

微囊藻毒素对人类健康影响相关研究的回顾^{*}

谢 平

(中国科学院水生生物研究所, 东湖湖泊生态系统试验站, 武汉 430072)

摘 要: 本文回顾了微囊藻毒素(MC,一种最常见而重要的蓝藻毒素)对人类健康影响相关的研究. 迄今为止的一些重要历史事件包括: (1)1990 年, 科学家首次发现, MC 进入肝细胞后, 能强烈地抑制蛋白磷酸酶(PP1、PP2A)的活性, 这是 MC 致毒的最重要的分子基础; (2)1996 年, 在巴西发生了肾透析用水被 MC(-LR、-YR 和-AR)污染导致 52 人死亡的严重事件; (3)中国南方原发性肝癌的高发病率被认为与饮水中的 MC 污染有关; (4)1998 年, 世界卫生组织提出了饮用水中 MC-LR 含量的临时指导值为 1 μ g/L; (5)从巢湖的专业渔民血液中检测出 MCs, 并发现长期的低剂量慢性暴露引起了一定程度的肝损伤. 微囊藻毒素对人类健康的影响证据确凿, 不容忽视, 尤其是在富营养化越演越烈、有毒蓝藻水华肆虐的今天.

关键词: 蓝藻水华; 微囊藻毒素; 人类健康; 肝损伤

A review on the studies related to the effects of microcystins on human health

XIE Ping

(Donghu Experimental Station of Lake Ecosystems, Institute of Hydrobiology, Chinese Academy of Sciences, Wuhan 430072, P.R. China)

Abstract: This paper reviewed on the studies on the effects oh microcystins on human health. So far, there have been several important historical events related with this. First, scientists revealed for the first time that microcystins could potentially inhibit protein phosphatase 1 and 2A in 1990, which was the most important molecular basis for the toxicity of microcystins. Second, human intoxications by MCs (-LR, -YR and -AR) caused deaths of 52 patients at Caruaru dialysis centers in Brazil in 1996. Third, high incidence of primary liver cancer in southeast of China was related with MC contamination of drinking waters. Fourth, World Health Organization provided a provisional guideline value of 1 μ g/L for drinking water in 1998. Recently, microcystins were identified for the first time in the serum of a chronically exposed human population (fishermen at Lake Chaohu, South China) together with indication of hepatocellular damage. Conclusively, there have been substantial evidences to indicate the harmful influences of microcystins on human health, and therefore the toxic effects of microcystins on human being can not be ignored especially in nowadays with ever-increasing eutrophication and frequent occurrence of toxic cyanobacterial blooms.

Keywords: Cyanobacterial blooms; microcystins; human health; hepatocellular damage

蓝藻(也称蓝细菌, Cyanobacteria)是地球上最早出现的光合自养生物, 它们利用水作为电子供体, 利用太阳光能将 CO₂ 还原成有机碳化合物, 并释放出自由氧. 蓝藻广泛分布于淡水、咸淡水、海水和陆生环境, 它们在元素的生物地球化学循环以及在维持生态系统结构、功能和生物多样性方面具有重要的作用^[1]. 另一方面, 蓝藻能产生一系列毒性很强的天然毒素(称为蓝藻毒素, cyanotoxin)危及人类的健康^[2]. 当湖泊、河流或水库中蓝藻大量繁殖而形成水华时, 给人类带来很大危害, 这主要是因为一些产毒蓝藻的大量繁殖, 如固氮的鱼腥藻(*Anabaena*)、束丝藻(*Aphanizomenon*)、拟柱胞藻(*Clindrospermopsis*)、胶刺藻(*Gloeotrichia*)和节球藻(*Nodularia*), 非固氮的微囊藻(*Microcystis*)、颤藻(*Oscillatoria*)和鞘丝藻(*Lyngbya*)等^[3].

^{*} 2009-05-04 收稿; 2009-05-21 收修改稿. 谢平, 男, 1961 年生, 研究员; E-mail: xieping@ihb.ac.cn.

根据化学结构, 蓝藻毒素可分为三类: 环肽(cyclic peptides)、生物碱(alkaloid)和脂多糖内毒素(lipopolysaccharide, LPS), 再根据毒素对动物的致毒方式, 可分为具有肝毒性的环肽毒素——微囊藻毒素(Microcystins, 简称 MC)和节球藻毒素(Nodularins)、具有神经毒性的生物碱毒素——类毒素(Anatoxins)和石房蛤毒素(Saxitoxins)、具有细胞毒性的生物碱毒素——拟柱胞藻毒素(Cylindrospermopsin)、皮炎毒性的生物碱毒素——海兔毒素(Aplysiatoxin)和鞘丝藻毒素(Lyngbyatoxin)、刺激性毒素-LPS, 以及其它生物活性物质^[4]。

从全球范围来看, 在淡水环境的水华中发现的最常见的蓝藻毒素为微囊藻毒素, 由 7 个氨基酸组成, 主要产自微囊藻、鱼腥藻、颤藻、念珠藻(*Nostoc*)、项圈藻(*Anabaenopsis*)等浮游性蓝藻^[5-6]。在迄今为止报道的 MC 的 80 多种异构体中, MC-LR(结构见图 1)是最为常见的种类之一^[7], 且相关的毒理学研究最多, 腹腔注射小白鼠的 LD₅₀ 值一般在 50–60 μg/kg(体重)^[8], 因此, MC-LR 的毒性可与化学类有机磷神经毒剂相当^[9]。

一般认为, MC 进入人体的途径主要是通过饮水, 少部分通过娱乐活动或通过口服蓝藻类保健品, 或特殊的情况下通过静脉输入影响一些脆弱的透析病人^[10-11]。饮用水中的 MC 污染问题受到广泛关注^[12], 而最近的研究表明, 渔产品的 MC 污染对人类健康的潜在威胁不容忽视^[1,13-20], 特别是我国湖泊的富营养化十分严重, 有毒蓝藻水华大量发生(如滇池、太湖、巢湖等), 被污染的渔产品(鱼、虾、蟹、螺、蚌)被大量食用^[16]。

