

# 复方倍他米松并白芍总苷治疗糜烂型口腔扁平苔藓的效果

李新<sup>1</sup> 王赛男<sup>1</sup> 杨绍滨<sup>1</sup> 吕晔<sup>1</sup> 王云龙<sup>2</sup> 卢恕来<sup>3</sup>

(1 青岛大学口腔医学院, 山东 青岛 266003; 2 青岛大学附属医院生物标本库; 3 青岛大学附属医院青岛市立医院口腔医学中心)

**[摘要]** **目的** 观察复方倍他米松并白芍总苷治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床效果。**方法** 2015 年 12 月—2016 年 12 月, 于青岛市市立医院口腔内科诊治的糜烂型口腔扁平苔藓的病人 96 例, 采用随机数字表法分为 3 组, 每组 32 例。A 组口服白芍总苷胶囊, B 组病损黏膜下注射复方倍他米松, C 组病损黏膜下注射复方倍他米松并口服白芍总苷胶囊, 连续治疗 4 周后, 根据临床治疗效果比较 3 组的临床疗效、不良反应以及复发率。**结果** B 组与 C 组临床疗效比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 但均高于 A 组, 差异有显著统计学意义 ( $Z = 29.391, 23.859, P < 0.05$ )。A、B、C 组病人均未见明显不良反应。随访 3 月后, A、C 组的糜烂复发率明显低于 B 组, 差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 9.014, 14.034, P < 0.05$ )。**结论** 复方倍他米松并白芍总苷治疗糜烂型口腔扁平苔藓临床效果较好, 可提高临床疗效, 降低复发率, 值得临床推广应用。

**[关键词]** 扁平苔藓; 口腔; 倍他米松; 白芍; 糖苷类; 治疗结果

**[中图分类号]** R781.5 **[文献标志码]** A

**CLINICAL EFFECT OF COMPOUND BETAMETHASONE COMBINED WITH TOTAL GLUCOSIDES OF PAEONY IN TREATMENT OF EROSION ORAL LICHEN PLANUS** LI Xin, WANG Sainan, YANG Shaobin, LYU Ye, WANG Yunlong, LU Shulai (School of Stomatology, Qingdao University, Qingdao 266003, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the clinical effect of compound betamethasone combined with total glucosides of paeony in the treatment of erosive oral lichen planus. **Methods** A total of 96 patients with erosive oral lichen planus who were treated in Qingdao Municipal Hospital from December 2015 to December 2016 were enrolled and divided into groups A, B, and C using a random number table, with 32 patients in each group. The patients in group A were given oral administration of total glucosides of paeony capsules, those in group B received submucosal injection of compound betamethasone at the sites of lesions, and those in group C were given submucosal injection of compound betamethasone at the sites of lesions combined with oral administration of total glucosides of paeony capsules. After 4 consecutive weeks of treatment, the three groups were compared in terms of clinical outcome, adverse reactions, and recurrence rate. **Results** There was no significant difference in clinical outcome between groups B and C ( $P > 0.05$ ), but groups B and C had a significantly better clinical outcome than group A ( $Z = 29.391, 23.859, P < 0.05$ ). There were no significant adverse reactions in group A, B, or C. After three months of follow-up, groups A and C had a significantly lower recurrence rate of erosion than group B ( $\chi^2 = 9.014, 14.034, P < 0.05$ ). **Conclusion** Compound betamethasone combined with total glucosides of paeony has a good clinical effect in the treatment of erosive oral lichen planus and can improve clinical outcome and reduce recurrence rate. Therefore, it holds promise for clinical application.

