



元庆国 主编

口腔微生物学

Oral Microbiology

山东大学出版社



方成刚 主编

口腔微生物学

Oral Microbiology

湖南大学出版社

口腔微生物学

Oral Microbiology

主编 亓庆国

山东大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

口腔微生物学/亓庆国主编.

—济南:山东大学出版社,2011.3

ISBN 978-7-5607-3765-2

I. ①口…

II. ①亓…

III. ①口腔科学:微生物学

IV. ①R780.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 031900 号

山东大学出版社出版发行

(山东省济南市山大南路 27 号 邮政编码:250100)

山东省新华书店经销

济南景升印业有限公司印刷

850×1168 毫米 1/32 10.375 印张 260 千字

2011 年 3 月第 1 版 2011 年 3 月第 1 次印刷

定价:26.00 元

版权所有,盗印必究

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社营销部负责调换

前 言

口腔微生物学作为口腔医学和微生物学的交叉学科,主要研究口腔微生物群与宿主之间的复杂关系,以及在健康和病理状态下的相互关系的转化。我们的主要目的是使读者了解决定口腔微生物群是口腔中健康的常驻微生物群,还是成为病理状态下的条件致病微生物的因素,而不仅仅是掌握一些基本知识。口腔微生物群由正常菌群向致病菌群转化过程中的决定因素、相关研究结果,这些知识对口腔医学的研究者和口腔临床工作者都是有益的。

这种知识的转变是随着微生物学和生态学观点的不断进步而产生的,人们不再像以前一样简单地尝试清除一些长期以来人们公认的所谓条件致病微生物,比如单纯用控制变形链球菌的方法来防治龋病、单纯控制牙龈卟啉菌的方法来控制牙周病。生态学的观点正在越来越成为研究人员的共识。以龋病的发生机制为例,几十年来,变形链球菌由于其具有较强的耐酸性和产酸性,成为龋病研究的主要方向,人们从各个角度研究变形链球菌的毒力因子和控制方式,各种防龋疫苗也层出不穷,但是几十年过去了,变形链球菌的研究并没有能够为防龋研究带来实质性突破。相反,人们却发现,动物实验中不接种变形链球菌的动物一样可以产生龋坏;流行病学研究更是证实,很多龋病的发生实际上与变形链球菌的参与没有关系。越来越多的研究证实,口腔感染性疾病是一种内源性的微生物生理平衡失调造成的,在龋病和牙周病的口腔环境中存在微生物种类和数量与健康口腔可能并没有很大差

异,到底是什么样的因素导致了正常微生物群成为条件致病微生物呢?这是本书所关注的要点。

在本书中,口腔微生物群存在的主要环境——牙菌斑被认为是微生物一种群体的生活方式和生存环境——生物膜的一种在口腔中的典型表现,从根本上摆脱了多年以来微生物研究主要以实验室纯培养为主的观念。同时,我们也关注了口腔微生物与全身系统性疾病的相互关系,这是以前的教材中涉及较少的一部分内容。最近特别是在牙周病的研究领域中,牙周病与全身系统性疾病的关系成为研究热点,并逐渐形成了牙周医学的概念。在这其中也包括了口腔微生物与全身系统性疾病之间的密切关系。这使得口腔医学研究和口腔微生物学的研究更加具有临床实际意义。

本书集中系统介绍了与口腔相关的各种微生物学知识,包括了最近十年以来口腔微生物学研究取得的最新成果和方法,特别强调了微生物与宿主之间的相互关系以及口腔微生态学的观点,是目前国内关于口腔微生物学的最新专著。更重要的是,许多重要的章节使用了中英文对照,对于研究生专业英语的提高、开拓视野特别有帮助。本书适合于口腔及其相关专业的研究生、本科生使用,同时也适合于从事相关研究的研究者和教师,特别适用于口腔微生物学的双语教学。

致谢:本书的编写受山东大学研究生教材编写基金资助。

编 者

2011年1月

目 录

第一章 绪 论	(1)
第二章 口腔微生物学的基本常识与历史沿革	(13)
第三章 微生物生物膜	(31)
第四章 口腔生态系	(82)
第五章 龋病微生物学	(100)
第六章 牙周病微生物学	(132)
第一节 牙周微生态系和牙周微环境的特性	(132)
第二节 牙周微生物的致病性和牙周疾病中细菌的可能致病机制	(141)
第三节 牙周可疑致病菌	(146)
第四节 牙周疾病中的微生物	(150)
第五节 牙周病研究中的动物模型	(157)
第六节 牙周病疫苗	(164)
第七节 针对伴放线放线杆菌及其他菌斑细菌的免疫	(170)
第七章 口腔常见病毒与病毒感染性疾病	(236)
第八章 真菌和口腔真菌感染	(254)
第一节 真菌的生物学特征	(254)
第二节 宿主对真菌感染的防御	(257)
第三节 抗真菌治疗	(258)
第九章 全身性疾病和口腔微生态	(267)

