

漫談蜂毒與蜂療

杜武俊

中興大學昆蟲學系講師

前 言

蜜蜂(*Apis mellifera*)是為一種極為古老且進化完整的真社會性(eusocial)昆蟲，分類上歸屬膜翅目(Hymenoptera)、蜜蜂科(Apidae)、蜜蜂屬(*Apis*)。一般認為蜜蜂起源於距今約一億四千七百萬年前的白堊紀(Cretaceous)時期，亦即當顯花植物出現時，蜜蜂的祖先便接著出現在地球上；而由德國所發現的蜜蜂化石顯示，三千八百萬前漸新世(Oligocene)初期的蜜蜂外部形態與現今種類已無多大的差異。

對人類而言，蜜蜂是很好的夥伴，證據顯示早在西元前七千年人類已懂得馴養蜜蜂，並採取蜂蜜以為食用。目前在農業用途上，蜜蜂的訪花授粉可大幅增加農產，是農民朋友的好幫手。至於蜂產品種類更為多樣，除蜂蜜外，蜂王漿、花粉、蜂膠、蜂腊、蜂巢、蜂蛹、蜂幼蟲、蜂毒等均廣為應用於保健食品或醫療用途。而在眾多產品當中，蜂毒是一般人比較不熟悉卻又極具醫療價值的蜂產品，值得加以開發利用。

蜂 毒 的 來 源

蜜蜂蜂毒為淡黃色透明液體、呈酸性，pH 值約為 5.5、與水的比重約為 1.13、略帶苦味、具芳香氣味，且易溶於水、甘油、酸性液體及醇類中。常溫狀態下蜂毒液之水份易揮發而乾燥，完全乾燥後的毒質若保持乾燥並隔離光線，通常可保存 5 年以上，其生物活性不受影響。冷凍保存不影響蜂毒活性，以加熱至 100°C 處理蜂毒不影響其抑菌活性。蜂毒在胃蛋白酶(pepsin)、胰蛋白酶(trypsin)等消化酵素作用下，會迅速失去活性。其他如 K_2MnO_4 , Cl_2 , Br_2 等氧化劑亦能迅速破壞蜂毒活性。另外，鹼性物質可中和蜂毒之作用。

蜂毒由雌蜂腹部內特有的毒腺(venom gland)所分泌，並貯存於毒囊中形成毒液，是為蜜蜂及其他有螫類蜂的防衛武器。一般而言，工蜂在羽化 3 天後毒腺開始分泌毒質，毒液分泌量隨工蜂日齡增長而增加，約 14 天後毒質之分泌達最量；至 18-20 日齡毒腺停止製造毒液，貯量不再增加。除了工蜂外，蜂后亦能製造毒質，蜂后於羽化時毒囊內已含有蜂毒，其毒腺腺體較工蜂長，約 30 日齡後才停止分泌。蜂后分泌的毒質成分與工蜂略有不同，貯存毒量亦多數倍，惟其毒性較工蜂強，例如其含有較多的組織胺(histamine)。一般認為蜂后分泌蜂毒並非為保護蜂群，而是可用以殺死與其競爭之同時羽化的蜂后，因而毒質中缺乏 mast cell degranulating peptide 等成分。此外，蜜蜂的食物內容會影響蜂毒產量，餵食花粉之 10 日齡蜂，其蜂毒產量較缺乏花粉供應者可高出 4 倍之多。

蜂群在遇到天敵侵犯或人為干擾刺激時，工蜂會立即進行螫刺防禦反應，並經由螫針將毒液注入侵犯者體內。通常人被蜂螫後，反應輕微者僅在被螫部位出現局部疼痛、紅腫、發熱等症狀；反應嚴重者則可能會產生嘔吐、頭痛、肌肉抽

搐、腎衰竭等現象，更有甚者會有廣泛性皮膚、呼吸道或全身血管性之反應，進而可能導致死亡。值得一提的是，蜜蜂螫針為其產卵管特化形成，針上具有許多列狀倒鉤，因此當螫針刺入動物體內時便無法退出。一旦蜜蜂欲將螫針退出，由於倒鉤的作用，使蜜蜂不但無法拔出螫針，反將螫針連同毒囊、毒腺、肌肉組織，甚至消化道一併拉出體外，所以蜜蜂的防禦螫刺行為必須犧牲生命以為代價。

