

引用本文:李蔚,王文静,章宏毅.光动力疗法与地塞米松治疗糜烂型口腔扁平苔癣的短中期疗效对比[J].安徽医药, 2021, 25(3): 553-556. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.03.029.

◇临床医学◇



光动力疗法与地塞米松治疗糜烂型口腔扁平苔癣的短中期疗效对比

李蔚,王文静,章宏毅

作者单位:荆州市第一人民医院口腔科,湖北 荆州 434000

通信作者:章宏毅,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为口腔临床医学,Email: zhy88008@sina.com

摘要: **目的** 观察光动力疗法治疗糜烂型口腔扁平苔癣的短中期临床疗效。**方法** 选择荆州市第一人民医院口腔科就诊的糜烂型口腔扁平苔癣病人60例,以抛硬币法随机分为试验组和对照组,每组30例。试验组予以光动力疗法治疗病损部位;对照组予以地塞米松溶液(5 mg/100 mL)每日2次含漱治疗4周。比较两组治疗结束时的病损愈合情况、病人自觉症状以及治疗后1年、2年的复发率。**结果** 两组病损愈合情况差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后2周试验组与对照组自觉症状比较差异有统计学意义[(25.5±15.4)% vs. (39.3±14.1)%, $P < 0.001$],治疗后4周两组自觉症状比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。试验组停治疗后1年、2年累积复发率与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 两种方法对糜烂型口腔扁平苔癣均能显著促进病损愈合,光动力疗法在短时间内缓解病人疼痛症状方面效果不够显著,但最终效果堪比一线药物地塞米松,且复发率低,可推广使用,尤其可作为激素治疗无反应的糜烂型口腔扁平苔癣的替代疗法。

关键词: 扁平苔癣; 口腔; 光动力疗法; 地塞米松; 治疗结果

Comparison of short and medium term efficacy between photodynamic therapy and dexamethasone in the treatment of erosive oral lichen planus

LI Wei, WANG Wenjing, ZHANG Hongyi

Author Affiliation: Department of Stomatology, The First People's Hospital of Jingzhou, Jingzhou, Hubei 434000, China

Abstract: **Objective** To observe the short and medium term efficacy of photodynamic therapy on the treatment of erosive oral lichen planus (OLP). **Methods** A total of 60 patients with erosive OLP treated in the department of stomatology in the First People's Hospital of Jingzhou were randomly divided into experimental group ($n = 30$) and control group ($n = 30$). Patients in the experimental group were treated by photodynamic therapy (PDT), while patients in the control group were treated with dexamethasone solution (5 mg/100 mL) twice a day. The clinical effects were observed and compared. **Results** There was no statistically significant difference in sign score changes between the 2 groups ($P > 0.05$). After 2 weeks' treatment, there was significant differences in subjective symptom score between the 2 groups [(25.5±15.4)% vs. (39.3±14.1)%, $P < 0.001$]. After 4 weeks' treatment, there was no significant differences in subjective symptom score between the 2 groups ($P > 0.05$). After 1 year and 2 years follow-up, the relapse of the experimental group was lower than that of the control group, but there were no statistically significant differences ($P > 0.05$). **Conclusions** Both treatments have remarkable curative effects for patients with erosive OLP. Photodynamic therapy is not effective in alleviating patients' pain symptoms in a short period of time, but the final effect is comparable to that of the first-line drug dexamethasone, and the recurrence rate is low. It can be widely used, especially as an alternative therapy for erosive oral lichen planus that does not respond to hormone therapy.

Key words: Lichen planus, oral; Photodynamic therapy; Dexamethasone; Treatment outcome

口腔扁平苔癣(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]。现有研究提示细胞免疫功能紊乱在疾病的发生及演进中具有关键作用^[2]。药物治疗是治疗 OLP 的主要方式,其中糖皮质激素的局部使用仍为治疗本病的首选^[3]。但总有一部分 OLP 对激素治疗不敏感,此外,长期使用糖皮质激素可能会产生继发性机会性感染、黏膜萎缩、变薄,出现耐药等不良反

应。光动力疗法(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,此作用针对发炎或癌变病损有极强选择性,而 OLP 被世界卫生组织列为癌前病变,细胞毒性作用能选择性作用于 OLP 病损上从而不影响正常组织^[4]。近年来,国内外多有报道,应用 PDT

