

ICS 11.060.01
C05

团 体 标 准

T/CHSA XXX-2019

灼口综合征临床诊疗循证指南

Evidence-based guideline for management of burning mouth
syndrome

(征求意见稿)

2019 – XX – XX 发布

2019 – XX – XX 实施

中华口腔医学会 发布

目 次

前言.....	I
引言.....	II
1.范围.....	1
2.指南推荐意见.....	1
2.1 总则.....	1
2.2 灼口综合征临床诊疗循证指南推荐意见.....	1
2.2.1 治疗前检查.....	1
2.2.2 去除刺激因素.....	3
2.2.3 药物治疗.....	4
2.2.4 物理治疗.....	5
2.3 本指南对未来研究的提示及需要完善的方向.....	6
附录.....	7
附录 1 推荐意见表.....	7
附录 2 心理治疗.....	8
附录 3 抗精神病药物.....	9
附录 4 纳入指南讨论范畴但未形成推荐意见的问题.....	10
参考文献.....	11

前 言

本标准按照 GB/T 1.1-2009 给出的规则起草。

本标准由中华口腔医学会提出并归口。

本标准由四川大学华西口腔医院负责起草，北京大学口腔医院、北京医院口腔科、广西医科大学附属口腔医院、贵州医科大学附属口腔医院、吉林大学口腔医院、南京市口腔医院、青岛市口腔医院、山东大学口腔医院、山西省人民医院、上海交通大学医学院附属第九人民医院、首都医科大学附属北京口腔医院、四川大学华西临床医学院中国循证医学中心、天津市口腔医院、同济大学附属口腔医院、武汉大学口腔医院、西南医科大学附属口腔医院、厦门口腔医院、浙江大学医学院附属口腔医院、中山大学附属口腔医院参加起草（按医院名称拼音排序）。

本标准主要起草人：陈谦明、曾昕、江潞

参与起草者（按姓名拼音排序）：蔡扬、陈瑞扬、陈新英、陈作良、程斌、但红霞、杜亮、段宁、范媛、关晓兵、何虹、华红、蒋伟文、林梅、刘宏伟、刘青、卢锐、聂敏海、石晶、戚向敏、孙正、唐国瑶、陶人川、王辉、王万春、王文梅、王小平、王智、魏秀峰、吴颖芳、夏娟、徐浩、张玉幸、周曾同、周刚、周红梅、周永梅、周瑜。

引 言

灼口综合征（burning mouth syndrome, BMS）是一种常见的口腔黏膜疾病，是以舌部为主要发病部位，烧灼样疼痛为主要表现的一种综合征，常不伴有明显的临床损害体征，也无特征性的组织病理学改变^[1]。BMS 患者除疼痛、烧灼、麻木、痒感外，还常伴有口干和/或味觉改变^[2-4]。BMS 患病率约为 0.1%-3.9%^[3, 5]，70%以上为中老年女性^[2-4]。

BMS 的病因尚不明确，可能与局部因素、系统性因素和神经精神因素相关。

局部因素包括：锐利牙尖、不良修复体^[6]、唾液成分改变^[7]、唾液腺功能减退^[8]、口腔菌群失调^[9]、口腔不良习惯^[10]、对某些牙科材料过敏^[11]等。

系统性因素包括：维生素和微量元素等营养元素的缺乏^[12, 13]、雌激素水平减退^[14]、糖尿病^[15]、甲状腺疾病^[16]、免疫功能抑制^[17]、药物不良反应^[18]等。

神经精神因素包括：周围神经系统的亚临床病变^[19-22]、中枢神经系统的改变^[23, 24]、焦虑抑郁等不良情绪或精神疾病^[25, 26]。

目前，BMS 的临床诊断是基于典型临床症状作出的排除性诊断，尚无统一诊断标准。2018 年国际头痛协会（International Headache Society）发布的第三版头痛国际分类（International Classification of Headache Disorders 3rd edition, ICHD-3）^[27]中，BMS 的诊断标准如下：口腔疼痛时间大于 3 个月，每日疼痛时间大于 2 小时；疼痛特点为烧灼样，且局限于浅表口腔黏膜；口腔黏膜的临床检查皆为正常（包括感觉检查）；不符合 ICHD-3 分类中其他疾病的诊断。目前国内临床通常根据舌或口腔其他部位的烧灼样疼痛等异常感觉，以及临床症状和体征明显不协调的特征，在排除其他可定义的口腔疾病之后作出诊断。

目前国内外均无 BMS 临床诊疗指南发表。为规范 BMS 的临床诊疗，在中华口腔医学会团体标准、规范、指南制定会议精神的指导下，在国家卫计委公益性行业科研专项项目（201502018）的资助下，BMS 临床诊疗指南制定小组以 GRADE（Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）系统为工具，对国内外 BMS 诊疗相关文献进行了全面检索和慎重评价，历时两年制定了 BMS 诊疗指南。希望通过该指南的制定，解决现阶段存在的重要临床问题，为 BMS 诊疗提供科学的方法和依据。

灼口综合征临床诊疗循证指南

1. 范围

本标准给出了灼口综合征（Burning mouth syndrome, BMS）的临床诊疗循证指南。本标准适用于临床上诊断为 BMS 的患者。

2. 指南推荐意见

2.1 总则

BMS 临床诊疗循证指南共形成 26 条推荐意见，推荐意见依据 GRADE 系统中的相关原则，分为“强”“弱”两个强度^[28]，具体含义见表 1。

表 1. 推荐强度说明

推荐强度	表示方式	具体含义
强推荐	1	实施该干预措施明显利大于弊
弱推荐	2	实施该干预措施可能利大于弊
弱不推荐	-2	实施该干预措施可能弊大于利
强不推荐	-1	实施该干预措施明显弊大于利

决定推荐强度的因素有实施该干预措施的利弊平衡、证据强度、患者价值观和意愿、成本。其中，证据质量依据 GRADE 系统中的相关原则分为“高”“中”“低”和“极低”四个级别^[29]。各证据等级的含义见表 2。

