

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.12.011

· 综述 ·

原发性灼口综合征相关研究进展

于习习 综述; 王彩霞, 王万春 审校

青岛市口腔医院黏膜科, 山东 青岛(266000)

【摘要】 原发性灼口综合征(burning mouth syndrome, BMS)确切的发病机制尚不清楚,目前多数学者认为原发性BMS是一种慢性神经性疾病。躯体感觉和味觉的定量感官试验(quantitative sensory testing, QST)、三叉神经系统的神经电生理记录和周围神经阻滞、舌黏膜表皮神经纤维密度(epidermal nerve fibre density, ENFD)的结构分析、脑功能正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)和功能磁共振成像(functional MRI, fMRI)等先进的诊断方法将大多数BMS患者的神经性疼痛分为周围型或中枢型。激素替代、应用多巴胺能药物和非侵害性的神经调节等思路可能为BMS提供一些基于发病机制的治疗的新方法。本文主要就原发性BMS的临床特点、病理生理学机制、诊断方法和治疗等方面的研究进展作一综述,为原发性BMS的临床诊断和治疗提供新思路。

【关键词】 灼口综合征; 临床表现; 发病机制; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R781.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)12-0810-07

【引用著录格式】 于习习,王彩霞,王万春.原发性灼口综合征相关研究进展[J].口腔疾病防治,2018,26(12):810-816.

Research progress on primary burning mouth syndrome YU Xixi, WANG Caixia, WANG Wanchun. Department of Stomatology, QingDao Stomatological Hospital, QingDao 266000, China

Corresponding author: WANG Caixia, Email: 573629005@126.com, Tel: 0086-532-8267756329; WANG Wanchun, Email: kqwwch@126.com, Tel: 0086-532-82821750

【Abstract】 The pathogenesis of burning mouth syndrome (BMS) is not clear. Most scholars believe that primary BMS is a chronic neurological disease. Advanced diagnostic methods such as quantitative sensory testing (QST), trigeminal neuron electrophysiological recording and peripheral nerve blockade, structural analysis of epidermal nerve fiber density (ENFD), positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI) classify neuropathic pain in most BMS patients as peripheral or central. Hormone replacement, dopaminergic drugs and noninvasive neuromodulation may be new approaches to BMS based on its pathogenesis. This article reviews the clinical features, pathophysiological mechanism, new diagnostic methods and treatment of primary BMS and provides new ideas for the clinical diagnosis and treatment of BMS.

【Key words】 Burning mouth syndrome; Clinical manifestations; Pathogenesis; Diagnosis; Treatment

原发性灼口综合征(burning mouth syndrome, BMS)是指发生在口腔黏膜以烧灼样疼痛为主要表

现且无明显临床体征的一组综合征,又称舌痛症^[1]。舌尖最易累及,也可发生在腭部、牙龈、唇黏膜等部位,常伴发口干和味觉异常。研究表明,原发性BMS患者不仅有口腔感觉的改变,唾液的流量和成分也会有所变化^[2]。由于诊断标准不同,原发性BMS的流行病学研究显示其患病率为0.7%~4.6%不等,BMS的平均发病年龄为55~60岁,30岁以下很少发病,男女比例在1:3~1:17之间。此外,女性BMS患者中90%以上是在围经期和绝经期^[3]。本文着重讨论原发性BMS的病理生

【收稿日期】 2018-04-21; **【修回日期】** 2018-05-30

【基金项目】 青岛市2017年度医药科研指导计划项目(2017-WJZD121)

【作者简介】 于习习,住院医师,硕士, Email: kqyxixi@126.com

【通信作者】 王彩霞,主治医师,硕士, Email: 573629005@126.com, Tel: 0086-532-67756329

王万春,主任医师,学士, Email: kqwwch@126.com, Tel: 0086-532-8267756329

理机制、临床表现、诊断及治疗策略方面的研究进展。

1 原发性BMS的病理生理学机制

原发性BMS的病理生理学机制一直以来存在很大的争议。2014年国际头痛协会(international headache society, IHS)分类标准分别对原发性BMS和继发性BMS进行了定义,这使得研究者们对原发性BMS的病理机制的理解有了很大的突破。现研究者们一致认为原发性BMS是一种慢性神经性疾病^[4,5]。原发性BMS多神经轴层面的神经病理机制主要表现在以下2个方面:①外周神经纤维病变;②中枢神经病变。

