

[文章编号] 1000-1182(2010)05-0573-03

·学术讨论·

Cochrane系统评价在口腔黏膜病诊治中的应用

李琼华 陈谦明 曾昕

(四川大学华西口腔医院 黏膜科, 四川 成都 610041)

[摘要] 目的 收集与口腔黏膜病诊治相关的循证医学证据。方法 检索Cochrane图书馆已发表的(截至2009年第3期)与口腔黏膜病诊治有关的系统评价的全文,对其结果进行简要介绍,对该领域系统评价证据的现状进行分析。结果 治疗口腔黏膜下纤维化的干预措施的可靠证据依然缺乏;在预防癌症患者放疗和化疗后口腔黏膜炎的干预措施中,有证据显示氨磷汀、水解酶、冰片和中药是有效的;而采用别嘌醇漱口液、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、免疫球蛋白和人胎盘提取物治疗癌症患者放疗和化疗后口腔黏膜炎的证据仍不充分;阿昔洛韦预防和治理癌症患者单纯性疱疹的效果是有证据支持的;由胃肠道吸收或部分由胃肠道吸收的药物预防癌症患者放疗和化疗后口腔假丝酵母菌病的疗效明显;应用β胡萝卜素、番茄红素、维生素A或视黄醇类药物治疗口腔白斑的不良反应较常见;治疗口腔扁平苔藓的措施,如环孢菌素、视黄醇类、皮质类固醇以及光疗法等,其疗效尚无肯定结论;阿昔洛韦治疗原发性疱疹性龈口炎的证据有限;有关治疗灼口综合症的干预措施的证据较少。结论 通过提高科研设计和实施的质量,才能为系统评价提供坚实的证据,从而提高口腔黏膜病的循证治疗水平。

[关键词] 口腔黏膜病; Cochrane系统评价; 临床证据

[中图分类号] R 781.5 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.3969/j.issn.1000-1182.2010.05.030

Application of Cochrane systematic reviews in diagnosis and treatment for oral mucosal diseases LI Qiong-hua, CHEN Qian-ming, ZENG Xin. (Dept. of Oral Medicine, West China College of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective** To collect evidence in diagnosis and treatment of oral mucosal diseases. **Methods** The Cochrane library(Issue 3, 2009) was searched to get the full texts of published related Cochrane systematic reviews. The results were summarized for recommendation to dentists. The current status of evidence based medicine in this field was analyzed. **Results** Reliable evidence for management of oral submucous fibrosis is still limited; amifostine, hydrolytic enzymes, ice chips and Chinese medicine may be effective in preventing oral mucositis for patients with cancer receiving radiotherapy or chemotherapy; the evidence in treating oral mucositis with allopurinol mouthwash, granulocyte macrophage-colony stimulating factor, immunoglobulin or human placental extract for patients with cancer receiving treatment is weak and unreliable yet; there is evidence that acyclovir is efficacious in prevention and treatment of herpes simplex virus infections in patients being treated for cancer; there is strong evidence that drugs absorbed or partially absorbed from the gastrointestinal tract prevent oral candidiasis in patients receiving treatment for cancer; relapses and adverse effects are common in using beta carotene, lycopene, vitamin A or retinoids to treat oral leukoplakia; only some weak evidence is provided in using cyclosporines, retinoids, steroids or phototherapy for treating oral lichen planus; the evidence about acyclovir for treating primary herpetic gingivostomatitis is insufficient; there is little research evidence for treatment of burning mouth syndrome. **Conclusion** It is essential to raise the quality of design and conduction of clinical trials in the field of oral mucosal disease to provide solid bases for systematic review, so that to improve evidence based treatment of these diseases.

[Key words] oral mucosal disease; Cochrane systematic review; clinical evidence

系统评价是循证医学研究的重要方法之一,其目的是有效整合现有信息,为临床决策提供高质量的证据,为研究计划提供线索。本文介绍已在

Cochrane图书馆发表的与口腔黏膜疾病相关的临床证据(截至2009年第3期),为临床工作和研究提供借鉴。

1 治疗口腔黏膜下纤维化干预措施的疗效

Fedorowicz等^[1]的系统评价纳入了2项研究,涉

[收稿日期] 2009-11-13; [修回日期] 2010-03-11

[作者简介] 李琼华(1984—),女,陕西人,硕士

[通讯作者] 陈谦明, Tel: 028-85503480

及87个研究对象,包括2种治疗方法的效果,即口服番茄红素与病损区注射类固醇联用的疗效和口服己酮可可碱配合张口练习、热疗的疗效。由于纳入的病例数过少,方法学也存在不足,其中一项研究的评价指标不可靠,另一项研究的退出病例太多,资料呈过分偏态分布,无法合并资料进行汇总分析。由此可见,有关口腔黏膜下纤维化的干预措施的可靠证据依然比较缺乏。该系统评价建议,今后的研究应着重于提供干预措施是否有效的证据,对以改善不良咀嚼习惯为目标的治疗计划进行评价。

