蛇咬伤后立即用海水等冲洗伤口。如果有条件用1:500高锰酸钾溶液冲洗伤口，可在一定程度上减轻中毒。如有条件可用拔火罐法吸引排毒，还可使用吸乳器、电动吸引器或注射器在咬伤局部吸引。海蛇咬伤后不能用刀具局部划开伤口再吮吸或机械吸引，划开局部伤口后可能促进毒素吸收入血，并增加感染几率。

2 减少毒液吸收

应用“高压阻流技术”能有效减少或阻止蛇毒吸收到全身，这是一种简单易行的有效急救方法。如果海蛇咬伤四肢，在咬伤后立即用宽幅布条、纱布绷带或粗绳子在伤口近心端作环形结扎，但应注意结扎的松紧程度，以不影响肢体深部动、静脉血流为宜。高压阻流应一直保持到入院治疗为止。

3 抗毒治疗

临床观察表明，注射抗海蛇毒血清是最有效的急救治疗方法。如果时间允许，可先以10%抗毒血清生理盐水稀释液做皮试，在紧急情况下可以不做皮试，中毒症状严重时，即使皮试阳性也应注射抗毒血清。

与陆地多种多样的地形地貌相比,海洋环境相对一致。因此,尽管海蛇的肤色和形态各异,但各种海蛇神经毒素的氨基酸组成和序列很相似。免疫抗散、免疫电泳、抗血清交叉中和试验均表明海蛇毒素抗原性有交叉,一种海蛇抗毒血清可以中和多种海蛇毒素,这给研制海蛇抗毒血清带来很大方便。

现有的海蛇抗毒血清商品有澳大利亚墨尔本联邦血清实验室(Commonwealth Serum Laboratories)的多价抗海蛇毒血清,它是以澳大利亚最常见的海蛇片岩海蛇(*Enhydrina schistosa*)和陆地蛇虎蛇(*Notechis scutatus*)毒素为抗原免疫马制成的多价抗血清,实验结果表明除中和片岩海蛇毒素外,对长吻海蛇、青环海蛇、平颏海蛇、海蝰、扁尾海蛇和半环扁尾海蛇毒素也有很好的中和作用。早期或中度中毒者可静脉滴注 1 个安瓿(1 000 U),晚期或严重中毒者需用 3 000~10 000 U。还有印度孟买 Haffkine 研究所研制的以片岩海蛇毒素为抗原的单价抗海蛇毒血清,对大多数海蛇毒素有中和作用。澳大利亚墨尔本联邦血清实验室的单价抗虎蛇毒血清也对多种海蛇毒素有一定中和作用,临床应用效果明显。

另外,越南曾研制生产过当地最常见的平颏海蛇单价抗毒血清,国内广西医科大学蛇毒研究所曾与日本联合研制青环海蛇抗毒血清,但均未见相关产品进入市场流通。目前国内尚无海蛇抗毒血清面市,第二军医大学海军医学系正在进行这方面研究。

海蛇毒素分子量在 6 000~7 000 Da,理论上可部分通过透

析除去。因此，没有海蛇抗毒血清产品时，及时血透是有效的替代措施。

海蛇毒素对热和 pH 值改变稳定，咬伤局部使用冰块、热敷或醋都无明显效果。

4 中医药治疗

现有多种解蛇毒中成药，可供口服、注射和外用。例如上海蛇药、南通蛇药（季德胜蛇药）、群生蛇药、祁门蛇药、福建蛇伤解毒片、广东蛇伤解毒片及注射液、云南蛇药等。文献报道其中上海蛇药和广东蛇药等对海蛇咬伤有一定疗效。

5 激素应用

肾上腺皮质激素有抗炎、抗毒、抗过敏、抗休克、抗溶血和提高机体应激能力等作用，防止组织损伤，减轻全身中毒症状，对降低死亡率起重要作用。以早期、短期、大剂量冲击疗法为原则。可选用氢化可的松或地塞米松。

6 防治感染

海蛇口腔含大量革兰阴性菌、破伤风杆菌等需氧及厌氧菌，需注意防治感染。可选用对肝、肾毒性较小的青霉素 G、氨苄青霉素、氧哌嗪青霉素等，并合用甲硝唑（灭滴灵）。如咬伤局部出现溃疡，对水疱或伤口广泛坏死、脓性分泌物多者，应清创处

理，可肌注气性坏疽抗毒素 10 000 U。为预防破伤风的发生，用破伤风抗毒素 1 500~3 000 U，皮下或肌注，用前作过敏试验。

7 对症治疗

海蛇咬伤中毒的死亡原因主要是早期呼吸衰竭和晚期肾功能衰竭。而循环衰竭致死在海蛇咬伤中毒者中极为罕见。

呼吸衰竭：当呼吸功能障碍时，吸氧同时肌注新斯的明。新斯的明对蛇毒素引起的神经肌肉阻断作用有一定的对抗效果，可减轻呼吸麻痹，改善呼吸功能；当自主呼吸停止时，及时做气管插管或气管切开，进行人工辅助呼吸。

肾功能衰竭：海蛇毒对肾脏有明显损害作用。当海蛇咬伤出现严重中毒症状时，往往也会出现肾脏急性损害的症状。早期表现为少尿（尿量少于 400 ml/24 h），并伴有血红蛋白尿，随后尿中非蛋白氮和血清肌酐含量明显升高。出现血红蛋白尿时，应静脉滴注 5%碳酸氢钠溶液使尿液碱化，减轻尿液酸化过程中的凝集现象；出现少尿时，在补足血容量的情况下，应用利尿剂。可静注 20%甘露醇或速尿；出现肾功能衰竭时，尽早采用血液透析，可有效地提高治疗效果。

8 注意事项

治疗中忌用或慎用以下药物。

中枢抑制药：如吗啡、氯丙嗪、安定等，以免加重呼吸中枢

的抑制。

横纹肌松弛剂：如氯化琥珀胆碱、右旋筒箭毒碱等，以免加重呼吸肌麻痹。

抗凝血药：如肝素、双香豆素、枸橼酸钠等，以免导致大量出血。

肾上腺素：有心肌损害时勿用，以免增加心脏负担。

9 预防

海蛇常在海边浅水域活动，在海中潜水或在海边游泳、涉水时要提高警惕；海蛇在交配季节最具攻击性，避免激怒此时的海蛇；研究和贩卖海蛇者，应高度注意安全，不可直接用手捉取，必须使用工具固定头部后再做处置；可能遭海蛇咬伤的场合要事先准备抗毒血清和蛇药。

第八节　海蛇毒素的开发应用

以陆地蛇毒素为主要原料开发研制了溶栓、止血、镇痛等多种制剂。海蛇毒素的开发利用相对滞后，原因之一是海蛇排毒量相对较低，难以采集足够应用的毒液量。国内外对海蛇毒素的研究报道比陆地蛇毒素少得多。最近几年国内研究有新的突破，中山大学等建立了多个海蛇毒腺 cDNA 表达文库，克隆了几十个海

蛇新基因序列。重组海蛇毒素有明显抑瘤活性,对 HL60, SK-N-SH 和 MGC 三种细胞的 IC_{50} 分别为 0.045 mg/ml,0.057 mg/ml 和 0.069 mg/ml，可望开发成新的抗肿瘤药物。重组平颏海蛇神经毒素对小鼠化学致痛有镇痛作用，镇痛效果高于盐酸哌替啶，可能开发成新型镇痛药。

第九节　海蛇的综合利用

以蛇入药,《神农本草经》即有记载。海蛇入药，首载于唐代陈藏器的《本草拾遗》,“主赤白毒痢，五野鸡病，恶疮。炙食，亦烧末服一、二钱匕”。沿海民间有食用海蛇的习惯，药用也很普遍。作为祛风燥湿、通络活血、攻毒和滋补强壮等功效良药，常用于风湿痹症、四肢麻木、关节疼痛、疥癣恶疮等症。我国拥有丰富的海蛇资源，但海蛇药用没有引起足够重视，对海蛇的研究远落后于陆地蛇。下面分别介绍海蛇体、海蛇胆和海蛇油的应用现状及可能的开发前景。

1 海蛇干

福建省中药研究所比较分析了青环海蛇、长吻海蛇、海蝰等海蛇与蕲蛇、金钱白花蛇等陆地蛇的化学成分，发现海蛇含氮量高达 9.94%，比陆地蛇多出 1.03%，脂肪含量比陆地蛇高 0.53%。

氨基酸总量比陆地蛇高 5.2%，其中人体必须氨基酸赖氨酸、苏氨酸、亮氨酸、异亮氨酸等均比陆地蛇高出 16%以上。并证明海蛇原生药使用安全、无毒。周少雄等研究了青环海蛇等 4 种常见海蛇乙醇浸出物的营养成分，发现其中含有 19 种氨基酸，以精氨酸、谷氨酸、缬氨酸和赖氨酸含量较高，还含有 δ-氧化赖氨酸。Zn、Cu、Fe 等微量元素和 Ca、Mg、K、Na 等宏量元素含量丰富。

以海蛇体为主要原料开发的制剂有上海世康特制药有限公司的复方海蛇胶囊、上海华东医院研制的复方海蛇胶囊、泉洲制药厂的海蛇祛风胜湿胶囊、湛江中药厂的复方海蛇酊和广西北海市人民医院研制的复方海蛇注射液等。华东医院研制的复方海蛇胶囊主要原料为半环海蛇和玉足参，具有改善微循环、促进免疫功能、增强记忆等效果。泉洲制药厂的海蛇祛风胜湿胶囊由海蛇、川乌、延胡索、羌活、当归、干草等精制而成，具有益气养血、祛风胜湿、通经络、壮筋骨等功能。广西北海市人民医院研制的复方海蛇注射液主要原料为青环海蛇、平颏海蛇、当归、豆豉姜等，用于风湿性关节炎、腰腿痛等痹症。湛江中药厂的复方海蛇酊具有明显抗炎、镇痛效果。另外福建省药材公司中药研究所研制了海蛇天麻酒。作者在海南白马井调研时，也发现当地居民习以自制海蛇酒治疗风湿痹症。

2 海蛇胆

传统医学认为蛇胆具有行气化痰、搜风祛湿、清肝明目等功效，用于治疗咳嗽、哮喘等疾病。蔡云见等测得青环海蛇胆正丁纯提取物含牛磺胆酸 36.5%，以鲜胆汁计算，含牛磺胆酸 0.34%，与眼镜蛇、金环蛇、银环蛇等陆地蛇相当。动物实验表明青环海蛇胆具有显著止咳、祛痰作用，对乙酰胆碱造成的气管痉挛有明显缓解作用。因此，海蛇胆与陆地蛇胆一样可用于咳嗽、哮喘等呼吸道疾病。

3 海蛇油

沿海渔民常熬制海蛇油外用于水火烫伤、冻疮、虫蚊叮咬等。研究表明海蛇脂质、类脂质含多种饱和和不饱和脂肪酸，其中软脂酸、十六碳烯酸、十八碳烯酸、二十碳烯酸等含量较高，廿二碳六烯酸（DHA）、廿碳五烯酸（EPA）、维生素 A、维生素 D_3、维生素 E 等含量也很丰富。日本有一种油针疗法，将海蛇脂质为主要原料制成的注射剂在身体压痛点和硬结部位注射，可以治疗腰痛和颌、肩等部位的疼痛。还将海蛇脂质制成软胶囊剂，作为保健食品，增强学习、记忆功能，预防骨质疏松。

第十章　刺毒鱼类毒素与刺毒鱼致伤

第一节　概述

部分海洋鱼类是有毒的，与人体接触或被摄食后，会引起人体中毒甚或死亡。有毒鱼类危害人体健康的方式主要有两种情况：其一是通过体表特有的毒器装置机械刺伤人体导致中毒，其二是作为食物摄入后通过消化吸收中毒。本章所称刺毒鱼类（venomous or acanthotoxic fish）属于前一种情况，因此，刺毒鱼类可做如下定义：具有特殊毒器装置和分泌毒素的腺体，其毒器可以机械刺伤人体，同时毒腺分泌毒液进入体内，从而导致人体刺伤局部中毒或全身吸收中毒的有毒鱼类。

刺毒鱼类种类很多，分布广泛，软骨鱼纲和硬骨鱼纲都有涉及，全球有数百种。我国地处温带和亚热带，沿海广泛分布着约100余种刺毒鱼类，可分为十大主要类群。其中海洋鱼类占65%，淡水鱼类约占35%。这些类群的刺毒鱼只在它的分布区的一定环境中才有。

绝大多数的海洋刺毒鱼类，一般生活于浅海，营底栖生活，常潜伏于岩缝、洞穴、珊瑚礁间或海藻丛生处，也有的钻入泥沙之中，行动缓慢。由于其体态、颜色与周围环境相似，又善于隐蔽，故不易被发现，即使发现了刺毒鱼的存在，由于在水中不易躲避，也往往遭到攻击。因此，在捕鱼、收割海藻或贝类、潜水作业和海水浴场游泳时，每年都会发生一定数量的刺毒鱼类致伤事件。美国每年约有1500例魟鱼刺伤，300例鲉鱼刺伤，英国

每年的鲈鱼科刺伤达几百例，石头鱼刺伤在东南亚地区频繁出现。

第二节　软骨鱼纲刺毒鱼类

1 种类、分布与生活习性

软骨鱼纲刺毒鱼种类相对较少，主要包括鲨类，魟、鳐、鲼类和银鲛类的部分种属。

1.1 鲨类

全世界鲨鱼约有250多种，分布广泛。我国沿海中小型鲨鱼绝大多数属热带和亚热带种类，如黄海和东海北部的宽纹虎鲨、欧式锥齿鲨、扁头哈那鲨等。东海、南海的阔口真鲨、日本须鲨、沙锥齿鲨等。

鲨鱼体呈纺锤形，体被钝鳞，皮肤粗糙如沙，非常凶猛。大部分是近海底层中小型海产鲨类，有的种类栖息于浅海底层多藻类环境中，有些大型鲨类生活在大洋中，但不多见。

属刺毒鱼类的鲨鱼主要限于虎鲨类和角鲨类，如宽纹虎鲨（*Heterodontus japonicus*）、狭纹虎鲨（*Heterodontus zebra*）、白纹角鲨（*Squalus acanthias*）、短吻角鲨（*Squalus brevirostris*）及长吻角鲨（*Squalus mistsukurii*）等。虎鲨类和角鲨类两背鳍前方各有一毒棘，主要生活于沿岸浅海和海湾，

底层栖息，行动缓慢。**1.2 魟、鳐、鳐类**

这是软骨鱼纲刺毒鱼中最主要的一类，包括魟科（Dasyatidae）、燕魟科（Gymnuridae）、蝠鳐科（Mobulidae）、鳐科（Myliobatidae）、牛鼻鳐科（Rhinopteridae）等。魟鱼俗称锅盖鱼，常常攻击人类，亦是本类鱼中最主要的种群之一。有毒魟类在国内有 7 个科约 20 种，分布于热带和温带各海区，以东海最多，南海次之，黄海、渤海较少。大部分种类在浅海、海湾和礁石间沙地生活，少数栖息于较深水层，也可进入河口，一般营底层栖息，常把身体埋于沙中，露出眼和喷水孔，日伏夜出。除魟科、鸢鳐科和蝠鳐科中少数种类外，其余都有毒刺，毒性强，被刺后剧痛、红肿，伴有烧灼感，严重者可使肢体残废甚至危及生命。我国常见的毒魟类包括：赤魟（*Dasyatis akajei*）、鸢鳐（*Myliobatis bobijei*）、前口蝠鳐（*Manta birotris*）。有毒鳐类如鹞鳐（*Aetobatus narinari*）、聂氏无刺鳐（*Aetomylaeus nichofii*）、鳐（Myliobatis aquil）等。

1.3. 银鲛类

主要指分布在北大西洋、地中海和北美洲的太平洋沿岸的银鲛科（*Chimaeridae*）的银鲛（*Chimaera affinis*）和兔银鲛（*Hydrolagus colliei*），生活于较深水层，行动缓慢。我国沿海常见的有黑线银鲛（*Chimaera phantasma*）。银鲛类的第一背鳍有一扁长毒棘，人类被刺后有类似魟鱼毒液致伤人体的严重疼痛、无力、恶心、呕吐、腹泻、出汗，局部出现痛性痉挛与呼吸

困难，但很少死亡。

2 毒器和毒液

2.1 毒器

刺毒鱼类的毒器通常由毒腺、毒刺和沟管三部分组成。毒腺即分泌毒液的组织，毒棘是刺伤人体组织的工具，沟管则是输送毒液的通道。毒腺的构造并不复杂，如有毒鲨鱼、银鲛的毒腺组织位于背棘的基部附近，可能是一团特殊的细胞，由某一部分皮肤的表皮组织分化而成。当棘刺伤人体组织后，棘鞘被撕破，棘的齿状边缘即可通过沟管释放毒液，引起中毒。

2.2 毒液

有毒腺的软骨刺毒鱼类的生物毒素分子结构大，可被加热或胃液迅速破坏，是一种肠胃外毒素（Parenteral toxins），主要通过毒器致伤人体引起中毒。

刺毒鱼类毒液的毒理作用因其种类不同而有差异，除含有多种具有溶血活性的毒素蛋白质外，还含有多种酶类及小分子化合物。鲨鱼毒液的毒性较低。魟类鱼的毒液毒性较强，粗毒由核苷酸酶及磷酸二酯酶组成，小鼠的 LD_{50} 为 28mg/kg，其毒液以神经毒为主，可影响哺乳类的中枢神经系统、心血管系统和呼吸系统，引起不同程度的房室传导阻滞、心血管改变、心脏停搏，并直接抑制延髓呼吸中枢。

3 刺伤原因

有毒腺的鲨鱼和银鲛主要通过背棘刺伤裸潜作业或捕鱼者，造成局部严重创伤和毒液中毒，但这两种有毒鱼致伤人类的报道并不多见。而鲉、鳢类有毒鱼则依靠矢状或有倒锯齿状的棘或毒器刺入人体释放毒液造成局部较大创伤并吸收中毒。

4 中毒症状

软骨刺毒鱼刺伤后的临床表现，与致伤原因、进入伤口的毒液性质、毒液量、外伤部位、机械性创伤程度和被刺者的身体状况等均有关系。特别是鲉类、鲨类的锯齿状鳍棘可造成人体严重的撕裂伤。因此，除了毒液的毒性效应可引起严重中毒外，撕裂伤亦可使周围组织发生严重创伤反应，如出血、肌肉和神经损伤、局部感染等，从临床角度可分为局部和全身症状。

4.1 局部症状

刺伤处有刺痕，局部剧痛，立即流血。当被有毒鲨鱼刺伤，局部除有剧痛外，还可出现红斑和严重肿胀，肿胀范围迅速扩大，可持续 1 周之久，伤口局部变为黑色，组织坏死，大块脱落，伤口很难愈合。角鲨刺伤后还可致命。如被有毒的鲉、鳢鱼刺伤，在 10min 内即可出现一个约 10cm 左右的伤口，并有痉挛性剧痛，在 30min 后加剧并向外辐射波及整个肢体，1.5h 时疼痛最剧，6~48h 后逐渐减轻。有毒的银鲛中毒也可出现局部剧痛，但程度较鲉类中毒要轻。

4.2 全身症状

可出现乏力、胸闷、心悸及全身肌肉酸痛，全身散在的皮肤出血及继发感染等。严重者可影响中枢神经、心血管和呼吸系统，出现恶心、呕吐、多汗、流涎、呼吸急促、咳嗽、肺水肿、少尿及血压下降、心律失常、心率缓慢（<50 次/min），最后出现运动失调、瞳孔散大、惊厥、昏迷，呼吸抑制而死亡。如被有毒的魟、鲶鱼刺伤，严重者最初几分钟即可出现恶心、呕吐、眩晕，心跳徐缓、血压降低、昏迷而导致休克。

5 诊断、救治和预防

5.1 诊断

根据病史和中毒症状进行诊断。

5.2 急救治疗

除了对危及生命的大面积撕裂伤进行紧急创伤急救外，对中毒的救治原则主要为止痛、抗毒及防治继发感染。被刺伤后应立即用止血带结扎伤口的近心端，以减少毒液吸收，结扎部位要尽量靠近患处，每隔 5-10 分钟放松 1 次，以维持局部血液供应，然后根据伤情对症处理。

（1）局部处理——仔细清创、去除毒液，以防止继续吸收中毒

有毒鱼的毒棘锯齿刺伤可引起严重撕裂伤和软组织创伤，应立即用冷盐水或无菌生理盐水冲洗创面，对刺入创面小而内部损伤大或污染的创口应予以扩创或吸引冲洗。同时仔细探查

创口有否毒刺的皮鞘碎片，如有应与毒液一起去除并彻底冲洗，坏死组织应一并清除，防止继续吸收中毒。清创后的伤口可浸泡在有轻度麻醉作用的硫酸镁溶液内 30~90min，然后再次清创并施缝合手术。还可在伤口上端扎止血带，防止毒液扩散，并用吸引器或拔火罐法吸出创口内毒液。

（2）全身治疗——抗毒处理

用 3%盐酸吐根素（吐根碱）（$C_{29}H_{40}O_4N_2$）（emetine hydrochloridum）1ml 加 3~5ml 生理盐水或蒸馏水稀释（必要时可用原液），在刺伤处或刺伤附近的近心端作皮下或肌肉注射。若创面较大，需分区注射时，其总量应不超过 60mg/d，以免过量导致药物中毒。孕妇、心脏及肾脏病患者应禁用或少用。该药兼有中枢及局部作用，多数患者无不良反应，个别有出现恶心、呕吐和肌炎等副作用。如患者以往有吐根碱反应史，可先用 5%氯化钙 10ml 静注以减少其副作用。盐酸吐根素疗效显著，注射后 2~3min 局部疼痛、出血即可停止，1~3d 内消肿痊愈。剧痛时，也可辅以杜冷丁注射，或用 1%普鲁卡因局部封闭。

（3）根据病情对症处理

对刺伤后立即发生的原发性休克，一般只需采用单纯的支持疗法；由于毒液对心血管系统的毒性效应所致的继发性休克，则需采取紧急措施维持心血管张力和预防并发症，同时应用呼吸兴奋剂。

值得注意的是高锰酸钾、氨和冷冻疗法不适用于魟鱼刺伤

的治疗。

（4）酌情使用抗生素防止感染和使用破伤风抗毒素

为防伤口引起感染，应根据伤情及早使用广谱抗生素和破伤风抗毒素。

此外，使用中草药也有一定的解毒效果。如用 0.5%明矾水湿敷，用绿豆及适量野蒜捣烂后开水冲服等。

5.3 预防

由于刺伤多见于捕捞鱼虾，拾取贝类，收割水草或海藻，进行海水浴或潜水作业时误触刺毒鱼所致。因而对海上作业、捕捞鱼类以及海水浴人员要作好宣传，使他们了解软骨刺毒鱼类的颜色、形状和特性，中毒后出现的症状及自救、互救的基本方法。切勿出于好奇而捕捉刺毒鱼，一旦需要捕捉时，要防止刺毒鱼挣扎跳跃造成刺伤事故，捕到刺毒鱼后即应除去毒刺以免误伤。在海水浴场或裸潜水作业时应备有驱毒鱼药物(如拒鲨剂)、驱毒鱼装置及救护设备。刺毒鱼的攻击行为一般属防御性反射，并不主动攻击人，故应避免主要逗引毒鱼。

第三节　硬骨鱼纲刺毒鱼类

1 种类、分布与生活习性

硬骨刺毒鱼包括有毒的硬骨鱼和有毒腺的硬骨鱼两种。有

毒的硬骨鱼类有肉毒鱼、卵毒鱼、血毒鱼、肝毒鱼及西加毒鱼类、鲆毒鱼类、鲭毒鱼类、鲀毒鱼类、致幻毒鱼类等。主要通过食入引起中毒。在我国，通过毒器致伤人类引起中毒的含有毒腺的硬骨鱼类，大致可分为五类：鲇鱼类、龙facebook鱼类、鲉鱼类、蟾鱼类、混合性鱼类。其中主要的是鲇鱼类和鲉鱼类。

1.1 鲇鱼类

有毒腺的鲇鱼大多是淡水鱼，遍布于溪流、湖泊、水库和各大江河中，栖于岩间洞穴和水草丛生的地方,但也有相当部分是海水鱼。如海鲇科（*Ariidae*）、鲿科（*Bagridae*）、胡子鲇科（*Clariidae*）、异囊鲇科（*Heteropneustidae*）、花鲇科（*Pimelodidae*）、鳗鲇科（*Plotosidae*）、鲇科（*Siluridae*）等。这类鱼广泛分布在中国、朝鲜、日本、印度、印度尼西亚、澳大利亚、巴西、阿根廷沿海。其中鳗鲇为鲇类中毒性较强的一种，被刺后剧痛，严重者引起肢体麻痹和坏疽，即使已死鱼体，被刺伤手上皮肤亦会引起肿痛。

1.2 鲉鱼类

这是海洋硬骨刺毒鱼中的大类群，是分布最广泛的有毒腺鱼类，我国分布约有 40 多种。常引起螫伤中毒的主要有褐菖鲉（*Sebastiscus marmoratus*）、斑鳍蓑鲉（*Pterois miles*）、日本鬼鲉（*Inimicus japonicus*）及蜂鲉（*Erisphex Pottii*）等。这些鲉鱼类广泛分布在整个热带和温带海洋中，有几种在北极海域也可找到。它们多栖于浅海、海湾、沙岸、岩礁、珊瑚礁和海

藻丛中，行动缓慢，体态与栖息环境相似，不易被发觉。

2 毒器和毒液

大多数硬骨刺毒鱼的毒器与软骨刺毒鱼的毒器基本相似，也是由毒腺、毒棘和沟管三部分组成。通过毒棘机械刺伤人体，毒腺分泌的毒液通过沟管排入人体引起局部或全身中毒。硬骨刺毒鱼类的毒素也是肠胃外毒素，分子结构大，可被加热和胃液迅速破坏。

鲇鱼类的毒棘特别危险，其背棘和胸棘可牢牢地固定成硬直的伸展状态，且棘被包埋在含有毒腺的皮鞘内，鳍棘非常尖锐，有的种类还有倒齿，可使受伤者皮肤、肌肉撕裂。棘刺入人体后，棘上的皮鞘受损露出的毒腺就可注入受害者体内。鲇鱼毒液的粗提物 0.1ml 皮下注射可在 3h 内使大白鼠（体重 10~20g）死亡。静脉注射可使试验动物立即出现肌颤、呼吸窘迫和死亡。家兔可出现瞳孔放大、眼球突出、大多数动物体温可降低 1~2℃，当温度在 7~8℃时，毒素可失去活性。从皮下、静脉、肌肉、腹膜、肠内、阴道、脊柱和神经外膜等途径给药时，均可产生毒性症状，唯有口服时毒性可失活。鳗鲇毒素具有神经毒和血液毒双重毒性。

鲉类的毒器是背棘、腹棘及殿棘。鲉类的毒腺组织在刺毒鱼类中最为发达，尤以毒鲉科为甚。毒液新鲜时是清晰而淡蓝色的水样液体，死鱼的毒液则成乳折色并有云状花纹。显微镜下毒液呈现蛋白状的液体，内含大而折光性强的园形细胞。胞内有一

个小而位于正中的胞核。毒液呈中性偏弱酸性反应，中性时较稳定。*p*H6 时，0℃时经数小时以后活性可消失；pH7.5 时，-20℃干燥冷冻活性可在 50%以上，并保持 1 年不变质。玫瑰毒鲉（*Synanceia verrucosa*）粗毒液具有透明质酸酶（hyaluronidase, HAase）、酯酶（esterase）、氨肽酶（aminopeptidase）等，粗毒鲉（Synanceia horrida）则含有透明质酸酶、碱性磷酸单酯酶（alkaline phosphatase)、5′-核苷酸酶(5′-nucleotidase)、识别精氨酸的酰胺酶(amidase)、蛋白酶等，二者均含有去甲肾上腺素（norepinephrine)、多巴胺（dopamine)、色氨酸等小分子物质。粗毒液具有心血管毒性、神经毒性和细胞毒性,有的单一毒素表现出与粗毒液相似的综合毒性，如引起毛细血管扩张、水肿、血压下降、心律失常、心脏停搏等心血管毒性，以及剧痛、肌肉无力、痉挛、呕吐、幻觉等神经毒性和溶血（细胞毒性)。粗毒物质分子量为 15 万，LD_{50} 为 200μg/kg。毒液进入体内后以血循环为主，可对心脏、骨胳肌及平滑肌有直接麻痹作用，严重时可引起死亡。

3 刺伤原因

鲇鱼中毒主要是捕鱼用手抓取时发生机械性创伤引起中毒，但也有部分鲇鱼有主动袭击的习性，通过锐利的鳍棘穿透受害者皮肤，毒液则渗入皮肤、肌肉可使人中毒；鲉鱼中毒通常因为涉水脚踩在埋藏于沙中的鲉鱼背刺或手伸入岩礁缝隙捕捞海鲜时被伪装得很好的鱼刺伤所引起,还可能在捕捞时抓取而被刺

伤，部分鲉鱼还相当好斗，在攻击距离内可主动袭击使人致伤中毒。

4 中毒症状

致伤引起的中毒症状往往取决于致伤原因、进入伤口的毒液性质和毒液量、外伤部位、机械性创伤程度和被刺者体质状况，它可因各种因素而变化。毒液的毒性强弱随鱼的种类也有很大的不同。被鲇类刺伤时，局部有戳刺、搏动和烫伤感，持续 20min 左右，且可沿肢体向上扩散。而热带种类的鲇鱼刺伤疼痛更加剧烈，时间更长，可持续 40 多小时。伤口附近可因局部缺血而呈苍白色，不久变成青紫并出现红肿或红斑。严重者整个肢体可大面积水肿，伴以淋巴腺肿大、麻木及伤口坏疽，可出现昏厥、虚弱、恶心、皮肤湿冷、脉搏细弱、血压降低、呼吸困难等原发性休克表现，伤口易继发感染，愈合慢，也容易并发破伤风。未见中毒死亡的报道。

