

黄连解毒丸联合利巴韦林治疗小儿疱疹性口炎的临床研究

樊 英, 康淑红

宝鸡市妇幼保健院 儿科, 陕西 宝鸡 721000

摘要: **目的** 探讨黄连解毒丸联合利巴韦林治疗小儿疱疹性口炎的临床疗效。**方法** 选取2014年2月—2016年2月宝鸡市妇幼保健院收治的小儿疱疹性口炎患儿92例,随机分为对照组和治疗组,每组各46例。对照组超声雾化吸入利巴韦林注射液,10 mg/kg加入到生理盐水10 mL中,2次/d。治疗组在对照组基础上口服黄连解毒丸,6丸/次,2次/d。两组患者均治疗7 d。观察两组的临床疗效,比较两组症状缓解时间、免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)和T细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)情况。**结果** 治疗后,对照组和治疗组的总有效率分别为87.0%、97.8%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,治疗组发热、非正常进食、口腔疱疹和流涎的症状缓解时间均明显短于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗第4、5、6、7天后,对照组IgG、IgA、IgM、CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺水平均显著升高,而治疗第1、2、3、4、5、6、7天后,治疗组IgG、IgA、IgM、CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺水平均显著升高,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组这些观察指标的升高程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 黄连解毒丸联合利巴韦林治疗小儿疱疹性口炎具有较好的临床疗效,可改善临床症状,提高患儿免疫力,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 黄连解毒丸; 利巴韦林注射液; 小儿疱疹性口炎; 免疫球蛋白; T细胞亚群

中图分类号: R975 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)12-1971-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.12.024

Clinical study on Huanglian Jiedu Pills combined with ribavirin in treatment of pediatric herpetic stomatitis

FAN Ying, KANG Shu-hong

Department of Pediatrics, Maternal and Child Health Hospital of Baoji, Baoji 721000, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical effect of Huanglian Jiedu Pills combined with ribavirin in treatment of pediatric herpetic stomatitis. **Methods** Children (92 cases) with pediatric herpetic stomatitis in Maternal and Child Health Hospital of Baoji from February 2014 to February 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 46 cases. Children in the control group were ultrasonic atomizing inhalation administered with Ribavirin Injection, 10 mg/kg added into normal saline 10 mL, twice daily. Children in the treatment group were *po* administered with Huanglian Jiedu Pills on the basis of the control group, 6 pills/time, twice daily. Children in two groups were treated for 7 d. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and symptom relief time, immunoglobulin (IgG, IgA, IgM), and T cell subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 87.0% and 97.8%, respectively, and there was difference between two groups ($P<0.05$). After treatment, the symptom relief times of fever, non-normal eating, oral herpes, and ptialism in the treatment group were shorter than those in the control group, and there was difference between two groups ($P<0.05$). After treatment for 4, 5, 6, and 7 d, the levels of IgG, IgA, IgM, CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ in the control group were significantly increased, but after treatment for 1, 2, 3, 4, 5, 6, and 7 d, the levels of IgG, IgA, IgM, CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ in the treatment group were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P<0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Huanglian Jiedu Pills combined with ribavirin has clinical curative effect in treatment of pediatric herpetic stomatitis, can improve clinical symptoms, and enhance children's immunity, which has a certain clinical application value.

Key words: Huanglian Jiedu Pills; Ribavirin Injection; pediatric herpetic stomatitis; immunoglobulin; T cell subsets

收稿日期: 2016-06-13

作者简介: 樊 英 (1977—), 本科, 主治医师, 研究方向为小儿呼吸系统疾病。Tel: 18991733920 E-mail: fangying1977vx@126.com

小儿疱疹性口炎是一种由 I 型单纯疱疹病毒引起的口腔黏膜感染性疾病,多发于年龄 6 个月~5 岁的婴幼儿,常呈现急性发作,可造成患儿出现溃疡、发热、水疱及糜烂等症状,并引起剧烈疼痛,严重影响患儿生活质量^[1]。患儿免疫力降低、口腔不洁、食具消毒不严及维生素缺乏等均是该疾病的常见诱发因素^[2-3]。目前西医对于该疾病主要以对症及抗病毒治疗为主,尽管可改善患儿部分症状,但仍存在不良反应较多、部分症状缓解不明显等诸多不足^[4]。因此,优化小儿疱疹性口炎的治疗方法在临床中极为重要。利巴韦林雾化治疗疱疹性口炎,能够使药物直接且均匀的作用在病灶的表面,充分并有效的发挥了药物治疗作用,同时还减少了药物的不良反应^[5]。黄连解毒方剂具有解毒,泻火及通便之功效,用于疱疹性口炎的治疗可有效改善患者的症状^[6]。有研究表明,中药和化药结合治疗小儿疱疹性口炎往往较单一化药治疗常具有更好的疗效^[7]。因此,本研究采用黄连解毒丸联合利巴韦林雾化吸入治疗小儿疱疹性口炎,取得了较好的疗效,为该疾病的治疗提供了一定的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 2 月—2016 年 2 月宝鸡市妇幼保健院收治的小儿疱疹性口炎患儿 92 例作为研究对象。其中男 49 例,女 43 例;年龄 3 个月~6 岁,平均 (3.1 ± 0.4) 岁;病程 0.1~3 天,平均 (0.9 ± 0.1) d。

