

栀子金花丸联合西地碘含片治疗复发性口腔溃疡的临床研究^Δ

沈丽丽^{1,2,3*}, 王 珏^{1,2}, 梅予锋^{1,2#} (1. 南京医科大学口腔疾病研究江苏省重点实验室, 江苏 南京 210029; 2. 南京医科大学附属口腔医院儿童口腔预防科, 江苏 南京 210029; 3. 淮安市口腔医院口腔内科, 江苏 淮安 223000)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)05-0522-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.05.003

摘要 目的:探讨栀子金花丸联合西地碘含片治疗复发性口腔溃疡(recurrent oral ulcer, ROU)的临床疗效。方法:选取2017年7月至2019年6月淮安市口腔医院收治的ROU患者102例,将上述患者按照随机数字表法分为对照组和研究组,每组51例。对照组患者予以西地碘含片治疗,研究组患者在对照组的基础上联合栀子金花丸治疗,两组患者均治疗14 d。观察两组患者的临床疗效及不良反应发生情况,治疗前后炎症因子及中医证候积分;随访6个月记录患者复发情况。结果:研究组患者灼痛消失时间、溃疡面愈合时间均明显短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者的临床总有效率为92.16%(47/51),明显高于对照组的76.47%(39/51),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后白细胞介素6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平较治疗前明显降低,且研究组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后溃疡疼痛、烧灼感、溃疡渗出、溃疡面积、溃疡充血、口干口渴、水肿及便干便秘等证候积分均较治疗前明显降低,且研究组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组患者的复发率为9.80%(5/51),明显低于对照组的27.45%(14/51),差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组、研究组患者的不良反应发生率分别为3.92%(2/51)、5.88%(3/51),两组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:采用栀子金花丸联合西地碘含片治疗ROU,能迅速改善患者的临床症状,有效控制病情,降低炎症因子水平,减少溃疡复发,具有较高的临床应用价值。

关键词 栀子金花丸;西地碘含片;复发性口腔溃疡;临床疗效

Clinical Study of Zhizi Jinhua Pills Combined with Cydiodine Buccal Tablets in the Treatment of Recurrent Oral Ulcers^Δ

SHEN Lili^{1,2,3}, WANG Jue^{1,2}, MEI Yufeng^{1,2} (1. Jiangsu Key Laboratory of Oral Disease, Nanjing Medical University, Jiangsu Nanjing 210029, China; 2. Dept. of Children's Oral Prevention, Stomatological Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Nanjing 210029, China; 3. Dept. of Stomatology, Huai'an Stomatological Hospital, Jiangsu Huai'an 223000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the clinical efficacy of Zhizi Jinhua pills combined with Cydiodine buccal tablets in the treatment of recurrent oral ulcers (ROU). **METHODS:** Totally 102 patients with ROU admitted into Huai'an Stomatological Hospital from Jul. 2017 to Jun. 2019 were extracted to be divided into the control group and the research group via the random number table, with 51 cases in each group. The control group was treated with Cydiodine buccal tablets, while the research group received Zhizi Jinhua pills on the basis of the control group. Both groups were treated for 14 d. Clinical efficacy, adverse drug reactions, inflammatory factors and traditional Chinese medicine syndrome scores before and after treatment were observed in two groups. Recurrence was recorded at 6 months of follow-up. **RESULTS:** The disappearance time of burning pain and healing time of ulcer surface in the research group were shorter than those in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The total clinical efficiency in the research group was 92.16%(47/51), significantly higher than 76.47% (39/51) in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the levels of interleukin-6 (IL-6), high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α) in two groups decreased significantly after treatment, and the research group was lower than the control group, with statistically significant

^Δ 基金项目:江苏省卫生计生委科研课题(No. H2017083)

* 主治医师。研究方向:口腔内科。E-mail:huaidaz@163.com

通信作者:主任医师,博士。研究方向:口腔内科。E-mail:yfmei@njmu.edu.cn

difference ($P<0.05$). After treatment, the scores of ulcer pain, burning sensation, ulcer exudation, ulcer area, ulcer hyperemia, thirst, edema and constipation decreased significantly in two groups, and the scores in the research group were lower than those in the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). The recurrence rate of the research group was 9.80% (5/51), significantly lower than 27.45% (14/51) in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidences of adverse drug reactions in the control group and the study group were respectively 3.92% (2/51) and 5.88% (3/51), the difference was not statistically significant ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The application of Zhizi Jinhua pills combined with Cydiodine buccal tablets in the treatment of recurrent oral ulcer can rapidly improve the clinical symptoms of patients, effectively control the conditions, reduce the levels of inflammatory factors and the recurrence of ulcer, which has higher clinical application value.

