

现代



牙髓 免疫学

XIANDAI YASUI MIANYIXUE

安徽科学技术出版社

现代牙髓免疫学

文玲英 吴海珍 编著

安徽科学技术出版社

皖新登字 02 号

责任编辑:王 颖

封面设计:王国亮

现代牙髓免疫学

文玲英 吴海珍 编著

*

安徽科学技术出版社出版

(合肥市跃进路 1 号新闻出版大厦)

邮政编码:230063

新华书店经销 皖西日报社印刷厂印刷

*

开本:787×1092 1/32 印张:7.5 字数:160 千

1998 年 3 月第 1 版 1998 年 3 月第 1 次印刷

印数:2 000

ISBN7-5337-1625-6/R·328 定价:12.00 元

(本书如有倒装、缺页等问题向本社发行科调换)

序

近年来,免疫学发展十分迅速,无论是在基础研究还是在实验技术方面均有许多令人振奋的新成就。诸如T细胞抗原受体本质及其基因结构,抗体的基因结构和抗体多样性的遗传基础,免疫应答过程中多种免疫细胞,免疫分子的相互作用及MHC限制性,免疫调节中独特型网络,神经内分泌免疫网络,多种免疫分子的发现及基因结构、相互间的信号传递、功能和网络,以及细胞工程技术、基因工程技术在免疫学中的应用等方面,都取得了令人瞩目的成果。免疫学在临床医学上所发挥的作用是人所公认的,从传染病的预防接种到揭示疾病的发病原因和机理,组织器官移植,疾病的诊断和免疫学治疗,以及免疫学研究方法等都在生物医学科学中被广泛应用。

免疫学已成为当今生物医学中一门重要的前沿学科,广泛渗透到各个领域,同时它也受到反渗透而迅速发展。口腔医学中,免疫学的理论和技术在揭示疾病的本质、诊断、预防和治疗等方面发挥着越来越重要的作用。作为医学免疫学的一个组成部分,牙髓免疫得到了飞速发展,分子生物学和免疫学研究的先进手段被及时地应用到牙髓免疫学的研究领域。如免疫分子检测、免疫标记技术、免疫印迹技术、免疫细胞及其功能检测、体内免疫学检测法、单克隆抗体技术、流式细胞术、质粒制备、重组质粒构建、限制性内切酶酶切分析、探针制备,真核细胞DNA、RNA的制备和分析,核酸序列测定、原位杂交及PCR技术等均被广泛应用;对牙髓、根尖周组织生理和

病理状态下的免疫机构、免疫机制,免疫应答水平和过程,以及参与免疫应答的细胞、免疫分子等,都有了系统性认识和很多新的发现。牙髓、根尖周疾病中大部分为细菌感染性疾患,在感染与抗感染过程中,决定其疾病转归的重要因素就是免疫应答的形式和水平,牙髓、根尖周疾病实际上就是一种免疫病理改变。因此,研究牙髓的免疫学对于深入探讨牙髓生物学特性、认识牙髓病的本质、防治牙髓病以及提高人类健康水平将起到积极作用。

第四军医大学口腔医学院的文玲英教授与她的研究生吴海珍等长期从事牙髓免疫学研究,在此领域内有较深的学术造诣。鉴于目前尚无有关牙髓免疫学方面的专著,为适应当今牙髓学发展的需要,作者广泛汇集有关文献,结合多年的科研成果编写了这本《现代牙髓免疫学》。

本书全面阐述了感染根管中的抗原,牙髓根尖周组织中的免疫细胞,牙髓中的细胞外基质、细胞因子、P物质和免疫反应基因相关肽神经纤维,牙髓、根尖周组织的免疫应答,免疫细胞化学在牙髓免疫学研究中的应用以及牙髓解剖生理特点等。本书可作为口腔医学专业研究生和本科生的教材,适合从事口腔医学专业的教学、临床、科研人员参考,是一部难得的教科书。该书的出版使我高兴地看到我国牙髓学研究水平已达到一个新的高度,欣慰之余,乐之为序。

史俊南

前 言

基础免疫学和分子生物学技术的进步,极大地推动了生物科学的发展。作为免疫学分支之一的牙髓免疫学,也获得了许多令人瞩目的突破性进展。牙髓、根尖周病变是由免疫应答参与的一种复杂的免疫病理性疾病,这已成为人们的共识。牙髓免疫学的研究成果为认识牙髓生物学特性增添了极其丰富的内容,势必对揭示牙髓病的本质和牙髓病的免疫学防治产生重大影响。在口腔医学界许多前辈和同行的启发、鼓励、支持下,我们综合了国内外有关文献和自己的研究成果,编写了此书,以反映当前牙髓免疫学的内容和主要进展,适应现代口腔医学迅猛发展的需要。