**[KEY WORDS]** Lichen planus, oral; Betamethasone; Radix paeoniae alba; Glycosides; Treatment outcome

口腔扁平苔藓 (OLP) 是一种常见的口腔黏膜病, 可发生糜烂, 糜烂型 OLP 有灼痛等症状, 病程慢性迁延, 甚至还有一定的恶变潜能, 严重影响病人的身心健康<sup>[1]</sup>。近年来, OLP 的发病率呈逐年上升的趋势<sup>[2]</sup>, 但国内外仍没有根治方法。中西医结合是治疗糜烂型 OLP 较理想的方法, 疗效好且具有相对较高的安全性<sup>[3]</sup>。OLP 是一种 T 细胞介导的非感染性慢性炎症, 与免疫因素有关, 现认为治疗糜烂型 OLP 最常用的和最有效的药物是糖皮质激素<sup>[4]</sup>, 局

部糖皮质激素治疗为一线疗法<sup>[5]</sup>, 但是激素类药物, 有肝脏损伤等的副作用, 且容易复发。中草药具有抗氧化及抗炎等作用, 有望成为治疗 OLP 的替代疗法<sup>[6]</sup>。从白芍干燥根中提取的有效成分白芍总苷, 具有抗炎、免疫调节、止痛、保肝、抗氧化、改善血液流变学的作用<sup>[7-8]</sup>。本研究旨在观察复方倍他米松和白芍总苷联用治疗糜烂型 OLP 病人的临床效果。现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2015 年 12 月—2016 年 12 月于青岛市市立医院口腔内科就诊的糜烂型 OLP 病人 96 例作为

**[收稿日期]** 2018-12-22; **[修订日期]** 2019-02-05

**[基金项目]** 山东省医药卫生科技发展计划项目面上项目 (20-15WS0327); 山东省卫计委中医药科技发展计划项目 (2015-378); 青岛市科技计划项目 (17-3-3-39-nsh)

**[通讯作者]** 卢恕来, Email: lshl97@163.com

研究对象,按照随机数字表法将病人分为 3 组,每组 32 例。A 组男 12 例,女 20 例,年龄 29~74 岁,平均( $54.87 \pm 2.20$ )岁,病程 1 周~10 年,平均( $1.23 \pm 0.37$ )年;B 组男 9 例,女 23 例,年龄 24~79 岁,平均( $55.00 \pm 2.77$ )岁,病程 2 周~10 年,平均( $1.48 \pm 0.40$ )年;C 组男 10 例,女 22 例,年龄 25~80 岁,平均( $54.63 \pm 2.50$ )岁,病程 1 周~10 年,平均( $1.34 \pm 0.34$ )年。3 组病人性别、年龄、病程等比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经过青岛市市立医院伦理委员会审议通过,符合医学伦理学要求(伦理审批号:2018 临审字第 009 号)。病人及家属均签署知情同意书。

## 1.2 纳入和排除标准<sup>[9]</sup>

①纳入标准:根据病史、临床表现、病理学检查诊断为糜烂型 OLP 者。②排除标准:患有皮肤、指甲损害,患有其他已确定的口腔黏膜疾病;患有较严重的系统性疾病、肿瘤者;1 个月内使用过抗生素、3 个月内使用过免疫制剂者;应用某些药物或银汞合金充填物可能引起苔藓样反应者;3 个月内吸烟、嗜酒者;妊娠期、哺乳期妇女;不能配合治疗的精神病人、有糖皮质激素治疗禁忌证的病人;不能遵医嘱用药者。

## 1.3 治疗方法

A 组病人均口服白芍总苷胶囊(帕夫林,宁波立华制药有限公司生产,国药准字 H20055058),每次 0.6 g,每日 2 次,连服 4 周;B 组病人病损下注射复方倍他米松(得宝松,国药准字 J20140160),根据病人病损大小,将复方倍他米松注射液混悬液和体积分数 20 g/L 盐酸利多卡因注射液(山东华鲁制药有限公司,国药准字 H37022147)1:1 混匀,缓慢注射于病损基底部黏膜下,注射量  $0.2 \text{ mL/cm}^2$ ,治疗至 15 d 时复方倍他米松用量减半;C 组病人口服白芍总苷胶囊并病损下注射复方倍他米松,白芍总苷胶囊连服 4 周,治疗至 15 d 时复方倍他米松用量减半后停药。所有病人每 2 周复查 1 次,每次复查观察并记录病人临床体征、疼痛程度以及不良反应情况。随访 3 个月,记录糜烂复发率。嘱病人治疗期间不使用与本病相关的其他药物,不食用辛辣、刺激等食物和饮料,应食用清淡、富营养、富含维生素食物,排除精神因素,改善睡眠。

