

## 复发性阿弗他溃疡相关危险因素病例对照研究

林琪, 谢云德, 谢清琪, 郑鑫, 崔筱薇, 赖福焯, 张志欣, 马忠雄  
(福建医科大学附属口腔医院 口腔黏膜病科, 福建 福州 350001)

**[摘要]** 目的: 通过病例对照研究, 调查复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)发生的可能危险因素。方法: 对113例RAU患者、102例非RAU患者进行问卷调查, 包括系统疾病、吸烟、饮酒、居住地改变、饮食、心理因素等58项内容, 采用SPSS23.0软件包对各个相关因素进行Logistic回归分析, 筛选出RAU的致病高危因素, 并进行趋势分析。结果: 单因素分析显示, 居住地改变、亲属患病、胃肠道症状(疾病)、月经相关、软垢、结石和焦虑等是RAU患病的关联因素。多因素非条件Logistic回归显示, 亲属易患病、大量口腔结石是RAU患病的危险因素。趋势 $\chi^2$ 分析发现, 蔬菜的种类、软垢的量与RAU存在等级效应关系, 蔬菜的摄入种类越少, 口腔内软垢、结石的量越多, RAU的患病危险性越高( $P < 0.05$ )。结论: RAU的发生是消化系统、遗传系统、免疫系统、口腔微环境“多联因素”综合作用的结果。

**[关键词]** 复发性阿弗他溃疡; 危险因素; 病例对照研究; Logistic回归分析

**[中图分类号]** R781.5

**[文献标志码]** A

**DOI:** 10.19439/j.sjos.2019.01.010

**Case-control study on risk factors of recurrent aphthous ulcer** LIN Qi, XIE Yun-de, XIE Qing-qi, ZHENG Xin, CUI Xiao-wei, LAI Fu-xuan, ZHANG Zhi-xing, MA Zhong-xiong. (*Department of Oral Mucosal Diseases, Affiliated Stomatological Hospital, Fuzhou 350001, Fujian Province, China*)

**[Abstract] PURPOSE:** To evaluate the risk factors for the occurrence of recurrent aphthous ulcer (RAU) in Fuzhou city by case-control study. **METHODS:** A questionnaire survey of 113 patients with RAU and 102 non-RAU patients in the same hospital was made, including 58 items. Chi-square test and conditional logistic regression were used for univariate and multivariate analysis respectively with SPSS23.0 software package. **RESULTS:** One-way Chi-square test showed that immigrants, genetic factors, gastrointestinal disorders, menstrual period, oral health status, anxiety were related factors for patients suffering from RAU. Conditional logistic regression analysis indicated that genetic factors as well as more dental calculus in the oral cavity were RAU risk factors. Trend Chi-square test revealed that there was a negative correlation between the occurrence of RAU and vegetable intake, and a positive correlation with the amount of dental calculus and soft scale in the oral cavity. **CONCLUSIONS:** The occurrence of RAU is the result of combination of "multiple factors" in the digestive system, genetic system, immune system and oral microenvironment.

**[Key words]** Recurrent aphthous ulcer; Risk factors; Case-control Study; Logistic regression analysis

**Shanghai J Stomatol, 2019, 28(1): 53-56.**

复发性阿弗他溃疡 (recurrent aphthous ulcer, RAU) 在口腔黏膜疾病中最为常见, 给患者的工作和生活带来不利影响, 也给口腔临床诊疗带来了挑战。其发病机制可能与免疫缺陷、遗传背景、过敏性药物、营养缺乏和感染因素等有关<sup>[1]</sup>, 但具体原因及机制不明, 本研究采用病例对照研究方法, 探讨 RAU 的相关危险因素。

### 1 对象与方法

#### 1.1 研究对象

以福建医科大学附属口腔医院口腔黏膜病科 2016 年 10 月—2017 年 10 月门诊就诊的患者为研究对象, 选择 113 例 RAU 患者作为实验组, 以 102 例同期入院就诊的非口腔黏膜病患者作为对照组。

