

开喉剑喷雾剂联合更昔洛韦治疗小儿疱疹性口腔炎的临床研究

陈世坤, 徐润勇, 陈学春, 陈爱东, 刘 魏, 李 磊, 洪如华

竹山县人民医院 儿科, 湖北 十堰 442200

摘要: **目的** 探讨小儿疱疹性口腔炎应用开喉剑喷雾剂联合更昔洛韦治疗的临床效果。**方法** 选取2015年6月—2018年12月竹山县人民医院收治的338例疱疹性口腔炎患儿, 随机分为对照组和治疗组, 每组各169例。对照组静脉滴注注射用更昔洛韦, 5 mg/(kg·d), 用生理盐水将药物浓度稀释至1 mg/mL, 恒速静滴, 每次给药时间应>1 h。治疗组在对照组基础上采用开喉剑喷雾剂喷患处, 2喷/次, 6次/d。两组均连续治疗7 d。观察两组临床疗效及主要症状、体征的缓解时间; 比较治疗前后两组患儿血清免疫球蛋白A(IgA)、前白蛋白(PAB)水平。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组总有效率分别为90.5%、97.0%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组患儿退热时间、进食改善时间、疼痛流涎消失时间、口腔疱疹/溃疡消退时间均显著短于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后, 两组外周血象指标(WBC、MONO#、LYM#)的异常率均显著低于治疗前($P<0.05$); 且治疗后, 治疗组患者以上外周血象参数的异常率较对照组同期均显著更低($P<0.05$)。与治疗前对比, 两组治疗后血清IgA、PAB水平均显著增高($P<0.05$); 但治疗组治疗后血清IgA、PAB水平均显著高于对照组同期($P<0.05$)。**结论** 开喉剑喷雾剂联合更昔洛韦治疗小儿疱疹性口腔炎的整体疗效确切, 能有效缩短患儿症状及体征的改善时间, 改善外周血象, 增强体液免疫功能, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 开喉剑喷雾剂; 注射用更昔洛韦; 小儿疱疹性口腔炎; 免疫球蛋白A; 前白蛋白

中图分类号: R988.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)04-0778-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.04.038

Clinical study on Kaihoujian Spray combined with ganciclovir in treatment of herpes stomatitis in children

CHEN Shi-kun, XU Run-yong, CHEN Xue-chun, CHEN Ai-dong, LIU Wei, LI Lei, HONG Ru-hua

Department of Pediatric, Zhushan County People's Hospital, Shiyan 442200, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Kaihoujian Spray combined with ganciclovir in treatment of herpes stomatitis in children. **Methods** 338 Children with herpes stomatitis admitted to Zhushan County People's Hospital from June 2015 to December 2018 were randomly divided into control group ($n=169$) and treatment group ($n=169$). The control group was administered with Ganciclovir for injection, 5 mg/(kg·d), and the concentration of the drug was diluted to 1 mg/mL with normal saline, and the drug was dropped at a constant speed. The time of each dosage should be greater than 1 h. Patients in the treatment group were given Kaihoujian Spray, 2 sprays/time, 6 times/d. All patients were treated for 7 days. The clinical efficacy and the remission time of main symptoms and signs were compared between the two groups. Serum immunoglobulin A(IgA) and prealbumin (PAB) levels in two groups before and after treatment were compared. **Results** The total effective rate in the control and treatment groups was 90.5% and 97.0%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The antifebrile time, feeding improvement time, painful salivation disappearance time, oral herpes/ulcer extinction time in the treatment group were all significantly shorter than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The abnormal rates of peripheral blood indexes (WBC and absolute values of monocytes and lymphocytes (MONO# and LYM#) in the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the abnormal rate of peripheral blood parameters in the treatment group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the concentrations of serum IgA and PAB in the two groups increased significantly after treatment ($P < 0.05$). However, the levels of serum IgA and PAB in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Kaihoujian Spray

收稿日期: 2019-08-01

作者简介: 陈世坤, 副主任医师, 研究方向是新生儿疾病的诊疗。E-mail: chenshikun@163.com

combined with ganciclovir has definite overall curative effect in the treatment of herpes stomatitis in children, and can effectively shorten the improvement time of symptoms and signs, and can improve peripheral blood picture, enhance humoral immune function, which has a certain clinical application value.

