

复方竹叶石膏颗粒治疗复发性口腔溃疡 49 例疗效观察

李明伟, 路军章*, 杜岩, 沈辉, 张贤华

(中国人民解放军总医院, 北京市海淀区复兴路 28 号, 100853)

摘要 目的 观察复方竹叶石膏颗粒治疗复发性口腔溃疡的临床疗效及安全性。方法 将 100 例复发性口腔溃疡患者随机分为治疗组和对照组各 50 例。治疗组口服复方竹叶石膏颗粒, 每次 12 g, 每日 3 次。对照组口服口炎清颗粒, 每次 6 g, 每日 2 次。两组均服用 7 天或 14 天。治疗前后观察溃疡疼痛指数 (VAS 评分)、平均溃疡期, 并判定短期疗效; 治疗结束后每个月电话随访 1 次记录溃疡有无复发, 若复发则记录总间歇时间、溃疡数等, 连续随访 6 个月以判定长期疗效。结果 治疗组完成统计 49 例, 对照组完成统计 48 例。治疗组短期疗效总有效率为 87.8%, 高于对照组的 70.8% ($P < 0.05$)。治疗组停药 6 个月内复发率为 34.7%, 长期疗效总有效率为 91.8%, 均优于对照组的 60.4%、77.1% ($P < 0.05$)。治疗后两组平均溃疡期缩短、VAS 评分均显著降低、总间歇时间均延长、总溃疡数均减少, 且治疗组均优于对照组 ($P < 0.05$)。两组用药期间无不良反应发生。结论 复方竹叶石膏颗粒可促进复发性口腔溃疡的愈合, 缓解疼痛, 短期和长期疗效均优于口炎清颗粒, 且安全性良好。

关键词 复发性口腔溃疡; 复方竹叶石膏颗粒; 口炎清颗粒; 竹叶石膏汤

复发性口腔溃疡 (recurrent oral ulcer, ROU) 又称复发性阿弗他溃疡, 是指口腔黏膜反复出现孤立的、圆形或椭圆形浅表性溃疡的疾病, 其发病率高达 20%^[1]。因其反复发作, 发作时疼痛, 甚至剧烈难忍, 严重影响人们的生活质量。目前 ROU 具体的发病机理尚不清楚, 西医尚缺乏有效的治疗药物, 多采用对症治疗, 但复发率高, 且副作用亦较为明显。复方竹叶石膏颗粒是我们根据《伤寒论》中竹叶石膏汤结合临床经验加减化裁而来, 目前已完成药效学、制备工艺、质量标准、稳定性试验、急性毒性试验等临床前研究。本试验采用随机、开放、对照的前瞻性临床研究设计, 通过与临床常用中成药口炎清颗粒作对比, 评价复方竹叶石膏颗粒治疗 ROU 的临床疗效, 现总结如下。本研究通过中国人民解放军总医院医学伦理委员会审查, 伦理号: 伦审科研临第 (S2014-041-01) 号。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照中华口腔医学会口腔黏膜委

员会制定《复发性阿弗他溃疡疗效评价试行标准》^[2]: 反复发作的圆形或椭圆形溃疡, 具有“黄、红、凹、痛”的临床特征, 即溃疡表面覆盖黄色假膜、周围有红晕带、中央凹陷、疼痛明显。溃疡的发作周期长短不一, 且具有不治自愈的自限性。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[3] 拟定, 气阴两虚兼有火郁证: 主症: 溃疡大小不一, 形状多为圆或椭圆形, 大小可由小米粒到绿豆或黄豆, 溃疡数目较多时, 可相互融合成片, 形状不规则, 周围可红肿高起, 中央凹陷, 局部灼热疼痛, 口干口渴; 次症: 面红赤、口鼻灼热干燥, 心烦燥热, 便干便秘, 小便黄赤; 舌质偏红而干, 苔少; 脉弦细数。

