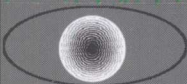


长江科学技术文库

国家“十五”重点
图书出版规划项目



Research of Dental Caries and Endodontics

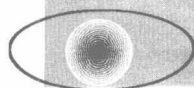


龋病

牙髓病研究

樊明文 边 专 陈 智 著
范 兵 张 旗 杜民权

湖北科学技术出版社



长江科学技术文库

国家“十五”重点
图书出版规划项目

龋病

牙髓病研究

Research of Dental Caries and Endodontics

湖北科学技术出版社

樊明文 边 专
陈 智 范 兵 著
张 旗 杜 民 权



图书在版编目(CIP)数据

龋病牙髓病研究/樊明文等著. —武汉:湖北科学技术出版社,2004. 10
(长江科学技术文库)

ISBN 7-5352-3117-9

I. 龋... II. 樊... III. ①龋病—研究②牙髓病—研究 IV. R781

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 095540 号

龋病牙髓病研究

© 樊明文 边 专 陈 智 著
范 兵 张 旗 杜民权

策 划:李慎谦

封面设计:王 梅

责任编辑:熊木忠

出版发行:湖北科学技术出版社

电话:87679468

地 址:武汉市雄楚大街 268 号

湖北出版文化城 B 座 12 ~ 14 层

邮编:430070

印 刷:湖北新华印务有限公司

邮编:430034

督 印:刘春尧

787mm × 960mm

16 开

14.25 印张

226 千字

2004 年 10 月第 1 版

2004 年 10 月第 1 次印刷

ISBN 7 - 5352 - 3117 - 9/R · 723

定价:45.00 元

本书如有印装质量问题 可找本社市场部更换

内容简介

《龋病牙髓病研究》一书凝聚了武汉大学口腔医学院牙体牙髓病学科全体同仁近 20 年所付出的心血和成果。

本书着重介绍了该学科在龋病研究和牙髓病学研究方面的研究成果。武汉大学口腔医学院的龋病研究从 20 世纪 80 年代中期起步,用很短时间达到了国内先进水平,此后在“龋病疫苗”研究方面获得了突破,特别是在 DNA 疫苗的研究方面已进入国际先进水平。本书介绍了龋病致病菌变形链球菌的特点以及研制 DNA 防龋疫苗的全过程。

牙髓病学研究和治疗是发展很快的又一领域,本学科一批年轻的学术精英,近年来从国外进修学习后归国,采各家之长,走自己的路,在短短 3 年时间内,使根管治疗水平与国际标准化治疗接轨。本书详细介绍了牙髓病研究和治疗的临床经验及一些新观念、新方法,特别是对正规的根管治疗方法作了详尽描述。

《长江科学技术文库》编委会

主 任 王少阶

副主任 (按姓氏笔画为序)

王建辉 刘会永 邱久钦 邱菊生

郭生练 路 钢

委 员 (按姓氏笔画为序)

王少阶 王建辉 方秦汉 宁津生

齐民友 刘会永 张天序 邱久钦

张勇传 李家荣 邱菊生 张端明

郑守仁 周祖德 赵守富 赵修建

郭生练 殷鸿福 夏穗生 黄志远

路 钢 樊明文

总策划 李慎谦 张端明(兼)

策划组成员 (按姓氏笔画为序)

王红斌 史可荣 余永东 夏杨福

第一作者简介

樊明文,男,
湖北省沙市人。
1962年于四川医
学院口腔系毕
业。多次赴国外
研修,现任武汉
大学医学院院
长,武汉大学口



腔医学院名誉院长、教授、博导,同时担任
中华口腔医学会副会长等社会职务。

主要研究领域为龋病病因及预防、牙髓
生物学。1984年以来发表论文180余篇,其
中34篇被SCI收录;10余项科研成果通过
卫生部及省级鉴定,其中7项获国家及省部
级奖。

