

丹参联合泼尼松龙治疗口腔黏膜下纤维化的疗效观察

苏 炜¹ 孙义梅² 甘 琴¹ 郑惠珍¹

(广东省江门市中心医院 1 药学部, 2 口腔科, 江门市 529000, E-mail: 746559001@qq.com)

【摘要】 目的 观察丹参联合泼尼松龙治疗口腔黏膜下纤维化(OSF)的疗效。方法 口腔黏膜下纤维化中晚期患者124例,随机分为两组:A组62例给予泼尼松龙治疗,B组62例给予丹参联合泼尼松龙治疗,治疗3个月,比较两组组治疗前后病损面积、张口度及临床疗效。结果 口腔黏膜病损面积治疗后A组、B组均小于治疗前($P < 0.05$),且治疗后A组黏膜病损面积小于B组($P < 0.05$);张口度治疗后A组大于治疗前($P < 0.05$),且A组优于B组($P < 0.05$);A组总有效率为70.97%(44/62),高于B组的19.35%(12/62),差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 丹参联合泼尼松龙局部注射治疗口腔黏膜下纤维化具有良好的疗效,且减少了单独使用泼尼松龙产生的并发症。

【关键词】 口腔黏膜下纤维化;丹参;泼尼松龙;临床观察

【中图分类号】 R 781.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2013)07-0921-03

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2013.07.41

口腔黏膜下纤维化(oral submucous fibrosis, OSF)是口腔黏膜慢性炎症、纤维化的一种癌前病变状态,伴有口腔黏膜内疼痛,严重者导致张口困难、吞咽困难,严重影响患者的生活质量。激素类药物虽具有显著的抗炎作用,但其副作用也较多,临床应用较矛盾。笔者应用丹参联合泼尼松龙治疗 OSF,取得了较好的疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 我院2009年1月至2012年10月诊断为口腔黏膜下纤维化中晚期患者124例,均符合第七届全国口腔黏膜病及第五届口腔中西医结合大会的诊断标准^[1]。本组患者临床表现为进食后口腔刺激性疼痛,口腔黏膜呈灰白色,可扪及索条状硬结,有不同程度的张口困难。将患者按就诊单双号随机分为两组,每组各62例。A组中期患者31例,晚期患者31例;男性52例,女性10例;年龄(35.2 ± 3.6)岁;病程(0.87 ± 0.52)年。B组中期患者31例,晚期患者31例;男性54例,女性8例;年龄(36.2 ± 2.3)岁;病程(0.85 ± 0.51)年。两组患者在性别、年龄、病程、患者分期等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 A组给予1.5 g/ml复方丹参注射液2.0 ml加20 g/L利多卡因1.0 ml配制成混合药液,25 g/L醋酸泼尼松龙注射液2.0 ml加20 g/L利多卡因1.0 ml配制成混合药液,在病损区黏膜下注射,其用量根据病损范围大小为1 ml/cm²,病变范围大者可采用多

点注射方法,1次/周,治疗3个月。B组给予25 g/L醋酸泼尼松龙注射液4.0 ml加20 g/L利多卡因2.0 ml配制成混合药液,其注射方案同A组。治疗3个月。

1.3 疗效评定 根据中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会在“全国第六届口腔黏膜病学术大会”的标准^[2],根据患者症状及体征记分,评价疗效。(1)症状记分:采用直观类比标尺法(VAS)分为0~10分。0分:无疼痛(VAS:0);1分:轻度疼痛(VAS:1~3);2分:中度疼痛(VAS: >3~6);3分:重度疼痛(VAS:7~10)。(2)体征记分:分为0~5分。0分:无损害,正常黏膜,张口度正常。1分:口腔黏膜灰白色病损0~5 cm²,张口度>3.0~4.5 cm;2分:口腔黏膜灰白色病损>5~10 cm²,张口度1.7~3.0 cm;3分:口腔黏膜灰白色病损>10~15 cm²,张口度1.0~1.7 cm;4分:口腔黏膜灰白色病损>15~20 cm²(不含15 cm²),张口度<1.0 cm;5分:口腔黏膜灰白色病损>20 cm²,不能张口。

疗效标准:显效:体征记分为0或1;症状记分为0。有效:两项记分均有所下降。无效:两项记分不变或增加。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4 统计学分析 采用SPSS 17.0软件进行统计,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两独立样本的均数比较采用 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验,等级资料疗效的比较采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后口腔黏膜病损面积比较 治疗前, A、B 两组患者口腔黏膜病损面积比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, A 组患者口腔黏膜病损面积小于 B 组($P < 0.05$), 提示丹参联合泼尼松龙可显著减少口腔黏膜病损面积效果优于泼尼松龙单独治疗。见表 1。

表 1 治疗前后口腔黏膜病损面积比较($\bar{x} \pm s, \text{cm}^2$)

