

一清胶囊联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗复发性口腔溃疡的临床研究

王芳, 费晓磊, 李梦洁

郑州市口腔医院 牙体牙髓科, 河南 郑州 450000

摘要: **目的** 探讨一清胶囊联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗复发性口腔溃疡的临床疗效。**方法** 选取 2019 年 6 月—2020 年 2 月郑州市口腔医院收治的复发性口腔溃疡 132 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 66 例。对照组患者局部涂擦重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶, 3 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服一清胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。两组患者均治疗 1 周。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者溃面愈合和溃疡疼痛持续时间, 炎症因子白细胞介素-12 (IL-12)、IL-17 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 水平, 及链球菌、韦荣氏菌和奈瑟氏菌数量水平。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率为 81.82%, 显著低于治疗组的 93.94%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组溃面愈合时间、溃疡疼痛持续时间明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 IL-12 水平均显著升高, IL-17、TNF- α 水平显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组上述指标改善幅度更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组链球菌、韦荣氏菌、奈瑟氏菌数量均显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗组升高更明显 ($P < 0.05$)。**结论** 一清胶囊联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶可显著促进复发性口腔溃疡恢复, 减轻患者疼痛, 纠正口腔微生态环境紊乱, 临床疗效较好, 且安全性较高。

关键词: 重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶; 一清胶囊; 复发性口腔溃疡; 肿瘤坏死因子- α ; 链球菌; 韦荣氏菌

中图分类号: R988.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2021)02-0373-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2021.02.034

Clinical study on Yiqing Capsules combined with Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Gel in treatment of recurrent oral ulcer

WANG Fang, FEI Xiao-lei, LI Meng-jie

Department of Dentistry and Endodontics, Zhengzhou Stomatological Hospital, Zhengzhou 450000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effects of Yiqing Capsules combined with Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Gel in treatment of recurrent oral ulcer. **Methods** Patients (132 cases) with recurrent oral ulcer in Zhengzhou Stomatological Hospital from June 2019 to February 2020 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 66 cases. Patients in the control group were local smear administered with Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Gel, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Yiqing Capsules on the basis of the control group, 2 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 1 week. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the ulcer healing time and ulcer pain duration, the serum inflammatory factors of IL-12, IL-17, and TNF- α , the quantities of *Streptococcus*, *Rongella* and *Neisseria* in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control group was 81.82%, which was significantly lower than 93.94% in the treatment group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the ulcer healing time and ulcer pain duration in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the IL-12 levels in two groups were significantly increased, but the IL-17 and TNF- α levels were significantly decreased ($P < 0.05$), and the improvement of these indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the quantities of *Streptococcus*, *Rongella* and *Neisseria* in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and which in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yiqing Capsules combined with Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Gel can significantly promote the recovery of patients with recurrent oral ulcer, relieve the pain, and correct the disorder of oral microecological environment, which has better clinical efficacy and higher safety.

收稿日期: 2020-08-13

作者简介: 王芳, 女, 主治医师, 硕士, 研究方向为牙体牙髓病学临床及基础。E-mail: youyou5274@126.com

Key words: Recombinant Bovine Basic Fibroblast Growth Factor Gel; Yiqing Capsules; recurrent oral ulcer; TNF- α ; streptococcus; rongella

复发性口腔溃疡是一种临床上最常见的口腔黏膜疾病,以口腔黏膜局限性溃疡损害反复发作,久不愈合为其特征^[1],主要治疗方法包括免疫调节剂、局部外敷散剂、膜剂及物理疗法等对症治疗。目前,复发性口腔溃疡的发病机制尚不十分明确,主要认为与遗传因素、微循环障碍、免疫功能异常、病毒感染、营养因子缺乏、口腔微生物群紊乱、消化道疾病、性激素失调、精神等多种因素有关^[2]。重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶(rb-bFGF)有促进细胞修复及再生作用,在口腔溃疡、慢性皮肤溃疡等疾病中具有良好的效果^[3]。一清胶囊具有清热泻火解毒、化瘀凉血止血的功效,临床上常用于治疗急性结膜炎、口腔溃疡、急性咽炎等^[4]。本研究选取郑州市口腔医院收治的 132 例复发性口腔溃疡患者为研究对象,探讨一清胶囊联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗复发性口腔溃疡的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2019 年 6 月—2020 年 2 月郑州市口腔医院收治的 132 例复发性口腔溃疡为研究对象,均符合《口腔黏膜病学》^[5]中关于复发性口腔溃疡的诊断标准。其中男 46 例,女 86 例;年龄 44~71 岁,平均年龄(57.68 ± 3.17)岁。病史 1.5~5.5 年,平均病史(2.67 ± 0.58)年;所有患者均处于发作期,发作时间 10~24 h,平均发作时间(16.24 ± 2.96)h。本研究方案患者均知情同意。

