

一清胶囊联合曲安奈德治疗扁平苔藓的临床研究

孙娜, 刘建捷

秦皇岛市第一医院 口腔科, 河北 秦皇岛 066000

摘要: **目的** 探讨一清胶囊联合曲安奈德对扁平苔藓患者的临床疗效。**方法** 选取2017年5月—2018年7月秦皇岛市第一医院收治的78例口腔黏膜扁平苔藓患者作为研究对象,按照就诊顺序随机分为对照组与观察组,每组各39例。对照组患者采用曲安奈德注射液10 mg,加入2%盐酸利多卡因1 mL混合,制成悬浊液,注射于口腔黏膜病损区基底部,1次/10 d。观察组在对照组治疗的基础上口服一清胶囊,2粒/次,3次/d。两组患者均连续治疗3个月。观察两组患者的临床疗效,比较治疗前后两组患者口腔黏膜症状面积、疼痛程度评分、Th1、Th2、Th1/Th2比值、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-2、IL-10水平和1年复发率。**结果** 治疗后,观察组患者的总有效率为92.31%,显著高于对照组的69.23%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的溃疡、糜烂、白纹面积及VAS评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的溃疡、糜烂、白纹面积及VAS评分均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的Th1、Th2及Th1/Th2水平均降低,同组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后,观察组患者的Th1、Th2及Th1/Th2水平明显较对照组低,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的血清TNF- α 、IL-2及IL-10水平均显著降低,同组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),与对照组比较,治疗后观察组患者的TNF- α 、IL-2及IL-10水平较低,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后1年,观察组患者的复发率为10.26%,显著低于对照组的51.28%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 一清胶囊联合曲安奈德治疗口腔扁平苔藓可有效降低患者症状面积,减轻疼痛,调节机体Th1/Th2平衡,降低炎症反应,同时可提高临床疗效,降低复发率。

关键词: 一清胶囊; 曲安奈德; 口腔扁平苔藓; TH1/TH2细胞因子; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-2; 白细胞介素-10

中图分类号: R988.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2020) 05-0907-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.020

Clinical study of Yiqing Capsules combined with triamcinolone acetonide in treatment of lichen planus

SUN Na, LIU Jianjie

Department of Stomatology, First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, China

Abstract: Objective To explore the clinical effects of Yiqing Capsules combined with triamcinolone acetonide in treatment of lichen planus. **Methods** Patients (78 cases) with lichen planus in First Hospital of Qinhuangdao from May 2017 to July 2018 were divided into control group and observation group according to the order of visit, with 39 cases in each group. Patients in the control group were given Triamcinolone Acetonide Injection of 10 mg, mixed with 2% lidocaine hydrochloride 1 mL. The suspension was injected into the base of the lesion area of oral mucosa, once for 10 days. Patients in the observation group were administered with Yiqing Capsules on the basis of control group, 2 pills/time, three times daily. Patients in two groups were treated continuously for 3 months. The clinical efficacy in two groups was observed, and the oral mucosal symptom area, pain degree score, Th1, Th2, Th1/Th2 ratio, TNF- α , IL-2, IL-10 levels, and 1-year recurrence rate in two groups were compared before and after treatment. **Results** After treatment, the total effective rate of patients in the observation group was 92.31%, significantly higher than 69.23% of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the ulcer, erosion, white grain area, and VAS score in two groups were significantly reduced, and the differences before and after treatment were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the ulcer, erosion, white grain area, and VAS score in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference between two groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels

收稿日期: 2019-12-12

基金项目: 秦皇岛市科学技术研究与发展计划项目(201805A 102)

第一作者: 孙娜(1984—),女,汉,河北昌黎人,硕士,主治医师,研究方向为口腔医学。E-mail: siliang791798@163.com

of Th1, Th2, and Th1/Th2 in two groups were decreased, and there was a significant difference in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of Th1, Th2, and Th1/Th2 in the observation group were significantly lower than those in the control group, and there was a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TNF- α , IL-2, and IL-10 in two groups were significantly reduced, the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of TNF- α , IL-2, and IL-10 in the observation group after treatment were lower, with statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$). One year after treatment, the recurrence rate of the observation group was 10.26%, significantly lower than 51.28% of the control group, the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Yiqing Capsules combined with triamcinolone acetonide in treatment of oral lichen planus can effectively reduce the patient's symptom area, relieve pain, regulate the Th1/Th2 balance of the body, reduce the inflammatory response, and improve the clinical efficacy and reduce the recurrence rate.

