

## 论著·临床研究

壳聚糖口腔溃疡凝胶治疗轻型复发性阿弗他  
溃疡的临床疗效研究

李丽娜, 杨晓琴, 马 蓉

(宁夏医科大学总医院, 宁夏 银川 750000)

**[摘要]** **目的** 探究壳聚糖口腔溃疡凝胶治疗轻型复发性阿弗他溃疡(RAU)的局部临床疗效。**方法** 选取 2021 年 3 月至 2022 年 3 月该院收治的轻型 RAU 患者 86 例,采用随机数字表法分为病例组(47 例)和对照组(39 例)。病例组局部给予壳聚糖口腔溃疡凝胶联合复方氯己定含漱液治疗,对照组局部仅使用复方氯己定含漱液治疗。2 组患者均全身给予维生素 C 片联合复合维生素 B 片治疗。观察 2 组患者治疗前后临床疗效。**结果** 病例组患者用药后第 3、5、7 天总有效率分别为 68.1%(32/47)、83.0%(39/47)、93.6%(44/47);对照组患者用药后第 3、5、7 天总有效率分别为 38.5%(15/39)、51.2%(20/39)、76.9%(30/39),2 组患者用药后第 3、5、7 天总有效率比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 壳聚糖口腔溃疡凝胶在治疗轻型 RAU 中具有明显临床疗效,能促进溃疡愈合并减轻患者疼痛感。

**[关键词]** 壳聚糖口腔溃疡凝胶; 轻型复发性阿弗他溃疡; 治疗方法; 局部临床疗效

**DOI:** 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.14.011

**中图法分类号:** R781.5+1

**文章编号:** 1009-5519(2023)14-2396-04

**文献标识码:** A

**Clinical efficacy of chitosan oral ulcer gel in treatment of mild recurrent aphthous ulcer**

LI Lina, YANG Xiaoqin, MA Rong

(General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan, Ningxia 750000, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the local clinical effect of chitosan oral ulcer gel in the treatment of mild recurrent aphthous ulcer(RAU). **Methods** A total of 86 patients with mild RAU admitted to this hospital from March 2021 to March 2022 were divided into the case group(47 cases) and the control group(39 cases) by random number table method. The patients in the case group were given chitosan oral ulcer gel and compound chlorhexidine gargle locally, while the control group was only given compound chlorhexidine gargle locally. The subjects in both groups were given vitamin C tablets and compound vitamin B tablets. The local clinical effects of the two groups were observed before and after treatment. **Results** In the case group, the total effective rates were 68.1%(32/47), 83.0%(39/47) and 93.6%(44/47) on the 3rd, 5th and 7th day after medication, respectively. In the control group, the total effective rates of the corresponding days were 38.5%(15/39), 51.2%(20/39), 76.9%(30/39), respectively, the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Chitosan oral ulcer gel has a significant clinical effect in the treatment of mild recurrent aphthous ulcer, which can promote ulcer healing and relieve the pain in patients.

**[Key words]** Chitosan canker ulcer gel; Mild recurrent aphthous ulcer; Treatment methods; Local clinical effect

复发性阿弗他溃疡(RAU)是一种好发于唇、颊、舌、软腭等角化较差的黏膜中最为多见的口腔黏膜溃疡类疾病,发病率为 10%~25%<sup>[1]</sup>。按 Lehner's 分类分为轻型、重型、疱疹型,轻型 RAU 最为常见,在 RAU 中占 75~85%<sup>[2]</sup>。RAU 的病因尚未可知,多与

免疫失调、遗传倾向、各类细菌或病毒感染、环境社会因素、基因、系统性疾病等有关<sup>[3]</sup>。目前,尚未找到针对 RAU 的特效方法,倾向于对症治疗,局部治疗是改善 RAU 症状有效方法,目的是促进溃疡愈合、减少患者痛苦、降低复发频率、延长复发间歇期<sup>[4]</sup>。用于治

疗 RAU 的局部药物主要以消炎止痛类药物、促进溃疡愈合类药物、糖皮质激素及局部封闭类药物居多。多项研究表明,壳聚糖具有优良的生物相容性及极强的抑菌性,能控制炎症、止血、协助伤口再生及促进创面愈合<sup>[5-6]</sup>。临床实践发现,壳聚糖类药物用于溃疡类疾病的治疗具有一定的作用,如 RYU 等<sup>[7]</sup>利用壳聚糖作为药物载体,制备了一种黏附性多糖口腔贴膜,有效地促进了口腔溃疡的愈合,效果良好。LUO 等<sup>[8]</sup>通过动物实验表明,增加壳聚糖的注射凝胶能有效缩短实验大鼠口腔溃疡愈合时间。故本研究基于其他研究基础上,探讨了壳聚糖口腔溃疡凝胶治疗轻型 RAU 的临床疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

