

中华口腔医学会
团 体 标 准

T/CHSA 011-2022

口腔黏膜下纤维性变诊断与临床管理指南

Guideline for the diagnosis and clinical management of oral submucous fibrosis



2022-01-17 发布

2022-02-01 实施

中华口腔医学会 发布

目 次

前言	II
引言	III
1 范围	1
2 规范性引用文件	1
3 术语和定义	1
4 指南推荐意见	1
4.1 总则	1
4.2 口腔黏膜下纤维性变诊疗指南	2
4.2.1 口腔黏膜下纤维性变的危险因素	2
4.2.2 口腔黏膜下纤维性变的临床症状	2
4.2.3 口腔黏膜下纤维性变的临床体征	3
4.2.4 口腔黏膜下纤维性变的临床分期	3
4.2.5 口腔黏膜下纤维性变的辅助检查手段	3
4.2.6 口腔黏膜下纤维性变的鉴别诊断	3
4.2.7 口腔黏膜下纤维性变的诊断依据	4
4.2.8 口腔黏膜下纤维性变患者需要改善不良生活习惯	4
4.2.9 可用于局部治疗口腔黏膜下纤维性变的药物及疗法、剂量和疗程	4
4.2.10 局部治疗口腔黏膜下纤维性变的药物可能出现的不良反应	5
4.2.11 可用于口服治疗口腔黏膜下纤维性变的药物、剂量和疗程	5
4.2.12 口腔黏膜下纤维性变手术治疗的适应证	5
4.2.13 口腔黏膜下纤维性变其他非药物治疗手段	6
4.2.14 口腔黏膜下纤维性变的不同临床分期的治疗方案选择	6
4.2.15 口腔黏膜下纤维性变患者治疗的疗效判定标准	7
4.2.16 口腔黏膜下纤维性变的预防	7
5 指南实施的有利和不利因素	8
5.1 有利因素	8
5.2 不利因素	8
6 指南的局限性与不足	8
附录 A（资料性） 本指南制定的具体方法	0
参考文献	2

前 言

本文件按照GB/T 1.1—2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

本文件由中华口腔医学会口腔粘膜病专业委员会提出。

本文件由中华口腔医学会归口。

本文件由北京大学口腔医院和中南大学湘雅医院负责起草，（以下按医院名称的拼音首字母顺序排序）北京医院、长沙市口腔医院、广西医科大学附属口腔医院、贵州医科大学附属口腔医院、海口市人民医院、海南省人民医院、海南医学院第二附属医院、海南医学院第一附属医院、海南医学院口腔医学院、河北医科大学口腔医院、湖南中医药大学附属第一医院、空军军医大学第三附属医院、昆明医科大学附属医院口腔医院、南昌大学附属口腔医院、青岛市口腔医院、南京大学医学院附属口腔医院、三亚市人民医院、三亚中心医院、山西医科大学口腔医院、上海交通大学医学院附属第九人民医院、上海同济大学附属口腔医院、首都医科大学附属北京口腔医院、四川大学华西口腔医院、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、湘潭市口腔医院、浙江大学医学院附属第二医院、浙江大学医学院附属口腔医院、中国医科大学附属口腔医院、中南大学湘雅口腔医院、中南大学湘雅二医院、中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院参与制定。

本文件主要起草人：刘宏伟、翦新春、吴颖芳、王雨田、黄国栋、刘子建。

参与制定/起草人（按姓名的拼音首字母顺序排序）：蔡扬、曾昕、陈晨、陈珺、陈谦明、陈立忠、程斌、但红霞、杜永秀、方厂云、冯慧、符起亚、高兴、高义军、关晓兵、韩莹、何升腾、何园、洪筠、胡延佳、黄国栋、黄谢山、翦新春、江潞、蒋灿华、蒋伟文、李传真、李明、李宁、李鹏程、李艳莉、李元聪、凌天牖、刘斌杰、刘德裕、刘莉、刘一平、刘子建、柳志文、马立为、闵安杰、聂敏海、彭解英、苏彤、谭劲、唐国瑶、唐杰清、陶人川、王鸿、王辉、王金龄、王万春、王翔、王新文、王雨田、吴岚、吴颖芳、谢辉、谢小燕、许春姣、闫志敏、张芳、张静、张英、张玉幸、赵丹萍、周刚、朱丽雷、宗娟娟。



引 言

口腔黏膜下纤维性变 (Oral Submucous Fibrosis) 是一种慢性、进行性、具有癌变倾向的口腔黏膜疾病。

口腔黏膜下纤维性变的发生与多种因素相关,多数患者有咀嚼槟榔的习惯。槟榔作为一种咀嚼嗜好品,在我国的湖南、海南、台湾,以及印度、巴基斯坦、越南等东南亚地区应用广泛。槟榔已被国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 列为1类致癌物,其主要活性成分槟榔碱被IARC列为2B类致癌物。世界卫生组织将口腔黏膜下纤维性变列为口腔潜在恶性疾患 (Oral potentially malignant disorders, OPMD)^[1]。

口腔黏膜下纤维性变临床表现主要包括进食灼痛、口腔黏膜下纤维条索形成、张口受限等。目前我国口腔医学领域尚无口腔黏膜下纤维性变的循证指南发表。为规范口腔黏膜下纤维性变的临床诊断与治疗,经中华口腔医学会团体标准制定项目立项 (CHSA 立项批准号:2019-10),由北京大学口腔医院和中南大学湘雅医院牵头,联合全国22家院校、单位参与组建了口腔黏膜下纤维性变诊断与治疗指南工作组。工作组遵循世界卫生组织 2014年发布的指南开发手册第二版 (WHO handbook for guideline development, 2nd ed) 的方法学体系设计,以 GRADE (grading of recommendations assessment, development and evaluation) 证据质量分级系统为依据,对国内外口腔黏膜下纤维性变的相关文献进行了全面的检索和慎重的评价,历时 2 年制定了“口腔黏膜下纤维性变诊断与临床管理指南”征求意见稿。指南制定过程参考了 AGREE-China (the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) 临床实践指南质量评价标准体系的规范;写作过程参考了 RIGHT (Reporting Items for practice Guidelines in Health care) 指南写作规范的要求,以符合当前临床实践指南方法学发展的趋势。

指南的推荐意见共分为两大部分:第一部分为口腔黏膜下纤维性变的诊断,第二部分为口腔黏膜下纤维性变的临床管理。



口腔黏膜下纤维性变诊断与临床管理指南

1 范围

本指南的目标人群是我国符合十三五规划教材《口腔黏膜病学》第5版的患者人群^[2]。疾病的国际疾病分类（international classification of diseases, ICD）代码为 ICD-11疾病编码：DA02.2。

本指南给出了口腔黏膜下纤维性变的临床诊断与治疗的推荐意见，使用人群是我国各级各类医疗机构中的临床医师、口腔医师、护理人员、检验人员、政策制定和管理人员等相关专业人员。

