中国药业
China Pharmaceuticals
2020年12月5日 第29卷第23期
Vol. 29, No. 23, December 5, 2020

doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.23.027

# 有毒中药闹羊花的现代研究进展*

郭小红[1],冯靖雯[2],尤 强[2],陈鸿平[2],刘友平[2△]
(1. 重庆市中医院药剂科,重庆 400021; 2. 成都中医药大学药学院,四川 成都 611137)

**摘要:目的** 了解闹羊花的毒性及药理活性。**方法** 查询中医经典著作、中国知网、PubMed、SciFinder、Web of Science等数据库,对有关闹羊花的文献进行系统综述。**结果** 分离鉴定的84个化合物共同构成其物质基础,主要包括二萜类、黄酮类、三萜类、木脂素类,其中二萜类成分被认为是毒性成分,同时也是药效成分,毒效同源,具有抗炎、镇痛、麻醉、降血压、杀虫、抗病毒、抗癌等药理活性,使用不当亦可导致中毒,产生神经、心脏、肝肾等毒性,严重者可致死。**结论** 闹羊花有大毒,也有广泛的药理活性,其毒－效系统研究及质量标准有待完善。

**关键词:**羊踯躅;闹羊花;化学成分;二萜类;毒理
**中图分类号:**R932;R285 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)23－0096－09

## Research Progress on Poisonous Chinese Medicine of *Rhododendri Mollis Flos*

*GUO Xiaohong*[1], *FENG Jingwen*[2], *YOU Qiang*[2], *CHEN Hongping*[2], *LIU Youping*[2]
(*1. Department of Pharmacy, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing, China 400021; 2. College of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan, China 611137*)

**Abstract: Objective** To study the toxicity and pharmacological activity of *Rhododendri Mollis Flos*. **Methods** The classic books about Chinese herbal medicine and the databases such as CNKI, PubMed, SciFinder, Web of Science and so on were searched to systematically review the literature about *Rhododendri Mollis Flos*. **Results** Totally 84 compounds isolated from *Rhododendri Mollis Flos* constituted the material basis, mainly including diterpenoid, flavone, triterpene and lignans. The diterpenoid was considered as toxic ingredients, as well as medicinal ingredients, which had anti－inflammatory, analgesic, anesthesia, hypotensive, insecticidal, antiviral, anticancer and pharmacological activities. Improper use of diterpenaid could also lead to poisoning, resulting in nerve, heart, liver and kidney toxicity. In severe cases, it could cause death. **Conclusion** *Rhododendri Mollis Flos* has great toxicity and extensive pharmacological activities. Its toxicity－effect system research and quality standard need to be improved.

**Key words:** *Rhododendron molle*; *Rhododendri Mollis Flos*; chemical components; diterpenoid; toxicology

闹羊花为杜鹃花科羊踯躅 *Rhododendron molle* G. Don的干燥花,又名黄杜鹃、羊踯躅花、黄色映山红等,在我国分布广泛,特别是南方地区,具有祛风除湿、散瘀定痛之功效,用于治疗风湿痹痛、偏正头痛、跌扑肿痛、顽癣。古今均认为闹羊花有大毒,其始载于《神农本草经》,被列为下品(多为有毒之品),《植物名实图考》中被列入毒草类,《有毒中草药大辞典》中被列为有毒麻醉药,《医疗用毒性药品管理办法》中被列为毒性药品管理品种,现为2015年版《中国药典(一部)》10种大毒中药材之一。由于其毒性剧烈,有效剂量接近中毒剂量,安全窗较窄,导致临床中毒事件时有发生,现中医临床已较少应用,造成有毒中药资源的极度浪费。目前,国内外学

*基金项目:重庆市自然科学基金面上项目[cstc2019jcyj－msxmX0552];重庆市科研院所绩效激励引导专项[cstc2018jxjl130011];2018年度"杏林学者"学科人才科研提升计划研究专项[YYZX20180023]。
第一作者:郭小红,女,在读博士研究生,主管中药师,研究方向为中药药效物质基础,(电子信箱)472413721@qq.com。
△通信作者:刘友平,女,博士研究生,研究员,研究方向为中药标准化及药效物质基础,(电子信箱)liuyoupin@126.com。

**参考文献:**

[1] 王 琳,袁海宁,贾竑晓,等."白虎消迟汤"治疗迟发性运动障碍疗效总结[J]. 首都医科大学学报,2016,37(2):219－222.
[2] LEUNG JG, BREDEN EL. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia[J]. Ann Pharmacother, 2011, 45(4): 525－531.
[3] 韩 松. 齐拉西酮与阿立哌唑治疗女性精神分裂症的疗效分析[J]. 中国医药指南,2019,17(12):151－152.
[4] 焦传安,吴本波,缪世盼,等. 研究齐拉西酮治疗精神分裂症的临床效果[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(29):3－4.
[5] 陈 敏. 抗精神病药物齐拉西酮不良反应及处理对策研究[J]. 中国妇幼健康研究,2017,28(S3):484－485.
[6] 付 燕,范长河,赵振环,等. CYP2D6基因多态性与精神分裂症患者迟发性运动障碍的关联研究[J]. 中国行为医学科学,2006,15(1):36－37.
[7] 马 俊,万新华. 迟发性运动障碍的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2017,19(11):1227－1230.
[8] 李永刚,谭云龙,周东丰,等. 迟发性运动障碍与抗精神病药物治疗关系的研究[J]. 精神医学杂志,2008,21(3):165－166.

(收稿日期:2020－03－17;修回日期:2020－05－09)

者对闹羊花开展了大量研究，主要集中在化学成分、药理活性、毒性作用等方面。其化学成分主要为二萜类、黄酮类、三萜类、木脂素类，其中二萜类成分被认为是毒性成分，同时也是药效成分，毒效同源。闹羊花具有抗炎、镇痛、麻醉、降血压、杀虫、抗病毒、抗癌等药理活性，但使用不当亦可导致中毒，产生神经、心脏、肝肾等毒性，严重者可致死[1]。近年来，虽有学者从不同角度对羊踯躅这一植物的现代研究进行了概述[2-3]，但至今对羊踯躅的花（闹羊花）仍缺乏全面、深入的综述。为此，查阅中医经典著作、中国知网、PubMed、SciFinder、Web of Science 等数据库，对有关闹羊花的文献进行系统综述，为该药材的临床应用、质量标准建立及基础研究提供参考。

## 1 化学成分

闹羊花的主要化学成分包括二萜类（1～57）、黄酮类（58～72）、三萜类（73～76）、香豆素类（80）、木脂素类（81）、其他（77～79，82～84），共同构成闹羊花的药效物质基础。化学成分见表 1。

二萜类：闹羊花中存在一系列以四环二萜类为主的二萜类物质，为杜鹃花属特有化学成分类型，该类成分有毒，用之不当易导致中毒，亦是药效成分。至今，已从闹羊花中分离得到了 57 个二萜类化合物，grayanane（1～42）、3，4-seco-grayanane（43～46）、kalmane（47～50）、1，5-seco-kalmane（51～52），rhomollane（53）、dimeric grayanoid（54～57）6 种二萜骨架类型，其中以 grayanane 为主，又分为 rhodomolleins、rhodomolin，grayanotoxin，rhodojaponin 等亚型，其化学结构见图 1。2017 年，ZHOU 等[15]从闹羊花中首次分离出二聚体二萜类化合物 birhodomolleins A～C（55～57）。2019 年，LI 等[13]分离得到羊踯躅素 XLⅢ（54），丰富了闹羊花中二萜类成分的多样性。闹羊花中二萜类成分丰富，但含量均很低，其中闹羊花毒素Ⅱ含量为 0.05%～0.13%，产地不同，含量有差异[19]；闹羊花毒素Ⅲ，Ⅳ含量分别为 1.21，1.03 mg/g，闹羊花毒素Ⅲ含量最高也仅约为 0.12%[5]。

