

口腔溃疡散联合甲硝唑口腔粘贴片治疗复发性口腔溃疡的临床研究

侯小丽¹, 谢光远², 李 晶¹

1. 解放军第二五四医院 口腔科, 天津 300142

2. 天津市口腔医院 修复二科, 天津 300041

摘要: **目的** 研究口腔溃疡散联合甲硝唑口腔粘贴片治疗复发性口腔溃疡的临床疗效。**方法** 选取 2015 年 12 月—2017 年 12 月解放军第二五四医院诊治的复发性口腔溃疡患者 100 例为研究对象, 将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组患者饭后使用甲硝唑口腔粘贴片, 用棉签擦干黏膜后, 粘附于口腔患处, 1 片/次, 3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上给予口腔溃疡散, 用消毒棉球蘸取适量药物擦于患处, 3 次/d。7 d 为 1 个疗程, 两组持续治疗 2 个疗程。观察两组患者临床疗效, 比较两组治疗前后的临床症状、视觉模拟量表 (VAS) 评分、炎症因子水平和复发情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的临床总有效率分别为 84.00%、96.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者口腔溃疡数目、口腔溃疡直径、症状消失时间和溃疡愈合时间显著优于对照组, 两组差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 VAS 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组治疗后 VAS 评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 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 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组炎症因子水平显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 对照组患者复发率为 24.00%, 显著高于治疗组的 8.00%; 治疗后, 对照组复发间隔时间为 (12.26 ± 3.45) d, 显著短于治疗组的 (30.28 ± 8.56) d, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 口腔溃疡散联合甲硝唑口腔粘贴片治疗复发性口腔溃疡具有较好的临床疗效, 可改善患者口腔溃疡大小和数目、VAS 疼痛评分, 显著降低炎症因子水平, 安全性较高, 值得临床推广。

关键词: 口腔溃疡散; 甲硝唑口腔粘贴片; 复发性口腔溃疡; 临床症状; VAS 评分; 炎症因子; 复发

中图分类号: R988.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2018)09 - 2307 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.09.033

Clinical study on Kouqiang Kuiyang Powder combined with Metronidazole Oral Sticking Patches in treatment of recurrent aphtha

HOU Xiao-li¹, XIE Guang-yuan², LI Jing¹

1. Department of Stomatology, the 254th Hospital of the PLA, Tianjin 300143, China

2. No.2 Department of Prosthetics, Tianjin Stomatological Hospital, Tianjin 300041, China

Abstract: **Objective** To study the clinical effects of Kouqiang Kuiyang Powder combined with Metronidazole Oral Sticking Patches in treatment of recurrent aphtha. **Methods** Patients (100 cases) with recurrent aphtha in the 254th Hospital of the PLA from December 2015 to December 2017 were randomly divided into control group and treatment group, and each group had 50 cases. Patients in the control group were administered with Metronidazole Oral Sticking Patches after meals, then adhered Metronidazole Oral Sticking Patches to the wound after wiping the mucosa with a cotton swab, 1 piece/time, three times daily. Patients in the treatment group were given Kouqiang Kuiyang Powder on the basis of the control group, which was applied to the wound with a sterile cotton ball, three times daily. A course of treatment had 7 d, and patients in two groups were treated for 2 courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the clinical symptoms, VAS scores, the inflammatory factors levels, and the relapse in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 84.00% and 96.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the number of aphtha, diameter of aphtha, symptoms disappeared time, and the ulcer healing time in the treatment group were significantly better than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, VAS scores in two groups were significantly decreased,

收稿日期: 2018-04-26

作者简介: 侯小丽, 女, 主治医师, 本科, 研究方向为口腔修复学。E-mail: xiaoqingsuu@qq.com

and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the VAS scores 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 levels of TNF- α and IL-6 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the inflammatory factors levels 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 relapses rate in the control group was 24.00%, which was significantly higher than 8.00% in the treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the interval of the relapse in the control group was (12.26 ± 3.45) , which was significantly shorter than (30.28 ± 8.56) in the treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** Kouqiang Kuiyang Powder combined with Metronidazole Oral Sticking Patches has significant clinical effect in treatment of recurrent aphtha, can improve the size and number of aphtha, and improve the VAS scores, significantly reduce the level of inflammatory factors, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Kouqiang Kuiyang Powder; Metronidazole Oral Sticking Patches; recurrent aphtha; clinical symptom; VAS score; inflammatory factor; relapse

