

大蒜素胶囊联合康复新液治疗复发性口腔溃疡的临床研究

董 华¹, 张书宇², 李月玲¹

1. 上海市嘉定区牙病防治所 口腔预防科, 上海 201800

2. 上海市嘉定区安亭医院 口腔科, 上海 201800

摘要: **目的** 探讨大蒜素胶囊联合康复新液治疗复发性口腔溃疡的临床疗效。**方法** 选取2015年1月—2016年1月上海市嘉定区牙病防治所收治的复发性口腔溃疡患者104例,采用随机数字表法均分为对照组和治疗组,每组各52例。对照组清水漱口后含漱康复新液,10 mL/次,30 min内不进食和漱口,3次/d。治疗组在对照组基础上口服大蒜素胶囊,2粒/次,3次/d。两组均治疗3个月。观察两组的临床疗效,比较两组的T淋巴细胞亚群、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)和视觉模拟量表(VAS)评分。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为76.92%、92.31%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组CD³⁺、CD⁴⁺和CD⁴⁺/CD⁸⁺水平均显著升高,而CD⁸⁺水平均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组唾液TNF- α 和IL-6水平均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组VAS评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组VAS评分的下降程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 大蒜素胶囊联合康复新液治疗复发性口腔溃疡具有较好的临床疗效,可改善临床症状,提高机体免疫功能,降低炎症反应,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 大蒜素胶囊; 康复新液; 复发性口腔溃疡; T淋巴细胞亚群; 肿瘤坏死因子- α ; 白细胞介素-6; 视觉模拟量表评分
中图分类号: R988.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)06-1109-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.06.035

Clinical study on Garlicin Capsules combined with Kangfuxin Liquid in treatment of recurrent oral ulcer

DONG Hua¹, ZHANG Shu-yu², LI Yue-ling¹

1. Department of Preventive Dentistry, Jiading District Dental Prevention and Treatment Clinic of Shanghai, Shanghai 201800, China

2. Department of Oral Cavity, Jiading District Anting Hospital of Shanghai, Shanghai 201800, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Garlicin Capsules combined with Kangfuxin Liquid in treatment of recurrent oral ulcer. **Methods** Patients (104 cases) with recurrent oral ulcer in Jading District Dental Prevention and Treatment Clinic of Shanghai from January 2015 to January 2016 were randomly divided into control and treatment groups according to random number table method, and each group had 52 cases. Patients in the control group were gargling administered with Kangfuxin Liquid after gargling with water, without eating or gargling within 30 min, 10 mL/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Garlicin Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and T lymphocyte subsets, TNF- α , IL-6, and VAS scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 76.92% and 92.31%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD³⁺, CD⁴⁺, and CD⁴⁺/CD⁸⁺ in two groups were significantly increased, but the levels of CD⁸⁺ in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α and IL-6 in saliva in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the

收稿日期: 2017-04-18

作者简介: 董 华 (1977—), 女, 甘肃人, 硕士, 主治医师, 从事儿童、预防口腔方面的工作。Tel: 13402028952 E-mail: donghuash@163.com

same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the VAS scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the VAS score in the treatment group was significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Garlicin Capsules combined with Kangfuxin Liquid has clinical curative effect in treatment of recurrent oral ulcer, can improve clinical symptoms, enhance immune function, and decrease inflammatory reaction, which has a certain clinical application value.

Key words: Garlicin Capsules; Kangfuxin Liquid; recurrent oral ulcer; T lymphocyte subsets; TNF- α ; IL-6; VAS score

复发性口腔溃疡又称为复发性阿弗他溃疡,为临床常见口腔黏膜病,多见于颊、唇、舌缘等,发病具有反复性、周期性、自限性等特点^[1]。复发性口腔溃疡发病时,溃疡部位剧烈疼痛,持续时间长且易反复,极大地影响患者的工作和生活^[2]。其发病机制尚未完全阐明,认为其发生与免疫系统、维生素缺乏、神经精神、细菌等因素有关。目前尚无特效药物治疗,临床以减轻症状、缓解疼痛、预防复发为主。康复新液是治疗复发性口腔溃疡的常规药物。随着医学界对复发性口腔溃疡病情进展机制的深入研究,发现炎性介质在复发性口腔溃疡的发生发展中起到了重要作用^[3]。大蒜素胶囊具有抑制炎性介质的作用,有研究指出^[4]复发性口腔溃疡患者采用大蒜素胶囊治疗能有效抗炎、抗菌、调节免疫系统。故本研究探讨了复发性口腔溃疡应用大蒜素胶囊联合康复新液治疗的临床效果,为复发性口腔溃疡的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 1 月—2016 年 1 月上海市嘉定区牙病防治所收治的复发性口腔溃疡患者 104 例为研究对象。其中男 55 例,女 49 例;年龄 18~52 岁,平均年龄 (34.5 ± 6.2) 岁;病程 2~15 年,平均病程 (4.4 ± 3.8) 年。本研究经院医学伦理委员会同意。

