译文

甘草棒棒糖减少儿童乳牙龋病的疗效：系统综述

Efficacy of Licorice Lollipops in Reducing Dental Caries in a Paediatric Population: A Systematic Review

Sivakumar Nuvvula, Mahesh Nunna, Merve E.Almaz, Sreekanth K.Mallineni

原载　Oral health & preventive dentistry 2020; 18:97-102 .（英文）

张瑞娟　译　　张珊珊　郑树国　审

摘　要

目的：评估甘草棒棒糖在减少儿童龋齿方面的疗效。**材料和方法**：在 PubMed、Cochrane 图书馆和 Ovid 数据库中，对 1967 年 4 月至 2017 年 12 月期间发表的，使用与 PICO 格式一致的主题术语的英文文献进行检索。在谷歌学术中检索及手动检索灰色文献。根据预先确定的纳入和排除标准选择合适的研究。使用 Cochrane 协作工具对选定研究的质量分析和偏倚风险进行评估。**结果**：共检索到 519 篇文献，516 篇来源于电子数据库，3 篇来源于谷歌学者。516 篇文献因缺少摘要、非相关的研究、叙述性评论、系统综述或是信件而被排除在外，最终有 3 项研究被纳入最终分析。这三项分析研究的质量分析表明，只有一项是高质量的，而其他两项质量分析结果被评为低质量。**结论**：甘草棒棒糖通过减少唾液中的变形链球菌数，在减少龋齿方面具有良好的效果。建议设计大样本随机对照临床试验（randomised controlled clinical trial,RCT）进行进一步研究。

关键词　儿童；龋齿；甘草棒棒糖；变形链球菌

1　引言

龋病是世界上最常见的口腔传染性疾病，其在印度也具有很高的发病率。变形链球菌（Streptococcus mutans,SM）是口腔内主要的致龋菌。乳杆菌、放线菌和韦荣式球菌物种是造成龋齿的其他微生物成员。由这些细菌糖代谢产生的酸和随后环境 pH 值的降低，是牙面脱矿的原因。牙面矿物质的反复溶解导致牙面成洞，应该尽早处理。随着龋病的发展，牙齿表面的微生物菌群从以非变异链球菌和放线菌为优势菌转移到以变形链球菌为

译者单位　北京大学口腔医学院
北京市海淀区中关村南大街 22 号

优势菌。基于龋齿是一种传染病这一事实，应该用针对龋病细菌的抗微生物治疗预防它。减少致龋性食物的摄入，局部氟化物的应用和窝沟封闭是常规阻碍龋病进展的手段。最近，天然和草药产品，比如可可，米斯瓦克（译者：可以作刷毛的牙齿清洁枝），蜂胶和茶叶已经被证明具有抗龋作用并通过减少牙菌斑形成显示了抗菌活性。

甘草（印度的牛肝菌）是豆科家族中一种多年生草本植物，生长到 2 米高，具有长的，圆柱形，厚，多分枝的根。最古老的品种来源于 8 世纪的中国，大约 50% 的中草药中含有多种甘草。在印度，甘草根具有古老的梵文名称“甜茎”，广泛用于阿育吠陀和其他传统药物。甘草可以通过抑制变异链球菌的糖基化转移酶活性来抑制龋齿。几个世纪以来，它被用于治疗胃病、慢性肝炎、类风湿关节炎、抑郁症和许多其他医学疾病被广泛记载。甘草可以加工成各种形式，如含片、漱口液和棒棒糖；其中，棒棒糖是最有效的。开发的一种无糖、橙色风味的棒棒糖含有甘草提取物，已被证明在体外靶向杀死变异链球菌。这些棒棒糖具有不同的味道和颜色，非常吸引孩子并可以在推荐的时间内食用。介绍这些棒棒糖的主要目的在于为龋高危儿童提供一种简单有效的抗龋方法。

以前的研究报道了甘草糖对成人和儿童的抗微生物作用，结果是可以接受的。因此，本研究旨在系统地评价甘草棒棒糖在降低儿童龋齿方面的疗效。研究表明，甘草棒棒糖能有效地减少儿童龋齿。

