

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.05.008
文章编号: 1005-8982 (2026) 05-0049-07

综述

蜂毒磷脂酶A₂的药理作用及其临床应用的 研究进展*

王画, 梁哲龙, 李东星

(延边大学附属医院 麻醉科, 吉林 延吉 133002)

摘要: 蜂毒是重要的生物医药资源,其核心组分之一分泌型第三组磷脂酶A₂ (以下简称蜂毒ⅢsPLA₂)展现出复杂的生物学功能。蜂毒ⅢsPLA₂既是引发I型超敏反应的主要过敏原,又是一种具备广谱药理活性的多效分子。近年来研究揭示,蜂毒ⅢsPLA₂通过酶活性依赖和非酶活性依赖(配体)两种模式,在机体内发挥关键作用,其核心机制在于通过诱导调节性T细胞分化,发挥强大的免疫调节与抗炎效应,在自身免疫性疾病、神经退行性疾病和器官损伤模型中显示出治疗潜力;此外,其还具备抗神经元损伤、抗肿瘤及抗感染等药理活性。该文系统综述了蜂毒ⅢsPLA₂的分子特性、以免疫调节为核心的药理作用及其临床应用研究的最新进展,旨在为该分子的后续转化研究提供理论参考。

关键词: 蜂毒; 磷脂酶A₂; 药理活性; 免疫调节; 临床应用

中图分类号: R96

文献标识码: A

Research progress on pharmacological action and clinical applications of bee venom phospholipase A₂*

Wang Hua, Liang Zhe-long, Li Dong-xing

(Department of Anesthesia, Affiliated Hospital of Yanbian University, Yanji, Jilin 133002, China)

Abstract: Bee venom is a significant bio-medical resource, and its core component, secretory Group III phospholipase A₂ (sPLA₂-III), exhibits complex biological functions. It acts as both a primary allergen triggering Type I hypersensitivity reactions and a pleiotropic molecule with broad-spectrum pharmacological activities. Recent studies have revealed that bee venom sPLA₂ exerts its effects in vivo through two distinct modes: enzyme activity-dependent and -independent (ligand) pathways. Its core mechanism lies in its potent immunomodulatory and anti-inflammatory effects, achieved by inducing the differentiation of regulatory T cells (Tregs). This has shown therapeutic potential in models of autoimmune diseases, neurodegenerative disorders, and organ damage. Furthermore, it possesses various other pharmacological activities, including anti-neuronal injury, anti-tumor, and anti-infective properties. This review systematically summarizes the molecular characteristics of bee venom sPLA₂, its immunomodulation-centered pharmacological actions, and the latest progress in its clinical application research, aiming to provide a theoretical reference for the future translational studies of this molecule.

Keywords: bee venom; phospholipase A₂; pharmacological activity; immunoregulation; clinical application

蜂毒是由多种生物活性物质组成的复杂混合物,是现代医药研究的重要天然产物^[1]。其中,分泌

型第三组磷脂酶A₂(secreted phospholipase A₂ group III, sPLA₂-III,以下简称蜂毒ⅢsPLA₂)是其核心功能组分

收稿日期: 2025-09-06

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82260230); 吉林省自然科学基金(No: YDZJ202201ZYTS218)

[通信作者] 李东星, E-mail: leedx2016@163.com

之一,占干蜂毒重量的 10%~12%^[2-3]。蜂毒 III sPLA₂ 的角色具有双重性:既是引发人体 I 型超敏反应的主要过敏原,又是一种具有广泛药理活性的磷脂水解酶^[2,4-6]。近年来,蜂毒 III sPLA₂ 在免疫调节、神经保护、抗炎等方面的治疗潜力受到高度关注,超越了其传统毒性认知^[7]。本文旨在系统综述蜂毒 III sPLA₂ 的药理作用机制及其临床应用研究的最新进展,为相关转化研究提供参考。

蜂毒 III sPLA₂ 的活性位点结构^[1]:X 射线晶体结构显示,组氨酸-34(Histidine-34, His-34)、天冬氨酸-64 (aspartic acid-64, Asp-64) 和酪氨酸-87 (Tyrosine-87, Tyr-87) 形成氢键网络,与催化水分子相连。该网络

将水分子精确定位,用于亲核攻击磷脂底物的 sn-2 羰基碳。必需的钙离子(Ca²⁺)通过与活性位点残基配位,稳定反应中间体的氧负离子并调控底物结合。见图 1。

蜂毒 III sPLA₂ 的 3D 结构^[8]:蜂毒 III sPLA₂ 呈现出短 α 螺旋、位于 N 端区域(残基 7-14)且靠近活性中心的钙离子结合环(Ca²⁺-binding loop),以及高 β -折叠含量。该钙离子结合环保留了保守的 Ca²⁺ 结合基序(8XCGXG12),并且其第 8 位上的色氨酸残基(W)取代了 I 类和 II 类酶中保守的酪氨酸残基(Y)。见图 1。