#### 1.2 纳入标准

实验组纳入标准: 1 年内发生 RAU 3 次以上, 发作具有典型的 RAU 特点—创面黄、红、凹、痛, 周期性发作有自限性, 由具有 5 年口腔黏膜病诊治经

**[收稿日期]** 2018-03-20; **[修回日期]** 2018-07-02

**[基金项目]** 国家级大学生创新创业训练计划(201610392041)

**[作者简介]** 林琪(1981-), 女, 硕士, 住院医师, E-mail: linqifj@163.com

**[通信作者]** 马忠雄, E-mail: 372590301@qq.com

©2019 年版权归《上海口腔医学》编辑部所有

验的临床医师确诊。对照组纳入标准:与实验组人群同期门诊治疗,但不患口腔黏膜疾病,口腔健康状况良好的患者(主要为常规口腔检查患者),实验组与对照组的性别、年龄经校准后无统计学差异。

### 1.3 调查内容与方法

采用病例对照研究方法,自制调查表,统一培训调查员。调查内容包括:①消化系统慢性疾病、糖尿病、高血压、心脏病,均经实验室检测和专科医师确诊。②失眠。患者对睡眠时间和质量不满足,并影响白天社会功能的一种主观体验<sup>[2]</sup>。③精神压力。采用国际通用焦虑量表。④软垢指数。牙面无软垢,Ⅰ度(软垢覆盖牙面 1/3 以下),Ⅱ度(软垢覆盖牙面 1/3~2/3),Ⅲ度(软垢覆盖牙面 2/3 以上)<sup>[3]</sup>。⑤牙石指数。龈上、龈下无牙石,Ⅰ度(龈上牙石覆盖牙面 1/3 以下),Ⅱ度(龈上牙石覆盖牙面 1/3~2/3,或在牙颈部有散在龈下牙石),Ⅲ度(龈上牙石覆盖牙面 2/3 以上,或在牙颈部有连续而厚的龈下牙石)<sup>[3]</sup>。⑥是否饮酒过量。参照世界卫生组织国际协作研究结果<sup>[4]</sup>,男性安全饮酒的限度是每天不超过 25 g 纯酒精量,女性每天不超过 15 g 纯酒精量。⑦吸烟量。每天吸烟 1 支以上,烟龄 1 年及以上者定义为吸烟者。吸烟指数=每天吸烟支数×吸烟年数。吸烟指数分度:轻度吸烟(指数≤200),中度吸烟(指数介于 200~400),重度吸烟(指数≥400)。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 23.0 软件包对资料先进行单因素  $\chi^2$  分析,再用非条件 Logistic 多元回归分析;对筛选出的危险因素进行趋势  $\chi^2$  分析, $P<0.05$  为差异具有统计学意义,同时进行等级效应分析。

## 2 结果

### 2.1 单因素 $\chi^2$ 分析结果

对 215 例就诊患者进行单因素分析,筛选出≥30 岁、文化程度低、已婚、有基础病变、居住地改变、亲属患病、胃肠道症状(疾病)、月经相关、软垢、结石和焦虑等是 RAU 的关联因素( $P<0.05$ ),见表 1。

### 2.2 多因素非条件 Logistic 回归分析结果

将上述单因素分析筛选出的亲属患病、结石、软垢、月经相关、焦虑、胃肠道症状与疾病一同拟合多因素方程,以  $P=0.15$  为剔除标准,结果显示,亲属易患病、大量口腔结石是危险因素,分别是亲属无复发性口腔溃疡、无口腔结石者的 5.050 和 4.869 倍,见

表 2。

### 2.3 等级效应分析结果

对条件 logistic 多元回归分析筛选出的危险因素进行等级效应分析,发现蔬菜种类、软垢量与复发性口腔溃疡存在等级效应关系,蔬菜摄入的种类越少,口腔内软垢、结石的量越多,RAU 的患病危险越高,趋势卡方检验  $P<0.05$ ,见表 3。

## 3 讨论

RAU 人群患病率约为 20%<sup>[5]</sup>,表现为口腔黏膜反复溃疡,伴或不伴其他症状。RAU 的病因尚不明确,可能与免疫紊乱、血液系统缺陷、过敏或心理异常等相关,相同临床症状的溃疡可以在各种疾病的患者身上看到,包括系统性红斑狼疮、Behcet 综合征、缺铁性贫血和克罗恩病<sup>[6]</sup>。RAU 具有高频复发的特性并伴有生活质量下降,因此该病的病因和有效治疗方法成为临床上关注的热点之一。

