

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.03.002

· 专家论坛 ·

## 口腔扁平苔藓治疗现状分析

陶小安, 程斌

中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院黏膜病科, 广东省口腔医学重点实验室, 广东 广州(510055)



【通信作者简介】程斌,教授,博士生导师,1996年于华西医科大学毕业获得博士学位,现任中山大学光华口腔医学院·附属口腔医院院长。兼任国务院学位委员会学科评议组成员,教育部高等学校口腔医学专业教学指导委员会委员,中华口腔医学会黏膜病专业委员会副主任委员、口腔医学科研管理分会副主任委员,广东省口腔医疗质量控制中心主任、广东省口腔医学重点实验室副主任、广东省口腔医学会副会长、广东省口腔医学会口腔黏膜病专业委员会主任委员。先后主持国家自然科学基金重点项目1项、重大研究计划培育项目1项、面上项目5项,省部级科研项目6项,厅局级科研项目3项,以第一作者或通讯作者发表SCI论文30余篇,在国内核心期刊发表论文30余篇,主编教育部“十二五”规划教材《口腔医学》,副主编或参编教材与专著6部,主持的临床和科研成果荣获2008年广东省科学技术奖三等奖、2012年广东省科学技术奖二等奖,被评为中山大学“名师”、“名医”,羊城好医生。

【摘要】 口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)因其病因复杂,当前仍然缺乏有效的根治方法。有效控制该病病情、预防其复发是OLP临床治疗的首要目的。现有的研究证据支持糖皮质激素可作为治疗本病的首选药物,但临床上仍然存在部分病例治疗效果欠佳的现象,这主要与药物抵抗性以及不可耐受等因素有关。因此国内外学者一直在探索新的治疗药物与方法,以期达到更有效且安全的治疗效果。局部应用他克莫司、吡美莫司以及维甲酸与糖皮质激素类药物的联合应用,对糖皮质激素药物抵抗性的病例可作为一线替代疗法。全身性使用糖皮质激素、免疫抑制剂如氨甲喋呤、麦考酚酯、氨苯砞等药物应该限于病变广泛、难治性病例,或者病损累及口腔以外的部位。手术治疗、冷冻治疗可应用于独立的、范围较局限的病损。由于以往临床随机对照研究存在样本量小、治疗周期短、临床追踪不足、缺乏可靠的调查量表以及统一的疗效评估标准等局限性,因而今后工作应注重以下几点:①开展大样本临床随机对照研究,为评估各治疗方式疗效提供可靠度更高的研究依据;②治疗评估的周期应尽可能延长;③追踪研究周期应足够长,以便于评估复发率;④治疗效果的评估方式与标准应统一。

【关键词】 口腔扁平苔藓; 药物治疗; 糖皮质激素; 他克莫司; 免疫抑制剂; 手术治疗; 冷冻治疗; 光动力治疗

【中图分类号】 R781.5 【文献标志码】 A 【文章编号】 2096-1456(2018)03-0143-08

【引用著录格式】 陶小安,程斌. 口腔扁平苔藓治疗现状分析[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(3): 143-150.

The present situation in treatment for oral lichen planus TAO Xiao'an, CHENG Bin. Department of Oral Medicine, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: CHENG Bin, Email: chengb@mail.sysu.edu.cn, Tel: 0086-20-83471891

【收稿日期】2017-07-06; 【修回日期】2017-09-01

【基金项目】国家自然科学基金项目(81771070);广州市科技计划项目(201607010347)

【作者简介】陶小安,副主任医师,博士, Email: taoxiaoa@mail.sysu.edu.cn

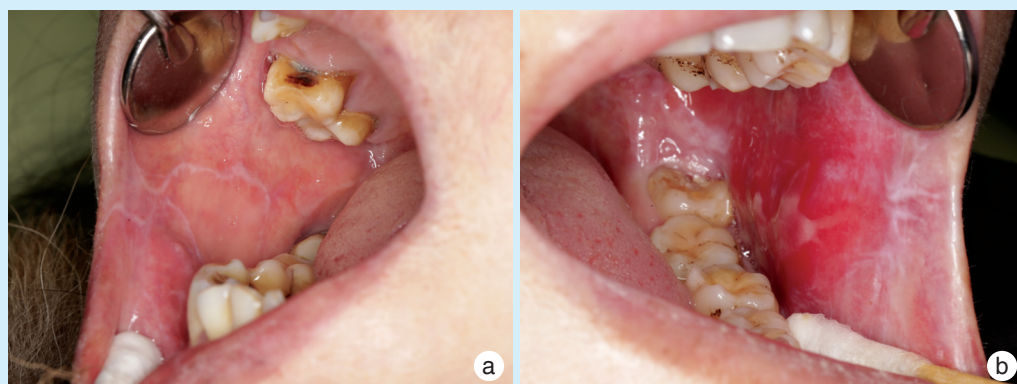
【通信作者】程斌,教授,博士, Email: chengbin@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Oral lichen planus (OLP), a common and chronic disorder, has no effective treatment or cure because its etiology is complicated and has until now remained unclear. Therefore, effectively controlling the activity of the disease and preventing its recurrence are two primary purposes of clinical treatment for OLP. The available evidence supports the notion that topical steroids are the preferred drug for treating this disease. However, some cases have poor clinical curative responses to steroids or other medicines, mainly because of drug resistance and other factors. Therefore, scholars have explored new drugs and methods with the aim of achieving more effective and safe treatment effects. The current research evidence indicates that glucocorticoid remains the front-line drug for OLP treatment. Topical tacrolimus, pimecrolimus and retinoic acid combined with glucocorticoid can be used as alternative therapies, especially in cases with glucocorticoid drug resistance. The systemic application of glucocorticoid or immunosuppressive agents, such as methotrexate, mycophenolate mofetil, and sulfoxide, should be limited to extensive, refractory cases or those with lesions involving regions outside the oral cavity. Surgery and cryotherapy can be applied in a specific, limited range of lesions. Some previous randomized controlled clinical studies have had limitations, including a small sample size, short treatment and clinical follow-up periods, a lack of reliable questionnaires and differences in evaluation standards. Therefore, future studies should include the following: randomized controlled clinical studies with large sample sizes that offer reliable evidence of a curative effect; assessments of treatment outcomes should be extended as long as possible; the follow-up period should be long enough to assess the recurrence rate; and the methods and standards used to evaluate treatment effects should be standardized.

