典型蓝藻多肽的浓度水平、毒性及光化学行为的研究进展

许 雯¹ 任鹏飞²* 张欣然^{1,3}

(¹中山大学环境科学与工程学院 广州 510006;²广州市市政工程设计研究总院有限公司 广州 510060; ³中山大学深圳研究院 深圳 518000)

摘 要 由于人为活动和气候变化, 蓝藻水华污染已成为全球性环境问题。水华发生时藻类产生的毒性代谢物蓝藻多肽大量释放至水中, 对生态系统和人类健康造成风险。本文系统梳理了包含微囊藻毒素在内的6种典型蓝藻多肽的浓度水平和毒性, 并探讨了蓝藻多肽的光化学行为。结果显示, 蓝藻多肽的浓度水 平一般处于 μg/L 范围, 其主要毒性位点为肝、肾和神经系统, 致毒浓度 LC₅₀ 在 μmol/L 范围。蓝藻多肽以间 接光解为主, 半衰期长短与蓝藻多肽本身的结构和所含的氨基酸基团种类以及环境水体 pH 大小等有关。本 研究为解析蓝藻多肽的环境影响和环境归宿提供参考。

关键词 蓝藻多肽 存在水平 毒性作用 光化学反应

Research Progress in Concentration Levels, Toxicities and Phototransformations of Novel Cyanopeptides

Xu Wen¹, Ren Pengfei^{2*}, Zhang Xinran^{1,3}

(1 School of Environmental Science and Engineering, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510006;

² Guangzhou Municipal Engineering Design & Research Institute, Guangzhou, 510060;

³ Shenzhen Research Institute of Sun Yat-sen University, Shenzhen, 518000)

Abstract Due to human activities and climate change, cyanobacterial bloom pollution has become a global environmental problem. Cyanopeptides, a kind of toxic metabolites, produced by algae during blooms, are released into water in large quantities, posing risks to ecosystems and human health. In this paper, the concentrations and toxicities of six typical cyanopeptides including microcystin are systematically reviewed, and the photochemical behaviors of cyanopeptides are also discussed. The results show that the concentrations of cyanopeptides are generally in the range of $\mu g \cdot L^{-1}$, the main toxic sites are liver, kidney and nervous system, and the toxic concentration LC₅₀ is in the range of $\mu mol \cdot L^{-1}$. Indirect photodegradation is the main photodegradation pathway of cyanopeptides. The half-life of cyanopeptides is related to the structure and the types of amino acid groups of cyanopeptides, the pH value of environmental water and so on. This study provides a reference for the analysis of the environmental impact and environmental end-result of types of cyanopeptides.

Keywords Cyanopeptides, Existence level, Toxicity, Photodegradation

蓝藻多肽是指蓝藻在生长死亡过程中释放的 具有生物活性的非核糖体多肽类物质^[1-4]。人们 最初关注的蓝藻多肽是微囊藻毒素(microcystins, MCs),因其存在广且具有极强的肝毒性。随着分 析技术的发展,数百种新型蓝藻多肽逐渐被检出, 根据其化学结构可分为 cyanopeptolins(Cpts)、 anabaenopeptins(Apts)、aeruginosins(Aers)、 microginins(Mgns)以及 aerucyclamide (ACs)^[2,3,5-7],上述蓝藻多肽的浓度水平均在 μg/L范围^[8-10]。蓝藻多肽对生物体中的酶起到 广泛的抑制作用,对水生生物的生长繁殖产生有 害影响,并且会与 MCs产生协同毒性^[3,11-16]。蓝 藻多肽在水体中存在水平的降低是多种因素作用 的结果。自然系统中蓝藻多肽主要通过三种途 径:生物降解、土壤和沉积物吸附及光化学降解达 到浓度的降低^[17,18]。其中,太阳光驱动的光化学 降解对水中蓝藻多肽的归趋有显著影响,对评估 与水华污染水域相关的健康风险有重要意

^{*} 联系人,任鹏飞 E-mail: pengfeiren84@163.com 深圳市科技计划项目(JCYJ20210324140812034)资助 2022-08-10 收稿,2022-09-20 接受

义^[18,19]。目前研究多集中于 MCs 的光化学降解, 对其他蓝藻多肽的归趋研究很少^[19,20]。鉴于此, 本文梳理了六类代表性蓝藻多肽在地表水环境中 的存在水平和毒性作用以及它们的光化学行为, 以期提高人们对蓝藻多肽的认识,了解其在水中 的归趋,并为饮用水安全的保障提供一定理论 参考。