本书以基础理论为主,侧重阐述最新的研究成果。本书共分八章,绪论中从免疫学角度揭示了牙髓的特性;第二章系统地阐述了感染根管中的抗原成分;第三章至第六章介绍了牙髓中近年来发现的免疫细胞、细胞外基质、细胞因子、神经肽在正常和炎症状态下的分布、特性及生物学功能;第七章主要反映了牙髓、根尖周组织的免疫应答类型、场所和过程等。由于牙髓的解剖及组织学特性,免疫学定位、定量研究较其他组织、器官有一定的难度并具有特殊性,为此,第八章对我们应用成熟的牙髓标本制备、免疫组化和免疫电镜方法进行了详尽介绍。

本书可作为口腔医学专业研究生和大学本科生的教材，并可作为从事口腔医学教学、临床以及基础和临床科研、检验人员的参考书。

对于本书的编写，国内许多老前辈与同道给予了指点和帮助，史俊南教授欣然作序，石淑琴同志在盛夏酷暑里进行了精心编辑排版。安徽科技出版社王颖同志对此书的出版给予了大力支持，并提出了许多宝贵意见，在此一并表示衷心感谢。

在本书编写过程中，著者深感自身的知识和能力有限，也深知日新月异发展的免疫学之浩瀚，书中存在许多不尽如人意之处，我们真诚地希望广大读者提出宝贵的意见和建议，以便再版时修订。

文玲英 吴海珍

目 录

第一章 绪 论	1
第二章 感染根管中的抗原	6
第一节 概 述	6
一、抗 原	6
二、抗原的种类	6
三、抗原性物质应具备的条件	7
四、抗原决定簇	8
第二节 病原微生物	9
一、口腔内的微生物	9
二、感染根管中的主要病原菌	11
三、感染根管内微生物的协同作用	14
第三节 内毒素	15
一、内毒素的免疫原性	16
二、内毒素的生物学活性	16
三、LPS 结合蛋白受体	21
四、根管病原菌内毒素的作用	22
第四节 异嗜性抗原和修饰的自身抗原	25
一、异嗜性抗原	25
二、修饰的自身抗原	26
主要参考文献	28
第三章 牙髓的免疫细胞	31

第一节 免疫细胞的名称和分类	31
一、免疫细胞和免疫活性细胞	31
二、免疫细胞的分类	31
第二节 T 细胞和 B 细胞	32
一、T 细胞和 B 细胞的来源	32
二、T 细胞和 B 细胞的区别	32
三、T 细胞亚群	33
四、B 细胞亚群	35
五、牙髓中的 T、B 细胞和 T 细胞亚群	36
第三节 单核吞噬细胞和树突状细胞	39
一、单核吞噬细胞	40
二、树突状细胞	42
三、牙髓中的 Ia 抗原表达细胞	42
第四节 其他免疫细胞	44
一、肥大细胞	45
二、中性粒细胞和嗜酸粒细胞	48
三、血管内皮细胞	48
第五节 免疫细胞间的相互作用	55
一、巨噬细胞与 T 细胞间的相互作用和调节	55
二、 T_H 细胞对 B 细胞的辅助作用	56
三、 T_S 细胞的免疫调节作用	57
主要参考文献	58
第四章 牙髓中的细胞外基质	61
第一节 胶原	62
一、胶原的结构、组成和分类	62
二、胶原的来源与作用	64
三、人牙髓组织中的胶原	64
第二节 纤维粘连蛋白(FN)	65

一、FN 的组成和存在形式	65
二、FN 的生理功能	67
三、FN 在牙髓中的分布和作用	68
第三节 层粘连蛋白和体外结合素	70
一、层粘连蛋白的结构	70
二、层粘连蛋白的生物学作用	71
三、体外结合素和硫酸软骨素	72
第四节 细胞外基质在牙齿发生、发育过程中	
的作用	73
一、FN 在成牙本质细胞分化期间的分布特征与作用	74
二、Ⅲ型胶原在成牙本质细胞分化期间的分布特征	
与作用	74
主要参考文献	75
第五章 细胞因子	77
第一节 细胞因子的分类和共同特性	77
一、根据产生细胞因子的细胞种类进行分类	77
二、根据细胞因子的主要功能分类	78
三、细胞因子的共同特性	80
四、细胞因子网络作用	81
第二节 白细胞介素(IL)	82
一、白细胞介素-1(IL-1)	82
二、白细胞介素-2(IL-2)	87
三、白细胞介素-3(IL-3)	87
四、白细胞介素-4(IL-4)	87
五、白细胞介素-5(IL-5)	88
六、白细胞介素-6(IL-6)	88
七、白细胞介素-8(IL-8)	91
第三节 肿瘤坏死因子(TNF)	92

