

- 肌瘤高能聚焦超声刀疗效监测的应用[J]. 实用放射学杂志, 2008, 24(5): 658-661.
- [13] 张俊成, 杨振华, 赵相胜, 等. MR 扩散成像在子宫肌瘤 HIFU 术后早期疗效评价中的价值[J]. 放射学实践, 2012, 27(12): 1356-1360.
- [14] 任莹, 范国光, 卢再鸣, 等. 扩散加权成像在宫颈癌诊断中的初步应用[J]. 中国临床医学影像杂志, 2008, 19(5): 334-336.
- [15] Lin G, Ho KC, Wang JJ, et al. Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T[J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 28(1): 128-135.
- [16] Kim JK, Kim KA, Park BW, et al. Feasibility of diffusion-weighted imaging in the differentiation of metastatic from nonmetastatic lymph nodes: early experience[J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 28(3): 714-719.
- [17] 赵海, 肖新兰, 高明勇, 等. 磁共振弥散加权成像在宫颈癌诊断和分期中的价值[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(8): 1515-1518.
- [18] Kim HS, Kim CK, Park BK, et al. Evaluation of therapeutic response to concurrent chemoradiotherapy in patients with cervical cancer using diffusion-weighted MR imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 2013, 37(1): 187-193.
- [19] Harry VN, Semple SI, Gilbert FJ, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early detection of response to chemoradiation in cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2008, 111(2): 213-220.
- [20] Nakamura K, Kajitani S, Joja I, et al. The posttreatment mean apparent diffusion coefficient of primary tumor is superior to pretreatment ADCmean of primary tumor as a predictor of prognosis with cervical cancer[J]. Cancer Med, 2013, 2(4): 519-525.
- [21] 刘越雄. MRI 评价宫颈癌分期及其化疗疗效的研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2012.
- [22] Grasel RP, Outwater EK, Siegelman ES, et al. Endometrial polyps: Mr imaging features and distinction from endometrial carcinoma[J]. Radiology, 2000, 214(1): 47-52.
- [23] 王立侠, 周纯武, 欧阳汉. 磁共振扩散加权成像对子宫内膜癌的诊断价值[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(11): 849-853.
- [24] Shen SH, Chiou YY, Wang JH. Diffusion-weighted single-shot echo-planar imaging with parallel technique in assessment of endometrial cancer[J]. AJR Am J Roentgenol, 2008, 190(2): 481-488.
- [25] 李雅, 柴维敏, 陈克敏. 3.0T MRI 术前诊断子宫内膜癌肌层浸润的价值[J]. 诊断学理论与实践, 2011, 10(1): 39-44.
- [26] 陈丽娟, 苗华栋. 3.0T MR 动态增强与扩散加权成像诊断子宫内膜癌肌层受侵的对比研究[J]. 临床放射学杂志, 2013, 23(4): 522-526.
- (收稿日期: 2014-03-09 修回日期: 2014-04-18)
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.27.042

口腔复发性阿弗他溃疡的遗传病因研究*

廖晓明¹综述, 刘鑫^{2△}审校

(1. 重庆市第六人民医院口腔科 400060; 2. 重庆市第三人民医院口腔科 400014)

关键词: 溃疡; 口腔; 遗传; 病因

中图分类号: R781

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)27-3659-03

口腔复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcers, RAU)是一种慢性炎症性疾病,以反复发作的口腔黏膜溃疡为主要的表现。在1898年,这个疾病最初由Johann von Mikulicz-Radecki命名,为了表达对这位伟大的医学科学家的尊敬,特把病变范围较小的口腔溃疡,即轻型RAU命名为Mikulicz's口疮^[1]。RAU的病因是多方面的,到目前为止尚未明确^[2]。在RAU的发病过程中,在口腔黏膜的多个区域可以看到反复发作的单个或多个溃疡,病灶周围可以看到一圈红斑。最常见的溃疡发作部位为没有角质覆盖的口腔黏膜组织,如嘴唇、脸颊、口腔的前后部、腭弓和软腭。RAU引起的剧烈疼痛,严重影响患者讲话和吞咽。目前,针对这种疾病没有特别有效的治疗方法,尤其是有明显临床症状的RAU。RAU的发生可能是免疫应答增强和促炎症反应细胞因子激活的结果,直接侵犯口腔黏膜的特定区域^[3]。对RAU患者的口腔黏膜进行组织学观察,

会发现大量的粒细胞渗出,其发展与发病时间有关^[4]。在RAU发展的最初阶段,也就是溃疡形成之前,单核细胞、以T淋巴细胞为主的淋巴细胞,以及浆细胞聚集在基底层;在RAU发展的第2阶段,多核性淋巴细胞聚集于溃疡中心,周围有大量的单核细胞渗出^[5]。根据RAU的临床表现,此病可以分为3型:轻型RAU(MiRAS),重型RAU(MaRAS),疱疹样RAU(HeRAS)。

