

加减黄芪桂枝五物汤对口腔黏膜白斑免疫应答的影响

王静

河南省中医院, 河南 郑州 450002

[摘要] 目的: 观察加减黄芪桂枝五物汤治疗口腔黏膜白斑的临床疗效及其对免疫应答的影响。方法: 选取在本院口腔科就诊的口腔黏膜白斑患者78例, 将患者随机分为2组各39例。对照组口服转移因子胶囊加局部使用维生素AD制剂治疗; 治疗组口服加减黄芪桂枝五物汤加局部使用维生素AD制剂治疗。疗程均为30天, 疗程结束后分别观察2组患者临床疗效、治疗前后白斑变化情况和免疫球蛋白的变化情况。结果: 总有效率治疗组94.87%, 高于对照组74.36%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 2组白斑最大直径和黏膜白斑数目均有改善, 免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)、免疫球蛋白G(IgG)分别与治疗前比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组治疗后白斑最大直径和黏膜白斑数目、IgA、IgM、IgG变化分别与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 加减黄芪桂枝五物汤对口腔黏膜白斑有明显疗效, 可改善临床症状, 并有助于提高患者的免疫应答。

[关键词] 口腔黏膜白斑; 黄芪桂枝五物汤; 免疫球蛋白

[中图分类号] R781.5+9

[文献标志码] A

[文章编号] 0256-7415 (2018) 06-0160-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.06.046

Modified Huangqi Guizhi Wuwu Tang Has Effect on Immune Response of Oral Leukoplakia

WANG Jing

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of modified Huangqi Guizhi Wuwu tang for oral leukoplakia and its effect on immune response. **Methods:** Selected 78 cases of patients with oral leukoplakia admitted in our department of stomatology, and divided them randomly into two groups, 39 cases in each group. The control group received transfer factor capsules orally and vitamin AD preparations locally for treatment, while the treatment group received modified Huangqi Guizhi Wuwu tang orally and vitamin AD preparations locally. The treatment of the two groups lasted for 30 days. After treatment, respectively observed the clinical effect and changes of leukoplakia and immunoglobulin before and after treatment in the two groups. **Results:** The total effective rate was 94.87% in the treatment group, higher than that of 74.36% in the control group, the difference being significant($P < 0.05$). After treatment, the maximum diameter and the number of leukoplakia in the two groups were improved, and the comparisons of immunoglobulin A(IgA), immunoglobulin M(IgM) and immunoglobulin G(IgG) before and after treatment showed significance in differences($P < 0.05$). The comparisons of the maximum diameter and the number of leukoplakia and changes of IgA, IgM and IgG after treatment between the two groups showed significance in differences($P < 0.05$). No significant difference was found in the comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion:** The therapy of modified Guizhi Wuwu tang has significant curative effect in treating oral leukoplakia, which can effectively improve clinical symptoms and improve immune response of patients.

Keywords: Oral leukoplakia; Huangqi Guizhi Wuwu tang; Immunoglobulin

口腔黏膜白斑(OLK), 是口腔科临床常见多发慢性非传染性疾病, 发生于口腔颊部和舌部黏膜, 以白色病变为主, 没有特定意义的损害特征, 多伴见疼痛硬结、顺粒状肉芽肿和溃

疡, 具有多发性的特点, 是常见的口腔黏膜斑纹类疾病^[1]。该病好发年龄多为中年以上人群, 男性发病率略高于女性, 主要表现为上皮异常增生, 属于不稳定阶段, 有7%~15%的几率

[收稿日期] 2017-12-08

[作者简介] 王静 (1984-), 女, 医学硕士, 住院医师, 主要从事口腔疾病临床研究。

转变为口腔鳞状细胞癌(OSCC)^[2]。目前,临床多使用维生素类及抗炎镇痛类药物治疗该病,但临床疗效并不十分满意,无法有效控制疾病的发展情况,虽有报道维A酸类药物可抑制癌变几率,但仍缺乏有力证明^[3]。本研究使用加减黄芪桂枝五物汤对口腔黏膜白斑患者临床疗效和患者免疫应答进行干预,取得良好疗效,先将临床资料报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会制定的《口腔白斑病的定义与分级标准(试行)》^[4]拟定:①具有明显口腔黏膜白斑临床表现;②经组织病理学检查确诊者;③排除白塞病及口腔溃疡者。

1.2 排除标准 ①入组前3个月内使用过任何药物治疗者;②过敏体质者;③存在严重脏器或系统功能障碍者;④妊娠期及哺乳期妇女者;⑤严重精神系统疾病或无法顺利配合研究者。

1.3 一般资料 观察病例均为2014年6月—2016年12月本院口腔科接受治疗的患者,共78例。将所有患者纳入随机数字对照表,随机分为2组各39例。对照组男21例,女18例;年龄22~57岁,平均(41.21±5.98)岁;病程3月~6年,平均(3.01±0.59)年;临床表现疣状6例,颗粒状7例,皱纸状5例,斑块状17例,溃疡状4例;发生位置舌部20例,颊部10例,唇部9例。治疗组男20例,女19例;年龄21~28岁,平均(40.36±6.33)岁;病程4月~6年,平均(2.98±0.81)年;临床表现疣状5例,颗粒状7例,皱纸状6例,斑块状18例,溃疡状3例;发生位置舌部19例,颊部12例,唇部8例。2组性别、年龄、病程、临床表现及病位等基线资料相比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究报经医院医学伦理委员会审批通过,所有患者均对本研究知情,并签署知情同意书。