治疗 OLP 尤其是难治性糜烂型 OLP 取得较好疗效^[5-7],但与局部使用糖皮质激素疗效对比仍有不一致的结论^[8-9],且追踪研究周期都比较短。本研究对比了 PDT 与地塞米松治疗糜烂型 OLP 的临床疗效及 2 年复发率,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 6 月至 2017 年 6 月在荆州市第一人民医院口腔科就诊的临床与病理确诊为糜烂型 OLP 的病人 60 例,糜烂型 OLP 的诊断标准参照第 4 版《口腔黏膜病学》^[1]。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,所有研究对象知情并签署知情同意书。

1.2 选取标准

1.2.1 纳入标准 ①选择口内仅有糜烂型 OLP 的单一黏膜疾病的病人,病损仅分布于颊、舌等相对平坦的部位,最大径 ≤ 3 cm;②无局部刺激性因素,无皮肤损害,无全身系统性疾病;③近 3 个月内未接受全身性免疫治疗、抗生素及局部免疫治疗。

1.2.2 排除标准 ①糜烂型 OLP 病理诊断有癌变倾向;②病损分布于牙龈、唇部;③患有系统性疾病或肿瘤;④妊娠期、哺乳期及意向妊娠的育龄期妇女;⑤有精神病史;⑥依从性差,不能按时复诊的。

1.3 方法 采用抛硬币法将入选病人随机分为试验组和对照组,每组 30 例。治疗前 1 周行全口洁治,去除菌斑、牙石,并给病人科普 OLP 相关知识,缓解紧张焦虑情绪。试验组:激光治疗前用甲苯胺蓝(1 mg/mL)含漱 5 min 吐掉,10 min 后,采用波长 630 nm,连续波模式,能量密度 10 mW/cm²的半导体激光(深圳雷迈科技有限公司)以球状光纤(1 cm²)对病损部位行激光照射 2.5 min,每周 1 次,疗程 4 周。对照组:使用 100 mL 0.9%氯化钠溶液加 5 mg 地塞米松注射液(湖北潜江制药股份有限公司,1 mL:5 mg,批号 H42020763,批次 20160515)配制而成的地塞米松溶液(5 mg/100 mL),使用过程中放置于 4℃冰箱冷藏。嘱病人每次 10 mL 含漱 15 min 吐掉,含漱后 30 min 内禁食水,每天 2 次,疗程 4 周。

1.4 观察指标及疗效评价标准

1.4.1 临床疗效评价标准^[10] 由同一医师观察并记录治疗前及疗程结束后 1 周时的 OLP 病损面积,病损包括充血、糜烂、白色条纹,均使用数码游标卡尺测量,精确到 0.01 mm。病损按如下分值记录:5 分(白纹伴一处糜烂面积 ≥ 1 cm²),4 分(白纹伴一处糜烂面积 < 1 cm²),3 分(白纹伴一处萎缩面积 ≥ 1 cm²),2 分(白纹伴一处萎缩面积 < 1 cm²),1 分(轻微白色条纹),0 分(无病损,正常黏膜)。如口内不止一处萎缩、糜烂病损,病损分值按如下方式计算:(白纹病损数 $\times 1$)+(萎缩病损数 $\times 1.5$)+(糜烂病损

数 $\times 2$)。疗效指数=[(治疗前病损分值-治疗后病损分值)/治疗前病损分值] $\times 100\%$ 。判定:100%为治愈,100%~75%(含)为显效,75%~25%(含)为有效,低于 25%为微效,0%为无效。

1.4.2 病人自觉症状评价 糜烂型 OLP 的主要症状为伴发疼痛,采用 0~10 分疼痛视觉模拟评分法(VAS)由病人评估治疗前后疼痛程度并记录。分别记录两组治疗前及治疗后 2 和 4 周时 VAS 评分,采用算式[(治疗前 VAS 分值-治疗后 VAS 分值)/治疗前 VAS 分值 $\times 100\%$]进行自觉症状评价。

1.4.3 复发及不良反应情况评价 记录治疗结束 1 年、2 年时随访原有效(疗效指数 $\geq 25\%$)病人症状、口腔病变复发及不良反应情况。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 进行统计分析,两组间年龄、病程、疗效指数和自觉症状比较采用 t 检验,性别比和复发率比较采用 χ^2 检验,均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况比较 治疗前两组病人在性别、年龄及病程上均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组糜烂型口腔扁平苔癣病人一般情况比较

