

口腔医学精粹丛书 “十一五”国家重点图书出版规划项目

口腔疾病的 生物学 诊断与治疗

Biological Diagnosis and
Therapeutics for
Oral Disease

主编 郭伟 副主编 陈万涛 任国欣

口腔医学精粹丛书

“十一五”国家重点图书出版规划项目

口腔疾病的 生物学 诊断与治疗

Biological Diagnosis and
Therapeutics for
Oral Disease

主编 郭伟 副主编 陈万涛 任国欣

世界图书出版公司

上海·西安·北京·广州

图书在版编目(CIP)数据

口腔疾病的生物学诊断与治疗/郭伟主编;陈万涛等副主编. —上海:上海世界图书出版公司,2008.8

(口腔医学精粹丛书)

ISBN 978-7-5062-8932-0

I. 口… II. 郭… III. ①口腔颌面部疾病—病原微生物—实验室诊断②口腔颌面部疾病—治疗 IV. R78

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 081074 号

口腔疾病的生物学诊断与治疗

郭 伟 主编 陈万涛 任国欣 副主编

上海世界图书出版公司出版发行

上海市尚文路 185 号 B 楼

邮政编码 200010

上海市印刷七厂有限公司印刷

如发现印刷质量问题,请与印刷厂联系

(质检科电话:021-59110729)

各地新华书店经销

开本: 889×1194 1/16 印张:18.25 字数:435 000

2008 年 8 月第 1 版 2008 年 8 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5062-8932-0/R·214

定价: 130.00 元

<http://www.wpcsh.com.cn>

《口腔疾病的生物学诊断与治疗》编写人员

主 编 郭 伟

副 主 编 陈万涛 任国欣

编写秘书 叶冬霞

编 委 (按姓氏笔画为序)

马婧媛 马 瑞 王 志 叶冬霞

申 俊 江 潞 李小彤 李生娇

李明宇 任国欣 张 丁 张 壮

张 萍 张媛媛 陈谦明 陈万涛

周曾同 周晓健 郭 伟 唐子圣

徐 骏 黄正蔚

口腔医学精粹丛书

- 《口腔生物材料学》
- 《保存牙科学》
- 《口腔内科学》
- 《临床牙周病治疗学》
- 《口腔药理学与药物治疗学》
- 《口腔颌面种植修复学》
- 《口腔疾病的生物学诊断与治疗》
- 《唇腭裂修复术与语音治疗》
- 《颌面颈部肿瘤影像诊断学》
- 《口腔颌面肿瘤病理学》
- 《口腔临床流行病学》
- 《头颈部血管瘤与脉管畸形》
- 《颅颌面部介入诊断治疗学》
- 《口腔工程技术学》
- 《可摘局部义齿修复学》

“口腔医学精粹丛书”编写人员

主 编 邱蔚六

副 主 编 刘 正 薛 淼 张志愿 周曾同 张富强

主编助理 吴正一

编 委 (按姓氏笔画为序)

王平仲 王国民 王晓仪 王慧明

毛 青 毛尔加 石慧敏 田 臻

冯希平 台保军 刘 正 孙 皎

李 江 束 蓉 杨育生 肖忠革

吴士尧 吴正一 邱蔚六 余 强

张志勇 张志愿 张建中 张修银

张富强 陈万涛 林晓曦 范新东

周来生 周曾同 郑家伟 赵怡芳

赵信义 胡德瑜 秦中平 徐君逸

郭 伟 赖红昌 薛 淼

序

自 20 世纪 90 年代以来,有关口腔医学的专著、参考书籍犹如雨后春笋,数量剧增。书籍编撰的风格各有不同。有的堪称上乘之作,但重复雷同,涉嫌因袭者亦可见到。为此,上海世界图书出版公司要组织出版一些口腔医学参考书时,我们不由得有点心中犯难,就怕写出来的东西又成了重复的陈货。经过一番思考和讨论终于确定了本丛书编写的指导原则,即以专题为主;以临床口腔医学为主;以国内外医学的新成就、新经验为主;并力图打破原来的学科界限和体系来组织编写一批高级口腔医学参考书。

