

山豆根中生物碱的毒性研究进展

田雪松*

(上海中医药大学 药物安全评价研究中心, 上海 201203)

[摘要] **目的:**介绍山豆根中生物碱的毒性研究进展。**方法:**查阅国内外相关资料从临床表现、实验室研究及毒性机制 3 个方面,对山豆根毒性研究进行汇总、分析、综述。**结果:**山豆根具有神经毒性、肝毒性、心血管毒性及引起胃肠道反应、过敏反应。毒性以胃肠道反应、肝毒性为主,但是以神经毒性为最。**结论:**山豆根中生物碱是引起毒性反应的物质基础,其中苦参碱和氧化苦参碱是主要毒性成分,超剂量服用是中毒的主要原因,毒性机制与抑制体内乙酰胆碱酯酶活性及氧化应激、炎症损伤相关。

[关键词] 山豆根; 生物碱; 乙酰胆碱酯酶; 氧化应激; 炎症; 毒性机制

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2016)06-0230-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016060230

Research Progress on Toxicity of Alkaloids in Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma

TIAN Xue-song*

(Center for Drug Safety Evaluation and Research, Shanghai University
of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

[Abstract] **Objective:** To introduce the research progress on toxicology of alkaloids in Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma (STRR). **Method:** The studies on toxicity of STRR were summarized, analyzed and reviewed from clinical manifestations, laboratory studies and toxicity mechanism by accessing relevant information and references. **Result:** STRR has neurotoxicity, hepatotoxicity, cardiovascular toxicity, and can induce gastrointestinal side effects and allergic reaction. The toxicity was focused on gastrointestinal side effects and hepatotoxicity. However, neurotoxicity was most significant. **Conclusion:** Alkaloids of STRR are the material basis for toxic reaction. Both matrine and oxymatrine are the major toxic components of STRR. Overdose is a major cause of poisoning and the mechanism of toxicity is primarily related to the inhibition of acetylcholinesterase activity and oxidative stress as well as inflammatory injury.

[Key words] Sophorae Tonkinensis Radix et Rhizoma; alkaloids; acetylcholinesterase; oxidative stress; inflammation; toxicity mechanism

山豆根为豆科植物越南槐(又名广豆根)*Sophora tonkinensis* 的干燥根和根茎^[1],主产于广西、广东等地。山豆根始载于宋代《开宝本草》,谓“味甘,寒,无毒”^[2],运用历史已经超过 1000 年,传统用于治疗火毒蕴结所致之咽喉、齿龈肿痛,为“解咽

喉肿痛第一要药”^[3]。古代本草文献中未记载山豆根有毒。近年来,随着山豆根在临床上的广泛应用,如,治疗肝炎、肿瘤、心律失常、扁桃体炎等,医学文献中关于山豆根中毒的报道逐渐增多。1976 年天津市药检所首次报道了山豆根的临床毒性,并通过

[收稿日期] 20150226 (005)

[基金项目] 上海中医药大学 2014 年预算内项目(2014YSN24)

[通讯作者] * 田雪松,博士,研究员,从事中药毒理及药物安全性评价研究, Tel:021-51322399, E-mail:xuesong.tian@shutcm.edu.cn

动物实验确认^[4]。1980年编印的《广西民族药简编》中首次录入山豆根有毒,谓其“有小毒”^[5]。1985年版及以后的《中国药典》明确记载:“山豆根,苦,寒;有毒”。因此,山豆根的毒性被广泛关注。

山豆根主要含有生物碱、黄酮、三萜及多糖等活性成分,目前尚无黄酮、三萜及多糖等活性成分不良反应的文献报道。山豆根的主要毒性成分为生物碱,目前已分离得到的生物碱包括苦参碱、氧化苦参碱、金雀花碱、*N*-甲基金雀花碱、臭豆碱、槐醇、槐安、槐果碱、氧化槐果碱等20多种,其中苦参碱、氧化苦参碱为主要的生物碱成分,既是药效物质基础也是毒性物质基础^[6],并且含量作为山豆根药材的质量控制指标^[1]。有鉴于此,本文就山豆根中毒的临床表现、实验室研究及生物碱成分的毒性机制概况做一综述,为更有效地指导临床实践提供参考乃至为中药的毒性研究提供新思路。

1 临床表现

1.1 胃肠道反应 尤荣开^[7]研究发现15例服用10 g及以上的山豆根后中毒病例,潜伏期为0.5~3 h不等,全部病例出现胃内翻腾感,继而出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等。王亚敏等报道,服用山豆根10~15 g,服药1 h左右出现胃脘部不适、频繁的心心呕吐^[8]。

