甘草锌颗粒联合蒙脱石散治疗复发性口腔溃疡的临床研究

张洪凯¹, 石崇²

1. 天津市职业病防治院 口腔科, 天津 300140

2. 天津医科大学中新生态城医院 口腔科, 天津 300467

摘要: **目的** 研究甘草锌颗粒联合蒙脱石散治疗复发性口腔溃疡的临床疗效。**方法** 选取2015年8月—2017年8月天津市职业病防治院收治的120例复发性口腔溃疡患者为研究对象, 将患者随机分为对照组和治疗组, 每组各60例。对照组给予蒙脱石散, 3 g/d, 以温水调成乳状混合剂, 饭后清水漱口, 以无菌棉签蘸取混合剂涂擦在口腔溃疡处, 涂抹后30 min内不进食水, 每日涂抹3~4次。治疗组在对照组的基础上口服甘草锌颗粒, 5 g/次, 2次/d。两组患者均连续用药14 d。观察两组患者的临床疗效, 同时比较两组患者的临床症状改善时间、血清炎症因子水平、VAS评分和溃疡复发情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为80.00%、96.67%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组的红肿消退时间、病痛消退时间和溃疡面愈合时间均明显短于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4 (IL-4)、白细胞介素-6 (IL-6)水平和VAS评分显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组血清炎症因子水平和VAS评分显著低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 对照组和治疗组复发率分别为51.67%、21.67%, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 甘草锌颗粒联合蒙脱石散治疗复发性口腔溃疡具有较好的临床疗效, 能有效抑制炎症因子水平, 减轻临床症状, 降低复发风险, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 甘草锌颗粒; 蒙脱石散; 复发性口腔溃疡; 血清炎症因子; VAS评分; 复发

中图分类号: R988.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2019)04-1125-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.052

Clinical study on Licorzine Granules combined with Montmorillonite Powder in treatment of recurrent oral ulcer

ZHANG Hong-kai¹, SHI Chong²

1. Department of Stomatology, Tianjin Occupational Diseases Precaution and Therapeutic Hospital, Tianjin 300140, China

2. Department of Stomatology, Sino-Singapore Eco-City Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300467, China

Abstract: Objective To study the clinical efficacy of Licorzine Granules combined with Montmorillonite Powder in treatment of recurrent oral ulcer. **Methods** Patients (120 cases) with recurrent oral ulcer in Tianjin Occupational Diseases Precaution and Therapeutic Hospital from August 2015 to August 2017 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 60 cases. Patients in the control group were given Montmorillonite Powder for 3 g daily, mixed with warm water into an emulsion mixture, rinsed with water after meals, dipped in a sterile cotton swab, and smeared with the mixture on the oral ulcer. No water was taken within 30 min after smearing, and smeared 3 — 4 times daily. Patients in the treatment group were administered with Licorzine Granules on the basis of the control group, 5 g/time, twice daily. Patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the clinical symptom improvement time, serum inflammatory factors levels, VAS scores, and the recurrence of ulcer in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the control and treatment groups was 80.00% and 96.67%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the swelling subsidence time, pain subsidence time, and ulcer healing time in the treatment group were significantly shorter than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, TNF- α , IL-4, and IL-6 levels, and VAS scores in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the serum inflammatory factors levels and VAS scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with

收稿日期: 2019-01-18

作者简介: 张洪凯 (1984—), 男, 主治医师, 硕士, 主要研究方向为口腔。E-mail: liffw41@163.com

significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the recurrence rates in the control and treatment groups were 51.67% and 21.67%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Licorzine Granules combined with Montmorillonite Powder has good clinical efficacy in treatment of recurrent oral ulcer, can effectively inhibit the levels of inflammatory factors, reduce clinical symptoms, and decreased the risk of recurrence, which has a certain clinical application value.

