

化湿行瘀清热方剂联合重组人干扰素 α -2b 溶液 口腔涂压治疗口腔扁平苔藓的临床分析

任玉华

(河北省定州市人民医院, 定州 073000)

摘要 目的:探讨化湿行瘀清热方剂联合重组人干扰素 α -2b(rIFN- α 2b)溶液口腔涂压治疗口腔扁平苔藓(OLP)的疗效。方法:选取2010年1月至2016年1月定州市人民医院收治的160例OLP患者,随机分为观察组与对照组,每组80例。两组均予以常规对症治疗,观察组予以化湿行瘀清热方剂联合 rIFN- α 2b 口腔涂压治疗,对照组仅予 rIFN- α 2b 口腔涂压治疗。比较两组的临床疗效及免疫炎症指标水平。结果:观察组治疗1个月及治疗12个月后的总有效率分别为93.75%、90.00%,显著高于对照组的82.50%、77.50%(均 $P < 0.05$)。两组治疗后血清白介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 及CD8⁺水平均显著降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均较治疗前显著升高,且观察组显著高于对照组(均 $P < 0.05$)。观察组治疗后1年内复发率为11.25%,显著低于对照组的35.00%($P < 0.05$)。结论:化湿行瘀清热方剂联合 rIFN- α 2b 口腔涂压治疗 OL P 疗效显著,可调节患者的免疫功能,促进病情康复。

关键词 重组人干扰素 α -2b 溶液;化湿行瘀清热方剂;口腔扁平苔藓

中图分类号:R276.8 **文献标志码**:A **文章编号**:1005-930X(2017)06-0895-03

DOI:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2017.06.028

口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)是临床上常见的一种慢性非感染性口腔黏膜疾病,具有较高的癌变风险,癌变率约为0.4%~3.3%,目前已被世界卫生组织(WHO)列入潜在恶性病变的范畴^[1]。OLP好发于40岁以上的中年女性,可发生于口腔黏膜任何部位,以颊部最为常见^[2]。有研究表明,细胞免疫功能的紊乱在OLP发病中发挥着重要作用^[3]。重组人干扰素 α -2b(rIFN- α 2b)是一种强效抗病毒抑制剂,对于各类病毒性感染疾病均具有较好的治疗效果。中医认为治疗OLP的关键在于清热、祛湿、化瘀。本研究旨在观察化湿行瘀清热方剂联合重组人干扰素 α -2b 溶液口腔涂压治疗OLP的疗效以及对患者免疫功能的影响。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2010年1月至2016年1月河北省定州市人民医院收治的OLP患者160例,病例纳入标准:(1)符合《口腔黏膜病学(第3版)》^[4]中OLP的诊断标准;(2)年龄18~65岁;(3)近3个月内未接受激素以及免疫调节治疗;(4)近1个月内未接受抗生素治疗;(5)心智健全,能够知晓并且配合临床治疗与研究;(6)自愿参与本研究,并签署了知情同意书。排除标准:(1)对本研究用药过敏或过敏性体质者;(2)合并严重心脑血管疾病、肿瘤、糖尿病、胃溃疡以及出血倾向性疾病者;(3)近3个月内有嗜酒、吸烟