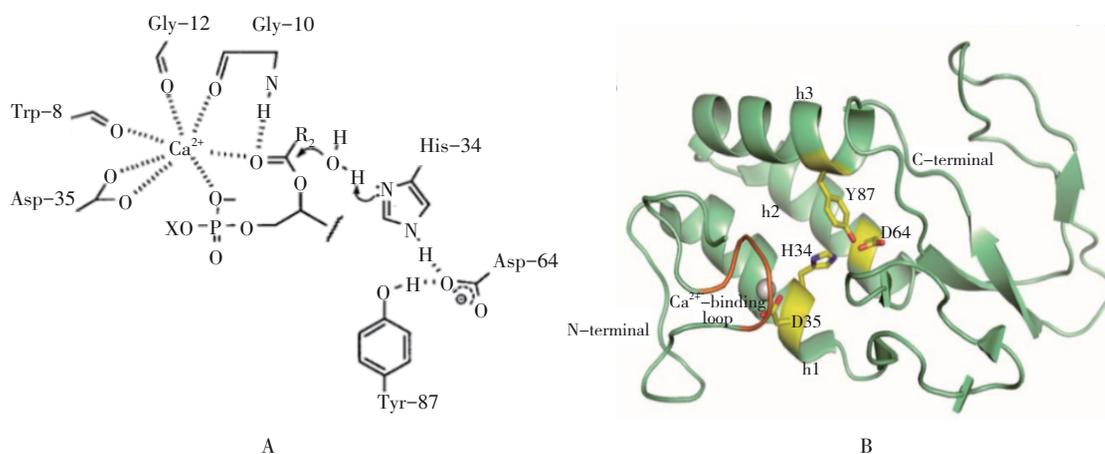


图 1 蜂毒 III sPLA₂ 的活性位点结构(A)与 3D 结构(B)

1 蜂毒 III sPLA₂ 的酶活性

蜂毒 III sPLA₂ 主要通过 2 种模式发挥生物学效应。首先,作为磷脂水解酶的催化活性。蜂毒 III sPLA₂ 能特异性水解磷脂分子 sn-2 位上的酯键,产生溶血磷脂和游离脂肪酸^[8-14]。这 2 种产物是重要的信号分子前体,如花生四烯酸可代谢为前列腺素和白三烯,深度参与炎症、疼痛感知、免疫应答等过程^[15]。其独特的空间结构,包括 5 个二硫键和钙离子结合环,保证了酶的稳定性和催化活性。其次,作为信号分子的配体活性。独立于酶活性,蜂毒 III sPLA₂ 还可作为配体,直接与细胞表面的特定受体结合以激活信号通路。已发现的受体包括 M、N 型受体以及巨噬细胞上的甘露糖受体 CD206 (cluster of differentiation 206, CD206),后者在其免疫调节功能中扮演关键角色^[16]。

2 蜂毒 III sPLA₂ 的配体活性

蜂毒 III sPLA₂ 最核心的药理作用是其强大的免疫调节及抗炎能力,这主要通过诱导 Treg 实现。其核心机制在于蜂毒 III sPLA₂ 可通过与树突状细胞等抗原呈递细胞表面的 CD206 受体结合,刺激前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 分泌,进而高效诱导具有免疫抑制功能的 Foxp³⁺ Treg 分化,并促进抗炎细胞因子白细胞介素-10 (Interleukin, IL-10) 的产生,从而抑制过度炎症反应,维持免疫平衡^[17-20]。

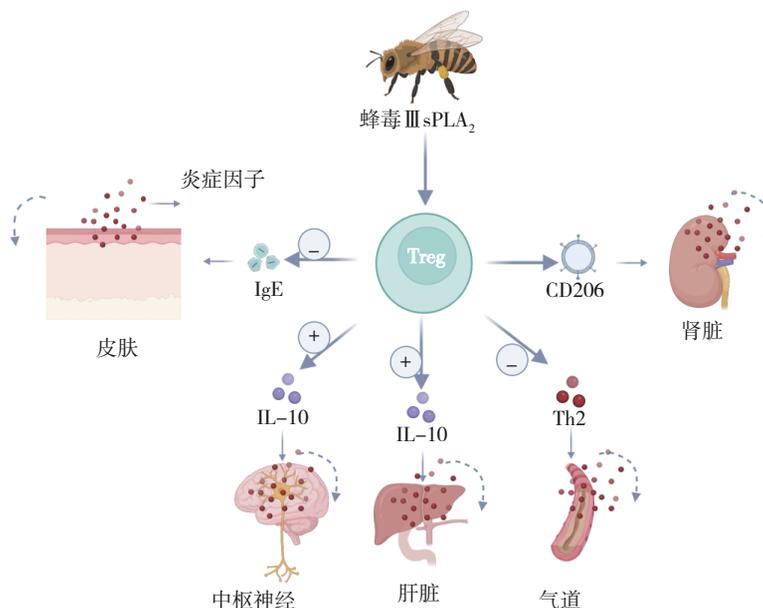
这一核心机制在多种疾病模型中得到验证。过敏性疾病与免疫治疗:作为过敏原,蜂毒 III sPLA₂ 可诱导 Th2 型免疫反应并产生特异性免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE),但在过敏原特异性免疫疗法 (allergen-specific immunotherapy, AIT) 中,低剂量的应用反而能诱导调节性 B 细胞和 Treg,建立免疫耐受。在特应性皮炎模型中,通过 CD206 受体抑制

