

现代 口腔念珠菌病学

白天超 张庆华 编著

XIANDAI KOUQIANG

NIANZEJUNBINGXUE

人民军医出版社

Y528.77

现代口腔念珠菌病学

XIANDAI KOUQIANG NIANZHUJUNBINGXUE

白天玺 张庆华 编著
李辉基 刘维璞 审阅

人民军医出版社
1995.8 北京

(京)新登字 128 号

图书在版编目(CIP)数据

现代口腔念珠菌病学/白天玺等编著. —北京:人民军
医出版社,1995. 10

ISBN 7-80020-543-6

I. 现… II. 白… III. 口腔粘膜疾病:念珠菌病 IV. R7
81.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(94)第 14990 号

人民军医出版社出版

(北京复兴路 22 号甲 3 号)

(邮政编码:100842 电话:8222916)

北京丰华印刷厂印刷

新华书店总店北京发行所发行

*

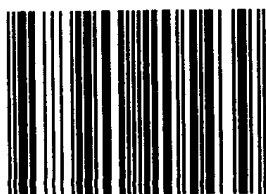
开本:787×1092mm 1/16 • 印张:19.25 • 彩色插页 4 • 字数:462 千字

1995 年 10 月第 1 版 1995 年 10 月(北京)第 1 次印刷

印数:1~4000 定价:50.00 元

ISBN 7-80020-543-6/R • 479

ISBN 7-80020-543-6



9 787800 205439 >

〔科技新书目:360 - 209⑦〕

(购买本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社负责调换)

内 容 提 要

本书分绪论、口腔粘膜的解剖生理、口腔粘膜病与鹅口疮的中医中药治疗,念珠菌的生物学特征、分类、生态学和流行病学,念珠菌的致病条件、宿主因素与口腔念珠菌病,口腔念珠菌病的免疫学、实验室诊断、临床分型、诊断和治疗,急性口腔念珠菌病,以及与获得性免疫缺陷综合征有关的口腔念珠菌病抗真菌药物、浅层与深层念珠菌病、念珠菌病的预防与口腔保健等共 22 章,约 46 万字。本书借鉴和总结了国内外有关口腔念珠菌病研究的理论、经验及技术成果,并结合祖国医学的理论进行了深入的讨论和分析。

本书内容丰富、系统全面、科学、新颖,具有较高的学术和应用价值。可供各级口腔医师和生物科学、皮肤科学、医学检验学等科工作人员参考。

责任编辑 黄栩兵
杨磊石

序 言

口腔粘膜病学在我国口腔医学范畴内是一门比较年轻的学科。而其中对口腔念珠菌病的研究起步更晚,迄今尚未见类似专著可资参考,所以,内容尤显薄弱。但是,本书的出版在我国是一个十分可喜的开端。该书参考和吸收了近代国内外大多数权威学者的有关文献与专著中的重要资料,科学系统地论述了口腔念珠菌病的病因学、流行病学、免疫学、诊断学、治疗学、药理学及科学实验方法;并从传统医学角度出发,以辨证论治观点阐述了白色念珠菌病的发病机理及成药验方,对临床典型病例、治疗经验及我国独特的有关药膳治疗也进行了专题介绍。

该书科学性、实用性强,内容丰富,资料翔实,为我国口腔粘膜病的科研、临床、教学与预防保健增添了新的内容,是我国口腔粘膜病及念珠菌病研究方面的一个重要的科研成果。

白天玺副主任医师和张庆华主治医师花费了大量精力,历时4年余完成了该书,为我国口腔医学事业作出了新的贡献。其用功之勤,用心之细,令人钦佩。

白天玺医师是一位治学勤精、思维敏捷的中青年学者,也是一位视野开阔、勇于进取的事业家。1979年他服从组织决定,毅然舍弃就读研究生的机会,率先在湖北省创办了第一所口腔卫生学校。在他的带领下,该校在医学和口腔医学教学、口腔预防保健及临床科学研究上都取得了令人瞩目的成绩,受到了医学界人士及各级领导的好评,在国内产生了良好的影响,他本人也因此获得了许多奖励和荣誉。

1988年,白天玺、张庆华医师调往厦门工作,他们一方面专心于临床医疗工作,另一方面则博览精读,潜心治学,以至近年来不断有新的研究成果和论著问世。

同时,白天玺(白丁)医师还是一名颇有名气的书法家和国画家。近年来,他在国内外报刊杂志上发表了大量的书法、绘画作品和艺术理论文章,有许多作品被海内外美术馆及爱好者收藏,这为他从事医学美学和口腔医学美学的临床和研究工作奠定了良好的基础。

我们作为他们不同时期的老师和导师,看到他们的进步和成就感到由衷的高兴。我们相信,凭着他们对口腔医学事业的执着追求精神和对科学研究锲而不舍的毅力,他们一定会在医学领域不断地取得新的成就,攀登新的高峰。

北京医科大学 朱希涛

湖北医科大学 李辉薰

厦 门 大 学 刘维璞

1994年10月

前言

“鹅口疮”最早见于公元 610 年隋代巢元方所著《诸病源候论》，以后唐代孙思邈，宋代赵浩，明代陈实功，清代陈复正及赵濂等医学大家在他们的著作中给予了进一步的论证。其范围广涉病因、病理、解剖、生理及治疗方法。而西方医学最早有此记载者为 1665 年 Samue Pepys，他描述这是一种“发烧和呃逆”的疾病，这意味着我国医学先于西方医学一千余年就发现和研究了此病。