黄酮类：黄酮类化合物是天然植物和草本中常见的具有多种药理活性的成分，在闹羊花中含量很高，总黄酮含量约占生药材的 8.80%。2005 年，王素娟等[17]从闹羊花中分离得到 5 个二氢查耳酮化合物（67～71）。2009 年，刘有强[16]等分离得到 9 个黄酮类、黄酮醇类化合物（58～66）。2014 年，王璇等[18]分离得到杜荆素（72）。至今，已从闹羊花的干燥花中分离出 15 个黄酮类化合物。其结构见图 2。

三萜类：目前，已从闹羊花中分离出 4 种三萜类化合物，包括齐墩果烷型、乌苏烷型。2012 年，张枝润[5]分离出 2α，3β，24-trihydroxy urs-12-en-28-oic acid（73）。2014 年，王旋等[18]分离出 asiatic acid、oleanic acid、2α-hydroxy-oleanolic acid（74～76）。其结构见图 3。

其他：闹羊花中还含有少量香豆素类、木脂素类、甾体类等成分。2012 年，张枝润[5]从闹羊花中分离出 1 种香豆素类化合物 6，8-dimethoxy coumarin（80），1 种木脂素类化合物 pinoresinol（81）。2013 年，CHEN 等[12]分离得到 benzyl 2，6-dihydroxyl-benzoate-6-*O*-α-*L*-rhamnopyranosyl-（1→3）-β-*D*-glucopyranoside（78）。2014 年，王璇等[18]分离出 2*E*，4*Z* abscisic acid（77）、dibutyl phthalate（79）、β-sitosterol（82）、steraric acid（83）、benzyl glucoside（84）。其结构见图 4。

## 2 药理作用

闹羊花在我国药用历史悠久，有祛风除湿、散瘀定痛之功效，用于治疗风湿痹痛、偏正头痛、跌扑肿痛、顽癣等。大量现代药理研究表明，闹羊花具有抗炎、镇痛、降血压、抗心律失常、抗病毒、杀虫等药理作用，详见表 2。

抗炎作用：闹羊花作为一种传统中药，广泛用于多种炎性疾病的治疗，对风湿性关节炎、类风湿关节炎、慢性肾小球肾炎、跌打损伤有很好的临床疗效。ZHOU 等[20]采用 RAW264.7 细胞试验发现，闹羊花毒素Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ，Ⅵ，Ⅶ，2-*O*-methylrhodomollein Ⅺ，6-*O*-acetyl-rhodomollein ⅩⅪ有抗炎作用，根据结构-抗炎活性关系，推测 6-OAc 基团对抗炎活性至关重要，而 14-OAc 基团可能导致该成分无抗炎活性[20]。姚禹民等[21]以 RAW264.7 细胞体外试验发现，闹羊花水煎液、闹羊花毒素Ⅲ均可抑制白细胞介素（IL）-1β 的水平，且体内试验发现两者均可显著降低模型小鼠的耳廓肿胀度，表现出较强的抗炎活性。QIU 等[22]研究发现，闹羊花毒素Ⅱ能减弱阿霉素肾病小鼠的肾损伤，其作用机制为下调转化生长因子（TGF）-$\beta_1$ 水平，抑制 Smad3 磷酸化，恢复 Smad7 水平。

镇痛作用：闹羊花古今常作为止痛药用于各种疼痛。张覃沐[23]研究发现，木藜芦毒素Ⅱ的最小有效剂量为 0.5 mg/kg。陈锦明等[24]将闹羊花毒素Ⅱ与哌替啶进行对比发现，闹羊花的镇痛作用较哌替啶更好。WANG 等[14]从闹羊花中分离得到 secorhodomollolides A～D，并发现 secorhodomollolides D 有镇痛活性，而其他 3 种化合物无该活性。LI 等[13]采用醋酸扭体试验法发现闹羊花中 kalmanol 的镇痛效果最强（0.4 mg/kg 时抑制率为 34.3%），羊踯躅素 XLⅦ、2-*O*-甲基闹羊花毒素Ⅵ次之（2 mg/kg 时抑制率为 46.0%～39.4%），羊踯躅素 XLⅣ，XLⅧ，LⅢ，Ⅺ，seco-rhodomollone 镇痛作用最弱（20 mg/kg 时抑制率为 41.9%～91.6%）。

