

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20120906001

吴冬梅, 张雁秋, 程伟, 等. 软骨藻酸神经毒性作用机制研究进展[J]. 生态毒理学报, 2013, 8(1): 1-6

Wu D M, Zhang Y Q, Cheng W, et al. Research Advance in Neurotoxic Mechanism of Domoic Acid [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2013, 8(1): 1-6 (in Chinese)

软骨藻酸神经毒性作用机制研究进展

吴冬梅^{1,2}, 张雁秋¹, 程伟¹, 陆军², 郑元林^{2,*}

1. 中国矿业大学环境与测绘学院 徐州 221008

2. 江苏师范大学生命科学学院 江苏省药用植物生物技术重点实验室 徐州 221116

摘要: 在拟菱形藻引发的有毒赤潮中产生的记忆缺失性贝毒(amsenic shellfish poison, ASP)软骨藻酸,经贝类等海洋生物摄入进入食物链,在对海洋生物造成危害的同时,也对人类健康造成威胁。软骨藻酸中毒者临床上表现为呕吐、腹痛和头痛等症状,严重者出现神经系统功能紊乱,如昏迷、抽搐和记忆缺失。软骨藻酸结构上与兴奋性氨基酸谷氨酸相似,它可以通过直接活化 KA(kainate)受体和 AMPA(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)受体介导兴奋性神经毒。本文主要从线粒体功能紊乱、内质网应激和神经炎症等方面就软骨藻酸的神经毒性作用机制进行了综述。

关键词: 软骨藻酸; 兴奋性神经毒; 认知损伤

文章编号: 1673-5897(2013)1-01-06 中图分类号: X171.5 文献标识码: A

Research Advance in Neurotoxic Mechanism of Domoic Acid

Wu Dongmei^{1,2}, Zhang Yanqiu¹, Cheng Wei¹, Lu Jun², Zheng Yuanlin^{2,*}

1. School of Environment and Spatial Informatics, China University of Mining and Technology, Xuzhou 221008, China

2. Key Laboratory for Biotechnology on Medicinal Plants of Jiangsu Province, School of Life Science, Xuzhou Normal University, Xuzhou 221116, China

Received 6 September 2012 accepted 13 December 2012

Abstract: In the toxicogenic Pseudo-nitzschia red bloom, domoic acid (DA), an amnesic shellfish poison which is produced by Pseudo-nitzschia, entered into the food chain through its consumption by marine animals such as sea-shell. DA can do harm to marine mammals and human health. In human, DA causes clinical symptoms, such as vomiting, abdominal cramps, and headache. In severe cases, DA induces neurological dysfunction, including coma, seizures, and memory loss. Many researches showed that DA, a structural analogue of excitatory amino acid glutamate, could activate KA (kainate) receptor and AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) receptor and thus induce neuroexcitotoxicity. The aim of this research is to provide an overview of the mechanism underlying DA-inducing neurotoxicity which focused on the aspects of mitochondrial dysfunction, endoplasmic reticulum (ER) stress and neuroinflammation.

Keywords: domoic acid; neuroexcitotoxicity; cognitive deficits

收稿日期: 2012-09-06 录用日期: 2012-12-13

基金项目: 国家自然科学基金(81271225; 81171012; 30950031); 江苏省高校优势学科建设工程(PAPD); 江苏省高校"青蓝工程"科技创新团队; 江苏省高校自然科学基金(09KJB180009)

