

# 人类免疫缺陷病毒感染引起牙龈牙周组织改变

Gingival and periodontal alterations associated with infection with human immunodeficiency virus

Angelika langford

原载 Quintessence Int 1994, 25: 375 - 387. (英文)

邱立新 译

**摘要** 人类免疫缺陷病毒感染会导致牙龈及牙周组织发生不同的改变。目前,这种具有特定发病过程,病情进展,以及对治疗呈现抵抗性的牙周病越来越多。临床上伪膜型或口疮型念珠菌病,以及所谓的乳头状增生可能是真菌感染所致。白色念珠菌感染好发于颊,腭,舌背及口角区,很少累及牙龈及牙周组织。免疫功能缺陷会导致病毒的活化和感染。复发性坏死性溃疡可能是 I 型或 II 型单纯疱疹病毒感染所致,而明显局限型溃疡可能是巨细胞病毒感染所致。口腔卡波济氏肉瘤最初表现为蓝色或红色斑点,继而转变成为蓝色,有时像淋巴瘤样或淋巴管瘤样的外生性肿瘤。

## 介绍

1981 年在一男同性恋青年中发现合并有卡波济氏肉瘤的卡氏肺囊虫病,这一发现确立了人类获得性免疫缺陷综合征(AIDS)的命名。其好发人群为同性恋或双性恋男性,静脉内滥用药物者及需替代疗法的血友病患者。根据此病的特定好发人群,最初认为是病毒感染所致。在巴黎的巴斯德研究所,从患者的淋巴结中发现了一种前未发现的逆转录病毒。随后,尤其在美国,也有大量相同的报道。1986 年根据标准命名法将这些病毒命名为人类免疫缺陷病毒 1(HIV1)。同年,从西部非洲患者中第一次分离出与 HIV1 几乎不同的 HIV2。目前认为 HIV1 及 HIV2 是 AIDS 的致病病毒。

由于 HIV 与细胞表面的特定结构(CD 受体)有特殊亲和力,导致 AIDS 的临床表现呈多样性。在过去几年中,已证实在多种免疫细胞(T 辅助淋巴细胞、单核细

胞、巨噬细胞、朗罕式细胞及 B-淋巴细胞),内皮细胞及神经细胞上存在这种表面结构。此结构有助于 HIV 对人体细胞的粘附和穿透,从而同宿主细胞基因整合,进行病毒复制及释放(图 1)。HIV 会在感染的细胞中终生存活,这样增加了治疗的复杂性。

临床上此病表现为细胞介导的免疫功能缺陷,机体对机会性感染及恶性肿瘤的抵抗力下降。

随着 HIV 感染及 AIDS 患者逐渐增多,牙科医生通过对口腔粘膜仔细及定期随访检查,可发现 HIV 感染的最初症状和表征。在牙龈和牙周组织可出现许多症状,其中有些不具有特异性。总的来说,无特定发病部位,对治疗的抵抗性及发病进程都可提示 HIV 感染的存在。

