

壁蝨性費洛蒙的研究經過與多氯聯苯的解毒

周延鑫

科學月刊社董事長

chow8398@yahoo.com.tw

中文摘要

本文在敘述壁蝨性費洛蒙雙氯酚的發現，生物檢定法以及此等研究過程應用於多氯聯苯解毒作用的可能性

Abstracts

This article describe the discovery of 2,6-dichloro-phenol as a sex pheromone of the ticks, especially on the process of bioassay and the possible method of detoxification of poly-chlorinated biphenyl(PCB)

前 言

我現在要說的是一種外寄生性小動物——壁蝨，其英文俗名是 Tick，在分類學上因為牠有四對腳，所以和蜘蛛（Spider）（~~蜘蛛~~Arachnida）等同屬蜘蛛綱（Arachnoidea）。平時大家如果留心一下，要想看這種小動物並不困難，因為有很多家庭的狗或貓身上，都時常可見到壁蝨的寄生。牠不僅吸取寄主的血，亦可傳染多種疾病。記得數年前筆者曾在恆春牧場上看見一隻牛，在那牛身上有很多凸起發亮的小蟲體，在這些小蟲體肚內充滿了牛血液的就是雌性壁蝨的成蟲，如果你有機會再走近此牛，即可看到壁蝨的嘴巴是深陷在牛的皮膚之內，若用手將它翻動一下，有時亦可發現在雌體之下還有一個比雌體小四、五倍的蟲體，牠們互相面對面的緊抱在一起，若繼續再將牠們左右翻動，則較小的一隻蟲體會馬上逃走，這就是雄壁蝨。平常雌壁蝨是不會因為外界的翻動而逃走的，由於牠們是靠埋在寄主（牛、狗）皮下的口器來吸附而支持其體重，故其腳均可自由舞動而不致掉下。通常一隻雌性成蟲壁蝨一定要在寄主身上吸血、發育、交配，然後再盡量吸血直到牠認為有足夠的營養可以用來產卵時，才會

掉下離寄主而去。筆者認為有趣的事是為何一隻雌壁蝨體下常常有一隻或兩隻雄壁蝨呢？由於壁蝨的視覺與聽覺都不靈敏，牠不會因為人們的靠近而有所感覺，更不會像蚊蠅一樣的迅速逃離現場，那麼在一隻多毛的寄主體上，雌雄壁蝨又是如何互通款曲而約會呢？這就是本文首先要說明的一件事。

壁蝨性費洛蒙的生物鑑定法

性費洛蒙 (Sex Pheromone) 就是一種動物在兩性間用來傳遞消息的化學物質。因為壁蝨的視、聽覺都不靈敏，所以大家都懷疑牠們是用性費洛蒙和嗅覺而互相連繫。早在 1965 年時，美國奧本大學的貝格 (R.S.Berger) 教授即寫了一個三年「壁蝨性費洛蒙研究」的計劃，並得美國國家衛生研究院 (NIH) 通過資助。那時貝格教授因為鑑定並合成了擬尺蠖蛾 (*Trichoplusia ni*) 的性費洛蒙 Cis-7-dodeceny1 Acetate¹ 而聲名大噪。筆者是於 1966 年七月到貝格教授的實驗室，因為當時筆者已通過博士班的註冊允許，故貝格教授要求筆者參加他的壁蝨研究計劃。當時昆蟲類的性費洛蒙研究雖然甚為發達，但是蜘蛛類性費洛蒙的研究仍是困難重重，主要的原因就是缺少一種可靠而又能重覆的生物鑑定法。一般昆蟲類的性費洛蒙生物測定法，都是用羽化後不久而未交配過的成蟲做試驗，例如，用雄蟲來引誘雌蟲，或者反過來用雌蟲誘引雄蟲；若有一種性別的成蟲可以誘引對方時，則可確定有性費洛蒙之存在。但是壁蝨用這種傳統性的方法研究時，卻得不到顯著的性別反應，所以性費洛蒙研究的進展相當遲緩。後來筆者認為壁蝨不反應的原因可能是由於牠們為吸血寄生性動物之故，也就是說當壁蝨離開了寄主之後，則失去了牠們交配的時機，所以在一些自由生活的壁蝨嗅覺測定容器內，當然是不會有反應的。貝格教授同意筆者的看法，於是我們開始用正在寄主身上吸血的壁蝨做試驗，終於發現雄性壁蝨對雌性的抽出物費洛蒙的存在有反應。後來貝格教授即要求筆者把這些實驗資料的結果加以整理、繕寫與改正後，遂於 1970 年六月授與筆者以博士學位。同年七月筆者應國科會之聘，回到中央研究院動物研究所工作。此後，貝格教授又將此種生物鑑定的方法用在另外兩種美國壁蝨上，亦得到同樣結果。換言之，此法不僅在同一種壁蝨上有重覆的可信度，同時，在其他種類的壁蝨上亦能普遍應用，所以他便將這些結果投到美國醫用昆蟲學雜誌上，於 1971 年發表²。我們的結論是雌性壁蝨可以分泌一種性費洛蒙 可能是酚類物質，用來刺激和吸引雄性以利交配。同年，美國的另一學者格拉德雷 (W. J. Gladney) 博士利用螢光標誌的方法，在自然 (Nature 232:401) 雜誌上發表了雌性壁蝨被雄性引誘的試驗結果³，因為他的結論和我們的正好相反，究竟誰是誰非，便引起了爭論。筆者遂將台灣褐狗壁蝨 (*Rhipicephalus sanguineus*) 養在中央研究院動物房的兔子身上，發現雄性壁蝨仍然是被雌性壁蝨所吸引，和以前結果一樣，同時證明一隻很大的雌壁蝨可以誘引很多雄壁蝨在其

