

雅连、味连治疗复发性口疮疗效差异性 ——分层区组、随机双盲、平行对照、多中心临床试验报告

曾洁萍¹, 丁红^{1*}, 阎博华¹, 张瑞明², 张蓉³, 左渝陵³, 张庆⁴, 刘松山¹,
李明权¹, 李继书⁵, 周宜⁵

(1. 四川省中医院 GCP 中心, 成都 610075; 2. 四川大学华西医院 GCP 中心, 成都 610041;
3. 成都市第五人民医院口腔科, 成都 611130; 4. 成都市第五人民医院消化科, 成都 611130;
5. 成都中医药大学基础医学院, 成都 610072)

[摘要] 目的: 比较不同基源黄连(雅连、味连)治疗复发性口疮疗效差异, 确定最能代表黄连清热燥湿、泻火解毒功效的基源种。方法: 复发性口疮(心胃热盛证)的患者, 随机分为2组。雅连组口服雅连提取物3g, 每日3次, 味连组口服味连提取物3g, 每日3次, 疗程7d。结果: ①共有131例受试者入并完成试验, 其中味连组65例、雅连组66例。②治疗7d后比较, 两组疾病疗效差异有统计学意义($P < 0.05$), 雅连优于味连; ③治疗7d后比较, 两组心胃热盛证疗效差异有统计学意义($P < 0.05$), 雅连优于味连。④治疗7d后比较, 两组主证(口疮疼痛、口疮溃疡大小)改善程度差异有统计学意义($P < 0.05$), 雅连优于味连。⑤味连组和雅连组均无不良事件发生。结论: 雅连在口疮疗效、心胃热盛证疗效以及改善口疮疼痛、口疮溃疡大小症状方面优于味连。两种基源黄连中, 雅连可能更能代表黄连清热燥湿、泻火解毒之功。

[关键词] 基源; 雅连; 味连; 泻火燥湿; 泻火解毒

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)20-0265-04

Mutli-center Randomized Double-blind Controlled Trial on Functional Difference between *Coptis deltoidea* and *Coptis chinensis* in Relieving Recurrent Aphthae

ZENG Jie-ping¹, DING Hong^{1*}, YAN Bo-hua¹, ZHANG Rui-ming², ZHANG Rong³,
ZUO Yu-ling³, ZHANG Qin⁴, LIU Song-shan¹, LI Ming-quan¹, LI Ji-shu⁵, ZHOU Yi⁵

(1. GCP Center of Sichuan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;
2. GCP Center of West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China;
3. Stomatology Department of Sichuan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;
4. Digestive Department of Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, China;
5. Basic Department of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610075, China)

[Abstract] **Objective:** To compare with the different species of Chuan Fritillaria (*Coptis deltoidea* and *Coptis chinensis*), and to identify the most effective species in clearing heat and drying damp. **Method:** Patients with recurrent aphthae (the syndrome of excessive heat in heart and stomach) were included and randomized into the *C. deltoidea* group (superfine powder of *C. deltoidea* 3 g, po, tid, for 7 days.) and *C. chinensis* group (superfine powder of *C. chinensis* 3 g, po, tid, for 7 days). **Result:** ①131 patients entered the trial, 66 cases in

[收稿日期] 20110408(016)

[基金项目] 国家“十一五”科技支撑计划(2007BAI40B06)

[第一作者] 曾洁萍, 博士, 医师, 从事中药临床药理研究, Tel:028-87718923, E-mail: zengjieping2000@126.com

