

口腔潜在恶性病变的临床病理学诊断研究进展

崔莹莹^{1,2} 丁传扬^{1,2} 彭超然² 张建运² 蔡鑫嘉¹ 李铁军²

1. 北京大学口腔医学院·口腔医院中心实验室 国家口腔医学中心

国家口腔疾病临床医学研究中心 口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室, 北京 100081;

2. 北京大学口腔医学院·口腔医院病理科 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心
口腔数字化医疗技术和材料国家工程实验室, 北京 100081

[摘要] 随着口腔组织病理学研究的不断发展, 具有显著癌变风险的口腔黏膜疾病的命名和分类经历了多次更替。2005年世界卫生组织(WHO)提出了口腔潜在恶性病变的概念以替代术语口腔癌前病变和癌前状态, 2021年WHO口腔癌协作中心共识中, 口腔潜在恶性病变被定义为“任何与口腔癌发生风险统计学上增加有关的口腔黏膜异常”, 包括口腔白斑、口腔黏膜下纤维性变、增殖性疣状白斑、口腔扁平苔藓等病变。由于口腔潜在恶性病变的病因较为复杂, 发病和癌变机制尚不明确, 对其进行早期精准诊疗有助于实现口腔癌的二级预防。本综述回顾了口腔潜在恶性病变的命名、分类及组织病理学诊断标准的历史演变和研究进展, 以期为此类疾病的临床精准诊断提供依据。

[关键词] 口腔潜在恶性病变; 口腔白斑; 口腔黏膜下纤维性变; 增殖性疣状白斑; 口腔扁平苔藓

[中图分类号] R780.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/hxkq.2025.2024427



本文链接 开放科学标识码

Progress in clinicopathological diagnosis of oral potentially malignant disorders

Cui Yingying^{1,2}, Ding Chuanyang^{1,2}, Peng Chaoran², Zhang Jianyun², Cai Xinjia¹, Li Tiejun²

1. Central Laboratory, Peking University School and Hospital of Stomatology & National Center of Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & National Engineering Laboratory for Digital and Material Technology of Stomatology, Beijing 100081, China; 2. Dept. of Oral Pathology, Peking University School and Hospital of Stomatology & National Center of Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & National Engineering Laboratory for Digital and Material Technology of Stomatology, Beijing 100081, China

Supported by: Innovative Unit Project for Precise Pathological Diagnosis of Oral and Maxillofacial Tumors, Chinese Academy of Medical Sciences (2019-I2M-5-038); Postdoctoral Fellowship Program of China Postdoctoral Science Foundation (GZB20240038); Beijing Research Association for Chronic Diseases Control and Health Education, Zhong-guancun Talent Association Medical Field “Future Talent” Training Program (MBRC0012025013)

Correspondence: Cai Xinjia, E-mail: caixinjia1994@163.com; Li Tiejun, E-mail: litiejun22@vip.sina.com

[Abstract] As the field of oral pathology has evolved, the nomenclature and classification of oral mucosal diseases with a remarkable risk of malignant transformation have undergone several modifications. In 2005, the World Health Organization (WHO) introduced the concept of oral potentially malignant disorders (OPMDs) as an alternative to the terms for oral precancerous lesions and precancerous conditions. In the consensus report by the WHO Collaborating Center for Oral Cancer of 2021, OPMD is defined as “any oral mucosal abnormality that is associated with a statistically increased risk of developing oral cancer.” This definition encompasses a range of conditions, in-

[收稿日期] 2024-11-26; **[修回日期]** 2025-03-20

[基金项目] 中国医学科学院口腔颌面部肿瘤精准病理诊断创新单元(2019-I2M-5-038); 国家资助博士后研究人员计划(GZB2024-0038); 北京慢性病防治与健康教育研究会、中关村人才协会医工领域“未来人才”培养计划(MBRC0012025013)

[第一作者] 崔莹莹, 学士, E-mail: cyy1633488108@163.com; 丁传扬, 硕士, E-mail: yangfreefei@163.com

[通信作者] 蔡鑫嘉, 博士, E-mail: caixinjia1994@163.com; 李铁军, 教授, 博士, E-mail: litiejun22@vip.sina.com

organization (WHO) introduced the concept of oral potentially malignant disorders (OPMDs) as an alternative to the terms for oral precancerous lesions and precancerous conditions. In the consensus report by the WHO Collaborating Center for Oral Cancer of 2021, OPMD is defined as “any oral mucosal abnormality that is associated with a statistically increased risk of developing oral cancer.” This definition encompasses a range of conditions, in-

cluding oral leukoplakia, oral submucous fibrosis, proliferative verrucous leukoplakia, oral lichen planus, and other lesions. In light of the complex etiology, unclear pathogenesis, and carcinogenesis of OPMDs, early and precise diagnosis and treatment can contribute to the secondary prevention of oral cancer. For this reason, this review, which aims to provide a basis for the precise clinical diagnosis of OPMDs, was performed. Its aim was achieved by reviewing the historical evolution and research progress of the nomenclature, classification, and histopathological diagnostic criteria of OPMDs.

[Key words] oral potentially malignant disorders; oral leukoplakia; oral submucous fibrosis; proliferative verrucous leukoplakia; oral lichen planus

自1805年首次提出“癌前病变”这一概念以来,它一直指的是那些在长期观察中可能演变为恶性肿瘤的良性疾病。在口腔病理学的特定领域,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)于1978年进一步明确了两个关键概念:口腔癌前病变(precancerous lesion)和癌前状态(precancerous condition)^[1]。口腔癌前病变被定义为“在形态学上发生显著改变的组织,与相应的正常组织相比,这种组织具有更高的癌变倾向”。而口腔癌前状态则描述为“与显著增加的患癌风险相关的普遍状态”^[2]。将口腔黏膜的一些病变或疾病标记为“癌前”的概念是基于以下证据:1)在纵向研究中,首次评估时具有某些临床外观改变的组织区域被识别为“癌前”,在随后的随访中发生了恶性变化;2)这些改变中,尤其是红色和白色斑块,被观察到与明显的口腔鳞状细胞癌的边缘共存;3)其中的一些改变可能与上皮恶性肿瘤中观察到的形态学和细胞学变化相似,但无明显的侵袭;4)在这些假定的“癌前”阶段中,检测到了在明确侵袭性口腔癌中发现的一些染色体、基因组和分子改变。

癌前病变与癌前状态之间的区别超越了学术讨论的范畴。在这些术语被定义之初,学界普遍认为,癌前病变患者的恶性肿瘤发展与癌前病变发病部位直接相关。然而,对于癌前状态,癌症可能在口腔或咽喉部的任何解剖部位发生。随着研究的深入,学者逐渐认识到,即便是在癌前病变的患者中,那些在临床上看似“正常”的黏膜组织也可能在疾病的进一步发展转变为癌症。于是,经过20多年的研究发展,WHO在2005年提出,不再对癌前病变和癌前状态进行细分,而是将所有具有癌症风险的临床表现统一归类为“口腔潜在恶性病变”(oral potentially malignant disorders)^[2]。这一术语的选用旨在反映这些病变在解剖分布上的广泛性,并传达一个重要信息:并非所有归入此类别的病变都会发展为癌症,而是存