1.2 纳入标准

- 1) 符合上述西医诊断标准及中医辨证标准;
- 2) 病程 ≥ 1 年, 溃疡反复发作, 本次溃疡发作 < 48 h;
- 3) 肝肾功能均正常, 且意识清楚, 无交流障碍;
- 4) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

- 1) 合并心、肝、肾、造血系统和内分泌系统等严重原发病及精神病患者;
- 2) 有重型白塞综合征、贫血、消化性溃疡、克罗恩病、急性感染性疾

基金项目: 国家自然科学基金 (81373543); 海南省重点研发计划 (ZDYF2016122)

* 通讯作者: lujunzhang@sina.com, 13683668111

病、自身免疫性疾病等病史者; 3) 24 小时内使用过镇痛药, 1 个月内使用过抗生素、消炎药, 3 个月内全身使用过糖皮质激素、免疫抑制剂者; 4) 妊娠或哺乳期妇女; 5) 3 个月内吸烟者、嗜酒者、肿瘤患者。

1.4 脱落标准

患者失访未完成治疗者; 自行退出试验者。

1.5 剔除标准

不符合纳入标准而误纳入者; 未使用研究用药; 在随机化之后无任何数据。

1.6 一般资料

收集 2014 年 6 月至 2015 年 6 月中国人民解放军总医院口腔科门诊的 ROV 患者 100 例, 按就诊顺序采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 50 例。对照组剔除 1 例。治疗组中男 31 例, 女 19 例; 平均年龄 (40.11 ± 12.67) 岁; 平均病程 (4.18 ± 3.24) 年。对照组中男 28 例, 女 21 例, 平均年龄 (43.80 ± 13.52) 岁, 平均病程为 (5.25 ± 3.93) 年。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组口服复方竹叶石膏颗粒 (中国人民解放军总医院提供, 批号: 20131201), 组成: 淡竹叶 83 g, 生石膏 250 g, 人参 42 g, 麦冬 250 g, 清半夏 125 g, 半枝莲 125 g, 薏苡仁 250 g, 莪术 83 g, 冬凌草 83 g, 白花蛇舌草 250 g, 甘草 63 g。制法: 莪术加水浸泡 2 h 后提取挥发油, 收集芳香水, 冷藏, 备用, 蒸馏后的水溶液滤过, 滤液另器收集; 药渣与剩余药味煎煮两次, 每次 3 h, 煎液滤过, 滤液与上述水溶液合并, 浓缩为相对密度为 1.25 ~ 1.30 (60°C) 的清膏, 加糊精、甜菊素, 制成颗粒, 干燥, 放冷, 喷加上述莪术挥发油 (用乙醇适量溶解), 混匀, 制成 1000 g, 即得。每次 12 g, 温水冲服, 每日 3 次。

对照组口服口炎清颗粒 (广州白云山和记黄埔中药有限公司生产, 规格 3 g $\times$ 10 袋, 批号: K4A003), 每次 6 g, 温水冲服, 每日 2 次。两组均以 7 天为 1 个疗程, 若患者在 1 个疗程内溃疡愈合, 则无须继续服药; 若 1 个疗程未愈合, 则再服用 1 个疗程, 共 2 个疗程。

2.2 观察指标及方法

治疗期间每 7 天进行 1 次症状观察, 采用视觉模拟疼痛 (VAS) 评分记录溃疡疼痛指数, 并记录

平均溃疡期。记录治疗前 6 个月内总间歇时间、总溃疡数、平均溃疡期, 并进行 VAS 评分。用药结束后每个月电话随访 1 次, 主要记录溃疡有无复发, 若复发则记录总间歇时间、总溃疡数等, 连续随访 6 个月。总间歇时间为评价时段内无溃疡时间总和。总溃疡数为评价时段内溃疡复发数目总和。平均溃疡期为评价时段内各溃疡持续时间总和除以总溃疡数。

