

吴强, 杨悦, 李鹏, 等. 蜂毒研究进展: 炎症性皮肤病治疗新型药物候选库 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(8): 148-155, 166.
Wu Q, Yang Y, Li P, et al. Advances in bee venom research: novel drug candidate library for the treatment of inflammatory skin diseases [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(8): 148-155, 166.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.08.017

蜂毒研究进展: 炎症性皮肤病治疗新型药物候选库

吴强¹, 杨悦², 李鹏¹, 顾佳婕², 董德刚^{2*}, 易军^{2*}

(1.南昌医学院, 南昌 330052; 2.江西中医药大学, 南昌 330004)

【摘要】 炎症性皮肤病 (inflammatory skin disease, ISD) 的特点是持续的炎症浸润和缠绵难愈的皮肤病变。皮质类固醇激素是目前治疗 ISD 的主要药物, 但因 ISD 复发性与顽固性等特点, 长期服用这些激素药物对患者产生较大副作用。近年来, 越来越多研究证实, 蜂毒具有显著的抗炎、抗凋亡、抗纤维化、抗菌与抗氧化等作用, 从而有效治疗 ISD。本文就蜂毒主要活性组分及其抗炎机制, 及蜂毒治疗包括痤疮、特应性皮炎、银屑病、过敏性接触性皮炎等 ISD 的新进展进行综述, 为 ISD 的基础研究与临床治疗提供借鉴与参考。

【关键词】 蜂毒; 活性成分; 炎症性皮肤病; 机制

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 08-0148-08

Advances in bee venom research: novel drug candidate library for the treatment of inflammatory skin diseases

WU Qiang¹, YANG Yue², LI Peng¹, GU Jiajie², DONG Degang^{2*}, YI Jun^{2*}

(1. Nanchang Medical College, Nanchang 330052, China. 2. Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004)

【Abstract】 Inflammatory skin diseases (ISD) are characterized by persistent inflammatory cell infiltration and lingering and intractable skin lesions. At present, corticosteroids are the main drugs used in the treatment of ISD. However, due to the characteristics of recurrent and intractable ISD, long-term use of these hormone drugs may cause serious side effects in patients. In recent years, increasingly more studies are confirming that bee venom has significant anti-inflammatory, anti-apoptosis, anti-fibrosis, antibacterial, and other effects and could effectively treat ISD. In this paper, the main active components and anti-inflammatory mechanisms of bee venom are reviewed. The latest attempts to use bee venom for acne, atopic dermatitis, psoriasis, urticaria, and systemic lupus erythematosus are discussed, providing a reference for basic research and the clinical treatment of ISD.

【Keywords】 bee venom; active components; inflammatory skin diseases; mechanism

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

皮肤是人体最大的器官, 且处于身体表面, 极易受到外界环境中细菌、病毒的侵袭, 以及自身遗传、炎症发生或免疫紊乱等因素影响, 产生各种皮

肤疾病。炎症性皮肤病 (inflammatory skin disease, ISD) 是一类复杂、慢性、多因素的皮肤疾病, 其特征是通过产生促炎细胞因子激活先天性与适应性免

【基金项目】 国家自然科学基金 (82260937); 江西省中医药管理局科技计划 (2023B0191)。

【作者简介】 吴强 (1983—), 硕士, 讲师, 研究方向: 中西医结合基础。E-mail: wq44160129@163.com

【通信作者】 董德刚 (1982—), 男, 硕士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 中药药理与毒理。E-mail: andydu@126.com

易军 (1988—), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 中医外科学研究。E-mail: 971045671@qq.com * 共同通信作者

疫系统^[1]。轻者表现为皮肤红斑、纹理粗乱、瘙痒,影响美观,重者皮肤皲裂、水肿、渗出、糜烂等,且反复发作,甚至终生不愈。环境、遗传和免疫等因素在 ISD 发病机制中发挥重要作用。最近的研究表明,ISD 也与心血管疾病^[2-3]、抑郁症^[4-5]等精神疾病密切相关。因此,ISD 严重影响患者生活质量,给患者及家属带来生理与心理的沉重负担,探究 ISD 的有效治疗具有重要的社会意义。

ISD 是皮肤病学中呈高发病率的一类疾病,包括湿疹、脂溢性皮炎、接触性皮炎、特应性皮炎、银屑病及痤疮等多种皮肤病。然而,目前针对 ISD 主要采用局部皮质类固醇、抗组胺以及免疫抑制剂等药物进行治疗。这些药物能有效缓解 ISD 症状,但无法达到治愈 ISD 的目的,患者长期使用,难以避免产生机体二次损害,因此,急需探求 ISD 新的替代或补充疗法。越来越多的实验显示蜂毒在治疗 ISD 方面具有巨大潜力^[6]。蜂毒作为一种生物毒素,具有广泛的毒理与药理学特性。目前,蜂疗已被应用于慢性炎症、结缔组织疾病(如风湿病和关节炎)、肿瘤以及皮肤疾病的治疗^[7]。本文综述了蜂毒在治疗 ISD 方面的最新研究成果,以期 ISD 的临床治疗及蜂毒资源开发与应用提供参考。

