

口炎清对复发性口腔溃疡患者口腔菌群及细胞免疫功能的影响

季育

丽水市中医院口腔科, 浙江 丽水 323000

[摘要] 目的: 观察口炎清对复发性口腔溃疡的临床疗效及其对复发性口腔溃疡患者口腔菌群及细胞免疫功能的影响。方法: 将纳入标准的 73 例患者随机分为 2 组, 对照组给予维生素支持治疗, 在此基础上予以盐酸左旋咪唑片治疗, 治疗组在对照组治疗方案的基础上加用口炎清治疗; 观察 2 组患者临床疗效、口腔菌群含量、外周淋巴细胞增殖及分布情况。结果: 2 组临床疗效比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组优于对照组。2 组链球菌、韦荣氏菌含量比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组能提高链球菌、韦荣氏菌的含量。治疗组外周淋巴细胞在 10、20、30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度的 PHA 诱导下, 外周淋巴细胞增殖能力 OD 值分别与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); T 细胞总数 (CD3+)、T 辅助细胞 (CD4+) 及自然杀伤 NK 细胞 (CD56+) 比例以及 CD4+/CD8+ 分别与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 口炎清对复发性口腔溃疡有一定疗效, 且能调节口腔菌群比例, 提高患者细胞免疫功能。

[关键词] 复发性口腔溃疡; 中医疗法; 口炎清; 口腔菌群; 细胞免疫; 外周淋巴细胞增殖能力

[中图分类号] R781.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 05-0104-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.05.036

Effect of Kouyanqing on Oral Bacteria Group and Cellular Immunity of Patients with Recurrent Oral Ulcer

Ji Yu

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Kouyanqing on oral bacteria group and its effect on cellular immunity of patients with recurrent oral ulcer. **Methods:** Selected 73 patients with recurrent oral ulcer and divided them into two groups randomly. The control group was given vitamin and levamisole hydrochloride tablets additionally, and the treatment group was given Kouyanqing based on the treatment of the control group. Observed clinical effect, content of oral bacteria group, peripheral blood lymphocytes proliferation and its distribution of the two groups. **Results:** Compared clinical effect of the two groups, the difference being significant ($P < 0.05$), and clinical effect of the treatment group was better than that of the control group. Compared content of streptococcus and verillonella of the two groups, the difference being significant ($P < 0.05$), and the treatment group can improve content of streptococcus and verillonella. Compared peripheral lymphocytes proliferation ability optical density (OD) value of the peripheral lymphocytes in the treatment group, which was under the induction of PHA whose concentration was 10, 20 or 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ with those of the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). Compared the proportion of the total sum of CD3+T cell, T helper cell (CD4+), and Natural killer cell (CD56+), and the ratio of CD4+/CD8+ in the treatment group with those in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Kouyanqing has certain efficacy in treating recurrent oral ulcer, which can regulate proportion of oral bacteria group and improve cellular immunity of patients.

Keywords: Recurrent oral ulcer; Chinese medicine therapy; Kouyanqing; Oral bacteria group; Cellular immunity; Peripheral lymphocytes proliferation ability

复发性口腔溃疡 (recurrent oral ulceration, ROU) 是一类常见的口腔黏膜疾病, 临床症状呈现典型的红、黄、痛、凹等病理表现。目前认为, 该疾病与机体免疫功能异常以及口腔和

肠道菌群紊乱等有密切关系^[1]。临床上尚无可以根治的手段。中药复方口炎清对复发性口腔溃疡有一定的疗效, 但对于其具体作用机制目前尚不清楚, 本研究从口腔菌群调控及免疫调节

[收稿日期] 2016-10-19

[作者简介] 季育 (1975-), 女, 主治医师, 主要从事口腔疾病临床研究工作。

两方面入手,观察口炎清对复发性口腔溃疡的疗效及其作用机制,结果报道如下。

1 临床资料

入选病例均为2014年10月—2015年10月于本院口腔科就诊的患者,按照复发性口腔溃疡的诊断标准^[2],共收入73例患者。入选条件如下:①患者口腔(黏膜)可见1个或多个直径<1 cm的圆形或椭圆形黏膜溃疡,并且溃疡常伴有烧灼疼痛感;②反复发作,愈后常复发,病程迁延,>2年;③每次发病起病较快,一般7天左右可以基本愈合;④伴有2个(含2个)以上下述症状:口干、口臭、口苦、烦渴喜冷饮、小便黄赤或短涩、大便干结、失眠多梦、头晕、头痛、烦躁易怒等。入选患者随机分为2组,治疗组38例,男17例,女21例;平均年龄(39.76±12.19)岁;平均病程(30.7±8.6)月。对照组35例,男18例,女17例;平均年龄(38.65±11.82)岁;平均病程(31.4±10.22)月。2组平均年龄、男女比例及病程比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 予维生素C、维生素B₂等支持治疗,并予以盐酸左旋咪唑片。维生素C(生产厂家:辽宁活力生物工程有限公司,批号:G20150444),每次200 mg,每天3次,口服;维生素B₂(生产厂家:湖北广济药业股份有限公司,批号:H42021202),每次2片,每天3次,口服;盐酸左旋咪唑片(生产厂家:成都通德药业有限公司,批号:H51021261),每次50 mg,每天3次,口服。

