

New Advances of Researches in Diagnosis and Treatment of Oral Mucosal Leukoplakia

Xinyu Xia¹, Hong He^{1,2*}

¹The Affiliated Stomatology Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang

²Key Laboratory of Oral Biomedical Research of Zhejiang Province, Zhejiang University School of Stomatology, Hangzhou Zhejiang

Email: *honghehh@zju.edu.cn

Received: Dec. 24th, 2019; accepted: Jan. 9th, 2020; published: Jan. 16th, 2020

Abstract

Leading to a particular panic in many patients, oral leukoplakia has a relatively higher incident rate and the highest cancerous rate among the oral mucosal diseases, and is listed by WHO as an oral premalignant disease. With the development of some new ideas and new technologies, it has promoted the clinical strengthening of early and non-invasive diagnosis for it; and due to the particularity of this oral mucosal disease, there are still some trade-offs in the choice of treatment options. This article reviews the main points, doubts, and difficulties in the diagnosis and treatment of oral leukoplakia.

Keywords

Oral Potentially Malignant Disorders, Oral Leukoplakia, Middle Young Women, Cancerous Potentiality, Epigenetics, Methylation, Non-Invasive Diagnosis and Treatment

口腔黏膜白斑病诊断与治疗研究新进展

夏昕雨¹, 何虹^{1,2*}

¹浙江大学医学院附属口腔医院, 浙江 杭州

²浙江大学口腔医学院, 浙江省口腔生物医学研究重点实验室, 浙江 杭州

Email: *honghehh@zju.edu.cn

收稿日期: 2019年12月24日; 录用日期: 2020年1月9日; 发布日期: 2020年1月16日

*通讯作者。

摘要

口腔白斑病在口腔黏膜疾病中发病率较高, 癌变率相对最高, 被WHO列为口腔潜在恶性疾患, 许多患者特别恐慌。随着一些新思路、新技术的出现, 推动了临床加强对其实现早期和无创的诊断; 而由于口腔黏膜病的特殊性, 关于其治疗方案的选择也仍存在斟酌权衡之处。本文对口腔白斑病目前诊治的重点要点和疑点难点新进展作一综述。

关键词

口腔潜在恶性疾患, 口腔白斑病, 中青年女性, 癌变潜能, 表观遗传学, 甲基化, 无创诊疗

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

口腔白斑病(oral leukoplakia, OLK)是口腔黏膜的斑纹类疾病, 具有一定癌变潜能, 在口腔黏膜病中发病率和癌变率较高, 临床上其病因尚未完全明确, 对其的诊治思路保持“早发现、早诊断、早治疗”。近年来, 出现了越来越多的 OLK 的早期诊断方法; 其治疗方式也在争议中不断完善, 本文将对 OLK 诊治中的一些重点要点和疑点难点作一综述。

2. 概述

2.1. 定义与病因

OLK 属于口腔潜在恶性疾患(oral potentially malignant disorders, OPMD)中的首要一种[1], 被广泛接受的定义是: OLK 是发生于口腔黏膜上以白色为主的、不能被擦去的、且不能被诊断为其他已知疾病的损害[2]。WHO 在 2005 年提出 OPMD 定义(之前也称癌前病变)中首先包括的仍旧是 OLK [1]。它没有特异的组织学特点, 可能表现为上皮萎缩或增生诸如棘层肥厚, 并且可能伴有或不伴上皮异常增生[1]。

OLK 常与吸烟、使用烟草与咀嚼槟榔有关, 毛状白斑是 HIV 感染早期的口腔表征, 但仍有大量白斑无法找出相关病因学证据。有观点认为, 念珠菌感染可能是白斑的病因[2], 但念珠菌感染与白斑的因果关系尚存在疑问, 也有学者认为口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)中念珠菌的存在完全不能证明其在癌发生中的作用[3]。全身因素也被认为可能与 OLK 的发病有关, 微量元素如维生素 A 的缺乏可能引起黏膜上皮过度角化。有学者认为 OLK 的第一因素是口腔局部不良刺激因素, 第二因素为口腔卫生不良中念珠菌真菌等病原微生物因素, 第三因素是患者全身健康因素[4]。还有 Ganesh 等[5]将 OLK 归为基因获得性(genetically-acquired)潜在恶性疾患, 认为其发病与某些外源性或内源性的获得性因素导致的基因异常有关。