第十章	人体针对微生物的免疫防御机制简介·····	(283)
第十一章	牙髓和根尖周病的微生物学·····	(296)
第十二章	抗微生物制剂的预防使用·····	(311)
第十三章	免疫缺陷病人的口腔感染·····	(317)
第十四章	口腔临床的感染控制·····	(321)

第一章 绪 论

口腔是人体与外界环境直接相关的“门户”，是人体所有器官中最复杂的部位之一。口腔与外界环境直接相通，与呼吸道、消化道等直接相连；更重要的是口腔中既有牙体硬组织也有各种角化程度不同的黏膜上皮；同时口腔还同时兼有消化、发音、味觉、温度感受等作用。这些特点决定了口腔生态环境的复杂性，同时也决定了在口腔中生存的微生物种类和数量极为丰富。而且最近越来越多的研究证实，口腔健康状况与全身健康有十分密切的关系，这种影响是相互的而不是以前认为的那样是单向的。这一研究更凸显了保持口腔健康的重要性。由于口腔部位特殊，取样方便，由口腔的健康状况来判断全身状况更为方便易行。比如目前唾液正替代血液，成为一种判断全身健康状态的常用体液；而且口腔中的一些特殊表现，比如成年人的念珠菌感染通常是免疫缺陷病人特别是艾滋病人的表现。目前口腔健康与全身健康的相关性正成为研究热点，有明确证据的包括严重牙周炎患者与低体重、早产儿的相关性，以及牙周病与糖尿病的相互影响等等，这些研究加深了人们对口腔疾病危害性的了解。

口腔作为一个特别适合各种微生物生存的环境，健康状态下也有数目和种类都超出人想象的微生物。由于目前大多数微生物还不能被用常规的方法培养出来，因此口腔中含有的微生物种类还没有一个准确的数字，保守的估计超过 500 种。而几乎所有的口腔常见疾病都与微生物有密切的关系，龋病、牙周病、一部分口

腔黏膜病等,都是口腔微生物引起的。更重要的是,这些常见疾病都是口腔正常微生物群在一定的特殊情况下转化成为“条件致病微生物”,造成的所谓“内源性感染性疾病”。比如在龋病高发和无龋人群的口腔中取样,所检出的微生物种类并没有显著差异。口腔正常微生物群是如何转变成条件致病微生物的?这其中有哪些因素在起关键作用?这些问题是目前口腔微生物学研究的热点问题。

一、健康与疾病状态下的口腔微生物群

据估计,一个健康成人大约由 10^{13} 个真核细胞组成,而在体表和体内集聚的微生物个体的总数量可以达到 10^{14} 之多,因此可以认为这些聚集在体内外的微生物是人体的组成成分,与宿主健康具有非常密切的关系。这些微生物群体绝不仅仅是简单的被动的聚集在体表或体内,而是与人体组织器官共同构成形成一个整体,直接或间接的影响着宿主的发育、营养以及防御体系的形成等几乎所有的生理过程。在正常的状态下双方各自受益,而如果这样的生理平衡被打破则微生物便转化为条件致病微生物,导致感染性疾病的发生。这样的生理平衡是由微生物和宿主组织器官之间复杂的分子信号途径来完成的。

微生物对口腔的定殖是从婴儿降生时就开始了的,什么样的微生物会定殖在口腔环境中,是受到微生物的定殖特性和口腔环境中不同性质的表面,以及婴儿所处的环境影响的。口腔环境是会有变化的,牙齿的萌出和替换是最典型的例子,而且口腔中有许多性质截然不同的表面供不同的微生物定殖和聚集。比如牙齿表面是硬组织,而角化程度不同的黏膜表面也为不同的微生物提供了适合的定殖部位。有一些专门定殖于硬组织表面的微生物,在牙齿萌出之前是不会在口腔中检出的,而一旦牙齿萌出,这类微生物就会马上被检出。比如变形链球菌,在婴幼儿的成长过程中有

一个感染的窗口期,这个窗口期是在乳牙萌出后的一段时间内,之后变形链球菌就会稳定地定殖在牙齿硬组织的表面。微生物和口腔软硬组织的之间的相互选择是决定口腔微生物群定殖和聚集的决定因素。有研究表明,消化道和口腔牙菌斑中的微生物种类差别极大,口腔牙菌斑中发现的 500 种微生物只在消化道发现了其中的 29 种。很明显,微生物的选择性和不同组织部位的生物学特性决定了这个部位的微生物的种类和特性。

