

肿痛安胶囊联合他克莫司治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床研究

韩琦婧

天津市第三中心医院分院 口腔科, 天津 300250

摘要: **目的** 探讨肿痛安胶囊联合他克莫司软膏治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 5 月—2022 年 7 月天津市第三中心医院分院收治的 86 例糜烂型口腔扁平苔藓患者, 依据用药情况将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 43 例。对照组患者将他克莫司软膏涂抹至患处, 1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服肿痛安胶囊, 3 粒/次, 3 次/d。两组用药 28 d 观察治疗效果。观察两组的临床疗效和临床症状缓解时间, 比较两组治疗前后疼痛视觉模拟评分 (VAS)、病灶糜烂面积、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、白细胞介素 17 (IL-17)、丙二醛 (MDA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的变化情况。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率是 95.35%, 显著高于对照组的 79.06% ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组局部灼痛、口干、黏膜木涩感、黏膜充血缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 VAS 评分、病灶糜烂面积均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 VAS 评分、病灶糜烂面积均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清 TGF- $\beta 1$ 、IL-17、TNF- α 、MDA 水平显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清学指标显著低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 肿痛安胶囊联合他克莫司软膏治疗糜烂型口腔扁平苔藓具有较好的临床疗效, 改善患者的临床症状, 明显缩小口腔溃疡面积, 降低疼痛程度, 减弱局部炎性反应, 值得借鉴与应用。

关键词: 肿痛安胶囊; 他克莫司软膏; 糜烂型口腔扁平苔藓; 临床症状缓解时间; 疼痛视觉模拟评分; 病灶糜烂面积; 转化生长因子 $\beta 1$; 白细胞介素-17; 丙二醛; 肿瘤坏死因子- α

中图分类号: R88.2 文献标志码: A 文章编号: 1674 - 5515(2024)07 - 1867 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.07.033

Clinical study of Zhongtong'an Capsules combined with tacrolimus in treatment of erosive oral lichen planus

HAN Qijing

Department of Stomatology, Tianjin Third Central Hospital Branch, Tianjin 300250, China

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effect of Zhongtong'an Capsules combined with tacrolimus in treatment of erosive oral lichen planus. **Methods** A total of 86 erosive oral lichen planus patients admitted to Tianjin Third Central Hospital Branch from May 2019 to July 2022 were selected, and all patients were divided into control group and treatment group according to drug use, with 43 cases in each group. Patients in control group applied Tacrolimus Ointment to the affected area, once daily. Patients in treatment group were administered with Zhongtong'an Capsules on the basis of control group, 3 grains/time, three times daily. Two groups were treated for 28 d to observe the therapeutic effect. The clinical efficacy and duration of clinical symptom remission in two groups were observed, and the changes of pain visual analogue scale (VAS), lesion erosion area, transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), interleukin17 (IL-17), malondialdehyde (MDA), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) before and after treatment were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 95.35%, which was significantly higher than that of control group (79.06%, $P < 0.05$). After treatment, the relief time of local burning pain, dry mouth, mucosal astringency and mucosal congestion in treatment group was significantly shorter than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, VAS score and lesion erosion area in 2 groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). After treatment, VAS score and lesion erosion area in treatment group were lower than those in control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of TGF- $\beta 1$, IL-17, TNF- α and MDA in 2 groups were significantly decreased ($P < 0.05$). After treatment, serological indexes in treatment group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhongtong'an Capsules combined with tacrolimus has a good clinical effect in treatment of erosive oral lichen planus, and can improve the clinical

收稿日期: 2023-12-15

作者简介: 韩琦婧, 主治医师, 研究方向是牙体牙髓、牙周疾病的诊疗。E-mail: wwd20210602@126.com

symptoms of patients, reduce the area of oral ulcer and the pain degree, and weaken the local inflammatory response, which is worthy of reference and application.

Key words: Zhongtong'an Capsules; Tacrolimus Ointment; erosive oral lichen planus; duration of clinical symptom remission; VAS score; lesion erosion area; TGF- β 1; IL-17; MDA; TNF- α