组别	n	治疗前	治疗后
A 组	62	15.36 ± 3.41	9.91 ± 3.11*
B 组	62	15.86 ± 3.19	13.99 ± 3.74*
t 值		0.843	6.605
P 值		0.401	0.000

注: * 治疗后与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 治疗前后张口度比较 治疗前, A、B 两组患者张口度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, A 组患者治疗后张口度大于治疗前($P < 0.05$), A 组患者张口度大于 B 组($P < 0.05$), 提示丹参联合泼尼松龙降低患者张口度效果优于泼尼松龙单独治疗。见表 2。

表 2 治疗前后张口度比较($\bar{x} \pm s, \text{cm}$)

组别	n	治疗前	治疗后
A 组	62	2.79 ± 0.38	3.27 ± 0.47*
B 组	62	2.78 ± 0.47	3.08 ± 0.41
t 值		0.130	2.399
P 值		0.896	0.018

注: 治疗后与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 两组疗效比较 治疗后, A、B 组患者总有效率分别为 71.0% (22/31)、19.4% (6/31), 两组比较差异有统计学意义($u = 5.751, P = 0.000$), 提示丹参联合泼尼松龙可治疗 OSF 中晚期患者有效。见表 3。

表 3 中期患者与晚期患者治疗后疗效比较(n, %)

组别	n	显效	有效	无效
A 组	62	0	44(71.0)	18(29.0)
B 组	62	0	12(19.4)	50(80.6)

2.4 两组不良反应发生率比较 A 组出现不良反应 4 例(6.45%), B 组出现不良反应 18 例(29.03%), 两组不良反应发生率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 10.831, P = 0.001$), 不良反应主要为痤疮、体重增加、乏力、腰背痛、胃肠道不适等, 不影响治疗。

3 讨论

口腔黏膜下纤维化是一种隐匿的可以侵犯口腔

或咽部的慢性炎症, 临床表现为口腔黏膜苍白、起疱, 黏膜质地变硬、刺激痛和渐进性张口困难等, 对患者生活及身心造成极大的危害^[1-2]。其病理表现为上皮细胞萎缩或增生, 上皮下结缔组织胶原纤维发生明显玻璃样变, 上皮下结缔组织炎症细胞浸润, 固有层、黏膜下层胶原纤维沉积, 血管狭窄或闭锁等^[3-4]。目前认为咀嚼槟榔是其主要的发病原因^[5-6], 研究表明槟榔碱能促进胶原合成, 咀嚼的年限越长发病越高^[7], 同时其与胶原相关基因(I、III 型前胶原基因), 营养因素(维生素 B 及铁缺乏)、免疫遗传因素相关^[8-9]。OSF 被看作一种胶原新陈代谢失调的疾病, 过量的胶原形成和胶原的降解减少导致了口腔组织中胶原纤维的沉积, 继而导致了纤维性变^[10]。胶原相关基因与细胞周期、细胞增殖、细胞凋亡、蛋白代谢、氧化还原酶、转录因子和炎症反应密切相关。血管内皮细胞损伤也可能为口腔黏膜下纤维化的致病原因, 其异常分泌 NO、ET、TGF β 1、PDGF 等血管活性物质, 并可能通过上述分泌的细胞因子调节成纤维细胞的增殖^[11]。

丹参中主要含有丹参酮和丹酚酸两大类化合物, 具有抗肿瘤, 抗脂质过氧化和清除自由基, 具有抗菌消炎、抗过敏、调节组织修复与再生、抑制纤维细胞的过度增生等作用^[12]。研究发现丹参可通过影响脯氨酸和赖氨酸羟化酶的活性来抑制人体皮肤成纤维细胞合成胶原, 但不影响 DNA 及非胶原蛋白的合成, 且丹参对胶原合成的抑制率与剂量呈正相关^[13]。研究表明口腔黏膜下纤维化经丹参治疗后内皮细胞、成纤维细胞、上皮细胞超微结构可接近正常细胞^[14]。生理情况下产生的糖皮质激素在调节物质代谢过程中起着重要的作用, 超生理剂量的糖皮质激素具有抗炎、抗毒、抗休克、免疫抑制等作用^[15]。因其具有很强的抗炎免疫抑制作用, 目前应用于 OSF 的治疗, 取得了一定疗效, 但因其长期应用副作用大, 具有反跳现象, 因此临床应在治疗原发病的同时寻求降低其副作用的方法。

本研究采用丹参联合泼尼松龙治疗 OSF, 结果显示, 联合用药与单独激素用药均可显著减少 OSF 患者口腔黏膜病损面积, 治疗后, A 组患者口腔黏膜病损面积小于 B 组($P < 0.05$), 说明丹参联合泼尼松龙对 OSF 患者疗效均较单独使用泼尼松龙效果好; A 组患者张口度大于 B 组($P < 0.05$), 丹参联合泼尼松龙可显著增加 OSF 患者张口度, 而单独激素治疗对 OSF 患者张口度无显著性改善。本研究还发现联合用药对