复发性口腔溃疡是临床上一种常见的口腔黏膜疾病, 又被称为复发性阿弗他溃疡^[1]。主要临床症状包括口腔溃疡和灼痛, 可伴头痛发热、淋巴结肿等。近年来, 该病发病率逐年上升, 具有反复性、自限性和周期性等特点, 严重影响患者生活质量。目前对于复发性口腔溃疡的治疗在临床多采用减轻临床症状、缓解口腔溃疡部位疼痛和预防疾病复发为主^[2]。甲硝唑口腔粘贴片是一种具有粘附作用的缓释制剂, 主要成分为甲硝唑, 具有抗厌氧菌的作用, 可扩散到口腔溃疡部位发挥药效^[3]。口腔溃疡散由青黛、白矾、冰片等组成, 具有清热、消肿和止痛的功效, 可用于治疗复发性口腔溃疡^[4]。本研究选取解放军第二五四医院 2015 年 12 月—2017 年 12 月诊治的 100 例复发性口腔溃疡患者为研究对象, 研究口腔溃疡散联合甲硝唑口腔粘贴片的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 12 月—2017 年 12 月解放军第二五四医院诊治的复发性口腔溃疡患者 100 例为研究对象, 患者均符合口腔溃疡诊断标准^[5]。其中男性患者 48 例, 女性患者 52 例; 年龄 28~42 岁, 平均年龄 (34.59 ± 4.68) 岁; 病程 1~10 年, 平均病程 (4.58 ± 1.23) 年。

纳入标准: (1) 患者口腔内出现小于 1 cm 的溃疡; (2) 所有患者均出签订知情同意书; (3) 所有患者符合复发性口腔溃疡的诊断标准。

排除标准: (1) 患有急性感染性疾病或自身免疫性疾病; (2) 患者处于妊娠或哺乳期; (3) 对本研究所使用药物过敏; (4) 患者近期使用过影响本研究效果的药物。

1.2 药物

甲硝唑口腔粘贴片由山西迈迪制药有限公司生产, 规格 5 mg/片, 产品批号 140523、160812; 口腔溃疡散由北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂生产, 规格 3 g/瓶, 产品批号 140326、160618。

1.3 分组和治疗方法

将所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组男 23 例, 女 27 例, 年龄 28~41 岁, 平均年龄 (34.52 ± 4.74) 岁; 病程为 1~9 年, 平均病程 (4.51 ± 1.19) 年。治疗组男 25 例, 女 25 例, 年龄 29~42 岁, 平均年龄 (34.65 ± 4.61) 岁; 病程 1~10 年, 平均病程 (4.62 ± 1.25) 年。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义, 具有临床可比性。

对照组患者饭后使用甲硝唑口腔粘贴片, 用棉签擦干黏膜后粘附于口腔患处, 1 片/次, 3 次/d。治疗组在对照组治疗的基础上给予口腔溃疡散, 用消毒棉球蘸取适量药物擦于患处, 3 次/d。7 d 为 1 个疗程, 两组持续治疗 2 个疗程。

1.4 临床疗效判定标准^[6]

治愈: 口腔溃疡愈合, 症状消失, 1 年内不复发; 好转: 愈合时间加长, 间歇期延长, 疼痛程度减轻, 溃疡数目减少和直径变小等 5 项指标中, 有 3 项以上达到者; 无效: 未达到以上标准者。

总有效率 = (治愈 + 好转) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 临床症状情况 在治疗结束后询问患者临床症状情况, 及时记录症状消失时间、溃疡愈合时间、口腔溃疡大小和数目。

1.5.2 VAS 评分^[7] 通过视觉模拟量表 (VAS) 来定义患者疼痛分值, 10 cm 直线设定为标度, 0 cm

表示无痛, 10 cm 表示最剧烈疼痛。每日根据患者反映的疼痛感觉程度来打分, 及时记录。

1.5.3 炎性因子水平 在治疗前后采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定患者唾液内肿瘤坏死因子 (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平, 具体步骤按照试剂盒说明书来操作。

1.6 不良反应观察

观察患者在治疗过程中是否出现恶心、呕吐、味觉变化等不良反应。

1.7 疾病复发情况

患者在治疗后, 每月到医院进行复诊, 持续复查 6 个月, 记录患者复发率和溃疡复发间隔时间。

1.8 统计学方法

实验中所涉及数据均采用 SPSS 19.0 软件进行处理。试验中涉及到的计量数据采用配对资料 t 检验, 涉及到的计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后, 对照组治愈 14 例, 好转 28 例, 总有

效率为 84.00%; 治疗组治愈 19 例, 好转 29 例, 总有效率为 96.00%。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 两组患者临床症状情况比较

治疗后, 两组患者口腔溃疡数目、口腔溃疡直径、症状消失时间和溃疡愈合时间显著优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组患者 VAS 评分比较

治疗后, 两组患者 VAS 评分均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗后治疗组 VAS 评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组患者炎性因子水平比较

治疗后, 两组患者 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 ($P < 0.05$); 治疗后治疗组患者炎性因子显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

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	50	14	28	8	84.00
治疗	50	19	29	2	96.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者临床症状情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	口腔溃疡数目/个	口腔溃疡直径/mm	症状消失时间/d	溃疡愈合时间/d
对照	50	1.29 $\pm$ 0.36	1.25 $\pm$ 0.29	7.56 $\pm$ 1.49	6.58 $\pm$ 1.46
治疗	50	0.46 $\pm$ 0.11*	0.58 $\pm$ 0.12*	5.67 $\pm$ 1.16*	4.86 $\pm$ 1.01*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组患者 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	VAS 评分	
		治疗前	治疗后
对照	50	5.58 $\pm$ 1.26	2.78 $\pm$ 0.80*
治疗	50	5.56 $\pm$ 1.22	1.08 $\pm$ 0.26* [▲]

