独一味胶囊联合地塞米松治疗复发性口疮的临床研究

杨 兵¹, 刘俊全², 白大兵¹, 谢 祎³

1. 天津市海河医院 口腔科, 天津 300350

2. 白银市第三人民医院 口腔科, 甘肃 白银 730700

3. 天津市海河医院 科教科, 天津 300350

摘要: **目的** 探讨独一味胶囊联合醋酸地塞米松口腔贴片治疗复发性口疮的临床疗效。**方法** 选取2019年2月—2019年7月白银市第三人民医院收治的80例复发性口疮患者为研究对象, 根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各40例。对照组给予醋酸地塞米松口腔贴片, 贴于患处, 1片/次, 1次/d。治疗组在对照组治疗的基础上口服独一味胶囊, 0.6 g/次, 3次/d。两组患者连续治疗7 d。观察临床疗效, 比较两组的消肿时间、溃疡愈合时间、疼痛消失时间、血清炎症因子和免疫细胞水平以及疼痛程度。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率97.50%明显高于对照组的75.00%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的消肿时间、溃疡愈合时间、疼痛消失时间均短于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血清转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平明显升高, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8 (IL-8)水平明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的TGF- β_1 水平高于对照组, TNF- α 、IL-8水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤(NK)细胞明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组视觉模拟评分法(VAS)评分均明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组VAS评分降低更明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 独一味胶囊联合醋酸地塞米松口腔贴片可提高复发性口疮的疗效, 改善临床症状和免疫功能, 促进创面愈合。

关键词: 独一味胶囊; 醋酸地塞米松口腔贴片; 复发性口疮; 疼痛消失时间; 炎症因子; 免疫细胞; 疼痛程度

中图分类号: R988.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)12-2410-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.12.025

Clinical study on Duiyiwei Capsules combined with dexamethasone in treatment of recurrent aphthous ulcer

YANG Bing¹, LIU Jun-quan², BAI Da-bing¹, XIE Yi³

1. Department of Stomatology, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China

2. Department of Stomatology, Baiyin Third People's Hospital, Baiyin 730700, China

3. Department of Science and Education, Tianjin Haihe Hospital, Tianjin 300350, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Duiyiwei Capsules combined with Dexamethasone Acetate Oral Mucoadhesive Patches in treatment of recurrent aphthous ulcer. **Methods** Patients (80 cases) with recurrent aphthous ulcer in Baiyin Third People's Hospital from February 2019 to July 2019 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in the control group were given Dexamethasone Acetate Oral Mucoadhesive Patches, pasted on the affected area, 1 paste/time, once daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Duiyiwei Capsules on the basis of the control group, 0.6 g/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and detumescence time, ulcer healing time and pain disappearance time, the serum levels of inflammatory factors and lymphocytes, and pain intensity in two groups were compared. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was 97.50%, which was significantly higher than that of the control group (75%), with a statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the detumescence time, ulcer healing time, and pain disappearance time in the treatment group were shorter than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TGF- β_1 in two groups were significantly

收稿日期: 2020-09-27

基金项目: 天津市医院协会医院管理研究项目(2018zc11)

作者简介: 杨 兵(1982—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为口腔医学。E-mail: 14378845@qq.com

increased, but the levels of TNF- α and IL-8 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TGF- β_1 in the treatment group were higher than those in the control group, but the levels of TNF- α and IL-8 in the treatment group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and NK cells in the two groups were significantly increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and NK cells in the treatment group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the VAS scores of two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the VAS score of the treatment group was significantly lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Duiyiwei Capsules combined with Dexamethasone Acetate Oral Mucoadhesive Patches can improve the curative effect of recurrent aphthous ulcer, improve the clinical symptoms and immune function, and promote the wound healing.