正确的诊断有赖于对免疫系统及口腔症状的了解,针对这一目的,本文就 HIV 感染所致的口腔变化,尤其是牙龈及牙周组织改变做一综述。

译者:北京医科大学口腔医学院

北京海淀区白石桥路 38 号 100081

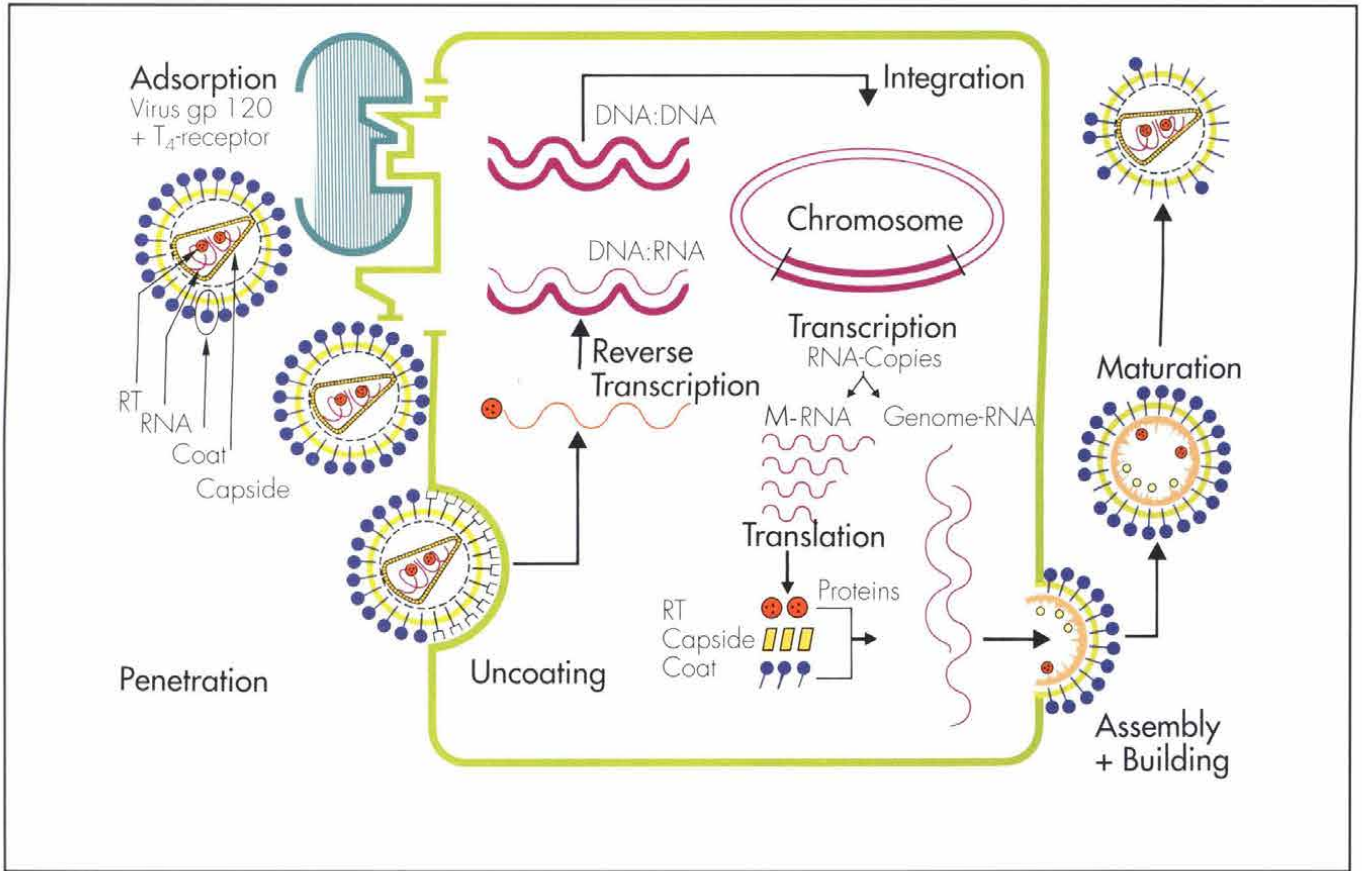


图1 HIV 同细胞膜上 CD4 受体的关系。病毒基因同细胞基因终生整合会产生对 HIV 的化学治疗及免疫治疗的困难,处在潜伏期感染细胞的激活是 HIV 复制的必要条件

## 细菌感染

众所周知,许多牙周病与全身因素及全身严重的系统性疾病有关。目前发现,HIV 感染引起的免疫功能低下而导致的牙周病正在增多,其表现为特殊的发病过程,病情进展及对治疗呈现抵抗性。

人类免疫缺陷病毒感染引起的牙龈炎,即所谓的“牙龈红斑”多见于无症状的 HIV 感染患者。它可累及上下颌任一个或多个牙齿,其游离龈表现为带状红斑,有自发出血倾向,而所累及的牙齿只有轻度牙石沉积(图2)。在口腔前庭血管周围常有瘀斑样或放散性红斑出现(图3)。而对常规局部治疗的强抵抗性是其显著特点。

