

bial activity and characteristics of bacteriocins produced by vaginal lactobacilli[J]. Turk J Med Sci, 2003, 33(1): 7-13.

[13] SANDRA B, JOANA S, PAULA T, et al. The role of lactobacilli and probiotics in maintaining vaginal health[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(3): 479-489.

[14] 张旭, 李婷, 牛小溪, 等. 阴道上皮细胞、白假丝酵母菌及卷曲乳杆菌相互作用的扫描电镜观察[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(9): 618-622.

[15] 刘玲玲. 雌、孕激素在阴道微生态系统变化中的作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(4): 318-320.

[16] TIBALDI C, CAPPELLO N, LATINO M A, et al. Vaginal and endocervical microorganisms in symptomatic and asymptomatic non-pregnant females: Risk factors and rates of occurrence[J]. Clin Microbiol Infect, 2009, 15(7): 670-679.

[17] DONDERS G, BELLEN G, JANSSENS D, et al. Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2017, 36(1): 43-48.

[18] ALVES C T, SILVA S, PEREIRA L, et al. Effect of progesterone on Candida albicans vaginal pathogenicity[J]. Int J Med Microbiol, 2014, 304(8): 1011-1017.

[19] 王叶平, 林晓华, 王姿斌, 等. 妊娠期阴道微生态的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(11): 1751-1754.

[20] LETICIA K S, ANTONIO A H, MARIANE B, et al. Basic vaginal pH, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis: prevalence in early pregnancy and risk of spontaneous preterm delivery, a prospective study in a low socioeconomic and multiethnic South American population[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2014, 19(14): 107.

[21] JASON G, ANDREW C, GAUTAM D, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 215(6): 704-711.

[22] CARETTO M, GIANNINI A, RUSSO E, et al. Preventing urinary tract infections after menopause without antibiotics[J]. Maturitas, 2017, 99: 43-46.

[23] 曲秀平, 夏蓓, 王冬娜, 等. 绝经后雌激素补充治疗对阴道微生态的影响[J]. 中国临床保健杂志, 2016, 19(6): 592-595.

[24] RYBAS Y A, BUSTAMANTE R A, KRAVTSOV E, et al. Effect of basal hormone profile on the formation of the vaginal bacterial cenosis in women[J]. Bull Exp Biol Med, 2012, 153(3): 354-356.

[25] 郑晶晶, 宋静慧, 托娅, 等. 蒙古族细菌性阴道病病人阴道乳杆菌及 SIgA 含量的相关性研究[J]. 内蒙古医科大学学报, 2016, 38(4): 293-297.

[26] 刘朝晖, 陈磊. 阴道上皮细胞先天性抗假丝酵母菌的作用研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2008, 40(2): 174-177.

[27] 胡瑞义. 念珠菌性阴道炎患者 Th1/Th2 细胞因子的水平及意义[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(24): 4144-4145.

[28] KREMLEVA E A, SGIBNEV A V. Proinflammatory cytokines as regulators of vaginal microbiota[J]. Bull Exp Biol Med, 2016, 162(1): 75-78.

[29] GOLDSTEIN E J, TYRRELL K L, CITRON D M. Lactobacillus species: taxonomic complexity and controversial susceptibilities[J]. Clin Infect Dis, 2015, 60(2): 98-107.

[30] MELKUMYAN A R, PRIPUTNEVICH T V, ANKIRSKAYA A, et al. Effects of antibiotic treatment on the lactobacillus composition of vaginal microbiota[J]. Bull Exp Biol Med, 2015, 158(6): 766-768.

[31] STOKHOLM J, SCHJØRRING S, ESKILDSEN C E, et al. Antibiotic use during pregnancy alters the commensal vaginal microbiota[J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(7): 629-635.

[32] 何盛昱, 马小红, 左定祥, 等. 性生活频率对阴道微生态的影响[J]. 宁夏医学杂志, 2014, 36(10): 937-938.

[33] LI X D, WANG C C, ZJANG X J, et al. Risk factors for bacterial vaginosis: results from a cross-sectional study having a sample of 53,652 women[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(9): 1525-1532.

[34] REZK M, SAYYED T, MASOOD A, et al. Risk of bacterial vaginosis, Trichomonas vaginalis and Candida albicans infection among new users of combined hormonal contraception vs LNG-IUS[J]. Eur J Contracept Reprod Health Care, 2017, 22(5): 344-348.

