

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.01.006

· 临床研究 ·

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

邵彦雄, 周海文

上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院口腔黏膜科,上海市口腔医学重点实验室,上海市口腔医学研究所,上海(200001)

【摘要】 目的 通过壳聚糖口腔贴膜对轻型复发性阿弗他溃疡的临床疗效观察,探讨其有效性和安全性。**方法** 本研究共纳入72例患有轻型复发性阿弗他溃疡的受试者。在6日的试验期间,随机分配受试者至试验组或对照组并告知贴膜使用方法,试验组材料为壳聚糖口腔贴膜,对照组材料为聚乙烯醇膜;比较2组受试者溃疡疼痛值、溃疡面积及不良反应。**结果** 在第4天至第6天,试验组溃疡面积缩小(2.91 ± 3.66)mm²,对照组溃疡面积缩小(1.10 ± 2.26)mm²,2组差异具有统计学意义($P < 0.05$),试验期间初诊及每次复查时,组间溃疡面积、溃疡疼痛值、溃疡疼痛缩小值比较差异均没有统计学意义($P > 0.05$)。试验过程中无不良反应发生。**结论** 壳聚糖口腔贴膜具有一定的促进轻型复发性阿弗他溃疡愈合的作用。

【关键词】 复发性阿弗他溃疡; 壳聚糖; 聚乙烯醇; 贴膜; 随机对照临床研究; 溃疡愈合

【中图分类号】 R781.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)01-0036-05

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 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.

Treating recurrent aphthous stomatitis with oral mucoadhesive films containing chitosan: a clinical randomized controlled study SHAO Yanxiong, ZHOU Haiwen. Department of Oral Mucosal Diseases, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Stomatology & Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200001, China

Corresponding author: ZHOU Haiwen, Email: haiwen39@126.com, Tel: 86-21-23272699-5697

【Abstract】 Objective To study the efficacy and safety of oral mucoadhesive containing chitosan for the treatment of recurrent aphthous stomatitis (RAS). **Methods** 72 subjects, who were diagnosed with RAS, were involved in the study. The subjects were randomly allocated to the test or control group and shown how to use the films. The film containing chitosan was provided to the participants in the test group and the polyvinyl alcohol film was provided to the control group. Baseline, pain score (visual analog scale), ulcer size and adverse effects were recorded. **Results** The reduction in ulcer size was significantly greater ($P < 0.05$) in the treatment group (2.91 ± 3.66)mm² than in the control group (1.10 ± 2.26) mm² between days 4 and 6. There was no significant difference between the treatment and control groups in the pain score, ulcer size, or reduction in the pain score ($P > 0.05$). No obvious adverse effects were observed. **Conclusion** The oral mucoadhesive film containing chitosan promotes healing of RAS.

【Key words】 recurrent aphthous stomatitis; chitosan; polyvinyl alcohol; film; clinical controlled study; ulcer healing

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(1): 36-40.

复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous stomati-

tis, RAS)是在临床上最为常见的口腔黏膜疾病,其特征为复发性、自限性、周期性,具有明显刺激痛。患病率约10%~25%^[1]。轻型复发性阿弗他溃疡一般持续7~10 d,约占RAS的70%~85%^[2]。RAS病因复杂,可由免疫、遗传、系统性疾病、感染等因素引起^[3-6]。目前RAS的主要治疗方式为局部对症治疗,主要治疗目标为促进溃疡面愈合、缓解疼痛、

【收稿日期】 2018-11-05; **【修回日期】** 2019-07-13

【基金项目】 国家重点研发计划项目(2017YFC0840100, 2017YFC0840110)

【作者简介】 邵彦雄,医师,硕士, Email: sdwhsyx@163.com

【通信作者】 周海文,主任医师,博士, Email: haiwen39@126.com, Tel: 86-21-23272699-5697

延长间歇期、降低复发频率。本研究旨在通过壳聚糖口腔贴膜对轻型RAS的临床疗效观察,探讨其有效性和安全性。

1 资料和方法

本研究采用随机、平行对照、双盲的临床试验方法,获得了上海交通大学医学院附属第九人民医院伦理委员会批准(批准号2016-67-T24),试验在上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔黏膜科进行。临床试验注册号:ChiCTR-IOR-16008970。

1.1 受试者选择

根据相关试验报道^[7-8],设定试验组及对照组受试者治疗6日后溃疡面缩小比率差异为25%,则每组样本量必须达到25例(总共50例),这样才能在双侧显著性水平 α 为0.05、检验效能为0.80的情况下证明试验组疗效优于对照组。假设允许退组率为20%,则需要纳入受试者总例数至少为62例。