**1.1.1 研究对象** 选取 2021 年 3 月至 2022 年 3 月本院口腔医院黏膜病科收治的轻型 RAU 患者 86 例,其中男 36 例,女 50 例。采用随机数字表法分为病例组(47 例)和对照组(39 例)。

**1.1.2 纳入标准** (1)年龄 18~60 岁;(2)确诊为轻型 RAU,未见其他口腔黏膜损害;(3)病程至少大于 1 年,每个月复发至少 1 次;(4)发作时未使用其他用于治疗 RAU 的药物;(5)自愿参与本研究,能按要求完成者。

**1.1.3 排除标准** (1)处于孕期、哺乳期、妊娠期女性及近半年有生育要求者;(2)正在使用药物或其他方法治疗 RAU 患者;(3)壳聚糖过敏、海鲜过敏或其他严重食物药物过敏者;(4)患有其他口腔黏膜疾病,口腔情况较差;(5)患有严重全身系统疾病、严重精神疾病等;(6)因身体情况短期内有服用抗生素、免疫调节剂、激素等药物者。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 2 组患者全身用药均服用维生素 C 片(华中药业股份有限公司,国药准字 H42020614)及复合维生素 B 片(南京白敬宇制药有限责任公司,国药准字 H32023078),每次 1 片,每天 3 次;对照组局部使用复方氯己定含漱液(江苏晨牌邦德药业有限公司,国药准字 H20058018),含漱 10 mL 3~4 min,每天 2 次;病例组在局部使用复方氯己定含漱液基础上局部使用壳聚糖口腔溃疡凝胶(陕西仁康药业有限公司,陕械准注 20172640101),溃疡面局部拭干,涂抹凝胶,并张口轻轻哈气约 30 s,使凝胶干燥成保护膜,每天 3 次。2 组患者自就诊日起开始使用指定药物,用药第 3、5、7 天复诊,记录平均溃疡期(日)、疼痛指数(分)、溃疡面积情况,至溃疡愈合后第 1 天结束。

**1.2.2 疗效判定标准** 采取 DP 分级法由中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会通过的 RAU 疗效评价试行标准<sup>[9]</sup>进行疗效判定,同时,溃疡面积也是参考指标之一。

**1.2.2.1 评价指标** (1)平均溃疡期(D):记录溃疡持续时间(d)和溃疡总数。分级:D1 为平均溃疡期缩短,D0 为平均溃疡期无改变。(2)疼痛指数(P):采用视觉模拟疼痛量表(VAS)记录溃疡期每天疼痛指数(分)。通过 10 cm 的直线进行记录,直线 0 端代表无痛,10 cm 端代表最剧烈的疼痛,0~10 疼痛感依次递增,患者每天以疼痛感的不同在直线相应数值处记录疼痛感数值,每天 1 次,晨起记录。分级:P1 为疼痛指数减小,P0 为疼痛指数无改变。(3)溃疡面积(mm<sup>2</sup>):根据溃疡最大直径与垂直平分线相乘计算获得。

**1.2.2.2 疗效判定** (1)显效:D1、P1;有效:D1、P0 或 D0、P1;无效:D0、P0。总有效率=显效例数+有效例数/总例数×100%。

**1.2.3 观察指标** (1)观察 2 组患者就诊时,用药第 3、5、7 天 VAS 评分,以及溃疡面积变化情况。(2)观察 2 组患者治疗前后平均溃疡期。(3)观察 2 组患者药物不良反应发生情况。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析,计数资料以率或构成比表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用独立样本  $t$  检验;检验水准: $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 2 组患者一般资料比较** 2 组患者性别、年龄、病程时间比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	病程时间 ( $\bar{x} \pm s$ ,年)
		男	女		
病例组	47	19(40.43)	28(59.57)	35.83±11.87	6.70±1.41
对照组	39	17(43.59)	22(56.41)	34.61±10.82	6.44±1.37
$\chi^2/t$	—	0.088		0.231	0.881
P	—	0.767		0.526	0.381

注:—表示无此项。

**2.2 2 组患者就诊时,用药第 3、5、7 天 VAS 评分比较** 2 组患者就诊时、用药第 7 天 VAS 评分比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );病例组患者用药第 3、5 天 VAS 评分明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.3 2 组患者就诊时,用药第 3、5、7 天溃疡面积比较** 2 组患者就诊时溃疡面积比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 2 组患者用药后第 3、5、7 天溃疡面积比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与就诊时比较, 2 组患者用药后 7 天溃疡面积均有明显缩小的表现, 且病例组患者溃疡面积缩小更为明显。见表 3。

