



红火蚁毒素物质基础研究进展

李安鹏, 陈帅, 宋佳, 梁伦海, 邹季花, 邹燕, 赵庆杰

Basic research on toxin of *Solenopsis invicta*

LI Anpeng, CHEN Shuai, SONG Jia, LIANG Lunhai, ZOU Jihua, ZOU Yan, ZHAO Qingjie

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202204119>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

青藤碱结构改造的研究进展

Research progress in sinomenine structural modification

药学实践与服务. 2018, 36(3): 204-209,214 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.003

群海绵 *Agelas* sp. 的化学成分研究

Studies on the chemical constituents from marine sponge *Agelas* sp.

药学实践与服务. 2017, 35(5): 419-421,437 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.05.008

两面针碱全合成及活性研究进展

Research progress on total synthesis and activity of nitidine

药学实践与服务. 2017, 35(2): 102-107,149 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2017.02.002

聚乙二醇衍生物及其蛋白药物修饰研究进展

Advances in the development of PEG derivatives and pegylated protein drugs

药学实践与服务. 2018, 36(4): 301-306,328 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.004

基于组学技术的抑郁症相关生物标志物研究进展

Research progress in depression related biomarkers based on omics technology

药学实践与服务. 2018, 36(3): 198-203 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.002

对上海青浦区基本药物目录中抗高血压药物可负担性的实证研究

Empirical research on the affordability of the antihypertensive drugs in the basic drug list from Qingpu District

药学实践与服务. 2018, 36(6): 536-540 DOI: 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.013



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

红火蚁毒素物质基础研究进展

李安鹏^{1,4}, 陈 帅¹, 宋 佳², 梁伦海², 邹季花³, 邹 燕¹, 赵庆杰¹ (1. 海军军医大学药学院, 上海 200433; 2. 烟台大学, 山东 烟台 264005; 3. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350100; 4. 92805 部队医院, 山东 青岛 266003)

[摘要] 红火蚁是一种对农业、生态、环境和人类健康造成严重危害的入侵性害虫。红火蚁主要利用螫针中的毒液攻击人类, 对红火蚁毒液过敏的患者会出现全身性过敏反应, 甚至出现过敏性休克, 危及患者生命。国内外的科研人员对红火蚁毒液中的物质成分进行了大量细致的研究, 红火蚁毒液主要组成成分包括水、生物碱和少量的蛋白, 生物碱是造成灼烧感和水泡的主要原因, 过敏反应则是由毒液中的蛋白质或多肽类物质造成的。本文综述了目前对红火蚁毒液中毒素物质的研究进展以及各组分的作用和功能。

[关键词] 红火蚁毒液; 生物碱; 蛋白质; 过敏原

[文章编号] 2097-2024(2023)09-0524-04

[DOI] 10.12206/j.issn.2097-2024.202204119

Basic research on toxin of *Solenopsis invicta*

LI Anpeng^{1,4}, CHEN Shuai¹, SONG Jia², LIANG Lunhai², ZOU Jihua³, ZOU Yan¹, ZHAO Qingjie¹ (1. School of Pharmacy, Naval Medical University, Shanghai 200433 China; 2. Yantai University, Yantai 264005 China; 3. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350100 China; 4. 92805 Military Hospital, Qingdao 266003 China)

[Abstract] *Solenopsis invicta* is a kind of invasive pest that causes serious damage to local agriculture, environment, and human health. They attack mainly with venom within stingers. Those who are allergic to the venom would suffer a systemic anaphylaxis, even fatal shock, after being stung by these ants. Many studies reveal that their venom is mainly composed by water, insoluble alkaloids and trace proteins, within which alkaloids are the main cause of burning sensation and blisters, while allergic reactions are caused by proteins or peptides. The research progress of toxic substances in the venom of *Solenopsis invicta* as well as the roles and functions of each component were reviewed in this paper.