Key words: Yiqing Capsules; triamcinolone acetonide; oral lichen planus; TH1/TH2 cytokines; TNF- α ; IL-2; IL-10

口腔扁平苔藓是一种常见的慢性口腔黏膜病, 该病发病率高, 且多发于中年女性^[1], 发病部位多为颊、舌、唇、牙龈、腭部黏膜组织, 通常呈对称性分布^[2]。病变部位在颊黏膜组织时, 临床表现为颊黏膜上出现丘疹、斑块及白色或灰色浑浊条纹, 条纹呈树枝状、线状或网状, 其中树枝状条纹较为常见, 条纹之间的黏膜组织色泽鲜艳, 多呈黯红色; 病变部位在舌黏膜上时, 舌黏膜表面有灰白色斑块出现^[3]。该病是一种慢性黏膜角化异常性疾病, 具有病程长, 病因复杂等特点^[4]。曲安奈德是一种肾上腺皮质类激素, 常用于口腔扁平苔藓的治疗, 但研究表明患者使用激素类药物治疗后易复发^[5]。一清胶囊是大黄、黄连和黄芪等中药的复合制剂, 具有有抗菌、抗病毒、清热凉火、化瘀止血等功效^[6]。本研究回顾了秦皇岛市第一医院采用一清胶囊联合曲安奈德治疗的78例口腔扁平苔藓患者, 探讨其临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年5月—2018年7月秦皇岛市第一医院收治的78例口腔黏膜扁平苔藓患者作为研究对象, 其中男性36例, 女性42例; 年龄22~62岁, 平均年龄(40.10±12.64)岁; 病程0.6~5年, 平均病程(3.16±1.45)年。按照就诊顺序随机分为对照组与观察组, 每组各39例。对照组男性19例, 女性20例; 年龄23~60岁, 平均年龄(40.31±11.37)岁; 病程1~5年, 平均病程(3.31±1.13)年; 体质量47~79 kg, 平均体质量(59.36±10.16)kg。观察组男性17例, 女性22例; 年龄22~62岁, 平均年龄(41.17±12.23)岁; 病程0.6~5年, 平均病程(3.32±1.07)年; 体质量46~79 kg, 平均体质量(60.17±10.21)kg。两组患者性别、年龄、病程、体质量等一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 纳入排除标准

纳入标准: (1)符合《口腔黏膜病学》中有关口腔扁平苔藓的相关诊断标准^[2]; (2)近3个月未服用抗生素或免疫抑制剂者; (3)无贫血、糖尿病等其他全身系统性疾病; (4)无其他黏膜病。

排除标准: (1)对本研究所用药物有使用禁忌症或耐受者; (2)有心力衰竭、肾衰竭等严重疾病影响治疗者; (3)处于月经期、妊娠期的女性患者; (4)严重心、肝、肾等重要脏器功能不全者; (5)有精神障碍疾病者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3 治疗方法

入院后均对所有患者口腔内的不良刺激物进行彻底清除, 同时进行牙周洁治, 并嘱咐患者使用漱口水漱口, 并口服维生素B₂片(天津力生制药股份有限公司, 规格5 mg/片, 生产批号1703002), 5 mg/次, 3次/d。对照组患者采用曲安奈德注射液(昆明积大制药股份有限公司, 国药准字H53021604, 规格1 mL: 40 mg, 生产批号170309), 10 mg, 加2%盐酸利多卡因注射液(天津金耀集团湖北天药业股份有限公司, 规格5 mL/支, 生产批号3180131)1 mL, 并将两者混合, 制成悬浊液, 注射于口腔黏膜病损区基底部, 1次/10 d。观察组患者在对照组治疗的基础上口服一清胶囊(成都康弘制药有限公司, 国药准字Z19991047, 规格500 mg/粒, 生产批号170301), 2粒/次, 3次/d。两组患者均连续治疗3个月。

1.4 临床疗效^[7]

