

· 口腔医学研究 ·

## 双花百合片治疗糜烂型口腔扁平苔藓的疗效及安全性评价

杭 慧,谷 庆,李留炆,钱 棱,吴国英\*

南京医科大学口腔疾病研究江苏省重点实验室,南京医科大学附属口腔医院黏膜病科,江苏 南京 210029

**[摘要]** **目的:**探索双花百合片治疗糜烂型口腔扁平苔藓(erosive oral lichen planus, EOLP)的疗效及安全性,为EOLP的治疗提供更多思路 and 选择。**方法:**收集60例EOLP患者,随机分为两组。实验组服用双花百合片,对照组服用转移因子胶囊。在口服用药的同时两组患者均配合使用曲安奈德口腔软膏和西帕依固龈液。比较两组患者治疗1周前后临床症状及体征的变化,并对比服用双花百合片前及1周后EOLP患者血常规、肝肾功能等相关指标。**结果:**实验组和对照组治疗1周后糜烂面积缩小,疼痛减轻( $P < 0.05$ )。实验组总有效率为93.3%,对照组为70.0%,两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。服用双花百合片的EOLP患者治疗前后的血常规及肝肾功能相关指标差值均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论:**双花百合片相对于转移因子胶囊治疗EOLP的临床疗效更加显著,且临床使用具有良好的安全性。

**[关键词]** 双花百合片;糜烂型口腔扁平苔藓;疗效;安全性

**[中图分类号]** R781.5

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2019)09-1395-04

**doi:**10.7655/NYDXBNS20190928

## The effects and safety of Shuanghua Baihe Tablet in the treatment of erosive oral lichen planus

Hang Hui, Gu Qing, Li Liuyang, Qian Ling, Wu Guoying\*

Jiangsu Key Laboratory of Oral Diseases, Department of Oral Mucosal Disease, the Affiliated Stomatological Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**[Abstract]** **Objective:** This study aims to explore the clinical efficacy and safety of Shuanghua Baihe Tablet in treatment of erosive oral lichen planus (EOLP), and to provide more ideas and options for treatment of EOLP. **Methods:** Sixty EOLP patients were divided into two groups randomly. The experimental group was given Shuanghua Baihe Tablets, and the control group was given Transfer Factor Capsules. Both groups were treated with triamcinolone acetonide oral ointment and Xipayi mouth rinse at the same time. The changes of clinical symptoms and signs were compared before treatment and after treatment for one week between both groups. And indexes of blood, liver and renal function before and after treatment were compared. **Results:** EOLP patients in both of the experimental group and the control group had less erosion area and less pain after treatment of one week ( $P < 0.05$ ). The total effective rate was 93.3% in the experimental group and 70.0% in the control group, and there were significant differences in the total effective rate between both groups ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the related indexes of blood, liver and renal function before and after treatment in EOLP patients treated with Shuanghua Baihe Tablets ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Shuanghua Baihe Tablet is more effective than Transfer Factor Capsule in treatment of EOLP, and it is safe in clinical use.

**[Key words]** Shuanghua Baihe Tablet; erosive oral lichen planus; effects; safety

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(09):1395-1398]

**[基金项目]** 江苏省高等学校大学生实践创新训练计划省级重点项目(201310312018Z)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: Wuguoying888@163.com

口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)是一种伴有慢性浅表性炎症的皮肤黏膜角化异常性疾病。其患病率相对较高,患者可有粗糙不适、疼痛等症状,影响患者的健康及生活质量<sup>[1]</sup>。糜烂型口

腔扁平苔藓(erosive oral lichen planus, EOLP)是其常见亚型,该亚型疼痛明显,并可反复发作,迁延不愈。OLP长期糜烂有恶变倾向,恶变率为0.4%~2.0%,WHO已将其列入癌前状态<sup>[2]</sup>。因此采取有效的治疗方法促进糜烂面愈合、控制病情发展是治疗EOLP的首要任务。而目前对EOLP的治疗,尤其是对难治性EOLP的治疗较为棘手。