[Key words] the venom of *Solenopsis invicta*; alkaloid; protein; allergen

在我国, 红火蚁是一种对农业生产、生态环境、人畜健康和公共安全造成严重危害的入侵性害虫之一。红火蚁通过毒针刺伤人类皮肤, 每次将大约 0.66 nl 毒液注入人的皮肤^[1-2]。患者被蛰伤时会立即产生持续剧烈的灼烧感, 随后出现瘙痒、疼痛、水泡、丘疹等局部症状, 严重者会出现头痛头晕、心悸胸闷、心律失常等全身症状; 对毒液过敏的患者则会出现更严重的哮喘、喉头和支气管水肿等全身性过敏反应, 甚至出现过敏性休克, 危及患者生命^[3-5]。红火蚁毒液的主要成分包括水、生物碱和少量的蛋白质^[6], 本文详细综述了目前对红火蚁毒液中各毒素物质的研究进展以及各组分的作用和功能。

[基金项目] 军队医学科技青年培育项目(21QNYPY054), 海军军医大学远航人才计划(2019-YH-03)

[作者简介] 李安鹏, 硕士研究生, 研究方向: 药物化学, Email: 324390332@qq.com, Tel: 15621092055

[通信作者] 赵庆杰, 硕士生导师, 研究方向: 军事药学, Email: qjzhao@smmu.edu.cn

1 生物碱

1.1 生物碱的类型

生物碱是红火蚁毒液重要的组成成分, 其主要成分是 2-甲基-6-烷基哌啶生物碱混合物, 约占毒液总量的 95%^[7-8]。这些哌啶生物碱存在立体异构现象, 顺式生物碱构型为(2R, 6S)(图 1A), 反式构型为(2R, 6R)(图 1B), 反式生物碱与相应的顺式异构体的比值为 87 ~ 378:1^[8-9]。另外, 红火蚁体内还存在一些哌啶环上含双键的 $\Delta^{1,6}$ 和 $\Delta^{1,2}$ -2 甲基-6-烷基哌啶类混合物, 这些生物碱可能是红火蚁毒素中顺式生物碱和反式生物碱的合成前体^[9](图 1C)。Chen L^[10] 等已人工合成一系列外消旋 2-甲基-6-烷基- $\Delta^{1,6}$ -哌啶类化合物, 用于红火蚁毒液中天然产物的化学确证和生物活性评价。除了哌啶类生物碱外, 红火蚁毒液中还存在少量的吡啶类生物碱。Chen J^[11] 等采用硅胶柱层析分离法, 利用 SPME 和 SPME-GC-MC 技术在红火蚁工蚁毒液的生物碱中首次分离和鉴定出 6 种 2-甲基-6 烷基(或烯基)

吡啶类生物碱,其中4种生物碱也存在于雌性红火蚁体内。最近, Vander Meer^[12]等在工蚁毒液中又意外地发现了6-十一烷基吡啶、2-甲基-6-十一烷基吡啶和2-甲基-6-(1)-十一烯基吡啶等3种新的生物碱,在红火蚁毒液研究方面取得了新的进展。

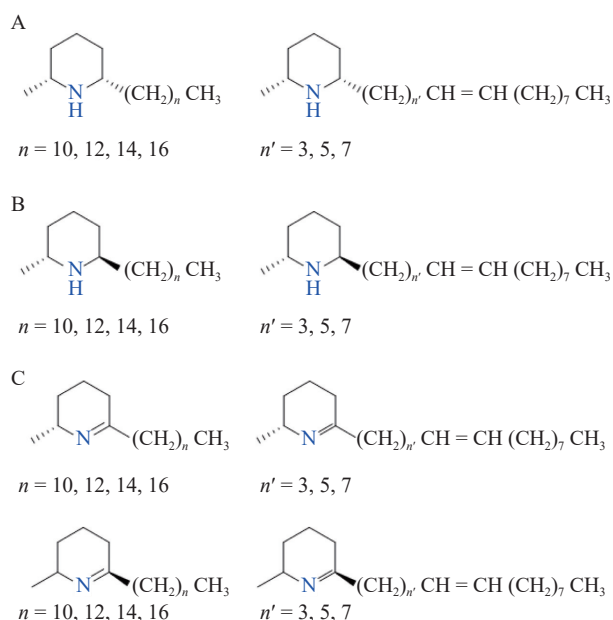


图1 红火蚁毒液吡啶类生物碱化学结构

A. 顺式生物碱 (2R,6S); B. 反式生物碱 (2R,6R); C. 合成前体 (6R)

红火蚁毒液中生物碱的含量与红火蚁的种类、大小、年龄、分布地域等因素有关。在同一巢穴中,雌性生殖蚁的生物碱含量相对较高,约83 μg/头,而工蚁体内的生物碱含量则与其个体的大小呈正相关,中龄工蚁体内生物碱含量远高于老龄工蚁和幼龄工蚁^[13]。由于被入侵地的环境、生态等影响,不同地区的红火蚁毒液生物碱组分的相对含量也会存在明显差异^[14]。