作者简介: 吴冬梅(1979-),女,博士,研究方向为环境毒理学, E-mail: wdm8610@jsnu.edu.cn

* 通讯作者(Corresponding author) E-mail: ylzhang@jsnu.edu.cn

软骨藻酸(domoic acid, DA)主要是由海洋中的某些拟菱形藻属(*Pseudo-nitzschia*)和菱形藻属(*Nitzschia*)的硅藻产生的一种藻毒素,前者为主要产毒藻种,进一步研究发现能够产生软骨藻酸的拟菱形藻主要有尖刺拟菱形藻多列型(*P. pungens* f. *multiserie*)、伪优美拟菱形藻(*P. pseudodelicatissima*)、成列拟菱形藻(*P. seriata*)和澳洲拟菱形藻(*P. australis*)等^[1]。我国海域引发赤潮的拟菱形藻主要是尖刺拟菱形藻尖刺型(*P. pungens* f. *pungens*)。通常认为该藻不产毒,我国赤潮爆发期间也未见有软骨藻酸中毒的报道,但1996年Rhodes等^[2]在新西兰沿海水域分离得到的尖刺拟菱形藻尖刺型中检出了软骨藻酸,因此可以推测藻类产生软骨藻酸应该与水温 and 营养等环境因素有关。当拟菱形藻大量繁殖时,一些贝类通过摄食藻类会在体内积累大量软骨藻酸,因此通常通过监控贝类来衡量海洋中软骨藻酸的污染程度,在临近的韩国和日本的沿海贝类中都检测到了软骨藻酸^[3-4]。软骨藻酸化学结构与谷氨酸和红藻氨酸相似,具有兴奋性毒性,误食过量的软骨藻酸中毒后会导致记忆缺失。最早报道的人类软骨藻酸中毒事件发生在1987年加拿大爱德华王子岛,因食用受软骨藻酸污染的贻贝导致100多人中毒,临床表现为胃肠道症状和神经系统紊乱,并且有4人死亡^[5]。目前研究结果显示,有相当一部分滤食性海洋生物能够在其体内累积软骨藻酸,其中包括双壳贝类、鱼类(如鳀鱼和鲭鱼)和甲壳类(如螃蟹)等,并且对软骨藻酸有较强的耐受力,再经食物链传递会对所在地区的生态环境造成影响,对水生动物及人类健康造成极大危害。Lage等^[6]的最新研究发现,在葡萄牙沿海9月下旬到11月的非拟菱形藻生长期,在章鱼的食物(贝类)中未检测到软骨藻酸,而章鱼的消化腺中却检测到了软骨藻酸,这很可能是由于章鱼长期富集软骨藻酸所致,可见软骨藻酸能通过贝类等的富集进入海洋生物的食物链中。此外,食物链中一些高级的海洋生物(如鲸鱼、海狮和海鸟等)均有软骨藻酸中毒的报道。目前对软骨藻酸致兴奋性神经毒作用机制的研究并不多见,根据相关文献报道兴奋性神经毒性是促进神经元退行性病变的重要机制之一,因此对软骨藻酸致神经毒作用机制研究可能为癫痫、老年痴呆等神经退行性疾病的治疗提供新的思路。本文就软骨藻酸对哺乳动物及人类的认知损伤及其神经毒作用机制进行综述。

1 软骨藻酸的兴奋性神经毒作用

1991年,在美国加州蒙特利湾发现大量的褐色鸬鹚(*Pelecanus occidentalis*)和鸬鹚(*Phalacrocorax penicillatus*)发生死亡,经研究证明,是因其捕食了大量软骨藻酸污染的凤尾鱼所致。20世纪90年代以来,加州拟菱形藻引发的有毒赤潮的爆发频率越来越高,全球多处出现关于海鸟和海洋哺乳动物(如鲸类、海豚和海狮等)因软骨藻酸中毒而死亡的报道^[7-10],因此,科学家们针对软骨藻酸对海洋生物的危害开展了大量研究工作。伴随着软骨藻酸赤潮的发生,软骨藻酸进入食物链对海洋生物造成危害^[7],其中,对美国加州海狮的研究最为常见,海狮搁浅现象的发生很可能是因食用被软骨藻酸污染的凤尾鱼等海洋鱼类中毒,神经系统紊乱所致,尸检的结果显示海马区特别是齿状回颗粒细胞和CA(Cornu Ammonis)4、CA3和CA1的锥形细胞受损坏死^[11]。