IgE和炎症因子水平,缓解皮肤炎症^[21]。在哮喘模型中,通过激活Treg有效减轻过敏性气道炎症。

神经系统炎症:在阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)模型中,蜂毒ⅢsPLA₂与β淀粉样蛋白(Amyloid-beta, Aβ)疫苗联用,可通过调节Treg分化抑制中枢神经系统炎症,改善认知功能并减少Aβ沉积。在帕金森病模型中,其通过诱导Treg抑制神

经炎症,从而保护多巴胺能神经元^[22]。

器官损伤:在顺铂诱导的急性肾损伤和对乙酰氨基酚诱导的肝毒性模型中,蜂毒ⅢsPLA₂均通过Treg/IL-10轴发挥保护作用,在DDC诱导的胆汁淤积性肝损伤模型中,蜂毒ⅢsPLA₂显著改善了肝功能生化指标,并有效抑制了肝脏炎症、纤维化和肝细胞凋亡^[19,23]。见图2。



蜂毒ⅢsPLA₂通过调节Treg活性及分泌细胞因子来影响各种疾病。蜂毒ⅢsPLA₂使Treg降低IgE含量以减轻皮肤炎症;通过CD206降低肾病造成的炎症症状;通过增加抗炎细胞因子IL-10减轻中枢神经系统和肝脏炎症反应;通过减少Th2细胞的数量减轻气道炎症。

图2 蜂毒ⅢsPLA₂的配体活性

3 蜂毒ⅢsPLA₂的药理作用

3.1 抗神经元损伤作用

除抑制神经炎症外,蜂毒ⅢsPLA₂还具有直接的神经保护作用。能抑制由朊病毒蛋白诱导的神经细胞凋亡,减轻神经退行性损伤。同时,能有效清除活性氧(reactive oxygen species, ROS),发挥抗氧化应激功效,在面神经损伤模型中促进神经再生^[24]。

3.2 抗肿瘤作用

蜂毒ⅢsPLA₂呈现出多途径的抗肿瘤活性。一方面,可与其他分子共同协作,直接对肿瘤细胞膜的完整性造成破坏,诱导癌细胞凋亡。另一方面,可诱发ROS爆发、上调细胞内Fe²⁺水平、破坏谷胱甘肽-谷胱甘肽过氧化物酶4抗氧化系统并增加脂质过氧化物积累,最终诱导细胞死亡,通过铁死亡途径对A549细胞具有抗肿瘤作用^[25-26]。

3.3 抗感染作用

抗感染作用主要源于其酶活性,通过水解构成病原体膜的磷脂,蜂毒ⅢsPLA₂能破坏膜结构完整性,导致内容物泄漏和死亡。其对多种革兰阳性菌及阴性菌均有杀伤作用,并能抑制疟原虫的生长,此外,还可以借助破坏病毒包膜或者阻断病毒与宿主细胞的结合,以此抑制多种包膜病毒的复制,如人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)、丙型肝炎病毒及登革热病毒等^[27]。

3.4 抗菌作用

研究表明,蜂毒ⅢsPLA₂具有显著的抗菌和抗寄生虫作用^[1,28],可杀灭或抑制革兰阴性菌(如阴沟杆菌 *Enterobacter cloacae*、弗氏柠檬酸杆菌 *Citrobacter freundii*、大肠杆菌 *Escherichia coli*、绿脓杆菌 *Pseudomonas aeruginosa*、产气克雷伯氏菌 *Klebsiella aerogenes*),以及革兰阳性菌(如金黄色葡