1.1 原发性BMS与外周神经纤维病变

1.1.1 定量感官试验(quantitative sensory testing, QST) Grushka等^[6]首次通过QST试验发现少数BMS患者舌尖处对热刺激的阈值降低。Forssell等^[7]研究发现原发性BMS患者中有76%的患者在QST试验中对热刺激感觉减退或者感觉完全消失,首次证明原发性BMS患者存在感觉神经纤维病变。最近Puhakka等^[8]也通过QST试验证实了原发性BMS患者存在疼痛部位局部的外周神经纤维病变。

1.1.2 电味觉测量 电味觉阈值刺激可用来研究口腔不同部位的味觉障碍^[9]。通过此方法发现原发性BMS患者的味觉阈值要比健康对照组和继发性BMS患者高。

由于原发性BMS患者存在味觉改变的症状及通过QST试验和电味觉测量发现此类患者热刺激及味觉阈值升高,Nasri-Heir等^[10]认为原发性BMS可能与鼓索神经退化导致的口腔黏膜舌前2/3的味觉传入障碍有关。同时研究发现舌黏膜电刺激检测阈值也升高,说明了鼓索神经的传入纤维Aδ纤维的功能减退^[11]。

QST试验和电味觉检测方法可能是未来辅助诊断原发性BMS的有用工具。未来很有必要进行系列的科学研究来证明这项工具的有效性^[10]。但是QST试验不能作为区分外周和中枢神经纤维病变的标准,因为阈值没有明显的统计学差异^[11]。

1.1.3 舌黏膜表皮神经纤维密度(epidermal nerve fibre density, ENFD) 原发性BMS患者舌黏膜组织病理检查发现上皮内神经纤维明显少于对照组,上皮神经纤维无明显差异,进一步证明BMS的病理生理机制可能是外周神经纤维病变^[8,12]。

原发性BMS患者舌黏膜组织的特异性免疫染色结果显示P2X3^[12]受体的表达在上皮下神经纤维中显著增加,而这些上调的元素与超敏反应有关。

1.2 原发性BMS与中枢神经病变

1.2.1 功能性脑磁共振成像(functional MRI, fMRI) 通过fMRI证实原发性BMS患者在对热刺激的反应过程中,大脑整体的激活体积较少,尤其是双侧丘脑^[13]。脑干反射记录^[7]也表明有些BMS患者实际上可能在三叉神经通路上有亚临床局灶性脑干病变,导致临床典型和难分辨的原发性BMS。

1.2.2 舌神经阻滞 为了明确外周神经纤维病变是否在原发性BMS患者发病机制中占主导地位,Grémeau-Richard等^[11]使用利多卡因行舌神经局部封闭治疗原发性BMS患者,发现仅有50%的患者疼痛减轻,另一半无明显缓解或疼痛加重,说明部分BMS患者的病理机制可能是外周神经纤维病变,而不缓解或加重的患者可能是中枢神经系统发挥主要的作用。

1.2.3 正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET) 原发性BMS患者的神经生理学记录进一步证明BMS患者的中枢神经系统存在病理学方面的变化^[14]。20%~30%的原发性BMS患者有瞬目反射的障碍。这种瞬目反射的缺乏与帕金森氏病类似,对一系列的神经递质进行PET研究发现,原发性BMS患者黑质纹状体壳核神经元的多巴胺功能减退^[15]。

实验研究表明,病变的黑质纹状体通路和多巴胺缺乏会诱导三叉神经分布区域出现疼痛^[16]。此外,原发性BMS患者常常白天症状重,夜间无明显症状。这与帕金森患者类似,可能是夜间脑内多巴胺上升的原因^[17]。BMS患者中脑内低多巴胺还可能与许多的人格特质和精神病有关^[18]。因此,脑内源性多巴胺的活性低可能是慢性疼痛和抑郁共同存在的特点,这也解释了BMS患者疼痛与抑郁同时存在的可能性。

2 临床表现

2.1 疼痛特点

原发性BMS好发于舌部,尤其是舌尖及舌前2/3^[19]。约有一半的患者累及舌部,其次是前腭、牙龈、唇和咽。在典型BMS病例中,症状以双侧的且对称的多见。大多数患者描述疼痛是长期而且每天断断续续的。一般来说,患者白天疼痛会持续加重,到夜间入睡后无明显疼痛不适^[20]。

