

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2018.06.007

· 临床研究 ·

丹参联合曲安奈德局部注射治疗口腔黏膜下纤维性变的meta分析

蔡鑫嘉, 黄俊辉, 姚志刚, 李龙, 刘桂, 刘君杰, 李慧玲, 崔琳

中南大学湘雅口腔医院口腔病理科, 湖南 长沙(410078)

【摘要】 目的 评价丹参联合曲安奈德局部注射治疗口腔黏膜下纤维性变(oral submucous fibrosis, OSF)是否比单独应用曲安奈德局部注射治疗OSF有效。方法 通过检索相关文献进行meta分析,最后有3篇文献符合纳入标准并均属于随机对照试验。视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale/Score, VAS)分值、张口度改变各纳入172例病例(实验组86例,对照组86例),口腔黏膜病损面积变化纳入152例病例(实验组76例,对照组76例)。分别比较丹参联合曲安奈德局部注射与单独应用曲安奈德局部注射治疗OSF前后患者口腔灼痛感VAS值、张口度和口腔黏膜病损面积变化。结果 丹参联合曲安奈德局部注射组的VAS减少量与单独应用曲安奈德局部注射组差异无统计学意义($P > 0.05$);丹参联合曲安奈德局部注射组的张口度增加量高于单独应用曲安奈德局部注射组($P = 0.05$);丹参联合曲安奈德局部注射组的口腔黏膜病损面积减小量高于单独应用曲安奈德局部注射组($P < 0.05$)。结论 丹参联合曲安奈德治疗OSF比单独应用曲安奈德的疗效更好。

【关键词】 口腔黏膜下纤维性变; meta分析; 丹参; 曲安奈德

【中图分类号】 R781.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2018)06-0374-05

【引用著录格式】 蔡鑫嘉, 黄俊辉, 姚志刚, 等. 丹参联合曲安奈德局部注射治疗口腔黏膜下纤维性变的meta分析[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(6): 374-378.

Treatment of oral submucous fibrosis with local injection of salvia miltiorrhiza combined with triamcinolone acetonide: a meta-analysis CAI Xinjia, HUANG Junhui, YAO Zhigang, LI Long, LIU Gui, LIU Junjie, LI Huiling, CUI Lin. Department of Oral Pathology, Xiangya Stomatological Hospital, Central South University, Changsha 410078, China
Corresponding author: HUANG Junhui, Email: 808003@csu.edu.cn, Tel: 0086-731-84805486

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of the local injection of Salvia miltiorrhiza combined with triamcinolone acetonide and triamcinolone acetonide alone in the treatment of oral submucous fibrosis (OSF). **Methods** A meta-analysis was performed by searching the related literature. Three randomized controlled trials meeting the inclusion criteria were identified. Changes in the Visual Analogue Scale (VAS) score and the degree of mouth opening were included in 172 cases (86 cases in the experimental group and 86 in the control group), and changes in the oral mucosal lesion area were included in 152 cases (76 cases in the experimental group and 76 in the control group). Changes in the VAS score, the degree of mouth opening and the oral mucosal lesion area were compared in the context of the local injection of Salvia miltiorrhiza combined with triamcinolone acetonide and triamcinolone acetonide alone. **Results** There were no significant differences between the treatment with Salvia miltiorrhiza combined with triamcinolone acetonide and triamcinolone acetonide alone in reducing the VAS score ($P > 0.05$). Salvia miltiorrhiza combined with triamcinolone acetonide resulted in a greater increase in the degree of mouth opening than did triamcinolone acetonide ($P = 0.05$). The reduction in the oral mucosal lesion area induced by Salvia miltiorrhiza combined with triamcinolone acetonide was significantly greater than that induced by triamcinolone acetonide alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The local injection of Salvia miltiorrhiza combined with triamcinolone acetonide is more effective than triamcinolone acetonide alone in the treatment of OSF.

