

口炎清颗粒联合羟氯喹治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床研究

杜 菲¹, 张新娜¹, 焦铁军^{2*}

1. 天津市口腔医院 口腔科, 天津 300041

2. 天津医科大学口腔医院 口腔科, 天津 300070

摘要: **目的** 探讨口炎清颗粒联合硫酸羟氯喹片治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床疗效。**方法** 选取2018年2月—2019年12月天津市口腔医院和天津医科大学口腔医院收治的82例口腔扁平苔藓患者作为研究对象, 将所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各41例。对照组口服硫酸羟氯喹片, 2片/次, 2次/d。治疗组在对照组基础上温水冲服口炎清颗粒, 20g/次, 2次/d。两组患者连续治疗1个月。比较两组的总有效率, 使用视觉模拟评分法(VAS)评估患者的主观疼痛程度, 对比两组患者治疗前后病损面积的大小, 检测两组患者治疗前后氧化应激指标超氧化物歧化酶(SOD)、脂质过氧化物(LPO)、丙二醛(MDA)水平。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率95.12%比对照组的80.49%高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的VAS评分、病损面积明显降低($P < 0.05$); 治疗后治疗组的VAS评分、病损面积比对照组低($P < 0.05$)。治疗后, 两组的SOD水平明显升高, LPO、MDA水平明显降低($P < 0.05$); 治疗后治疗组的SOD比对照组高, LPO、MDA比对照组低($P < 0.05$)。**结论** 口炎清颗粒联合硫酸羟氯喹片治疗糜烂型口腔扁平苔藓疗效较好, 可减轻疼痛程度, 缩小病损面积, 减轻氧化应激反应, 具有良好的临床研究价值。

关键词: 口炎清颗粒; 硫酸羟氯喹片; 糜烂型口腔扁平苔藓; 视觉模拟评分法评分; 病损面积; 氧化应激指标

中图分类号: R988.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)05-0885-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.05.013

Clinical study on Kouyanqing Granules combined with hydroxychloroquine in treatment of erosive oral lichen planus

DU Fei¹, ZHANG Xin-na¹, JIAO Tie-jun²

1. Department of Stomatology, Tianjin Stomatology Hospital, Tianjin 300041, China

2. Department of Stomatology, Tianjin Medical University Dental hospital, Tianjin 300070, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of Kouyanqing Granules combined with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets in treatment of erosive oral lichen planus. **Methods** Patients (82 cases) with erosive oral lichen planus in Tianjin Stomatology Hospital and Tianjin Medical University Dental hospital from February 2018 to December 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 41 cases. Patients in the control group were administered with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, 2 tablets/time, twice daily. Patients in the treatment group were administered with Kouyanqing Granules on the basis of the control group, 20 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 1 month. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and visual analogue scale (VAS) was used to evaluate the degree of subjective pain. Before and after treatment, the size of lesion area was compared between two groups, and the levels of superoxide dismutase (SOD), lipid peroxide (LPO), and malondialdehyde (MDA) were measured. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was (95.12%) higher than that of the control group (80.49%) ($P < 0.05$). After treatment, the VAS score and lesion area in two groups were significantly reduced ($P < 0.05$). After treatment, the VAS score and lesion area in the treatment group were lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of SOD in two groups were significantly increased, but the levels of LPO and MDA in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, the level of SOD in the treatment group was higher than that in the control group, but the levels of LPO and MDA in the treatment group were lower than that in the control group, with a statistically significant

收稿日期: 2020-01-07

基金项目: 天津市口腔医院硕博重点青年项目(2019 BSQN05)

作者简介: 杜 菲(1989—), 女, 住院医师, 硕士, 研究方向为口腔黏膜病理。E-mail: 953961686@qq.com

*通信作者 焦铁军(1984—), 男, 住院医师, 硕士, 研究方向为口腔种植、口腔基础。

difference ($P < 0.05$). **Conclusion** Kouyanqing Granules combined with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets has clinical curative effect in treatment of erosive oral lichen planus, can reduce pain and lesion area, and relieve oxidative stress, which has good clinical research value.