Key words: Duiyiwei Capsules; Dexamethasone Acetate Oral Mucoadhesive Patches; recurrent aphthous ulcer; pain disappearance time; inflammatory factor; lymphocyte; pain intensity

复发性口疮是临床口腔黏膜常见的溃疡性病损,具有周期性、自限性的特点,好发于唇、舌缘、颊等部位,给患者身心造成严重影响^[1]。地塞米松是肾上腺皮质激素类药物,具有抗过敏、抗炎、抗休克作用,适用于多种过敏性、自限性病损,是临床治疗复发性口疮的常用药物^[2]。独一味胶囊是理血剂,具有活血止血、祛瘀止痛的功效,适用于痛经、出血、牙龈肿痛、溃疡的治疗^[3]。本研究选取白银市第三人民医院收治的80例复发性口疮患者为研究对象,采用独一味胶囊联合醋酸地塞米松口腔贴片治疗,分析其临床治疗效果。

1 对象与方法

1.1 临床资料

选取2019年2月—2019年7月白银市第三人民医院收治的80例复发性口疮患者为研究对象。男45例,女35例;年龄25~59岁,平均(41.45±9.36)岁;病程6~28个月,平均病程(14.71±3.16)个月;发作频率(1.60±0.42)次/月;平均体质量指数(24.18±1.21) kg/m²;分型分为轻型34例、重型33例、疱疹样13例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合复发性口疮的诊断标准^[4];肝肾功能正常;患者遵医嘱治疗;患者知情同意。

排除标准:伴有牙周炎、牙龈炎等其他口腔病变;近1个月内抗生素、免疫抑制剂等治疗史;自身内分泌系统、免疫系统病变;机体主要器官心、肝、肺、肾、肝严重功能不全;对本研究中使用的药物已知过敏史;依从性差,不能进行正常交流;参加其他相关临床研究。

1.3 分组方法

根据随机数字表法将所有患者分为对照组和治

疗组,每组各40例。对照组中男26例,女14例;年龄25~58岁,平均年龄(41.88±8.76)岁;病程6~27个月,平均(14.60±3.25)个月;发作频率(1.57±0.45)次/月;体质量指数(24.30±1.25) kg/m²;分型分为轻型18例、重型16例、疱疹样6例。治疗组中男29例,女11例;年龄25~59岁,平均年龄(41.03±10.03)岁;病程6~28个月,平均病程(14.82±3.09)个月;发作频率(1.63±0.40)次/月;体质量指数(24.01±1.18) kg/m²;分型分为轻型16例、重型17例、疱疹样7例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.4 治疗方法

对照组给予醋酸地塞米松口腔贴片(深圳太太药业有限公司生产,规格0.3 mg/片,产品批号20190109),贴于患处,1片/次,1次/d。治疗组在对照组患者治疗的基础上口服独一味胶囊(康县独一味生物制药有限公司生产,规格0.3 g/粒,产品批号20190103),0.6 g/次,3次/d。两组患者连续治疗7 d。

1.5 临床疗效评价标准^[5]

治愈:溃疡全面愈合,临床症状体征全部消失,1年未复发。好转:疼痛明显降低,愈合加快,溃疡数量降低或面积降低;无效:未达到上述标准。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 症状体征改善情况 记录两组患者临床症状的改善时间,包括消肿时间、溃疡愈合时间、疼痛消失时间。

1.6.2 炎症指标和免疫细胞 于治疗前后采集患者空腹时的肘正中静脉血4~8 mL,在北京普朗DNM-9602G型自动酶标仪上采用酶联免疫吸附法

测定血清转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-8 (IL-8) 水平, 试剂盒由深圳迈瑞公司生产。使用流式细胞仪测定血清中 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤 (NK) 细胞水平。

1.6.3 疼痛程度 采用视觉模拟评分法 (VAS) 对疼痛程度进行评估。刻度 0~10 cm, 0 端代表无痛, 10 端代表无法忍受的疼痛^[6]。

1.7 不良反应观察

记录两组患者治疗时药物不良反应发生情况。

1.8 统计学处理

数据录入 SPSS 24.0 处理, 疗效等计数资料以百分率表示, 比较行 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间行独立 t 检验, 组内行配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 治疗组的总有效率 97.50% 明显高于对照组的 75.00%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组症状体征改善情况比较

治疗后, 治疗组的消肿时间、溃疡愈合时间、疼痛消失时间均短于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血清炎症指标比较

治疗后, 两组的 TGF- β_1 水平明显升高, TNF- α 、IL-8 水平明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 TGF- β_1 水平高于对照组, TNF- α 、IL-8 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组免疫细胞比较

