

DOI:10.7524/AJE.1673-5897.20160712001

苏小妹, 薛庆举, 操庆, 等. 拟柱孢藻毒素生态毒性的研究进展和展望[J]. 生态毒理学报, 2017, 12(1): 64-72

Su X M, Xue Q J, Cao Q, et al. Advances and prospects in eco-toxicity of cylindrospermopsin [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2017, 12(1): 64-72 (in Chinese)

拟柱孢藻毒素生态毒性的研究进展和展望

苏小妹^{1,2}, 薛庆举^{1,2}, 操庆^{1,2}, 谢丽强^{1,*}

1. 中国科学院南京地理与湖泊研究所湖泊与环境国家重点实验室, 南京 210008

2. 中国科学院大学, 北京 100049

收稿日期: 2016-07-12 录用日期: 2016-08-22

摘要: 随着全球变暖的加剧, 拉氏拟柱孢藻(*Cylindrospermopsis raciborskii*)表现出从热带和亚热带地区向温带地区迁移和扩张的趋势。拟柱孢藻过度繁殖引发的主要生态环境问题是其有毒次级代谢产物——拟柱孢藻毒素(cylindrospermopsin, CYN)的大量产生。这种蓝藻毒素水溶性很高, 可长时间停留在水体中, 对动植物和人类健康造成威胁。近年来, 国际上对 CYN 的研究越来越多, 研究范围也日趋广泛, 而国内的相关研究却很少。本文根据现有的研究结果, 介绍了 CYN 的分子结构和理化特性; 总结了 CYN 可能对水生生物、土壤作物和人类健康造成的影响和危害, 并对相应的致毒机理进行了归纳总结; 最后对未来的研究内容和方向进行了展望。

关键词: 拟柱孢藻毒素; 水生生物; 土壤作物; 水质安全

文章编号: 1673-5897(2017)1-064-09 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Advances and Prospects in Eco-toxicity of Cylindrospermopsin

Su Xiaomei^{1,2}, Xue Qingju^{1,2}, Cao Qing^{1,2}, Xie Liqiang^{1,*}

1. State Key Laboratory of Lake Science and Environment, Nanjing Institute of Geography and Limnology, Chinese Academy of Sciences, Nanjing 210008, China

2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Received 12 July 2016 accepted 22 August 2016

Abstract: With the intensification of global warming, *Cylindrospermopsis raciborskii* appeared to transfer and expand from tropical and subtropical freshwaters into temperate zones. The major environmental issue caused by the excessive reproduction of *C. raciborskii* is the massive production of its toxic metabolite, cylindrospermopsin (CYN). This kind of cytotoxin is highly soluble in water and stable for a long time, representing serious health risks as well as environmental threats all over the world. In recent years, international research about CYN is increasingly prevalent and broad across many countries. However, studies on this field are very poor in China so far. This paper provided a comprehensive review of the structure and characteristics of CYN as well as its potential effects on aquatic organisms, soil plants, and human beings according to the current state of knowledge. This paper also summarized the possible mechanism involved in the toxicity of CYN and put forward their further investigation and development.

基金项目: 中科院百人计划(Y3BRO11050); 中科院重点部署项目(KZZD-EW-10-01)

作者简介: 苏小妹(1989-), 女, 博士研究生, 研究方向为环境毒理学, E-mail: suxiaomei_2008@163.com

* 通讯作者(Corresponding author), E-mail: lqxie@niglas.ac.cn

Keywords: CYN; aquatic organisms; soil plants; drinking water safety

在世界范围内,由于水体富营养化而引发的蓝藻水华现象越来越多,而其中 25%~75% 的蓝藻水华会产生一系列毒性很强的天然毒素,并以微囊藻毒素 (microcystins, MC)、节球藻毒素 (nodularins, NOD) 和拟柱孢藻毒素 (cylindrospermopsin, CYN) 最为常见^[1]。它们主要通过饮用水或被污染的水产品等途径进入人体,进而威胁人类健康。目前国际上对 MC 的研究较为普遍,由于一些技术条件的限制 (微量、干扰严重及前处理复杂等) 对于 NOD 和 CYN 的研究相对较少。当湖泊、河流或水库等水体中蓝藻大量繁殖而形成水华时,其中的拟柱孢藻、束丝藻、鞘丝藻等会产生大量 CYN。这种近年来才发现的生物碱类肝毒素,主要作用于肝脏和肾脏组织,能够抑制蛋白质和谷胱甘肽合成,并以共价修饰的方式改变 DNA 或 RNA,从而引起基因损伤。同时, CYN 又是 1 种细胞毒素,它的存在会对生物的细胞产生不同程度的危害。例如,1979 年在澳大利亚棕榈岛,所罗门大坝爆发的大型蓝藻水华引发的水污染事件导致 148 人感染了肝脏疾病^[2]。这是第一次关于人类接触被 CYN 污染的水源后感染疾病的报道,此后人们开始关注 CYN 的危害性。Humpage 等^[3]以 CYN 每日最低可见有害作用水平 $30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 为基准,建议饮用水中的浓度限值为 $1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。CYN 被认为是仅次于 MC,即第二类研究最多的蓝藻毒素。因此,正确认识 CYN 对水生生物、土壤作物和人类健康的影响和危害,对客观评估 CYN 的

生态毒性有重要意义。

1 拟柱孢藻毒素概况 (An introduction to CYN)

1.1 分子结构

CYN 是一种三环生物碱,由一个三环胍基团与羟甲基尿嘧啶联合组成,分子式为 $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}$,分子量 415.4,分子结构如图 1 所示。分子结构中的尿嘧啶基团可能是 CYN 表达毒性的关键^[4]。与具有 90 多种同分异构体的 MC^[5]相比,CYN 的同系物目前仅发现 5 种。最早发现的 CYN 同系物为 7-deoxy-CYN^[6]和 7-epi-CYN^[7],如图 1(2)和(3)。其中 7-deoxy-CYN 的毒性大约是 CYN 的十分之一,而 7-epi-CYN 的毒性和 CYN 相似。2014 年,Wimmer 等^[8]从室内培养的拟柱孢藻细胞中分离得到 2 种新的 CYN 同系物,如图 1 中的(4)和(5),它们均是在 7-deoxy-CYN 的结构基础上发生了新的变化,毒性大小尚未确定。因此,自然界中是否还存在新的 CYN 同系物以及它们的毒性如何,还有待进一步的发现和确定。