口腔扁平苔藓是口腔黏膜炎症疾病，多见于口内颊、舌、牙龈等处，其临床表现多样^[1]。有时伴有黏膜充血、水疱糜烂等，呈白色或灰白色，病损以对称分布的斑纹最为常见，患病率约为 15%，皮肤及黏膜可单独或同时发病，其长期糜烂病损，有恶变现象^[2]。随着现代社会的不断进步发展，受生活、工作、家庭关系等复杂的心理因素影响，患者多呈现焦虑、压力、紧张、内分泌失调等负面情绪，从而威胁患者的身心健康^[3]。中医学认为该病属“口疮”“口糜”等范畴，其病位在口，与心、脾、胃脏器有关，唇、颊、龈、舌等处均可发病^[4]。认为本病乃火气内蕴，积热于脏腑，火热之气上炎灼烧口腔黏膜所致^[5]。肿痛安胶囊具有活血消肿、化瘀止痛之功，可有效改善溃疡部位血液循环，增快血流速度，从而促进溃疡面愈合^[6]。他克莫司软膏是通过黏膜吸收的药物，可渗透到炎症深层部位，达到减少黏膜溃疡面的目的^[7]。为此，本研究采用肿痛安胶囊联合他克莫司软膏治疗糜烂型口腔扁平苔藓，取得了较好的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 5 月—2022 年 7 月天津市第三中心医院分院收治的 86 例糜烂型口腔扁平苔藓患者，其中男 48 例，女 38 例；年龄 25~71 岁，平均年龄 (47.09 ± 15.23) 岁；病程 2~13.6 个月，平均病程 (7.67 ± 3.68) 个月。

纳入标准：纳入患者均符合《口腔扁平苔藓诊疗指南(试行)》中关于糜烂型口腔扁平苔藓的诊断标准^[8]；患者签订知情同意书。

排除标准：患严重牙周病及唾液腺疾病者；对本研究药物或其中成分过敏者；1 个月内服用过抗生素、维生素者；3 个月内使用过免疫制剂者；妊娠期、哺乳期妇女及精神性疾病者。

1.2 药物

肿痛安胶囊由河北奥星集团药业有限公司生产，规格 0.28 g/粒，产品批号 201903022、202205017；他克莫司软膏由 Astellas Pharma Tech Co., Ltd. 生产，规格 10 g : 3 mg，批号 201902028、202206011。

1.3 分组和治疗方法

依据用药情况将所有患者分为对照组和治疗组，每组各 43 例。其中对照组男 25 例，女 18 例；年龄 25~69 岁，平均 (47.43 ± 13.51) 岁；病程 2~11.7 个月，平均 (7.34 ± 2.75) 个月。治疗组男 23 例，女 20 例；年龄 27~71 岁，平均 (47.20 ± 14.78) 岁；病程 3.5~13.6 个月，平均 (7.29 ± 4.68) 个月。两组资料性别组成、年龄、病程比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组将他克莫司软膏涂抹至患处，1 次/d。治疗组在对照组的基础上口服肿痛安胶囊，3 粒/次，3 次/d。两组用药 28 d 观察治疗效果。

1.4 疗效评价标准^[9]

显效：口腔糜烂患者局部灼痛、黏膜木涩感等症状基本消失，溃疡黏膜面积缩小 90%；有效：患者口干、皮疹均有所好转，溃疡黏膜面积缩小 75%；无效：患者疼痛及溃疡面积未见好转，有患者病情加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 缓解症状观察 治疗期间，观察并记录患者出现局部灼痛、口干、黏膜木涩感、黏膜充血等症状缓解时间。

1.5.2 疼痛程度 治疗前后应用视觉模拟评分法(VAS)评估溃疡患者口中疼痛程度，评分 0~10，无痛 0 分，轻度 1~3 分，中度 4~6 分，重痛 7~10 分，评分越低表示口腔疼痛越轻^[10]。

1.5.3 病灶糜烂面积 治疗前后评估患者口腔黏膜糜烂面积，应用专业标准测量尺测量口腔糜烂黏膜的长度、宽度，二者所得数值相乘得出面积，由同一人记录并分析。

1.5.4 血清学指标 在空腹状态下，采集患者外周静脉血 5 mL，离心机离心 15 min，-50 ℃冰箱存储待检；采用酶联免疫吸附法测定转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、白细胞介素-17(IL-17)、丙二醛(MDA)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平，操作按照试剂盒说明书进行。

1.6 不良反应观察

治疗过程中，及时记录患者发生头晕、局部红

斑、瘙痒、皮疹等不良反应情况。

1.7 统计学分析

用 SPSS 23.0 软件分析处理研究所得数据，计数资料用 χ^2 检验，以百分比表示；计量资料用 t 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组总有效率是 95.35%，显著高于对照组的 79.06% ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后，治疗组局部灼痛、口干、黏膜木涩感、

黏膜充血缓解时间均显著短于对照组 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组 VAS 评分、病灶糜烂面积比较

治疗后，两组 VAS 评分、病灶糜烂面积均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组 VAS 评分、病灶糜烂面积均低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组血清学指标比较

治疗后，两组血清 TGF- β 1、IL-17、TNF- α 、MDA 水平显著降低 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组血清学指标显著低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	23	11	9	79.06
治疗	43	34	7	2	95.35*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on symptom remission time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	症状缓解时间/d			
		局部灼痛	口干	黏膜木涩感	黏膜充血
对照	43	23.52 $\pm$ 7.42	26.36 $\pm$ 8.51	20.36 $\pm$ 6.19	21.38 $\pm$ 6.04
治疗	43	17.64 $\pm$ 5.03*	18.25 $\pm$ 6.46*	16.31 $\pm$ 4.77*	16.37 $\pm$ 4.28*

与对照组比较：* $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs control group.