多数刺毒鱼类所致创伤是刺伤，其疼痛的性质和程度不一，有的仅为刺痛感，轻者疼痛 2～3 h，重者疼痛数日，而严重者则疼痛数月并呈难以忍受的刀割样剧痛、搏痛、痉挛、烧灼感以至神志丧失。尤以毒鲉的致伤最为危险，毒液进入伤口后，几乎立即产生剧烈的象刀割样跳动的疼痛，并向周围扩展，有的还可扩展到腋部和腹股沟，如肾绞痛般，常持续数小时以上。伤口局部红肿、发热，随即青紫、组织坏死脱落，还常继发感染。

同时伴有大汗、恶心、呕吐、肢体麻痹，严重者引发神经错乱、血压降低、呼吸困难、心跳加快、心律衰竭，失去知觉。有中毒死亡的报道。造成死亡的原因乃毒素影响心脏横膈膜作用，而使末梢血管丧失了张力所致。

5 诊断、救治和预防

5.1 诊断

根据病史和中毒症状进行诊断。

5.2 急救治疗

一般来说，被刺毒鱼类刺伤的治疗原则是止痛、消除毒液影响和防止继发感染。

（1）可用冷盐水或无菌生理盐水冲洗伤口，减少毒液吸收，并在向心端扎止血带，每隔 5～10 分钟放松 1 次以保持血液正常循环。同时要清创，去除坏死及污染严重的组织，并注意去除伤口内毒棘遗留下来的皮鞘碎片。清创后可将受伤部位浸在有轻度麻醉作用的硫酸镁的温水中 30~90min，早期为防伤口引起感染，应根据伤情及时使用抗生素和破伤风制剂。

（2）鲉类刺伤创口小，不易冲洗，可放血并彻底清洗局部。向心端扎止血带阻止毒液上行，受伤肢体可在 4%硫酸镁的温水中浸泡，也可将患部浸泡于 50℃热水、氨水或硫磺热水中 30～60 min 止痛，热度可使毒液分解而失去毒性。

（3）毒鲉类的刺毒素是鲉类中特别危险的毒素，被其刺伤

可用盐酸吐根碱溶液（1 g/ml）0.5~10ml 直接注入伤口止痛，它能对抗毒液防止毒性影响。

5.3 预防

硬骨刺毒鱼类的致伤中毒大多是在捕捞鱼、虾，拾取贝、螺类或其它涉水作业时遭刺伤而中毒的。因此，在海水作业前要做好这些鱼类特征的科普宣传，使了解刺毒鱼的毒器部位和毒性，防备被刺。在捕捉刺毒鱼类时，切勿出于好奇赤手捕捉。捕鱼时要防止刺毒鱼挣扎跳跃造成刺伤事故，最好使用镊子等工具，捕到刺毒鱼后即应除去毒刺以免误伤。涉水时应穿好较厚的水鞋，赤足涉水于珊瑚礁区时避免直接踩踏在这些鱼类身上。在海水浴场或裸潜水作业时应备有救护设备。刺毒鱼很少主动攻击人，采取上述预防措施将会大大降低中毒的发生。

第十一章　珊瑚礁毒鱼与珊瑚礁鱼毒素

第一节　珊瑚礁毒鱼与珊瑚礁毒鱼中毒的定义

珊瑚礁毒鱼（Ciguatera-producing fishes）指栖息于各大洋热带、亚热带陆棚边缘及岛屿沿岸珊瑚礁的有毒鱼类，鱼体肌肉或内脏含有西加毒素（亦称雪卡毒素，ciguatoxin，CTX）等毒

素成分，食后能引起中毒，称为珊瑚礁毒鱼中毒（Ciguatera）。Ciguatera 一词源自西班牙语，当时仅指 18 世纪移民到古巴的西班牙人食用加勒比海域中所产的一种卷贝（当地居民称之为“cigua”）后所造成的胃肠紊乱或神经系障碍的中毒现象，后来只要是食用加勒比海域中所产的鱼、贝类而引起的类似中毒，统称为珊瑚礁毒鱼中毒。现在又将此名词加以扩大，凡食用热带、亚热带珊瑚礁的毒鱼（鲀形目鱼类除外）、虾、贝、蟹所引起的低死亡率食物中毒均称为珊瑚礁毒鱼中毒。

第二节　珊瑚礁毒鱼的种类与分布

珊瑚礁毒鱼广泛分布于太平洋、印度洋及大西洋热带和亚热带海域，种类繁多，全世界约有 200~250 种，我国有 50 余种，主要分布于台湾、广东沿海和南海诸岛。珊瑚礁毒鱼的外形和一般食用鱼类没有多大差异，有些科、属的大多数种类是食用鱼类，往往少数几种却是有毒的，因而在外形上难以区别，易与食用种类混淆。近年来海钓且潜水猎鱼运动日盛，越来越多的鱼类成了水产食谱，使原本多发生于渔船上的热带珊瑚礁毒鱼中毒事件转而发生，导致珊瑚礁毒鱼成为热带地区最常见和最容易误食中毒的鱼类之一。

中国热带珊瑚礁毒鱼主要有海鲢目北梭鱼科、鼠鳕目遮目鱼

科、灯笼鱼目狗母鱼科、鳗鲡目海鳝科、金眼鲷目鳃科、刺鱼目管口鱼科、鲻形目舒科、鲈形目鲳科、笛鲷科、裸颊鲷科、大眼鲷科、鲹科、蝴蝶鱼科、隆头鱼科、鹦嘴鱼科、鲀形目三刺鲀科、鳞鲀科、革鲀科等的某些种类。

1．北梭鱼（*Albula glossodonta*），见于南海和台湾海峡。

2．遮目鱼（*Chanos chanos*），见于南海、东海南部和台湾海峡。

3．细蛇鲻（*Saurida gracilis*），见于西沙群岛和台湾。

4．豆点裸胸鳝（*Gymnothorax favagineus*），见于南海和台湾海峡。

5．黄边裸胸鳝（*Gymnothorax flavimarginatus* ），见于南海和台湾海峡。

6．爪哇裸胸鳝（*Gymnothorax javinicus* ），见于南海、台湾海峡。

7．斑点裸胸鳝（*Gymnothorax meleagris*），见于台湾、广东和南海诸岛。

8．波纹裸胸鳝（*Gymnothorax undulatus*），见于南海、广东和台湾。

9．白边锯鳞鱼（*Myripristis murdjan*），见于南海及台湾。

10．中华管口鱼（*Aulostomus chinensis*），见于西沙群岛、台湾。

11．大鲹（*Sphyraena barracuda*），见于南海和台湾海峡。

12．斑点九棘鲈 （*Cephalopholis argus* ），见于南海和台湾。

13．青星九棘鲈（*Cephalopholis miniata*），见于南海和台湾等海域。

14．棕点石斑鱼（*Epinephelus fuscoguttatus*），见于南海。

15．清水石斑鱼（*Epinephelus polyphekadion*），见于南海。

16．蓝点鳃棘鲈（*Plectropomus areolatus*），见于南海、台湾海峡。

17．线点鳃棘鲈（*Plectropomus oligacanthus*），见于南海北部沿岸。

18．侧牙鲈（*Variola louti*），见于南海和台湾。

19．绿短鳍笛鲷（*Aprion virescens*），见于南海和台湾。

20．白斑笛鲷（*Lutjanus bohar*），见于南海和台湾。

21．金焰笛鲷（*Lutjanus fulviflammus*），见于南海、广东和台湾。

22．焦黄笛鲷（*Lutjanus fulvus*），见于南海和广东沿岸。

23．驼背笛鲷（*Lutjanus gibbus*），见于南海及台湾海峡。

24．金带齿颌鲷（*Gnathodentex aureolineatus*），见于南海和台湾。

25．长吻裸颊鲷（*Lethrinus miniatus*），见于南海、广东和台湾沿海。

26．单列齿鲷（*Monotaxis grandoculis*），见于南海和台湾

海域。

27．灰鳍异大眼鲷（*Heteropriacanthus cruentatus*），见于南海及台湾沿岸。

28．黑尻鰺（*Caranx melampygus*），见于南海和台湾。

29．丝蝴蝶鱼（*Chaetodon auriga*），见于南海、海南及台湾等海域。

30．黄斑普提鱼（*Bodianus perditio*），见于台湾南部及东岸沿海。

31．黄带唇鱼（*Cheilinus fasciatus*），见于南海和台湾海域。

32．三叶唇鱼（*Cheilinus trilbatus*），见于南海、东海南部和台湾沿海。

33．露珠盔鱼（*Coris gaimard*），见于南海及台湾海域。

34．伸口鱼（*Epibulus insidiator*），见于南海及台湾海域。

35．青点鹦嘴鱼（*Scarus ghobban*），见于南海、广东、福建及台湾沿海。

36．黑鹦嘴鱼（*Scarus niger*），见于南海、台湾海域。

37．突额鹦嘴鱼（*Scarus ovifrons*），见于台湾海峡。

39.宽尾鳞鲀（*Abalistes stellatus*），见于南海、广东和台湾沿海。

40．波纹钩鳞鲀（*Balistapus undulatus*），见于南海、海南及台湾海域。

41．圆斑拟鳞鲀（*Balistoides conspicillum*），见于南海和台湾南部海域。

42．绿拟鳞鲀（*Balistoides viridescens*），见于南海、海南、台湾等海域。

43．拟态革鲀 （*Aluterus scriptus*），见于南海、台湾海域。

44．尖吻鲀（*Oxymonacanthus longirostris*），见于南海、台湾南部沿海。

45．黑头前角鲀（*Pervagor melanocephalus*），见于南海、台湾海域。

第三节　珊瑚礁毒鱼的毒素来源

珊瑚礁毒鱼所含毒素的种类和数量都无一定之规,情况十分复杂。有些鱼类在某一海区是无毒的，为食用鱼，但在另一海区却成为含毒鱼;有些种类平时并不含毒,而在生殖期则毒性加强;有些种类幼体无毒，而大型个体有毒。原来没有毒鱼的海域在遭受暴风、地震或其他灾难侵袭之后，无毒鱼会突然变得有毒。迄今还未发现有哪一种、属的鱼在任何海区始终含有珊瑚礁鱼毒素的。

珊瑚礁毒鱼所含毒素的来源一般认为与其摄食习性有关,即通过食物链逐步蓄积所致。珊瑚礁毒鱼所含毒素的毒源生物、初

级生产者是岗比毒甲藻（*Gambierdiscus toxicus*），它是底栖、附生甲藻，常栖息于巨型藻类的表面。当草食性鱼类摄食含有毒素的岗比毒藻类后即被毒化，毒素积聚于其体内。当食肉性凶猛鱼类捕食了该类草食鱼时，也同样被毒化，毒素转移到食肉性鱼类体中积累，而使其成为有毒鱼。这些毒素往往对鱼本身无害，但人们摄食上述这两类被毒化的鱼时却会导致中毒。

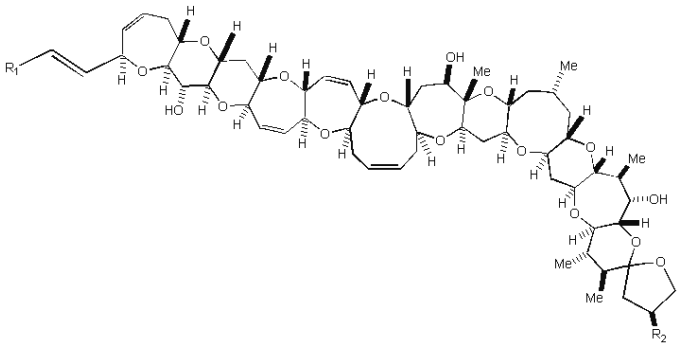
第四节　珊瑚礁鱼毒素种类

已知造成珊瑚礁毒鱼中毒的毒素已有 5 种，分别为西加毒素、岗比毒素（gambiertoxin, CTX-4B）、鹦嘴鱼毒素（scaritoxin, STX）、刺尾鱼毒素（maitotoxin, MTX）和拟珊瑚礁鱼毒素（西加特林，ciguaterin）。

1 西加毒素

西加毒素是最早被命名的与珊瑚礁毒鱼直接相关的主要脂溶性毒素，不仅存在于鱼体肌肉，也存在于皮肤、内脏和生殖腺中，内脏含量一般较肌肉高，在内脏中浓度最高者为肝、肾和脾脏。该毒素溶于极性有机溶剂但不溶于水，对热十分稳定，为外源性和积累性的神经毒素。西加毒素毒性非常强，比河豚毒素强 100 倍，是已知的对哺乳动物毒性最强的毒素之一。其化学结构见图

9-1，由 13 个连续连接成阶梯状的环醚组成，包括有 5、6、7、8、9 元环。西加毒素的 3 个成员 CTX-1，CTX-2，CTX-3 仅是 R2 的区别，CTX-1 的 R2 是羟基，CTX-2，CTX-3 的 R2 为氢原子。以 CTX-1 的活性最强，小鼠腹腔注射 LD_{50} 为 0.25 μg/kg，CTX-2，CTX-3 的 LD_{50} 分别为 2.3 μg/kg 和 0.9 μg/kg，但该毒素在鱼体内含量甚微，每 1 000 kg 毒鱼仅能分离获得 1 mg 纯品毒素。



CTX-1：R1=$HOCH_2CHOH$，R2=OH ；CTX-2：R1=$HOCH_2CHOH$，R2=H
CTX-3：R1=$HOCH_2CHOH$，R2=H ；CTX-4B：R1=CH_2=CH，R2=H

图 9-1 西加毒素的化学结构式

2 岗比毒素

岗比毒素的化学结构与西加毒素非常相似，与 CTX-1 仅在 R1、R2 这 2 个官能基上有区别，显示岗比毒素经由食物链的传递到鱼体内，在体内经进一步氧化而成为西加毒素，因而岗比毒素被疑为西加毒素的前驱物。该毒素亦为脂溶性毒素，极性比西

加毒素略小，毒性比西加毒素低约 10 余倍，小鼠腹腔注射 LD_{50} 为 4.0 μg/kg。

3 鹦嘴鱼毒素

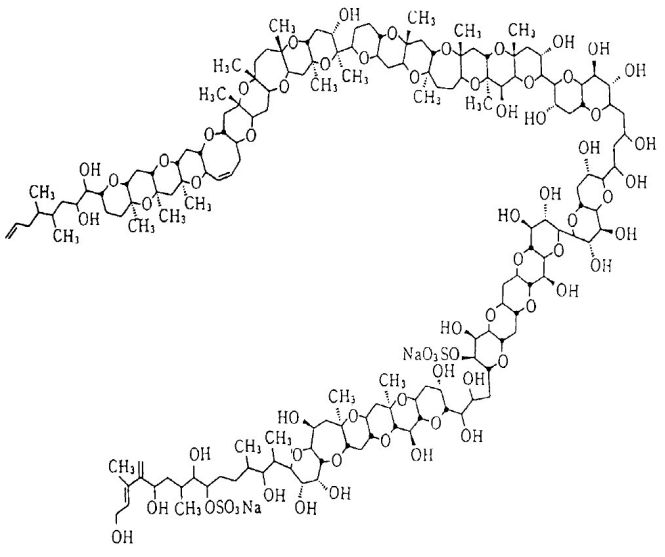
Bagnis 从岗比尔群岛的驼背绿鹦嘴鱼（*Chlorurus gibbus*）引起的中毒事件中分离到一种脂溶性毒素，称为鹦嘴鱼毒素。该毒素存在于各种珊瑚礁毒鱼中，主要集中于鱼的肌肉。其中毒症状最初呈现典型的珊瑚礁毒鱼中毒症状，但随后于第 5 天至第 10 天出现平衡失调、震颤、步伐蹒跚、辨距障碍、小脑平衡障碍等现象，持续 2~3 周之久、通常 1 个月才能完全恢复。该毒素是一种新的脂溶性毒素。

4 刺尾鱼毒素

热带珊瑚礁鱼毒素除了脂溶性的西加毒素等之外，在一种小型草食性鱼类栉齿刺尾鱼（*Ctenochaetus striatus*）的内脏中发现了另一种水溶性毒素，称为刺尾鱼毒素。1976 年首次成功从刺尾鱼中分离提出刺尾鱼毒素,由于塔希提岛居民(Tahitian)称刺尾鱼为 Maito，故将其毒素称为 Maitotoxin。现在认为岗比毒甲藻是包括刺尾鱼毒素在内的珊瑚礁鱼毒素的真正来源、初级生产者。刺尾鱼毒素是经食物链蓄积于刺尾鱼体内的一类结构独特的海洋生物毒素，常与西加毒素同时存在于相同鱼体中。从岗比毒甲藻及其培养细胞中提取分离珊瑚礁鱼毒素是海洋生物毒

素研究的重大发展，也使刺尾鱼毒素等大量制备和生产成为现实。

Murata 等 1993 年从培养岗比毒甲藻中分离并测定出刺尾鱼毒素的完整化学结构（图 9-2），分子式 $C_{164}H_{256}O_{68}S_2Na_2$，分子量为 3 424。由 142 个碳链、32 个醚环、28 个羟基及 2 个硫酸酯组成。它是已知毒性最强的非肽类海洋生物毒素，小鼠腹腔注射 LD_{50} 为 50 ng/kg，只有少数几种细菌性蛋白毒素的毒性大于刺尾鱼毒素。



5 拟珊瑚礁鱼毒素

1969 年桥本等发现白斑笛鲷（*Lutjanus bohar*）含有一种水溶性毒素，其中毒症状不似典型的珊瑚礁毒鱼中毒，故而将之命名为拟珊瑚礁鱼毒素。该毒素成分几乎全集中于珊瑚礁毒鱼的肝脏，有时在肌肉有少量存在，但冻结储藏后毒素很快破坏，毒性大减。拟珊瑚礁鱼毒素含有肽成分，酸性水解有 14 种氨基酸，主要为赖氨酸、天冬氨酸等，氨基酸总量占毒素的 40%。

第五节　珊瑚礁鱼毒素的毒理作用

同神经性贝毒活性成分短裸甲藻毒素类似，西加毒素等珊瑚礁鱼毒素也是聚醚结构，作用于钠离子通道位点2，增加可兴奋细胞膜钠离子通透性，导致膜去极化，致使肌肉兴奋性传导改变，引起一系列药理和毒理学作用，与神经性贝毒的作用机制相似。而对神经性贝毒建立起来的免疫试剂能和西加毒素发生交叉反应，表明两种毒素之间存在相似的表位。由于珊瑚礁鱼毒素和神经性贝毒所产生的毒理机制相同，中毒者所产生的病症也有很多的类似，很难在临床诊断上加以区分。

刺尾鱼毒素是通常与西加毒素共存的另一种珊瑚礁鱼毒素，早先认为主要是特异性作用于可兴奋细胞膜电压依赖性钙通道，致使钙离子通透性增加，大量钙离子进入胞内，引起细胞内钙离子超负荷，从而产生各种毒性作用，最终导致细胞凋亡或死亡。近年发现，刺尾鱼毒素激活的离子通道是一种非选择性的阳离子通道，不仅钙离子可以通过，钠离子、钾离子等也可以通过，并且这种离子通道的激活是非电压依赖性的。另外刺尾鱼毒素也影响到许多与细胞内钙离子浓度增加无直接相关的生理作用，显示刺尾鱼毒素亦作用于其他部位。

第六节　珊瑚礁毒鱼中毒症状

珊瑚礁毒鱼中毒的症状与河鲀毒素、麻痹性贝类毒素等的中毒症状非常相似,唯热带珊瑚礁毒鱼中毒所产生的温感颠倒较为独特。珊瑚礁毒鱼中毒后有明显潜伏期，平均 6 h，长者可达 30 h，临床症状涉及多个器官、系统。

1 消化系统症状

通常在进食后 10 min 至 12 h 内出现症状，病人先后出现恶心，呕吐，痉挛性腹痛，腹泻和里急后重等。部分病人口中有金属味。此时因病人消化道症状明显，易误诊为急性胃肠炎等。通常 24 h 后恢复，但病人仍会觉得虚弱、疲倦达 1 周之久。

2 神经系统症状

包括口干，口有金属样味觉；手、脚趾尖，口唇、舌、咽喉部位产生刺痛感，继之出现麻痹；口、颊、颌部肌肉僵直；腕部、脚部剧痛；齿根感觉松弛；眼窝疼痛，视物障碍或暂时失去视力，羞明，瞳孔扩大和对光反射消失等。皮肤病变也屡有报道，通常先有皮肤骚痒，蚁走样感，继之出现红斑、斑丘疹、水疱，手脚广泛脱皮，甚至发生溃疡，毛发和指甲脱落等。全身症状包括头痛，焦虑，神经过敏，眩晕，失眠，进行性衰弱，苍白，紫绀，寒战，发热，大汗，脉快而微弱，肌肉疼痛，共济失调等。严重

中毒时，神经障碍甚为明显，特别是肢体感觉异常，出现温度感觉倒错，把冷感自觉为烧灼感，把温感自觉为冷感。这种感觉异常或过敏等神经症状通常经 1 周后即会恢复。

3 心血管系统症状

包括心动过缓、心跳衰弱或不规则，每分钟心跳仅 35～50 次,还有血压降低等。有报道珊瑚礁鱼毒素的心脏毒性具双向性，也可引起病人心率及血压上升。心血管症状通常在 48～72 h 后恢复，时常被误认为心脏病发作。

4 其他症状

患者身体虚弱，行走困难，需卧床数天之久。关节、肌肉酸痛，头痛，眩晕，失眠等。中毒情况严重时，出现肌肉麻痹，阵挛性或强直性痉挛，肌肉颤搐，震颤，发音和咽下困难，昏迷等，可因呼吸麻痹而导致死亡。死亡多发生在中毒后数天之内，但死亡率较低，约为 7%。如患者存活，则体力恢复很慢，完全恢复往往需要几个月时间。部分病人在数年内处于“过敏状态”，再进食珊瑚礁毒鱼甚至无毒海鱼都可能引起症状复发。

珊瑚礁毒鱼中毒病死率虽低，但在流行区发病率高，且病程长，有些症状可持续数周或数月，对患者的健康和劳动效率的影响较大，是热带地区最常见的、对健康和劳动效率影响最大的一种非细菌性食物中毒。

第七节　珊瑚礁毒鱼中毒的急救、治疗与预防

珊瑚礁毒鱼中毒的分布是全球性的，世界各地皆有因食用毒鱼而导致中毒的报告。据统计全球每年约有 2 万个以上的中毒病历。摄食珊瑚礁毒鱼引起的中毒，目前还没有特效疗法，以对症治疗和支持疗法为主，应注意加强预防。

1 急救与治疗

早期可催吐、洗胃、导泻。20～30 ml 吐根糖浆等口服催吐，然后给吸附剂（活性炭、山梨醇混悬剂等），以减少毒素的吸收。催吐困难者，可用 1：2 000 或 1：5 000 高锰酸钾进行洗胃。50%硫酸镁或硫酸钠 50 ml 口服导泻。

补充血容量和纠正水电解质紊乱。静脉注射 10%葡萄糖酸钙对控制低血压和心力衰竭有一定效果，还可减轻神经系统症状，使部分病例症状缓解。

惊厥发作时，静卧休息及使用镇静剂甚为重要。乙醚吸入对控制惊厥有效。全身痉挛用羟嗪，口服，25 mg/次，每 6～8 h 一次；也可口服阿密替林，25 mg/次，每日 2 次。

呼吸困难时可吸氧，或用尼可刹米等呼吸刺激剂。喉头痉挛则立即插管或行气管切开术。粘液过多时必须及时吸出并避免用阿托品，以防粘液变得粘稠难以吸出。

冷温感觉倒错者应给予温暖的饮料、静脉滴注普鲁卡因并补充复合B族维生素。患者全身或局部发痒难忍或刺痛感严重时，可用阿密替林或苯海拉明（口服，25～50 mg/次，每4～6h一次）。

20%甘露醇能竞争性阻断钠通道的开放，缓解神经系统症状，一般10min内减轻、48h内消失。但需在补足血容量基础上才能使用。

2 预防

许多热带珊瑚礁鱼肉味鲜美，但珊瑚礁鱼毒素耐热，虽经冰冻、煮沸仍可造成中毒。为预防珊瑚礁毒鱼中毒，不宜食用大型热带珊瑚礁鱼，香港卫生署曾提醒市民避免进食重1.5 kg以上的珊瑚礁鱼。

对可疑的或不常见的热带珊瑚礁鱼类、岸边海钓所获不知名鱼种，应避免食用，第一次尝试食用时不要过量。在赤潮期间和产卵季节的大型石斑鱼类、鲀类和裸胸鳝类等可能有毒，最好不要食用。

任何时候不要食用产于珊瑚礁附近的热带海洋鱼类的鱼头、内脏（肝、肠、生殖腺等）。煮食一些大型热带海洋鱼类时，先去除内脏，在将肉切成薄片，多次泡浸在淡水或盐水中至少1 h，取出挤去鱼汁，换水再浸，反复多次后，再进行烧煮，但此法并不绝对可靠，因有些毒素不溶于水。比较安全的方法是将鱼肉及内脏喂猫（或狗）吃，12 h以上未见出现中毒现象，证明该鱼

无毒。也可先由1人试食一小块，如无不良反应，其余人再食。

食用珊瑚礁鱼类时，若发生唇、舌刺痛或麻痹时，应立即停用，并保留残肴送交卫生单位检验，病人及时送医院救治。

从发生中毒事件的记录来看，我国台湾、西沙群岛及海南岛南部沿海应是热带珊瑚礁毒鱼中毒的常发地区。由于毒素种类繁杂，毒素来源、中毒机理尚未完全明确，一般公众对有毒鱼种缺乏辨别知识，这些都是造成误食中毒的原因。为防止中毒事件发生，一方面应加强水产品市场管理，另一方面应注意控制海洋污染和海洋的过度开发。随着工业的迅速发展，海洋污染日益严重。掠夺性开采珊瑚礁导致珊瑚礁被破坏及其生态的改变，引起有毒藻类过度繁殖，使赤潮发生的机率升高。所以当某海域毒藻大量繁殖或环境恶化时，应避免食用该水域海产。同时加强取缔工业污染，防范赤潮的发生。

第八节　珊瑚礁鱼毒素的应用前景

珊瑚礁鱼毒素是一类具有多方面生物活性和高度特异性的极为重要的海洋生物毒素，在生命科学基础研究和应用研究方面都具有广阔的前景。西加毒素和刺尾鱼毒虽然二者的化学结构和作用机理完全不同，都可以用作研究体温调节的重要工具药。西加毒素还可以用作研究可兴奋细胞膜结构和功能的分子探针，也可

用作局部麻醉药物作用机理的分子探针。另外，刺尾鱼毒素无论在体内体外对某些瘤细胞都具明显的抑制作用，这也是一个颇有前景的研究课题。

第十二章　河豚与河豚毒素

第一节　概述

河豚鱼又名鲀鱼、气泡鱼、气鼓鱼、廷巴鱼、辣头鱼、小玉鱼、夹鱼等，是有毒鱼类中以含剧毒而著名的一个类群。河豚鱼是对鲀毒鱼类（poisonous puffer-like fishes）的泛称，其内脏或肌肉具有蓄积河豚毒素（tetrodotoxin,TTX）的特殊机能，主要包括鲀形目的鲀科鱼类，其卵巢、肝脏等含河豚毒素，人或动物误食会导致严重中毒甚至死亡。

食鲜河豚鱼危险性很大，在我国民间虽然流传着某些食用方法和经验之谈，但处理不当或稍一疏忽仍难免中毒。江苏扬州、江阴等地居民以善于烹调河豚鱼而著称，但每年亦有中毒事故发生。此外，在沪宁一带沿江及沿海各地，北自辽宁、河北，南至福州、潮汕、湛江等处，每年因误食河豚鱼而中毒的事故屡见不鲜，近年国内每年死于河豚中毒者约为 150~200 人。日本在 20 世纪 40 年代每年也有上百人死于河豚中毒，居食物中毒死亡人

数的首位，但近年由于采取严格管理措施，每年因河豚中毒死亡人数已降至个位数。

我国卫生部颁布的《水产品卫生管理办法》目前仍禁止鲜河豚进入市场销售。但河豚鱼乃天然美味，屡禁不绝，民间食用者众多。一味的禁止只不过是将河豚鱼的销售逼入地下市场而已，使食用河豚鱼的安全性更加得不到保障，有必要重新修订相关的管理法规。另外，河豚鱼也是我国向日本出口的重要水产品之一，河豚毒素更具有重要的开发应用前景。因此，河豚的综合开发利用可能成长为一大产业。

第二节　河豚鱼的分类、分布、生活习性及鉴别

1 分类

世界鲀毒鱼类共计 19 属 121 种，尤以下列 9 属为甚：宽吻鲀属、叉鼻鲀属、瓣鼻鲀属、扁背鲀属、凹鼻鲀属、兔头鲀属、圆鲀属、东方鲀属及丽纹鲀属。我国主要鲀毒鱼类有 47 种，其中 45 种属鲀形目，另 2 种为鲈形目虾虎鱼科，其中尤以东方鲀属（*Takifugu*）的种类和数量较多，包括铅点东方鲀，墨绿东方鲀，双斑东方鲀，晕纹东方鲀，菊黄东方鲀，暗纹东方鲀，星点东方鲀，横纹东方鲀，弓斑东方鲀，圆斑东方鲀，豹纹东方鲀，斑点东方鲀，紫色东方鲀，假睛东方鲀，网纹东方鲀，红鳍东方

鲀，密点东方鲀，虫纹东方鲀和黄鳍东方鲀等。

2 分布

鲀毒鱼类广泛分布于温带、亚热带及热带海域，是近海食肉性底层鱼类。我国沿海从南到北均有河鲀分布，其中黄海、渤海和东海是世界上河鲀种类和数量最多的海区之一，栖息于黄海和东海的就有 15 种之多，尤其在黄海中部和北部，如山东的荣成，辽宁的长海县獐子岛、海洋岛和庄河县的王家岛海域。主要作业渔场为黄海北部的烟台外海，海洋岛近海等海域。渔期为 5 月中至 8 月初，6 月中至 8 月初为盛期。

铅点东方鲀系黄渤海区常见的近岸种之一，产卵期在 4 月底至 5 月下旬，盛期是 5 月初至 5 月中。该种自然数量较多，成鱼个体小，生长速度慢。红鳍东方鲀和假睛东方鲀为生活于海洋的大型种，自然数量较少，但生长速度较快，是当前市场销售和养殖生产的主要鲀类品种，在黄、渤海区的产卵期为 5～6 月，盛期是 5 月中至 6 月初。

