

13 Ismail A, Bousaffara R, Kaziz J, et al. Polymorphism in transporter antigen peptides gene (TAP1) associated with atopy in Tunisians. *J Allergy Clin Immunol*, 1997, 99(2): 216

14 Kawashima T, Noguchi E, Arinami T, et al. Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with Atopic dermatitis in Japanese families. *J Med Genet*, 1998, 35(6): 502

15 Liu X, Nickel R, Beyer K, et al. An IL-13 coding region variant is associated with a high total serum IgE level and atopic dermatitis in the German multicenter atopy study (MAS-90). *J Allergy Clin Immunol*, 2000, 106(1 pt 1): 167

16 Oiso N, Fukai K, Ishii M. Interleukin 4 receptor alpha chain polymorphism Gln551Arg is associated with adult atopic dermatitis in Japan. *Br J Dermatol*, 2000, 142(5): 1003

17 Cox HE, Moffatt MF, Feux JA, et al. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Br J Dermatol*, 1998, 138(1): 182

18 Folster-Holst R, Moises HW, Yang L, et al. Linkage between atopy and the IgE high-affinity receptor gene at 11q13 in atopic dermatitis families. *Hum Genet*, 1998, 102(2): 236

(收稿日期 2003-05-28)

# 金黄色葡萄球菌感染与特应性皮炎

郭庆 唐增奇

中山大学附属第二医院皮肤科(广州 510120)

特应性皮炎(atopic dermatitis, AD)是一种慢性、瘙痒性、炎症性皮肤病。到目前为止,其病因尚不十分清楚,发病可能与遗传因素、免疫异常、环境因素等相关。近年来,各种微生物感染尤其是细菌感染或定植与AD发病成为研究热点。细菌感染的种类较多,但以金黄色葡萄球菌(staphylococcus aureus,金葡菌)感染倍受关注。本文就金葡菌感染与AD的相关性、金葡菌超抗原在AD发病中的作用、AD抗菌治疗等简述如下。

## 1 金葡菌感染与AD的相关性

1.1 金葡菌在AD皮损处定植 葡萄球菌是体表正常菌群之一,分为凝固酶阳性和凝固酶阴性两大类。正常人体表面可以分离出10余种葡萄球菌,以凝固酶阴性葡萄球菌如表皮葡萄球菌、溶血性葡萄球菌为主,仅2%~35%正常人皮肤表面可分离出金葡菌。AD患者与正常人皮肤细菌种类构成有显著差别,突出表现为金葡菌显著增多。AD患者皮损中金葡菌检出率高达78%~100%,其检出率高低与病情严重程度呈正相关,非皮损处也较正常人有较高的检出率<sup>[1]</sup>。Higaki等<sup>[2]</sup>检测一组患AD的婴儿颊部和鼻腔部位的葡萄球菌,结果10例AD患儿9例颊部检出金葡菌,7例鼻腔检出金葡菌,健康对照组8例中仅1例颊部检出金葡菌,鼻腔无一例检出金葡菌。进一步研究显示,AD患者金葡菌定植密度显著高于正常皮肤,AD患者皮损处金葡菌定植密度也显著高于无皮损处,急性渗出性皮炎,其检出率几乎达100%,提示金葡菌定植与AD发生存在相关性<sup>[3]</sup>。我们最近也检测了一组AD患者,在27例AD患者中18例检出金葡菌,6例检出表皮葡萄球菌,其中2例为金葡菌和表皮葡萄球菌的混合感染,急性渗出性皮炎金葡菌检出率为100%,而非皮损对照处仅3例检出金葡菌。与其他皮肤病变比较,AD皮损中金葡菌定植率也显著增高,仅次于皮肤溃疡列第2位,其他细菌的检出率与非AD皮损较为一致。我们在与上述27例AD患者同期进行的一组有52例湿疹患者的研究中,仅23例检出金葡菌,20例(其中8例为混合感染)检出其他

