



评述

微囊藻毒素的人群暴露健康危害与防控研究

马子雅^{1,2†}, 严长安^{3,4†}, 李立新¹, 唐誉茜¹, 李靖娅¹, 常学秀⁵, 向萍^{1,2*}

1. 云南省高原湿地保护修复与生态服务重点实验室, 昆明 650224

2. 西南林业大学国家高原湿地中心, 环境修复与健康研究院, 昆明 650224

3. 云南省生态环境科学研究院, 昆明 650034

4. 云南省高原湖泊流域污染过程与管理重点实验室, 昆明 650034

5. 昆明学院农学与生命科学学院/高原湖泊生态与环境健康云南省高校协同创新中心, 昆明 650214

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: ping_xiang@126.com

收稿日期: 2024-08-24; 接受日期: 2024-11-07; 网络版发表日期: 2024-11-20

国家自然科学基金(批准号: 42367064)、云南省兴滇英才计划青年人才项目(批准号: YNQR-QNRC-2018-049)、云南省中青年学术和技术带头人后备人才项目(批准号: 202105AC160015)和云南省基础研究专项-面上项目(批准号: 202401AT070308)资助

摘要 富营养化水体中水华蓝藻释放的微囊藻毒素(microcystins, MCs)对全球淡水生态系统和人类健康造成了严重危害, 已成为全球公共卫生领域的研究热点和前沿课题. 本文综述了MCs的污染现状和对人体的不同暴露途径、毒性效应机制等, 并在多维度视角下探讨了MCs的健康风险阻控途径. 具体内容包括: MCs主要通过饮用受污染的水、食用受污染的食物、皮肤接触和呼吸道摄入等方式暴露于人体, 且高温烹煮并不能降低MCs浓度; 由MCs引起的皮肤毒性、肝毒性、生殖毒性、肾脏毒性和神经毒性等会对人体健康产生较大的影响; 提出应从源头、传播途径和降低人体毒性效应等方面进行MCs的健康风险阻控, 其中大蒜素和辅酶Q10等物质已被证明可有效预防MCs引发的健康危害. 最后, 本文提出了MCs对人类其他潜在暴露途径的健康风险和未来可能的一些研究方向, 以期为准评估MCs对人体的毒性以及健康风险防控提供科学依据.

关键词 微囊藻毒素, 暴露途径, 毒性效应, 健康风险, 防控措施

蓝藻水华的频繁暴发是地表水体营养水平增加的直接后果之一, 正成为全球淡水生态系统及人群健康的重大威胁. 湖泊、河流和水库是全世界灌溉和饮用水的主要来源, 而富营养化导致水体缺氧、水质降低并产生有害藻华. 这些有害藻华产生的微囊藻毒素(microcystins, MCs)是水体中最为常见的蓝藻毒素, 在全球范围内广泛存在, 其疏水性和极性有助于在水中的高持久性. 天然水体中最常检测到的MCs是微囊

藻毒素-LR(microcystin-LR, MC-LR)、微囊藻毒素-RR(microcystin-RR, MC-RR)和微囊藻毒素-YR(microcystin-YR, MC-YR)(L、R和Y分别表示化学结构中可氨基酸的亮氨酸、精氨酸和酪氨酸), 其中MC-LR毒性最强^[1]. 极高的稳定性和水溶性使MCs成为市政水处理厂中的难题, 目前饮用水中MCs的去除主要通过微生物降解、吸附和氧化等途径实现. 然而, 缓慢的吸附速度阻碍了它们在常规低水力停留时间系统中的

引用格式: 马子雅, 严长安, 李立新, 等. 微囊藻毒素的人群暴露健康危害与防控研究. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 113–130

Ma Z Y, Yan C A, Li L X, et al. The adverse effects and mitigation strategies of microcystin exposure in humans: a critical review (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 113–130, doi: 10.1360/SSV-2024-0235

处理效果. 由于对人体的毒性, MCs已经被多个国家列入到地表水中的限值标准中. 世界卫生组织(WHO)将饮用水中MC-LR的临时指导值设定为 $1.0 \mu\text{g L}^{-1}$ ^[2], 而富营养化水体中MC-LR的浓度通常超过临时指南, 平均值为 $1\sim 80 \mu\text{g L}^{-1}$ ^[3,4], 在极端情况下可高达 2.2 mg L^{-1} , 甚至 8 mg L^{-1} ^[5,6].

目前人类健康正受到持续低浓度MCs暴露的影响, 接触途径主要包括饮用受污染的水、食用受污染的食物、皮肤接触、呼吸道吸入等, 这些类型的接触通常交织在一起. 其中, 饮用被MCs污染的水和食用被污染的食物是最常见的暴露途径, 受污染的农业用水已对160多种陆地粮食作物产生了重大影响^[7]. 目前已发现MCs的富集会对植物的组织结构、细胞骨架和膜完整性等能力产生负面影响, 且改变作物的营养质量、抑制植物生长降低作物产量^[8]. MCs也在水生生物体内富集, 并随着食物网营养级的提高而传递到更高的营养级, 这将对浮游植物、浮游动物、鱼类甚至人类产生多种健康风险. 因此, 有必要进一步探讨MCs的迁移和传播, 降低人类可能接触的MCs浓度.

对于MCs毒性的研究, 目前已知最为严重的是其肝毒性, 但MCs还会引起一系列其他的生物毒性效应, 如皮肤毒性、生殖毒性、肾脏毒性及神经毒性. 在中国, 饮用水源中的淡水微囊藻毒素被确定为中国原发性肝癌的潜在危险因素之一^[9]. 同样, 在塞尔维亚中部, 也怀疑癌症发病率与长期暴露于饮用水源中的蓝藻毒素之间存在联系^[10]. 针对该问题, 我们应弄清不同因素的控制机制, 探明主控因子, 为针对性调控潜在健康风险提供更为有效的策略. 鉴于此, 本文通过查阅国内外文献资料, 总结MCs的污染现状, 系统分析MCs对人体的不同暴露途径, 解释MCs引发的健康风险及其毒性效应, 探讨阻控MCs对人体健康危害的方法, 在此基础上提出了一些未来研究的方向, 以期为准评估MCs人体健康风险和毒性效应的有效调控提供重要参考依据.

1 微囊藻毒素的污染现状

气候变化引起湖泊营养负荷的增加和蓝藻水华的频繁发生是目前水生生态系统面临的主要问题^[11]. 蓝藻的过量生长破坏生态平衡, 许多藻类属, 如微囊藻、鱼腥藻和浮游植物等产生大量的次生代谢物——

微囊藻毒素(MCs)^[12]. MCs是环境中最常见的蓝藻毒素, 其理化性质稳定, 易溶于水、甲醇或丙酮, 不挥发, 耐酸碱, 且耐高温, 持续加热煮沸仍无法将其降解; MCs在水环境中主要有4种存在状态: 赋存于藻细胞内、溶解于水体中、富集于生物体内以及结合于沉积物或悬浮物上^[13]. 在自然水体中溶解态MCs检出量极低, 大部分MCs存在于胞内, 仅在藻细胞裂解时才释放到水体中, 极容易降解. 在去离子水中可保持稳定状态长达27 d; 在自然环境下, 7 d内即发生初级降解^[14]. 国内外研究表明, 传统饮用水处理(如混凝、絮凝和过滤)可以有效地去除蓝藻细胞和藻细胞中的蓝藻毒素, 但对胞外毒素还需进一步处理.

光降解、高级氧化降解和生物降解等是控制水环境中MCs累积的主要方式. 此外, 稀释、吸附和生物富集等因素也会在不同程度上影响水体中MCs的浓度^[15]. 然而, 这些工艺在有效性方面都存在局限性, 如直接光解的光穿透有限和沉积物吸附弱. Tsuji等人^[16]首次探究了MCs的光稳定性, 发现MCs在纯水中被自然光照射时降解速度极慢, 但添加色素后降解速率显著提高. Welker和Steinberg^[17]发现, MCs在自然光下的光降解半衰期约为90~120 d, 而在光敏剂如水体腐殖质的催化下, 初始浓度为 $10 \mu\text{g L}^{-1}$ 的MCs溶液在日光照射下半衰期缩短至仅10.5 h. 在高级氧化技术(AOT)中, 二氧化钛(TiO_2)被证明在紫外线和可见光下, 其纳米颗粒对MCs的降解效率受pH的影响^[18]. 一般来说, 天然环境水体中的MCs在微生物的作用下逐渐降解是其主要归趋途径, 但当水体中含有高浓度的MCs时, 微生物的降解效率将受到限制. 此外, 当多个菌落在自然环境中共存时, 会发生生物相互作用, 影响MCs的降解效率, 这很可能是由于其他共存细菌的酸性代谢产物通过降低pH阻碍MCs降解^[19].

环境水体中的MCs虽由于各个途径极易被降解, 但其任会因降解的局限性而在水中累积导致其含量升高, 进而在生物、植物体内的积累和代谢, 也是其非常重要的环境归趋途径之一, 但也因此产生环境健康风险. 在中国, 湖泊和水库是最广泛的集中式饮用水水源, 特别是在东部发达地区为51.0%的人口提供服务^[20]. 因此, 了解湖泊和水库中MCs的污染风险对于保护人民生命健康至关重要.

巢湖是饮用水、洗涤和灌溉的重要水源, 而在距中国巢湖西海岸数百米的地下水井中MCs浓度高达

1.07 $\mu\text{g L}^{-1}$ ^[21], 沙特阿拉伯的一项研究显示, 地下水中的MCs水平超过了WHO的指导值1.0 $\mu\text{g L}^{-1}$ ^[22], 而使用受污染的地下水进行农业灌溉会导致MCs在作物中富集. 其在生菜中的积累量可高达2480 $\mu\text{g kg}^{-1}$, 主要集中在叶片组织中^[23]; 在太湖地区采集的44份大米样品中有21份检测出MC-LR的残留, 其残留浓度为0.04~3.19 $\mu\text{g kg}^{-1}$ ^[24]. 对谷类和叶类蔬菜的对比结果显示, 用MCs污染的水体浇灌后的水稻MCs含量很低, 而生菜(叶类蔬菜)MCs含量很高, 表明相对生菜、菠菜等叶类蔬菜, 谷类作物的食用风险较低. 值得注意的是, 芹菜中富集的MCs浓度最高, 表明它倾向于富集MCs存在较高的食品安全隐患^[25]. 水生生物体内同样也富集了大量MCs, 在越南Dau Tieng湖中的蓝蜆属(*Ensidens* sp.)富集的MCs含量高达(1.5±0.2) $\mu\text{g g}^{-1}$ DW^[26], 秀丽白虾(*Palaemon modestus*)肝胰腺内的MCs含量高达4.3 $\mu\text{g g}^{-1}$ DW^[27], 蓝蟹(*Callinectes sapidus*)肝胰腺的MCs含量可达820 $\mu\text{g kg}^{-1}$ WW^[28]; 墨西哥Zumpango湖中检测到鱼体组织中的MCs的最高含量为102 $\mu\text{g kg}^{-1}$ WW^[29], 表明世界范围内的水生生物正在遭受MCs污染的环境风险. 目前为止, 蟹类可食用肌肉中检测到的MCs含量普遍高于鱼虾类, 因此在食用量和食用方法上应更谨慎.

