

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.202440252

· 专家论坛 ·

口腔黏膜下纤维性变治疗的循证医学研究

郭锦材^{1,2,3}, 谢辉^{1,2,4}

1. 长沙市口腔医院药剂科, 湖南长沙(410006); 2. 湖南中医药大学口腔医学院, 湖南长沙(410006); 3. 湖南中医药大学药学院, 湖南长沙(410208); 4. 长沙市口腔医院牙周黏膜科, 湖南长沙(410006)

【摘要】 口腔黏膜下纤维性变(oral submucous fibrosis, OSF)是一种与咀嚼槟榔等因素密切相关的口腔黏膜潜在恶性疾患。OSF的致病机制不明确,无根治方法,目前临床上治疗方法较多,如类固醇、己酮可可碱、番茄红素、姜黄、丹参、芦荟等药物及激光和手术等治疗方法,为了评价这些治疗方法改善OSF最大张口度、灼痛感、舌灵活度等症状的有效性及其安全性,近十年学者们已完成了多项循证医学研究。本文对近十年(2014年7月至2024年6月)PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library、中国知网、万方、维普七大数据库治疗OSF的系统性评价或Meta分析进行归纳总结,为OSF的临床治疗和研究提供参考。当前的循证医学研究表明,己酮可可碱、透明质酸酶联合类固醇、番茄红素、姜黄素、丹参联合类固醇、芦荟等药物可有效改善OSF患者的最大张口度和灼痛感,且安全性好。透明质酸酶联合类固醇、番茄红素、姜黄素、丹参联合类固醇、芦荟证据等级均为A级,己酮可可碱证据等级为B级。番茄红素比其他药物,改善患者最大张口度的效果更好。芦荟在治疗早期比其他药物,改善灼痛感效果更好。此外,抗氧化剂改善OSF的症状效果佳,应用前景好。激光可改善OSF最大张口度、疼痛等症状,但成本较高,证据等级为C级;手术改善OSF最大张口度效果明显,但创伤大,证据等级为C级。目前循证证据纳入的临床研究数量和样本量较少,未来需更多设计良好、随访期长、结局指标标准化的治疗OSF多中心大样本的随机对照临床试验,再进行循证评价。

【关键词】 口腔黏膜下纤维性变; 治疗; 循证医学; 类固醇; 丹参; 己酮可可碱; 透明质酸酶; 番茄红素; 姜黄素; 芦荟

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2024)12-0907-09

【引用著录格式】 郭锦材, 谢辉. 口腔黏膜下纤维性变治疗的循证医学研究[J]. 口腔疾病防治, 2024, 32(12): 907-915. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.202440252.

Evidence-based medicine research for the treatment of oral submucous fibrosis GUO Jincai^{1,2,3}, XIE Hui^{1,2,4}.

1. Department of Pharmacy, Changsha Stomatological Hospital, Changsha 410006, China; 2. School of Stomatology, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410006, China; 3. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 4. Department of Periodontal and Oral Mucosa, Changsha Stomatological Hospital, Changsha 410006, China

Corresponding author: XIE Hui, Email: kqyyxh1@126.com, Tel: 86-13873146980

【Abstract】 Oral submucous fibrosis (OSF) is an oral potentially malignant disorder that may be closely related to betel chewing and other factors. The pathogenic mechanism of OSF is still unclear, and there is no cure for OSF. Currently, there are many clinical treatments for OSF, such as medications, including steroids, pentoxifylline, lycopene, turmeric, salvia miltiorrhiza, and aloe vera, lasers, and surgery. In order to evaluate the safety and efficacy of these methods to improve the maximum mouth opening, alleviate the burning sensation, increase tongue flexibility, and other symptoms that accompany OSF, researchers have completed some evidence-based studies in recent years. We searched PubMed,

【收稿日期】2024-07-08; **【修回日期】**2024-09-15

【基金项目】湖南省自然科学基金(2024JJ9532, 2023JJ60071);湖南省中医药科研计划项目(B2023048);湖南省卫生健康委科研计划项目(202313048136);长沙市自然科学基金(kq2403178, kq2208485);长沙市卫生健康委科研计划项目(KJ-B2023087);湖南中医药大学院校联合基金项目(2022XYLH134, 2022XYLH120)

【作者简介】郭锦材, 副主任药师, 硕士, Email: 540009728@qq.com

【通信作者】谢辉, 主任医师, 博士, Email: kqyyxh1@126.com, Tel: 86-13873146980

Embase, Web of Science, The Cochrane Library, CNKI, Wanfang, and VIP databases for systematic reviews or meta-analyses of OSF research and treatment published over the last 10 years (July 2014 – July 2024). Current evidence-based studies have shown that pentoxifylline, hyaluronidase combined with steroids, lycopene, curcumin, salvia miltiorrhiza combined with steroids, and aloe vera are effective in improving maximum mouth opening and alleviating the burning sensation in patients with OSF. The evidence levels of hyaluronidase combined with steroids, lycopene, curcumin, salvia miltiorrhiza combined with steroids, and aloe vera were all A, and pentoxifylline was B. Lycopene was more effective than other positive drugs in improving maximum mouth opening in patients, and aloe vera was more effective than positive drugs in improving the burning sensation in the early stage of treatment. In addition, antioxidants are good for improving OSF symptoms and have promising application. Lasers can improve maximum mouth opening and alleviate pain and other OSF symptoms, but laser treatment is costly and the level of evidence is C. Surgery is effective in improving maximum mouth opening, but it is traumatic and the level of evidence is C. However, the current evidence-based data are not of high quality, and additional well-designed multi-center, large-sample, randomized controlled clinical trials with long follow-up periods and standardized outcome indicators are needed in the future.