周圍吸血，所以筆者認為我們以前的結果是正確的。如果將飢餓且未曾交配過的雄性壁蝨餵在剃過毛的兔子身上，待牠們吸血三、四天後，再將兔子移到氣相色層分析儀旁，並以雌性壁蝨的親脂肪性抽出物注入氣相儀器的分離柱層之一端，使注入的混合物漸漸在柱層內分開，然後將柱層另一端流出之分離物一個個分別吹到雄性壁蝨固定的周圍時，就可看到當酚類的性費洛蒙流出的一剎那，所有雄壁蝨先是會激烈的舞擺其前足、中足和後足，漸漸地整個身體也會顫動，最後將是每隻固定的壁蝨自寄主皮層上脫下，往四周尋找雌性以便交尾的現象。若是雄性的發育時期控制恰當，在這種強烈的性費洛蒙薰陶之下，激動的雄性往往在雖無雌性壁蝨可找之情形下，亦可分別與其它雄性行同性交尾現象，於是我們亦將這些結果於 1972 年初發表於中央研究院動物研究所的所刊內⁴，筆者確信這是很可靠的性費洛蒙生物檢定方法。

近代研究與討論

1972 年八月，貝格教授在科學 (Science 177:704) 雜誌上確定了美洲壁蝨 (*Amblyomma americanum*) 的性費洛蒙為二、六雙氯酚 (2,6-dichlorophenol)，被認為是第一次在動物體內抽出了氯化酚類物質來作為性費洛蒙的事實。半年後，我們以褐狗壁蝨做材料，亦自其雌體抽出並鑑定出二種物質即雙氯酚 (2,6-dichlorophenol) 及 2,6-di-tert-butyl-4-methyl Phenol (俗稱 BHT，為食品及飼料之抗氧化添加物)。當初我們曾將我們的文稿投到英國發表，但是由於英文太差而遭退稿，後來此篇稿子經修改後，雖能在美國發表⁵，然而在時間上已差了好幾年。另一方面，格拉德雷等人在 1974 年時仍然認為是雄性壁蝨產生性費洛蒙；同時，壁蝨權威教授索倫向 (D.E.Sonenshine) 博士也批評我們的生物檢定法不準確，他認為壁蝨之性費洛蒙需要重新考慮。那時由於含氯的有機化合物質多是有毒且是我們平常並應用很多的藥劑，如 DDT 等是。故氯化酚很難被想像為費洛蒙物質。貝格教授為了更進一步證明我們的想法無誤，乃將標示的 Na^{36}Cl 注入雌性壁蝨，結果得到了有標示的雙氯酚，所以又開創了氯元素在生物化學上的代謝研究，並且暗示出氯可以直接由無機變為有機的途徑⁶。同時，在非洲的國際昆蟲生理生態研究中心的專家們 (分別由英國、以色列及德國人參加) 也認為有的壁蝨確實可以產生雙氯酚，有的壁蝨則只能用 P-cresol 及 Phenol 做為費洛蒙⁷。在我們的文章內亦曾討論過 P-cresol，當初筆者所以用 P-cresol 的原因是由於在貝羅查 (M.Beroza) 女士的書內曾記載 P-cresol 為節肢動物的防禦分泌物，所以我們用它和雙氯酚一起做試驗，來比較壁蝨行為反應及強度的區別，沒想到有的壁蝨體內亦含有此類物質。後來由索倫向和希費斯坦 (D.E.Silverstein) 教授等人所發表的一篇論文中，又證實美洲狗壁蝨 (*Dermacentor variabilis*) 及另一種美洲壁蝨 (*D. andersoni*) 的性費洛蒙亦為雙氯酚⁸，並消釋以前對我們的懷疑。希

