

· 综 述 ·

# 蜂毒与蜂针疗法的作用机制及其在类风湿关节炎和骨关节炎治疗中的应用

李显, 顾敏琪

(中国中医科学院西苑医院, 北京 100091)

**摘 要** 蜂毒与蜂针疗法是外治法中的一种, 具有良好的抗炎及镇痛作用, 主要通过影响炎症细胞因子释放、调节疼痛信号传导等起效, 临床常用于治疗类风湿关节炎和骨关节炎。虽然有关蜂毒与蜂针疗法的基础研究较多, 对其作用机制的阐述较为详细, 但临床研究较少。开展蜂毒与蜂针治疗骨伤科疾病的临床研究, 为临床提供循证医学证据, 是未来研究的重点。

**关键词** 蜂疗; 蜂毒肽; 蜂毒明肽; 关节炎, 类风湿; 骨关节炎; 综述

蜜蜂蜂毒是工蜂或蜂王的毒腺和副腺分泌出的具有芳香气味的淡黄色透明液体, 贮存在毒囊中, 蜇刺时由蜇针排出, 是一种由多肽、酶、葡萄糖、果糖和水组成的复杂混合物<sup>[1]</sup>。蜂毒中的多肽主要包括蜂毒肽、蜂毒明肽、磷脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2)、安度拉平及肥大细胞脱粒肽等<sup>[2]</sup>。蜂毒是一种天然药物, 其在各民族的传统医学中均有应用<sup>[3]</sup>。《黄帝内经》中就有“蜂螫有毒可疗疾”的记载。蜂毒味辛、苦, 性平, 具有活血化瘀、消肿止痛、通经活络、祛风散寒的功效。蜂针疗法是将蜂蜇疗法与传统针灸相结合的一种特色疗法, 即以活体蜜蜂蜂刺为针具, 沿经络或穴位针刺, 蜂毒液注入后局部皮肤可出现红、肿、热、痛等反应, 因此蜂针疗法兼有针刺、蜂毒和温灸的三重功效; 将稀释后的蜂毒注射入穴位内, 亦称为蜂针疗法<sup>[4]</sup>。蜂针疗法临床应用范围较为广泛, 常用于治疗骨关节炎 (osteoarthritis, OA)、风湿性疾病、慢性疼痛和肿瘤等。本文就蜂毒与蜂针疗法的作用机制及其在类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 和 OA 治疗中的应用作一综述。

## 1 蜂毒与蜂针疗法的作用机制

Chang 等<sup>[5]</sup>最先通过实验研究发现, 皮下注射蜂毒可抑制由角叉菜胶引起的足趾肿胀, 并且能够治疗大鼠佐剂性关节炎 (adjuvant arthritis, AA)。余晓东等<sup>[6]</sup>将蜂毒活性肽肌注入 AA 大鼠, 发现其关节体积及关节指数均有变化, 认为蜂毒活性肽具有一定的抗炎作用。Ozlem 等<sup>[7]</sup>通过切断兔膝关节前交叉韧带建立骨关节炎模型, 分别采用蜂毒与透明质酸关节腔注射治疗, 二者长短期疗效及肝肾损害情况无明显差异, 认为蜂毒抗炎作用明显。Kwon 等<sup>[8]</sup>采用弗氏完

全佐剂 (freund's complete adjuvant, FCA) 建立大鼠 AA 模型, 分别向大鼠足三里穴位及非穴位部位注射稀释蜂毒液, 发现足三里穴位注射的止痛效果优于非穴位注射, 认为蜂毒液穴位注射具有抗炎及镇痛作用。李晶华等<sup>[9]</sup>将 40 只 SD 大鼠随机分为空白对照组、蜂毒组、蜂毒肽组和模型对照组, 除空白对照组外其余均采用 FCA 诱导 RA 模型, 分别采用足三里穴位注射生理盐水、蜂毒、蜂毒肽和生理盐水治疗, 结果发现蜂毒组及蜂毒肽组的关节肿胀程度及缩足逃避反射时间均优于空白对照组和模型对照组, 认为蜂毒肽可能是蜂毒治疗 RA 的主要成分。