显效: 治疗后病变部位溃疡、糜烂及疼痛完全消失, 白色条纹消失或显著减轻; 有效: 治疗后病变部位溃疡、糜烂面积减少, 疼痛减轻, 白色条纹减少; 无效: 治疗后病变部位溃疡、糜烂面积、白色条纹及疼痛感无变化或增加。

总有效率=(显效+有效)/本组例数

1.5 观察指标

1.5.1 口腔黏膜症状面积和疼痛评分^[8] 比较治疗前后两组患者的口腔黏膜症状面积和疼痛评分。疼痛评分采用视觉模拟评分法(visual analogue scales, VAS)进行评估。总分0~10分,分数越高,疼痛越剧烈。

1.5.2 Th1、Th2变化情况 取患者治疗前后的血清样本,使用全自动免疫组化仪(购自苏州合惠生物科技有限公司),ELASA法检测Th1、Th2及Th1/Th2水平变化。

1.5.3 细胞因子水平 分别于治疗前后抽取两组患者新鲜外周血4 mL,室温下静置30 min后离心10 min,转速3 000 r/min,取上层血清,置于-80 °C的冰箱中保存。采用酶联免疫吸附法比较治疗前后两组患者肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-2(IL-2)、白介素-10(IL-10)细胞因子水平。

1.5.4 复发率 比较两组患者治疗后1年的复发率。

1.6 统计学方法

本研究使用统计学软件SPSS 20.0分析研究数

据,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,观察组患者的总有效率为92.31%,显著高于对照组的69.23%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组口腔黏膜症状面积及疼痛程度评分比较

治疗后,两组患者的溃疡、糜烂、白纹面积及VAS评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的溃疡、糜烂、白纹面积及VAS评分均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者Th1、Th2及Th1/Th2水平变化

治疗后,两组患者的Th1、Th2及Th1/Th2水平均降低,同组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗后,观察组患者的Th1、Th2及Th1/Th2水平明显较对照组低,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical effect between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	39	15	12	12	69.23
观察	39	21	15	3	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组患者口腔黏膜症状面积及疼痛程度评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of oral mucosal symptom area and pain degree score between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	溃疡面积/cm ²	糜烂面积/cm ²	白纹面积/cm ²	VAS评分
对照	39	治疗前	2.35±0.34	5.01±0.31	6.21±1.18	1.59±0.34
		治疗后	1.25±0.24*	2.35±0.29*	2.12±0.82*	0.78±0.24*
观察	39	治疗前	2.37±0.35	5.03±0.30	6.23±1.19	1.61±0.36
		治疗后	0.52±0.17*#	1.22±0.24*#	0.67±0.42*#	0.32±0.11*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组患者Th1、Th2及Th1/Th2水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on levels of Th1, Th2, and Th1/Th2 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	Th1/(pg·mL ⁻¹)		Th2/(pg·mL ⁻¹)		Th1/Th2	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	79.15±7.82	63.27±5.62*	57.72±4.65	20.43±2.14*	1.37±0.14	1.21±0.13*
观察	39	79.27±7.76	57.76±4.62*#	57.77±4.68	15.91±2.16*#	1.38±0.14	1.07±0.12*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.4 两组血清IL-2、TNF- α 及IL-10水平变化

治疗后,两组患者的血清TNF- α 、IL-2及IL-10水平均显著降低,同组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),与对照组比较,治疗后观察组患者的TNF- α 、IL-2及IL-10水平较低,两组比较差异有统计学意

义($P < 0.05$),见表4。

2.5 两组患者治疗后1年复发率比较

治疗后1年,观察组患者的复发率为10.26%,显著低于对照组的51.28%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表5。

表4 两组血清TNF- α 、IL-2及IL-10水平变化($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on levels of TNF- α , IL-2, and IL-10 between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α /(ng·L ⁻¹)		IL-2/(ng·L ⁻¹)		IL-10/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	35.64±4.53	25.11±3.21*	25.61±2.46	23.26±1.22*	12.62±2.11	10.25±1.16*
观察	39	34.62±4.51	20.01±2.46 [#]	25.63±2.42	19.98±1.10 [#]	12.63±2.13	8.95±1.12 [#]

