

金莲花胶囊联合大蒜素胶囊治疗复发性口腔溃疡的临床研究

张建丽¹, 胡 杰², 刘翠峰³

1. 河南科技大学第一附属医院 口腔科, 河南 洛阳 471003

2. 河南科技大学第一附属医院 病案室, 河南 洛阳 471003

3. 河南科技大学第一附属医院 中医内科, 河南 洛阳 471003

摘要: **目的** 探讨金莲花胶囊联合大蒜素胶囊治疗复发性口腔溃疡的临床效果。**方法** 选取 2016 年 1 月—2017 年 10 月河南科技大学第一附属医院收治的复发性口腔溃疡患者 114 例, 随机分成对照组 (57 例) 和治疗组 (57 例)。对照组口服大蒜素胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。治疗组在对照组基础上口服金莲花胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月。观察两组患者临床疗效, 同时比较治疗前后两组患者平均溃疡期、疼痛指数、14 项口腔健康影响程度量表 (OHIP-14) 评分及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-10 (IL-10)、超氧化物歧化酶 (SOD) 水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为 78.9% 和 93.0%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组平均溃疡期较治疗前显著缩短 ($P < 0.05$), 疼痛指数显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组平均溃疡期和疼痛指数比对照组改善更明显 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 OHIP-14 各项目评分及总分均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组患者评分明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清 TNF- α 、IL-10 浓度显著降低 ($P < 0.05$), SOD 水平显著升高 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 TNF- α 、IL-10、SOD 水平明显好于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 金莲花胶囊联合大蒜素胶囊治疗复发性口腔溃疡可缩短患者溃疡期, 缓解疼痛, 提高机体抗氧化能力, 改善生活质量。

关键词: 金莲花胶囊; 大蒜素胶囊; 复发性口腔溃疡; 平均溃疡期; 疼痛指数; 14 项口腔健康影响程度量表; 超氧化物歧化酶

中图分类号: R988.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)04-1120-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.051

Clinical study on Jinlianhua Capsules combined with Garlicin Capsules in treatment of recurrent oral ulcer

ZHANG Jian-li¹, HU Jie², LIU Cui-feng³

1. Department of Stomatology, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

2. Department of Medical Records, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

3. Department of Internal TCM, the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang 471003, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Jinlianhua Capsules combined with Garlicin Capsules in treatment of Recurrent Oral Ulcer. **Methods** Patients (114 cases) with Recurrent Oral Ulcer in the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from January 2016 to October 2017 were randomly divided into control (57 cases) and treatment (57 cases) groups. Patients in the control group were *po* administered with Garlicin Capsules, 2 grains/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Jinlianhua Capsules on the basis of the control group, 4 grains/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 3 months. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the average time of ulceration, pain indexes, OHIP-14 scores, and TNF- α , IL-10 and SOD levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 78.9% and 93.0% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the average time of ulceration in two groups were significantly shortened ($P < 0.05$), pain indexes were significantly decreased ($P < 0.05$), and the average time of ulceration, pain indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the each item score of OHIP-14 and total scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and these scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum concentration of TNF- α and IL-10 in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$).

收稿日期: 2018-09-19

作者简介: 张建丽 (1970—), 女, 副主任医师, 主要从事口腔科工作。E-mail: zhangjianligf@163.com

0.05), but SOD levels were significantly increased ($P < 0.05$), and the TNF- α , IL-10 and SOD levels in the treatment group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Jinlianhua Capsules combined with Garlicin Capsules in treatment of recurrent oral ulcer can safely and effectively shorten the ulceration period, relieve pain, improve the body's antioxidant capacity and the quality of life.