一、TNF 的产生和分类	92
二、TNF 受体	93
三、TNF 的生物学作用	94
四、TNF 在牙髓尖周病中的作用	98
第四节 血小板衍生的生长因子(PDGF)	100
一、PDGF 的存在方式和来源	100
二、PDGF 的受体	101
三、PDGF 的生物学功能	102
四、PDGF 在创伤修复中的作用	103
五、PDGF 对牙髓、牙周成纤维细胞的作用	103
第五节 表皮生长因子(EGF)	104
一、EGF 的产生	105
二、EGF 的受体	106
三、EGF 的生物学效应	106
四、EGF 对组织修复的影响	108
五、EGF 对牙髓细胞的作用	110
第六节 转化生长因子- β (TGF- β)	111
一、TGF- β 的产生	112
二、TGF- β 的受体	113
三、TGF- β 的生物学功能	114
四、TGF- β 对组织修复的作用	117
五、TGF- β 在牙齿胚胎发育过程中的作用	119
六、TGF- β 对牙髓细胞的作用	120
第七节 骨形成蛋白(BMP)	122
一、BMP 的分布和功能	123
二、牙胚发育中的 BMP	124
三、牙本质基质蛋白	125
四、BMP 在牙髓修复中的作用	125

五、微环境对 BMP 诱导作用的影响	127
六、BMP ₃ 的有关研究	127
第八节 成纤维细胞生长因子(FGF)	129
一、FGF 的分类和产生	130
二、FGF 受体	130
三、FGF 的生物学作用	131
四、FGF 在创伤修复中的作用	131
第九节 胰岛素样生长因子(IGF)	134
一、IGF 的合成和分泌	134
二、IGF 受体	135
三、IGF 的生物学作用	135
四、IGF 在牙胚发育中的作用	135
第十节 凝血因子Ⅶ	136
一、凝血因子Ⅶ的产生和存在形式	136
二、凝血因子Ⅶ的功能	136
三、内皮细胞的作用	137
四、牙髓中的凝血因子Ⅶ	137
主要参考文献	138
第六章 牙髓的神经和神经肽	146
第一节 神经递质和神经肽	147
一、SP 的生物学特性、分布和生理作用	148
二、CGRP 的生物学特性、分布和生理作用	149
第二节 牙髓中的神经肽	150
一、牙髓感觉神经中的神经肽	151
二、牙髓交感神经中的神经肽	153
三、牙髓副交感神经中的神经肽	153
第三节 牙髓神经肽的生物学功能	154
一、参与血流调节	154

二、参与疼痛传导	155
三、参与免疫调节、炎症介导和修复过程	156
主要参考文献	162
第七章 牙髓的免疫应答	165
第一节 免疫应答的类型和产生场所	165
一、免疫应答的类型	165
二、免疫应答的产生场所	166
第二节 免疫应答的过程	167
一、感应阶段	167
二、反应阶段	169
三、效应阶段	170
第三节 牙髓的免疫应答	172
一、体液免疫应答	173
二、细胞介导免疫	174
三、牙髓的变态反应	175
第四节 尖周组织的免疫应答	179
一、引起尖周组织免疫病理的抗原物质和免疫成分	179
二、尖周组织的病理性免疫应答	181
三、尖周组织的炎性细胞和病变类型	183
四、根管渗出液的抗体成分和细胞因子	184
五、尖周病变中的破骨细胞	188
主要参考文献	189
第八章 免疫细胞化学在牙髓免疫学研究中的应用	191
第一节 牙髓免疫细胞化学技术	193
一、牙髓免疫细胞化学技术的标本制备	193
二、牙髓免疫细胞化学染色法	203
三、牙髓免疫细胞化学染色的常用试剂	208
四、牙髓的免疫电镜技术	213

第二节 原位杂交组织化学	216
一、杂交前准备	217
二、杂交反应	220
三、杂交后处理	222
四、显示	222
五、原位杂交的对照试验	222
六、原位杂交组织化学与免疫组织化学双标记技术	223
主要参考文献	224

第一章 绪论

牙髓组织是一种胚胎性的疏松结缔组织,由细胞、细胞间质、末端血管、淋巴管和神经所组成,位于人体最坚硬的组织——牙釉质的包围之中,正常情况下极少受到生物力的作用。然而,坚硬外壳的包裹,并不能使牙髓免受外界刺激因子的伤害。细菌、真菌和病毒等致病微生物,物理性、化学性和放射性等刺激物都可能有机会伤害到牙髓,其中最常见的是细菌性致病因子的侵袭。

