

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

杨 博， 唐瞻贵*
(中南大学湘雅口腔医学院, 湖南 长沙 410008)

摘要: **目的** 对丹参联合醋酸曲安奈德注射液治疗口腔黏膜下纤维化进行 Meta 分析。**方法** 检索 Pubmed、Web of Knowledge、CNKI、VIP 等数据库 (检索时限从建库至 2018 年 1 月) 中丹参联合醋酸曲安奈德注射液与单用醋酸曲安奈德注射液治疗口腔黏膜下纤维化的随机对照试验, 再通过 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 5 篇文献, 236 例患者, 其中男性 189 例, 女性 47 例。与对照组 (单用醋酸曲安奈德注射液) 比较, 治疗后试验组 (丹参联合醋酸曲安奈德注射液) 张口度显著提高 ($P < 0.000\ 01$), 黏膜病损面积、VAS 疼痛评分显著降低 ($P \leq 0.05$), 同时 2 组不良反应发生率无显著性差异 ($P > 0.05$)。**结论** 与单用醋酸曲安奈德注射液比较, 联合丹参后可有效改善口腔黏膜下纤维化患者张口受限、疼痛症状, 明显减小黏膜病损面积, 而且不良反应发生率相当。

关键词: 丹参; 醋酸曲安奈德注射液; 口腔黏膜下纤维化; Meta 分析
中图分类号: R287 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2018)10-2165-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.10.010

Meta-analysis of the combination therapy of *Salvia miltiorrhiza* and Triamcinolone Acetonide Acetate Injection in treating oral submucous fibrosis

YANG Bo, TANG Zhan-gui*
(Xiangya School of Stomatology, Central South University, Changsha 410008, China)

KEY WORDS: *Salvia miltiorrhiza* Bge.; Triamcinolone Acetonide Acetate Injection; oral submucous fibrosis; Meta-analysis

口腔黏膜下纤维化是一种慢性、进行性、具有癌变倾向的口腔黏膜疾病^[1], 以口腔黏膜弹性下降、颜色苍白变硬、黏膜下纤维条索形成、灼痛感、进行性张口受限、舌运动障碍为特征^[2-4], 目前临床上主要治疗方法是减轻口腔灼痛、改善张口受限、缩小口腔内病损范围等^[5]。曲安奈德是一种抗炎、抗过敏作用较强、较持久的糖皮质激素^[6], 广泛应用于口腔黏膜下纤维化、硬皮病、特发性肺间质纤维化、皮肤瘢痕等纤维化疾病的临床治疗^[7-11]。丹参是唇形科鼠尾草属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的根及根茎, 最早记载于《神农本草经》, 《本草纲目》中也有对其形状、根茎功能的详细解说, 对氧化损伤有保护作用^[12-13], 能改善微循环障碍^[14], 对辅助治疗口腔黏膜下纤维化也有一定效果, 已在临床应用中得到了证

实^[15], 但缺乏该药材联合醋酸曲安奈德注射液和单用后者治疗口腔黏膜下纤维化疗效比较的高质量临床证据。因此, 本研究采用 Cochrane 系统评价方法, 对现有临床试验结果进行质量评价和汇总分析, 评价两者联用治疗口腔黏膜下纤维化的疗效和安全性, 以期为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计 选择比较丹参联合醋酸曲安奈德注射液与单用醋酸曲安奈德注射液治疗口腔黏膜下纤维化的随机对照试验, 中英文文献、是否使用盲法不限。

1.1.2 研究对象 确诊为口腔黏膜下纤维化的患者, 不受性别、种族限制, 年龄不小于 18 岁, 1 个月内未使用抗生素, 3 个月内未使用免疫抑制剂。

收稿日期: 2018-02-26
作者简介: 杨 博 (1992—), 男, 硕士生, 研究方向为口腔黏膜下纤维化。Tel: 18618397680, E-mail: tihs86@126.com
* 通信作者: 唐瞻贵 (1964—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向为口腔黏膜下纤维化。Tel: (0731) 84805482, E-mail: tan-gzhangui@aliyun.com

