

口腔黏膜下纤维性变治疗进展

杨晨希¹, 翦新春¹, 潘英瑜², 邱仁娜¹ 综述 杜永秀¹ 审校

(中南大学湘雅医学院附属海口医院·海南省口腔医学中心口腔黏膜病科¹、牙体牙髓病科², 海南 海口 570208)

【摘要】 口腔黏膜下纤维性变是一种慢性进行性具有癌变倾向的口腔黏膜疾病。本文通过回顾近年国内外口腔黏膜下纤维性变治疗方面文献,对其治疗方法的研究进展进行综述。

【关键词】 口腔黏膜下纤维性变;治疗;研究进展

【中图分类号】 R781.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)20-3376-03

口腔黏膜下纤维性变(oral submucous fibrosis, OSF)是一种慢性进行性具有癌变倾向的口腔黏膜疾病。目前研究已证实,OSF仅发生于有咀嚼槟榔习惯的人群中,且咀嚼槟榔频率越高,其患病率越高^[1]。海南作为我国槟榔的最大原产地,嚼食槟榔在本地居民中十分普遍,流行病学调查显示OSF平均发病年龄呈年轻化趋势^[2]。OSF主要临床症状为口腔黏膜渐进性出现白色病损,口黏膜灼痛感,张口受限,唇舌麻木等。部分病变范围累及更广,出现吞咽困难、耳鸣耳聋,个别患者甚至发生癌变,严重损害了患者的身心健康^[3]。自OSF于1952年被报道发现,治疗OSF及预防其癌变一直是国内外研究的热点。目前学术界对于OSF的诊断标准已有较为一致的认识,但对于OSF的治疗尚未形成统一的意见。现将其治疗方法的研究进展综述如下:

1 药物治疗

OSF药物治疗的目的在于通过药物降低局部病变组织的免疫炎症反应。近年来国内外关于OSF药物治疗的研究文献日益增多,糖皮质激素作为治疗OSF传统药物,在此不详述,本文着重介绍芦荟、姜黄素等潜在的辅助治疗药物。

1.1 芦荟 芦荟已在研究中被发现具有调节免疫、抗炎、抗氧化和抗肿瘤的特性。Anuradha等^[4]将74例OSF患者随机分为两组。A组患者外用芦荟凝胶涂患处,配合口服果汁,治疗持续3个月。B组患者予为期6周的局部注射氢化可的松和透明质酸酶,配合口服抗氧化剂3个月。研究结束时对患者张口度、口腔灼痛感、舌体活动度等进行了评估,所有研究参数差异均有显著统计学意义($P < 0.01$),两组患者临床反应相似。Singh等^[5]实验证明,依据芦荟的镇痛效果配合张口训练治疗OSF,在改善张口度、减轻烧灼感、提高颊黏膜柔软度方面能取得更好的疗效。因此,芦荟是一种治疗OSF的有效药物,在达到同样疗效的前提下对比其他治疗手段,芦荟治疗具有简单、温和、安全等优点,

但临床上仍需要大样本量的长期随访研究。

1.2 ω -3多不饱和脂肪酸 ω -3多不饱和脂肪酸已被报道具有抗炎的特性。Raizada等^[6]采用随机单盲对照试验设计。A组在病损区内注射地塞米松1.5 mL和透明质酸酶1 500 IU,每2周一次,持续6周。在随后3个月注射安慰剂。实验组前6周给予和B组一样的治疗方案,随后在病灶区注射 ω -3多不饱和脂肪酸,每日3次,每次注射1 g,持续3个月。6个月后随访,B组患者相较于A组口腔烧灼感明显降低。

1.3 透明质酸酶 透明质酸酶是能使透明质酸产生低分子化作用酶的总称,通过抑制成纤维细胞的活性,避免纤维蛋白原积聚,改善张口度。作为一种重要的药物扩散剂,透明质酸酶同时能够降低细胞间质的黏性,促进局部积贮的血液或渗出液加快扩散而利于药物吸收^[7]。James等^[8]对患者采用局部注射地塞米松1.5 mL,透明质酸酶1 500 IU,盐酸利多卡因0.5 mL,每2周一次,4周为一个疗程。在9个月的随访中,患者张口度增加,口腔灼痛感和口腔溃疡发作频率明显降低。长期临床观察表明联合使用糖皮质激素和透明质酸酶效果比这两种药物单独使用效果更好。Alora Veedu等^[9]在一项随机双盲临床实验中同样也证实了这一观点。

