

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.12.004

• 临床研究 •

营养不良性口炎与维生素B12和叶酸相关性的神经网络分析

李若玮¹, 刘克², 张苗苗¹, 谢瑞琪¹, 段宁¹, 王文梅¹, 王翔¹

1. 南京大学医学院附属口腔医院 南京市口腔医院口腔黏膜科, 江苏 南京(210008); 2. 南京邮电大学, 江苏 南京(210023)

【摘要】目的 通过神经网络分析方法搭建模型以研究不同程度维生素B12、叶酸水平缺乏与营养不良性口炎的关系。**方法** 分别收集30例健康志愿者(对照组)和30例营养不良性口炎患者(患病组),记录病损分布、受累部位的数目、临床表现等,并进行严重程度分级,同时检测两组外周血维生素B12及叶酸水平。采用SPSS软件对营养不良性口炎患者及健康志愿者外周血维生素B12及叶酸水平进行相关性分析, MATLAB软件包对数据进行神经网络分析。**结果** 维生素B12、叶酸水平分别与营养不良性口炎分级显著相关,水平同时异常时与营养不良性口炎的发生及严重程度呈线性关系,根据两者相关性构建了营养不良性口炎的热力图模型。**结论** 营养不良性口炎与维生素B12、叶酸水平异常密切相关,两者协同作用可能促进营养不良性口炎发生发展。神经网络模型构建有助于对维生素B12和叶酸中重度缺乏的患者进行针对性病因治疗,有助于临床预防营养不良性口炎。

【关键词】 口炎; 营养不良性; 萎缩性舌炎; 复发性阿弗他口炎; 维生素B12; 叶酸; 病因治疗; 神经网络; 模型搭建

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)12-0858-06

【引用著录格式】 李若玮, 刘克, 张苗苗, 等. 营养不良性口炎与维生素B12和叶酸相关性的神经网络分析[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(12): 858-863. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2022.12.004.

Neural network analysis of the correlation between malnutrition-induced stomatitis and vitamin B12 and folic acid LI Ruowei¹, LIU Ke², ZHANG Miaomiao¹, XIE Ruiqi¹, DUAN Ning¹, WANG Wenmei¹, WANG Xiang¹. 1. De-

partment of Oral Medicine, Nanjing Stomatological Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, China; 2. Nanjing University of Posts and Telecommunications, Nanjing 210023, China

Corresponding author: WANG Xiang, Email: yuwx999@sina.com, Tel: 86-25-83620220

【Abstract】Objective A model was built by neural network analysis to study the relationship between different degrees of vitamin B12 and folic acid deficiency and malnutrition-induced stomatitis. **Methods** Data from 30 healthy volunteers and 30 patients with malnutrition-induced stomatitis were collected. The distribution of lesions, the number of affected sites and clinical manifestations were recorded, and the severity was scored. The levels of vitamin B12 and folic acid in the peripheral blood of the two groups were simultaneously measured. The SPSS software was used to analyze the correlation between vitamin B12 and folic acid levels in the peripheral blood of patients with malnutrition-induced stomatitis and healthy volunteers, and the MATLAB software package was used to analyze the data via a neural network.

Results The levels of vitamin B12 and folic acid significantly correlated with the grade of malnutrition-induced stomatitis. Simultaneous B12 and folic acid deficiency linearly correlated with the occurrence and severity of malnutrition-induced stomatitis. Based on this correlation, a thermogram model of malnutrition-induced stomatitis was constructed.

Conclusion Malnutrition-induced stomatitis is closely related to vitamin B12 and folic acid deficiency. Their synergis-

【收稿日期】 2022-04-13; **【修回日期】** 2022-06-06

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81870767); 江苏省临床医学专项(BL2014018); 江苏省青年医学人才项目(QNRC2016118)

【作者简介】 李若玮, 医师, 学士, Email: 729223495@qq.com

【通信作者】 王翔, 副教授, 博士, Email: yuwx999@sina.com, Tel: 86-25-83620220



微信公众号

tic effect may promote the occurrence and development of malnutrition-induced stomatitis. The construction of the malnutrition-induced stomatitis model aids the targeted etiological treatment of patients with moderate and severe deficiency to prevent malnutrition-induced stomatitis.

