

Recent Advances of Biological Nerve and Social Psychology in the Pathogenesis of BMS

Shangfeng Xie¹, Hong He^{1,2*}, Xueting Wang¹, Xinyue Zhang¹, Ying Wang¹

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. 25th, 2019; accepted: Jan. 7th, 2020; published: Jan. 14th, 2020

Abstract

Characterized by discomfort in the mouth, with no specific lesions or inflammatory signs, and an increasing incidence, diverse lesion sites and symptoms, unclear pathogenesis and uncertain treatment methods, the biological nerve and social psychological factors have increasingly emerged in the pathogenesis of the burning mouth syndrome. This review provides a summary of its current progress.

Keywords

Burning Mouth Syndrome, Glossodynia, Etiology, Biological Nerve, Social Psychology

精神神经社会心理等因素在BMS发病机制中的相关进展

谢尚丰¹, 何虹^{1,2*}, 王雪婷¹, 张馨月¹, 汪颖¹

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25日; 录用日期: 2020年1月7日; 发布日期: 2020年1月14日

*通讯作者。

文章引用: 谢尚丰, 何虹, 王雪婷, 张馨月, 汪颖. 精神神经社会心理等因素在 BMS 发病机制中的相关进展[J]. 临床医学进展, 2020, 10(1): 42-50. DOI: [10.12677/acm.2020.101008](https://doi.org/10.12677/acm.2020.101008)

摘要

发病率增高、临床部位和症状多样、发病机理不明确、尤其治疗效果不确定,这一类以口腔各种不适为主诉的灼口综合征,不具有口腔相应组织器官的临床病理体征和组织细胞病理学变化的支持。生物神经、社会心理等因素在其发病机制中越来越有所体现,结合临床见解本文对其相关进展作一综述。

关键词

灼口综合征, 舌痛, 病因, 生物神经, 社会心理

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

随着人类生活的变化,生物神经与社会心理因素在灼口综合征(burning mouth syndrome, BMS)有所突现[1]。甚至与潜在性精神因素是否互为因果循环的关系,亦无明确。临床专业亟待规范的用药或有效的治疗措施等临床路径。兹作一定的梳理认识。

2. BMS 的主要发病情况

2.1. 患病率

文献报道的 BMS 患病率多有不同,一般人群中的 BMS 患病率为 1.0%~3.7% [2]。女性患病率高于男性,性别比可达到 5:1~7:1 [3]。患者的平均年龄是 55~60 岁,随着年龄增加患病率也随之升高, BMS 在 20 岁以下人群中较少见到,目前尚罕见儿童和青少年 BMS 的报道[4],与作者团队临床人群的年龄分布相吻合。但是当今社会的临床中,男女性发病率增长均居高不下;30 岁以下的患者也在涌现。

2.2. 发病率

Kohorst 等[5]基于人群的研究发现 BMS 的发病率为 11.4/10 万,或 0.7%~15% [3],女性发病率高于男性,性别比为 6:1。50~89 岁的绝经后女性发病率最高,其中 70~79 岁的发病率达 70.3/10 万。50 岁以后,不同年龄组的男性和女性 BMS 发病率均显著增加。

作者团队的临床数据初步显示男女比大致在 1:4。但是不认为就诊性别分布的差异对 BMS 的诊疗和发病机理有明显意义。而是与文献[6]支持相吻合,发现只有少部分患者的相关诱发事件尚为隐匿,初步发现大部分存在健康相关事件、人员环境或个人事件。

3. BMS 的主要发病表现

BMS 患者的临床表现可以是单一疼痛症状或混合症状,如伴发口干、味觉障碍麻、糙、木等感觉异常[7]。

3.1. 疼痛

疼痛通常是双侧的,发生于黏膜深处,几乎持续一整天,较少影响睡眠,无加重不恶化,进食时疼

痛可以减轻[8]。

3.2. 感觉异常

患者主诉口腔干燥,但研究发现原发性 BMS 患者的唾液流量与健康组差异无统计学意义[9][10]。由于感觉的异常,原发性 BMS 患者描述的口腔干燥大多数与唾液腺的萎缩无关,并非真正的干燥综合征[11]。麻、糙、木的症状主诉亦无体征或仪器检测后的支持。