纳入标准:(1)年龄为 3 个月~7 岁的患儿;(2)根据《口腔黏膜病学》^[8]中相关小儿疱疹性口炎诊断标准,确诊为小儿疱疹性口炎的患儿;(3)伦理委员会批准,且监护人同意参与本研究并签署知情同意书的患儿。

排除标准:(1)同时患有其他严重呼吸道疾病的患儿;(2)同时患有霉菌性口腔炎、手足口病等其他口腔疾患;(3)对药物严重过敏的患儿。

1.2 药物

利巴韦林注射液由山东圣鲁制药有限公司生产,规格 2 mL:100 mg,产品批号 2014010923;黄连解毒丸由成都九芝堂金鼎药业有限公司生产,规格 0.5 g/10 丸,产品批号 2013121945。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 46 例。对照组男 24 例,女 22 例;年龄 3 个月~6 岁,

平均 (3.4 ± 0.5) 岁;病程 0.1~3 d,平均 (1.0 ± 0.2) d。治疗组男 25 例,女 21 例;年龄 4 个月~6 岁,平均 (3.0 ± 0.4) 岁;病程 0.2~3 d,平均 (0.9 ± 0.1) d。两组患儿性别、年龄、病程等一般情况比较差异均无统计学意义,具有可比性。

所有患儿治疗期间均给予生理盐水漱口,并保持口腔清洁,同时补充维生素。对照组超声雾化吸入利巴韦林注射液,10 mg/kg 加入到生理盐水 10 mL 中,2 次/d。治疗组在对照组基础上口服黄连解毒丸,6 丸/次,2 次/d。两组患者均治疗 7 d。

1.4 临床疗效判定标准^[9]

显效为患儿用药 3 d 内咽部症状即明显缓解、发热症状消失,且溃疡面积明显缩小;有效为患儿用药后 5 d 内咽部症状即明显缓解、发热症状消失,且溃疡面积明显缩小;无效为治疗 7 d 时发热症状未缓解,且溃疡面积无缩小。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.5 观察指标

记录两组患儿治疗后发热、非正常进食、口腔疱疹及流涎症状的缓解时间;治疗后,每天分别抽取 2 mL 患儿静脉血,分离血清,利用单向琼脂扩散法检测患儿血清免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)水平,并利用流式细胞仪检测外周血 T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)水平。

1.6 不良反应

对两组患儿治疗期间不良反应情况的发生进行密切观察,若出现严重的不良反应,则需立即停药并给予对症治疗。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对本研究数据进行统计学分析,利用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,采用 *t* 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 33 例,有效 7 例,总有效率为 87.0%;治疗组显效 39 例,有效 6 例,总有效率为 97.8%,两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组症状缓解时间比较

治疗后,治疗组患儿发热、非正常进食、口腔疱疹和流涎症状的缓解时间均明显短于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	46	33	7	6	87.0
治疗	46	39	6	1	97.8*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表2 两组症状缓解时间比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)Table 2 Comparison on symptom relief time between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	症状缓解时间/d			
	发热	非正常进食	口腔疱疹	流涎
对照	3.32 ± 0.63	3.12 ± 0.71	3.63 ± 1.02	3.14 ± 0.73
治疗	$2.51 \pm 0.54^*$	$2.79 \pm 0.62^*$	$3.12 \pm 0.74^*$	$2.31 \pm 0.52^*$

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组免疫指标水平比较

治疗第4、5、6、7天后, 对照组 IgG、IgA、IgM、CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺水平均显著升高, 而治疗第1、2、3、4、5、6、7天后, 治疗组 IgG、IgA、IgM、CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺水平均显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的升高程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 所有患儿均未发生严重不良反应; 治疗组患儿出现1例恶心, 1例皮疹的不良反应; 对照组出现1例呕吐, 1例腹泻的不良反应, 所有出现不良反应的患儿均未进行停药及对症治疗, 自行得到缓解。