【Key words】 oral submucous fibrosis; treatment; evidence-based medicine; steroids; salvia miltiorrhiza; pentoxifylline; hyaluronidase; lycopene; curcumin; aloe vera

J Prev Treat Stomatol Dis, 2024, 32(12): 907-915.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from Natural Science Foundation of Hunan Province (No. 2024JJ9532, No. 2023JJ60071); Chinese Medicine Research Project of Hunan Province (No. B2023048); The Scientific Research Project of Hunan Health Commission (No. D202313048136); Natural Science Foundation of Changsha (No. kq2403178, No. kq2208485); Scientific Research Plan Project of Changsha Municipal Health Commission (No. KJ-B2023087); Joint Fund Project of Hunan University of Chinese Medicine (No. 2022XYLH134, No. 2022XYLH120).

口腔黏膜下纤维性变(oral submucous fibrosis, OSF)是一种慢性隐匿性口腔黏膜潜在恶性疾患,主要的临床症状有口腔黏膜灼痛、发白僵硬,触之有条索感,进食刺激性食物时疼痛,严重者张口受限、进食困难、言语表达不清,严重影响生活质量^[1]。OSF病理特征为慢性炎症^[2],结缔组织胶原纤维沉积^[3],上皮间质转化活性的增加^[4],胶原纤维的集结导致组织纤维化。该病发生可能与咀嚼槟榔、吸烟、遗传、自身免疫等因素有关,其中咀嚼槟榔是其主要致病因素^[5-6]。上皮间质转化、缺氧、细胞周期变化、免疫调节紊乱和氧化损伤等是OSF癌变的可能机制^[7-8]。OSF癌变率为4.2%^[9],最近报道癌变率高达6%^[10]。治疗OSF的方法较多,为明确其改善OSF最大张口度、灼痛感、舌灵活度等症状的有效性及安全性,近十年学者们开展了多项循证医学研究,如己酮可可碱、透明质酸酶、番茄红素、姜黄、丹参、芦荟等药物及激光和手术治疗OSF的循证医学研究。本文拟对近十年(2014年7月至2024年6月)治疗OSF的循证医学研究进行概述,为口腔医生提供全面的循证医学证据,为医疗决策提供参考。

1 药物治疗

1.1 类固醇类

类固醇(steroids)有抗炎、免疫抑制等作用,是最早用于治疗OSF的药物之一。临床上曲安奈德^[11]、倍他米松^[12]、地塞米松^[13]、泼尼松^[14]等类固醇类药物广泛用于治疗OSF,但类固醇类单独用于治疗OSF的循证证据很少。考克兰的一项系统评价显示地塞米松相比空白对照组可改善OSF患者最大张口度和烧灼感,但属于尚不明确的证据^[15]。类固醇类常与丹参、透明质酸酶、番茄红素等药物联合应用治疗OSF。使用类固醇类应关注其致骨质疏松、肥胖等药物不良反应。

1.2 己酮可可碱

己酮可可碱(pentoxifylline)是一种血管扩张剂和抗氧化剂,研究认为其是通过扩张血管,增加缺血的OSF处的血液供应,促进更多的营养和治疗药物运送到OSF的病变组织,改善黏膜缺血和上皮萎缩,从而可改善OSF患者的张口度和疼痛等症状^[16]。一项纳入3个随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT),包含247例OSF患者的Meta分析结果显示,己酮可可碱可增加OSF患者的最大开口度[均数差(MD):-4.59, 95%置信区间

(confidence interval, *CI*): -8.65~-0.53, $P < 0.05$], 长期应用后可改善患者烧灼感($MD: 0.42$, 95%*CI*: 0.18~0.96, $P < 0.05$); 且己酮可可碱对最大张口度和烧灼感的疗效随治疗时间延长而增加^[17]。己酮可可碱常用的用法是每次400 mg, 口服, 每日2次, 疗程3个月。其主要不良反应为胃肠道和中枢神经系统反应, 包括恶心、胃胀、消化不良、焦虑等, 均为症状较轻的一般不良反应^[16]。

1.3 透明质酸酶

透明质酸酶(hyaluronidase)广泛分布于自然界昆虫、蛇、鱼和哺乳动物等许多物种中, 是一种降解透明质酸的酶, 是细胞外基质的重要组成部分。透明质酸酶可促进局部水肿消退或血肿消散, 促进药物的吸收^[18], 而激素有抗炎和免疫调节的作用, 透明质酸酶和类固醇联用可抗纤维化。

本课题组的一项共纳入6个RCT包含244例OSF患者的Meta分析结果显示, 治疗1个月后($MD: 0.32$, 95%*CI*: -0.92~1.56, $P=0.61$)、2个月后($MD: 0.49$, 95%*CI*: -0.14~1.12, $P=0.12$)、3个月后($MD: 0.40$, 95%*CI*: -1.08~1.87, $P=0.60$), 透明质酸酶联合类固醇组和阳性药物对照组(番茄红素、己酮可可碱、芦荟、地塞米松、姜黄+胡椒碱或异舒普林)相比, 改善最大张口度差异无统计学意义。在治疗1个月后($MD: 0.54$, 95%*CI*: -0.62~1.71, $P=0.36$)、2个月后($MD: 0.53$, 95%*CI*: -0.85~1.91, $P=0.45$)、3个月后($MD: 0.64$, 95%*CI*: -1.07~2.35, $P=0.46$), 两组烧灼感缓解的差异无统计学意义。此Meta分析弱证据表明透明质酸酶联合类固醇在改善OSF患者的最大张口度和减轻灼热感方面安全有效, 但与阳性药物对照组相比没有额外的临床获益^[19]。透明质酸酶治疗OSF常规用法为透明质酸酶1 500 IU+地塞米松4 mg, 病灶内局部注射, 每周2次, 疗程3个月。有研究报道透明质酸酶联合类固醇治疗OSF可导致局部疼痛的不良反应^[13], 但尚无其它不良反应的报道。