纳入标准:(1)确诊为复发性口腔溃疡,病史 ≥ 1 年,复发频率 ≥ 1 次/月,溃疡直径 < 5 mm;(2)本次发病病程 ≤ 24 h,并且入组时未使用任何药物;(3)无药物过敏。排除标准:(1)妊娠和哺乳期妇女;(2)有急性感染性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤等疾病;(3)24 h 内使用镇痛药物,1 周内服用过抗菌药物;(4)伴有不同程度的肝肾功能异常患者;(5)对本研究使用药物过敏。

1.2 药物

一清胶囊是由成都康弘制药有限公司生产,规格 0.5 g/粒,产品批号 20190605;重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶是由珠海亿胜生物制药有限公司生产,规格 21 000 IU(5 g)/支,产品批号 20190509。

1.3 分组和治疗方法

随机将患者分为对照组(66 例)和治疗组(66 例)。其中对照组男 26 例,女 40 例;年龄 44~70 岁,平均年龄(58.27 ± 5.58)岁;病史 1.5~5.4 年,平均病史(2.63 ± 0.59)年;发作时间 10~23 h,平均发作时间(16.23 ± 2.91)h。治疗组男 24 例,女 42 例,年龄 47~71 岁,平均年龄(56.24 ± 4.67)岁;病史 1.6~5.5 年,平均病史(2.69 ± 0.52)年;发作时间 11~24 h,平均发作时间(16.57 ± 2.84)h。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者局部涂擦重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶,3 次/d。治疗组患者在对照组基础上口服一清胶囊,2 粒/次,3 次/d。两组患者均治疗 1 周。

1.4 疗效评价标准

参照《复发性阿弗他溃疡疗效评价的试行标准》制定的疗效判定标准^[6]。显效:D1P1;有效:D0P1或D1P0;无效:D0P0。其中D是平均溃疡期,D明显缩短和无改变,分别记为D1、D0;P是疼痛指数,P减小与无变化,则依次记为P1、P0。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 溃面愈合时间和溃疡疼痛持续时间 观察两组患者治疗后溃面愈合时间、溃疡疼痛持续时间。

1.5.2 炎症因子相关指标 分别在治疗前后空腹采集静脉血 5 mL,室温下 3 000 r/min 离心 5 min,取上层血清标本。采用酶联免疫分析法检测两组患者的白细胞介素-12(IL-12)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。试剂盒均购于上海酶联生物科技有限公司,所有操作均严格按照说明书进行。

1.5.3 口腔微生物菌群 分别在治疗前后采用清洁无菌玻璃皿收集两组患者的唾液,并制成标本,采用菌群涂片法对标本进行革兰氏染色,分别选取 5 个在显微镜下分布均匀的细菌,统计视野当中的链球菌、韦荣氏菌、奈瑟氏菌含量,并取平均值。

1.5.4 溃疡复发情况 分别对两组患者进行随访,随访时间均为 6 个月,观察在此期间患者口腔溃疡复发情况。

1.6 不良反应观察

治疗期间,观察并记录两组患者出现的皮疹、

恶心、腹泻等不良反应，并做处理。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行处理分析，计量资料采用 t 检验，以 $\bar{x} \pm s$ 表示，计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 26 例，有效 28 例，无效 12 例，临床有效率为 81.82%；治疗组显效 32 例，有效 30 例，无效 4 例，临床有效率为 93.94%，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组炎症因子水平比较

治疗后，两组患者 IL-12 水平均显著升高，IL-17、TNF- α 水平显著下降 ($P < 0.05$)，且治疗组上述指标改善幅度更明显 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组口腔微生物菌群数量比较

治疗后，两组患者链球菌、韦荣氏菌、奈瑟氏菌数量均显著升高 ($P < 0.05$)，且治疗组上述指标升高更明显 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组溃面愈合时间、溃疡疼痛持续时间比较