本研究结果表明,消化系统疾病是 RAU 的关联因素,而消化系统疾病与幽门螺杆菌感染密切相关。虽然目前幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*,Hp)是否是 RAU 的直接的特异性致病因子,以及其致病机制等仍不清楚,但有研究表明,人口腔内菌斑、唾液中培养出的 Hp 与慢性胃炎的病原因子 Hp 具有相同的形态、生化和免疫学特征<sup>[7]</sup>,提示引起慢性胃病和 RAU 的 Hp 可能为同一抗原决定簇类型的 Hp,推测 RAU 可能与口腔内感染 Hp 有关。同时,研究发现,RAU 患者慢性胃病的患病率显著高于非 RAU 患者<sup>[8]</sup>。张慧等<sup>[9]</sup>的研究发现,Hp 与 RAU 发病有一定关联。推测患者的口腔环境改变或其免疫能力下降,可触及幽门螺杆菌的致病条件,进而对患者的口腔及胃肠道造成感染,引发疾病。

本研究中,焦虑是患 RAU 的相关因素,提示 RAU 倾向于易焦虑、抑郁和容易产生较强烈情绪反应的特征,这类人的情绪易产生波动、易怒,睡眠不好,偏执,往往又合并抑郁等多种心身障碍。机体在神经-体液-心理调控下完成生理功能,当情绪明显改变时,下丘脑和边缘系统对神经系统和内分泌系统进行调节,改变人体的激素水平,引起机体免疫功能、消化功能紊乱,从而导致 RAU 发作<sup>[8]</sup>,这与国外许多研究结果一致<sup>[10]</sup>。

本调查研究表明,RAU 亲属易患病为危险因素,说明 RAU 发病存在一定的遗传倾向。Lewkowicz

表 1 RAU 相关因素的单因素  $\chi^2$  分析

Table 1 One-way Chi-square logistic analysis of RAU related factors

因素	例数	患病数	患病率(%)	$\chi^2$	P 值	OR	
年龄(岁)	≤29	110	46	41.82	10.419	0.001	1.000
	≥30	105	67	63.81		2.453	
文化	本科以上	16	3	18.75	29.876	0.000	1.000
	无	5	3	60.00			6.500
	小学	13	12	92.31			52.000
	初中	34	24	70.59			10.400
	高中	25	17	68.00			9.208
	中专	8	6	75.00			13.000
	大专	33	16	48.48			4.078
婚姻	本科	81	32	39.51	10.416	0.005	2.830
	未婚	103	43	41.75			1.000
	已婚	110	68	61.82			2.259
	丧偶	2	2	100.00			-
基础病变	无	191	93	48.69	9.467	0.002	1.000
	有	23	19	82.61			5.005
不同居住地	否	193	95	49.22	7.644	0.006	1.000
	是	21	17	80.95			4.384
蔬菜	几乎不	4	3	75.00		0.015	1.000
	经常	64	42	65.63			0.636
	偶尔	147	68	46.26			0.287
喝茶	几乎不	83	58	69.88	19.635	0.000	1.000
	经常	40	12	30.00			0.185
	偶尔	91	42	46.15			0.369
复发性	否	98	2	2.04	184.31	0.000	1.000
	是	117	111	94.87			888.000
周期	否	131	34	25.95	84.223	0.000	1.000
	是	58	57	98.28			162.618
亲属患有	否	119	57	47.90	10.112	0.000	1.000
	是	45	34	75.56			3.362
胃肠道症状	无	181	88	48.62	7.213	0.008	1.000
	有	34	25	73.53			2.936
胃肠疾病	无	181	89	49.17	5.622	0.018	1.000
	有	32	23	71.88			2.642
与月经有关	否	97	44	45.36	8.757	0.000	1.000
	是	21	17	80.95			5.119
软垢	无	104	42	40.38	14.064	0.000	1.000
	有	94	63	67.02			3.000
结石	无	111	47	42.34	11.586	0.001	1.000
	有	87	58	66.67			2.723
焦虑	有	37	29	78.38	11.740	0.001	1.000
	无	173	82	47.40			0.249