发生在1987年加拿大爱德华王子岛的人类软骨藻酸中毒事件的报道中记载,当时患者的临床表现不同于麻痹性贝毒或者其他贝毒的中毒症状,确诊的患者越年轻越倾向于表现出各种胃肠道症状,而越年长越倾向于引发记忆缺失,并且所有在加护病房的患者都表现出严重的神经系统紊乱,如昏迷和抽搐等。经进一步研究证明,此次中毒的病因是误食含有软骨藻酸的贝类。对3名死于软骨藻酸中毒患者的脑组织进行病理学研究发现,在海马区或杏仁核区域存在神经元坏死或神经元丢失及胶质细胞增生^[12]。而年龄越大对软骨藻酸越敏感,研究发现这与肾脏功能密切相关。此次中毒事件是人类软骨藻酸中毒的唯一一次报道,但很可能还存在一些散发病例,或者在一些缺少软骨藻酸监控的区域的中毒事件未能确诊,因而未见报道。

软骨藻酸最早是在日本鹿儿岛的大型藻类植物软骨藻(*Chondria armata domoi*)中分离出来的,并作为胃肠道的驱虫药使用^[13-14]。针对加拿大爆发的软骨藻酸中毒事件进行研究发现,软骨藻酸摄入量为15~20 mg的人群未受其影响,摄入量为295 mg时表现出各种严重症状,摄入量为60~110 mg时会引起中度胃肠道症状,可见软骨藻酸的毒性具有剂量效应^[14]。加拿大规定了软骨藻酸的安全限量为20 $\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ (以贝肉组织干质量计),一旦贝类等海产品超过此限量,受污染海岸将被关闭。美国以及欧洲各国针对海产品中软骨藻酸含量也相继采用了这一限量标准。为了避免类似中毒事件的发生,通常采用

对浮游生物的监控(对赤潮发生的预警)结合对贝类等指示生物体中软骨藻酸富集程度的检测来降低人类失忆性贝类中毒(amic shellfish poison, ASP)中毒的风险。目前对软骨藻酸中毒尚无特效药,主要靠预防,为了控制有毒贝类的进出口,我国出入境检验检疫行业标准针对该类贝毒的检测采用了酶联免疫吸附法,并指出任何失忆性贝类毒素的含量值大于 $20 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 时,该样品即被认为是有害的,人类食用不安全^[15]。

2 软骨藻酸神经毒作用机制

软骨藻酸是一种兴奋性神经毒素,在结构上与兴奋性氨基酸谷氨酸及红藻氨酸相似,在体内可直接与谷氨酸受体结合,促进内源谷氨酸释放,从而介导神经组织损伤。谷氨酸受体主要定位于中枢神经系统神经元的突触后膜,此外,在星型胶质细胞和少突胶质细胞上也有表达^[16]。软骨藻酸能够与离子型谷氨酸受体结合并将其激活,而谷氨酸离子型受体根据选择性兴奋剂的不同分 3 种亚型: NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受体、AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid) 受体和 KA (kainate) 受体,分别由不同的几个基因家族编码。软骨藻酸可直接活化 KA 受体和 AMPA 受体,其中前者对软骨藻酸的亲和性较后者高,KA 受体和 AMPA 受体的活化可间接协同活化 NMDA 受体。正常生理条件下谷氨酸的释放能够通过引起 KA 受体和 AMPA 受体的脱敏来保护神经元,使其免受过度兴奋导致的神经元死亡,然而软骨藻酸不会引起 KA 受体和 AMPA 受体的脱敏,而是致使谷氨酸受体持续激活,从而引起神经兴奋性毒素^[17]。谷氨酸受体阻断剂(如 Talampanel 和 CX717 等)已作为改善老年痴呆(Alzheimer's disease)、癫痫等神经疾病的药物进入临床研究^[18]。而目前对软骨藻酸中毒尚无有效的解毒药物,通过对谷氨酸受体阻断剂的研究,将有助于加快软骨藻酸解毒特效药物的研发。

