

西帕依固龈液治疗复发性阿弗他溃疡的疗效的Meta分析

刘群*,张东萍,巫爱峰(嵊州市人民医院药剂科,浙江 嵊州 312400)

中图分类号 R780.1,R969.3 文献标志码 C 文章编号 1001-0408(2013)08-0724-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.08.19

摘要 目的:系统评价西帕依固龈液治疗复发性阿弗他溃疡的疗效。方法:计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、Pubmed、Cochrane 图书馆等数据库,纳入1998年—2012年发表西帕依固龈液治疗复发性阿弗他溃疡的随机对照试验(RCT),对符合纳入标准的研究采用 Rev Man 5.1 软件进行 Meta 分析。结果:共纳入7项 RCT,合计907例患者。治疗组治疗3d的视觉模拟评分法(VAS)疼痛评分与对照组比较差异无统计学意义[OR=-1.59,95%CI(-3.62,0.44),P=0.13];治疗组总有效率[OR=0.34,95%CI(0.24,0.48),P<0.01]显著高于对照组。结论:西帕依固龈液治疗复发性阿弗他溃疡的疗效较好,但尚需更多的研究加以证实。

关键词 复发性阿弗他溃疡;西帕依固龈液;Meta分析

Meta-analysis of Therapeutic Efficacy of Xipayi Mouth Rinse on Recurrent Aphtha

LIU Qun, ZHANG Dong-ping, WU Ai-feng (Dept. of Pharmacy, Shengzhou Municipal People's Hospital, Zhejiang Shengzhou 312400, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To analyze published literatures about therapeutic efficacy of Xipayi mouth rinse on recurrent aphtha quantitatively by Meta-analysis method. METHODS: Retrieved from CNKI, Wanfang database, VIP, CBM, Pubmed, Cochrane library. RCTs about Xipayi mouth rinse on recurrent aphtha published during 1998—2012 were included; Meta-analysis of included trials were conducted with Rev Man 5.1 software; VAS score, total effective rate were calculated. RESULTS: A total of 7 studies were included, involving 907 patients. There was no statistical significance in VAS score between treatment group and control group after 3 days of treatment [OR=-1.59,95%CI(-3.62,0.44),P=0.13]. Total effective rate [OR=0.34,95%CI(0.24,0.48),P<0.01] of treatment group were significantly better than that of control group; there was statistical significance. CONCLUSION: Therapeutic Xipayi mouth rinse plays good role on recurrent aphtha which is well confirmed by more available evidence.

KEY WORDS Recurrent aphtha; Xipayi mouth rinse; Meta-analysis

复发性阿弗他溃疡(Recurrent aphthous ulcer, RAU)又称复发性口腔溃疡、复发性口疮等,是一类反复发作、但又有局限性的孤立的圆形或椭圆形溃疡,为口腔黏膜病中最常见的溃疡类疾病,患病率高达20%左右。一般认为,其发病原因可能与遗传、营养、内分泌、免疫、感染、创伤、系统性疾病和精神紧张等因素有关^[1]。由于其病因的复杂性和不确定性,目前尚无理想的治疗方法。西帕依固龈液是新疆维吾尔医研究所在维吾尔医传统秘方基础上研制的漱口制剂,具有清洁口腔、利咽除臭等功效,用于防治口腔黏膜病、咽喉肿痛等疾病。近年来,该药已被用于 RAU 的治疗,取得了较好的疗效^[2-3]。为此,笔者通过 Meta 分析,进一步评价该药治疗 RAU 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 资料检索

以中文期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、Pubmed、Cochrane 图书馆等数据库为主要检索来源,分别采用“西帕依固龈液”作为主要中文检索词,“xipayi mouth rinse”作为主要英文检索词,不限语种,进行检索。同时,检索所得论文的参考文献寻找相关的研究。

1.2 纳入/排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究类型:随机对照试验(RCT),两组观

察例数明确,病例年龄、性别、病情等具有可比性;②研究对象:符合《口腔黏膜病学》中关于 RAU 的诊断标准,临床诊断为 RAU 的患者,无种族、年龄和性别限制;③干预措施:治疗组在常规治疗基础上给予西帕依固龈液,对照组在常规治疗基础上给予复方氯己定含漱剂或复方硼砂含漱液进行治疗。常规治疗包括清洗牙齿、抗感染等对症治疗。

1.2.2 排除标准 ①原始数据记录不完整,重复发表的文献;②回顾性的假“RCT”或半 RCT;③未提供研究所需终点指标;④试验组或对照组采用了其他可能影响治疗结果的药物或治疗方法。

1.3 文献质量评价

参照 Jadad 量表联合质量评价法,共分为1~5分,只纳入 Jadad 评分≥1分的文献进行分析。2名评价员独立评价并选择试验,并按预先确定的表格提取资料,如遇意见不一致由双方讨论协商解决。