表 2. GRADE 证据等级及说明

证据等级	表示方式	具体含义
高	A	对真实效应值接近效应估计值很有信心
中	B	对效应估计值有中等程度的信心：真实值有可能接近估计值，但仍存在二者截然不同的可能性
低	C	对效应估计值的确信程度有限：真实值可能与估计值大不相同。
极低	D	对效应估计值几乎没有信心：真实值很可能与估计值大不相同。

2.2 灼口综合征临床诊疗循证指南推荐意见

2.2.1 治疗前检查：

推荐意见 1：询问全身用药（1C：推荐强度高，证据级别低）

Gao 等^[30]对 BMS 组（87 例）与对照组（82 例）进行近期用药史的单因素分析，显示两组间有显

著性差异 ($\chi^2=24.21$, $P=0.000$); 应用的药物主要为抗生素类、抗抑郁药物和漱口水。

其他文献报道可能导致 BMS 的药物包括: 肿瘤靶向药物(舒尼替尼、帕唑帕尼、伊马替尼等)^[31]、降血压药物(尤其是 ACEI 类)^[18, 32]、抗精神类药物(抗焦虑、抗抑郁、抗惊厥药物等)^[33-35]、抗逆转录病毒类药物^[18, 32, 36]、抗生素(头孢菌素、氯霉素和青霉素等)^[18, 30]、质子泵抑制剂^[37]、止痛药^[37]和雌激素类^[38]等。

推荐意见 2: 血常规检查 (2C: 推荐强度弱, 证据级别低)

Lin 等^[39]对 BMS 组(399 例)与对照组(399 例)行血红蛋白含量检查, BMS 组中 89 例(22.3%)血红蛋白含量低于正常范围, 且含量明显低于对照组($P<0.001$)。

Cho 等^[40]对 276 例 BMS 患者行血红蛋白含量检查, 其中 26 例(9.4%)血红蛋白含量低于正常范围。

推荐意见 3: 血糖检查 (2C: 推荐强度弱, 证据级别低)

Verenzuela 等^[41]对 659 例 BMS 患者行空腹血糖检查, 156 例(23.7%)血糖高于正常范围。

Sardella 等^[42]对 BMS 组(61 例)和对照组(54 例)行空腹血糖检查, BMS 组中有 8 例(15%)血糖高于正常范围, 对照组 4 例(8%)高于正常范围, 但两组间无显著性差异($OR=2.089$, $95\%CI: 0.620-6.980$)。

推荐意见 4: 对围绝经期女性行雌激素水平检查 (2C: 推荐强度弱, 证据级别低)

Gao 等^[30]对 BMS 组绝经期和绝经后女性(47 例)与对照组(原文中未注明例数)的雌激素水平进行比较, BMS 组的卵泡刺激素(FSH)水平显著高于对照组, 雌二醇水平显著低于对照组($P<0.05$)。

Tarkkila 等^[38]对 3173 名围绝经期女性进行队列研究, Logistic 回归分析示更年期症状是 BMS 发生的危险因素($P=0.000$)。

推荐意见 5: 行焦虑测试 (2B: 推荐强度弱, 证据级别中等)、抑郁测试 (2B: 推荐强度弱, 证据级别中等)和压力测试 (2D: 推荐强度弱, 证据级别极低)

Galli 等^[25]对 14 篇关于 BMS 与精神因素相关性研究的文献进行系统评价, 并对其中 5 篇进行了数据合并显示: 焦虑和抑郁对 BMS 的发生有至关重要的作用。原始文献中所使用的测试量表包括: 抑郁焦虑量表(HADS)、明尼苏达多项人格量表(MMP-II)、汉密尔顿抑郁量表(HAM-D)等。

Maheswari 等^[43]分析了 25 例 BMS 患者的病因, 其中 12 例病因为压力。

推荐意见 6: 观察口腔黏膜湿润度 (2D: 推荐强度弱, 证据级别极低), 并按压双侧大唾液腺观察唾液分泌 (2D: 推荐强度弱, 证据级别极低)

该推荐意见基于专家共识。

推荐意见 7: 行真菌涂片检查 (2D: 推荐强度弱, 证据级别极低)

Sardella 等^[42]对 BMS 组(61 例)和对照组(54 例)行真菌涂片检查, 两组间真菌检出率无统计学差异($P>0.05$)。

推荐意见 8: 检查义齿 (2C: 推荐强度弱, 证据级别低)

Svensson 等^[44]将佩戴可摘义齿的 BMS 组（30 例）与佩戴可摘义齿的对照组（26 例）比较，BMS 组每日使用义齿的次数明显减少，舌间隙减小，咬合位置不正确，垂直距离增加，差异具有显著性（ $P < 0.05$ ）。

推荐意见 9：检查牙周健康状况（2C：推荐强度弱，证据级别低）

Gao 等^[30]对 BMS 组（87 例）与对照组（82 例）进行牙周炎的单因素分析，显示两组间有显著性差异，牙周炎是 BMS 的危险因素之一（ $\chi^2=4.59$ ， $P=0.032$ ）。

2.2.2 去除刺激因素：

推荐意见 10：调磨锐利牙尖（1D：推荐强度强，证据级别极低）、拔除无保留价值的残根残冠（1D：推荐强度强，证据级别极低）

该推荐意见基于专家共识。

推荐意见 11：去除不良修复体（1D：推荐强度强，证据级别极低）

Lamey^[6]等对 150 例 BMS 患者进行研究，121 例佩戴义齿，其中 64 例义齿的设计被认定为是重要的刺激因素，该部分患者重新制作义齿后，其中 33 例症状得到缓解。

推荐意见 12：对患有牙周疾病者行牙周基础治疗（2C：推荐强度弱，证据级别低）

Gao 等^[30]对 BMS 组（87 例）与对照组（82 例）进行牙周炎的单因素分析，显示两组间有显著性差异，牙周炎是 BMS 的危险因素之一（ $\chi^2=4.59$ ， $P=0.032$ ），对两组进行 Logistic 回归分析，牙周炎是 BMS 的危险因素之一（ $P=0.008$ ， $OR=9.464$ ）。

