

基于复发性阿弗他溃疡发病原因的治疗研究

李重尔 戴秋实 姚宏宇 刘凯*
丽水学院 浙江丽水 323000

摘要: 复发性阿弗他溃疡 (recurrent aphthous ulcer, RAU) 是常发生在患者口腔黏膜上的疾病, 具体的致病因素至今尚不明确, 临床上也因此无统一的特效治疗。目前的研究发现该病可能与病毒、细菌感染因素, 免疫因素, 遗传因素, 系统性疾病, 激素水平和环境因素等有关。本文拟通过调查归纳复发性阿弗他溃疡的发病原因, 探讨RAU的对症治疗方法, 旨在为其治疗提供参考。

关键词: 阿弗他溃疡; 病因; 临床治疗

复发性阿弗他溃疡 (recurrent aphthous ulcer, RAU), 是一种临床常见的口腔黏膜溃疡性疾病, 该病发病率高, 临床表征常见为“红黄凹痛”。发病处凹陷、有黄色纤维性假膜, 周围红晕。根据临床表现可分为轻型、重型、疱疹样三型, 其中以轻型最为常见。该病呈现出周期性复发和自限性的特点, 且不同个体间存在明显的病情差异。RAU的发病机制目前仍不清楚, 临床大多数提供对症治疗, 因此本文拟通过对病因分析来探讨RAU的治疗方法, 旨在为RAU的治疗提供参考。

一、RAU的病因

RAU的病因多样且个体差异性显著, 具体的病因尚未明确。通常认为RAU是感染、免疫、遗传、营养等多种因素共同影响作用的结果。

1. 病毒、细菌感染因素

研究显示RAU的发生与病毒和细菌感染密切相关。在RAU患者的病变部位常可检出病原体如链球菌、幽门螺旋杆菌、腺病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒等。其中, 幽门螺旋杆菌作为条件致病菌在RAU患者中的检出率明显高于正常人^[1]。口腔黏膜正常菌群失调造成的炎症反应也与RAU相关, 炎症引发的过度免疫反应破坏正常菌群, 降低机体原有的生物屏障作用, 使致病菌易入侵并定值。

基金项目: 利地混合液联合注射疗法对复发性阿弗他溃疡疗效研究 (项目编号: 2021R434009)

第一作者简介: 李重尔 (2002年4月7日), 男, 汉族, 江苏南通人, 本科, 丽水学院, 研究方向: 口腔临床医学。

通信作者: 刘凯, 博士, 副教授, 副主任医师, 丽水学院, 研究方向: 口腔颌面外科学。

2. 免疫因素

有研究表明, RAU的发生可能和淋巴细胞有关, RAU患者的血液中CD4⁺淋巴细胞的数目明显减少, 且少数情况下出现CD4⁺细胞与CD8⁺细胞比例倒置的情况^[2]。当机体免疫功能受到损伤时, 机体sIgA分泌也会相应减少而增加RAU的患病率。此外, RAU患者的Th1细胞因子的分泌升高。在疾病的峰期和愈合期, 血液中单个核细胞分泌的IL-2、IFN- γ 和TNF- α 水平上升。与此同时, RAU患者的TGF- β 和IL-10等抗炎因子分泌水平降低。由此证实, 促炎和抗炎细胞因子的不平衡能有利于易感受试者自身免疫和RAU的发展^[3]。