1.4 结局指标

(1)综合疗效指标:需至少包括总有效率和视觉模拟评分法(Visual analogue scale/score, VAS)疼痛评分终点指标数据1项;(2)次要指标:显效、有效、无效患者人数;(3)不良反应,包括局部反应、全身反应、变态反应及有关肝肾功能的不反应。

1.5 统计学方法

*主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: szlq1968@126.com

应用Cochrane协作网提供的Rev Man 5.0软件进行固定或随机效应模型的Meta分析,并做森林图和漏斗图。计数资料用优势比(Odds ratios, OR)及95%可信区间(Confidence intervals, CI)。连续变量资料采用权重均数差(Weighted mean difference, WMD)及95%CI表示。当试验结果无异质性时,采用固定效应模型,反之采用随机效应模型合并资料,并探索和

解释异质性原因。

2 结果

2.1 纳入文献情况

共检索到国内、外文献74篇,阅读文题、摘要或全文后,纳入7篇符合纳入标准的文献,合计907例RAU患者,其中治疗组454例,对照组453例。纳入研究一般资料详见表1。

表1 纳入研究一般资料

Tab 1 Characteristics of included studies

第一作者	组别	例数	干预措施	年龄,岁	基线情况	疗程,d	结局指标
丁奕健 ^②	对照组	75	常规治疗+氯己定替硝唑含漱剂10 ml, qid	未具体说明	相似	7	总有效率(显效人数,有效人数,无效人数),VAS疼痛评分
	试验组	75	常规治疗+西帕依固龈液10 ml, qid	未具体说明			
王冬梅 ^③	对照组	41	常规治疗+复方硼砂含漱液5 ml, tid	33.21±16.53	相似	7	总有效率(显效人数,有效人数,无效人数)
	试验组	40	常规治疗+西帕依固龈液5 ml, tid	32.17±13.78			
黎晶 ^④	对照组	60	常规治疗+氯己定替硝唑含漱剂3~5 ml, qid	51.1	相似	14	总有效率(显效人数,有效人数,无效人数)
	试验组	60	常规治疗+西帕依固龈液3~5 ml, qid	46.3			
王鸿琳 ^⑤	对照组	30	常规治疗+复方硼砂含漱液5 ml, qid	38.77±15.1	相似	5	VAS疼痛评分
	试验组	30	常规治疗+西帕依固龈液5 ml, qid	38.03±11.12			
尹晓敏 ^⑥	对照组	78	常规治疗+氯己定替硝唑含漱剂10 ml, qid	46.4	相似	7	总有效率(显效人数,有效人数,无效人数)
	试验组	78	常规治疗+西帕依固龈液10 ml, qid	47.2			
冯锦虹 ^⑦	对照组	90	常规治疗+氯己定替硝唑含漱剂10 ml, qid	47.2	相似	14	总有效率(显效人数,有效人数,无效人数)
	试验组	90	常规治疗+西帕依固龈液10 ml, qid	42.9			
李秀清 ^⑧	对照组	80	常规治疗+复方硼砂含漱液5 mL, tid	未具体说明	相似	5	总有效率(显效人数,有效人数,无效人数)
	试验组	80	常规治疗+西帕依固龈液2 ml, qid	未具体说明			

2.2 纳入研究方法学质量评价

纳入研究方法学质量评价详见表2。7项研究^[2-8]均报道了随机化方法,6项研究^[2,4-8]报道了盲法,Jadad评分均>1分。

表2 纳入研究的质量评价

Tab 2 Quality evaluation of included studies

第一作者	随机化方法	盲法	随访	Jadad总分
丁奕健 ^②	随机分配受试对象	双盲	全程随访并指出随访受试完成情况	3
王冬梅 ^③	随机分配受试对象	未提及	全程随访并指出随访受试完成情况	2
黎晶 ^④	充分隐藏随机化方案	双盲	全程随访并指出随访受试完成情况	4
王鸿琳 ^⑤	随机分配受试对象	双盲	全程随访并指出随访受试完成情况	3
尹晓敏 ^⑥	充分隐藏随机化方案	双盲	全程随访并指出随访受试完成情况	4
冯锦虹 ^⑦	随机分配受试对象	双盲	全程随访并指出随访受试完成情况	3
李秀清 ^⑧	随机分配受试对象	双盲	全程随访并指出随访受试完成情况	3

2.3 Meta分析结果

2.3.1 VAS疼痛评分 2项研究^[2,5](210例患者)报道了治疗3 d后的VAS疼痛评分,其中治疗组105例,对照组105例,各研究间有异质性($P<0.01, I^2=97%$),故采用随机效应模型描述分析,详见图1。Meta分析结果显示,2组VAS疼痛评分比较差异无统计学意义[OR=-1.59, 95% CI(-3.62, 0.44), $P=0.13$]。