## 1.4 观察指标和疗效评定标准

采用牙周探针测算糜烂面积的大小,采用视觉模拟评分法(VAS)评估病人疼痛程度,OLP 病人临床体征、疼痛程度以及疗效判断的评分标准见相关

文献<sup>[9]</sup>。

## 1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,重复测量数据采用重复测量设计方差分析,非重复测量计量数据比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验,等级资料多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 治疗前后临床体征计分比较

3 组病人临床体征计分比较差异有统计学意义( $F_{\text{组别}} = 18.829, P < 0.05$ );各组病人临床体征计分随着治疗时间的进展呈下降趋势,差异有统计学意义( $F_{\text{时间}} = 94.915, P < 0.05$ );时间与治疗方法之间存在交互作用,差异有显著统计学意义( $F_{\text{组别} \times \text{时间}} = 12.937, P < 0.05$ )。3 组病人治疗前后临床体征计分组内比较,差异有显著统计学意义( $F = 3.791 \sim 46.356, P < 0.05$ )。进一步经 LSD-*t* 检验,B、C 组治疗 4 周后临床体征计分均低于治疗前,差异有统计学意义( $t = 2.747 \sim 9.466, P < 0.05$ )。治疗 2 周及治疗 4 周后组间比较,差异具有统计学意义( $F = 16.363, 26.952, P < 0.05$ )。C 组临床体征计分低于 A、B 组,差异有统计学意义( $t = 3.965 \sim 27.071, P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 VAS 评分比较

各组病人 VAS 评分比较差异具有统计学意义( $F_{\text{组别}} = 11.523, P < 0.05$ );各组病人 VAS 评分随着治疗时间进展呈下降趋势,差异有显著性( $F_{\text{时间}} = 16.861, P < 0.05$ );时间与治疗方法之间不存在交互作用( $F_{\text{组别} \times \text{时间}} = 0.910, P > 0.05$ )。3 组病人治疗前后 VAS 评分组内比较,差异具有统计学意义( $F = 3.468 \sim 11.013, P < 0.05$ )。A 组治疗 4 周以后 VAS 评分低于治疗前,B、C 组治疗 2、4 周后 VAS 评分均低于治疗前,差异有统计学意义( $t = 2.389 \sim 4.660, P < 0.05$ )。治疗 2、4 周后组间 VAS 评分比较,差异有统计学意义( $F = 3.730, 5.235, P < 0.05$ );治疗 4 周后,B、C 组 VAS 评分均低于 A 组,差异有统计学意义( $t = 2.196 \sim 3.284, P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 临床疗效比较

3 组病人临床疗效比较差异具有显著性( $H_c = 26.350, P < 0.05$ );B、C 组临床疗效优于 A 组( $Z = 29.391, 23.859, P < 0.05$ );B 组与 C 组临床疗效比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。见表 3。

2.4 糜烂复发率及不良反应比较

随访 3 个月后,A、B、C 组病人糜烂复发例数分别为 2、19、8 例,A、C 组复发率与 B 组比较,差异有统计学意义( $\chi^2=9.014、14.034,P<0.05$ )。3 组病人治疗期间均未出现明显的不良反应。

表 1 病人临床体征计分比较( $n=32,\bar{x}\pm s$ )

组别	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
A 组	4.09±0.89	3.78±1.21	3.34±1.15
B 组	3.63±1.04	2.81±1.49	2.22±1.49
C 组	3.72±1.02	1.87±1.29	1.03±1.09