口腔医学是医学中的一级学科。按照多年来的习惯,在临床口腔医学中又可分为若干个亚科,诸如口腔颌面外科学、口腔内科学、口腔正畸学、口腔修复学等等。其中有的与国外相同,如口腔颌面外科学;有的则不尽相同,例如口腔内科学。当代最具创新或创造性的成果都是产生于各学科或多门学科的相互交叉点或切点上,生命科学出现了学科间交叉、整合、重组的趋势。科学研究如此,临床医学亦莫不如此。学科的整合在基础医学方面当为在分子水平上的整合,例如“分子医学”的崛起;在其他方面则表现为学科与学科之间,科学与技术之间,以及自然科学与人文科学之间,生命科学与非生命科学之间的整合重组,近年来出现的所谓“Bio-X”中心,即生命科学与非生命科学结合的体现。为此,口腔医学的各个学科之间也面临着这一命题,而且在国外业已有一定的经验可资借鉴。在这一原则的思想指导下,我们也试图适应潮流,学习国外的先进经验,打破传统的学科系统来出版一些重新整合的专著,如《保存牙科学》、《颌面颈部肿瘤影像诊断学》和与旧的“口腔内科学”概念完全不同的《口腔内科学》等,以适应新形势的需要。

本丛书的主要阅读对象定位为从事临床口腔医学的中高级医务人员及口腔医学研究生。参加本丛书编写的人员绝大多数为从事临床口腔医、教、研工作多年,且具有高级职称的医师、教师。在书中将融合进他们多年的临床经验以及科研成果,相信对临床口腔医学的发展

和医疗质量的进一步提高将有所裨益。

本丛书定名为《口腔医学精粹》，是为了鞭策和督促编写者们能尽最大努力做到精心选材、精心构思、精心组织和精心撰写。但也应当看到，“精粹”的东西毕竟是少数，不可能字字精、段段新，为了书籍的完整性，也不可能只介绍新的理论和技术，而丝毫不涉及传统的、经典的理论和技术。读者阅读后如果能感觉到有一些(或不少)新鲜的东西，目的就应该达到了。

由于这是一种尝试，肯定还有不足甚至错误之处，还望读者不吝赐教，以便再版时更正。

任何书籍往往在出版之后感到尚遗留有不少遗憾，我想本书同样如此，只望遗憾愈少愈好。

在构思出版本丛书时，恰逢上海市口腔临床医学中心在上海第二医科大学附属第九人民医院成立(2001)。愿以本丛书的出版作为这一中心建设的考绩，也希望它能有益于临床口腔医务人员业务水平的提高，以造福于广大口腔颌面疾病患者。



于上海交通大学医学院附属
第九人民医院口腔医学院

前 言

从最初有记载的生物学诊断和治疗迄今已有 100 多年的历史,可见人类将它用作一种有效的诊断和治疗手段经历了漫长的发展过程。近 20 年来,由于细胞生物学、分子生物学、肿瘤免疫学、生物工程学等诸多理论研究的深入和生物工程技术的突破,生物治疗已成为临床治疗口腔疾患的另一重要手段。可以预见随着人们对口腔疾病发生学、病因学、免疫学、遗传学等领域认识的进一步深化,生物诊断和治疗必将迎来一个更广阔的前景。因为在所有的诊断和治疗方法中,只有生物治疗具有靶向性和指向性,而安全性和耐受性是其另一优势,这正是理想的疗法所追求的最和谐目标。

本书主要有三部分内容:一是基础篇,分别就口腔组织发育的细胞及分子生物学,口腔疾病的细胞及分子生物学,以及口腔细菌生物膜的概念进行了阐述,同时对口腔颌面常见疾病的免疫学特点和复合组织的移植最新进展作了介绍。二是生物诊断篇,将近年来生物技术的最新方法应用于口腔颌面常见疾病的临床诊断之中,尤其采用先进的 PET-CT 影像学技术辅助检测口腔癌前哨淋巴结的动物实验和临床应用研究做了重点介绍。三是生物治疗篇,以临床应用为重点,以具体相应病种为主线,对各种口腔疾患生物治疗的临床应用进行汇总,力图使每种疗法在应用中更加个体化和具体化,以增加该书的实用性。

本书主要编者均是从事口腔医学基础和临床研究的专业人员。分别在美国、英国等国家进修和访问。口腔疾病生物学诊断和治疗是一个非常新颖又发展迅速的边缘学科,其基础理念涉及面广,临床应用选择面宽,众多的基础和临床应用的问题尚未解决,加之编者经验和水平所限,书中难免有谬误,敬请读者和同仁指正。

最后,感谢国家自然科学基金(30471898)和上海市科委重点课题(03JC14052)的资助,并感谢四川大学华西口腔医学院陈谦明教授、北京协和医科大学张丁教授以及我院参与编写的全体同仁,他们在繁忙的医教研工作中力争按时交稿。还应感谢邱蔚六老师,正是他的鼓励和鞭策,我们这批从事口腔医学基础和临床研究的年轻医务工作者才勇敢地拿起了笔,力争体现“精粹”,将口腔疾病生物诊断和治疗最先进和最精华的部分奉献给读者。

