

中国沿海两例食用织纹螺中毒事件中织纹螺体内毒素分析

于仁成¹, 周名江¹, 李爱峰^{1,2}, 张清春¹, 王云峰¹, 李钧¹, 颜天¹, Michael Quilliam³,
Bernd Luckas⁴

(1. 中国科学院海洋研究所海洋生态与环境科学重点实验室, 山东青岛 266071; 2. 中国海洋大学海洋环境与生态教育部重点实验室, 山东青岛 266003; 3. Institute of Marine Bioscience, National Research Council of Canada, Halifax B3H3Z1; 4. Institute of Nutrition, Friedrich-Schiller-University of Jena, Jena 07743)

摘要:近年来, 因食用织纹螺 (*Nassarius* spp.) 导致的中毒事件在中国沿海屡有发生。由于中毒患者的症状与麻痹性贝毒中毒症状相似, 因此, 许多中毒事件被归咎于麻痹性贝毒, 认为织纹螺中的毒素与邻近海域的有毒赤潮有关, 但也有研究发现螺体内存在河豚毒素。对此, 本研究应用亲水性相互作用色谱柱建立了河豚毒素的液相色谱-质谱联用分析方法, 对造成 2002 年和 2003 年两次中毒事件的织纹螺样品进行分析。结果表明, 两批织纹螺样品中均含有高浓度的河豚毒素及其衍生物, 包括三脱氧河豚毒素、脱水河豚毒素和单加氧河豚毒素等, 而且两个织纹螺样品中的毒素组成非常相似。因此, 导致这两起中毒事件的致毒因子是河豚毒素及其衍生物。江苏和福建两地织纹螺中毒毒素组成的相似性显示两地织纹螺可能具有相同或相近的毒素来源。[中国水产科学, 2007, 14 (5): 801-806]

关键词: 织纹螺; 河豚毒素; 麻痹性贝毒毒素; 亲水性相互作用色谱; 液相色谱-质谱联用分析
中图分类号: R99 **文献标识码:** A **文章编号:** 1005-8737-(2007)05-0801-06

在中国部分沿海地区, 尤其是在浙江、福建沿海, 织纹螺 (*Nassarius* spp.) 是人们比较喜欢食用的螺类。由于织纹螺有时具有极高的毒性, 而且毒性的出现没有明显规律, 因此, 由食用织纹螺导致的中毒事件屡有发生, 而且容易出现中毒死亡^[1-3]。自 2001 年起, 较大规模的织纹螺中毒事件几乎每年都有发生。

对于织纹螺中的致毒因子及其来源的说法一度非常混乱。食用织纹螺中毒的患者症状与麻痹性贝毒中毒症状^[4]非常相似, 因此, 中毒事件往往被认为是由麻痹性贝毒引起, 与邻近海域环境恶化和有毒赤潮的发生有关^[5]。而以往的分析结果也表明, 织纹螺中确实有可能存在麻痹性贝毒毒素^[6]。但也有研究表明, 织纹螺等腹足类生物中也会存在河豚毒素^[7-9]。针对 2002 年和 2003 年在福建和江苏两省发生的食用织纹螺中毒事件, 笔者曾对造成中毒事件的织纹螺样品进行了分析, 结果表明, 这两批

样品中都不含有麻痹性贝毒毒素。但是, 对于织纹螺中是否存在河豚毒素还需要进一步的分析确认, 因此, 本研究通过液-质联用分析方法对织纹螺样品进行进一步研究, 以确定织纹螺的致毒成分, 为今后针对性地采取预防和控制措施提供依据。

1 材料与方 法

1.1 织纹螺样品采集与处理

用于毒素分析的织纹螺共两批, 第一批约 100 粒, 由福建省疾病预防控制中心于 2002 年 5 月提供, 系中毒事件中残留的织纹螺, 经分类鉴定为红带织纹螺 (*Nassarius succinctus*)。第二批约 500 粒, 由江苏省疾病预防控制中心于 2003 年 6 月提供, 采集自江苏省盐城市, 经分类鉴定为半褶织纹螺 (*Nassarius semiplicatus*)。采集的螺类样品立即冷冻保存并送往实验室, 在实验室中于 -20 ℃ 保存。

参照美国分析化学家协会 (AOAC) 制订的用

收稿日期: 2007-02-15; 修订日期: 2007-06-20.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30571426); 国家 973 重点基础研究项目课题 (2001CB409704); 国家“十五”食品安全重大专项课题 (2001BA804A20); 国家留学基金委资助项目.

