

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.17.013

丹参酮联合曲安奈德治疗口腔黏膜下纤维性变疗效评价*

郭宝辉,王景文,宋 辉

(北京市宣武中医医院口腔科,北京 100050)

摘要:目的 探讨丹参酮联合曲安奈德治疗口腔黏膜下纤维性变(OSF)的临床疗效。方法 选取医院2015年2月至2017年12月收治的OSF患者103例,按随机数字表法分为观察组(51例)和对照组(52例)。对照组予曲安奈德治疗,观察组在对照组基础上予丹参酮治疗,均治疗3个疗程,随访4个月。结果 观察组总有效率为98.04%,明显高于对照组的86.54% ($P < 0.05$);治疗后,两组患者的黏膜病损面积均明显小于治疗前,且观察组小于对照组 ($P < 0.05$);两组患者的最大张口度明显大于治疗前,且观察组大于对照组 ($P < 0.05$);两组患者转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)和白细胞介素6(IL-6)水平均明显低于治疗前,且观察组低于对照组 ($P < 0.05$);两组患者低切全血黏度(LS)、中切全血黏度(MS)、高切全血黏度(HS)、血浆黏度(PV)及纤维蛋白原(FIB)水平均明显低于治疗前,且观察组患者的LS、MS、PV及FIB水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$),但两组HS水平相比无明显差异 ($P > 0.05$);两组患者视觉模拟评分(VAS)及口腔健康影响程度量表(OHIP-14)评分均明显低于治疗前,且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。结论 丹参酮联合曲安奈德治疗OSF,疗效较好,可有效改善血液流变学及生化指标水平,并有利于提高患者的生活质量,值得推广。

关键词:丹参酮;曲安奈德;口腔黏膜下纤维性变;血液流变学;血生化指标;临床疗效

中图分类号:R969.4;R988.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)17-0048-03

Clinical Evaluation on Tanshinone Combined with Triamcinolone Acetonide in the Treatment of Oral Submucous Fibrosis

GUO Baohui, WANG Jingwen, SONG Hui

(Department of Stomatology, Xuanwu TCM Hospital Beijing, Beijing, China 100050)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of tanshinone combined with triamcinolone acetonide in the treatment of oral submucosal fibrosis(OSF). **Methods** Totally 103 patients with OSF admitted to our hospital from February 2015 to December 2017 were selected and divided into the observation group($n=51$) and the control group($n=52$) according to the random number table method. The patients in the control group were treated with triamcinolone acetonide, on this basis, the patients in the observation group were treated with tanshinone. The patients in the two groups were treated for 3 courses and followed up for 4 months. **Results** The total effective rate of the observation group was 98.04%, which was significantly higher than 86.54% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the mucosal lesion area in the two groups was significantly smaller than that before treatment, and that in the observation group was smaller than that in the control group ($P < 0.05$). The maximal mouth opening in the two groups was significantly larger than those before treatment, and that in the observation group was larger than that in the control group ($P < 0.05$). The levels of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) and interleukin-6(IL-6) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The low shear whole blood viscosity(LS), the medium shear whole blood viscosity(MS), the high shear whole blood viscosity(HS), plasma viscosity(PV) and fibrinogen(FIB) in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of LS, MS, PV and FIB in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the level of HS between the two groups ($P > 0.05$). The scores of Visual Analogue Scale(VAS) and Oral Health Impact Profile-14(OHIP-14) in the two groups were significantly lower than those before treatment, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Tanshinone combined with triamcinolone acetonide is effective in the treatment of patients with OSF, it can effectively improve the levels of hemorheology and blood biochemical indexes, and it is conducive to improving the quality of life of patients, which is worthy of promotion.

Key words: tanshinone; triamcinolone acetonide; oral submucous fibrosis; hemorheology; blood biochemical indexes; clinical efficacy

口腔黏膜下纤维性变(OSF)属一类存在癌变可能的慢性和隐匿性疾病,也是一种公认的癌前病变^[1]。目前,临床常用的糖皮质激素曲安奈德治疗OSF可阻止口腔内黏膜组织的纤维化,具有一定功效,但局部反复使用可能会引起黏膜萎缩,长期应用则可能引起机体的代谢紊乱,不

利于预后。中西医结合疗法对部分单纯使用西药治疗疗效欠佳疾病的疗效明显更佳^[2]。丹参酮为丹参的有效成分,能特异性地阻止RhoA/ROCK有关信号通路的正常传导,降低结缔组织自身生长因子的正常表达,从而抑制口腔内黏膜纤维化的形成和进展。本研究中采用丹参酮