[通讯作者] * 丁红, 硕士, 副主任医师, 从事中药临床药理研究, Tel:028-87765620, E-mail: gcpdh@163.com

C. deltoidea group, 65 cases in *C. chinensis* group. After 7 days of treatment. ② The curative effect of the *C. deltoidea* group in relieving recurrent aphthae is better than the *C. chinensis* group ($P < 0.05$). ③ The curative effect of the *C. deltoidea* group in relieving drying dampness is better than the *C. chinensis* group ($P < 0.05$). ④ The changes in main symptoms such as aphthous pain and the area of aphthous ulcer were significantly different between the two group ($P < 0.05$). ⑤ No severe adverse effect was observed in two groups. **Conclusion:** The *C. deltoidea* may have a better effect than the *C. chinensis* in relieving recurrent aphthae, and in remedying the syndrome of excessive heat in heart and stomach, also in attenuating pain and reducing the area of aphthous ulcer. The species of *C. deltoidea* is more effective in clearing heat and drying dampness, alleviating pathogenic fire and deoxygenation than the species of *C. chinensis*.

[**Key words**] species; *Coptis deltoidea*; *Coptis chinensis*; alleviating pathogenic fire; drying dampness

黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch、三角叶黄连 *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 或云连 *C. teetoides* C. Y. Cheng 的干燥根茎, 分别习称“味连”、“雅连”、“云连”^[1]。黄连性味苦、寒, 归心、脾、胃、肝、胆、大肠经, 具有清热燥湿、泻火解毒功用; 临床广泛用于湿热痞满、呕吐、泻痢、黄疸、高热神昏、心火亢盛、心烦不寐、血热吐衄、目赤吞酸、牙痛、痈肿疔疮; 外治湿疹、湿疮、口疮等。

雅连生长环境要求较高, 以野生为主, 是具有代表性的川产道地名贵药材, 但近年产量逐渐减少, 目前市场所用多为味连。中药记载均以“雅连”为上品, 近年对二者的区别研究局限在植物学和药材鉴定方面, 缺乏足够的临床证据证明二者的区别, 因此从基源着手进行雅连和味连的功效比较, 研究筛选出最能代表黄连功效的基源种以便大力发展, 重点扶持, 形成特色的川产道地药材具有重要意义。本研究拟从临床角度评价二者的疗效差异。

1 对象与方法

1.1 病例选择 复发性口疮诊断标准参照《口腔黏膜病学》^[2]、《复发性阿弗他溃疡疗效评价试行标准》^[3]相关内容制定。中医证候(心胃热盛证)参照《中医耳鼻咽喉口腔科学》^[4]、《实用中医口腔病学》^[5]诊断标准制定, 其中主症(口疮)必备, 结合次证(口臭, 口渴, 心烦, 小便短赤, 大便干燥)及舌象、脉象, 即可诊断为心胃热盛证。

纳入标准: ①符合西医复发性口疮诊断标准; ②符合中医心胃热盛证辨证标准; ③复发性口疮为轻型或疱疹样型, 本次发作 72 h 以内; ④年龄 18 ~ 70 岁; ⑤签署知情同意书。

排除标准: ①重型口疮溃疡者; ②白塞病、癌性溃疡、其他口腔黏膜病导致的口腔溃疡和全身疾病

相关性口腔溃疡; ③有风湿热病史、药物或酒精滥用史者; ④发病后已使用过治疗本病的其他药物(含镇痛消炎药)者; ⑤合并有心、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病, 糖尿病患者; ⑥精神上或法律上的残疾患者; ⑦近 3 个月内参加其它药物临床试验的患者; 对 2 种或以上药物过敏史者; ⑧妊娠及意向妊娠或哺乳期妇女; ⑨存在黄连使用禁忌或耐受者。

研究通过成都中医药大学附属医院临床试验伦理委员会审查。从 2009 年 8 月至 2009 年 4 月共纳入受试者 132 例, 其中雅连组 66 例, 味连组 66 例。

1.2 研究设计 本研究采用随机、对照、双盲、多中心设计。研究在四川省中医医院、四川大学华西医院、成都市第五人民医院 3 个中心同时进行。每个中心入组病例数均为 44 例。由统计人员采用 SAS 软件随机数字, 置于密闭、不透光的信封内密封。受试者根据入组时间严格按照随机序列号进入不同组。试验疗效评价结束后由统计人员和试验负责人分 2 次揭盲揭盲。