2 治疗方法

2.1 对照组 口服转移因子胶囊加局部使用维生素AD制剂。转移因子胶囊(南京瑞尔医药有限公司,3mg多肽:0.1mg核糖,国药准字H20013423),每次2粒,每天3次,口服。维生素AD制剂(山东达因海洋生物制药股份有限公司,VitA 1500U:VitD 500U,国药准字H37022973)局部外用,每天1次。疗程为30天。

2.2 治疗组 口服加减黄芪桂枝五物汤加局部使用维生素AD制剂。加减黄芪桂枝五物汤,处方:黄芪15g,桂枝10g,白芍、生姜、柴胡、当归、桃仁、红花各12g,大枣12枚,甘草6g(所有药物均来自本院中药房),每天1剂,水煎,浓缩至200mL,每天2次,口服。维生素AD制剂局部外用(药物产地、规格、用法、疗程均同对照组)。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①黏膜白斑:分别记录治疗前后2组患者黏膜白斑数目及最大直径。②免疫应答:分别于治疗前后晨起空腹抽取患者桡静脉血观察免疫球蛋白(IgA、IgM及IgG)的改变。

③不良反应:观察2组患者治疗期间不良反应及并发症的发生情况,并记录。

3.2 统计学方法 所有数据均纳入SPSS18.0统计学分析处理软件,计数资料以百分比(%)表示,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较应用 t 检验,组间比较采用 χ^2 检验,不符合正态分布的使用秩和检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照文献[5]拟定疗效标准。痊愈:病损全部消失,治疗期间未发生并发症和不良反应。有效:病损面积缩小30%以上,治疗期间无严重的不良反应和并发症发生。无效:病损面积缩小低于30%,治疗期间发生严重不良反应和并发症。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。总有效率治疗组94.87%,高于对照组74.36%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

组别	n	例数			总有效率(%)
		痊愈	有效	无效	
治疗组	39	28(71.79)	9(23.08)	2(5.13)	94.87 ^①
对照组	39	16(41.03)	13(33.33)	10(25.64)	74.36

与对照组比较,① $P<0.05$

4.3 2组黏膜白斑改变情况比较 见表2。治疗后,2组白斑最大直径和黏膜白斑数目均有改善,与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);且治疗组治疗后白斑最大直径和黏膜白斑数目分别与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

组别	n	白斑最大直径(mm)		白斑数目(个)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	39	6.72±0.33	1.47±0.68 ^②	5.52±0.48	0.97±0.31 ^②
对照组	39	6.74±0.41	3.03±0.57 ^①	5.60±0.61	2.40±0.62 ^①

与治疗前比较,① $P<0.05$;与对照组治疗后比较,② $P<0.05$

4.4 2组免疫球蛋白变化情况比较 见表3。治疗后,2组IgA、IgM、IgG分别与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗后IgA、IgM、IgG变化分别与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

4.5 不良反应 治疗期间治疗组3例患者出现轻微恶心呕吐,经对症处理后症状缓解;对照组3例患者发生轻微的恶心呕吐,2例患者轻微头痛,经对症处理后均症状缓解。2组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

5 讨论

口腔黏膜白斑属常见口腔慢性非传染性疾病,临床多表现为病变部位疼痛,反复发作斑块状或颗粒状黏膜溃疡,多表现为白色或灰白色损害^[6]。目前,对于口腔黏膜白斑的发病机制并没有统一论,多认为与念珠菌感染、吸烟、酗酒及锐利物

表3 2组免疫球蛋白变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IgA		IgM		IgG		g/L
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
治疗组	39	1.62 ± 0.35	1.22 ± 0.29 ^{①②}	1.87 ± 0.43	1.31 ± 0.29 ^{①②}	11.80 ± 3.98	15.33 ± 3.71 ^{①②}	
对照组	39	1.60 ± 0.27	1.41 ± 0.33 ^①	1.84 ± 0.49	1.56 ± 0.31 ^①	11.93 ± 4.01	13.96 ± 3.33 ^①	

与治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

长期反复刺激等因素有关, 或考虑其属于全身性疾病的局部表现, 但并没有发现可以对该病进行系统定义的病理学特点^[7]。研究证明, 约有 5%~20% 的口腔黏膜白斑患者可能进展成为口腔癌, 故而许多研究将该病定论为口腔黏膜的癌前病理学变化中的一个阶段, 由于该病对患者身体健康和产生严重的影响, 引起相关领域的广泛重视^[8]。现阶段对于如何治疗该病并有效防止其癌变并没有统一有效的诊疗方案和规范的临床路径, 主要采用预防、药物、理疗和手术等方法进行相关治疗, 现在尤其多采用补充胡萝卜素和维生素的方法, 以期能快速有效地恢复白斑损伤区, 但该方法对于癌变的防治效果来说并不理想^[9]。现代口腔学发展趋势是使用中西医结合的手段治疗相关疾病, 辨证论治是中医的优势, 为该病的防治打开一条思路。