原发性BMS疼痛通常是自发的,有些患者自觉可能是由某些食物引起的,特别是辛辣的、酸性食物。压力和疲劳也可能加重疼痛的程度^[20],有些患者通过喝冷饮、咀嚼口香糖或吃干果可以缓解疼痛。

2.2 伴随症状

口干是原发性BMS患者最常见的伴发症状,其发病率从0.7%~15%不等^[21],可能与诊断标准不一致有关。当原发性BMS患者主诉口干时,医生首先想到的可能是患者的主观感觉异常或者是心理作用,而不是真正的唾液流量减少。但是最近研究表明^[22],原发性BMS患者的静息唾液流率较正常对照组明显降低,刺激性唾液流率的变化研究者们意见不一致。另外,Granot等^[23]通过检测了35名BMS患者和19名正常成人的唾液流量和某些成分后发现,有口干症状的患者唾液流量未减少,但唾液成分发生变化。这提示BMS患者口干症状的出现未必是唾液流量的减少造成的,唾液成分的改变亦可导致口干的感觉。研究发现原发性BMS患者唾液中皮质醇、唾液淀粉酶^[24]、雌二醇^[2]浓度上升,sIgA^[22]浓度明显下降,这些指标均为应激的标记物,说明原发性BMS可能与精神应激有很大的相关性。

另外至少有2/3的BMS患者伴发味觉障碍。原发性BMS患者的味觉障碍因人而异,对酸的味觉障碍可能更多^[22]。Braud等^[9]通过电味觉检测研究表明味觉障碍可能与菌状和叶状乳头的味蕾损伤有关。

2.3 相关因素

BMS疼痛相关性失眠发生率高高低不一,有学者认为睡眠障碍与疼痛可能是一个平行的关系,疼痛与睡眠障碍无明显因果关系^[25]。而原发性BMS患者的抑郁或焦虑可能与睡眠障碍有关。另外,原发性BMS患者较正常对照组更易患功能失调性疾病如胃肠道疾病、慢性疲劳^[26],抑郁和焦虑。

在发现BMS为神经源性疼痛之前,认为BMS为心因性疼痛,这可能是由于高分数的心理测量量表所致,尤其是焦虑和抑郁量表。最近的一项研究表明BMS患者的焦虑可能比抑郁更重要,使用结构化精神病学访谈(SCID I和II)全面分析并证实焦虑症(47.5%)和抑郁症(35%)为BMS患者最常见的精神障碍^[27]。这可能与BMS患者的恐癌心理有关,特别是有头颈部癌症家族史的患者尤为严重^[21]。

BMS虽然与心理因素存在明显的关系,但并不是明确的因果关系。在大多数情况下,精神因素可能被认为是BMS的并发症,而不是病因^[27]。一些研究者认为心因性的疼痛机制可能是由一些不良生活事件触发的,但并没有设立对照进行研究。总之,心理和情感因素或生活事件虽然不能与BMS形成直接因果关系,但是社会心理某些因素可能使患者感到痛苦而加重病情。

3 诊断

原发性BMS的诊断主要是临床诊断,依赖于BMS患者的主观症状。2013年,IHS定义了原发性BMS以下诊断标准^[28]:①每天症状持续2h以上,共超过3个月;疼痛特点为烧灼感和口腔黏膜干涩。②口腔黏膜正常外观和临床检查包括(临床)感觉测试是正常的。③ICHD-3诊断没有更好的解释。这些新标准的可靠性和有效性还有待于检验。

原发性BMS的诊断主要是排除性诊断^[29],需要仔细排除能引起继发性BMS的疾病。一些系统性疾病和局部因素引起的口腔黏膜烧灼感不能定义为BMS。诊断原发性BMS需排除的疾病包括:①口腔黏膜方面:任何原因引起的黏膜红斑或糜烂;萎缩性舌炎;念珠菌病;地图舌;扁平苔藓;天疱疮、类天疱疮。②口腔不良习惯:咬颊、伸舌。③创伤:机械性、化学性、热损伤。④口干和唾液质的改变:放疗、化疗、药物、舍格伦综合征。⑤系统性因素:糖尿病;维生素B1、B12、叶酸、Fe、Zn缺乏;甲状腺功能异常;对食物或齿科材料过敏;苔藓样变;自身免疫性疾病;激素紊乱;帕金森病。⑥药物:帕罗西汀、血管紧张素、转换酶抑制剂。⑦局部神经损伤:化疗相关性神经病、局部刺激。