作者简介: 于仁成 (1971-), 博士, 研究员, 主要从事海洋环境生物学及有害赤潮研究. Tel: 0532-82898590; E-mail: rcyu@ms.qdio.ac.cn

于麻痹性贝毒生物测试的贝类样品制备方法^[10],对织纹螺样品进行处理。由于受到样品量的限制,对织纹螺中毒素的液-质联用分析采用了同一提取样品。

样品处理过程简要描述如下:取冷冻保存的织纹螺,以自来水清洗干净织纹螺体表杂物,并解冻,挑出螺肉。称取 20~30 g 螺肉(湿重),按照质量:体积比 1:1 (1 g 螺肉加入 1 mL 盐酸溶液)加入 0.1 mol/L 盐酸溶液,匀浆后煮沸,补充加入 0.1 mol/L 盐酸溶液,使混合物最终体积为初始样品量的 2 倍(提取混合物体积:螺肉质量=2 mL:1 g),混匀。以 5 mol/L 盐酸溶液将混合物 pH 调节至 2~4,离心,取上清液,用于小鼠生物测试,剩余提取液在冰箱中冷冻保存,直至进行毒素分析。毒素分析前,将提取液解冻,并以 0.22 μm 滤膜过滤,用于液-质联用分析。

1.2 仪器与试剂

河豚毒素的液相色谱-质谱联用分析采用 Agilent 1100 高效液相色谱系统和 Perkin Elmer-Sciex API 4000 三级四极杆质谱检测器。液相部分采用 TSK-GEL[®]的亲水性相互作用(Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography, HILIC)液相色谱柱(Amide-80, 150 mm \times 2 mm)对河豚毒素进行分离。

分析中使用的河豚毒素标准品购自 CAL-BIOCHEM。分析过程中应用的水为 Millipore 纯水系统制备的高纯水,其他试剂均为色谱纯。

1.3 河豚毒素的液相色谱-质谱联用分析

对河豚毒素进行的液相色谱-质谱联用分析方法参照加拿大国家研究院海洋生物科学研究所建立的河豚毒素分析方法(未发表资料),采用了亲水性相互作用色谱柱对河豚毒素进行分离。亲水性相互作用色谱柱特别适合于对水溶性化合物进行分离和质谱联用分析。在对河豚毒素及其衍生物的分析过程中,采用了等梯度洗脱方式,洗脱液为乙腈水溶液(乙腈与水体积比 62.75:37.25),其中含有 3.6 mmol/L 甲酸和 3.0 mmol/L 的甲酸铵,洗脱液流速 0.2 mL/min,分析时间 25 min,进样量 2 μL 。

考虑到河豚毒素天然衍生物种类较多^[11-12](图 1,参照文献 [11]~[12]改绘),而且以往有关织纹螺中毒素成分的报道极少,因此,在方法建立之

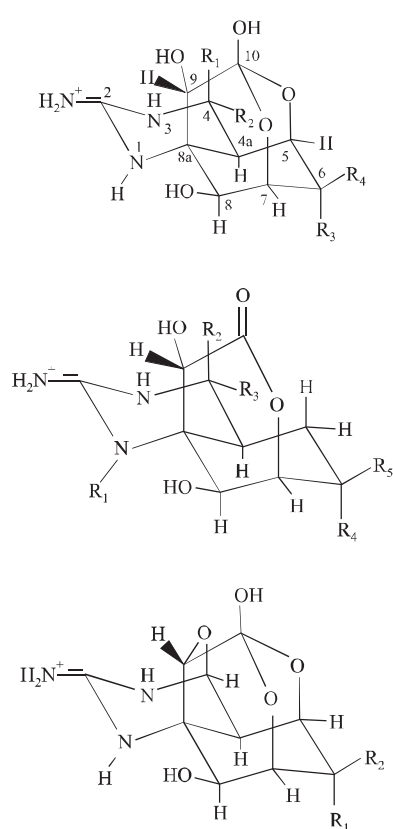
前,首先根据以往发表的河豚毒素质谱分析结果,针对已报道过的河豚毒素各种衍生物的分子量和结构特征设计检测参数进行初筛,并通过前体离子扫描(Precursor ion scan)和产物离子扫描(Product ion scan)对样品中存在的河豚毒素及其各种衍生物分别进行了筛选和确认,确定了样品中河豚毒素及其衍生物的种类。在此基础上采用多反应检测方式(Multiple reaction monitoring, MRM)建立了样品中河豚毒素的分析检测方法。对样品中存在的河豚毒素及其各类衍生物的特征检测反应设置如下:三脱氧河豚毒素(TrideoxyTTX) 272>162;脱水河豚毒素(DehydroTTX) 302>162;脱氧河豚毒素(DeoxyTTX) 302>164;河豚毒素及其异构体 320>162;单加氧河豚毒素(oxoTTX) 336>162,各反应的碰撞能均设置为 55。质谱部分采用强力离子喷射(Turbo ion spray, TIS)离子化源,电离电压 5.5 kV,离子源温度 275 $^{\circ}\text{C}$,正电荷模式检测。高纯氮气用作帘气、雾化气和加热辅助气,也用于质谱检测器中作为碰撞气体。