我国东南沿海栖息的弓斑东方鲀是典型的溯河种，其生殖季节在 4～6 月，春末夏初成群上溯至淡水河流中产卵，怀卵量一般为 14～30 万粒，卵径 0.9～1.0 mm，幼鱼在江河或通江河的湖泊中肥育，至翌年春返回海中，也有直接入海的。

3 生活习性

河豚是近海肉食性底层鱼类，性贪食。上、下颌愈合成 4 个喙状板牙，适于咬嚼坚硬食物，以贝类、甲壳类、幼鱼等为饵，也食其他小型底栖生物。河豚的食道结构特殊，向前腹侧及后腹侧扩大成囊，遇敌害能吸入水或空气，使胸腹部膨大如球，背部向下，倒浮于水面以自卫。被捕获后，虽离水亦能吸气膨胀，发出咕咕之声。

河豚大部分种类春季时从外海游向沿岸，在潮间带及小石砾中产卵，冬季移向外海。少数种类，如暗纹东方鲀、弓斑东方鲀等，于每年 3~5 月进入生殖期，由海中上溯江河产卵，北自中朝界河的鸭绿江、辽河、白河，南至长江、钱塘江、珠江，分布遍及沿海各江河，其中又以长江下游为主要产卵场所，亲鱼产卵后即回海中。幼鱼在饵料丰富的江河或通江湖泊中肥育，栖息于水的中下层，以淡水虾、蟹、蚌、鱼苗、昆虫幼虫、枝角类及植物的枝叶等为食，至冬季长成，翌年春则群游入海，故河豚中毒多见于长江下游和太湖流域。

4 鉴别

河鲀共同的形态特征是：头大尾细形体稍长，头胸部粗圆，呈长椭圆形。身体两侧有上下侧线各一条，侧下方有一纵行的腹褶棱，体表无鳞或由鳞退变成小刺，多数具色斑或条纹。背鳍及臀鳍各一个，背鳍有 12~18 根鳍条；臀鳍有 9~16 根鳍条，无腹鳍，气囊发达，尾鳍后缘为截形或略圆凸。牙与上下颌骨共成 4 个大牙状，鳃 3 个。筛骨宽短，长约等于或稍大于宽。鼻孔每侧

2 个，位于鼻囊突起的前内侧和后外侧。几种重要常见河鲀的形态特征分别介绍如下。

4.1 红鳍东方鲀

体长椭圆形，头体粗圆，尾柄细长，后部渐侧扁。头大、粗圆，长稍大于宽。眼小，侧高位。鼻孔每侧 2 个。口小，前位。唇发达，下唇较长，两端向上弯曲。上下颌缝显著，上下颌各具 2 个喙状牙板，中央骨缝显著。无鳞，头部与体背、腹面均被强小刺，背刺区与腹刺区分离。吻部，头、体的两侧及尾部光滑，无小刺。头体背面呈黑色，体下白色，沿腹褶棱为艳黄色，胸斑后方黑色花纹显著。眼状斑的前方、下方及向后直至尾柄，尚有显著较小的黑斑。背鳍及尾鳍黑色。臀鳍白色，基部为黄红色。胸鳍前、后面亦各有一黑色斑。

4.2 假睛东方鲀

体亚圆筒形，前部较粗圆，向后渐细狭，尾柄细长，后部渐侧扁。头中长，头长稍小于鳃孔至背鳍起点间的距离。额骨长与宽约相等。吻圆钝。眼小，眼间隔宽平，微凸。鼻孔每侧 2 个，鼻瓣呈卵圆形突起。口小，前位。唇发达，细裂，下唇较长，两端向上弯曲。上下颌缝显著，上下颌各具 2 个喙状牙板，中央骨缝显著。鳃孔中大，浅弧形，侧位，位于胸鳍基底前方，鳃盖膜白色。头部与体背、腹面均被强小刺，背刺区与腹刺区分离。体青黑色，腹面白色。体色花纹变异大。体长 170 mm 以下时，体上散布白色小斑点，斑径小于斑间距。体长 200 mm 左右时，白

斑渐不明显。至 240 mm 左右时，白斑消失，体侧具不规则黑斑。胸鳍后上方具一圆形大黑斑，边缘白色。背鳍基部亦具一黑色大斑，白色边缘有时不明显。臀鳍黑色或灰褐色，前缘及端部暗灰色。背鳍及胸鳍灰褐色。尾鳍黑色。

4.3 暗纹东方鲀

头部及体背、腹面均被小刺，背刺区与腹刺区在眼后部相连。体棕褐色，体侧下方黄色，腹面白色。体色和条纹随体长不同而有变异。背侧面具不明显暗褐色横纹 4~6 条，横纹之间具白色狭纹 3~5 条。胸鳍后上方体侧处具一圆形黑色大斑，边缘白色。背鳍基部具一白边黑色大斑。幼体的暗色宽纹上散布着白色小点，较大个体白点由不明显而至消失，暗色宽纹也较暗淡。胸鳍基底外侧和里侧常各具一黑斑。背鳍、胸鳍、臀鳍黄棕色，尾鳍后端灰褐色。

4.4 紫色东方鲀

体光滑，无小刺，无瘤状突起。体棕紫色，腹面白色。体色随鱼体生长而变化，体长在 150 mm 以下时，体具白斑点。体长 150 ~240 mm 的中等个体，白斑缩小，深褐色底色扩大，渐呈现以黑斑为主。体长 250 ~360 mm 者，黑斑变小，散布成小黑点。体长 360 ~500 mm 的大个体，黑点渐消失，呈一致棕紫色或紫褐色。胸鳍后上方体侧处具一圆形大黑斑，周围淡白色。背鳍基底两侧有一圆形大黑斑。尾鳍和胸鳍灰褐色，幼小个体也有小黑点散布。背鳍和臀鳍灰黄色。

4.5 弓斑东方鲀

头部及体背、腹面均具小刺，小刺细弱，背刺区与腹刺区分离。吻部、头体两侧及尾部光滑。头、体背侧面灰褐色，微绿，腹面白色。体侧在胸鳍后上方有一横过背部的黑绿色鞍状斑，边缘围以橙色边。背鳍基部具一橙色边缘的圆形大黑斑。各鳍黄色。

4.6 铅点东方鲀

头部及体背、腹面均密被小刺，小刺强，背刺区与腹刺区连成一片。吻部、眼下部、尾柄侧腹面及背鳍基底光滑。头及体背侧面黄褐色，散布大小不一的淡绿色圆斑，圆斑边缘黄褐色，形成网纹。在眼间隔、项部、胸鳍后上方的背部、背鳍前方和基部以及尾柄上具 6 条黑褐色宽横纹。胸鳍后上方黑斑不显著，与背部横纹相联合。

第三节　河豚鱼人工养殖

我国的河鲀养殖开始于 20 世纪 80 年代初，80 年代中期试养成功，至 90 年代逐步发展起来。主要的养殖品种是红鳍东方鲀、假睛东方鲀和暗纹东方鲀 3 种，前两者为海水鱼，后者生活于海洋，在淡水中产卵。其中以红鳍东方鲀的经济价值最大，每年都有部分自然捕捞及养殖的商品鱼出口日本。由于河鲀类经济价值较高，我国沿海多个省份已进行较大规模养殖。下面重点介

绍红鳍东方鲀的人工养殖过程。

1 人工育苗

1.1 亲鱼的捕获、暂养和运输

红鳍东方鲀产卵期较短,于每年5至6月份捕捞洄游至沿岸的产卵群体作亲鱼。亲鱼采捕主要用牛网，这是一种定置网。红鳍东方鲀无副性特征，难以从外表区分雌雄。一般在性成熟时，可以采取轻轻挤压后腹部的方法，若有白色精液由生殖孔流出，说明该个体是雄性。

收购亲鱼时可以用玻璃钢桶充气暂养1~2天。运输方法较简单，只要在汽车上装上玻璃钢桶或帆布篓，用直流电充气泵充气即可。如果在12小时内运到目的地，则是较安全的。

1.2 采卵和孵化

成鱼体重在1.5 ～4 kg范围者,雌雄比为1:9;体重在3 ～7 kg者雌雄比为1：3。不管使用何种方法捕获的亲鱼，最好在捕后2小时内进行人工受精，这样可以获得较高的受精率。

红鳍东方鲀属一次性产卵型鱼类，产卵时水温约17 C^0左右。因季节集中，盛产期很短。河鲀产沉性卵且具粘性，宜用不易附着的塑料桶采卵。先在桶内加入5～10 L澄清海水，将鱼卵挤入水中，随后加入1～2尾雄鱼的精液，使海水呈乳白色，搅拌后静置5～10分钟，连续用清水洗卵3～5次，直至海水完全澄清为止。数小时内短途运输受精卵，可使用容量为20 L的塑料袋，

内装 10 L 海水和 150 万粒卵，充入 5 L 纯氧扎口封固，然后装入包装箱运输。7～10 小时的远距离运输时，塑料袋内充入 5 L 海水和 50 万粒卵，再加入 50×10^{-6} kg/L 的硫酸链霉素以防细菌繁殖，扎口封固装箱待运。如需数天运输，则需在袋内充气并一天换水 1～2 次，如无充气条件则可增加换水次数。

红鳍东方鲀的卵径为 1.2～1.4 mm，刚受精的卵柔软，数小时后变硬，数日后受精卵的体积和重量约比初受精时减少 10%～15%。数日后的受精卵以每克 600～700 粒计算。因卵膜不透明，不易观察其发育情况，但 4～5 天后未受精卵变为黄色或紫色，活受精卵为乳白色并具光泽。发眼期前后出现色素细胞，这时透过卵膜容易辨认。

孵化时间因水温而异，13～15℃约 15 天；15～17℃约需 10 天。仔鱼与卵子分离时，先停止充气，卵子沉于底部，仔鱼上浮至中上层，即可用勺舀出全部初孵仔鱼，然后轻轻搅动海水，比重小的死卵集于表层中央，即可轻易除去。

1.3 胚胎发育及仔鱼特征

河鲀受精卵不透明，故进行胚胎发育的连续观察困难大。水温 18～22℃，受精后 15 小时为多细胞期；受精后 36 小时为高囊胚期；受精后 42 小时为低囊胚期；受精后 4 天为发眼期；受精后 5 天为胚体活动期；受精后 6 天仔鱼开始出膜。

初孵仔鱼全长 2.4～2.6 mm。卵黄囊大，油球表面分布有大量黄色素细胞，体背部有大量黑色素细胞。眼睛大，口凹小，体

园而粗短,胸鳍原基形成。孵后第 3 天的鱼仔,全长 2.7～3.3mm,平均 3.0 mm。口已开，上下颌不发达。卵黄囊尚存 1/2。孵后第 5 天的鱼仔，全长 3.2～3.8 mm，平均 3.4 mm。卵黄囊消失，开始摄食轮虫和贝类幼体。孵化后第 10 天的仔鱼,全长 5 mm 左右。胸鳍较发达,臀鳍鳍褶已分化。此时仔鱼开始出现“鼓气”习性,遇敌或离水后表现吸气，腹部膨大如球状。开始摄食卤虫幼体。孵后第 25 天的仔鱼，全长 18～20 mm，各鳍发育完善，呈黄色,北部青绿色,左右胸鳍上方各有一白色圆圈状的“大圆斑”,上下颌各形成两块发达的门齿,已变为幼鱼。摄食卤虫成体、糠虾或鱼肉糜等。

1.4 苗种培育

整个培育过程分前期和后期两个阶段，各阶段对环境条件、培育密度、饵料种类及数量的要求各不相同。尤其是孵出后半个月左右，鱼苗体长达 0.5 cm，牙齿已长出，鱼苗开始自残，此时应特别加强管理。

(1)前期培育 前期培育可在室内大水泥池或小型玻璃钢水槽中进行，培育至 5～6 mm，一般需要 10～15 天。

a.培育条件 使用 20～60 m^3 的玻璃钢水槽均可，容器内壁以深色为佳；光照控制在 500～1000 lx 为佳；水温 15～20℃；pH7.8～8.2；盐度 28‰～30‰；溶解氧不低于 4 mg/L；培养密度以 2～3 万尾/m^3 初孵仔鱼为宜。

b.饵料 初孵仔鱼第 3 天开口，可直接投喂轮虫作为开口饵

料，轮虫投喂密度为 10～20 个/ml，日投饵 3～6 次。当仔鱼全长接近 5 mm 时，可补充投喂卤虫幼体或桡足类。

c. 日常管理　前期可采取静水培育，日换水 2～3 次，每次换水量 1/3～1/2，换水在投饵前进行。每日清底 1～2 次。透光率高的车间应设遮光幕调整。

d. 中间出池　当仔鱼生长到 5～6 mm 时，个体间将产生差异，出现互残现象。同时因密度过大而影响生长速度，因此需及时分选鱼苗，减低密度，扩大水体培育。出池时迅速降低水位，将鱼苗捞出计数后移入后期培育池中。前期培育成活率一般在 50%～60%左右。

(2)后期培育　后期培育可在室内或室外不同规格的水泥池中进行。

a. 培育条件　一般使用 20～60 m^3 的水泥池，水深 1 m 左右，光照度随鱼苗的生长而增强。可直接在室外露天池中培育，室内培育时可提高透光率以利水温的提升，加速鱼苗的生长，后期水温宜提高至 20～28℃。培养密度不宜过高，以 1500～2000 尾/m^3 为宜。

b. 饵料　以卤虫幼体或桡足类为主，卤虫的投喂量为 0.1～1.0 个/ml，日投喂 4～6 次。随鱼生长而增加投喂量和次数，至 9～10 mm 时开始投喂糠虾、鱼肉糜等冰鲜饵料直至出池。近年亦有使用自制配合饵料的。不管使用何种饵料，务必保证质量和供应充足，以防残食现象加剧。

c. 日常管理　自体长达 5 mm 时，仔鱼体色会随光照的强弱变化而变化，并出现“鼓气”和互相攻击现象；7～8 mm 时进入稚鱼期，牙齿初步形成，开始出现相互残食，被攻击者“鼓气”直至被咬致死，这时鱼苗死亡率增高；全长 18 mm 左右，变态为幼鱼，外型基本同成鱼；进入后期培育后，生长速度明显加快，此期成活率为 35%～50%。

换水或流水培养均可。开始换水 0.5～1 倍；8 mm 时换水量加大至 2 倍。投喂冰鲜饵料后水质容易污染，应进行流水培育，交换量每天 2～4 倍，充气量中等。投喂饵料要逐步增加量和次数，尤其凌晨要及时投喂。进入幼鱼期可按不同规格分选一次。平日要加强水质检测和病害防治。

d. 出池　通常出池苗规格为 20～30 mm。此时鱼苗完全进入幼鱼期，适应力加强，培育稳定，可及时出池养殖。出池时先将池水放掉大半，然后用手抄网捞取或用两人小拉网拖取，集中于容器中计数外运。20～30 mm 的苗种，个体重量差异较小，可用重量法计算尾数。

2 成鱼养殖

2.1 养殖条件

体长达 2~3 cm 时，可移入室外池或网箱内进行成鱼养殖，一般分围塘养殖、拦网养殖和网箱养殖 3 种。河鲀的养殖海区要求水质清洁，溶氧丰富，无赤潮发生，无污染物及污水流入。网箱

养殖宜选择避风内湾，透明度要求 7～8 m，流速以 10 mm/秒为佳，最适水温 16～23℃。当水温低于 9℃或高于 28℃时对其生长不利。

第一年从稚鱼至 1 龄鱼采用聚乙烯网箱。当体重达 300 g 以上时，移入 4cm 网目的金属网箱中饲育，直至上市出售为止，多见于南方沿海，北方大多数为池塘养殖，池深 2～2.5 m。

2.2 鱼苗

放养前要挑选规格一致、健康活泼的鱼苗，注意鱼苗体色和肥瘦，有无畸形鱼及尾鳍有无缺损等。放养前必须干地锦草药浴以防寄生虫等病害侵入。移苗和运输时尽量使用大容器，以免鱼苗受伤。

2.3 饵料及投喂方法

根据对红鳍东方鲀天然胃含物的研究分析，仔鱼期主要摄食浮游动物，以后大量摄食虾、蟹类的幼体和其他鱼类的孵化仔鱼。未成熟鱼的胃含物中鱼类为主。成鱼的胃含物中虾类最多，其次是鱼类和蟹类。除此之外，成鱼还摄食海星、海胆、双壳类、乌贼、章鱼等。

目前日本各养殖场所在稚鱼期都使用糠虾、虾、玉筋鱼等。养成期除使用沙丁鱼、鲐鱼、玉筋鱼外，还使用六线鱼、秋刀鱼和竹荚鱼等。为了提高收获时鱼肉的质量，有的养殖场还投喂乌贼、虾、牡蛎、文蛤等。从饵料的营养成分分析来看，这些饵料中文蛤、牡蛎的蛋白质含量较低，日本鲐鱼和沙

丁鱼的脂肪含量过多。从氨基酸平衡来看，远东拟沙丁鱼、文蛤、虾、乌贼、玉筋鱼与河鲀的氨基酸组成不同，且有多种必需氨基酸的含量不足。因此，为了弥补各种单一饵料营养成分不足，应当避免单一饵料的连续投喂，尽量混合使用多种饵料。

红鳍东方鲀维生素的需求量大,如果长期投喂秋刀鱼等具有维生素 B_1 分解酶的饵料，会发生维生素 B_1 缺乏症。投喂氧化的饵料，会发生维生素 E 缺乏症。

养成期为了避免相互残食现象的出现，必须从投喂适宜饵料着眼并确保投饵次数和投饵量。稚鱼期投饵次数要多一些，冬季和成鱼期少量投喂即可。鱼体重量和投饵次数的关系是鱼体重在 50 g 以内时 1 天 3~4 次，50～100 g 时 1 天 2~3 次，达到 100 g 以上 1 天 2 次即可。水温下降到 15℃以下时摄食量减少，低于 10℃则完全停止摄食。从 12 月至翌年 3 月份水温低时，一天投喂 1 次即可。在稚鱼期,每天的第一次投喂越早,残食现象越少,最晚要在 8 点前喂完；最后一次应在日落前 2～3 小时进行。养成期的第一次投喂不必过早，9 点以前喂完即可，最后一次在日落前 2～3 小时进行为好。

投饵量要以鱼的饱食量为准。投饵后如见鱼来回积极摄食则可少量多次投喂，当饱食鱼沉入池底后，即可停止投喂。

2.4 剪齿

为防止互残，可采用剪齿的办法。剪齿可进行 1~2 次。第一

次在鱼体重达到 100 g 时，将下颚 2 枚愈合齿用钳子或剪刀将尖部剪掉，只留基部少许。如有需要，过半年可再剪 1 次。剪齿无后遗症，头 4~5 天吃食受到影响，以后很快恢复正常。

2.5 养成管理

互相残食是河鲀从 5 mm 开始到成鱼期所特有的习性，是由鱼体规格不一、空腹、投饵不适、异体接触、离群、运输震动、放养操作不慎和环境剧变等原因造成的。残食以尾鳍为主。预防方法是尽量做到放养鱼苗整齐划一；投饵要求优质、充足、及时，坚持清晨投早、投好；及时分选、分养，避免密度过大等。

二年鱼往往会出现营养障碍,主要是由于摄食过多的多脂肪饵料或投喂酸败饵料造成的。红鳍东方鲀的牙齿坚利，可咬破网箱逃逸，应特别注意。

第四节　河豚毒素的提取与毒素测定

1 河豚毒素的提取

河豚毒素是较早被发现的海洋生物毒素,从它命名至今已有百余年历史。由于以海生动物为主要食源的渔民和船员经常受到这种毒素的威胁，关于河豚鱼中毒的记载已有数百年历史，但对河豚鱼中毒的科学研究始于 19 世纪。1894 年，Tahare 称从河豚卵中纯化了一种物质，命名为河豚毒素。此物质的小鼠致死量为

7 mg/kg，后来证明并非纯的河豚毒素。20 世纪 50 年代，日本学者成功制备出结晶河豚毒素，其 LD_{50} 为 10 μg/kg。

河豚毒素是一种氨基全氢化喹唑啉化合物（图 10-1），分子式 $C_{11}H_{17}N_3O_8$，分子量 319.3。粗制品为棕黄色粉末，精制品为无定形粉末。在酸性环境下稳定，碱性条件下易降解为喹唑啉化合物。对热较稳定，100℃下 4 小时可使毒素全部破坏。河豚毒素的活性基团主要是 1，2，3 位胍胺基及附近的 C4，C9，C10 位的羟基。胍胺基在生理 pH 条件下发生质子化，形成正电性活性区域，可能和受体蛋白的负电性羰基相互作用。河豚毒素还存在一个半醛糖内酯环，内酯环上两个氧原子和 C10 羟基氧原子也形成了特殊极性区域。也就是说河豚毒素分子内存在由胍胺基和内酯环构成的两个极性区域，是共同参与受体结合的重要部位。胍胺基和内酯环结构均是其活性所必须的功能基团。

1972 年 Kishi 通过化学途径合成河豚毒素，但路线过于复杂，无太大实用意义，目前的河豚毒素仍主要依靠从东方鲀属内脏中提取。提取方法早期是物理萃取法，现已基本不再采用。目前较普遍采用的是树脂层析法。除此之外，还有多种更为简便新颖的专利方法，比如膜分离、亲和分离、超临界萃取等高效率分离技术，但限于专利的限制，未见相关文献报道。其专利号大致有：98102596.X； 00124516.3； 00132674.0； 00136693.9； 02121463.8；01142658.6 等

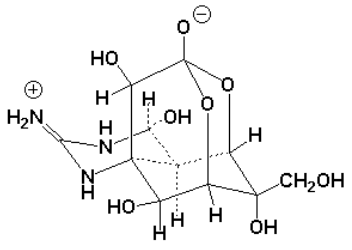


图 10-1　河豚毒素分子结构式

本节仅就树脂层析法介绍如下，其中第 3 种方法用于工业化提取河豚毒素。

方法一：先将富含河豚毒素的样品绞碎，与含 1%乙酸的甲醇液一起匀浆以抽提河豚毒素，匀浆液经 5 000~6 000 g 离心 10~15 分钟，沉淀物再按以上方法重复 2 次。合并上清液，减压浓缩，并用氯仿除去脂肪。冷冻干燥或减压浓缩，浓缩液经 Bio-Gel-P2 或 CM-Sephadex C-25（NH_4^+）或 Amberlite IRC-50（NH_4^+）层析，用 0.1~0.4 mol/L 乙酸洗脱，合并有毒成分，浓缩后再经 Bio-Rex 70（H^+）层析，以 0.1~0.3 mol/L 乙酸洗脱，然后再重复通过 1 次 Bio-Rex 70（H^+）柱，即得高纯度河豚毒素。

方法二：将捣碎的河豚内脏用水浸泡 36 小时，吸取浸泡液，反复 3~4 次，合并后用 G_5 漏斗抽滤，得到 pH 为 7.1，透明、无味、浅黄色的滤液。用双缩脲检验滤液蛋白质含量。

上述滤液以 12 ml/分钟流速流经 $D+D_{101}$ 混合树脂吸附柱，得到无色透明流出液，蛋白质等非极性及弱极性杂质已被吸附，而具有强极性的河豚毒素则流出。

将上述吸附柱的流出液以 1 ml/分钟流速流经 D_{125} 铵型弱酸性交换柱。先用纯水洗涤交换柱，再用 10%乙酸洗脱，分批收集洗脱液。

将含有毒素的洗脱液合并，在 60℃减压蒸馏至 20 ml，加入 Na_2CO_3 即析出河豚毒素的白色结晶。

方法三：菊黄东方鲀等卵巢切块，水浸提 4 次，离心过滤，合并滤液。煮沸 10 分钟，离心过滤凝固蛋白，滤除蛋白再水浸提 3 次，合并滤液。以纸浆过滤，去除蛋白渣，得澄明滤液，澄明滤液中可加入 3%正丁醇防腐，防止下一步过柱层析时堵塞树脂。用 152 树脂交换层析，水洗，流速 35 ml/分，然后用 15%乙酸洗脱，流速 15 ml/分。得高毒性洗脱液，含河豚毒素在 500 mg/L 以上，放置于-10℃冰箱 3 天，低温条件下用氨水调 pH 至 8.8，在 2℃下放置析出结晶。吸出母液，沉淀再用乙酸溶解，过滤，滤液再用氨水调 pH 至 8.8，冰箱放置析出结晶。结晶物水洗 2 次，冷冻真空干燥，加入苦味酸制成河豚毒素苦味酸盐。再用氨水调 pH 至 8.8，析出结晶，水洗，冷冻干燥得河豚毒素。

2 河豚毒素的测定

河豚毒素毒性强烈，性质稳定，一般烹调方法难以失活其毒性作用。但河豚鱼肉味道鲜美，营养丰富，我国及日本等地素有食用的习惯，河豚毒素中毒时有发生。为了控制河豚中毒事件的发生，加强对河豚鱼和河豚毒素的监测和控制是十分必要的。定

性、定量检测河豚毒素的方法通常可分为生物检测法、理化检测法和免疫学检测法 3 类。

2.1 生物检测法

（1）小鼠生物定性试验 20 世纪 40 年代由美国学者建立，其原理是基于一定体重的小鼠经腹腔注射河豚毒素后，其死亡时间的倒数与注射河豚毒素剂量之间存在线性关系，根据小鼠死亡时间可推断毒素含量。该方法测得的毒力（毒素的量）用鼠单位（mouse unit, MU）表示，1 鼠单位的定义指在 30 分钟内杀死 1 只 20 g 左右的雄性 ddy 小鼠的毒素量，给药途径为腹腔注射，约相当 0.22 μg 纯河豚毒素。也有使用其他品系小鼠进行测试的，比如台湾学者采用 ICR 小鼠。我国大陆目前尚未建立测试河豚毒素小鼠单位的标准小鼠品系和标准曲线。

外界因素对小鼠生物试验结果有一定影响，无机盐和疏水（或大分子）氨基酸可明显降低河豚毒素的相对毒力。这种方法尽管费时费力，缺乏特异性，但操作简便，仍是日本法定的测定河豚毒素含量的方法，目前应用广泛。具体步骤如下。

a. 样品溶液制备 称取在研钵研碎的样品 1 g，加入 10 ml 水，煮沸 5 分钟，并用水补足原体积，冷却后过滤，每 1 ml 相当于 0.1 g 样品，然后于试管中 100℃加热 30 分钟，供试验用。

b. 动物试验 选择体重在 18~20 g 的健康小鼠数只，将试验用样品 0.5 ml 注入 3 只同样体重的小鼠腹腔，如果样品中含有河豚毒素，30 分钟内小鼠将出现特有的症状。注意观察小鼠的

动作是否正常，如果很快致死，则开始很平静，突然很快地激烈翻滚，步行困难，出现深呼吸，最后迅速跳跃翻滚，四肢抽搐死亡。用样品致死小鼠的克数为单位，以鼠单位 MU 表示。比如说毒力 1000 MU 即相当于 1 g 有毒的河豚鱼脏器可使 1000 g 小鼠（相当于 50~60 只）致死。

河豚毒素对人的最小致死剂量约为 20 万鼠单位。也就是说，食用含毒量 10 万鼠单位的脏器 2 g 就可以致人死亡，食用 200 鼠单位的脏器则要 1000 g 才能致人死亡。但通常人一次食量不会超过 1000 g，因此，含毒在 200 鼠单位的脏器一般不会致死。含毒 100 鼠单位以下脏器实际上可认为“无毒”，200 鼠单位以下可称为“弱毒”，2 万鼠单位以上为“剧毒”或“猛毒”。比如，豹纹东方鲀产卵期卵巢和肝脏含毒量甚高，1 尾 350 g 的豹纹东方鲀卵巢重 32 g，肝脏 22 g，两者毒力之和却高达 220 万鼠单位，可致 11 人死亡。可见豹纹东方鲀的毒性是极其剧烈的。

（2）小鼠生物定量试验　具体步骤如下。

a. 样品处理　取捣碎混匀样品 5~10 g 入锥形瓶中，加 50 ml 甲醇，稀盐酸调 pH4~5，回流 20~30 分钟提取，离心分离，取上清于蒸发皿中，水浴蒸干。乙醇 3~5 ml 洗涤油脂数次，洗液弃去。用水溶解、过滤，使滤液每 ml 相当 0.5 g 样品。

b. 动物试验　上述滤液用水稀释成不同浓度，各取 0.5 ml 注入 15~20 g 小鼠腹腔内，观察小鼠出现河豚毒素中毒特有症状的时间。

c.毒力计算 毒力（MU，鼠单位）=（V_1 × W）/（V_2× W_1 × K)。其中 V_1为试样液体总体积(ml),V_2为注射的稀释液体积(ml)，W_1为小鼠体重（g)，K 为最小致死量的原液稀释度，W 为样品重量（g)。

(3)组织培养法 毒毛花苷 G 和藜芦碱可抑制组织细胞膜上 Na^+-K^+ ATP 酶活性，导致 Na^+大量流入细胞内引起细胞肿胀死亡。而河豚毒素通过与 Na^+通道结合，可阻断这种作用，使细胞继续存活，且细胞存活率与河豚毒素剂量相关，根据活细胞百分比来估算河豚毒素含量。

该方法的优点是简单、直观、灵敏，缺点是不能区分河豚毒素、石房蛤毒素及它们的衍生物。

2.2 理化检测法

（1）荧光法和紫外分光光度法 荧光法是最早建立的定量检测河豚毒素的仪器分析方法。原理是河豚毒素在强碱作用下降解，生成一个荧光化合物 2-氨基-6-羟甲基-8-羟基喹唑啉（简称 C_9碱)。通过检测荧光化合物 C_9碱来测定河豚毒素，检出限为 0.3~10.0 mg/L，最佳条件为：样品与 1.5 mol/L NaOH 溶液混合，80℃水浴中恒温 45 分钟，最大激发波长为 370 nm，最大发射波长为 495 nm。

紫外分光光度法是在荧光法基础上建立的,其原理是河豚毒素在水解为 C_9碱的同时，也定量生成草酸钠，后者在 230 nm 处有明显的吸收峰。该法的检测限为 20~200 μg。

（2）薄层色谱法 采用火焰离子检测器检测，不需将河豚毒素降解为 C_9 碱，避免了衍生反应过程中可能存在的干扰。展开剂为正丁醇 + 乙酸 + 水（4∶1∶2），检测河豚毒素中毒者血、尿标本，检出低限为 4.0×10^{-2} mg/L。