萄球菌 *Staphylococcus aureus*) ;引起昏睡病的布氏锥虫 *Trypanosoma brucei*^[1, 29-31]。蜂毒 III sPLA₂ 能够特异性地靶向细菌细胞膜,催化水解细胞膜的磷脂,从而释放出游离脂肪酸和溶血磷脂。这个过程降低了细胞膜的稳定性,增加了其通透性,最终导致细菌内容物泄漏和细胞死亡^[32]。此外,蜂毒 III sPLA₂ 对伯氏疟原虫 *Plasmodium berghei* 和恶性疟原虫 *Plasmodium falciparum* 具有抗疟活性,主要通过阻断伯氏疟原虫在斯氏按蚊体内形成卵囊和改变血清脂蛋白来诱导红细胞内期疟原虫的阶段特异性生长停滞^[33]。

3.5 抗病毒作用

鉴于病毒包膜及病原微生物膜中普遍存在磷脂成分,而蜂毒来源的磷脂酶 A₂ 具备水解磷脂的核心能力,大量实验围绕蜂毒在病毒性感染疾病中的应用价值展开探索,其中蜂毒 III sPLA₂ 的抗病毒作用机制与效果已得到重点关注。从作用机制来看,蜂毒 III sPLA₂ 可通过阻断病毒附着于细胞表面受体

对病毒的复制起抑制作用,显著抑制水疱性口炎病毒、柯萨奇病毒、肠道病毒-71、单纯疱疹病毒和腺病毒^[30, 34]。在针对 HIV 的研究中,合成的 12 种蜂毒 III sPLA₂ 衍生的肽中仅由第 21 ~ 35 位氨基酸构成的肽段展现出抑制 HIV-1 复制的能力。进一步机制研究表明,该肽段可与 HIV 入侵宿主细胞的关键辅助受体 CXCR4 结合,竞争性阻断 CXCR4 与天然配体的相互作用,最终阻止 HIV 进入宿主细胞,从而发挥抗病毒效应^[34]。此外,在对黄病毒科病毒的作用中,蜂毒 III sPLA₂ 展现出良好的安全性与一定的抗病毒活性:在较低浓度时,其对黄病毒科(丙型肝炎、登革热、流行性乙型脑炎病毒)具有中等强度的杀伤作用,且不会具有细胞毒性或产生溶血后果^[35](见表 1)。值得注意的是,蜂毒 III sPLA₂ 的抗病毒作用存在明确范围限制,由于磷脂酶 A₂ 的作用机制是针对包膜中的甘油磷脂,MUNTEAN 等^[36]指出其仅影响包膜病毒,这一限制为其在抗病毒领域的应用场景与适用范围提供了关键参考。

表 1 蜂毒及 III sPLA₂ 对不同病毒的抑制效果

蜂毒种类	病毒种类	检测方式	杀伤剂量/作用方式	参考文献
蜂毒	肠道病毒-71	空斑试验	抑制 mRNA 表达;抑制病毒复制 EC ₅₀ (0.49 ± 0.02) μg/mL	[37]
蜂毒	柯萨奇病毒	空斑试验	抑制 mRNA 表达;抑制病毒复制 EC ₅₀ (0.5 ± 0.04) μg/mL	[37]
蜂毒	单纯疱疹病毒	空斑试验	抑制病毒复制 EC ₅₀ (1.52 ± 0.11) μg/mL	[37]
蜂毒	人乳头状瘤病毒 16 型	逆转录检测	抑制 mRNA 表达 浓度为 10 μg/mL, 24 h 抑制 (0.44 ± 0.07) 倍	[38]
蜂毒	水疱性口炎病毒	空斑试验	抑制病毒复制 EC ₅₀ (0.5 ± 0.06) μg/mL	[37]
蜂毒 III PLA ₂	丙型肝炎病毒	空斑试验	24 h, IC ₅₀ (117 ± 43) ng/mL	[35]
蜂毒 III PLA ₂	登革热病毒	空斑试验	24 h, IC ₅₀ (183 ± 38) ng/mL	[35]
蜂毒 III PLA ₂	流行性乙型脑炎病毒	空斑试验	24 h, IC ₅₀ (49 ± 13) ng/mL	[35]

3.6 溶血作用

蜂毒 III sPLA₂ 被称为“间接的溶血毒素”,可与蜂毒溶血肽起协同作用,显著增强溶血活性,最终促使红细胞溶解^[2, 39-40]。刘苗苗等^[39]利用原核表达系统成功制备了蜂毒 III sPLA₂ 蛋白,并对其在溶血试验中的活性进行了全面评估,结果显示,蜂毒 III sPLA₂ 在不同浓度下均呈现溶血效果,但相较于蜂毒和蜂毒肽,其溶血率显著较低,这是由于磷脂酶 A₂ 需要依赖蜂毒肽对膜结构的破坏;另外,在低浓