*基金项目:北京市西城区卫生和计划生育委员会科研课题[XW20150101639]。

第一作者:郭宝辉,男,主治医师,研究方向为口腔黏膜病的诊治,(电子信箱)bb321007@163.com。

联合曲安奈德治疗 OSF, 疗效良好。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《口腔黏膜下纤维性变的诊断标准(试稿)》^[3];近3个月内未接受其他药物治疗;年龄不小于30岁;本研究经我院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属对本研究内容充分知情,并签署知情同意书。

排除标准:其他口腔疾病;对丹参酮或曲安奈德过敏;严重心脑血管类疾病;血液疾病或恶性肿瘤;感染性疾病;病历数据缺失。

病例选择与分组:选取我院2015年2月至2017年12月收治的OSF患者103例,按随机数字表法分为观察组(51例)和对照组(52例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。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 ($\bar{X} \pm s$,年)	咀嚼槟榔史 ($\bar{X} \pm s$,年)	最大开口度 ($\bar{X} \pm s$,mm)	吸烟史 (例)	饮酒史 (例)
观察组($n=51$)	31/20	50.35 $\pm$ 1.27	3.92 $\pm$ 0.43	5.31 $\pm$ 0.21	21.35 $\pm$ 1.29	26	22
对照组($n=52$)	33/19	50.42 $\pm$ 1.08	3.95 $\pm$ 0.51	5.36 $\pm$ 0.19	21.40 $\pm$ 1.33	24	23
χ^2/t 值	0.078	0.302	0.322	1.268	0.194	0.240	0.013
P 值	0.779	0.764	0.748	0.208	0.847	0.624	0.911

1.2 方法

两组患者均禁止咀嚼槟榔,戒烟,限制食用辛辣刺激性食物。对照组给予曲安奈德注射液(昆明积大药业有限公司,国药准字H53021604,规格为每支1 mL)每次1 mL,1次/周,黏膜下注射,1周为1个疗程,共治疗3个疗程。观察组在对照组基础加用丹参酮ⅡA磺酸钠注射液(上海上药第一生化药业有限公司,国药准字H31022558,规格为每支1 mL)每次1.5 mL,黏膜下注射,1次/周,注射10次(1个疗程)后间隔30 d,此后继续注射10次,再间隔30 d,最后注射10次,共3个疗程。两组均随访4个月。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:通过游标卡尺对患者上、下、中切牙有关牙缘之间的面积及最大张口度距离进行测量,共3次,取平均值。视觉模拟评分(VAS)^[4]的分值为0~10分,分值越高表示疼痛感越剧烈;口腔健康影响程度量表(OHIP-14)评分^[5]主要有7个项目,包括口腔功能限

制、生理型疼痛、心理不适、生理障碍、心理障碍、社交障碍、残障,共14个条目,分值为0~4分,满分56分,分值越低表示口腔健康状况也越好。分别在治疗前及治疗4个月后取患者晨间空腹静脉血约4 mL,1 200 r/min离心10 min后,分离血清,置-80℃条件下保存待测。采用ELX808型酶标仪(美国伯腾公司)和酶联免疫吸附法测定转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)和白细胞介素6(IL-6)水平,试剂盒购自上海信帆生物科技有限公司;低切全血黏度(LS)、中切全血黏度(MS)、高切全血黏度(HS)、血浆黏度(PV)及纤维蛋白原(FIB)水平采用LBY-N6Compact型全自动血液流变仪(迈瑞公司)测定,试剂盒均为仪器自配,严格按照说明书操作。

疗效判定:显效,临床症状基本消失,且上、下切齿切缘间距的改善值超过10 mm;有效,临床症状有所改善,且上、下切齿切缘间距的改善值为5~10 mm;无效,临床症状未改善,甚至加重,且上、下切齿切缘间距的改善值低于5 mm^[3]。以前两者合计为总有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计学软件分析。计数资料用率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

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($n=51$)	23(45.10)	27(52.94)	1(1.96)	50(98.04)
对照组($n=52$)	17(32.69)	28(53.85)	7(13.46)	45(86.54)*

注:与对照组相比, $\chi^2=4.754$,* $P=0.029 < 0.05$ 。

表3 两组患者黏膜病损面积及最大张口度比较($\bar{X} \pm s$)