QST检测可辅助诊断口腔黏膜小神经纤维病变,黏膜活检可评估上皮神经纤维密度。使用味觉和刺痛检测阈值的电味觉测量法常作为用于诊断和鉴别诊断原发性和继发性BMS的一种常用的工具^[30]。局部舌神经阻滞也有助于区分原发性BMS的两个主要亚型,即外周型和中央型,这需要进一步研究验证^[11]。

BMS诊断步骤:表1所建议的诊断原发性BMS的有序方法^[14]是基于BMS的神经生理学、心理物理学以及神经病理学调查和药理干预等特征分析。这将有希望根据个体的病理生理学,有针对性地治疗疼痛。具体诊断流程有待进一步研究来

证实。第1步是检查排除BMS的鉴别诊断疾病,可使用口腔内外周神经纤维检测的方法判断,第2步和第3步检查原发性BMS的神经病理病变类型,第

4步确定自上而下抑制的病理类型。第5步进一步确定原发性BMS相关病因、确切位置和神经系统病理类型。

表1 原发性BMS的逐步诊断
Table 1 Stepwise diagnosis of primary BMS

步骤	检查方法	检查结果	结果的解释
第1步(方法1)	电味觉测量	阈值升高(味觉减退)	原发性BMS或味觉传入神经病变
		阈值正常(味觉正常)	继发性BMS/健康
第1步(方法2)	QST试验	阈值升高(感觉减退)	中枢型病变
		阈值下降(感觉敏感)	外周神经纤维病变/中枢型病变
第2步	瞬目反射(刺激眶上神经、舌神经分布区域)	阈值正常(感觉正常)	需行瞬目反射或组织活检确认有无神经病变
		传入异常	舌/下颌/三叉神经病变
		局部异常或混合异常	中枢型病变(脑干)
第3步	舌黏膜组织活检上皮及皮下神经纤维密度(ENFD、SENFDF)	脑干反射正常	单纯的外周神经病变或无神经性病变
		仅ENFD减少	单纯的外周神经性病变
第4步	习惯性瞬目反射(1HZ重复电刺激眶上神经)	ENFD和SENFDF均减少	外周/舌/下颌/三叉神经病变
		正常	中枢型或无神经性病变
		异常兴奋+步骤1、2、3正常	中枢型疼痛自上而下脱抑制(可能与纹状体多巴胺减少有关)
第5步(可选择的)	1. 肌电图:延髓区和四肢 2. 四肢或皮肤的QST或组织活检ENFD 3. 根据第2步异常,定向MRI	异常兴奋+步骤1、2或3异常	神经性疼痛结合缺乏自上而下的抑制
		1、2、3、4均正常	大多数可能不是神经性疼痛
		异常	局部或广泛的外周神经纤维病变
		异常	广泛的外周神经纤维病变
		异常	中枢型,病理结构的确切部位

BMS:原发性灼口综合征

4 治疗

如上文所述,神经病变参与BMS躯体感觉系统的多个层面。近年来越来越多的学者提出BMS可能就是一种特定类型的神经病理性疼痛,并有多项研究对BMS患者应用治疗神经性疼痛的药物和非药物治疗方法,均取得一定的效果。目前研究较多的药物为α-硫辛酸、氯硝西洋、辣椒素等,这些药物起到神经保护作用,可用于治疗神经病理性疼痛。非药物治疗方法,包括物理治疗、行为治疗和辅助心理治疗。

Liu等^[30]总结了22个治疗BMS的随机对照试验,其中8篇α-硫辛酸(Alphalipoid acid, ALA),3篇氯硝西洋,3篇心理治疗,2篇辣椒素,以及维生素等其他药物治疗,发现似乎没有任何一种治疗方法有明确的结果或者能完全治愈BMS,可能因为BMS的病理机制还没有完全了解,只能对症治疗。