**【Key words】** Oral lichen planus; Medication; Glucocorticoid; Tacrolimus; Immunosuppressive agents; Surgical treatment; Cryotherapy; Photodynamic therapy

口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)是一种较常见的慢性炎症性疾病,目前其病因仍未明确。现有研究提示免疫机制,尤其是细胞免疫功能紊乱,在疾病的发生及演进中具有关键作用。OLP临床表现多样,主要为白色斑纹、充血及糜烂损害,其中充血、糜烂损害是患者出现疼痛等临床症状的主要病损类型(图1)。由于此病病因复杂,目前仍然缺乏有效的治疗方法,当前临床治疗的目的在于控

制疾病的病情、促进糜烂愈合以及预防复发。药物治疗是治疗OLP的主要方式,其中糖皮质激素为治疗本病的一线药物。此外,为获得更理想、更有效、更安全的治疗效果,国内外学者一直在探索新的治疗药物与方法,如新型免疫抑制剂的使用、光动力治疗、冷冻治疗等。笔者就近几年相关的研究现状做一简要介绍,以期为广大临床医生选择OLP治疗方案提供参考。



a: 右颊及口角区口腔黏膜见白色斑纹,伴轻度充血; b: 左颊、翼下颌韧带及口角区黏膜见大面积充血、糜烂病损,周缘伴白色网纹。

图1 口腔扁平苔藓临床表现

Figure 1 Clinical manifestation of oral lichen planus

## 1 药物治疗

药物治疗仍是当前治疗 OLP 的主要方法,临床常用的药物主要有糖皮质激素(代表药物醋酸泼尼松)、钙调磷酸酶抑制剂(代表药物他克莫司)、维 A 酸、其它非特异性免疫抑制剂、中草药以及生物制剂等。

### 1.1 糖皮质激素

尽管存在少量患者对糖皮质激素治疗效果欠佳,但糖皮质激素的局部使用仍然是目前治疗 OLP 的首选给药方法,而口服糖皮质激素则主要用于病情急性加重或病变广泛的患者。糖皮质激素治疗 OLP 机制与其强大的抗炎及免疫抑制作用有关,包括有效减少各类炎症性因子的产生,抑制病变部位各类免疫、炎症细胞的数量与功能。目前临床常用的局部糖皮质激素主要有 0.025%~0.05% 丙酸氯倍他索,0.025%~0.05% 氟轻松,以及 0.05%~0.5% 曲安奈德,较少使用的药物有丙酸氟替卡松和倍他米松磷酸钠等。常用的糖皮质激素口服药物主要有泼尼松、地塞米松等,根据患者病情决定药物的使用剂量与长短。糖皮质激素长期使用的副作用,无论对临床医生还是对患者而言,都是一个需引起关注的问题。现有的资料显示,局部糖皮质激素长期使用导致的主要不良影响是口腔念珠菌感染的发生<sup>[1]</sup>。对多次反复采用糖皮质激素药物封闭治疗者,如曲安奈德和甲基强的松等,可能出现黏膜萎缩。

凝胶、漱口水以及局部封闭治疗是目前糖皮质激素使用的主要方式,近来有部分研究比较了此三种方式治疗的效果。有研究报道,病损内倍他米松注射比曲安奈德封闭可以更好地缓解疼痛,倍他米松注射疗效优于倍他米松漱口水,并且具有更少的副作用<sup>[2]</sup>。另有研究报道 0.025% 和 0.05% 的氯倍他索具有同样的效果,使用更高剂量药物浓度并没有取得更好的疗效<sup>[3]</sup>。此研究结果提示药物作用于病损的时间比制剂中的药物浓度更重要。在最近的两个随机对照试验中,与单独使用糖皮质激素相比,糖皮质激素与维生素 A 和硒的联合使用,在消除病变方面更有效<sup>[4-5]</sup>。

