临床文献综述

综述：人免疫缺陷病毒（HIV 病毒）与牙髓治疗

Human Immunodeficiency Virus (HIV) and endodontics: a review

Sebastian Bürklein, Edgar Schäfer

原载 Endo 2007;1(1):37-44(英文)

谢克贤 王晓燕 译 岳 林 审

关键词 获得性免疫缺陷综合征（AIDS）；CD4 细胞计数；高活性抗逆转录病毒疗法（HAART）；感染控制；卡波西氏肉瘤；抗生素预防性用药；治疗效果

专家点评

岳林教授点评：前联合国秘书长安南曾在联合国艾滋病大会上指出，艾滋病是使人类发展遭受有史以来最大挫折的疾病，是当前人类面临的头号挑战，艾滋病蔓延速度超过了人类对它的控制，它改变了整个世界。自艾滋病发现25年来，夺走了2 500万人的生命。在我国，艾滋病的流行情况也不容乐观，据新华社公布的卫生部、联合国艾滋病规划署、世界卫生组织2005年联合发布的《2005年中国艾滋病疫情与防治工作进展》报告指出，截止2005年中国疫情的评估结果为：我国有艾滋病病毒感染者和患者约65万人，其中艾滋病患者约7.5万人。而实际检测中发现的艾滋病病毒感染者为144 089人，艾滋病患者约32 886人，与评估的感染者65万人相差约51万人，说明有相当多的艾滋病病毒感染者还未被发现，且我国艾滋病疫情仍呈上升趋势。牙科临床工作的特点使医师、护士，乃至技工和器械清洁人员与患者的唾液或血液频繁接触，面对上述严峻的态势，牙科工作者受感染的风险无形增高。而牙髓治疗是我们每天都要做的医疗内容，临床医师关心的问题：一是在知情或不知情的情况下，我们受到感染的概率是多少，再有就是艾滋病病毒感染者经牙髓治疗的预后如何。本文详细讨论了这些问题，提供了较为翔实的临床证据，希望对大家有所帮助。在临床工作中，我们既要对艾滋病病毒感染者一视同仁地施予治疗，又要做到自我最佳防护。

由于高活性抗逆转录病毒疗法（HAART）的临床应用，HIV 感染更趋向成为一种慢性免疫缺陷性疾病。接受HAART 治疗后，多数HIV 携带者的CD4 细胞计数增加，机会性感染概率降低；这使得患者的生活质量得到提高，死亡率降低。因此，牙髓科医师更容易遇到需要牙髓治疗的HIV 携带者。但是，目前并没有关于针对HIV 携带者或艾滋病患者的牙髓治疗指南。本文的目的是对HIV 携带者牙髓治疗和预后的现状进行总结。

译者 北京大学口腔医学院牙体牙髓科
北京海淀区中关村南大街22号 100081

前言

世界范围内有4 000万人感染人免疫缺陷病毒（HIV 病毒）。年新增感染病例估计有490万例，年死亡病例约310万例。从首例报告到2004年，大约已有2 710万人死于获得性免疫缺陷综合征（AIDS）。在西欧和中欧，总计有72万人感染HIV，与0.3%的成人HIV感染率相符合。在相当长的时间内，HIV新感染病例数一直控制在一定水平，甚至有所下降。

但是2005年Robert-Koch研究所报道HIV感染病例数比过去增加了20%。这清楚地表明我们不能放松对感染HIV的警惕。随着全球市场化和欧盟东扩，东欧和中亚的数据也应该统计进来。感染病例数将会上升，据估计将有约232万成年HIV携带者，感染率约为1%。

1981年，Gottlieb首次描述了艾滋病的临床表现，在美国，既往健康的年轻同性恋男患者出现并发多种罕见的致命性疾病的情况，如曾观察到肺囊虫病合并卡波西氏肉瘤（图1a和图1b），这在当时只发生于免疫抑制的患者。因此，早期人们认为获得性免疫缺陷疾病是最可能的病因。1983年，由Luc Montagnier领导的法国研究组分离出了被认为是AIDS病病原的淋巴腺病病毒（LAV）。1985年，LAV的检测试验问世。1年后，该病毒被命名为HIV。目前，已确认的HIV病毒有两种（HIV Ⅰ和HIV Ⅱ），还有许多与地区特异性相关的亚型。

