六味地黄丸联合康复新液治疗复发性阿弗他溃疡临床研究

杨舒，徐勤业

义乌市中心医院口腔科，浙江 义乌 321000

［摘要］**目的：**观察六味地黄丸联合康复新液治疗复发性阿弗他溃疡的临床疗效。**方法：**按随机数字表法将170例复发性阿弗他溃疡患者分为对照组和治疗组各85例。对照组采取康复新液治疗，治疗组在对照组基础上加用六味地黄丸治疗。2组均连续治疗15 d，比较2组治疗前后症状体征积分、视觉模拟评分法（VAS）评分、T淋巴细胞亚群（$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$）水平变化，以及临床疗效和不良反应发生率。**结果：**治疗组总有效率为96.47%，对照组为87.06%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗前，2组症状体征积分、VAS评分比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组症状体征积分、VAS评分均较治疗前下降（$P<0.05$），且治疗组症状体征积分、VAS评分均低于对照组（$P<0.05$）。治疗前，2组T淋巴细胞亚群$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$水平比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组$CD8^+$水平较治疗前降低（$P<0.05$），$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平较治疗前升高（$P<0.05$）；且治疗组$CD8^+$水平低于对照组（$P<0.05$），$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组（$P<0.05$）。治疗组不良反应发生率为3.53%，对照组为8.24%，2组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**六味地黄丸联合康复新液治疗复发性阿弗他溃疡，能显著提高临床疗效，减轻疼痛，改善患者的免疫功能及中医证候。

［关键词］复发性阿弗他溃疡；六味地黄丸；康复新液；T淋巴细胞亚群
［中图分类号］R781.5 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）16-0061-04
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.16.012

Clinical Study on Liuwei Dihuang Pills Combined with Kangfuxin Liquid for Recurrent Aphthous Ulcer

YANG Shu, XU Qinye

Department of Stomatology'Yiwu Central Hospital, Yiwu Zhejiang 321000, China

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Liuwei Dihuang Pills combined with Kangfuxin Liquid for recurrent aphthous ulcer. **Methods:** A total of 170 cases of recurrent aphthous ulcer patients were divided into the control group and the treatment group according to the random number table method, with 85 cases in each group. The control group was treated with Kangfuxin Liquid, and the treatment group was additionally treated with Liuwei Dihuang Pills based on the treatment of the control group. Both groups were treated for 15 days. The changes symptom and signs scores, pain scores, and levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ of T lymphocyte subsets before and after treatment, the clinical effects, and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate was 96.47% in the treatment group and 87.06% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference being found in the comparison of symptoms and signs scores and Visual Analogue Scale(VAS) scores between the two groups ($P>0.05$); after

［收稿日期］2022-06-08
［修回日期］2023-05-23
［作者简介］杨舒（1995-），女，住院医师，E-mail：Yangwang07160721@163.com。

treatment，symptoms and signs scores and VAS scores in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the symptoms and signs score and VAS score in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.05$). Before treatment，there was no significant difference being found in the comparison of the levels of $CD3^+$，$CD4^+$，$CD8^+$，and $CD4^+/CD8^+$ of T lymphocyte subsets between the two groups ($P>0.05$). After treatment，$CD8^+$ levels in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$)，and the levels of $CD3^+$，$CD4^+$，and $CD4^+/CD8^+$ were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$)；$CD8^+$ level in the treatment group was lower than that in the control group ($P<0.05$)，and the levels of $CD3^+$，$CD4^+$，and $CD4^+/CD8^+$ were higher than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions was 3.53% in the treatment group and 8.24% in the control group，there being no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**：Liuwei Dihuang Pills combined with Kangfuxin Liquid for Recurrent aphthous ulcer can significantly enhance the clinical effect，relieve pain，and improve immune function of patients and TCM syndrome.

