

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.14.021

曲安奈德联合他克莫司治疗口腔扁平苔藓临床评价*

戴树新¹, 李华英², 张士龙¹, 郑领利³, 曹亚莉², 李丽华²

(1. 河北省正定县燕赵医院, 河北 石家庄 050000; 2. 河北省正定县人民医院, 河北 石家庄 050000;
3. 河北省正定县中医院, 河北 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨曲安奈德联合他克莫司治疗口腔扁平苔藓的临床疗效及对患者T淋巴细胞亚群和炎症因子水平的影响。方法 选取正定县燕赵医院2017年6月至2019年6月收治的口腔扁平苔藓患者104例,随机分为观察组和对照组,各52例。两组患者均予基础治疗及糜烂区域皮下注射醋酸曲安奈德注射液,观察组患者加用他克莫司软膏局部涂抹,均连续治疗8周。结果 观察组总有效率为90.38%,明显高于对照组的75.00% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的口腔糜烂面积、视觉模拟(VAS)评分,CD₈⁺细胞水平,C反应蛋白(CRP)、白细胞介素1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平均明显低于对照组 ($P < 0.05$),CD₃⁺细胞及CD₄⁺细胞水平、CD₄⁺/CD₈⁺比值均明显高于对照组 ($P < 0.05$);治疗期间,观察组与对照组患者的不良反应发生率相当(15.38%比9.62%, $P > 0.05$)。结论 曲安奈德联合他克莫司治疗口腔扁平苔藓,能改善患者的各项症状,缩小糜烂面积,降低疼痛感,提高T淋巴细胞亚群水平,降低炎症因子水平。

关键词: 口腔扁平苔藓;曲安奈德;他克莫司;临床疗效;T淋巴细胞亚群;炎症因子

中图分类号:R969.4;R988.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)14-0062-03

Triamcinolone Acetonide Combined with Tacrolimus for Patients with Oral Lichen Planus

DAI Shuxin¹, LI Huaying², ZHANG Shilong¹, ZHENG Lingli³, CAO Yali², LI Lihua²

(1. Zhengding County Yanzhao Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000; 2. Zhengding County People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000;
3. Zhengding County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of triamcinolone acetonide combined with tacrolimus for patients with oral lichen planus and the effect on patients' T lymphocyte subsets and inflammatory factor levels. **Methods** A total of 104 patients with oral lichen planus admitted to Zhengding County Yanzhao Hospital from June 2017 to June 2019 were selected and randomly divided into the observation group and control group, 52 cases in each group. Both groups were treated with basic treatment and triamcinolone acetonide subcutaneous injection at the area of oral erosion; on this basis, the observation group applied tacrolimus locally. All patients were continuously treated for 8 weeks. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.38%, which was significantly higher than 75.00% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the observation group's oral erosion area, visual analogue scale (VAS) score, levels of CD₈⁺, C-reactive protein (CRP), interleukin 1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) were significantly lower than those of the control group ($P < 0.05$), the levels of CD₃⁺ and CD₄⁺, CD₄⁺/CD₈⁺ were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$); during treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was comparable to the control group (15.38% vs. 9.62%, $P > 0.05$). **Conclusion** Triamcinolone acetonide combined with tacrolimus for oral lichen planus can improve the symptoms of patients, reduce the area of erosion and pain, improve the level of T-lymphocyte subsets, and reduce the level of inflammatory factors.

Key words: oral lichen planus; triamcinolone acetonide; tacrolimus; clinical efficacy; T lymphocyte subsets; inflammatory factors

口腔扁平苔藓为口腔黏膜炎性病变,属慢性浅表性皮肤黏膜病变,临床表现为口腔黏膜大面积糜烂,并伴有较强烈的疼痛和口腔不适感、烧灼感,进食时加剧,严重影响患者的正常生活和日常饮食^[1-2]。该病的发病机制尚未明确,无特效治疗药物,临床多以对症治疗缓解症状^[3]。曲安奈德为强效糖皮质激素,抗炎作用较强,是近年口腔扁平苔藓的常用治疗药物^[4-5],但单用时对免疫功能的调节作用缺乏。患者免疫功能低下时机体免疫防御系统不能有效发挥作用,难以保证疗效,易复发。因此,治疗期间给予免疫调节剂补充治疗,可提高口腔扁

