

全国继续医学教育委员会推荐教材 / 答题后每书可授予 II 类学分 10 分



现代临床医学妇儿及五官科进展

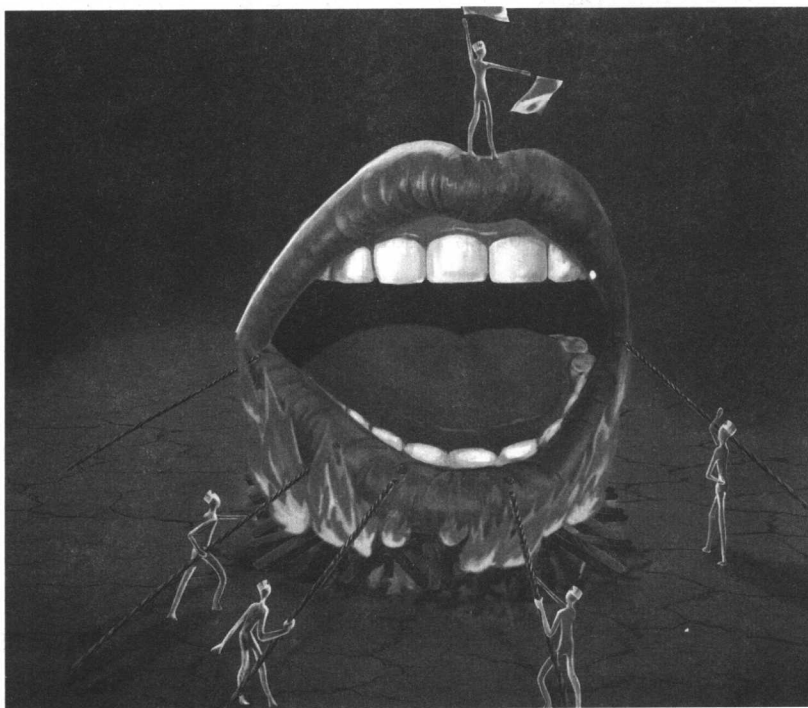
STOMATOLOGY

口腔分册

主编：樊明文



科学技术文献出版社



现代临床医学妇儿及五官科进展

口腔分册 / STOMATOLOGY

■ 主编：樊明文

 科学技术文献出版社

图书在版编目(CIP)数据

现代临床医学妇产及五官科进展·口腔分册/樊明文主编. -北京:科学技术文献出版社,2006.10

ISBN 7-5023-5455-7

I. 现… II. 樊… III. ①妇科学-进展 ②儿科学-进展 ③五官科学-进展 ④口腔科学-进展 IV. ①R4 ②R78

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2006)第 118817 号

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市海淀区西郊板井农林科学院农科大厦 A 座 8 层/100089

图书编务部电话 (010)51501739

图书发行部电话 (010)51501720,(010)68514035(传真)

邮 购 部 电 话 (010)51501729

网 址 <http://www.stdph.com>

E-mail: stdph@istic.ac.cn

策 划 编 辑 王大庆

责 任 编 辑 丁坤善 马小静

责 任 校 对 赵文珍

责 任 出 版 王杰馨

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 北京时尚印佳彩色印刷有限公司

版 (印) 次 2006 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

开 本 889×1194 16 开

字 数 241 千

印 张 8.75

印 数 1~5000 册

定 价 25.00 元(总定价:150.00 元)

© 版权所有 违法必究

购买本社图书,凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责调换。

内容简介

口腔分册
STOMATOLOGY

随着生物学、临床医学的发展和进步，作为医学的一个分支——口腔医学也在不断发展，知识也在不断更新。为使口腔医师不断追踪学科前沿，本书配合继续教育的要求，集全国著名口腔专家学者多年的经验和研究成果编撰而成。内容涵盖口腔医学最新进展及热点话题，图文并现，讲述详细，有利于指导读者的学习和思考，有利于提高读者的临床思维能力。同时，还以专门的篇章阐述了医德医风等提高职业素养方面的内容，读者对象为从事口腔医学的广大临床工作者及相关专业的研究人员。

口腔分册 / STOMATOLOGY

编委 (以下排名不分先后)

栾文民 (卫生部北京医院)

李武修 (潍坊医学院口腔医学院)

龙 星 (武汉大学口腔医学院)

李祖兵 (武汉大学口腔医学院)

彭 彬 (武汉大学口腔医学院)

陈谦明 (武汉大学口腔医学院)

贺 红 (武汉大学口腔医学院)

林 野 (北京大学口腔医学院)

王松灵 (首都医科大学)

陈 智 (武汉大学口腔医学院)

