

# 解毒愈溃汤结合西医疗法治疗糜烂型口腔扁平苔藓 40 例

王立新\*, 倪耀丰, 李志华, 冯兴中, 李国菁  
(首都医科大学附属北京世纪坛医院, 北京 100038)

**[摘要]** **目的:**探讨解毒愈溃汤联合西医常规疗法治疗糜烂型口腔扁平苔藓(OLP)的近期和远期疗效及对血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-2,4,10(IL-2,4,10)的影响。**方法:**将 80 例符合条件的患者随机按就诊前后分为对照组和中西医结合组各 40 例。对照组采用复方氯己定含漱液,3 次/d,连续使用 2 周;醋酸曲安奈德 1 mL+2%利多卡因 2 mL,糜烂区黏膜下局部注射,连续使用 4 周;口服维生素 A,C,连续服用 12 周。中西医结合组在对照组治疗的基础上加服解毒愈溃汤加减治疗,1 剂/d,疗程 12 周。客观指标体征、主观症状和生活质量于治疗前及治疗后 4 周进行评价;血清 TNF- $\alpha$ ,IL-2,4,10 水平在治疗前、后进行检测。**结果:**经 Ridit 分析,中西医结合组临床疗效优于对照组( $P < 0.05$ );治疗 4 周后两组客观指标征记分、疼痛评分及生活质量评分均较治疗前下降,中西医结合组下降更为显著( $P < 0.01$ );治疗后 12 周,中西医结合组 TNF- $\alpha$ ,IL-2,IL-4 和 IL-10 水平均低于对照组( $P < 0.01$ );中西医结合组复发率为 22.5%,低于对照组的 45.0%( $P < 0.05$ )。**结论:**解毒愈溃汤配合西医常规疗法治疗糜烂型口腔扁平苔藓近期能减轻患者的症状、提高患者生活质量,提高临床疗效,远期能降低复发率。其作用可能通过调节 T 细胞介导的炎症反应来实现的。

**[关键词]** 口腔扁平苔藓; 糜烂型; 解毒愈溃汤; 免疫炎症反应

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)02-0200-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015020200

**Western Medicine Therapy in Treatment of Erosive Oral Lichen Planus and 40 Cases Combined with Jiedu Yukui Decoction** WAGN Li-xin\*, NI Yao-feng, LI Zhi-hua, FENG Xing-zhong, LI Guo-jing (Shijitan Hospital Capital Medical University, Beijing 100038, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the curative efficacy of Jiedu Yukui decoction cooperated with conventional western medicine therapy in treating erosive oral lichen planus (OLP) and to investigate its influence on serous tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and interleukin-2, 4, 10 (IL-2, 4, 10). **Method:** Eighty eligible patients were randomly divided into control group (40 cases) and traditional Chinese combined western medicine group (40 cases) according to the order of being in hospital. Patients in control group received compound chlorhexidine gargle thrice daily for 2 weeks, 1 mL triamcinolone acetonide combined with 2 mL 2% lidocaine submucosally local injection for 4 weeks, and vitamin A, C orally for 12 weeks. Based on the treatment of control group, patients in traditional Chinese combined western medicine group added dialectical modified Jiedu Yukui decoction for 12 weeks. The objective index and signs, subjective symptoms and quality of life were evaluated before and after 4 weeks of treatment. The levels of TNF- $\alpha$  and IL-2, 4, 10 were detected before and after 12 weeks of treatment. **Result:** The clinical effect in traditional Chinese combined western medicine group was superior to that in control group ( $P < 0.05$ ). After 4 weeks, scores of objective index and signs, subjective symptoms and quality of life were decreased, and the change was more obvious in traditional Chinese combined western medicine group as compared with before ( $P < 0.01$ ). Levels of TNF- $\alpha$  and IL-2, 4, 10 in traditional Chinese combined western medicine group were less than those in control group after 12 weeks of treatment ( $P < 0.01$ ). Recurrence rate was 22.5% in traditional Chinese combined western medicine group, which was lower than 45% in control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Jiedu Yukui decoction cooperated with conventional western medicine therapy could relieve the symptoms of patients, improve their quality of lives and clinical effect, and

**[收稿日期]** 20140827(206)

**[通讯作者]** \*王立新,副主任医师,从事口腔科医疗的临床研究,Tel:15301370162,E-mail:WLX13121709448@163.com

reduce the recurrence in treating erosive oral lichen planus. Its mechanism of action may be related to regulating the inflammatory response induced by T cell.

