DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.20250925007
引用格式: 王粮子, 叶素梅, 张琴, 等. 蜂蜜中木藜芦烷类毒素的研究进展[J]. 食品安全质量检测学报, 2026, 17(5): 296–303.
WANG LZ, YE SM, ZHANG Q, *et al*. Research progress on grayanotoxins in honey [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2026, 17(5): 296–303. (in Chinese with English abstract).

蜂蜜中木藜芦烷类毒素的研究进展

王粮子[1,2], 叶素梅[3], 张　琴[4], 韩　丽[1,2*]

(1. 上海海关动植物与食品检验检疫技术中心, 上海　200135; 2. 上海出入境食品与饲料安全专业服务平台, 上海　200135; 3. 上海信息技术学校, 上海　200331; 4. 喀什海关技术中心, 喀什　844199)

摘　要: 为充分了解蜂蜜中木藜芦烷类毒素(grayanotoxins, GTXs)的来源、特性、中毒机制、检测方法、标准法规及在不同蜂蜜中的分布等情况, 本文从蜂蜜中 GTXs 的来源; GTXs 的化学结构以及在质谱中的裂解方式; 在不同蜂蜜中的含量分布, GTXs 的中毒毒理作用机制及潜在药物活性; 蜂蜜中 GTXs 的检测方法的差异, 以及各国目前对蜂蜜中 GTXs 的相关标准法规等方面进行了分析比较。通过分析蜂蜜中 GTXs 相关文献, 发现目前对于蜂蜜中 GTXs 的监管尚不完善, 商业化的 GTXs 标准品较为稀缺, 检测方法涉及的毒素数量稀少。本文为了解 GTXs 的特性、评估 GTXs 在不同蜂蜜中的分布情况、提高公共卫生安全、促进更多的 GTXs 标品商业化及相关法规标准的制定提供参考。

关键词: 蜂蜜; 木藜芦烷类毒素; 标准法规

Research progress on grayanotoxins in honey

WANG Liang-Zi[1,2], YE Su-Mei[3], ZHANG Qin[4], HAN Li[1,2*]

(1. *Shanghai Customs Animal*, *Plant and Food Inspection and Quarantine Technology Center*, *Shanghai* 200135, *China*; 2. *Shanghai Entry and Exit Food and Feed Safety Professional Service Platform*, *Shanghai* 200135, *China*; 3. *Shanghai Information Technology College*, *Shanghai* 200331, *China*; 4. *Kashgar Customs Technology Center*, *Kashgar* 844199, *China*)

ABSTRACT: To comprehensively understand the source, characteristics, poisoning mechanism, detection methods, standards and regulations, and distribution in different honeys of grayanotoxins (GTXs) in honey, this paper performed a comparative analysis on the following aspects: The botanical origins of GTXs in honey; their chemical structures and fragmentation pathways in mass spectrometry; their concentration distributions across various honey types; the toxicological mechanisms and potential pharmacological activities of GTXs; the differences in detection methods for GTXs in honey; and the current relevant standards and regulations established by different countries. Through reviewing the literature on GTXs in honey, it is found that the regulation of GTXs in honey is currently insufficient, commercial GTXs standards are scarce, and the number of toxins covered by existing detection methods is limited. This review is intended to serve as a reference for understanding the characteristics of GTXs, assessing

收稿日期: 2025-09-25
基金项目: 海关总署科研项目(2024IK125); 科技部政府间国际科技创新合作专项(2023YFE0106900)
第一作者: 王粮子(1985—), 男, 硕士, 工程师, 主要研究方向为食品化妆品禁限用物质分析。E-mail: wllscz@126.com
***通信作者:** 韩丽(1974—), 女, 硕士, 研究员, 主要研究方向为食品化妆品安全监管。E-mail: 914761515@qq.com

their distribution in different honeys, improving public health safety, and promoting the commercialization of more GTXs reference standards and the development of related regulations.

KEY WORDS: honey; grayanotoxins; standards and regulations

0　引　言

蜂蜜作为天然营养甜味剂，每天被全球各地的人们广泛使用，某些情况下还被用作强效营养保健品[1–2]。它含有多种维生素、矿物质和多酚类化合物，通过抗菌、抗氧化和抗炎作用带来诸多健康益处[3–4]。蜂蜜的特性与其生长环境和植物来源密切相关。

蜂蜜中最常见的两类天然毒素是萜类化合物[5]和生物碱[6–8]。萜类化合物是自然界中分布广泛的天然产物之一，双环倍半萜内酯类、二萜皂苷类和松香烷型二萜等是蜂蜜植物内源性毒素成分的来源。木藜芦烷类毒素(grayanotoxins, GTXs)从化学结构上属于四环双萜化合物，存在于杜鹃花科植物叶片、枝条、花朵、花粉及花蜜中的有毒化合物，其毒性成分也因植物种类而异。白杜鹃、黄杜鹃和施利彭巴赫杜鹃在内的部分杜鹃属植物，以及石楠属(如宽叶石楠和窄叶石楠)等杜鹃花科植物，都是 GTXs 的主要来源；而白杜鹃的毒素含量尤为突出。GTXs 具有很强的毒性，近年来常有因食用杜鹃花蜜导致 GTXs 中毒的报道[9–10]。根据文献检索，发现有关 GTXs 的特性、在不同蜂蜜中的评估、检测方法、标准法规等报道较少。

为充分了解蜂蜜中 GTXs 的来源、化学结构、中毒机制、药物活性、在不同蜂蜜中的分布情况以及相关标准法规。本文从蜂蜜中 GTXs 的来源；GTXs 的化学结构以及在质谱中的裂解方式；在不同蜂蜜中的含量分布，GTXs 类的中毒毒理作用机制及潜在药物活性；蜂蜜中 GTXs 类的检测方法的差异，以及各国目前对蜂蜜中 GTXs 的相关标准法规等方面进行了分析比较。通过了解蜂蜜中 GTXs 的相关特性，为提高公共卫生安全，减少因误食“杜鹃花蜜”导致中毒事件的发生，为制定蜂蜜中 GTXs 限量标准和检测标准提供参考。

