

复方血栓通胶囊联合复方倍他米松治疗口腔扁平苔藓临床研究

封亚萍¹, 张兵², 董斌²

1. 平顶山市口腔医院儿童牙科, 河南 平顶山 467000

2. 平顶山市口腔医院口腔颌面外科, 河南 平顶山 467000

[摘要] 目的: 观察复方血栓通胶囊联合复方倍他米松治疗口腔扁平苔藓的临床疗效及对血清炎症因子水平的影响。方法: 按随机数字表法将 88 例口腔扁平苔藓患者分为对照组和治疗组各 44 例。对照组采取复方倍他米松治疗, 治疗组在对照组基础上联合复方血栓通胶囊治疗。2 组疗程均为 1 个月。比较 2 组治疗前后症状体征评分、疼痛视觉模拟评分法 (VAS) 评分、血液流变学指标、炎症因子 [白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-10 (IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)] 水平, 并分析临床疗效及不良反应情况。结果: 治疗组总有效率为 97.73%, 对照组为 84.09%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组症状体征、VAS 评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组症状体征、VAS 评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血浆黏度、纤维蛋白原、血小板聚集率、红细胞压积水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组上述各项指标均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组血清 IL-2、IL-10、TNF- α 水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组上述各项指标均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组不良反应发生率为 4.55%, 对照组为 11.36%, 2 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 复方血栓通胶囊联合复方倍他米松治疗口腔扁平苔藓疗效肯定, 能有效抑制机体炎症反应, 改善患者临床症状体征及血液高黏状态, 明显减轻疼痛, 且不良反应相对较少。

[关键词] 口腔扁平苔藓; 复方血栓通胶囊; 复方倍他米松; 炎症因子

[中图分类号] R758.65 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 12-0110-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.12.023

Clinical Study on Compound Xueshuantong Capsules Combined with Compound Betamethasone for Oral Lichen Planus

FENG Yaping, ZHANG Bing, DONG Bin

Abstract: **Objective:** To observe the curative effect of Compound Xueshuantong Capsules combined with Compound Betamethasone for oral lichen planus and its effect on the levels of serum inflammatory factors. **Methods:** A total of 88 cases of oral lichen planus patients were divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 44 cases in each group. The control group was treated with Compound Betamethasone and the treatment group was additionally treated with Compound Xueshuantong Capsules based on the treatment of the control group. Both groups were treated for one month. The scores of symptoms and signs, Visual Analogue Scale (VAS) scores, hemorheology indexes, and levels of inflammatory factors including interleukin-2 (IL-2), interleukin-10 (IL-10), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were compared before and after treatment between the two groups; clinical effects and adverse reactions were analyzed. **Results:** The total effective rate was 97.73% in the treatment group and 84.09% in the control group, the difference being significant

[收稿日期] 2022-04-07

[修回日期] 2023-02-27

[作者简介] 封亚萍 (1984-), 女, 主治医师, E-mail: eryafengyisheng@163.com。

($P < 0.05$). After treatment, the scores of symptoms, signs, and VAS in the two groups were decreased when compared with those before treatment, and the above scores in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of plasma viscosity, fibrinogen, platelet aggregation rates, and hematocrit in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of IL-2, IL-10, and TNF- α in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above indexes in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 4.55% in the treatment group and 11.36% in the control group, there being no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Compound Xueshuantong Capsules combined with Compound Betamethasone has a definite curative effect in the treatment of oral lichen planus, which can effectively inhibit the inflammatory responses of the body, improve the clinical signs and symptoms and high blood agglutination state of patients and significantly reduce pain, with relatively fewer adverse reactions.

Keywords: Oral lichen planus; Compound Xueshuantong Capsules; Compound Betamethasone; Inflammatory factors

口腔扁平苔藓临床表现为白色条纹、斑块、糜烂等,发病可能与精神心理因素、免疫异常、遗传因素等有关^[1]。口腔扁平苔藓好发于30~50岁人群,其中0.9%~19.8%的口腔扁平苔藓可出现癌变^[2]。临床治疗口腔扁平苔藓多采取糖皮质激素、免疫制剂。如复方倍他米松为一种复方糖皮质激素,具有强效抗炎、抗过敏作用,治疗本病可收到较好疗效,但其远期疗效欠佳,且易复发^[3]。中医学认为阴虚血瘀证为口腔扁平苔藓常见证型之一,治以养阴益气、活血化瘀中药可收到一定疗效^[4]。本研究观察了理血剂复方血栓通胶囊联合复方倍他米松治疗口腔扁平苔藓的临床疗效,及对血清炎症因子水平的影响,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《口腔内科学》^[5]中口腔扁平苔藓诊断标准。本病多发生于颊黏膜、牙龈黏膜、舌部等处,临床表现为黏膜白色条纹损害,呈现对称分布,可伴随烧灼感、口干等症状,并经组织病理学确诊。