1.2 神经毒性 徐锋^[9]研究发现5例患者服用含山豆根10 g的复方水煎剂后15 min~1 h,逐渐出现头晕头痛,视物不清,大汗淋漓,胸闷心悸,肢体震颤,步态不稳,甚则见有肢体麻痹等症状。胡纪源等研究发现,服用山豆根超过15 g后出现中枢神经系统中毒症状及体征,导致继发性亚急性坏死性基底节脑病^[10]。汤晓芙等研究发现,服用山豆根20 g治疗肝炎引起引起双侧苍白球坏死,继发全身性扭转痉挛^[11]。杜丽虹研究发现,服用山豆根41.3 g导致双侧苍白球、胼胝体及颞叶坏死,大脑皮质不可逆的损害,伴持续的意识障碍,乃至昏迷呈植物状态^[12]。贾庚辽研究发现,服用山豆根60 g,导致患儿死亡^[13]。此外,文献研究发现山豆根中毒后小脑齿状核受损^[14]。

1.3 肝毒性 王兴远等^[15]研究显示,山豆根中毒后血清总胆红素(total bilirubin, TBIL),丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT),天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)升高,患者出现肝功能损害。

1.4 心血管毒性 徐振华等^[16]研究,成人服用15 g山豆根后饮酒,心电图显示房颤。武忠秀^[17]研

究发现,儿童服用20 g山豆根后,心电图显示窦性心率不齐。杜丽虹研究发现,服用山豆根41.3 g导致血压下降,心电图示ST-T波改变^[12]。王兴远等^[15]研究发现,山豆根中毒后心肌损伤,心肌酶谱中乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH),肌酸激酶(creatine kinase, CK)升高;心电图显示,窦性心动过速,窦性心律不齐以及P-R间期缩短等。

1.5 过敏反应 姜秀君^[18]研究发现,在患者口服汤剂中加入10 g山豆根后全身皮肤出现散在性片状丘疹,去除山豆根后继续服用原剂,过敏症状未再出现。邵炜^[19]研究发现,服用15 g山豆根面部出现大小不等的红色丘疹。吕声明^[20]研究发现,服用山豆根20 g引起喉头水肿以及剥脱性皮炎。

上述临床中毒病例表明,山豆根不良反应主要与其使用剂量有关,药典规定使用剂量为3~6 g,临床不良反应报道中山豆根饮片在10 g及以上即容易产生毒性反应。其毒性主要表现为胃肠道反应、神经毒性、肝毒性,此外还有心血管毒性及过敏反应,但是以胃肠道反应、肝毒性为主,神经毒性为最。

2 实验室研究

2.1 部分生物碱毒性比较 邱赛红等^[21]研究表明,小鼠灌胃山豆根水煎液后测定半数致死剂量(lethal dose 50, LD₅₀)为40.6 g·kg⁻¹,95%可信限为35.62~45.05 g·kg⁻¹。孙蓉等^[22]研究表明,山豆根不同组分急性毒性大小顺序依次是总生物碱提取物>水提组分>全组分>醇提组分,总生物碱提取物、水提组分、醇提组分的LD₅₀分别为13.40, 17.50, 27.14 g·kg⁻¹,表明山豆根对小鼠的急性毒性可能是由其所含的苦参碱、氧化苦参碱、金雀花碱等生物碱所致。小鼠灌胃苦参碱的耐受剂量大于30 mg·kg⁻¹,小于140 mg·kg⁻¹,LD₅₀为64.01 mg·kg⁻¹,其95%可信区间为53.04~77.26 mg·kg⁻¹^[23];小鼠灌胃氧化苦参碱的耐受剂量大于50 mg·kg⁻¹,小于200 mg·kg⁻¹,LD₅₀为85.95 mg·kg⁻¹,其95%可信区间为66.92~104.98 mg·kg⁻¹^[24]。小鼠尾静脉分别注射苦参碱、氧化苦参碱的LD₅₀分别为83.21, 214.22 mg·kg⁻¹,其95%可信区间分别为71.02~95.09, 186.89~254.18 mg·kg⁻¹^[25]。此外,文献报道苦参碱和氧化苦参碱混合给药后协同毒力指数增高,具有增效作用^[26]。小鼠尾静脉分别注射金雀花碱(野靛碱),*N*-甲基金雀花碱(*N*-甲基野靛碱)的LD₅₀分别为1.52, 24.84 mg·kg⁻¹,95%置信区间分别为1.29~1.77, 22.07~28.26 mg·kg⁻¹,结