推荐意见 13：对患有颞下颌关节疾病者进行治疗（2D：推荐强度弱，证据级别极低）

Corsalini 等^[45]对 44 例 BMS 患者进行研究，其中 29 例被诊断患有颞下颌关节疾病，诊断标准为 1992 年发布的 RDC/TMD 诊断标准。

推荐意见 14：纠正口腔不良习惯（2C：推荐强度弱，证据级别低）

Ko 等^[46]对 140 例 BMS 患者进行研究，发现 75 例存在至少一种口腔不良习惯（包括咬舌、咬颊、紧咬牙等）。

Gao 等^[30]对 BMS 组（87 例）与对照组（82 例）进行 Logistic 回归分析，伸舌习惯是 BMS 最重要的危险因素（ $P=0.000$ ， $OR=55.853$ ），吮唇习惯是 BMS 的危险因素之一（ $P=0.098$ ， $OR=8.192$ ）。

推荐意见 15：纠正不良用药习惯（2C：推荐强度弱，证据级别低）

不良用药习惯包括不经医生诊治自行用药、滥用抗生素等。

Gao 等^[30]对 BMS 组（87 例）与对照组（82 例）进行自行用药的单因素分析，显示两组间有显著性差异，自行用药是 BMS 的危险因素之一（ $\chi^2=13.31$ ， $P=0.000$ ）。

2.2.3 药物治疗：

推荐意见 16：2%-4%碳酸氢钠液含漱（2D：推荐强度弱，证据级别极低）

2%-4%碳酸氢钠液的主要作用为抑制真菌繁殖。

杨映阳等^[47]将 2%-4%碳酸氢钠漱口水或氯己定漱口水、口服胸腺肽肠溶片与谷-核-维 E 联用作为药物治疗方案用于 300 例 BMS 患者，总有效率为 20%，该药物治疗方案与舌神经局部封闭联用的总有效率为 54.5%，该药物治疗方案与心理治疗联用，有效率 59.4%。

推荐意见 17：谷维素-维生素 B₂（核黄素）-维生素 E 联合口服（2D：推荐强度弱，证据级别极低）

谷维素-维生素 B₂（核黄素）-维生素 E 联用是国内传统的治疗 BMS 的用药方案，谷维素和维生素 B₂、维生素 E 联用可改善口腔黏膜的末梢循环，调整患者的植物神经功能，减轻患者更年期综合征的症状^[48]。

临床研究多将该疗法作为对照组^[48-51]，报道的有效率为 40%-70%，常用剂量为：谷维素每日 3 次，每次 10mg；维生素 B₂ 每日 3 次，每次 10mg 或 20mg；维生素 E 每日 1 次，每次 100mg。疗程为 4-5 周。

推荐意见 18：谷维素片口服（2D：推荐强度弱，证据级别极低）

谷维素片有改善植物神经功能失调、调节内分泌等作用，可用于更年期综合征等疾病的治疗^[52]。

国内文献有单独服用谷维素片或谷维素片与复合维生素 B 片联用治疗 BMS 的报道。临床研究中多作为对照组^[53-55]，报道的有效率为 45%-66%，常用剂量为每日 3 次，每次 20mg。疗程 3 周-3 个月。

推荐意见 19：维生素 B₁ 片口服（2D：推荐强度弱，证据级别极低）

维生素 B₁ 片有抗氧化、治疗神经炎的作用^[56]。

莫朝阳等^[57]等 38 例 BMS 患者分为试验组（26 例）和对照组（12 例），对照组将维生素 B₁ 片、谷维素片和复合维生素片联用，治疗有效率为 66%，试验组（穴位注射）的有效率为 84.62%。

推荐意见 20：甲钴胺片口服（2D：推荐强度弱，证据级别极低）

甲钴胺对神经递质乙酰胆碱的合成具有一定促进作用，并具有营养神经、修复被损伤神经组织等功能，主要应用于高同型半胱氨酸血症和周围神经病变的治疗^[58]。

陈宇轩等^[59]将 68 例 BMS 患者分为试验组（34 例）和对照组（34 例），试验组口服氟哌噻吨美利曲辛（一种抗抑郁、抗焦虑药物）联合甲钴胺片（每日 3 次，每次 0.5mg，疗程为 1 个月），总有效率为 85.3%，对照组（谷维素+核黄素+维生素 E）的总有效率为 41.2%，试验组疗效显著优于对照组（ $P < 0.01$ ）。

刘奕等^[60]将 84 例 BMS 患者分为试验组（42 例）和对照组（42 例），试验组为口服甲钴胺片（每日 3 次，每次 0.5mg）+康复新液+心理治疗，疗程为 1 个月，总有效率为 85.7%，对照组（多维元素片）的总有效率为 52.4%，试验组疗效显著优于对照组（ $P < 0.05$ ）。

推荐意见 21：芦笋胶囊口服（2C：推荐强度弱，证据级别低）

芦笋（精）胶囊的主要成分为芦笋。有研究称芦笋胶囊有镇痛、安眠、生津止渴的作用，目前多用于癌症的辅助治疗及放、化疗后口干舌燥，食欲不振，全身倦怠患者。

文献报道服用芦笋胶囊可缓解 BMS 患者的灼痛、口干症状。并可改善睡眠^[48, 61]。

周红梅等^[48]将 60 例 BMS 患者分为试验组（30 例）和对照组（30 例），试验组口服芦笋胶囊（每日 3 次，每次 2 粒，疗程 1 个月）的总有效率为 92.6%，对照组（30 例，谷维素-核-维生素 E）的总有效率为 66.7%，试验组疗效显著优于对照组（ $P < 0.05$ ）。且与对照组比较，试验组舌灼痛减轻，每日饮水量减少，睡眠时间增加（ $P < 0.05$ ）。

2.2.4 物理治疗：

推荐意见 25：低能量激光治疗（2C：推荐强度弱，证据级别低）

低能量激光疗法（low level laser therapy, LLLT，又称弱激光）是一种无创、无痛的激光疗法，具体作用机制尚未达成共识，低能量激光有较好的镇痛、抗炎作用，常用于慢性疼痛的治疗^[62]。