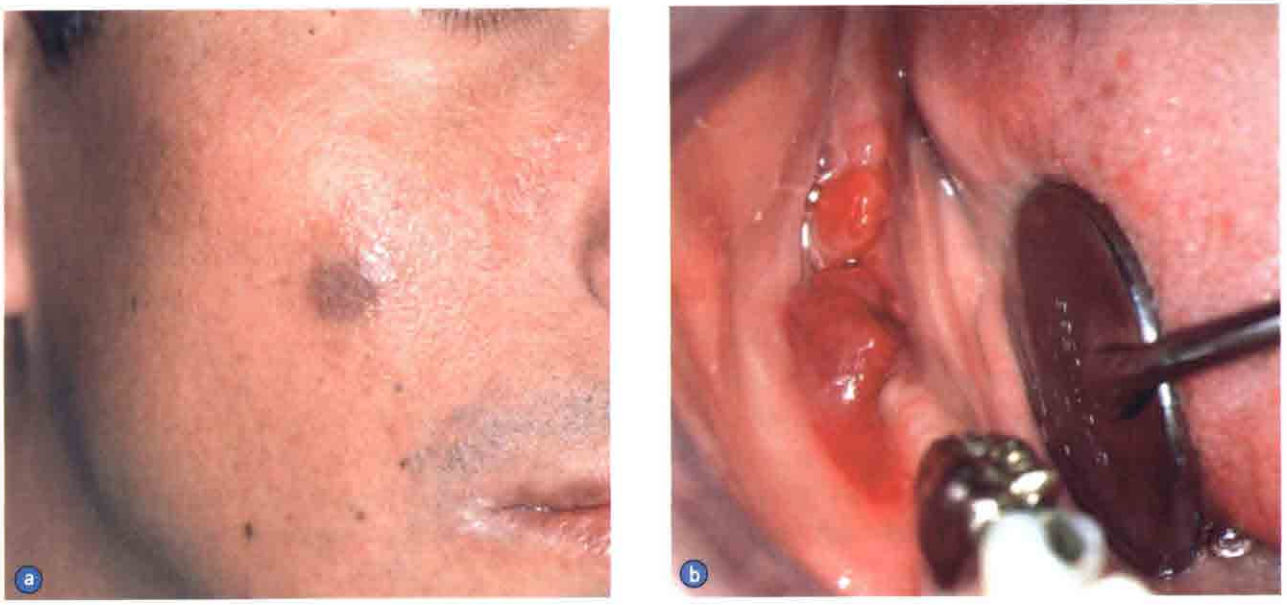

图1 卡波西氏肉瘤患者。(a) 口外，颊部皮肤表现；(b) 口内，右下颌远中区域的外观

在HIV流行的头10年内，HIV感染和艾滋病被描述为一种暴发性疾病，以至于多数病例迅速死亡。那时，HIV携带者被认为患机会性感染的危险比健康者高。此观点在过去10年间发生了巨大变化。由于高活性抗逆转录病毒疗法（HAART）的应用，HIV感染已经逐渐趋于一种慢性免疫缺陷性疾病。进行HAART治疗后，多数患者CD4细胞计数增加，HIV携带者患上述机会性感染的危险也有所降低。总体来说，在提高HIV携带者免疫功能方面已经取得巨大进步，使HIV携带者的生活质量得到改善，预期生命周期得以增加。

HIV感染的发病机制

初次感染HIV后，患者会出现急性HIV综合征，类似于感冒症状。这一阶段可以持续3周。虽然患者的血浆病毒载量上升，CD4细胞数目下降，但此时并未发生体液免疫，因此感染后6周内无法检出抗体。在无症状期过后，患者出现症状，进入临床B期（表1）。由于患者细胞免疫紊乱，所以出现临床症状。细胞免疫紊乱与继发性病毒载量增高、CD4细胞持续降低和CD4/CD8比值下降相关。在严重免疫缺陷病例，CD4细胞计数低于200个/mm；在患者免疫系统严重抑制的情况下，艾滋病相关疾病发生，重症病例可出现死亡。