[**Key words**] oral lichen planus; erosive; Jiedu Yukui decoction; recurrence; inflammatory response

口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)是一种常见的口腔黏膜慢性疾病,多以糜烂型为主,表现为黏膜充血糜烂、网状白色病损,伴有局部疼痛、灼热等不适,且反复发作或经年迁延不愈,具有癌变倾向,属于癌前状态,因此严重影响生活质量,给患者带来精神压力<sup>[1]</sup>。OLP的主要治疗方法为全身或局部应用激素,氯喹、免疫调节剂等,短期有效,但停药后复发率较高,且这些药物毒副作用明显<sup>[2]</sup>。OLP的病因和致病机制尚不清楚,可能与多种致病因素,如免疫因素、精神因素、感染因素、微循环障碍、口腔局部刺激等因素有关,其中T细胞介导的免疫反应及相关炎症因子在该病的发生和发展中发挥重要的调控作用,成为目前研究的热点之一<sup>[3]</sup>。

OLP与中医学“口藓”、“口糜”相类似,近年来中医学者的研究显示,中药具有止痛、炎症调节、免疫调节剂、镇静、收敛等多方面的功能;还能减轻西药的副作用,减少复发,与西医优势互补;还具有副作用小、适合长期维持治疗特点,越来越受到青睐<sup>[2]</sup>。解毒愈溃汤是我院口腔科的协定方,用于OLP的治疗。本研究观察了解毒愈溃汤联合西医常规疗法治疗OLP的近期疗效,及维持治疗后对患者血清肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),白介素-2,4,10(IL-2,4,10)变化情况和复发的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 80例患者均来源于2012年3月—2013年12月首都医科大学附属北京世纪坛医院口腔科,采用随机按就诊前后分为对照组和中西医结合组各40例。对照组中男14例,女26例;年龄24~65岁,平均(41.5±12.3)岁;病程3个月~11.5年,平均(3.4±2.9)年;病变部位:1个13例,2个19例,3个及以上8例。中西医结合组中男13例,女27例;年龄21~64岁,平均(40.6±11.5)岁;病程3个月~14年,平均(3.8±3.2)年;病变部位:1个14例,2个17例,3个及以上9例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** OLP诊断标准参照《口腔黏膜病学》<sup>[4]</sup>制定。临床表现:由白色、灰白色小丘疹连成的线状、环状或网络状错综复杂的花纹样病变,形成典型的威肯姆线。糜烂型:常在充血基础上发生糜

烂,又成充血糜烂型。病理标准:固有层中淋巴细胞呈带状或弥散浸润,上皮基层液化,表层有过度角化和不全角化。

**1.3 纳入标准** 所有OLP均经病理学证实,且为糜烂型;年龄18~65岁;取得患者知情同意书。

**1.4 排除标准** 合并其他口腔黏膜疾病患者;近1个月内使用过免疫调节药物治疗者;有出血倾向疾病者,以及无法耐受中长期使用糖皮质激素的胃溃疡、糖尿病、肿瘤患者;合并严重的心、肾、肝功能不全者,精神障碍疾病或合并其他肿瘤患者;孕妇和哺乳期妇女。

**1.5 治疗方法** 对照组,①复方氯己定含漱液(江苏圣宝罗药业有限公司,国药准字H32026694),3次/d,连续使用2周。②醋酸曲安奈德注射液(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33020762)1 mL+2%盐酸利多卡因注射液(上海旭东海普药业有限公司,国药准字H31021869)2 mL,糜烂区黏膜下局部注射,连续使用4周。③口服维生素A,C,连续服用12周。