1.1.3 干预措施 试验组病损区域局部注射或外用丹参相关制剂,同时局部注射醋酸曲安奈德注射液;对照组病损区域仅局部注射醋酸曲安奈德注射液,其他治疗措施完全一致。治疗时间不少于4周,总样本量不少于20例。

1.1.4 结局指标 张口度(患者最大张口时,用游标卡尺测量上下中切牙之间的距离);视觉类比重表(VAS)疼痛评分(无疼痛为0,轻度疼痛为1~3,中度疼痛为4~6,重度疼痛为7~10);黏膜病损面积;患者用药期间不良反应发生率。

1.2 检索策略 按Cochrane协作网口腔健康组的要求制定检索策略,以“oral submucous fibrosis”“OSF”“OSMF”“triamcinolone acetonide”“salvianolic acid”“salvia miltiorrhiza”为英文关键词,检索Pubmed、Web of Knowledge、Cochrane Library、EMbase、Wiley Online Library、Springer Journal数据库中从建库至2018年1月收录的相关英文文献;以“丹参”“曲安奈德”“口腔黏膜下纤维化”“口腔黏膜下纤维性变”为中文关键词,检索CNKI、VIP、Wanfang Data数据库中从建库至2018年1月收录的相关中文文献。

1.3 文献筛选和资料提取 阅读全文后,由2名评价员独立提取资料并交叉核对,如遇分歧,则通过讨论或由第3位研究者协助解决。提取资料包括试验地点、试验对象人口学特征、使用药物种类、剂量及疗程、疗效判断指标、不良反应发生率、复发率等。

1.4 文献质量评价 按照Cochrane协助网推荐的偏倚风险评估方法,对纳入试验的方法学质量进行评价,包括随机方案的产生、隐蔽分组、对患者和医生实施盲法、对结果评价实施盲法、不完整结果数据、选择性报告结果、其他偏倚,主要从选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、报告偏倚5个方面评价纳入研究的偏倚风险。在评价结果中,“Low risk”表示低偏倚风险,“High risk”表示高偏倚风险,“Unclear risk”表示文献对偏倚评估未提供足够信息或提供不确定信息。然后,利用RevMan 5.3软件生成偏倚风险百分图及偏倚风险总结图。

1.5 统计学方法 采用Cochrane协作网提供的RevMan5.3软件进行Meta分析,计量资料采用加权均数差(WMD),以95%CI表示。 χ^2 检验分析各试验的异质性,检验水平 $\alpha=0.10$ 。 I^2 对异质性进行定量分析,若差异无统计学意义($P>0.1$, $I^2<50\%$),Meta分析采用固定效应模型;若差异有统计学意义($P<0.1$, $I^2>50\%$),则进一步分析异质性来源,在排除明显临床异质性的影响后采用随机效应模型进行Meta分析。

