

家族性复发性阿弗他溃疡患者的病因学研究

张文杰 管翠强 孙雯

摘要 复发性阿弗他溃疡是最常见的口腔疾病之一,具有周期性、复发性和自限性的特点。目前复发性阿弗他溃疡的病因尚不完全清楚,但临床上发现越来越多的 RAU 患者存在家族聚集性,作为 RAU 患者中比较特殊的群体,主要是遗传因素导致其发病,但经过临床询问后发现不同家族中成员的免疫系统、心理问题以及饮食习惯都具有差异性。所以本文针对家族性 RAU 患者的病因学研究现状进行重点阐述,为该类患者的临床治疗提供一定的指导方向。

关键词 复发性阿弗他溃疡 家族性 免疫 遗传 营养

中图分类号 R78

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.09.041

复发性阿弗他溃疡 (recurrent aphthous ulcer, RAU) 好发于口腔内,包括唇、颊、舌等非角化黏膜的部位,临床表现为反复发作的圆形或椭圆形溃疡,具有表面覆盖黄色假膜、周围红肿、中央凹陷且灼痛明显的临床特征。作为最常见的口腔黏膜溃疡类疾病,调查发现人群中至少 10% ~ 25% 患有该病,在特定人群中甚至高达 50%^[1,2]。临床研究发现,家族遗传性 RAU 的患者逐渐增多,间接说明 RAU 存在遗传性,患者中包括直系亲属关系,也包括旁系亲属关系,作为 RAU 患者中的一类特殊人群,不仅考虑遗传因素,也应排查免疫、营养、感染等多种因素。对于 RAU 的病因目前尚不完全清楚,许多研究者认为是多种因素导致的结果,在临床中尚无有效的治疗方法^[3]。

一、免疫因素

在家族性 RAU 患者中,老年人与儿童的免疫力偏低。有研究者提出当口腔黏膜细胞受到局部或全身因素刺激时会转换为淋巴细胞等炎性细胞的靶细胞,使得血管细胞黏附分子和细胞间黏附分子的免疫过表达,加之口腔黏膜细胞被破坏,促进炎性因子释放,最终形成溃疡^[4]。研究已证实 RAU 与 T 细胞亚群失衡、局部 SIgA 低表达和固有免疫功能紊乱有关,固有免疫具有遗传性,即在出生时就具备的非特异性免疫,当固有免疫发生紊乱后,外来抗原与口腔

黏膜内的免疫细胞形成免疫复合物,使得中性粒细胞汇聚,并释放出损伤黏膜的降解酶,进而加速溃疡的形成^[5]。

当机体的体液免疫功能受损导致 SIgA 分泌不足时也会使 RAU 的发生率增加,发病过程中还涉及多种其他免疫细胞及细胞因子,包括 T 淋巴细胞、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)、白介素 (IL) 等。T 淋巴细胞在 RAU 发病中起到非常重要的作用,依据细胞表面分化抗原的不同,包括 T 淋巴辅助细胞 (CD4⁺, Th)、T 淋巴毒性细胞 (CD8⁺, Ts/c) 两大亚群,在溃疡前期和愈合期以 CD4⁺ 为主,发作期以 CD8⁺ 为主,其中 CD4⁺ T 细胞又可分化为 Th1 和 Th2 亚群,分别参与细胞免疫和体液免疫^[6]。在正常情况下 Th1/Th2 比例保持动态平衡,当其动态平衡被打破时,造成 Th1/Th2 不均衡,导致不正常的免疫应答反应,从而引发 RAU^[7]。研究发现,家族性 RAU 患者中儿童 RAU 发病时 CD3⁺ 和 CD4⁺ T 淋巴细胞比值、CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值均出现降低,说明儿童 RAU 发病与 T 淋巴细胞比例异常有关系^[8]。目前国内外对于 RAU 和免疫因素的研究较多,希望能找到从免疫方面找到治疗家族性 RAU 的临床方法,从而达到有效预防家族性 RAU 的目的。

