

小儿清热片联合康复新液治疗儿童口腔溃疡的临床研究

张志苓¹, 侯惠敏², 王素梅³, 郭 萍¹

1. 国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院 口腔科, 北京 100045

2. 中国中医科学院眼科医院 口腔科, 北京 100040

3. 保定市儿童医院 口腔科, 河北 保定 071051

摘要: **目的** 探讨小儿清热片联合康复新液治疗儿童口腔溃疡的临床效果。**方法** 选取2016年1月—2019年1月北京儿童医院收治的86例口腔溃疡患儿, 随机分成对照组(43例)和治疗组(43例)。对照组餐后含漱康复新液5 min后吐出, 10 mL/次, 3次/d。治疗组在对照组基础上口服小儿清热片, 2片/次, 2次/d。两组均连续治疗5 d。观察两组患儿临床疗效, 同时比较治疗前后两组患儿主要症状积分、退热时间、食欲改善时间, 外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对值(NEUT#)水平, 以及唾液中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、表皮生长因子(EGF)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组临床有效率分别为86.0%、100.0%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿溃疡面积、充血程度、疼痛积分均显著低于治疗前($P < 0.05$), 且治疗组下降更显著($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组完全退热时间、食欲改善时间较对照组均显著缩短($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿外周血 WBC、NEUT#水平较治疗前均显著降低($P < 0.05$), 且治疗组以上血象指标的改善效果比对照组更显著($P < 0.05$)。治疗后, 两组患儿唾液中 TNF- α 、IL-6、EGF 水平均显著下降($P < 0.05$), 且治疗组上述唾液指标水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 小儿清热片联合康复新液治疗儿童口腔溃疡的疗效确切, 能有效缓解患儿症状, 迅速退热, 改善食欲, 加速溃疡愈合, 减少复发, 且安全性好。

关键词: 小儿清热片; 康复新液; 口腔溃疡; 白细胞计数; 中性粒细胞绝对值; 表皮生长因子

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2020)02-0304-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.02.023

Clinical study on Xiaoe Qingre Tablets combined with Kangfuxin Liquid in treatment of oral ulcer in children

ZHANG Zhi-ling¹, HOU Hui-min², WANG Su-mei³, GUO Ping¹

1. Department of Stomatology, National Center for Children's Health of China, Beijing Children's Hospital Capital Medical University, Beijing 100045, China.

2. Department of Stomatology, Eye Hospital of China Academy of CMS, Beijing 100040, China.

3. Department of Stomatology, Baoding Children Hospital, Baoding 071051, China.

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Xiaoe Qingre Tablets combined with Kangfuxin Liquid in treatment of oral ulcer in children. **Methods** Children (86 cases) with oral ulcer in Beijing Children's Hospital from January 2016 to January 2019 were randomly divided into control (43 cases) and treatment (43 cases) groups. Children in the control group were gargled administered with Kangfuxin Liquid after meals for 5 min, 10 mL/time, three times daily. Children in the treatment group were po administered with Xiaoe Qingre Tablets on the basis of the control group, 2 tablets/time, twice daily. Children in two groups were treated for 5 d. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the main symptom scores, the antipyretic time and improvement time of appetite, the level of WBC and NEUT# in peripheral blood, the level of TNF- α , IL-6 and EGF in saliva in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy and in the control and treatment groups was 86.0% and 100.0% respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of ulcer area, hyperemia and pain in two groups were significantly decreased ($P < 0.05$), and the scores in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the antipyretic time and improvement time of appetite in the treatment group was significantly

收稿日期: 2019-07-22

作者简介: 张志苓, 研究方向为口腔黏膜病、儿童牙病。E-mail: bhhhkag@163.com

shorter than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the level of WBC and NEUT# in peripheral blood in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and the level of TNF- α , IL-6 and EGF in saliva in two groups was significantly decreased ($P < 0.05$), and these indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Xiaer Qingre Tablets combined with Kangfuxin Liquid has definite curative effect in treatment of oral ulcer in children, can effectively relieve the symptoms, rapidly reduce fever, improve appetite, accelerate ulcer healing, reduce recurrence, and has good safety.