3. 系统性疾病因素

RAU可能预示着系统性疾病的发生。胃溃疡, 十二指肠溃疡与溃疡性结肠炎, 肝炎以及胆道疾病与RAU联系密切, 可能与幽门螺旋杆菌有关。克罗恩病、乳糜泻和PFAPA综合征对于Th1细胞的免疫增强也与RAU有关。RAU与白塞病的关系十分密切, 白塞病 (BD) 是一种全身性血管炎, 临床表现为反复发作的口腔、生殖器溃疡, 关节炎, 眼部以及皮肤病变等。国内研究发现, 在66.8%的BD患者中, RAU表现为白塞病的首发症状^[4]。微量元素的缺乏如维生素、叶酸、铁等也促进了RAU的发生发展。铁、维生素B12或叶酸的缺乏可能造成RAU患者的贫血, 导致患者血液向口腔黏膜的输氧的能力降低, 引起黏膜的萎缩。此外, 铁是维持口腔上皮细胞正常功能所必需的元素, 维生素B12和叶酸能促进口腔上皮细胞的分裂, 因此, 铁、维生素B12和叶酸的缺乏可能导致口腔上皮萎缩, 诱发溃疡^[5]。

4. 遗传因素

近年来的研究数据表明RAU具有一定的家族遗传

性,有RAU家族史的患者患病频率和严重程度较高。相关研究发现DNA基因的多态性决定了RAU的家族聚集性,其中影响最大的是IL, IFN- γ 等细胞因子,其增加某些抗原免疫反应的敏感度,促进了溃疡的生成^[6]。

5. 中医研究中的病因

复发性阿弗他溃疡在中医学中被归类为“口疳”,中医认为RAU的病因主要归纳为四类情况:1.心火上炎:古人认为心主舌,邪毒累积或思虑过度使心火亢盛导致口疮。2.胃肠积热:辛辣饮食导致胃肠积热,上攻至口部引发溃疡。3.肝郁化火:肝主疏泄,如果长期情绪失衡导致肝火过旺,也会上灼口舌。4.阴虚火旺:久病体虚,或睡眠不足,耗伤阴血而引发口疮。

二、RAU的治疗方法

目前临床上尚未发现能根治RAU的方法,经研究,抗菌治疗、免疫治疗、中医以及物理治疗均有一定疗效。作者拟通过病因学的角度对RAU的治疗进行探索与总结。

1. 细菌病毒感染因素

细菌和病毒感染与RAU密切相关,常用药物中复方氯己定含漱液含有甲硝唑和葡萄糖酸氯己定,甲硝唑治疗厌氧菌感染效果好,葡萄糖酸己定抗菌谱广,可以减少细菌定植,有效维护口腔卫生环境^[7]。此外,复方硼砂含漱液中硼砂,甘油和碳酸氢钠反应生成的甘油硼酸钠水溶性好且抗菌作用强。复方庆大霉素膜剂和多西环素凝胶也被用于治疗RAU,前者抗菌活性强,抗菌谱广且不良反应较少,后者不仅抗菌效果好,还能抑制加重溃疡的基质金属蛋白酶的合成,促进溃疡愈合。

2. 免疫因素

免疫因素在RAU致病机理中所占比较大,并起重要作用,针对这一特点临床对局部与全身都有对应的用药。

(1) 免疫全身治疗

免疫调节剂、糖皮质激素类药物通过免疫增强或抑制作用以及调节免疫系统功能紊乱以产生对RAU的治疗效果。免疫增强剂中,对于无法控制的重型阿弗他溃疡临床常用左旋咪唑。另有研究表明,胸腺肽肠溶片可以明显改善患者的免疫功能。使用免疫抑制剂治疗可以提升RAU对于皮质激素类药物的敏感性,但具有骨髓抑制、肝肾毒性等副作用。糖皮质激素能调节免疫紊乱,起到了抗炎抗过敏的作用,也因此被用在病情反复,严重的RAU的治疗之中,常见的药物有泼尼松、泼尼松龙等。相关研究发现,RAU患者的唾液白细胞介素(IL)-4、IL-5、IL-6、IL-10、干扰素(IFN)- γ 和肿瘤坏死因

子- α (TNF- α)水平均明显高于健康人,在泼尼松龙治疗后,RAU患者的唾液IL-6, IL-10, IFN- γ 和TNF- α 水平显著降低(所有 $P<0.001$)^[8],证实了糖皮质激素在免疫调节过程中的功能。西米替汀也可以用于治疗RAU,其抑制组胺分泌和血管扩张,进而减少细菌和炎症因子流动。实验表明,西米替汀联合维生素C治疗复发性阿弗他溃疡的效果可靠^[9]。