1.2 生物碱的作用

红火蚁体内的碱类分泌物能够有效抑制各种病原微生物,使红火蚁免于各种疾病的困扰^[15]。但是这些生物碱作用于人体时能够抑制细胞Na⁺和K⁺-ATP酶作用,限制线粒体呼吸,在低浓度下即可解除氧化磷酸化,阻断神经肌肉连接,促使肥大细胞释放组胺和血管活性物质,因此患者被蜇伤时局部组织会发生坏死、溶血^[5]。红火蚁毒液中的生物碱具有一定的抗菌活性,其中trans-C11、trans-C13、trans-C15对革兰阳性菌抑制作用较强^[16]。患者在被红火蚁蜇伤初期一般不会发生细菌感染,但是若处理不及时或者处理不当,则会造成二次感染,形成脓疱^[17]。

红火蚁毒液中的生物碱成分在介导寄生性天敌对红火蚁工蚁的吸引力方面起着重要作用,例如寄生性蚤蝇能够利用红火蚁分泌的示警信息素定位工蚁位置^[18]。Chen L等^[19]通过实验证实蚤蝇对毒液生物碱中的cis-C11、cis-C13:1、cis-C13、cis-C15:1、cis-C15、trans-C11、trans-C13:1、 $\Delta^{1,6}$ -C15:1和 $\Delta^{1,6}$ -C15存在触角电位(EAG)反应,为红火蚁毒液生物碱作为苍蝇引诱剂的可能作用机制提供了新的见解。

红火蚁蚁后和雌性生殖蚁体内的生物碱还具有特殊的信息交流作用。这些毒液能够用于蚂蚁种群的建立,并且反映蚁后的发育程度以及鉴别蚁后的基因型^[20]。

2 蛋白质

2.1 蛋白质抗原 (Soli I-IV)

红火蚁毒液中的蛋白质含量只占毒液总量的5%,但是其抗原性强,毫微克即可引起致敏并诱发过敏反应。Hoffman等^[21]从红火蚁毒液中分离提纯出4种均一性蛋白:Soli I (Solenopsis invicta I)、Soli II、Soli III和Soli IV,都属于过敏性蛋白质,具有致敏活性。典型Soli I的分子量为37 kDa,由309个氨基酸组成,在SDS-PAGE电泳上产生18、16.5和14 kDa共3个蛋白条带^[22]。非变性Soli II的分子量为28 kDa,是一种由119个氨基酸组成的磷脂酶。Soli II的天然形式是一种通过2个二硫键链接的二聚体,每个亚基由5个螺旋包围1个疏水孔,并由3个分子内二硫键稳定,该蛋白在结构上与气味/信息素结合蛋白相似,能够捕获或转运某些小型疏水配体(如信息素、脂肪酸、气味等)^[23]。虽然红火蚁工蚁和蚁后的Soli II的蛋白质序列具有74.8%的同源性,但过敏患者对工蚁Soli II的免疫反应比蚁后的表现更为强烈。Soli III的分子量均为26 kDa,由212个氨基酸组成,其中含有8个半胱氨酸^[24]。非变性的Soli IV的分子量为20 kDa,由117个氨基酸残基构成,具有6个半胱氨酸,在SDS-PAGE电泳上产生1条15 kDa的单链^[25]。

目前临床上已将红火蚁毒素蛋白广泛用于红火蚁引起的过敏反应的诊断以及红火蚁过敏患者的免疫治疗。由于红火蚁体内毒素蛋白含量很低,通过人工饲养得到的全蚁提取液或毒液的量极少,但通过体外扩增的方法可以安全、大量地表达用于免疫治疗的毒素蛋白,具有十分重大的意义。韩雪清等^[26]利用RT-PCR和nPCR技术扩增出红火蚁体内毒素蛋白Soli I和Soli IV全基因及其活性片