表 1 美国疾病控制和预防中心提出的 HIV 感染分期

分期	CD4 细胞计数（个／μl）	临床症状
A	A1：≥ 500	有 HIV 感染症状，或
	A2：200～499	持续性全身性淋巴结病，或
	A3：<200	急性原发性 HIV 感染，但无 AIDS 相关疾病
B	B1：≥ 500	ARC 症状（如口腔念珠菌病）但无 AIDS 相关疾病
	B2：200～499	（ARC=AIDS 相关综合征：确认 AIDS 病的可疑症状）
	B3：<200	
C	C1：≥ 500	AIDS 确认疾病：如食管、气管、呼吸道、肺的念珠菌病、卡波西肉瘤、
	C2：200～499	复发性肺炎（12 月内超过 1 次）、复发性沙门氏菌菌血症、卡氏肺孢子
	C3：<200	虫肺炎、淋巴瘤

HIV 是 RNA 病毒，含有逆转录酶，该酶可将 RNA 转变为 DNA。HIV 病毒有 T 淋巴细胞受体，主要感染 T 淋巴细胞。病毒通过 gp120 蛋白粘附到宿主细胞特定的膜蛋白上，即 CD4 蛋白。在核衣壳解体后，病毒 RNA 被转录为 DNA，最后被整合到宿主细胞的 DNA 内。一旦病毒进入细胞内，被感染细胞可以附着于其他细胞，病毒就会从一个细胞传染到另一个细胞。合成的病毒结构和酶蛋白与 RNA 组装到一起，形成新病毒释放出去。被感染的 CD4 细胞在数周至数月后失去活性。然而，巨噬细胞还起着类似于病毒库的作用。被感染的 CD4 细胞（T 淋巴细胞、上皮朗格汉斯细胞和巨噬细胞）是免疫系统的重要控制因素。如果 HIV 进入人体内，可引发明显的防御反应，但是，产生的抗体并不足以消灭病毒。少数被感染的 T 辅助细胞可直接被病毒损毁。此外，病毒间接攻击机制使免疫反应受抑制或被误导，导致 T4 辅助细胞减少。这就是为什么通常无害的感染，即所谓机会性感染，却对艾滋病患者是致命的原因。

HIV 感染的分期由美国疾病防治控制中心（CDC）提出，1993 年为最新版。根据临床表现，该分类将艾滋病分为三个不同的时期（A-C），每期又根据 CD4 T 辅助细胞计数再行分级。

HIV 和牙髓治疗

到目前为止，关于 HIV 携带者的根尖周炎的病理、临床进展和牙髓治疗的预后等信息非常有限。总体来说，免疫组织学研究结果、病例报告和基础免疫学原理均提示，对免疫抑制患者（如 HIV 携带者）根尖周炎进行的牙髓治疗，预后较差。众所周知，T 淋巴细胞在根尖周炎的发病和愈合中起很大作用。

虽然可以对 HIV 携带者进行姑息治疗，或避免在磨牙上施行根管治疗，根管治疗的原则还是适用于 HIV 携带者或艾滋病患者的。目前，对 HIV 携带者或艾滋病患者进行根管治疗前是否应该预防性使用抗生素还存在争议，特别是考虑到术后并发症的情况。不过，目前还缺乏源自临床研究的循证结果来回答这个问题。根据现有知识提出以下建议：

* 对 A 期和 B 期的患者（表 1）进行牙髓治疗时，只要血象中粒细胞计数低于 500 个／μl，就不是预防性应用抗生素的指征。

* 如果血相粒细胞计数超过 500 个／μl，牙髓治疗时就应该预防性使用抗生素。

* 应慎重评价需进行根管治疗和拔牙的艾滋病 C 期患者（表 1）的全身情况和免疫抵抗力。此类患者治疗前必须预防性应用抗生素。牙科治疗前应该咨询患者的全科医师或血液病医师。评估应侧重于患者的免疫状态和凝血情况。

