

Chương 27. Hệ vi sinh vật bình thường ở người

Mục lục

Chương 27. Hệ vi sinh vật bình thường ở người.....	1
27.1. Giới thiệu	3
27.2. Các vi khuẩn thường gặp trong hệ vi sinh vật bình thường ở người	4
27.2.1. <i>Staphylococcus epidermidis</i>	4
27.2.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	5
27.2.3. <i>Streptococcus mutans</i>	5
27.2.4. <i>Enterococcus faecalis</i>	5
27.2.5. <i>Streptococcus pneumoniae</i>	5
27.2.6. <i>Streptococcus pyogenes</i>	6
27.2.7. <i>Neisseria</i>	6
27.2.8. <i>Escherichia coli</i>	6
27.2.9. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6
27.2.10. <i>Haemophilus influenzae</i>	6
27.2.11. <i>Bacteroides sp.</i>	7
27.2.12. <i>Bifidobacteria</i>	7
27.2.13. <i>Lactobacillus</i>	8
27.2.14. <i>Clostridium</i>	8
27.2.15. <i>Clostridium tetanus</i>	8
27.2.16. <i>Corynebacteria</i>	8
27.3. Mối liên quan giữa người và hệ vi sinh vật bình thường.....	8
27.4. Tính chuyên biệt của mô.....	9
27.4.1. Tính hướng kích thích của mô	10
27.4.2. Sự bám dính chuyên biệt.....	10
27.4.3. Hình thành màng /kén sinh học (biofilm)	11
27.5. Thành phần của hệ vi sinh vật bình thường.....	12
27.5.1. Hệ vi sinh vật bình thường của da	14

27.5.2. Hệ vi sinh vật bình thường của kết mạc.....	14
27.5.3. Quần thể vi khuẩn ở tuyến hô hấp	15
27.5.4. Hệ vi khuẩn ở tuyến niệu dục	15
27.5.5. Hệ vi khuẩn ở khoang miệng	16
27.5.6. Hệ vi khuẩn của tuyến tiêu hóa	18
27.6. Tác động gây hại của hệ vi sinh vật bình thường	22
27.6.1. Sự hiệp lực của vi khuẩn	22
27.6.2. Sự cạnh tranh về chất dinh dưỡng.....	22
27.6.3. Cảm ứng nhiễm độc huyết ở mức độ thấp	23
27.6.4. Hệ vi khuẩn bình thường là những đối tượng gây bệnh	23
27.6.5. Chuyển đến động vật chủ nhạy cảm	23
27.7. Sâu răng, viêm lợi và bệnh nha chu.....	23
27.8. Tác động có lợi của hệ vi sinh vật bình thường.....	26

27.1. Giới thiệu

Hệ vi sinh vật bình thường ở người là hỗn hợp vi sinh vật thường tìm thấy tại bất kỳ cơ quan nào trong cơ thể người khỏe mạnh. Thông thường trong cơ thể người khỏe mạnh ước khoảng có đến 10^{13} tế bào vi khuẩn và khoảng 10^{14} vi khuẩn liên quan. Hệ vi sinh vật bình thường của người chủ yếu là thành phần vi khuẩn chiếm số lượng đông nhất, kể đến là một số loài nấm eukaryote và sinh vật đơn bào. Ở cơ thể khỏe mạnh, các mô bên trong như máu, não, cơ, ... thường vô trùng, nghĩa là không có vi sinh vật xâm nhiễm. Tuy nhiên phần lớn vi khuẩn hiện diện ở ruột già, các mô bề mặt như da và niêm mạc mũi, miệng, tuyến tiêu hóa và niệu dục thường có nhiều vi sinh vật vì các mô này luôn tiếp xúc với môi trường bên ngoài. Thuật ngữ hệ vi sinh vật đặc hữu (indigenous microbiota) cũng được sử dụng để chỉ hệ vi sinh vật bình thường ở cơ thể động vật.

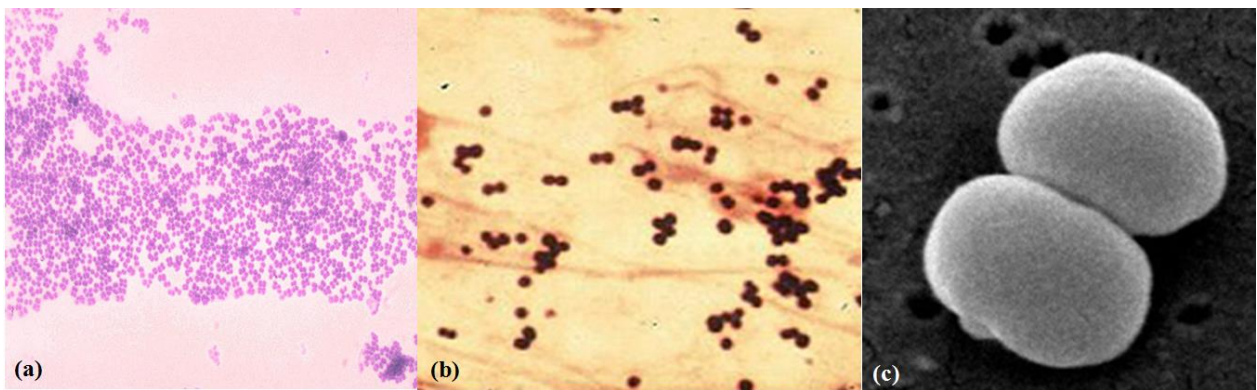
Bảng 27.1. Vi khuẩn thường tìm thấy trên các bề mặt cơ thể người.

Vi khuẩn	Da	Màng kết	Mũi	Họng	Miệng	Ruột dưới	Niệu đạo	Âm đạo
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	++	+	++	++	++	+	++	++
<i>Staphylococcus aureus</i> *	+	+/-	+	+	+	++	+/-	+
<i>Streptococcus mitis</i>				+	++	+/-	+	+
<i>Streptococcus salivarius</i>				++	++			
<i>Streptococcus mutans</i> *				+	++			
<i>Enterococcus faecalis</i> *				+/-	+	++	+	+
<i>Streptococcus pneumoniae</i> *		+/-	+/-	+	+			+/-
<i>Streptococcus pyogenes</i> *	+/-	+/-		+	+	+/-		+/-
<i>Neisseria sp. (7)</i>		+	+	++	+		+	+
<i>Neisseria meningitidis</i> *			+	++	+			+
<i>Enterobacteriaceae</i> *(<i>E. coli</i>)		+/-	+/-	+/-	+	++	+	+
<i>Proteus sp.</i>		+/-	+	+	+	+	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *				+/-	+/-	+	+/-	
<i>Haemophilus influenzae</i> *		+/-	+	+	+			
<i>Bacteroides sp.</i> *						++	+	+/-

<i>Bifidobacterium bifidum</i>								++
<i>Lactobacillus sp.</i>				+	++	++		++
<i>Clostridium sp.*</i>					+/-	++		
<i>Clostridium tetani</i>						+/-		
Corynebacteria	++	+	++	+	+	+	+	+
Mycobacteria	+		+/-	+/-		+	+	
Actinomycetes				+	+			
Spirochetes				+	++	++		
Mycoplasmas				+	+	+	+/-	+

Ghi chú: ++ = gần 100 %; + = thường gặp (khoảng 25 %); +/- = hiếm khi gặp (nhỏ hơn 5 %); * = Tiềm ẩn nguy cơ gây bệnh. Nguồn: K.Todar

Hệ vi khuẩn chiếm ưu thế ở người được trình bày tại Bảng 27.1. Bảng này chỉ liệt kê một mảng trong số tổng các loài vi khuẩn thuộc hệ vi khuẩn ở người. Hiện nay mẫu dò RNA 16S là kỹ thuật thường được sử dụng các để khảo sát sự đa dạng của vi khuẩn trong bựa răng và chỉ một phần trăm trong số đó được nuôi cấy. Các thực nghiệm tương tự cũng tiến hành cho hệ vi khuẩn đường ruột.



Hình 27.1. Ảnh nhuộm Gram của vi khuẩn (a). *Micrococcus*, (b). *S. aureus* thường gặp trên da và niêm mạc mũi ở người và (c). *S. epidermidis* dưới kính hiển vi điện tử quét (SEM), nguồn CDC.

27.2. Các vi khuẩn thường gặp trong hệ vi sinh vật bình thường ở người

27.2.1. *Staphylococcus epidermidis*

Staphylococcus và *corynebacteria* đều xuất hiện ở các vị trí khảo sát. Nhiều bề mặt trong cơ thể người thích hợp cho *S. epidermidis* (Hình 27.1(b)). *S. aureus* (Hình 27.1(c))

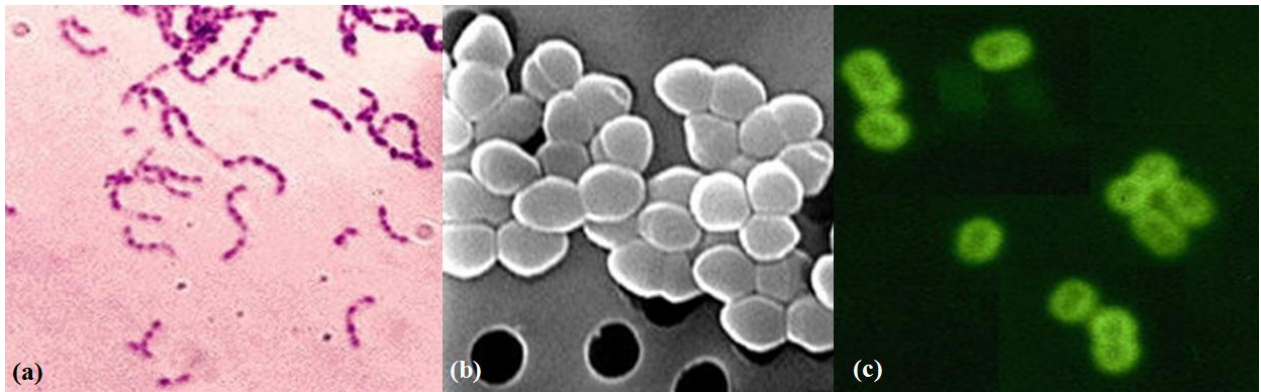
là vi khuẩn có khả năng gây bệnh và dẫn đầu về khả năng gây bệnh ở người. *S. aureus* lây truyền từ niêm mạc mũi của người khỏe mạnh sang người nhạy cảm.

27.2.2. *Staphylococcus aureus*

Nhiều quần thể vi khuẩn thông thường có thể có vi khuẩn gây bệnh hoặc vi khuẩn cơ hội. Dấu hoa thị (*) biểu thị số thành viên của vi khuẩn trong quần thể bình thường được xem là đối tượng gây bệnh chính ở người.

27.2.3. *Streptococcus mutans*

Streptococcus mutans (Hình 27.2(a)) là vi khuẩn liên quan đến bựa răng và ở những người bị bệnh sâu răng. Đây được xem như là vi khuẩn gây bệnh cơ hội. Bệnh sâu răng là một trong những bệnh phổ biến nhất.



