

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.11.026

重组人表皮生长因子联合曲安奈德治疗糜烂溃疡性口腔黏膜病疗效及安全性评价*

李华英¹, 戴树新², 张士龙², 郑领利³, 曹亚莉¹, 李丽华¹

(1. 河北省正定县人民医院, 河北 石家庄 050000; 2. 河北省正定县燕赵医院, 河北 石家庄 050000;
3. 河北省正定县中医院, 河北 石家庄 050000)

摘要:目的 探讨重组人表皮生长因子联合曲安奈德治疗糜烂溃疡性口腔黏膜病的临床疗效及安全性。方法 选取医院2017年1月至2019年1月收治的患者160例,随机分为观察组和对照组,各53例。对照组患者给予曲安奈德注射液口腔黏膜下注射治疗,在此基础上观察组患者增加重组人表皮生长因子凝胶涂抹治疗。结果 观察组总有效率为88.68%,明显高于对照组的71.70% ($P < 0.05$);观察组患者的愈合时间显著短于对照组 ($P < 0.05$),转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平均高于对照组 ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者的CD₃⁺和CD₄⁺细胞阳性率、CD₄⁺/CD₈⁺均明显高于对照组,而CD₈⁺细胞阳性率明显低于对照组 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(16.98%比9.43%, $P > 0.05$)。结论 重组人表皮生长因子联合曲安奈德治疗糜烂溃疡性口腔黏膜病疗效显著,能加速溃疡黏膜愈合,改善生长因子水平和免疫功能,且安全性好。

关键词: 口腔黏膜病; 糜烂溃疡性; 曲安奈德; 重组人表皮生长因子; 愈合时间; 细胞生长因子; 免疫功能

中图分类号: R969.4; R988.2

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2020)11-0093-03

Efficacy and Safety of Recombinant Human Epidermal Growth Factor Combined with Triamcinolone Acetonide in the Treatment of Erosive Ulcerative Oral Mucosal Disease

LI Huaying¹, DAI Shuxin², ZHANG Shilong², ZHENG Lingli³, CAO Yali¹, LI Lihua¹

(1. Zhengding County People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000; 2. Zhengding Yanzhao Hospital, Shijiazhuang, Hebei, China 050000;
3. Zhengding County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, Hebei, China 050000)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of recombinant human epidermal growth factor (rhEGF) combined with triamcinolone acetonide in the treatment of erosive ulcerative oral mucosal disease. **Methods** A total of 106 patients with erosive ulcerative oral mucosal disease treated in the hospital from January 2017 to January 2019 were randomly divided into the observation group and control group, 53 cases in each group. The control group was treated with oral submucosal injection of triamcinolone acetonide injection; on this basis, the observation group was added with rhEGF gel. **Results** The total effective rate of the observation group was 88.68%, which was significantly higher than 71.70% of the control group ($P < 0.05$). The healing time of the observation group was significantly shorter than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), vascular endothelial growth factor (VEGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the positive rate of CD₃⁺, CD₄⁺ cells and the ratio of CD₄⁺/CD₈⁺ in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the positive rate of CD₈⁺ cells in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group and the control group had no statistical difference (16.98% vs 9.43%, $P > 0.05$). **Conclusion** Recombinant human epidermal growth factor combined with triamcinolone acetonide is effective in the treatment of erosive ulcerative oral mucosal disease. It can accelerate the healing of ulcerative mucosa, improve the level of growth factors, improve the immune function of patients, and has good therapeutic safety.

Key words: oral mucosal disease; erosive ulcerative; triamcinolone acetonide; recombinant human epidermal growth factor; healing time; growth factor; immune function

口腔黏膜病为常见疾病,如口腔溃疡、白塞综合征、扁平苔藓等炎症性疾病,其中糜烂溃疡性病具有高发性和[1]。患者口腔黏膜上皮的破损并逐步引发口腔黏膜组织的溃烂、缺损,甚至出现组织坏死、痂皮及脓液等症状[2],会出现疼痛不适感,影响语言交流、饮食等可能在患者口腔致病微生物的影响下出现感染,进一步加重危害[3]。因此,应缩短糜烂溃疡性口腔黏膜病给患者带来

