

口炎清颗粒治疗小儿疱疹性口炎(阴虚风热证)的随机对照、多中心临床研究

蔡秋晗¹, 李新民^{1*}, 蔡越冬², 肖达民³, 王明月⁴, 张 炜⁵, 马斯风⁶, 洪丽军⁷, 周红霞⁸, 张 琪¹, 张晓燕², 林 娟²

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300380

2. 广州白云山和记黄埔中药有限公司, 广东 广州 510515

3. 广州市中医医院, 广东 广州 510130

4. 山东中医药大学第二附属医院, 山东 济南 250001

5. 南阳市中医院, 河南 南阳 473060

6. 大庆市中医医院, 黑龙江 大庆 163311

7. 牡丹江市中医医院, 黑龙江 牡丹江 157000

8. 运城市妇幼保健院, 山西 运城 044000

摘要: **目的** 评价口炎清颗粒治疗小儿疱疹性口炎(阴虚风热证)的有效性和安全性。**方法** 2013年—2016年由7家临床评价中心采用随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心临床试验方法同期完成, 计划纳入144例患儿, 按1:1的比例随机分为试验组和对照组, 分别给予口炎清颗粒、口炎清颗粒模拟剂, 服用方法均为1~3岁口服1.5 g/次, 3~6岁口服3 g/次, 2次/d, 疗程均为7 d。**结果** 实际纳入144例患儿, 其中试验组、对照组各72例。治疗7 d, 试验组全分析数据集(FAS, 下同)黏膜损伤痊愈率为83.33%, 对照组痊愈率为27.78%, 两组痊愈率比较差异有统计学意义($P<0.05$); 试验组、对照组中医证候愈显率分别为88.89%、34.72%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。首次用药后24 h, 试验组疼痛起效率为43.06%, 对照组为11.11%, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。试验中共发现3例不良事件, 试验组1例(1.39%), 对照组2例(2.78%), 两组不良事件发生率比较, 差异无统计学意义。**结论** 口炎清颗粒治疗小儿疱疹性口炎(阴虚风热证), 可修复损伤黏膜、减轻疼痛症状, 改善中医证候, 临床应用安全性较好。

关键词: 疱疹性口炎; 儿童; 阴虚风热证; 口炎清颗粒; 随机对照试验

中图分类号: R287.5, R978.7 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2020)09-1792-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.09.019

A randomized controlled, multi-center clinical study of Kouyanqing Granules in treatment of infantile herpetic stomatitis (syndrome of yin-deficiency and wind-heat)

CAI Qiuhang¹, LI Xinmin¹, CAI Yuedong², XIAO Damin³, WANG Mingyue⁴, ZHANG Wei⁵, MA Sifeng⁶, HONG Lijun⁷, ZHOU Hongxia⁸, ZHANG Qi¹, ZHANG Xiaoyan², LIN Juan²

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300380, China

2. Guangzhou Baiyun Mountain and Hutchison Whampoa Co., Ltd., Guangzhou 510515, China

3. Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510130, China

4. Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China

5. Nanyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanyang 473060, China

6. Daqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Daqing 163311, China

7. Mudanjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Mudanjiang 157000, China

8. Shanxi Yuncheng Women and Children's Health Hospital, Yuncheng 044000, China

Abstract: objective To evaluate the efficacy and safety of Kouyanqing Granule in the treatment of infantile herpetic stomatitis (syndrome of yin-deficiency and wind-heat). **Methods** A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial

收稿日期: 2020-02-10

第一作者: 蔡秋晗, 助理研究员, 博士, 研究方向为中药临床评价方法学。E-mail: happyqiuhang@126.com

*通信作者: 李新民, 男, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为儿童中药临床评价。Tel: (022)27986373 E-mail: tjtcmlsm@163.com

was conducted. This study was completed in 2013-2016 by 7 hospitals. It was planned to include 144 children, who were randomly divided into the experimental group and the control group according to the ratio of 1:1, and took Kouyanqing Granules and its placebo for 7 days, respectively. The dosage was 1.5 g/time for children of 1—3 years old, 3 g/time for children of 3—6 years old, twice a day. **Results** A total of 144 cases were included, including 72 cases in the experimental group and 72 cases in the control group. After 7 days of treatment, the recovery rate of mucosal injury in the experimental group (FAS, the same below) was 83.33%, and that of the control group was 27.78%. The difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The recovery rates of TCM syndromes in the experimental group and the control group were 88.89% and 34.72%, respectively. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). The pain onset efficiency in the first 24 hours after initial prescription was 43.06% and 11.11%, respectively. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). During the study, a total of 3 cases of adverse events were reported, including 1 case in the experimental group (1.39%) and 2 cases in the control group (2.78%). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse events between groups. **Conclusion** Kouyanqing Granule can repair the damaged mucosa, relieve the pain symptoms, improve the traditional chinese medicine syndromes in the treatment of children with herpes stomatitis yin-deficiency and wind-heat syndrome.