【Key words】 Oral submucosal fibrosis; Meta-analysis; Salvia miltiorrhiza; Triamcinolone acetonide

【收稿日期】 2017-12-18; **【修回日期】** 2018-01-10

【基金项目】 湖南省科技计划项目(2017GK2265);中南大学研究生调查研究项目(2018dcyj062)

【作者简介】 蔡鑫嘉, 住院医师, 硕士, Email: 2418437913@qq.com

【通信作者】 黄俊辉, 主任医师, 博士, Email: 808003@csu.edu.cn

口腔黏膜下纤维性变亦称为口腔黏膜下纤维化(oral submucous fibrosis, OSF)与口腔鳞状细胞癌的发生密切相关。OSF是一种慢性进行性的口腔黏膜病,临床表现为口干、灼痛、进刺激性食物疼痛、进行性张口受限等症状,粘膜出现板状苍白病损或瘢痕样条索。研究表明OSF主要的致病因素是咀嚼槟榔^[1],在该人群中OSF患病率为0.94%~7.03%^[2-3]。

糖皮质激素是最早应用于治疗OSF的药物,其中,曲安奈德作为一种中效激素,早在1995年即有报道局部注射曲安奈德治疗早期OSF^[4],但曲安奈德对于逆转纤维化作用很小,且长期使用激素药物会产生副作用,故不建议长期使用^[5]。丹参是一种具有扩张血管,改善微循环功能的中药,主要应用于心血管系统疾病^[6]。刘丽芳等^[7]对丹参治疗2个月后的OSF透射电镜发现黏膜下胶原纤维变疏松,上皮细胞间连接变紧密提示丹参可以改善黏膜下纤维化状态。

临床上常用曲安奈德局部注射或丹参联合曲安奈德局部注射治疗OSF,本研究通过搜集相关文献对OSF患者采用丹参联合曲安奈德治疗与单独使用曲安奈德治疗的临床疗效进行meta分析,为临床治疗提供参考。

1 材料和方法

通过在PubMed、Embase、CNKI、万方等数据库中输入检索式:“丹参 AND 曲安奈德 AND 口腔黏膜下纤维性变”(Salvia Miltiorrhiza AND triamcinolone acetonide AND oral submucous fibrosis),检索中文与英文文献,截止日期为2017年6月10日,同时手工检索相关文献。

纳入标准包括符合OSF诊断标准,疗效评判指标包括治疗前后患者口腔灼痛感视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale/Score, VAS)分值、张口度和口腔黏膜病损面积变化。纳入随机对照试验中分组分别为丹参联合曲安奈德局部注射治疗OSF(实验组)和单独应用曲安奈德或与安慰剂联合注射治疗OSF(对照组),2组的注射方式、部位、时间等因素均保持一致,同时对2组患者进行随访,比较治疗效果。排除标准包括综述性文献,实验组或对照组为其他治疗方式的比较,合并其他局部或系统性疾病,3个月内使用过免疫调节药物等(图1)。

分别计算丹参联合曲安奈德治疗与单独使用

曲安奈德或与安慰剂联合治疗OSF前后VAS、张口度与黏膜病损面积变化的均值与标准差(Standard Deviation, SD),疗效评判指标变化均数为治疗前后相应评判指标均数差,疗效评判指标变化的标准差SD =

$$\sqrt{\frac{(N_1-1)SD_1^2 + (N_2-1)SD_2^2 + \frac{N_1N_2}{N_1+N_2}(M_1^2 + M_2^2 - 2M_1M_2)}{N_1+N_2-1}}$$