平苔藓的治疗效果^[6-7]。本研究中观察了曲安奈德联合免疫调节剂他克莫司治疗口腔扁平苔藓的临床疗效及对患者T淋巴细胞亚群和炎症因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会《口腔扁平苔藓诊疗指南》诊断标准^[8]并确诊;具有口腔黏膜糜烂、口腔黏膜白色斑纹等典型症状;对本研究拟用药物无过敏反应;精神状态、认知功能正常,能配

*基金项目:河北省重点研发计划自筹项目[172777173]。

第一作者:戴树新,男,大学本科,主治医师,研究方向为口腔内科学,(电子信箱)vv2f2kq@163.com。

合研究。本研究经正定县燕赵医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:并发其他口腔疾病;全身炎性疾病,自身免疫性疾病;入组前已接受类似药物治疗;妊娠期或哺乳期;肝、肾功能衰竭;全身恶性肿瘤。

脱落/剔除标准:基础资料、临床资料不全或缺失;未按本研究方案服药;中途自愿退出本研究;随访期间失访。

病例选择与分组:选取正定县燕赵医院 2017 年 6 月至 2019 年 6 月收治的口腔扁平苔藓患者 104 例,随机分为观察组和对照组,各 52 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 ($n = 52$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,年)	糜烂面积 ($\bar{X} \pm s$,mm ²)	病情程度(例)	
					轻度	中度
观察组	28/24	41.27 ± 12.64	1.97 ± 0.58	32.98 ± 5.39	24	28
对照组	25/27	41.99 ± 12.42	1.86 ± 0.59	34.03 ± 5.52	21	31
χ^2/t 值	0.346	0.293	0.959	0.981	0.352	
P 值	0.556	0.770	0.340	0.329	0.553	

1.2 方法

两组患者治疗期间均予健康宣教、饮食指导、维持水电解质平衡、补充维生素等基础治疗,并予醋酸曲安奈德注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字 H12020607,规格为每支 1 mL:5 mg)10 mg,于口腔黏膜糜烂区域皮下注射,每周 1 次。观察组患者加用他克莫司软膏(Astellas Pharma Manufacturing Inc.,进口药品注册证号 J20060031,规格为 0.1%),于口腔黏膜糜烂处局部涂抹,每日 2 次。两组患者均连续治疗 8 周。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标:测量患者治疗前后的口腔糜烂面积,同时采取视觉模拟评分(VAS)量表评估疼痛程度,该量表满分为 10 分,分值越高表明疼痛越剧烈。分别于治疗前后 1 d 采集患者空腹静脉血约 3 mL,离心,分离得血清。采用 3839AutoMACSTM Pro 型多功能流式细胞仪(美国 Taomsun 公司)检测 T 淋巴细胞亚群 CD₃⁺,CD₄⁺,CD₈⁺ 细胞水平,并计算 CD₄⁺/CD₈⁺。采用放射免疫分析法、使用 HIOKI3418 型放射免疫分析仪(深圳迈瑞医疗科

技有限公司)检测患者治疗前后 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素 1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性因子水平,检测试剂盒均购自德国 Merck 公司,严格按仪器操作规程、试剂盒说明书操作。

疗效判定^[9]:治愈,疼痛、口腔糜烂等症状完全消失,口腔黏膜白色斑纹减少 > 90%;显效,临床症状显著减轻,口腔黏膜白色斑纹减少 70% ~ 89%;有效,临床症状均有一定程度改善,口腔黏膜白色斑纹减少 40% ~ 69%;无效,临床症状均无改善,口腔黏膜白色斑纹减少 < 40%。总有效 = 治愈 + 显效 + 有效。

安全性:观察患者治疗期间恶心呕吐、皮疹、肝功能损伤、发热等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 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(%), $n = 52$]