离子型谷氨酸受体的活化能够激活电压依赖离子通道,而软骨藻酸对其受体的持续激活会引起胞外 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 过量内流,持续升高的胞内渗透压将导致神经组织发生损伤^[19]。特别是非 NMDA 受体活化可使神经元细胞膜去极化, NMDA 离子通道打开,导致胞内 Ca^{2+} 含量上调,神经元对 Ca^{2+} 过量内流导致的钙离子超载非常敏感^[20],虽然 Ca^{2+} 作为第二信使,在正常生理条件下对细胞功能的维持发挥着非常重要的作用,但是钙超载会恶化神经元

细胞能量的耗竭,促进自由基的产生,最终导致细胞死亡。有大量报道表明,软骨藻酸诱导的神经退行性改变是由钙离子超载引起的^[21-22],同时伴随着腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine triphosphate, ATP)产生与活性氧类(reactive oxygen species, ROS)的生成和清除之间的相互作用,在这过程中线粒体发挥了非常重要的作用^[23]。

2.1 线粒体功能紊乱

线粒体可以储存 Ca^{2+} ,调节胞内 Ca^{2+} 浓度,神经元在兴奋性毒作用下, NMDA 受体被过度激活,导致钙离子超载,胞内 Ca^{2+} 显著升高,进而促进线粒体的 Ca^{2+} 内流,线粒体膜内外电势差降低导致通透性转换孔(permeability transition pore, PTP)持续开放,进一步破坏线粒体跨膜电位,诱发细胞色素 c 释放,呼吸链与氧化磷酸化解偶联等,最终导致细胞死亡^[24]。同时线粒体作为真核生物能量代谢的场所,主要功能是完成胞内氧化磷酸化和 ATP 的生成,为细胞的各种生理活动提供能量。参与氧化磷酸化的酶位于线粒体的内膜上,主要由 5 种复合物构成(Complex I ~ V),伴随着氧化磷酸化及 ATP 生成的过程同时有 ROS 的形成^[25],众所周知 ROS 具有细胞毒性,但是在正常生理条件下 ROS 生成的水平受到机体抗氧化系统的调节,从而维持在一定的范围内,对机体不会造成损伤,ROS 作为信号分子,其介导的信号通路能够调控体内氧化还原平衡,并且参与胞内多条信号通路的调节,因此对于细胞正常功能的维持具有非常重要的作用^[26]。一旦线粒体功能发生障碍,电子传递受到阻断,便会有过量的 ROS 产生,造成线粒体的氧化损伤,并进一步恶化线粒体功能。研究发现,在软骨藻酸致小鼠慢性神经毒模型中,软骨藻酸能够降低线粒体中 Complex I ~ V 的表达,引起电子传递链功能抑制和能量耗竭,导致线粒体功能紊乱,促发细胞色素 c 的释放最终诱导凋亡的发生。同时研究发现,软骨藻酸能够显著提高小鼠海马神经元 ROS 水平,引起脑组织氧化损伤,从而最终引起小鼠的认知损伤^[27-28]。

2.2 内质网应激

在真核细胞中内质网是蛋白合成和折叠的主要场所,同时具有储存钙离子和调节钙离子信号通路的功能。内质网应激是由内质网中未/错误折叠蛋白在内质网中聚集引起的,在一些神经退行性疾病及脑缺血等疾病的病理发生过程中都有内质网应激的参与^[29],而通过引发未/错误折叠蛋白反应(unfol-