4.1 α-硫辛酸

α-硫辛酸是一种具有抗氧化和神经保护作用的线粒体辅酶,也可能刺激神经生长因子的产生^[31]。ALA无明显副作用,是目前研究治疗BMS最多的药物,但是结果并不是很理想。许多研究是根据患者的好转率来表示该药物是否有效。然而通过观察每个患者具体的VAS疼痛指数数值的变化时,发现VAS指标变化并不是那么明显,可能是稍有缓解,从而缺乏证明药物有效的证据^[32]。

4.2 氯硝西洋

最近一项Meta分析表明,氯硝西洋能够有效的缓解BMS症状^[33]。氯硝西洋属于镇静类药物,是Y-氨基丁酸(GABA)受体激动剂,可激活脊髓和外周伤害性感受器中的疼痛抑制通路。当局部应用时,氯硝西洋可降低外周神经纤维的兴奋性,全身给予时,它具有中枢镇静、抗焦虑、镇痛作用,从而减轻BMS的疼痛症状。

局部使用氯硝西洋治疗原发性BMS患者,用法为1 mg, 3次/d, 含化3 min吐掉,与对照组相比,疼痛症状明显缓解可持续6个月^[34]。虽然局部给药后可以检测到血液中有小浓度的氯硝西洋,但是如动力学效应所示,其药物活性仅在局部存在。

全身应用氯硝西洋^[35]治疗原发性BMS可缓解BMS疼痛的强度,但与安慰剂组相比差异不显著。也有研究表明^[36],局部和全身联合应用氯硝西洋之后,有80%的BMS患者疼痛症状明显改善。动物研究证实氯硝西洋可作用在老鼠的口腔黏膜小神经纤维的GABAA受体^[37]。同样的,在一项回顾性研究中提出对于原发性BMS的中枢型病变,全身应用氯硝西洋也可以认为其发挥抗焦虑作用,能够明显改善患者的焦虑抑郁水平、味觉障碍和口干的症状^[38]。味觉障碍的高发生率与较高的焦虑抑郁评分有关^[39]。

氯硝西洋^[40],像所有的苯二氮卓类药物,可能会引起副作用,主要是嗜睡,长时间服用可能引起记忆和认知障碍。尽管局部给药后全身会吸收很小浓度的氯硝西洋,但目前尚未有研究报道其副作用。长期口服氯硝西洋除了会产生不良反应外,还会导致依赖性,因此最好局部应用氯硝西洋改善外周小神经纤维的病变,而中枢神经病变最好是全身应用氯硝西洋。

4.3 辣椒素

辣椒素^[41]是结合辣椒素受体,作用在传入神经元,从而抑制神经元的传导。长期暴露会导致疼痛受体TRPV1受体脱敏。局部使用辣椒素也可以作为脱敏剂或镇痛药。研究报道^[41],局部应用辣椒素可以与外周感觉神经纤维的小直径的TRPV1离子通道结合,使传入感受器脱敏,引起外周神经末梢可逆性变性,随之减少烧灼样感觉。辣椒素也能抑制初级伤害性感受器的神经递质及其轴突转运的生物合成,从而抑制外周伤害性感受器对中枢感觉的刺激。因为全身应用辣椒素的副作用较大,因此很少使用。

4.4 小剂量激光治疗(low level laser therapy, LLLT) LLLT也被称为光生物调节或冷激光治疗^[42],LLLT治疗BMS引起的疼痛一直是近年来研究的热点。LLLT是无创性的非药物的临床手段,具有潜在的镇痛、抗炎和生物学效果,无毒副作用。LLLT可以明显缓解烧灼感,可能是通过提高5-羟色胺和内啡肽的合成和释放,阻断C纤维去极化和降低缓激肽的分泌而发挥作用^[43]。

最近一个小的随机对照实验(randomized controlled trial, RCT)($n = 20$)^[44]使用重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗BMS取得了显著的疗效。治疗方法为每日左前额高频经颅磁刺激(10 Hz),持续10 d。患者的治疗效果与对照组相比疼痛明显缓解,且疗效可持续至少2个月。更重要的是,75%的患者中疼痛程度减轻50%以上,有明显的临床意义。此外,重复经颅磁刺激(rTMS)可刺激机体释放内源性多巴胺,有希望用于治疗难治性颌面部疼痛。另外这些发现也进一步证实了原发性BMS是一个神经病理性疼痛疾病^[45]。rTMS是一种无创脑刺激技术,这也是临床应用的一个主要优势,如果准确把握安全准则,不会造成任何严重的不利影响。