1 蜂毒成分与蜂毒疗法

1.1 蜂毒主要活性成分

蜂毒是由蜜蜂腹腔腺体分泌的一种无味透明的酸性液体,是蜜蜂防御捕食者的工具。新鲜蜂毒约含有 88% 的水,其余包括酶、肽、磷脂、生物胺、氨基酸、糖、挥发物和矿物质。蜂毒含有 5 种主要酶:磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂)、磷脂酶 B (PLAB)、透明质酸酶、酸性磷酸酶和 α-葡萄糖苷酶;肽类包括蜂毒肽 (melittin)、阿帕明肽 (apamin)、安度肽 (adolapin)、赛卡品 (secapin)、托肽品 (tertiapin) 及肥大细胞脱粒肽 (mast cell degranulating peptide, MCDP) 等;生物活性如组胺、肾上腺素等^[8]。其中, melittin 是蜂毒中最主要的成分,由 26 种氨基酸组成,占其成分的 40%~50%; PLA₂ 和 MCDP 分别占蜂毒的 10%~12% 和 2%~3%^[9]。

蜂毒各成分具有广泛的毒理与药理两方面的活性。 melittin 既是蜂毒产生溶血、过敏反应及引起细胞质膜和内膜的裂解的细胞毒性等不良反应的主要成分^[10],也是蜂毒起到抗炎、抗微生物、抗真菌

和抗肿瘤活性等作用的主要原因^[11]。 MCDP 是一种致癫痫的神经毒素,是钾离子通道的重要抑制剂,可引起大鼠血压的显著降低,它还是一种强大的抗炎剂^[12-13]。 PLA₂ 是蜂毒中最致敏的成分,在 57%~97% 的过敏患者中致敏^[14]。同时, PLA₂ 是一种新型的调节性 T 细胞诱导剂,通过调节神经炎症反应来保护多巴胺能神经元^[15]。 apamin 是蜂毒中最小的神经毒素,能够穿过血脑屏障,通过不同的作用方式影响中枢神经系统的功能^[7], apamin 也通过抑制人角质形成细胞 (HaCaT) 中的 NF-κB 信号通路和 STAT 来抑制肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor, TNF-α) 和干扰素-γ (interferon-γ, IFN-γ) 诱导的炎症细胞因子和趋化因子水平^[16]。蜂毒透明质酸酶约占蜂毒干重的 1.5%~2%,被称为“传播因子”,能通过影响组织结构完整性并增加该区域血流量,促进了其他蜂毒成分穿透细胞,导致蜂毒活性成分更快地扩散到受侵害组织^[17]。

总之,虽然蜂毒是一种生物毒素,会引起一些不良反应,但一方面蜂毒一般只有大剂量作用下才有致命的风险^[18];另一方面蜂毒各成分具有广泛的生物与药理活性。因此,蜂毒在临床疾病治疗方面具有较为广阔的前景和深入探究的价值。蜂毒主要成分及其生物活性见表 1。

1.2 蜂毒疗法

蜂毒的药用在我国已有几千年的历史,是将蜂毒注入人体的医学应用,用于一些疾病的治疗,包括直接蜂蜇和间接应用(提取蜂毒后注入体内)。其中蜜蜂直接蜇刺(特定穴位)治疗被认为是一种传统的有效治疗方法,缺点是受试者被蜇后会引发疼痛和炎症,难以维持其在血液中的正常浓度,而且蜂毒肽半衰期短,需要长期进行蜇伤或注射,给患者使用带来不便^[28]。此外提取出的蜂毒属蛋白质性质,易被胃、肠道酶类消化,因此口服途径给药效果欠佳^[6]。蜂毒还可以通过其他方式给药,如注射纯化和无菌的蜂毒,制作蜂毒软膏、乳膏、丸剂、滴剂等制剂,以及蜂毒电泳疗法和超声透入疗法,但蜂毒相对较短的血浆半衰期以及使用剂量问题仍然较难解决。基于此,研究人员陆续开发新型蜂毒药物剂型,例如与聚合物和纳米颗粒结合使用,将蜂毒装载到这些聚合物上,通过改变聚合物的类型、数量和分子量,可以增强蜂毒缓释性及其疗效,且能规避频繁注射给药的弊端^[29]。

研究表明,蜂毒可以保护由 1-甲基-4-苯基-

表 1 蜂毒的主要成分及其生物活性

Table 1 Main components of bee venom and their biological activities

成分 Compound	成分类别 Component class	干粉丰度/% Dry powder abundance	药理或毒理活性 Pharmacological or toxicological activity
蜂毒肽 ^[19-21] Melittin	多肽 Polypeptide	40~50	抗炎、抗癌、抗病毒、抑制线粒体自噬、抑制铁死亡等 Anti-inflammatory, anti-cancer, antiviral, inhibit mitochondrial autophagy, inhibit iron death, etc.
磷脂酶 A ₂ ^[6,22] PLA ₂	酶类 Enzymes	10~12	抗炎、抗癌、抗病毒、神经保护、过敏原、致痛等 Anti-inflammatory, anti-cancer, antiviral, neuroprotective, allergen, pain, etc.
透明质酸酶 ^[6,23] Hyaluronidase	酶类 Enzymes	1.5~3.0	扩散因子、过敏原等 Diffusion factors, allergens, etc.
阿帕明肽 ^[6,24] Apamin	多肽 Polypeptide	1.0~3.0	抗炎、抗肿瘤、神经保护、抗纤维化等 Anti-inflammatory, anti-tumor, neuroprotective, anti-fibrosis, etc.
安度肽 ^[15,25] Adolapin	多肽 Polypeptide	<1.0	解热镇痛、抗炎、过敏原等 Antipyretic, analgesic, anti-inflammatory, allergen, etc.
赛卡品 ^[6,26] Secapin	多肽 Polypeptide	1.0~2.0	抗纤维蛋白溶解、抗弹性纤维溶解和抗微生物活性等 Anti-fibrinolysis, anti-elastic fibrinolysis and anti-microbial activity, etc.
肥大细胞脱颗粒肽 ^[13,27] MCDP	多肽 Polypeptide	1.0~3.0	抗炎、神经毒性等 Anti-inflammatory, neurotoxic, etc.