1 RAU的流行病学研究进展

RAU在一般人群中的发病率为5%~20%,其存在的差异主要取决于患者的种族和不同研究中心采用的诊断标准^[6]。在2个不相关的对北美人的随机选择研究中,口腔检查过程中直接发现RAU的概率分别为0.89%和1.03%^[7-8];另外,一项对土耳其人的横断面研究,患者检查过程中发现RAU的概率为1.2%^[9]。1977年,在德国,Reichart^[10]对年龄在35~44

岁的 655 名志愿者进行了研究,在检查过程中有 1.4% 的患者发现有 RAU;如果将研究者中既往有 RAU 病史的也加入其中,那么 RAU 的发现率将达到 18.3%。1994 年,在对来自波兰华沙的 1 537 名高中生的研究调查中,发现 RAU 的发病率为 27.3%,其中,有 2.0% 的学生在检查时发现 RAU^[11]。Poznan 大学医学科学研究所的口腔黏膜病科对过去进行了长达 10 年之久的回顾性观察,统计得到患有 RAU 的总数为 7.6%^[12]。

许多流行病学研究表明,在人群中有更高社会经济地位的人,RAU 的发病率更高;同时,女性与男性相比,患 RAU 的风险更高;在北美人口中,白种人 RAU 的患病率是黑种人的 3 倍以上;不抽烟者与抽烟者相比较,这种影响更大^[8]。口腔溃疡的第 1 次发作可能出现在孩童时期,也可能出现在以后其他生命阶段。20 岁被认为是 RAU 的发病高峰。然而,在具体问题具体分析的基础上,RAU 的严重程度和发病频率随着年龄的增长而减少^[12]。

2 RAU 的遗传背景

RAU 的病因目前为止尚不明确,可能的诱发因素包括免疫学因素、激素干扰、遗传、感染、食物过敏反应、维生素和微量元素缺乏、胃肠疾病以及机械性损伤和压力等^[13]。

Miller 等^[14]在 1977 年第 1 次提出,基因易感因素与 RAU 的发生有关;在 1965 年,Ship^[15]猜测此病为常染色体隐性遗传或受环境变化影响的多基因遗传方式。

Safadi^[16]调查发现,684 名患有 RAU 的约旦患者中,有 RAU 阳性家族病史的占 66.4%;父母患有口腔溃疡,将会增加子孙后代患此病的风险以及加重此病的进程;父母均患 RAU 的孩子患此病的风险高达 90.0%;相比之下,父母均健康的孩子,患此病的风险大约只有 20.0%;有 RAU 阳性家族病史的 RAU 患者,比起无阳性家族病史的患者,更容易发展成严重类型的 RAU,而且发病的频率更高。有对亲属和双胞胎的研究表明,基因易感因素在 RAU 的发生过程中有一定关联,而且单卵双生比双卵双生的发病率要高^[17]。

遗传危险因素(包括在人类基因组上各种多形性 DNA 基因的分布)决定了 RAU 的个体易感性,特别是细胞因子代谢的改变,如白细胞介素(IL)(如 IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-12)、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)蛋白、5-羟色胺转运体基因,内皮细胞一氧化氮合酶(eNOS)基因^[18]。Buño 等^[19]对患有 RAU 患者的口腔基因选择性表达的分析,将 RAU 患者的各项检查项目与健康者相比较发现,与 IL-2、IFN- γ 和 TNF- α 相对应的 mRNA 水平升高,而与 IL-10 相对应的 mRNA 水平减少。

在 Guimarães 等^[20]的研究中,发现了多形性 TNF- α 基因与 RAU 患病风险增加存在相互关系,在其进一步的研究中也发现了多形性 IL-1 β 基因增加与 RAU 发生风险的相关性。到目前为止,还未发现多形性 IL-6 和 IL-10 基因与 RAU 发生的风险有关联。Bazrafshani 等^[21]研究发现,在与健康对照组比较时,没有观察到 RAU 患者体内的 IL-1 α -889c 的数量有所增加;同时,他们证明在患病的研究对象中 IL-1 β -551TH 和 IL-6-174G 的出现频率的增加具有统计学意义;其研究结果表明,在 RAU 的病因和发病机制中扮演着至关重要角色的细胞因子是 IL-1 β ,而不是 IL-1 α 。在 Bazrafshani 等^[22]的另一个研究结果中,未揭示 IL-10 (-592 和 -1082) 和 IL-12 (1188) 的多形性与 RAU 发生危险增加有关联。Buño 等^[19]研究表明,RAU 患者的基底 IL-10 聚集减少,可能由其他原因引起,但仍然不能