1 蓝藻多肽的种类及特征结构

迄今,确定结构的蓝藻多肽超过 800 种,且随 着科学研究的不断深入,更多蓝藻多肽被发现和 提取^[2,6,21-23]。蓝藻多肽由环状和线性非核糖体 多肽组成,其分子质量从 400Da 到 1900Da 不等, 它们的多样性带来了命名的复杂性,对此 Welker 和 von Doehren 提出了基于保守分子基础结构的 蓝藻多肽分类方法,即每种类别具有一个共同生 物合成途径的特征基础结构,单体的变化决定了 每个类别中不同变体^[22]。蓝藻多肽根据其代表 性结构主要分为 6 类,分别是 MCs、Cpts、Apts、 Aers、Mgns 以及 ACs^[22]。表 1 整理了 6 类蓝藻多 肽的基本信息及代表结构,结构中彩色区域表示

可变部分,并列举了可变部分对应的可变氨基 酸^[1,6]。(1) MCs 通过位置 2 和位置 4 上氨基酸 的改变而产生不同变体,常见变体为 MC-LR、MC-RR 和 MC-YR,目前已有超过 300 种 MCs 变体被 记录描述,这些变体的分子量在 881~1360 Da 之 间^[24,25]。(2)Cpts 已有超过 230 种变种^[21]。Cpts 特征是具有 Ahp 部分,通过苏氨酸的 β-羟基与末 端氨基酸的羧基结合形成酯键,侧链长度可变,由 一个或两个氨基酸组成^[22,26]。(3) Apts 除了位置 5(赖氨酸)外,其他所有位置均可变,目前已有超 过 101 种 Apts 的变种被描述记录^[2,22]。(4) Aers 在 C-末端通常有精氨酸衍生物,其分子质量在 430~900 Da 之间,已有 94 种变种被描述记 录^[2,22]。(5) Mgns 的 Ahda 或 Ahoc 部分通常被氯 化或甲基化,目前已有 108 种 Mgns 被检测报 道^[3,22,23,27]。Mgns 若是含有五个氨基酸,5号位 通常是芳香族氨基酸或脯氨酸。在四种已知的六 肽 Mgns(Microginins 299A~299D)中.6号位均有 酪氨酸^[3]。(6)ACs 所具有的独特结构在其他五 组蓝藻多肽中并未出现[17],其三唑或偶氮环可能 被半胱氨酸和苏氨酸修饰^[22]。

表 1 六种蓝藻多肽基本信息和基本结构式以及可变结构对应的氨基酸种类







2 蓝藻多肽的存在水平

由于大多数蓝藻多肽缺乏标准参考材料和分析标准,替代标准和认证标准物质有限且昂贵,所以关于蓝藻多肽的定量描述较少,大多数研究只报告定性信息,如各类蓝藻多肽的检测频率。对于蓝藻多肽的定量描述也多集中于 MCs,仅少数研究量化了除 MCs 外的蓝藻多肽的绝对浓度。

2.1 地表水中蓝藻多肽的检测频率及浓 度水平

Beversdorf 等^[16] 对富营养化的淡水湖进行采 样检测,发现 MCs、Apts、Cpts 和 Mgns 均存在,检 (50%)、Mgns(35%),蓝藻多肽浓度随着时空发 生显著变化,MCs的平均浓度最高达13.87µg/L, 最低为0.11µg/L,浓度差达两个数量级,其他三 类蓝藻多肽最高平均浓度和最低平均浓度差也可 达一个数量级。Beversdorf等^[10]对另一处富营养 化淡水湖的水样进行检测,蓝藻多肽的检测频率 为 MC-LR(100%) > MC-RR(97%) > Cpt1007 (74%) > MC-YR(69%) > AptF(67%) > MC-LA (61%) > AptB(54%) > Mgn690(29%) > Cpt1041 (15%)。可见,相比于其他蓝藻多肽,MCs的检 测频率并不总是占主导地位^[10,16]。Filatova 等^[7] 对三个水库中的蓝藻多肽进行为期三个月的监测 发现,三个水库中均存在 Apts、Aers、Cpts、Mgns 和 MCs,浓度水平不同,同一水库中不同监测时间的 蓝藻多肽的种类和浓度也有所差别。蓝藻多肽浓 度水平最大时, Apts、Cpts 和 MCs 是主要蓝藻多 肽,分别占已鉴定化合物总量的 37%、36% 和 26%^[7]。此外,水体中 Apts 和 Cpts 经常同 MC-LR 一起出现^[15,28], Mgns 也常伴随 MCs 一同出现 于水中^[29]。