1.2 理化性质

由于 CYN 分子结构中存在两性离子,胍基带正电,硫酸基团带负电,使得其水溶性高于 MC^[9],且易溶于甲醇、二甲亚砜等有机溶剂。CYN 化学性质稳定,其结构不随 pH 值的大小而变化,在 $100 \text{ }^\circ\text{C}$ 时还能保持不被分解^[10],且在可见光和紫外光条件下光降解过程极为缓慢^[11],CYN 很难被水中的微生物

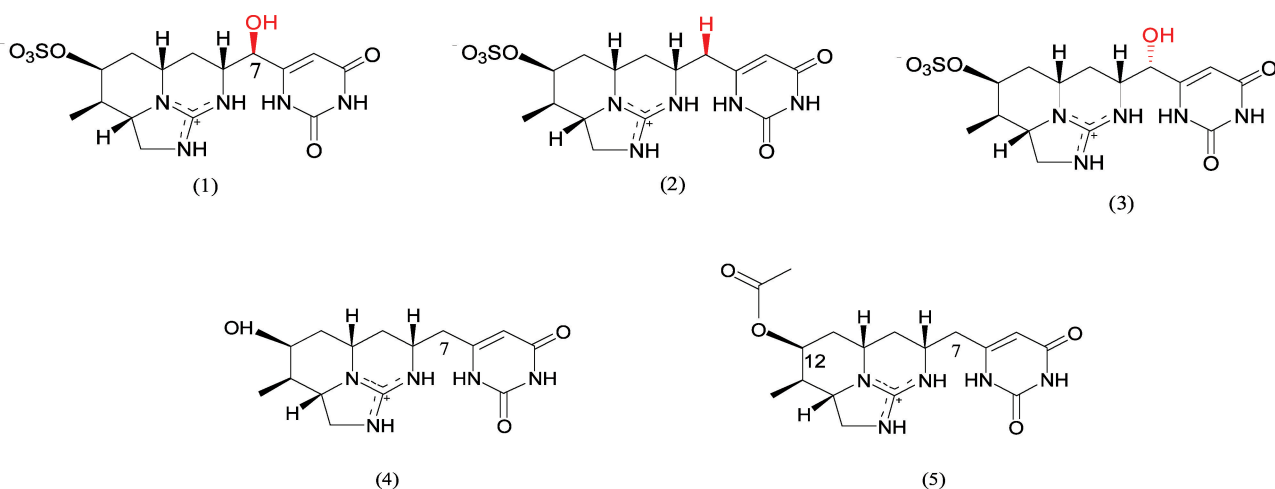


图 1 拟柱孢藻毒素及其同系物的分子结构

Fig. 1 Chemical structure of cylindrospermopsin and its analogs

降解^[12]。相关研究表明,室温条件下 CYN 和 deoxy-CYN 在 pH 为 10.5 的 0.1 mol·L⁻¹ 的碳酸盐缓冲液中可稳定保存数月^[13]。由于核苷酸结构的存在以及胍基和硫酸基团的潜在活性,导致 CYN 具有致癌毒性^[14]。CYN 在 262 nm 处有最大吸收峰^[15],但液相色谱检测的时,CYN 的峰往往会被很多杂峰干扰,因此样品必须进行预处理后才能进行测定。

1.3 产毒藻类

Ohtani 等^[16]于 1992 年首次从拉氏拟柱胞藻 (*Cylindrospermopsis raciborskii*) 中分离得到 CYN,并初步研究了其化学结构。世界范围内已发现至少有 13 种蓝藻可以产生 CYN,但分布最广泛和发现频率最高的还是拟柱胞藻,在多个国家^[17-20]均有发现。拟柱胞藻在热带和亚热带地区的有毒蓝藻水华中较为常见,然而随着全球变暖的加剧,表现出有从热带和亚热带地区向温带地区转移和扩散的危险和趋

势^[21]。该现象与拟柱胞藻的生物入侵能力强也有很大关系,因为拟柱胞藻可适应多种环境条件,且能够耐受较高的氮磷比^[22],而全球变暖进一步推动了其向温带地区的扩张和入侵。除此之外,束丝藻属中的湖泊束丝藻 (*Aphanizomenon ovalisporum*)^[23]、水华束丝藻 (*Aphanizomenon flos-aquae*)^[24]、柔细束丝藻 (*Aphanizomenon gracile*)^[25]、克氏束丝藻 (*Aphanizomenon klebahnii*)^[26];尖头藻属中的弯形小尖头藻 (*Raphidiopsis curvata*)^[27]和地中海尖形藻 (*Raphidiopsis mediterranea*)^[28];鱼腥藻属中的浮游鱼腥藻 (*Anabaena planctonica*)^[29]、伯氏鱼腥藻 (*Anabaena bergii*)^[30]和 *Anabaena lapponica*^[31]、*Lyngbya wollei*^[32]、*Umezakia natans*^[33]以及颤藻 (*Oscillatoria* sp.)^[34]等都可以产生 CYN(见表 1)。甚至南极洲^[35]也发现了 CYN 存在的证据。迄今为止,CYN 的分布几乎已经遍及世界各地。

表 1 世界范围内产生拟柱胞藻毒素 (CYN) 的蓝藻种类^[41]
Table 1 CYN-producing cyanobacteria species all over the world^[41]