蜂毒組成分

蜜蜂毒液組成份十分複雜，其中 80-88% 為水分；乾重部份蛋白質占 75%，鈣、鎂、銅、鈉、鉀、硫、磷、氯等元素約占 3.67%，其他則為多種胜肽類、酶、生物胺、膽鹼、甘油、磷酸、脂肪酸、脂類、碳水化合物及 19 種游離胺基酸等，其組成份會隨著季節、地區及日齡的不同而有所差異。依其性質約可分為幾類，A、酵素蛋白(enzymes)，蜂毒含 50 種以上之酵素蛋白，主要種類包含 invertase, acid phosphomonoesterase, hyaluronidase, lysophospholipase, phospholipase A₂ 等。B、胜肽類(peptides)：melittin, protease inhibitor, Oa-adolapin, secapin, MCD-peptide, apamin, tertiapin, procamine 等。C、其他低分子量組成如生物胺類(biogenic amines)，組織胺 histamine, catecholamines, dopamine, norepinephrine 以及含量佔 2% 的葡萄糖、果糖等碳水化合物；佔 5% 的磷脂、及 1% 的游離胺基酸等。茲將幾種主要具毒理或藥理活性的毒質敘述如下：

一、胜肽類 (peptides)

- (1)蜂毒肽(melittin)：為蜜蜂毒質中最主要組成份，佔乾燥蜂毒的 50%，分子量為 2,840 Dalton，由 26 個胺基酸組成帶正電荷的 α 螺旋胜肽，同時具親水及忌水的兩性(amphipathic)特性，作用時蜂毒肽會以四聚體(tetramer)形式與細胞膜親和，可直接破壞細胞膜，具細胞毒性。其結構可能也類似粒線體信息蛋白(mitochondrial signal peptide)，可直接透過粒線體的外膜進入粒線體內破壞能量的轉換。將蜂毒肽注射至小白鼠體內可抑制其活動能力、導致骨骼肌肉細胞壞死(necrosis)及影響胸腺細胞的增生。注射家兔及貓，會使其血壓立即降低至不可逆之休克狀態，抑制心肌收縮、出現心律不整和房室傳導阻滯；有極強的溶血及抗凝血作用，可造成紅血球、白血球、血小板、肌肉細胞及細菌細胞膜的崩解，此外蜂毒肽亦為蜂毒中造成局部發炎的物質之一。
- (2)蜂毒明肽(apamin)：由 18 個胺基酸組成的多肽類，分子量為 2,035 Dalton，為作用極強的神經毒素，作用於突觸部位，可刺激人的腎臟及腦下垂體分泌皮質醇及類固醇，靜脈注射至小白鼠體內之半致死劑量(LD₅₀)約為 3-5 mg/kg，且會造成其肌肉痙攣、呼吸困難，最後導致死亡。
- (3) 促肥大細胞分泌素(mast cell degranulating peptide, MCD peptide)：由 22 個胺基酸組成的多肽類，分子量為 2,593 Dalton，性質穩定，不會因 pH 值(2-8)的改變而變性，注入小白鼠腹腔可使肥大細胞去顆粒化，標的組織會釋出組織胺及血清素(serotonin)，造成患部皮膚的局部發炎反應。
- (4)其他：另外尚有 secapin、tertiapin、procamine、adolapin、melittin F 與 melittin II 等微量胜肽類。

二、酵素(enzymes)

- (1) 磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂; PL A₂)：為蜜蜂蜂毒中第一個被鑑定出的主要成份，由 129 個胺基酸組成的多肽類，分子量為 14,500 Dalton，佔蜂毒成分的 12%，本身可破壞細胞膜上的磷脂，造成細胞穿孔，可與蜂毒肽發揮協力作用，造成溶血作用。亦為蜂毒中的主要過敏原，也與蜂螫後的水腫有關。
- (2) 玻尿酸酶(hyaluronidase)：由蜜蜂毒質所純化出的 hyaluronidase 為相當穩定的蛋白，分子量為 41,000 Dalton，不會因複雜的處理過程如透析、冷凍乾燥及 pH 值的劇烈改變等方式破壞其活性，其主要作用為破壞細胞間隙的黏著物 hyaluronic acid，使蜂毒中其餘的複合物更易進入細胞內，與過敏反應也有關。
- (3) 其他酶類：蜂毒還包含 α -glucosidase、phosphomonoesterase 與 lysophospholipase 等酶類。
- (4) 酶抑制劑(protease inhibitor)：毒液中之酶抑制劑主要作用於受螫動物體內之蛋白分解酶，以保護毒液中之玻尿酸酶、磷脂酶、以及毒質中各種具生物活性之胜肽類。

三、生物胺類(amines)