在本世纪中期，人们借助于显微镜技术正式确认该病是真菌感染，并命名为“Candidiasis”或“Albicans”，从而逐步开始了有关的一系列科学研究。但近几十年来，由于艾滋病(AIDS)的发生和传播，皮质类固醇类和广谱抗生素类药物的广泛应用，导致了口腔念珠菌病的猛然增长，世界各国如英国、澳大利亚、美国、加拿大、日本等国学者都以极大的兴趣参与了对该病的专题研究，以至有关科研成果层出不穷，其中最有代表性的有 F.C. Odds 写的“Candida and Candidosis”，G.P. Bodey 和 V. Fainstein 合著的“Candidiasis”及 Jens J. Pindborg 等人编著的“Oral Candidosis”。这些专著都对口腔念珠菌病有过综合性的讨论，是口腔念珠菌病研究方面的一个个里程碑。但处于同一时期的我国却因为众所周知的原故而使该病的研究几乎停滞不前，以致口腔念珠菌病到目前仍然是我国口腔医学及口腔粘膜病学中的一个冷僻学科，只有极少数学者在这块园地里艰辛地耕耘。因此，在完成此书之后，我突然涌现了周大成教授在《中国口腔医学史考》自序中的苍凉心境，即：“我们中华民族的祖先，曾经为世界文化宝库奉献过无数颗灿烂夺目的明珠，只可惜有的内容我们后代不甚了了，更可惜的是或有原属中国人的发明，中国人的创造，而居然要等到外国人承认下来，并由外国人加以发展的时候，我们才恍然大悟，才自惭形秽，才倍感无知，这不能不说是极大的憾事”。嗟乎，口腔念珠菌病研究的历史和现状与之何其相似乃耳！我不敢想象，假如能起历代医宗如巢元方、孙思邈、赵浩等先贤于地下，面对拙著，他们会有何等的感想？！……。这就是我敢于不揣浅陋，立志填补此项空白的动机和心愿，如此举能起到抛砖引玉的作用，则平生之愿足矣！

在本书出版之际，我要特别提到本书的审阅者，我的老师李辉摹教授和刘维璞教授，他们为该书的出版倾注了大量的心血，给予了无私的援助。二位老师是我从医二十多年来的良师益友，在我还是医学生的时候就受到了他们的悉心教诲；以后在我从事口腔中等医学教育工作的十年期间，他们又和朱希涛教授、孙廉教授及蒋长椿、周复兴、辜祖谦等国内众多的专家教授对我的教学、科研乃至医学管理等多方面的工作给予了大量的帮助，使湖北省的口腔中等教育事业及我个人都受益匪浅。在本书的出版过程中，他们不仅提供了大量的科研资料和图片，还对全书的构筑谋篇给予了细心指导。此外，朱希涛教授还几次函询编著与出版情况并乐意为之写序。我的另一位老师，即曾经对我在口腔临床工作中耳提面命达 4 年之久的王德善教授和著名

学者李秉琦教授、栾文民教授等也给予了我极大的支持和鼓舞。可以说,没有以上老师和前辈的关心和帮助,这本书的出版也是不可能的。他们这种甘为人梯的崇高品德令人衷心铭感,我唯有更加敬业勤勉方能不负众望。

由于本书的资料来源囊括了国内外近 30 余年来有关口腔念珠菌病的众多研究成果,有些文献还远溯 300~1000 余年,这其中包含着许多国内外专家学人的智慧与心血的结晶,本人虽在文字陈述及参考文献中逐一提及,但一者尤感不足,二者恐有漏失。谨此,再一次向国内外同行们表示无任崇仰之忱。

在此,我还要对福建省卫生厅科教处、厦门市卫生局和我院有关领导同志的大力帮助和支持表示由衷地感谢!

同时,对参与整理核实文献资料和缮写、打印、图片制作等项工作的陈智弘博士、卢祥发主任及邹洪波、林婉如、任世芬、林坚贞、李绍等同志亦一并致以诚挚的谢意!

由于本人才疏学浅,加上临床工作任务繁重,几年来虽经百般努力,但终因学识、时间、精力与条件所限,对大量繁杂的中外文献及不同的学术流派很难梳理取舍,深感力不从心。因此,本书的内容、体系等不无有待商榷之处,有些章节的内容也存在明显缺陷,故恳切地欢迎国内外各有关学科的专家学者及同行不吝赐教,以便今后有机会重新修订,使其渐臻完善。

