

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.11.005

· 临床研究 ·

半导体激光联合白芍总苷胶囊治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床效果

龚振东, 房付春, 刘丽燕, 吴补领

南方医科大学南方医院牙周黏膜病科, 南方医科大学口腔医学院, 广东 广州(510515)

【摘要】 目的 观察半导体激光联合白芍总苷胶囊治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床效果。**方法** 选取糜烂型口腔扁平苔藓患者64例,随机分为试验组和对照组,对照组口服白芍总苷胶囊,试验组口服白芍总苷胶囊并辅以半导体激光照射。于治疗前、治疗后3个月对2组患者的临床疗效进行比较。**结果** 治疗后3个月试验组治疗有效率为90.6%,显著高于对照组的59.4%($\chi^2 = 5.62, P < 0.05$)。试验组体征评分及疼痛VAS评分分别为(2.17 ± 1.49)分、(1.25 ± 1.29)分,对照组体征评分及疼痛VAS评分分别为(3.55 ± 1.41)分、(2.09 ± 1.24)分,2组体征评分及疼痛VAS评分均明显优于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后3个月,试验组患者体征评分($t = 3.805$)及疼痛VAS评分($t = 2.655$)均明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 半导体激光联合白芍总苷胶囊能够显著提高糜烂型口腔扁平苔藓的疗效。

【关键词】 半导体激光; 白芍总苷胶囊; 糜烂; 口腔扁平苔藓; 物理治疗

【中图分类号】 R781.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)11-0712-05

【引用著录格式】 龚振东,房付春,刘丽燕,等. 半导体激光联合白芍总苷胶囊治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床效果[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(11): 712-716.

Clinical effect of semiconductor laser combined with total glucosides of paeony capsules for the treatment of erosive oral lichen planus

GONG Zhendong, FANG Fuchun, LIU Liyan, WU Buling. Nanfang Hospital, Southern Medical University & Stomatological College of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: WU Buling, Email: bulingwu@smu.edu.cn, Tel: 0086-20-61642021

【Abstract】 Objective To investigate the short-term clinical effect of semiconductor laser exposure combined with total glucosides of paeony (TGP) capsules for the treatment of erosive oral lichen planus (OLP). **Methods** Sixty-four patients with erosive oral lichen planus were randomly divided into two groups: the experimental group and the control group. Patients in the control group were treated with TGP capsules, while patients in the experimental group were treated with TGP capsules and semiconductor laser irradiation. The clinical effects were evaluated 3 months after treatment. The data were analyzed using the SPSS 17.0 software package. **Results** Three months after treatment, the effective rate in the experimental group was 90.6%, which was significantly higher than that in the control group (59.4%, $\chi^2 = 5.62, P < 0.05$). The physical condition and visual analogue scale (VAS) scores in the experimental group were 2.17 ± 1.49 and 1.25 ± 1.29, respectively. The physical condition and VAS scores in the control group were 3.55 ± 1.41 and 2.09 ± 1.24, respectively. The physical condition and VAS scores in both groups were significantly higher after treatment than before ($P < 0.05$). Three months after treatment, the physical condition score ($t = 3.805$) and VAS score ($t = 2.655$) in the experimental group were significant higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Semiconductor laser irradiation combined with TGP capsules can improve the short-term clinical efficacy in the treatment of erosive OLP.

【Key words】 Semiconductor laser; Total glucosides of paeony capsules; Erosive; Oral lichen planus; Physical therapy

【收稿日期】 2018-01-30; **【修回日期】** 2018-05-25

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81600882)