1.4 烟酸占替诺 烟酸占替诺作为一种血管扩张剂,可作用于小动脉、平滑肌及毛细血管,扩张血管,改善病变区域微循环,降低周围血管的阻力。Singh^[10]将60例OSF患者分为两组。A组病变区域行局部注射烟酸占替诺,每两周注射1次,4个月为一个疗程。B组则在病损区域注射生理盐水。在每次复诊时记录患者的张口度、颊黏膜质地、伸舌程度及口腔烧灼感的改变。疗程结束后,两组对照,A组患者的各项临床中症状都得到明显改善。

1.5 丹参 作为一种活血祛瘀药,丹参具有抗氧自由基损害,抑制血管内皮细胞凋亡;抗血小板聚集,降低血液黏度;减少炎症因子生成等药理作用。

基金项目:海南省自然科学基金(编号:817381)

通讯作者:杜永秀。E-mail:1547620093@qq.com

翦新春等^[1]对127例OSF患者病变区域行局部注射曲安奈德和丹参酮注射液,每周注射一次,10次为一个疗程,每注射10次后间歇30 d。在3个疗程后分别于12、24和36个月对患者的开口度及双颊由灰变红面积的大小进行评估,统计学处理实验数据发现曲安奈德和丹参酮注射液联合注射能使各期OSF患者病变区域毛细血管数量增加,黏膜色泽由灰变为红,张口度显著增加。

1.6 姜黄素 目前研究证实槟榔碱通过产生大量氧自由基导致细胞DNA损伤,从而诱发癌变。而姜黄素作为拥有广泛药理作用的根茎提取物,可通过清除自由基和增加抗氧化酶活性实现其抗氧化作用。Hazarey等^[11]报道,患者在口服姜黄素含片并辅以张口器训练3个月后,张口度改善大于3 mm,关于进食辛辣食物及一般食物的VAS评分分别平均减少64分和77分。Srivastava等^[12]给患者口服在甘油中混合1 g罗勒和1 g姜黄的制剂。每天口服3~4次,治疗疗程为一个月。随访结果显示患者张口受限和灼痛感有所改善。

1.7 胎盘提取物 Shah等^[13]临床观察25例OSF患者,根据治疗方案将其分A、B两组,A组选择胎盘提取物和地塞米松联合用药,B组选择透明质酸和地塞米松。结果显示经治后两组患者的张口度和口腔灼痛感的改善程度无明显差异。

1.8 中医治疗 现代中医学认为纤维化疾病起因在于血瘀。OSF是由于患者先天禀赋不足,后天失养,加之嗜食辛辣燥热之物,局部温热邪火郁积,引起局部血气瘀滞,病损形成。故中医学观点认为,OSF的治疗应以疏肝活血为治疗原则。杨新军等^[14]使用柴胡、川穹、生黄芪、藏红花、茵陈、知母、白花、赤芍、蛇舌草、丹参、当归、甘草、生地黄12味中药组成的方剂。治疗组36例OSF患者每日服用一剂,对照组32例患者口服维生素E 50 mg/次,每日2次;维生素A 2.5万U/次,每日3次。1个月为一个疗程,两个疗程后观察结果显示:经治后治疗组全血黏膜、血浆黏度、纤维蛋白原明显改善($P<0.05$)。治疗组总有效率为88.89%,对照组总有效率为62.50%,治疗组疗效优于对照组($P<0.05$)。

1.9 中西医结合治疗 李轶等^[15]对玉泉汤治疗OSF进行了临床研究,该方由花粉、白花、蛇舌草、麦冬、黄芪、葛根、太子参、乌梅、生地、甘草、丹参组成,有益气生津之效。将84例患者随机分为中药治疗组44例和常规治疗组40例。常规治疗组在病损区黏膜下注射强的松注射液5 mL加2%利多卡因,每次注射4个位点,每点注射1 mL,每周1次;同时维生素E 100 mg,1次/d;口服维生素A 2.5万U,1次/d。中药治疗组在常规组治疗基础上加服玉泉汤。每天一剂。4

周为一个疗程,一个疗程后观察效果。中药治疗组总有效率为84.09%,常规治疗组总有效率为62.5%($P<0.05$)。同时两组比较治疗后症状改善情况及患者血清中IL-6水平降低程度,中药治疗组均优于常规治疗组($P<0.05$)。该研究结果并提示中药可能是通过改变OSF患者血清IL-6水平而起疗效。