人类免疫缺陷病毒引起的坏死性溃疡性龈炎(HIV-NUG),病程为慢性或亚急性,初为纤维膜性溃疡

(图4),继而牙间乳头及牙间骨间隔破坏,临床及放射检查可发现火山口样破坏(图5)。HIV-NUG的特点是病变进展迅速,最终发展为坏死性牙周炎。

显微镜下观察,主要有梭状杆菌、螺旋体、白色念珠菌,目前还未明确这些微生物与 HIV-NUG 的因果关系。但局部抵抗力下降会导致螺旋体和其它厌氧菌入侵。通常,牙龈及牙周病损产生过程中的不同免疫反应同样有重要意义。

在未给予治疗或免疫耐受增强的情况下,牙龈炎会发展为进展性牙周炎。此种牙周炎进展非常迅速,导致牙周及骨组织破坏,并伴发剧烈疼痛(图6)。同 HIV 引起的牙龈炎类似,牙周炎也无特定好发部位,可累及所有牙齿。在大多数情况下,只累及个别牙位,很少广泛涉及。慢性炎症性牙周病,其附着丧失快于牙龈及骨组织的破坏,从而导致牙周袋的形成;而对于进





- 细菌感染**
- 坏死性龈周炎
  - 牙龈红斑
  - 进展性牙周炎
  - 放线菌病
  - 猫抓病

图 2 细菌感染:牙龈红斑表现为带状型,发红牙龈有自发出血倾向,但所累及的牙齿仅有少量菌斑存在



- 牙龈红斑**
- 少量菌斑形成
  - 瘀斑样或弥散性红斑
  - 范围广,常波及口腔前庭
  - 对治疗有明显抵抗性

图 3 细菌感染:HIV 引起的牙龈炎,口腔前庭有瘀斑样或弥散性红斑,即所谓的牙龈红斑

展性牙周炎,牙周软、硬组织的破坏是同时进行的(图 7),病程只有几周,最终导致牙齿自行脱落。在病变活跃期,软组织火山口状破坏及牙间坏死是此区域骨快速丧失的标志。急性炎症消退后,火山口状牙间缺损仍保留,通常扩展到牙槽粘膜区(图 8)。

有些情况,尤其是未经治疗或防御机制下降的患者,周围软组织炎症有走马疳样临床表现(图 9)。这些坏死区域及深面的组织缺损有利于一些不常见机会性感染物的繁殖,例如真菌感染。这种真菌感染特点是:微生物侵入血管形成血栓,从而导致周围软、硬组织在几周内迅速破坏。由于病人现存防御机制下降,疾病进展迅速,死亡率高。

无法控制的局部免疫反应及特定微生物入侵导致快速进展性牙周病的发生,其与 AIDS 的其他症状,如卡波济氏肉瘤,机会性感染有显著关系(图 10)。

对于 HIV 引起的牙龈炎及坏死性溃疡性龈炎的局部治疗,目前仅限于专业水平的口腔卫生措施,消毒剂(双氧水及洗必太)的含漱及定期随访。对于 HIV 引起的急性牙周炎,采取常规保守治疗,严格的及时复诊,必要时全身抗菌治疗,但需同内科医师协作。

**真菌感染**

免疫防御机制的下降导致真菌感染并出现不同的临



图 4 细菌感染：一个 28 岁 HIV 感染患者，无全身症状，在下颌前牙区引起坏死性溃疡性牙龈炎合并纤维膜性溃疡

- 进展性牙周炎
- 疼痛和自发性出血
  - 牙间火山口状缺损形成
  - 水肿及广泛红斑
  - 进行性骨组织及牙周附着丧失



图 5 细菌感染：坏死性溃疡性牙周炎伴发牙间乳头，牙间骨间隔及腭粘膜破坏

- 进展性牙周炎
- 疼痛和自发性出血
  - 牙间火山口状缺损及坏死
  - 水肿及广泛红斑
  - 严重的进行性骨组织丧失



图 6 细菌感染：HIV 感染引起的牙周炎，在左上第一双尖牙和第一磨牙间的牙周组织及骨组织破坏。HIV 感染引起的牙周炎，同 HIV 感染引起的牙龈炎一样，无特定发病部位，侵犯每一牙位的机率相同