表 2 病人 VAS 评分比较( $n=32,\bar{x}\pm s$ )

组别	治疗前	治疗 2 周后	治疗 4 周后
A 组	2.06±0.80	2.00±0.76	1.60±0.75
B 组	2.03±0.86	1.53±0.72	1.28±0.58
C 组	1.94±0.84	1.59±0.76	1.03±0.74

表 3 病人治疗 4 周后临床疗效比较(例( $\chi$ /%) )

组别	显效	有效	无效
A 组	8(25.00)	12(37.50)	12(37.50)
B 组	23(71.88)	6(18.75)	3( 9.38)
C 组	27(84.38)	3( 9.38)	2( 6.25)

3 讨 论

OLP 是一种常见的口腔黏膜慢性炎症疾病,患病率为 0.1%~4.0%<sup>[10]</sup>,是口腔黏膜病中仅次于复发性阿弗他溃疡的常见疾病。OLP 的确切病因尚不明确,某些易感因素可能在其发病机制中发挥着作用,如免疫、遗传、心理或者全身疾病以及氧化应激(OS)等<sup>[4,11]</sup>。目前认为 OLP 是一种 T 细胞介导的免疫反应性疾病,其典型病理表现为上皮不全角化、基底层液化变性以及固有层有密集的 T 淋巴细胞呈带状浸润<sup>[12]</sup>。目前 OLP 尚无根治方法,只能对症治疗,主要治疗目标是减轻炎症,促进愈合<sup>[13]</sup>。萎缩、糜烂型 OLP 恶变率约 0.5%~2.0%<sup>[14]</sup>,更应早期治疗以降低恶变的风险。

在临床上对于糜烂型 OLP 的治疗,单纯使用糖皮质激素可以取得很好的短期疗效,李勉香等<sup>[15]</sup>采用局部涂布曲安奈德口腔软膏可使疼痛程度和糜烂面积得到明显改善,KUO 等<sup>[16]</sup>局部注射糖皮质激素取得良好的临床效果,这些都与本研究的结果相一致。本研究采用病损下局部注射糖皮质激素——复方倍他米松,复方倍他米松有效成分为二丙酸倍他米松和倍他米松磷酸钠,微溶性的二丙酸倍他米松注射后可成为一个供缓慢吸收的贮库,长时间发

挥作用,而可溶性的倍他米松磷酸钠注射后在局部提供一个较高的药物浓度,能够快速吸收和迅速起效,具有抗炎、镇痛、免疫抑制作用,抑制 T 细胞的功能,避免了全身用药可能产生的副作用<sup>[17]</sup>。OLP 的易感性与 Th1、Th2 相关细胞因子的基因多态性相关。相关研究表明,OLP 病人体内存在 Th1/Th2 细胞因子的失衡,Th1 细胞可能在 Th1/Th2 免疫平衡与 OLP 发病机制中起主导作用<sup>[18]</sup>。而糖皮质激素能够抑制树突状细胞和 T 细胞的活化,促进 Th1 细胞因子分泌及刺激 Th2 细胞因子、IL-10 分泌,也有干扰 Th1 细胞因子活性的作用<sup>[19-20]</sup>。