牛玉梅 (哈尔滨医科大学口腔医学院)

李祖兵 (武汉大学口腔医学院)

王贻宁 (武汉大学口腔医学院)

施 斌 (武汉大学口腔医学院)

王 兴 (北京大学口腔医学院)

凌均策 (中山大学光华口腔医学院)

程祥荣 (武汉大学口腔医学院)

樊明文 (武汉大学口腔医学院)

范 兵 (武汉大学口腔医学院)

闫福华 (福建医科大学口腔医学院)

李成章 (武汉大学口腔医学院)

赵怡芳 (武汉大学口腔医学院)

牛忠英 (解放军第306医院 全军口腔疾病诊治中心)

邱蔚六 (上海交通大学医学院附属第九人民医院)

李 刚 (第四军医大学口腔医学院)

现代临床医学妇儿及五官科进展 口腔分册 / STOMATOLOGY



自廿世纪后半叶开始,科学技术发展迅速,可以说是日新月异。据报道,医学知识的更新率五年内可能达到 50%,这一统计数据不一定精确,但至少说明了两个问题:其一,医学知识更新速度很快;其二,在部分医学领域的知识更新率可能达到甚至超过 50%。这说明我们在学校学习的书本知识于参加工作后需要不断更新,才能与时俱进,跟上时代前进的步伐。在生命科学领域,发展最快的应该是生物学。继人类基因组计划完成后,蛋白质组学计划已提上议事日程,目前又有大批科学家正在努力探索与疾病基因相关的知识,还有干细胞研究也在不断取得进展。生物学的发展必然带来临床医学的发展,对许多过去认识不清、治疗乏术的疾病,其相关知识正在得到不断深化。随着生物学、临床医学的发展和进步,作为医学的一个分支——口腔医学也在不断发展,知识也在不断更新,努力跟上医学发展的前沿,不断引进新的知识和概念。

为了使口腔医师永远追踪学科前沿,我们需要建立系统的继续教育制度,配合这种制度则需要有相关的书籍。本书的出版将是一个新的起点,希望通过该书能扩大口腔医师的视野,增加新的知识。

樊明文(1939—),男,主任医师,教授,武汉大学口腔医学院名誉院长,中华口腔医学会副会长,致力于龋病的病因和防治以及牙髓病的临床和基础研究。

樊明文

继续医学教育学分证书申请说明

从国际国内形势来看,继续医学教育是卫生技术人员的一项基本权利和义务,医学的不断发展要求卫生技术人员必须建立终身的学习体系。为此,卫生部和全国继续医学教育委员会颁布了一系列政策法规,规定医务工作者每年获得的继续医学教育学分不少于 25 学分,继续医学教育合格是卫生技术人员聘任、技术职务晋升和执业再注册的必备条件之一。同时,我国继续医学教育在继续医学教育“九五”计划、继续医学教育“十五”计划和刚刚颁布的继续医学教育“十一五”规划的指导下快速发展,已全面建立起了有中国特色的继续医学教育体系。

继续医学教育的内容应以现代医学科学技术发展中的新知识、新理论、新技术和新方法为重点,注重先进性、实用性和针对性,其教育内容的开发直接决定了我国继续医学教育的质量,体现了我国医学技术发展的现状。为此,在卫生部科技教育司和全国继续医学教育委员会的领导下,《继续医学教育》杂志组织了国内约 600 名专家和各学科的带头人,历时 8 个多月,以年度学科进展报告的形式,编写了该系列图书,由科学技术文献出版社出版发行,以期反映各学科近年来的最新进展,具有较强的临床指导意义和学习价值,是我国至今出版的惟一一套学科最全的继续医学教育学习参考书,受到了广大读者的欢迎和卫生部、各省市卫生厅及继续医学教育委员会的认可,并作为各省市继续医学教育的推荐学习参考书。读者阅读该系列图书,每册答题后可授予卫生部 and 全国继续医学教育委员会认可的继续医学教育Ⅱ类学分 10 学分。杂志社收到学员登记表和答题卡后将会在 30 个工作日内完成学员的注册和阅卷工作,并将学习成绩和学分证明邮寄给学员。具体培训报名细则如下:

- 一、本培训适用于所有国家规定需要参加继续医学教育的各级各类卫生技术人员。
- 二、请根据需要自行选择本学科相关的培训教材。
- 三、认真填写学员信息及答题卡,寄至《继续医学教育》杂志社培训部,根据成绩获得相应Ⅱ类学分。
- 四、学分折算标准:考试满分为 100 分,答题成绩每 10 分换算为 1 个学分,最多可授予 10 学分。
- 五、培训费用:50 元/人次(含报名、培训、阅卷、学分证书、邮寄等费用),学费自理。请学员将费用汇至《继续医学教育》杂志社培训部。
- 六、证书邮寄时间:收到答题卡后 30 个工作日。
- 七、接受团体报名。
- 八、《继续医学教育》杂志社地址:北京市宣武区红莲南路 30 号 7 层;邮编:100055;电话:010-63268156;传真:010-63497683; 培训咨询热线:800-810-9092。

《继续医学教育》编辑委员会

目录

training material/contents

Stomatology

第一篇 知识 / 技能篇	1
艾滋病和口腔	3
无瘢痕愈合的细胞及分子生物学研究进展	7
颞下颌关节外科的进展	11
颌骨缺损修复重建的进展	15
镍钛合金根管器械折断的临床特点及预防	19
具有抗疱疹病毒作用及抗真菌作用的药物现状与进展	23
腭部骨膜下支抗种植体的研究现状及临床应用	29
即刻种植与即刻修复	33
涎腺功能的修复	35
后牙复合树脂修复	39
粘结技术在牙体修复中的应用	43
坚固内固定技术在颌骨外科中的应用	46
现代牙齿美白技术	50
种植体的生物力学特性与种植义齿设计	54
颌骨牵引成骨技术	57
牙色材料充填新技术和国际发展趋势	60
非金属桩	64
下颌第二磨牙C形根管	68
显微根管治疗	71
口腔全科医生如何进行牙周治疗	77
牙周病系统治疗与GTR	81
颌骨囊肿的手术治疗	85
残冠残根保存治疗与修复利用	88

目录

training material/contents

Stomatology

第二篇 态度 / 素质篇	95
学习和实践循证医学, 努力推进口腔医学发展	96
口腔医疗过程中的医患沟通	99
医生是要重视医德的	103
学习为病人服务的艺术	107
要做一名合格的医生	109
做人、做事、做学问	111
医疗卫生行业中“红包”现象的社会史分析	115
禁止商业贿赂行为的有关法律问题	123
培训试卷	129

第一篇

知识 / 技能篇 口腔

STOMATOLOGY

t r a i n i n g

m a t e r i a l

艾滋病和口腔

AIDS and the Mouth

栾文民 (卫生部北京医院 100730)

LUAN Wen-min

1 有关艾滋病的基础知识

1.1 艾滋病的全称为获得性免疫缺陷综合征 (Acquired Immunodeficiency Syndrom, AIDS), 简称艾滋病。

1.2 艾滋病是艾滋病病毒感染所致, 艾滋病病毒的全称为人类免疫缺陷病毒 (Human Immunodeficiency Virus, HIV)。艾滋病病毒是一种逆转录病毒, 在体内的主要靶细胞是CD4淋巴细胞。随着CD4淋巴细胞的减少, 人体的免疫功能将受到破坏, 直至丧失。

1.3 艾滋病一般分为艾滋病病毒感染者及艾滋病患者两类, 艾滋病病毒感染者是指感染HIV后处于无症状期, 除血清学检查为阳性外, 无任何症状和正常人无区别, 大多数感染者其本人、家属、同事、社会均不知道其感染状况, 这一无症状期平均为8年, 在此期间可传播艾滋病病毒。

艾滋病患者是指患者免疫功能受到破坏, 不能行使正常功能, 临床出现各种机会感染及肿瘤, 实验室检查CD4细胞计数小于 $200/\text{mm}^3$ 。

1.4 艾滋病病毒感染不经任何药物治疗干预, 其自然病程为: (1) 病毒在体内播散期; (2) 原发HIV感染 (急性逆转录病毒综合征) 期: 其症状和流感及单核细胞增多症相似, 时间为2周左右;

(3) 血清转阳期: 从感染到血清学检查为阳性, 一般平均为3个月到半年, 个别病例可在半年到1年之内; (4) 无症状慢性感染期: 除血清学检查为阳性外无任何症状; (5) 艾滋病前期: 此期为人体免疫功能已受到不同程度的损害, 出现一些机会感染的症状, 主要为口腔表征; (6) 艾滋病期: 临床出现25种艾滋病指征, CD4⁺细胞计数小于 $200/\text{mm}^3$; (7) 艾滋病晚期: CD4细胞计数小于 $50/\text{mm}^3$ 。

1.5 窗口期概念: 从感染到血清学检查出现阳性这段时间称之为“窗口期”, 平均为2~3个月, 最长为7个月, 在此期间患者血清学检查为阴性, 但血液中病毒载量高, 有较强的传染性。