2.2. 癌变潜能

OLK 作为 OPMD 的一种, 具有一定的癌变潜能, 而其恶变潜能的大小往往与它的形态、位置、分型及显微镜下上皮异常程度有关[6] [7]。现仍认为口底及舌部是 OLK 癌变的危险区域, 且伴有念珠菌感染

或伴有中重度上皮异常增生的 OLK 具有更高的癌变潜能[8]。OLK 癌变后转变为 OSCC, 大约 4.32% 的口腔癌是由包括 OLK 在内的 OPMD 发展而来[9]。全球每年 OSCC 发病人数约为 27.5 万人, 是全世界第八高发癌症, 亚洲地区如中国为 OSCC 高发地, 5 年生存率低于 50% [10]。

OLK 一般好发于中老年具有吸烟史的男性, Dietrich 等[11]发现有雌激素应用史的女性更不容易患 OLK; 孙正等[6]通过对 209 例 OLK 临床病例的统计学分析显示女性 OLK 的癌变危险度要显著高于男性, 是男性的 2.49 倍($p < 0.01$)。不吸烟的 OLK 青中年女性, 其癌变进程往往比其他人群快。个体的上皮健康可能与对雌激素的需求度有关联; 在诸如甲状腺等内分泌异常下的中青年女性中, 其雌激素水平情况, 对于黏膜上皮细胞代谢转归的影响, 比如对于抗异常增生能力和修复能力的影响, 可能超过吸烟、口腔内牙体牙列不良问题的慢性刺激伤、和口腔卫生水平不良情况下的相关病原菌, 对上皮细胞所起的损害作用。关于吸烟与否, 文献和报道表明: 一旦存在白斑的异常增生, 不吸烟者在无论男性还是女性, 都是更易和更快恶变[6] [12]。关于激素水平, 维持平衡的雌激素水平可能对上皮细胞具有一定的保护性。雌激素与维持上皮细胞的正常代谢可能存在一定关联[11]。

在此基础上, 作者进一步推断抗上皮细胞异常增生的能力, 似乎与去势大鼠在使用钙离子拮抗剂下可以诱导牙龈增生的机理有相似之处[13]。并且推测二者均具有双向性。因为应用雌激素也可以使小鼠牙龈上皮增生[14]; 并可以使女性 OLK 发生率降低[11]。Rock 等[12]认为, 尽管吸烟者更容易出现口腔黏膜上皮异常增生的情况, 但当非吸烟者出现口腔黏膜的上皮异常增生时, 则非吸烟者的黏膜上皮增生区域更容易发生癌变, 且转变时间通常会更短。人群中口腔癌的发病率是 2:100,000, OLK 则有高达 2:100 的癌变率[15], 可见 OLK 患者比人群拥有高达一千倍的概率罹患口腔癌, 在临床中对 OLK 实现“早发现、早诊断、早治疗”是重中之重。

当前, 对 OLK 的诊断逐渐朝着无创、精细的方向发展, 而对 OLK 的诊疗经验和诊疗规范还是存在有待完善的空间。

3. OLK 诊断流程与技术

3.1. 规范化诊断流程

目前在全球范围内被广泛使用的 OLK 临床诊断步骤主要包括四个层次[2] [16], 第一层次指初次就诊时的临床印象诊断, 一般即进行传统目视检查(conventional visual examination, COE); 第二层次指去除可能造成上皮角化的因素 2~4 周后, 口腔黏膜上白色改变无改善, 即可作临床观察诊断; 第三层次指进行了切取活检, 结合显微镜下的病理表现符合 OLK 的损害特征而确诊; 第四层次则指进行了外科手术, 切除所有临床可见损害并进行了组织病理学检查而作出的诊断; 根据 Warnakulasuriya 等学者[1]流程图结合国内文献[16]等综合草拟的 OLK 临床四层式诊断思路如图 1 所示。这四层诊断逻辑层层递进, 体现了 OLK 是一种具有排他性诊断特点的疾病。此外, 学者们针对 OLK 特点, 还提出了 LSCP 分期体系[6] [7]。该体系分别从损害大小(L)及部位(S)、临床类型(C)和病理学特点(P)进行描述分期, 分期越高, 癌变危险性越大。无论哪一种诊断体系, 由于一旦诊断为 OLK, 则必须明确其异常增生程度, 因此 OLK 想要做到早期、无创和精细化诊断尚需要有一定的进展。