段,与 GenBank 中的红火蚁序列同源性为 99%,具有较高的致敏活性和很好的抗原特异性,达到了良好的免疫治疗效果。1993 年 Schmidt 等^[27]首次对 Soli II 毒素蛋白进行序列测定并克隆分析其编码 cDNA 序列,重组蛋白 Soli II 具有与毒蛋白 Soli II 相同的构象。2003 年 Schmidt 等^[28]又利用杆状病毒载体体外表达了 Soli III 重组蛋白,其与毒素蛋白具有相似的 IgE 活性。王建峰等^[29]利用大肠杆菌表达系统成功的在体外表达了红火蚁重组毒素蛋白 Soli IV,与 Genebank 上的 KAFI03805 核苷酸同源性高达 99%,氨基酸序列同源性为 99%。重组蛋白 Soli IV 在一定浓度范围内能够激活 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞活化并释放特异性 IgE,诱发 I 型变态反应,可以用于过敏的诊断和免疫治疗。

Dos Santos Pinto 等^[30]对红火蚁全蚁提取液进

行蛋白质组学分析,分离鉴别出 46 种蛋白质或多肽,根据它们在毒液中的功能和作用,将其分为 4 组:毒素蛋白、管家蛋白、肌肉蛋白和化学通讯蛋白(表 1)。在这些蛋白中,除了被大家所熟知的 Soli I、Soli II、Soli III 这 3 种致敏性抗原外,还包括 2 种首次在红火蚁毒液中分离鉴定出的蛋白质——解聚素/金属蛋白酶(disintegrin/metalloprotease)和心房利钠肽。管家蛋白和肌肉蛋白可能是在解剖红火蚁或提取毒液的过程中,周围肌肉或细胞被破坏,部分细胞内容物泄漏到毒液中所致,这些蛋白在毒液中并不发挥任何作用。Ye 和 Li^[31]在火蚁体内 992 个蛋白中检测出 2387 个赖氨酸乙酰化(Kac)位点,这些乙酰化蛋白质参与了各种细胞过程和生物功能,确定 Kac 靶蛋白的功能可能有助于设计特效药来预防这种危险物种的入侵。

表 1 红火蚁毒液蛋白质组学

类别	分类	组分
毒素蛋白	组织损伤类蛋白质	PLA ₂ 、解聚素/金属蛋白酶、肌肉毒素、PsTX-60
	神经毒素类蛋白质	U5-ctenotoxins PK1a、alpha-toxins Tc48a、Scolopendra toxin
	抗生类蛋白质	Ponericin L1-like peptides、Ponericin G4-like peptides
	血管舒张类蛋白质	心房利钠肽(ANP)
	致敏类蛋白质	Soli I、Soli II、Soli III、Pac c 3 allergen-like protein
	“自我保护”类蛋白质	转铁蛋白、谷胱甘肽-S-转移酶、细胞色素C氧化酶、硫氧还蛋白过氧化物酶、PLA2抑制剂、血管内皮细胞生长因子
管家蛋白	—	卵黄蛋白1-3、核糖体蛋白1-4、核蛋白、ATP依赖解旋酶、络氨酸-DNA磷酸二酯酶、脂蛋白结合蛋白、电压门控钾通道、胰岛素底物受体1-B、短神经肽F受体、神经纤维瘤蛋白、PLD1、Pescadillo protein、Integrator complex subunit 10
肌肉蛋白	—	肌钙蛋白C、prominin-like protein
化学通讯蛋白	—	气味结合蛋白、化学感受蛋白、信息素结合蛋白

2.2 蛋白质/多肽的作用机制

红火蚁毒液中的磷脂酶能够水解生物膜上的磷脂,导致细胞裂解、炎症和组织损伤。肌肉毒素与磷脂酶的作用类似,它能够使螫针蛰刺部位周围的骨骼肌坏死,增加局部微血管的通透性,并且促进细胞溶解和坏死。在红火蚁毒液中发现的另一种溶细胞蛋白是一种类似海葵 PSTx-60 的毒素,该毒素会引起明显的溶血反应^[32]。解聚素/金属蛋白酶可降解细胞外基质和毛细血管基底膜,破坏局部毛细血管网,因此被红火蚁蛰伤的患者会出现出血和水肿,局部坏死和组织损伤、休克等临床表现。硫氧还蛋白过氧化物酶(thioredoxin peroxidase)、谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione-S-transferase)、细胞色素 C 氧化酶(cytochrome c oxidase)可能参与红火蚁遭受氧化应激损伤时的自我保护机制,使相关毒素蛋白能够保持完整结构,同时防止毒腺遭到