2.2 蓝藻多肽在饮用水厂中的浓度水平

Beversdorf 等^[10]在所调查的两个取水口处均 检测到了 Cpts、MCs 和 Apts,其中 MCs 的浓度(分 别为 3.62、2.75 µg/L)最大,其次是 Cpts(1.46、 1.28 µg/L)和 Apts(0.65、0.22 µg/L),证明蓝藻 多肽对饮用水供水安全存在潜在威胁。水处理过 程中,水体中藻的裂解导致胞内物质进入水中,引 起水中蓝藻多肽含量增加。Natumi 等^[19]对蓝藻 水华优势藻属细胞中的蓝藻多肽进行了分离提纯 后发现,该藻属蓝藻多肽主要由 Apts(85%)和 MCs(14%)组成,其他种类的蓝藻多肽贡献较小, 因此推测 Apts 作为细胞内含量最多的蓝藻多肽, 其增加量大于其他种类蓝藻多肽,可以考虑对其 进行进一步的研究。传统处理中的混凝沉淀对 MCs 的去除能力有限,针对这一问题有学者提出 通过活性炭吸附、臭氧氧化、膜过滤等方法提高 MCs 的去除效率^[30,31],但是这些方法是否能提高 其他蓝藻多肽的去除效率还未可知,需进一步研 究探索。

3 蓝藻多肽的毒性

一些蓝藻多肽通过多种作用机制对动物和人 类产生毒害作用,根据其在脊椎动物(尤其是哺 乳动物中)的毒性作用机制,可被分类为肝毒素、 神经毒素或细胞毒素^[32]。六类蓝藻多肽的毒性 作用机制,生物活性有关结构和 LC₅₀(丰年虫为 受 试 生 物,以 MC-LR、Cpt1020、MgnFR3、 Aeruginosin 828A 和 aerucyclamide A 为例)见 表 2。

表 2 蓝藻多肽毒性作用机理和生物活性有关结构以及 LC₅₀ 汇总

Tab. 2 The summary of toxicity mechanisms, bioactivity related structures and LC ₅₀ values of cyanopeptides				
名称	毒性作用机制	生物活性有关结构	$LC_{50}/(\mu mol/L)$	文献
MCs	肝毒素,抑制蛋白磷酸酶	Adda 基团	10.8	[54]
Cpts	神经毒素,抑制丝氨酸蛋白酶和 蛋白磷酸酶等	氨基酸残基修饰的 Ahp 部分	8.8	[12,55~57]
Apts	神经毒素,抑制丝氨酸/苏氨酸蛋白酶 和磷酸酶等	①R1位的赖氨酸和精氨酸残基或 ②环状五肽部分	暂无	[58,59]
Aers	抑制丝氨酸蛋白酶、胰蛋白酶和凝血酶等	位置(4)的精氨酸衍生物	22.4	[60]
Mgns	抑制血管紧张素转换酶、亮氨酸氨肽酶 M、 (亮氨酸氨肽酶 N 等	①Ahda 或 Ahoc 部分相连的氨基酸序列或 ②Ahda 或 Ahoc 部分的相对和绝对构型	7.78	[14, 29, 61]
ACs	抑制亮氨酸氨基肽酶	噻唑基团	30.5	[62,63]

MCs 是最常见的蓝藻毒素,其毒性被广泛研究。MCs 具有较强的肝毒性和致癌作用,对人体的消化系统、神经系统、肝脏系统等产生损害,严重者可导致中毒甚至死亡^[33,34]。在蓝藻毒素引发的中毒事件中由 MCs 引起的占多数,MC-LR 是研究最多的结构变体,它的急性毒性被认为最强^[24,35-37]。MCs 还作用于心脏等其他器官^[24],在肌肉和性腺中也存在积累^[38,39],对于无脊椎动物而言,MCs 甚至可能转移至后代^[39]。