(亚组A的样本量为N₁,均数为M₁,标准差为SD₁;亚组B的样本量为N₂,均数为M₂,标准差为SD₂)^[8]。

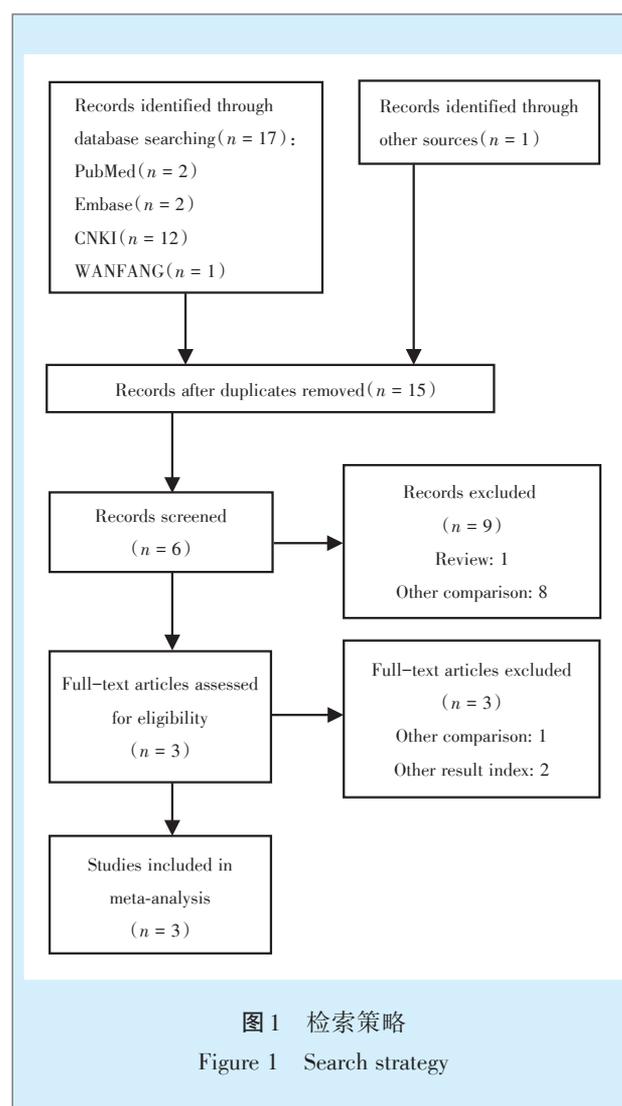


图1 检索策略

Figure 1 Search strategy

随机对照试验能有效反映干预措施与结果的关系,为了减小偏倚的影响,Cochrane推荐使用偏倚风险表从以下几个方面对纳入文献进行质量评价,包括随机方法,隐蔽分组,盲法(受试者、实验者和结果测量者),不完整资料偏倚,选择性报告

结果和其他偏倚。

本研究使用 Review Manager5.3 软件进行 meta 分析, 实验组为丹参联合曲安奈德治疗 OSF, 对照组为单独使用曲安奈德治疗 OSF。计算每个疗效评判指标的总效应量, 分别代表各个指标在丹参联合曲安奈德治疗前后与单独使用曲安奈德治疗前后的差异, 并计算其 95% 置信区间与 P 值, 描绘森林图。由于纳入文献数量较少, 可能存在发表偏倚, 随机效应模型包括了数据的异质性, 而且能提供一个相对保守的总体评价, 故采用随机效应模型进行 meta 分析。计算 I^2 值代表该 meta 分析的异质性, I^2 值表示变量的百分比是由于异质性而非

抽样误差, 一般 $I^2 > 50\%$ 表示异质性较大。Cochrane 指南中一般将漏斗图的不对称表示发表偏倚, 但小样本研究效应可能取决于发表偏倚之外的其它因素, 而本研究纳入文献少故不适宜描绘漏斗图。

2 结果

通过检索策略共检索到 18 篇相关文献, 去重后余 15 篇。通过阅读题目与摘要排除 1 篇综述、8 篇文献, 阅读全文排除 1 篇文献、2 篇疗效判断指标与纳入标准不符, 剩下 3 篇文献符合纳入标准并均属于随机对照试验^[9-11](表 1)。

表 1 治疗前后 VAS、张口度及黏膜病损面积比较

Table 1 Comparison of VAS score, degree of mouth opening and oral mucosa lesion area