Al-Maweri 等^[63]对 10 篇文献（5 篇随机对照研究，3 篇对照研究 2 篇病例序列研究）进行系统评价，大部分文献显示 LLLT 疗法可有效减轻 BMS 患者的疼痛感。因纳入研究的异质性大，未合并数据分析。具体治疗及试验方法见表 3。

崔丹等^[64]将 90 例 BMS 患者分为试验组 A（30 例）、试验组 B（30 例）和对照组（30 例）。A 组 30 例接受常规药物治疗+低能量激光照射（二极管激光，波长 810 nm，输出功率 500 mW，连续照射，每照射点能量 5 J，能量密度 3J / cm²，每位点照射时间 10 s。每天照射 1 次，共照射 20 次），B 组仅接受低能量激光治疗（激光照射剂量参数 A 组。隔天照射 1 次，共照射 10 次），对照组为安慰剂激光照射（不进行真正的照射）。治疗后，A、B 组的疗效显著优于 C 组（ $P < 0.05$ ），A、B 组间的疗效相比无显著差异（ $P > 0.05$ ）。

表 3. 文献中报道的低能量激光治疗 BMS 参数

作者与年份	研究类型	对照组	人数	激光光源	波长 (nm)	能量密度 (J/cm ²)	输出功率 (mW)	W/cm ²	照射时间	治疗次数	随访时间	结果
Sugaya, 2016	RCT	安慰剂	23	半导体红外激光	790	6	20	4	50s	每周2次共2周	3个月	激光组在缓解疼痛方面较对照组更明显。
ArbabiKalat, 2015	RCT	安慰剂	20	半导体激光	630	无数据	30	无数据	10s	每周2次共4周	无数据	激光组在缓解疼痛方面较对照组更明显，生活治疗的改善也更显著。
Spanenberg, 2015	RCT	安慰剂	78	第1组：半导体红外激光 第2组：半导体红外激光 第3组：红激光	第1组：830 第2组：830 第3组：635	第1组：176 第2组：176 第3组：72	第1组：100 第2组：100 第3组：35	第1组：3.57 第2组：3.57 第3组：1.25	第1组：50s 第2组：50s 第3组：58s	每周1次共10周	8周	半导体红外激光组在缓解疼痛方面较对照组更明显，红激光组与对照组无明显差异。
Ardunio, 2016	RCT	氯硝西洋	33	半导体激光	980	10	300	1	10s	每周1次共9周	12周	激光组在缓解疼痛方面较氯硝西洋组更明显。
Ribaric, 2013	RCT	安慰剂	44	半导体激光	685	3	32	无数据	100s	每周2次共5周	无数据	两组在缓解疼痛方面无明显差异。
Kato, 2010	CT	/	11	半导体红外激光	790	6	120	无数据	10s	每周5次共4周	6周	80.4%的患者症状缓解。
Romeo, 2010	CT	/	25	半导体激光	650, 910	0.53	无数据	无数据	15ms	每周2次共4周	无数据	68%的患者症状缓解。
Dos Santos Lde, 2011	case series	/	10	半导体激光	660	20	40	2	10s	每周1次共10周	3个月	58%的患者症状缓解。
Dos Santos Lde, 2015	CT	/	20	半导体激光	660	10	40	无数据	10s	每周1次共10周	无数据	49%的患者症状缓解。
Yang, 2011	case series	/	11	半导体激光	830	105	3W	1.5	70s	每周1次共1-7周	12个月	治疗后平均疼痛评分降低47%。

注：RCT: randomized controlled trial, 随机对照研究; CT: controlled trial, 对照研究; case series: 病例序列研究

2.3 本指南对未来研究的提示及需要完善的方向

在指南制定过程当中，我们发现本指南为未来的临床研究可提供如下参考：①总结出目前 BMS 诊疗过程中广受关注、最为重要的临床问题，未来的研究可将这些临床问题作为研究方向；②未来进行临床研究结果报告时，应当报告研究所使用的 BMS 定义及诊断标准，并详细描述患者的纳入排除标准，包括症状的性质、症状持续时间、所排除的原发疾病等；③目前国内外关于 BMS 的研究，所关注的结局指标不统一，尤其是国内的研究，仍然大量采用过去的“无效”“有效”“痊愈”等在 BMS 治疗过程中主观色彩较重的结局指标。未来的研究应当尽量采用更为客观可靠的结局指标，如 VAS 疼痛评分、生活质量相关量表等可以量化的指标；④BMS 病因学研究方面，缺乏大样本研究，未来需提供大样本的队列研究、病例对照研究等高质量研究；⑤BMS 的治疗研究方面，目前多为样本量较小的低质量研究，未来需提供大样本、多中心的高质量随机、盲法、对照研究。

我们还发现，本指南需要从下列方面进行优化和改善：①本指南虽为循证指南，但因原始文献质量偏低，所提供的证据等级级别较低，部分推荐意见仅能基于专家共识，需要进行多中心、大样本的研究以提高原始研究的质量，提供更可靠的证据，以提高证据级别；②本指南制定过程中纳入 72 个临床问题，最终仅形成 26 条推荐意见，尤其是治疗方面专家意见差异大，反映出目前国内针对 BMS 的治疗方案的多样性和不统一性，未来需要通过加强多中心合作与交流，增强专家共识，争取形成更多一致的推荐意见，以指导临床医师的临床实践。