与同组治疗前比较:* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较:[#] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [#] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表5 两组患者治疗后1年复发率比较

Table 5 Comparison of recurrence rates between two groups 1 year after treatment

组别	n/例	复发情况	
		n/例	占比/%
对照	39	20	51.28
观察	39	4	10.26*

与对照组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

口腔扁平苔藓病程长,治疗难度大,目前发病机制尚不十分明确,西医理论多认为口腔扁平苔藓是由口腔黏膜受不良刺激或内分泌失调所致,并具有遗传倾向。中医理论认为该病与“口糜”“紫癜风”等相似,患者因肝胆湿热、气滞血瘀、心肝火旺等导致气血不畅,阴阳失调,热聚肌肤无法疏泄,进而发病^[9]。因此,该病的治疗原则为化湿悦脾、滋阴清热。该病临床表现为上皮不角化,基底层液化变性,固有层出现淋巴浸润情况。多数口腔扁平苔藓患者无自觉症状,部分患者遇辛、酸、热、辣、咸等刺激时,会出现局部灼痛或麻痒感^[10],随病情进展,部分患者存在癌变倾向,严重威胁患者的生命安全^[11]。

曲安奈德注射液是一种肾上腺皮质激素类药物,可稳定细胞膜,降低血管通透性,提高血浆胶体渗透压,抑制巨噬细胞吞噬抗原,减少体液外渗,阻止炎性细胞向炎性部位移动,改善局部血液循环,发挥抗炎作用;同时可抑制T淋巴细胞的分化、减少自身免疫抗体的产生,发挥抗变态反应作用;对神经组织炎症也具有抑制作用,从而对保护神经纤维

髓鞘的完整性具有保护作用^[12]。采用曲安奈德注射病损区使药物直达病损部位,并在病灶区迅速达到有效浓度并维持一定时间,减轻炎症反应,加速病损部位愈合,且副作用小。采用利多卡因局部封闭,可有效缓解患者疼痛,与曲安奈德起到协同作用。

一清胶囊出自《金匱要略》,包含大黄、黄芩、黄连等药物,大黄和黄连均有清利湿热、祛瘀止血、泻火解毒之效。此外,大黄有泄痞之功,治虚痞而不伤正气;黄连对血热妄行、口舌生疮、热毒疮疡等疗效显著。1项研究发现:黄连具有安神泻火之效,对于延长睡眠时间,缓解焦虑失眠导致的口疮等心火亢盛加重之证具有重要作用^[13]。本研究采用一清胶囊联合曲安奈德治疗口腔扁平苔藓患者,结果显示,治疗后两组患者的溃疡、糜烂、白纹面积及VAS评分较治疗前均显著降低,且观察组降低效果优于对照组;治疗后,观察组患者的总有效率高于对照组,且1年复发率低于对照组,提示一清胶囊联合曲安奈德更能有效改善患者临床症状,利于患者恢复,同时还可提高临床疗效,降低复发率。

有研究报道口腔扁平苔藓的发生发展与T淋巴细胞介导的免疫反应有关,且与Th细胞水平关系密切,Th细胞包括Th1和Th2两个细胞亚群,TH1细胞可产生IL-2,主要介导细胞免疫,TH2可产生IL-10。同时,可促进B细胞分化。正常情况下,二者处于一个“平衡”状态,当Th1/Th2平衡状态被打破时,导致机体处于Th1或Th2优势状态^[14-15]。研究表明^[16],口腔粘膜扁平苔藓患者的Th1、Th2及Th1/Th2水平均高于正常值。本研究结果显示,治疗后两组患者的Th1、Th2及Th1/Th2水平均显著降低,且观察组患

者的降低效果优于对照组,提示一清胶囊联合曲安奈德可显著降低患者Th1、Th2,抑制Th1/Th2比值升高,恢复机体Th1/Th2平衡。Th1、Th2是促进口腔扁平苔藓发生的重要因素,改善机体Th1、Th2及Th1/Th2水平对于疾病的治疗具有促进作用。