郭 伟

于上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔医学院

2007 年 6 月

目 录

基 础 篇

第一章 口腔颌面细胞分子生物学 (1)

第一节 口腔组织发育的细胞及分子生物学

基础 (1)

一、口腔软组织发育 (1)

二、口腔硬组织发育 (9)

第二节 口腔疾病的细胞及分子生物学基础

..... (19)

一、龋病的分子生物学 (19)

二、牙周病分子生物学 (25)

三、黏膜病的分子生物学 (36)

四、口腔颌面-头颈肿瘤及类肿瘤的分子

生物学 (56)

五、口腔颌面发育异常的分子生物学 (68)

第三节 口腔细菌生物膜 (79)

一、生物膜概念 (79)

二、口腔细菌生物膜的研究历史 (80)

三、口腔生物膜的研究方法 (80)

四、生物膜的生长周期 (81)

五、生物膜的结构 (83)

六、口腔生物膜中细菌代谢 (84)

七、密度感应 (85)

八、生物膜胞外基质及管道系统 (86)

九、生物膜的分子机制 (87)

十、生物膜的特性和致病性 (97)

十一、口腔不同部位生物膜特点及其致病性

..... (101)

十二、口腔生物膜感染的控制 (104)

第二章 口腔颌面部免疫学 (107)

第一节 口腔免疫系统 (107)

一、免疫器官 (107)

二、免疫细胞 (109)

三、细胞因子 (113)

第二节 口腔颌面常见疾病的免疫 (123)

一、龋病的免疫 (123)

二、牙髓病免疫 (128)

三、根尖周病的免疫 (132)

四、牙周病的免疫 (133)

五、口腔黏膜病的免疫 (138)

六、口腔颌面-头颈肿瘤及类肿瘤的免疫

..... (145)

七、口腔移植免疫 (150)

生物学诊断篇

第三章 口腔颌面常见疾病的生物学诊断

..... (154)

第一节 龋病的生物学诊断 (154)

一、龋病的危险性评估技术 (154)

二、龋齿诊断技术方法 (163)

第二节 牙髓、根尖周病的生物学诊断 (163)

一、牙髓活力测试 (163)

二、牙髓、根尖周病中炎症介质的测定 (163)

第三节 牙周病的生物学诊断 (164)

一、牙周病微生物学检测与牙周病活动度	(164)
二、龈沟液或唾液的生化分析	(165)
第四节 黏膜病的生物学诊断	(168)
一、概述	(168)
二、生物学诊断的意义	(168)
三、口腔黏膜常见疾病的生物学诊断	(168)

第五节 口腔颌面-头颈肿瘤及类肿瘤的生物学诊断	(175)
一、口腔癌分子标志物	(175)
二、免疫诊断	(186)
三、口腔颌面-头颈肿瘤前哨淋巴结的核素诊断	(197)
四、口腔颌面-头颈肿瘤的耐药	(210)

生物学治疗篇

第四章 口腔颌面-头颈部常见疾病的生物学治疗	(223)
第一节 牙体牙周病的生物学治疗	(223)
一、龋病的生物学治疗	(223)
二、牙周病的生物学治疗	(225)
第二节 口腔黏膜病的生物学治疗	(231)
一、口腔黏膜病的基因治疗	(232)
二、口腔黏膜病的靶向治疗	(234)

三、口腔黏膜病的免疫治疗	(235)
四、展望	(237)
第三节 口腔颌面-头颈肿瘤及类肿瘤的生物学治疗	(237)
一、免疫治疗	(237)
二、中医中药治疗肿瘤	(246)
三、基因治疗	(250)
四、分子靶向治疗	(263)
五、口腔颌面-头颈肿瘤的加热治疗	(267)

基 础 篇

第一章 口腔颌面细胞分子生物学

第一节 口腔组织发育的细胞及分子生物学基础

一、口腔软组织发育

口腔颌面部软组织包括皮肤、黏膜、肌肉、腺组织、结缔组织等,由它们构成了面、唇、颊、舌、软腭、涎腺、口底等组织结构。口腔颌面部软组织发育属于胚胎发育的一部分,主要在受孕后第3~8周完成发育过程。

(一)口腔软组织的组织胚胎发育

1. 神经嵴、腮弓和咽囊

胚胎发育第3周,三胚层胚盘已形成。发育中的脊索和邻近间充质诱导其表面的外胚层形成神经板。神经板发育过程中,其柱状细胞变为楔形,使神经板的外侧缘隆起,神经板的中轴处形成凹陷称神经沟,隆起处称神经褶,神经褶的顶端与周围外胚层交界处称神经嵴。在胚胎发育第4周,两侧神经嵴在背侧中线汇合形成神经管的过程中,位于神经嵴处的神经外胚层细胞,未进入神经管壁,而