二、遗传因素

1977 年研究者 Miller 首次提出 RAU 发病具有一定的遗传倾向,与基因易感性有关^[9]。Safadi 通过对 684 例约旦 RAU 患者的调查发现,有 RAU 家族发病史的占到 66.4%;对于父母均患有 RAU,子女患病风险极高甚至高达 90%;如果父母二人中仅有一方患有 RAU,则其子女患病的概率为 50% ~ 60%,而健康父母的子女,患病的概率只有 20%,由此推测有 RAU

基金项目:山西省卫生和计划生育委员会科研基金资助项目 (2015026)

作者单位:030001 太原,山西医科大学口腔医学院口腔医院(张文杰);山西医科大学第一附属医院口腔科(管翠强、孙雯)

通讯作者:管翠强,主任医师,硕士生导师,电子信箱:13834556915@163.com

阳性家族病史的人,后代 RAU 发生率更高。针对遗传基因多态性的研究表明,复发性阿弗他溃疡在直系亲属间的遗传率约 8.2%。上述研究揭示了在家族性 RAU 发病过程中主要是遗传因素发挥了作用,很有可能决定了发病的严重程度。

家族性 RAU 患者的易感性取决于 DNA 基因多态性,尤其是 IL、IFN- γ 等细胞因子的多形性改变^[10]。目前国内外研究发现这些检测到的基因多态性(促炎细胞因子编码基因)解释了对携带者中的某些抗原产生的免疫反应的敏感度增加,这导致口腔内糜烂和溃疡的形成^[11]。最初 Buño 等^[12]在 1998 年对 RAU 患者口腔中部分基因的表达进行了分析,通过与健康对照组比较,发现在患有 RAU 的受试者中检出了与 IL-2、IFN- γ 和 TNF- α 相对应的 mRNA 水平升高和与 IL-10 相对应的 mRNA 水平降低的结果。Guimarães 等^[13]与 Bazrafshani 等^[14]不仅验证了 Buño 的结论,同时都认为 IL-1 β 基因多态性与 RAU 的发生存在一种相关性。对于 IL-1 β 基因多态性与 RAU 易感性的关系还有很多研究可以证明,例如 Chen 等^[15]通过 Meta 分析发现 IL-1 β ⁺ 3954 C/T 多态性显著增加了 RAU 的发病风险。对于 IL-6 和 IL-10 基因多态性的研究,Zhou 等^[16]研究证实,具有 IL-6-174 的 G 等位基因和 GG 基因型或 IL-10-592 的 A 等位基因和 IL-10-1082 的 G 等位基因的个体更易受到感染,同时也有研究者发现,IL-6-174 G/C 多态性与亚洲 RAU 患者的易感性无关,但由于调查种族数量有限,并不能完全说明该基因多态性与其他种族 RAU 患者易感性之间的关系,仍需要进一步研究^[17]。

对于其他因子基因多态性与 RAU 易感性的研究中,Najafi 等^[18]研究证明了 IL-2 和 IFN- γ 与 RAU 的易感性有关。在 5-羟色胺转运蛋白基因(5-HTTLPR)启动子区域多态性的研究中发现 S 等位基因可能会使 RAU 风险增加 1 倍^[19,20]。研究者通过将对照组和 RAU 患者进行实验比较,在 2018 年对 NOD 样受体 3(NLRP3)中的 3 种单核苷酸多态性(SNP) rs3806265、rs4612666、rs10754558 研究中发现,rs4612666 多态性可能与捷克人群 RAU 的发展有关;在 2019 年的实验中又发现,IL-2、IL-4、IL-4R α 、IL-10 和 IL-13 多个 SNP(rs2069762/rs2069763、rs2243250/rs79071878、rs1801275、rs1800896 和 rs1800925)的等位基因或基因型频率比较,差异无统计学意义,只有少数等位基因 rs1800871 和 rs1800872