Hình 27.2. (a). Ảnh nhuộm Gram của vi khuẩn *Streptococcus mutans*, (b). Ảnh *Enterococcus faecalis* kháng vancomycin dưới kính hiển vi điện tử quét (SEM) và (c). Ảnh nhuộm kháng thể phát hình quang của *Streptococcus pneumoniae* (CDC).

27.2.4. *Enterococcus faecalis*

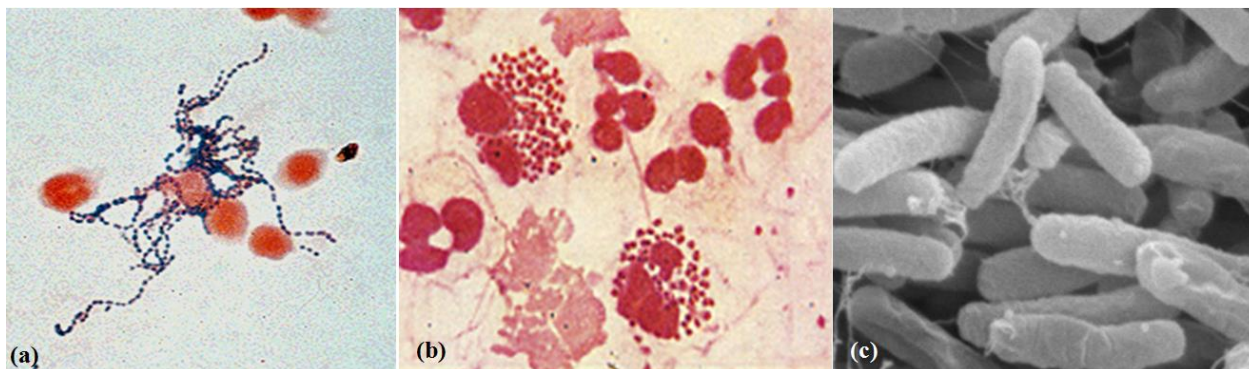
Enterococcus faecalis là vi khuẩn thường gặp trong quần thể đường ruột (Hình 27.2(b)). Ở Châu Âu vi khuẩn này được xem là vi khuẩn chỉ thị cho ô nhiễm phân. Trong khi ở Hoa Kỳ, *E. coli* được sử dụng làm vi sinh vật chỉ thị. Trong nhiều năm gần đây *E. faecalis* nổi lên như là đối tượng gây bệnh kháng kháng sinh quan trọng tại bệnh viện.

27.2.5. *Streptococcus pneumoniae*

S. pneumoniae (Hình 29.2(c)) hiện diện trong tuyến hô hấp trên ở người. Nếu vi khuẩn này xâm nhập vào tuyến hô hấp dưới có thể gây bệnh viêm phổi. Trong tất cả các trường hợp viêm phổi mắc phải do vi khuẩn, thì *Streptococcus pneumoniae* chiếm đến 95 %.

27.2.6. *Streptococcus pyogenes*

Nhóm A *Streptococcus pyogenes* là cầu khuẩn dạng chuỗi có khả năng phân giải máu Beta (Hình 27.3(a)). Khuẩn cầu chuỗi này gây chứng viêm amidan, viêm phổi và viêm màng trong tim. Một số bệnh do khuẩn cầu chuỗi này có thể gây sốt thấp khớp hoặc chứng viêm thận làm tổn hại tim và thận.



Hình 27.3. Ảnh nhuộm Gram vi khuẩn (a). *Streptococcus pyogenes*, (b). Vi khuẩn *Neisseria meningitidis* (CDC) và (c). Ảnh *E. coli* dưới kính hiển vi điện tử quét. (Shirley Owens, Đại học Michigan).

27.2.7. *Neisseria*

Neisseria và các khuẩn cầu Gram âm khác thường cư trú ở tuyến hô hấp trên, chủ yếu là họng. *Neisseria meningitidis* là vi khuẩn gây bệnh viêm màng não (Hình 27.3(c)). Khuẩn này có thể cư trú nhưng không gây bệnh cho đến khi cơ thể chủ phát triển miễn dịch chủ động chống lại chúng.

27.2.8. *Escherichia coli*

E. coli thường cư trú ở ruột non lâu hơn so với các vi khuẩn đường ruột khác như *Klebsiella*, *Enterobacter* và *Citrobacter*. Một số chủng *E. coli* là đối tượng gây bệnh đường ruột, niệu đạo và bệnh viêm màng não ở trẻ sơ sinh.

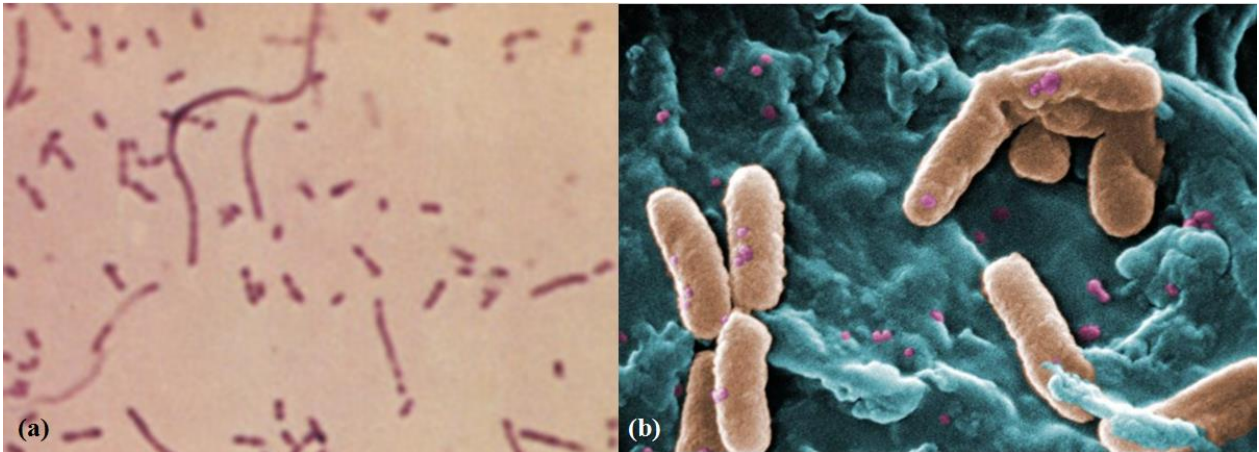
27.2.9. *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa là vi khuẩn gây bệnh cơ hội ở người. Khuẩn này xâm nhập vào mô. Hầu hết các loài *Pseudomonas* gây bệnh đều tạo khuẩn lạc nhầy và có màu xanh.

27.2.10. *Haemophilus influenzae*

H. influenzae là vi khuẩn xâm nhiễm chỉ đứng thứ hai sau virus gây bệnh cúm (influenza). Khuẩn này gây bệnh viêm màng não ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Hiện nay bệnh

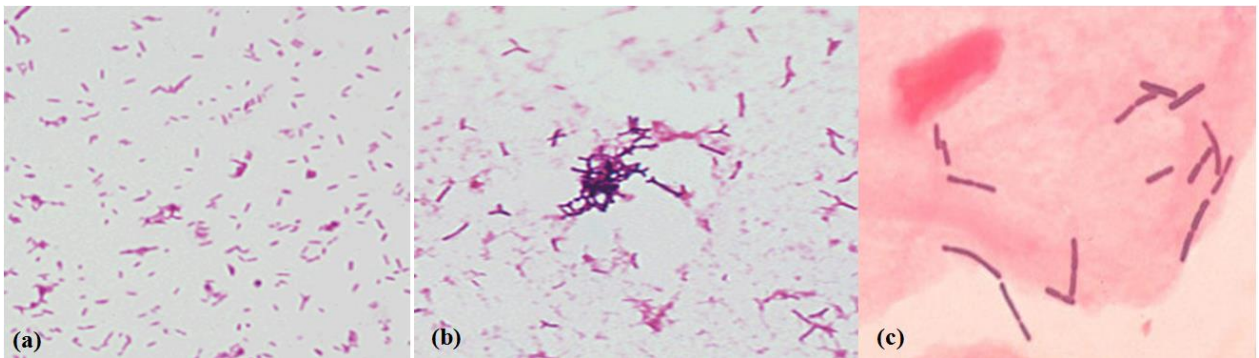
này đã có vaccine Hflv type B.



Hình 27.4. (A). Ảnh nhuộm Gram của *Haemophilus influenzae* (K. Todar), (b). Ảnh *Pseudomonas aeruginosa* dưới kính hiển vi điện tử quét (SEM), nguồn CDC.

27.2.11. *Bacteroides* sp.

Bacteroides sp. là vi khuẩn chiếm số lượng lớn nhất trong tuyến dạ dày ruột dưới, nhất là kết tràng (colon). *Bacteroides* là nhóm vi khuẩn Gram âm, kỵ khí, không sinh bào tử. Vi khuẩn này được cho là khởi phát bệnh ung thư đại tràng (colitis) và kết tràng.



Hình 27.5. Ảnh nhuộm Gram (a). Vi khuẩn *Bacteroides fragilis*, (b). Vi khuẩn *Bifidobacterium bifidum* (K. Todar) và (c). Ảnh nhuộm *Lactobacillus* trong lát cắt tế bào biểu ở mô âm đạo (CDC).

27.2.12. *Bifidobacteria*

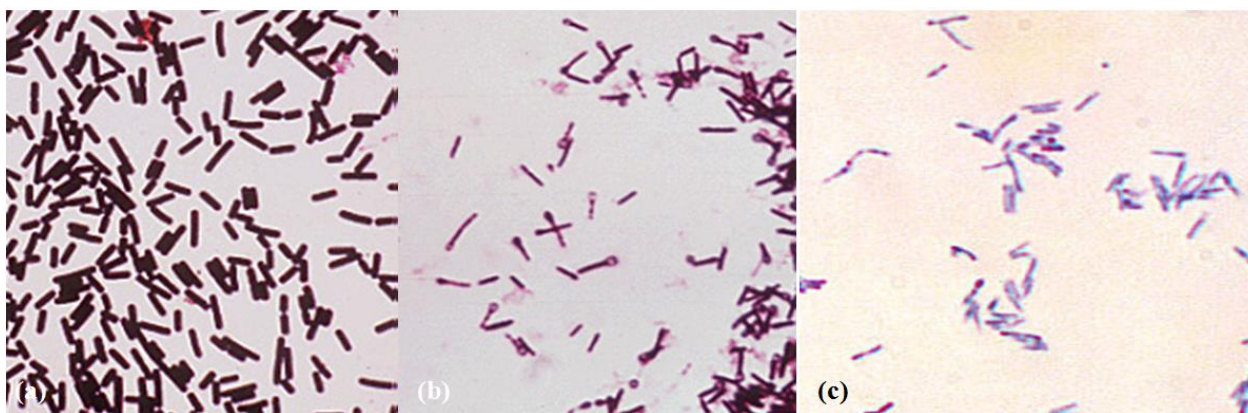
Là vi khuẩn Gram dương, không hình thành bào tử, sinh acid lactic nên có lợi và thân thiện trong ruột người. *Bifidobacterium bifidum* chiếm ưu thế trong đường ruột trẻ sơ sinh đang bú mẹ. Khuẩn này giúp ngăn chặn sự tập kết của các vi khuẩn gây bệnh. Hiện nay chúng được sử dụng để sản xuất sữa chua và các sản phẩm probiotic.