(下转第 925 页)

药频度的同步性较好。

3.3 门诊中药注射剂的用药安全性 中药注射剂发生的不良反应比其他品种多,约占我院上报药品不良反应的1/3,较严重的有过敏性休克,主要有两方面原因:其一,中药注射剂成分复杂、提纯纯化技术有限、质量标准低^[5];其二,临床使用不合理,例如超适应证用药,用法用量不当,配伍不当等。在我院门诊,中药注射剂配伍不当现象较多,中药注射剂均要求单独使用^[1],但临床上只对配伍产生肉眼可见的药液变化的品种采取冲管措施,这就存在了较大的安全隐患。

由此可见,中药注射剂在我院门诊使用基本合理,但为了减少可避免的中药注射剂药品不良反应,我院应加强临床医务人员中药注射剂的用法及配伍禁忌等相关知识的培训。

(上接第922页)

OSF患者总有效率显著高于单独激素治疗。联合用药治疗后不良反应发生率显著低于与单独激素,说明丹参联合泼尼松龙可有效抵消糖皮质激素的副作用。

综上所述,丹参联合泼尼松龙治疗OSF患者可有效减少患者的口腔病损面积,增加张口度,治疗效果较好,且安全有效,值得临床广泛应用。

参 考 文 献

- [1] 翦新春,郑廉. 口腔黏膜下纤维性变研究进展[J]. 中国实用口腔科杂志,2011,4(2):65-68.
- [2] 肖艳波,高义军. 口腔黏膜下纤维性变及其癌变的临床调查研究[D]. 中南大学,2009.
- [3] 刘健,凌天膺. 上皮组织在口腔黏膜下纤维性变发病中的作用[J]. 临床口腔医学杂志,2009,25(3):180-183.
- [4] 王静,朱娟芳,彭解英,等. 口腔黏膜下纤维化中VEGF和TSP表达及相关性的研究[J]. 实用口腔医学杂志,2009,25(4):513-516.
- [5] 高义军,尹晓敏. 口腔黏膜下纤维性变致病因素研究进展[J]. 中国实用口腔科杂志,2011,4(2):68-72.
- [6] 刘斌杰. 口腔黏膜下纤维性变相关miRNA表达谱的建立及其功能的初步探讨[D]. 中南大学,2012.

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部,国家中医药管理局. 中成药临床应用指导原则[Z]. 国中医药医政发[2010]30号.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·临床用药须知·中药成方制剂卷[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:2-17.
- [3] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 第16版. 北京:人民卫生出版社,2006:307-308.
- [4] 宋如珺,沈夕坤,韩赞. 2009~2010年苏州市中医医院中药注射剂临床应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2011,11(11):1003-1006.
- [5] 江铁山,王莉,陈莉婧,等. 2007~2010年广州市某医院中药注射剂应用分析[J]. 中国医院用药评价与分析,2011,11(11):237-240.

(收稿日期:2012-12-17 修回日期:2013-04-23)

- [7] 宋治锋. 用胶原酶治疗口腔黏膜下纤维化对患者开口度及咀嚼功能的影响[J]. 中国实用医药,2009,4(11):122-123.
- [8] 黄琰,高义军,尹晓敏. 口腔黏膜下纤维性变及其癌变组织中Survivin、c-myc的表达[J]. 实用口腔医学杂志,2008,24(03):448-449.
- [9] 杨剑少,陈燕,黎石坚,等. 数字化口腔内窥镜在口腔黏膜病诊疗中的应用[J]. 广西医学,2009,31(12):1784-1785.
- [10] 翦新春,高兴,李宁. 口腔黏膜下纤维性变的免疫学研究进展[J]. 北京口腔医学,2011,19(1):1-3.
- [11] 彭解英,孟庆玉,李继佳. 口腔黏膜下纤维性变的诊断研究进展[J]. 中国实用口腔科杂志,2011,4(2):72-75.
- [12] 刘娟,刘颖. 丹参药活活性成分研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(7):15-17.
- [13] 古丽·艾山,崔立丰,邹克谦. 口腔粘膜白斑150例临床分析[J]. 陕西医学杂志,2009,38(6):710-711.
- [14] 刘丽芳,彭解英,徐锡萍. 丹参治疗前后口腔黏膜下纤维性变超微结构的研究[J]. 临床口腔医学杂志,2008,24(12):751-753.
- [15] 叶树林,王瑞娟. 糖皮质激素类药物的临床合理用药探究[J]. 军医进修学院学报,2011,32(4):402-404.

(收稿日期:2013-03-13 修回日期:2013-05-22)