ded protein response, UPR)能够对抗内质网应激,恢复内质网正常功能。UPR 主要通过以下3条途径发挥其保护作用:抑制蛋白质翻译来阻止更多未/错误折叠蛋白的生成;通过诱导内质网伴侣分子促进未/错误折叠蛋白正确折叠;激活内质网相关降解(ER-associated degradation, ERAD)来降解内质网中聚集的错误折叠蛋白。如果上述几条途径都不奏效,内质网应激状态将持续发生,进而会诱发细胞凋亡^[30]。目前已发现有3种内质网跨膜蛋白可以引发UPR反应信号通路的激活,分别是PERK(pancreatic ER kinase, (PKR)-like ER kinase)、ATF6(activating transcription factor 6)和IRE1(inositol-requiring enzyme 1)。在正常生理条件下,这3种内质网应激受体蛋白会与它们在内质网中的分子伴侣GRP78(glucose-regulated protein 78)相结合,而在内质网应激状况下,将会脱离与GRP78的结合,导致这3种内质网应激标志性蛋白活化,从而引起内质网应激的发生。此外,氧化应激、内质网钙代谢紊乱等均可引起内质网的稳态失衡,导致内质网应激的发生。红藻氨酸(kainic acid, KA)作为一种兴奋性神经毒素,不仅在结构上与软骨藻酸相似,而且也可以通过激活谷氨酸受体引起神经组织兴奋性损伤。Sokka等^[31]在对红藻氨酸的研究中发现,红藻氨酸通过活化PERK、ATF6和IRE1介导的内质网应激通路引起大鼠神经元退行性改变,同时红藻氨酸引起的钙离子水平的增加能促进内质网caspase-12的切割入核,导致兴奋性神经元损伤,进一步的研究发现,Sal(salubrinal)能抑制eIF2 α (eukaryotic translation initiation factor 2 subunit α)的磷酸化,从而抑制内质网应激和神经元死亡的发生。类似地,笔者的研究小组在对软骨藻酸诱导小鼠海马神经元毒性作用机制的研究中也发现,软骨藻酸能够促进小鼠海马神经元GRP78的大量表达,同时激活PERK和IRE1的活性,这标志着内质网应激的发生。活化的PERK能促进eIF2 α 的磷酸化从而抑制蛋白质的合成。持续被激活的PERK和IRE1能进一步诱导下游分子CHOP和JNK的活化,减少bcl-2的表达,促进内质网caspase-12的切割活化,诱导凋亡的发生,最终导致神经元丢失,引起小鼠学习记忆能力受损^[28]。

2.3 神经炎症

神经炎症在阿尔茨海默氏症等神经退行性疾病的发病机制中的作用受到广泛关注,而在软骨藻酸的神经毒作用研究中也发现有神经炎症的参与。在

中枢神经系统中,炎症反应介导的神经元退行性改变主要由胶质细胞的激活和炎症因子及炎症介质(如NO、NF- κ B等)的释放所引起。Chandrasekaran等^[32]研究大鼠软骨藻酸模型发现,伴随着海马神经元的退行性改变,软骨藻酸能有效诱导星型胶质细胞的活化和海马锥形神经元iNOS的表达。Ryan等^[33]对小鼠模型的研究同样显示,COX-2在软骨藻酸诱导小鼠神经元退行性改变和神经元死亡中起着重要作用,目前对海洋生物特别是一些濒临灭绝的物种,在软骨藻酸中毒后,多采用抗癫痫药物(如苯二氮卓类)治疗,而COX-2抑制剂(非甾体类抗炎药物)很可能应用在人类和海洋生物的软骨藻酸急性中毒治疗中,其可行性尚需进一步的实验证明。