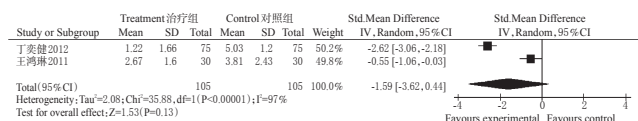


图1 两组治疗3 d后的VAS疼痛评分的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of VAS score in 2 groups after 3 days treatment

2.3.2 总有效率 6项研究^[2-4,6-8](847例患者)报道了总有效率,其中治疗组424例,对照组423例。根据对照组的干预措施不同,将总有效率分为氯己定替硝唑含漱液和复方硼砂含漱液2个亚组进行分析。①氯己定替硝唑亚组^[2,4,6-7],各研究间无异质性($P=0.40, I^2=3%$),故采用固定效应模型分析,详见

图2。Meta分析结果显示,2组总有效率比较差异有统计学意义[OR=3.09, 95% CI(2.36, 4.05), $P<0.01$]。②复方硼砂含漱液亚组^[3,5,8],各研究间无异质性($P=0.10, I^2=46%$),故采用固定效应模型分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组总有效率比较差异有统计学意义[OR=0.54, 95% CI(0.40, 0.70), $P<0.01$]。以无效作为终点指标,综合评价西帕依固龈液对RAU的疗效,各研究间无异质性($P=0.93, I^2=0$),故采用固定效应模型Peto法进行分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组总有效率比较差异有统计学意义[OR=0.34, 95% CI(0.24, 0.48), $P<0.01$],提示西帕依固龈液治疗RAU较复方氯己定含漱剂或复方硼砂含漱液治疗效果更加显著。

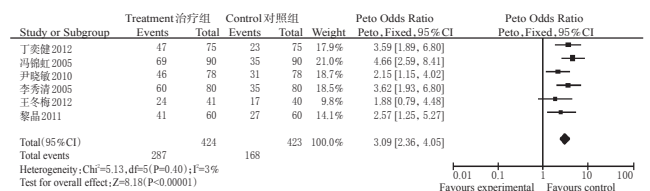


图2 氯己定替硝唑亚组总有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in Compound chlorhexidine gargle group

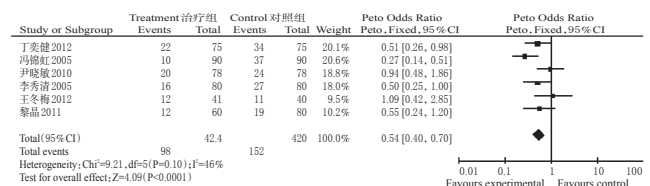


图3 复方硼砂含漱液亚组总有效率的Meta分析森林图

Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in Compound borax group

2.4 发表偏倚

从西帕依固龈液治疗RAU患者的VAS疼痛评分(图5)、两组总有效率(图6)的漏斗图可看出,呈现的倒漏斗状基本对

称,均落在95%线性范围内,提示文献发表偏倚不大,各试验结果可信度较高。

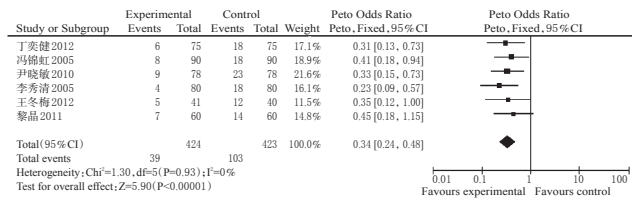


图4 两组总有效率的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of total effective rate in 2 groups