- (1) 組織胺(histamine)：組織胺約佔毒質乾重的 0.1-1.5%，含量隨工蜂日齡增長而增加；可引起平滑肌及橫紋肌強度收縮，使皮膚產生灼痛感；也與患部發炎作用及水腫有關。
- (2) 多巴胺(dopamine)：為生物體內的神經傳導物質，與減輕疼痛的過程有關。
- (3) 蜂毒中亦含兒茶酚胺(catecholamines)與正腎上腺素(norepinephrine)等具有藥理活性之生物胺，

值得注意的是蜜蜂毒質組成份會隨著季節、地區及蜂齡的不同而有所差異，如 catecholamines、dopamine 與 norepinephrine 於工蜂羽化後的 20 天左右含量最高；羽化後工蜂毒質內 phospholipase A₂ 含量最少，直到 10 天後才呈現穩定且持續的增加；melittin 於較年輕的個體含量較高；histamine 則於較年老的個體含量較多，而毒質組成份的改變可能與蜂群分工有關，通常職司外勤的工蜂其毒質量較多。

蜂毒的生物活性與臨床應用

蜂毒原是蜂類用來抵禦外來侵入者的主要武器外，然由於其具有許多生物及藥理上的活性，因此目前廣為嘗試應用在醫療用途上。如蜂毒具治療關節炎與類風濕性關節炎的功效；也具抑制小白鼠體內腫瘤細胞的增生能力。蜂毒肽 Melittin 可干擾人類 HIV-1 病毒的基因表現、抑制疱疹一型病毒(herpes simplex virus-1)及植物菸草鑲嵌病毒(tobacco mosaic virus)的擴散。Apamin 則可增進小白鼠學習及記憶的能力。在複雜的蜂毒組成中目前至少有 18 種蜂毒成分被證實具有藥理作用。此外 Moreira 等(2002)更將蜂毒 PL A₂的基因構築於瘧蚊 *Anopheles stephensi* 中腸細胞特定 promotor 後，此基因轉殖蚊體可有效阻礙瘧原蟲 *Plasmodium berghei* 卵囊體(oocyte) 之發育。茲將蜂毒具有之生物活性，以及其在醫療臨床之上應用，或動物試驗的相關資料歸類彙整於后。

1. 蜂毒對結締組織之治療作用

風濕性關節炎與類風濕性關節炎是常見的結締組織病變，為疏鬆結締組織黏液樣水腫和類纖維蛋白變性所引起，中外均有許多報告指出應用蜂針療法和蜂毒注射劑治療風濕性和類風濕性關節炎有著極顯著的效果。蜂毒治療結締組織病變的機制為一複合作用，全蜂毒、蜂毒肽、蜂毒明肽、MCD-肽均可刺激腦垂體—腎上腺系統，使皮質激素釋放增加而產生抗炎作用。蜂毒肽還具抑制白血球細胞移行之能力，具抑制局部炎症反應之作用。另外，蜂毒液中之正腎上腺素、多巴胺與兒茶酚胺等亦具有抗炎活性。除上述兩種關節炎之外，蜂毒亦對強直性脊柱炎、關節炎、腱鞘炎以及其他慢性發炎病變具治療功效。

2. 蜂毒對神經系統的作用

蜂毒具明顯的神經毒性，蜂毒肽能抑制脊髓中樞神經以及周邊神經脈衝傳導；蜂毒明肽則具神經興奮作用；磷脂酶 A 具突觸前效應的神經毒，能選擇性的改變神經傳導物質乙醯膽鹼的釋放。蜂毒亦對大腦皮層及下丘腦有影響，可使下丘腦的多巴胺和 5-羥色胺等含量增加；另外蜂毒還具有調節神經系統緊張度的作用，使大腦皮層活動正常化。由於蜂毒對中樞神經和交感神經系統有廣泛的影響，因此可藉蜂毒的神經作用特性用以治療神經炎和神經性疾病。臨床報告指出蜂毒對各種神經炎，以及三叉神經痛、枕神經痛、坐骨神經痛、頭痛等神經疼痛症狀具良好療效。蜂毒對神經系統的受體以及傳導的抑制作用是蜂毒鎮痛的主要機制；至於抗發炎作用乃蜂毒肽、蜂毒明肽、MCD 肽等刺激腦垂體及腎上腺系統，增加其皮質激素的釋放，進而產生抗炎作用。另外蜂毒肽能抑制白血球活動，亦可抑制局部炎症反應。

