

联合心理治疗对灼口综合征患者 唾液皮质醇水平的影响

衡伟伟¹, 王翔², 朱越¹

1. 南京大学医学院附属口腔医院耳鼻咽喉科, 江苏 南京 210008; 2. 南京大学医学院附属口腔医院黏膜科, 江苏 南京 210008

摘要: 目的 观察联合心理治疗对灼口综合征(BMS)患者唾液皮质醇浓度水平的影响,评估其临床治疗效果。**方法** 选取2017年1月至2020年12月南京大学医学院附属口腔医院收治的31例BMS患者,随机分为联合治疗组16例,采用心理+抗炎清治疗;药物治疗组15例,采用抗炎清治疗,选取同时期健康人群16例作为对照组。分别在基线(T0)、治疗30 d(T1)、治疗60 d(T2,即治疗结束时)和治疗结束4个月随访时(T3),对三组受试者进行焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)、视觉评分法(VAS)的评估,对晨起唾液皮质醇浓度进行测定;对各指标不同时点的变化及组间差异进行比较。**结果** BMS两组患者T0时的SAS评分、SDS评分、唾液皮质醇浓度均高于对照组($P<0.01$)。联合治疗组唾液皮质醇浓度T2、T3时均低于药物治疗组($P<0.05$);联合治疗组T3时SAS恢复至与对照组相近($P>0.05$),并显著低于药物治疗组($P<0.05$)。**结论** BMS患者唾液皮质醇浓度升高及负性情绪有关。对BMS的治疗应联合心理治疗手段,以提高临床治疗效果。

关键词: 灼口综合征; 唾液; 皮质醇; 负性情绪; 心理治疗

中图分类号: R781 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2022)03-0347-04

Effect of combined psychotherapy on salivary cortisol level in patients with burning mouth syndrome

HENG Wei-wei*, WANG Xiang, ZHU Yue

* Department of Otolaryngology, Affiliated Stomatological Hospital of Medical College of Nanjing University,
Nanjing, Jiangsu 210008, China

Corresponding author: ZHU Yue, E-mail: 503708814@qq.com

Abstract: Objective To observe the effect of combined psychotherapy on the concentration of salivary cortisol in patients with burning mouth syndrome (BMS), and to evaluate its clinical therapeutic effect. **Methods** A total of 31 patients with BMS treated in the Affiliated Stomatological Hospital of Medical College of Nanjing University from January 2017 to December 2020 were collected (randomly divided into 16 cases in the combined treatment group, treated with psychological intervention + Kouyanqing; 15 cases in the drug treatment group, treated with Kouyanqing), and 16 healthy cases in the control group. At baseline (T0), 30 days of treatment (T1), the end of 60 days of treatment (T2) and 4 months of follow-up (T3), the subjects in the three groups were evaluated by SAS, SDS and VAS, and the concentration of cortisol in saliva in the morning was measured, and the changes of each index at different time points and the differences between groups were compared. **Results** The SAS, SDS and salivary cortisol concentration at T0 in two groups of BMS patients were higher than those in the control group ($P<0.01$). The salivary cortisol concentrations of combined treatment group at T2 and T3 were lower than those of drug treatment group ($P<0.05$). The SAS recovery of the combined treatment group at T3 was similar to that of the control group ($P>0.05$), and was significantly lower than that of the drug treatment group ($P<0.05$). **Conclusion** Increased salivary cortisol concentration is associated with negative emotions in BMS patients. The treatment of BMS should be combined with psychotherapy, which can improve the clinical treatment effect.