白天玺

1994 年 10 月于

鼓浪屿宁静斋

目 录

第一章 绪论	1
第一节 口腔念珠菌病学的发展.....	1
第二节 早期病因学和发病机制研究.....	4
第三节 我国口腔念珠菌病的研究概况.....	5
第二章 口腔粘膜的解剖与生理	9
第一节 解剖学.....	9
第二节 组织学与组织化学	17
第三节 生理学	22
第三章 口腔粘膜病的基本病变	28
第一节 基本损害	29
第二节 组织病理学	32
第四章 口腔粘膜病与口腔念珠菌病的诊断原则	37
第一节 口腔粘膜病的诊断步骤和原则	37
第二节 口腔念珠菌感染的诊断原则	40
第五章 口腔粘膜病的中医中药治疗	43
第一节 口腔与脏腑的关系	43
第二节 口腔与经络的关系	48
第三节 口腔粘膜病的中医四诊	51
第四节 口腔粘膜病的辨证论治	53
第五节 口腔粘膜病的中医中药治疗	62
第六节 鹅口疮的辨证论治	66
第六章 念珠菌菌种的生物学特征	71
第一节 念珠菌研究的一般情况	71
第二节 白色念珠菌的形态发育	75
第三节 念珠菌细胞壁和抗原结构	78
第四节 白色念珠菌的生物化学研究	79
第五节 白色念珠菌的转变方式与机制	80
第六节 白色念珠菌的遗传学和分子生物学	82
第七章 口腔念珠菌病的分类	85
第一节 早期分类	85
第二节 现代分类	86
第八章 口腔念珠菌病的流行病学	93

第一节	人类念珠菌病的流行病学	93
第二节	唾液与念珠菌的关系	96
第三节	白色念珠菌对口腔粘膜表面的粘附力	99
第九章	念珠菌各菌株的致病因素	105
第一节	机械性致病因素	105
第二节	分子致病因素	108
第三节	念珠菌和细菌的协同作用	113
第十章	宿主因素与口腔念珠菌病	115
第一节	人体罹患口腔念珠菌病的因素	115
第二节	罹患念珠菌病的医源性因素	125
第三节	口腔念珠菌病与血型及特质分泌者状态	130
第四节	口腔念珠菌病与吸烟因素	131
第十一章	口腔念珠菌病和免疫	134
第一节	非特异性免疫的抗念珠菌作用	134
第二节	抗念珠菌感染的特异性免疫	138
第三节	分泌性免疫系统与口腔念珠菌病	143
第四节	动物模型与组织病理学研究	148
第十二章	急性口腔念珠菌病	152
第一节	急性假膜性念珠菌病	152
第二节	急性萎缩性念珠菌病	157
第十三章	念珠菌与义齿性口炎和口角炎	160
第一节	念珠菌与义齿性口炎	160
第二节	口角炎	173
第十四章	念珠菌性白斑	179
第一节	流行病学研究	179
第二节	临床症状与病因学研究	180
第三节	组织病理学与免疫学研究	187
第四节	诊断与治疗	190
第十五章	慢性多发性口腔念珠菌病和正中菱形舌炎与舌原发性念珠菌病	195
第一节	慢性多发性口腔念珠菌病	195
第二节	正中菱形舌炎	197
第三节	舌原发性念珠菌病	201
第十六章	慢性粘膜皮肤念珠菌病及其相关症候群	204
第一节	临床症状与分类	204
第二节	CMC 与原发性免疫缺乏状况	208
第三节	治疗	210
第十七章	口腔念珠菌病的实验室诊断	214
第一节	口腔取样与念珠菌分离	214
第二节	念珠菌各菌种的实验室鉴定	219

第三节	活体组织检查和免疫学诊断·····	226
第十八章	与艾滋病有关的口腔念珠菌病·····	232
第一节	流行病学研究·····	232
第二节	HIV 感染口腔表现的分类和诊断 ·····	234
第三节	临床异型·····	236
第四节	预防和治疗·····	239
第十九章	抗真菌药物·····	243
第一节	多烯类抗生素·····	243
第二节	吡咯环类·····	251
第三节	其它抗真菌药·····	258
第四节	消毒药·····	262
第二十章	其它浅层念珠菌病和口腔扁平苔藓的念珠菌感染·····	265
第一节	其它浅层念珠菌病·····	265
第二节	口腔扁平苔藓的念珠菌感染·····	267
第二十一章	深层念珠菌病和放射治疗致口腔白色念珠菌病·····	272
第一节	深层念珠菌病·····	272
第二节	放射治疗致口腔白色念珠菌病·····	276
第二十二章	念珠菌病的预防与口腔保健·····	279
第一节	念珠菌病的预防·····	279
第二节	口腔健康教育与医学管理·····	280
第三节	口腔卫生保健·····	284
第四节	药膳食疗与口腔保健·····	291

第一章 绪 论

口腔念珠菌病学是一门以研究口腔念珠菌病的病因学、流行病学、免疫学、诊断学、治疗学及实验方法为主要内容的学科,属于口腔粘膜病学范畴,是一门年轻而又亟待发展的学科。

口腔念珠菌病学与口腔解剖生理学、口腔组织病理学、口腔内科学、口腔外科学和口腔修复学的关系非常密切。由于现代医学科学水平的迅猛发展,近十年来口腔念珠菌病的研究在国内外都取得了很大的进步,尤其是随着抗菌素、甾体激素、免疫抑制剂和放射治疗在各科临床上的广泛应用,基础实验技术的飞跃发展,以及有关念珠菌的生态学、生物学及病毒学,宿主与细菌关系及临床病理学的研究成果的逐年增多,打破了长期以来人们对口腔念珠菌病仅限于“雪口”的认识,使其在口腔粘膜病中的重要地位也日趋受人关注。