采用不良反应发生率作为安全性评价指标, 用药后随时观察可能出现的不良反应症状。

2.3 疗效判定标准

参照 2000 年中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会制定的《复发性阿弗它溃疡疗效评价试行标准》^[9]。短期疗效评价标准 (DP 分级法), 显效: D_1P_1 ; 有效: P_0D_1 或 D_0P_1 ; 无效: D_0P_0 。 D_1 , 平均溃疡期缩短 (t 检验, $P < 0.05$); D_0 , 平均溃疡期无改变 (t 检验, $P > 0.05$); P_1 , 疼痛指数减少 (t 检验, $P < 0.05$); P_0 , 疼痛指数无改变 (t 检验, $P > 0.05$)。于治疗结束时评价。

长期疗效评价标准 (IN 分级法), 显效: I_1N_1 ; 有效: I_1N_0 或 I_0N_1 ; 无效: I_0N_0 。 I_1 , 总间歇时间延长 (t 检验, $P < 0.05$); I_0 , 总间歇时间无改变 (t 检验, $P > 0.05$); N_1 , 总溃疡数减少 (t 检验, $P < 0.05$); N_0 , 总溃疡数无改变 (t 检验, $P > 0.05$)。于随访结束时评价。

2.4 统计学方法

采用 SAS 17.0 软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

治疗组和对照组各脱落 1 例。

3.1 两组患者治疗前后平均溃疡期、VAS 评分比较

表 1 示, 治疗后两组患者平均溃疡期缩短、VAS 评分均显著降低, 且治疗组较对照组降低更明显 ($P < 0.05$)。

3.2 两组患者短期疗效比较

表 2 示, 治疗组短期疗效总有效率为 87.8%, 对照组为 70.8%, 治疗组明显优于对照组 ($\chi^2 = 4.242$, $P = 0.039$)。

3.3 两组患者停药 6 个月内复发情况比较

表 3 示, 停药 6 个月内治疗组复发率为 34.7%, 对照组为 60.4%, 治疗组复发率明显低于对照组 ($\chi^2 = 6.435$, $P = 0.011$)。

表 1 两组复发性口腔溃疡患者治疗前后平均溃疡期、VAS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	平均溃疡期 (天)		t 值	P 值	VAS 评分 (分)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	49	9.51 ± 2.31	5.10 ± 1.75	8.31	<0.05	6.87 ± 1.00	1.39 ± 2.10	13.37	<0.05
对照组	48	9.08 ± 3.02	6.02 ± 2.27	5.62	<0.05	6.98 ± 1.10	2.93 ± 2.63	10.29	<0.05
t 值		-0.707	2.234			0.698	2.787		
P 值		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

注: VAS, 视觉模拟疼痛

表 2 两组复发性口腔溃疡患者短期疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	49	29 (59.2)	14 (28.6)	6 (12.2)	43 (87.8)
对照组	48	22 (45.8)	12 (25.0)	14 (29.2)	34 (70.8)

表 3 两组复发性口腔溃疡患者停药半年内复发情况比较 [例 (%)]

组别	例数	1 个月内	1~3 个月	4~6 个月	总复发
治疗组	49	3 (6.1)	6 (12.2)	8 (16.3)	17 (34.7)
对照组	48	8 (16.7)	10 (20.8)	11 (22.9)	29 (60.4)

3.4 两组治疗前、随访期总间歇时间和总溃疡个数比较

表 4 示, 随访期两组患者总间歇时间均延长、总溃疡数均减少, 治疗组均明显优于对照组 ($P < 0.05$)。

3.5 两组患者长期疗效比较

表 5 示, 治疗组长期疗效总有效率为 91.8%, 对照组为 77.1%, 治疗组远期疗效优于对照组 ($\chi^2 = 4.037$, $P = 0.045$)。

表 5 两组复发性口腔溃疡患者长期疗效比较 [例 (%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	49	37 (75.5)	8 (16.3)	4 (8.2)	45 (91.8)
对照组	48	28 (58.3)	9 (18.8)	11 (22.9)	37 (77.1)

