

灼口綜合症：病因、診斷、治療的文獻綜述

陳俊佑¹ 陳鼎元² 洪正憲¹

¹秀傳醫療財團法人彰濱秀傳紀念醫院 藥學部

²秀傳醫療財團法人彰濱秀傳紀念醫院 中醫部

灼口綜合症 (Burning mouth syndrome, BMS)，又稱為口灼症，或稱特發性舌痛 (idiopathic glossodynia)，是一種慢性口內疼痛，沒有可視的徵象 (例如：口頰黏膜或皮膚表面的病變)，沒有特定的異常實驗室數據，其特色為反覆感覺口腔灼熱感、刺痛感、麻木感、口乾舌燥、異常口渴。而且也有較常見的共病發生，包括腸胃道症狀、慢性疲勞、口腔感染、焦慮、憂鬱及睡眠相關疾病，長期疼痛再加上共病的惡性循環，病人的不適感會加劇，最後可能導致更嚴重的疾病產生。而本篇文獻回顧的目的是介紹疾病並探討可能的風險因子，並且用中西醫的角度探討現有的治療方式，讓臨床人員治療能夠有所依循。

關鍵詞：灼口綜合症；特發性舌痛；口腔灼熱感覺；口乾燥症

流行病學與致病原因

灼口綜合症盛行率在一般人群為 0.7% – 4.6% (1)，主要好發年齡為中年，40 歲以下非常罕見 (2)；性別部分通常女性較多，女男性別比從 3:1 到 16:13 (1)，約佔整體的 55% – 75%；隨著年齡的增長而增加，老年人盛行率高達 19%(1)。灼口綜合症可能因荷爾蒙改變，好發在更年期婦女，50 – 70 歲更年期階段女性盛行率高達 18% 到 33%(1)，有報告指出尤其在停經前 3 年至停經後 2 年這段期間，是最高發生頻率時期 (1)，約占女性整體的 90%(2)。在臨床形式可分為原發性與次發性 (1)，可能合併發生，而可能的致病原因分成局部因素、系統因素、心理因素以及神經因素四個面向，以下分別列出。

一、臨床形式分類

(一) 原發性

如果臨床檢查或實驗室檢查未發現明確的原因，則歸類為原發性灼口綜合症，根據國際疼痛研究協

會 (International Association for the Study of Pain, IASP) 的定義，在沒有明顯可看見的床表徵或實驗室數據檢查結果異常的情況下，出現舌頭或其他口內黏膜燒灼疼痛感，歸類為原發性灼口綜合症 (3)。有研究結果顯示，原發性灼口綜合症是由控制疼痛和味覺的神經機能失調引起的，患者傳導疼痛的神經似乎放出了一些不正常的信號或是中樞神經感覺到了一些不正常的訊號 (1)，而神經受損分成三個亞型，分別為中樞神經抑制缺陷 (central descending inhibitory deficiency)、周邊神經病變 (peripheral neuropathy) 以及亞臨床性舌下頰三叉神經病變 (subclinical lingual, mandibular, or trigeminal neuropathy)，其中周邊神經病變為三種亞型之最，約占 50% – 60% (2)。

(二) 次發性

有其他原因影響造成稱之為次發性或續發性，而可能造成的原因以下分別列出。(A) 自體免疫疾病，可能會影響到結締組織，例如：薛格連氏症候群

受理：112 年 11 月 07 日。 接受刊載：112 年 12 月 27 日。

通訊作者及抽印本索取者：洪正憲 505 彰化縣鹿港鎮鹿工路 6 號 秀傳醫療財團法人彰濱秀傳紀念醫院 藥學部

共同通訊作者：陳鼎元 505 彰化縣鹿港鎮鹿工路 6 號 秀傳醫療財團法人彰濱秀傳紀念醫院 中醫部

(Sjögren's syndrome)，一種慢性、進行緩慢發炎性自體免疫之外分泌腺體病變；全身性紅斑狼瘡 (Systemic Lupus Erythematosus, SLE)，一種典型的自體免疫疾病，會影響體內的多種器官，這些自體免疫疾病會提高口腔念珠菌感染的風險，也會造成口乾而引起燒灼感 (1)。(B) 頭頸部的放射治療，當唾液腺被包括在範圍內也會次發灼口綜合症，口乾情形會依治療時間長短、照射劑量多寡而有不同的程度，當照射的劑量達 1,000 cGy 時，即開始感覺口乾、口腔燒灼感，可能持續 6 個月或更久；當放射治療的劑量在 4,000 cGy 以上時，口乾症狀無法在治療結束後立即回復正常，成為慢性存在的困擾 (4)。(C) 藥物的副作用，尤其是會影響到唾液分泌的藥物，例如：三環抗憂鬱劑 (Tricyclic antidepressant, TCA)、抗精神病劑 (Antipsychotics)、抗組織胺藥 (Antihistamine)、止瀉劑 (Antidiarrheal drugs)，抗膽鹼作用會影響唾液分泌，引起口乾和嘴巴燒灼異常感，而血管收縮素抑制劑 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEi) 會有口中異物感、乾咳副作用 (1)。次發原因還有內分泌疾病、荷爾蒙變化、胃酸過多、營養缺乏、口腔牙齒疾病有關，將在致病原因分類系統因素中再詳述。