的不适感,给予加速创面愈合等治疗。但目前尚无特效治疗方法,临床常用曲安奈德、依沙吖啶等抗炎、抗过敏及其他对症治疗,对于患者黏膜溃疡面的愈合促进效果较一般,难以在短时间内获得创面愈合[4-5]。重组人表皮生长因子是一种内源性生长因子,在体内体外均有着较强的促进组织细胞增殖分裂和生长作用,在皮肤创面修复中发挥重要作用,广泛用于皮肤烫伤、烧伤等创面

*基金项目:河北省重点研发计划自筹项目[172777173]。

第一作者:李华英,女,大学本科,主治医师,研究方向为口腔内科学,(电子信箱)lihuaying1972@163.com。

的治疗,效果良好^[6]。本研究中探讨了重组人表皮生长因子联合曲安奈德治疗糜烂溃疡性口腔黏膜的疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经诊断确诊为口腔黏膜疾病;疾病分型为糜烂溃疡性;对本研究中所用治疗药物无严重过敏反应和禁忌证;均严格按本研究中的治疗方案服用药物;患者签订知情同意书,研究方案符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》中的伦理学要求。

排除标准:并发牙龈牙周黏膜的病变;入组前已服用类似治疗药物影响本研究疗效判断;严重的心、肝、肾功能不全;妊娠期、哺乳期,自身免疫性疾病、恶性肿瘤疾病及其他炎症性疾病;精神状态异常;中途退出本研究;随访期间失访。

病例选择与分组:选取医院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月收治的糜烂溃疡性口腔黏膜病患者 106 例,按入院先后顺序编号,奇数号患者纳入观察组,偶数号患者纳入对照组,各 53 例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较($n = 53$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{X} \pm s$,d)	疾病类型(例)		
				苔藓	唇炎	阿弗他溃疡
观察组	29/24	45.28 ± 12.39	9.45 ± 4.23	19	22	12
对照组	25/28	43.59 ± 12.12	8.57 ± 4.19	17	20	16
t/χ^2 值	0.604	0.710	1.076	0.778		
P 值	0.437	0.479	0.284	0.679		

1.2 方法

治疗前对两组患者的糜烂溃疡黏膜处进行清创和消毒。对照组患者给予曲安奈德注射液(昆明积大制药股份有限公司,国药准字 H53021604,规格为每支 1 mL: 40 mg)1 mL + 利多卡因注射液(天津金耀氨基酸有限公司,国药准字 H12021000,规格为每支 5 mL: 0.1 g)2 mL 在溃疡黏膜下层进行点状注射给药,每日 1 次。在此基础上,观察组患者加用重组人表皮生长因子凝胶(桂林华诺威基因药业有限公司,国药准字 S20020112,规格为每支 10 万 IU < 200 μ g)在溃疡黏膜创面进行

适量涂抹,每日 3 次。两组患者均连续治疗 1 周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

疗效判定:显效,糜烂、溃疡、疼痛等症状逐渐消失,溃疡黏膜处在 1 周内愈合;有效,口腔黏膜糜烂或溃疡面积有明显缩小,溃疡黏膜在 2 周内愈合;无效,口腔黏膜的溃疡创面无减退,患者溃疡创面在 2 周内未完全愈合。总有效 = 显效 + 有效。

观察指标:观察不良反应发生情况,记录溃疡性口腔黏膜病愈合时间。分别于治疗开始前 1 d、治疗结束后 1 d 采集患者的空腹静脉血各 3 mL,置抗凝管中,采用 SH-318KR 型高速离心机(常州万合仪器制造有限公司)进行离心,5 000 r/min,离心半径 10 cm,离心 10 min 后分离得血清样本,采用放射免疫分析法(RIA)法,采用 KS7041505 型放射免疫分析仪(美国雅培公司)及检测试剂盒(上海罗氏诊断试剂公司),检测患者血清中转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)水平。采用 Attune NxT 型多功能流式细胞仪(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)检测免疫功能指标 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 细胞的阳性率,并计算 CD_4^+/CD_8^+ 。

1.4 统计学处理

采用 Statistics 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。观察组和对照组愈合时间分别为(7.19 ± 3.97)d 和(10.38 ± 3.86)d,差异有统计学意义。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 53$]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	28(52.83)	19(35.85)	6(11.32)	47(88.68)
对照组	22(41.51)	16(30.19)	15(28.30)	38(71.70)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.810$,* $P = 0.028 < 0.05$ 。