Key words: Kailoujian Spray; Ganciclovir for injection; herpes stomatitis; IgA; PAB

疱疹性口腔炎是一种儿科常见的口腔疾患,主要是由单纯疱疹病毒 I 型 (HSV-1) 感染所致。初发者常 <6 岁,特别是 6 个月~3 岁最常见。患儿一般有全身前驱症状(如发热、颌下或颈部淋巴结肿大、肌肉疼痛等)且较重,临床表现以烦躁哭闹、不欲或拒进饮食、疼痛流涎、手“抠嘴”动作、口腔疱疹/溃疡(好发于颊、黏膜、齿龈等部位,且开始为单个或成簇的小疱疹,随后水泡很快溃破,形成浅溃疡)等为主,常因拒食啼哭才被发现^[1]。本病具有一年四季均可发病、起病急、传染性、自限性及易复发等特点。目前临床针对该口腔黏膜疾病的治疗原则是“保持口腔清洁+抗病毒治疗+对症治疗”,旨在迅速缓解患儿症状,促进溃疡愈合,缩短病程^[2]。更昔洛韦是一种核苷类抗病毒药,可阻断体内疱疹病毒的复制,是当前小儿疱疹性口腔炎抗病毒治疗的常用药^[3]。开喉剑喷雾剂是中药制剂,有清热解毒、消肿止痛之效,适用于口腔炎^[4]。因此,本研究对小儿疱疹性口腔炎采取开喉剑喷雾剂联合更昔洛韦进行治疗,取得了满意效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 6 月—2018 年 12 月竹山县人民医院收治的 338 例疱疹性口腔炎患儿,其中男 191 例,女 147 例;年龄 1~7 岁,平均年龄 (3.4 ± 1.0) 岁;发病至就诊时间 6~21 h,平均时间 (11.5 ± 3.6) h;体质量 8.5~25.6 kg,平均体质量 (15.3 ± 5.1) kg。

纳入标准:(1)满足疱疹性口腔炎的诊断标准^[5];(2)重要脏器(心、肺、肝、肾等)功能正常;(3)年龄 1~7 岁,性别不限;(4)入组前未有抗病毒、中医中药等相关治疗史;(5)患儿法定监护人自愿签订知情同意书;(6)无脱水症。

排除标准:(1)对开喉剑喷雾剂或注射用更昔洛韦中任何成分过敏者;(2)合并内分泌疾病、免疫缺陷病等其他疾病者;(3)患儿依从性差,不能积极配合本次研究者;(4)确诊为疱疹性咽峡炎、多形性红斑、手足口病、三叉神经带状疱疹等其他具有相似症状和体征的疾患者。

1.2 药物

开喉剑喷雾剂(儿童型)由贵州三力制药股份

有限公司生产,规格 15 mL/瓶,产品批号 20150308、20160712、20171205;注射用更昔洛韦由北京赛升药业股份有限公司生产,规格 0.25 g/支,产品批号 20150304、20160610、20171109。

1.3 分组和治疗方法

运用随机数字表法将 338 例患儿随机分成对照组($n=169$)和治疗组($n=169$)。其中,对照组男 98 例,女 71 例;年龄 1~7 岁,平均年龄 (3.2 ± 0.8) 岁;发病至就诊时间 7~21 h,平均时间 (11.8 ± 3.7) h;体质量 8.8~25.6 kg,平均体质量 (15.7 ± 5.2) kg。治疗组男 93 例,女 76 例;年龄 1~7 岁,平均年龄 (3.5 ± 1.1) 岁;发病至就诊时间 6~19 h,平均时间 (11.2 ± 3.4) h;体质量 8.5~25.1 kg,平均体质量 (15.0 ± 4.9) kg。两组基线资料相比差异无统计学意义,具有可比性。