度下,蜂毒 III sPLA₂ 的溶血率较高,表明其在一定程度上具有溶血活性,然而,尽管蜂毒 III sPLA₂ 在溶血过程中发挥一定作用,但其效果相对较弱。鉴于蜂毒 III 型 sPLA₂ 在体内表现出的弱溶血特性,其有望成为高溶血性蜂毒肽的替代品。这一发现不仅为降低蜂毒疗法相关溶血风险提供了可能,也为深入研究其与其他组分的协同效应及临床转化潜力奠定了重要基础。蜂毒 III sPLA₂ 的溶血活性显著弱于蜂毒肽,但其“低溶血效应”恰好成为临床应用中的

独特优势,为在保留其药理活性的同时降低溶血相关安全风险提供了重要保障。

3.7 镇痛作用

蜂毒ⅢsPLA₂能够通过涉及内源性疼痛控制系统的机制抑制疼痛^[8]。奥沙利铂(Oxaliplatin, OXA)作为第三代铂类广谱抗癌药,广泛用于治疗大肠癌、卵巢癌和乳腺癌,然而其具有的神经毒性严重限制了其临床应用。蜂毒ⅢsPLA₂对OXA引起的神经性疼痛有很好的防治作用。在小鼠疼痛学实验中,研究人员将小鼠分为对照组、OXA组、蜂毒ⅢsPLA₂+OXA组3个实验组,以测试蜂毒ⅢsPLA₂对OXA引起的冷感和机械性痛觉过敏的影响,实验结果显示,预先通过腹腔注射蜂毒ⅢsPLA₂剂量:0.2 mg/(kg·d)]的小鼠在实验的第3~7天,其冷感过敏反应得到显著缓解。此外,蜂毒ⅢsPLA₂的预处理同样在第3天后显著减轻了小鼠的机械性痛觉过敏。这表明蜂毒ⅢsPLA₂具有预防OXA诱导的冷感和机械性痛觉过敏的潜力;另外,实验结果显示与对照组相比,OXA组腰背神经节中离子钙结合衔接分子1阳性的巨噬细胞数量显著增加,而蜂毒ⅢsPLA₂的预处理有效抑制了这一现象。同时,OXA组的IL-1 β 水平显著升高,而蜂毒ⅢsPLA₂预处理则抑制了这一上升。尽管OXA和蜂毒ⅢsPLA₂对肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平的影响趋势相似,但两组间并未观察到差异。综合这些发现可得出结论:蜂毒ⅢsPLA₂不仅能够减轻OXA引起的痛觉过敏,还能够抑制腰背神经节中巨噬细胞的浸润和促炎细胞因子IL-1 β 的上调,从而展现出预防神经性疼痛的潜力。蜂毒ⅢsPLA₂可以通过抑制冷性和机械性异常性疼痛的发生、抑制巨噬细胞浸润,降低腰背神经节IL-1 β 水平而预防OXA所致的神经性疼痛^[41-42]。

3.8 其他作用

蜂毒ⅢsPLA₂的溶血活性远弱于蜂毒中的蜂毒肽,这一“低溶血效应”反而成为其临床应用中的优势,降低了安全风险。此外,在福尔马林诱导痛觉过敏小鼠神经性疼痛模型中,通过降低促炎性IL-4和 γ 干扰素,通过免疫调节与抗炎作用有效缓解了痛觉过敏^[43]。

4 蜂毒ⅢsPLA₂的临床应用

基于上述药理活性,蜂毒ⅢsPLA₂在多种疾病中

呈现临床应用的前景,尤其是在风湿性关节炎、多发性硬化症等免疫相关的疾病中^[44]。其还可通过调节Treg细胞来延缓动脉粥样硬化的发展进程,并具备抗血小板聚集和抗凝血活性^[45]。

蜂毒ⅢsPLA₂目前的临床应用集中于局部症状,如湿疹性皮炎、骨关节炎、动脉粥样硬化和多发性硬化的治疗,对于全身症状的应用集中在过敏原特异性免疫治疗中。这些临床应用与蜂毒ⅢsPLA₂的多重作用机制密切相关,具体包括:通过对免疫系统的调节产生的抗炎作用;通过抑制病毒复制实现的抗病毒作用;通过破坏病原体细胞膜结构产生的抗菌作用;通过水解红细胞膜磷脂引发的溶血作用;通过呈递激活B细胞分泌IgE的致敏作用;以及通过作用于内源性疼痛控制系统产生的镇痛作用。见图3。