第一节 口腔念珠菌病学的发展

一、祖国医学对鹅口疮的认识简况

口腔白色念珠菌病中医称之为“鹅口疮”,“鹅口”最早见于隋代隋太医博士巢元方所著《诸病源候论》。该书于公元 610 年成书,是我国第一部病因病理学专著,全书分 50 卷,叙述各种疾病的病因,病理与临床征候,其中另立专卷论述口腔科病症约 38 症候。专卷中记载了牙痛候、齿断肿候、齿间出血候、齿挺候、齿动摇候、口舌疮候、急缺候、口臭候、舌肿强候等口腔症候。特别强调了小儿与成人有别,将小儿口腔疾患 7 候另在小儿杂证中提出。其论鹅口疮曰:“小儿初生,口里白屑起,乃至舌上生疮,如鹅口里。世谓之鹅口,此由在胎时受谷气盛,心脾热气,熏发于口故也。”又曰:“此由脾胃有客热,热气熏发于口,两吻生疮,其疮白色如燕子之吻,故名燕口疮也。”指出鹅口疮又名燕口疮,是心脾积热所致,对本病作了较为系统的论述。此后,唐代孙思邈著《备急千金要方》,宋代赵浩著《圣济总录》,明代陈实功著《外科正宗》,清代赵濂著《医门补要》,清代陈复正著《幼幼集成》等经典古籍都从不同方面运用中医理论论证与叙述了鹅口疮的病因、病理、症状与治疗。

二、西方医学对鹅口疮的认识简况

西方医学对鹅口疮的认识起源于 16 世纪,最早的记载是 1665 年 Samuel Pepys 曾针对假膜型口腔念珠菌病写下“他得了鹅口疮,发烧外加呃逆”(用这句话做病名)足见这是以发热和呃逆为特征的一种疾病。由此可见,自古以来就把鹅口疮作为一种疾病。衰弱的人和儿童更易罹患。近年来,随着广谱抗生素和免疫抑制剂(immunosuppressants)的应用,以及后天性免疫

缺损综合征(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)的表现,使这种疾病更加受到人们的重视。随之,Klein 等人在 1984 年证明,口腔念珠菌病是艾滋病(AIDS)病人的高危病症之一。

随着对口腔粘膜念珠菌感染的重要性的认识的深化,与本课题有关的出版物也逐渐增多(图 1-1)。

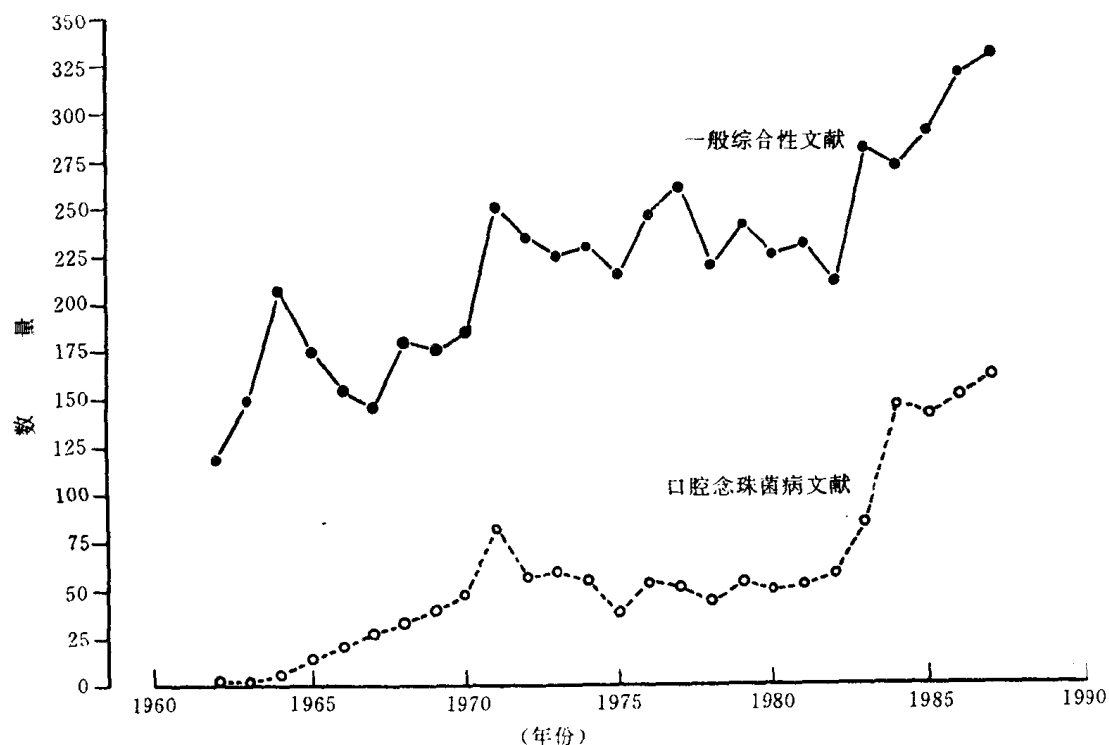


图 1-1 国外念珠菌病和口腔念珠菌病及其相关文献年发表数量比较图(1983-1988)

