

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.06.009

· 综述 ·

牙龈色素沉着诊疗研究进展

宋思行, 赵蕾, 肖诗梦

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院牙周病科, 四川 成都(610041)

【摘要】 牙龈色素沉着(gingival pigmentation, GP)表现为牙龈出现黑色或棕褐色等深色色素沉着斑,多由黑色素细胞分泌的黑色素颗粒沉积于牙龈上皮引起,其影响因素分为外源性和内源性两大类,外源性因素包括重金属、纹身、吸烟或药物的使用,而内源性因素则与某些疾病有关。对GP进行临床分级有助于对治疗的必要性及预后进行合理评估,Dummett-Gupta口腔色素沉着指数是目前常用的分级方式,而将病因与临床表现结合起来形成的新的评级方式则可更为全面地描述患者情况。临床中需详细询问病史、完善检查以鉴别生理性GP与病理状态所致的GP。激光治疗是目前治疗效果较好、患者接受度较高且较为舒适便捷的治疗方式,包括半导体激光、Er:YAG激光、Nd:YAG激光等。本文就GP的形成因素、临床表现、治疗方法做一综述,以期对GP的临床诊治提供思路。

【关键词】 牙龈; 色素沉着; 牙龈色素沉着指数; 黑色素; 激光; Nd: YAG激光; 半导体激光; Er: YAG激光; CO₂激光

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)06-0438-05

【引用著录格式】 宋思行,赵蕾,肖诗梦. 牙龈色素沉着诊疗研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(6): 438-442. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.06.009.



微信公众号

Research progress on diagnosis and treatment of gingival pigmentation SONG Sixing, ZHAO Lei, XIAO Shimeng. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Periodontics, West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: XIAO Shimeng, Email: shimengxiao817@163.com, Tel: 86-15008251262

【Abstract】 Gingival pigmentation(GP) manifests as dark pigmentation spots, such as black or brown spots, in the gums. It is mostly caused by the deposition of melanin particles secreted by melanocytes on the gingival epithelium. The influencing factors may be divided into two categories, exogenous and endogenous. Exogenous factors include heavy metals, tattoos, smoking or drug use, and endogenous factors are related to certain diseases. The clinical grading of GP helps make a reasonable assessment of the necessity of treatment and prognosis. The Dummett-Gupta oral pigmentation index is a commonly used grading method, and the new grading method formed by combining the etiology and clinical manifestations described the patient's situation more comprehensively. It is necessary to ask for a detailed medical history, complete examination, and correctly differentiate between physiological GP and GP caused by pathological state. Laser treatment is the current treatment with a better treatment effect and higher patient acceptance, and it is more comfortable and convenient, including diode laser, Er: YAG laser, and Nd: YAG laser, etc. This article summarizes the formation factors, clinical manifestations and treatment methods of GP to provide ideas for the clinical diagnosis and treatment of GP.

【Key words】 gingiva; pigmentation; gingival pigmentation index; melanin; lasers; Nd: YAG laser; diode laser; Er: YAG laser; CO₂ laser

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(6): 438-442.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81970944)

【收稿日期】 2021-07-09; **【修回日期】** 2022-02-09

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81970944)

【作者简介】 宋思行,住院医师,学士,Email: sxsongsx@163.com

【通信作者】 肖诗梦,主治医师,博士,Email: shimengxiao817@163.com, Tel: 86-15008251262

牙龈是覆盖于牙槽突表面和牙颈部周围的口腔咀嚼黏膜,包括附着龈、游离龈和龈乳头,由上皮及上皮下结缔组织组成。

正常牙龈呈粉色,其颜色取决于上皮厚度、角化程度、黑色素沉积及深层结缔组织包括血液中原有的其他色素^[1]。牙龈色素沉着(gingival pigmentation, GP)指因色素在牙龈过度沉积而产生的颜色改变,黑色素的过量生成是其主要原因^[2]。临床上常遇患者因美观问题前来求医。本文就GP的成因、临床表现、鉴别诊断及治疗手段进行综述。

1 GP的形成机制

黑色素是合成于黑色素细胞黑素体内的色素颗粒,存在于表皮和上皮的基底层、棘层。附着龈是口腔内最常见受黑色素影响的部位^[3]。

黑色素细胞合成黑色素的过程大致分两阶段,先由酪氨酸在酪氨酸酶催化作用下生成多巴醌,多巴醌再作为黑色素合成底物经过酪氨酸酶相关蛋白等色素细胞特异性酶的作用生成黑色素^[4]。

