

口腔扁平苔藓与系统性疾病关系的研究进展

杨引申 刘洋 许晓珩 姜啸 孟文霞

南方医科大学口腔医院,广州 510280

通信作者:孟文霞,Email:mengwx2008@foxmail.com

【摘要】 口腔扁平苔藓(OLP)发病原因目前尚不清楚,主要观点认为其是一种T淋巴细胞介导的慢性炎症。近年来,越来越多研究发现OLP与全身性疾病关联密切,主要包括心血管疾病、糖尿病、甲状腺疾病、慢性肝炎和肾脏疾病等。本文结合国内外最新文献就此方面内容做一论述,以期能为口腔医生面对伴发全身性疾病的OLP患者时,提供临床诊疗思路的参考。

【关键词】 口腔扁平苔藓; 心血管疾病; 糖尿病; 慢性肝炎; 甲状腺疾病; 系统性疾病

基金项目:国家自然科学基金(81500850);广东省基础与应用基础联合基金青年基金(2021A1515111080)

引用著录格式:杨引申,刘洋,许晓珩,等.口腔扁平苔藓与系统性疾病关系的研究进展[J/OL].中华口腔医学研究杂志(电子版),2022,16(4):224-228.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2022.04.004

Research progress of the relationship between oral lichen planus and systemic diseases

Yang Yinshen, Liu Yang, Xu Xiaoheng, Jiang Xiao, Meng Wenxia

Stomatological Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, China

Corresponding author: Meng Wenxia, Email: mengwx2008@foxmail.com

【Abstract】 The pathogenesis of oral lichen planus (OLP) is still unclear, the main perspectives support it is a cell-mediated autoimmune reaction. Recent years, more and more studies found OLP closely associated with systemic diseases, including Cardiovascular disease, Diabetes mellitus, Thyroid disease, Chronic hepatitis and Kidney disease. This review is aimed to provide clinical reference for stomatologists in the face of oral lichen planus patients with systemic diseases.

【Key words】 Lichen planus, oral; Cardiovascular Diseases; Diabetes Mellitus; Hepatitis, Chronic; Thyroid Diseases; Systemic diseases

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(81500850); Guangdong Basic and Applied Foundation-Regional Joint Fund Youth Fund Project(2021A1515111080)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2022.04.004

口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)是一种T细胞介导的口腔黏膜上皮受累的慢性炎症性疾病,患病率为0.1%~4.0%^[1-2]。根据临床表现可分为网状型、萎缩型、糜烂型、丘疹型、斑块型和大疱型^[3],可伴发皮肤损害。其发病机制目前尚不明确。已发现的致病因素主要有:(1)遗传因素;(2)微生物因素;(3)乙醇、食物、药物等;(4)情绪因素;(5)系统性疾病;(6)职业及生活方式;(7)黏膜创伤;(8)营养状况^[3]。近来,越来越多研究发现OLP与全身性疾病,如心血管疾病、糖尿病、甲状腺疾病、慢性肝炎、肾脏疾病、红斑狼疮、干燥综合征等存在诸多关联^[4-5]。现结合国内外文献做一论述。

