

羟氯喹联合复方倍他米松注射液治疗口腔扁平苔藓的临床研究

陈捷¹, 费立龙², 郜罕¹, 张江云¹, 宋新燕¹

1. 邯郸市口腔医院, 河北 邯郸 056001

2. 冀中能源峰峰集团总医院, 河北 邯郸 056002

摘要: **目的** 探讨羟氯喹联合复方倍他米松治疗口腔扁平苔藓的有效性与安全性。**方法** 选取2015年11月—2016年11月在邯郸市口腔医院治疗的口腔扁平苔藓患者125例, 根据用药方案不同分成对照组(62例)和治疗组(63例)。对照组患者于病变黏膜处多点注射复方倍他米松注射液, 1 mL加入2%利多卡因1 mL, 1次/周; 治疗组患者在对照组的基础上口服硫酸羟氯喹片, 2片/次, 2次/d。两组患者均经过6个月治疗。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者IL-17、 γ -干扰素(IFN- γ)和IL-4水平以及视觉模拟(VAS)评分。**结果** 治疗后, 对照组临床总有效率为83.87%, 显著低于治疗组的96.83%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组复发率为22.58%, 显著高于治疗组的7.94%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清IL-17、IL-4水平均显著降低, 血清IFN- γ 水平显著升高, 同组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组IL-17、IFN- γ 和IL-4水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者VAS评分均显著降低($P < 0.05$); 且治疗组降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 硫酸羟氯喹联合复方倍他米松治疗口腔扁平苔藓疗效较好, 复发率低, 安全性高, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 硫酸羟氯喹片; 复方倍他米松注射液; 口腔扁平苔藓; 临床疗效; 视觉模拟评分; γ -干扰素

中图分类号: R988.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)01-0110-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.01.025

Clinical study of hydroxychloroquine combined with Compound Betamethasone Injection in treatment of oral lichen planus

CHEN Jie¹, FEI Li-long², HAO Han¹, ZHANG Jiang-yun¹, SONG Xin-yan¹

1. Handan Stomatological Hospital, Handan 056001, China

2. Jizhong Energy Fengfeng Group Hospital, Handan 056002, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of hydroxychloroquine combined with Compound Betamethasone Injection in treatment of oral lichen planus. **Methods** Patients (125 cases) with oral lichen planus in Handan Stomatological Hospital from November 2015 to November 2016 were divided into control (62 cases) and treatment (63 cases) groups based on different treatments. Patients in the control group were multipoint injection administered with Compound Betamethasone Injection at the lesion's mucosa, 1 mL added into 2% lidocaine 1 mL, once weekly. Patients in the treatment group were *po* administered with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 6 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the IL-17, IFN- γ and IL-4 level, and VAS scores in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 83.87%, which was significantly lower than 96.83% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the recurrence rate in the control group was 22.58%, which was significantly higher than 7.94% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, IL-17 and IL-4 levels in two groups were significantly decreased, but IFN- γ levels were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And IL-17, IFN- γ and IL-4 levels in the treatment group was significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VAS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). And the VAS scores in the treatment group were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Hydroxychloroquine

收稿日期: 2017-10-17

基金项目: 邯郸市科学技术局项目(1528108079-4)

作者简介: 陈捷(1972—), 本科, 主治医师, 研究方向为牙体牙髓及黏膜病。Tel: 15128057891 E-mail: 1635068763@qq.com

combined with Compound Betamethasone Injection has good efficacy in treatment of oral lichen planus with low recurrence rate and high safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Hydroxychloroquine Sulfate Tablets; Compound Betamethasone Injection; oral lichen planus; clinical efficacy; VAS score; IFN- γ

