

· 临床研究 ·

江苏省一般人群口腔扁平苔藓的临床特征及危险因素

卓凌云¹, 黄 鹏¹, 刘青兰², 吴国英², 李 想³, 沈 红^{4*}, 宋 勇^{3*}

¹南京医科大学公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 江苏 南京 211166; ²南京医科大学口腔疾病研究江苏省重点实验室, 南京医科大学附属口腔医院黏膜科, 江苏 南京 210029; ³南京鼓楼医院集团宿迁市人民医院口腔科, 江苏 宿迁 223800; ⁴南京医科大学口腔疾病研究江苏省重点实验室, 南京医科大学附属口腔医院儿童口腔预防科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨江苏省一般人群口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)的临床特征及相关的危险因素,为OLP的诊断和预防提供理论依据。方法:采用病例对照的研究设计,在2017年1月—2018年6月于南京医科大学附属口腔医院纳入177例OLP患者为病例组,同时于体检中心招募207例健康体检者为对照组。收集所有研究对象的流行病学资料并对其进行口腔检查。逐步 Logistic 回归分析 OLP 的相关危险因素。结果:177 例 OLP 患者中,36.72%(65/177)为糜烂型,颊黏膜(86.44%, 153/177)是最主要的累及部位,最常见的症状为进食辛辣食物疼痛感(77.84%, 137/176)。逐步 Logistic 回归分析结果显示,既往伤心史(OR=2.81, 95%CI: 1.30~6.04)、失眠(OR=3.49, 95%CI: 1.56~7.79)、内分泌/代谢紊乱(OR=3.27, 95%CI: 1.22~8.80)和牙齿尖锐边缘(OR=56.04, 95%CI: 6.16~509.65)是 OLP 发生的独立危险因素,高学历是 OLP 的保护因素(高中:OR=0.42, 95%CI: 0.18~0.99;大专及以上:OR=0.08, 95%CI: 0.03~0.18)。结论:OLP 最主要的累及部位是颊黏膜,最常见的症状为进食辛辣食物疼痛感。应重点监测失眠患者、内分泌/代谢紊乱患者、受教育程度较低人群和具有牙齿尖锐边缘人群的 OLP 患病情况。

[关键词] 口腔扁平苔藓;危险因素;流行病学研究;一般人群

[中图分类号] R781.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)01-090-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20200118

口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)是一种口腔黏膜慢性炎症性疾病,是最常见的口腔黏膜病之一,全球患病率约为 0.5%~3.0%^[1-2]。显微镜下主要表现为密集的淋巴细胞浸润和基底角化细胞变性^[3]。根据病损的特点,OLP 可被分为网状、丘疹、斑片、糜烂、萎缩及大疱等 6 型^[4-5]。OLP 的病程长、易复发且伴有进食疼痛感,尤其是并发糜烂和溃疡时,严重影响了患者的进食体验和食物消化,降低了患者的生活质量^[6]。因此,迫切需要对 OLP 的临床特征和相关致病因素进行探讨,以期对 OLP 的诊断和预防提供理论依据。

OLP 的病因及发病机制目前尚未明确。目前发现的免疫学机制包括抗原特异性细胞介导的免疫应答、非特异性细胞介导的免疫应答、自身免疫反应和体液免疫反应等^[7-8]。OLP 的发生可能与环境、免疫、

遗传、内分泌、感染、精神和心理等因素有关^[9]。其中,可能还涉及多因素的相互作用^[10]。为进一步阐明 OLP 的临床特征及相关的危险因素,本研究收集了 177 例 OLP 患者和 207 例健康体检者的流行病学资料,采用病例对照的研究设计探讨与 OLP 易感性相关的影响因素。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究选取 2017 年 1 月—2018 年 6 月于南京医科大学附属口腔医院口腔黏膜科确诊的 177 例 OLP 患者作为研究对象。OLP 患者纳入标准如下:①年龄≥18 岁;②经两位有经验的口腔病理医生确诊为 OLP;③无系统性红斑狼疮和类风湿关节炎等自身免疫性疾病史;④无药物治疗史。排除孕妇、患有其他口腔疾病(如溃疡等)和过去 3 个月接受局部或全身类固醇治疗的 OLP 患者。本研究采用的诊断标准是由 van der Meij 等^[11]根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)提出的一套 OLP 诊断标准,包括临床和组织病理学。对照组为来自体检中