4. BMS 的发病原因

4.1. 局部因素

4.1.1. 口腔卫生与健康存在问题

口腔卫生维护不到位形成的结石堆积以及牙体、牙列问题的存在形成了局部刺激因素。

4.1.2. 口腔微生物感染

有研究发现 BMS 患者口腔黏膜幽门螺旋杆菌检出率较高[12]。

4.1.3. 过敏反应

有学者[1]认为接触性过敏可能与 BMS 的发生有关,斑贴试验有阳性比例和去除过敏原效果。

4.2. 系统因素

4.2.1. 内分泌因素

雌激素水平下降:但围绝经期女性雌激素替代治疗的效果仍存有争议[13]。Forabosco 等[14]试验结果显示,接受雌二醇补充治疗的 27 例女性 BMS 患者中 15 例疼痛减轻,接受雌三醇补充治疗的 22 例女性 BMS 患者中有 12 例疼痛减轻,而 Tarkkila 等[15]基于 3173 名女性调查问卷结果显示,激素替代疗法并不能缓解口干及黏膜烧灼感。以及内分泌如甲状腺的因素[1]。

4.2.2. 糖尿病

Collin 等[16]和 Eltas 等[17]研究显示,与健康受试者相比,糖尿病患者 BMS 的患病率显著增加, P 值分别 <0.01 和 <0.05 。有学者认为糖尿病患者出现口腔烧灼感可能与血管神经病变有关[18]。

4.2.3. 胃肠道疾病

有学者研究提示胃肠道疾病可能与 BMS 的发生有关。Lamey 等[19]通过多因素回归分析发现,胃炎是 BMS 患者的一个特征。

4.2.4. 微量元素

Lin 等[20]比较分析了 399 例 BMS 患者与 399 例健康对照组血清的血红蛋白、铁、维生素 B12、叶酸、血同型半胱氨酸浓度水平以及胃壁细胞抗体水平,发现部分 BMS 患者的血红蛋白(22.3%)、铁(20.3%)和维生素 B12 (2.5%)明显缺乏,血液同型半胱氨酸水平(22.3%)异常升高,血清胃壁细胞抗体(13.3%)阳性,然而两组间叶酸水平差异无统计学意义。

4.3. 精神神经因素

作者团队何虹教授认为社会心理因素在 BMS 中是身体或社会家庭环境中受到不确定信号的刺激。BMS 患者常容易有可能伴有抑郁、焦虑等精神心理情况。与 Sikorad 报道 BMS 患者常伴随抑郁、焦虑等精神心理问题[21]相吻合。

Schiavone 等[22]通过回归分析发现 BMS 患者疼痛受到抑郁影响,抑郁受到焦虑影响,并认为焦虑可导致 BMS 患者出现抑郁,而抑郁可导致疼痛。苏莎等[23]病例对照研究显示,焦虑和抑郁症状的比值比(odds ratio, OR)分别为 8.12 和 2.57,表明焦虑及抑郁是 BMS 的主要危险因素。Davies [24]研究发现,BMS 患者的一些特殊症状如味觉异常、金属味、感觉异常也与焦虑抑郁有关。

还有相吻合和支持作者团队前述句子的是 Bogetto 等[25],对 102 例 BMS 患者分析发现各种社会压力、生活不良事件的刺激是 BMS 的重要诱因,大多数患者口腔症状的出现早于精神疾病的确诊。而精神心理因素是 BMS 的诱因还是继发症状仍存在争议[26]。精神疾病诊断的滞后性,以及某些局部和系统因素导致的 BMS 患者,在长期无法治愈的疼痛影响下可能导致心理问题,产生挫败、压抑、恐惧等负面心理,继而出现焦虑、抑郁[27],从而误认为焦虑和抑郁仅仅是 BMS 的继发症状,造成了争议。