大洲 Continent	国家 Country	种类 Species	半数致死量 LD ₅₀	CYN 浓度 Concentration	文献来源 References
欧洲 Europe	葡萄牙 Portugal	<i>C. raciborskii</i>	—	—	[19]
	西班牙 Spain	<i>Aphanizomenon ovalisporum</i>	—	—	[12]
	芬兰 Finland	<i>Anabaena lapponica</i>	—	242 μg·g ⁻¹	[31]
	德国 Germany	<i>Aphanizomenon flos-aquae</i>	—	2.3~6.6 mg·g ⁻¹	[24]
	捷克共和国 Czech Republic	<i>Aphanizomenon</i> sp.	—	0.4~4 μg·L ⁻¹	[42]
	波兰 Poland	<i>C. raciborskii/Aphanizomenon gracile</i>	—	0.16~1.8 μg·L ⁻¹	[43]
	法国 France	<i>Oscillatoria</i> sp.	—	0.21 mg·g ⁻¹ , 0.47 mg·g ⁻¹ 7-epi-CYN	[34]
匈牙利 Hungary	<i>C. raciborskii</i>	—	8.5 mg·g ⁻¹	[20]	
亚洲 Asia	泰国 Thailand	<i>C. raciborskii</i>	250 mg·kg ⁻¹ (24 h) 125 mg·kg ⁻¹ (72 h)	1.02 mg·g ⁻¹ 102 μg·g ⁻¹ deoxy-CYN	[44]
	日本 Japan	<i>Umezakia natans</i>	—	0.9 mg·g ⁻¹	[33]
	以色列 Israel	<i>Aphanizomenon ovalisporum</i>	465 mg·kg ⁻¹ (5~24 h)	0.7~1.1 mg·g ⁻¹	[23]
	中国 China	<i>Raphidiopsis curvata</i>	—	0.56 μg·g ⁻¹ 1.3 mg·g ⁻¹ deoxy-CYN	[27]
	中国 China	<i>C. raciborskii</i>	—	8.25 μg·L ⁻¹	[39]
	沙特阿拉伯 Saudi Arabia	<i>C. raciborskii</i>	—	568 μg·g ⁻¹	[45]
北美洲 North America	美国 America	<i>Aphanizomenon ovalisporum</i>	—	7.39~9.33 mg·g ⁻¹	[46]
南美洲/大洋洲 South America/ Oceania	澳大利亚 Australia	<i>C. raciborskii</i>	52 mg·kg ⁻¹ (24h)	5.5 mg·g ⁻¹	[17]
		<i>Aphanizomenon ovalisporum</i>	0.1-1.3 mg·kg ⁻¹	0.55 mg·g ⁻¹	[47]
	巴西 Brazil	<i>Anabaena bergii</i>	—	—	[30]
		<i>Lyngbya wollei</i>	—	0~33 μg·g ⁻¹ , 0.5~546.8 μg·g ⁻¹ deoxy-CYN	[32]
		<i>Raphidiopsis mediterranea</i>	—	917 μg·g ⁻¹ , 1.065 mg·g ⁻¹ deoxy-CYN	[28]

注: LD₅₀为针对小鼠 24 h 或 72 h 的半致死;-代表数据未提及。

Note: CYN is cylindrospermopsin; LD₅₀ is median lethal dose for mice after 24 h or 72 h exposure; -not mentioned.

国内对 CYN 的关注远远不够,相关文献很少。近几年国内陆续有学者在广东珠海^[36]、福建莆田^[37]和江苏宜兴^[38]等地的饮用水水源水库中发现了大量拟柱孢藻的存在,尤其在夏季,拉氏拟柱孢藻的生长优势更加明显^[37]。中国首次发现 CYN 是在武汉的一个鱼塘,李仁辉等^[27]从弯形尖头藻中分离得到了 CYN 和 deoxy-CYN。Lei 等^[39]也在广东省东莞市的多个水库样品中检测到拟柱孢藻,且水体中的 CYN 含量高达 $8.25 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。很多国家立法规定,CYN 在饮用水中的浓度限值从 $0.3 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (法国)到 $1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ (巴西、澳大利亚和新西兰)^[40],但我国至今还没有相关规定。CYN 污染水库等重要饮用水水源,威胁人类的健康与发展,有必要对饮用水源进行相应的毒素检测和毒性评价。

2 拟柱孢藻毒素对水生生物的生态毒性 (Eco-toxicity of CYN on aquatic organisms)

CYN 的生产及扩散速度较快,极易被释放到水体中,且长时间内不易被降解,短时接触和长期暴露都会对水生生物产生危害。在生物富集作用下,CYN 沿着食物链的传递最终会对人类健康造成威胁。CYN 的存在和摄取会对水生生物个体及细胞组织器官产生不同的生态毒性效应。

2.1 CYN 对浮游植物的影响

拟柱孢藻在水中的高生物量和有毒代谢产物 CYN 的产生会阻碍其他浮游植物对营养的吸收,生境条件发生改变,进而使生物多样性降低,影响生态系统的结构和功能。Campos 等^[49]研究了纯毒素 CYN 和 MC 及其粗提液对小球藻(*Chlorella vulgaris*)生长的作用,发现小球藻的生物化学过程,如光合作用和氨基酸代谢都会受到蓝藻毒素的影响。但 2 种毒素作用方式不同,CYN 的存在会诱导谷胱甘肽转移酶(GST)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)的活性,相反 MC 的存在会抑制其活性。Rzymiski 等^[50]通过研究拟柱孢藻和 CYN 对铜绿微囊藻(*M. aeruginosa*)的生长及代谢产物的影响,发现高浓度($10 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $50 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)的 CYN 可以明显抑制微囊藻的生长,导致其细胞坏死;低浓度($1 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $5 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)的 CYN 则缓慢降低微囊藻的生长速率,却可以显著增强碱性磷酸酶(ALP)的活性。但只要 CYN 存在,不论浓度高低,都会抑制 MC-LR 的产生。当 2 种藻共同培养时,由于拟柱孢藻有更强的竞争力和适应性,导致铜绿微囊藻生物量会减少。因此,拟柱孢藻在世界范围内的扩张和向温带地区的入侵更加值得关注

和研究。

2.2 CYN 对沉水植物的影响

沉水植物是水生生态系统中重要的生产者,对维持生态系统的结构和功能具有重要作用。短时或长期暴露于 CYN 下也会对水生植物的生理和生态产生不同程度的影响。 $25\sim 400 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 CYN 可以促进黑藻(*Hydrilla verticillata*)根部的生长^[51], $0.5\sim 40 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 CYN 却可以阻止芦苇(*Phragmites australis*)根的生长并导致根皮层坏死^[52]。由此可见,CYN 对沉水植物的影响取决于毒素的浓度和植物类型的不同。以细满江红(*Azolla filiculoides*)为例, $5 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的 CYN 可以对其产生 99.8% 的生长抑制率,而 $0.05 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $0.5 \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ CYN 基本没有影响,该植物的光合作用和蛋白质合成也不受 CYN 的影响。由于细满江红对 CYN 的吸收较低,生物富集因子只有 0.4 左右,并不适用于 CYN 植物修复^[53]。