在一系列形态学变化,其中部分变化可能增加癌变的风险。因此,口腔潜在恶性病变不再仅是特定解剖部位的特异性预测指标,也代表了口腔黏膜其他部位(即使临床表现正常)未来可能发展为恶性肿瘤的风险指标。2021年,WHO口腔癌协作中心共识对口腔潜在恶性病变进行了重新定义和分类,将其定义为“任何与口腔癌发展风险统计学上增加有关的口腔黏膜异常”^[3]。关于口腔潜在恶性病变的分类演变详见表1。

表1 口腔潜在恶性病变分类的演变

Tab 1 The development of the classification of oral potentially malignant disorders

口腔癌前病变和癌前状态(1978)	口腔潜在恶性病变(2005)	口腔潜在恶性病变(2021)
口腔癌前病变	口腔白斑	口腔白斑
口腔白斑	口腔红斑	增殖性疣状白斑
口腔红斑	倒吸烟相关腭部病损	口腔红斑
倒吸烟相关腭部病损	口腔黏膜下纤维性变	口腔黏膜下纤维性变
口腔癌前状态	光化性唇炎	口腔扁平苔藓
口腔黏膜下纤维性变	扁平苔藓	光化性唇炎
光化性唇炎	盘状红斑狼疮	倒吸烟相关腭部病损
扁平苔藓	先天性角化异常	口腔红斑狼疮
盘状红斑狼疮	大疱性表皮松懈症	先天性角化异常
		口腔苔藓样病变
		口腔移植物抗宿主病

患有口腔潜在恶性病变的个体,在其生命周期内,可能面临在口腔任意区域发生癌症的较高风险。尽管其中大多数病变并不会进展为口腔癌,但其构成了一个异常的区域,增加了在该区域发生癌症的可能性(区域癌化)。此外,即使在临床上看似正常的黏膜,其分子层面可能存在异常,这些异常可能为癌症的发生提供了潜在的生物学基础。因此,临床医生在对口腔潜在恶性病变患者进行管理时,面临的一项关键挑战是如何准确识别那些具有高恶变风险的患者。这要求医生具备对口腔潜在恶性病变的深入理解,以及对患者个体风险评估的精准把握,以便能够及时采取有

效的预防和干预措施。本文对部分常见的口腔潜在恶性病变的命名、分类及组织病理学诊断标准的历史演变和研究进展进行阐述，以期为此类疾病的临床精准诊断提供依据。

1 口腔白斑

口腔白斑 (oral leukoplakia) 作为一种常见的口腔潜在恶性病变，患病率约为 4.11%^[4]，癌变率高达 9.8%^[5]。自 1978 年 WHO 首次对口腔白斑进行严格定义以来，历经多次修订，直至 2007 年，WHO 协作中心确立了目前广泛接受的口腔白斑定义：“一种以白色为主的可疑风险斑块，已排除其他已知不增加癌症风险的疾病或病变”^[2]，2021 年 WHO 口腔癌协作中心口腔潜在恶性病变命名和分类的共识中沿用了这一定义^[3]。表 2 详细记录了口腔白斑定义的演变历程。在临床诊断口腔白斑时，以下标准应予以综合考量：1) 主要表现为白色斑块或斑片，且这些斑块是不可擦除的；2) 大部分均质白斑影响特定区域，这些区域通常边界清晰，而小部分区域的边界可能较为模糊；3) 非均质白斑的边界通常不清晰，可能伴有红色或结节状的组织改变；4) 病变区域无慢性创伤性刺激的迹象，例如由尖锐牙齿摩擦舌头，或因咀嚼导致的牙槽嵴或磨牙垫上的白色斑块，以及刷牙用力过猛造成的牙龈白斑等；5) 即便在排除了明显的创伤性因素后，病变仍呈现不可逆性，显示出持续存在的特征；6) 在组织牵拉时，病变不会消失或颜色变淡；7) 已排除其他可能呈现白色或白色/红色表现的病变，包括白色水肿、口腔白色海绵状痣、白色角化病、慢性增殖性念珠菌病、Fordyce 斑、口腔毛状白斑、扁平苔藓或苔藓样病变等。这些诊断标准有助于提高口腔白斑诊断的准确性，从而为患者提供更有效的治疗和管理策略^[3]。

口腔白斑的癌变风险与多种因素密切相关，包括但不限于年龄、性别、病变直径（超过 2 mm）、非均质型病变及上皮异常增生等^[5-6]。对药物治疗、光动力疗法和手术治疗后的口腔白斑癌变风险进行比较，三者差异无统计学意义^[5]。尽管已有文献报道了多种与口腔白斑癌变相关的基因变异和分子表达模式，但这些生物标志物的临床应用标准尚未建立，仍处于探索阶段^[7-9]。表 3 列出了目前研究较为深入的几种潜在的口腔白斑癌变评估生物标志物，这些标志物有望在未来的临床实践中发挥重要作用^[7,10-14]。

表 2 口腔白斑定义的演变

Tab 2 The development of the definition of oral leukoplakia

时间	定义
1978 年	一种临床上或病理上不能被诊断为其他任何疾病的白色斑块或斑片
1983 年	一种临床上或病理上不能被诊断为其他任何疾病，并且除了使用烟草外，不与任何物理或化学致病因素相关的白色斑块或斑片
1994 年	一种临床上或病理上不能被诊断为其他任何疾病的发白斑块或斑片，并且除了使用烟草外，不与任何物理或化学致病因素相关
2007 年	一种白色的可疑风险斑块，已排除其他已知不增加癌症风险的疾病或病变
2015 年	一种主要为白色的斑块或斑片，临床上或病理上不能被诊断为其他任何疾病，增加了在病变区域或口腔其他部位发生癌症的风险
2021 年	一种以白色为主的可疑风险斑块，已排除其他已知不增加癌症风险的疾病或病变

表 3 口腔白斑癌变相关生物标志物

Tab 3 Biomarkers of malignant transformation of oral leukoplakia

癌变生物标志物	功能	潜在应用
平足蛋白	黏蛋白、特异性淋巴管标志物	免疫组织化学检测蛋白表达
p53	肿瘤蛋白、细胞周期蛋白调节因子	免疫组织化学检测蛋白表达
基因组不稳定性	癌症发生特征之一	DNA 非整倍体、杂合性丧失和拷贝数变异等