细菌。这些均提示金葡菌在AD皮损中定植有特殊致病作用<sup>[4]</sup>。

1.2 AD皮损中金葡菌的来源 AD皮损中的金葡菌多数来源于自身感染,少数由接触传播。有研究显示,AD患者皮损区和手部金葡菌检出率是正常对照组的2倍,AD患者前臂外观正常皮肤金葡菌检出率是正常对照组的3倍,AD患者各部位金葡菌定植密度由高向低依次是皮损、鼻腔、手部及外观正常皮肤,提示鼻腔是金葡菌的重要储库<sup>[5]</sup>。另一研究表明,AD患者鼻腔金葡菌检出率是其他皮肤病或健康对照组的5倍,AD患者指甲下金葡菌检出率是其他皮肤病或健康对照组的10倍,应用噬菌体分型技术,证明鼻腔、指甲下和皮损中金葡菌类型一致,支持鼻腔是金葡菌的重要来源,而手是向未定植部位和他人传播的重要媒介<sup>[6]</sup>。

1.3 金葡菌定植于AD皮损的机制 金葡菌定植于AD皮损机制尚不十分清楚。金葡菌表面存在许多蛋白,如葡萄球菌A蛋白、胞壁酸等,这些蛋白是微生物识别基质黏附分子的表面成分,与细胞外基质(ECM)中的纤维连接蛋白、纤维连接蛋白原、板层素等有高度亲和力。AD皮损处角质层不完整,使ECM如纤维连接蛋白和板层素暴露,易与金葡菌表面蛋白结合<sup>[7]</sup>。正常皮肤的寄生菌如痤疮丙酸杆菌、表皮葡萄球菌等产生脂酶,水解皮脂,释放游离脂肪酸、极性脂肪、鞘糖脂等脂质,这些脂质协同表皮的弱酸性环境,具有一定的抗菌能力。AD皮损处这种脂质被破坏,皮损处的pH值变为碱性(pH为7~8),抗菌作用下降,pH升高还使蛋白表面电荷发生改变,促进细菌表面蛋白与ECM蛋白结合<sup>[1,2]</sup>。近来有研究发现,AD发病时,皮肤Th2型炎症反应环境可以促进金葡菌与纤维连接蛋白的粘连,从免疫学机制上为AD与金葡菌相关性提供了依据<sup>[8]</sup>。

1.4 金葡菌超抗原及超抗原作用特点 AD皮损中分离到的金葡菌,其最大的特点是可以分泌具有超抗原作用的外毒素,这些外毒素包括金葡菌肠毒素A~D(SEA~D),中毒性休克综

合毒素 - 1 (TSST-1) 及表皮剥脱毒素, 它们是触发、加重、延缓 AD 皮损的重要因素<sup>[9]</sup>。

超抗原是一类由细菌外毒素和逆转录病毒蛋白构成的抗原性物质。它们能与多克隆 T 淋巴细胞结合并为 T 细胞活化提供信号。超抗原作用的特点: ①超抗原只与 TCR V $\beta$  片段结合, 而与 D 区和 J 区无关, 也与 TCR $\alpha$  链无关。任一超抗原与 T 细胞结合只取决于特殊的 V $\beta$  片段, 所以一种超抗原能激活 T 细胞库 5% ~ 20% 的 T 细胞, 普通抗原则只能激活 T 细胞库不超过 0.01% 的 T 细胞。②超抗原无需经 APC 加工可直接与 MHC II 类分子非多肽区外侧结合, 而不是与肽结合沟结合, 故无 MHC 限制。

## 2 金葡菌超抗原在 AD 发病中的作用

超抗原直接刺激朗格汉细胞、巨噬细胞、角质形成细胞分泌 TNF- $\alpha$  和 IL-1 等前炎症因子, 诱导角质形成细胞和血管内皮细胞表达 ICAM-1 和 VCAM-1, 还可诱导角质形成细胞表达 MHC-II 类分子, 促进炎症反应。TSST-1 通过抑制巨噬细胞凋亡, 维持炎症反应<sup>[1,12]</sup>。

超抗原与 TCR V $\beta$  结合刺激 T 细胞增殖, 释放细胞因子, 介导组织炎症和表皮改变, T 细胞激活又进一步促进角质形成细胞表达 MHC-II 类分子。在 AD 患者急性皮损中的 T 细胞和循环 T 细胞均呈现 IL-4, IL-5, IL-13 表达增高, 而 IFN- $\gamma$  表达降低, 这种细胞因子环境促进 Th2 细胞发育, 抑制 Th1 细胞分化。Th2 型细胞因子诱导产生特异性 IgE。超抗原通过上调皮肤淋巴细胞相关抗原 (CLA+) T 细胞, 促进记忆 T 细胞迁徙至 AD 皮损并被激活, 引起发病<sup>[10]</sup>。