1,2,3,6-四氢吡啶诱导的小鼠帕金森模型中的多巴胺能神经元^[30]。在临床试验方面,蜂毒针灸组在帕金森病评定量表、Berg 平衡量表和 30 m 步行时间方面均有显著改善^[31],而且蜂毒还可以抑制神经退行性疾病模型小鼠阿尔茨海默病的进展,通过减少神经炎症来保护脑组织^[32]。蜂毒生物活性与针灸的机械刺激相结合能增强治疗作用,用蜂毒针灸可以减少大鼠的寒冷异常性疼痛和机械性异常性疼痛^[33-34]。此外,在临床上发现,蜂毒针灸治疗能减轻中枢性中风后患者的疼痛^[35],急性踝关节扭伤患者的疼痛^[36],还能改善化疗诱发的周围神经病变患者的生活质量^[37]。蜂毒在临床上作为皮肤病化妆品的应用也有很多,如制剂类型有蜂毒润肤剂^[38]、冷无菌水稀释的纯化蜂毒、水和氢氧化铝吸附的纯化蜂毒毒液制剂等^[39]。

2 蜂毒成分的抗炎机制

炎症是免疫反应的一个主要过程,由感染、受伤和暴露于对体内平衡构成实际或感知威胁的污染物等刺激所触发^[40]。melittin 的抗炎活性是由多种机制产生的,主要包括抑制 toll 样受体(toll-like receptors, TLRs) 2、白细胞分化抗原 14(cluster of differentiation, CD14)和血小板衍生生长因子受体 β(PDGF-β)的信号通路,降低 p38 蛋白激酶

(p38MAPK)、细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)、蛋白激酶 B(PKB)、人磷脂酶 C_γ 链(PLC_γ1)的活性以及 NF-κB 向细胞核的易位。这种抑制作用减少了皮肤、动脉、关节、肝和神经组织的炎症^[10,41]。

Apamin 肽能够抑制环氧化酶-2(cyclooxygenase, COX-2),降低 TNF-α、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和 NO 的水平^[42]。此外,另有研究表明,在抑制 NF-κB 和信号传导及转录激活因子通路 STAT 的激活的同时,apamin 还能抑制 Th2 相关趋化因子和其他促炎细胞因子^[16]。

MCDP 在低浓度下引起肥大细胞脱颗粒和组胺释放^[1],在高浓度下,MCDP 作为一种抗炎化合物,能够抑制组胺的释放^[43]。MCDP 与 IgE 可建立分子间二硫配合物,引起 IgE 的构象改变,抑制信号向 IgE 的高亲和力受体 FcεRI 的传递。也有研究强调 MCDP 可以与这些受体结合,从而抑制这些受体与 IgE 的结合,最终避免组胺的释放^[44]。

此外,蜂毒及其成分调控宿主的免疫反应是其抗炎的重要机制。Bourgeois 等^[45]研究证实蜂毒毒液可通过 CD1a 蛋白激活人类 T 细胞,临床研究表明,人体皮下注射蜂毒 PLA₂ 后引起脂质含量的局部改变,并将非抗原物质转化为较小的脂质,这些脂质具有 CD1 蛋白介导的 T 细胞抗原性,这些发现

