

· 临床研究 ·

中药白芨饮联合康复新液对复发性口腔溃疡患者唾液 EGF 及血清 TNF- α 水平的影响

李文东¹, 孙秀荣²

1. 潍坊临朐人民医院口腔科, 山东 潍坊 262600; 2. 潍坊临朐五井中心医院内科, 山东 潍坊 262600

摘要: **目的** 探讨中药白芨饮联合康复新液对复发性口腔溃疡患者唾液表皮生长因子(EGF)及血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平的影响。**方法** 将 2011 年 8 月至 2014 年 8 月收治的 105 例复发性口腔溃疡患者按照治疗方法分为对照组($n=52$)与观察组($n=53$),对照组采用无菌棉签蘸取用凉开水调配好的蒙脱石散,直接将其涂抹于口腔患处;观察组采用中药白芨饮联合康复新液治疗。比较两组临床疗效、治疗前后血液流变学指标水平及唾液 EGF、血清 TNF- α 水平。**结果** (1)观察组临床总有效率为 92.45%,明显高于对照的 73.08% ($P < 0.01$);(2)两组患者治疗后血液流变学相关指标(全血黏度、血浆黏度、红细胞压积、血小板聚集率、红细胞聚集指数、纤维蛋白原及血沉)水平均明显低于治疗前($P < 0.05, P < 0.01$),且观察组患者治疗后上述各项指标水平也均明显低于对照组治疗后(P 均 < 0.05);(3)两组患者治疗后唾液中 EGF 质量浓度与血清 TNF- α 水平均明显低于治疗前($P < 0.05, P < 0.01$),且观察组患者治疗后上述指标水平也均明显低于对照组治疗后(P 均 < 0.05)。**结论** 中药白芨饮联合康复新液治疗复发性口腔溃疡效果显著,可能主要是通过改善血液流变学状态、降低唾液 EGF 与血清 TNF- α 水平来发挥作用。

关键词: 复发性口腔溃疡; 中药白芨饮; 康复新液; 表皮生长因子; 肿瘤坏死因子 α

中图分类号: R 276.8 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)04-0533-04

复发性口腔溃疡,是一种以疼痛性、复发性、自限性为主要临床特征的口腔黏膜溃疡性损伤,该病临床发病率高达 20%,位居各种口腔疾病之首^[1]。根据溃疡面积大小、深浅以及数目等方面的差异性,可将其分为轻型、重型以及疱疹样溃疡三类,其中以轻型为常见,约占该病的 80%^[2]。复发性口腔溃疡属于一种非特异性炎症,其病损虽然具有自限性,但是疼痛会对患者生活质量产生影响。因此,应该采取强有效措施对其进行治疗,以促使其早日愈合、缓解疼痛^[3]。临床常规治疗方法一般采用涂抹或者贴膜等手段对其进行治疗,但是这些方法疗效均不佳,容易反复发作。本研究采用中药白芨饮联合康复新液对复发性口腔溃疡患者进行治疗,效果显著。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 8 月至 2014 年 8 月于我院门诊接受治疗的 105 例复发性口腔溃疡患者作为研究对象,均符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》(第一版)的临床诊断标准^[4]。将其按照治

疗方法分为对照组 52 例与观察组 53 例。对照组 52 例患者中,男 28 例,女 24 例;年龄 18~59(35.49 \pm 3.88)岁;轻型口腔溃疡 39 例,重型口腔溃疡 8 例,疱疹样溃疡 5 例;病程 3~15(7.89 \pm 1.21)个月。观察组 53 例患者中,男 29 例,女 24 例;年龄 18~60(36.22 \pm 3.89)岁;轻型口腔溃疡 41 例,重型口腔溃疡 9 例,疱疹样溃疡 3 例;病程 3~15(7.90 \pm 1.25)个月。两组患者在一般资料方面的差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

1.2 入选标准^[5] (1)年龄在 18~60 岁;(2)符合复发性口腔溃疡临床诊断标准;(3)轻型溃疡病程不超过 2 d 以及每 3 个月发作 1 次以上;(4)治疗前未服用其他治疗溃疡的药物;(5)经医院伦理委员会批准,且患者本人知情同意。

