

口服与外敷六神胶囊治疗口腔溃疡的比较研究

程焱

苏州大学附属第四医院 口腔科, 江苏 苏州 215125

摘要:目的 比较口服与外敷六神胶囊药粉治疗口腔溃疡的临床效果。方法 选取 2023 年 1~8 月苏州大学附属第四医院收治的 40 名口腔溃疡患者, 按照入院顺序将研究对象分为口服组和外敷组, 每组 20 例。口服组患者口服六神胶囊, 1 粒/次, 2 次/d。外敷组患者用无菌棉签蘸取六神胶囊药粉末涂抹在溃疡创面上, 每次蘸取绿豆大小, 以薄层均匀覆盖创面为准, 用药后 30 min 内不漱口、喝水或进食, 每天早晚各 1 次。两组治疗 7 d。观察两组的临床疗效, 比较两组 VAS 评分、好转天数、血清炎症因子水平、最大溃疡直径。**结果** 治疗后, 外敷组患者总有效率 90.0%, 显著高于口服组的 85.0% ($P < 0.05$)。治疗第 1 天两组患者溃疡导致的烧灼样疼痛比较剧烈, 用药治疗后随时间推移两组患者 VAS 评分在第 5 天明显降低 ($P < 0.05$), 外敷组评分显著低于口服组 ($P < 0.05$); 治疗第 7 天患者 VAS 评分较同组治疗第一天降低 ($P < 0.05$), 但两组比较无统计学差异。外敷组疼痛好转天数是 (5.7 ± 0.3) d, 口服组是 (7.0 ± 1.4) d, 两组比较差异无统计学意义。治疗后, 两组 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 均较同组治疗前显著降低 ($P < 0.05$); 治疗后两组炎症因子水平比较差异无统计学意义。口服组与外敷组患者治疗初期的最大溃疡直径 4.63~6.09 mm, 两组比较差异无统计学意义; 治疗后随着药物起效, 两组患者的最大溃疡直径在治疗第 5 天左右开始下降, 第 7 天溃疡直径显著缩小 ($P < 0.05$), 但两组比较无统计学差异。**结论** 口服与外敷六神胶囊治疗都能有效促进口腔溃疡创面愈合, 外敷组总有效率高于对照组。

关键词: 六神胶囊; 口腔溃疡; 疼痛评分; 疼痛好转天数; C 反应蛋白; 白细胞介素-2; 肿瘤坏死因子- α ; 最大溃疡直径
中图分类号: R988.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)08-2115-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.08.031

Comparative study of oral and external application of Liushen Capsules in treatment of oral ulcer

CHENG Yi

Department of Stomatology, The Fourth Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215125, China

Abstract: Objective To compare the clinical effect of oral and external application of Liushen Capsules powder in treatment of oral ulcer. **Methods** Forty patients with oral ulcer admitted to the Fourth Affiliated Hospital of Soochow University from January to August 2023 were selected, and the subjects were divided into oral group and external application group according to the admission order, with 20 cases in each group. Patients in oral group were *po* administered with Liushen Capsules, 1 grain/time, twice daily. Patients in external application group dipped a sterile cotton swab into Liushen Capsules drug powder and smeared it on the ulcer wound. Each time, the size of mung bean was dipped and the wound was evenly covered with a thin layer. No gargling, drinking water or eating was done within 30 minutes after medication, once in the morning and once in the evening. Both groups were treated for 7 d. The clinical effects of the two groups were observed, and VAS scores, days of improvement, serum inflammatory factor levels and maximum ulcer diameter were compared between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of external application group was 90.0%, which was significantly higher than that of oral group 85.0% ($P < 0.05$). The burning pain caused by ulcers in two groups was more severe on the first day of treatment, and the VAS score of the two groups was significantly decreased on the fifth day after medication treatment ($P < 0.05$), and the score of the external application group was significantly lower than that of the oral group ($P < 0.05$). VAS scores of patients on the 7th day of treatment were lower than those on the 1st day of treatment ($P < 0.05$), but there was no statistical difference between the two groups. The number of days for pain improvement was (5.7 ± 0.3) d in external application group and (7.0 ± 1.4) d in oral group, with no significant difference between the two groups. After treatment, C-reactive

