

# 维A酸联合常规三联药物治疗口腔白斑的临床观察

宋惠珠<sup>1\*</sup>, 於俊<sup>2</sup>(1.无锡市人民医院药剂科, 江苏无锡 214023; 2.无锡市人民医院口腔科, 江苏无锡 214023)

中图分类号 R781.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)27-3785-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.27.14

**摘要** 目的:观察维A酸联合维生素A、维生素E、塞来昔布治疗口腔白斑的疗效和安全性。方法:104例口腔白斑患者随机分为对照组(52例)和观察组(52例)。对照组患者口服维生素A胶丸1粒,每日3次+维生素E胶丸1粒,每日3次+塞来昔布胶囊1粒,每日2次。观察组患者在对照组治疗的基础上口服维A酸片1片,每日2次。两组均以4周为1个疗程,共治疗3个疗程。观察两组患者的临床疗效,治疗前后白斑数目、白斑最大直径、免疫球蛋白A(IgA)、IgM、IgG水平及不良反应发生情况。结果:观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前,两组患者白斑数目、白斑最大直径、免疫球蛋白水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者白斑数目、白斑最大直径和IgA、IgM水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,IgG水平显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。两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:维A酸联合维生素A、维生素E、塞来昔布治疗口腔白斑的疗效显著,可有效缓解临床症状,改善机体免疫功能,且安全性较好。

**关键词** 口腔白斑;维A酸;维生素A;维生素E;塞来昔布;疗效;安全性

## Clinical Observation of Vitamin A Acid Combined with Triple-drug in the Treatment of Oral Leukoplakia

SONG Huizhu<sup>1</sup>, YU Jun<sup>2</sup>(1.Dept. of Pharmacy, Wuxi People's Hospital, Jiangsu Wuxi 214023, China; 2.Dept. of Stomatology, Wuxi People's Hospital, Jiangsu Wuxi 214023, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of vitamin A acid combined with vitamin A, vitamin E, celecoxib in the treatment of oral leukoplakia. METHODS: 104 patients with oral leukoplakia were randomly divided into control group (52 cases) and observation group (52 cases). Control group received 1 Vitamin A soft capsule, 3 times a day+1 Vitamin E soft capsule, 3 times a day+1 Celecoxib capsule, twice a day. Observation group additionally received 1 Vitamin A acid tablet, twice a day. 4-week was regarded as 1 treatment course, it lasted for 3 courses. Clinical efficacy, and leukoplakia number, maximum diameter of leukoplakia, immunoglobulin A (IgA), IgM, IgG before and after treatment, and the incidence of adverse reactions in 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate in observation group was significantly higher than control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Before treatment, there were no significant differences in leukoplakia number, maximum diameter of leukoplakia, immunoglobulin levels in 2 groups ( $P>0.05$ ). After treatment, leukoplakia number, maximum diameter of leukoplakia, IgA and IgM in 2 groups were significantly lower than before, and observation group was lower than control group, IgG was significantly higher than before, and observation group was higher than control group, the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). And there was no significant difference in the incidence of adverse reactions in 2 groups ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Vitamin A acid combined with vitamin A, vitamin E, celecoxib shows obvious efficacy in the treatment of oral leukoplakia, it can effectively reduce clinical symptoms, improve immune function, with good safety.