尽管图 1-1 仅仅是一个粗线条的导向,但它的确说明了口腔念珠菌病领域中出版物数量的急剧增加,特别是近几年,例如 20 年前在有关念珠菌病的出版文献中,关于口腔念珠菌病的仅占 2%~5%,可是从 1984 到 1987 年间却增至 45%~50%。一般认为,由于广泛流行的免疫抑制疗法和肾上腺皮质类固醇疗法等使其发病率有所增加。对艾滋病的研究也是使口腔念珠菌病文献报道增多的主要原因。近年来有关口腔念珠菌病的文献数量激增的另一个原因可能是对口腔酵母菌分离物和颊粘膜上皮细胞的研究日趋活跃。

口腔念珠菌病是一个集合名词,指由酵母念珠菌所引起的一组病症,即通常所说的鹅口疮。然而,“鹅口疮”这一名词的由来却不清楚,据牛津大辞典记载,它可能出自丹麦的老年鳕鱼,它既同义地用于本病,又同义地用于鸟类的鹅口疮。

希波克拉底(Hippocrates)和盖伦(Galen)早在公元前 600 年和公元 130 年就描述过,在病衰中会发生口疮,并且很可能在后来对口疮的描述中把鹅口疮和类似的疾病也包括进去了。一直到 18 世纪才对不同原因的“口疮”有了较清晰的界限。

随后, Astruc 和 Smellie 详细形象地描写了鹅口疮损伤的特点。譬如 Smellie 认为:“这是一种新生儿多患的疾病, 而且在开始阶段被忽略了的话, 往往是危险的……。这些患儿首先在唇、口腔和舌部出现白色小斑点, 在臀部, 这些斑点逐渐增厚, 同时扩大变成黄色……”。Astruc 和 Smellie 曾臆测这种疾病是由于“粘膜腺的功能紊乱, 并伴有全身衰弱和胃平滑肌松弛”。因此在当时甚至把鹅口疮当做一种由局部因素和系统因素引起的疾病。

瑞典医生 Roseu Von Rosenstern 可能是根据其严重性和损伤特点试着分型的第一人。他指出: ①病变首先出现在唇、龈、舌、两颊内侧、腭、悬雍垂和扁桃体, 这种类型是最易治疗的。②如果已经向下蔓延到咽、胃和小肠, 治疗十分困难。③如果侵犯到肺, 情况会更加险恶。其中最凶险的是在胃、肠等内脏开始发病, 向上蔓延到咽喉, 并在咽喉部出现猪脂膜(假膜)。由此可见鹅口疮是一种致命性疾病, 病变并不仅限于口腔。

在 17 世纪 60 年代后, 柳文虎克(Leeuwenhoek)首先用显微镜观察到酵母菌。可是, 酵母菌和口腔念珠菌病之间的关系直到 1839 年才有所认识。几年以后, Gruby 从临床角度确定了鹅口疮的特征及其病原微生物。这种微生物属孢子丝菌属(Genus *Sporotrichum*)。1853 年, Charles Robin 重新确定为卵霉属(Genus *Oidium*), 并首次确定为白色卵霉属(*Oidium albicans*)。

三、早期细菌学分类

19 世纪早期, 鹅口疮霉菌在分类学上颇有争议。因为, “串珠菌属”(monilia)这一名词是用于从植物分离出来的真菌的分类名词。同时, 又是病人感染真菌的分类名词。1842 年 Gruby 从鹅口疮患者病灶中分离出酵母样菌, 1853 年 Robin 在尸解中又分离出同样的菌, 并取名为白色粉孢(*Oidium albicans*)。1887 年 Plout 曾从朽木中分离出酵母样菌, 并用这种真菌使小鸡的咽喉发生类似鹅口疮的病变。1890 年, Zopf 把鹅口疮真菌命名为白色串珠菌(*Monilia albicans*), 并明确指出串珠菌病(moniliasis)是由鹅口疮真菌引起的感染性疾病。

1912~1927 年, Castellani 以及 Chalmers 进行了一系列研究, 并于 1919 年首次提出: 酵母菌(Yeasts)并非白色串珠菌。他根据病因学、病理学研究所阐述的这些酵母菌, 可能就是现代的念珠菌, 如高里氏念珠菌(*C. guilliermondii*)、克柔氏念珠菌(*C. Krusei*)、热带念珠菌(*C. tropicalis*)和假热带念珠菌(*C. pseudotropicalis*), 并统统归类于串珠菌属(genus *Monilia*), 因而使早期分类更加复杂化。

1923 年, Berkhout 最终在鹅口疮真菌分类学上确定为念珠菌属, 并在医学上专指串珠菌感染, 以区别于植物叶子的腐烂霉菌。1934 年被 Diddens 及 Lodder 采用, 并确定白色念珠菌为该属中的一个种。此后世界各国不断发现新的菌种。1942 年 Diddens 及 Lodder 确定念珠菌属有 25 种和 8 个变种。1952 年 Lodder 及 Rij 又确定为 30 种和 6 个变种。1970 年 Lodder 确定为 81 种及 7 个变种。但对人或动物致病的念珠菌只有 7 种。Odds 认为, 从 1940 年以来, 在临床方面串珠菌属再也没有分离出新的酵母菌种。但是, 从那以后“白色念珠菌”有许多异名, 譬如 Payne 和 Yarrow 等人在 1983 年列出在世界范围内有关白色念珠菌的异名达 166 个, 这既反映出科学家们在该领域中的热情, 又反映出念珠菌分离物确定种系的困难程度。所以, 尽管“串珠菌”这一词汇几乎从医学文献中完全消失了, 可是在医学术语中仍有出现。

