

正中菱形舌炎发病危险因素的研究进展

郝一龙 周瑜 陈谦明

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口腔黏膜病科 成都 610041

[摘要] 正中菱形舌炎是发生在舌背正中“V”字界沟前方状似菱形的病损。正中菱形舌炎病因尚不明确，可能的危险因素复杂，包括发育畸形、白色念珠菌感染、内分泌疾病、生活习惯、营养状况或继发于其他疾病等。随着近几十年研究的不断深入，国外文献一致倾向正中菱形舌炎的发生与白色念珠菌感染密切相关，而且临床抗真菌治疗有效。但研究白色念珠菌在何种条件下如何导致正中菱形舌炎还有待进一步探索。本文就正中菱形舌炎发病的危险因素的最新研究进展作一综述。

[关键词] 正中菱形舌炎；白色念珠菌感染；危险因素；治疗

[中图分类号] R 781.5 [文献标志码] A [doi] 10.7518/gjkq.2019012



开放科学（资源服务）
标识码（OSID）

Research progress on the risk factors of median rhomboid glossitis Hao Yilong, Zhou Yu, Chen Qianming. (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Oral Medicine, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (81621002, 81771086, 81470747).

[Abstract] Median rhomboid glossitis (MRG) is a type of tongue disease characterized by shiny oval or diamond-shaped erythematous areas on the dorsal midline of the tongue. The etiological factors of MRG remain unclear. Several possible risk factors cited in the literature include developmental anomalies, candidiasis, smoking, diabetes mellitus, denture wearing, and nutritional factors. Increasing evidence suggests that MRG is strongly associated with chronic candidal infection. Antifungal treatment is usually clinically effective. However, more studies are required to explore how candidiasis causes MRG. The objective of this review is to summarize current research on the risk factors of this tongue disease.

[Key words] median rhomboid glossitis; *Candida albicans* infection; risk factors; therapy

正中菱形舌炎（median rhomboid glossitis, MRG）是发生在舌背中线上后1/3、“V”字界沟前方状似菱形的红斑样区域，常伴舌乳头剥脱。多无明显不适症状，有些患者主诉有烧灼感、痒感^[1-2]，进食辛辣刺激食物有刺痛，特别是在病损萎缩最明显的部位。但舌体均无功能障碍。

1907年法国医生Brocq首次描述，1914年Brocq和Pautrier报道了17例患者并首次命名为“Glossite lasangigue mediane de la face dorsal langue”，1920年美国皮肤病学教科书将这种疾病更名为“Median

Rhomboidal Glossitis”。此后，国际上通用命名为“Median rhomboid glossitis”，国内译为“正中菱形舌炎”^[3]。

1 概述

1914年Brocq首次报道时MRG发病率不足1%^[3-4]，2016年Mirza等^[2]文献报道MRG在不同种族中的发病率为0.2%~6.43%。该病性别差异明显，男性占比70%~80%^[5-6]，Rogers和Bruce^[7]报道男女发病率为3:1。该疾病几乎均在成年后发病，Goregen等^[5]连续对4 424人进行舌部检查的研究报告显示，MRG患者占比为0.7%。其中4~19岁年龄组MRG患病率为0.23%，20~39岁的患病率

[收稿日期] 2018-09-26；[修回日期] 2019-01-12

[基金项目] 国家自然科学基金（81621002，81771086，81470747）

[作者简介] 郝一龙，硕士，Email：drhao01@stu.scu.edu.cn

[通信作者] 周瑜，教授，博士，Email：812471898@qq.com

0.90%，40~69岁患病率为0.95%，显示患病率随年龄组稳步升高。

MRG绝大多数发生在舌背中线位置，但也有文献^[3-4]报道发生于中线旁侧，呈现位置非典型样表现。病变呈前后径大于左右径基本对称的菱形或椭圆形，平均直径约1 cm，边界清晰，表面红色或粉红色^[4]。病变分为2种表现形式：光滑型和结节型。光滑型平伏有光泽，质软。少部分为结节型，表面隆起，可呈增生型，外生型，偶尔呈分叶型或有裂隙存在^[3]，扪诊结节质硬，但基底部柔软。