果表明,金雀花碱的甲基化产物 *N*-甲基金雀花碱毒性明显降低,毒性约为金雀花碱的 $1/16^{[27]}$ 。因此,从毒性强弱来看,金雀花碱的毒性最强,*N*-甲基金雀花碱次之,氧化苦参碱的毒性要弱于苦参碱。但是从各种生物碱成分在山豆根中所占比例来看,生物碱占山豆根干重的 0.93% (苦参碱 0.52%, 氧化苦参碱 0.35%), 所以其他的微量成分,如金雀花碱,含量太低难以引起毒性^[28]。

2.2 胃肠道反应 邱赛红等^[29]研究发现,连续给予小鼠作为苦寒药的山豆根水煎剂 8 d,小鼠精神较差,体重增长缓慢,给药之初腹泻,但 5 d 后缓解,胃排空及胃肠推进均不同程度降低。此外,山豆根水煎剂能使大鼠黏膜及血中前列腺素 E_2 (prostaglandin E_2 , PGE_2) 有下降趋势,胃黏膜中胃动素 (motilin, MTL) 下降,表明山豆根可能具有造成胃黏膜屏障功能的损害,并降低胃肠动力的不良作用^[30-31]。

2.3 神经毒性 王晓燕等^[32]通过小鼠腹腔注射苦参碱急性毒性研究表明,其主要毒性靶器官为神经系统,给予高剂量的苦参碱后,行为学显示小鼠出现肌颤、痉挛等现象;病理检查显示,小鼠脑神经元发生退行性变。重复给予 SD 大鼠 $20 \sim 30 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的山豆根 7~10 d,可以诱发 SD 大鼠出现类似于人体中毒后的全身肌张力障碍;病理显示,大鼠大脑纹状体神经元与对照组相比细胞数明显减少,部分神经元着色变浅,细胞轮廓不清,层次排列紊乱,细胞出现空泡现象及核边缘现象,乃至变性坏死^[33]。

2.4 肝毒性 盛云华等^[34]研究发现,单次给予山豆根水煎液 $12.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,6 h 后肝脏明显肿大,肝指数显著升高,随剂量的增大,肝组织病理损伤程度均增加,显示一定的毒性时-效、量-效关系。杨倩等^[35]研究发现,小鼠单次灌胃山豆根水提组分 $1.79 \sim 3.49 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或醇提组分 $2.78 \sim 5.43 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 可造成急性肝毒性损伤,并呈现明显的“量-时-毒”关系。李峰杰等^[36]研究发现,连续给予大鼠山豆根 $12, 20 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 10 d 后,山豆根组动物出现活动减少,四肢无力,粪便以及尿液增多等现象;26 d 后,大鼠 ALT 值、肝脏脏器指数显著升高,总蛋白 (total protein, TP),白蛋白 (albumin, ALB) 值降低,碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 值有升高趋势;电镜显示,给药组细胞核变形,核膜皱缩,少量线粒体有变形,内质网扩张。张茜等^[37]进一步研究表明,山豆根中的苦参碱和氧化苦参碱 ($5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$) 均能抑制肝细胞的活力,明显影响肝细胞的形态(皱缩、

变圆),显著性升高细胞上清液中的 AST, ALP, LDH 水平,相同剂量下,苦参碱对肝细胞的毒性作用大于氧化苦参碱;提示山豆根中含有的苦参碱和氧化苦参碱可能就是山豆根的肝毒性成分之一。

2.5 心血管毒性 山豆根及其所含生物碱具有正性肌力作用,能有效逆转由异位心律或传导障碍所致心律失常,增加心输出量等广泛的心血管药理作用^[38]。但是,其毒性研究研究发现较少。有文献报道,在动物实验中,山豆根总碱剂量大于 $2400 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 时,实验动物心率减慢 25%, P-R 间期延长 5%, T 波倒置, ST 段下降^[39]。