是离开神经嵴和外胚层进入中胚层,这部分细胞就是神经嵴细胞,神经嵴细胞是特殊的多能干细胞,位于神经管和表面外胚层之间。形成沿胚胎头尾走向的细胞带,以后分为两条细胞索,列于神经管背外侧。这种上皮-间充质的转化是胚胎发生的关键因素。

胚胎发育第4周,神经嵴细胞发生广泛迁移,衍化成机体不同的细胞并形成许多重要组织成分。神经嵴细胞的分化对于头颈部正常发育尤为重要。它们分化成的组织及细胞有:神经系统组织、内分泌组织、软硬结缔组织和皮肤组织。神经嵴细胞迁移开始的标志是细胞间黏附分子N-钙黏蛋白结合部位转化为H-钙黏蛋白结合部位。迁移的细胞还有L₁黏附分子的高表达。

由于神经嵴细胞的特殊分化潜能以及对于头颈部软组织发育的重要意义,在后文中对其还有详细描述。

2. 腮弓和咽囊的发育

腮弓和咽囊是面部发育过程中突出的特征,与颌面部和颈部的发育关系密切。在胚胎发育第4

周时,间叶细胞增生,形成左右对称成背腹走向的6对柱状隆起,与6对主动脉弓动脉相对应,称为腮弓(branchial arch)。其中第5对腮弓形成后,很快消失。腮弓的形成来自神经嵴细胞的增殖。来自第1、第2菱脑原节处的神经嵴细胞进入第1腮弓,来自第4菱脑原节处的神经嵴细胞进入第2腮弓,来自第6、第7菱脑原节处的神经嵴细胞分别进入第3、第4、第6腮弓。第1对腮弓与面部发育关系密切,也称下颌弓。第2对腮弓与舌发育有关,称舌弓。第1对和第2对腮弓生长较快并在中线联合,第3、第4、第5对腮弓由于中线处有未发育完全的心脏而未联合。相邻的腮弓之间有浅沟,在体表侧者称腮沟,与之相对应的腮弓内侧是原始咽部,其表面衬覆的内胚层上皮向侧方增生呈囊样,形成与腮沟相对应的浅沟,称为咽囊。腮弓和腮沟的外表面被覆外胚层上皮;咽侧除第1腮弓被覆外胚层外,由内胚层被覆。腮弓内部中央为原始中胚层轴心,周围有主动脉弓动脉和相伴的神经、腮弓软骨和迁移来的神经嵴细胞围绕。

与腮弓相对应的咽囊表面的内胚层也分化出一系列组织和器官,和口腔颌面部软组织相关的主要是一些肌肉组织(见表1-1)。

表1-1 腮弓及其颌面部软组织衍化物

腮 弓	肌 肉 衍 化 物
1	咬肌、腭帆张肌、鼓膜张肌、二腹肌前腹、下颌舌骨肌
2	表情肌、二腹肌后腹、镫骨肌、茎突舌骨肌
3	茎突咽肌
4	喉部肌、咽缩肌
6	胸锁肌、斜方肌

腮弓、咽囊及面部软组织发育的调控非常复杂,涉及的信号分子和基因很多。同源盒基因(homeobox, *HOX*)在模式发育中起主要作用,它决定在某部位产生某种特定的细胞类型及这些细胞的形态。由于 *HOX* 基因对于面部软组织发育

的重要作用,后文将详细描述。

3. 面部发育过程

面部发育与腮弓的分化和鼻的发育密切相关。包括面突的分化及面突的联合、融合。在胚胎第3周,发育中的前脑生长迅速,其下端出现了一个突起,称额鼻突。此时由于迁移的神经嵴细胞的增生,在额鼻突的下方出现下颌突即第1腮弓,两侧的下颌突生长并在中线联合。在胚胎发育的第4周,下颌突两侧上方区域的间充质细胞增殖活跃,长出两个分支状突起,称上颌突(maxillary process)。此时在额鼻突、上颌突和下颌突的中央,形成一个凹陷,称为口凹,即原始口腔。口凹的深部与前肠相接,两者之间有一层薄膜即口咽膜相隔。

约在胚胎发育第3周末,在口咽膜前方口凹顶端正中出现一个囊样内陷,称拉特克囊,此囊不断加深,囊中的外胚层细胞增生并向间脑侧腹面移动,分化成垂体前叶细胞。拉特克囊与原口上皮间有上皮性柄相连,囊的起点由于原口的发育,最后位于鼻中隔后缘。此后上皮性柄和拉特克囊退化消失,此囊的残余称颅咽管。