27.2.13. *Lactobacillus*

Lactobacillus trong khoang miệng hình thành acid có thể là nguyên nhân gây bệnh sâu răng. *Lactobacillus acidophilus* kết cụm trong biểu mô âm đạo phụ nữ mang thai, làm giảm pH, giúp ức chế sự tăng trưởng của các vi khuẩn gây bệnh.

27.2.14. *Clostridium*

Clostridium kết cụm ở đường ruột. *Clostridium perfringens* thường được phân lập từ phân. *Clostridium difficile* có thể tập kết trong đường ruột và gây bệnh tiêu chảy do nhạy cảm với kháng sinh hoặc chứng viêm đại tràng giả mạc.



Hình 27.6. Ảnh nhuộm Gram (a). *Clostridium perfringens*, (b). *Clostridium tetanus* và (c). *Corynebacterium diphtheriae* (K. Todar).

27.2.15. *Clostridium tetanus*

Clostridium tetanus là một ví dụ về sự kết hợp thoáng qua với cơ thể người và khuẩn này đóng vai trò như là một thành phần của hệ vi sinh vật bình thường ở người. *C. tetanus* có thể phân lập được từ phân. Nội bào tử của chúng có thể được con người nuốt vào theo đường thức ăn và nước uống. Khuẩn này không tập kết trong đường ruột.

27.2.16. *Corynebacteria*

Corynebacteria và một số vi khuẩn sinh acid propionic liên quan khác, các vi khuẩn này thường là thành phần quần thể vi khuẩn ở da. Một số vi khuẩn được cho là nguyên nhân gây mụn trứng cá. *Corynebacterium diphtheriae* là vi khuẩn gây bệnh bạch hầu. Chúng được xem là một thành viên của hệ vi khuẩn bình thường.

27.3. Mối liên quan giữa người và hệ vi sinh vật bình thường

Trong thực tế không có nhiều hiểu biết về mối quan hệ giữa người với hệ vi khuẩn

bình thường. Tuy nhiên chúng ta cũng có thể hiểu rằng mối quan hệ này thực tế là sự tương tác động học chứ không phải là mối quan hệ có tính chất lỏng lẻo. Cả cơ thể chủ và vi khuẩn đều xuất phát từ lợi ích của mình và mỗi bên sẽ cố gắng giành phần lợi nhất. Chính vì vậy mối quan hệ này thực chất là mối quan hệ phụ thuộc lẫn nhau. Hệ vi sinh vật bình thường trong cơ thể cơ thể chủ được đảm bảo về dinh dưỡng, môi trường sống và sự bảo vệ cũng như sự lưu thông. Một số lợi ích mà cơ thể chủ có thể thu nhận được từ quần thể vi khuẩn có lợi gồm: dinh dưỡng và tiêu hóa, kích thích phát triển hệ thống miễn dịch chủ động và chống lại sự xâm nhiễm của vi sinh vật gây bệnh.

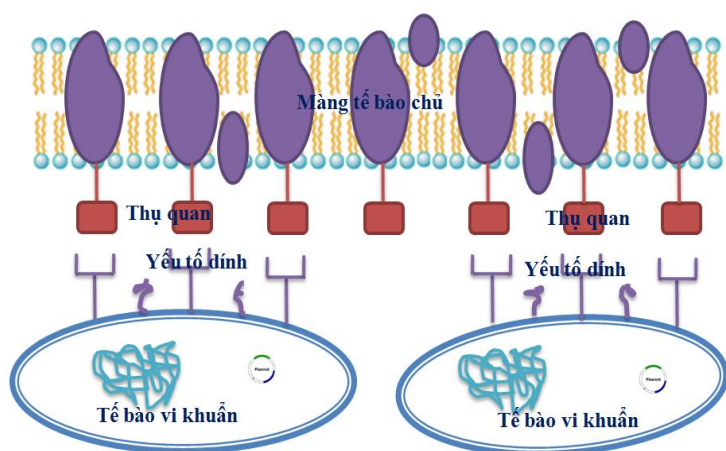
E. coli là vi khuẩn được biết nhiều nhất thường liên quan với con người. Vi khuẩn này là một thành phần cố định trong đường ruột. *E. coli* được nghiên cứu nhiều nhất trong tất cả các vi khuẩn. Mặc dù chúng ta biết chính xác vị trí và trình tự của 4.288 gene trên nhiễm sắc thể của *E. coli* nhưng lại không hiểu hết mối quan hệ sinh thái giữa khuẩn này với con người.

Hầu hết các hoạt động của hệ vi sinh vật bình thường trong cơ thể chủ là có lợi. Tuy nhiên cũng có một số quần thể vi khuẩn là ký sinh và một số trong nhóm này có khả năng gây bệnh. Bệnh do nhóm này tạo ra được gọi là bệnh nội sinh. Hầu hết bệnh nội sinh do vi khuẩn là sự xâm nhiễm cơ hội, nghĩa là cơ thể chủ có điều kiện tạo ra cơ hội đặc biệt như bị bệnh hoặc bị suy giảm hệ miễn dịch để từ đó vi khuẩn gây bệnh có cơ hội xâm nhiễm. Ví dụ về nhiễm trùng cơ hội là bệnh viêm phế quản mạn tính ở những người hút thuốc lá. Khi đó hệ vi khuẩn thông thường trong cơ thể sẽ xâm nhập vào phổi đã bị làm suy yếu do thuốc lá.

Đôi khi không thể giải mã được mối quan hệ giữa một thành viên trong hệ vi khuẩn bình thường với cơ thể chủ. Mối quan hệ như vậy thường không mang lại lợi ích rõ ràng nào hay gây ra thiệt hại cụ thể nào được gọi là mối quan hệ hội sinh. Nhiều quần thể không thể chiếm ưu thế trong môi trường sống ở cơ thể nhưng lại luôn luôn hiện diện với số lượng thấp. Nhóm này được xem như là vi khuẩn hội sinh. Tuy nhiên khi nghiên cứu kỹ mối quan hệ hội sinh này, chúng ta sẽ thấy được các đặc điểm về ký sinh, tương tác lẫn nhau là những đặc điểm thường nổi trội.

27.4. Tính chuyên biệt của mô

Hầu hết các thành viên của hệ vi sinh vật bình thường sẽ có mặt trong một số mô này nhưng lại không có ở một số mô khác. Tính chuyên biệt của một mô thường là do đặc



điểm của cả cơ thể chủ và tế bào vi khuẩn tạo ra. Các đặc điểm đó là (1). Tính hướng kích thích của mô và (2). Sự bám dính chuyên biệt.

Hình 27.7. Sơ đồ minh họa về sự bám dính chuyên biệt liên quan đến tương tác hóa học bổ sung giữa bề mặt tế bào hoặc mô chủ

với bề mặt vi khuẩn.

27.4.1. Tính hướng kích thích của mô

Là sở thích của vi khuẩn đối với một số mô mà chúng hướng tới để tăng trưởng. Tính hướng kích thích của mô có được là do vật chủ cung cấp một số chất dinh dưỡng thiết yếu cho vi khuẩn tăng trưởng. Cùng với đó là các yếu tố về oxygen, pH và nhiệt độ phù hợp để vi khuẩn tăng trưởng. Ví dụ *Lactobacillus acidophilus* còn gọi là trực khuẩn Doderlein, thường tập kết trong âm đạo. Vì trong âm đạo có glycogen được vi khuẩn sử dụng làm cơ chất đường để lên men tạo acid lactic.

27.4.2. Sự bám dính chuyên biệt

Hầu hết vi khuẩn đều có khả năng hiện diện và tăng số lượng ở một mô hoặc vị trí đặc biệt nào đó nhờ khả năng bám dính chuyên biệt của chúng. Sự bám dính xảy ra là nhờ vào các tương tác hóa học bổ sung giữa hai bề mặt vi khuẩn và mô của động vật chủ. Sự bám dính chuyên biệt có được là do tương tác hóa học giữa các thành phần bề mặt, đó là phối tử (ligand) hoặc các yếu tố dính (adhesin) và thụ quan/thụ thể (receptor) ở dạng phân tử của tế bào chủ. Vi khuẩn có các yếu tố dính là các thành phần của capsule, sợi tơ hoặc thành tế bào. Các thụ quan thường là các phân tử glycoprotein trên bề mặt tế bào hoặc mô cơ ở thể người.

Một số ví dụ về yếu tố dính và vị trí của sự bám dính chuyên biệt ở mô người được mô tả ở Bảng 27.2.

Bảng 27.2. ví dụ về sự bám dính chuyên biệt của vi khuẩn lên tế bào hoặc mô.

Vi khuẩn	Yếu tố dính của vi khuẩn	Vị trí bám dính
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Protein bao tế bào (M-protein)	Biểu mô họng
<i>Streptococcus mutans</i>	Protein bao tế bào (Glycosyl transferase)	Mảng răng
<i>Streptococcus salivarius</i>	Lipoteichoic acid	Biểu mô lưỡi
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Protein bao tế bào (protein liên kết choline)	Biểu mô niêm mạc
<i>Staphylococcus aureus</i>	Protein bao tế bào	Biểu mô niêm mạc
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Sợi lông dạng N-methylphenyl-alanine	Biểu mô niệu đạo/tử cung
Enterotoxigenic <i>E. coli</i>	Sợi lông kiểu -1	Biểu mô đường ruột
Uropathogenic <i>E. coli</i>	Sợi tơ P (pap)	Tuyến tiết niệu trên
<i>Bordetella pertussis</i>	Tua viên	Biểu mô tuyến hô hấp
<i>Vibrio cholerae</i>	Sợi tơ N-methylphenylalanine	Biểu mô đường ruột
<i>Treponema pallidum</i>	Peptide ở màng bao ngoài	Biểu mô niêm mạc
Mycoplasma	Protein màng	Biểu mô tuyến hô hấp
Chlamydia	Chưa biết	Biểu mô màng kết hoặc niệu đạo