2.6 过敏反应 尚未见相关文献报道。

3 山豆根中生物碱的毒性机制

3.1 神经毒性机制 Lu 等^[40]研究,苦参碱、槐果碱能够致斑马鱼胚胎畸形,且在低于致死和致畸形的浓度下,能够减少斑马鱼幼虫的自发活动次数、减少游泳时间、降低游泳速度及距离,表明苦参碱、槐果碱具有发育和神经毒性,可能与其抑制乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 活性,导致乙酰胆碱在神经-肌肉突触处增多有关。因为在 AChE 基因突变,而缺少 AChE 的斑马鱼,神经-肌肉突触处的乙酰胆碱的逐渐堆积,斑马鱼起初活动增多,而后活动减少以致麻痹^[41-42]。Rabea 等^[43]研究发现,氧化苦参碱能够作为杀虫剂显著抑制蜜蜂体内的 AChE 活性,蜜蜂体内的 AChE 活性以头部最高,胸部次之,腹部最低,并且 AChE 活性可以作为蜜蜂暴露于氧化苦参碱、多杀菌素等杀虫剂的神经毒性标志物。在我国,苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱也因其抑制昆虫的 AChE 活性,而成为候选的植物杀虫剂^[44]。王冬梅等^[45]研究发现,山豆根的乙醇提取部位显示较强的丁酰胆碱酯酶 (butyrylcholinesterase, BuChE) 抑制活性,其主要化学成分为苦参碱类生物碱,分别是槐醇、苦参碱、氧化苦参碱、槐定碱等。此外, Yin 等^[46]的研究表明,在中枢神经系统,苦参碱可通过增加胆碱能系统的活性而发挥镇痛的药理作用,而与阿片系统激活无关。因为该作用可以被胆碱能受体拮抗剂阿托品 (atropine)、哌仑西平 (pirenzepine) 及乙酰胆碱合成抑制剂密胆碱 (hemicholinium-3) 所拮抗,而不会被阿片受体拮抗剂纳洛酮 (naloxone)、多巴胺 D_2 受体激动剂喹吡罗 [(-)-quinpirole] 或儿茶酚胺递质耗竭剂利血平 (reserpine) 所拮抗^[46]。因此,山豆根的神经毒性机制与其生物碱成分抑制 AChE 活性的药理作用相关。

3.2 胃肠道反应机制 根据上述山豆根的神经毒性研究,即可分析其胃肠道毒性反应机制。过量服用山豆根后,苦参碱、氧化苦参碱等生物碱成分,抑制体内 AChE,诱发恶心、呕吐、头晕、出汗、吞咽困难、构音障碍,以及腹泻、肌肉痉挛、全身抽搐等乙酰胆碱样临床症状^[28,47],类似 AChE 抑制剂-有机磷的急性中毒^[28]。此外,山豆根中毒后基底节形态改变也与急性有机磷中毒引起基底节形态改变相类似。究其原因,基底节区域的胆碱能神经及毛细血管比较丰富,AChE 抑制后,乙酰胆碱蓄积而兴奋交感神经节,释放肾上腺素、去甲肾上腺素,导致血管痉挛,基底节水肿、渗血,乃至基底节坏死、软化^[48-49]。当基底节受损,破坏了多巴胺和乙酰胆碱的平衡,从而产生一系列的帕金森综合征样的锥体外系甚至涉及锥体系的症状^[50]。

3.3 肝毒性机制 李峰杰等^[51]研究发现,大鼠连续灌胃山豆根水煎液后,大鼠血清 ALT,AST 值显著升高,超氧化物歧化酶/丙二醛(SOD/MDA),谷胱甘肽(glutathione, GSH)显著下降, γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyltransferase, γ -GT)值显著上升,肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)含量升高,细胞间黏附因子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)阳性表达明显增强,表明山豆根对肝脏产生明显的毒性,其机制可能与自由基及炎症因子的产生有关。吕莉莉等^[52]研究发现,山豆根水提,醇提组可致导致血中 SOD,谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性下降,GSH 含量下降,一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性上升,MDA,一氧化氮(nitric oxide, NO)含量增加;上述变化随剂量增加、给药时间的延长而逐渐加重。因此,山豆根导致的肝毒性与氧化应激、炎症损伤机制相关。

3.4 心血管毒性机制 文献报道,山豆根中所含的金雀花碱具有强毒性,能反射性地使呼吸中枢和血管运动中枢产生兴奋,导致呼吸急促,心跳加快及血压升高^[53]。但是,由于金雀花碱在山豆根中含量极低,山豆根的心血管毒性机制待进一步探讨。

3.5 过敏反应机制 尚未见相关文献报道。

4 结语

山豆根是一味传统中药,临床应用广泛。苦参碱、氧化苦参碱等生物碱是山豆根的主要成分,也是山豆根的有效成分,更是山豆根引起毒性和不良反应的物质基础。虽然初步阐明了其抑制胆碱酯酶活性,氧化应激反应及炎症损伤的毒性机制,但是这些