黑色素生成后,成熟的黑素体利用黑色素细胞树突作为转运介质将其转运至角质形成细胞中。

由于黑素体的活性与角质形成细胞的活性直接相关,色素沉着的发生很大程度受到角质形成细胞的影响^[5]。

2 GP形成的影响因素

黑色素在牙龈的过量累积即会出现GP。黑色素细胞的数量、树突程度、相关酶活性和黑素体的转移均会影响色素沉着^[6]。除生理性因素外,病理状态和外在因素也可导致GP出现。

影响GP形成的因素可大致分为内源性和外源性两类,外源性因素如重金属、纹身、吸烟及药物的使用等,而内源性因素则与一些疾病相关,如遗传病、内分泌疾病、感染性疾病等,某些肿瘤、血液病、肝脏损害、外伤、炎症等状态下也可出现GP。此外,种族和年龄也会影响牙龈颜色,且GP无性别倾向性^[7]。

3 GP的临床表现及临床分级

3.1 临床表现

黑色素引起的GP,常为对称或不规则的边界

清晰的褐色或蓝黑色斑块,可互相融合连成片,不高出黏膜。多分布于唇颊侧附着龈,上前牙区更明显,于后牙区逐渐变浅消失。

3.2 临床分级

将GP程度进行分级有助于对治疗必要性及预后进行合理评估。目前Dummett-Gupta口腔色素沉着指数(Dummett-Gupta oral pigmentation index, DOPI)是最经典的分级方式:0 = 粉色组织(无临床色素沉着);1 = 浅棕色组织(轻度);2 = 棕色或混合的粉色和棕色组织(中度);3 = 深棕色或蓝黑色组织(重度)。此分级方式简单易懂,但存在一定不足,后人在此基础上进一步改进并提出了新的分级方式。

Hedin黑色素指数^[8]弥补了DOPI只描述颜色未描述分布情况的不足:0 = 无色素沉着;1 = 龈乳头中1~2个孤立单位;2 = 大于3个单位,没有形成连续条带;3 = 1条连续的短条带;4 = 双侧尖牙间一连续条带。

Kumar等^[9]提出的GP指数综合了色素颜色深浅和分布情况:0 = 无色素沉着;1 = 褐色到黑色或黑色斑点;2 = 非弥漫性的弥漫褐色到黑色斑点;3 = 褐色到黑色的弥漫性色素沉着,位于边缘且连成片。

Peeran等^[10]认为GP应从三个维度来描述,于是提出一种新的分类分级建议:I类0分 = 粉色牙龈;II类1分 = 斑点状/局部GP不涉及全部牙龈(轻中度/重度);III类2分 = 点片状/局部GP,涉及牙龈全部范围(轻中度/重度);IV类3分 = 广泛性弥漫性GP,涉及牙龈全部范围(轻中度/重度);V类4分 = 烟草相关GP,如吸烟者黑色素病和咀嚼烟草者的色素沉着;VI类5分 = 外源性色素引起的GP,如纹身、食用色素、咀嚼槟榔、汞、银、砷、石墨、其他异物、外用药物等;VII类6分 = 内源性色素引起的GP,如胆红素、血液分解产物、血色素沉着病等;VIII类7分 = 药物引起的GP,如抗疟疾药、化疗药物、米诺环素、口服避孕药、吩噻嗪等;IX类8分 = 与全身性疾病及综合征相关的GP,如爱迪生氏病、 β 地中海贫血、已愈合的黏膜皮肤病损(如扁平苔藓、天疱疮)、遗传性出血性毛细血管扩张、艾滋病相关黑变病、神经纤维瘤病等;X类 = 累及牙龈的色素性良性(9分)和恶性病变(10分),如色素斑、血管瘤、恶性血管皮内细胞瘤、卡波西肉瘤、恶性黑色素瘤等。此外,Peeran等认为还可将微笑线分类与GP分级结合使用,当GP大于1~2分且微笑线

分级2级或以上时可建议治疗。

4 GP的鉴别诊断

临床诊疗中详细的病史询问、临床检查以及必要的实验室检查、免疫组化分析和组织病理学检验对口腔色素性病损的诊断与鉴别具有重要意义。除提到的部分遗传病、内分泌水平波动等状态下出现的GP,还应与以下疾病区分。