显然,焦虑和抑郁等精神心理疾患既可以是 BMS 的致病因素(即 BMS 可以是焦虑抑郁的早期症状表现);也可以是 BMS 的继发病症。

4.4. 神经系统病变因素

4.4.1. 周围型

Eliav 等[28]研究发现,与健康组相比,BMS 患者对冷、热刺激较敏感,表现出痛阈降低和味觉阈值升高,提示 BMS 的烧灼痛和味觉异常可能与舌神经、鼓索神经病变有关。舌前 2/3 黏膜由舌神经及鼓索神经支配[29],而该区域是 BMS 最常受到影响的区域[3]。O'Neill 等[30]研究还发现 BMS 患者中的角膜神经纤维密度和长度也显著降低。

4.4.2. 中枢型

Khan 等[31]研究显示,与对照组相比 BMS 患者的海马体灰质体积增多,内侧前额叶皮质的灰质体积减少。脊髓多巴胺 D2 受体对疼痛的调节主要通过纹状体多巴胺能下行通路传导[32],提示壳核纹状体中多巴胺能系统功能和内源性疼痛抑制功能的减退与 BMS 的发生相关[33]。

5. BMS 的定义和诊断

国际头痛学会定义了 BMS 的 3 个特征[34]: ① 口腔内烧灼感; ② 每天发作至少 2 h,病程至少 3 个月; ③ 无明显的临床器质性病变。

Scala 等[35]认为 BMS 的诊断标准需包含以下内容: ① 特征性的疼痛,每日双侧口腔黏膜烧灼样疼痛,病程至少 4~6 个月,有口腔黏膜深处疼痛的经历,较少影响睡眠,无加重不恶化,饮食会缓解; ② 伴味觉异常、口干、感觉异常及情绪变化; ③ 临床及病理检查口腔黏膜无异常,排除有口腔烧灼痛不适表现的黏膜病如创伤性病变、念珠菌病、复发性阿弗他溃疡、扁平苔藓、白斑、红斑、类天疱疮、天疱疮及肿瘤性病变等,即白斑、红斑、萎缩、糜烂、溃疡或其它各种口腔炎表征; ④ 虽有黏膜病损,但去除刺激因素治愈病损后仍有持续性烧灼样疼痛。

然而,另有调查显示 80% 的 BMS 患者反复多方就医[36],寻找其可以接受的诊断和原因,从而导致疼痛病史延长,这意味着 BMS 患者的首诊疼痛病史其实可以不足 3~4 个月,甚至可以是在疼痛发生即日就诊。因此,在诊断标准里也许应将疼痛病程去除,根据口腔黏膜的疼痛不适等异常感觉以及临床症状与体征明显不协调的特征,即可做出初步诊断。

6. BMS 的主要临床分型

6.1. 病因分型

Ranjbar 等[6]的回顾性研究发现,大部分 BMS 患者能找到相关发病原因。依次占比:局部因素(63.5%),

系统因素(22.8%), 再次为心理因素(5.4%), 未知因素(8.4%)。

Scala 等[35]根据病因首次将 BMS 分为两种临床类型: ① 继发性 BMS, 有可识别的局部和系统病因, 但排除其他口腔颌面部疼痛疾病以及表现为口腔黏膜疼痛不适的口腔疾病; ② 原发性 BMS, 无可疑的局部和系统病因, 与心理因素和某些未知因素有关。

作者团队何虹教授根据临床收集认为, 社会心理因素在 BMS 中是身体或社会家庭环境中受到不确定信号的刺激, 占主要的发病概率。这个身体或环境的确定或不确定性事件的刺激, 可包括排除口腔相关疾病前提后的继发性或原发性或混合性类型。倾向于唯刺激性病因的精神心理生物神经性病因学说。

6.2. 疼痛特点分型

也有学者根据疼痛特点将 BMS 分为 3 种类型[8]: I 型, 疼痛呈间歇性, 占据约 10% 的患者, 与过敏反应有关; II 型, 晨起无痛, 白天烧灼感逐渐加重, 晚上达峰值, 约 35% 的患者属于该型, 与系统性疾病有关, 如微量元素缺乏和糖尿病; III 型, 疼痛持续一整天, 影响入睡, 约 55% 的患者为此种类型, 通常伴心理疾病。