2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

3.1 口腔黏膜下纤维性变 oral submucous fibrosis, OSF

是由咀嚼槟榔引起的一种慢性、进行性、具有癌变倾向的口腔黏膜疾病，临床上表现为口腔黏膜灼痛、进食刺激性食物疼痛、口腔黏膜失去弹性或黏膜下纤维条索形成、进行性张口受限、吞咽困难等。世界卫生组织将口腔黏膜下纤维性变列为口腔潜在恶性疾患。

3.2 变异系数 coefficient of variation, CV

反映数据离散程度的绝对值，本次德尔菲法中取变异系数=标准差/平均值，认为 $CV > 0.3$ 说明专家意见存在分歧。

4 指南推荐意见

4.1 总则

根据纳入和排除标准筛选出的文献均采用 GRADE 系统作为评价的标准，证据质量如表1，其中系统综述和随机对照试验作为高质量证据（视具体情况降级）；队列研究视为中等质量证据（视具体情况升级或降级）；病例对照研究和病例系列分析作为低质量证据；个别案例报告和专家意见列为极低质量证据。本指南不采用动物实验和体外实验结果作为证据。

表1 GRADE证据质量分级系统说明

证据等级	说明
高 (A)	非常有把握, 观察值接近真实值, 进一步研究也不会改变该干预措施评估结果的可信度。
中 (B)	对观察值有中等把握; 观察值有可能接近真实值, 但也有可能差别很大; 进一步研究很可能影响该干预措施评估结果的可信度, 且可能改变该评估结果。
低 (C)	对观察值的把握有限, 观察值可能与真实值有很大差别; 进一步研究极有可能影响该干预措施评估结果的可信度, 且很有可能改变该评估结果。
极低 (D)	对观察值几乎没有把握, 观察值与真实值可能有极大差别; 任何评估结果都很不确定。

关于干预措施的推荐意见，基于证据到推荐（Evidence to Decision, EtD）框架（表2），综合考虑文献质量、社会经济成本、使用人群和目标人群的价值观与意愿、可行性和可及性等方面，采用3轮德尔菲问卷调查、1次专家面对面讨论会和2次专家线上讨论会的形式，形成推荐意见。干预措施的推荐强度根据 GRADE 系统对证据体的评价结果，并基于以上 EtD 框架形成的推荐意见，参考德尔菲法问卷调查中专家推荐度投票平均分形成分级的推荐强度（表3）。

表2 证据到推荐 (EtD) 框架

内容	说明
问题的优先性	问题的优先性顺序
获益或风险	可能给患者带来获益（疗效）的程度 可能给患者带来的风险（副作用、不良反应等）的程度
证据的可信度	证据总体的可信度如何
结局指标的重要性	主要结局指标的判断是否存在重大不确定性或变异性
利弊平衡	从推荐干预的获益与风险角度考虑，判断结果倾向于支持干预还是对照
资源利用	需要多少资源（成本） 支持资源利用的证据可信度如何 成本效果分析判断的结果是倾向于干预还是对照
公平性	对健康相关公平性的影响
可接受性	干预对于利益相关方是否可以接受，是否符合目标人群的价值观或普遍意愿
可行性	干预是否可能实施，或实施过程是否具有必需的前提

表3 推荐强度说明

推荐强度	含义
强推荐 (1)	明确支持干预措施，显示干预措施利大于弊，德尔菲法中专家投票，平均分 >7 ，且 $CV \leq 0.3$
弱推荐 (2)	干预措施的利弊不确定，或无论证据质量高低均显示利弊相当，可能利大于弊，德尔菲法中专家投票平均分为 5-7 且 $CV < 0.4$
良好经验陈述 (good practice statement, GPS)	基于非直接证据或专家意见/经验形成的推荐，德尔菲法中专家投票，平均分 4-5 或 $CV > 0.4$ ，临床参考意义有限

4.2 口腔黏膜下纤维性变诊疗指南

第一部分：诊断

4.2.1 口腔黏膜下纤维性变的危险因素

4.2.1.1 推荐意见：咀嚼槟榔是口腔黏膜下纤维性变的主要危险因素（证据等级：高；推荐强度：强推荐），口腔黏膜下纤维性变的发生也可能与遗传、吸烟、自身免疫有关（证据等级：极低；推荐强度：GPS）。

4.2.1.2 证据概述：既往综述^[3-12]及 4 项流行病学调查结果^[13-16]显示咀嚼槟榔的人群口腔黏膜下纤维性变的患病率高于正常人群；从上述综述中筛选出口腔黏膜下纤维性变可能的危险因素，经 52 名专家两轮德尔菲法统计，纳入上述危险因素。

4.2.1.3 推荐说明：本推荐意见基于既往综述、流行病学调查及专家意见和经验，由于口腔黏膜下纤维性变主要发生在有咀嚼槟榔习惯的人群和地区，且咀嚼槟榔人群中发生率较高，故槟榔咀嚼史是诊断口腔黏膜下纤维性变的重要依据之一。另外，遗传、吸烟、自身免疫等因素可能在口腔黏膜下纤维性变的发生中起促进作用。

4.2.2 口腔黏膜下纤维性变的临床症状

4.2.2.1 推荐意见：口腔黏膜下纤维性变的临床症状主要包括口腔黏膜灼痛、进食刺激性食物烧灼痛、黏膜发紧导致不能鼓颊或吹口哨（证据等级：极低；推荐强度：强推荐）；口腔黏膜下纤维性变可能出现的症状包括舌活动受限伴吞咽困难、口齿不清发音困难、口干、味觉减退、舌麻木等（证据等级：极低；推荐强度：弱推荐）。

4.2.2.2 证据概述：从既往系统综述^[3, 12, 17-20]及临床医师建议中筛选出可能出现于口腔黏膜下纤维性变的临床症状，经 52 名专家两轮德尔菲法统计，纳入上述临床症状。

4.2.2.3 **推荐说明:** 本推荐意见主要基于既往综述及指南制定工作组的专家意见形成。病变处于不同阶段的口腔黏膜下纤维性变患者可能出现不同的临床症状,对诊断具有一定参考意义。

4.2.3 口腔黏膜下纤维性变的临床体征

4.2.3.1 **推荐意见:** 口腔黏膜下纤维性变的临床体征主要包括黏膜苍白、黏膜弹性下降变硬、纤维条索形成、张口度减小、黏膜水疱或溃疡形成、小唾液腺分泌障碍(进刺激性食物时出现“水疱”,可逐渐消退;严重时形成黏液囊肿)(证据等级:高;推荐强度:强推荐);口腔黏膜下纤维性变可能出现的体征包括舌乳头萎缩、舌腭弓/咽腭弓变短、悬雍垂皱缩、唇组织萎缩(唇红变薄,瘢痕挛缩、口裂缩窄),软腭及悬雍垂纤维化(可伴腭咽闭合不全、轻微鼻音或语言障碍),舌体形态缩窄或舌肌萎缩(证据等级:极低;推荐强度:弱推荐)。