史者;(4)燥热体质以及脾胃虚寒者;(5)合并严重牙周病以及其他口腔黏膜疾病者;(6)合并其他感染或全身系统性疾病者;(7)妊娠期以及哺乳期妇女。将患者随机分为观察组与对照组,每组80例。观察组中,男29例,女51例;年龄20~65岁,平均(48.32±4.32)岁;病程2个月至12年,平均(20.13±2.34)个月;发病部位:32例颊侧,24例磨牙后区,12例舌部,8例口底,4例唇部;OLP类型:25例糜烂型,55例非糜烂型。对照组中,男32例,女48例;年龄22~61岁,平均(48.78±4.15)岁;病程3个月至10年,平均(20.44±2.26)个月;发病部位:30例颊侧,25例磨牙后区,13例舌部,9例口底,3例唇部;OLP类型:28例糜烂型,52例非糜烂型。两组年龄、性别、病程、发病部位及疾病类型等一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。本研究已经过医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 对照组 本组患者采用常规综合治疗联合 rIFN- α 2b 口腔涂压:左旋咪唑 15 mg/kg, 2次/d,口服;予以曲安缩松注射液 40 mg 加入 2~4 mL 2%利多卡因经黏膜下封闭注射,病损局部予以思密达外涂;0.2 g 维生素 C 及 2 片维生素 B 口服,均 3 次/d;注射用 rIFN- α 2b(浙江北生药业汉生制药有限公司,国药准字 S19990025)100 万 U 加入 5 mL 0.9%的氯化钠溶液混匀后,以棉签蘸取适量涂压口腔黏膜病损部位 20 s 左右,然后更换棉签继续涂压,重复 3 遍,2 次/d。用药后 30 min 内禁饮食,每周用药 3 d。疗程为 6 周。

1.2.2 观察组 本组患者在对照组治疗基础上,加用自拟化减治疗化湿行瘀清热方剂,药用:丹参、茯

芩、薏苡仁各 30 g,百合 20 g,天冬、党参及玉竹各 15 g,熟地、荆芥、防风及赤芍各 12 g,黄柏、蝉蜕、佩兰、川芎及知母各 10 g,砂仁 9 g(后下),甘草 9 g。每日 1 剂水煎至 400 mL 左右,分为早、晚 2 次温服,疗程为 6 周。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:分别于治疗 1 个月后及治疗 12 个月后,根据中华医学会制订的 OLP(萎缩型、糜烂型)疗效评价标准(试行)^[5]进行疗效评价。(2)免疫学指标:于治疗前、后采集患者空腹外周静脉血 2 mL,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定患者血清中白介素(IL)-6、IL-8、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,并计算 CD4⁺/CD8⁺ 比值,ELISA 检测试剂盒均购自深圳晶美生物试剂有限公司。(3)安全性评估:于治疗前、后检查患者肝肾功能、血尿常规,评估用药安全性。(4)预后情况:记录两组患者治疗后 1 年内 OLP 复发率。

1.4 疗效评判标准

(1)显效:疼痛、充血、糜烂等症状完全消失,病灶白色条纹消失或较为轻微;(2)有效:症状显著改善,自觉症状明显缓解;(3)无效:症状无改善甚至加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 \times 100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计学软件分析处理数据,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以百分率(%)表示,率的比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组治疗 1 个月后、治疗 12 个月后的总有效率分别为 93.75%、90.00%,显著高于对照组的 82.50%、77.50%(均 $P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	治疗 1 个月后				治疗 12 个月后			
		显效	有效	无效	总有效率, %	显效	有效	无效	总有效率, %
观察组	80	41(51.25)	34(42.50)	5(6.25)	93.75	40(50.00)	32(40.00)	8(10.00)	90.00
对照组	80	26(32.50)	40(50.00)	14(17.50)	82.50	24(30.00)	38(47.50)	18(22.50)	77.50
χ^2					4.838				4.592
P					0.028				0.032

2.2 炎症因子水平

治疗前,两组 IL-6、IL-8、TNF- α 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组 IL-6、IL-8、TNF- α 水平均明显降低(均 $P < 0.05$),且观察组显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 T 淋巴细胞亚群

治疗后两组 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均较治疗前显著升高(均 $P < 0.05$),且观察组显著高于对照组(均 $P < 0.05$);两组患者 CD8⁺ 均显著降低,且观察组显著低于对照组($P < 0.05$),见

