

肿痛安胶囊联合沙利度胺治疗复发性口腔溃疡的疗效及其对免疫细胞的影响

唐萍, 骆洋, 李新*

绵阳市中心医院 口腔科, 四川 绵阳 621000

摘要: 目的 探讨肿痛安胶囊联合沙利度胺治疗复发性口腔溃疡的疗效及其对免疫细胞的影响。方法 选取2019年5月—2020年12月绵阳市中心医院收治的92例复发性口腔溃疡患者作为研究对象, 按照治疗方法将患者分为对照组和观察组, 每组各46例。对照组口服沙利度胺片, 50 mg/次, 2次/d。观察组在对照组基础上口服肿痛安胶囊, 0.56 g/次, 3次/d。两组均连续治疗7 d。观察两组的临床疗效及临床症状改善时间, 同时比较两组治疗前后的视觉模拟评分法(VAS)评分和免疫指标水平。结果 治疗后, 观察组患者的总有效率为93.48%, 对照组为78.26%, 组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组VAS评分均显著降低($P < 0.05$), 且观察组VAS评分降低程度更明显($P < 0.05$)。治疗后, 观察组的水肿消失时间、渗出消失时间、疼痛消失时间、溃疡愈合时间均短于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK细胞均显著升高($P < 0.05$); 治疗后, 观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK细胞显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 肿痛安胶囊联合沙利度胺可提高复发性口腔溃疡的疗效, 进一步降低临床症状和疼痛程度, 改善免疫功能, 且安全性良好。

关键词: 肿痛安胶囊; 沙利度胺; 复发性口腔溃疡; 临床症状; 疼痛程度; 免疫功能; 安全性

中图分类号: R988.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2021)08-1751-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.08.029

Effect of Zhongtongan Capsules combined with thalidomide on recurrent oral ulcer and its effect on immune cells

TANG Ping, LUO Yang, LI Xin

Department of Stomatology, Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Zhongtongan Capsules combined with thalidomide in treatment of recurrent oral ulcer and its effect on immune cells. **Methods** A total of 92 patients with recurrent oral ulcer treated in Mianyang Central Hospital from May 2019 to December 2020 were selected as the research subjects. According to the treatment methods, the patients were divided into control group and observation group, with 46 cases in each group. Patients in the control group were *po* administered with Thalidomide Tablets, 50 mg/ time, twice daily. Patients in the observation group were *po* administered with Zhongtongan Capsules, 0.56 g/time, 3 times daily. Both groups were treated continuously for 7 days. Clinical efficacy and improvement time of clinical symptoms in two groups were observed, and visual analogue scale (VAS) scores and immune indexes were compared before and after treatment between two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 93.48%, and that of the control group was 78.26%, and the difference between groups was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, VAS scores in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the degree of decrease in the observation group was more obvious ($P < 0.05$). After treatment, the edema disappearance time, exudation disappearance time, pain disappearance time, and ulcer healing time in the observation group were all shorter than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). After treatment, the $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and NK cells in two groups were significantly increased ($P < 0.05$); After treatment, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and NK cells in the observation group were significantly higher than those in the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Zhongtongan Capsules combined with thalidomide can improve the curative effect of recurrent oral ulcer, further reduce the clinical symptoms and pain degree, improve the immune function, and has good safety.

Key words: Zhongtongan Capsules; thalidomide; recurrent oral ulcer; clinical symptoms; the degree of pain; immunity; security

收稿日期: 2021-05-24

第一作者: 唐萍(1986—), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向为口腔黏膜病。 E-mail: biabiatangping@163.com

*通信作者: 李新(1971—), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向为口腔黏膜病。 E-mail: 493903116@qq.com

