

我国的河鲀鱼及其毒素*

伍汉霖 陈永豪

(上海水产学院) (上海市乳肉管理所)

河鲀鱼是指硬骨鱼纲鲀形目鲀科的各属鱼类,以东方鲀属 *Fugu* 为典型代表。主要特征是体椭圆形或短圆形;头、背部宽圆;背鳍1个,与臀鳍同形,相对;无腹鳍;上下颌骨牙愈合成4个喙状牙板,中央缝显著;体光滑或有小刺。由于这些鱼类体形似豚(仔猪),常在河口捕获,故江、浙一带称为“河豚”。各地俗名很多,如山东称“艇巴”,河北叫“蜡头”,福建叫“街鱼”,广东叫“乖鱼”或“鸡抱”,广西叫“龟鱼”。

河鲀的种类、习性和分布

根据近年我们的调查和有关报告,河鲀鱼类(即鲀科)产我国者有35种,分隶于下列8属。1. 东方鲀属 (*Fugu*) 有15种,它们是暗纹东方鲀 (*F. obscurus*) (图1)、虫纹东方鲀 (*F. vermicularis*)、弓斑东方鲀 (*F. ocellatus*)、条纹东方鲀 (*F. xanthopterus*)、铅点东方鲀 (*F. alboplumbeus*)、星点东方鲀 (*F. niphobles*)、豹纹东方鲀 (*F. pardalis*)、双斑东方鲀 (*F. bimaculatus*)、横纹东方鲀 (*F. oblongus*)、紫色东方鲀 (*F. porphyreus*)、红鳍东方鲀 (*F. rubripes*)、墨绿东方鲀 (*F. basilevskianus*)、假睛东方鲀 (*F. pseudommus*)、网纹东方鲀 (*F. reticularis*)、菊黄东方鲀 (*F. flavidus*)。2. 兔鲀属 (*Lagocephalus*) 有2种,为光兔鲀 (*L. inermis*) 和白鳍兔鲀 (*L. oceanicus*)。3. 腹刺鲀属 (*Gastrophysus*) 4种,有棕腹刺鲀 (*G. spadiceus*)、月腹刺鲀 (*G. lunaris*)、圆斑腹刺鲀 (*G. sceleratus*) 和杂斑腹刺鲀 (*G. suezensis*)。4. 宽吻鲀属 (*Amblyrhynchotes*) 4种,有头纹宽吻鲀 (*A. hypselogenion*)、棕斑宽吻鲀 (*A. rufopunctatus*)、长刺宽吻鲀 (*A. spinosissimus*) 和白

点宽吻鲀 (*A. honckenii*)。5. 凹鼻鲀属 (*Cheilonodon*) 即凹鼻鲀 (*G. patoca*) 1种。6. 叉鼻鲀属 (*Arothron*) 有5种,纹腹叉鼻鲀 (*A. hispidus*)、白点叉鼻鲀 (*A. meleagris*) 黑斑叉鼻鲀 (*A. nigropunctatus*)、星斑叉鼻鲀 (*A. stellatus*) 和无斑叉鼻鲀 (*A. immaculatus*)。7. 星纹叉鼻鲀属 (*Boesemanichthys*) 即星纹叉鼻鲀 (*B. firmamentum*) 1种。8. 扁背鲀属 (*Canthigaster*) 3种,即水纹扁背鲀 (*C. rivulatus*)、圆斑扁背鲀 (*C. jactator*) 和伐氏扁背鲀 (*C. valentini*)。

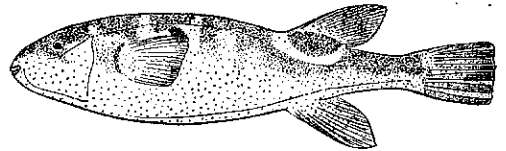


图1 暗纹东方鲀

河鲀鱼生活于温带、亚热带和热带海域,是近海底层肉食性鱼类,性贪食,两颌愈合成的牙板适于咬断坚硬食物,主食贝类、甲壳类和小鱼。食道构造特殊,向前腹侧及后腹侧扩大成囊,遇敌害能吸入水或空气,使胸腹部膨大如球,浮于水面以自卫。被捕获后,虽离水亦能吸气膨胀,发出咕咕之声。大部分种类春季由外海游向沿岸,在潮间带及小石砾中产卵,冬季移向外海。少数种类如暗纹东方鲀、弓斑东方鲀等,于每年3—5月为生殖期,喜集群由海中溯江河产卵,产卵后即回海中,幼鱼在江河或通江湖泊中肥育,至冬季渐成长;翌年春,群游入海,在海中长大到性成熟时再溯河产卵。

