

康复新液联合硫酸羟氯喹片治疗糜烂型口腔扁平苔藓疗效观察及对血清IL-12、IL-17水平的影响

董斌, 付琳辉, 张兵

平顶山市口腔医院口腔颌面外科, 河南 平顶山 467000

【摘要】目的: 观察康复新液联合硫酸羟氯喹片治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床疗效及对血清白细胞介素-12 (IL-12)、白细胞介素-17 (IL-17) 水平的影响。**方法:** 选取 82 例糜烂型口腔扁平苔藓患者, 按随机数字表法分为研究组与对照组各 41 例。对照组给予硫酸羟氯喹片治疗, 研究组给予康复新液联合硫酸羟氯喹片治疗。2 组均以 1 周为 1 个疗程, 治疗 4 个疗程后评估 2 组临床疗效、口腔糜烂面积、疼痛程度、血清炎症因子及免疫功能指标 [免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 A (IgA)、免疫球蛋白 M (IgM)] 水平。**结果:** 研究组总有效率为 92.68%, 对照组为 75.61%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组口腔糜烂面积、VAS 评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且研究组口腔糜烂面积、VAS 评分均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清 IL-12、IL-17 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且研究组 IL-12、IL-17 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 IgG、IgA、IgM 水平均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且研究组上述各项体液免疫指标均高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** 康复新液联合硫酸羟氯喹片治疗糜烂型口腔扁平苔藓疗效确切, 能抑制机体炎症反应, 改善机体免疫力, 减轻疼痛, 缩小病灶糜烂面积。

【关键词】 口腔扁平苔藓; 糜烂型; 康复新液; 硫酸羟氯喹片; 炎症因子; 免疫功能

【中图分类号】 R758.66 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2023) 10-0096-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.10.020

Observation on the Therapeutic Effect of Kangfuxin Solution Combined with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets on Erosive Oral Lichen Planus and Its Effect on Serum Levels of IL-12 and IL-17

DONG Bin, FU Linhui, ZHANG Bing

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Kangfuxin Solution combined with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets on erosive oral lichen planus (OLP) and its effect on serum levels of interleukin-12 (IL-12) and interleukin-17 (IL-17). **Methods:** A total of 82 erosive OLP patients were selected and divided into the study group and the control group according to random number table method, with 41 cases in each group. The control group was treated with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets, and the study group was treated with Kangfuxin Solution combined with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets. With one month being a treatment course, the clinical effects, oral erosion area, pain degree, serum inflammatory factors and immune function indexes, including immune globulin G (IgG), IgA and IgM in the two groups were evaluated after 4 courses of treatment. **Results:** The total effective rate was 92.68% in the study group and 75.61% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the oral erosion area and VAS scores in the two groups were decreased when

【收稿日期】 2022-04-07

【修回日期】 2023-02-22

【作者简介】 董斌 (1983-), 男, 副主任医师, E-mail: dentistdongbin@163.com。

compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the oral erosion area and VAS score in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of IL-12 and IL-17 in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of IL-12 and IL-17 in the study group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IgG, IgA and IgM in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the humoral immune indexes in the upper scapes in the study group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The therapy of Kangfuxin Solution combined with Hydroxychloroquine Sulfate Tablets has a definite effect on the treatment of erosive OLP, which can inhibit inflammation, improve the body immunity, relieve pain, and reduce the erosive area of lesions.

Keywords: Oral lichen planus; Erosive; Kangfuxin Solution; Hydroxychloroquine Sulfate Tablets; Inflammatory factors; Immune function