一、口腔扁平苔藓与心血管疾病

心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是以血管粥样硬化为疾病基础的一类病症的总称,包括原发性高血压、冠心病等,为世界上第一大致死因素。潘蕾等^[6]在比较1270例OLP患者与一般人群的CVD患病率时发现,OLP患者的高血压、冠心病和脑卒中的患病率(分别为24.15%、2.88%和2.18%)均明显高于普通人群(分别为18.80%、2.62%和1.11%),差异有统计学意义($P < 0.01$)。虽然,未知OLP在CVD发病中的具体作用机制,但OLP很可能是CVD的致病危险因素之一。有系统综述在检测扁平苔藓(lichen planus, LP)患者中一系列心血管危险因素时发现,LP患者的血清同型半胱氨酸、纤维蛋白原、高敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)和核转录因子 κ B(nuclear transcription factor-kappa B, NF- κ B)均明显高于对照组^[7]。这些因子对CVD致病过程包括:破坏血管内皮细胞结构的完整性;刺激更多炎症细胞因子的合成;诱形成亚临床动脉结构、诱导血管炎症、动脉钙化、斑块进展和破裂以及血管细胞凋亡等。在动脉粥样硬化方面,研究者发现,OLP患者的动脉粥样硬化指数明显高于患有其他口腔疾病的对照组($P = 0.003$)^[8]。在一项以307人为研究对象的前瞻性研究中指出:糜烂型OLP致CVD风险是非糜烂型的4倍^[9]。反之,患有CVD对OLP的发生、发展也有促进作用。有文献报道,在检测OLP上皮循环免疫复合物时,相对单纯OLP患者,伴发高血压的OLP患者免疫复合物浓度更高,它们可以通过局部血管病理改变促进糜烂型OLP病变的发展^[10]。同时患有高血压、糖尿病的糜烂型OLP患者,全身疾病被控制后,30%的患者糜烂病损得以缓解或消失^[5]。除了疾病本身相互影响,CVD治疗用药也能诱发苔藓样反应^[11]。

β -肾上腺素受体拮抗剂相关的药物、 α -甲基多巴、奎尼丁、阿司匹林和地平类药物诱发皮肤-黏膜苔藓样反应可累积口腔黏膜,最常见的部位是颊黏膜、舌侧缘和舌背,其临床表现与OLP类似^[12-13]。

在临床治疗过程中,对于有CVD的OLP患者,需考虑CVD的病情及用药对诊疗的影响:不稳定的高血压是OLP病程迁延的刺激因素之一;鉴别高血压用药引起的苔藓样反应与原发的OLP病损,咨询心血管医生,更换引起苔藓样变的药物;积极控制OLP的糜烂病损将有利于血压控制。在患者未知或未明确自身罹患CVD时,口腔医生应提高警惕,注意排查OLP尤其是糜烂型OLP患者CVD的病损。

二、口腔扁平苔藓与糖尿病

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种因体内胰岛素绝对或相对缺乏而造成的碳水化合物、脂肪、蛋白质代谢紊乱综合征,可伴多器官并发症^[14-15]。根据2021年美国糖尿病协会(American Diabetes Association, ADA)发布的诊疗指南^[16], DM主要分型有:由于自身免疫 β 细胞的破坏导致绝对胰岛素缺乏,包含成人隐匿性自身免疫糖尿病(latent autoimmune diabetes in adult, LADA)的I型DM,患病率约为5%~10%;胰岛素抵抗环境下出现的胰岛 β 细胞胰岛素分泌不足的II型DM,成人多见,约占患病总人数的90%~95%。II型DM的血糖水平处于逐渐升高过程,在前期往往不易发觉,口腔临床症状中包括牙齿缺失、口干、牙周炎症等都是它的先驱症状^[16-17]。一项限于成人的荟萃分析显示,DM患者患OLP的风险更高,存在中等相关关系[OR: 1.87(95% CI: 1.57, 2.22)],且欧洲样本[OR: 2.49(95% CI: 1.87, 3.32)]的相关性强于亚洲样本[OR: 1.60(95% CI: 1.25, 2.03)]^[18]。另有研究表明,OLP在糖尿病患者中的患病率为0.5%~9.3%,而在对照组为0%~1.8%^[19]。在一项包含19个研究2 084例DM患者的系统性综述中进一步指出,在DM患者中,OLP与高血糖程度及持续时间有关^[20]。在OLP患者中DM患病同样有大样本量的系统研究,de Porras-Carrique等^[21]总结了153篇荟萃分析共23 327例样本得到结论:DM在OLP患者中患病率为9.41%[OR: 1.64(95% CI: 1.34%, 2.00%)];其中I型DM患病率为1.62%[OR: 3.02(95% CI: 0.12%, 74.90%)];未分型的DM患病率为9.77%[OR: 1.64(95% CI: 1.34%, 2.01%)]。OLP患者罹患DM的风险是对照组的1.64倍,差异有统计学意义($P < 0.001$),结合全世界现有OLP及DM患者数量推算,约226万OLP伴DM患者未知自己患DM。曾有横断研究结果显示,OLP患者II型DM患病比例为22.4%(样本量35例),对照组为9.6%,差异有统计学意义($P < 0.05$),II型DM与OLP具有相关性^[22]。近期有国内学者发现,对糜烂型OLP的糜烂病损控制有助于降低DM患者血糖水平^[23],并由此提出在OLP患者血清内变化的IL-6引起胰岛素抵抗与血糖波动有关。