氧化和破坏。Ponericin-like peptide、转铁蛋白能够防治储存的食物变质,预防成虫和幼虫感染细菌。化学通讯蛋白主要与红火蚁的警报、追踪、攻击等社会行为的化学信息交流机制有关^[33]。

3 结语

国内外已多次报道被红火蚁蛰伤的案例,但对于红火蚁毒素,目前尚未研制出有效的解毒剂。红火蚁毒液中的生物碱是造成灼烧感和水泡的主要原因,过敏反应则是由毒液中的蛋白质或多肽类物质造成的。目前对红火蚁蛰伤的治疗以对症治疗为主,一般是选用抗组胺、类固醇等药品或冰敷来缓解症状;若处理不及时或不当而发生二次感染,可以使用抗生素;如果严重至过敏性休克,则可选用肾上腺素等药物。在对红火蚁蛰伤患者的治疗中,采用中西医结合的治疗策略能够有效缓解患者的

临床症状,缩短住院时间,达到满意的治疗效果^[34]。

【参考文献】

- [1] MACCONNELL JG, BLUM MS, FALES HM. Alkaloid from fire ant venom: identification and synthesis[J]. *Science*, 1970, 168(3933): 840-841.
- [2] HAIGHT KL, TSCHINKEL WR. Patterns of venom synthesis and use in the fire ant, *Solenopsis invicta*[J]. *Toxicon*, 2003, 42(6): 673-682.
- [3] 郭小平. 临床上对入侵红火蚁蜇伤的临床特征分析及预防[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(7): 135-136.
- [4] 刘栋, 江世宏, 李广京. 入侵红火蚁叮蛰皮肤后的症状表现和变化[J]. *昆虫知识*, 2005, 42(4): 453-454, 480.
- [5] 李天星, 蔡婷婷. 入侵红火蚁蜇伤治疗方法的探讨[J]. *临床皮肤科杂志*, 2019, 48(4): 210-212.
- [6] HOFFMAN DR. Allergens in Hymenoptera venom: XVII. Allergenic components of *Solenopsis invicta* (imported fire ant) venom[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1987, 80(3): 300-306.
- [7] YU YT, WEI HY, FADAMIRO HY, et al. Quantitative analysis of alkaloidal constituents in imported fire ants by gas chromatography[J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(25): 5907-5915.
- [8] 张文倩, 胡林, 陈立, 等. 基于主成分分析和聚类分析的红火蚁毒腺生物碱的比较研究[J]. *华南农业大学学报*, 2015, 36(6): 76-81.
- [9] CHEN J, SHANG H, JIN X. Interspecific variation of Delta1, 6-piperideines in imported fire ants[J]. *Toxicon*, 2010, 55(6): 1181-1187.
- [10] WU XQ, WANG GY, XU GX, et al. Synthesis and insecticidal activity of fire ant venom alkaloid-based 2-methyl-6-alkyl-Δ1, 6-piperideines[J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 1107.
- [11] CHEN J, ZHAO Y, LI XC, et al. Pyridine alkaloids in the venom of imported fire ants[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(41): 11388-11395.
- [12] VANDER MEER RK, CHINTA SP, JONES TH. Novel alkaloids from the fire ant, *Solenopsis geminata*[J]. *Naturwissenschaften*, 2022, 109(1): 15.
- [13] 张惠菊, 陈立, 王文凯. 不同品级红火蚁体内生物碱含量的比较[J]. *环境昆虫学报*, 2018, 40(2): 468-473.
- [14] 官迪, 廖晓兰, 陈立. 中国和美国红火蚁毒腺生物碱组分的比较分析[J]. *昆虫学报*, 2013, 56(4): 365-371.
- [15] CHEN J, Du YZ. Fire ants feed their nestmates with their own venom[J]. *J Insect Physiol*, 2022, 142: 104437.
- [16] 李晓玲. 红火蚁毒液对蚁巢细菌群落的影响[D]. 荆州: 长江大学, 2020.
- [17] JOUVENAZ DP, BLUM MS, MACCONNELL JG. Antibacterial activity of venom alkaloids from the imported fire ant, *Solenopsis invicta* Buren[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1972, 2(4): 291-293.
- [18] 王丽坤, 黄俊, 章金明, 等. 基于 Wolff-Kishner-黄鸣龙法合成红火蚁告警信息素及其触角电位反应[J]. *浙江农业学报*, 2021, 33(10): 1897-1903.