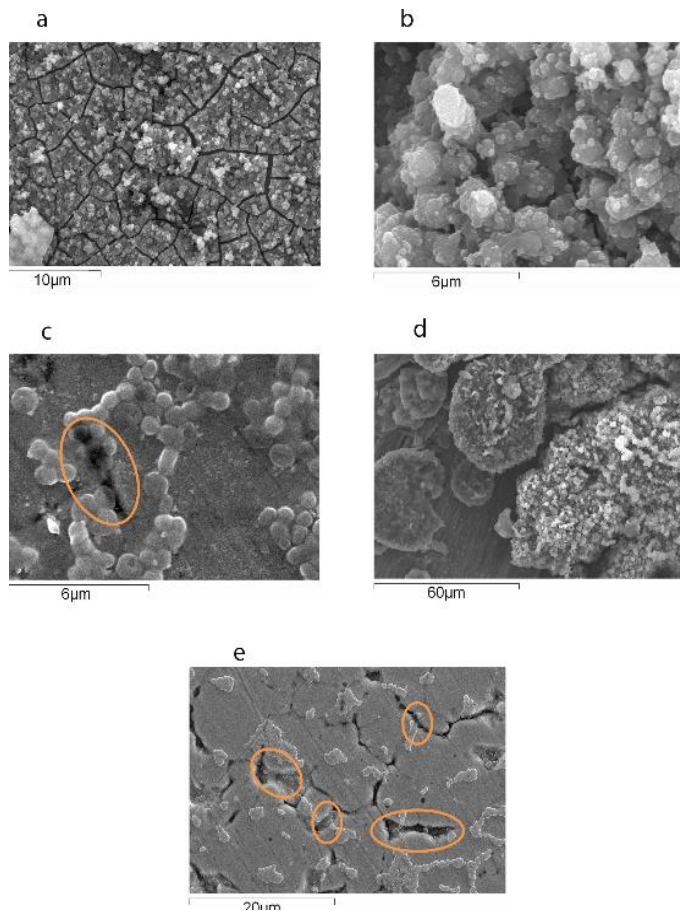
27.4.3. Hình thành màng /kén sinh học (biofilm)

Một số vi khuẩn đặc hữu (indigenous) có khả năng hình thành màng/kén sinh học trên bề mặt mô hoặc chúng có khả năng hiện diện và tăng mật số tế bào trong các kén sinh học được xây dựng từ các loài vi khuẩn khác. Nhiều kén sinh học là một hỗn hợp vi khuẩn, trong đó có một thành viên chiếm tỷ lệ áp đảo.

Kén sinh học thường xuất hiện khi một loài vi khuẩn dính lên bề mặt. Sau đó chúng tiết ra chất nhớt carbohydrate, một dạng polymer ngoại bào. Chất nhớt này ôm lấy vi khuẩn và lôi kéo các vi sinh vật khác vào kén nhờ các yếu tố dẫn dụ như dinh dưỡng hoặc được bảo vệ.

Kén sinh học cổ điển có liên quan đến các thành phần của hệ vi sinh vật bình

thường trong khoang miệng đó chính là mảng bám trên răng. Mảng này là kén sinh học có cấu trúc tự nhiên, theo đó tập đoàn vi khuẩn có thể đạt đến độ dày từ 300 - 500 tế bào trên bề mặt răng. Điều này làm cho răng và nướu răng tích tụ các chất biến dưỡng của vi khuẩn ở hàm lượng cao dẫn đến gây bệnh sâu răng.



Hình 27.8. Ảnh chụp *Listeria monocytogenes* ILCC 306 dưới kính hiển vi điện tử quét (SEM) trên các bề mặt công nghiệp quan trọng. (a). Các kén sinh học nhiều lớp của *L. monocytogenes* ILCC 306 trên ống nhựa PVC sau 24 giờ; (b). *L. monocytogenes* ILCC 306 trên gạch ốp lát sau 24 giờ. Các tế bào kết tụ trên tất cả bề mặt ốp lát; (c). *L. monocytogenes* ILCC306 hình thành kén sinh học ngưng tụ gần khe nối trên thép không gỉ (SS304) sau 24 giờ. (d). *L. monocytogenes* ILCC306 ở khe nối nhân tạo trên thép không gỉ sau 24 giờ; (e). *L. monocytogenes* ILCC306 trên nhựa HDPE sau 24 giờ (Swapnil P. Doijad và cộng sự).

Doijad và cộng sự).

Trường hợp khác đó là trong ngành chế biến thực phẩm, nhiều loài vi khuẩn gây bệnh hình thành màng/kén sinh học. Khi đó chúng có khả năng kháng lại các chất khử trùng, gây bất lợi và khó khăn trong việc kiểm soát chúng. Ví dụ rõ ràng nhất là sự hình thành kén sinh học của *Listeria monocytogenes* đã được chứng minh bằng thực nghiệm (Hình 27.8).

27.5. Thành phần của hệ vi sinh vật bình thường

Hệ vi sinh vật bình thường ở người khá phức tạp và gồm hơn 200 loài. Hệ này có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau của cơ thể chủ như: di truyền, tuổi tác, giới

tính, trạng thái căng thẳng, dinh dưỡng và chế độ ăn của mỗi cá thể.

Có ba thay đổi quan trọng trong giai đoạn phát triển ở người đó là (a) giai đoạn thô bú, (b) giai đoạn mọc răng và (c) thời kỳ bắt đầu và chấm dứt sự rụng trứng. Đây là các giai đoạn luôn ảnh hưởng đến thành phần hệ vi khuẩn trong đường ruột, khoang miệng và âm đạo. Tuy nhiên nếu chỉ xem xét trong phạm vi giới hạn của những dao động này, thì hệ vi khuẩn ở người sẽ không đổi.

Bảng 27.3. Vi khuẩn chiếm ưu thế ở các vị trí trên cơ thể người trưởng thành.

Vị trí	Vi khuẩn chiếm ưu thế
Da	Staphylococcus và corynebacteria
Kết mạc	Cầu khuẩn Gram dương và vi khuẩn hình que Gram âm
Khoang miệng	
- Răng	- Streptococcus, lactobacillus
- Niêm mạc	- Streptococcus và vi khuẩn sinh lactic acid
Tuyến hô hấp trên	
- Niêm mạc mũi	- Staphylococcus và corynebacteria
- Họng	- Streptococcus, neisseria, cầu và que khuẩn Gram âm
Tuyến hô hấp dưới	Không có
Tuyến dạ dày ruột	
- Dạ dày	- <i>Helicobacter pylori</i> (> 50%)
- Ruột non	- Vi khuẩn lactic, vi khuẩn đường ruột, enterococcus, bifidobacteria
- Ruột kết	- Bacteroides, vi khuẩn lactic, vi khuẩn đường ruột, Enterococcus, Clostridia, vi khuẩn sinh methan
Tuyến niệu dục	
- Niệu đạo	- Staphylococcus, corynebacteria, vi khuẩn đường ruột
- Âm đạo	- Vi khuẩn sinh lactic acid trong thời gian mang thai

Ở người, hệ vi sinh vật bình thường sẽ được tập hợp trong giai đoạn đầu đời thông qua kênh sinh sản. Ở tử cung mẹ, bào thai thì vô trùng, nhưng khi người mẹ vỡ ối và quá trình sinh nở bắt đầu thì vi khuẩn sẽ tập kết lên bề mặt cơ thể bé. Việc chăm sóc và cho

trẻ sơ sinh ăn cũng sẽ thiết lập hệ vi sinh vật bình thường trên da, khoang miệng và hệ tiêu hóa của trẻ chỉ trong khoảng thời gian là 48 giờ.

Ở người trưởng thành có thể tính toán được khoảng 10^{12} tế bào vi khuẩn trên da, ở miệng có khoảng 10^{10} tế bào vi khuẩn và trong đường ruột có khoảng 10^{14} tế bào vi khuẩn. Các vi khuẩn chiếm ưu thế trên bề mặt cơ thể người được liệt kê ở Bảng 27.3.

27.5.1. Hệ vi sinh vật bình thường của da

Ở người trưởng thành, tổng diện tích của da khoảng 2 m^2 . Mật độ và thành phần hệ vi khuẩn trên da thì biến động theo vị trí của cơ thể. Các khu vực như nách, háng và những khu vực giữa các ngón chân có độ ẩm cao hỗ trợ cho vi khuẩn hoạt động và tăng trưởng nên những khu vực này thường có mật độ tế bào vi khuẩn tương đối cao. Tuy nhiên mật độ của các quần thể vi khuẩn tại hầu hết các vị trí khác thì khá thấp. Hầu hết vi khuẩn trên da sống tách biệt trong các tuyến mồ hôi.

Phần lớn vi sinh vật da được tìm thấy ở lớp trên của biểu bì và phần trên của nang lông (hair follicles) là cầu khuẩn Gram dương (như *S. epidermidis* và *Micrococcus* sp.) và corynebacteria như *Propionibacterium* sp. Các loài này là vi khuẩn không gây bệnh và sống hội sinh với cơ thể người, mặc dù chúng được cho có cả vai trò hỗ sinh lẫn ký sinh. Ví dụ staphylococcus và propionibacteria tạo acid béo ức chế sự tăng trưởng của vi nấm và nấm men trên da. Thông thường *Propionibacterium acnes* là một vi khuẩn bình thường định cư ở da. Tuy nhiên nếu vi khuẩn này bị sập bẫy trong lỗ nang lông, nó có thể tăng trưởng nhanh chóng, gây viêm nhiễm và tạo ra mụn trứng cá, gây ra chứng viêm nang lông.

Đôi khi vi khuẩn gây bệnh tiềm ẩn như *S. aureus* được phát hiện trên mặt và tay ở những người bị bệnh viêm mũi. Điều này là do mặt và tay của họ thường bị cạy vi khuẩn từ niêm mạc mũi. Có thể các cá thể này tự họ cạy vi khuẩn gây bệnh hoặc có thể làm lây lan vi khuẩn gây bệnh này sang người khác hoặc gây nhiễm vào thực phẩm.

27.5.2. Hệ vi sinh vật bình thường của kết mạc

Khi nuôi cấy kết mạc bình thường người ta nhận thấy có sự đa dạng về chủng loài vi khuẩn. Tuy nhiên số lượng của các vi khuẩn thường nhỏ. *S. epidermidis* và một số coryneforms (như *Propionibacterium acnes*) chiếm ưu thế. Thỉnh thoảng trong kết mạc cũng phát hiện được *S. aureus*, một số streptococcus, *Haemophilus* sp. và *Neisseria* sp..

Kết mạc luôn được giữ ẩm ướt và khỏe khoắn nhờ tuyến nước mắt tiết ra liên tục. Cơ chế chớp mắt liên tục đã giúp rửa sạch các chất bên ngoài kể cả vi khuẩn. Nước mắt cũng chứa chất diệt khuẩn bao gồm cả tiêu thể lysozyme. Chính vì vậy vi khuẩn có rất ít hoặc gần như không có cơ hội để tập kết vào giác mạc nếu như không có cơ chế đặc biệt để dính vào bề mặt biểu mô và khả năng chống lại sự tấn công của lysozyme.