1.4 数据处理

样品中河豚毒素的含量对照河豚毒素标准品进行分析。由于缺少河豚毒素各衍生物的标准品,在对织纹螺样品中河豚毒素衍生物进行定量计算时,均假定河豚毒素各种衍生物具有与河豚毒素相近的响应因子,以河豚毒素标准品进行校准。

2 结果与分析

应用亲水性相互作用色谱柱,针对织纹螺中存在的河豚毒素及其衍生物建立了基于多反应检测方式的河豚毒素液-质联用分析方法。通过对河豚毒素标准品的分析表明,所用的亲水性相互作用色谱柱对河豚毒素具有良好的保留效果(图 2),该方法对河豚毒素也具有很好的线性响应(图 3)。同时,由于串联质谱对杂质信号优异的去除能力,方法对河豚毒素的检出限也很低,以空白样品 3 倍标准差(3σ)计算得到河豚毒素的检出限可以达到 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$,远低于以往报道的应用柱后衍生-荧光检测液相色谱方法对河豚毒素的分析结果。



毒素名称 Toxins	R1	R2	R3	R4
TTX	H	OH	OH	CH ₂ OH
4- <i>epi</i> TTX	OH	H	OH	CH ₂ OH
6- <i>epi</i> TTX	H	OH	CH ₂ OH	OH
11-deoxyTTX	H	OH	OH	CH ₃
4- <i>epi</i> -11-deoxyTTX	OH	H	OH	CH ₃
11-norTTX-6 (S)-ol	H	OH	OH	H
11-norTTX-6 (R)-ol	H	OH	H	OH
11-norTTX-6, 6-diol	H	OH	OH	OH
11-oxo-TTX	H	OH	OH	CH(OH) ₂

毒素名称 Toxins	R1	R2	R3	R4	R5
5-deoxyTTX	H	H	OH	OH	CH ₂ OH
5, 11-dideoxyTTX	H	H	OH	OH	CH ₃
6- <i>epi</i> -5, 11-dideoxyTTX	H	OH	H	OH	CH ₃
1-hydroxy-5, 11-dideoxyTTX	OH	OH	H	OH	CH ₃
5, 6, 11-trideoxyTTX	H	H	OH	H	CH ₃
4- <i>epi</i> -5, 6, 11-trideoxyTTX	H	OH	H	H	CH ₃

毒素名称 Toxins	R1	R2
4, 9-anhydroTTX	OH	CH ₂ OH
4, 9-anhydro-6- <i>epi</i> TTX	CH ₂ OH	OH
4, 9-anhydro-11-deoxyTTX	OH	CH ₃

图1 河豚毒素及其衍生物的化学结构

Fig.1 Structures of tetrodotoxin and its derivatives

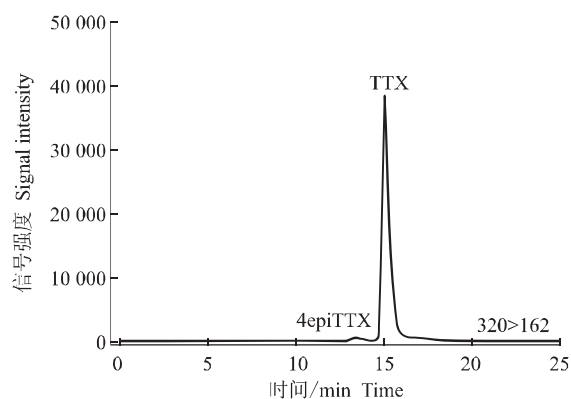


图2 应用亲水性相互作用液相色谱柱分析河豚毒素标准的色谱图(选择反应检测)