Key words: Xiaer Qingre Tablets; Kangfuxin Liquid; oral ulcer; WBC; NEUT#; EGF

口腔溃疡是儿童期常见口腔黏膜疾病,以两颊、舌体、上颚、齿龈等处出现黄白色溃疡,疼痛剧烈(且局部灼痛明显),流涎,或伴发热、烦躁等症状为特征,对儿童进食和日常生活产生严重影响^[1]。本病一年四季均可发生,并无明显的季节性,且可单独发生,亦可伴发于普通感冒、手足口病等其他疾病之中。口腔溃疡虽为口腔小疾,但易复发,甚至可直接影响病人机体免疫功能,引发代谢紊乱,从而对患儿生长发育造成不利影响。目前临床针对此病的药物治疗以局部治疗和全身治疗为主,其主要目的是消炎、止痛和促进溃疡愈合^[2]。康复新液属中药制剂,具有通利血脉、养阴生肌的功效,是儿童口腔溃疡局部治疗的常用药^[3]。口腔溃疡属中医学“口疮”“口糜”等范畴。小儿清热片为解表类中成药,具有疏风散火、清热解毒的功效,适用于发热口疮^[4]。因此,本研究对儿童口腔溃疡采取小儿清热片联合康复新液进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取2016年1月—2019年1月首都医科大学附属北京儿童医院收治的86例口腔溃疡患儿为研究对象,其中男37例,女49例;年龄6~14岁,平均年龄(10.7 ± 2.5)岁;发病至就诊时间6~72 h,平均时间(34.5 ± 10.6) h;体质量19.5~45.2 kg;平均体质量(30.3 ± 7.2) kg。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)满足口腔溃疡诊断标准^[5];(2)伴发热(腋温 >37.5 °C);(3)6~14岁,性别不限;(4)发病至就诊时间 ≤ 72 h;(5)患儿及其法定监护人签订知情同意书;(6)入组前24 h内无镇痛药使用史。

排除标准:(1)对康复新液或小儿清热片中任何成分过敏者;(2)合并手足口病、口腔结核、坏死性龈口炎等口腔黏膜感染性疾病者;(3)患儿及其家长依从性较差者;(4)确诊为创伤性溃疡、白塞病、放射性口炎等其他口腔黏膜溃疡类疾病者;

(5)有精神疾病史者;(6)严重营养不良者;(7)合并颈淋巴结炎、克罗恩病等其他全身系统疾病者;(8)入组前已接受相关抗溃疡治疗者。

1.3 药物

康复新液由四川好医生攀西药业有限责任公司生产,规格100 mL/瓶,产品批号151003、170109、180216;小儿清热片由河南信心药业有限公司生产,产品批号20151007、20170213、20180305。

1.4 分组和治疗方法

随机将86例患儿分为对照组(43例)和治疗组(43例)。其中对照组男17例,女26例;年龄6~14岁,平均年龄(10.3 ± 2.3)岁;发病至就诊时间8~72 h,平均时间(35.0 ± 10.8) h;体质量20.1~45.2 kg;平均体质量(30.8 ± 7.5) kg。治疗组男20例,女23例;年龄6~14岁,平均年龄(10.8 ± 2.6)岁;发病至就诊时间6~69 h,平均时间(34.1 ± 10.3) h;体质量19.5~44.7 kg;平均体质量(30.1 ± 7.0) kg。两组患儿一般资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

治疗前对每位患儿及其家长进行必要的健康教育,包括调整患儿饮食、去除患儿口腔局部刺激因素、舒畅患儿情志、保证患儿充足的休息等。对照组患儿餐后含漱康复新液5 min后吐出,10 mL/次,3次/d,每次含漱前用生理盐水清洗口腔、溃疡面,含漱后30 min内忌饮水、进食。治疗组在对照组的基础上口服小儿清热片,2片/次,2次/d。两组均连续治疗5 d。

1.5 疗效判定标准^[6]