组别	黏膜病损面积(cm ²)		最大张口度(cm)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	15.31 $\pm$ 4.28	7.49 $\pm$ 2.33*	2.49 $\pm$ 0.78	3.87 $\pm$ 0.92*
对照组($n=52$)	15.29 $\pm$ 4.50	10.66 $\pm$ 2.97*	2.50 $\pm$ 0.86	2.82 $\pm$ 0.55*
t 值	0.023	6.019	0.062	7.046
P 值	0.982	0.000	0.951	0.000

注:与本组治疗前相比,* $P < 0.05$ 。下表同。

3 讨论

本研究结果显示,观察组总有效率明显高于对照组

表4 两组患者血液流变学指标比较($\bar{X} \pm s$)

组别	LS(mPa·s)		MS(mPa·s)		HS(mPa·s)		PV(mPa·s)		FIB(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	13.86 $\pm$ 1.97	8.59 $\pm$ 1.35*	9.50 $\pm$ 0.97	5.24 $\pm$ 0.58*	5.38 $\pm$ 0.46	5.15 $\pm$ 0.32*	2.43 $\pm$ 0.30	1.72 $\pm$ 0.29*	3.78 $\pm$ 0.21	2.09 $\pm$ 0.14*
对照组($n=52$)	13.88 $\pm$ 1.92	11.65 $\pm$ 1.67*	9.49 $\pm$ 0.86	8.82 $\pm$ 0.74*	5.37 $\pm$ 0.58	5.12 $\pm$ 0.49*	2.45 $\pm$ 0.31	2.33 $\pm$ 0.26*	3.75 $\pm$ 0.23	3.52 $\pm$ 0.16*
t 值	0.052	10.215	0.055	27.291	0.097	0.367	0.333	11.245	0.691	48.235
P 值	0.959	0.000	0.956	0.000	0.923	0.714	0.740	0.000	0.491	0.000

表5 两组患者 TGF- β_1 和 IL-6 水平比较 ($\bar{X} \pm s$)

组别	TGF- β_1 ($\mu\text{g/L}$)		IL-6(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	25.53 $\pm$ 8.24	7.94 $\pm$ 3.20*	24.82 $\pm$ 9.79	9.27 $\pm$ 2.48*
对照组($n=52$)	25.47 $\pm$ 9.33	13.26 $\pm$ 6.81*	24.95 $\pm$ 8.63	15.61 $\pm$ 5.09*
t 值	0.035	5.058	0.072	8.011
P 值	0.973	0.000	0.943	0.000

表6 两组患者 VAS 及 OHIP-14 评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分)

组别	VAS		OHIP-14	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=51$)	4.57 $\pm$ 1.24	0.82 $\pm$ 0.37*	42.38 $\pm$ 6.57	27.72 $\pm$ 5.38*
对照组($n=52$)	4.60 $\pm$ 1.22	1.29 $\pm$ 0.45*	42.29 $\pm$ 5.84	33.21 $\pm$ 4.92*
t 值	0.124	5.784	0.074	5.406
P 值	0.902	0.000	0.942	0.000

($P < 0.05$);治疗后,两组黏膜病损的面积明显小于治疗前($P < 0.05$),且观察组小于对照组;两组最大张口度明显大于治疗前,且观察组大于对照组($P < 0.05$),提示联合治疗疗效明显更好。长期炎症反应是造成黏膜过度纤维化和张口受限的主要原因,曲安奈德可抑制口腔黏膜中有关炎性介质的释放,并促进炎性细胞凋亡,可较好地抑制口腔内成纤维细胞的增殖,最终发挥治疗效果^[6]。丹参酮可通过抗感染作用及免疫调节作用达到治疗 OSF 的目的。丹参酮对金黄色葡萄球菌和白色葡萄球菌,以及乙型链球菌的增殖有明显抑制作用;同时,对中性粒细胞自身的化学趋化作用产生抑制,发挥抗炎作用;此外,对细胞因子和抗体及免疫复合物形成有双向调节作用,并通过降低机体中免疫复合物及抗体的数量以改善免疫损害,发挥较好的疗效^[7-8]。