3. 蜂毒對血液系統的作用

蜂毒對血液系統會產生諸多影響，其中以抗凝血作用以及溶血作用為最明顯。將蜂毒稀釋至萬分之一仍可造成紅血球的溶血作用，顯示蜂毒具有很強的溶血活性。蜂毒肽與磷脂酶 A₂ 是造成溶血的主要因子，這兩種毒質良好的親膜性導致紅血球細胞膜的破壞，繼而引發細胞內容物的釋出，造成溶血。以靜脈注射蜂毒於人或動物體內會引起溶血，大量的蜂螫亦引起溶血作用；然動物試驗或臨床報告皆顯示，若施以適當治療劑量則不會引發溶血作用。

蜂毒無論在體外或體內均具抗凝血作用，試驗顯示蜂毒可延緩血液凝固時間。蜂毒抗凝血作用與施用濃度呈正相關，劑量過高會使血循環中的血液失去凝集性，可能導致死亡，適當劑量則活血化淤之醫療功效。蜂毒抗凝血作用主要乃毒質對血漿中之凝血酶或凝血纖維產生抑制作用，惟詳細機制尚待釐清。蜂毒的抗凝血作用是一種毒理作用，然若能釐清抗凝機制，並分離純化蜂毒質之抗凝成分，或許可應用於血栓等血管疾病之治療。

4. 蜂毒對心血管系統的影響

蜂毒會導致血管通透性改變，所以蜂螫通常會造成血壓下降、呼吸加快。大

量的蜂毒可導致呼吸中樞麻痺，是大量蜂毒導致死亡的主要原因之一。蜂毒中的MCD 肽、蜂毒肽和磷脂酶 A₂ 會使受整個體釋放出組織胺；蜂毒中的透明酯酸脂也有協助傳播組織胺的功能，綜合作用結果對心血管與呼吸系統產生致毒作用，如促進動脈擴張、血壓下降、心律改變、心肌功能增加、大腦皮層的抑制作用增強等。民俗療法已有蜂毒應用於治療心血管疾病的臨床報告，惟報告指出患者採用蜂毒治療心血管疾病時，須同步口服蜂蜜或蜂王漿。適當劑量蜂毒具有顯著降低血壓的功效，中國大陸的報告指出以蜂毒治療高血壓患者的療效約從 75%至 97%，其中約 1/3 可治癒。另外蜂毒液亦具抗心律不整、改善心臟功能等功效。蜂毒對心血管疾病具良好療效的可能機制為直接降低血壓、降低血中膽固醇和三酸甘油脂濃度、減低血液粘稠度與凝結性等。可能為高血脂症治療開闢新途徑。此外，蜂毒對某些代謝病和支氣管哮喘病也有良好的治療效果。

5. 蜂毒的抑菌作用

蜂毒對細菌具有良好的抑制以及殺滅作用，其效用廣及革蘭氏陰性菌與陽性菌，舉凡動物性病原菌如金黃葡萄球菌、沙門氏桿菌、克雷伯氏菌、腸炎孤菌、大腸桿菌、結核桿菌、鏈球菌、傷寒桿菌、以及植物性病原菌如枯草桿菌、西瓜細菌性果斑病菌、彩色海芋細菌性軟腐病菌等。蜂毒抗菌的真正機轉尚待釐清，可能毒質中的蜂毒肽於極性環境中會轉為部份含正電荷的 α -helical 結構蛋白，直接嵌插於細菌細胞膜上造成穿孔，使細胞膜崩解；或是蜂毒中的 PLA₂ 活化而使膜上的脂質不穩定，造成細菌崩解死亡。另有報告指出蜂毒也具抑制黴菌生長之能力。

6. 蜂毒對腫瘤的抑制作用

蜂毒對腫瘤有一定程度的抑制作用。在近幾年的動物試驗報告指出，罹患腫瘤的老鼠可以因施用蜂毒治療而抑制腫瘤的增長，甚或導致腫瘤的萎縮與消失。本實驗室曾探討蜂毒對人類皮膚黑色素腫瘤細胞之毒殺作用，結果顯示高劑量蜂毒可直接毒殺腫瘤細胞，使細胞發生壞死作用(necrosis)。適當劑量蜂毒則可以誘發該腫瘤細胞之細胞凋亡作用(apoptosis)，其機制乃蜂毒引起細胞質鈣離子濃度變化，使粒線體膜通透性改變、活性氧(ROS)濃度上升、蛋白激酶產生磷酸化作用、以及部分 caspases 分子活化。亦有報告指出蜂毒對人類肺癌細胞 NCI-H1299、肝癌細胞具誘發細胞凋亡作用。細胞凋亡作用本為生物體維持體內細胞衡定的重要機制，且誘發凋亡時不會發生炎症反應，為近年抗癌治療策略以及抗癌藥物的研發重點方向；蜂毒具誘發癌細胞凋亡的能力，使其成為極具開發為治癌藥物之潛力。