四、早期临床分类

早期,绝大多数临床报告都把鹅口疮描述为一种简单的疾病或症状。但是在1828年Billard根据鹅口疮的局部形态学变化和后遗症,把新生儿鹅口疮分为三种类型:第1型,特点为舌和口腔其它部位有白色小斑,但很快便会消散。第2型,除第1型症状外,在唇、颊粘膜还有散在之大小不等的斑点,且长期存在。第3型,有弥漫性的粘膜损伤覆盖全舌,又称“粘膜型鹅口疮”(le muguet membraniforme)。1846年Berg在他的专著中指出:鹅口疮在健康成人中虽不多见,但亦可发生,并造成较严重的后果。

第二节 早期病因学和发病机制研究

关于鹅口疮的病因与发病机制问题,在早期就引起了学术界广泛的兴趣与争议。如Robin在1853年,Bouchut在1867年,Parrot在1877年都先后指出:鹅口疮发病前几乎总是先发现口腔粘膜干燥、红肿、发炎,以及舌乳头肿胀。此外,1877年,Parrot指出了表皮破损也是易受感染的一个因素。1867年,Bouchut强调了全身健康情况的重要性,认为仅有局部因素不足以引起鹅口疮。

在上述时期,许多学者都关注并致力于口腔局部一个因素的研究,即颊粘膜酸度的研究,并取得了许多成果。如Gubler广泛研究了这一课题,并注意到在鹅口疮病变出现以前,口腔内为酸性环境,这可能是易感染白色念珠菌的一个重要因素。他同时引用Guillot的结论,即病弱儿童口腔酸度明显增强,极易罹患鹅口疮;而健康儿童的口腔则显示中性或碱性反应。Gubler进一步肯定了这项研究,指出:绝大多数健康儿童唾液的pH为中性或碱性,而罹患鹅口疮的儿童唾液pH总是显示强酸性。更有趣的是Gubler在某些细节上揣测了酸度发生的可能机制。他依理推论,认为三对大唾液腺的分泌物都是碱性,而颊粘膜腺的分泌物却明显呈酸性。因此,口腔的净pH值要看唾液腺的综合结果。由此类推,患儿口腔酸性反应是缺少大唾液腺的唾液或婴幼儿大唾液腺发育不完全所致。1868年,Quinguand提出:唾液腺酸性分泌物是由于微生物引起的发酵造成的,它可在颊粘膜中产生碳酸。鹅口疮病人的发酵反应过旺,因而增加了酸度。还有许多学者进行了动物试验,以求证明酸度在鹅口疮发病机理中的重要性。如1858年,Delafond用羊羔进行研究,选择营养状态良好并具有碱性唾液的羊羔接种念珠菌,试图引发鹅口疮,结果没有成功;但是对饥饿或病弱且唾液是酸性的羊羔进行上述接种试验,却很容易引发了鹅口疮。1868年,Quinguand再次报告用念珠菌对健康人做口腔接种,试图引发鹅口疮,试验也失败了。但是,当他在用酵母菌接种之前,先用乳酸濡湿舌部,却使个别人在舌部引发了暂时的轻度的念珠菌感染。

上述学者对于酸性环境在引发和加重口腔念珠菌病的重要性,提出了令人信服的论据。饶有兴趣的是这种假定,即pH值之降低能导致口腔念珠菌的移植和感染,不仅在试验中得到了肯定,而且其机理也在很大程度上得到了解释。

另外,在鹅口疮损伤的显微结构研究方面也有过多种不同的见解。有些专家认为真菌繁衍于上皮下层,有些则认为真菌形成于颊粘膜的表面。1853年,Robin在类似鹅口疮的病变中首先看到了真菌,并伴有上皮增厚。以上皮增厚为标志的慢性增殖性念珠菌病病变,在其损伤机

制研究中具有特殊的意义。

鹅口疮及其相关病变的治疗,不可避免地受到口腔酸度的影响。早在 1867 年~1869 年, Bouchut 和 Trousseau 先后详细介绍过使用硼酸盐的碱性溶液(碳酸氢钠和氯化钾)治疗鹅口疮,并特别指出了针对局部感染的治疗方法。Trousseau 着重强调了良好的营养以及健康体格在改善病情方面的重要性。同时,他也指出,如果鹅口疮是继发于某一种原发疾病,像结核病或恶性肿瘤,那么,使用碱性药物治疗也会毫无效果。一系列关于口腔念珠菌病的病因学与发病机理的研究成果表明,绝大多数人口腔中都存在念珠菌。但是,只有少数人会罹患口腔念珠菌病。白色念珠菌由无害的共生菌变为有害的寄生菌,完全是因为其它一些因素促发的结果,而不能简单地把它归咎于念珠菌。这与其它大部分感染性疾病不同,在那些疾病的发病机理中,微生物的致病力是关键因素。但口腔念珠菌在发病机制中的作用(图 1-2)宿主综合因素可能是同样重要的。另外,口腔内环境在疾病过程中也起着决定性的作用。可以肯定地说,口腔白色念珠菌感染往往反映了机体全身功能状态,特别是反映了免疫反应性的重要指标,而其本身往往随诱因和病程的不同表现为多种形式。白色念珠菌感染常可伴随或继发于其它粘膜病,从而影响这些粘膜病的损害表现与治疗效果。如果没有潜在性的病理情况,无论是浅层型的还是系统性型的念珠菌感染都不可能发生。因此,与本病有关的环境因素、微生物的毒力因素和对疾病易感性起决定性作用的宿主因素都是白色念珠菌病病因学与发病机制研究的重大课题。