【Key words】 stomatitis; malnutrition; atrophic glossitis; recurrent aphthous stomatitis; vitamin B12; folic acid; etiological treatment; neural network; model establishment

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(12): 858-863.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81870767); Special Project in Clinical Medicine of Jiangsu Province (No. BL2014018); Young Medical Talents Project of Jiangsu (No. QN-RC2016118).

营养不良性口炎是营养物质吸收或合成障碍引起的一种口腔黏膜炎症性疾病^[1]。口腔黏膜上皮屏障损伤同时也受体内氧化/抗氧化失衡的影响,而营养物质如维生素B12(vitamin B12, VitB12)和叶酸既可以调节机体免疫又是抗氧化防御系统的组成部分,其水平异常会引起营养不良性口炎^[2-3]。维生素B12是合成DNA所必需的营养因子,参与造血功能、细胞修复等过程并发挥重要作用。叶酸是机体细胞增殖所必需的物质之一,人体内存储形式为四氢叶酸,主要参与核酸代谢^[4]。维生素B12或叶酸早期缺乏时全身症状不明显,可出现口炎临床表现,但是严重缺乏时会造成血液系统或神经系统异常。有研究表明,维生素B12和叶酸的水平异常可能是引起萎缩性舌炎的重要原因之一^[5]。迄今为止,尚未见文献报道营养不良性口炎与维生素B12和叶酸的相关性。近年来,深度学习被成功地用作机器学习的工具,其中神经网络被广泛应用于医学数据的处理分析,通过对患者医疗检测数据进行学习,建立风险模型,用于预测疾病、判断疾病严重程度以及针对性病因治疗等^[6]。本文就营养不良性口炎与维生素B12、叶酸水平的相关性进行研究,并通过神经网络加以深度分析,旨在进一步探索维生素B12和叶酸与营养不良性口炎的关系,以期临床提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集2017年1月至2020年12月在南京市口腔医院口腔黏膜病科就诊的30例健康志愿者和30例营养不良性口炎患者。

纳入标准:未服用含有叶酸或B族维生素成分的营养补充剂,且未服用干扰叶酸和维生素B12吸收的药物,如抑酸药质子泵抑制剂及H2受体阻滞

剂、避孕药及阿司匹林等。

排除标准:肝肾功能不全者,3个月内服用维生素、糖皮质激素、抗生素或含铁药物的患者;糖尿病、干燥综合征患者;其他类型口炎患者(如复发性阿弗他口炎、地图舌、正中菱形舌炎、药物过敏性口炎、念珠菌性口炎、疱疹性口炎、放射性口炎、化疗性口炎等);其他口腔黏膜疾病(如口腔扁平苔藓、天疱疮、类天疱疮、盘状红斑狼疮等);患有恶性肿瘤等严重系统疾病者;孕妇、哺乳期妇女及智力障碍者。

本研究经过南京大学医学院附属口腔医院伦理委员会批准(审批号:2014NL-002(KS)),患者均知情同意。

1.2 病例选择

营养不良性口炎患者经过口腔专科检查后,记录病损分布、受累部位的数目、临床表现等资料,设为患病组。世界卫生组织DMS(daily mucositis score)标准^[7]为:①口腔疼痛、红斑,轻度口炎1~7分;②溃疡,但可以进食固体,中度口炎8~14分;③溃疡,只能进食流质,重度口炎≥15分;④无法摄入营养,N/A。参考其进行临床分级,分级标准为营养不良性口炎受累部位、数目、疼痛视觉模拟评分等,划分为1~4级(表1)。对照组则为符合纳入标准的健康志愿者。

1.3 体格检查

营养不良性口炎患者经笔者所在口腔黏膜病科专科医师在门诊通过全面病史询问、体格检查、口腔专科检查以及辅助检查,按照诊断和鉴别诊断标准,排除其他的口腔黏膜疾病,从而确立诊断。观察记录患者口炎的病损部位、范围、临床表现等。

