

· 口腔医学研究 ·

曲安奈德口腔软膏对轻型复发性阿弗他溃疡的临床疗效评估

钱 棱¹, 李留扬¹, 徐 进², 吴国英^{1*}

¹南京医科大学口腔疾病研究江苏省重点实验室, 南京医科大学附属口腔医院口腔黏膜病科, 江苏 南京 210029; ²南京医科大学公共卫生学院, 江苏 南京 211166

[摘要] 目的: 研究曲安奈德口腔软膏局部治疗轻型复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)的有效性。方法: 选取2018年7月—2019年3月在南京医科大学附属口腔医院口腔黏膜科就诊的轻型RAU的患者, 随机分为以下3组进行治疗: ①曲安奈德口腔软膏联合消炎清颗粒(A组); ②重组牛碱性成纤维细胞生长因子联合消炎清颗粒(B组); ③桂林西瓜霜喷剂联合消炎清颗粒(C组)。分别记录用药前、用药第3、5、7 d 3组靶溃疡视觉类比量表(visual analog scale, VAS)值、面积大小、渗出、充血情况、愈合时间和止痛起效时间。结果: A组患者靶溃疡平均愈合时间和止痛起效时间均明显短于其余两组($P < 0.05$), 同时, 该组患者用药第3、7天靶溃疡的VAS评分改善值亦优于其余两组($P < 0.05$)。用药第3天时, A组患者靶溃疡面积改善值优于其余两组($P < 0.05$)。而A组的靶溃疡渗出及充血程度改善情况与其余两组相比, 仅在第5天时差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 曲安奈德口腔软膏在治疗轻型RAU时有明显促进溃疡愈合及减轻患者疼痛的作用。

[关键词] 轻型复发性阿弗他溃疡; 曲安奈德口腔软膏; 重组牛碱性成纤维细胞生长因子; 桂林西瓜霜喷剂; 消炎清颗粒

[中图分类号] R781.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)06-893-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20200623

Evaluation of clinical efficacy about triamcinolone acetonide oral ointment on minor recurrent aphthous ulcer

QIAN Ling¹, LI Liuyang¹, XU Jin², WU Guoying^{1*}

¹Jiangsu Key Laboratory of Oral Diseases, Department of Oral Mucosal Disease, the Affiliated Stomatological Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029; ²School of Public Health, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to evaluate the clinical efficacy about triamcinolone acetonide oral ointment on minor recurrent aphthous ulcer (RAU). **Methods:** Patients were selected from the Department of Oral Mucosal Disease, the Affiliated Stomatological Hospital of Nanjing Medical University from July 2018 to March 2019, and they were randomly divided into 3 groups. Group A was given with triamcinolone acetonide oral ointment and Kouyanqing granule; group B was treated with recombinant bovine basic fibroblast growth factor and Kouyanqing granule, group C was treated with Guilin watermelon frost spray and Kouyanqing granule. The scores of the visual analog scale (VAS) and the area and exudation as well as hyperemia of the target ulcer of patients were recorded at the first visit, the 3rd, 5th and 7th day of follow-up respectively. At the same time, the ulcer healing time and analgesic time were also recorded. **Results:** The average healing time and the analgesic time of group A were significantly shorter than that in other two groups ($P < 0.05$). The average laxation score of VAS about the target ulcers on the 3rd and 7th day in group A was significantly higher than that in other two groups ($P < 0.05$). On the third day, the reduced area of target ulcer of group A was significantly better than that of other two groups ($P < 0.05$). At the same time, the exudation score and hyperemia score of group A were significantly different from the other two groups ($P < 0.05$) only on the fifth day. **Conclusion:** Triamcinolone acetonide oral ointment has a significant effect on promoting ulcer healing and reducing pain of patients suffering in the treatment of minor recurrent aphthous ulcer.