Key words: Licorzine Granules; Montmorillonite Powder; recurrent oral ulcer; serum inflammatory factor; VAS score; recurrence

复发性口腔溃疡作为一种常见的口腔黏膜病变,以口腔黏膜破溃、红肿、疼痛为主要特点,多伴发热、头痛等症,具有临床发病率高、易反复、病程周期长等特点^[1-2],目前临床仍然没有根治疗法。虽然复发性口腔溃疡在临床极为常见,但是其致病机制仍未能明确,目前认为复发性口腔溃疡发生机制与免疫力下降、口腔菌群失调、缺乏微量元素、微循环障碍等诸多因素相关,临床治疗主要采用药物、物理和生物治疗等方式。蒙脱石散被证实具有促进黏膜再生修复的作用,能缩短溃疡愈合时间^[3-4]。甘草锌颗粒作为一种复合含锌类药物,是将甘草中有效成分、微量元素锌相结合而制成的,能够促进溃疡愈合,对溃疡性疾病的预后具有促进作用^[5-6]。本研究选取天津市职业病防治院收治的 120 例复发性口腔溃疡患者为研究对象,观察甘草锌颗粒联合蒙脱石散的临床疗效。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 8 月—2017 年 8 月天津市职业病防治院收治的复发性口腔溃疡患者 120 例为研究对象,根据《复发性阿弗他溃疡诊疗指南(试行)》^[7]确诊为复发性口腔溃疡。其中男 68 例,女 52 例;年龄 19~54 岁,平均年龄(35.1±4.5)岁;病程 2.0~15.5 年,平均病程(4.2±1.7)年;溃疡分型为轻型 74 例,重型 24 例,疱疹型 22 例。本研究经医学伦理委员会审查同意。

纳入标准:(1)口腔溃疡病史不低于 2 年,溃疡发生次数不少于 2 次,溃疡部位主要为唇舌尖、舌缘、前庭沟、内侧、舌系带旁和颊黏膜;(2)本次发病时间在 72 h 之内,在就诊前未接受相关治疗;(3)90 d 内无免疫抑制剂、激素、免疫增强剂等服用史;(4)依从性良好,严格遵医用药和定期随访;(5)知情同意,自愿参加,资料完整。

排除标准:(1)排除合并其他口腔疾病、恶性肿瘤、先天性免疫功能缺陷等其他疾病者;(2)排除相关药物过敏、哺乳期或妊娠期女性;(3)排除依从性较差、临床资料缺失、中途失访等不适宜参与者。

1.2 分组和治疗方法

将患者随机分为对照组和治疗组,每组各 60 例。对照组男 35 例,女 25 例;年龄 19~54 岁,平均年龄(34.7±4.2)岁;病程 2.0~15.5 年,平均病程(4.1±1.5)年;溃疡分型为轻型 39 例,重型 11 例,疱疹型 10 例。治疗组男 33 例,女 27 例;年龄 20~55 岁,平均年龄(35.8±4.9)岁;病程 2.5~16.0 年,平均病程(4.3±1.8)年;溃疡分型为轻型 35 例,重型 13 例,疱疹型 12 例。两组患者一般资料比较无显著差异,具有可比性。

所有患者在确诊后接受基础治疗,如保持口腔卫生、避免接触刺激因素、均衡营养等。对照组患者给予蒙脱石散(博福-益普生制药有限公司生产,规格 3 g/袋,产品批号 20140112、M06534),3 g/d,以温水调成乳状混合剂,先于饭后清水漱口,再以无菌棉签蘸取混合剂涂擦在口腔溃疡处,涂抹后 30 min 内不进食水,每日涂抹 3~4 次。治疗组患者在对照组治疗的基础上口服甘草锌颗粒(南京瑞年百思特制药有限公司生产,规格 5 g/袋,产品批号 1405051、201507042),5 g/次,2 次/d。两组患者均连续用药 14 d。

1.3 临床疗效评价标准

根据中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会制订的复发性口腔溃疡评价试行标准^[8]。显效:疼痛指数降低,平均溃疡期缩短;有效:疼痛指数降低,但溃疡期无变化或平均溃疡期缩短但疼痛指数无变化;无效:溃疡期无变化,且平均溃疡期无变化。

$$\text{总有效率} = (\text{显效} + \text{有效}) / \text{总例数}$$

1.4 观察指标

1.4.1 临床症状改善时间 观察并记录患者口腔溃疡红肿消退时间、病痛消退时间和溃疡面愈合时间。

1.4.2 VAS 评分^[9] 两组患者于治疗前后分别进行疼痛程度评价,评价方法按照 VAS 评分法,分数越高,疼痛越重。

1.4.3 血清炎症因子 治疗前后分别留取患者空腹外周血,离心留血清后,采用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4(IL-4)和白细胞介素-6(IL-6)水平。