7. BMS 的治疗方法

主要包括宣教治疗[1]、局部与系统治疗[1]、认知行为治疗、药物辅助治疗以及激光治疗。

7.1. 认知行为治疗

心理认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)通过疾病宣教和沟通疏导、认知和效果引导等方法改变患者的思维认知, 来减少不良或偏差的认知行为、增加适应性认知行为, 从而消除患者不良情绪和认知感受。Komiyama 等[37]研究结果显示, 经过 CBT 后 BMS 患者的疼痛和焦虑得到改善。

7.2. 药物辅助治疗

7.2.1. 受体相关类

主要为 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)受体的激动剂, 比如氯硝西洋、加巴喷丁, 以及 tprv1 受体结合剂辣椒素[38]。

氯硝西洋全身用药能抑制中枢神经系统, 发挥抗惊厥、镇静、肌肉松弛和安定的作用, 但也会产生嗜睡、疲劳、头晕、幻觉及共济失调等不良反应[39]; 局部用药也可有效减少口腔黏膜烧灼感, 可造成患者一定程度的困意, 但无全身用药的不良反应[40]。Cui 等[41]筛选了 144 篇相关文献, 最终选取 3 篇随机对照试验及 2 篇高质量的病例对照研究纳入分析, 结果显示氯硝西洋能减轻 BMS 患者口腔疼痛, 并且从短期(<10 周)、长期(>10 周)、局部用药和全身用药的角度分析均能证实其治疗的有效性。然而这 5 篇文献中氯硝西洋的给药剂量并不一致, 氯硝西洋剂量从 0.25~2.00 mg 不等, 一些患者的症状可完全消失, 部分患者感到烧灼感增强, 同时有部分患者因不能忍受药物的不良反应停止了治疗, 因此很难形成关于氯硝西洋的剂量与 BMS 的效应关系。

关于 tprv1 受体结合剂, Verhulst 等[42]的随机双盲交叉对照试验结果显示, 局部使用 0.01% 和 0.025% 的辣椒素凝胶短期内均能显著缓解疼痛, 不同浓度间差异并无统计学意义。

7.2.2. 神经保护类

α -硫辛酸(alpha lipoic acid, ala)是人体内可自然产生的一种具有抗氧化作用的线粒体辅酶, 也存在于一些天然食物中, 如土豆、西红柿和菠菜, 具有神经保护作用。基于 ala 在治疗糖尿病患者神经病变中的作用, 有学者尝试用其治疗 BMS [43]。相对于安慰剂组, 前类 GABA 受体激动剂加巴喷丁 600 mg/d 治

疗2个月效果高达5.7倍，而联合ala 300 mg/d甚至达13.2倍[44]。

7.3. 激光治疗

Al-Maweri 等[45]系统评价表明，低强度激光治疗能有效减少BMS患者的口腔烧灼痛。Spanenberg 等[46]双盲随机对照试验结果也显示低强度激光疗法能显著缓解疼痛、口干及感觉异常。

8. BMS 可能的发病机制与诊疗思路

基于Scala [34]和Patton [47]等人的原始图基础、结合临床认知和其他文献，作者团队初拟的BMS可能性发病机制与诊疗思路如图1和图2所示。

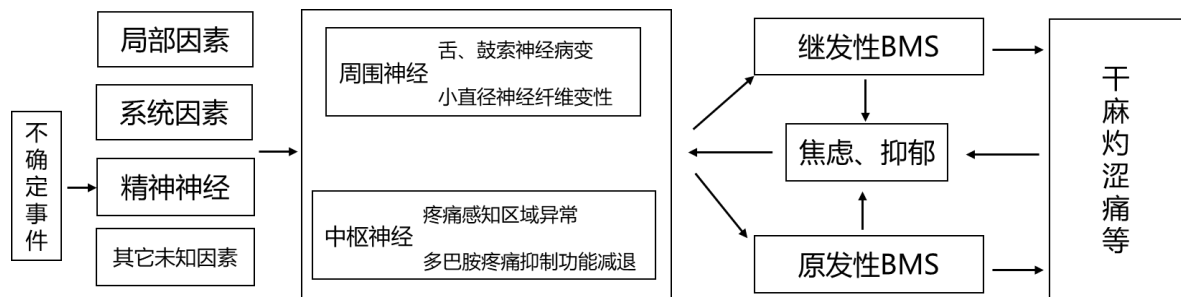


Figure 1. Possible pathogenic mechanism of BMS drafted by the author group based on Scala
图1. 作者团队基于Scala的BMS可能性发病机制

