

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.06.024

胸腺肽肠溶片治疗口腔扁平苔藓对血清T细胞水平的影响

黄馨月, 魏 昕[△]

(南京医科大学, 江苏 南京 210000)

摘要:目的 探讨胸腺肽肠溶片治疗口腔扁平苔藓(OLP)的疗效及对患者T细胞表达水平的影响。方法 选取医院2014年5月至2016年5月收治的口腔扁平苔藓患者105例,随机分为观察组(58例)和对照组(47例)。观察组患者给予胸腺肽肠溶片,对照组患者给予转移因子。结果 观察组总有效率为81.03%,明显高于对照组的57.45% ($P < 0.05$);两组患者治疗后 CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 均较治疗前升高 ($P < 0.05$), CD_8^+ 较治疗前下降 ($P < 0.05$);观察组患者治疗后 CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 分别为 $(40.18 \pm 6.15)\%$ 和 1.52 ± 0.17 ,明显高于对照组的 $(35.80 \pm 7.06)\%$ 和 1.15 ± 0.24 ($P < 0.05$),而观察组患者 CD_8^+ 为 $(26.09 \pm 7.20)\%$,明显低于对照组患者的 $(31.63 \pm 6.23)\%$ ($P < 0.05$);观察组复发率为17.24%,明显低于对照组的36.17% ($P < 0.05$)。结论 胸腺肽肠溶片治疗口腔扁平苔藓安全有效,且能改善患者的细胞免疫功能。

关键词:胸腺肽肠溶片;口腔扁平苔藓;T细胞;临床疗效

中图分类号:R969.4;R986

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)06-0072-03

Clinical Effect of Thymopeptide Enteric-Coated Tablets in Treating Oral Lichen Planus and Its Effect on the Levels of Serum T Cells

Huang Xinyue, Wei Xin

(Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, China 210000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Thymopeptide Enteric-Coated Tablets in the treatment of oral lichen planus (OLP) and its effect on the expression levels of serum T cells. **Methods** Totally 105 OLP patients admitted to our hospital from May 2014 to May 2016 were selected and randomly divided into the observation group ($n=58$) and the control group ($n=47$). The observation group was given Thymopeptide Enteric-Coated Tablets, while the control group was given transfer factors. **Results** The total effective rate of the observation group was 81.03%, which was significantly higher than 57.45% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ in the two groups were higher than before treatment ($P < 0.05$), and the CD_8^+ in the two groups were lower than before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ in the observation group were $(40.18 \pm 6.15)\%$ and 1.52 ± 0.17 , which were significantly higher than $(35.80 \pm 7.06)\%$ and 1.15 ± 0.24 in the control group ($P < 0.05$), while the CD_8^+ in the observation group was $(26.09 \pm 7.20)\%$, which was significantly lower than $(31.63 \pm 6.23)\%$ in the control group ($P < 0.05$). The recurrence rate of the observation group was 17.24%, which was significantly lower than 36.17% of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Thymopeptide Enteric-Coated Tablets in the treatment of OLP is safe and effective, which can improve the cellular immune function of the patients.

Key words: Thymopeptide Enteric-Coated Tablets; oral lichen planus; T cells; clinical effect

口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)为临床常见的慢性非感染性皮肤-黏膜角化异常疾病,患病率为0.1%~4%,中年女性多发,患者口腔出现白色条纹或斑块,严重的可能出现充血糜烂症状,病程迁延难愈,易复发,甚至发生癌变,严重影响生活质量,世界卫生组织(WHO)已将其列为癌前状态^[1]。本病目前无特效治疗方案,传统治疗方法主要采取肾上腺皮质激素治疗,但不良反应较多,尤其在为使病损彻底愈合而持续给药并适当延长用药时间时,激素反跳现象明显,严重影响患者的治疗依从性。本病主要和人体免疫功能失衡造成局

部免疫力降低有关,患者外周血T淋巴细胞亚群功能明显低于健康人群,免疫调节药物治疗有一定的疗效,尤其适用于存在糖皮质激素使用禁忌证的患者^[2]。本研究中对比了免疫调节药胸腺肽肠溶片和转移因子治疗口腔扁平苔藓的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:近3个月内未使用过免疫制剂、糖皮质激素;依从性好,能配合治疗随访;患者及其家属知情同意并签署知情同意书;本研究获得医院医学伦理委员会许可。

第一作者:黄馨月(1984-),女,大学本科,主要从事口腔内科疾病临床诊疗工作,(电子信箱)12689253@qq.com。

[△]通信作者:魏昕,女,博士研究生,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向为牙体牙髓病科疾病的发病机理,(电子信箱)weixinart@163.com。