4.2.3.2 **证据概述:** 从既往系统综述^[3, 12, 17-20]及临床医师建议中筛选出可能存在于口腔黏膜下纤维性变的临床体征,经52名专家两轮德尔菲法统计,纳入上述临床体征。

4.2.3.3 **推荐说明:** 本推荐意见主要基于指南制定工作组的专家意见形成。病变处于不同阶段的口腔黏膜下纤维性变患者可能出现不同的临床体征,对诊断具有一定参考意义。对于张口度的测量,建议以中切牙切缘间距作为衡量张口度的标准,参考测量方式为:嘱患者最大主动张口,用游标卡尺测量上下中切牙切缘间距,若有牙列缺损则测量最靠近中且有咬合关系的牙间距离。

4.2.4 口腔黏膜下纤维性变的临床分期

4.2.4.1 **推荐意见:** 详见表4。(证据等级:高,推荐强度:强推荐)

表4 口腔黏膜下纤维性变的临床分期标准

分期	说明
I期	张口度 $\geq 30\text{mm}$, 口腔黏膜出现局灶性或散在性白色改变;质地无改变或粗糙,弹性无明显改变
II期	张口度 $20\text{--}30\text{mm}$, 黏膜颜色呈片状白色改变或条索形成;质地变硬,弹性下降
III期	张口度 $10\text{--}20\text{mm}$, 口腔黏膜广泛白色改变,条索形成;质地变硬,扪诊呈板状或皮革样,弹性差
IV期	张口度 $\leq 10\text{mm}$, 伴发白斑或口腔鳞状细胞癌

注:1. 每期均可出现的症状、体征包括:烧灼感、疼痛、破溃等。(若无其他症状或体征,归入I期)每期内所列表现出现一条,即可归入该期。
2. 病变范围:将口腔黏膜分为唇及口周、颊黏膜及移行沟、舌、口底、软腭和舌腭弓及悬雍垂5个区域,I期累及1-2个区域;II期累及3个区域;III期累及4-5个区域。
3. 伴有白斑/OSCC的,不论上述表现如何,均归入IV期。
4. 若不同区域临床表现处于不同分期,按较重的分期诊断。

4.2.4.2 **证据概述:** 临床分期标准参考翦新春教授2009年OSF诊断标准^[21]及Khana-Andrade分期^[22],从中筛选出数个具有代表性的临床症状或体征,归纳汇总成以张口度为主要参考标准的临床分期,经52名专家两轮德尔菲法统计通过。

4.2.4.3 **推荐说明:** 口腔黏膜下纤维性变的临床分期对治疗具有指导意义。明确口腔黏膜下纤维性变的临床分期可为今后的临床研究及治疗提供客观的参考标准。

4.2.5 口腔黏膜下纤维性变的辅助检查手段

4.2.5.1 **推荐意见:** 组织病理检查是口腔黏膜下纤维性变诊断的金标准(证据等级:高,推荐强度:强推荐),对于伴白斑/上皮异常增生的患者,推荐进行组织病理检查,同时可参考自体荧光检查、甲苯胺蓝染色、脱落细胞涂片等癌前病变检查的结果(证据等级:高,推荐强度:弱推荐)。

4.2.5.2 **证据概述:** 从既往系统综述^[22-26]及临床医师建议中筛选出可能用于口腔黏膜下纤维性变的辅助检查手段,经52名专家两轮德尔菲法统计通过。

4.2.5.3 **推荐说明:** 组织病理学检查是临床上诊断口腔黏膜下纤维性变的最可靠方法,在既往随机对照试验、队列研究、病例对照研究中均应用广泛。对于伴有白斑/上皮异常增生的患者,需进行组织病理检查以明确疾病的进展状态,决定是否需要早期外科干预。

4.2.6 口腔黏膜下纤维性变的鉴别诊断

4.2.6.1 推荐意见：口腔黏膜下纤维性变需要与下列疾病进行鉴别

口腔黏膜白斑（证据等级：低，推荐强度：弱推荐）
 扁平苔藓（证据等级：低，推荐强度：弱推荐）
 白色角化症（证据等级：低，推荐强度：弱推荐）
 白色水肿（证据等级：低，推荐强度：GPS）

4.2.6.2 证据概述：从既往系统综述^[22-26]及临床医师建议中筛选出可能需要与口腔黏膜下纤维性变进行鉴别诊断的疾病，经 52 名专家两轮德尔菲法统计通过。

4.2.6.3 推荐说明：本推荐意见基于既往综述内容及指南制定工作组的专家意见形成。需要与口腔黏膜下纤维性变进行鉴别的主要是以白色病变为主的疾病。

4.2.7 口腔黏膜下纤维性变的诊断依据

4.2.7.1 推荐意见：口腔黏膜下纤维性变诊断可参考下列依据

槟榔咀嚼史（证据等级：高，推荐强度：强推荐）
 典型临床症状或体征（证据等级：高，推荐强度：强推荐）
 组织病理学结果（证据等级：高，推荐强度：强推荐）
 提示癌变的辅助检查：自体荧光检查、甲苯胺蓝染色、脱落细胞涂片（证据等级：低，推荐强度：弱推荐）

4.2.7.2 证据概述：综合上述口腔黏膜下纤维性变的危险因素、临床症状、临床体征、辅助检查手段等内容，从中筛选出可能作为口腔黏膜下纤维性变诊断依据的条目，经 52 名专家两轮德尔菲法统计通过。

4.2.7.3 推荐说明：本推荐意见基于指南制定工作组的专家意见形成。在诊断口腔黏膜下纤维性变时，可主要参照患者的槟榔咀嚼史、典型临床症状或体征、组织病理学结果进行诊断。

第二部分：临床管理

4.2.8 口腔黏膜下纤维性变患者需要改善不良生活习惯

4.2.8.1 推荐意见：

治疗前需要戒除咀嚼槟榔习惯（证据等级：高；推荐强度：强推荐）
 治疗前需要戒烟（证据等级：中；推荐强度：强推荐）
 治疗前需要戒酒（证据等级：中；推荐强度：弱推荐）
 治疗需要减少辛辣刺激粗糙食物，补充维生素，防治营养不良（证据等级：中；推荐强度：弱推荐）

4.2.8.2 证据概述：综合上文中提及的口腔黏膜下纤维性变的危险因素，结合临床医师建议，从中筛选出可能用于口腔黏膜下纤维性变患者管理的措施，经 52 名专家两轮德尔菲法统计通过。

4.2.8.3 推荐说明：本推荐意见主要基于流行病学调查、队列研究和指南制定工作组的专家意见形成。口腔黏膜下纤维性变是口腔潜在恶性疾病之一，在治疗过程中可首先纠正患者咀嚼槟榔、吸烟、饮酒等不利于治疗的不良习惯。戒槟榔、戒烟、戒酒、减少辛辣刺激粗糙食物是口腔黏膜下纤维性变有效的预防措施。