2 结果

2.1 文献检索与筛选 初步检索出87篇相关文献,经筛选后,最终纳入5篇符合要求的随机对照试验文献[17-21]。流程见图1。

2.2 纳入研究一般特征 共纳入符合条件的患者236例,其中男性189例,女性47例。见表1。

表 1 纳入研究一般特征
Tab. 1 General characteristics of included studies

纳入研究	研究对象	干预措施	结局指标	安全性评估
左雯鑫 2014 ^[16]	34 例患者,全部为男性,平均年龄 36 岁	试验组:40 mg/mL 醋酸曲安奈德注射液局部注射,1 次/周;复方丹参滴丸(27 mg/丸)含服,10 丸/次,2 次/d,共 12 周 对照组:40 mg/mL 醋酸曲安奈德注射液局部注射,1 次/周,共 12 周	开口度、VAS 疼痛评分	试验组 2 例患者、对照组 3 例患者出现轻度库欣综合征
薛洪权 2016 ^[17]	82 例患者,男性 77 例,女性 5 例,年龄 18 ~ 57 岁,平均年龄 39 岁	试验组:40 mg/mL 醋酸曲安奈德注射液局部注射,1.5 g/mL 丹参注射液局部注射,1 次/周,共 12 周 对照组:40 mg/mL 醋酸曲安奈德注射液局部注射,1 次/周,共 12 周	开口度、VAS 疼痛评分、黏膜病损面积	未记录不良反应发生
贾金林 2016 ^[18]	30 例患者,男性 17 例,女性 13 例,年龄 21 ~ 50 岁,平均年龄 36 岁	试验组:40 mg/mL 醋酸曲安奈德注射液局部注射,1.5 g/mL 丹参注射液局部注射,1 次/周,共 12 周 对照组:40 mg/mL 醋酸曲安奈德注射液局部注射,1 次/周,共 12 周	开口度、VAS 疼痛评分、黏膜病损面积	未记录不良反应发生
赵雁焕 2017 ^[19]	70 例患者,男性 41 例,女性 29 例,年龄 19 ~ 62 岁	试验组:40 mg/mL 醋酸曲安奈德注射液局部注射,1.5 g/mL 丹参注射液局部注射,1 次/周,共 12 周 对照组:40 mg/mL 醋酸曲安奈德注射液局部注射,1 次/周,共 12 周	开口度、VAS 疼痛评分、黏膜病损面积	未记录不良反应发生
邱喜丽 2013 ^[20]	20 例确诊的口腔黏膜下纤维化中期患者,全部为男性,年龄 18 ~ 50 岁	试验组:10 mg/mL 醋酸曲安奈德注射液、1.5 g/mL 丹参注射液各局部注射 4 mL,1 次/周,共 4 周 对照组:10 mg/mL 醋酸曲安奈德注射液局部注射 8 mL,1 次/周,共 4 周	开口度、VAS 疼痛评分	试验组未发现不良反应;对照组 1 例患者出现肝功能异常,2 例患者出现痤疮