AD 患者 70% ~ 80% 可以检测到 SEA 或 SEB 特异性 IgE<sup>[11]</sup>。在特异性 IgE 介导下, 朗格汉细胞通过其 Fc $\epsilon$ R, 将抗原呈递给 T 细胞, 并使之活化。肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面特异性 IgE 与超抗原结合, 使肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒, 释放组胺、LT 等, 维持炎症反应迟缓相和皮肤瘙痒。IgE 介导的组胺释放, 是触发 AD 患者瘙痒-搔抓-瘙痒循环的重要因素之一。实验表明用金葡菌超抗原体外孵育 AD 患者外周血嗜碱性粒细胞, 后者出现了明显脱颗粒<sup>[12]</sup>。

## 3 AD 的抗菌治疗

近年来对金葡菌及其超抗原与 AD 相关性的研究, 为探讨 AD 治疗策略, 提供了新的思路。系统应用抗生素, 通过清除病原菌, 减少致病性超抗原的分泌, 使病情缓解, 其作用已得到肯定。抗生素与皮质类固醇联合外用治疗 AD 也获得良效, 治疗后皮损好转, 金葡菌计数显著减少。但是经过追踪, 停药后金葡菌多数又有恢复。

3.1 外用莫匹罗星 莫匹罗星是荧光假单胞菌的产物假单胞菌 A 通过抑制异亮氨酰 tRNA 合成酶而阻止细菌蛋白的合成, 发挥杀菌作用, 具有广谱抗菌活性, 对金葡菌、链球菌、耐甲氧西林金葡菌均敏感, 与其他抗生素无交叉抗药性。研究表明, 外用莫匹罗星 2 周后, AD 皮损和非皮损处金葡菌菌落数显著减少, 皮损亦随之好转。随访 4 周, 金葡菌又有恢复, 但是皮损未见复发<sup>[13]</sup>。我们用莫匹罗星联合皮质类固醇外用治疗 AD 患者的临床观察结果也显示, 疗效明显优于单用皮质类固醇。

3.2 10% 聚乙烯吡咯烷酮碘溶液 可杀灭金葡菌, 与皮质类固醇联合外用, 对传统方法难于治愈的患者, 疗效显著, 多数患

者在治疗后不久, 血清 IgE 和抗 SEA, SEB 抗体滴度明显下降。本药对甲状腺功能无影响。

3.3 酸性电解水 生产酸性电解水的装置由阳极电解槽和阴极电解槽构成, 两槽间用只允许离子通过的多孔屏障隔开, 每槽加 0.1% 氯化钠溶液 2 L, 通 100 V, 0.7 A 直流电, 在阳极槽则可电解产生氧化还原电位超过 1 000 MV, pH 值小于 2.7, 含高浓度氯离子的酸性电解水。酸性电解水通过活性氯和活性氧的协同而发挥强大的杀菌作用。酸性电解水是一种新的治疗 AD 的方法, 研究显示它可显著减少皮损中的金葡萄菌落数, 改善临床症状<sup>[14]</sup>。酸性电解水治疗后也有金葡萄菌恢复, 但是它与皮肤接触后, 释放电子, 迅速转变为普通水, 故使用安全, 不诱导细菌耐药, 可以长期使用。

3.4 其他外用治疗 有报道褐霉菌、0.3% 龙胆紫及照射紫外线能减少 AD 皮损金葡菌, 有效改善临床症状。有学者使用褐霉菌鼻膏和莫匹罗星鼻膏试图清除 AD 患者鼻腔金葡菌储库, 也是很有意义的尝试。