二、健康和疾病状态下的口腔微生物群

对比是最常用的科研思路之一,在研究微生物在口腔疾病发生过程中作用的病原学研究中,人们最先想到的便是,比较疾病状态和健康状态下微生物的差别,通过这种比较来确定微生物在疾病发生过程中的作用。但是很多类似的研究都发现,其实疾病和健康状态下,检出的微生物种类差别不显著。这样的研究结果表明,龋病、牙周病等口腔常见疾病是内源性感染,也就是说口腔正常微生物群在特定条件下,转化为所谓条件致病微生物,造成疾病的发生。造成这种转化的原因主要包括:

(1)各种原因造成的口腔环境的改变(比如服用广谱抗生素、频繁进食大量糖类),各种原因造成的人体免疫功能的缺损(各种免疫制剂和造成免疫力下降的疾病——艾滋病等),这样的一些原因会导致口腔微生物群与口腔环境的生态平衡被打破,造成疾病的发生

(2)口腔微生物的易位,口腔微生物通过血流达到身体远端,引起心内膜炎等各种系统性疾病。

这些具有致病潜质的微生物通常被称为“条件致病微生物”,本书将在龋病、牙周病等章节内,详细的介绍条件致病微生物在这些疾病的发生过程中的机制。

三、口腔微生物群与全身健康

口腔与身体的其他部位一样,存在大量的微生物,在大多数时候,宿主处于健康状态时,微生物群与宿主之间和谐相处。但是口腔与其他部位相比,这种相互和谐的关系显得更加脆弱,容易被改变,于是疾病就会发生。这种改变通常与以下因素有关:

(1)生态区环境的重大变化破坏了微生物种群的稳定,这种生态区环境的改变包括外源性因素(抗生素的应用、糖类的频繁摄入等等)以及内源性因素比如宿主防御体系的破坏。

(2)微生物的异位现象,比如在牙齿表面附着的微生物在拔牙或创伤的情况下,进入血流引起全身的播散。

以上我们提到的这些有潜力能够引起疾病的微生物被称为条件致病微生物(opportunistic pathogens),口腔中有许多具有这种能力的微生物。实际上绝大多数人在一生中都有类似的经历,即口腔中的微生物生理平衡失调导致口腔常见疾病的出现。最常见的这类疾病包括龋病和牙周病,这两种疾病是口腔中最常见的疾病,而且发病率非常高,特别是在发展中国家,情况更加糟糕。龋病是由于在牙齿表面的微生物形成牙菌斑结构,发酵食物中的糖类产生乳酸导致牙齿表面脱矿而形成的。口腔微生物群形成的牙菌斑与牙周病的发生也有密切关系,牙周病是一类牙周支持组织的失调造成的疾病,通常会导致牙齿的最终丧失。

尽管龋病和牙周病并不是足以致命的疾病,但是它们的发病率非常高,影响的人群比例极高,而且与其有关的治疗费用相当可观。而且随着社会经济水平的提高,尽可能的较长时间保持牙列的完整性和功能,是提高生活质量和水平的必要条件。

大量的统计资料和流行病学资料表明,不论是在西方发达国家还是在广大发展中国家,龋病和牙周病的流行情况依旧非常严重。

另外一个评价口腔常见疾病的社会影响的指标是这些疾病的治疗形成的社会负担和巨大治疗费用。资料显示,牙周病和龋病的产生都是环境因素、微生物群体和宿主之间相互作用的结果,为了了解疾病发生背后的关键因素,深入研究口腔生态环境的影响因素是非常有必要的。在这本书中,将主要介绍口腔微生物之间以及口腔微生物与口腔组织器官之间的相互关系。目前虽然对整个微生物种群的组成了解的比较多,但是由于口腔微生物中有许多的难以被培养的种类,而且口腔作为微生物种群的栖息地对微生物种群的影响,以及环境特征如何影响常住菌群的组成和代谢特征,这种影响在健康与疾病之间的相互转化之间的意义等,都没有详细研究和了解,这是本书关注的关键点。

Introduction

The mouth is a gate of human body to the outside environment and represents one of the most complex and significant sites in our bodies. This is where the first stages of the digestive process take place and consequently, the mouth is richly endowed with sensory functions. It also plays a critical role in communication and makes a significant contribution to our appearance. Recently more and more studies have affirmed an concept that oral health is inextricably linked to general systemic health, and vice versa. Maintaining oral healthy is very important for each person's self-esteem and general well-being.

The mouth is an easily accessible part of the body and so can provide health care works with a window into a person's oral and general health. Disease that is located elsewhere of the body can be reflected in the mouth and as a result, saliva is becoming increasingly recognized as an important diagnostic fluid.