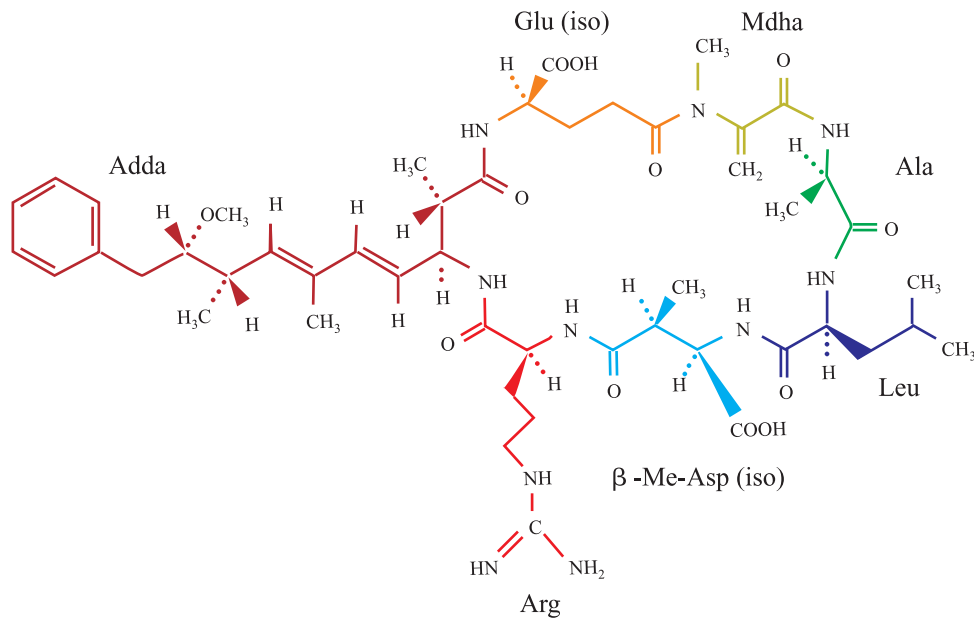


图 1 MC-LR 的结构(修改自文献[19])

Fig.1 Structure of MC-LR

蓝藻毒素对人类健康危害的证据主要来自三个方面: 流行病学调查、动物中毒以及毒理学研究。流行病学证据特别重要, 因其能直接证明毒素暴露和人类健康的关系, 但是这类研究往往是回顾性研究, 特别是关于暴露(生物数量、毒素的类型和浓度)的完整的流行病学数据十分稀少。蓝藻导致动物中毒的事件报道很多, 但鲜有对毒素进行定量的, 因此无法外推到人类。动物毒性试验虽然不能在完全自然暴露的条件下进行, 但能针对不同的种类以及控制实验室条件, 因而对阐明毒素在人类及动物中毒中的作用以及比较相对毒性均十分重要, 其中口服毒性试验特别有用, 已在较大的动物以及啮齿类上进行了试验^[7]。本文的目的主要是回顾微囊藻毒素对人类健康影响的若干重要事件或研究。

1 有毒蓝藻水华对人类健康影响的早期报道

历史上最早的关于蓝藻对人类的毒害作用可追溯到 1000 多年前的中国, 当时诸葛亮记载了他的部队从中国南部的一条发绿(推测可能是蓝藻)的河流中取水饮用而中毒死亡^[12]。关于蓝藻引起人类肠胃炎的最早报道见于 1931 年, 发生在沿美国 Ohio 河的一系列城镇, 当时, 由于降水量少, Ohio 河的一个支流发生了蓝藻水华, 水华随后流入干流, 随着其向下游的移动, 引发了一系列的疾病, 而这些都不能归结为传染源^[21-22]。在津巴布韦的 Harare 市, 生活在从一个特定的水库供水的某一区域的儿童, 每年都发生肠胃炎, 但找不到感染源, 但其时间刚好与该水库的微囊藻水华分解同步, 而在该城市使用其它供水的儿童则未出现肠胃炎^[23]。

将人类疾病与蓝藻及毒素相联系的证据常常受到质疑, 因为早期缺乏对病例的详细定义, 诊断也是采用排他法, 直到最近才对中毒事件中的毒素进行确认和定量^[5]。但是, 无论如何这些证据都是十分重要的, 因为它直接证实了毒素暴露和人类健康之间的联系, 而这是无法从动物实验中得到的^[8]。从大量的人类中毒事件以及动物实验研究, 人们认识到接触或摄取蓝藻细胞和毒素, 可引起一系列有害健康的后果, 譬如皮肤刺激、过敏反应、粘膜起泡、肌肉和关节痛、肠胃炎、肺脏实变、肝肾损伤和各种各样的神经性影响^[5]。

2 澳大利亚 Malpas 水库有毒蓝藻水华对人类健康的影响

20 世纪 80 年代初, 在澳大利亚新南威尔士的 Malpas 水库, 流行病学研究检测到饮用水源的有毒蓝藻污染与肝损伤之间的同步性^[8]。位于新南威尔士的 Malpas 水库是 Armidale 市的饮用水源, 自 20 世纪 70 年代初起, 该水库由于富营养化经常发生铜绿微囊藻水华。该水库位于一个高地上, 比自来水厂高出 150m, 自来水厂通过近 20km 长的管道与水库连接。水处理的方法有预加氯消毒法、明矾絮凝、沉淀、快速沙过滤和后加氯消毒与氟化。该蓄水池的地理特征使得排水管区域在风力作用下堆积有毒水华。当地水处理部门用硫酸铜来控制水华, 即在水源的上端空中喷洒 1mg/kg 的铜。蓝藻水华的毒素被确定为 MC-YM^[24]。