Key words: herpetic stomatitis; children; syndrome of yin-deficiency and wind-heat; Kouyanqing Granules; randomized controlled trial

疱疹性口炎是由单纯疱疹病毒I型(HSV-1)引起的急性口腔黏膜炎症^[1],多见于6岁以前的儿童,发病无明显季节性。该病好发于颊黏膜、齿龈、舌、唇内、唇红部及邻近口周皮肤,以口腔黏膜溃疡性病变为特征,可伴有发热、拒食、下颌或颈部淋巴结肿大。本病具有自限性,病程7~10 d^[2]。本病一般以对症治疗为主,具有抗病毒作用的药物及中成药为常用药物。

口炎清颗粒为2002年上市的中成药,由广州白云山和记黄埔中药有限公司生产,组方为山银花、玄参、天冬、麦冬、甘草,具有滋阴清热、解毒消肿之功效,主要用于治疗口腔炎症性疾病^[3]。已有临床研究表明本品用于治疗复发性口腔溃疡、慢性牙周炎、口腔扁平苔藓等疾病具有较好的疗效^[3-5]。但是该药对于疱疹性口炎的治疗效果仍缺少临床医学证据。为评价该药治疗小儿疱疹性口炎(阴虚风热证)的有效性及安全性,以天津中医药大学第一附属医院为组长单位的7家医疗机构开展了本药上市后再评价临床研究,以期小儿疱疹性口炎(阴虚风热证)提供有效的治疗方案。

1 试验设计

1.1 总体设计

7家医疗机构于2013年—2016年同时收集病例,采用随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心的研究方法,分层区组随机化,借助SAS v9.13统计软件产生随机编码,按照1:1随机分为试验组和对照组。本研究得到了组长单位医学伦理委员会的批准(伦理批件号:TYLL2013[Y]字010),并在中国临床试验注册中心注册(注册号:ChiCTR-TRC-13003321)。

1.2 诊断标准

小儿疱疹性口炎的西医诊断标准,参照陈谦明主编《口腔黏膜病学》^[6]及《儿科学》第七版^[7]。阴虚风热证的中医辨证标准,参考《中医儿科学》第二版制定^[8]。主症:口腔疱疹或溃疡、疼痛。次症:发热,烦躁,手足心热,盗汗,大便干。舌红,苔少,脉细数,指纹淡紫。具备主症口腔疱疹或溃疡,次症≥2项,参照舌脉指纹,即可确诊辨证。

1.3 受试者选择与退出

1.3.1 纳入标准 (1)符合上述疱疹性口炎的诊断及阴虚风热证辨证标准;(2)年龄1~6岁;(3)病程48 h及以内;(4)患儿家长或监护人知情同意,并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准 (1)血白细胞 $>12 \times 10^9/L$,或中性粒细胞 $>75\%$;(2)复发性口腔溃疡及全身疾病相关性口腔溃疡;(3)合并有严重的心、脑、肝、肾、内分泌、血液等系统性疾病者;(4)过敏体质及对试验药物过敏者;(5)血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST) $>$ 参考值上限1.5倍,或血肌酐(Cr)超过参考值上限者;(6)法律规定的残疾患者(如盲、聋、哑、智力障碍、精神障碍)。

1.3.3 病例脱落标准 (1)出现过敏反应或严重不良事件,根据医生判断应停止试验者;(2)试验过程中,患儿继发感染,或发生其他疾病,影响疗效和安全性判断者;(3)受试者依从性差(试验用药依从性 $<80\%$ 或 $>120\%$),或自动中途换药;各种原因的中途破盲病例;(4)无论何种原因,患儿不愿意或不可能继续进行临床试验,向主管医生提出退出试验要求而中止试验者;(5)受试者虽未明确提出退出试验,但不再接受用药及检测而失访者。