2.4 认知损伤

1987年加拿大爱德华王子岛中毒事件中,人类因误食过量软骨藻酸引发了顺行性记忆缺失。1998年美国加州海岸400多只加州海狮死亡,70只搁浅,这是海洋哺乳类软骨藻酸中毒事件的最早报道,此后加州海狮搁浅事件多次发生,并且伴随着软骨藻酸中毒症状。除表现出癫痫发作外,在慢性中毒的加州海狮脑部,与学习记忆和空间定向及空间记忆相关的海马脑区出现神经元丢失和神经细胞角质化,导致该脑区发生萎缩,影响海狮正常的空间导航能力,潜水深度比正常海狮浅,潜水距离更短,因而在迁移和搜寻食物等日常活动中表现困难^[12,34]。研究显示,虽然急性中毒的海狮也出现无法定向、运动失调和没精打采等症状,但在美国哺乳动物中心(The Marine Mammal Center)中数天后,可以基本恢复正常,重新回到海洋中。慢性中毒的海狮的健康恢复比较困难,持续的癫痫发作和行为异常使其存活率相对更低^[35]。

对啮齿类动物认知和行为的研究显示,在大鼠海马区微量注射软骨藻酸后,大鼠在Morris水迷宫实验中表现出长期的空间记忆顺行性遗忘^[36]。Fuquay等^[37]研究发现,软骨藻酸不仅会诱导大鼠出现持续癫痫状态,同时会促进大鼠的攻击性行为。Baron等^[38]在对成年大鼠的研究中发现,软骨藻酸的低剂量处理结果具有性别差异,虽然雌性大鼠更早表现出梳洗和挠耳症状,但雄性大鼠表现出更为严重的症状。

目前,对于长期摄入少量软骨藻酸对人类健康的影响及对海洋生物的危害还知之甚少,笔者的研究小组建立了软骨藻酸慢性致毒小鼠模型,最新研

究发现,在 Morris 水迷宫实验和被动避暗实验中,软骨藻酸能引起小鼠学习记忆和空间记忆能力显著下降,同时病理学检测显示小鼠海马区神经元受损。大量研究表明,软骨藻酸处理会诱导过量 ROS 产生,过量的 ROS 能造成线粒体功能紊乱,从而进一步加剧 ROS 的产生和 ATP 耗竭,这一系列改变最终引起细胞凋亡通路的激活,引起小鼠脑部特别是海马神经元丢失。此外,内质网应激也参与了软骨藻酸诱导的兴奋性神经毒作用机制,软骨藻酸慢性中毒的小鼠海马区中 PERK、eIF2 α 、IRE1 和 Grp78 表达均显著上调,并且通过 JNK 和 Caspase-12 活化进一步诱导凋亡的发生^[28],导致海马神经元退行性改变。

3 小 结

软骨藻酸作为一种兴奋性毒,在拟菱形藻引起的有毒赤潮爆发期间,严重影响到海产品的食用安全,同时也危害到海洋生物,特别是海狮等一些大型海洋哺乳动物。虽然到目前为止,我国尚未见软骨藻酸中毒事件的报道,但加强对海产品中软骨藻酸含量的监控,是避免该类事件发生的有效手段。

对于软骨藻酸的兴奋性毒作用机制的研究也引起了许多科学工作者的兴趣。特别是兴奋性神经毒是神经退行性疾病发病的重要机制之一,其病理生理学机制涉及到复杂的信号调控网络,有许多信号分子参与其病理发生发展过程,大量相关基因的表达或被上调或被抑制,软骨藻酸通过谷氨酸受体的过度激活,激活胞内一系列级联反应,引起钙离子超载,线粒体和内质网在其诱导凋亡发生过程中的相互对话,促进神经元丢失。此外,在软骨藻酸的神经毒作用中还发现有神经炎症的参与,以上病理学改变最终都会导致认知损伤的发生。

通讯作者简介: 郑元林(1962—),男,博士,教授,从事神经退行性疾病发病机理及干预治疗研究。近 5 年发表 SCI 收录的学术论文 20 余篇。

参考文献:

- [1] Jeffery B, Barlow T, Moizer K, et al. Amnesic shellfish poison [J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2004, 42(4): 545 – 557
- [2] Rhodes L, White D, Syhre M, et al. Pseudo-nitzschia species isolated from New Zealand coastal waters: Domoic acid production in vitro and links with shellfish toxicity [G]// Yasumoto T, Oshima Y, Fukuyo Y. Harmful and Toxic Algal Blooms. Paris: Intergovernmental Oceanographic Commission, UNESCO, 1996: 155 – 158
- [3] Cho E S, Kotaki Y, Park J G. The comparison between toxic Pseudo-nitzschia multiseriata (Hasle) Hasle and non-toxic P. pungens (Grunow) Hasle isolated from Jinhai Bay, Korea [J]. *Algae*, 2001, 16(3): 275–285
- [4] Kawatsu K, Hamano Y, Noguchi T. Determination of domoic acid in Japanese mussels by enzyme immunoassay [J]. *Journal of AOAC International*, 2000, 83(6): 1384 – 1386
- [5] Perl T M, B dard L, Kosatsky T, et al. An outbreak of toxic encephalopathy caused by eating mussels contaminated with domoic acid [J]. *New England Journal of Medicine*, 1990, 322(25): 1775 – 1780
- [6] Lage S, Raimundo J, Brotas V, et al. Detection and sub-cellular distribution of the amnesic shellfish toxin, domoic acid, in the digestive gland of Octopus vulgaris during periods of toxin absence [J]. *Marine Biology Research*, 2012, 8(8): 784 – 789
- [7] Scholin C A, Gulland F, Doucette G J, et al. Mortality of sea lions along the central California coast linked to a toxic diatom bloom [J]. *Nature*, 2000, 403(6765): 80 – 84
- [8] Brodie E C, Gulland F M D, Grég D J, et al. Domoic acid causes reproductive failure in California sea lions (Zalophus californianus) [J]. *Marine Mammal Science*, 2006, 22(3): 700–707
- [9] de la Riva G T, Johnson C K, Gulland F M D, et al. Association of an unusual marine mammal mortality event with Pseudo-nitzschia sp. blooms along the southern California coastline [J]. *Journal of Wildlife Diseases*, 2009, 45(1): 109 – 121
- [10] Lefebvre K A, Bargu S, Kieckhefer T, et al. From sand-dabs to blue whales: The pervasiveness of domoic acid [J]. *Toxicon*, 2002, 40(7): 971 – 977
- [11] Silvagni P A, Lowenstine L J, Spraker T, et al. Pathology of domoic acid toxicity in California sea lions (Zalophus californianus) [J]. *Veterinary Pathology*, 2005, 42(2): 184 – 191
- [12] Teitelbaum J S, Zatorre R J, Carpenter S, et al. Neurologic sequelae of domoic acid intoxication due to the ingestion of contaminated mussels [J]. *New England Journal of Medicine*, 1990, 322(25): 1781 – 1787
- [13] Lefebvre K A, Robertson A. Domoic acid and human exposure risks: A review [J]. *Toxicon*, 2010, 56(2): 218 – 230
- [14] Costa L G, Giordano G, Faustman E M. Domoic acid as a developmental neurotoxin [J]. *NeuroToxicology*, 2010, 31(5): 409 – 423