主编著作10余部。其中《口腔生物学》
教材于1998年获卫生部科技进步二等奖并
被卫生部确定为口腔专业研究生用教材。多
次获得省、部级教学成果奖。

1992年起享受国家级政府特殊津贴,
1998年当选为第九届全国政协委员,获“湖
北省省管专家”、“湖北省有突出贡献中青年
专家”、“国家级有突出贡献专家”、“全国省
级医院优秀院长”等荣誉称号。

总 序

科学技术作为“最高意义上的革命力量”，推动社会生产力的急剧发展，乃是人类社会进步的强大动力。科学技术的一次次革命，触发一次次的产业革命，使人类文明一次又一次地攀上更高的峰顶。“科学技术是生产力，而且是第一生产力”已成为当代公众的共识。

当前，一场规模宏伟的高科技革命正以排山倒海之势席卷全球。这场革命其范围之广泛，内容之丰富，发展之迅猛，影响之深刻，更是以往的科技革命所无法比拟的。其直接之后果导致所谓“信息革命”、“知识经济”应运而生。这场新的科学技术革命的三大主角是信息科学技术、材料科学技术和生命科学技术。科技知识空前快捷和广泛地产生、传播和应用，不仅极大地推动经济和社会发展，归根结底，也决定了国家的综合国力和民族的竞争能力。因此，“科教兴国”不仅是现代化建设的需要，更是我们自立于世界民族之林、振兴中华的英明决策。

荆楚大地，人杰地灵，自古以来，人才辈出。不仅创造了瑰丽多姿的楚文化，而且在科学技术方面谱就了一篇篇辉煌乐章。曾侯乙编钟，陆羽的《茶经》，毕昇的活字印刷术，李时珍的《本草纲目》……，无不闪耀着智慧的光芒。清末民初，欧风东渐，现代的科技传入中国，湖北省更是开风气之先。尤其是清末张之洞主政湖广，锐意革新，创建学堂，兴办实业。所谓“汉阳造”竟成为当时中国新兴军工的象征；“汉冶萍”公司更是中国近代工业的翘首。因此，民初以来，汉口遂发展成为全国仅次于上海、天津的大

商埠;湖北的近代教育、近代科技、近代产业在当时的中国堪称中坚。

党的十一届三中全会以来,湖北科技界高举邓小平理论伟大旗帜,锐意创新,勇攀高峰,硕果累累,成绩斐然。老一代的硕学鸿儒,春深花茂;一大批功底扎实、奋进不已的中年学者;叶盛枝繁;更加可喜的是,风起云涌的青年才俊更是意气风发,大展宏图。目前湖北省的整体科技实力已跻身于全国“科技强省”之列。

为了进一步贯彻好“科教兴鄂”的战略方针,弘扬科学精神,宣传科学方法,普及科学知识,汇集并宣扬改革开放以来湖北省在科学技术上,尤其是在高科技研究方面所取得的丰硕成果,特组织出版《长江科学技术文库》。本文库的宗旨,在于收录奋战在荆楚大地科研第一线上,并且取得了在国际和国内能够占据一席之地的优秀科研成果的专家教授的新著,兼收并蓄,分卷出版,无分轩輊。文库内容遍及偏微分方程、现代分析理论、随机分析、理论物理、高能物理、原子核物理、高分子材料、纳米材料、大地测量、摄影与遥感、生物地质、作物遗传改良、动物遗传育种、口腔医学、器官移植、激光技术、数控技术、人工智能、水利工程和桥梁建设等等。需要说明的是,应该收录而未进入本文库的专著还很多。其中原因多多,如有的专家工作太忙,近期无暇著书立说;有的专家刚有专著出版;等等。由于湖北科技战线很广,而文库容量有限,挂一漏万,也在所难免,敬请各界同仁见谅。我们希望,这个文库还可以继续出续集,以弥补这些遗憾。