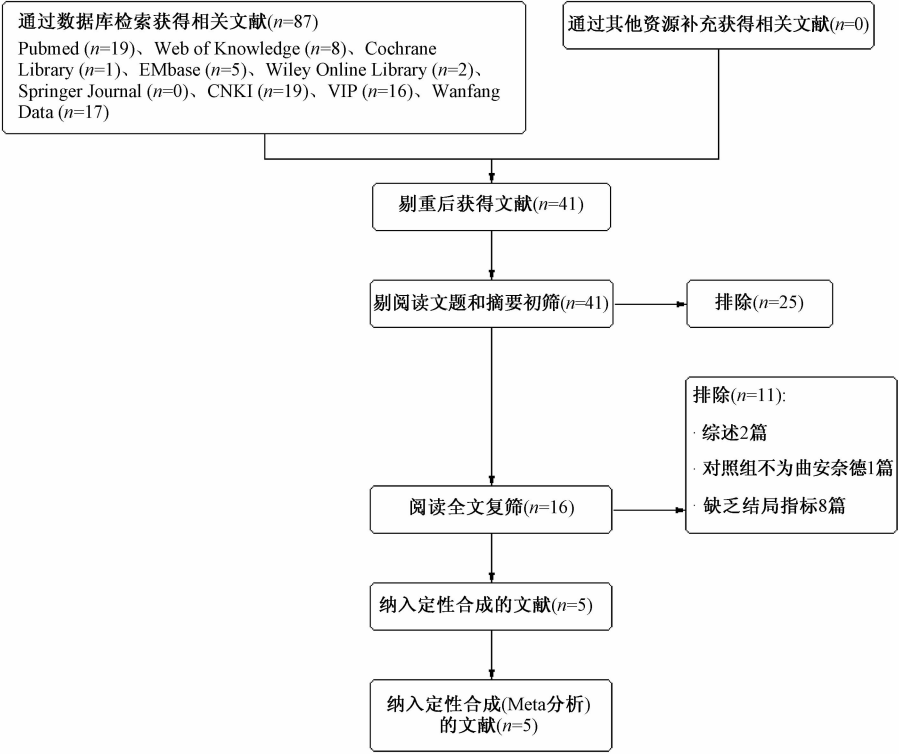


图 1 文献检索与筛选流程

Fig. 1 Literature retrieval and screening process

2.3 方法学质量及偏倚风险评价 所有研究均采用随机方法，试验组、对照组基线相似，而且均无失访，并实施隐蔽分组和单盲（患者）。其中，4 篇研究由于临床医师要实施 2 次局部注射，故无法采取盲法，有较高的实施偏倚；1 篇研究得出的结果标准差明显较其他研究大，可能存在较高的测量偏倚。见图 2~3。

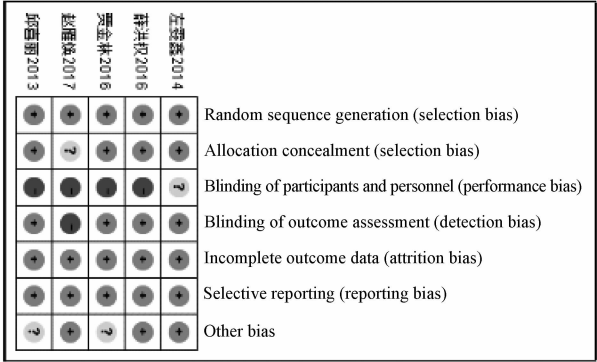


图 2 纳入研究偏倚风险（I）

Fig. 2 Risk of bias in included studies（I）

2.4 Meta 分析

2.4.1 张口度 所有研究均有纳入，试验组、对照组均为 118 例。固定效应模型 Meta 分析显示，治疗后试验组张口度显著高于对照组，差异有统计

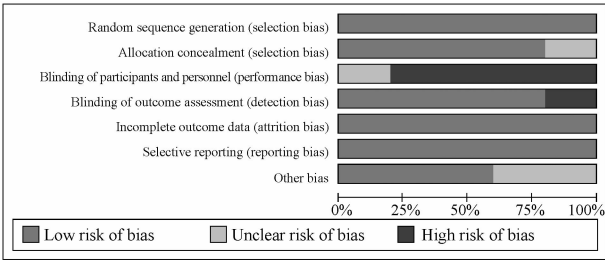


图 3 纳入研究偏倚风险（II）

Fig. 3 Risk of bias in included studies（II）

学意义 [加权均数差（WMD）= 4.87，95% CI（3.27，6.47）， $P < 0.000\ 01$]。见图 4。

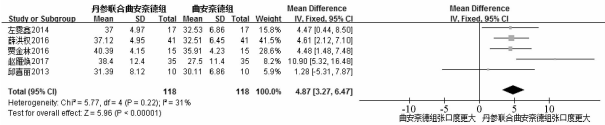


图 4 纳入研究张口度 Meta 分析

Fig. 4 Meta-analysis of mouth opening degrees in included studies

2.4.2 VAS 疼痛评分 所有研究均有纳入，试验组、对照组均为 118 例。随机效应模型 Meta 分析显示，治疗后试验组 VAS 疼痛评分显著低于对照组，差异有统计学意义 [WMD = -0.42，95% CI（-0.84，-0.00）， $P = 0.05$]。见图 5。

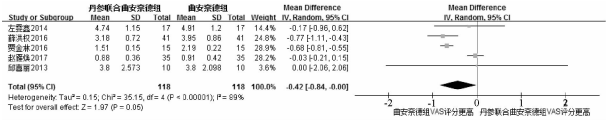


图 5 纳入研究 VAS 疼痛评分 Meta 分析

Fig. 5 Meta-analysis of VAS pain scores in included studies

2.4.3 黏膜病损面积 共纳入 3 篇研究，试验组、对照组均为 91 例。随机效应模型 Meta 分析显示，治疗后试验组黏膜病损面积显著低于对照组，差异有统计学意义 [WMD = -1.61, 95% CI (-2.25, -1.10), $P < 0.000 01$]。见图 6。

