

# 慢性牙周炎与爱泼斯坦-巴尔病毒和 人疱疹病毒 6 型的相关性

缪羽 张晓敏综述 李利审校

(内蒙古医学院第四附属医院口腔科 包头 014030)

[摘要] 慢性牙周炎是一种最常见的多因素、炎症性和破坏性疾病,其发病与微生物、宿主和环境等多种因素有关,但其发病机制至今不明。研究显示,疱疹病毒与慢性牙周炎的发生发展有一定的相关性。爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)、人疱疹病毒(HHV)-6 型均属疱疹病毒,本文就 EBV、HHV-6 以及二者间的关系,EBV 和 HHV-6 引发慢性牙周炎的相关机制,EBV 与慢性牙周炎,HHV-6 与慢性牙周炎等研究进展作一综述。

[关键词] 爱泼斯坦-巴尔病毒; 人类疱疹病毒; 慢性牙周炎; 发病机制

[中图分类号] R 781.4 [文献标志码] A [doi] 10.3969/j.issn.1673-5749.2012.01.032

**Relationship of Epstein-Barr virus and human herpes virus-6 to chronic periodontitis** Miao Yu, Zhang Xiaomin, Li Li. (Dept. of Stomatology, The Fourth Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical College, Baotou 014030, China)

[Abstract] Chronic periodontitis is the most common periodontal disease, a multi factor, inflammatory and destructive disease. Its incidence is related with microbial, host and environmental factors and so on. But its pathogenesis has not been fully resolved. For the past few years, most reasearches found that there were some relationship between herpesvirus and many varieties of periodontitis. Epstein-Barr virus(EBV) and human herpes virus (HHV)-6 belong to the herpesvirus. The review will introduce the relationship between EBV and HHV-6, the mechanism of EBV and HHV-6 caused chronic periodontitis, the relationship of EBV and chronic periodontitis, HHV-6 and chronic periodontitis and other studies.

[Key words] Epstein-Barr virus; human herpes virus; chronic periodontitis; pathogenesis

在 20 世纪 70 年代,厌氧培养技术和各种生物技术的迅猛发展为牙周炎与某些细菌之间的关系提供了令人信服的证据,但细菌致病学说与牙周炎的发病部位、特征和间断爆发性并非一致。随着微生物学和分子生物学等学科的发展,病毒与牙周炎感染间的关系凸现出来,引起了人们对是否有其他感染因素存在的思考,其中多集中在疱疹病毒感染上。研究显示,在慢性牙周炎患者的龈下菌斑中以爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus, EBV)-1 为主,可感染牙周组织使其发生炎症。人类疱疹病毒(human herpes virus, HHV)-6 可感染带 ebv 基因组的细胞,并对 ebv 基因复制起促进作用。

## 1 EBV

EBV 为嗜 B 细胞的  $\gamma$ -单纯疱疹病毒,主要侵犯 B 细胞。EBV 仅能在 B 淋巴细胞中增殖,使其转化,长期传代。EBV 感染 B 细胞后,仅极少一部分细胞中的病毒基因可以充分表达。EBV 感染有活动性感染和潜伏感染两种形式。活动性感染时病毒侵入口咽部上皮细胞和血循环中的淋巴细胞,在这两种细胞中长期存活并不断释放病毒颗粒。在潜伏感染时,病毒侵入淋巴细胞,只潜伏不复制。EBV 在人群中广泛存在,成人抗体的阳性率达 90% 以上。

## 2 HHV-6

HHV-6 是一种嗜 B 细胞  $\beta$ -单纯疱疹病毒,主要侵犯 T 细胞系。HHV-6 感染人群十分普遍。血清流行病学研究显示,在 60%~90% 的儿童和成人血清中查到 HHV-6 抗体。HHV-6 可在唾液腺

[收稿日期] 2010-08-07; [修回日期] 2011-08-15

[基金项目] 包头市科技局医药卫生基金资助项目(BK2010100)

[作者简介] 缪羽(1970—),女,河北人,主任医师,硕士

[通讯作者] 李利, Tel: 15848866950

中复制, 经过唾沫传播, 是近年来引人注目及正在研究的一个致病因子。

### 3 EBV 与 HHV-6 的关系

夏青生等<sup>[1]</sup>在用HHV-6感染带ebv基因组的B细胞和EBV转化的人淋巴细胞时发现, HHV-6可以感染这两种细胞, 促进EBV抗原的表达, 即HHV-6能使潜伏状态的ebv基因组激活。HHV-6可感染带ebv基因组的Raji细胞及EBV转化的人原淋巴细胞系, 促进EBV抗原表达并对EBV复制起促进作用<sup>[2]</sup>。受HHV-6感染的细胞更容易受EBV的感染, ebv基因组的存在增加B淋巴细胞对HHV-6的易感性<sup>[3]</sup>。通常, EBV和HHV-6感染后潜伏在人体内, 二者在某些因素的作用下相互作用, 导致其被激活。