中医学没有口腔黏膜白斑的病名, 多将其归入口疮、口糜、口疳、口破等范畴, 认为该病应为全身性疾病的局部表现。中医学认为, 该病多因外受风毒热邪、或受寒热烟酒、或七情抑郁、或不良修复体等长期刺激引发气血失畅, 气滞血瘀, 邪毒积聚不散而成白斑。另外, 中医学认为心开窍于舌、脾开窍于口、脾之脉络连舌本散舌下, 故而该病虽病位在口, 但实际病机与心脾密切相关, 脾主运化水湿, 心脾受损, 运化失司, 毒邪与湿搏结, 与血互扰, 浊气不降反升, 侵及口唇而致黏膜溃烂。故中医治疗该病主要目的在于调理脾胃、清热解毒、活血化瘀、气血通畅则可消斑。

黄芪桂枝五物汤首见于《伤寒杂病论》, 方中黄芪重用为君, 补中益气, 温阳固表; 桂枝散温经活血, 与黄芪合用, 可益气温阳、活血通经, 桂枝得黄芪可振奋阳气, 黄芪得桂枝, 可温阳而不留邪; 芍药养血活血, 与桂枝合用; 甘草补气健脾, 与黄芪相合, 增强补中益气之功效, 三药共为臣药; 柴胡升阳举陷, 助黄芪升提中气; 桃仁、红花、当归共行活血化瘀之功, 且兼疏肝理气之效, 共为佐药; 生姜辛温, 疏散风邪, 以助桂枝之力; 大枣甘温养血益气, 以助黄芪、芍药, 兼与生姜配合, 调和诸药, 为使药。数药并用, 共行益气温阳、调和营卫、活血化瘀之效。甘草具有肾上腺素样的作用, 可以加速血液循环, 抑制血管通透性, 具备较强的抗病毒、杀菌、抗感染和免疫调节的作用, 可以对黏膜组织起到良好的修复, 具有修复溃疡、阻断变态反应、愈合溃疡创伤的明显功效^[10]。柴胡可以促进肾上腺皮质系统功能, 当归可以促进吸收和消除已沉积的抗原抗体复合物, 两者具有明显的抗肿瘤、抗病毒、杀菌及增强免疫力的作用^[11]。此外, 桃仁和红花也具有抗菌、

抗过敏的作用, 川芎和黄芪也有良好的抗炎和增强免疫力的作用^[12]。故而, 加减黄芪桂枝五物汤具有明显的抗病毒、杀菌、抗感染和免疫调节作用, 可修复溃疡, 阻断变态反应, 加速愈合溃疡创伤, 并可以有效地阻止口腔黏膜白斑的癌变进程。

本研究结果显示, 使用加减黄芪桂枝五物汤治疗口腔黏膜白斑无论是临床疗效还是免疫应答均有效果, 提示加减黄芪桂枝五物汤作为治疗口腔黏膜白斑的一种手段, 值得临床使用。

[参考文献]

- [1] 褚青松, 苗群爱, 郅克谦, 等. 150例口腔黏膜白斑的回顾分析[J]. 临床口腔医学杂志, 2009, 25(5): 311-312.
- [2] 张松涛, 张媛媛, 李小玉, 等. 重组人 p53 腺病毒注射液治疗口腔黏膜白斑的生物学反应观察[J]. 华西口腔医学杂志, 2008, 26(6): 670-672.
- [3] Hall J.A., Cannons J.L., Grainger R.J., et al. Essential role for retinoic acid in the promotion of CD4+ T cell effector responses via retinoic acid receptor alpha [J]. Immunity, 2011, 34(3): 435-447.
- [4] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 口腔白斑病的定义与分级标准(试行)[J]. 中华口腔医学杂志, 2011, 46(10): 579-580.
- [5] 王晓航, 巴景斌. 口腔黏膜白斑患者 172 例的临床分析及治疗[J]. 数理医药学杂志, 2008, 21(3): 294-296.
- [6] 陈丽霞. 口腔白斑的研究进展[J]. 当代医学, 2011, 17(19): 18-20.
- [7] 郭文利. 口腔白斑的中西医结合治疗的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(3): 36.
- [8] 洪筠, 夏娟, 贾丽华, 等. 实验性口腔白斑中成纤维细胞基因表达变化的研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2011, 46(增刊 1): 36-40.
- [9] 闻梅娟, 冯一中. MDM2 和 p53 在口腔黏膜鳞状细胞癌和口腔白斑中的表达[J]. 河北医学, 2014, 20(2): 213-216.
- [10] 魏秀红. 路广晁教授治疗口疮 1 例[J]. 吉林中医药, 2013, 33(3): 303.
- [11] 许兴涛. 口腔溃疡的辨治体会[J]. 河南中医, 2002, 22(5): 55-56.
- [12] 张廷模. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2000: 53-310.

(责任编辑: 刘淑婷)