综上所述,糖皮质激素作为 OLP 的一线用药是安全有效的,经济上是可行的;口服糖皮质激素则主要用于严重糜烂型和急性加重期患者。

### 1.2 钙调磷酸酶抑制剂

目前常用的药物有环孢菌素(cyclosporine A, CsA)、他克莫司(tacrolimus)和吡美莫司(pimecrolimus)。

这类药物主要通过抑制钙调神经磷酸酶而影响 T 细胞的活化,并通过抑制白细胞介素的表达、防止细胞因子和炎症介质从肥大细胞中释放等发挥抗炎活性及免疫抑制功能。由于此类药物具有较强的免疫调节能力和较低的全身免疫抑制作用,因此国内外学者纷纷探索应用此类药物治疗 OLP<sup>[6]</sup>。早期多项临床随机对照研究表明,环孢菌素在治疗 OLP 方面是有效的,可抑制 NF- $\kappa$ B 依赖性因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )的表达<sup>[7]</sup>,疗效与糖皮质激素类似。由于其高昂的成本和烧灼感等副作用,因此多数学者并不推荐环孢菌素作为 OLP 的一线治疗,但在患者对糖皮质激素无反应的情况下可以考虑使用。他克莫司为一种高效的新型免疫抑制剂,其免疫抑制功能是环孢菌素的 100 倍,已被广泛应用于各类器官移植、特异性皮炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病的治疗。吡美莫司也是一种新型免疫抑制剂,已被美国 FDA 批准治疗特异性皮炎。在比较他克莫司凝胶、吡美莫司凝胶与糖皮质激素软膏的试验中,研究人员发现两者在消除 OLP 中的充血/红斑和减轻疼痛方面具有相似的效果,但糖皮质激素治疗的远期效果则更好<sup>[8-9]</sup>。最近一项随机对照临床研究比较了他克莫司凝胶与吡美莫司凝胶治疗 OLP 的疗效<sup>[10]</sup>,结果表明两者疗效相同,但吡美莫司疗效相对更长久。笔者所在专科团队,率先在 2002 年开展他克莫司漱口液治疗 OLP 的临床应用研究工作,创新性地将现配低浓度的他克莫司漱口液应用在糜烂型 OLP 中,有效率达到 95% 以上。笔者推荐对糖皮质激素无反应的病例或出现念珠菌病的患者,可首选局部应用他克莫司。

### 1.3 维 A 酸

维 A 酸是一种衍生自维生素 A(视黄醇)及其天然和合成类似物的聚异戊二烯脂类,为体内维生素 A 的代谢中间产物。研究表明维 A 酸不仅有抑制上皮细胞增生、分化、角质溶解等代谢作用,而且对多种炎症和免疫细胞如 T 细胞、巨噬细胞等具有调节功能。维 A 酸类药物应用于 OLP 的治疗已近三十年,其中包括数项比较维 A 酸与糖皮质激素治疗效果的随机对照试验研究。对于糜烂型 OLP,局部糖皮质激素比维 A 酸可取得更为有效地治疗效果,但与安慰剂相比,维 A 酸在网状型 OLP 治疗中更有效,但具有短暂灼烧感觉的副作用。



近来有研究报道<sup>[11]</sup>,曲安奈德-维生素A混合漱口水与单纯曲安奈德漱口水相比,在病损的临床消除方面更有效。总之,多数学者认为维A酸可以作为糖皮质激素的有效替代物,或者可以与其联合使用。对于斑纹型OLP对维A酸治疗的反应是否优于糜烂型病损者,仍有待临床对照研究证实。此外,对于维A酸治疗OLP患者的利与弊尚需大样本的临床随机对照研究给予彻底的评估<sup>[12]</sup>。

#### 1.4 其它免疫抑制剂

**1.4.1 霉酚酸酯** 霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF)是霉酚酸(mycophenolic acid, MPA)的酯类衍生物,是一种新型免疫抑制剂,具有独特的免疫抑制作用和较高的安全性。1995年,MMF获得FDA批准用于预防急性肾同种异体移植排斥反应,被认为是免疫介导的皮肤疾病的有效治疗药物。研究表明霉酚酸酯可通过抑制嘌呤核苷酸从头合成途径的关键限速酶次黄嘌呤核苷磷酸脱氢酶,减少鸟嘌呤核苷酸的生物合成,从而选择性抑制淋巴细胞增殖并进一步抑制炎症部位的白细胞募集<sup>[13]</sup>。尽管现有文献中鲜有报道MMF治疗OLP的随机对照试验,但有一些案例研究显示,60%的OLP病例获得完全缓解,30%的顽固性OLP病例用药后可部分缓解,平均治疗持续时间为3.7年,随访时间4.2年,且未见明显的副作用发生<sup>[14]</sup>。最近,另有研究报道MMF对部分药物抵抗性的OLP患者具有一定的效果<sup>[15]</sup>。因而,霉酚酸酯对OLP疗效仍有待今后大样本临床对照研究进行完整的评估。