Al-Maweri等^[46]对光动力治疗BMS进行回顾综述表明,激光疗法可以有效地缓解BMS的疼痛。然而,此综述的主要限制是所有纳入的研究中激光参数存在异质性且样本量较小,未来应进一步设计更多的随机、双盲、安慰剂对照和大样本含量的试验用来评估LLL治疗BMS的疗效。

4.5 认知行为疗法

BMS与精神心理之间有密切的关联。但是BMS与焦虑、抑郁及神经质之间的因果关系是不清楚的,精神心理因素可能是BMS发生的原因,也有可能是BMS的结果。所以为了达到更好的治疗效果,对于BMS的治疗应该包括心理干预。

认知行为疗法是直接的、系统的和短期的心理治疗,通过改变思想和行为,旨在调节紊乱的情绪反应,如疼痛、恐惧、无助、脆弱或疲惫。这种疗法的理论基础是关于认知、情感和行为的概念的相互关联,从而形成复杂调节系统。因此,认知或行为的改变有利于调节非理性的情绪反应和行为改变。

认知行为治疗^[47]与团体心理治疗^[48]曾在两个随机对照试验中进行过研究。1次/周,连续3~4个月的治疗,研究表明大多数的患者均得到了缓解。这些治疗方法的优点是无创的,但是面临的问题是需要接受专业的心理医生的治疗。和其他慢性疼痛一样,这些疗法对心情的影响可能比对原发性疼痛的影响更多。

局部或全身药物治疗BMS已经取得了不同程度的成功。只有当BMS患者对药物治疗效果不明显的时候才会去考虑心理或精神干预。认知行为治疗对减轻BMS患者的疼痛是有明显效果

的。但是,BMS患者不愿意去寻求心理治疗,因为他们都确信他们的病因是来源于口腔而不是心理疾病。

4.6 其他

治疗BMS的很多药物都是基于开放性的临床试验、专家意见及个案报道,他们经常针对BMS可能的病因尝试治疗,比如神经性病变和焦虑等。研究表明使用三环类抗抑郁药如阿米替林、氯丙咪嗪等治疗BMS,只有19%的患者得到改善。其中一个原因可能是三环类抗抑郁药在治疗BMS中其的不良反应口干可能会加重BMS的症状。研究也主张使用特定的5-羟色胺再摄取抑制剂、抗焦虑药物如利眠宁(5~10 mg/3 d)或地西洋(6~15 mg/d)来治疗BMS^[49]。当怀疑是局部原因时,可以使用局部药物治疗,例如人工唾液、舌保护剂或辣椒素(0.01%)混合利多卡因凝胶(2%),2次/d,使用1个月。

5 讨论

通过上述感觉定量测量和成像技术等客观诊断方法,学者们一致认为大多数原发性BMS患者有神经源性疼痛。即使临床上已经颁布原发性BMS严格的临床诊断标准(IHS,2013),但临床检查发现BMS仍存在异质性。临床上典型的原发性BMS可能是由不同的神经轴索病变或功能障碍产生,包括外周神经纤维病变、三叉神经及其分支亚临床神经病变和中枢性神经病变。原发性BMS的神经系统的病理生理改变不能使用目前确切的诊断方法来确诊,而且现有的诊断技术也不能鉴别神经病理的具体分型。未来需要更多的量化指标为验证神经生理、心理和病理检测提供敏感的工具,可以用来明确原发性BMS的诊断。

总之,目前几乎没有证据证明原发性BMS有效的治疗方法,关于BMS的治疗的研究是有一定的局限性,①原发性BMS没有明确的病因和公认的诊断标准;②BMS的疼痛强度多以VAS主观指标来评价,而没有可量化指标;③BMS是一个慢性疾病,而大多数的研究治疗后随访时间不超过3个月,短期的疗效不能够完全代替长期的治疗效果;④不能对BMS进行Meta分析,因为关于BMS的研究在方法和质量上变异性相对较大。