人类经历了 600 万年左右之遥的漫长繁衍和进化,在防御外界有害因子的侵袭以及与之不断地斗争中,发展形成了各种特有的免疫防御机构及功能。牙体硬组织除承担咀嚼等主要功能外,同时也构成了一道坚固的非特异表面防御屏障。然而这个表面屏障并非“固若金汤”,不可能完全抵御外界刺激物对牙髓的侵袭,如釉质的某些发育缺陷,釉板、釉牙骨质界处的牙本质裸露等均可成为致病因子入侵的通道。在龋蚀、牙周病、牙体硬组织损伤和发育畸形以及医源性损伤等情况下,牙髓必然受到侵袭,受侵袭的牙髓也必然出现防御性保护反应。对于保护整个机体而言,牙髓又可被视为位于牙体硬组织表面屏障之后的第二道防御屏障。牙髓的基本功能是形成牙本质,提供营养、牙齿感觉,同时具有一定的修复防御能力等。其中,当牙齿受到损害后,在损害的相应区域沉积修复性牙本质又是牙髓区别其他组织的特征。修复性牙本质,或反应

性牙本质便是牙髓对慢性损伤的一种防御性反应。更重要的是牙髓还具有非特异性的抗感染免疫机构和特异性免疫成分,富含免疫活性细胞、免疫分子等等。牙髓的免疫防御能力是完善而有效的。牙髓细胞除主体的牙髓细胞以外,还有防御细胞,包括组织细胞、未分化间叶细胞和免疫细胞,这些细胞在牙髓受到刺激就活跃起来,可吞噬细菌并清除炎症产物。少量进入牙髓中的细菌通常会很快地被防御细胞清除。在菌血症状态下,牙髓中的细菌数与牙髓病变程度成正比。牙髓的血液循环受损坏死后,很快会出现坏疽,即所谓集菌作用。可以认为,集菌作用的实质就是牙髓丧失了部分或全部免疫防御能力的具体表现。

牙髓的免疫防御能力既是完善的,又是有限的,有限的防御能力并非是牙髓组织本身“娇嫩”的缘故,而在于它所处的特殊解剖环境和过少的组织量。当牙髓感染后发生不可逆性炎症时,往往是受到相对于自身组织量而言大量病原微生物侵袭的结果。龋病最直接的并发症便是牙髓炎症。由于龋病多是牙体硬组织的慢性病变,故龋源性牙髓炎症多数情况下是慢性、持续性炎症。在龋病微生物的持续作用下,一方面在其相应的牙髓内形成修复性牙本质;另一方面,若龋病侵入牙本质深层近髓时,牙髓内可有明显而轻度的炎症,炎症区内有巨噬细胞、淋巴细胞和产生抗体的浆细胞等免疫细胞聚集,并可有多形核白细胞浸润,从而造成牙髓组织的免疫病理变化。龋病进一步发展穿通牙髓时,大量病原微生物的侵入加剧了牙髓的免疫应答,其免疫应答除了表现为消除病原微生物、终止感染等对机体有利的一面外,也能表现为对微生物感染产生的免疫损伤的有害一面。在免疫保护效应的情况下可伴有

严重的免疫损伤,在免疫损伤的同时亦可伴有免疫保护效应。牙髓感染后的病理表现一方面受病原微生物本身的影响,另一方面亦受制于机体或组织的因素,两个方面的因素决定着免疫保护效应和免疫损伤效应间的平衡。因此,牙髓免疫学研究的意义就在于明确牙髓免疫的机制并启动免疫保护效应,最终达到预防和治疗牙髓病的目的。

外界刺激是否造成牙髓损伤,以及造成的损伤程度如何,除了取决于牙髓的免疫防御能力、免疫应答形式和强度之外,与牙髓组织的解剖和生理特性有密切关系。曾经认为,位于髓腔内的牙髓组织在炎症时,因其缺乏侧支循环,血管壁薄,易于扩张和充血、渗出,髓腔内压力增高,导致血循环障碍,而出现坏死,即所谓“自身扼杀”。事实上,牙髓不仅血液供应丰富,而且具有许多血流调节机构,牙髓特殊的血管结构是动-静脉吻合、静-静脉吻合和“u”形环状小动脉。牙髓中还存在大量的侧副根管中的牙髓交通支和根尖侧支血管,均参与血流调节。此外,还有一个重要的调节机制就是细胞的微饮液作用。当龋洞下方牙髓血管出现炎症改变时,周围1~2mm外的组织压基本无变化,炎症区血管渗出物致局部组织压增高,但周围正常的细静脉能吸收组织液,从而保证整个牙髓的组织压不至于升高。这就是不能“膨胀”的牙髓组织抵抗水肿的一种特殊保护措施。研究证实,实验性冠髓炎时,根髓的血流实际上并无变化。大量临床也证实,局限性冠髓炎症,进行活髓切断术后,根髓仍能长期保持健康状态。因此,“自身扼杀”理论并不能成立。当牙髓遭受大量病原微生物侵袭,大量抗原物质进入时,超出了牙髓的抵御能力或出现变态反应,牙髓才发生不可逆性的严重改变。