**1.4.2 甲氨蝶呤** 甲氨蝶呤是抗叶酸的拮抗剂,具有抑制细胞生长、抑制免疫和抗炎作用,主要通过抑制氨基咪唑-4-甲酰胺核糖核苷酸转化酶发挥抗炎作用;此外,它还通过阻断二氢叶酸还原酶进而抑制细胞DNA和RNA的合成。甲氨蝶呤治疗银屑病的疗效较为明确,但其对OLP的疗效仍然有待进一步研究确认。最近,有研究报道部分OLP患者对糖皮质激素、维A酸、免疫调节剂、反应停等常规治疗反应较差,而这些难治性OLP患者每周给予甲氨蝶呤2.5~12.5 mg治疗,取得较好的治疗反应,并未出现严重的副作用<sup>[16]</sup>。

**1.4.3 硫唑嘌呤** 硫唑嘌呤是一人工合成的嘌呤类似物,可通过干扰细胞核酸合成而发挥作用,最近发现硫唑嘌呤可干扰T细胞活化。多数学者认为硫唑嘌呤可作为常规药物治疗无效或不能耐受的替代治疗,同时也可以与糖皮质激素联合使用

以增强其免疫抑制活性,因此可有效减少糖皮质激素药物的临床使用量。Verma等<sup>[17]</sup>研究报道中,OLP患者使用硫唑嘌呤治疗,每日两次,每次50 mg,口服时间为3至7个月,发现77.8% OLP患者具有良好的治疗反应且无明显副作用出现。

**1.4.4 沙利度胺** 沙利度胺,又名反应停,可通过抑制炎症因子TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、白细胞介素-6(interleukin 6, IL-6)表达、促进抗炎因子白细胞介素-4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)表达,稳定溶酶体膜、抑制中性粒细胞趋化性等途径,产生免疫抑制、抗炎作用。此外,沙利度胺通过降低细胞B淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)家族的抗凋亡蛋白的表达水平,从而增强病损区细胞对Fas诱导凋亡的敏感性来影响细胞凋亡<sup>[18]</sup>。目前,沙利度胺已广泛用于治疗各种自身免疫性疾病和炎性疾病。有关系统性评价沙利度胺治疗OLP的病例报告已显示出良好的治疗效果。在近期一项随机对照研究中,患者接受沙利度胺软膏(1%)和地塞米松糊剂(0.043%)治疗1周,结果表明两组患者病灶均明显消除,疼痛显著改善。此研究结果提示,局部沙利度胺治疗OLP可取得较好的治疗效果,值得进一步探索<sup>[19]</sup>。

#### 1.5 草本性药物

**1.5.1 芦荟凝胶** 芦荟凝胶是从多年生百合科芦荟叶中提取所得,可抑制环加氧酶和减少前列腺素E<sub>2</sub>的合成、抑制肥大细胞脱颗粒释放组织胺和白三烯,具有明确的抗炎作用。近来有两项随机对照研究比较了芦荟凝胶和漱口水与安慰剂治疗OLP的疗效,其中有一项研究报告芦荟显著提高了总体临床效果<sup>[20]</sup>。另有两项研究比较局部用芦荟与局部用曲安奈德0.1%治疗OLP的效果<sup>[21-22]</sup>,发现两种处理方法均可有效缓解病情,研究结果提示芦荟可作为糖皮质激素局部治疗的替代药物。然而,有关于芦荟治疗OLP的随访研究证据有限,不足以得出芦荟可替代常规治疗的明确结论。

**1.5.2 马齿苋** 马齿苋是一种富含多种维生素、生物碱色素的马齿苋科草本植物,是有效的抗氧化剂。Agha-Hosseini等<sup>[23]</sup>评估了马齿苋治疗OLP的疗效,发现约83%患者接受马齿苋治疗后临床症状获得部分或完全改善,且未见明显副作用,此项研究提示马齿苋可用于治疗症状性OLP。

**1.5.3 番茄红素** 番茄红素是一种天然色素,主要存在于茄科植物西红柿的成熟果实中,是目前在自然界植物中被发现的最强抗氧化剂之一。以往研究发现糜烂型 OLP 病损中番茄红素含量较低,但并没有证实补充这些微量营养素在治疗 OLP 中的价值。考虑到 OLP 的发病机制中涉及氧化应激,结合 OLP 患者血清中具有强抗氧化作用的番茄红素的低水平表达,研究人员开始尝试应用番茄红素治疗 OLP 的实验研究。在最近的一项随机对照试验中,与安慰剂相比,番茄红素治疗 OLP 患者的灼烧感觉评分降低更多<sup>[24]</sup>,此研究结果提示番茄红素在 OLP 的治疗中具有较好的应用前景,当然其最终结论仍有待更多的研究给予证实。

**1.5.4 姜黄素** 姜黄素源于植物姜黄的根茎。研究已经显示姜黄素可下调巨噬细胞中的诱导型一氧化氮合酶活性,因此降低了由氧化应激产生的活性氧;姜黄素可抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路,进而降低单核细胞和巨噬细胞产生的炎性细胞因子水平。同一课题组先后开展两个随机对照研究以评估姜黄素治疗 OLP 的效果。在首次用低剂量姜黄素试验中,由于试验提前终止,无法说明姜黄素对 OLP 的治疗是否有效。第二次试验中,研究人员增加了姜黄素的剂量,发现姜黄素治疗可显著改善 OLP 临床体征和症状。研究结果提示姜黄素可有效治疗 OLP 且无明显副作用<sup>[25]</sup>。另有一项研究,对外用姜黄素 5% 糊剂与 0.5% 曲安奈德软膏治疗 OLP 的疗效进行了比较,发现姜黄素可有效缓解疼痛且无明显副作用<sup>[26]</sup>。