Key words: Kouyanqing Granules; Hydroxychloroquine Sulfate Tablets; erosive oral lichen planus; VAS score; size of lesion area; oxidative stress index

口腔扁平苔藓是口腔科常见的慢性黏膜皮肤病变,临床主要症状包括口腔黏膜糜烂、充血、白色斑纹等,常伴有明显的疼痛,严重影响患者的生活质量^[1]。目前尚缺乏根治的治疗手段,西医常以对症治疗为主。羟氯喹是生物类抗疟药,具有抗炎、免疫调节、抗感染、抗凝作用,有助于减轻口腔扁平苔藓的临床症状^[2]。中医认为口腔扁平苔藓的发病与肝、肾阴虚密切相关,久病则肝肾不足,阴虚火旺,血热妄行,上灼口舌^[3]。口炎清颗粒由多种中药组成,具有清热解毒、消肿养阴的功效,适用于阴虚火旺引起的口腔炎症病变^[4]。因此本研究对天津市口腔医院和天津医科大学口腔医院收治的82例口腔扁平苔藓患者采用口炎清颗粒联合硫酸羟氯喹片治疗,探讨其临床治疗效果。

1 对象与方法

1.1 一般资料

选取2018年2月—2019年12月天津市口腔医院和天津医科大学口腔医院收治的82例口腔扁平苔藓患者作为研究对象。其中男性34例,女性48例;年龄21~58岁,平均年龄(36.27 ± 5.86)岁;病程6个月~4年,平均(1.70 ± 0.44)年。

纳入标准:符合《口腔黏膜病学》中相关诊断标准^[5],临床符合糜烂型;患者肝肾功能无明显异常;近3个月内无激素、免疫抑制剂等治疗史;患者自愿签订知情同意书。

排除标准:机体重要器官严重病变者;妊娠、哺乳、备孕的女性;对本研究所用的药物过敏者;精神异常、依从性差者;伴有其他免疫系统、内分泌系统、血液系统病变者;口腔溃疡、白斑、牙周炎等其他口腔病变者;其他急慢性感染性病变者;药物、合金填充物等引起的苔藓样反应者。

1.2 分组和治疗方法

将所有患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组各41例。对照组男性18例,女性23例;年龄22~56岁,平均年龄(36.17 ± 5.82)岁;病程7个月~4年,平均病程(1.63 ± 0.48)年。治疗组男性16例,女性25例;年龄21~58岁,平均年龄(36.48 ± 5.91)岁;病程6个月~4年,平均

病程(1.74 ± 0.42)年。两组的性别、年龄、病程等资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

对照组口服硫酸羟氯喹片(上海上药中西制药有限公司生产,规格0.1 g/片,产品批号20180105),2片/次,2次/d。治疗组在对照组基础上温水冲服口炎清颗粒(广州白云山和记黄埔中药有限公司生产,规格10 g/袋,产品批号20180112),20 g/次,2次/d。两组患者连续治疗1个月后统计疗效。

1.3 临床疗效评价标准

参考《口腔扁平苔藓(萎缩型、糜烂型)疗效评价标准(试行)》中的相关疗效标准^[6]。显效:糜烂、充血等症状完全消失,白色条纹无或黏膜恢复正常,疼痛全部消失;有效:糜烂面积明显缩小,白色条纹明显降低,疼痛降低;无效:糜烂面积、白色条纹无改变或提高,疼痛无改变或加重。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.4 观察指标

1.4.1 疼痛程度 使用视觉模拟评分法(VAS)评估患者的主观疼痛程度。选取10 cm的刻度尺,0端为无痛,10端为剧烈疼痛,患者根据自身疼痛状态选择相应的刻度^[7]。