3 讨论

小儿疱疹性口炎是儿科常见的病毒感染性疾病, 不积极有效治疗, 可造成患儿口腔出现大面积溃疡, 并可继发感染, 甚至导致其他严重的并发症^[10]。西医对于该疾病的治疗多以对症处理为主, 如给予退热药物等, 尽管其具有一定的疗效, 但仍存在部分患儿症状缓解不明显等不足。有研究表明, 与单一化药治疗相比较, 中西医结合治疗小儿疱疹性口炎常具有更好的疗效。利巴韦林是一种重要的单磷酸次黄嘌呤核苷脱氢酶抑制剂, 能够对单磷酸次黄嘌呤核苷产生较强抑制作用, 并阻止病毒核酸的复制, 其对脱氧核糖核酸 (DNA) 与核糖核酸 (RNA) 病毒均有较强的作用。尽管该药物抗病毒活性较强,

但对患儿进行注射或口服给药时常可引起白细胞及红细胞降低、胃肠道反应及失眠等不良反应^[11-12]。有多项研究显示, 采用超声雾化吸入利巴韦林的方式治疗小儿疱疹性口炎, 能够使药物直接且均匀地作用于溃疡处, 不仅可充分的发挥其药效, 同时还能够减少药物全身性吸收, 从而降低药物的不良反应^[5, 13]。

传统中医药认为, 疱疹性口炎属“热疮”范畴, 多因外感风热, 内夹湿热, 且火火蕴结至脾胃, 上熏蒸于口所造成^[14]。黄连解毒丸处方主要包括黄连、黄柏、黄芩、栀子、大黄、川木通和滑石等, 具有活血凉血、清热解毒、利湿的功效^[15], 多用于治疗目赤头痛、口舌生疮、咽痛、心胸烦热和疮疖等。因此, 本研究采用黄连解毒丸联合利巴韦林雾化吸入治疗小儿疱疹性口炎, 取得了较好的疗效。

在本研究中, 治疗组总有效率均明显高于对照组; 此外, 治疗组患儿发热、非正常进食、口腔疱疹和流涎的症状缓解时间均明显短于对照组, 提示黄连解毒丸的使用能够更显著的提高治疗效果, 缓解患儿症状。

血清免疫球蛋白 (IgG、IgA、IgM) 水平与外周血 T 细胞亚群 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺) 水平是人体免疫功能的重要评价指标, 对其变化趋势的观察可有效反映患儿的治疗过程中疗效情况, 对该疾病的治疗具有一定的指导意义。本研究结果显示, 治疗组患儿治疗后免疫球蛋白及外周血 T 细胞亚群水平均明显高于对照组, 且治疗组患儿治疗期间上述指

表3 两组免疫指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)Table 3 Comparison on immune index levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 46$)

组别	IgG/(g·L ⁻¹)							
	治疗前	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天
对照	7.33±1.34	7.47±1.53	7.68±1.50	7.94±1.45	8.84±1.73*	11.43±1.94*	13.24±2.15*	14.13±2.33*
治疗	7.52±1.45	9.35±1.81*▲	11.29±2.13*▲	12.63±2.46*▲	13.87±3.11*▲	15.01±3.35*▲	16.31±3.47*▲	17.21±5.15*▲
组别	IgA/(g·L ⁻¹)							
	治疗前	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天
对照	0.57±0.14	0.59±0.23	0.67±0.28	0.71±0.29	1.54±0.43*	1.92±0.54*	2.44±0.72*	2.80±0.98*
治疗	0.52±0.13	1.01±0.22*▲	1.52±0.31*▲	1.94±0.42*▲	2.83±0.61*▲	3.11±0.75*▲	3.33±0.97*▲	3.45±1.15*▲
组别	IgM/(g·L ⁻¹)							
	治疗前	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天
对照	1.17±0.25	1.19±0.27	1.23±0.33	1.31±0.39	1.78±0.51*	1.89±0.73*	2.51±0.99*	3.11±1.21*
治疗	1.13±0.26	1.45±0.35*▲	1.71±0.51*▲	1.98±0.54*▲	2.91±0.87*▲	3.26±0.95*▲	3.45±1.17*▲	3.82±1.29*▲
组别	CD3 ⁺ /(g·L ⁻¹)							
	治疗前	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天
对照	41.1±5.3	42.4±5.5	45.2±5.7	47.4±5.8	61.7±6.5*	66.2±6.8*	67.3±7.0*	73.5±7.2*
治疗	41.9±5.6	49.5±5.9*▲	57.2±6.3*▲	63.3±6.7*▲	71.5±6.8*▲	77.1±7.1*▲	82.1±7.6*▲	85.2±8.1*▲
组别	CD4 ⁺ /(g·L ⁻¹)							
	治疗前	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天
对照	31.2±3.4	32.4±3.6	35.1±3.7	36.2±3.8	42.1±4.3*	44.1±4.8*	46.2±5.0*	48.3±5.1*
治疗	30.4±3.2	36.1±3.9*▲	42.2±4.2*▲	47.0±4.7*▲	49.2±4.8*▲	51.3±5.0*▲	53.2±5.5*▲	55.3±5.7*▲
组别	CD8 ⁺ /(g·L ⁻¹)							
	治疗前	第1天	第2天	第3天	第4天	第5天	第6天	第7天
对照	21.2±2.4	21.4±2.3	23.7±2.8	24.6±2.9	28.3±3.3*	29.1±3.8*	30.3±4.1*	30.4±3.9*
治疗	21.7±2.5	26.6±2.8*▲	29.1±3.1*▲	34.7±3.7*▲	36.1±4.0*▲	37.2±4.2*▲	38.5±4.5*▲	38.1±4.3*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组同期治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment for; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment in the same period