诊断标准:由营养不良、维生素缺乏引起,或继发于糖尿病、贫血、免疫功能等全身疾病引起的

表1 营养不良性口炎分级部位、疼痛视觉模拟评分及例数

Table 1 Classification, location, VAS and case number of malnutrition-induced stomatitis

Grade	Main lesion site	Visual analog scale	Case (%)
1	Tongue (dorsum linguae and/or ventral surface of tongue)	< 5	60
2	Tongue, lip	$5 \leq \text{VAS} < 6$	30
3	Tongue, lip, angle of mouth	$6 \leq \text{VAS} < 7$	6.7
4	Tongue, lip, angle of mouth, cheek or palate	≥ 7	3.3

VAS: visual analogue scale

营养不良,表现为口腔黏膜不同部位、不同程度的炎性改变,充血、敏感、粗糙、疼痛、口干等不适症状,临床上主要表现为舌、唇、口角等部位的充血、糜烂、溃疡及假膜等体征。

1.4 维生素B12和叶酸检测

所有受检者空腹10 h,于次日清晨取2 mL肘静脉血,并置入肝素钠抗凝管中,充分混匀,离心后立即分离血浆,2 h内完成测定。采用放射免疫法经化学发光分析仪I2000(雅培公司,美国)测定血浆维生素B12、叶酸水平,统计分析对照组和1~4级患病组的维生素B12和叶酸水平。维生素B12的正常范围是247~911 ng/L,缺乏范围是32~246 ng/L;叶酸的正常范围是>5.38 μg/L,缺乏范围是0.35~5.38 μg/L。

1.5 统计学方法

1.5.1 SPSS软件 ①将营养不良性口炎患者患病程度通过病例内容量化,按表1划分(1级表示成1为最低,4级表示成4为最高);②将部分记录不精确的数据或存在缺失值的数据通过插值拟合等方法赋予近似值;③将数据导入SPSS软件,维生素B12、叶酸相关参数之间的相关性采用Spearman相关进行分析, P 值取双侧概率,检验水准为0.05;并将对照组与患病组数据混合排列,采用秩和、单因素方差分析用分组的方式区分(0为对照组,1~4为患病组且与患病严重程度对应);④为消除量纲和过大数值的影响,进行数据标准化处理。

1.5.2 MATLAB软件 利用MATLAB搭建神经网络进行训练预测,预测维生素B12和叶酸与营养不良性口炎的相关性及多部位严重性。采用Levenberg-Marquardt(LM)训练算法进行机器学习,再通过LM反向传播算法迭代验证。对所有隐藏层使用相同数量神经元,算法公式如下:

$$N_h = \frac{N_s}{(\alpha * (N_i + N_o))}$$

N_i 是输入层神经元个数; N_o 是输出层神经元个数; N_s 是训练集的样本数; α 是可以自取的任意值

变量,通常范围可取2~10。

2 结果

2.1 维生素B12与叶酸水平之间的变量相关性

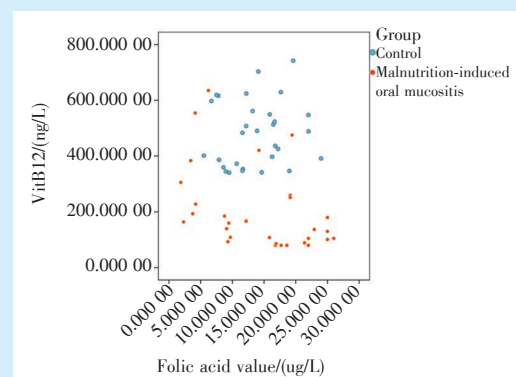
Spearman相关性分析结果表明维生素B12及叶酸两者不存在显著相关性($P > 0.05$)。