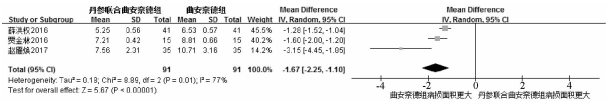


图 6 纳入研究黏膜病损面积 Meta 分析

Fig. 6 Meta-analysis of mucous membrane lesion areas in included studies

2.4.4 安全性 共纳入 2 篇研究，同质性检验结果显示 $P = 0.33$, $I^2 = 0$ ，即无明显异质性。固定效应模型 Meta 分析显示，试验组、对照组不良反应发生率差异无统计学意义 [OR = 0.33, 95% CI (0.07, 1.56), $P = 0.16$]。见图 7。

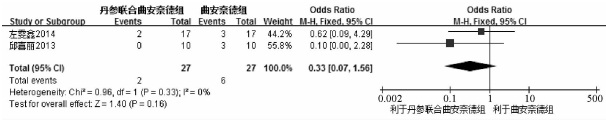


图 7 纳入研究不良反应发生率 Meta 分析

Fig. 7 Meta-analysis of incidence rates of adverse reaction in included studies

2.4.5 发表偏倚 图 8 显示，纳入研究在漏斗两侧的分布基本对称，表明对张口度而言，存在发表偏倚的可能性较小。图 9 显示，漏斗对称性较差，表明对 VAS 疼痛评分而言，可能存在一定的发表偏倚。

3 讨论

曲安奈德是一种具有抗炎及免疫抑制功能的糖皮质激素类药物^[21]，临床上用于治疗口腔黏膜下纤维化，疗效显著；丹参为一种活血化瘀药，能改善微循环障碍，对该疾病也有一定疗效^[15]。本研究发现，治疗后试验组（丹参联合醋酸曲安奈德注射液）张口度显著高于对照组（醋酸曲安奈德注射液）（ $P < 0.000 01$ ），提示丹参辅助治疗对患者张口受限症状有显著缓解效果；试验组 VAS 疼

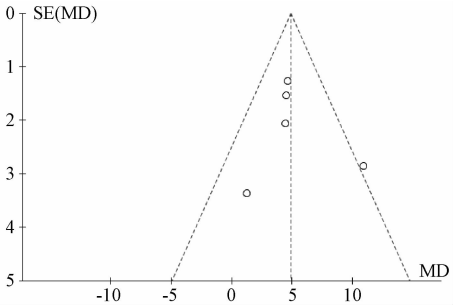


图 8 纳入研究张口度漏斗图

Fig. 8 Funnel plot for mouth opening degrees in included studies

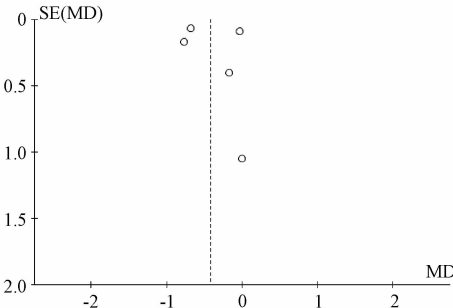


图 9 纳入研究 VAS 疼痛评分漏斗图

Fig. 9 Funnel plot for VAS pain scores in included studies

痛评分显著低于对照组（ $P \leq 0.05$ ），提示丹参辅助治疗对患者自我疼痛感受有所缓解，进而可提高生活质量，避免因长期疼痛而导致的身心疾病；试验组黏膜病损面积显著低于对照组（ $P < 0.000 01$ ），提示丹参辅助治疗可减少黏膜病损程度，将其恢复至正常，逆转病变范围，进而达到根治该疾病的效果。同时，还对联合用药的安全性进行了分析，发现 5 篇研究中有 2 篇报道了用药后的不良反应，Meta 分析结果显示，试验组、对照组不良反应发生率差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ）。