在胚胎发育第4周,口咽膜破裂。口腔与前肠相通。同时,额鼻突的末端两侧的外胚层上皮出现椭圆形局部增厚区,称鼻板。鼻板由于细胞的增生,边缘隆起,特别是在其外侧缘,隆起更明显,使鼻板中央凹陷,称嗅窝。这样,嗅窝将额鼻突分为3个突起:两个嗅窝之间的突起称中鼻突;嗅窝两侧的两个突起称侧鼻突。侧鼻突由于嗅凹的出现,迅速向前方增生,几乎与中鼻突持平并与上颌突紧密接触。鼻凹周围组织增大使鼻凹和周围组织形成马蹄形,其下方的缺口开口于原口。鼻凹将来发育成鼻孔,鼻板细胞形成鼻黏膜及嗅神经上皮。

胚胎发育第5周,中鼻突生长迅速,其末端出现两个球形突起,称球状突。此时,面部发育所需的突起已齐备。面部即由上述突起发育而来。

面部突起是由于面部外胚层间叶细胞的增生和基质的聚集而形成,表面被覆以外胚层。突起之间为沟样凹陷。随着面部的进一步发育,突起之间的沟就会随着面突的生长而变浅、消失,此为面突的联合(merge);有的突起和突起之间在生长过程中发生表面的外胚层相互接触、破裂、退化、消失,进而达到面突的融合(fuse)。在胚胎发育第6周,面部突起一面继续生长,一面与相邻或对侧的突起联合。中鼻突的两个球状突向下生长并在中线处联合,形成人中;上颌突自两侧向中线方向生长与球状突融合形成上唇,其中球状突形成上唇近中1/3部分,上颌突形成远中2/3部分。上颌突和球状突融合处开始时为两个突起上皮的接触,形成一个鼻鳍,为前后走向的垂直的上皮片,以后由于组织的生长使其裂解消失,两侧的结缔组织融合。侧鼻突与上颌突形成鼻梁的侧面、鼻翼和部分面颊。上颌突和侧鼻突之间的沟称鼻泪沟,以后分化为鼻泪管;上颌突和下颌突由后向前联合,形成面颊部,其联合的终点为口裂的终点——口角。下颌突在

中线联合形成下唇、下颌软组织、下颌骨和下颌牙。额鼻突形成额部软组织及额骨;中鼻突形成鼻梁、鼻尖、鼻中隔、附有上颌切牙的上颌骨及邻近软组织;侧鼻突形成鼻侧面、鼻翼、部分面颊、上颌骨额突和泪骨;上颌突形成大部分上颌软组织、上颌骨、上颌尖牙和磨牙。

胚胎发育的第7~8周,面部各突起已完成联合,颜面各部分初具人的面形。但此时鼻宽而扁,鼻孔朝前,彼此分离较远;两眼位于头的外侧,眼距较宽。胎儿期颜面进一步生长,主要是面部正中部分向前生长,面部垂直高度增加,鼻梁抬高,鼻孔向下并相互接近,鼻部变得狭窄。由于眼后区的头部生长变宽,使两眼由两侧移向前方,近似成人的面形。

综上所述,面部软组织的发育来自第1腮弓和额鼻突衍化出的面突,它们是额鼻突衍化出的一个中鼻突(包括球状突)和两个侧鼻突;第1腮弓即两个下颌突及其衍化出来的两个上颌突(见表1-2)。

表1-2 面突及其衍生软组织

起 源	突 起	软组织形成物
额鼻突	中鼻突(球状突) 侧鼻突	鼻梁、鼻尖、鼻中隔各软组织、上颌切牙牙龈、腭乳头 上唇中部、鼻侧面、鼻翼、部分面颊
第1腮弓	上颌突 下颌突	上唇、上颌后牙牙龈、部分面颊 下唇、下颌牙龈、面颊下部

4. 腭部发育过程

腭指介于口腔和鼻腔之间的组织。胚胎早期原始鼻腔和口腔是彼此相通的,腭的发育使口腔与鼻腔分开。腭的发育来自前腭突及侧腭突。其中前腭突的发生早于侧腭突,因此称为原腭。

前腭突来自中鼻突,其最终将形成前颌骨和上颌切牙,前腭突的发育与腭骨的骨化和上颌骨等硬组织发育关系密切,将在硬组织发育一章中着重介绍。

在胚胎发育第6周末,从左右两个上颌突的口腔侧中部向原始口腔内各长出一个突起,称侧腭突。最初侧腭突向中线方向生长,但此时由于舌的发育很快,形态窄而高,几乎完全充满了原始口腔,并且与发育中的鼻中隔接触,所以侧腭突很快即向下或垂直方向生长,位于舌的两侧。

