

知柏地黄丸治疗虚火型复发性口腔溃疡临床观察

陈雪 张海龙 权兴苗 高菲菲 孟凡利
(承德医学院附属医院 河北 承德 067000)

摘要:目的 观察知柏地黄丸联合沙利度胺片、欧柏宁凝胶剂治疗虚火型复发性口腔溃疡的效果。方法 将我院虚火型复发性口腔溃疡患者80例随机分为观察组与对照组各40例,对照组采用沙利度胺片、欧柏宁凝胶剂治疗,观察组在对照组的的治疗基础上联合知柏地黄丸治疗,对比两组患者临床疗效、疼痛消失时间、溃疡愈合时间、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)水平以及复发率。结果 治疗后,观察组临床治疗总有效率显著高于对照组($P<0.05$);观察组疼痛消失时间、溃疡愈合时间显著短于对照组($P<0.05$);两组TNF- α 、IL-6、IL-10水平较治疗前降低,且观察组TNF- α 、IL-6、IL-10水平均显著低于对照组($P<0.05$);两组治疗后6个月复发率无明显差异($P>0.05$),观察组治疗后1年复发率显著低于对照组($P<0.05$)。结论 知柏地黄丸联合沙利度胺片、欧柏宁凝胶剂治疗虚火型复发性口腔溃疡的疗效较为显著,可通过降低机体炎症反应进而降低疾病复发率。

关键词: 复发性口腔溃疡;知柏地黄丸;沙利度胺片;欧柏宁凝胶剂

中图分类号: R276.8

文献标识码: B

doi: 10.3969/j.issn.1008-987x.2022.05.16

Curative effect of Zhibai Dihuang Pills combined with thalidomide tablets and oralpolin gel on deficiency-fire type of recurrent oral ulcers

CHEN Xue ZHANG Hai-long QUAN Xing-miao GAO Fei-fei MENG Fan-li
(Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000)

Abstracts : Objective To observe the curative effect of Zhibai Dihuang Pills combined with thalidomide tablets and oralpolin gel on deficiency-fire type of recurrent oral ulcers. **Methods** Eighty patients with deficiency-fire type of recurrent oral ulcers were randomly divided into observation group and control group 40 cases in each group. Control group was treated with thalidomide tablets and oralpolin gel, while observation group was additionally treated with Zhibai Dihuang Pills. The clinical curative effect, pain disappearance time, ulcers healing time, levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-10, and recurrence rate were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total response rate of clinical treatment in observation group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$); the disappearance time of pain and healing time of ulcers in observation group were significantly shorter than those in control group ($P<0.05$); TNF- α , IL-6 and IL-10 levels in both groups were decreased, which were significantly lower in observation group than in control group ($P<0.05$); there was no significant difference on 6-month recurrence rate between the two groups ($P>0.05$), 1-year recurrence rate in observation group was significantly lower than in control group ($P<0.05$). **Conclusion** Zhibai Dihuang Pills combined with thalidomide tablets and oralpolin gel, which can reduce disease recurrence rate by alleviating inflammatory reactions, is significant on recurrent oral ulcers of deficiency-fire type.

Keywords: Recurrent oral ulcer; Zhibai Dihuang Pills; Thalidomide tablets; Oralpolin gel