细胞因子在 RA 的发病过程中起着重要作用。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 是引起 RA 的主要细胞因子, 与 RA 的多种病理改变有关, 其同时是其它炎症细胞因子的诱导剂, 既可通过肿瘤坏死因子相关死亡结构域蛋白介导的信号途径诱导细胞凋亡, 又可通过活化核因子- $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 信号途径抑制细胞凋亡<sup>[10]</sup>。Feldmann 等<sup>[11]</sup>认为, TNF- $\alpha$  和白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 能刺激胶原酶和前列腺素 E 的产生, 可导致软骨和骨骼损害。邝慧玲<sup>[12]</sup>采用 FCA 建立大鼠 AA 模型, 分别采用蜂针穴位蜇刺和腹腔注射氢化可的松治疗, 结果蜂针组大鼠血清和滑膜浸液内的 TNF- $\alpha$  水平均低于激素组, 认为蜂针对 RA 的治疗作用可能与其抑制 TNF- $\alpha$  过度分泌有关。Lee 等<sup>[13]</sup>通过研究发现, 蜂毒能抑制由 II 型胶原诱导的 RA 动物模型血清 TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子。罗卉等<sup>[14]</sup>通过研究发现, 蜂毒能减少 AA 大鼠滑膜中炎症细胞浸润, 减少血管翳生成, 降低血清中 TNF- $\alpha$  及

白细胞介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 水平,减轻骨质破坏。杨顺益等<sup>[15]</sup>通过研究发现,蜂针具有抑制 AA 大鼠 IL-1 $\beta$  及白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 异常分泌的作用,可以阻止其免疫性炎症发展,认为蜂针对 AA 大鼠细胞因子的影响可能是蜂针治疗 RA 的免疫机制之一。Park 等<sup>[4]</sup>通过研究发现,蜂毒素能够降低 RA 患者滑膜细胞内 NF- $\kappa$ B 的 DNA 结合活性,抑制 PLA2 及前列腺素合成,从而发挥抗炎作用。

Son 等<sup>[16]</sup>通过研究发现,蜂毒能够抑制滑膜 B 细胞淋巴瘤因子-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 表达、增强 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 和胱天蛋白酶-3 表达,从而诱导增殖的滑膜细胞凋亡,抑制关节滑膜炎。Winter 等<sup>[17]</sup>认为,蜂针疗法可以抑制胶原的免疫反应,影响 RA 的发展。有研究表明,基质金属蛋白酶在 OA 关节软骨退变中也起着重要作用<sup>[18]</sup>。基质金属蛋白酶-3 (matrix metalloproteinase-3, MMP-3) 是一种炎症标志物,是骨破坏的重要指标之一,其与滑膜炎、软骨及骨破坏程度密切相关<sup>[19]</sup>。Nah 等<sup>[20]</sup>通过实验研究发现,蜂毒肽可以抑制 OA 软骨细胞中 MMP-3 含量,从而减少炎症细胞因子释放,可以保护关节软骨。

传统针灸镇痛效果是通过激活包括阿片类、肾上腺素及血清素等在内的下行疼痛抑制系统 (descending pain inhibitory system, DPIS) 实现。 $\alpha$ 2 肾上腺素受体 ( $\alpha$ 2 adrenergic receptor,  $\alpha$ 2AR) 从多个层面参与了疼痛调节,包括脊髓上水平、脊髓水平和外周感觉神经末梢等<sup>[21]</sup>。Yaksh<sup>[22]</sup>认为,激活蓝斑核和脊髓背角的  $\alpha$ 2AR 能够影响疼痛阈值。Kim 等<sup>[23]</sup>通过实验研究发现,蜂针的镇痛效果是通过激活 DPIS 的  $\alpha$ 2AR 和血清素实现。Kwon 等<sup>[24]</sup>采用蜂毒注射治疗由醋酸诱导的内脏痛大鼠,发现蜂毒中腕穴注射的止痛效果优于非穴位注射,认为蜂毒治疗内脏痛的作用是通过激活  $\alpha$ 2AR 实现,而非阿片类受体,这与传统针灸镇痛作用机制不同。Roh 等<sup>[25]</sup>采用蜂毒足三里穴位注射治疗坐骨神经慢性缩窄性损伤 (chronic constrictive injury, CCI) 大鼠,注射后的 5~45 min,热痛觉过敏明显减轻,但 CCI 造成的机械性诱发疼痛并没有减轻,推断蜂毒抗热痛觉过敏是通过调节脊髓的  $\alpha$ 2AR 实现,而非阿片类受体,认为蜂毒更适合对阿片类止痛药不敏感的患者。