口腔扁平苔藓为口腔黏膜常见疾病之一,好发于30~70岁人群,且以女性居多,多表现为丘疹状、网状、糜烂状及斑块状等。糜烂型口腔扁平苔藓多伴病灶口腔黏膜充血、糜烂及疼痛等,若久治不愈则易出现癌变倾向,世界卫生组织将其定义为癌前状态^[1]。临床治疗糜烂型口腔扁平苔藓多以减轻疼痛、改善进食为主,常选择局部或全身应用免疫调节剂、糖皮质激素等进行治疗,但单纯局部用药或口服药物均未取得理想效果。中医学将口腔扁平苔藓归属于口疮范畴,认为本病因下焦伏热,火性上炎,灼伤口腔黏膜,引发口疮。本研究针对糜烂型口腔扁平苔藓患者给予康复新液联合硫酸羟氯喹片治疗,收到较好临床疗效,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 符合《口腔黏膜病学》^[2]中糜烂型口腔扁平苔藓的诊断标准。临床症状表现为口腔溃疡、充血、糜烂、疼痛;病灶由白色丘疹组成各种花纹,黏膜处出现红肿、充血、糜烂、水疱;多发生于牙龈黏膜、颊黏膜及舌部等位置;经局部组织切片病理检查确诊。

1.2 辨证标准 符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]中口疮阴虚火旺证的辨证标准。主症:口腔黏膜散在溃疡,大小不一,反复发作;次症:手足心热,口渴喜冷饮,口干喉痛;舌脉:舌质红、苔薄,脉细数。

1.3 纳入标准 符合上述诊断及辨证标准;6个月内未接受抗生素、激素类药物;可耐受长期

药物治疗;年龄20~70岁;患者知晓本研究并自愿参与。

1.4 排除标准 伴有其他口腔黏膜疾病者;伴有恶性肿瘤、肝肾功能异常者;因银汞合金充填物及药物因素致苔藓样反应者;妊娠或哺乳期妇女;治疗依从性差者。

1.5 一般资料 选取2018年10月—2021年10月平顶山市口腔医院口腔科收治的82例糜烂型口腔扁平苔藓患者,采用随机数字表法分为研究组与对照组各41例。研究组男18例,女23例;年龄23~70岁,平均 (54.53 ± 9.72) 岁;病程0.25~5年,平均 (2.87 ± 0.58) 年;病变部位:舌部15例,牙龈部5例,口底部4例,颊部17例。对照组男16例,女25例;年龄20~67岁,平均 (53.72 ± 10.06) 岁;病程0.42~6年,平均 (3.02 ± 0.54) 年;病变部位:舌部13例,牙龈部7例,口底部5例,颊部16例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予硫酸羟氯喹片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字J20200001]口服,每次0.1g,每天2次。

2.2 研究组 在对照组基础上给予康复新液(四川好医生攀西药业有限责任公司,国药准字Z51021834)治疗,于口腔内含漱5min后缓慢吞下,每次10mL,每天3次。

2组均以1周为1个疗程,连续治疗4个疗程。治疗期间禁食辛辣刺激类食物,戒烟戒酒,清淡饮

食,并做好口腔清洁卫生。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②口腔糜烂面积。采用带有刻度的牙周探针对病损糜烂最大径进行测量,再测量与其垂直的糜烂最大径,病损糜烂最大径与垂直糜烂最大径数值相乘为口腔糜烂面积,口腔多处糜烂面则求和以取得口腔糜烂面积。③疼痛程度。采用视觉模拟评分法(VAS)^[4]评估患者疼痛程度,评分范围为0~10分,以0分为无痛感,10分为难以忍受的疼痛,评分越高则疼痛越严重。④炎症因子。抽取患者空腹肘静脉血5 mL,以离心半径15 cm,3 000 r/min转速离心处理10 min,分离血清低温储存,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)(试剂盒由美国Corning公司提供)检测2组白细胞介素-12(IL-12)、白细胞介素-17(IL-17)水平。⑤体液免疫指标。采用免疫荧光法(试剂盒由广州三瑞医疗器械有限公司提供)检测2组血清免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白A(IgA)及免疫球蛋白M(IgM)水平。

3.2 统计学方法 数据均以SPSS21.0统计学软件进行分析处理。计数资料以百分比(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料符合正态分布者以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,同组治疗前后比较行配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《口腔扁平苔藓(萎缩型、糜烂型)疗效评价标准(试行)》^[5]拟定。显效:病灶充血、糜烂等症状消失,白色条纹淡化或消失,疼痛消失;有效:治疗后病灶充血、糜烂等症状显著改善,溃疡面积缩小,白色条纹减少,疼痛减轻;无效:治疗后病灶充血、糜烂等症,溃疡面积、白色条纹及疼痛无变化或加重。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。研究组总有效率为92.68%,对照组为75.61%,2组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
研究组	41	25(60.97)	13(31.71)	3(7.32)	38(92.68) ^①
对照组	41	16(39.02)	15(36.59)	10(24.39)	31(75.61)
χ^2 值					4.479
P 值					0.034