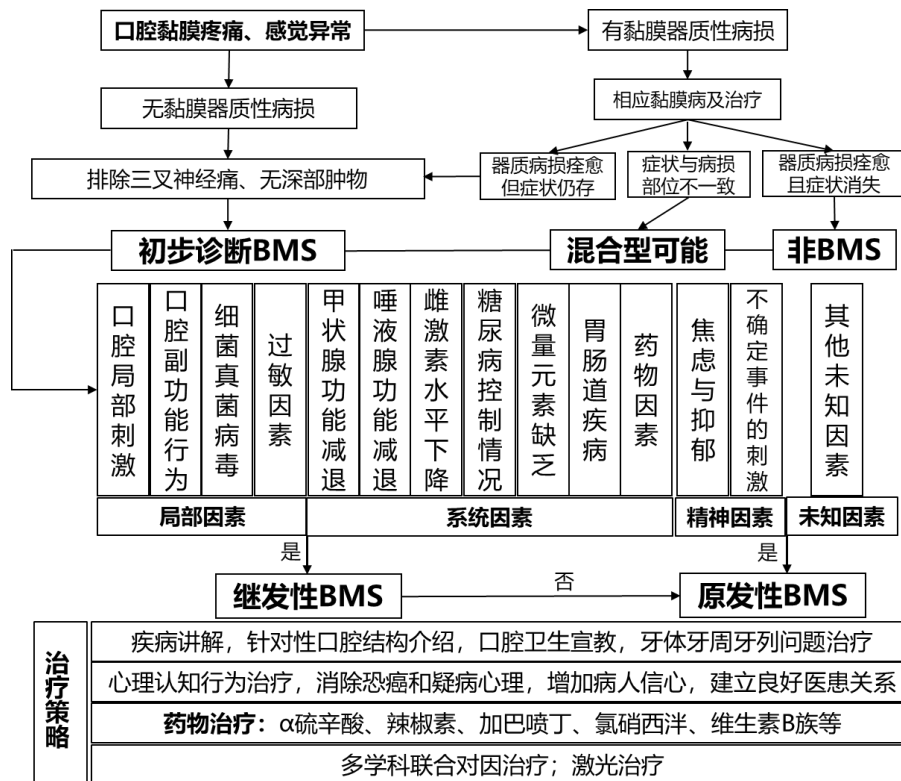


Figure 2. Current diagnostic and therapeutic strategy model for BMS drafted by the author group based on Scala and Patton

图2. 作者团队基于Scala和Patton的BMS目前诊疗思路

基金项目

卫健委省部共建基金(WKJ-ZJ-1623); 卫健委公益性行业专项基金(201502018); 浙江大学医学院教学改革课题(yxyb20172030); 国家重点研发计划合作项目(2016YFC0902702)。