组别	例数	性别 (男/女)/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (月, $\bar{x} \pm s$)
对照组	30	12/18	51.47 $\pm$ 6.20	24.20 $\pm$ 11.18
试验组	30	9/21	50.50 $\pm$ 6.39	22.90 $\pm$ 11.41
$t(\chi^2)$ 值		(0.300)	-0.595	-0.446
P 值		0.785	0.554	0.658

2.2 两组病人病损愈合情况比较 两组病人治疗前病损分值差异无统计学意义($P > 0.05$),两组治疗结束后 1 周时病损分值与治疗前相比均显著降低($P < 0.001$),两组疗效指数差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组糜烂型口腔扁平苔癣病人病损愈合情况比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	治疗前病损 分值/分	治疗后病损 分值/分	疗效指数/%
对照组	30	8.52 $\pm$ 2.40	4.23 $\pm$ 1.92 ^①	52.22 $\pm$ 17.13
试验组	30	8.73 $\pm$ 2.31	3.88 $\pm$ 1.99 ^②	57.05 $\pm$ 18.70
t 值		0.327		0.918
P 值		0.746		0.366

注:病损疗效评价以疗效指数为判定标准,故未单独对两组治疗后病损分值进行比较。

①同组治疗前后比较, $t=15.690$, $P < 0.001$ 。②同组治疗前后比较, $t=15.648$, $P < 0.001$ 。

2.3 两组病人治疗后自觉症状的比较 治疗后 2 周,对照组的疼痛改善情况优于试验组($P < 0.01$)。

治疗后4周,两组的疼痛改善情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。

表3 两组糜烂型口腔扁平苔癣病人治疗后自觉症状的比较/(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗后2周	治疗后4周
对照组	30	39.3±14.1	47.8±16.3
试验组	30	25.5±15.4	42.1±15.5
t 值		4.124	-0.987
P 值		<0.001	0.332

2.4 复发率比较 试验组停止治疗后1年、2年复发率与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表4。两组病人治疗中、治疗后及两年随访中均未出现不良反应。

表4 两组糜烂型口腔扁平苔癣病人复发率比较/例(%)

组别	有效例数	停治疗后1年 复发	停治疗后2年 复发
对照组	23	3(13.04)	6(26.09)
试验组	25	2(8.00)	3(12.00)
χ^2 值		0.327	1.560
P 值		0.568	0.212

3 讨论

就本课题组目前所查阅到的资料中,尚缺乏评估PDT治疗OLP中长期复发率和比较病人的自觉症状的研究。因此,本研究比较了两组病人的病损愈合和疼痛改善情况,并随访了两年的复发率。

OLP是一种慢性浅表性皮肤黏膜炎性疾病,病因复杂,尚不完全明确。近年有研究表明局部刺激因素为其病因或促进因素之一^[11-12]。另外,精神因素亦不容忽视。因此,为排除干扰,本研究在治疗前一周对病人行龈上洁治,在治疗前后加强口腔卫生和心理健康宣教,缓解紧张焦虑情绪。

大多数学者倾向于认为OLP属于免疫相关疾病^[13],局部使用糖皮质激素是目前治疗OLP的首选给药方法。2015年Jajarm等^[14]比较了甲苯胺蓝介导的PDT与局部地塞米松治疗OLP的临床疗效,发现两组病人体征和症状均获得显著改善,且两组间差异无统计学意义。而2017年又有学者做了类似比较,结果为PDT在临床效果上优于地塞米松^[8]。同年,Bakhtiari等^[9]的类似研究却认为两组间疗效无明显差异。此外,国内关于OLP疗效研究中多按《口腔扁平苔癣诊疗指南(试行)》^[15]来判定疗效,该疗效评价标准对于病损面积没有定量分析,仅仅通过病损面积有无缩小、疼痛有无减轻来判断有效或无效。本研究精确测量病损大小,并将病损按照白纹、充血、糜烂等不同临床表现进行细分,分别乘以不同级别的分值进行总和来判定临床疗效,更为精