蓝藻水华暴发引起了人们的广泛关注. Wei等人^[30]首次通过meta分析全面揭示了中国湖泊和水库中MCs的分布、趋势和风险. 结果表明, MCs污染分布于中国15个省份的水域, 59个湖泊MCs检出率为100%, 37个水库检出率为84%. 湖泊中, 滇池(23.06 $\mu\text{g L}^{-1}$)和太湖(1.00 $\mu\text{g L}^{-1}$)的平均总MCs(TMC)和溶解MCs(DMC)浓度最高. 湖泊中的TMC浓度显著高于水库($P<0.05$), 但两个水体之间的DMC浓度没有差异($P>0.05$). 中国湖泊和水库DMC生态风险总体处于低水平, 但多个海域出现TMC高度或中度生态风险. Zhao等人^[31]也通过meta分析发现15个非洲国家中, 有12个国家的MCs浓度比WHO指定的长期临时指南(1 $\mu\text{g L}^{-1}$)高出1.4~2803倍. 与其他地区相比, 南非共和国(平均2803 $\mu\text{g L}^{-1}$)和整个南部非洲(702 $\mu\text{g L}^{-1}$)的浓度相对较高. 水库(958 $\mu\text{g L}^{-1}$)和湖泊(159 $\mu\text{g L}^{-1}$)高于其他水系, 温带(1381 $\mu\text{g L}^{-1}$)高于干旱区(161 $\mu\text{g L}^{-1}$)和热带(4 $\mu\text{g L}^{-1}$). 根据优化风险商数(RQ_f)对56个非洲水体的微生物生态影响风险进行了评估, 共有14个水体为高风险水体(RQ_f≥1), 7个水体处于中等风险(1>

RQ_f≥0.1), 同时在非洲MCs生态风险高和中度的地区与人口密度高的地区之间发现了很强的重叠性. 非洲15个国家水域报告的总MCs浓度(平均257 $\mu\text{g L}^{-1}$, 范围0.1~2803 $\mu\text{g L}^{-1}$)远高于欧洲32个淡水生态系统(包括20个湖泊和12个水库)的报告浓度(平均14.8 $\mu\text{g L}^{-1}$, 范围0.0034~100 $\mu\text{g L}^{-1}$)^[32]. 其中, 美国北部、南部和温带平原生态区平均潜在产毒类群的生物量最高, MCs的平均浓度也最高^[33]. 在加拿大440多个湖泊中有30%检测到MCs且总浓度普遍较低, 主要集中在加拿大中部的草原和北方平原生态区内, 只有10%的湖泊超过WHO的饮用水指南^[34].

WHO和多个国家或地区的相关组织对重要水体中的MCs浓度制定了一系列的参考标准. WHO基于60 kg的成年人每天摄入2 L水的情况下, 指定终身饮用水中MC-LR的临时指南为1 $\mu\text{g L}^{-1}$, 短期饮用水中MC-LR的临时指南为12 $\mu\text{g L}^{-1}$, 休闲用水中MC-LR的临时指南为24 $\mu\text{g L}^{-1}$ ^[2]. 为了保证饮用水的健康, 我国于2022年发布的《生活饮用水卫生标准》(GB5749-2022)中规定了生活饮用水中MC-LR(藻类暴发时)的含量需小于0.001 mg L⁻¹^[35]. 美国环境保护署(EPA)将MCs阈值设置为8 $\mu\text{g L}^{-1}$, 作为保护人类在游泳或参加水上娱乐活动的休闲水域的水质标准^[36]. 印第安纳州和堪萨斯州采用分层系统, 将4 $\mu\text{g L}^{-1}$ 作为娱乐活动的阈值, 20 $\mu\text{g L}^{-1}$ 作为任何水接触的阈值. 伊利诺伊州的休闲指南值为10 $\mu\text{g L}^{-1}$, 略高于华盛顿州的6 $\mu\text{g L}^{-1}$ ^[37]. 加拿大健康组织规定饮用水中MCs的含量需要小于1.5 $\mu\text{g L}^{-1}$ ^[38].

2 微囊藻毒素的人体暴露途径

人类可能通过多种途径暴露于MCs, 包括摄入受污染的饮用水或在娱乐活动中意外吞下水、食用受污染的食物、皮肤接触和吸入气溶胶等(图1), 而这些类型的接触一般是交织在一起的^[39,40]. 因此, 有必要进一步探讨MCs的迁移和传播途径, 以便降低人类可能接触到的MCs浓度, 保护人类健康.

2.1 经口摄入

2.1.1 摄入受污染的水体

MCs可通过饮用水对人体健康造成一定的影响, 而在饮用水生成过程中, 水体中蓝藻细胞受到破坏将



图1 微囊藻毒素的来源

Figure 1 Sources of microcystins

会导致MCs增加, 进而加剧人体健康风险。据报道, 1996年巴西发生了肾透析用水被MCs污染, 导致126例患者出现亚急性肝毒性症状约60例患者死亡, 免疫分析表明患者的肝脏和血清中均存在高浓度的MCs^[41], 这是世界上首次关于MCs直接引起人群肝损伤并致死的报道。1990和2007年, 中国无锡太湖流域蓝藻密集暴发, 导致116家工厂停工, 300万居民被迫使用瓶装饮用水, 由此引发了公开的饮用水危机^[42]。2014年, 西部伊利湖水华产生的毒素主要由MCs组成, 导致加拿大和美国一侧的海滩关闭、饮用水断供, 托莱多市超过40万居民的饮用水供应无法被保障^[43]。因此, 饮用水源中MCs的存在对人类健康造成严重威胁。

2.1.2 摄入受污染的食物

捕食是MCs在消费者之间流动的一种方式, 其通过食物链进入人体是威胁人类健康的另一个重要途径。农作物及水生生物的生长发育受水体中MCs浓度的影响, 这将导致较高的健康风险。人体对水产品和陆

生产品的每日耐受摄入量(TDI)为 $0.04 \mu\text{g kg}^{-1} \text{d}^{-1}$ ^[44]。

MCs的各种输入途径可导致其在农作物中富集, 包括污染水灌溉、污染土壤栽培和施用蓝藻肥料, 食用受污染的农作物会引发健康风险。种植各种蔬菜的土壤中MCs的浓度首先与灌溉用水量有关, 中国广东省和云南省的农业用水配额表明, 叶菜类蔬菜的灌溉用水量是水果和根茎类蔬菜的1.2~3.3倍^[25], 所以种植叶菜的土壤比种植水果和根茎类蔬菜的土壤具有更高的MCs浓度。Bakr等人^[45]通过两种植物的可食用部分的消耗估计每日MCs摄入量(EDI)发现, 成熟植物中EDI值范围为 $3480\sim 3630 \text{ ng kg}^{-1} \text{d}^{-1}$, 比WHO检测限高87~90倍; 幼苗植物中MCs的EDI值为 $4167\sim 4356 \text{ ng kg}^{-1} \text{d}^{-1}$, 比WHO检测限高104~108倍。研究报告显示, 蔬菜中MC-LR、MC-RR和MC-YR浓度很高, 近60%的蔬菜在食用后构成中度至高度健康风险^[25]。另有报道中国巢湖地区的渔民每日可能摄入的MC-LR是 $2.2\sim 3.9 \mu\text{g}$ ^[46], 30名渔民血清记录的平均值为 $0.39 \mu\text{g L}^{-1}$, 略高于三峡库区普通民众($0.26 \mu\text{g L}^{-1}$)^[47]。

因此, MCs含量高的区域周边人群因长期暴露于受污染的环境和食用受污染的食物可能存在更高的MCs暴露风险。

食用受毒素污染的水产品对人体的健康风险大于食用农业植物^[44]。MCs在水生生物体内富集, 并随着食物网营养级的提高而传递到更高的营养水平, 这将对浮游植物、浮游动物、鱼类甚至人类产生健康风险。目前, 已发现MCs在鱼的肝脏、肠、肾、胆囊、鳃、肌肉和大脑等器官中积累, 富集量因物种和位置而异^[40]。对太湖和巢湖不同食性鱼类肠道MCs积累的研究表明, 食草性鱼类肠道MCs含量最高, 杂食性鱼类次之, 肉食性鱼类最低^[48,49]。在罗非鱼等杂食性鱼类中, 肝脏中MCs的平均积累含量为 $0.15 \mu\text{g g}^{-1}$, 而肌肉中MCs的平均积累含量仅为 $0.012 \mu\text{g g}^{-1}$ ^[50]。一旦MCs被肠壁吸收, 它们可以通过血液循环快速运输并扩散到各个器官或组织^[51]。肝胰腺和肾脏是高度血液灌流的器官, 这可能是MCs在其中高度积累的原因。许多国家水产品 and 陆生产品中MCs的浓度已超过每日耐受摄入量(WHO, $0.04 \mu\text{g kg}^{-1} \text{d}^{-1}$)^[44]。因此, 了解MCs在生物体内的富集和迁移机制, 对于研究MCs对人体的健康危害十分必要。

值得注意的是, 高温烹煮并不能降低MCs浓度。相关研究显示, MC-LR可在 300°C 高温下以稳定的形态存在, 煮沸后的鱼肉中含有的MCs浓度($0.18 \mu\text{g g}^{-1}$)比冻干状态下($0.057 \mu\text{g g}^{-1}$)高, 且可在煮沸鱼肉的水中检测到MCs^[52]。这表明煮熟的食物可能将胞内MCs释放增加介质中的MCs含量, 一旦摄入, 可在人体内生物富集, 从而增加对人类健康的潜在危害。尽管有测定水产品中MCs富集的标准方法, 但中国水产品中MCs的健康风险没有具体的监测和评估计划。因此, 仍需要进一步立法来降低水产品中MCs的健康风险。

2.2 皮肤接触

最常见的人类皮肤暴露于MCs主要通过发生在蓝藻水华的水体中进行娱乐活动, 包括主要接触活动(例如, 游泳、涉水、帆板和滑水等)和次级接触活动(例如, 划船或钓鱼等)。当含有MCs的水源进入家庭供水系统时, 洗澡、洗菜和洗手等卫生活动也均是皮肤接触MCs的重要途径, 且其浓度在高温季节最高, 这与大量水上娱乐活动的时间相吻合, 造成了一定的健康风险。虽然人体皮肤为机体提供了一个保护屏障, 但