“天行健,君子以自强不息。”愿湖北的广大科技工作者再接再厉,百尺竿头,更进一步,描绘出荆楚大地上更灿烂的科技星空。

《长江科学技术文库》编委会

2003年8月

前 言

随着我国改革开放政策的实施,近 20 年来湖北省的经济建设取得了迅速发展。作为社会的一个基本元素,口腔医学事业也有了长足进步。武汉大学口腔医学院是国内重要的口腔医学院校之一,院内学科齐全,承担着医疗、教学、科研任务。在 20 世纪 90 年代,武汉大学口腔医学院成为全国首批五家一级学科博士学位授予权单位之一;2000 年学院又设立博士后流动站。2001 年口腔基础医学成为国家级重点学科。在各项科学研究任务中,龋病学、牙髓病学的临床及基础研究为其特色。

自 20 世纪 80 年代中期开始,武汉大学口腔医学院利用世界银行贷款建立了先进的实验中心。经过 20 年的建设,实验中心于 2002 年批准成为教育部重点实验室。龋病研究组在中心内进行了大量的相关研究,在导师们的率领下,一批批研究生克服重重困难,取得了丰硕成果。经过 10 余年的研究,防龋疫苗研究在经历了全细胞疫苗、亚单位疫苗,直至今日的 DNA 疫苗研究,已经达到国际先进水平。目前这项研究仍在继续,争取早日进入应用阶段。

在龋病基础研究取得令人鼓舞成果的同时,牙髓病的基础和临床研究也取得了迅速进展。一批年轻的学者在勤恳的工作中脱颖而出,一方面对牙髓生长发育中的信号传递、诱导过程有了更为深刻的认识;另一方面,在临床工作中年轻的临床医师们,追踪国际上最先进的根管治疗方法,开展了大量基础与临床研究,在短短的 20 年时间内缩短了与国际先进水平的差距,使广大患者享受了现代最高水平的根管治疗。近年来武汉大学口腔医学院率先在国内使用手术显微镜作根管治疗,使过去很难处理的根管折断器械有了取出的可能,根管深部的手术视野更加清楚,这一先进技术手段的引进和开发,使根管治疗水平上了一个新的台阶。

经过 20 多年的耕耘,武汉大学口腔医学院牙体牙髓病学科人才辈出,成果丰硕,奠定了国内领先的地位。作为学科带头人,以及中华口腔医学会

牙体牙髓病学专业委员会主任委员,我对本学科的发展和进步深感欣慰。本书作为近 10 余年我院研究工作的总结,同时,也很荣幸地作为湖北省改革开放 20 年来的科学研究成果之一奉献给广大读者,希望读者关注湖北省的科技创新与发展,同时也关注口腔医学事业的发展。

樊明文

2003 年 12 月 20 日

于武汉大学口腔医学院

目 录

总 序	I
前 言	III
第 1 章 龋病病因学	1
1.1 龋病病因的早期理论	1
1.1.1 内源性理论	1
1.1.2 外源性学说	2
1.1.3 蛋白溶解学说	2
1.1.4 蛋白溶解—整合学说	3
1.1.5 Miller 化学细菌学说	3
1.2 龋病病因的现代概念	4
1.2.1 细菌	5
1.2.2 食物	6
1.2.3 宿主	6
1.2.4 时间	7
1.3 龋病微生物学	7
1.3.1 口腔微生物与龋病	7
1.3.2 致龋微生物	11
1.3.3 龋病相关菌群在牙面的分布	20
1.4 牙菌斑及龋病	23
1.4.1 菌斑的微生物学意义	23
1.4.2 牙菌斑液与菌斑致龋性	25
1.4.3 菌斑液的致龋能力	27
1.5 变形链球菌属致龋毒力因子	28
1.5.1 葡糖基转移酶	28
1.5.2 其他介导变链粘附的因子	32