治疗后，治疗组溃面愈合时间、溃疡疼痛持续时间明显低于对照组 ($P < 0.05$)，见表 4。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	66	26	28	12	81.82
治疗	66	32	30	4	93.94*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组血清炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on serum inflammatory factors between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IL-12/(ng·L ⁻¹)		IL-17/(ng·L ⁻¹)		TNF- α /(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	66	21.62 ± 13.54	32.53 ± 13.71*	69.41 ± 11.34	35.72 ± 9.81*	15.59 ± 4.26	12.17 ± 3.28*
治疗	66	20.80 ± 12.91	39.52 ± 15.83* [▲]	69.31 ± 12.65	21.24 ± 5.43* [▲]	16.32 ± 4.35	9.64 ± 2.41* [▲]

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 3 两组口腔微生物菌群数量比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	链球菌/个		韦荣氏菌/个		奈瑟氏菌/个	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	66	7.09 ± 0.86	7.52 ± 0.77*	8.04 ± 0.86	8.39 ± 0.78*	7.98 ± 0.83	8.33 ± 0.91*
治疗	66	7.12 ± 0.94	7.99 ± 0.64* [▲]	7.97 ± 0.83	8.74 ± 0.69* [▲]	7.92 ± 0.86	8.51 ± 0.71* [▲]

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 两组溃面愈合时间和溃疡疼痛持续时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on ulcer healing time and ulcer pain duration between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	溃面愈合时间/d	溃疡疼痛持续时间/d
对照	66	5.4 ± 1.8	5.8 ± 1.3
治疗	66	3.2 ± 0.9*	3.7 ± 1.1*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.5 溃疡复发情况比较

随访期间，对照组患者复发 32 例，复发率 48.48%；治疗组患者复发 14 例，复发率 21.21%，两组患者复发率比较存在统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.6 两组不良反应比较

治疗期间两组患者均未出现不良反应事件。

3 讨论

复发性口腔溃疡是一种常见的口腔疾病，具有

周期性、复发性、自愈性等临床特点, 临床特征性的表现是疼痛性的圆形或椭圆形溃疡^[7]。发病时患者口腔局部出现自发性灼烧样的疼痛, 口腔溃疡的反复发作可影响患者的免疫功能, 严重影响生活质量。反复发作是本病的最大特征, 因此如何快速减轻疼痛、延缓甚至终止发作成为了治疗复发性口腔溃疡的重点。

一清胶囊的处方源自于《金匱要略》中的泻心汤, 该药物由大黄、黄连和黄芩 3 味药材组成。动物实验发现, 一清胶囊具有抗菌、抗炎的作用, 大黄、黄连、黄芩的主要有效成分均有抑制炎症因子的作用^[8], 1 项临床研究显示, 一清胶囊可有效减轻口腔扁平苔藓患者疼痛, 降低炎症反应, 提高临床疗效, 降低复发率^[9]。重组牛碱性成纤维细胞生长因子为一种多功能细胞生长因子, 在临床广泛应用于各类创伤的修复。研究发现, 重组牛碱性成纤维细胞生长因子可促进成纤维细胞等与创面愈合有关的细胞增殖分裂, 加速胶原合成, 促进口腔黏膜创伤愈合, 修复坏死变性的口腔黏膜上皮细胞^[10]。

随着对复发性口腔溃疡的发病机制不断的深入研究, 免疫功能异常是该病的重要发病机制, 口腔溃疡发生时伴有炎症反应和免疫紊乱。因此, 炎症因子水平可有助于判断复发性口腔溃疡的严重程度及病情转归^[11]。研究表明, IL-17 在复发性口腔溃疡溃疡期中的表达是上升的, 且随着 IL-17 的上升, 可促进多种炎症细胞因子的上升, 促进溃疡形成, 从而加重复发性口腔溃疡的病情进展^[12], 其可作为判断复发性口腔溃疡病情程度的指标。IL-12 是一种抑炎因子, 主要由 B 淋巴细胞和树突状细胞产生, 能促进 Th1 细胞的增殖和细胞毒性 T 细胞的形成。研究发现, 复发性口腔溃疡患者体内免疫力发生变化, 当复发性口腔溃疡发生发展时, 外周血 IL-12 的含量明显低于正常人^[13]。TNF- α 作为一种促炎因子, 参与了复发性口腔溃疡的病理过程。研究发现, 处于急性期的复发性口腔溃疡患者, 其外周血清和唾液中 TNF- α 含量增加, TNF- α 加重了患者口腔黏膜损害程度^[14]。本研究显示治疗组患者治疗后 IL-12、IL-17、TNF- α 改善水平更明显 ($P < 0.05$), 表明一清胶囊联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶治疗复发性口腔溃疡可有效抑制患者炎症反应, 调节机体免疫失衡状态, 从而促进溃疡愈合。