**1.5.5 蜂蜜** 蜂蜜可通过抑制细胞因子和自由基的释放,而具有抗氧化性和抗炎特性。据此, Sanatkhani 等<sup>[27]</sup>在 2014 年进行的一项试验中,尝试使用蜂蜜治疗 OLP。研究人员将蜂蜜漱口水与地塞米松漱口水的疗效相比较,研究发现虽然蜂蜜能促进溃疡性病变的愈合,但两组间差异无统计学意义。因此,此研究提示蜂蜜治疗 OLP 并没有优于局部糖皮质激素药物。Beigom 等<sup>[28]</sup>进行了使用另外一种草本植物沙枣(*elaegnus angustifolia*, EA)治疗 OLP 的试验。将 28 例患者分为两组:组 1 接受局部 EA 凝胶,组 2 接受安慰剂,治疗时间为 2 周。结果显示,与安慰剂相比,EA 有效解除疼痛和减小病损面积,作者认为 EA 可有效治疗 OLP。

由于使用营养素治疗 OLP 的随机试验较少,因此缺乏有效的数据,不能单独使用这些疗法来

治疗 OLP。但考虑到营养素低成本、较少副作用和自然可用性的特点,有必要扩大样本量和进行长期随访,进行更多的随机试验研究。

## 1.6 生物制剂

生物制剂是一种相对较新的药物类别,一般为细胞因子、抗体或融合蛋白。与糖皮质激素相比,生物制剂具有针对性的抗炎或免疫抑制作用,往往是基于发病机制的新型治疗方式,常用药物包括 alefacept (阿法赛特)、Efalizumab (依法利珠单抗)、TNF- $\alpha$  抑制剂、BCG-PSN (卡介苗多糖核酸)和 rituximab (利妥昔单抗)。这些药物可作用于 OLP 发病机理的特定细胞、分子和途径,从而提供更有针对性的治疗。如 BCG-PSN 可刺激 OLP 的外周血单核细胞,促进干扰素的分泌增加,靶向调节 T 细胞活性等。Xiong 等<sup>[29]</sup>评估了糜烂型 OLP 病损内注射 BCG-PSN (0.5 mL) 的疗效,发现病损局部注射 BCG-PSN 可能对常规治疗无效的糜烂型 OLP 有治疗作用。在一项开放前瞻性研究中,研究人员评估了依法利珠单抗对糜烂型 OLP 的疗效,患者首次接受皮下注射依法利珠单抗 0.7 mg/kg,随后从第 1 周至第 11 周每周 1.0 mg/kg。研究结果表明依法利珠单抗可促进 OLP 糜烂面积的减少和 VAS 评分的改善,但同时患者也出现了严重的不良事件,如荨麻疹、药物诱发的狼疮和脓肿<sup>[30]</sup>。鉴于目前仍然缺乏关于此类药物治疗 OLP 的临床效用的足够数据,因此不推荐此类药物的常规使用,应优先选择其他较便宜且安全的治疗方式。

## 1.7 新疗法

透明质酸(hyaluronic acid)是具有促进组织愈合,刺激细胞增殖、迁移和诱导血管生成等特性的吸水性大分子,其能够调控组织含水量。2009 年有一项研究评估了 0.2% 局部透明质酸凝胶在 124 例 OLP 患者中的疗效<sup>[31]</sup>。最近 Shetty 等<sup>[32]</sup>再次评估了 0.2% 透明质酸凝胶局部治疗 25 例 OLP 患者的疗效。两项研究均发现患者接受 0.2% 透明质酸局部治疗后,OLP 红斑和糜烂面积显著减少,同时患者 VAS 评分出现明显下降,研究结果提示局部用透明质酸可有效治疗糜烂型 OLP。

氨来咕诺(Amlexanox)是一种抗炎药物,可抑制化学介质引起的迟发性过敏反应,有效拮抗白三烯等炎性物质的作用。口腔使用的氨来咕诺糊剂(5%),常规用于治疗复发性阿弗他溃疡患者。研究发现氨来咕诺可以通过增加炎症细胞中的细



胞内环腺苷酸单磷酸盐含量来抑制组胺、TNF- $\alpha$ 和白三烯从肥大细胞、嗜中性粒细胞和单核细胞的形成和释放。Fu等<sup>[33]</sup>进行了单次随机阳性临床试验,表明5%氨来咕诺糊剂在OLP中的疗效与0.043%地塞米松糊剂相似。