[Key words] minor recurrent aphthous ulcer; triamcinolone acetonide oral ointment; recombinant bovine basic fibroblast growth factor; Guilin watermelon frost spray; Kouyanqing granule

[基金项目] 国家自然科学基金(81703261)

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(06): 893-896]

*通信作者(Corresponding author), E-mail: wuguoying888@163.com

复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU),即复发性口腔溃疡,是口腔黏膜溃疡类疾病中最常见的一种。遗传、维生素或微量元素缺乏、内分泌、免疫因素、创伤因素、食物、药物、感染、精神因素、贫血等系统性疾病等^[1-2],均是该病的病因。因该疾病病因的多样性及复杂性,故目前尚无有效根治方法,因此局部治疗仍是RAU的常用方法,主要目的是促进靶溃疡愈合,减轻患者疼痛^[3-5]。临床研究发现桂林西瓜霜喷剂、重组牛碱性成纤维细胞生长因子对RAU的治疗均有一定作用^[6]。同时,已有研究指出,曲安奈德口腔软膏是一种具有显著抗炎、止痛及抗过敏作用的皮质类固醇,它能有效地缓解疼痛,促进溃疡愈合,有明显延缓口腔炎性症状的作用^[7-9]。而口炎清颗粒作为全身用药,已广泛应用于RAU的治疗中,文献也显示,口炎清颗粒具有养阴清热解毒之功效,其在促进溃疡愈合、减少组织损伤方面有作用^[10-11]。

故本研究在前人基础上,同时兼顾临床伦理的要求,将曲安奈德口腔软膏联合使用口炎清颗粒、桂林西瓜霜喷剂联合口炎清颗粒以及重组牛碱性成纤维细胞生长因子联合口炎清颗粒对轻型RAU的治疗效果进行比较,以此来探讨曲安奈德口腔软膏与重组牛碱性成纤维细胞生长因子、桂林西瓜霜喷剂相比,能否更有效地治疗轻型RAU。

1 对象和方法

1.1 对象

本次研究对象为2018年7月—2019年3月于南京医科大学附属口腔医院口腔黏膜科就诊,并确诊为轻型RAU的患者,在遵循医院伦理委员会批准(伦理编号:南医口院伦审-PJ2018-005-02)和患者知情同意的前提下,按照随机数法,将受试者分为3组:①曲安奈德口腔软膏联合口炎清颗粒组(A组)、②重组牛碱性成纤维细胞生长因子联合口炎清颗粒组(B组)、③桂林西瓜霜喷剂联合口炎清颗粒组(C组)。每组各纳入30例患者,其中A组脱落2例,B组脱落1例,C组脱落2例,实际共入组85例。脱落的5例中,3例是在试验期间使用其他影响试验的药物,2例失访。其中A组年龄(46.68±12.20)岁,男、女各14例;B组年龄(43.31±14.76)岁,男13例,女16例;C组年龄(48.93±13.32)岁,男12例,女16例。3组患者年龄、性别等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①知情且自愿参与试验;②发作时间在2 d内,本次发作未使用药物治疗且近3个月内

未使用过影响免疫功能的药物,临床医生诊断为轻型RAU;③患者无精神疾患,能准确辨别疼痛;④该次发作的溃疡位置较易使用研究药物^[12]。

排除标准:①该次溃疡发作时已使用治疗RAU的药物者;②真菌、病毒、细菌引起口腔感染者;③患有恶性肿瘤、自身免疫系统疾病等严重全身感染性或系统性疾病者;④1个月内使用过非甾体抗炎药(NSAIDs)、抗组胺药者或3个月内使用过免疫制剂或影响免疫功能的药物者;⑤发作的溃疡位置较深或行动不便无法使用研究药物者;⑥对所研究的药物过敏者,过敏体质者或妊娠、哺乳期妇女;⑦因其他原因不适宜纳入本次临床试验者^[12]。

脱落病例标准:受试者在临床试验开始后却因各种原因未完成临床试验称为脱落。其原因包括:①因患者自觉试验药物疗效较差或有不良反应从而使用其他药物或停止使用试验药物;②失访:患者因自身或其他原因无法按时随访或者因在用药期间出现不良事件等情况,研究者令其退出。