KEYWORDS Zhizi Jinhua pills; Cydiodine buccal tablets; Recurrent oral ulcer; Clinical efficacy

复发性口腔溃疡(recurrent oral ulcer, ROU)是常见的口腔疾病,累及口腔黏膜,多见于免疫功能低下、不健康饮食、精神压力大及作息不规律人群^[1]。ROU患者多表现为孤立性或多发性反复发作的口腔黏膜溃疡,部分患者呈周期性发作,严重影响患者的进食、说话及情绪,降低了患者的生活质量^[2]。目前,临床上主要使用西瓜霜喷剂、康复新液、西地碘含片以及维生素片等药物单独或者联合治疗 ROU,可有效抑制溃疡进展,促进溃疡愈合^[3]。但是,临床常用的西地碘含片存在起效较慢、停药后溃疡易复发等缺点^[3-4]。中医将 ROU 归属于“口疮”范畴,认为上焦实火熏蒸,下焦阴火上炎,中焦虚寒或脾虚湿困均为本病之病机,在治疗上应以清热解毒为主^[5]。栀子金花丸具有清热泻火、凉血解毒的功效,可以治疗口舌生疮、牙龈肿痛类疾病^[6]。因此,本研究以中西医结合为理论依据,就栀子金花丸联合西地碘含片治疗 ROU 的临床疗效进行探讨,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2017 年 7 月至 2019 年 6 月淮安市口腔医院收治的 ROU 患者 102 例作为研究对象。纳入标准:(1)诊断标准参考《口腔黏膜病学》^[7];(2)患者均有周期性复发史,检查时可见散在的一个或数个圆形或椭圆形溃疡,局部呈烧灼样痛感;(3)自愿参与本研究,严格遵从医嘱。排除标准:(1)对本研究用药存在禁忌证者;(2)合并严重心脑血管疾病或肝功能不全者;(3)合并自身免疫性疾病者;(4)合并其他口腔黏膜疾病者;(5)入组前使用其他相关药物治疗者;(6)妊娠期或哺乳期妇女;(7)患者近期使用过影响本研究疗效的药物。本研究已获得医院伦理委员会批准,所有研究对象及其家属均已签署知情同意书。将所有患者按照随机数字表法分为对照组和研究组,每组 51 例。研究组患者年龄 19~49 岁,病程 2~7 年;对照组患者年龄 20~47 岁,病程 2~6 年。两组患者基本资料的均衡性较高,具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between two groups				
组别	性别 (男性/女性)/例	年龄/ ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程/ ($\bar{x}\pm s$,年)	体重指数/ ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
研究组(n=51)	24/27	31.04±5.27	4.81±0.81	23.86±1.38
对照组(n=51)	22/29	30.82±5.36	4.98±0.92	23.99±1.43
χ^2/t	0.163	0.209	0.990	0.467
P	0.691	0.835	0.324	0.641

1.2 方法

治疗期间,两组患者每日规律用 0.9% 氯化钠溶液漱口,保持口腔清洁,严禁使用其他任何药物,避免辛辣食物刺激,规律睡眠,保持适度的体育锻炼。对照组患者给予西地碘含片(规格:1.5 mg/片)治疗,1 次 1.5 mg,1 日 3 次,含于口腔内。在对照组患者的基础上,研究组患者加用栀子金花丸(规格:9 g/袋)治疗,餐后温开水送服,1 次 4.5 g,1 日 2 次。两组患者均治疗 2 个疗程,每个疗程 7 d,共计 14 d。严格控制临床研究中的可变量,增加临床研究观察指标的可靠性。