在 1981 年, 人们监测了一次大范围有毒微囊藻水华的发展及其后由于使用硫酸铜而终结的过程。在水华发生时, 由于人们抱怨饮水味道不好及有异味, 用硫酸铜处理了水库库水。这一事件是其后对饮用该水源的人群进行肝功能流行病学回顾性研究的基础。同时, 与同一地区从其它水库取得饮用水的人群进行了比较。血浆中反映肝功能酶活性的数据来自区域病理实验室病人的血液样品, 包括水华发生前 6 个星期、水华高峰到结束的 6 个星期及其后 6 个星期的样品。然后将数据划分为利用 Malpas 水库饮水的病人及利用其它水源的病人。饮用 Malpas 水库人群血液中的 γ -谷氨酰转移酶活性在水华高峰期-用硫酸铜处理期间显著高于在此前或之后, 也显著高于用不同水源的其他人群。而临床记录显示并无传染性肝炎的爆发或异常酒精中毒发生(图 2)^[25]。因平均酶活力的增加表示轻度的肝毒性, 而所研究人群的酶活性有很大的增加, 表明存在相当的肝损伤。

3 饮用水藻毒素污染对中国南方原发性肝癌(HCC)发病率的影响

流行病学研究表明, 我国肝癌高发区主要分布在东南沿海地区, 原发性肝癌(HCC)发病率与沟塘水的利用有密切关系, 通过对沟塘饮用水中的蓝藻毒素的测定, 发现沟塘和河流饮用水中的 MC 是东南沿海地区肝癌高发的危险因素之一^[26-33]。

3.1 江苏泰兴地区^[30]

我国原发性肝癌的死亡率为(20-24)/100000 人, 而江苏泰兴地区原发性肝癌发病率高达 67.6/100000 人, 主要的诱导因素有: 1)乙型肝炎感染: 人群 HBsAg 携带率 29.5%, HBV 感染阳性率 68.1%(高发乡镇分别为 45.8%和 94.7%); 2)黄曲霉毒素污染: 人群体内黄曲霉毒素白蛋白加合物 AFT-HAS 检出率达 100%, 平均含量 16.4pg/ng(高发乡镇为 32pg/ng); 3)生活饮用水体中的藻毒素污染: 生活饮用水体中 MC 的阳性检出率 13.2%, 河水、沟塘水和浅井水内 MC 的平均含量为 36ng/L、29ng/L 和 25ng/L; MC 的测定方法: 用 GF/C 过滤后, 用 ELISA 法测定。

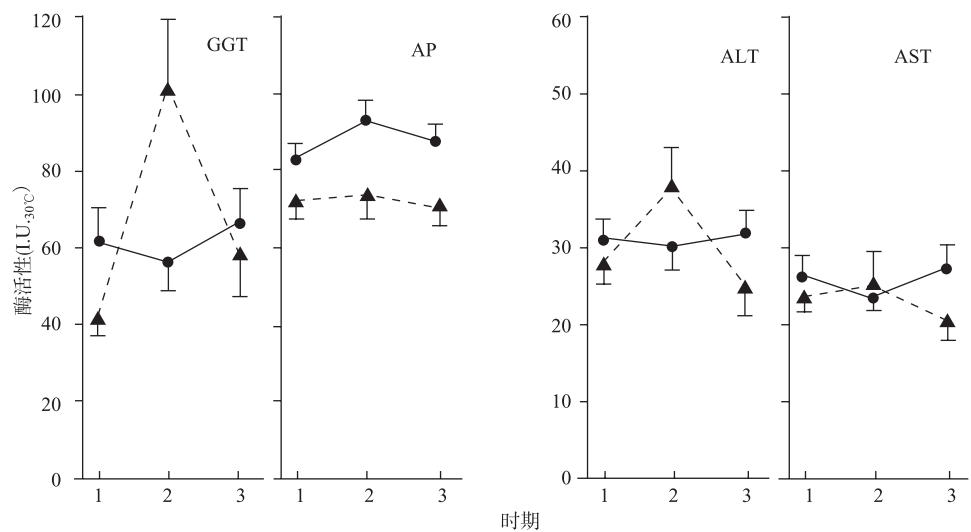


图2 在 Malpas 水库爆发严重的蓝藻水华期间以及用硫酸铜处理期间, 饮用该水库水病人血清中的肝功能酶活性与同一地区从其它水库取得饮用水的人群的比较(GGT = γ -谷胺酰转移酶, ALT=谷丙转氨酶, AST=谷草转氨酶, AP=碱性磷酸酶. 时期: 1-水华发生前, 2-水华期间, 3-水华结束后. 供水: ▲-Malpas 水库, ●-其它)^[25]

Fig.2 Serum enzymes measuring liver function in patients consuming drinking water from Malpas Dam or from other supplies during a heavy bloom of *Microcystis aeruginosa* and its termination with copper

3.2 厦门市同安地区^[33]

我国厦门市同安地区 1987-1989 年肝癌标化死亡率为(40-45)/10 万人; 通过对 63 份水样(1998 年 8 月)的分析, 藻毒素 MC 的阳性检出率为 77.5%, 最高检出值 696ng/L, 浅井水藻毒素中值 121ng/L, 远高于国内其它地区(表 1); 肝癌高发村井水中的藻毒素含量明显高于肝癌低发村的井水. MC 的测定方法: -20℃冻溶后, 用 ELSA 法测定.

表 1 同安不同类型水体水样中的微囊藻毒素含量^[33]
Tab.1 Microcystin concentrations in water samples from various water bodies in Tong'an

水样类型	样品数	微囊藻毒素含量(ng/L)		阳性率*
		中位数	范围	
浅井水	49	121	nd-696	77.5%
自来水	4	164	60-292	100.0%
水库水	3	113	27-876	66.7%
池塘水	5	119	nd-351	60.0%

* $\geq 50\mu\text{g/L}$ 为微囊藻毒素阳性样品, nd 表示未检出.

3.3 江苏海门市^[29,34]

陆卫根和林文尧^[34]将海门居民饮水分为 4 种类型, 即宅沟水、混沟水、河水、井水, 水源的污染程度依次为宅沟水>混沟水>河水>井水. 以整群抽样法, 每乡镇抽取一个村, 共 30 个村 33021 人群进行回顾性调查. 调查 5 年内不同饮用水源人群 HCC 发病死亡情况, 结果表明, 不同饮用水类型人群 HCC 死亡率有明显差别, 污染越严重, 死亡率越高(表 2). 而沟塘水和小河水中的微囊藻毒素含量最高(表 3), 与 HCC

死亡率的变化趋势一致。

表 2 海门市不同饮用水源 HCC 死亡率(1968–1972 年)^[34]

Tab.2 Death rates of HCC (1968–1972) using different drinking water resources in Haimen City

饮用水源	人数	HCC 例数	死亡率(1/100000)
宅沟水	8946	28	62.60*
泔沟水	15246	30	39.35
河水	7158	13	36.35
井水	1681	1	11.90

* $P<0.05$, $R^2=4.26$.

