

## 大蒜素软胶囊联合碘甘油治疗复发性口腔溃疡的临床研究

王卓为<sup>1</sup>, 线海燕<sup>2</sup>

1. 北京市顺义区医院 口腔科, 北京 101300

2. 北京市顺义区医院 眼科, 北京 101300

**摘要:** **目的** 探讨大蒜素软胶囊联合碘甘油治疗复发性口腔溃疡的临床效果。**方法** 选取2015年10月—2017年10月北京市顺义区医院收治的104例复发性口腔溃疡患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各52例。对照组患者外用1%碘甘油, 3次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服大蒜素软胶囊, 1粒/次, 3次/d。两组均连续治疗2周。观察两组的临床疗效, 同时比较两组治疗前后视觉模拟(VAS)评分、溃疡面积、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、C反应蛋白(CRP)、白介素(IL)-8、唾液表皮生长因子(EGF)、CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>的变化情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组患者的总有效率分别为80.8%、94.2%, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组VAS评分、溃疡面积、TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-8、唾液EGF显著降低, 外周血CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>均显著增加, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组VAS评分、溃疡面积、TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-8、唾液EGF低于对照组, CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>高于对照组, 两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 大蒜素软胶囊联合碘甘油治疗复发性口腔溃疡可迅速缓解患者症状, 减轻炎症损伤, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 大蒜素软胶囊; 碘甘油; 复发性口腔溃疡; 溃疡面积; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; C反应蛋白; 唾液表皮生长因子

中图分类号: R988.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)02-0330-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.02.027

## Clinical study on Alltride Soft Capsules combined with iodine glycerol in treatment of recurrent oral ulcer

WANG Zhuo-wei<sup>1</sup>, XIAN Hai-yan<sup>2</sup>

1. Department of Stomatology, the Hospital of Shunyi District Beijing, Beijing 101300, China

2. Department of Ophthalmology, the Hospital of Shunyi District Beijing, Beijing 101300, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Alltride Soft Capsules combined with iodine glycerol in treatment of recurrent oral ulcer. **Methods** Patients (104 cases) with recurrent oral ulcer in the Hospital of Shunyi District Beijing from October 2015 to October 2017 were randomly divided into control (52 cases) and treatment (52 cases) groups. Patients in the control group were used 1% Iodine Glycerol, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Alltride Soft Capsules, 1 grain/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 2 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the changes of VAS score, ulcer area, TNF- $\alpha$ , CRP, IL-8, EGF, and CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups were 80.8% and 94.2%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, VAS score, ulcer area, TNF- $\alpha$ , CRP, IL-8, and EGF in two groups were decreased, but CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> was increased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). After treatment, VAS score, ulcer area, TNF- $\alpha$ , CRP, IL-8, and EGF in the treatment group were lower than those in the control group, but CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> was higher than that in the control group, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Alltride Soft Capsules combined with iodine glycerol has clinical curative effect in treatment of recurrent oral ulcer, and can relieve the symptoms of the patient quickly, also can reduce the inflammatory damage, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Alltride Soft Capsules; iodine glycerol; recurrent oral ulcer; ulcer area; TNF- $\alpha$ ; CRP; EGF

收稿日期: 2017-11-26

作者简介: 王卓为, 副主任医师, 研究方向是颌面外伤创伤后整复。Tel: 15901387096 E-mail: wangyuse2016@163.com

复发性口腔溃疡是口腔科常见的一种口腔黏膜疾病,多发于唇、口底、软腭等部位,具有周期性、自发性、局限性等特点,发病期主要表现为口腔内壁溃疡、灼痛明显。在正常人群中复发性口腔溃疡发病率较高,可达25%~30%,其中青年群体较为多发。近年来由于生活压力的增加,其发病率逐年升高,发作时黏膜疼痛剧烈,难以进食、沟通困难,在极大程度上影响了患者的日常生活<sup>[1]</sup>。目前临床主要通过药物治疗以达到缓解症状、预防复发的目的<sup>[2]</sup>。碘甘油为防腐收敛药物,可快速杀灭细菌、修复损伤黏膜<sup>[3]</sup>。复发性口腔溃疡病理机制复杂,单一药物治疗效果有限,故临床常采用多种药物联合治疗。大蒜素软胶囊主要成分为二烯丙基二硫,由新鲜大蒜提取纯化而来,可通过阻碍炎性介质产生、抑制细菌生长等发挥抗炎杀菌作用,现已广泛用于治疗复发性口腔溃疡<sup>[4]</sup>。因此,本研究对复发性口腔溃疡采取大蒜素软胶囊联合碘甘油进行治疗,取得了满意效果。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2015年10月—2017年10月北京市顺义区医院收治的104例复发性口腔溃疡患者,均满足复发性口腔溃疡诊断标准<sup>[5]</sup>。其中男54例,女50例;年龄18~68岁,平均年龄(31.6±4.3)岁;病程6个月~7年,平均病程(3.9±2.1)年;类型:轻型口疮29例,口疮性口炎38例,腺周口疮37例。所有患者均签署知情同意书。