[基金项目] 江苏省卫生计生委科研课题(Y2018104);宿迁市科技计划项目(Z2018201);南京医科大学科技发展基金面上项目(2016NJMU056)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: sho06@163.com; 18012186582@163.com

心的207例健康体检者。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②未见明显的口腔黏膜病变、炎症和感染等口腔疾病;③未患系统性红斑狼疮和类风湿关节炎等自身免疫性疾病;④未接受局部或全身类固醇治疗。研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 问卷调查和口腔情况评估

在签署知情同意后,对每位研究对象进行一对一的问卷调查并进行口腔情况的检查。调查问卷自行设计,内容包括姓名、性别、出生日期、教育程度、家庭人口数、OLP患病时间、临床症状、精神因素、内分泌因素、免疫因素、感染因素、微循环障碍因素、遗传因素、饮酒情况、口腔内局部刺激物情况及全身因素等信息。其中,重度饮酒被定义为在确诊OLP之前,每周饮酒超过20标准杯^[12]。所有的调查员均为具备OLP相关知识的口腔医生,调查前对所有的调查员进行为期1周的系统培训,经考核合格后才能进行现场工作。

两组人群口腔情况均由2名经验丰富的口腔黏膜科医生进行评估。如诊断结果不一致,则由第3名临床经验丰富的黏膜科医生进行判断,直到诊断结果一致。诊断的内容包括口腔黏膜情况、是否有不良修复体、是否有牙齿尖锐边缘、咬合是否正常、是否有残根残冠、牙源性慢性感染史和口腔卫生状况等。此外,还收集了OLP患者的主要临床特征,包括临床亚型、受累部位和有无皮肤病损等。研究对象的口腔卫生状况采用牙龈指数(gingival index, GI)、牙周指数(periodontal index, PI)和探诊出血(bleeding on probing, BOP)来表示。当GI和PI均 ≥ 2 ,且BOP评分为1分时,认为受试者口腔卫生不良。

1.2.2 实验室检测

采集每位研究对象5 mL静脉血进行血生化、血常规、乙肝5项和丙肝抗体的检测。采集后6 h内完成血样的分离,血清样本 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 储存。样本的收集和冷冻依据按照标准流程。检验的操作步骤和判断标准严格按照说明书执行,由南京医科大学附属口腔医院检验科的专业人员完成。

1.3 统计学方法

调查数据采用EpiData 3.10软件双人双轨录入计算机,由专门人员建立数据库,对数据库进行核对和编码。统计学描述和分析采用STATA 14.0软件。定量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)进行描述,采用 t 检验进行组间比较;定性资料采用频数和百分

比进行描述,根据情况采用卡方(χ^2)检验、校正 χ^2 或Fisher确切概率法进行组间比较。采用逐步Logistic回归模型进一步探讨OLP的相关因素,并以比值比(odds ratio, OR)及其95%可信区间(confidence interval, CI)表示。采用ROC曲线及曲线下面积评价模型的拟合程度。所有检验均为双侧检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般人口学特征

本次调查共纳入OLP患者177例,健康对照207例。OLP组有128例(72.32%)为女性,年龄(49.20 ± 14.14)岁。对照组有133例(64.25%)为女性,年龄(48.47 ± 10.88)岁。两组间的年龄($P=0.569$)和性别($P=0.091$)无差异。经初步统计分析发现,受教育程度、失眠、内分泌/代谢紊乱、免疫力低下、微循环障碍、家族遗传史、过度饮酒史、牙齿尖锐边缘、残根残冠、牙源性慢性感染史及口腔卫生状况等变量组间分布差异有统计学意义($P < 0.05$),结果详见表1。

2.2 OLP的部分临床特征

本研究纳入的177例OLP患者中,36.72%(65/177)为糜烂型,63.28%(112/177)为非糜烂型。颊黏膜是最主要的累及部位,86.44%(153/177)的OLP患者颊黏膜观察到病灶,其次是舌(56/177, 31.64%) (图1A)。OLP可累及多个部位,其中累及2个部位最为常见(图1B)。24例(13.6%)同时累及颊和舌部,12例(6.8%)同时累及颊和牙龈,11例(6.2%)同时累及颊和前庭沟,同时累及颊和唇部以及同时累及颊和口底的患者分别有8例(4.5%)。41例(23.2%)发病部位仅限于颊部,2例发病部位累及达5处,分别是唇、舌、牙龈、颊黏膜、前庭沟和唇、舌、软腭、颊黏膜、前庭沟。

