

## 综述

## 保健食品微囊藻毒素污染的探讨

李雅慧 董诗源 余超 姜雨

(国家食品药品监督管理局保健食品审评中心,北京 100061)

**摘要:**微囊藻毒素为富营养化淡水中最常见的藻类毒素。对微囊藻毒素的性质、毒理学、危害、在保健食品中的污染情况、限量标准等进行综述,并对是否在保健食品中制定微囊藻毒素限量标准提出几点意见。

**关键词:**营养保健品;微囊藻属;毒素类;生物学

## Exploration of Pollution of Microcystin in Health Food

LI Ya-hui, DONG Shi-yuan, YU Chao, JIANG Yu

(Center for Health Food Evaluation of State Food and Drug Administration, Beijing 100061, China)

**Abstract:** Microcystin (MCYSTs, MCs) is a common algal toxin in eutrophic fresh water body. In this paper, the toxicology, hazard of microcystin, and its concentration in raw materials and finished products of spires health food, and limit standard were reviewed. It was suggested that the limit standard of microcystin in health food should be formulated.

**Key word:** Dietary Supplements; Microcystis; Toxins, Biological

螺旋藻含有丰富、均衡的优质蛋白质及多种维生素、矿物质、-胡萝卜素、叶绿素、不饱和脂肪酸中的-亚麻酸等。螺旋藻含有人体不能合成的8种必需氨基酸,各种氨基酸的比例与联合国世界粮农组织的标准几乎一致。1g螺旋藻粉所含的营养素的量相当于1000g各种蔬菜营养素含量的总和,因此被广泛地应用于保健食品中<sup>[1,2]</sup>。但在螺旋藻的培养过程中,如果培养环境被某些可产生毒素的藻类污染,有毒藻产生的毒素如微囊藻毒素(Microcystins, MCYSTs)就可能污染螺旋藻,给人们的健康带来危害<sup>[3-5]</sup>。

## 1 微囊藻毒素的性质

微囊藻毒素(Microcystins MCYSTs)是一类具有生物活性的单环七肽<sup>[6]</sup>,主要由淡水藻的铜绿微囊藻(*Microcystis aeruginosa*)产生,此外其他种类的微囊藻,如绿色微囊藻(*M. viridis*)、惠氏微囊藻(*M. wesenbergii*)以及鱼腥藻(*Anabaena*)、念珠藻(*Nostoc*)、颤藻(*Oscillatoria*)的一些种或株系也能产生这类毒素。MCYSTs的一般结构为环(D-丙氨酸-L-X-赤-L-甲基-D-异天冬氨酸-L-Z-Adda-D-异谷氨酸-N-甲基脱氢丙氨酸),其中Adda(3-氨基-9-甲氧基-2,6,8-三甲基-10-苯基-4,6-二烯酸)是MCYSTs生物活性表达所必须的。两个可变的L-氨基酸的更替及其他氨基酸的去甲基化,衍生出众多的毒素类型<sup>[7]</sup>。

目前所检测到的MCYSTs毒素异构体已达65种<sup>[8]</sup>。其中Microcystin-LR、Microcystin-RR、Microcystin-YR毒性最强。(L、R、Y分别代表亮氨酸、精氨酸、色氨酸)。

## 2 MCYSTs的毒性

MCYSTs是细胞内毒素,在细胞内合成,细胞破裂后释放并表现出毒性。在生物体内,大部分MCYSTs不能被降解,因此其毒性由本身所致。MCYSTs排泄较慢,在体内作用时间长,且持续作用<sup>[9]</sup>。MCYSTs作用的靶器官主要是肝脏<sup>[10]</sup>,可导致肝细胞的损伤<sup>[11]</sup>。在巨噬细胞中,MCYSTs可引起肝炎症、肝损伤甚至肝坏死<sup>[12]</sup>。MCYSTs与原发性肝癌有密切关系<sup>[13]</sup>。MCYSTs还可能是“netpen liver disease”(NLD)肝病的原因。NLD的特征是严重的肝坏死和肝巨幼红细胞症<sup>[14]</sup>。