入选标准:(1)年龄18~70岁;(2)病程>6个月;(3)溃疡复发率>1次/月,本次发病时间<2d;(4)就诊前30d未服用过抗复发性口腔溃疡药物;(5)本次发病至就诊前未采取其他治疗措施。

排除标准:(1)具有其他免疫系统或者慢性疾病患者;(2)创伤性、消化性口腔溃疡者;(3)就诊前3个月吸烟、嗜酒、服用激素类药物或免疫抑制剂者;(4)过敏体质,对治疗药物过敏者;(5)严重的感染性疾病,肿瘤,白塞病,艾滋病等;(6)精神障碍等无法配合治疗者;(7)妊娠期或哺乳期妇女;(8)严重心、肝、肾等器质性疾病者;(9)依从性差,难以配合者。

### 1.2 药物

大蒜素软胶囊由新疆华世丹药业有限公司生产,规格0.4g/粒,产品批号140727、161006;1%碘甘油由上海运佳黄浦制药有限公司生产,规格20

mL/瓶,产品批号140423、160918。

### 1.3 分组和治疗方法

采取随机数字表法将这104例患者随机分成对照组(52例)和治疗组(52例)。对照组男28例,女24例;年龄18~65岁,平均年龄(30.2±3.7)岁;病程6个月~6年,平均病程(3.7±2.4)年;类型:轻型口疮15例,口疮性口炎20例,腺周口疮17例。治疗组男26例,女26例;年龄19~67岁,平均年龄(32.5±4.2)岁;病程6个月~7年,平均病程(4.0±1.8)年;类型:轻型口疮14例,口疮性口炎18例,腺周口疮20例。两组患者基线资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予相同常规治疗,包括口服维生素、去除口腔内刺激因素、止痛、保持口腔卫生等。对照组外用1%碘甘油,将适量碘甘油涂布于溃疡面,3次/d。治疗组在对照组治疗基础上口服大蒜素软胶囊,1粒/次,3次/d。每位患者给药1h内禁食、禁漱口,两组均连续治疗2周,用药期间忌食辛辣食物、忌烟酒。

### 1.4 疗效判定标准<sup>[6]</sup>

显效:用药1~2d溃疡面积明显缩小,患处四周水肿明显改善且疼痛显著减轻,并于3d内溃疡愈合;有效:用药3d溃疡缩小,充血水肿消退、疼痛缓解,溃疡于4~6d内愈合;无效:治疗后症状体征未见改变。

总有效率=(显效+有效)/总例数

### 1.5 观察指标

(1)于治疗前后运用视觉模拟评分法(VAS)对所有患者疼痛程度进行评估,VAS评分范围为0~10分,得分越高表示痛感越剧烈<sup>[7]</sup>。(2)于治疗前后采用牙科探针测量患者相对溃疡面积。(3)所有患者于治疗前后选用日本日立7676全自动生化检测仪,通过酶联免疫法测定血清炎症因子,包括肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、C反应蛋白(CRP)、白介素(IL)-8、唾液表皮生长因子(EGF);运用流式细胞术对外周血CD<sup>4+</sup>T淋巴细胞/CD<sup>8+</sup>T淋巴细胞(CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>)进行测定。

### 1.6 不良反应

对每位患者用药期间出现的用药处烧灼、恶心、呕吐等因药物而致的不良反应进行详细记录。

### 1.7 统计学分析

采用统计软件SPSS 21.0对研究数据进行处理,对计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验;

对计数资料比较以百分数表示, 采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 14 例, 有效 28 例, 总有效率为 80.8%; 治疗组显效 37 例, 有效 12 例, 总有效率为 94.2%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组 VAS 评分和溃疡面积比较