纳入标准:①年龄18~60岁,对目前市场在售的口腔方面产品或者化妆品无过敏;②自愿参加试验,能够按要求参加试验且可以完成整个步骤;③轻型RAS发病史半年以上,且平均溃疡持续时间5日以上者;④符合轻型RAS,口腔内至少有1个口腔溃疡,且溃疡发生时间少于48h;⑤未用其他用于口腔溃疡的药物。

排除标准:①重型复发性溃疡和疱疹样口疮;

②有全身系统性疾病背景的溃疡类疾病,如白塞病、克罗恩病等;③罹患重大疾病(由临床检查者判定),含心律不齐、未控制的高血压、糖尿病、各种原因引起的肝炎、肾衰竭等接受口腔治疗前需使用其他药物者;④孕妇、哺乳期妇女、备孕者;⑤同一时间进行其他口腔保健品试验的人员;⑥身体情况不能承受2h内禁食、禁水人员;⑦口腔整体情况较差、需进行全口腔治疗者;⑧因同时患有其他慢性疾病,需使用抗生素、激素、非甾体类抗炎药物、免疫抑制剂、免疫增强剂、细胞毒性药物、细胞周期类药物等对口腔黏膜、牙龈有影响的药物;⑨任何精神方面疾病,或患有任何其他法律认定行为能力限制的疾病。

1.2 试验分组

对符合条件的纳入对象随机双盲法,依据计算机生成的随机数字表分别纳入试验组和对照组,试验用贴膜均为白包装以保持双盲。两组中试验组材料为壳聚糖口腔贴膜(上海美宝生命科技有限公司,生产批号20141230),共由四层构成,分别为聚氨酯膜、麻油层(食用级)及双层壳聚糖层(食用级)(图1),并已通过国家食品药品监督管理局上海医疗器械质量监督检验中心检测,编号为国医检(械)字ZC2014第515号。对照组材料为聚乙烯醇膜(上海美宝生命科技有限公司,生产批号20140701)。直至数据统计结束,检查者与患者均盲。



Figure 1 Cross-sectional view of the oral mucoadhesive film containing chitosan

图1 壳聚糖口腔贴膜横截面结构图

1.3 试验方法及评价指标

受试者将贴膜贴于患处,每日早晚各贴1次。贴附本品后1h内应尽量避免饮水、进食、舌舔等可能导致本品脱落、移动的行为;不能联合应用其它中、西治疗口腔溃疡药物、抗组胺药、免疫制剂、抗生素、止痛剂。发放视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)及不良事件记录表,要求受试者

在溃疡发作期间记录每日溃疡疼痛值直至溃疡愈合。受试者分别于第2天、第4天、第6天复查,检查溃疡是否愈合以及测量溃疡面积,检查记录情况,若在试验期间溃疡愈合则可提前复查并出组。于最后一次复查回收记录资料及剩余贴膜。如果试验期间出现皮疹或接触性黏膜炎应停止用药,并及时报告医生。

缓解溃疡临床效果^[9-10]分为促进溃疡愈合和缓解溃疡疼痛两方面进行评价。第一,溃疡的愈合采用计算溃疡面积的方法:溃疡的最大直径与其垂直平分线长度的乘积;第二,疼痛值使用VAS来计量^[11],每天早起的溃疡疼痛分值,0代表无痛,10代表最剧烈的疼痛。

1.4 统计学分析

成组设计的两样本均数比较的 t 检验用于统计组间受试者年龄、纳入研究时溃疡出现的时间、溃疡数、溃疡疼痛值(VAS)及溃疡面积。卡方检验用于统计组间性别、溃疡分布、药物过敏史及饮食习惯。所有数据均使用SAS 8.0(SAS Institute Inc., USA)进行分析。所有分析均采用双侧检验,且显

著性水平 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

共计72名受试者入组,其中试验组36例,对照组36例。试验期间共有6例受试者退组。在试验结束时剩余66例受试者(试验组34例,对照组32例)。

2.1 基线

试验组和对照组受试者的性别和溃疡位置分布均衡,差异无统计学意义(表1)。试验组和对照组患者的年龄、溃疡部位、纳入研究时溃疡出现的时间、疼痛值、药物过敏史和饮食习惯差异均无统计学意义(表1)。