相比于 MCs,人们对于其他蓝藻多肽的潜在 人类和生态毒理学风险了解甚少^[40]。研究表明, Apts 抑制变形虫的生长^[41],威胁浮游动物的生 存^[42],在 甲壳类动物体内和鱼类肌肉中积 累^[43,44],Apts(AptB和 AptF)还可诱导蓝藻菌的 裂解,可能对蓝藻群落动态和其他毒素的释放产 生影响^[45]。Apts 和 Cpts 均会导致线虫繁殖减少 和寿命缩短,相同质量浓度(10mg/L)下,Apts 对 线虫的作用毒性强于 Cpts 的作用毒性而与 MC-RR 的相当^[15]。Cpt1020 对斑马鱼有神经毒害作 用,改变与 DNA 损伤修复相关的途径^[11],且 Cpts 可能对人类大脑神经组织产生影响,由于无可供 参考的体内数据,该结论是基于已有体外数据所 得^[46]。Mgns 作为新型抗高血压药的候选药物多 被研究,一般认为,Mgns 的毒性远低于 MCs^[47]。 有研究发现,浮游甲壳动物一些生物效应的产生 与 Mgns 有关^[14],相比于 Apts 和 Cpts 对线虫的作 用毒性,Mgn 690 的毒性最小^[15]。最近,Ujvarosi 等^[48]通过研究发现 Mgns 具有遗传毒性潜力。研 究表明, Aers 的细胞毒性作用可能存在物种间差 异^[49,50]。此外, 混合蓝藻多肽可产生协同毒性作 用, 影响水生生物生存, 对人类的健康产生一定威 胁^[10,42,51,52]。研究表明, 蓝藻多肽混合物对水生 生物的毒性作用不单是 MCs 引起的, 其他蓝藻多 肽也起到了作用^[52], 与同等浓度的纯 MC-LR 相 比, 含有各种蓝藻毒素和其他蓝藻多肽的蓝藻提 取物毒性更大^[42]。 Pawlik-Skowronska 等^[51] 通过 对水蚤的毒性试验证明 Apts 与 MCs 会产生协同 毒性作用。

蓝藻多肽多为小分子量物质并具有亲水性, 常规水处理工艺对其去除能力有限,高毒性蓝藻 多肽可能被饮用进入人体;同时,蓝藻多肽在氯化 消毒中会促进高毒性含氮消毒副产物的生成,蓝 藻多肽本身毒性和消毒副产物进一步造成协同毒 性增加,影响人体健康。此外,蓝藻多肽还可能通 过生物富集作用进入人体,威胁人类健康^[53]。但 是,目前对于新型蓝藻多肽毒性的研究大多停留 在分子和微生物水平,关于哺乳类动物及人类细 胞毒性的研究较少,且有关其协同毒性的了解也 十分有限。由于对蓝藻多肽的浓度和毒性认知不 足导致针对娱乐用水及饮用水供水的蓝藻多肽的 最高浓度标准的缺乏。

4 蓝藻多肽的光化学降解

直接光降解和间接光降解是蓝藻多肽进行光 化学降解的两种形式。蓝藻多肽的光降解示意图 如图1所示。







蓝藻多肽直接吸收光发生直接光降解,该反应要求蓝藻多肽的吸收光谱与太阳照射光谱有所 重叠;光敏剂吸收光产生反应活性中间体(RIs) 与化合物发生的反应称为间接光降解^[17,18]。产 生的 RI 主要有(1)活性氧类,如:羟基自由基(· OH)、单线态氧($^{1}O_{2}$)、过氧化氢($H_{2}O_{2}$);(2)活 性卤素类(RHS);(3)碳酸盐自由基;(4)溶解性 有机物(DOM)或藻蓝蛋白吸收光形成的激发三 重态^[17,18]。自然水体中的光敏剂通常 是 DOM^[18]。

自然水体中 MCs 的光化学半衰期约为1至7 周^[65],随着 MC-LR 的降解,其细胞毒性和遗传毒 性被消除^[66]。对于 MCs 来说直接光降解不是 MCs 光解的主要途径,因为 MCs 的吸收光谱与太 阳照射光谱之间缺乏重叠^[18,20,67]。MCs 的 Adda 结构是光化学反应的重要位点,DOM 的激发三重 态(³DOM *)可使 Adda 侧链异构化,对间接光解 贡献率最大^[20,68]。研究表明,水体中卤素的存在