* 在 A3、B3 和 C3 期的患者（表 1）中，CD4 细胞计数低于 200 个／μl 时，可能因血小板减少而产生凝血障碍。如果血小板计数高于 60 000 个／mm^3，通常可以进行常规牙科治疗，并无继发出血的危险。优先使用局部浸润麻醉和牙周膜注射麻醉，以避免上下颌阻滞麻醉可能引起的并发症。如果血小板计数低于 60 000／mm^3，应该咨询牙髓专科医师，必要

时应予转诊。

* 建议在牙髓治疗前2～3d用抗微生物漱口水含漱（如氯己定），以减少口腔微生物，降低发生术后并发症的危险。

在AIDS报道的初期，只有少量的病例报告。现在，已发表了大量病例报告和回顾性研究。但是，关于HIV和牙髓治疗的许多问题尚未得到解决，牙科医生仍需要自行决定对HIV携带者的治疗如何是好。对于HIV携带者根尖周炎的临床进展和牙髓治疗的预后，仍缺乏足够的数据。有关HIV携带者牙髓治疗的回顾性研究总结如下（表2）。

表2 对HIV阳性患者进行非手术根管治疗效果评价的回顾性研究总结

研究	观察时间	评价标准	HIV感染患者	健康患者对照	成功：HIV携带者	成功：健康患者	注释
Cooper	1～3个月	无并发症	32人；40颗牙	16人；17颗牙	97.9%	100%	无统计学分析
Quesnell等	1年	X线片；改良PAI评分	33人	33人	87.9%	87.9%	差异无统计学意义
Suchina等	6个月至6年；平均26个月	临床检查；X线片	54人；60颗牙	无对照组	临床成功率：88%；X线成功率：80%		CD4细胞计数对预后无影响

对HIV患者的组织学研究显示牙髓组织中含有高浓度的HIV前病毒DNA，这在牙科治疗感染控制上有重要意义。另外，在慢性根尖周炎的肉芽肿中也可发现HIV病毒。进一步的组织学研究发现，在根尖周炎的早期，CD4细胞（即HIV的初始靶细胞）占优势地位。相反，在根尖周炎慢性期，CD4细胞减少，CD8细胞占优势地位。与CD4细胞相比，CD8细胞相对不易被HIV感染。Gerner等对一些病例的观察报告提示，根管治疗后HIV携带者根尖病变延迟愈合，可能与T辅助细胞的减少有关。由于CD4 T辅助细胞在激活B细胞、巨噬细胞和其他T细胞过程中起重要作用，故可推测由于HIV携带者的上述细胞减少，使局部免疫功能下降，造成对根管系统内的残余病原微生物的免疫防御失效。另一方面，Gerner等报告了HIV携带者的活髓牙根管治疗都很成功。

1993年发表了对HIV携带者进行常规根管治疗的回顾性研究。然而，该研究的观察期相对较短，只有3个月（表2），而且，对成功的标准也未作很好地描述，仅将成功定义为1个月和3个月复诊时无根尖炎的临床症状。HIV携带者和健康对照组的术后即刻并发症均很少，两者无统计学差异。作者认为，根据短期疗效判断，可以对HIV携带者进行标准程序的根管治疗，而无需预防性使用抗生素。然而，因为可能有试验设计的偏倚，这项研究的价值有限。另外，该研究是在HAART和病毒载量测定应用之前进行的。这对分析研究结果很重要，因为接受HAART治疗的患者发生术后并发症的可能性要小。