余顺章等对饮用水受MCYSTs污染地区的15998位孕妇进行流行病学调查表明,MCYSTs有明显的致畸作用,且随着摄入剂量的增加,畸胎的发生有增加的趋势<sup>[15]</sup>。国内学者通过对肝癌高发地区水源的研究发现,MCYSTs可能是饮水致癌的重要原因之一,长期饮用含藻类毒素水源的人群,肝癌、直肠癌的发病率明显高于其他人群。巴西Caruaru地区126人在血液透析中使用了含有大量蓝藻的水而出现了肝中毒和神经中毒,其中60人死亡。澳大利亚也有饮用含蓝藻毒素的水而出现亚急性肝损伤的报道。在葡萄牙某城市的水被蓝藻污染的中毒事件

作者简介:李雅慧 女 博士 副主任医师

中,许多中毒者出现了脑病症状<sup>[16]</sup>。

给大鼠腹腔注射不同剂量的 MCYSTs-LR,可引起肝细胞出血、坏死或变性,同时还可破坏肾脏的正常结构。不同剂量的 MCYSTs-LR 均可损伤胎盘屏障并改变其通透性,使得 MCYSTs-LR 透过胎盘屏障进入胎儿体内,影响胚胎的形成和发育<sup>[17]</sup>。

多种生物如鸟类(包括家禽和水禽)、宠物和牲畜、猴子等<sup>[9]</sup>接触 MCYSTs 后都表现出中毒症状<sup>[18]</sup>。主要有昏迷、肌肉痉挛、呼吸急促、腹泻,甚至在数小时、数天内死亡。毒素在浮游动物和鱼类体内的残留富集和放大效应达到一定浓度时,会通过食物链对人体健康造成潜在的危害。人们直接接触含有毒素的水华,会引起皮肤和眼睛过敏、疲劳、发烧以及肠胃炎等<sup>[9]</sup>。

### 3 MCYSTs 在保健食品原料及产品中的污染状况

随着内陆水体富营养化的加剧,有害藻类水华频繁发生。尤其是能够产生 MCYSTs 的铜绿微囊藻水华是世界各国湖泊、池塘中分布广、规模大、时间长、危害最严重的一种水华。在螺旋藻的培养过程中,如果培养环境被这些有毒藻类污染,所产生的 MCYSTs 就可能通过污染的水体等媒介污染螺旋藻,进而造成藻浆、藻粉及部分螺旋藻产品中 MCYSTs 的富集,从而对人体产生危害。

通过人工方法培养螺旋藻是目前生产螺旋藻类保健食品的主要方式。由于国内许多主要螺旋藻生产企业的藻浆是在开放环境下培养、收获的,所以在天然水体发生了富营养化的情况下,有害藻类等会在水中大量繁殖并与螺旋藻共存。如果有合适的水文条件,产毒藻就可以产生 MCYSTs,在收获螺旋藻浆的同时收获了 MCYSTs。由于对螺旋藻浆的洗脱不能完全去除 MCYSTs,进而可能污染螺旋藻食品。

2002年7-8月徐海滨等<sup>[19]</sup>在 MCYSTs 对螺旋藻类保健食品的污染状况调查中发现,江苏、云南、福建和广东主要螺旋藻生产基地的 33 份水源水、160 份养殖用水、86 份螺旋藻浆、70 份螺旋藻原料和 19 种 71 份上述 4 省的螺旋藻产品中,9 份地下水样中有 6 份、12 份地表水中有 8 份检测出不同污染水平的 MCYSTs;160 份螺旋藻养殖场池水和 86 份螺旋藻浆的 MCYSTs 的平均污染水平分别是 207.9 pg/ml 和 31.9 ng/g;70 份螺旋藻原料粉中的 MCYSTs 平均污染水平是 206.4 ng/g;19 种 71 份螺旋藻产品中总 MCYSTs 平均污染水平为 317.2 ng/g,其中主要剂型是片剂和胶囊,污染水平分别是 142.7 ng/g 和 222.6 ng/g。

美国 Gilroy 等测定了来自美国俄勒岗州 Upper

Kalamath Lake 的 87 份藻类食品,有 85 份检测出了 MCYSTs,检出率 97.7%,其中 75%的被检样品中 MCYSTs 含量高于 1 μg/g,平均含量为 16.4 μg/g<sup>[20]</sup>。