胚胎发育第8周,由于下颌骨长度和宽度增加,头颅由于发育向上抬高以及侧腭突内的细胞增殖等因素使舌的形态逐渐变为扁平,位置下降;侧腭突发生水平方向的转动并向中线生长。侧腭突

的转动过程通常包括侧腭突和舌的协调运动:

- ① 侧腭突的后部高于舌,因舌的后部附着在口底;
- ② 侧腭突的后部向前转动将舌压向前,舌尖伸出口腔外;
- ③ 舌及侧腭突向前运动为侧腭突释放了空间;
- ④ 侧腭突翻转至舌以上并逐渐向中线靠拢并融合;
- ⑤ 舌肌分化完好后,给予腭部压力,促进侧腭突融合过程。

侧腭突到达水平位置后,出现再次快速生长,并在中线处接触。最初的接触位置在紧靠前腭突的后方或在前腭突的位置。两侧侧腭突的运动包括两个过程:最初的融合和后来的联合。在接触点处,两侧侧腭突的上皮表层脱落,基底层细胞粘连在一起,称中缝上皮,以后转化为间叶细胞,此时两侧的间叶细胞混合,即所谓的融合。从前部的接触点处开始,侧腭突与前腭突向前联合,两侧侧腭突互相向后联合,此过程持续数周。在联合过程中,突起之间的沟逐渐消失。侧腭突也同鼻中隔发生融合。前腭突和侧腭突联合的中心,留下切牙管或鼻腭管,为鼻腭神经的通道。切牙管的口腔侧开口为切牙孔,其表面有较厚的黏膜覆盖,即切牙乳头。

5. 舌的发育

舌发育自第1、第2、第3腮弓形成的隆起。在胚胎发育第4周时,两侧第1、第2腮弓在中线处联合。此时,在下颌突的原始口腔侧,内部的间充质不断增生,形成3个膨隆的突起。其中两侧两个对称的隆起体积较大,称侧舌隆突;在侧舌隆突稍下方中线处为一个小突起,称奇结节。约在胚胎发育第6周,侧舌隆突生长迅速,很快越过奇结节,并在中线联合,形成舌前2/3即舌体。奇结节由于被侧舌隆突所覆盖,仅形成盲孔前舌体的一小部分,或退化消失,不形成任何结构。同时,在第2、第3、第4腮弓的口咽侧,奇结节的后方,间充质增生形成一个突起称联合突,主要由第3腮弓形成。以后,联合突向前生长并越过第2腮弓与舌的前2/3联合,形成舌的后1/3即舌根。联合线处形成一个浅

沟称界沟。舌体表面被覆外胚层上皮,舌根表面被覆内胚层上皮。界沟所在部位就是口咽膜所在位置。

甲状腺发育自奇结节和联合突之间中线处的表面内胚层上皮。胚胎发育第4周,此部分上皮沿中线向深部增生,形成管状上皮条索,称甲状舌管。胚胎发育第7周时甲状舌管增生至颈部甲状软骨处,迅速发育成甲状腺。在甲状舌管发生处的舌背表面留下一浅凹,即舌盲孔。

胚胎发育第7周,枕部肌节细胞群已经开始分化并向前方迁移,形成舌部肌组织。这种迁移与舌的发育相伴随。同时第Ⅸ和第Ⅺ脑神经纤维也进入这部分肌群。舌肌在向前迁移时有第Ⅴ和第Ⅶ脑神经纤维的加入。第Ⅴ脑神经纤维支配舌前2/3即舌体的感觉,第Ⅶ脑神经纤维分化为味觉纤维的前部分,第Ⅺ脑神经纤维支配舌的固有肌纤维。胎儿发育到第11周左右,舌背的菌状乳头开始分化,稍后丝状乳头发。味蕾约在胎儿第14周时开始发育。

6. 涎腺的发育

涎腺的发育主要是胚胎期间上皮和间充质相互作用的结果。除发育部位和时间不同外,所有涎腺的发育过程都基本相似。上皮-间充质相互作用是指邻近组织间的相互作用,涎腺组织的发生、细胞生长和分化是由邻近的间充质调节的,同时间充质还形成腺体的支持组织。

涎腺发育的开始是在将要发生涎腺始基处的原始口腔上皮在其深部间充质的诱导下,基底细胞向间充质增生,形成一个芽状上皮团。此上皮团借基板与邻近密集的间充质细胞分隔。上皮团不断向间充质增生,形成较长的上皮条索。最后,实性的上皮条索中央变空,形成导管系统。末端膨大的部分将形成腺泡。根据发育过程的形态变化,可将发育分为6个阶段:①间充质诱导口腔上皮形成上皮蕾;②上皮索形成及生长;③上皮索末端分支;④上皮