最近发表的两项研究可能更有助于对HIV携带者牙髓治疗的疗效进行评估（表2）。第一项是回顾性研究，对33个HIV阳性患者和33个HIV阴性患者的感染牙髓和慢性根尖周炎患牙进行了根管治疗，在1年后比较了根尖周组织的愈合状况。所有患者都无糖尿病或免疫抑制。HIV携带者的CD4细胞计数接近正常。纳入的患牙均为死髓牙，X线片上存在至少2mm × 2mm大小的根尖周病变。所有的术前X线片由3位有经验的牙髓科医师根据根尖周指数（PAI）进行评分。所有患牙至少经过2次复诊完成根管治疗，使用氢氧化钙进行诊间根管封药。所有患者都未预防性使用抗生素。根充后12个月复诊时拍摄X线片，同样由3位有经验的牙髓科医师用PAI评分。以PAI改变的均值来评价愈合状况并进行统计分析，对两组进行比较。统计学结果显示两组根尖病变愈合情况没有显著差异（表2），作者认为对HIV阳性患者进行的非手术根管治疗的预后和

健康患者相同，因此，临床医师没有必要改变标准的治疗程序，HIV 携带者根管治疗的预后并无降低。

在另一项回顾性研究中，评价了 54 个 HIV 阳性患者的 60 颗牙齿的非手术根管治疗疗效，其中有 12 位患者被诊断为 AIDS，患牙包括 26 颗前牙和 34 颗后牙（其中 32 颗牙无根尖病变，22 颗牙有根尖周病变）。该研究观察期长者达到 6 年，最短的复查时间为 6 个月（表 2）。复诊评价包括临床评价（扪诊、松动度、窦道、叩诊、功能、感染、肿胀、咬合和主观症状）和 X 线评价（牙周膜间隙、低密度影、骨硬板、牙根吸收和根充质量）。所有根管治疗经数次复诊完成，平均观察时间为 26 个月。CD4 细胞计数为 10～790 个 /mm³，平均 240 个 /mm³。该研究判为临床成功的病例有 88%，可疑 10%，失败（即治疗后出现根尖病变）只有 2%。根据 X 线片的判断，成功为 80%，失败为 5%。需注意的是，该结果中有 31% 根管充填为欠填。统计学分析结果显示，CD4 细胞计数、患牙类型、根充质量和使用抗生素对疗效均无影响。根据该研究结果和 HAART 应用后 HIV 携带者或艾滋患者生存率升高，作者得出结论：治疗 HIV 携带者 / 艾滋患者的不可复性牙髓炎，应该遵从标准根管治疗程序。

在一项涉及 331 位 HIV 携带者共 2 477 次牙科治疗的门诊患者回顾性研究中，评价了根管治疗的术后并发症。纳入患者的 CD4 细胞计数低于或等于 200 个 /mm³，共有 73 次牙髓治疗被纳入术后即刻随访。结果显示，没有患者发生术后并发症，而牙科治疗的总术后并发症发生率为 0.9%。据报道，健康人根管治疗的诊间急症发生率为 3.2%，因此。上述研究结果有些出人意料。

有意义的是，定期进行常规牙科维护的 HIV 阳性患者较少做牙髓治疗，与那些偶尔进行牙科治疗的 HIV 携带者相比，前者较后者少约 36%。这些非常规进行牙科检查的患者，前牙根管治疗率是定期做牙科检查患者的 5 倍，而前磨牙的根管治疗率则为 2 倍（图 2）。因此，亟需建立 HIV 携带者和艾滋患者的随访制度，以确保他们能够接受定期的常规牙科检查治疗（图 3a 和 3b）。所幸的是，这些年来牙髓专科医师对 HIV 携带者的态度已经大大改变，1986 年，只有 21% 的牙髓专科医师愿意治疗 HIV 携带者，到 1995 年，已增加到了 93%。但是，同一调查显示，1995 年只有 67% 的全科牙医愿意治疗 HIV 携带者。从伦理上来说，一名牙科医师不应该仅仅因为患者是 HIV 携带者就予以拒绝治疗！在该调查中，据进行牙髓治疗的患者自己申报，HIV 阳性者不到 1%。事实上，因为很多患者并不知道自己已处于 HIV 感染状态，所以，在日常的牙科诊疗实践中，HIV 携带者的比例肯定高于 1%。

总之，应该按照标准治疗程序对 HIV 携带者或艾滋病患者进行牙髓治疗。这些患者进行非手术根管治疗的预后和健康患者相同（图 4a 和 4b）。需鼓励 HIV 携带者或艾滋病患者定期进行常规的牙科检查和治疗。