对于阐释蜂毒 PLA₂ 调节 T 细胞介导的皮肤屏障感知以及炎症性皮肤病的机制具有重要意义。

因此,蜂毒各成分主要通过调节过度免疫反应以及抑制炎症相关信号等机制起到抗炎的作用(见图 1),从而实现其对 ISD 的治疗效果。

3 蜂毒成分在 ISD 治疗中的应用

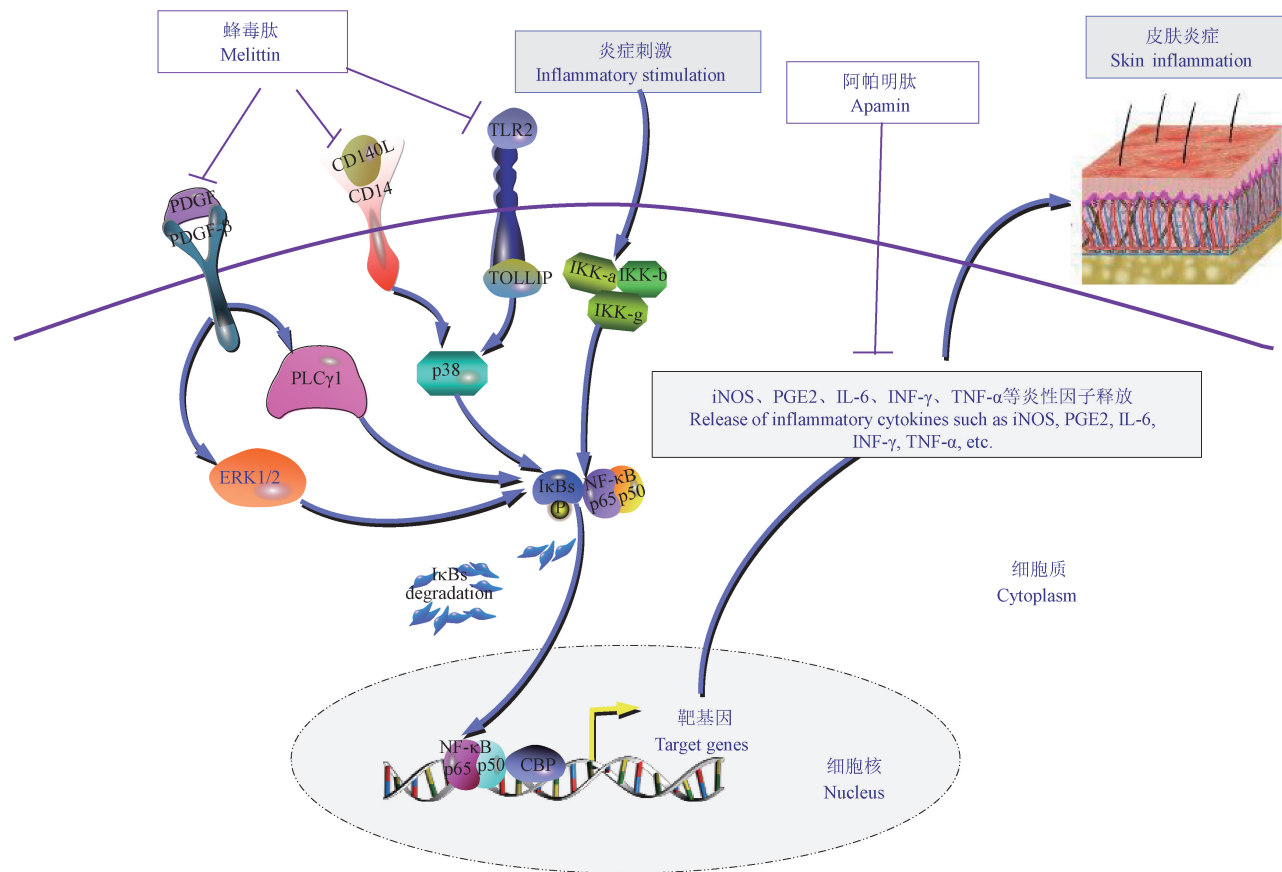
3.1 痤疮(或青春痘)

痤疮以丘疹、脓疱和结节的发展为标志,是一种发生在皮脂腺单位的炎症性疾病^[46]。通过抗生素杀死致病菌来抑制炎症是痤疮常用治疗手段。然而,频繁使用抗生素必定会带来副作用,人们尝试寻找高效、低副作用的痤疮治疗手段^[47]。痤疮丙酸杆菌(*Propionibacterium acnes*, *P. acnes*)被认为是痤疮主要致病菌,该菌本是皮肤中普遍存在的细菌,但其过度增殖在炎性痤疮的发展中起着关键作

用,其通过刺激角质形成细胞、皮脂细胞和炎症细胞产生炎症细胞因子促进痤疮的炎症反应^[48-49]。

现有研究证实,蜂毒及其成分具有有效治疗痤疮的潜力^[50-51]。An 等^[52]将痤疮丙酸杆菌皮内注射到小鼠耳朵中诱导痤疮模型,结果表明,用蜂毒外涂治疗显著减少该菌引起浸润炎症的细胞数量,降低 TNF- α 和白细胞介素(IL)-1 β 的表达水平,抑制注射组织中 Toll 样受体(TLR)2、CD14 水平,且核因子- κ B(NF- κ B)和激活蛋白(AP)-1 的结合活性也显著受到抑制。

Gu 等^[53]的研究表明蜂毒及其主要成分 melittin 通过阻断 Akt/mTOR/SREBP 信号通路,抑制脂肪生成和促炎因子表达水平,达到改善痤疮皮肤杆菌和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1, IGF-1)诱导的寻常痤疮症状的目的。可见,蜂毒及其成分是潜在的天然抗痤疮药物,抗脂肪生成、抗



注:皮肤白细胞和非白细胞之间相互作用是皮肤炎症进展的主要机制,蜂毒各成分通过与细胞表面受体结合,介导 p38 MAPK、NF- κ B 等炎症信号,从而抑制细胞炎症因子水平,达到抗 ISD 的作用。

图 1 蜂毒成分抗皮肤炎症机制

Note. The interaction between skin leukocytes and non-leukocytes is the main mechanism for the progression of skin inflammation. The components of bee venom bind to cell surface receptors, mediating the activation of inflammatory signaling pathways such as p38 MAPK and NF- κ B, thereby suppressing the levels of inflammatory cytokines and achieving an anti-ISD effect.

Figure 1 Anti-skin inflammation mechanism of bee venom components

炎和抗痤疮丙酸杆菌活性是其抗痤疮的主要作用机制。

3.2 特应性皮炎

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性 and 复发性炎症性皮肤病,由遗传、炎症和免疫异常引起,其特征是皮肤屏障缺陷、湿疹、瘙痒、皮肤干燥以及 IgE 介导的对多种外部抗原的异常过敏反应^[54]。抗组胺药、类固醇、非甾体抗炎药和免疫抑制剂已被用于治疗 AD。遗憾的是,这些药物有严重的不良反应,如肾毒性和神经毒性^[55]。目前,研究者们尝试从天然物质寻找 AD 替代治疗剂,其中蜂毒已被证实治疗 AD 具有临床安全有效的显著优势。Lee 等^[56]发现蜂毒治疗显著降低了邻苯二甲酸酐(phthalic anhydride, PA)诱发的 AD 小鼠的临床评分、背部和耳部表皮厚度,抑制了皮肤组织中的 IgE 水平,改善了免疫细胞浸润,降低了血清中炎症细胞因子的水平。此外,蜂毒还抑制皮肤组织中诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)和环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达以及 PA 诱导的丝裂原激活蛋白激酶(MAPK)和 NF- κ B 的激活。消除了 RAW 264.7 和 HaCaT 细胞中脂多糖或 TNF- α /IFN- γ 诱导的 NO 产生、iNOS 和 COX-2 的表达以及 MAPK 和 NF- κ B 信号通路,这些结果表明蜂毒可能是 AD 的潜在治疗大分子。