1.3 样本量 由于未能检索到以往类似的研究报道本次临床试验, 本次试验所涉及样本量依据临床方案要求确定为 132 例, 味连组: 雅连组 = 1: 1。

1.4 治疗方案 试验用研究药物味连和雅连由四川大学药学院生药教研室教授王曙负责提供并鉴定。药物制备由四川省中医医院药剂科完成(将雅连、味连分别粉碎、浸泡、提取、过滤、喷雾干燥成药粉加入干燥淀粉装胶囊、灭菌备用。每粒胶囊装 0.4 g 相当于原生药 1.5 g/粒)。规格 0.4 g/粒, 批号 090416。雅连、味连的用法用量相同均为口服, 1 次 2 粒, 1 日 3 次。疗程 7 d。两组药物外观、包装完全一致。纳入后原则上不得使用其他的合并药物, 且不得加大试验药物的剂量。

1.5 观察指标 分别于治疗前和治疗后7 d详细观察并记录患者的中医症状、体征。治疗前、治疗后第7天各检查血、尿常规、便常规、肝肾功能、心电图各1次。治疗过程中观察患者有关不良反应。

主要疗效指标 口疮疾病疗效、心胃热盛证证候疗效、口腔疼痛指数(VAS)、目标溃疡最大直径。

次要疗效指标 主症包括口疮疼痛:无(0分)、轻度(2分)、中度(4分、重度(6分);口疮烧灼:无(0分)、微有烧灼感(1分)、似热水烫过感(2分)、需含冷水方舒(3分);口疮溃疡大小:无(0分)、直径 $<3\text{ mm}$ (1分);溃疡直径 $\geq 3\text{ mm} < 5\text{ mm}$ (2分)、溃疡直径 $\geq 5\text{ mm}$ (3分);④口疮假膜:无(0分)、基底面少量白色膜状物(1分)、充满白(黄)色膜状物(2分)、白(黄)色假膜掩盖溃疡面(3分);口疮充血:无(0分)、边缘细线状充血(1分)、周围充血带宽度 $<$ 溃疡直径(2分)、周围充血带宽度 \geq 溃疡直径(3分);口疮水肿:溃疡平伏,无高起(0分)、水肿局限仅溃疡稍高出周围黏膜(1分)、溃疡及周围组织稍肿胀高起(2分)、溃疡及周围组织明显肿胀隆起(3分);次症:口渴:无(0分)、稍干无渴感(1分)、口干思饮饮后渴解(2分)、口干饮不解渴(3分);口臭:无(0分)、自觉口臭(1分)、较明显旁人可闻及(2分)、明显口臭令人难近(3分);心烦:无(0分)、情绪不稳定偶有心烦(1分)、自觉心烦急躁但能自我控制(2分)、烦躁易怒难以自制(3分);④大便干燥:无(0分)、大便干燥每日一行(1分)、大便便秘2~3日一行(2分)、大便硬结难解异常,伴腹胀,需服通便药方解(3分);小便短赤:小便淡黄(0分)、小便色黄(1分)、小便黄赤量少(2分)、小便短赤灼热(3分)。

1.6 疗效判定 复发性口疮疗效判定 痊愈:口疮疼痛消失,局部体征恢复正常,治疗后P减分率 $\geq 95\%$ 。显效:口疮疼痛明显减轻,局部体征明显改善,治疗后P减分率 $\geq 70\%$ 。有效:口疮疼痛有所减轻,局部体征有所恢复,但程度不足显效,治疗后P减分率 $\geq 30\%$ 。④无效:治疗结束时口疮疼痛及局部体征无明显改善,或较治疗前加重,P减分率 $< 30\%$ 。

心胃热盛证中医证候疗效判定 痊愈:治疗后症状体征积分和减分率 $\geq 95\%$ 。显效:治疗后症状体征积分和减分率 $\geq 70\%$, $< 95\%$ 。有效:治疗后症状体征积分和减分率 $\geq 30\%$, $< 70\%$ 。④无效:治疗后症状体征积分和减分率 $< 30\%$ 。