### 4 EBV 和 HHV-6 引发慢性牙周炎的机制

疱疹病毒引发慢性牙周炎的机制尚无定论, 但牙周炎的发生取决于微生物、宿主、环境等方面。微生物侵袭和宿主防御间的动态平衡一旦被打破, 便可发生牙周病。EBV、HHV-6在口腔中均有潜伏, 当宿主的免疫系统和环境发生变化时, 潜伏病毒释放并在宿主细胞内繁殖。研究显示, 病毒致病的机制表现为疱疹病毒与主要牙周致病菌间的相互促进作用。丁芳等<sup>[4]</sup>在有疱疹病毒感染的牙周组织中检出的牙周致病菌为6~8种, 明显高于无疱疹病毒感染的牙周组织, 原因可能是牙周组织感染的疱疹病毒促进了牙周致病菌的增加。另一方面, 疱疹病毒感染可入侵宿主牙周组织, 引起局部免疫反应。

EBV感染后, 病毒可能先侵犯口咽部的一些上皮细胞, 并在其中形成增殖性感染。当机体免疫力下降时, 口咽部上皮细胞释放出的EBV感染局部黏膜的B细胞, 破坏上皮组织、降低宿主的免疫力, 促进细菌的定植和繁殖, 打破微生物、宿主和环境自身间的动态平衡, 牙周组织局部发生炎症<sup>[5-6]</sup>。EBV直接引起成纤维细胞、角质形成细胞、内皮细胞和炎症细胞或可能引起骨细胞发生溶解或变性<sup>[7]</sup>。ebv基因编码的BCRF-1蛋白与白细胞介素-10具有相似的结构和功能, 还可介导B淋巴细胞向炎症细胞转化, 引起或加重牙周组织炎症反应。

HHV-6潜伏于健康人群唾液腺上皮细胞, 当机体失去平衡时释放。在HHV-6感染T淋巴细

胞后, 机体免疫细胞将病毒捕获并形成抗原肽, 引发T淋巴细胞活化, 细胞因子、白细胞介素分泌, 从而激活机体的局部免疫反应<sup>[8]</sup>。

### 5 EBV 与慢性牙周炎

Contreras等<sup>[9-10]</sup>发现在慢性牙周炎炎症位点的牙龈组织中, EBV的检测率较健康牙龈组织有明显的差异。EBV与侵肺戴阿利斯特杆菌(*Dialister pneumosintes*)等厌氧菌密切相关, 而侵肺戴阿利斯特杆菌与牙周袋的深浅和牙周炎的活动性有关联, 因此推测EBV感染对牙周炎的发展有促进作用<sup>[7, 11]</sup>。Kubar等<sup>[12]</sup>发现, EBV感染与牙龈指数、牙周袋深度密切相关。Rotola等<sup>[13-14]</sup>发现在牙周炎症活动部位中, 相对较静止部位的EBV检测率较高, 而且EBV影响牙周组织愈合。Dawson等<sup>[15]</sup>发现, EBV与牙槽骨的附着丧失相关, 在牙槽骨附着丧失大于5mm位点的EBV检出率明显高于牙槽骨附着丧失小于2mm的位点。

EBV不仅在慢性牙周炎患者中具有高检出率, 而且这种高的检出率与牙周的状态、炎症的严重程度呈正相关。

### 6 HHV-6 与慢性牙周炎

Contreras等<sup>[16-17]</sup>发现在患有坏死性溃疡性龈炎的62名艾滋病儿童口腔中, HHV-6的检测率为10%, 与EBV、人巨细胞病毒和单纯性疱疹病毒等其他疱疹病毒的混合感染率为68%。他们认为: HHV-6在牙周病的发病过程中可起到协同、促进的作用; 成人艾滋病伴发慢性牙周炎患者有较高的HHV-6感染, HHV-6在艾滋病牙周炎患者的检出率(71%)高于非艾滋病牙周炎者(21%)。Klemenc等<sup>[18]</sup>对HHV-6与慢性牙周炎相关性的研究结果有差异, 提示HHV-6与慢性牙周炎的相关性有待进一步多中心、大样本的深入研究。

### 7 结束语

综上所述, 慢性牙周炎的发生发展是多种因素综合作用的结果, 并非微生物感染直接引起, 宿主的易感性也是基本要素。虽有研究显示, 疱疹病毒与细菌的相互作用引起牙龈卟啉单胞菌在牙周组织的定植和繁殖, 但这些感染因子(危险因素)间的相互作用以及有关宿主反应在牙周炎进展中的作用需要进一步研究, 在临床上要有相关实践应用病毒药物治疗的佐证来证明病毒感染的

致病性，需要进一步在 RNA 水平上检测疱疹病毒是否处于表达状态，或通过疱疹病毒表面标志分子检测疱疹病毒是否处于表达状态，研究其具体的致病机制，才能为慢性牙周炎的诊断、检测和治疗提供更准确的理论依据。