* 本文承沈阳药学院张豁中、中国人民解放军89942部队陈冀胜、上海市乳肉管理所陈筱侠三同志审阅,在此一并致谢。

河鲀鱼分布于北太平洋西部的日本海、日本、朝鲜、中国、菲律宾、印度尼西亚、澳大利亚及太平洋中部岛屿；有些种类也见于印度洋。河鲀鱼类的另外一属为圆鲀属(*Spheroides*)仅分布于大西洋,我国不产。在我国,河鲀鱼的分布范围北自中朝界河鸭绿江,辽河,白河,南至长江,钱塘江,闽江,珠江等遍及沿海各江河下游和近海区。其中又以长江下游为主要产卵场所。

河鲀鱼的含毒概况

河鲀肉味鲜美,营养丰富,每百克鲜肉中含粗蛋白质 18.7 克,人人都爱吃,有些种类还畅销国外,深受欢迎。但河鲀是含天然毒素的著名毒鱼,多数种类的内脏含剧毒,人、畜误食都会引起中毒甚或致死。河鲀体内各部所含毒性物质,已查明都是同一种成份,即河鲀毒素(tetrodotoxin),它是自然界非蛋白毒素中较强烈的一种毒素。结晶河鲀毒素对人的致死量为 0.5—1.0 毫克,对小白鼠的最小致死量为 8.5—10 微克/千克(比氰酸钠的毒力强千倍以上)。我国近海习见的河鲀,各部位含毒强弱一般顺序为:卵、肝、皮、肠、肾、眼、鳃、脊髓、脾、血、精巢、肌肉,除少数品种外,河鲀的肌肉多属无毒或仅含弱毒,而且肌肉中少量毒素经充分煮熟后已大都消除,所以单吃鱼肉大致上可以认为是安全的。造成中毒致死的,几乎都是由吃了卵、肝等内脏引起的。吃带皮鲜河鲀亦有发生轻症中毒,但尚无死亡事例。综合有关文献记述及我们自己的实践资料,我国常见河鲀各部位含毒概况见表 1。

影响河鲀含毒强弱变化的因素很多,除因种类、脏器的不同而异外,同一品种也因性别、季节、地理环境的不同而有很大差别。通常雌鱼毒力大于雄鱼;孕卵期毒力增强,产卵后减弱;产于南方暖海者其毒力大于产在其他区域的,如月腹刺鲀产日本近海者肌肉无毒,产南海北部湾的,肉有强毒。即使产于同一地区的,各个体间毒力亦有强弱差异,如虫纹、铅点、双斑东方鲀等,其肌肉有时完全无毒,有时其毒力则达 200 MU 以上。通常河鲀鱼皮为青色和黑色

的一般无毒,艳黄色的常有强毒。

表 1 我国常见河鲀含毒概况

种 类	鱼体主要部位含毒情况*						血液
	卵巢	肝脏	肠	皮	肉	精巢	
1. 暗纹东方鲀	+++	+++	++	++	-	-	
2. 虫纹东方鲀	+++	+++	++	++	+	-	
3. 弓斑东方鲀	+++	+++	++	++	+	-	
4. 条纹东方鲀	++	++	+	-	-	-	
5. 铅点东方鲀	+++	+++	++	++	+	++	
6. 星点东方鲀	+++	+++	+++	++	±	±	
7. 豹纹东方鲀	+++	+++	++	++	-	±	-
8. 双斑东方鲀	+++	+++	++	++	+	±	
9. 横纹东方鲀	+++	+++	++		+	±	
10. 紫色东方鲀	+++	+++	++	++	-	-	
11. 红鳍东方鲀	++	++	++	±	-	-	-
12. 墨绿东方鲀	++	++	+	+	-	-	
13. 假睛东方鲀	++	++	++	+	-	-	
14. 光兔鲀	±	+	-	-	-	-	
15. 圆斑腹刺鲀	+++	+++	++	+	+		
16. 长刺宽吻鲀	++	++	+				
17. 白点宽吻鲀	++	++	+				++
18. 凹鼻鲀	++	++	+				
19. 纹腹叉鼻鲀	++	++	+	+			
20. 白点叉鼻鲀	++	+					
21. 星斑叉鼻鲀	++	++	+		-		
22. 星纹叉鼻鲀	++	++					
23. 水纹扁背鲀	-	+	+	++	-	-	