1.5.3 变形链球菌致龋的毒力因子	34
1.5.4 变形链球菌的耐酸性	35
1.6 饮食与龋病	36
1.6.1 食物与龋病关系的研究	37
1.6.2 食物致龋的影响因素	40
1.6.3 食物致龋性的研究及评价	42
1.7 釉质龋病变的化学机理	43
1.7.1 釉质的基本结构与化学组成	43
1.7.2 釉质龋的病理结构及化学机理	44
1.7.3 脱矿发生的化学动力学改变	46
1.7.4 再矿化发生的动力学及影响因素	47
参考文献	48
 第2章 免疫防龋的研究	 49
2.1 变形链球菌及其免疫原性	49
2.1.1 变形链球菌毒力因子和疫苗候选抗原	50
2.1.2 葡糖基转移酶和葡聚糖结合蛋白	53
2.2 口腔和分泌性免疫系统	54
2.3 免疫防龋	57
2.3.1 灭活死疫苗	57
2.3.2 活疫苗	58
2.3.3 亚单位疫苗和化学疫苗	59
2.4 核酸免疫	62
2.4.1 pCIA-P 防龋 DNA 疫苗的研制和动物实验研究	63
2.4.2 pGLUA-P 防龋 DNA 疫苗的研制与动物防龋实验研究	71
2.4.3 pGLU A-P 防龋疫苗的讨论	74
参考文献	76
 第3章 龋病预防的研究	 78
3.1 龋病的三级预防	78
3.2 控制菌斑	79
3.2.1 机械的方法	79
3.2.2 化学的方法	79
3.2.3 生物的方法	81

3.3 氟化物防龋	83
3.3.1 氟化物防龋的全身应用	83
3.3.2 氟化物防龋的局部应用	87
3.4 窝沟封闭防龋研究	90
3.4.1 殆面窝沟的解剖形态	90
3.4.2 窝沟龋	90
3.4.3 窝沟封闭	91
3.4.4 预防性树脂充填	93
3.5 龋齿非创伤性充填技术	94
3.6 免疫防龋研究	96
参考文献	98
第4章 牙胚发育研究	99
4.1 牙胚发育起始	99
4.1.1 上皮—外胚间充质相互作用调控牙胚发育起始	99
4.1.2 牙型的确定	100
4.2 牙胚形态发生	102
4.2.1 牙胚形态发生的组织学特点	102
4.2.2 釉结—牙胚形态发生的信号中心	105
4.2.3 牙胚形态发生中的信号分子	108
4.2.4 牙胚形态发生中的转录因子	115
4.3 成牙本质细胞终末分化	121
4.3.1 成牙本质细胞终末分化的过程	121
4.3.2 成牙本质细胞分化的调控	122
4.3.3 成牙本质细胞终末分化的分子学机制	132
参考文献	133
第5章 牙髓牙本质复合体研究	135
5.1 牙髓	136
5.1.1 牙髓细胞	136
5.1.2 牙髓细胞培养的研究	145
5.1.3 牙髓微循环	150
5.2 牙本质基质蛋白	155
5.2.1 胶原基因的表达与牙发育	155

5.2.2 牙本质非胶原蛋白	157
5.3 修复性牙本质	164
5.3.1 牙本质的分期	164
5.3.2 牙本质非胶原蛋白诱导修复性牙本质形成	166
5.3.3 修复性牙本质形成机制的探讨	170
参考文献	174
第6章 根管治疗研究	176
6.1 C形根管系统的形态、诊断和治疗	176
6.1.1 C形根管系统的形态与分类	177
6.1.2 C形根管系统的诊断	178
6.1.3 C形根管系统的治疗	181
6.1.4 C形根管系统的预后	183
6.2 手术显微镜在牙髓病治疗中的应用	183
6.2.1 手术显微镜及其配置	183
6.2.2 手术显微镜在根管治疗及再治疗中的应用	184
6.2.3 在根尖外科中的运用	190
6.3 弯曲根管预备技术	191
6.3.1 弯曲根管预备过程中并发症的发生机制	192
6.3.2 影响并发症发生的因素及其控制方法	192
6.3.3 弯曲根管预备技术	196
6.4 根管微渗漏	203
6.4.1 检测根管微渗漏的方法	203
6.4.2 根管封闭剂对根管微渗漏的影响	206
6.4.3 充填方法对根管微渗漏的影响	207
6.4.4 玷污层对根管微渗漏的影响	208
6.5 MTA 在根管治疗中的应用	209
6.5.1 MTA 的组成及理化性质	209
6.5.2 MTA 作为倒充填材料	210
6.5.3 MTA 用于根管壁和髓室底穿孔的修补	210
6.5.4 根尖诱导成形	211
参考文献	212
后 记	215