4.1 恶性黑色素瘤

口腔恶性黑色素瘤(oral malignant melanoma, OMM)较罕见,约占所有部位黑色素瘤的0.2%,常由黏膜黑斑或色素痣恶变而来,最常见于硬腭及上颌牙龈^[2]。

OMM起病隐匿,最初可无症状,随疾病发展和肿瘤生长逐渐出现疼痛、肿块、溃疡、局部区域色素沉着、出血、牙齿松动、感觉异常等,浸润能力强,易转移,可出现卫星结节和区域淋巴结肿大,预后较差^[11],故早期诊断尤为重要,对于OMM及可疑病例的活检应广泛取材。

4.2 口腔黑棘皮病

口腔黑棘皮病极为罕见,可表现为位于上颌牙龈无临床症状的散在棕褐色斑块^[12],可迅速增大,多累及颊黏膜。组织病理学检查见棘层增厚及基底细胞层色素沉着。

5 GP的治疗

GP的治疗非必需,应根据患者的美观需求进行抉择。临床上可通过各种治疗技术去除或减少GP,包括化学方法、冷冻疗法、手术治疗、激光治疗等。

5.1 化学试剂法

上个世纪50年代Hirschfield最早将90%苯酚和95%乙醇混合物涂布于GP区域以破坏组织至基底层以下。使用化学试剂去除色素沉着无法控制穿透深度和量,此方法现已不再使用。

有学者使用维生素C软膏(连续3个月每日自行涂布1次)与黏膜下注射维生素C溶剂(1 mg/5 mL,连续3周每周1次)对照研究,在6个月随访中后者DOPI指数明显降低而前者无显著变化^[13]。

5.2 冷冻治疗

冷冻治疗指在非常低的温度下使用干冰、

碳氟化合物、氧化氮、液氮、冰盐等冷冻剂冷冻破坏组织的治疗方式。一般情况下细胞损伤需-20℃~-25℃的低温,而黑色素细胞对温度有高度敏感性,-5℃~-10℃即可被破坏^[14]。Penmetsa等^[15]对比冷冻治疗与手术切除的效果。冷冻治疗无出血、无疤痕、不需麻醉和无需使用塞治剂。经6个月随访发现,冷冻治疗组DOPI及黑色素组织病理学计数都明显低于手术切除组。但冷冻治疗同时存在并发症风险。Özcan等^[16]报道一例冷冻手术治疗40岁健康女性致其术后1个月术区出现死骨暴露的案例,使用组织钳去除死骨1个月后该区牙龈发生明显附着丧失及牙龈退缩,提示局部冷冻治疗时间和冷冻组织的深度把握非常重要。

5.3 手术治疗

5.3.1 钻针磨除法 用金刚砂车针磨除上皮浅表的着色牙龈可达到去除GP的目的。但具有治疗时间长、治疗后疼痛出血且复发率高等缺点。Negi等^[17]使用新型软组织修整陶瓷车针,显示较好疗效,其机械损伤的术后创口愈合时间短于激光治疗。

5.3.2 牙龈切除术 牙龈切除术使用手术刀切除GP的牙龈上皮使裸露结缔组织二期愈合,是一种简单、低成本、低耗时的治疗方式,但复发率稍高,术中对下层结缔组织包括血管的损伤致术中术后出血明显。

5.3.3 移植物覆盖法 移植物覆盖法是利用移植物覆盖在GP部位遮挡色素沉着区域的方法。但该技术产生两个手术部位,疼痛及术后不适感较重,且供受体组织间颜色可能不匹配^[7]。Pakhare等^[14]使用自体游离龈移植治疗,6个月随访未发现复发且患者对疗效满意。

脱细胞真皮基质移植物作为安全替代自体游离龈移植治疗GP的方法,可减少供体部位的手术,无限量获得移植材料,减少术后并发症,得到满意美学效果。有研究对比牙龈成形术与ADM移植,2年随访发现前者有明显复发而后者无复发表现^[18]。