表 3。

表 2 两组患者治疗前、后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IL-6 /(ng/L)	IL-8 /(ng/L)	TNF- α /(μ g/L)
观察组	治疗前	23.81 \pm 2.42	3.45 \pm 1.01	21.15 \pm 2.84
	治疗后	10.11 \pm 1.53* [#]	1.02 \pm 0.57* [#]	12.34 \pm 2.36* [#]
对照组	治疗前	24.05 \pm 2.54	3.52 \pm 1.12	21.24 \pm 2.93
	治疗后	14.78 \pm 2.31*	2.15 \pm 0.72*	16.04 \pm 2.52*

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前、后 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	治疗前	55.09 \pm 7.13	33.49 \pm 5.32	31.32 \pm 5.48	1.07 \pm 0.52
	治疗后	62.64 \pm 7.06* [#]	40.59 \pm 5.61* [#]	26.41 \pm 5.12* [#]	1.54 \pm 0.66* [#]
对照组	治疗前	54.79 \pm 7.32	33.12 \pm 5.69	31.54 \pm 5.31	1.05 \pm 0.47
	治疗后	57.92 \pm 6.81*	35.78 \pm 5.42*	28.69 \pm 5.34*	1.25 \pm 0.53*

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.4 不良反应情况

两组患者治疗过程中均无恶心、呕吐、腹痛及黏膜灼伤等不良反应。

2.5 预后情况

治疗后 1 年,观察组 9 例(11.25%)复发,对照组 28 例(35.00%)复发,观察组 OLP 复发率显著低

于对照组($\chi^2 = 14.557, P < 0.05$)。

3 讨论

OLP 的发病机制目前尚未完全阐明,多数学者认为与机体免疫功能障碍、病毒感染、内分泌因素及精神因素等相关。rIFN- α 2b 具有强效、广谱抗病毒

作用,对各类病毒感染具有显著效果,其能够阻断病毒的复制,提高自然杀伤淋巴细胞毒素所具有的活性,从而提高宿主的免疫能力^[1-2]。临床研究证实,应用 rIFN- α 2b 能够有效控制病毒感染,提高机体细胞免疫力,从而改善病情,促进康复。从理论角度分析,应用 rIFN- α 2b 局部涂抹按压口腔黏膜治疗 OLP,可使药物直接作用于病灶,快速、有效地抑制病毒,部分药物还可进入血液循环而起到全身作用。姚联珠^[6]对手足口病患者应用炎琥宁联合 rIFN- α 2b 口腔黏膜涂压治疗,有效率达 92.7%,较常规治疗的 60.9%显著升高,且未见不良反应。认为 rIFN- α 2b 局部涂压治疗 OLP 安全、可靠,且用药简便。

中医认为,OLP 当属“口糜”、“口疮”及“唇风”等范畴,病位在舌,且与心、脾、胃、肾等脏腑功能相关,多因脾胃失之健运、肝气郁滞、湿热内蕴导致气滞血瘀而致病^[7]。基于本病的中医病因病机,认为宜治以健脾养胃、疏肝理气、降燥祛湿、滋阴清热及活血化瘀之法。刘宪国等^[8]应用补气活血中药内服配合复方曲安奈德于患处黏膜底部注射治疗,总有效率达 86.4%,较常规西药治疗的 66.7%显著升高,且观察组治疗后 IL-2 及 TNF 水平显著降低,证实了中医疗法对于 OLP 的显著疗效。本研究用化湿行瘀清热方治疗,方中佩兰、薏苡仁、茯苓均具有健脾利湿之功效,黄柏及砂仁可健脾化湿、清热解毒、坚阴泄火及降燥祛湿;蝉蜕善疏风透疹,配以川芎、赤芍、丹参、当归等可凉血清热、理气活血、行气化瘀。赤芍可入肝经,具有散瘀镇痛、活血理气之功效,且可降润肝肾、制虚火及济水源,可增强滋阴清热之功效;连翘及黄芩具有清热泻火及生津之功效;天冬可滋阴补肾而生水;砂仁可醒脾行滞;甘草清热和胃。诸药共用可起到泻热坚阴、凉血活血之功效。佩兰具有解热清暑及健脾利湿的功效。现代药理学研究表明,佩兰、黄柏具有抗炎、抑菌及促进组织愈合的作用;川芎、丹参及赤芍等均具有降低血液黏稠度、降低细胞免疫反应、改善微循环等作用,故可促进黏膜上皮细胞的愈合与修复;蝉蜕还具有较强的非特异性免疫抑制作用,能够抑制过敏性介质的释放^[9]。本研究结果显示,观察组治疗 1 个月后的总有效率显著高于对照组(93.75% vs. 82.50%, $P < 0.05$),且临床症状评分显著低于对照组,提示化湿行瘀清热方剂联合 rIFN- α 2b 口腔涂压治疗 OLP 疗效显著。