参考文献

- [1] 谢尚丰, 李聪聪, 何虹, 等. 灼口综合征生物神经及社会心理性疾病模式的研究进展[J]. 中华口腔医学, 2020, 55(2): 1-6.
- [2] Jaaskelainen, S.K. (2018) Is Burning Mouth Syndrome a Neuropathic Pain Condition? *Pain*, **159**, 610-613. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001090>
- [3] 周瑜, 黄小瑾, 林梅. 从现代医学与中医学角度认识灼口综合征[J]. 中华口腔医学杂志, 2017, 52(10): 645-648.
- [4] Aggarwal, A. and Panat, S.R. (2012) Burning Mouth Syndrome: A Diagnostic and Therapeutic Dilemma. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, **4**, 180-185. <https://doi.org/10.4317/jced.50764>
- [5] Kohorst, J.J., Bruce, A.J., Torgerson, R.R., Schenck, L.A. and Davis, M.D. (2014) A Population-Based Study of the Incidence of Burning Mouth Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings*, **89**, 1545-1552. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.05.018>
- [6] Ranjbar, Z., Davarmanesh, M., Zahed, M. and Salehi, S. (2017) Evaluating the Etiologies of Burning Mouth Symptom in Patients of Shiraz Dental School from 2007 to 2015. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, **19**, e42675. <https://doi.org/10.5812/ircmj.42675>
- [7] Gurvits, G.E. and Tan, A. (2013) Burning Mouth Syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, **19**, 665-672. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i5.665>
- [8] Salerno, C., Di Stasio, D., Petrucci, M., Lauritano, D., Gentile, E., Guida, A., Maio, C., Tammaro, M., Serpico, R. and Lucchese, A. (2016) An Overview of Burning Mouth Syndrome. *Frontiers in Bioscience*, **8**, 213-218. <https://doi.org/10.2741/e762>
- [9] De Moura, S.A., De Sousa, J.M., Lima, D.F., Negreiros, A.N., de Vasconcelos Silva, F. and Da Costa, L.J. (2007) Burning Mouth Syndrome (BMS): Sialometric and Sialochemical Analysis and Salivary Protein Profile. *Gerodontology*, **24**, 173-176. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2007.00158.x>
- [10] Boras, V.V., Savage, N.W., Brailo, V., Lukac, J., Lukac, M. and Alajbeg, I.Z. (2010) Salivary and Serum Levels of Substance P, Neurokinin A and Calcitonin Gene Related Peptide in Burning Mouth Syndrome. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, **15**, 427-431. <https://doi.org/10.4317/medoral.15.e427>
- [11] Kolkka-Palmaa, M., Jaaskelainen, S.K., Laine, M.A., Teerijoki-Oksa, T., Sandell, M. and Forssell, H. (2015) Pathophysiology of Primary Burning Mouth Syndrome with Special Focus on Taste Dysfunction: A Review. *Oral Diseases*, **21**, 937-948. <https://doi.org/10.1111/odi.12345>
- [12] Gall-Troselj, K., Mravak-Stipetic, M., Jurak, I., Ragland, W.L. and Pavelic, J. (2001) *Helicobacter Pylori* Colonization of Tongue Mucosa—Increased Incidence in Atrophic Glossitis and Burning Mouth Syndrome (BMS). *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **30**, 560-563. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2001.300909.x>
- [13] Slebioda, Z. and Szponar, E. (2014) Burning Mouth Syndrome—A Common Dental Problem in Perimenopausal Women. *Przegląd Menopauzalny*, **13**, 198-202. <https://doi.org/10.5114/pm.2014.43825>
- [14] Forabosco, A., Criscuolo, M., Coukos, G., Uccelli, E., Weinstein, R., Spinato, S., Botticelli, A. and Volpe, A. (1992) Efficacy of Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women with Oral Discomfort. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, **73**, 570-574. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(92\)90100-5](https://doi.org/10.1016/0030-4220(92)90100-5)
- [15] Tarkkila, L., Linna, M., Tiitinen, A., Lindqvist, C. and Meurman, J.H. (2001) Oral Symptoms at Menopause—The Role of Hormone Replacement Therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, **92**, 276-280. <https://doi.org/10.1067/moe.2001.117452>
- [16] Collin, H.L., Niskanen, L., Uusitupa, M., Toyry, J., Collin, P., Koivisto, A.M., Viinamaki, H. and Meurman, J.H. (2000) Oral Symptoms and Signs in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. A Focus on Diabetic Neuropathy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, **90**, 299-305. <https://doi.org/10.1067/moe.2000.107536>
- [17] Eltas, A., Tozoglu, U., Keles, M. and Canakci V. (2012) Assessment of Oral Health in Peritoneal Dialysis Patients with and without Diabetes Mellitus. *Peritoneal Dialysis International*, **32**, 81-85. <https://doi.org/10.3747/pdi.2010.00113>
- [18] Borgnakke, W.S., Anderson, P.F., Shannon, C. and Jivanescu, A. (2015) Is There a Relationship between Oral Health and Diabetic Neuropathy? *Current Diabetes Reports*, **15**, 93. <https://doi.org/10.1007/s11892-015-0673-7>