* +++ 猛毒: 食 10 克内致死(每克含毒 2 万 MU 即鼠单位,是指每克脏器含有毒量能杀死白鼠的克重数以上)
 ++ 强毒: 食 10 克以内不致死(每克含毒 2 万 MU 以内)
 + 弱毒: 食 100 克以内不致死(每克含毒 2000 MU 以内)
 - 无毒: 食 1000 克以内不致死(每克 200 MU 以内)。

河鲀毒素的主要性状

河鲀毒素的研究曾经历了较长的时期,1909 年田原氏¹⁾就提制的河鲀毒首先命名为河鲀毒素,其间又经过多年的研究,直到 1950 年横尾氏²⁾首先获得了这一毒素的结晶。从田原氏命名河鲀毒素以来,经 55 年,到 1964 年始由平田³⁾、津田⁴⁾、伍德沃德⁵⁾研究确定河鲀毒素的

- 1) 田原, 1909, 药志, 29:587.
- 2) 横尾, 1950, 日化志, 77:1295.
- 3) 平田, 1964, 化学, 19:117.
- 4) 津田, 1964, 科学, 34:630; 化学と生物, 2:42; 1967, 化学の領域, 增刊, 80:9.
- 5) Woodward, R. B., 1964, Pure Appl. Chem., 9:49.

分子式为 $(C_{11}H_{17}O_9N_3)_n$, $n = 1$ 或 2 ; 分子量 319; 其结构式(见图 2)。

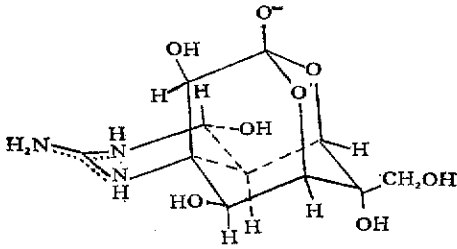


图 2 河鲀毒素结构式

河鲀毒素系低分子量的天然毒,为含 11 碳的天然化合物,分子结构中含有 1 个碳环,1 个胍基,6 个羟基,属于氨基全氢喹啉啉(aminoperhydroquinazoline) 的化合物,并作为天然有机化合物独特的例子以半缩醛型存在。1972 年日人后藤岸氏已用化学方法合成了这一毒素。经毒性及理、化考察证明,合成品与天然毒素完全一样。因此,可以说对河鲀毒素的本质已从理论到实践完全解决了。

结晶的河鲀毒素无臭无味,不溶于水(但含于脏器中的毒素能溶于水),也不溶于有机溶剂如苯、乙醚、丙酮、氯仿中,易溶于醋酸化甲醇中,呈弱碱性。对酸作用较稳定,在胃酶及 0.5% 盐酸溶液中经 8 小时后才能将其破坏,因而毒素在消化道内的短时间停留不能将其破坏,在有机酸(乳酸、醋酸)中可长期保存,但在浓盐酸、硝酸、硫酸中可被破坏和分解;对热的作用也较稳定,如河鲀卵巢在常压下加热到 70°C 煮 30 分钟,仅使毒素破坏约 5%; 90°C 时煮 30 分钟,可使毒素破坏 10%; 100°C 30 分钟时,可使毒素破坏 20%,但即使水煮 8 小时尚残存毒性,要在 15 磅压力锅内经加热 2 小时始失却毒性。在水煮中失去毒性的部分,生成了具氨基酸性状的无毒水合物称为河鲀酸,其分子式为 $C_{11}H_{19}O_9N_3$ 。毒素对日光照全无影响,对盐类几乎不分解,故利用烈日暴晒、盐腌等法处理均不能使毒素分解。河鲀卵在烈日下晒 20 天、30% 食盐腌渍 63 天仍有强毒,并使在同一盛器中盐渍的其他鱼类毒化。毒素在低温 -20°C 经 12 小时无变化。毒素对碱类极不稳定,在碱液(4—5% KOH)作用下并加热至 100°C 30 分

钟,则很快分解成淡黄色溶液,其成份为 2-氨基-6-羟甲基-8-羟基喹啉啉(2-amino-6-hydroxymethyl-8-hydroxyquinazoline) 和草酸。