第1章

龋病病因学

1.1 龋病病因的早期理论

人类最早的有关龋病和牙痛的记载约在公元前 5 000 年。从美索不达米亚区域发现的碑文中就有关于所谓“虫牙学说”(legend of the worm)的记载。在古老的东方医学中,“虫牙学说”也一直占主导地位。中国和日本的古代医学书籍中也有类似的记录。在印度和埃及的早期历史书籍中认为蠕虫是牙痛的病因。

1.1.1 内源性理论

1. 体液学说 由于希腊医生发明了疾病的体液学说,虫牙理论逐渐不为人们所重视。体液学说认为人体有 4 种基本液体,这就是血液、痰液、黑胆汁和黄胆汁。根据希腊古代名医和哲学家 Galen 的观点,认为“龋病是由于辛辣和腐蚀性液体的内部作用而发生”,由于这些体液失调而造成疾病。公元前 1909 年 Guerini 提出,龋病的治疗方法必须针对不同情况,通过全身和局部用药作用于这些有害液体,同时还要采用收敛剂(astringents)和滋补剂使牙齿本身结构增强。医学之父希波克拉底也赞成体液病理学说,同时认为牙齿周围碎片聚集及其腐蚀作用也是其发病原因。从现代观点看,这种学说是龋病研究的萌芽。

2. 活体学说 中世纪的许多希腊医生认为牙齿是人体的整体组成部分之一,其结构受到人体健康的影响。至 18 世纪末,对龋病病因的解释是:龋病和骨疡(gangrene)一样,由牙齿内部发生。这种理论的临床依据是:一些学者在某些牙齿上观察到了内吸收;在另一些牙齿上发现了潜行性龋洞,而在窝沟处仅能见到针头大小的入口,说明龋病是由内部开始。这种看法显然失之偏颇,将现象看成了本质,但毕竟发现了一些龋病过程中的现象,仍具有意义。

1.1.2 外源性学说

1. 化学(酸)学说 在 17 和 18 世纪,由于化学的发展,一些学者认为牙齿破坏是由于口腔中形成的酸所致,并认为这些酸是无机酸,但酸的来源无法解释。当时的推测是蛋白质腐败后使胺含量增加,继之胺被氧化为硝酸。

另一种说法是唾液中食物分解形成硫酸、硝酸和醋酸。1935 年 Robertson 提出龋病是由于牙齿周围的食物分子发酵产酸所致。由于当时认为发酵过程是严格的无生命过程,因此未涉及到微生物的作用。尽管如此,化学学说最先提出了酸的作用,推动了以后龋病研究的发展。

2. 寄生腐败学说 1954 年 Dubos 提出微生物的毒性对组织的破坏性影响,这种理论导致了活体理论的结束,并提出了牙齿是被微生物所生成的化学物质所破坏的设想。

这一理论有其历史渊源。早在 17 世纪,Antoni van Leeuwenhoek (1623~1723)对有龋病损害的牙齿进行了刮片并置于显微镜下观察,指出龋病过程与微生物活动有关。

1843 年 Erdl 描述了从牙面附着的膜内发现了丝状微生物。至 1847 年 Ficinus 在釉护膜中也观察到了丝状微生物,他认为龋病的发生是由于微生物入侵并分解釉护膜和釉柱内物质,并最终侵入牙本质所致。Ficinus 可能是最早认识到在釉质中有有机基质存在的学者之一,这些研究工作使龋病病因研究有了很大进步,初步接触到龋病病因中的实质性问题,但他仍未阐明细菌的作用机制。