HIV 感染引起的进展性牙周炎

免疫抑制      细菌的毒力

床症状。口腔念珠菌感染是 HIV 感染引起的疾病的早期征象，也是 AIDS 的高危病症之一。白色念珠菌感染多见于颊，舌背及口角处(图 11)。伪膜型表现为白色斑块，而红斑型(萎缩型)为一深陷的发红区域(图 12)。

不良修复体，微小创伤及念珠菌感染会导致义齿戴用者的腭部出现乳头状增生。无义齿 HIV 感染者，腭部粘膜为慢性念珠菌感染表现，累及牙龈不常见。

通过培养或显微镜下观察，菌丝和芽生孢子的存在来





图7 细菌感染:进展性牙周炎仅累及几个牙齿,很少累及所有牙齿。此病在几周内可使牙周附着完全丧失,牙齿自行脱落



图8 细菌感染:急性炎症控制后,牙间火山口状缺损仍保留,常波及到牙槽粘膜区

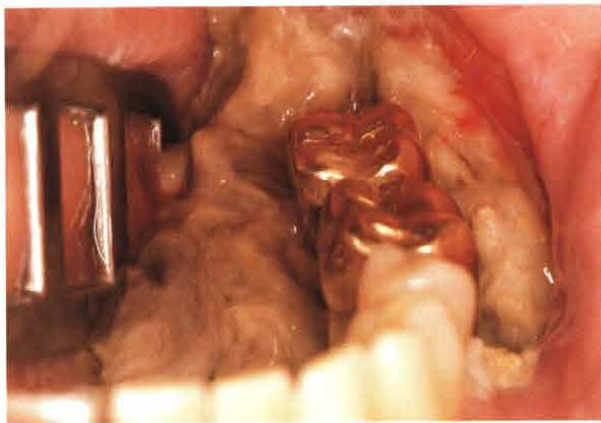


图9 牙周感染的进展:由于未做治疗,免疫反应下降,周围软组织炎症的范围广泛



图10 牙周感染的进展:由于牙周疾病未做治疗,会导致致命的真菌感染发生

确认念珠菌。根据口腔念珠菌感染范围,可进行局部或系统治疗。由于免疫功能缺陷,如果药物治疗不连续,临床症状会定期复发。

### 病毒感染

在免疫功能缺陷情况下出现病毒的活化和感染,在口腔也会出现相应症状。HIV 感染者的口腔及生殖器常出现病程较长、且周期性发作的疱疹。此疱疹主要有两种类型:疱疹性龈口炎和复发性单纯性疱疹。通常根据临床表现(疼痛性疱或溃疡)及活检或涂片上 HSV1 或 HSV2 的发现作出诊断。其治疗是防止进一

步感染,必要时局部或全身应用病毒抑制剂。此外,还有水痘带状疱疹及乳头状瘤病毒所致的寻常湿疣和灶性上皮增生(图 14)。

进行性破坏性口腔溃疡,类似钻孔样病损,可提示巨细胞病毒感染(图 15)。组织学上,根据其典型形状及免疫组化内皮细胞病毒抗原抑制剂的出现做出明确诊断。

### 肿瘤

除机会性感染外, AIDS 患者常发生卡波济氏肉瘤和



图 11 真菌感染:白色念珠菌引起的伪膜性感染,在下颌前牙牙龈区域有白色伪膜

### 念珠菌感染的原因

- 长期使用抗生素
- 类固醇或细胞抑制剂治疗
- 糖尿病
- 恶病质
- HIV 感染



### 真菌感染

- 伪膜型或红斑型念珠菌病
- 组织胞浆菌病
- 地丝菌病
- 隐球菌病

图 12 真菌感染:红斑型白色念珠菌感染表现在硬腭及牙龈区有一深陷发红的粘膜区

非何杰金氏淋巴瘤。大约 30% 病人患有卡波济氏肉瘤,其中 80% 发生于口腔,临床上常见多发病损。其临床表现为:在皮肤上沿着浅静脉、在口腔内沿着腭动脉分布的斑块或小结节(图 16)。其好发部位除硬腭外,还有悬雍垂,舌及牙龈(图 17)。最初表现为浅蓝色或红色斑点,继而转变为蓝色,有时像淋巴瘤样或淋巴瘤样外生性肿物(图 18)。