健康人群的口腔环境与口腔菌群保持着动态平衡, 当菌群比例出现失调会影响口腔的健康。有研

究发现, 反复发作口腔溃疡与口腔内菌群微生态失衡有一定的关系, 口腔菌群参与了复发性口腔溃疡的发生发展^[15]。另有研究发现, 复发性口腔溃疡患者口腔菌群中的链球菌群、韦荣氏菌群、奈瑟氏菌群较正常人群低^[16]。加之复发性口腔溃疡患者反复发作, 患者经常使用抗生素、免疫抑制剂等药物, 破坏了正常的微生态平衡, 口腔菌群发生紊乱。因此, 调节口腔微生态环境对于复发性口腔溃疡患者的病情恢复具有一定的作用。本研究结果显示, 两组患者经治疗后链球菌、韦荣氏菌、奈瑟氏菌数量均显著升高, 且治疗组升高更显著。以上结果表明, 口腔菌群失调可引起口腔溃疡的反复发作, 一清胶囊联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶可纠正口腔微生态环境紊乱, 保护黏膜及促进溃疡愈合。

本研究中, 治疗前两组间无统计学差异, 而经过治疗后, 治疗组临床症状明显改善, 总有效率达 93.94%, 溃面愈合时间、溃疡疼痛持续时间明显缩短, 促炎因子水平显著下降, 抑炎因子水平显著升高, 口腔链球菌、韦荣氏菌、奈瑟氏菌数量显著升高, 均显著优于对照组 ($P < 0.05$)。

综上所述, 一清胶囊联合重组牛碱性成纤维细胞生长因子凝胶可显著促进复发性口腔溃疡患者的恢复, 减轻患者疼痛, 降低机体炎症反应, 纠正口腔微生态环境紊乱, 临床疗效较佳, 且安全性较高, 值得临床广泛应用与推广。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张贤梅, 孙勤国. 复发性口腔溃疡发病机制及中西医结合治疗进展 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(10): 2495-2497.
- [2] Akintoye S O, Greenberg. Recurrent aphthous stomatitis [J]. *Dent Clin North Am*, 2014, 58(2): 281-297.
- [3] 饶春明, 刘 兰, 王军志. 重组碱性成纤维细胞生长因子生物学活性研究 [J]. 微生物学杂志, 1999, 19(3): 41-42.
- [4] 梁华梓. 中成药治疗手册 [M]. 北京: 金盾出版社, 2017: 507.
- [5] 李秉琦. 口腔黏膜病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 201: 50-51.
- [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] Slebioda Z, Krawiecka E, Rozmiarek M, et al. Clinical phenotype of recurrent aphthous stomatitis and

- interleukin-1 β genotype in a Polish cohort of patients [J]. *J Oral Pathol Med*, 2017, 46(8): 657-662.
- [8] 刘晓华, 林子升, 赵进, 等. 一清胶囊抗炎作用实验研究 [J]. 西北药学杂志, 2016, 31(4): 392-394.
- [9] 孙娜, 刘建捷. 一清胶囊联合曲安奈德治疗扁平苔藓的临床研究 [J]. 药物评价研究, 2020, 43(5): 907-911.
- [10] 王喜成. rb-bFGF 辅助治疗儿童口腔溃疡的疗效及其对免疫功能和炎症因子的影响 [J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(1): 22-24.
- [11] 王栋. 细胞因子与复发性口腔溃疡关系的研究 [J]. 滨州医学院学报, 2011 34(1): 66-68.
- [12] 复发性阿弗他溃疡患者血清中 IL-17 和 IL-23 的表达 [J]. 贵阳医学院学报, 2014, 39(1): 18-20, 26.
- [13] 马晓喆, 李言君, 付爱丽, 等. IL-12 及其受体在复发性口腔溃疡患者中的表达 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 18(16): 2931-2934.
- [14] 尹程程, 李保胜, 王鹤龄, 等. TNF- α 与复发性阿弗他溃疡发病机制的研究进展 [J]. 现代口腔医学杂志, 2016, 30(3): 179-182.
- [15] Seoudi N, Bergmeier L A, Drobniewski F, *et al*. The oral mucosal and salivary microbial community of Behcet's syndrome and recurrent aphthous stomatitis [J]. *J Oral Microbiol*, 2015, 7(4): 27150.
- [16] 王见璋, 陈清, 申洪. 复发性口腔溃疡患者口腔菌群的变化 [J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(5): 986-989.

[责任编辑 金玉洁]