1.7 统计学处理 采用全分析集(full analysis set, FAS)人群、符合方案(per-protocol set, PP)人群和安全性(safety set, SS)人群。对药物不良事件的统计,纳入至少接受1次治疗且有试验记录的受试者。根据研究目的和资料的性质选用恰当的统计方法,如 t 检验, χ^2 检验、 χ^2 -CMH检验,秩和检验等。利用SAS统计软件包对数据进行统计分析, $P \leq 0.05$ 将被认为所检验的差别有统计意义。

2 结果

2.1 两组一般资料 本试验共入组患者132例,5例脱落,脱落率3.79%,1例剔除,剔除率0.76%,5例脱落原因均为患者自动退出,1例剔除原因为撤回知情同意全未治疗。全分析集131例,雅连组66例,味连组65例;符合方案集126例,雅连组65例,味连组61例;安全性数据集131例,雅连组66例,味连组65例。雅连组和味连组在性别、年龄构成和年龄均值、病程、既往史、中医症状积分、舌脉象、病情程度、用药依从性、合并用药等组间分析无统计学差异,组间具有可比性。

2.2 临床疗效判定分析

2.2.1 疾病疗效 如图1所示,雅连组和味连组在控制中心效应影响后,两组口疮分级疗效差别有统计学意义($P < 0.05$)。

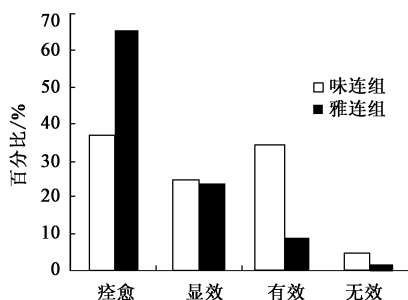


图1 FAS集雅连、味连对复发性口疮患者口疮疗效比较

本次研究中有5例患者因门诊失访未完成研究而脱落,FAS集131例,PP集126例,各项指标FAS集与PP集结论均一致,因此文中只列出了FAS集的相关图表,下同。

2.2.2 心胃热盛证证候疗效 雅连组和味连组在控制中心效应影响后,两组心胃热盛证分级疗效差别有统计学意义($P < 0.05$),见图2。

2.2.3 口腔疼痛指数(AVS评分) 如表1所示,雅连组和味连组治疗前后VAS变化差异均有统计学意义($P < 0.05$),治疗后两组组间VAS评分差异有统计学意义($P < 0.05$)。

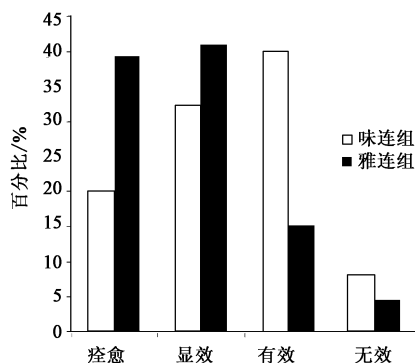


图 2 FAS 集雅连、味连对复发性口疮患者证候疗效比较

2.2.4 目标溃疡直径 如表 2 所示,雅连组和味连组治疗前后目标溃疡直径差异变化均有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗后两组间目标溃疡直径差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2.5 主要症状治疗前后分值变化分析 如表 3

表 3 FAS 集主要症状治疗后分值变化比较

组别	n	溃疡大小 ^(1,3)					假膜 ⁽²⁾					充血 ⁽²⁾					水肿 ⁽²⁾					烧灼 ⁽²⁾				
		1	0	-1	-2	-3	1	0	-1	-2	-3	0	-1	-2	-3	0	-1	-2	-3	1	0	-1	-2	-3		
雅连	66	1	9	40	13	3	1	8	37	18	2	10	39	14	3	10	48	7	1	0	11	33	19	3		
味连	65	2	25	25	13	0	0	16	34	12	3	9	37	14	6	15	41	9	0	3	12	31	18	1		

