

体外培育牛黄糊剂治疗口疮类病损的临床疗效观察

张延琳,王嘉陵,李明,郭三兰,蔡红娇

【摘要】目的 观察体外培育牛黄糊剂治疗口疮类病损(复发性阿弗它溃疡和口腔黏膜难愈创口等)的短期疗效。方法 复发性口腔溃疡76例随机分为两组,第1组37例采用体外培育牛黄糊剂局敷,第2组39例对照组采用蛤疔散糊剂局敷,第3组32例口腔黏膜难愈创口组采用体外培育牛黄糊剂局敷(自身对照),观察平均溃疡期和疼痛指数指标。结果 通过平均溃疡期和疼痛指数的指标评价,第1组明显优于第2组,第3组自身对照组应用体外培育牛黄糊剂后明显优于用药前和第2组,均具有统计学意义。体外培育牛黄组69例显效率、有效率、总有效率分别为40.6%、58.0%、98.6%,对照组分别为28.2%、51.3%、79.5%,差异均有显著性意义;无不良反应。结论 体外培育牛黄糊剂治疗复发性阿弗它溃疡和口腔黏膜难愈创口具有较好的短期临床疗效。

【关键词】 体外培育牛黄;复发性阿弗它溃疡(RAU);口腔黏膜难愈创口

【中图分类号】 R781.9 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-1634(2002)03-0219-03

Research of treating ROU of traditional Chinese medicine Calculus Bovis Zhang Yanlin, Wang Jialing, Li Ming et al. Department of Oral Medicine, of Stomatology center, Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China

作者单位:430030 湖北 武汉,华中科技大学同济医院口腔医学中心

要,也可能是OSCC发生发展的原因。*bFGF*不仅在肿瘤细胞中出现,同时也出现于肿瘤间质内血管内皮细胞及大量的炎细胞及成纤维细胞。这些大量释放的*bFGF*可以促使内皮细胞有丝分裂、增加血管通透性、改善细胞外基质、形成新血管从而促进肿瘤细胞的生长。由于肿瘤细胞的不断产生,使肿瘤组织处于相对缺氧状态,而缺氧又能够强烈诱导*bFGF*表达,所以在所有OSCC组织中均见*bFGF*表达量增加。本实验发现,*bFGF*在OSCC中的染色强度虽然与病理分级无关($P > 0.05$),但随着分化程度的降低,染色强度呈增加趋势,说明其可能在OSCC发展、恶化中发挥作用。

总之,本实验结果表明:OSCC形成之前血管形成已经开始启动,当肿瘤细胞入侵时,会进入一个血管丰富的基质,有利于肿瘤的进一步发展;在OLP、OLK、OSCC中*bFGF*是一种重要的促血管生长因子,将影响肿瘤的发生、发展及恶化。目前,阻断血管形成成为探索抑制肿瘤的新途径^[8]。因此进一步研究并阐明*bFGF*在肿瘤生长和转移中的作用,探索*bFGF*抗体治疗肿瘤的新途径具有重要的临床意义。

【参 考 文 献】

- [1] Potgens AJG, Westphal GR, Dewaal RMW et al. The role of vascular permeability factor and fibroblast growth factor in tumor [J]. *Angiogenesis Biol Chem Hoppe-seyler*, 1995;376(1):57~60.
- [2] Lida S, Katoch O, Tokunaga A, et al. Expression of basic fibroblast growth factor gene family and its receptor gene family in the human upper gastrointestinal tract [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994;199(3):1113~1119.
- [3] Johnson DE, Leepi LVJ, et al. Diverse forms of a receptor for acidic an fibroblast growth factors [J]. *Mol Cell Biol*, 1990;10(9):4728~4736.
- [4] 徐治泓,孙小平.扁平苔藓的微循环及血液流变学观察[J]. *中华口腔医学杂志*, 1991;26(5):309~311.
- [5] G. L. Tiope, F. H. White, Y. Jin, L. Yang. A quantitative investigation of immunocytochemically stained blood vessels in normal, benign, premalignant and malignant human oral epithelium [J]. *Virchows Arch*. 1995;427(2):145~151.
- [6] 王健平,李辉, BENG,等.实验性动物黏膜白斑癌变过程中血管及温度变化[J]. *临床口腔医学杂志*, 1992;8(1):3~5.
- [7] 周磊,王翰章,王模堂,等.颊黏膜癌变过程中血管生成与细胞增殖的关系[J]. *中华口腔医学杂志*, 1997;29(4):210~212.
- [8] Denekamp J. Angiogenesis neovascular proliferation and vascular pathophysiology as targets for cancer therapy [J]. *BR J Radiol*, 1993;66(783):181~196.