1　蜂蜜中 GTXs 的来源及性质

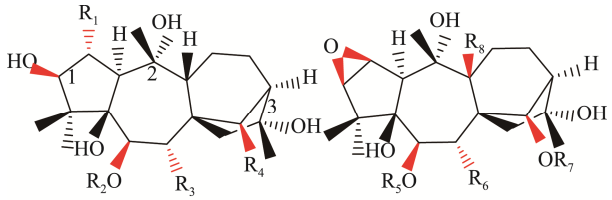
1.1　蜂蜜中 GTXs 的来源

蜜源植物和地理环境的多样性产生了丰富的蜂蜜品种，品种差异性决定了其不同感官质量、营养价值以及毒性。世界各个地区分布着大量的有毒蜜源植物，如雷公藤、博落回、昆明山海棠、黄杜鹃、曼陀罗等。有毒蜜源植物，经蜜蜂采集其花蜜和花粉后，迁移并富集在蜂巢中，便会形成有毒蜂蜜[11]。

蜂蜜中的 GTXs 主要来自杜鹃花科植物，文献记载的“疯蜜”中毒案例多与食用土耳其黑海地区或尼泊尔的杜鹃花蜜有关[10,12]，杜鹃花蜜可分为单花蜜(即含有至少 45% 杜鹃花花粉)和多花蜜。像荞麦蜜和栗子蜜这类单花蜜也可能含有杜鹃花花粉，另外也报道称在野生蜂蜜、雪脂莲蜜、柑橘蜜及杂花蜂蜜中含有 GTXs[13]。

1.2　GTXs 的化学结构

目前已从杜鹃花属植物中分离出 25 种以上 GTXs[14]。其中代表性物质是木藜芦烷毒素 I (grayanotoxin I, GTX-I)、木藜芦烷毒素II (grayanotoxin II, GTX-II)、木藜芦烷毒素III (grayanotoxin III, GTX-III)、闹羊花毒素II (rhodojaponin II, Rho-II)、闹羊花毒素III (rhodojaponin III, Rho-III)以及闹羊花毒素 V (rhodojaponin V, Rho-V)等[15–16]。GTXs 是一种多羟基的极性化合物，取代基团主要为羟基和酰基[17–18]，其主要结构如图 1。构型-1 典型代表物质为 GTX-I(图 2)、GTX-II 及 GTX-III[19]。构型-2 典型代表物质为 Rho-II(图 2)、Rho-III 及 Rho-V 等[20]。基于不同的官能团的组合，组成了诸多的 GTXs。



注：R_1. H 或 OH；R_2. H 或 $COCH_3$ 或 $COCH_2CH_3$；R_3. H 或 $COCH_3$ 或 $COCH_2CH_3$ 或 OH；R_4. H 或 $COCH_3$ 或 $COCH_2CH_3$ 或 OH 或 $OCOCH_2CH_3$；R_5. H 或 $COCH_3$ 或 $COCH_2CH_3$；R_6. H 或 $OCOCH_3$ 或 $OCOCH_2CH_3$ 或 OH；R_7. H 或 $OCOCH_3$ 或 $OCOCH_2CH_3$ 或 OH；R_8. H 或 OH。

图 1　GTXs 的化学结构

Fig.1　Chemical structures of GTXs

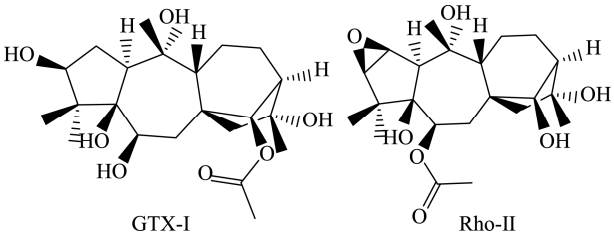


图 2　GTX-I 及 Rho-II的化学结构

Fig.2　Chemical structures of GTX-I and Rho-II

1.3 GTXs 化学合成研究进展

1976 年, MATSUMOTO 课题组首次报道了历经 39 步的 Rho-II的全合成[21–22]; 1994 年, SHIRAHAMA 课题组通过 38 步实现了 Rho-III的不对称全合成[23]; 2022 年, 北京大学罗佗平课题组基于桥头碳正离子引发的 7-endo-trig 环化反应完成了 GTX-III、principinol E 和 rhodomollein XX 的全合成; 2023 年浙江大学丁寒锋课题组和华中科技大学姚广民课题组[24]合作报道了包括 GTX-II、GTX-III、Rho-III、木藜芦毒素XV (grayanotoxin XV, GTX-XV)、普奈比星 D、异木藜芦毒素II等木藜芦烷二萜家族成员的发散性全合成。

1.4 GTXs 在蜂蜜中的含量

通过检索相关文献发现, 文献[13,25–26]报道的 GTXs 主要以 GTX-I、GTX-III、Rho-II及 Rho-III为主, 在不同蜂蜜中检出 Rho-II (11.20~661.5 μg/kg)、Rho-III (25.80~885.3 μg/kg)、GTX-I (0.55~548.6 μg/kg)和 GTX-III (26.40~796.4 μg/kg); 蜂蜜品种涉及野生蜂蜜、杜鹃花蜜、雪脂莲蜜、柑橘蜜、杂花蜂蜜。英文文献[27–29]报道的 GTXs 主要以 GTX-I 和 GTX-III为主, 主要研究对象为杜鹃花蜜。在杜鹃花蜜中 GTX-I 的含量在 0.61~64.86 μg/g, GTX-III含量在 0.25~6590.00 μg/g。

其余 GTXs, 如木藜芦毒素IV (grayanotoxin IV, GTX-IV)、木藜芦毒素VI (grayanotoxin VI, GTX-VI)、木藜芦毒素VII (grayanotoxin VII, GTX-VII)、闹羊花毒素 I (rhodojaponin I, Rho-I)和闹羊花毒素 VI (rhodojaponin VI, Rho-VI)等因数据来源较为单一, 暂不具统计意义。通过不同文献的检索比对, 发现国内样品中 GTXs 的含量要低于国外样品。通过蜂蜜贸易相关数据[30–31], 中国稳居全球蜂蜜出口榜首, 蜂蜜生产规模大。在生产规模大的地区, 最终产品通常由不同产地的蜂蜜混合而成, 不同产地混合形成的蜂蜜降低了木藜芦类毒素污染的可能性及浓度。而以小规模方式生产的野生蜂蜜, 最终产品可能仅来自小范围区域甚至单个蜂箱, 因此可能含有较高浓度的木藜芦毒素。不同的生产方式, 可能是造成 GTXs 含量差距的原因之一。