$\bar{x} \pm s$

作者	组别	病例数	VAS 评分(分)		张口度(mm)		黏膜病损面积(cm^2)	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
吕逢源等 ^[9]	丹参+曲安奈德	10	6.60 ± 2.17	3.80 ± 2.10	25.6 ± 7.2	30.1 ± 6.9	-	-
	曲安奈德	10	7.10 ± 1.97	3.80 ± 2.57	27.0 ± 7.3	31.4 ± 8.1	-	-
薛洪权等 ^[10]	丹参+曲安奈德	41	4.75 ± 1.12	3.18 ± 0.12	29.06 ± 6.22	37.12 ± 4.95	8.83 ± 0.52	5.25 ± 0.56
	曲安奈德	41	4.92 ± 1.21	3.95 ± 0.86	28.89 ± 7.51	32.51 ± 6.45	8.81 ± 0.56	6.53 ± 0.57
赵雁焕等 ^[11]	丹参+曲安奈德	35	2.42 ± 0.56	0.88 ± 0.36	24.8 ± 11.2	38.4 ± 12.4	15.25 ± 4.46	7.56 ± 2.31
	曲安奈德	35	2.38 ± 0.71	0.91 ± 0.42	25.1 ± 11.7	27.5 ± 11.4	15.21 ± 4.52	10.71 ± 3.16

纳入的 3 篇文献均为随机对照试验, 森林图中详细描述了对文献偏倚的质量评价。3 篇文献均包含 VAS 评分变化、张口度改变这 2 项疗效判定指标^[9-11], 其中 2 篇包含口腔黏膜病损面积变化这一疗效判定指标, 分别对 3 项疗效判定指标进行亚组分析^[10-11]。3 篇文献共纳入 172 例病例(实验组 86 例, 对照组 86 例)。VAS 评分变化、张口度改变各纳入 172 例病例(实验组 86 例, 对照组 86 例), 口腔黏膜病损面积变化纳入 152 例病例(实验组 76 例, 对照组 76 例)。口腔灼痛感视觉模拟评分法(Visual Analogue Scale/Score, VAS)分值、张口度和口腔黏膜病损面积是临床上常见的 OSF 检查诊断的指标, 观察实验组与对照组治疗前后这几项指标变化的差别来判断疗效的差异(图 2)。

2.1 VAS 值变化

对 VAS 变化进行亚组分析发现, 异质性检验 $I^2 < 50\%$, 统计学存在同质性, 组间差异小, 可选择固定效应模型, 由于纳入数据文献较少, 选用随机效应模型, 提供一个偏保守的总体评价。

数据显示, 丹参联合曲安奈德治疗的 VAS 值减少量与单独注射曲安奈德治疗的 VAS 值减少量

比较的 95%CI: (-0.16, 0.72), $P > 0.05$, 尚不能说明实验组 VAS 值减少量高于对照组。

2.2 张口度改变

对张口度改变进行亚组分析, 异质性检验 $I^2 > 50\%$, 统计学存在异质性, 组间差异较大, 选择随机效应模型。

丹参联合曲安奈德治疗的张口度增加量与单独注射曲安奈德治疗的张口度增加量相比较有所提高, 其 95%CI: (0.00, 10.58), $P = 0.05$, 说明实验组的张口度增加量高于对照组, 但是 95%CI 处在统计学意义的边缘, 仍需扩大样本量进一步分析。

2.3 黏膜病损面积变化

口腔黏膜病损面积亚组分析示: 异质性检验 $I^2 > 50\%$, 统计学存在异质性, 组间差异较大, 选择随机效应模型。

丹参联合曲安奈德治疗的黏膜病损面积减小量与单独注射曲安奈德治疗的黏膜病损面积减小量相比增加, 其 95%CI: (0.18, 3.66), $P < 0.05$, 说明实验组的口腔黏膜病损面积减小量高于对照组。