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.03.011

基金项目: 国家自然科学基金(81870767); 江苏省临床医学专项(BL2014018)

通信作者: 朱越, E-mail: 503708814@qq.com

Keywords: Burning mouth syndrome; Salivary; Cortisol; Negative emotion; Psychotherapy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81870767); Clinical Medicine Project of Jiangsu Province (BL2014018)

灼口综合征(burning mouth syndrome, BMS)通常是指在超过3个月的时间里,患者每天反复出现2 h以上的口腔内灼热或疼痛不适感,临床及实验室检查却无明显病变损伤的一种慢性口腔系统疾病^[1]。BMS在临床上并不少见,研究显示其发病率约为11.4/10万人^[2],然而其发病机制尚不明确。尽管BMS一般不伴有实质性病损,但仍会对患者生活质量造成严重困扰,目前并无有效的治疗方法^[3-4]。近来,越来越多的研究表明,BMS与负性情绪(焦虑、抑郁等)密切相关^[5-8],其诱发的应激反应会使症状进一步加重,极易形成“恶性循环”,增加治疗的难度,单纯药物治疗往往无法获得令人满意的疗效。

皮质醇是由肾上腺皮质束状带产生的一种重要的应激激素,在压力环境下,人体内皮质醇水平会明显升高,因此又被称为“压力荷尔蒙”^[9]。既往研究已证实应激反应及负性情绪是导致口腔颌面系统功能异常、疾病发生的主要原因之一,并与患者早晨体内皮质醇水平密切相关^[10-11]。本研究通过比较BMS患者联合心理治疗与单纯药物治疗前后晨起时唾液皮质醇浓度的变化,探讨BMS患者负性情绪的改善与临床疗效之间的关系,以期临床综合治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2017年1月至2020年12月南京大学医学院附属口腔医院黏膜科收治的32例BMS患者,其中男6例,女26例,年龄49~74(60.23±7.35)岁。BMS诊断参照国际头痛病分类标准(IHS, 2013年)^[1]。所有患者均需接受口腔棉拭子检查排除酵母菌或细菌性局部感染。另选性别、年龄相匹配的健康志愿者16例作为对照组,其中男4例,女12例,年龄50~72(60.19±1.97)岁。排除标准:(1)牙周病患者;(2)全身或局部感染患者;(3)既往有库欣综合征、糖尿病、甲状腺功能异常、缺铁性贫血及叶酸和维生素B12缺乏病史患者;(4)过去3个月内服用镇静类药物或止痛药患者;(5)失眠、有严重的神经系统及精神系统疾病史患者;(6)吸烟史。本研究获得南京大学医学院附属口腔医院医学临床研究伦理委员会批准,征得患者知情同意,并签署知情同意书。

1.2 焦虑抑郁量表调查 本研究采用的心理情绪量表有3个:焦虑自评量表(self-rating anxiety scale,

SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)以及视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)。SAS用于测量焦虑状态轻重程度及其在治疗过程中变化情况的心理量表;SDS用于直接反映患者抑郁的主观感受,包括精神性-情感状态、躯体性障碍、精神运动障碍、抑郁的心理障碍等4组特异性症状。SAS和SDS包括20个子条目,每个子条目评分为1~4,所得分数乘以1.25取整数,即为标准分。标准分大于50分则认为有负性情绪,其中50~59分为轻度焦虑和抑郁,60~69分为中度焦虑和抑郁,70分以上为重度焦虑和抑郁。VAS用来评价患者的不适症状对生活的影响程度。对照组未行VAS评分,均以0分记录。所有受试者采用自评,并嘱其不要漏项,且必要时需提醒受试者该题为正向/负向评分,以防错误理解错误得分,对于文化水平低的受试者,可口述给其听。

1.3 唾液皮质醇浓度的测定

1.3.1 唾液的收集 唾液样本为患者晨起15 min后,口腔清洁及进食前,自行采用含0.2%三氟乙酸(TFA)的试管采集等量唾液样本。收集后将试管在8 000 g下离心,然后将上清液转移到干净的冻存管中,并在-80℃下储存,留待分析。