治疗后, 两组患者 VAS 评分显著降低, 溃疡面积显著缩小, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义

( $P < 0.05$ ); 且治疗组治疗后 VAS 评分和溃疡面积均显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 两组检测因子比较

治疗后, 两组血清 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-8、唾液 EGF 水平均显著降低, 外周血 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>均显著增加, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组治疗后 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-8、EGF 低于对照组, CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup>高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

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	14	28	10	80.8
治疗	52	37	12	3	94.2*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组 VAS 评分和溃疡面积比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on VAS score and ulcer area between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	VAS 评分		溃疡面积/mm <sup>2</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	52	8.2 $\pm$ 1.3	5.3 $\pm$ 1.4*	18.7 $\pm$ 2.1	9.4 $\pm$ 1.5*
治疗	52	8.6 $\pm$ 1.6	1.7 $\pm$ 1.1* <sup>▲</sup>	19.2 $\pm$ 1.8	5.2 $\pm$ 2.2* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 3 两组检测因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on detected factors between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	CRP/(mg·L <sup>-1</sup> )	IL-8/(ng·L <sup>-1</sup> )	EGF/(ng·mL <sup>-1</sup> )	CD <sup>4+</sup> /CD <sup>8+</sup>
对照	52	治疗前	79.1 $\pm$ 20.6	16.4 $\pm$ 3.3	90.1 $\pm$ 17.5	6.1 $\pm$ 0.8	0.9 $\pm$ 0.3
		治疗后	45.7 $\pm$ 11.9*	5.9 $\pm$ 1.9*	74.4 $\pm$ 16.7*	4.3 $\pm$ 0.9*	1.4 $\pm$ 0.4*
治疗	52	治疗前	84.8 $\pm$ 19.4	15.8 $\pm$ 2.6	88.9 $\pm$ 18.1	5.9 $\pm$ 0.7	1.0 $\pm$ 0.5
		治疗后	37.2 $\pm$ 14.3* <sup>▲</sup>	4.4 $\pm$ 1.7* <sup>▲</sup>	45.6 $\pm$ 16.4* <sup>▲</sup>	2.8 $\pm$ 0.6* <sup>▲</sup>	1.6 $\pm$ 0.3* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.4 两组不良反应比较

两组患者在治疗过程中均未见明显不良反应。

## 3 讨论

复发性口腔溃疡病因复杂, 现代医学认为其发生发展可能与机体免疫失衡、维生素缺乏、外部细菌感染、消化系统疾病、炎症反应、环境、遗传、内分泌失调、神经功能紊乱、焦虑抑郁等因素密切相关, 其中细菌感染、机体免疫失衡、炎症反应可

能为主要诱因<sup>[8]</sup>。病发部位常表现为黏膜固有层周围充血、胶原纤维水肿、玻璃样弯曲紊乱等, 临床可采用全身和局部给药两种治疗方式, 以延长发病周期, 提高治愈率<sup>[9]</sup>。碘甘油为消毒防腐剂, 主要成分为碘化钾、碘、甘油, 具有修复黏膜、灭活细菌真菌等作用, 是临床治疗口腔溃疡常用外用药物<sup>[10]</sup>。

大蒜素软胶囊是大蒜提取物纯化所制剂, 杀菌作用强, 临床广泛用于深部真菌和细菌感染。本

品用于治疗复发性口腔溃疡具有良好的药理基础,如可通过下调 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等炎症因子表达,阻断单核细胞核转录因子通道等方式发挥抗炎作用;并能促进抑炎因子 IL-10 释放,增强抗炎效果;还可与多种酶巯基结合,使抗酸菌、多种耐药菌生长受到抑制、难以增殖;同时大蒜素可通过上调谷胱甘肽水平,进行过免疫功能调节,增强机体免疫抵抗能力,加快溃疡面愈合等<sup>[11]</sup>。本研究中与仅给予碘甘油治疗的对照组(80.8%)相比,加用大蒜素软胶囊治疗的治疗组治疗 2 周后总有效率达 94.2%,明显上升;说明大蒜素联合碘甘油治疗复发性口腔溃疡效果确切。治疗组治疗后 VAS 评分、溃疡面积均低于对照组同期;提示采用本联合方案对缓解患者黏膜疼痛、减少溃疡面积更有利。此外本研究中两组治疗期间均未见明显副作用,可见复发性口腔溃疡患者对本联合用药方案的耐受性较高。