3.2. 无创化辅助技术

3.2.1. 生物染料染色法

当今口腔黏膜专科医生都致力于能够在临床上通过无创的手段对 OLK 的异常增生程度做一个预判, 以辅助制定治疗方案。其中, 在临床中比较简便易行的一个方法是生物染料染色法, 具有代表性的为甲苯胺蓝染色法。甲苯胺蓝染色可使富含 DNA 及 RNA 的组织染色, 对恶变组织有高度的敏感性和适中的

特异性, 且临床操作简便, 易于推广。但是由于白斑表面存在角化, 可能因缺乏细胞间小管孔而难以着色, 故甲苯胺蓝对 OLK 的染色可能存在假阴性结果。有文献报道甲苯胺蓝染色法检测低 - 中度上皮异常增生的假阴性率可高达 58% [17], 并且该染色法也存在着一定的假阳性率, 同时椅旁操作需要耗费十几分钟时间, 临床操作效率较低。

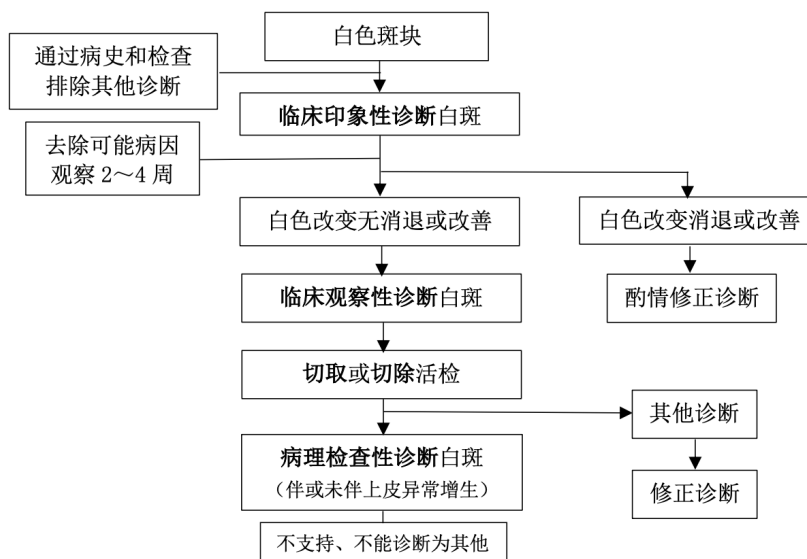


Figure 1. Clinical four-Lader diagnosis mode of oral leukoplakia drafted by the author group based on Warnakulasuriya and other scholars'

图 1. 作者团队基于 Warnakulasuriya 等国内外学者的 OLK 临床四层式诊断流程模式图

3.2.2. 自体荧光成像检查

光学检查中的自体荧光成像检查已经具有较为成熟的装置, 如 VELscope 已经通过 FDA 审批上市, 应用于临床。VELscope 利用了正常黏膜组织中存在着的被适当波长光源(400~460 nm)激发后会产生荧光的生物荧光基团表现出的自体荧光现象[18], 通过区别病变组织中这些生物荧光基团被破坏而出现荧光缺失现象来无创性地判断口腔黏膜组织是否处于异常状态。