中西医结合组在对照组治疗的基础上加用解毒愈溃汤,基本方:车前草15 g,薏苡仁20 g,徐长卿15 g,白茅根15 g,板蓝根15 g,白芷10 g,金银花15 g,天花粉12 g,地黄15 g,麦冬10 g,红藤15 g,赤芍15 g,丹参20 g,白及15 g,甘草6 g。随证加减,阴虚者加北沙参、黄精、玄参各15 g;气虚者加党参、黄芪各15 g;血瘀者加桃仁15 g,红花6 g;脾虚者去地黄、白茅根、板蓝根加陈皮10 g,山药、茯苓各15 g;肾虚者去地黄、白茅根、板蓝根加枸杞子、熟地黄各15 g;1剂/d,常规水煎煮,分早晚2次服用。连续服用12周。

**1.6 观察指标** ①客观指标体征记分<sup>[5]</sup>。0分,无病损,正常黏膜;1分,轻微白色条纹,无充血、或糜烂面;2分,白色条纹伴充血面 $<1\text{ cm}^2$ ;3分,白色条纹伴充血面 $>1\text{ cm}^2$ ;4分,白色条纹伴糜烂面 $<1\text{ cm}^2$ ;5分,白色条纹伴糜烂面 $>1\text{ cm}^2$ 。于治疗前及治疗后4周进行评价。②主观症状疼痛评分。采用直观类比标尺法(VAS),从0~10分,其中0分(VAS:0);1分(VAS:1~3);2分(VAS:4~6);3分(VAS:7~10)。于治疗前及治疗后4周进行评价。③生活质量评分。采用口腔健康影响程度量表-14

(OHIP-14)<sup>[6]</sup> 总分 0 ~ 56 分,得分越高表明生活质量越差。于治疗前及治疗后 4 周进行评价。

④TNF- $\alpha$ , IL-2, 4, 10。采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒由深圳晶美生物科技公司提供,批号 20140517。治疗前及治疗后 12 周各检测 1 次。

⑤远期疗效。随访 6 个月记录患者复发情况。

**1.7 疗效标准**<sup>[5]</sup> 显效:a. 客观指标:治疗后充血、糜烂完全消失,白色条纹无或轻微(体征记分为 0 或 1 分)。b. 主观指标:疼痛完全消失(症状记分为 0 分)。有效:a. 客观指标:治疗后充血、糜烂的面积缩小,白色条纹减少(体征记分下降)。b. 主观指标:疼痛减轻(症状记分下降)。无效:a. 客观指标:治疗后充血、糜烂的面积无变化或增加,白色条纹无变化或增加(体征记分不变或增加)。b. 主观指标:疼痛无减轻或加重(症状记分不变或增加)。均于治疗后 4 周进行评价。

**1.8 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用 Ridit 分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 经 Ridit 分析,中西医结合组临床疗效优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

**2.2 两组治疗前及治疗后 4 周客观指标体征记分、疼痛及生活质量评分比较** 治疗后 4 周两组客观指

表 1 两组临床疗效比较

组别	显效	有效	无效
对照	13	20	7
中西医结合	18	22	0

标体征记分、疼痛及生活质量评分均比治疗前下降( $P < 0.01$ ),中西医结合组客观指标体征记分、疼痛及生活质量评分均低于对照组( $P < 0.01$ ),见表 2。

表 2 两组治疗前后客观指标体征记分、疼痛及生活质量评分比较( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	例数	时间	客观指标体征	疼痛	生活质量
对照	40	治疗前	3.87 $\pm$ 0.65	2.24 $\pm$ 0.35	42.5 $\pm$ 5.7
		疗后 4 周	1.24 $\pm$ 0.59 <sup>1)</sup>	0.82 $\pm$ 0.37 <sup>1)</sup>	20.7 $\pm$ 4.5 <sup>1)</sup>
中西医结合	40	治疗前	3.92 $\pm$ 0.71	2.21 $\pm$ 0.32	44.3 $\pm$ 6.2
		疗后 4 周	0.70 $\pm$ 0.44 <sup>1,2)</sup>	0.43 $\pm$ 0.28 <sup>1,2)</sup>	12.6 $\pm$ 3.8 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组疗后 4 周比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 3 同)。