(收稿日期:2001-12-10)

【Abstract】 Objective The purpose of this study is to evaluate the short-term effect of calculus bovis past cultured in vitro, a type I traditional Chinese medicine, a product produced in Tongji Hospital, for local treatment of RAU and oral mucosa hard recover wound. **Methods** 76 patients of RAU were selected by unilater-blind random method, of whom 37 cases were treated with calculus bovis past cultured in vitro as the experimental group, and 39 with past the control group, and 32 oral mucosa hard recover wound auto-control method for the tests. clinical ulcer phase and ache exponent were decreased compared with the control ($P < 0.05$). the clinical experiments showed that the rate of effectiveness and of clinical cure and of total effective were 40.6%, 58.0%, 98.6% of the experimental group, 28.2%, 51.3%, 79.5% of the control group, which had statistical significance. **Results Conclusion** the results indicate that calculus bovis past cultured in vitro has good short-term effect for the treatment of RAU and oral mucosa hard recover wound.

【Key words】 calculus bovis; recurrent aphthous ulcer; oral mucosa hard recover wound; past

随着现代医学的发展,对口腔黏膜病的发病因素和治疗的研究越来越深入^[1,2]。复发性阿弗它溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)和口腔黏膜难愈创口(oral mucosa hard recover wound, HRW)为口腔科临床上的常见多发病,它们的发生和发展与多因素有关,近年来已有研究表明其发病有增高的趋势^[3]。近几年来,我们应用体外培育牛黄糊剂局部治疗复发性阿弗它溃疡(复发性口疮)和干槽症及其他口腔黏膜难愈创口等口疮类病损,取得了很好的效果,现将临床疗效观察结果报告如下:

材料和方法

1. 病例选择

1.1 基本资料 对象为1996.1~2001.12同济医院口腔医学中心口腔黏膜病患者年龄15~65岁,获知情同意书,能配合治疗者。入选RAU 76例,其中男31例,女45例,第1组(治疗组)37例(男16例,女21例),第2组(对照组)39例(男15例,女24例);第3组(HRW)32例(男14例,女18例),均为门诊病人。

1.2 纳入标准 RAU:至少有2次RAU发病史,且有1年以上的病史、症状和体征诊断为轻型、疱疹样阿弗它溃疡,本次病程在2天以内者,诊断标准参见卫生部规划教材《口腔黏膜病学》^[4]。

HRW:干槽症、创伤性溃疡、球菌和真菌感染性口炎、疱疹感染性口炎等口疮类病损,经其他方法治疗7天以上未愈的口腔黏膜难愈创口者。

1.3 排除标准 重型RAU、白塞病;全身性疾病背景:贫血、消化性溃疡、克隆氏病、急性感染性疾病、自身免疫性疾病等;24h内使用镇痛药,1月内使用抗生素、消炎药,3月内全身使用皮质类固醇、免疫抑制剂;3月内吸烟、嗜酒者;肿瘤患者,妊娠期妇女。