表 3 两组 VAS 评分、病灶糜烂面积比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on VAS score and lesion erosion area between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	VAS 评分		病灶糜烂面积/cm ²	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	6.65 $\pm$ 1.27	5.80 $\pm$ 1.24*	1.48 $\pm$ 0.74	0.79 $\pm$ 0.53*
治疗	43	6.74 $\pm$ 1.31	2.18 $\pm$ 0.79* [▲]	1.51 $\pm$ 0.67	0.32 $\pm$ 0.28* [▲]

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 两组血清学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on serological indexes between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TGF- β 1/(μ g·mL ⁻¹)	IL-17/(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	MDA/(ng·mL ⁻¹)
对照	43	治疗前	49.68 $\pm$ 14.09	61.24 $\pm$ 13.51	53.68 $\pm$ 13.43	513.61 $\pm$ 41.06
		治疗后	36.07 $\pm$ 11.54*	50.16 $\pm$ 9.05*	42.87 $\pm$ 9.29*	467.29 $\pm$ 35.11*
治疗	43	治疗前	49.72 $\pm$ 13.15	61.32 $\pm$ 12.74	53.76 $\pm$ 12.51	513.70 $\pm$ 40.14
		治疗后	28.37 $\pm$ 8.76* [▲]	34.71 $\pm$ 7.36* [▲]	21.74 $\pm$ 6.19* [▲]	368.24 $\pm$ 17.67* [▲]

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.

2.5 两组药物不良反应比较

药物治疗后, 对照组发生头晕 1 例, 局部红斑 1 例, 瘙痒 2 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率是 11.63%; 治疗组发生头晕 1 例, 瘙痒 1 例, 皮疹 1 例, 不良反应发生率是 6.98%; 两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

糜烂型口腔扁平苔藓是口腔慢性炎症病变, 病损部位排列紊乱且形状不规则, 可形成网状、树枝、环状等图形, 也可由密集分布的小丘疹形成斑块等^[11]。发病区域多以颊部、软腭、舌、口底、牙龈、上下唇等部位为主, 病损可单发也可多发, 病程较为漫长, 经久不愈者更易引发癌变^[12]。从局部因素而言, 可能与多种因素(免疫、内分泌、感染、遗传)等及某些全身疾病有关^[13]。因其病因及发病机制尚未明确, 还可能与理化因素刺激、口腔内修复体等相关; 大量的淋巴细胞呈密集带浸润致口腔病损加重, 促使血清学中免疫细胞失衡而发病^[14]。中医学认为该病归“口破”“口疮”等范畴, 《黄帝内经·素问》中记载: “口糜, 口腔内布满白色糜点, 如苔藓样, 多为火热所致”^[15]。因机体脾胃虚弱, 运化失司, 气血化生不足, 后天不能滋养先天, 使得肾元不足, 虚火上炎, 助长心火^[16]。更侵脾胃, 损害脾胃之元气, 加重脾胃损伤, 而脾开窍于口, 清阳不升, 脾胃不足, 肾元亏虚, 加之阴火熏灼从而引发此病^[17]。

肿痛安胶囊由三七、羌活、天麻、防风、僵蚕、白芷、白附子、天南星共计 8 味中药组成, 诸药合用具有抗菌、消炎、止痛的功效, 并能促进溃疡组织创面加快愈合, 创面疼痛减轻^[18]。他克莫司软膏是从链霉菌属中分离出的产物, 属于钙调神经磷酸酶抑制剂, 可阻断 T 淋巴细胞早期活化过程, 从而达到抗炎抑菌作用^[19]。本研究结果显示, 药物治疗后与对照组比较, 治疗组局部灼痛、口干、黏膜木涩感、黏膜充血缓解时间均显著缩短; 治疗组治疗后 VAS 评分、病灶溃疡面积均低于对照组 ($P < 0.05$), 说明同时应用肿痛安胶囊与他克莫司软膏治疗可较快改善溃疡患者症状, 促进溃疡面愈合, 缓解局部疼痛。

TGF- β 1 是多种趋向活性细胞因子, 其水平升高可导致口腔黏膜局部免疫功能紊乱, 且加重病情。IL-17 水平升高使炎症反应增强, 造成组织破坏^[20]。TNF- α 是重要的炎性介质因子, 水平升高可与炎症细胞相互作用, 导致组织细胞浸润, 加重局部黏膜