1.6 艾滋病的临床症状: 艾滋病的临床症状有几十种, 作为口腔科医生应至少记住5种: (1) 持续性全身性淋巴结肿大, 其标准为至少有2个腹股沟外淋巴结直径大于1 cm, 持续3个月以上; (2) 长达一个月以上原因不明的发热; (3) 口咽部白色念珠菌病; (4) 不自觉体重减轻; (5) 持续一个月以上原因不明的腹泻。

2 艾滋病的口腔表征

2.1 在不可能做HIV血清学普查的情况下, 如何早期发现和诊断艾滋病病毒感染者, 是防止该病传播的重要途径。据国际上的研究及临床经验, 在艾滋病发病前1~4年内, 患者可首先出现各种口腔病损, 这是发现和诊断艾滋病病毒感染者的重要指征。

艾滋病口腔表征被认为是早期诊断艾滋病的关键症状, 已引起国际医学界的高度重视, 已成为研究热点。

由于大多数艾滋病患者均可出现口腔症状, 而且许多艾滋病患者首先就诊于口腔科, 所以要求口腔科医生必须具有相关知识, 以便早期诊断、早期治疗并防止传播。

2.2 艾滋病口腔表征的分类: 1992年, 世界卫生组织艾滋病感染口腔表征协作中心制定了艾滋病口腔表征分类及诊断标准, 该标准为三类: (1) 与艾滋病感染密切相关的口腔表征; (2) 与艾滋病感染有关的口腔表征; (3) 可见于艾滋病感染的口腔病变。



栾文民, 男, 卫生部北京医院口腔科主任医师, 北京大学口腔医学院兼职教授, 博士研究生导师, 中华口腔医学会副会长, 卫生部艾滋病专家咨询委员会委员, 中华口腔医学会口腔粘膜病专业委员会常务委员, 中国艾滋病、性病防治协会常务理事, 《中华口腔医学杂志》副主编。

以上三类包括了32种表征。

2.3 最常见的艾滋病口腔表征

2.3.1 白色念珠菌病

白色念珠菌病是艾滋病病毒感染者及患者最常见的口腔表征。在高危人群中,口腔白色念珠菌病是艾滋病的先兆。艾滋病患者T淋巴细胞减少,并伴有口腔白色念珠菌病提示预后不良。

各型白色念珠菌病的临床表现已为同道们熟知,这里不再赘述,当红斑型白色念珠菌病侵及颊粘膜,假膜型白色念珠菌病侵及软腭、悬雍垂、咽部及食管时,应高度怀疑和艾滋病有关。

2.3.2 和艾滋病有关的牙周病

艾滋病感染者及艾滋病患者可出现一系列的牙周组织疾病,牙周病可以是艾滋病感染者最早出现的相关症状。

2.3.2.1 牙龈线形红斑,又称艾滋病相关龈炎(HIV-G)

游离龈缘呈明显的火红色线状充血,附着龈可有点状红斑。口腔卫生情况良好,很少甚至无牙菌斑,可有自发性出血或刷牙后出血。

2.3.2.2 艾滋病相关牙周炎(HIV-P)

可以由线性牙龈炎发展而来,也可能在初诊时已形成牙周炎。牙周组织附着丧失严重,进展迅速。牙周骨组织迅速破坏,疼痛,牙齿松动,缺失。和一般牙周炎相比,艾滋病相关牙周炎牙周附着丧失明显,而牙周袋不深,主要是由于牙周软硬组织同时破坏所致。艾滋病相关牙周炎还可伴有牙龈或牙周组织坏死症状。

2.3.3 急性坏死性溃疡性牙龈炎(ANU-G)

可突然发病,也可逐渐形成,表现为刷牙出血、疼痛,口腔恶臭,症状可在3~4周后逐渐消退,但常复发。牙龈火红、水肿,牙龈边缘及牙龈乳头有黄灰色坏死组织,极易出血。前牙牙龈最为严重。

2.3.4 带状疱疹病毒感染

带状疱疹病毒感染的主要症状是剧烈疼痛,沿单侧神经分支分布的疱疹状皮损。破溃后可形成结痂和溃疡。主要沿三叉神经及其他感觉神经分布。

是免疫功能低下的表现。

2.3.5 毛状白斑

毛状白斑在1981年底首次报告,现在已广泛认同毛状白斑是艾滋病感染者的最常见的表征,已被美国疾病控制中心列入艾滋病的主要症状。

临床表现为白色斑块,不能擦除,常发生在舌侧,大多为双侧发病,表面不规则,表现为皱折状突起和毛发相似。病损可以是小的细微皱折,也可表现为光滑扁平的白色斑块,多在舌侧缘,有时可以扩展到整个舌背面。有时蔓延到舌腹部。很少发生在口腔的其他部位。