Fig.2 Chromatogram of TTX standard using hydrophilic interaction liquid chromatography-mass spectrometry (HILIC-MS) method (selective reaction monitoring)

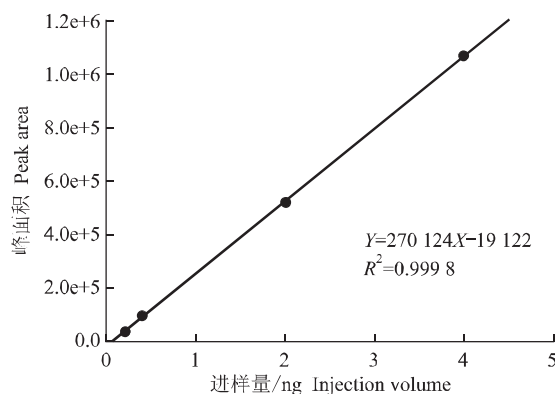


图3 应用亲水性相互作用液相色谱柱分析河豚毒素的标准曲线

Fig.3 Calibration curve of TTX using the hydrophilic interaction liquid chromatography-mass spectrometry (HILIC-MS) method

应用该方法对采集自福建和江苏省的织纹螺样品进行了分析。由于样品中河豚毒素的浓度很高,因此,对制备的样品以 0.025 mol/L 的乙酸溶液进一步稀释 20 倍后再次分析。所得到的色谱图如图 4 所示。可以看出,依靠质谱优异的定性分析能力和亲水性相互作用色谱对水溶性化合物的分离水平,可以完全区分开样品中的河豚毒素及其衍生物。分析结果显示,两种织纹螺中均含有河豚毒素及其多种衍生物,包括河豚毒素(TTX)、河豚毒素 4 位空间异构体(4-epiTTX)、2 种三脱氧河豚毒素

(trideoxyTTX)、1 种脱水河豚毒素(dehydroTTX)、1 种脱氧河豚毒素(deoxyTTX)、2 种单加氧河豚毒素(oxoTTX)。以河豚毒素标准品校准,计算了福建、江苏两地织纹螺样品中各种毒素衍生物的含量,结果如表 1 所示。可以看出,河豚毒素、三脱氧河豚毒素、脱水河豚毒素和单加氧河豚毒素在织纹螺样品中含量均达到较高水平,其中河豚毒素含量较高,而脱氧河豚毒素含量较低。对比福建、江苏两地织纹螺毒素组成情况可以看出,采自这两个地区的两种织纹螺毒素组成非常相似。

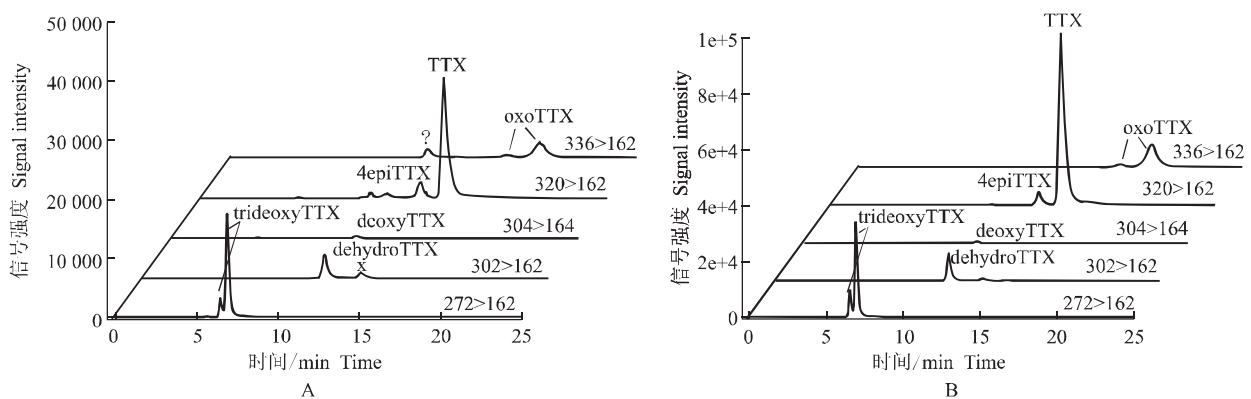


图 4 织纹螺样品中的河豚毒素液-质联用分析色谱图

(图中“?”表示该色谱峰所代表的化合物还不能确定是否为河豚毒素的衍生物)

