

· 药物与临床 ·

# 口疮 1 号方治疗心脾积热型 复发性口腔溃疡伴便秘 30 例\*

王汉明<sup>1</sup>, 黄敏<sup>1</sup>, 朱晓密<sup>2</sup>, 屈银宗<sup>1</sup>, 雷敬<sup>1</sup>, 易娟<sup>1</sup>

(1.湖北省中西医结合医院口腔科, 武汉 430015; 2.湖北省中医院口腔科, 武汉 430061)

**摘要** **目的** 观察口疮 1 号方对心脾积热型复发性口疮伴便秘患者的疗效与安全性。**方法** 将心脾积热型复发性口疮伴便秘患者 60 例随机分为两组各 30 例。对照组口服牛黄解毒片 0.478 g, tid; 治疗组口服口疮 1 号方煎剂, 疗程 14 d。比较两组患者的口腔溃疡愈合率(包括平均溃疡期、疼痛指数和有效率)以及便秘治疗率(包括排便次数、大便性状、排便困难程度、第 1 次排便时间段和有效率)和不良反应。**结果** 治疗后两组排便次数、排便困难程度、第 1 次排便时间段和便秘有效率均差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。治疗 14 d 后, 治疗组口腔溃疡愈合率 96.7%, 对照组口腔溃疡愈合率 76.7%, 治疗组口腔溃疡平均溃疡期和疼痛指数较对照组显著降低( $P < 0.05$ )。治疗组未发现不良反应, 对照组不良反应明显多于治疗组。**结论** 口疮 1 号方能同时治疗心脾积热型复发性口疮伴便秘患者的口腔溃疡和便秘症状, 整体疗效优于牛黄解毒片, 未发现不良反应。

**关键词** 口疮 1 号方; 心脾积热型; 口疮, 复发性; 便秘

中图分类号 R92; R781 文献标识码 A 文章编号 1004-0781(2016)11-1220-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.11.015

## Therapeutic Effects of *Kouchuang* 1 on 30 Heart and Spleen Accumulated Heat of Recurrent Aphthous Ulcer Patients with Constipation

WANG Hanming<sup>1</sup>, HUANG Min<sup>1</sup>, ZHU Xiaomi<sup>2</sup>, QU Yinzong<sup>1</sup>, LEI Jing<sup>1</sup>, YI Juan<sup>1</sup>(1. Department of Dental, Hubei Provincial Integrated Chinese and Western Medicine Hospital, Wuhan 430015, China; 2. Department of Dental, Hubei Provincial Hospital Of TCM, Wuhan 430061, China)

**ABSTRACT Objective** To observe the clinical effects and safety of *Kouchuang* 1 on recurrent aphthous ulcer (RAU) patients and constipation with brimming heat of heart and spleen. **Methods** A total of 60 RAU patients (also diagnosed as brimming heat of heart and spleen, BHHS type) with constipation were divided into two groups, each group contained 30 cases. The control group was treated with *Niu Huang Jie Du* tablets and the treatment group was given *Kouchuang* 1 by oral administration for 14 days. Oral healing rate (including the average duration of ulcer, pain index and efficiency), constipation cure rate (including defecation, stool, defecation difficulty, first defecation period and efficiency) and the adverse drug reactions in two groups were compared. **Results** There was no significant difference in defecation, defecation difficulty, first period defecation and constipation efficiency between two groups ( $P > 0.05$ ). After 14 days, the aphthous ulcer healing rate was 96.7% in the treatment group and 76.7% in the control group. The average duration of ulcer and pain index in the treatment group were significantly reduced ( $P < 0.05$ ). We did not observe obvious adverse drug reactions in the treatment group, while there were more ADRs in the control group. **Conclusion** *Kouchuang* 1 has a positive effect in treating recurrent RAU patients with constipation. The overall efficacy and safety of *Kouchuang* 1 is better than *Niu Huang Jie Du* tablets.