纳入标准:符合《复发性阿弗他溃疡诊疗指南(试行)》中制定的复发性口腔溃疡诊断标准^[5],并经病史、临床特征确诊;病史 > 2 年,复发频率 > 1 月/次;口腔溃疡发病史 > 2 次;本次发病 < 48 h;溃疡见于唇舌尖、内侧、舌缘、前庭沟、舌系带旁、颊黏膜;入组前 3 个月内未有免疫抑制剂、糖皮质激素、免疫增强剂等相关药物服用史;患者依从性良好,能严格遵医嘱用药,接受定期随访;自愿参加本研究,知情同意,临床资料完整。

排除标准:其他口腔黏膜疾病者;过敏体质或对本研究药物过敏者;合并恶性肿瘤、自身免疫系统疾病或严重造血、内分泌、肝肾系统等原发性疾

病者;哺乳或妊娠期妇女;精神异常或依从性较差者;因临床资料缺失而致疗效难以断定者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者采用随机数字表法均分为对照组和治疗组,每组各 52 例。对照组男 28 例,女 24 例;年龄 (34.4 ± 6.1) 岁;病程 (4.4 ± 3.9) 年;复发性口腔溃疡分型^[5]:轻型 31 例,重型 11 例,疱疹型 10 例;平均直径 (0.53 ± 0.34) cm。治疗组男 27 例,女 25 例;年龄 (34.5 ± 6.2) 岁;病程 (4.3 ± 3.8) 年;复发性口腔溃疡分型:轻型 32 例,重型 11 例,疱疹型 9 例;平均直径 (0.55 ± 0.38) cm。两组一般资料比较差异均不显著,具有可比性。

两组均给予相同的基础处理方案,主要包括去除口腔内刺激因素,提供均衡营养食物,保持口腔卫生等。对照组清水漱口后含漱康复新液(四川好医生攀西药业有限责任公司生产,规格 100 mL/瓶,产品批号 141011),10 mL/次,30 min 内不进食和漱口,3 次/d。治疗组在对照组基础上口服大蒜素胶囊(江苏正大清江制药有限公司生产,规格 20 mg/粒,产品批号 140924),2 粒/次,3 次/d。两组均治疗 3 个月。

1.3 临床疗效判定标准

参照《复发性阿弗他溃疡疗效评价试行标准》中复发性口腔溃疡的疗效标准^[6]。显效: D1P1;有效: D0P1 或 D1P0;无效: D0P0。其中 P0 代表疼痛指数无变化;P1 代表疼痛指数降低;D0 代表平均溃疡期无变化;D1 代表平均溃疡期缩短。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.4 观察指标

1.4.1 T 淋巴细胞亚群测定 于治疗前和治疗 3 个月采集患者外周静脉血 2 mL,抗凝;选用 DxFLEX 流式细胞仪(贝克曼库尔特商贸公司)检测 CD³⁺、CD⁴⁺、CD⁸⁺水平。

1.4.2 唾液肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平检测 于治疗前和治疗 3 个月后清晨采集患者非刺激性唾液 3 mL,离心后取上清液,于一

80 °C冰箱中保存;选用 Synergy2 多功能酶标仪(美国 BioTek 公司)检测, TNF- α 、IL-6 均应用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定,试剂盒均购自艾美捷科技有限公司;各指标检测步骤均严格根据配套说明书执行。

1.4.3 疼痛评分 采用视觉模拟量表(VAS)^[7]记录患者每日的疼痛分值,以 10 cm 直线为标度,无痛以 0 cm 表示,最剧烈的疼痛以 10 cm 表示,根据患者疼痛感觉程度,记录相应尺度。

1.5 不良反应观察

观察并记录两组患者在治疗过程中药物相关不良反应发生情况。

1.6 统计学方法

运用统计软件 SPSS 19.0 分析数据,计数资料

以百分数表示,采取 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 19 例,有效 21 例,总有效率为 76.92%;治疗组显效 26 例,有效 22 例,总有效率为 92.31%,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 T 淋巴细胞亚群比较

治疗后,两组 CD³⁺、CD⁴⁺和 CD⁴⁺/CD⁸⁺水平均显著升高,而 CD⁸⁺水平均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	52	19	21	12	76.92
治疗	52	26	22	4	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

Table 2 Comparison on T lymphocyte subsets between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