- [19] CHEN L, SHARMA KR, FADAMIRO HY. Fire ant venom alkaloids act as key attractants for the parasitic phorid fly, *Pseudacteon tricuspis* (Diptera: Phoridae)[J]. *Naturwissenschaften*, 2009, 96(12): 1421-1429.
- [20] ELIYAHU D, ROSS KG, HAIGHT KL, et al. Venom alkaloid and cuticular hydrocarbon profiles are associated with social organization, queen fertility status, and queen genotype in the fire ant *Solenopsis invicta*[J]. *J Chem Ecol*, 2011, 37(11): 1242-1254.
- [21] HOFFMAN DR. Allergens in Hymenoptera venom: XXI. Cross-reactivity and multiple reactivity between fire ant venom and bee and wasp venoms[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1988, 82(5): 828-834.
- [22] HOFFMAN DR. Sol i 1, the phospholipase allergen of imported fire ant venom[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2005, 115(3): 611-616.
- [23] BORER AS. Crystal structure of Sol i 2: a major allergen from fire ant venom[J]. *J Mol Biol*, 2012, 415(4): 635-648.
- [24] PADAVATTAN S. Crystal structure of the major allergen from fire ant venom, Sol i 3[J]. *J Mol Biol*, 2008, 383(1): 178-185.
- [25] HOFFMAN DR. Allergens in Hymenoptera venom XXIV: the amino acid sequences of imported fire ant venom allergens Sol i II, Sol i III, and Sol i IV[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 1993, 91(1): 71-78.
- [26] 韩雪清, 林祥梅, 张永国, 等. 重组红火蚁毒素致敏原 Sol i1 的表达及活性分析[J]. *昆虫学报*, 2007, 50(7): 655-661.
- [27] SCHMIDT M, et al. Nucleotide sequence of cDNA encoding the fire ant venom protein Sol i II[J]. *FEBS Lett*, 1993, 319(1-2): 138-140.
- [28] SCHMIDT M, MCCONNELL TJ, HOFFMAN DR. Immunologic characterization of the recombinant fire ant venom allergen Sol i 3[J]. *Allergy*, 2003, 58(4): 342-349.
- [29] 王建峰, 林祥梅, 张书霞, 等. 重组红火蚁毒素蛋白 Soli IV 致病机理的初步研究[J]. *中国畜牧兽医*, 2008, 35(1): 83-86.
- [30] DOS SANTOS PINTO JR, FOX EG, SAIDEMBERG DM, et al. Proteomic view of the venom from the fire ant *Solenopsis invicta* Buren[J]. *J Proteome Res*, 2012, 11(9): 4643-4653.
- [31] YE JW, LI J. First proteomic analysis of the role of lysine acetylation in extensive functions in *Solenopsis invicta*[J]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0243787.
- [32] KOYA S, CRENSHAW D, AGARWAL A. Rhabdomyolysis and acute renal failure after fire ant bites[J]. *J Gen Intern Med*, 2007, 22(1): 145-147.
- [33] KRIEGER MJ, ROSS KG. Identification of a major gene regulating complex social behavior[J]. *Science*, 2002, 295(5553): 328-332.
- [34] 汤晓丽, 吴雪, 罗毅, 等. 中西医结合综合护理干预在红火蚁叮蛰伤患者中的应用研究[J]. *蛇志*, 2022, 34(2): 259-261.

【收稿日期】 2022-04-28 【修回日期】 2022-10-27
【本文编辑】 崔俐俊