实际操作中, 口腔内的正常组织在 VELscope 照射下呈淡绿色, 恶变区域表现为荧光缺失。毫无疑问, VELscope 能够提高不同状态下的黏膜组织的区分度, 但同时存在缺乏量化诊断的指标, 依赖使用者的判断, 及存在漏诊、误诊的现象。Sawan 等[19]通过了一项囊括 748 名临床病人的临床实验比较了 VELscope 检查结果和活检金标准结果, 肯定了 VELscope 结果与活检病理结果具有较高的一致性, 同时, 他们认为使用 VELscope 可以帮助医生在手术中更好的确认切取或切除的范围。Ganga 等[20]比较了 200 例病人的 VELscope 结果和病理结果, 发现 VELscope 的敏感度为 76%, 特异度为 66.29%, 阳性预测率为 24.36%, 阴性预测率为 95.08%。因此, 他们认为较高的阴性预测率虽然限制了 VELscope 在诊断癌变组织上的效率, 但是其阴性结果可以很好的缓解病人的焦虑情绪。同时, 他们发现 OLK 和一部分 OSCC 在 VELscope 下表现为荧光增加, 这也一定程度上阻碍了 VELscope 在 OLK 癌变早期诊断上的应用。Hanken [21]对 120 名口腔黏膜可疑病变患者运用 VELscope 进行检查, 发现其敏感性为 22%, 特异性为 8.4%。我们可以发现不同学者运用 VELscope 检查的结果差异非常大, 这也正体现了前述提到的该检测方法具有非常强烈的主观性, 常需依赖使用者的判断。对于这个弊端, Huang 等[22]计算出了一种可以用于量化口腔正常黏膜组织、OPMD 和口腔癌的 VELscope 荧光图像的算法, 并提出未来对不同区域的黏

膜组织使用更多不同类型的光源, 经过升级算法可以更准确的区分这三种黏膜的不同状态。现有研究对其在临床上是否能够有效率地辅助早期诊断口腔癌及 OPMD 仍待大样本检验和进一步优化设备技术。

另外一个具有良好发展前景的无创诊断方法是唾液学检查, 也被称之为唾液活检[23]。继基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)被广泛关注于血清和组织学检测之外, 通过检测正常人、OPMD 和 OSCC 患者唾液中基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)的表达水平, Ghallab 等发现 OSCC 组和 OPMD 组的 MMP-9 的水平均显著高于对照组[23], 提示唾液 MMP-9 可以作为 OPMD 如 OLK 癌变的早期诊断标志。虽然临床应用最广泛的体液检测是血液, 但唾液具有易获取、易保存和转运、采集无创等特点, 正在被科学家们越来越多地选择研究。Wang 等[24]发现, 在头颈肿瘤患者的血浆和唾液中均可稳定检出肿瘤 DNA 即 tDNA, 但是唾液中 tDNA 检出率为 100%, 高于口腔癌患者血浆中 tDNA 即 ctDNA 检出率为 80%, 提示对于口腔癌患者, “唾液活检”可能优于常规的液体活检。

3.2.3. 脱落细胞学等分子层面新的检查技术

脱落细胞学检查作为一项传统技术, 其技术敏感性和特异性在不断提高, 临床中已有扩大范围的应用, 比如宫颈脱落细胞学检查可以用于筛查宫颈癌。类似地, 针对口腔黏膜也可以获取到脱落细胞, 而对于 OPMD 病损区的脱落细胞学检查则有助于帮助口腔黏膜病医生判断该病损的状态, 预测其发展和转归情况。近年来, 也逐渐成为口腔癌早期筛查的推荐方法。

一般地, 口腔黏膜病医生刮取拟检查部位的黏膜脱落细胞, 病理科医生进行制片和读片, 在显微镜下进行细胞形态学观察。但传统口腔脱落细胞学检查无法刮取到上皮全层的细胞, 且仅用人工判断细胞形态随机性大、评价指标单一, 所以容易出现假阳性和假阴性。现在, 通过无创的细胞刷可以刷取到上皮全层细胞, 并采取薄层液基细胞制片技术, 能显著提高其敏感性[25]。此外, 除了人工在镜下评价细胞形态, 现在还可以使用计算机全自动细胞图像分析系统评估脱落细胞, 提高数据准确率[26]。

在评价脱落细胞形态的基础上, 有越来越多的指标可以帮助判断脱落细胞的状态。孙正等的研究[27]表明 OLK 病损区脱落细胞的微核率高低和组织病变程度存在关联, 微核频率的高低反映组织 DNA 损伤程度, 可以作为观察和预测 OLK 癌变可能的中间标志物。同样的, 现阶段也可以直接对脱落细胞进行 DNA 定量分析。有研究[28]表明, DNA 定量分析技术在检测口腔癌相关疾病具有较为优异的灵敏度和特异度, 分别是 95.65%和 81.20%, 在诊断异常增生时由于受到取材区黏膜状态的干扰容易出现假阳性。但由于其是采用计算机辅助的检测方式, 诊断标准明确, 故和其他方法联合应用可以用于 OSCC 及 OPMDs 的筛查。