**KEYWORDS** Oral leukoplakia; Vitamin A acid; Vitamin A; Vitamin E; Celecoxib; Efficacy; Safety

- [2] 李正侠,郭晋,孙廷强.氯吡格雷联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作73例临床疗效观察[J].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(18):5730.
- [3] 张莉莉.氯吡格雷联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作的疗效[J].江苏医药,2014,40(9):1050.
- [4] 中华医学会神经病学分会,脑血管病学组缺血性脑卒中和二级预防指南撰写组.中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南:2010[J].中华神经科杂志,2010,43(2):154.
- [5] 樊蔚,白桂芝,张志刚,等.阿司匹林联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的临床疗效及护理[J].贵阳中医学院学报,2011,33(5):104.
- [6] 黄伟.氯吡格雷联合阿司匹林治疗老年短暂性脑缺血发作[J].贵阳医学院学报,2015,40(04):381.
- [7] 鲁东峰.阿司匹林联合氯吡格雷治疗短暂性脑缺血发作的疗效[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(18):119.
- [8] 成光胜.氯吡格雷联合阿司匹林序贯疗法对老年短暂性脑缺血发作二级预防疗效及安全性[J].中国现代医生,2014,52(10):30.
- [9] 郭文波,燕子安,刘文阁,等.氯吡格雷与阿司匹林联合阿托伐他汀治疗短暂性脑缺血发作疗效研究[J].中国药业,2014,23(22):27.
- [10] 樊继华.氯吡格雷联合阿司匹林治疗短暂性脑缺血发作疗效观察[J].现代诊断与治疗,2014,25(21):4879.

(收稿日期:2015-11-12 修回日期:2016-07-06)

(编辑:陈宏)

\* 主管药师。研究方向:药事管理、临床药学。电话:0510-85351952。E-mail:song-huizhu@163.com

口腔白斑是一类仅发生于口腔黏膜,不符合任何其他病变类型的口腔常见慢性非传染性疾病,好发于颊部和舌部黏膜<sup>[1]</sup>。目前,世界卫生组织(WHO)已将口腔白斑列为口腔癌的癌前病变之一。流行病学研究显示,口腔白斑患者中罹患口腔癌的几率约为正常人群的8~10倍<sup>[2]</sup>。临床治疗口腔白斑常以维生素A、维生素E及抗炎镇痛药等为主,但疗效欠佳,无法有效控制病情进展。近年来有研究证实,维A酸类药物可有效预防口腔癌发生<sup>[3]</sup>,但国内尚缺乏该药用于治疗口腔白斑的报道。为此,在本研究中笔者观察了维A酸联合维生素A、维生素E、塞来昔布治疗口腔白斑的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2010年5月—2013年8月我院收治的104例口腔白斑患者,按随机区组法将所有患者分为对照组(52例)和观察组(52例)。对照组男性34例,女性18例;年龄20~65岁,平均(48.29±6.30)岁;病程3个月~6年,平均(2.49±0.76)年;发生位置:牙龈10例,颊部19例,舌部23例。观察组男性36例,女性16例;年龄19~65岁,平均(48.11±6.24)岁;病程5个月~6年,平均(2.61±0.83)年;发生位置:牙龈8例,颊部20例,舌部24例。两组患者性别、年龄、病程等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或其家属均签署了知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均符合《口腔白斑病的定义与分级标准:试行》中的相关诊断标准<sup>[4]</sup>;(2)入组前12周末使用过任何药物;(3)年龄>18岁。排除标准:(1)白塞氏病者;(2)口腔溃疡者;(3)过敏体质者;(4)严重脏器功能障碍者;(5)严重精神系统疾病者;(6)临床资料不全者。

### 1.3 治疗方法

对照组患者口服维生素A胶丸(浙江医药股份有限公司新昌制药厂,规格:2.5万单位/粒,批准文号:国药准字H33020234)1粒,每日3次+维生素E胶丸(浙江医药股份有限公司新昌制药厂,规格:10 mg/粒,批准文号:国药准字H33020187)1粒,每日3次+塞来昔布胶囊(美国辉瑞制药有限公司,规格:0.1 g/粒,批准文号:国药准字J20140072)1粒,每日2次。观察组患者在对照组治疗的基础上口服维A酸片(山东良福制药有限公司,规格:10 mg/片,批准文号:国药准字H20083494)1片,每日2次。两组均以4周为1个疗程,共治疗3个疗程。

### 1.4 观察指标

观察两组患者治疗前后的白斑数目、白斑最大直径、免疫球蛋白A(IgA)、IgM、IgG及不良反应发生情况。采用罗氏(Roche)公司Modular P-800生化分析仪检测IgA、IgM、IgG。