收稿日期: 2024-03-01

作者简介: 程焱, 主治医师, 研究方向是口腔科疾病的诊疗。E-mail: chengyi930810@163.com

protein (CRP), interleukin-2 (IL-2) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in two groups were significantly decreased compared with before treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the levels of inflammatory factors between two groups after treatment. The maximum ulcer diameter between oral group and external group was 4.63 — 6.09 mm at the beginning of treatment, and there was no statistical significance between two groups. After treatment, as the drug took effect, the maximum ulcer diameter of the two groups began to decline around the 5th day of treatment, and the ulcer diameter was significantly reduced on the 7th day ($P < 0.05$), but there was no statistical difference between two groups. **Conclusion** Both oral and external application of Liushen Capsules can effectively promote the healing of oral ulcer wound, and the total effective rate of external application group is higher than that of control group.

Key words: Liushen Capsules, oral ulcer; pain score; the number of days the pain improves; CRP; IL-2; TNF- α ; maximum ulcer diameter

口腔溃疡是指在唇、颊黏膜、腭部或舌体表面的圆形或椭圆形溃疡面。在我国口腔溃疡的发病率在 10%~30%，女性患者多于男性。口腔溃疡的创面中央较四周微微凹陷，周围黏膜轻微水肿，患者有明显的疼痛感，部分患者出现乏力、低热、头疼或局部淋巴结肿大的全身症状。轻型口腔溃疡由创伤、精神状态、激素水平改变、微量元素缺乏或长期慢性消耗性疾病等多因素导致^[1]。首要治疗目标是去除口腔内的刺激因素如残根残冠或不良修复体^[2]，其次是局部用药配合口服维生素片消炎止痛促愈合。另外，中医中药^[3]、物理治疗、心理疏导、改善生活习惯也是非常重要的治疗途径。六神胶囊与六神丸同方同药，是由牛黄、麝香及蟾酥等 6 味药制成的棕色粉末。周丽俐等^[4]提出六神丸对氢氧化钠灼烧的口腔溃疡小鼠模型具有一定治疗作用，且可能的机制是通过降低血液中白细胞介素-6 (IL-6) 和 IL-8 水平，导致局部组织中细胞外调节蛋白激酶磷酸化水平降低改善病理状态。孙建辉等^[5]发现六神丸（胶囊）对感染性炎症动物模型有抑制作用，其机制可能是通过降低炎症因子含量发挥其抗炎作用。苏州大学附属第四医院口腔科秋冬季节收治口腔溃疡发病的患者数量增加，本研究比较口服与外敷六神胶囊两种给药方式对于治疗口腔溃疡的临床治疗效果差异，为临床工作提供理论基础。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 1 月~8 月苏州大学附属第四医院收治的 40 名口腔溃疡患者，其中男 22 例，女 18 例；年龄 18~64 岁，平均 (40.33 ± 0.95) 岁；病程 4 个月~6 年，平均 (3.20 ± 0.18) 年。实验前期对患者进行心理疏导消除心理顾虑，并建议患者保证充足的睡眠时间和饮食营养均衡。本研究经过苏州大学附属第四医院伦理委员会批准，审核编号 2024 伦研批第 241006。

纳入标准：患有轻度复发性口腔溃疡，半数以上存在食欲减退或精神状态不佳等全身症状；查体可见患者口内黏膜孤立散在多枚口腔溃疡，直径 2~10 mm，具有“黄、红、凹、痛”表现并且有反复发作、可自愈等症状^[6]；患者就诊时处于发病的前 3 d；患者近半月内未曾服用抗生素类药物。本研究前已经对受试者充分告知并取得同意。