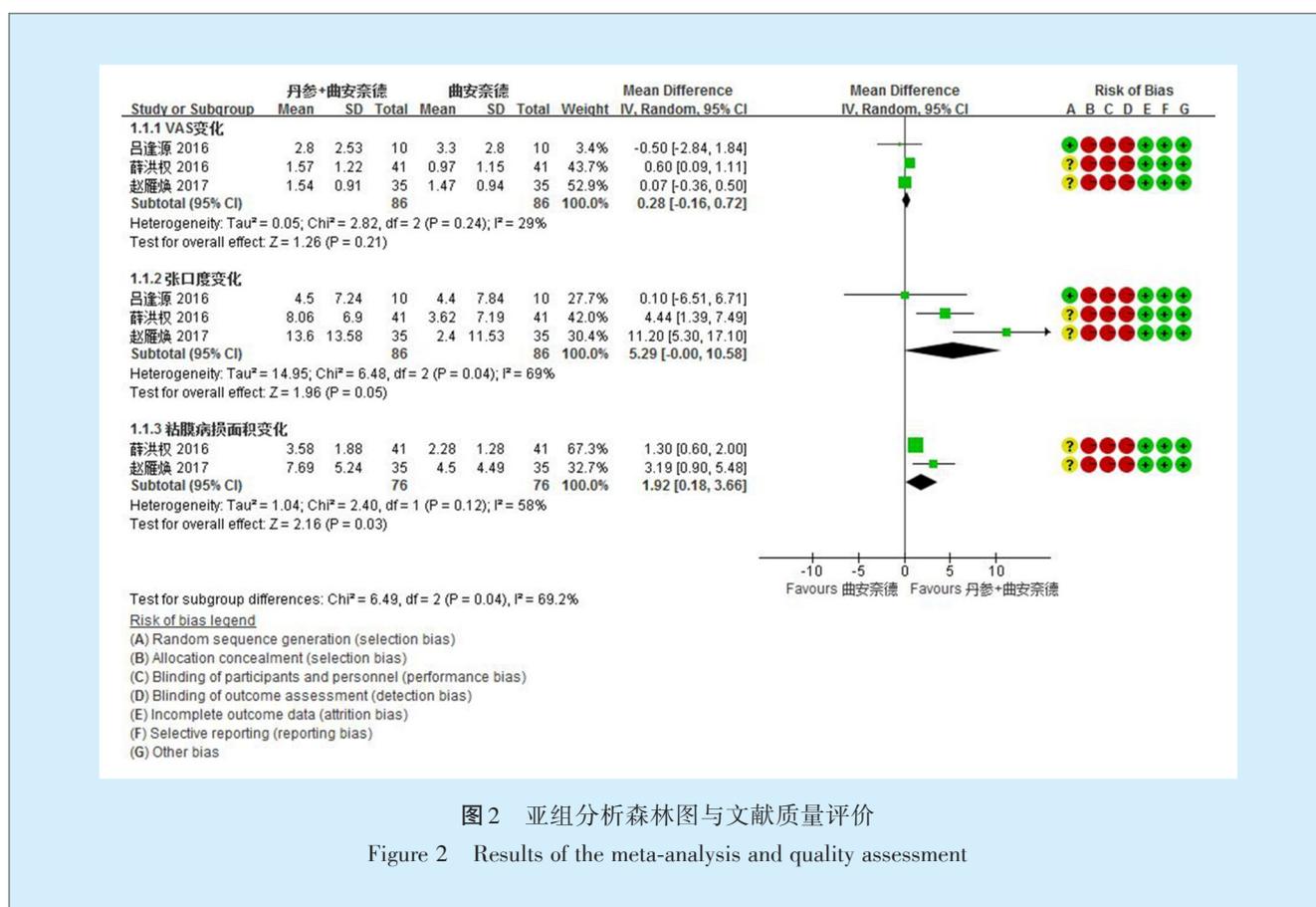


图2 亚组分析森林图与文献质量评价

Figure 2 Results of the meta-analysis and quality assessment

3 讨论

OSF是与咀嚼槟榔密切相关的癌前状态^[1]。OSF主要表现为口腔黏膜出现局部或弥漫分布的苍白色病损和纤维条索样损害。OSF晚期,僵硬的纤维条索会导致患者张口受限,甚至引发口腔卫生、语言、咀嚼和吞咽问题^[12]。