炎症反应贯穿于复发性口腔溃疡整个病理生理进程,患者常伴有炎症因子水平异常,继而加重患者黏膜损伤,难以愈合,使病情进一步恶化。TNF- $\alpha$  在组织损伤时高度表达,由单核细胞大量释放入血,进一步损害黏膜细胞,并能增加口腔血管内皮细胞通透性,引起黏膜固有层胶原纤维水肿<sup>[12]</sup>。CRP 是一种机体重要急性相蛋白,由肝脏合成的,机体细胞受病原微生物刺激后,诱导炎症介质分泌,加重炎症反应,其血清水平,可反映黏膜损伤程度及炎症反应剧烈程度。IL-8 是单核细胞和内皮细胞等合成释放的粒细胞趋化肽,可趋化中性粒细胞、T 淋巴细胞等,使其释放表面粘附分子,生成活性氧代谢物并引起组织浸润等一系列反应,继而加重机体局部的炎症反应,进一步损伤口腔黏膜。EGF 是机体重要生物活性物质,能够促进上皮细胞增殖和分化,在唾液、胃液中较高,唾液 EGF 参与口腔黏膜新陈代谢和刺激抵抗,可修复损伤黏膜,发病期其水平异常升高,可反映机体口腔健康状态<sup>[13]</sup>。CD<sup>4+</sup> 能协助 B 细胞进行分化和产生抗体,CD<sup>8+</sup> 具有杀伤和抑制 B 细胞作用,机体病毒感染时,使外周血 CD<sup>8+</sup> 水平升高,通过结合靶细胞表面抗原,致靶细胞溶解或坏死,因此其比值可作为初步评估机体免疫状态的指标。有研究表明复发性口腔溃疡患者存在 T 淋巴细胞亚群数量及功能异常,可造成机体免疫功能紊乱,进一步加重口腔上皮细胞损坏<sup>[14]</sup>。本

研究中治疗组同期血清 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-8,唾液 EGF 水平较对照组治疗后均显著更低,外周血 CD<sup>4+</sup>/CD<sup>8+</sup> 比率较对照组治疗后明显更高;可见本联合方案在抑制复发性口腔溃疡患者机体炎症反应、促进黏膜新陈代谢、改善免疫功能方面更具优势。

综上所述,大蒜素软胶囊联合碘甘油治疗复发性口腔溃疡可迅速改善患者的症状体征,缓解疼痛、减轻炎症损伤,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] 刘宁,郭静,王芝,等.复发性口腔溃疡病因分析及体会[J].山西医药杂志,2012,41(22):1140.
- [2] 刘爽,冷志勇.复发性阿弗他溃疡的临床治疗现状[J].中华老年口腔医学杂志,2013,11(4):249-253.
- [3] 曹华云.碘甘油治口腔溃疡[J].中国实用医刊,1980,1(6):5.
- [4] 鲁锐,项标,刘静文,等.大蒜素的临床应用研究进展[J].时珍国医国药,2013,24(3):711-713.
- [5] 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的试行标准[J].中华口腔医学杂志,2002,37(3):234.
- [7] 曹卉娟,邢建民,刘建平.视觉模拟评分法在症状类结局评价测量中的应用[J].中医杂志,2009,50(7):600-602.
- [8] Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review [J]. Arch Immunol Ther Exp, 2014, 62(3): 205-215.
- [9] 刘胜.复发性口腔溃疡药物治疗现状[J].天津药学,2012,24(3):68-71.
- [10] 何解生.碘甘油的临床新用途[J].中国药师,2004,7(9):733-735.
- [11] 刘一文.大蒜素实验及临床应用研究进展[J].国际中医中药杂志,2015,37(11):1054-1056.
- [12] 邹玉红,杨静,陈春华.复发性口腔溃疡患者血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-2、6 与免疫功能的相关性[J].海南医学院学报,2015,21(9):1299-1301.
- [13] 顾杨,张纲,林梅.复发性阿弗他溃疡患者唾液中表皮生长因子和病损区表皮生长因子受体的定量研究[J].华西口腔医学杂志,2008,26(1):36-39.
- [14] 陈远东,杨海,邱海山,等.复发性口腔溃疡患者血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-2 及 T 淋巴细胞亚群的变化[J].海南医学,2017,28(1):94-95.