2.2 治疗组 在对照组治疗方案的基础上,加用口炎清(生产厂家:广州白云山和记黄埔中药有限公司,批号:Z20027059)治疗,口服。每次2袋,每天1~2次。

2组均治疗1周后判定临床疗效。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①口腔菌群检测:采用高压高温消毒的无菌清洁1.5 mL EP管收集患者纯净水漱口后的唾液约1 mL(注:收集唾液前患者2 h内禁饮禁食),置于4℃冰箱保存以备检测。根据文献^[3]介绍的改良CTAB/NaCl法对标本中链球菌、韦荣氏菌及奈瑟氏菌进行DNA提取,并进行实时荧光定量PCR分析,检测患者口腔中菌群的含量。②细胞免疫功能评价:参照既往研究^[4],分别用分离细胞培养法和流式细胞法对患者PHA诱导的淋巴细胞增殖能力和外周淋巴细胞表型进行检测。

3.2 统计学方法 采用SPSS19.0统计软件进行数据统计分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[5]中的疗效标准。临床痊愈:患者临床症状消失,溃疡黏膜痊愈。显效:溃疡处灼烧疼痛感明显减轻,刺激溃疡疮面不易产生疼痛,溃疡黏膜基本愈合。有效:溃疡处灼热疼痛症状稍减

弱,刺激溃疡疮面仍有较强疼痛感,溃疡面缩小。无效:症状未见改善,溃疡为愈合。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。经1周治疗后,总有效率治疗组89.5%,对照组57.1%,2组临床疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

| 组别 | n | 临床痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 | 总有效率(%) |
|-----|----|------|----|----|----|-------------------|
| 治疗组 | 38 | 21 | 7 | 6 | 4 | 89.5 ^① |
| 对照组 | 35 | 8 | 6 | 6 | 15 | 57.1 |

与对照组比较,① $P<0.05$

4.3 2组口腔菌群定量结果比较 见表2。治疗组中链球菌、韦荣氏菌含量高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),2组奈瑟菌含量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

| 组别 | n | 链球菌 | 韦荣氏菌 | 奈瑟菌 |
|-----|----|------------------------|------------------------|-----------|
| 治疗组 | 38 | 8.28±2.03 ^① | 9.68±3.48 ^① | 8.31±3.04 |
| 对照组 | 35 | 7.13±1.43 | 7.89±1.74 | 8.29±2.43 |

与对照组比较,① $P<0.05$

4.4 2组外周淋巴细胞增殖能力OD值比较 见表3。治疗组患者外周淋巴细胞在10、20、30($\mu\text{g}/\text{mL}$)浓度的PHA诱导下,增殖能力OD值高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。

| 组别 | n | PHA浓度($\mu\text{g}/\text{mL}$) | | | |
|-----|----|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | | 5 | 10 | 20 | 30 |
| 治疗组 | 38 | 0.35 | 0.42 ^① | 0.64 ^② | 0.72 ^② |
| 对照组 | 35 | 0.28 | 0.31 | 0.43 | 0.56 |

与对照组比较,① $P<0.05$,② $P<0.01$

4.5 2组外周血淋巴细胞分布情况比较 见表4。经治疗后,治疗组患者外周血中T细胞总数(CD3+),T辅助细胞(CD4+),自然杀伤NK细胞(CD56+)的占比以及CD4+/CD8+高于对照组,2组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);2组CD8+细胞占比比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

| 组别 | CD3+ | CD4+ | CD8+ | CD56+ | CD4+/CD8+ |
|-----|-----------------------|-----------------------|----------|----------------------|------------------------|
| 治疗组 | 71.6±3.4 ^① | 44.6±4.2 ^① | 25.3±4.5 | 4.7±1.2 ^① | 1.93±0.25 ^① |
| 对照组 | 57.1±4.2 | 33.5±3.4 | 24.9±3.5 | 2.8±1.7 | 1.56±0.27 |

与对照组比较,① $P<0.05$

5 讨论

复发性口腔溃疡常迁延反复,难以根治。关于该病的发病机制,目前主要认为与机体免疫功能紊乱、菌群分布失调以及

微循环障碍等因素密切相关, 临床治疗及临床研究也多从这几方面入手^[6-7]。

中医学认为, 复发性口腔溃疡属口疮、口疮范畴。火邪是复发性口腔溃疡的主要致病因素, 故常采用滋阴降火等方法治疗该病; 此外, 湿邪及瘀血致病也是该病的病机之一^[8]。口炎清颗粒是口腔科较为常用的中药颗粒, 主要含有土茯苓、麦冬、天冬、生地黄、熟地黄、丹皮、枇杷叶、枳壳、甘草等中药, 本研究所使用的口炎清复方, 在众多滋阴降火的中药中, 重用土茯苓, 能加强起到解毒祛湿泻浊的作用。临床上, 口炎清对于复发性口腔溃疡的治疗有一定疗效^[9], 但对于其具体的作用机制尚缺乏较为深入的研究。