白芍总苷胶囊的主要成分是白芍总苷,是一种新型的免疫调节剂,具有生物安全性,长期使用没有严重的副作用,也没有发现对肾脏的损害,偶有软便,也可自行消失,临床中现已广泛用于治疗免疫相关疾病,如类风湿性关节炎<sup>[21]</sup>、舍格伦综合征<sup>[22]</sup>的治疗等。在糜烂型 OLP 病人体内存在细胞免疫功能下降及免疫功能紊乱情况,CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 低于正常值<sup>[23]</sup>。白芍总苷具有双向的调节作用,可以纠正体液免疫功能紊乱,使 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平增高,改善病人机体细胞的免疫状态,抑制炎症反应发生<sup>[24]</sup>。近年研究发现,OLP 组织中检测到 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 通路的激活和炎性细胞因子 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-8 的表达升高,而白芍总苷可以通过抑制 IL-6 和 TNF- $\alpha$ 、IL-8 的分泌,从而明显抑制 OLP 的炎症反应,其抑制作用机制可能与白芍总苷抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路有关<sup>[25]</sup>。此外,国外研究表明,OLP 的病人体内存在 OS,OS 反应伴随着炎症反应加重了 OLP 的症状与进展<sup>[26]</sup>。而 NF- $\kappa$ B 通路在炎症和免疫应答中的“中心调控”作用逐渐凸显,能促进炎症递质的表达和释放。此外 NF- $\kappa$ B 对氧化还原高度敏感<sup>[27]</sup>,研究表明白芍总苷具有抗氧化的作用,在治疗狼疮性肾炎<sup>[28]</sup>以及银屑病<sup>[29]</sup>中已经得到证实,因此考虑白芍总苷可能通过抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,改善 OLP 病人 OS 状态,延缓 OLP 的进展,但具体机制尚需进一步研究。

本研究糜烂型 OLP 病人治疗 4 周后,B、C 两组临床疗效相近,说明在短期内,复方倍他米松能够迅速控制糜烂症状,治疗结束后随访 3 个月,B 组糜烂复发率显著高于 C 组,说明单纯应用糖皮质激素虽见效迅速,但容易复发。白芍总苷通过调节全身免疫功能,能够维持疗效,减少复发。本研究中 B、C 组病人在治疗期间均未出现明显的不良反应,考虑为用药量不大,间隔时间较长且为局部用药。但也

应注意复方倍他米松属于糖皮质激素,需要经过肝脏代谢,长期使用会导致肝脏损伤,在治疗过程中应根据病情酌情减量。此外,白芍总苷具有保肝作用,可保护肝脏免受复方倍他米松代谢引起的肝损伤。

总之,本研究采用病损下注射复方倍他米松并口服白芍总苷胶囊治疗糜烂型 OLP,二者相互补充,相辅相成,将局部用药与全身用药相结合,中成药和西药相结合,提高了临床疗效,减少了复发,减轻了副作用,值得在临床广泛应用。