复发性口腔溃疡是发病率最高的口腔黏膜病变,可发生于感冒、郁闷不悦、消化不良、精神紧张等因素后,常见于舌缘、颊、唇等部位^[1]。沙利度胺是免疫调节药物,能抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等细胞因子的释放,发挥抗炎作用,在复发性口腔溃疡的治疗具有一定的疗效^[2]。肿痛安胶囊是由三七、天麻等多种中药组成,具有消肿散结、祛瘀止痛、祛风化痰的功效,适用于风痰瘀阻引起的口腔溃疡等症^[3]。本研究对46例复发性口腔溃疡患者采用肿痛安胶囊联合沙利度胺治疗,分析其临床治疗效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年5月—2020年12月绵阳市中心医院收治的92例复发性口腔溃疡患者作为研究对象,其中男性44例,女性48例;年龄18~61岁,平均(36.21±9.15)岁;病程1~17年,平均(9.51±2.21)年;急性发作1~3 d,平均(2.14±0.63)d,其中单发78例,多发14例。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)符合复发性口腔溃疡的诊断标准^[4];(2)近7 d未服用免疫抑制剂、抗生素等影响疗效的药物;(3)依从性良好,可配合完成整个研究;(4)自愿参与本研究,签订知情同意书。

排除标准:(1)其他自身免疫系统、内分泌系统、血液系统病变;(2)机体中心、肝、肺、肾等严重病变者;(3)创伤性溃疡、扁平苔藓、红斑狼疮、药物过敏等因素引起的口腔黏膜损伤;(4)妊娠、哺乳过程中的妇女;(5)精神异常,不能正常交流者;(6)对本研究选用的药物明显过敏者;(7)伴有其他口腔病变;(8)机体有其他急慢性感染者;(9)参与其他临床研究。

1.3 治疗方法

对照组口服沙利度胺片(常州制药厂有限公司,国药准字H32026130,规格50 mg/片,生产批号:20190402、20200314),50 mg/次,2次/d。观察组在对照组基础上口服肿痛安胶囊(河北奥星集团药业有限公司,国药准字Z13021496,规格:0.28 g/粒,生产批号:20190426、20200517),0.56 g/次,3次/d。两组均连续治疗7 d。

1.4 疗效标准^[5]

按照复发性口腔溃疡症状分级量化表对患者的主要症状(溃疡面积、渗出面积、充血、水肿、疼痛、烧灼感、口干口渴、便秘)按照轻、中、重分别记为1~3分,各症状评分总和为证候积分。临床

痊愈:治疗3 d内症状、体征均显著改善,用药5 d内症状体征完全消失;显效:治疗5 d内症状、体征显著好转,证据积分降低 $\geq 70\%$;有效:治疗5 d内症状、体征好转,证据积分降低 $\geq 30\%$;无效:治疗5 d内症状、体征无改变,证据积分降低 $< 30\%$ 。

总有效率=(临床痊愈+显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 视觉模拟评分法(VAS)^[6] 运用VAS评分评估患者的主观疼痛程度,分值0~10分,分值越大则疼痛程度越大。

1.5.2 症状体征的消失 记录两组患者主要症状体征的消失时间,包括水肿消失时间、渗出消失时间、疼痛消失时间、溃疡愈合时间。

1.5.3 免疫指标 采集患者治疗前后空腹时的外周静脉血3~8 mL,在流式细胞仪(贝克曼库尔特DxFLEX型)上检测血清中T淋巴细胞的水平,包括CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞等。

1.5.4 不良反应 记录患者在治疗期间药物不良反应的发生情况,包括口干、恶心、头昏、头痛。

1.6 统计学处理

数据采用SPSS 21.0处理,计数资料比较行 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以独立 t 检验进行组间计量资料比较,以配对 t 检验进行组内计量资料比较。

2 结果

2.1 基线资料

按照治疗方法将患者分为对照组和观察组,每组各46例。对照组中男性23例,女性23例;年龄18~60岁,平均(36.34±9.10)岁;病程1~16年,平均(9.24±2.35)年;急性发作1~3 d,平均(2.21±0.65)d;其中单发40例,多发6例。观察组中男性21例,女性25例;年龄18~61岁,平均(36.09±9.21)岁;病程1~17年,平均(9.63±2.08)年;急性发作1~3 d,平均(2.09±0.61)d,其中单发38例,多发8例。两组一般资料资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