Gu 等^[57]探讨了蜂毒对卵清蛋白(OVA)诱导的 AD 样皮肤病变的进展及其机制,结果显示通过腹腔内接种施用蜂毒有效减轻 AD 症状,抑制了嗜酸性粒细胞和肥大细胞浸润。Kim 等^[58]发现皮下注射蜂毒治疗 1-氯-2,4-二硝基苯(DNCB)诱导的 AD 样小鼠,降低了血清 C3 转化酶和膜攻击复合物的水平,促进 CD55 的表达,认为蜂毒通过诱导 CD55 使补体系统失活,以改善 AD 症状。

Sur 等^[59]探讨了蜂毒针灸(BVA)对偏苯三酸酐(TMA)诱导的 AD 皮肤损伤小鼠模型治疗作用,在膝后双侧皮下注射蜂毒(0.3 mg/kg),持续 5 d,结果显示 BVA 治疗显著抑制 AD 小鼠耳部皮肤和淋巴结中 1 型辅助 T 细胞(Th1)和 Th2 细胞因子的表达水平,显著缓解了 AD 样小鼠的如耳部皮肤症状和厚度、炎症和淋巴结重量等临床症状,表明特定穴位注射蜂毒能抑制炎症和过敏反应,有效改善 AD 样皮肤病变。

3.3 银屑病

银屑病是一种常见的具有特征性皮损的、慢性

易于复发的 ISD,其特征是边界明确的红斑斑块,上面覆盖着银白色鳞屑。炎症细胞因子(包括 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β)的活性被认为是银屑病发生的原因,因此降低它们的水平可能有助于改善疾病^[60]。Eltaher 等^[61]使用蜂毒作为顽固性局限性斑块状银屑病(RLPP)的替代治疗剂,研究结果显示,经过 12 次蜂毒治疗后,RLPP 对蜂疗组和安慰剂组的治疗反应存在显著差异($P < 0.001$)。与安慰剂组相比,蜂疗组 92% 的患者获得完全缓解, TNF- α 显著下降,且蜂疗组未观察到复发,结果提示蜂毒可以安全有效地治疗 RLPP。在 Hegazi 等^[62]的研究中,患者接受皮下注射蜂毒和口服蜂胶后,银屑病面积、严重程度指数评分和血清 IL-1 β 水平均显著降低,认为两种方法是治疗局部斑块状银屑病安全有效、副作用最小的方法,且发现皮内注射蜂毒比口服或局部蜂胶有更好的治疗效果。

3.3 其他炎症性皮肤病

接触过敏性皮炎(allergic contact dermatitis, ACD)是由过敏原特异性 T 细胞活化引起的 IV 型迟发型超敏反应^[63]。效应 T 细胞分泌的 IFN- γ 和 IL-4 是引发 ACD 炎症反应的主要细胞因子^[64]。抑制效应 T 细胞的增殖和活化成为治疗 ACD 的有效且有前途的策略。有研究人员开发了一种基于 DC 靶向 α -蜂毒肽-纳米颗粒(nanoparticles, NPs)的新型纳米免疫治疗方法,用于治疗不局限于病变区域的过敏性皮肤病,低剂量 α -蜂毒肽-NPs 抑制过敏原刺激的 DC 激活,并进一步抑制过敏原特异性 T 细胞增殖和活化,从而有效控制过敏性接触性皮炎中 Th1 和 Th2 细胞驱动的免疫反应^[65]。

硬皮病是一种独特的炎症性疾病,会影响皮肤和皮下组织,导致胶原蛋白过度堆积,最终导致纤维化。硬皮病有时会发痒,但无痛^[66]。硬皮病的确切发病机制尚不清楚,通常认为硬皮病的病因是免疫激活和炎症反应、纤维化和结节形成。目前,没有推荐的硬皮病的药物治疗。Hwang 等^[67]研究了蜂毒治疗硬皮病的成功结果,患者经过蜂毒治疗,瘙痒减轻,皮肤状态也有所改善,与正常皮肤相似,表明蜂毒有潜力用作硬皮病的局部治疗。

头发被认为是人外表最重要的部分,脱发与头皮炎症密切相关,调查发现 74.1% 脱发患者表现为炎症性疾病,如特应性皮炎和接触性皮炎等^[68]。Park 等^[69]研究了蜂毒对脱发的预防作用,研究显示蜂毒通过降低 5 α -还原酶的水平来促进退行期小鼠

毛发生长,刺激毛囊增殖,此外,蜂毒刺激人真皮乳头细胞(hDPC)中 IGF-1R、VEGF、FGF2、FGF7 等生长因子的表达,且呈剂量依赖性,认为蜂毒是一种潜在有效毛发生长促进剂。

综上所述,蜂毒及其成分已在临床、动物以及细胞水平上验证了其在痤疮、特应性皮炎、银屑病、过敏性接触性皮炎、脱发和硬皮病等 ISD 中的广泛应用(见表 2),且普遍从调节免疫、炎症信号通路等角度探讨其治疗 ISD 的作用机制。蜂毒在抗 ISD 的确切分子机制尚未阐明,有待进一步的深入探究。