以往大量证据表明,DM是罹患OLP的危险因素。综合较新的研究可知,OLP患者中,相对I型DM,II型的患病风险更高。出现糜烂型OLP患者迁延不愈时,口腔医生应提示

其行血糖及血红蛋白检测,有利于筛查早期DM患者。由于各个研究有强烈的地域差异性,对于两者的流行病学研究不可忽略人群及地域的影响;两者相互影响的机制有待进一步探索。

三、口腔扁平苔藓与桥本甲状腺炎

最常见的甲状腺疾病(thyroid gland disease, TGD)包括甲状腺结节、甲状腺功能亢进和自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)等^[24]。AITD主要包括以自身甲状腺组织为抗原引起甲状腺功能减退的桥本甲状腺炎(Hashimoto's thyroiditis, HT)和以甲状腺激素分泌异常增多为特征的甲状腺毒症。在以往诸多关于TGD与OLP关联的调查研究表明,HT较其他TGD与OLP表现出显著更高的相关性^[25-27]。患病率受年龄、性别、地区等影响。在一项我国华东地区585例OLP横断面研究显示,HT在OLP中的患病率明显高于普通人群^[25]。Li等^[24]发现,OLP患者伴发HT患病率为15.79%,明显高于正常人群的2%。Amato-Cuartas等^[27]发现,在哥伦比亚OLP患者中甲状腺功能减退的患病率为35.7%,而在对照组中为3.95%。OLP和HT发病机制有类似之处:两者都涉及T细胞介导的炎性浸润;有学者推测,HT血液循环中出现的甲状腺自身抗体与角质形成细胞膜上的未知蛋白发生交叉反应,触发角质形成细胞凋亡^[28]。CD8⁺T细胞可破坏基底的角质形成细胞引发OLP,HT中CD8⁺T细胞释放穿孔素和颗粒酶,导致甲状腺细胞损伤,最终导致甲状腺功能减退,除了共同的效应细胞CD8⁺T细胞,共同的病因还有CD4⁺T细胞亚群失衡引起特异性细胞因子异常表达,共同的趋化因子募集作用等^[28-30]。有学者研究得到结论:HT多发于OLP,HT发病引起的相关激素水平以及甲状腺自身抗体的变化可能导致口腔局部角质细胞发生改变,HT患者循环血液中的甲状腺抗体可以激发或促进口腔黏膜或皮肤的特异性自身免疫反应,引起OLP的始发及发展^[28,31]。

HT发病隐匿,不易早期发现,患者常无明显的自觉症状,发现时常伴有甲状腺功能的变化。临床上对于OLP患者,尤其是女性患者要注意HT的排查^[32]。

四、口腔扁平苔藓与慢性肝炎

乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)是一种嗜肝性病毒。有研究表明,乙肝表面抗原(HBsAg)阳性的患者发生LP的风险是HBsAg阴性患者的2倍^[33]。在两组样本均为30例的一项国内研究中,测得OLP患者血清中乙肝表面抗原(HBsAg)阳性率(36.7%)高于非OLP黏膜患者组成的对照组(3.3%, $P < 0.05$),并且在30例OLP口腔黏膜内检测到了2例HBV的DNA,由此推测HBV在肝外组织复制引起局部免疫反应^[34]。但两者关系存在较大争议^[35]。值得注意的是,所有的样本研究均围绕着种族和国家开展,来自德国、巴基斯坦、塞尔维亚、印度及伊朗的研究表明,OLP及HBV感染并无关联^[34,36]。两者间的联系有待进一步研究。

丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)是一种具有嗜肝细胞和嗜淋巴细胞特性的RNA肝炎病毒,可逃离免疫清除作用^[37],不仅感染肝细胞,还会在肝外组织和外周血单个核细

胞存活复制,从而引起慢性肝损伤及肝外表现^[38]。主要的肝外表现包括:非霍奇金淋巴瘤、扁平苔藓、自身免疫性甲状腺炎和糖尿病等^[38]。1991年,学者首次报道了OLP的发生与HCV有关^[39]。有研究显示,HCV患者罹患OLP的发生率为健康对照组的2倍^[40]。Offen等^[41]追踪12 838例OLP患者的转归及变化发现,HCV感染是OLP癌变的风险因素(OR=3.77, $P=0.03$)。在我国一项横断面研究发现,OLP患者的HCV感染率为2.02%,与一般人群差异无统计学意义($P>0.05$)^[42]。也有大样本研究表明,OLP患者的HCV患病率是对照组的3倍(分别为1.9%和0.4%, $P<0.001$)。目前,OLP与HCV感染之间的机制及病因尚未完全明确。但HCV引发肝炎的机制与OLP的发生、发展有许多类似之处:Foxp3⁺调节性T细胞的数量及效能下降,引起CD8⁺T细胞介导的杀伤效应引发的纤维化反应在肝脏纤维化及OLP中均起到主导致病作用^[43-44]。Pilli等^[45]发现,在HCV伴发OLP的黏膜病损检出了HCV特异性CD4⁺、CD8⁺T细胞,提示HCV除了感染肝细胞外还侵入了口内黏膜上皮角质细胞,从而激发机体免疫系统对感染上皮细胞的清除,导致角质细胞凋亡、基底细胞液化变性。进一步提示,HCV特异性T细胞参与了OLP的发病^[46],其具体致病过程有待进一步研究报道。已有少量文献报道,HCV治疗用药干扰素(与利巴韦林相关或无关)可导致OLP病损的发生,一些学者认为,这是由于药物的副作用诱发的苔藓样病变^[47]。对治疗HCV感染的用药引起的苔藓样病变需要口腔医生了解。由于HCV感染缺乏特定的症状和体征,确诊时往往肝功能已受到广泛损害,肝外表现可能是这种感染的首发症状,对OLP患者进行适当HCV感染筛查,有利于HCV的早期发现及治疗。

五、口腔扁平苔藓与其他疾病

1. OLP与干燥综合征(Sjögren's syndrome, SS):SS是一种主要以外分泌腺T细胞浸润和多克隆抗SSA及抗SSB抗体为特征的慢性自身免疫性疾病,以干燥性角膜炎、结膜炎及口腔黏膜干燥为主要临床表现。本病分为两类:不具诊断明确另一结缔组织病的原发性SS(primary Sjögren's syndrome, PSS);发生于另一诊断明确的结缔组织病的继发性SS(secondary Sjögren's syndrome, SSS)。在PSS中发现的自身免疫性口腔疾病中最多的是LP及复发性口腔溃疡。在一项纳入30例SS患者统计结果为:24例PSS患者中有6例OLP、1例红斑性苔藓样病变;6例SSS中有2例OLP^[48]。也有最新荟萃分析得到结论:风湿性疾病中的SS及红斑狼疮的发病不一定与OLP相关^[48]。近期一项前瞻性研究推测,OLP可以被PSS触发,两者的发生、发展具有相同的免疫或遗传因素:PSS通过病毒激活口腔黏膜上皮细胞,自身抗原释放激活免疫系统攻击口腔黏膜角质细胞^[48]。有研究者在PSS患者体内检出血液和腺体中存在活化的CD8⁺T细胞。OLP患者外周血及病损处因T淋巴细胞免疫功能障碍也会引起CD8⁺T细胞的升高及浸润,由此提出假设:CD8⁺T细胞是两种疾病共有的效应细胞。临床检查时,需留意OLP患者口干、眼干的问题,不可忽视SS的排查。