2.3.6 卡波济肉瘤

卡波济肉瘤是由于免疫功能抑制后,由致癌因素或致肿瘤病毒感染引起的。

上腭是最常见的部位。常发生在两侧,第二位的是牙龈,表现为浅兰色、浅黑色或浅红色的斑块。早期为扁平状不高出粘膜面。以后逐渐发展,颜色变深,高出粘膜面,出现分叶甚至溃疡,粘膜出现溃疡比皮肤多见,病损在出现溃疡前没有触痛,牙龈粘膜也是常见部位。有些患者表现为牙龈瘤状^[2, 4, 5]。

3 艾滋病的诊断

3.1 临床怀疑艾滋病时,须做血清学检查,对HIV抗体的检查分为两个步骤,即初筛及确认试验。初筛常用酶联免疫吸附试验(ELISA),确诊应用蛋白印迹反应(Western Blot, WB)。医院检查如为阳性,暂不能通知患者,需经当地防疫站确认后,方可通知患者并进行相应处理。

3.2 HIV抗体检查阳性后,还应进一步做HIV核酸测定,以检查体内病毒的数量,称之为病毒载量(HIV Load),常用每毫升血液中检出病毒核酸拷贝数来表示,病毒载量对判断患者病情和评估疗效及预后有重要意义。

3.3 细胞因子的测定: HIV感染人体后,主要的靶细胞为CD4淋巴细胞,测定CD4淋巴细胞计数对评估其免疫功能及疾病分期非常重要,CD4细胞计数小于200/mm²可诊断为艾滋病期,小于50/mm²可

诊断为艾滋病晚期。

在测定CD4细胞的同时,还应测定CD4淋巴细胞。CD4和CD4淋巴细胞之比通常为2:1,如比值小于1时则可诊断为艾滋病,说明免疫功能已极度低下。

4 艾滋病的治疗

在治疗艾滋病口腔表征的同时,需要进行高效抗逆转录病毒治疗(HAART),以降低病毒载量和重建其免疫功能(CD4淋巴计数上升)。

常用的抗HIV的药物有三种:(1)核苷类逆转录酶抑制剂;(2)非核苷类逆转录酶抑制剂;(3)蛋白酶抑制剂。

单一用药效果差,副作用大,易产生耐药性,目前主张联合用药即所谓“鸡尾酒”疗法。

最常用的方案为2种核苷类逆转录酶抑制剂+1种蛋白酶抑制剂或2种核苷类逆转录酶抑制剂+1种非核苷类逆转录酶抑制剂。

抗HIV的治疗比较复杂,临床应用时的药物选择及剂量须咨询有关专家或参考专著。

5 医护人员的防护

5.1 医护人员在从事医疗活动中,接触了艾滋病感染者或患者的血液或体液,有可能感染艾滋病病毒,口腔科是接触患者血液及体液较多的科室,应重点防范。

5.2 随着艾滋病感染者的人数逐年增加,医护人员接触艾滋病感染者的机会也随之增加,大多数艾滋病病毒感染者无任何症状,但可以传染艾滋病,这些感染者可因其他疾病包括口腔科疾病到医院就诊,所以医务人员必须具备严格的防护措施,以预防自身职业性感染或通过院内感染传染给其他患者。

5.3 职业暴露:是指医护及实验室工作人员在从事医疗及检验过程中,意外被艾滋病病毒感染者或患者的血液、体液污染了破损的皮肤或非胃肠道粘膜,或被HIV血液、体液污染了的针头及其他锐器刺破皮肤。

5.4 医护及检验人员职业暴露HIV后,有感染艾滋病病毒的危险性,但感染艾滋病病毒的机率是很低的。

5.5 医护和预防保健人员,从事对HIV和艾滋病患者的医疗活动是比较安全的。执行严格的安全操作及防护措施,医护及检验人员的暴露是可以避免的。

5.6 对艾滋病病毒感染者或患者不得歧视,根据病情如需要进行手术及其他介入性治疗,应像对待其他患者一样处理,不得拒绝治疗,但在治疗过程中应严格实施安全防护措施,国外的经验证明,戴双层手套可以大大降低意外暴露后的感染率。

6 艾滋病病毒通过职业行为的传染方式

传染方式为以下内容。

6.1 医务人员被带病毒的针头误伤是常见的原因之一,除针头外在医疗活动中被其他锐器如手术刀、剪刀、凿子、分离器、锐利的骨片、骨尖、口腔科的钻针、拔髓针,扩大针、洁治器等误伤也可造成感染。