（3）高效液相色谱法 利用河豚毒素在 NaOH 溶液中加热产生荧光的特性，以高效液相色谱同荧光检测器联用测定河豚毒素含量，检测限达到 1 ng。该方法是检测河豚毒素较为理想的方法。

（4）气相色谱-质谱联用法 先将河豚毒素通过碱反应衍生为 C_9 碱，用正丁醇反复萃取，再进行三甲基硅烷化后测定。用火焰离子检测器检测的低限达 2.0×10^{-2} mg/L。

2.3 免疫学检测法

检测河豚毒素的免疫学方法主要是以单克隆抗体为基础的间接竞争抑制性酶联免疫吸附试验。河豚毒素是半抗原，为制备相应抗体，必须连接上大分子蛋白质载体成为完全抗原，再免疫动物，并进而制备抗河豚毒素单克隆抗体。

间接竞争抑制性酶联免疫吸附试验的原理是，以甲醛藕联的河豚毒素和牛血清白蛋白人工抗原包被酶标微孔板，将单抗与样品提取液按 1∶1 混合后加入酶标板中，样品中如果含有河豚毒素就将与包被的人工抗原竞争结合单抗，样品中河豚毒素含量越多，则与人工抗原结合的单抗越少，因而结合的酶标二抗也相应减少，水解底物也减少。根据不同浓度的标准河豚毒素与其对应

的吸光度读数所绘制的标准曲线,可查到样品吸光度读数所对应的河豚毒素含量。

被检样品可取自河豚鱼中富含河豚毒素的内脏、肌肉等部位,清洗后称取少量样品,乙酸煮沸,过滤后滤液用乙醚脱脂,调定pH至6.5~7.0后即可测试。该法检出底限约为1.0 μg/L,线性范围为0.1~1.0 mg/L。

第五节 河豚毒素的毒理学和药理学研究

1 生物来源

曾认为河豚毒素是河豚鱼自身的代谢产物或基因产物,此即河豚毒素来源的生物合成论。但后来发现除了鲀毒鱼类外,蓝斑环章鱼、某些有毒蝾螈和蛙类也含有河豚毒素,因此,生物合成论不攻自破。现在一般认为河豚毒素并非源自自身,而是源自以下两条途径。

1.1 食物链学说

河豚鱼体内所含河豚毒素主要来自其摄食的饵料,比如多种涡虫、纽虫,东风螺、织纹螺等海螺,槭海星等棘皮动物和花纹爱洁蟹等甲壳动物都含有较高河豚毒素,河豚鱼摄食这类含毒素饵料后,河豚毒素即经食物链传递而在河豚鱼体内富集。有研究报道,人工养殖的暗纹东方鲀各组织中河豚毒素含量都很低,几

乎无毒。这一方面说明通过人工养殖的方法可以培育出低毒或无毒的河豚鱼，另一方面也说明饵料确是河豚毒化的主要根源。

食物链学说还能解释河豚毒素在河豚鱼体内的个体差异。不同个体摄取有毒饵料的机会和数量有多有少，或者虽然有同样的摄取，但个体生理条件不同导致体内留存毒素的量不一样。由于消化道首先接触外界毒素，且毒素在那里消化吸收，所以河豚鱼内脏储藏毒素较多。

1.2 微生物起源学说

现在认为与河豚鱼共生的某些细菌也是河豚毒素的初级生产者。溶藻弧菌、鳗弧菌、明亮发光杆菌等都能产生河豚毒素，这些产毒细菌附生在河豚鱼皮肤上或肠道内，产生的河豚毒素即被河豚鱼吸收而存储于体内。有实验室已通过培养海洋细菌而生产出河豚毒素。但一般认为与河豚鱼共生的这些细菌产毒量甚微，应该不足以使河豚毒素在河豚鱼体内富集成高浓度。

1.3 河豚毒素在动物界的分布

除河豚外，某些有毒蝾螈和蛙类，螺类、海盘车、蟹类和虾虎鱼的一些种类，蓝斑环章鱼，扁形动物的涡虫类，纽形动物的纽虫类等也相继发现有河豚毒素存在。其中河豚、蝾螈和涡虫的卵中河豚毒素含量较高，从维系动物种族延续考虑，卵特别需要防御外敌侵害，因此，这些动物卵中的河豚毒素似乎作为一种防御物质而存在。河豚在受触摸刺激时常会鼓起腹部，并直接分泌多量河豚毒素到外界，此时河豚毒素是作为防御或警告物质而释

出。蓝斑环章鱼的情况则有所不同，河豚毒素积存于后部唾液腺中，用于摄取饵料。

2 河豚鱼体内毒素分布和动态变化

河豚鱼体内含河豚毒素，但毒素在体内的分布是不均一的，是动态的，有以下几个特征。

2.1 毒素主要分布于卵巢、肝等内脏

河豚鱼的卵巢、肝脏、肠、血液和皮肤等处均含有河豚毒素，但主要集中在卵巢和肝脏，其次是胃肠道，肌肉和皮肤少（见表10-1）。毒素的这种不均衡分布正是河豚鱼肉可以食用的基础所在。如果鱼死亡后较久，内脏毒素流入体液中能逐渐渗入肌肉内，此种染毒的河豚鱼肉不可食用。

表 10-1 一些鲀毒鱼各组织河豚毒素含量（μg/g 新鲜组织）

种　类	卵巢	肝	皮	肠	肌肉	血
星点东方鲀	400	1 000	40	400	4	1
豹纹东方鲀	200	1 000	100	40	1	1
虫纹东方鲀	400	200	100	40	4	
墨绿东	100	40	4	40	0.2	

方鲀						
假睛东方鲀	100	10	4	2	0.2	
红鳍东方鲀	100	100	1	2	0.2	0.2
黄鳍东方鲀	100	40	1	4	0.2	
水纹扁背鲀	2	2	40	4	0.2	

2.2 毒素含量具有显著个体差异

生活在不同水域的同一种河豚鱼，其毒性有明显个体差异。即使同一鱼群、同一鱼种的个体间，毒性也相差甚远。比如红鳍东方鲀，在抱卵期间约半数个体的肝脏无毒，而有毒者则从弱毒到强毒等各种毒性都有。毒性的不稳定容易引起人们麻痹大意，造成中毒事故。

2.3 毒素含量随季节变化明显

河豚内脏含毒量随季节不同有明显变化，产卵期（12 月至翌年 6 月）毒性最强。河豚的汛期相当于毒性上升期，有毒个体比例增多，个体含毒量也急剧上升。有日本学者报道了红鳍东方鲀（又称虎河豚，被认为是河豚中的极品）内脏含毒量随季节变化情况，见表 10-2。

表 10-2 红鳍东方鲀卵巢和肝脏在不同季节的毒性变化情况

毒性程度	11 月		12 月		1 月		2 月		3 月		4 月		5 月	
	卵巢	肝脏	卵巢	肝脏	卵巢	肝脏	卵巢	肝脏	卵巢	肝脏	卵巢	肝脏	卵巢	肝脏
无毒例数	9	9	3	8	1	7	1	5	5	7	1	5	4	7
弱毒例数	1	1	5	3	6	5	8	6	6	5	5	5	2	3
强毒例数	0	0	3	0	8	3	3	1	3	1	5	1	1	0

3 毒理学作用

河豚毒素是高度特异性钠通道阻滞剂，对神经、心肌、骨骼肌钠通道均有不同程度影响，所致呼吸麻痹是最主要的死亡原

因，对心血管、平滑肌和腺体也有影响，河豚毒素还可直接作用于胃、肠粘膜，引起胃肠炎症状。

3.1 对 Na^+通道阻断作用

河豚毒素阻滞 Na^+流动的特点就是只有当毒素应用于膜外侧时才起作用。将 1 μmol/L 毒素灌注到枪乌贼巨型轴突内后，27 分钟也没产生 Na^+流阻滞，而将 0.1 μmol/L 毒素用于膜外侧时，2 分钟就产生明显阻滞作用。说明在膜外侧，也就是 Na^+通道外口有和河豚毒素专一性结合的毒素受体位点,而且毒素和该位点具有高亲和力。

根据神经细胞膜离子通道的研究结果，河豚毒素分子可以阻塞或插入 Na^+通道。河豚毒素分子结构中的胍氨基体积与 Na^+相同，Na^+通道固定河豚毒素是通过静电吸引，Na^+通道长度为 5×10^{-10} m，正好能容纳一个胍氨基。因此，Na^+流阻滞可能是因为河豚毒素的胍氨基部分被固定在 Na^+通道附近,排斥 Na^+接近离子通道，从而阻断了神经冲动的传导。

1975 年 Hille 提出了河豚毒素受体结合假说，认为河豚毒素阻塞的部分是 Na^+通道的选择性滤孔，这个滤孔是由 6 个氧原子组成的环形结构，环内有一个离子化的羧酸基团，籍此吸引阳离子。胍氨基埋于由 6 个氧原子组成的孔中，毒素分子的其余部分跨于孔上，使自身不能完全通过滤孔，胍氨基和滤孔的负性电荷间的氢键及静电引力使复合体趋于稳定。胍氨基是可以代替 Na^+通过 Na^+通道的为数不多的离子之一，河豚毒素分子巧妙地以胍

氨基嵌入 Na^+通道，阻止 Na^+流动，此处毒素分子和通道是 1：1 的关系。

Kao 等认为河豚毒素的作用机理并非简单的堵塞作用，毒素受体位于膜外侧接近 Na^+通道外口的附近，有两个相邻的毒素结合位点,只有当这两个位点同时被毒素分子占据,通道才被阻滞。其他实验也表明 Na^+通道具有不只 1 个毒素受体位点。

河豚毒素对 Na^+通道的阻滞作用明显不同于局麻药。河豚毒素可选择性阻断 Na^+通道外口，不影响 Na^+门控机制，也不影响 Na^+通道闸门电流。而局麻药会改变闸门电流，还可阻断 K^+通道。

河豚毒素对心肌、神经与骨骼肌 Na^+通道的影响各不相同。河豚毒素阻滞心肌 Na^+通道的作用具有电压依赖性和使用依赖性。尽管 Na^+通道的门控不影响其与河豚毒素的亲和力，但河豚毒素的结合却影响了通道门控的动力学。对神经 Na^+通道而言，河豚毒素的阻滞作用与通道的门控是相互独立的。河豚毒素对骨骼肌的作用主要是阻断神经肌肉接头,同时对骨骼肌也有直接抑制作用。

3.2 对神经肌肉系统的作用

人或动物河豚毒素中毒之后都伴有神经活动失常。人中毒后一段时间内，虽然意识清醒，但往往由于严重的肌肉麻痹而被认为已经死亡。低等动物对河豚毒素的耐受性比高等动物强，提示可以作用于中枢神经系统,因为低等动物的生命对中枢神经系统的生理完整性依赖较小。

河豚毒素中毒后先引起中枢神经组织的麻痹，最先受到影响的是生命中枢，这一中枢的麻痹是死亡的主要原因。河豚毒素具有强力催吐效应，狗静脉注射 0.3 μg/kg，皮下或肌肉注射 0.7 μg/kg，能诱发呕吐，其催吐效果可因切除延髓的化学感受区而消失。河豚毒素对中枢的另一作用是使体温降低。

继对高级中枢的麻痹后，河豚毒素对脊髓也有明显的影响，包括对感觉和运动神经的麻痹作用。膈神经的麻痹是周围神经受影响后最早出现的症状，而后感觉神经和运动神经的传导阻断。

河豚毒素中毒最突出的表现是迅速进展的随意肌明显无力。哺乳动物中观察发现，首先表现出来的症状是后肢步态不稳，然后发展到前肢，在人肌肉无力首先表现在上肢，而后是下肢。这一现象可能是河豚毒素对神经和肌肉的双重阻滞作用所致。

3.3 对心血管系统的影响

表现为血压下降、心律失常，作用机制比较复杂，既有中枢性作用，也有外周性作用。一种观点认为主要是由于血管运动中枢的麻痹引起的，另一种观点认为外周机制在血压下降方面起重要作用。可能与实验方法和毒素的剂量有关，小剂量河豚毒素直接作用于血管平滑肌，而大剂量可阻滞血管运动中枢。

3.4 对呼吸系统的作用

呼吸系统对河豚毒素非常敏感，0.5 ~3 μg/kg 就可明显抑制呼吸。中毒速度对呼吸的抑制有很大影响，以较慢速度给药往往引起渐进性呼吸抑制，而快速静脉给药则产生更明显的作用。

河豚毒素还可抑制咳嗽反射和引起支气管平滑肌的松弛。

3.5 对平滑肌和腺体的作用

河豚毒素能抑制平滑肌的收缩，对血管平滑肌松弛效果明显，而内脏平滑肌对其敏感性较差。河豚毒素还可使瞳孔扩大，对光反射减弱或消失。阻止由于刺激神经而引起的汗腺分泌，抑制胃酸分泌。

4 药理学作用

河豚毒素的药理学作用非常广泛，主要是通过阻断可兴奋组织的钠通道而产生的，包括以下主要方面。

4.1 镇痛和局部麻醉作用

河豚毒素具有明显镇痛效果，作用比度冷丁稍弱，且起效缓慢，但无成瘾性。微量河豚毒素与吗啡联合应用具有协同镇痛效应，增强吗啡镇痛效果，降低其不良反应。微量河豚毒素还可增强利多卡因等局麻药的麻醉效力，延长麻醉持续时间，但不增加局麻药的毒性。

4.2 抗心律失常作用

河豚毒素选择性阻断心肌钠通道，不影响钙、钾通道，在1~10 mol/L 范围有效对抗心室纤颤的发生。微量河豚毒素与戊脉安、心得安等抗心律失常药合用可显著增强其抗心律失常的疗效，而毒副作用无明显变化，提高了治疗指数。

4.3 心血管作用

河豚毒素中毒可造成严重低血压。实验证明河豚毒素在 α 和 β 肾上腺素受体阻断剂存在时，可使血管麻痹，外周阻力减少，血压下降。离体试验表明河豚毒素无直接扩张血管作用，但可明显抑制心脏，推测河豚毒素的降压作用与抑制心脏作用有关。

4.4 预防肾功能衰竭作用

大鼠单侧肾切除后，缺血再灌注造成急性肾衰模型，河豚毒素对该急性缺血性肾衰有明显保护作用，且肾衰前、后给药保护效果相同。河豚毒素抗肾衰作用机理未明，推测是直接作用于肾细胞的结果。

4.5 戒除海洛因成瘾作用

河豚毒素作为钠通道阻断剂，可阻断神经传导。微量河豚毒素注射给药可有效戒除海洛因毒瘾，且其自身无成瘾性。

第六节　河豚毒素的药用价值及临床效果

有关河豚毒素的药理学研究为其临床应用奠定了基础。河豚毒素的临床应用涉及内科、外科、皮肤科和眼科等领域。早在20世纪40年代，日本三共公司即试销含河豚毒素的粗制品针剂，最初用于治疗麻疯患者的神经痛，后扩展到肌肉疼痛、神经痛和关节痛等。近年有关河豚毒素的提取、生产以及开发应用的研究主要集中于国内沿海地区，临床应用研究的范围有所拓展，可检

索到的相关应用研究的国内专利至少有 10 余项。

目前河豚毒素的世界年产量不大，在 20 g 左右，主要从东方鲀属内脏提取。售价在每克 5 万美元之上。另外，河豚毒素临床应用的剂量较难掌握，剂量太小时可能起不到治疗作用，剂量稍大又可能面临中毒危险，且河豚中毒无特效解毒药物，对其药物动力学也知之不多。这两方面原因限制了其在临床的广泛使用。目前在临床应用的主要有以下几个方面。

1 镇痛

除术后疼痛外，对一般性神经系统疾病及关节炎、创伤、烧伤、挫伤等所产生的疼痛均能发挥显著镇痛作用。对于晚期癌症患者的止痛，效果良好，且未见成瘾性报道。河豚毒素针剂代替吗啡和度冷丁用于治疗神经痛，起效比吗啡和度冷丁慢，但镇痛作用持续时间长，可达 12~24 小时。

2 局部麻醉

河豚毒素能产生明显局部麻醉作用，麻醉效果相当一般局麻药的上万倍。国内外均有关于河豚毒素与普通局麻药配伍作为局麻药的专利。

3 镇静

作为瘙痒镇静剂，对于冬季皮肤痒症、痒疹、疥癣、皮炎等

可以止痒而促进其痊愈。用作呼吸镇静剂，可用于治疗气喘和百日咳等症。还具有尿意镇静作用，对遗尿症有良效。

4 解痉

作为解痉剂，对胃痉挛及其他肌肉痉挛有效，尤其对破伤风痉挛有特效。

5 戒毒

临床实用中发现河豚毒素可戒除海洛因毒瘾，且没有依赖性，效果优于目前使用的美沙酮等。

6 降压

河豚毒素有独特的降压效果，由于其快速降压作用，可以考虑在临床用于抢救高血压病人。

7 抗心律失常

河豚毒素有明显抗心律失常活性，若与其他抗心律失常药物配伍使用，可显著增强疗效，提高治疗指数。

8 性兴奋作用

由于河豚毒素可使血管充血，对治疗男性阳痿和女性性冷淡有效。

第七节　河豚毒素的中毒防治与急救

河豚中毒多因误食而引起，常见原因包括：不能识别河豚种类，误食鱼肉中毒素含量高的河豚引起中毒；加工处理不当，未去除有毒部位引起中毒；误将废弃的河豚鱼籽、卵巢、肝脏等看作普通鱼的鱼籽、卵巢和肝脏等，捡食后引起中毒等。因此，只要加强宣传和严格管理，河豚中毒事故是可以得到有效控制的。

1 中毒症状

河豚中毒症状依人和食入毒素量的不同而不同。一般潜伏期短，绝大多数在食用 10~45 分钟后发病，延至 3 小时以上才发病的情况多属轻症。病情发展迅速，中毒者首诉局部皮肤“麻或刺痛感”，以后延及手指和脚趾，再到四肢的其他部位，并且麻感逐渐加重。有些患者诉说身体好象有“漂浮感”。河豚鱼中毒死亡率在 20%以上，且多发生在中毒后 6~24 小时。若能存活 24 小时以上，则预后良好。

1.1 神经系统

口唇、舌尖麻木，舌和喉咙苍白，并且有蚁走和辛辣感，继而全身麻木，肌肉颤搐，共济失调，四肢无力瘫痪，最后进入广泛的肌肉麻痹。咽和喉最先麻痹，导致失音和下咽困难，

以后语言能力完全丧失，最后眼球固定，且常伴以惊厥。从发病到死亡，整个过程中患者始终神志清楚、敏锐，但也有部分患者呈昏迷状态。

1.2 消化系统

胃肠道症状出现较早，主要表现为恶心、呕吐、腹泻和上腹部痛。严重者可出现大便呈稀水样、便血等症状。

1.3 呼吸系统

初始为呼吸窘迫、呼吸频率快、鼻孔搐动以及呼吸浅表。以后，呼吸窘迫变得非常明显，并出现嘴唇、四肢和身体发绀，最后，呼吸肌进行性上行麻痹，成为死亡的主要原因之一。

1.4 循环系统

心前区疼痛，脉率加速、细弱，出现多种心律失常，血压下降，最终导致循环衰竭。

1.5 视觉系统

开始瞳孔收缩，以后散大，随着症状加重，眼球固定，瞳孔和角膜反射丧失。

1.6 中毒症状分级

河豚中毒依临床症状可分为四级。

第一级：食用河豚 20 分钟至 3 小时内出现唇和舌端麻痹，随后手指头感到麻木，并有内腕部麻痹，步履蹒跚；有时伴随有剧烈呕吐等胃肠道症状，也有可能不出现呕吐症状，后者预示中毒程度可能更为严重。

第二级：运动麻痹明显发展，四肢瘫痪，运动麻痹是河豚中毒特异症状之一。前一级中患者尚能行走，如果呕吐之后症状进展迅速，很快失去运动能力而躺倒，即进入第二级。此时知觉麻痹和语言障碍也明显出现，且有呼吸困难，血压下降，但深反射仍存在。

第三级：骨骼肌完全松弛，共济失调，全身无力，指头不能动弹，但仍保有反射功能。能发声但言语不清，不能将意志清楚转达于他人。随着症状发展，血压显著下降，呼吸窘迫，心前区疼痛，发绀，吞咽困难，不久反射机能完全丧失，但神志清醒。

第四级：意识丧失，河豚中毒患者的意识通常一直清醒，但在临终前突然意识不清。随即呼吸麻痹，血压极度下降，心脏继续短周期搏动，最后死于呼吸麻痹。

2 诊断

2.1 询问病史

对于中毒诊断，了解病史非常必要，询问内容包括：职业与工种、有无致毒鱼种接触史，是否采取劳动防护措施；发病之前是否有食入史，若有实物如剩余食品应及时送检；食用的方式、时间、数量等；出现中毒的时间，有何自觉症状和体征。

2.2 体格检查

体温、脉搏是否正常，心律、心率、血压有否改变，心电图检查呈不同程度的房室传导阻滞；神经系统主要了解肌力、肌张

力、运动功能、深、浅反射、神志和意识等情况；呼吸系统主要观察节律、频率的变化，特别要注意有无呼吸肌麻痹现象。

3 急救治疗

目前尚无特效解毒剂，一般采用综合对症治疗措施。

3.1 催吐

减少毒素吸收，减轻中毒症状。早期可服1%硫酸铜100 ml，必要时盐酸阿朴吗啡5~6 mg皮下注射，但如患者已发生呼吸中枢衰竭则禁用。

3.2 洗胃

催吐后立即用1：5 000高锰酸钾或0.2%活性炭悬浮液洗胃，以清除胃内残余毒素。

3.3 促排

静脉注射高渗或等渗葡萄糖溶液，以促进毒素的尽快排泄，必要时可辅以轻泻剂和灌肠。

3.4 维持呼吸

呼吸困难时给予吸氧、呼吸兴奋剂，紧急情况下可行气管内插管、气管切开等人工呼吸方法。

3.5 解毒

有报道莨菪类药物包括阿托品、东莨菪碱、山莨菪碱以及樟柳碱等大剂量应用对救治河豚鱼类中毒有显著效果,据认为这类药物能对抗河豚毒素对横纹肌的抑制作用。参考剂量为阿托品每

次 1~2 mg，或东莨菪碱每次 0.3~0.6 mg，或山莨菪碱每次 40~60 mg，均由静脉给药，每次间隔 15~30 分钟。实际剂量可参照病情而定，病情好转后，减量维持 1~2 日，减量不宜过急，停药不宜过早。

陶一江等报道了纳络酮救治河豚中毒的成功经验，经纳络酮静脉给药救治的 26 例急性河豚中毒患者，病死率仅为 3.8%。

钾离子通道阻滞剂 4-氨基吡啶能延缓钾离子内流，延长动作电位，使突触前末梢钙离子内流增多，从而突触前乙酰胆碱的释放增多，增强肌肉收缩能力。4-氨基吡啶还有刺激呼吸及兴奋中枢的作用。因此，4-氨基吡啶可对抗河豚毒素所致的呼吸肌抑制、低血压、心率过缓等症状。但 4-氨基吡啶本身毒副作用较大，安全范围较小，需进一步深入研究。

可逆性胆碱酯酶抑制剂吡啶斯的明、新斯的明、藤喜龙等在河豚毒素中毒后能增强肌肉运动能力，可早期使用。另有报道半胱氨酸和 S-P 剂（亚硫酸氢钠和磷酸混合液）是河豚中毒的有效解毒剂，可早期应用 L-半胱氨酸盐或 S-P 剂静滴。

因河豚毒素在碱性条件下不稳定，静脉给予碳酸氢钠可能降低血中河豚毒素毒性。

目前国内外均没有商品化河豚毒素特效抗毒血清面市，但文献报道河豚毒素单克隆抗体可降低小鼠中毒死亡率。第二军医大学防化医学教研室制备了高度专一性抗河豚毒素单克隆抗体 -8A5，可有效拮抗河豚毒素对跨膜 Na^+ 电流的作用，待进一步研

究开发。军事医学科学院六所目前正开展河豚中毒的免疫抗毒研究，所得抗毒实验疫苗有高效累积抗毒效果。

含河豚毒素的动物对河豚毒素具有明显抗性是一个十分吸引人的有趣现象。一般说来，脊椎动物对河豚毒素是敏感的，腹腔注射致死剂量在鼠类、金鱼、青蛙均为 10 μg/kg 左右，但有人给潮际东方鲀和密点东方鲀注射大剂量河豚毒素后，并未发现这些河豚鱼表现异常。向含河豚毒素的美国加州蝾螈注射一般动物致死剂量数百倍的河豚毒素也未发现异常表现。有关神经电位的研究表明，青蛙的坐骨神经用 3 nmol/L 河豚毒素即可抑制其神经电活动，而对河豚的上腕神经的最小抑制浓度相当于青蛙的 1 000 倍，约为 2.7 μmol/L，蝾螈的上腕神经的最小抑制浓度相当于青蛙的 30 000 倍，约为 90 μmol/L，可能暗示了含河豚毒素的动物其神经细胞具有特殊的膜结构，值得进一步研究。这一现象的阐明对河豚中毒患者的急救、治疗以及拓展河豚毒素的临床应用范围将具有重要意义。

3.6 去麻痹

肌肉麻痹者可肌注 1%盐酸士的宁 2 ml 及维生素 B_1、B_6、B_{12} 等。咖啡因、三梗烷醇酮和硫代硫酸钠与生理盐水一起注射也有显著疗效。

3.7 补液

河豚中毒引发循环障碍，心功能衰竭，导致动脉缺血，静脉淤血。补充血浆等高渗溶液，提高渗透压，使尿量超过 40 ml/

小时，有利于减轻心脏负担。但补液必须参照动脉压、中心静脉压和尿量三者关系进行调整，如果中心静脉压升高而尿量无变化，提示心功能改善而外周血管阻力大，可使用一些影响血管收缩的药物如异丙肾上腺素和阿拉明等。

3．8 中药治疗

一些中早药对河豚中毒有一定疗效。楠木（二层皮）100~200 g 加水煎服或灌肠；鲜橄榄，鲜芦根各 200 g 洗净捣汁服用；马兰草 250 g 水煎服；蜀葵 600~800 g 水煎口服；新鲜余甘果汁大量口服。

4 预防

河豚中毒不少是由于食用者不知河豚鱼有毒，或不认识河豚鱼，误将其当普通食用鱼类煮食而中毒。或者嗜食河豚者疏忽大意，未将毒素洗净即煮食而中毒。因此，加强卫生宣传教育，普及河豚鱼中毒知识，提高对河豚鱼危害性认识，是预防河豚中毒的关键。

水产品收购、加工、供销等部门要严格把关，防止鲜河豚进入市场或混进其他水产品中。新鲜河豚应该统一收购，集中加工。

一般的油炸、炖烂、焙烤、煮沸等烹调方法，并不能使河豚毒素失去活性，因此在食用河豚鱼肉时必须掌握科学方法。去除所有内脏、皮肤、血液而仅食肉，且肉要切成小块，至少在水中

浸泡 3~4 小时，浸泡时多用手揉捏并经常换水。河豚毒素是水溶性的，水沥滤能有效地将其除去。加碱可破坏其毒性。去掉的河豚鱼头、皮、内脏、血液及漂洗的水，要统一处理，以免误食中毒，也不可用来喂饲牲畜。

第八节　河豚鱼的加工

我国沿海河豚资源丰富,但有关法规不允许鲜河豚在国内市场销售，目前生产的河豚鱼大多采取保活、保鲜或冷冻后出口日本。日本对河豚的经营管理有严格规定，针对河豚鱼加工、食用的法规有 30 余项，许多地方值得我们借鉴、学习。

1 海上保鲜

河豚鱼的生产主要采用延绳钓，生产渔船配有冷冻设备、预冷槽和活鱼舱。50 吨渔船一个航次作业 20 余天，一般只将后 10 天捕获的鱼做活鱼储存，其余冷藏保鲜。

1.1 保存活鱼

整个处理过程需十分仔细，比如鱼不能从高处扔下，以免皮下出血。具体步骤如下。

（1）取下钩针　钩针扎在口侧的鱼可活存，被钩针扎坏鱼颚或吞下钩针伤了内脏的鱼不能保活。

（2）剪齿　为防舱内活鱼互咬，需剪齿。左手捏住两肋，右

手用剪刀或钳子分多次将齿剪除。

（3）抽去鱼鳔内气体 因海底压力比海面大，河豚鱼被钓出水面后受压突然减少，鱼鳔膨胀。如果不把鳔内气体抽出，将难以活存。用长 30 cm、直径 5~8 mm 金属管从鱼口插至胃部，即可将气体排出。

（4）防入活水舱 每一舱中暂养河豚鱼尾数不宜过多，以防缺氧。

1.2 冷藏保鲜

在甲板上设置一个预冷槽，槽中加入一半海水和一定量碎冰，使水中漂浮的碎冰不化，此时水温保持在 0℃左右。将河豚鱼放入槽中预冷，鱼很快死亡，可以保持鲜度和质量。经过预冷的鱼再放入箱中，覆盖碎冰，入舱冷藏。

2 冷冻河豚鱼分装

2.1 全冻

鲜鱼清洗表面污物，分品种、规格装盘。装盘时头尾交叉，鱼背向上。向盘中灌入 2/3 高度水进行速冻，脱盘后装箱储存。

2.2 去脏冷冻

鲜鱼清洗，剖腹，去除鳃、内脏，再充分水洗。注意保留头部和鱼皮，以便鉴别种类，鱼头还可食用。其他操作与全冻相同。

3 鲜河豚鱼食用前处理

鲜河豚食用前必须仔细加工，严格处理，主要目的是去除有毒部分。步骤如下。

（1）以流水清除鱼体表面污物和黏液，检查并去除附着在鳍内侧的寄生虫。

（2）切除背鳍、胸鳍和臀鳍。

（3）背骨上方中央部位开始，从头向尾沿直线切开鱼皮，以刀口为界向两侧将皮剥离，完整将皮剥下。

（4）剥完皮后，鱼腹朝上，将从头到腹部蒙盖的薄膜去除。

（5）从肛门至口将肚皮剪开，注意不要剪破内脏。依次去除肝脏、卵巢（鱼籽）、肠胃、精巢（鱼白），并将头颈节处两侧血块（脾脏）去除，挖眼去鳃。

（7）流水中充分洗涤，将黏膜及血液洗净，用布将水分擦干。

（8）将鳍基固定在菜板上，从尾部拔掉表皮、骨皮及棘。

（9）剥下的皮充分洗涤，处理好的精肉用薄膜包好，冷藏。内脏及其他有毒废弃物集中于密闭容器按规定处理。

4 河豚鱼干制品加工

以河豚鱼为原料的干制品包括盐干品、烧烤干制品、调味干制品等多种形式。我国广东、福建沿海的腹刺鲀、光兔鲀等还可生产优质烤鱼片。河豚烤鱼片加工的HACCP（危害分析与关键点控制）简介如表10-3。