2. OLP与红斑狼疮(lupus erythematosus, LE):LE和LP是两种独立的疾病,发病机制也不尽相同。两者在临床表现、组织病理及免疫荧光方面表现各异,一般不容易混淆。但部分患者在黏膜-皮肤的临床表现、组织病理和免疫荧光检测方面同时显示LE和LP两者的典型表现,这些患者不能明确诊断两种疾病中的任何一种,称之为LE-LP重叠综合征^[49]。损害好发于肢端和口腔黏膜及身体其他部位^[50]。口腔黏膜损害表现为充血糜烂和不规则珠光白色网纹。LE-LP重叠综合征组织病理和免疫荧光检查多支持LP,而实验室检查大部分表现为ANA阳性,也可有类风湿因子阳性、抗dsDNA抗体阳性及免疫球蛋白的异常。Th-1和Th-2产生的细胞因子失衡在两种的疾病的发生、发展中起着重要作用,如IL-6、IL-10、INF- α 和TNF- α ,此类因子也是监测SLE及OLP疾病活动的生物标志物^[51]。自身免疫反应、病毒性感染和药物反应被认为是LE和LP的共同病因^[52]。

3. OLP与慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD):CKD包括多种肾功能不全的疾病,在中国患病率为10.8%^[53]。肾脏损伤的潜在原因可能是由于自身免疫、药物相关毒性或慢性炎症^[54]。CKD与OLP之间的关联报道较少。在CKD患者中存在异常活化及聚集的记忆T细胞亚群^[55]。有研究表明,LP可能与高尿酸血症和异常的肌酐有关^[56]。结合临床中的观察,国内研究团队在中国华东地区开展了病例调查,在1 021例OLP患者中,CKD患病率为14.3%(95% CI:12.3%, 16.6%),显著高于普通人群中CKD患病率。肾功能标志物肌酐比值和肾小球滤过率高低与OLP严重程度相关^[57]。此外,该研究还发现糜烂型OLP患者中血尿素氮含量[(5.24 ± 1.15) mmol/L]较单纯白纹型[(4.69 ± 0.98) mmol/L]更高,差异有统计学意义($P=0.036$),因尿素氮升高是肾功损伤一项指标,因此他们推测糜烂型OLP患者中升高的尿素氮是引起肾功损伤的危险因素^[58]。

综上所述,OLP与多种系统性疾病存在相关性,由于研究所采纳的样本及统计方法各异,其结论尚未完全统一。现有研究报道中,除了对OLP与各系统性疾病横断面、纵向研究及系统综述分析这一类宏观数据,也有一些机制的研究进一步阐述了两者的关联。对OLP可能诱发的系统性异常及以OLP或苔藓样变为表现的其他全身性疾病需要口腔临床医生熟悉,加强全身健康管理意识,从而实现更早期更精确的诊断及治疗,提高OLP诊治的综合性及准确性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] González-Moles MA, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis [J]. Oral Dis, 2021, 27(4): 813-828. DOI: 10.1111/odi.13323.
- [2] 刘洋,王兴,张妮,等. OX40/OX40L轴介导T细胞免疫参与口腔扁平苔藓病程的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(7): 523-527. DOI: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.07.010.
- [3] Gururaj N, Hasinidevi P, Janani V, et al. Diagnosis and