1.3 排除标准^[6] (1)不符合上述入选标准;(2)创伤性溃疡、口腔黏膜结核性溃疡、口腔黏膜癌性溃疡以及白塞病等;(3)处于妊娠期或者哺乳期的妇女;(4)对本研究中使用的药物过敏者;(5)由于溃疡疼痛对神经系统产生影响者;(6)近 3 个月之内参加过其他临床试验者。

1.4 治疗方法 对照组采用无菌棉签蘸取用凉开水调配好的蒙脱石散(思密达),直接将其涂抹于口腔患处,每日 3~4 次。疗程为 5d。观察组采用中药白

苇饮,具体组方为:白茅根、苇根各 50 g,通草与甘草各 5 g,1 剂/d,以药代茶饮,共分 2~3 次服完,同时含服 3~5 ml 康复新液(内蒙古京新药业生产,国药准字 Z15020805 号),3 次/d,疗程也为 5 d。两组患者用药时间在 30 min 以内应禁食、禁饮,治疗过程中禁止使用其他任何局部及全身药物。

1.5 实验室指标检测 (1)血液流变学指标检测:采用北京普利生公司生产的黏度计,对全部病例在治疗前后进行血液流变学检测,主要检测指标包括:全血黏度、血浆黏度、红细胞压积、血小板聚集率、红细胞聚集指数、纤维蛋白原及血沉。(2)唾液表皮生长因子(EGF)检测:首先分别取两组患者治疗前后口腔唾液 3 ml,并注意编号,静置 2 h 之后,经 1 500 rpm 的速度离心 10 min,取上清液,将其置于 -80℃ 的冰箱中,待测。EGF 采用 ELISA 法检测,严格按照试剂盒上的说明进行。(3)血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 检测:首先分别取两组患者治疗前后血液 3 ml,注意编号,静置 0.5 h 后,经 2 000 rpm 的转速离心 10 min,取上清液,置于 -80℃ 的冰箱中,待测,TNF- α 也采用 ELISA 法检测。

1.6 临床疗效评价 (1)痊愈:溃疡愈合,症状完全消失,随访 1 年未见复发;(2)有效:溃疡基本愈合,临床症状显著缓解,随访 1 年复发次数小于既往的 50%;(3)无效:溃疡未见愈合,病情甚至有加剧的趋势^[7]。以痊愈+有效计算总有效率。

1.7 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以频数和率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效对比 治疗后观察组临床总有效率为 92.45%,明显高于对照组的 73.08% ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后唾液 EGF 质量浓度和血清 TNF- α 水平对比 两组患者治疗后唾液 EGF 质量浓

度与血清 TNF- α 水平均明显低于治疗前 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),且观察组患者治疗后上述指标水平也均明显低于对照组治疗后 (P 均 < 0.05)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后血液流变学指标对比 两组患者治疗后血液流变学相关指标(全血黏度、血浆黏度、红细胞压积、血小板聚集率、红细胞聚集指数、纤维蛋白原及血沉)水平均明显低于治疗前 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),且观察组患者治疗后上述各项指标水平也均明显低于对照组治疗后 (P 均 < 0.05)。见表 3。

3 讨论

复发性口腔溃疡,又可称为“复发性阿弗他溃疡”,中医称为“口糜”、“口疮”,是由于口腔黏膜受心脾胃积热蒸灼或者失于气血荣养而引起的^[8]。该病是口腔黏膜疾病中发病率最高的一种疾病,主要包括轻型复发性、疱疹型复发性以及重型复发性阿弗他溃疡三种类型。本研究主要针对轻型复发性口腔溃疡,临床表现为溃疡面直径大小在 2~4 mm 范围内,圆形或者椭圆形,边界清楚的浅小溃疡,中心微有凹陷,表面覆盖一层白色或者浅黄色的假膜,溃疡周围黏膜发生充血反应而呈现红晕状,其底扪之不变^[9-10]。

表 1 两组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	痊愈	有效	无效	总有效
对照组	52	13(25.00)	25(48.08)	14(26.92)	38(73.08)
观察组	53	22(41.51)	27(50.94)	4(7.55)	49(92.45)*