6.2 由非胃肠道粘膜或受损的皮肤与艾滋病患者的血液、体液、血制品接触感染,非胃肠道的粘膜,包括眼结膜、鼻粘膜、口腔粘膜及生殖器粘膜,即使是完整无破损也可能感染。

6.3 血和体液传播:已证明可以感染的有血液、精液、阴道分泌物、乳汁。唾液虽然不能传染艾滋病,但口腔治疗中的唾液有可能传播,因为常混有血液。

6.4 影响艾滋病病毒传染的因素:(1)传染途径:性交、注射毒品、输血和母婴传染最为危险;

(2)个体的易感性:不同的个体对艾滋病病毒易感性不同;(3)艾滋病病毒株不同,传染的能力也不相同;(4)传染源患者处在不同时期,传染能力也不同,在艾滋病的晚期患者的血液比艾滋病病毒感染者的血液传染性要强;(5)病毒量:血液中含艾滋病病毒的量(病毒载量)越高,传染性越强;(6)污染物的量:量越多感染的机会也越大。

学习提纲

1. 掌握艾滋病的口腔表征。重点学习常见口腔表征的特点。
2. 熟悉口腔科医务人员可能感染艾滋病的途径及预防措施。
3. 了解艾滋病的基础知识。

7 口腔医务工作者的防护

艾滋病患者可以因艾滋病的口腔表征来口腔科诊治,但大多数是艾滋病感染者因牙科疾患来口腔科就诊,口腔科是经血传染病传播的高危科室。乙型和丙型肝炎通过口腔治疗造成院内感染的例子时有报道、口腔科医生肝炎的患病率也高于其他科室的医务人员。

口腔科医生的防护原则通常是:(1)对所有的患者都按艾滋病感染者来对待,不能有侥幸的心理。(2)完全按照美国疾病控制中心对医务人员的要求去做,最基本的是要戴手套、口罩、眼罩、穿工作服或隔离衣。治疗过程中如有可能造成唾液或其他液体飞溅时应戴眼罩。(3)做牙体和牙髓治疗时要用橡皮障,头托要用一次性的头托套,工作台要用一次性的衬纸。(4)最危险的是被针头或锐器刺伤。(5)所有在临床应用的器械均应灭菌,最好是用高压灭菌或热烤箱灭菌,也可用化学消毒的方法。(6)工作台在每个患者之后有可能被污染,也要消毒,消毒方法可以是多种多样的,一般可用消毒液喷工作台,再用消毒巾擦拭,之后再用消毒液喷一次。印模、模型、铸造体蜡型、修复体或正畸矫治器等在送交技工室前都应作消毒处理^[3]。

参考文献

1. Deboran Geenspan, Morten Schiodt, John S. Greespan, et al. AIDS and the Mouth[J]. Copenhagen: Munksgaard, 1982.
2. 栾文民. 艾滋病的口腔表征及医护人员的防护[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999.
3. 栾文民. 艾滋病口腔表征的诊断和治疗(上)[J]. 中华口腔医学杂志, 2001, 36(6): 471-473.
4. 栾文民. 艾滋病口腔表征的诊断和治疗(下)[J]. 中华口腔医学杂志, 2002, 37(1): 75-76.
5. John G. Bartlett, Joel E. Gallant. Medical Management of HIV Infection[M]. Baltimore: Johns Hopkins University, 2002.

试题

1. “窗口期”是指_____。
2. 常用的抗HIV的药物有()
A. 核苷类逆转录酶抑制剂
B. 非核苷类逆转录酶抑制剂
C. 蛋白酶抑制剂
D. 以上都不是
3. 1992年,世界卫生组织艾滋病感染口腔表征协作中心制定了艾滋病口腔表征分类及诊断标准,该标准为三类()
A. 与艾滋病感染密切相关的口腔表征
B. 与艾滋病感染有关的口腔表征
C. 可见于艾滋病感染的口腔病变
D. 以上都不对
4. 简述艾滋病常见的全身症状是什么?
5. 简述口腔医护人员应采取哪些措施防止感染艾滋病?