表 2 RAU 危险因素的多因素非条件 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of RAU risk factors

因素	Wald $\chi^2$	P 值	OR	95%CI
亲属患病	7.486	0.006	5.050	1.583~16.111
有结石	8.304	0.004	4.869	1.659~14.290

等<sup>[11]</sup>用家族系谱分析法对 6 个家族 4 代人中 318 人的患病情况进行基因分析,发现有明显的家族性。Ozdemir 等<sup>[12]</sup>的研究证明,RAU 患者携带 HLA~HLA-A2、B12、B5、AW29、DR4 的频率显著高于正常人。

本研究发现,喝茶及摄入多种蔬菜是保护因素,认为患 RAU 与食物中微量元素的摄入量有关。微量

表 3 RAU 危险因素的趋势  $\chi^2$  分析

Table 3 Tendency Chi-square analysis of RAU risk factors

因素	例数	患病数	患病率	$\chi^2$	P 值	OR	
蔬菜种类	多种	11	2	18.18	9.257	0.002	1.000
	1 种	8	6	75.00			13.500
	2~3	44	28	63.64			7.875
	4~5	6	2	33.33			2.250
	软垢	Ⅱ度	18	14			77.78
软垢	I 度	46	34	73.91			0.810
	无	104	42	40.38			0.194
	结石	Ⅱ度	15	12	80.00		
结石	I 度	44	32	72.73			0.667
	无	111	47	42.34	14.951	0.000	0.184

元素是临床上较多研究认为与机体免疫及其他多方面状态密切相关的指标,尤其是 Zn、Se 与患者的免疫状态密切相关<sup>[13]</sup>,且对患者的氧化应激状态也有着较大影响。有研究表明,RAU 患者不仅存在明显的 Zn、Se、Fe 降低及 Cu/Zn 升高,且患者的细胞免疫也处于较差状态,提示 RAU 患者机体免疫均处于异常状态,从而肯定了对 RAU 患者进行微量元素及免疫调节的必要性<sup>[14]</sup>。

居住地改变、月经前后、心理因素等都是 RAU 的相关因素,这些因素都可能造成机体免疫功能改变。有研究表明,口腔溃疡反复发作是由于机体免疫活性细胞亚群失衡所致<sup>[15]</sup>。Lehner 等<sup>[16]</sup>发现,口腔溃疡前期是以辅助性 T 淋巴细胞(CD4)为主;在溃疡期,细胞毒性 T 淋巴细胞(CD8)明显增多,进一步提示 T 细胞亚群改变可能直接参与溃疡形成。也有研究发现,顽固性 RAU 的发生与发展与外周血中 Th17 细胞和体液免疫改变有关<sup>[17]</sup>。同时,女性经期前后激素水平的变化,也被认为是 RAU 的危险因素。由于口腔黏膜上皮存在性激素受体,因此经期前后性激素紊乱可以导致口腔黏膜上皮细胞损伤<sup>[18]</sup>,从而以溃疡形式呈现。

牙石由菌斑及软垢矿化而来,其表面粗糙,易积聚菌斑;同时,牙石的多孔结构也容易吸附大量的细菌毒素,破坏了良好的口腔环境。近年来多项研究报告 RAU 患者的牙周状况显著差于健康对照组<sup>[19]</sup>。本研究多因素分析结果表明,大量结石患者更易发生 RAU。口内菌斑、软垢、结石等都含有大量细菌、寄居性病毒、噬菌体,保持着正常微生态平衡,基于不同的生活环境、饮食习惯等,都可以在一定程度上打破其菌群的平衡结构。在 RAU 患者中,口腔黏膜菌群发生显著改变,其口腔内链球菌属及韦荣菌属的含量均较健康组降低,在发病期尤为显著,表明 RAU 和口腔菌群失调密切相关<sup>[20]</sup>。因此,口腔微生态的异常可以打乱动态平衡,造成口腔局部或全身免疫失调,引发黏膜炎症发生,形成局部溃疡。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:林琪负责实验设计、调查表的制作与发放、数据收集和分析、临床诊断、论文撰写;谢云德、谢清琪、郑鑫、崔筱薇、赖福煊、张志欣负责资料收集、表格制作与发放;马忠雄负责实验设计、表格制作与发放。