(2) 免疫局部治疗

激素可见于RAU局部治疗的一线用药,例如醋酸地塞米松贴片,地塞米松可干扰异常免疫,抑制炎症介质的合成,降低NO/NOS水平,稳定生物膜,减少致炎物质的释放,减轻细胞浸润。贴片中增加了利多卡因的成分以提高镇痛疗效,临床以利多卡因和地塞米松联合用药的方式对重型阿弗他溃疡进行治疗,改善了对重型阿弗他溃疡疗效较差的情况^[10],曲安奈德软膏以其抗炎、抗瘙痒和收缩血管作用有效治疗RAU,具有持久效果。重组人表皮生长因子衍生物喷剂,其主要成分金因肽能促使细胞聚集在创面,加快伤口愈合,临床研究表现可靠^[11]。

3. 营养环境因素

RAU可能与维生素的缺乏有关,当维生素B12作为阿弗他溃疡的辅助治疗药物时,RAU患者的疼痛得到有效缓解,显著改善了阿弗他溃疡患者的生活质量。在相关研究的实验结果中显示RAU患者幽门螺旋杆菌水平显著升高,而在幽门螺杆菌根除的RAU患者对照组中,维生素B12水平显著增加,并且这些患者的RAU病变数量明显减少。这项研究表明维生素B12水平可能是解释幽门螺杆菌根除对RAU影响的潜在机制^[12],维生素B2, B6以及C族也用于治疗RAU。此外,患者应该合理搭配饮食,保证营养摄入,减少刺激性的食物摄入。保护创面,防止压力刺激,养成合理的生活习惯,减少心理压力和负担。

4. 中医治疗

中医疗法在RAU的临床治疗中十分常见,在单独或与西药联合用药都有很好的疗效。临床研究根据病因总结出如下规律。对于心火上炎证患者的治疗主要采用清心泻火和解毒疗疮的药物,基本方药是泻心导赤散加味。对于胃肠积热证的治疗原则为清热泻火凉血解毒。基本方药:清胃散合凉膈散加减。治疗肝郁化火时按照疏肝理气,泻火解毒的原则。基本方药:丹栀逍遥散加味。阴虚火旺证的治疗则着重于滋阴补肾和降火敛疮,基本方药是加味知柏地黄汤^[13]。中医药喷剂也常见于RAU的

局部治疗, 相关研究表明, 朱砂、寒水石、冰片、麝香等材料制作的溃疡散加快了细胞组织的修复再生, 显著提高了愈合速度^[14]。临床也有通过针灸刺激经络穴位, 疏通经脉的治疗方法

三、激光治疗

RAU病程长, 药物治疗患者仍需长期忍受病痛。这种情况下, 利用热效应、压力效应、光效应、电磁场反应等原理的激光治疗作为一种非药物干预方法备受关注。研究表明, 相比传统治疗方法, 激光瞬间的光热效应使得炎症的表面组织凝固坏死和汽化, 有助于减轻患者的疼痛感。同时, 持续的激光照射能抑制局部组织合成5-羟色胺等致痛物质, 干扰神经细胞膜钠/钾泵的转运功能, 从而影响细胞膜的渗透性, 抑制局部神经冲动的传导, 具有麻醉、止痛作用^[15]。半导体激光在RAU治疗中应用广泛, 能通过多种机制缩短愈合时间和减轻疼痛。研究发现与重组人表皮生长因子外用溶液联合使用时, 可加快口腔溃疡的愈合并缓解疼痛^[16]。Nd: YAG激光在在治疗牙本质过敏、牙周病和软组织切割方面展示出显著效果。对于口腔溃疡, 该激光治疗安全且效果显著, 主要通过改善血液循环、缓解充血和水肿, 增强细胞代谢来促进溃疡愈合。