4.2.9 可用于局部治疗口腔黏膜下纤维性变的药物及疗法、剂量和疗程

4.2.9.1 推荐意见：

曲安奈德+利多卡因局部注射（10mg/ml 曲安奈德混悬液 2-3ml+1ml 利多卡因，两侧黏膜下多点注射）（证据等级：高；推荐强度：强推荐）
 曲安奈德+利多卡因+丹参或丹参酮局部注射（50mg 曲安奈德+2ml 利多卡因，摇匀后抽出 4ml，两侧黏膜下多点注射 2ml，之后每侧各注射丹参或丹参酮液 2mg）（证据等级：高；推荐强度：强推荐）
 曲安奈德局部注射（2-40mg，两侧黏膜下多点注射）（证据等级：高；推荐强度：弱推荐）

透明质酸酶+曲安奈德注射（每1到2周局部注射1500 IU透明质酸酶，与10mg曲安奈德混合使用）（证据等级：高；推荐强度：弱推荐）

局部注射疗程：1到2周一次，4-10周为一个疗程，根据患者具体情况决定具体剂量及疗程数，每个疗程间隔1-2月（证据等级：高，推荐强度：强推荐）

4.2.9.2 证据概述：2项meta分析^[27-28]及14项随机对照研究^[29-42]显示，丹参注射液联合类固醇治疗能显著增加患者最大张口度和减轻主观症状烧灼感，减少口腔黏膜病变面积，且不增加不良反应。依据上述文献及临床医师经验筛选出可能用于口腔黏膜下纤维性变的局部注射药物及疗程，经52名专家两轮德尔菲法统计通过。

4.2.9.3 推荐说明：本推荐意见主要基于meta分析、随机对照实验及指南制定工作组的专家意见形成。以上操作方式及剂量仅作为参考，临床操作时应根据患者具体情况酌情调整。除上述推荐外，专家推荐的口腔黏膜下纤维性局部治疗药物包括复方丹参片制成糊剂含服、表皮生长因子局部应用、曲安奈德口腔软膏局部涂抹，以及其他剂量疗程用药等，因证据不足或工作组专家未形成一致意见，故不列入本指南。

4.2.10 局部治疗口腔黏膜下纤维性变的药物可能出现的不良反应

4.2.10.1 推荐意见：

丹参酮注射液：可能出现的不良反应包括过敏（休克、喉头水肿、呼吸困难、心慌），一过性血压升高，局部疼痛、头痛等。（证据等级：高，推荐强度：弱推荐）

曲安奈德：糖皮质激素相关不良反应（库欣综合征、钙钾丢失、诱发或加重感染、神经症状：激动、失眠、癫痫发作等）。（证据等级：高，推荐强度：弱推荐）

4.2.10.2 证据概述：从药物说明书及专家经验中总结出可能在使用相关药物时出现的不良反应，经52名专家2轮德尔菲法统计通过。

4.2.10.3 推荐说明：本推荐意见主要基于药物说明书及指南制定工作组的专家意见形成。不良反应以药品说明书上注明的不良反应为准，进行局部治疗前应向患者说明可能出现的不良反应。在治疗前应进行病史采集，明确患者有无可能影响治疗或导致治疗不耐受的系统疾病或全身状况，对于高血压、糖尿病控制不佳的患者，可慎用糖皮质激素类药物。

4.2.11 可用于口服治疗口腔黏膜下纤维性变的药物、剂量和疗程

4.2.11.1 推荐意见：

丹参滴丸可用于口腔黏膜下纤维性变的全身治疗。推荐剂量为每日540 mg，疗程为12周。

（证据等级：高；推荐强度：强推荐）；

番茄红素可用于口腔黏膜下纤维性变的全身治疗，推荐剂量为每日6-24 mg，疗程为3-6月。

（证据等级：高；推荐强度：弱推荐）

中医中药可用于口腔黏膜下纤维性变的治疗，根据个体情况不同辨证施治。（证据等级：中；推荐强度：弱推荐）

维生素及微量元素可用于口腔黏膜下纤维性变的辅助治疗，推荐剂量为维生素A（25 000 IU，每日1次）联合锌剂（如葡萄糖酸锌，参照说明书使用），疗程为4月。（证据等级：中；推荐强度：弱推荐）

4.2.11.2 证据概述：1项随机对照试验^[43]发现多点注射醋酸曲安奈德注射液，同时含服复方丹参滴丸效果优于仅局部注射激素。结合上述文献、相关综述^[44-57]及临床医师建议，从中筛选出可能用于口腔黏膜下纤维性变口服治疗的药物，经52名专家两轮德尔菲法统计通过。

4.2.11.3 推荐说明：本推荐意见主要基于随机对照临床研究，结合指南制定工作组的专家意见形成。上述研究中除中医中药以外的口服药物均与局部注射药物联合使用，单独使用口服药物的临床研究较少，提示目前阶段口腔黏膜下纤维性变的治疗可以局部治疗为主，辅以口服药物治疗。维生素+微量元素可能作为辅助治疗药物使用。

4.2.12 口腔黏膜下纤维性变手术治疗的适应证

4.2.12.1 推荐意见:

- 合并非均质型白斑（证据等级：中；推荐强度：强推荐）
- 伴发其他症状，严重影响患者生活质量（如咽喉弓粘连影响进食等）（证据等级：中；推荐强度：强推荐）
- 病理检查提示上皮异常增生（证据等级：中；推荐强度：强推荐）
- 合并第三磨牙阻生，反复溃疡，创面高出黏膜表面（证据等级：中；推荐强度：强推荐）
- 张口受限影响口腔治疗（如拔除阻生智齿、种植修复等）（证据等级：中；推荐强度：弱推荐）
- 张口度 $<10\text{mm}$ （证据等级：中；推荐强度：弱推荐）
- 患者需要快速改善张口受限（证据等级：中；推荐强度：弱推荐）
- 患者要求手术，签署知情同意书（证据等级：中；推荐强度：弱推荐）

4.2.12.2 证据概述：7项病例报告^[58-64]及6项综述^[65-70]显示手术治疗对口腔黏膜下纤维化患者的张口度有明显且迅速的改善。

4.2.12.3 推荐说明：本推荐意见主要基于病例报告及专家意见形成。手术治疗是缓解口腔黏膜下纤维性变患者张口受限的有效手段，但由于上世纪末有报道称手术治疗后的口腔黏膜下纤维性变患者由于瘢痕挛缩、植入人工皮材料问题等原因，张口度再次受限，手术治疗口腔黏膜下纤维性变的探索一度趋缓。近年来由于手术技术、人工皮材料的发展，术后张口受限复发的发生率较既往有所降低。经专家讨论认为，合并非均质型白斑、严重影响患者生活质量、发生异常增生、合并第三磨牙阻生的患者推荐进行手术治疗，张口受限影响口腔治疗、张口度 $<10\text{mm}$ 、患者需要快速改善张口受限的患者酌情使用手术治疗。手术前需签署知情同意书，并向患者说明张口受限复发的风险。