注:与对照组比较,* $P < 0.01$ 。

表 2 两组患者治疗前后唾液中 EGF 质量浓度和血清 TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	唾液 EGF 质量浓度 (ng/ml)	血清 TNF- α 水平 (pg/ml)
对照组	52		
治疗前		5.77 \pm 0.96	87.12 \pm 13.92
治疗后		4.12 \pm 0.65*	71.98 \pm 10.83*
观察组	53		
治疗前		5.73 \pm 0.92	87.09 \pm 13.98
治疗后		3.08 \pm 0.43* Δ	45.20 \pm 6.55** Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后血液流变学指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	高切全血黏度	低切全血黏度	血浆黏度	红细胞压积 (%)	血小板聚集率 (%)	红细胞聚集指数	纤维蛋白原 (g/L)	血沉 (mm/1 h)
对照组	52								
治疗前		5.15 \pm 0.69	10.52 \pm 1.17	1.92 \pm 0.39	48.93 \pm 3.49	18.01 \pm 2.28	2.86 \pm 0.89	5.52 \pm 0.92	13.45 \pm 1.89
治疗后		4.59 \pm 0.55*	9.38 \pm 1.02*	1.54 \pm 0.27*	46.55 \pm 3.22*	14.34 \pm 2.02*	2.25 \pm 0.77*	4.34 \pm 0.78*	11.19 \pm 1.76*
观察组	53								
治疗前		5.18 \pm 0.73	10.55 \pm 1.21	1.94 \pm 0.43	49.02 \pm 3.55	17.95 \pm 2.31	2.90 \pm 0.95	5.50 \pm 0.98	13.50 \pm 1.93
治疗后		4.11 \pm 0.43* Δ	8.18 \pm 0.95* Δ	1.18 \pm 0.23* Δ	42.19 \pm 3.08* Δ	11.26 \pm 1.78** Δ	1.76 \pm 0.68* Δ	3.38 \pm 0.34** Δ	9.37 \pm 1.05* Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

溃疡数量一般是在 2 个以上,溃疡形成之后具有强烈的灼烧感,身体其他部位未发生溃疡,有自限性,一般 7~10 d 能够自愈,不留瘢痕,但是极易反复发作。临床研究发现,该病发生与患者生活不规律、过度劳累、情绪压抑以及精神紧张等因素相关。

祖国医学认为,脾开窍于口,心开窍于舌。“足太阴之脉,挟咽,连舌本,散舌下”,“手少阴之别…循环入心中,柔舌本”。其发病机理为风热乘脾、心脾积热^[11]。如《幼幼集成·口疮》中有载“口疮者,满口赤烂…心脾积热,熏蒸于上,以成口疮”。口疮的治疗当以清心泻热、升散郁火为则。治疗方面,当以成效明显、操作简便、价格便宜、毒副作用小、口感好的药物作为首选。白苇饮作为自制的中药药方,经笔者多年的临床实践总结而得来的治疗复发性口腔溃疡的经验组方。主要包括白茅根、苇根、通草、甘草四味药物组成。方中白茅根、苇根具有清热生津、凉血止血以及利尿通淋等功效,二者同为君药;通草、甘草具有清热利尿化湿、调和药性以及缓急止痛等功效,二者同为臣药。根据现代药理学研究分析,该组方诸药均具有抗菌、抗毒素、抗炎、抗突变以及提高机体免疫力等方面的药理作用。

复发性口腔溃疡的发病原因十分复杂,目前临床上尚未完全对其发病机制作出清楚、详细的解释,国内有专家提出,复发性口腔溃疡的发生与血液流变学相关指标变化存在紧密的关系^[12],并认为该病患者血液内纤维蛋白原溶解系统功能较低,血液黏度增大,血小板聚集率增加,红细胞聚集,血流速度慢,血液淤滞,从而引起各种微血栓及血管炎症的出现,最终造成口腔黏膜组织缺血、坏死而形成溃疡。这说明了血液流变学水平上升状态所引起的微循环障碍为口腔溃疡产生的直接性因素。大量临床研究证实,中药白苇饮中的白茅根、苇根以及康复新液,具有扩张血管、抗血小板聚集、清除自由基、抗脂质过氧化损伤从而加快溃疡愈合等功效。此外,中药白苇饮中的甘草与通草具有活血化瘀、消肿止痛,疏通肝、脾、肾等方面的功效^[13]。本研究结果显示,观察组患者治疗后血液流变学各项指标水平均显著低于对照组治疗后。中药白苇饮联合康复新液治疗复发性口腔溃疡,可能通过抑制机体血小板的聚集,降低纤维蛋白原水平,使得血液高黏度水平降低,改善血流淤滞状态,增加血流速度,改善微循环,有效地规避微血栓形成及血管炎症,进而干预口腔黏膜溃疡的形成。另外,由于高血黏度水平降低,有利于清除自由基,抗脂质过氧化损伤,达到活血化瘀、疏肝理气、滋阴养血及清除虚火等目的,使得全身机能状态得以改善,促进原溃