Keywords：Recurrent aphthous ulcer；Liuwei Dihuang Pills；Kangfuxin Liquid；T lymphocyte subsets

复发性阿弗他溃疡属于口腔黏膜常见的一种溃疡性疾病，发病率较高，约占口腔黏膜疾病的20%[1]。复发性阿弗他溃疡多发生于唇部、颊部等角化程度较差处[2]，发病因素可能与精神紧张、内分泌失调、营养缺乏、感染、遗传、免疫功能异常、消化系统疾病等有关。临床以提高免疫功能及对症治疗为主，并以减轻疼痛、促进溃疡愈合、延长复发间歇期作为治疗目的。中医学认为复发性阿弗他溃疡多因脾胃失调，气滞血瘀，阴虚致阴火内生而成[3]。临床中，笔者应用六味地黄丸联合康复新液治疗复发性阿弗他溃疡收到较好疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照《复发性阿弗他溃疡诊疗指南(试行)》[4]中复发性阿弗他溃疡的诊断标准。口腔、齿龈以及舌体黏膜溃疡反复性发作，局部溃疡创面被黄色或者灰白的假膜覆盖，同时中央位置出现凹陷。

1.2 辨证标准 参照《中西医结合口腔黏膜病学》[5]中心胃壅热兼血瘀证型辨证标准。症见舌、唇、颊部黏膜溃疡，周边红晕，呈刺痛，反复发作或此起彼伏，舌红或暗红、苔薄黄或薄白，脉弦或数。

1.3 纳入标准 近期1个月未使用影响研究结果的药物；沟通良好、意识清楚；依从性良好，自愿配合治疗。

1.4 排除标准 既往有相关药物过敏史(如六味地黄丸、康复新液)；合并心、肝、肾等功能障碍疾病；妊娠或者哺乳期妇女；合并传染性疾病或血液系统疾病。

1.5 一般资料 选取2019年2月—2022年2月义乌市中心医院收治的复发性阿弗他溃疡170例，按随机数字表法分为对照组与治疗组各85例。对照组男37例，女48例；年龄21～68岁，平均(37.35±5.46)岁；病程1～7年，平均(3.31±0.62)年；体质量48～86 kg，平均(63.05±6.46)kg。治疗组男39例，女46例；年龄20～70岁，平均(37.41±5.51)岁；病程1～8年，平均(3.29±0.58)年；体质量50～90 kg，平均(63.21±6.52)kg。2组一般资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予康复新液(赛诺)(昆明赛诺制药股份有限公司，国药准字Z53020054)治疗，每次含漱药液10 mL，含漱时间为5 min，然后缓慢咽下，每天3次。

2.2 治疗组 在对照组的基础上联合六味地黄丸(北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂，国药准字Z19993068)口服，每次8丸，每天3次。

2组均连续治疗15 d。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①症状体征积分。根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》[6]评分标准，对症状体征溃疡面积、渗出面积、充血面积、溃疡疼痛分为4个等级进行评分，按正常无症状、轻度、中度、重度分别计为0、2、4、6分，最后统计总积分。②疼痛评分。采用视觉模拟评分法(VAS)评分：采用总长10 cm的直线，0 cm处代表无痛，10 cm处代表剧烈疼痛，患者依据自身疼痛的主观感觉，于直线上做标记，0～10分，分数越高则表示疼痛越明显。③免疫功能。抽取患者空腹静脉血5 mL，以3 000 r/min，半径12 cm离心10 min，采用BD FACSVia流式细胞仪(美国Becton Dickinson公司)检测T淋巴细胞亚群($CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$)水平。④不良反应发生率。记录患者治疗过程中不良反应发生事件，包括恶心呕吐、头痛、血压升高、失眠、口腔异味。⑤临床疗效。

3.2　统计学方法　采用SPSS26.0统计学软件分析所有数据。计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)描述，比较采用两独立样本t检验或配对样本t检验；计数资料以百分比(%)描述，采用χ^2检验。双侧检验水准α=0.05，$P<0.05$时提示差异有统计学意义。