口腔黏膜上皮异常增生 (oral epithelial dysplasia) 是组织病理学上评估口腔白斑患者癌变风险的关键临床指标^[15]。上皮异常增生是一种由遗传变异累积引起的上皮结构和细胞形态变化的连续谱系，与口腔鳞状细胞癌的发病风险显著相关。“dysplasia”一词源自古希腊语，由“dys”（意为“坏的、异常的”）和“plasis”（意为“形成”）构成，该术语被描述为一种生长异常，由非典型上皮细胞的异常增殖引起，导致病变区域的分化和成熟过程受损。上皮异常增生的诊断通常基于显微镜下观察到的细胞非典型性 (atypia) 和结构变化，这一术语适用于那些部分或全部上皮层出现不同程度非典型性的细胞病变^[16]。自 1969 年 Smith 和 Pindborg 提出口腔上皮异常增生的组织学分级系统以来，学者一直在尝试修订和完善这一分级标准。一个理想的上皮异常增生分级系统应满足以下条件：首先，应在临床管理中具有高度的相关性，能够通过分级识别出需要治疗的病变，无论是手术还是非手术治疗，以及那些可能适合“待观察”策略的病变；其次，应具有高度的可重

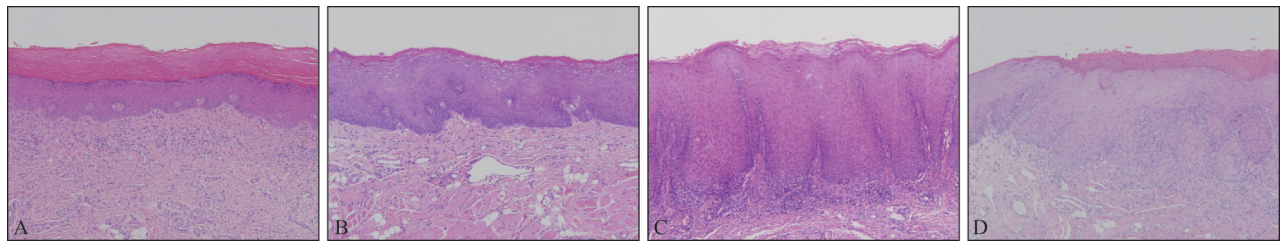
复性,以减少同一或者不同检查者之间的差异;最后,应在生物学上具有显著意义,能够识别出那些有较高恶性转化风险的病变^[15-16]。尽管已有多种上皮异常增生分级方法被广泛研究和应用,但迄今为止,尚无哪种方法能够完全满足上述所有标准。表4概述了常见的口腔上皮异常增生的组织

病理学分级诊断标准^[15-20]。口腔白斑单纯增生、轻度异常增生、中度异常增生和重度异常增生的苏木精-伊红(hematoxylin eosin, HE)染色图像见图1。这些分级系统的发展和完善,对于提高口腔癌早期诊断的准确性和治疗的有效性具有重要意义。

表 4 口腔上皮异常增生的组织病理学分级诊断标准

Tab 4 Diagnostic criteria for histopathological grading of oral epithelial dysplasia

分级系统	组织结构和细胞形态特征	分级标准
Smith & Pindborg (1969)	滴状上皮钉突, 上皮层次紊乱, 错角化, 基底细胞增生, 细胞间黏附丧失, 极性丧失, 核深染, 基底层和棘细胞层的核质比例增加, 细胞和细胞核增大, 细胞和细胞核形态异常, 核分裂象, 核分裂象的层次, 异常的核分裂象	所有特征被分为“无、轻微和明显”三个等级, 其中“无”得分为0, “轻微和明显”得分1到10不等, 如果所有特征都非常明显, 则授予75分。得分0~10为无异常增生; 11~25为轻度异常增生; 26~45为中度异常增生; >45为重度异常增生
Ljubljana 分级 (2003)	棘细胞层增厚, 基底细胞层和副基底细胞层的细胞成分保持不变 基底细胞层和副基底细胞层的增殖扩展至总上皮厚度的一半, 包含核中等增大的细胞, 偶尔出现有丝分裂(大部分正常), 并含有少于5%的错角化细胞 保持明显的上皮细胞分层, 许多上皮细胞核显示非典型性(细胞核增大, 含有不规则的细胞核形态, 染色强度有明显变化), 核仁增大、数量增加, 核质比例增加, 核分裂象增多, 频繁出现的错角化细胞 上皮分层丧失, 细胞改变明显, 核分裂象增多及异常核分裂象, 扩展至上皮的最顶层	单纯增生 异常增生 非典型性增生 原位癌
Brothwell 分级 (2003)	基底细胞和副基底细胞增生, 核深染, 核多形性, 滴状上皮钉突	0=无异常增生; 1=轻度异常增生: 基底细胞和副基底细胞中核深染和多形性的细胞数量增加; 2=中度异常增生: 滴状上皮钉突, 基底细胞、副基底细胞和棘细胞层中核深染和多形性的细胞数量增加; 3=重度异常增生: 滴状上皮钉突, 全部上皮层中核深染和多形性的细胞数量增加; 4=原位癌: 上皮全层的非典型变化, 提示早期浸润, 但缺乏实质性证据
WHO (2005)	组织结构特征: 上皮层次紊乱, 基底细胞极性丧失, 滴状上皮钉突, 浅层出现核分裂象, 核分裂象增加, 基底层以上的细胞出现核分裂象, 单个细胞成熟前角化(错角化) 细胞非典型性特征: 细胞核增大, 细胞核形态异常(核多形性), 细胞增大, 细胞形态异常(细胞多形性), 核质比例增加, 异常核分裂象, 核仁增大、数量增加	1) 单纯增生: 基底细胞/副基底细胞增生, 无细胞非典型性; 2) 轻度上皮异常增生: 仅限于上皮1/3的组织结构紊乱, 伴有细胞学非典型性; 3) 中度上皮异常增生: 组织结构紊乱延伸至上皮中1/3, 细胞非典型性较明显时可诊断为重度异常增生; 4) 重度上皮异常增生: 组织结构紊乱扩展至上皮的2/3以上; 5) 原位癌: 全层或几乎全层的组织结构紊乱, 伴有明显的细胞非典型性
二分类系统 (2006)	同WHO (2005)	1) 高风险病变: 至少呈现4种组织结构变化和5种细胞非典型性改变; 2) 低风险病变: 呈现少于4种组织结构变化或少于5种细胞非典型性改变
WHO (2017)	组织结构特征: 上皮层次紊乱, 基底细胞极性丧失, 滴状上皮钉突, 核分裂象增加, 浅层出现核分裂象, 单个细胞成熟前角化(错角化), 基底层以上的细胞出现核分裂象, 细胞间黏附丧失 细胞非典型性特征: 细胞核增大, 核多形性, 细胞增大, 细胞多形性, 核质比例增加, 异常核分裂象, 核仁增大、数量增加, 核深染	单纯增生、轻度异常增生、中度异常增生、重度异常增生、原位癌分级标准同WHO (2005) 高/低级别异常增生的二分类法被建议, 但使用前需要验证
WHO (2022)	组织结构特征: 上皮层次紊乱, 基底细胞极性丧失, 滴状上皮钉突, 基底细胞聚集/成巢, 扩大的增殖区域, 浅层出现核分裂象, 基底层以上细胞出现核分裂象, 非角化层出现角化, 广泛的成熟前角化(错角化), 细胞黏附性下降, 无角化上皮出现角化和角化上皮出现过角化, 疣状或乳头状结构, 组织结构紊乱沿小腺体导管延伸, 具有明显分界的上皮异常增生改变, 多种类型上皮异常增生, 多灶性或跳跃性病变 细胞非典型性特征: 细胞核增大, 核多形性, 细胞增大, 细胞多形性, 核分裂象增加, 核质比例增加, 异常核分裂象, 核仁增大、数量增加, 单个细胞角化, 核深染, 凋亡核分裂象	单纯增生标准同WHO (2005)。在高等级的病变中, 组织结构紊乱和细胞非典型性增加, 轻度异常增生的特征是细胞非典型性仅限于基底1/3; 中度异常增生的特征是扩展到中间1/3; 重度异常增生的特征是扩展到上部1/3 这种方式定义分级过于简化了异常增生的复杂性。局限于基底1/3的细胞非典型性, 根据存在的个别特征, 可能归类为重度异常增生, 特别是当存在滴状上皮钉突、基底细胞紊乱和成巢聚集, 以及明显的细胞非典型性时 不建议使用口腔原位癌这一术语, 它被归类为重度异常增生 高/低级别异常增生的二分类法被建议, 但使用前需要验证