透明质酸酶可以减少胶原蛋白的形成, 此外透明质酸酶通过分解透明质酸, 降低细胞间黏度, 促进纤维蛋白凝固物的溶解; 类固醇通过抑制炎症反应, 减少成纤维细胞的增殖和胶原的沉积, 从而起到防治纤维化的作用^[13]。这是透明质酸酶联合类固醇治疗OSF的可能机制。

1.4 番茄红素

番茄红素(lycopene)是从西红柿、西瓜、木瓜等蔬菜和红色水果中提取的一种类胡萝卜素。番茄

红素有抗炎、抗氧化和抗增殖等活性^[20], 可改善OSF的症状。

本课题组的一项纳入7个RCT包含758例OSF患者的Meta分析结果显示, 相比安慰剂, 番茄红素可以显著改善OSF患者的最大张口度($MD: 3.15$; 95%*CI*: 2.19~4.10, $P < 0.01$); 番茄红素比阳性药物对照组(姜黄素、芦荟、螺旋藻或倍他米松)改善患者最大张口度的效果更好: 治疗1个月后($MD: 2.40$; 95%*CI*: 2.22~2.58; $P < 0.01$), 治疗2个月后($MD: 3.19$; 95%*CI*: 2.87~3.51; $P < 0.01$), 治疗3个月后($MD: 4.89$; 95%*CI*: 4.51~5.28; $P < 0.01$); 但与阳性药物对照组比, 番茄红素在改善OSF患者烧灼感、舌部伸展性和病变相关的疼痛方面差异均无统计学意义^[21]。

另一项纳入16项RCT和3项非随机对照试验、包含1 181例OSF患者的Meta分析的结果显示, 番茄红素是一种治疗OSF安全有效的药物, 但番茄红素与其他干预措施比较, 治疗OSF的效果差异无统计学意义^[22]。

该药常规用法为番茄红素胶囊4 mg, 口服, 每日2次, 疗程3个月。番茄红素耐受性好, 不良反应少, 据报道有OSF患者治疗后出现口腔溃疡和烧灼感, 停用番茄红素1周后病情缓解^[23]。

番茄红素治疗OSF的机制尚不明确。番茄红素可以通过控制参与细胞生长的抗氧化元素、活性氧生成酶、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinases, MAPKs)、核因子-E2相关因子2(nuclearfactor erythroid derived 2-like 2, Nrf2)、转录因子和氧化还原蛋白等来调控氧化还原信号^[24]; 抗氧化、抗炎、调节环氧化酶途径等可能是番茄红素抗纤维化的作用机制。因此, 番茄红素可能是通过其抗氧化和抗炎特性改善OSF患者最大张口度、灼烧感、舌伸展性和疼痛等症状。

1.5 姜黄

姜黄(turmeric)有镇痛、抗炎、抗氧化、抗癌的功效^[25], 是一种治疗OSF有效并很有应用前景的选择。多项系统评价显示姜黄治疗OSF安全有效的, 特别是在缓解疼痛和烧灼感方面优势明显, 但未定量分析其治疗效果^[26-28]。

本课题组纳入6个RCT包含350例OSF患者的Meta分析^[29], 结果显示, 相比安慰剂, 姜黄素可改善OSF患者的最大张口度和烧灼感等症状。此外, 治疗1个月后, 姜黄素改善张口度比阳性药物对照组(番茄红素、氯倍他索、地塞米松+透明质酸

酶)疗效差($MD: -0.69, 95\%CI: -0.9 \sim -0.48, P < 0.0001$);但治疗2个月($MD: -0.61; 95\%CI: -3.29 \sim 2.07, P=0.66$)、3个月($MD: 0.09; 95\%CI: -2.40 \sim 2.57, P=0.94$)和6个月后($MD: 1.78; 95\%CI: -2.15 \sim 5.70, P=0.38$),姜黄素组和阳性药物对照组疗效差异无统计学意义。治疗3个月后,姜黄素改善烧灼感的效果比阳性药物对照组更好;但姜黄素组和阳性药物对照组治疗1个月、2个月和6个月后改善烧灼感的疗效相似。

该药常规用法为姜黄素胶囊300 mg,口服,每日2~3次,疗程3个月。目前尚未报道姜黄素治疗OSF的不良反应,但临床上需关注姜黄素治疗其它疾病时已发现的头晕、恶心、呕吐、腹胀、腹泻等不良反应^[30]。

Zhang等^[31]的研究发现,姜黄素可降低I型和III型胶原的表达水平,抑制成纤维细胞增殖,诱导细胞凋亡。Deng等^[32]研究表明,姜黄素可明显降低与OSF的发生和发展相关的结缔组织生长因子水平。姜黄素还可以通过增加维生素C和维生素E的水平,防止过氧化和DNA损伤,起到治疗OSF的作用^[33]。以上是姜黄素改善OSF临床症状的可能作用机制。

1.6 丹参

丹参(*salvia miltiorrhiza*)是一种具有抗氧化、抗炎、抗纤维化、抗凋亡作用的中药,在国内临床上广泛用于治疗OSF。本课题组纳入13个RCT共1190例患者的Meta分析结果显示,相比常规治疗,丹参注射液联合激素局部注射治疗OSF,张口度改善效果更好($MD = 0.23; 95\%CI: 0.16 \sim 0.30, P < 0.0001$),病损面积减少得更多($MD: -1.35; 95\%CI: -2.46 \sim -0.25, P=0.02$);烧灼感的VAS评分改善更好($MD: -0.77; 95\%CI: -1.38 \sim -0.16, P < 0.0001$);不良反应更少($RR=0.27; 95\%CI: 0.14 \sim 0.49, P < 0.0001$)^[34]。

另外两篇Meta分析(一篇纳入5个RCT包含236例患者;一篇纳入3个RCT包含172例患者)发现与单用曲安奈德比较,丹参联合醋酸曲安奈德注射液局部注射治疗,对OSF患者的张口度、疼痛症状和黏膜病损面积改善效果更好,且不增加不良反应发生率^[35-36]。