二、致病原因分類

(一) 局部因素

許多灼口綜合症患者都有配戴假牙，假牙會佔掉空間體積，增加摩擦刺激口內黏膜和舌頭的可能，而不正確的配戴假牙托、設計不良的劣質假牙、對假牙或牙科治療物料過敏，牙科常用材料包括鎳、鋅、鈷、鉻、鎘、金、鈮、汞合金皆有報告指出有過敏反應 (1)。口腔局部的創傷，口腔粘膜外傷性潰瘍可能是因某種外傷，如黏膜咬傷、假牙牙刷的刺激傷害、銳牙或齶齒傷害或外來刺激物所引起的，像是酒精濫用和抽菸，抽菸者較不抽菸者，在口腔黏膜細胞中發現核細胞 (micronucleated cells) 有顯著的增加，微核細胞的增加是一個簡單快速的方式知道染色體受損。不良的口唇習慣，如吐舌頭、咬緊牙關、吸唇、磨牙症、舔唇、張口呼吸等，是局部刺激因素之一。口腔的黏膜疾病，例如：毛舌 (hairy tongue)、良性遷移性舌炎 (benign migratory glossitis)、扁平苔蘚 (lichen planus)、舌裂 (fissured tongue)，舌頭出現類似雲朵斑紋，大小、形狀不同，紅白色交雜地

圖狀舌症 (Geographic tongue)，嘴巴感染黴菌，例如：鵝口瘡 (Oral thrush)，有研究指出是造成灼口綜合症的可能成因之一 (1)。

(二) 系統因素

有報告指出，灼口綜合症患者較一般人有著高 3.58 倍的機率有腸胃道疾病 (1)，而胃炎和胃食道逆流 (GERD)，胃酸的逆流侵蝕也可能是燒灼感的原因之一，兩者形成共病關係。代謝內分泌異常或疾病，像是甲狀腺素低下、糖尿病，控制不良的甲狀腺疾病和糖尿病更容易引起 (1)。更年期的荷爾蒙改變，正在面臨停經或已經停經後，伴隨著較高的濾泡刺激素 (FSH) 濃度，雌激素 (Estradiol, E2) 改變或分泌不足，也可能引起口腔燒灼等不適感。營養素缺乏，包括鐵、鋅、葉酸、維生素 B 群缺乏，也有可能造成口乾、舌輪廓乳頭異常變化，嘴巴燒灼感，甚至燒灼引起疼痛，尤其有 40% 的灼口綜合症患者缺乏維生素 B 群 (1)，會在舌尖有燒灼感，且伴隨著舌輪廓乳頭的萎縮。年齡也是引起的重要因素，隨著年紀的增加，唾液的分泌會減少，尤其漿液成分中的醣蛋白減少，也會引起嘴巴燒灼感，是引起灼口綜合症因素之一。

(三) 心理因素

灼口綜合症患者相對一般人有著較高比率的焦慮和憂慮 (1)，灼口綜合症的症狀通常會與一些體感性不適 (somatic discomforts) 一起表現，不適症狀像是腸胃不適、慢性疲勞、失眠、頭痛和多疑。依照這個觀點，灼口綜合症可以說是身體型疾患 (soma-toform disorder) 的冰山一角，強烈的跟無意識的心理事件 (如憤怒的轉移和壓抑) 和社會心理壓力源相關。

(四) 神經因素

上述提及的原發性灼口綜合症，有研究指出周邊神經的受損跟灼口綜合症相關，其症狀與神經瘤造成局部神經創傷，或者如神經炎呈現發炎狀態相似。疼痛感與不正常的溫度感覺路徑 (warmth-perceiving pathways) 有關，不正常的熱感覺和味覺會引起疼痛感覺，通過中樞傳導的機制下，會演變成慢性的體感、嗅覺、味覺障礙，形成長時間的燒灼感與疼痛感。舌咽神經 (glossopharyngeal nerve) 或鼓索神

經(chorda tympani nerve)的味覺神經受損，或者兩者同時受損，會沿著三叉神經路徑的引起疼痛。介白素(Interleukin-6, IL-6)，一種由神經生成的細胞激素，可以維生神經元細胞與分化成熟，在灼口綜合症的患者中可以發現其血中介白素濃度明顯的下降(1)，對疼痛產生負面影響，介白素濃度會與疼痛感成反比，也就是說較低介白素濃度，會感受到較痛的燒灼感。

(五) 傳統中醫理論因素

傳統中醫認為灼口綜合症病因病機大致分為三類，第一，《素問·至真要大論篇》提到：「諸痛癢瘡，皆屬於火。」《雜病源流犀燭》點出：「病之無形總是火，但疼不腫是也。」而《素問·熱論》說：「足三陰之脈皆絡於舌，凡舌病之疼痛熱腫，則責君火之升炎。」可見其病理因素責之於火，火熱上炎口舌，可見舌體灼痛。第二類，《瘍醫大全》說：「舌痹者，強而麻也。乃心緒煩擾，憂思暴怒，氣凝痰火而成。」《赤水玄珠》中提到：「舌痹或麻，此因痰氣滯於心胞絡。」因此得知因肝氣鬱結，鬱而化火，痰氣交阻，阻於心胞絡所致。第三類則有《醫鈔類編》卷十二曰：「舌無故常自痹者，名舌痹，由心血不足，理中湯加當歸，或歸脾湯加炮薑服之。」「血虛舌麻者，四物湯加黃連。」由此可知，血虛不能榮養舌面，失去正常感覺，故見舌麻舌痛。《舌胎統志》

論述：「蓋舌為五臟六腑之總使，如心之開竅為舌，胃咽上接於舌，脾脈挾舌本，心脈系舌根，脾絡系於舌旁，腎肝之絡脈，亦上系於舌本。」可知五臟六腑通過經脈與舌聯繫密切，臟腑之病皆可上映於舌。又《靈樞·脈度》說：「心氣通於舌，心和則舌能知五味矣，脾氣通於口，脾和則口能知五穀矣。」心主血，脾主運化，水穀精微輸送於舌，則食欲旺盛，味覺正常，口腔感覺正常。綜上可知，中醫學多把本病因歸屬於氣凝痰火阻於舌絡，不通則痛，則見舌痛舌麻；氣血津液不足，不榮則痛，故見舌痛舌麻(5)。