表 10-3 河豚烤鱼片加工 HACCP 计划

工序	危害分析	危害程度	监控措施	临界限度
*原料鱼采购和验收	1．混入不准使用的河豚鱼 2.原料鱼腐败变质或受机械损伤 3．鱼体受到污染 4.2~4 小时内不能做预处理者未在低温处保藏	+++ ++ ++	1．根据外部形态及分类特征收购符合要求的鱼种 2．感官鉴定鱼体鲜度 3．必要时检验分析 4．控制温度或加冰降温	1．限购格氏兔头鲀、惠氏兔头鲀和黑鳃兔头鲀 2．要求新鲜度为一级或僵硬期的鱼 3．短期储存应于-2℃以下
* 去头、去皮、去内脏和清洗	1．鱼种、鲜度不符合要求 2．血污、残留污物未洗净 3．清洗用水	+++ ++ +	1．仅对限用鲜度和规格的鱼种进行处理 2．流水揉洗除尽血污 3．使用经过	1．限购格氏兔头鲀、惠氏兔头鲀和黑鳃兔头鲀

	不符合饮用标准		批准的水源	
*漂洗	1．未用流水漂洗，水温>20℃	++	1．流水，低温	1．水温<20℃，必要时加冰降温
	2．碳酸钠浓度和漂洗时间不足	++ +	2．控制碱液浓度和漂洗时间	2．碱液浓度在2%~5%漂洗2~3小时
	3．用水不符合饮用标准		3．使用经批准水源	
	4．加食盐量未控制		4．控制加盐量	
调味配料	搅拌不均匀，未静置渗透			
摆片、烘干	摆片不平整，未控制温度、水分			
揭片	鱼片不完整			
*烘烤	未控制温度、水分和时间	++		
辗片	未使鱼肉松软、平整成型			

*包装	产品污染,缺斤短两,未标贮藏时间、生产日期无法追查	++	1．严格规定包装日人员的个人卫生 2．包装环境洁净 3．衡器经过校准
废弃物处理	未及时处理，未使人畜避免接触	+++	单独及时处理,深埋或焚烧

*：关键控制点；+++：危及生命；++：有可能危及生命或安全；+：影响质量

第九节　河豚鱼的综合利用

鲀科鱼类盛产于我国沿海及长江下游，资源丰富，年产量达3~4万吨。河豚鱼肉味鲜美,我国沿海居民早有食用河豚的习惯,某些种类还大量向日本出口,经济价值很高。近年对河豚毒素的应用开发研究更是日渐深入,出现了一批具有良好开发前景的专利项目。可以说河豚鱼的全身都是宝,对河豚鱼的综合利用和深加工可望形成一个系统的产业链。除河豚毒素的开发应用前边已

有叙述外，本节介绍其他综合利用内容。

1 鱼肉

河豚鱼肉营养丰富，不饱和脂肪酸 DHA（decosahexanoid acid，二十二碳六烯酸）等含量高，脂肪含量低，其口味、价值和品质均属上乘。但由于鲜食河豚鱼历年来造成的中毒事故严重威胁消费者的生命安全，我国卫生和水产部门从 20 世纪 50 年代起，一直禁止鲜河豚鱼的销售。并明确鲜河豚鱼由水产部门归口收购，去除内脏、鱼皮和鱼头后，盐干加工才可食用。国家商检局对出口河豚鱼加工企业的加工及检验也做了明确规定。这些措施一定程度上限制了河豚中毒事故的发生。但这种一味禁止的办法忽视了市场对河豚鱼的旺盛需求，致使河豚鱼大量流散于不公开销售渠道，给监督管理带来诸多。

日本和韩国在河豚食用管理方面的成功经验表明，科学管理完全可以使河豚鱼成为财富；放任自流或明禁暗流则会遗患无穷。事实上，国内在江苏江阴等地进行的河豚安全烹调和人体自愿试食结果也表明，严格、规范的加工方法可以使河豚成为一道安全的美味佳肴。此次试食实验共有 5 420 人次参与，耗用河豚鱼 2 187.5 kg，未发生任何类型河豚鱼中毒现象。

受市场需求的驱动，近年我国江苏、浙江等地人工养殖河豚渐成规模。有研究表明，人工养殖的暗纹东方鲀等不同组织中河豚毒素含量都很低，几近无毒。随着人工养殖的无毒或低毒河豚

鱼的登场，要求开禁鲜河豚的呼声日高。

据报道，2003 年 2 月，由卫生部法制与监督司主持，在上海召开了“鲜河豚鱼安全利用研讨会”。2003 年 4 月，又在江苏海安召开了“养殖河豚鱼安全利用工作会议”，表明对河豚鱼的安全利用进入实质性推进阶段。

1.1 鲜食

鲜食河豚鱼的加工必须严格、规范。包括去皮，完全去除内脏（包括脊骨两侧的肾脏），挖眼去鳃等。鱼肉必须在清水中反复洗涤，去净血污后方可食用，煮沸时间不宜过短。

1.2 干制品

去除内脏和鱼眼、鱼鳃，清水洗净，加 5%~10%盐腌制，半个月后取少量送防疫站检查，证明无毒后即可晒干。也有不经腌制而直接晒干的成品。

2 蛋白胨

鱼肉切碎绞成糊状，注入煮鱼汤汁，水解，过滤，浓缩，干燥，制成蛋白胨。

3 鱼籽酱油

鱼卵经 120℃高温加热 3 小时后，可供食用或制成酱油。

4 河豚肝油

河豚肝脏含油量达 70%~72%，新鲜肝脏捣碎加入 1%~2%氢氧化钠及与肝脏等量的水，煮沸 4 小时，分离出的肝油无毒，且富含维生素 A，可供药用、食用或制皂等。

5 鱼皮

可用来制革、制胶。也可以药用，河豚鱼皮有健胃的特效。

6 精巢

可提炼价值较高的鱼精蛋白、鱼精粉、精氨酸和鱼素等。精巢提取鱼精蛋白的得率约为 2%，提取鱼素的得率为 0.37%。鱼精蛋白在临床上用于对抗肝素的抗凝血作用，或与胰岛素制成鱼精蛋白锌胰岛素，延长胰岛素作用时间。鱼素可抑制某些微生物生长，对痢疾杆菌、伤寒杆菌、葡萄球菌、霍乱弧菌等有效，对流行性感冒也有疗效。

7 其他

卵巢、血液、内脏等可用于提取河豚毒素。河豚毒素尽管在 1972 年即完成人工合成，但因合成路径过于复杂，无实用意义，目前仍主要靠从河豚内脏提取。据估计，河豚毒素世界年产量目前约为 20 g，国际市场售价以每克数万美元计。国内河北省水产研究所、南开大学、大连海洋生物所、北京药物化学研究所等多家单位有生产。

河豚内脏及废弃物捣碎后加入5倍量60℃温水，用乙酸调pH至微酸性，可用于杀灭农作物害虫。

河豚的胆汁可用于提取牛磺酸，供研究和临床使用。每200 ml胆汁可提纯牛磺酸45 mg。

第十三章　海洋生物毒素的军事学意义

第一节　生物化学战剂

化学战剂是化学武器的基础,也是化学武器威力的决定性因素。化学战剂历经百余年的发展，已基本形成了致死性神经性毒剂和致伤性糜烂性毒剂为主的5类装备毒剂,各国对现装备毒剂的侦、防、消及救治措施日臻完善，使化学战的攻与防基本处于平衡态势。为突破这种僵持的攻防平衡状态，谋求在未来战争中的威慑地位,国外一直竞相研究发展新一代化学战剂即第三代化学战剂。第三代化学战剂将具备超毒性，速效性，毒理作用特殊，难侦、难防、难治，易于生产等特点。

1．生物化学战剂的概念及其分类

所谓生物化学战剂是指由微生物和动、植物等分泌代谢产生或半生物合成的高活性特殊毒物,是用于敌对目的的一类潜在军用毒剂，亦称毒素战剂，有可能发展成为第三代化学战剂。早期

人们将其归类为生物战剂，实际上，它们与生物战剂有本质的区别，因为它们不是活的生物，而是生物特殊的分泌或代谢产物，应归属化学战剂一类。生物化学战剂与其他化学战剂一样，不管来源于生物、化学合成、还是生物工程制备， 均属于无生命或无繁殖能力的化学物质。由于它们处于生物科学和化学科学重叠交叉的边缘,或者说是介于传统的生物战剂和经典的化学战剂之间的一类新型毒剂，故称之为生物化学战剂或中间系谱战剂（mid-spectrum agents)。

生物化学战剂主要包括天然生物毒素和生物调节剂（bioregulators)，后者包括前列腺素和P一物质等，是人体内自然产生的生物化学物质，通常参与机体的生理或病理活动。这些物质可以通过化学合成或基因工程方法加以改造,使其获得新的性质，可引起机体生理功能紊乱，导致躯体失能，而一般又不引起死亡。因此，生物调节剂具有一定的军事意义。

天然生物毒素是天然生物产生的有毒物质。通常分为蛋白质（肽类）毒素和非蛋白质毒素。按生物来源分为细菌毒素，真菌毒素，动物毒素和植物毒素等。按地域分布又可分为海洋生物毒素和陆生生物毒素。

天然生物毒素最突出的特性是毒性极为强烈,许多天然毒素是自然界毒性最强的毒素，如肉毒毒素、破伤风毒素、赤痢毒素、相思子毒素、刺尾鱼毒素、岩沙海葵毒素等。其毒性比目前化学合成毒剂中毒性最强的神经性毒剂大数百倍乃至上万倍。神经性

毒剂的毒性（LD_{50}）一般在 mg/kg 范围内，即 mg 级水平；而许多天然毒素的毒性已达到或超过 μg/kg 范围，即 μg 级水平。故有的作者将其称为超毒性毒剂。显然，单从毒性角度考虑，许多剧毒性天然毒素已具备了作为第三代化学战剂的条件。某些天然毒素与合成化学毒剂的毒性比较见表 13-1，从中可以看出，海洋生物毒素在毒素战剂中占有重要地位。

表 13-1　某些化学战剂和毒素战剂的毒性比较

毒剂	半数致死剂量 LD_{50}（ng/kg）	毒素
	2	赤痢毒素
	<2.5	破伤风毒素
	10	肉毒毒素
	40	相思子毒素
	100	箭毒蛙毒素
	≤100	白喉毒素
	100	蓖麻毒素
	130	葡萄球菌 α 毒素
	150	岩沙海葵毒素
	200	石房蛤毒素
	8 000	河豚毒素

维埃克斯（VX）	20 000-30 000	
梭曼（GD）	100 000-700 000	
沙林（GB）	200 000-1 500 000	
	300 000	黄曲霉毒素 B_1
塔崩	400 000-3 000 000	
	1 210 000	T-2 毒素

2 生物化学战剂的发展历史

20 世纪 70 年代以前,就有国家对毒素战剂进行过相关研究,但由于受当时技术水平的限制,生物毒素难以大量生产,而且由于毒素对热和光敏感而在环境中不稳定等原因,毒素战剂的发展受到制约。最近 20 年是天然毒素发展最迅速的时期,1940～1960 年期间,公认的毒素战剂只有 2~3 种,而 80 年代以来,约有 20 多种毒素可被选为毒素战剂,见表 13-2。由此可见,天然毒素作为生物化学毒剂的潜力日益增加。

表 13-2 具有军事意义的毒素战剂

毒素	1940	1956	1969	1983~
相思子毒素		+		
黄曲霉毒素				+
低分子量藻类				+

毒素				
箭毒蛙毒素				+
肉毒毒素 A	+	+	+	+
蓖麻毒素				+
石房蛤毒素				+
海黄蜂毒素				+
葡萄球菌肠毒素 B	+	+	+	+
破伤风毒素				+
河豚毒素	+			
HT-2 毒素				+
雪腐镰刀菌烯醇				+
T-2 毒素				+
岩沙海葵毒素				+

毒性是化学战剂的前提条件,也是寻找和探讨化学战剂的首选目标。某些天然毒素的强烈毒性早已引起化学战专家的极大兴趣。早在第二次世界大战前，国外就将天然毒素作为候选毒剂进行了广泛深入的调查研究，将肉毒毒素、蓖麻毒素和河豚毒素等列入化学战剂发展计划。据统计，期间共生产了 1 700 kg 蓖麻毒素；美军储存了一定数量的肉毒毒素，并曾进行过野外试验；

还制备了一定量的石房蛤毒素。但是，由于天然毒素结构复杂，分子量大，人工制备具有军事意义的用量还相当困难。因此，促使人们在着重分析毒素结构的基础上，开始简化结构，实施人工合成的研究。至 20 世纪 70 年代，某些结构较简单，分子量较低的毒素，已部分或全部人工合成，如石房蛤毒素（海藻毒素），河豚毒素及箭毒蛙毒素等。随着生物工程和基因工程技术的迅速发展，许多毒素已比较容易大量生产。现代技术的发展，使得毒素的光敏性、规模化生产以及气溶胶分散技术等问题得以解决，毒素武器化趋于成熟，毒素作为战剂的威胁再次出现。综上所述，海洋生物毒素在生物化学战剂的研究和发展中占有非常重要的地位，本章简要介绍海洋生物毒素的研究进展及其军事应用前景。

第二节　海洋生物毒素军事应用前景

1 海洋生物毒素的特点

随着海洋生物资源的开发利用和生物工程技术的迅速发展，海洋生物毒素的研究日益活跃，进展迅速。迄今已从有毒海洋生物中分离提出了上千种生物毒素和生物活性物质，其中有很多毒素具有毒性强烈，毒理作用特殊，结构新颖，分子量低，较易合成等特点，引起化学战专家的极大关注和高度重

视。

1.1 毒性强烈

毒性是化学战剂的基础,也是寻找和研究化学战剂的先决条件。现装备的有机磷类神经性毒剂是目前合成毒剂中毒性最强的，其 LD_{50} 在 mg/kg 级水平，而许多剧毒性海洋生物毒素比现有合成毒剂的毒性高数百倍至数千倍,达 μg/kg 级水平(表 13-3)。比如刺尾鱼毒素的毒性，比 VX 高 400 倍，比沙林高 4 000 倍。

1.2 作用机制特殊

化学战剂专家极力寻找作用机制特殊的化学战剂,以便达到难侦、难防、难治的目的。已知现有合成毒剂主要作用于酶、核酸、递质受体等敏感靶部位。而剧毒性海洋生物毒素则完全不同于合成毒剂，主要作用于神经、肌肉等可兴奋细胞膜上的电压依赖性离子通道如 Na^+、Ca^{2+} 通道等。从而阻滞、干扰或破坏对生命活动过程起着重大作用的“信息物质”的扩散或传递,导致一系列药理、毒理作用和严重中毒过程，目前尚无特效抗毒剂，难以防治。

1.3 化学结构新颖

表 13-3　一些剧毒性海洋生物毒素的毒性

毒素	LD_{50} μg/kg（小鼠，ip）	毒理作用类型
刺尾鱼毒素	0.05	神经毒
岩沙海葵毒素	0.45	神经毒，心脏毒

西加毒素	0.25	神经毒，胃肠毒
箭毒蛙毒素	2	神经毒，心脏毒
岗比毒素 4b	4	神经毒
石房蛤毒素	8	神经毒
河豚毒素	8	神经毒
膝沟藻毒素	10	神经毒
新石房蛤毒素	10	神经毒
芋螺毒素	10	神经毒
海蛇毒素	100	神经毒

由于特殊的海洋环境，致使海洋生物毒素往往具有独特的、陆生生物未曾发现的或极为罕见的化学结构类型。而化学结构系谱的多样性和新颖性常常是海洋生物毒素的重要特征之一。海洋生物毒素的化学结构类型非常广泛，包括氨基酸、脂肪酸、生物碱、皂甙、萜类、大环内酯、聚醚类及肽类等。

1.4 比较容易合成

与其他天然毒素（细菌、真菌和动植物毒素）比较，不少海洋生物毒素为低分子化合物或小肽类毒素，相对较易于合成，为大量生产和供应提供了重要的条件。已有多种海洋生物毒素人工全合成的文献报道。

2 海洋生物毒素的军事应用前景

生物工程技术在海洋生物毒素研究和发展上的应用具有非

常重要的意义。海洋生物毒素一般均以微量形式存在，且其始初来源绝大部分是来自低级海洋生物，如藻类及其共生菌等，因此应用生物培养、基因工程、DNA 重组技术，为大量获取和制备海洋生物毒素提供了一个简捷可行的现实途径。美国夏威夷大学等已进行了多年的海洋藻类培养研制生物活性物质和毒素的工作，并以水花束丝藻（*Aphanizoenon flos-aquae*）制取石房蛤毒素，以海洋细菌生产河豚毒素，以岗比毒甲藻及其培养细胞提取分离西加鱼毒素等。

还可以应用基因工程改造海洋生物毒素，以获得毒性更强，对光、热更为稳定的新型毒素。比如改造大分子多肽毒素为小肽毒素，除去其无功能或无活性部分，保留一些低分子量的毒素“碎片”，使其成为分子量低，毒性强的小肽毒素。合成肽被认为是最有可能产生新毒剂的领域之一。

由于科学技术的发展，可增强剧毒性生物毒素的稳定性而使之武器化，可通过人工合成获得足量毒素。战场上面临毒素武器的威胁在增大，我们有必要进行相关的基础研究并保持对肽类和其他可能发展为武器的毒素的高度关注。

主要参考文献

1. 高尚武，洪惠馨，张士美编著. 中国动物志无脊椎动物第 27 卷刺胞动物门水螅虫纲管水母目钵水母纲. 北京：科学出版社，2002，1~225
2. 宋杰军、毛庆武主编. 海洋生物毒素学. 北京：北京科学技术出版社，1996，32~495
3. 伍汉霖主编. 中国有毒及药用鱼类新志. 北京:中国农业出版社，2002，79~143
4. 张黎明，陈志龙主编. 常见海洋生物伤防治指南. 上海:第二军医大学出版社,2002，1~84
5. 邓尚贵，彭志英，杨萍等. 河豚毒素研究进展. 海洋科学，2002，26（10）:32~35
6. 王艳，周培根，戚晓玉. 海洋生物中毒素的研究进展. 上海水产大学学报，2002，11（3）:283~286
7. 曹秀丽，邵月竹. 中西医结合治疗海月水母蜇伤的临床研究. 山东中医杂志，2001，20（10）：610~612
8. 林厚文、汤海峰等. 海洋软体动物蓝斑背肛海兔抗肿瘤活性成分研究（II）•第二军医大学学报，2002，23（3）：243~245
9. 廖永岩、徐安龙等. 中国蛋白、肽类毒素海洋动物名录及其分布. 中国海洋药物，2001，5：47~58
10. 彭双清、邹玉宝、刘洪英等. 刺尾鱼毒素细胞毒性损伤特征与细胞信号传导. 中国药理学与毒理学杂志，2003，17（4）：

312

11. 伍汉霖、庄棣华、陈永豪等.中国珊瑚礁毒鱼类的研究.上海水产大学学报， 2000，9（4）：298~307

12. 陈常英、丁晓琴、冯珊.西加毒素（CTX）的电子结构及构效关系研究.物理化学学报，2000，16（4）：307~311

13. 顾佳萍，袁涛.赤潮毒素软骨藻酸检测方法研究进展．海洋通报．2010，4：472-477.

14. 暴铱，郭磊，陈佳等．生物毒素检测技术研究进展．分析化学，2009，37（5）：764-771.

15. 邴晖，高炳淼，于海鹏等．海洋生物毒素研究新进展．海南大学学报：自然科学版，2011， 29（1）:78-85.

16. 陈冀胜．海洋生物毒素与海洋药物．科学，2012，64（3）：17-20.

17. 汪世华，张峰，袁军等．生物毒素检测技术新进展．应用与环境生物学报，2008，14（5）：726-731.

18. 王磊，徐安龙．海洋多肽毒素的研究进展．中国天然药物，2009，7（3）：169-174.

19. 廖永岩，徐安龙，卫剑文等．中国蛋白、肽类毒素海洋动物名录及其分布．中国海洋药物，2001，5:47-57.

20. 魏娟娟，戴秋云．A-芋螺毒素构效关系的研究进展，军事医学科学院院刊．2006，30（4）：389-393.

21. 戴秋云，肖彩．Conantokin 的结构与功能研究.中国生物化学与分子生物学学报．2006，22（5）：360-364.
22. 李海芳，陈瑶，杨梦甦，蔡国平.棘皮动物天然产物的研究进展， 中国海洋药物杂志， 2008，27（4）：52-59.
23. 张龙霄，刘珠果，戴秋云.刺毒鱼毒素研究进展，生命的化学，2013，33（5）：571-575.
24. 李荣锋，于华华，邢荣娥等．沙蚕（*Stomolophus meleagris*）刺丝囊毒素生物活性的初步分析．中国生物工程杂志， 2012，32（6）：43-47.
25. 董黎明与陈思迪等．"海星活性成分研究进展." 科技信息(科学教研），2008，25：330.
26. 郭文场与丁向清等."中国海星资源的种类、分布与综合利用." 特种经济动植物，2013，12：9-13.
27. 韩力挥与袁文鹏等．"海星生物活性物质研究进展." 海洋湖沼通报，2006，02：104-110.
28. 李海芳与陈瑶等．"棘皮动物天然产物的研究进展." 中国海洋药物，2008，04：52-59.
29. 刘纯慧与曹吉超等．"海胆多糖的化学与药理研究进展." 中国海洋药物，2014，03：85-90.
30. 宋凯与张小军等．"海星化学成分及药理作用研究进展." 广州化，2014，24： 42-43+67.
31. 王冬与王政乾等．"海胆的研究进展及其应用现状." 中国

海洋药物，2006，04：52-54.
32. 肖宁. 中国海域角海星科和棘海星科分类及地理分布特点，中国科学院研究生院（海洋研究所），2012：174.
33. 阎红与任珅等. "海胆的化学成分及药理活性研究概况." 中国药师，2008，01： 51-53.
34. 张文. 海洋药物导论. 上海，上海科学技术出版社，2012.
35. 张文峰. "我国海胆研究进展." 知识经济，2011，11：93.

1. Fusetani Nand Kem W. Marine toxins: an overview. ***Prog Mol Subcell Biol,*** 2009; 46:1-44.
2. Nagai H. Marine protein toxins. ***Handbook of Marine Natural Products***, 2012, 1388-1419.
3. Blay P, Hui JPM, Chang J, et al. Screening for multiple classes of marine biotoxins by liquid chromatography–high-resolution mass spectrometry. ***Anal Bioanal Chem***, 2011 400:577–585.
4. Tsumuraya T, Fujii I, Hirama M. Preparation of anti-ciguatoxin monoclonal antibodies using synthetic haptens: sandwich ELISA detection of ciguatoxins. ***J AOAC Int,*** 2014, 97:373-381.

5. Sato S, Takata Y, Kondo S, et al. Quantitative ELISA kit for paralytic shellfish toxins coupled with sample pretreatment. ***J AOAC Int,*** 2014, 97:339-346.
6. Brinkman DL, Konstantakopoulos N, McInerney BV, et al. *Chironex fleckeri* （box jellyfish）venom proteins: expansion of a cnidarian toxin family that elicits variable cytolytic and cardiovascular effects. ***J Biol Chem***, 2014, 289:4798-4812.
7. Tamiya N and Yagi T. Studies on sea snake venom. ***Proc Jpn Acad***, 2011, 87:41-52.
8. Masaya Nagamizu, Yumiko Komori, Kei-ichi Uchiya, et al. Isolation and chemical characterization of a toxin isolated from the venom of the sea snake, *Hydrophis torquatus aagardi*. ***Toxins***, 2009, 1:162-172.
9. Pahari S, Bickford D, Fry BG, et al. Expression pattern of three-finger toxin and phospholipase A2 genes in the venom glands of two sea snakes, *Lapemis curtus* and *Acalyptophis peronii*: comparison of evolution of these toxins in land snakes, sea kraits and sea snakes. ***BMC Evolutionary Biology***, 2007, 7:175-182.
10. Chulanetra M, Sookrung N, Srimanote P, et al. Toxic marine puffer fish in Thailand seas and tetrodotoxin

they contained. ***Toxins***, 2011, 3: 1249-1262.

11. Saoudi M, Abdelmouleh A, Ellouze F, et al. Oxidative stress and hepatotoxicity in rats induced by poisonous pufferfish (*Lagocephalus lagocephalus*) meat. ***J Venom Anim Toxins incl Trop Dis***, 2009, 15: 424-443.
12. Karthikayalu S, Rama V, Kirubagaran R, et al. Characterization, purification and phylogenetic analysis of a cytolysin from the sea anemone *Heteractis magnifica* of the Indian Ocean. ***J Venom Anim Toxins incl Trop Dis***, 2010, 16:223-240.
13. Wang B, Zhang B, Wang Q, et al. The pharmacological studies of tentacle extract from the jellyfish *Cyanea capillata* in isolated rat aorta. ***Mar Drugs***, 2013, 11: 3335-3349.
14. Feng J, Yu H, Li C, et al. Isolation and characterization of lethal proteins in nematocyst venom of the jellyfish *Cyanea nozakii* Kishinouye. ***Toxicon,*** 2010, 55: 118-125.
15. Favreau P, Cheneval O, Menin L, Michalet S, Gaertner H, Principaud F, Thai R, Ménez A, Bulet P, St.cklin R. The venom of the snake genus Atheris contains a new class

of peptides with clusters of histidine and glycine residues. ***Rapid Commun Mass Spectrom***, 2007, 21 (3): 406~412.

16. Fusetani N, Kem W. Marine toxins: an overview. ***Prog Mol Subcell Biol***, 2009, 46:1-44.

17. Monica C, Beatriz P, Jean-Louis M. Biosensors to detect marine toxins: Assessing sea food safety. ***Talanta***, 2007, 72: 884~895.

18. Stewart I, McLeod C. The laboratory mouse in routine food safety testing for marine algal biotoxins and harmful algal bloom toxin research: past, present and future. ***J AOAC Int***, 2014, 97 (2): 356-372.

19. Tatum N, Lisa C. A modified assay to determine hemolytic toxin variability among Karenia clones isolated from the Gulf of Mexico. ***Harmful Algae***, 2006, 5: 592~598.

20. Lin XY, Ishida M, Nagashima Y, Shiomi K. A polypeptide toxin in the sea anemone *Actinia equina* homologous with other sea anemone sodium channel toxins: isolation and amino acid sequence. ***Toxicon***, 1996, 34 (1):57-65.

21. Schweitz H, Bruhn T, Guillemare E, Moinier D, Lancelin JM, Béress L, Lazdunski M. Kalicludines and kaliseptine. Two different classes of sea anemone toxins for voltage sensitive K^+ channels. ***J Biol Chem,*** 1995, 270 (42) :25121-25126.

22. Frazão B, Vasconcelos V, Antunes A. Sea anemone (*Cnidaria, Anthozoa, Actiniaria*) toxins: an overview. ***Mar Drugs***, 2012, 10 (8) :1812-51.

23. Mariottini GL. Hemolytic venoms from marine *cnidarian* jellyfish - an overview. ***J Venom Res,*** 2014, 5:22-32.

24. Mariottini GL, Pane L. Mediterranean jellyfish venoms: a review on *scyphomedusae*. ***Mar Drugs,*** 2010, 8 (4) :1122-1152.

25. Baxter EH, Marr AG. Sea wasp (*Chironex fleckeri*) venom: lethal, haemolytic and dermonecrotic properties. ***Toxicon***, 1969, 7 (3) :195-210.

26. Brinkman D L, Konstantakopoulos N, McInerney B V, et al. *Chironex fleckeri* (Box Jellyfish) Venom proteins expansion of a cnidarian toxin family that elicts valubale cytolytic and cardiovascular effects. ***J Biol Chem,*** 2014, 289 (8) : 4798-4812.

27. Nagai H, Takuwa K, Nakao M, et al. Novel Proteinaceous

Toxins from the Box Jellyfish （Sea Wasp） *Carybdea rastoni*. ***Biochem Biophy Res Comm***, 2000, 275(2): 582-588.

28. Nagai H, Takuwa K, Nakao M, et al. Isolation and Characterization of a Novel Protein Toxin from the Hawaiian Box Jellyfish （Sea Wasp） *Carybdea alata*. ***Biochem Biophy Res Comm,*** 2000, 275 (2) : 589-594.

29. Radwan F F Y, Burnett J W, Bloom D A, et al. A comparison of the toxinological characteristics of two *Cassiopea* and *Aurelia* species. ***Toxicon***, 2001, 39 (2) : 245-257.

30. Rottini G, Gusmani L, Parovel E, et al. Purification and properties of a cytolytic toxin in venom of the jellyfish *Carybdea marsupialis*. ***Toxicon***, 1995, 33 (3) : 315-326.

31. Radwan F F Y, Burnett J W, Bloom D A, et al. A comparison of the toxinological characteristics of two *Cassiopea* and *Aurelia* species. ***Toxicon***, 2001, 39 (2) : 245-257.

32. Radwan F FY, Burnett J W. Toxinological studies of the venom from *Cassiopea xamachana* nematocysts isolated by flow cytometry. Comp Biochem and Phys Part C: ***Toxicol & Pharm***. 2001, 128 (1) : 65-73.

33. Radwan F F Y, Gershwin L A, Burnett J W. Toxinological studies on the nematocyst venom of *Chrysaora achlyos*. ***Toxicon***, 2000, 38 (11) : 1581-1591.

34. Del Negro P, Kokelj F, Avian M, et al. Toxic property of the jellyfish *Chrysaora hysoscell*a: preliminary report. ***Rev Int Océanog Méd,*** 1991, 101-104.

35. Long-Rowe K O, Burnett J W. Characteristics of hyaluronidase and hemolytic activity in fishing tentacle nematocyst venom of *Chrysaora quinquecirrha*. ***Toxicon***, 1994, 32 (2) : 165-174.