A: 福建织纹螺样品; B: 江苏织纹螺样品

Fig.4 Chromatograms of snail samples using hydrophilic interaction liquid chromatography-mass spectrometry (HILIC-MS) method

(“?” marked in the chromatograms indicates the suspicious peaks which couldn't be identified as derivatives of TTX so far)

A: Snail sample collected from Fujian Province; B: Snail sample collected from Jiangsu Province

表 1 福建与江苏采集的织纹螺样品中河豚毒素及其衍生物的含量

Tab.1 Contents of tetrodotoxin and its derivatives in snails *Nassarius* spp. collected from Fujian Province and Jiangsu Province

样品名称 Sample list	毒素含量 Toxin contentt								
	rideoxyTTX-1	trideoxyTTX-2	anhydroTTX-1	deoxyTTX-1	4epiTTX	TTX	oxoTTX-1	oxoTTX-2	总计 Total
织纹螺(采自江苏) Snail from Jiangsu Province	9.91	37.0	15.8	2.37	10.3	129	4.22	31.5	239
织纹螺(采自福建) Snail from Fujian Province	4.42	20.1	8.47	1.88	7.34	44.6	3.05	11.7	101

* 表中各毒素衍生物后标记的 1,2 系按照色谱图中化合物保留时间先后排列)。

* The 1 and 2 marked after each derivative of TTX was based on their elution time in the chromatogram.

3 讨论

3.1 织纹螺样品中河豚毒素的分析

本研究对采自福建和江苏两地导致食物中毒事

件的有毒螺样品进行了分析,结果表明,河豚毒素及其衍生物是导致中毒事件的主要毒素成分。在样品分析中检测到了河豚毒素多种衍生物。尽管对于每一类河豚毒素衍生物,目前均有已知结构的毒素化

合物,如5,6,11-三脱氧河豚毒素、4,9-脱水河豚毒素、5-脱氧河豚毒素、11-脱氧河豚毒素、11-加氧河豚毒素等,但由于缺少相应的毒素标准,而且仅依靠本方法还不能确定毒素化合物的具体结构,因此在命名时只以毒素种类特征泛称。对于河豚毒素各种衍生物具体结构的确认还需要更多的工作。

在对河豚毒素各种衍生物的分析中,受到标准品供应限制,只有河豚毒素标准品可以用来进行校准。考虑到在质谱检测过程中,尤其是在多反应检测方法(MRM)中,不同化合物响应因子可能存在差异,因此还不能确认各种河豚毒素衍生物的实际含量,所给出的各衍生物的含量只是用于定性对比两个样品在毒素组成上的差别。对于河豚毒素各种衍生物的定量分析还需要相应标准品的支持。

以往分析河豚毒素的液相色谱方法主要依靠在柱后进行的碱性条件下的氧化反应,将河豚毒素转化生成具有荧光特征的化合物,并通过荧光检测器进行检测^[13]。但是,这一方法灵敏度低,检出限差,易于受到假阳性干扰。近年来,随着质谱检测技术的发展和完善,依据反相色谱-质谱联用检测的方法开始逐渐被应用到河豚毒素的检测和分析中,并且得到了较好的结果^[12]。但是,这一方法需要离子对试剂辅助毒素的分离,而且洗脱液中有机溶剂含量低,不利于样品的离子化和质谱检测。最近,亲水性相互作用色谱柱的研制和应用为河豚毒素这一类水溶性化合物的分析提供了良好的手段,被尝试应用于各种小分子水溶性药物以及海洋生物毒素的检测^[14]。本研究分析结果显示,这一方法在水溶性毒素的分析中具有明显优势,有很好的应用潜力。