口腔扁平苔藓是口腔科常见的一种慢性浅表炎症性疾病,主要有萎缩型和糜烂型两种,其中糜烂型的发病率高,且各项临床体征均较萎缩型严重,癌变率高达0.9%~19.8%,严重威胁患者的生命安全^[1]。临床上关于口腔扁平苔藓的发病机制并不明确,但是研究表明其与免疫紊乱、精神压力、感染等多种因素有关^[2]。复方倍他米松是一种复方糖皮质激素,其主要成分为二丙酸倍他米松和倍他米松磷酸钠,具有强效的抗炎、抗风湿和抗过敏作用,对口腔扁平苔藓具有很好的治疗作用^[3]。羟氯喹是临床上常用的治疗系统性红斑狼疮的皮肤科药物,具有免疫调节、抗炎的作用^[4]。本文探讨了羟氯喹联合复方倍他米松治疗口腔扁平苔藓的有效性与安全性,为治疗口腔扁平苔藓提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2015年11月—2016年11月在邯郸市口腔医院口腔科进行治疗的125例口腔扁平苔藓患者作为研究对象,所有患者均符合《口腔扁平苔藓诊疗指南(试行)》^[5]中对口腔扁平苔藓的诊断标准,其中男46例,女79例;年龄24~68岁,平均年龄(49.87±9.34)岁;病程7个月~4年,平均病程(2.89±0.78)年。所有患者均签署知情同意书。

排除标准:(1)患者为其他口腔黏膜性疾病;(2)口腔扁平苔藓发病短于3个月者,且入组前采用其他糖皮质激素等药物进行治疗;(3)患者具有严重肝肾功能不全;(4)患者及其家属不配合研究。

1.2 药物

复方倍他米松注射液由 Schering-Plough Labo N.V.生产,规格为1 mL:二丙酸倍他米松(以倍他米松计)5 mg与倍他米松磷酸钠(以倍他米松计)2 mg,产品批号188KA4B01;硫酸羟氯喹片由上海上药中西制药有限公司生产,规格0.1 g/片,产品批号151003。

1.3 分组及治疗方法

根据用药的差别分成对照组(62例)和治疗组(63例),其中对照组男23例,女39例;年龄24~66岁,平均年龄(49.84±9.37)岁;病程7个月~

4年,平均病程(2.85±0.81)年。治疗组男23例,女40例;年龄25~68岁,平均年龄(49.93±9.29)岁;病程9个月~4年,平均病程(2.92±0.76)年。两组患者在性别、年龄、平均病程等一般临床资料之间相比差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者于病变黏膜处多点注射复方倍他米松注射液,1 mL加入2%利多卡因1 mL,1次/周;治疗组患者在对照组的基础上口服硫酸羟氯喹片,2片/次,2次/d。两组患者均经过6个月的治疗后评价疗效。

1.4 疗效评价标准和复发情况

根据中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会制订的《口腔扁平苔藓(萎缩型、糜烂型)疗效评价标准(试行)》中对口腔扁平苔藓治疗效果的疗效评价自拟^[6]。显效:患者黏膜上充血、糜烂等均完全消失,同时白色条纹以及疼痛等亦消失;有效:患者黏膜上充血、糜烂等面积均显著缩小,同时白色条纹减少以及疼痛症状减轻;无效:患者黏膜上充血、糜烂等面积无显著缩小或增加,同时白色条纹以及疼痛症状无减轻或加重。

总有效率=(显效+有效)/总例数

复发率 对两组患者治疗后的复发情况进行随访,随访期3个月,无1例患者失访。

1.5 观察指标

1.5.1 血清 IL-17、IFN- γ 以及 IL-4 水平 分别采用 IL-17 检测试剂盒(上海沪震实业有限公司)、IFN- γ 检测试剂盒(北京博雷德生物科技有限公司)、IL-4 检测试剂盒(上海康朗生物科技有限公司)进行检测,具体方法为酶联免疫吸附实验。

1.5.2 视觉模拟(VAS)评分^[7] 采用 VAS 评分量表对患者口腔黏膜部位疼痛进行评分,评分范围在0~10分,0分表示无痛,3分以下表示有轻微的疼痛;4~6分疼痛已影响睡眠,但是可以忍受;7~10分表示疼痛剧烈,难以忍受,分数越高表示疼痛越严重。