7. 其他生物活性

有報告指出蜂毒具抗輻射作用，預先以 1.1~5.6 微克的蜂毒注射小白鼠，再以 1,000 倫琴 X 射線或 γ 射線照射，可增加小白鼠生存率至 80%，組織學觀察顯示蜂毒明顯減輕受輻射照射小白鼠的骨髓與脾臟的病變。其他臨床報告則指出蜂療亦對於蕁麻疹、腳腿抽筋、各種肌肉疼痛、肩周炎等多種炎症反應、胃及十二指腸潰瘍、面部神經麻痺、面部痙攣、局限性末梢神經麻痺和體表良性腫瘤等具有程度不等之療效。

蜂毒治療與蜂針

人類應用蜂毒進行醫療已有數百年的歷史，蜂療法早在明代李時珍所著的<本草綱目>便有記載，其他如巴比倫(Babylon)、埃及(Egypt)、羅馬(Rome)、希臘(Greece)、印度(India)等許多國家也都有蜂螫治療疼痛與炎症反應的記載。蜂毒療法(bee venom therapy, BVT)可說是古代醫學之瑰寶，為傳統醫學或民俗療法之一環。應用於蜂療之方法有數種，包括直接蜂螫法、取螫針散刺法、製成蜂毒針劑注射、利用電極導入蜂毒法、蜂毒霧化吸入療法以及製劑外敷法等。直接蜂螫法最廣為施用；因為蜂的螫刺有如天然的自動化微量注射針劑，具無需製備、保存、消毒以及使用過後即可拋棄的優點。

在民俗醫療上，許多蜂毒治療師或中醫師更將蜂螫治療結合經絡、穴位等傳統中醫學理論，進行穴位蜂螫治療，又稱蜂針療法，簡稱蜂針(apipuncture)，據稱對類風濕關節炎、神經炎及高血壓最具療效。依其理論，蜂針療法兼具針、藥、灸三者合一之療效；針者乃以蜂的螫針紮刺人體穴位，用以疏通經絡，調和氣血；藥者乃蜂毒液注入人體，發揮藥理功效，具抗菌消炎、止痛消腫等作用；灸者則指蜂針刺後產生局部充血、紅腫、皮溫升高，取其溫灸效應。

現今在中國、日本、韓國、瑞士等都有蜂療醫院的設置，國內亦成立有蜂針協會，許多縣市也有同好成立蜂針團體。至於蜂毒製劑，則有許多產品問世，如德國的蜂散痛(Apisarthron)、賦爾安平(Forapin)、蜂毒素(Aprtoxina)；澳洲的醫曼寧(Immenin)；捷克的真蜂素(Verapin)；蘇聯的蜂毒寧(Venapiolin)、蜂福爾(Apoiphor)、立陶宛的蜂特寧(Apitrit)；保加利亞的蜜蜂毒(Mellivenom)以及中國的神蜂精等。劑型則有蜂毒針劑、蜂毒擦膏、蜂毒眼藥膏、蜂毒軟膏、蜂毒口含片；其標榜療效則為風濕病、類風濕性關節炎、神經痛和神經炎、心血管病、支氣管哮喘等。

結 語

談到蜂螫、蜂毒可能會令許多人感到害怕，然在傳統醫學中已有許多臨床療效為蜂毒的應用奠下良好的基礎，也為蜂毒的開發利用提供很好的方向。可是傳統的蜂針療法事實上仍有其爭議性，也存在許多待解決的問題。比如蜂毒治病的機制尚未真正釐清、蜂個體差異導致毒質品質不穩定、適用劑量不易掌握、因人體質的不同對蜂毒的反應出現很大的個體差異、治療過程引發的過敏或中毒反應仍是傳統蜂療潛在的危險因子等。然鑒於蜂毒具有許多有益醫療應用的生物活性以及藥理活性，因此舉凡蜂毒各個成分作用機制之探討，如何生產穩定品質的蜂毒質，建立合適的動物試驗模式以進行蜂毒單劑或複方的療效研究，如何降低或去除過敏反應，以及結合蜂針民俗醫療與學術研究單位相互印證等，均是應用蜂毒進行醫療用途的當前要務。