排除标准:合并肝、肾功能异常;免疫功能低下;合并盘状红斑狼疮或白斑;糜烂性口腔扁平苔藓;妊娠期或哺乳期女性。

病例选择与分组:选取医院2014年5月至2016年

3月收治的口腔扁平苔藓患者105例,采用随机数字表法分为观察组(58例)和对照组(47例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别(男/女,例)	年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	病程($\bar{X} \pm s$,月)	病变部位(例)			病理分型(例)			
				颊部	龈颊部	唇部	网纹型	丘疹型	斑块型	其他
观察组($n=58$)	19/39	41.92 ± 9.38	13.78 ± 2.40	25	18	15	24	20	10	4
对照组($n=47$)	12/35	40.28 ± 8.10	14.01 ± 3.28	21	18	8	18	14	10	5
χ^2/t 值	0.652	0.946	0.415	1.341			0.884			
P 值	0.420	0.349	0.680	0.512			0.829			

1.2 方法

对照组患者给予转移因子口服液(沈阳一天生物制药有限公司,国药准字H20013408,批号为20140621,规格为每支10 mL:10 mg多肽和300 μg核糖)治疗,每次10 mL,每天3次。观察组患者给予胸腺肽肠溶片(吉林康乃尔药业有限公司,国药准字H20065575,批号为20140518,规格为每片5 mg)治疗,每次10 mg,每天2次。两组患者均连续治疗2个月。

1.3 观察指标及疗效判定标准

治疗前后采集患者晨起的空腹静脉血,采用EPICS XL型流式细胞仪(美国Coulter公司)检测血中CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞,并计算CD4⁺/CD8⁺,试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。参照文献[3]判定疗效。显效:治疗后无充血、糜烂面及白色条纹,疼痛消失;有效:充血、糜烂面及白色条纹数目减少,疼痛有所缓解;无效:充血、糜烂面及白色条纹数目无变化或加重,疼痛无缓解或加重。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料用 χ^2 检验,等级资料采用Ridit检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。治疗后6个月复查,观察组复发率为17.24%(10/58),明显低于对照组的36.17%(17/47, $\chi^2 = 4.870$, $P = 0.027 < 0.05$);治疗期间,观察组出现2例过敏性皮疹,对照组有1例出现轻度肠道不适,均可耐受;两组患者血常规、肝肾功能复查无明显异常。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组($n=58$)	15(25.86)	32(55.17)	11(18.97)	47(81.03)
对照组($n=47$)	6(12.77)	21(44.68)	20(42.55)	27(57.45)
Z/χ^2 值	2.480			6.942
P 值	0.013			0.008

表3 两组患者T细胞水平比较($\bar{X} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=58$)	31.63 ± 6.20	40.18 ± 6.15*	35.90 ± 5.01	26.09 ± 7.20*	0.87 ± 0.13	1.52 ± 0.17*
对照组($n=47$)	32.04 ± 5.81	35.80 ± 7.06*	36.03 ± 7.11	31.63 ± 6.23*	0.89 ± 0.12	1.15 ± 0.24*
t 值	0.347	3.396	0.110	4.161	0.811	9.230
P 值	0.731	0.001	0.913	0.000	0.421	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

口腔扁平苔藓为口腔科常见疾病,发病机制尚不清楚,目前认为抗原特异性与抗原非特异性机制均参与,前者主要包括基底细胞的抗原呈递作用和具有抗原特异性的CD8⁺细胞和表皮细胞的杀伤作用[4];后者则包括肥大细胞去颗粒化与基质金属蛋白酶激活,在口腔扁平苔藓病损部位的肥大细胞释放出细胞因子、趋化激素

与基质金属蛋白酶等物质,促进了T淋巴细胞激活、移动、增生与分化[5-6]。组织学研究发现,口腔扁平苔藓有明确的基底细胞层液化与表皮细胞间和表皮细胞下单核细胞进入,主要是CD8⁺;而组织相容性抗原-DR阳性的CD3⁺细胞在损伤部位和周围淋巴组织中的数量增加,均可提示口腔扁平苔藓患者T淋巴细胞的激活,说明本病属T细胞介导的炎症疾病[7-8]。传统的治疗方法

是应用激素药物进行局部治疗,临床效果确切,药物作用迅速,但无法纠正患者体内的免疫功能紊乱,停药后易复发,故只有调节口腔扁平苔藓患者的免疫功能紊乱才能巩固疗效,降低复发率^[9-10]。

转移因子属淋巴因子,作用不具有种属特异性,通过将供体细胞免疫特性转移给受体正常淋巴细胞,让后者具有供体细胞免疫特性,促使致敏淋巴细胞转化成淋巴母细胞,进一步分化增殖,释放多种免疫活性介质,增强受体杀灭病原体能力,可限制口腔扁平苔藓的免疫抑制^[11-12]。近年来的研究发现,胸腺肽属胸腺组织分泌的具有生理活性的多肽,属细胞免疫调节类药物,可诱导T细胞分化成熟,促进有丝分裂原激活后外周血中T淋巴细胞成熟,对细胞免疫功能的增强具有显著效果,胸腺肽有调节人体淋巴细胞亚群的功能,可让人体淋巴细胞功能趋于平衡,促进转化T细胞的发育、成熟并产生多种细胞因子,提升T细胞、自然杀伤细胞活性,改善人体免疫功能,增强口腔扁平苔藓患者的机体免疫^[13-14]。