1.3.4 剔除病例标准 (1)严重违反纳入或排除标准,本不应随机化者;(2)纳入后未曾用药者;(3)其他原因。病例的最终剔除与否,由盲态核查会议确定。

1.4 给药方案

试验组患儿给予口炎清颗粒(国药准字Z20027059,规格3 g/袋,生产批号G3A002);对照组给予口炎清颗粒模拟剂(规格3 g/袋,生产批号130701)。试验用药及其模拟剂均由广州白云山和记黄埔中药有限公司提供。用法用量:1~3岁口服0.5袋/次,3~6岁口服1袋/次,2次/d。两组疗程均为7 d。临床痊愈者,随时停药。

合并用药规定:发热(体温 $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$),可给予解热镇痛药,并详细记录。疼痛难忍者,可给予2%利多卡因,局部涂抹。除试验允许用药外,观察期间禁止使用其他治疗小儿疱疹性口炎的中西药物及与本病治疗相关的其他治疗,不允许使用预防继发感染药物。

1.5 有效性评价指标及观察时点

1.5.1 黏膜损伤痊愈率 黏膜损伤痊愈,课题组定义为口腔黏膜损伤(包括疱疹、溃疡、糜烂)消失或基本愈合、无疼痛。基线与治疗结束观察、记录。

痊愈率=痊愈病例数/本组病例数

1.5.2 疼痛起效率 疼痛起效,定义为用药后第1个24 h, Wong-baker 面部表情量表(Wong-baker faces pain rating scale, WBS)评分^[9]较基线下降30%及以上。基线与治疗后24 h评估、记录,评价进食时疼痛评分。

疼痛起效率=疼痛起效病例数/本组病例数

1.5.3 中医证候疗效评定标准^[10] 临床痊愈:症状基本消失,中医证候积分下降率 $\geq 95\%$;显效:症状明显改善,中医证候积分下降率 $\geq 70\%$;有效:症状有所改善,中医证候积分下降率 $\geq 30\%$;无效:症状无改善或加重,中医证候积分下降率 $< 30\%$ 。

中医证候疗效显效率=(临床痊愈+显效)/本组病例数

1.6 安全性评价指标

不良事件/反应情况;生命体征(体温、静息心率、呼吸、血压);血常规,尿常规,肝功能[ALT、

AST、总胆红素(TBIL)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰基转移酶(γ -GT)],肾功能[血尿素氮(BUN)、Cr]和心电图。以临床不良事件发生率为主要安全性评价指标。

1.7 统计方法

用SASv 9.13软件进行统计分析,全部的假设检验均采用双侧检验,取 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。定量数据采用 t 检验或配对 t 检验,若考虑中心或其他混杂因素的影响,用协方差分析;定性数据以频数表、百分率或构成比描述数据。两组组间或组内治疗前后数据的统计分析,用 χ^2 检验、Fisher精确概率法或Wilcoxon秩和检验;两分类指标及等级指标的比较,若考虑到中心或其他因素的影响,采用CMH- χ^2 检验。

2 结果

2.1 入组情况及数据集划分

入组的144例患儿中,天津中医药大学第一附属医院20例、广州市中医医院12例、山东中医药大学第二附属医院28例、南阳市中医院52例、大庆市中医医院12例、牡丹江市中医医院12例、运城市妇幼保健院8例。有2例脱落(试验组、对照组各1例),4例超窗(试验组、对照组各2例)。全部144例均进入全分析数据集(FAS)和安全性分析数据集(SS);138例进入符合方案数据集(PPS),其中试验组、对照组各69例。

2.2 基线可比性分析

两组患儿年龄、身高、体质量、病程、民族、性别等一般情况比较,差异均无统计学意义,具有可比性,见表1。

2.3 两组黏膜损伤痊愈率比较

治疗7 d,试验组72例中黏膜损伤痊愈60例,痊愈率为83.33%;对照组72例中黏膜损伤痊愈20例,痊愈率为27.78%。两组黏膜损伤痊愈率比较,差异有统计学意义($\chi^2=45.00, P<0.05$),且试验组高于对照组,PPS分析结论和FAS一致。

2.4 两组疼痛起效率比较

首次用药后24 h,试验组72例中口腔疼痛起效

表1 两组人口学特征的基线比较(FAS)

Table 1 Comparison on basic information between two groups(FAS)

组别	平均年龄/岁	性别/例		身高/cm	体质量/kg	病程/h	汉族/%
		男	女				
对照	4.00 $\pm$ 1.00	38	34	99.58 $\pm$ 14.06	17.37 $\pm$ 4.53	21.79 $\pm$ 10.00	100
试验	4.00 $\pm$ 1.00	35	37	100.94 $\pm$ 12.74	17.56 $\pm$ 4.49	23.53 $\pm$ 11.31	100