### 【参考文献】

- [1] Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis [J]. Dent Clin North Am, 2005, 49(1): 31-47.
- [2] 赖荫光. 对失眠的定义、诊断及药物治疗的探讨 [J]. 中国康医学, 2008, 20(15): 1785-1786.
- [3] 卞金有. 预防口腔医学 [M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 55.
- [4] 中国营养学会. 中国居民膳食指南(2007) [M]. 拉萨: 西藏人民出版社, 2008: 9193.
- [5] 陈谦明, 周曾同. 口腔黏膜病学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 58.
- [6] Sridhar T, Elumalai M, Karthika B. Recurrent aphthous stomatitis: a review [J]. Biomed Pharmacol J, 2013, 6(1): 17-22.
- [7] Kignel S, de Almeida Pina F, André EA, et al. Occurrence of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva of dyspeptic patients [J]. Oral Dis, 2005, 11(1): 17-21.
- [8] 龙宝军, 陈柯, 吴补领, 等. 复发性口腔溃疡患者口腔幽门螺杆菌的检测 [J]. 南方医科大学学报, 2007, 27(4): 477-478.
- [9] 张慧, 陈柯. 应用 PCR-SSCP 技术检测消化道疾病伴复发性口腔溃疡患者口腔和胃内幽门螺杆菌的实验研究 [J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2005, 15(5): 274-278.
- [10] Soto Araya M, Rojas Alcayaga G, et al. Association between psychological disorders and the presence of oral lichen planus, burning mouth syndrome and recurrent aphthous stomatitis [J]. Med Oral, 2004, 9(1): 1-7.
- [11] Lewkowicz N, Kur B, Kurnatowska A, et al. Expression of Th1/Th2/Th3/Th17-related genes in recurrent aphthous ulcers [J]. Arch Immunol Et Ther Exp (Warsz), 2011, 59(5): 399-406.
- [12] Ozdemir M, Acar H, Deniz F, et al. HLA-B 51 in patients with recurrent aphthous stomatitis [J]. Acta Derm Venereol, 2009, 89(2): 202-300.
- [13] Jagtap K, Baad RK. Estimation of salivary nitric oxide in recurrent aphthous ulcer and oral lichen planus patients with its clinical significance [J]. J Contemp Den Pract, 2012, 13(5): 623-626.
- [14] 蓝余炼, 唐亮, 崔日林. 铁代谢在复发性口腔溃疡患者中的变化及其与细胞免疫功能的关系 [J]. 上海口腔医学, 2017, 26(3): 302-304.
- [15] Landesberg R, Falon M, Insel R. Alterations of T helper/inducer and T suppressor/inducer cells in patients with recurrent aphthous ulcers [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1990, 69(2): 205-208.
- [16] Lehner T. Pathology of recurrent oral ulceration and oral ulceration in Behcet's syndrome: light, electron and fluorescence microscopy [J]. J Pathol, 1969, 97(3): 481-494.
- [17] 邹俐琳, 王文梅, 刘雅菁, 等. 顽固性复发性阿弗他溃疡患者外周血 Th17 细胞与免疫球蛋白及补体水平的变化 [J]. 上海口腔医学, 2017, 26(5): 521-525.
- [18] 吴敏, 刘寿桃, 陈少武, 等. 与经期相关的复发性口腔溃疡患者黄体期性激素水平的研究 [J]. 实用口腔医学杂志, 2010, 26(3): 360-362.
- [19] 何剑玲, 夏娟, 陈怡. 复发性阿弗他溃疡患者的牙周状况分析 [J]. 基层医学论坛, 2010, 14(7): 203-205.
- [20] Marehini L, Campos MS, Silva AM, et al. Bacterial diversity in aphthous ulcers [J]. Oral Microbiol Immunol, 2007, 22(4): 225-231.