治疗后,观察组患者的总有效率为93.48%,对照组为78.26%,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.3 两组疼痛程度比较

治疗后,两组VAS评分均显著降低($P < 0.05$),且观察组VAS评分降低程度更明显($P < 0.05$),见表2。

2.4 两组症状消失时间比较

治疗后,观察组的水肿消失时间、渗出消失时

间、疼痛消失时间、溃疡愈合时间均短于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.5 两组免疫细胞比较

治疗后,两组的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞均显著升高($P < 0.05$);治疗后,观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞显著高于对照组,差异有

统计学意义($P < 0.05$),见表4。

2.6 两组的药物不良反应比较

两组药物不良反应的发生率无明显差异,见表5。

3 讨论

复发性口腔溃疡具有发病率高、复发性、周期

表1 两组患者治疗后的总有效率比较

Table 1 Comparison of the total effective rate between the two groups after treatment

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	18	13	5	10	78.26
观察	46	21	15	7	3	93.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组VAS评分比较($\bar{x} \pm s$)

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

组别	n/例	VAS评分	
		治疗前	治疗后
对照	46	6.10±1.98	3.49±1.03*
观察	46	5.32±1.90	2.56±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3 两组水肿消失时间、渗出消失时间、疼痛消失时间、溃疡愈合时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of edema disappearance time, exudation disappearance time, pain disappearance time, and ulcer healing time between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	水肿消失时间/d	渗出消失时间/d	疼痛消失时间/d	溃疡愈合时间/d
对照	46	5.40±1.24	4.01±0.93	6.15±1.38	6.35±1.50
观察	46	4.25±1.03*	3.19±0.78*	4.50±0.99*	5.08±1.48*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表4 两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK cells between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK细胞/%
对照	46	治疗前	50.74±5.83	31.91±3.23	1.31±0.33	4.91±0.98
		治疗后	56.32±7.24*	34.78±4.04*	1.67±0.39*	6.04±1.25*
观察	46	治疗前	50.39±5.27	31.48±3.10	1.27±0.31	4.87±0.93
		治疗后	64.81±9.10**	38.32±4.45**	1.92±0.45**	7.13±1.65**

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5 两组的药物不良反应对比

Table 5 Comparison of adverse drug reactions between the two groups

组别	n/例	口干/例	恶心/例	头昏/例	头痛/例	发生率/%
对照	46	1	2	1	1	10.87
观察	46	2	2	2	1	15.22

性、自限性等特点,其发病与自身免疫系统、遗传、消化系统病变、消化不良、工作压力、睡眠不足等因素有关,随着一种或多种因素的影响,机体免疫功能逐渐下降,导致复发性口腔溃疡的病情频繁发作^[7]。复发性口腔溃疡发作时患侧形成溃疡创面,同时伴有烧灼性疼痛,给患者的生活质量造成严重影响^[8]。沙利度胺作为一种免疫调节剂,能促进白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-2(IL-2)等抗炎因子的分泌,还能抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的分泌,调节机体免疫应激反应,降低白细胞表面整合素的合成,阻止白细胞黏附和迁移,从而降低炎症反应,是临床治疗复发性口腔溃疡的常用药物^[9]。