治疗后, 两组的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组疼痛程度比较

治疗后, 两组 VAS 评分均明显降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组 VAS 评分降低更明显, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	40	9	21	10	75.00
治疗	40	12	25	3	97.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组消肿时间、溃疡愈合时间、疼痛消失时间比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 2 Comparison on detumescence time, ulcer healing time and pain disappearance time between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	消肿时间/d	溃疡愈合时间/d	疼痛消失时间/d
对照	2.90 ± 0.74	5.10 ± 1.37	4.20 ± 1.06
治疗	2.18 ± 0.53*	3.82 ± 1.09*	3.37 ± 0.91*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组 TGF- β_1 、TNF- α 、IL-8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 3 Comparison on the levels of TGF- β_1 , TNF- α and IL-8 between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	TGF- β_1 /(pg·mL ⁻¹)	TNF- α /(ng·mL ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)
对照	治疗前	15.24 ± 2.51	272.50 ± 32.46	86.99 ± 18.23
	治疗后	19.16 ± 3.27*	191.17 ± 29.07*	69.53 ± 15.08*
治疗	治疗前	15.03 ± 2.48	274.38 ± 32.09	87.42 ± 18.57
	治疗后	23.41 ± 4.30*▲	159.74 ± 26.15*▲	56.06 ± 12.19*▲

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 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 4 Comparison on CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, and NK cells between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	观察时间	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK 细胞/%
对照	治疗前	35.01 ± 4.21	1.40 ± 0.23	2.69 ± 0.51
	治疗后	38.25 ± 6.07*	1.67 ± 0.30*	3.20 ± 0.62*
治疗	治疗前	34.82 ± 4.05	1.38 ± 0.21	2.74 ± 0.49
	治疗后	41.76 ± 8.10*▲	1.91 ± 0.35*▲	3.82 ± 0.70*▲

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 5 两组 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

Table 5 Comparison on VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	观察时间	VAS 评分
对照	治疗前	5.29 ± 1.12
	治疗后	1.70 ± 0.34*
治疗	治疗前	5.42 ± 1.09
	治疗后	1.25 ± 0.31*▲

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

2.6 两组不良反应比较

两组患者在治疗期间均未发生明显的药物相关的不良反应。

3 讨论

复发性口疮与消化不良、胃溃疡、慢性肝炎、疲劳、发热、睡眠不足、月经不调、情志不悦等因素关系密切,随着不同因素的影响,机体免疫功能呈周期性降低,导致症状反复发作,增加患者的痛苦^[7]。复发性口疮在发病早期仅出现 2~4 mm 的溃疡面,随着病情发展,溃疡数目可达 20~30 个,黏膜明显充血水肿,同时伴有剧烈的疼痛,病程可延续 1 个月以上,重型者创面愈合后可留有瘢痕,甚至导致组织畸形或缺损^[8]。

目前西医治疗复发性口疮以免疫抑制剂为主,虽有助于减轻口腔的炎症症状,降低发病次数,但无法根治改变,停药后易复发。醋酸地塞米松口腔贴片是外用的免疫抑制剂,能降低血管通透性,降低炎性渗出,控制局部炎症反应^[9]。中医认为复发性口疮属于“口疮”的范畴,其主要病机为情志不畅、思虑过度、肝郁化火,或素体阴虚,虚火上灼,湿热上循,燥邪伤津,灼烧口腔,血不循经,造成口腔黏膜充血、水肿、溃疡^[10]。独一味胶囊是由独一味组成,能活血止血、消肿止痛。独一味胶囊中

含有黄酮、甾醇、皂苷类成分,具有抗炎、抑菌、消肿、止血、镇痛、活血作用,适用于软组织损伤、膝关节滑膜炎、痛经、阴道流血、溃疡性结肠炎、鼻出血等^[11]。研究表明,独一味胶囊可有效下调复发性口腔溃疡大鼠血清 TNF- α 、IL-6 水平,降低溃疡数目,缩小溃疡面积^[12]。本研究结果发现,治疗组的总有效率高于对照组,消肿时间、溃疡愈合时间、疼痛消失时间、VAS 评分均好于对照组。结果表明,独一味胶囊联合醋酸地塞米松口腔贴片治疗复发性口疮的疗效确切,可改善临床症状,减轻患者疼痛程度。