MRG病理表现为非特异性炎症。通过过碘酸希夫染色能在部分患者样本的上皮层观察到真菌菌丝的存在^[8]。

2 发病危险因素

MRG病因不明，可能的危险因素包括发育畸形、白色念珠菌感染、生活习惯、内分泌疾病、营养因素等，现在学者研究一致倾向与白色念珠菌感染密切相关。

2.1 发育畸形

过去很长一段时间认为MRG是舌体发育异常所致的先天畸形^[9]。在胚胎发育过程中，由于某些原因导致奇结节发育障碍未能完全陷入侧舌隆突，一些残余外漏于舌背，致使舌盲孔前方区域无法形成舌乳头，伴随着咀嚼和吞咽等机械作用引发病变。然而，流行病学调查^[3]结果不支持这一假说：MRG患者多数在成年后发病，婴幼儿罕见。

2.2 白色念珠菌感染

现在普遍认为MRG与白色念珠菌感染密切相关，通常在其感染末期阶段出现。最初认为MRG为慢性红斑性念珠菌病，Cooke^[10]将MRG视为慢性增殖性念珠菌病。然而，现在更多学者^[11]接受MRG作为口腔念珠菌病的独特形式。

白色念珠菌在2%~44%的健康成人口腔中无害共生^[11-13]，当宿主防御功能降低之后，这种非致病性菌群才转化为致病性，故被称为条件致病菌。因此，虽然健康人可带有念珠菌，但仅有很少比例的人群患病。研究认为，菌群在不受宿主唾液冲刷的区域生长更为有利，Goregen等^[5]认为，舌是白色念珠菌在口腔内的主要贮存器官，舌背中线处是念珠菌最密集的部位。舌背表面含

有大量的裂隙和突起，可防止菌体在咀嚼和吞咽期间被清除。这种特殊的解剖形态易造成念珠菌群附着残留、增殖并引起感染^[14]。因此Leite等^[15]认为舌背中线附近念珠菌的富集可以解释MRG发生发展。此外，Farman^[16]认为舌背中部表面血供受损也可能会导致念珠菌病的发生，并可能导致丝状乳头的萎缩从而引起MRG。

Farman和Nutt^[17]从MRG患者舌背病损处可分离并培养出白色念珠菌。Cooke^[10]在10例MRG患者的组织样本的角蛋白层中均检出了白色念珠菌丝。Ullmann和Hoffmann^[18]在22例MRG患者病灶中检出了18例（81.8%）携带白色念珠菌。Goregen等^[5]对30例MRG患者和健康对照人群行舌背细菌和真菌学检查，结果显示，MRG患者检出率为90%，对照组检出率为46.6%，差异具有统计学意义。

Gümrü等^[19]指出，义齿性口炎通常与MRG相关。义齿组织面和口腔黏膜接触区相对温暖潮湿，唾液中的抗菌成分和酶促反应等无法发挥机械屏障和生物作用，易于念珠菌的定植。故义齿性口炎可能通过促进念珠菌在舌背局部增殖而参与MRG的发展。然而，有学者^[5,17]的论点与此相反，他们认为义齿口炎与MRG发生无明显相关。因此，两者关系尤待进一步研究。

值得注意的是，腭部黏膜有时会出现近似的红斑病变，发生在与舌背病损接触的部位，出现所谓的特征性“镜面”病变^[20]，称为接触病变（kissing lesion）。通常认为其由白色念珠菌感染引起，称为腭部红斑性念珠菌病，常易发生在有免疫抑制的人群^[4]。Whitaker和Singh^[14]认为，在吞咽和静息状态时，舌与腭部黏膜紧密接触，这种相对持续地接触刺激，弱化了唾液冲刷和吞咽本身的清洁力，适合念珠菌的定植。这也从另一角度出发，解释了与腭部黏膜相对的舌背区域更易发生MRG的原因。而且从腭部红斑处能检出与舌背菱形区相同的念珠菌丝。因此，腭部红斑性念珠菌病可能继发于MRG^[5,14]。至于并非所有MRG都涉及腭部红斑的原因尚不明确，可能是上皮形态存在差异。

白色念珠菌感染的人群也可无MRG症状，这也提示念珠菌感染并非是MRG的唯一病因。因此研究白色念珠菌在何种条件下如何导致MRG有待进一步探索。一些研究^[3-5]表明吸烟，义齿等因素单独或相互结合也可能诱发口腔念珠菌病感染，