排除标准：孕妇、高血压、心脏病、呼吸系统疾病或长期慢性胃病；急性炎症期症状并且口腔内有明显残根或不良修复体的刺激。

1.2 药物

六神胶囊由雷允上药业有限公司生产，规格 0.19 g/粒，产品批号 SA01004C。

1.3 分组和治疗方法

按照入院顺序将研究对象分为口服组和外敷组，每组 20 例。口服组男 12 例，女 8 例；年龄 27~53 岁，平均 (39.08 ± 2.27) 岁；病程 9 个月~6 年，平均 (3.79 ± 0.41) 年。外敷组男 10 例，女 10 例；年龄 18~64 岁，平均 (41.23 ± 1.13) 岁；病程 4 个月~5 年，平均 (2.62 ± 1.83) 年。两组一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

两组患者均按照医嘱在治疗前用瓶装水漱口 3 次，清除口腔内的食物残渣。口服组患者口服六神胶囊，1 粒/次，2 次/d。外敷组患者用无菌棉签蘸取六神胶囊药粉末涂抹在溃疡创面上，每次蘸取绿豆大小，以薄层均匀覆盖创面为准，用药后 30 min 内不漱口、喝水或进食，每天早晚各 1 次。如果实验过程中，受试者出现过敏等不适，要求停止用药立即就医。

1.4 临床效果判断标准^[7]

显著有效：溃疡周围水肿完全消失，口腔内烧灼样疼痛感消失，溃疡创面凹陷程度减轻；有效：溃疡周围水肿基本消失，烧灼样疼痛感缓解，创面凹陷有或无明显减轻；无效：黄、红、凹、痛等临

床症状无明显改善,患者进食或语音受到严重影响。

总有效率=(显著有效例数+有效例数)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 VAS 评分 采用 VAS 分值评估患者溃疡疼痛程度,10 分疼痛最剧烈,难以忍受;7~10 分,表示疼痛加剧,影响日常的食欲和睡眠;4~6 分表示疼痛影响睡眠,仍处在患者可以忍受的范围内;1~3 分表示轻微疼痛,患者可以忍受;0 分表示无疼痛。患者根据自身的主观感受评估疼痛的程度,每天 1 次并作记录^[8]。

1.5.2 好转天数 此次研究设置 VAS 值小于 3 时作为疼痛好转的评判指标,要求患者自行记录疼痛好转的天数。

1.5.3 血清炎症因子水平 所有患者在治疗第 1 天及第 7 天早晨 7:00,空腹抽取静脉血 2.5 mL 用于炎症因子指标检测。2 mL 送至医院检验科检测 C 反应蛋白水平(免疫荧光法分析仪,赛默飞)。静脉血 0.5 mL 室温自然凝固 20 min,3 000 r/min、4 ℃离心,分离上层血清于离心管中,采用酶联免疫吸附测定血清 IL-2、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,具体步骤按照 ELISA 试剂盒(北京华英生物技术研究)说明书进行操作。

1.5.4 最大溃疡直径 选取患者口腔内最大的一枚溃疡,使用消毒后的卡尺测量溃疡直径变化,记为 1 mm。分别在发病第 1、3、5、7 天记录口服组和外敷组患者最大溃疡直径。

1.6 不良反应观察

观察治疗过程中的不良反应情况,包括恶心、纳差、胃脘部不适皮疹、皮肤瘙痒等。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较符合正太分布采用 *t* 检验,不符合正态分布的经变量转换为正态分布后再进行 *t* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用方差分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,外敷组总有效率是 90.0%,显著高于口服组的 85.0% (*P*<0.05),见表 1。

2.2 两组 VAS 评分和好转天数比较

治疗第 1 天两组患者溃疡导致的烧灼样疼痛比较剧烈,用药治疗后随时间推移两组患者 VAS 评分在发病第 5 天明显降低 (*P*<0.05),外敷组评分显著低于口服组 (*P*<0.05);治疗第 7 天患者 VAS 评分较同组治疗第一天降低 (*P*<0.05),但两组比较无统计学差异,见表 2。