疡灶的好转,新溃疡灶不再出现。

EGF 属于一种重要的生物活性物质,EGF 家族是参与口腔黏膜修复的重要因素。近年来,临床研究发现,EGF 广泛存在于口腔黏膜之中,口腔黏膜软组织更新代谢的速度较快,这与唾液中含有大量的 EGF 存在紧密的关系。国内外专家学者均发现,复发性口腔溃疡患者在溃疡发作期唾液中的 EGF 水平明显高于正常水平。口腔中的 EGF 水平上升可能是口腔黏膜对溃疡发生所作出的一种应答反应,这与复发性口腔溃疡的自愈性相关。国内有研究报道称,采用免疫组化法检测 EGF 及 EGF 受体(EGFR)在复发性口腔溃疡中的表达和分布的变化规律来探讨 EGF 及 EGFR 在复发性口腔溃疡组织中的表达特征及生物学意义,结果显示,复发性口腔溃疡中 EGF 与 EGFR 的表达受到明显的抑制,这可能与复发性口腔溃疡的发病机制存在着十分紧密的关系。本研究结果显示,两组患者治疗后唾液中 EGF 质量浓度明显下降,且观察组患者治疗后也均明显低于对照组治疗后,提示中药白苇饮联合康复新液能够明显降低唾液中 EGF 水平。

TNF- α 是在炎症反应中由单核巨噬细胞早期产生的一种细胞因子,具有较为广泛的生物学活性^[14]。有研究结果显示,在复发性口腔溃疡发病过程中,血液中的 TNF- α 水平明显高于正常人^[6],与既往报告口腔溃疡患者活检标本中的 TNF- α 检测结果相符^[15]。此研究结果提示,复发性口腔溃疡患者免疫功能发生紊乱,TNF- α 水平上升,且参与了疾病的发生、发展。本研究两组患者治疗后血清 TNF- α 水平明显下降,且观察组患者治疗后也均明显低于对照组治疗后。中药白苇饮联合康复新液能够明显降低血清 TNF- α 水平。

综上所述,中药白苇饮联合康复新液治疗复发性口腔溃疡,主要是通过改善血液流变学状态、降低唾液 EGF 与血清 TNF- α 水平来发挥作用。

参考文献

- [1] 何静. 幽门螺杆菌感染与复发性口腔溃疡相关性的研究进展[J]. 医学综述,2012,18(11):1683-1685.
- [2] 陈洪,何静,周邵丽,等. 不同方法治疗重型复发性口腔溃疡的临床效果比较[J]. 广东牙病防治,2014,22(1):18-21.
- [3] 封帅,华红. 复发性口腔溃疡的中医治疗现状及研究进展[J]. 中国民间疗法,2013,21(9):74-76.
- [4] 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.
- [5] 何琳. 康复新液治疗肛瘘术后创面 112 例[J]. 中国药业,2012,21(8):92-93.