从而增加患MRG的风险。

2.3 吸烟

吸烟被认为是MRG发病的一个局部刺激因素，其通过促进舌背后份的念珠菌生长而引起MRG。Bojan等^[8]的研究表明，念珠菌体利用烟草中的多环芳香烃作为种群复制的碳循环和能量来源。

Arendorf和Walker^[12]评估了39例MRG男性型患者，吸烟者高达85%，而健康对照组的吸烟者相应比例为41%，MRG患者中吸烟者数量显著偏高。Bojan等^[8]等收集了60个患有MRG的男性吸烟患者的样本，在过碘酸希夫染色中均显示出念珠菌丝，并能分离培养出念珠菌。同时还评估了100个年龄在35~70岁之间有吸烟习惯的男性MRG患者，但发现吸烟时间和吸烟频率并未显著影响MRG发病。

2.4 糖尿病

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是最常见的内分泌疾病之一，能增加患口腔念珠菌病的易感性。研究发现，DM也是MRG发病的危险因素之一。Ghabanchi等^[6]研究了202名年龄在10~86岁的DM患者和261名年龄在10~28岁的健康受试者，检查结果显示，6.43% (13例) DM患者和1.53% (4例) 对照组患有MRG。DM患者MRG的患病率显著高于对照组。Borhan Mojabi等^[21]研究了148例1型DM、124例2型DM患者和156例健康对照组，结果显示MRG患病率分别为4.2%、3.2%、1.2%，差异具有统计学意义。Guggenheimer等^[22]指出，在1型DM患者中，MRG是观察到的最多的口腔念珠菌感染疾病之一，认为DM增加患MRG的风险。此外Tapper-Jones等^[23]研究表明，吸烟可提高DM患者和健康受试者的念珠菌携带率。Willis等^[24]发现，吸烟的DM患者感染口腔念珠菌病风险显著高于单纯吸烟者。

2.5 获得性免疫缺陷综合征

获得性免疫缺陷综合征 (acquired immune deficiency syndrome, AIDS) 是由人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染引起。念珠菌感染是AIDS最常见的口腔机会性感染，在超过90%的AIDS患者中都有报道。Kolokotronis等^[25]对39例HIV感染者进行随访研究表明有7例 (18%) 存在MRG病变。而且，有研究^[26]认为MRG发生在该疾病的晚期阶段。此外，发现AIDS患者的CD4⁺T淋巴细胞计数在超过397 mm⁻³时伴发

了MRG，而出现其他形式口腔念珠菌病的AIDS患者的CD4⁺T淋巴细胞计数小于200 mm⁻³。因此，Kolokotronis等^[25]建议在对HIV感染的口腔表征进行分类时，应该将MRG单独列为口腔念珠菌病的一种独特形式。Barasch等^[26]对AIDS儿童诊所的104名AIDS患者研究发现，MRG是AIDS儿童中第三大流行病，占比12.5%；而对照组未检出MRG。这表明儿童人群中MRG与免疫功能障碍可能存在关联。以往文献中鲜有报道，可能是因为MRG被纳入了慢性红斑型念珠菌病的缘故。值得注意的是，口腔念珠菌病可作为预测和早期发现HIV感染的良好临床指标^[1]。由于在硬腭上出现红斑病损也可能增加对HIV感染的怀疑，建议MRG伴腭部红斑病变的患者排查HIV感染^[5,27]。

2.6 缺铁症

缺铁症 (iron deficiency, ID) 是最常见的营养缺乏症之一。缺铁是贫血最常见的原因。研究发现患ID的人群口腔念珠菌病高发，缺铁可能也是MRG发病的危险因素之一。

缺铁对口腔菌群变化和上皮异常有着显著的影响，缺铁导致黏膜上皮总体厚度变薄，酶的含量减少，进而导致血红蛋白水平降低，携氧量不足最终导致口腔黏膜萎缩^[28-29]。此外，由于铁缺乏导致细胞免疫功能受损，多形核白细胞异常，免疫力下降从而导致口腔黏膜易被感染。