临床痊愈:用药3 d内症状、体征(包括溃疡疼痛程度、充血程度、面积大小等)明显减轻,并于用药5 d内消失。显效:用药5 d内,溃疡疼痛、充血、面积等症状和体征明显减轻,积分减少 $\geq 70\%$ 。有效:用药5 d内,症状、体征(包括溃疡疼痛、充血、面积等)减轻,积分减少 $\geq 30\%$ 。无效:溃疡疼痛、充血、面积等症状和体征在用药5 d内均无明显改善,积分减少 $< 30\%$,甚或加重。

总有效率 = (临床痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.6 观察指标

1.6.1 主要症状积分 治疗前后按受试者溃疡面积(轻: 溃疡直径 < 3 mm, 中: 3 mm ≤ 溃疡直径 ≤ 5 mm, 重: 溃疡直径 > 5 mm), 充血程度(轻: 微红, 中: 深红, 重: 紫红)及溃疡疼痛(轻: 微痛, 中: 疼痛稍明显但不影响进食, 重: 疼痛明显且影响进食)的严重程度, 依次计 2、4、6 分, 分数越高则相应的症状越严重^[6]。

1.6.2 血常规参数 治疗前后使用法国 ABX 产的 Pentra 60 型血细胞分析仪对两组患儿行血常规检查, 测定白细胞计数(WBC)、中性粒细胞绝对值(NEUT#)等血象指标。

1.6.3 唾液中肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白介素-6 (IL-6)、表皮生长因子 (EGF) 水平 采用静态吸引法采集患儿 1 mL 唾液样本, 继而在 4 °C 环境下以 3 000 r/min 离心 15 min, 吸取上清液, 保存于 -80 °C 冰箱中待测。唾液样本采集时, 患儿取坐位, 让唾液自然蓄积于口底(不要有吞咽动作), 防止痰液污染。运用美国 Thermo 产的 MK3 型酶标仪及酶联免疫法(美国 R&D 公司)检测唾液中 TNF-α、IL-6、EGF 水平, 操作按说明书。

1.6.4 退热时间和食欲改善时间 统计两组患儿完全退热时间、食欲改善时间。

1.6.5 复发情况 治疗结束后对受试者的复发情况进行为期 3 个月的追踪随访。

1.7 不良反应观察

比较两组患儿因用药而引发的副反应。

1.8 统计学分析

使用统计软件 SPSS 20.0 处理数据, 计数资料以百分数表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 运用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组临床痊愈 14 例, 显效 12 例, 有效 9 例, 无效 6 例, 总有效率为 86.0%; 治疗组临床痊愈 21 例, 显效 14 例, 有效 8 例, 总有效率为 100.0%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组主要症状积分比较

治疗后, 两组患儿溃疡面积、充血程度、溃疡疼痛积分均显著低于治疗前 ($P < 0.05$), 且治疗组主要症状积分下降更显著 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组血常规参数比较

治疗后, 两组患儿外周血 WBC、NEUT# 水平较治疗前均显著降低 ($P < 0.05$), 且治疗组以上血象指标的改善效果比同期对照组更显著 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组唾液中 TNF-α、IL-6、EGF 水平比较

与治疗前对比, 治疗后两组唾液中 TNF-α、IL-6、EGF 水平均显著下降 ($P < 0.05$), 且治疗组上述唾液指标水平均显著低于同期对照组 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组退热时间和食欲改善时间比较

治疗后, 治疗组完全退热时间、食欲改善时间较对照组均显著缩短 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	临床痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	43	14	12	9	6	86.0
治疗	43	21	14	8	0	100.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组主要症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on main symptom scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	溃疡面积积分	充血程度积分	溃疡疼痛积分
对照	43	治疗前	5.17 ± 0.62	4.86 ± 0.94	5.20 ± 0.59
		治疗后	1.28 ± 0.25*	1.19 ± 0.30*	0.84 ± 0.22*
治疗	43	治疗前	5.02 ± 0.69	4.73 ± 1.02	5.31 ± 0.51
		治疗后	0.77 ± 0.15*▲	0.69 ± 0.16*▲	0.52 ± 0.10*▲