和 pH 的降低有利于 MCs 的光降解^[68,69]。海水 中的卤化物使 MCs 间接光降解的量子产率提高 了 3~6 倍,在 UVA 和 UVB 的作用下,海水体中 芳香酮生成 RHS, MCs 具有共轭双键, RHS 可与 该结构反应^[69]。pH 降低有利于 DOM 和 MC-LR 结合促进光化学降解^[68],但是,当没有 DOM 时, MC-LR 在任何 pH 下都没有显示出可检测的降 解^[20]。Sha 等^[17] 通过模拟太阳照射实验发现, Aerucyclamide A(ACA)的光化学降解途径主要为 间接光降解,半衰期约为12~125 d,其降解产物 对丰年虫无毒性作用。在多种藻蓝蛋白混合物作 用下,ACA 光解半衰期大于 MC-LR,·OH 的氧化 作用对 ACA 光降解的影响大,约占间接光降解的 72%,主要反应位点是噻唑啉和噻唑基团,氢原子 的提取和逐渐羟基化是 ACA 光降解的主要反应 途径^[17]。Natumi 等^[19]提取了多种蓝藻多肽(包 括 MCs、Apts、Cpts、ACs 和 Aers)进行光化学降解 研究发现,间接光降解是蓝藻多肽光降解的主要

途径,³DOM * 在间接光降解中起到重要作用,但 其中机理还需进一步探究。蓝藻多肽的光降解速 率并不取决于蓝藻多肽的种类,而是由构成蓝藻 多肽的氨基酸种类决定,含甲硫氨酸和酪氨酸部 分或其衍生物的蓝藻多肽光化学反应更强,当蓝 藻多肽存在多个酪氨酸部分时,光降解速率具有 累加性^[19,20],且含酪氨酸及结构相关部分蓝藻多 肽的光降解对 pH 有强依赖性^[19,20]。

在 Natumi 等研究的 54 种蓝藻多肽中,14 种 含酪氨酸的蓝藻多肽在 pH 为 10 时的光化学半 衰期(<10h)相较于 pH 为 7 时的半衰期(>70h) 降低了一个数量级,这是因为较高 pH 下酪氨酸 与太阳光具有较大的光谱重叠,使得直接光降解 的增加;再者,酪氨酸的间接光化学反应受 pH 的 影响,中性条件下(pH=7)去质子化的酪氨酸与 单线态氧的反应速率($0.8 \times 10^7 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)小于 其在碱性条件(pH=10)下的($35 \times 10^7 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)^[20,70]。图 2 展示了含光敏剂条件下,pH 和含 不同酪氨酸数量对蓝藻多肽在 UVA 光照下的光 化学降解速率的影响。



图 2 光敏剂存在条件下 pH 及所含酪氨酸数量对蓝藻多肽 UVA 光化学降解速率的影响^[19]

Fig. 2 Effects of pH and the amount of tyrosine-moiety on photodegradation of cyanopeptides during exposure to UVA light in the presence of the photosensitizer^[19]

 (A):含光敏剂条件下,不同 pH 对 Anabaeneptin B(含一个酪氨酸)UVA 光降解速率影响;(B):pH=11.6,含有光敏剂条件下, 所含酪氨酸数对 UVA 光降解速率影响,Anabaeneptin B 和 Anabaeneptin C 含有一个酪氨酸,Anabaeneptin A 和 Oscillamide Y 含有两个酪氨酸

当前有关 MC-LR 的光化学降解的研究初成 体系,但是对于其他蓝藻多肽的光降解还在起步 阶段。已有研究初步确定了蓝藻多肽的主要光降 解途径,但是关于影响除 MCs 外蓝藻多肽光降解 的其他环境因素(共存离子、溶解氧等),降解后 毒性的变化等方面的研究还未见,且光降解的机 理不清晰。

5 总结

除 MCs 外的五类蓝藻多肽在水中的存在水 平和检测频率与 MCs 相当,且存在其他蓝藻多 肽浓度水平高于 MCs 的现象,除 MCs 外的蓝藻 多肽也有着随饮用水供应到达人群的可能。部 分蓝藻多肽存在一定的毒性,影响水生生物的 生长繁殖等,甚至起到一定的毒害作用。光化 学反应是影响蓝藻多肽在自然水体中归趋的重 要途径,其中间接光降解起主导作用。蓝藻多 肽的光降解速率并不取决于蓝藻多肽的种类, 而是由构成蓝藻多肽的氨基酸决定,水体的 pH、 水体中的 DOM 和共存离子均会影响其光降解 速率。