2.2 对照组与患病组维生素B12与叶酸水平的相关性

对照组维生素B12血浆水平为(480 ± 117.85) ng/L,叶酸为(13.73 ± 4.88) μg/L;患病组维生素B12血浆水平为(202.86 ± 142.28) ng/L,叶酸为(14.38 ± 7.82) μg/L(图1)。维生素B12相关性分析结果: $P < 0.001$,表明维生素B12缺乏与营养不良性口炎患病密切相关。叶酸相关性分析结果表明叶酸水平异常与营养不良性口炎患病也有密切的关系($P = 0.008$)(表2)。

2.3 维生素B12与叶酸两个指标同时异常与营养不良性口炎的相关性

应用MATLAB运用工具箱训练神经网络,可



The abscissa is the folic acid value, and the ordinate is the VitB12 value. Intuitively, these two indexes in the control group are significantly higher than those in the malnutrition-induced stomatitis group. VitB12: vitamin B12

Figure 1 Scatter plot of VitB12 and folic acid in control group and malnutrition-induced stomatitis group

图1 对照组和患病组维生素B12与叶酸分布散点图

表2 营养不良性口炎与维生素B12、叶酸的相关性

Table 2 Correlation between malnutrition-induced stomatitis and VitB12 and folic acid

Group	VitB12	Folic acid
MSA	4.677	2.580
MSE	0.525	0.658
F	8.967	3.922
P	<0.001	0.008

MSA: mean square average. MSE: mean square error. VitB12: vitamin B12

得出R近1(表3)。维生素B12和叶酸同时缺乏时,其指标与营养不良性口炎严重程度接近线性关系(图2)。

2.4 通过以上的线性关系建立模型结合临床口腔内情况预测营养不良性口炎严重程度

通过线性关系结合表1营养不良性口炎患者临床口腔内情况分级、相对应患者的维生素B12和叶酸指标建立模型,0级表示健康,1~4级颜色由

表3 营养不良性口炎与维生素B12、叶酸水平的拟合程度

Table 3 Fitting degree of malnutrition-induced stomatitis with VitB12 and folic acid levels

	Sample capacity	MSE	Goodness of Fit(R)
Training set	42	0.360 6	0.840 98
Validation set	9	0.020 7	0.995 66
Testing set	9	0.216 8	0.998 28
Total	60	-	0.847 53

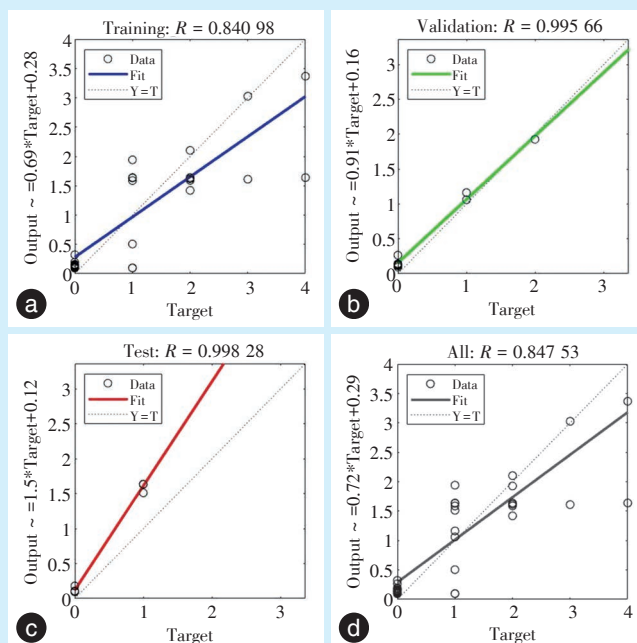
MSE: mean square error. VitB12: vitamin B12

浅及深表示营养不良性口炎的严重程度。通过此模型可以一定程度预测维生素B12或叶酸轻度缺乏患者可能出现的营养不良性口炎表现,并指导维生素B12和叶酸中重度缺乏患者的治疗方向(图3)。