镇静、麻醉作用：闹羊花是古代蒙汗药（麻醉药）之

表1 闹羊花中已分离鉴定的化学成分

| 成分 | 编号 | 英文名 | 中文名 | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| 二萜类 | 1 | rhodomolleins Ⅰ | 羊踯躅素Ⅰ | [4-5] |
| | 2 | rhodomolins A | - | [6] |
| | 3 | rhodomolleins Ⅻ | 羊踯躅素Ⅻ | [7] |
| | 4 | rhodomolins C | - | [5] |
| | 5 | grayanotoxin Ⅱ (andromodotoxin、asebotoxin) | 木藜芦毒素Ⅱ、v木毒素、马酔毒素 | [5,7] |
| | 6 | rhodomolins B | - | [4,6] |
| | 7 | rhodomolleins Ⅺ(Ⅲ) | 羊踯躅素Ⅺ(Ⅲ) | [4,7-8] |
| | 8 | rhodomolleins ⅩⅢ | 羊踯躅素ⅩⅢ | [4-5,7] |
| | 9 | rhodojaponin Ⅵ | 闹羊花毒素Ⅵ | [4-5,7-8] |
| | 10 | grayanotoxin Ⅰ | 木藜芦毒素Ⅰ | [9] |
| | 11 | grayanotoxin Ⅲ | 木藜芦毒素Ⅲ | [4-5,9] |
| | 12 | rhodojaponin Ⅵ-3-glucoside | 闹羊花毒素Ⅵ-3-葡萄糖苷 | [4] |
| | 13 | rhodojaponin Ⅶ | 闹羊花毒素Ⅶ | [5,8] |
| | 14 | rhodojaponin Ⅳ | 闹羊花毒素Ⅳ | [4-5] |
| | 15 | rhodomolleins ⅩⅥ | 羊踯躅素ⅩⅥ | [4-5] |
| | 16 | rhodomolleins ⅩⅨ | 羊踯躅素ⅩⅨ | [5,7] |
| | 17 | rhodomolleins Ⅸ | 羊踯躅素Ⅸ | [5,7] |
| | 18 | rhodomolleins Ⅹ | 羊踯躅素Ⅹ | [7] |
| | 19 | rhodojaponin Ⅱ | 闹羊花毒素Ⅱ | [4-5,7-8,10] |
| | 20 | rhodojaponin Ⅲ(Rhomotoxin) | 闹羊花毒素Ⅲ、八里麻毒素、日本杜鹃素Ⅲ | [4-5,7-10] |
| | 21 | rhodomolleins F | 羊踯躅素F | [5,11] |
| | 22 | rhodomolleins G | 羊踯躅素G | [5,11] |
| | 23 | 2α,10α-epoxy-3β,5β,6β,14β,16α-hexahydroxy-grayanane | - | [12] |
| | 24 | rhodomollein ⅩⅪ | 羊踯躅素ⅩⅪ | [8] |
| | 25 | 6-*O*-acetylrhodomollein ⅩⅪ | - | [8] |
| | 26 | 6,14-di-*O*-acetylrhodomollein ⅩⅪ | - | [8] |
| | 27 | rhodomollein ⅩⅫ | 羊踯躅素ⅩⅫ | [8] |
| | 28 | 2-*O*-methylrhodomollein Ⅺ | - | [8] |
| | 29 | rhodojaponin Ⅴ | 闹羊花毒素Ⅴ | [5] |
| | 30 | rhodojaponin Ⅰ | 闹羊花毒素Ⅰ | [4-5] |
| | 31 | rhodomolleins H | 羊踯躅素H | [5,8] |
| | 32 | rhodomolleins C | 羊踯躅素C | [5] |
| | 33 | rhodomolleins D | 羊踯躅素D | [5] |
| | 34 | rhodomollein XLⅣ | 羊踯躅素XLⅣ | [13] |
| | 35 | rhodomollein XLⅤ | 羊踯躅素XLⅤ | [13] |
| | 36 | rhodomollein XLⅥ | 羊踯躅素XLⅥ | [13] |
| | 37 | rhodomollein XLⅦ | 羊踯躅素XLⅦ | [13] |
| | 38 | rhodomollein XLⅧ | 羊踯躅素XLⅧ | [13] |
| | 39 | rhodomollein XLⅨ | 羊踯躅素XLⅨ | [13] |
| | 40 | rhodomollein L | 羊踯躅素L | [13] |
| | 41 | rhodomollein LⅡ | 羊踯躅素LⅡ | [13] |
| | 42 | rhodomollein LⅢ | 羊踯躅素LⅢ | [13] |
| 二萜类 | 43 | secorhodomollolides A | - | [14] |
| | 44 | secorhodomollolides B | - | [14] |
| | 45 | secorhodomollolides C | - | [14] |
| | 46 | secorhodomollolides D | - | [14] |
| | 47 | kalmanol | - | [4-5,7] |
| | 48 | rhodomolleins ⅩⅣ | 羊踯躅素ⅩⅣ | [7-9] |
| | 49 | rhodomolleins ⅩⅩⅢ | 羊踯躅素ⅩⅩⅢ | [8] |
| | 50 | rhodomolleins ⅩⅩⅣ | 羊踯躅素ⅩⅩⅣ | [8] |
| | 51 | seco-rhodomollone | - | [8] |
| | 52 | rhodomollein LⅠ | 羊踯躅素LⅠ | [13] |
| | 53 | rhomollone A | - | [13] |
| | 54 | rhodomollein XLⅢ | 羊踯躅素XLⅢ | [13] |
| | 55 | birhodomolleins A | - | [15] |
| | 56 | birhodomolleins B | - | [15] |
| | 57 | birhodomolleins C | - | [15] |
| 黄酮类 | 58 | quercetin | 槲皮素 | [16] |
| | 59 | quercitrin | 槲皮苷 | [16] |
| | 60 | quercetin-3-*O*-α-*L*-arabinoside | 异槲皮素-3-*O*-α-*L*-阿拉伯糖苷 | [16] |
| | 61 | quercetin-3-*O*-β-*D*-galactoside、hyperoside | 槲皮素-3-*O*-β-*D*-半乳糖苷、金丝桃苷 | [16] |
| | 62 | quercetin-3-rhamnoside 2″-gallate | - | [16] |
| | 63 | kaempferol | 山柰酚 | [16] |
| | 64 | kaempferol-7-*O*-α-*L*-rhamnoside | 山柰酚-7-*O*-α-L-鼠李糖苷 | [16] |
| | 65 | caryatin | 山核桃素 | [16] |
| | 66 | isorhamnetin | 异鼠李素 | [16] |
| | 67 | phloretin | 根皮素 | [17] |
| | 68 | phlorezin 4′-methyl ether | 4′-*O*-甲基根皮苷 | [17] |
| | 69 | phloretin 4′-yl-β-*D*-glucopyranoside | 根皮素4′-*O*-葡萄糖苷 | [17] |
| | 70 | phloretin 4′-methyl ether | 4′-*O*-甲基根皮素 | [17] |
| | 71 | phloretin 6′-methyl ether | 6′-*O*-甲基根皮素 | [17] |
| | 72 | vitexin | 牡荆素 | [18] |
| 三萜类 | 73 | 2α,3β,24-trihydroxy urs-12-en-28-oic acid | - | [5] |
| | 74 | asiatic acid | 积雪草酸 | [18] |
| | 75 | oleanic acid | 齐墩果酸、石竹素 | [18] |
| | 76 | 2α-hydroxy-oleanolic acid | | [18] |
| 其他类 | 77 | 2*E*,4*Z* abscisic acid | - | [18] |
| | 78 | benzyl 2,6-dihydroxybenzoate-6-*O*-α-*L*-Rhamnopyranosyl-(1→3)-β-*D*-glucopyranoside | - | [12] |
| | 79 | dibutyl phthalate | 邻苯二甲酸二丁酯 | [18] |
| | 80 | 6,8-dimethoxy coumarin | 6,8-二甲氧基香豆素 | [5] |
| | 81 | pinoresinol | 松脂醇 | [5] |
| | 82 | β-sitosterol | β-谷甾醇 | [18] |
| | 83 | steraric acid | 硬脂酸 | [18] |
| | 84 | benzyl glucoside | 苯甲醇苷 | [18] |