176例患者对OLP的症状进行回忆(图2),其中5例没有症状。OLP患者最常见的症状为进食辛辣食物疼痛感(137/176, 77.84%),其次为粗糙感(83/176, 47.16%)。其中33.33%的OLP患者同时有粗糙感和进食辛辣食物疼痛感,30.51%的患者仅有进食辛辣食物疼痛感。19.32%(34/176)有大面积破溃长期不愈的症状。

2.3 OLP相关影响因素的逐步Logistic回归分析

为进一步探讨OLP相关影响因素,将收集到的所有相关因素纳入逐步Logistic回归模型。结果显示,既往伤心史($OR=2.81$, 95%CI: 1.30~6.04, $P <$

表1 一般人口学特征及相关变量在 OLP 患者与健康人群组间的分布情况 [n(%)]

变量	OLP组(n=177)	对照组(n=207)	χ^2/t 值	P 值
性别			2.85	0.091 ^a
男	49(27.68)	74(35.75)		
女	128(72.32)	133(64.25)		
年龄(岁)	49.20 ± 14.14	48.47 ± 10.88	-0.57	0.569 ^d
受教育程度			97.62	<0.001 ^a
小学	40(22.60)	11(5.31)		
中学	42(23.73)	12(5.80)		
高中	53(29.94)	33(15.94)		
大专及以上	42(23.73)	151(72.95)		
既往伤心事			12.31	<0.001 ^a
否	121(68.36)	173(83.57)		
是	56(31.64)	34(16.43)		
失眠			33.54	<0.001 ^a
否	111(62.71)	182(87.92)		
是	66(37.29)	25(12.08)		
焦虑			18.40	<0.001 ^a
否	112(63.28)	171(82.61)		
是	65(36.72)	36(17.39)		
内分泌/代谢紊乱			15.20	<0.001 ^a
否	140(79.10)	192(92.75)		
是	37(20.90)	15(7.25)		
免疫力下降			12.07	0.001 ^a
否	102(57.63)	154(74.40)		
是	75(42.37)	53(25.60)		
病毒感染			—	0.097 ^c
否	174(98.31)	207(100.00)		
甲肝	2(1.13)	0(0.00)		
乙肝	1(0.56)	0(0.00)		
微循环障碍史			—	0.003 ^c
否	127(71.75)	164(79.23)		
是	8(4.52)	0(0.00)		
不清楚	42(23.73)	43(20.77)		
高黏血症史			—	<0.001 ^c
否	110(62.15)	204(98.55)		
是	12(6.78)	1(0.48)		
不清楚	55(31.07)	2(0.97)		
家族遗传史			—	0.004 ^c
否	172(97.18)	191(92.27)		
是	2(1.13)	0(0.00)		
不清楚	3(1.69)	16(7.73)		
过度饮酒			8.04	0.005 ^b
否	166(93.79)	205(99.03)		
是	11(6.21)	2(0.97)		
不良修复体			0.38	0.540 ^a
否	164(92.66)	195(94.20)		
是	13(7.34)	12(5.80)		

(续表1)

变量	OLP组(n=177)	对照组(n=207)	χ^2/t 值	P值
牙齿尖锐边缘			22.68	<0.001 ^b
否	154(87.01)	205(99.03)		
是	23(12.99)	2(0.97)		
咬合正常			1.13	0.290 ^b
否	11(6.21)	8(3.86)		
是	166(93.79)	199(96.14)		
残根残冠			22.82	<0.001 ^b
否	150(84.75)	203(98.07)		
是	27(15.25)	4(1.93)		
牙源性慢性感染史			11.57	0.001 ^b
否	165(93.22)	206(99.52)		
是	12(6.78)	1(0.48)		
口腔卫生状况良好			11.47	0.001 ^a
否	131(74.01)	119(57.49)		
是	46(25.99)	88(42.51)		