5.4 激光治疗

特定波长的激光被特定的发色团选择性吸收的光热效应,是治疗GP的另一有效手段。色素细胞吸收激光能量破裂后经巨噬细胞的吞噬作用清

除,而部分色素碎块可随组织液代谢清除。

激光治疗 GP 的安全及有效性已被大量试验证实。该方法相比传统手术方式侵入性小,术中视野清晰、操作便捷^[7],疼痛、出血、术后感染肿胀等并发症减少,且复发率较低^[18]。但激光参数设定不当如功率过高、停留时间过长等也可能损伤牙龈及牙槽骨,致牙龈退缩、骨开窗或伤口愈合延迟^[7]。此外,激光治疗时应注意对薄龈型及龈缘处牙龈的保护。

目前治疗 GP 的常用激光如下:810~980 nm 半导体激光、1 064 nm Nd:YAG 激光、2 940 nm Er:YAG 激光和 10 600 nm CO₂激光。

黑色素对半导体激光和 Nd:YAG 激光有非常高的选择吸收性,黑色素、黑素小体和黑色素细胞被选择性消融,血红蛋白对两种激光的高度吸收能力利于术中术后止血,故目前常用于 GP 治疗^[7,20]。

Er:YAG 激光组织穿透性较小,在治疗中须层层剥离色素沉着区域。其波长与水的主吸收峰重叠,能被水高度吸收,其次为上皮中蛋白质和黑色素,因血红蛋白对该激光的吸收较差,故止血功能欠佳。

黑色素非 CO₂激光的主要发色团,但其能量能被细胞内水分高度吸收且作用深度仅约 50~100 μm,可较小损伤地去除 GP 区域牙龈上皮组织。

Jokar 等^[19]对使用半导体激光与液氮冷冻手术进行半口对照研究,显示冷冻疗法愈合时间较长,患者满意度较低,术后更多复发。Nammour 等^[21]使用半导体激光、CO₂激光和 Er:YAG 激光分组治疗,随访 60 个月发现半导体激光疗效长期稳定性最高。Arif 等^[22]对比半导体激光与 Er:YAG 激光去除黑色素的有效性,6 个月随访中显示,二者治疗前后 GP 评分差值无明显差异。以上临床研究结果提示,何种激光最适合应用于去除或降低 GP 的治疗目前仍无定论,还需进一步验证。

6 总结

如今人们对美的要求提高,临床上因牙龈颜色不美观前来就诊的患者逐渐增多。GP 的治疗方式种类繁多,临床医生需综合考虑患者口腔状况、经济情况、患者的意见及不同技术的治疗效

果、舒适度、复发率等多方面因素进行治疗方式的选择。

复发是 GP 治疗面临的最大问题,可能因邻近组织的黑色素细胞迁移至治疗区域所致^[23]。吸烟习惯、紫外线照射、激素水平和肤色种族遗传等因素对治疗效果的维持都可能存在影响。激光治疗是目前治疗手段中较为简便且舒适性高、患者接受程度好,以及复发率较低的治疗方式,然而,不同种类的激光对治疗的影响还需更多研究的验证与支持。

【Author contributions】 Song SX wrote the article. Zhao L, Xiao SM revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Gholami L, Moghaddam S, Rigi LA, et al. Comparison of gingival depigmentation with Er, Cr: YSGG laser and surgical stripping, a 12-month follow-up[J]. *Lasers Med Sci*, 2018, 33(8): 1647-1656. doi: 10.1007/s10103-018-2501-1.
- [2] Muruppel AM, Pai B, Bhat S, et al. Laser-assisted depigmentation-an introspection of the science, techniques, and perceptions[J]. *Dent J (Basel)*, 2020, 8(3): 88. doi: 10.3390/dj8030088.
- [3] Alasbahi RS, Hamadah O. A comparative clinical study between the efficacy of Nd: YAG laser and diode laser in the management of physiologic gingival melanin pigmentation[J]. *Oral Surg*, 2018, 11(4): 282-290.
- [4] D'alba L, Shawkey MD. Melanosomes: biogenesis, properties, and evolution of an ancient organelle[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 1-19. doi: 10.1152/physrev.00059.2017.
- [5] Jha N, Ryu JJ, Wahab R, et al. Treatment of oral hyperpigmentation and gummy smile using lasers and role of plasma as a novel treatment technique in dentistry: an introductory review[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(12): 20496-20509. doi: 10.18632/oncotarget.14887.
- [6] Hwang YS, Kim YJ, Kim MO, et al. Cannabidiol upregulates melanogenesis through CB1 dependent pathway by activating p38 MAPK and p42/44 MAPK[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 273(273): 107-114. doi: 10.1016/j.cbi.2017.06.005.
- [7] Chagra J, Bouguezzi A, Sioud S, et al. Gingival melanin depigmentation by 808 nm diode laser: report of a case[J]. *Case Rep Dent*, 2020: 8853086. doi: 10.1155/2020/8853086.
- [8] Hedin CA. Occurrence and localization in the attached gingiva[J]. *AMA Arch Dermatol*, 1977, 113(11): 1533-1538.
- [9] Kumar S, Bhat GS, Bhat KM. Development in techniques for gingival depigmentation-an update[J]. *Indian J Dent*, 2012, 3(4): 213-221. doi: 10.1016/j.ijd.2012.05.007.

