

脂多糖是内毒素吗?

刘丹 王易* 王莉新

(上海中医药大学免疫学与病原生物学教研室 上海 201203)

摘要: 脂多糖是革兰阴性菌细胞壁上的一种重要结构,同时也和细菌的致病作用紧密联系,但长期以来直接将脂多糖定义为细菌内毒素,形成了医学细菌学教学中的一个重大误区,可能对细菌致病作用的理解形成学习上的障碍,故就此提出一些见解,以供探讨。

关键词: 脂多糖, 内毒素, 免疫激活剂

Is LPS Equal to Endotoxin?

LIU Dan WANG Yi* WANG Li-Xin

(Department of Immunology and Pathogen Biology, Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China)

Abstract: Lipopolysaccharide (LPS) is the major component of the cell wall of Gram-negative bacteria, and is also associated with the pathogenicity of bacteria closely. But it has been a major mistaken ideas for a long time to define LPS as endotoxin in the teaching of Medical Bacteriology. And which might prevent students to study and understand the pathogenicity of bacteria correctly also. So here we offer some initial ideas for discussion.

Keywords: Lipopolysaccharide (LPS), Endotoxin, Immunostimulator

脂多糖是内毒素吗? 这个问题似乎十分可笑, 因为脂多糖作为内毒素的代表(甚至是唯一的代表)之观点已经在医学微生物教材中延续了数十年, 可谓根深蒂固。但这个根深蒂固的观念却并不能视为真理, 还有许多需要质疑, 需要深入思考和讨论。

1 内毒素的定义

细菌毒素概念在其形成过程中一直是十分模糊的。毒素(Toxin)原是指生物所产生的毒物(Poison), 这些物质通常是一些能直接干扰其他生物大分子作用的蛋白质^[1-2]。在细菌毒素研究的早期历史上基本沿袭了这个传统的概念。1888 年 Emil Roux 和

Alexandre Yersin 首次分离得到了白喉毒素。接着霍乱毒素、百日咳毒素、破伤风毒素相继被分离, 至 20 世纪 50 年代, 总共获得了 200 多种细菌毒素, 其中大多数为蛋白质。

19 世纪末, 著名细菌学家 Pfeiffer 在研究霍乱弧菌感染的发病机理时, 发现该菌可产生两种具有不同性质的毒性物质, 一种是由活菌合成并释放、对热敏感的蛋白质成分, 他称其为外毒素(Exotoxin); 另一种对热抵抗, 并只有当细菌崩解后才能分离得到的非蛋白质成分, 他称其为内毒素(Endotoxin)^[3]。从此人们开始在细菌学领域中不断重复使用着这两个名词。不过在使用这两个名词时,

因为更多的人已经忘记了它们的出处, 在一些场合造成了歧义与混淆。

目前, 内毒素被较多定义为存在于不同革兰氏阴性菌外膜上的脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)或脂寡糖(Lipo-oligo-saccharide, LOS)^[4]。因为过去50年的研究表明大多革兰氏阴性细菌的主要损害作用源于LPS。所以LPS这一概念便与“内毒素”的概念相互混用。但需要指出的是, 按照Pfeiffer的原意, 内毒素是指那些非分泌性的毒性物质, 此范畴也远远超出了LPS的概念。并不是所有的LPS都是“内毒素”, 也并不是所有的“内毒素”都是LPS^[5]。如肺炎链球菌溶素只有当肺炎链球菌裂解后才能释放并产生溶红细胞作用。再如苏云金杆菌的 δ -内毒素系苏云金杆菌芽胞的伴胞晶体内的一种前毒素, 只有当芽胞破裂, 前毒素水解激活后才展现毒素活性。此类经典意义上的内毒素与今天在许多微生物教科书^[6-9]中被特指为“内毒素”的LPS或LOS在性质与作用上都具有本质的不同。另外, 有研究发现从球形红杆菌(*Rhodobacter sphaeroides*)的LPS中分离到一种脂质A (Pentaacyl diphosphoryl lipid A, RsDPLA)并不能诱导小鼠巨噬细胞系J774.1细胞TNF- α 和IL-6的释放, 系无毒性的LPS, 并不具有所谓的“内毒素”性质, 并且可以以浓度依赖方式有效抑制其它LPS对这两种细胞因子的诱导^[10]。这些研究事实都说明将LPS等同于“内毒素”是极不严谨, 极不恰当的, 似乎是一种以讹传讹的历史误解(这种对内毒素的误解可能已经迫使许多学者不得不“将错就错”)。尤其, 在LPS的结构与作用机制被完全揭晓后, 维持这种误解就可能造成学习者对毒素概念的模糊甚至理解错误。同时也可能形成对LPS这个重要细菌结构的认识偏颇, 而许多教科书将LPS的热原质性质、O-抗原性质、“内毒素”性质割裂开来的叙述, 以及在叙述中表现出的自相矛盾, 也就反映了这种偏颇的存在。本文谨就此提出疑问, 希望通过对“内毒素”与LPS概念形成之历史过程的剖析与探讨, 恢复这些概念与定义的本来面目, 使之更为合理、严谨。以匡正目前教科书中对“内毒素”与LPS概念的误解、误用。