1.5 GTXs 的毒理作用机制

1.5.1 对钠通道的分子干扰机制

GTXs 是杜鹃花科植物中的主要有毒成分, 其毒性本质在于特异性结合电压门控钠通道(Nav1.x)的II组受体位点, 通过改变通道构象干扰钠离子通透性, 导致细胞电生理异常[32]。通常, 钠通道 α 亚基蛋白由 24 个相互连接的跨膜 α 螺旋组成, 这些螺旋被组织为 4 个重复的六螺旋组(S1~S6)。其中, 4 个 S6 结构域环绕排列形成通道孔区, 是钠离子选择性通透的关键结构; 而 S4 结构域作为电压感受器, 负责感知膜电位变化并触发通道开放。通过使用乌贼轴突膜对亲水性木藜芦毒素类似物去酰基阿塞波毒素VII开展的实验表明, 木藜芦毒素的结合位点很可能位于膜的内表面—因为该亲水性类似物仅当从胞质侧应用时才表现出活性。在针对 Nav1.4 的突变分析中, SEYAMA 等[33]和 MAEJIMA 等[34]证实, 4 个 S6 结构域均对木藜芦类毒素的相互作用发挥重要作用。木藜芦类毒素与通道结合后, 会显著改变通道构象, 像楔子一样卡在通道的激活门附近, 使其无法正常关闭, 从而将通道“锁定”在一种持续的开放构象; 从而阻止钠通道失活, 使细胞处于去极化(从而激活)状态。木藜芦类毒素仅在通道开放状态下与其结合, 且结合后修饰后的钠通道激活电位会向超极化方向偏移。目前, 木藜芦毒素是否与其他钠通道家族成员相互作用仍需进一步阐明。

1.5.2 对神经系统的损伤机制

神经元上的电压门控钠通道很可能是木藜芦毒素的主要作用靶点。在动物研究中, ONAT 等[35]发现, 向麻醉的白化大鼠脑室内注射相当于 50 mg 蜂蜜的小剂量提取物, 会导致显著的心动过缓和呼吸抑制。然而, 若通过腹腔注射达到相同效果, 则需要更大剂量的提取物(相当于 1~5 g/kg 蜂蜜)。这可能表明, 与外周神经系统相比, 中枢神经系统在木藜芦毒素的病理生理过程中发挥重要作用。另一种可能是, 腹腔注射可能导致药物消除速率加快。尽管如此, 在双侧迷走神经切断的大鼠中, 给予木藜芦毒素后未出现心动过缓, 这表明外周迷走神经刺激可能参与了木藜芦毒素诱导的心动过缓。

由于介导心肌迷走神经刺激的毒蕈碱型受体为 M2 亚型, 另一项大鼠研究分析了阿托品(一种非特异性抗毒蕈碱药物)和 AF-DX 16(一种选择性 M2 受体拮抗剂)的作用。研究中, 大鼠通过腹腔注射给予相当于 1~5 g/kg 蜂蜜的提取物。当出现显著心动过缓时, 腹腔注射 2 mg/kg 硫酸阿托品或 20 mg/kg AF-DX 16。观察发现, 阿托品可同时消除木藜芦毒素诱导的心动过缓和呼吸抑制, 而 AF-DX 16 仅能对抗心动过缓效应。基于这些结果, 研究得出结论: M2 受体亚型参与了木藜芦毒素诱导的心脏毒性, 但不参与呼吸毒性[36]。

1.5.3 食用含 GTXs 蜂蜜中毒的临床特征

GTXs 中毒[37–38]与多种临床症状相关, 最常见的症状包括低血压、心律失常(一度、二度及三度房室传导阻滞、心搏停止、窦性心动过缓)、恶心和/或呕吐、出汗、头晕及意识障碍。较少见的症状包括晕厥、视力模糊或复视、流涎。极少数病例中还观察到抽搐、心房颤动、心搏停止及心肌梗死。症状通常在摄入含毒蜂蜜后 20 min 至 3 h 内出现, 持续 1~2 d[39–40]。

在急诊室收治的重症病例中, 常规治疗多采用阿托品(0.5 mg 单次给药; 若血压和心率无改善可重复一次, 或 2 mg 单次给药)联合生理盐水(100 mL/h 输注)[41–42]。目前

认为, 主要症状由持续的钠通道激活、细胞去极化进而刺激迷走神经系统所引发。

1.6　GTXs 的双重属性-潜在药物活性

中国医学科学院药物研究所“天然药物活性物质与功能”团队首次阐明了麻沸散中主药闹羊花(羊踯躅)中 GTXs 的镇痛活性机制[43]。从羊踯躅的花(闹羊花)、根和果实中获取 60 余个木藜芦烷型二萜化合物(即 GTXs), 经过药效评价证实闹羊花等发挥镇痛作用的关键药效物质为 GTXs, 尤其是发现 Rho-VI 等 9 个化合物的镇痛作用与吗啡相当或更强, 而且其镇痛作用不被纳洛酮阻断。同时发现 GTXs 中的 Rho-VI 在神经性疼痛模型中表现出显著的镇痛效果, 并可逆地抑制 C 纤维传导。考虑到 Rho-VI 结构修饰的范围窄并且合成的探针活性丧失, 研究团队利用热蛋白质组分析发现 Rho-VI 的镇痛活性靶标蛋白为 N-乙基马来酰亚胺敏感融合蛋白(N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein, NSF), 并通过分子生物学和生物物理实验证实 NSF 为 Rho-VI 的关键靶标。敲低 NSF 显著减弱大鼠坐骨神经慢性压迫损伤模型的机械痛和热痛敏反应。该研究发现NSF可促进N型钙离子通道(calcium channel 2.2, Cav2.2)的跨膜运输, 增加钙通道的电流强度, 而 Rho-VI 可逆转 NSF 对 Cav2.2 钙通道的相关作用。因此, Rho-VI 的镇痛作用是通过抑制 NSF 介导的 Cav2.2 钙通道跨膜运输而实现缓解神经性疼痛, 是一种新型的镇痛机制和有前景的治疗靶标。