结果很多是直接拿苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱等单体来做的实验而得出的,其也并非山豆根的专属性成分,且其所占的含量与其所发挥的活性是否成比例,这些均尚不清楚。因此,山豆根中生物碱的毒性机制在一定程度上依然需要验证和探索。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:25-26.
- [2] 卢多逊等撰(宋). 尚志钧辑校. 开宝本草. 辑复本[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,1998:253.
- [3] 黄宫绣. 本草求真[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:339.
- [4] 天津市药品检验所药检室. 山豆根的临床毒性反应和动物试验[J]. 天津医药,1976,18(9):423-424.
- [5] 黄燮才,周珍诚,张骏. 广西民族药简编[M]. 广西:广西壮族自治区卫生局药品检验所,1980:136.
- [6] 丁佩兰. 山豆根和苦参化学成分的比较研究[D]. 上海:复旦大学,2004:187.
- [7] 尤荣开. 山豆根中毒 15 例报道[J]. 临床荟萃,1997,12(13):613.
- [8] 王亚敏,戴舜珍,曹宏翔. 广豆根副作用 6 例报告[J]. 福建中医药,1994,25(3):45-46.
- [9] 徐锋. 山豆根急性中毒 5 例[J]. 广东医学,1999,20(11):900.
- [10] 胡纪源,陆松,何光远,等. 山豆根中毒致亚急性坏死性基底节脑病 6 例[J]. 安徽中医学院学报,2002,21(3):20-22.
- [11] 汤晓芙,黄光,王建明. 山豆根中毒引起全身性扭转痉挛一例[J]. 中华医学杂志,1999,79(12):896.
- [12] 杜丽虹. 山豆根中毒的临床与脑电图 1 例报告[J]. 临床神经电生理学杂志,2003,12(3):137.
- [13] 贾庚辽. 服山豆根引起肺水肿导致死亡一例报告[J]. 河南中医,1987,10(5):32.
- [14] 张劲松,宦怡,孙立军,等. 山豆根中毒的脑 MRI 表现[J]. 中华放射学杂志,2007,41(2):140-142.
- [15] 王兴远,张维明. 群体性急性山豆根中毒的救治体会(附 56 例报告)[J]. 华西医学,2009,24(8):2036-2038.
- [16] 徐振华,许连珍. 服山豆根后饮酒出现房颤 2 例[J]. 中国中药杂志,1996,21(12):753-753.
- [17] 武忠秀. 儿童服用山豆根中毒 1 例报道[J]. 中国民间疗法,2004,12(10):58-59.
- [18] 姜秀君. 中药山豆根过敏一例报告[J]. 河南中医,1994,17(5):317.
- [19] 邵炜. 山豆根致过敏 1 例[J]. 湖北中医杂志,2003,25(11):34.
- [20] 吕声明. 中药山豆根引起喉头水肿、剥脱性皮炎 1 例[C]. 合肥:中华医学会第十二次全国皮肤性病学术会议,2006.