^aP值由卡方检验计算而来;^bP值由校正卡方检验计算而来;^cP值由 Fisher确切概率法计算而来;^dP值由 t 检验计算而来。

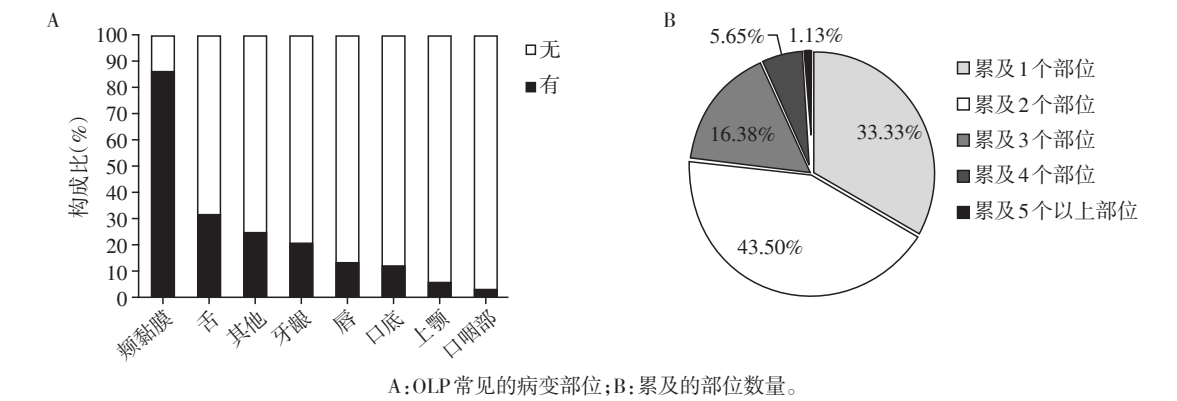


图1 OLP的发病部位

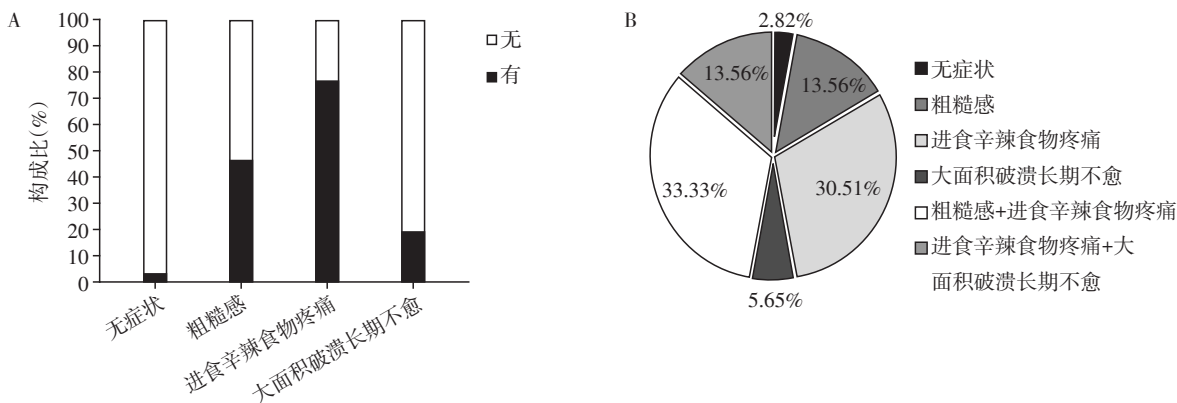


图2 OLP的常见症状

0.001)、失眠($OR=3.49, 95\%CI: 1.56\sim7.79, P=0.002$)、内分泌/代谢紊乱($OR=3.27, 95\%CI: 1.22\sim8.80, P=0.019$)和牙齿尖锐边缘($OR=56.04, 95\%CI: 6.16\sim509.65, P<0.001$)是 OLP 发生的独立危险因素, 高学历是 OLP 的保护因素(高中: $OR=0.42, 95\%CI: 0.18\sim0.99, P=0.047$; 大专及以上: $OR=0.08, 95\%CI:$

0.03~0.18, $P < 0.001$, 表2)。模型的ROC曲线下面积为0.85(95%CI:0.81~0.89, 图3)。

3 讨论

口腔扁平苔藓是一种由T细胞介导的口腔黏膜慢性炎症性疾病,严重影响了患者的进食体验,降

低了患者的生活质量^[3,13]。本研究对江苏省一般人群OLP临床特征及易感性相关因素进行流行病学调查,发现颊黏膜是最主要的累及部位,最常见的症状为进食辛辣食物疼痛感;低学历、失眠、内分泌/代谢紊乱和牙齿尖锐边缘是OLP的独立危险因素。本研究纳入的177例患者中,最常见的发病部