表1 基线比较

Table 1 Baseline comparison

$\bar{x} \pm s$

Baseline	Sex		Age(year)	Distribution				Time to new ulcer eruption(d)	Pain score	Ulcer size (mm ²)	Drug allergy history	Dietary habits		
	Male	Female		Lip	Cheek	Tongue	Gingiva					Bland diet	General diet	Spicy diet
Test group	15	19	31.62 ± 8.45	5	4	29	3	1.26 ± 0.57	3.86 ± 2.03	8.07 ± 7.42	2	8	19	7
Control group	17	15	28.72 ± 6.23	2	10	25	1	1.09 ± 0.64	3.87 ± 2.09	5.02 ± 7.25	1	7	14	11
χ^2/t	0.536		-1.580	5.047				-1.150	0.010	-1.690	0.289	1.654		
P	0.464		0.119	0.168				0.255	0.989	0.096	0.591	0.437		

2.2 临床疗效

组间比较,溃疡面积、溃疡疼痛值、溃疡疼痛缩小值差异均无统计学意义,但试验组较对照组的溃疡面积缩小值在第4天至第6天具有统计学

意义(表2、表3)。组内比较,相较于第1天,试验组及对照组疼痛缩小值在第4天及第6天均有显著下降(表4)。

表2 组间溃疡面积、溃疡疼痛值对比

Table 2 Intergroup comparison of ulcer size and pain scores

$\bar{x} \pm s$

Group	Ulcer size(mm ²)				Pain scores			
	Day 1	Day 2	Day 4	Day 6	Day 1	Day 2	Day 4	Day 6
Test group	8.07 ± 7.42	7.98 ± 6.30	6.45 ± 6.30	3.53 ± 4.58	3.86 ± 2.03	3.36 ± 1.86	2.02 ± 1.97	0.76 ± 1.24
Control group	5.02 ± 7.25	5.59 ± 5.66	4.96 ± 7.82	3.86 ± 8.01	3.87 ± 2.09	3.83 ± 1.82	2.41 ± 2.26	1.11 ± 1.86
t	-1.690	-1.620	-0.850	0.200	0.010	1.050	0.760	0.900
P	0.096	0.111	0.398	0.841	0.989	0.298	0.453	0.371

表3 组间溃疡面积缩小、溃疡疼痛缩小值对比

Table 3 Intergroup comparison of the reduction in ulcer size and pain scores

$\bar{x} \pm s$

Group	Reduction in ulcer size(mm ²)			Reduction in pain score		
	Days 1-2	Days 2-4	Days 4-6	Days 1-2	Days 2-4	Days 4-6
Test group	0.09 ± 4.03	1.53 ± 5.79	2.91 ± 3.66	0.56 ± 1.48	1.34 ± 1.71	1.25 ± 1.33
Control group	-0.57 ± 5.14	0.63 ± 5.21	1.10 ± 2.26	0.04 ± 1.71	1.43 ± 2.13	1.29 ± 1.36
t	-0.580	-0.670	-2.440	1.190	0.170	0.120
P	0.563	0.506	0.018	0.238	0.864	0.905

表4 2组组内疼痛缩小值

Table 4 Reduction in the pain score in the test group and

Group	control group $\bar{x} \pm s$		
	Day 2 vs day 1	Day 4 vs day 1	Day 6 vs day 1
Test group	0.04 ± 1.71	1.46 ± 2.74	2.76 ± 2.68
Control group	0.51 ± 1.48	1.85 ± 2.54	3.10 ± 2.44
t_1	0.120	3.030	5.830
P_1	0.902	0.005	< 0.001
t_2	1.990	4.250	7.420
P_2	0.055	< 0.001	< 0.001

 t_1 & P_1 : test group; t_2 & P_2 : control group

2.3 临床安全性分析

整个试验过程中,无受试者发生不良反应,安全性高。

3 讨论

轻型复发性阿弗他溃疡病因机制复杂,临床上以局部对症治疗为主,常用的局部用剂型有口腔贴膜、软膏、含漱液、喷雾剂、含片等。但在咀嚼肌群的运动以及口腔内不断分泌的唾液影响下,除了口腔贴膜,其他剂型在口腔内的存留时间非常短,并且因此降低了药物的有效浓度。口腔贴膜则克服了这一弊端,而且可以起到隔绝创面、减少局部刺激的作用,有效缓解患者的痛苦。

本研究检测了壳聚糖口腔贴膜治疗轻型复发性阿弗他溃疡临床疗效及安全性。研究遵循随机双盲、安慰剂平行对照的试验方法,并规定贴膜的使用频率、方法、时间,并要求试验期间禁用其他治疗口腔溃疡的药物。组间患者的性别、年龄、溃疡个数、溃疡分布、发生时间(少于48 h)、疼痛值、药物过敏史和饮食习惯在基线均为一致,保证了研究结果的客观性及可靠性。