外敷组疼痛好转天数是 (5.7±0.3) d,口服组是 (7.0±1.4) d,两组比较差异无统计学意义。

2.3 两组炎症因子水平比较

治疗后,两组 CRP、IL-2、TNF-α 均较同组治疗前显著降低 (*P*<0.05);治疗后两组炎症因子水平比较差异无统计学意义,见表 3。

2.4 两组最大溃疡直径比较

口服组与外敷组患者治疗初期的最大溃疡直径 4.63~6.09 mm,两者无统计学差异。治疗后随着药物起效,两组患者的最大溃疡直径在治疗第 5 天左右开始下降,第 7 天溃疡直径显著缩小 (*P*<0.05),且两组比较无统计学差异,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	显著有效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
口服	20	10	7	3	85.0
外敷	20	9	9	2	90.0*

与口服组比较: **P*<0.05。

**P* < 0.05 vs oral group.

表 2 两组 VAS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison on VAS scores between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	VAS 评分			
		治疗第 1 天	治疗第 3 天	治疗第 5 天	治疗第 7 天
口服	20	8.37±0.34	7.43±1.47	6.79±2.84*	2.12±1.19*
外敷	20	9.01±1.73	8.59±0.86	3.15±1.89*▲	1.03±1.84*

与同组治疗第一天比较: **P*<0.05; 与口服组治疗同期比较: ▲*P*<0.05。

**P* < 0.05 vs same group on the first day of treatment; ▲*P* < 0.05 vs oral group in the same period.

表 3 两组炎症指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	CRP/(mg·L ⁻¹)		IL-2/(pg·mL ⁻¹)		TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
口服	20	27.34±1.62	5.95±0.23*	0.84±1.21	0.33±2.31*	15.54±2.53	2.84±0.37*
外敷	20	31.07±1.53	7.59±1.13*	0.97±0.78	0.58±0.38*	11.13±0.64	3.63±2.84*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group before treatment.

表 4 两组最大溃疡直径 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on maximum ulcer diameter between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	最大溃疡直径/mm			
		治疗第 1 天	治疗第 3 天	治疗第 5 天	治疗第 7 天
口服	20	4.63±0.71	3.07±1.56	3.03±0.51	1.92±0.58*
外敷	20	6.09±0.13	5.53±1.74	5.73±0.62	3.61±0.15*

与同组治疗第一天比较: * $P < 0.05$ 。

* $P < 0.05$ vs same group on the first day of treatment.

2.5 不良反应情况

治疗过程中,所有患者均未发生严重不良反应。

3 讨论

轻型口腔溃疡具有显著的自愈性和复发性,由创伤、精神状态、激素水平改变、微量元素缺乏或长期慢性消耗性疾病等因素导致。轻型溃疡面的深度一般局限在黏膜浅层,愈合后不会留下瘢痕。溃疡愈合过程中上皮组织中全部细胞脱落并产生更替为相等量的细胞,实现逐步愈合。溃疡呈独立或多发,局部有明显的灼热疼痛,影响患者说话、进食和身心健康^[9]。治疗前期需要积极寻找病因,去除局部刺激因素再辅助药物治疗和心理疏导治疗^[10]。中医中药治疗口腔溃疡能起到良好的效果,具有安全性好、患者接受度高的特点,是临床诊疗中重要的一环。

六神胶囊由雷允上药业有限公司研制,在传统六神丸基础上增加胶囊外壳,与六神丸同方同药,其主要成分是人工牛黄、麝香、珍珠、冰片、蟾酥、雄黄等,具有清热解毒、化痰散结的功效。王慧^[11]将六神丸粉末涂抹在口腔溃疡创面,发现六神丸粉能有效促进创面愈合。蒲开春等^[12]发现六神丸联合转移因子治疗阿弗他溃疡安全可靠,疗效显著。郑琦等^[13]通过大鼠放射性肺炎模型研究发现,六神丸可显著下调大鼠血清中 IL-1β、TNF-α 炎症反应因子的表达并有效改善充血、水肿、渗出等病理学改变;李滢等^[14]基于毒攻疗法利用外敷六神丸药粉成功治疗多例头部、胸前侧壁溃疡患者。

