

# 蜂蛰伤发病机制的研究进展

李莉,夏羽茜,李馨欣,叶雨,谢俊,张朝辉

(三峡大学第一临床医学院&amp;宜昌市中心人民医院急诊内科,湖北 宜昌 443003)

**【摘要】** 蜂蛰伤临床表现复杂,除引起局部的皮肤过敏反应外,还可出现凝血障碍、贫血、出血、横纹肌溶解、急性肾衰竭、心肌缺血或心肌梗死、脑炎、缺血性卒中等多系统功能异常,严重者甚至可致多器官功能不全综合征或死亡等严重临床后果。

**【关键词】** 蜂毒;进展;多器官功能不全

**【中图分类号】** R646 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)20-2940-03

**Advances in the pathogenesis of bee sting.** LI Li, XIA Yu-xi, LI Xin-xin, YE Yu, XIE Jun, ZHANG Zhao-hui. Department of Emergency Internal Medicine, Yichang Central People's Hospital/the First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University, Yichang 443003, Hubei, CHINA

**【Abstract】** The clinical manifestations of bee sting is complicated, in addition to local skin allergic reactions, including coagulation disorders, anemia, hemorrhage, rhabdomyolysis, acute renal failure, myocardial ischemia or myocardial infarction, encephalitis and ischemic stroke. Patients with serious condition may develop fatal clinical outcomes, such as multiple organ dysfunction syndrome (MODS) or death.

**【Key words】** Wasp venom; Advances; Multiple organ dysfunction syndrome (MODS)

据报道,全世界约有5%的人曾被蜜蜂或黄蜂蛰伤<sup>[1]</sup>,相对于发展中国家(尤其是马来西亚、印度、越南、泰国、尼泊尔等国家),发展国家蜂蛰伤的病例较少<sup>[2]</sup>;我国本就是农业大国,随着退耕还林后,植被的日益生长为蜂提供良好的环境,蜂蛰伤发生率随之升高,已经演变为公共卫生问题。蜂蛰伤多发生于山区,其临床表现复杂,除引起局部的皮肤过敏反应外,部分患者可伴发呕吐、腹泻、呼吸困难、低血压、全身水肿,严重者甚至可出现急性肾功能衰竭、急性心肌梗死等严重并发症,甚至危及生命。为提高临床医生对蜂蛰伤的认知水平,现针对国内外蜂蛰伤临床表现的相关发病机制及研究进展进行阐述。

## 1 蜂毒的分类

蜂分为胡蜂科(黄蜂与大黄蜂)和蜜蜂科(熊蜂与蜜蜂)。蜂毒成分复杂多样,胡蜂科的蜂毒呈碱性,蜜蜂科的蜂毒呈酸性,这两种蜂毒都含有一些具有生物活性的物质,包括激肽类(肥大细胞脱颗粒肽)、蜂毒肽类、多肽类、生物胺类(儿茶酚胺、乙酰胆碱、组胺)和酶类(胆碱酯酶、透明质酸酶、磷脂酶、蛋白酶)<sup>[3]</sup>。

## 2 蜂蛰伤的发病机制

蜂蛰伤后引起临床反应的作用机制主要有两种,一种是过敏反应,另一种是蜂毒直接介导的细胞损伤,在大量毒素的作用下,可引起横纹肌溶解症、血管内溶血、心血管异常、肝损伤、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)和不同程度的神经损伤<sup>[4]</sup>。

2.1 过敏反应 蜂毒引起的过敏反应分为I型过敏反应和III型过敏反应, I型过敏反应表现为IgE介导的超敏反应,引起组胺释放、达到扩张血管作用从而致血管渗透性增加,甚至引发过敏性休克; III型过敏反应表现为IgG或IgM介导的免疫复合物沉积,表现为肾小球肾炎或血清病<sup>[5]</sup>。Nag等<sup>[6]</sup>报道,一名3岁幼儿被群蜂蛰伤后,最初只有皮肤过敏反应,在9d后出现少尿、深色尿、踝部水肿、高血压以及AKI,该患者迟发的AKI以及其他一些实验室异常结果提示患者的肾功能不全是由于III型过敏反应所致。冯丽梅等<sup>[7]</sup>报道一名20岁年轻女性,面颊部被黄蜂蛰伤,10min后入院并出现头晕、心悸、呼吸急促等症状,出现意识淡漠、血压降低、上肢轻度水肿,根据上诉症状考虑为蜂蛰伤后的过敏性休克。