该药常规用法为丹参4 mL+曲安奈德40 mg,病灶内局部多点注射,每周1次,疗程3个月。该治疗方法耐受性较好,主要不良反应为痤疮、体重增加、疲劳、腹痛、背痛和胃肠道不适,但经补钾、

补钙、护胃等对症治疗后,上述不良反应可缓解,不影响OSF的治疗^[14, 37]。

丹参可增加超氧化物歧化酶活性,减少丙二醛的产生,并上调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)-2和MMP-9的表达,从而改善OSF的症状^[38-39]。丹酚酸A、丹酚酸B、丹参酮IIA是丹参的重要活性成分,三种活性成份均具有良好的抗纤维化活性。它们可以抑制黏膜成纤维细胞异常活力,抑制前胶原基因I型胶原A1(collagen I- $\alpha 1$, COL1A1)和III型胶原A1(collagen III- $\alpha 1$, COL3A1)的转录,减少胶原的累积,增加MMP-2/MMP-9活性,降低基质金属蛋白酶抑制剂-1/-2(tissue inhibitor of metalloproteinases-1/-2, TIMP-1/-2)表达,抑制结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、白介素6(interleukin 6, IL-6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)的转录和释放,从而起到抗OSF的作用^[40]。

1.7 芦荟

芦荟(*aloe vera*)含有羧肽酶、水杨酸、肽酶等多种成份,有止痛、消炎、免疫调节、抗氧化、抗肿瘤和促进伤口愈合等作用,可改善OSF的症状^[41]。一项纳入6个RCT包含413例OSF患者Meta分析结果显示,治疗1个月和2个月后,芦荟比阳性药物对照组(透明质酸酶联合类固醇、番茄红素、螺旋藻或抗氧化剂)缓解疼痛和烧灼感效果更好,但在3个月后差异无统计学意义;治疗1个月、2个月和3个月后最大张口度、舌伸展性、脸颊的灵活性方面差异都无统计学意义^[42]。

该药常规用法为芦荟凝胶5 mg,局部涂OSF处,每日3次,疗程3个月。芦荟凝胶几乎没有不良反应,只有极少恶心的不良反应报道^[42]。

1.8 药物治疗小结

考克兰的一项系统评价得出中等质量证据表明,全身给予番茄红素等抗氧化剂可能会在3~6个月时略微改善OSF患者最大张口度,并可在6个月及以上改善烧灼感VAS评分^[15]。一项对中医药及提取物治疗OSF的网状Meta分析推荐,改善OSF患者的最大张口度首选番茄红素和维生素E联用,其次选用芦荟凝胶^[43]。另一项纳入32项OSF治疗RCT(2063例患者)的网状Meta分析推荐,改善最大张口度首选Oxitar,次选番茄红素,透明质酸酶联用激素;改善烧灼感首选芦荟,次选抗氧化剂联用激素^[44]。Oxitar是印度的一种阿育吠陀类药

物,具有强抗氧化功能,但目前只有两个单中心的RCT报道其治疗OSF有效,缺乏循证医学证据支持,故其治疗OSF的安全性和有效性还有待进一步的验证^[45-46]。众多的研究证据表明抗氧化剂改善OSF的症状效果好,且证据等级较高,是一类非常有应用前景的OSF治疗药物。一项系统评价分析了19项临床试验,比较了不同的治疗方法,包括各种抗氧化剂,发现芦荟、姜黄素和番茄红素等抗氧化药可改善烧灼感、张口度等症状,在治疗OSF方面显示出积极效果^[47]。最新循证证据表明我国临床常用的丹参联合类固醇局部注射治疗,改善OSF最大张口度和烧灼感临床症状效果好^[48]。此外,一项Meta分析发现秋水仙碱治疗OSF有潜力,口服秋水仙碱可以改善OSF烧灼感,但几乎无增加最大张口度作用^[49]。

2 激光治疗

激光(laser)是治疗OSF的一种非常有应用前景的非侵入性技术,一个纳入20项激光治疗OSF研究(250例OSF患者)的系统评价,根据随访结果,发现二极管、KTP-532、二氧化碳和ErCr:YSGG等激光可改善OSF患者的最大张口度、舌灵活度、脸颊柔韧性、烧灼感或疼痛等症状,且无并发症^[50]。其中二极管激光可改善OSF患者最大张口度、烧灼感、舌灵活度和脸颊柔韧性,且伤口愈合良好,无疤痕形成;KTP-532激光用于严重张口受限的纤维索的切开手术且可以改善OSF的最大张口度。二氧化碳激光和ErCr:YSGG激光可以改善OSF最大张口度,缓解疼痛和烧灼感。但使用激光治疗成本较高,医生需要进行专业的训练和做好安全防护措施。这些因素限制了激光治疗OSF的应用。

3 手术治疗

手术(surgery)治疗对一些张口严重受限的OSF患者是一种较好的选择。一项对因OSF及口腔癌严重张口受限接受手术治疗患者的系统评价(含651例患者),随访时间中位数为12个月,结果显示手术使最大张口度增加了19.3 mm,在改善最大张口度方面,手术治疗比其他治疗手段更有优势^[51]。但手术治疗创伤大,只适用于张口严重受限、其它治疗方法无效、必须增加张口度的OSF患者。