编码 IL10 的变异体,与 RAU 在统计学上呈相关性,进而又提出 IL10 基因的变异性可能在捷克人群中 RAU 的发展中发挥相关作用,但在基质金属蛋白酶变异体中还没有发现与捷克 RAU 患者存在显著相关性。在 2019 年初英国布里斯托尔大学 Tom Dudding 教授等通过全基因组关联研究(GWAS)确定了 97 种与 RAU 相关的基因变异组,并发现如果 IL-12A 基因上出现对应变异体,则对应人群 RAU 的发生率会明显升高^[21]。上述对于 RAU 易感性的研究都是局限于普通 RAU 患者,为了进一步寻找与家族性 RAU 最为密切的基因组,笔者在后续研究中提出针对家族性 RAU 患者进行相关实验,进一步寻找与 RAU 确切的遗传因素。

三、感染因素

在临床问诊中发现,若父母一方在 RAU 发病的情况下对下一代儿童喂养时,可能会导致儿童 RAU 发病,这与父母肠胃或口腔中存在幽门螺杆菌有关,主要传播途径是唾液传播,进而引发疾病。幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)是一种革兰阴性微需氧菌,其感染与消化性疾病、口腔黏膜疾病相关。一些研究者认为口腔传播也是 Hp 传播的主要途径,牙菌斑和唾液都可以充当储库并影响感染,受到感染的患者不仅会导致 RAU 的发生还会存在难以去除的口腔异味。尽管现在还需要更多的研究去证实 Hp 与家族性 RAU 的关系,但是相关发病因素均会影响口腔黏膜上微生物群的组成。Kim 等通过用高通量基因测序观察 RAU 患者口腔黏膜上的微生物变化,发现唾液链球菌的减少和约氏不动杆菌的增加与 RAU 风险增加有关。

Stehlikovaž 等为了进一步研究细菌、真菌与 RAU 的相关性,比较了 RAU 患者和健康对照组中溃疡愈合部位、周围环境以及未受影响部位的 RAU 表现期间的微生物迁移情况,从口腔中 5 个不同的部位取样了微生物,研究表明 RAU 患者与健康对照组之间的微生物 α 和 β 多样性差异最明显的一个部位是下唇黏膜。虽然目前尚不能完全确定导致家族性 RAU 的特定微生物,但通过越来越多研究使得口腔菌群与 RAU 的关系有了更新的认识。

四、心理因素

有研究结果表明,RAU 患者的焦虑、压力和抑郁水平均高于健康组,其中心理压力是引起 RAU 的重要触发因素。在家族性 RAU 发病中,青少年由于学业压力过大,常导致溃疡反复发作,从而引发父母焦

虑、紧张等负面情绪,使得两代人同一时间段发病。心理压力会导致脸颊或嘴唇被咬伤,打乱抗氧化-抗氧化剂的平衡,触发自由基的形成,使得口腔黏膜破坏,加速 RAU 形成。同时紧张等负面情绪使得白细胞的数量增加,升高了唾液中的皮质醇或活性氧含量,也会加快 RAU 的发生。

五、营养因素

有研究表明,当人体内缺乏叶酸、微量元素及特定维生素也会诱使 RAU 的反复发作,对应补充后即可预防其发生。在对于家族性 RAU 患者的微量元素检验中发现,有些共同生活在一起的父母与子女缺乏的微量元素种类相同,并且存在相同的饮食习惯,由此不排除家族性 RAU 发病与其平时的饮食习惯有关。锌作为人体中必不可少微量元素,它可以充当近 100 种人类酶的辅助酶和激活剂,参与脂质、蛋白质和碳水化合物的代谢,调节 RNA 和 DNA 的生物合成,且会影响免疫反应。在实验中揭示脂质过氧化与微量元素的失衡有关,为缺锌的 RAU 患者补锌后降低了 RAU 的复发,显示了口服锌的有益作用。由此可知锌可能参与了 RAU 的启动或影响其发展。通过持续的临床随访,对于家族性 RAU 的患者,在通过补充缺乏的微量元素和改变不良饮食习惯,可以发现复发率明显降低。