31例,起效率为43.06%;对照组口腔疼痛起效8例,起效率为11.11%。两组口腔疼痛起效率比较,差异有统计学意义($\chi^2=18.602, P<0.0001$),且试验组优于对照组,PPS分析结论与FAS一致。

2.5 两组中医证候比较

治疗7d,两组中医证候疗效比较,经Wilcoxon秩和检验,差异有统计学意义($z=-6.601, P<0.05$)。试验组临床痊愈37例、显效27例、有效8例,愈显率为88.89%;对照组临床痊愈13例、显效12例、有效13例,愈显率为34.72%;组间比较,差异有统计学意义($\chi^2=44.7444, P<0.05$),且试验组优于对照组,PPS分析结论与FAS一致。

2.6 两组单项症状消失率比较

治疗7d,两组单项症状消失率比较,试验组均高于对照组,经 χ^2 检验,除烦躁症状外,差异均有统计学意义($P<0.05$)。PPS分析结论与FAS一致,FAS结果见表2。

2.7 安全性分析

本次试验共发生3例不良事件,试验组1例(1.39%),为疗后白细胞异常;对照组2例(2.78%),分别为扁桃体炎、肝功能疗后异常。经研究者判断,均考虑可能与病毒感染有关,不视为不良反应。两组不良事件发生率比较,差异无统计学意义。各生命体征和血、尿常规及心电图、肾功

能检测,未见有临床意义的改变。

3 讨论

疱疹性口炎是一种病毒感染性疾病,主要通过飞沫或接触被单纯疱疹病毒(HSV)污染的唾液、疱疹液传播,故在封闭的社区或托儿所等环境常呈爆发性发病^[11],如若不积极治疗,可能继发感染或其他并发症。本病的发病机制为HSV大量复制造成宿主细胞的急剧溶解破坏,导致局部结缔组织水肿、血管扩张充血和炎症细胞浸润^[12]。西医治疗以抗病毒、对症支持治疗(如消炎、抗感染、解热镇痛)为主,中药具有阻止病毒复制、抗炎、镇痛的多靶点效应,既能针对病因,又能缓解临床症状。

疱疹性口炎隶属于中医儿科学“口疮”的范畴。其发病,外因责之于感受风热邪毒,内因多责之于素体积热或阴虚,与风热乘脾,毒热伤阴有关^[8]。口炎清颗粒由山银花、玄参、天冬、麦冬、甘草组成,其中山银花具有清热解毒的功效,用于治其标实之火,为君药;麦冬、天冬均具有养阴润燥生津之功,用于治其本虚阴亏,为臣药;玄参具有凉血滋阴、泻火解毒的功效,为佐药;甘草性味甘平,调和诸药,为使药。5味中药合用,标本兼治,方简效宏,共奏清热滋阴、解毒消肿之功。药理研究结果提示山银花所含酚酸类、黄酮类成分,对病毒有明显的阻断、抑制、中和作用^[13];甘草所含甘草酸成分,可通过抑

表2 单项症状消失率比较(FAS)

Table 2 Comparison on single symptom disappearance rate (FAS)

单项症状	组别	n/例	症状消失/例	症状未消失/例	症状消失率/%
口腔疱疹	对照	72	27	45	37.50
	试验	72	54	18	75.00*
口腔溃疡(面积)	对照	72	21	51	29.17
	试验	72	59	13	81.94*
溃疡疼痛	对照	72	23	49	31.94
	试验	72	63	9	87.50*
发热	对照	72	26	46	36.11
	试验	72	51	21	70.83*
烦躁	对照	72	27	45	37.50
	试验	72	36	36	50.00
手足心热	对照	72	24	48	33.33
	试验	72	53	19	73.61*
盗汗	对照	72	14	58	19.44
	试验	72	41	31	56.94*
大便干	对照	72	32	40	44.44
	试验	72	54	18	75.00*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

制 HSV 对脑毛细血管内皮细胞和多形核中性粒细胞的吸附,进而减轻 HSV 感染后引起的炎症反应^[14];玄参具有良好的解热、镇痛、抗炎作用,同时可促进生成转化生长因子 β_1 ,加快口腔黏膜愈合^[15];麦冬、天冬具有抗炎抑菌、调节免疫的作用^[16-17]。前期研究显示口炎清颗粒具有抗炎抑菌、调节免疫、解热镇痛等多靶点的药理作用,对于口腔炎症、溃疡、疼痛等有较好疗效^[18-20]。