1.4.2 病损面积 由同组医师使用带刻度的牙周探针测定患者治疗前后病损面积的大小。

1.4.3 氧化应激反应指标 采集患者治疗前后空腹肘静脉血5 mL,采用放射免疫法测定超氧化物歧化酶(SOD)、脂质过氧化物(LPO)、丙二醛(MDA)水平。

1.5 不良反应观察

记录两组患者在治疗过程中药物相关不良反应的发生情况。

1.6 统计学处理

本研究所有数据录入SPSS 22.0处理,采用 χ^2 检验对比组间的计数资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,以独立 t 检验进行组间比较,以配对 t 检验进行组内比较。

2 结果

2.1 两组临床总有效率比较

治疗后,治疗组的总有效率95.12%比对照组的

80.49%高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组 VAS 评分和病损面积比较

治疗后, 两组的 VAS 评分、病损面积均明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 VAS 评分、病损面积比对照组低 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组氧化应激指标比较

治疗后, 两组的 SOD 水平明显升高, LPO、MDA 水平明显降低 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组的 SOD 水平比对照组高, LPO、MDA 水平比对照组低 ($P < 0.05$), 见表 3。

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/%
对照	41	19	14	8	80.49
治疗	41	24	15	2	95.12*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 VAS 评分和病损面积比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 2 Comparison on VAS scores and lesion area between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	VAS 评分		病损面积/mm ²	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	6.19 ± 1.42	4.12 ± 0.95*	49.10 ± 11.93	12.28 ± 3.79*
治疗	6.28 ± 1.39	3.04 ± 0.86*▲	49.52 ± 11.68	9.51 ± 3.06*▲

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 SOD、LPO 和 MDA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

Table 3 Comparison on the levels of SOD, LPO, and MDA between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 41$)

组别	SOD/(U·L ⁻¹)		LPO/(nmol·mL ⁻¹)		MDA/(nmol·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	182.74 ± 22.80	322.91 ± 74.35*	9.72 ± 1.50	4.69 ± 1.09*	5.54 ± 1.31	4.52 ± 0.93*
治疗	180.65 ± 21.97	413.85 ± 96.20*▲	9.86 ± 1.42	3.74 ± 0.85*▲	5.62 ± 1.25	3.70 ± 0.81*▲

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 两组不良反应比较

两组患者均未发生明显的不良反应。

3 讨论

目前口腔扁平苔藓的发病机制尚未明了, 可能与免疫、感染、精神、微循环障碍、内分泌、全身性病变等因素有关。口腔扁平苔藓的病程漫长, 易反复发作^[8]。西医推荐使用免疫调节剂治疗, 羟氯喹具有强效的免疫抑制作用, 能促进外周血淋巴细胞凋亡, 抑制多种细胞因子的分泌, 与口腔扁平苔藓免疫失衡的病机相吻合, 成为临床实践指南的推荐治疗药物^[9]。羟氯喹在短期内可减轻临床症状, 但停药后易复发, 长期服用可引起不同程度的不良反应。中医认为口腔扁平苔藓属于“口疮”、“口糜”

范畴。口腔为机体与外界联系的门户, 与五脏六腑关系密切。其主要病机为患者精血亏虚, 阴津耗伤, 气机不畅, 血脉瘀阻, 加之湿热蕴结, 虚火妄动, 灼于口舌, 发为此症^[10]。口炎清颗粒是由天冬、麦冬、玄参、金银花、甘草等组成, 用于治疗糜烂型口腔扁平苔藓的复发率低^[11]。口炎清颗粒能有效调节阴虚火旺型口腔溃疡大鼠 SOD、MDA、NOS、GSH-Px 水平, 减轻口腔局部的氧化应激反应, 降低组织损伤, 促进黏膜上皮细胞修复, 促进创面愈合^[12]。研究表明, 口炎清颗粒治疗口腔扁平苔藓的疗效确切, 能有效降低炎症因子水平, 改善临床症状^[13]。本研究结果显示, 治疗组的疗效比对照组高 ($P < 0.05$), 治疗后治疗组的 VAS 评分、病损面积

比对照组低 ($P<0.05$)。结果提示, 口炎清颗粒联合硫酸羟氯喹片可明显提高口腔扁平苔藓的疗效, 能有效减轻疼痛程度, 缩小糜烂病损的面积, 有助于进一步减轻患者的临床症状。