1.2 方法

1.2.1 治疗

A组:曲安奈德口腔软膏(5 g/支,香港美制药公司),每日1次,睡前涂,每次挤出适量涂抹于溃疡处,完全覆盖溃疡为佳,忌反复揉擦,同时使用口炎清颗粒(3 g×16袋,广州白云山和记黄埔中药有限公司),每天3次,每次1袋,冲服。B组:重组牛碱性成纤维细胞生长因子(63 000 U/支,珠海亿胜公司),每天3次,直接喷涂于溃疡处,同时使用口炎清颗粒(3 g×16袋),每天3次,每次1袋,冲服。C组:桂林西瓜霜喷剂(2.5 g/支,桂林三金集团),每天3次,直接喷涂于溃疡处,同时使用口炎清颗粒(3 g×16袋),每天3次,每次1袋,冲服。3组均治疗7 d为1个疗程。

就诊之日起,患者开始使用指定药物,用药第3、5、7天分别随访,记录疼痛评分(睡前)、靶溃疡面积、靶溃疡的渗出及充血等情况,至溃疡愈合之日结束(具体随访时间截至溃疡愈合之日后1 d)。

1.2.2 评价指标

本研究的评价指标包括靶溃疡愈合时间,靶溃疡止痛起效时间,靶溃疡疼痛指数,靶溃疡面积及渗出、充血情况。靶溃疡止痛起效时间:用药后首次疼痛强度绝对值降低至2分的时间^[8]。靶溃疡的疼痛指数:主要采用视觉类比量表(visual analog scale, VAS)记录疼痛分值^[13]。靶溃疡的面积:靶溃疡最大直径和其垂直直径的乘积,单位以mm²计算。靶溃疡渗出评分:溃疡表面渗出物多并有伪膜

为3分,溃疡表面有灰白/黄少量渗出为2分,溃疡表面微湿为1分,无渗出为0分。靶溃疡充血评分:紫红3分,深红2分,微红1分,无充血为0分。

1.3 统计学方法

统计采用SPSS25.0统计软件进行数据分析。计量资料符合正态分布时以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;多个时间点组间比较采用重复测量分析;组间均值比较采用单因素方差分析;数据不符合正态分布时,组间比较采用Kruskal-Wallis检验。愈合时间比较采用Log-rank检验,多重比较行Bonferroni校正。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 靶溃疡愈合时间

A组、B组、C组靶溃疡愈合时间分别为(5.57±1.07)d、(7.07±1.69)d、(7.18±1.63)d,根据靶溃疡愈合中位时间的Log-rank及Bonferroni校正检验结果显示,A组与B组、A组与C组之间的差异均有统计学意义($P < 0.0001$)。

2.2 靶溃疡疼痛VAS评分

用药第3天,A组靶溃疡的疼痛评分改变值高于B组及C组,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。用药第5天后,A组靶溃疡的疼痛评分改善值与B组($P=0.408$)及C组($P=0.446$)间的差异无统计学意义。而用药第7天后,A组靶溃疡的疼痛评分改善值又高于B组($P=0.002$)及C组($P=0.021$),差异有统计学意义(表1)。

表1 3组患者在用药不同时间VAS疼痛改善情况

Table 1 The reduced VAS pain scores at different time after taking medicine among three groups

组别	用药前	VAS改善值		
	VAS值	第3天	第5天	第7天
A组(n=28)	4.39 ± 1.45	2.68 ± 0.86	1.57 ± 1.00	0.14 ± 0.59
B组(n=29)	3.86 ± 1.25	1.55 ± 0.87*	1.38 ± 0.76	0.83 ± 0.93*
C组(n=28)	3.43 ± 1.50	1.18 ± 0.82*	1.39 ± 0.83	0.64 ± 0.83*

与A组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 靶溃疡面积改善情况

用药第3天,A组靶溃疡面积改善值与B组相比,差异有统计学意义($P=0.002$),与C组比,差异亦有统计学意义($P < 0.001$);而用药第5天及第7天,A组靶溃疡面积改善值与B组比,差异无统计学意义(第5天 $P=0.323$,第7天 $P=0.499$),与C组比,差异亦无统计学意义(第5天 $P=0.320$,第7天 $P=0.465$,表2)。