组别	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	14(26.92)	20(38.46)	13(25.00)	5(9.62)	47(90.38)*
对照组	11(21.15)	16(30.77)	12(23.08)	13(25.00)	39(75.00)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.300$,* $P = 0.038 < 0.05$ 。

表 3 两组患者糜烂面积及 VAS 评分比较($\bar{X} \pm s$, $n = 52$)

组别	口腔糜烂面积(mm ²)		VAS 评分(分)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	32.98 ± 5.39	12.85 ± 4.02*	4.58 ± 1.42	1.09 ± 0.45*
对照组	34.03 ± 5.52	16.64 ± 4.15*	4.49 ± 1.38	1.38 ± 0.49*
t 值	0.981	4.730	0.364	3.143
P 值	0.329	0.000	0.716	0.002

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表 4、表 5 同。

表 4 两组患者炎性因子水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 52$)

组别	CRP(mg/L)		IL-1 β (ng/L)		TNF- α (ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	25.38 ± 4.01	12.34 ± 3.67*	68.75 ± 6.89	42.41 ± 5.83*	55.12 ± 5.89	30.15 ± 3.62*
对照组	25.10 ± 4.12	15.75 ± 3.86*	67.19 ± 6.90	46.81 ± 5.67*	55.96 ± 5.91	33.75 ± 3.76*
t 值	0.351	4.617	1.154	4.051	0.726	4.974
P 值	0.726	0.000	0.251	0.000	0.470	0.000

表 5 两组患者 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 52$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	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	49.16 ± 4.87	57.70 ± 5.09*	45.90 ± 4.93	51.98 ± 4.17*	32.45 ± 4.05	27.56 ± 3.34*	1.41 ± 0.22	1.89 ± 0.21*
对照组	48.45 ± 4.45	53.89 ± 5.19*	45.03 ± 4.78	48.02 ± 4.08*	31.87 ± 4.12	29.98 ± 3.18*	1.39 ± 0.20	1.66 ± 0.22*
t 值	0.776	3.779	0.914	4.895	0.724	3.784	0.485	5.453
P 值	0.439	0.000	0.363	0.000	0.471	0.000	0.629	0.000

表6 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=52]

组别	恶心呕吐	皮疹	肝功能损伤	发热	合计
观察组	2(3.85)	2(3.85)	2(3.85)	2(3.85)	8(15.38)*
对照组	2(3.85)	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	5(9.62)

注:与对照组比较, $\chi^2=0.791$, * $P=0.374 > 0.05$ 。

3 讨论

口腔扁平苔藓是发生于患者口腔内部局部黏膜上的慢性炎性免疫反应疾病,发病的关键因素包括炎症感染和免疫反应的影响,机体自身的T淋巴细胞功能紊乱在口腔扁平苔藓的发病过程中扮演重要角色。目前的常规治疗手段多为抗炎,糖皮质激素具有较强的抗炎作用,曲安奈德为中长效糖皮质激素类药物,抗炎作用强烈而持久,可缓解口腔扁平苔藓症状^[10]。但单用易复发,在抗感染治疗基础上予以免疫调节,可能是提高疗效的新治疗途径^[11]。

本研究中,观察组临床疗效优于对照组,表明联合用药方案进一步提升了疗效。他克莫司是从链霉菌属中分离得到的发酵产物,含大环内酯类抗生素的结构,具有强免疫抑制作用,可免疫抑制T淋巴细胞活性^[12-13]。他克莫司可与机体的免疫蛋白结合生成免疫复合物,从而阻止T淋巴细胞的核转录过程和异化过程,有效抑制机体的T淋巴细胞免疫功能,能较好地改善口腔扁平苔藓患者失调的免疫功能^[14-15];辅以曲安奈德持续强大的抗炎功效,两者分别从抗炎和免疫调节两条途径发挥协同增效作用,从而提高疗效。经过治疗,患者的各项症状得到显著改善,患者的口腔黏膜糜烂面积显著缩小,VAS评分也显著降低。同时,观察组T淋巴细胞亚群水平均显著优于对照组,反映了他克莫司强大的免疫调节功能^[16]。