注:“-”表示暂无。表2,表3同。

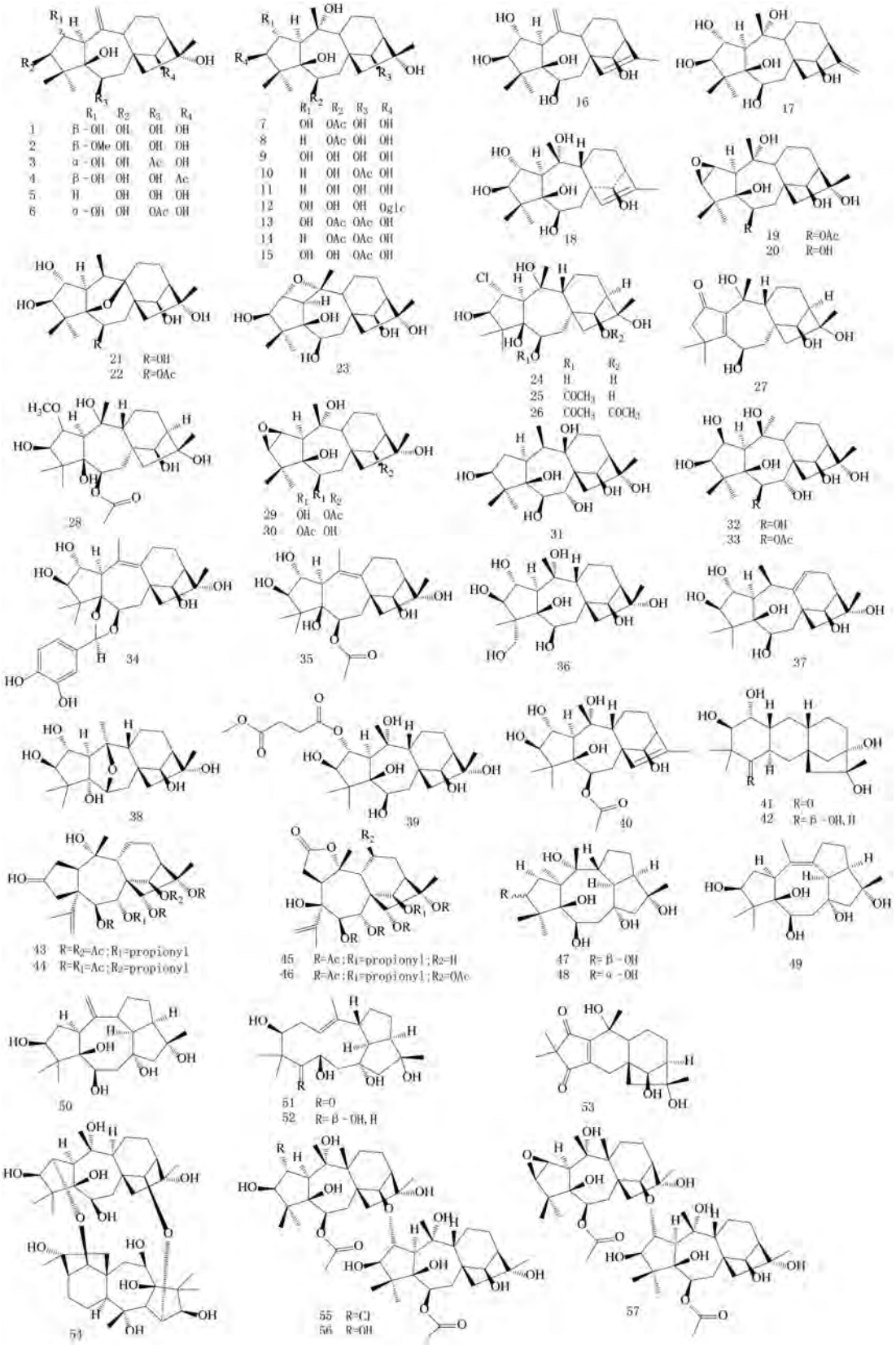


图 1 闹羊花中二萜类化合物化学结构

一，我国著名医学家发明的麻沸散中含有闹羊花，可用于外科手术的麻醉。闹羊花小剂量有镇静催眠作用，大剂量有麻醉作用，闹羊花作为术前麻醉剂，通常与洋金花进行联合麻醉。陈锦明等[24]研究发现，闹羊花毒素Ⅱ有镇静、麻醉作用。WANG 等[14]研究发现，secorhodomollolides B，D 有镇静作用，23 mg/kg 剂量下增加入睡率分别为 66.7% 和 100.0%。

降压作用：1977 年版《中国药典》收载的八里麻毒

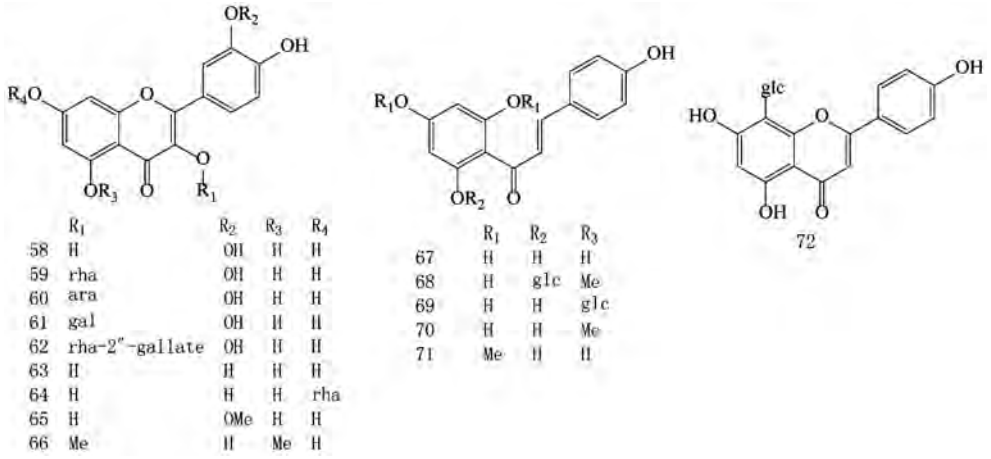



图2 闹羊花中黄酮类成分化学结构

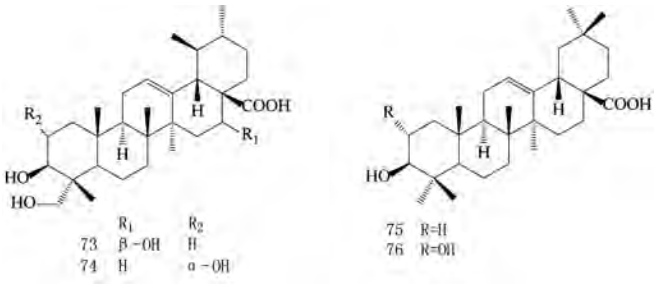



图3 闹羊花中三萜类成分化学结构

素(又名闹羊花毒素Ⅲ)及2种八里麻毒素制剂(八里麻毒素片及八里麻毒素注射液)均有降血压作用,可用于治疗高血压。樊红鹰等[35]认为,木藜芦毒素Ⅱ能抑制整体动物心脏,并通过抑制减压反射而减慢心率。MAO等[26-27]研究发现,降低心率是闹羊花毒素Ⅲ抗高血压的重要原因。CHEN等[25]研究发现,20 μg/mL闹羊花乙醇提取物颅内注射有显著的中枢降压作用,其机制与激活α-adrenergic受体有关。QIU等[22]研究发现,闹羊花