Higgs和Wells^[30]报道了31例慢性皮肤黏膜念珠菌病，有23例患者患有ID；其中11例单用补铁疗法后有9例患者口腔病变消退。Lu^[29]报道了64例 (含50例缺铁性贫血，14例非贫血性ID) 年龄在16~76岁之间主诉有口内疼痛症状的患者，发现其中伴发MRG的有3例，占比5%；但总体来说有54例患者伴发各型口腔念珠菌病。所有患者贫血程度不一，但口腔黏膜病变均早已出现，所以即使在没有严重贫血的情况下，铁缺乏也足以引发口腔黏膜念珠菌病^[31]。Lu^[29]认为缺铁是口腔黏膜病变发展的主要促进因素之一，贫血仅仅是缺铁的一个迟发表现。

当发现没有明显病因，出现口腔黏膜病变伴顽固性念珠菌病的情况下，应考虑患者体内是否缺铁。补铁疗法和抗真菌剂的联合应用可达到更好的效果^[31]。

2.7 皮质类固醇、免疫抑制剂和抗生素的应用

McCullough和Savage^[32]报道了1例老年女性患者因吸入皮质类固醇激素继发了MRG，但无明显

不适症状，口服抗真菌药物治疗有效。皮质类固醇类激素的应用会增强对念珠菌的敏感性，增加患MRG的风险。

此外，Joseph和Savage^[33]指出免疫抑制剂及广谱抗生素应用可抑制炎症反应，引起细胞免疫和体液免疫功能降低，导致机体抵抗力下降引起念珠菌的感染，继发MRG。因此认为免疫抑制剂和类固醇类激素以及抗生素的滥用也是MRG发病的危险因素之一。

2.8 先天性厚甲症

先天性厚甲症 (pachyonychia congenita, PC) 是一种少见的甲肥厚性遗传性皮肤病。其具有特征性的指 (趾) 甲显著变厚，掌跖角化过度，皮肤毛囊附属器、口腔和咽喉部黏膜以及牙齿、头发的发育异常。口腔表现常常是其最早征兆，多表现为舌和颊部黏膜白斑。Karen和Schaffer^[34]报道了1例并发MRG的PC，患者没有其他口腔黏膜病变，用制霉菌素混悬液治疗数周后症状得以改善，但没有彻底清除MRG，他们认为PC可能是MRG发病的危险因素之一。但此报告首次探讨PC与MRG的关系，尚存偶然性，故MRG与PC的关系需进一步探索。

2.9 卡波西肉瘤

卡波西肉瘤 (Kaposi sarcoma, KS) 是一种罕见的恶性肿瘤，其发生与人类疱疹病毒8型 (human herpes virus-8, HHV-8) 有关。Rossiello等^[35]

报告了1例与MRG相关的舌部KS，患者HIV检查为阴性。MRG与白色念珠菌慢性感染有关，这表明舌部可能会出现一些局部免疫缺陷，并使该区域更容易受到感染。Rossiello等^[35]认为这种缺陷可能会增加对HHV-8感染的易感性，而这恰恰与舌部KS的发病有关。然而，MRG与KS相关关系尚待进一步研究。

此外，维生素缺乏、微血管损伤和一些变态反应及唾液异常等疾病也可引起MRG，其具体致病机制有待探索。

3 诊断和治疗

诊断MRG主要基于临床检查，舌背正中后1/3舌乳头缺如的菱形或长椭圆形红斑即可确诊。如果MRG无症状，则不需药物治疗，对患者解释说明和心理疏导，消除患者的恐癌心理；对于有症状的病损，应及时消除可能的危险因素，如戒烟、更换义齿，排查AIDS，积极控制血糖和补充铁元素。在确诊有白色念珠菌感染后，积极抗真菌治疗。