蜂毒的镇痛作用亦可通过抑制脊髓的 FOS 蛋白表达实现。FOS 蛋白是一种即刻早期基因产物,被认为是神经元遭受伤害性刺激后活动异常的标志,正常情况下其在神经元细胞中呈低表达水平,其水平变化与脊髓损伤、神经损伤及药物刺激等多种因素有关。Roh 等<sup>[26]</sup>认为,OA 引起的疼痛会导致脊髓浅层 FOS 蛋白表达增加。Boyce 等<sup>[27]</sup>采用蜂毒足三里穴位注射治疗 FCA 诱导的 RA 大鼠,发现水溶性蜂毒可以抑制脊髓 FOS 的表达,而脂溶性蜂毒则无此效果,认为水溶性蜂毒抗 RA 作用主要通过抑制脊髓 FOS 表达实现。

## 2 蜂毒与蜂针疗法在 RA 和 OA 治疗中的应用

RA 是一种病因不明、病机复杂的自身免疫性疾病,可发生于任何年龄,30~50 岁为发病高峰,女性多见,男女患病比例为 1:3,临床常表现为以双手和腕关节等小关节受累为主的对称性、持续性多关节炎,病理表现为关节滑膜的慢性炎症、血管翳形成,并出现关节软骨和骨破坏,严重时可导致关节畸形和功能丧失<sup>[28]</sup>。蜂针疗法在 RA 的治疗中应用较为广泛,针刺穴位多以阿是穴为主。金军强<sup>[29]</sup>采用蜂针疗法配合青盐热敷治疗 RA 患者 36 例,选穴以阿是穴为主,结果近期控制 4 例、显效 24 例、有效 7 例、无效 1 例,认为该法能快速缓解疼痛症状,治疗效果满意。邓鸣等<sup>[30]</sup>分别采用甲氨蝶呤、醋酸泼尼松龙及蜂针治疗 RA 患者 60 例,结果发现蜂针治疗效果与激素治疗效果相当,但不良反应较少。刘喜德等<sup>[31]</sup>将 100 例 RA 患者随机分为 2 组,分别采用蜂针和西药治疗,治疗后蜂针组的 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等指标改善情况均优于西药组,认为蜂针疗法具有抗炎等免疫调节作用,可能通过抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等细胞因子达到治疗 RA 的作用。

OA 指由多种因素引起关节软骨纤维化、皲裂、溃疡、脱失而导致的关节疾病,病因尚不明确,发病与年龄、肥胖、炎症、创伤及遗传因素等有关,中老年患者多见,女性多于男性,好发于负重、活动多的关节,如膝、颈椎和腰椎、髋、踝、手等关节,病理特点为关节软骨变性破坏、软骨下骨硬化或囊性变、关节边缘骨质增生、滑膜增生、关节囊挛缩、韧带松弛或挛缩、肌肉萎缩无力等,致残率高达 53%<sup>[32]</sup>。蜂针治疗 OA,取穴多以血海穴、膝眼穴及梁丘穴为主,并配合阿是穴。严超等<sup>[33]</sup>采用蜂针治疗膝 OA 患者 60 例,选取

穴位为伏兔穴、血海穴、内外膝眼穴、梁丘穴及阿是穴,结果治愈 31 例、好转 25 例、未愈 4 例。Kwon 等<sup>[34]</sup>分别采用传统针灸和蜂毒注射治疗膝 OA,选取穴位为血海穴、梁丘穴、足三里穴、阳陵泉穴及太冲穴等,结果蜂毒组疗效优于传统针灸组。王小寅<sup>[35]</sup>分别采用蜂针和西乐葆口服治疗膝 OA,以阿是穴和内外膝眼穴为主,并配合血海穴、足三里穴、伏兔穴、梁丘穴等,结果蜂针组具有较好临床效果。苏杰宾<sup>[36]</sup>分别采用蜂针联合温针及单纯温针治疗膝 OA,以阿是穴及内外膝眼穴为主,配合梁丘穴、血海穴、鹤顶穴、足三里穴等,结果蜂针联合温针治疗膝 OA 效果优于单纯温针疗法。张金禄等<sup>[37]</sup>采用蜂针治疗膝 OA,发现其疗效优于口服美洛昔康片和盐酸氨基葡萄糖胶囊,认为蜂针治疗膝 OA 效果良好,且不良反应少。

### 3 小 结

蜂毒与蜂针疗法临床应用范围广泛,治疗 RA 和 OA 具有效果好、不良反应少等优点,可以避免口服药物引起的副作用,但临床应用时应谨慎操作,通过皮试后由小剂量开始应用,防止出现严重过敏反应。虽然有关蜂毒与蜂针疗法的基础研究较多,对其作用机制的阐述较为详细,但临床研究较少,其临床疗效及安全性尚缺乏循证医学证据<sup>[38]</sup>。因此,开展蜂毒与蜂针治疗骨伤科疾病的临床研究,为临床提供循证医学证据,是未来研究的重点。