1.6 不良反应

观察两组患者治疗期间的不良反应,然后进行统计分析。

1.7 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验, 率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 28 例, 有效 24 例, 无效 10 例, 总有效率为 83.87%, 复发率为 22.58%; 治疗组显效 32 例, 有效 29 例, 无效 2 例, 临床总有

效率为 96.83%, 复发率为 7.94%。治疗组的总有效率明显高于对照组, 复发率显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组患者 IL-17、IFN- γ 和 IL-4 水平比较

治疗后, 两组患者血清 IL-17、IL-4 水平均显著降低, 血清 IFN- γ 水平显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 IL-17、IFN- γ 和 IL-4 水平明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%	复发率/%
对照	62	28	24	10	83.87	22.58
治疗	63	32	29	2	96.83*	7.94*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 IL-17、IFN- γ 和 IL-4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on IL-17, IFN- γ and IL-4 levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-17/(ng·L ⁻¹)		IFN- γ /(ng·L ⁻¹)		IL-4/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	62	0.43 ± 0.10	0.30 ± 0.07*	0.23 ± 0.08	0.40 ± 0.08*	0.38 ± 0.09	0.25 ± 0.04*
治疗	63	0.45 ± 0.09	0.18 ± 0.03* [▲]	0.24 ± 0.07	0.53 ± 0.12* [▲]	0.39 ± 0.08	0.12 ± 0.02* [▲]

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

2.3 两组患者 VAS 评分比较

治疗后, 两组患者 VAS 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组降低更明显, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者治疗期间均出现了一些不良反应, 包括胃肠不适、血压升高、头晕、痤疮以及视物模糊。其中对照组不良反应发生率为 14.52%, 治疗组不良反应发生率为 15.87%, 两组患者比较差异无统计学意义, 见表 4。

表 3 两组 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	62	7.52 ± 0.63	3.89 ± 0.24*
治疗	63	7.49 ± 0.66	2.24 ± 0.16* [▲]

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 4 两组患者不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	胃肠不适/例	血压升高/例	头晕/例	痤疮/例	视物模糊/例	发生率/%
对照	62	3	3	2	1	0	14.52
治疗	63	4	3	1	1	1	15.87

3 讨论

扁平苔藓是临床口腔科常见的炎症黏膜性疾病,其主要以口腔黏膜珠光白色损害为特点,同时可能会伴有黏膜充血糜烂,易引起反复发作,导致迁延不愈^[8]。由于扁平苔藓在一定程度上可造成口腔黏膜的癌变,因此若不及时进行治疗,则可对患者造成健康危害^[1]。复方倍他米松是一种糖皮质激素复方制剂,其中倍他米松磷酸钠溶解性好,起效迅速,二丙酸倍他米松溶解性差,可缓慢释放进入组织而起到缓释长效的作用。主药倍他米松是一种皮质类固醇激素,具有抗菌消炎、免疫抑制等作用,进而减轻患者口腔内的炎症症状,改善疾病状态^[9]。羟氯喹是一种 4-氨基喹啉类化合物,主要有抗炎、免疫抑制和诱导外周血淋巴细胞凋亡的作用^[10],这与扁平苔藓免疫失衡的发病机制正好吻合,因此可以对口腔扁平苔藓起到针对性治疗作用。