### 2.2 蜂毒致各系统细胞损伤的发病机制

2.2.1 血液系统 蜂毒导致溶血非常明显,在极低浓度(1/10 000)下,即可发生溶血<sup>[8]</sup>。蜂毒中的蜂毒肽,可以改变毛细血管通透性导致局部疼痛、红细胞溶解和血压降低<sup>[9]</sup>。且蜂毒肽与蜂毒中磷脂酶可发生协同作用,引发红细胞膜脂质双分子层形成小孔,导致红细胞的通透性改变<sup>[10]</sup>;同时肥大细胞脱颗粒肽可引起肥大细胞释放组胺、肝素、5-羟色胺,使血管通透性增加,红细胞壁通透性增加,胞内胶体渗出,致红细胞处于低渗状态而破裂,引起胶体渗出性溶血<sup>[10]</sup>。Soumana等<sup>[11]</sup>报道,一名九岁的孩子被群蜂攻击后,导

基金项目:国家自然科学基金(编号:81400246);湖北省宜昌市科技局项目(编号:A15301-06)

通讯作者:张朝辉。E-mail:ZERO\_OREO@163.com

致凝血障碍、贫血、出血、昏迷和少尿,最终在14 d内死亡。Odinaka等<sup>[12]</sup>报道,一名八岁尼日利亚的男孩被群蜂蛰伤后,出现严重的血尿及镰状细胞贫血,最终在36 h内死亡。

**2.2.2 泌尿系统** 在蜂蛰伤引起的各系统损伤中,泌尿系统损伤排首位。主要损害机制如下:(1)蜂毒对肾脏的直接毒性作用<sup>[13]</sup>;(2)蜂毒破坏红细胞导致血红蛋白尿引发急性肾小管损伤;(3)导致横纹肌溶解产生肌红蛋白尿引发急性肾小管损伤<sup>[14-15]</sup>。横纹肌溶解相关AKI常见的临床表现包括水电解质及酸碱代谢紊乱、无尿、少尿,如未得到紧急处理可发生弥散性血管内凝血、多器官功能不全综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS),导致不可逆的后果<sup>[16]</sup>。Das等<sup>[17]</sup>报道一名在农场工作的女性被蜜蜂蛰伤后,出现横纹肌溶解,并最终导致MODS。叶文正等<sup>[18]</sup>报道一名54岁男性患者,胡蜂蛰伤9 h后入院,总计蛰伤约43处。患者病情危重,出现横纹肌溶解及多脏器功能障碍综合征。后来也陆续发现蜂蛰伤引起肾脏损伤的其他机制,如Kumar等<sup>[19]</sup>报道一名40岁女性被一只黄蜂蛰伤后出现AKI,但通过做肾脏活检最终确定该患者AKI是由急性肾皮质坏死所致。Chao等<sup>[20]</sup>对1例蜂蛰伤中毒后患者行肾活检显示为急性间质性肾炎。George等<sup>[21]</sup>对蜂蛰伤中毒死亡患者进行肾活检表现为血栓性微血管病与肾片状皮质坏死。

**2.2.3 心血管系统** Kounis等<sup>[22]</sup>最初在1991年将Kounis综合征描述为过敏性心绞痛综合征,其主要临床表现是患者对一些生物活性物质过敏并伴随出现心绞痛的症状及心电图出现心肌缺血表现和血清酶学的改变。根据病理生理机制,Kounis综合征分3型<sup>[23]</sup>:1型是患者既往无冠心病的危险因素,行冠脉造影示冠状动脉正常或接近正常;2型是患者血管存在动脉粥样硬化斑块;3型是患者被发现有支架内形成血栓,致管腔内再狭窄。同时有研究表明过敏原,尤其是磷脂酶A<sub>2</sub>,可以在过敏反应时引起的内源性物质从肥大细胞释放,从而导致血管收缩,同时还可以引起血小板聚集;而且过敏反应引起的低血压可导致心肌梗死,而过敏反应更容易导致右冠状动脉痉挛<sup>[23]</sup>。另外Yang等<sup>[24]</sup>发现蜂毒素抑制了心肌线粒体及突触的Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶活性,导致缺氧、心律失常及心肌缺血。蜂毒还可以通过诱导炎性介质产生而促使外周血管扩张,引起低血压<sup>[25]</sup>。Gupta等<sup>[26]</sup>报道,一名患者在被群蜂蛰伤的3周后,出现了传导阻滞,并因此发展为晕厥和心脏骤停,该患者后来接受了永久起搏器植入治疗,后来冠脉造影结果正常,并排除其他疾病后,最终考虑由于蜂毒致冠状动脉痉挛,累及右冠状动脉,引起心脏骤停。Puvanalingam等<sup>[27]</sup>报道,一名60岁男性在被群蜂蛰伤后,发生了心肌梗死。Ralapanawa等<sup>[28]</sup>报

