

葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征的研究进展

Research advances in staphylococcal scalded skin syndrome

赵俊英(ZHAO Jun-ying), 王晓彦(WANG Xiao-yan)

(内蒙古医科大学附属医院, 内蒙古 呼和浩特 010050)

(Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

[关键词] 葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征; 金黄色葡萄球菌; 表皮剥脱毒素; 儿童

[中图分类号] R378.1⁺1 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2012)06-0476-03

葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征(staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS)是由凝固酶阳性,嗜菌体Ⅱ组71型金黄色葡萄球菌产生的表皮剥脱毒素(exfoliative toxin, ET)所致。本病多发生于6岁以下的儿童,尤其是刚出生的婴幼儿,成人较少见,可能与成人肾脏代谢和排泄毒素能力较强有关,伴有免疫缺陷及肾衰等疾病的成人也较易发生本病^[1]。SSSS按临床表现可分为局限型和泛发型。

ET是金黄色葡萄球菌分泌的一种外毒素,约5.00%的金黄色葡萄球菌可产生ET。2008年,Nishifuji等^[2]发现ET有“分子剪刀”的作用,通过引起表皮角质细胞间的黏附能力丧失,使得细菌易经皮肤入侵,引起皮肤损害。ET可以通过血液播散至全身,到达远离病灶的其他部位。ET分为ETA、ETB、ETC和ETD4个亚型,其中ETA和ETB与人类的SSSS发病有关^[3],ETD与皮肤的深部感染及皮肤脓肿的发生有关^[4]。研究发现^[5],临床表现呈局限型的患者分离的金黄色葡萄球菌以产ETA为主,而泛发型患者分离的病原菌与产ETB相关。不同地区,其致病毒素ET类型不相同,在欧美和非洲,产ETA的金黄色葡萄球菌是SSSS的主要致病菌株,日本以产ETB为主要致病菌株。2006年,我国北京的研究^[6]显示,30株分离自SSSS患者的金黄色葡萄球菌,29株(96.67%,29/30)检测到ET,ETA和ETB均阳性21株(72.41%,21/29),单纯ETB阳性8株(27.59%,8/29),无单纯ETA阳性株。

1 ET的致病机制

1.1 ET的丝氨酸蛋白酶样作用 研究表明^[7],ETA和ETB氨基酸序列与葡萄球菌的V8蛋白酶氨基酸序列具有同源性,而V8蛋白酶属于类胰蛋白酶的丝氨酸蛋白酶家族,说明ET具有丝氨酸蛋白酶活性。晶体结构分析显示,ET的三维结构与已知的具有谷氨酸盐特性的丝氨酸蛋白酶有相似的三联催化区,该区可能是活性区域,由组氨酸72/65、门冬氨酸120/114和丝氨酸195/186组成。其中丝氨酸195/186对于ET的蛋白水解作用最关键,若用半胱氨酸或甘氨酸残基替换丝氨酸195,则可使替换后的ETA致表皮剥脱活性消失。

1.2 ET作用的靶标为桥粒芯糖蛋白-1(Dsg-1) 目前已发现人的Dsg有Dsg-1、Dsg-2、Dsg-3、Dsg-4四种。Amagai研究^[8]表明,ET直接作用于Dsg-1,而不影响Dsg-3。ET的主要作用部位是细胞表面的Dsg-1,而非胞浆内的Dsg-1。ET是否分解Dsg-1,与接触时间及毒素量的多少有关^[9]。Iyori等^[10]对一种新发现的来自于动物的金黄色葡萄球菌ET基因EXI进行了一项实验,通过把EXI基因的产物注入到狗体内,结果引起了局部Dsg-1分解,而Dsg-3并未减少。Dsg-1位于表皮的所有层,而Dsg-3只表达于表皮基底层及以下^[11]。Dsg-1与Dsg-3的作用可相互补偿,表皮深层的Dsg-1被水解时,Dsg-3可以弥补Dsg-1的功能而不发生水疱。表皮松解只发生于Dsg-3不存在的颗粒层,所以

[收稿日期] 2012-03-21

[基金项目] 内蒙古自治区2010年医疗卫生科研计划项目(2010129)