目前,由于分析技术和标准样品受限等原因, 关于 MCs 外的蓝藻多肽的定量描述较少,需要改 进技术方法来改变这一现状。此外,有关 MCs 外 的蓝藻多肽毒性研究较少,对于其对人类影响的 研究更是缺乏,需要进一步的探索和研究。最后, 有关蓝藻多肽在水中的光化学降解的影响因素, 如水中天然有机质、pH、共存离子以及蓝藻多肽 本身的组成结构等,还需要进一步探究,这有助于 我们对蓝藻多肽在水中的归趋有更加深入的认 识,为后续蓝藻多肽的控制去除和保障饮用水的 安全提供一定的理论基础。

参考文献

- [1] Janssen E M. Water Res. , 2019, 151: 488~499.
- [2] Le Manach S, Duval C, Marie A, et al. Front. Microbiol., 2019, 10: 791.

- [3] Chlipala G E, Mo S, Orjala J. Curr. Drug Targets, 2011, 12
 (11): 1654~1673.
- [4] Codd G A, Morrison L F, Metcalf J S. Toxicol. Appl. Pharmacol., 2005, 203(3): 264~272.
- [5] Jacinavicius F R, Geraldes V, Crnkovic C M, et al. FEMS Microbiol. Ecol., 2021, 97(1): fiaa243.
- [6] Jones M R, Pinto E, Torres M A, et al. Water Res., 2021, 196: 117017.
- [7] Filatova D, Jones M R, Haley J A, et al. Environ. Sci Eur., 2021, 33(1): 29.
- [8] Turner A D, Dhanji-Rapkova M, O'Neill A, et al. Toxins, 2018, 10(1): 39.
- [9] Hartnell D M, Chapman I J, Taylor N G H, et al. Toxins, 2020, 12(8): 503.
- [10] Beversdorf L J, Rude K, Weirich C A, et al. Water Res., 2018, 140: 280~290.
- [11] Faltermann S, Zucchi S, Kohler E, et al. Aquat. Toxicol., 2014, 149: 33~39.
- [12] Gademann K, Portmann C, Blom J F, et al. J. Nat. Prod., 2010, 73(5): 980~984.
- [13] Shih P M, Wu D, Latifi A, et al. PNAS, 2013, 110(3): 1053~1058.
- [14] Bober B, Bialczyk J. J. Appl. Phycol., 2017, 29(3): 1355~1362.
- [15] Lenz K A, Miller T R, Ma H. Chemosphere, 2019, 214: 60 ~69.
- [16] Beversdorf L J, Weirich C A, Bartlett S L, et al. Toxins, 2017, 9(2): 62.
- [17] Sha H, Nie J, Lian L, et al. Water Res., 2021, 201: 117339.
- [18] Kurtz T, Zeng T, Rosario-Ortiz F L. Water Res., 2021, 192: 116804.
- [19] Natumi R, Dieziger C, Janssen E M. Environ. Sci. Technol., 2021, 55(22): 15196~15205.
- [20] Natumi R, Marcotullio S, Janssen E M L. Environ. Sci Eur., 2021, 33(1): 26.
- [21] McDonald K, Renaud J B, Pick F R, et al. Environ. Toxicol. Chem., 2021, 40(4): 1087~1097.
- [22] Welker M, von Doehren H. FEMS Microbiol. Rev., 2006, 30(4): 530~563.
- [23] Zervou S K, Gkelis S, Kaloudis T, et al. Chemosphere, 2020, 248: 125961.
- [24] Abdallah M F, Van Hassel W H R, Andjelkovic M, et al. Toxins, 2021, 13(11): 786.
- [25] Bouaïcha N, Miles C O, Beach D G, et al. Toxins, 2019, 11(12): 714.
- [26] Welker M, Brunke M, Preussel K, et al. Microbiology, 2004, 150: 1785~1796.
- [27] Lodin-Friedman A, Carmeli S. Mar. Drugs, 2018, 16 (3): 78.
- [28] Zervou S K, Moschandreou K, Paraskevopoulou A, et al. Toxins, 2021, 13(6): 394.