4　疗效标准与治疗结果

4.1　疗效标准　参考《复发性阿弗他溃疡疗效评价试行标准》[7]评定疗效。治愈：溃疡区疼痛消失，且溃疡面愈合；有效：溃疡区疼痛缓解，且溃疡面缩小；无效：溃疡区疼痛存在甚至加重，且溃疡面无改变。

4.2　2组临床疗效比较　见表1。治疗组总有效率为96.47%，对照组为87.06%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1　2组临床疗效比较　例(%)

组　别	例数	治愈	有效	无效	总有效
对照组	85	52(61.18)	22(25.88)	11(12.94)	74(87.06)
治疗组	85	71(83.53)	11(12.94)	3(3.53)	82(96.47)
χ^2值					4.982
P值					0.026

4.3　2组治疗前后症状体征积分、VAS评分比较　见表2。治疗前，2组症状体征积分、VAS评分比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，2组症状体征积分、VAS评分均较治疗前下降($P<0.05$)，且治疗组症状体征积分、VAS评分均低于对照组($P<0.05$)。

表2　2组治疗前后症状体征积分、VAS评分比较($\bar{x}\pm s$)　分

组　别	时　间	例数	症状体征积分	VAS评分
对照组	治疗前	85	12.73±1.38	7.08±1.37
	治疗后	85	5.17±0.96①	3.01±0.38①
治疗组	治疗前	85	12.48±1.35	7.15±1.40
	治疗后	85	2.63±0.75①②	2.16±0.25①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.4　2组治疗前后免疫功能指标比较　见表3。治疗前，2组T淋巴细胞亚群$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2组$CD8^+$水平较治疗前降低，$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平较治疗前升高($P<0.05$)；且治疗组$CD8^+$水平低于对照组($P<0.05$)，$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平高于对照组($P<0.05$)

表3　2组治疗前后免疫功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

指　标	对照组(例数=85)		治疗组(例数=85)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
$CD3^+$(%)	45.73±3.44	56.68±4.51①	45.81±3.52	73.64±5.22①②
$CD4^+$(%)	23.62±2.31	32.20±3.22①	23.57±2.28	45.57±4.03①②
$CD8^+$(%)	39.76±3.42	30.48±2.63①	40.12±3.51	21.84±2.14①②
$CD4^+/CD8^+$	0.61±0.12	1.16±0.21①	0.59±0.11	2.03±0.24①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组不良反应发生率比较　治疗组发生失眠2例、口腔异味1例，不良反应发生率为3.53%；对照组发生恶心呕吐3例，头痛、血压升高各2例，不良反应发生率为8.24%。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义(χ^2=1.700，P=0.192)。

5　讨论

复发性阿弗他溃疡具有周期性、复发性、自限性特征，溃疡面黄、红、凹、痛是其主要临床特征，部分患者还可出现头痛、头晕、口臭、淋巴结肿大等症状，如不及时治疗，将明显降低患者的日常生活质量[8]。康复新液是一种含多种生物活性物质混合液，具有破瘀、消肿、解毒、化积等功效，然