2　材料和方法

在 PubMed、Cochrane 图书馆和 Ovid 数据库中，对 1967 年 4 月至 2017 年 12 月期间发表的英文文献进行了详细的搜索。主题术语包括“儿童”、“牙齿”、“甘草”、“糖果”、“棒棒糖”、“龋齿”、“疗效”及它们同义词的组合，使用布尔运算符和截断函数基于数据库提供的指南对研究范围进行扩展和缩小。谷歌学术和灰色文献中检索以及手动检索是对所包含的相关研究的交叉引用，以找到更多的研究。表 1 说明了用于该系统综述的总体、

表 1　根据 PICO 的主题术语

PICO	人口	干预	比较	结果
特点	儿童，牙列	甘草糖 / 棒棒糖	龋齿	功效
主题术语	儿童，牙齿	甘草糖果棒 棒棒糖	龋齿	功效
替代用语	儿科	光果甘草	龋齿牙本质	定量方法
	儿科医生	甘草	牙齿白斑	定性方法
	牙齿修复	甘草	白色斑点	证据
	牙齿保护	甘草		减少
	学前班	冰		效力
	青少年	糖果		决定比较
	少年	棒棒糖		比较
	未成年人	棒棒糖		
	乳牙列			
	乳牙			
	初级牙列			
	乳牙列			
	恒牙列			
	恒牙			
	乳牙			
	乳牙			
	小牙齿			
	宝宝牙			

干预、比较和结果（PICO 格式）。涉及健康儿童，使用甘草棒棒糖减少儿童龋病的随机临床试验或者前瞻性临床试验且以英文发表的研究纳入其中。将涉及儿童全身疾病和老年人的研究排除在外。在确定最终纳入之前，还排除了叙事评论、系统综述、会议摘要和信件。

搜索之后，两名研究人员（M.N.,M.A.）独立检查最初检索到的文章标题。在排除重复和不相关标题后，对文章摘要进行了评估，将不符合我们纳入标准的文章排除在外。如果至少有一位研究员认为该文献解决了研究所涉及的问题，而且所采用的方法符合纳入和排除标准，则将其全文纳入其中。所有纳入的研究都由两位研究人员独立阅读并评估最终的有效性。本研究方案已在国际前瞻性系统综述登记册（PROSPERO2018：CRD42018108667）中登记。在纳入的研究中，使用 Cochrane 协作工具来对质量评价和偏倚风险进行评估。

3　结果

在 PubMed，Cochrane 图书馆和 Ovid 数据库以及谷歌学术中共检索了 519 项研究，其中 493 项因缺少摘要、非相关的研究、叙述性评论、系统综述或是信件而被排除在外。手动检索没有发现相关文献。对 24 篇研究的摘要进行筛选，6 篇评估为合格，其中，因 Mentes 等人的研究对象年龄组较大（85 岁），Johnson 等人重点关注人群为哮喘儿童，Srinathx 等人样本大小为 10 这三项研究被排除在外。最后纳入三项研究并进行质量评估。图 1 提出了要纳入审查的研究流程，并依附首选报告项目进行了系统综述和 Meta 分析（PRISMA-P）。kappa 值大于 0.8 表示对所有类别的方法学质量评估员之间都有实质性的共识。表 2 列出了五项初步评估研究的作者、研究设计、研究组、年龄和样本量的详细情况，干预措施为变形链球菌计数和统计