双花百合片为中成药,具有调节机体免疫、抗炎、镇痛的功能,可有效改善黏膜炎症、口腔异味等症状<sup>[3]</sup>。近年来,大量研究证明双花百合片治疗放射性口炎有较好的疗效<sup>[4]</sup>,不仅降低患者的疼痛程度,而且可明显促进充血糜烂面的愈合。但其含有的细辛、蛇胆等成分可对肝脏、肾脏造成损害。双花百合片上市后关于其治疗OLP的疗效及临床用药安全性方面的研究较少。本研究旨在通过随机对照试验来探索双花百合片用于EOLP的疗效并进一步判断其安全性。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

收集60例在2017年2月—2018年2月就诊于南京医科大学附属口腔医院黏膜病科的EOLP患者,按照就诊顺序随机分为实验组和对照组。两组患者年龄、性别差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),资料具有可比性(表1)。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意。

表1 实验组和对照组治疗前资料对比

Table 1 Comparison of data before treatment between experimental group and control group

组别	年龄(岁)	性别(例)		糜烂面(cm <sup>2</sup> )
		男	女	
实验组(n=30)	49.90 ± 8.69	13	17	1.19 ± 0.61
对照组(n=30)	51.93 ± 11.07	11	19	1.26 ± 0.54
$t/\chi^2$ 值	-0.791	0.278		-0.473
P值	0.432	0.598		0.638

纳入标准:①受试者:符合《口腔黏膜病学》(第4版)OLP诊断标准;②病损区域黏膜存在充血、糜烂,且病损周围有白色条纹或丘疹;③年龄:18~75岁;④本次发病未服用相关治疗药物;⑤本人同意作为受试对象,接受临床试验药物,签署临床研究知情同意书。

排除标准:①不符合西医OLP诊断的患者;②患有系统性疾病的患者;③丙氨酸氨基转移酶/天门冬氨酸氨基转移酶的比值超过正常值上限1.5倍,肌酐(creatinine, CR)超过正常值上限,白细胞低于

4.0×10<sup>9</sup>个/L;④过敏体质及对药物食物有过敏史者;⑤妊娠及意向妊娠或哺乳期妇女;⑥试验前48 h内服用过激素、抗生素、维生素、有镇痛作用的药品或者有相同或类似作用的中成药者,1个月内服用免疫制剂者;⑦怀疑或确有酒精、药物滥用病史者。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方法

实验组:服用双花百合片(扬子江药业集团有限公司,0.6 g/片),每日3次,每次3片(1.8 g)。对照组:服用转移因子胶囊(南京瑞尔医药有限公司,3 mg/粒),每日3次,每次2片(6 mg)。两组患者均配合使用曲安奈德口腔软膏(香港澳美制药厂,5 g/支)促进糜烂面愈合,西帕依固龈液(新疆奇康哈博维药股份有限公司,100 mL/瓶)保证口腔卫生。嘱受试者1周后复诊,并请他们记录自身的病情变化。

对服用双花百合片的EOLP患者,检查其用药1周前后的血常规和肝肾功能。

#### 1.2.2 疗效评价标准

根据糜烂萎缩型扁平苔藓疗效评价标准(试行)<sup>[7]</sup>来判定疗效。治疗1周后比较两组患者用药效果,患者的各项指标由同一医师评定。

客观指标:OLP患者治疗前后糜烂面大小的变化。主观指标:采用视觉刻度评估法(visual analogue scale, VAS),将疼痛分为0~10等级,让患者直观评估自身疼痛程度,由检查者记录。扁平苔藓体征和症状记分标准见表2、3。显效<sup>[5]</sup>:体征记分为0或1分,症状记分为0分;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+有效)/(显效+有效+无效)×100%

表2 扁平苔藓体征记分

Table 2 Lichen planus sign score

分值	体征
0	无病损,正常黏膜
1	轻微白色条纹,无充血、萎缩或糜烂面
2	白色条纹伴充血或萎缩面小于1 cm <sup>2</sup>
3	白色条纹伴充血或萎缩面大于1 cm <sup>2</sup>
4	白色条纹伴糜烂面小于1 cm <sup>2</sup>
5	白色条纹伴糜烂面大于1 cm <sup>2</sup>

表3 扁平苔藓症状记分

Table 3 Lichen planus symptom score

分值	症状
0	无疼痛(VAS:0)
1	轻度疼痛(VAS:1~3)
2	中度疼痛(VAS:4~6)
3	重度疼痛(VAS:7~10)