臨床表徵

最常被影響的部位是舌頭前三分之二的部位(圖1)，燒灼感常發生在雙邊對稱的位置，而且通常不只一處，非舌頭區的症狀最常出現在硬顎與嘴唇，但通常不會影響到面部皮膚(1)。不舒服感覺，通常有幾種不同型態，包括：每天都會發生，當您清醒時，不舒服的感覺較為和緩，但日子久了，會變得比較嚴重；在您起床後不久，馬上就會感到不舒服，而且持續一整天；不舒服感覺反覆出現，有時候消失疼痛感會持續一整天，當身體較疲憊、感受到壓力、過度說話、吃辣或吃燙的食物會加劇疼痛，在傍晚的時候會達到最劇烈的疼痛，而如果情緒放鬆或吃冰涼的食物可以緩解疼痛感。這個症狀而且可能持續數年，平均

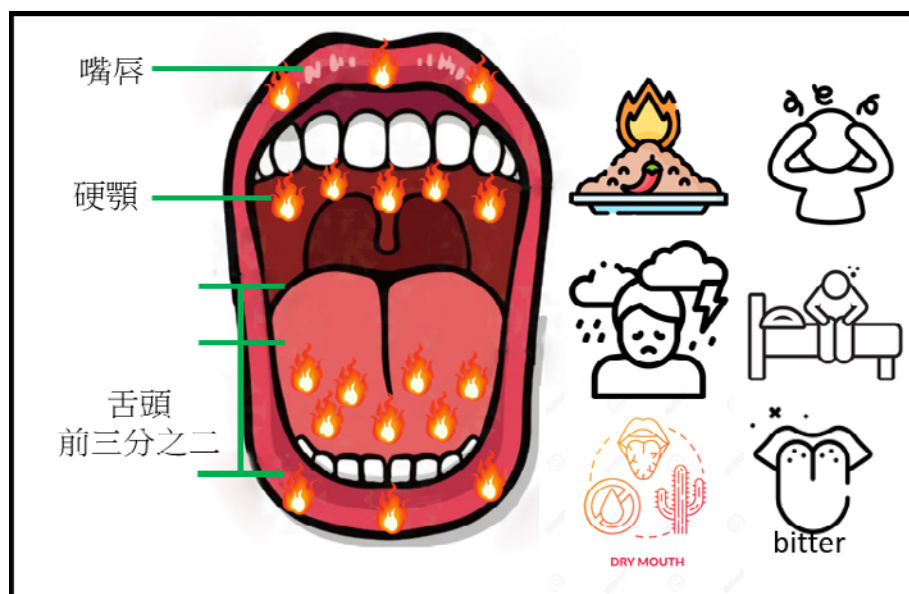


圖1 臨床表徵：舌頭前三分之二的部位、硬顎與嘴唇最常被影響。吃辣或吃燙的食物、身體較感受到壓力會加劇疼痛；持續疼痛影響睡眠品質，有憂鬱傾向；會有口乾的症狀，味覺改變，會感到苦味或金屬味。

3 – 4 年，持續疼痛影響睡眠品質，情緒改變，甚至會有憂鬱傾向 (1)。46% – 67% 的灼口綜合症患者會抱怨有口乾的症狀，持續的味覺改變，會感到苦味或金屬味，甚至兩者皆有，而唾液分泌不足，缺少了這個局部的宿主防禦，會使得感染風險增加 (1)。

診斷標準與鑑別診斷

灼口綜合症目前沒有一個指引提供診斷標準，以排除其他疾病為原則，2013 年國際頭痛協會 (International Headache Society, IHS) 對原發性灼口綜合症提供幫助診斷的特點，口腔內疼痛每天發作大於 2 小時且持續 3 個月以上，且疼痛是在口腔黏膜表層有燒灼感，但口腔黏膜外觀正常，感官測試也正常，且沒有符合國際頭痛疾病分類第三版其他更適合的診斷 (3)。另外可以歸類以下幾點：a. 跟一些口腔症狀一起發生，如口乾症、味覺異常 b. 吃東西或喝東西可以緩解症狀 c. 導致情緒或人格特質變化 (1)。而由一些疾病引起的口腔內的神經性疼痛，例如：巴金森氏症 (parkinsonism)、三叉神經痛 (Trigeminal neuralgia)、多發性硬化症 (Multiple sclerosis, MS)、糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 引起的末梢神經受損，是需要被鑑別診斷的。

誘發加重因子

灼口綜合症的風險因子，性別為女性、停經前後荷爾蒙改變、年齡 50 歲以上、頻繁接受過牙科治療、配戴假牙者、對食物或假牙材質有過敏反應、口腔的黏膜疾病、口內感染、服用特定藥物會影響唾液分泌造成口乾或有異物感、胃食道逆流、影響到黏膜的自體免疫疾病、控制不良的代謝疾病、接受放射性治療、曾經歷創傷性事件、感到壓力、憂鬱焦慮、慢性疲勞、抽菸酗酒、辛辣或酸性刺激性食物、口腔不良習慣、過度的說話皆是誘發或加重因子之一 (1)。

治 療

一、藥物治療 (表 1)

(一) 抗癲癇藥物 (Anticonvulsants)