表2 OLP相关因素的逐步Logistic回归分析

相关因素	回归系数	SE	OR(95% CI)	P值
教育程度				
小学及以下	1.00	—	1.00	—
高中	-0.87	0.441	0.42(0.18~0.99)	0.047
大专及以上	-2.57	0.424	0.08(0.03~0.18)	<0.001
既往伤心事				
否	1.00	—	1.00	—
是	1.03	0.391	2.81(1.30~6.04)	<0.001
失眠				
否	1.00	—	1.00	—
是	1.25	0.410	3.49(1.56~7.79)	0.002
内分泌/代谢紊乱				
否	1.00	—	1.00	—
是	1.19	0.504	3.27(1.22~8.80)	0.019
牙齿尖锐边缘				
否	1.00	—	1.00	—
是	4.03	1.126	56.04(6.16~509.65)	<0.001

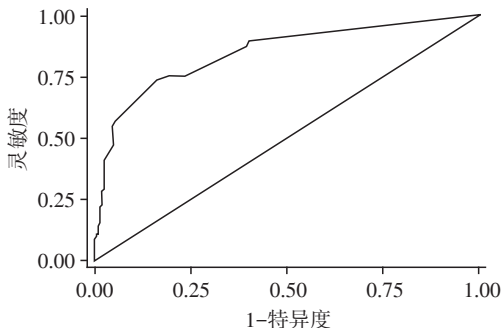


图3 逐步回归模型的ROC曲线

位为颊部(33.9%),其次为舌和牙龈,这与既往报道一致^[14-15]。牙龈受累的比例高于Shen等^[16]的研究结果,这可能与地域差异及纳入的样本量有关。本次调查中,最常见的症状为进食辛辣食物疼痛感,提示口腔医生在患者主诉疼痛感时应怀疑OLP的可能,并与其他可能有相似症状的疾病(如口腔溃疡)进行鉴别诊断,进一步进行确诊以免误诊,延误病情。33.33%的OLP患者同时有粗糙感和进食辛辣食物疼痛感,比例略高于国外的部分研究,这可能与不同饮食习惯、种族间差异及样本量有关。

本研究纳入的OLP患者中45岁以上女性多见,男女比例约为1:2.6,这与Budimir等^[17]的研究结果接近。与既往研究不同,本研究未发现过度饮酒对OLP的影响,这可能是由于本研究被认定为重度饮酒的患者较少,故需要扩大样本量进一步进行验证。本研究收集是否有既往伤心事史、夜间是否失眠以及是否有焦虑的情绪作为患者的精神因素进行统计分析,逐步回归分析显示既往伤心事史、失眠与OLP相关。大多数研究表明应激事件可导致扁平苔藓病损的产生,在自述有压力的研究对象中,应激史伴糜烂型扁平苔藓患病率约为57%。而随之出现的心理障碍如失眠、焦虑或抑郁,又可加重OLP的病情,使病情反复。既往研究显示遗传因素也影响着OLP的易感性^[18]。但是,本研究结果不支持其与OLP易感性之间的相关性。由于仅收集到2例有OLP家族遗传史的患者且没有获得足够的临床资料,故还需进一步在大样本研究中进行验证。此外,本研究发现OLP可能还与机体内分泌/代谢系统息息相关。Li等^[19]发现OLP涉及多种代谢途径和病理过程,并鉴定了12种可被视为潜在生物

标志物的调节代谢物。而另一方面,OLP也可引起血清中代谢物的失调,甚至还可通过血液系统造成其他器官病变和全身性疾病的发生,如糖尿病、睡眠障碍和抑郁等^[20]。

本研究首次在中国汉族人群中对OLP易感性相关的因素进行研究;纳入的研究因素较为全面,包括了常见疾病史、精神因素、内分泌因素、免疫因素等多方面的因素;获得了关于OLP患者的人口学及全身状况的第一手资料,为今后有关OLP易感性病因学的研究提供一定依据。但是,本研究也存在一些不足:首先本研究没有采用抑郁状态量表、焦虑自评量表和成人心理压力量表等来反映研究对象的精神状况,设计的问题单一,不能较好地代表精神心理因素;其次没有多中心选取样本,由于OLP患者从附属口腔医院黏膜科门诊获取,样本量不能很好地代表整个江苏省地区。