索反复分支、腺小叶形成;⑤ 前期导管形成;⑥ 细胞分化。腮腺在胚胎第 6 周开始发育,起源于上、下颌突分叉处的外胚层上皮。上皮芽最初向外生长,然后转向背侧,到达发育中的下颌升支和咬肌的表面,再向内侧进入下颌后窝。在咬肌表面和下颌后窝发育成腺体。其上皮芽最初形成处为腮腺导管的开口。颌下腺在胚胎第 6 周末开始发育,可能起源于颌舌沟舌下肉阜处内胚层上皮。上皮芽沿口底向后生长,在下颌角内侧、下颌舌骨肌的后缘转向腹侧,然后分化成腺体。舌下腺在第 7~8 周开始发育,起源于颌舌沟近外侧的内胚层上皮,由 10~20 个分开的上皮芽发育而成。小涎腺发育较晚,约在胎儿 12 周。上皮芽长入黏膜下层即分支并发育成腺体。涎腺发育过程中,与淋巴组织有密切关系,特别是腮腺和下颌下腺。腮腺发育的部位与颈部淋巴结的发育在同一区域内,所以在腮腺内和腮腺表面都会有淋巴组织并形成淋巴结。同样,在颈部淋巴结内也偶尔混有少量涎腺组织。颌下腺导管周围也有淋巴组织,但并不形成淋巴结。

7. 口腔黏膜的发育

口腔黏膜与皮肤相似,主要来自胚胎外胚层。有些部位黏膜来自内胚层,如舌根黏膜和口底黏膜。在胚胎发育第 3 周,原始口腔衬覆单层外胚层细胞。胚胎发育第 5~6 周时,上皮从单层变为双层。胚胎发育第 8 周时,前庭处的上皮明显增厚,以后增厚的上皮表面细胞退化,口腔前庭形成,唇黏膜与牙槽黏膜分开。此时口腔黏膜上皮均为复层,硬腭和牙槽嵴处黏膜的基底细胞为柱状,胞质内出现张力细丝。胚胎发育第 14~20 周,口腔黏膜上皮增厚,可辨别出棘细胞,桥粒已形成。咀嚼黏膜区上皮表层细胞扁平,含散在的透明角质颗粒并出现不全角化,正角化在出生 6 个月才出现。此期出现半桥粒和基板,咀嚼黏膜区出现上皮钉突。胚胎发育第 12 周后,黑色素细胞和朗格汉斯细胞出现,梅克尔细胞出现在第 16 周。

口腔黏膜发育也是上皮与间充质相互作用的结果。胚胎发育第 3 周即可见上皮下出现密集的间充质细胞。6~8 周时出现网状纤维;8~11 周出现胶原纤维、毛细血管;14 周时成纤维细胞出现;16~20 周出现弹力纤维。

(二) 口腔软组织发育中的多潜能干细胞

1. 神经嵴细胞

神经嵴细胞起源于胚胎发育早期神经板两侧,离开神经管背侧后向胚胎内广泛迁移,产生了各种不同的细胞类型。其在不同时期的增殖使每个腮弓分隔开来,在其迁移后形成了头颈间充质结构。预先分化决定的神经嵴细胞向腹外侧迁移,到达第 1 腮弓后被称为外胚间充质,具有干细胞特性,可分化为多种组织器官,与口腔及颌面部发育关系十分密切。神经嵴细胞衍生物具有 3 个经典胚层衍生物的性质。神经嵴细胞从早期脑中以细胞流的形式迁移,所有脊椎动物胚胎中可识别的脑神经嵴细胞流可分 3 种:三叉神经、舌骨、后耳。接着,神经基板分出的神经细胞层沿着细胞流内侧迁移。部分不表达 *Sox-10*、*ErbB4*、*CRKL* 等基因的突变鼠,其腮弓神经节依然不能到达后脑,这种表型缺陷很可能是神经嵴细胞行为改变的结果。进一步发现,*Wnt-1* 表达点的 β -catenin 突变和缺失后,神经嵴细胞正常迁移但继而凋亡消失,腮弓神经节同样不能到达后脑。更直接的证据是,七鳃鳗也有嵴细胞流,它无颌但其颅感觉神经在后脑的分布与其他脊椎动物相同。也就是说,嵴细胞流协同形成颌面的骨骼和肌肉的作用很可能是基于一种更早期的功能,即组织后脑感觉神经分布。脑神经嵴细胞迁移后的定位方向在细胞形成初期就已决定。鸡胚中,细胞迁移开始于神经管闭合至中脑水平,大多数在管闭合后迁移。哺乳动物胚胎与鸡胚存在很大的区别,在哺乳动物胚胎中,神经嵴细胞