**KEY WORDS** *Kouchuang* 1; Brimming heat of heart and spleen; Aphthous ulcer, recurrent; Constipation

复发性口腔溃疡又称复发性阿弗他溃疡 (recurrent aphthous ulcer, RAU), 是临床最常见的口腔黏膜病, 发病率高达 20%。已有临床报道, 30%~48%

口腔溃疡患者伴有消化道症状, 如腹胀、腹泻或便秘等<sup>[1]</sup>。但此种常见消化道伴随症状, 临床医生易于单纯考虑消化系统疾病而给予消化系统检查和治疗, 给患者带来一定的经济负担。口疮 1 号方是多年临床实践总结出的经方, 且经多年从基础到临床的研究, 证实其对 RAU 有很好的临床疗效, 能通过调节免疫机制, 减轻溃疡处的疼痛, 促进溃疡愈合<sup>[2-3]</sup>。因便秘属大肠传导功能失常, 与脾胃失调及免疫失常密切相关。2013 年 1 月—2014 年 12 月, 笔者观察口疮 1 号方对

收稿日期 2015-08-14 修回日期 2015-09-20

基金项目 \* 湖北省卫计委科研基金资助项目 (WJ2015Z050)

作者简介 王汉明(1963-), 男, 山东青岛人, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 学士, 研究方向: 口腔医学。电话: 027-65600885, E-mail: whm6309@163.com。

心脾积热型 RAU 伴便秘患者的临床疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取湖北省中西医结合医院口腔科收治的心脾积热型 RAU 伴便秘患者 60 例,其中男 34 例,女 26 例,年龄 21~62 岁,平均 44 岁。

纳入标准:RAU 诊断标准参考文献[1],起病急,溃疡充血发红明显,可见黄色假膜覆盖及轻度水肿,疼痛明显。面红口热,口渴口臭,唇红舌燥,大便干结,小便短黄,舌质偏红,舌苔黄或厚腻,脉实有力。中医心脾积热型便秘参考国家中医药管理局 1994 年《中医病证诊断疗效标准》中辨证标准执行。西医便秘诊断依据罗马Ⅲ标准<sup>[4]</sup>,符合以下 6 项中的 2 项或以上者视为便秘:① $\geq 25\%$ 的时间排便感到费力;② $\geq 25\%$ 的时间排便为块状便或硬便;③ $\geq 25\%$ 的时间排便有不尽感;④ $\geq 25\%$ 的时间排便中有肛门直肠梗阻感;⑤ $\geq 25\%$ 的时间排便需人工辅助(如用手指抠、按压盆腔);⑥每周排便少于 3 次。无肠道器质性病变。

排除标准:妊娠、哺乳期妇女;过敏体质及对多种药物过敏者;合并心脑血管、肝、肾等严重器质性疾病及造血系统严重原发性疾病;精神病患者。

采用随机对照单盲法对病例进行观察,根据随机数字表将入选患者分为两组各 30 例,两组间性别、年龄、病情差异无统计学意义,具有可比性。本试验经湖北省中西医结合医院伦理委员会审核同意,患者签署知情同意书。

**1.2 治疗方法** 治疗组给予口疮 1 号方:玄参 12 g、生地 12 g、赤芍 12 g、丹皮 12 g、紫草 12 g、蒲公英 15 g、蛇舌草 15 g、土茯苓 15 g、茯苓 15 g、炒白术 12 g、白芨 12 g、甘草 10 g(中药购于武汉市汉口国药有限公司天济中药饮片厂,所有批次药材均经华中科技大学同济医学院药学院张长弓教授鉴定),将上述中药制备成煎剂,制备方法:每次 8 倍量水浸泡 1 h,共煎煮 2 次,第 1 次 20 min,第 2 次 15 min,浓缩至 400 mL,灌装密封,含生药  $0.385 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。规格:每袋 200 mL,每次口服 200 mL,一日 2 次,疗程 14 d。对照组口服牛黄解毒片(温州海鹤药业有限公司,规格:每片 0.239 g,批准文号:国药准字 Z33020977),每次 2 片, tid, 疗程 14 d。

**1.3 口腔溃疡评价指标和疗效标准** 按 RAU 疗效评价试行标准-DP 分级法的要求进行评价<sup>[5]</sup>。评价指标,平均溃疡期(duration, D):评价时段各溃疡持续时间总和除以溃疡总数。疼痛指数(pain, P):采用视觉模拟量表(visual analog scale, VAS)记录溃疡每天的疼