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 两组患者血清细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum cytokine levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	TNF- α /(ng·L ⁻¹)		IL-6/(ng·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	50	35.89±5.64	18.45±2.98*	18.95±5.52	15.46±4.66*
治疗	50	35.92±5.76	14.73±1.12* [▲]	18.89±5.63	11.72±3.76* [▲]

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 两组患者不良反应比较

治疗期间, 对照组患者发生恶心 1 例, 呕吐 1 例, 不良反应发生率为 4.00%; 治疗组患者发生呕吐 1 例, 味觉变化 1 例, 不良反应发生率为 4.00%。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义, 见表 5。

2.6 两组患者复发率比较

治疗后, 对照组患者复发率为 24.00%, 显著高于治疗组的 8.00%; 治疗后, 对照组的患者复发间隔时间为 (12.26±3.45) d, 显著短于治疗组的 (30.28±8.56) d, 两组患者复发率和复发间隔时间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 6。

表5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	恶心/例	呕吐/例	味觉变化/例	发生率/%
对照	50	1	1	0	4.00
治疗	50	0	1	1	4.00

表6 两组患者复发率比较

Table 6 Comparison on the relapses rate between two groups

组别	n/例	复发情况		复发间隔时间/d
		n/例	复发率/%	
对照	50	12	24.00	12.26±3.45
治疗	50	4	8.00*	30.28±8.56*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

复发性口腔溃疡的病因较为复杂, 现代医学研究认为该病的发生与患者本身免疫系统、消化功能异常、营养缺乏、炎症因子和感染等因素相关, 具体发生机制未完全阐明^[8]。目前对于复发性口腔溃疡的治疗主要以促进溃疡部位愈合、减少复发次数和缓解疼痛为主。甲硝唑粘贴片的主要成分为甲硝唑, 能够抑制厌氧菌^[9]。甲硝唑粘贴片以卡波姆为载片, 从而吸附在溃疡部位的黏膜上, 缓慢释放药物, 与漱剂、口含片、膜剂等其他口腔剂型药物相比, 甲硝唑粘贴片发挥药效时间较长, 并且副作用小^[3]。口腔溃疡散是由青黛、白矾和冰片等中药组成, 具有消溃止痛的功效^[10]。本研究中, 治疗后治疗组的有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后

治疗组口腔溃疡数目和直径、症状消失时间以及溃疡愈合时间显著优于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者 VAS 评分显著低于治疗前, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组治疗后患者 VAS 评分改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组患者的复发率和复发间隔时间显著优于对照组患者 ($P < 0.05$)。

TNF- α 主要由单核-巨噬细胞分泌, 机体在正常情况下血清中水平很低, 出现炎症反应时其水平明显升高^[11]。IL-6 是一种由巨噬细胞等多种细胞产生的淋巴因子, 在免疫应答和炎症反应中均起着重要作用^[12]。本研究中, 治疗后两组 TNF- α 和 IL-6 水平显著优于治疗前 ($P < 0.05$); 并且治疗组患者改善程度优于对照组 ($P < 0.05$)。

综上所述,口腔溃疡散联合甲硝唑口腔粘贴片治疗复发性口腔溃疡具有较好的临床疗效,可改善患者口腔溃疡大小和数目、VAS评分,显著降低炎症因子水平,安全性较高,值得临床推广。

参考文献

- [1] 周海文,吴 岚,周曾同. 口腔黏膜病临床治疗VI. 复发性阿弗他溃疡的诊断与治疗 [J]. 中华口腔医学杂志, 2007, 42(1): 57-59.
- [2] 李冬连. 复发性口腔溃疡治疗进展 [J]. 全科口腔医学杂志, 2015, 2(12): 14-15.
- [3] 王新莉,孙伟成,王 雪,等. 甲硝唑口腔粘贴片治疗牙周病的临床体会 [J]. 牡丹江医学院学报, 2005, 26(2): 28-29.
- [4] 蒋王林,傅风华,田京伟,等. 口腔溃疡含片对大鼠实验性口腔溃疡的治疗作用 [J]. 中草药, 2003, 34(9): 835-837.
- [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] 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.
- [7] 佚名. 视觉模拟评分法(VAS) [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2004, 9(11): 483.
- [8] 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.
- [9] 袁广兰,严先玲. 甲硝唑治疗口腔厌氧菌感染 65 例 [J]. 山东医药, 1996, 36(11): 53.
- [10] 谢 春,戴 琳,刘 坚. 康复新液联合口腔溃疡散治疗复发性阿弗他溃疡的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27(8): 1101-1103.
- [11] 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.
- [12] 张素欣,李 丹,陈 中,等. 复发性口腔溃疡患者唾液中TNF- α 及IL-6含量及临床意义 [J]. 河北医科大学学报, 2016, 37(11): 1285-1288.