口腔扁平苔藓的发生与氧化应激反应关系密切, 内源性氧化自由基可引起口腔黏膜上皮细胞损伤。SOD 是中强效的内源性氧化自由基清除剂, 能促进过氧化氢、超氧阴离子自由基歧化物的生成, 减轻脂质氧化应激反应, 降低自由基引起的炎症损伤, 发挥抗炎作用^[14]。LPO 是氧自由基与不饱和酸反应生成的病理产物, 其水平与脂质过氧化反应的程度呈正比^[15]。MDA 具有细胞毒性作用, 能与蛋白质结合使其发生变性, 产生大量毒性物质, 加重局部组织损伤^[16]。本研究结果显示, 治疗后治疗组的 SOD 水平比对照组高, LPO、MDA 水平比对照组低 ($P<0.05$)。结果表明, 口炎清颗粒联合硫酸羟氯喹片对口腔扁平苔藓患者氧化应激反应具有调节作用, 有助于减轻口腔黏膜局部的损伤, 此可能是其发挥疗效作用机制。

综上所述, 口炎清颗粒联合硫酸羟氯喹片治疗糜烂型口腔扁平苔藓疗效较好, 可减轻疼痛程度, 缩小病损面积, 减轻氧化应激反应, 具有良好的临床研究价值。

参考文献

- [1] 汪苑苑, 王嘉祺, 关晓兵. 口腔扁平苔藓感染相关因素的研究进展 [J]. 北京口腔医学, 2019, 27(4): 232-235.
- [2] 王蕊, 王芹, 杜文斌, 等. 硫酸羟氯喹联合康复新液含漱治疗糜烂型口腔扁平苔藓疗效及对唾液中相关因子表达的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(24): 2634-2637.
- [3] 颜家渝, 曾洁萍, 黄映红. 阴虚火旺型口腔扁平苔藓差

异表达 miRNAs 靶基因分析 [J]. 成都中医药大学学报, 2011, 34(2): 77-79.

- [4] 赵军海, 李立刚, 韩曼, 等. 口炎清颗粒联合曲安奈德对口腔扁平苔藓患者血清 IL-2、TNF- α 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(18): 3580-3583.
- [5] 陈谦明. 口腔黏膜病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 101-104.
- [6] 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.
- [7] 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): 34.
- [8] 章金鹤, 周曾同. 口腔扁平苔藓 724 例的回顾性分析 [J]. 中华口腔医学杂志, 2007, 42(11): 669-671.
- [9] 刘扬, 叶茂昌. 抗疟药羟氯喹在治疗口腔扁平苔藓中的作用研究 [J]. 口腔医学, 2014, 34(2): 147-149.
- [10] 周宝宽. 扁平苔藓证治经验 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(12): 19-21.
- [11] 曾宪涛. 他克莫司软膏加口炎清颗粒治疗糜烂型 OLP 的疗效评价 [J]. 临床口腔医学杂志, 2011, 27(7): 432-433.
- [12] 刘宏, 郑艳芳, 李楚源, 等. 口炎清颗粒对大鼠阴虚火旺型口腔溃疡的改善作用 [J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2018, 57(2): 131-136.
- [13] 应明, 刘倩. 口炎清颗粒联合曲安奈德治疗口腔扁平苔藓的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(6): 882-885.
- [14] 刘萃红, 刘新郑, 刘红春. 口腔扁平苔藓患者与自身免疫功能、SOD 及微量元素关系研究 [J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2001, 4(10): 828.
- [15] 陈谦明, 罗刚, 周敏. 口腔扁平苔藓患者组织中超氧化物歧化酶和过氧化脂质的测定及意义 [J]. 华西口腔医学杂志, 1996, 14(4): 269-271.
- [16] 蔡华雄, 朱越广, 段朝晖. 口腔扁平苔藓与超氧化物歧化酶关系探讨 [J]. 广东医学, 1999, 20(3): 181.