1.3.2 唾液皮质醇浓度测定 采用ELISA法,应用由Abcam公司(UK)提供的AB154996皮质醇ELISA试剂盒,操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.4 治疗方法 将BMS患者随机分为药物治疗组及药物治疗+心理治疗组。两组药物治疗均采用口炎清(广州白云山和记黄埔中药, F18A005)2袋/次,2次/d。心理治疗采用认知-行为干预、传授情绪管理方法、人格强化与成熟防御机制的建立^[12]。对照组未予心理干预措施。(1)认知-行为干预:进行BMS有关的知识宣教,发放宣传手册,详细阐述心理与BMS之间的关系,提高患者对疾病的科学认识。同时,强调控制情绪对于疾病管理的重要性,采用成功的案例作为证据,增强说服力。另外,提倡户外运动,建议通过运动合理宣泄情绪。(2)传授情绪管理方法:主要包括呼吸放松法、肌肉放松法、自我暗示法等,在患者自觉无法控制情绪时深呼吸,每次夜间睡前都经行肌肉放松训练,调整身心状态,不断进行自我暗示,学会主动表达自己的想法。(3)人格强化与成熟防御机制的建立:和患者进行充分沟通,了解患

者人格,然后通过健康宣教等方法提高患者自我认识,了解自身的性格缺陷,学会在生活中不断调整,建立成熟的心理防御机制,提倡积极向上的态度,学会转换角度看问题,寻找事物的积极面。

1.5 评价方法 分别在4个时点:基线(T0)、治疗30 d(T1)、治疗60 d(T2,即治疗结束)和治疗结束4个月后随访时(T3),对三组受试者的SAS、SDS和VAS评分进行评估,对唾液皮质醇浓度进行测定,对组间的差异进行比较。

1.6 统计学方法 采用SPSS 21.0软件包进行统计学处理。计数资料比较采用 χ^2 检验,正态性计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,任意两组比较采用LSD-*t*检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组受试者基本资料及T0时点心理参数和唾

液皮质醇浓度比较 药物治疗组中1名受试者因中途失访退出,47名受试者被纳入研究。三组受试者年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。两组BMS患者的SAS评分、SDS评分、唾液皮质醇浓度均高于对照组($P<0.01$)。见表1。

2.2 三组受试者T2、T3时点SAS、SDS值比较 在T3时点,药物+心理治疗组SAS恢复至与对照组相近($P>0.05$),并显著低于药物治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 药物治疗组及药物+心理治疗组4个时点唾液皮质醇浓度及VAS评分结果比较 药物+心理治疗组唾液皮质醇浓度T0、T1时点与药物治疗组无统计学差异($P=0.504, 0.092$),T2、T3时点均低于药物治疗组($P=0.033, 0.041$)。见图1。药物+心理治疗组T2、T3时点VAS评分略高于药物治疗组,但4个时点比较差异均无统计学意义($P=0.983, 0.745, 0.623, 0.730$)。见图2。

表1 三组受试者基本资料与T0时点心理参数和唾液皮质醇浓度比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1 Comparison of basic data, psychological parameters and salivary cortisol concentration at T0 of three groups of subjects ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女,例)	SAS	SDS	唾液皮质醇浓度(ng/ml)
对照组	16	60.19±1.98	4/12	34.31±3.14	36.69±4.22	8.66±0.17
药物治疗组	15	60.20±1.97	3/12	42.47±4.52 ^a	40.40±4.21 ^a	27.26±3.42 ^a
药物+心理治疗组	16	60.25±1.83	3/12	42.69±3.81 ^a	40.81±3.76 ^a	26.00±3.29 ^a
<i>F</i> / χ^2 值		0.247	0.153	30.955	5.339	235.662
<i>P</i> 值		0.165	0.926	<0.001	0.008	<0.001

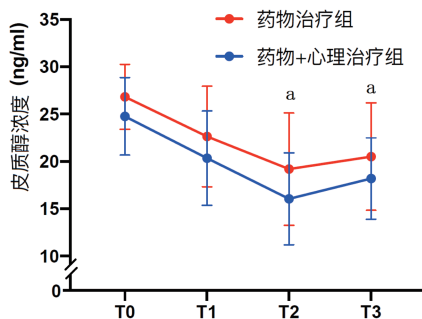
注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

表2 三组受试者T2、T3时点SAS、SDS值比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 Comparison of SAS and SDS values of three groups of subjects at T2 and T3 time points ($\bar{x}\pm s$)

