

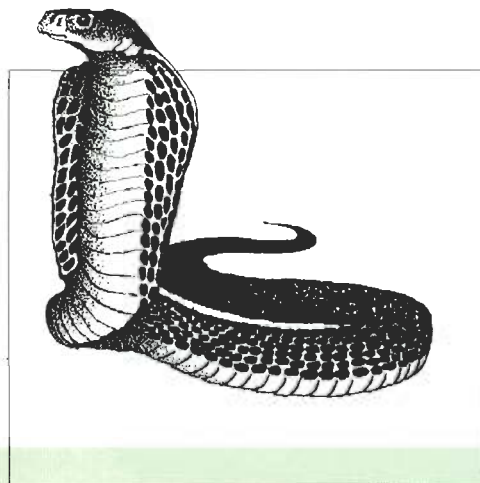
# 蛇毒研究的點滴

文 / 許準榕

全世界蛇類約有二千多種，其中兩百五十多種有毒。台灣位於亞熱帶，蛇的產量與種類相當豐富，台灣蛇類約有五十五種，其中無毒蛇約三十六種，有毒蛇約十九種。這十九種毒蛇中當中，包括海蛇七種，陸地毒蛇十二種。常見的陸地毒蛇有：眼鏡蛇，百步蛇，赤尾青竹絲，龜殼花，雨傘節等。從生理作用的角度來看，蛇毒可大略分為神經毒和出血毒。一般來說，蝰蛇科的蛇毒屬於神經毒，而蝮蛇科的蛇毒屬於出血毒。

(1)神經毒：主要是破壞神經系統，同時會侵入肌肉組織，破壞神經的傳遞，使肌肉麻痺，甚至使呼吸道肌肉收縮，導致呼吸困難，心臟麻痺，造成生命的威脅。被這類蛇咬傷時，咬傷的部位，不紅不腫，疼痛亦輕，往往只有少許麻木感，一般有頭昏、嗜睡、肌肉關節酸痛、嘔吐、腹痛及腹瀉等現象；神經毒的致死原因，主要是因阻止由神經系統傳送到肌肉的訊息，尤其中毒一至二個小時以後，會發生很嚴重的全身症狀如有嗜睡，眼瞼麻痺、言語障礙、吞嚥困難、呼吸麻痺，心臟衰竭而死亡等症狀出現。如眼鏡蛇即屬於此類毒蛇。1963年，李鎮源院士與張傳炯院士成功地從雨傘節蛇毒中分離出三種毒素，簡稱雨傘節神經蛇毒(bungarotoxin)。而楊振忠院士亦於1965年從眼鏡蛇毒中分離出眼鏡蛇神經毒。這些發現對神經毒的致病機制有了莫大的助益。

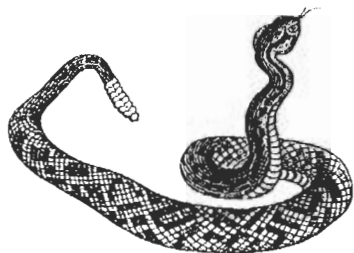
(2)出血毒：被咬後傷口感覺劇烈腫痛、傷口出血、腫脹逐漸向心臟漫延，皮下淋巴腺腫大、皮膚壞死、發燒、休克。如龜殼花即屬於此類毒蛇。出血毒的致死原因則有相當複雜的藥理作用機轉，與



出血、血壓下降、促凝血、抗凝血等有關。被咬傷後的症狀明顯，例如被百步蛇咬傷後，會產生局部腫脹、水泡與劇痛；全身則有循環障礙，出血與血痰等症狀。台大的歐陽兆和院士全心致力於蛇毒和血液凝固相關之研究直到1990年退休。在1951至1991期間共發表67篇國際水準的論文，對出血毒的研究貢獻良多。

毒蛇的毒液是由唾液腺分泌物特化而來，其顏色從無色到琥珀色都有，分泌量大約從幾微升(百萬分之一公升)到6、7毫升；經實驗發現毒蛇很少會在一次攻擊中將超過一半以上的毒液注射出去。毒蛇的毒液其化學組成十分的複雜，但還是以蛋白質為主。

台灣蛇毒蛋白研究的原始動機是為了了解毒蛇咬傷後的致死病理機轉，以選擇合理之醫療處置；但蛇毒蛋白在毒性作用過程中的專一選擇性亦使它成為一種很好的研究工具。以神經毒來看，甲型雨傘節神經毒( $\alpha$ -bungarotoxin)會與神經肌肉接合部位上的乙醯膽鹼受體(acetylcholine receptor)作



## 學術探索

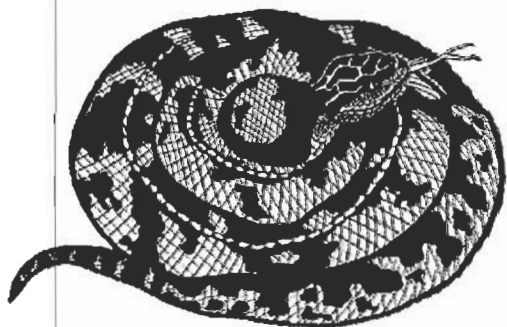
選擇性結合；因此，研究人員可以利用此特性來分離這種神經傳導物質受體，純化後再對受體的結構做進一步的研究，對神經生物學的研究具有很大的貢獻。另外，因為神經傳導物質受體的成功分離與純化，使得曾困擾醫界多時『重肌無力症』的病因終於真相大白，並証實為一種自體免疫疾病(身體的抗體破壞了神經傳導物質受體而影響了神經對肌肉產生刺激作用，結果肌肉無法收縮)。至於出血毒，對分析凝血因子及探討止血機轉而言也是不可多得的好工具。

筆者於1988北醫畢業後，進入台大醫學院藥理學研究所師承黃德富教授(黃教授的博士學位主要是跟歐陽兆和院士從事出血性蛇毒的研究)從事蛇毒蛋白的研究；在那時黃教授已從台灣產的龜殼花蛇毒中發現此蛇毒內含有一種能抑制血小板凝集反應的蛋白。藥物若能抑制血小板凝集反應，此意味著能有效的抑制跟人類非常相關的一些心血管疾病如動脈粥狀硬化症，心肌梗塞，動脈血管阻塞及腦中風等等；且目前臨床上並無有效的治療用藥來治療此類疾病。因此找尋能有效抑制血小板凝集反應的藥



物，是目前醫學界的一項重要的課題。在筆者進入實驗室後，就積極的往這方面研究。從蛇毒蛋白的分離、純化、試管内抗血小板凝集反應、活體內抗血栓實驗、蛇毒蛋白的氨基酸結構分析以致到更詳細的分子作用機轉，我們都詳加研究分析。

在我們相關的蛇毒蛋白學術論文相繼發表後，也引起全世界相關學術領域的學者專家注意，特別是世界各大藥廠亦積極投入相關的研究。至目前為止，就筆者所知，已經有三種由蛇毒蛋白所衍生的藥物已在美國臨床使用；其中一種藥物(integrelin)預計今年要在台灣上市；另外新版的藥理教科書如國考指定教科書(Basic and Clinical Pharmacology)亦已將此類藥物正式納入教材。因此，從今以後臨床上治療動脈血栓將有一種斬新的藥物出現；但請大家不要忘了此種新藥的源頭是由台灣的蛇毒所發現的，也是台灣繼雨傘節神經蛇毒之後的另一項重要貢獻。✎



### 許準榕教授簡歷：

台大醫學院藥理學研究所博士

目前: 台北醫學大學醫學研究所教授

台北醫學大學醫學系藥理學科主任