复发性口腔溃疡是最常见的口腔黏膜病,其发病率高达30%^[1]。复发性口腔溃疡多发生于舌缘、唇、颊

基金项目 河北省承德市科学技术研究与发展计划项目(项目编号 201804A019)。

作者简介 陈雪(1986-)女,承德医学院附属医院主治医师,研究方向:口腔疾病。

通信作者 孟凡利(1980-)男,承德医学院附属医院副主任医师,研究方向:口腔疾病 E-mail: 420797955@qq.com。

内侧,该病病程较长,疼痛持久,且易反复,严重影响患者的饮食和情绪^[2]。到目前为止,复发性口腔溃疡的发病机制尚不清楚,多数研究表明,该病与激素平衡、微量元素缺乏、免疫、感染和炎症等因素有关^[3]。临床研究表明,西医暂无根治性手段,只能对症缓解患者的疼痛症状,联合中医治疗可兼顾患者全身症状,调节脏腑阴阳,有效减少复发率^[4]。传统中医认为,复发性口腔溃疡属于“口疮”、“疡”等范畴,多由心脾积热或阴虚火旺熏灼而起,其主病之脏在于心和脾(胃)^[5]。《丹溪心法》曰:“凡口舌生疮,皆上焦热壅所致”。《寿世保元·口舌》:“口疮者,脾气凝滞,加之风热而然也……如服凉药不已者,乃上焦虚热,中焦虚寒,下焦虚火,各经传变所致,当分别而治之”。知柏地黄丸具有滋阴降火,调和肝肾的功效,对复发性口腔溃疡具有明显的疗效,可有效提高患者预后^[6]。本研究通过观察知柏地黄丸联合沙利度胺片、欧柏宁凝胶剂治疗虚火型复发性口腔溃疡的效果,为其临床治疗提供参考,现报告如下。

1 临床治疗

1.1 一般资料

将2019年1月—2020年12月我院80例虚火型复发性口腔溃疡患者按照随机数表法分为观察组与对照组各40例。对照组男24例,女16例;年龄22~70岁,平均年龄(52.61±6.43)岁;病程1~4年,平均病程(2.20±0.37)年;溃疡数目3~9个,平均溃疡数目(7.34±0.66)个。观察组男27例,女13例;年龄23~69岁,平均年龄(53.35±5.95)岁;病程1~5年,平均病程(2.47±0.39)年;溃疡数目3~10个,平均溃疡数目(7.58±0.73)个。两组患者一般资料比较无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断标准参考《口腔黏膜病学》^[7]中复发性口腔溃疡诊断标准。中医诊断标准^[8]:辨证虚火型,主症:口腔溃疡起病缓,病程长,多发,且反复发作,经久不愈;伴口干不渴,局部疼痛轻微,溃点小。次证:伴腰膝酸软,神疲颧红,手足心热,口淡乏味,食欲不振。舌脉:苔少,舌红,脉细数。具备所有主症,次症2项,结合舌脉即可诊断为虚火型。

2 治疗方法

对照组:患者给予沙利度胺片(常州制药厂有限公司,批准文号:国药准字H32026130)50mg/次,1次/d,睡前口服;欧柏宁凝胶剂(北京斯诺尔生物技术有限责任公司,京食药监械(准)字2014第2660823号)适量涂擦溃疡面,3次/d。治疗4周。

观察组:在对照组的治療基础上口服知柏地黄丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂,批准文号:11020152)治疗,9g/次,2次/d。治疗4周。

3 治疗结果

3.1 疗效判定标准^[9]

治愈:患者口腔溃疡完全消失,中医症候积分降低95%;显效:患者口腔溃疡疼痛有明显改善,溃疡面积明显缩小,95%>中医症候积分降低70%;有效:患者口腔溃疡疼痛有明显改善,溃疡面积明显缩小,70%>中医症候积分降低30%;无效:患者口腔溃疡无改善,中医症候积分降低<30%。

3.2 观察指标

(1)症状指标:两组患者疼痛消失、溃疡愈合时间。(2)炎症指标:收集所有患者清晨空腹静脉血5mL,3000r/min离心15min,分离上清液,置于-20℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清TNF- α 、IL-6、IL-10水平,所有试剂盒均购自武汉赛培生物科技有限公司。(3)两组患者治疗后6个月、1年的复发率。

3.3 结果

3.3.1 两组患者临床疗效比较:见表1。

表1 两组临床疗效比较(例)

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	40	14	13	11	2	95.00*
对照组	40	12	12	7	9	77.50

与对照组比较,* $P<0.05$ 。

3.3.2 两组患者症状指标比较:见表2。

表2 两组疼痛消失时间、溃疡愈合时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	疼痛消失时间	溃疡愈合时间
观察组	40	3.16±0.55*	4.35±0.67*
对照组	40	4.07±0.69	5.14±0.75