A: 上皮单纯增生; B: 上皮轻度异常增生; C: 上皮中度异常增生; D: 上皮重度异常增生。

图 1 口腔白斑 HE染色 ×100

Fig 1 Oral leukoplakia HE staining ×100

在口腔鳞状细胞癌的邻近区域，分化型异常增生 (differentiated dysplasia) 的发现提示了其可能是 OSCC 的前驱病变^[21]。作为一种口腔黏膜上皮异常增生的补充模式，分化型异常增生可能进一步提升对口腔黏膜癌变风险的预测准确性^[22-25]。分化型异常增生是指不存在细胞非典型性，仅表现为角质形成细胞的分化变异产生的组织结构紊乱^[15,22]。其组织学特征为：基底层细胞的形态变异，这些细胞具有较小的细胞核和核仁，以及深染或空旷的细胞核；突然过渡到上层增大的细胞，这些增大的细胞具有丰富的嗜酸性细胞质，嗜酸性程度不一，细胞间水肿，可见明显的桥粒结构，以及具有显著核仁的大而空旷的细胞核；上皮层可能呈现增生或扁平化的改变^[23,25]。在分子标记物方面，细胞角蛋白 13 (cytokeratin 13, CK13) 表达降低与 CK17 表达增高被认为是口腔上皮分化型异常增生的标志物，这些标记物的免疫组织化学表达情况可能为评估口腔白斑的癌变风险提供潜在的预测指标^[22-23,25]。

人类乳头状瘤病毒 (human papillomavirus, HPV) 感染在口腔上皮异常增生中的患病率存在争议。研究^[26]表明，HPV 在口腔上皮异常增生中的感染率为 27.2%，其中 HPV 16 型感染占 69.2%。HPV 相关口腔上皮异常增生因其独特的病毒感染相关的组织学特征而受到广泛关注^[15]。在组织病理学上，HPV 相关口腔上皮异常增生的特征表现如下：上皮表面在大多数情况下被一层明亮的嗜酸性过度不全角化层覆盖，偶尔可见过度正角化。异常增生的组织结构紊乱和细胞学变化主要表现为角质形成细胞的单调基底样形态和核质比例增加。在一些病例中，可以观察到细胞多形性，表层可能存在空泡细胞。HPV 相关口腔上皮异常增生的 2 种典型细胞类型包括：1) 核碎裂细胞，其特征为染色质浓缩且粗糙，类似于有丝分裂中的细胞，由于与相邻细胞的附着丧失而形成细胞周

围晕环；2) 凋亡细胞，其胞浆致密且嗜酸性，在初期阶段含有残留的染色质。这两种细胞类型之间存在连续性，且随着这类细胞数量的增加，核碎裂和凋亡的角质形成细胞作为 HPV 相关上皮异常增生的标志物的特异性也随之增强。随着这类细胞数量的增加，核碎裂和凋亡的角质形成细胞作为 HPV 相关上皮异常增生标志的特异性也随之增加。

2 口腔黏膜下纤维性变

口腔黏膜下纤维性变 (oral submucous fibrosis) 是一种主要与咀嚼槟榔相关的口腔潜在恶性病变，癌变率约为 4.2%^[3]。临床上，口腔黏膜下纤维性变的特征表现为口腔黏膜苍白、灼热感，以及进行性、不可逆的纤维化，这些症状限制了患者的张口度，进而导致语言和吞咽困难^[27-28]。口腔黏膜下纤维性变 1952 年报道，1953 年被正式命名，1966 年被定义为一种慢性进行性疾病，该疾病影响口腔的任何部位，有时甚至累及咽部，可能在发病前伴有水疱形成或与之相关，总是与上皮炎症反应相伴随，随后是固有层的纤维弹性变化，这些变化导致黏膜僵硬，进而引起张口受限和进食困难。1984 年，WHO 将口腔黏膜下纤维性变定义为一种慢性进行性疾病，其特征是口腔黏膜中形成纤维条索，最终导致口腔运动严重受限，包括舌头的运动^[29]。2021 年，WHO 口腔癌协作中心对口腔黏膜下纤维性变的最新定义是“一种口腔黏膜慢性进行性疾病，最初导致固有层的纤维弹性丧失，随着疾病的进展，导致口腔固有层和黏膜下层的纤维化及上皮萎缩”^[3]。口腔黏膜下纤维性变的临床病理诊断标准历经多次修订^[30]，常见的口腔黏膜下纤维性变的组织病理学诊断标准见表 5。口腔黏膜下纤维性变的 HE 染色图像见图 2。然而，由于口腔黏膜的不同部位可能受到不

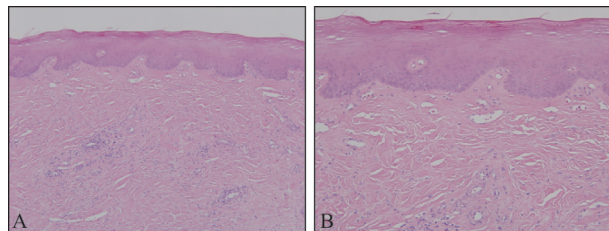
同程度的影响,单一的组织病理学分级可能无法全面反映病变的严重程度。因此,临床上采用基于张口度(>35 mm, 20~35 mm, <20 mm)的分期系统,结合是否存在其他口腔潜在恶性病变(如白斑、红斑等)及癌变潜能,来辅助口腔黏膜下纤维性变的分期和评估。目前,临床上尚缺乏