表 3 1994 年 7 月海门市水源地藻毒素(MC)的平均含量^[28]

Tab.3 Mean microcystin contents in various drinking water resources in July 1994 in Haimen City

水体类型	MC (ng/L)	样本数
沟塘水	101	324
小河水	160	199
浅井水	68	323
深井水	0	154

我国肝癌高发区主要分布在东南沿海地区, 4 个高发点为: 江苏启东市和海门市、福建同安市、广东顺德市和广西扶绥市。主要原因可能有: (1)这些地方的居民曾饮用或还在饮用封闭水系的水或沟塘水, 危险因素的暴露从婴儿就已开始; (2)这些地区的沟塘等封闭水体由于富营养化, 蓝藻大量生长, 藻细胞死亡后释放出大量藻毒素; (3)藻毒素化学性质非常稳定, 煮沸(可耐受 300℃ 高温)和泡茶对消除水中 MC 均无效, 而加漂白粉或活性炭等都必须有充足的剂量才能达到清除效果^[31-32]。

4 巴西 Carurau 透析中心的致命 MC 中毒事件

在迄今为止的已确定了毒素类型的流行病学证据中, 以 1996 年巴西 Carurau 透析中心的致命 MC 中毒事件最为著名。过去, 虽然人们怀疑过蓝藻毒素能引起人类中毒, 但是由于以下原因而无法确认: 1)缺乏能证明在食物或饮水中有蓝藻毒素存在的载体或环境相关的资料, 2)缺乏合适的检测手段。因为大部分蓝藻毒素中毒仅仅发生在大量蓝藻水华堆积的情况下, 而人类不会发生急性中毒, 因为人们一般会避免与这种高浓度蓝藻的接触, 此外, 饮用水通常会得到一定程度的处理, 可避免高浓度蓝藻毒素的出现。这就是为何通过口腔的途径 MC 导致人类严重的急性中毒事件十分稀少。但是, 口腔并非人们摄入 MC 的唯一途径^[11]。

在人群中, 由于各种原因, 有些个体受 MC 的危害远较其他个体为高, 其中对肾透析的病人来说, 如果用于透析的水被 MC 污染, 危险性特别大, 因为透析处理使病人通过静脉接触到大量被污染的水^[8]。被世界各国广为报道的巴西血透析事件是人类唯一一起被确认的由 MC 污染引起的致命中毒事件^[11,35]。

据报道^[11,35], 在巴西的 Carurau 透析中心, 透析水取自 Tabocas 水库, 该水库蓝藻占优势(如 1996 年 3 月蓝藻占浮游植物总量的 97%–99%, 优势种为束丝藻 *A. manginii* 和两种颤藻), 而 1990–1995 年间的资料显示, 该水库的优势蓝藻为产 MC 的微囊藻和鱼腥藻, 以及产拟柱胞藻毒素的拟柱胞藻。在该透析中心, 于 1996 年 2 月 13–20 日期间接受了常规透析治疗的 131 个病人中, 有 116 人(占 89%)出现了视力模糊、恶心和呕吐等症状(2 月 13 日开始, 病人开始抱怨出现这些症状)。2 月 20 日出现第 1 个病人突然死亡, 至 4 月中旬共死亡 51 个病人。至 1997 年 10 月, 在出现急性肝衰竭的 100 个病人中, 共有 76 个病人死亡。至 1996 年 12 月, 已确认的死亡者中, 有 52 人归因于透析水中的 MC(-YR、-LR 和-AR)污染。

对从 39 个死亡者(1996 年 2–12 月)中获得的 52 份肝脏样品以及从 12 个死亡者获得的 17 份血清样品

的 MC 含量, 通过 ELISA 和 HPLC-PDA 进行定量分析, 得到肝脏中 MC 含量的平均值为 223(50.2–471.8)ng/g, 血清中平均含量为 2.2ng/ml(图 3); 通过 MALDI/TOF-MS, 确认了肝脏中的 MC-LR(m/z 995)、MC-YR(m/z 1045)和 MC-AR(m/z 954)的存在^[11]. 最近, Hilborn 等^[36]又对当时 10 个 Carurau 透析死亡者获得的 10 份血清样品, 通过 ELISA 和 LC-MS 两种方法进行了定量测定, 得到的平均值分别为 19.1(6.8–30.6)和 21.2(7.6–31.4)ng/ml.

Carmichael 等^[11]对 1996 年 2 月 13–17 日期间在 Carurau 透析中心使用的透析水中 MC 含量进行了推算: 假设肝脏的平均重量为 1500g, 每人每次透析用水为 120L, 使用 2 个校正因子: (1)肝脏中的 MC 量占总 MC 负荷的 50%, (2)与蛋白磷酸酶 1 和 2A 共价结合(因而可能不会被 ELISA 法检测出)的量占总量的 80%, 则透析水中的 MC 含量可能高达 19.5 μ g/L!

很显然, 上述透析病人之所以出现 MC 急性中毒致死, 主要是(1)透析水中的 MC 通过透析病人的静脉直接进入血液, 而一般饮水需通过消化道, (2)一个成年人每天的饮水量一般仅 2L 左右, 而透析用水则高达 120L; (3)器官受伤的人(譬如透析病人)可能受 MC 的危害更重. 用小白鼠进行的毒理学实验结果表明, 口服微囊藻萃取物或纯 MC-LR 的 LD_{50} 为腹腔注射的 50–170 倍^[37–39], MC-YR 和 MC-LR 的毒性类似^[8]. 由于透析水中的 MC 含量可能高达 19.5 μ g/L^[11], 而 WHO 建议 MC-LR 在饮用水中的标准为 1 μ g/L^[10], 因此, 推测出上述透析病人摄入的 MC 量为 WHO 建议的 TDI 标准的 58500–198900 倍!