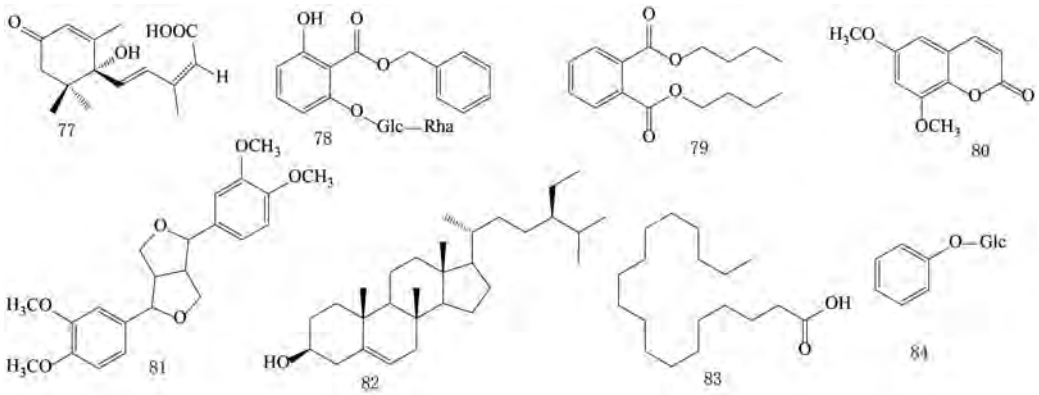



图4 闹羊花中其他类成分化学结构

毒素Ⅲ能增加心房心室舒张阀,延长心房心室不应期,其降压机制为降低Ang Ⅱ和增加eNOS。

杀虫作用:闹羊花作为杀虫剂在我国南方地区广泛使用,对斜纹夜蛾、小菜蛾、致倦库蚊、柑橘全爪螨等害虫均有很强的毒杀作用。汪晓红等[36]发现,植物源性农药(0.1%闹羊花毒素,安徽昌山日化有限公司)对防治菜青虫有很好的作用。ZHONG等[32]对0.1%闹羊花毒素Ⅲ的进一步研究发现,其对 *Pieris rapae* (L.) larvae(油菜幼虫)的不同年龄期的杀虫效果不等,在96 h时对3,5龄期半数抑制浓度($IC_{50}$)分别为2.84,9.53 mg/L;对3龄期的接触毒性几乎是5龄期的30倍。ZHONG等[6]研究发现,rhodomolins A,B和闹羊花毒素Ⅰ对 *Spodoptera frugiperda*(sf-9)有细胞毒性,有杀虫作用。程东美等[31]研究指出,闹羊花素Ⅲ是通过影响斜纹夜蛾 *Spodoptera litura* 离体培养细胞,对$Na^+$和$K^+$吸收迅速,进而产生杀虫效果。CHENG等[28]体外试验结果显示,闹羊花毒素Ⅲ能强烈抑制 *Spodoptera frugiperda*(Sf-9)细胞增殖,通过诱导细胞内$Ca^{2+}$,pH变化和细胞周期阻滞,在$G_2$/M能干涉细胞周期和增殖抑制。此外,研究还发现闹羊花对狭胸散白蚁、东亚飞蝗有杀虫作用[29-30]。

其他:闹羊花还有抗病毒、抗肿瘤、正性肌力作用。LI等[33]研究发现,rhodomollins A,B在体外对A/95e359流感病毒感染的MDCK细胞具有抑制作用,且rhodomollins B的$IC_{50}$为19.24 mmol/L。姚敏等[37]研究发现,secorhodomollolide B对Bel-7402肝癌细胞系有

表 2 闹羊花的药理作用

| 药理作用 | 试验/方法 | 混合物/单体 | 活性浓度/剂量 | 体内/体外 | 文献来源 |
|---|---|---|---|---|---|
| 抗炎作用 | LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 | 闹羊花毒素Ⅲ | $IC_{50}$ 7.0 μmol/L | 体外 | [20] |
| | | 闹羊花毒素Ⅱ | $IC_{50}$ 2.8 μmol/L | | |
| | | 闹羊花毒素Ⅰ | $IC_{50}$ 10.1 μmol/L | | |
| | | 闹羊花毒素Ⅵ | $IC_{50}$ 8.0 μmol/L | | |
| | | 羊踯躅素Ⅺ | $IC_{50}$ 9.3 μmol/L | | |
| | | 闹羊花毒素Ⅶ | $IC_{50}$ 10.3 μmol/L | | |
| | | 2-*O*-methylrhodomollein Ⅺ | $IC_{50}$ 4.6 μmol/L | | |
| | | 6-*O*-acetylrhodomollein ⅩⅪ | $IC_{50}$ 5.8 μmol/L | | |
| | LSP 诱导的 RAW264.7 细胞 | 闹羊花毒素Ⅲ | TNF-α 的 $IC_{50}$ 1.87 μg/mL,IL-1β 的 $IC_{50}$ 1.93 μg/mL | 体外 | [21] |
| | 阿霉素肾病小鼠试验 | 闹羊花毒素Ⅱ | 下调 TGF-$\beta_1$ 水平,抑制 Smad3 磷酸化,恢复 Smad7 水平 | 体内 | [22] |
| 镇痛作用 | 醋酸扭体试验 | 羊踯躅素 XLⅣ | 20 mg/kg,抑制率 41.9% ~91.6% | 体内 | [13] |
| | | 羊踯躅素 XLⅧ | | | |
| | | 羊踯躅素 LⅢ | | | |
| | | 羊踯躅素Ⅺ | | | |
| | | seco-rhodomollone | | | |
| | | 羊踯躅素 XLⅦ | 2 mg/kg,抑制率 46.0% ~39.4% | | |
| | | 2-*O*-甲基闹羊花毒素Ⅵ | | | |
| | | kalmanol | 0.4 mg/kg,抑制率 34.3% | | |
| | 改良 Reinhard,debeer 及 Grewal 氏刺激小白鼠尾巴法 | 木藜芦毒素Ⅱ | 最小有效量 0.5 mg/kg | 体内 | [23] |
| | 醋酸扭体试验法 | secorhodomollolides D | 5 mg/kg,镇痛效果 35% | 体内 | [14] |
| | 腹腔注射,热板法、电刺激法试验 | 闹羊花毒素Ⅱ | 热板法:0.01 mg/kg,与哌替啶 15 mg/kg 效果相当 | 体内 | [24] |
| | | | 电刺激法:0.15 mg/kg,与哌替啶 4 mg/kg 效果相当 | | |
| | | | $K^+$ 透入致痛测痛试验:0.05 mg/kg 痛阈值提高到 67.87% | | |
| 镇静、麻醉作用 | 戊巴比妥钠诱发睡眠试验 | secorhodomollolides B, secorhodomollolides D | 23 mg/kg,增加入睡率分别为 66.7% 和 100% | 体内 | [14] |
| | 雄性小鼠,腹腔注射 | 闹羊花毒素Ⅱ | 0.1 mg/kg 可使小鼠自主活动减少;0.2 mg/kg 可使小鼠翻正反射消失 | 体内 | [24] |
| 降血压作用 | 能激活肾上腺素能受体 | 闹羊花乙醇提取物 | 20 μg/mL(颅内注射) | 体内 | [25] |
| | 降低心率,增加房室舒张阈,延长房室不应期,增加 eNOS | 闹羊花毒素Ⅲ | 3.5 μg/mL(颅内注射) | 体内 | [22] |
| | 降低心率是闹羊花毒素Ⅲ抗高血压的重要原因 | 闹羊花毒素Ⅲ | - | | [26-27] |
| 杀虫、拒食作用 | 抑制 *Spodoptera frugiperda* cell(sf-9 cell)细胞活性 | rhodomolins A | $IC_{50}$ 37.8 μg/mL | 体外 | [6] |
| | | rhodomolins B | $IC_{50}$ 25.6 μg/mL | | |
| | | 闹羊花毒素Ⅰ | $IC_{50}$ 80.4 μg/mL | | |
| | | 闹羊花毒素Ⅲ | $IC_{50}$ 12.6 μg/mL | | |
| | 对(sf-9 cell)细胞的 $Ca^{2+}$ 和 pH 有明显影响 | 闹羊花毒素Ⅲ | - | 体外 | [28] |
| | 有杀螟虫的作用 | 乙醇提取物 | 10 000 mg/L,24 h 后对螟虫的致死率为 44.83%;96 h 后的致死率为 86.96% | 体内 | [29] |
| | 杀猿胸散白蚁作用 | 粉剂 | 死亡率在第 9 天即达到 100% | 体内 | [30] |
| | 具有杀 *Spodoptera litura* 细胞作用 | 闹羊花毒素Ⅲ | 8,16,24,48 h 的 $IC_{50}$ 分别为 240.09,173.45,113.56,73.40 μg/mL | 体外 | [31] |
| | 有杀 *Pieris rapae*(L.)larvae 作用 | 0.1% 闹羊花毒素Ⅲ | 对 3,5 龄期,72 h 的 $IC_{50}$ 分别为 1.18,34.09 mg/kg | 体内 | [32] |
| | 对 *Leptinotarsa decemLineata* 有拒食作用 | 闹羊花毒素Ⅲ | $PC_{95}$ 2.8 μg/50 $mm^2$ | 体外 | [9] |
| | | 木藜芦毒素Ⅲ | $PC_{95}$ 12.5 μg/50 $mm^2$ | | |
| | | kalmanol | $PC_{95}$ 15.0 μg/50 $mm^2$ | | |
| | | 木藜芦毒素Ⅰ | $PC_{95}$ 12.5 μg/50 $mm^2$ | | |
| | 对 *Spodoptera frugiperda* 有拒食作用 | 闹羊花毒素Ⅲ | $PC_{95}$ 6.4 μg/50 $mm^2$ | 体外 | [9] |
| | | 木藜芦毒素Ⅲ | $PC_{95}$ 12.0 μg/50 $mm^2$ | | |
| | | kalmanol | $PC_{95}$ 12.5 μg/50 $mm^2$ | | |
| | | 木藜芦毒素Ⅰ | $PC_{95}$ 12.0 μg/50 $mm^2$ | | |
| 其他作用 | 对肝癌细胞株的选择性细胞毒活性(Bel-7402),具有抗癌作用 | secorhodomollolides B | $IC_{50}$ 0.97 μmol/L | 体外 | [14] |
| | 对 A/95e359 流感病毒感染的 MDCK 细胞具有抑制作用,具有抗病毒作用 | rhodomollin B | $IC_{50}$ 19.24 μmol/L | 体外 | [33] |
| | 对猫心房肌有正性肌力作用,主要是促进钠-钙交换电流 | 闹羊花毒素Ⅲ | - | 体内 | [34] |