由于这种血管瘤始发育皮下或粘膜下组织,而骨及

牙周组织的破坏是进一步发展的结果。早期卡波济氏肉瘤放射学检查,牙龈区无病理性改变,只有到晚期才出现牙周组织及牙槽骨的破坏,同时并发牙齿叩诊敏感,牙齿移位,脱落(图 19)。

在诊断中应与汞合金条纹,血管瘤,淋巴瘤,淋巴管瘤,巨细胞肉芽肿,口腔痣,色素沉积进行鉴别。

卡波济氏肉瘤的确诊要依据组织学检查,其组织学表



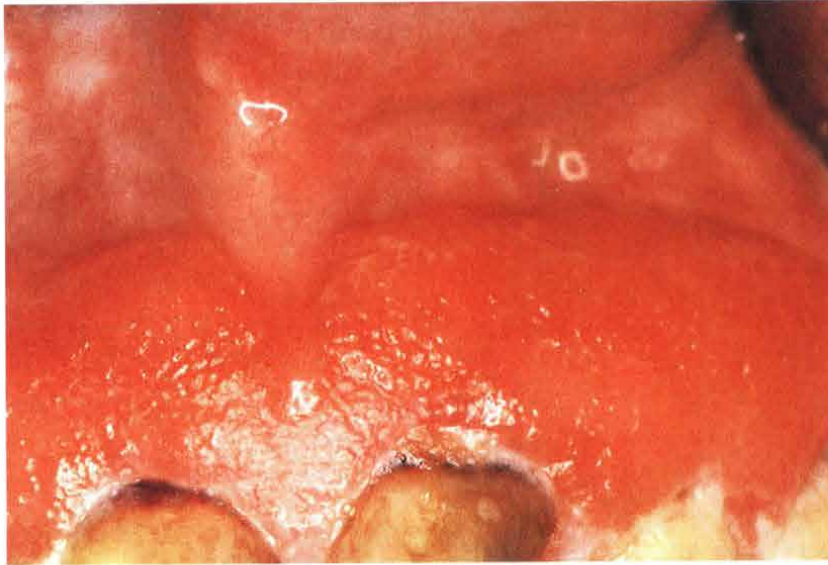


图 13 真菌感染:慢性念珠菌感染在牙龈区表现为乳头状增生

### 局部治疗

- 制霉菌素
- 克雷唑
- 奴氯苯咪唑
- 洗必太

### 全身治疗

- 酮派亚咪唑
- 两性霉素
- 氟胞嘧啶

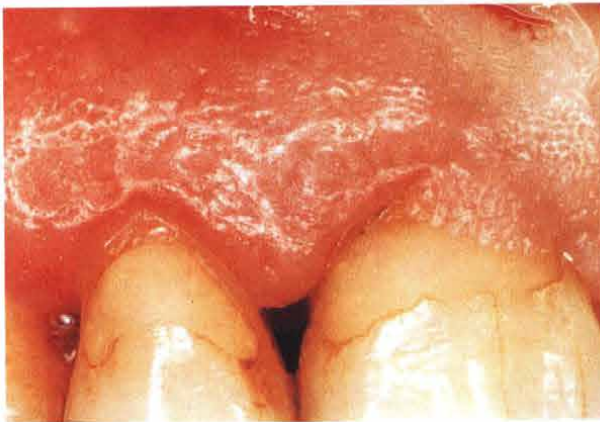


图 14 病毒感染:人乳头状瘤病毒引起牙龈缘区蒂样变化

### 病毒感染

- 疱疹性龈口炎
- 毛样白斑
- 带状疱疹
- 寻常疣
- 湿疣
- 灶性上皮增生



图 15 病毒感染:巨细胞病毒感染的第一个症状为牙龈区出现一钻孔样、进行性破坏性口腔溃疡

### 巨细胞病毒的诊断方法

#### 水疱期

- 细胞涂片

#### 溃疡期

- 活检

血清学, 病毒培养, 免疫组化, 电镜, 原位杂交

## 与巨细胞病毒感染有关的变化

- 胃肠溃疡
- 脑感染
- 口腔溃疡
- 在多个部位溃疡样钻孔性破坏,溃疡边缘仅有轻度炎症

## 病毒

## 治疗

- |                |                          |