【作者简介】 龚振东,主治医师,硕士,Email:410279488@qq.com

【通信作者】 吴补领,主任医师,博士,Email:bulingwu@smu.edu.cn, Tel: 0086-20-61642021

口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)是一种发生于口腔的、原因不明的、慢性非感染性黏膜炎性疾病^[1]。OLP 男女均可发病,中年女性较多见,好发于颊黏膜的后份、舌腹及舌背等部位。OLP 的临床类型分为糜烂型、萎缩型及网纹型。其中糜烂型 OLP 患者常伴疼痛难忍,影响说话及进食,且经久不愈有癌变倾向,必须加以控制。目前 OLP 的发病机制尚不明确,近年来研究认为 OLP 与细胞因子的基因多态性相关^[2],而 T 淋巴细胞介导是 OLP 发病的关键环节^[3]。因此本研究采用免疫调节剂—白芍总苷胶囊治疗糜烂型 OLP 患者,其中部分患者辅助半导体激光照射治疗后取得了满意的近期疗效,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 12 月—2017 年 9 月在广州市南方医科大学南方医院牙周黏膜病科就诊的 64 例糜烂型 OLP 初诊患者,其中男性 29 例,女性 35 例,年龄范围 28~65 岁。病损分布于颊、舌、牙龈等部位,临床表现和病理表现均符合第 4 版《口腔黏膜病学》中关于糜烂型 OLP 的诊断标准^[1]。所有入选的患者均了解本研究内容,并签署知情同意书。排除标准如下:①患有其它口腔黏膜病变;②1 个月内使用过抗生素患者,近 3 个月内服用免疫抑制剂患者;③口服白芍总苷胶囊会出现明显不良反应者;④银汞合金充填物或者某些药物引起的苔藓样病变者;⑤近 3 个月内吸烟者或者酗酒者;⑥妊娠期、哺乳期妇女;⑦无法定期复诊、依从性差者。入选的患者随机分为试验组和对照组,每组 32 例。

1.2 治疗方法

治疗前 1 周行牙周基础治疗,去除牙石等局部刺激因素。试验组采用半导体激光局部照射联合白芍总苷胶囊治疗,仪器采用西诺德牙科设备(佛山)有限公司的 FONALaser 半导体激光治疗仪(国食药监械(进)字 2014 第 3242231 号)。治疗时间 3 min/次,每次治疗分 3 次照射,功率为 0.7 W,时间设置为 40 s,照射光源距离病损表面 2 mm,点状扫描照射,1 次照射后间隔 20 s 再进行第 2 次照射。治疗为 2 次/周,3 周为 1 个疗程,每个疗程后休息 1 周,共治疗 3 个疗程;试验组同时口服 0.6 g 白芍总苷胶囊(商品名:帕夫林,浙江宁波立华制药有限公司),3 次/日,连续 3 个月。对照组仅口服白芍总苷胶囊治疗,剂量方法与治疗组相同。

1.3 临床疗效评定

2 组患者治疗前、治疗后 2 周、1 个月及 3 个月均由同一位医师拍照并进行疗效评定,参照糜烂、萎缩型 OLP 疗效评价试行标准^[4],其中体征指标为口腔黏膜病损面积;0 分表示口腔黏膜正常,无损伤;1 分表示轻微白色条纹,无充血、萎缩或糜烂;2 分表示充血或萎缩面伴白色条纹 < 1 cm²;3 分表示充血或萎缩面伴白色条纹 > 1 cm²;4 分表示糜烂面伴白色条纹 < 1 cm²,5 分表示口腔黏膜糜烂面伴白色条纹 > 1 cm²。

症状指标评定方法采用目测类比评分法(visual analogue scale, VAS),一条长为 100 mm 的标尺,平均十等分,0 代表无疼痛,10 代表不能忍受的剧痛,由患者自行评估疼痛程度后标出。0 分表示无疼痛;1 分表示轻度疼痛(VAS 评分 1~3 分);2 分表示中度疼痛(VAS 评分为 4~6 分);3 分表示重度疼痛(VAS 评分 7~10 分)。

患者临床疗效评定标准:显效表示 VAS 评分为 0 分,体征评分为 0 或 1 分,无明显自觉症状;有效表示 VAS 评分或体征评分较治疗前下降;无效表示 VAS 评分或体征评分不变或增加。有效率 = [(显效例数 + 有效例数) ÷ 总例数] × 100%。

1.4 统计学分析

采用 SPSS17.0 软件包对数据进行统计分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 *t* 检验,检验水平为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

治疗前 2 组患者在性别、年龄及病程上差异均无统计学意义($P > 0.05$)(表 1)。

表 1 2 组患者一般情况比较

Table 1 Comparison of general patient information between groups at baseline				$\bar{x} \pm s$
组别	例数	性别(男/女)	平均年龄(岁)	病程(月)
试验组	32	12/20	50.28 ± 9.68	28.57 ± 2.59
对照组	32	11/21	51.06 ± 10.05	29.73 ± 2.03