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

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组血常规比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on routine blood test between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	WBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)		NEUT#/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	43	13.84 $\pm$ 3.16	9.27 $\pm$ 2.39*	10.18 $\pm$ 2.74	6.47 $\pm$ 1.51*
治疗	43	14.17 $\pm$ 3.28	7.93 $\pm$ 1.72* [▲]	9.73 $\pm$ 2.55	5.16 $\pm$ 1.02* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment表4 两组唾液中 TNF- α 、IL-6、EGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on levels of TNF- α , IL-6 and EGF in saliva between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	EGF/(ng·mL ⁻¹)
对照	43	治疗前	33.62 $\pm$ 12.08	14.40 $\pm$ 5.07	5.83 $\pm$ 1.61
		治疗后	19.74 $\pm$ 6.39*	10.31 $\pm$ 3.53*	4.49 $\pm$ 1.17*
治疗	43	治疗前	31.89 $\pm$ 11.25	13.88 $\pm$ 4.72	5.97 $\pm$ 1.74
		治疗后	14.27 $\pm$ 4.16* [▲]	8.60 $\pm$ 2.69* [▲]	3.85 $\pm$ 0.82* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment表5 两组退热时间和食欲改善时间比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 5 Comparison on antipyretic time and improvement time of appetite between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	完全退热时间/d	食欲改善时间/d
对照	43	3.75 $\pm$ 0.86	4.06 $\pm$ 0.73
治疗	43	2.83 $\pm$ 0.61*	3.29 $\pm$ 1.10*

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

2.6 两组不良反应和复发情况比较

两组都未见明显毒副作用。随访3个月,治疗组复发率为4.7%,比对照组的18.6%显著降低,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

口腔溃疡是儿童常见口腔疾病,其病因尚未完全阐明。目前认为儿童口腔溃疡的发病可能与遗传因素、心理因素、微生物感染、免疫反应异常、营养缺乏、局部创伤及一些全身系统疾病等多种因素有关^[7]。患儿因溃疡面的剧痛而易对其精神和躯体造成严重影响,表现出拒食、哭闹等症状,导致家长非常焦虑。因此迅速愈合溃疡、及时减轻或消除患儿口腔疼痛、尽快恢复进食,对缓解患儿痛苦、改善家长心理状况具有积极作用。局部给药具有药物用量少、局部药物浓度高、毒副作用小、疗效确切等优势,因此局部对症治疗是儿童口腔溃疡较为理想的治疗手段,当前可用于局部治疗的药物种类

较多,包括含漱剂、含片、散剂、药膜等^[8]。康复新液为单方中成药,是儿童口腔溃疡含漱疗法的常用药,本品以美洲大蠊干燥虫体的乙醇提取物为主要成分,有清热养阴、理气散瘀、解毒生肌等功效。药理研究发现康复新液主要可能通过抑制炎症反应、抗菌抗病毒、调控创面愈合相关信号通路、拮抗氧化应激、改善创面微循环、增强免疫功能、调节细胞生长因子表达、消肿等多重药理作用,协作达到促溃疡愈合的目的,此外康复新液还具有镇痛等药理活性^[9]。

中医认为脾开窍于口、胃经络齿龈、心开窍于舌,小儿因脏腑娇嫩,而易外感风热邪毒,或心脾积热,以上致病因素均可熏灼口舌牙龈,故而发病。因此应以“疏散风热、清心泻脾、解毒”等治疗为主。小儿清热片是一种温和的复方中药,主要是由黄柏、栀子、雄黄、朱砂、灯心草等11味中药制成,具有疏风清热、泻火解毒、消肿敛疮、镇心安神的功效,正切中风热乘脾、心脾积热所致的儿童口腔溃疡之中医病机要点。本研究中治疗组总有效率为100.0%,较对照组的86.0%显著提高,且随访3个月的复发率(4.7%)亦显著低于对照组的18.6%,患儿完全退热时间、食欲改善时间则均显著短于对照组。治疗后,主要症状积分、血常规参数的改善效果也都显著优于对照组;另外两组患儿均无明显毒副作用产生,说明小儿清热片联合康复新液治疗