## 2 非药物治疗

对病变范围较局限、对常规治疗无反应的顽固性病例,可采用非药物的方式进行治疗,包括光动力治疗、激光治疗以及手术治疗等。

### 2.1 光动力治疗

光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)是一种新型的疾病治疗方法,其原理在于使用特定波长的激光照射使组织吸收的光敏剂(如亚甲蓝光敏化合物)受到激发,而激发态的光敏剂诱导周围细胞产生大量的活性氧,产生细胞毒性作用,进而导致细胞损伤、细胞膜裂解、蛋白质失活乃至细胞死亡。自上个世纪90年代后期,人们已开始尝试应用PDT治疗OLP。最近Jajarm等<sup>[34]</sup>对25例萎缩性、糜烂型OLP患者进行了随机对照试验,比较了甲苯胺蓝介导的PDT与局部地塞米松漱口水治疗OLP患者的临床疗效。结果发现两组患者疼痛缓解和病损愈合均获得显著改善,且两组间差异无统计学意义。同时,此项研究提示PDT可能通过诱导OLP中存在的炎性细胞的凋亡而具有发挥免疫调节作用,从而逆转OLP病损中的过度炎症<sup>[34]</sup>。由于PDT具有微创、无术后瘢痕等优势,因此PDT可作为常规治疗无反应的难治性的严重和糜烂型OLP的替代治疗方式。当然,PDT的疗效仍需要进行更多的长期随访的随机对照试验来进一步证实。

### 2.2 激光治疗

近几年人们尝试使用低水平激光(low-level laser, LLL)和CO<sub>2</sub>激光治疗OLP。通常LLL不会使生物组织产生不可逆损伤,它对细胞和组织具有一系列的生物调节作用,其生物效应取决于激光的波长、脉冲宽度、功率、时间和能量密度等。研究发现激光通过蛋白质变性破坏含有角质形成细胞的浅层上皮,也可以沿着上皮破坏具有炎性成分的上皮下层结缔组织。文献检索显示目前有5项随机对照试验探讨了激光治疗OLP的疗效,其中4项RCT比较了LLL与局部糖皮质激素的治疗效果<sup>[35-38]</sup>,另有1项研究比较了LLL与CO<sub>2</sub>激光治疗效果<sup>[39]</sup>。研究结果表明,在糜烂型和萎缩型OLP

中,LLL的治疗效果弱于局部糖皮质激素如地塞米松和曲安奈德,但优于0.05%氯倍他索。然而,当比较LLL和CO<sub>2</sub>激光时,研究发现LLL治疗OLP效果更佳。上述研究结果均提示,激光治疗是一种有效的OLP治疗方式。当然,现有的研究仍存在样本量较小、随访时间短等缺陷,因而激光治疗OLP的效果仍需要更多大样本量和长期随访的随机对照试验研究给予证实。因此,基于现有的研究证据,笔者推荐激光治疗可用作难治性病例中的辅助治疗或替代疗法。

### 2.3 手术切除

常规的手术切除仅适用于斑块状病变,不适用于糜烂型和萎缩型。近来有研究评估生物可吸收膜在OLP手术治疗中的使用效果,结果表明单独手术切除或放置生物可吸收膜的切除术均可有效改善OLP病情,但两组之间的差异不具有显著性<sup>[40]</sup>。由于OLP是一种慢性炎症状态,即使切除病损也可能复发,因此不推荐手术切除作为OLP的一线治疗。

### 2.4 冷冻治疗

冷冻治疗涉及组织的反复冻融,其为利用对局部组织的冷冻,可控地破坏或切除病变组织的治疗方法。冷冻治疗时,温度快速下降至零度以下,细胞内形成的冰晶体可损伤细胞线粒体或其他微细胞器而直接引起细胞死亡。冷冻治疗具有无痛、极少或没有出血,快速愈合,没有疤痕,仅破坏选定体积的组织等优点,但它不如手术切除那么准确,且可能需要多次复诊。最近一项随机对照试验比较了一氧化二氮单次冷冻治疗和0.1%曲安奈德(triamcinolone acetonide, TA)软膏治疗OLP的效果,研究人员发现两组病变和疼痛均得到有效改善,但两组疗效差异无统计学意义<sup>[41]</sup>。有关冷冻治疗应用于OLP治疗的研究证据严重缺乏,因此笔者认为冷冻治疗仅仅可能是治疗难治性OLP的潜在疗法。

### 2.5 心理辅助治疗

目前,心理因素已被认为是OLP发病的重要原因。与健康对照人群相比,OLP患者往往表现出明显焦虑、紧张情绪,或者出现明显的抑郁表现以及其他心理问题。究其原因,OLP患者心理问题可能与疾病引起的慢性疼痛有关,也可能与患者的恐癌心理密切相关。因此,口腔医生在临床诊治OLP患者时,应注意对患者进行心理疏导,必要时可建议前往心理专科进行辅助治疗<sup>[42-43]</sup>。