2.3 CYN 对底栖生物的影响

底栖生物可以直接或间接的接触到水中的 CYN,其影响主要是生物富集和清除作用。Saker 和 Eaglesham^[54]首次报道了 CYN 对底栖动物的影响,以红螯螯虾(*Cherax quadricarionatus*)为研究对象,检测其不同器官富集情况后,发现肝胰腺内 CYN 的浓度($4.3 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)是肌肉里($0.9 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的 5 倍。即使在高浓度 CYN 作用下也未观察到任何的组织学病变。通过检测 CYN 在淡水无齿蚌(*Anodonta cygnea*)^[55]不同器官中的含量发现,血淋巴和内脏积累了 90% 以上的毒素,足和性腺仅为 7.7%。经过 2 周的净化作用之后,还有将近 50% 的 CYN 残留。此外,CYN 还可以对其他无脊椎动物造成影响。White 等^[56]在室内对瘤拟黑螺(*Melanoides tuberculata*)的研究发现腹足类动物也有富集 CYN 的能力。但由于螺类生物独特的牧食机制,它并不直接摄取溶解态的毒素,地幔和壳壁里少量 CYN 的检出证明螺类有清除毒素的能力。Berry 和 Lind^[57]对福寿螺(*Pomacea patula catemacensis*)的野外研究发现,组织中毒素含量为($3.35\pm 1.90 \text{ng}\cdot\text{g}^{-1}$),但是生物富集系数高达 157,说明 CYN 浓度非常低时也会发生生物富集。Kinnear^[58]认为可能的生物富集能力排序为腹足类>贝类>甲壳类>两栖类>鱼。

2.4 CYN 对鱼类的影响

CYN 对鱼类的毒性作用体现在多个方面。首先,CYN 可以在鱼体内积累。Guzmán-Guillén 等^[59]研究了 CYN 在罗非鱼(*Oreochromis niloticus*)体内富

集后发现,肝脏内毒素含量为 $0.125\sim 12.5\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$,肌肉内为 $0.02\sim 1\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。肝脏作为毒素作用的靶器官,积累了更多的 CYN。其次,CYN 可以诱导鱼类的细胞凋亡。朱国营等^[60]研究 CYN 对草鱼淋巴细胞毒性及氧化损伤的机理发现,随着体外暴露剂量增加草鱼淋巴细胞活性逐渐降低。不同浓度的 CYN 都能诱导草鱼淋巴细胞 DNA 产生阶梯性电泳这一典型细胞凋亡特征,且凋亡毒效应呈明显的时间-效应和剂量-效应关系。CYN 诱导细胞氧化应激产物活性氧自由基(ROS)和丙二醛(MDA)含量明显上升,使得凋亡通路下游的蛋白酶活化,导致凋亡。从分子水平上讲,在 CYN 的作用下,细胞内凋亡促进基因 Bax 表达显著加强,凋亡抑制基因 Bcl-2 表达显著降低,因此 CYN 对免疫细胞有明显毒性效应,通过氧化应激反应介导 DNA 损伤,最终引起细胞凋亡。此外,CYN 还可以影响鱼类细胞的功能。Sieroslawska 和 Rymuszka^[61]通过研究不同浓度 CYN 下鲤鱼(*Cyprinus carpio*)的白细胞细胞系的变化发现,高浓度的 CYN 可以破坏鲤鱼细胞的完整性,进而影响细胞繁殖。

3 拟柱孢藻毒素对土壤作物的生态毒性 (Eco-toxicity of CYN on soil plants)

目前,CYN 对土壤生态系统的影响还仅限于在不同土壤作物体内的积累和毒性作用,主要是灌溉技术使得植物不同程度的暴露于 CYN 下,有关拟柱孢藻毒素对地下水的污染以及对土壤生态系统中其他生物,如土壤动物、土壤微生物的影响研究还未见报道。CYN 对于土壤作物的影响主要为生物富集作用和植物生长及其生理生态的影响。

喷灌洒水技术的广泛应用,导致陆生植物的不同部位不同程度地暴露接触大量含 CYN 的水源^[62],从而诱发植物体内蛋白质的变化^[63],同时植物的生长和氧化应激状态也会受到不同程度的影响。Prieto 等^[64]发现水稻在 CYN 和 MC 的协同作用下,体内的抗氧化活性酶,如 GST 和 GPx 的活性明显升高,且植物根内的酶活性变化相对叶子而言更加明显。蚕豆在接触 CYN 后,其生长、应激反应及有丝分裂模式都发生了一定变化,且暴露时间、毒素浓度、营养条件和光照条件都会不同程度的影响蚕豆的生长和繁殖^[65]。低浓度($0.01\sim 0.1\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)的 CYN 会诱导刺激根尖分生组织的有丝分裂及其各个阶段,但是高浓度($5\ \text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$)的 CYN 会抑制细胞的有丝分裂。此外,植物不同部位也会不同程度的富集

毒素。Kittler 等^[66]研究芸苔属植物接触毒素后发现,甘蓝、芥菜和白芥子这 3 种芸苔属植物都表现出对 CYN 的摄取和吸收,根内的 CYN 含量达到 $18\sim 35\ \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$,而叶子内的含量只有根内的 $10\%\sim 21\%$,幼苗体内 CYN 的鲜重也高达 $49\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。由此可见,长期灌溉含毒素的水源,会降低陆生植物的生长速率及适应性,最终可导致植物的生长缓慢甚至死亡。

4 拟柱孢藻毒素对人类等哺乳动物健康的生态毒性 (Eco-toxicity of CYN on human beings and other mammals)