3.6 安全性评价

试验期间两组患者均未见明显不良反应发生。

4 讨论

ROU 属于中医学“口疮”“口疳”的范畴。《黄帝内经》曰“岁金不及, 炎火上行, ……民病口疮”“诸痛痒疮, 皆属于心”, 初步论述了本

病的病位、病性, 即本病与“火邪”及“心系”密切相关。后代医家在经典古籍的基础上不断研究, 形成了更为深入的认识, 如宋代陈无择《三因极一病证方论》曰“蕴毒上攻, 或下虚邪热, 病口生疮”, 提出了虚火亦可致病的论述。元代朱丹溪《丹溪心法》曰“口疮, 服凉药不愈者, 因中焦土虚, 且不能食, 相火冲上无制”, 提出了脾胃虚弱可以导致口疮。明代王肯堂《证治准绳》曰“口疮, 一曰热, 二曰寒, ……寒雨暴至, 阴厥且格, 阳反上行病口疮是也”, 提出了阴盛戴阳致病的机理。清代齐秉惠在《齐氏医案》中写道“口疮上焦实热, 中焦虚寒, 下焦阴火, ……当分辨阴阳虚实寒热而治之”, 提出虚寒、实热皆可致病, 当辨而治之。可见本病病因病机复杂, 包含心火亢盛、脾胃湿热、阴虚火旺等多种因素。

我们通过文献资料进行分析发现, 临床应用竹叶石膏汤共涉及病例数 1611 例, 其中治疗口疮有 339 例, 占 39.9%, 可见 ROU 是竹叶石膏汤的主治疾病之一^[4]。我们在竹叶石膏汤基础上加入薏苡仁、莢术、冬凌草、白花蛇舌草、半枝莲组成复方竹叶石膏颗粒。方中竹叶、石膏清泻心、胃之实火; 人参、麦冬、甘草益气养阴; 薏苡仁、莢术祛湿活血; 冬凌草、白花蛇舌草、半枝莲清热解毒。全方共奏益气养阴、清热解毒、燥湿和胃之功。现代药理研究也证实, 淡竹叶含有黄酮类、多糖、微量元素等多种有效成分, 具有抑制细菌、抗氧化、清除自由基、调节免疫功能、抗炎镇痛等药理功能^[5]; 石膏、麦冬分别含有硫酸钙和多糖, 可促进巨噬细胞的成熟和刺激网状细胞内皮系统, 提高机体的免疫功能^[6]; 人参中的人参皂苷具有

表 4 两组复发性口腔溃疡治疗前、随访期总间歇时间与总溃疡数比较

组别	例数	总间歇时间 (天)		t 值	P 值	总溃疡数 (个)		t 值	P 值
		治疗前	随访期			治疗前	随访期		
治疗组	49	107.14 ± 12.75	147.14 ± 26.77	-9.44	<0.05	9.16 ± 2.90	1.98 ± 1.96	14.35	<0.05
对照组	48	105.83 ± 13.66	133.54 ± 32.45	-5.45	<0.05	8.35 ± 3.13	2.96 ± 2.58	9.21	<0.05
t 值		-0.488	-2.254			-1.320	2.103		
P 值		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

抗炎和抗渗出作用,同时能促进蛋白质、脂质的合成,增强神经体液调节、增强免疫系统和消化系统等功能,从而促进机体损伤组织的修复^[7];甘草中的有效成分包括黄酮类、三萜类、多糖类等,具有抗肿瘤、抗氧化、调节免疫、抗炎、抗溃疡等作用^[8];冬凌草中甲素类物质可抑制 DNA、RNA 和蛋白质的合成,其所含黄酮类物质能够抑制巨噬细胞中亚硝酸盐的产生,从而达到抗炎效果^[9]。综合起来,本方具有抗炎、止痛、保护黏膜、抗氧化、抗自由基等作用。