口腔扁平苔藓的发病也是一个炎症反应发生、发展的过程,在病情进展过程中伴随着CRP, IL-1 β , TNF- α 等炎症因子水平的上升。本研究中,观察组患者各项炎症因子水平进一步降低,这是因为他克莫司可抑制机体白细胞介素等炎症细胞因子的表达。两组不良反应发生率相当,提示增加他克莫司治疗不会明显增加不良反应。

综上所述,曲安奈德联合他克莫司治疗口腔扁平苔藓,能改善患者的各项症状,缩小糜烂面积,降低疼痛感,提高T淋巴细胞亚群水平,降低炎症因子水平。

参考文献:

[1] 付丽,阿兰,李春艳,等. 口腔扁平苔藓患者种植修复治疗的研究进展[J]. 中华口腔医学杂志,2019,54(2):135-137.

- [2] KIYANI A, SHAHROZ N. Synchronous presentation of systemic lupus erythematosus and oral reticular lichen planus[J]. JAAD Case Reports, 2018, 4(2):135-137.
- [3] 符起亚. 国内口腔扁平苔藓治疗现状[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(2):154-156.
- [4] 林龙. 曲安奈德联合磷酸氯喹治疗口腔扁平苔藓30例[J]. 中国药业, 2014, 23(15):109-110.
- [5] CHAUHAN P, DE D, HANDA S, et al. A prospective observational study to compare efficacy of topical triamcinolone acetonide 0.1% oral paste, oral methotrexate, and a combination of topical triamcinolone acetonide 0.1% and oral methotrexate in moderate to severe oral lichen planus[J]. Dermatologic Therapy, 2018, 31(1):129-133.
- [6] ABUHILAL M, WALSH S, SHEAR N. Treatment of recalcitrant erosive oral lichen planus and desquamative gingivitis with oral apremilast[J]. Journal of Dermatological Case Reports, 2017, 10(3):56.
- [7] 张荣鑫,王婷,陈亚会,等. 0.03%他克莫司联合卡介菌多糖核酸治疗糜烂型口腔扁平苔藓临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2018, 29(1):42-44.
- [8] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会, 中华口腔医学会中西医结合专业委员会, 周红梅. 口腔扁平苔藓诊疗指南(试行)[J]. 中华口腔医学杂志, 2012, 47(7):129-136.
- [9] 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.
- [10] 翦新春, 郑廉, 朱蓉, 等. 曲安奈德和丹参酮注射液治疗口腔黏膜下纤维化的效果评价[J]. 中华口腔医学杂志, 2017, 52(1):16-21.
- [11] GUPTA A, SARDANA K, ARORA P, et al. Extensive hypopigmented cribriform lesions with fine scaling in a child[J]. Pediatric Dermatology, 2018, 35(3):410-412.
- [12] MARTÍN RVO, TRILLO VA, GRANDE RG, et al. Medium to long-term efficacy and safety of oral tacrolimus in moderate to severe steroid refractory ulcerative colitis[J]. Revista Espanola De Enfermedades Digestivas, 2017, 109(8):384-389.
- [13] 刘金平. 胸腺肽肠溶片与曲安奈德软膏联合白芍总苷胶囊治疗溃疡型口腔扁平苔藓疗效及对血清T淋巴细胞亚群的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 32(18):280-282.
- [14] 李莎, 孙玉亮, 牛颖慧, 等. 他克莫司对口腔扁平苔藓疗效和安全性的系统评价[J]. 口腔医学, 2017, 28(1):37-44.
- [15] 张妹, 于学根. 甘草泻心汤联合他克莫司治疗口腔扁平苔藓150例[J]. 河南中医, 2015, 35(2):239-240.
- [16] MALAKASIOTI G, BOOTH CHR, MARKS SD. Converting immunosuppression from an oral suspension to a granule formulation of tacrolimus in pediatric renal transplant recipients[J]. Pediatric Transplantation, 2018, 22(4):392-399.

(收稿日期:2019-11-14)