4.2.13 口腔黏膜下纤维性变其他非药物治疗手段

4.2.13.1 推荐意见:

- 张口训练（证据等级：高；推荐强度：强推荐）
- 高压氧治疗（证据等级：低；推荐强度：弱推荐）
- 光动力治疗（证据等级：极低，推荐强度：弱推荐）
- 激光治疗（证据等级：极低，推荐强度：弱推荐）

4.2.13.2 证据概述：1项病例观察^[71]和1项系统综述^[72]显示张口训练对口腔黏膜下纤维性变患者张口度的改善及疗效维持有作用。5项病例观察^[73-77]显示高压氧治疗对口腔黏膜下纤维性变症状的改善有作用。经52名专家德尔菲法统计通过。

4.2.13.3 推荐说明：本推荐意见主要基于随机对照研究、病例观察和指南制定工作组的专家意见形成。张口训练是改善口腔黏膜下纤维化纤维性变患者张口度的有效方式，对于治疗效果的维持也有明显作用。高压氧治疗、光动力治疗和激光治疗对口腔黏膜下纤维性变症状的缓解有一定作用，可作为治疗的辅助手段。

4.2.14 口腔黏膜下纤维性变的不同临床分期的治疗方案选择

4.2.14.1 推荐意见:

- I期：宣教后观察，局部注射药物治疗，口服药物治疗（与局部注射合用或单独使用），其他治疗（如高压氧治疗等）
- II期：宣教，局部注射药物治疗（可配合口服药物治疗），其他治疗（光动力治疗、高压氧治疗、开口训练、激光治疗等）
- III期：宣教，局部注射药物治疗（可配合口服药物治疗），其他治疗（光动力治疗、高压氧治疗、开口训练、激光治疗等），酌情外科手术
- IV期：宣教，手术治疗，局部注射药物治疗（可配合口服药物治疗），其他治疗（光动力治疗、高压氧治疗、开口训练、激光治疗等）

4.2.14.2 证据概述：参照上述口腔黏膜下纤维性变的临床症状、临床体征、临床分期、治疗方案，结合临床医师建议，经52名专家两轮德尔菲法统计通过。

4.2.14.3 推荐说明：处于不同分期的口腔黏膜下纤维性变患者的治疗方案可有不同。临床医师需根据患者具体情况，酌情选择适合的治疗方案。部分专家认为，一期无明显症状的患者可仅进行宣教，若病损进展则进行下一步治疗。

4.2.15 口腔黏膜下纤维性变患者治疗的疗效判定标准

4.2.15.1 推荐意见：

痊愈：张口度恢复至 $>30\text{mm}$ 或恢复至正常、口腔黏膜弹性恢复、黏膜苍白消失、口腔黏膜下纤维条索消失、灼痛及进食烧灼痛消失，黏膜“发紧”的症状消失（可鼓颊或吹口哨）（证据等级：高；推荐强度：强推荐）

显效（或显著好转）：张口度部分恢复（恢复量 $>20\text{mm}$ 或恢复至 $>25\text{mm}$ ）、口腔黏膜弹性增加、黏膜苍白程度下降/消失、口腔黏膜下纤维条索减少、灼痛及进食烧灼痛减轻/消失、黏膜“发紧”的症状减轻/消失（证据等级：高；推荐强度：强推荐）

好转：张口度少量恢复（恢复量 $>10\text{mm}$ 或恢复至 $>20\text{mm}$ ）、口腔黏膜弹性增加、黏膜苍白程度下降、口腔黏膜下纤维条索减少、灼痛及进食烧灼痛减轻、黏膜“发紧”的症状减轻（证据等级：高；推荐强度：强推荐）

无效：张口受限无改善（恢复量 $<10\text{mm}$ 或恢复至 $<15\text{mm}$ ）、出现癌变、口腔黏膜弹性无改善、黏膜苍白程度无改善、口腔黏膜下纤维条索无减少、灼痛及进食烧灼痛无缓解、黏膜“发紧”的症状无改善（证据等级：高；推荐强度：强推荐）

4.2.15.2 证据概述：参照上述口腔黏膜下纤维性变的临床症状、临床体征、临床分期，结合临床医师建议，提出口腔黏膜下纤维性变疗效的四项标准，经 52 名专家两轮德尔菲法统计通过。

4.2.15.3 推荐说明：本推荐意见主要基于指南制定工作组的专家意见形成。口腔黏膜下纤维性变客观的疗效判定以张口度为主要标准，可参考其他指标，若条目处于不同分类，以疗效最好的等级为准（若同时存在痊愈、显效的条目，最终疗效为痊愈）。

4.2.16 口腔黏膜下纤维性变的预防

4.2.16.1 关于戒除槟榔的相关建议

4.2.16.1.1 推荐意见：可供社会参考的戒除槟榔的建议如下

- 加强科普和宣教：宣传咀嚼槟榔的危害，抵制传递槟榔；
- 控制槟榔的投放：禁止将槟榔放在容易接触的位置，禁止槟榔广告；
- 建议禁止在槟榔中添加阿片类、尼古丁类、麻黄草等具有成瘾性的物质；
- 建议在食用槟榔产品上写明警示语（警示语：咀嚼槟榔可能引起口腔癌）。

4.2.16.1.2 证据概述：依据专家意见，参考戒烟相关政策及措施，经德尔菲法讨论通过。

4.2.16.1.3 推荐说明：本推荐意见主要基于指南制定工作组的专家意见形成。专家认为，槟榔可产生物质依赖，但关于槟榔是否属于精神活性物质仍存在分歧。我国国家广播电视总局已于 2021 年 9 月发布通知，停止利用广播电视和网络视听节目宣传推销槟榔及其制品。专家关于提高槟榔产品价格是否有助于戒除槟榔未形成一致意见。

4.2.16.2 戒除槟榔相关措施

4.2.16.2.1 推荐意见：可供个人参考的戒除槟榔措施如下

- 明确咀嚼槟榔的危害：认识到咀嚼槟榔可能导致口腔黏膜下纤维性变和/或口腔癌；
- 停止咀嚼槟榔，使用咀嚼替代物，如口香糖、甘草等；
- 转移注意力，在想要咀嚼槟榔时进行运动等；
- 亲朋监督：请家庭成员、亲戚朋友监督、劝阻咀嚼槟榔。

4.2.16.2.2 证据概述：依据专家意见，参考戒烟相关措施，经德尔菲法讨论通过。

4.2.16.2.3 推荐说明：本推荐意见主要基于指南制定工作组的专家意见形成。上述措施可供需要戒除槟榔的人群参考。另外，关于戒除槟榔过程中可能出现的反应，由于个体间存在较大差异，需要更多的