1.2 辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中口藓有关阴虚血瘀型辨证标准。症见口腔黏膜有散在性丘疹、斑块,伴有充血或糜烂,或有刺痛感,手足心热,口舌咽燥,舌质紫瘀、苔

薄,脉细涩。

1.3 纳入标准 入组前半个月口腔无局部用药治疗;无意识障碍,具备基本的沟通能力;依从性良好,自愿配合治疗;签署知情同意书。

1.4 排除标准 既往有相关药物过敏史者;妊娠或哺乳期妇女;合并心、肝、肾功能障碍等疾病者;合并口腔恶性肿瘤或血液系统疾病者。

1.5 一般资料 选择2018年6月—2021年6月平顶山市口腔医院收治的口腔扁平苔藓患者88例,按随机数字表法分为对照组与治疗组各44例。对照组男19例,女25例;年龄35~74岁,平均 (41.32 ± 12.06) 岁;病程1~10年,平均 (3.27 ± 0.98) 年;疾病类型:糜烂型21例,网纹型11例,溃疡型12例。治疗组男21例,女23例;年龄32~75岁,平均 (41.38 ± 12.11) 岁;病程0.5~8年,平均 (3.31 ± 1.01) 年;疾病类型:糜烂型23例,网纹型10例,溃疡型11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。本研究经平顶山市口腔医院伦理委员会批准同意执行(伦审编号180517)。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予复方倍他米松注射液(得宝松)(比利时先灵葆雅公司,国药准字J20130084)治疗,每

次1 mL,肌肉注射,每天1次。

2.2 治疗组 在对照组基础上联合复方血栓通胶囊(广东众生药业股份有限公司,国药准字Z20030017)口服,每次3粒,每天3次。

2组均连续治疗1个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①症状体征评分。采用0~5分的6级评分法^[7]对口腔黏膜形态和病损症状情况进行评分,得分越高则症状体征越严重。②疼痛评分。根据患者口腔疼痛主观感受采用视觉模拟评分法(VAS)进行评价,得分越高则疼痛程度越重,满分10分。③血液流变学指标。采集患者空腹外周静脉血3 mL,室温静置30 min后分离血清,采用全自动血液流变分析仪分析血浆黏度、纤维蛋白原、血小板聚集率、红细胞压积。④炎症因子水平。采集患者空腹静脉血5 mL,离心后取上清液,采用酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,操作按照试剂盒(购自武汉华美生物工程有限公司)说明书进行。⑤不良反应发生率。包括注射部位红肿、低烧、头晕、胃肠道反应、困乏等发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS23.0统计学软件分析所有数据。年龄、病程、症状体征和疼痛VAS评分、血液流变学指标、炎症因子水平等计量资料符合正态分布者以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,采用两独立样本 t 检验或配对 t 检验。性别、疾病类型、疗效、不良反应发生率等计数资料以百分比(%)描述,采用 χ^2 检验。双侧检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 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 参考《中医病证诊断疗效标准》^[8]拟定。基本治愈:口腔黏膜无白色条纹,糜烂、充血均消失;显效:口腔黏膜白色条纹减少,局部糜烂、充血面积明显缩小;有效:口腔黏膜白色条纹、局部糜烂和充血面积有所改善;无效:症状体征无改善。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率为97.73%,对照组为84.09%,2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较

组别	例数	基本治愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	44	14(31.82)	15(34.09)	8(18.18)	7(15.91)	37(84.09)
治疗组	44	33(75.00)	6(13.64)	4(9.09)	1(2.27)	43(97.73)
χ^2 值						4.950
P 值						0.026

4.3 2组治疗前后症状体征评分、疼痛VAS评分比较 见表2。治疗前,2组症状体征评分、疼痛VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组症状体征、疼痛VAS评分均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组症状体征、VAS评分均低于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后症状体征评分、疼痛VAS评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