所有患儿均采用相同的一般治疗(包括保持口腔清洁、清淡饮食、进微温或凉的流质食物等)及对症治疗(包括退热、补液、补充维生素等)。对照组静脉滴注注射用更昔洛韦,5 mg/(kg·d),用生理盐水将药物浓度稀释至 1 mg/mL,恒速静滴,每次给药时间应 >1 h。治疗组在对照组基础上采用开喉剑喷雾剂喷患处,2 喷/次,6 次/d。两组均连续治疗 7 d。

1.4 疗效判定标准^[6]

治愈:症状(包括拒食、流涎、疱疹/溃疡、疼痛等)消失,体温正常。好转:口腔疱疹/溃疡改善。无效:不及以上标准者。

总有效率=(治愈+好转)/总例数

1.5 观察指标

1.5.1 症状体征缓解时间 记录两组患儿主要症状、体征(包括发热、拒食、疼痛流涎、疱疹/溃疡)的缓解时间。

1.5.2 血象指标 治疗前后使用南京普朗医疗产的 XFA6100A 型血细胞分析仪对患儿外周血象进行检查,汇总两组患儿外周血象异常情况,并计算白细胞计数(WBC)及单核细胞、淋巴细胞绝对值(MONO#和 LYM#)的异常率。

1.5.3 血清学指标 治疗前后抽取患儿静脉血 2 mL,于 4 °C 环境下以 3 000 r/min 转速常规离心 10 min,

分离血清并置于-20℃冰箱中待检；使用日本日立产的7600-120型生化分析仪测定血清免疫球蛋白A(IgA)、前白蛋白(PAB)水平，试剂盒(免疫比浊法)均由湖南永和阳光提供，操作按说明书。

1.6 不良反应观察

监测治疗期间患儿出现的不良事件。

1.7 统计学分析

采取统计软件SPSS 20.0处理数据，计数资料以百分比表示，采取 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，使用 t 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组治愈79例，好转74例，无效16例，总有效率是90.5%；治疗组治愈96例，好转68例，无效5例，总有效率是97.0%，两组总有效率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表1。

2.2 两组主要症状、体征缓解时间比较

治疗组退热时间、进食改善时间、疼痛流涎消

失时间、口腔疱疹/溃疡消退时间均显著短于对照组，两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组外周血象异常情况比较

治疗后，两组外周血象指标(WBC、MONO#、LYM#)的异常率均显著低于治疗前($P < 0.05$)；且治疗后，治疗组以上外周血象参数的异常率较对照组同期均显著更低($P < 0.05$)，见表3。

2.4 两组血清IgA、PAB水平比较

与治疗前对比，两组治疗后血清IgA、PAB水平均显著增高($P < 0.05$)；但治疗组治疗后血清IgA、PAB水平均显著高于对照组同期($P < 0.05$)，见表4。

2.5 两组不良反应比较

对照组出现9例中性粒细胞减少，7例血小板减少，2例腹痛，3例头痛，3例恶心，不良反应发生率是14.2%；治疗组有7例中性粒细胞减少，6例血小板减少，2例腹痛，2例头痛，4例恶心，不良反应发生率是12.4%，两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	治愈/例	好转/例	无效/例	总有效率/%
对照	169	79	74	16	90.5
治疗	169	96	68	5	97.0*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组主要症状、体征缓解时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on remission time of main symptoms and signs between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	退热时间/d	进食改善时间/d	疼痛流涎消失时间/d	口腔疱疹/溃疡消退时间/d
对照	169	3.16 $\pm$ 0.57	3.71 $\pm$ 0.66	3.94 $\pm$ 0.73	5.29 $\pm$ 1.07
治疗	169	2.38 $\pm$ 0.45*	2.45 $\pm$ 0.52*	2.53 $\pm$ 0.49*	4.16 $\pm$ 0.85*