2　GTXs 的检测方法

2.1　高效液相色谱-串联质谱法

2.1.1　检测方法的分析

GTXs 的检测方法主要采用的是高效液相色谱-串联质谱法[44–45]。通过直接稀释蜂蜜样品或者固相免疫柱净化后测定相关 GTXs。本文从检出限、定量限、上机浓度及木藜芦毒素类毒素检测数量等方面做了比对, 详见表 1。中文文献的检出限和定量及上机浓度等均低于英文文献, 评估的蜂蜜品种较多, 英文文献基本以杜鹃花蜂蜜或杜鹃花为研究对象。

2.1.2　质谱中的裂解规律

GTXs 含有多个羟基, 而多羟基化合物更容易发生源内裂解。一般在正离子扫描模式下得到较高的响应值, 负离子模式下响应值较低。正离子模式下 GTXs 多以加氢或加钠的形式出现。以 Rho-II和 Rho-III为代表物质来分析 GTXs 的质谱裂解路径。

在Q1全扫描质谱中, Rho-II在*m/z* 433.18处显示出突出的钠加合离子$[M+Na]^+$, 在 *m/z* 415.22 对应钠加合物前体离子$[M+Na-H_2O]^+$碎片, 在 *m/z* 373.0 处对应$[M+Na-CH_3COOH]^+$碎片, *m/z* 354.98 处对应$[M+Na-CH_3COOH-H_2O]^+$碎片, 如图 3~4。

Rho-III在 Q1 全扫描质谱中, 未发现明显的氢加离子$[M+H]^+$或钠加合离子$[M+Na]^+$, Rho-III在*m/z* 315.16处显出较强的信号, 对应$[M+H-3H_2O]^+$片段, 在 *m/z* 297.07 对应$[M+H-4H_2O]^+$片段, 在 *m/z* 268.97 对应$[M+H-4H_2O-CO]^+$片段, 如图 5~6。

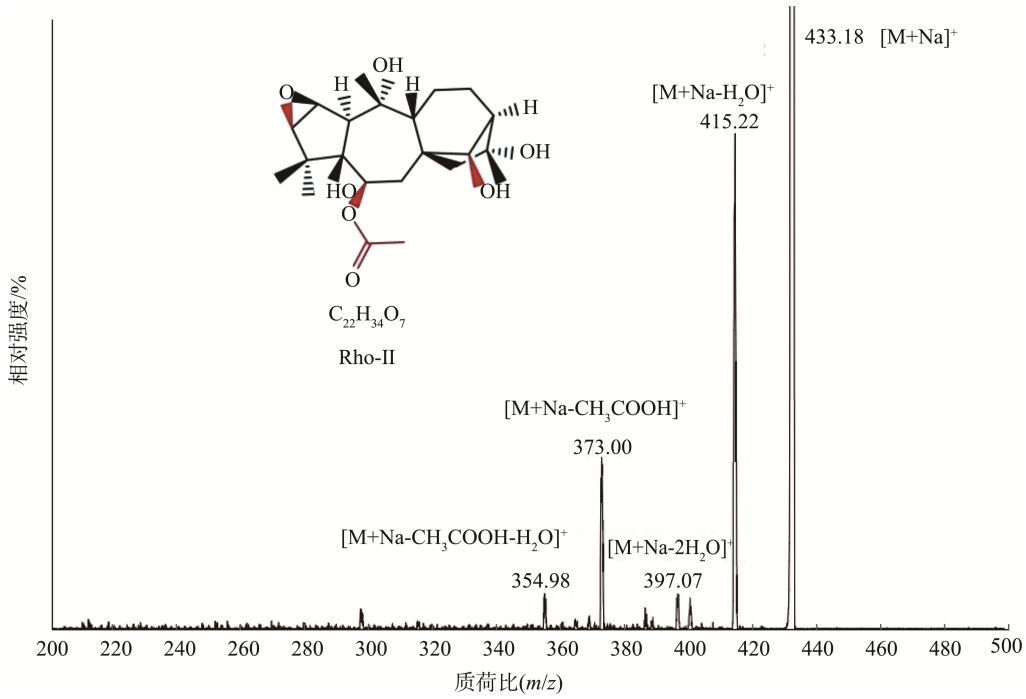
2.2　其他检测方法

TERAI 等[46]将 GTXs 用三甲基甲硅烷衍生化后, 使用气相色谱法, 对蜂蜜中的 GTXs 进行测定。HOLSTEGE 等[47]通过二维薄层色谱法测定 GTXs, 当动物的食物和粪便中的浓度达 0.2 μg/g 时, 通过非特异性的颜色反应便可进行定性分析, 然而该方法只能定性分析无法实现精确定量测定。中国农业科学院蜜蜂研究所[48]使用免疫分析方法, 基于抗原抗体特异性识别 GTX-III, 从而进行定性和定量。

表 1　蜂蜜中 GTXs 检测方法的比较
Table 1　Comparison of detection methods for GTXs in honey

序号	文献	前处理	检出限/(μg/kg)	定量限/(μg/kg)	上机质量浓度/(ng/mL)	阳性蜂蜜品种
1	方法-1[13]	1 g 样品定容到 10 mL	2.0~5.0	5.0~10.0	0.5~1.0	杜鹃花蜜, 野生蜂蜜、杂花蜜、雪脂莲蜜、柑橘蜜、石榴蜜和油菜蜜
2	方法-2[25]	2 g 样品稀释后经亲水亲油平衡(hydrophilic-lipophilic balance, HLB)小柱净化	0.25~0.5	0.5~5.0	1.0~10.0	/
3	方法-3[26]	1 g 样品定容到 20 mL	2~10	5~20	0.25~13.0	/
4	方法-4[27]	0.2 g 样品, 添加内标后稀释经固相萃取柱(solid-phase extraction, SPE)小柱净化	/	250	50	杜鹃花蜜