4 结语与展望

尽管痤疮、特应性皮炎、银屑病、脱发等 ISD 临床症状迥然不同,但普遍具有皮肤慢性炎症的特征,且均表现反复发作,久治难愈。因现有 ISD 药物治疗效果有限,且副作用的发生率不断上升,迫切需要更好的治疗方法来缓解 ISD 症状。本综述将蜂毒及其主要成分纳入 ISD 的治疗中,并且深入阐释了蜂毒及其主要成分对 ISD 的药理作用和机制,有

助于促进蜂毒的开发和临床应用。蜂毒的各种活性成分,如蜂毒肽、蜂毒明肽、肥大细胞脱颗粒肽、磷脂酶 A2、透明质酸酶等具有多种不同的药理作用和广泛的临床应用,这可归因于其多靶点和多通路的特点,可以作为一种炎症调节剂影响 ISD 发生、发展。另一方面,与传统 ISD 治疗药物相比,作为天然物质的蜂毒主要表现出过敏性等一过性副作用,而其持续性的副作用相对较小,因此,即使蜂毒在某些 ISD 治疗中疗效低于常规疗法,如果能够充分改善疾病症状,它作为 ISD 治疗剂也具有深入探究的价值。

然而,虽然蜂毒治疗 ISD 的作用已被证明,但其安全性仍然是一个重点考虑的因素。蜂毒的不良反应范围从几天后恢复的轻微皮肤反应到危及生命的严重或致命的过敏反应,包括免疫反应、局部瘙痒或肿胀、过敏、疼痛及非特异性反应等。因而有必要针对不同 ISD 制定特定的蜂毒给药方案以及关注其安全性,以尽量减少过敏反应或不良反应,同时兼顾其较好的抗 ISD 活性。另一方面应加强蜂

表 2 蜂毒及其成分抗炎性皮肤作用

Table 2 Anti-inflammatory skin effects of bee venom and its components

炎症性皮肤病 Inflammatory dermatosis	蜂毒成分及给药 Bee venom ingredients and administration	作用机制或临床应用效果 Mechanism of action or clinical application effect
痤疮 ^[52-53] Acne	蜂毒及其成分 Melittin 外涂 Bee venom and its ingredient Melittin coated	抑制 Toll、NF-κB 等炎症信号,及脂肪生成,改善痤疮皮肤杆菌介导痤疮症状 Inhibiting Toll, NF-κB and other inflammatory signals, and lipogenesis, improving acne symptoms mediated by dermatobacter acnes
特应性皮炎 ^[56-59] Atopic dermatitis	蜂毒注射或针灸 Bee venom injection or acupuncture	抑制嗜酸性粒细胞和肥大细胞等免疫细胞浸润,诱导补体系统失活,减轻 RAW 264.7 和 HaCaT 细胞炎症,改善 AD 样皮肤病变 Inhibit the infiltration of immune cells such as eosinophils and mast cells, induce the inactivation of complement system, reduce the inflammation of RAW 264.7 and HaCaT cells, and improve AD-like skin lesions
银屑病 ^[61-62] Psoriasis	蜂毒注射 Bee venom injection	抑制 TNF-α、IL-1β 表达,降低银屑病面积和严重程度指数评分 Expression of TNF-α and IL-1β was inhibited, and the score of psoriasis area and severity index was decreased
接触过敏性皮炎 ^[65] Allergic contact dermatitis	蜂毒肽-纳米颗粒 Melittin-nanoparticles	抑制 T 细胞增殖和活化,从而降低 Th1 和 Th2 细胞驱动的免疫反应 Inhibits T cell proliferation and activation, thereby reducing Th1 and Th2 cell-driven immune responses
硬皮病 ^[67] Scleroderma	蜂毒针灸 Bee venom acupuncture	硬皮病患者瘙痒减轻,皮肤状态改善,可硬皮病的局部治疗 Pruritus of scleroderma patients is reduced, the skin condition is improved, and scleroderma can be treated locally
脱发 ^[69] Alopecia	蜂毒外涂 Bee venom on top	降低 5α-还原酶水平,刺激 hDPC 细胞 IGF-1R、VEGF、FGF2、FGF7 等生长因子表达,以促进毛发生长,刺激毛囊增殖 Reduce the level of 5α-reductase and stimulate the expression of IGF-1R, VEGF, FGF2, FGF7 and other growth factors in hDPC cells to promote hair growth and stimulate hair follicle proliferation

毒活性成分,尤其是微量成分的分析与鉴定,有利于探索蜂毒抗 ISD 的新型先导化合物或抗 ISD 作用新靶点。此外,积极探索蜂毒和其他药物的结合,以做到对 ISD 减毒增效。最后,蜂毒疗法在 ISD 中的临床应用还有很长的路要走,需要各领域学者协同创新,相信蜂毒及其化合物会最终成为 ISD 高效安全替代治疗药物。

参考文献:

- [1] SÁ D C, FESTA C. Inflammasomes and dermatology [J]. An Bras Dermatol, 2016, 91(5): 566-578.
- [2] BULGER D A, MINHAS S, ASBEUTAH A A, et al. Chronic systemic inflammatory skin disease as a risk factor for cardiovascular disease [J]. Curr Probl Cardiol, 2021, 46(5): 100799.
- [3] WU H, LUO Z, LIU J, et al. Association between psoriasis and coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 1044117.
- [4] FARZANFAR D, DOWLATI Y, FRENCH L E, et al. Inflammation: a contributor to depressive comorbidity in inflammatory skin disease [J]. Skin Pharmacol Physiol, 2018, 31(5): 246-251.
- [5] IANNONE M, JANOWSKA A, PANDURI S, et al. Impact of psychiatric comorbidities in psoriasis, hidradenitis suppurativa and atopic dermatitis: The importance of a psychodermatological approach [J]. Exp Dermatol, 2022, 31(6): 956-961.
- [6] CARPENA M, NUÑEZ-ESTEVEZ B, SORIA-LOPEZ A, et al. Bee venom; an updating review of its bioactive molecules and its health applications [J]. Nutrients, 2020, 12(11): 3360.
- [7] KHALIL A, ELESAWY B H, ALI T M, et al. Bee venom: from venom to drug [J]. Molecules, 2021, 26(16): 4941.
- [8] WEHBE R, FRANGIEH J, RIMA M, et al. Bee venom; overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests [J]. Molecules, 2019, 24(16): 2997.
- [9] SON D J, LEE J W, LEE Y H, et al. Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds [J]. Pharmacol Ther, 2007, 115(2): 246-270.
- [10] LEE G, BAE H. Anti-inflammatory applications of melittin, a major component of bee venom: detailed mechanism of action and adverse effects [J]. Molecules, 2016, 21(5): 616.
- [11] RADY I, SIDDIQUI I A, RADY M, et al. Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy [J]. Cancer Lett, 2017, 402: 16-31.
- [12] HANSON J M, MORLEY J, SORIA-HERRERA C. Anti-inflammatory property of 401 (MCD-peptide), a peptide from the venom of the bee *Apis mellifera* (L.) [J]. Br J Pharmacol, 1974, 50(3): 383-392.
- [13] BANKS B E, DEMPSEY C E, VERNON C A, et al. Anti-inflammatory activity of bee venom peptide 401 (mast cell degranulating peptide) and compound 48/80 results from mast cell degranulation *in vivo* [J]. Br J Pharmacol, 1990, 99(2): 350-354.
- [14] JAKOB T, RAFEI-SHAMSABADI D, SPILLNER E, et al. Diagnostik der Hymenopterengiftallergie: aktuelle Konzepte und Entwicklungen mit besonderem Fokus auf die molekulare Allergiediagnostik [J]. Allergo J, 2017, 26(3): 33-50.
- [15] CHUNG E S, LEE G, LEE C, et al. Bee venom phospholipase A2, a novel Foxp3 + regulatory T cell inducer, protects dopaminergic neurons by modulating neuroinflammatory responses in a mouse model of Parkinson's disease [J]. J Immunol, 2015, 195(10): 4853-4860.
- [16] KIM W H, AN H J, KIM J Y, et al. Apamin inhibits TNF- α - and IFN- γ -induced inflammatory cytokines and chemokines via suppressions of NF- κ B signaling pathway and STAT in human keratinocytes [J]. Pharmacol Rep, 2017, 69(5): 1030-1035.
- [17] HOSSEN M S, SHAPLA U M, GAN S H, et al. Impact of bee venom enzymes on diseases and immune responses [J]. Molecules, 2016, 22(1): 25.
- [18] ABDU AL-SAMIE MOHAMED ALI M. Studies on bee venom and its medical uses [J]. Int J Adv Res, 2012, 1(2): 69-83.
- [19] LIU F, CHEN F, YANG L, et al. Melittin acupoint injection in attenuating bone erosion in collagen-induced arthritis mice via inhibition of the RANKL/NF- κ B signaling pathway [J]. Quant Imaging Med Surg, 2023, 13(9): 5996-6013.
- [20] ZHANG H Q, SUN C, XU N, et al. The current landscape of the antimicrobial peptide melittin and its therapeutic potential [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1326033.
- [21] ZAN H, LIU J, YANG M, et al. Melittin alleviates sepsis-induced acute kidney injury by promoting GPX4 expression to inhibit ferroptosis [J]. Redox Rep, 2024, 29(1): 2290864.
- [22] SOLTAN-ALINEJAD P, ALIPOUR H, MEHARABANI D, et al. Therapeutic potential of bee and scorpion venom phospholipase A2 (PLA2): a narrative review [J]. Iran J Med Sci, 2022, 47(4): 300-313.
- [23] GULIYEVA G, HUAYLLANI M T, KRAFT C, et al. Allergic complications of hyaluronidase injection: risk factors, treatment strategies, and recommendations for management [J]. Aesthetic Plast Surg, 2024, 48(3): 413-439.
- [24] KUZMENKOV A I, PEIGNEUR S, NASBURG J A, et al. Apamin structure and pharmacology revisited [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 977440.
- [25] KOBUROVA K, MIKHAĽLOVA S, SHKENDEROV S. Antipyretic effect of a polypeptide from bee venom—adolapin [J]. Eksp Med Morfol, 1984, 23(3): 143-148.
- [26] LEE K S, KIM B Y, YOON H J, et al. Secapin, a bee venom peptide, exhibits anti-fibrinolytic, anti-elastolytic, and anti-microbial activities [J]. Dev Comp Immunol, 2016, 63: 27-35.
- [27] YE X, GUAN S, LIU J, et al. Activities of venom proteins and peptides with possible therapeutic applications from bees and WASPS [J]. Protein Pept Lett, 2016, 23(8): 748-755.