OLP 的组织学特点主要表现为上皮细胞中的 T 细胞呈现带状浸润、基底细胞液化变形以及基底膜断裂等,故认为免疫功能缺陷或者免疫调节紊乱在 OLP 的发生发展中具有重要意义^[10-11]。本研究中,观察组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均较治疗前及对照组显著升高($P < 0.05$),而 CD8⁺ 显

著降低($P < 0.05$),提示化湿行瘀清热方剂联合 rIFN- α 2b 口腔涂压治疗 OLP 能够调节 T 淋巴细胞亚群以及相关炎症因子水平,纠正患者的免疫功能紊乱,提高机体免疫能力,而这与临床疗效具有较好的一致性。治疗 12 个月后,两组临床疗效总有效率均有一定程度的降低,但观察组仍显著高于对照组(90.00% vs. 77.50%, $P < 0.05$)。此外,观察组治疗后 1 年内复发率仅为 11.25%,较对照组的 35.00%显著降低($P < 0.05$),可能是由于机体免疫功能的改善而提高机体抗病毒能力,预防或减少病情复发。

综上所述,化湿行瘀清热方剂联合 rIFN- α 2b 口腔涂压治疗 OLP 能够提高临床疗效,调节机体免疫功能,逆转 OLP 病程,改善临床预后,值得临床应用。

参考文献:

- [1] 左雯鑫,李晓宇,陈艳卿,等. 口腔扁平苔藓患者口腔健康相关生活质量的初步研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2012,30(1):40-44.
- [2] 林小洁,陶人川,杨亦萍,等. 口腔黏膜疾病临床病理诊断统计分析[J]. 广西医科大学学报, 2009,26(4):503-506.
- [3] 邓冠红,陈作良,陈宏柏,等. T 细胞免疫和细胞凋亡在口腔扁平苔藓发病中的作用[J]. 华西口腔医学杂志, 2009,27(3):256-259.
- [4] 陈谦明,周曾同,李秉琦. 口腔黏膜病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:101-107.
- [5] 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.
- [6] 姚联珠. 注射用炎琥宁联合重组人干扰素 α -2b 溶液口腔涂压辅助治疗手足口病临床观察[J]. 海峡药学, 2010,22(7):176-177.
- [7] 梅国城,彭骊苏,刘静,等. 口腔扁平苔藓患者中医证型与免疫状态的相关研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2011,46(z1):61-64.
- [8] 刘宪国,姚咏芳,孟令秋,等. 补气活血中药联合复方曲安奈德对口腔扁平苔藓患者血清 IL-2 及 TNF 水平的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2011,33(8):681-683.
- [9] 刘铁军,赵双玲,刘健,等. 化湿行瘀清热方剂治疗口腔扁平苔藓试验研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2013,29(3):358-362.
- [10] 刘洋,金建秋,袁振芳,等. 2 型糖尿病伴口腔扁平苔藓患者唾液白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 水平[J]. 北京大学学报(医学版), 2011,43(4):596-599.
- [11] TAO X, HUANG Y, LI R, et al. Assessment of local angiogenesis and vascular endothelial growth factor in the patients with atrophic-erosive and reticular oral lichen planus[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007,103(5):661-669.

(本文编辑: 裯霏霏)