河鲀毒素没有抗原性,我们以小量毒素持续注射于小鼠腹部皮下,经 20 天后再以致死量毒攻击之,并没有出现耐受性增高的趋向,小鼠仍在数分钟内死亡。另外我们给小鼠长期饲以致死量以下(1/20 MLD)的毒素,小鼠亦不呈毒性积累现象和慢性中毒现象,仍继续存活与繁殖。

河鲀毒素的生理过程和毒理机制

由喂饲法进入动物消化道的毒素,在最初 20 分钟内吸收并不迅速,并能使胃排空延迟。然而已吸收入血液的毒素向脏器转移甚速。将毒素注射于大鼠皮下 20 分钟后,肾、肝和心脏中的毒素浓度即达最高值。心脏中的毒素浓度降低很快,而肝、肾中的毒素浓度则始终保持较高水平(图 3)。这可能与肝脏和肾脏是重要的解毒、排毒器官有关。经肾排出的尿液仍含有高浓度的河鲀毒素。实验证明,将中毒患者在症状出现 36 小时后的尿液接种于白鼠体内,仍可导致其发生典型的河鲀中毒症状。

河鲀毒素的毒理作用主要是毒素选择性地阻断钠离子透过神经细胞膜,从而阻断了神经轴索的兴奋传导,促使机体发生神经性麻痹,因而出现呼吸麻痹、血压下降等。中毒患者多在呼吸中枢深度麻痹下窒息死亡,在这里河鲀毒

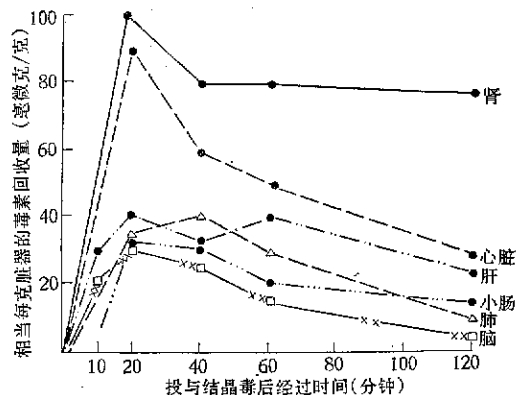


图 3 结晶河鲀毒素(1 微克/100 克皮下注射)在大鼠各脏器分布

素起了钠离子封闭剂的作用。值得一提的是：凡本身具有产生河鲀毒素机能的动物，如河鲀本身、蝶鲈 (*Taricha torosa*)、云斑栉鰕虎鱼 (*Ctenogobius criniger*)，其神经细胞膜对毒素有耐受性，以一般动物致死量毒的数百倍攻击之，也不显示异常反应。由于弄清了河鲀毒素的构造和中毒机制，国外药学界已合成了此毒素，并进一步研究其生理、药理功用，以期将廉价的、既能减少痛楚又无不良副反应的河鲀毒制剂应用于治疗疾病，为人类造福。

河鲀中毒的症状和救治

河鲀中毒发生的迟、早和症状的轻、重与摄入的毒量成正比。主要症状是麻痹，过程甚为迅速，大多在食后 20 分钟至 3 小时内出现症状，致死时间最快 1 小时，最长者 8 小时，以 4—6 小时内死亡最多。最初的中毒征候是唇和舌端麻痹，接着指端麻痹，此时往往伴有头痛、腹痛、腕痛等。患者步态踉跄失常，继后激烈呕吐，但也有不呕吐的，无呕吐者预后险恶。患者在呕吐，稍后即不能站立，显现知觉麻痹、言语障碍。当呼吸困难出现后，血压也明显下降。不久全身运动机能完全麻痹、知觉丧失、血压剧降。由呼吸困难而出现紫绀、吞咽困难。全部反射均消失时，意识开始模糊，不久呼吸停止，脉搏微弱，最后窒息死亡。

对河鲀中毒尚无特效解毒药物或抗毒血清，关键在于中毒残留物能否迅速排出，它对患者预后的吉凶极为重要。故仍以尽快排除胃、肠部残毒，减少吸收，以对症治疗为主。先进行洗胃、导泻，对神志清醒患者可口服解毒洗胃剂，一般用 1:2000—5000 的高锰酸钾液或弱碱液，并用瓜蒂汤催吐，或用手指等异物刺激咽喉部催吐亦有效。对昏迷病人则采用胃管洗胃、高位灌肠以清除残毒。其次进行静脉补液（用 10% 葡萄糖液 1000 毫升静脉滴注，病情较重者可酌量增加，对昏迷不能进食者则葡萄糖总量每天应不少于 100 克）。亦可用 10% 葡萄糖溶液 1000 毫升加胰岛素 20 单位和 10% 氯化钾 30 毫升进行静滴，以防止由于洗胃、呕吐所引起的