无瘢痕愈合的细胞及分子生物学研究进展

Advances of Cell and Molecular Biology in Studying Scarless Wound Healing

李武修 (潍坊医学院口腔医学院 261042)

LI Wu-xiu

胎儿皮肤组织创伤修复后无瘢痕形成,这种现象由Burrington^[1] (1971) 首先发现,并提出“无瘢痕愈合 (Fetal Scarless Wound Healing)”的概念。长期以来,对环境因素和内在因素在胎儿伤口无瘢痕愈合中的作用一直存在争议,目前的研究表明,胎儿独特的外环境,如温暖、无菌的羊水环境及组织氧分压较低等不是伤口无瘢痕愈合的关键因素,而伤口组织固有的内在因素比外部环境更重要^[2,3]。以下我们主要讨论无瘢痕愈合的细胞及分子生物学研究进展。

1 成纤维细胞因素

成纤维细胞是创面愈合过程中的主要功能细胞,创伤发生后,成纤维细胞迁入局部,增殖、分化、合成和分泌胶原蛋白。研究表明,胎儿的成纤维细胞与成体的成纤维细胞表现型有所不同^[4]。胎儿的成纤维细胞具有较强的游走性,其原因之一可能是合成透明质酸 (Hyaluronic Acid, HA) 的水平较高。HA是成纤维细胞细胞外基质的主要成分,它对成纤维细胞的游走、增殖、分化等具有刺激作用;此外,胎儿成纤维细胞还能够分泌游走刺激因子 (Migration Stimulating Activity, MSA),其可提高透明质酸的合成,进一步增强成纤维细胞的游走能力^[5]。由于胎儿成纤维细胞表面的透明质酸受体 (Cluster of Differentiation, CD44) 含量明显高于成体的成纤维细胞,增强了其对透明质酸的反应能力^[6]。

2 细胞外基质因素

细胞外基质 (Extracellular Matrix, ECM) 是创面愈合过程的一个重要参与因素,主要包括胶原、粘连蛋白及氨基聚糖 (Glycosaminoglycan, GAG) 等成分,参与创伤修复过程。胚胎伤口愈合过程中合成的各种ECM成分大多与成体相同,

但在某些成分上与成体有差异。

2.1 胶原:胶原是正常真皮结缔组织和各种瘢痕组织的主要结构蛋白。胶原蛋白的合成与分泌是研究创面愈合过程中的重要内容。体外研究发现,胚胎皮肤成纤维细胞胶原合成率与分泌速度均高于成年动物。胚胎皮肤成纤维细胞合成的胶原中,Ⅲ型胶原比例较高。正常胎儿组织中Ⅲ型胶原平均比例约为26.5%,创伤后胎儿组织中Ⅲ型胶原平均比例可达33.8%,而成人组织中仅为15%。在成年人和胎儿的创面肉芽组织中Ⅲ型胶原平均比例均有升高,而胎儿的创面肉芽组织中Ⅲ型胶原比成人高的多。在胚胎皮肤伤口中,胶原的沉积快而有序,形成松散疏松的网状结构,与临近的正常组织无法区分。因此胚胎伤口的无瘢痕愈合并非因为在胚胎伤口基质中缺乏胶原,而是因为胶原的有序排列所致。这是因为在胚胎皮肤创伤中,成纤维细胞能自主性地发挥其功能,以有序形式合成并沉积基质,胚胎皮肤成纤维细胞胶原合成率明显高于成年动物。有研究发现,妊娠20周以前,人胚胎成纤维细胞的脯氨酰羟化酶活性明显高于成年动物的成纤维细胞。与成年动物的成纤维细胞不同,该酶的调节是由聚ADP核糖聚合酶控制的,该酶的活性随着胎龄延长而逐渐减少,趋于成年动物细胞的水平。将胎龄15~22周的人胎儿皮肤移植至成年裸鼠皮面或皮下的胎儿皮肤修复模型的研究也表明,成年裸鼠成纤维细胞可在胎儿组织中沉积胶原而形成瘢痕;反之,胎儿皮肤置于成年裸鼠皮下环境中,胎儿成纤维细胞沉积胶原却无瘢痕形成。

胶原合成受到多种因素的影响,其中TGF- β 是伤口微环境中参与胶原合成调控的最重要介质。TGF- β 可通过直接刺激胶原基因表达和抑制胶原酶基因开放双重途径促进胶原基质沉积。TGF- β 通过与相应的受体结合,使调节蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸化,激活I型前胶原基因特异的启



李武修,男,长期从事高等教育管理工作以及口腔医学教学、科研和医疗工作,在口腔医学临床医疗、教学、科研等方面在国内具有一定影响,主要研究方向为口腔外科学,现兼任中华口腔医学会委员会、中国高等医学教育学会常务理事,山东省口腔医学学会副主任委员,全国卫生管理教育学会副会长,山东省预防医学会社会医学专业委员会主任委员,胶东口腔医学联合会主任委员。