3.2 织纹螺中毒毒素成分和毒素来源探讨

在中国沿海因食用水产品导致的中毒事件中,食用织纹螺导致的中毒事件非常突出。织纹螺属软体动物门、腹足纲、前鳃亚纲、狭舌目、织纹螺科,是中国沿海比较常见的螺类,从黄渤海到南海都有分布。根据黄宗国等编著的“中国海洋生物种类与分布”的统计,在中国沿海记录有29种织纹螺^[15],其中红带织纹螺、纵肋织纹螺等在中国沿海均有分布。我国沿海从海南省到江苏省都有织纹螺中毒事件的记录,其中福建、浙江和江苏三省的织纹螺中毒事件较为严重,广东、海南也有食用织纹螺导致中毒事件的纪录。

到目前为止,对于织纹螺中的致毒成分一直没有明确的说法。由于食用织纹螺中毒后的毒性症状

与麻痹性贝毒中毒非常相似,有人认为其致毒成分为麻痹性贝毒毒素,与邻近海域环境恶化和有毒赤潮的发生有关。但也有分析表明织纹螺中含有河豚毒素^[9,16-17]。本次分析结果表明,2002年在福建和2003年在江苏盐城出现的食用织纹螺中毒并非由麻痹性贝毒毒素引起,而是由样品中高含量的河豚毒素及其衍生物导致。当然,我们并不能排除麻痹性贝毒在其他区域所发生的织纹螺中毒事件中可能具有的作用,因为中国沿海能够产生麻痹性贝毒的有毒亚历山大藻分布比较广泛,在广东、浙江沿海都曾发现过较高密度的亚历山大藻藻华。要明确麻痹性贝毒在织纹螺中毒事件中的作用,还需要长期的调查和研究工作。

对于织纹螺中河豚毒素的来源尚没有明确的说法,有种种现象显示存在于织纹螺体内的毒素极有可能是外源性毒素,如织纹螺个体之间毒性差异较大,毒性有明显的季节性和区域性分布特点等等。但毒素的来源并不清楚,摄食河豚鱼尸体和卵是一种可能的途径,而与产毒细菌共存,或摄食环境中产毒细菌也是值得关注的方向。同时,也不能排除织纹螺自身产生某些毒素的可能性。实际上,很多腹足类生物自身具有生产毒素的能力。在研究中发现,来自福建和江苏的两个同属不同种的高毒性织纹螺,它们的毒素组成非常相似,显示它们具有相同或者相近的毒素来源,有关研究还需要更深入的工作支持。

致谢:感谢福建省卫生防疫站、江苏省盐城市卫生防疫站等在织纹螺样品采集方面所给予的协助和支持。

参考文献:

- [1] 水黎明,陈坤,王建跃,等. 1977-2000年舟山市织纹螺中毒流行病学特征及毒理学检测结果分析[J]. 海峡预防医学杂志, 2001, 7(5): 4-7.
- [2] 胡丹标. 宁海县织纹螺中毒的流行病学调查及防治[J]. 中国公共卫生管理, 2002, 18(3): 261-263.
- [3] 秦品章,于梅. 织纹螺毒力消长及其栖息地环境影响的调查[J]. 海峡预防医学杂志, 2003, 9(1): 7-9.
- [4] Hallegraaff G M, Anderson D M, Cembella A D. Manual on Harmful Marine Microalgae[M]. IOC Manuals and Guides No. 33. UNESCO. 1995. 475-486.
- [5] 邹仁林. 麻痹性贝毒(PSP)在食物链中的传递[J]. 南海研究与开发, 1997, 2: 1-8.
- [6] Hwang D F, Cheng C A, Tsai H T, et al. Identification of tetrodotoxin and paralytic shellfish toxins in marine gastropods