临床观察，对戒除槟榔过程中可能出现的反应，专家意见存在较大分歧，暂不列入本指南。

5 指南实施的有利和不利因素

5.1 有利因素：口腔黏膜下纤维性变的规范化诊疗问题将进一步得到重视；各地各级医疗机构可以根据自身的实际情况、患者的意愿/价值观偏好，选择合理的临床管理方案。

5.2 不利因素：口腔黏膜下纤维性变作为一种慢性进行性疾病，可能发生癌性转归，本指南未就恶变相关内容进行探讨。本指南部分内容参考文献相对较少，依据专家组意见形成推荐意见。

6 指南的局限性与不足

本指南面向中国人群，但没有区分人群的民族特征，在不同民族人群的应用过程中可能存在一定的偏差；中国人群来源的临床数据集中在湖南、台湾地区，其他地区应用过程中可能存在一定的偏差。



附录 A (资料性) 本指南制定的具体方法

1 指南制定方法学

本指南制定方法参考了 2015 年发布的《WHO handbook for guideline development》中的相关方法学标准，同时参考了中国指南研究与评价工具（Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, AGREE-China）的报告清单制定指南的内容，依据卫生保健实践指南的报告条目规范（Reporting Items for Practice Guidelines in Healthcare, RIGHT statement）撰写指南文件。

2 指南工作组的构成

2019 年4月成立指南制定专家组和工作组。工作组由湖南、海南、北京等地区的从事口腔黏膜病临床诊治工作，特别是熟悉口腔黏膜下纤维性变诊治的中青年医师组成，组长由吴颖芳医师担任。专家组由中华口腔医学会口腔黏膜病专委会常委以上成员和国内熟悉口腔黏膜下纤维性变诊治的资深专家组成，专业覆盖口腔黏膜病、口腔颌面外科和中医科等学科，组长由刘宏伟教授担任。在临床问题和推荐意见的形成过程中，考虑了患者的价值观和意愿（如对创伤性检查方法的接受度等）。

3 临床问题的收集和遴选

本工作组通过系统查询已发表的口腔黏膜下纤维性变相关和系统综述，基于临床研究的 PICO 原则，结合临床医师等指南意向使用人群的访谈，初步拟定了关注的临床问题列表，通过分析、归类、合并，形成了本指南的临床问题清单，共 7 个诊断问题和 10 个临床管理问题。

4 证据检索、合成与评价

本指南对最终纳入的临床问题和结局指标，按照人群、干预、对照、结局的原则进行了解构，制定了纳入和排除标准，并进行了相关文献检索。

- a) 纳入和排除标准：纳入标准：
 - 1) 研究对象：符合口腔黏膜下纤维性变或口腔黏膜下纤维性变伴口腔白斑和/或口腔鳞状细胞癌的患者；
 - 2) 干预措施和对比措施：不限定；
 - 3) 结局指标：不限定；
 - 4) 研究类型：检索口腔黏膜下纤维性变相关的病例报告、观察性研究、临床研究、系统评价、meta 分析和共识或指南。排除标准：排除重复发表的文献、计划书。
- b) 数据来源：中文数据库：中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库和维普数据库；英文数据库：PubMed、The Cochrane Library、EMBASE；指南相关数据资源：美国临床指南中心、英国国家卫生与临床优化研究所、苏格兰校际指南网络、医脉通等；补充检索：百度学术、Google 学术等。检索时间为 1968 年-2021 年。
- c) 检索关键词包括口腔黏膜下纤维性变、诊断、治疗或管理。外文数据库利用 Mesh 词表进行相关主题检索，列举了以下主题词/关键词及其组合形式：Oral submucous fibrosis, oral; Oral submucous fibrosis; disease management; management; clinic management; therapeutic; therapy; therapies; treatment; treatments; diagnosis; examinations; postmortem diagnosis; diagnosis, postmortem; differentiated diagnosis.
- d) 本指南使用系统评价偏倚风险评价工具（A Measurement Tool to Assess systematic Reviews, AMSTAR）^[78]、Cochrane 偏倚风险评估工具（Risk of Bias, ROB）^[79]、诊断准确性研究的质量评价工具（Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies, QUADAS-2）^[80] 分别对纳入的系统评价/Meta 分析、随机对照试验研究、诊断性研究、观察性研究进行方

法学质量评估。评价过程由 2 人独立完成，若存在意见不一致，则共同讨论或咨询第三方解决。使用 GRADE 证据质量评价系统^[81-83]对证据和推荐意见进行分级，见表 1 和表 3。

5 形成推荐意见

指南工作组基于各临床问题相关的证据体，部分问题参考相关指南证据和专家意见，同时考虑了我国患者人群的诊疗意愿、人力和经济成本、各地各级医疗机构的实际情况，重点关注干预措施的风险/获益、国内普遍的可达性和可行性，拟定了 17 条推荐意见。通过 3 轮德尔菲问卷调查、1 次专家面对面讨论会和 2 次专家线上讨论会的形式，最终形成了本指南的推荐意见。

6 传播与实施

本指南征求意见稿已经完善和修订后，提交专家指导委员会审核，进一步经中华口腔医学会相关管理部门审批后，形成正式发布版本并向公众发布。本指南正式版发布后，指南发起单位将联合通过以下方式对本指南进行传播和推广：

- a) 在相关学术会议中介绍和解读指南；
- b) 在专业学术刊物和指南数据库中发布；
- c) 通过各发起单位的官方宣传平台（如微信公众号等）传播；
- d) 在各级各类继续教育培训中，由计划地向全国范围内的口腔医师宣传和解读。