1.1.3 蛋白溶解学说

牙齿表面覆盖物和窝沟中的物质是有机物质,釉质本身也含有少量有机物质。这些观察导致 Gottlieb(1947)、Frisbie 和 Nuckolls(1947)以及 Pincus(1950)提出了蛋白溶解学说。他们描述了一种龋样损害,这种损害是在轻度碱性条件下,通过蛋白溶解活动所造成。在这个过程中涉及到釉质有机基质的溶解和液化。Gottlieb 提出由于蛋白溶解作用,微生物通过釉质的有机途径侵入并使龋病过程开始。此后,无机盐由产酸菌所溶解。Pincus 也认为龋病的初期过程是由于牙面的一种含蛋白质的有机薄膜被溶解破坏所致。

上述结论系在早期组织学观察的基础上作出,但基于形态学基础上的分子相互作用机制是不确切的。至今尚无人在生理条件下成功地证实通过蛋白溶解活动可使釉质组织丧失。釉质是一种结构完整的组织,在牙齿脱

矿之前,釉质只在酸、螯合剂作用下脱矿时才会发生溶解。

1.1.4 蛋白溶解—螯合学说

一种无机金属离子与单一有机物分子上的富含电子的功能基因结合产生螯合。生物学上有许多物质称为螯合剂,如乳酸、柠檬酸等。

由于釉质的无机成分可以在中性或碱性条件下被排除,因此,Schatz 等人于 1955 年提出了蛋白质溶解—螯合学说。该学说认为牙齿的有机成分首先由微生物降解,此后螯合过程使牙齿矿物质溶解。

蛋白溶解—螯合学说的理论是:细菌造成的牙齿破坏首先从釉质中有有机成分开始,破坏后的有机产物具有螯合特性,可溶解釉质中的矿物质,这样,釉质中的有机成分和无机结构同时被毁。

按照这一理论,脱矿过程由各种复合物介导,如酸离子、氨、氨基酸、肽、聚磷酸盐和碳酸盐衍生物等。这些物质均为微生物破坏的产物,来自牙釉质、牙本质或食物消化的产物,以及通过菌斑扩散的有机成分。口腔中角质溶解性细菌(keratiolytic bacteria)涉及这一过程,根据这一理论,高龋儿童和低龋儿童釉质中角质素(keratin)含量具有重要性。

按照蛋白溶解—螯合学说,龋病是由早期附着于牙面的细菌和酶对釉质有机基质的蛋白溶解作用开始,而不是釉质初期的脱矿。该学说提出,通过蛋白溶解释放出各种螯合剂如氨基酸、聚磷酸盐和有机酸,继之螯合剂溶解羟磷灰石晶体,形成龋病损害。

在天然状况下,釉质中有机基质含量少于 1%,这样少量的有机质要使 96% 以上的矿物质溶解目前还缺乏实验证据支持,同时也没有可靠证据支持龋病是从有机质破坏即蛋白溶解开始。然而蛋白溶解—螯合是一种重要的生物学现象,它们在龋病病因学方面所起的真正作用还有待进一步研究。

1.1.5 Miller 化学细菌学说

在 Miller 之前没有人将酸和细菌学说结合起来解释龋病。直到 1889 年,巴斯德(Pasteur)发现了由微生物介导使蔗糖转换为乳酸的过程,这使 Miller 能够考虑口腔微生物在酸形成过程中的作用,他提出了菌丛的化学作用,这便是 Miller 有关龋病的化学细菌学说(Miller chemico-parasitic theory)的基础。

Miller 化学细菌学说的主要内容归纳如下:

口腔中的微生物,通过酶的分泌或自身代谢,降解能发酵的碳水化合物食物而产酸。在发酵过程中形成的酸主要是乳酸、丁酸、醋酸、甲酸、琥珀酸