1. Clonazepam

clonazepam 的止痛效果來自於抑制神經傳達訊

號，機轉是調解 GABA-A 受體，而在口腔黏膜、下頷骨、硬顎、唾液分泌腺、味覺路徑被發現有 GABA-A 受體的存在，因此有報告指出 clonazepam 也能逆轉味覺異常或喪失 (1)。clonazepam 可以在服用後 1 – 4 小時快速被吸收，90% 的生物可用率，且長達 30 – 40 小時的半衰期，因這個特性可以提供快速且持續緩解疼痛的作用。在一系統性回顧 (systematic review)，收錄 5 篇文章包含 195 位灼口綜合症患者，指出，在第 4 個月的使用，報告指出每日口服 2mg clonazepam 有很好的減緩疼痛效果，且與對照組有顯著差異 (6)。在一篇雙盲隨機分配試驗，收錄 20 位灼口綜合症患者，隨機分配至每天 0.5mg Clonazepam 組和 Lactose 安慰劑組，結果顯示在疼痛緩解有很大的改善 (7)。而口含 clonazepam 在患部更能有效緩解灼口綜合症症狀，緩解疼痛分數較口服 clonazepam 多，但兩組間未有顯著差異 (6)。口服劑量從每天一次 0.5 mg 至 2 mg，而口含的劑量為每次 0.5 mg 至 1 mg Clonazepam 含在口中患部持續約 3 – 5 分鐘，一天至多可使用三次，因此最大劑量為每天 3 mg (8)，口服與外用皆有報告指出會有嗜睡、疲勞等副作用 (6)。

2. Gabapentin & Pregabalin

Pregabalin 和 gabapentin 兩者結構與 GABA 相似，但不會活化 GABA receptor，兩者作用機轉也相似，皆與中樞神經系統鈣離子通道上的 $\alpha 2\delta$ -1 subunit 結合，進而減少麩氨酸 (glutamate)、抑鈣素相關基因胜肽 (CGRP) 和物質 P (substance P) 等腦內致痛傳導物質的釋放。有一篇五年的雙盲隨機對照試驗 (double blind randomized controlled trial)，將灼口綜合症患者分成四組，其中一組短期 2 個月研究評估，單用 gabapentin 每日 300 mg 相對對照組有著 5.7 倍的效益 (9)。有一篇系統性回顧 (system review)，研究指出單用 pregabalin 每日 150mg 在 4 個月治療後，有統計學上顯著的緩解疼痛效果，平均差 (Mean difference, MD) 減少 4.7，而副作用方面有食慾不振、暈眩、噁心、腹瀉 (6)。

(二) 抗憂鬱藥物 (Antidepressants)

抗憂鬱藥物特別是具有選擇性效果的藥物，如選擇性血清素再攝取抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) 和正腎上腺素與血清回

表 1 藥物治療

藥物分類	藥物	常用劑量	文獻佐證
抗癲癇藥物	clonazepam	1. 口服每天 0.5 - 2 mg 2. 口含 0.5-1 mg，可一天三次	(6-8)
	gabapentin	每天 300 mg	(9)
	pregabalin	每天 150 mg	(6)
抗憂鬱藥物	vortioxetine	建議起始劑量每日 10 mg，本篇固定每日 15 mg，至多可以用到每日 40 mg	(10)
	venlafaxine	Refractory BMS: 每天 venlafaxine 300 mg + clonazepam 5 mg 液劑口含 5 分鐘後吞服	(11)
植物藥	capsaicin 辣椒素	1. 濃度 3.54 毫克 / 毫升辣椒素沖洗 2. 0.01% / 0.025% 辣椒素凝膠，每天使用 3 次	(6,12,13)
	umPEA 超微化十六醯胺乙醇	umPEA 600 mg 每日兩次	(14)
	Crocina 藏紅花素	Crocina 錠劑 15 mg 每日兩次	(15-18)
ALA 硫辛酸		合併使用：ALA 600 mg/ 天 + Gabapentin 300 mg/ 天	(9,19)

Abbreviations: BMS= burning mouth syndrome; umPEA= Ultramicronized palmitoylethanolamide; ALA=Alpha-lipoic acid.

收抑制劑 (selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors, SNRI) 在慢性神經疼痛以及灼口綜合症有一席之地，而副作用的耐受度是藥物選擇的重要因素之一。有一篇開放標籤隨機試驗 (open-label randomized trial) 指出，共收錄 150 人灼口綜合症患者，隨機分配至 vortioxetine (15 mg/ 天)、paroxetine (20 mg/ 天)、sertraline (50 mg/ 天)、escitalopram (10 mg/ 天) 和 duloxetine (60 mg/ 天) 五組，使用的工具有視覺類比量表 (VAS) 評估疼痛以及漢氏憂鬱焦慮量表 (HAM-D, HAM-A)、臨床總體印象的變化 (CGI-I, CGI-E) 評估憂鬱，在接受治療後四個時間點評核，分別是在 2 個月、4 個月、6 個月、12 個月，這些量表顯示隨著時間拉長，都有明顯的改善症狀，其中 vortioxetine 組別在第 6 個月時觀察到症狀改善，為最早的組別，而試驗期間被觀察到的副作用有噁心、肚子痛、口乾、暈眩、QT 波

延長、泌乳激素上升、嗜睡、體重增加、影響食慾、性功能障礙、生動夢，而 vortioxetine 只觀察到 3 位噁心副作用，其餘皆沒有，也無中途脫離試驗，相較其他組別較能被耐受的副作用 (10)。一篇非對照觀察研究，觀察 14 位第一次各種現有治療方式治療失敗後症狀持續 2 年以上的頑固性灼口綜合症，接受每天高劑量 venlafaxine 300 mg 加上 clonazepam 液劑，起始劑量為每晚 2.5 mg 含在口中至少 5 分鐘後吞服，5 日後劑量提升至 5 mg，增加早上 1.25 mg 和下午 1.25 mg，一樣含在口中至少 5 分鐘後吞服，經過 3 個月後，其中有 8 位的疼痛評分減緩 50% 以上 (11)。