治疗后,观察组的 TGF- β_1 , IL-6, LS, MS, FIB 水平均明显低于对照组($P < 0.05$),但两组 HS 水平相比,差异不大($P > 0.05$),提示联合治疗后机体的生化指标水平改善效果相对更好。原因可能与丹参酮发挥了更好的抗炎和抗纤维化作用有关。TGF- β_1 可参与机体中细胞分化和成纤维细胞的趋化,以及上皮细胞的增殖和免疫反应等各类组织细胞的活动和病理生理变化的过程,也是纤维化疾病形成和进展过程中一个重要的细胞因子^[9]。IL-6 能诱导机体中 T 细胞和 B 细胞的成熟,并介导炎症反应对细胞外基质的分解产生抑制,同时促使成纤维细胞的增殖,强化胶原蛋白的聚集,对纤维化的产生具有一定促进作用。丹参酮能诱使纤维细胞的凋亡,致使纤维细胞和上皮细胞,以及内皮细胞自身的超微结构接近正常的细胞水平,加速胶原纤维的分解和吸收,最终发挥抗纤维化的效果,并明显降低 IL-6 和 TGF- β_1 的水平^[9]。LS, MS, HS, FIB 4 项指标均可较好地反映机体内的血液流变学变化,观察组指标变化差异相对更明显。主要是因为丹参酮能降低血黏度,防止血

小板聚集,并可有效清除机体内的氧自由基,有助于扩张血管和改善机体的微循环;同时还能抑制机体中成纤维细胞的增殖,加速成纤维细胞的凋亡,帮助胶原降解,对于血管内皮的细胞膜完整性和毛细血管的生成均具有较好的优化作用^[10-11]。丹参酮的应用有利于减少血液黏度,降低血液内 FIB 的含量,对患者的临床症状及高凝状态具有较好的改善作用^[12]。治疗后,两组的 VAS 及 OHIP-14 评分均明显低于治疗前,且观察组低于对照组($P < 0.05$),提示联合治疗对患者的疼痛情况及生活质量具有更好的改善作用。

综上所述,丹参酮联合曲安奈德治疗 OSF 疗效较好,还可有效改善血液流变学及生化指标水平,并有利于提升患者的生活质量,值得推广。

参考文献:

- [1] 赵国强,王佳婷,郑灵娥,等. 上皮-间质转化在口腔黏膜下纤维性变中的作用[J]. 医学研究杂志,2017,46(3):111-115.
- [2] 杨晨希,翦新春,潘英瑜,等. 口腔黏膜下纤维性变治疗进展[J]. 海南医学,2017,28(20):3376-3378.
- [3] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 口腔黏膜下纤维性变的诊断标准(试行稿)[J]. 中华口腔医学杂志,2009,44(3):130-131.
- [4] 李双江,高义军,路法超,等. 口腔黏膜下纤维性变数据库的初步建立及临床应用[J]. 中国实用口腔科杂志,2016,9(12):730-733.
- [5] ARORA KS, NAYYAR A, KAUR P, et al. Evaluation of Collagen in Leukoplakia, Oral Submucous Fibrosis and Oral Squamous Cell Carcinomas Using Polarizing Microscopy and Immunohistochemistry[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2018, 19(4): 1075-1080.
- [6] 薛洪权,衣红梅. 联用丹参注射液和曲安奈德注射液治疗口腔黏膜下纤维性变的效果观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016,37(29):3681-3682.
- [7] 赵雁煊,徐梅,陆洋,等. 丹参注射液联合曲安奈德局部注射治疗 OSF 的疗效及对血清 TGF- β_1 、IL-6 的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(5):673-675.
- [8] 刘锦丽,陈方曼,江璐,等. 口腔黏膜下纤维性变的药物治疗进展[J]. 国际口腔医学杂志,2017,44(3):325-331.
- [9] 高玉珠. 丹参多酚酸盐联合康复教育对冠心病患者血浆同型半胱氨酸、血清转化生长因子- β_1 的表达及生活质量的影响[J]. 中国药业,2018,27(8):40-42.
- [10] 杨芳,罗和平,李琴,等. 丹参联合曲安奈德局部注射治疗口腔黏膜下纤维性变的临床研究[J]. 广东牙病防治, 2010,18(4):206-209.
- [11] 王素萍,徐克明. 丹参有效成分抗心肌组织纤维化作用研究进展[J]. 中国药业,2014,23(13):115-116.
- [12] 肖益彩,翦新春,郑廉,等. 口腔黏膜下纤维性变病损黏膜下曲安奈德联合丹参酮液注射方法及疗效探讨[J]. 上海口腔医学,2017,26(2):188-192.

(收稿日期:2018-12-11)