与对照组比较：* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组外周血象异常情况比较

Table 3 Comparison on abnormal peripheral blood images between two groups

组别	n/例	观察时间	WBC 异常		MONO#异常		LYM#异常	
			n/例	占比/%	n/例	占比/%	n/例	占比/%
对照	169	治疗前	69	40.8	86	50.9	101	59.8
		治疗后	25*	14.8*	30*	17.7*	34*	20.1*
治疗	169	治疗前	65	38.5	83	49.1	106	62.7
		治疗后	8* [▲]	4.7* [▲]	11* [▲]	6.5* [▲]	9* [▲]	5.3* [▲]

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 两组血清 IgA、PAB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum IgA and PAB levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	IgA/(g·L ⁻¹)		PAB/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	169	0.61±0.23	0.86±0.30*	162.74±41.08	206.82±50.37*
治疗	169	0.65±0.25	1.19±0.36*▲	157.63±43.55	251.63±54.81*▲

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

3 讨论

疱疹性口腔炎是一种口腔黏膜感染性疾病,其病原体主要为 HSV-1。患儿通常有与疱疹患者接触史,主要通过唾液、疱疹液及飞沫直接接触传播,也可通过间接传染(如衣物、食具等),病毒则主要通过密切接触、人群聚集及伤口、黏膜、皮肤等进入人体,潜伏期 4~7 d。同时本病还可在喂养不当、口腔损伤、久病、过食辛辣厚味、急性感染、久泻等多种诱发因素作用下而产生复发性感染^[7]。当前临床处理小儿疱疹性口腔炎的措施主要可分为一般治疗和药物治疗两类,其中后者又包括局部治疗、抗病毒治疗、对症治疗及中医中药治疗等^[8]。更昔洛韦作为临床常用的抗病毒药,主要可能通过在 HSV-1 等病毒感染的细胞中,先被 HSV-1 等病毒的蛋白激酶同系物转化为单磷酸盐,再被代谢成活性形式的三磷酸盐(这一过程主要由鸟苷酸激酶、磷酸甘油激酶等细胞激酶完成),该活性成分则能通过竞争性抑制 HSV-1 等病毒脱氧核糖核酸(DNA)聚合酶活性、掺入病毒及宿主细胞的 DNA 内等多种方式,终止 HSV-1 等病毒 DNA 链增长(即阻止 HSV-1 等病毒的 DNA 合成),最终达到治疗疱疹性口腔炎的目的^[9]。

疱疹性口腔炎属中医学“口疮”等范畴。中医认为口疮以热证为主,治法应以“清热降火”为基本法则^[10]。开喉剑喷雾剂是一种儿科常用的中成药,其组方源自经典苗医验方,主要是由八爪金龙、蝉蜕、山豆根、薄荷脑 4 味药材经现代制药工艺精制而成的苗药外用喷雾剂,有疏风清热、解毒透疹、清咽利喉、消肿止痛等功效,适用于风热乘脾、脾胃积热、心火上炎所致的小儿疱疹性口腔炎。刘亚琼等^[11]研究显示小儿疱疹性口腔炎采用开喉剑喷雾剂辅助常规治疗有助于提高总有效率,缩短患儿退热时间、疱疹消退时间及住院时间,且未见明显药品副作用。同时一项 Meta 分析表明包括疱疹性口腔炎在内的儿童疱疹性口腔疾病在常规疗法基础上联合

开喉剑喷雾剂治疗能明显缩短患儿发热、不欲或拒进饮食、疱疹、流涎等症状的恢复时间,增加治疗有效率,但毒副反应增加并不明显^[12]。本研究中治疗组总有效率为 97.0%,显著高于对照组的 90.5%,且患儿发热、拒食等主要症状、体征的缓解时间均较对照组显著缩短,治疗后外周血象异常情况的改善效果也显著优于对照组同期,另外所有患儿都未见严重不良反应。说明开喉剑喷雾剂联合更昔洛韦是治疗小儿疱疹性口腔炎的安全有效方案之一。