## 参考文献

- 1 Abeck D, Mempel M. Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications. Br J Dermatol, 1998, 139: 13
- 2 Higaki S, Morimatsu S, Morohashi M, et al. Staphylococcus species on the skin surface of infant atopic dermatitis patients. J Int Med Res, 1998, 26: 98
- 3 Breuer K, Kapp A, Werfel T. Bacterial infections and atopic dermatitis. Allergy, 2001, 56(11): 1034
- 4 Higaki S, Kitagawa T, Kagoura M, et al. Predominant staphylococcus aureus isolated from various skin diseases. J Int Med Res, 2000, 28: 187
- 5 Williams JV, Vowels BR, Honig PJ, et al. S. Aureus isolation from the lesions, the hands, and the anterior nares of patients with atopic dermatitis. Pediatr Dermatol, 1998, 15(3): 194
- 6 Nishijima S, Nanura S, Higashida T, et al. Staphylococcus aureus in the anterior nares and subungual spaces of the hands in atopic dermatitis. J Int Med Res, 1997, 25: 155
- 7 Foster TJ, McDevitt D. Surface associated proteins of staphylococcus aureus: their roles in virulence. FEMS Microbiol Lett, 1994, 118: 199
- 8 Cho SH, Streicland I, Tomkinson A, et al. Preferential binding of staphylococcus aureus to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model. J Invest Dermatol, 2001, 116(5): 658
- 9 McFadden JP, Nobie WC, Camp RDR. Superantigenic exotoxin-secreting potential of staphylococci isolated from atopic eczematous skin. Br J Dermatol, 1993, 128: 631
- 10 Tores MJ, Goonzalez FJ, Corzo JL, et al. Circulating CLA+ lymphocytes from children with atopic dermatitis contain an increased percentage of cell bearing staphylococcal-related T-cell receptor variable segments. Clinical and Experimental Allergy, 1998, 28: 1264
- 11 Tada J, Toi Y, Akiyama H, et al. Presence of specific IgM antibodies to staphylococcal enterotoxins in patients with atopic dermatitis. Eur J Dermatol, 1996, 6: 552
- 12 Wehner J, Neuber K. Staphylococcus aureus enterotoxins induce histamine and leukotriene release in patients with atopic eczema. Br J Dermatol, 2001, 145: 302
- 13 Wilkinson JD. Fusidic acid in dermatology. Br J Dermatol, 1998, 139: 34
- 14 Sasai-Takedatsu M, Kojima T, Yamamoto A, et al. Reduction of staphylococcus aureus in atopic skin lesions with acid electrolytic water — a new therapeutic strategy for atopic dermatitis. Allergy, 1997, 52: 1012

作者: 郭庆, 唐增奇  
作者单位: 中山大学附属第二医院皮肤科, 广州, 510120  
刊名: 广东医学 **ISTIC PKU**  
英文刊名: GUANGDONG MEDICAL JOURNAL  
年, 卷(期): 2003, 24(9)

## 参考文献(14条)

1. [Williams JV;Vowels BR;Honig PJ S.Aureus isolation from the lesions the hands and theanterior nares of patients with atopic dermatitis](#) 1998(03)
2. [Sasai-Takedatsu M;Kojima T;Yamamoto A Reduction of staphylococcus aureus in atopic skin lesions with acid electrolytic water -- a new therapeutic strategy for atopic dermatitis](#) 1997
3. [Wilkinson JD Fusidic acid in dermatology](#) 1998
4. [Higaki S;Kitagawa T;Kagoura M Predominant staphylococcus aureus isolated from various skin diseases](#)[外文期刊] 2000(4)
5. [Breuer K;Kapp A;Werfel T Bacterial infections and atopic dermatitis](#) 2001(11)
6. [Higaki S;Morimatsu S;Morohashi M Staphylococcus species on the skin surface of infant atopic dermatitis patients](#) 1998
7. [Abeck D;Mempel M Staphylococcus aureus colonization in atopic dermatitis and its therapeutic implications](#)[外文期刊] 1998
8. [McFadden JP;Nobie WC;Camp RDR Superantigenic exotoxinsecreting potential of staphylococci isolated from atopic eczematous skin](#) 1993
9. [Cho SH;Streichland I;Tomkinson A Preferential binding of staphylococcus aureus to skin sites of Th2-mediated inflammation in a murine model](#)[外文期刊] 2001(05)
10. [Foster TJ;McdeDevitt D Surface associated proteins of staphylococcus aureua:their roles in virulence](#) 1994
11. [Nishijima S;Nanura S;Higashida T Staphylococcus aureus in the anterior nares and subungual spaces of the hands in atopic dermatitis](#) 1997
12. [Wehner J;Neuber K Staphylococcus aureus enterotoxins induce histamine and leukotriene release in patients with atopic eczema](#)[外文期刊] 2001
13. [Tada J;Toi Y;Akiyama H Presence of specific IgM antibodies to staphylococcal enterotoxins in patients with atopic dermatitis](#) 1996
14. [Tores MJ;Gonzalez FJ;Corzo JL Circulating CLA+ lymphocytes from children with atopic dermatitis contain an increased percentage of cell bearing staphylococcal-related T-cell receptor variable segments](#) 1998

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_gdyx200309003.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_gdyx200309003.aspx)