- implicated in food poisoning [J]. *Fish Sci*, 1995, 61: 675 – 679.
- [7] Miyazawa K, Noguchi T. Distribution and origin of tetrodotoxin [J]. *J Toxicol Toxin Reviews*, 2001, 20 (1): 11 – 33.
- [8] Hwang D F. Research on Marine Toxins in Taiwan [J]. *J Toxicol Toxin Reviews*, 2003, 22 (4): 663 – 678.
- [9] Shui L M, Chen K, Hwang P A, et al. Identification of tetrodotoxin in marine gastropod implicated in food poisoning [J]. *J Nat Toxins*, 2002, 11: 213 – 220.
- [10] Williams S. Official methods of analysis of the Association of Official Analytical Chemists [M]. Arlington, Virginia: Association of Official Analytical Chemists, Inc. 1984: 344 – 345.
- [11] Yamashita M Y. Chemistry of puffer fish toxin [J]. *J Toxicol Toxin Reviews*, 2001, 20 (1): 51 – 66.
- [12] Shoji Y, Yamashita M Y, Miyazawa T, et al. Electrospray Ionization Mass Spectrometry of Tetrodotoxin and Its Analogs: Liquid Chromatography /Mass Spectrometry, Tandem Mass Spectrometry, and Liquid Chromatography /Tandem Mass Spectrometry [J]. *Anal Biochem*, 2001, 290: 10 – 17.
- [13] Chen C Y, Zhou H N. Transmission of paralytic shellfish poisoning toxins from dinoflagellate to gastropods [J]. *Acta Zoologica Taiwanica*, 1998, 9 (1): 41 – 48.
- [14] Dell' Aversano C, Hess P, Quilliam M A. Hydrophilic interaction liquid chromatography-mass spectrometry for the analysis of paralytic shellfish poisoning (PSP) toxins [J]. *J Chromatogr A*, 2005, 1081 (2): 190 – 201.
- [15] 黄宗国. 中国海洋生物种类与分布 [M]. 北京: 海洋出版社, 1994: 447 – 448.
- [16] Shui L M, Chen K, Wang J Y, et al. Tetrodotoxin – associated snail poisoning in Zhoushan: A 25-year retrospective analysis [J]. *J. Food Protection*, 2003, 66 (1): 110 – 114.
- [17] 陈人强, 李书龙, 管晓理, 等. 食用织纹螺引起的河豚毒素中毒调查分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2001, 11: 251.

Analysis of toxins in snails responsible for two poisoning incidents in China

YU Ren-cheng¹, ZHOU Ming-jiang¹, LI Ai-feng^{1,2}, ZHANG Qing-chun¹, WANG Yun-feng¹, LI Jun¹, YAN Tian¹, Michael QUILLIAM³, Bernd LUCKAS⁴

(1. Key Laboratory of Marine Ecology and Environmental Sciences, Institute of Oceanology, Chinese Academy of Sciences, Qingdao, 266071, China; 2. Department of Environmental Science and Engineering, Ocean University of China, Qingdao, 266003, China; 3. Institute of Marine Bioscience, National Research Council of Canada, Halifax, B3H3Z1, Canada; 4. Institute of Nutrition, Friedrich-Schiller-University of Jena, Jena, 07743, Germany)

Abstract: Poisoning incidents caused by eating snails *Nassarius* spp. have been reported frequently in the last several years in China. Toxins involved in the poisoning incidents were suspected to be paralytic shellfish toxins (PSTs) produced by toxic algal blooms in adjacent sea areas, since the symptoms of the patients closely resembled those caused by PSTs. However, tetrodotoxin was also reported previously in some snail samples. To elucidate the toxins responsible for the poisoning incident, snail samples collected from Fujian Province and Jiangsu Province in 2002 and 2003, respectively, were analyzed with hydrophilic interaction liquid chromatography coupled with mass spectrometry detector (HILIC-MS). High contents of tetrodotoxin (TTX) and its isomers and derivatives, including 4-epiTTX, trideoxyTTX, anhydroTTX, deoxyTTX, oxoTTX, were detected in snail samples. The TTX contents in the snail samples collected from Fujian Province and Jiangsu Province were 44.6 $\mu\text{g/g}$ and 129 $\mu\text{g/g}$, calibrated with TTX standard. It was suggested that TTX and its derivatives, rather than PSTs, were responsible for the two poisoning incidents in Fujian Province and Jiangsu Province. The closely resemblance of toxin profile between the two snail samples from Fujian Province and Jiangsu Province suggested that they might have similar toxin sources. However, the origin of TTX and its derivatives in the snails still need more detailed investigation and research. [*Journal of Fishery Sciences of China*, 2007, 14 (5): 801 – 806]

Key words: *Nassarius* spp.; tetrodotoxin; paralytic shellfish poisoning; hydrophilic interaction chromatography; liquid chromatography-mass spectrometry

Corresponding author: YU Ren-cheng. E-mail: rcyu@ms.qdio.ac.cn