- [21] 邱赛红, 汤淮波, 李飞艳, 等. 常用苦寒药的急性毒性实验研究[J]. 中南药学, 2004, 2(1):37-38.
- [22] 孙蓉, 杨倩, 赵燕. 山豆根不同组分小鼠急性毒性比较研究[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(5):257-262.
- [23] 张宏利, 杨清娥, 杨学军, 等. 苦参碱的提取分离及对小鼠的毒性研究[J]. 西北植物学报, 2005, 25(8):1649-1652.
- [24] 张宏利, 贺春玲, 杨清娥, 等. 氧化苦参碱的提取分离及对小鼠的毒性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2006, 18(2):279-281.
- [25] 戴五好, 钱利武, 王丽丽, 等. 苦参碱、氧化苦参碱对小鼠的毒性研究[J]. 安徽医药, 2012, 16(7):904-905.
- [26] 宋兵, 韩崇选, 张宏利. 3种苦参生物碱对小鼠的毒性作用研究[J]. 西北植物学报, 2009(4):818-823.
- [27] 钱利武, 戴五好, 周国勤, 等. 金雀花型生物碱对小鼠的急性毒性研究[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(9):2158-2160.
- [28] Wang X P, Yang R M. Movement disorders possibly induced by traditional chinese herbs[J]. Eur neurol, 2003, 50(3):153-159.
- [29] 邱赛红, 李飞艳, 尹健康, 等. 9味苦寒药对小鼠胃肠运动与肝肾功能影响的实验研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2004, 24(5):1-3.
- [30] 邱赛红, 孙必强, 李磊, 等. 常用苦寒药过量使用对胃黏膜屏障功能影响的实验研究[J]. 中国医药导刊, 2007, 9(2):140-142.
- [31] 李飞艳, 邱赛红, 尹健康, 等. 常用苦寒药对大鼠胃肠激素影响的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2007, 27(1):9-11.
- [32] 王晓燕, 梁磊, 常建兰, 等. 苦参碱对小鼠的毒性研究[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(9):2154-2155.
- [33] 常鹏飞, 董伟, 左焕琮. 山豆根中毒致全身肌张力障碍的临床和实验证据:新的肌张力障碍模型[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2010, 23(5):278-283.
- [34] 盛云华, 李峰杰, 周绮, 等. 山豆根对小鼠急性肝毒性及其病理形态学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6):144-146.
- [35] 杨倩, 郑丽娜, 谢元璋, 等. 山豆根不同组分对小鼠急性肝毒性“量-时-毒”关系研究[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(7):385-389.
- [36] 李峰杰, 姚广涛, 金若敏, 等. 山豆根致大鼠肝毒性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(18):190-192.
- [37] 张茜, 李峰杰, 金若敏, 等. 苦参碱和氧化苦参碱致HL7702细胞毒性研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(6):1222-1225.
- [38] 何晓艳, 周应军, 田洪. 山豆根化学成分及药理作用研究进展[J]. 中南药学, 2011, 9(7):525-528.
- [39] 林芳, 陈雪, 王慧, 等. 山豆根的研究概况[J]. 世界最新医学信息文摘:电子版, 2012, 12(8):22-23.
- [40] Lu Z G, Li M H, Wang J S, et al. Developmental toxicity and neurotoxicity of two matrine-type alkaloids, matrine and sophocarpine, in zebrafish (*Danio rerio*) embryos/larvae [J]. Reprod Toxicol, 2014 (47):33-41.
- [41] Behra M, Cousin X, Bertrand C, et al. Acetylcholinesterase is required for neuronal and muscular development in the zebrafish embryo[J]. Nat neurosci, 2002, 5(2):111-118.
- [42] Downes G B, Granato M. Acetylcholinesterase function is dispensable for sensory neurite growth but is critical for neuromuscular synapse stability [J]. Dev Biol, 2004, 270(1):232-245.
- [43] Rabea E I, Nasr H M, Badawy M E. Toxic effect and biochemical study of chlorfluzuron, oxymatrine, and spinosad on honey bees (*Apis mellifera*) [J]. Arch environ contam toxicol, 2010, 58(3):722-732.
- [44] 罗万春, 赵善欢. 苦豆子生物碱对萝卜蚜的毒力及其对几种酯酶的影响[J]. 昆虫学报, 1997, 40(4):358-365.
- [45] 王冬梅, 刘艾琳, 黄林芳, 等. 山豆根抑制丁酰胆碱酯酶活性及活性部位 UPLC-Q-TOF-MS 分析[C]. 杭州:2012 转化医学与中药现代化高峰论坛论文集, 2012.
- [46] Yin L L, Zhu X Z. The involvement of central cholinergic system in (+)-matrine-induced antinociception in mice[J]. Pharmacol biochem behav, 2005, 80(3):419-425.
- [47] 王晓平, 陈聚涛, 肖倩, 等. 中药山豆根神经毒性:从人到动物[J]. 自然杂志, 2002, 24(5):286-289.
- [48] 马凤江, 李先海. 急性有机磷农药中毒基底节区 CT 表现 2 例报告[J]. 实用放射学杂志, 2004, 20(11):978-978.
- [49] 杨艳梅, 刘怀军, 李书玲, 等. 有机磷农药中毒的脑部影像学研究[J]. 中华放射学杂志, 2004, 38(8):820-823.
- [50] 王丹, 彭海, 曹非. 帕金森病大鼠纹状体区乙酰胆碱含量及胆碱酯酶表达的研究[J]. 卒中与神经疾病, 2006, 13(3):142-145.
- [51] 李峰杰, 姚广涛, 金若敏, 等. 山豆根致大鼠肝毒性机制研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(13):1821-1823.
- [52] 吕莉莉, 李素君, 钱晓路, 等. 山豆根多次给药肝毒性机制探讨[J]. 中国药物警戒, 2011, 8(2):85-88.
- [53] 焦万田. 中药不良反应与治疗[M]. 北京:人民军医出版社, 1996:123-125.

[责任编辑 周冰冰]