注:$IC_{50}$ 为半数抑制浓度,$PC_{95}$ 为拒食浓度。

表3 闹羊花药材及化合物的急性毒性

| 编号 | 部位/单体 | $LD_{50}$ | 中毒症状 | 文献 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 木藜芦毒素Ⅰ | 1.28 mg/kg | 恶心、视力模糊、呼吸短促、手和手臂轻度麻痹 | [38] |
| | 木藜芦毒素Ⅲ | 0.908 mg/kg | | |
| | 木藜芦毒素Ⅱ | >4 mg/kg(小鼠,腹腔注射) | | |
| 2 | 木藜芦毒素Ⅱ | 4.36 mg/kg(小鼠,皮下注射) | – | [23] |
| 3 | 闹羊花毒素Ⅱ | 0.25 mg/kg(小鼠,腹腔注射) | 呼吸困难,流涎,呼吸先停止,心跳后停止而死亡 | [24] |
| | | 0.077 mg/kg(小鼠,静脉注射) | – | |
| 4 | 粉剂 | 2.32 mg/kg(小鼠,灌胃) | | [40] |
| 5 | 水煎剂 | 2.12 mg/kg(小鼠,灌胃) | – | [41] |
| 6 | 水煎剂 | – | 小鼠呈醉酒状,四肢不稳或异常安静,翻正反射消失;小剂量能恢复,大剂量死亡,其中毒率、翻正反射消失率、死亡率随着剂量的增加而增高 | [37] |
| 7 | 闹羊花毒素Ⅲ | 2.35 mg/kg(小鼠,灌胃) | – | [21] |
| | 闹羊花毒素Ⅵ | 8.47 mg/kg | | |
| | 水煎煮液,上大孔吸附树脂的水洗脱部位 | 618.75 mg/kg | | |
| | 水煎煮液,上大孔吸附树脂的30%乙醇部位 | 215.62 mg/kg | | |
| | 水煎煮液,上大孔吸附树脂的95%乙醇部位 | 88.54 mg/kg | | |

细胞毒性,$IC_{50}$为0.97 μmol/L,表明该化合物对肿瘤细胞有显著的细胞毒性作用。刘慧等[34]研究发现,闹羊花毒素Ⅲ对猫心房肌有正性肌力作用,且对豚鼠心室乳头肌有浓度依赖性的正性肌力作用,主要是促进钠-钙交换电流,而不是增加钙电流。

## 3 毒理作用

### 3.1 急性毒性

闹羊花的毒性反应症状早在秦汉时期的《本草经集注》就有记载"羊误食其叶,踯躅而死",踯躅者,以足击地。现代大量临床中毒案例表明,闹羊花的毒性极大,且中毒潜伏期短,服用0.5 h后即有明显中毒反应。闹羊花的毒性反应主要表现为恶心、呕吐、腹泻、腹痛,心跳缓慢,血压下降,动作失调,呼吸困难,昏迷,病情严重者可因呼吸停止而死亡。详见表3。

SCOTT等[38]研究发现木藜芦毒素Ⅰ,Ⅲ的半数致死浓度($LD_{50}$)分别为1.28,0.908 mg/kg,木藜芦毒素Ⅱ的毒性最小,$LD_{50}$>4 mg/kg。HIKINO等[39]测定多种木藜芦烷型二萜类对Artemia Salina产生痉挛反应效果的半数有效浓度($ED_{50}$),发现其闹羊花毒素Ⅲ(0.40 μg/mL)、闹羊花毒素Ⅴ(0.75 μg/mL)、木藜芦毒素Ⅲ(0.84 μg/mL)、闹羊花毒素Ⅵ(1.23 μg/mL)、木藜芦毒素Ⅰ(1.31 μg/mL)、闹羊花毒素Ⅱ(18.50 μg/mL)、木藜芦毒素Ⅱ(26.10 μg/mL)、闹羊花毒素Ⅳ(>100 μg/mL),并认为以木藜芦烷型骨架结构对毒性是必须的,3β-OH、2β,3β-氧环、6β-OH决定了此类化合物的高毒性;C-2α位无取代,可产生最大毒性。张智等[40]发现,闹羊花粉剂的$LD_{50}$为2.32 g/kg,仅次于斑蝥、蟾酥、马钱子,闹羊花的$LD_{50}$是临床用量的93倍,安全性最低。岑靖屿等[41]研究发现,闹羊花水煎剂的$LD_{50}$为2.12 g/kg。姚禹民等[21]将闹羊花水煎剂及闹羊花水煎剂上大孔树脂洗脱,结果水洗脱部位、30%乙醇洗脱部位、95%乙醇洗脱部位的$LD_{50}$均明显大于闹羊花毒素Ⅲ,Ⅵ,且以95%乙醇部位($LD_{50}$为88.54 mg/kg)毒性最大。

### 3.2 中毒机制

闹羊花对多脏器均有毒性,目前已分离鉴定的57种二萜类化合物为毒性物质基础。ZHANG等[42]采用液相色谱-质谱(LC-MS)法建立了闹羊花毒素Ⅲ的检测方法,并运用于代谢动力学。给小鼠静脉注射(0.06 mg/kg)或口服(0.24 mg/kg)后,闹羊花毒素Ⅲ口服吸收快(达到峰值时间0.08 h),口服生物利用度好(73.6%)。此外,经静脉或口服给药后,闹羊花毒素Ⅲ迅速消除,半衰期分别为0.19 h和0.76 h。口服后广泛分布于肾、肺、心、脾、胸腺等组织。