### 4 MCYSTs 的暂定限量标准

世界卫生组织(WHO)在其发布的《Guideline for drinking-water quality》(1998年,第二版)中推荐的饮水中 MCYSTs 的标准为 1.0 μg/L,WHO 暂定的可耐受的每日摄入量(TDI A Tolerable daily intake)为 0.04 μg/(kg·d BW),加拿大健康组织规定饮水中可接受 MCYSTs-LR 含量为 0.5 μg/L,澳大利亚建议 1.0 μg/L 的含量为安全饮用水的上限,我国 GB 5749-2006《生活饮用水卫生标准》报批稿参照 WHO 标准,把饮水中 MCYSTs-LR 含量定为 1.0 μg/L。1996 年美国俄勒岗州卫生局和农业部制定了藻类制品的 MCYSTs 限量为 1.0 μg/L,并对在该州出售的藻类食品使用该限量标准进行管理。

Falconer<sup>[21]</sup>等通过经口给予实验用猪 44 d 微囊藻抽提物实验,提出 MCYSTs 对猪的最低观察有害作用剂量(LOAEL)为 184 μg/(kg·d BW),通过相关安全系数推断人每日耐受摄入量为 0 μg/(kg BW)。Fawell 等通过实验提出 MCYSTs 的最大未观察有害作用剂量为 40 μg/(kg·d BW),在给以 1 000 倍的安全系数后推算出人的 MCYSTs 的耐受摄入量为 0.04 μg/(kg·d BW)<sup>[22]</sup>。

### 5 MCYSTs 的检测

检测 MCYSTs 的酶联免疫吸附试验(ELISA)、高效液相色谱-蛋白磷酸酶抑制分析试验以及蓝藻毒素提取等,国外均开发出了试剂盒并已商品化。其中 ELISA 法是检测 MCYSTs 最快捷、灵敏的方法。此外还有生物毒性实验法(小白鼠法)、免疫亲和层析、荧光分析法、光谱分析法、X 射线衍射分析法、高效液相色谱-质谱联用分析法等。但国家食品药品监督管理局认可的检测机构目前均未开展该项目的检测工作<sup>[23-25]</sup>。

### 6 对保健食品是否需要制定 MCYSTs 限量的几点建议

6.1 鉴于 MCYSTs 对人体的危害<sup>[9,15-18]</sup>及在含有藻类的保健食品中的污染状况<sup>[19,20]</sup>,应逐步制定藻类保健食品中 MCYSTs 的限量。

6.2 按照国家标准饮水中微囊藻毒素可耐受量 1.0 μg/L 及 WHO 暂定的微囊藻毒素临时可耐受的每日摄入量 0.04 μg/(kg·d BW),结合各国微囊藻毒素的安全限量标准,微囊藻毒素每日安全摄入总量

(包括饮用水、保健食品及其他食物中的含量)在 2.4 μg之内应是安全的。但保健食品中微囊藻毒素的限量有待进一步的研究。

6.3 目前,只有少数科研机构开展了微囊藻毒素的检测工作,我国 GB 5749—2006《生活饮用水卫生标准》报批稿中为准备水质净化和水质检验条件,微囊藻毒素-LR 指标延至 2008 年 7 月 1 日起执行。因此对含有螺旋藻的保健食品限制微囊藻毒素含量还有待于各检测机构检测方法的建立和完善,以及对保健食品中微囊藻毒素含量的进一步调查研究。

参考文献

[1] 徐惠娟,徐桂花.螺旋藻的营养保健功效[J].农业科学研究,2005,26(01):89-92.

[2] 李定梅.螺旋藻[M].北京:警官教育出版社,1997.

[3] 杨坚波,陈艳,林玉娣,等.太湖水域及鱼类体内微囊藻毒素的调查[J].环境与健康杂志,2007,01:35-36.

[4] 林莉萍,黄强,胡大林,等.水源水及自来水中微囊藻毒素污染的流行病学研究[J].中国热带医学,2007,01:45-46.

[5] 宋立荣,雷腊梅,何振荣,等.滇池水华蓝藻铜锈微囊藻和绿色微囊藻的生长生理特性及毒素分析[J].水生生物学报,1999,23(5):402-408.