3 讨论

临床上常见营养不良性口炎大多好发于舌及唇黏膜。本研究参考世界卫生组织DMS口炎标准,结果表明1级(舌背、舌腹)患者占比60%,提示轻型营养不良性口炎占绝大多数。进一步研究发现轻型口炎以舌背、舌侧缘、舌尖及舌腹前份等部位为高发区域,多是与牙齿接触较多的部位,推测牙齿的机械刺激可能是口炎的刺激因素^[8]。同时下颌前牙舌侧也是菌斑沉积和牙结石形成的主要部位,存在大量细菌,也可能诱发机会性感染,产生局部炎症,导致口炎的发生^[9]。

维生素B12和叶酸水平降低与营养不良性口炎的发生密切相关,且两者协同作用可能促进其发展。本研究发现维生素B12或叶酸单独缺乏均与营养不良性口炎的发生发展有关,而两项指标同时降低更与疾病的严重程度呈线性关系。杜海霞等^[5]的研究结果表明,维生素B12缺乏会导致大细胞贫血进而促进萎缩性舌炎发生,且前期研究数据显示萎缩性舌炎患者维生素B12、叶酸及相关血细胞参数有明显统计学差异^[10-11]。已有研究表



a: R value in the training set simulated the linear relationship between the severity of stomatitis and VitB12 and folic acid; b: verified the linear relationship between the concentration R value simulating the severity of stomatitis and VitB12 and folic acid; c: R value in the test set simulated the linear relationship between the severity of stomatitis and VitB12 and folic acid; d: the total concentrated R value simulated the linear relationship between the severity of stomatitis and VitB12 and folic acid. VitB12: vitamin B12

Figure 2 The linear relationship between the severity of malnutrition-induced stomatitis and the levels of VitB12 and folic acid was simulated

图2 模拟搭建营养不良性口炎严重程度与维生素B12和叶酸水平的线性关系

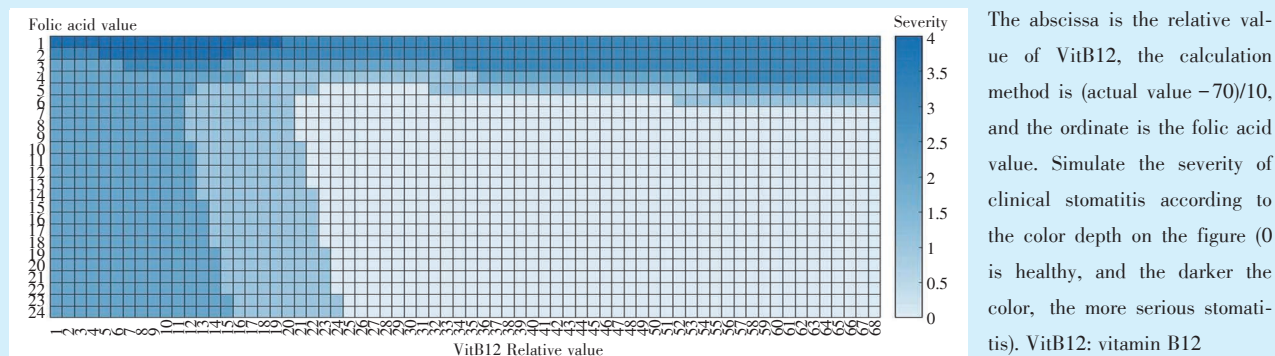


Figure 3 Establish the correlation model between the severity of malnutrition-induced stomatitis and the simultaneous lack of VitB12 and folic acid

图3 建立营养不良性口炎严重程度与维生素B12、叶酸同时缺乏相关性模型

明,维生素B12和叶酸参与口腔上皮细胞的增殖和修复^[12]。临床中发现萎缩性舌炎早期可能仅是舌乳头萎缩,随着营养物质缺乏加剧,疾病进展,逐步出现颊、唇、口角及腭等部位黏膜的充血萎缩^[13]。Pacitto等^[14]在巨幼红细胞性贫血患者中发现存在营养不良性口炎的临床表现,而维生素B12缺乏在其病因研究中有重要意义,与本文的研究结果一致,提示维生素B12缺乏是营养不良性口炎发生发展的主要因素。