- [29] Carneiro R L, Dörr F A, Dörr F, et al. FEMS Microbiol. Ecol., 2012, 82(3): 692~702.
- [30] Pivokonsky M, Kopecka I, Cermakova L, et al. Sci. Total Environ., 2021, 799: 149455.
- [31] Chang J, Chen Z, Wang Z, et al. Water Res., 2014, 63: 52~61.
- [32] Ferrao-Filho A S, Kozlowsky-Suzuki B. Mar. Drugs, 2011, 9 (12): 2729~2772.
- [33] 何君,张欣然,杨欣.化学通报,2018,81(11):981 ~985.
- [34] Arman T, Clarke J D. Toxins, 2021, 13(8): 537.
- [35] Svircev Z, Lalić D, Bojadžija Savić G, et al. Arch. Toxicol., 2019, 93(9): 2429~2481.
- [36] Arman T, Baron J A, Lynch K D, et al. Toxicology, 2021, 464: 153021.
- [37] Zheng C, Zeng H, Lin H, et al. Hepatology, 2017, 66(5): 1519~1528.
- [38] Chen J, Zhang D, Xie P, et al. Sci. Total Environ., 2009, 407(10): 3317~3322.
- [39] Chen J, Xie P. Toxicon, 2005, 45(5): 615~625.
- [40] Monteiro P R, do Amaral S C, Siqueira A S, et al. Toxins, 2021, 13(8): 522.
- [41] Urrutia-Cordero P, Agha R, Cires S, et al. Aquat. Toxicol., 2013, 130-131: 9~17.
- [42] Pawlik-Skowronska B, Toporowska M, Mazur-Marzee H. Environ. Sci. Pollut. Res., 2019, 26(12): 11793~11804.
- [43] Mazur-Marzec H, Sutryk K, Hebel A, et al. Toxins, 2015, 7 (11): 4404~4420.
- [44] Skafi M, Vo Duy S, Munoz G, et al. Toxicon, 2021, 194: 44~52.
- [45] Sedmak B, Carmeli S, Elersek T. Microb. Ecol., 2008, 56 (2): 201~209.
- [46] Kubickova B, Babica P, Hilscherová K, et al. Environ. Sci Eur., 2019, 31(1): 31.
- [47] Zanchett G, Oliveira-Filho E C. Toxins, 2013, 5(10): 1896 ~1917.
- [48] Ujvarosi A Z, Hercog K, Riba M, et al. Chemosphere, 2020, 240: 124880.
- $[\,49\,]~$ Veselá I, Cheel J, Tomenendálová J, et al. Acta Vet. BRNO, 2021, 90(3): 307~314.
- [50] Veselá I, Kolísková P C, Kucharová V, et al. Nat. Prod. Commun., 2018, (2): 205~208.
- [51] Pawlik-Skowronska B, Bownik A. Toxicon, 2022, 206: 74~ 84.
- [52] Fernandes K, Gomes A, Calado L, et al. Toxins, 2019, 11 (4): 220.
- [53] 翟家欣,张欣然,杨欣. 生态毒理学报,2020,15(1):17 ~33.
- $\left[\begin{array}{cc}54\end{array}\right]$ Blom J F, Jüttner F. Toxicon, 2005, $46(\,4)$: $465\,{\sim}\,470.$
- [55] Czarnecki O, Henning M, Lippert I, et al. Environ. Microbiol., 2006, 8(1): 77~87.

4504~4509.