費斯坦是美國有名的有機化學專科教授，也是幾本有機光譜分析名著之作者，所以壁蝨的性費洛蒙構造至此方才水落石出，暫告一段落，這種化學構造的圖案並被選為第五屆國際蜘蛛學大會的象徵 (Logo)，認為那是壁蝨學裏最為傑出之貢獻之一。

多氯聯苯的中毒事件與解毒

民國 69 年時，彰化的一家油脂工廠，其冷凝器破損因而其內管道所含的多氯聯苯外洩，污染了食用的米糖油。有人民在不知情的條件下，食用了含有多氯聯苯的污染油後，其最初的症狀是皮膚發黑，面部會出現綠瘰癧疹子，且身體會有部份不明疤痕，牙齦，指甲不但會有發黑等症狀，而且這些症狀還會遺傳到下一代。當時在林口長庚醫院毒物科服務的林杰樑醫師，就曾說過多氯聯苯有巨毒，其若由孕婦吸收，它可透過胎盤或乳汁導致嬰兒早期流產、畸胎與死嬰，當時在醫界對抗多氯聯苯的中毒，並無有效的解毒劑。雖然這個事件當時由彰化擴大到苗栗、新竹等地，據調查約有二千多人受害，但是原工廠的老闆說沒有直接的證據，並不願意馬上就給予受害者補償。我是做氯化有機物研究的人，也知道氯化物有毒，所以就將多氯聯苯配成 100ppm 的飼料給雞吃，然後以並不含多氯聯苯的飼料餵的雞為對照組做實驗，結果發現吃了有含多氯聯苯的雞隻，其皮膚及雞爪都有變黑，且實驗組的雞其內臟例如心、肝、胰、腎等都有腫大其比對照組的大了約一至二倍之多，所以有了多氯聯苯中毒的直接證據。其實氯化聯苯有毒是大家早已知道的事，並不奇怪，重要的是，要如何解毒？多氯聯苯的化學構造，就是在聯苯的四週有四個氯元素取代了氫，所以它不溶不水，但易溶於脂肪溶媒，又因其分子穩定而不易被破壞，所以難以對付。但是在我們的壁蝨性費洛蒙研究裏，貝格教授曾發現氯化鈉 (NaCl) 中的氯元素，可以取代酚中的氫而成雙氯酚，如將此化學反應式倒過來看，則會想到，如在鹼性或有羥基的情形下，多氯聯苯中的氯，可能和溶液中的鈉元素結合，然後成鹽類 (NaCl) 而沈澱出來，如果這樣聯苯中原來有氯的地方變成了羥基，此物就和我們曾經鑑定出來的 BHT 一樣，能水溶而成為可排出體外的無毒物了。其實人體中的鈉離子很多，要如何解毒？只要再造成一個含有多羥基的環境就成了，多羥基的環境使我們想到了多多飲酒的一種生活方式。雖然這只是個理想的想法，但是前年住在石門鄉的劉力學先生，他因為喝了含高量的多氯聯苯井水煮的咖啡，雙目失明，但他聽從醫生的話，每天狂喝啤酒，兩天後恢復了視力，繼續喝啤酒兩個月後恢復健康，多氯聯苯中毒的症狀完全消除 (中國時報 93.10.27)，而得到喝啤酒可解毒的證據，實証了我們認為啤酒可解毒的想法。