研究发现小儿疱疹性口腔炎的预后与机体免疫功能状态相关,对体液免疫而言, IgA 与患儿病程的关系最密切,表现为血中 IgA 水平越低则合并症越多,病程越长,因此 IgA 水平可作为指导小儿疱疹性口腔炎治疗及预后判断的一项重要指标^[13]。PAB 是一种主要由肝细胞合成和分泌的营养蛋白质,其血中水平在炎症、免疫功能低下、营养不良等情况下均会发生变化。在疱疹性口腔炎患儿体内 PAB 水平随病情程度的加重而逐渐减低,这主要可能与以下两种原因有关,即 PAB 作为一种非特异性宿主防御物质,被循环中的有毒代谢产物所消耗;另外该蛋白质的半衰期较短,患儿在急性感染期由于消耗增加、进食减少,以致营养状况受到影响,导致 PAB 合成减少。当患儿经规范治疗后,病情逐渐缓解,血中 PAB 水平亦随之增高,故而监测 PAB 水平有助于判断疱疹性口腔炎患儿病情严重程度及预后评估^[14]。本研究中治疗组治疗后血清 IgA、PAB 水平均较对照组同期显著更高,提示小儿疱疹性口腔炎采取开喉剑喷雾剂联合更昔洛韦治疗对改善患儿预后具有积极作用。

综上所述,开喉剑喷雾剂联合更昔洛韦治疗小儿疱疹性口腔炎的整体疗效显著,可迅速改善患儿症状及体征,促进外周血象恢复,增强体液免疫功能,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 金志彪,傅丽君. 疱疹性口炎 51 例临床分析 [J]. 中国

- 临床保健杂志, 2010, 13(3): 325-326.
- [2] 姜沛纯. 疱疹性口炎的临床诊断及治疗 [J]. 中外健康文摘, 2009, 6(20): 22-23.
- [3] 吴 民, 朱春梅, 赵江林. 更昔洛韦在儿科的临床应用进展 [J]. 医药导报, 2008, 27(7): 818-819.
- [4] 国家药品监督管理局. 国家药品监督管理局国家中成药标准汇编中成药地方标准上升国家标准部分眼科耳鼻喉科皮肤科分册 [M]. 北京: 国家药品监督管理局, 2002: 71-74.
- [5] 江载芳, 申昆玲, 沈 颖, 等. 诸福棠实用儿科学 (下册) [M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 2592.
- [6] 吴少祯, 吴 敏. 常见疾病的诊断与疗效判定(标准) [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 586.
- [7] 《医药与保健》编辑部. 疱疹性口炎是怎么回事 [J]. 医药与保健, 2008, 16(2): 9.
- [8] 毛桂龙, 白亚芝. 小儿常见出疹性疾病的诊治: 疱疹性口炎 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2017, 24(6): 18-19.
- [9] 崔志平, 沙静姝. 抗病毒药更昔洛韦 (Ganciclovir Sodium) [J]. 国外医药—合成药、生化药、制剂分册, 1990, 11(6): 369-370.
- [10] 张 玉. 口疮病因病机中医古文献分析述要 [J]. 江苏中医药, 2011, 43(4): 77-78.
- [11] 刘亚琼, 羊钦裕, 陈 佳, 等. 药物治疗配合开喉剑喷雾剂治疗小儿疱疹性口腔炎的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1121-1123.
- [12] 陶 华, 马 融, 曾宪涛, 等. 开喉剑喷雾剂联合常规疗法治疗儿童疱疹性口腔疾病安全性与有效性的 Meta 分析 [J]. 西部医学, 2017, 29(11): 1540-1546.
- [13] 丘国琨, 何启志, 陈朝汉, 等. 疱疹性口腔炎与免疫球蛋白的关系 [J]. 实用儿科临床杂志, 1996, 11(3): 141-142.
- [14] 项 蕾, 陈黎忠, 傅华娟. 小儿疱疹性口腔炎血清前白蛋白测定 102 例 [J]. 蚌埠医学院学报, 1999, 24(2): 106-107.