化学物质、毒素和微生物等均可以渗透, 透皮药物便是通过皮肤向人体输送有效剂量化学物质最有力的依据。

完整的角质层是人类皮肤最具保护作用的特征之一。Nielsen等人^[53]发现, 在正常皮肤上渗透率较低的物质作用于轻微受损的皮肤会显著增加其吸收率, 导致与更深层的细胞接触。由于MCs的亲脂性使其可以缓慢穿透细胞膜, 比起老年人毒素更容易渗透年轻个体的皮肤, 因为老化皮肤的水分含量较低, 其减少了分子的经皮吸收^[54], 且儿童和年轻人更有可能在水中停留更长时间。例如, 在Giannuzzi和Steinberg^[55]的报告中, 一名19岁的男性偶然摄入受污染的水后患上了重病, 水中含有 $48.6 \mu\text{g L}^{-1}$ MCs, 而MCs在人体中观察到不良反应的效应水平为 $40 \mu\text{g kg}^{-1}$ 。这表明, 患者必须多途径接触定量的水才能看到报告中的严重症状, 因此MCs的皮肤渗透可能是导致其症状的原因之一。

基于在蓝藻水华暴露案例研究中描述的人类健康影响与毒理学皮肤暴露数据之间存在差异, 案例中描述的症状更为严重, 包括全身影响, 如疲劳、器官损伤、瘫痪, 甚至死亡。因此, 我们需要进一步研究藻类毒素的皮肤渗透能力, 并评估毒素混合物是否可能协同复合毒性对健康造成影响。这些数据将有助于为水环境管理部门提供依据, 以便准确迅速地评估有害藻华对人类健康的风险。

2.3 呼吸道吸入

MCs还通过形成气溶胶进入大气, 由于波浪作用(主要由风驱动)将空气带入水中形成气泡, 气泡破裂后将蓝藻细胞和胞外MCs喷射到大气中^[56]。Olson等人^[57]发现, 与其他MCs同源物相比, MC-LR的疏水性促进含MC-LR的水气溶胶化。Benson等人^[58]和Olson等人^[57]研究发现, 吸入毒素进入到血液中产生系统性的影响导致雾化的毒素比相同剂量口服摄入的毒性更大。

研究表明, 10%的微生物, 包括从海洋排放的藻类($0.5\sim 5 \mu\text{m}$), 在排放后4 d仍留在空气中, 它们可以行驶11000 km, 且室内环境中也检测到了空气中的藻类。吸入的藻类在动物及人体呼吸道中沉积, 进而引发健康危害^[59]。Facciponte等人^[60]对77名人员进行研究, 发现92%的人在上呼吸道中观察到藻类, 79%的人在中央气道中观察到藻类, 表明空气中的藻类在吸入后会滞

留在鼻孔和肺部,可能会导致过敏、鼻炎和呼吸道问题等^[61]。生活在美国被蓝藻污染的新罕布什尔州(New Hampshire)湖泊1 km范围内的人患肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)的风险是普通人群的2.3倍,而新罕布什尔州的马斯科马湖(Lake Mascoma)的居民患肌萎缩侧索硬化症的风险是普通人群的25倍^[62,63]。流行病学调查显示,污染水体周边肝癌和结肠癌发病率的增加与长期暴露于MCs有关^[64]。2015年1月,乌拉圭蒙得维的亚海滩水质环境监测发现,MCs水平在2.9~8.2 mg L⁻¹之间,远高于WHO关于娱乐用水中MCs含量的指南,即2~20 µg L⁻¹。一名20个月大的女孩在海滩娱乐几个小时内出现胃肠道症状(腹泻和呕吐),最终发展为肝衰竭需进行肝移植^[65]。

近几十年来,富营养化水生生态系统中的藻华在多样性、频率、规模和地理范围方面都有所增加,这意味着空气中藻类的来源更加丰富,可能会增加空气中藻类的繁殖以及毒素产生的可能性从而增加接触风险,人类将面临越来越大的健康风险。

3 MCs引起的健康风险和毒性效应

3.1 皮肤毒性

皮肤是抵御外部环境的屏障,通常认为人体皮肤阻止毒素进入血液循环。Kozdęba等人^[66]对人角质形成细胞暴露于MCs展开研究发现,短期暴露于MC-LR不会影响人皮肤角质形成细胞的增殖,长期暴露会显著影响人皮肤角质形成细胞的数量,但不影响DNA合成。MC-LR给药后,与对照组相比,在1 µmol L⁻¹MC-LR存在下培养的角质形成细胞在肌动蛋白细胞骨架组织方面没有表现出明显的差异。在10 µmol L⁻¹MC-LR存在下孵育24 h,导致细胞强烈收缩、F-肌动蛋白细胞骨架解聚并在细胞表面形成气泡。分化程度较高的细胞,毒素会更强地抑制其迁移活动;较小、分化程度较低的细胞对MC-LR更具抗性。其他研究使用粗蓝藻提取物进行皮肤贴片实验评估皮肤接触对人体的影响,发现5%~15%的个体具有显著的皮肤反应^[67,68]。根据有限的皮肤暴露研究,我们得知蓝藻毒素对皮肤的影响呈剂量依赖和时间依赖方式,会引起细胞数量下降及轻度至中度皮肤刺激,产生的不良症状包括发痒的皮疹、干草热样症状、胃肠道不适和过敏反应,以及更严重的症状,如头痛、发热和口腔起泡等^[69]。

水上娱乐活动中暴露于藻类毒素后出现的严重症状中儿童占大多数病例,通常遭受更严重的健康影响^[70],其表现出的症状远远超出皮肤表面刺激,与目前皮肤暴露研究形成鲜明对比。这些差异可能与尚未了解的藻类大量繁殖的其他生物机制有关,或者与毒理学研究中未调查的毒素混合物和接触途径的复合效应有关。然而,皮肤接触时无论是皮肤细胞还是黏膜在防止毒素渗透方面的有效性都没有得到深入的研究,因此还需要进一步地探讨以解释流行病学数据,从而制定适当的安全指南。

3.2 肝毒性

MCs的毒性作用具有显著的器官选择性,肝脏是最显著的靶器官之一^[71]。MCs在不同剂量和暴露时间下会对肝脏造成不同程度的损害。急性暴露于MCs可导致人类或动物的肝肿大、出血甚至死亡,长期暴露可导致慢性肝损伤和炎症并诱导肝细胞癌^[72]。MC-LR已在2010年被国际癌症研究机构(IARC)归类为可能的人类致癌物(2B组)^[73]。

肝脏含有最多的有机阴离子转运多肽(OATPs),是MCs进入人体的主要靶器官。同时,MCs也可以通过胆汁酸转运系统进入肝脏^[71]。许多研究表明,MC-LR可增加肝脏重量并导致显著的组织病理学变化,包括肝实质结构损伤、肝细胞肿胀、空泡营养不良、细胞膜完整性丧失、坏死、脂肪变性和淋巴中心增生以及炎症反应^[74]。Palikova等人^[75]发现,喂食MC-LR的小鼠血清中游离MC-LR的含量低于肝脏中的含量,表明MC-LR主要蓄积在肝脏中。

澳大利亚的一项流行病学研究发现,水库中的铜绿微囊藻导致食用人群血浆中肝酶水平升高,如丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、γ-谷氨酰转移酶(γ-glutamyltransferase, GGT)^[76],而肝酶升高在肝损伤中具有重要影响。长期暴露于环境浓度的MCs可引起慢性肝损伤,其原因是体内MCs的过度积累可能引起这些血清酶的活性变化。如Chen等人^[77]调查了巢湖附近渔民的肝损伤情况,发现血清MCs浓度与ALT、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)浓度呈正相关(图2)。2016年,Liu等人^[78]对中国西南地区两个镇的5493名成年人进行了一项基于社区的横断面调查,他们发

现MCs暴露显著增加了AST和ALT的平均水平, 表明MCs慢性暴露与肝损伤可能存在相关性, 这是自然环境中长期暴露于MCs对人类健康影响的直接证据。

在临床前模型中, 急性暴露于MCs导致小叶中心炎症、肝板破坏、细胞凋亡和坏死, 这与上述巴西透析患者通过污染透析液暴露于MCs的观察结果一致^[41,79]。但目前关于MCs引起人类急性中毒的研究仍较为有限, 其主要原因可能是MCs对人体的环境暴露浓度通常不足以达到急性中毒的阈值。因此, MCs在自然条件下对肝脏的损害主要表现为其慢性毒性, 而长期暴露于MCs会导致生物体肝癌病变, 因此迫切需要研究MCs的迁移途径, 以阻控MCs进入生物体内。

3.3 生殖毒性

过去几十年来, 动物和人类生育能力的下降可能与环境污染暴露有关, 这引起了全球的关注^[80]。研究表明, MCs在野生动物和人类中均具有多器官毒性, 其不仅在肝胰腺/肝脏中富集, 而且在性腺中富集, 这

表明生殖系统是MCs的第二大靶器官^[81]。MC-LR的生殖毒性机制主要通过抑制蛋白磷酸酶1/2A(PP1/2A)的活性和诱导氧化应激。抑制PP1/2A活性会引发某些蛋白的过度磷酸化, 激活多种信号通路, 从而引发炎症和血睾屏障破坏; 另外, MC-LR诱导的氧化应激通过线粒体和内质网途径引发细胞程序性死亡^[82]。MCs会损害性腺(如睾丸、卵巢和前列腺)的结构和功能, 降低精子质量, 并干扰性激素的平衡。

在雄性动物中, MCs对脊椎动物和无脊椎动物的睾丸具有毒性作用, 其可损伤睾丸组织和细胞器如线粒体和内质网^[83,84]。同时, MCs可以干扰生殖细胞凋亡、增殖和分化的过程, 以及引起睾丸中的炎症和性激素紊乱^[83]。将罗氏沼虾(*Macrobrachium rosenbergii*)暴露于MC-LR(0.5和5 $\mu\text{g L}^{-1}$)3周后, 发现睾丸重量和性腺指数(GSI)下降, 生殖细胞中的线粒体和细胞连接被破坏^[84]。Li等人^[85]探讨MC-LR对体内生殖系统和体外睾丸间质细胞(Leydig)的毒性作用。在体内实验中, 雄性大鼠用MC-LR以0、5、10或15 $\mu\text{g kg}^{-1} \text{d}^{-1}$ 的