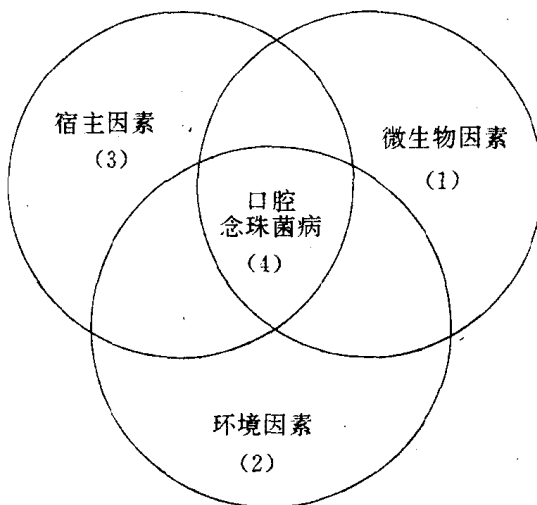


图 1-2 口腔念珠菌病的发病机制
(1)微生物因素;(2)环境因素;
(3)宿主因素; (4)口腔念珠菌病

第三节 我国口腔念珠菌病的研究概况

众所周知,中医口腔科学不但具有悠久的历史,而且还相当发达。其在口腔粘膜病方面的研究,曾在世界上处于领先地位。如对鹅口疮的研究早于西方医学将一千余年,而且在病因、病理及诊断和治疗等方面已经积累了丰富的经验,形成了独特的预防与医疗理论体系。

但是,由于种种原因,我国现代医学对口腔念珠菌病的研究起步较晚,专门人才与专门机构也很缺乏。所以,尽管在口腔念珠菌病的某些领域或某些分支方面已经取得了十分可喜的成就,但就整体水平而言与先进国家相比还有相当明显的差距,尤其是在动物模型及利用分子生物学和基因工程手段,对念珠菌进行研究方面则更显薄弱。

纵观我国从建国以来有关口腔念珠菌病方面的研究文献、临床病案和经验报告,可以清楚的看出,我国在口腔白色念珠菌病研究的方面,已经作了许多工作并取得了较大的成绩。

一、流行病学研究

(一)口腔念珠菌病调查情况

1. 许国祺教授等在上海地区调查近 2 万人口腔粘膜病情况,共发现口腔白斑 1502 例(患病率 8.0%),男 1450 例,女 52 例。究其原因,无吸烟习惯者 103 人,吸烟者 1399 人,通过对照比较分析吸烟年数,每日吸烟支数与白斑发病关系,并经过相对危险性检验,都证明白斑与吸烟的关系密切,在统计学上有非常显著的意义($P < 0.01$)。并且随着吸烟量的增加,危险性也相应增加。此外,有 146 例白斑伴有牙源性刺激因子,其中 82 例白斑部位恰好与刺激因子相对应。但是还有 36 例既不吸烟又无机械刺激。对此,许国祺等认为可能与白色念珠菌有关,确诊尚需要进一步检查。

2. 本次调查中共发现正中菱形舌炎罹患者 2 例(患病率 0.01%),男女各 1 例。因本次调查对象为职业人群,故尚无国内外同类文献可资对比。

(二)口腔粘膜病流行病学研究

曹宏康等对上海市 3091 名老年人口腔粘膜病的流行病学研究。他们共调查 60 岁以上老人 3091 人,其中男 1230 人(37.8%),女 1861 人(60.2%)。发现白色念珠菌病 25 例,男 5 人,女 20 人,患病率 0.03%。其中仅有 1 人有吸烟习惯,余 24 人均不吸烟。在职业调查中,患口腔念珠菌病 8 例中,在职业分布上无明显差异。

(三)口腔粘膜病构成情况

上海第二医科大学口腔医学院史慧宝等统计了该院 11 年(1976~1986)来所随访的 5950 例粘膜病患者,并对 60 岁以上的 794 例作了分析研究。其结果为:白色念珠菌感染 44 例(0.74%),正中菱形舌炎 52 例(0.87%);60 岁以上者白色念珠菌感染 16 例,正中菱形舌炎 8 例。在年龄构成比中分别位居第 4 和 21 位;在 28 种口腔粘膜病频数上,白色念珠菌感染列第 11 位(2%),正中菱形舌炎列第 13 位(1%)。