**表 2 2 组患者就诊时,用药第 3、5、7 天 VAS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)**

组别	n	就诊时	用药第 3 天	用药第 5 天	用药第 7 天
病例组	47	4.79±1.04	3.15±0.91	2.61±0.87	0.96±0.78
对照组	39	5.13±1.17	4.64±0.87	3.28±1.02	1.10±0.79
t	—	-1.427	-7.717	-3.249	-0.856
P	—	0.157	<0.001	0.002	0.395

注:—表示无此项。

**表 3 2 组患者就诊时,用药第 3、5、7 天溃疡面积比较( $\bar{x} \pm s$ , mm<sup>2</sup>)**

组别	n	就诊时	用药第 3 天	用药第 5 天	用药第 7 天
病例组	47	7.49±0.86	6.15±1.06	4.79±1.06	1.57±0.83
对照组	39	7.61±0.94	7.26±1.31	6.36±1.18	2.56±0.88
t	—	-0.652	-4.325	-6.495	-5.358
P	—	0.516	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无此项。

**2.4 2 组患者治疗前后平均溃疡期比较** 2 组患者治疗前平均溃疡期比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 2 组患者治疗后平均溃疡期比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

**表 4 2 组患者治疗前后平均溃疡期比较( $\bar{x} \pm s$ , d)**

时间	病例组(n=47)	对照组(n=39)	t	P
治疗前	13.15±1.47	13.28±1.12	-0.463	0.644
治疗后	5.15±0.83	7.49±1.00	-11.992	<0.001

**2.5 2 组患者临床疗效比较** 病例组用药后第 3 天、第 5 天、第 7 天总有效率较对照组相比,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 5。

**2.6 2 组患者药物不良反应发生情况比较** 2 组患者使用药物期间均无严重不良反应的发生,药物安全、可行。

**表 5 2 组患者临床疗效比较[n(%)]**

组别	显效	有效	无效	总有效
病例组(n=47)				
用药第 3 天	13(27.7)	19(40.4)	15(31.9)	32(68.1)
用药第 5 天	24(51.1)	15(31.9)	8(17.0)	39(83.0)

**续表 5 2 组患者临床疗效比较[n(%)]**

组别	显效	有效	无效	总有效
用药第 7 天	30(63.8)	14(29.8)	3(6.4)	44(93.6)
对照组(n=39)				
用药第 3 天	6(15.4)	9(23.1)	24(61.5)	15(38.5) <sup>a</sup>
用药第 5 天	10(25.6)	10(25.6)	19(48.7)	20(51.2) <sup>a</sup>
用药第 7 天	14(35.9)	16(41.0)	9(23.1)	30(76.9) <sup>a</sup>

注:与对照组同时时间点比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

RAU 虽为最常见的口腔黏膜溃疡类疾病,但其发病机制复杂,并非单一因素致病的结果,最近研究表明了多种潜在的病因,包括维生素缺乏、口腔微生物群紊乱、血液学因素、压力、遗传多态性、氧化剂-抗氧化剂失衡等<sup>[3]</sup>。目前,国内外对 RAU 的治疗方法多以对症治疗、缓解症状为主,目的是促进溃疡愈合、减少患者痛苦、降低复发频率、延长复发间歇期等。

壳聚糖是几丁质去乙酰化得到的一阶衍生物,1859 年由法国科学家 ROUGET 首先提取到壳聚糖后人们广泛得知这种天然高分子各项优良性能,并在人类生活的诸多领域开展应用研究,并取得了重大进展<sup>[10]</sup>。近年来,越来越多的学者将壳聚糖用于龋病、牙周病、口腔颌面部肿瘤、口腔黏膜病、牙髓病等,发现其对这些口腔疾病的防治具有很大的应用价值,壳聚糖具有良好的抗菌性,可抑制多种细菌及真菌的繁殖,且对创伤愈合有较强的效果,可帮助伤口止血,而且还能促进胶原形成,诱导中性粒细胞和成纤维细胞的增殖<sup>[11-12]</sup>,缩短炎症反应时间,促进伤口愈合和组织再生。