**2.3 两组治疗前后血清 TNF- $\alpha$ , IL-2, 4, 10 水平比较** 治疗后 12 周两组血清 TNF- $\alpha$ , IL-2, 4, 10 水平均比治疗前下降( $P < 0.01$ ),治疗后 12 周,中西医结合组 TNF- $\alpha$ , IL-2, 4, 10 水平均低于对照组( $P < 0.01$ ),见表 3。

表 3 两组治疗前后血清 TNF- $\alpha$ , IL-2, 4, 10 水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 40$ )

组别	时间	TNF- $\alpha$	IL-2	IL-4	IL-10
对照	治疗前	34.8 $\pm$ 4.49	25.4 $\pm$ 2.71	16.8 $\pm$ 2.27	12.6 $\pm$ 2.14
	疗后 12 周	25.9 $\pm$ 3.65 <sup>1)</sup>	23.2 $\pm$ 2.54 <sup>1)</sup>	13.5 $\pm$ 2.09 <sup>1)</sup>	10.9 $\pm$ 1.72 <sup>1)</sup>
中西医结合	治疗前	34.4 $\pm$ 4.63	25.8 $\pm$ 2.46	17.4 $\pm$ 2.36	12.5 $\pm$ 2.31
	疗后 12 周	20.5 $\pm$ 3.06 <sup>1,2)</sup>	20.7 $\pm$ 2.42 <sup>1,2)</sup>	10.8 $\pm$ 1.85 <sup>1,2)</sup>	9.6 $\pm$ 1.56 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组治疗后的复发情况比较** 治疗后 12 周对照组随访期间有 18 例复发,复发率为 45%,中西医结合组 9 例复发,复发率为 22.5%,中西医结合组复发率低于对照组( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

中医认为 OLP 发生是情志不畅、气滞血瘀、邪毒蕴聚导致口腔局部病损而成。“气有余便是火”,郁火循肝经燔灼炎上,伤津耗液,灼伤黏膜;或因五气化火或饮食偏食辛辣、恣食肥甘损伤脾胃而致湿热内蕴,循经上逆熏蒸于口舌所致;或因久病耗损及

外伤失血皆可致肝肾阴虚,肝血亏虚,口腔黏膜失于濡养,拘急痉挛致生网纹、丘疹;或因阴虚内热、气血失和、气滞血瘀等导致口腔黏膜糜烂充血或黏膜粗糙萎缩而成<sup>[7-8]</sup>,其病位在口腔,与五脏密切相关。由于 OLP 是慢性持续过程,近年来学者从中医学整体观念、辨证论治的原则出发,充分发挥中药作用平稳,效应时间相对持久的特性,积极采用中医药或中西医结合的治疗方案,取得显著的临床效果。长期的临床研究证明,中医药不仅能改善口腔扁平苔藓的局部症状,而且能够调节机体免疫功能,改善全身

症状<sup>[9]</sup>。

解毒愈溃汤中以车前草、薏苡仁清热利湿,板蓝根、金银花清热解毒,白茅根、天花粉、生地凉血清热生津,麦冬养阴生津,徐长卿化湿、止痛,红藤活血通络、败毒散瘀,丹参、赤芍凉血活血散瘀,白及止血生肌,甘草解毒和诸药,全方共奏清热利湿、解毒散瘀之功。本组资料显示治疗后 4 周充血、糜烂等客观指标评分、疼痛评分及生活质量评分均低于对照组,提示了在西医常规治疗的基础上,加用解毒愈溃汤后明显减轻了 OLP 患者的主、客观症状和体征,而随着症状的改善,患者的生活质量得以显著的提高,近期疗效显著。6 个随访期间对照组复发率为 45%,高于中西医组的 22.5%,提示了解毒愈溃汤能维持治疗降低复发率,远期疗效显著。

如前所述 OLP 的病因病机复杂不清,目前多数学者支持 OLP 是由 T 细胞介导的一种自身免疫性疾病。OLP 典型的病理表现之一就是真表皮交界处带状淋巴细胞浸润<sup>[10]</sup>。有许多细胞因子的参与了此过程,其中 Th1/Th2 细胞及其分泌的细胞因子的作用是目前研究热点。