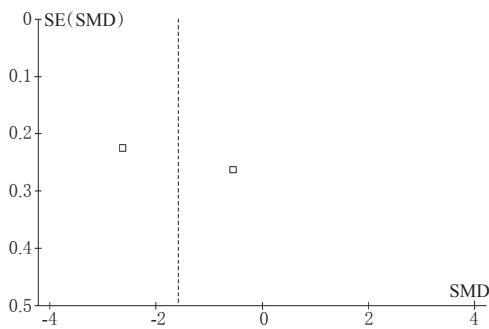


图5 VAS疼痛评分倒漏斗图

Fig 5 Funnel plot of VAS score

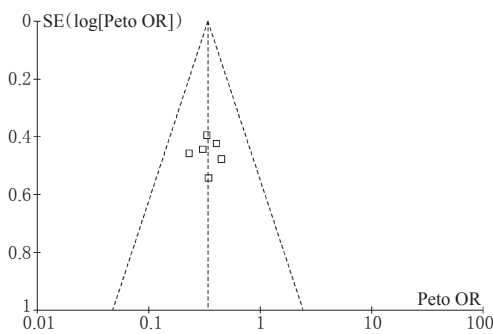


图6 总有效率倒漏斗图

Fig 6 Funnel plot of total effective rate

2.5 不良反应

7项研究均未报道不良反应。

3 讨论

目前,RAU的发生、发展以及致病机制仍不明确,国内、外学者比较一致的看法是免疫、遗传和环境可能是RAU发病的“三联因素”,即遗传背景与适当的环境因素相遇,引发异常的免疫反应而出现RAU特征性病损^[9],但均未得到充分证实,临床上仍无根治的特效方法。因此,有效地减少RAU的复发次数,延长间隙期,减轻痛苦,促进愈合,在RAU的治疗中显得尤为重要。目前,由于免疫抑制剂副作用大,也不主张全身用药^[10-11]。因此,局部治疗是治疗RAU的最好方法,临床上常用的有复方硼酸溶液和0.15%洗必泰含漱剂等^[12]。西帕依固龈液的有效成分为春虫秋果(学名没食子),有固涩、燥湿、止血、防腐的作用,可广泛应用于牙周炎、牙龈炎、口臭、咽喉炎等疾病,具有清洁口腔咽喉除臭等功效。近年来,西帕依固龈液已被广泛地用于RAU的治疗,目前研究认为其主要是通过抑制炎症反应及清除体内自由基,从而起到保护创面的作用,进而减轻疼痛并促进溃疡的愈合,但其确切机制尚不十分清楚。

荟萃分析(Meta-analysis)是一种新的文献研究分析方法,能系统客观地对多个研究结果进行综合评价和定量分析,从而提高了检验统计效能^[13]。因此,本研究通过收集西帕依固龈液治疗RAU疗效的RCT,对符合条件的7篇文献根据干预措施进行Meta分析,结果显示,在疼痛缓解方面,2项研究的异质性检验结果表明具有高度异质性,考虑与评价疼痛的标准不同相关,在采用随机效应模型分析时,西帕依固龈液治疗组较对照组能较好缓解患者疼痛症状;另外,西帕依固龈液治疗组的总有效率显著优于对照组,差异有统计学意义;7项研究均未报道存在不良反应,说明西帕依固龈液治疗RAU是较为安全有效的。但本研究存在一定的局限性,如纳入文献的质量不高、缺乏国外研究文献,可能产生各种偏倚,在一定程度上降低了结论的可靠性。建议以后的研究应进行合理设计、严格执行多中心大样本的随机对照双盲试验来进一步验证其疗效,以全面评价西帕依固龈液的有效性与安全性,以为其临床应用广泛应用提供可靠的循证医学证据^[14]。

参考文献

- [1] Rabinovich OF, Babichenko II, Rabinovich IM, et al. Immunomorphology of recurrent aphthous stomatitis[J]. *Arkh Patol*, 2012, 74(2):23.
- [2] 丁奕健,李核,汪国华.西帕依固龈液治疗复发性阿弗他溃疡75例观察[J]. *浙江中医杂志*, 2012, 4(47):303.
- [3] 王冬梅,黄敏华,莫遗盛.西帕依固龈液治疗复发性阿弗他溃疡的疗效[J]. *中国临床药理学杂志*, 2012, 28(5):338.
- [4] 黎晶.西帕依固龈液用于治疗复发性口腔溃疡的临床观察[J]. *中国现代药物应用*, 2011, 5(5):20.
- [5] 王鸿琳,郭春岚,吴青,等.西帕依固龈液治疗复发性阿弗他溃疡的疗效观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2011, 11(5):463.
- [6] 尹晓敏,高义军.西帕依固龈液治疗复发性口腔溃疡的疗效研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2010, 20(9):1411.
- [7] 冯锦虹,米那瓦尔·阿不都热依木,买买提吐逊·吐尔地.西帕依固龈液治疗复发性口腔溃疡的疗效观察[J]. *新疆医科大学学报*, 2005, 28(3):247.
- [8] 李秀清,林勇.西帕依固龈液治疗复发性口腔溃疡的疗效观察[J]. *实用口腔医学杂志*, 2005, 21(4):559.
- [9] 李奉华,刘虹.复发性阿弗他溃疡致病因素及机制的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2003, 13(7):42.
- [10] Mufti AR, Reau N. *Clin Liver Dis*[J]. *Liver disease in pregnancy*, 2012, 16(2):247.
- [11] 张怀华.口安饮治疗复发性阿弗他溃疡的远期疗效观察[J]. *中国药房*, 2005, 16(10):766.
- [12] 李丽.中医治疗复发性口腔溃疡临床观察[J]. *中医杂志*, 2010, 51(6):178.
- [13] 杜莉,李涛.金纳多注射液治疗突发性耳聋的Meta分析[J]. *中国药房*, 2007, 18(24):1898.
- [14] 王华富,丁汀,高振球,等.奥曲肽对肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血维持治疗的Meta分析[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2012, 17(7):768.

(收稿日期:2012-10-29 修回日期:2012-12-17)