除了光学检查、唾液标记物检查[23] [29]及脱落细胞学检查等, 越来越多的 OSCC 和 OPMD 早期诊断标记物将被不断发现和深入研究。而随着分子理论与技术的不断深入和挖掘, 近年来有更多用于监测 OLK 是否癌变的早期诊断方法问世。

从表观遗传学角度, 我们可以通过解读 DNA 甲基化来分析环境因素与患癌概率之间的关系。研究[30]发现, OLK 和 OSCC 存在多个甲基化改变的 CpG 位点, 而 OSCC 比 OLK 拥有更多的发生改变 CpG 位点。在 OLK 转变为 OSCC 的进程中, DNA 低甲基化现象逐渐增多, 异常甲基化可能是一个良好的早期诊断 OSCC 的标志物。从基因角度, 有学者[31]发现, p53 基因失活可导致口腔黏膜上皮向 OSCC 转变, 且 p53 突变的主导作用在异常增生早期更加明显。因此, 其可作为辅助检测 OSCC 早期筛查的基因标志物。从细胞与信号通路角度, Stasikowska-Kanicka 等[32]发现从上皮异常增生逐渐转变为 OSCC 的过程中, CD163+细胞数量和 PD-L1 的免疫表达增加而 CD8+细胞数量减少, 认为进一步研究 PD-1/PD-L1 通路的发生机制将可以帮助临床医生通过检测 CD8+、CD163+细胞的数量来预测口腔异常增生与恶变的可能性, 形成逆转 OPMD 的监测指标。

这些新技术提供了一些全新的监测 OLK 进展的思路, 联合运用传统方法将会进一步助力 OSCC 早期诊断和 OPMD 预测癌变的发展。

4. OLK 治疗策略

关于 OLK 的治疗, 本文作者明确强调, 无论是选择保守治疗还是外科切除, 解除牙体牙列问题、去除吸烟、嚼槟榔等刺激因素一定是放在首位[4]。目前主流的治疗方法为药物保守治疗和外科切除, 虽然临床上越来越多的医生开始尝试应用光动力等等其它疗法治疗 OLK, 但关于在何种情况下选择何种治疗方法, 以及怎样来治疗则仍没有广泛认同的共识。目前也缺少随机临床试验验证的治疗方法, 且没有达到在长期的随访中能有效降低 OLK 复发率或减小其恶变的可能[33]。

4.1. 药物保守治疗

对 OLK 的药物治疗, 常选择口服维生素 A、 β -胡萝卜素搭配抗氧化剂, 局部涂抹去角化药物。这是因为维生素 A 和 β -胡萝卜素可以减少上皮细胞微核改变的发生, 从而减少癌变的可能性。而配合使用抗氧化剂如维生素 C、维生素 E 和番茄红素可以增加药物治疗的效果。局部涂抹去角化药物如异维 A 酸软膏可以减轻过度角化, 减轻临床的白色改变。

4.2. 外科切除治疗

同时, 许多的临床医生倾向于对诊断为 OLK 的病损进行外科切除, 近年来更是发展出利用 CO₂ 激光去除白斑病损的方法, 但外科切除作为一种治疗方法也存在一定争议。由于 OLK 的癌变程序可能和位于临床白斑界限之外区域的细胞基因异常的积累有关[34], OLK 存在区域癌变的现象, 因此有观点认为, 手术切除白斑可能导致白斑恶变的可能性增加[35]。Thomson [36]认为手术切除后残留的黏膜病变组织会受到手术的刺激, 已变异的基因更易过表达; 此外, 有学者[37]提出肿瘤基质存在类似于伤口愈合的分子信号, 可以加速肿瘤生长。在一长时间临床观测中[38], 观测者发现手术切除的非均质性白斑有 20% 发展成癌症, 而未行手术治疗的类似病变却有着更低的癌变率。虽然这一发现的生物学机理尚不完全明确, 也不完全符合一些学者的临床经验, 但这也给我们敲响了警钟, 切除白斑有可能不仅不能达到治疗目的, 甚至有可能增加其癌变的风险。