- [19] Lamey, P.J., Freeman, R., Eddie, S.A., Pankhurst, C. and Rees, T. (2005) Vulnerability and Presenting Symptoms in Burning Mouth Syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, **99**, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.01.021>
- [20] Lin, H.P., Wang, Y.P., Chen, H.M., Kuo, Y.S., Lang, M.J. and Sun, A. (2013) Significant Association of Hematinic Deficiencies and High Blood Homocysteine Levels with Burning Mouth Syndrome. *Journal of the Formosan Medical Association*, **112**, 319-325. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2012.02.022>
- [21] Sikora, M., Verzak, Z., Matijevic, M., Vcev, A., Siber, S., Music, L. and Carek, A. (2018) Anxiety and Depression Scores in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Psychiatria Danubina*, **30**, 466-470. <https://doi.org/10.24869/psyd.2018.466>
- [22] Schiavone, V., Adamo, D., Ventrella, G., Morlino, M., De Notaris, E.B., Ravel, M.G., Kusmann, F., Piantadosi, M., Pollio, A., Fortuna, G. and Mignogna, M.D. (2012) Anxiety, Depression, and Pain in Burning Mouth Syndrome: First Chicken or Egg? *Headache*, **52**, 1019-1025. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02171.x>
- [23] 苏莎, 刘宏伟, 黄悦勤, 等. 灼口综合征与焦虑抑郁症状的病例对照研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2015(10): 750-754.
- [24] Davies, S.J., Underhill, H.C., Abdel-Karim, A., Christmas, D.M., Bolea-Alamanac, B.M., Potokar, J., Herrod, J. and Prime, S.S. (2016) Individual Oral Symptoms in Burning Mouth Syndrome May Be Associated Differentially with Depression and Anxiety. *Acta Odontologica Scandinavica*, **74**, 155-160. <https://doi.org/10.3109/00016357.2015.1100324>
- [25] Bogetto, F., Maina, G., Ferro, G., Carbone, M. and Gandolfo, S. (1998) Psychiatric Comorbidity in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Psychosomatic Medicine*, **60**, 378-385. <https://doi.org/10.1097/00006842-199805000-00028>
- [26] 代青芸, 崔鸾, 冯慧, 等. 灼口综合征的病因及发病机制[J]. 国际口腔医学杂志, 2015, 42(1): 54-58.
- [27] Brailo, V., Firic, M., Vucicevic, B.V., Andabak, R.A., Krstevski, I. and Alajbeg, I. (2016) Impact of Reassurance on Pain Perception in Patients with Primary Burning Mouth Syndrome. *Oral Diseases*, **22**, 512-516. <https://doi.org/10.1111/odi.12493>
- [28] Eliav, E., Kamran, B., Schaham, R., Czerninski, R., Gracely, R.H. and Benoliel, R. (2007) Evidence of Chorda Tympani Dysfunction in Patients with Burning Mouth Syndrome. *The Journal of the American Dental Association*, **138**, 628-633. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0234>
- [29] 王美青, 何三纲. 口腔解剖生理学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 152-154.
- [30] O'Neill, F., Marshall, A., Ferdousi, M. and Malik, R.A. (2019) Corneal Confocal Microscopy Detects Small-Fiber Neuropathy in Burning Mouth Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*, **33**, 337-341. <https://doi.org/10.11607/ofph.2338>
- [31] Khan, S.A., Keaser, M.L., Meiller, T.F. and Seminowicz, D.A. (2014) Altered Structure and Function in the Hippocampus and Medial Prefrontal Cortex in Patients with Burning Mouth Syndrome. *Pain*, **155**, 1472-1480. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.04.022>
- [32] 宋雨田, 杨清湖, 刘霞, 等. 脊髓多巴胺 D2 受体对疼痛的调控[J]. 延安大学学报(医学科学版), 2015, 13(1): 51-53.
- [33] Kolkka, M., Forssell, H., Virtanen, A., Puhakka, A., Pesonen, U. and Jaaskelainen, S.K. (2019) Neurophysiology and Genetics of Burning Mouth Syndrome. *European Journal of Pain*, **23**, 1153-1161. <https://doi.org/10.1002/ejp.1382>
- [34] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, **38**, 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- [35] Scala, A., Checchi, L., Montevicchi, M. and Marini, I. (2003) Update on Burning Mouth Syndrome: Overview and Patient Management. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, **14**, 275-291. <https://doi.org/10.1177/154411130301400405>
- [36] 杨艳杰, 马杰. 灼口综合症心理学研究进展[J]. 北京口腔医学, 2012, 20(5): 293-295.
- [37] Komiyama, O., Nishimura, H., Makiyama, Y., Iida, T., Obara, R., Shinoda, M., Kobayashi, M., Noma, N., Abe, O., De Laat, A. and Kawara, M. (2013) Group Cognitive-Behavioral Intervention for Patients with Burning Mouth Syndrome. *Journal of Oral Science*, **55**, 17-22. <https://doi.org/10.2334/josnusd.55.17>
- [38] De Moraes, M., Do Amaral Bezerra, B.A., Da Rocha Neto, P.C., De Oliveira Soares, A.C., Pinto, L.P. and De Lisboa Lopes Costa, A. (2012) Randomized Trials for the Treatment of Burning Mouth Syndrome: An Evidence-Based Review of the Literature. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, **41**, 281-287. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01100.x>
- [39] Amos, K., Yeoh, S.C. and Farah, C.S. (2011) Combined Topical and Systemic Clonazepam Therapy for the Manage-