4 总结与展望

目前已有己酮可可碱、透明质酸酶联合类固

醇、番茄红素、姜黄、丹参联合类固醇、芦荟等药物及激光和手术治疗OSF的循证医学研究,相关信息详见表1。当前的循证医学研究表明,己酮可可碱、透明质酸酶联合类固醇、番茄红素、姜黄素、丹参联合类固醇、芦荟等药物可有效改善OSF患者的最大张口度和烧灼感,且安全性好。此外,番茄红素比阳性药物对照组(姜黄素、芦荟、螺旋藻或倍他米松),改善患者的最大张口度效果更好;芦荟在治疗早期比阳性药物对照组(透明质酸酶联合类固醇、番茄红素、螺旋藻或抗氧化剂),改善烧灼感效果更好;丹参联合类固醇比单用类固醇,改善OSF患者张口度、疼痛和黏膜病损面积效果更好,且不增加不良反应发生率。激光可改善OSF最大张口度、疼痛等症状,并发症少,但成本较高。手术改善OSF最大张口度的效果明显,但创伤大。依据《循证临床实践指南制定与实施》^[52]证据质量评价,透明质酸酶联合类固醇、番茄红素、姜黄、丹参联合类固醇、芦荟等治疗OSF的证据等级均为A级;己酮可可碱治疗OSF的证据等级为B级;激光和手术治疗OSF的证据等级为C级。

OSF是慢性病且致病机制尚不明确,给其治疗带来了很大的挑战^[53-55]。OSF临床治疗棘手,药物治疗一个疗程一般需3个月。OSF治疗周期长,需重视患者用药的依从性。透明质酸酶联合类固醇、丹参联合类固醇等治疗方法,患者需每周去医院进行有创的局部注射治疗,影响患者的工作和生活,患者较难坚持3个月每周定期去注射治疗,此外,还有些患者对注射治疗有畏惧心理也需关注;己酮可可碱、番茄红素、姜黄素等口服药物,患者服用方便,不需每周去医院,只要定期复查即可,相对方便,但服药疗程长,需关注药物对肝肾功能的影响及其他不良反应。芦荟凝胶用药方法为口腔黏膜局部涂抹,用药方便,且不需要全身用药,可减少药物全身的不良反应,是一种相对精准的治疗方式,值得推荐。激光治疗是非侵入性无创的OSF治疗方法,治疗精准且效果较好,但需有价格昂贵的激光治疗仪和经过培训操作熟练的口腔医生,一定程度上限制了其推广应用。手术治疗OSF创伤大风险相对高,一般不推荐,但是张口度严重受限OSF患者短期内增加张口度的最有效方法。

综上所述,基于目前的循证医学研究证据并结合OSF患者用药依从性及临床实践,笔者建议张口度受限为主要症状的OSF患者可考虑口服番茄红素,烧灼感为主要症状的OSF患者可局部涂

表 1 治疗 OSF 循证医学研究的基本信息表

Table 1 The basic information sheet of evidence-based medical studies for the treatment of OSF

Intervention	Studies	Participants	Common usage and dosage	Outcomes	Level of evidence
Pentoxifylline ^[17]	3 RCT	247	400 mg, Po, Bid	Improved MMO and BS compared to placebo group	B
Hyaluronidase combined with steroids ^[19]	6 RCT	244	hyaluronidase 1 500 IU+dexamethasone 4 mg, local injection, 2 times a week	Improved MMO and BS, no additional clinical benefit compared to control drugs	A
Lycopene ^[21]	7 RCT	758	4 mg, Po, Bid	Improved MMO compared to placebo; no additional clinical benefit compared to control drugs	A
	16 RCT and 3 CT*	1 181		Safe and effective, but no statistically significant difference compared to other interventions	A
Turmeric ^[26-28]	9 CT	483			
	6 CT	298		Safe and effective with improved BS	A
	11 CT	428			
Curcumin ^[29]	6 RCT	350	300 mg, Po, Bid/Tid	Improved MMO and BS compared to placebo; similar efficacy to control groups	A
Salvia miltiorrhiza+corticosteroids ^[34]	13 RCT	1 190	Salvia miltiorrhiza 4 mL+triamcinolone 40 mg, local injection, 1 times a week	Better improvement in MMO, BS, MLA, and fewer adverse effects than conventional treatment	A
Salvia miltiorrhiza + triamcinolone ^[35-36]	5 RCT;	236	/	Better improvement in MMO, BS, and MLA without increasing adverse effects	A
	3 RCT	172	/		B
Aloe vera ^[42]	6 RCT	413	5 mg, topical application, Tid	After 1 or 2 months, aloe vera was more effective than the control groups in relieving BS; no statistically significant difference in MMO, TE, or CD	A
Laser ^[50]	20 CT	250	/	Laser treatment is effective and complication-free	C
Surgery ^[51]	32 CT	651	/	Surgery over other treatments to improve MMO	C

OSF: oral submucous fibrosis; RCT: randomized controlled trial; *CT: controlled trial; MMO: maximum mouth opening; BS: burning sensation; MLA: mucosal lesion area; TE: tongue extension; CD=cheek dexterity.

Levels of evidence: A: high-quality evidence from more than one RCT; Meta-analysis of high-quality RCT; B: moderate-quality evidence from one or more RCT; Meta-analysis of moderate-quality RCT. C: good quality evidence from one or more well-designed and executed moderate-quality evidence from non-randomised, observational, registry studies; or meta-analysis of these studies; expert opinion or consensus; case reports or case series; D: no evidence

芦荟凝胶,多种症状均较严重者可以考虑联合用药;张口严重受限,且药物和物理治疗无效者可考虑手术治疗改善张口受限的症状。己酮可可碱注射液和注射用透明质酸酶的药品在国内已上市,但说明书上无治疗 OSF 的适应证,可以遵照说明书用药原则用于治疗 OSF。而番茄红素、姜黄素和芦荟凝胶国外已有成品药物并用于治疗 OSF,但国内目前为健字号产品,我国可以引进这些进口药或国内医药公司将其开发成药品,为国内 OSF 的

治疗提供药物选择。此外,未来可探索将已证实治疗 OSF 安全有效的己酮可可碱、透明质酸酶、番茄红素、姜黄素、丹参等药物开发成安全有效的凝胶等局部涂抹制剂,这样用药会更方便,患者依从性会更高,还可降低治疗成本。