中医认为,复发性口腔溃疡属于“口糜”“口疳”的范畴,与心、脾、胃等关系密切,饮食不节、情志不悦、劳倦过度等因素,导致心脾蕴热、胃火炽盛,脾胃湿热,或阴虚火旺,导致无根之火上浮,熏灼口舌,发为此症^[10]。肿痛安胶囊是由三七、白附子、僵蚕、制天南星、防风、白芷、天麻、羌活等药物组成,能消肿散结、祛瘀止痛、祛风化痰、清热除湿等^[11]。有研究结果发现,肿痛安胶囊具有镇痛、抗炎、抗菌等多种作用,能缩短复发性口腔溃疡的疼痛程度和持续时间,促使创面愈合^[12-13]。本研究结果发现,观察组的总有效率比对照组高,水肿、渗出、疼痛、愈合的时间和VAS评分均低于对照组。结果提示,肿痛安胶囊联合沙利度胺可提高复发性口腔溃疡的临床疗效,进一步改善临床症状。降低患者的疼痛程度。

T淋巴细胞亚群在复发性口腔溃疡的发病中发挥着重要作用,患者机体T淋巴细胞水平显著低于健康人群^[14]。CD3⁺是所有成熟T淋巴细胞的总称,其水平与机体免疫活跃程度相关^[15]。CD4⁺是辅助性T细胞,能协助B细胞产生抗体,促使T杀伤细胞发挥免疫反应^[16]。CD4⁺/CD8⁺的比值反映机体免疫功能的平衡状态,其水平降低表示免疫功能降低^[17]。NK细胞参与自身免疫性病变的发生能促使B细胞产生IgG,增强机体早期免疫功能^[18]。本研究结果发现,观察组治疗后的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK细胞比对照组高。结果表明,肿痛安胶囊联合沙利度胺可进一步增强复发性口腔溃疡患者的免疫功能,此可能是其发挥疗效的作用机制。

综上所述,肿痛安胶囊联合沙利度胺可提高复发性口腔溃疡的疗效,进一步降低临床症状和疼痛程度,改善免疫功能,且安全性良好,具有良好的临床推广价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
Zhang Y Q, Jiang C X, Wang Z W, et al. Clinical treatment progress of recurrent oral ulcer [J]. J China Pharm, 2015, 26(35): 5030-5032.
- [2] 姜军松,陈建中,杨志刚,等.己酮可可碱与沙利度胺联合治疗复发性口疮的疗效评价[J].实用口腔医学杂志,2000,16(3):181-183.
Jiang J S, Chen J Z, Yang Z G, et al. Evaluation of the efficacy of theobromine and salidamide in the treatment of recurrent aphthous [J]. J Pract Stomatol, 2000, 16(3): 181-183.
- [3] 朱鹏君.肿痛安胶囊治疗复发性口腔溃疡157例疗效观察[J].中华医学研究杂志,2007,7(12):1113-1114.
Zhu P J. Observation of therapeutic effect of Zhongtong'an Capsule on 157 cases of recurrent oral ulcer [J]. Chin J Med Res, 2007, 7(12): 1113-1114.
- [4] 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,周刚.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.
Oral Mucosal Diseases Committee of Chinese Stomatological Association, Professional Committee of Integrated Chinese and Western Medicine of Chinese Stomatological Association, Zhou G. Guidelines for diagnosis and treatment of recurrent oral ulcer (trial) [J]. Chin J Stomatol, 2012, 47(7): 402-404.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002:333-337.
Zheng X Y. Guiding Principles of Clinical Research on New Chinese Medicine: Trial [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2002: 333-337.
- [6] 严广斌.视觉模拟评分法[J].中华关节外科杂志:电子版,2014,8(2):34.
Yan G B. Visual simulation scoring method [J]. Chin J Jt Surg: Electron Ed, 2014, 8(2): 34.
- [7] 李洪,肖燕,何巍.复发性口腔溃疡的病因学探讨[J].河南医学研究,2006,15(3):218-220.
Li H, Xiao Y, He W. Etiology of recurrent aphthous [J]. Henan Med Res, 2006, 15(3): 218-220.
- [8] 王汉明,朱晓密,赵雅君.430例复发性口腔溃疡临床特征及分析[J].临床口腔医学杂志,2012,28(7):416-418.
Wang H M, Zhu X M, Zhao Y J. Clinical characteristics and analysis of 430 cases of recurrent aphthous [J]. J Clin Stomat, 2012, 28(7): 416-418.
- [9] 唐云.沙利度胺治疗复发性口腔溃疡有奇效[J].求医