1.3 观察指标

(1)记录两组患者灼痛消失时间、溃疡面愈合时间。(2)抽取患者治疗前及治疗 14 d 后的空腹静脉血 4 ml,以 3 400 r/min 的速率离心 12 min,分离出上清液,放置于-40 ℃ 的冰箱中待测,采用酶联免疫吸附法检查患者血清白细胞介素 6(IL-6)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平,试剂盒购自上海昆士兰生物科技发展有限公司。(3)参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]评价患者治疗前、治疗 14 d 后的中医证候积分,包括溃疡疼痛、烧灼感、溃疡渗出、溃疡面积、溃疡充血、口干口渴、水肿及便秘,症状由无至重评分为 0~3 分,分数越高则症状越重。(4)以电话随访或门诊复查的方式随访 6 个月,每个月随访 1 次,记录患者溃疡复发情况。(5)记录患者治疗过程中的不良反应发生情况

1.4 疗效评定标准

参照《复发性阿弗他溃疡疗效评价试行标准》^[9],将临床疗效分为痊愈、有效及无效。痊愈:治疗 14 d 后,患者的临床症状完全消失,溃疡创面彻底愈合,随访 1 个月内未出现溃疡复发;有效:治疗 14 d 后,患者的临床症状改善明显,溃疡创面基本愈合,随访 1 个月内未出现症状反复;无效:治疗 14 d 后,患者的临床症状无改善,溃疡创面愈合困难,甚至加重,或者在治疗 1 个月内病灶复发。总有效率=(痊愈病例数+有效病例数)/总病例数 $\times$ 100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比

较采用配对 t 检验;计数资料用率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者灼痛消失时间、溃疡面愈合时间比较

研究组患者灼痛消失时间、溃疡面愈合时间均明显短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者灼痛消失时间、溃疡面愈合时间比较($\bar{x}\pm s, d$)
Tab 2 Comparison of disappearance time of burning pain and healing time of ulcer surface between two groups ($\bar{x}\pm s, d$)

组别	灼痛消失时间	溃疡面愈合时间
研究组($n=51$)	2.49±0.64	4.25±0.83
对照组($n=51$)	4.77±0.75	5.88±0.97
t	16.514	9.118
P	0.000	0.000

2.2 两组患者临床疗效比较

研究组患者的临床总有效率为92.16%(47/51),明显高于对照组的76.47%(39/51),差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表4 两组患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	IL-6/(pg/ml)		hs-CRP/(mg/L)		TNF- α /(μ g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组($n=51$)	3.17±0.54	1.07±0.42 *	41.93±8.52	14.23±3.92 *	42.84±6.24	24.93±5.27 *
对照组($n=51$)	3.23±0.67	1.97±0.56 *	42.84±7.34	27.25±4.80 *	43.16±5.39	33.54±6.31 *
t	0.498	9.182	0.578	17.845	0.277	14.382
P	0.620	0.000	0.565	0.000	0.782	0.000

注:与治疗前比较, * $P<0.05$
Note: vs. before treatment, * $P<0.05$

表5 两组患者治疗前后证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	时间	证候积分						
		溃疡疼痛	溃疡渗出	烧灼感	溃疡面积	溃疡充血	口干口渴	水肿
研究组($n=51$)	治疗前	2.20±0.35	2.09±0.27	1.97±0.28	2.09±0.26	2.12±0.29	1.86±0.22	1.78±0.23
	治疗后	1.08±0.29 * [#]	1.15±0.34 * [#]	1.04±0.22 * [#]	1.19±0.25 * [#]	0.96±0.15 * [#]	0.89±0.21 * [#]	0.86±0.19 * [#]
对照组($n=51$)	治疗前	2.25±0.39	2.13±0.36	1.92±0.23	2.04±0.28	2.17±0.27	1.91±0.23	1.84±0.24
	治疗后	1.79±0.25 *	1.62±0.21 *	1.54±0.18 *	1.45±0.22 *	1.49±0.19 *	1.38±0.26 *	1.37±0.19 *

注:与治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组比较, [#] $P<0.05$
Note: vs. before treatment, * $P<0.05$; vs. the control group, [#] $P<0.05$

2.5 安全性及复发情况

治疗期间,对照组患者出现味觉变化及舌苔染色各1例,不良反应发生率为3.92%;研究组患者出现味觉变化2例,舌苔染色1例,不良反应发生率为5.88%;两组患者的不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.213, P=0.646$)。治疗后随访6个月,对照组患者复发14例,复发率为27.45%;研究组患者复发5例,复发率为9.80%,两组患者复发率的差异有统计学意义($\chi^2=5.239, P=0.022$)。