注: /代表文献未公布相关信息。



注: 图中小图为 Rho-II化学结构。

图 3 Rho-II离子碎片质谱图

Fig.3 Mass fragmentation spectrum of Rho-II

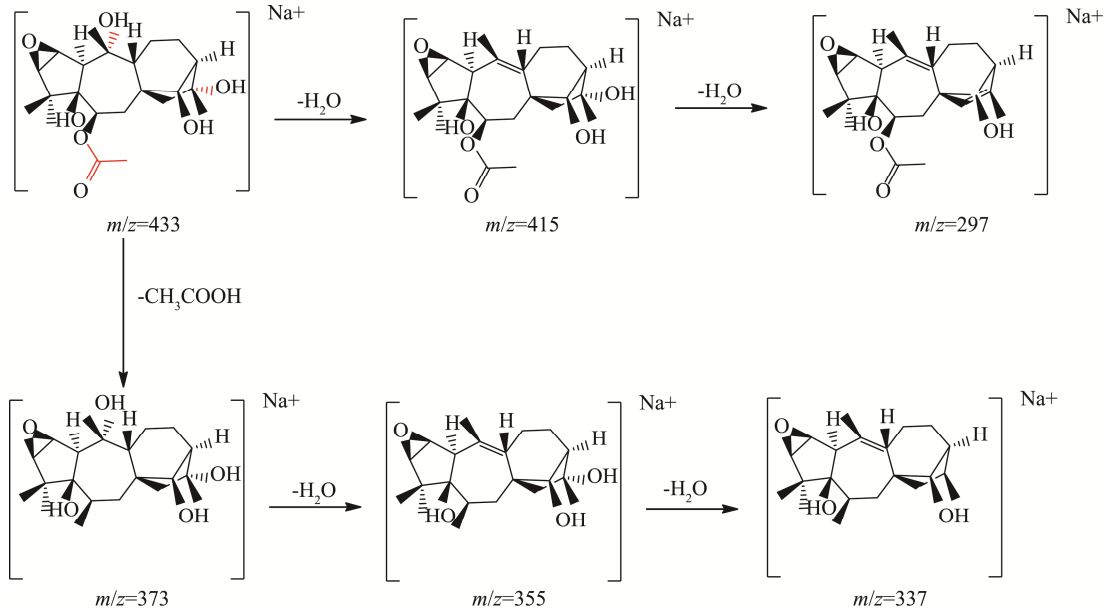


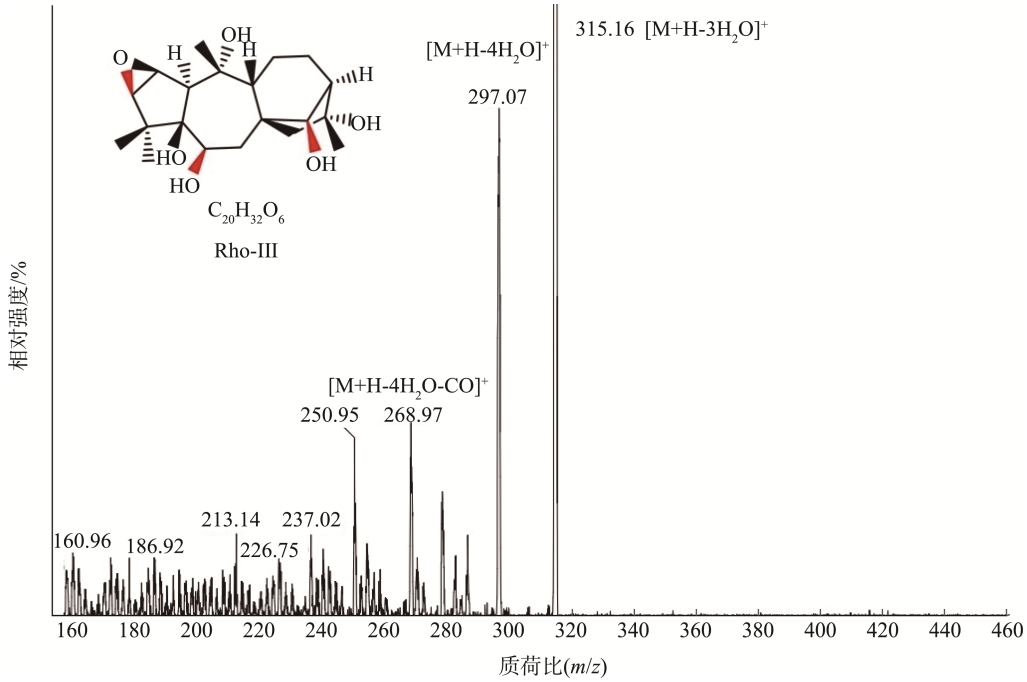
图 4 Rho-II离子碎片化路径图

Fig.4 Fragmentation pathway of Rho-II ions

3 蜂蜜中 GTXs 的相关法规

3.1 中国相关法律法规

目前针对蜂蜜中植物内源性毒素的标准[49−52]，仅 GB 14963—2011《食品安全国家标准 蜂蜜》中要求，蜜蜂采集植物的花蜜、分泌物或蜜露应安全无毒，不得来源于雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook.F.)、博落回[*Macleaya cordata* (Willd.) R.Br]、狼毒(*Stellera chamaejasme* L.)等有毒蜜源植物；但未明确指出不得来自杜鹃花科植物。GB 2762—2022《食品安全国家标准 食品中污染物限量》尚未制定蜂蜜中植物内源性毒素的限量标准，GTXs 的限量更是处于空白状态。