儿童口腔溃疡的效果及安全性值得肯定的。

炎症反应参与了口腔溃疡的病理过程,其中细胞因子起重要作用。 $\text{TNF-}\alpha$ 作为一种具有广泛生物学活性的促炎因子,其在口腔溃疡患者唾液中的水平与病情轻重密切相关,该细胞因子可能通过增强 NEUT、单核细胞的吞噬功能,刺激以上免疫细胞过量释放氧自由基、炎性介质等多种损伤因子,而造成口腔黏膜病理损伤,以致口腔黏膜的完整性被破坏,从而引发口腔溃疡^[10]。另外由于体内 $\text{TNF-}\alpha$ 水平的增加,引起 IL-6 等细胞因子水平升高、功能改变,从而破坏了体内细胞因子网络平衡,诱发炎症级联反应,导致溃疡组织局部炎症反应进一步加重,严重可致头痛、发热等全身不适反应^[11]。EGF 在口腔溃疡愈合过程中发挥着关键作用,唾液中 EGF 主要来源于腮腺、颌下腺,当出现口腔溃疡时,致使神经体液调节被过度激活,引起腮腺、颌下腺等其他腺体大量合成和分泌 EGF,而该生长因子主要可通过刺激口腔上皮细胞增殖、再生、分化等生物学特性,增强黏膜修复能力,以促进溃疡愈合。当溃疡病损修复后,患者唾液中 EGF 水平又会短期内降至合理范围,因此监测唾液中 EGF 水平有助于判断口腔溃疡患儿治疗前后病情变化^[12]。本研究中,治疗后治疗组唾液中 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-6、EGF 水平均显著低于对照组,提示儿童口腔溃疡采取小儿清热片联合康复新液治疗在抑制患儿口腔炎症、加速溃疡愈合上的效果更突出。

综上所述,小儿清热片联合康复新液治疗儿童口腔溃疡的整体疗效显著,可明显减轻患儿症状,

缩短解热时间、恢复正常进食的时间,改善外周血象,缓解口腔炎症,促进溃疡愈合,降低复发风险,且患儿耐受性良好,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 赵巍,彭铁男,王峰.口腔溃疡的临床分析[J].中外医疗,2012,31(19):184.
- [2] 刘士霞.口腔溃疡诊断治疗的新进展[J].临床合理用药杂志,2010,3(10):144.
- [3] 桑文涛,余芳蓉,杨泽越,等.康复新液防治口腔疾病的研究进展[J].世界中医药,2019,14(1):251-256.
- [4] 中国药典[S].一部.2015:557-558.
- [5] 邓金良.临床常见口腔溃疡的分类与诊断要点[J].中国实用医药,2010,5(24):230-231.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:333-337.
- [7] 蔡东霖,卢锐.儿童复发性阿弗他溃疡病因学的研究进展[J].国际口腔医学杂志,2018,45(2):145-149.
- [8] 付晓琴,史淑芳,田艳瑛.小儿口腔溃疡局部药物治疗现状[J].中华临床医师杂志:电子版,2016,10(7):267-268.
- [9] 汤雁利,李罡,李启艳.康复新药理作用的研究进展[J].西北药学杂志,2014,29(1):103-106.
- [10] 张琳,李秦,张涛,等.复发性口腔溃疡患者肿瘤坏死因子变化及临床意义[J].第四军医大学学报,2006,27(6):530-532.
- [11] 邹玉红,杨静,陈春华.复发性口腔溃疡患者血清中 $\text{TNF-}\alpha$ 、IL-26 与免疫功能的相关性[J].海南医学院学报,2015,21(9):1299-1301.
- [12] 顾杨,张纲,林梅.复发性阿弗他溃疡患者唾液中表皮生长因子和病损区表皮生长因子受体的定量研究[J].华西口腔医学杂志,2008,26(1):36-39.