2 LPS 的生物学作用

LPS (或 LOS)是革兰氏阴性菌细胞壁上的一种

结构成分。由3部分组成。一是特异多糖(寡糖), 这些糖基是因细菌不同而不同的, 且通常具有良好的抗原性, 当其作为各种细菌的“符号”时, 人们称之为“O-抗原”。二是核心多糖, 由庚糖、半乳糖、2-酮基-3-脱氧辛酸(KDO)组成, 所有革兰氏阴性菌都含有这种大同小异(在细菌的种间略有差异)的组分。三是脂质A, 所有革兰氏阴性菌的脂质A结构基本相似, 也是其产生“毒性”的物质基础。

脂质A可以与宿主体内的LPS结合蛋白(Lipopolysaccharide binding protein, LBP)结合, LBP是一种由肝细胞产生的急性反应蛋白, 并可以介导LPS与细胞膜受体CD14及TLR4的结合。与细胞膜受体结合后, LPS的直接效应体现为活化吞噬细胞与激活血浆蛋白。两者都是机体应对感染与炎症所作出的正常应激生理活动。这些活动使机体进入了炎症状态。对于吞噬细胞的活化, 可引起大量前炎症介质(如TNF、IL-1、IL-6)的释放, 这类前炎症介质除促成血管内皮通透性增加、炎性细胞渗出、免疫反应激活外, 尚可作用于宿主下丘脑的体温调节中枢, 引起发热, 故人们也会因此而将LPS称作热原质(Pyrogen)。由LPS激活的炎症反应主要表现为发热及炎性细胞渗出(这被称为白细胞反应, 可表现外周血中性粒细胞数量瞬间减少)。不过这种反应也受到诸多体内因素的调节, 其中主要的反馈性调节来自吞噬细胞内化作用与血浆蛋白的中和作用。前者通过对LPS的内吞消除其作用, 后者通过对LPS结合阻断其与细胞膜受体的作用。显然将LPS的这些炎症激活机制视作“毒性作用”是人类认识过程中产生的一个严重失误。其实只不过是机体在与致病菌共同进化过程中, 获得的一种防御性反应能力^[11]。

在个别机体中或在特殊的病理变化条件下、血液中可出现大量的LPS(追溯历史, 20世纪40年代青霉素问世之际, 医生曾用大剂量青霉素治疗奈瑟菌属引起的重症脑膜炎患者, 在杀灭致病菌的同时, 引发了内毒素休克而致患者死亡。其原因就是被杀灭的致病菌崩解后释放了大量LPS进入血液, 这个现象后来经实验证实后, 被称为Shwartzman现象), 病理学上称之为内毒素血症(Endotoxemia)。此时, 由于机体的反馈性调节因素失去了代偿能力, 受LPS激活的免疫细胞数量激增, 大量的前炎症介质