[作者简介] 赵俊英(1987-),女(汉族),内蒙古乌兰察布市人,研究生,主要从事感染性皮肤病研究。

[通讯作者] 王晓彦 E-mail:xyw4766@yahoo.com.cn

SSSS 患者只在表皮浅层发生水疱,而黏膜层不发生。Dsg-1 是钙黏蛋白家族的一员,它是上皮细胞间的主要黏附分子,其氨基酸序列高度保守。Dsg-1 结构包括 5 个胞外区 (extracellular cadherin domain, EC): EC1、EC2、EC3、EC4 及 EC5, EC 间由钙结合区分开。研究^[12-13]显示, ET 分解 Dsg-1 的靶位位于 EC3 和 EC4 之间钙结合区的谷氨酸 381-甘氨酸 382 的肽键,即从谷氨酸 381 之后使 EC 断裂 (如图 1 所示)。ET 的水解作用依赖于 Dsg-1 正常结构中的钙离子,如去掉钙离子,则能阻止 ETA 和 ETB 对 Dsg-1 的水解。而水解位点上游区域的 EC2-EC3 中 110 位的 5 个氨基酸组成了一个“分子钥匙”,是 ET 水解 Dsg-1 所必需的。ET 的晶体结构显示,其有催化活性的丝氨酸 192 与脯氨酸 193 形成 1 个氢键,该氢键能防止丝氨酸残基发挥催化作用。当 ET 与其特异性底物 Dsg-1 结合后, Dsg-1 的“分子钥匙”可使脯氨酸 192-甘氨酸 193 肽键发生扭转,继而打开氢键,使丝氨酸残基具有催化功能。ET 作为独特的丝氨酸蛋白酶能高效、特异地辨认和水解上皮细胞间的黏附分子 Dsg-1,其作用依赖于 Dsg-1 的分子构象。



图 1 ET 水解 Dsg-1 的位点示意图

1.3 ET 的超抗原特性 研究^[14]认为,重组 ET 不能明显促进人淋巴细胞的有丝分裂,早期显示的超抗原活性可能是被其他葡萄球菌超抗原如毒素休克综合征毒素 21 或葡萄球菌肠毒素污染所致。

2 ET 产生的调节机制

Kato 等^[15]在小鼠模型体内和体外对 eta 或 etb 表达调控机制进行研究,通过对一系列突变体的免疫印迹和转录分析,发现转录因子 sigB、sarS 和 sarA 抑制 ETA 的产生,而 ETB 的产生受转录因子 sigB 和 sarA 抑制。转录因子 saeRS、arlRS 和 agrCA 会使 ETA 和 ETB 的表达增高。更重要的是,在新生小鼠体内,转录因子 sigB 和 sarS 使产生 ETA 的金黄色葡萄球菌的表皮剥脱作用受抑制,而转录因子 sarA 使产 ETB 的金黄色葡萄球菌受抑制。转录因子 saeRS、arlRS 和 agrCA 使产 ETA

或 ETB 金黄色葡萄球菌的表皮剥脱作用增强。通过对转录因子的调控,有望减轻表皮剥脱毒素的作用,从而控制 SSSS 患者的病情。

3 机体对 ET 的防御及消除机制

3.1 免疫保护机制 现已知在小鼠中抗 ETA 和 ETB 功能的发展与其获得性免疫成熟在同一时间段。最新一项成年小鼠机体防御机制中获得性免疫反应的研究^[16]:用两种免疫缺陷小鼠,即一种为缺乏 T 细胞的小鼠(在新生期去除胸腺的小鼠长至成年),另一种为 T 细胞和 B 细胞都缺乏的小鼠(该小鼠不能产生抗体),这两种免疫缺陷的小鼠在注入 ET 后都未发生表皮剥脱反应;而且,无论是将成年小鼠的脾细胞先于 ET 或提前 24 h 注入新生小鼠,都不能保护新生小鼠免受 ET 的影响。因此,得出结论:获得性免疫反应在成年小鼠对 ET 毒性的保护机制中不起主要作用。

3.2 肾脏对 ET 的清除 成年小鼠的保护机制中, ET 快速从血浆中清除起到了关键作用^[16]。患者出现表皮剥脱,需要毒素在皮肤中达到一定浓度,低于该浓度可能会导致皮肤出现微小的裂隙,但不会出现表皮剥脱。新生儿的肾脏和肝脏功能发育尚不完全,不能快速清除体内毒素或使毒素失活,毒素容易在皮肤中达到一定浓度,最终导致表皮剥脱。健康成年人对毒素代谢较快,一般不发生皮肤损害,但当其有免疫缺陷或肾衰时,血浆中毒素代谢较慢,就可能使毒素在皮肤中维持一定的浓度,从而产生表皮剥脱作用。

4 SSSS 的治疗

4.1 局部治疗 Suprathel[®]是由一种 >70% 的 DL-胶酯、环丙烷碳酸盐和 ε-己内酯合成的共聚物,是模仿人体上皮细胞的性能制成的。Suprathel[®]80% 有微孔,孔径大小为 2~50 μm,氧气或汗液可以通过微孔进入或排出,有利于伤口愈合和上皮再生。在上皮的再生过程中,膜可以变得透明,有利于评估伤口的愈合程度,而不改变保护层本身。Suprathel[®]适合身体的任何部位,不妨碍患者的行动;有益于表皮再生,可减少患者的痛苦^[17]。

4.2 抗生素的应用 新青霉素 II 联合选用另一种青霉素或一种头孢菌素治疗 SSSS,有较好的疗效^[18]。

4.3 皮质类固醇激素治疗 治疗 SSSS 是否使用激素颇有争议^[19]。国外研究者认为,系统应用皮质类固醇激素会加重病情,增加病死率;但国内很多学者主张同时短期合用糖皮质激素,有利于缓解病情。