- [15] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. SN/T 2663—2010 中华人民共和国出入境检验检疫行业标准[S]. 北京: 中国标准出版社, 2010
- [16] Steinhäuser C, Gallo V. News on glutamate receptors in glial cells [J]. *Trends in Neurosciences*, 1996, 19(8): 339 – 345
- [17] Hampson D R, Manalo J L. The activation of glutamate receptors by kainic acid and domoic acid [J]. *Natural Toxins*, 1998, 6(3-4): 153 – 158
- [18] Swanson G T. Targeting AMPA and kainate receptors in neurological disease: Therapies on the horizon? [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(1): 249 – 250
- [19] Pulido O. Domoic acid toxicologic pathology: A review [J]. *Marine Drugs*, 2008, 6(2): 180 – 219
- [20] Berman F W, LePage K T, Murray T F. Domoic acid neurotoxicity in cultured cerebellar granule neurons is controlled preferentially by the NMDA receptor Ca^{2+} influx pathway [J]. *Brain Research*, 2002, 924(1): 20 – 29
- [21] Nijjar M, Nijjar S. Domoic acid-induced neurodegeneration resulting in memory loss is mediated by Ca^{2+} overload and inhibition of Ca^{2+} calmodulin-stimulated adenylylate cyclase in rat brain (review) [J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2000, 6(4): 377 – 389
- [22] Nicotera P, Orrenius S. The role of calcium in apoptosis [J]. *Cell Calcium*, 1998, 23(2-3): 173 – 180
- [23] Peng T I, Jou M J. Oxidative stress caused by mitochondrial calcium overload [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, 1201(1): 183 – 188
- [24] Schinder A F, Olson E C, Spitzer N C, et al. Mitochondrial dysfunction is a primary event in glutamate neurotoxicity [J]. *The Journal of Neuroscience*, 1996, 16(19): 6125 – 6133
- [25] Pedersen P. Mitochondrial events in the life and death of animal cells: A brief overview [J]. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 1999, 31(4): 291 – 304
- [26] D'Autr aux B, Toledano M B. ROS as signalling molecules: Mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis [J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, 8(10): 813 – 824
- [27] Wu D M, Lu J, Zheng Y L, et al. Small interfering RNA-mediated knockdown of protein kinase C zeta attenuates domoic acid-induced cognitive deficits in mice [J]. *Toxicological Sciences*, 2012, 128(1): 209 – 222
- [28] Lu J, Wu D M, Zheng Y L, et al. Purple sweet potato color attenuates domoic acid-induced cognitive deficits by promoting estrogen receptor- α -mediated mitochondrial biogenesis signaling in mice [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2012, 52(3): 646 – 659
- [29] Lindholm D, Wootz H, Korhonen L. ER stress and neurodegenerative diseases [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2006, 13(3): 385 – 392
- [30] Kudo T, Kanemoto S, Hara H, et al. A molecular chaperone inducer protects neurons from ER stress [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2007, 15(2): 364 – 375
- [31] Sokka A L, Putkonen N, Mudo G, et al. Endoplasmic reticulum stress inhibition protects against excitotoxic neuronal injury in the rat brain [J]. *the Journal of Neuroscience*, 2007, 27(4): 901 – 908
- [32] Chandrasekaran A, Ponnambalam G, Kaur C. Domoic acid-induced neurotoxicity in the hippocampus of adult rats [J]. *Neurotoxicity Research*, 2004, 6(2): 105 – 117
- [33] Ryan J C, Cross C A, Van Dolah F M. Effects of COX inhibitors on neurodegeneration and survival in mice exposed to the marine neurotoxin domoic acid [J]. *Neuroscience Letters*, 2011, 487(1): 83 – 87
- [34] Goldstein T, Mazet J A K, Zabka T S, et al. Novel symptomatology and changing epidemiology of domoic acid toxicosis in California sea lions (*Zalophus californianus*): An increasing risk to marine mammal health [J]. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2008, 275(1632): 267 – 276
- [35] Thomas K, Harvey J T, Goldstein T, et al. Movement, dive behavior, and survival of California sea lions (*Zalophus californianus*) posttreatment for domoic acid toxicosis [J]. *Marine Mammal Science*, 2010, 26(1): 36–52
- [36] Sutherland R J, Hoising J M, Whishaw I Q. Domoic acid, an environmental toxin, produces hippocampal damage and severe memory impairment [J]. *Neuroscience Letters*, 1990, 120(2): 221 – 223
- [37] Fuquay J M, Muha N, Pennington P L, et al. Domoic acid induced status epilepticus promotes aggressive behavior in rats [J]. *Physiology & Behavior*, 2012, 105(2): 315 – 320
- [38] Baron A W, Rushton S P, Rens N, et al. Sex differences in effects of low level domoic acid exposure [J]. *Neurotoxicology*, 2013, 34(1): 1 – 8