低血钾。河鲀毒在体内的代谢机制尚不清楚，由于从肾脏排尿中可检出高浓度毒素，因此应用利尿剂可促进毒素的排泄。对于重度中毒患者出现呼吸衰竭时，在应用呼吸兴奋剂的同时，应辅以人工呼吸、氧气吸入等，血压剧降时，升压药物、心血管兴奋药均可酌情使用。膈肌麻痹时可施行电刺激膈神经。输液时辅以肾上腺素、脑垂体激素有助于对抗中毒过程，肌肉麻痹时可应用新斯的明等。

有些医学书刊介绍中草药芦根汁、楠木真皮煎汁、甘草、碱剂 (NaHCO_3)、L-半胱氨酸可解河鲀毒。我们对上述几种药剂的解毒作用进行了动物试验，其结果见表 2。

表 2 各种解毒剂对喂服致死量河鲀毒素的小鼠解毒作用比较*

解 毒 剂	给药途径	实验鼠数	死亡数	存活数	死亡率 (%)
鲜芦根榨汁	灌胃	10	7	3	70
甘草煎汁	灌胃	10	6	4	60
楠木真皮煎汁	灌胃	10	7	3	70
4% NaHCO_3 液	灌胃	5	5	0	100
4% Na_2CO_3 液	灌胃	10	3	7	30
2% Na_2CO_3 液	灌胃	5	4	1	80
0.1N NaOH 液	灌胃	10	0	10	0
对照(生理盐水代解毒剂)	灌胃	10	10	0	100
2.5 毫克/毫升纯 L-半胱氨酸 (生理水配)	溶液灌胃，解毒剂由腹部皮下注射	17	9	8	52.94
对照(生理盐水代解毒剂)	同上	17	16	1	94.1

* 实验鼠重 17—20 克；MLD 毒液制备法为：卵 1 份水 2 份浸出 1 小时，过滤→煮沸→过滤→脱脂→测定 MLD。

由表 2 可见芦根并无确实的解毒效果，甘草和楠木真皮的解毒效果不明显。碱剂 0.1N 的 NaOH 解毒效果良好，动物全部存活，其方法是对喂服肯定致死剂量 (LD100) 0.25 毫升河鲀毒素的小鼠再喂给同容量稀碱液。L-半胱氨酸有一定疗效。日本藤井实氏用 L-半胱氨酸静脉内注射中毒动物，使全部动物获救。而我们采用皮下注射 L-半胱氨酸的动物试验仍有

52.94% 的死亡率,但 L-半胱氨酸无疑有促进动物体解毒机能作用。然而在临床治疗上能否在排毒后酌情施用,迄今尚无实践资料。产于我国南海诸岛和珊瑚礁海域的肉毒鱼类含有的“雪卡”毒素 (ciguatera toxin) 能特异地促进钠离子对神经细胞膜的透过性,并能与河鲀毒素相拮抗,但“雪卡”毒素能否用于河鲀中毒的临床治疗,尚待今后进一步深入探讨。

另外,上海某医院曾用给患者换血、补液、高压舱供氧等综合措施,使业已中止呼吸 9 小时的患者获救康复。另一病例则先行导泻、排毒、复行补液和以高渗剂(25% 葡萄糖、甘露醇、山梨醇)交替应用,同时辅以高能合剂、呼吸兴奋剂等,使呼吸中止并休克达 13 小时的中毒患

者转危为安。

我国河鲀年产量达 3—4 万吨,因其含毒,经济价值较低,且经常咬断网具,给生产带来损失,故沿海少有专门捕捞河鲀的渔业。据调查,沿海地区一些水产生产单位由于没有掌握加工河鲀的技术和经验,不敢加工食用,也有将它用作肥料,今天,人们已基本摸清了常见河鲀的含毒规律性,有可能充分利用这一丰富资源。同时对河鲀鱼的综合利用、中毒防治,进一步弄清河鲀毒素的药理和毒理作用,开展解毒药物的研究,以便合成具有选择性很强的新的局部麻醉剂、降压剂或其他作用于神经系统的药物,充分利用这一大好资源,仍然是我们今后具有实际意义的研究课题。