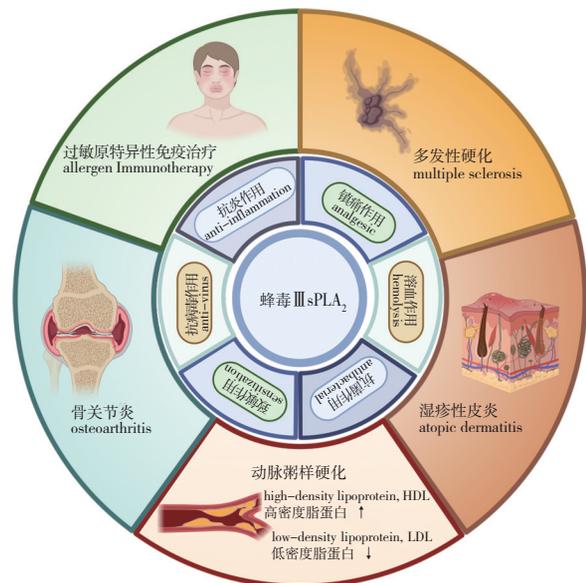


图3 蜂毒ⅢsPLA₂的临床应用及内在机制

5 总结与展望

蜂毒ⅢsPLA₂作为蜂毒中兼具酶活性与配体活性的核心功能分子,相关研究已从基础生物学特性拓展至多领域疾病治疗的潜在应用。该分子通过“酶活性依赖”与“非酶活性依赖”双重机制,展现出广泛的药理活性,包括免疫调节(如诱导Treg分化、调控Th1/Th2平衡)、神经保护(如抑制多巴胺能神经元凋亡、清除氧化应激损伤)、抗感染(如靶向破坏病原体膜结构)及代谢调控(如改善动脉粥样硬化脂质紊乱),这些特性为其在免疫性疾病、神经退

行性疾病和感染性疾病的干预提供了新的靶点与思路。然而,当前研究仍处于“现象揭示多、机制解析深、临床转化少”的阶段,其生物学效应的复杂性与临床应用的可行性之间仍存在待突破的矛盾与挑战。

当前研究面临的核心矛盾在于蜂毒 III sPLA₂ 致敏性与治疗活性的固有冲突。III sPLA₂ 作为蜂毒主要过敏原,其能够激活肥大细胞脱颗粒、诱导 IgE 介导的 I 型超敏反应,引发局部红肿、全身荨麻疹甚至过敏性休克;但与此同时,在 AIT 中,低剂量蜂毒 III sPLA₂ 又可诱导分泌 IL-10 的调节性 B 细胞与 Treg,进而建立免疫耐受以预防蜂毒过敏^[21]。这种“致敏剂”与“脱敏剂”的双重身份使得临床应用时必须精准把控“疗效-安全性”的剂量窗口。其次,蜂毒 III sPLA₂ 酶活性依赖与非酶活性依赖两种机制的主次关系尚未明确,这直接影响到精准治疗策略的制订。一方面,其酶活性(即水解磷脂 sn-2 位上的酯键生成溶血磷脂与游离脂肪酸)是抗菌与溶血作用的核心,可通过破坏细菌膜完整性或与蜂毒肽协同诱导红细胞溶解^[22,40];另一方面,其非酶活性(如与 CD206、ST2、N 型受体等结合)则在免疫调节与神经保护中占主导地位,例如通过结合树突状细胞 CD206 以促进 Treg 分化来缓解哮喘,或通过 ST2 受体调控 Th2 免疫反应。

基于现有证据,蜂毒 III sPLA₂ 最具临床转化潜力的方向为免疫相关疾病局部治疗(如特应性皮炎和哮喘),这一策略不仅可通过局部给药来降低全身过敏风险,还能借助 AIT 技术优化计量方案。其对神经病理性疼痛的防治作用有望规避传统镇痛药的副作用,但仍需 I 期临床验证其安全剂量。抗血栓与动脉粥样硬化治疗方面,该分子兼具抗血小板聚集与脂质调节功能,且低溶血特性有助于控制临床风险,关键在于平衡抗凝活性与出血倾向。

未来研究需从以下 3 个方面突破,机制上可利用特异性突变体结合多组学分析,精准拆分两类机制贡献度;在递送系统上开发靶向纳米载体或局部缓释制剂,提升安全性与靶向性;临床转化上建立“体外药效筛选+过敏标志物预测”的患者分层体系,实现个体化剂量调整。本研究不仅推动自身临床应用,更可为其他动物毒素转化提供范式,有望成为多领域新型候选药物,为慢性疾病治疗提供创新策略。

参 考 文 献 :