治疗前 2 组患者体征评分及 VAS 评分组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 2 周、1 个月及 3 个月,2 组患者体征评分和 VAS 评分均较治疗前下降;试验组体征评分和 VAS 评分优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)(表 2)。

2 组患者临床疗效比较发现,试验组有效率达

表2 2组患者治疗前、后的体征评分及VAS评分比较

Table 2 Comparison of physical condition and VAS scores before and after treatment between groups

 $\bar{x} \pm s$

组别	n	体征评分				VAS评分			
		治疗前	治疗后2周	治疗后1个月	治疗后3个月	治疗前	治疗后2周	治疗后1个月	治疗后3个月
试验组	32	4.15 ± 0.45	3.52 ± 0.65	2.97 ± 1.04	2.17 ± 1.49	2.78 ± 0.93	1.82 ± 1.10	1.57 ± 1.15	1.25 ± 1.29
对照组	32	4.21 ± 0.45	3.82 ± 0.59	3.69 ± 0.83	3.55 ± 1.41	2.72 ± 0.90	2.47 ± 0.92	2.28 ± 1.05	2.09 ± 1.24
t值		0.532	2.197	3.061	3.805	0.262	2.564	2.579	2.655
P值		> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注 VAS:目测类比评分法

到90.6%,显著高于对照组59.4% ($\chi^2 = 5.62, P < 0.05$),详见表3。入选患者中有3例出现轻度腹泻,予以维生素B6口服后,腹泻症状消失,能继续接受治疗。

表3 2组患者治疗前、后的疗效比较

Table 3 Comparison of therapeutic efficacy

n

组别	例数	临床疗效评价			
		显效	有效	无效	有效率(%)
试验组	32	9	20	3	90.6
对照组	32	1	18	13	59.4

3 典型病例

患者,女,50岁,主诉以“发现左侧颊黏膜白色条纹2年,糜烂2个月”来诊。患者于2年前自觉进食酸辣食物时左侧颊黏膜疼痛不适,自查发现左侧颊黏膜有白色条纹,未予以特殊处理。近2个月前自觉疼痛加重,不敢用左侧牙齿咀嚼食物。于2017-03-06至当地医院就诊,予以“消炎药”处理(具体不详),效果不佳后停药。后经朋友介绍于2017-04-17来诊。既往无系统性疾病及药物过敏史。

专科检查:左侧颊黏膜可见2处糜烂面,触痛明显,局部无硬结,周缘可见珠光白色细小线性条纹,擦拭不能去除,周围黏膜充血。全口牙石指数I,左侧下颌牙龈缘充血水肿,探诊出血阳性,全口牙周探诊深度为2~4 mm。

辅助检查:左侧颊部糜烂区组织HE染色见图1,基底细胞液化变性,固有层可见淋巴细胞浸润带。

诊断:左侧颊部糜烂型OLP;慢性牙周炎。

治疗过程:患者清楚临床研究内容,签署知情同意书后随机纳入试验组,予以半导体激光照射联合口服白芍总苷胶囊治疗。在治疗前、治疗后2周、1个月及3个月均拍照(图2),并进行疗效评