注：图中小图为 Rho-III化学结构。

图 5　Rho-III离子碎片质谱图

Fig.5　Mass fragmentation spectrum of Rho-III

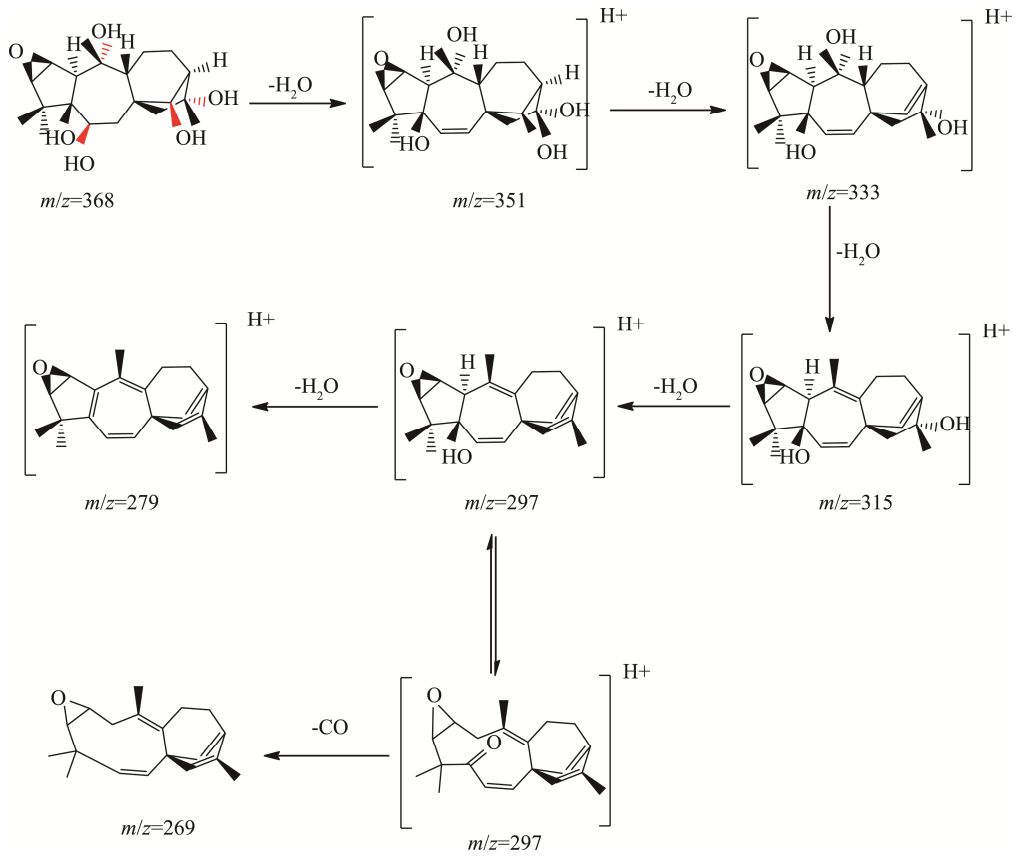


图 6　Rho-III离子碎片化路径图

Fig.6　Fragmentation pathway of Rho-III ions

有关蜂蜜中 GTXs 的标准，目前仅海关行业标准《进出口蜂蜜中闹羊花毒素和木藜芦毒素等木藜芦烷类植物源性毒素的测定》在公开征求意见，涉及 GTX-I、GTX-III、Rho-II、Rho-III及 Rho-V；国家标准及其他行业标准未见报道。

3.2 其他国家相关法律法规

2023 年，在欧盟委员会(European Commission, EC)要求下，欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)[53]食品链污染物小组对杜鹃花科植物蜂蜜中 GTXs 相关的人体健康风险进行了评估[54]。此项风险评估涵盖了“杜鹃花蜜”中所有结构相关的木藜芦烷类化合物。专家组计算得出，当蜂蜜中 GTX-I 和 GTX-III的浓度均低于 0.05 mg/kg 或 GTX-I 和 GTX-III的总浓度达到 0.05 mg/kg 时，所有年龄段人群食用“杜鹃花蜜”不会引发急性毒性反应。EFSA 提出在建立各种食品(特别是蜂蜜)中 GTXs 的分析方法或相关标准时，建议定量限为 0.01 mg/kg 或更低，毒素种类至少包含 GTX-I 和 GTX-III两种。

4 结束语

本文从蜂蜜中 GTXs 的来源；GTXs 的化学结构以及在质谱中的裂解方式；在不同蜂蜜中的含量分布，GTXs 的中毒毒理作用机制及潜在药物活性；蜂蜜中 GTXs 的检测方法的差异，以及各国目前对蜂蜜中 GTXs 的相关标准法规等方面进行了分析比较。通过分析蜂蜜中 GTXs 相关文献，发现目前对于蜂蜜中 GTXs 的监管尚不完善，商业化的 GTXs 标准品稀少，检测方法涉及的毒素数量稀少。该研究对于充分了解 GTXs 的特性，评估 GTXs 在不同蜂蜜中的分布情况、促进更多的 GTXs 商业化及制定相关法规标准提供参考。全世界有杜鹃花属植物 1200 多种，广泛分布于亚洲、欧洲和北美洲，主产于东亚和东南亚。不同杜鹃花属毒性不同，建议监管部门加强蜂蜜中 GTXs 的风险评估，通过评估数据进一步制定蜂蜜及其他食品中 GTXs 的限量标准，并积极推动制定相关国家标准或行业标准。

参考文献

[1] 江慧枝, 陈伟轩, 徐敏, 等. 蜂蜜抗氧化活性和抗衰老功能研究进展[J]. 应用昆虫学报, 2025, 62(4): 867–880.
JIANG HZ, CHEN WX, XU M, *et al*. Advances in research on the antioxidant properties and anti-aging functions of honey [J]. Chinese Journal of Applied Entomology, 2025, 62(4): 867–880.

[2] 赵宣宣, 吕盟, 程妮, 等. 中蜂蜂蜜与意蜂蜂蜜挥发性成分的比较分析[J/OL]. 食品与发酵工业, 1–9. [2025-09-25]. DOI: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.042952
ZHAO XX, LV M, CHENG N, *et al*. Comparative analysis of volatile compounds in honey from *Apis cerana* and *Apis mellifera* [J/OL]. Food and Fermentation Industries, 1–9. [2025-09-25]. DOI: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.042952

[3] 林凤屏, 陆佳宏, 谢瑶瑶, 等. 蜂蜜的化学活性成分及其功能研究进展[J]. 福建轻纺, 2025(7): 17–22.
LIN FP, LU JH, XIE YY, *et al.* Research progress on chemical bioactive components and their functions in honey [J]. The Light & Textile Industries of Fujian, 2025(7): 17–22.

[4] 刘楠楠, 徐新贺, 石广亮. 长白山中华蜜蜂蜂蜜的营养品质及挥发性成分分析[J]. 食品安全质量检测学报, 2025, 16(12): 311–320.
LIU NN, XU XH, SHI GL. Analysis of nutritional quality and volatile compounds of honey from *Apis cerana cerana* in Changbai Mountain [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2025, 16(12): 311–320.

[5] 郑亚杰, 刘秀斌, 林莉, 等. 蜂蜜中植物源性毒性成分的研究进展[J]. 食品科学, 2019, 40(3): 307–316.
ZHENG YJ, LIU XB, LIN L, *et al.* Plant-derived toxins in honey: A review [J]. Food Science, 2019, 40(3): 307–316.