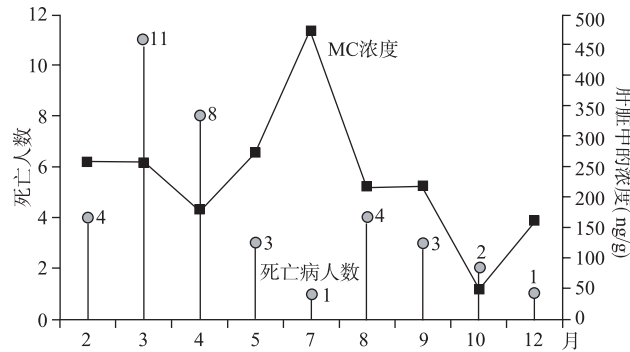


图 3 每月死亡的 Carurau 透析者肝脏样品中的平均 MC 浓度(数据代表 1996 年 2–12 月期间从 39 个死者采集的 52 份肝脏样品, 染毒病人血清中的平均 MC 含量为 2.2ng/ml)^[35]

Fig.3 Average microcystin content (ng/g) in liver samples from Carurau dialysis victims per month of death. (Data represent 52 livers samples from 39 victims, covering February to December 1996, The average microcystin content in sera from affected patients was 2.2ng/ml)^[35]

Carmichael 等^[11]推测可能存在多次 MC 接触, 但同时又认为可能主要来自 3 月 7 日前使用的某一二次从水库用货车运过来的水. 然而, 在 2–10 月期间, 死亡患者肝脏中的 MC 含量都维持在较高水平(图 3)(除 10 月份外, 其余月份均在 150ng/g 之上). 由于小白鼠肝脏中 MC 的半衰期只有数天^[40], 因此推测可能存在反复的 MC 接触.

5 MC 的慢性摄入对巢湖渔民健康的影响

Chen 等^[41]于 2005 年 7 月 15–24 日, 以巢湖 35 个专业渔民(其中 27 人在湖面上生活了 10 年以上, 其余生活 5–10 年)为对象, 研究了慢性 MC 暴露(饮用受 MC 污染的湖水、摄食受 MC 污染的水产品)对渔民健康的影响. 用 LC/MS 技术检测了渔民血清、16 种水产品 and 湖水中的 3 种 MC(-LR, -RR, -YR)含量, 并检测了血液中与肝、肾等功能相关的各种生化指标, 还检测了乙型肝炎病毒的感染情况.

2005 年 7 月, 巢湖悬浮物(seston)和蓝藻浮沫(scum)中的 MC-LReq 含量分别为 3.28 μ g/L 和 0.223mg/g(干重). 16 种水生动物肌肉中的 MC-LReq 含量为 42.8ng/g(干重). 巢湖 35 个渔民血清中 MC 含

量(图 4)表明, 平均 MCs 浓度为 0.39ng/ml, 这相当于巴西血透析事件死亡病人的 1/87. 通过饮水、水产品渔民每天摄入的 MC-LReq 约为 2.2–3.9 μ g, 接近或略高于世界卫生组织建议的 TDI(日允许摄入量, tolerable daily intake)值(0.04 μ g/kg(体重)或每人 2–3 μ g). PCCA 分析结果显示血清中的 MC 与主要的肝功能指标(ALT、AST、ALP、LDH)之间存在正相关关系, 表明 MC 已引起一定程度的肝损伤^[41]. 这是首次在慢性染毒条件下检测到人类血清中 MC 的存在, 并推测长期慢性暴露与一定程度的肝损伤间的关联性. 这也是迄今为止 MC 在自然染毒情况下对人类健康影响的最直接证据.

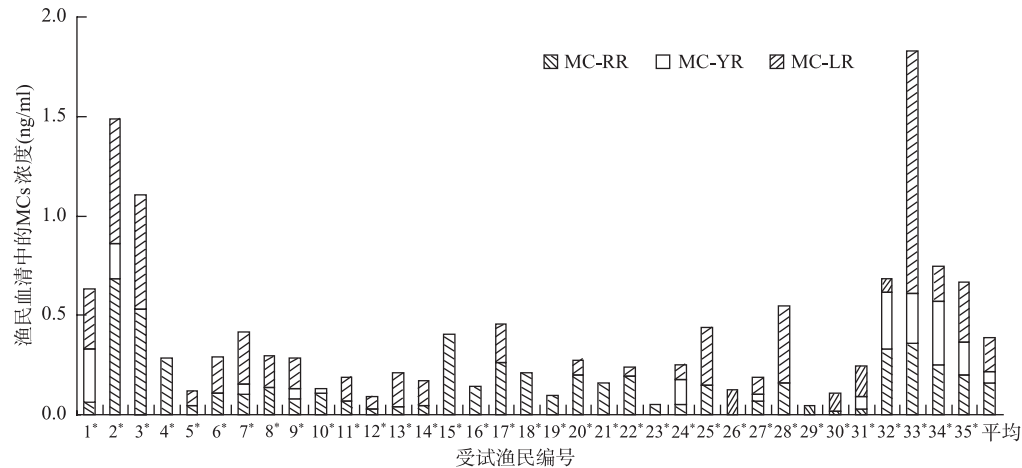


图 4 用 LC/MS/MS 测定的来自随机挑选的 35 个生活在巢湖渔民血清中的 MC 浓度 (血清样品采自 2005 年 7 月 19 日至 22 日)^[41]

Fig.4 LC/MS/MS results of MC concentration in the serum of 35 radomly selected fishermen who were living on Lake Chaohu (Serum samples were collected from July 19 to July 22, 2005)^[41]

6 迄今为止由有毒蓝藻引发的人类健康事件

表 4 汇总了迄今为止淡水水体中与蓝藻水华和毒素有关的人类健康事件, 最早可追索至 20 世纪 30 年代初, 在这些事件中都有明确的关于蓝藻水华或蓝藻种类或蓝藻毒素的科学记载, 主要的暴露途径包括饮水、饮水+水产品、娱乐/接触水和血透析等四大类, 其中以巴西血透析水 MC 污染导致的急性伤害后果最为惨烈, 而中国南方饮用水 MC 污染导致的低剂量 MC 长期暴露也可能是这些区域原发性肝癌高发的重要诱因. 引起这些健康事件的蓝藻涉及多个属, 但以微囊藻最为常见. 由蓝藻引发的人类急性中毒症状也是多种多样, 以肠胃炎最为常见, 其次是肝损伤和呕吐等症状. 而巴西血透析病人表现出的视力模糊、恶心、呕吐和肝损伤可能是人类遭受致死 MC 剂量暴露的主要病征.