### 3 总结与展望

OLP 由于病因不明、发病机制复杂,故缺乏根治方法,其治疗目的在于控制病情、促进愈合、预防复发。从现有的研究证据来看,糖皮质激素仍然是 OLP 治疗的一线药物。局部用他克莫司、吡美莫司以及维甲酸可与糖皮质激素类药物联合应用,可作为对糖皮质激素药物抵抗性的病例的一线替代疗法。全身性使用糖皮质激素、免疫抑制剂如氨甲喋呤、麦考酚酯、氨苯砞等应该限于病变广泛、难治性病例,或者病损累及口腔以外的部位。手术治疗、冷冻治疗可应用于独立的、范围较局限的病损,而不推荐为治疗 OLP 的常规方法。由于以往临床随机对照研究存在样本量小、治疗周期短、临床追踪不足、缺乏可靠的调查量表以及统一的疗效评估标准等局限性,因而今后工作应注重以下几点:①开展大样本临床随机对照研究,为评估各治疗方式疗效提供可靠度更高的研究依据;②治疗评估的周期应尽可能延长;③追踪研究周期应足够长,以便于评估复发率;④治疗效果的评估方式与标准应统一。

#### 参考文献

- [1] Gonzalez-Moles M. The use of topical steroids in oral pathology[J]. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, 2010, 15(6): e827-e831.
- [2] Liu CX, Xie B, Yang Y, et al. Efficacy of intralesional betamethasone for erosive oral lichen planus and evaluation of recurrence: a randomized, controlled trial[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013, 116(5): 584-590.
- [3] Motta AC, Domaneschi C, Komesu MC, et al. Double-blind, crossover, placebo-controlled clinical trial with clobetasol propionate in desquamative gingivitis[J]. Braz Dent J, 2009, 20(3): 231-236.
- [4] Dalirsani Z, Taghavi Zenouz A, Mehdipour M, et al. Comparison of the effect of combination of triamcinolone acetonide and vitamin A mouthwash with triamcinolone mouthwash alone on oral lichen planus[J]. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects, 2010, 4(1): 21-24.
- [5] Belal MH. Management of symptomatic erosive-ulcerative lesions of oral lichen planus in an adult Egyptian population using Selenium - ACE combined with topical corticosteroids plus antifungal agent[J]. Contemp Clin Dent, 2015, 6(4): 454-460.
- [6] McCaughey C, Machan M, Bennett R, et al. Pimecrolimus 1% cream for oral erosive lichen planus: a 6-week randomized, double-blind, vehicle-controlled study with a 6-week open-label extension to assess efficacy and safety[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2011, 25(9): 1061-1067.
- [7] Ge Y, Xu Y, Sun W, et al. The molecular mechanisms of the effect of dexamethasone and cyclosporin A on TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway activation in oral lichen planus[J]. Gene, 2012, 508(2): 157-164.
- [8] Pakfetrat A, Delavarian Z, Falaki F, et al. The effect of pimecrolimus cream 1% compared with triamcinolone acetonide paste in treatment of atrophic-erosive oral lichen planus[J]. Iran J Otorhinolaryngol, 2015, 27(79): 119-126.
- [9] Arunkumar S, Kalappanavar AN, Annigeri RG, et al. Relative efficacy of pimecrolimus cream and triamcinolone acetonide paste in the treatment of symptomatic oral lichen planus[J]. Indian J Dent, 2015, 6(1): 14-19.
- [10] Arduino PG, Carbone M, Della FF, et al. Tacrolimus for the topical treatment of unresponsive oral erosive lichen planus: an 8 week randomized double-blind controlled study[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 28(4): 475-482.
- [11] Kuo RC, Lin HP, Sun A, et al. Prompt healing of erosive oral lichen planus lesion after combined corticosteroid treatment with locally injected triamcinolone acetonide plus oral prednisolone[J]. J Formos Med Assoc, 2013, 112(4): 216-220.
- [12] Petrucci M, Lucchese A, Lajolo C, et al. Topical retinoids in oral lichen planus treatment: an overview[J]. Dermatol, 2013, 226(1): 61-67.
- [13] Ashack KA, Haley LL, Luther CA, et al. Assessing the clinical effectiveness of an algorithmic approach for mucosal lichen planus (MLP): a retrospective review[J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 74(6): 1073-1076.
- [14] Wee JS, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in severe mucocutaneous lichen planus: a retrospective review of 10 patients[J]. Br J Dermatol, 2012, 167(1): 36-43.
- [15] Goel S, Marwah A, Kaushik S, et al. Role of serum interleukin-6 in deciding therapy for multidrug resistant oral lichen planus[J]. J Clin Exp Dent, 2015, 7(4): e477-e482.
- [16] Torti DC, Jorizzo JL, McCarty MA. Oral lichen planus: a case series with emphasis on therapy[J]. Arch Dermatol, 2007, 143(4): 511-515.
- [17] Verma KK, Mittal R, Manchanda Y. Azathioprine for the treatment of severe erosive oral and generalized lichen planus[J]. Acta Derm Venereol, 2001, 81(5): 378-379.
- [18] Jin X, Lu SJ, Xing XE, et al. Thalidomide: features and potential significance in oral precancerous conditions and oral cancer[J]. J Oral Pathol Med, 2013, 42(5): 355-362.
- [19] Wu Y, Zhou G, Zeng H, et al. A randomized double-blind, positive-control trial of topical thalidomide in erosive oral lichen planus[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010, 110(2): 188-195.
- [20] Salazar-Sánchez N, López-Jornet P, Camacho-Alonso F, et al. Efficacy of topical aloe vera in patients with oral lichen planus: a randomized double-blind study[J]. J Oral Pathol Med, 2010, 39(10): 735-740.
- [21] Mansourian A, Momen-Heravi F, Saheb-Jamee M, et al. Comparison of aloe vera mouthwash with triamcinolone acetonide 0.1% on oral lichen planus: a randomized double-blinded clinical trial[J]. Am J Med Sci, 2011, 342(6): 447-451.