(收稿日期: 2017-09-16 修回日期: 2017-11-28)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.07.051

灼口综合征的研究进展

刘道华¹综述, 聂敏海²审校

(1. 重庆市万州区第一人民医院口腔科 404000; 2. 西南医科大学附属口腔医院口腔内科, 四川泸州 646000)

关键词: 灼口综合征; 疼痛; 治疗

中图法分类号: R781.5

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)07-1040-04

灼口综合征(BMS)是一种慢性疼痛综合征, 通常表现为三联征: 灼痛、味觉改变、流涎改变, 而黏膜未

见病变^[1], 常见于中老年妇女, 可影响舌尖、舌缘、唇部和软硬腭等部位。目前大多数治疗方法仍然不能

令人满意,且没有明确的治疗指南。本文就 BMS 的病因、流行病学、临床表现、诊断与治疗等几个方面进行回顾,以期为 BMS 的治疗提供参考。

1 定义

BMS 目前缺乏一个能被普遍接受的定义。各种各样的同义词,如口干症、舌灼痛、口痛、舌痛、口腔痛、口腔感觉迟钝等均有使用,其强调疼痛在口腔内的特点和/或位置,是描述的主要症状,BMS 是最合适的术语。在过去的 10 年中,国际疼痛研究协会已明确 BMS 为独特的疾病分类实体,其特征描述为“持续的口腔烧灼感或类似的疼痛,没有检测到口腔黏膜的变化,在舌头或口腔黏膜可有持续 4~6 个月相关灼痛,而没有异常体征和实验室检查”。

2 病因及发病机制

可能涉及局部、全身、心理多因素等相互作用。局部因素包括机械性刺激、口腔副功能及口颌系统功能异常等。系统性因素包括糖尿病、维生素 B 族缺乏(维生素 B₁、B₂、B₆ 和 B₁₂)、叶酸和铁缺乏、内分泌失调、胃肠疾病、精神疾病、神经系统疾病和药物引起的不良反应^[2]。精神因素和人格特质有关,而人格特质与 BMS 唾液的生化标志物有关^[3]。有证据表明,BMS 与其周围(感觉 C 和/或三叉神经纤维)或中枢神经性紊乱(包括黑质纹状体多巴胺能系统)有关^[4]。BMS 可能与鼓索神经功能减退这一神经变性过程相关,而睡眠障碍可能是 BMS 发生的 1 项危险因素。用唾液腺显像评价原发性 BMS 患者唾液腺功能,发现其功能减退^[5]。有文献报道,1 例女性患者在接受种植牙时舌神经损伤,从而继发 BMS^[6]。KOIKE 等^[7]通过 1 项病例对照研究,评估免疫(淋巴细胞亚群)和内分泌(下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感-肾上腺髓质)系统研究证实,BMS 患者比对照组有明显的焦虑,其血浆肾上腺素水平明显降低,所有患者的血浆去甲肾上腺素和皮质醇水平线性回归分析显示与抑郁水平呈显著正相关,BMS 患者 CD8⁺ 细胞计数明显降低,CD4/CD8 明显升高。BMS 患者有香草通道 1 型上皮受体的瞬时电位增加改变^[8]。MO 等^[9]证实,BMS 患者热功能明显减少,这可能是 BMS 神经性疼痛的条件。

导致 BMS 的原因可能有:(1)面神经感觉功能与三叉神经的异常相互作用,蕈状乳头在舌前部的高密度分布,具有烧灼痛较高风险。(2)小和/或大纤维神经病变的感觉功能障碍。(3)中枢介导的改变在调制的伤害性处理。(4)自主神经支配与口腔血流量的干扰。(5)慢性焦虑或压力在性腺变化的结果,肾上腺和神经活性类固醇水平的皮肤和口腔黏膜的变化。

3 流行病学

由于尚无统一的分类体系和诊断标准,缺乏足够

数量的流行病学抽样调查结果,各种国际研究报道发病率为 0.6%~15.0%。发病基本是中老年患者,发病率随着年龄的增加而增加,男性和女性之间的比为 3:1~16:1。有研究表明,BMS 常见于围绝经女性,其发病率增加高达 12.0%~18.0%,数据显示,BMS 是一种与女性性别和年龄高度相关的疾病^[10],30 岁以下的患者是极为罕见的。