4.3. 关于治疗方案的选择

在临床中, 也有学者发现某些均质和非均质白斑都可能在“无干预”的情况下出现临床白色改变的消失。对于这一些白斑患者, 保守治疗可能是更优的选择。另外还有几类特殊的白斑类型, 如增生型疣状白斑(proliferative verrucous leukoplakia, PVL)是非均质型白斑中比较少见的一个亚类, 但在一个平均 7.4 年的随访研究中具有高达 61% 的恶变率[39]。对于这些特殊类型的白斑, 治疗方案的选择又要重新考量。因此, 我们急需组织病理甚至是分子病理上可以帮助我们特异性判断该白斑恶变可能性的标志或方法[5], 以实现 OLK 的精准治疗。VELscope、MMP-9, 还有诸如 LOH 标记物[12]等都是对精准治疗具有潜力的方法和标志物。

OLK 治疗中关于副作用方面, 除了对外科切除治疗的把握, 于部分患者认知中的医患沟通是一种信任和挑战之外, 药物保守治疗和激光治疗的副作用主要由所用药物及能量类型所决定, 规范使用以及选择局部用药, 相比口服用药的口干和部分男性患者易有的头晕等, 在了解患者肝肾等功能的情况下, 无明显副作用。

OLK 治疗中关于预后方面, 作者团队认为 OLK 治疗的预后情况依次取决于: 相关致病因素的阻断情况; 医患合作的配合情况、沟通情况, 即患者的认知和个性倾向; 得到实质性有效诊疗前的病情和病

程; 初步治愈后的随访和维护情况; 患者个体身体激素水平的可能因素; 基因作用的可能性不是超过前几项因素。

5. 小结

OLK 作为潜在恶性疾患的一种, 具有一定的癌变潜能, 需要口腔医生在临床中熟练诊断与鉴别诊断, 并且期望能够实现早期发现、早期诊断与早期治疗的目标。虽然切取活检进行病理检查是诊断 OLK 的金标准, 但现在发展出的光学、分子学诊断方法, 如 VELscope、唾液检测等, 期望能够帮助口腔临床医生实现无创诊断, 同时, 仍有许多有潜力的分子学标记物处于研究阶段。对于 OLK 的治疗, 目前常见的是药物保守治疗和外科手术切除, 但对于不同类型的白斑选择何种治疗方式仍存在争议, 同时外科手术切除病损也可能增加其癌变的风险, 精准治疗是我们期待的方向。另外, 光动力疗法、CO₂ 激光治疗等新方法在临床应用实践中体现其价值尚待进一步明确。

对于 OLK, 口腔临床医生应熟练掌握其诊断思路, 帮助病人早期发现、早期诊断, 而后帮助病人阻断或逆转上皮异常增生, 能够尽可能降低其癌变风险, 消除损害, 实现早期干预, 是治疗的重点。目前, 仍需要随机临床试验来证实病因学和治疗方法的有效性, 形成和不断完善共识性的诊疗规范, 并期待通过对其癌变机理的研究, 进一步发展精准治疗的临床路径和指南。

基金项目

卫计委省部共建基金(WKJ-ZJ-1623); 卫计委公益性行业专项基金(201502018); 浙江大学医学院教学改革课题(201817); 国家重点研发计划合作项目(2016YFC0902702)。