康复新液虽能够减轻患者临床症状，但会出现反复发作情况[9]，需要寻求更好的治疗方式。

中医学认为复发性阿弗他溃疡的主要病因为外感六淫燥火、内伤脏腑热盛，反复发作，时轻时重，易伤正气，病变多现寒热错杂，虚实并存，心胃两经不通，引发口疮疼痛。本研究采用康复新液联合六味地黄丸治疗，收到较好疗效。康复新液为美洲大蠊干燥虫体提取物，有通利血脉、养阴生肌之功效，常用于治疗瘀血阻滞之证。康复新液内含多元醇、表皮生长因子以及黏糖氨酸等活性物质，具有促进肉芽组织生长与血管新生、加速坏死组织快速脱落、改善水肿等作用，用于治疗口腔溃疡效果显著。六味地黄丸是临床常用补阴方，主要由熟地黄、酒制山茱萸、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻等组成，方中熟地滋肾填精；山茱萸养肝而涩精；山药补益脾阴而固精；三药合用，具有三阴并补之功效。配伍茯苓淡渗利湿，助山药之益脾；泽泻清泻肾火，并防熟地黄之滋腻；牡丹皮清泻肝火，并制山茱萸之温，共为佐使药。诸药合用，相辅相成，共奏养阴清热之效。现代药理学研究表明，六味地黄丸方中山茱萸煎剂于体外可抑制金黄色葡萄球菌、皮肤真菌、伤寒杆菌、痢疾杆菌[10]；山药具有较好的抗氧化作用[11]。王凤等[12]临床研究发现，六味地黄丸治疗老年复发性口腔溃疡，可有效减轻口腔疼痛，降低复发率。本研究结果显示，治疗组总有效率高于对照组，症状体征积分、VAS评分均低于对照组，提示六味地黄丸联合康复新液能提高复发性阿弗他溃疡的治疗效果，有效改善患者的临床症状。本研究结果还显示，治疗组治疗后$CD8^+$水平较对照组降低，$CD3^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均较对照组升高，提示六味地黄丸能激发和改善机体T淋巴细胞的免疫活性，重建细胞免疫，进而促进溃疡面的愈合。治疗组不良反应发生率略低于对照组，但差异无统计学意义，提示联合用药没有增加用药的不良反应。

综上所述，六味地黄丸联合康复新液能提高复发性阿弗他溃疡的临床疗效及免疫功能，有效改善临床症状体征，减轻疼痛，且治疗安全性相对较高。

[参考文献]

[1] SRIVASTAVA A, GC S, PATHAK S, et al. Evidence-based effectiveness of herbal treatment modality for recurrent aphthous ulcers-A systematic review and meta-analysis[J]. Natl J Maxillofac Surg, 2021, 12(3): 303-310.

[2] SUHARYANI I, FOUAD ABDELWAHAB MOHAMMED A, MUCHTARIDI M, et al. Evolution of Drug Delivery Systems for Recurrent Aphthous Stomatitis[J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 27(15): 4071-4089.

[3] 蔺晓源，王瑾茜，胡国恒. 王行宽教授基于“虚，郁，热”治疗复发性口腔溃疡的临证思路[J]. 湖南中医药大学学报，2019，39(6)：721-724.

[4] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 复发性阿弗他溃疡诊疗指南(试行)[J]. 中华口腔医学杂志，2012，47(7)：402-404.

[5] 徐志鸿. 中西医结合口腔黏膜病学[M]. 北京：人民卫生出版社，2008：227-228.

[6] 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，2002：335-338.

[7] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 复发性阿弗他溃疡疗效评价试行标准[J]. 临床口腔医学杂志，2011，17(3)：209.

[8] 崔卫英. 门诊复发性口腔溃疡患者175名相关健康状况调查[J]. 预防医学情报杂志，2018，34(1)：57-61.

[9] 张丹丹，李艳琳，张兴乐. 口炎清颗粒联合康复新液治疗复发性阿弗他溃疡[J]. 长春中医药大学学报，2022，38(1)：72-74.

[10] 张浩宽，郭盛，尚尔鑫，等. 山茱萸药材加工过程废弃物制备木醋液的化学成分分析及抑菌活性评价[J]. 中草药，2022，53(5)：1372-1381.

[11] ZHOU Q, SUN H J, LIU S M, et al. Anti-inflammation effects of the total saponin fraction from Dioscorea nipponica Makino on rats with gouty arthritis by influencing MAPK signalling pathway[J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 261.

[12] 王凤，魏魁杰. 锡类散联合六味地黄丸治疗老年复发性口腔溃疡疗效观察[J]. 老年医学与保健，2020，26(6)：1087-1088.

(责任编辑：冯天保，邓乔丹)