复发性口疮具有自限性,与机体免疫功能关系密切,血清中 T 淋巴细胞的分泌出现紊乱,大量的炎症因子参与病变进程^[13]。TGF- β_1 能促进胶原蛋白的合成,促进肉芽组织修复,抑制炎症反应,加快溃疡上皮细胞的修复^[14]。TNF- α 是一种免疫调节因子,在过度分泌时能诱导多种炎症因子的释放,加剧局部炎症反应^[15]。IL-8 是一种趋化因子,能促使中性粒细胞向炎症部位聚集,诱导局部多种因子的产生,导致口腔黏膜加剧损伤^[16]。T 淋巴细胞是机体发生免疫反应的主要效应细胞,CD4⁺、CD8⁺的作用处于相对平衡的状态^[17]。复发性口疮患者存在明显的免疫失衡状态,CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平明显低于正常人群^[18]。NK 细胞能通过非鼠源肝炎病毒限制性杀伤白细胞,发挥机体免疫屏障功能,能促进多种免疫细胞的免疫活性^[19]。本研究结果发现,治疗后治疗组的 TGF- β_1 、TNF- α 、IL-8 水平低于对照组,治疗组的 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞高于对照组。结果提示,独一味胶囊联合醋酸地塞米松口腔贴片可改善复发性口疮的免疫功能,有效减轻炎症反应,促进创面愈合。

综上所述,独一味胶囊联合醋酸地塞米松口腔贴片可提高复发性口疮的疗效,改善临床症状和免疫功能,促进创面愈合。

参考文献

- [1] 顾文锋, 张景波. 复发性口腔溃疡治疗研究进展 [J]. 中国基层医药, 2008, 15(z2): 64-65.
- [2] 王小平, 汪饶饶, 吴少鹏. 醋酸地塞米松粘贴片治疗复发性口疮的疗效分析 [J]. 口腔医学, 1999, 19(4): 35-36.
- [3] 王 凌, 徐 琳, 李雨璘, 等. 独一味胶囊疗效和安全性的循证评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2008, 8(12): 1060-1078.
- [4] 李秉琦, 唐国瑶. 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.
- [5] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 1998: 639.
- [6] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志: 电子版, 2014, 8(2): 34.
- [7] 谭葆春, 段开文, 吴恩格. 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.
- [8] 吴陈娟, 刘南阳, 刘 平, 等. 复发性口腔溃疡证治体会 [J]. 环球中医药, 2020, 13(5): 902-904.
- [9] 罗 琳, 罗文平, 丁建辉, 等. 醋酸地塞米松粘贴片联合清热降火方对复发性口腔溃疡患者口腔菌群和细胞免疫功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(24): 2682-2685.
- [10] 吴国荣. 复发性口疮的病因病机及中医治疗探析 [J]. 吉林中医药, 2010, 30(4): 292-294.
- [11] 陈 相. 独一味胶囊镇痛、止血作用的实验研究 [J]. 甘肃中医, 2009, 22(11): 63-64.
- [12] 杨 敏, 柳志文. 独一味胶囊对复发性口腔溃疡大鼠血清 TNF- α 、IL-2 和 IL-6 水平的影响 [J]. 新疆医科大学学报, 2018, 41(8): 996-1000, 1005.
- [13] 林 茜, 竺海玮. 复发性口疮免疫研究现状 [J]. 广西医学, 2002, 24(1): 62-64.
- [14] 张 敬, 沙晶晶, 龚 娟. 转化生长因子- β 1 和白细胞介素-10 单核苷酸多态性与复发性口腔溃疡易感性的研究 [J]. 华西口腔医学杂志, 2016, 32(1): 27-31.
- [15] 陈志杰, 吴 斌, 张余兵. 复发性口腔溃疡患者免疫指标及血清 TNF- α 、IL-2 水平的变化 [J]. 海南医学, 2017, 28(20): 3340-3341.
- [16] 雷 蕾, 李 明, 聂李平, 等. 女性经前期复发性阿弗他溃疡患者血清 IL-6、IL-8、TNF- α 和 sICAM-1 的含量变化及其意义 [J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(6): 837-839.
- [17] 方 豪, 戴 淳, 方 东, 等. 复发性口疮流式细胞分析 T 淋巴细胞亚群 [J]. 口腔医学, 2001, 21(1): 31-32.
- [18] 翁志强, 苏 杭, 许建邦, 等. 复发性口疮患者 T 细胞亚群在中医辨证分型和 Lehner 分类中的表现差异与临床意义 [J]. 临床口腔医学杂志, 1999, 15(4): 240-241.
- [19] 郁 利, 王健华. 自然杀伤细胞活性与复发性口腔溃疡关系的探讨 [J]. 上海第二医科大学学报, 1997, 17(6): 453-454.