- 问药, 2011(4): 37-38.
- Tang Y. Thalidomide has a remarkable effect on recurrent oral ulcer [J]. Seek Med Advice, 2011(4): 37-38.
- [10] 白娟, 禄保平. 从脾胃论治复发性口疮探析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(6): 870-873.
- Bai J, Lu B P. Analysis of the treatment of recurrent aphthous by spleen and stomach [J]. World J Integr Tradit West Med, 2017, 12(6): 870-873.
- [11] 李芳芳, 李冬冬, 单远, 等. 肿痛安胶囊临床应用研究进展 [J]. 中成药, 2014, 36(7): 1505-1509.
- Li F F, Li D D, Dan Y, et al. Progress in clinical application of Zhongtong'an capsule [J]. Chin Tradit Pat Med, 2014, 36(7): 1505-1509.
- [12] 李玉维, 邓岚, 崔妍, 等. 肿痛安胶囊治疗复发性口腔溃疡疗效观察 [J]. 临床军医杂志, 2012, 40(6): 1584.
- Li Y W, Deng L, Cui Y, et al. Observation of the therapeutic effect of Zhongtong'an Capsule on recurrent oral ulcer [J]. Clin J Med Off, 2012, 40(6): 1584.
- [13] 陈乐, 王东. 肿痛安胶囊联合醋酸地塞米松粘贴片治疗复发性口腔溃疡的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(11): 2906-2909.
- Chen L, Wang D. Clinical study on Zhongtongan Capsules combined with Dexamethasone Acetate Adhesive Tablets in treatment of recurrent oral ulceration [J]. Drugs Clin, 2018, 33(11): 2906-2909.
- [14] 翁志强, 苏杭, 许建邦, 等. 复发性口疮患者T细胞亚群在中医辨证分型和Lehner分类中的表现差异与临床意义 [J]. 临床口腔医学杂志, 1999, 15(4): 240-241.
- Weng Z Q, Su H, Xu J B, et al. The difference and clinical significance of T cell subsets in TCM dialectical classification and Lehner classification in patients with recurrent aphthous [J]. J Clin Stomat, 1999, 1999, 15(4): 240-241.
- [15] 李玲, 聂俊秀. 复发性口疮患者细胞免疫功能的研究 [J]. 口腔医学纵横, 1990, 6(4): 206-207, 210.
- Li L, Nie J X. Study on cellular immune function of patients with recurrent aphthous [J]. J Compr Stomatol, 1990, 6(4): 206-207, 210.
- [16] 宋国英, 石爱梅. 复发性口腔溃疡患者外周血T淋巴细胞亚群及Ig的观察 [J]. 临床口腔医学杂志, 1993, 9(2): 76-78.
- Song G Y, Shi A M. Observation of peripheral blood T lymphocyte subsets and Ig in patients with recurrent aphthous [J]. J Clin Stomat, 1993, 9(2): 76-78.
- [17] 祁军, 孙正, 魏双, 等. 复发性口腔溃疡患者T细胞亚群及淋巴细胞增殖力观察 [J]. 中华口腔医学杂志, 1995, 30(5): 292-294.
- Qi J, Sun Z, Wei S, et al. Observation of T cell subsets and lymphocyte proliferation in patients with recurrent oral ulcer [J]. Chin J Stomatol, 1995, 30(5): 292-294.
- [18] 吴伟, 宣璐, 李幼华. 复发性口疮溃疡期免疫功能的变化及其意义 [J]. 现代实用医学, 2009, 21(9): 1001-1002.
- Wu W, Xuan L, Li Y H. Changes of immune function in recurrent oral ulcer and its significance [J]. Mod Pract Med, 2009, 21(9): 1001-1002.

[责任编辑 高源]