### 1.3 统计学方法

采用SPSS21.0统计软件对数据进行统计学处理。统计变量以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间方差齐时采用*t*检验,不齐时则用非参数检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 实验组和对照组治疗1周后糜烂面积的变化

实验组、对照组患者治疗前后糜烂面积比较,实验组平均差值为 $(-0.89 \pm 0.53) \text{cm}^2$ ,差异有统计学意义;对照组平均差值为 $(-0.83 \pm 0.50) \text{cm}^2$ ,差异有统计学意义(表4)。

表4 实验组和对照组治疗前后糜烂面积比较

**Table 4 Comparison of erosion area before and after treatment between experimental group and control group** ( $\bar{x} \pm s, \text{cm}^2$ )

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
实验组	1.19 ± 0.61	0.30 ± 0.52	-9.202	<0.001
对照组	1.26 ± 0.54	0.43 ± 0.47	-9.022	<0.001

### 2.2 实验组和对照组治疗1周后疼痛程度改变

比较实验组、对照组患者治疗前后的疼痛程度,两组差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ,表5)。

### 2.3 实验组和对照组的临床疗效

比较两组受试者在用药1周后的疗效,两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,表6)。

表5 实验组和对照组治疗前后疼痛程度比较

**Table 5 Comparison of pain degree before and after treatment between experimental group and control group** (*n*)

组别	无痛	轻度	中度	重度	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
实验组( <i>n</i> =30)					-115.5	<0.001
治疗前	5	18	6	1		
治疗后	22	8	0	0		
对照组( <i>n</i> =30)					-60.0	<0.001
治疗前	3	21	6	0		
治疗后	15	13	2	0		

### 2.4 血常规、肝肾功能比较

服用双花百合片的30例EOLP患者中,有26例有完整的用药前后血常规检查资料,20例有完整的用药前后肝肾功能检查资料。对用药前后的各指标差值采用配对*t*检验进行统计学分析,服用双花百合片前后差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ,表7、8)。

表6 用药1周后实验组和对照组疗效比较

**Table 6 Comparison of treatment efficacy between experimental group and control group at 1 week after treatment**

组别	疗效观察(例)			总有效率(%)
	显效	有效	无效	
实验组( <i>n</i> =30)	15	13	2	93.3
对照组( <i>n</i> =30)	10	11	9	70.0

$\chi^2=5.455, P=0.020$ 。

表7 服用双花百合片前后血常规指标比较

**Table 7 Comparison of blood indexes before and after Shuanghua Baihe Tablet treatment** (*n*=26,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	用药前	用药后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
白细胞( $\times 10^9$ 个/L)	5.64 ± 1.19	5.30 ± 1.11	1.057	0.295
红细胞( $\times 10^9$ 个/L)	4.43 ± 0.37	4.42 ± 0.36	0.080	0.937
血红蛋白(g/L)	130.35 ± 11.71	130.27 ± 11.80	0.024	0.981
血小板( $\times 10^9$ 个/L)	185.05 ± 45.10	192.25 ± 50.21	-0.543	0.589
中性粒细胞比例(%)	61.70 ± 7.83	60.10 ± 7.45	0.754	0.454

表8 服用双花百合片前后肝肾功能指标比较

**Table 8 Comparison of indexes of liver and kidney function before and after Shuanghua Baihe Tablet treatment** (*n*=20,  $\bar{x} \pm s$ )

指标	用药前	用药后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	18.56 ± 11.59	17.20 ± 7.97	0.434	0.667
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	18.80 ± 5.25	18.65 ± 3.48	0.107	0.916
谷胱甘肽(U/L)	20.87 ± 12.02	20.31 ± 12.54	0.145	0.885
尿酸( $\mu\text{mol/L}$ )	295.02 ± 77.61	283.37 ± 80.88	0.465	0.645
尿素氮( $\mu\text{mol/L}$ )	5.48 ± 1.59	4.97 ± 1.37	1.086	0.284
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	65.63 ± 11.91	61.70 ± 11.74	1.050	0.300

### 3 讨论

OLP的病理研究表明,黏膜固有层密集的淋巴细胞为T细胞<sup>[6]</sup>,这提示T细胞与OLP的发生发展存在一定相关性。因此EOLP的西医治疗多从改善机体免疫功能为主,采用激素、免疫调节剂的全身或局部应用以控制病情发展<sup>[7]</sup>。目前糖皮质激素仍是EOLP的常用药,但其长期使用易引起高血压、骨质疏松、向心性肥胖等不良反应<sup>[8]</sup>。而中药具有独特的免疫调节作用,不良反应小、无依赖性且复发率更低。