确。本研究结果显示PDT与地塞米松对糜烂型OLP均能显著促进病损愈合。PDT可能是通过免疫调节作用,如下调前列腺素E2,白细胞介素-1 β ,肿瘤坏死因子 α ,氧化应激水平,同时促进过度增生细胞及炎症细胞凋亡,从而逆转OLP病损中的过度炎症来改善病人临床表现^[16]。另外,本研究显示PDT在短期(2周内)缓解疼痛方面效果不够显著,但治疗结束后显著改善,与地塞米松差异无统计学意义。可能原因如下:PDT导致治疗部位病变细胞坏死,引起局部炎症反应,对短期内缓解疼痛有一定的影响^[17];地塞米松的抗炎和免疫抑制作用有助于提高病人疼痛阈值^[18]。本研究说明局部糖皮质激素治疗在缓解OLP病人疼痛方面仍可视为金标准。

PDT的最主要的影响因素是光学参数和光敏剂剂型的选择,本研究选择波长630 nm的激光,因其被多个研究证实对OLP有确切疗效,且未发现术后不良反应^[5,7-8,15]。此外,有的研究采用亚甲蓝作为光敏剂,有的研究采用甲苯胺蓝作为光敏剂,还有研究^[7]采用静脉注射PSD-007 5 mg/kg作为光敏剂。本研究选择甲苯胺蓝,因其对波长630nm激光有强吸收^[19],且杀灭白色念珠菌效果优于亚甲蓝介导的PDT^[20],此外局部使用,较静脉注射无创,使用后病人无须避光。不过,PDT的光照时长、间隔及次数还需进一步探索。

综上所述,PDT治疗OLP,安全有效,复发率低。PDT或可作为常规治疗无反应的难治性的糜烂型OLP的替代治疗方式,还可以联合药物应用。但本研究存在样本量偏小,缺乏治疗结束后定期随访时病损面积的记录与比较,随访频次较少对不良反应的观察不够密切,PDT的成本相对较高等不足之处。

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] FIRTH FA, FRIEDLANDER LT, PARACHURU VP, et al. Regulation of immune cells in oral lichen planus [J]. Arch Dermatol Res, 2015, 307(4):333-339.
- [3] 陶小安,程斌.口腔扁平苔癣治疗现状分析[J].口腔疾病防治, 2018, 26(3):143-150.
- [4] 姚一琳,吴岚.光动力疗法在口腔黏膜病治疗中的应用现状[J].临床口腔医学杂志, 2018, 34(3):186-188.
- [5] AGHAHOSSEINI F, ARBABI-KALATI F, FASHTAMI LA, et al. Methylene blue-mediated photodynamic therapy: a possible alternative treatment for oral lichen planus [J]. Lasers Surg Med, 2006, 38(1):33-38.
- [6] 邱海霞,顾瑛,王颖,等.口腔黏膜肿瘤的光动力治疗[J].中国激光医学杂志, 2011, 20(1):29-32.
- [7] SADAKSHARAM J, NAYAKI KP, SELVAM NP. Treatment of oral lichen planus with methylene blue mediated photodynamic therapy--a clinical study [J]. Photodermatol Photoimmunol Pho-

- tomed, 2012, 28(2):97-101.
- [8] MOSTAFA D, MOUSSA E, ALNOUAEM M. Evaluation of photodynamic therapy in treatment of oral erosive lichen planus in comparison with topically applied corticosteroids[J]. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2017, 19: 56-66.
- [9] BAKHTIARI S, AZARI-MARHABI S, MOJAHEDI SM, et al. Comparing clinical effects of photodynamic therapy as a novel method with topical corticosteroid for treatment of oral lichen planus [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2017, 20: 159-164.
- [10] MUTAFCHIEVA MZ, DRAGANOVA-FILIPOVA MN, ZAGORCHEV PI, et al. Effects of low level laser therapy on erosive-atrophic oral lichen planus [J]. Folia Med (Plovdiv), 2018, 60(3): 417-424.
- [11] AZIZI A, REZAAE M, HUMBERT P. Comparison of periodontal status in gingival lichen planus patients and healthy subjects [J/OL]. Dermatol Res Pract, 2012(5): 61232. DOI: 10.1155/2012/561232.
- [12] 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癣的临床效果观察[J]. 口腔疾病防治, 2016, 24(3): 162-165.
- [13] BOGDÁN S, NÉMETH Z. The characteristics of oral lichen planus [J]. Fogorv Sz, 2012, 105(1): 35-42.
- [14] JAJARM HH, FALAKI F, SANATKHANI 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.
- [15] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会, 中华口腔医学会中西医结合专业委员会, 周红梅. 口腔扁平苔癣诊疗指南(试行) [J]. 中华口腔医学杂志, 2012, 47(7): 399-401.
- [16] SOBANIEC S, BERNACZYK P, PIETRUSKI J, et al. Clinical assessment of the efficacy of photodynamic therapy in the treatment of oral lichen planus [J]. Lasers Med Sci, 2013, 28(1): 311-316.
- [17] 曹峰. 光动力治疗过程中的疼痛和缓解对策[J]. 上海医药, 2016, 37(13): 62-65.
- [18] KARDASH KJ, SARRAZIN F, TESSLER MJ, et al. Single-dose dexamethasone reduces dynamic pain after total hip arthroplasty [J]. Anesth Analg, 2008, 106(4): 1253-1257.
- [19] SRIDHARAN G, SHANKAR AA. Toluidine blue: a review of its chemistry and clinical utility [J]. Journal of Oral and Maxillofacial Pathology, 2012, 16(2): 251-255.
- [20] CARVALHO GG, FELIPE MP, COSTA MS. The photodynamic effect of methylene blue and toluidine blue on *Candida albicans* is dependent on medium conditions [J]. Journal of Microbiology, 2009, 47(5): 619-623.