未来使用正确的诊断工具来评估原发性BMS的病理生理机制,有针对性的治疗原发性BMS,可指导其整体预后。

参考文献

- [1] Gurvits GE, Tan A. Burning mouth syndrome[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(5): 665-672.
- [2] Kang JH, Kim YY, Chang JY, et al. Relationships between oral MUC1 expression and salivary hormones in burning mouth syndrome[J]. Arch Oral Biol, 2017, 78(7): 58-64.
- [3] Kamala KA, Sankethgudda S, Sujith SG, et al. Burning mouth syndrome[J]. Indian J Palliat Care, 2016, 22(1): 74-79.
- [4] Forssell H, Jääskeläinen S, List T, et al. An update on pathophysiological mechanisms related to idiopathic oro-facial pain conditions with implications for management[J]. J Oral Rehabil, 2015, 42(4): 300-322.
- [5] Kolkka-Palomaa M, Jääskeläinen SK, Laine MA, et al. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: a review[J]. Oral Dis, 2015, 21(8): 937-948.
- [6] Grushka M, Sessle BJ, Miller R. Pain and personality profiles in burning mouth syndrome[J]. Pain, 1987, 28(2): 155-167.
- [7] Forssell H, Jääskeläinen S, Tenovuo O, et al. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome[J]. Pain, 2002, 99(1/2): 41-47.
- [8] Puhakka A, Forssell H, Soinila S, et al. Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome--results of a pilot study[J]. Oral Dis, 2016, 22(4): 338-344.
- [9] Braud A, Descroix V, Ungeheuer MN, et al. Taste function assessed by electrogustometry in burning mouth syndrome: a case-control study[J]. Oral Dis, 2017, 23(3): 395-402.
- [10] Nasri-Heir C, Gomes J, Heir GM, et al. The role of sensory input of the chorda tympani nerve and the number of fungiform papillae in burning mouth syndrome[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011, 112(1): 65-72.
- [11] Grémeau-Richard C, Dubray C, Aublet-Cuvelier B, et al. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): a randomized crossover trial[J]. Pain, 2010, 149(1): 27-32.
- [12] Beneng K, Yilmaz Z, Yiangou Y, et al. Sensory purinergic receptor P2X3 is elevated in burning mouth syndrome[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2010, 39(8): 815-819.
- [13] Albuquerque RJ, De Leeuw R, Carlson CR, et al. Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: an fMRI study[J]. Pain, 2006, 122(3): 223-234.
- [14] Jääskeläinen SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome[J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123(1): 71-77.
- [15] Hagelberg N, Jääskeläinen SK, Martikainen IK, et al. Striatal dopamine D2 receptors in modulation of pain in humans: a review[J]. Eur J Pharmacol, 2004, 500(1/3): 187-192.
- [16] Dieb W, Ouachikh O, Durif F, et al. Nigrostriatal dopaminergic depletion produces orofacial static mechanical allodynia[J]. Eur J Pain, 2016, 20(2): 196-205.
- [17] Merigo E, Manfredi M, Zanetti MR, et al. Burning mouth syndrome and personality profiles[J]. Minerva Stomatol, 2007, 56(4): 159-167.
- [18] Tokura T, Kimura H, Ito M, et al. Temperament and character profiles of patients with burning mouth syndrome[J]. J psychosom Res, 2015, 78(5): 495-498.