4.3 2组治疗前后口腔糜烂面积、VAS评分比较 见表2。治疗前,2组口腔糜烂面积、VAS评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组口腔糜烂面积、VAS评分均较治疗前降低($P < 0.05$);且研究组口腔糜烂面积、VAS评分均低于对照组($P < 0.05$)。

组别	时间	例数	口腔糜烂面积(mm ²)	VAS评分(分)
研究组	治疗前	41	45.72 $\pm$ 4.62	8.02 $\pm$ 0.36
	治疗后	41	8.08 $\pm$ 2.31 ^{①②}	0.67 $\pm$ 0.21 ^{①②}
对照组	治疗前	41	46.13 $\pm$ 4.37	8.11 $\pm$ 0.42
	治疗后	41	13.85 $\pm$ 3.29 ^①	2.43 $\pm$ 0.29 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.4 2组治疗前后炎症因子水平比较 见表3。治疗前,2组血清IL-12、IL-17水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组血清IL-12、IL-17水平均较治疗前降低($P < 0.05$),且研究组上述各项炎症因子水平均低于对照组($P < 0.05$)。

组别	时间	例数	IL-12(pg/mL)	IL-17(ng/mL)
研究组	治疗前	41	37.49 $\pm$ 4.65	35.18 $\pm$ 5.43
	治疗后	41	12.65 $\pm$ 2.57 ^{①②}	7.29 $\pm$ 2.36 ^{①②}
对照组	治疗前	41	38.25 $\pm$ 4.72	34.72 $\pm$ 6.51
	治疗后	41	19.73 $\pm$ 3.72 ^①	13.84 $\pm$ 3.42 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

4.5 2组治疗前后体液免疫指标比较 见表4。治疗前,2组IgG、IgA、IgM水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组IgG、IgA、IgM水平均较治疗前升高($P < 0.05$),且研究组上述各项指标均高于对照组($P < 0.05$)。

组别	时间	例数	IgG	IgA	IgM
研究组	治疗前	41	1.33 $\pm$ 0.30	1.43 $\pm$ 0.47	10.64 $\pm$ 1.23
	治疗后	41	1.89 $\pm$ 0.35 ^{①②}	2.25 $\pm$ 0.68 ^{①②}	13.97 $\pm$ 1.34 ^{①②}
对照组	治疗前	41	1.28 $\pm$ 0.22	1.47 $\pm$ 0.48	10.58 $\pm$ 1.32
	治疗后	41	1.67 $\pm$ 0.36 ^①	1.82 $\pm$ 0.58 ^①	12.16 $\pm$ 1.45 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$;②与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

5 讨论

现代医学认为,糜烂型口腔扁平苔藓的发病机制与精神状态、炎症反应及自身免疫力等存在一定关系。在糜烂型口腔扁平苔藓的发生发展过程中,炎症因子水平均呈高表达,故临床治疗以抑制炎症因子释放,提高机体免疫力为主^[6]。硫酸羟氯喹是一种抗疟药,该药对蛋白质合成有抑制作用,可减少细胞复制,激活T细胞,阻断白细胞介素的产生,具有抑制T细胞介导的免疫活化及抗炎作用;同时还可通过阻断抗原递呈,以阻断T淋巴细胞激活,提高机体免疫力^[7]。但因糜烂型口腔扁平苔藓的发生发展与多因素相关,故仅采用硫酸羟氯喹治疗整体效果有限。