- [1] ULLAH A, ALDAKHEEL F M, ANJUM S I, et al. Pharmacological properties and therapeutic potential of honey bee venom[J]. Saudi Pharm J, 2023, 31(1): 96-109.
- [2] 彭德粥,张真,马振刚. 综述蜂毒的应用[J]. 蜜蜂杂志, 2021, 41(12): 1-4.
- [3] ER-ROUASSI H, BAKOUR M, TOUZANI S, et al. Beneficial effect of bee venom and its major components on facial nerve injury induced in mice[J]. Biomolecules, 2023, 13(4): 680.
- [4] BADAWI H M, ABDELSALAM R M, ABDEL-SALAM O M, et al. Bee venom attenuates neurodegeneration and motor impairment and modulates the response to L-dopa or rasagiline in a mice model of Parkinson's disease[J]. Iran J Basic Med Sci, 2020, 23(12): 1628-1638.
- [5] KUCHLER K, GMACHL M, SIPPL M J, et al. Analysis of the cDNA for phospholipase A₂ from honeybee venom glands. The deduced amino acid sequence reveals homology to the corresponding vertebrate enzymes[J]. Eur J Biochem, 1989, 184(1): 249-254.
- [6] SABO R, STAROŇ M, SABOVÁ L, et al. Toxic and essential elements in honeybee venom from Slovakia: potential health risk to humans[J]. Heliyon, 2024, 10(20): e39282.
- [7] 周琴,曾佳,刘志丹,等. 蜂毒肽在治疗炎症性疾病中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(9): 1270-1277.
- [8] ZAMBELLI V O, PICCOLO G, FERNANDES C A H, et al. Secreted phospholipases A₂ from animal venoms in pain and analgesia[J]. Toxins (Basel), 2017, 9(12): 406.
- [9] KUZMINA N, VOLYNSKY P, BOLDYREV I, et al. sPLA₂ wobbles on the lipid bilayer between three positions, each involved in the hydrolysis process[J]. Toxins (Basel), 2022, 14(10): 669.
- [10] MURAKAMI M, SATO H, MIKI Y, et al. A new era of secreted phospholipase A₂[J]. J Lipid Res, 2015, 56(7): 1248-1261.
- [11] 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.
- [12] GARTLY S C, BARRETTO L A F, CÔTÉ A C M T, et al. A novel phospholipase A₂ is a core component of the typhoid toxin genetic islet[J]. J Biol Chem, 2024, 300(10): 107758.
- [13] LIN W Y, WANG S Y, LIU R H, et al. Research progress of cPLA₂ in cardiovascular diseases (review) [J]. Mol Med Rep, 2025, 31(4): 103.
- [14] PINTO A V, FERREIRA P, CUNHA A V, et al. Revisiting the reaction pathways for phospholipid hydrolysis catalyzed by phospholipase A₂ with QM/MM methods[J]. Chem Sci, 2024, 15(25): 9793-9805.
- [15] 吴湘楠,马媛媛,浩志超,等. 溶血磷脂酸对骨组织细胞生物学调控功能的研究进展[J]. 华西口腔医学杂志, 2020, 38(3): 324-329.
- [16] BITAR L, JUNDIA D, RIMA M, et al. Bee venom PLA₂ versus snake venom PLA₂: evaluation of structural and functional properties[J]. Venoms Toxins, 2022, 2(1): e01012021189841.