4 临床分类和分型

BMS 可分为原发性(特发性)和继发性(有确定的诱发因素导致),这两种形式可能是 2 个不同子群相同的病理实体。后者基于其他面部慢性疼痛和痛苦,在口腔黏膜病变表现来排除鉴别诊断。部分或全部口腔黏膜疾病的发生,如感染,可能导致诊断困难。最有说服力的是通过采用神经电生理或心理物理法,如瞬目反射、感觉定量检测以及脑功能成像,提供了神经参与体感系统的几个层次在 BMS 疼痛的病理生理学证据^[11]。BMS 的临床诊断包括至少 3 个不同的亚临床神经病理性疼痛状态,可能在个别患者重叠。第 1 组(50%~65%)的特点是外周直径小纤维神经病变的口腔黏膜。第 2 组(20%~25%)有亚临床舌、下颌或三叉神经系统病变患者,可以进行仔细的神经电生理检查,但从其他两组临床上区分。第 3 组(20%~40%)符合概念的中枢性疼痛,可能与基底神经节多巴胺能神经元功能低下有关。

5 临床特点

BMS 临床表现是不恒定的、多样的、可变的。患者常抱怨口腔症状变化却难以正确描述所感知到的,很少影响睡眠,大多数患者描述此症状为口腔黏膜的灼痛、刺痛、滚烫或感觉麻木,最常见于舌前 2/3,其次是舌侧缘、硬腭前部、唇黏膜。疼痛是自发的,没有可识别的沉淀因素。疼痛可持续 4~6 个月,中度至重度的强度白天可能不同,疼痛的位置并不确定,往往涉及多个点。有些患者甚至会经历除口腔烧灼感外还伴有生殖器区域症状,有些疼痛改变睡眠模式,导致生活质量差,有焦虑、抑郁、社交恐惧等表现,随着病情进展,疼痛和不适增加,并被焦虑影响^[12],超过 70% 的患者可表现为持续味觉改变,这可能是由于小直径传入纤维感觉方式的干扰。约 67% 的患者有口干症状。有研究证明,由于抗胆碱能药物和精神药物等引起的不良反应,BMS 个体唾液量和质呈现明显的改变,其感觉可能更严重^[13]。BMS 患者表现出刺激唾液流率明显低于对照组,唾液腺的功能却没有差异,且 BMS 有非常低的基础唾液流量^[14],部分 BMS 患者有非特异性的健康问题,如头痛、关节痛、头晕、肌肉骨骼疾病、肠易激综合征、皮肤病和精神疾病。有研究表明,睡眠呼吸暂停综合征会增加 BMS 的发生风险^[15]。

6 诊 断

通过以下标准可确诊为 BMS:详细的病史和患者疼痛性质的主观感觉,口腔黏膜的彻底临床检查,收集导致疾病的局部和全身原因,以及心理压力源和心理健康信息,唾液流率和味觉功能的客观测量,神经系统成像和检查等,排除任何病理和退化性疾病,确认疑似细菌、病毒和真菌感染的微生物培养,过敏个体的斑贴试验,胃食管反流的研究,血液学试验,排除营养、激素和自身免疫性疾病。

7 治 疗

确定致病因素是治疗的第 1 步,药物治疗行为疗法和心理治疗,可能有助于消除症状,强调 BMS 的治疗个体化。医生应仔细分析患者的详细病历资料,以及从各种物理和实验室调查获得的数据。如果有任何地方、系统或心理因素是显而易见的,应尝试治疗或消除这些因素,其中口腔黏膜的彻底临床检查是至关重要的。在 BMS 的管理中,获得患者的信任和信心是至关重要,患者的理解和接受诊断才有治愈的可能。

用于 BMS 的药物包括抗抑郁药物、镇痛药物、抗癫痫药物、抗菌药物、抗组胺药物、抗焦虑药物、抗精神病药物、维生素、矿物质和激素等。有研究提醒医生应该意识到述情障碍特征与述情障碍性状的焦虑和抑郁相关联,其可能影响医患关系^[16]。有证据表明,低水平的激光可能会降低 BMS 的强度^[17],可能是缓解 BMS 患者症状的一种替代治疗策略。同时,患者的人格特质对于治疗 BMS 有一定的指导意义^[18]。应对 BMS 患者在症状期和缓解期的疼痛提供心理支持并定期随访,维生素、锌或激素替代疗法对 BMS 患者减少口腔烧灼感或疼痛症状有效。如果患者在消除潜在原因后仍有症状,应采取药物治疗。随机对照临床试验发现,辣椒素和药物治疗(α -硫辛酸、氯硝西泮和抗抑郁药物)可能缓解口腔烧灼感或疼痛症状。此外,心理疗法和行为的反馈也有助于消除焦虑症状。而认知疗法是一种很好和持久的治疗方案,它的优点是不良反应症状少,可以结合药物治疗^[19]。唾液分泌减少可能导致 BMS 出现口干,而使用催涎剂治疗则可缓解症状^[20]。度洛西汀治疗难治性 BMS 获得成功,有可能成为一种新的治疗选择^[21]。也有研究报道,使用双电休克疗法成功治疗了 1 例严重的难治性 BMS 并发抑郁症的妇女^[22]。有文献报道,采用星状神经节阻滞治疗 1 例 BMS 患者的顽固性疼痛取得成功^[23]。DEEPAK 等^[24]研究证明,心理治疗可有效地缓解慢性口腔烧灼感。