[6] 华琦, 胥保华. 蜂蜜中的生物碱[J]. 中国蜂业, 2024, 75(11): 65-68.
HUA Q, XU BH. Alkaloids in honey [J]. Apiculture of China, 2024, 75(11): 65–68.

[7] 刘先军, 冯家力, 曾栋, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定蜂蜜中 18 种生物碱及风险评估[J]. 分析测试学报, 2023, 42(11): 1517–1523.
LIU XJ, FENG JL, ZENG D. *et al*. Risk assessment and determination of 18 alkaloids in honey by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Journal of Instrumental Analysis, 2023, 42(11): 1517–1523.

[8] ADRIAN FB, ONDREJ B, ARISTEIDIS ST, *et al.* Comprehensive overview of the analytical methods for determining pyrrolizidine alkaloids and their derived oxides in foods [J]. Journal of Food Composition and Analysis, 2024, 125: 105758.

[9] SAJJAD AK, ANISH L, RASMITA P, *et al.* Mad honey disease: A challenging encounter in the emergency department [J]. Clinical Case Reports, 2024, 11(12): E9555.

[10] SHANTI N, CAMILLE P, FREDERIQUE F, *et al.* Mad honey of nepalese origin-related grayanatoxin intoxication [J]. Toxicon: Official Journal of the International Society on Toxinology, 2020, 184: 202–203.

[11] 肖甜, 彭晓英, 杨帆, 等. 有毒蜜源植物毒性成分及其毒性[J]. 蜜蜂杂志, 2023, 43(7): 1–7.
XIAO T, PENG XY, YANG F, *et al.* Toxic nectar plants and their toxins [J]. Journal of Bee, 2023, 43(7): 1–7.

[12] AKASH R, SUMIT KS, SUMAN R, *et al.* Mad honey intoxication: A case report from eastern nepal [J]. Medical Reports, 2025, 11: 100189.

[13] 张静. 蜂蜜中木藜芦烷类毒素及托品烷类生物碱液相色谱串联质谱检测方法的研究[D]. 烟台: 烟台大学, 2019.
ZHANG J. Study on grayanane toxins and tropane lkaloids using liquid chromatography coupled with mass pectrometry in honey [D]. Yantai: Yantai University, 2019.

[14] QIANG Y, ZHOU B, GAO K. Chemical constituents of plants from the genus *Rhododendron* [J]. Chemistry & Biodiverssity, 2011, 8(5): 792–814.

[15] 刘珈伶, 韦环. 蜂蜜植物源毒性成分检测技术研究进展[J]. 食品安全导刊, 2023(16): 160–166.
LIU JL, WEI H. Research progress on detection of plant-derived toxins in honey [J]. China Food Safety Magazine, 2023(16): 160–166.

[16] JANSEN SA, KLEEREKOOPER I, HOFMANZ LM, *et al.* Grayanotoxin poisoning: “Mad honey disease” and beyond [J]. Cardiovascular Toxicology, 2012, 12: 208–215.

[17] CHEN HL, HARPREET S, NEHA B, *et al.* An exploration on the toxicity mechanisms of phytotoxins and their potential utilities [J]. Critical Reviews in Environmental Science and Technology, 2022, 52(3): 395–435.

[18] CHENG H, MA T, LIU X, *et al.* Bioinspired syntheses of grayanotoxins II/III, kalmanol, and rhodomollacetals A-C with three distinct skeletons [J]. CCS Chemistry, 2024, 6: 2741–2748.

[19] 杜强. 木藜芦烷二萜天然产物的模块化合成研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2025.
DU Q. The modular synthesis of grayanane diterpenoids [D]. Lanzhou: Lanzhou University, 2025.

[20] WEI H, LIU J, LIAO Q. Rapid screening and determination of 20

plant-derived toxins in honey by UPLC-Q-exactive quadrupole-electrostatic field track trap gigh resolution mass spectrometry [J]. Science and Technology of Food Industry, 2021, 42(17): 285–293.

[21] HAMANAKA N, MATSUMOTO T. Partial synthesis of grayanotoxin [J]. Tetrahedron Letters, 1972, 13: 3087–3090.

[22] GASA S, HAMANAKA N, MATSUNAGA S, *et al.* Relay total synthesis of grayanotoxin II [J]. Tetrahedron Letters, 1976, 17: 553–556.

[23] KAN T, HOSOKAWA S, NARA S, *et al.* Total synthesis of (−)-grayanotoxin III [J]. Journal of Organic Chemistry, 1994, 59: 5532–5534.

[24] ZHU A, LIU YM, XIA QD, *et al.* Divergent synthetic approach to grayanane diterpenoids [J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(15): 8540–8549.

[25] 刘川, 陈燕秋, 林浩, 等. 固相萃取-超高效液相色谱-串联质谱法测定蜂蜜中 39 种植物源性毒素[J]. 食品科学, 2025, 46(2): 231–239.
LIU C, CHEN YQ, LIN H, *et al.* Simultaneous determination of 39 plant toxins in honey by ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry with solid phase extraction [J]. Food Science, 2025, 46(2): 231–239.

[26] 王艳超, 郭文丽. 超高效液相色谱-串联质谱法测定蜂蜜中 4 种木藜芦烷类毒素[J]. 食品安全质量检测学报, 2025, 16(20): 174–180.
WANG YC, GUO WL. Determination of 4 kinds of grayanane toxins in honey by ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2025, 16(20): 174–180.

[27] INAN D, ESTRA DK, YAKUP K, *et al.* Determination of grayanotoxin-III amount in the rhododendron honey and flowers samples using UPLC-Orbitrap®-HRMS [J]. Toxicon, 2025, 257: 108294.

[28] SU YA, SUN CK. Determination of grayanotoxin I and grayanotoxin III in mad honey from nepal using liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Analytical Science and Technology, 2022, 35(2): 82–91.

[29] WANG K, YAN S, XUE XF. Natural toxins in honey [J]. Encyclopedia of Food Safety, 2024: 544–563. DOI: 10.1016/B978-0-12-822521-9.00104-0

[30] 高芸, 杨磊, 曾志将, 等. 2024 年度蜂产业与技术发展报告[J]. 中国畜牧杂志, 2025, 61(3): 402–408.
GAO Y, YANG L, ZENG ZJ, *et al.* 2024 Apiculture industry and technology development report [J]. Chinese Journal of Animal Science, 2025, 61(3): 402–408.