- management of oral lichen planus - Review[J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2021, 25(3):383-393. DOI:10.4103/jomfp.jomfp_386_21.
- [4] 王倩,徐偲,程喆,等. 490例口腔扁平苔藓伴发全身疾病的相关分析[C]//2018年中华口腔医学会第十次全国口腔黏膜病学术大会暨第八次全国口腔中西医结合学术大会论文集,上海,2018:39-41.
- [5] Hasan S, Ahmed S, Kiran R, et al. Oral lichen planus and associated comorbidities: An approach to holistic health [J]. *J Family Med Prim Care*, 2019, 8(11):3504-3517. DOI:10.4103/jfmpc.jfmpc_749_19.
- [6] 潘蕾,唐国瑶. 口腔扁平苔藓患者心血管疾病风险研究[C]//2018年中华口腔医学会第十次全国口腔黏膜病学术大会暨第八次全国口腔中西医结合学术大会论文集,上海,2018:175-177.
- [7] Ying J, Xiang W, Qiu Y, et al. Risk of metabolic syndrome in patients with lichen planus: A systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(8):e238005. DOI:10.1371/journal.pone.0238005.
- [8] Radic T, Cigic L, Glavina A, et al. Lipid profiles and cardiovascular risk in patients with oral lichen planus [J]. *Dent J (Basel)*, 2022, 10(4):61. DOI:10.3390/dj10040061.
- [9] Conrotto D, Barattero R, Carbone M, et al. Can atrophic-erosive oral lichen planus promote cardiovascular diseases? A population-based study [J]. *Oral Dis*, 2018, 24(1-2):215-218. DOI:10.1111/odi.12700.
- [10] Grover C, Kharghora G, Baran R. Nail lichen planus: A review of clinical presentation, diagnosis and therapy [J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2022, 149(3):150-164. DOI:10.1016/j.annder.2022.01.010.
- [11] Balakumar P, Kavitha M, Nanditha S. Cardiovascular drugs - induced oral toxicities: A murky area to be revisited and illuminated [J]. *Pharmacol Res*, 2015, 102:81-89. DOI:10.1016/j.phrs.2015.09.007.
- [12] Boch K, Langan EA, Kridin K, et al. Lichen planus [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:737813. DOI:10.3389/fmed.2021.737813.
- [13] Aravind T, Jnardhanan M, Suresh R, et al. Histopathologic evaluation of oral lichen planus and oral lichenoid reaction: A comparative analysis based on basement membrane thickness and the distribution of mast cells [J]. *J Oral Maxillofac Pathol*, 2021, 25(3):549-550. DOI:10.4103/jomfp.JOMFP_220_20.
- [14] Hua F. New insights into diabetes mellitus and its complications: A narrative review [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24):1689. DOI:10.21037/atm-20-7243.
- [15] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7):377-390. DOI:10.1038/s41581-020-0278-5.
- [16] American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes - 2021 [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(Suppl 1):S15-S33. DOI:10.2337/dc21-S002.
- [17] González-Moles MÁ, Ramos-García P. State of evidence on oral health problems in diabetic patients: A critical review of the literature [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(22):5383. DOI:10.3390/jcm10225383.
- [18] Otero Rey EM, Yáñez-Busto A, Rosa Henriques IF, et al. Lichen planus and diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis [J]. *Oral Dis*, 2019, 25(5):1253-1264. DOI:10.1111/odi.12977.
- [19] Mallah N, Ignacio Varela-Centelles P, Seoane-Romero J, et al. Diabetes mellitus and oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis [J]. *Oral Dis*, 2021. DOI:10.1111/odi.13927.
- [20] Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, et al. Oral manifestations of diabetes mellitus. A systematic review [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2017, 22(5):e586-e594. DOI:10.4317/medoral.21655.
- [21] de Porras-Carrique T, Ramos-García P, Aguilar-Diosdado M, et al. Autoimmune disorders in oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis [J]. *Oral Dis*, 2022. DOI:10.1111/odi.14127.
- [22] Dave A, Shariff J, Philipone E. Association between oral lichen planus and systemic conditions and medications: Case-control study [J]. *Oral Dis*, 2021, 27(3):515-524. DOI:10.1111/odi.13572.
- [23] Zhao W, Yang Y, Wu F, et al. The reciprocal association between diabetes mellitus and erosive oral lichen planus [J]. *Oral Dis*, 2019, 25(4):1235-1236. DOI:10.1111/odi.13050.
- [24] Li D, Li J, Li C, et al. The association of thyroid disease and oral lichen planus: A literature review and meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8:310. DOI:10.3389/fendo.2017.00310.
- [25] Tang Y, Shi L, Jiang B, et al. A cross-sectional study of oral lichen planus associated with thyroid diseases in east china [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10:928. DOI:10.3389/fendo.2019.00928.
- [26] Hirota S, Marui S, Migliari D. Does autoimmune thyroid disorder act as a predisposing factor in the development of oral lichen planus? [J]. *Oral Dis*, 2020. DOI:10.1111/odi.13339.
- [27] Amato-Cuartas PA, Tabares-Quintero AE, Vélez-Jaramillo LF, et al. Coexistence of thyroid disease and oral lichen planus in a Colombian population [J]. *Acta Odontol Latinoam*, 2019, 32(2):71-74.
- [28] Wu P, Luo S, Zhou T, et al. Possible mechanisms involved in the cooccurrence of oral lichen planus and Hashimoto's thyroiditis [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020:6309238. DOI:10.1155/2020/6309238.
- [29] Robledo-Sierra J, Landin-Wilhelmsen K, Filipsson NH, et al. A mechanistic linkage between oral lichen planus and autoimmune thyroid disease [J]. *Oral Dis*, 2018, 24(6):1001-1011. DOI:10.1111/odi.12850.
- [30] 王紫莹,陈晓涛. 辅助性T细胞17与白介素17在口腔黏膜疾病中的研究进展 [J]. *口腔疾病防治*, 2021, 29(3):194-