3.1 壳聚糖具有良好的安全性

几丁质广泛存在于自然界中,是甲壳类生物支撑结构中的多糖。而壳聚糖是几丁质在脱乙酰修饰后的产物,因此壳聚糖的来源非常广泛。壳聚糖是一种含有 $\beta(1 \rightarrow 4)$ D-葡萄糖胺和N-乙酰-D-葡萄糖胺单位的共聚物^[12]。通常几丁质脱乙酰度超过50%就可以称之为壳聚糖^[13]。壳聚糖具有良好的生物相容性以及降解性^[14],无细胞毒性、致畸毒性以及遗传毒性^[15],经由人体内的溶菌酶和自由基降解后,其产物低糖可被机体吸收^[16]。壳聚糖具有抑菌抗炎、加速创伤愈合、免疫调节和止血作用^[14-15]。试验用膜通过国家食品药品监督管理局上

海医疗器械质量监督检验中心检测,且试验过程中未有不良事件发生,因此将壳聚糖应用于口腔溃疡的治疗具有良好的安全性。

3.2 壳聚糖口腔贴膜可以促进口腔溃疡愈合、减轻疼痛

结果显示,试验组较对照组,溃疡面积的缩小在第1天至第2天、第2天至第4天未表现出统计学差异,而在第4天至第6天则表现出优异性。说明壳聚糖口腔贴膜具有一定的促进口腔溃疡愈合的效果。壳聚糖具有抗菌消炎、促进创口愈合、止血及免疫调节^[17-18]作用,另外,麻油层也具有一定的抗炎、抗氧化、促进上皮形成的作用^[11,19],而溃疡病损局部有大量炎症细胞浸润、黏膜上皮破坏、血管充血扩张、细菌病毒感染(如幽门螺杆菌、单纯疱疹病毒)等表现^[20],且患者存在细胞因子异常(如白介素、干扰素、肿瘤坏死因子)、细胞免疫功能下降和T淋巴细胞亚群失衡的表现^[21],所以壳聚糖口腔贴膜对口腔溃疡的愈合具有一定的疗效。

使用贴膜后,两组患者的疼痛值均有显著下降,而两组下降值未表现出组间差异,说明两组贴膜具有相似的减轻疼痛的作用。口腔溃疡的疼痛分为外界物理化学刺激引起的疼痛和炎性疼痛两方面。试验组贴膜是具有抗炎作用,而对照组贴膜则没有,在这种情况下两组贴膜表现出的减轻疼痛作用相似,说明口腔溃疡的疼痛中炎症因素并没有占主要作用,通过贴膜隔绝外界刺激可以有效减轻溃疡的疼痛。

3.3 壳聚糖可作为局部用药的优良载体

壳聚糖具有与口腔黏膜粘附的特性。一方面,其壳聚糖表面的pH约为5.0~6.0,较其酸度系数低,因此壳聚糖表面呈阳性,其阳离子与口腔黏膜上皮的阴离子结合。二者接触后,会在接合面上形成双层电子结构,通过电子转移生成吸力而致粘附力产生^[22-23]。另一方面,壳聚糖通过水化可获得粘附性能,即其溶胀性可促进其粘附,在吸收水分后,扭转或卷曲的聚合物链舒展,使聚合物的全部部分暴露出来,显示出黏膜粘附性^[18]。壳聚糖在口腔湿润环境中可通过溶胀,提高其与黏膜之间的接触面积及粘附力。另外,由于其表面的阳离子特征,可与口腔黏膜上皮的阴离子结合,增强了黏膜对药物成分的渗透性^[24],所以壳聚糖还具有优越的释药性能。因此理论上,壳聚糖以贴膜的形式用于口腔溃疡的治疗具有一定的优越性。

总之,本试验采用随机双盲、平行对照的临床研究方法,对受试者6 d的试验观察结果显示,壳聚糖口腔贴膜表现了促进轻型复发性阿氟他溃疡愈合、减轻疼痛的作用,可以在一定程度上帮助患者提高生活质量。同时,壳聚糖具有良好的黏膜粘附性、优秀的释药性能及一定的药理作用,故可将验证壳聚糖贴膜作为药物载体应用于口腔溃疡、尤其对于大面积的口腔溃疡治疗,作为后续研究的方向。