4.4 大剂量丙种球蛋白(IVIG)的使用 静脉用 IVIG,含有广谱抗细菌的 IgG 抗体,可以提高体内 IgG 水平,增强机体抗感染能力,减轻中毒症状,抑制炎症细胞因子的产生。同时,IVIG 中存在大量的肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白细胞介素(IL)-1、IL-6 等自身抗体,通过直接中和这些细胞因子,起到快速消除炎症的疗效。对细菌感染的免疫缺陷状态起调节作用。临床研究^[20]表明,联合 IVIG 治疗 SSSS,安全、有效,具有一定的临床价值。

通过对 ET 的基因分析研究,有望找到适合临床应用的快速诊断方法;抗毒素抗体的发现,有利于生产出有效的抗毒素;与抗菌药物联用,以期早期控制病情,减少抗菌药物耐药。

[参考文献]

[1] Nhan T X, Leclercq R, Cattoir V. Prevalence of toxin genes in consecutive clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and clinical impact [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2011, 30(6):719-725.

[2] Nishifuji K, Sugai M, Amagai M. Staphylococcal exfoliative toxins; "molecular scissors" of bacteria that attack the cutaneous defense barrier in mammals [J]. J Dermatol Sci, 2008, 49(1):21-31.

[3] Iwatsuki K, Yamasaki O, Morizane S, et al. Staphylococcal cutaneous infections; invasion, evasion and aggression [J]. J Dermatol Sci, 2006, 42(3): 203-214.

[4] Yamasaki O, Tristan A, Yamaguchi T, et al. Distribution of the exfoliative toxin D gene in clinical *Staphylococcus aureus* isolates in France [J]. Clin Microbiol Infect, 2006, 12(6): 585-588.

[5] Kurlenda J, Grinholc M, Krzysztos-Russjan J, et al. Epidemiological investigation of nosocomial outbreak of staphylococcal skin diseases in neonatal ward [J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2009, 95(4):387-394.

[6] 张霞,马琳. 60 株金黄色葡萄球菌分泌表皮剥脱毒素 A、B 情况及与疾病的相关性研究 [J]. 首都医科大学学报, 2006, 27

(6):716-718.

[7] 肖异珠,杨致邦. 金黄色葡萄球菌表皮剥脱毒素致病作用与机体防御机制研究进展 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2009, 23(7): 443-445.

[8] Amagai M. The molecular logic of pemphigus and impetigo: the desmoglein story [J]. Vet Dermatol, 2009, 20(5-6):308-312.

[9] Aalfs A S, Oktarina D A, Gilles G F, et al. Staphylococcal scalded skin syndrome; loss of desmoglein 1 in patient skin [J]. Eur J Dermatol, 2010, 20(4):451-456.

[10] Iyori K, Futagawa-Saito K, Hisatsune J, et al. Staphylococcus pseudintermedius exfoliative toxin EXI selectively digests canine desmoglein 1 and causes subcorneal clefts in canine epidermis [J]. Vet Dermatol, 2011, 22(4):319-326.

[11] Amagai M. Autoimmune and infectious skin diseases that target desmogleins [J]. Proc Jpn Acad B Phys Biol Sci, 2010, 86(5):524-537.

[12] Simpson C L, Kojima S, Coope-Whitehair V, et al. Plakoglobin rescues adhesive defects induced by ectodomain truncation of the desmosomal cadherin desmoglein 1: implication for exfoliative toxin-mediated skin blistering [J]. Am J Pathol, 2010, 177(6):2912-2937.

[13] Funakoshi T, Payne A S. Cleavage isn't everything potential novel mechanisms of exfoliative toxin-mediated blistering [J]. Am J Pathol, 2010, 177(6): 2682-2684.

[14] Macias E S, Pereira F A, Rietkerk W, et al. Superantigens in dermatology [J]. J Am Acad Dermatol, 2011, 64(3):455-472.

[15] Kato F, Kadomoto N, Iwamoto Y, et al. Regulatory mechanism for exfoliative toxin production in *Staphylococcus aureus* [J]. Infect Immun, 2011, 79(4): 1660-1670.

[16] Bukowski M, Wladyka B, Dubin G. Exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus* [J]. Toxins, 2010, 2(5): 1148-1165.

[17] Schwarze H, Küntscher M, Uhlig C, et al. Suprathel, a new skin substitute, in the management of partial-thickness burn wounds; results of a clinical study [J]. Ann Plast Surg, 2008, 60(2):181-185.

[18] 冉琴,王敏,徐海涛,等. 儿童葡萄球菌烫伤样皮肤综合征临床分析(附 149 例报告) [J]. 四川医学, 2009, 30(8): 1255-1256.

[19] 树叶,汤建萍,周斌,等. 葡萄球菌性烫伤样皮肤综合征 86 例临床分析 [J]. 临床皮肤科杂志, 2007, 36(10): 632-633.

[20] 杨志云,杨月琴. 丙种球蛋白联合治疗葡萄球菌烫伤样皮肤综合征的临床观察 [J]. 药物与临床, 2010, 7(2):50,53.