7 结语

综上所述, 蓝藻毒素与人类健康最重要的历史事件包括: 1)1990 年, 科学家首次发现, MC 进入肝细胞后, 能强烈地抑制蛋白磷酸酶(PP1、PP2A)的活性, 这是 MC 致毒的最重要的分子基础^[52]; 2)1996 年, 在巴西发生了肾透析用水被 MC(-LR、-YR 和-AR)污染导致 52 人死亡的严重事件^[11,35]; 3)中国南方原发性肝癌的高发病率被认为与饮水中的 MC 污染有关^[28,32]; 4)1998 年, 世界卫生组织提出了饮用水中 MC-LR 含量的临时指导值为 1 μ g/L^[10]; 5)Chen 等^[41]从巢湖的专业渔民血液中检测出 MCs, 并发现长期的低剂量慢性暴露引起了一定程度的肝损伤.

回顾历史上在淡水水体中发生的与蓝藻水华和毒素相关的人类健康事件不难看出, 微囊藻毒素对人类健康的影响证据确凿, 不容忽视, 尤其是在富营养化越演越烈、蓝藻水华肆虐的今天^[53-54]. 虽然肝

脏被认为是 MC 的重要靶器官, 但是近期的研究表明, MC 也能在动物性腺大量积累并可从母体传递到后代^[13,15,19], 因此 MC 对哺乳动物的生殖毒性不容忽视^[13]. 最近 MC 对哺乳动物的急性生殖毒性效应被证实^[55-58], 一般来说, 动物的生殖期是对外源毒物最敏感的时期, 因此未来进行 MC 对人类生殖影响的流行病学研究将具有极为重要的价值. 此外, Qiu 等^[59]还首次证实了 MC 对哺乳动物心脏毒性的存在, 并认为这可能是 1996 年巴西雪透析事件中病人大量死亡的重要原因之一. 在迄今为止的 MC 对哺乳动物的毒性实验研究中, 几乎都是一些较高或很高剂量的急性毒性实验(主要通过静脉注射或腹腔注射), 这说明像巴西血透析致死事件这样的急性中毒事件很有价值, 但蓝藻更普遍的是通过饮用水(一些国家如中国

表 4 淡水水体中与蓝藻水华和毒素有关的人类健康事件
Tab.4 Exposure routes and human health incidents associated with
or attributed to cyanobacterial blooms and toxins in freshwaters

暴露途径	年	地点	病例	水源中的蓝藻	蓝藻毒素	健康后果
饮水	1931	美国 Ohio 河 ^[21]	人群	蓝藻水华	未知	GI
	1960s	津巴布韦的一水库 ^[23]	儿童	微囊藻	未知	GI
	1975	美国 Sewickley 水库 ^[42-43]	大约 5000	裂须藻 <i>Schizothrix</i> , 织线藻 <i>Plectonema</i> , 席藻 <i>Phormidium</i> , 鞘丝藻 <i>Lyngbya</i>	未知	GI
	1979	澳大利亚 Solomon 水库 ^[44-45]	149	拟柱胞藻 <i>Cylindrospermopsis</i>	拟柱胞藻毒素	GI, KD, LD, ID
	1981	澳大利亚 Malpas 水库 ^[25]	来自 25000 人群的样本	微囊藻 <i>Microcystis</i>	MCs	LD
	1972-1990	中国东南部县镇 ^[26-27]	暴露人群每 10 万人的死亡数	微囊藻 <i>Microcystis</i>	MCs	PLC
	1988	巴西 Itaparica 水库 ^[46]	2000 个病人中死亡 88 人	鱼腥藻 <i>Anabaena</i> , 微囊藻 <i>Microcystis</i>	未知	GI
	2005	巢湖 ^[16,41]	35 个渔民	微囊藻 <i>Microcystis</i> , 鱼腥藻 <i>Anabaena</i>	MC-RR, -LR, -YR	LD
	水产品娱乐/接触水	1989 ^[47]	8	微囊藻 <i>Microcystis</i>	MCs	GI, ST, BM, AP, F, V
			2	微囊藻 <i>Microcystis</i>	MCs	GI, ST, BM, AP, F, V, PC
			777	微囊藻 <i>Microcystis</i> , 鱼腥藻 <i>Anabaena</i> , 束丝藻 <i>Aphanizomenon</i> , 节球藻 <i>Nodularia</i>	Hepatotoxins	GI, FLS, BM, F, EE
血透析	1974	英国 Hollingworth 湖*	11	颤藻 <i>Oscillatoria</i>	MCs	R, F
	1974	美国华盛顿 (透析诊所) ^[49]	23	出现	LPS	F, MY, C, V
	1996	巴西 Tabocas 水库和 Caruar 透析中心 ^[50-52]	117 名患者中超过 50 人死亡	出现	MCs	VID, N, V, LD

^aGI-肠胃炎, LD-肝损伤, KD-肾损伤, ID-肠损伤, PLC-原发性肝癌, ST-喉痛, BM-口腔起泡, F-发烧, EE-眼睛和耳朵刺激, FLS-类似于流感的症状, R-皮症, MY-肌痛, C-发寒, V-呕吐, PH-有疼痛的肝肿大, VID-视力模糊; N-恶心, AP-腹痛, PC-肺脏实变^[5]; *-未发表资料.