迁移开始于神经管闭合之前并经过一段时间的延迟;神经嵴并不严格遵循从头到尾的迁移顺序;另外,Xenopus 阳性胚胎中,细胞流可向对迁移有抑制作用的第 3 和第 5 菱脑迁移。在分化为特定的细胞种类之前,其迁移可被生长因子信号通路及下游转化因子调控。神经嵴细胞是可分化成多种细胞的多潜能干细胞,迁移前就已存在表达基因和分化方向的特异性,但其最终的迁移、增生、分化方向受外部环境的影响。也就是说,在正常发育中,分化方向是一定程度预先决定的,但不同环境下其分化潜能无限。外周环境中细胞因子 Wnts、BMP-2、BMP-4 等都对嵴细胞分化有重要作用。所以,可通过改变外周环境诱导干细胞向不同方向分化。

神经嵴细胞在脊椎动物颌面部发育中起着主导作用。其衍生物包括颌面部软组织、牙齿及牙周组织、骨及衍生物、腮弓神经节等。脑神经嵴细胞作为一种胚胎干细胞,与颌面部肿瘤的发生有着密切关系。随着分子生物学和基因工程的研究进展,它很可能为早期肿瘤的预防、诊断和治疗提供依据。脑神经嵴细胞具有多分化潜能,但其具体作用因子及机制还不完全明了,且多为体外实验,如何将其干细胞特性用于临床还是一个有待探索的过程。如果能利用其多能性,建立颌面部组织的干细胞系,利用其在体外无限扩增的特性进行扩大培养,再通过定向诱导使细胞向各种终末细胞分化,最后将其与生物材料复合,就可为未来人工骨和外周神经的再生、牙体牙髓的修复等临床应用奠定基础。

2. 咽内胚层细胞

在腮弓发生中起着关键作用的另一重要细胞群是咽内胚层细胞。现已证明如果在神经嵴发生之前移去神经管,腮弓仍然可形成并有分区。正常的腮弓中,咽囊后内胚层空白区表达 BMP-7,咽囊前内胚层表达 FGF-8,部分咽囊背部内胚层表达 Pax-1。这些表达在非神经嵴细胞发育来的腮弓中属正常表达。另外,没有神经嵴细胞的腮弓也

有预分化决定。Sonic hedgehog (SHH) 是第 2 腮弓后内胚层早期和第 3 腮弓晚期最突出的特点。同样,无神经嵴细胞时 SHH 的时空动力学不会改变。因此,内胚层可以形成适当分区的节段,这种分段不依赖神经嵴。腮弓的节段性是所有脊索动物的共性,其起源早于神经嵴的进化,咽内上皮的发生也先于神经嵴。很可能咽内胚层是比神经嵴细胞更原始的祖细胞。进一步证明内胚层引导腮弓发育的证据是,在 vgo 突变而不能形成咽囊的斑马鱼中,腮弓发育异常且神经嵴细胞来源的软骨不能正常形成。其诱因是咽囊未能正常形成而并非神经嵴细胞的缺陷。腮弓的形成是内胚层和神经嵴交互作用的结果。其中,内胚层可能起了更为重要的作用。神经嵴细胞内的各种转录因子也参与了分化,尤其是同源盒基因(homeobox, HOX)和同源异型盒基因(divergent homeobox gene)。其他转录因子如 Dlx5 等对细胞分化也有重要作用。因此,腮弓的形成是一个复杂的过程:来自内胚层的形态发生信息,在神经嵴细胞转录因子调控下被腮弓的神经嵴细胞不同诠释,从而分化为各种细胞。

由于外胚间充质细胞的干细胞特性,人为控制和干预其向着理想化的方向分化成为研究焦点。外胚间充质细胞作为颌面部各种组织的供体细胞,可以为未来组织工程提供种子细胞。

(三) 同源盒基因在颌面软组织发育中的作用

细胞发育过程中增殖、迁移、分化、凋亡的各个时间点有着严格的规律性,这个曾被称为生物时钟的时间表可能就是同源盒基因(homeobox, HOX)。同源盒基因是胚胎发育的重要转录因子,共同特征是编码的同源蛋白含有用于结合 DNA 螺旋-转螺旋基序,也称同源域。同源域的识别螺旋插入 DNA 主沟,氨基端插入邻近小沟,以此来结合 DNA,并激活或抑制下游靶基因的表达。同