释放,多种损伤性血浆蛋白(如补体系统、凝血系统、缓激肽系统)激活,可以导致微循环衰竭、低血压、缺氧、酸中毒等病理生理改变,造成临床休克症状的发生,便唤作内毒素休克(但这依然不能视作毒素作用,而可以划入超敏反应)。但究其实质应是机体免疫系统失代偿后出现的极端现象,脂多糖只是触发物而已。因此,就LPS作用的非直接性,非必然损伤性而言,让脂多糖背上毒素的“恶名”,也实属不公。

3 免疫激活剂与毒素

自发现LPS可多克隆激活小鼠淋巴细胞这个生物学现象以来,在免疫学上已经习惯将LPS视作免疫激活剂或T细胞非依赖抗原(TI-Ag)^[12]。而且曾经以此为依据,进行过将LPS用作抗肿瘤免疫调节剂的尝试。尽管在临床或许多其他涉医领域中,免疫激活剂与细菌毒素之间的界限尚没有能够区分与界定,但对于从事医学免疫学与医学微生物学教学的专业教学工作者,这确是两个急需划定的学术概念,否则误己误人,贻害学生。

如前所述,细菌毒素(无论是外毒素还是内毒素)就其本质而言,都是对宿主细胞或细胞间质产生直接损伤作用的生物大分子。而“直接损伤”应该被定义为毒素概念的核心内涵。而免疫激活剂则是经过对免疫细胞的激活,由激活的免疫细胞形成多种炎症因子再体现间接的生理学或病理学效应。故由免疫激活剂所间接导致的休克、多器官衰竭、弥漫性血管内凝血等病理损害都不是严格意义上的“中毒”表现,而应该归之于免疫损伤(确实在一些国外的权威性免疫学教科书中也是如此划分的)。故笔者以为应强调用“直接损伤”与“间接效应”作为划定细菌毒素与免疫激活剂的界限,从而拨乱反正,重新匡正细菌毒素与免疫激活剂在医学免疫学与医学微生物学教材中的定义,此举将有助于学生准确掌握

细菌的致病作用及其机理。同理被称做毒性休克综合征毒素I (Toxic shock syndrome toxin1, TSST1)的金黄色葡萄球菌分泌性致病物质与LPS一样也不能被归入细菌毒素。

参 考 文 献

- [1] 刘尊棋, Frank B Gibney. 简明不列颠百科全书. 北京: 中国大百科全书出版社, 1985(2): 695.
- [2] AM 普罗霍罗夫. 苏联百科词典. 北京: 中国大百科全书出版社, 1986: 318.
- [3] Rietschel ET, Cavaillon JM. Richard pfeiffer and alexandre besredka: creators of the concept of endotoxin and anti-endotoxin. *Microbes and Infection*, 2003, 5(15): 1407-1414.
- [4] Lederberg Joshua, Schaechter Moselio. The Desk Encyclopedia of Microbiology. Amsterdam: Elsevier Academic, 2004: 428.
- [5] Hurley JC. Endotoxemia: Methods of detection and clinical correlates. *Clinical Microbiology Reviews*, 1995, 8(2): 268-292.
- [6] 陆德源. 医学微生物学. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 77.
- [7] 周正任. 医学微生物学. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 41-43.
- [8] 贾文祥. 医学微生物学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 69-73.
- [9] 李凡, 刘晶星. 医学微生物学. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 73-76.
- [10] Teruo K, Ulrich SF, Fumiko K, *et al.* Diposphoryl lipid A derived from the lipopolysaccharide (LPS) of *Rhodobacter sphaeroides* ATCC 17023 is a potent competitive LPS inhibitor in murine macrophage-like J774.1 cells. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 1994, 9(3): 237-243.
- [11] 曹中伟, 张顺财. 脂多糖的生物学功能.//张顺财. 内毒素基础与临床. 北京: 科学出版社, 2003: 13-21.
- [12] 周光炎. 免疫学原理. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2007: 118-119.