Key words: Jinlianhua Capsules; Garlicin Capsules; recurrent oral ulcer; average time of ulceration; pain indexes; OHIP-14; SOD

复发性口腔溃疡是最常见的口腔黏膜病, 发病率 10%~25%, 且好发于女性, 以 10~30 岁患者居多。患者临床表现为界限清楚的, 反复发作, 具有“凹、红、黄、痛”临床特征的圆形或椭圆形溃疡。此类口腔溃疡具有周期性、灼痛明显、自限性、复发性等特点^[1]。溃疡发作时会影响进食、吞咽及说话等功能, 继而对患者生活造成严重困扰。目前临床处理复发性口腔溃疡的手段众多, 但仍无根治的特效方法。因此医学界对于此类疾病的治疗目标在于尽可能降低复发风险, 延长间歇期, 缓解疼痛, 促进溃疡愈合^[2]。大蒜素胶囊属广谱抗菌药, 能对细菌、真菌及病原虫等微生物起到较强的抑制或杀灭作用, 适用于微生物感染性疾病^[3]。金莲花胶囊为单方中成药, 有清热解毒、利咽消肿的功效, 可用于治疗口疮^[4]。因此, 本研究对复发性口腔溃疡采取金莲花胶囊联合大蒜素胶囊进行治疗, 取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2016 年 1 月—2017 年 10 月河南科技大学第一附属医院收治的 114 例复发性口腔溃疡患者为研究对象, 均满足复发性口腔溃疡的诊断标准^[5]。其中男 49 例, 女 65 例; 年龄 18~61 岁, 平均年龄 (34.5 ± 7.2) 岁; 反复口腔溃疡时间 1.5~6.0 年, 平均时间 (3.3 ± 0.7) 年; 本次溃疡病程 12~72 h, 平均病程 (39.8 ± 6.9) h; 病情程度: 中度 72 例, 重度 42 例。

纳入标准: (1) 反复口腔溃疡病史 > 1 年; (2) 受试者自愿, 签订知情同意书; (3) 溃疡发作频率大于 1 次/月; (4) 年龄 18~65 岁; (5) 非过敏体质; (6) 复发性口腔溃疡发病史 ≥ 2 次; (7) 本次溃疡发病至就医时间 ≤ 3 d。

排除标准: (1) 24 h 内使用镇痛药者; (2) 脾虚大便溏者; (3) 近 1 个月内有消炎药、抗生素使用史者; (4) 哺乳期妇女或孕妇; (5) 近 3 个月内嗜酒、吸烟者或有免疫抑制剂、皮质类固醇全身使用者; (6) 有药物过敏史或合并肿瘤者; (7) 患有

创伤性溃疡、白塞病、结核性溃疡、急性疱疹性龈口炎、坏死性涎腺化生、放射性口炎或癌性溃疡等具有类似症状的其他疾患者; (8) 近 3 个月内嗜酒、吸烟者或有免疫抑制剂、皮质类固醇全身使用者; (9) 重型复发性口腔溃疡者; (10) 合并自身免疫性疾病、急性感染性疾病、消化性溃疡、贫血等全身性疾病者。

1.2 药物

大蒜素胶囊由江苏正大清江制药有限公司生产, 规格 20 mg/粒, 产品批号 150904、170312; 金莲花胶囊由河北百善药业有限公司生产, 规格 0.35 g/粒, 产品批号 1508013、1705021。

1.3 分组及治疗方法

采取随机数字表法将 114 例患者分成对照组 (57 例) 和治疗组 (57 例), 其中对照组男 22 例, 女 35 例; 年龄 18~58 岁, 平均年龄 (34.1 ± 7.3) 岁; 反复口腔溃疡时间 2~6 年, 平均时间 (3.4 ± 0.8) 年; 本次溃疡病程 12~67 h, 平均病程 (39.2 ± 7.1) h; 中度 34 例, 重度 23 例。治疗组男 27 例, 女 30 例; 年龄 19~61 岁, 平均年龄 (34.7 ± 6.8) 岁; 反复口腔溃疡时间 1.5~6 年, 平均时间 (3.2 ± 0.6) 年; 本次溃疡病程 15~72 h, 平均病程 (40.3 ± 6.6) h; 中度 38 例, 重度 19 例。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