肝肾毒性:张智等[43]给大鼠长期服用闹羊花粉剂后观察血液指标变化,发现闹羊花能升高血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血葡萄糖(GLU)、尿素氮(BUN)指标,降低胆红素(BIL)指标,有肝肾功能损伤。姚敏等[44]研究发现,闹羊花水煎剂会导致血清中ALT明显升高,肝脏病理切片均有损伤,表现为不同程度肝细胞胞质疏松、水样性、肝组织坏死、细胞浸润、淤血等,并发现栀子导致闹羊花毒性降低。

心脏毒性:姚敏等[37]研究发现,闹羊花水提取物液能导致小鼠血清中酪蛋白激酶(CK)值明显上升,心脏组织匀浆中超氧化物歧化酶活性明显下降、丙二醛含量明显升高,表明其对心脏有损伤。刘春霞[45]在临床使用闹羊花治疗类风湿关节炎时出现中毒、休克、心律失常,心电图示窦性心动过缓、交界性自主心律、Ⅱ度窦房传导阻滞。BAYRAM等[46]发现,闹羊花毒素Ⅰ,Ⅱ,Ⅲ对心

肌有明显损伤，且乳酸脱氢酶（LDH），肌酸激酶同工酶（CK－MB）呈剂量依赖性，导致心房颤动合并缓慢心室呼吸。

神经毒性：姚敏等[37]研究发现，小鼠在灌胃闹羊花水煎剂后，毒性表现为小鼠呈醉酒状，四肢不稳或异常安静，翻正反射消失；小剂量时翻正反射能恢复，大剂量时小鼠死亡，其中毒率、翻正反射消失率、死亡率随着剂量的增加而增高，且翻正反射恢复率与剂量呈反比。KOBAYASHI 等[47]发现，低剂量木藜芦毒素Ⅰ（1～100μg/kg）能诱发动物的传入神经、迷走神经、肌神经、颈神经、颈动脉神经和皮质神经产生强烈的突发效应，同时可特异性地增加心肌、肌梭等部位的神经细胞和肌肉细胞静息膜对 $Na^+$ 的通透性，提高细胞膜内 $Na^+$ 浓度，从而影响神经冲动传导，表现为强烈神经毒性。KIM 等[48]研究发现，木藜芦毒素Ⅲ通过增加自发性 γ－氨基丁酸神经元和谷氨基酸神经元的突触后电流频率，增加下丘脑腹内侧核神经元递质的释放，增加 $Ca^{2+}$ 流入 $Na^+$ 通道，激活下丘脑腹内侧核神经元突触，增加 γ－氨基丁酸和谷氨酸释放，是木藜芦毒素Ⅲ中毒的根本原因。

## 4 结语

闹羊花含有丰富的二萜类、黄酮类、三萜类、木脂素类等，其中二萜类成分被认为是闹羊花的毒性成分，同时也是主要药效成分，毒效同源，用量大小决定其是毒还是效，低剂量表现为抗炎、镇痛、麻醉、杀虫、降血压等药理作用，高剂量表现为神经毒性、心脏毒性、肝肾毒性，严重者因呼吸衰竭而死亡。

毒性限制其临床应用：由于其毒性大，2015 年版《中国药典（一部）》限制了其用量用法，用量为 0.6～1.5 g，浸酒或入丸散，外用适量，煎水洗。不宜多服、久服；体虚者及孕妇禁用。因其毒性剧烈，限制了其临床应用，2015 年版《中国药典（一部）》中仅纳入 2 种含有闹羊花的复方制剂（六味木香散、生发搽剂）。据文献报道，羊踯躅花和果实的毒性大，根和叶的毒性较小，是否能开发其根和叶，有待进一步研究。因其有杀虫效果，可作为农业的天然杀虫剂。

缺乏毒－效的系统研究：虽在化学成分、药理活性、毒理作用领域对闹羊花展开了大量研究，但临床研究和药代动力学的系统研究还很缺乏，这些领域的补充数据对充分了解该植物的药理作用和潜在应用也非常重要。因此，应进一步加强对其毒理学、临床研究和药代动力学的研究。闹羊花有大毒，毒性成分及其靶器官的研究也应予以重视，寻找潜在的方法来减轻这种植物的毒性也很重要，如配伍减毒、炮制减毒等。

质量标准不完善：至今，闹羊花质量标准尚不完善，在 2015 年版《中国药典（一部）》10 种大毒中药中，闹羊花是唯一尚无含量测定、毒性成分限量规定的大毒中药。质量标准极不完善是导致临床中毒事件发生和现临床避之不用的主要原因之一。因此，有必要对其质量标准进行完善，以保证临床用药安全、有效。

**参考文献：**

[1] POPESCU R, KOPP B. The genus *Rhododendron*: An ethnopharmacological and toxicological review[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2013, 147(1): 42－62.

[2] CAI YQ, HU JH, QIN J, et al. *Rhododendron Molle* (Ericaceae): phytochemistry, pharmacology, and toxicology[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2018, 16(6): 401.

[3] LI CH, ZHANG JY, ZHANG XY, et al. An overview of grayanane diterpenoids and their biological activities from the Ericaceae family in the last seven years[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2019, 166(2): 400－416.

[4] ZOU HY, LUO J, XU DR, et al. Tandem solid－phase extraction followed by HPLC－ESI/QTOF/MS/MS for rapid screening and structural identification of trace diterpenoids in flowers of *Rhododendron molle*[J]. Phytochem Anal, 2014, 25(3): 255－265.

[5] 张枝润. 两种杜鹃花属植物化学成分及质量标准研究[D]. 昆明：昆明理工大学，2012.

[6] ZHONG GH, HU MY, WEI XY, et al. Grayanane diterpenoids from the flowers of *Rhododendron molle* with cytotoxic activity against a Spodoptera frugiperda cell line[J]. J Nat Prod, 2005, 68(6): 924－926.

[7] CHEN SN, ZHANG HP, WANG LQ, et al. Diterpenoids from the flowers of *Rhododendron molle*[J]. J Nat Prod, 2004, 67(11): 1903－1906.

[8] ZHOU SZ, YAO S, TANG CP, et al. Diterpenoids from the flowers of *Rhododendron molle*[J]. J Nat Prod, 2014, 77(5): 1185－1192.

[9] KLOCKE JA, HU MY, CHIU S, et al. Grayanoid diterpene insect antifeedants and insecticides from *Rhododendron molle*[J]. Phytochemistry, 1991, 30(6): 1797－1800.

[10] 刘助国，潘心富，陈常英，等. 中国羊踯躅花化学成分研究[J]. 药学学报，1990，25(11)：830－834.

[11] ZHANG ZR, ZHONG JD, LI MH, et al. Two new grayanane diterpenoids from the flowers of *Rhododendron molle*[J]. J Asian Nat Prod Res, 2012, 14(8): 764－768.

[12] CHEN SN, BAO GH, WANG LQ, et al. Two new compounds from the flowers of *Rhododendron molle*[J]. Chin J Nat Med, 2013, 11(5): 525－527.