据文献报道，局部抗真菌治疗在大多数情况下促进MRG的消退。若治疗后病损未有缓解，特别是出现溃疡或基底部变硬时，需行活检，明确诊断^[1] (图1)。

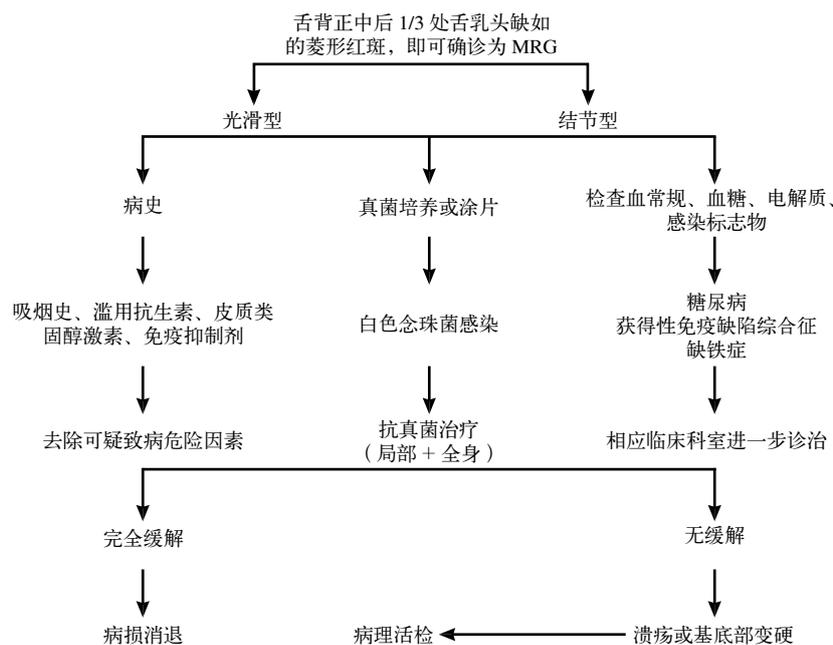


图 1 MRG的诊疗流程图

Fig 1 A diagram of the diagnosis and treatment of MRG

MRG多见于成年人，尤其吸烟男性。其发病的危险因素主要包括白色念珠菌感染以及白色念珠菌感染继发的其他疾病，临床上局部抗真菌治疗往往能取得良好疗效。但白色念珠菌在何种条件下如何导致MRG有待进一步探索。此外，MRG也与内分泌疾病相关，如DM。铁元素缺乏等营养因素也可导致MRG；某些抗生素、皮质类固醇类激素或免疫抑制剂的使用或可导致MRG。然而MRG在是否为KS和PC与MRG发病因素，尚需进一步探究。

4 参考文献

- [1] Suvarna R, Rao KP, Kini R, et al. Kissing lesion-from tongue to the palate[J]. *MOJ Surg*, 2018, 6(2): 17-18.
- [2] Mirza D, Raza G, Abassi ZA, et al. Median rhomboid glossitis: a peculiar tongue pathology, report of a case and review of literature[J]. *Int J Pharm Biol Sci*, 2016, 6(4): 51-53.
- [3] Lago-Méndez L, Blanco-Carrión A, Diniz-Freitas M, et al. Rhomboid glossitis in atypical location: case report and differential diagnosis[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2005, 10(2):123-127.
- [4] Bihari M, Srivastava R, Jyoti B, et al. Median rhomboid glossitis with palatal 'kissing lesion'-A case report[J]. *Bangladesh J Dent Res Educ*, 2014, 4(2): 94-97.
- [5] Goregen M, Miloglu O, Buyukkurt MC, et al. Median rhomboid glossitis: a clinical and microbiological study[J]. *Eur J Dent*, 2011, 5(4): 367-372.
- [6] Ghabanchi J, Andisheh Tadbir A, Darafshi R, et al. The prevalence of median rhomboid glossitis in diabetic patients: a case-control study[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2011, 13(7): 503-506.
- [7] Rogers RS 3rd, Bruce AJ. The tongue in clinical diagnosis[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2004, 18(3): 254-259.
- [8] Bojan A, Christy W, Kurian K, et al. A study to determine the association between tobacco smoking habit and oral candidal infection in median rhomboid glossitis by cytologic and histopathologic methods[J]. *J Indian Aca Oral Med Radiol*, 2012, 24(2): 106-112.
- [9] Reamy BV, Derby R, Bunt CW. Common tongue conditions in primary care[J]. *Am Fam Physician*, 2010, 81(5): 627-634.
- [10] Cooke BE. Median rhomboid glossitis. Candidiasis and not a developmental anomaly[J]. *Br J Dermatol* 1975, 93(4):399-405.
- [11] Bae GY, Choi HJ, Chang SE, et al. A case of median rhomboid glossitis[J]. *J Dermatol*, 2003, 30(5): 423-425.
- [12] Arendorf TM, Walker DM. The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man[J]. *Arch Oral Biol*, 1980, 25(1): 1-10.
- [13] Samaranyake LP, Cheung LK, Samaranyake YH. Candidiasis and other fungal diseases of the mouth [J]. *Dermatol Ther*, 2002, 15: 251-269.
- [14] Whitaker SB, Singh BB. Cause of median rhomboid glossitis[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1996, 81(4): 379-380.
- [15] Leite RMS, Leite AAC, Friedman H, et al. Median rhomboid glossitis associated with esophageal candidiasis. A possible etiologic relation with *Candida albicans*[J]. *An Bras Dermatol*, 2002, 77(5): 579-583.
- [16] Farman AG. Atrophic lesions of the tongue: a prevalence study among 175 diabetic patients[J]. *J Oral Pathol*, 1976, 5(5): 255-264.
- [17] Farman AG, Nutt G. Oral Candida, debilitating disease and atrophic lesions of the tongue[J]. *J Biol Buccale*, 1976, 4(3): 203-226.
- [18] Ullmann W, Hoffmann M. Glossitis rhombica mediana. A study of 4 422 dermatologic patients[J]. *Hautarzt*, 1981, 32(11): 571-574.
- [19] Gümrü B, Kadir T, Uygün-Can B, et al. Distribution and phospholipase activity of *Candida* species in different denture stomatitis types[J]. *Mycopathologia*, 2006, 162(6): 389-394.
- [20] Galletta VC, Campos MS, Hirota SK, et al. Hyperplastic candidosis on the palate developed as a 'kissing' lesion from median rhomboid glossitis[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2010, 76(1): 137.