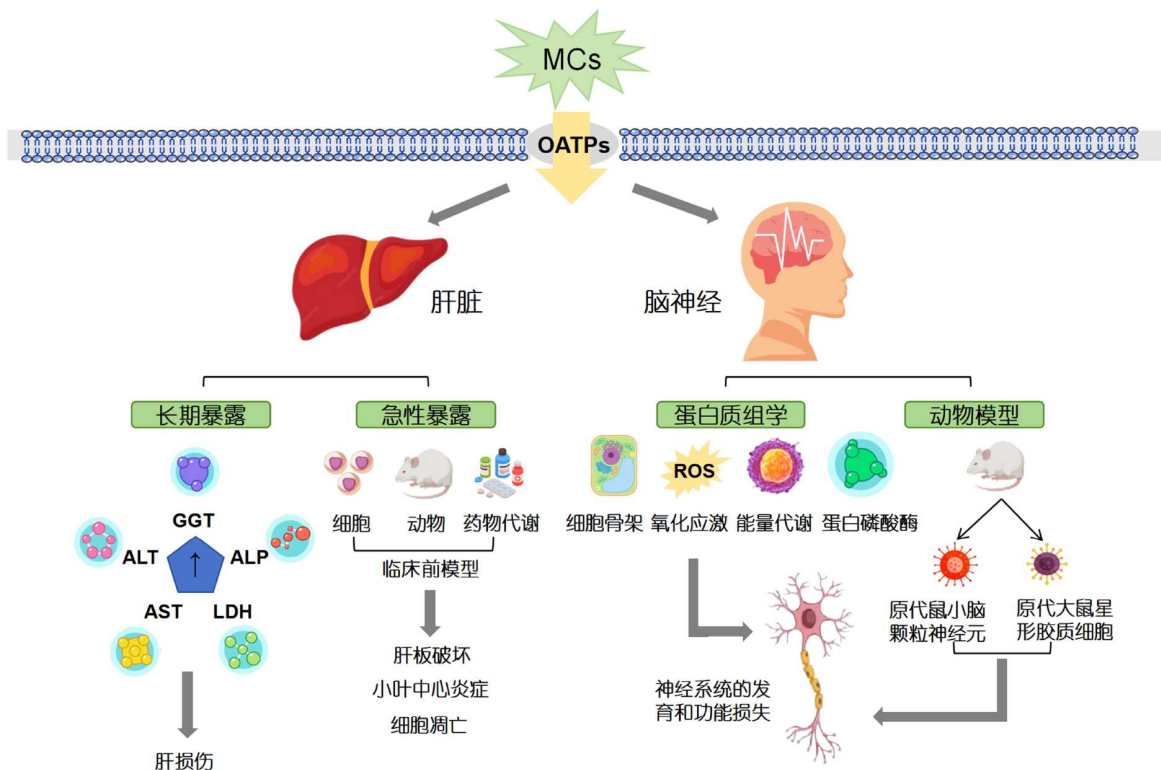


图2 微囊藻毒素诱导的肝毒性与神经毒性

Figure 2 Hepatotoxicity and neurotoxicity induced by microcystins

剂量给药28 d, $5 \mu\text{g kg}^{-1} \text{d}^{-1}$ 的MC-LR可导致精子活动率降低, 精子畸形率增加; $15 \mu\text{g kg}^{-1} \text{d}^{-1}$ 的MC-LR可导致睾丸重量和精子密度降低, 血清睾酮、促卵泡激素(FSH)和促黄体激素(LH)水平降低. 组织学检查显示曲细精管萎缩、阻塞. 在体外实验中, 将Leydig细胞分别培养在含有0、0.5、5、50或500 nmol L^{-1} MC-LR的培养基中, 发现50和500 nmol L^{-1} MC-LR显著降低了细胞活力和睾丸间质细胞睾酮的生成, 同时增加了ROS、凋亡DNA片段以及坏死细胞比例, 并增强了脂质过氧化作用, 最终导致生殖毒性(图3). 因此, MC-LR对雄性生殖能力有显著的毒性作用, 且毒性作用随暴露时间的延长而增强.

在雌性动物中, MC-LR通过破坏卵巢组织和干扰雌激素水平来降低生育能力(图3). 成年雌性斑马鱼在

暴露于不同浓度的MCs(1、5、20 $\mu\text{g L}^{-1}$)30天后, 出现了卵巢的病理损伤, 主要表现为细胞间隙扩大、卵泡细胞与卵母细胞分离以及实质组织空泡化. 此外, MCs还会导致卵子数量减少, 使受精卵提前孵化增加后代的畸形率^[86]. 长期暴露于环境水平的MCs会刺激卵泡闭锁减少发育中的卵泡, 并伴随着生殖腺指数(Gonadosomatic index, GSI)的降低, 最终导致生育力下降^[87]. 但这种损害似乎在一段时间内是可逆的, 这表明雌性具有很强的抵抗MCs毒性的能力.

目前, 男性因素不孕是近50%不孕夫妇的主要或促成原因^[88], 然而还没有关于MCs对男性生殖健康影响的流行病学研究. Pan等人^[89]在体外用MC-LR暴露正常人前列腺上皮(RWPE-1)细胞超过25周时, 增加了基质金属蛋白酶-2(MMP-2)、基质金属蛋白酶-9

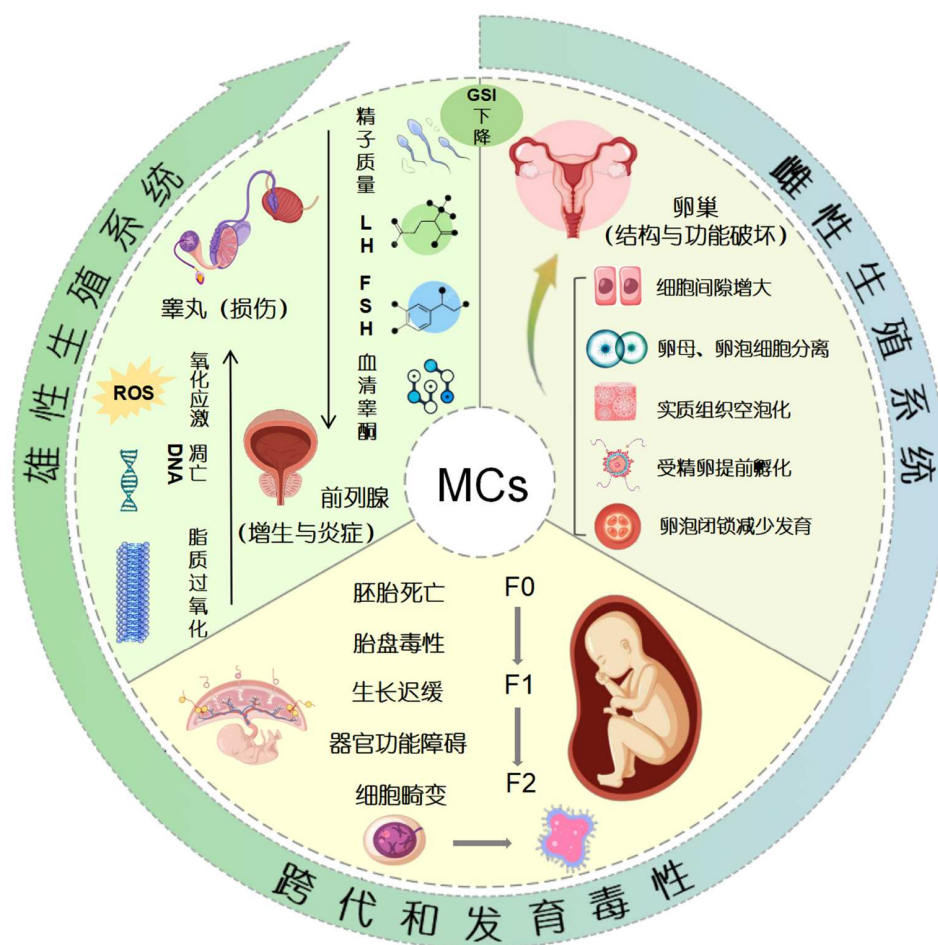


图3 微囊藻毒素诱导的生殖毒性

Figure 3 Reproductive toxicity induced by microcystins

(MMP-9)的分泌和集落形成,这是癌细胞的典型特征.证明MC-LR在人前列腺上皮细胞中诱导恶性表型,在体内MC-LR可能是前列腺癌的潜在肿瘤促进剂.随着暴露于MCs的研究越来越多,以及在人血清中检测出MCs^[77],急需对生殖影响进行人类流行病学研究,以了解其毒理学机制.

3.4 肾脏毒性

肾脏在人体代谢中起重要作用,也是MCs的另一个重要靶器官. MCs通过与肝脏相似的转运机制转运至肾小管细胞,导致肾脏损伤. Wang等人^[90]调查了Wistar大鼠在24 h内静脉注射 $80 \mu\text{g kg}^{-1}$ MC-LR期间各种组织中摄取的MCs分布.在该急性暴露模拟期间,分别在这些时间段(1、2、4、6、12和24 h)对各组织进行分析.在2和24 h,在肾脏中检测到MCs的峰值,整个大鼠体内MCs的最大含量为2.9%.在实验室中,小鼠腹腔内注射MCs显示氚标记的衍生物在肝脏中高度积累,也分布在肾脏^[91]. Xiong等人^[92]发现Wistar大鼠静脉注射 $80 \mu\text{g kg}^{-1}$ 的MC-LR,肾脏中抗氧化酶的转录丰度受到调节. Li等人^[93]还证实,注射微囊藻提取物的

Wistar大鼠肾脏中谷胱甘肽S-转移酶(GST)的mRNA表达受到抑制,表明氧化应激参与了MCs诱导的肾损伤.高浓度MCs在肾脏的蓄积促进肾膜结构的超微病理改变,影响激素的调节,导致肾功能不全^[94](图4).

其不仅在体内可引起病理损伤,在体外也可引起肾细胞损伤. Nobre等人^[95]研究发现,用 $1 \mu\text{g mL}^{-1}$ 的MC-LR灌注离体大鼠肾脏120 min后,尿流量和灌注压力显著增加,而肾小球滤过率和钠小管转运分数则显著降低.这表明,MCs可以通过抑制肾功能对离体肾脏造成损伤.有学者就MCs对人肾细胞的毒性进行了研究,发现低浓度的MCs可通过OATP途径翻译到人胚肾细胞(HEK 293)中,导致肾脏病变^[96]. Piyathilaka等人^[97]评价了MC-LR对两种肾细胞系(HEK 293和ACHN)的细胞毒性,HEK293表现出高敏感性(图4).