- [6] 刘洪. 复发性口腔溃疡中西医病因研究与治疗进展[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(8): 748-749.
- [7] 李向荣, 刘晓丽. 大剂量维生素 C 治疗化疗所致口腔溃疡的临床疗效观察[J]. 医学综述, 2015, 21(8): 1499-1501.
- [8] 杨海玲, 孙正, 刘晓勇, 等. 表皮生长因子对口腔溃疡愈合的促进作用及机理探讨[J]. 北京口腔医学, 2004, 12(2): 70-72.
- [9] Epstein JB, Emerton S, Guglietta A, et al. Assessment of epidermal growth factor in oral secretions of patients receiving radiation[J]. Oral Oncol, 1997, 33(33): 359-363.
- [10] 孙鹏, 张建强, 刘斌, 等. EGF 及 EGFR 在口腔复发性阿弗他溃疡中的表达特征及意义[J]. 解放军医学杂志, 2003, 28(11): 1005-1007.
- [11] 陈怡, 王剑. 白苇饮联合康复新液治疗儿童口腔溃疡临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(6): 1082-1084.
- [12] 李晓荣. 丹栀逍遥散治疗复发性口腔溃疡的临床研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2011, 14(1): 101-102.
- [13] 郎江蓉, 姚向阳, 赵如玲, 等. 复发性阿弗他溃疡患者 TNF- α 的表达及临床意义[J]. 长治医学院学报, 2011, 25(5): 375-377.
- [14] 张振康, 樊明文, 傅民魁. 现代口腔医学[M]. 北京: 北京科技出版社, 2003: 729-732.
- [15] Eisen D, Lynch DP. Selecting topical and systemic agents for recurrent aphthous stomatitis[J]. Cutis, 2001, 68(3): 201-206.

收稿日期: 2015-11-10 修回日期: 2015-12-28 编辑: 王娜娜

· 临床研究 ·

重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并高血压对心脏结构和功能的影响

吴莉, 王继群, 唐智, 涂智峰, 冯丽君, 钟冠忠

佛山市顺德区第一人民医院附属杏坛医院耳鼻喉科, 广东 佛山 528300

摘要: **目的** 探讨重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)合并高血压患者血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及乳酸脱氢酶(LDH)的变化,对比分析 OSAHS 患者心脏结构和功能异常率。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2015 年 6 月经多导睡眠监测确诊为重度 OSAHS 的患者 103 例,其中 55 例为单纯 OSAHS 组,48 例为 OSAHS 合并高血压组。同时选取 20 例原发性高血压患者为单纯高血压组,20 例健康查体人员为对照组。测定 4 组人群 CK、CK-MB 及 LDH 水平,并应用心脏彩超评价两组 OSAHS 患者心脏结构和功能。**结果** 单纯 OSAHS 组、OSAHS 合并高血压组的 CK、CK-MB 及 LDH 水平较对照组明显升高(P 均 < 0.05);与单纯 OSAHS 组相比,合并高血压组的 CK、LDH 水平明显升高(P 均 < 0.05),但 CK-MB 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。OSAHS 合并高血压组左心室向心性肥厚、左心房增大、主动脉瓣返流、E 峰与 A 峰比值(E/A) < 1 的发生率均明显高于单纯 OSAHS 组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 重度 OSAHS 患者的心脏结构和功能有一定的异常率,合并高血压者异常率会明显增加。

关键词: 高血压; 睡眠呼吸暂停, 阻塞性; 心肌酶; 心脏结构; 心脏功能

中图分类号: R 766 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)04-0536-03

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是上呼吸道阻塞的代表性疾病,主要表现为白天晨起头痛,倦怠,过度嗜睡等。夜间症状有不能安静入睡、躁动、多梦、张口呼吸、呼吸暂停等。目前已经确认临床猝死的常见原因之一包括该疾病,研究证实 OSAHS 是高血压、冠心病、心肌梗死及急性脑血管病等疾病的独立危险因素^[1]。本研究通过测定血清肌酸激酶

(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)及乳酸脱氢酶(LDH)的水平变化,分析上述指标与 OSAHS 的相关性,并对比分析两组 OSAHS 患者心脏彩超结果,进一步探讨 OSAHS 合并高血压导致心肌损伤及心脏结构、功能障碍的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 6 月于我科经多导睡眠监测确诊的 103 例重度 OSAHS 患者[睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI) ≥ 30 次/h],分为 2 个组,单纯 OSAHS 组和 OSAHS 合并高血压组。单纯 OSAHS 组 55 例,男 49 例,女 6 例;年龄 26 ~ 64

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2016.04.033

基金项目: 佛山市科技局医学类科技攻关项目(2015AB002013);顺德区卫技局医学科研立项(2015A009)

通讯作者: 王继群, E-mail: damaodoctor@126.com