本研究纳入患者 86 例,使用药物期间均无严重不良反应的出现,证明壳聚糖口腔溃疡凝胶安全性毋庸置疑。有研究表明,壳聚糖是一种来源于甲壳素的天然多糖<sup>[13]</sup>,甲壳素具有独特的性质,但由于其自身的特点——疏水性,使其应用受到了限制。因此,人们开始关注壳聚糖。壳聚糖及其衍生物具有无毒性、黏附性强、良好的生物活性、生物相容性、生物降解性等特性,并且这些生物聚合物可被催化退化至更简单的形式,不会造成环境污染,其产物甚至可被机体吸收<sup>[14-15]</sup>。因此,将壳聚糖药物治疗轻型 RAU 是稳定的、安全的。

本研究中对照溃疡面积变化分析结果显示,病例组患者用药后第 3、5、7 天溃疡面积与对照组比较,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),说明壳聚糖口腔溃疡凝胶对溃疡的愈合具有促进的效果。有研究表明,壳聚

糖可促进巨噬细胞迁移、释放生长因子、活化成纤维细胞、刺激Ⅳ型胶原蛋白合成,同时,还具有抗菌消炎的性能,在组织创面的愈合中发挥着重要作用<sup>[16-18]</sup>。本研究在溃疡疼痛指数——VAS 评分情况的分析中发现,2 组患者用药后第 3、5 天 VAS 评分比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明壳聚糖口腔溃疡凝胶具有明显缓解患者疼痛的效果,与邵彦雄等<sup>[19]</sup>研究结果一致。本研究对 2 组患者临床疗效评价的结果显示,病例组患者用药后第 3、5、7 天总有效率分别为 68.1%、83.0%、93.6%,对照组患者用药后第 3、5、7 天总有效率分别为,病例组患者临床疗效明显优于对照组。表明轻型 RAU 的局部治疗在漱口水的基础上配合使用壳聚糖口腔溃疡凝胶临床疗效更佳。

此外,壳聚糖也可作为优良的药物载体用于临床。壳聚糖中带氨基的正电荷与黏蛋白残基的负电荷之间的产生静电相互作用。因此,壳聚糖具有极强的黏附力<sup>[20]</sup>。近年来,壳聚糖基纳米载体备受科研人员关注,其体积小,黏附力强,能减轻药物毒性,提高药物稳定性,并且加速药物进入细胞内<sup>[21]</sup>。有研究表明,壳聚糖无论单用或作为复合材料使用均可制备出不同类型的药物制剂<sup>[22]</sup>。因此,壳聚糖是一种非常理想、安全、稳定的药物载体。本研究通过使用壳聚糖口腔溃疡凝胶局部用于轻型 RAU 中能有效促进溃疡的愈合,减轻患者疼痛感,从而提高患者生活质量。

综上所述,壳聚糖口腔溃疡凝胶治疗轻型 RAU 具有显著临床疗效,但对以壳聚糖作为药物载体用于轻型 RAU 的治疗仍需进一步探索及研究。

## 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,2012:65.
- [2] 蔡若林,毕玮,余优成. 复发性阿弗他溃疡(RAS)发病因素的研究进展[J]. 复旦学报(医学版), 2019,46(4):562-565.
- [3] SAIKALY S K, SAIKALY T S, SAIKALY L E. Recurrent aphthous ulceration: A review of potential causes and novel treatments [J]. J Dermatolog Treat, 2018,29(6):542-552.
- [4] CHAUDHURI K, NAIR K K, ASHOK L. Salivary levels of TNF- $\alpha$  in patients with recurrent aphthous stomatitis: A cross-sectional study [J]. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects, 2018,12(1):45-48.
- [5] TAMER T M, VALACHOVA K, HASSAN M A, et al. Chitosan/hyaluronan/edaravone membranes for anti-inflammatory wound dressing: In vitro and in vivo evaluation studies[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2018,90:227-235.
- [6] 耿银雪. 医用壳聚糖基海绵的制备和性能研究[D]. 南京:东南大学,2018.
- [7] RYU J H, CHOI J S, PARK E, et al. Chitosan oral patches inspired by mussel adhesion[J]. J Control Release, 2020,317:57-66.
- [8] LUO Z, XUE K, ZHANG X, et al. Thermogelling chitosan-based polymers for the treatment of oral mucosa ulcers[J]. Biomater Sci, 2020,8(5):1364-1379.
- [9] 李秉琦,唐国瑶. 复发性阿弗他溃疡疗效评价的试行标准[J]. 中华口腔医学杂志, 2002,37(3):77.
- [10] HUSAIN S, ALSAMADANI K H, NAJEEB S, et al. Chitosan biomaterials for current and potential dental applications [J]. Materials (Basel), 2017,10(6):602.
- [11] JONES M, KUJUNDZIC M, JOHN S, et al. Crab vs. Mushroom: A review of crustacean and fungal chitin in wound treatment[J]. Mar Drugs, 2020,18(1):64.
- [12] 邹兴龙,陈柱先,孙娟娟,等. 壳聚糖药用制剂及其应用的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2022,42(11):1791-1794.
- [13] 陈彦伶,张立,张凌琳,等. 壳聚糖及其衍生物在口腔疾病防治中的研究进展[J]. 生物工程学报, 2021,37(7):2322-2333.
- [14] AGUILAR A, ZEIN N, HARMOUCH E, et al. Application of chitosan in bone and dental engineering[J]. Molecules, 2019,24(16):3009.
- [15] QIN Y, LI P. Antimicrobial chitosan conjugates: Current synthetic strategies and potential applications[J]. Int J Mol Sci, 2020,21(2):499.
- [16] FAKHRI E, ESLAMI H, MAROUFI P, et al. Chitosan biomaterials application in dentistry [J]. Int J Biol Macromol, 2020,162:956-974.
- [17] MUZZARELLI R A. Chitins and chitosans for the repair of wounded skin, nerve, cartilage and bone[J]. Carbohydr Polym, 2009,76(2):167-182.