所以患者均采用相同的基础治疗, 包括合理膳食、保持口腔卫生、保证充足休息、去除口腔局部刺激因素、养成良好生活习惯、补充维生素及局部治疗等。对照组在此基础上口服大蒜素胶囊, 2 粒/次, 3 次/d。治疗组在对照组基础上口服金莲花胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 3 个月后比较临床疗效。

1.4 疗效判定标准^[6]

显效: 平均溃疡期明显缩短, 疼痛指数亦明显减小; 有效: 平均溃疡期无改变但疼痛指数明显减小, 或平均溃疡期明显缩短但疼痛指数无改变; 无效: 平均溃疡期和疼痛指数均无变化。

总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 平均溃疡期、疼痛指数 平均溃疡期指各溃疡持续时间总和与溃疡总数比值；疼痛指数为记录溃疡期每天的疼痛视觉模拟评分 (VAS)。VAS 是用 10 cm 的直线，按顺序共标有 11 个整数 0~10，其中 0 表示无痛，10 代表最剧烈的疼痛^[7]。

1.5.2 14 项口腔健康影响程度量表 (OHIP-14)^[8] 本调查问卷用于评估复发性口腔溃疡患者生活质量状况，OHIP-14 共包含 14 个条目，4 个维度方面的内容，每个条目均采用 5 级评分法 (0~4 分)，各维度总分为功能限制 (3 个条目，0~12 分)、能力受限 (5 个条目，20 分)、疼痛与不适 (3 个条目，0~12 分)、身心缺陷 (3 个条目，0~12 分)，OHIP-14 总分为 0~56 分，分数越高则生存质量越差。

1.5.3 血清指标 治疗前后采集患者清晨空腹肘静脉血 6 mL，制备血清标本，仪器选用生化分析仪 (德国罗氏公司，型号 MODULE P800)，肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-10 (IL-10) 均使用酶联免疫法检测，超氧化物歧化酶 (SOD) 运用黄嘌呤氧化酶法，试剂盒均购自上海拓旻生物，操作按说明书。

1.5.4 复发情况 随访 6 个月，追踪观察两组复发情况。

1.6 不良反应

监测记录患者因用药而出现的嗜睡、头痛、便秘等副作用。

1.7 统计学分析

运用统计软件 SPSS 20.0 处理数据，计数资料

以率表示，使用 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采取 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组患者显效 17 例，有效 28 例，无效 12 例，总有效率为 78.9%；治疗组患者显效 21 例，有效 32 例，无效 4 例，总有效率为 93.0%，两组临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 两组平均溃疡期、疼痛指数比较

治疗后，两组平均溃疡期较治疗前显著缩短，疼痛指数显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗后治疗组平均溃疡期和疼痛指数比对照组改善更明显，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组 OHIP-14 评分比较

治疗后，两组患者 OHIP-14 各项目评分及总分均显著降低，同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；且治疗组患者各评分及总分明显低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 两组 TNF- α 、IL-10、SOD 比较

治疗后，两组患者血清 TNF- α 、IL-10 浓度较治疗前均显著降低，SOD 水平显著升高，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 TNF- α 、IL-10、SOD 水平明显好于对照组，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	57	17	28	12	78.9
治疗	57	21	32	4	93.0*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组平均溃疡期、疼痛指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on average time of ulceration and pain indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	平均溃疡期/d		疼痛指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	57	5.46 $\pm$ 1.58	2.37 $\pm$ 0.65*	6.64 $\pm$ 2.12	3.73 $\pm$ 0.75*
治疗	57	5.62 $\pm$ 1.43	1.74 $\pm$ 0.51* [▲]	6.91 $\pm$ 2.25	2.36 $\pm$ 0.50* [▲]

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 OHIP-14 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on OHIP-14 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	功能限制评分	能力受限评分	疼痛与不适评分	身心缺陷评分	总分
对照	57	治疗前	7.13±2.08	12.40±3.36	8.14±2.35	6.47±2.19	34.53±7.16
		治疗后	4.16±1.27*	7.13±1.78*	3.47±0.86*	3.21±0.90*	18.26±4.15*
治疗	57	治疗前	7.35±1.89	11.52±3.17	7.92±2.16	6.21±1.96	32.95±6.89
		治疗后	2.47±0.65*▲	4.79±1.12*▲	2.30±0.61*▲	2.17±0.57*▲	11.94±2.78*▲