用于评估口腔黏膜下纤维性变癌变风险的可靠生物标志物。然而,研究^[31]表明,结缔组织标志物 α -平滑肌肌动蛋白、内皮细胞特异性抗原CD105、细胞增殖标志物人端粒酶逆转录酶和增殖细胞核抗原Ki67的免疫组织化学表达水平上升,可能与口腔黏膜下纤维性变患者癌变风险的增加有关。

表 5 口腔黏膜下纤维性变的组织病理学诊断标准

Tab 5 Histopathological diagnostic criteria for oral submucous fibrosis

研究者和时间	分期	组织病理学特征
Pindborg (1966)	最早期	细小的胶原纤维,大量成纤维细胞,小血管扩张充血,明显水肿,有中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润
	早期	较致密的胶原纤维,出现胶原纤维玻璃样变,中等数量成纤维细胞,小血管扩张充血,少量水肿,有嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润
	中期	致密的胶原纤维,胶原纤维中度玻璃样变,少量成纤维细胞,具有延长的纺锤形核和少量胞浆的纤维细胞,小血管正常或狭窄,血管减少,轻微水肿,有淋巴细胞、浆细胞和少量嗜酸性粒细胞浸润
	晚期	更致密的胶原纤维束,胶原纤维全部玻璃样变,延伸至黏膜下层,替代脂肪或纤维血管组织,小唾液腺炎症和肌肉退行性变,组织纤维化,成纤维细胞缺失,小血管完全闭塞,无水肿,有淋巴细胞和浆细胞浸润
Utsunomiya (2005)	早期	上皮下结缔组织区域有丰富的淋巴细胞浸润,伴黏液水肿样变化
	中期	上皮下炎细胞浸润减少,上皮下层玻璃样变,小血管扩张充血,纤维条索形成,肌层附近颗粒样变
	晚期	上皮下炎细胞浸润几乎消失,玻璃样变向肌层扩展,明显的纤维性变,小血管狭窄,肌纤维出现萎缩和退行性变
Kumar (2007)	I期	松散的、粗细不一的胶原纤维
	II期	松散或致密的胶原纤维伴有部分玻璃样变
	III期	胶原纤维完全玻璃样变
WHO (2022)		最初,上皮增生,随后发展为明显萎缩,上皮钉突消失。随着疾病进展可能出现上皮异常增生,钉突肥大是最早期的异常增生特征
	早期	黏膜下层的变化最小,仅有轻微的血管增多、炎细胞浸润,以及胶原原纤维和胶原纤维束的增加,其间散布成纤维细胞
	中期	胶原变得均质化,上皮下方出现胶原纤维玻璃样变
	晚期	血管闭塞,胶原纤维玻璃样变,致密的纤维性变延伸到下层组织,伴有肌肉退行性变和疏松结缔组织(海绵状和网状组织)被纤维组织完全替代



A: ×100; B: ×200。

图 2 口腔黏膜下纤维性变 HE 染色

Fig 2 Oral submucous fibrosis HE staining

3 增殖性疣状白斑

增殖性疣状白斑 (proliferative verrucous leukoplakia, PVL) 是1985年由Hansen等^[32]提出的一种口腔潜在恶性病变,2021年WHO口腔癌协作中心将其定义为一种慢性、进行性且不可逆的疾病,其特征是存在多个白斑,这些白斑通常呈现疣状

外观^[31]。增殖性疣状白斑的临床特点包括多灶性、高癌变率和高复发率,癌变率43.9%~65.8%,复发率则高达67.2%^[33-36]。值得注意的是,与常规口腔鳞状细胞癌相比,起源于增殖性疣状白斑的口腔鳞状细胞癌通常预后更佳,具有较低的死亡风险^[37-38]。尽管如此,目前尚缺乏经过临床验证的生物标志物来预测增殖性疣状白斑的癌变潜力^[12]。增殖性疣状白斑的诊断复杂,早期阶段可能与口腔扁平苔藓相混淆^[39-40],这增加了诊断的难度。多个已发布的诊断标准反映了增殖性疣状白斑诊断的复杂性^[32,35,41-45]。表6概况了常见的增殖性疣状白斑的临床诊断标准。增殖性疣状白斑的HE染色图像见图3。

4 口腔扁平苔藓

口腔扁平苔藓 (oral lichen planus) 是一种病

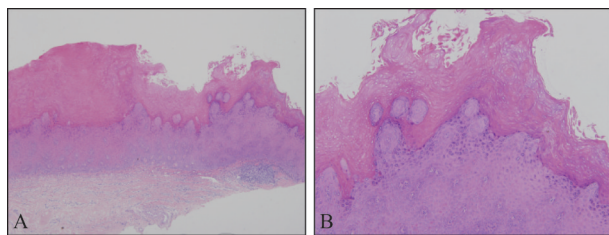
因尚未明确的慢性炎症性疾病，其临床特征包括反复发作的白色网状病变，这些病变可能伴随或不伴随萎缩、糜烂、溃疡或斑块型区域。病变的分布通常呈现出双侧对称性，剥脱性龈炎是其可能的临床表现之一^[3]。口腔扁平苔藓的恶变率相对较低，为0.44%~2.28%^[46]。口腔扁平苔藓的诊断通常基于综合临床观察与组织病理学特征，以确保诊断的准确性。然而，关于口腔扁平苔藓诊断标

准的一部分细节，如上皮异常增生或苔藓样异常增生的诊断价值，仍存在学术争议^[47-50]。误诊口腔扁平苔藓不仅可能影响对疾病自然病程的理解，还可能误导对癌变风险的评估^[40]。口腔扁平苔藓的诊断复杂^[3,51-53]，常见的口腔扁平苔藓的临床及病理学诊断标准见表7。口腔扁平苔藓的HE染色图像见图4。