然而对于叶酸在营养不良性口炎发生发展中的作用,国内外一直存在争议^[15]。虽然本研究中叶酸与营养不良性口炎具有显著相关性,但不如维生素B12明显,部分患者的叶酸水平呈代偿性升高,两者同时缺乏较单独缺乏维生素B12时营养不良性口炎的严重程度更高。Sun等^[16]发现大部分营养不良性口炎患者血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)的水平明显升高,而Hcy的代谢需要叶酸、维生素B12及N5,N10-亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)的参与,MTHFR是Hcy代谢过程中的关键酶,它的基因碱基对突变(其中以C677T碱基对突变最为常见)将导致MTHFR缺乏或者活性下降。MTHFR活性下降及叶酸、维生素B12的缺乏均是导致高Hcy血症的营养不良性口炎的重要原因^[17]。

总体而言,维生素B12、叶酸、血红蛋白等血细胞指标缺乏和高Hcy血症是营养不良性口炎的可能病因。Wu等^[18]发现多部位营养不良性口炎患者的维生素B12、叶酸、血红蛋白缺乏症以及高Hcy血症的发生率往往高于单一部位患者。另有研究结果也支持这一发现,表明多部位营养不良

性口炎患者维生素和微量元素缺乏程度较单一部位患者更高^[19],与本研究分析结果一致。

国内外学者已通过建立不同类型的神经网络预测模型在临床实践中取得良好的诊疗效果。Fujimoto等^[20]研究123例伴药物过敏性口炎表现的Stevens-Johnson综合征患者,发现其早期诊断可通过神经网络构建计算机辅助诊断系统提高临床的诊断效率和准确度,可预测并针对特定患者采取精准治疗。本研究采用神经网络训练得出拟合值近1,拟合效果较好,与疾病的严重程度呈线性关系从而进一步建立了热力图模型。通过检测维生素B12和叶酸指标可参考模型确定对应的营养不良性口炎严重程度分级,特别是轻型营养不良性口炎维生素B12和叶酸缺乏不明显,可预防性地进行病因治疗,如补充维生素B12和/或叶酸,纠正熬夜或刺激性饮食等不良生活习惯等。

本研究提示对于不同严重程度的营养不良性口炎患者的诊疗都应该积极排查维生素B12或叶酸水平的异常并加以纠正,在口腔科、血液科、消化内科及神经科等多学科协作下积极寻找并针对病因,采用个性化治疗方案。

【Author contributions】 Li RW processed the research and wrote the article. Liu K analyzed the statistical data. Zhang MM, Xie RQ collected the clinical information. Duan N, Wang WM, Wang X assisted in the article drafting. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Hong C, Dean DR, Hull K, et al. World workshop on oral medicine VII: relative frequency of oral mucosal lesions in children, a scoping review[J]. Oral Dis, 2019, 25(Suppl 1): 193 - 203. doi: 10.1111/odi.13112.