参考文献

- [1] Warnakulasuriya, S., Johnson, N.W. and van der Waal, I. (2007) Nomenclature and Classification of Potentially Malignant Disorders of the Oral Mucosa. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **36**, 575-580. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x>
- [2] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 111-117.
- [3] Sanketh, D.S., Patil, S. and Rao, R.S. (2016) Estimating the Frequency of *Candida* in Oral Squamous Cell Carcinoma Using Calcofluor White Fluorescent Stain. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, **7**, 304-307. <https://doi.org/10.1111/jicd.12161>
- [4] 何虹, 张洁莹, 孙晓爽, 等. 口腔潜在恶性疾患的病因排序和综合序列治疗新思路[J]. 浙江医学, 2016, 38(14): 1139-1141.
- [5] Ganesh, D., Sreenivasan, P., Ohman, J., et al. (2018) Potentially Malignant Oral Disorders and Cancer Transformation. *Anticancer Research*, **38**, 3223-3229. <https://doi.org/10.21873/anticancer.12587>
- [6] 孙正, 宫芸芸, 黄洁. 白斑癌变危险因素与口腔白斑病分期体系的关系[J]. 中华口腔医学杂志, 2001, 36(5): 364-366.
- [7] 陈谦明, Samaranayake Lakshman P, 李秉琦. 口腔白斑病: 新概念及 LSCP 分期体系[J]. 临床口腔医学杂志, 1998, 14(3): 189-190.
- [8] Saini, R. and Poh, C.F. (2013) Photodynamic Therapy: A Review and Its Prospective Role in the Management of Oral Potentially Malignant Disorders. *Oral Diseases*, **19**, 440-451. <https://doi.org/10.1111/odi.12003>
- [9] Wang, Y.Y., Tail, Y.H., Wang, W.C., et al. (2014) Malignant Transformation in 5071 Southern Taiwanese Patients with Potentially Malignant Oral Mucosal Disorders. *BMC Oral Health*, **14**, 99. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-14-99>
- [10] 周曾同, 刘伟. 口腔癌前病变的癌变风险预测[J]. 实用肿瘤杂志, 2015, 30(1): 4-7.
- [11] Dietrich, T., Reichart, P.A. and Scheifele, C. (2004) Clinical Risk Factors of Oral Leukoplakia in a Representative Sample of the US Population. *Oral Oncology*, **40**, 158-163. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(03\)00145-3](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(03)00145-3)
- [12] Rock, L.D., Rosin, M.P., Zhang, L., et al. (2018) Characterization of Epithelial Oral Dysplasia in Non-Smokers: First Steps towards Precision Medicine. *Oral Oncology*, **78**, 119-125. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.01.028>