ment of Burning Mouth Syndrome: A Retrospective Pilot Study. *Journal of Orofacial Pain*, **25**, 125-130.

- [40] Rodriguez De Rivera Campillo, E., Lopez-Lopez, J. and Chimenos-Kustner, E. (2010) Response to Topical Clonazepam in Patients with Burning Mouth Syndrome: A Clinical Study. *Bulletin du Groupement International Pour la Recherche Scientifique en Stomatologie & Odontologie*, **49**, 19-29.
- [41] Cui, Y., Xu, H., Chen, F.M., Liu, J.L., Jiang, L., Zhou, Y. and Chen, Q.M. (2016) Efficacy Evaluation of Clonazepam for Symptom Remission in Burning Mouth Syndrome: A Meta-Analysis. *Oral Diseases*, **22**, 503-511. <https://doi.org/10.1111/odi.12422>
- [42] Verhulst, M.J.L., Loos, B.G., Gerdes, V.E.A. and Teeuw, W.J. (2019) Evaluating All Potential Oral Complications of Diabetes Mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, 56. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00056>
- [43] Kisely, S., Forbes, M., Sawyer, E., Black, E. and Lalloo, R. (2016) A Systematic Review of Randomized Trials for the Treatment of Burning Mouth Syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, **86**, 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.05.001>
- [44] Lopez-D'Alessandro, E. and Escovich, L. (2011) Combination of Alpha Lipoic Acid and Gabapentin, Its Efficacy in the Treatment of Burning Mouth Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, **16**, e635-e640. <https://doi.org/10.4317/medoral.16942>
- [45] Al-Maweri, S.A., Javed, F., Kalakonda, B., Alazari, N.A., Al-Soneidar, W. and Al-Akwa, A. (2017) Efficacy of Low Level Laser Therapy in the Treatment of Burning Mouth Syndrome: A Systematic Review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, **17**, 188-193. <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2016.11.017>
- [46] Spanemberg, J.C., Segura-Egea, J.J., Rodriguez-De Rivera-Campillo, E., Jane-Salas, E., Salum, F.G. and Lopez-Lopez, J. (2019) Low-Level Laser Therapy in Patients with Burning Mouth Syndrome: A Double-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, **11**, e162-e169. <https://doi.org/10.4317/jced.55517>
- [47] Patton, L.L., Siegel, M.A., Benoliel, R. and De Laat, A. (2007) Management of Burning Mouth Syndrome: Systematic Review and Management Recommendations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, **103**, S39.e1-S39.e13. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.11.009>