Liyanage等人^[98]调查发现斯里兰卡(Sri Lanka)Girandurukotte地区病因不明的慢性肾脏病(chronic kidney disease of unknown etiology, CKDu)的高发,是由井水中存在的MCs引起的. Chen等人^[77]还建立了渔民血清MCs与肾功能指标异常之间的正相关性.结果显示,渔民血尿酸(blood uric acid, UA)、血尿素氮(blood

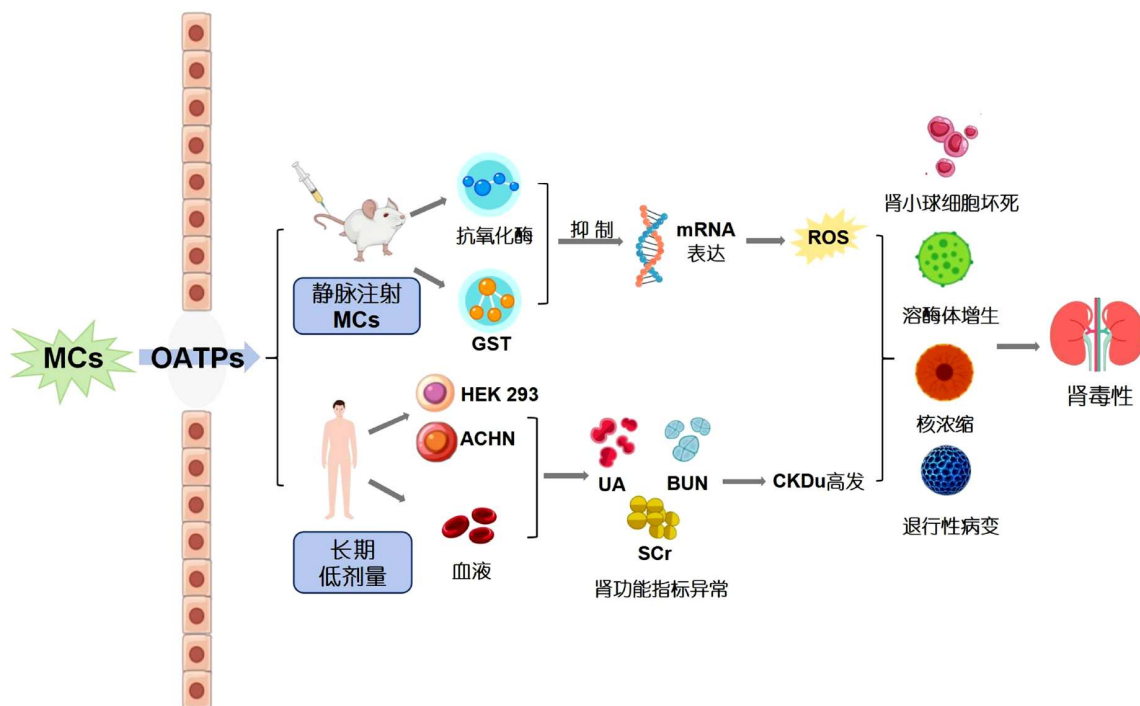


图4 微囊藻毒素诱导的肾脏毒性

Figure 4 Nephrotoxicity induced by microcystins

urea ammonia, BUN)、肌酸酐(creatinine, SCr)等指标均有不同程度的变化,表明MCs参与渔民肾功能损害。MCs引起肾小球细胞坏死、溶酶体增生、核浓缩和退行性病变(图4)^[99]。因此,长期接触低剂量的MCs可能对哺乳动物的肾毒性造成相当大的风险,如何规避这一健康风险迫在眉睫。

3.5 神经毒性

神经毒性可以被描述为“由化学、生物或物理试剂引起的对中枢或外周神经系统的任何不利影响”^[100]。MCs通过有机阴离子转运多肽(OATPs)经血脑屏障转运至脑组织进行分布和蓄积,会引起人体神经系统发育异常,引起神经毒性、头晕、恶心、呕吐、嗜睡、视力障碍、耳鸣、癫痫等一系列神经毒性症状^[100]。一系列蛋白质组学研究表明,MCs可通过影响细胞骨架、氧化应激和能量代谢、抑制脑组织中的蛋白磷酸酶等方式损害神经系统的发育和功能^[101]。因此,MCs在不同啮齿动物细胞系如原代鼠小脑颗粒神经元和原代大鼠星形胶质细胞中引起体外神经元损伤(图2)^[102,103]。在不同的动物物种如啮齿动物、鱼和线虫中,主要是MC-LR具有明显的神经毒性潜力,影响它们的行为,提高ROS水平,并修饰与神经变性疾病相关的蛋白质^[104]。著名的巴西肾透析事件中,89%的MCs中毒患者有神经系统症状,如视力障碍和轻度耳聋^[41]。上述事实表明,MCs对神经系统的发育和功能产生显著危害,可引起相关的神经退行性疾病,如阿尔茨海默病和帕金森病。

4 MCs健康风险阻控

MCs对环境污染和人体健康危害问题日益严重,如何降低环境中MCs的释放、切断进入人体的传播途径和控制MCs对人体的毒性效应以减轻人体健康风险已成为亟待解决的问题。

4.1 源头控制

蓝藻水华频繁暴发导致水体中MCs含量增加,调控蓝藻水华产生的因素将能从源头减少其释放降低健康风险。微囊藻属不能通过固定N₂来满足其对N的需求^[105],人为的氮磷输入在微囊藻的全球增殖中发挥了重要作用,积极控制人为因素导致的N、P排放能够有

效控制微囊藻的繁殖,从而减少MCs产生。光的可用性是控制水生生态系统中藻类生长的另一个关键因素。城市化导致夜间人造光以每年2%~6%的速度快速扩张,而光合有效辐射与铜绿微囊藻毒素产生之间存在正相关,且微囊藻能够产生类胡萝卜素和其他光保护色素,允许有效光的接近,同时使光抑制和光氧化最小化^[105~107]。Kaebernick等人^[108]证明,光强度影响MCs合成酶的表达,从而在黑暗和弱光之间($16 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$)以及在中等和强光之间(分别为31和 $68 \mu\text{mol m}^{-1} \text{s}^{-1}$)发生转录增加。全球气温上升和二氧化碳水平增加促进了水华频繁发生并持续更长的时间,在高CO₂水平下,微囊藻使用其低亲和力碳酸氢盐吸收系统增加生物量以及增加细胞叶绿素a和藻蓝蛋白含量,降低总干重和碳水化合物含量以改善浮力^[109]。其浮力补偿可以克服轻到中度的风混合,这使得它能够比其他可能与其竞争的水华形成类群更容易地留在表面水体。

有效减少人为因素导致的N、P排放可采用浮床陆生植物栽于水面,如美人蕉等,利用它们对N、P营养物质的大量吸收,最终通过收割彻底去除水中过量的营养物质;夜间人造光的扩大和CO₂水平的增加可能会刺激水生生态系统中某些藻类的生长和藻毒素的产生,从而造成更丰富的藻类和毒素排放,所以控制水体中N、P的含量、减少夜间人造光的使用和降低CO₂水平能有效防控藻类的大量繁殖,从源头控制MCs产生。

4.2 传播途径控制

水体中的MCs能够通过各种途径传播进入人体并引起健康危害。通过饮食及饮用水进入到人体是最为广泛的一种途径,减少该途径中MCs的迁移量能够有效地阻控MCs对人体的健康风险。水处理厂的处理技术直接影响MCs的传播,加拿大的两个大型水处理厂采用混凝沉降、双介质过滤和氯化结合颗粒(GAC)或聚合氯化铝(PAC)去除80%以上的溶解态MCs($1\sim 10 \mu\text{g L}^{-1}$)。纳滤(NF)和超滤(UF)通过小孔隙的压力驱动过滤,以去除通常无法通过物理粗过滤去除的病原体或污染物,通过尺寸排阻和化学相互作用的组合物理过滤MCs,且在适当的压力和流量下不会导致微囊藻裂解,即使在可变的水条件下也有效^[110]。也可采用生物调控措施实现湖内生态恢复以减少MCs的传

播,如通过人工饲养、直接添加植食性鱼类,建立合适的浮游动物种群,控制浮游植物、轮虫、水蚤、纳米鞭毛虫(单胞藻属)和其他水生微生物能够捕食微囊藻属物种^[111],利用原生物种来处理环境水体中的MCs能显著降低水体中MCs的含量。因此,有效的MCs去除技术需要结合当地流域、基础设施、资源和最终用途制定合理的策略。

4.3 膳食预防改善

一些研究表明,使用天然或化学抗氧化剂可以减少MC-LR引起的损伤并提供预防作用。例如,Her-mansky等人^[112]在小鼠身上测试了几种生物活性化合物对抗致死剂量的MC-LR,他们发现膜活性抗氧化剂即维生素E、水飞蓟素、谷胱甘肽和谷胱甘肽单乙酯产生了显著的保护性。维生素E^[113]、姜黄素^[114]、褪黑激素和N-乙酰半胱氨酸^[115]、百里醌和胡椒碱^[116]、水飞蓟素^[117]和岩藻聚糖(一种硫酸化多糖)^[118]分别被证明对由MC-LR引起的肾氧化损伤、心肌组织氧化损伤、肝脏和大脑氧化损伤、肠和脾组织以及肺组织中的损伤具有显著改善。因此,可以通过膳食摄入,来预防改善MCs引起的健康危害。

大蒜素是植物组织损伤后,由蒜氨酸酶与氨基酸蒜素酶促反应产生的一种具有氧化性的活性硫物质,在较低剂量下具有抗氧化剂的作用。其可以诱导Nrf2/Keap1信号通路(Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)-核因子E2相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)信号通路)参与抵抗外界氧化应激反应,调节各种抗氧化酶的表达并增加谷胱甘肽(GSH)含量^[119]。大蒜可以通过降低ROS水平和刺激抗氧化酶(如谷氨酸-半胱氨酸连接酶(GCL))的产生来调节链脲佐菌素诱导的抗氧化剂状态,GCL可以增加GSH含量,保护细胞免受氧化损伤^[120]。为了探究大蒜作为抗氧化剂对MC-LR引起的氧化损伤的阻控作用,Ait Abderrahim等人^[121]使用大蒜提取液和MC-LR共同处理小鼠,发现大蒜提取液可以显著减缓小鼠肝脏和心脏组织中ALP的降低、蛋白质羰基含量(PCC)升高以及血清中LDH和山梨醇脱氢酶(SDH)活性升高。其可以防止MC-LR引起小鼠肝脏和心脏的氧化损伤,被证明是有效的保护剂。且在预先口服补充大蒜提取物的小鼠中,检测细胞毒性的所有分析参数都得到了显著改善。大蒜已被证明通过刺激免疫、解毒作用、抗微生物和抗氧化作用对