4.1 危害途径

CYN 分布于世界各地,严重影响人类的健康及生存环境,会对人类等哺乳动物产生不同程度的危害。根据已有的临床病例和现已掌握的 CYN 相关知识,毒素可能的暴露途径^[67]概括为:(1)饮用污染源,直接饮用被毒素污染的水源会导致 CYN 对人体各种靶器官的攻击;(2)消费被污染的食物,食用被 CYN 污染过的蔬菜、鱼类、虾类等食物后,毒素会通过食物链传递最终危害更高营养级的生物;(3)在污染水域中洗澡或淋浴,皮肤直接接触含毒素的水体也会间接影响到人类的身体健康,长期接触危害更大;(4)蓝藻暴发时期的水上娱乐活动,如游泳、涉水、划船、滑水运动等。此时水体内的各类毒素浓度都高出安全限值很多倍,水上活动不可避免的会接触到,潜在威胁更大。

为更加深入研究 CYN 的毒性作用,科学家以小鼠为研究对象分别进行了藻细胞和纯毒素 2 种水平的毒性试验。Li 等^[18]通过向雄性小鼠腹部注射冻干的拟柱孢藻细胞,发现小鼠出现活动减少,食欲不振和体重下降等不良症状,解剖死亡小鼠后发现其总体表现出中毒症状。CYN 的胚胎毒性还会直接影响到下一代,造成胚胎在母体内的死亡、胎儿的畸形发育,即使正常生产,也会造成胎儿生长发育迟缓或功能性不全。Rogers 等^[68]研究了妊娠期小鼠在腹部注射 CYN 之后,胎儿死亡数增多,并多伴随早产现象。即使是幸存的幼崽也出现消化道出血及尾巴血肿的现象。此外,CYN 可以引起基因损伤。小鼠被注射一定剂量(如 $0.2\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)的 CYN 后其 DNA 双链结构被破坏^[69]。

4.2 毒害效应

CYN 对人体健康的影响可概括为 8 大类^[67]:肝毒性、神经毒性、致癌性、胚胎毒性、基因毒性、皮肤毒性、细胞毒性以及免疫毒性。肝脏是蓝藻毒素作

用的靶器官,CYN 诱导的肝细胞病理形态变化过程有 4 个阶段:1)细胞核体积减小,核糖体从细胞壁上脱落导致其在细胞质中的积累;2)细胞色素 P450 数量减少诱导的脂质过氧化,引起无颗粒细胞膜的增殖;3)自由基引起肝小叶中心部位脂肪粒增加;4)导致严重的肝坏死。人对 CYN 的摄入会通过损伤肠壁导致肠胃炎,损伤肝细胞导致肝炎。CYN 可以影响人体肝癌细胞的转录反应,也会引起双链的断裂^[70]。Huguet 等^[71]通过对人体肠道结肠癌细胞 Ca-co-2 接触 CYN 后细胞染色质的重构来揭示 CYN 对肠道的致毒机理。CYN 会引起 DNA 损伤修复和转录过程中蛋白质的过度表达,也包括核小体组蛋白 DNA 的修饰。Straser 等^[72]利用改良彗星实验对 CYN 诱导的人类 HepG2 细胞 DNA 氧化性损伤和细胞凋亡进行研究,结果发现 CYN 在暴露 12 h 和 24 h 后,细胞 DNA 链断裂明显增多,线粒体膜电位改变,离子稳态被打破。CYN 通过血液循环运送到肝脏和肾脏,可能对人体的免疫细胞产生影响,表现出免疫毒性。Poniedziałek 等^[73]首次报道了不同浓度的 CYN 对人外周血淋巴细胞的增殖均有一定的抑制作用。CYN 还可以改变淋巴细胞的功能,造成淋巴细胞周期紊乱,G0/G1 期缩短,S 期延长。此外 CYN 还会造成淋巴细胞抵御致病微生物导致免疫能力降低。

5 研究展望 (Research prospects)

随着拉氏拟柱孢藻在世界范围内的频繁出现和逐步扩张,其有毒代谢产物 CYN 势必会对水体环境和各类生物体产生更为显著的影响,进而威胁生态环境和人类健康。CYN 以其独特的化学特性和毒性效应,将在环境毒理学研究领域引起广泛关注。

鉴于目前的研究现状和不足,提出以下几点展望和建议:(1)CYN 的含量相对 MC 而言较低,需要更加精确的方法进行分析测定。已报道的分析方法很多不能有效的区分 CYN 及其同系物,因此需要探索一种更加快速有效的方法,准确定量 CYN 及其同系物。其次,在原有分析方法的基础上,继续探索更快速更高效的提取方法及相应的检测方法和条件,优化出一种简单易行且回收率高的方法,并推广应用。此外,还要结合国内外水体 CYN 污染情况,尽快建立相应的标准来规范和约束 CYN 在饮用水中的浓度限值;(2)进一步从基因水平上探索藻类的产毒机理和 CYN 基因序列的破解;积极探索 CYN 的致毒机理,从分子水平上揭示其致毒过程,进一步

研究 CYN 对不同生物以及人类的作用和影响,阐明其在食物链和食物网中的传递和生物富集规律;(3)CYN 的降解对于确保其在环境中保持安全的浓度限值有着重要作用,因此需要探索更为高效的降解方法,保证既可以有效去除环境中的 CYN,同时又不对其他生物或环境产生危害,这也是未来的主要研究方向。由于 CYN 在各营养级水平的积累作用,尽可能的消减其在各类水体中的残留,对保证饮水水源的安全具有重要的现实意义和实际价值。

通讯作者简介:谢丽强(1976-),女,环境科学博士,研究员,主要研究方向为环境毒理学和环境生态学。

参考文献 (References):