还通过被 MC 污染的水产品)的低剂量长期暴露, 因此, 通过饮水或食物的慢性 MC 染毒实验对评估 MC 对哺乳动物的各种慢性毒性效应至关重要, 虽然这使研究成本、时间及风险都大大增加, 但这可以避免因致死、半致死剂量下的多器官衰竭出现的并发效应导致的一些错误的推论。

8 参考文献

- [1] 谢 平. 论蓝藻水华的发生机制——从生物进化、生物地球化学和生态学视点. 北京: 科学出版社, 2008.
- [2] Codd GA, Morrison LF, Metcalf JS. Cyanobacterial toxins: risk management for health protection. *Toxicol Appl Pharm*, 2005, **203**: 264-272.
- [3] Paerl HW, Fulton RS III, Moisander PH *et al*. Harmful freshwater algal blooms, with an emphasis on cyanobacteria. *Sci World J*, 2001, **1**: 76-113.
- [4] Sivonen K, Jones G. Cyanobacterial toxins. Chapter 3. In: Chorus I, Bartram J eds. Toxic cyanobacteria in water, a guide to their public health consequences, monitoring and management. London and New York: E & FN Spon, 1999: 41-111.
- [5] Codd GA. Cyanobacterial toxins, the perception of water quality, and the prioritization of eutrophication control. *Ecol Eng*, 2000, **16**: 51-60.
- [6] Carmichael WW. Health effects of toxin-producing cyanobacteria: “the CyanoHABs”. *Human Ecol Risk Assess*, 2001, **7**: 1393-1407.
- [7] Carmichael WW. The toxins of cyanobacteria. *Scientific American*, 1994, **270**: 78-86.
- [8] Kuiper-Goodman T, Falconer I, Fitzgerald J. Human health aspects. Chapter 4. In: Chorus I, Bartram J eds. Toxic cyanobacteria in water, a guide to their public health consequences, monitoring and management. London and New York: E & FN Spon, 1999: 113-153.
- [9] Dawson RM. The toxicology of microcystins. *Toxicon*, 1998, **36**: 953-962.
- [10] WHO. Guidelines for Drinking-water Quality, Second edition, Volume 2, Health Criteria and Other Supporting Information. World Health Organization, Geneva, 1998.
- [11] Carmichael WW, Azevedo SMFO, An JS *et al*. Human fatalities from cyanobacteria: chemical and biological evidence for cyanotoxins. *Environ Health Perspect*, 2001, **109**: 663-68.
- [12] Chorus I, Bartram J. Toxic cyanobacteria in water, a guide to their public health consequences, monitoring and management. London and New York: E & FN Spon, 1999.
- [13] Chen J, Xie P. Tissue distributions and seasonal dynamics of the hepatotoxic microcystins -LR and -RR in two freshwater shrimps, *Palaemon modestus* and *Macrobrachium nipponensis*, from a large shallow, eutrophic lake of the subtropical China. *Toxicon*, 2005, **45**: 615-625.
- [14] Chen J, Xie P. Seasonal dynamics of the hepatotoxic microcystins in various organs of four freshwater bivalves from the large eutrophic Lake Taihu of the subtropical China and the risk to human consumption. *Environ Toxicol*, 2005, **20**: 572-584.
- [15] Chen J, Xie P, Guo LG *et al*. Tissue distributions and seasonal dynamics of the hepatotoxic microcystins -LR and -RR in a freshwater snail (*Bellamya aeruginosa*) from a large shallow, eutrophic lake of the subtropical China. *Environ Pollut*, 2005, **134**: 423-430.
- [16] Chen J, Zhang DW, Xie P *et al*. Simultaneous determination of microcystin contaminations in various vertebrates (fish, turtle, duck and water bird) from a large eutrophic Chinese lake, Lake Taihu, with toxic *Microcystis* blooms. *Sci Total Environ*, 2009, **407**: 3317-3322.
- [17] Xie LQ, Xie P, Guo LG *et al*. Organ distribution and bioaccumulation of microcystins in freshwater fish at different trophic levels from the eutrophic Lake Chaohu, China. *Environ Toxicol*, 2005, **20**: 293-300.
- [18] Zhang DW, Xie P, Liu YQ *et al*. Bioaccumulation of the hepatotoxic microcystins in various organs of a freshwater snail from a subtropical Chinese lake, Taihu Lake with dense toxic *Microcystis* blooms. *Environ Toxicol Chem*, 2007, **26**: 171-176.
- [19] Zhang D, Xie P, Liu Y *et al*. Spatial and temporal variations of microcystins in hepatopancreas of a freshwater snail from Lake Taihu. *Ecotoxicol Environ Safety*, 2009, **72**: 466-472.