本研究的目的是评价口炎清颗粒治疗疱疹性口炎(阴虚风热证)的有效性和安全性。本病为病毒感染性疾病,病程自限,迄今无特效治疗,故选择安慰剂做对照。研究结果显示,治疗 7 d 的黏膜损伤痊愈率、中医证候等级疗效及愈显率,试验组均明显高于于对照组,说明口炎清颗粒可修复损伤黏膜,改善中医证候。首次用药后 24 h 内的疼痛起效率,试验组也明显高于对照组,提示口炎清颗粒可能具有对症缓解疼痛的作用。在单项症状消失率方面,试验组均高于对照组,提示口炎清颗粒可明显缓解该病的临床症状。试验中,共发生 3 例不良事件,试验组 1 例,对照组 2 例,经研究者判断,均考虑与病毒感染有关。两组不良事件发生率和生命体征、其他理化检查结果的组间比较,差异均无统计学意义,提示该药具有较好的安全性。综上,口炎清颗粒可明显缩短疱疹性口炎(阴虚风热证)的病程,减轻疼痛症状,改善中医证候,且临床应用安全性较好。

本研究结果虽然提示口炎清颗粒可明显提高疱疹性口炎的临床疗效,缓解其临床症状,但是并未观察两组临床痊愈时间,未来的研究可考虑做口炎清颗粒缩短本病病程的研究,并丰富本品治疗疱疹性口炎的药效学研究,这将更加有助于本病在临床上的应用与推广。

参考文献

- [1] Kolokotronis A, Doumas S. Herpes simplex virus infection, with particular referenceto the progression and complications of primary herpetic gingivostomatitis [J]. Clin Microbiol Infect, 2006, 12(3): 202-211.
- [2] 江载芳, 申昆玲, 沈颖. 诸福棠实用儿科学 [M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [3] 陈慧霞, 焦琳皓, 高崇. 口炎清颗粒治疗复发性口腔溃疡疗效观察 [J]. 新中医, 2018, 50(11): 159-162.
- [4] 孙宠, 于素平. 口炎清颗粒治疗慢性牙周炎及对炎症细胞因子的影响 [J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(2): 75-77.
- [5] 杜菲, 张新娜, 焦铁军. 口炎清颗粒联合羟氯喹治疗糜烂型口腔扁平苔藓的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2020, 35(5): 885-888.
- [6] 陈谦明. 口腔黏膜病学 [M]. 第 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [7] 沈晓明, 王卫平. 儿科学 [M]. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [8] 汪受传. 中医儿科学 [M]. 第 2 版. 北京: 中国中医药出版社. 2012: 88-91.
- [9] Wong D L, Baker C M. Pain in children: comparison of assessment scales [J]. Pediatr Nurs, 1988, 14(1): 9-17.
- [10] 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.
- [11] Amir J. Clinical aspects and antiviral therapy in primary herpetic gingivostomatitis [J]. Paediatr Drugs, 2001, 3(8): 593-597.
- [12] 李秉琦. 李秉琦实用口腔黏膜病学 [M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2011.
- [13] 欧水平, 张文志, 陈灵. 金银花与山银花抗病毒酚酸类和黄酮类成分的差异性研究 [J]. 中国药房, 2015, 26(33): 4750-4752.
- [14] 李阳, 高欢, 朱庆均, 等. 甘草化学成分抗病毒活性研究进展 [J]. 山东中医杂志, 2017, 36(2): 167-171.
- [15] 白宇. 玄参的药味药理学初步研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
- [16] 彭婉, 马骁, 王建, 等. 麦冬化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(2): 477-488.
- [17] 宫兆燕, 张君利. 天冬活性化合物的提取及其药理活性研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24(24): 4938-4942.
- [18] 王晓琳, 林海升, 戴杰. 口炎清颗粒对化疗后口腔炎患者口腔疼痛及口腔舒适度的影响 [J]. 河南中医, 2017, 37(12): 2225-2227.
- [19] 刘宏, 郑艳芳, 李楚源, 等. 口炎清颗粒对大鼠阴虚火旺型口腔溃疡的改善作用 [J]. 中山大学学报: 自然科学版, 2018, 57(2): 131-136.
- [20] 丁春燕, 张建全. 口炎清颗粒联合溶菌酶肠溶片治疗复发性口腔溃疡的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(5): 1426-1429.