### 4 参考文献

- [1] Cherniack EP. Bugs as drugs, Part 1: Insects; the "new" alternative medicine for the 21 st century [J]. Altern Med Rev, 2010, 15(2): 124 - 135.
- [2] Hider RC. Honeybee venom: a rich source of pharmacologically active peptides [J]. Endeavour, 1988, 12(2): 60 - 65.
- [3] O'Connor R, Peck L. Bee Sting; The chemistry of an insect venom [J]. J Chem Educ, 1980, 57(3): 206.
- [4] Park HJ, Lee SH, Son DJ, et al. Antiarthritic effect of bee venom: Inhibition of inflammation mediator generation by suppression of NF - kappaB through interaction with the p50 subunit [J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(11): 3504 - 3515.
- [5] Chang YH, Bliven ML. Anti - arthritic effect of bee venom [J]. Agents Actions, 1979, 9(2): 205 - 211.
- [6] 余晓东, 李博. 蜂毒活性肽对大鼠佐剂性关节炎的作用 [J]. 中国临床康复, 2005, 9(15): 242 - 243.
- [7] Ozlem Nisbet H, Ozak A, Yardimci C, et al. Evaluation of bee venom and hyaluronic acid in the intra - articular treatment of osteoarthritis in an experimental rabbit model [J]. Res Vet Sci, 2012, 93(1): 488 - 493.
- [8] Kwon YB, Lee JD, Lee HJ, et al. Bee venom injection into an acupuncture point reduces arthritis associated edema and nociceptive responses [J]. Pain, 2001, 90(3): 271 - 280.
- [9] 李晶华, 王晓华, 王宗仁, 等. 蜂毒肽大鼠足三里微量注射的抗炎、镇痛作用研究 [J]. 陕西中医学院学报, 2012, 35(4): 74 - 76.
- [10] Zhang WY, Yang XN, Jin DZ, et al. Expression and enzyme activity determination of human cyclooxygenase - 1 and - 2 in a baculovirus - insect cell system [J]. Acta Pharmacol Sin, 2004, 25(8): 1000 - 1006.
- [11] Feldmann M, Maini SR. Role of cytokines in rheumatoid arthritis: an education in pathophysiology and therapeutics [J]. Immunol Rev, 2008, 223: 7 - 19.
- [12] 邝慧玲. 蜂针对佐剂性关节炎大鼠血清及滑膜浸液肿瘤坏死因子的影响 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(12): 1937 - 1939.
- [13] Lee JD, Kim SY, Kim TW, et al. Anti - inflammatory effect of bee venom on type II collagen - induced arthritis [J]. Am J Chin Med, 2004, 32(3): 361 - 367.
- [14] 罗卉, 左晓霞, 李通, 等. 蜂毒对大鼠佐剂性关节炎的影响 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2006, 31(6): 948 - 951.
- [15] 杨顺益, 刘金芝, 冯淑兰, 等. 蜂针对实验性类风湿关节炎动物细胞因子影响的研究 [J]. 中国自然医学杂志, 2002, 4(1): 41 - 43.
- [16] Son DJ, Lee JW, Lee YH, 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.
- [17] Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin - induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs [J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1962(111): 544 - 547.
- [18] Scarpellini M, Lurati A, Vignati G, et al. Biomarkers, type II collagen, glucosamine and chondroitin sulfate in osteoarthritis follow - up: the "Magenta osteoarthritis study" [J]. J Orthop Traumatol, 2008, 9(2): 81 - 87.
- [19] Murphy G, Knäuper V, Atkinson S, et al. Matrix metalloproteinases in arthritic disease [J]. Arthritis Res, 2002, 4 Suppl 3: S39 - 49.
- [20] Nah SS, Ha E, Lee HJ, et al. Inhibitory effects of melittin on the production of lipopolysaccharide - induced matrix metalloproteinase 3 in human osteoarthritic chondrocytes [J].