表 3 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 53$]

组别	恶心呕吐	皮疹	电解质紊乱	满月面容	合计
观察组	3(5.66)	2(3.77)	2(3.77)	2(3.77)	9(16.98)
对照组	2(3.77)	1(1.89)	1(1.89)	1(1.89)	5(9.43)*

注:与对照组比较, $\chi^2 = 1.317$,* $P = 0.251 > 0.05$ 。

表 4 两组患者生长因子水平和免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s$, $n = 53$)

组别	TGF- β_1 (ng/L)		VEGF(μ g/L)		bFGF(μ g/L)		CD_3^+ (%)		CD_4^+ (%)		CD_8^+ (%)		CD_4^+/CD_8^+	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	6.09 ± 1.53	13.90 ± 3.62*	18.30 ± 4.12	42.39 ± 6.02*	8.98 ± 2.01	29.22 ± 4.24*	46.97 ± 5.98	56.87 ± 6.02*	48.33 ± 5.12	54.39 ± 5.71*	32.24 ± 3.65	28.02 ± 3.09*	1.50 ± 0.16	1.82 ± 0.21*
对照组	6.37 ± 1.41	11.02 ± 3.54*	17.45 ± 4.90	37.92 ± 6.03*	8.29 ± 2.12	25.01 ± 3.91*	47.60 ± 5.76	52.63 ± 5.82*	47.90 ± 5.21	51.58 ± 5.32*	32.79 ± 3.85	30.80 ± 3.01*	1.46 ± 0.15	1.70 ± 0.19*
t 值	0.980	4.141	0.967	3.819	1.719	5.314	0.552	3.686	0.429	2.621	0.755	4.692	1.328	3.085
P 值	0.329	0.000	0.336	0.000	0.088	0.000	0.582	0.000	0.669	0.010	0.452	0.000	0.187	0.003

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

义($t = 3.274, P = 0.001$)。

3 讨论

糜烂溃疡性口腔黏膜疾病为临床常见口腔黏膜病变,发病原因多种多样,主要与外因精神压力、工作疲劳、睡眠不足、食欲刺激、免疫因素等有关。该病随着病情的进展,逐步发展为溃烂、缺损、组织坏死、痂皮、脓液等,甚至有恶变可能^[7]。目前,对于该病的治疗尚缺乏特效方法,多数仍以缓解患者症状、促进黏膜创面愈合为主要治则。曲安奈德为临床常糜烂溃疡性口腔黏膜病的治疗药物,为强效糖皮质激素,具有强大的抗炎作用和免疫抑制作用,通过降低炎性细胞水平,减少渗出和组胺物质的释放,进而发挥止痛和促进创面愈合的作用^[8]。另外,本研究中采用病灶处黏膜下层的点状注射给药的方式,可避免药物在血液中被代谢消除,更好地发挥局部作用;对照组患者给予曲安奈德治疗,患者的总有效率大于70%,表明该方法具有一定疗效,但仍有提高,患者的愈合时间仍较长,需要一种新的辅助药物,以加速患者黏膜创面的快速愈合。

人表皮生长因子是一种机体内源性生长因子,是由多个氨基酸分子组成的多肽类物质,可通过促进靶细胞周期转换,加强细胞分裂增殖能力,促进表皮细胞的生长和修复^[9]。重组人表皮生长因子是利用基因工程中的DNA重组技术得到的一种外源性细胞生长因子,通过与表皮细胞的表皮生长因子受体结合,激活相应的蛋白酶,加速蛋白质的合成、溃疡创面肉芽组织的生成和修复,缩短创面愈合时间^[10]。本研究结果显示,观察组患者加用重组人表皮生长因子凝胶涂抹,疗效显著,表明重组人表皮生长因子对于口腔黏膜有较好的治疗效果;观察组创面愈合时间显著缩短。重组人表皮生长因子有较强的促进创面组织生长和组织修复作用;另外,凝固状态的凝胶能形成薄膜层,完全附着于溃疡创面的外表面,起到封闭保护作用,营造相对潮湿低氧的环境,且避免了外来的各种致病菌的繁殖生长,有利于溃疡面细胞因子的生长,加速溃疡创面愈合^[11]。