36. Helmholz H, Wiebring A, Lassen S, et al. Cnidom analysis combined with an in vitro evaluation of the lytic, cyto-and neurotoxic potential of *Cyaneacapillata* (Cnidaria: Scyphozoa). ***Scientia Marina***, 2011, 76 (2) : 339-348.

37. Feng J, Yu H, Xing R, et al. Partial characterization of the hemolytic activity of the nematocyst venom from the jellyfish *Cyaneanozakii* Kishinouye. ***Toxicol In Vitro***, 2010, 24 (6) : 1750-1756.

38. Kang C, Munawir A, Cha M, et al. Cytotoxicity and hemolytic activity of jellyfish *Nemopilemanomurai* (*Scyphozoa: Rhizostomeae*) venom. ***Comp Biochem Physio***

Part C: Toxicol & Pharm, 2009, 150 (1) : 85-90.

39. Cariello L, Romano G, Spagnuolo A, et al. Isolation and partial characterization of Rhizolysin, a high molecular weight protein with hemolytic activity, from the jellyfish *Rhizostoma pulmo*. ***Toxicon,*** 1988, 26 (11) : 1057-1065.

40. Gusmani L, Avian M, Galil B, et al. Biologically active polypeptides in the venom of the jellyfish *Rhopilema nomadica*. ***Toxicon***, 1997, 35 (5) : 637-648.

41. Li R, Yu H, Xing R, et al. Isolation and in vitro partial characterization of hemolytic proteins from the nematocyst venom of the jellyfish *Stomolophus meleagris*. ***Toxicol In Vitro***, 2013, 27 (6) : 1620-1625.

42. Lewis RJ, Dutertre S, Vetter I, Christie MJ. Conus venom peptide pharmacology. ***Pharmacol Rev,*** 2012, 64 (2) :259-98.

43. Qiuyun Dai, Mingxin Dong, Zhuguo Liu, Mary Prorok, Francis J. Castellino. Ca2+-induced self-assembly in the Designed Peptides with Optimally Spaced *gamma*-Carboxyglutamic Acid Residues. ***J Inorg Biochem,*** 2011, 105:52-57.

44. Zhuguo Liu , Haiying Li, Na Liu, Chuanxia Wu, Jizhi

Jiang, Junjie Yue, Yuan Jing,Qiuyun Dai. Diversity and evolution of conotoxins in *Conus virgo, Conus eburneus, Conus imperialis* and *Conus marmoreus* from the South China Sea. ***Toxicon***, 2012, 60: 982-989.

45. Shuo Wang , Dupeng Tian, Zhuguo Liu, Sheng Wang, Ying Wu, Jiuping Ding, Ling Jiang, Qiuyun Dai. Characterization of a T-superfamily conotoxin TxVC from *Conus textile* that selectively targets neuronal nAChR subtypes. ***Biochem and Biophy Res Comm,*** 2014, 454: 151-156.

46. Merker MP, Levine L. A protein from the marine mollusk Aplysia californica that is hemolytic and stimulates arachidonic acid metabolism in cultured mammalian cells. ***Toxicon***, 1986, 24 (5) :451-65.

47. Songdahl JH, Shapiro BI. Purification and composition of a toxin from the posterior salivary gland of Octopus dofleini. ***Toxicon***, 1974, 12 (2) :109-15.

48. 59. Zhang YA, Wada T, Iwasaki Y, Nakagawa H, Ichida S. The inhibitory effect of the toxic fraction from sea urchin (*Toxopneustes pileolus*) venom on $45Ca^{2+}$ uptake in crude synaptosome fraction from chick brain. ***Biol Pharm Bull,*** 1999, 22 (12) :1279-1283.

49. Fleming WJ, Howden ME. Partial purification and characterization of a lethal protein from Tripneustes gratilla. ***Toxicon***, 1974 ,12 (4) :447-448.

50. Nakagawa H, Tu AT, Kimura A. Purification and characterization of Contractin A from the pedicellarial venom of sea urchin, *Toxopneustes pileolus*. ***Arch Biochem Biophys,*** 1991, 284 (2) :279-284.

51. Liew HC, Khoo HE, Moore PK, *et al*. Synergism between hydrogen sulfide （H_2S）and nitric oxide （NO）in vasorelaxation induced by stonustoxin （SNTX）, a lethal and hypotensive protein factor isolated from stonefish *Synanceja horrida* venom. ***Life Sci***, 2007, 80: 1664-1668.

52. Yazawa K, Wang JW, Hao LY, et al. Verrucotoxin, a stonefish venom, modulates calcium channel activity in guinea-pig ventricular myocytes. ***Br J Pharmacol***, 2007, 151: 1198-1203.

53. Ueda A, Suzuki M, Honma T, et al. Purification, properties and cDNA cloning of neoverrucotoxin (neoVTX), a hemolytic lethal factor from the stonefish *Synanceia verrucosa* venom. ***Biochim Biophys Acta,*** 2006, 1760: 1713-1722.

54. Colasante C, Meunier FA, Kreger AS, et al. Selective

depletion of clear synaptic vesicles and enhanced quantal transmitter release at frog motor nerve endings produced by trachynilysin, a protein toxin isolated from stonefish (*Synanceia trachynis*) venom. ***Eur J Neurosci***, 1996, 8: 2149-2156.

55. Kiriake A, Shiomi K. Proteinaceous toxins from three species of scorpaeniform fish (lionfish Pterois lunulata, devil stinger Inimicus japonicus and waspfish *Hypodytes rubripinnis*): Close similarity in properties and primary structures to stonefish toxins. ***Toxicon***, 2013, 70:184-193.

56. Kiriake A, Shiomi K. Some properties and cDNA cloning of proteinaceous toxins from two species of lionfish (*Pterois antennata* and *Pterois volitans*). ***Toxicon***, 2011, 58: 494-501.

57. Shinohara M, Nagasaka K, Nakagawa H, et al. A novel chemoattractant lectin, karatoxin, from the dorsal spines of the small scorpionfish Hypodytes rubripinnis. ***J Pharmacol Sci,*** 2010, 113: 414-417.

58. Andrich F, Carnielli JB, Cassoli JS, et al. A potent vasoactive cytolysin isolated from Scorpaena plumieri scorpionfish venom. ***Toxicon,*** 2010, 56: 487-496.

59. Tamura S, Yamakawa M, Shiomi K. Purification, characterization and cDNA cloning of two natterin-like toxins from the skin secretion of oriental catfish *Plotosus lineatus*. ***Toxicon***, 2011, 58: 430-438.

60. Conceição K, Konno K, Melo RL, et al. Orpotrin: a novel vasoconstrictor peptide from the venom of the Brazilian stingray Potamotrygon gr. orbignyi. ***Peptides***, 2006, 27: 3039-3046.

61. Conceição K, Santos JM, Bruni F M, et al. Characterization of a new bioactive peptide from Potamotrygon gr. orbignyi freshwater stingray venom. ***Peptides***, 2009, 30: 2191-2199.

62. Tamiya N, Yagi T. Studies on sea snake venom. ***Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci,*** 2011, 87 (3) :41-52.

63. Calvete JJ, Ghezellou P, Paiva O, Matainaho T, Ghassempour A, GoudarziH,Kraus F, Sanz L, Williams DJ. Snake venomics of two poorly known Hydrophiinae: Comparative proteomics of the venoms of terrestrial *Toxicocalamus longissimus* and marine *Hydrophis cyanocinctus*. ***J Proteomics***, 2012, 75 (13) :4091-4101.

64. Fox JW, Elzinga M, Tu AT. Amino acid sequence of a snake neurotoxin from the venom of *Lapemis hardwickii*

and the detection of a sulfhydryl group by laser Raman spectroscopy. ***FEBS Lett,*** 1977, 80 (1) :217-220.

65. Tan T, Xiang X, Qu H, Zhu S, Bi Q. The study on venom proteins of *Lapemis hardwickii* by cDNA phage display. ***Toxicol Lett***, 2011, 206 (3) :252-257.

66. Adeyemo, O. M., Shapira, S., Tombaccini, D., Pollard, H. B., Feuerstein, G., Siren A. L. A goldfish model for evaluation of the neurotoxicity of omega-conotoxin GVIA and screening of monoclonal antibodies. ***Toxicol Appl Pharmacol,*** 1991, 108: 489-496.

67. Cristina Pico M, Basulto A, del Monte A, Hidalgo A, ElianaLanio M, Alvarez C,Felicó E, Otero A. Cross-reactivity and inhibition of haemolysis by polyclonal antibodies raised against St II, a cytolysin from the sea anemone *Stichodactyla helianthus.* ***Toxicon***, 2004, 43 (2) :167-171.

68. Gomes HL, Menezes TN, Carnielli JB, Andrich F, Evangelista KS,Chávez-Olórtegui C, Vassallo DV, Figueiredo SG. Stonefish antivenom neutralizesthe inflammatory and cardiovascular effects induced by scorpionfish *Scorpaena plumieri* venom. ***Toxicon,*** 2011, 57 (7-8) :992-999.

69. Hung DZ, Lin JH, Mo JF, Huang CF, Liau MY. Rapid diagnosis of *Naja atrasnakebites*. ***Clin Toxicol (Phila),*** 2014, 52 (3) :187-191.

70. Campbell K, Stewart LD, Doucette GJ, Fodey TL, Haughey SA, Vilariño N, Kawatsu K, Elliott CT. Assessment of specific binding proteins suitable for the detection of paralytic shellfish poisons using optical biosensor technology. ***Anal Chem***, 2007, 79 (15) :5906-5914.

71. Gregson BP, Millie DF, Cao C, Fahnenstiel GL, Pigg RJ, Fries DP. Simplifie denrichment and identification of environmental peptide toxins using antibody-capture surfaces with subsequent mass spectrometry detection. ***J Chromatogr A,*** 2006,1123 (2) :233-238.

72. Feroudj H, Matsumoto T, Kurosu Y, Kaneko G, Ushio H, Suzuki K, Kondo H, Hironol, Nagashima Y, Akimoto S, Usui K, Kinoshita S, Asakawa S, Kodama M, Watabe S. DNA microarray analysis on gene candidates possibly related to tetrodotoxin accumulation in pufferfish. ***Toxicon***, 2014, 77:68-72.

73. Safavi-Hemami H, Hu H, Gorasia DG, Bandyopadhyay PK, Veith PD, Young ND,Reynolds EC, Yandell M, Olivera BM, Purcell AW. Combined proteomic and transcriptomic

interrogation of the venom gland of *Conus geographus* uncovers novel components and functional compartmentalization. ***Mol Cell Proteomics***, 2014, 13 (4) :938-953.

74. Jin AH, Dutertre S, Kaas Q, Lavergne V, Kubala P, Lewis RJ, Alewood PF. Transcriptomic messiness in the venom duct of *Conus miles* contributes to conotoxin diversity. ***Mol Cell Proteomics,*** 2013, 12 (12) :3824-3833.

75. Safavi-Hemami H, Möller C, Marí F, Purcell AW. High molecular weight components of the injected venom of fish-hunting cone snails target the vascular system. ***J Proteomics,*** 2013, 91:97-105.

76. Weston AJ, Chung R, Dunlap WC, Morandini AC, Marques AC, Moura-da-Silva AM,Ward M, Padilla G, da Silva LF, Andreakis N, Long PF. Proteomic characterization of toxins isolated from nematocysts of the South Atlantic jellyfish *Olindias sambaquiensis*. ***Toxicon,*** 2013, 71:11-17.

77. Baker L, Sendall B C, Gasser R B, et al. Rapid, multiplex-tandem PCR assay for automated detection and differentiation of toxigenic cyanobacterial blooms. ***Mol and cell probes,*** 2013, 27 (5) : 208-214.

78. Dittami SM, Pazos Y, Laspra M, Medlin LK. Microarray testing for the presence of toxic algae monitoring programme in Galicia (NW Spain). *Environ Sci Pollut Res Int*, 2013, 20(10):6778-6793.

79. McCoy GR, Touzet N, Fleming GT, Raine R. An evaluation of the applicability of microarrays for monitoring toxic algae in Irish coastal waters. *Environ Sci Pollut Res Int,* 2013, 20(10):6751-6764.

80. Bovee TF, Hendriksen PJ, Portier L, Wang S, Elliott CT, van Egmond HP, Nielen MW, Peijnenburg AA, Hoogenboom LA. Tailored microarray platform for the detection of marine toxins. *Environ Sci Technol,* 2011, 45(20):8965-8973.

81. Bovee TF, Hendriksen PJ, Portier L. Tailored microarray platform for the detection of marine toxins. *Environ Sci Technol*, 2011, 45(20): 8965-8973.

82. Araoz R, Molgo J, Tandeau de Marsac N. Neurotoxic cyanobacerial toxins. *Toxicon*, 2010, 56:813-28.

83. Wekell JC, Hrust J, Lefebvre KA. The origine of the regulatory limits for PSP and ASP toxins in shellfish. *J Shellfish RES*, 2004, 23:927-930.

84. Ruebhart DR, Radcliffe WL, Eaglesham GK. Alternative

bioassay for the detection of saxitoxin using the speckled cockroach (*Nauphoeta cinerea*). ***J Toxicol Environ Health***, 2011, 74 (10):621.

85. Aloysio S, Ferrão F, Maria S, et al. A rapid bioassay for detecting saxitoxins using a Daphnia acute toxicity test. ***Environ Pollut***, 2010, 158: 2084–2093.

86. Manger RL, Leja LS, Lee SY, Hungerford JM, Hokama Y, Dickey RW, Granade HR, Lewis R, Yasumoto T, Wekell MM. Detection of sodium channel toxins - directed cytotoxicity assays of purified ciguatoxins, brevetoxins, saxitoxins, and seafood extracts. ***J AOAC Int***, 1995, 78:521 - 527.

87. Ruberu SR, Liu YG, Wong CT, Perera SK, Langlois GW, Doucette GJ, Powell CL. Receptor binding assay for paralytic shellfish poisoning toxins: optimization and interlaboratory comparison. ***J AOAC Int***, 2003, 86:737 - 745.

88. Llewellyn L, Negri A, Quilliam M. High affinity for the rat brain sodium channel of newly discovered hydroxybenzoate saxitoxin analogues from the

dinoflagellate *Gymnodinium catenatum*. ***Toxicon***, 2004, 43:101－104.

89. Llewellyn LE, Doyle J. Microtitre plate assay for paralytic shellfish toxins using saxiphilin: gauging the effects of shellfish extract matrices, salts and pH upon assay performance. ***Toxicon***, 2001, 39:217－224.

90. Diener M, Erler K, Hiller S, Christian B, Luckas B. Determination of paralytic shellfish poisoning (PSP) toxins in dietary supplements by application of a new HPLC/FD method. ***Eur Food Res Technol***, 2006, 224:147－151.

91. He HZ, Li HB, Jiang Y, Chen F. Determination of paralytic shellfish poisoning toxins in cultured microalgae by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. ***Anal Bioanal Chem***, 2005, 383:1014－1017.

92. Dell’Aversano C, Hess P, Quilliam MA. Hydrophilic interaction liquid chromatography-mass spectrometry for the analysis of paralytic shellfish poisoning (PSP) toxins. ***J Chromatogr***, 2005, 1081:190－201.

93. Diener M, Erler K, Christian B, Luckas B. Application of a new zwitterionic hydrophillic interaction chromatography column for determination of paralytic shellfish poisoning toxins. *J Sep Sci*, 2007, 30:1821–1826.
94. Llewellyn LE. Predictive toxinology: an initial foray using calculated molecular descriptors to describe toxicity using saxitoxins as a model. *Toxicon*, 2007, 50:901–913.
95. Campbell K, Stewart LD, Doucette GJ, Fodey TL, Haughey SA, Vilarino N, Kawatsu K, Elliott CT. Assessment of specific binding proteins suitable for the detection of paralytic shellfish poisons using optical biosensor technology. *Anal Chem*, 2007, 79:5906–5914.
96. Fonfria ES, Vilarino N, Campbell K, Elliott C, Haughey SA, Ben-Gigirey B, Vieites JM, Kawatsu K, Botana LM. Paralytic shellfish poisoning detection by surface plasmon resonance-based biosensors in shellfish matrixes. *Anal Chem*, 2007, 79:6303–6311.
97. Gawley RE, Mao H, Haque MM, Thorne JB, Pharr JS. Visible

fluorescence chemosensor for saxitoxin. ***J Org Chem***, 2007, 72:2187－2191.

98. Caillaud A, Yasumoto T, Diogene J. Detection and quantification of maitotoxin-like compounds using a neuroblastoma (Neuro-2a) cell based assay. Application to the screening of maitotoxin-like compounds in *Gambierdiscus* spp. ***Toxicon***, 2010, 56 (1) : 36-44.

99. Louppis AP, Badeka AV, Katikou P, et al. Determination of okadaic acid, dinophysistoxin-1 and related esters in Greek mussels using HPLC with fluorometric detection, LC-MS/MS and mouse bioassay. ***Toxicon***, 2010, 55 (4) : 724-733.

100. Cegolon L, Heymann WC, Lange JH, et al. Jellyfish stings and their management: a review. ***Mar Drugs***, 2013, 11: 523－550.

101. Fenner PJ, Lippmann J and Gershwin LA. Fatal and nonfatal severe jellyfish stings in Thai waters. ***J Travel Med***, 2010, 17: 133－138.

102. De Donno A, Idolo A, Bagordo F, et al. Impact of stinging jellyfish proliferations along south Italian coasts: human health hazards, treatment and social costs.

Int J Environ Res Public Health, 2014, 11: 2488-2503.

103. Avelino-Silva VI and Avelino-Silva T. Evolution of a jellyfish sting. *N Engl J Med*, 2011, 365: 251.

104. Gerssen A, Pol-Hofstad IE, Poelman M, et al. Marine toxins: chemistry, toxicity, occurrence and detection, with special reference to the Dutch situation. ***Toxins***, 2010, 2:878-904.

105. Lomonte B, Pla D, Sasa M, et al. Two color morphs of the pelagic yellow-bellied sea snake, *Pelamis platura*, from different locations of Costa Rica: Snake venomics, toxicity, and neutralization by antivenom. ***J Proteomics***, 2014, 103: 137 - 152.

106. Morabito R, Marino A, La Spada G. Nematocytes' activation in *Pelagia noctiluca* (Cnidaria, Scyphozoa) oral arms. ***J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol***, 2012, 198:419-26.

107. Kang C, Han DY, Park KI, et al. Characterization and neutralization of *Nemopilema nomurai* (Scyphozoa: Rhizostomeae) jellyfish venom using polyclonal antibody. ***Toxicon***, 2014, 86:116-25.

108. Lee CC, Tsai WS, Hsieh HJ, et al. Hemolytic activity of venom from crown-of -thorns starfish *Acanthaster*

planci spines. ***J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis***, 2013, 19:22-30.

109. Sciani JM, Antoniazzi MM, Jared C, et al. Cathepsin B/X is secreted by *Echinometra lucunter* sea urchin spines, a structure rich in granular cells and toxins. ***Toxicon***, 2012, 60:151–152.

110. Xiao L, Liu S, He Q, et al. The acute toxicity and hematological characterization of the effects of tentacle-only extract from the jellyfish *Cyanea capillata*. ***Mar Drugs,*** 2011, 9: 526-534.

111. Wang Beilei, Zhang Lin, He Qian, et al. Direct cardiac toxicity of the tentacle-only extract from the jellyfish *Cyanea capillata* demonstrated in isolated rat heart. ***J Cardiovasc Pharm***, 2012, 59: 331–338.

112. Wang B, Zhang L, Zheng J, et al. Multiple organ dysfunction: A delayed envenomation syndrome caused by tentacle extract from the jellyfish *Cyanea capillata*. ***Toxicon***, 2013, 61: 54-61.

113. Ottuso P. Aquatic dermatology: encounters with the denizens of the deep (and not so deep) a review. Part I: the invertebrates. ***Int J Dermatol***, 2013, 52: 136–152.

114. Ottuso P. Aquatic dermatology: encounters with the denizens of the deep （and not so deep） - a review. Part II: the vertebrates, single-celled organisms, and aquatic biotoxins. *Int J Dermatol*, 2013, 52: 268－278.
115. Schmitt C and de Haro L. Clinical marine toxicology: a European perspective for clinical toxicologists and poison centers. *Toxins*, 2013, 5: 1343－1352.
116. Courtenay G, Smith DR and Gladstone W. Occupational health issues in marine and freshwater research. *J Occup Med Toxicol*, 2012, 7:4.
117. Junior VH, Cardoso JLC and Neto DG. Injuries by marine and freshwater stingrays: history, clinical aspects of the envenomations and current status of a neglected problem in Brazil. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*, 2013, 19:16.
118. Becker, H. Echinoderms and their toxins. *Pharm Unserer Zeit*, 1988,17 (5): 145-53.
119. Hungerford J, Gago-Martinez A.Marine toxins. *J AOAC Int*, 2014, 97 (2) : 283-284.