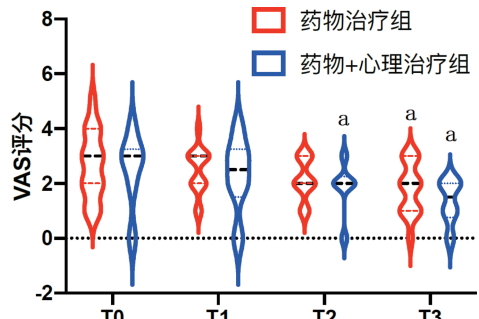
组别	例数	SAS		SDS	
		T2	T3	T2	T3
对照组	16	34.25±2.77	34.25±2.44	33.56±3.78	34.63±4.60
药物治疗组	15	36.67±4.51	38.67±4.52 ^{ab}	35.80±3.51	37.40±2.99
药物+心理治疗组	16	33.50±3.63	35.25±3.55	32.75±3.89	34.50±3.79
<i>F</i> 值		1.959	6.457	0.982	0.119
<i>P</i> 值		0.153	0.003	0.383	0.888

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与药物+心理治疗组比较,^b $P<0.05$ 。



注:与同期药物治疗组比较,^a $P<0.05$ 。

图1 药物治疗组与药物+心理治疗组皮质醇浓度比较
Fig. 1 Comparison of cortisol concentration between drug treatment group and drug + psychotherapy group



注:与同组T0期比较,^a $P<0.05$ 。

图2 药物治疗组与药物+心理治疗组VAS评分比较
Fig. 2 Comparison of VAS scores between drug treatment group and drug + psychotherapy group

3 讨论

BMS 的治疗一直是困扰患者及临床医师的难题,由于病因不明且无明显病损,目前尚无统一的治疗指南。近年来,有文献报道抗抑郁药物在 BMS 治疗中有良好效果^[4,13],提示焦虑、抑郁等负性情绪可能在 BMS 发病机制中起着重要作用。McMillan 等^[14]在对 BMS 治疗的研究中肯定了精神疗法的作用。以上研究均表明改善 BMS 患者负性情绪应成为 BMS 治疗中不容忽视的因素,值得临床医生重视。

本研究中 BMS 患者负性情绪得分显著高于对照组,同时伴有晨起时唾液皮质醇浓度升高。治疗后接受心理疏导联合治疗的患者,其负性情绪改善更明显,晨起时唾液皮质醇浓度降低也更显著,提示负面情绪的纠正有助于 BMS 患者的康复,在 BMS 治疗中引入心理疏导有重要的积极意义。

已有研究发现,BMS 的发病与焦虑、抑郁密切相关,焦虑、抑郁等应激状态可以引起唾液皮质醇水平升高,临床上可将唾液皮质醇水平检测作为评估 BMS 发病与心理因素关系的有效手段^[15]。既往研究也表明唾液皮质醇与血液皮质醇检测效果并无明显差异,且与血液皮质醇相比,唾液皮质醇具有无痛、无创、无刺激等优点,并可避免血样采集时产生的瞬间刺激反应对样本浓度的影响,具有更好的临床适应性^[16]。本研究发现药物+心理治疗组 T2、T3 时点唾液皮质醇浓度均低于药物治疗组,药物+心理治疗组 T2、T3 时点 VAS 评分略高于药物治疗组,但差异均无统计学意义,这可能与本组样本量较少有关,需要以后扩大样本量进一步研究。

值得注意的是,本研究中,接受不同治疗方法的 BMS 患者 1 个月内临床症状及唾液皮质醇浓度的变化并无明显差异;接受治疗 2 个月后,两组患者的唾液皮质醇浓度则会产生显著差异;治疗结束 4 个月后仍存在明显差异。以上结果显示,BMS 需接受长期治疗才能产生较好的疗效,联合心理治疗较单纯药物治疗具有更好的治疗效果及延续性。