後記與展望

回想近年來某實業公司曾花了二千萬元做科學研究，結果為了專利問題而鬧得滿城風雨。今天筆者撰寫此文目的有三，其一想說明從事科學研究主要是為了增進人類的知識，其次才應考慮名與利。筆者在此一再強調科學研究的妙處，就是我們在做研究的當初，並不知道答案的內容，一旦有了結果，那麼這些成就也就借論文發表的過程而公諸於世，這個問題也繼而成為科學歷史了。其二是純粹的科學是具有重現性。正因為科學有重現性，所以此刻我們所能發現的道理，在不同的時間、地點，別人亦能重新發現，故有人認為某人發現何事並不如以前那麼重要了，是科學創造人類，而非人類創造科學。例如壁蝨的性費洛蒙研究，乍看起來真假難辯，其實像這種雕蟲小技，我們亦可經由科學的重現性，看出其嚴肅的一面。在壁蝨性費洛蒙的研究裏，我們花了十二年的時間和無數的金錢，然而所得的結果僅是幾行字罷了。或許有人問這種花錢而無近利的科學，為什麼不留待外國人去發展？此話雖不錯，但是無可否認的，國內各大學所用的科學教科書，那一科不是採自外國？那一種重要工業技術不是來自國外？我國現在的生活水準已經很高，難道我們將來永遠要依賴別人，也永遠不對科學有所貢獻？我們當初做壁蝨性費洛蒙的化學結構鑑定時，萬萬沒有想到它可能和多氯聯苯解毒的關聯。現在有了這個可在台灣應用的結果，我亦感到欣慰而深覺國人在科學界並未繳白卷，也就是所謂有了「親身見證，科研終不悔」的感覺。其三是我國各個大學及現有科研機構中，已開始有了根，政府及資助團體在給予經濟支援時不妨考慮將經費直接授與各研究機構和各大學，而使科學技術能長期繼續發展。最近據說我國亦有相當於美國的總統科技顧問小組之成立，這雖是一項好的協調措施，但是筆者認為科學的研究發展其重點應在基層的實幹，而不止光是在高級行政長官的會議中，所以最重要的是各個研究機關要有固定的研究經費才是當急之務。現在卓越計劃五年五百億的經費，已經分發，該是一個好的開始。最後，筆者非常感謝貝格教授和中研院動物所同仁對我的協助和栽培，並謝謝大家。

參考文獻

1. Berger, R.S. 1966. Isolation, identification and synthesis of the sex attractant of the cabbage looper, *Trichoplusia ni*. Ann. Entomol. Soc. Amer. 59:767-771
2. Berger, R.S., J.C. Dukes and Y.S. Chow 1971 Demonstration of a sex pheromone in three species of hard ticks. J. Med. Entomol. 8:84-86
3. Gladney, W.J. 1971. Mate-seeking by female *Amblyomma maculatum* on a bovine. Nature 232:401-402
4. Chow, Y. S., F.M. Lu, C.T. Peng and P.C. Cheng 1972. Isolation of lipids and sex pheromone from

hard ticks. Bull. Inst. Zool., Academia Sinica 11:1-8

5. Chow, Y. S., C. B. Wang and L. C. Lin 1975 Identification of a sex pheromone of female brown dog tick *Rhipicephalus sanguineus*. Ann. Entomol. Soc. Amer. 68:485-488.
6. Berger, R. S. 1974 Incorporation of Na³⁶C1 into 2,6-dichlorophenol in lone star and Gulf coast ticks. Ann. Entomol. Soc. Amer. 67:961-963.
7. Wood, W. F., M. G. Leahy, R. Galum, G. D. Prestwisk and J. Meinwald 1975. Phenols as pheromones of ixodid ticks: a general phenomenon? J. Chem. Ecol. 1:501-509
8. Sonenshine, D. E., R. M. Silverstein, E. Plummer, J. R. West and McCullough 1976. 2,6 Di-chlorophenol, the sex pheromone of the Rocky Mountain wood tick, *Dermacentor andersoni* and American dog tick *D. variabilis*. J. Chem. Ecol. 2:201-209.