IL-2 和 TNF- $\alpha$  主要由 Th1 细胞分泌,介导与细胞毒和局部炎症有关的免疫应答,参与细胞免疫及迟发型超敏性炎症的形成。IL-2 在机体的免疫应答及调节中起着重要作用,具有促进 T 淋巴细胞增殖、促进 B 细胞分泌抗体和增强自然杀伤细胞活性等作用,在糜烂型 OLP 显著升高<sup>[11]</sup>。TNF- $\alpha$  具有多种生物活性,能增强口腔黏膜的炎症反应,并促进细胞趋化因子的释放,后者则是在调节淋巴细胞向黏膜浸润过程中发挥重要作用,并与本病迁延性有关<sup>[12]</sup>,TNF- $\alpha$  在 OLP 患者血清及病变组织均显著升高。IL-4 和 IL-10 主要由 Th2 细胞分泌。IL-10 具有抗炎和抗过敏作用,它能够抑制抗原的递呈和促炎因子的释放,因而在免疫调节反应中具有十分重要的作用。研究显示当 IL-10 作用正常或表达水平平衡时,OLP 则表现为静止即非糜烂性病损时期;高 IL-10 水平时,OLP 则表现复发即出现糜烂型病损<sup>[13]</sup>。IL-4 可以活化细胞毒性 T 细胞,主要可促进抗体的产生,介导体液免疫,其在糜烂型 OLP 呈高表达<sup>[14]</sup>。本组资料显示治疗后中西医结合组血清 TNF- $\alpha$ ,IL-2,IL-4 和 IL-10 水平均低于对照组,提示了采用解毒愈溃汤能调节糜烂型 OLP 失衡的分泌

的细胞因子水平,改善患者 T 细胞免疫,从而促进疾病的愈合。

#### [参考文献]

- [1] Liu Y, Messadi D V, Wu H, et al. Oral lichen planus is a unique disease model for studying chronic inflammation and oral cancer [J]. Med Hypotheses, 2010,75(6):492-494.
- [2] 杨礼安,葛妹云. 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,2013,29(11s):25-27.
- [3] 满昭昭,许野,朱兰兰,等. 核因子- $\kappa$ B 与肿瘤坏死因子  $\alpha$ ,白介素  $1\beta$  在口腔扁平苔藓中的表达及意义[J]. 口腔医学,2013,33(7):461-462.
- [4] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2008:101-102.
- [5] 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.
- [6] 辛蔚妮,凌均荣. 口腔健康影响程度量表的验证研究[J]. 中华口腔医学杂志,2006,41(4):242-243
- [7] 宗娟娟,黄美贞,吕华荣. 中西医结合治疗糜烂型扁平苔藓的临床研究[J]. 实用口腔医学杂志,2008,24(5):714-716.
- [8] 钱海燕,贾金侠,蔡文. 中西医结合治疗糜烂型扁平苔藓临床观察[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版,2007,14(2):12-14.
- [9] 关晓兵,柏景坪,付洁,等. 中药养阴益气合剂对口腔扁平苔藓相关细胞因子影响的研究[J]. 北京口腔医学,2011,19(4):212-213.
- [10] 唐志凌. 扁平苔藓临床与治疗进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2013,12(6):395-396.
- [11] 邓冠红,韩阳平,王海瑞,等. IL-2,IL-10 在口腔扁平苔藓发病中的作用[J]. 临床口腔医学杂志,2013,28(12):715-718.
- [12] 莫清波. 中西医临床免疫治疗口腔扁平苔藓的临床研究[J]. 实用口腔医学杂志,2010,26(4):515-517.
- [13] 朱建华,闫雪莲,郭朝阳,等. 扁平苔藓患者血清及唾液中 IL-10 的表达及相关性研究[J]. 临床口腔医学杂志,2014,30(4):221-222.
- [14] 黄艺,张志荣,俞律峰. 补阳还五汤对口腔扁平苔藓患者外周血 IFN- $\gamma$  和 IL-4 的影响[J]. 同济大学学报:医学版,2009,30(6):106-108.

[责任编辑 何希荣]