组别	观察时间	CD ³⁺ /%	CD ⁴⁺ /%	CD ⁸⁺ /%	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺ /%
对照	治疗前	60.21 \pm 4.79	30.23 \pm 4.49	34.49 \pm 4.79	0.88 \pm 0.29
	治疗后	66.14 \pm 4.91*	36.74 \pm 4.65*	30.41 \pm 3.74*	1.23 \pm 0.40*
治疗	治疗前	60.11 \pm 4.88	30.16 \pm 4.55	34.53 \pm 4.96	0.87 \pm 0.31
	治疗后	74.23 \pm 5.02* [▲]	42.19 \pm 4.19* [▲]	26.58 \pm 3.45* [▲]	1.84 \pm 0.52* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组唾液 TNF- α 和 IL-6 水平比较

治疗后,两组患者的唾液 TNF- α 和 IL-6 水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组 VAS 评分比较

治疗后,两组 VAS 评分均显著降低,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组 VAS 评分的下降程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 3 两组唾液 TNF- α 和 IL-6 比较 ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

Table 3 Comparison on saliva TNF- α and IL-6 between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 52$)

组别	观察时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	32.15 \pm 5.15	18.22 \pm 4.21
	治疗后	17.14 \pm 6.45*	14.19 \pm 2.59*
治疗	治疗前	33.12 \pm 5.12	17.15 \pm 4.19
	治疗后	9.35 \pm 2.63* [▲]	9.54 \pm 2.19* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 52$)
Table 4 Comparison on VAS scores between two groups
($\bar{x} \pm s, n = 52$)

组别	观察时间	VAS 评分/分
对照	治疗前	5.21 ± 1.40
	治疗后	2.51 ± 0.74*
治疗	治疗前	5.35 ± 1.34
	治疗后	1.09 ± 0.59* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group
after treatment

2.5 不良反应

两组患者在用药期间均未见药物相关不良反应情况发生。

3 讨论

现代医学认为,复发性口腔溃疡病因较为复杂,其产生和发展与免疫系统、营养缺乏、消化功能异常、炎症因子、感染等多种因素关系密切,且各因素间的相互关系也未完全阐明,故而复发性口腔溃疡可由单一原因或多种因素共同作用所致^[8-9]。目前并无根治方法,临床多采用全身和局部用药相结合的方式,以促进溃疡愈合、缓解疼痛、减少复发次数为主要目标^[10]。

康复新液提取自美洲大蠊干燥虫体,生物活性物质有黏氨酸、肽类、多元醇、黏糖氨酸及多种促生长因子和氨基酸。其治疗复发性口腔溃疡作用机制在于:(1)可提高血清溶菌酶和淋巴细胞的活性,调节机体内部生理平衡;(2)提高 T 淋巴细胞的活性和数量,抗病毒感染,从而提高机体免疫力;(3)抑制核糖核酸(RNA)和蛋白质合成,起到抗感染和抗菌作用;(4)促进血管再生和病损组织脱落,加速修复溃疡和创面^[11]。范照三等^[12]实验表明口腔溃疡兔模型应用康复新液能明显提高超氧化物歧化酶(SOD)活性,促进溃疡创面愈合。本研究中,患者含漱康复新液,全身和局部用药相结合,既提高了康复新液与口腔黏膜的局部作用时间,又在服下药物后进行全身治疗,促进溃疡创面快速愈合,增强机体免疫力。大蒜素是从大蒜球茎中分离出的有效成分,为蒜氨酸水解产物,化学名为二烯丙基二硫,属有机硫化物。其治疗复发性口腔溃疡优势在于可调节谷胱甘肽指数,增强机体免疫功能;与不同酶类巯基化学作用,对革兰阳性菌、革兰阴性菌、抗酸菌等耐药菌产生抑制作用;作用于

TNF- α 、IL-6 等炎症因子,降低信使 RNA(mRNA)表达水平,发挥抗炎作用;在人和动物体内不残留、无毒副作用且不产生抗药性。有研究表明复发性口腔溃疡采用大蒜素胶囊治疗能明显减少复发,提高机体免疫力^[13]。故而本研究用药方案采用康复新液联合大蒜素胶囊治疗复发性口腔溃疡。