解释为 IL-10 基因簇的多形性。

Borra 等^[23]发现 RAU 患者的 Th1 基因簇表达较 Th2 基因簇表达增加,证实了 Th1 介导的免疫应答是疾病发展的关键机制;Th1 型免疫应答活动增强时也要考虑到是否有其他自身免疫性疾病,如克罗恩病、腹腔性疾病和 PFAPA 症候群(周期性发热、口疮性口炎、咽炎和颈部淋巴结炎)。

5-羟色胺能系统维持心理和躯体状态,调节机体功能的失调,包括压力和抑郁。考虑到心理性因素对 RAU 病程和严重程度潜在的影响,Victoria 等^[24]发现在 5-HTTLPR 基因的启动子区有基因的多形性,并发现相较于健康对照组,伴有抑郁的研究组的 5-HTTLPR 基因出现的频率更高。在患有 RAU 的患者中发现 S 等位基因出现的频率增加与 5-羟色胺表达和更新的减少相关,这也是有心理-躯体紊乱的人更容易发生 RAU 的原因之一。

NO 介导各种各样的生物学反应,它参与 GTP 转化为 cGMP 的过程,并且阻止了血小板和单核细胞的黏附,但 Karasneh 等^[25]未发现多形性内皮型-氧化氮合酶(eNOS)基因与土耳其居民患 RAU 之间存在相关性。

在 RAU 的发病过程中,除了对特别的多形性促炎症细胞因子编码基因的分析外,许多研究也集中在诊断与 RAU 病原学发病机制有关的一些人类组织相容性抗原。主要组织相容性复合体(main histocompatibility complex,MHC)的基本功能是向 T 淋巴细胞传递抗原。为了被 T 细胞识别和刺激细胞免疫应答,抗原需要与传递细胞结合,特别是人类白细胞抗原(human leukocyte antigen,HLA)分子型出现的频率对免疫应答的强度和 RAU 患者的特点有重大影响^[26]。国际上对 RAU 患者的 MHC 的研究结果仍然有一定差异,可能考虑与种族背景条件有关,但也有可能是选取患者的标准不同和在不同研究中应用不同方法论的结果。

有研究发现 RAU 患者 HLA-A33、HLA-B35 和 HLA-B81、HLA-B12、HLA-DR7 和 HLA-DR5 的出现率更高,而 HLA-B5 和 HLA-DR4 的出现率更低^[27]。Albanidou-Farmaki 等^[28]研究 HLA 某些特定的单倍体遗传方式对家族性 RAU 发生的影响,虽然证明 RAU 的易感性与 HLA 单倍体遗传相一致,但在实验组中,未能证明个体性 HLA 等位基因和 RAU 的关系。

3 总结和展望

大量的研究结果表明,遗传因素在 RAU 的病因和发病机制中扮演着重要的角色。对促炎症反应细胞因子编码基因的基因多态性研究表明,抗原携带者免疫应答增强的易感性导致了口腔溃疡糜烂面的形成。多形性 5-羟色胺转录酶编码基因与 RAU 之间存在相关性,表明压力和心理性刺激是 RAU 的诱发因素。但到目前为止还没有一个研究发现多形性 eNOS 基因与 RAU 的发生有怎样的联系。

RAU 的多样化特点对于临床医师来说仍然是一个挑战。由于该病的病因和发病机制尚不明确,所以治疗以对症治疗为主,疗效欠佳,而且还不能预防该病复发。在基因学方面明确 RAU 的病因和发病机理有助于将来研究该病发病的危险性和寻求有效的治疗方法。

参考文献:

- [1] Messadi DV, Younai F. Aphthous ulcers[J]. Dermatol Ther, 2010, 23(3): 281-290.
- [2] Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: Recurrent aph-