注:雅连和味连治疗组间比较¹⁾ $P < 0.05$;雅连和味连治疗组间比较²⁾ $P > 0.05$ 。

2.2.6 次要症状治疗前后分值变化分析 如表 4 所示,雅连组和味连组疗后 7 d 改善次要症状疗效

表 4 FAS 集次要症状治疗后分值变化比较

组别	n	口渴 ⁽¹⁾				口臭 ⁽¹⁾				心烦 ⁽¹⁾				大便秘结 ⁽¹⁾					小便黄少 ⁽¹⁾				
		0	-1	-2	-3	1	0	-1	-2	1	0	-1	-2	1	0	-1	-2	-3	1	0	-1	-2	-3
雅连	66	14	31	18	3	2	32	23	9	2	26	28	10	0	27	26	12	1	2	16	42	5	1
味连	65	18	30	14	3	1	40	20	4	3	24	31	7	4	27	24	9	1	1	19	42	3	0

注:雅连和味连治疗组间比较¹⁾ $P > 0.05$ 。

2.3 安全性评价 试验期间无不良事件发生,无实验室检查异常。

3 讨论

结果显示雅连和味连均能改善患者的口疮疼痛等症状,促进口疮愈合。雅连在口疮疼痛、溃疡直径、溃疡总数方面疗效优于味连,差异有统计学意义。雅连的中医证候(心胃热盛证)疗效和复发性口疮疗效优于味连,差异有统计学意义。两种基源黄连中,雅连可能更能代表黄连清热燥湿、泻火解毒之功。

此次研究显示,雅连改善患者心胃热盛证和复发性口疮疗效优于味连。在治疗复发性口疮时,2 种不同基源黄连中,雅连可能最能代表黄连清热燥湿,泻火解毒之功。

[参考文献]

[1] 中国药典. 二部[S]. 2005:213.

所示,疗后 7 d 雅连和味连组间口疮溃疡大小疗效差别有统计学意义 ($P < 0.05$),假膜、充血、水肿、烧灼感症状疗效差别无统计学意义。

表 1 FAS 集雅连、味连治疗复发性口疮前后 VAS 评分变化 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	VAS 评分	
		治疗前	治疗后
雅连	66	4.25 ± 2.16	0.34 ± 0.78 ⁽²⁾
味连	65	4.07 ± 2.03	0.88 ± 1.09 ^(1,3)

注:雅连和味连两组组间比较¹⁾ $P < 0.05$;雅连治疗前后比较²⁾ $P < 0.05$;味连治疗前后比较³⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 FAS 集雅连、味连治疗复发性口疮前后目标溃疡直径变化 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	目标溃疡直径/nm	
		治疗前	治疗后
雅连	66	2.77 ± 1.27	0.62 ± 1.05 ⁽²⁾
味连	65	2.84 ± 1.09	1.37 ± 1.40 ^(1,3)

组间差别无统计学意义。

[2] 李秉琦. 口腔黏膜病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2003.

[3] 中华口腔医学会口腔黏膜病专委会. 复发性阿弗他溃疡疗效评价试行标准[S]. 2000.

[4] 王永钦. 中医耳鼻咽喉口腔科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005.

[5] 夏涵. 实用中医口腔病学[M]. 上海:上海中医学院出版社,1992.

[6] 王永武,蒋峰,劳逸,等. 黄连胶囊治疗复发性口疮 85 例疗效观察[J]. 全科医学临床与教育,2009,7(5):549.

[7] 田乃定. 黄连阿胶汤治疗复发性口疮疗效观察[J]. 山西中医,2003,19(2):46.

[8] 王延辉. 黄连解毒汤加味治疗复发性口疮 70 例[J]. 2009,23(10):91.

[9] 张乐佳,夏新华. 黄连提取工艺的研究[J]. 中成药,2001,23(6):398. [责任编辑 邹晓翠]