(收稿日期: 2019-08-25, 修回日期: 2019-09-18)

引用本文: 骆曼, 胡作为, 王珊, 等. $\beta 1, 3$ -N 乙酰氨基葡萄糖基转移酶 8 表达与胃癌新辅助化疗疗效相关性研究[J]. 安徽医药, 2021, 25(3): 556-559. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.03.030.

◇ 临床医学 ◇



$\beta 1, 3$ -N 乙酰氨基葡萄糖基转移酶 8 表达与胃癌新辅助化疗疗效相关性研究

骆曼¹, 胡作为¹, 王珊¹, 牛彦锋², 李灵毅³

作者单位:¹武汉市第一医院肿瘤科, 湖北 武汉 430022; ²华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430022; ³武汉市中心医院皮肤科, 湖北 武汉 430014

通信作者: 李灵毅, 男, 副主任医师, 研究方向为皮肤疾病诊疗, Email: winglingyi@163.com

基金项目: 湖北省自然科学基金(WJ2015MB075); 武汉市卫生计生委项目(WZ16A06)

摘要: **目的** 探讨 $\beta 1, 3$ -N 乙酰氨基葡萄糖基转移酶 8 ($\beta 3$ GnT8) 表达与胃癌病人新辅助化疗疗效相关性研究。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2014 年 7 月在武汉市第一医院确诊为原发性胃癌的病人 80 例, 免疫组织化学法检测胃癌及癌旁组织中 $\beta 3$ GnT8 和基质金属蛋白酶 2 (MMP-2) 的表达, 并观察其新辅助化疗疗效和生存状况。采用 χ^2 检验、Kaplan-Meier 并 log-rank 检验及 Cox 回归分析数据。**结果** $\beta 3$ GnT8 和 MMP-2 在癌组织中的阳性表达率均高于癌旁组织。 $\beta 3$ GnT8 和 MMP-2 在低分化、Ⅲ期、淋巴结转移病人中阳性表达率增高 ($P < 0.05$)。 χ^2 检验结果显示: $\beta 3$ GnT8 高表达组新辅助化疗有效率为 59.70% (40/67), 且明显低于 $\beta 3$ GnT8 低表达组 92.31% (12/13) ($\chi^2 = 5.088, P = 0.024$)。MMP-2 高表达组新辅助化疗有效率为 58.46% (38/65), 且明显低于 MMP-2 低表达组 93.33% (14/15) ($\chi^2 = 6.515, P = 0.011$)。多因素 Cox 回归分析显示: 较低分化程度、Ⅲ期、淋巴结转移、 $\beta 3$ GnT8 阳性表达、MMP-2 阳性表达可增加新辅助化疗胃癌病人死亡风险 [$HR(95\%CI): 1.27(1.24 \sim 1.31), 1.49(1.29 \sim 1.72), 1.32(1.15 \sim 1.51), 1.28(1.14 \sim 1.44), 1.31(1.15 \sim 1.50)$]。**结论** 胃癌癌组织 $\beta 3$ GnT8 表达是新辅助化疗预后的独立影响因素, $\beta 3$ GnT8 阳性表达者化疗疗效差, 死亡风险增加。

关键词: 胃肿瘤; 放化疗, 辅助; $\beta 1, 3$ -N 乙酰氨基葡萄糖基转移酶 8; 基质金属蛋白酶 2; 新辅助化疗; 预后