- [2] Koberová R, Merglová V, Radochová V. Recurrent aphthous stomatitis in children: a practical guideline for paediatric practitioners[J]. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2020, 63(4): 145-149. doi: 10.14712/18059694.2020.56.
- [3] Nandini DB, Bhavana SB, Deepak BS, et al. Paediatric geographic tongue: a case report, review and recent updates[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(2): ZE05 - ZE09. doi: 10.7860/JCDR/2016/16452.7191.
- [4] Sijilmassi O. Folic acid deficiency and vision: a review[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2019, 257(8): 1573 - 1580. doi: 10.1007/s00417-019-04304-3.
- [5] 杜海霞, 危常磊, 张慧, 等. 124例萎缩性舌炎相关因素分析[J]. *上海口腔医学*, 2020, 29(4): 423 - 426. doi: 10.19439/j.sjos.2020.04.018.
Du HX, Wei CL, Zhang H, et al. Related factors of atrophic glossitis in 124 consecutive cases[J]. *Shanghai J Stomatol*, 2020, 29(4): 423-426. doi: 10.19439/j.sjos.2020.04.018.
- [6] Wu Z, Ge R, Wen M, et al. ELNet: automatic classification and segmentation for esophageal lesions using convolutional neural network[J]. *Med Image Anal*, 2021, 67: 101838. doi: 10.1016/j.media.2020.101838.
- [7] Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, et al. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(4): 605 - 616. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.014.
- [8] Soutome S, Yanamoto S, Nishii M, et al. Risk factors for severe radiation-induced stomatitis in patients with oral cancer[J]. *J Dent Sci*, 2021, 16(4): 009. doi: 10.1016/j.jds.2021.01.009.
- [9] Chitapanarux I, Wongsrita S, Sripan P, et al. An underestimated pitfall of oral candidiasis in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy: an observation study[J]. *BMC Oral Health*, 2021, 21(1): 353. doi: 10.1186/s12903-021-01721-x.
- [10] Chiang CP, Ye W, Jy C, et al. Anemia, hematinic deficiencies, hyperhomocysteinemia, and gastric parietal cell antibody positivity in atrophic glossitis patients with iron deficiency[J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119(2): 587-594. doi: 10.1016/j.jfma.2019.09.014.
- [11] 宋月凤, 王文梅, 徐冬梅, 等. 萎缩性舌炎分型与外周血维生素B12、叶酸、血细胞参数变化的相关性[J]. *口腔疾病防治*, 2022, 30(3): 185-190. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.03.005.
Song YF, Wang WM, Xu DM, et al. The correlation between the classification of atrophic glossitis and changes of vitamin B12, folic acid and blood cell parameters[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2022, 30(3): 185 - 190. doi: 10.12016/j.issn.2096 - 1456.2022.03.005.
- [12] Kamburoğlu HO, Uzun H, Bitik O, et al. The effects of hyperhomocysteinemia on the microcirculation of skin flaps[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2011, 128(3): e124-e130. doi: 10.1097/PRS.0b013e318221db4d.
- [13] Chiang CP, Jy C, Wang YP, et al. Atrophic glossitis: etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, hyperhomocysteinemia, and management[J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119(4): 774-780. doi: 10.1016/j.jfma.2019.04.015.
- [14] Pacitto A, Prontera P, Stangoni GA. Imerslund - Gräsbeck syndrome in an infant with a novel intronic variant in the AMN gene: a case report[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 527. doi: 10.3390/ijms20030527.
- [15] Chiang CP, Jy C, Wang YP, et al. Significantly higher frequencies of anemia, hematinic deficiencies, hyperhomocysteinemia, and serum gastric parietal cell antibody positivity in atrophic glossitis patients[J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(12): 1065 - 1071. doi: 10.1016/j.jfma.2018.07.016.
- [16] Sun A, Lin HP, Wang YP, et al. Significant association of deficiency of hemoglobin, iron and vitamin B12, high homocysteine level, and gastric parietal cell antibody positivity with atrophic glossitis [J]. *J Oral Pathol Med*, 2012, 41(6): 500-504. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011.01122.x.
- [17] Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, et al. Folic acid and vitamin B12 administration in CKD, why not?[J]. *Nutrients*, 2019, 11(2): 383. doi: 10.3390/nu11020383.
- [18] Wu YH, Yu-Fong CJ, Wang YP, et al. Hemoglobin, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies and hyperhomocysteinemia in Behcet's disease patients with atrophic glossitis[J]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(7): 559-565. doi: 10.1016/j.jfma.2018.03.005.
- [19] Monda M, Costacurta M, Maffei L, et al. Oral manifestations of eating disorders in adolescent patients. A review[J]. *Eur J Paediatr Dent*, 2021, 22(2): 155-158. doi: 10.23804/ejpd.2021.22.02.13.
- [20] Fujimoto A, Iwai Y, Ishikawa T, et al. Deep neural network for early image diagnosis of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis[J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2022, 10(1): 277-283. doi: 10.1016/j.jaip.2021.09.014.

(编辑 张琳, 孟文霞)



官网