中医学认为,口腔扁平苔藓病位在口腔,但与脏腑功能失调密切相关,多因气阴两伤,下焦伏热,火性炎上,灼伤口腔黏膜而致病。本病多以气阴两伤、阴虚内热为主要病机,故治疗宜以清热解毒、利湿泻火、养阴生肌为主。康复新液以美洲大蠊干燥虫体的乙醇提取物研制而成,有活血散结、补气养阴、解毒生肌之功效。康复新液含多种多元醇、肽类等成分,可促进黏膜毛细血管增生,有改善创面微循环的作用;同时还可促进新生肉芽组织生长,对受损的黏膜进行修复,以促进创面愈合^[8]。本研究结果显示,研究组总有效率高于对照组,口腔糜烂面积小于对照组,VAS评分低于对照组。提示康复新液联合硫酸羟氯喹治疗糜烂型口腔扁平苔藓疗效确切,有利于缩小口腔糜烂面积,减轻疼痛感。

血清IL-12为异源二聚体的细胞因子,由巨噬细胞、树突状细胞、B淋巴细胞及其他抗原提呈细胞产生,可通过调节CD4⁺T辅助细胞以诱导NK细胞及T细胞产生细胞因子,由此提高NK的细胞毒性,形成T细胞的细胞毒性。血清IL-12在机体早期的非特异性免疫及之后的抗原特异性适应性免疫中均具有重要的意义。血清IL-17由Th17细胞产生,为T细胞诱导的炎症反应的早期启动因子,通过释放前炎症因子细胞以增强炎性反应,引发炎症细胞浸润并破坏组织。有研究表明,康复新液对局部碱性成纤维细胞生长因子与肿瘤坏死因子 β 的合成与表达均有促进作用,通过营造良好的创面修复环境,以诱导自身黏膜修复因子,减轻炎性反应^[9]。本研究结

果显示,治疗后研究组血清IL-12、IL-17水平均低于对照组,提示康复新液联合硫酸羟氯喹可有效调节糜烂型口腔扁平苔藓患者炎症因子水平,从而抑制机体炎症反应。

口腔扁平苔藓患者口腔腺体及其周围黏膜合成与分泌的免疫球蛋白不足时,易使机体局部抗感染能力降低,从而引发消化系统及呼吸系统感染^[10]。而血清IgA、IgG与IgM等免疫球蛋白可协同吞噬细胞以保护免疫功能,并可激活补体系统,以有效保护机体。本研究观察发现,研究组治疗后IgG、IgA、IgM水平高于对照组,提示采用康复新液联合硫酸羟氯喹可有效提高糜烂型口腔扁平苔藓患者的免疫功能。

综上所述,康复新液联合硫酸羟氯喹治疗糜烂型口腔扁平苔藓疗效确切,有利于缩小口腔糜烂面积,减轻疼痛感,下调炎症因子水平,改善机体免疫力。

【参考文献】

- [1] 王婷婷,李贞,丁莉,等.白芍总苷联合曲安奈德治疗口腔扁平苔藓患者的疗效及对血清IL-17、人类 β -防御素-2水平的影响[J].宁夏医科大学学报,2018,40(11):1269-1273.
- [2] 陈谦明.口腔黏膜病学[M].北京:人民卫生出版社,2012:101-104.
- [3] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:334-337.
- [4] 严广斌.视觉模拟评分法[J].中华关节外科杂志(电子版),2014,8(2):34.
- [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] 陈月来,陈蕙萍.外用重组人表皮生长因子联合硫酸羟氯喹片治疗糜烂型口腔扁平苔藓的疗效观察[J].口腔医学,2017,37(7):632-634.
- [7] 王蕊,王芹,杜文斌,等.硫酸羟氯喹联合康复新液含漱治疗糜烂型口腔扁平苔藓疗效及对唾液中相关因子表达的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(24):2634-2637.
- [8] 林昱,谢云德,马忠雄.康复新液治疗糜烂型口腔扁平苔藓的短期临床疗效观察[J].北方药学,2017,14(1):59.
- [9] 李培,刘克礼,杨成,等.激光联合康复新液治疗轻型复发性口腔溃疡的疗效[J].武警医学,2017,28(3):273-275.
- [10] 苏琳涵,邱宜农,关德林.Nd:YAG激光联合局部用药对口腔扁平苔藓患者临床症状及免疫功能的影响[J].实用医院临床杂志,2018,15(5):237-239.

(责任编辑:冯天保,邓乔丹)