- [22] 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.
- [23] Agha-Hosseini F, Borhan-Mojabi K, Monsef-Esfahani HR, et al. Efficacy of purslane in the treatment of oral lichen planus[J]. Phytotherapy Research, 2010, 24(2): 240-244.
- [24] Saawarn N, Shashikanth MC, Saawarn S, et al. Lycopene in the management of oral lichen planus: a placebo-controlled study[J]. Indian J Dent Res, 2011, 22(5): 639-643.
- [25] Chainani-Wu N, Madden E, Lozada-Nur F, et al. High-dose curcuminoids are efficacious in the reduction in symptoms and signs of oral lichen planus[J]. J Am Acad Dermatol, 2012, 66(5): 752-760.
- [26] Kia SJ, Shirazian S, Mansourian A, et al. Comparative efficacy of topical curcumin and triamcinolone for oral lichen planus: a randomized, controlled clinical trial[J]. J Dent (Tehran), 2015, 12(11): 789-796.
- [27] Sanatkhan M, Mosannen Mozafari P, Amirchaghmaghi M, et al. Effect of cedar honey in the treatment of oral lichen planus[J]. Iran J Otorhinolaryngol, 2014, 26(76): 151-161.
- [28] Beigom Taheri J, Anbari F, Maleki Z, et al. Efficacy of elaeagnus angustifolia topical gel in the treatment of symptomatic oral lichen planus[J]. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects, 2010, 4(1): 29-32.
- [29] Xiong C, Li Q, Lin M, et al. The efficacy of topical intralesional BCG-PSN injection in the treatment of erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial[J]. J Oral Pathol Med, 2009, 38(7): 551-558.
- [30] Bagan J, Compilato D, Paderni C, et al. Topical therapies for oral lichen planus management and their efficacy: a narrative review [J]. Curr Pharm Des, 2012, 18(34): 5470-5480.
- [31] Nolan A, Badminton J, Maguire J, et al. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus[J]. J Oral Pathol Med, 2009, 38: 299-303.
- [32] Shetty RR, Burde KN, Guttal KS. The efficacy of topical hyaluronic acid 0.2% in the management of symptomatic oral lichen planus [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(1): 46-50.
- [33] Fu J, Zhu X, Dan H, et al. Amlexanox is as effective as dexamethasone in topical treatment of erosive oral lichen planus: a short-term pilot study[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2012, 113(5): 638-643.
- [34] Jajarm HH, Falaki F, Sanatkhan M, et al. A comparative study of toluidine blue-mediated photodynamic therapy versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus: a randomized clinical controlled trial[J]. Lasers Med Sci, 2015, 30(5): 1475-1480.
- [35] Jajarm HH, Falaki F, Mahdavi O. A comparative pilot study of low intensity laser versus topical corticosteroids in the treatment of erosive-atrophic oral lichen planus[J]. Photomed Laser Surg, 2011, 29(6): 421-425.
- [36] Dillenburg CS, Martins MA, Munerato MC, et al. Efficacy of laser phototherapy in comparison to topical clobetasol for the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial[J]. J Biomed Opt, 2014, 19(6): 068002.
- [37] El Shenawy HM, Eldin AM. A comparative evaluation of low-level laser and topical steroid therapies for the treatment of erosive-atrophic lichen planus[J]. Open access Maced J Med Sci, 2015, 3(3): 462-466.
- [38] Kazancioglu HO, Erisen M. Comparison of low-level laser therapy versus ozone therapy in the treatment of oral lichen planus[J]. Ann Dermatol, 2015, 27(5): 485-491.
- [39] Agha-Hosseini F, Moslemi E, Mirzaei-Dizgah I. Comparative evaluation of low-level laser and CO laser in treatment of patients with oral lichen planus[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2012, 41(10): 1265-1269.
- [40] Kapoor A, Sikri P, Grover V, et al. Evaluation of efficacy of a bio-resorbable membrane in the treatment of oral lichen planus[J]. Dent Res J, 2014, 11(3): 386-394.
- [41] Amanat D, Ebrahimi H, Zahedani MZ, et al. Comparing the effects of cryotherapy with nitrous oxide gas versus topical corticosteroids in the treatment of oral lichen planus[J]. Indian J Dent Res, 2014, 25(6): 711-716.
- [42] Pippi R, Romeo U, Santoro M, et al. Psychological disorders and oral lichen planus: matched case-control study and literature review[J]. Oral Dis, 2016, 22(3): 226-234.
- [43] Adamo D, Cascone M, Celentano A, et al. Psychological profiles in patients with symptomatic reticular forms of oral lichen planus: a prospective cohort study[J]. J Oral Pathol Med, 2017, 46(9): 810-816.

(编辑 张琳,孟文霞)