### 1.5 疗效判定标准<sup>[5]</sup>

显效:口腔症状明显缓解,口腔黏膜病损面积缩小>60%;有效:口腔症状有所缓解,口腔黏膜病损面积缩小30%~60%;无效:口腔症状未见缓解甚至加重,口腔黏膜病损面积缩小<30%。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例

数×100%。

## 1.6 统计学方法

采用Epidata 3.10和SPSS 13.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	52	10	29	13	75.00
观察组	52	18	31	3	94.23*

注:与对照组比较, \* $P<0.05$

Note: vs. control group, \* $P<0.05$

### 2.2 两组患者治疗前后白斑数目、白斑最大直径比较

治疗前,两组患者白斑数目、白斑最大直径比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者白斑数目、白斑最大直径均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者治疗前后白斑数目、白斑最大直径比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of the number and maximum diameter of leukoplakia between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	白斑数目,个		白斑最大直径,mm	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	52	5.51±1.07	2.38±0.55*	6.65±1.59	3.28±0.87*
观察组	52	5.48±1.05	0.93±0.28**	6.58±1.54	1.46±0.39**

注:与治疗前比较, \* $P<0.05$ ;与对照组比较, # $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, # $P<0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后免疫球蛋白水平比较

治疗前,两组患者免疫球蛋白水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者IgA、IgM水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组, IgG水平显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者治疗前后免疫球蛋白水平比较( $\bar{x} \pm s, g/L$ )

Tab 3 Comparison of the levels of immunoglobulin between 2 groups before and after treatment( $\bar{x} \pm s, g/L$ )

指标	对照组( <i>n</i> =52)		观察组( <i>n</i> =52)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IgA	1.65±0.62	1.43±0.51*	1.61±0.59	1.20±0.43**
IgM	1.88±0.61	1.67±0.44*	1.85±0.57	1.38±0.35**
IgG	11.34±2.46	13.10±3.05*	11.39±2.51	15.90±3.31**

注:与治疗前比较, \* $P<0.05$ ;与对照组比较, # $P<0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P<0.05$ ; vs. control group, # $P<0.05$

### 2.4 不良反应

两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较(例)

Tab 4 Comparison of the incidence of adverse reactions between 2 groups (case)

组别	n	消化道反应	皮疹	头晕头痛	口干	不良反应发生率, %
对照组	52	4	2	0	0	11.54
观察组	52	5	2	1	1	17.31

### 3 讨论

口腔白斑主要临床表现为口腔疼痛及黏膜反复溃疡。流行病学研究显示,约5%~20%口腔白斑患者可能远期会进展为口腔癌<sup>[6]</sup>。目前,国内外对于口腔白斑发病机制尚未完全阐明,可能与念珠菌感染、吸烟、酗酒及牙刷边缘锐利刺激所致有关<sup>[7]</sup>。

临床治疗口腔白斑多通过补充类胡萝卜素及维生素来促进白斑损伤区恢复进程<sup>[8]</sup>,但是否对预防癌变具有作用尚无明确报道。近年来研究证实,罹患口腔白斑和/或口腔癌患者体内环氧化酶-2水平较正常人群显著提高,而环氧化酶-2可能参与了疾病发生发展的关键过程<sup>[9]</sup>。塞来昔布为特异性环氧化酶抑制剂,可选择性干扰环氧化酶-2表达,而对具备肠道屏障保护功能的环氧化酶-1基本无抑制作用<sup>[10]</sup>。因此,该药用于口腔白斑可在保证临床疗效的同时降低药物不良反应的发生。

维A酸是维甲酸生物合成过程中产生的一类中间代谢产物,具有较强角化异质生理活性。已有研究显示,口腔白斑患者体内维A酸转录及表达水平与口腔癌发生风险呈负相关,可作为发生口腔癌的独立危险因素;维A酸在提高机体甲酸受体水平,激活肿瘤细胞凋亡进程及拮抗肿瘤细胞增殖活性等方面的作用亦被广泛证实<sup>[11]</sup>。1项国外研究显示,维A酸及维甲酸单用治疗口腔白斑在降低患者疼痛程度和缩小黏膜损伤面积方面效果显著优于维生素<sup>[12]</sup>。