附录 1：推荐意见表

附录1：BMS指南推荐意见表								
项目		德尔菲法推荐意见投票结果（所占百分比%）					推荐强度	证据级别
		强推荐	弱推荐	不确定	弱不推荐	强不推荐		
治疗前检查	询问用药情况*	54.3	40.0	5.7	0.0	0.0	强	低
	血常规	40.0	48.6	11.4	0.0	0.0	弱	低
	血糖	45.7	31.4	22.9	0.0	0.0	弱	低
	雌激素水平	11.4	51.7	22.9	8.6	0.0	弱	低
	焦虑量表*	40.0	48.6	8.6	2.9	0.0	弱	中等
	抑郁量表*	37.1	54.3	8.6	0.0	0.0	弱	中等
	压力量表	28.6	45.7	17.6	8.6	0.0	弱	极低
	视诊黏膜湿润度	42.9	48.6	8.6	0.0	0.0	弱	极低
	按压双侧大唾液腺	28.6	43.9	14.3	14.3	0.0	弱	极低
	真菌涂片	22.9	42.9	25.7	8.6	0.0	弱	极低
牙周健康	31.4	34.3	28.6	5.7	0.0	弱	低	
口内义齿情况	25.7	45.7	25.7	2.9	0.0	弱	低	
去除刺激因素	不良修复体*	51.4	34.3	11.4	0.0	2.9	强	极低
	锐利牙尖*	62.9	28.6	8.6	0.0	0.0	强	极低
	无用残根残冠*	65.7	20.0	14.3	0.0	0.0	强	极低
	颞下颌关节疾病	25.7	51.4	17.1	5.7	0.0	弱	极低
	牙周基础治疗	45.7	31.4	20.0	2.9	0.0	弱	低
	口腔不良习惯	45.7	42.9	11.4	0.0	0.0	弱	低
	不良用药习惯	48.6	34.3	14.3	2.9	0.0	弱	低
药物治疗	2%-4%碳酸氢钠液	22.9	45.7	22.9	5.7	0.0	弱	极低
	谷维素-维生素B2-维生素E	11.4	48.6	25.7	14.3	0.0	弱	极低
	谷维素片	14.3	54.3	22.9	5.7	2.9	弱	极低
	维生素B1片	0.0	57.1	25.7	14.3	2.9	弱	极低
	甲钴胺片	20.0	57.1	17.1	5.7	0.0	弱	极低
	芦笋胶囊	2.9	51.4	34.3	8.6	2.9	弱	低
物理治疗	低能量激光	2.9	42.9	37.1	8.6	0.0	弱	低
心理治疗	心理治疗	45.7	40.0	14.3	0.0	0.0	弱	低
	认知行为治疗	31.4	45.7	22.9	0.0	6.0	弱	低
	集体心理治疗	14.3	51.4	28.6	5.7	6.0	弱	低
抗精神病药物	局用氯硝西洋	2.9	62.9	28.6	5.7	0.0	弱	中等
	口服氯硝西洋	2.9	48.6	37.1	11.4	0.0	弱	低

注：*表示为对至关重要临床问题形成的推荐意见

附录 2：心理治疗

推荐意见 1：心理治疗（2C：推荐强度弱，证据级别低）

心理治疗是一个专业且复杂的治疗过程，需要专业的心理医师进行，口腔科医师可在对患者进行心理疏导无效后将患者转诊至相关科室进行心理治疗。心理治疗包括多种治疗方法，其中的认知行为治疗在 BMS 治疗中最为常用，详见下文。

推荐意见 2：认知行为治疗（2C：推荐强度弱，证据级别低）

认知行为治疗的目标是通过改变患者不正确的认知，以纠正患者错误的观点和行为。认知行为治疗是精神类疾病的常用疗法，也是一些慢性疼痛疾病的疗法之一^[65]。

徐莉等^[66]将康复新液含漱联合认知行为治疗用于 43 例 BMS 患者的治疗，治疗后 1 个月诊，治疗前后疼痛感、烧灼感、麻木感、异物感、口干及异味感评分无显著差异（ $P>0.05$ ）；治疗后 6 个月复诊，治疗前后疼痛感、烧灼感、麻木感、异物感、口干及异味感评分显著降低（ $P<0.05$ ）。

Komiyama 等^[67]对 24 例 BMS 患者进行认知行为治疗，治疗后的疼痛程度、焦虑评分和抑郁评分均显著降低（ $P<0.05$ ）。

Bergdahl 等^[68]将 30 例 BMS 患者分为试验组（15 例）和对照组（15 例），试验组每周接受 1 次持续 1 小时的认知行为治疗，共 12-15 次。对照组接受安慰剂治疗，试验组的疼痛缓解显著优于对照组（ $P<0.001$ ）。

推荐意见 3：集体心理治疗（2C：推荐强度弱，证据级别低）

集体心理治疗为综合心理治疗方案中的一种辅助治疗，通常以 2-10 人的小组形式进行，由临床医师主持，目的是帮助患者正确认识疾病及其相关因素，解决一些共同的心理问题，且集体心理治疗常配合认知行为治疗进行^[67, 69, 70]。

Miziara 等^[71]将 48 例 BMS 患者分为试验组（24 例）和对照组（24 例），试验组接受集体心理治疗，被分为每组 4 人的小组，进行心理访谈，每周 1 次，共 3 周，对照组接受安慰剂治疗，试验组的口腔疼痛缓解显著优于对照组，（ $P=0.04$ ）。

附录 3：抗精神病药物

因精神因素是 BMS 的可能病因，且 BMS 患者常伴有抑郁、焦虑等精神疾患，多种抗精神病药物也常用于 BMS 的治疗。该部分纳入 10 个临床问题，最终形成 2 条推荐意见。但考虑到抗精神病药物使用的特殊规定，建议作出明确诊断后，转由精神科医师进行相关药物治疗。故在此列出的推荐意见，仅供参考。

推荐意见 1：氯硝西洋含化（2B：推荐强度弱，证据级别中等）

氯硝西洋为苯二氮卓类抗惊厥药物，还可能作用于 GABAA 受体抑制疼痛的传导^[72]。

Campillo 等^[73]将 66 例 BMS 患者分为试验组（33 例）和对照组（33 例），试验组（氯硝西洋片，每次 0.5mg 含化 3 分钟，吐出，每日不超过 4 次，疗程 1 个月）和对照组（33 例，同样方法含化安慰剂）治疗 1 个月和 6 个月后，试验组口腔疼痛缓解显著优于对照组（ $P < 0.05$ ）。