197. DOI:10.12016/j.issn.2096-1456.2021.03.009.
- [31] 汤云居,沈雪敏. 口腔扁平苔藓伴发桥本甲状腺炎的发病机制研究进展[J]. 临床口腔医学杂志, 2019,35(4):245-247. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1634.2019.04.017.
- [32] Arduino PG, Karimi D, Tirone F, et al. Evidence of earlier thyroid dysfunction in newly diagnosed oral lichen planus patients: A hint for endocrinologists[J]. *Endocr Connect*, 2017, 6(8):726-730. DOI:10.1530/EC-17-0262.
- [33] Scelza G, Amato A, Pagano AM, et al. Effect of hepatitis C antiviral therapy on oral lichen planus and hyposalivation in inmates[J]. *Ann Gastroenterol*, 2022, 35(1):74-79. DOI: 10.20524/aog.2021.0672.
- [34] 汪苑苑,王嘉祺,关晓兵. 口腔扁平苔藓感染相关因素的研究进展[J]. 北京口腔医学, 2019,27(4):232-235.
- [35] Cozzani E, Herzum A, Burlando M, et al. Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV [J]. *Ital J Dermatol Venerol*, 2021, 156(1):5-12. DOI: 10.23736/S2784-8671.19.06488-5.
- [36] Villa TG, Sánchez-Pérez A, Sieiro C. Oral lichen planus: A microbiologist point of view[J]. *Int Microbiol*, 2021,24(3):275-289. DOI:10.1007/s10123-021-00168-y.
- [37] di Stasio D, Lucchese A, Romano A, et al. The clinical impact of direct-acting antiviral treatment on patients affected by hepatitis C virus-related oral lichen planus: A cohort study[J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(8):5409-5417. DOI: 10.1007/s00784-022-04507-9.
- [38] 柳静文,郝英霞,高广周. 慢性HCV感染的肝外表现研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2018,34(7):1538-1542. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2018.07.037.
- [39] Mokni M, Rybojad M, Puppini D, et al. Lichen planus and hepatitis C virus[J]. *J Am Acad Dermatol*, 1991, 24(5 Pt 1):792. DOI:10.1016/s0190-9622(08)80376-3.
- [40] Nosrati T. Oral lichen planus: An overview of potential risk factors, biomarkers and treatments[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018,19(5):1161-1167. DOI:10.22034/APJCP.2018.19.5.1161.
- [41] Offen E, Allison JR. What is the malignant transformation potential of oral lichen planus? [J]. *Evid Based Dent*, 2022, 23(1):36-37. DOI:10.1038/s41432-022-0240-4.
- [42] 周瑜,王智,曾昕,等. 口腔扁平苔藓198例横断面研究[C]//第七届全国口腔黏膜病暨第五届口腔中西医结合大会论文汇编,北京,2008.
- [43] Tao JH, Cheng M, Tang JP, et al. Foxp3, regulatory T cell, and autoimmune diseases[J]. *Inflammation*, 2017, 40(1):328-339. DOI:10.1007/s10753-016-0470-8.
- [44] Rios DA, Casciato PC, Caldirola MS, et al. Chronic hepatitis C pathogenesis: Immune response in the liver microenvironment and peripheral compartment [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:712105. DOI:10.3389/fcimb.2021.712105.
- [45] Pilli M, Penna A, Zerbini A, et al. Oral lichen planus pathogenesis: A role for the HCV-specific cellular immune response [J]. *Hepatology*, 2002, 36(6):1446-1452. DOI: 10.1053/jhep.2002.37199.