标呈明显增加趋势,而对照组患儿在治疗第0~3天内上述指标未发生明显变化,从治疗第4天开始则出现较大幅度的增高,提示黄连解毒丸能够更有效且快速的改善患儿免疫,对疾病的恢复具有重要意义。

尽管本研究取得了较为客观的结果,但仍存在具体机制探讨不深入等不足,后期研究中还需通过扩大检测指标范围等措施来进行深入阐述。

综上所述,黄连解毒丸联合利巴韦林治疗小儿疱疹性口炎具有较好的临床疗效,可改善临床症状,提高患儿免疫力,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

[1] Islam N, Bhattacharyya I, Cohen D. Diagnostic discussion.

Secondary or recurrent herpetic stomatitis [J]. *Today's FDA*, 2013, 25(5): 34-37, 39.

[2] Vidyanath S, Balan U, Ahmed S, *et al.* Role of cytology in herpetic stomatitis [J]. *J Cytol*, 2014, 31(2): 122.

[3] Montgomery-Cranny J A, Wallace A, Rogers H J, *et al.* Management of recurrent aphthous stomatitis in children [J]. *Dent Update*, 2015, 42(6): 564-566, 569-572.

[4] Chen C K, Wu S H, Huang Y C. Herpetic gingivostomatitis with severe hepatitis in a previously healthy child [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2012, 45(4): 324-325.

[5] 何挺锋. 利巴韦林雾化吸入联合蒲地蓝消炎口服液治疗疱疹性口炎疗效观察 [J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(7): 576-577.

[6] 李文东 井光宗. 黄连泻火散治疗疱疹性口炎28例 [J]. *中国医药科学*. 2012, 2(8): 60, 71.

- [7] 陈苏滇. 利巴韦林、双黄连、糜蛋白酶雾化吸入治疗疱疹性口炎疗效观察 [J]. 儿科药学杂志, 2005, 11(4): 43.
- [8] 李秉琦. 口腔黏膜病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 16-21.
- [9] 葛立宏. 儿童口腔医学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 205-208.
- [10] Khammissa R A, Ciya R, Munzhelele T I, *et al.* Oral medicine case book 65: Necrotising stomatitis [J]. *SADJ*, 2014, 69(10): 468-470.
- [11] Rower J E, Meissner E G, Jimmerson L C, *et al.* Serum and cellular ribavirin pharmacokinetic and concentration-effect analysis in HCV patients receiving sofosbuvir plus ribavirin [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(8): 2322-2329.
- [12] Gross A E, Bryson M L. Oral ribavirin for the treatment of noninfluenza respiratory viral infections: a systematic review [J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(10): 1125-1135.
- [13] 吴伟锋, 王 宇. 利巴韦林雾化吸入联合口炎清颗粒治疗疱疹性口炎的疗效观察 [J]. 临床合理用药, 2013, 6(15): 64-65.
- [14] 秦立芳. 中西医结合治疗婴幼儿疱疹性口炎的临床研究 [J]. 中国实用口腔科杂志, 2010, 3(7): 427-428.
- [15] 雷载权. 中药学 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1995: 73.