Richard 等^[74]将 48 例 BMS 患者分为试验组（24 例）和对照组（24 例），试验组（氯硝西洋片，每次 1mg 含化 3 分钟，吐出，每日 3 次，疗程 2 周）和对照组（同样方法含化安慰剂）治疗 2 周后，试验组口腔疼痛缓解显著优于对照组（ $P < 0.05$ ）。

推荐意见 2：氯硝西洋片口服（2C：推荐强度弱，证据级别低）

Fenelon 等^[75]的研究示：39 例 BMS 患者，其中 23 例口服氯硝西洋片（1mg/日），16 例口服阿米替林（10mg/日），均至少服用 3 个月。治疗 6 周和 3 个月后，两组患者灼痛感均明显好转，两组间疼痛缓解程度无显著差异（ $P > 0.05$ ）。

Kvesic 等^[76]将 44 例 BMS 患者分为针灸组和氯硝西洋片组（22 例），针灸组每周行针灸 3 次；氯硝西洋组服用 0.5mg，晨起顿服，连续 14 日，然后服用 0.5mg，每日 2 次，继续服用 14 日。治疗 4 周后，两组的疼痛感均显著缓解（ $P < 0.05$ ），但两组间的疗效无显著差异（ $P > 0.05$ ）。

Heckmann 等^[77]将 20 例 BMS 患者分为氯硝西洋组（10 例，每日 1 次，每次 0.5mg）和对照组（10 例，每日 1 次，每次 0.5mg 安慰剂），治疗 9 周后，氯硝西洋组灼痛感的缓解更显著（ $P < 0.05$ ），两组治疗后味觉异常和唾液流量较治疗前均显著改善（ $P < 0.05$ ），但两组间无显著差异（ $P > 0.05$ ）。

附录4：纳入指南讨论范畴但未形成推荐意见的诊疗措施

附录4：未形成推荐意见的诊疗措施							
项目		推荐意见投票情况（所占百分比%）					证据级别
		强推荐	弱推荐	不确定	弱不推荐	强不推荐	
治疗前检查	糖化血红蛋白	0.0	48.6	37.1	11.4	2.9	极低
	血清锌含量	5.7	37.1	42.9	11.4	2.9	极低
	血清铁含量	2.9	37.1	42.9	14.2	2.9	低
	血清铁蛋白含量	5.7	20.0	51.4	20.0	2.9	极低
	血清维生素含量	2.9	25.7	48.6	20.0	2.9	低
	血清叶酸含量	5.7	34.3	42.3	14.3	2.9	极低
	甲状腺功能	2.9	37.1	37.1	17.1	5.7	低
	诊治消化道疾病	2.9	25.7	45.7	25.7	0.0	极低
	唾液流量测定	8.6	45.7	20.0	25.7	0.0	极低
	真菌培养	11.4	28.6	42.9	17.1	0.0	极低
	过敏原测试	2.9	20.0	45.7	22.9	8.6	极低
	牙体健康状况	25.7	25.7	34.3	14.3	0.0	极低
去除刺激因素	戒烟	20.0	45.7	25.7	8.6	0.0	极低
	戒酒	17.1	25.7	45.7	11.4	0.0	低
	戒除辛辣刺激食	20.0	42.9	25.7	11.4	0.0	极低
局部用药	复方氯己定含漱	0.0	31.4	34.3	28.6	5.7	极低
	制霉菌素糊剂	2.9	34.3	40.0	20.0	2.9	极低
	人工唾液	5.7	31.4	54.3	8.6	0.0	极低
	复方硼砂含漱液	2.9	20.0	51.4	22.9	2.9	极低
	辣椒碱凝胶/含漱	5.7	22.9	40.0	25.7	5.7	低
口服药物	雌激素替代疗法	2.9	28.6	31.4	34.3	2.9	极低
	α 硫辛酸胶囊	8.6	25.7	60.0	5.7	0.0	低
	复合维生素B片	5.7	45.7	28.6	17.1	2.9	极低
	维生素B2片	5.7	40.0	31.4	22.9	0.0	极低
	维生素E胶囊	7.1	35.7	35.7	21.4	0.0	极低
	叶酸片	2.9	42.9	37.1	17.1	0.0	极低
	多维元素片	8.6	31.4	37.1	22.9	0.0	极低
	辣椒素胶囊	0.0	20.0	54.3	22.9	2.9	低
	六味地黄丸	0.0	42.9	40.0	14.3	2.9	极低
	复方丹参滴丸/片	2.9	28.6	60.0	5.7	2.9	极低
加味道遥丸	2.9	28.6	54.3	11.4	2.9	极低	
物理治疗	毫米波	8.6	25.7	40.0	25.7	0.0	极低
	针灸	5.7	28.6	48.6	11.4	5.7	低
注射疗法	舌神经局部封闭	14.3	40.0	28.6	17.1	0.0	低
抗精神病药物	阿米替林片	2.9	17.1	60.0	20.0	0.0	极低
	曲唑酮片	0.0	8.6	57.1	34.1	2.9	低
	氨磺必利片	0.0	8.6	62.9	28.6	0.0	低
	舍曲林片	0.0	17.1	57.1	25.7	0.0	低
	氟哌噻吨美利曲辛片	0.0	20.0	60.0	20.0	0.0	低
	帕罗西汀片	0.0	20.0	54.3	25.7	0.0	低
	加巴喷丁胶囊	0.0	20.0	54.3	22.9	2.9	低
	盐酸氟西汀片	0.0	11.4	60.0	25.7	2.9	极低