(四)检出率与损伤情况

林秉诚等(1984~1986)对北京市 2191 名老年人口腔粘膜病进行了发病情况调查。结果表明,有 981 人患粘膜病,共检出 19 个病种,1182 例。其中在念珠菌与口腔粘膜病损方面的情况为:在致病性念珠菌中,白色念珠菌的感染最多;老年人中慢性白念感染的检出率远较估计者高。老年人的口腔粘膜对轻微刺激易引起损伤,且修复能力较差。同时,白色念珠菌感染又多反映老年人全身状态,特别是免疫系统的功能。作者认为,对于临床表现为反复发作的顽固性白色念珠菌感染,必须予以重视。本组感染部位多见于舌、腭和唇联合内侧粘膜,为多灶性,计有 9 例;口角炎 12 例。承受义齿部位的粘膜有微小创伤及义齿性口炎 55 例,占总义齿修复者的 23%。另外,女性多于男性。义齿对念珠菌感染也有一定影响。

总之,我国在口腔念珠菌感染的流行病学研究上已经开展了许多工作。但是,由于对口腔念珠菌病的流行病学的研究较为薄弱,往往从属于龋病和粘膜病的调查,尚缺乏可靠、规范的详尽记录。

二、临床与实验室研究

(一)白色念珠菌与口腔粘膜白斑的关系

韩桃娟等对白色念珠菌与口腔粘膜白斑的关系进行实验研究,局部刮片培养发现,65 例

单纯性白斑Ⅰ度及Ⅱ度者中,29例有菌丝和(或)孢子。培养结果,11例阳性,其中2例为白色念珠菌,4例为热带念珠菌,1例为高里念珠菌,1例为副克柔念珠菌,3例为酵母菌。对照组均为阴性,说明某些白斑病损上确有白色念珠菌感染。但以上病例的真菌培养、鉴定、活检及免疫学检查均不支持白色念珠菌对白斑的病因关系。韩桃娟等对2例培养阳性者进行治疗的结果表明,1例经制霉菌素薄膜贴敷后痊愈。杨霖等也认为单纯性白斑与白色念珠菌有密切关系,并且白色念珠菌感染还可能是原发病。

(二)口腔扁平苔藓与白色念珠菌关系

沙月琴等对90例扁平苔藓患者及60例健康人进行念珠菌菌丝涂片检查,结果显示,糜烂型和充血萎缩型白色念珠菌感染的伴发率明显高于普通型和对照组,差异显著($P < 0.05$);此外,孙志英等对32例伴有糜烂的扁平苔藓作细菌和霉菌培养及病理切片。前者系非致病菌,后者26例为白色念珠菌,6例为酵母菌。光镜所见:鳞状上皮角化不全或轻度角化过度,基底膜液化或不清,淋巴细胞呈不等密度带状浸润。经抗霉治疗,充血减退,糜烂消失,白色损害减少。由此推测,可能由于白色念珠菌的因素使非糜烂型病损在原病变基础上恶化,出现充血、糜烂。或假设为机体对白色念珠菌的一种免疫反应。但其确切机理,尚需进一步探讨。

(三)白色念珠菌与口腔粘膜上皮细胞粘附性

候幼红等,发现继发性口腔念珠菌病者和具感染倾向的住院者的口腔上皮细胞(BEC)上白色念珠菌体外粘附数均明显高于正常人,这可能与念珠菌病者和具感染倾向者的BEC膜表面暴露较多有关,提示体外检测BEC上的白色念珠菌粘附数可作为早期诊断继发性口腔念珠菌感染的一个指标。

(四)实验室诊断

朱紫芳认为口腔念珠菌可以随吞咽进入食道、胃、肠,并可能引起胃肠疾病,建议用同位素标记菌株作动物实验,以进一步研究。沙月琴等的研究结果提示,应注意检查白色念珠菌感染者的血清铁,但白色念珠菌感染与血清铁缺乏的关系及其致病机制均无定论,尚待进一步研究。王冰燕等认为,实验室检查应以涂片检查为主,只要有明显的临床症状,涂片检查又支持念珠菌者,诊断就可成立。涂片方法以PAS染色效果最好,但氢氧化钾消化操作简便、迅速。对涂片检查不能确诊者,要进行培养鉴定。Sabouraud培养基培养阳性者还应进行芽管试验,有芽管生成者可以认为是白色念珠菌,否则要观察厚膜孢子形成并作生化试验来进一步鉴定。

三、动物模型研究

李辉摹教授在动物模型研究方面作了大量的工作。早在1979年他和杨霖等利用7种念珠菌(白色念珠菌、星状念珠菌、热带念珠菌、副克柔念珠菌和假热带念珠菌)、葡萄球菌、酵母菌和乳酸杆菌诱发鸡胚绒毛尿囊膜(CAM)的念珠菌感染试验,试图进一步证实念珠菌及其他菌种诱发上皮增生的能力,揭示白色念珠菌导致白斑的机理。1984年,李辉摹等报告了大白鼠口腔接种白色念珠菌的实验研究结果,发现白色念珠菌感染后菌丝侵入上皮角质层,并引起上皮内和上皮的显著改变。该结果支持Cawson等提出白色念珠菌可能是口腔白斑病的病因之一,而不是继发性侵入组织内。他们还在三种动物的口腔接种白色念珠菌,表明大白鼠较易感染白色念珠菌。组织切片结果显示,感染的大白鼠口腔粘膜呈现念珠菌性白斑的改变,说明白色念珠菌可能是某些白斑患者的致病原因之一。

综上所述,自70年代以来,国内外学者在口腔念珠菌病的研究上做了大量的工作,取得了