本研究观察口炎清颗粒治疗复发性口腔溃疡疗效的同时, 深入观察口炎清对口腔菌群以及患者细胞免疫功能的调节作用, 能更好地解释口炎清的临床疗效。研究表明^[10], 复发性口腔溃疡患者口腔菌群中, 链球菌、韦荣氏菌及奈瑟氏菌的含量明显低于正常人群, 口腔微生物的失衡可能是导致患者反复发作口腔溃疡的一个重要因素。本研究结果发现, 治疗组中链球菌、韦荣氏菌含量高于对照组($P < 0.05$), 2组奈瑟菌含量差异无统计学意义($P > 0.05$)。可见口炎清复方的治疗能够提高链球菌及韦荣氏菌的菌群比例^[11], 调节失衡的口腔菌群比例, 改善口腔微生物环境。

此外, 免疫功能异常是复发性口腔溃疡患者疾病长期反复发作的重要原因。既往研究提示, 复发性口腔溃疡患者存在 T 辅助细胞及自然杀伤 NK 细胞减少的现象, 而这两类细胞是人体重要的免疫细胞, 其数量下降造成的细胞免疫功能低下, 是复发性口腔溃疡反复发作的重要原因。口炎清复方含有麦冬、熟地黄等具有滋阴功效的中药, 研究表明^[12]麦冬、熟地黄具有改善免疫力, 提高免疫功能的作用, 因此, 推测其对于复发性口腔溃疡患者的免疫功能可能也具有一定的促进作用。本研究结果显示, 治疗组患者外周血中 T 细胞总数(CD3+), T 辅助细胞(CD4+), 自然杀伤 NK 细胞(CD56+)的占比以及 CD4+/CD8+ 之比高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 但 2 组 CD8+ 细胞占比差异无统计学意义($P > 0.05$)。可见, 口炎清能够提高患者 T 辅助细胞及自然杀伤 NK 细胞的数量, 提高患者的细胞免疫功能。

综上所述, 本研究发现临床口腔科较为常用的中药复方口炎清, 对于复发性口腔溃疡的治疗有较好的疗效, 且能够调节患者口腔微生物菌群的稳态, 适当提高链球菌及韦荣氏菌群的数量, 同时能够提高患者 T 辅助细胞和自然杀伤 NK 细胞的数

量, 从而改善患者细胞免疫功能, 提高复发性口腔溃疡患者的免疫力, 从而有利于减少疾病的复发。

[参考文献]

- [1] 张贤梅, 周勤国. 复发性口腔溃疡发病机制及中西医结合治疗进展[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(10): 2495-2497.
- [2] 中华口腔医学口腔黏膜病专业委员会. 复发性阿弗他溃疡疗效评价标准[J]. 中华口腔医学杂志, 2002, 37(5): 1-20.
- [3] Orrù G, Marini MF, Ciusa ML, et al. Usefulness of real time PCR for the differentiation and quantification of 652 and JP2 Actinobacillus actinomycetemcomitans genotypes in dental plaque and saliva [J]. BMC Infect Dis, 2006, 13(6): 68.
- [4] 孙黎飞, 刘海军, 于广远, 等. 复发性口腔溃疡患者的细胞免疫功能研究[J]. 中国免疫学杂志, 2001, 17(6): 332-333.
- [5] 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.
- [6] 马原野, 刘书华, 王红. 复发性口腔溃疡的“根”治与发病机制研究[J]. 医学信息, 2015, 28(44): 83.
- [7] 王淑莉. 复发性口腔溃疡的发病机制及临床治疗方法的探讨[J]. 医药前沿, 2014(27): 195-196.
- [8] 李云浩. 口炎清治疗复发性口腔溃疡 38 例临床效果观察[J]. 中外健康文摘, 2013(51): 115-116.
- [9] 王琳瑛. 康复新液与口炎清治疗复发性口腔溃疡的疗效对比[J]. 中国药业, 2014, 23(8): 79-80.
- [10] 申建华. 分析复发性口腔溃疡患者口腔微生物菌群情况检验结果[J]. 全科口腔医学杂志, 2015, 2(6): 61-62.
- [11] 何孙香, 熊泽民, 汪波. 沙参麦冬汤联合吉非替尼对晚期肺癌患者免疫功能影响[J]. 当代医学, 2015, 21(25): 155-156.
- [12] 白琳, 石桂英, 杨亚军, 等. 罗汉果和熟地增加小鼠造血干细胞的数量和功能[J]. 中国比较医学杂志, 2014, 24(3): 50-54.

(责任编辑: 刘淑婷)