- [10] Peeran SW, Ramalingam K, Peeran SA, et al. Gingival pigmentation index proposal of a new index with a brief review of current indices[J]. *Eur J Dent*, 2014, 8(2): 287-290. doi: 10.4103/1305-7456.130640.
- [11] Ashok S, Damera S, Ganesh S, et al. Oral malignant melanoma[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2020, 24(Suppl 1): S82-S85. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_5_19.
- [12] Macdo L, Freitas R, Capistrano HM, et al. Oral melanoacanthoma: a rare case of diffuse oral pigmentation in a child[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2020, 130(3): e138. doi: 10.1016/j.oooo.2020.04.138.
- [13] El-Mofty M, Elkot S, Ghoneim A, et al. Vitamin C mesotherapy versus topical application for gingival hyperpigmentation: a clinical and histopathological study[J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(12): 6881-6889. doi: 10.1007/s00784-021-03978-6.
- [14] Pakhare VV, Baja P, Bhogade M, et al. Gingival depigmentation by free gingival autograft: a case series[J]. *Dent Update*, 2017, 44(2): 158-162. doi: 10.12968/denu.2017.44.2.158.
- [15] Penmetsa GS, Mopidevi A, Dwarakanath CD, et al. Melanocyte response following depigmentation by cryosurgery and mucosal excision: a comparative clinical and histopathological study[J]. *Contemp Clin Dent*, 2019, 10(2): 214-219. doi: 10.4103/ccd.ced_364_18.
- [16] Özcan M, İşler SC, Bozkaya S, et al. Complication after cryosurgery treatment for gingival melanin pigmentation: a case report[J]. *Clin Adv Periodontics*, 2015, 5(1): 56-60. doi: 10.1902/cap.2013.120124.
- [17] Negi R, Gupta R, Dahiya P, et al. Ceramic soft tissue trimming bur: a new tool for gingival depigmentation[J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2019, 9(1): 14-18. doi: 10.1016/j.jobcr.2018.07.002.
- [18] Novaes AB Jr, Pontes CC, Souza SL, et al. The use of acellular dermal matrix allograft for the elimination of gingival melanin pigmentation: case presentation with 2 years of follow-up[J]. *Pract Proced Aesthet Dent*, 2002, 14(8): 619-624.
- [19] Jokar L, Bayani M, Hamidi H, et al. A comparison of 940 nm diode laser and cryosurgery with liquid nitrogen in the treatment of gingival physiologic hyperpigmentation using split mouth technique: 12 months follow up[J]. *J Lasers Med Sci*, 2019, 10(2): 131-138. doi: 10.15171/jlms.2019.21.
- [20] Taher AM, Polenik P. Laser treatment for melanin gingival pigmentations: a comparison study for 3 laser wavelengths 2780, 940, and 445 nm[J]. *Int J Dent*, 2020 (5): 3896386. doi: 10.1155/2020/3896386.
- [21] Nammour S, El MM, Namour M, et al. A randomized comparative clinical study to evaluate the longevity of esthetic results of gingival melanin depigmentation treatment using different laser wavelengths (diode, CO₂, and Er: YAG)[J]. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2020, 38(3): 167-173. doi: 10.1089/photob.2019.4672.
- [22] Arif RH, Kareem F, Zardawi FM, et al. Efficacy of 980 nm diode laser and 2940 nm Er: YAG laser in gingival depigmentation: a comparative study[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2021, 20(6): 1684-1691. doi: 10.1111/jocd.13733.
- [23] Mojahedi SM, Bakhshi M, Babaei S, et al. Effect of 810 nm diode laser on physiologic gingival pigmentation[J]. *Laser Ther*, 2018, 27(2): 99-104. doi: 10.5978/islsm.18-OR-08.

(编辑 张琳)



官网