本研究结果显示,复方竹叶石膏颗粒能够有效缓解 ROV 患者的黏膜疼痛,缩短溃疡愈合时间,降低复发率,短期疗效和长期疗效均优于口炎清颗粒。我们在前期相关临床试验中已进行了血常规、肝肾功能的监测,证实服用本药后各项指标并无异常,考虑到患者依从性和经济因素,本试验未再进行相关实验室检查,但由于本研究未采用安慰剂对照和盲法等,导致结果可靠性降低,下一步需要扩大病例,采用双盲的安慰剂对照研究以获得更为可靠的数据。

Clinical Observation on 49 Cases of Recurrent Oral Ulcer Treated with Compound Zhuye Shigao Granule (复方竹叶石膏颗粒)

LI Mingwei, LU Junzhang, DU Yan, SHEN Hui, ZHANG Xianhua

(General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing, 100853)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy and safety of Compound Zhuye Shigao Granule (复方竹叶石膏颗粒) in treating recurrent oral ulcer. **Methods** One hundred recurrent oral ulcer patients were randomly divided into treatment group and control group, with 50 cases in each group. The treatment group was given Compound Zhuye Shigao Granule orally, 12 g each time, three times a day. The control group was given Kouyanqing Granules (口炎清颗粒) orally, 6 g each time, twice a day. The two groups were both treated for 7 days or 14 days. Visual analogue scale (VAS) scores and the average periods of ulcers were observed before and after treatment, and the short term efficacy was evaluated. After treatment, telephone follow-up was conducted once a month to record whether the ulcer relapsed or not. If the ulcer relapsed, total interval time and the number of the ulcers were recorded, and telephone follow-up was continuously conducted for 6 months to evaluate the long term efficacy. **Results** There were 49 cases included in the treatment group, and 48 cases in the control group. The total effective rate of the short term efficacy in the treatment group was 87.8%, which was higher than that in the control group (70.8%, $P < 0.05$). Relapse rate after 6 months in the treatment group was 34.7%, and the total effective rate of the long term efficacy was 91.8%. The efficacy was superior to that in control group. Relapse rate after 6 months in control group was 60.4%, and the total long term effective rate was 77.1% ($P < 0.05$). After treatment, the average periods of ulcers in both groups was shortened, VAS scores decreased obviously, the total time interval extended, the number of ulcer decreased, and the efficacy in treatment group was superior to that in control group ($P < 0.05$). There was no adverse reaction during treatment. **Conclusion** Compound Zhuye Shigao Granule might promote recurrent oral ulcer healing and relieve pain. Compound Zhuye Shigao Granule seems superior to Kouyanqing Granules in the short and long term efficacy, and it seems to have good safety.

Keywords recurrent oral ulcer; Compound Zhuye Shigao Granule; Kouyanqing Granules; Zhuye Shigao Decoction (收稿日期: 2016-03-22; 修回日期: 2016-06-29)

编辑: 王利芬

参考文献

- [1] 李源媛,王新文. 复发性口腔溃疡的治疗研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 270-273.
- [2] 中华口腔医学会口腔粘膜病专业委员会. 复发性阿弗它溃疡疗效评价试行标准 [J]. 临床口腔医学杂志, 2001, 17(3): 209-210.
- [3] 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.
- [4] 路军章,张昭,赵红,等. 竹叶石膏汤的核心脉证及主治疾病研究 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(12): 2807-2809.
- [5] 史洋,刘峰,杨东花,等. 淡竹叶药效物质基础研究进展 [J]. 中国现代中药, 2014, 16(7): 597-600.
- [6] 邓文龙. 中医方剂的药理与应用 [M]. 重庆: 重庆出版社, 1990: 87.
- [7] 李光勋. 中药药理毒理与临床 [M]. 天津: 天津科技翻译出版社公司, 1992: 343-350.
- [8] 张利. 甘草的药理作用及现代研究进展 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(10): 147-148.
- [9] 郭琳,程永现,白明,等. 冬凌草现代研究分析 [J]. 中医学报, 2015, 30(202): 412-414.