表 6 增殖性疣状白斑的临床诊断标准

Tab 6 Clinical diagnostic criteria for proliferative verrucous leukoplakia

研究者和时间	诊断标准
Hansen (1985)	一种特殊的口腔白斑病，起初表现为单纯的角化过度，但倾向于在不同时间段内扩展并变得多灶性。这些病变生长缓慢、持续存在、不可逆，并且经常发展出红斑成分。一些区域后来变得外生性并呈现疣状，转变成临床上和显微镜下与疣状癌和鳞状细胞癌相同的病变。此外，对各种治疗都具有抗性
Cerero-Lapiedra (2010)	主要标准：1) 具有2个以上不同口腔部位的白斑病变，最常见于牙龈、牙槽突和硬腭；2) 存在疣状区域；3) 病变在疾病发展过程中有扩散或增大的情况；4) 在先前治疗过的区域有复发；5) 组织病理学上，可以从简单的上皮角化过度到疣状增生、疣状癌或口腔鳞状细胞癌，无论是原位癌或浸润性癌 次要标准：1) 一个口腔白斑病变，所有受影响区域累计至少占据3 cm；2) 患者为女性；3) 患者（男性或女性）为非吸烟者；4) 疾病发展超过5年 增殖性疣状白斑的诊断：3个主要标准，其中必须包括第5个主要标准；或者2个主要标准+2个次要标准，其中必须包括第5个主要标准
Carrard (2013)	表现为存在疣状或瘤状突起区域，涉及2个以上的口腔亚部位，包括：舌背（单侧或双侧）、舌缘、颊黏膜、上颌牙槽黏膜或牙龈、下颌牙槽黏膜或牙龈、硬腭、软腭、口底、上唇和下唇；累计所有部位的最小尺寸应至少为3 cm；至少有5年的疾病发展期，且有明确的记录，特征为扩散和增大，以及在先前治疗过的区域发生一次或多次复发；至少有一次活检，以排除疣状癌或鳞状细胞癌的存在
Villa (2018)	可能是平滑的、有裂纹的、疣状的，伴有或不伴有溃疡的红斑/角化性病变；多灶性非连续性病变或单个部位大病变>4 cm，或影响多个部位中的单个大病变>3 cm；随着时间的推移，病变的大小会进展/扩大和/或发展为多灶性；组织病理学上，如果不明确显示异形增生或癌，显示角化过度、不全角化、萎缩或棘层增生，轻微或无细胞学异型性，伴或不伴淋巴细胞浸润带，或疣状增生；这些特征不得支持摩擦性或反应性角化病的诊断
Lafuente (2021)	口腔黏膜2个以上不同部位出现多个白斑；出现临床均质和/或非均质白斑（疣状、红白斑、斑点状、结节状）；白斑在发展过程中增殖、增长和扩散；以及在先前治疗过的区域出现复发性白斑
美国口腔颌面部病理学会和北美头颈部病理学家学会 (2021)	将增殖性疣状白斑分为三类病变：非反应性的波纹状过度正角化或不全角化；非反应性的大面积过度角化的上皮增生；疑似鳞状细胞癌或鳞状细胞癌



A: ×40; B: ×100。

图 3 增殖性疣状白斑 HE 染色

Fig 3 Proliferative verrucous leukoplakia HE staining

5 口腔潜在恶性病变的癌变分子病理

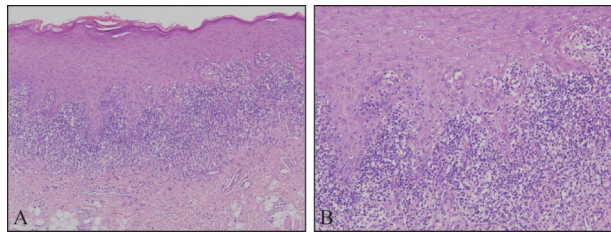
尽管目前尚缺乏用于临床预测口腔潜在恶性

病变癌变风险的生物标志物，但针对口腔潜在恶性病变癌变的分子病理学研究一直在积极推进。学者^[14,54-56]通过Meta分析的方法，综合评估了一系列潜在的生物标志物，旨在为口腔潜在恶性病变癌变的分子病理机制研究以及未来的临床应用提供科学依据。这些生物标志物的筛选和验证，不仅有助于深化对癌变过程的理解，而且可能为开发新的诊断工具和治疗策略奠定基础。常见的与口腔潜在恶性病变癌变风险相关的生物标志物见表8。这些标志物的发现，为进一步探索口腔潜在恶性病变的分子病理学提供了重要的线索，并为未来的研究和临床应用开辟了方向。

表 7 口腔扁平苔藓的临床及病理学诊断标准

Tab 7 Clinical and pathological diagnostic criteria for oral lichen planus

研究者和时间	诊断标准
van der Meij (2003)	<p>临床标准: 存在双侧、或多或少对称的病变; 存在略微凸起的灰白色线状网络(网状型); 糜烂、萎缩、结节和斑块型病变只有在口腔黏膜其他部位存在网状病变时才被视为亚型; 对于所有类似扁平苔藓但不符合上述标准的其他病变, 应使用“临床符合”一词</p> <p>组织病理学标准: 存在一个局限于结缔组织浅层的界限清楚的淋巴细胞浸润带; 基底层“液化变性”; 无上皮异常增生; 当组织病理学特征不太明显时, 应使用“组织病理学符合”一词</p> <p>口腔扁平苔藓的最终诊断: 需要同时满足临床和组织病理学标准</p> <p>在以下情况使用“口腔苔藓样病变”一词: 临床上典型口腔扁平苔藓, 但组织病理学上仅“符合”口腔扁平苔藓; 组织病理学上典型口腔扁平苔藓, 但临床上仅“符合”口腔扁平苔藓; 临床上“符合”口腔扁平苔藓, 组织病理学上“符合”口腔扁平苔藓</p>
Cheng (2016)	<p>临床标准: 多病灶对称分布; 呈现以下一种或多种形式的白色和红色病变, 网状/丘疹、萎缩(红斑)、糜烂(溃疡)、斑块、大疱; 病变不局限于无烟烟草放置的特定部位, 病变不局限于紧邻并与牙科修复物接触的部位, 病变的起始与药物的使用无关, 病变的起始与使用含过敏性的产品无关</p> <p>组织病理学标准: 固有层中出现带状或斑片状淋巴细胞浸润, 局限于上皮与固有层交界处; 基底细胞液化变性; 淋巴细胞外渗; 无上皮异常增生; 无疣状上皮结构变化</p>
González-Moles (2021)	<p>临床标准: 口腔黏膜任何部位出现白色网状病变; 病变的双侧性或对称性不作为诊断标准; 伴或不伴萎缩、糜烂、大疱、丘疹或斑块样病变</p> <p>排除标准或使口腔扁平苔藓诊断可能性降低的标准: 病变与牙科修复材料(主要是银汞合金)的密切接触; 病变发展与药物摄入的时间关系密切; 有器官移植史, 特别是骨髓移植; 存在皮肤病变或系统性疾病, 提示可能是红斑狼疮</p> <p>组织病理学标准: 上皮异常增生是否存在和严重程度, 并排除癌症; T淋巴细胞带状浸润, 上皮基底层空泡变性和凋亡; 在非典型病例中, 应进行直接免疫荧光检查, 以排除红斑狼疮等疾病</p>
WHO (2021)	<p>临床标准: 存在双侧、或多或少对称的白色病变, 影响颊黏膜、舌、唇和/或牙龈; 存在白色丘疹样病变和略微凸起的白色线条(网状、环形或线性)构成的花边状网络, 伴或不伴糜烂和溃疡; 有时表现为剥脱性龈炎</p> <p>组织病理学标准: 存在一个界限清楚的淋巴细胞浸润带, 局限于结缔组织浅层; 基底层和/或副基底层有空泡变性伴角质细胞凋亡的表现; 在萎缩型中, 由于基底细胞破坏导致上皮再生失败, 可能会出现上皮变薄, 有时伴有溃疡, 可能会发现混合性炎症细胞浸润</p>