- Toxicon, 2007, 49(6): 881-885.
- [21] 陈辉, 许岚.  $\alpha 2$  肾上腺素受体与痛觉调制[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 19(8): 490-494.
- [22] Yaksh TL. Spinal Afferent Processing [M]. New York: Springer, 1986: 505-539.
- [23] Kim HW, Kwon YB, Han HJ, et al. Antinociceptive mechanisms associated with diluted bee venom acupuncture (apipuncture) in the rat formalin test: involvement of descending adrenergic and serotonergic pathways[J]. Pharmacol Res, 2005, 51(2): 183-188.
- [24] Kwon YB, Kang MS, Han HJ, et al. Visceral antinociception produced by bee venom stimulation of the Zhongwan acupuncture point in mice: role of  $\alpha(2)$  adrenoceptors[J]. Neurosci Lett, 2001, 308(2): 133-137.
- [25] Roh DH, Kwon YB, Kim HW, et al. Acupoint stimulation with diluted bee venom (apipuncture) alleviates thermal hyperalgesia in a rodent neuropathic pain model: involvement of spinal  $\alpha 2$  - adrenoceptors[J]. J Pain, 2004, 5(6): 297-303.
- [26] Roh DH, Kim HW, Yoon SY, et al. Bee venom injection significantly reduces nociceptive behavior in the mouse formalin test via capsaicin - insensitive afferents [J]. J Pain, 2006, 7(7): 500-512.
- [27] Boyce BF, Yamashita T, Yao Z, et al. Roles for NF -  $\kappa$ B and c - Fos in osteoclasts [J]. J Bone Miner Metab, 2005, 23 suppl: 11-15.
- [28] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4): 265-270.
- [29] 金军强. 蜂针疗法配合热敷治疗类风湿性关节炎[J]. 中国蜂业, 2009, 60(10): 32-33.
- [30] 邓鸣, 张炜宁, 唐新征. 蜂针疗法对类风湿性关节炎患者 HPA 轴影响的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2011, 19(7): 17-18.
- [31] 刘喜德, 张金禄, 郑汉光, 等. 蜂针疗法对类风湿关节炎患者外周血 TNF -  $\alpha$  IL -  $1\beta$  的影响[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(5): 996-997.
- [32] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南 (2007 年版) [J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(10): 793-796.
- [33] 严超, 刘喜德, 张金禄, 等. 蜂针疗法治疗膝骨性关节炎的护理[J]. 中医正骨, 2013, 25(1): 74.
- [34] Kwon YB, Kim JH, Yoon JH. The analgesic efficacy of bee venom acupuncture for knee osteoarthritis: a comparative study with needle acupuncture [J]. Am J Chin Med, 2001, 29(2): 187-199.
- [35] 王小寅. 蜂针疗法治疗双膝骨性关节炎 50 例临床观察[J]. 中国中医药咨讯, 2012, 4(2): 128-129.
- [36] 苏杰宾. 蜂针联合温针疗法治疗膝关节骨性关节炎 50 例[J]. 中医临床研究, 2011, 3(7): 61.
- [37] 张金禄, 叶丽红, 刘喜德, 等. 蜂针疗法治疗膝骨性关节炎 86 例疗效观察[J]. 中国中医药科技, 2011, 18(2): 144-145.
- [38] Kwon YB, Lee HJ, Han HJ, et al. The water - soluble fraction of bee venom produces antinociceptive and anti - inflammatory effects on rheumatoid arthritis in rats [J]. Life Sci, 2002, 71(2): 191-204.

(2015-11-08 收稿 2016-01-27 修回)

## · 简 讯 ·

## 《中医正骨》广告业务范围

■ 医疗、科研、教学单位及药械生产营销企业介绍

■ 用于骨伤科医疗、科研、教学的器械设备介绍

■ 用于骨伤科医疗、科研、教学的中西药物及中间体介绍

■ 各种形式的骨伤科讯息, 如书刊征订、招生启事、会议通知等

## 《中医正骨》2016 年度广告收费标准

刊登位置	印刷规格	版面	每期收费标准(元)	半年收费标准(元)	全年收费标准(元)
封二	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	9 000	54 000	75 600
封三	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	8 000	48 000	67 200
封底	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	10 000	60 000	84 000
前插页	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	7 000	42 000	58 800
后插页	大 16 开彩色铜版纸印刷	全版	6 000	36 000	50 400
内文图文	大 16 开黑白铜版纸印刷	全版	3 000	18 000	25 200
	大 16 开黑白铜版纸印刷	1/2 版	1 800	10 800	15 120
内文文字	大 16 开黑白铜版纸印刷	全版	3 000	18 000	25 200
	大 16 开黑白铜版纸印刷	1/2 版	1 800	10 800	15 120