本研究中,在对照组康复新液治疗的基础上,加用大蒜素胶囊治疗的治疗组 3 个月后总有效率高达 92.31%,较仅单用康复新液的对照组而言,明显上升($P < 0.05$);提示复发性口腔溃疡采用康复新液和大蒜素胶囊联合疗法更能明显提高临床综合治疗效果;分析原因可能为康复新液和大蒜素胶囊两者能从局部与全身的角度综合治疗,有效实现标本兼治。有报道指出复发性口腔溃疡患者病情与 T 淋巴细胞亚群异常相关,CD⁴⁺/CD⁸⁺的降低为免疫系统缺陷的重要特征^[14]。动物实验^[15]显示口腔溃疡大鼠模型中表现为 CD⁴⁺/CD⁸⁺的下降。本研究显示,与对照组同期比较,治疗组治疗 3 个月后 T 淋巴细胞亚群水平均有显著改善($P < 0.05$);说明该联合方案更有利于改善 T 淋巴细胞亚群,提高患者机体免疫功能。这可能也是复发性口腔溃疡患者康复新液与大蒜素胶囊联合治疗后复发时间缩短的重要原因。有报道^[16]指出复发性口腔溃疡患者病情的严重程度与唾液炎症反应呈正相关。TNF- α 、IL-6 均为机体重要的促炎细胞因子,参与上皮细胞的分化与增生,还可损伤口腔黏膜组织,加重口腔炎症;两者可作为评估复发性口腔溃疡发生发展的重要参考指标。本研究中,治疗组治疗 3 个月后唾液中 TNF- α 、IL-6 水平较对照组同期下降更显著($P < 0.05$);表明联合方案治疗更有助于减轻口腔内炎症反应,改善体内微环境。现代药理研究^[17-18]证实,康复新液和大蒜素中均具有提高机体免疫功能和抗炎的药理作用。这可能也是该联合治疗方案在抗炎方面更为显著的关键,同时亦可能是其增强治疗效果的重要机制之一。本研究显示,治疗组在治疗 3 个月后 VAS 评分显著低于对照组同期($P < 0.05$);可见该联合方案更能有效缓解疼痛。同时,本研究中治疗期间两组均未见不良反应率,可见在复发性口腔溃疡治疗中应用康复新液和大蒜素胶囊联合治疗是安全可靠的。

综上所述,大蒜素胶囊联合康复新液治疗复发性口腔溃疡具有较好的临床疗效,可改善临床症状,提高机体免疫功能,降低炎性反应,具有一定的临

床推广应用价值。

参考文献

- [1] 马旭辉, 孙黎飞. 复发性阿弗他溃疡的基础研究与治疗现状 [J]. 实用医药杂志, 2006, 23(10): 1264-1266.
- [2] 李奉华, 刘虹, 彭解英, 等. 复发性阿弗他溃疡致病因素及机制的研究进展 [J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(7): 41-43.
- [3] Al-Samadi A, Kouri V P, Salem A, *et al.* IL-17 C and its receptor IL-17 RA/IL-17 RE identify human oral epithelial cell as an inflammatory cell in recurrent aphthous ulcer [J]. *J Oral Pathol Med*, 2014, 43(2): 117-124.
- [4] 蒋校文, 李芬芳, 朱亚丽, 等. 大蒜素凝胶治疗复发性口腔溃疡的临床研究 [J]. 北京口腔医学, 2013, 21(3): 162-164.
- [5] 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委员会. 复发性阿弗他溃疡诊疗指南(试行) [J]. 中华口腔医学杂志, 2012, 47(7): 402-404.
- [6] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 复发性阿弗他溃疡疗效评价试行标准 [J]. 华西口腔医学杂志, 2001, 19(5): 337-338.
- [7] 高万露, 汪小海. 视觉模拟疼痛评分研究的进展 [J]. 医学研究杂志, 2013, 42(12): 144-146.
- [8] Alsamadi A, Drozd A, Salem A, *et al.* Epithelial cell apoptosis in recurrent aphthous ulcers [J]. *J Dent Res*, 2015, 94(7): 928-935.
- [9] 晁春娥. 复发性口腔溃疡发病机制与治疗的临床研究 [J]. 中国当代医药, 2010, 17(3): 16-17.
- [10] 谭葆春. 复发性口腔溃疡局部治疗研究新进展 [J]. 国际口腔医学杂志, 2003, 30(4): 330-332.
- [11] 张存宝, 孙莉, 张雄, 等. 康复新液治疗复发性口腔溃疡的作用机制研究 [J]. 浙江医学, 2016, 38(11): 818-821.
- [12] 范照三, 赵海军. 康复新液对口腔溃疡兔的血清中SOD和MDA的影响 [J]. 华西药学杂志, 2015, 30(3): 390.
- [13] 谢晓莉, 唐瞻贵, 袁涛洪. 佳力克(大蒜素)治疗口腔溃疡的临床研究 [J]. 临床口腔医学杂志, 2004, 20(2): 113-114.
- [14] 李居武, 饶晓明. 微量元素及免疫指标与复发性口腔溃疡的关系研究 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(7): 719-721.
- [15] 周芳, 李东, 王丹杨, 等. 复发性口腔溃疡大鼠模型免疫功能与血清因子的变化分析 [J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(8): 942-944.
- [16] 钱进, 钟良军. 西地碘含片联合康复新液对复发性口腔溃疡患者血浆中细胞因子的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(17): 1539-1542.
- [17] 鲍先握, 林海升, 戴杰. 康复新液治疗化疗后口腔溃疡临床研究 [J]. 中成药, 2014, 36(4): 881-882.
- [18] 孔春芳, 丁江华, 陈国安. 大蒜素抗癌作用与信号传导通路 [J]. 重庆医学, 2013, 42(10): 1175-1177.