## 8 参考文献

- [1] 夏青生, 孟广明, 艾彦红, 等. 人疱疹病毒6型对EB病毒复制影响的研究[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 1998, 33(4) 235-236.
- [2] Bauer CC, Jaksch P, Aberle SW, et al. Relationship between cytomegalovirus DNA load in epithelial lining fluid and plasma of lung transplant recipients and analysis of coinfection with Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 in the lung compartment[J]. J Clin Microbiol, 2007, 45(2) 324-328.
- [3] Petrisli E, Chiereghin A, Gabrielli L, et al. Early and late virological monitoring of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and human herpes virus 6 infections in small bowel/multivisceral transplant recipients [J]. Transplant Proc, 2010, 42(1) 74-78.
- [4] 丁芳, 冯向辉, 孟焕新, 等. 侵袭性牙周炎患者龈下菌斑中的疱疹病毒与牙周致病菌[J]. 北京大学学报: 医学版, 2008, 40(3) 318-322.
- [5] Mutimer D, Mirza D, Shaw J, et al. Enhanced(cytomegalovirus) viral replication associated with septic bacterial complications in liver transplant recipients[J]. Transplantation, 1997, 63(10) :1411-1415.
- [6] Chuang HC, Wang JM, Hsieh WC, et al. Up-regulation of activating transcription factor-5 suppresses SAP expression to activate T cells in hemophagocytic syndrome associated with Epstein-Barr virus infection and immune disorders[J]. Am J Pathol, 2008, 173(5) :1397-1405.
- [7] Kamma JJ, Contreras A, Slots J. Herpes viruses and periodontopathic bacteria in early-onset periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2001, 28(9) 879-885.
- [8] Bilichodmath S, Mangalekar SB, Sharma DC, et al. Herpesviruses in chronic and aggressive periodontitis patients in an Indian population[J]. J Oral Sci, 2009, 51(1) 79-86.
- [9] Contreras A, Slots J. Typing of herpes simplex virus from human periodontium[J]. Oral Microbiol Immunol, 2001, 16(1) 63-64.
- [10] Contreras A, Umeda M, Chen C, et al. Relationship between herpesviruses and adult periodontitis and periodontopathic bacteria[J]. J Periodontol, 1999, 70(5) 478-484.
- [11] Slots J, Sugar C, Kamma JJ. Cytomegalovirus periodontal presence is associated with subgingival *Dialister pneumosintes* and alveolar bone loss[J]. Oral Microbiol Immunol, 2002, 17(6) 369-374.
- [12] Kubar A, Saygun I, Ozdemir A, et al. Real-time polymerase chain reaction quantification of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in periodontal pockets and the adjacent gingiva of periodontitis lesions[J]. J Periodontol Res, 2005, 40(2) 97-104.
- [13] Rotola A, Cassai E, Farina R, et al. Human herpesvirus 7, Epstein-Barr virus and human cytomegalovirus in periodontal tissues of periodontally diseased and healthy subjects[J]. J Clin Periodontol, 2008, 35(10) 831-837.
- [14] 李颖, 张锦才, 张蕴惠. 巢式PCR检测龈下菌斑中HCMV, EBV, HSV-1与慢性牙周炎活动性的关系[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2005, 25(2) :161-164.
- [15] Dawson DR, Wang C, Danaheer RJ, et al. Real-time polymerase chain reaction to determine the prevalence and copy number of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus DNA in subgingival plaque at individual healthy and periodontal disease sites[J]. J Periodontol, 2009, 80(7) : 1133-1140.
- [16] Contreras A, Falkler WA Jr, Enwonwu CO, et al. Human *Herpesviridae* in acute necrotizing ulcerative gingivitis in children in Nigeria[J]. Oral Microbiol Immunol, 1997, 12(5) 259-265.
- [17] Mardirossian A, Contreras A, Navazesh M, et al. Herpesviruses 6, 7 and 8 in HIV- and non-HIV-associated periodontitis[J]. J Periodontol Res, 2000, 35(5) :278-284.
- [18] Klemenc P, Skaleric U, Artnik B, et al. Prevalence of some herpesviruses in gingival crevicular fluid[J]. J Clin Virol, 2005, 34(2) :147-152.

(本文编辑 汤亚玲)

### 《华西口腔医学杂志》和《国际口腔医学杂志》的影响因子位居口腔科学类期刊前列

近日，由中国科学技术信息研究所和北京万方数据股份有限公司发布的 2011 年版《中国期刊引证报告》(扩刊版)的数据显示，口腔科学类 22 种期刊的平均总被引频次为 895 次、影响因子 0.560。四川大学主办的《华西口腔医学杂志》总被引频次为 1 332 次、影响因子 0.832，位居第二名，仅与第一名的影响因子相差 0.005。《国际口腔医学杂志》的总被引频次为 663 次、影响因子 0.612，也位居前列。

四川大学华西口腔医学院编辑部