[31] 孟丽峰, 罗照明. 2023 年我国蜂产品出口概况[J]. 中国蜂业, 2024, 75(10): 56–59.
MENG LF, LUO ZM. 2023 China bee product export overview [J]. Apiculture of China, 2024, 75(10): 56–59.

[32] YAN S, WANG K, YAHYAA N, *et al*. Natural plant toxins in honey: An ignored threat to human health [J]. Journal of Hazardous Materials, 2022, 424: 127682.

[33] SEYAMA I, YAMADA K, KATO R, *et al.* Grayanotoxin opens na channels from inside the squid axonal membrane [J]. Biophysical Journal, 1988, 53: 271–274.

[34] MAEJIMA H, KINOSHITA E, SEYAMA I, *et al.* Distinct sites regulating grayanotoxin binding and unbinding to d4S6 of nav1.4 sodium channel as revealed by improved estimation of toxin sensitivity [J]. Journal of Biological Chemistry, 2003, 278: 9464–9471.

[35] ONAT FY, YEGEN BC, LAWRENCE R, *et al.* Site of action of grayanotoxins in mad honey in rats [J]. Journal of Applied Toxicology, 1991, 11: 199–201.

[36] ONAT FY, YEGEN BC, LAWRENCE R, *et al.* Mad honey poisoning in man and rat [J]. Reviews on Environmental Health, 1991, 1: 4–9.

[37] BHUSAN KM, SU SH, JEEVAN G, *et al.* Mad (wild) honey poisoning: A case series of eleven cases [J]. Annals of Medicine & Surgery, 2025, 87(2): 460–465.

[38] TIMALSINA A, GAIRE A, ACHARYA R, *et al*. Grayanotoxin poisoning following fresh rhododendron flower ingestion: A rare case report from rural Nepal [J]. International Journal of Emergency Medicine, 2025, 18(1): 1–5.

[39] DILBER E, KALYONCU M, YARIS N, *et al.* A case of mad honey poisoning presenting with convulsion: Intoxication instead of alternative therapy [J]. Turkish Journal of Medical Science, 2022, 32: 361–362.

[40] BAYARAM NA, KELES T, DURMAZ T, *et al.* A rare cause of atrial fibrillation: Mad honey intoxication [J]. Journal of Emergency Medicine, 2011, 43(6): e389–e391.

[41] GUNDUZ A, TUREDI S, UZUN H, *et al.* Mad honey poisoning [J]. American Journal of Emergency Medicine, 2006, 24: 595–598.

[42] YARLIOGLUES M, AKPEK M, ARDIC I, *et al.* Mad-honey sexual activity and acute interior myocardial infarctions in a married couple [J]. Texas Heart Institute Journal, 2011, 38: 577–580.

[43] CHEN KL, WANG T, LI Y, *et al.* Rhodojaponin VI indirectly targets Cav2.2 channels *via* N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein to alleviate neuropathic pain [J]. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2023, 13(3): 1326–1336.

[44] PENG X, ZHANG H, YUAN X, *et al.* Grayanane diterpenoids from the leaves of rhododendron dauricum [J]. Biochemical Systematics and Ecology, 2020, 89: 104009.

[45] MOHAMMAD M, WASEEM M, SHAHIDA AS, *et al.* Assessment of phytotoxins using different technologies [J]. Current Applied Science and Technology, 2022, 22(4): 1–19.

[46] TERAI T, UDA T, KATAKAWA J, *et al.* Assay of grayanotoxins by gas chromatography [J]. Journal of the Agricultural Chemical Society of Japan, 1994, 68: 979–981.

[47] HOLSTEGE DM, FRANCIS T, PUSCHNER B, *et al.* Multiresidue screen for cardiotoxins, by two-dimensional thin-layer chromatography [J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2000, 48(1): 60–64.

[48] 中国农业科学院蜜蜂研究所. 木藜芦毒素 III 半抗原、人工抗原及其制备方法与应用: 中国, CN202010780671.X [P]. 2020-12-25.
Beekeeping Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences. Half antigen and artificial antigen of resveratrol III and their preparation methods and applications: China, CN202010780671.X [P]. 2020-12-25.

[49] 陈明, 邵雪梅, 栾枫婷, 等. 我国蜂产品相关兽药残留法规的变化与现状[J]. 中国蜂业, 2024, 75(4): 43–47.
CHEN M, SHAO XM, LUAN FT, *et al.* Changes and current status of veterinary drug residue regulations related to bee products in China [J]. Apiculture of China, 2024, 75(4): 43–47.

[50] 齐宁馨. 蜂蜜标准及法规[J]. 中国蜂业, 2022, 73(8): 45–50.
QI NX. Honey standards and regulations [J]. Apiculture of China, 2022, 73(8): 45–50.

[51] 李勤锋, 王夏君, 陈敏, 等. 国内外蜂蜜质量标准对比研究[J]. 浙江农业科学, 2024, 65(1): 8–15.
LI QF, WANG XJ, CHEN M, *et al.* Comparative study on quality standards of honey at home and abroad [J]. Journal of Zhejiang Agricultural Sciences, 2024, 65(1): 8–15.

[52] 贺强, 胡文俊, 李炯, 等. 中国蜂蜜出口现状及国内外蜂蜜中农兽药残留限量标准对比分析研究[J]. 农学学报, 2025, 15(3): 72–81.
HE Q, HU WJ, LI J, *et al.* Current status of honey export trade in china and comparative analysis of pesticide and veterinary residue limit standards at home and abroad [J]. Journal of Agriculture, 2025, 15(3): 72–81.

[53] 王粮子, 孔维恒, 张浩, 等. 国内外减脂代餐食品市场标准技术体系及法规比对分析[J]. 食品安全质量检测学报, 2024, 15(8): 262–271.
WANG LZ, KONG WH, ZHANG H, *et al.* Comparative analysis of standard technical systems and regulations in the domestic and foreign fat reducing meal substitute food markets [J]. Journal of Food Safety & Quality, 2024, 15(8): 262–271.

[54] DIETER S, MARGHERITA B, LAURENT B, *et al*. Risks for human health related to the presence of grayanotoxins in certain honey [J]. EFSA Journal, 2023, 21(3): 7866.

(责任编辑: 安香玉　蔡世佳)