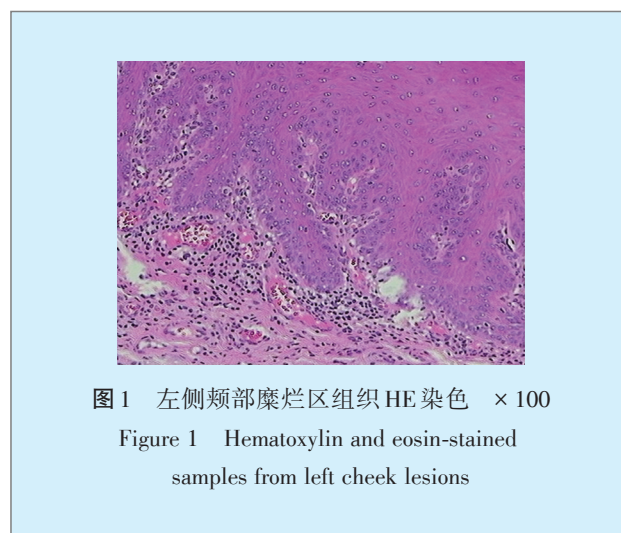


图1 左侧颊部糜烂区组织HE染色 ×100

Figure 1 Hematoxylin and eosin-stained samples from left cheek lesions

定。3个月后体征评分:0分,VAS评分:0分,临床疗效:显效。

4 讨论

OLP是临床上仅次于复发性阿弗他溃疡的常见口腔黏膜疾病,该病具有久治不愈与迁延反复的特点,给患者带来了较大的病痛和心理负担。OLP病因及发病机制不明,目前认为可能与免疫、感染、内分泌、精神因素等有关。Azizi等^[5]的研究发现,OLP患者的牙石、菌斑指数明显高于健康对照组。李娟等^[6]的临床开放试验表明牙周基础治疗有助于提高糜烂型OLP的临床疗效,提示口腔医生和患者应该高度重视口腔卫生的重要性,因此本研究中64例患者均在治疗前行牙周基础治疗,去除牙石等局部刺激因素。目前OLP的治疗方法有糖皮质激素、免疫抑制剂药物治疗及激光物理治疗^[7]。但糖皮质激素类药物长期使用产生的副作用较大,如口腔黏膜萎缩变硬、真菌感染、代谢紊乱等,而且停药之后部分患者容易复发^[8]。激光物理治疗是近几十年来在医学领域发展迅速的一种新型无痛微创的治疗方法,其中半导体激



a: 治疗前; b: 治疗后2周; c: 治疗后1个月; d: 治疗后3个月

图2 半导体激光联合白芍总苷胶囊治疗糜烂型口腔扁平苔藓

Figure 2 Semiconductor laser irradiation combined with total glucosides of peony capsules for the treatment of erosive oral lichen planus

光作为低水平激光(low-level laser, LLL)因其本身所具有的特殊生物刺激效应,使其在口腔医学领域得到了广泛应用^[9]。Dillenburg等^[10]认为,相较于局部涂抹丙酸氯倍它索治疗糜烂型OLP,激光照射疗效更好。半导体激光镇痛作用较强,起效快且持久,它的镇痛机制一般认为是多因素的综合作用^[11]。另外半导体激光可显著提高机体免疫防御能力,还可使病变区域局部血液循环加快,组织代谢增强,促进病变组织愈合^[12]。Cafaro等^[13]在30例糜烂型OLP采用980 nm半导体激光照射的临床研究中,发现经激光照射治疗的病变大小和疼痛的临床评分显著降低。Mozafari等^[14]报道局部糖皮质激素耐受的OLP患者接受CO₂激光照射3月后有效率为84%,体征评分 2.1 ± 1.18 。而在另一项LLL和CO₂激光治疗OLP的比较研究中,Agha-Hosseini等^[15]发现LLL治疗OLP效果更佳。本研究观察采用960 nm低能量半导体物理激光治疗能即刻镇痛,治疗2周后体征评分和VAS评分均较治疗前下降,患者依从性高,试验组有效率90.6%,显著高于对照组的59.4%,与国外相关研究报道相符。此外,半导体激光设备轻,运转方便,效率高,较Nd:YAG激光和CO₂激光经济实惠,更适宜临床常见口腔黏膜病的治疗。

白芍总苷(total glucosides of paeony, TGP)由中药白芍中提取有效成分后严格按照西药标准制成,主要包括芍药苷、芍药内酯苷、芍药花苷等。有研究证实白芍总苷代谢仅通过输尿管排出体外^[16],无明显毒性损害,安全范围大。此外白芍总

苷可通过多重调节自身免疫、清除自由基、抗炎等作用的的同时也可较好的改善患者的血液流变学^[17],临床上已广泛应用于自身免疫系统类疾病的治疗^[18]。Wang等^[19]认为白芍总苷的抗炎机制是通过抑制NF- κ B信号通路从而抑制白芍总苷胶囊中炎性细胞因子的产生,有临床报道证实白芍总苷治疗OLP具有明显疗效^[20]。本研究观察单纯口服TGP组2周后糜烂充血区域愈合较慢,白色条纹区域面积在1个月后减少明显,临床有效率为59.6%。辅助激光照射试验组的临床有效率为90.4%,治疗后2周、1个月及3个月体征评分及VAS评分均显著优于对照组。此外,在3个月治疗期间只有3名患者出现轻度腹泻。因此,单独口服白芍总苷安全性良好,但是疗效相对有限^[21]。