7 指南的更新

指南工作组计划在指南发布后的 3-5 年更新本指南，或根据临床实际需要以及国内外出现本领域相关重大研究进展时进行更新。更新的方法依据指南更新的流程进行。



参 考 文 献

- [1] Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer[J]. *Oral Dis*. 2021 Nov;27(8):1862-1880.
- [2] 陈谦明. 口腔黏膜病学: 第5版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020 .
- [3] 何芳奇, 王宏峰, 许春姣. 微量元素与口腔黏膜下纤维性变[J]. *临床口腔医学杂志*, 2019, 35(02):124-127.
- [4] 高义军, 尹晓敏. 口腔黏膜下纤维性变致病因素研究进展[J]. *中国医师杂志*, 2015, 17(09):1309-1313.
- [5] 翦新春, 张彦. 咀嚼槟榔与口腔黏膜下纤维性变及口腔癌的研究进展[J]. *中华口腔医学研究杂志(电子版)*, 2011, 5(03):229-234.
- [6] 肖艳波, 尹晓敏, 高义军. 口腔黏膜下纤维性变癌变的相关危险因素分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2011, 21(21):2648-2651.
- [7] 高义军, 尹晓敏. 口腔黏膜下纤维性变致病因素研究进展[J]. *中国实用口腔科杂志*, 2011, 4(02):68-72.
- [8] Shih YH, Wang TH, Shieh TM, et al. Oral submucous fibrosis: a review on etiopathogenesis, diagnosis, and Therapy[J]. *Int J Mol Sci*. 2019, 16;20(12):2940.
- [9] Sharma A, Kumar R, Johar N, et al. Oral submucous fibrosis: an etiological dilemma[J]. *J Exp Ther Oncol*. 2017;12(2):163-166.
- [10] Arakeri G, Rai KK, Hunasgi S, et al. Oral submucous fibrosis: An update on current theories of pathogenesis[J]. *J Oral Pathol Med*. 2017;46(6):406-412.
- [11] Pillai R, Balaram P, Reddiar KS. Pathogenesis of oral submucous fibrosis. Relationship to risk factors associated with oral cancer[J]. *Cancer*. 1992;69(8):2011-2020.
- [12] Thomas G, Hashibe M, Jacob BJ, et al. Risk factors for multiple oral premalignant lesions[J]. *Int J Cancer*. 2003;107(2):285-291.
- [13] 唐杰清, 翦象福, 高明亮, 等. 中国湖南湘潭口腔黏膜下纤维性变的流行病学研究[J]. *中国医师杂志*, 2015, 17(09):1290-1295.
- [14] 杜永秀, 翦新春, 周婷, 等. 海口地区123例口腔黏膜下纤维性变的临床调查分析[J]. *中国医师杂志*, 2015, 17(09):1286-1289.
- [15] 高义军, 凌天牖, 刘琳, 等. 湖南地区口腔黏膜下纤维性变流行趋势变化(附278例回顾性研究)[J]. *临床口腔医学杂志*, 2004(02):117-119.
- [16] Pindborg JJ, Mehta FS, Gupta PC. Prevalence of oral submucous fibrosis among 50, 915 Indian villages [J]. *Br J Cancer*. 1968;22(4):646-654.
- [17] 肖璇, 吴颖芳, 彭解英, 等. 口腔黏膜下纤维性变并存白斑74例的临床病理分析[J]. *国际口腔医学杂志*, 2015, 42(03):273-275.
- [18] 翦新春. 中国大陆地区口腔黏膜下纤维性变研究的过去、现在与未来[J]. *中华口腔医学研究杂志(电子版)*, 2008, 2(06):545-552.
- [19] Panchbhai A. Effect of oral submucous fibrosis on jaw dimensions[J]. *Turk J Orthod*. 2019 Jun;32(2):105-109.
- [20] Kerr AR, Warnakulasuriya S, Mighell AJ, et al. A systematic review of medical interventions for oral submucous fibrosis and future research opportunities[J]. *Oral Dis*. 2011;17 Suppl 1:42-57.
- [21] 翦新春. 口腔黏膜下纤维性变的诊断标准(试行稿)[J]. *中华口腔医学杂志*, 2009(03):130-131.
- [22] Khanna JN, Andrade NN. Oral submucous fibrosis: a new concept in surgical management. Report of 100 cases[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 1995 Dec;24(6):433-439.
- [23] 彭解英, 孟庆玉, 李继佳. 口腔黏膜下纤维性变的诊断研究进展[J]. *中国实用口腔科杂志*, 2011, 4(02):72-75.
- [24] 翦新春, 郑廉. 口腔黏膜下纤维性变研究进展[J]. *中国实用口腔科杂志*, 2011, 4(02):65-68.

- [25]何虹. 口腔黏膜下纤维性变研究进展[J]. 临床口腔医学杂志, 2002(03):234-236.
- [26]翦新春, 刘蜀凡, 沈子华. 口腔黏膜下纤维性变病例上皮组织的组织形态学观察[J]. 华西口腔医学杂志, 1988, 6(4):227-228.
- [27]杨博, 唐瞻贵. 丹参联合醋酸曲安奈德注射液治疗口腔黏膜下纤维化的Meta分析[J]. 中成药, 2018, 40(10):2165-2169.
- [28]蔡鑫嘉, 黄俊辉, 姚志刚, 等. 丹参联合曲安奈德局部注射治疗口腔黏膜下纤维性变的meta分析[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(06):374-378.
- [29]邓甜, 凌莉. 丹参酮联合曲安奈德治疗口腔黏膜下纤维性变疗效评价[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(98):254-255.
- [30]陆璨, 翦新春. 曲安奈德联合丹参酮液治疗软腭黏膜下纤维性变的疗效评价[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(07):801-804.
- [31]张缘缘. 曲安奈德和丹参酮注射液治疗口腔黏膜下纤维化的效果评价[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(09):44+47.
- [32]曾宁碧, 叶艳艳, 王迪, 等. 口腔黏膜下纤维化应用曲安奈德与丹参酮注射液治疗的效果分析[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(07):53-54.
- [33]陈慧霞, 钟志强. 丹参注射液联合曲安奈德局部注射治疗口腔黏膜下纤维性变疗效研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(01):97-99.
- [34]李君萍, 陈章群, 唐瞻贵. 丹参酮液联合曲安奈德治疗口腔黏膜下纤维性变临床研究[J]. 临床军医杂志, 2018, 46(10):1235-1236+1238.
- [35]陈桂英. 曲安奈德和丹参酮注射液治疗口腔黏膜下纤维化的效果评价[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(16):1-3.
- [36]翦新春, 郑廉, 朱蓉, 等. 曲安奈德和丹参酮注射液治疗口腔黏膜下纤维化的效果评价[J]. 中华口腔医学杂志, 2017, 52(01):16-21.
- [37]苏娅. 联用丹参注射液和曲安奈德注射液治疗口腔黏膜下纤维性变的效果观察[J]. 当代医药论丛, 2016, 14(09):94-95.
- [38]勾瑞东. 丹参联合曲安奈德局部注射治疗口腔黏膜下纤维性变的疗效分析[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2015, 2(02):36-37.
- [39]蒋柳宏, 董滢, 谢丽娜, 等. 丹参注射液治疗口腔黏膜下纤维性变临床观察[J]. 新中医, 2014, 46(04):144-145.
- [40]石英姿. 50例口腔黏膜下纤维化(OSF)患者采用丹参与泼尼松龙联合治疗的临床效果分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(05):655-656.
- [41]苏炜, 孙义梅, 甘琴, 等. 丹参联合泼尼松龙治疗口腔黏膜下纤维化的疗效观察[J]. 广西医学, 2013, 35(07):921-922+925.
- [42]杨芳, 罗和平, 李琴, 等. 丹参联合曲安奈德局部注射治疗口腔黏膜下纤维性变的临床研究[J]. 广东牙病防治, 2010, 18(04):206-209.
- [43]左雯鑫, 李晓宇, 蔡淦英, 等. 复方丹参滴丸联合曲安奈德治疗口腔黏膜下纤维性变的临床研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2014, 30(06):846-848.
- [44]王方方, 蔡扬. 口腔黏膜下纤维化药物治疗进展[J]. 临床口腔医学杂志, 2019, 35(12):760-762.
- [45]刘锦丽, 陈方曼, 江路. 口腔黏膜下纤维性变的药物治疗进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2017, 44(03):325-331.
- [46]杨晨希, 翦新春, 潘英瑜, 等. 口腔黏膜下纤维性变治疗进展[J]. 海南医学, 2017, 28(20):3376-3378.
- [47]张姗姗, 凌天牖. 口腔黏膜下纤维性变的治疗研究进展[J]. 口腔医学, 2013, 33(05):351-352.
- [48]吴颖芳. 口腔黏膜下纤维性变的治疗研究进展[J]. 中国实用口腔科杂志, 2011, 4(02):76-80.
- [49]高义军. 口腔黏膜下纤维性变治疗的研究进展[J]. 临床口腔医学杂志, 2004(04):253-254.
- [50]郭锦材, 谢辉. 中医药治疗口腔黏膜下纤维化的临床研究进展[J]. 口腔医学研究, 2019, 35(05):423-426.
- [51]刘一平, 文倩, 谭劲. 口腔黏膜下纤维性变的中医辨治经验[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(06):38-39+47.
- [52]邹晓晖, 陶志娟. 口腔黏膜下纤维化中医临床诊疗方案[J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(05):22.