A: ×100; B: ×200。

图4 口腔扁平苔藓 HE染色

Fig 4 Oral lichen planus HE staining

表 8 口腔潜在恶性病变的癌变生物标志物

Tab 8 Biomarkers of malignant transformation of oral potentially malignant disorders

生物标志物	纳入文献	纳入病例	癌变风险	检测方式
p53	24	1 210	相对风险1.88 (95%CI: 1.39~2.56)	免疫组织化学
cyclin D1	9	401	风险比2.27 (95%CI: 1.32~3.91)	免疫组织化学
p16	8	496	风险比2.01 (95%CI: 1.36~2.96)	免疫组织化学
DNA非整倍体	5	528	风险比3.12 (95%CI: 1.86~5.24)	细胞DNA图像定量分析

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

[参考文献]

[1] Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, et al. Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 1978, 46(4): 518-539.

[2] Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa[J]. J Oral Pathol Med, 2007, 36(10): 575-580.

[3] 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, 27(8): 1862-1880.

[4] Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. J Oral Pathol Med, 2018, 47(7): 633-640.

- [5] Aguirre-Urizar JM, Aguirre-Urizar JM, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: systematic review and meta-analysis of the last 5 years[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1881-1895.
- [6] Cai X, Zhang J, Han Y, et al. Development and validation of a nomogram prediction model for malignant transformation of oral potentially malignant disorders[J]. *Oral Oncol*, 2021, 123: 105619.
- [7] Monteiro L, Mello FW, Warnakulasuriya S. Tissue biomarkers for predicting the risk of oral cancer in patients diagnosed with oral leukoplakia: a systematic review[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1977-1992.
- [8] Cai X, Zhang J, Zhang H, et al. Biomarkers of malignant transformation in oral leukoplakia: from bench to bedside[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2023, 24(10): 868-882.
- [9] Cai X, Zhang J, Li L, et al. Copy number alterations predict development of OSCC from oral leukoplakia[J]. *J Dent Res*, 2024, 103(2): 138-146.
- [10] Monteiro L, Mariano LC, Warnakulasuriya S. Podoplanin could be a predictive biomarker of the risk of patients with oral leukoplakia to develop oral cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(2): 207-215.
- [11] Villa A, Celentano A, Glurich I, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: prognostic biomarkers in oral leukoplakia: a systematic review of longitudinal studies[J]. *Oral Dis*, 2019, 25(Suppl 1): 64-78.
- [12] Celentano A, Glurich I, Borgnakke WS, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: prognostic biomarkers in oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia—a systematic review of retrospective studies[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(4): 848-880.
- [13] Odell EW. Aneuploidy and loss of heterozygosity as risk markers for malignant transformation in oral mucosa[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1993-2007.
- [14] Ramos-García P, González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S. Significance of p53 overexpression in the prediction of the malignant transformation risk of oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oral Oncol*, 2022, 126: 105734.
- [15] Odell E, Kujan O, Warnakulasuriya S, et al. Oral epithelial dysplasia: recognition, grading and clinical significance[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1947-1976.
- [16] Tilakaratne WM, Jayasooriya PR, Jayasuriya NS, et al. Oral epithelial dysplasia: causes, quantification, prognosis, and management challenges[J]. *Periodontol* 2000, 2019, 80(1): 126-147.
- [17] Hellquist H, Cardesa A, Gale N, et al. Criteria for grading in the Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. A study by members of the Working Group on Epithelial Hyperplastic Laryngeal Lesions of the European Society of Pathology[J]. *Histopathology*, 1999, 34(3): 226-233.
- [18] Brothwell DJ, Lewis DW, Bradley G, et al. Observer agreement in the grading of oral epithelial dysplasia[J]. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2003, 31(4): 300-305.
- [19] Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, et al. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation[J]. *Oral Oncol*, 2006, 42(10): 987-993.
- [20] Cai X, Zhang J, Zhang H, et al. Architectural and cytological features of epithelial dysplasia associated with transformation risk[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(5): 3028-3038.
- [21] Arsenic R, Kurrer MO. Differentiated dysplasia is a frequent precursor or associated lesion in invasive squamous cell carcinoma of the oral cavity and pharynx[J]. *Virchows Arch*, 2013, 462(6): 609-617.
- [22] Becker AS, Holm M, Liese J, Engel N, Zimpfer AH. Diagnosis of differentiated dysplasia as a variant of oral epithelial dysplasia[J]. *Oral Dis*, 2024, 30(7): 4185-4194.
- [23] Wils LJ, Poell JB, LANPeferoen, et al. The role of differentiated dysplasia in the prediction of malignant transformation of oral leukoplakia[J]. *J Oral Pathol Med*, 2023, 52(10): 930-938.
- [24] Brouns ER, Evren I, Wils LJ, et al. Oral leukoplakia classification and staging system with incorporation of differentiated dysplasia[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(7): 2667-2676.
- [25] Wils LJ, Poell JB, Evren I, et al. Incorporation of differentiated dysplasia improves prediction of oral leukoplakia at increased risk of malignant progression[J]. *Mod Pathol*, 2020, 33(6): 1033-1040.
- [26] de la Cour CD, Sperling CD, Belmonte F, et al. Prevalence of human papillomavirus in oral epithelial dysplasia: systematic review and meta-analysis[J]. *Head Neck*, 2020, 42(10): 2975-2984.
- [27] Cai X, Yao Z, Liu G, et al. Oral submucous fibrosis: a clinicopathological study of 674 cases in China[J]. *J Oral Pathol Med*, 2019, 48(4): 321-325.
- [28] Kujan O, Mello FW, Warnakulasuriya S. Malignant