|----------------|--------------------------|
| —— 巨细胞病毒       | —— 无环鸟苷<br>膦甲酸           |
| —— 单纯疱疹病毒      | —— 无环鸟苷<br>阿糖腺苷          |
| —— 带状疱疹病毒      | —— 无环鸟苷<br>阿糖腺苷          |
| —— 人乳头状瘤<br>病毒 | —— 冷冻疗法<br>外科手术<br>腐蚀剂疗法 |



图 16 肿瘤:组织学上表现为卡波济氏肉瘤,在腭粘膜区有青蓝色斑点变化

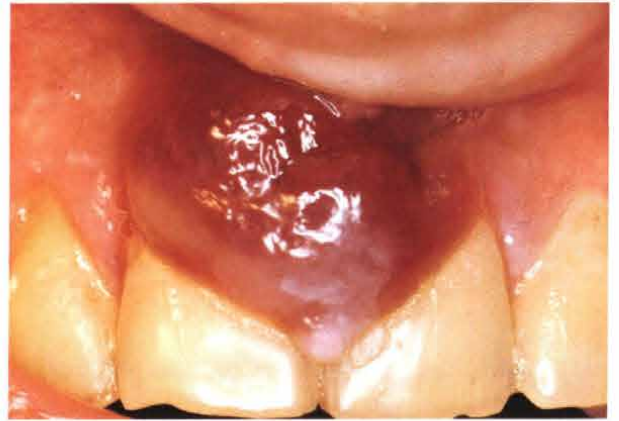


图 17 肿瘤:牙龈区外生性卡波济氏肉瘤

现为血管样窦性间隙,纺锤形细胞及不典型内皮细胞。而不典型内皮细胞可能是肿瘤的起源细胞。如果肿瘤发展到影响进食,呼吸,外观,咀嚼等,应进行局部对症治疗,必要时采取放疗及干扰素、抗病毒药物治疗。由于免疫功能缺陷,肿瘤较小,尤其发生在牙周组织时,细胞生长抑制剂的使用仅限于局部注射。

HIV 血清阴性的器官移植患者,在减少或中断免疫

抑制治疗后,发现卡波济氏肉瘤退变。而在 HIV 感染者,个别人出现卡波济氏肉瘤自行退变。这些临床观察及组织学特殊表现对此肿瘤病因学提出了新的疑问。

B 细胞淋巴瘤的出现是长期免疫抑制治疗的结果。HIV 感染者,细胞介导免疫抑制的同时,B 细胞活性增强。AIDS 并发的淋巴瘤进展快,分化低,发病部位不固定,预后不好。口腔内恶性淋巴瘤会导致牙齿突