道,一名60岁患有糖尿病女性的右手被群蜂蛰伤,在30 min内出现低血压且12导联心电图出现广泛T波倒置,上述改变持续了5 h后才恢复正常。Puttegowda等<sup>[29]</sup>报道,一名32岁男性在被蜜蜂蛰伤3 h内发生了急性下壁心肌梗死,并且接受了溶栓治疗,后来行冠脉造影检查提示冠状动脉正常。Reza Karimlu等<sup>[23]</sup>报道,一名57岁男性在被蜜蜂蛰伤后发生了急性广泛前壁心肌梗死,而该患者没有任何已知的冠心病的危险因素。上述几个病例笔者均考虑为蜂蛰伤引起的Kounis综合征。

**2.2.4 神经系统** 蜂毒中存在的组胺、白三烯和促凝血素等成分的作用,可导致血栓形成<sup>[30]</sup>。蜂毒中的非髓鞘蛋白或肽可以诱发脑炎,另外磷脂酶A可以促使神经系统磷脂膜释放出磷脂碱基蛋白及其他抗原,诱发免疫反应,导致脑组织损伤<sup>[31]</sup>。蜂蛰伤引起神经系统损害患者往往预后差,神经系统损害是影响患者预后的主要指标之一,严重程度与患者的年龄、蜂蛰部位、机体状况、炎性反应程度、就诊时间及抢救方式有关<sup>[30]</sup>。Wani等<sup>[32]</sup>报道,一名40岁男性由于遭到群蜂蛰伤,出现中风且进行性加重。Guzel等<sup>[33]</sup>报道,一名59岁男性被群蜂蛰伤后出现持续缺血性卒中伴MODS。

**2.2.5 其他** 蜂毒含有组胺、多巴胺、去甲肾上腺素、蛋氨酸、透明质酸酶、磷脂酶A<sub>2</sub>和B,具有血栓形成作用<sup>[34]</sup>。Ratnayake等<sup>[34]</sup>报道一名患有高血压和高脂血症的65岁男性农民在他茶园工作中被群蜂蛰伤后出现急性下肢缺血,通过抗凝和手术栓塞清除术,患肢完全恢复。Budagoda等<sup>[35]</sup>报道,一名57岁健康男性在路上被蜂蛰伤后引起剧烈的腹痛,后行X线检查示肠坏死。蜂蛰伤的眼部并发症是由于机械、免疫及毒性毒液效应或三种机制共同作用所致<sup>[36]</sup>。蜂毒肽与脂质反应导致膜破裂和细胞结构损失,导致红细胞溶血等毒性作用和晶状体蛋白变性,形成白内障<sup>[37-38]</sup>;蜂毒明肽是一种神经毒素,通过钾离子通道阻断阻断神经传递,在蜂蛰伤后蜂毒明肽可导致视神经炎、视乳头水肿和视神经萎缩<sup>[39]</sup>。刘永玲等<sup>[40]</sup>报道,两位患者眼部遭蜂蛰伤后,眼部症状发展迅速,仅仅保住了眼球,后期的视力恢复欠佳。Rishi等<sup>[41]</sup>报道一名19岁少年眼部被蜂蛰伤,最终导致前葡萄膜炎、玻璃体炎和睫状体脉络膜脱离。