与对照组比较,* $P<0.05$ 。

3.3.3 两组患者治疗前后炎症指标比较:见表3。

表3 两组治疗前后炎症指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)	IL-10(ng/L)
观察组 (n=40)	治疗前	34.61±5.03	14.33±1.67	19.23±2.13
	治疗后	12.68±2.12**	8.05±1.01**	9.30±1.15**
对照组 (n=40)	治疗前	33.27±5.49	14.89±1.88	18.54±2.27
	治疗后	18.73±2.95*	10.52±1.64*	12.56±1.75*

与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,# $P<0.05$ 。

3.3.4 两组患者治疗后复发率比较:见表4。

表4 两组复发率比较[例(%)]

组别	例数	6个月复发	1年复发
观察组	40	1(2.50)	1(2.50)*
对照组	40	5(12.50)	6(15.00)

与对照组比较,* $P<0.05$ 。

4 讨论

目前,复发性口腔溃疡治疗的难点在于病因复杂,发病机制尚不明确,反复发作,且迁延难愈^[10]。西医治疗该病的方法多样,主要以减轻临床症状、缩短病程、控制疾病复发为主。但部分药物治疗的依赖性较强,

毒副作用大,其疗效未能持久,根治十分困难^[11]。严航等^[12]研究表明,通过中医辨证论治的方法,可标本兼顾,达到长期稳定的疗效。

复发性口腔溃疡属于中医“口疮”的范畴,针对实火型,一般采用泻火解毒,针对虚火型则相对棘手。复发性口腔溃疡的病因包括外感六淫、饮食不节、情志过极、素体阴亏、劳倦内伤等,其与脏腑密切相关。心气通于舌,脾气通于口,龈为胃之络,因此外感六淫灶火、内伤脏腑热盛为致病主因。知柏地黄丸是由补阴经典代表方剂六味地黄丸演化而成,由知母、黄柏、熟地黄、山药、山茱萸、牡丹皮、茯苓、泽泻、蜂蜜组成。丸中知母、黄柏可清热泻火,解毒疗疮;熟地黄、牡丹皮可滋阴补肾、清热凉血,活血化瘀;山茱萸、山药可补血固精、补益肝肾;茯苓、泽泻可利水渗湿,健脾宁心;蜂蜜可调补脾胃。全方合用共奏滋阴清热,调和脏腑阴阳之功。现代药理研究也表明,知母、黄柏对白喉杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎双球菌等具有一定的抑制作用,且知母所含的芒果苷有显著抗炎作用^[13]。熟地黄可通过IL-17信号通路、TNF通路和NF-κB炎症反应通路促进血管生成和调节炎症因子水平^[14]。山药多糖具有降血糖、降血脂、抗氧化、抗肿瘤、免疫调节的作用^[15]。山茱萸多糖可通过激活自然杀伤细胞(NK)和巨噬细胞系统,刺激分泌IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)等促进免疫反应^[16]。牡丹皮具有抗菌、抗炎、抗过敏和免疫调节的作用^[17]。茯苓多糖可通过抑制IL-2的产生提高机体非特异性免疫^[18]。蜂蜜含有促进人体生长的活性物质,可促进表皮组织生长愈合。针对专一性过敏原导致的体液性抗体反应,蜂蜜有免疫抑制作用^[19]。TNF-α一种主要由巨噬细胞和单核细胞产生的促炎细胞因子。IL-6、IL-10是多效细胞因子,可通过调节细胞生长和分化参与炎症反应和免疫反应^[20]。研究发现,复发性口腔溃疡患者血清TNF-α、IL-6、IL-10表达升高^[21]。既往研究中表明,TNF-α、IL-6、IL-10水平是反映机体炎症反应的重要指标。