参 考 文 献

1. 陈谦明, 口腔黏膜病学 . 2012: 人民卫生出版社.
2. McMillan, R., et al. Interventions for treating burning mouth syndrome. Cochrane database of systematic reviews (online), 2016. 2016, DOI: 10.1002/14651858.CD002779.pub3.
3. Bergdahl, M. and J. Bergdahl, Burning mouth syndrome: prevalence and associated factors. *J Oral Pathol Med*, 1999. 28(8): p. 350-4.
4. Scala, A., et al., Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2003. 14(4): p. 275-91.
5. Kohorst, J.J., et al., A population-based study of the incidence of burning mouth syndrome. *Mayo Clin Proc*, 2014. 89(11): p. 1545-52.
6. Lamey, P.J. and A.B. Lamb, Prospective study of aetiological factors in burning mouth syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1988. 296(6631): p. 1243-6.
7. Vlaho, B., et al., Biochemical salivary analysis in patients with burning mouth syndrome. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 2013. 4(1): p. 108-112.
8. Lee, Y.C., et al., Evaluation of salivary function in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*, 2015. 21(3): p. 308-13.
9. Terai, H. and M. Shimahara, Glossodynia from Candida-associated lesions, burning mouth syndrome, or mixed causes. *Pain Med*, 2010. 11(6): p. 856-60.
10. Ko, J.Y., et al., Outcome predictors related with the effects of parafunctional habit control and topical lubricant on discomfort associated with burning mouth syndrome. *Oral Diseases*, 2010. 16 (6): p. 547.
11. Lynde, C.B., M. Grushka, and S.R. Walsh, Burning mouth syndrome: patch test results from a large case series. *J Cutan Med Surg*, 2014. 18(3): p. 174-9.
12. De Giuseppe, R., et al., Burning mouth syndrome and vitamin B12 deficiency. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011. 25(7): p. 869-70.
13. Osaki, T., et al., The pathophysiology of glossal pain in patients with iron deficiency and anemia. *American Journal of the Medical Sciences*, 1999. 318(5): p. 324-329.
14. Woda, A., T. Dao, and C. Gremeau-Richard, Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain*, 2009. 23(3): p. 202-10.
15. Kathiresan, T., et al., A study of diabetes associated oral manifestations. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 2017. 9(5 Supplement 1): p. S211-S216.
16. Femiano, F., et al., Burning mouth syndrome (BMS): evaluation of thyroid and taste. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2006. 11(1): p. E22-5.
17. Koike, K., et al., Immune and endocrine function in patients with burning mouth syndrome. *Clin J Pain*, 2014. 30(2): p. 168-73.
18. Abdollahi, M. and M. Radfar, A review of drug-induced oral reactions. *J Contemp Dent Pract*, 2003. 4(1): p. 10-31.
19. Puhakka, A., et al., Peripheral nervous system involvement in primary burning mouth syndrome-results of a pilot study. *Oral Diseases*, 2016. 22(4): p. 338-344.
20. Just, T., S. Steiner, and H.W. Pau, Oral pain perception and taste in burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med*, 2010. 39(1): p. 22-7.
21. Forssell, H., et al., Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain*, 2002. 99(1-2): p. 41-7.

22. Koszewicz, M., et al., The characteristics of autonomic nervous system disorders in burning mouth syndrome and Parkinson disease. *J Orofac Pain*, 2012. 26(4): p. 315-20.
23. Khan, S.A., et al., Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain*, 2014. 155(8): p. 1472-80.
24. Hagelberg, N., et al., Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain*, 2003. 101(1-2): p. 149-54.
25. Galli, F., et al., Role of psychological factors in burning mouth syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 2017. 37(3): p. 265-277.
26. Bergdahl, J., G. Anneroth, and H. Perris, Personality characteristics of patients with resistant burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand*, 1995. 53(1): p. 7-11.
27. Arnold, M., Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 2018. 38(1): p. 1-211.
28. Andrews, J., et al., GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*, 2013. 66(7): p. 719-25.
29. Balshem, H., et al., GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*, 2011. 64(4): p. 401-6.
30. Gao, J., et al., A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med*, 2009. 38(1): p. 24-8.
31. Yuan, A., et al., Oral adverse events in cancer patients treated with VEGFR-directed multitargeted tyrosine kinase inhibitors. *Oral Oncology*, 2015. 51(11): p. 1026-1033.
32. Salort-Llorca, C., M.P. Minguéz-Serra, and F.J. Silvestre, Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2008. 13(3): p. E167-70.
33. Orsolini, L., et al., An update of safety of clinically used atypical antipsychotics. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2016. 15(10): p. 1329-1347.
34. Brailo, V., et al., Oral burning symptoms and burning mouth syndrome—significance of different variables in 150 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2006. 11(3): p. E252-5.
35. Giudice, M., Mouths on fire: Drug-induced burning mouth syndrome. *Canadian Pharmacists Journal*, 2008. 141(2): p. 132-134.
36. Moura, M.D., et al., Oral adverse effects due to the use of Nevirapine. *J Contemp Dent Pract*, 2008. 9(1): p. 84-90.
37. Netto, F.O., et al., Risk factors in burning mouth syndrome: a case-control study based on patient records. *Clin Oral Investig*, 2011. 15(4): p. 571-5.
38. Tarkkila, L., et al., Oral symptoms at menopause—the role of hormone replacement therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2001. 92(3): p. 276-80.
39. Lin, H.P., et al., Significant association of hematinic deficiencies and high blood homocysteine levels with burning mouth syndrome. *J Formos Med Assoc*, 2013. 112(6): p. 319-25.
40. Cho, G.S., et al., Zinc deficiency may be a cause of burning mouth syndrome as zinc replacement therapy has therapeutic effects. *J Oral Pathol Med*, 2010. 39(9): p. 722-7.
41. Morr Verenzuela, C.S., et al., Burning mouth syndrome: results of screening tests for vitamin and mineral deficiencies, thyroid hormone, and glucose