- [1] Singh N K. Cyanotoxins, related health hazards on animals and their management: A review [J]. Indian Journal of Animal Sciences, 2013, 83(11): 1111-1127
- [2] Hawkins P R, Runnegar M T, Jackson A R, et al. Severe hepatotoxicity caused by the tropical cyanobacterium (blue-green alga) *Cylindrospermopsis raciborskii* (Woloszynska) Seenaya and Subba Raju isolated from a domestic water supply reservoir [J]. Applied & Environmental Microbiology, 1985, 50(5): 1292-1295
- [3] Humpage A R, Falconer I R. Oral toxicity of the cyanobacterial toxin cylindrospermopsin in male Swiss albino mice: Determination of no observed adverse effect level for deriving a drinking water guideline value [J]. Environmental Toxicology, 2003, 18(2): 94-103
- [4] Banker R, Carmeli S, Werman M, et al. Uracil moiety is required for toxicity of the cyanobacterial hepatotoxin cylindrospermopsin [J]. Journal of Toxicology and Environmental Health-Part A, 2001, 62(4): 281-288
- [5] Pearson L, Mihali T, Moffitt M, et al. On the chemistry, toxicology and genetics of the cyanobacterial toxins, microcystin, nodularin, saxitoxin and cylindrospermopsin [J]. Marine Drugs, 2010, 8(5): 1650-1680
- [6] Norris R L, Eaglesham G K, Pierens G, et al. Deoxycylindrospermopsin, an analog of cylindrospermopsin from *Cylindrospermopsis raciborskii* [J]. Environmental Toxicology, 1999, 14(1): 163-165
- [7] Banker R, Teltsch B, Sukenik A, et al. 7-Epicylindrospermopsin, a toxic minor metabolite of the cyanobacterium *Aphanizomenon ovalisporum* from Lake Kinneret, Israel [J]. Journal of Natural Products, 2000, 63(3): 387-389
- [8] Wimmer K M, Strangman W K, Wright J L C. 7-deoxy-desulfo-cylindrospermopsin and 7-deoxy-desulfo-12-acetyl-cylindrospermopsin: Two new cylindrospermopsin ana-

- logs isolated from a Thai strain of *Cylindrospermopsis raciborskii* [J]. Harmful Algae, 2014, 37: 203-206
- [9] Falconer I R, Humpage A R. Cyanobacterial (blue-green algal) toxins in water supplies: Cylindrospermopsins [J]. Environmental Toxicology, 2006, 21(4): 299-304
- [10] Chiswell R K, Shaw G R, Eaglesham G, et al. Stability of cylindrospermopsin, the toxin from the cyanobacterium, *Cylindrospermopsis raciborskii*: Effect of pH, temperature, and sunlight on decomposition [J]. Environmental Toxicology, 1999, 14(1): 155-161
- [11] Woermer L, Huerta-Fontela M, Cires S, et al. Natural photodegradation of the cyanobacterial toxins microcystin and cylindrospermopsin [J]. Environmental Science & Technology, 2010, 44(8): 3002-3007
- [12] Wormer L, Cirés S, Carrasco D, et al. Cylindrospermopsin is not degraded by co-occurring natural bacterial communities during a 40-day study [J]. Harmful Algae, 2008, 7(2): 206-213
- [13] Torokne A, Asztalos M, Bankine M, et al. Interlaboratory comparison trial on cylindrospermopsin measurement [J]. Analytical Biochemistry, 2004, 332(2): 280-284
- [14] Žegura B, Štraser A, Filipič M. Genotoxicity and potential carcinogenicity of cyanobacterial toxins — A review [J]. Mutation Research-Reviews in Mutation Research, 2011, 727(1-2): 16-41
- [15] Hawkins P R, Chandrasena N R, Jones G J, et al. Isolation and toxicity of *Cylindrospermopsis raciborskii* from an ornamental lake [J]. Toxicon, 1997, 35(3): 341-346
- [16] Ohtani I, Moore R E, Runnegar M T C. Cylindrospermopsin: A potent hepatotoxin from the blue-green alga *Cylindrospermopsis raciborskii* [J]. ChemInform, 1992, 114(20): 7941-7942
- [17] Hawkins P R, Chandrasena N R, Jones G J, et al. Isolation and toxicity of *Cylindrospermopsis raciborskii* from an ornamental lake [J]. Toxicon, 1997, 35(3): 341-346
- [18] Li R, Carmichael W W, Brittain S, et al. Isolation and identification of the cyanotoxin cylindrospermopsin and deoxy-cylindrospermopsin from a Thailand strain of *Cylindrospermopsis raciborskii* (cyanobacteria) [J]. Toxicon, 2001, 39(7): 973-980
- [19] Saker M L, Nogueira I C G, Vasconcelos V M, et al. First report and toxicological assessment of the cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii* from portuguese freshwaters [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2003, 55(2): 243-250
- [20] Antal O, Kariszl-Gacsi M, Farkas A, et al. Screening the toxic potential of *Cylindrospermopsis raciborskii* strains isolated from Lake Balaton, Hungary [J]. Toxicon, 2011, 57(6): 831-840
- [21] Sinha R, Pearson L A, Davis T W, et al. Increased incidence of *Cylindrospermopsis raciborskii* in temperate zones — Is climate change responsible? [J]. Water Research, 2012, 46(5): 1408-1419
- [22] Chislock M F, Sharp K L, Wilson A E. *Cylindrospermopsis raciborskii* dominates under very low and high nitrogen-to-phosphorus ratios [J]. Water Research, 2014, 49: 207-214
- [23] Banker R, Carmeli S, Hadas O, et al. Identification of cylindrospermopsin in *Aphanizomenon ovalisporum* (cyanophyceae) isolated from Lake Kinneret, Israel [J]. Journal of Phycology, 1997, 33(4): 613-616
- [24] Preussel K, Stuken A, Wiedner C, et al. First report on cylindrospermopsin producing *Aphanizomenon flos-aquae* (cyanobacteria) isolated from two German lakes [J]. Toxicon, 2006, 47(2): 156-162
- [25] Ruecker J, Stueken A, Nixdorf B, et al. Concentrations of particulate and dissolved cylindrospermopsin in 21 *Aphanizomenon*-dominated temperate lakes [J]. Toxicon, 2007, 50(6): 800-809
- [26] Blahova L, Babica P, Adamovsky O, et al. Analyses of cyanobacterial toxins (microcystins, cylindrospermopsin) in the reservoirs of the Czech Republic and evaluation of health risks [J]. Environmental Chemistry Letters, 2008, 6(4): 223-227
- [27] Li R H, Carmichael W W, Brittain S, et al. First report of the cyanotoxins cylindrospermopsin and deoxycylindrospermopsin from *Raphidiopsis curvata* (cyanobacteria) [J]. Journal of Phycology, 2001, 37(6): 1121-1126
- [28] McGregor G B, Sendall B C, Hunt L T, et al. Report of the cyanotoxins cylindrospermopsin and deoxy-cylindrospermopsin from *Raphidiopsis mediterranea* Skuja (Cyanobacteria/Nostocales) [J]. Harmful Algae, 2011, 10(4): 402-410
- [29] Brient L, Lengronne M, Bormans M, et al. First occurrence of cylindrospermopsin in freshwater in France [J]. Environmental Toxicology, 2009, 24(4): 415-420
- [30] Schembri M A, Neilan B A, Saint C P. Identification of genes implicated in toxin production in the cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii* [J]. Environmental Toxicology, 2001, 16(5): 413-421
- [31] Spooof L, Berg K A, Rapala J, et al. First observation of cylindrospermopsin in *Anabaena lapponica* isolated from the boreal environment (Finland) [J]. Environmental Toxicology, 2006, 21(6): 552-560
- [32] Seifert M, McGregor G, Eaglesham G, et al. First evidence for the production of cylindrospermopsin and de-