- [19] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, et al. STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(1):607-613.
- [20] HE L, XU J, CHEN L, et al. Apelin/APJ signaling in hypoxia-related diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2015, 451(Pt B):191-198.
- [21] AZIZI Y, FAGHIHI M, IMANI A, et al. Post-infarct treatment with [Pyr(1)]apelin-13 improves myocardial function by increasing neo-vascularization and overexpression of angiogenic growth factors in rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 761:101-108.
- [22] DIAKOWSKA D, MARKOCKA-MACZKA K, SZELACHOWSKI P, et al. Serum levels of resistin, adiponectin, and apelin in gastroesophageal cancer patients [J]. *Dis Markers*, 2014, 2014:619649.
- [23] PICAULT F X, CHAVES-ALMAGRO C, PROJETTI F, et al. Tumour co-expression of apelin and its receptor is the basis of an autocrine loop involved in the growth of colon adenocarcinomas[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(3):663-674.
- [24] CHEN H, WONG C C, LIU D, et al. APLN promotes hepatocellular carcinoma through activating PI3K/Akt pathway and is a druggable target[J]. *Theranostics*, 2019, 9(18):5246-5260.
- [25] MUTO J, SHIRABE K, YOSHIZUMI T, et al. The apelin-APJ system induces tumor arteriogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Anti-cancer Res*, 2014, 34(10):5313-5320.
- [26] LEE T, PARK C K, HA S Y. Prognostic role of Apelin receptor expression in hepatocellular carcinoma treated with curative surgical resection [J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(6):3025-3031.
- [27] SORLI S C, LE GONIDEC S, KNIBIEHLER B, et al. Apelin is a potent activator of tumour neoangiogenesis[J]. *Oncogene*, 2007, 26(55):7692-7699.
- [28] KIDOYA H, KUNII N, NAITO H, et al. The apelin/APJ system induces maturation of the tumor vasculature and improves the efficiency of immune therapy [J]. *Oncogene*, 2012, 31(27):3254-3264.
- [29] URIBESALGO I, HOFFMANN D, ZHANG Y, et al. Apelin inhibition prevents resistance and metastasis associated with anti-angiogenic therapy[J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(8):e9266.

(收稿日期:2022-08-15 修回日期:2023-03-21)

(上接第 2399 页)

- [18] WANG W, XUE C, MAO X. Chitosan: Structural modification, biological activity and application [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164:4532-4546.
- [19] 邵彦雄, 周海文. 壳聚糖口腔贴膜治疗轻型复发性阿弗他溃疡随机对照临床研究 [J]. *口腔疾病防治*, 2020, 28(1):36-40.
- [20] ALAVI S, HAERI A, DADASHZADEH S. Utilization of chitosan-caged liposomes to push the boundaries of therapeutic delivery [J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 157:991-1012.
- [21] IACOB A T, LUPASCU F G, APOTROSOA EI M, et al. Recent biomedical approaches for chitosan based materials as drug delivery nanocarriers [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(4):587.
- [22] MAZZOTTA E, DEBENEDITTIS S, QUALTIERI A, et al. Actively targeted and redox responsive delivery of anticancer drug by chitosan nanoparticles [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 12(1):26-29.

(收稿日期:2022-11-11 修回日期:2023-02-23)