2 高压氧治疗

高压氧治疗即患者在高于一个大气压的环境中吸收100%氧的过程。Kumar等^[16]指出高压氧治疗不仅有细胞的调控作用,同时通过调控各种细胞因子和转录因子在细胞和分子水平发挥促进血管生成及抗炎的作用。因此高压氧治疗能从根本上改善OSF局部存在的缺血、缺氧及营养障碍。赵晖等^[17]给予患者烟酰胺片、叶酸、维生素E胶丸、维生素A、维生素C片口服治疗,同时配合高压氧治疗OSF,每次90 min,治疗压力2 ATA,1次/周。在接受至少8次高压氧治疗后患者的进食疼痛,口干等症状均有缓解,病损区黏膜质地变软,弹性增强,张口度显著增加。蒋校文等^[18]通过设计随机临床实验表明高压氧具有促进局部注射丹参和确炎舒松疗效的作用。

3 外科手术治疗和物理疗法

OSF患者的手术治疗包括切除病损区纤维条索和移植物修复创面。Lambade等^[19]选择20例张口度小于16 mm的OSF患者,通过手术治疗改善张口度,术区采取颊脂垫修复缺损。患者术后服用营养剂和抗氧化剂,随后进行6个月的积极张口训练。术后2年间定期随访发现,患者张口受限症状有明显好转,咀嚼能力和对常规食品耐受能力显著增强。颊脂垫组织在术后历经长达5~7周快速上皮化时间,具有良好的功能性和美观性。颊脂垫可以有效地应用于口腔黏膜下纤维化的手术。缺点是由于它本身属于分叶状的脂肪组织,延展性具有一定的局限。Lambade等^[20]对20例OSF患者采用了鼻唇沟皮瓣修复缺损。所有患者术后均使用营养补充剂和抗氧化剂,并严格执行张口练习。术前及术后评估患者的张口度、咀嚼功能、美容效果;定期随访2年,患者张口受限明显改善,咀嚼效率显著增加,口外瘢痕轻微,患者接受度良好。所有病例均无面神经损伤,供皮区未出现病变。唯一的缺点是口内毛发生长,这是由于移植区组织呈持续降低黏膜化的趋势。Soh等^[21]对15名OSF患者均经过相同术式后并行皮片移植,术后维持使用聚乙烯支架治疗,平均随访9.8个月,术前开口度平均为12.9 mm,术中平均开口度为37.9 mm,术后1周的平均开口度为35.8 mm。6个月后随访,平均开口度为33 mm。术中选择不同的术式和移植材料,成功率也不尽相同。Kamath^[22]通过检索国际上关于OSF手术治疗的56篇文章。其中包括了995个手术治疗的案

例,从选择该手术方式的原因、手术方案、平均随访期和术后疗效等方面进行回顾分析。发现案例中鲜有对照临床试验,大多数是对小样本量患者进行外科手术的随机试验,且随访时间普遍较短。手术方式的选择几乎取决于术者的偏好。

4 展 望

综上所述,虽然目前国内针对 OSF 的研究文献众多,但多数临床研究存在病例数较少、观察时间不足以及缺少随机对照双盲设计等问题。目前 OSF 的发病机制尚未明确,治疗 OSF 的出发点仍是改善患者已存在的张口受限、口腔进食刺激痛、口腔黏膜僵硬等体征。OSF 的治疗首先要求患者完全戒除咀嚼槟榔的习惯,禁食烟酒、辣椒等刺激物。在多学科交叉尤其是中西医结合治疗的基础上采用多种药物、多种疗法联合治疗。张口度小于 20 mm 并且治疗后无明显改善的患者,可通过手术治疗改善张口度。由于外科手术只是单纯切除了病损的纤维条索,无法从根本上阻止张口受限复发。因此无论采取何种术式改善张口度,术后应要求患者严格执行张口训练以防止复发。