BMS 是一种令患者痛苦和沮丧的疾病,到目前为止还没有针对该种疾病的具体管理治疗方案。因此,彻底了解 BMS 的病因病理机制,患者可能会从中受

益。应该让患者意识到即使长期治疗后症状也有可能不会完全解决。医疗服务提供与患者教育相结合是有效治疗的基本组成部分,可以使患者的生活质量得到提高^[25]。

参考文献

- [1] VELLAPPALLY S. Burning Mouth Syndrome: A Review of the Etiopathologic Factors and Management[J]. J Contemp Dent Pract, 2016, 17(2): 171-176.
- [2] SEBIODAZ, SZPONARE. Burning mouth syndrome - a common dental problem in perimenopausal women[J]. Prz Menopauzalny, 2014, 13(3): 198-202.
- [3] DE SOUZA F T, KUMMER A, SILVA M L, et al. The association of openness personality trait with stress-related salivary biomarkers in burning mouth syndrome[J]. Neuroimmunomodul, 2015, 22(4): 250-255.
- [4] SILVESTRE F J, SILVESTRE-RANGIL J, LÓPEZ-JORNET P. Burning mouth syndrome: a review and update[J]. Rev Neurol, 2015, 60(10): 457-463.
- [5] LEE Y C, HONG I K, NA S Y, et al. Evaluation of salivary function in patients with burning mouth syndrome[J]. Oral Dis, 2015, 21(3): 308-313.
- [6] MOMOTA Y, KANI K, TAKANO H, et al. Cerebellopontine angle mass mimicking lingual nerve injury after dental implant placement: a case report[J]. Aust Dent J, 2015, 60(3): 412-415.
- [7] KOIKE K, SHINOZAKI T, HARA K, et al. Immune and endocrine function in patients with burning mouth syndrome[J]. Clin J Pain, 2014, 30(2): 168-173.
- [8] BORSANI E, MAJORANA A, COCCHI M A, et al. Epithelial expression of vanilloid and cannabinoid receptors: a potential role in burning mouth syndrome pathogenesis[J]. Histol Histopathol, 2014, 29(4): 523-533.
- [9] MO X, ZHANG J, FAN Y, et al. Thermal and mechanical quantitative sensory testing in Chinese patients with burning mouth syndrome: a probable neuropathic pain condition? [J]. J Headache Pain, 2015, 16(1): 84-92.
- [10] KOHORST J J, BRUCE A J, TORGERSON R R, et al. A population-based study of the incidence of burning mouth syndrome[J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(11): 1545-1552.
- [11] KOLKKA-PALOMAA M, JÄÄSKELÄINEN S K, LAINE M A, et al. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: a review[J]. Oral Dis, 2015, 21(8): 937-948.
- [12] LOPEZ-JORNET P, MOLINO PAGAN D, ANDUJAR MATEOS P, et al. Circadian rhythms variation of pain in burning mouth syndrome[J]. Geriatr Gerontol Int, 2015, 15(4): 490-495.
- [13] LEE Y C, HONG I K, NA S Y, et al. Evaluation of salivary function in patients with burning mouth syndrome[J]. Oral Dis, 2015, 21(3): 308-313.
- [14] SPADARI F, VENESIA P, AZZI L, et al. Low basal sali-