HIV 感染的控制防范

牙科诊疗中偶然感染 HIV 的概率相当低。有研究详细探讨了唾液传播 HIV 的可能性。在 83 名 HIV 携带者中，虽然有一半在血中检测到了 HIV，却只有 1 例在唾液中检测出 HIV。即使这 1 例，也是强化培养了 3 周才分离出病毒，唾液病毒载量似乎很低。另外，我们已知的是唾液本身可以抑制 HIV-1。

图 2　仅偶做牙科检查的 HIV 携带者。除了残根和龋齿外，还可见到根尖周炎

图3a 定期进行常规牙科检查的HIV携带者。此次复诊发现47根尖周炎，16和17近中龋坏

图3b 47根管治疗后

图4a HIV感染患者：X线片显示37根尖周炎已做了根管充填

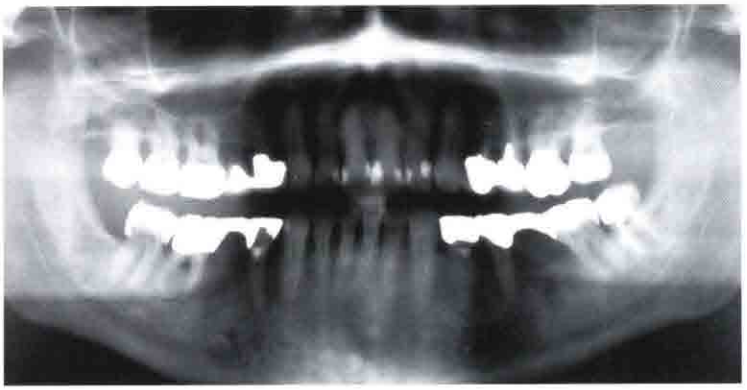

图4b X线片显示：37根管治疗后3.5年复查，根尖周病变完全愈合。又发现46根尖周炎，应做根管再治疗

另一个传播途径是被HIV血液污染的针头刺伤或是其他意外伤害（如刀片划伤）。根据数项前瞻性研究，HIV血液污染针刺伤后，血清转阳的概率大约是0.03%。而乙肝血液污染的针头刺伤后，病毒传播的危险性为6%～8%，如果患者HBeAg阳性，乙肝病毒传播的危险性则高达50%。如果意外的深部穿透伤暴露于HIV感染的体液，建议使用三联抗逆转录病毒疗法。该疗法以两种核苷类逆转录酶抑制剂与一种蛋白酶抑制剂，或一种非核苷类逆转录酶抑制剂联合用药。核苷类逆转录酶抑制剂（NRTI）有：齐多夫定（又称叠氮胸苷，AZT），3TC和abacavir；蛋白酶抑制剂有：lopinavir，ritonavir；非核苷类逆转录酶抑制剂（NNRTI）有：nevirapine，efavirenz。一旦出现上述情况，强烈建议立即转诊至专科医师进行处置。通常的防范措施包括不要手持针帽复位用过的注射针头，在治疗时戴手套和护目镜，这些措施足以有效地进行感染控制防范。

最重要的是，在对HIV感染的患者开始施治之前，应告知所有工作人员时刻记住患者处于感染状态，以引起足够的警惕。因为在牙髓组织和根尖肉芽组织中均可发现HIV，在牙体牙髓治疗中使用橡皮障是最佳的防控HIV感染的措施，它即简单又非常有效，应予强制性使用。最后，临床上每次用完镍钛旋转器械，必须将其和手机进行消毒灭菌。

临床结论

从伦理角度而言，牙科医师不能拒绝治疗HIV携带者。

对HIV阳性患者实施非手术牙髓治疗，应该按照门诊常规进行操作。除免疫严重抑制的C期患者（表1）外，并不需要常规预防性使用抗生素。已有科学证据证明，HIV感染者和健康人非手术牙髓治疗的预后是相同的。在将来，应该努力加强这些患者的口腔疾病预防，鼓励他们定期进行常规的牙科维护。