- thous stomatitis[J]. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2008, 46(3): 198-206.
- [3] Natah SS, Hyrinen-Immonen R, Hietanen J, et al. Immunolocalization of tumor necrosis factor-alpha expressing cells in recurrent aphthous ulcer lesions (RAU)[J]. *J Oral Pathol Med*, 2000, 29(1): 19-25.
- [4] Scully C, Gorsky M, Lozada-Nur F. The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis; a consensus approach[J]. *J Am Dent Assoc*, 2003, 134(2): 200-207.
- [5] Natah SS, Konttinen YT, Enattah NS, et al. Recurrent aphthous ulcers Today; a review of the growing knowledge[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2004, 33(3): 221-234.
- [6] Field EA, Allan RB. Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 18(10): 949-962.
- [7] Rivera-Hidalgo F, Shulman JD, Beach MM. The association of tobacco and other factors with recurrent aphthous stomatitis in an US adult population[J]. *Oral Dis*, 2004, 10(6): 335-345.
- [8] Chattopadhyay A, Chatterjee S. Risk indicators for recurrent aphthous ulcers among adults in the US[J]. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2007, 35(2): 152-159.
- [9] Mumcu G, Cimilli H, Sur H, et al. Prevalence and distribution of oral lesions; a cross-sectional study in Turkey [J]. *Oral Dis*, 2005, 11(2): 81-87.
- [10] Reichart PA. Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study of aging Germans[J]. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2000, 28(5): 390-398.
- [11] Górska R. An epidemiological study of oral recurrent aphthous stomatitis (RAS) in children, adolescents and adults, aged 13-24, in Warsaw[J]. *Przeg Epid*, 1997, 51: 339-347.
- [12] Szponar E, Lebioda Z, Mania-Końsko A. Recurrent aphthous stomatitis in patients attending the Department of Oral Mucosa Diseases of Poznań Medical University on the basis of 10 years observation[J]. *Czas Stomatol*, 2006, 61: 488-494.
- [13] 刘鑫, 曾丹, 周维康. 食物过敏致口腔复发性阿弗他溃疡的研究[J]. *重庆医学*, 2013, 42(36): 4462-4464.
- [14] Miller MF, Garfunkel AA, Ram C, et al. Inheritance patterns in recurrent aphthous ulcers; twin and pedigree data [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1977, 43(6): 886-891.
- [15] Ship II. Inheritance of aphthous ulcers of the mouth[J]. *J Dent Res*, 1965, 44(5): 837-844.
- [16] Safadi RA. Prevalence of recurrent aphthous ulceration in Jordanian dental patients[J]. *BMC Oral Health*, 2009, 9: 31.
- [17] Kobayashi T, Sudo Y, Okamura S, et al. Monozygotic twins concordant for intestinal Behçet's disease [J]. *J Gastroenterol*, 2005, 40(4): 421-425.
- [18] Guimarães AL, Correia-Silva Jde F, Sá AR, et al. Investigation of functional gene polymorphisms IL-1beta, IL-6, IL-10 and TNF-alpha in individuals with recurrent aphthous stomatitis [J]. *Arch Oral Biol*, 2007, 52(3): 268-272.
- [19] Buño IJ, Huff JC, Weston WL, et al. Elevated levels of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha, interleukins 2, 4, and 5, but not interleukin 10, are present in recurrent aphthous stomatitis [J]. *Arch Dermatol*, 1998, 134(7): 827-831.
- [20] Guimarães AL, De Sá AR, Victória JM, et al. Association of interleukin-1beta polymorphism with recurrent aphthous stomatitis in Brazilian individuals [J]. *Oral Dis*, 2006, 12(6): 580-583.
- [21] Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, et al. IL-1B and IL-6 gene polymorphisms encode significant risk for the development of recurrent aphthous stomatitis (RAS) [J]. *Genes Immun*, 2002, 3(5): 302-305.
- [22] Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WE, et al. Polymorphisms in the IL-10 and IL-12 gene cluster and risk of developing recurrent aphthous stomatitis [J]. *Oral Dis*, 2003, 9(6): 287-291.
- [23] Borra RC, Andrade PM, Silva ID, et al. The Th1/Th2 immune-type response of the recurrent aphthous ulceration analyzed by cDNA microarray [J]. *J Oral Pathol Med*, 2004, 33(3): 140-146.
- [24] Victoria JM, Correia-Silva Jde F, Pimenta FJ, et al. Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) in patients with recurrent aphthous stomatitis [J]. *J Oral Pathol Med*, 2005, 34(8): 494-497.
- [25] Karasneh JA, Baszrafshani R, Thornhill M, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are not associated with recurrent aphthous stomatitis [J]. *Arch Oral Biol*, 2009, 54(6): 583-587.
- [26] Wilhelmsen NS, Weber R, Monteiro F, et al. Correlation between histocompatibility antigens and recurrent aphthous stomatitis in the Brazilian population [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2009, 75(3): 426-431.
- [27] Jurge S, Kuffer R, Scully C, et al. Mucosal disease series. Number IV. Recurrent aphthous stomatitis [J]. *Oral Dis*, 2006, 12(1): 1-21.
- [28] Albanidou-Farmaki E, Kayavis IG, Polymenidis Z, et al. HLA-A, B, C, and Dr antigens in recurrent oral ulcers [J]. *Ann Dent*, 1988, 47(1): 5-8, 15.