本研究结果显示,治疗后,观察组临床治疗总有效率显著高于对照组($P<0.05$);观察组疼痛消失、溃疡愈合时间显著短于对照组($P<0.05$);观察组TNF-α、IL-6、IL-10水平均显著低于对照组($P<0.05$);两组治疗后6个月复发率无明显差异($P<0.05$),观察组治疗后1年复发率显著低于对照组($P<0.05$)。提示,知柏地黄丸联合沙利度胺片、欧柏宁凝胶剂治疗虚火型复发性口腔溃疡的疗效较为显著,可通过降低炎症反应降低疾病复发率。但本研究样本量较少,后续可扩大样本量进一步验证。

参考文献:

[1] Bilodeau EA, Lalla RV. Recurrent oral ulceration :Etiology, classification, management, and diagnostic algorithm[J].

Periodontol 2000, 2019, 80(1):49-60.
[2] 刘晓慧,刘永红,张晓光. 甘草泻心汤治疗寒热错杂型复发性口腔溃疡临床研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(7):922-925.
[3] 陈小艳,朱宏伟,侯瑞丽,等. 复发性口腔溃疡患者肠道菌群与粪便炎症因子的相关性[J]. 解剖学报, 2020, 51(4):595-604.
[4] 陆聆韵,沈小珩. 玉屏风散联合半夏泻心汤加减治疗虚实夹杂型复发性口腔溃疡的临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(3):540-544.
[5] 于唱,胡玲,李欣如,等. 胡玲运用消托补法治疗复发性口腔溃疡经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(9):1396-1398, 1417.
[6] 张弘,段志斌. 知柏地黄丸联合复方丹参片治疗复发性口腔溃疡患者疗效及对血液流变学的影响[J]. 血栓与止血学, 2021, 27(5):757-759.
[7] 李秉琦. 口腔黏膜病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000:47-53.
[8] 国家中医药管理局. 中华人民共和国中医药行业标准-中医病证诊断疗效标准(2012版)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2012:214-215.
[9] 中华人民共和国卫生部. 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, 2002:77-85.
[10] 祝深山,陆剑. 自拟散溃方治疗复发性口腔溃疡疗效及对微生物菌群的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(2):81-83.
[11] 周雨慧,李晓宁,宋梦蝶,等. 中医药治疗复发性口腔溃疡研究进展[J]. 中医学报, 2020, 35(6):1207-1211.
[12] 严航,艾黄萍,左渝陵,等. 托里透邪法治疗复发性口腔溃疡[J]. 中医杂志, 2020, 61(10):902-904, 916.
[13] 潘会君,朱全刚,朱聪聪. 知母-黄柏配伍抗炎作用机制的网络药理学研究[J]. 山东科学, 2021, 34(6):41-50, 61.
[14] 周艳,孙菲菲,张振凌,等. 基于网络药理学探讨熟地黄临床用于治疗贫血的潜在作用机制[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(5):179-183.
[15] 陈梦雨,刘伟,俞桂新,等. 山药化学成分与药理活性研究进展[J]. 中医学报, 2020, 48(2):62-66.
[16] 周迎春,张廉洁,张燕丽. 山茱萸化学成分及药理作用研究新进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(1):114-120.
[17] 翟春梅,孟祥瑛,付敬菊,等. 牡丹皮的现代药理学研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(1):109-114.
[18] 王悦,田双双,刘晓谦,等. 茯苓多糖的提取、结构及药理作用研究进展[J]. 世界中医药, 2021, 16(17):2548-2555.
[19] 郝博,鹿扩建,笔雪艳. 蜂蜜作为药用辅料应用及质量控制的研究概述[J]. 中医学报, 2020, 48(10):69-74.
[20] 孙琪殷,陈宇. 胸腺肽穴位注射联合小建中汤加味治疗复发性口腔溃疡临床疗效及对患者免疫功能的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(4):68-70.
[21] 刘晓慧,刘永红,张晓光,等. 甘草泻心汤加味治疗寒热错杂型复发性口腔溃疡疗效及机制研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(12):1300-1304.

(稿件修回日期:2022-01-20 编辑:任婕)