- oxy-cylindrospermopsin by the freshwater benthic cyanobacterium, *Lyngbya wollei* (Farlow ex Gomont) Speziale and Dyck [J]. Harmful Algae, 2007, 6(1): 73-80
- [33] Harada K I, Ohtani I, Iwamoto K, et al. Isolation of cylindrospermopsin from a cyanobacterium *Umezakia natans* and its screening method [J]. Toxicon, 1994, 32(1): 73-84
- [34] Mazmouz R, Chapuis-Hugon F, Mann S, et al. Biosynthesis of cylindrospermopsin and 7-epicylindrospermopsin in *Oscillatoria* sp strain PCC 6506: Identification of the *Cyr* gene cluster and toxin analysis [J]. Applied and Environmental Microbiology, 2010, 76(15): 4943-4949
- [35] Kleinteich J, Hildebrand F, Wood S A, et al. Diversity of toxin and non-toxin containing cyanobacterial mats of meltwater ponds on the Antarctic Peninsula: A pyrosequencing approach [J]. Antarctic Science, 2014, 26(5): 521-532
- [36] 刘蕾, 雷腊梅, 肖利娟, 等. 一座南亚热带小型水库水体营养状态与浮游植物的季节变化[J]. 生态科学, 2008, 27(2): 71-76
- Liu L, Lei L M, Xiao L J, et al. Dynamics of the trophic state and phytoplankton community of a small reservoir in South China [J]. Ecological Science, 2008, 27(2): 71-76 (in Chinese)
- [37] Lv H, Yang J, Liu L. Temporal pattern prevails over spatial variability in phytoplankton communities from a subtropical water supply reservoir [J]. Oceanological & Hydrobiological Studies, 2013, 42(4): 420-430
- [38] 吴东浩, 徐兆安, 王玉, 等. 横山水库浮游植物群落结构季节性变化特征[J]. 水生态学杂志, 2012, 33(4): 54-57
- Wu D H, Xu Z A, Wang Y, et al. Seasonal variation of phytoplankton community structure in Hengshan Reservoir [J]. Journal of Hydroecology, 2012, 33(4): 54-57 (in Chinese)
- [39] Lei L, Peng L, Huang X, et al. Occurrence and dominance of *Cylindrospermopsis raciborskii* and dissolved cylindrospermopsin in urban reservoirs used for drinking water supply, South China [J]. Environmental Monitoring & Assessment, 2014, 186(5): 3079-3090
- [40] Burch M D. Effective doses, guidelines & regulations [J]. Advances in Experimental Medicine & Biology, 2008, 619: 831-853
- [41] Moreira C, Azevedo J, Antunes A, et al. Cylindrospermopsin: Occurrence, methods of detection and toxicology [J]. Journal of Applied Microbiology, 2013, 114(3): 605-620
- [42] Bláhová L, Oravec M, Maršálek B, et al. The first occurrence of the cyanobacterial alkaloid toxin cylindrospermopsin in the Czech Republic as determined by immunochemical and LC/MS methods [J]. Toxicon, 2009, 53(5): 519-524
- [43] Kokocinski M, Dziga D, Spoof L, et al. First report of the cyanobacterial toxin cylindrospermopsin in the shallow, eutrophic lakes of western Poland [J]. Chemosphere, 2009, 74(5): 669-675
- [44] Li R, Carmichael W W, Brittain S, et al. Isolation and identification of the cyanotoxin cylindrospermopsin and deoxy-cylindrospermopsin from a Thailand strain of *Cylindrospermopsis raciborskii* (cyanobacteria) [J]. Toxicon, 2001, 39(7): 973-980
- [45] Mohamed Z A, Al-Shehri A M. Assessment of cylindrospermopsin toxin in an arid Saudi Lake containing dense cyanobacterial bloom [J]. Environmental Monitoring & Assessment, 2013, 185(3): 2157-2166
- [46] Yilmaz M, Philips E J, Szabo N J, et al. A comparative study of florida strains of *Cylindrospermopsis* and *Aphanizomenon* for cylindrospermopsin production [J]. Toxicon, 2008, 51(1): 130-139
- [47] Shaw G R, Sukenik A, Livne A, et al. Blooms of the cylindrospermopsin containing cyanobacterium, *Aphanizomenon ovalisporum* (Forti), in newly constructed lakes, Queensland, Australia [J]. Environmental Toxicology, 1999, 14(1): 167-177
- [48] Hoff-Rissetti C, Doerr F A, Carvalho Schaker P D, et al. Cylindrospermopsin and saxitoxin synthetase genes in *Cylindrospermopsis raciborskii* strains from Brazilian freshwater [J]. Plos One, 2013, 8(8): e74238
- [49] Campos A, Araujo P, Pinheiro C, et al. Effects on growth, antioxidant enzyme activity and levels of extracellular proteins in the green alga *Chlorella vulgaris* exposed to crude cyanobacterial extracts and pure microcystin and cylindrospermopsin [J]. Ecotoxicology and Environmental Safety, 2013, 94(1): 45-53
- [50] Rzymiski P, Poniedziałek B, Kokociński M, et al. Interspecific allelopathy in cyanobacteria: Cylindrospermopsin and *Cylindrospermopsis raciborskii* effect on the growth and metabolism of *Microcystis aeruginosa* [J]. Harmful Algae, 2014, 35: 1-8
- [51] Kinnear S H W, Fabbro L D, Duivenvoorden L J. Variable growth responses of water thyme (*Hydrilla verticillata*) to whole-cell extracts of *Cylindrospermopsis raciborskii* [J]. Archives of Environmental Contamination & Toxicology, 2008, 54(2): 187-194
- [52] Beyer D, Surányi G, Vasas G, et al. Cylindrospermopsin induces alterations of root histology and microtubule organization in common reed (*Phragmites australis*) plant-