(三) 植物藥 (Phytomedicine)

1. 辣椒素 (capsaicin)，一篇系統性回顧提到泡製 250 毫克辣椒粉在 50 毫升水中乳化，劑量濃度為 3.54 毫克 / 毫升辣椒素進行沖洗患部，2 個月的使

用，76% 參加者有明顯改善症狀，而且提供快速的疼痛緩解作用，相對安慰劑高達 21 倍效益 (6)。另一篇雙盲隨機對照交叉研究 (crossover study)，0.01% 或 0.025% 辣椒素凝膠塗抹在舌頭背側，每天使用 3 次，持續 14 天，本篇共收錄 22 位灼口綜合症患者，其中 4 位因無法耐受的腸胃道副作用中途離開研究，18 位完成完整研究，兩種濃度的辣椒素凝膠，相對介入前的視覺類比量表的改善皆有統計學上的顯著差異，但兩種濃度之間沒有差異，局部外用辣椒素是短期治療的選擇之一，有效緩解燒灼刺痛感 (12)，然而有一篇隨機分配試驗，使用口服辣椒素 0.25%，相對於安慰劑組，介入組的腸胃道副作用高達 32%，因此限制了辣椒素長期使用的研究可能 (13)。

2. 超微化十六醯胺乙醇 (Ultramicronized palmitoylethanolamide, umPEA)，超微化十六醯胺乙醇可與細胞核的受體結合，在於多種慢性疼痛和炎症相關的生物學有被研究使用，是一種天然的抗炎劑。一篇隨機雙盲試驗，總共收錄 35 人隨機分配到安慰劑對照組和每日兩次 600 mg 的超微化十六醯胺乙醇介入組，持續 60 天試驗，患者在治療前、治療後 30 天、治療後 60 天以及停止治療後 4 個月評估疼痛緩解狀況，在治療後 60 天使用能顯著改善症狀，目前沒有被觀察到有副作用 (14)。

3. 藏紅花素 (Crocins)，從藥用草本植物番紅花 (*Crocus sativus* L. (saffron)) 提煉出來的成分之一，藏紅花素有抗憂鬱、抗焦慮以及提振精神的作用，因此特性有一篇雙盲隨機分配試驗，將 47 位灼口綜合症患者隨機分配至藏紅花以及選擇性血清素回收抑制劑的 citalopram 兩組，試驗持續 11 週，在治療前、第 3 週、第 7 週和第 11 週用視覺類比量表評估疼痛，用漢氏量表評估憂鬱焦慮狀況，藏紅花素做成每顆 15 mg 的錠劑每日服用兩次，而 citalopram 組則起始劑量為每日 10 mg，一週後調整為每日 20 mg，結果顯示兩者結束治療後在疼痛控制和情緒改善皆有顯著改善，而兩組之間在每個時間點並沒有統計學上顯著的差異，因此藏紅花素在灼口綜合症患者同時存在憂鬱和焦慮是可以被考慮使用的 (15)，藏紅花素跟抗憂鬱劑有著一樣的地位。依臺灣中藥典記載，番紅花中藥用途分類為理血藥，細項分類為活血化瘀，功能是活血化瘀，通經。傳統中藥使用準則中，性味為甘、平，歸經為心、肝經 (16)。依中醫基礎理論，心開竅於口，灼口綜合症可能的病因病機為氣滯血

瘀，番紅花便是傳統中醫使用於治療口部疾病之要藥 (17, 18)。用法與用量建議範圍是 1–3g，且孕婦慎用 (16)。

(四) 硫辛酸 (Alpha-lipoic acid, ALA)

口服硫辛酸能顯著降低 c 反應蛋白 (CRP)、介白素 (IL-6) 和腫瘤壞死因子 α (TNF- α) 等發炎反應指標。一篇雙盲隨機分配安慰劑對照試驗，為期 8 週共收錄 60 位灼口綜合症患者指出，口服硫辛酸每日 600 mg 對於症狀改善有限，且又有不可耐受的腸胃道副作用報告，因此單用硫辛酸對於改善灼口綜合症帶來的效益是不明確，因此建議可以多元的治療 (19)。有另一篇研究指出每日 600 mg 硫辛酸和每日 300 mg gabapentin 合併使用，70% 參加者反應有效改善或痊癒，能更有效的控制疼痛症狀，相對對照組有著 13.2 倍的效益 (9)。

二、非藥物治療 (表 2)

(一) 反覆性經顱磁刺激 (Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)

反覆性經顱磁刺激左腦背外側前額葉皮質 (Dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 對於纖維肌痛、神經性疼痛和其他醫學無法解釋的疼痛有益處。一篇雙盲的隨機分配試驗，20 位灼口綜合症患者被隨機分配到介入組和對照組，介入組分成刺激治療期和觀察期，治療期為前 14 天，線圈放在左腦背外側前額葉皮質接受連續刺激 5 天，然後休息 2 天，一個星期一個循環，連續兩個星期的刺激治療期，總共 10 天的 30,000 脈衝；而對照組使用假的經顱刺激，試驗為期 2 個月，使用視覺類比量表觀察疼痛變化，時間點為治療前、第 15 天、第 30 天和第 60 天，觀察情緒改善狀況則使用問卷調查在治療前、第 8 天、第 15 天、第 30 天和第 60 天，在治療初期有反應有輕微的頭痛副作用，但 1–2 天後即緩解，最後試驗結果在治療後第 60 天發現 67% 表示有減輕疼痛強度，75% 的患者反應有改善大於 50% 疼痛強度，情緒方面兩組比較卻沒有變化，統計學上無差異 (20)。