- [57] Wang K, Zhang K, Lv Z, et al. Biosens. Bioelectron., 2014, 57: 91~95.
- [58] Zhang X, Liu C, Sun L, et al. Chem. Sci., 2015, 6(11): 6213~6218.
- [59] Tan E, Erwin B, Dames S, et al. Biochemistry, 2008, 47
 (38): 9987~9999.
- [60] Qian J, Ferguson T M, Shinde D N, et al. Nucl. Acids Res., 2012, 40(11): e87.
- [61] Mok E, Wee E, Wang Y L, et al. Sci. Rep., 2016, 6: 37837.
- [62] Wang J P, Zou B J, Rui J Z, et al. Microchim. Acta, 2015, 182: 1095~1101.
- [63] Jiang C Y, Meng F Y, Mao D S, et al. ChemBioChem, 2021, 22(7): 1302~1306.
- [64] Wang M, Chen W, Tang L, et al. Anal. Chim. Acta, 2020, 1107: 23~29.
- [65] Miao P, Zhang T, Xu J, et al. Anal. Chem., 2018, 90 (18): 11154~11160.
- [66] Li H, Li Y, Li W, et al. Talanta, 2020, 213: 120816.
- [67] Jiang J, Zhang B, Zhang C, et al. Int. J. Mol. Sci., 2018, 19(11): 3374.
- [68] Wei S, Chen G, Jia X, et al. Anal. Chim. Acta, 2020, 1095: 179~184.
- [69] Szabo Z, Szegedi K, Gombos K, et al. Urol. Oncol., 2016, 34(12): 533. e21~533. e27.
- [70] Hashad D I, Abdelmagid M H, Elsherif S H. J. Clin. Lab. Anal., 2012, 26(1): 35~40.
- (上接第464页)
- [56] Mazur-Marzec H, Fidor A, Cegłowska M, et al. Mar. Drugs, 2018, 16(7): 220.
- [57] Bister B, Keller S, Baumann H I, et al. J. Nat. Prod, 2004, 67(10): 1755~1757.
- [58] Spoof L, Błaszczyk A, Meriluoto J, et al. Mar. Drugs, 2016, 14(1): 8.
- [59] Gademann K, Portmann C. Curr. Org. Chem., 2008, 12 (4): 326~341.
- [60] Kohler E, Grundler V, Haussinger D, et al. Harmful Algae, 2014, 39: 154~160.
- [61] Ishida K, Kato T, Murakami M, et al. Tetrahedron, 2000, 56(44): 8643~8656.
- [62] Egli C M, Natumi R S, Jones M R, et al. Chimia, 2020, 74
 (3): 122~128.
- [63] Portmann C, Blom J F, Gademann K, et al. J. Nat. Prod.,

- [71] Ye M, Wang S, Sun P, et al. Biomed. Res. Int., 2021: 9583932.
- [72] Kunden R D, Khan J Q, Ghezelbash S, et al. Int. J. Mol. Sci., 2020, 21(16): 5677.
- [73] Belevych A E, Sansom S E, Terentyeva R, et al. PLoS One, 2011, 6(12): e28324.
- [74] Derda A A, Thum S, Lorenzen J M, et al. Int. J. Cardiol., 2015, 196: 115~122.
- [75] Roncarati R, Viviani Anselmi C, Losi M A, et al. J. Am. Coll. Cardiol., 2014, 63(9): 920~927.
- [76] Shao M X, Qu A Z, Wang Y Q, et al. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 2020, 24(12): 6583~6588.
- [77] Juan C, Hua Q, Ruping Z, et al. Bratisl. Med. J., 2018, 119(5): 278~283.
- [78] Yin X Z, Zhao D M, Zhang G X, et al. Genet. Mol. Res., 2016, 15(3): 15038680.
- [79] Azarbarzin S, Feizi M A H, Safaralizadeh R, et al. Biochem. Genet., 017, 55(3): 244~252.
- [80] An J X, Ma Z S, Ma M H, et al. Cancer Biomark., 2019, 25(2): 127~132.
- [81] Kong Y, Ning L, Qiu F, et al. Cancer Biomark., 2019, 24 (4): 477~483.
- [82] Liu J, Han Y, Liu X, et al. Technol. Cancer Res. Treat., 2020, 19: 1533033820973276.
- [83] Su K, Zhang T, Wang Y, et al. World J. Surg. Oncol., 2016, 14(1): 224.
- [84] Xue X, Wang C, Xue Z, et al. Acta Biochim. Biophys. Sin., 2020, 52(3): 281~293.

2008, 71(7): 1193~1196.

- [64] Chintalapati P, Mohseni M. J. Hazard. Mater., 2020, 381: 120921.
- [65] Wörmer L, Huerta-Fontela M, Cirés S, et al. Environ. Sci. Technol., 2010, 44(8): 3002~3007.
- [66] Zhao Y, Fan Q, Wang X, et al. Chem. Eng. J., 2019, 368: 968~979.
- [67] Welker M, Steinberg C. Environ. Sci. Technol., 2000, 34 (16): 3415~3419.
- [68] Yan S, Zhang D, Song W. Environ. Pollut., 2014, 193: 111~118.
- [69] Parker K M, Reichwaldt E S, Ghadouani A, et al. Environ. Sci. Technol., 2016, 50(16): 8505~8513.
- [70] Criado S, Bertolotti S G, García N A. J. Photochem. Photobiol. A, 1996, 34(1): 79~86.