本研究中口服与外敷六神胶囊药粉的患者其症状均获得明显改善。初期患者溃疡疼痛剧烈难忍,在发病第 5 天疼痛逐步减轻并在第 7 天明显降低。测量发现患者口内的最大溃疡直径在第 7 天左右明显降低。张晓慧等^[15]提出 CRP 属于急性时相反应蛋白,对于感染及判断疾病严重程等有重要意义。王栋等^[16]发现复发性阿弗他溃疡患者溃疡期外周血 IL-2 的水平存在异常,由此导致了机体免疫功能异常从而使口腔黏膜抵抗病原微生物的能力下降而发病。邹玉红等^[17]发现复发性口腔溃疡的发生可能与患者免疫功能紊乱有关,通过测定 TNF-α 可反映免疫功能状态,有利于判断预后。本研究中血清学检测发现,口服组和外敷组患者发病第 7 天炎症指标呈明显下降,观察到溃疡创面逐步愈合。另外本研究发现外敷组患者镇痛效果比口服组效果好,可能是外敷导致有效成分与溃疡创面直接接触,快速发挥抑菌及镇痛效果。此次研究中 40 例患者并未发不良反应,表明口服和外敷方式都能有效促进口腔溃疡创面愈合。

综上所述,口服与外敷六神胶囊治疗口腔溃疡都能有效促进口腔溃疡创面愈合,外敷组总有效率高于对照组。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李源媛,王新文.复发性口腔溃疡的治疗研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(11):270-273.
- [2] 岳金涵,王非,辛川,等.自伤性口腔溃疡的病因和临

- 床诊疗特点 [J]. 国际口腔医学杂志, 2020, 47(5): 595-600.
- [3] 邹峻, 陈永, 曲环汝, 等. 中国白塞综合征中西医结合诊疗专家共识(2020 年) [J]. 老年医学与保健, 2021, 27(1): 181-194.
- [4] 周丽俐, 张婷, 王佳. 六神丸对口腔溃疡小鼠 IL-6, IL-8 水平及 MAPK/ERK 通路的影响 [J]. 现代药物与临床, 2023, 38(10): 2405-2409.
- [5] 孙建辉, 霍海如, 李小芹, 等. 六神丸对非感染性、感染性炎症动物模型抗炎作用研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(10): 60-65.
- [6] 陈谦明. 口腔黏膜病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [7] 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(3): 77.
- [8] 宗行万之助. 疼痛的估价—用特殊的视觉模拟评分法作参考(VAS) [J]. 疼痛学杂志, 1994(4): 153-155.
- [9] 卞慧, 林江, 李振华. 复发性口腔溃疡中医诊疗专家共识意见(2023) [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(3): 181-188.
- [10] 袁颖, 袁伟琛, 吕永琪, 等. 中医药治疗复发性口腔溃疡用药规律分析 [J]. 光明中医, 2024, 39(5): 849-852.
- [11] 王慧. 六神丸对口腔溃疡的治疗体会分析 [J]. 全科口腔医学电子杂志, 2019, 6(8): 94.
- [12] 蒲开春, 彭介年, 王洪飞. 六神丸联合转移因子治疗阿弗他溃疡 41 例疗效观察 [J]. 海南医学, 2009, 20(9): 60-61.
- [13] 郑琦, 侯炜, 王家伟, 等. 六神丸治疗大鼠放射性肺炎的机制研究 [J]. 世界中医药, 2019, 14(12): 3173-3177.
- [14] 李滢, 刘寨东. 基于毒攻疗法论六神丸外用治疗癌性溃疡 [J]. 中医药学报, 2024, 52(2): 62-65.
- [15] 张晓慧, 李光韬, 张卓莉. C 反应蛋白与超敏 C 反应蛋白的检测及其临床意义 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011, 5(1): 74-79.
- [16] 王栋, 李言君, 付爱丽, 等. 复发性口腔溃疡患者外周血调节性 T 细胞和白细胞介素 2 水平的表达 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(24): 7287-7290.
- [17] 邹玉红, 杨静, 陈春华. 复发性口腔溃疡患者血清中 TNF- α 、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.

[责任编辑 金玉洁]