综上,本次调查发现颊黏膜是OLP最主要的累及部位,最常见的症状为进食辛辣食物疼痛感,临床上应注意与其他口腔疾病进行鉴别诊断。目前尚无有效预防及治疗OLP的药物,故应加强对女性、受教育程度较低的人群、失眠患者、内分泌/代谢紊乱患者和具有牙齿尖锐边缘人群进行健康宣教并对高危人群进行定期的监测。此外,还应通过健康教育提高普通人群对OLP的认识。

【参考文献】

- [1] MCCARTAN B E, HEALY C M. The reported prevalence of oral lichen planus: a review and critique [J]. *J Oral Pathol Med*, 2008, 37(8): 447-453
- [2] BELFIORE P, DI FEDE O, CABIBI D, et al. Prevalence of vulval lichen planus in a cohort of women with oral lichen planus: an interdisciplinary study [J]. *Br J Dermatol*, 2006, 155(5): 994-998
- [3] GUPTA S, JAWANDA M K. Oral lichen planus: an update on etiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis and management [J]. *Indian J Dermatol*, 2015, 60(3): 222-229
- [4] VARGHESE S S, GEORGE G B, SAROJINI S B, et al. Epidemiology of oral lichen planus in a cohort of South Indian population: a retrospective study [J]. *J Cancer Prev*, 2016, 21(1): 55-59
- [5] ISMAIL S B, KUMAR S K, ZAIN R B. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation [J]. *J Oral Sci*, 2007, 49(2): 89-106
- [6] PAYERAS M R, CHERUBINI K, FIGUEIREDO M A, et al. Oral lichen planus: focus on etiopathogenesis [J].

Arch Oral Biol, 2013, 58(9): 1057-1069

- [7] DO CANTO A M, MUELLER H, DE FREITAS R R, et al. Oral lichen planus(OLP): clinical and complementary diagnosis[J]. *An Bras Dermatol*, 2010, 85(5): 669-675
- [8] TOVARU S, PARLATESCU I, GHEORGHE C, et al. Oral lichen planus: A retrospective study of 633 patients from Bucharest, Romania [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2013, 18(2): E201-E206
- [9] NOGUEIRA P A, CARNEIRO S, RAMOS-E-SILVA M. Oral lichen planus: an update on its pathogenesis [J]. *Int J Dermatol*, 2015, 54(9): 1005-1010
- [10] SCULLY C, CARROZZO M. Oral mucosal disease: Lichen planus [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2008, 46(1): 15-21
- [11] VAN DER MEIJ E, Van der Waal I. lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications [J]. *J Oral Pathol Med*, 2003, 32(9): 507-512
- [12] KUJUNDZIC B, ZELJIC K, SUPIC G, et al. Association of vdr, cyp27b1, cyp24a1 and mthfr gene polymorphisms with oral lichen planus risk [J]. *Clin Oral Investig*, 2016, 20(4): 781-789
- [13] 朱丽芳,潘 璐,郑阳玉,等. 口腔扁平苔藓组织中CD3⁺、CD8⁺T细胞浸润与不典型增生的关系[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2017, 37(12): 1663-1667
- [14] GUEMRUE B. A retrospective study of 370 patients with oral lichen planus in Turkey [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2013, 18(3): E427-E432
- [15] ALRASHDAN M S, CIRILLO N, MCCULLOUGH M. Oral lichen planus: a literature review and update [J]. *Arch Dermatol Res*, 2016, 308(8): 539-551
- [16] SHEN Z Y, LIU W, ZHU L K, et al. A retrospective clinicopathological study on oral lichen planus and malignant transformation: Analysis of 518 cases [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2012, 17(6): E943-E947
- [17] BUDIMIR V, RICHTER I, ANDABAK-ROGULJ A, et al. Oral lichen planus - retrospective study of 563 Croatian patients [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2014, 19(3): e255-e260
- [18] WANG Z, YAO H, CUI B, et al. Genetic linkage analysis of oral lichen planus in a Chinese family [J]. *Genet Mol Res*, 2011, 10(3): 1427-1433
- [19] LI X Z, YANG X Y, WANG Y, et al. Urine metabolic profiling for the pathogenesis research of erosive oral lichen planus [J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 73: 206-213
- [20] LI X Z, ZHANG S N, YANG X Y. Serum-based metabolomics characterization of patients with reticular oral lichen planus [J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 99: 183-189

【收稿日期】 2019-05-06