表2 3组患者在用药不同时间靶溃疡面积变化情况

Table 2 Changes of ulcer area at different time after treatment among three groups (mm²)

组别	用药前	溃疡面积变化值		
	溃疡面积	第3天	第5天	第7天
A组(n=28)	8.71 ± 7.52	4.21 ± 4.82	2.54 ± 2.35	1.96 ± 3.92
B组(n=29)	10.10 ± 12.64	1.59 ± 2.41*	3.34 ± 4.55	2.59 ± 4.33
C组(n=28)	7.50 ± 6.99	0.68 ± 1.19*	1.71 ± 1.30	1.29 ± 1.24

与A组比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 靶溃疡止痛起效时间

本研究将VAS值≤2的时间算作疼痛止痛时间,去除用药前VAS值就≤2的病例,将剩余有效病例进行分析,研究发现A组的靶溃疡止痛起效时间短于其他2组,差异有统计学意义($P < 0.001$,表3)。

表3 3组患者中位疼痛止痛时间

Table 3 The meso-position of analgesic time among three groups

组别	例数	中位疼痛止痛时间(d)
A组	26	2.88
B组	25	3.76*
C组	22	3.73*

与A组比较,* $P < 0.05$ 。

2.5 靶溃疡渗出及充血程度情况

仅在用药第5天时,A组的靶溃疡渗出改善情况与B组及C组比,差异有统计学意义($P=0.005$,表4);而充血情况亦只有在用药第5天时差异有统计学意义($P=0.011$,表5)。

表4 用药第5天3组患者靶溃疡渗出评分

Table 4 The exudation scores on the fifth day of medication among three groups (n)

组别	0分	1分	2分	3分
A组(n=28)	25	3	0	0
B组(n=29)	17	12	0	0
C组(n=28)	14	14	0	0

表5 用药第5天3组患者靶溃疡充血评分

Table 5 The hyperemia scores on the fifth day of medication among three groups (n)

组别	0分	1分	2分	3分
A组(n=28)	26	2	0	0
B组(n=29)	18	11	0	0
C组(n=28)	17	11	0	0

3 讨论

RAU是临床上常见的口腔黏膜疾病,但该病尚无明确根治方法。目前临床上主要用全身药物来延

缓溃疡发作频率及延长间歇期,减少溃疡个数;局部用药缓解溃疡引起的疼痛,促进溃疡愈合^[1,5]。

研究者发现重组牛碱性成纤维细胞生长因子、桂林西瓜霜喷剂、口炎清颗粒等在促进创口愈合、消炎止痛、清热解毒等方面有一定疗效^[6,10-11]。同时研究者也发现曲安奈德口腔软膏,在治疗口腔内的炎性反应时有较好效果,除了其是类固醇激素外,还因为该药物中有黏附作用的基质可使药物与炎性部位紧密接触,减少唾液的冲刷作用,从而保证类固醇药物的局部效果^[7-9]。因此本研究在前人的基础上,结合临床伦理的要求,继续探讨曲安奈德口腔软膏在治疗轻型RAU中的有效性。

本研究通过比较3组不同联合用药在靶溃疡的愈合时间、靶溃疡面积及疼痛改善情况、渗出充血情况、疼痛止痛时间的情况,发现A组的靶溃疡愈合时间及疼痛止痛时间比B组、C组短;A组靶溃疡在用药第3天时测得的溃疡面积缩小速度也快于B组、C组;A组患者在治疗第3天及第7天的VAS改善值也优于B组、C组;A组靶溃疡的渗出、充血情况在第5天时与另两组相比有差异。由此可以看出在轻型RAU治疗过程中,相比桂林西瓜霜喷剂联合口炎清颗粒及重组牛碱性成纤维细胞生长因子联合口炎清颗粒,曲安奈德口腔软膏联合口炎清颗粒能更有效地促进靶溃疡的愈合,缩短病程,减轻患者疼痛,减少炎症反应。由此可见,曲安奈德口腔软膏在治疗轻型RAU时比其他两种局部用药效果更佳。