Vi khuẩn gây bệnh xâm nhiễm vào kết mạc ví dụ như *Neisseria gonorrhoeae* và *trachomatis* được cho là có thể tấn công một cách đặc biệt lên biểu mô kết mạc. Trẻ sơ sinh có thể dễ bị nhiễm vi khuẩn do *Chlamydia* và *Neisseria* hiện diện trong biểu mô cổ tử cung và tử cung của người mẹ. Sau khi sinh thường, có thể sử dụng nitrate bạc hay kháng sinh đặt vào mắt của trẻ sơ sinh để tránh bị nhiễm khuẩn.

27.5.3. Quần thể vi khuẩn ở tuyến hô hấp

Một lượng lớn các loài vi khuẩn hiện diện trong tuyến hô hấp trên (mũi hầu). Mũi luôn được nhiều vi khuẩn tập kết, chiếm ưu thế nhất là *Staphylococcus epidermidis*, *corynebacteria* và có khoảng 20% là *Staphylococcus aureus*. Đây là vị trí chính của cơ thể mang vi sinh vật gây bệnh. Ngược lại xoang khỏe mạnh thì vô trùng. Họng (hầu) thường bị các vi khuẩn như streptococcus và nhiều khuẩn cầu Gram âm khác tập kết. Đôi khi các vi khuẩn gây bệnh khác như *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* và *Neisseria meningitidis* cũng tập kết ở hầu.

Tuyến hô hấp dưới gồm khí quản (trachea), phế quản (bronchi), và mô phổi (pulmonary tissue) dường như không có các vi sinh vật, chủ yếu là nhờ hoạt động làm sạch hiệu quả của biểu mô có lông (ciliated epithelium) nằm trong tuyến này. Bất kỳ vi khuẩn nào tiếp xúc với tuyến hô hấp dưới cũng sẽ bị quét lên nhờ hoạt động của lớp phủ lông dịch nhầy (mucociliary blanket) nằm trong phế quản. Vi khuẩn sẽ được loại bỏ thường xuyên bằng cơ chế ho, hắt hơi, nuốt vào, Nếu biểu mô của tuyến hô hấp bị tổn thương như trong trường hợp bị viêm phế quản hoặc viêm phổi do virus thì cá thể đó có thể nhạy cảm với sự xâm nhiễm của vi khuẩn gây bệnh như *H. influenzae* hay *S. pneumoniae* đi xuống từ mũi hầu.

27.5.4. Hệ vi khuẩn ở tuyến niệu dục

Nước tiểu thường vô trùng và do tuyến tiết niệu thải tiểu với tần suất vài giờ một lần nên vi sinh vật sẽ gặp khó khăn trong tiếp cận và tập kết. Hệ vi khuẩn thuộc niệu đạo

trước (anterior urethra) chủ yếu là các vi khuẩn *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* và một số streptococcus tiêu huyết alpha. Kết quả này có được sau khi tiến hành nuôi cấy nước tiểu. Tuy nhiên số lượng các vi khuẩn này thì không phong phú. Hơn nữa một số vi khuẩn đường ruột (ví dụ *E. coli*, *Proteus*) và corynebacteria là những đối tượng xâm nhiễm vào da, âm hộ (vulva) hay trực tràng (rectum) thỉnh thoảng cũng được phát hiện ở niệu đạo trước.

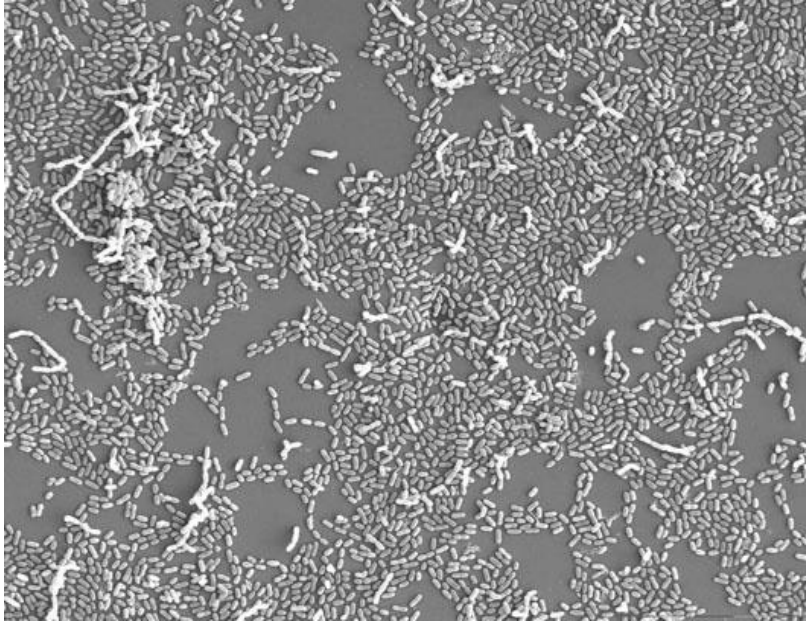
Ngay sau khi được sinh ra, âm đạo (vagina) của nữ sẽ bị các vi khuẩn corynebacteria, staphylococcus, streptococcus, *E. coli* và *Lactobacillus acidophilus* (còn gọi là trực khuẩn Doderlein) tập kết. Suốt giai đoạn sinh sản từ lúc dậy thì (puberty) đến khi mãn kinh (menopause), nhờ hoạt động của estrogen tuần hoàn (circulating estrogen) nên biểu mô âm đạo luôn chứa glycogen. Trong âm đạo, trực khuẩn Doderlein chiếm ưu thế, có khả năng biến dưỡng glycogen thành lactic acid. Lactic acid và các sản phẩm khác từ quá trình biến dưỡng này sẽ ức chế sự tập kết của tất cả vi sinh vật ngoại trừ lactobacillus và một số vi khuẩn lactic chọn lọc. Điều này làm cho pH của âm đạo luôn ở mức thấp nên ngăn chặn được sự thiết lập của hầu hết các vi khuẩn khác và cũng như ngăn chặn được nấm men gây bệnh như *Candida albicans* chẳng hạn. Đây là ví dụ nổi bật về tác động mang tính bảo vệ của hệ vi sinh vật bình thường đối với cơ thể chủ là người.

27.5.5. Hệ vi khuẩn ở khoang miệng

Sự hiện diện của chất dinh dưỡng, tế bào thải của biểu mô và chất tiết ra làm cho miệng trở thành môi trường hấp dẫn cho nhiều vi khuẩn. Vi khuẩn ở miệng gồm streptococcus, lactobacillus, staphylococcus và corynebacteria, cùng với đó là một lượng lớn vi khuẩn kỵ khí, nhất là bacteroides.

Thành phần hệ vi khuẩn trong khoang miệng sẽ thay đổi theo các giai đoạn tuổi khác nhau ở người. Lúc mới sinh, khoang miệng thường được cấu tạo bởi các mô mềm như môi, má, lưỡi và vòm miệng. Miệng luôn giữ được độ ẩm nhờ dịch tiết ra từ tuyến nước bọt. Lúc mới sinh ra, khoang miệng của trẻ là vô trùng nhưng sẽ nhanh chóng bị vi khuẩn từ môi trường, tập kết và khu trú từ hoạt động cho ăn. *Streptococcus salivarius* là vi khuẩn ưu thế chiếm trên 98% tổng số hệ vi khuẩn ở khoang miệng. Khi trẻ được 6 - 9 tháng tuổi, răng mọc lên xuất hiện sự tập kết của vi khuẩn *Streptococcus mutans* và *Streptococcus sanguis*. Các vi khuẩn này đòi hỏi bề mặt không có lớp biểu mô để tập kết.

Chúng sẽ bám trên răng cho đến khi nào răng còn. Các chủng streptococcus khác dính chặt vào nướu răng và hàm nhưng lại không bám trên răng. Việc tạo ra khoảng cổ răng - lợi nhằm hỗ trợ cấu trúc của răng sẽ làm tăng môi trường cho nhiều loài vi khuẩn kỵ khí



tìm đến. Sự phức tạp của hệ vi khuẩn khoang miệng tiếp tục gia tăng theo thời gian và khi đến tuổi dậy thì, các nhóm vi khuẩn như bacteroides và xoắn khuẩn (spirochetes) sẽ tập kết.

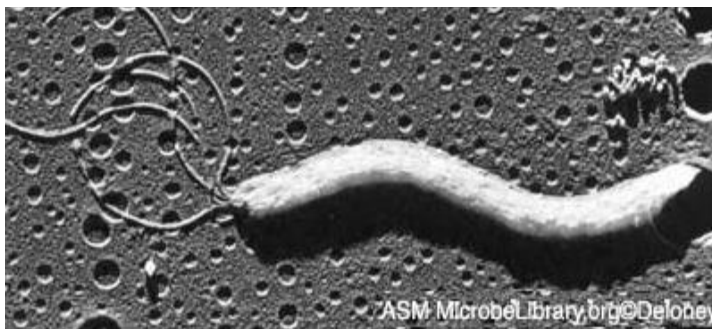
Hình 27.9. Nhiều vi khuẩn streptococcus trong kén sinh học (biofilm) ở khoang miệng (K. Todar).

Rõ ràng hệ vi sinh vật bình thường ở khoang miệng được hưởng lợi do con người cung cấp dinh dưỡng và môi trường sống. Hệ vi sinh vật bình thường cũng mang lại lợi ích cho cơ thể chủ như chiếm lấy các vị trí trong khoang miệng, gây khó khăn cho các vi sinh vật khác (thường các vi sinh vật không đặc hữu) tập kết. Chúng đóng góp dinh dưỡng cho cơ thể chủ thông qua sự tổng hợp vitamin và đóng góp vào sự miễn dịch bằng cách cảm ứng ở mức độ thấp làm hệ tuần hoàn tiết ra các kháng thể có thể phản ứng chéo với các vi khuẩn gây bệnh. Cuối cùng vi khuẩn ở miệng tiết ra yếu tố đối kháng vi sinh vật để chống lại các loài không đặc hữu. Yếu tố đối kháng này chính là các chất gây ức chế như acid béo, peroxide và bacteriocin.

Ở khía cạnh khác, hệ vi khuẩn khoang miệng thường gây ra nhiều bệnh đường miệng ở người gồm áp xe, sâu răng, viêm lợi và bệnh nha chu. Nếu vi khuẩn miệng có thể đi vào các mô sâu hơn, chúng có thể gây áp xe xương ổ răng, phổi, não hoặc các chi. Các viêm nhiễm như vậy thường chứa hỗn hợp vi khuẩn mà trong đó *Bacteroides melaninogenicus* thường có vai trò nổi trội. Nếu streptococcus khoang miệng vào được vết thương được tạo ra do thao tác nha khoa hoặc do xử lý trong nha khoa, chúng có thể kết dính vào van tim và khởi đầu cho chứng viêm màng trong tim bán cấp do vi khuẩn.

27.5.6. Hệ vi khuẩn của tuyến tiêu hóa

Hệ vi khuẩn tuyến tiêu hóa của động vật được nghiên cứu nhiều hơn bất kỳ vị trí nào khác. Thành phần vi khuẩn thì khác nhau giữa những loài động vật và trong cùng một loài. Ở người sự khác nhau về thành phần hệ vi khuẩn bị ảnh hưởng bởi tuổi tác, chế độ ăn, điều kiện chăm sóc và việc sử dụng kháng sinh. Việc sử dụng kháng sinh làm ảnh



hưởng đáng kể đến thành phần hệ vi khuẩn đường ruột.