双花百合片的处方仿传统治“口疮”名方,并结合兰金初大夫所总结的临床经验方制成。此方含黄连、苦地丁、板蓝根、紫草、金银花、淡竹叶、蛇胆、生地黄、百合、细辛10种中药成分<sup>[9]</sup>。黄连、苦地丁、板蓝根、紫草清热泻火解毒凉血;金银花、竹叶、蛇胆,清热解毒;生地、百合,凉血敛疮;细辛,通窍散寒止痛<sup>[10]</sup>。本研究结果提示相比于转移因子胶囊,双花百合片能更快地促进EOLP充血糜烂面的愈合,有效减轻疼痛。

双花百合片含有10种中药,但部分中药成分在达到一定剂量时会引起肝脏、肾脏的损害,故其在临床上的安全性是我们密切关注的问题。而双花百合片中成分经测定<sup>[11]</sup>,此药主要成分为金银花和黄连。且本研究结果显示用药前后肝肾功能及血常规相关指标差值无统计学意义( $P > 0.05$ )。这表明双花百合片短期临床用药相对安全,但其长期服用是否会引起其他不良反应,尚需进一步研究。

有研究显示服用中药的患者,皮肤、心血管系统、神经系统、消化系统、呼吸系统可发生不良反应<sup>[12]</sup>。本研究中1例受试者出现轻度皮肤瘙痒,停药后反应消失。本研究中出现3例在用药1周后白细胞低于正常范围的患者,但在停药1个月后复诊的检查中,3例均恢复到正常范围。提示需要进一步研究双花百合片对于患者白细胞水平的影响。

综上所述,由于EOLP恶变率相对较高,治疗困难,因此在口腔临床工作中,EOLP应当引起医患双方的重视,采取相对有效的治疗方法以促进糜烂面

的愈合,控制病情发展是治疗EOLP的首要任务。双花百合片临床可用于治疗EOLP,短期内可取得明显疗效,临床使用安全可靠。但其长期临床疗效目前尚不明确,且长期用药是否会引起不良反应尚需进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] 郭春岚,赵继志,张洁,等.应用《口腔黏膜疾病量表》评估慢性口腔黏膜疾病患者的生活质量[J].中华老年口腔医学杂志,2015,13(5):281-284
- [2] 刘东娟,陈谦明.口腔扁平苔藓的诊断与治疗[J].中国实用口腔科杂志,2017,10(9):518-521,525
- [3] 庄义春,刘良鸣,贾雯雯.双花百合片:解决复发性口腔溃疡[J].中国中医药报,2013,30(7):1
- [4] 王华君,江晓林.双花百合片防治鼻咽癌放射性口腔黏膜炎60例临床观察[J].现代医药卫生,2015,31(19):2986-2987
- [5] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会.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
- [6] 朱丽芳,潘璐,郑阳玉,等.口腔扁平苔藓组织中CD3<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞浸润与不典型增生的关系[J].南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(12):1663-1667
- [7] 冯慧,曾昕,陈谦明,等.糜烂型口腔扁平苔藓的中西医结合治疗[J].临床口腔医学杂志,2014,30(2):120-121
- [8] Choonhakarn C, Busaracome P, Sripanidkulchai B, et al. The efficacy of aloe vera gel in the treatment of oral lichen planus: a randomized controlled trial [J]. Br J Dermatol, 2008, 158(3):573-577
- [9] 徐敏,郑璐,吴斌,等.双花百合片对人体CYP450代谢酶的抑制作用研究[J].中药材,2016,39(9):2126-2131
- [10] 胡小娅,卜寿山,桂冠,等.双花百合片治疗灼口综合征的疗效观察[J].中国处方药,2016,14(12):54-55
- [11] 王红敏,郑璐,丛海建,等.双花百合片的化学成分研究[J].中国现代应用药学,2016,33(5):572-576
- [12] 卢靖.中药常见不良反应分析及安全用药管理[J].亚太传统医药,2015,11(1):134-135

[收稿日期] 2018-12-13