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 TNF- α 、IL-10、SOD 比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on TNF- α , IL-10 and SOD between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	IL-6/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	SOD/($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	57	治疗前	48.35±8.62	19.48±4.59	212.36±35.82
		治疗后	26.74±6.51*	14.37±3.06*	273.47±41.65*
治疗	57	治疗前	46.19±9.24	18.21±4.76	207.38±32.19
		治疗后	17.53±4.27*▲	11.47±2.55*▲	305.63±37.84*▲

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 两组复发情况比较

随访期内, 对照组患者复发 16 例, 复发率为 28.1%, 治疗组患者复发 7 例, 复发率为 12.3%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.6 两组不良反应比较

两组均未见明显药物副反应, 如便秘、恶心、嗜睡等。

3 讨论

截至目前, 对于复发性口腔溃疡的病因及致病机制仍未阐明。现代医学认为本病的发病是免疫(如免疫复合物的形成、细胞免疫等)、不良生活习惯、系统性疾病(有缺锌、中性粒细胞减少、缺铁性贫血等)、遗传(家族史)、精神状态(如焦虑、压力过大)、化合物和药物(包括牙膏成分、 β 受体阻断剂、非甾体抗炎药等)、微生物感染等多重因素综合作用所致^[9]。当前能用于治疗此种口腔黏膜病的全身药物种类繁多, 包括糖皮质激素(地塞米松、泼尼松等)、免疫抑制药(环孢素、环磷酰胺等)、免疫增强药(丙种球蛋白、胸腺素等)、生物制剂(依那西普、阿达木单抗等)、中成药(昆明山海棠片、雷公藤总苷片等)及其他(如己酮可可碱、沙利度胺)等。近年来中草药及其制剂在治疗复发性口腔溃疡上表现出疗效佳、毒副作用较小等优势, 而被广泛应用于临床。

大蒜素胶囊的主要成分为大蒜素, 是从蒜的球形鳞茎中提取分离的一种单体化合物, 被誉为天然广谱抗生素, 本品可通过与半胱氨酸分子(细菌生长繁殖所必需的营养物质)中的巯基特异性结合, 发挥抗菌活性, 此外大蒜素还具有抗真菌及寄生虫、抗炎、抗氧化、抗溃疡等药理作用^[10]。研究显示复发性口腔溃疡采用大蒜素胶囊辅助治疗的效果突出, 对患者机体炎症反应、免疫功能均有正性调节作用^[11]。复发性口腔溃疡属中医“口疮”“口破”等范畴。中医认为本病的主要致病因素为外感六淫燥火、内伤脏腑热盛。金莲花胶囊亦为广谱抑菌药, 是由金莲花提取物制成的胶囊制剂, 具有清热解毒、消脓止血、愈伤生肌、疏散风热等功效。药理研究表明金莲花具有抗菌消炎、抑制血栓形成、解热、抗氧化、镇痛、改善血流变状态、抗病毒等多种活性^[12]。有报道指出在复发性口腔溃疡的治疗过程中加用金莲花胶囊辅助治疗的效果是值得肯定的, 且安全性良好^[13]。本研究中, 治疗后治疗组总有效率为 93.0%, 显著高于对照组的 78.9%, 治疗后平均溃疡期较对照组同期显著更短、疼痛指数显著更低, 且患者均未出现明显副作用, 随访 6 个月内治疗组复发率明显低于对照组, 提示复发性口腔溃疡采用金莲花胶囊联合大蒜素胶囊治疗能安全有效的减轻患者疼痛、缓解溃疡, 减少复发。