Hình 27.10. *H. pylori*. Nguồn: ASM.

Ở tuyến tiêu hóa trên của người trưởng thành, thực quản chỉ có vi khuẩn được nuốt vào cùng với nước miếng và thực phẩm. Do độ acid cao của dịch dạ dày nên rất ít vi khuẩn có thể sống được trong dạ dày, ngoại trừ *Lactobacillus* chịu được acid. Tuy nhiên có một tỷ lệ rất lớn quần thể người mang vi khuẩn gây bệnh *Helicobacter pylori* trong đường ruột. Vào những năm của thập niên 1980, vi khuẩn này được biết đã gây ra chứng loét dạ dày và có thể dẫn đến gây ung thư dạ dày và tá tràng (duodenal). Nhà vi sinh vật học người Úc Barry Marshall đã thắng giải Nobel về Sinh lý và Y học vào năm 2005 cho công trình nghiên cứu chứng minh mối quan hệ giữa *Helicobacter* và chứng loét dạ dày.

Ruột non gần như tá tràng có tương đối ít vi khuẩn Gram dương, chủ yếu gồm *Lactobacillus* và *Enterococcus faecalis*. Vùng này có khoảng $10^5 - 10^7$ vi khuẩn/ml dịch. Đoạn xa hơn của ruột non có số lượng vi khuẩn nhiều hơn (10^8 /ml) và có thêm một số loài gồm coliforms và *Bacteroides*, cùng với đó là *Lactobacillus* và *Enterococcus*.

Hệ vi khuẩn của ruột già thì tương đối giống với thành phần vi khuẩn được phát hiện ở phân. Quần thể vi khuẩn trong ruột già đạt đến 10^{11} /ml phân. Coliforms chiếm ưu thế và *Enterococcus*, *Clostridia* và *Lactobacillus* có thể được phát hiện thường xuyên, nhưng loài nổi trội là vi khuẩn kỵ khí *Bacteroides* và vi khuẩn lactic kỵ khí thuộc giống *Bifidobacterium* (*B. bifidum*). Những vi khuẩn này có thể có số lượng nhiều hơn so với *E. coli*, đạt tỷ lệ từ 1.000:1 đến 10.000:1. Đôi khi có một lượng đáng kể vi khuẩn kỵ khí sinh methane ($>10^{10}$ /gm) có thể định cư trong ruột già ở người. Điều này chỉ có thể có được là

sự kết hợp trực tiếp giữa con người với cổ khuẩn đóng vai trò như là hệ vi khuẩn bình thường. Tỷ lệ một số vi khuẩn trong ruột già ở người được trình bày ở Bảng 27.4.

Bảng 27.4. Vi khuẩn được tìm thấy trong ruột già ở người.

Tên vi khuẩn	Tỷ lệ mắc phải	Tên vi khuẩn	Tỷ lệ mắc phải
<i>Bacteroides fragilis</i>	100	<i>Enterococcus faecalis</i>	100
<i>Bacteroides melaninogenicus</i>	100	<i>Escherichia coli</i>	100
<i>Bacteroides oralis</i>	100	<i>Salmonella enteritidis</i>	3-7
<i>Lactobacillus</i>	20-60	<i>Klebsiella sp.</i>	40-80
<i>Clostridium perfringens</i>	25-35	<i>Enterobacter sp.</i>	40-80
<i>Clostridium septicum</i>	5-25	<i>Proteus mirabilis</i>	5-55
<i>Clostridium tetani</i>	1-35	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3-11
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	30-70	<i>Peptostreptococcus sp.</i>	Chưa biết
<i>Staphylococcus aureus</i>	30-50	<i>Peptococcus sp.</i>	Chưa biết

Lúc sinh ra hệ tiêu hóa của trẻ hoàn toàn vô trùng, nhưng sau đó vi khuẩn sẽ xâm nhập vào theo đường thức ăn và bắt đầu tập kết trong đường ruột trẻ sơ sinh. Ở trẻ sơ sinh đang bú mẹ, vi khuẩn bifidobacteria chiếm hơn 90% trong tổng số vi khuẩn đường ruột. Họ vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae* và enterococcus thường có mặt nhưng chiếm một tỷ lệ thấp. Trong khi đó bacteroides, staphylococcus, lactobacillus và clostridia thường không có mặt. Ở những trẻ sơ sinh bú bình, bifidobacteria không chiếm ưu thế. Khi trẻ sơ sinh bú sữa bò hoặc ăn thức ăn đặc, bifidobacteria tăng từ từ cùng với vi khuẩn đường ruột, bacteroides, enterococcus, lactobacillus và clostridia. Rõ ràng sữa mẹ chứa yếu tố tăng trưởng thiết yếu làm giàu vi khuẩn bifidobacteria và vi khuẩn này đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn chặn sự tập kết của các loài vi khuẩn gây bệnh không đặc hữu ở tuyến tiêu hóa của trẻ sơ sinh.

Thành phần hệ vi khuẩn đường ruột thì dao động theo chiều dọc và chiều ngang, vi khuẩn bám dính vào biểu mô ruột và nơi khác trong lumen. Thường có sự kết hợp rất gần giữa vi khuẩn đặc trưng trong hệ sinh thái đường ruột và mô ruột hoặc tế bào đặc trưng

thể hiện qua bằng chứng mô hướng động và sự bám dính chuyên biệt. Vi khuẩn Gram dương như streptococcus và lactobacillus bám lên biểu bì dạ dày ruột, chúng sử dụng capsule polysaccharide hoặc thành tế bào có thành phần teichoic acid để dính lên thụ thể chuyên biệt trên các tế bào biểu mô. Vi khuẩn Gram âm như vi khuẩn đường ruột sử dụng phương tiện thể tua đặc trưng để liên kết với glycoprotein trên bề mặt tế bào biểu mô.

Trong tuyến dạ dày ruột (GI), chúng ta thấy được hiệu ứng lớn nhất của hệ vi sinh vật bình thường đối với động vật chủ. Điều này là do vi khuẩn có sinh khối và số lượng lớn. Vi khuẩn trong tuyến GI sản sinh vitamin và đóng góp vào dinh dưỡng và tiêu hóa của cơ thể chủ. Tuy nhiên hiệu ứng quan trọng nhất của chúng đó là khả năng bảo vệ động vật chủ thoát khỏi sự thiết lập và xâm nhiễm của vi sinh vật xa lạ và khả năng kích thích sự phát triển và hoạt động của hệ miễn dịch.



Hình 27.11. Ảnh nhuộm Gram *Clostridium difficile* (CDC). Sự tăng trưởng của *C. difficile* trong tuyến GI thường được kiểm soát nhờ hệ vi sinh vật bình thường. Khi sử dụng kháng sinh để kiểm soát các bệnh viêm nhiễm khác sẽ gây thiệt hại ngoài dự kiến cho hệ vi sinh vật bình thường nên clostridium này có thể tăng trưởng ngoài tầm kiểm soát và gây ra hội chứng

tiêu chảy nghiêm trọng được gọi là chứng viêm đại tràng giả mạc (pseudomembranous colitis). Đây là một ví dụ về bệnh tiêu chảy do nhạy cảm với kháng sinh.

Mặt khác một số vi khuẩn trong ruột kết như *Bacteroides* sản sinh các chất biến đổi (metabolite) có khả năng gây bệnh ung thư và điều này có thể làm gia tăng tỷ lệ mắc phải bệnh ung thư ruột kết do liên quan với vi khuẩn này. Sự thay đổi về hệ vi sinh vật bình thường trong GI sẽ làm cho cơ thể hấp thu dinh dưỡng kém hoặc gây ra sự rối loạn. Kháng sinh có thể làm thay đổi về quần thể vi sinh vật bình thường và nhờ đó các vi sinh vật khác sẽ kết cụm, gây bệnh đường ruột.

Các nhà vi sinh vật học đã tiến hành thí nghiệm so sánh giữa động vật không có vi sinh vật (động vật không có bất kỳ vi sinh vật nào kết cụm) và động vật bình thường (có hệ vi sinh vật bình thường). Do thiếu đi sự phơi nhiễm với hệ vi sinh vật bình thường nên một số đặc tính của động vật không có vi sinh vật được tóm tắt như sau: (a). Khiếm khuyết vitamin, nhất là vitamin K và vitamin B12. (b). Tăng tính nhạy cảm với bệnh xâm nhiễm, (c). Hệ miễn dịch kém phát triển, nhất là ở tuyến dạ dày ruột và (d). Thiếu kháng thể tự nhiên hoặc miễn dịch tự nhiên đối với sự xâm nhiễm do vi khuẩn.

Các tác động có lợi của hệ vi sinh vật bình thường vi sinh vật được tóm tắt như sau: (i). Tổng hợp và tiết ra các vitamin, (ii). Ngăn chặn sự tập kết vi sinh vật gây bệnh, (iii). Có thể đối kháng (antagonize) với các vi khuẩn khác, (iv). Kích thích sự phát triển một số mô và (v). Kích thích sản xuất kháng nguyên tự nhiên.

(1). Hệ vi sinh vật bình thường tổng hợp và tiết ra các vitamin để chúng dùng khi cần, các vitamin này có thể được cơ thể chủ hấp thu như là chất dinh dưỡng. Ví dụ ở người, vi khuẩn đường ruột tiết Vitamin K và Vitamin B12 và vi khuẩn lactic sinh ra một số vitamin B. Các động vật không có vi sinh vật có thể bị khiếm khuyết Vitamin K vì vậy cần thiết phải bổ sung chế độ ăn của chúng.

(2). Hệ vi sinh vật bình thường ngăn chặn sự tập kết vi sinh vật gây bệnh bằng cách cạnh tranh về vị trí bám dính hoặc cạnh tranh về các chất dinh dưỡng cần thiết. Điều này được cho là tác động có lợi quan trọng nhất của hệ vi sinh vật bình thường. Hệ vi sinh vật đã được chứng minh trong khoang miệng, tiêu hóa, da và biểu mô âm đạo. Trong một số thực nghiệm, các động vật không có vi sinh vật có thể bị nhiễm vi khuẩn 10 tế bào *Salmonella*, ngược lại liều xâm nhiễm cho động vật bình thường là gần 10^6 tế bào.

(3). Hệ vi sinh vật bình thường có thể đối kháng (antagonize) với các vi khuẩn khác thông qua việc sản xuất các chất ức chế hoặc tiêu diệt các loài không đặc hữu. Vi khuẩn đường ruột sản sinh nhiều loại hóa chất từ các acid béo và peroxid tương đối không đặc hiệu đến các bacteriocin đặc hiệu trong ức chế hoặc tiêu diệt các vi khuẩn khác.