(二) 光生物調節療法 (Photobiomodulation therapy; PBMT)

光生物調節療法是一種運用光的療法，低能量光療法 (Low-level laser therapy, LLLT) 是其中一種光

表 2 非藥物治療

治療種類	治療方式	文獻佐證
rTMS 反覆性經顱磁刺激	10 天總共 3000 脈衝	(20)
PBMT 光生物調節療法	810 nm 低能量光療 一週兩次，連續使用 5 週	(21,22)
Saliva substitutes 唾液替代品	1. 唾液替代品溶菌乳酸過氧化物酶局部使用 2. 10% 的尿素 (Urea) 局部使用	(6)
Tongue protector 舌頭保護器	聚乙烯 0.1 mm 薄度，面積為 60 × 67 mm 可以覆蓋前三分之二 的舌頭	(23)
CT 認知治療	讓病人慢慢適應疼痛，與疼痛共處	(24)
Acupuncture 針灸	雙側的頭維穴、聽會穴、耳門穴、聽宮穴、顴膠穴、合谷穴以及 正中間百會穴，每次針 30 分鐘，每週針 3 次，持續 4 週	(25-27)
耳穴貼敷法	舌、心、神門 3 穴，使用王不留行籽進行貼敷，每次單耳貼敷時 對雙耳交替按壓治療，囑患者每日按壓治療部位 3 次，每次一到 兩分鐘，至耳廓發紅發熱為止	(28)

Abbreviations: rTMS=Repetitive transcranial magnetic stimulation; PBMT=Photobiomodulation therapy; CT=cognitive therapy.

生物調節療法，其效益有鎮靜、抗發炎、刺激細胞修復和減緩疼痛，常用的有紅外線和近紅外線。近紅外線 (Near-infrared light, NIR) 波長比紅光波長長，可以深入到組織，幫助治療深層傷口、肌肉神經損傷疼痛。一篇雙盲隨機分配試驗，收錄 20 位灼口綜合症患者，隨機分成使用 810 nm 波長近紅外線低能量 (6 焦耳) 光療打在 56 處，一週兩次，連續使用 5 週以及無使用光療對照組兩組，觀察治療前、第 1 個月和第 4 個月的疼痛改善以及情緒問卷調查，結果顯示視覺類比量表在第 1 個月和第 4 個月皆有大的改善，而在情緒方面只有微小的幫助，目前沒有被觀察到副作用。另一篇隨機分配試驗，將灼口綜合症患者分成原發性和次發性之後，隨機分配到 660 nm 雷射組和辛硫酸組，結果顯示雷射組緩解疼痛效果遠大於辛硫酸組 (21)。在多重用藥者或藥物治療無效者會是一個替代的選擇，也期待能有進一步研究可以觀察光療與口服藥物輔助治療的效益 (22)。

(三) 唾液替代品 (Saliva substitutes)

灼口綜合症患者有口乾的症狀時，會處方唾液替代品溶菌乳酸過氧化物酶局部使用，短期 2 個月的使

用有緩解疼痛，然而在 4 個月的觀察，對照安慰劑組就沒有統計學上的顯著差異。10% 的尿素 (Urea) 短期 3 個月的使用，雖然有 58.3% 患者反應有改善疼痛強度，但與對照組相比卻無統計學上的顯著差異 (6)。

(四) 舌頭保護器 (tongue protector)

如果是因為局部刺激因素造成的灼口綜合症，舌頭保護器能有效預防持續的局部刺激，舌頭保護器是用聚乙烯 0.1 mm 薄度，面積為 60 × 67 mm 可以覆蓋前三分之二的舌頭 (23)。一篇隨機分配試驗，將 60 位灼口綜合症患者，隨機分成兩組，一組使用口含 clonazepam，一組使用舌頭保護器，兩組治療前無顯著差異，治療 4 週後觀察痛覺改善與憂鬱焦慮狀況，結果顯示視覺類比量表改善，雖比治療前有統計學上顯著的差異，但改善效果遠比 clonazepam 組不佳，而且在憂鬱和焦慮完全無效果 (6, 23)。

(五) 認知治療 (cognitive therapy, CT)

認知治療常用來治療心理方面障礙，像是焦慮、憂慮、恐懼和疼痛問題，有一篇隨機分配試驗，將 30 位頑固型灼口綜合症患者隨機分配至兩組，一組

請心理師進行認知治療，讓病人慢慢適應疼痛，與疼痛共處，另一組則當對照組，觀察治療前、治療後和第 6 個月的疼痛強度，治療前兩組是無差異的，而治療後顯著的大大下降疼痛強度，在第 6 個月更加的下降低疼痛強度，甚至有 4 位患者表示完全無症狀了，這個結果顯示有些灼口綜合症是源自於心理因素 (24)。然而這篇 1995 年的試驗年代久遠，後續沒有更大更完整的試驗進行。

(六) 自我行為改變

喝大量的液體或吮吸冰屑可以減輕口乾；避免使用酸性食物和液體，例如番茄汁、柳橙汁、碳酸飲料和咖啡；避免辛辣食物；避免使用酒精和含酒精的產品及菸草製品；尋找壓力源，試著舒緩壓力等以上日常行為的改變，是能有效預防灼口綜合惡化。

(七) 針灸 (acupuncture)