时间	组别	例数	症状体征评分	疼痛VAS评分
对照组	治疗前	44	4.09 $\pm$ 1.08	4.18 $\pm$ 0.69
	治疗后	44	1.56 $\pm$ 0.35 ^①	2.83 $\pm$ 0.49 ^①
治疗组	治疗前	44	4.03 $\pm$ 1.04	4.22 $\pm$ 0.73
	治疗后	44	1.12 $\pm$ 0.23 ^{①②}	2.31 $\pm$ 0.42 ^{①②}

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组治疗前后血液流变学指标水平比较 见表3。治疗前,2组血浆黏度、纤维蛋白原、血小板聚集率、红细胞压积比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组上述各项血液流变学指标水平均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组各项指标水平均低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后血液流变学指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(例数=44)		对照组(例数=44)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
血浆黏度(mPa·s)	1.70 $\pm$ 0.51	1.21 $\pm$ 0.27 ^{①②}	1.69 $\pm$ 0.48	1.54 $\pm$ 0.40 ^①
纤维蛋白原(g/L)	4.08 $\pm$ 0.36	3.06 $\pm$ 0.27 ^{①②}	4.13 $\pm$ 0.38	3.81 $\pm$ 0.32 ^①
血小板聚集率(%)	21.24 $\pm$ 4.92	16.17 $\pm$ 4.03 ^{①②}	21.28 $\pm$ 4.96	19.06 $\pm$ 4.38 ^①
红细胞压积(%)	46.37 $\pm$ 3.42	41.28 $\pm$ 2.91 ^{①②}	46.42 $\pm$ 3.48	43.76 $\pm$ 3.06 ^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组治疗前后血清炎症因子水平比较 见表4。治疗前,2组血清IL-2、IL-10、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组上述各项炎症因子水平均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗

组各项指标均低于对照组($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$) ng/L

时 间	组 别	例数	IL-2	IL-10	TNF- α
对照组	治疗前	44	25.58 $\pm$ 2.51	12.54 $\pm$ 2.09	34.72 $\pm$ 4.48
	治疗后	44	23.51 $\pm$ 1.18 ^①	10.17 $\pm$ 1.28 ^①	25.16 $\pm$ 3.17 ^①
治疗组	治疗前	44	25.63 $\pm$ 2.56	12.59 $\pm$ 2.13	34.53 $\pm$ 4.42
	治疗后	44	19.84 $\pm$ 1.07 ^②	9.02 $\pm$ 1.06 ^②	19.98 $\pm$ 2.61 ^②

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

4.6 2组不良反应发生率比较 治疗组发生胃肠道反应、困乏各1例, 不良反应发生率为4.55%。对照组发生注射部位红肿1例, 低烧、头晕各2例, 不良反应发生率为11.36%。2组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($\chi^2=1.397$, $P=0.237$)。

5 讨论

口腔扁平苔藓属于临床常见的慢性口腔黏膜疾病, 主要以口腔黏膜珠光白色条纹为特点, 同时伴有黏膜充血糜烂, 易反复发作, 迁延不愈, 严重影响患者日常生活。有学者认为, 口腔扁平苔藓发病机制与自身免疫系统有关, 在其发生发展中T细胞介导的免疫损伤起着重要作用^[9]。复方倍他米松是糖皮质激素复方制剂, 主要成分为二丙酸倍他米松和倍他米松磷酸钠。倍他米松磷酸钠溶解性好, 起效快; 二丙酸倍他米松溶解性差, 可缓慢释放进入组织延长疗效作用。倍他米松是一种皮质类固醇激素, 能调节机体内细胞和体液免疫, 加强自然杀伤细胞功能, 缓解患者症状, 具有抗菌消炎、免疫抑制等作用。

中医学将口腔扁平苔藓归属于口藓、口疮等范畴^[10], 认为口藓与脏腑功能失调密切相关, 以阴虚血瘀型常见。患者起居调摄失宜、情志过极等, 致脏腑阴阳失衡, 气阴两伤; 气阴不足, 虚火内生, 阴虚火旺, 上炎灼伤口腔黏膜, 发为本病; 或气虚推血无力, 阴虚血行滞涩, 瘀血内生, 脉络阻塞而发为本病, 故临床治疗宜以益气养阴、活血化瘀为法。本研究采取复方血栓通胶囊治疗, 该药由三七、黄芪、丹参、玄参等组成, 方中三七活血化瘀、消肿定痛、滋补强壮; 黄芪健脾补气、利水消肿、托毒排脓; 丹参活血通经、祛瘀止痛、清心除