[13] LI Y, ZHU YX, ZHANG ZX, et al. Antinociceptive grayanane－derived diterpenoids from flowers of *Rhododendron molle*[J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2020, 10(6): 1073－1082.

[14] WANG SJ, LIN S, ZHU CG, et al. Highly acylated diterpenoids with a new 3,4－secograyanane skeleton from the flower buds of *Rhododendron molle*[J]. Org Lett, 2010, 12(7): 1560－1563.

[15] ZHOU SZ, TANG CP, KE CQ, et al. Three new dimeric diterpenes from *Rhododendron molle*[J]. Chinese Chemical Letters,

2017,28(6):1205－1209.
[16] 刘有强,孔令义. 闹羊花中黄酮类成分研究[J]. 中草药,2009,40(2):199－201.
[17] 王素娟,杨永春,石建功. 羊踯躅花蕾中的二氢查耳酮[J]. 中草药,2005,36(1):21－23.
[18] 王 璇,胡艳维,袁 丹,等. 羊踯躅的化学成分研究(英文)[J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences,2014,23(2):94－98.
[19] 张小红,董磊迟,李会军,等. 高效液相色谱蒸发光散射检测法测定闹羊花中闹羊花毒素Ⅱ的含量[J]. 中国新药杂志,2013,22(5):602－604.
[20] ZHOU JF, LIU TT, ZHANG HQ, et al. Anti－inflammatory Grayanane Diterpenoids from the Leaves of *Rhododendron molle*[J]. J Nat Prod,2018,81(1):151－161.
[21] 姚禹民,房 鑫,李 俊,等. 羊踯躅二萜类成分和各极性部位的体内外抗炎活性研究[J]. 上海中医药大学学报,2019,33(4):84－88.
[22] QIU Y,ZHOU JF,ZHANG HQ,et al. Rhodojaponin Ⅱ attenuates kidney injury by regulating TGF－β1/Smad pathway in mice with adriamycin nephropathy[J]. Journal of Ethnopharmacology,2019,243:112078.
[23] 張覃沐,趙國興,吕富華. 烏頭鹼和鬧羊花毒素的鎮痛作用以及并用東莨菪鹼和阿託品后的增强現象[J]. 生理学报,1958,22(2):98－103.
[24] 陈锦明,秦延年,舒 伟. 羊踯躅镇痛有效成分的研究Ⅲ、Rd—Ⅱ镇痛等的实验研究[J]. 徐州医学院学报,1981(1):6－10.
[25] CHEN XJ, FAN HY, YAD YF, et al. Relation of the antihypertensive effect and central alpha－adrenoceptor of rhomotoxin[J]. Acta Pharmacologica Sinica,1987,8(3):247－250.
[26] MAO HY, LI CY, CUI JJ, et al. Rhomotoxin pharmacologic action in lowering blood pressure and slowing heart rate[J]. Chinese Medical Journal,1982,95(5):311－318.
[27] MAO HY, TU YS, NEI FD, et al. Rapid antihypertensive effect of rhomotoxin in 105 hypertension cases[J]. Chin Med J (Engl),1981,94(11):733－736.
[28] CHENG XA, XIE JJ, HU MY, et al. Induction of intracellular $Ca^{2+}$ and pH changes in Sf9 insect cells by rhodojaponin－Ⅲ, a natural botanic insecticide isolated from *Rhododendron molle*[J]. Molecules,2011,16(4):3179－3196.
[29] 李 波,赵永田,高甜甜,等. 5种植物乙醇提取物抑菌杀虫活性[J]. 福建农业学报,2019,34(4):451－457.
[30] 刘广宇. 白蚁植物源诱杀剂的筛选[D]. 贵阳:贵州大学,2016.
[31] 程东美,张志祥,胡美英. 闹羊花素－Ⅲ对斜纹夜蛾幼虫的作用方式及血糖含量的影响[J]. 华中农业大学学报,2007,26(3):306－309.
[32] ZHONG GH, LIU JX, WENG QF, et al. Laboratory and field evaluations of rhodojaponin－Ⅲ against the imported cabbage worm *Pieris rapae* (L.) (Lepidoptera:Pieridae)[J]. Pest Manag Sci,2006,62(10):976－981.
[33] LI Y, LIU YB, YAN HM, et al. Rhodomollins A and B two Diterpenoids with an Unprecedented Backbone from the Fruits of *Rhododendron molle*[J]. Sci Rep,2016,6:36752.
[34] 刘 慧,胡壮丽,张德勇,等. 闹羊花毒素Ⅲ对豚鼠心室乳头肌收缩力和离子流的作用[J]. 华中科技大学学报(医学版),2007,36(2):162－165.
[35] 樊红鹰,陈兴坚,余传林,等. 闹羊花醇提物对心脏的作用[J]. 第一军医大学学报,1989,6(4):326－328.
[36] 汪晓红,潘晓皖,曹明坤. 0.1%闹羊花毒素防治菜青虫药效试验[J]. 农药,2003,42(6):41.
[37] 姚 敏,代文月,金柳燕,等. 栀子对闹羊花急性中毒解毒效应的动物实验研究[J]. 中国中医急症,2011,20(11):1777－1779.
[38] SCOTT PM, COLDWELL BB, WIBERG GS. Grayanotoxins. Occurrence and analysis in honey and a comparison of toxicities in mice[J]. Food Cosmet Toxicol,1971,9(2):179－184.
[39] HIKINO H, OHTA T, OGURA M, et al. Structure－activity relationship of ericaceous toxins on acute toxicity in mice[J]. Toxicology and Applied Pharmacology,1976,35(2):303－310.
[40] 张 智,闪增郁,向丽华,等. 15味有毒中药小鼠半数致死量的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,11(6):435－436.
[41] 岑靖屿. 广西产十种有毒中药急性毒性实验研究[J]. 大众科技,2013,15(7):125－126.
[42] ZHANG JQ, ZHAO CC, YANG QY, et al. Pharmacokinetics, bioavailability and tissue distribution studies of rhodojaponin Ⅲ in mice using QTRAP LC－MS/MS[J]. Biomed Chromatogr,2019,33(6):4649.
[43] 张 智,闪增郁,向丽华,等. 24味有毒中药长期给药对大鼠血液生化学指标的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,11(12):918－919.
[44] 姚 敏,金柳燕,代文月,等. 栀子对闹羊花肝毒性的解毒效应的动物实验研究[J]. 时珍国医国药,2011,22(9):2183－2185.
[45] 刘春霞. 闹羊花中毒致Ⅱ度窦房传导阻滞1例[J]. 浙江中医杂志,2012,47(2):84.
[46] BAYRAM NA, KELES T, DURMAZ T, et al. A rare cause of atrial fibrillation: mad honey intoxication[J]. J Emerg Med,2012,43(6):e389－e391.
[47] KOBAYASHI T, NAKAMURA H, YASUDA M. Disturbance of refinement of retinotectal projection in chick embryos by tetrodotoxin and grayanotoxin[J]. Brain Res Dev Brain Res,1990,57(1):29－35.
[48] KIM SE, SHIN MC, AKAIKE N, et al. Presynaptic effects of grayanotoxin Ⅲ on excitatory and inhibitory nerve terminals in rat ventromedial hypothalamic neurons[J]. Neurotoxicology,2010,31(2):230－238.

**(收稿日期:2020－04－07;修回日期:2020－06－08)**