附录 1　中国有毒鱼类的系统分类

软骨鱼纲 CHONDRICHTHYES

虎鲨目 Heterodontiformes

虎鲨科 Heterodontidae

狭纹虎鲨 *Heterodontus zebra*, 刺毒

姥鲨科 Cetorhinidae

姥鲨 *Cetorhinus maximus*, 蛇鲭毒

真鲨科 Carcharhinidae

低鳍真鲨 *Carcharhinus leucas*, 真鲨毒

双髻鲨科 Sphyrnidae

锤头双髻鲨 *Sphyrna zygaena*, 肝毒

角鲨目 Squaliformes

刺鲨科 Centrophoridae

台湾刺鲨 *Centrophorus niaukang*, 刺毒

叶鳞刺鲨 *Centrophorus squamosus*, 刺毒

喙吻田氏鲨 *Deania calcea*, 刺毒, 蛇鲭毒

铠鲨科 Dalatiidae

蒲原氏霞鲨 *Centroscyllium kamoharai*, 刺毒, 蛇鲭毒

欧式荆鲨 *Centroscymnus owstoni*, 刺毒

异鳞荆鲨 *Centroscymnus squamulosus*, 刺毒

亮乌鲨 *Etmopterus lucifer*, 刺毒

角鲨科 Squalidae

白斑角鲨 *Squalus acanthias*, 刺毒

大眼角鲨 *Squalus megalops*, 刺毒

长吻角鲨 *Squalus mitsukurii*, 刺毒

鳐目 Myliobatiformes

六鳃魟科 Hexatrygonidae

长吻六鳃魟 *Hexatrygon longirostra*, 刺毒

扁魟科 Urolophidae

达氏深水尾魟 *Plesiobatis daviesi*, 刺毒

褐黄扁魟 *Urolophus aurantiacus*, 刺毒

魟科 Dasyatidae

赤魟 *Dasyatis akajei*, 刺毒

古氏魟 *Dasyatis kuhlii*, 刺毒

光魟 *Dasyatis laevigatus*, 刺毒

小眼魟 *Dasyatis microphthalmus*, 刺毒

奈氏魟 *Dasyatis navarrae*, 刺毒

紫魟 *Dasyatis violacea*, 刺毒

尖嘴魟 *Dasyatis zugei*, 刺毒

齐氏窄尾魟 *Himantura gerrardi*, 刺毒

花点窄尾魟 *Himantura uarnak*, 刺毒

黑斑条尾魟 *Taeniura melanospilos*, 刺毒

燕魟科 Gymnuridae

条尾鸢鲂 *Aetoplatea zonura*, 刺毒

双斑燕鲂 *Gymnunra bimaculata*, 刺毒

日本燕鲂 *Gymnunra japonica*, 刺毒

鳐科 Myliobatidae

鸢鳐 *Myliobatis tobijei*, 刺毒

鹞鳐科 Aetobatidae

无斑鹞鳐 *Aetobatus flagellum*, 刺毒

牛鼻鳐科 Rhinopteridae

海南牛鼻鳐 *Rhinoptera hainanica*, 刺毒

蝠鳐科 Mobulidae

双吻前口蝠鳐 *Manta birostris*, 刺毒

日本蝠鳐 *Mobula japanica*, 刺毒

银鲛目 Chimaeriforme

银鲛科 Chimaeridae

黑线银鲛 *Chimaera phantasma*, 刺毒

太平洋吻银鲛 *Rhinochimaera pacifica*, 刺毒

硬骨鱼纲 OSTEICHTHYES

海鲢目 Elopiformes

北梭鱼科 Albulidae

北梭鱼 *Albula glossodonta*, 珊瑚礁鱼毒

鼠鳐目 Gonorhynchiformes

遮目鱼科 Chanidae

遮目鱼 *Chanos chanos*, 珊瑚礁鱼毒

鲱形目 Clupeiformes

鲱科 Clupeidae

远东拟沙丁鱼 *Sardinops melanostictus*, 组胺毒

灯笼鱼目 Scopeliformes

狗母鱼科 Synodidae

细蛇鲻 *Saurida gracilis*, 珊瑚礁鱼毒

鳗鲡目 Anguilliformes

鳗鲡科 Anguillidae

日本鳗鲡 *Anguilla japonica*, 血清毒, 黏液毒

花鳗鲡 *Anguilla marmorata*, 血清毒

康吉鳗科 Congridae

日本康吉鳗 *Conger japonicus*, 血清毒

星康吉鳗 *Conger myriaster*, 血清毒, 黏液毒

海鳗科 Muraenesocidae

海鳗 *Muraemesox cinereus*, 血清毒

海鳝科 Muraenidae

云纹蛇鳝 *Echidna nebulosa*, 血清毒

泽鳝 *Enchelycore lichenosa*, 血清毒, 黏液毒

斑第氏裸胸鳝 *Gymnothorax berndti*, 血清毒

豆点裸胸鳝 *Gymnothorax favagineus*, 珊瑚礁鱼毒,血清毒

黄边裸胸鳝 *Gymnothorax flavimarginatus*，珊瑚礁鱼毒,血清毒

爪哇裸胸鳝 *Gymnothorax javanicus*，珊瑚礁鱼毒，血清毒

蠕纹裸胸鳝 *Gymnothorax kidako*，血清毒

斑点裸胸鳝 *Gymnothorax meleagris*，珊瑚礁鱼毒，血清毒

星斑裸胸鳝 *Gymnothorax nudivomer*，血清毒，黏液毒

网纹胸裸鳝 *Gymnothorax reticularis*，血清毒

波纹裸胸鳝 *Gymnothorax undulatus*，珊瑚礁鱼毒，

细点双犁海鳝 *Siderea picta*，珊瑚礁鱼毒，血清毒

长体鳝 *Thyrsoidea macrurus*，血清毒

蛇鳗科 Ophichthyidae

鳄形短体鳗 *Brachysomophis crocodilinus*，血清毒

中华须鳗 *Cirrhimuraena chinensis*，血清毒

尖吻蛇鳗 *Ophichthys apicalis*，血清毒

食蟹豆齿鳗 *Pisoodonophis cancrivorous*，血清毒

鲤形目 Cypriniformes

鲤科 Cyprinidae

草鱼 *Ctenopharyngodon idellus*，胆毒

青鱼 *Mylopharygodon piceus*，胆毒

赤眼鳟 *Squaliobarbus curriculus*，胆毒

翘嘴鲌 *Culter alburnus*，胆毒

团头鲂 *Megalobrama amblycephala*，胆毒

条纹光唇鱼 *Acrossocheilus（Acrossocheilus）fasciatus*，卵毒

虹彩光唇鱼 *Acrossocheilus（Acrossocheilus）iridescens*，卵毒

薄颌光唇鱼 *Acrossocheilus（Acrossocheilus）kreyenbergii*，卵毒

云南光唇鱼 *Acrossocheilus（Acrossocheilus）yunnanensis*，卵毒

半刺光唇鱼 *Acrossocheilus（Lissochilichthys）hemispinus*，卵毒

厚唇鱼 *Acrossocheilus（Lissochilichthys）labitus*，卵毒

侧条厚唇鱼 *Acrossocheilus（Lissochilichthys）parallens*，卵毒

温州厚唇鱼 *Acrossocheilus（Lissochilichthys）wenchowensis*，卵毒

鲮 *Cirrhina molitorella*，胆毒

圆口铜鱼 *Coreius guichonoti*, 胆毒

似刺鳊鮈 *Paracanthobrama guichenoti*, 胆毒

青海湖裸鲤 *Gymnocypris przewalskii*, 卵毒

新疆裸重唇鱼 *Gymnodiptychus dybowskii*, 卵毒

小头高原鱼 *Herzensteinia microcephalus*, 卵毒

云南弓鱼 *Racoma yunnanensis*, 卵毒

软刺裸裂尻鱼 *Schizopygopsis malacanthus*, 卵毒

昆明裂腹鱼 *Schizothorax grahami*, 卵毒

灰裂腹鱼 *Schizothorax griseus*, 卵毒

四川裂腹鱼 *Schizothorax kozlovi*, 卵毒

鲫 *Carassius auratus*, 胆毒

鲤 *Cyprinus capio*, 胆毒

鳙 *Aristichthys nobilis*, 胆毒

鲢 *Hypophthalmichthys molitrix*, 胆毒

鲇形目 Siluriformes

鲇科 Siluridae

鲇 *Silurus asotus*, 刺毒

胡鲇科 Clariidae

胡鲇 *Clarias fuscus*, 刺毒

鳗鲇科 Plotosidae

鳗鲇 *Plotosus anguillaris*, 刺毒

长臀鮠科 Cranoglanididae

珠江长臀鮠 *Granoglanis bouderius*, 刺毒

鲿科 Bagridae

粗唇鮠 *Leiocassis crassilabris*, 刺毒

长吻鮠 *Leiocassis longirostris*, 刺毒

大鳍鳠 *Mystus macropterus*, 刺毒

黄颡鱼 *Pelteobagrus fulvidraco*, 刺毒

中间黄颡鱼 *Pelteobagrus intermedius*, 刺毒

圆尾拟鲿 *Pseudobagrus tenuis*, 刺毒

鮡科 Sisoridae

福建纹胸鮡 *Glyptothorax fukiensis*, 刺毒

海鲇科 Ariidae

中华海鲇 *Arius sinensis*, 刺毒

大海鲇 *Arius thalassinus*, 刺毒

金眼鲷目 Beryciformes

鳂科 Holocentridae

大鳞锯鳞鱼 *Myripristis berndti*, 珊瑚礁鱼毒

白边锯鳞鱼 *Myripristis murdjan*, 珊瑚礁鱼毒

斑尾棘鳞鱼 *Sargocentron caudimaculatus*, 刺毒

尖吻棘鳞鱼 *Sargocentron spiniferum*, 刺毒

月鱼目 Lampriformes

月鱼科 Lampridae

斑点月鱼 *Lampris guttatus*, 珊瑚礁鱼毒

刺鱼目 Gasterosteiformes

管口鱼科 Aulostomidae

中华管口鱼 *Aulostomus chinensis*, 珊瑚礁鱼毒

鲻形目 Mugiliformes

鲹科 Sphyraenidae

大鲹 *Sphyraena barracuda*, 珊瑚礁鱼毒

斑条鲹 *Sphyraena jello*, 珊瑚礁鱼毒

鲻科 Mugilidae

粒唇鲻 *Crenimugil crenilabis*, 蛇鲭毒

合鳃鱼目 Synbranchiformes

合鳃鱼科 Synbranchidae

黄鳝 *Monopterus albus*, 血清毒

鲈形目 Perciformes

鮨科 Serranidae

紫鲈 *Aulacocephalus temmincki*, 黏液毒

斑点九棘鲈 *Cephalopholis argus*, 珊瑚礁鱼毒

青星九棘鲈 *Cephalopholis miniata*, 珊瑚礁鱼毒

黄鲈 *Diploprion bifasciatum*, 黏液毒

棕点石斑鱼 *Epinephelus fuscoguttatus*, 珊瑚礁鱼毒

清水石斑鱼 *Epinephelus polyphekadion*, 珊瑚礁鱼毒

六带线纹鱼 *Grammistes sexlineatus*, 黏液毒

蓝点鳃棘鲈 *Plectropomus areolatus*，珊瑚礁鱼毒

线点鳃棘鲈 *Plectropomus oligacanthus*，珊瑚礁鱼毒

鳜 *Siniperca chuatsi*，刺毒

侧牙鲈 *Variola louti*，珊瑚礁鱼毒

鲹科 Carangidae

黑尻鲹 *Caranx melampygus*，珊瑚礁鱼毒

蓝圆鲹 *Decapterus maruadsi*，组胺毒

杜氏鰤 *Seriola dumerili*，组胺毒

竹荚鱼 *Trachurus japonicus*，组胺毒

蝴蝶鱼科 Chaetodontidae

丝蝴蝶鱼 *Chaetodon auriga*，珊瑚礁鱼毒

主刺盖鱼 *Pomacanthus imperator*，刺毒

甲尻鱼 *Pygoplites diacanthus*，刺毒

鲯鳅科 Coryphaenidae

鲯鳅 *Coryphaena hippurus*，组胺毒

鲹科 Kyphosidae

低鳍鲹 *Kyphosus uaigiensis*，珊瑚礁鱼毒

隆头鱼科 Labridae

黄斑普提鱼 *Bodianus perditio*，珊瑚礁鱼毒

黄带唇鱼 *Cheilinus fasciatus*，珊瑚礁鱼毒

三叶唇鱼 *Cheilinus trilobatus*，珊瑚礁鱼毒

露珠盔鱼 *Coris gaimard*，珊瑚礁鱼毒

伸口鱼 *Epibulus insidiator*，珊瑚礁鱼毒

裸颊鲷科 Lethrinidae

金带齿颌鲷 *Gnathodentex aurolineatus*，珊瑚礁鱼毒

长吻裸颊鲷 *Lethrinus miniatus*，珊瑚礁鱼毒

单列齿鲷 *Monotaxis grandoculis*，珊瑚礁鱼毒

笛鲷科 Lutjanidae

叉尾鲷 *Aphareus furcatus*，珊瑚礁鱼毒

绿短鳍笛鲷 *Aprion virescens*，珊瑚礁鱼毒

白斑笛鲷 *Lutianus bohar*，珊瑚礁鱼毒

金焰笛鲷 *Lutjanus fulviflamma*，珊瑚礁鱼毒

驼背笛鲷 *Lutjanus gibbus*，珊瑚礁鱼毒

羊鱼科 Mullidae

无斑拟绯鲤 *Pseudupeneus vanicolensis*，珊瑚礁鱼毒

鲳科 Pomatomidae

牛眼鲳 *Scombrops boops*，组胺毒

大眼鲷科 Priacanthidae

灰鳍异大眼鲷 *Heteropriacanthus cruentatus*，珊瑚礁鱼毒

鹦嘴鱼科 Scaridae

青点鹦嘴鱼 *Scarus ghobban*，珊瑚礁鱼毒

黑鹦嘴鱼 *Scarus niger*，珊瑚礁鱼毒

突额鹦嘴鱼 *Scarus ovifrons*，珊瑚礁鱼毒

金钱鱼科 Scatophagidae

金钱鱼 *Scatophagus argus*，刺毒

鲷科 Sparidae

黑棘鲷 *Acanthopagrus schlegeli*，卵毒

鲨科 Uranoscopidae

青鲨 *Gnathagnus elongatus*，刺毒

双斑鲨 *Uranoscopus bicinctus*，刺毒

日本鲨 *Uranoscopus japonicus*，刺毒

少鳞鲨 *Uranoscopus oligolepis*，刺毒

土佐鲨 *Uranoscopus tosae*，刺毒

锦蛤科 Pholida

云蛤 *Enedrias nebulosus*，卵毒

篮子鱼科 Siganidae

长鳍篮子鱼 *Siganus canaliculatus*，刺毒

褐篮子鱼 *Siganus fuscescens*，珊瑚礁鱼毒，刺毒

星篮子鱼 *Siganus guttatus*，珊瑚礁鱼毒，刺毒

爪哇篮子鱼 *Siganus javus*，刺毒

眼带篮子鱼 *Siganus puellus*，刺毒

蓝带篮子鱼 *Siganus virgatus*，珊瑚礁鱼毒，刺毒

刺篮子鱼 *Siganus spinus*, 珊瑚礁鱼毒, 刺毒

刺尾鱼科 Acanthuridae

肩斑刺尾鱼 *Acanthurus gahhm*, 刺毒

橙斑刺尾鱼 *Acanthurus olivaceus*, 珊瑚礁鱼毒, 刺毒

横带刺尾鱼 *Acanthurus triostegus*, 刺毒

栉齿刺尾鱼 *Ctenochaetus striatus*, 珊瑚礁鱼毒, 刺毒

高鳍刺尾鱼 *Zebrasoma veliferum*, 刺毒

衔科 Callionymidae

大鳍衔 *Callionymus altipinnis*, 刺毒

眼斑新连鳍衔 *Neosynchiropus ocellatus*, 刺毒

香斜棘衔 *Repomucenus olidus*, 刺毒

蛇鲭科 Gempylidae

异鳞蛇鲭 *Lepidocybium flavobruneum*, 蛇鲭毒

棘鳞蛇鲭 *Ruvettus pretiosus*, 蛇鲭毒

鲭科 Scombridae

扁舵鲣 *Auxis thazard*, 组胺毒

鲣 *Euthynnus pelamis*, 组胺毒

平鳍旗鱼 *Istiophorus platypterus*, 组胺毒

羽鳃鲐 *Rastrelliger kanagurta*, 组胺毒

日本鲭 *Scomber japonicus*, 组胺毒

蓝点马鲛 *Scomberomorus niphonius*，肝毒

虾虎鱼科 Gobiidae

犬牙细棘虾虎鱼 *Acentrogobius caninus*，河鲀毒

橙色叶虾虎鱼 *Gobiodon citrinus*，黏液毒

五线叶虾虎鱼 *Gobiodon quinquestrigatus*，黏液毒

沟叶虾虎鱼 *Gobiodon rivulatus*，黏液毒

云斑裸颊虾虎鱼 *Yongeichthys criniger*，河鲀鱼

鲉形目 Scorpaeniformes

鲉科 Scorpaenidae

大棘帆鳍鲉 *Ablabys macracanthus*，刺毒

无鳔鲉 *Helicolenus hilgendorfi*，刺毒

棘鲉 *Hoplosebastes armatus*，刺毒

大鳞新棘鲉 *Neomerinthe megalepis*，刺毒

印度拟鳞鲉 *Paracentropogon indicus*，刺毒

前鳍吻鲉 *Rhinopias frondosa*，刺毒

冠棘鲉 *Scorpaena hatizyoensis*，刺毒

裸胸鲉 *Scorpaena izensis*，刺毒

斑鳍鲉 *Scorpaena neglecta*，刺毒

花鲉 *Scorpaena picta*，刺毒

关岛小鲉 *Scorpaenodes guamensis*，刺毒

须拟鲉 *Scorpaenopsis cirrhosa*，刺毒

魔拟鲉 *Scorpaenopsis neglecta*，刺毒

铠平鲉 *Sebastes hubbsi*, 刺毒

许氏平鲉 *Sebastes schlegeli*, 刺毒

花腋鳞头鲉 *Sebastapistes nuchalis*, 刺毒

褐菖鲉 *Sebastiscus marmoratus*, 刺毒

长臂囊头鲉 *Setarches longimanus*, 刺毒

棱须蓑鲉 *Apistus carinatus*, 刺毒

锯棱短棘蓑鲉 *Brachypterois serrulatus*, 刺毒

美丽短鳍蓑鲉 *Dendrochirus bellus*, 刺毒

花斑短鳍蓑鲉 *Dendrochirus zebra*, 刺毒

截尾拟蓑鲉 *Parapterois heterurus*, 刺毒

环纹蓑鲉 *Pterois lunulata*, 刺毒

斑鳍蓑鲉 *Pterois miles*, 刺毒

勒氏蓑鲉 *Pterois russelli*, 刺毒

翱翔蓑鲉 *Pterois volitans*, 刺毒

理查森鲉 *Richardsonichthys leucogaster*, 刺毒

疣鲉科 Aploactinidae

虹鲉 *Erisphex pottii*, 刺毒

毒鲉科 Synanceiidae

狮头毒鲉 *Erosa erosa*, 刺毒

居氏鬼鲉 *Inimicus cuvieri*, 刺毒

日本鬼鲉 *Inimicus japonicus*, 刺毒

无备虎鲉 *Minous inermis*, 刺毒

虎鮋 *Minous monodactylus*, 刺毒

丝棘虎鮋 *Minous pusillus*, 刺毒

玫瑰毒鮋 *Synanceia verrucosa*, 刺毒

瞻星粗头鮋 *Trachicephalus uranoscopus*, 刺毒

鲽形目 Pleuronectiformes

鳎科 Soleidae

眼斑豹鳎 *Pardachirus pavoninus*, 黏液毒

鲀形目 Tetraodontiformes

三刺鲀科 Triacanthidae

双斑三刺鲀 *Triacanthus biaculeatus*, 珊瑚礁鱼毒

鳞鲀科 Balistidae

宽尾鳞鲀 *Abalistes stellatus*, 珊瑚礁鱼毒

波纹钩鳞鲀 *Balistapus undulatus*, 珊瑚礁鱼毒, 刺毒

圆斑拟鳞鲀 *Balistoides conspicillum*, 珊瑚礁鱼毒

绿拟鳞鲀 *Balistoides viridescens*, 珊瑚礁鱼毒, 刺毒

革鲀科 Aluteridae

拟态革鲀 *Alutera scripta*, 珊瑚礁鱼毒

尖吻鲀 *Oxymonacanthus longirostris*, 珊瑚礁鱼毒

黑头前角鲀 *Pervagor melanocephalus*, 珊瑚礁鱼毒

鲀科 Tetraodontidae

白点宽吻鮀 *Amblyrhynchotes honckenii*, 河鮀毒

长刺宽吻鮀 *Amblyrhynchotes spinosissimus*, 河鮀毒

纹腹叉鼻鮀 *Arothron hispidus*, 河鮀毒

鳃斑叉鼻鮀 *Arothron immaculatus*, 河鮀毒

辐斑叉鼻鮀 *Arothron mappa*, 河鮀毒

白点叉鼻鮀 *Arothron meleagris*, 河鮀毒

黑斑叉鼻鮀 *Arothron nigropunctatus*, 河鮀毒

星斑叉鼻鮀 *Arothron stellatus*, 河鮀毒

瓣鼻鮀 *Boesemanichthys firmamentum*, 河鮀毒

花冠扁背鮀 *Canthigaster coronata*, 河鮀毒

圆斑扁背鮀 *Canthigaster janthinopterus*, 河鮀毒

水纹扁背鮀 *Canthigaster rivulatus*, 河鮀毒

横带扁背鮀 *Canthigaster valentini*, 河鮀毒

凹鼻鮀 *Chelonodon paotca*, 河鮀毒

暗鰭兔头鮀 *Lagocephalus gloveri*, 河鮀毒

黑鳃兔头鮀 *Lagocephalus inermis*, 河鮀毒

兔头鮀 *Lagocephalus lagocephalus*, 河鮀毒

月兔头鮀 *Lagocephalus lunaris*, 河鮀毒

圆斑兔头鮀 *Lagocephalus sceleratus*, 河鮀毒

棕斑兔头鮀 *Lagocephalus spadiceus*, 河鮀毒

杂斑兔头鮀 *Lagocephalus suezensis*, 河鮀毒

淡鰭兔头鮀 *Lagocephalus wheeleri*, 河鮀毒

铅点东方鲀 *Takifugu alboplumbeus*, 河鲀毒

墨绿东方鲀 *Takifugu basilevskianus*, 河鲀毒

双斑东方鲀 *Takifugu bimaculatus*, 河鲀毒

晕环东方鲀 *Takifugu coronoidus*, 河鲀毒

菊黄东方鲀 *Takifugu flavidus*, 河鲀毒

暗纹东方鲀 *Takifugu fasciatus*, 河鲀毒

星点东方鲀 *Takifugu niphobles*, 河鲀毒

横纹东方鲀 *Takifugu oblongus*, 河鲀毒

弓斑东方鲀 *Takifugu ocellatus*, 河鲀毒

圆斑东方鲀 *Takifugu orbimaculatus*, 河鲀毒

豹斑东方鲀 *Takifugu pardalis*, 河鲀毒

斑点东方鲀 *Takifugu poecilonotus*, 河鲀毒

紫色东方鲀 *Takifugu porphyreus*, 河鲀毒

假睛东方鲀 *Takifugu pseudommus*, 河鲀毒

网纹东方鲀 *Takifugu reticularis*, 河鲀毒

红鳍东方鲀 *Takifugu rubripes*, 河鲀毒

密点东方鲀 *Takifugu stictonotus*, 河鲀毒

虫纹东方鲀 *Takifugu vermicularis*, 河鲀毒

黄鳍东方鲀 *Takifugu xanthopterus*, 河鲀毒

南海丽纹鲀 *Torquigener rufopunctatus*, 河鲀毒

头纹丽纹鲀 *Torquigener hypselogenion*, 河鲀毒

刺鲀科 Diodontidae

六斑刺鲀 *Diodon holacanthus*, 河鲀毒

箱鲀科 Ostraciontidae

角箱鲀 *Lactoria cornatus*, 黏液毒

白点箱鲀 *Ostracion meleagris*, 黏液毒

双峰真三棱箱鲀 *Tetrosomus concatenatus*, 黏液毒

鮟鱇目 Lophiiformes

躄鱼科 Antennaridae

毛躄鱼 *Antennarius hispidus*, 刺毒

裸躄鱼 *Histrio histrio*, 刺毒

附录 2　有毒海洋生物名录

有鞘美丽海绵，*Callyspongia vaginalis*

细芽海绵，*Microciona prolifera*

倔海绵，*Dysidea etheria*

绿蜂海绵，*Haliclona viridis*

红网海绵，*Hemectyon ferox*

小束羊海绵，*Ircinia fasciculata*

寄居蟹皮海绵，*Suberites domunculus*

居苔海绵，*Tedania ignis*

毒苔海绵，*Tedania taxicalis*

大田软海绵，*Halichondria okadai*

隐爪软海绵，*Halichondria melanodocia*

荔板海绵，*Cryptotethya crypta*

厚皮海绵，*Prosuberites SP*

小轴海绵，*Axinella SP*

石海绵，*Petrosia SP*

玫瑰海葵，*Actinia cari*

疣海葵，*Adamsia sp.*

蛇卷海葵，*Anemonia sulcata*

华丽黄海葵，*Anthopleura elegantissima*

太平洋侧花海葵，*Anthopleura pacifica*

绿海葵，*Anthopleura stell*

砂栖海葵，*Anthopleura xanthogrammica*

丝角海葵，*Cerianthus filiformis*

瓜突海葵，*Condylactis aurantiaca*

巨突海葵，*Condylactis gigantea*

红海葵，*Condyalactis sp.*

纵条矶海葵，*Haliplanella luciae*

高令细指海葵，*Metridirun senile*

好望角沙群海葵，*Palythoa capensis*

哈登沙群海葵，*Palythoa haddoni*

海燕沙群海葵，*Palythoa nelliae*

美国粉红海葵，*Anemone Sulcata*

草莓海葵，*Actinia equina*

侧花海葵，*Anthopleura sp.*

玫瑰红绿海葵，*Sagartia rosea*

僧帽水母，*Physalia physalis*

火水母，*Tamoya alata*

沙海蜇，*Stomolophus meleagris*

白色霞水母，*Cyanea nozakii*

夜光游水母，*Pelagia noctiluca*

灯水母，*Carybdea rastonii*

疣灯水母，*Carybdea sivickisi*

金黄水母，*Chrysaora helvola*

海月水母，*Aurelia aurita*

细斑指水母，*Chironex fleckeri*

贞洁芋螺，*Conus virgo*

玛瑙芋螺，*Conus achatinus*

花冠芋螺，*Conus coronatus*

乐谱芋螺，*Conus musicus*

豆芋螺，*Conus scabriusculus*

勇士芋螺，*Conus miles*

黄芋螺，*Conus flavidus*

疣缟芋螺，*Conus lividus*

方斑芋螺，*Conus tessulatus*

线纹芋螺，*Conus striatus*

橡实芋螺，*Conus glans*

犊纹芋螺，*Conus vitulinus*

象牙芋螺，*Conus eburneus*

斑疹芋螺，*Conus pulicarius*

白地芋螺，*Conus nasssatella*

堂皇芋螺，*Conus imperialis*

主教芋螺，*Conus episcopus*

织锦芋螺，*Conus textile*

黑芋螺，*Conus marmoreus*

地纹芋螺，*Conus geographus*

信号芋螺，*Conus litteratus*

太尉芋螺，*Conus capitaneus*

加勒底芋螺，*Conus chaldaeus*

希伯来芋螺，*Conus ebraeus*

将军芋螺，*Conus generalis*

桶形芋螺，*Conus betulinus*

鼠 芋 螺，*Conus rattus*

俪 芋 螺，*Conus sponsalis*

菖蒲芋螺，*Conus vexillum*

猫芋螺，*Conus catus*

单色芋螺，*Conus concolor*

沟 芋 螺，*Conus sulcatus*

南方芋螺，*Conus australis*

梭形芋螺，*Conus obignyi*

加州海兔，*Aplysia californica*

黑指纹海兔，*Aplysia dactylomela*

海兔，*Aplysia depilans*

蓝斑背肛海兔，*Notarchus leachii freeris*

截尾属海兔，*Dolabella auricularia*

长棘海星，*Acanthaster planci*

日本滑海盘车，*Aphelasterias japonica*

多棘海盘车，*Asterias amurensis*

海盘车，*Asterias forbesi*

海盘车，*Asterias rubens*

海燕，*Asterina pectinifera*

帚状械海星，*Astropecten scoparius*

尖棘筛海盘车，*Coscinasterias acutispina*

棘海星，*Echinaster seppositus*

鸡爪海星，*Henricia sanguinolettta*

沙海星，*Luidia quinaria*

海星，*Marthasterias Asterias glacialis*

海星，*Patiria miniata*

海星，*Pisaster brevispinus*

海星，*Pisaster ochraceous*

海星，*Pycnopodia helianthoides*

太阳海星，*Solaster papposus*

软海胆 ，*Araeosona thetidis*

海胆，*Arbacia lixula*

饭岛囊海胆，*Asthenosoma ijimai*

花棘囊海胆，*Asthenosoma varium*

海胆，*Centrostephantus rodgersi*

冠海胆 , *Diadema antillarum*

冠海胆 , *Diadema paucispinum*

刺冠海胆 , *Diadema setosum*

杯刺棘海胆 , *Echinothrix calamaris*

冠刺棘海胆 , *Echinothrix diadema*

海胆, *Echinus acutus*

海胆, *Echinus esculentus*

海胆, *Echinus melo*

石笔海胆, *Heterocentrotus mammillatus*

海胆, *Lytechinus variegatus*

海胆, *Paracentrotus lividus*

海胆, *Phormosoma bursarium*

海胆, *Psammechinus miliaris*

海胆, *Psammechtnus microtuberculatus*

杂色角孔海胆, *Salmacis sphaeroides*

海胆, *Spatangus purpureus*

海胆, *Sphaerechinus granularis*

球海胆 , *Strongylocentrotus drobachiensis*

毒海胆 , *Toxopneustes elegans*

喇叭毒海胆, *Toxopneustes pileolus*

白棘三列海胆, *Tripneustes gratilla*

三列海胆, *Tripneustes ventricosus*

阿氏辐肛参 *Actinopyga agassizi*

辐肛参 *Actinopyga lecanora*

辐肛参 *Actinopyga lubrica*

辐肛参，*Actinopyga nobilis*

非洲异瓜参，*Afrocucumis africana*

白尼参，*Bohadschia bivittata*

凯氏白尼参，*Bohadschia koellikeri*

刺瓜参，*Cucumaria chinata*

刺瓜参，*Cucumaria echinata*

日本瓜参，*Cucumaria japonica*

真锚参，*Euapta lappa*

灰怪参，*Holodeima grisea*

海参，*Holothuria argus*

黑海参，*Holothuria atra*

海参，*Holothuria axiologa*

海参，*Holothuria bivittata*

海参，*Holothuria forskali*

丑海参，*Holothuria impatiens*

米氏海参，*Holothuria moebi*

黄海参，*Holothuria monocaria*

虎纹海参，*Holothuria pervicax*

海参，*Holothuria poli*

糙海参，*Holothuria scabra*

海参，*Holothuria tubulosa*

荡皮海参，*Holothuria vagabunda*

钮细锚海参，*Leptosynapta ooplaz*

海棒槌，*Paracaudina chilensis ransonneti*

海参，*Parastichopus nigripunctatus*

五角参，*Pentacta australis*

紫轮海参，*Polycheira rufescens*

刺参，*Stichopus badinotus*

绿刺参，*Stichopus chloronotus*

刺参，*Stichopus japonicus*

花刺参，*Stichopus variegatus*

梅花参，*Thelenota ananas*

青环海蛇，*Hydrophis cyanocinctus*

长吻海蛇，*Pelamis platurus*

平颏海蛇，*Lapemis hardwickii*

环纹海蛇，*Hydrophis fasciatus*

黑头海蛇，*Hydrophis melanocephalus*

淡灰海蛇，*Hydrophis ornatus*

半环扁尾海蛇，*Laticauda semifasciata*

青灰海蛇，*Hydrophis caerulescens*

小头海蛇，*Microcephalophis gracilis*

海蝰，*Praescutata viperina*

蓝灰扁尾海蛇，*Laticauda colubrina*

扁尾海蛇，*Laticauda laticaudata*

龟头海蛇，*Emydocephalus ijimae*

棘眦海蛇，*Acalyptophis peronii*

棘鳞海蛇，*Astrotia stokesi*

片岩海蛇，*Enhydrina schistosa*

北梭鱼，*Albula glossodonta*

遮目鱼，*Chanos chanos*

细蛇鲻，*Saurida gracilis*

豆点裸胸鳝，*Gymnothorax favagineus*

黄边裸胸鳝，*Gymnothorax flavimarginatus*

爪哇裸胸鳝，*Gymnothorax javinicus*

斑点裸胸鳝，*Gymnothorax meleagris*

波纹裸胸鳝，*Gymnothorax undulatus*

白边锯鳞鱼，*Myripristis murdjan*

中华管口鱼，*Aulostomus chinensis*

大鲟，*Sphyraena barracuda*

斑点九棘鲈，*Cephalopholis argus*

青星九棘鲈，*Cephalopholis miniata*

棕点石斑鱼，*Epinephelus fuscoguttatus*

清水石斑鱼，*Epinephelus polyphekadion*

蓝点鳃棘鲈，*Plectropomus areolatus*

线点鳃棘鲈，*Plectropomus oligacanthus*

侧牙鲈，*Variola louti*

绿短鳍笛鲷，*Aprion virescens*

白斑笛鲷，*Lutjanus bohar*

金焰笛鲷，*Lutjanus fulviflammus*

焦黄笛鲷，*Lutjanus fulvus*

驼背笛鲷，*Lutjanus gibbus*

金带齿颌鲷，*Gnathodentex aureolineatus*

长吻裸颊鲷，*Lethrinus miniatus*

单列齿鲷，*Monotaxis grandoculis*

灰鳍异大眼鲷，*Heteropriacanthus cruentatus*

黑尻鲹，*Caranx melampygus*

丝蝴蝶鱼，*Chaetodon auriga*

黄斑普提鱼，*Bodianus perditio*

黄带唇鱼，*Cheilinus fasciatus*

三叶唇鱼，*Cheilinus trilbatus*

露珠盔鱼，*Coris gaimard*

伸口鱼，*Epibulus insidiator*

青点鹦嘴鱼，*Scarus ghobban*

黑鹦嘴鱼，*Scarus niger*

突额鹦嘴鱼，*Scarus ovifrons*

宽尾鳞鲀，*Abalistes stellatus*

波纹钩鳞鲀，*Balistapus undulatus*

圆斑拟鳞鲀，*Balistoides conspicillum*

绿拟鳞鲀，*Balistoides viridescens*

拟态革鲀，*Aluterus scriptus*

尖吻鲀，*Oxymonacanthus longirostris*

黑头前角鲀，*Pervagor melanocephalus*

驼背绿鹦嘴鱼，*Chlorurus gibbus*

栉齿刺尾鱼，*Ctenochaetus striatus*

白斑笛鲷，*Lutjanus bohar*

岗比毒甲藻，*Gambierdiscus toxicus*

铅点东方鲀，*Takifugu alboplumbeus*

墨绿东方鲀，*Takifugu basilevskianus*

双斑东方鲀，*Takifugu bimaculatus*

晕纹东方鲀，*Takifugu coronoidus*

菊黄东方鲀，*Takifugu flavidus*

暗纹东方鲀，*Takifugu fasciatus*

星点东方鲀，*Takifugu niphobles*

横纹东方鲀，*Takifugu oblongus*

弓斑东方鲀，*Takifugu ocellatus*

圆斑东方鲀，*Takifugu orbimaculatus*

豹纹东方鲀，*Takifugu pardalis*

斑点东方鲀，*Takifugu poecilonotus*

紫色东方鲀，*Takifugu porphyreus*

假睛东方鲀，*Takifugu pseudommus*

网纹东方鲀，*Takifugu reticularis*

红鳍东方鲀，*Takifugu rubripes*

密点东方鲀，*Takifugu stictonotus*

虫纹东方鲀，*Takifugu vermicularis*

黄鳍东方鲀，*Takifugu xanthopterus*

附录 3　海洋生物毒素词汇表

河豚毒素，tetrodotoxin，TTX

石房蛤毒素，saxitoxin，STX

箭毒蛙毒素，batrachotoxin，BTX

岩沙海葵毒素，palytoxin，PTX

西加毒素，ciguatoxin，CTX

刺尾鱼毒素，maitotoxin，MTX

海葵毒素，anemone toxins

芋螺毒素，conotoxins

海参毒素，holotoxin

海蛇毒素，sea snake toxins

皮海绵毒素，subertine

蜂海绵毒素，halitoxin

大田软海绵酸，okadaic acid

海绵胸苷，spongothymidine

海绵尿苷，spongouridine

海兔毒素，aplysiatoxin

脱溴海兔毒素，debromoaplysiatoxin

岗比毒素，gambiertoxin，CTX-4B

鹦嘴鱼毒素，scaritoxin，STX

拟珊瑚礁鱼毒素（西加特林），ciguaterin

鞘海膜素 1, bryostatin 1

附录 4　“食品卫生法”中涉及河豚鱼食用管理的有关规定

（1995 年 10 月 30 日第八届全国人大常委会第十六次会议通过 ）

第六条　食品应当无毒、无害，符合应当有的营养要求，具有相应的色、香、味等感官性状。

第九条　禁止生产经营下列食品：

（一）腐败变质、油脂酸败、霉变、生虫、污秽不洁、混有异物或者其他感官性状异常，可能对人体健康有害的；

（二）含有毒、有害物质或者被有毒、有害物质污染，可能对人体健康有害的；

（三）含有致病性寄生虫、微生物的，或者微生物毒素含量超过国家限定标准的；

（四）未经兽医卫生检验或者检验不合格的肉类及其制品；

（五）病死、毒死或者死因不明的禽、畜、兽、水产动物等及其制品；

（六）容器包装污秽不洁、严重破损或者运输工具不洁造成污染的；

（七）掺假、掺杂、伪造，影响营养、卫生的；

（八）用非食品原料加工的，加入非食品用化学物质的或者将非食品当作食品的；

（九）超过保质期限的；

（十）为防病等特殊需要，国务院卫生行政部门或者省、自治区、直辖市人民政府专门规定禁止出售的；

（十一）含有未经国务院卫生行政部门批准使用的添加剂的或者农药残留超过国家规定容许量的；

（十二）其他不符合食品卫生标准和卫生要求的。

第二十条　利用新资源生产的食品、食品添加剂的新品种，生产经营企业在投入生产前，必须提出该产品卫生评价和营养评价所需的资料；利用新的原材料生产的食品容器、包装材料和食品用工具、设备的新品种，生产经营企业在投入生产前，必须提出该产品卫生评价所需的资料。上述新品种在投入生产前还需提供样品，并按照规定的食品卫生标准审批程序报请审批。