中文版 OHIP-14 目前应用较为广泛的一个测评口腔疾病患者生活质量的量表^[8]。复发性口腔溃疡患者存在免疫失衡现象, TNF- α 属于前炎性因子, 在炎症初始阶段发挥着关键作用, 其可黏附于血管内皮细胞、诱导中性粒细胞趋化、激活溶酶体酶及引起血管闭塞等, 继而造成上皮组织坏死而引起溃疡反复发作, 且病情越重, 血中 TNF- α 水平越高^[14]。IL-10 为负性免疫调节因子, 由调节性 T 细胞分泌, 在复发性口腔溃疡患者体内 IL-10 处于高表达状态, 这或许是机体的一种代偿调节机制, 用以减弱抗原提呈细胞功能、抑制 T 细胞增殖与分化、下调 T 细胞表面主要组织相容性复合体 (MHC) II 类分子表达、阻止致炎因子产生和炎症细胞迁移等, 进而参与本病的发病过程^[15]。氧自由基损伤是复发性口腔溃疡主要的致病因素之一, 正常情况下胞内自由基的产生和清除是动态平衡的, 当体内该平衡被打破时, 因自由基未能及时清除而引起细胞损伤, 从而诱发口腔溃疡。SOD 是内源性氧自由基清除剂, 在复发性口腔溃疡患者血中 SOD 活性降低, 因此无法有效、及时清除氧自由基, 而造成病情反复^[16]。本研究中, 治疗后治疗组 OHIP-14 中各维度评分及总分和血清 TNF- α 、IL-10 浓度较对照组同期均显著降低, 血清 SOD 水平均显著升高, 说明金莲花胶囊联合大蒜素胶囊治疗复发性口腔溃疡的疗效确切。

综上所述, 金莲花胶囊联合大蒜素胶囊治疗复发性口腔溃疡可有效缩短患者溃疡期, 缓解疼痛, 下调血中炎症因子表达, 提高机体抗氧化能力, 稳定病情, 改善生活质量, 效果显著, 安全性高, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 宋金文. 复发性口腔溃疡的临床分析与药物治疗 [J]. 中外健康文摘, 2010, 7(4): 32-33.
- [2] 张优琴, 江春霞, 王智巍, 等. 复发性口腔溃疡的临床治疗进展 [J]. 中国药房, 2015, 26(35): 5030-5032.
- [3] 国家药典委员会. 国家药品监督管理局国家药品标准: 化学药品地方标准上升国家标准 (第十册) WS-10001-(HD-0916)-2002 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 21.
- [4] 国家药典委员会. 国家食品药品监督管理局国家药品标准: 新药转正标准 (第 34 册) WS3-175(Z-175)-2002(Z) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2003: 51.
- [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] 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, 15(3): 131.
- [7] 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]. 实用疼痛学杂志, 1994, 2(4): 153.
- [8] 辛蔚妮, 凌均荣. 口腔健康影响程度量表的验证研究 [J]. 中华口腔医学杂志, 2006, 41(4): 242-245.
- [9] 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.
- [10] 彭敏. 大蒜素药理学作用机制及研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(14): 1593-1596.
- [11] 董华, 张书宇, 李月玲. 大蒜素胶囊联合康复新液治疗复发性口腔溃疡的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(6): 1109-1113.
- [12] 袁勤洋, 刘长利. 中药金莲花药理作用研究进展 [J]. 人民军医, 2011, 54(9): 825-826.
- [13] 陈学琴, 黄尘瑶. 金莲花胶囊联合康复新口服液治疗复发性口腔溃疡疗效观察 [J]. 新中医, 2016, 48(9): 141-142.
- [14] 张琳, 李秦, 张涛, 等. 复发性口腔溃疡患者肿瘤坏死因子变化及临床意义 [J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(6): 530-532.
- [15] 张敬, 王婷婷, 漆明. 复发性阿弗他溃疡患者外周血中 TGF- β 1 和 IL-10 的表达水平及其临床意义 [J]. 实用口腔医学杂志, 2014, 30(1): 82-84.
- [16] 林海升, 沈显军, 施更生, 等. 复发性阿弗他溃疡与外周血超氧化物歧化酶的相关性 [J]. 浙江医学, 2012, 34(6): 449-450.