The mouth is one of the key interfaces between the body and the external environment, and can act as a site of entry for some microbial pathogens, especially from the air or via ingestion from the diet. So it is equipped with a comprehensive array of the defence mechanism that includes element and innate and adaptive immune system. Indeed the ability of the host to recognize and response to invading pathogens while simultaneously tolerating a diverse resident microflora remains one of the most remarkable feats of evolution, and the precise mechanisms that permit this level of discrimination are still not fully understood.

The oral microflora in health and disease

The mouth is similar to other sites in the body in having a natural microflora with a characteristic composition and existing, for the most part, in a harmonious relationship with the host. Perhaps more commonly than elsewhere in the body, this relationship can break down in the mouth and disease can occur; this is usually associated with:

(1) major changes to the biology of the mouth from exogenous sources (for example, antibiotic treatment or the frequent intake of fermentable carbohydrates in the diet) or from endogenous changes such as alterations in the integrity of the host defences following drug therapy, which perturb the natural stability of the microflora.

(2) the presence of microorganisms at sites not normally accessible to them, for example, when oral bacteria enter the blood stream following tooth extraction or other traumas and are disseminated to distant organs, where they can cause abscesses or endocarditis.

Bacteria with the potential to cause disease in this way are termed “opportunistic pathogens”, and many oral microorganisms have the capacity to behave in this manner. Indeed, most individuals suffer at some time in their lives from localized episodes of the disease in the mouth caused by imbalance in the composition of their resident oral microflora.

The main aim of this book about oral microbiology is to describe the complex relationship between the resident oral microflora and the host in the health and disease. These knowledge will be of benefit to the reader by providing a clear set of principles to explain the underlying issues that determined whether the microflora will have a beneficial or an adverse relationship with the host at a particular site. This information provides a foundation that can be exploited by research workers or health professionals to understand, prevent or control disease.

The application of molecular biology techniques has revolutionized our knowledge of the richness and diversity of the microbes that can be found in the mouth, and highlighted that even with the most sophisticated of techniques only around 50% of the microflora can be cultured, these molecular approaches have also implicated the involvement of even more complex consortia of microorganisms in the aetiology of a number of oral diseases.

The key points of this chapter

Human mouth has a resident microflora that exists in harmony with the hosts. The resident microflora is benefit for

the host and contributes to the normal development of host defences of humans. But some components of this microflora can act as opportunistic pathogens when the habitat is disturbed or when the microbes are found at sites not normally accessible to them.

Dental diseases caused by imbalances in the resident microflora are highly prevalent and extremely costly to treat. Dental diseases may act as risk factors for more serious medical conditions; the mouth can also act as a reservoir for exogenous pathogens such as *H. pylori* and *Pseudomonas*. Oral health has a strong influence on the quality of life of an individual. A good understanding of the relationship between the oral microflora and the host, and how this relationship can be perturbed by many factors, is of vital importance to understanding oral disease and in searching the new preventative methods.

附录 口腔微生物学常用的专业英文名词

[1] apicectomy: an operation in which the apex of a tooth is removed.

[2] approximal: surface between adjacent teeth.

[3] atrophy: shrinkage in the size of an organ or tissue by reduction in size of its cells.

[4] autoclave: an instrument that uses steam under pressure to sterilize instruments.

[5] autogenic succession: bacterial succession influenced by microbial factors, e. g. the metabolism of pioneer species lowers the redox potential during plaque development, this allows obligate anaerobes to colonize.

[6] bacteremia; micro-organisms present in the bloodstream.

[7] bacterial succession; pattern of development of a microbial community.

[8] bacteriophage; a virus that can infect bacteria.

[9] biofilms; a mature biofilm is a community of microorganisms irreversibly attached to a surface, containing extracellular polymeric matrix and exhibiting distinctive phenotypic properties.

[10] dental plaque; dental plaque is a general term for the complex microbial community that develops on the tooth surface, embedded in a matrix of polymer of bacterial and salivary origin.

[11] Candidosis; infection with candida spp.

[12] cariogenic; dental caries inducing.

[13] cellulitis; inflammation of the tissues.

[14] climax community; stable complex microbial community that develops by and is the final product of the process of bacterial succession.

[15] co-aggregation; the attachment of a cell to a pre-attached organism by specific molecular interaction.

[16] colonization resistance; the ability of the resident microflora to prevent colonization by exogenous species.

[17] commensalism; an inter-bacterial interaction beneficial to one population but with a neutral effect on the other.

[18] competition; rivalry among bacteria for growth limiting nutrients.

[19] conjugation; the transfer of genetic material from one bacterium to another through sex pilli.

[20] cryptotope; a receptor on a host molecule for a microbial adhesion that is exposed only under certain conditions, e. g. when