第三十七条　县级以上地方人民政府卫生行政部门对已造成食物中毒事故或者有证据证明可能导致食物中毒事故的，可以对该食品生产经营者采取下列临时控制措施：

（一）封存造成食物中毒或者可能导致食物中毒的食品及其原料；

（二）封存被污染的食品用工具及用具，并责令进行清洗消毒。经检验，属于被污染的食品，予以销毁；未被污染的食品，予以解封。

第三十八条　发生食物中毒的单位和接收病人进行治疗的单位，除采取抢救措施外，应当根据国家有关规定，及时向所在

地卫生行政部门报告。县级以上地方人民政府卫生行政部门接到报告后，应当及时进行调查处理，并采取控制措施。

第四十二条　违反本法规定，生产经营禁止生产经营的食品的，责令停止生产经营，立即公告收回已售出的食品，并销毁该食品，没收违法所得，并处以违法所得一倍以上五倍以下的罚款；没有违法所得的，处以一千元以上五万元以下的罚款。情节严重的，吊销卫生许可证。

第四十八条　违反本法规定，造成食物中毒事故或者其他食源性疾患的，或者因其他违反本法行为给他人造成损害的，应当依法承担民事赔偿责任。

附录5　水产品卫生管理办法

（中华人民共和国卫生部1990年颁布）

第一条　为贯彻执行《中华人民共和国食品卫生法(试行)》，加强对水产品的卫生监督管理，制定本办法。

第二条　本办法管理范围系指供食用的鱼类、甲壳类、贝壳类等鲜品及其加工制品。

第三条 凡供食用的水产品（包括鲜售和加工）必须符合下列规定：

（一）黄鳝、甲鱼、乌龟、河蟹、青蟹、蝲蛄、小蟹、各种贝类均应鲜活销售。凡已死亡者均不得出售和加工。

（二）含有自然毒素的水产品，如：鲨鱼、鲅鱼、旗鱼必须去除肝脏；鳇鱼应除去肝、卵；河豚鱼有剧毒，不得流入市场，应剔出集中妥善处理,因特殊情况需进行加工食用的应在有条件的地方集中加工，在加工处理前必须先去除内脏、皮、头等含毒部位，洗净血污，经盐腌晒干后安全无毒方可出售，其加工废弃物应妥善销毁。

（三）凡青皮红肉的鱼类，如鲣鱼、参鱼、鲐鱼等易分解产生大量组胺，出售时必须注意鲜度质量；在不能及时鲜销或需外运供销时应立即劈背加百分之二十五以上的盐腌制,以保证食用安全。

（四）使用食品添加剂应符合GB 2760《食品添加剂使用卫

生标准》。

（五）凡因化学物质中毒致死的水产品均不得供食用。

（六）凡虫蛀、赤变、脂肪氧化蔓及深层的水产品不得供食用。

第四条　凡接触水产品的设备、用具应用无毒无害的材料制成，便于清洗、消毒。场地、用具、车辆在每次使用前后均应清洗或消毒。

第五条　有生食水产品习惯的地方，为保证食用安全，当地卫生行政部门应会同水产、商业部门制订卫生管理办法，限制品种，严格遵守卫生要求防止食物中毒。食品卫生监督机构根据防疫要求，可随时采取临时限制措施。

第六条　为保证水产品质量，渔业生产运输船只应根据具体情况对每次航次时间和装载量作出合理规定。

第七条　生产作业时船舱、甲板应经常冲洗，保洁降温，并勤抽仓底水，减少污染。

第八条　生产、运输渔船应备有足够的冷藏用冰，保证鱼品不脱冰。不带冰生产的渔船应及时向运输船"过间"，脱冰存放不超过一昼夜。

箱装鱼要排列整齐，逐箱加冰封顶。散装鱼要层鱼层冰，表面加封顶冰，返港时鱼体温度不得高于5℃。

捕获的有毒鱼类，如河豚鱼，应拣出装箱，专门固定存放位置。

第九条　以盐保质的海水鱼，用盐量应不低于百分之十五，鲣参、鲐鱼等不低于百分之二十五，盐渍时不得混入河豚鱼，以免毒素渗透弥散和误食中毒。

第十条　淡水鱼装运时应用桶（筐），鱼体头腹向上，层鱼层冰，加封顶冰。散装运输应用冷藏车（船）。凡用有孔船活水运鱼时应采取措施避免污水及化学物质的污染。

第十一条　鱼品卸货，应防重压和脱冰。批发前应剔除河豚鱼等毒鱼和变质鱼品，分别按规定处理。在条件可能情况下，应尽量拣出次质鱼品及时加工，以免质量继续下降。

批发时间原则上应随到随发，蟹类等必须及时批发。

第十二条 为保证市售水产品质量，批发、零售双方应建立质量验发、验收制度。

第十三条　外运供销的水产品应符合该品种一、二级鲜度的标准，尽量用冷冻品调运，并用冷藏车（船）装运。

第十四条　零售单位提取鱼品应及时加冰保鲜，运输途中应浅装防压、盖苫布，卸货时不得抛掷。

对漏拣的毒鱼和未割除有毒部分的鱼类，应在售前拣出和割除，妥善处理。

第十五条 未售完的鲜鱼，应迅速冷藏或加工处理。已经解冻的鱼品不应重复冷冻。腌、鲜鱼品应分摊（柜）销售。

第十六条　速冻鱼质量应符合各该品种一、二级鲜度标准，应在二十四小时内使鱼块中心温度降至-12℃以下。冷藏鱼品应

加保冰衣，冷藏温度在-18℃以下。

第十七条　腌制鱼品的用盐应清洁无异味。乏盐不得使用。腌制过程中，应经常检查盐液性状，如发现有可疑变质情况时，酌情及时处理。

出池咸鱼应用清洁盐液洗涤，及时包装销售。远销腌鱼应加百分之十包装用盐。

第十八条　加工淡干制品的原料应符合该品鲜销水平，其成品水分含量不超过百分之十七。

第十九条　海蜇加工，应以清水冲洗漂净，再经盐矾混合腌渍三次，盐液浓度不低于10°Bé，成品应沥干水分后方可包装运销。

第二十条　加工熟制品的原料，其质量应符合该品种鲜销水平，其整个生产过程应符合熟食品卫生要求，防止生熟交叉污染。

经营熟制品的单位，应采取以销定产、以销进货、快销勤取、及时售完的原则。对销售不完的熟制品应根据季节变化贮藏好。在无冷藏设备情况下，应根据各地情况限制零售时间，过时隔夜应回锅加热处理，如有变质，不得继续出售。

第二十一条　食品卫生监督机构对生产经营者应加强经常性卫生监督，根据需要无偿采取样品进行检验，并给予正式收据。

第二十二条　违反本办法的，根据《中华人民共和国食品卫生法（试行）》的有关规定追究法律责任。

第二十三条 本办法由卫生部负责解释。

附录6　出口河豚鱼加工企业的加工及检验人员资格认可规定

1994年5月28日，国家商检局

第一条　为了提高出口河豚鱼的质量，确保食用安全，维护国家信誉，根据《中华人民共和国进出口商品检验法》及其实施条例和《出口食品卫生管理办法》，制定本规定。

第二条　本规定适用于出口河豚鱼加工企业从事挑选、宰杀和储藏管理的加工人员（以下简称加工人员）及检验人员的资格认可管理工作。

第三条　出口河豚鱼加工企业的加工及检验人员，必须按本规定的要求办理资格认可手续后，方可从事河豚鱼的加工及检验工作。

第四条　出口河豚鱼加工企业的加工及检验人员，符合下列条件，经其所在单位推荐，可向所在地直属商检局提出书面申请（申请书格式见附件一）：

一、检验人员条件：

1．高中以上文化程度并具有河豚鱼加工及检验工作经验；

2．经过商检局培训，成绩合格；

3．未患有碍食品卫生的疾病，无色盲色弱等视觉缺陷；

4．坚持原则，办事公正。

二、加工人员条件：

1．经过商检局培训，成绩合格，具备一定的河豚鱼加工及

储藏知识，岗位操作熟练；

2．未患有碍食品卫生的疾病，无色盲色弱等视觉缺陷。

第五条　各直属商检局的专家小组，对提出申请的出口河豚鱼加工及检验人员进行培训、资格审查和理论及实际操作考核（培训及考核内容见附件二）。经考核合格者，由各直属商检局颁发“出口河豚鱼加工及检验人员认可证”，并报国家商检局备案。

第六条　“出口河豚鱼加工及检验人员认可证”由国家商检局统一组织印制，有效期为三年。获证人员必须持证上岗。

第七条　各直属商检局定期复查和不定期抽查获证人员的工作，对其工作实绩予以评价记录，奖优罚劣。对玩忽职守造成质量事故的责任人，吊销认可证。

第八条　本规定由国家商检局负责解释。

第九条　本规定自一九九四年六月一日起施行。

附件一　出口河豚鱼加工企业的加工及检验人员资格认可申请书

申请时间：　　年　月　日

|姓名|　　|性别|　　|年龄|　　|　　照　　|

|----------|

|

|工作单位| | 片

|

|----------|

|

|申请认可类别 |加工 检验|文化| |

|

| | |程度| |

|

|----------|----------|

|从事河豚鱼加工|

|

|检验工作经历 |

|

|----------|----------|

|工| | 商 |

|

|作| |所 检 |

|

|单|　　|在　局　|

|

|位|　　|地　意　|

|

|意|　　|　　见　|

|

|见|　　|　　|　　（盖章）

|

|--|----------|--------|----------|

|　|时间　|　　|　　|　　|　　|

|

|--|------|------|----------|--------|--------|------|

|考|内容　|体检　|培　　训　|理论知识|实际操作|其他　|

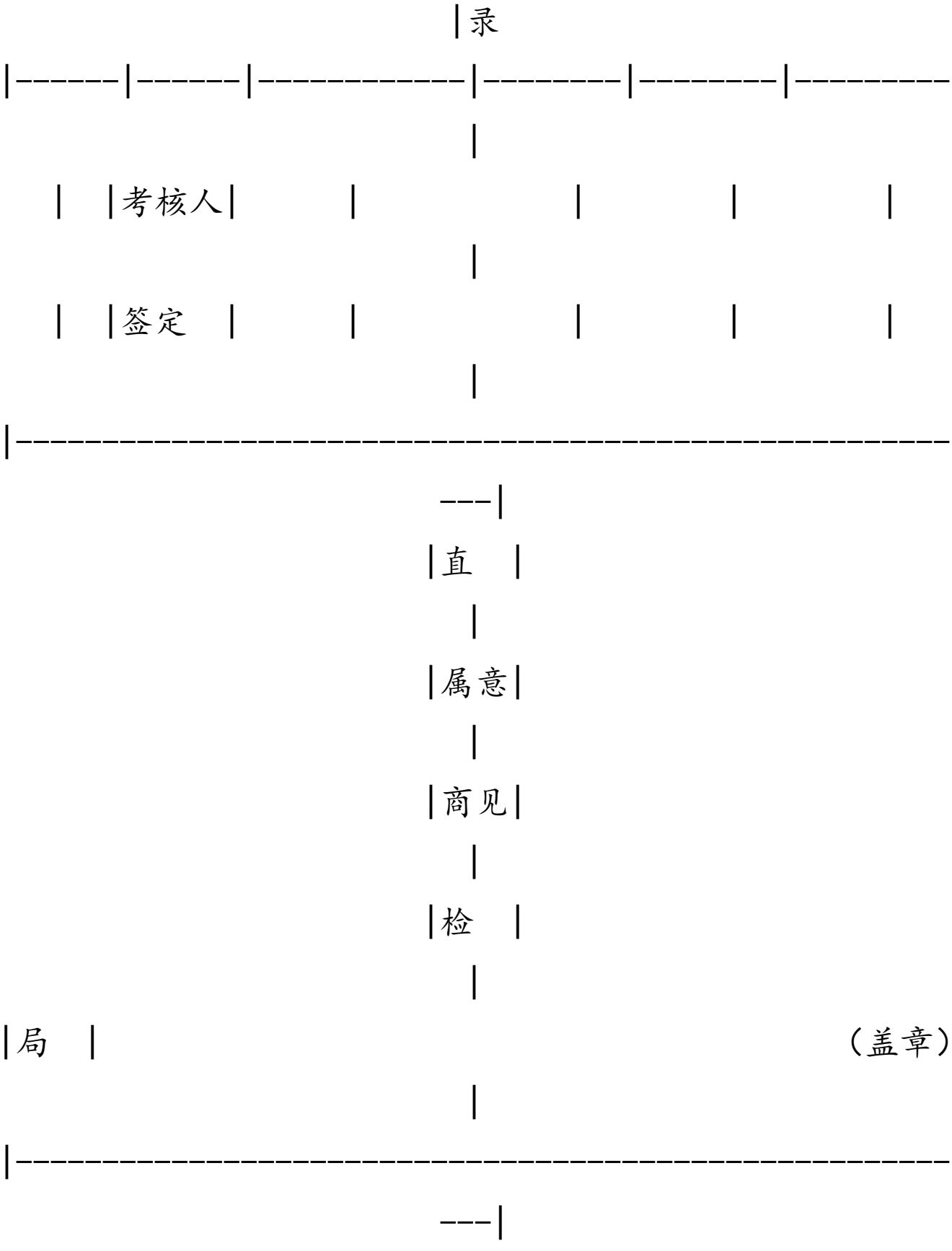
|核

|------|------|----------|--------|--------|--------|

|

|记|结果　|　　|　　|　　|　　|

|


录
考核人
签定
直
属意
商见
检
局
（盖章）

|认可证书号|　　|证书有效期至|

|

|----------|----------

---|

|　备注　　|

|

附件二　培训及考核内容

一、检验人员

1．有关河豚鱼的基础知识：

（1）了解河豚鱼种类组成情况；

（2）了解河豚鱼的中文名称、英文名称、日文名称和学名；

（3）熟悉河豚鱼的分布情况；

（4）了解河豚鱼的形态结构和生态习性；

（5）了解河豚鱼的毒性。

2．河豚鱼分类鉴别方法：

（1）掌握河豚鱼分类鉴别的特征和方法；

（2）掌握检索表的使用方法；

（3）熟练掌握常见出口种类及严禁出口有毒种类的鉴别方法。

3．出口河豚鱼的加工与检验方法：

（1）了解出口河豚鱼的常用加工方法及注意事项；

（2）熟悉ＺＢＸ20004--87 出口冻河豚鱼的检验规程。

4．出口河豚鱼的有关政策法规和标准等：

（1）熟悉国家商检局的有关出口河豚鱼检验的文件；

（2）熟悉进口国有关进口河豚鱼的规定。

二、加工人员

1．了解河豚鱼种类组成情况；

2．了解河豚鱼的毒性；

3.了解并能鉴别进口国规定的准许和严禁进口的河 豚鱼的种类；

4．熟练掌握河豚鱼的挑选、宰杀等加工方法；

5．熟悉河豚鱼加工注意事项；

6．熟知河豚鱼储存注意事项。

附录 7　日本水产品食品卫生要求中涉及河豚毒素的相关内容

日本是水产品消费大国，每年进口大量水产品。日本是中国出口水产品的最大贸易伙伴，为促进对日出口水产品正常健康发展，应掌握日本水产品食品卫生要求。现将日本水产品食品卫生要求中涉及河豚毒素的相关内容归纳介绍如下。

自然毒素

（一）禁止销售不能食用的鱼

1．毒鲅 *Sphyraena pinguis*（俗名鬼鲅）

是生长在太平洋、印度洋的热带及亚热带海岸的鱼类，含有侵袭神经系统的固有有毒物质。

2．硬鳞鲈 *Stereolepis ischinagi*

。体长 1~2 m，体重 60~80 kg，该鱼肝脏会引起特异的食物中毒，刺激皮肤掉屑，伴有头痛。

3．棘鳞蛇鲭 *Ruvettus pretiosus* Cocco

全长大都为 3 m，分布在世界上的温海中和深水处，用金枪鱼延绳钩捕获。该鱼肉中含有蜡质，摄食其相当的量，呈现下泻、腹痛等症状。

4．异鳞蛇鲭 *Lepidocybium flavobrunneam*

在太平洋和大西洋中广泛分布。在日本已知分布在近海福岛县以南到高知县之间的海域中，在宫崎县、高知县有相当大的捕

获量。

异鳞蛇鲭含有大量蜡质,与棘鳞蛇鲭同样不能供食用，一旦食用而引起下泻。

5．月腹刺鲀 *Gastropysus lunaris* □

分布于中国东海和南海、日本、马来半岛、红海、印度洋，在中国东海海域捕获的东方鲀中混入月腹刺鲀，肌肉有毒，严格挑选，防止食物中毒。

6．铅点东方鲀 *Takifugu alboplumbeus* □

分布于中国黄海、东海、南海等，在中国黄海和东海海域捕获菊黄东方鲀中混入铅点东方鲀，肌肉有毒，其他部位的详细情况不明。

7．虫纹东方鲀 *Takifugu vermicularis*

分布中国沿海、朝鲜、日本。肌肉亦具毒性，日本因食用虫纹东方鲀而引起的食物中毒事件接连发生。因而，日本厚生省于1993 年 2 月作出禁止进口、经营虫纹东方鲀的决定。

（二）经处理确认对人体健康无害的河豚。

经处理确认对人体健康无害的河豚种类和部位见表 1。

表 1 经处理确认对人体健康无害的河豚种类和部位

科　名	种　名	部　位		
		肌肉	皮	精巢

	星点东方鲀	0	–	–
	斑点东方鲀	0	–	–
	豹纹东方鲀	0	–	–
	潮际东方鲀	0	–	0
	辐斑虫纹东	0	–	0
	方鲀	0	–	0
东方鲀	紫色东方鲀	0	–	0
科	暗纹东方鲀	0	–	0
	痣斑东方鲀	0	0	0
	红鳍东方鲀	0	0	0
	假睛东方鲀	0	0	0
	黄鳍东方鲀	0	–	0
	密点东方鲀	0	0	0
	黑鳃东方鲀	0	0	0
	棕斑腹刺鲀	0	0	0
	暗鳍腹刺鲀			
	密沟鲀	0	0	0
	菊黄东方鲀	0	–	–
	斑鳍短刺鲀	0	0	0
刺鲀科	六斑刺鲀	0	0	0
	布氏刺鲀	0	0	0
	密斑刺鲀	0	0	0

箱鲀科	粒突箱鲀	0	- 0

注：1．0为可食部位，毒力在10 MU/g以下。

2．本表是根据日本有关毒鱼贝类检查研究委员会的检查研究结果制成。

3．本表适用于在日本沿海海域，日本海、渤海、黄海、东海捕获的河豚。

4．本表未列明的河豚，今后要追加说明鉴别方法及毒性。不适用于日本岩手县越喜来湾及釜石湾和宫城县雄胜湾捕获的斑点东方鲀和豹纹东方鲀。

进口河豚检查指针

主要从中国、台湾、韩国进口河豚。

1．基本事项

（1）确认进口的河豚为日本海、渤海、黄海及东海捕获的表中经处理确认对人体健康无害的河豚。

（2）为了易于鉴别进口河豚的形态、种类，限于整条的河豚或全部除去内脏的河豚。

（3）进口的河豚应为出口国公立机关出具的，并附有记载该河豚种类学名、捕获海域及卫生处理等内容的证明书的河豚。

（4）冷冻的河豚应用速冻法冻结，保存在-18℃以下。为了易于鉴别种类，要单冻，或确认同一种类河豚的背部及腹部进行一层状态的冻结。

2．监督要领

（1）审证。由食品等进口申请书所附的卫生证明书，确认捕获的海域、种类等。

（2）现场检查。对食品等进口申请书记载的每个货物，按照以下内容进行检查。

a．充分确认实物确属证书所记载的内容。

b．河豚的鉴别可任意抽取几箱检体进行，鉴别的箱数，根据过去进口不同种类的混入状况、鱼种类别、出口国别来决定，防止月腹刺鲀和铅点东方鲀混入。

c．在出口国已除去内脏的河豚，要确认已适当除去了内脏。

d．上述以外的，按照食品卫生法中必要的事项进行处理。

（3）措施。对审证及现场检查结果，不符合所附卫生证书的河豚及记载内容不完备的河豚，或不符合基本事项 1 或 2 中任意一项的河豚，混入进口货物，应采取退回货物等必要的措施。

3．其他

申请进口基本事项 1 以外的河豚，根据需求事先与乳肉卫生课进行协商。

附录 8　部分有毒海洋生物彩图

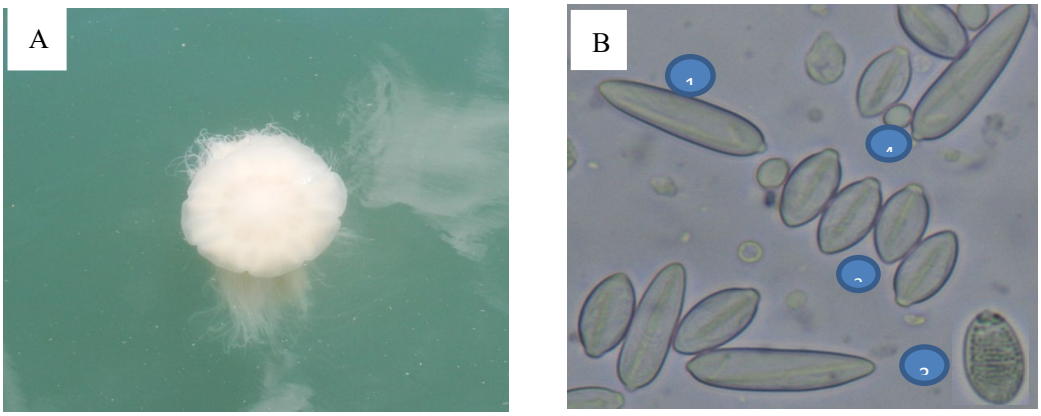


图 1　A：发形霞水母（*Cyanea capillata*）；B：分离自发形霞水母触手的刺丝囊（1, microbasic mastigophores; 2, Heterotrichous microbasic birhopaloids/euryteles; 3, A-isorhizas; 4, O-isorhizas）

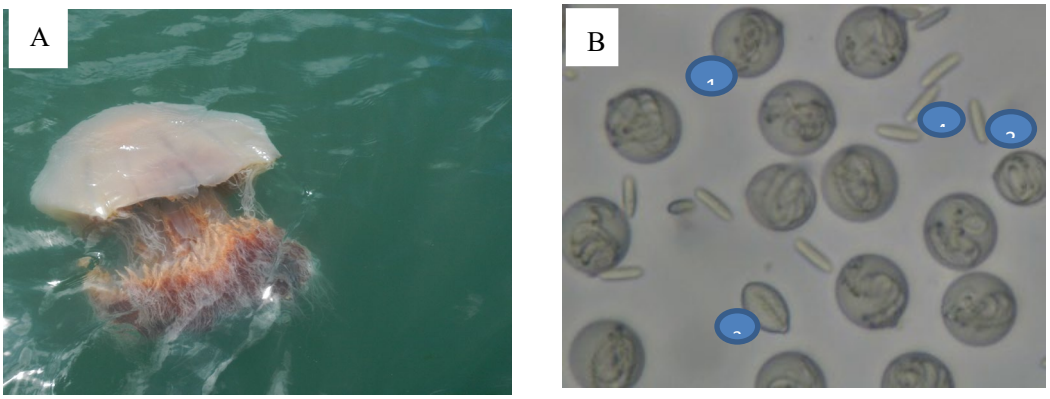


图 2　A：越前水母（*Nemopilema nomurai*）；B：分离自越前水

母触手的刺丝囊(1,O-isorhiza;2,Heterotrichous microbasic birhopaloids/euryteles; 3, A-isorhizas; 4, Anisorhizas)

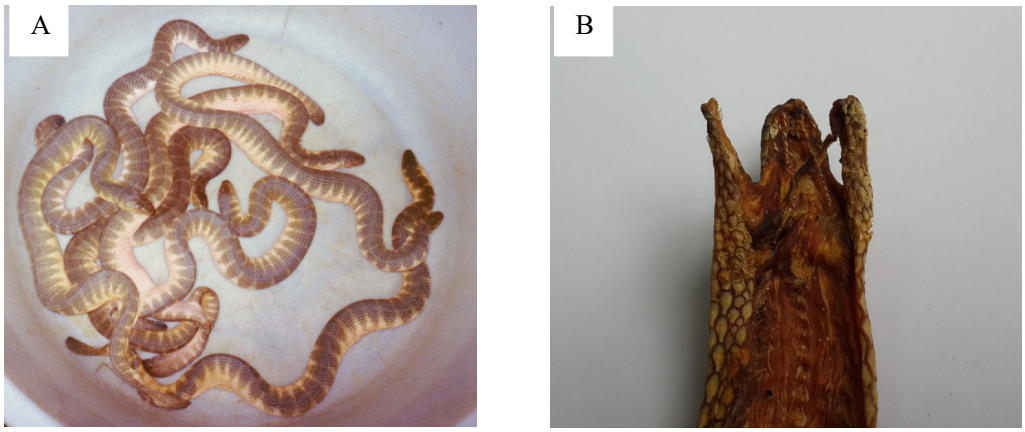


图 3 平颏海蛇（*Lapemis hardwickii*）(A) 与平颏海蛇毒牙(B)

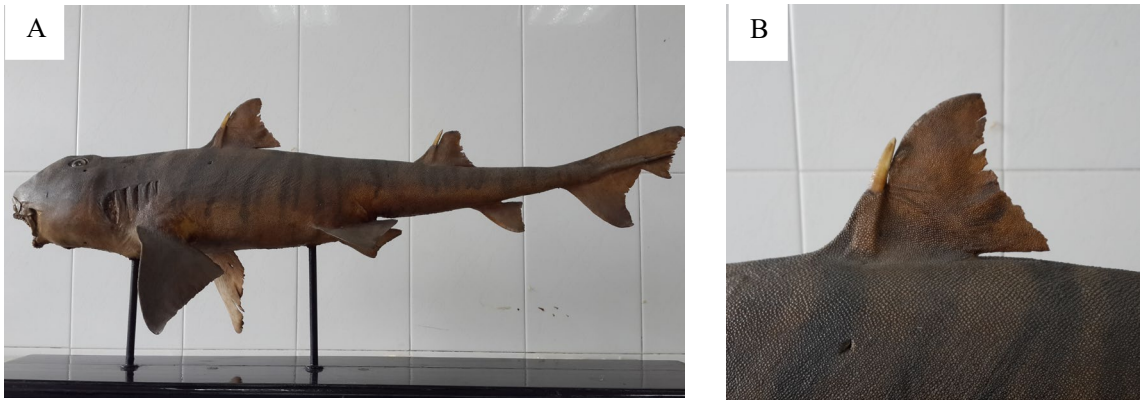


图 4　狭纹虎鲨（*Heterodontus zebra*）(A) 与狭纹虎鲨背鳍刺 (B)

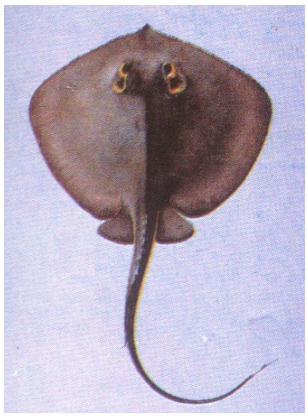


图 5 赤魟（*Dasyatis akajei*）



图 6　魟鱼尾刺



图 7 疣状岩沙海葵（*Palythoa tuberculosa*）

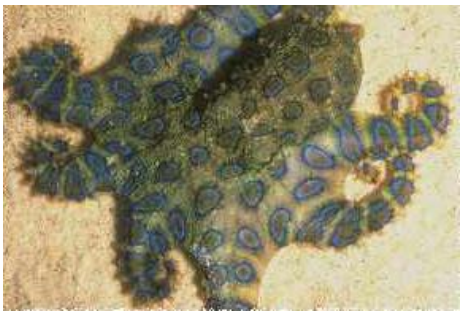


图 8 蓝斑环章鱼（*Hapaloclaena maculosa*）



图 9 海兔（*Aplysia depilans*）

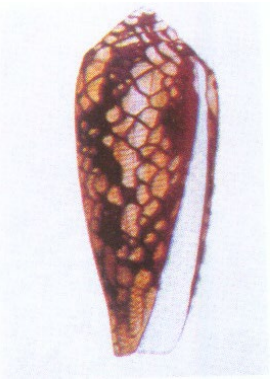


图 10 华贵芋螺（*Conus aulicus*）



图 11 铜铸熟若蟹（*Zozymus aeneus*）

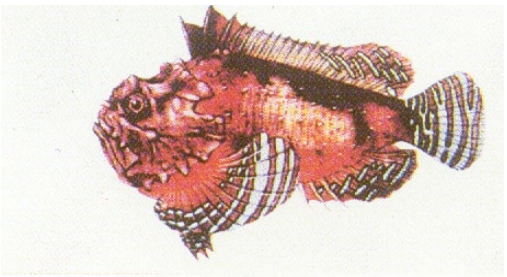


图 12 狮鮋（*Erosa erosa*）



图 13 铅点东方鲀
（*Takifugu alboplumbeus*）

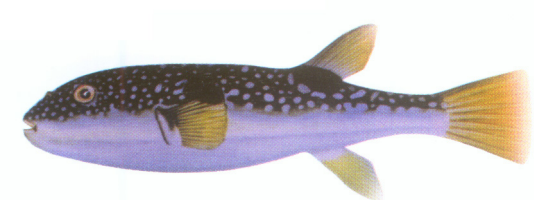


图 14 星点东方鲀
（*Takifugu niphobles*）



图 15 斑点东方鲀
（*Takifugu poecilonotus*）



图 16 横纹东方鲀
（*Takifugu oblongus*）

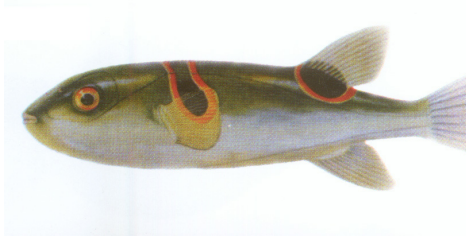


图 17 弓斑东方鲀
（*Takifugu ocellatus*）

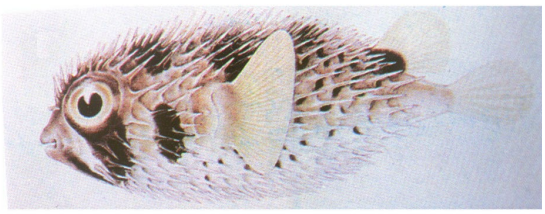


图 18 六斑刺鲀
（*Diodon holacanthhus*）



图 19 菊黄东方鲀
（*Takifugu flavidus*）



图 20 黄鳍东方鲀
（*Takifugu xanthopterus*）