### 3 小结

蜂毒成分多样,可引起过敏反应,还可以直接介导细胞损伤,同时部分成分之间可发生协同作用,从而导致靶器官损伤的发生,严重者可致残、致死。我们应对蜂蛰伤患者病情进行早期评估、准确判断、积极保护各脏器功能,并根据患者病情适当延长观察时间窗,真正达到提高治愈率、改善患者预后的目的。

## 参考文献

- [1] 张季林, 殷玉婷. 蜂毒免疫疗法治疗蜂蛰伤的研究态势[J]. 中医药学刊, 2003, 21(5): 673-674.
- [2] Xie C, Xu S, Ding F, et al. Clinical features of severe wasp sting patients with dominantly toxic reaction: analysis of 1 091 cases [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83164.
- [3] Mejía-Vélez G. Acute renal failure due to multiple stings by africanized bees. Report on 43 cases [J]. Nefrologia, 2010, 30(5): 531-538.
- [4] Pramanik S, Banerjee S. Wasp stings with multisystem dysfunction [J]. Indian Pediatr, 2007, 44(10): 788-790.
- [5] Dechyapirom W, Cevik C, Nugent K. Con-current acute coronary syndrome and ischemic stroke following multiple bee stings [J]. Int J Cardiol, 2011, 151: e47-e52.
- [6] Nag SS, Ghosh N, Singh AK, et al. Nephritic syndrome following multiple bee stings: a late hypersensitivity reaction [J]. Paediatr Int Child Health, 2014, 35(2): 157-159.
- [7] 冯丽梅, 黄建华. 黄蜂蛰伤致过敏性休克1例[J]. 临床合理用药, 2015, 8(26): 64.
- [8] Haberman E. Bee and wasp venoms [J]. Science, 1972, 177: 314-322.
- [9] Odinaka KK, Achigbu K, Ike I, et al. Bee sting envenomation resulting in gross haematuria in an eight-year-old Nigerian male with sickle cell anaemia: A case report [J]. Niger Med J, 2015, 56(1): 69-70.
- [10] Rudenko SV, Nipot EE. Protection by chlorpromazine, albumin and bivalent cations against haemolysis induced by melittin, [Ala-14]melittin and whole bee venom [J]. Biochem J, 1996, 317(Pt 3): 747-754.
- [11] Soumana A, Kamaye M, Mamane M, et al. Mortal poisoning by bee stings in a child: Study of a case observed in the regional hospital of Maradi (Niger) [J]. Bull Soc Pathol Exot, 2016, 109(5): 325-328.
- [12] Odinaka KK, Achigbu K, Ike I, et al. Bee sting envenomation resulting in gross haematuria in an eight-year-old Nigerian male with sickle cell anaemia: A case report [J]. Niger Med J, 2015, 56(1): 69-70.
- [13] Xuan BH, Mai HL, Thi TX, et al. Swarming hornet attacks: shock and acute kidney injury—a large case series from Vietnam [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(4): 1146-1150.
- [14] Sharmila RR, Chetan G, Narayanan P, et al. Multiple organ dysfunction syndrome following single wasp sting [J]. Indian J Pediatr, 2007, 74(12): 1111-1112.
- [15] Paudel B, Paudel K. A study of wasp bites in a tertiary hospital of western Nepal [J]. Nepal Med Coll J, 2009, 11(1): 52-56.
- [16] 李世军, 许书添, 高二志, 等. 横纹肌溶解症相关急性肾损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(1): 14-19.
- [17] Das SK, Zeng LC, Li B, et al. Magnetic resonance imaging correlates of bee sting induced multiple organ dysfunction syndrome: a case report [J]. World J Radiol, 2014, 6(9): 737-740.
- [18] 叶文正, 方木平, 吴一文, 等. 胡蜂蛰伤致横纹肌溶解及多器官功能障碍综合征一例[J]. 实用皮肤病学杂志, 2018, 11(1): 49-50.
- [19] Kumar V, Nada R, Kumar S, et al. Acute kidney injury due to acute cortical necrosis following a single wasp sting [J]. Renal Fail, 2013, 35(1): 170-172.
- [20] Chao YW, Yang AH, Ng YY, et al. Acute interstitial nephritis and pigmented tubulopathy in a patient after wasp stings [J]. Am J Kidney Dis, 2004, 43(2): e15-e19.