参 考 文 献

- [1] 翦新春,郑廉,朱蓉,等. 曲安奈德和丹参酮注射液治疗口腔黏膜下纤维化的效果评价[J]. 中华口腔医学杂志, 2015, 9(5): ZE01-4.
- [2] 杜永秀,孙冬业,翦新春,等. 咀嚼槟榔种类与口腔黏膜疾病的流行病学调查分析[J]. 华西口腔医学杂志, 2016, 34(4): 391-394.
- [3] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 122-124.
- [4] Anuradha A, Patil B, Asha VR. Evaluation of efficacy of aloe vera in the treatment of oral submucous fibrosis—a clinical study [J]. Oral Pathol Med, 2017, 46(1): 50-55.
- [5] Singh N, Hebbale M, Mhapuskar A, et al. Effectiveness of aloe vera and antioxidant along with physiotherapy in the management of oral submucous fibrosis [J]. IContemp Dent Prac, 2016, 17(1): 78-84.
- [6] Raizada MK, Sable DM, Chowdhery A, et al. Omega 3: a novel treatment agent in oral submucous fibrosis: a pilot study [J]. Oral Pathol Med, 2017, 46(6): 439-442.
- [7] 吴颖芳. 口腔黏膜下纤维性变的治疗研究进展[J]. 中国实用口腔科杂志, 2015, 4(2): 76-80.
- [8] James L, Shetty A, Rishi D, et al. Management of oral submucous fibrosis with injection of hyaluronidase and dexamethasone in grade III oral submucous fibrosis: A retrospective study [J]. Int Oral Health, 2015, 7(8): 82-85.
- [9] Alora Veedu R, Balan A, Sankar SP. A randomized double-blind, multiple-arm trial comparing the efficacy of submucosal injections of hyaluronidase, dexamethasone, and combination of dexamethasone and hyaluronidase in the management of oral submucous fibrosis [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2015, 120(5): 588-593.
- [10] Singh U. Efficacy and safety of intralesional xantinol nicotinate in the treatment of various stages of oral submucous fibrosis [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(10): ZC34-ZC37.
- [11] Hazarey VK, Sakrikar AR, Ganvir SM. Efficacy of curcumin in the treatment for oral submucous fibrosis—A randomized clinical trial [J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2015, 19(2): 145-152.
- [12] Srivastava A, Agarwal R, Chaturvedi TP, et al. Clinical evaluation of the role of tulsi and turmeric in the management of oral submucous fibrosis: A pilot, prospective observational study [J]. J Ayurveda Integ Med, 2015, 6(1): 45-49.
- [13] Shah PH, Venkatesh R, More CB, et al. Comparison of therapeutic efficacy of placental extract with dexamethasone and hyaluronic acid with dexamethasone for oral submucous fibrosis—A retrospective analysis [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(10): ZC63-ZC66.
- [14] 杨新军,李蓬. 疏肝活血方治疗口腔黏膜下纤维性变疗效分析[J]. 中国医药导报, 2009, 6(13): 117-118.
- [15] 李轶,卢惠冰,彭植锋,等. 玉泉汤对口腔黏膜下纤维性变的疗效及其作用机制[J]. 广东医学, 2016, 37(14): 2188-2189.
- [16] Kumar MA, Radhika B, Gollamudi N, et al. Hyperbaric oxygen therapy—A novel treatment modality in oral submucous fibrosis: A review [J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(5): ZE01-ZE04.
- [17] 赵晖,王燕秋,陈卫民. 高压氧在口腔黏膜下纤维性变治疗效果观察[J]. 临床口腔医学杂志, 2016, 32(6): 346-348.
- [18] 蒋校文,鲁坤,张号,等. 高压氧治疗促进局部丹参和确炎舒松注射治疗口腔黏膜下纤维性变的研究[J]. 口腔医学研究杂志, 2015, 31(2): 156-159.
- [19] Lambade P, Dawane P, Thorat A. Efficacy of buccal fat pad in the surgical management of oral submucous fibrosis: a prospective study [J]. Oral Maxillofac Surg, 2016, 20(2): 167-170.
- [20] Lambade P, Meshram V, Thorat P. Efficacy of nasolabial flap in reconstruction of fibrotomy defect in surgical management of oral submucous fibrosis: a prospective study [J]. Oral Maxillofac Surg, 2016, 20(1): 45-50.
- [21] Soh CL, Muthusekhar MR. Treatment of oral submucous fibrosis using split skin graft and a polyethylene stent: a prospective study [J]. J Maxillofac Oral Surg, 2015, 14(2): 370-373.
- [22] Kamath VV. Surgical interventions in oral submucous fibrosis: A systematic analysis of the literature [J]. J Maxillofac Oral Surg, 2015, 14(3): 521-531.

(收稿日期:2017-03-21)