3 讨论

ROU好发于舌、唇、颊及软腭,表现为患处明显疼痛,局部呈灼烧感,严重影响患者说话及饮食,对患者日常生活造成巨大的困扰^[10]。研究结果发现,该病好发于25~35岁人群,患病率高达25%^[11]。目前,ROU的发病机制尚不明确,主要与

表3 两组患者临床疗效比较[例(%)]
Tab 3 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases(%)]

组别	痊愈	有效	无效	总有效
研究组($n=51$)	16 (31.37)	31 (60.78)	4 (7.84)	47 (92.16)
对照组($n=51$)	12 (23.53)	27 (52.94)	12 (23.53)	39 (76.47)
χ^2	0.788	0.639	4.744	4.742
P	0.375	0.424	0.029	0.029

2.3 两组患者治疗前后炎症因子水平比较

两组患者治疗前的IL-6、hs-CRP及TNF- α 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后的IL-6、hs-CRP及TNF- α 水平均较治疗前明显降低,且研究组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 两组患者治疗前后证候积分比较

两组患者治疗前溃疡疼痛、烧灼感、溃疡渗出、溃疡面积、溃疡充血、口干口渴、水肿及便干便秘等证候积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗14 d后,两组患者上述中医证候积分均较治疗前明显降低,且研究组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

免疫功能异常、微循环改变、炎症因子水平紊乱及口腔菌群紊乱有关^[12]。西地碘含片是治疗ROU的常用药物,但由于碘离子属于比较活泼的卤素离子,其毒性较高,腐蚀性较强,长期使用可增加不良反应发生风险,影响用药依从性,从而降低治疗效果^[13]。中药在治疗ROU方面有广阔的前景,中医对ROU的认识由来已久,《丹溪心法》中记载“凡口舌生疮,皆上焦热壅所致”,《医学摘粹》中记载“脾胃湿寒,胆火上炎,而生口疮”,上述古籍均指出口疮的发病与心脾经热关系极其密切,故通常认为清热泻火、凉血解毒应为基本治疗原则^[14]。栀子金花丸具有凉血解毒、清热泻火的功效,是由金银花、知母、黄芩、天花粉、大黄、栀子、黄连及黄柏制成的中药制剂,可以用于口腔溃疡的治疗^[15]。

本研究结果显示,相比于对照组,研究组患者的总有效率

更高,灼痛消失时间及溃疡面愈合时间更短,临床各证候积分更低,说明栀子金花丸联合西地碘含片可以缩短溃疡灼痛时间及溃疡面愈合时间,改善症状,疗效显著。西地碘含片口含给药可直接接触溃疡创面,提高局部药物浓度,杀灭多种致病菌,加速溃疡愈合^[13]。栀子金花丸中的栀子含有挥发油类、环烯醚萜类等多种化学成分,可发挥抗炎镇痛、抗氧化等药理活性;金银花含多种挥发油、绿原酸以及大量的黄酮类等化合物,具有广谱抗菌、增强免疫及解热抗炎的作用;黄芩具有抗病毒、抗氧化、抗菌以及消除自由基等多种药理作用;知母可调节机体的免疫系统,提高患者的免疫功能^[16-17]。因此,栀子金花丸联合西地碘含片可发挥协同作用,进而提高治疗效果。有研究结果发现,ROU 的发病机制与机体 Th1/Th2 失衡及其相关炎症细胞因子分泌紊乱有关^[18-19]。IL-6、hs-CRP 和 TNF- α 均是机体重要的促炎因子,在口腔溃疡时高表达,可促进细胞的分化增殖及中性粒细胞的吞噬作用,参与机体自身免疫疾病的病理损伤,促使溃疡的进一步加重^[20]。本研究结果发现,两组患者治疗后的 IL-6、hs-CRP 及 TNF- α 水平均较治疗前明显降低,且研究组患者明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。说明栀子金花丸联合西地碘含片可以降低 ROU 患者的炎症水平,可能是因为栀子金花丸中的黄芩苷、栀子苷、盐酸小檗碱以及大黄蒽醌等成分可以促进巨噬细胞分泌 TNF- β ,抑制 T 细胞的活化,降低 T 细胞产生的 TNF- α 、IL-6 及 hs-CRP 水平^[21]。也有研究结果发现,栀子金花丸中的盐酸小檗碱可以降解体内的内毒素,抑制巨噬细胞过度释放 TNF- α 和 IL-6^[22]。且本研究中,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$);随访 6 个月,研究组患者的复发率明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明栀子金花丸与西地碘含片联合治疗 ROU,不增加不良反应,且可以降低患者的复发率。