1.5 不良反应和溃疡复发情况

记录两组患者的药物不良反应，如轻度浮肿、轻度便秘等，同时随访观察 6 个月内溃疡复发率。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据，计量数据（正态分布）比较用 t 检验，计数数据比较用 χ^2 检验，等级数据用非参数检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组显效 18 例，有效 30 例，总有效率为 80.00%；治疗组显效 25 例，有效 33 例，总有效率为 96.67%，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 两组临床症状改善时间比较

治疗后，治疗组的红肿消退时间、病痛消退时间和溃疡面愈合时间均明显短于对照组，两组临床症状改善时间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

2.3 两组血清炎症因子和 VAS 评分比较

治疗后，两组患者的 TNF- α 、IL-4、IL-6 水平和 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 ($P < 0.05$)；治疗后，治疗组血清炎症因子水平和 VAS 评分显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

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	60	18	30	12	80.00
治疗	60	25	33	2	96.67*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组临床症状改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	红肿消退时间/d	病痛消退时间/d	溃疡愈合时间/d
对照	60	1.2 $\pm$ 0.7	1.1 $\pm$ 0.5	5.3 $\pm$ 1.2
治疗	60	0.5 $\pm$ 0.3*	0.4 $\pm$ 0.2*	3.2 $\pm$ 0.8*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 3 两组血清炎症因子水平和 VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison on levels of serum inflammatory factors and VAS scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α (pg·L ⁻¹)	IL-4(ng·L ⁻¹)	IL-6(pg·L ⁻¹)	VAS 评分
对照	60	治疗前	18.1 $\pm$ 3.8	2.8 $\pm$ 1.2	3.0 $\pm$ 0.9	6.9 $\pm$ 1.2
		治疗后	13.6 $\pm$ 2.8*	2.3 $\pm$ 0.8*	2.1 $\pm$ 0.7*	3.6 $\pm$ 1.0*
治疗	60	治疗前	17.8 $\pm$ 3.5	2.9 $\pm$ 1.1	2.9 $\pm$ 0.8	7.1 $\pm$ 1.1
		治疗后	10.7 $\pm$ 2.4* [▲]	1.8 $\pm$ 0.7* [▲]	1.3 $\pm$ 0.4* [▲]	1.7 $\pm$ 0.4* [▲]

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

2.4 两组不良反应率和复发率比较

治疗期间，两组患者均未出现浮肿、便秘等药物不良反应病例。治疗后 6 个月，对照组患者在 6 个月内溃疡复发 31 例，复发率 51.67%；治疗组患者在 6 个月内溃疡复发 13 例，复发率为 21.67%，两组复发率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

口腔溃疡是临床最常见的口腔疾病之一，主要临床特征包括口腔表皮黏膜充血、溃疡、疼痛等，无论是儿童、青年人，还是中老年人发生口腔溃疡的危险性均较高。口腔溃疡具有高度复发性，防治复发性口腔溃疡也一直是口腔医学的难中之难。