(4). Hệ vi sinh vật bình thường kích thích sự phát triển một số mô ví dụ manh tràng và một số mô bạch huyết (như mảng Peyer) trong tuyến GI. Manh tràng của động vật vô trùng thì lớn, có thành mỏng và đầu dịch, khi so sánh với manh tràng của động vật bình thường. Tương tự như vậy các mô bạch huyết trong ruột của động vật vô trùng phát

triển kém hơn so với các động vật bình thường dựa trên khả năng trải qua sự kích thích miễn dịch.

(5). Hệ vi sinh vật bình thường kích thích sản xuất kháng nguyên tự nhiên: do hoạt động của hệ vi khuẩn bình thường như là các kháng nguyên ở động vật, vì vậy chúng cảm ứng phản ứng miễn dịch, cụ thể là phản ứng miễn dịch qua trung kháng thể (AMI). Hàm lượng thấp của các kháng nguyên tạo ra các phần tử kháng của hệ vi sinh vật bình thường được biết có phản ứng chéo với một số đối tượng gây bệnh có liên quan và nhờ đó ngăn chặn sự xâm nhiễm hay xâm lấn của vi sinh vật. Các kháng thể tạo ra các thành phần kháng nguyên kháng của hệ vi sinh vật bình thường đôi khi được gọi là kháng thể tự nhiên và các kháng thể như vậy không có ở những động vật vô trùng.

27.6. Tác động gây hại của hệ vi sinh vật bình thường

Tác động gây hại của hệ vi sinh vật bình thường, một số trong chúng được quan sát trong các động vật vô trùng, có thể đặt trong các nhóm sau: (1). Sự hiệp lực của vi khuẩn, (2). Sự cạnh tranh về chất dinh dưỡng, (3). Cảm ứng nhiễm độc huyết ở mức độ thấp, (4). Hệ vi khuẩn thông thường có thể là yếu tố gây bệnh và (5). Chuyển đến động vật chủ nhạy cảm.

27.6.1. Sự hiệp lực của vi khuẩn

Sự hiệp lực (synergism) có nghĩa là một vi sinh vật đang được trợ giúp bởi một vi sinh vật khác để phát triển hoặc tồn tại, xảy ra giữa một thành viên của hệ vi sinh vật bình thường và đối tượng có khả năng gây bệnh. Ví dụ một thành viên của hệ vi sinh vật bình thường cung cấp vitamin hoặc một số yếu tố cần thiết khác cho sự tăng trưởng mà đối tượng gây bệnh cần để tăng trưởng. Điều này được gọi là sự cung cấp thức ăn chéo (cross-feeding) giữa vi sinh vật. Một ví dụ khác của sự hiệp lực xảy ra trong quá trình điều trị đó là hiện tượng "staphylococcus được bảo vệ", khi staphylococcus, một thành phần của hệ vi sinh vật bình thường, kháng penicillin thì chúng chia sẻ khả năng kháng kháng sinh này với vi khuẩn gây bệnh mà lẽ ra nhạy cảm với kháng sinh này, dẫn đến vi khuẩn gây bệnh đó cũng có khả năng penicillin.

27.6.2. Sự cạnh tranh về chất dinh dưỡng

Vi khuẩn trong GI hấp thu một số chất dinh dưỡng của động vật chủ theo yêu cầu của chúng. Tuy nhiên nhìn chung vi sinh vật chuyển hóa các chất dinh dưỡng này thành

các chất có khả năng biến dưỡng khác, nhưng một số chất dinh dưỡng có thể bị mất đi trong vật chủ. Các động vật vô trùng thì tăng trưởng nhanh hơn và hiệu quả hơn so với động vật bình thường. Một diễn giải về kháng sinh đưa vào trong thực phẩm có nguồn gốc từ động vật như heo, bò và gia cầm là làm cho động vật tăng trưởng nhanh hơn và vì vậy có thể được bán ra thị trường sớm hơn. Không may điều này làm phát triển sự lan rộng tính kháng kháng sinh của vi khuẩn ở các động vật ở trang trại cũng như ở người.

27.6.3. Cảm ứng nhiễm độc huyết ở mức độ thấp

Một lượng nhỏ độc tố vi khuẩn ví dụ như nội độc tố có thể được phát hiện trong hệ tuần hoàn. Dĩ nhiên một lượng nhỏ kháng nguyên vi khuẩn này sẽ làm kích thích sự hình thành kháng thể tự nhiên.

27.6.4. Hệ vi khuẩn bình thường là những đối tượng gây bệnh

Các thành viên của hệ vi khuẩn bình thường có thể gây ra bệnh nội sinh nếu chúng tiếp cận được vị trí hoặc mô mà chúng có thể không bị giới hạn hay bị dung nạp do phòng vệ của vật chủ. Nhiều hệ vi khuẩn bình thường là vi khuẩn gây bệnh tiềm ẩn và nếu chúng truy cập được mô thuận lợi và từ đó chúng có thể xâm lấn và gây bệnh.

27.6.5. Chuyển đến động vật chủ nhạy cảm

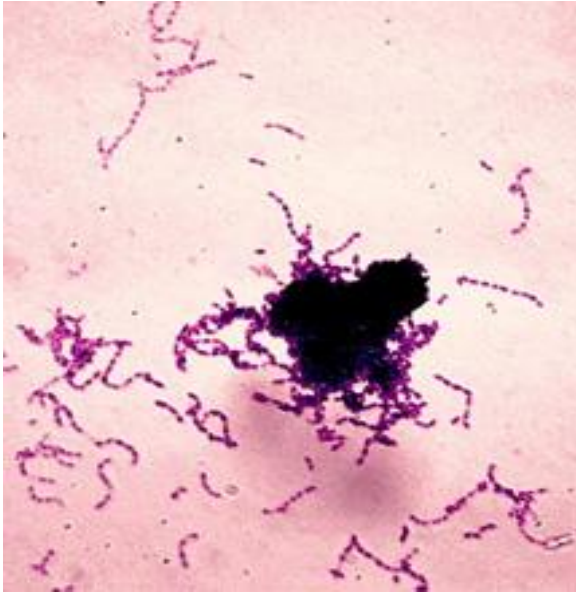
Một số vi khuẩn gây bệnh ở người là thành viên của hệ vi khuẩn bình thường có thể cũng dựa vào động vật chủ của chúng để chuyển sang các cá thể khác nơi mà chúng có thể gây ra bệnh. Các vi khuẩn gây bệnh tập kết vào tuyến hô hấp trên gồm *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Staphylococcus aureus* và các vi khuẩn gây bệnh tiềm ẩn như *E. coli*, *Salmonella* hay *Clostridium* trong tuyến dạ dày ruột.

27.7. Sâu răng, viêm lợi và bệnh nha chu

Trường hợp thường xuyên nhất và ảnh hưởng kinh tế ở người là kết quả của các tương tác với hệ vi khuẩn bình thường có lẽ là bệnh sâu răng. Cao răng, sâu răng, viêm lợi và bệnh nha chu là do hoạt động ban đầu và được tiến hành bởi hệ vi khuẩn bình thường ở người.

Cao răng là do vật chất bám trên răng, gồm tế bào vi khuẩn (60 - 70% thể tích mảng bám), các polymer nước bọt và các sản phẩm ngoại bào của vi khuẩn. Mảng bám là một kiểu màng sinh học có cấu trúc tự nhiên, trong đó các tập đoàn vi khuẩn có thể đạt

đến độ dày 300 - 500 tế bào trên bề mặt răng. Sự tích tụ này làm cho răng và mô lợi tích



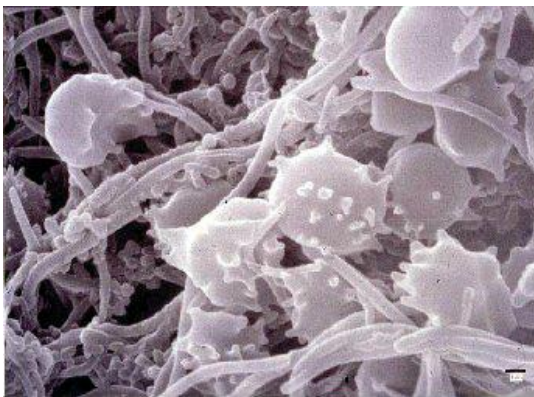
tụ một lượng lớn các chất biến dưỡng của vi khuẩn, dẫn đến làm sâu răng.

Các loài vi khuẩn nổi trội trong cao răng là *Streptococcus sanguis* và *Streptococcus mutans*, cả hai vi khuẩn này đều tạo ra mảng bám trên răng.

Hình 27.12. Ảnh nhuộm Gram vi khuẩn *Streptococcus mutans*. Nguồn: CDC.

Sự hình thành mảng bám được bắt đầu bằng sự bám dính của tế bào streptococcus lên

glycoprotein nước bọt hình thành màng mỏng trên bề mặt răng. Tiếp theo sau là sự bám dính chắc chắn hơn nhờ các polymer của glucose là glucan có tính dính. Glucan là sản phẩm ngoại bào được vi khuẩn tổng hợp từ biến dưỡng đường mà chủ yếu là sucrose. Một enzyme trên bề mặt vi khuẩn *Streptococcus mutans* là glycosyl transferase có liên quan đến sự bám dính ban đầu của tế bào vi khuẩn lên bề mặt răng và biến đổi sucrose thành polymer dextran (glucan), chất này hình thành mảng bám.



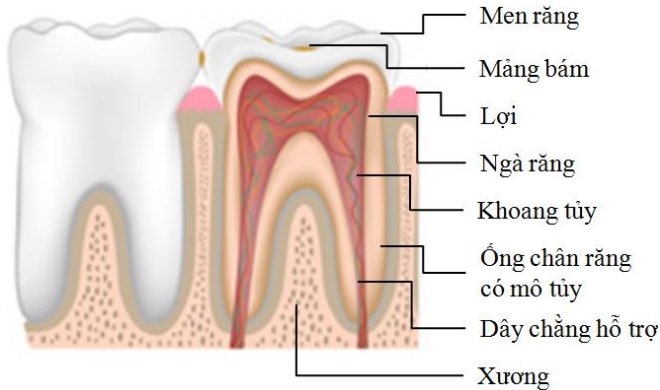
Hình 27.13. Hình ảnh cao răng dưới kính hiển vi điện tử quét cho thấy có sự đa dạng về vi sinh vật trong mảng bám. Nguồn: Rachel Sammons, University of Birmingham School of Dentistry (UK).

Bệnh sâu răng phá hủy lớp men (enamel), ngà răng (dentin) hay xương răng (cementum) do hoạt động của vi khuẩn. Bệnh sâu răng được bắt đầu bằng sự khử khoáng (demineralization) trực tiếp lớp men răng do acid lactic và các acid hữu cơ khác tích lũy trong mảng bám răng. Vi khuẩn sinh acid lactic trong mảng bám tạo ra acid lactic từ lên men đường và các carbohydrate khác trong chế độ ăn của cơ thể chủ. *Streptococcus mutans* và *Streptococcus sanguis* là hai vi khuẩn chắc chắn liên quan với sự khởi đầu của bệnh sâu răng nhưng các vi khuẩn lactic acid có lẽ cũng liên quan. Các vi khuẩn này

thường tập kết ở các khe cắn (occlusal fissure) và các điểm tiếp xúc giữa răng và điều này liên quan với tỷ lệ mục nát (sâu) trên các bề mặt này.