综上所述,本研究观察到半导体激光物理治疗联合白芍总苷胶囊药物治疗比单纯使用白芍总苷胶囊在镇痛、促进糜烂面愈合及减少白色条纹面积方面疗效更佳。因此,半导体激光照射与白芍总苷胶囊药物治疗联合可显著提高糜烂型OLP的疗效,但长期效果尚待进一步观察。

参考文献

- [1] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 103-109.
- [2] Chauhan I, Beena VT, Srinivas L, et al. Association of cytokine gene polymorphisms with oral lichen planus in Malayalam-speaking ethnicity from South India (Kerala) [J]. J Interferon Cytokine Res, 2013, 33(8): 420-427.
- [3] Firth FA, Friedlander LT, Parachuru VPB, et al. Regulation of im-

- immune cells in oral lichen planus[J]. Arch Dermatol Res, 2015, 307(4): 333-339.
- [4] 中华口腔医学会口腔粘膜病专业委员会. 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.
- [5] Azizi A, Rezaee M, Humbert P. Comparison of periodontal status in gingival lichen planus patients and healthy subjects[J]. Dermatol Res Pract, 2012, 20(12): 561232.
- [6] 李娟, 黄婷, 薛雯, 等. 牙周基础治疗联合局部药物治疗对糜烂型口腔扁平苔藓的临床效果观察[J]. 口腔疾病防治, 2016, 24(3): 162-165.
- [7] Carbone M, Arduino PG, Carrozzo M, et al. Topical clobetasol in the treatment of atrophic-erosive oral lichen planus: a randomized controlled trial to compare two preparations with different concentrations[J]. J Oral Pathol Med, 2009, 38(2): 227-233.
- [8] 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.
- [9] Coluzzi DJ. An overview of lasers in dentistry, continued[J]. Alpha Omegan, 2008, 101(4): 179-180.
- [10] 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.
- [11] Othman NA, Shaker OG, Elshenawy HM, et al. The effect of diode laser and topical steroid on serum level of TNF- α in oral lichen planus patients[J]. J Clin Exp Dent, 2016, 8(5): 566-570.
- [12] 戴晨, 宋基伟, 梁卓文, 等. 弱激光照射对小鼠骨髓来源巨噬细胞极化的调控作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(8): 1045-1050.
- [13] Cafaro A, Arduino PG, Massolini GL, et al. Clinical evaluation of the efficiency of low-level laser therapy for oral lichen planus: a prospective case series[J]. Lasers Med Sci, 2014, 29: 185-190.
- [14] Mozafari H, Farhadzadeh K, Rezaei F. A study of the effects of CO₂ laser therapy on oral lichen planus (OLP)[J]. J Appl Environ Biol Sci, 2015, 5(Suppl 9): 114-118.
- [15] Agha-Hosseini F, Moslemi E, Mirzaei-Dizgah I. Comparative evaluation of low-level laser and CO₂ laser in treatment of patients with oral lichen planus[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2012, 41(10): 1265-1269.
- [16] Li CR, Zhou Z, Zhu D, et al. Protective effect of paeoniflorin on irradiation-induced cell damage involved in modulation of reactive oxygen species and the mitogen-activated protein kinases[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007, 39(2): 426-438.
- [17] 杨弘雯, 李桂芝, 赵鹏, 等. 曲安奈德联合白芍总苷胶囊治疗口腔扁平苔藓的疗效及对血液流变学的影响[J]. 医学综述, 2016, 22(22): 4549-4551.
- [18] Zhou Y, Jin L, Hong F. Clinical and immunological consequences of total glucosides of paeony treatment in sjögren's syndrome: a randomized controlled trial[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 39(2): 314-319.
- [19] Wang Y, Zhang H, Du G, et al. Total glucosides of paeony inhibits the production of inflammatory cytokines in oral lichen planus by suppressing the NF- κ B signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 36(7): 67-72.
- [20] Zhou LL, Cao TY, Wang YF, et al. Clinical observation on the treatment of oral lichen planus with total glucosides of paeony capsule combined with corticosteroids[J]. Int Immunopharmacol, 2016, 36(7): 106-110.
- [21] 杜岩, 庞劲凡, 欧龙, 等. 复方维甲酸软膏联合白芍总苷胶囊治疗斑纹型口腔扁平苔藓半年疗效观察[J]. 中华口腔医学杂志, 2012, 47(z1): 118-122.

(编辑 张琳, 孟文霞)