- vary flow and burning mouth syndrome; new evidence in this enigmatic pathology[J]. J Oral Pathol Med, 2015, 44(3):229-233.
- [15] LEE C F, LIN K Y, LIN M C, et al. Sleep disorders increase the risk of burning mouth syndrome: a retrospective population-based cohort study[J]. Sleep Med, 2014, 15(11):1405-1410.
- [16] MARINO R, PICCI R L, FERRO G, et al. Peculiar alexithymic traits in burning mouth syndrome: case-control study[J]. Clin Oral Investig, 2015, 19(8):1799-1805.
- [17] ARBABI-KALATI F, BAKHSHANI N M, RASTI M. Evaluation of the efficacy of low-level laser in improving the symptoms of burning mouth syndrome[J]. J Clin Exp Dent, 2015, 7(4):e524-e527.
- [18] TOKURA T, KIMURA H, ITO M. Temperament and character profiles of patients with burning mouth syndrome[J]. J Psychosom Res, 2015, 78(5):495-498.
- [19] MIZIARA I, CHAGURY A, VARGAS C, et al. Therapeutic options in idiopathic burning mouth syndrome: literature review[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2015, 19(1):86-89.
- [20] POON R, SU N, CHING V, et al. Reduction in unstimulated salivary flow rate in burning mouth syndrome[J]. Br Dent J, 2014, 217(7):879-883.
- [21] MCGIRR A, DAVIS L, VILA-RODRIGUEZ F. Idiopathic burning mouth syndrome: a common treatment-refractory somatoform condition responsive to ECT[J]. Psychiatry Res, 2014, 216(1):158-159.
- [22] WALEGA D R, SMITH C, EPSTEIN J B. Bilateral stellate ganglion blockade for recalcitrant oral pain from Burning Mouth Syndrome: a case report[J]. J Oral Facial Pain Headache, 2014, 28(2):171-175.
- [23] KOMIYAMA O, OBARA R, UCHIDA T, et al. Pain intensity and psychosocial characteristics of patients with burning mouth syndrome and trigeminal neuralgia[J]. J Oral Sci, 2012, 54(4):321-327.
- [24] DEEPAK G, SOHEYL S, SHAMBULINGAPPA P, et al. Burning Mouth Syndrome due to Television Moans, an Enigma for Oral Physician: Treatment with Counseling[J]. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects, 2014, 8(2):118-122.
- [25] NASRI-HEIR C, ZAGURY JG, THOMAS D, et al. Burning mouth syndrome: Current concepts [J]. J Indian Prosthodont Soc, 2015, 15(4):300-307.

(收稿日期:2017-08-25 修回日期:2017-11-05)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.07.052

单细胞分析研究进展

丁钟欢 综述, 卢忠心[△]审校

(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院检验科, 武汉 430000)

关键词: 单细胞; 分离; 组学分析

中图法分类号: Q2-33

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)07-1043-04

细胞是组成人体组织与器官的基本单位,通过细胞集合进行的研究通常会错失很多重要信息,主要是由于细胞集合性研究反映的是这一细胞集体的平均水平,而单个细胞间表达的信息往往千差万别。肿瘤细胞的突变状态、表观遗传状况以及相关蛋白的表达水平等重要信息可能只有一小部分甚至少数几个细胞表达^[1]。另外,很多能反映疾病状态的珍贵细胞,如母体血胎儿细胞、循环肿瘤细胞(CTC)的数量非常稀少,很容易被大量的背景细胞所干扰^[2]。因此,近年来随着个体化医疗的发展及二代测序技术的提高,单细胞分析逐渐受到关注。

单细胞分析即是通过相应的技术对单个靶细胞进行分离提取,并通过全基因组扩增及二代测序等技术对靶细胞内的基因组信息、蛋白信息进行分析的过程。通过单细胞分析,会将肿瘤进展过程中的细胞变

化、单个 CTC 的遗传状态、细胞与细胞间的异质性、利用胎儿细胞遗传疾病等问题迎刃而解^[2]。本文将从近年来单个细胞的分离与提取手段、全基因组扩增及下游组学分析等研究进展作一综述。

1 单细胞的分离与提取

单个细胞的分离与提取是进行单细胞分析的前提条件。流式细胞术等传统细胞分离方法对单细胞的分离效果并不理想;近年来,有很多学者对单细胞的分离与提取方法进行了不断地探索。新发展的方法是结合了几种传统方法的特点而建立的新方法。例如, CAMPTON 等^[3]于 2015 年报道的单个 CTC 的分离检测系统-AccuCyte[®]-CyteFinder[®]系统将离心、染色、镜检、细胞挑选集于一体,大大提高了单细胞分离的效率。

另外,传统方法的改进与发展也是近年来研究的

[△] 通信作者, E-mail: lzx71@yahoo.com。