- lets cultured *in vitro* [J]. *Toxicon*, 2009, 54(4): 440-449
- [53] Santos C, Azevedo J, Campos A, et al. Biochemical and growth performance of the aquatic macrophyte *Azolla filiculoides* to sub-chronic exposure to cylindrospermopsin [J]. *Ecotoxicology*, 2015, 24(9): 1848-1857
- [54] Saker M L, Eaglesham G K. The accumulation of cylindrospermopsin from the cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii* in tissues of the redclaw crayfish *Cherax quadricarinatus* [J]. *Toxicon*, 1999, 37(7): 1065-1077
- [55] Saker M L, Metcalf J S, Codd G A, et al. Accumulation and depuration of the cyanobacterial toxin cylindrospermopsin in the freshwater mussel *Anodonta cygnea* [J]. *Toxicon*, 2004, 43(2): 185-194
- [56] White S H, Duivenvoorden L J, Fabbro L D, et al. Influence of intracellular toxin concentrations on cylindrospermopsin bioaccumulation in a freshwater gastropod (*Melanooides tuberculata*) [J]. *Toxicon*, 2006, 47(5): 497-509
- [57] Berry J P, Lind O. First evidence of "paralytic shellfish toxins" and cylindrospermopsin in a Mexican freshwater system, Lago Catemaco, and apparent bioaccumulation of the toxins in "teogolo" snails (*Pomacea patula catemacensis*) [J]. *Toxicon*, 2010, 55(5): 930-938
- [58] Kinnear S. Cylindrospermopsin: A decade of progress on bioaccumulation research [J]. *Marine Drugs*, 2010, 8(3): 542-564
- [59] Guzmán-Guillén R, Manzano I L, Moreno I M, et al. Cylindrospermopsin induces neurotoxicity in tilapia fish (*Oreochromis niloticus*) exposed to *Aphanizomenon ovalisporum* [J]. *Aquatic Toxicology*, 2015, 161C: 17-24
- [60] 朱国营, 陈萍萍. 柱孢藻毒素对草鱼淋巴细胞毒效应及氧化损伤机理研究[J]. *环境科学学报*, 2012, 32(5): 1199-1205
- Zhu G Y, Chen P P. Cytotoxicities and oxidative damage mechanisms of *Ctenopharyngodon idellus* lymphocytes to cylindrospermopsin [J]. *Acta Scientiae Circumstantiae*, 2012, 32(5): 1199-1205 (in Chinese)
- [61] Sieroslawska A, Rymuszka A. Effects of cylindrospermopsin on a common carp leucocyte cell line [J]. *Journal of Applied Toxicology*, 2015, 35(1): 83-89
- [62] Corbel S, Mougou C, Bouaïcha N. Cyanobacterial toxins: Modes of actions, fate in aquatic and soil ecosystems, phytotoxicity and bioaccumulation in agricultural crops [J]. *Chemosphere*, 2014, 96: 1-15
- [63] Metcalf J S, Barakate A, Codd G A. Inhibition of plant protein synthesis by the cyanobacterial hepatotoxin, cylindrospermopsin [J]. *FEMS Microbiol Letters*, 2004, 235(1): 125-129
- [64] Prieto A, Campos A, Cameán A, et al. Effects on growth and oxidative stress status of rice plants (*Oryza sativa*) exposed to two extracts of toxin-producing cyanobacteria (*Aphanizomenon ovalisporum* and *Microcystis aeruginosa*) [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2011, 74(7): 1973-1980
- [65] Garda T, Riba M, Vasas G, et al. Cytotoxic effects of cylindrospermopsin in mitotic and non-mitotic *Vicia faba* cells [J]. *Chemosphere*, 2014, 120C: 145-153
- [66] Kittler K, Schreiner M, Krumbein A, et al. Uptake of the cyanobacterial toxin cylindrospermopsin in Brassica vegetables [J]. *Food Chemistry*, 2012, 133(3): 875-879
- [67] Poniedziałek B, Rzymiski P, Kokocinski M. Cylindrospermopsin: Water-linked potential threat to human health in Europe [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2012, 34(3): 651-660
- [68] Rogers E H, Zehr R D, Gage M I, et al. The cyanobacterial toxin, cylindrospermopsin, induces fetal toxicity in the mouse after exposure late in gestation [J]. *Toxicon*, 2007, 49(6): 855-864
- [69] Shen X Y, Lam P K S, Shaw G R, et al. Genotoxicity investigation of a cyanobacterial toxin, cylindrospermopsin [J]. *Toxicon*, 2002, 40(10): 1499-1501
- [70] Straser A, Filipic M, Zegura B. Cylindrospermopsin induced transcriptional responses in human hepatoma HepG2 cells [J]. *Toxicology in Vitro*, 2013, 27(6): 1809-1819
- [71] Huguet A, Hatton A, Villot R, et al. Modulation of chromatin remodelling induced by the freshwater cyanotoxin cylindrospermopsin in human intestinal Caco-2 cells [J]. *Plos One*, 2014, 9(6): e99121
- [72] Straser A, Filipic M, Gorenc I, et al. The influence of cylindrospermopsin on oxidative DNA damage and apoptosis induction in HepG2 cells [J]. *Chemosphere*, 2013, 92(1): 24-30
- [73] Poniedziałek B, Rzymiski P, Wiktorowicz K, et al. First report of cylindrospermopsin effect on human peripheral blood lymphocytes proliferation *in vitro* [J]. *Central-European Journal of Immunology*, 2012, 37(4): 314-317 ◆