两组患者经过分组治疗后,治疗组患者的总有效率高达 96.83%,复发率仅为 7.94%,而对照组患者的总有效率为 83.87%,复发率却高达 22.58%,羟氯喹联合复方倍他米松治疗的治疗组总有效率显著高于对照,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),说明羟氯喹联合复方倍他米松治疗口腔扁平苔藓具有协同增效的作用,能显著提高复方倍他米松单独治疗口腔扁平苔藓的临床总有效率。口腔扁平苔藓患者可出现口腔黏膜糜烂,进而在进食、吞咽时引发局部烧灼感、疼痛感等,给患者的生活带来不便。VAS 评分是用来评价各种疾病引发患者疼痛程度的一种工具,本研究结果发现,治疗后两组患者的 VAS 评分均显著降低,且羟氯喹联合复方倍他米松治疗的治疗组降低的更明显 ($P < 0.05$),说明羟氯喹与复方倍他米松联合治疗口腔扁平苔藓可显著改善患者的疼痛症状,改善患者的生活质量。

目前临床上较为公认的口腔扁平苔藓发病机制是免疫失衡,其中 CD^{4+} T 细胞的分化物 Th1、Th2 和 Th17 被认为与口腔扁平苔藓发病有一定的作用。Th1 细胞主要分泌 $IFN-\gamma$, Th2 细胞主要分泌 IL-4, Th17 细胞主要分泌 IL-17, 这些炎症因子均参与了人体的各种炎症反应和自身免疫性疾病^[11-12]。治疗后两组患者的 IL-17、IL-4 血清水平平均显著降低,而 $IFN-\gamma$ 血清水平平均显著性升高,且羟氯喹联合复方倍他米松治疗的治疗组各观察指标改善的更明显

($P < 0.05$),说明羟氯喹联合复方倍他米松治疗口腔扁平苔藓可以改善患者体内的炎症因子水平,从分子水平上治疗口腔扁平苔藓。同时通过对本研究中两组患者治疗期间的不良反应进行统计,发现两组不良反应发生率比较差异无统计学意义,提示羟氯喹联合复方倍他米松治疗口腔扁平苔藓并未增加倍他米松单独治疗的风险,安全性较高。

综上所述,羟氯喹联合倍他米松治疗口腔扁平苔藓疗效好,复发率低,安全性高,可作为临床推广治疗方案。

参考文献

- [1] 周红梅,郭宜青,危常磊. 口腔扁平苔藓癌变研究进展及争议 [J]. 中国实用口腔科杂志, 2012, 5(3): 146-149.
- [2] 宋宇. 口腔扁平苔藓的发病机制及其治疗浅述 [J]. 按摩与康复医学旬刊, 2012, 3(9): 101-102.
- [3] 吴志华,郭红卫. 糖皮质激素作用机制进展及在皮肤科中的应用 [J]. 皮肤病与性病, 2011, 33(6): 321-324.
- [4] 张江林,黄烽. 羟氯喹的药理作用及在风湿性疾病中的应用 [J]. 解放军药学报, 2000, 16(2): 85-88.
- [5] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 口腔扁平苔藓诊疗指南(试行) [J]. 中华口腔医学杂志, 2012, 47(7): 399-401.
- [6] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 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.
- [7] Jensen M P, Chen C, Brugger A M. Interpretation of visual analog scale rating and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain [J]. *J Pain*, 2003, 4(7): 407-414.
- [8] 徐向阳. 口腔扁平苔藓患者免疫功能状况与临床特征相关性分析 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(9): 21-23.
- [9] 金颂良,胡小娅. 复方倍他米松局部注射治疗糜烂型 OLP 临床研究 [J]. 临床口腔医学杂志, 2006, 22(9): 565-566.
- [10] 黄伟. 羟氯喹研究进展及在皮肤科的应用 [J]. 右江民族医学院学报, 2010, 32(4): 612-614.
- [11] 孙红英,胡宝洋,周国民,等. 口腔扁平苔藓病理改变的免疫发病机制研究进展 [J]. 复旦学报:医学版, 2005, 32(2): 247-248.
- [12] 陈琼,蔡扬,丰秋婧. 口腔扁平苔藓患者外周血 $IFN-\gamma$ 、IL-4 和 IL-17 的表达及意义 [J]. 实用口腔医学杂志, 2014, 30(5): 698-700.