动子,从而启动基因表达。另外,胰岛素样生长因子、白细胞介素、肿瘤坏死因子等也可在各水平上调节胶原合成。

胶原降解主要通过组织胶原酶和基质金属蛋白酶-1 (Matrix Metalloproteinase-1, MMP-1) 完成。组织金属蛋白酶抑制剂 (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase, TIMP) 可与胶原酶结合,抑制胶原酶的活性。MMP-1和TIMP-1mRNA在正常皮肤中表达极少,而在受伤后MMP-1明显增高,其高峰期正是表皮细胞大量迁移的时间,提示MMP-1在创面愈合中的表达与表皮细胞的迁移、ECM的改建有关。TGF- β 刺激TIMP-1合成并阻断其他生长因子对胶原酶合成的诱导作用,从而抑制胶原降解,导致胶原沉积,促进纤维化。这进一步证实了TGF- β 低表达是无瘢痕愈合所必需的。

2.2 粘连蛋白:纤维粘连蛋白 (Fibronectin, FN) 由成纤维细胞、巨噬细胞及内皮细胞等产生。其在胚胎伤口愈合过程中的作用与成人基本相同,可促进细胞的粘附、增生、移行及分化。Estes^[7]等发现:胚胎中FN含量较成人高且沉积速度快,在胚胎形成和形态发生过程中, FN沉积加强,能为细胞的移行和增殖提供合适的微环境。

2.3 氨基聚糖 (Glycosaminoglycan, GAG):主要为透明质酸 (HA)。HA是一种成纤维细胞源性的氨基聚糖,其有利于成纤维细胞的增殖、移行和保持逆向分化特征。胎儿和成人基质中都有HA,但胎儿中的HA水平较高,持续时间较长。HA的持续存在为胚胎伤口愈合提供了一个独特的环境:抑制急性炎症反应;增强ECM流动性,有利于成纤维细胞的增殖和移行;促进胶原合成 (特别是Ⅲ型胶原)。胎儿成纤维细胞表面的透明质酸受体 (Cluster of Differentiation, CD44) 含量亦高于成人,更加强了细胞的移行、增殖和分化能力^[8]。这也进一步证实HA在胎儿创伤愈合中有重要作用。近年来,许多学者发现了一种HA刺激活性物质 (HA-Stimulating Activity, HASA)。HASA只存在于胎儿体内,在成体内几乎测不到,且胎儿HASA含量变化与HA基本平行。其持续存在可不断刺激新的HA合成,导致伤口组织液中

HA长期高水平存在。

另外,替拿素 (Tenascin) 也是一种细胞外基质糖蛋白。它可对抗FN的促粘附作用,使细胞与大分子物质分开,便于细胞在组织中移行。FN与Tenascin的共同作用既可加速胚胎皮肤伤口的上皮分化而促进愈合,又可避免FN持续作用而导致过度愈合。

3 生长因子因素

与无瘢痕愈合有关的生长因子主要有转化生长因子- β (Transforming Growth Factor, TGF- β), 血小板源性生长因子 (Platelet Derived Growth Factor, PDGF), 碱性成纤维细胞生长因子 (Basic Fibroblast Growth Factor, bFGF), 表皮细胞生长因子 (Epithelial Growth Factor, EGF), 胰岛素样生长因子 (Insulin-like Growth Factor, IGF)。其中, TGF- β 与PDGF是与胚胎无瘢痕愈合关系最密切的两种生长因子。

3.1 TGF- β 及其受体

TGF- β 在胎儿主要由巨噬细胞和成纤维细胞释放,存在于愈合过程中的各个阶段。TGF- β 在哺乳动物细胞中有3种异构体: TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3。研究表明不同异构体在胎儿无瘢痕愈合中的作用不同。TGF- β 1和TGF- β 2有促进瘢痕形成的作用,而TGF- β 3可减少瘢痕的形成^[9]。

TGF- β 的受体有三型,主要通过I、II型受体 (RI、RII) 发挥作用。RI和RII为跨膜丝氨酸/苏氨酸激酶样受体。RII为膜结合蛋白多糖,在胚胎无瘢痕愈合过程中起重要作用: (1) 可通过选择性结合于自磷酸化型的RII而促进RI、RII复合物形成; (2) 将TGF- β 配体呈递给RII,配体与受体结合后,导致细胞内调节蛋白丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化,从而激活细胞核内特异的启动子启动基因的表达。胎儿与成人的TGF- β 及其受体在创伤后的表达不同。成人皮肤创伤后TGF- β 1mRNA表达,并可监测到TGF- β 蛋白,而在胎儿皮肤创伤后无TGF- β 1mRNA表达,但在胎儿皮肤中加入外源性TGF- β 1后,