肝和心血管系统具有积极影响^[119]。

辅酶Q10(CoQ10)是一种脂溶性分子,由氧化还原活性醌类部分和疏水尾巴组成,存在于线粒体内膜参与线粒体呼吸链的氧化还原反应,它通常被人类作为一种膳食补充剂食用^[122],也是一种有效的抗氧化剂,可以保护膜蛋白和线粒体DNA免受自由基诱导的氧化损伤^[123]。Lone等人^[124]使用CoQ10和MCs同时处理小鼠,发现CoQ10能够有效地缓解由MC-LR造成的氧化损伤导致的组织毒性和功能障碍,LDH、MDA、H₂O₂和GSH恢复到正常水平。因此这些结果表明,CoQ10有潜力被开发作为对MC-LR诱导的毒性的预防剂,从而降低MCs造成的人体毒性效应。

5 总结与展望

目前,对于MCs的健康风险评价体系还不够完善,本综述从MCs的污染现状、对人体的不同暴露途径、引起的健康风险和毒性效应及其健康风险阻控展开讨论,为MCs的健康风险评价提供参考。而基于现在的研究,准确评估其对人体的健康风险仍然是一个巨大的挑战,因此,对于未来MCs健康风险评价我们提出以下建议。

(1) 基于在蓝藻水华暴露案例中描述的人类健康影响与毒理学皮肤暴露数据之间存在的差异,需进一步研究藻类毒素的皮肤渗透能力,运用环境样本并建立体外皮肤细胞模型进行毒性研究,基于环境MCs总量-生物有效性MCs含量-体外模型毒性效应之间的剂量关系,深入探究生物毒性效应和人体皮肤吸收转运过程与机制。这将有助于为水环境管理部门提供依据,以便准确迅速地评估有害藻华对人类健康的风险,从而制定适当的安全标准。

(2) 以往对MCs污染的研究多为单一暴露,应考虑MCs在实际生活环境中的复杂性。一方面,MCs的异构体复杂多样;另一方面,其作为常见的环境污染物,与其他环境污染物、有害微生物之间存在相互作用,其可能协同复合毒性对健康造成影响。

(3) 大多数MCs生物有效性研究集中于短期、急性暴露对人体健康的危害,不足以说明其对长期生活在受污染水体周围民众的健康影响,而MCs的生物富集和放大作用是对人体影响的最大特性,却研究不足。因此急需建立MCs生物有效性的长期暴露模型,以进

行其生物积累、毒性效应的深入研究, 准确评估MCs对人体的毒性机制, 为其健康风险防控提供科学依据。

(4) 人类接触受MCs污染的食物、水源会对健康造成潜在威胁。因此, 需开发实际便于应用的物质通过膳食补充等方式进行MCs毒性阻控研究。虽然我国现有测定水产品中MCs富集的标准方法, 但其健康风险没有具体的监测和评估计划, 仍需进一步立法来缩小实际浓度与环境立法之间的差距, 降低由MCs引起

的健康风险。

(5) MCs的各种输入途径导致其在农作物中生物积累, 与污染水灌溉和污染土壤栽培处理相比, 施用蓝藻肥料或者含藻底泥使得MCs的生物积累性更高, 从而引起高植物毒性, 导致较高的食用健康风险。但目前关于MCs在藻源肥料和底泥堆肥等介质改良剂中的存在却研究不足, 这也可能增加农业植物中MCs的积累量, 应予以重视。

参考文献

- 1 Díez-Quijada L, Prieto A I, Guzmán-Guillén R, et al. Occurrence and toxicity of microcystin congeners other than MC-LR and MC-RR: a review. *Food Chem Toxicol*, 2019, 125: 106–132
- 2 World Health Organization. Cyanobacterial toxins: microcystins. WHO, 2020
- 3 Svrcek C, Smith D W. Cyanobacteria toxins and the current state of knowledge on water treatment options: a review. *J Environ Eng Sci*, 2004, 3: 155–185
- 4 Chintalapati P, Mohseni M. Effect of vacuum UV irradiation on the concentration of dissolved cyanobacterial toxin microcystin-LR. *Water Supply*, 2018, 18: 1466–1471
- 5 Orihel D M, Bird D F, Brylinsky M, et al. High microcystin concentrations occur only at low nitrogen-to-phosphorus ratios in nutrient-rich Canadian lakes. *Can J Fish Aquat Sci*, 2012, 69: 1457–1462
- 6 Karci A, Wurtzler E M, de la Cruz A A, et al. Solar photo-Fenton treatment of microcystin-LR in aqueous environment: transformation products and toxicity in different water matrices. *J Hazard Mater*, 2018, 349: 282–292
- 7 Mutoti M, Gumbo J, Jideani A I O. Occurrence of cyanobacteria in water used for food production: a review. *Phys Chem Earth Parts A B C*, 2022, 125: 103101
- 8 Campos A, Redouane E M, Freitas M, et al. Impacts of microcystins on morphological and physiological parameters of agricultural plants: a review. *Plants*, 2021, 10: 639
- 9 Melaram R, Newton A R, Chafin J. Microcystin contamination and toxicity: implications for agriculture and public health. *Toxins*, 2022, 14: 350
- 10 Svirčev Z, Drobac D, Tokodi N, et al. Epidemiology of cancers in Serbia and possible connection with cyanobacterial blooms. *J Environ Sci Health Part C*, 2014, 32: 319–337
- 11 Xu H, Qin B, Paerl H W, et al. Environmental controls of harmful cyanobacterial blooms in Chinese inland waters. *Harmful Algae*, 2021, 110: 102127
- 12 Litvinchuk L F, Sharov A N, Chernova E N, et al. Mutual links between microcystins-producing cyanobacteria and plankton community in clear and brown northern lakes. *Food Webs*, 2023, 35: e00279
- 13 Song H, Coggins L, Reichwaldt E, et al. The importance of lake sediments as a pathway for microcystin dynamics in shallow eutrophic lakes. *Toxins*, 2015, 7: 900–918
- 14 Qiu Y, Ma Z L, Zhang Z Y, et al. Research advance in the distribution and ecotoxicological effects of microcystins in aquatic ecosystem (in Chinese). *J Appl Ecol*, 2023, 34: 277–288 [邱雨, 马增岭, 张子怡, 等. 水生生态系统中微囊藻毒素的分布及其生态毒理效应研究进展. *应用生态学报*, 2023, 34: 277–288]
- 15 Song L R, Chen W. Production of microcystins in bloom-forming cyanobacteria and their environmental fates: a review (in Chinese). *J Lake Sci*, 2009, 21: 749–757 [宋立荣, 陈伟. 水华蓝藻产毒的生物学机制及毒素的环境归趋研究进展. *湖泊科学*, 2009, 21: 749–757]
- 16 Tsuji K, Naito S, Kondo F, et al. Stability of microcystins from cyanobacteria: effect of light on decomposition and isomerization. *Environ Sci Technol*, 1994, 28: 173–177
- 17 Welker M, Steinberg C. Rates of humic substance photosensitized degradation of microcystin-LR in natural waters. *Environ Sci Technol*, 2000,

- 34: 3415–3419
- 18 de la Cruz A A, Antoniou M G, Hiskia A, et al. Can we effectively degrade microcystins? - Implications on human health [Anticancer Agents Med Chem](#), 2011, 11: 19–37
 - 19 He Q, Wang W, Xu Q, et al. Microcystins in water: detection, microbial degradation strategies, and mechanisms. [Int J Environ Res Public Health](#), 2022, 19: 13175
 - 20 Zhang Y, Deng J, Qin B, et al. Importance and vulnerability of lakes and reservoirs supporting drinking water in China. [Fundamental Res](#), 2023, 3: 265–273
 - 21 Yang Z, Kong F, Zhang M. Groundwater contamination by microcystin from toxic cyanobacteria blooms in Lake Chaohu, China. [Environ Monit Assess](#), 2016, 188: 280
 - 22 Mohamed Z A, Al Shehri A M. Microcystins in groundwater wells and their accumulation in vegetable plants irrigated with contaminated waters in Saudi Arabia. [J Hazard Mater](#), 2009, 172: 310–315
 - 23 Hereman T C, Bittencourt-Oliveira M C. Bioaccumulation of microcystins in lettuce. [J Phycol](#), 2012, 48: 1535–1537
 - 24 Chen J, Han F X, Wang F, et al. Accumulation and phytotoxicity of microcystin-LR in rice (*Oryza sativa*). [Ecotoxicol Environ Saf](#), 2012, 76: 193–199
 - 25 Xiang L, Li Y W, Liu B L, et al. High ecological and human health risks from microcystins in vegetable fields in southern China. [Environ Int](#), 2019, 133: 105142
 - 26 Pham T L, Shimizu K, Dao T S, et al. First report on free and covalently bound microcystins in fish and bivalves from Vietnam: assessment of risks to humans. [Environ Toxic Chem](#), 2017, 36: 2953–2957
 - 27 Sabatini S E, Brena B M, Pirez M, et al. Oxidative effects and toxin bioaccumulation after dietary microcystin intoxication in the hepatopancreas of the crab *Neohelice (Chasmagnathus) granulata*. [Ecotoxicol Environ Saf](#), 2015, 120: 136–141
 - 28 Garcia A C, Bargu S, Dash P, et al. Evaluating the potential risk of microcystins to blue crab (*Callinectes sapidus*) fisheries and human health in a eutrophic estuary. [Harmful Algae](#), 2010, 9: 134–143
 - 29 Zamora-Barrios C A, Nandini S, Sarma S S S. Bioaccumulation of microcystins in seston, zooplankton and fish: a case study in Lake Zumpango, Mexico. [Environ Pollution](#), 2019, 249: 267–276
 - 30 Wei H, Jia Y, Wang Z. Microcystin pollution in lakes and reservoirs: a nationwide meta-analysis and assessment in China. [Environ Pollution](#), 2022, 309: 119791
 - 31 Zhao X, Liu Y, Guo Y M, et al. Meta-analysis reveals cyanotoxins risk across African inland waters. [J Hazard Mater](#), 2023, 451: 131160
 - 32 Filatova D, Picardo M, Núñez O, et al. Analysis, levels and seasonal variation of cyanotoxins in freshwater ecosystems. [Trends Environ Anal Chem](#), 2020, 26: e00091
 - 33 Beaver J R, Tausz C E, Scotese K C, et al. Environmental factors influencing the quantitative distribution of microcystin and common potentially toxigenic cyanobacteria in U.S. lakes and reservoirs. [Harmful Algae](#), 2018, 78: 118–128
 - 34 MacKeigan P, Beisner B, Taranu Z E, et al. Quantifying microcystin concentrations, their composition and drivers across over 400 north-temperate and boreal Canadian lakes. State of Ohio, Bowling Green State University, 2022
 - 35 Standardization Administration of the People's Republic of China. Standards for Drinking Water Quality: GB 5749-2022 (in Chinese). Beijing: Standards Press of China, 2022 [中国国家标准化管理委员会. 生活饮用水卫生标准: GB 5749-2022 北京: 中国标准出版社, 2022]
 - 36 United States Environmental Protection Agency. Recommendations for cyanobacteria and cyanotoxin monitoring in recreational waters. US EPA, 2019
 - 37 Farrer D, Counter M, Hillwig R, et al. Health-based cyanotoxin guideline values allow for cyanotoxin-based monitoring and efficient public health response to cyanobacterial blooms. [Toxins](#), 2015, 7: 457–477
 - 38 Health Canada. Guidelines for Canadian Drinking Water Quality - Summary Tables. Canada, Health Canada, 2022
 - 39 Pinto A, Botelho M J, Churro C, et al. A review on aquatic toxins - Do we really know it all regarding the environmental risk posed by phytoplankton neurotoxins? [J Environ Manage](#), 2023, 345: 118769
 - 40 Shingai Q K, Wilkinson G M. Microcystin as a biogeochemical cycle: pools, fluxes, and fates of the cyanotoxin in inland waters. [Limnol Oceanogr Lett](#), 2023, 8: 406–418
 - 41 Pouria S, de Andrade A, Barbosa J, et al. Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brazil. [Lancet](#), 1998, 352: 21–26
 - 42 Qin B, Zhu G, Gao G, et al. A drinking water crisis in Lake Taihu, China: linkage to climatic variability and lake management. [Environ Manage](#),