一篇隨機分配的試驗，將 42 位灼口綜合症患者分配至針灸組和口服 clonazepam 組，20 位分配至針灸組，針的穴位有雙側的頭維穴 (ST8)、聽會穴 (GB2)、耳門穴 (TE21)、聽宮穴 (SI19)、顴髎穴 (SI18)、合谷穴 (LI4) 以及正中間百會穴 (GV20)，每次針 30 分鐘，每週針 3 次，持續 4 週，另外 22 位在前 2 週口服 clonazepam 0.5 mg 每天一次，接下來的 2 週每天吃 2 次 0.5 mg clonazepam，去比較兩組的治療效果，結果顯示兩組皆比治療前有顯著改善，而兩組之間無統計學上顯著的差異，針灸也是一個可行的治療方式 (25)。傳統中醫理論中，針灸治療常利用經絡學說執行針刺，其中足陽明胃經、足少陽膽經、手少陽三焦經、手太陽小腸經、手陽明大腸經以及督脈循行之穴位為常用穴位。穴位選擇根據經絡學說敘述，足陽明胃經與足少陽膽經交會之頭維穴具有疏導經氣，調節免疫的功能。手少陽三焦經與手太陽小腸經因循行皆上行頭口面部，其中顴髎穴於〈銅人腧穴針灸圖經〉記載有治療口喎的功效。另灼口綜合症在中醫理論中，認為其病因病機為氣滯血瘀所造成，而聽會穴、耳門穴、聽宮穴具有活血化瘀通經止痛之效，故選用此三穴。合谷穴於研究證實，具有調節免疫，主治一切頭面病症的功效。百會穴又名三陽五會，可統帥諸陽經，凡陽經之症狀，都可用百會穴來治療，而足陽明胃經、足少陽膽經、手少陽三焦經、手太陽小腸經、手陽明大腸經皆屬陽

經，故選用百會穴治療 (26, 27)。

(八) 耳穴貼敷法

有文獻指出，取 105 例灼口綜合症患者隨機分配為耳穴貼敷組 50 例，藥物治療組 55 例，療程為 1 個月，耳穴貼敷組通過中醫辨證，選取舌、心、神門 3 穴。使用王不留行籽進行貼敷，每次單耳貼敷時對雙耳交替按壓治療，囑患者每日按壓治療部位 3 次，每次一到兩分鐘，至耳廓發紅發熱為止。藥物對照組口服維生素 E 100 毫克加穀維素 10 毫克加維生素 B2 10 毫克，一天三次。分別在治療前後評估患者疼痛感覺強度、精神及心理狀態及檢測血漿 β -內啡肽的變化。發現兩組患者治療後疼痛感覺強度均較治療前下降 ($P < 0.001$)；耳穴貼敷組患者治療後軀體化 ($t = 2.118, P = 0.037$)、恐懼 ($t = 2.084, P = 0.039$) 及飲食睡眠 ($t = 2.047, P = 0.043$) 評分較治療前有顯著改善，且血漿 β -內啡肽上升，差異具有統計學意義 ($t = 2.247, P = 0.027$)。耳穴貼敷法可能是一種有效的治療手段，藉由促進血漿 β -內啡肽的合成，可改善患者心理狀態 (28)。

結 論

灼口綜合症被視為一個高度複雜的疾病，其病因涵蓋多種層面。其診斷和鑑別診斷的確立至關重要，而治療的主要目標在於緩解患者的疼痛、症狀，以及改善其焦慮和憂慮情緒。鑒於其多樣性，目前尚未出現一種明確的第一線治療方法。經過本篇文獻統整，口服或局部外用抗癲癇藥物被廣泛使用，以緩解疼痛並產生鎮靜效果。此外，多種抗憂鬱製劑藥物可供選擇，而其中耐受性較好的抗憂鬱藥物可能可以提高患者的藥物依從性。非藥物治療方法包括反覆性經顱磁刺激、光生物調節療法、認知治療和針灸等。然而，值得注意的是，某些療法僅具有少於 1 年的短期觀察數據，或者其實驗設計存在一定限制。未來的研究應該致力於揭示導致灼口綜合症的主要病因，並進行更長期的追蹤研究，取得更具權威性的實證證據，以便不斷更新灼口綜合症的治療現況。