综上所述,晨起时唾液皮质醇浓度的变化与 BMS 的临床症状密切相关,并可成为观察 BMS 临床疗效的一个重要的客观指标;同时坚持长期的联合心理疏导的综合治疗,对于提高及维持 BMS 患者的治疗效果具有重要的临床意义。

参考文献

[1] Arnold M. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache

- disorders, 3rd edition[J]. Cephalalgia, 2018, 38(1):1-211.
- [2] Kohorst JJ, Bruce AJ, Torgerson RR, et al. A population-based study of the incidence of burning mouth syndrome [J]. Mayo Clin Proc, 2014, 89(11):1545-1552.
- [3] Acharya S, Carlén A, Wenneberg B, et al. Clinical characterization of women with burning mouth syndrome in a case-control study [J]. Acta Odontol Scand, 2018, 76(4):279-286.
- [4] Cembrero-Saralegui H, Imbernón-Moya A. RF-burning mouth syndrome: new treatments [J]. Actas Dermosifiliogr, 2017, 108(1):63-64.
- [5] 木冬冬, 苏莎, 金建秋, 等. 灼口综合征口干症状与焦虑抑郁症状的病例对照研究 [J]. 中国心理卫生杂志, 2016, 30(4):253-257. Mu DD, Su S, Jin JQ, et al. A case-control study of relation of xerostomia to anxiety and depression symptoms in patients with burning mouth syndrome [J]. Chin Ment Heal J, 2016, 30(4):253-257.
- [6] Moisset X, Calbacho V, Torres P, et al. Co-occurrence of pain symptoms and somatosensory sensitivity in burning mouth syndrome: a systematic review [J]. PLoS One, 2016, 11(9):e0163449.
- [7] Sevrain M, Brenaut E, le Toux G, et al. Primary burning mouth syndrome: a questionnaire study of neuropathic and psychological components [J]. Am J Clin Dermatol, 2016, 17(2):171-178.
- [8] Galli F, Lodi G, Sardella A, et al. Role of psychological factors in burning mouth syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. Cephalalgia, 2017, 37(3):265-277.
- [9] Pihut M, Dziurkowska E, Wisniewska G, et al. Evaluation of the saliva cortisol levels in patients under prosthetic treatment due to functional disorders of the masticatory organ [J]. J Physiol Pharmacol, 2015, 66(1):149-154.
- [10] Chinthakanan S, Laosuwan K, Boonyawong P, et al. Reduced heart rate variability and increased saliva cortisol in patients with TMD [J]. Arch Oral Biol, 2018, 90:125-129.
- [11] de Andrade CM, Galvão-Moreira LV, de Oliveira JFF, et al. Salivary biomarkers for caries susceptibility and mental stress in individuals with facial pain [J]. Cranio, 2021, 39(3):231-237.
- [12] 蔡涛. 药物联合心理疏导治疗灼口综合征的疗效观察 [J]. 基层医学论坛, 2017, 21(10):1194-1195. Cai T. Therapeutic effect of drugs combined with psychological counseling on burning mouth syndrome [J]. Med Forum, 2017, 21(10):1194-1195.
- [13] Fleuret C, le Toux G, Morvan J, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of burning mouth syndrome [J]. Dermatology, 2014, 228(2):172-176.
- [14] McMillan R, Forssell H, Buchanan JA, et al. Interventions for treating burning mouth syndrome [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 11(11):CD002779.
- [15] 孟璐璐. 灼口综合征患者焦虑、抑郁状态与唾液皮质醇及 SIgA 的相关关系研究 [D]. 太原: 山西医科大学, 2019. Meng LL. Correlation between anxiety, depression and salivary cortisol and SIgA in patients with burning mouth syndrome [D]. Taiyuan: Shanxi Med Univ, 2019.
- [16] Huang YH, Xu CT, He MR, et al. Saliva cortisol, melatonin levels and circadian rhythm alterations in Chinese primary school children with dyslexia [J]. Medicine, 2020, 99(6):e19098.

收稿日期:2021-09-09 修回日期:2021-12-21 编辑:王娜娜