Yadav等^[13]对40名OSF患者分别使用地塞米松与透明质酸酶局部联合注射和口服姜黄素治疗发现姜黄素能有效减轻早期OSF的灼痛感。Daga等^[14]对30名II级OSF患者口服秋水仙碱联合局部注射透明质酸酶或注射曲安奈德治疗的有效性进行比较,两组患者的症状都有所改善。经过6个月的随访,发现口服秋水仙碱联合局部注射透明质酸酶患者的张口度增加和灼热感下降高于口服秋水仙碱联合局部注射曲安奈德者。由于透明质酸酶能快速分解胶原蛋白,减少胶原蛋白形成,同时作用于透明质酸,与口服秋水仙碱的联合使用对增加开口度和改善灼热感效果较好。研究表明曲安奈德与丹参联合局部注射,可以降低烧灼感,增加张口度,改善OSF的症状,使治疗部位的口腔黏膜颜色逐渐变红,而且毛细血管数量明显增

加^[15]。有研究表明,丹参可抗肿瘤,抗菌消炎,抗纤维化,促进组织修复和再生等^[16]。Zheng等^[17]发现丹参酮可以抑制槟榔碱介导的原代人口腔黏膜成纤维细胞的增殖,逆转槟榔碱对上皮-间充质转化过程的促进作用。槟榔碱刺激口腔黏膜成纤维细胞导致p53启动子的高甲基化,随后下调p53水平,丹参酮可以逆转p53及其下游分子的表达下降。丹参酮II A1(Tan-II A1),丹酚酸A(Sal-A)和丹酚酸B(Sal-B)能显著抑制槟榔果提取物刺激导致小鼠口腔黏膜成纤维细胞的异常活力和胶原沉积,抑制胶原基因COL1A1和COL3A1的转录,增加MMP-2/-9活性,下调TIMP-1/-2表达,抑制CTGF, TGF-β1, IL-6和TNF-α的转录和释放。Tan-IIA1, Sal-A和Sal-B还可以抑制槟榔果提取物诱导的AKT, ERK MAPK和TGF-β/Smads途径的激活,具有良好的体外抗纤维化活性^[18]。本研究通过对OSF患者采用丹参联合曲安奈德治疗与单独使用曲安奈德治疗的临床疗效进行meta分析,为临床治疗提供循证医学依据。

结果显示丹参联合曲安奈德治疗后减少量与单独注射曲安奈德治疗后VAS变化比较差异无统

计学意义。其可能由于VAS主要依赖患者自身感觉作为评判标准,所研究的人群来自于不同地区,性别、年龄、职业等皆有差异,因此对于疼痛的耐受性也不一样,变化波动较大,故而存在误差。同时本研究纳入病例数较少,要进一步探究丹参联合曲安奈德治疗与单独注射曲安奈德治疗后的VAS变化比较需要增加受试者人数,提高样本含量。另外建议提前对受试者进行培训,统一受试对象对于口腔灼痛感的标准,减小受试对象自身原因导致的VAS测量误差。与单独注射曲安奈德治疗相比,丹参联合曲安奈德治疗后的张口度增加,口腔黏膜病损面积减小,可见在本研究中丹参联合曲安奈德治疗OSF比单独应用曲安奈德的疗效更好。但是张口度改变的95%置信区间处于统计学差异边缘,这可能由于该研究纳入病例数少,其次来自不同地区,性别、年龄等各不相同的人群张口度也会有所变化,对丹参联合曲安奈德治疗OSF与单独应用曲安奈德治疗OSF后的张口度改变仍需后续实验进一步验证。

本研究所选3项指标中只有口腔黏膜病损面积是相对客观的指标,而且确实在实验组与对照组之间的差异有统计学意义,这提示丹参联合曲安奈德治疗OSF与单独应用曲安奈德治疗OSF相比可能确实存在优势,而且在对OSF预后的判断中也应该多观察测量口腔黏膜病损面积的改变,客观详细记录疾病改变。当前医务人员对OSF疗效的判断均以这几项为观察指标,因此难以改变疗效判断标准,这对未来的实验提出了考验,需要进一步改进以获得更加科学合理的方法。本研究中meta分析的异质性主要来源包括纳入文献较少,病例数量不足;不同纳入文献中受试对象居住地区、性别、年龄以及职业等的差异;不同纳入文献研究实施人员的影响;OSF疾病特征,目前仅有咀嚼槟榔被公认为OSF的病因,OSF研究集中于咀嚼槟榔人群聚集地,存在一定的局限性。本研究纳入文献的病例资料无失访偏倚,但仍存在以下不足:对不同的人群进行合并分析(meta分析普遍存在);纳入文献较少,样本量较少,可能导致假阳性的发生;纳入文献中可能存在消极结果隐瞒不报,导致向阳性结果偏倚。因此,需要将来使用更科学合理的方法进行多样本、大范围的实验研究。

参考文献

[1] Sharan RN, Mehrotra R, Choudhury Y, et al. Association of betel nut with carcinogenesis: revisit with a clinical perspective[J].