- transformation of oral submucous fibrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1936-1946.
- [29] Ray JG, Ranganathan K, Chattopadhyay A. Malignant transformation of oral submucous fibrosis: overview of histopathological aspects[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2016, 122(2): 200-209.
- [30] Gupta S, Subbappa A, Singh S, et al. Challenges in the classification of oral submucous fibrosis and proposing a new classification based on systematic review of literature[J]. *J Int Soc Prev Community Dent*, 2023, 13(1): 17-31..
- [31] Kavitha L, Ranganathan K, Shyam S, et al. Immunohistochemical biomarkers in oral submucous fibrosis: a scoping review[J]. *J Oral Pathol Med*, 2022, 51(7): 594-602.
- [32] Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients [J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1985, 60(3): 285-298.
- [33] Ramos-García P, González-Moles MÁ, Mello FW, et al. Malignant transformation of oral proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1896-1907.
- [34] Palaia G, Bellisario A, Pampena R, et al. Oral proliferative verrucous leukoplakia: progression to malignancy and clinical implications. Systematic review and Meta-analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(16): 4085.
- [35] Lafuente Ibáñez de Mendoza I, Lorenzo Pouso AI, Aguirre Urizar JM, et al. Malignant development of proliferative verrucous/multifocal leukoplakia: a critical systematic review, meta-analysis and proposal of diagnostic criteria[J]. *J Oral Pathol Med*, 2022, 51(1): 30-38.
- [36] Proaño-Haro A, Bagan L, Bagan JV. Recurrences following treatment of proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Oral Pathol Med*, 2021, 50(8): 820-828.
- [37] Faustino ISP, de Pauli Paglioni M, de Almeida Mariz BAL, et al. Prognostic outcomes of oral squamous cell carcinoma derived from proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(4): 1416-1431.
- [38] González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, Ramos-García P. Prognosis parameters of oral carcinomas developed in proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(19): 4843.
- [39] McParland H, Warnakulasuriya S. Lichenoid morphology could be an early feature of oral proliferative verrucous leukoplakia[J]. *J Oral Pathol Med*, 2021, 50(2): 229-235.
- [40] Cai X, Zhang J, Zhang H, et al. Overestimated risk of transformation in oral lichen planus[J]. *Oral Oncol*, 2022, 133: 106025.
- [41] González-Moles MÁ, Ramos-García P, Warnakulasuriya S. A scoping review on gaps in the diagnostic criteria for proliferative verrucous leukoplakia: a conceptual proposal and diagnostic evidence-based criteria[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3669.
- [42] Cerero-Lapiedra R, Baladé-Martínez D, Moreno-López LA, et al. Proliferative verrucous leukoplakia: a proposal for diagnostic criteria[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2010, 15(6): e839-e845.
- [43] Carrard VC, Brouns ER, van der Waal I. Proliferative verrucous leukoplakia; a critical appraisal of the diagnostic criteria[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2013, 18(3): e411-e4113.
- [44] Villa A, Menon RS, Kerr AR, et al. Proliferative leukoplakia: proposed new clinical diagnostic criteria[J]. *Oral Dis*, 2018, 24(5): 749-760.
- [45] Thompson LDR, Fitzpatrick SG, Müller S, et al. Proliferative verrucous leukoplakia: an expert consensus guideline for standardized assessment and reporting[J]. *Head Neck Pathol*, 2021, 15(2): 572-587.
- [46] Ramos-García P, González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S. Oral cancer development in lichen planus and related conditions-3.0 evidence level: a systematic review of systematic reviews[J]. *Oral Dis*, 2021, 27(8): 1919-1935.
- [47] González-Moles MÁ, Ramos-García P. Oral lichen planus and related lesions. What should we accept based on the available evidence?[J] *Oral Dis*, 2023, 29(7): 2624-2637.
- [48] Idrees M, Kujan O, Shearston K, et al. Oral lichen planus has a very low malignant transformation rate: a systematic review and meta-analysis using strict diagnostic and inclusion criteria[J]. *J Oral Pathol Med*, 2021, 50(3): 287-298.
- [49] González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, et al. Dysplasia in oral lichen planus: relevance, controversies and challenges. A position paper[J]. *Med*

- Oral Patol Oral Cir Bucal, 2021, 26(4): e541-e548.
- [50] Rock LD, Laronde DM, Lin I, et al. Dysplasia should not be ignored in lichenoid mucositis[J]. J Dent Res, 2018, 97(7): 767-772.
- [51] van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications[J]. J Oral Pathol Med, 2003, 32(9): 507-512.
- [52] Cheng YS, Gould A, Kurago Z, et al. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2016, 122(3): 332-354.
- [53] González-Moles MÁ, Ramos-García P, Warnakulasuriya S. An appraisal of highest quality studies reporting malignant transformation of oral lichen planus based on a systematic review[J]. Oral Dis, 2021, 27(8): 1908-1918.
- [54] Lorenzo-Pouso AI, Caponio VCA, Vieira E Silva FF, et al. Predictive value of CDKN2A/p16INK4a expression in the malignant transformation of oral potentially malignant disorders: systematic review and meta-analysis[J]. Pathol Res Pract, 2023, 248: 154656.
- [55] Alaizari NA, Sperandio M, Odell EW, et al. Meta-analysis of the predictive value of DNA aneuploidy in malignant transformation of oral potentially malignant disorders[J]. J Oral Pathol Med, 2018, 47(2): 97-103.
- [56] Ramos-García P, González-Moles MÁ, Ayén Á, et al. Predictive value of CCND1/cyclin D1 alterations in the malignant transformation of potentially malignant head and neck disorders: systematic review and meta-analysis [J]. Head Neck, 2019, 41(9): 3395-3407.

· 专家简介 ·



李铁军，中国牙病防治基金会理事长，中华口腔医学会口腔生物医学专业委员会前任主任委员，中华口腔医学会口腔病理学专业委员会副主任委员，北京大学口腔医学院教授、博士生导师，政府特殊津贴获得者。研究方向为口腔肿瘤的分子发病机制与生长行为。2006年获国家杰出青年科学基金，2011年获国家自然科学基金重点项目，2019年获中国医学科学院院外创新单元项目。发表学术论文100余篇，其中SCI收录88篇。2014年以来7次被爱思唯尔Scopus数据库列为中国高被引学者。主编专著11部。先后获中国高校自然科学奖二等奖、教育部自然科学奖二等奖和北京市科技进步三等奖；获卫生部有突出贡献中青年专家和中国科协全国优秀科技工作者等称号。

(本文编辑 李彩)

《单颗后牙种植修复决策路径及操作实践》出版发行

书籍名称：单颗后牙种植修复决策路径及操作实践

主编：陈泽涛、黄宝鑫

出版社：人民卫生出版社

内容简介：本书基于口腔种植学的基础与临床研究，全面地阐述了口腔种植的基础理论与临床实践。在基础理论方面，重点强调了与种植临床密切相关的种植摄影学、种植影像学、种植材料学、种植生物力学基础、种植药理学、种植美学研究成果与进展。在临床实践方面，详细阐述了口腔种植的临床程序，以临床诊疗过程为主线，囊括了口腔种植时机、口腔种植外科、软硬组织增量、种植负荷、种植修复、牙周与种植、数字化种植，并将其融会贯通。本书通过三条主线分为三个版块向读者全面展现了口腔临床诊疗思维与实践过程，通过口腔种植治疗基础理论为初学者建立贴合临床的系统而全面的认知，通过口腔种植临床决策程序过程对口腔种植治疗程序和技术进行详细论述，以单颗后牙种植为例展现了种植决策治疗所获得的理想功能和美学效果并详细叙述治疗过程。