- [19] Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome[J]. *Cephalalgia*, 2017, 37(7): 627-647.
- [20] Forssell H, Teerijoki-Oksa T, Kotiranta UA, et al. Pain and pain behavior in burning mouth syndrome: a pain diary study[J]. *J Orofac Pain*, 2012, 26(2): 117-125.
- [21] Bender SD. Burning Mouth Syndrome[J]. *Dental clinics of North America*, 2018, 62(4): 585-596.
- [22] Imura H, Shimada M, Yamazaki Y, et al. Characteristic changes of saliva and taste in burning mouth syndrome patients[J]. *J Oral Pathol Med*, 2016, 45(3): 231-236.
- [23] Granot M, Nagler RM. Association between regional idiopathic neuropathy and salivary involvement as the possible mechanism for oral sensory complaints[J]. *J Pain*, 2005, 6(9): 581-587.
- [24] Nosratzahi T, Salimi S, Parvae A. Comparison of salivary cortisol and α -amylase levels and psychological profiles in patients with burning mouth syndrome[J]. *Spec Care Dentist*, 2017, 37(3): 120-125.
- [25] Adamo D, Schiavone V, Aria M, et al. Sleep disturbance in patients with burning mouth syndrome: a case-control study[J]. *J Orofac Pain*, 2013, 27(4): 304-313.
- [26] Mignogna MD, Pollio A, Fortuna G, et al. Unexplained somatic comorbidities in patients with burning mouth syndrome: a controlled clinical study[J]. *J Orofac Pain*, 2011, 25(2): 131-140.
- [27] Taiminen T, Kuusalo L, Lehtinen L, et al. Psychiatric (axis I) and personality (axis II) disorders in patients with burning mouth syndrome or atypical facial pain[J]. *Scand J Pain* 2011, 2(4): 155-160.
- [28] International Headache Society Classification Committee. The international classification of headache disorders, 3rd edition (beta version)[J]. *Cephalalgia*, 2013, 33: 629-808.
- [29] Feller L, Fourie J, Bouckaert M, et al. Burning mouth syndrome: aetiopathogenesis and principles of management[J]. *Pain Res Manag*, 2017(2017): 1-6.
- [30] Liu YF, Kim Y, Yoo T, et al. Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments[J]. *Oral Dis*, 2018, 24(3): 325-334.
- [31] Sun A, Wu KM, Wang YP, et al. Burning mouth syndrome: a review and update[J]. *J Oral Pathol Med*, 2013, 42(9): 649-655.
- [32] Carbone M, Pentenero M, Carrozzo M, et al. Lack of efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. *Eur J Pain*, 2009, 13(5): 492-496.
- [33] Cui Y, Xu H, Chen FM, et al. Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis[J]. *Oral Dis*, 2016, 22(6): 503-511.
- [34] Rodríguez DE, López-López J, Chimenos-Küstner E. Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study[J]. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*, 2010, 49(1): 19-29.
- [35] Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, et al. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(4): 813-816.
- [36] Amos K, Yeoh SC, Farah CS. Combined topical and systemic clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome: a retrospective pilot study[J]. *J Orofac Pain*, 2011, 25(2): 125-130.
- [37] Tan SN, Song E, Dong XD, et al. Peripheral GABAA receptor activation modulates rat tongue afferent mechanical sensitivity[J]. *Arch Oral Biol*, 2014, 59(3): 251-257.
- [38] Ko JY, Kim MJ, Lee SG, et al. Outcome predictors affecting the efficacy of clonazepam therapy for the management of burning mouth syndrome (BMS)[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, 55(3): 755-761.
- [39] Davies SJ, Underhill HC, Abdel-Karim A, et al. Individual oral symptoms in burning mouth syndrome may be associated differentially with depression and anxiety[J]. *Acta Odontol Scand*, 2016, 74(2): 155-160.
- [40] Fenelon M, Quinque E, Arrive E, et al. Pain-relieving effects of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2017, 46(11): 1505-1511.
- [41] de Moraes M, do Amaral Bezerra BA, da Rocha Neto PC, et al. Randomized trials for the treatment of burning mouth syndrome: an evidence-based review of the literature[J]. *J Oral Pathol Med*, 2012, 41(4): 281-287.
- [42] Maia ML, Bonjardim LR, Quintans Jde S, et al. Effect of low-level laser therapy on pain levels in patients with temporomandibular disorders: a systematic review[J]. *J Appl Oral Sci*, 2012, 20(6): 594-602.
- [43] Yang HW, Huang YF. Treatment of burning mouth syndrome with a low-level energy diode laser[J]. *Photomed Laser Surg*, 2011, 29(2): 123-125.
- [44] Umezaki Y, Badran BW, Devries WH, et al. The efficacy of daily prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for burning mouth syndrome (BMS): a randomized controlled single-blind study[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(2): 234-242.
- [45] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal AA, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. *Neurophysiol Clin*, 2014, 125(11): 2150-2206.
- [46] Al-Maweri SA, Javed F, Kalakonda B, et al. Efficacy of low level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017, 17(3): 188-193.
- [47] Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study[J]. *J Oral Pathol Med*, 1995, 24(5): 213-215.
- [48] Miziara ID, Filho BC, Oliveira R, et al. Group psychotherapy: an additional approach to burning mouth syndrome[J]. *J Psychosom Res*, 2009, 67(5): 443-448.
- [49] Yamazaki Y, Hata H, Kitamori S, et al. An open-label, noncomparative, dose escalation pilot study of the effect of paroxetine in treatment of burning mouth syndrome[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2009, 107(1): e6-11.

(编辑 罗燕鸿,孟文霞)