- levels—experience at Mayo Clinic over a decade. *Int J Dermatol*, 2017. 56(9): p. 952-956.
42. Sardella, A., et al., Causative or precipitating aspects of burning mouth syndrome: a case-control study. *J Oral Pathol Med*, 2006. 35(8): p. 466-71.
43. Uma Maheswari, T.N. and N. Gnanasundaram, Stress related oral diseases—A research study. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 2010. 1 (3) (no pagination) (67).
44. Svensson, P. and S. Kaaber, General health factors and denture function in patients with burning mouth syndrome and matched control subjects. *J Oral Rehabil*, 1995. 22(12): p. 887-95.
45. Corsalini, M., et al., Temporomandibular disorders in burning mouth syndrome patients: an observational study. *Int J Med Sci*, 2013. 10(12): p. 1784-9.
46. Ko, J.Y., et al., Outcome predictors of initial treatment with topical lubricant and parafunctional habit control in burning mouth syndrome (BMS). *Arch Gerontol Geriatr*, 2011. 53(3): p. 263-9.
47. 杨映阳, 吕宗凯, and 杜胜男, 灼口综合征 300 例临床分析 . 医学综述, 2014(14): p. 2687-2688.
48. 周红梅, et al., 芦笋精胶囊治疗灼口综合征的临床小结 . 临床口腔医学杂志, 2000(3): p. 174-175.
49. 李艳秋 and 罗虹艺, 穴位注射灼口综合征的疗效观察 . 牡丹江医学院学报, 2002(6): p. 34-35.
50. 刘艳林 and 张文玲, 中西医结合治疗灼口综合征 . 中国社区医师 (医学专业), 2011(7): p. 131.
51. 刘国霞, et al., 康复新联合谷 - 核 -E 疗法治疗灼口综合征疗效分析 . 长治医学院学报, 2014(4): p. 289-290.
52. 张明明, 王超, and 李亚丽, 何首乌饮联合谷维素治疗女性更年期综合征 . 河北医药, 2013(23): p. 3648-3649.
53. 咏梅, et al., 维生素 B1B12 穴位注射治疗灼口综合征的初步观察 . 内蒙古医学杂志, 2003(6): p. 493-494.
54. 黄美珍 and 宗娟娟, 维生素 B1 、 B12 穴位注射治疗灼口综合征疗效观察 . 江西医学院学报, 2009(9): p. 90-91, 93.
55. 马贵廷, 穴位注射维生素 B12 、维生素 B1 治疗灼口综合征 . 中国中西医结合耳鼻喉咽喉科杂志, 2006(4): p. 254.
56. Boe, J., The Treatment of Post-Diphtheritic Poly-neuritis with Vitamin B1. *Acta Medica Scandinavica*, 2010. 128(6): p. 509-514.
57. 莫朝阳 and 刘谨, 维生素 B1 、维生素 B12 穴位注射治疗灼口综合征 . 口腔医学, 2003(2): p. 121-121.
58. Zhang, Y.F. and G. Ning, Mecobalamin. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008. 17(6): p. 953-64.
59. 陈宇轩, 韩小宪, and 魏晓总, 氟哌噻吨美利曲辛片 (黛力新) 联合甲钴胺治疗灼口综合征的疗效观察 , in 中华口腔医学会口腔药专业专业委员会第二次全国口腔药学术会议论文集 . 2013: 北京. p. 33-38.
60. 刘奕, 陶江丰, and 彭佳美, 甲钴胺与康复新液配合心理治疗灼口综合征临床研究 . 医学综述, 2013(8): p. 1525-1526.
61. 李晓丽, 孟幻, and 王贺, 芦笋精胶囊治疗灼口症的疗效分析与临床研究 . 中国医药指南, 2015(9): p. 166-166, 167.
62. Pandeshwar, P., et al., Photobiomodulation in oral medicine: a review. *J Investig Clin Dent*, 2016. 7(2): p. 114-26.
63. Al-Maweri, S.A., et al., Efficacy of low level laser therapy in the treatment of burning mouth syndrome: A systematic review. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2017. 17: p. 188-193.

64. 崔丹 and 张英, 低能量激光治疗灼口综合征疗效研究 . 中国实用口腔科杂志, 2017(3): p. 158-162.
65. 蔡涛, 药物联合心理疏导治疗灼口综合征的疗效观察 . 基层医学论坛, 2017. 21(10): p. 1194-1195.
66. 邵立新, 陈春, and 黄敏华, 心理干预对灼口综合征患者焦虑及抑郁情绪影响的观察 . 人民军医, 2016(2): p. 174-175.
67. Turner-Stokes, L., et al., Outpatient cognitive behavioral pain management programs: a randomized comparison of a group-based multidisciplinary versus an individual therapy model. *Arch Phys Med Rehabil*, 2003. 84(6): p. 781-8.
68. 徐莉 and 朱光勋, 认知行为疗法联合康复新液治疗原发性灼口综合征的临床研究 . 临床口腔医学杂志, 2017(5): p. 292-294.
69. Komiyama, O., et al., Group cognitive-behavioral intervention for patients with burning mouth syndrome. *J Oral Sci*, 2013. 55(1): p. 17-22.
70. Bergdahl, J., G. Anneroth, and H. Perris, Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med*, 1995. 24(5): p. 213-5.
71. Krishna, M., et al., A systematic review and meta-analysis of group psychotherapy for sub-clinical depression in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013. 28(9): p. 881-8.
72. Steuer, J.L., et al., Cognitive-behavioral and psychodynamic group psychotherapy in treatment of geriatric depression. *J Consult Clin Psychol*, 1984. 52(2): p. 180-9.
73. Miziara, I., et al. Group psychotherapy: an additional approach to burning mouth syndrome. *Journal of psychosomatic research*, 2009. 67, 443-448 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2009.01.013.
74. Cui, Y., et al., Efficacy evaluation of clonazepam for symptom remission in burning mouth syndrome: a meta-analysis. *Oral Diseases*, 2016. 22(6): p. 503-511.
75. Rodriguez de Rivera Campillo, E., J. Lopez-Lopez, and E. Chimenos-Kustner, Response to topical clonazepam in patients with burning mouth syndrome: a clinical study. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*, 2010. 49(1): p. 19-29.
76. Gremeau-Richard, C., et al., Topical clonazepam in stomatodynia: a randomised placebo-controlled study. *Pain*, 2004. 108(1-2): p. 51-7.
77. Fenelon, M., et al., Pain-relieving effects of clonazepam and amitriptyline in burning mouth syndrome: a retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2017. 46(11): p. 1505-1511.