炎性损伤。MDA 属氧化应激因子, 在口腔溃疡患者中机体的原有氧化 - 抗氧化系统平衡被破坏, 其水平升高可加重溃疡黏膜炎性因子聚集, 而加重病情^[21]。本研究结果显示, 与对照组比较, 治疗后治疗组 TGF- β 1、IL-17、TNF- α 、MDA 水平均低于对照组 ($P < 0.05$), 说明肿痛安胶囊联合他克莫司软膏治疗糜烂型口腔扁平苔藓, 可有效降低局部毛细血管与细胞膜的通透性, 从而抑制体内释放的组胺及其他毒素, 患者整体机能恢复加快。

综上所述, 肿痛安胶囊联合他克莫司软膏治疗糜烂型口腔扁平苔藓具有较好的临床疗效, 改善患者的临床症状, 明显缩小口腔溃疡面积, 降低疼痛程度, 减弱局部炎性反应, 值得借鉴与应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 周刚, 樊明文. 口腔扁平苔藓的临床治疗 [J]. 口腔医学研究, 2021, 10(1): 333-335.
- [2] 周威, 金岩, 吴织芬, 等. 口腔扁平苔藓上皮细胞凋亡状况的分析和意义 [J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2021, 13(7): 492-495.
- [3] 孙玉亮, 赵今, 吴泰相, 等. 口腔扁平苔藓治疗的系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2023, 9(3): 815-818.
- [4] 潘忠堤, 李娜, 俞梅. 中医辨证施治治疗口腔扁平苔藓临床观察 [J]. 临床口腔医学杂志, 2023, 19(12): 218-223.
- [5] 王春辉, 徐治鸿, 华红. 中医治疗口腔扁平苔藓验方用药规律分析 [J]. 现代口腔医学杂志, 2023, 11(5): 307-311.
- [6] 唐萍, 骆洋, 李新. 肿痛安胶囊联合沙利度胺治疗复发性口腔溃疡的疗效及其对免疫细胞的影响 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(8): 1751-1755.
- [7] 左雯鑫, 秦念红, 李晓宇, 等. 他克莫司软膏治疗口腔扁平苔藓的短期疗效评价 [J]. 口腔医学研究, 2021, 27(5): 321-325.
- [8] 周红梅. 口腔扁平苔藓诊疗指南(试行) [J]. 中华口腔医学杂志, 2022, 19(11): 304-308.
- [9] 史久成, 史俊南. 口腔药物治疗学 [M]. 北京: 世界图书出版, 2019: 716-725.
- [10] 孙兵, 车晓明. 视觉模拟评分法(VAS) [J]. 中华神经外科杂志, 2021, 28(6): 361-367.
- [11] 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, 2023, 42(11): 309-313.
- [12] 杨慧, 刘宁, 傅颖媛, 等. 口腔扁平苔藓患者免疫功能的实验研究 [J]. 临床口腔医学杂志, 2021, 17(3): 217-218.

- [13] Seebauer C, Hasse S, Segebarth M, *et al.* Cold atmospheric plasma for the treatment of oral lichen planus as intraoral precancerous lesion [J]. *Clin Plasma Med*, 2021, 16(9): 1044-1049.
- [14] Maria J G, Santiago L P, Seoane J M, *et al.* Thyroid disease and oral lichen planus as comorbidity: A prospective case-control study [J]. *Dermatol*, 2022, 38(16): 2154-2160.
- [15] 常丽娜. 口腔扁平苔藓中医治疗的临床研究 [J]. 全科口腔医学电子杂志, 2022, 31(8): 272-276.
- [16] 杨礼安. 中医药在口腔扁平苔藓治疗中的应用进展 [J]. 临床口腔医学杂志, 2023, 29(11): 695-696.
- [17] 张秋华, 张琪. 中医规范化治疗口腔扁平苔藓 159 例 [J]. 长春中医药大学学报, 2022, 30(6): 1137-1139.
- [18] 朱鹏君. 肿痛安胶囊治疗复发性口腔溃疡 157 例疗效观察 [J]. 中华医学研究杂志, 2021, 37(12): 1113-1118.
- [19] 谷晓平, 李虹. 他克莫司软膏治疗口腔扁平苔藓的短期疗效评价 [J]. 中国医药指南, 2022, 12(27): 289-293.
- [20] 陈运明. 口腔扁平苔藓患者血清 ICAM-1、VCAM-1、TGF- β 1 及 IL-17 水平与疾病活动的相关性 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(2): 436-439.
- [21] 石展鹰, 周春晓, 文民, 等. 口腔扁平苔藓患者唾液 TNF- α 及 MDA 水平检测意义 [J]. 实验与检验医学, 2022, 27(13): 241-248.

[责任编辑 金玉洁]