- [21] George P, Pawar B, Calton N, et al. Wasp sting: an unusual fatal outcome [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2008, 19(6): 969-972.
- [22] Kounis NG, Zavras GM. Histamine—induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina [J]. Br J Clin Pract, 1991, 45(2): 121-128.
- [23] Reza Karimlu M, Alavi-Moghaddam A, Rafizadeh O, et al. Acute extensive anterior ST elevation myocardial infarction following bee sting: a rare report of Kounis syndrome in LAD territory [J]. Cardiovasc Diagn Ther, 2016, 6(5): 466-468.
- [24] Yang S, Zhang XM, Jiang MH. Inhibitory effect of melittinon Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase from guinea pig myocardial mitochondria [J]. Acta Pharmacol Sin, 2001, 22(3): 279-282.
- [25] 张萍, 宋小炜, 杨丽南, 等. 不同蜂种蜂蛰伤致病及蜂毒毒理特点的研究进展[J]. 西南国防医药, 2016, 26(4): 447-449.
- [26] Gupta PN, Kumar BK, Velappan P, et al. Possible complication of bee stings and a review of the cardiac effects of bee stings [J]. BMJ Case Rep, 2016, 2016. pii: bcr2015213974.
- [27] Puvanalagam A, Karpagam P, Sundar C, et al. Myocardial injury infarction following bee sting [J]. J Assoc Physicians India, 2014, 62(8): 738-740.
- [28] Ralapanawa DM, Kularatne SA. A case of Kounis syndrome after a hornet sting and literature review [J]. BMC Res Notes, 2014, 7: 867.
- [29] Puttegowda B, Chikkabasavaiah N, Basavappa R, et al. Acute myocardial infarction following honeybee sting [J]. BMJ Case Rep, 2014, 2014. pii: bcr2014203832.
- [30] Banovcin P, Havlicekova Z, Jesenak M, et al. Severe quadriplegia caused by wasp sting [J]. Turk J Pediatr, 2009, 51(5): 485-488.
- [31] Likittanasombut P, Witoonpanich R, Viranuvatti K. Encephalomyelopathy associated with wasp sting [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2003, 74(1): 134-135.
- [32] Wani M, Saleem S, Verma S, et al. Multiple cerebral infarctions with severe multi-organ dysfunction following multiple wasp stings [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2014, 17(1): 125-127.
- [33] Guzel M, Akar H, Erenler AK, et al. Acute ischemic stroke and severe multiorgan dysfunction due to multiple bee stings [J]. Turk J Emerg Med, 2016, 16(3): 126-128.
- [34] Ratnayake GM, Weerathunga PN, Dilrukshi MSA, et al. Giant honey bee (*Apis dorsata*) sting and acute limb ischemia: a case report and review of the literature [J]. BMC Res Notes, 2018, 11(1): 327.
- [35] Budagoda BDSS, Kodikara KAS, et al. Giant Asian honeybee or Bambara stings causing myocardial infarction, bowel gangrene and fatal anaphylaxis in Sri Lanka: a case series [J]. Asia Pac J Trop Health, 2010, 3(7): 586-588.
- [36] Ang WJ, Md Kadir SZ, Fadzillah AJ. A case series of bee sting keratopathy with different outcomes in Malaysia [J]. Cureus, 2017, 9(2): 1035.
- [37] Chen CJ, Richardson CD. Bee sting-induced ocular changes [J]. Ann Ophthalmol, 1986, 18(10): 285-286.
- [38] Ghosh SK, Chattopadhyay D, Sen AC, et al. Mellitin induced conformational changes in human lens protein [J]. Curr Eye Res, 1991, 10(11): 1065-1068.
- [39] Smith DG, Roberge RJ. Corneal bee sting with retained stinger [J]. J Emerg Med, 2001, 20(2): 125-128.
- [40] 刘永玲, 耿超, 廖荣丰. 蜂蛰伤眼部2例[J]. 临床眼科杂志, 2018, 26(2): 181.
- [41] Rishi E, Rishi P. Intraocular inflammation in a case of bee sting injury [J]. GMS Ophthalmology Cases, 2018, 8: Doc02.

(收稿日期:2018-05-07)