烦; 玄参清热凉血、滋阴泻火。诸药合用, 共奏益气养阴、活血化瘀、消肿止痛之效, 切中阴虚血瘀证口腔扁平苔藓病机, 临床疗效肯定。黄滢凌等^[11]研究发现, 复方血栓通胶囊可使红细胞膜分子生物学结构以及红细胞几何形状发生变化, 从而改善血浆黏度, 下调纤维蛋白原、血小板聚集率水平。本研究结果显示, 治疗组治疗后总有效率高于对照组、症状体征评分、疼痛VAS评分均低于对照组, 血浆黏度、纤维蛋白原、血小板聚集率、红细胞压积水平亦低于对照组。表明复方血栓通胶囊治疗阴虚血瘀型口腔扁平苔藓可提高临床疗效, 能更好地减轻疼痛, 有效改善患者症状体征及血液流变学状态。

过度的炎症反应能加剧创面组织损害, 延长创面愈合时间。TNF- α 由巨噬细胞分泌, 当机体损伤时, 能诱导IL-2、IL-10等炎症因子的分泌, 造成组织细胞炎症损伤和微循环障碍, 影响微环境和创面修复^[12]。IL-2为免疫调节剂, 可以促进淋巴细胞分泌抗体和干扰素, 具有抗病毒、抗肿瘤和增强机体免疫功能等作用^[13]。IL-10是一种参与炎症和免疫抑制的细胞因子, 来源于多种细胞, 能够调节细胞的生长和分化。本研究结果显示, 治疗组治疗后IL-2、IL-10、TNF- α 水平均低于对照组, 说明复方血栓通胶囊联合治疗口腔扁平苔藓患者能下调血清炎症细胞因子表达, 改善机体炎症状态, 从而起到较好的治疗作用。另外, 治疗后2组不良反应发生率比较虽差异不大, 但治疗组相对较低。提示复方血栓通胶囊联合复方倍他米松治疗本病无增加毒副作用, 安全性良好。

综上所述, 复方血栓通胶囊联合复方倍他米松治疗口腔扁平苔藓疗效肯定, 能有效抑制机体炎症反应, 改善患者症状体征及血液流变学状态, 明显减轻疼痛, 且安全性较好。

[参考文献]

- [1] GONZÁLEZ-MOLES M Á, WARNAKULASURIYA S, GONZÁLEZ-RUIZ I, et al. Worldwide prevalence of oral lichen planus: A systematic review and meta-analysis[J]. Oral Dis, 2021, 27(4): 813-828.
- [2] 王蕊, 王芹, 杜文斌, 等. 解毒愈溃汤联合曲安奈德对糜烂型口腔扁平苔藓的治疗效果[J]. 贵州医科大学学报, 2020, 45(3):

- 335-339.
- [3] GURURAJ N, HASINIDEVI P, JANANI V, et al. Diagnosis and management of oral lichen planus- Review[J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2021, 25(3): 383-393.
- [4] 关晓兵, 柏景坪, 付洁, 等. 中药养阴益气合剂对口腔扁平苔藓相关细胞因子影响的研究[J]. 北京口腔医学, 2011, 19(4): 212-214.
- [5] 周传瑞. 口腔内科学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2005: 396-398.
- [6] 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: 164-166.
- [7] 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.
- [8] 国家中医药管理局. ZY/T001.1~001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 78.
- [9] 张蕾. 血府逐瘀汤联合糖皮质激素治疗急性期气滞血瘀证糜烂型口腔扁平苔藓疗效及作用机制分析[J]. 陕西中医, 2020, 41(3): 346-349.
- [10] 王海燕, 项美娟, 沈丕安, 等. 沈氏红斑抗敏汤结合他克莫司治疗糜烂型口腔扁平苔藓疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(21): 2356-2359.
- [11] 黄滢凌, 罗远湘, 陈娟, 等. 雷珠单抗联合复方血栓通胶囊对年龄相关性黄斑变性患者血液流变学和血清 VEGF, PDGF 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(8): 1582-1585.
- [12] 颜雯茜, 谢益文, 徐素美, 等. 过表达非分泌型 TNF- α 的巨噬细胞药物递送系统用于结直肠癌靶向治疗的研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 16(25): 39-44.
- [13] 王辰焱, 徐静波, 蔡贤君, 等. 早期免疫治疗对不明原因复发性流产患者 IL-2 和 IL-10 水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(21): 4983-4985.
- (责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)