如上文所述,OSF 循证医学研究取得了较多的进展,可为治疗 OSF 的临床决策提供一定的循证医学证据支持,但目前的这些循证医学研究都指出由于纳入临床研究数量和样本量少,多为单中

心的临床研究,且纳入的研究异质性较高,循证医学研究结果有待进一步验证,故未来需更多设计良好、随访期长、结局指标标准化的多中心大样本的RCT,再进行循证医学评价。

【Author contributions】 Guo JC wrote and revised the article; Xie H revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Chen X, Xie H, Guo J. Drug treatment for oral submucous fibrosis: an update[J]. BMC Oral Health, 2023, 23(1): 748. doi: 10.1186/s12903-023-03488-9.
- [2] 翦新春, 高兴. 口腔黏膜下纤维性变的病因、致病机理、诊断与治疗[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(4): 217-225. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.04.001.
Jian XC, Gao X. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment of oral submucous fibrosis[J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(4): 217-225. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.04.001.
- [3] Xu HQ, Guo ZX, Yan JF, et al. Fibrotic matrix induces mesenchymal transformation of epithelial cells in oral submucous fibrosis[J]. Am J Pathol, 2023, 193(9): 1208 - 1222. doi: 10.1016 / j. aj-path.2023.05.014.
- [4] Younesi FS, Miller AE, Barker TH, et al. Fibroblast and myofibroblast activation in normal tissue repair and fibrosis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2024, 25: 617 - 638. doi: 10.1038 / s41580 - 024 - 00716-0.
- [5] Warnakulasuriya S, Chen THH. Areca nut and oral cancer: evidence from studies conducted in humans[J]. J Dent Res, 2022, 101(10): 1139-1146. doi: 10.1177/00220345221092751.
- [6] Yuwanati M, Ramadoss R, Kudo Y, et al. Prevalence of oral submucous fibrosis among areca nut chewers: a systematic review and meta-analysis[J]. Oral Dis, 2023, 29(5): 1920-1926. doi: 10.1111/odi.14235.
- [7] Qin X, Ning Y, Zhou L, et al. Oral submucous fibrosis: etiological mechanism, malignant transformation, therapeutic approaches and targets[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4992. doi: 10.3390 / ijms24054992.
- [8] Bijai LK, Muthukrishnan A. Potential role of fibroblast senescence in malignant transformation of oral submucous fibrosis[J]. Oral Oncol, 2022, 127: 105810. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.105810.
- [9] Kujan O, Mello FW, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral submucous fibrosis: a systematic review and meta-analysis [J]. Oral Dis, 2021, 27(8): 1936-1946. doi: 10.1111/odi.13727.
- [10] Murthy V, Mylonas P, Carey B, et al. Malignant transformation rate of oral submucous fibrosis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Med, 2022, 11(7): 1793. doi: 10.3390/jcm11071793.
- [11] 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. doi: 10.1016/j.oooo.2012.10.006.
- [12] Goel S, Ahmed J. A comparative study on efficacy of different treatment modalities of oral submucous fibrosis evaluated by clinical staging in population of Southern Rajasthan[J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11(1): 113-118. doi: 10.4103/0973-1482.139263.
- [13] Alora Veedu R, Balan A, Sankar SP. A randomized double-blind, multiple-arm trial comparing the efficacy of submucosal injections of hyaluronidase, dexamethasone, and combination of dexamethasone and hyaluronidase in the management of oral submucous fibrosis[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2015, 120(5): 588-593.e1. doi: 10.1016/j.oooo.2015.07.003.
- [14] 吴颖芳, 彭解英, 阙国鹰, 等. 中西医结合治疗口腔黏膜下纤维化的疗效[J]. 中南大学学报(医学版), 2010, 35(4): 358-364. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2010.04.013.
Wu YF, Peng JY, Que GY, et al. Therapeutic effect of the combination of traditional Chinese medicine and western medicine on patients with oral submucous fibrosis[J]. J Cent South Univ Med Sci, 2010, 35(4): 358 - 364. doi: 10.3969 / j. issn. 1672 - 7347.2010.04.013.
- [15] Jones A, Veale B, Li T, et al. Interventions for managing oral submucous fibrosis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2024, 2: CD007156. doi: 10.1002/14651858.CD007156.pub3.
- [16] Shah SU, Nigar S, Yousofi R, et al. Comparison of triamcinolone with pentoxifylline and vitamin E efficacy in the treatment of stage 2 and 3 oral submucous fibrosis: a randomized clinical trial[J]. SAGE Open Med, 2023, 11: 20503121231200757. doi: 10.1177 / 20503121231200757.
- [17] Liu J, Chen F, Wei Z, et al. Evaluating the efficacy of pentoxifylline in the treatment of oral submucous fibrosis: a meta-analysis [J]. Oral Dis, 2018, 24(5): 706-716. doi: 10.1111/odi.12715.
- [18] Ek J, John B, Sharma A, et al. Comparison of intralesional placenterex versus hyaluronidase and dexamethasone injection in the symptomatic management of stage II oral submucous fibrosis - a prospective study[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2023, 75(4): 3530-3534. doi: 10.1007/s12070-023-04016-5.
- [19] Guo J, Xie H, Mao S, et al. Efficacy of hyaluronidase combined with corticosteroids in treatment of oral submucous fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. J Oral Pathol Med, 2020, 49(4): 311-319. doi: 10.1111/jop.13009.
- [20] Ozkan G, Günel-Köroğlu D, Karadag A, et al. A mechanistic updated overview on lycopene as potential anticancer agent[J]. Biomed Pharmacother, 2023, 161: 114428. doi: 10.1016 / j. bio-pha.2023.114428.
- [21] Guo J, Xie H, Wu H, et al. Efficacy of lycopene in the treatment of oral submucous fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Evid Based Dent Pract, 2020, 20(4): 101471. doi: 10.1016/j.jebdp.2020.101471.
- [22] Gupta N, Kalaskar A, Kalaskar R. Efficacy of lycopene in management of oral submucous fibrosis - a systematic review and meta-analysis[J]. J Oral Biol Craniofacial Res, 2020, 10(4): 690-697. doi: 10.1016/j.jobcr.2020.09.004.
- [23] Kumar A, Bagewadi A, Keluskar V, et al. Efficacy of lycopene in the management of oral submucous fibrosis[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2007, 103(2): 207 - 213. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.07.011.
- [24] Gao X, Lin B, Chen C, et al. Lycopene from tomatoes and tomato products exerts renoprotective effects by ameliorating oxidative stress, apoptosis, pyroptosis, fibrosis, and inflammatory injury in calcium oxalate nephrolithiasis: the underlying mechanisms[J].