四、总结与展望

综上, 目前治疗复发性阿弗他溃疡(RAU)主要采用结合病因的多方面方法, 包括针对病毒和细菌感染、免疫失调、以及维生素和微量元素缺乏的局部和系统治疗。治疗策略涉及抗菌、调节免疫功能, 并进行饮食控制。研究表明, 免疫因素在RAU发病中占较大比重, 使得激素类药物成为一线治疗选项。由于病因尚不完全明确, 导致缺乏统一的治疗方案。但随着激光治疗的引入和中西医结合疗法的应用, 展示了治疗的可靠性和可行性, 为临床提供了新的治疗思路。随着对病因深入研究和临床实验的创新, 预期未来治疗方案将持续优化, 提高RAU的治疗效果, 并朝向根治方向发展。

参考文献

- [1] 唐金菊, 杨永进. 幽门螺杆菌与复发性阿弗他溃疡的关系[J]. 国际口腔医学杂志, 2015(1).
- [2] 刘佩莹. 几种药物联合治疗复发性口腔溃疡患者的疗效及对炎症因子与疼痛程度的影响[J]. 医学综述, 2016, 22(17): 3503-3507.
- [3] Słebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Etiopathogenesis

of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2014 Jun;62(3):205-15.

- [4] 张卓莉, 彭劲民, 侯小萌, 等. 1996例白塞病患者的临床荟萃分析[J]. 北京医学, 2007(01): 10-12.
- [5] Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Wu YC, Sun A. Recurrent aphthous stomatitis - Etiology, serum autoantibodies, anemia, hematinic deficiencies, and management. J Formos Med Assoc. 2019 Sep;118(9):1279-1289.
- [6] Giannetti L, Murri Dello Diago A, Lo Muzio L. Recurrent aphthous stomatitis[J]. Minerva Stomatol, 2018, 67(3): 125 - 128
- [7] 殷杰, 杨金国. 康复新液联合复方氯己定对复发性阿弗他溃疡患者炎症因子水平的影响与安全性分析[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2021, 5(08): 79-81.
- [8] Deng Y, Yao Y, Du G, Liu W. Changes in Th1/Th2-related cytokine expression in the saliva of patients with recurrent aphthous stomatitis before and after prednisone treatment. Clin Oral Investig. 2022 Jan;26(1):1089-1093.
- [9] 李雪. 云南白药粉、维生素C联合西咪替丁涂擦创面治疗复发性口腔溃疡的临床研究[J]. 陕西中医, 2015, 36(08): 1035-1037.
- [10] 廖仕芬, 邱志勇, 汤自明, 叶波阳, 周志衡. 利多卡因联合地塞米松治疗口腔溃疡的有效性分析[J]. 北方药学, 2021, 18(05): 25-26.
- [11] 李湘明. 金因肽治疗复发性阿弗他溃疡的疗效观察[J]. 中国现代医生, 2010, 48(32): 148+160.
- [12] Gomes CC, Gomez RS, Zina LG, Amaral FR. Recurrent aphthous stomatitis and Helicobacter pylori. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016 Mar 1;21(2):e187-91.
- [13] 李元聪, 文倩. 复发性阿弗他溃疡中医临床诊疗方案[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(03): 295-297.
- [14] 彭源. 外用溃疡散治疗复发性阿弗他溃疡疗效观察[J]. 中国卫生产业, 2012, 9(17): 163.
- [15] 黎森, 张欣然, 白雨豪等. Nd: YAG激光对复发性口腔溃疡的临床效果和对咀嚼功能的影响研究[J]. 中国激光医学杂志, 2022, 31(03):
- [16] 王知刚, 张波. 重组人表皮生长因子外用溶液联合重组人粒细胞刺激因子治疗化疗所致口腔黏膜炎的效果[J]. 口腔医学研究, 2022, 38(1): 80-84.