[6] CARMICHAEL W W. The toxins of cyanobacteria[J]. Sci Am, 1994, 270:64-72.

[7] 许川,舒为群.微囊藻毒素污染状况、检测及其毒效应[J].国外医学(卫生学分册),2005,32(1):56-60.

[8] RINEHART KL, NAMLOSHI M, CHOIB W. Structure and biosynthesis of toxins from blue-green algae (cyanobacteria) [J]. J Appl Phycol, 1994, 6:159.

[9] LAWTON L A, CODD G A. Cyanoactenol (blue-green algae) toxin and their significance in L K and European waters [J]. J Chatered Inst Water Environ Manage, 1995, 5:460-465.

[10] NISHIWAKI R, OHTA, SUEOKA E, et al. Two significant aspects of microcystin-L R specific binding and liver specificity [J]. Cancer Lett, 1994, 83:283-289.

[11] SOLTER P F, WOLLENBERG G K, HUANGX, et al. Prolonged sublethal exposure to the protein phosphatase inhibitor microcystin-LR results in multiple dose-dependent hepatotoxin effects [J]. Toxicol Sci, 1998, 44:87-96.

[12] JOCHIMSEN E M, CARMICHAEL W W, AN J S, et al. Liver failure

and death after exposure to microcystin at a hemodialysis center in Brazil [J]. N Engl J Med, 1998, 338:873-878.

[13] FALCONER I R, BURCH M D, STEFFENSEN D A, et al. Toxicity of the blue-alga (cyanobacterium) microcystis aeruginosa in drinking water to growing pigs, as an animal model for human injury and risk assessment [J]. Environ Toxicol Water Quality, 1994, 9:131-139.

[14] RAYMOND J. Chemical and biological evidence links microcystins to salmon netpen liver disease [J]. Toxicon, 1993, 131(10):1315-1323.

[15] ZHANG YS YU. Primary prevention of hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 1995, 10:674-682.

[16] POURIA S, ANDRADE DE A, BARBOSA J, et al. Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruru Brazil [J]. The Lancet, 1998, 352:21-26.

[17] MASARUS, TOMOAKI T, TESHINORI Y, et al. Enhancement of glutathione transferase placental-form positive liver cell foci development by microcystin-LR in aflatoxin B1- initiated rats [J]. Carcinogenesis, 1999, 20(1):161-165.

[18] BARRETO V, LIRA V, FIGUERIDO J, et al. A previously undescribed form of acute toxin liver disease in humans caused by microcystin LR with a high lethality rate (Abstract) [J]. Hepatology, 1996, 24:187A.

[19] 徐海滨,陈艳,李芳,等.螺旋藻类保健食品生产原料及产品微囊藻毒素污染现状调查[J].卫生研究,2003,32(4):339-343.

[20] GILROYD J, KAUFFMAN K W, HALL R A, et al. Assessment potential health risks from microcystin toxins in blue-green algae dietary supplements [J]. Environ Health Persp, 2000, 18(50):435-439.

[21] FALCONER I R, SMITH J V, JACKSON A R, et al. Oral toxicity of a bloom of the cyanobacterium microcystis aeruginosa administered to mice over periods up to 1 year [J]. J Toxicol Environ Health, 1988, 24(3):291.

[22] FAWHLL J K, MITCHELL R E. The toxicity of cyanobacteria toxins in the mouse: I microcystin-LR [J]. Hum Exp Toxicol, 1999, 18(3):162.

[23] 盛建武,何苗,施汉昌,等.水环境中微囊藻毒素检测技术研究进展 [J]. 环境污染与防治, 2006, 02:62-66.

[24] 王蕾,李小艳,薛文通,等.微囊藻毒素检测方法研究进展 [J]. 食品科学, 2005, 26(z1):135-138.

[25] 王静,庞晓露,刘铮铮,等.超高效液相色谱/串联质谱法分析水中微囊藻毒素 [J]. 色谱, 2006, 04:18-21.

[收稿日期:2007-05-22]

中图分类号:R15;Q949.21 文献标识码:E 文章编号:1004-8456(2007)05-0458-03