2. 病例分组 RAU患者合格受试者依随机数字表分为两组,第1组体外培育牛黄组,第2组(对照组)蛤疔散。HRW合格受试者为第3组体外培育牛黄糊剂(自身对照)组。

3. 试验药物及给药方法

3.1 第1、3组 体外培育牛黄糊剂由同济医院研制并提供,4次/日,敷于口腔黏膜局部病损处,即早、中、晚饭后、睡前

各1次,用药后每日复诊1次,部分患者3日复诊,但每日患者自行记录1次,第1组观察疗程3天,第3组观察疗程5天。

3.2 第2组 蛤疔散糊剂主要为中药成分,本院药房自制,用药次数及复诊时间同第1组。

4. 观察指标(评价指标和疗效评价时段等参照2000.12中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会通过的复发性阿弗它溃疡疗效评价试行标准进行)^[5]。

初诊时记录病史、病程、主要症状和体征,每日复诊时观察:平均溃疡期(D):评价时段各溃疡持续时间总和除以溃疡总数;疼痛指数指标(P):采用视觉类比量表(VAS)记录溃疡期每天的疼痛分值;不良反应等。

评价指标分级: 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 :疼痛指数减小(t检验, $P < 0.05$), P_0 :疼痛指数无改变(t检验, $P > 0.05$);不良反应观测:恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹胀、瘙痒、皮疹,其它治疗中发现的不良反应也如实记录并分析。

5. 疗效评价标准

显效: D_1, P_1 ;有效: D_1, P_0 或 D_0, P_1 ;无效: D_0, P_0

6. 数据处理 采用EPINFO 6.0数据库进行统计分析,分类资料用 χ^2 检验,等级资料用Ridit分析,两样本均数比较用t检验。

结果

1. 两组可比性检查 第1、2组两组治疗前可比性检测结果表明,两组治疗前性别构成比、年龄、病程、主要症状、主要体征等比较,差异均无显著性意义。提示两组治疗前具有可比性。

2. 总疗效分析 显效率、有效率和总有效率比较,第1组和第3组均明显高于第2组,差异有显著性意义,见附表,且体外培育牛黄糊剂组(第1、3组共69例),显效率、有效率和总有效率分别为40.6%, 58.0%, 98.6%,明显高于对照组的28.2%, 51.3%, 79.5%,差异亦有显著性意义($P < 0.05$)。

3. 不良反应观察 体外培育牛黄组和对照组用药后均有3例出现用药时恶心(因药物口感苦和刺痛感等),均未停止用药,也未采取特殊处理措施,能完成全部治疗,治疗组与对照组用药后均未出现呕吐等不良反应。

附表 3 组总疗效比较

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
第1组	37	15(40.5)	21(56.8)	1(0.3)	36(97.3)
第2组	39	11(28.2)	20(51.3)	8(20.5)	31(79.5)
第3组	32	13(40.6)	19(59.4)	0(0.0)	32(100.0)

讨 论

体外培育牛黄是由同济医院研制的 I 类中药新药。临床前药理、毒理和临床实验表明体外培育牛黄与天然牛黄的成分、性状、主要药理作用等均相似,且未能提示两种单味牛黄对病人有明显的毒副作用和不良反应。

牛黄成分复杂,性味甘凉,主归心、肝经。具有清心、豁痰、开窍、凉肝息风、解毒之功用。可用于热病神昏、中风痰迷、惊痛抽搐、癫痫发狂、咽喉肿痛、口舌生疮、肿痛疔疮的治疗^[6]。常用于:热盛动风证、热闭证(热陷心包证、中风证和癫痫),癫狂证,眩晕证,咳喘证,热毒郁结证(咽肿、口疮、牙疳、疮疡、乳岩、瘰疬和热毒发斑,即可内服,亦堪外用)的治疗^[7]。近年来,我们应用体外培育牛黄糊剂局部治疗牙周炎,取得了很好的临床疗效^[8]。