- [13] 狄昌萍, 孙颖, 李璐, 等. 硝苯地平导致牙龈增生机制的研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2011, 21(1): 14-23.
- [14] 屠嫩斐, 李哲光, 游士奇, 等. 性激素类避孕药对牙周组织影响的实验观察[J]. 中华口腔医学杂志, 1995, 30(6): 349-351.
- [15] van der Waal, I. (2015) Oral Leukoplakia, the Ongoing Discussion on Definition and Terminology. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, **20**, e685-e692. <https://doi.org/10.4317/medoral.21007>
- [16] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 口腔白斑病的定义与分级标准(试行) [J]. 中华口腔医学杂志, 2011, 46(10): 579-580.
- [17] 陈润良, 温玉明, 代晓明, 等. 奥泰对口腔癌早期诊断的价值[J]. 实用口腔医学杂志, 2003, 19(6): 647-648.
- [18] Awan, K.H., Morgan, P.R. and Warnakulasuriya, S. (2011) Evaluation of an Autofluorescence Based Imaging System (VELscope) in the Detection of Oral Potentially Malignant Disorders and Benign Keratoses. *Oral Oncology*, **47**, 274-277. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.02.001>
- [19] Sawan, D. and Mashlah, A. (2015) Evaluation of Premalignant and Malignant Lesions by Fluorescent Light (VELscope). *J Int Soc Prev Community Dent*, **5**, 248-254. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.159967>
- [20] Ganga, R.S., Gundre, D., Bansal, S., et al. (2017) Evaluation of the Diagnostic Efficacy and Spectrum of Autofluorescence of Benign, Dysplastic and Malignant Lesions of the Oral Cavity Using VELscope. *Oral Oncology*, **75**, 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.10.023>
- [21] Hanken, H., Kraatz, J., Smeets, R., et al. (2013) The Detection of Oral Pre-Malignant Lesions with an Autofluorescence Based Imaging System (VELscope)—A Single Blinded Clinical Evaluation. *Head & Face Medicine*, **9**, 23. <https://doi.org/10.1186/1746-160X-9-23>
- [22] Huang, T.T., Huang, J.S., Wang, Y.Y., et al. (2017) Novel Quantitative Analysis of Autofluorescence Images for Oral Cancer Screening. *Oral Oncology*, **68**, 20-26. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2017.03.003>
- [23] Ghallab, N.A. and Shaker, O.G. (2017) Serum and Salivary Levels of Chemerin and MMP-9 in Oral Squamous Cell Carcinoma and Oral Premalignant Lesions. *Clinical Oral Investigations*, **21**, 937-947. <https://doi.org/10.1007/s00784-016-1846-8>
- [24] Wang, Y., Springer, S., Mulvey, C.L., et al. (2015) Detection of Somatic Mutations and HPV in the Saliva and Plasma of Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Science Translational Medicine*, **7**, 293ra104. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa8507>
- [25] 周璿, 孙正. 脱落细胞学在口腔癌早期诊断上的应用[J]. 北京口腔医学, 2015, 23(1): 57-60.
- [26] Mehrotra, R., Mishra, S., Singh, M. and Singh, M. (2011) The Efficacy of Oral Brush Biopsy with Computer-Assisted Analysis in Identifying Precancerous and Cancerous Lesions. *Head & Neck Oncology*, **3**, 39. <https://doi.org/10.1186/1758-3284-3-39>
- [27] 孙正, 李宁. 吸烟口腔白斑患者粘膜脱落细胞和外周血淋巴细胞 DNA 损伤关系的研究[J]. 癌变·畸变·突变, 2000, 12(2): 102-105.
- [28] 刘洋, 高岩, 陈学杰, 等. 脱落细胞 DNA 定量分析在口腔潜在恶性疾病诊断中的准确性[J]. 北京大学学报(医学版), 2019, 51(1): 16-20.
- [29] He, H., Chen, G., Zhou, L. and Liu, Y. (2009) A Joint Detection of CEA and CA-50 Levels in Saliva and Serum of Patients with Tumors in Oral Region and Salivary Gland. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **135**, 1315-1321. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0572-x>
- [30] 付洁, 宿颖, 刘瑶, 等. 人口腔鳞状细胞癌和口腔白斑的基因甲基化谱分析[J]. 中华口腔医学杂志, 2018, 53(4): 248-253.
- [31] 李群, 关为群, 张杨安, 等. 骨膜蛋白和 p53 在口腔白斑及鳞状细胞癌组织中的表达及意义[J]. 国际口腔医学杂志, 2019, 46(1): 5-11.
- [32] Stasikowska-Kanicka, O., Wagrowska-Danilewicz, M. and Danilewicz, M. (2018) CD8+ and CD163+ Infiltrating Cells and PD-L1 Immunoexpression in Oral Leukoplakia and Oral Carcinoma. *APMIS*, **126**, 732-738. <https://doi.org/10.1111/apm.12881>
- [33] Balasundaram, I., Payne, K.F., Al-Hadad, I., et al. (2014) Is There Any Benefit in Surgery for Potentially Malignant Disorders of the Oral Cavity? *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **43**, 239-244. <https://doi.org/10.1111/jop.12088>
- [34] Gomes, C.C., Fonseca-Silva, T., Galvao, C.F., et al. (2015) Inter- and Intra-Lesional Molecular Heterogeneity of Oral Leukoplakia. *Oral Oncology*, **51**, 178-181. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.11.003>
- [35] Holmstrup, P. (2009) Can We Prevent Malignancy by Treating Premalignant Lesions? *Oral Oncology*, **45**, 549-550. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.08.007>
- [36] Thomson, P.J. (2002) Field Change and Oral Cancer: New Evidence for Widespread Carcinogenesis? *International*

Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, **31**, 262-266. <https://doi.org/10.1054/ijom.2002.0220>

- [37] Vannucci, L. (2015) Stroma as an Active Player in the Development of the Tumor Microenvironment. *Cancer Microenvironment*, **8**, 159-166. <https://doi.org/10.1007/s12307-014-0150-x>
- [38] Holmstrup, P., Vedtofte, P., Reibel, J. and Stoltze, K. (2006) Long-Term Treatment Outcome of Oral Premalignant Lesions. *Oral Oncology*, **42**, 461-474. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.08.011>
- [39] Abadie, W.M., Partington, E.J., Fowler, C.B. and Schmalbach, C.E. (2015) Optimal Management of Profile Verrucous Leukoplakia: A Systematic Review of the Literature. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, **153**, 504-511. <https://doi.org/10.1177/0194599815586779>