- [28] PARK M H, KIM J H, JEON J W, et al. Preformulation studies of bee venom for the preparation of bee venom-loaded PLGA particles [J]. *Molecules*, 2015, 20(8): 15072–15083.
- [29] LIU X, CHEN D, XIE L, et al. Oral colon-specific drug delivery for bee venom peptide: development of a coated calcium alginate gel beads-entrapped liposome [J]. *J Control Release*, 2003, 93(3): 293–300.
- [30] DOO A R, KIM S N, KIM S T, et al. Bee venom protects SH-SY5Y human neuroblastoma cells from 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced apoptotic cell death [J]. *Brain Res*, 2012, 1429: 106–115.
- [31] CHO K H, KIM T H, JUNG W S, et al. Pharmacopuncture for idiopathic Parkinson's disease: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018: 3671542.
- [32] YE M, CHUNG H S, LEE C, et al. Neuroprotective effects of bee venom phospholipase A2 in the 3xTg AD mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13: 10.
- [33] YOON H, KIM M J, YOON I, et al. Nicotinic acetylcholine receptors mediate the suppressive effect of an injection of diluted bee venom into the GV3 acupoint on oxaliplatin-induced neuropathic cold allodynia in rats [J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(5): 710–714.
- [34] CHOI J, JEON C, LEE J H, et al. Suppressive effects of bee venom acupuncture on paclitaxel-induced neuropathic pain in rats: mediation by spinal α -adrenergic receptor [J]. *Toxins*, 2017, 9(11): 351.
- [35] KIM M, HAN C H. Pharmacopuncture for stroke survivors: a systematic review of randomized controlled trials in South Korea [J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2020, 40: 101179.
- [36] LEE M S, PITTLER M H, SHIN B C, et al. Bee venom acupuncture for musculoskeletal pain: a review [J]. *J Pain*, 2008, 9(4): 289–297.
- [37] YOON J, JEON J H, LEE Y W, et al. Sweet bee venom pharmacopuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *J Acupunct Meridian Stud*, 2012, 5(4): 156–165.
- [38] YOU C E, MOON S H, LEE K H, et al. Effects of emollient containing bee venom on atopic dermatitis: a double-blinded, randomized, base-controlled, multicenter study of 136 patients [J]. *Ann Dermatol*, 2016, 28(5): 593–599.
- [39] SEPPÄLÄ U, FRANCESE S, TURILLAZZI S, et al. *In situ* imaging of honeybee (*Apis mellifera*) venom components from aqueous and aluminum hydroxide-adsorbed venom immunotherapy preparations [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2012, 129(5): 1314–1320.
- [40] NATHAN C. Points of control in inflammation [J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 846–852.
- [41] KIM W H, AN H J, KIM J Y, et al. Anti-inflammatory effect of melittin on *Porphyromonas gingivalis* LPS-stimulated human keratinocytes [J]. *Molecules*, 2018, 23(2): 332.
- [42] LEE Y M, CHO S N, SON E, et al. Apamin from bee venom suppresses inflammation in a murine model of gouty arthritis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 257: 112860.
- [43] BUKU A, PRICE J A. Further studies on the structural requirements for mast cell degranulating (MCD) peptide-mediated histamine release [J]. *Peptides*, 2001, 22(12): 1987–1991.
- [44] BUKU A, MENDLOWITZ M, CONDIE B A, et al. Partial alanine scan of mast cell degranulating peptide (MCD): importance of the histidine- and arginine residues [J]. *J Pept Sci*, 2004, 10(6): 313–317.
- [45] BOURGEOIS E A, SUBRAMANIAM S, CHENG T Y, et al. Bee venom processes human skin lipids for presentation by CD1a [J]. *J Exp Med*, 2015, 212(2): 149–163.
- [46] JAPPE U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy [J]. *Acta Derm Venereol*, 2003, 83(4): 241–248.
- [47] OCHSENDORF F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris [J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2010, 8(Suppl 1): S31–S46.
- [48] LIU P F, HSIEH Y D, LIN Y C, et al. *Propionibacterium acnes* in the pathogenesis and immunotherapy of acne vulgaris [J]. *Curr Drug Metab*, 2015, 16(4): 245–254.
- [49] LEE E H, SHIN J H, KIM S S, et al. Suppression of *Propionibacterium acnes*-Induced skin inflammation by *Laurus nobilis* extract and its major constituent eucalyptol [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3510.
- [50] CAO H, YANG G, WANG Y, et al. Complementary therapies for acne vulgaris [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 1(1): CD009436.
- [51] KIM H, PARK S Y, LEE G. Potential therapeutic applications of bee venom on skin disease and its mechanisms: a literature review [J]. *Toxins*, 2019, 11(7): 374.
- [52] AN H J, LEE W R, KIM K H, et al. Inhibitory effects of bee venom on *Propionibacterium acnes*-induced inflammatory skin disease in an animal model [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 34(5): 1341–1348.
- [53] GU H, AN H J, GWON M G, et al. Bee venom and its major component melittin attenuated *Cutibacterium acnes*- and IGF-1-Induced acne *Vulgaris* via inactivation of Akt/mTOR/SREBP signaling pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(6): 3152.
- [54] LEE H J, LEE S H. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis [J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2014, 6(4): 276–287.
- [55] FRIEDMAN E S, LANATRA N, STILLER M J. NSAIDs in dermatologic therapy: review and preview [J]. *J Cutan Med Surg*, 2002, 6(5): 449–459.
- [56] LEE Y J, OH M J, LEE D H, et al. Anti-inflammatory effect of bee venom in phthalic anhydride-induced atopic dermatitis animal model [J]. *Inflammopharmacology*, 2020, 28(1): 253–263.
- [57] GU H, KIM W H, AN H J, et al. Therapeutic effects of bee venom on experimental atopic dermatitis [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(4): 3711–3718.