- PLoS One, 2012, 7(8): e42759.
- [2] 刘蜀凡, 翦新春, 沈子华, 等. 口腔黏膜下纤维性变系列研究[J]. 医学研究通讯, 2002, 31(8): 18-19.
- [3] 尹晓敏, 黄琰, 高义军, 等. 长沙地区2749例体检者咀嚼槟榔及口腔黏膜下纤维性变患病情况调查分析[J]. 实用预防医学, 2007, 14(03): 715-716.
- [4] Khanna JN, Andrade NN. Oral submucous fibrosis: a new concept in surgical management. Report of 100 cases[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 1995, 24(6): 433-439.
- [5] 刘锦丽, 陈方曼, 江潞. 口腔黏膜下纤维性变的药物治疗进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2017, 44(3): 325-331.
- [6] 马丙祥, 董宠凯. 丹参的药理作用研究新进展[J]. 中国药房, 2014, 5(7): 663-665.
- [7] 刘丽芳, 彭解英, 徐锡萍. 丹参治疗前后口腔黏膜下纤维性变超微结构的研究[J]. 临床口腔医学杂志, 2008, 24(12): 751-753.
- [8] 刘鸣. 系统评价、Meta-分析设计与实施方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 90.
- [9] 吕逢源, 王宏峰, 许春姣, 等. 分泌型卷曲相关蛋白1在口腔黏膜下纤维化治疗前后唾液和龈沟液中的表达[J]. 中华口腔医学杂志, 2016, 51(10): 616-622.
- [10] 薛洪权, 衣红梅. 联用丹参注射液和曲安奈德注射液治疗口腔黏膜下纤维性变的效果观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2016, 37(29): 3681-3682.
- [11] 赵雁焕, 徐梅, 陆洋. 丹参注射液联合曲安奈德局部注射治疗OSF的疗效及对血清TGF- β 1、IL-6的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(5): 673-675.
- [12] Wollina U, Verma SB, Ali FM, et al. Oral submucous fibrosis: an update[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2015, 8: 193-204.
- [13] Yadav M, Aravinda K, Saxena VS, et al. Comparison of curcumin with intralesional steroid injections in oral submucous fibrosis - a randomized, open-label interventional study[J]. J Oral Biol Craniofac Res, 2014, 4(3): 169-173.
- [14] Daga D, Singh RK, Pal US, et al. Efficacy of oral colchicine with intralesional hyaluronidase or triamcinolone acetonide in the grade II oral submucous fibrosis[J]. Natl J Maxillofac Surg, 2017, 8(1): 50-54.
- [15] Jiang XW, Zhang Y, Yang SK, et al. Efficacy of salvianolic acid B combined with triamcinolone acetonide in the treatment of oral submucous fibrosis[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013, 115(3): 339-344.
- [16] 刘慧, 开金龙. 丹参的现代研究进展[J]. 甘肃中医, 2010, 23(2): 70-72.
- [17] Zheng L, Guan ZJ, Pan WT, et al. Tanshinone suppresses arecoline-induced epithelial-mesenchymal transition in oral submucous fibrosis by epigenetically reactivating the p53 pathway[J]. Oncol Res, 2017.
- [18] Dai JP, Zhu DX, Sheng JT, et al. Inhibition of tanshinone IIA, salvianolic acid a and salvianolic acid B on areca nut extract - induced oral submucous fibrosis in vitro[J]. Molecules, 2015, 20(4): 6794-6807.

(编辑 罗燕鸿, 孟文霞)