综上所述，丹参联用醋酸曲安奈德注射液在改善口腔黏膜下纤维化患者体征（黏膜病损面积）和症状（开口受限和疼痛）方面效果显著，而且治疗期间不良反应发生率与单用醋酸曲安奈德注射液相当。然而，本研究仍存在局限性，如纳入研究数量较少，缺乏灰色文献，可能会漏掉部分研究结果而导致发表偏倚，VAS 疼痛评分漏斗图也印证了这一点；仅涉及单因素研究，未考虑到丹参、醋酸曲安奈德注射液与其他因素的交互作用，因此，今后需要更多高质量、多中心、疗效评价指标及其评估方法均统一的随机对照试验。

参考文献：

[1] Wollina U, Verma S B, Ali F M, *et al.* Oral submucous fibrosis: an update[J]. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015, 8: 193-204.

[2] Arakeri G, Rai K K, Hunasqi S, *et al.* Oral submucous fibrosis: An update on current theories of pathogenesis[J]. *J Oral Pathol Med*, 2017, 46(6): 406-412.

[3] Pindborg J J, Sirsat S M. Oral submucous fibrosis[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1966, 22(6): 764-779.

[4] Pindborg J J. Oral submucous fibrosis as a precancerous condition[J]. *Scand J Dent Res*, 1984, 92(3): 224-229.

[5] Shanbhag V K L. Medical management of oral submucous fibrosis[J]. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2015, 2(1): 51.

[6] Caro D V, Sutera F M, Giannola L I. *In situ* delivery of corticosteroids for treatment of oral diseases[J]. *Ther Deliv*, 2017, 8(10): 899-914.

[7] Ameer N T, Shukla R K. A cross sectional study of oral submucous fibrosis in central India and the effect of local triamcinolone therapy[J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2012, 64(3): 240-243.

[8] Gupta S, Ghosh S, Gupta S. Interventions for the management of oral lichen planus: a review of the conventional and novel therapies[J]. *Oral Dis*, 2017, 23(8): 1029-1042.

[9] Singh M, Niranjana H S, Mehrotra R, *et al.* Efficacy of hydrocortisone acetate/hyaluronidase *vs* triamcinolone acetonide/hyaluronidase in the treatment of oral submucous fibrosis[J]. *Indian J Med Res*, 2010, 131: 665-669.

[10] Siponen M, Huuskonen L, Kallio-Pulkkinen S, *et al.* Topical tacrolimus, triamcinolone acetonide, and placebo in oral lichen planus: a pilot randomized controlled trial[J]. *Oral Dis*, 2017, 23(5): 660-668.

[11] Jonas J B, Kreissig I, Degenring R F. Treatment of oedematous, proliferative and neovascular diseases by intravitreal triamcinolone acetonide[J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2003, 220(6): 384-390.

[12] Yan X F, Zhao P, Ma D Y, *et al.* Salvianolic acid B protects hepatocytes from H₂O₂ injury by stabilizing the lysosomal membrane[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(29): 5333-5344.

[13] Yuan X L, Xiang Y J, Zhu N, *et al.* Salvianolic acid A protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing platelet activation and inflammation[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 961-966.

[14] 蔺 瑞, 段佳林, 牟 菲, 等. 丹参主要活性成分体内代谢途径及产物研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(19): 2271-2277.

[15] Jiang X W, Zhang Y, Yang S K, *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] 左雯鑫, 李晓宇, 蔡淦英, 等. 复方丹参滴丸联合曲安奈德治疗口腔黏膜下纤维性变的临床研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2014, 30(6): 846-848.

[17] 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.

[18] 贾金林. 曲安奈德联合丹参注射液治疗不同程度口腔黏膜下纤维变性的疗效分析[J]. 贵州医药, 2016, 40(1): 53-55.

[19] 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-β1、IL-6 的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(5): 673-675, 679.

[20] 邱喜丽. 口腔黏膜下纤维化的疗效评估及 wnt1 的表达[D]. 长沙: 中南大学, 2013.

[21] Dahl J, Hammert W C. Overview of injectable corticosteroids[J]. *J Hand Surg Am*, 2012, 37(8): 1715-1717.