- [17] ARITA H, HANASAKI K, NAKANO T, et al. Novel proliferative effect of phospholipase A₂ in Swiss 3T3 cells via specific binding site[J]. *J Biol Chem*, 1991, 266(29): 19139-19141.
- [18] KISHINO J, TOHKIN M, ARITA H. Proliferative effect of phospholipase A₂ in rat chondrocyte via its specific binding sites [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, 186(2): 1025-1031.
- [19] 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.
- [20] SAKAE H, OGISO Y, MATSUDA M, et al. Ceramide nanoliposomes as potential therapeutic reagents for asthma[J]. *Cells*, 2023, 12(4): 591.
- [21] JO H, BAEK H, PARK S Y, et al. The responsiveness of bee venom phospholipase A₂ on regulatory T cells correlates with the CD11c⁺ CD206⁺ population in human peripheral blood mononuclear cells[J]. *Toxins (Basel)*, 2021, 13(10): 717.
- [22] BAEK H, LEE C J, CHOI D B, et al. Bee venom phospholipase A₂ ameliorates Alzheimer's disease pathology in A β vaccination treatment without inducing neuro-inflammation in a 3xTg-AD mouse model[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 17369.
- [23] KIM H, KEUM D J, KWAK J W, et al. Bee venom phospholipase A₂ protects against acetaminophen-induced acute liver injury by modulating regulatory T cells and IL-10 in mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114726.
- [24] JEONG J K, MOON M H, BAE B C, et al. Bee venom phospholipase A₂ prevents prion peptide induced-cell death in neuronal cells[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(5): 867-873.
- [25] PUTZ T, RAMONER R, GANDER H, et al. Antitumor action and immune activation through cooperation of bee venom secretory phospholipase A₂ and phosphatidylinositol- (3, 4) -bisphosphate[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2006, 55(11): 1374-1383.
- [26] LI X, ZHU S, LI Z, et al. Melittin induces ferroptosis and ER stress-CHOP-mediated apoptosis in A549 cells[J]. *Free Radic Res*, 2022, 56(5/6): 398-410.
- [27] PÉREZ-DELGADO O, ESPINOZA-CULUPÚ A O, LÓPEZ-LÓPEZ E. Antimicrobial activity of *Apis mellifera* bee venom collected in northern peru[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(4): 779.
- [28] PATTABHIRAMAIAH M, RAMESH K, KV V, et al. Computational analysis of PhospholipaseA₂ in the honey bee venom[J]. *J Apic Res*, 2020, 59(4): 706-721.
- [29] PUCCA M B, CERNI F A, OLIVEIRA I S, et al. Bee updated: current knowledge on bee venom and bee envenoming therapy[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2090.
- [30] EL-SEEDI H, ABD EL-WAHED A, YOSRI N, et al. Antimicrobial properties of *Apis mellifera's* bee venom[J]. *Toxins (Basel)*, 2020, 12(7): 451.
- [31] KUREK-GÓRECKA A, GÓRECKI M, RZEPECKA-STOJKO A, et al. Bee products in dermatology and skin care[J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 556.
- [32] VAHIDINIA Z, BARATI S, AZAMI TAMEH A, et al. Bee venom as a promising therapeutic strategy in central nervous system diseases[J]. *Neuropeptides*, 2024, 107: 102451.
- [33] 张东英. 蚊虫来源抗菌肽抗疟效果研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2023.
- [34] YAACOUB C, WEHBE R, ROUFAYEL R, et al. Bee venom and its two main components-melittin and phospholipase A₂-as promising antiviral drug candidates[J]. *Pathogens*, 2023, 12(11): 1354.
- [35] CHEN M, AOKI-UTSUBO C, KAMEOKA M, et al. Broad-spectrum antiviral agents: secreted phospholipase A₂ targets viral envelope lipid bilayers derived from the endoplasmic reticulum membrane[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15931.
- [36] MUNTEAN M, FLOREA A. Phospholipase A₂-A significant bio-active molecule in honeybee (*Apis mellifera* L.) venom[J]. *Molecules*, 2025, 30(12): 2623.
- [37] UDDIN M B, LEE B H, NIKAPITIYA C, et al. Inhibitory effects of bee venom and its components against viruses *in vitro* and *in vivo*[J]. *J Microbiol*, 2016, 54(12): 853-866.
- [38] KIM Y W, CHATURVEDI P K, CHUN S N, et al. Honeybee venom possesses anticancer and antiviral effects by differential inhibition of HPV E6 and E7 expression on cervical cancer cell line[J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(4): 1675-1682.
- [39] 刘苗苗, 王兆宇, 陈龙龙, 等. 蜂毒 PLA₂原核表达及溶血作用研究[J]. *山西农业大学学报(自然科学版)*, 2024, 44(2): 63-70.
- [40] PEREZ-RIVEROL A, LASA A M, DOS SANTOS-PINTO J R A, et al. Insect venom phospholipases A₁ and A₂: roles in the envenoming process and allergy[J]. *Insect Biochem Mol Biol*, 2019, 105: 10-24.
- [41] ALCINDOR T, BEAUGER N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy[J]. *Curr Oncol*, 2011, 18(1): 18-25.
- [42] LI D X, KIM W, SHIN D, et al. Preventive effects of bee venom derived phospholipase a₂ on oxaliplatin-induced neuropathic pain in mice[J]. *Toxins (Basel)*, 2016, 8(1): 27.
- [43] AYOUB M, FAYJALOUN S, ROUFAYEL R, et al. Influence of *Apis mellifera* syriaca bee venom on nociception and inflammatory cytokine profiles in experimental hyperalgesia[J]. *Toxins (Basel)*, 2025, 17(1): 18.
- [44] DINU M, TATU A L, COCOȘ D I, et al. Natural sources of therapeutic agents used in skin conditions[J]. *Life (Basel)*, 2024, 14(4): 492.
- [45] DARWISH D A, MASOUD H M M, ABDEL-MONSEF M M, et al. Phospholipase A₂ enzyme from the venom of Egyptian honey bee *Apis mellifera lamarckii* with anti-platelet aggregation and anti-coagulation activities[J]. *J Genet Eng Biotechnol*, 2021, 19(1): 10.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 王画, 梁哲龙, 李东星. 蜂毒磷脂酶A₂的药理作用及其临床应用的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(5): 49-55.

Cite this article as: WANG H, LIANG Z L, LI D X. Research progress on pharmacological action and clinical applications of bee venom phospholipase A₂[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(5): 49-55.