我国口腔黏膜病的发生率较高,其中绝大多数与全身或系统因素的关系非常密切。特别是复发性阿弗它溃疡等复发,创口难愈,是造成人类生活质量降低的重要原因之一。本组资料采用随机单盲对照和自身对照试验方法,应用体外培育牛黄糊剂局部治疗复发性阿弗它溃疡,治疗组及对照组的显效率分别为 40.6%、28.2%,有效率和总有效率分别为 58.0%、98.6%和为 51.3%、79.5%,两组比较,差异有显著性意义($P < 0.05$)。所有受试者观察期间除接受本课题提供的单味体外培育牛黄或单味天然牛黄治疗外,未接受其它药物治疗或处理措施。结果表明治疗组与对照组的显效率和有总效率等方面比较,差异有非常显著性意义。证实体外培育牛黄糊剂局部治疗效果明显优于对照组。且表明其对复发性阿弗它溃疡等均有较好的疗效。

本组的干槽症、创伤性溃疡、球菌和真菌感染性口炎、疱疹感染性口炎等口疮类病损 32 例,均为经其他方法治疗病程在 7 天以上未愈的口腔黏膜难愈创口,通过平均溃疡期和疼痛指数指标观察,显效率 40.

6%、有效率 59.4%、总有效率 100%。自身对照组和对照组比较,差异有非常显著性意义。

大量调查研究表明复发性口疮等口疮类病损,为多因素疾病^[9],在我国的发生率高,但至今其发病机制和发生原因复杂且多不清楚,由于病损的重叠与更迭性,有时病理也难以确诊,因此往往需要临床上进行治疗性诊断,治疗上多为其可能的病因和对症治疗,并往往采用同病异治和异病同治的办法治疗。祖国医学对口腔黏膜病具有独特的见解,因此,对口腔黏膜病进行中西医结合治疗是我国口腔黏膜病学的一大特色。

体外培育牛黄和天然牛黄的作用和效能显著,无明显毒性作用,明显优于人工牛黄(化学成分简单组合),对于口疮和牙疳的疗效除了与其抗感染和抗炎作用有关外,还与其调整和提高免疫功能及锌的含量高有关(体外培育牛黄的锌含量明显高于天然牛黄),中医强调调动机体内环境,调节全身免疫功能,牛黄具有双向免疫调整作用,且即可内服,亦可外用^[10]。不存在过敏反应和耐药性问题。牛黄糊剂这一剂型存在着剂量难于控制、局部药物停留时间短、有效药物浓度不易维持,从而使作用不稳定和口感苦涩等弊病亟待解决。

【参 考 文 献】

- [1] 张震康,孙勤. 发展中的中国口腔医学 - 纪念《中华口腔医学杂志》创刊四十周年[J]. 中华口腔医学杂志, 1993, 增刊, 4~9.
- [2] 郭锡久,阮兴朝. 复发性阿弗它溃疡遗传因素危险度分析研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2000, 35(1): 21~23.
- [3] 张延琳,彭志翔,胡立校等. 中老年女性的口腔黏膜病损与社会心理因素关系的研究[J]. 医学与社会, 2001, 14(3): 38~39.
- [4] 李秉琦主编. 口腔黏膜病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000: 6: 14~76.
- [5] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 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.
- [6] 李仪硅主编. 中药药理学[M]. 北京:中国中医药出版社, 1992: 74.
- [7] 雷载权,张迂模主编. 中华临床中医学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1998: 1452~9.
- [8] 张延琳,蔡红娇,束世隆等. 体外培育牛黄治疗牙周炎的 II 期临床试验总结[J]. 同济医科大学学报, 1998; 27(12): 88~90.
- [9] Tarnowski As, Tomikawa M, Ohta M, et al. Antacid talcid activates in gastric mucosa genes encoding for EGF and its receptor. The molecular basis for its ulcer healing action[J]. J Physiol Paris, 2000; 94(2): 93~6.
- [10] 黄正良. 牛黄及其某些成分的药理研究和临床应用[J]. 中成药研究, 1995, 10: 26.

(收稿日期:2002-04-02)