TGF- β_1 , VEGF, bFGF 等均为代表性的内源性生长因子,其中 TGF- β_1 对机体成纤维细胞具有较强的分化作用,在创面修复过程中发挥重要作用;VEGF 是血管内皮生长因子,有促进新生血管的形成,进而为创面肉芽组织的生长提供必要的养分^[12];bFGF 为成纤维细胞生长因子,其水平的升高对于成纤维细胞、表皮细胞的增殖、分化有重要促进作用。本研究结果显示,观察组患者的 TGF- β_1 , VEGF, bFGF 水平均明显高于对照组患者,表明重组人表皮生长因子凝胶能直接促进机体生长因子水平的提升,进而发挥促创面愈合的效果。本研究结果显示,观察组患者的 CD₃⁺ 和 CD₄⁺ 细胞阳性

率、CD₄⁺/CD₈⁺ 均高于对照组,但 CD₈⁺ 细胞阳性率则低于对照组,表明重组人表皮生长因子能提高患者的免疫功能。两组不良反应发生率相似,提示联合用药方案安全性较好。

综上所述,重组人表皮生长因子联合曲安奈德治疗糜烂溃疡性口腔黏膜病的疗效显著,能加速黏膜溃疡愈合,改善各项生长因子水平,提高免疫功能,安全性较好。

参考文献:

- [1] 王文梅,段 宁. 口腔黏膜病相关研究进展——RAU 分型探讨及顽固性 RAU 治疗进展[J]. 中国实用口腔科杂志,2017,10(10):517-520.
- [2] 侯亚丽,张 昊,郝亚丽,等. 98 例口腔黏膜良性淋巴组织增生病的临床病理分析[J]. 中华口腔医学杂志,2018,32(3):191-194.
- [3] ZHANG ZY, CHENG LH, WANG R, et al. Effects and safety of triamcinolone acetonide - controlled common therapy in keloid treatment: a Bayesian network meta - analysis[J]. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2018, 14(9):973-980.
- [4] 杨 博,唐瞻贵. 丹参联合醋酸曲安奈德注射液治疗口腔黏膜下纤维化的 Meta 分析[J]. 中成药,2018,40(10):55-59.
- [5] 刘青兰,刘 琳,李留场,等. 曲安奈德口腔软膏治疗充血糜烂型口腔扁平苔藓的疗效及安全性观察[J]. 实用口腔医学杂志,2017,33(4):283-285.
- [6] 杜 琳,杨木香,曹 琳,等. 重组人表皮生长因子联合纳米银敷料在一例先天性营养不良型大疱表皮松解症伴感染患者护理中的应用[J]. 实用皮肤病学杂志,2017,10(1):57-58.
- [7] ALAHMADY A, AMR M. Combined oral propranolol with intralesional injection of triamcinolone acetonide in treatment of infantile periocular hemangiomas[J]. Clinical Ophthalmology, 2017, 11(6):2177-2181.
- [8] SRIVASTAVA S, PATIL A N, PRAKASH C, et al. Comparison of Intralesional Triamcinolone Acetonide, 5 - Fluorouracil, and Their Combination for the Treatment of Keloids[J]. World Journal of Plastic Surgery, 2017, 7(2):212-219.
- [9] 于 斌,郑青平,罗展雄,等. 重组人表皮生长因子预防鼻咽癌放射性口腔黏膜炎和急性放射性皮炎的疗效观察[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2017,31(1):392-394.
- [10] 戚泓琳,蔡俊强,杨 华,等. 康复新液联合重组人表皮生长因子治疗维生素 B₁₂ 缺乏型萎缩性舌炎 52 例临床观察[J]. 中国药业,2018,27(1):34-36.
- [11] 陈月来,陈蕙萍. 外用重组人表皮生长因子联合硫酸羟氯喹片治疗糜烂型口腔扁平苔藓的疗效观察[J]. 口腔医学,2017,37(7):482-484.
- [12] TSAI MJ, HSIEH YT, PENG YJ. Comparison between intravitreal bevacizumab and posterior sub - tenon injection of triamcinolone acetonide in macular edema secondary to retinal vein occlusion[J]. Clinical Ophthalmology, 2018, 12(7):1229-1235.

(收稿日期:2019-11-12)