六、展望

综上所述,不论从免疫因素、遗传因素、还是营养感染等其他因素,都对家族性 RAU 病因研究取得了很大进步。家族性 RAU 由于包括不同年龄、不同地区和不同生活环境的家庭成员,研究较为复杂,尽管主要可能是遗传因素,但在临床治疗中通过对患者进行血常规、叶酸、维生素 B₁₂、微量元素等检查,发现在遗传因素下,不同家族之间的 RAU 患者还是存在个体差异,目前还不能确定具体的发病因素,也还没有确切的治疗方法,仅为对症治疗。对于家族性 RAU 中老人和儿童两类特殊人群病因相关研究证据仍有限,包括很多争议性问题,仍需要开展深入的研究。

参考文献

- 1 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 64-71
- 2 张子川, 李珊, 方会清. 复发性阿弗他溃疡患者 25 羟维生素 D 水平的研究[J]. 北京口腔医学, 2017, 25(1): 24-26
- 3 苏红影, 李维善, 刘岩, 等. 复发性阿弗他溃疡患者焦虑与唾液皮质醇和脱氢表雄酮水平的相关性研究[J]. 口腔医学研究, 2017, 33(2): 221-224
- 4 Eguia-del Valle A, Martinez-Conde-Llamosas R, López-Vicente J, et al. Salivary levels of tumour necrosis Factor-alpha in pa-

- tients with recurrent aphthous stomatitis[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2011, 16(1): e33-e36
- 5 杜芹, 田鲲, 廖楚航. 复发性阿弗他溃疡 Th1/Th2 细胞因子的检测[J]. 成都医学院学报, 2013, 8(6): 657-660
- 6 管翠强, 郭洪波, 武云霞, 等. 复发性口腔溃疡患者的氧化应激与细胞免疫状态研究[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(6): 884-885
- 7 Dharmavaram AT, Reddy RS, Nallakunta R. "Ozone" - the new nemesis of canker sore[J]. J Clin Diag Res, 2015, 9(3): ZC01-ZC04
- 8 蔡东霖, 卢锐. 儿童复发性阿弗他溃疡病因学的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2018, 45(2): 145-149
- 9 Shi H, Kichaev G, Pasaniuc B. Contrasting the Genetic architecture of 30 complex traits from summary association data[J]. Am J Human Genet, 2016, 99(1): 139-53
- 10 Giannetti L, Murri Dello Diago A, Lo Muzio L. Recurrent aphthous stomatitis[J]. Minerva Stomatol, 2018, 67(3): 125-128
- 11 Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2013, 30(2): 96-102
- 12 Buño IJ, Huff C, 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
- 13 Guimaraes 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
- 14 Bazrafshani MR, Hajeer AH, Ollier WER, 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
- 15 Chen L, Ke Z, Zhou Z, et al. Associations of IL-1, 6, and 10 gene polymorphisms with susceptibility to recurrent aphthous stomatitis: insights from a Meta-analysis[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2018, 22(4): 237-245
- 16 Zhou Y, Wu J, Wang W, et al. Association between interleukin family gene polymorphisms and recurrent aphthous stomatitis risk [J]. Genes Immun, 2019, 20(1): 90-101
- 17 Yang S, Shi Q, Liu J, et al. Association of IL-6-174G/C and IL-10-1082G/A polymorphisms with recurrent aphthous stomatitis risk: a Meta-analysis[J]. Med Baltimore, 2017, 96(52): e9533
- 18 Najafi S, Yousefi H, Mohammadzaden M, et al. Interleukin-2, interferon-gamma gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis [J]. Prague Med Rep, 2017, 118(2-3): 81-86
- 19 Najafi S, Mohammadzaden M, Zahedi A, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphism with recurrent aphthous stomatitis [J]. Avicenna J Med Biotechnol, 2018, 10(1): 56-60
- 20 Lu Y, Wang W, Ding X, et al. Association between the promoter region of serotonin transporter polymorphisms and recurrent aphthous stomatitis: a Meta-analysis[J]. Arch Oral Biol, 2020, 109: 104555
- 21 尚志忠, 王安安, 高晓通, 等. 复发性口腔溃疡的病因学研究进展[J]. 全科口腔医学杂志: 电子版, 2019, 6(19): 26-27

(收稿日期: 2020-04-16)

(修回日期: 2020-04-29)