痛指数。疗效标准,显效:D 缩短, P 减小;有效:D 缩短, P 无改变;或者 D 无改变, P 减小;无效:D 和 P 均无改变。

**1.4 便秘评价指标** 评价指标主要有以下 4 个方面,排便次数:记录每周大便次数。大便性状,依据 Bristol 大便性状分型。排便困难程度,0 分:无;1 分:需医师提醒,用力才能排出;2 分:不需医师提醒,非常用力才能勉强排出;3 分:需要按摩肛周甚至用手抠。第 1 次排便时间段,以小时计。

**1.5 疗效判定标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》便秘疗效标准结合改善率进行评定<sup>[6]</sup>。症状积分改善率( $\%$ )=(治疗前症状积分-治疗后症状积分)/治疗前症状积分 $\times 100\%$ 。痊愈:大便正常,或恢复至患病前水平,其他症状消失,积分改善 $\geq 90\%$ ;显效:便秘明显改善,间隔时间及便秘接近正常,或大便稍干而排便间隔时间 $< 72 \text{ h}$ ,其他症状大部分消失,积分改善率  $60\% \sim 89\%$ ;有效:排便间隔时间缩短 1 d,或便质干结改善,其他症状好转,积分改善率  $20\% \sim 59\%$ ;无效:便秘及其他症状无改善或积分改善率 $< 20\%$ 。

**1.6 统计学方法** 采用 SPSS 16.0 版统计软件包进行统计学处理,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,对两组间均数差异比较,服从正态分布且方差齐性,计量资料采用两独立样本  $t$  检验,计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组排便情况** 治疗 14 d 后,两组患者排便次数、排便困难程度、第 1 次排便时间段,有效率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(表 1)。

表 1 两组患者治疗后排便情况比较

		$\bar{x} \pm s, n = 30$	
组别	每周排便次数	排便困难程度/分	
对照组	5.31 $\pm$ 0.35	1.45 $\pm$ 0.26	
治疗组	5.36 $\pm$ 0.42	1.42 $\pm$ 0.24	
组别	第 1 次排便时间段/h	有效率/%	
对照组	17.24 $\pm$ 4.01	96.7	
治疗组	16.11 $\pm$ 3.92	96.7	

**2.2 两组口腔溃疡愈合比较** 治疗 14 d 后,两组口腔溃疡持续时间和疼痛指数、有效率比较,均差异有统计学意义( $P < 0.05$ )(表 2)。

**2.3 不良反应** 治疗组未出现不良反应;对照组出现

消化道不适症状 3 例,丙氨酸氨基转移酶增高 2 例(停药后恢复正常),轻度皮疹 1 例,不良反应发生率明显高于治疗组。

表 2 两组治疗后 D、P 和有效率比较

Tab.2 Comparison of D, P and the efficiency between two groups of patients after treatment  $\bar{x} \pm s, n = 30$

组别	D	P	有效率/%
对照组	4.91±0.67	2.18±0.56	76.7
治疗组	4.35±0.42 <sup>*1</sup>	1.77±0.49 <sup>*1</sup>	96.7 <sup>*1</sup>

与对照组比较,  $t = 3.88, 3.46, \chi^2 = 5.192, ^*1 P < 0.05$

Compared with control group,  $t = 3.88, 3.46, \chi^2 = 5.192, ^*1 P < 0.05$

### 3 讨论

笔者前期研究已经证实,口疮 1 号方对 RAU 有效。根据中医理论,心脾有热,不能向下焦传导,故气冲上焦,熏发口舌故口疮发作,所以 RAU 与心脾积热型便秘相关。

牛黄解毒片由雄黄、牛黄、石膏、大黄、黄芩、桔梗、冰片、甘草等组成,组方中雄黄主含硫化砷,其中砷含量约 75%,硫含量约 24%。具有清热解毒功效,常用于牙龈肿痛、口舌生疮和便秘。但鉴于近年来牛黄解毒片屡有变态反应、休克和消化系统不良反应,以及泌尿系统、血液系统、呼吸系统、神经系统、成瘾性和慢性砷中毒等报道(主要由雄黄中的砷引起),因此牛黄解毒片在临床的应用受到限制<sup>[7]</sup>。