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: 64.
Chen QM. Diseases of oral mucosa[M]. 4 ed. Beijing: People's medical publishing house, 2012: 64.
- [2] Jiang XW, Zhang Y, Zhu YL, et al. Effects of berberine gelatin on recurrent aphthous stomatitis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in a Chinese cohort[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013, 115(2): 212-217.
- [3] Kim YJ, Choi YS, Baek KJ, et al. Mucosal and salivary microbiota associated with recurrent aphthous stomatitis[J]. BMC Microbiol, 2016, 16(suppl 1): 57.
- [4] Chaudhuri K, Nair KK, Ashok L. Salivary levels of TNF- α in patients with recurrent aphthous stomatitis: a cross-sectional study [J]. J Dent Res Dent Clin Dent Prospects, 2018, 12(1): 45-48.
- [5] Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology[J]. Postepy Dermatol Alergol, 2013, 30(2): 96-102.
- [6] Mat MC, Sevim A, Fresko I, et al. Behcet's disease as a systemic disease[J]. Clin Dermatol, 2014, 32(3): 435-442.
- [7] Liu X, Guan X, Chen R, et al. Repurposing of yunnanbaiyao as an alternative therapy for minor recurrent aphthous stomatitis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 284620.
- [8] Vaziri S, Mojarab M, Farzaei HM, et al. Evaluation of anti-aphthous activity of decoction of Nicotiana tabacum leaves as a mouthwash: a placebo-controlled clinical study[J]. J Tradit Chin Med, 2016, 36(2): 160-164.
- [9] Soylu OG. Silver nitrate cauterization: a treatment option for aphthous stomatitis[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2014, 42(5): e281-283.
- [10] Shim YJ, Choi JH, Ahn HJ, et al. Effect of sodium lauryl sulfate on recurrent aphthous stomatitis: a randomized controlled clinical trial[J]. Oral Dis, 2012, 18(7): 655-660.
- [11] Hsu E, Parthasarathy S. Anti-inflammatory and antioxidant effects of sesame oil on atherosclerosis: a descriptive literature review[J]. Cureus, 2017, 9(7): e1438.
- [12] Li X, Ma M, Ahn DU, et al. Preparation and characterization of novel eggshell membrane-chitosan blend films for potential wound-care dressing: from waste to medicinal products[J]. Int J Biol Macromol, 2019, 123: 477-484.
- [13] Pillai CKSW. Chitin and chitosan polymers: chemistry, solubility and fiber formation[J]. Prog Polym Sci, 2009, 34(7): 641-678.
- [14] Aussel A, Thebaud NB, Berard X, et al. Chitosan-based hydrogels for developing a small-diameter vascular graft: *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. Biomed Mater, 2017, 12(6): 065003.
- [15] 程沁园. 壳聚糖止血活性及其生物安全性评价研究[D]. 无锡: 江南大学, 2013: 94.
Cheng QY. The hemostatic activity and biological safety evaluation of chitosan[D]. WUXI: Jiangnan university, 2013: 94.
- [16] 邓倩莹, 李立华, 李毅群, 等. 溶菌酶、过氧化氢对壳聚糖降解性能的影响[J]. 化学世界, 2005, 60(6): 338-340.
Deng QY, Li LH, Li LQ, et al. Depolymerization of chitosan with the aid of lysozyme and hydrogen peroxide[J]. Chemical World, 2005, 60(6): 338-340.
- [17] Kim G, Dasagrandhi C, Kang EH, et al. *In vitro* antibacterial and early stage biofilm inhibitory potential of an edible chitosan and its phenolic conjugates against pseudomonas aeruginosa and listeria monocytogenes[J]. 3 Biotech, 2018, 8: 439.
- [18] Costa IS, Abranches RP, Garcia MT, et al. Chitosan-based muco-adhesive films containing 5-aminolevulinic acid for buccal cancer's treatment[J]. J Photochem Photobiol B, 2014, 140: 266-275.
- [19] Vaghardoost R, Mousavi MSG, Tebyanian H, et al. The healing effect of sesame oil, camphor and honey on second degree burn wounds in rat[J]. World J Plast Surg, 2018, 7(1): 67-71.
- [20] Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2014, 62(3): 205-215.
- [21] Akintoye SO, Greenberg MS. Recurrent aphthous stomatitis[J]. Dent Clin North Am, 2014, 58(2): 281-297.
- [22] Tang C, Guan YX, Yao SJ, et al. Preparation of ibuprofen-loaded chitosan films for oral mucosal drug delivery using supercritical solution impregnation[J]. Int J Pharm, 2014, 473(1-2): 434-441.
- [23] Sander C, Nielsen HM, Jacobsen J. Buccal delivery of metformin: TR146 cell culture model evaluating the use of bioadhesive chitosan discs for drug permeability enhancement[J]. Int J Pharm, 2013, 458(2): 254-261.
- [24] Mazzarino L, Borsali R, Lemos-Senna E. Mucoadhesive films containing chitosan-coated nanoparticles: a new strategy for buccal curcumin release[J]. J Pharm Sci, 2014, 103(11): 3764-3771.

(编辑 张琳, 孟文霞)



官网



公众号