- [21] Borhan Mojabi K, Esfahani M, Bokharaee MM. Evaluation of median rhomboid glossitis and oral lichen planus in patients with diabetes mellitus[J]. JQUMS, 2009, 13(1): 56-57.
- [22] Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: . Prevalence and characteristics of *Candida* and Candidal lesions[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2000, 89(5): 570-576.
- [23] Tapper-Jones LM, Aldred MJ, Walker DM, et al. Candidal infections and populations of *Candida albicans* in mouths of diabetics[J]. J Clin Pathol, 1981, 34(7): 706-711.
- [24] Willis AM, Coulter WA, Fulton CR, et al. Oral candida carriage and infection in insulin-treated diabetic patients[J]. Diabet Med, 1999, 16(8): 675-679.
- [25] Kolokotronis A, Kioses V, Antoniadis D, et al. Median rhomboid glossitis. An oral manifestation in patients infected with HIV[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1994, 78(1): 36-40.
- [26] Barasch A, Safford MM, Catalanotto FA, et al. Oral soft tissue manifestations in HIV-positive vs. HIV-negative children from an inner city population: a two-year observational study[J]. Pediatr Dent, 2000, 22(3): 215-220.
- [27] Sarode GS, Sarode SC, Patil S. Chronic candidiasis of tongue with kissing lesion on the palate in HIV positive patient[J]. World J Dent, 2014, 5(4): 247-248.
- [28] Rohani B. Oral manifestations and blood profile in patients with iron deficiency anemia[J]. J Formos Med Assoc, 2015, 114(1): 97.
- [29] Lu SY. Perception of iron deficiency from oral mucosa alterations that show a high prevalence of *Candida* infection[J]. J Formos Med Assoc, 2016, 115(8): 619-627.
- [30] Higgs JM, Wells RS. Chronic muco-cutaneous candidiasis: new approaches to treatment[J]. Br J Dermatol, 1973, 89(2): 179-190.
- [31] Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(37): 4638-4643.
- [32] McCullough MJ, Savage NW. Oral candidosis and the therapeutic use of antifungal agents in dentistry [J]. Aust Dent J, 2005, 50(4 Suppl 2): S36-S39.
- [33] Joseph BK, Savage NW. Tongue pathology[J]. Clin Dermatol, 2000, 18(5): 613-618.
- [34] Karen JK, Schaffer JV. Pachyonychia congenita associated with median rhomboid glossitis[J]. Dermatol Online J, 2007, 13(1): 21.
- [35] Rossiello R, Colella G, Satriano RA, et al. Kaposi's sarcoma of the tongue associated with median rhomboid glossitis in a non-AIDS patient. A case report [J]. Anticancer Res, 2004, 24(3b): 1897-1900.

(本文编辑 张玉楠)