- 2010, 45: 105–112
- 43 Steffen M M, Davis T W, McKay R M L, et al. Ecophysiological examination of the Lake Erie *Microcystis* bloom in 2014: linkages between biology and the water supply shutdown of Toledo, OH. *Environ Sci Technol*, 2017, 51: 6745–6755
- 44 Zhang Y, Whalen J K, Cai C, et al. Harmful cyanobacteria-diatom/dinoflagellate blooms and their cyanotoxins in freshwaters: a nonnegligible chronic health and ecological hazard. *Water Res*, 2023, 233: 119807
- 45 Bakr A, Alzain M N, Alzamel N M, et al. Accumulation of microcystin from *Oscillatoria limnetica* lemmermann and *Microcystis aeruginosa* (Kützinger) in two leafy green vegetable crop plants *Lactuca sativa* L. and *Eruca sativa*. *Plants*, 2022, 11: 1733
- 46 Liu Y, Song L, Li X, et al. The toxic effects of microcystin-LR on embryo-larval and juvenile development of loach, *Misgurnus mizolepis* Gunther. *Toxicol*, 2002, 40: 395–399
- 47 Chen X, Liu W, Liao Y, et al. Serum microcystin-LR levels linked with risk of inflammatory bowel disease: a matched case-control study in China. *Environ Health*, 2024, 2: 453–464
- 48 Zhang D, Xie P, Liu Y, et al. Transfer, distribution and bioaccumulation of microcystins in the aquatic food web in Lake Taihu, China, with potential risks to human health. *Sci Total Environ*, 2009, 407: 2191–2199
- 49 Peng L, Liu Y, Chen W, et al. Health risks associated with consumption of microcystin-contaminated fish and shellfish in three Chinese lakes: significance for freshwater aquacultures. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2010, 73: 1804–1811
- 50 Ren X, Wang Y, Zhang K, et al. Transmission of microcystins in natural systems and resource processes: a review of potential risks to humans health. *Toxins*, 2023, 15: 448
- 51 Chen J, Xie P, Zhang D, et al. In situ studies on the bioaccumulation of microcystins in the phytoplanktivorous silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) stocked in Lake Taihu with dense toxic *Microcystis* blooms. *Aquaculture*, 2006, 261: 1026–1038
- 52 Zhang D, Xie P, Chen J. Effects of temperature on the stability of microcystins in muscle of fish and its consequences for food safety. *Bull Environ Contam Toxicol*, 2010, 84: 202–207
- 53 Nielsen J B, Benfeldt E, Holmgaard R. Penetration through the skin barrier. *Curr Probl Dermatol*, 2016, 49: 103–111
- 54 N'Da D. Prodrug strategies for enhancing the percutaneous absorption of drugs. *Molecules*, 2014, 19: 20780–20807
- 55 Weirich C A, Miller T R. Freshwater harmful algal blooms: toxins and children's health. *Curr Problems Pediatr Adolesc Health Care*, 2014, 44: 2–24
- 56 Plaas H E, Paerl H W. Toxic cyanobacteria: a growing threat to water and air quality. *Environ Sci Technol*, 2021, 55: 44–64
- 57 Olson N E, Cooke M E, Shi J H, et al. Harmful algal bloom toxins in aerosol generated from inland lake water. *Environ Sci Technol*, 2020, 54: 4769–4780
- 58 Benson J M, Hutt J A, Rein K, et al. The toxicity of microcystin LR in mice following 7 days of inhalation exposure. *Toxicol*, 2005, 45: 691–698
- 59 Sun Y F, Guo Y, Xu C, et al. Will “air eutrophication” increase the risk of ecological threat to public health? *Environ Sci Technol*, 2023, 57: 10512–10520
- 60 Facciponte D N, Bough M W, Seidler D, et al. Identifying aerosolized cyanobacteria in the human respiratory tract: a proposed mechanism for cyanotoxin-associated diseases. *Sci Total Environ*, 2018, 645: 1003–1013
- 61 Moustaka-Gouni M. Airborne algae and cyanobacteria occurrence and related health effects. *Front Biosci*, 2011, E3: 772–787
- 62 Banack S A, Caller T A, Stommel E W. The cyanobacteria derived toxin beta-N-methylamino-L-alanine and amyotrophic lateral sclerosis. *Toxins*, 2010, 2: 2837–2850
- 63 Caller T A, Doolin J W, Haney J F, et al. A cluster of amyotrophic lateral sclerosis in New Hampshire: a possible role for toxic cyanobacteria blooms. *Amyotroph Lateral Scler*, 2009, 10: 101–108
- 64 Lad A, Breidenbach J D, Su R C, et al. As we drink and breathe: adverse health effects of microcystins and other harmful algal bloom toxins in the liver, gut, lungs and beyond. *Life*, 2022, 12: 418
- 65 Arman T, Clarke J. Microcystin toxicokinetics, molecular toxicology, and pathophysiology in preclinical rodent models and humans. *Toxins*, 2021, 13: 537
- 66 Kozdęba M, Borowczyk J, Zimoląg E, et al. Microcystin-LR affects properties of human epidermal skin cells crucial for regenerative processes. *Toxicol*, 2014, 80: 38–46
- 67 Pilotto L, Hobson P, Burch M D, et al. Acute skin irritant effects of cyanobacteria (blue-green algae) in healthy volunteers. *Aust New Zealand J*

- [Public Health](#), 2004, 28: 220–224
- 68 Stewart I, Robertson I M, Webb P M, et al. Cutaneous hypersensitivity reactions to freshwater cyanobacteria – Human volunteer studies. [BMC Dermatol](#), 2006, 6: 6
 - 69 Backer L C, McNeel S V, Barber T, et al. Recreational exposure to microcystins during algal blooms in two California lakes. [Toxicon](#), 2010, 55: 909–921
 - 70 Testai E, Scardala S, Vichi S, et al. Risk to human health associated with the environmental occurrence of cyanobacterial neurotoxic alkaloids anatoxins and saxitoxins. [Crit Rev Toxicol](#), 2016, 46: 385–419
 - 71 Shi L, Du X, Liu H, et al. Update on the adverse effects of microcystins on the liver. [Environ Res](#), 2021, 195: 110890
 - 72 Massey I Y, Yang F, Ding Z, et al. Exposure routes and health effects of microcystins on animals and humans: a mini-review. [Toxicon](#), 2018, 151: 156–162
 - 73 Puddick J, Prinsep M, Wood S, et al. High Levels of structural diversity observed in microcystins from microcystis CAWBG11 and characterization of six new microcystin congeners. [Mar Drugs](#), 2014, 12: 5372–5395
 - 74 Ishfaq P M, Mishra S, Mishra A, et al. Inonotus obliquus aqueous extract prevents histopathological alterations in liver induced by environmental toxicant Microcystin. [Curr Res Pharmacol Drug Discov](#), 2022, 3: 100118
 - 75 Palikova M, Ondrackova P, Mares J, et al. *In vivo* effects of microcystins and complex cyanobacterial biomass on rats (*Rattus norvegicus* var. *alba*): changes in immunological and haematological parameters. [Toxicon](#), 2013, 73: 1–8
 - 76 Falconer I R, Runnegar M T C, Beresford A M. Evidence of liver damage by toxin from a bloom of the blue - green alga, *Microcystis aeruginosa*. [Med J Australia](#), 1983, 1: 511–514
 - 77 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
 - 78 Liu W, Wang L, Yang X, et al. Environmental microcystin exposure increases liver injury risk induced by hepatitis B virus combined with aflatoxin: a cross-sectional study in southwest China. [Environ Sci Technol](#), 2017, 51: 6367–6378
 - 79 Yoshida T, Makita Y, Tsutsumi T, et al. Immunohistochemical localization of microcystin-Lr in the liver of mice: a study on the pathogenesis of microcystin-LR-induced hepatotoxicity. [Toxicol Pathol](#), 1998, 26: 411–418
 - 80 Pant N, Pant A B, Chaturvedi P K, et al. Semen quality of environmentally exposed human population: the toxicological consequence. [Environ Sci Pollut Res](#), 2013, 20: 8274–8281
 - 81 Chen L, Chen J, Zhang X, et al. A review of reproductive toxicity of microcystins. [J Hazard Mater](#), 2016, 301: 381–399
 - 82 Zhang S, Du X, Liu H, et al. The latest advances in the reproductive toxicity of microcystin-LR. [Environ Res](#), 2021, 192: 110254
 - 83 Yuan L, Liu H, Liu X, et al. Epigenetic modification of H3K4 and oxidative stress are involved in MC - LR - induced apoptosis in testicular cells of SD rats. [Environ Toxicol](#), 2020, 35: 277–291
 - 84 Zhang Y, Zhuang H, Yang H, et al. Microcystin-LR disturbs testicular development of giant freshwater prawn *Macrobrachium rosenbergii*. [Chemosphere](#), 2019, 222: 584–592
 - 85 Li Y, Sheng J, Sha J, et al. The toxic effects of microcystin-LR on the reproductive system of male rats *in vivo* and *in vitro*. [Reprod Toxicol](#), 2008, 26: 239–245
 - 86 Zhan C, Zhang F, Liu W, et al. Microcystin-LR promotes zebrafish (*Danio rerio*) oocyte (*in vivo*) maturation by activating ERK1/2-MPF signaling pathways, and cAMP is involved in this process. [Environ Pollut](#), 2020, 259: 113843
 - 87 Wu J, Yuan M, Song Y, et al. MC-LR exposure leads to subfertility of female mice and induces oxidative stress in granulosa cells. [Toxins](#), 2015, 7: 5212–5223
 - 88 Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, et al. Male infertility. [Lancet](#), 2021, 397: 319–333
 - 89 Pan C, Zhang L, Meng X, et al. Chronic exposure to microcystin-LR increases the risk of prostate cancer and induces malignant transformation of human prostate epithelial cells. [Chemosphere](#), 2021, 263: 128295
 - 90 Wang Q, Xie P, Chen J, et al. Distribution of microcystins in various organs (heart, liver, intestine, gonad, brain, kidney and lung) of Wistar rat via intravenous injection. [Toxicon](#), 2008, 52: 721–727
 - 91 Pan C, Yan M, Jin H, et al. Chronic exposure to MC-LR increases the risks of microcytic anemia: evidence from human and mice. [Environ Pollut](#), 2021, 288: 117966
 - 92 Xiong Q, Xie P, Li H, et al. Acute effects of microcystins exposure on the transcription of antioxidant enzyme genes in three organs (liver,