- Food Funct, 2024, 15(8): 4021-4036. doi: 10.1039/d4fo00042k.
- [25] Mobeen S, Sv R, Jd S, et al. A novel herbal paste formulation of turmeric, tulsi, and honey for the treatment of oral submucous fibrosis[J]. Cureus, 2023, 15(10): e46608. doi: 10.7759 / cureus.46608.
- [26] Ingle E. Turmeric in the management of oral submucous fibrosis - a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Health Sci(Qasim), 2020, 14(3): 41-46.
- [27] Al-Maweri SA. Efficacy of curcumin for management of oral submucous fibrosis: a systematic review of randomized clinical trials [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2019, 127(4): 300-308. doi: 10.1016/j.oooo.2019.01.010.
- [28] Rai A, Kumar N, Sharma S, et al. Turmeric in the management of oral submucous fibrosis - a systematic review and meta-analysis [J]. J Cancer Res Ther, 2021, 17(2): 327-335. doi: 10.4103/jert.JCRT_95_20.
- [29] 郭锦材, 谢辉, 吴昊, 等. 姜黄素治疗口腔黏膜下纤维性变有效性的 Meta 分析[J]. 华西口腔医学杂志, 2021, 39(2): 195-202. doi: 10.7518/hxkq.2021.02.011.
- Guo JC, Xie H, Wu H, et al. Efficacy of curcumin in the treatment of oral submucous fibrosis: a meta-analysis[J]. West China J Stomatol, 2021, 39(2): 195-202. doi: 10.7518/hxkq.2021.02.011.
- [30] Akbari S, Kariznavi E, Jannati M, et al. Curcumin as a preventive or therapeutic measure for chemotherapy and radiotherapy induced adverse reaction: a comprehensive review[J]. Food Chem Toxicol, 2020, 145: 111699. doi: 10.1016/j.fct.2020.111699.
- [31] Zhang SS, Gong ZJ, Li WH, et al. Antifibrotic effect of curcumin in TGF- β 1-induced myofibroblasts from human oral mucosa[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2012, 13(1): 289-294. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.1.289.
- [32] Deng YT, Chen HM, Cheng SJ, et al. Arecoline-stimulated connective tissue growth factor production in human buccal mucosal fibroblasts: modulation by curcumin[J]. Oral Oncol, 2009, 45(9): e99-e105. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.04.004.
- [33] Rai B, Kaur J, Jacobs R, et al. Possible action mechanism for curcumin in pre-cancerous lesions based on serum and salivary markers of oxidative stress[J]. J Oral Sci, 2010, 52(2): 251-256. doi: 10.2334/josnurd.52.251.
- [34] Xie H, Guo J, Tan B, et al. Efficacy of salvia miltiorrhiza injection combined with steroids in the treatment of oral submucous fibrosis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(27): e16339. doi: 10.1097 / MD.00000000000016339.
- [35] 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. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2018.06.007.
- Cai XJ, Huang JH, Yao ZG, et al. Treatment of oral submucous fibrosis with local injection of salvia miltiorrhiza combined with triamcinolone acetonide: a meta-analysis[J]. J Prev Treat Stomatol Dis, 2018, 26(6): 374-378. doi: 10.12016 / j. issn. 2096 - 1456.2018.06.007.
- [36] 杨博, 唐瞻贵. 丹参联合醋酸曲安奈德注射液治疗口腔黏膜下纤维化的 Meta 分析[J]. 中成药, 2018, 40(10): 2165-2169. doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2018.10.010.
- Yang B, Tang ZG. Meta-analysis of the combination therapy of salvia miltiorrhiza and triamcinolone acetonide acetate injection in treating oral submucous fibrosis[J]. Chin Tradit Pat Med, 2018, 40(10): 2165-2169. doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2018.10.010.
- [37] 苏炜, 孙义梅, 甘琴, 等. 丹参联合泼尼松龙治疗口腔黏膜下纤维化的疗效观察[J]. 广西医学, 2013, 35(7): 921-922, 925. doi: 10.11675/j.issn.0253-4304.2013.07.41.
- Su W, Sun YM, Gan Q, et al. Clinical observation of salvia miltiorrhiza combined with prednisolone in the treatment of oral submucosal fibrosis[J]. Guangxi Med J, 2013, 35(7): 921-922, 925. doi: 10.11675/j.issn.0253-4304.2013.07.41.
- [38] Ma S, Yang D, Wang K, et al. Cryptotanshinone attenuates isoprenaline-induced cardiac fibrosis in mice associated with upregulation and activation of matrix metalloproteinase-2[J]. Mol Med Rep, 2012, 6(1): 145-150. doi: 10.3892/mmr.2012.866.
- [39] Zhang Y, Zhang Y, Xie Y, et al. Multitargeted inhibition of hepatic fibrosis in chronic iron-overloaded mice by salvia miltiorrhiza[J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(2): 671-681. doi: 10.1016 / j. jep.2013.05.028.
- [40] 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. doi: 10.3390/molecules20046794.
- [41] Anuradha A, Patil B, Asha VR. Evaluation of efficacy of aloe vera in the treatment of oral submucous fibrosis - a clinical study[J]. J Oral Pathol Med, 2017, 46(1): 50-55. doi: 10.1111/jop.12463.
- [42] Al-Maweri SA, Ashraf S, Lingam AS, et al. Aloe vera in treatment of oral submucous fibrosis: a systematic review and meta-analysis [J]. J Oral Pathol Med, 2019, 48(2): 99-107. doi: 10.1111 / jop.12789.
- [43] Rajesh Kashyap R, Shanker Kashyap R. Herbal derivatives in the management of mouth opening in oral submucous fibrosis-a network meta-analysis[J]. Oral Dis, 2021, 27(7): 1606-1615. doi: 10.1111/odi.13544.
- [44] Gopinath D, Hui LM, Veettil SK, et al. Comparative efficacy of interventions for the management of oral submucous fibrosis: a systematic review and network meta-analysis[J]. J Pers Med, 2022, 12(8): 1272. doi: 10.3390/jpm12081272.
- [45] Patil S, Santosh BS, Maheshwari S, et al. Efficacy of oxitard capsules in the treatment of oral submucous fibrosis[J]. J Cancer Res Ther, 2015, 11(2): 291-294. doi: 10.4103/0973-1482.136023.
- [46] Patil S, Halgatti V, Maheshwari S, et al. Comparative study of the efficacy of herbal antioxidants oxitard and aloe vera in the treatment of oral submucous fibrosis[J]. J Clin Exp Dent, 2014, 6(3): e265-70. doi: 10.4317/jced.51424.
- [47] Pérez-Leal M, Lanciano F, Flacco N, et al. Antioxidant treatments in patients with oral submucous fibrosis: a systematic review[J]. J Oral Pathol Med, 2024, 53(1): 31-41. doi: 10.1111/jop.13503.
- [48] Mao T, Yang L, Xiong H, et al. Traditional Chinese medication for oral submucous fibrosis: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Oral Dis, 2024, 30(4): 1897-1911. doi: 10.1111/odi.14699.
- [49] Rai A, Kumar A, Shree P, et al. Colchicine in the management of oral submucous fibrosis: a systematic review, meta-analysis, and GRADE-based assessment of certainty of evidence[J]. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2023, 75(4): 4125-4136. doi:

- 10.1007/s12070-023-03876-1.
- [50] Gupta S, Jawanda MK. Laser as a promising non-invasive technique to treat oral submucous fibrosis: a systematic review of the literature[J]. Saudi Dent J, 2021, 33(7): 413-423. doi: 10.1016/j.sdentj.2020.11.005.
- [51] Bouman MA, Dijkstra PU, Reintsema H, et al. Surgery for extra-articular trismus: a systematic review[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2016, 54(3): 253-259. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.08.269.
- [52] 王小钦, 王吉耀. 循证临床实践指南的制定与实施[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- Wang XQ, Wang JY. Formulation and implementation of evidence-based clinical practice guidelines[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2016.
- [53] Li M, Deng Z, Xie C, et al. Fibroblast activating protein promotes the proliferation, migration, and activation of fibroblasts in oral submucous fibrosis[J]. Oral Dis, 2024, 30(3): 1252 - 1263. doi: 10.1111/odi.14602.
- [54] Wang SY, Zhang SJ, Meng HF, et al. DPSCs regulate epithelial-T cell interactions in oral submucous fibrosis[J]. Stem Cell Res Ther, 2024, 15(1): 113. doi: 10.1186/s13287-024-03720-5.
- [55] Mehta CH, Paliwal S, Muttigi MS, et al. Polyphenol-based targeted therapy for oral submucous fibrosis[J]. Inflammopharmacology, 2023, 31(5): 2349-2368. doi: 10.1007/s10787-023-01212-1.
- (编辑 张琳, 曾曙光)



Open Access

This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.
Copyright © 2024 by Editorial Department of Journal of Prevention and Treatment for Stomatological Diseases



官网



【作者简介】 郭锦材, 副主任药师, 副教授, 硕士研究生导师, 长沙市卫生健康高层次人才, 现任长沙市口腔医院药剂科主任、口腔临床药理学教研室主任、优秀学科带头人。主持湖南省自然科学基金等课题 11 项; 第一或通讯作者发表核心和 SCI 论文 40 余篇, 其中 JCR 一区 SCI 论文 7 篇, 获湖南省医学科技奖 1 项(排名第 2)和国家发明专利 1 项(排名第 1); 担任《口腔疾病防治》等核心期刊青年编委, *Oral diseases* 等 SCI 和《实用口腔医学杂志》等 CSCD 期刊审稿专家; 担任中华口腔医学会口腔药专业委员会委员、湖南省药师协会知识产权研究专业委员会副主任委员、湖南省口腔医学会理事、长沙市药学会药理学专业委员会副主任委员等学术任职。荣获湖湘药学先锋、湖南省优秀药师、湖南省最美药师、长沙市骨干医师、长沙市青年岗位能手、长沙市记功、长沙市向上向善好青年等荣誉。



【通信作者简介】 谢辉, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 国际牙学院院士, 长沙市口腔医院·湖南中医药大学口腔医学院原院长, 中华口腔医学会理事会理事、中华口腔医学会牙周病学专业委员会常务委员, 湖南省口腔医学会牙周病专业委员会首任主任委员, 湖南省口腔临床质量控制中心副主任。长期从事口腔临床、教学、科研工作, 擅长牙周病、口腔黏膜病, 特别是中重度牙周炎的多学科个性化系统治疗, 有较强解决本专业复杂疑难问题能力。积极投身医学教育和科研创新, 主持省市级科研课题 10 余项(其中省部级 4 项), 发表论文 40 余篇(其中 SCI 论文 10 余篇); 参编著作 2 部(副主编), 获湖南省医学科技奖三等奖 1 项。