- [53]李元聪,谭劲,文倩,等.口腔黏膜下纤维化中医临床诊疗方案[J].实用口腔医学杂志,2018,34(06):838-840.
- [54]蔡晖,宋力伟.甘草泻心合四妙勇安汤加减治疗口腔黏膜下纤维化临床观察[J].中华中医药学刊,2016,34(06):1486-1488.
- [55]孙燕.中西医结合治疗口腔黏膜下纤维化的疗效[J].全科口腔医学电子杂志,2016,3(09):44-45.
- [56]吴颖芳,彭解英,阙国鹰,等.中西医结合治疗口腔黏膜下纤维化的疗效[J].中南大学学报(医学版),2010,35(04):358-364.
- [57]李元聪,伍春华.口腔黏膜下纤维化的中西医研究进展[J].中国中医药信息杂志,2003(S1):78-79.
- [58]陈洁,蒋灿华,陈立纯,等.改良鼻唇沟皮瓣修复前颊部黏膜缺损[J].中国修复重建外科杂志,2015,29(05):582-585.
- [59]蒋灿华,李超,石芳琼,等.异种脱细胞真皮基质修复膜在口腔黏膜下纤维性变手术治疗中的应用[J].上海口腔医学,2011,20(03):273-277.
- [60]张建国,黄元清,唐中,等.颊脂垫瓣在口腔黏膜下纤维性变术后缺损修复中的应用[J].临床口腔医学杂志,2010,26(07):432-434.
- [61]Khanna JN, Andrade NN. Oral submucous fibrosis: a new concept in surgical management. Report of 100 cases[J]. Int J Oral Maxillofac Surg. 1995 Dec;24(6):433-439.
- [62]Jiang C, Guo F, Li N, et al. Tripaddled anterolateral thigh flap for simultaneous reconstruction of bilateral buccal defects after buccal cancer ablation and severe oral submucous fibrosis release: a case report[J]. Microsurgery. 2013;33(8):667-671.
- [63]Mehrotra D, Pradhan R, Gupta S. Retrospective comparison of surgical treatment modalities in 100 patients with oral submucous fibrosis[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009;107(3):e1-e10.
- [64]Ramanujam S, Venkatachalam S, Subramaniyan M, et al. Platysma myocutaneous flap for reconstruction of intraoral defects following excision of oral sub mucous fibrosis: A report of 10 cases[J]. J Pharm Bioallied Sci. 2015;7(Suppl 2):S708-S711.
- [65]Kshirsagar R, Mohite A, Gupta S, et al. Complications in the use of bilateral inferiorly based nasolabial flaps for advanced oral submucous fibrosis[J]. Natl J Maxillofac Surg. 2016 Jul-Dec;7(2):115-121.
- [66]Kamath VV. Surgical Interventions in oral submucous fibrosis: a systematic analysis of the literature[J]. J Maxillofac Oral Surg. 2015 Sep;14(3):521-531.
- [67]Rai A, Datarkar A, Rai M. Is buccal fat pad a better option than nasolabial flap for reconstruction of intraoral defects after surgical release of fibrous bands in patients with oral submucous fibrosis? A pilot study: a protocol for the management of oral submucous fibrosis[J]. J Craniomaxillofac Surg. 2014;42(5):e111-e116.
- [68]Kumar NG, Thapliyal GK. Free dermal fat graft for restoration of soft tissue defects in maxillofacial surgery[J]. J Maxillofac Oral Surg. 2012;11(3):319-322.
- [69]Prashanth R, Nandini GD, Balakrishna R. Evaluation of versatility and effectiveness of pedicled buccal fat pad used in the reconstruction of intra oral defects[J]. J Maxillofac Oral Surg. 2013 Jun;12(2):152-159.
- [70]Mokal NJ, Raje RS, Ranade SV, et al. Release of oral submucous fibrosis and reconstruction using superficial temporal fascia flap and split skin graft--a new technique[J]. Br J Plast Surg. 2005 Dec;58(8):1055-1060.
- [71]Lambade P, Dawane P, Thorat P. Oral submucous fibrosis--a treatment protocol based on clinical study of 100 patients in central India[J]. Oral Maxillofac Surg. 2015;19(2):201-207.
- [72]Sharma M, Radhakrishnan R. Limited mouth opening in oral submucous fibrosis: reasons, ramifications, and remedies[J]. J Oral Pathol Med. 2017;46(6):424-430.
- [73]姚玉波,李乐乐,石琳琳,等.高压氧联合药物治疗口腔黏膜下纤维化的效果分析[J].实用医药杂志,2020,37(02):130-131.

- [74]赵晖,王燕秋,陈卫民. 高压氧在口腔黏膜下纤维性病变治疗效果观察[J]. 临床口腔医学杂志, 2016, 32(06):346-348.
- [75]周海文. 高压氧治疗口腔粘膜下纤维性变性20例体会[J]. 湘南学院学报, 2006(01):58-59.
- [76]李新民,唐杰清,凌天牖,等. 高压氧治疗口腔粘膜下纤维性变的临床观察[J]. 中华口腔医学杂志, 1999(06):19.
- [77]凌天牖,柳志文,唐杰清. 高压氧治疗口腔粘膜下纤维性变显效1例报告[J]. 中国现代医学杂志, 1997(01):51-52.
- [78]Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews[J]. BMC Med Res Methodol. 2007 Feb 15;7:10.
- [79]Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ. 2011;343:d5928.
- [80]Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. Ann Intern Med. 2011;155(8):529-536.
- [81]Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT[J]. J Clin Epidemiol. 2017;81:101-110.
- [82]陈耀龙,姚亮,Susan Norris,等. GRADE在系统评价中应用的必要性及注意事项[J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(12):1401-1404.
- [83]邓通,韩斐,汪洋,等. 临床实践指南制订方法——EtD框架在推荐意见制订中的应用[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(05):516-520+525.