临床观察结果表明,口疮 1 号方对心脾积热型 RAU 伴便秘患者口腔溃疡的治疗效果优于牛黄解毒片,对便秘的治疗效果与牛黄解毒片差异无统计学意义,且因本方中无雄黄、大黄等中药,避免了牛黄解毒片易出现的药物不良反应。口疮 1 号方以土茯苓、蒲公英、蛇舌草为君药,以玄参、生地、赤芍、丹皮、紫草为臣药,以茯苓、炒白术、白芨为佐药,以甘草为使药,全方具有行气导滞、清热润燥、凉血敛疮、健脾和胃、益气生津作用,适宜于 RAU 因心脾有热,不能向下焦传导而导致的燥热内结所致的热秘。口疮 1 号方可以调节 EGF、EGFR 水平<sup>[3]</sup>,形成 EGF-EGFR 复合物,从而促进上皮细胞、间质细胞增生,增加黏膜血流量,增强细胞内 DNA、RNA 以及蛋白质合成,促进黏液糖蛋白的合成及分泌,刺激组织生长修复,调节胃肠免疫力<sup>[8-9]</sup>,口疮 1 号方可能通过提高肠道免疫力,调控肠道菌群平衡<sup>[10]</sup>,达到治疗 RAU 心脾积热型便秘患者便秘症

状的目的。便秘的治愈能促进口腔溃疡的愈合。便秘属大肠传导失常,同时与脾、胃、肾等脏腑功能失调有关。RAU 是由心脾积热所致,心脾积热,胃蕴内热,腑气不通,津液耗伤,则肠失濡润,伴发便秘。《灵枢·经脉》有云“胃足阳明之脉……入上齿中,还出挟口,环唇……”“大肠手阳明之脉…入上齿中,还出挟口……”说明胃肠与口舌关系密切,胃热过盛,气冲上焦,熏发口舌,故作口疮。口疮 1 号方不仅作用于口腔溃疡,还具有清热泻火、凉血通便之功,从整体上治疗疾病,取“扬汤止沸,莫如釜底抽薪”之意,使壅结于胃肠的实热与积滞得以泻下,脏腑气机得以通畅,进而加快口腔溃疡的愈合。口疮 1 号方不仅清热解毒,而且健脾和胃,配伍具有清而不寒、散而不滞的特点,尤其是白芨具有保护与修复胃肠道黏膜损伤作用,全方适合长期用药。

综上所述,口疮 1 号方能同时治疗心脾积热型 RAU 伴便秘患者的口腔溃疡和便秘症状,整体疗效优于牛黄解毒片,避免了牛黄解毒片易出现的药物不良反应,具有有效安全的特点。

#### 参考文献

- [1] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 49-50.
- [2] 王汉明, 朱晓密, 赵雅君. 430 例复发性口疮临床特征及分析[J]. 临床口腔医学杂志, 2012, 28(7): 416.
- [3] 王汉明, 朱晓密, 赵雅君, 等. 口疮 1 号方治疗大鼠口腔溃疡的实验研究[J]. 口腔医学研究, 2014, 30(7): 627-629.
- [4] DROSSMAN A. The function gastrointestinal disorders and the Rome III process[J]. Gastroenterology, 2006, (4): 25-30.
- [5] 杜志斌. 复发性口腔溃疡的中医治疗进展[J]. 中华实用中西医杂志, 2005, 85(1): 661-663.
- [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: 124.
- [7] 倪建腾, 赵奎君. 牛黄解毒片不良反应文献分析[J]. 国际中医中药杂志, 2013, 35(4): 295-297.
- [8] 许伟, 许春娣, 陈舜年. EGF 与胃肠关系研究新进展[J]. 国外医学(消化系统病分册), 2002, 22(4): 207.
- [9] SUN R C, DIAZ-MIRON J L, CHOI P M, et al. Both epidermal growth factor and insulin-like growth factor receptors are dispensable for structural intestinal adaptation[J]. J Pediatr Surg, 2015, 50(6): 943-947.
- [10] QUIGLEY E M M. The enteric microbiota in the pathogenesis and management of constipation[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011, 25(1): 119-126.