与此同时,在本研究中,未有患者出现药物不良反应,与文献提供的曲安奈德口腔软膏不良反应小相吻合:通过口服曲安奈德5 mg,曲安奈德的分布容积为103 L,平均口服生物利用度为23%,吸收迅速。有研究显示,口服¹⁴C-曲安奈德后,¹⁴C-曲安奈德被全身吸收。大多数的尿和粪便¹⁴C-衍生放射物分别在给药后的24 h和72 h被排泄。血浆、尿和粪便中出现的所有代谢物无任何浓度依赖性的抗炎作用^[14];同时多位学者研究也表明:短期外用曲安奈德局部治疗RAU,未发现不良反应^[15]。因此曲安奈德口腔软膏按规定剂量局部使用,对全身产生不良反应的可能性较低,在临床可推广使用。

综上所述,曲安奈德口腔软膏与重组牛碱性成纤维细胞生长因子及桂林西瓜霜喷剂相比,因其黏附作用佳等优点,能更快速地促进溃疡愈合及减轻患者痛苦,又因该软膏局部运用不良反应较小,可在临床上推广使用。但本研究未对该药物的远期疗效进行观察试验,有待后期进一步研究。

[参考文献]

- [1] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2015:64-71
- [2] 蔡东霖,卢锐. 儿童复发性阿弗他溃疡病因学的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志,2018,45(2):145-149
- [3] BELENGUER - GUALLAR I, JIMENEZ - SORIANO Y, CLARAMUNT-LOZANO A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis: a literature review [J]. J Clin Exp Dent, 2014,6(2):e168-e174
- [4] TARAKJI B,GAZAL G,AL-MAWERI S A, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of recurrent aphthous stomatitis for dental practitioners [J]. J Int Oral Health, 2015,7(5):74-80
- [5] 尚进,吴国英,李留炆,等. 复发性阿弗他溃疡发作期免疫功能的相关研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2013,33(12):1804-1806
- [6] 刘毅,王广磊. 贝复济联合康复新液治疗复发性口腔溃疡的疗效及对炎症因子、复发率的影响[J]. 实用临床医药杂志,2019,23(4):90-92,95
- [7] LAVAAEE F, SHADMANPOUR M. Comparison of the effect of photodynamic therapy and topical corticosteroid on oral lichen planus lesions [J]. Oral Dis, 2019,25(8):1954-1963
- [8] KURT M H,KOLSUZ M E,EREN H. Corticosteroid injection in treatment of persistent oral lichen planus: three cases [J]. Dermatol Ther, 2019,32(5):e13015
- [9] 赵哲,武云霞. 曲安奈德口腔软膏治疗复发性阿弗他溃疡的临床疗效研究[J]. 中国药物与临床,2019,19(13):2253-2254
- [10] 刘宏,郑艳芳,李楚源,等. 口炎清颗粒对大鼠阴虚火旺型口腔溃疡的改善作用[J]. 中山大学学报(自然科学版),2018,57(2):131-136
- [11] 王雅敏,陶岚. 口炎清颗粒治疗轻型复发性阿弗他溃疡的临床疗效[J]. 上海医学,2015,38:898-899
- [12] 许隽永,赵玉萍,刘青兰,等. 蒲地蓝可炎宁牙膏治疗复发性阿弗他溃疡的临床研究[J]. 口腔医学,2016,36(11):1023-1026
- [13] 杭慧,谷庆,李留炆,等. 双花百合片治疗糜烂型口腔扁平苔藓的疗效及安全性评价[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2019,39(9):1395-1398
- [14] ARGENTI D, JENSEN B K, HENSEL R, et al. A mass balance study to evaluate the biotransformation and excretion of [¹⁴C]-triamcinolone acetonide following oral administration [J]. J Clin Pharmacol, 2000,40(7):770-780
- [15] 宋月凤,王文梅,王翔,等. 曲安奈德软膏和泼尼松软膏治疗轻型RAU的疗效观察[J]. 实用口腔医学杂志,2018,34(2):178-181

[收稿日期] 2019-07-29