- kidney, and testis) of male Wistar rats. [J Biochem Mol Tox](#), 2010, 24: 361–367
- 93 Li G, Xie P, Li H, et al. Acute effects of microcystins on the transcription of 14 glutathione *S*-transferase isoforms in Wistar rat. [Environ Toxicol](#), 2011, 26: 187–194
- 94 Wang Z, Li G, Wu Q, et al. Microcystin-LR exposure induced nephrotoxicity by triggering apoptosis in female zebrafish. [Chemosphere](#), 2019, 214: 598–605
- 95 Nobre A C L, Jorge M C M, Menezes D B, et al. Effects of microcystin-LR in isolated perfused rat kidney. [Braz J Med Biol Res](#), 1999, 32: 985–988
- 96 Fischer A, Hoeger S J, Stemmer K, et al. The role of organic anion transporting polypeptides (OATPs/SLCOs) in the toxicity of different microcystin congeners *in vitro*: a comparison of primary human hepatocytes and OATP-transfected HEK293 cells. [Toxicol Appl Pharmacol](#), 2010, 245: 9–20
- 97 Piyathilaka M A P C, Pathmalal M M, Tennekoon K H, et al. Microcystin-LR-induced cytotoxicity and apoptosis in human embryonic kidney and human kidney adenocarcinoma cell lines. [Microbiology](#), 2015, 161: 819–828
- 98 Liyanage M, Magana-arachchi D, Priyadarshika C, et al. Cyanobacteria and cyanotoxins in well waters of the Girandurukotte, CKDu endemic area in Sri Lanka; do they drink safe water? [J Ecotec Res](#), 2016, 18: 17–21
- 99 Zhang D, Yuan L, Zhang L, et al. Pathological and biochemical characterizations of microcystin-LR-induced liver and kidney damage in chickens after acute exposure. [Toxicol](#), 2022, 220: 106952
- 100 Hinojosa M G, Gutiérrez-Praena D, Prieto A I, et al. Neurotoxicity induced by microcystins and cylindrospermopsin: a review. [Sci Total Environ](#), 2019, 668: 547–565
- 101 Ding J, Wang J, Xiang Z, et al. The organic anion transporting polypeptide 1A5 is a pivotal transporter for the uptake of microcystin-LR by gonadotropin-releasing hormone neurons. [Aquat Toxicol](#), 2017, 182: 1–10
- 102 Feurstein D, Stemmer K, Kleinteich J, et al. Microcystin congener- and concentration-dependent induction of murine neuron apoptosis and neurite degeneration. [Toxicol Sci](#), 2011, 124: 424–431
- 103 Bulc Rozman K, Jurič D M, Šuput D. Selective cytotoxicity of microcystins LR, LW and LF in rat astrocytes. [Toxicol Lett](#), 2017, 265: 1–8
- 104 Hinojosa M G, Prieto A I, Gutiérrez-Praena D, et al. Neurotoxic assessment of microcystin-LR, cylindrospermopsin and their combination on the human neuroblastoma SH-SY5Y cell line. [Chemosphere](#), 2019, 224: 751–764
- 105 Harke M J, Steffen M M, Gobler C J, et al. A review of the global ecology, genomics, and biogeography of the toxic cyanobacterium, *Microcystis* spp. [Harmful Algae](#), 2016, 54: 4–20
- 106 Wiedner C, Visser P M, Fastner J, et al. Effects of light on the microcystin content of *Microcystis* Strain PCC 7806. [Appl Environ Microbiol](#), 2003, 69: 1475–1481
- 107 Kyba C C M, Kuester T, Sánchez de Miguel A, et al. Artificially lit surface of Earth at night increasing in radiance and extent. [Sci Adv](#), 2017, 3: e1701528
- 108 Kaebnick M, Neilan B A, Börner T, et al. Light and the transcriptional response of the microcystin biosynthesis gene cluster. [Appl Environ Microbiol](#), 2000, 66: 3387–3392
- 109 Sandrini G, Cunsolo S, Schuurmans J M, et al. Changes in gene expression, cell physiology and toxicity of the harmful cyanobacterium *Microcystis aeruginosa* at elevated CO₂. [Front Microbiol](#), 2015, 6: 401
- 110 Gijsbertsenabrahamse A, Schmidt W, Chorus I, et al. Removal of cyanotoxins by ultrafiltration and nanofiltration. [J Membrane Sci](#), 2006, 276: 252–259
- 111 Saito T, Sugiura N, Itayama T, et al. Biodegradation of microcystis and microcystins by indigenous nanoflagellates on biofilm in a practical treatment facility. [Environ Tech](#), 2003, 24: 143–151
- 112 Hermansky S J, Stohs S J, Eldeen Z M, et al. Evaluation of potential chemoprotectants against microcystin - LR hepatotoxicity in mice. [J Appl Toxicol](#), 1991, 11: 65–73
- 113 Gehringer M M, Govender S, Shah M, et al. An investigation of the role of vitamin E in the protection of mice against microcystin toxicity. [Environ Toxicol](#), 2003, 18: 142–148
- 114 Al-Jassabi S, Ahmed K A, Abdulla M A. Antioxidant effect of curcumin against microcystin-LR-induced renal oxidative damage in Balb/c Mice. [Trop J Pharm Res](#), 2012, 11: 531–536
- 115 Ait Abderrahim L, Taïbi K, Abderrahim N A, et al. Protective effects of melatonin and N-acetyl cysteine against oxidative stress induced by

- microcystin-LR on cardiac muscle tissue. [Toxicol](#), 2019, 169: 38–44
- 116 Abdel-Daim M M, Sayed A A, Abdeen A, et al. Piperine enhances the antioxidant and anti-inflammatory activities of thymoquinone against microcystin-LR-induced hepatotoxicity and neurotoxicity in mice. [Oxid Med Cell Longev](#), 2019, 2019: 1–10
- 117 Al-Hazmi A. Antioxidant activity of silymarin in microcystin-LR cardiac and pulmonary induced injuries on mice. [Pak J Biol Sci](#), 2020, 23: 1369–1373
- 118 AlKahtane A A, Abushouk A I, Mohammed E T, et al. Fucoidan alleviates microcystin-LR-induced hepatic, renal, and cardiac oxidative stress and inflammatory injuries in mice. [Environ Sci Pollut Res](#), 2020, 27: 2935–2944
- 119 Borlinghaus J, Albrecht F, Gruhlke M, et al. Allicin: chemistry and biological properties. [Molecules](#), 2014, 19: 12591–12618
- 120 Naderi R, Mohaddes G, Mohammadi M, et al. Preventive effects of garlic (*Allium sativum*) on oxidative stress and histopathology of cardiac tissue in streptozotocin-induced diabetic rats. [Acta Physiol Hungar](#), 2015, 102: 380–390
- 121 Ait Abderrahim L, Taibi K, Boussaid M, et al. Allium sativum mitigates oxidative damages induced by microcystin-LR in heart and liver tissues of mice. [Toxicol](#), 2021, 200: 30–37
- 122 Bahar M, Khaghani S, Pasalar P, et al. Exogenous coenzyme Q10 modulates MMP-2 activity in MCF-7 cell line as a breast cancer cellular model. [Nutr J](#), 2010, 9: 62
- 123 Forsmark-Andrée P, Lee C P, Dallner G, et al. Lipid peroxidation and changes in the ubiquinone content and the respiratory chain enzymes of submitochondrial particles. [Free Radical Biol Med](#), 1997, 22: 391–400
- 124 Lone Y, Bhide M, Koiri R K. Amelioratory effect of coenzyme Q10 on potential human carcinogen microcystin-LR induced toxicity in mice. [Food Chem Toxicol](#), 2017, 102: 176–185

The adverse effects and mitigation strategies of microcystin exposure in humans: a critical review

MA ZiYa^{1,2†}, YAN ChangAn^{3,4†}, LI LiXin¹, TANG YuXi¹, LI JingYa¹, CHANG XueXiu⁵ & XIANG Ping^{1,2*}

¹ Yunnan Key Laboratory of Plateau Wetland Conservation, Restoration and Ecological Services, Kunming 650224, China

² Institute of Environmental Remediation and Human Health, National Plateau Wetlands Research Center, Southwest Forestry University, Kunming 650224, China

³ Yunnan Research Institute of Ecological and Environmental Science, Kunming 650034, China

⁴ Yunnan Key Laboratory of Pollution Process and Management of Plateau Lake Basin, Kunming 650034, China

⁵ Yunnan Collaborative Innovation Center for Plateau Lake Ecology and Environmental Health/ College of Agronomy and Life Sciences, Kunming University, Kunming 650214, China

† Contributed equally to this work

* Corresponding author; E-mail: ping_xiang@126.com

Microcystins (MCs) released by cyanobacteria in eutrophic water bodies pose serious threats to global freshwater ecosystems and human health, making them a hot topic in public health research. This review summarizes the current status of MCs pollution, different exposure routes in humans, and toxicological mechanisms, and it explores health risk mitigation strategies from various perspectives. More specifically, human body is exposed to MCs primarily through contaminated water and food, skin contact, and inhalation, and high-temperature cooking does not reduce the concentration of MCs. MCs can cause significant health impacts, including skin toxicity, liver toxicity, reproductive toxicity, kidney toxicity, and neurotoxicity. It is suggested to control the health risks of MCs from the source and transmission routes, and by reducing their toxic effects on humans. Substances such as allicin and Coenzyme Q10 (CoQ10) have been shown to effectively prevent health hazards caused by MCs. Finally, the potential health risks from other exposure routes and future directions of research on MCs are proposed to provide evidence for accurately assessing their toxicity and health risk prevention.

microcystins, exposure pathways, toxic effects, health risks, prevention and control measures

doi: [10.1360/SSV-2024-0235](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0235)