血清IL-2、TNF- α 及IL-10是炎症反应中的重要指标,IL-2由T细胞产生,具有增加自然杀伤细胞活性作用;同时,对T细胞增殖及B细胞分泌抗体具有促进作用;TNF- α 由巨噬细胞及单核细胞分泌;IL-10可抑制参与炎症反应的趋化因子的表达,机体发生炎症反应时,血清IL-2、TNF- α 水平升高,机体可通过提高IL-10水平对抗免疫反应^[17]。本研究结果显示,治疗后两组患者的血清IL-2、TNF- α 及IL-10水平均显著降低,且观察组降低效果优于对照组,提示中西药联合治疗更能有效抑制患者血清因子表达,减弱病变部位的炎症反应。

综上所述,一清胶囊联合曲安奈德治疗口腔扁平苔藓可有效降低患者症状面积,减轻疼痛,调节机体Th1/Th2平衡,降低炎性反应,同时可提高临床疗效,降低复发率。

参考文献

- [1] Mohamadi Hasel K, Besharat M A, Abdolhoseini A, et al. Relationships of personality factors to perceived stress, depression, and oral lichen planus severity [J]. *Int J Behav Med*, 2013, 20(2): 286-292.
- [2] 陈谦明. 口腔粘膜病学 [M]. 人民卫生出版社, 2008.
- [3] 高彩玲, 颜家渝, 王春, 等. 口腔扁平苔藓与微生物感染的相关性研究进展 [J]. *成都医学院学报*, 2019, 11(3): 404-406.
- [4] 高岩, 罗海燕. 癌变口腔扁平苔藓的组织病理学诊断分析 [J]. *中华口腔医学杂志*, 2016, 51(12): 717-721.
- [5] 党宏涛, 阎晓飞, 赵海. 一清胶囊联合转移因子及曲安奈德治疗口腔扁平苔藓108例疗效观察 [J]. *河北中医*, 2014, 36(11): 1690-1692.
- [6] 杨强, 蒲晓辉, 李晓花. 一清胶囊中7种指标成分的测定 [J]. *华西药学杂志*, 2017, 32(3): 294-296.
- [7] 周刚, 刘宏伟, 林梅, 等. 口腔扁平苔藓(萎缩型、糜烂型)疗效评价标准(试行) [J]. *中华口腔医学杂志*, 2005, 40(2): 92-93.
- [8] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2014, 8(2): 273.
- [9] 王学强. 中医辨证分型结合西医常规治疗120例口腔扁平苔藓临床疗效分析 [J]. *亚太传统医药*, 2014, 10(4): 83-84.
- [10] 何清美, 李必泽, 曾洁萍, 等. 口腔扁平苔藓患者症状体征调查及证候分布分析 [J]. *成都中医药大学学报*, 2016, 39(3): 31-33.
- [11] Aghbari SMH, Abushouk AI, Attia A, et al. Malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: A meta-analysis of 20095 patient data. [J]. *Oral Oncol*, 2017, 68: 92-102.
- [12] Siponen M, Huuskonen L, Kallio-Pulkinen S, et al. Topical tacrolimus, triamcinolone acetonide and placebo in oral lichen planus: A pilot randomized controlled trial [J]. *Oral Dis*, 2017, 23(5): 660-668.
- [13] 莫朝阳, 杨建新, 刘瑾. 克拉霉素联合一清胶囊治疗口腔扁平苔藓68例疗效 [J]. *江苏医药*, 2010, 36(4): 417-418.
- [14] Wang L, Wu W, Chen J, et al. MicroRNA microarray-based identification of involvement of miR-155 and miR-19a in development of oral lichen planus (OLP) by modulating Th1/Th2 balance via targeting eNOS and Toll-Like Receptor 2 (TLR2) [J]. *Med Sic Monit*, 2018, 24: 3591-3603.
- [15] 杨令云. T淋巴细胞亚群检测在口腔扁平苔藓治疗中的应用价值 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2019, 35(3): 424-427.
- [16] 王一敏, 傅升, 周冰, 等. 口腔黏膜扁平苔藓患者应用激素治疗时Th1/Th2的应答模式及T细胞平衡相关性分析 [J]. *中国医学前沿杂志: 电子版*, 2014, 6(11): 30-33.
- [17] 王冬平. 口腔扁平苔藓患者免疫功能状况及Th1、Th2类细胞因子表达意义 [D]. 贵阳: 贵阳医学院, 2013.