本研究结果显示,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义。治疗后,两组患者白斑数目、白斑最大直径均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,维A酸联合三联药物治疗口腔白斑的疗效显著,可改善临床症状,减少白斑数量。治疗后,两组患者IgA、IgM水平均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,IgG水平显著高于同组治疗前,且观察组高于对照组,差异均有统计学意义。这提示,维A酸联合三联药物可提高患者的免疫功能。该结果可能与维A酸辅助治疗口腔白斑,具有较好的近远期疗效有关。有研究显示,黏膜白斑发生及癌变与机体免疫功能异常关系密切,免疫功能低下者口腔白斑的发病率约为正常人群的3~5倍<sup>[14]</sup>。机体新陈代谢能力下降已被证实是导致中老年口腔白斑患者进展为口腔癌的主要原因<sup>[15]</sup>,因此有效提高口腔白斑患者的机体免疫功能有助于提高临床疗效。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义。这提示,维A酸联合三联药物治疗口腔白斑并未增加不良反应发生的风险,安全性较好。

综上所述,维A酸联合维生素A、维生素E、塞来昔布治疗口腔白斑的疗效显著,可有效缓解临床症状,改善机体免疫功能,且安全性较好。由于本研究纳入的样本量较小、随访时间较短、研究中心单一,故此结论有待大样本、多中心、长期研究

进一步证实。

### 参考文献

- [1] 宋扬.口腔白斑治疗的研究进展[J].临床口腔医学杂志,2013,29(4):251.
- [2] 王宇峰,尚书,周曾同,等.口腔白斑癌变率与癌变时间及其影响因素的回顾分析[J].上海口腔医学,2011,20(1):55.
- [3] Hall JA, Cannons JL, Grainger JR, et al. Essential role for retinoic acid in the promotion of CD4<sup>+</sup>/CD4 T Cell effector responses via retinoic acid receptor alpha [J]. *Immunity*,2011,34(3):435.
- [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.
- [5] 黄开明,李国成,陈清霞.增生平片治疗口腔白斑的疗效观察[J].中药材,2011,34(3):495.
- [6] 洪药,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(z1):36.
- [7] Ehemann C, Henley SJ, Ballard-Barbash R, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity [J]. *Cancer*,2012,118(9):2338.
- [8] 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.
- [9] 王永翔,师水生,王洋,等.塞来昔布联合PDTC对人结肠癌细胞HT-29的抑制增殖和促凋亡作用及其机制[J].中国临床研究,2014,27(7):769.
- [10] Saba NF, Hurwitz SJ, Kono SA, et al. Chemoprevention of head and neck cancer with celecoxib and erlotinib: results of a phase Ib and pharmacokinetic study [J]. *Cancer Prev Res*,2014,7(3):283.
- [11] Tang XH, Gudas LJ. Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer [J]. *Annu Rev Pathol*,2011,33(6):345.
- [12] Chuang JY, Yang WY, Lai CH, et al. CTGF inhibits cell motility and COX-2 expression in oral cancer cells [J]. *Int Immunopharmacol*,2011,11(8):948.
- [13] Rosas RR, Cole KA, Darrah L, et al. A comparison of screening methods in two early phase oral leukoplakia clinical trials [J]. *Oral Dis*,2012,18(7):720.
- [14] 蒋丽,盛国荣.异维A酸联合丹参酮治疗痤疮30例临床观察及对IL-8和TNF- $\alpha$ 的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2015,29(2):213.
- [15] 祝慧慧,刘洋,周晶琳.口腔鳞状细胞癌机制研究[J].微量元素与健康研究,2013,30(1):21.

(收稿日期:2015-11-17 修回日期:2016-07-12)

(编辑:陈宏)