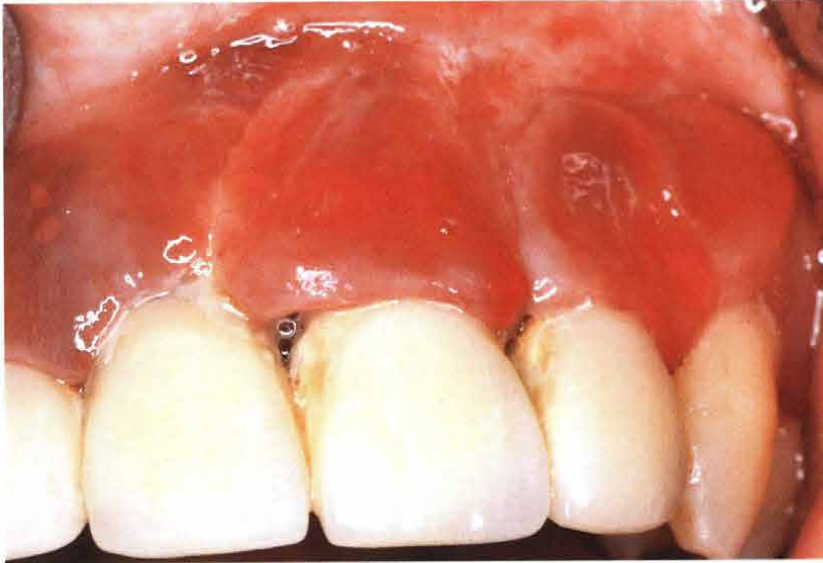


图 18 肿瘤:淋巴瘤样或淋巴管瘤样卡波济氏肉瘤波及牙龈和口腔前庭



图 19 肿瘤:由于外生性卡波济氏肉瘤长期占据,导致牙槽骨区广泛性骨溶解和牙周间隙增宽,伴发牙齿对叩诊敏感,牙齿松动及移位

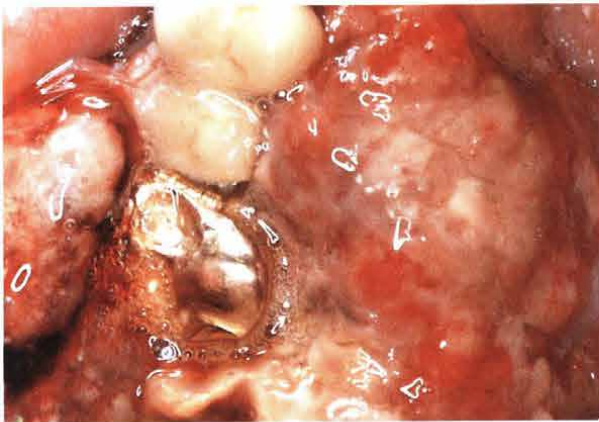


图 20 肿瘤:恶性 B 细胞淋巴瘤导致突然性组织增生和牙齿松动

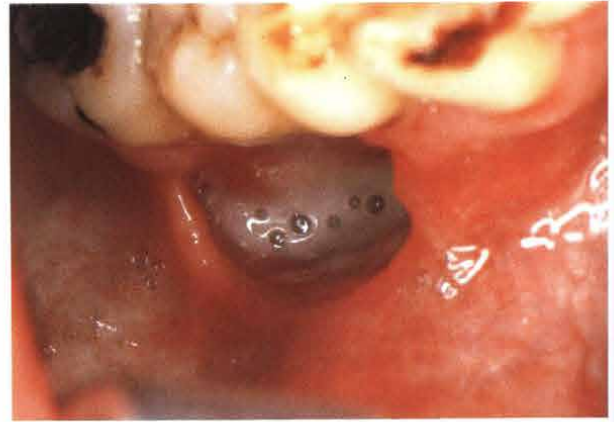


图 21 肿瘤:低分化恶性淋巴瘤发生在口腔前庭,临床上表现为异常组织缺损



图 22 未知病因方面的变化:血小板减少性紫癜所致牙龈瘀斑样变化及自发性出血



图 23 未知病因方面的变化:HIV 感染者牙龈上有自发性斑点状色素沉着,同时在腭、颊及舌上也有大量的色素沉着

然丧失及组织异常增生(图 20),偶尔也会出现组织异常缺损(图 21)。

### 未知病因方面的变化

临床上虽已观察到了 HIV 感染者的各种不同症状,但对其病因及发病机理还未明确。持续数周的大面积坏死性复发性溃疡,自身免疫可能起一定作用。循环免疫复合物导致的特异性血小板减少性紫癜在硬腭区有淤斑样改变,或有龈裂形成(图 22)。除了药物所致色素沉积过多外,HIV 感染患者在牙龈上出现的自发性色素斑点,在腭及舌部出现大量的色素沉着(图 23)。

### 结论

目前,虽还不能对 HIV 感染引起的疾病进行针对性特异性治疗,但许多症状,如死亡率较高的卡氏肺囊虫可通过适当预防治疗而被阻止。进展性牙周病的诊断有助于早期发现 HIV 感染者,识别恶化的免疫状况,这对病人是非常重要的。急性口腔感染未治疗或治疗不充分,会导致病情恶化,难再控制。因此,牙科医生对口腔粘膜及牙周组织的仔细检查,可提供关于 HIV 感染者状况的许多重要线索。