Streptococcus mutans có một số đặc tính sinh lý và sinh hoá để chúng khởi đầu cho bệnh sâu răng, đó là:

(1). *S. mutans* là thành phần thường xuyên của hệ vi khuẩn bình thường ở người, xuất hiện ở một số lượng lớn. Khuẩn này tập kết trên bề mặt răng: các thành phần nước



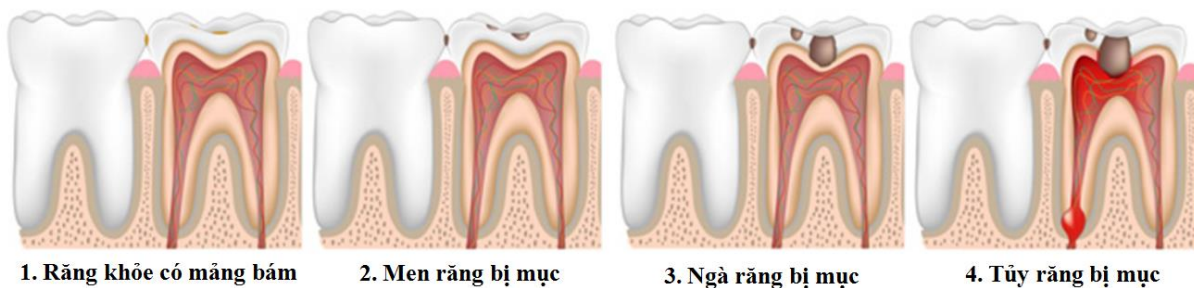
bọt (như mucins là glycoprotein) hình thành một màng mỏng trên răng được gọi là lớp men răng. Mucin là thụ thể (receptor) phân tử cho phối tử (ligand) có trên bề mặt tế bào vi khuẩn.

Hình 27.14. Ảnh minh họa lát cắt dọc lộ ra các vùng cấu trúc răng nhạy

cảm với sự tấn công hay sự khu trú của vi sinh vật.

(2). Khuẩn này chứa các protein liên kết với tế bào đó là glycosyl transferase, hoạt động như là chất dính để bám trên răng và enzyme polymer hóa đường tiêu thụ thành glucan, hình thành nên màng bám.

Các giai đoạn sâu răng



Hình 27.15. Ảnh minh họa các giai đoạn sâu răng do vi khuẩn tấn công.

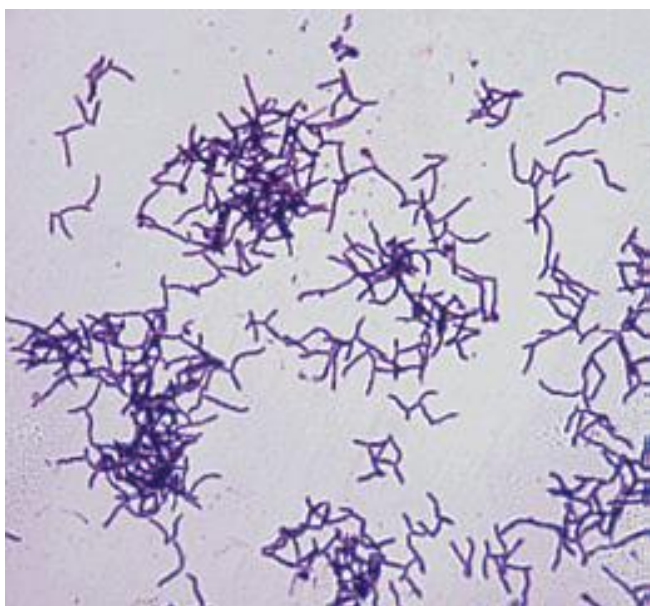
(3). *Streptococcus mutans* tạo lactic acid từ việc sử dụng carbohydrate, dẫn đến làm khừ men răng. *S. mutans* sản sinh ra nhiều lactic acid và chịu đựng được nhiều acid hơn so với hầu hết các streptococcus khác.

(4). Khuẩn này dự trữ polysaccharide được biến dưỡng từ đường, polysaccharide có thể được sử dụng như là nguồn carbon và năng lượng để sản sinh lactic acid. Trong thực tế các glucan ngoại bào do *S. mutans* hình thành là polysaccharide thuộc capsule vi

khuẩn có chức năng như là nguồn dự trữ carbohydrate. Vi khuẩn này cũng có thể hình thành polysaccharide nội bào từ đường, dự trữ trong tế bào để biến dưỡng thành acid lactic sau đó.

Streptococcus mutans là vi khuẩn quan trọng trong khởi đầu bệnh sâu răng bởi vì hoạt động của nó dẫn đến sự kết cụm trên bề mặt răng, hình thành mảng bám và khử khoáng cục bộ men răng. Tuy nhiên khuẩn này không chỉ gây bệnh sâu răng. Sau khi làm yếu men răng, nhiều vi khuẩn miệng truy cập vùng phía trước của răng. *Lactobacillus*, *Actinomyces* và nhiều vi khuẩn phân giải protein khác thường được tìm thấy trong ngà răng và xương răng bị mục. Có đề xuất cho rằng các vi khuẩn này là những kẻ xâm lấn thứ cấp góp phần cho tiến trình của bệnh.

Bệnh nha chu là bệnh xâm nhiễm do vi khuẩn làm ảnh hưởng đến cấu trúc hỗ trợ

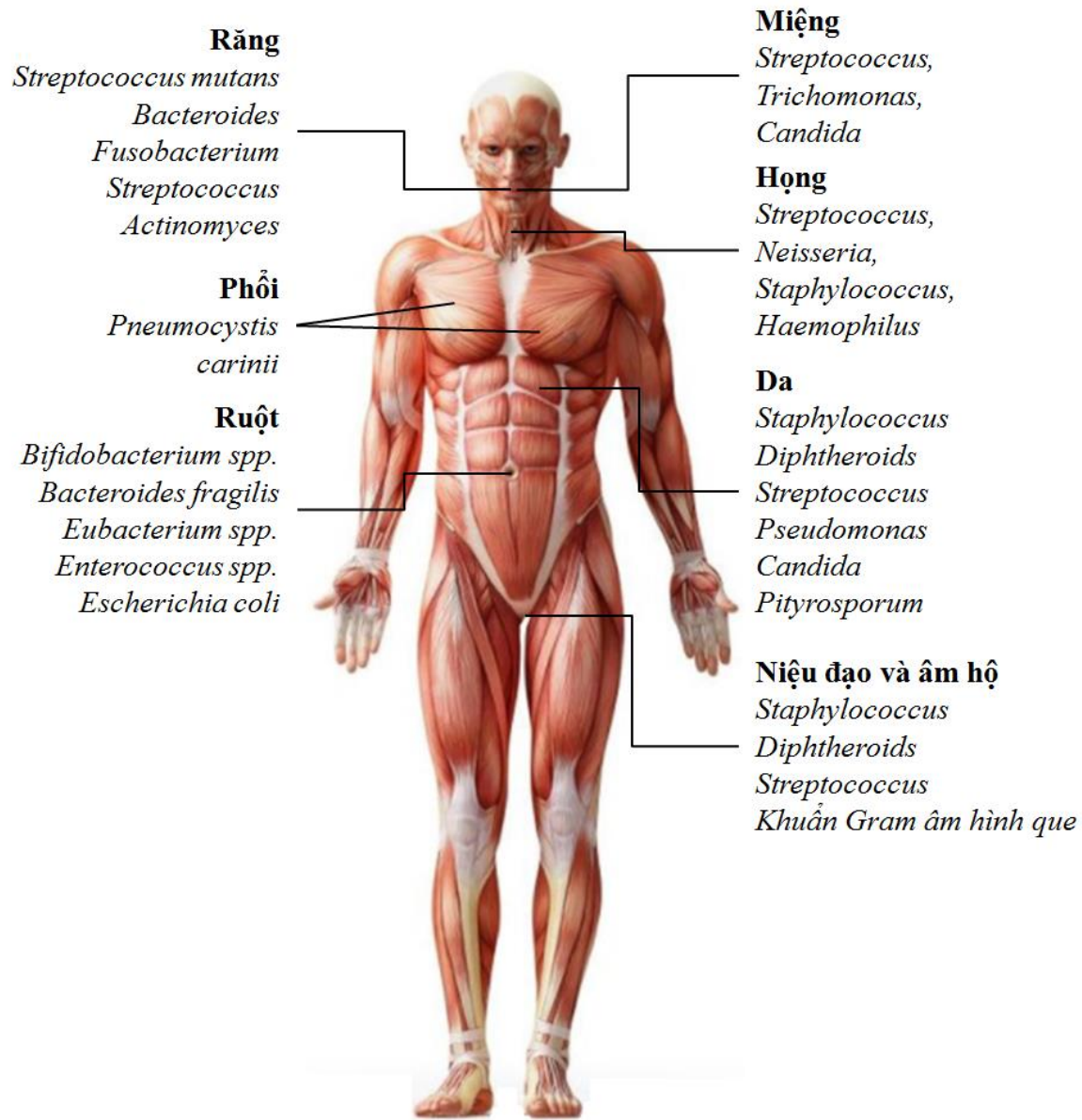


của răng gồm lợi (gingiva), xương răng (cementum), màng nha chu và xương ổ răng (alveolar bone). Hình thức phổ biến nhất là viêm lợi, là trường hợp viêm sung nướu răng. Bệnh liên quan đến tích tụ mảng bám vi khuẩn ở khu vực này. Quần thể *Actinomyces* gia tăng được phát hiện và vi khuẩn này cũng được cho là nguyên nhân gây ra bệnh này.

Hình 27.16. Ảnh nhuộm Gram *Actinomyces israelii* (CDC).

27.8. Tác động có lợi của hệ vi sinh vật bình thường

Bệnh giới hạn ở nướu thường không làm mất răng nhưng gây ra nhiều hình thức nghiêm trọng khác của bệnh nha chu, làm ảnh hưởng đến màng nha chu và ổ xương răng dẫn đến làm mất răng. Vi khuẩn trong bệnh này là quần thể rất phức tạp gồm vi khuẩn Gram dương bao gồm cả *Actinomyces* và streptococcus và vi khuẩn Gram âm bao gồm xoắn khuẩn và bacteroides. Cơ chế phá hủy mô ở bệnh nha chu thì chưa xác định rõ ràng nhưng là do enzyme thủy giải, nội độc tố và các chất biến dưỡng gây độc khác từ vi khuẩn đường như cũng liên quan.



Hình 27.17. Ảnh minh họa vị trí hệ vi khuẩn bình thường trên cơ thể người.