- [46] Georgescu SR, Tampa M, Mitran MI, et al. Potential pathogenic mechanisms involved in the association between lichen planus and hepatitis C virus infection[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(2):1045-1051. DOI:10.3892/etm.2018.6987.
- [47] Nagao Y, Tsuji M. Effects of hepatitis C virus elimination by direct-acting antiviral agents on the occurrence of oral lichen planus and periodontal pathogen load: A preliminary report [J]. *Int J Dent*, 2021:8925879. DOI:10.1155/2021/8925879.
- [48] Belkacem Chebil R, Oueslati Y, Marzouk M, et al. Oral lichen planus and lichenoid lesions in Sjögren's syndrome patients: A prospective study [J]. *Int J Dent*, 2019:1603657. DOI: 10.1155/2019/1603657.
- [49] 李源,陈文静,王柳苑,等. 系统性红斑狼疮与扁平苔藓重叠综合征[J]. 皮肤性病诊疗学杂志, 2013,20(4):227-228. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8468.2013.04.001.
- [50] Kiyani A, Shahroz N. Synchronous presentation of systemic lupus erythematosus and oral reticular lichen planus [J]. *JAAD Case Rep*, 2018,4(2):135-137. DOI:10.1016/j.jcdr.2017.08.008.
- [51] Agha-Hosseini F, Moosavi MS, Hajifaraj TM. Comparison of oral lichen planus and systemic lupus erythematosus in interleukins level[J]. *Arch Iran Med*, 2015,18(10):703-712.
- [52] Jicha KI, Wang DM, Miedema JR, et al. Cutaneous lupus erythematosus/lichen planus overlap syndrome [J]. *JAAD Case Rep*, 2021,17:130-151. DOI:10.1016/j.jcdr.2021.09.031.
- [53] Duan JY, Duan GC, Wang CJ, et al. Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in a central Chinese urban population: A cross-sectional survey [J]. *BMC Nephrol*, 2020,21(1):115. DOI:10.1186/s12882-020-01761-5.
- [54] Visconti L, Leonardi G, Buemi M, et al. Kidney disease and psoriasis: Novel evidences beyond old concepts [J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(2):297-302. DOI:10.1007/s10067-015-3126-4.
- [55] Lioulis G, Fylaktou A, Papagianni A, et al. T cell markers recount the course of immunosenescence in healthy individuals and chronic kidney disease [J]. *Clin Immunol*, 2021, 225:108685. DOI:10.1016/j.clim.2021.108685.
- [56] Oguz U, Takci Z, Oguz ID, et al. Are patients with lichen planus really prone to urolithiasis? Lichen planus and urolithiasis [J]. *Int Braz J Urol*, 2016, 42(3):571-577. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.0364.
- [57] Deng Y, Wang C, Shen Y, et al. Prevalence and risk of chronic kidney disease in oral lichen planus: A large cross-sectional study from eastern China [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(13):1078. DOI:10.21037/atm-21-699.
- [58] Yao H, Deng Y, Du G, et al. Elevated mean platelet volume in oral lichen planus and increased blood urea nitrogen level in its red-form: An observational study [J]. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1):310. DOI:10.1186/s12903-021-01659-0.

(收稿日期:2022-05-13)

(本文编辑:王嫚)