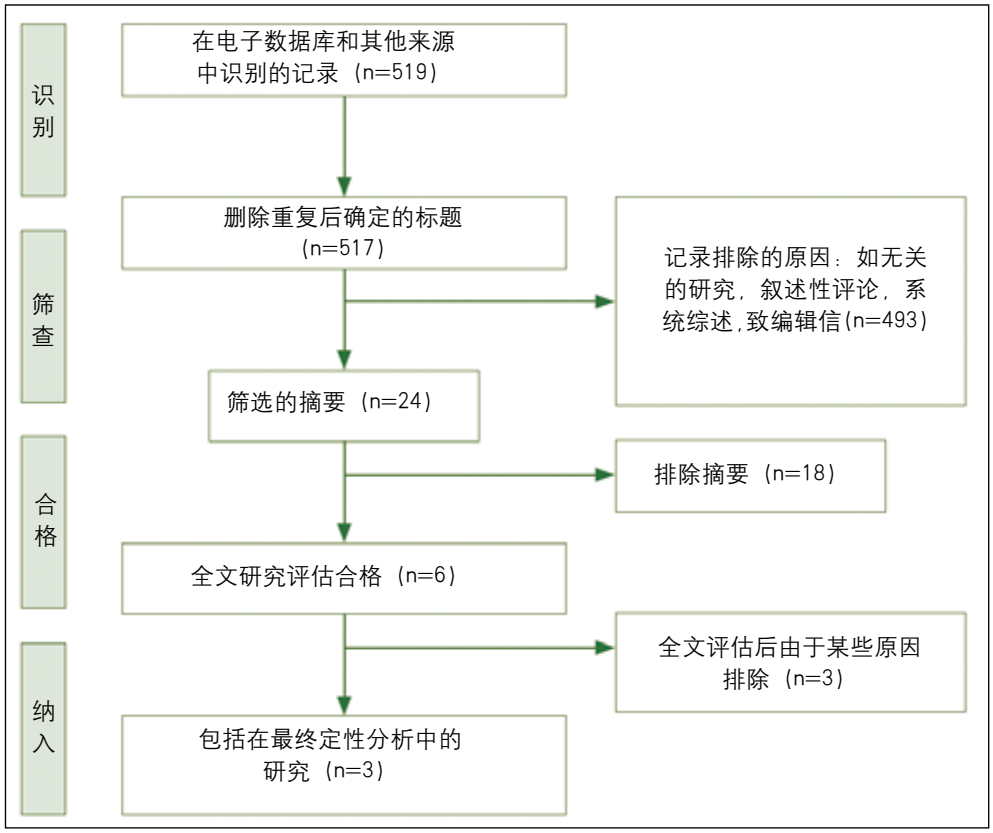

图 1　PRISMA 流程图显示了系统综述和相关研究识别的综合搜索过程

表 2　综合评估前最初纳入研究的详情

作者（年）	研究设计	研究分组	年龄（岁）	样本量	纳入／排除
Almaz 等，2016 年	随机对照试验	无龋 龋高危（治疗过） 龋高危（未治疗）	5–11	108	纳入
Hu 等，2011 年	2 个临床试验	甘草棒棒糖	不同年龄	26	纳入
Johnson 等，2015 年	控制临床试验	甘草棒棒糖	4–16	50	排除
Mentes 等，2012 年	临床试验	甘草棒棒糖	85	8	排除
Peters 等，2010 年	临床试验	龋高危 龋中危 龋低危	2–5	66	纳入
Srinath 等，2015 年	控制临床试验	甘草棒棒糖 对照组	6–12	10	排除

方法提供了实验室测试，随后纳入了三项研究（表 3）。Almaz 等人的偏倚风险较低，而其他两项研究根据 Cochrane 协作机构评估偏倚风险工具显示出较高的风险偏倚。

4　讨论

由于不良的饮食习惯和不良的口腔卫生，龋病在儿童中的发展速度更快。目前，使用诸如窝沟封闭剂和氟化二胺银来阻止龋的进展越来越受欢迎。在这种情况下，因为孩子们更喜欢，甘草提取物中的糖果和棒棒糖表现出更好的效果。研究甘草对减少龋齿的作用，提示了其疗效。Almazeta 等人进行的一项土耳其研究是第一项关于甘草棒棒糖减少龋齿的随机对照临床试验，证据最充分；其余两项研究都是前瞻性临床试验。这三项研究均提供了参与者和场所选择标准的数据。Peters 等人在早期“Head Start”计划中进行了他们的临床试验，而 Almaz 等人在幼儿园的儿童中进行了研究，Hu 等人的研究是在大学里进行的（加州大学洛杉矶分校）。

甘草棒棒糖每天两次，为期十天和三周，是由 Hu 等和 Peters 等在美国实施的研究中使用的干预措施。Almaz 等人的研究除甘草棒棒糖外，还使用安慰剂棒棒糖，每天两次，持续三个月。所有 3 项研究的结果指标均为唾液变形链球菌的计数减少，每项试验均显示为阳性结果。Peters 等人报告在使用甘草棒棒糖后低龋组的变形链球菌水平没有显著变化。Almaz 等人指出，在无龋和高危儿童中使用棒棒糖后，变形链球菌的水平并未在统计学水平上显著降低。Hu 等人将甘草的抗微生物活性归因于甘草 A，它杀死了变形链球菌菌株。