综上所述,栀子金花丸联合西地碘含片治疗 ROU,可迅速改善 ROU 患者的临床症状,促进溃疡灶愈合,降低复发率,降低炎症因子水平,安全性较好,具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] 杨伟中. 口腔溃疡含片和口腔溃疡散治疗复发性阿弗他溃疡患者的效果比较[J]. 医疗装备, 2017, 30(10): 129-130.
- [2] Toche PP, Salinas LJ, Guzmán MMA, et al. Recurrent oral ulcer: clinical characteristic and differential diagnosis[J]. Rev Chilena Infectol, 2007, 24(3): 215-219.
- [3] 刘丹. 雷尼替丁联合西地碘含片治疗复发性阿弗他溃疡的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(2): 311-313.

- [4] 候文贤. 复发性口腔溃疡 238 例临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2014, 8(4): 13-14.
- [5] 韩红, 李积军, 曹得胜, 等. 加味少阴甘桔汤联合西地碘含片治疗复发性口腔溃疡疗效观察[J]. 河北中医, 2019, 41(6): 838-843.
- [6] 陈康娜, 罗颖婷. 栀子金花丸联合治疗复发性口腔溃疡的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(16): 62-63.
- [7] 周曾同. 口腔黏膜病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 28.
- [8] 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: 392.
- [9] 李秉琦, 唐国瑶. 复发性阿弗他溃疡疗效评价的试行标准[J]. 现代实用医学, 2003(2): 131.
- [10] 孙海涛, 冯小东. IL-23R 基因多态性与复发性口腔溃疡易感性及临床疗效的相关性分析[J]. 上海口腔医学, 2020, 29(4): 418-422.
- [11] 焦伟芳, 顾海明. 中西医结合治疗复发性口腔溃疡的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(36): 153-154.
- [12] 陈杰, 丁维俊. 复发性口腔溃疡微生物及免疫学机制与中医相关性探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(13): 202-207.
- [13] 冯文君, 柳海. 西瓜霜喷剂与西地碘含片治疗口腔溃疡疗效比较的 Meta 分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2018, 39(2): 127-130.
- [14] 郭丰霞, 王虹, 张小燕, 等. 牛黄上清胶囊联合西地碘含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(9): 2312-2315.
- [15] 张蓉. 栀子金花丸联合复方庆大霉素膜治疗复发性口腔溃疡的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(11): 3371-3374.
- [16] 肖娅, 常金花, 薛禾菲, 等. 栀子金花丸中 3 种成分溶出度的比较[J]. 中成药, 2017, 39(10): 2076-2080.
- [17] 杜志娟. 栀子金花丸中番泻苷 A 和番泻苷 B 的含量测定方法研究[J]. 中国科技投资, 2007(18): 362.
- [18] 王红灵, 刘舒萍. 复发性口腔溃疡免疫细胞的效应[J]. 中国校医, 2020, 34(7): 532-535, 540.
- [19] 刘好好, 许子悦, 谢春雨, 等. 复发性口腔溃疡与 T 细胞免疫研究进展[J]. 现代免疫学, 2016, 36(1): 72-75.
- [20] 杨志诚, 吴丽芳, 张君利, 等. 复方黄连消疮灵的抗炎作用及其对复发性口腔溃疡模型大鼠炎症的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2018, 40(1): 38-41.
- [21] 李会英, 李国兴, 刘学聪. 黄芩苷对牙周炎大鼠外周血中 TNF- α 、IL-6 水平的影响[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2016, 26(8): 460-463.
- [22] 肖娅, 刘喜纳. 栀子金花丸有效成分含量测定的研究进展[J]. 天津药学, 2016, 28(6): 53-56.

(收稿日期: 2020-08-20)

欢迎关注《中国医院用药评价与分析》微信公众号!
通过在线投稿系统投稿的作者可进入微信公众号
查询稿件状态。