參考文獻

1. 葉丁毓，余佳華，林可寰：Burning Mouth

- Syndrome-Overview and Treatment Options. 中華民國家庭牙醫學雜誌。2014;9(2):4-15.
2. 石安甄，林彥安，陳昭源：認識灼口症。家庭醫學與基層醫療。2020;35(5):144-8.
 3. Jääskeläinen SK, Woda A. Burning mouth syndrome. *Cephalalgia*. 2017;37(7):627-47.
 4. 唐佩玲：放射治療引起的口乾症：高雄榮總醫訊；2005.
 5. 李燕，王思月，婁瑩瑩：國醫大師李佃貴教授治療灼口綜合症經驗。世界中西醫結合雜誌 2021;16:2000-2.
 6. Tan HL, Smith JG, Hoffmann J, Renton T. A systematic review of treatment for patients with burning mouth syndrome. *Cephalalgia*. 2022;42(2):128-61.
 7. Heckmann SM, Kirchner E, Grushka M, Wichmann MG, Hummel T. A double-blind study on clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Laryngoscope*. 2012;122(4):813-6.
 8. Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J, López-Jornet P. Burning mouth syndrome: a review and update. *Rev Neurol*. 2015;60(10):457-63.
 9. López-D'alessandro E, Escovich L. Combination of alpha lipoic acid and gabapentin, its efficacy in the treatment of Burning Mouth Syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(5):e635-40.
 10. Adamo D, Pecoraro G, Coppola N, Calabria E, Aria M, Mignogna M. Vortioxetine versus other antidepressants in the treatment of burning mouth syndrome: An open-label randomized trial. *Oral Dis*. 2021;27(4):1022-41.
 11. Mitsikostas DD, Ljubisavljevic S, Deligianni CI. Refractory burning mouth syndrome: clinical and paraclinical evaluation, comorbidities, treatment and outcome. *J Headache Pain*. 2017;18(1):40.
 12. Jørgensen MR, Pedersen AM. Analgesic effect of topical oral capsaicin gel in burning mouth syndrome. *Acta Odontol Scand*. 2017;75(2):130-6.
 13. Petruzzi M, Lauritano D, De Benedittis M, Baldoni M, Serpico R. Systemic capsaicin for burning mouth syndrome: short-term results of a pilot study. *J Oral Pathol Med*. 2004;33(2):111-4.
 14. Ottaviani G, Rupel K, Gobbo M, Poropat A, Zoi V, Faraon M, et al. Efficacy of ultramicronized palmitoylethanolamide in burning mouth syndrome-affected patients: a preliminary randomized double-blind controlled trial. *Clin Oral Investig*. 2019;23(6):2743-50.
 15. Pakfetrat A, Talebi M, Dalirsani Z, Mohajeri A, Zamani R, Ghazi A. Evaluation of the effectiveness of crocin isolated from saffron in treatment of burning mouth syndrome: A randomized controlled trial. *Avicenna J Phytomed*. 2019;9(6):505-16.
 16. 林昭庚：番紅花。陳時中編著，臺灣中藥典第四版，台北，衛生福利部 2021;324-5.
 17. 印會河：藏象。印會河編著，中醫基礎理論，台北，知音出版社 2012;41-4.
 18. 靳子蓉：中藥有效成份之活血化瘀藥理研究回顧論述。中醫藥雜誌 2013;24(1):129-43.
 19. Palacios-Sánchez B, Moreno-López LA, Cerezo-Lapiedra R, Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez G. Alpha lipoic acid efficacy in burning mouth syndrome. A controlled clinical trial. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(4):e435-40.
 20. Umezaki Y, Badran BW, DeVries WH, Moss J, Gonzales T, George MS. The Efficacy of Daily Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Burning Mouth Syndrome (BMS): A Randomized Controlled Single-blind Study. *Brain Stimul*. 2016;9(2):234-42.
 21. Barbosa NG, Gonzaga AKG, de Sena Fernandes LL, da Fonseca AG, Queiroz S, Lemos T, et al. Evaluation of laser therapy and alpha-lipoic acid for the treatment of burning mouth syndrome: a randomized clinical trial. *Lasers Med Sci*. 2018;33(6):1255-62.
 22. de Pedro M, López-Pintor RM, Casañas E,

- Hernández G. Effects of photobiomodulation with low-level laser therapy in burning mouth syndrome: A randomized clinical trial. *Oral Dis.* 2020;26(8):1764-76.
23. Zborowski J, Konopka T. Comparison of Clonazepam and Tongue Protector in the Treatment of Burning Mouth Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(15):8999.
24. Bergdahl J, Anneroth G, Perris H. Cognitive therapy in the treatment of patients with resistant burning mouth syndrome: a controlled study. *J Oral Pathol Med.* 1995;24(5):213-5.
25. Jurisic Kvesic A, Zavoreo I, Basic Kes V, Vucicevic Boras V, Ciliga D, Gabric D, et al. The effectiveness of acupuncture versus clonazepam in patients with burning mouth syndrome. *Acupunct Med.* 2015;33(4):289-92.
26. 曾怡嘉：口腔、舌頭灼熱痛談口腔灼熱症候群的中醫治療。恩主公醫訊 2023;321:26-7.
27. 林昭庚：上篇 針灸理論。林昭庚編著，新編彩圖針灸學，台北，知音出版社 2018;108.137.220-221. 358.364-365.465-6.
28. 婁佳寧，周海文，葛姝雲：耳穴貼敷法對灼口綜合症患者心理狀態及血漿 β -內啡肽的影響。口腔疾病防治 2023;31:501-5.

BURNING MOUTH SYNDROME: ETIOLOGY, DIAGNOSIS, AND MANAGEMENT

Jiun-You Chen¹, Ting-Yuan Chen², Cheng-Hsien Hung¹

¹*Department of Pharmacy, Chang Bing Show Chwan Memorial Hospital*

²*Department of Traditional Chinese Medicine, Chang Bing Show Chwan Memorial Hospital*

Burning Mouth Syndrome (BMS), also known as idiopathic glossodynia, is characterized by a persistent burning sensation in the oral cavity, particularly on the tongue. This condition presents as chronic intraoral pain, manifesting without any discernible clinical evidence such as mucosal or skin lesions, and lacks abnormal laboratory findings. Clinical manifestations of BMS include recurrent burning sensations, stinging feelings, numbness, and oral dryness. BMS frequently coexists with various health issues, including gastrointestinal discomfort, chronic fatigue, and heightened susceptibility to oral infections, as well as mental health challenges such as anxiety, depression, and sleep disturbances. These symptoms often result in a complex interplay, subjecting BMS patients to a relentless cycle of chronic pain and comorbidity. Prolonged suffering from BMS can potentially exacerbate patients' overall health status, leading to the development of more severe diseases. This review aims to provide a comprehensive overview of BMS, elucidate its associated risk factors, and emphasize evidence-based clinical interventions currently available for its management.

Key words: burning mouth syndrome; idiopathic glossodynia; oral burning sensations; xerostomia