只有 Almaz 等人报告了样本量的先验证明（功效为 0.80，显着性水平为 0.05）。Peters 等和 Hu 等人的研究中没有进行功效分析，这说明了质量评估的比率较低。在 Almaz 等人的研究中，一项来自美国的双盲随机对照临床试验，通过简单地随机分配，要求儿童选择红纸或绿纸，并相应地分配给安慰剂和草药棒棒糖组。 在这里，由一位经验丰富的牙医与助手一起实施。Peters 等人向“Head Start”儿童分发彩色小册子，并允许他们全部参加这项研究。Hu 等人没有遵循明确的随机化方法。

表 3　研究分析详情

研究	年份	国家	干预	测试	统计分析
peters 等	2010	美国	甘草棒棒糖每天两次，3 周	GEE 模型	Wald 检验
Hu 等	2011	美国	甘草棒棒糖每天 2 次，10 天	单克隆抗体试验	T 检验
Almaz 等	2016	土耳其	甘草棒棒糖和安慰剂每天 2 次，10 天，3 个月	牙本质变形链球菌带状试验	卡方检验

所有作者在他们的研究中均进行了相关的统计分析（表 3）。 在使用甘草棒棒糖的高危儿童群体中，Almaz 等人发现变形链球菌有统计学上的显著降低 (P=0.033)。 在 Hu 等人的研究中，大多数参与者在使用甘草棒棒糖后表现出变形链球菌大幅度减少 (P=0.0002)。据 Peters 报道在高风险儿童中平均对数 – 变形链球菌突变株早期下降最快。在纳入的研究中，Almaz 等人是唯一一项在质量评估中具有“高”评级的研究，具有较低的偏倚风险。所有研究的最终结果显示变形链球菌的菌落总数均减少。

Peters 等人建议每天使用两次甘草棒糖，使用 22 天后发现高危儿童中变形链球菌的数量和百分比显著减少了。Hu 等人报道，食用甘草棒糖可减少致龋细菌，这有助于促进儿童口腔健康并改善其生活质量。在 Almaz 等人的研究中，发现甘草棒棒糖可有效治疗高龋风险儿童（不遵守牙科治疗）并减少唾液中变形链球菌的水平。

Mentes 等人报道了在 8 个疗养院的居民中使用甘草棒棒糖 21 天后，唾液中中的变形链球菌减少。在 Srinath 等人进行的一项试验性临床试验中，发现甘草棒棒棒是预防儿童龋病的好方法。Johnson 等人提倡减少在服用 β –2 激动剂治疗哮喘的儿童中的龋齿。 即使这三项研究的结果是积极的，并且符合我们的假设，但由于以下原因它们被排除在外：Mentes 等人在美国进行的研究，检查了年龄较大的个体，并且样本数量很小 (n=8)；印度的一项试点研究的样本大小只有 10 个；第三项研究是在患有系统性疾病的儿童中进行的。 由于龋病是多发病性疾病，仅测定变形链球菌计数可能不足以评价甘草棒糖的抗龋效果。大量研究表明，减少龋病细菌与减少龋齿之间有着密切的关系。上述临床试验均未报告食用甘草棒糖的儿童发生不良事件。

甘草早已应用于传统医学中，随后发现甘草在龋病预防中是有效的。最近，据一项印度研究报道，甘草提取物在儿科患者中显示出抗菌效果，并导致唾液 pH 的升高。 作者认为甘草提取物具有抗菌和抗龋的功效，并建议甘草可作为儿科的预防方案。

本研究的局限性之一是，它只使用了三个数据库，这可能是证据薄弱的可能原因，而且仅搜索了以英文发表的研究。虽然这些研究提供了可靠、高质量的科学证据，但除了 Almaz 等人之外，其中一些没有进行样本量大小的计算，但是几乎所有关于甘草棒糖的研究都发现它们能促进儿童龋齿的减少。

5 结论

在获得的证据非常少的情况下，甘草糖果 / 棒棒糖通过减少唾液中变形链球菌的菌落数在减少龋齿方面很有前景。

甘草棒糖不能完全取代预防策略，如适当的饮食习惯，保持良好的口腔卫生和氟化物的应用。

应进一步研究由大样本组成的 RCT 设计，以识别甘草糖果 / 棒棒糖在预防龋齿中的作用。