## [参考文献]

- [1] AL-NASSER L, EL-METWALLY A. Oral lichen planus in Arab countries; A review[J]. J Oral Pathol Med, 2014, 43(10):723-727.
- [2] ĆANKOVIĆ M, BOKOR-BRATIĆ M, NOVOVIĆ Z. Stressful life events and personality traits in patients with oral lichen planus[J]. Acta Dermatovenereol Croat, 2015, 23(4):270-276.
- [3] 周永梅,戚清权,刘伟,等. 糜烂型口腔扁平苔藓三种治疗方法的随机对照研究[J]. 临床口腔医学杂志, 2018, 34(6):358-362.
- [4] ALRASHDAN M S, CIRILLO N, MCCULLOUGH M. Oral lichen planus: A literature review and update[J]. Arch Dermatol Res, 2016, 308(8):539-551.
- [5] GIANNETTI L, DELLO DIAGO A M, SPINAS E. Oral Lichen planus[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(2):391-395.
- [6] GHahremanlo A, BORouMAND N, GHazvini K, et al. Herbal medicine in oral lichen planus[J]. Phytother Res, 2019, 33(2):288-293.
- [7] 孔雪,史冬梅. 芍药苷在皮肤科的应用及机制探讨[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2018, 17(5):473-476.
- [8] 杨弘雯,李桂芝,赵鹏,等. 曲安奈德并白芍总苷胶囊治疗口腔扁平苔藓的疗效及对血液流变学的影响[J]. 医学综述, 2016, 22(22):4549-4551, 4555.
- [9] 中华口腔医学会口腔粘膜病专业委员会. 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.
- [10] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012:103.
- [11] REKHA V R, SUNIL S, RATHY R. Evaluation of oxidative stress markers in oral lichen planus[J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2017, 21(3):387-393.
- [12] ROOPASHREE M R, GONDHALEKAR R V, SHASHIKANTH M C, et al. Pathogenesis of oral lichen planus—A review[J]. J Oral Pathol Med, 2010, 39(10):729-734.
- [13] OLSON M A, ROGERS R S 3 R D, BRUCE A J. Oral lichen planus[J]. Clin Dermatol, 2016, 34(4):495-504.
- [14] LAJEVARDI V, GHODSI S Z, HALLAJI Z, et al. Treatment of erosive oral lichen planus with methotrexate[J]. J Dtsch Dermatol Ges, 2016, 14(3):286-293.
- [15] 李勉香,吴桐,杨灵澜,等. 曲安奈德口腔软膏治疗糜烂型口腔扁平苔藓临床疗效观察[J]. 实用口腔医学杂志, 2016, 32(4):581-583.
- [16] KUO R C, LIN H P, SUN A, et al. Prompt healing of erosive oral lichen planus lesion after combined corticosteroid treatment with locally injected triamcinolone acetonide plus oral prednisolone[J]. J Formos Med Assoc, 2013, 112(4):216-220.
- [17] LIU C, XIE B, YANG Y, et al. Efficacy of intralesional betamethasone for erosive oral lichen planus and evaluation of recurrence: A randomized, controlled trial[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endiol, 2013, 116(5):584-590.
- [18] WANG Y, ZHOU J, FU S, et al. A study of association between oral lichen planus and immune balance of Th1/Th2 cells[J]. Inflammation, 2015, 38(5):1874-1879.
- [19] DE IUDICIBUS S, FRANCA R, MARTELOSSI S, et al. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(9):1095-1108.
- [20] LI C C, MUNITIC I, MITTELSTADT P R, et al. Suppression of dendritic cell-derived IL-12 by endogenous glucocorticoids is protective in LPS-induced sepsis[J]. PLoS Biol, 2015, 13(10):e1002269.
- [21] LUO J, JIN D E, YANG G Y, et al. Total glucosides of paeony for rheumatoid arthritis: A systematic review of randomized controlled trials[J]. Complement Ther Med, 2017, 34:46-56.
- [22] JIN L, LI C, LI Y, et al. Clinical efficacy and safety of total glucosides of paeony for primary sjögren's syndrome: A systematic review[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017:3242301.
- [23] 王冬平,姜旺展,蔡扬,等. 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]. 实用口腔医学杂志, 2014, (5):680-683.
- [24] 轩俊丽,李颖慧,李媛媛. 白芍总苷胶囊治疗口腔扁平苔藓 130 例临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2013, 27(8):861-862.
- [25] WANG Y, ZHANG H, DU G, et al. Total glucosides of paeony (TGP) inhibits the production of inflammatory cytokines in oral lichen planus by suppressing the NF-κB signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 36:67-72.
- [26] DARCUZUK D, KRZYSCIĄK W, VYHOUSKAYA P, et al. Salivary oxidative status in patients with oral lichen planus[J]. J Physiol Pharmacol, 2016, 67(6):885-894.
- [27] LUGRIN J, ROSENBLATT-VELIN N, PARAPANOV R, et al. The role of oxidative stress during inflammatory processes[J]. Biol Chem, 2014, 395(2):203-230.
- [28] 赵金英,陈波,牛小娟,等. 白芍总苷辅助治疗老年狼疮性肾炎的疗效及对病人免疫应答与氧化应激的影响[J]. 实用老年医学, 2018, 32(11):1023-1026.
- [29] 焦晓燕,郭在培,陈涛,等. 白芍总苷对轻、中度寻常性银屑病氧化应激状态的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2012, 26(4):287-290.