- [20] 谢 平. 水生动物体内的微囊藻毒素及其对人类健康的潜在威胁. 北京: 科学出版社, 2003.
- [21] Tisdale E. Epidemic of intestinal disorders in Charleston, W. Va., occurring simultaneously with unprecedented water supply conditions. *Am J Public Health*, 1931, **21**: 198-200.
- [22] Carmichael WW, Falconer IR. Diseases related to freshwater blue-green algal toxins, and control measures. In: Falconer IR ed. *Algal toxins in seafood and drinking water*. London: Academic Press, 1993: 187-209.
- [23] Zilberg B. Gastroenteritis in Salisbury. European children – a five-year study. *Cent Afr J Med*, 1966, **12**: 164-168.
- [24] Botes DP, Wessels PL, Kruger H *et al*. Structural studies on cyanoginosins-LR, -YR, -YA, and -YM, peptide toxins of *Microcystis aeruginosa*. *J Chem Society Perkin Trans*, 1985, **1**: 2747-2748.
- [25] Falconer IR, Beresford AM, Runnegar MTC. Evidence of liver damage by toxin from a bloom of the blue-green alga, *Microcystis aeruginosa*. *Med J Aust*, 1983, **1**: 511-514.
- [26] Yu SZ. Drinking water and primary liver cancer. In: Tang ZY, Wu MC, Xia SS eds. *Primary Liver Cancer*. New York: China Academic Publishers, 1989: 30-37.
- [27] Yu SJ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*, 1995, **10**: 674-682.
- [28] Ueno Y, Nagata S, Tsutsumi T *et al*. Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic area of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay. *Carcinogenesis*, 1996, **17**: 1317-1321.
- [29] 陈 刚, 俞顺章, 卫国荣等. 肝癌高发区不同饮用水类型中微囊藻毒素含量调查. 中国预防医学杂志, 1996, **30**: 6-9.
- [30] 周学富, 董传辉, 俞顺章. 泰安地区肝癌高发因素研究. 现代预防医学, 1999, **26**: 350-351.
- [31] 穆丽娜, 俞顺章, 赵金扣等. 微囊藻毒素对小学生健康影响的流行病学研究. 中国公共卫生, 2001, **17**: 799-801.
- [32] 俞顺章, 赵 宁, 资晓林等. 饮水中微囊藻毒素与我国原发性肝癌关系的研究. 中国肿瘤杂志, 2001, **23**: 96-99.
- [33] 孙昌盛, 陈 华, 薛常锦等. 同安水环境藻类与藻类毒素分布调查. 中国公共卫生, 2000, **16**: 147-148.
- [34] 陆卫根, 林文尧. 海口市 1969-1999 年原发性肝癌死亡率趋势及高发因素的探讨. 交通医学, 2001, **15**: 469-470.
- [35] Azevedo SMFO, Carmichael WW, Jochimsen EM *et al*. Human intoxication by microcystins during renal dialysis treatment in Caruaru-Brazil. *Toxicology*, 2002, **181/182**: 441-446.
- [36] Hilborn ED, Carmichael WW, Yuan M *et al*. A simple colorimetric method to detect biological evidence of human exposure to microcystins. *Toxicon*, 2005, **46**: 218-221.
- [37] Falconer I. Tumor promotion and liver injury caused by oral consumption of cyanobacteria. *Environ Toxicol Water Qual*, 1991, **6**: 177-184.
- [38] Kotak BG, Kenefick SL, Fritz DL *et al*. Occurrence and toxicological evaluation of cyanobacterial toxins in Alberta lakes and farm dugouts. *Water Res*, 1993, **27**: 495-506.
- [39] Yoshida T, Makita Y, Nagata S *et al*. Acute oral toxicity of microcystin-LR, a cyanobacterial hepatotoxin, in mice. *Nat Toxins*, 1997, **5**: 91-95.
- [40] Robinson NA, Matson CF, Miura GA *et al*. Toxicokinetics of [3H]microcystin-LR in mice. *Fedn. Am. Soc. Expl. Biol.* **4**, #2823, 1990: A753.
- [41] Chen J, Xie P, Li L *et al*. First identification of the hepatotoxic microcystins in the serum of a chronically exposed human population together with indication of hepatocellular damage. *Toxicol Sci*, 2009, **108**: 81-89.
- [42] Lippy EC, Erbb J. Gastrointestinal illness at Sewickley, PA. *J Am Water Works Assoc*, 1976, **68**: 606-610.
- [43] Sykora JL, Keleti G. Cyanobacteria and endotoxins in drinking water supplies. In: Carmichael WW ed. *The Water Environment. Algal Toxins and Health*. New York: Plenum Press, 1981: 285-302.
- [44] Byth S. Palm Island mystery disease. *Med J Aust*, 1980, **2**: 40-42.
- [45] Griffiths DJ, Saker ML, Hawkins PR. Cyanobacteria in a small tropical reservoir. *Water J Aust Water Wastewater Assoc*, 1998, **25**: 14-19.
- [46] Teixeira MGLC, Costa MCN, Carvalho VLP *et al*. Gastroenteritis epidemic in the area of the Itaparica Dam, Bahia, Brazil. *Bulletin PAHO*, 1993, **27**: 244-253.

- [47] Turner PC, Gammie AJ, Hollinrake K *et al.* Pneumonia associated with cyanobacteria. *Br Med J*, 1990, **300**: 1440-1441.
- [48] Pilotto LS, Douglas RM, Burch MD *et al.* Health effects of recreational exposure to cyanobacteria (blue-green algae) during recreational water-related activities. *Aus New Zealand J Public Health*, 1997, **21**: 562-566.
- [49] Hindman SH, Favero M, Carson LA *et al.* Pyrogenic reaction during haemodialysis caused by extramural endotoxin. *Lancet*, 1975, **2**: 731-732.
- [50] Barreto V, Lira V, Figueiredo J *et al.* Caruaru syndrome – a previously underscribed form of acute toxic liver-disease in humans caused by microcystin-LR with a high lethality rate. *Hepatology*, 1996, **24**: 244.
- [51] Jochimsen EM, Carmichael WW, An JS *et al.* Liver failure and death after exposure to microcystins at a haemodialysis center in Brazil. *New Engl J Med*, 1998, **338**: 873-878.
- [51] Pouria S, Andrade A, Barbosa J *et al.* Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brazil. *Lancet*, 1998, **352**: 21-26.
- [52] Yoshizawa S, Matsushima R, Watanabe MF *et al.* Inhibition of protein phosphatases by microcystins and nodularin associated with hepatotoxicity. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1990, **116**: 609-614.
- [53] 谢 平. 太湖蓝藻水华的历史发展与水华灾害. 北京: 科学出版社, 2008.
- [54] 谢 平. 翻阅巢湖的历史——蓝藻、富营养化和地质演化. 北京: 科学出版社, 2009.
- [55] Ding XS, Li XY, Duan HY *et al.* Toxic effects of *Microcystis* cell extracts on the reproductive system of male mice. *Toxicon*, 2006, **48**: 973-979.
- [56] Li H, Xie P, Li G *et al.* In vivo study on the effects of microcystins extracts on the expression profiles of proto-oncogenes (c-fos, c-jun and c-myc) in liver, kidney and testis of male Wistar rats injected i.v. with toxins. *Toxicon*, 2009, **53**: 169-175.
- [57] Xiong Q, Xie P, Li HY *et al.* Involvement of Fas/FasL system in apoptotic signaling in testicular germ cells of male Wistar rats injected i.v. with microcystins. *Toxicon*, 2009, **54**: 1-7.
- [58] Liu Y, Xie P, Qiu T *et al.* Microcystin extracts induce ultrastructural damage and biochemical disturbance in male rabbit testis. *Environ Toxicol*, 2009 (in press).
- [59] Qiu T, Xie P, Liu Y *et al.* The profound effects of microcystin on cardiac antioxidant enzymes, mitochondrial function and cardiac toxicity in rat. *Toxicology*, 2009, **257**: 86-94.