本研究结果显示,观察组患者治疗后 CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 明显高于对照组,而 CD_8^+ 明显低于对照组,说明联合胸腺肽肠溶片可改善口腔扁平苔藓患者的免疫功能,效果优于转移因子。使用胸腺肽肠溶片后,机体的细胞免疫功能明显增强,其机制可能是胸腺肽可促进T淋巴细胞的分化成熟,优化T淋巴细胞亚群水平,维持免疫应答平衡状态,同时提高T淋巴细胞的淋巴因子分泌及其受体表达水平^[15-17]。观察组总有效率显著高于对照组,说明联合胸腺肽肠溶片能提升临床疗效;治疗后6个月,观察组复发率明显低于对照组,说明联合胸腺肽肠溶片可降低复发率;治疗期间,联合胸腺肽肠溶片应用安全,患者无严重不良反应。

综上所述,胸腺肽肠溶片治疗口腔扁平苔藓安全有效,能改善患者的细胞免疫功能,值得临床应用。

参考文献:

- [1] Fitzpatrick SG, Hirsch SA, Gordon SC. The malignant transformation of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a systematic review[J]. J Am Dent Assoc, 2014, 145(1): 45-56.
- [2] Bascones - Martinez A, Mattila R, Gomez - Font R, et al. Immunomodulatory drugs: oral and systemic adverse effects[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2014, 19(1): e24 - e31.
- [3] 尚书, 唐国瑶. 口腔扁平苔藓疗效评价体系的标准化问题[J]. 临床口腔医学杂志, 2006, 22(9): 570-571.
- [4] Popovska M, Grchevska L, Popovski V, et al. T - cell subpopulations in lesions of oral lichen planus[J]. Prilozi, 2013, 34(2): 144 - 150.
- [5] 郭慧菲, 薛恩生, 林礼务, 等. 甲状腺滤泡状癌与甲状腺滤泡状腺瘤超声表现与鉴别[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2013, 10(2): 106 - 109.
- [6] Lorenzini G, Viviano M, Chisci E, et al. A comparative immunohistochemical and immunophenotypical study on lymphocytes expression in patients affected by oral lichen planus[J]. J Oral Pathol Med, 2013, 42(8): 642 - 647.
- [7] Reyes García MG, Garía Tamayo F. The importance of the nurse cells and regulatory cells in the control of T lymphocyte responses[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 352414.
- [8] Wang H, Luo Z, Lei L, et al. Interaction between oral lichen planus and chronic periodontitis with Th17 - associated cytokines in serum[J]. Inflammation, 2013, 36(3): 696 - 704.
- [9] Xie S, Ding L, Xiong Z, et al. Implications of Th1 and Th17 cells in pathogenesis of oral lichen planus[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2012, 32(3): 451 - 457.
- [10] Piccinni MP, Lombardelli L, Logiodice F, et al. Potential pathogenetic role of Th17, Th0, and Th2 cells in erosive and reticular oral lichen planus[J]. Oral Dis, 2014, 20(2): 212 - 218.
- [11] Arirachakaran P, Chansaengroj J, Lurchachaiwong W, et al. Oral lichen planus in thai patients has a low prevalence of human papillomavirus[J]. ISRN Dent, 2013, 2013(1): 362750.
- [12] Mattila R, Rautava J, Syrjanen S. Human papillomavirus in oral atrophic lichen planus lesions[J]. Oral Oncol, 2012, 48(10): 980 - 984.
- [13] Arduino PG, Carbone M, Della Ferrera F, et al. Pimecrolimus vs. tacrolimus for the topical treatment of unresponsive oral erosive lichen planus: a 8 week randomized double - blind controlled study[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 28(4): 475 - 482.
- [14] Reddy RL, Reddy RS, Ramesh T, et al. Randomized trial of aloe vera gel vs triamcinolone acetonide ointment in the treatment of oral lichen planus[J]. Quintessence Int, 2012, 43(9): 793 - 800.
- [15] Resende JP, Chaves MD, Aarestrup FM, et al. Oral lichen planus treated with tacrolimus 0.1% [J]. Int J Clin Exp Med, 2013, 6(10): 917 - 921.
- [16] 左雯鑫, 李晓宇, 蔡淦英, 等. 他克莫司含漱液治疗糜烂型口腔扁平苔藓的随机单盲对照研究[J]. 上海口腔医学, 2013, 22(6): 708 - 710.
- [17] Ni C, Wu P, Wu X, et al. Thymosin alpha1 enhanced cytotoxicity of iNKT cells against colon cancer via upregulating CD1d expression[J]. Cancer Lett, 2015, 356(2 Pt B): 579 - 588.

(收稿日期: 2017 - 12 - 09)