蒙脱石散已经被证实对溃疡预后有促进作用,其能通过抑制口腔黏液糖蛋白退化、保护黏膜屏障等促进口腔黏膜溃疡消退、收敛^[10]。但单用蒙脱石散治疗并不能达到理想治疗效果,联合用药治疗成为提高疗效的重点。研究发现口腔溃疡的发生与微量元素锌缺乏有密切关系。锌是人体多种酶类的重要组成成分,锌缺乏能够导致酶合成不足或活性下降,从而诱发一系列疾病,其中就包括黏膜溃疡。Ozler 等^[11]发现溃疡患者的血清锌水平多低于正常人,缺锌可作为复发性口腔溃疡危险因素之一,锌剂能通过提高细胞免疫而促进溃疡愈合。Masoumeh 等^[12]发现锌剂能通过促进细胞分裂加快创伤愈合速度,含锌漱口水对复发性口腔溃疡愈合有明显的促进作用。国内关于锌剂对复发性口腔溃疡治疗价值的研究也在不断增多^[12-13]。甘草锌颗粒是甘草与锌的复合剂。甘草有补脾益气、缓急止痛、清热解毒的功效,现代研究发现其能减轻炎症、促进溃疡愈合,提高黏膜再生速度、加快溃疡愈合。二者协同应用抑制炎症反应、促进溃疡愈合、增强免疫功能效果明显增强^[14]。本研究结果显示,治疗组不仅治疗时间短于对照组,而且临床疗效优于对照组,此外随访还发现治疗组 6 个月内复发率明显低于对照组,这说明甘草锌颗粒不仅能够提高临床疗效,而且能促进溃疡愈合、缩短治疗时间、降低复发风险。本研究中并未见严重不良反应,说明蒙脱石散与甘草锌颗粒联合使用安全性较为可靠,蒙脱石散单独使用虽然也能有效治疗复发性溃疡,但是甘草锌颗粒联合蒙脱石散治疗复发性口腔溃疡不仅能缩短治疗时间,而且能减小复发可能性,联合方案的疗效更为理想。

TNF- α 、IL-4、IL-6 是临床公认的促炎性因子,现有研究发现炎性细胞因子 TNF- α 、IL-6 等与复发性溃疡严重程度相关^[14]。本研究结果显示,治疗组血清炎性因子水平低于对照组,提示甘草锌颗粒联合蒙脱石散对复发性口腔溃疡临床疗效较好。

综上所述,甘草锌颗粒联合蒙脱石散治疗复发性口腔溃疡具有较好的临床疗效,能有效抑制炎性因子水平,减轻临床症状,降低复发风险,具有一

定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 魏玉芬. 复发性口腔溃疡发病机制与治疗的临床探究 [J]. 医药前沿, 2017, 7(7): 192-193.
- [2] 牛兴东, 高原, 肖成. 从火辨治复发性口腔溃疡 80 例临床观察 [J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(31): 29-30.
- [3] 张莹, 刘梅, 赵亚玲, 等. 益生菌和思密达辅助治疗溃疡性结肠炎的研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(11): 1356-1359.
- [4] 姜瑞英, 骆素兰, 郭丽华. 思密达治疗复发性口腔溃疡疗效观察 [J]. 慢性病学杂志, 2010, 12(12): 1635.
- [5] 尹文国. 甘草锌联合康复新液治疗复发性阿弗他溃疡的效果观察 [J]. 中国医药导报, 2013, 10(13): 73-75.
- [6] 姚冬梅. 甘草锌胶囊治疗复发性口腔溃疡疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2013, 8(8): 147-148.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 严广斌. 视觉模拟评分法 [J]. 中华关节外科杂志, 2014, 8(2): 34.
- [10] 张晓霞, 满静, 赵岚. 思密达治疗口腔溃疡 [J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(8): 1421.
- [11] Ozler G S. Zinc deficiency in patients with recurrent aphthous stomatitis: a pilot study [J]. *J Laryngol Otol*, 2014, 128(6): 531-533.
- [12] Mehdipour M, Taghavi Zenooz A, Sohrabi A, et al. A comparison of the effect of triamcinolone ointment and mouthwash with or without zinc on the healing process of aphthous stomatitis lesions [J]. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*, 2016, 10(2): 87-91.
- [13] 杨锦秀. 重组牛碱性成纤维细胞生长因子外用凝胶联合甘草锌胶囊治疗复发性口腔溃疡临床疗效分析 [J]. 中国药物与临床, 2014, 14(10): 1406-1407.
- [14] 叶国增, 沈映冰. 复发性口腔溃疡治疗的中西医结合治疗临床观察 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(20): 46-47.
- [15] 马金昀, 徐玲霞, 杨月, 等. 复发性口腔溃疡症状积分与炎性细胞因子的相关性及其加味黄连甘草汤的治疗作用 [J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(1): 18-23.