2 预防癌症患者放疗和化疗后口腔黏膜炎的干预措施的效果

Worthington等^[2]的汇总结果包括89项随机对照试验,共7 523例患者,结果显示:与安慰剂或未治疗组的效果相比较,在纳入的33项干预措施中,有12项显示出较弱的预防或减轻口腔黏膜炎症的作用。有4种干预措施在1项以上的试验中显示有效:1)使用氨磷汀可以预防头颈部肿瘤患者轻度及中度口腔黏膜炎;2)使用水解酶可减轻中度及重度口腔黏膜炎;3)对化疗中应用5-氟尿嘧啶的患者,使用冰片可能是有益的;4)中药对预防头颈部肿瘤及其他实体肿瘤患者的口腔黏膜炎有效。仅在1项研究中显示有效的药物或措施有:苕达明、磷酸钙、依托泊苷、蜂蜜、抗菌多肽iseganan、磷酸锌和口腔护理等。目前仍需设计及实施良好的、拥有足够样本量的试验,并根据疾病种类和化疗药物进行亚组分析来获得更佳的证据。

3 治疗癌症患者放疗和化疗后口腔黏膜炎的干预措施的疗效

Clarkson等^[3]的系统评价有26项临床随机对照试验,有1 353例患者符合纳入标准。有4种药物分别在1项试验中显示出改善口腔黏膜炎的疗效,分别为别嘌呤醇漱口液、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、免疫球蛋白及人胎盘提取物。另外,与碘伏相比,粒细胞巨噬细胞集落刺激因子可加速口腔黏膜炎的愈合;与安慰剂相比,别嘌呤醇漱口液也可加速愈合过程。但是3项研究存在中度偏倚风险,1项研究存在高度偏倚风险,仍属于不确定的证据。有3项临床试验是对患者自控镇痛的效果进行研究,结果显示:尚无证据表明患者自控镇痛的效果较连续输注镇痛更有效,但在患者自控镇痛的情况下,每小时所使用的吗啡类药物剂量更小,疼痛持续时间更短。有1项临床试验显示:以药代动力学为基础的患者自控镇痛给药方法优于单纯的患者自控镇

痛法,但需加大吗啡类药物的剂量。该系统评价认为,仍需设计高质量的、有安慰剂对照的试验来评价别嘌呤醇漱口液、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、免疫球蛋白及人胎盘提取物的疗效。

4 预防和治疗癌症患者单纯性疱疹的干预措施的疗效

Glenny等^[4]在系统评价中指出,以安慰剂为对照的临床试验显示:阿昔洛韦可有效预防和治疗癌症患者的单纯性疱疹,使病毒排出时间缩短,并缩短疼痛和愈合时间,且这种差异均有统计学意义。目前尚无证据表明伐昔洛韦比阿昔洛韦更有效,亦无证据显示应用较高剂量的伐昔洛韦的效果优于低剂量的伐昔洛韦。安慰剂使用作为一种干预措施,其效果较前列腺素E更有效。但该系统评价同时提醒,纳入试验所存在的偏倚风险仍不确定。

5 预防癌症患者放疗和化疗后感染口腔假丝酵母菌病的干预措施的疗效

Clarkson等^[5]的系统评价包括28项临床随机对照试验,共4 226例研究对象,结果发现:癌症患者在放疗和化疗后口腔假丝酵母菌病的患病率为20%时,每治疗9例患者即可避免1例罹患口腔假丝酵母菌病,即需治疗数(number needed to treat, NNT)为9,其95%可信区间为7~13。该系统评价为采用由胃肠道吸收或部分由胃肠道吸收的药物预防癌症患者放疗和化疗后感染口腔假丝酵母菌病提供了有力的证据。该系统评价还发现,这些药物的预防效果明显优于不经胃肠道吸收的药物(如制霉菌素)。

6 治疗口腔白斑的干预措施的疗效

Lodi等^[6]的系统评价比较了非手术方法治疗口腔白斑的疗效,包括9项临床试验,共纳入501例研究对象。9项试验中,低度偏倚风险2项,中度偏倚风险6项,高度偏倚风险1项;涉及维生素A或视黄醇类药物的5项, β 胡萝卜素与类胡萝卜素的2项,博来霉素1项,混合茶1项,酮咯酸1项,其中1项试验研究了2种药物。有2项研究涉及预防口腔白斑恶变,但是与安慰剂比较尚无有效的干预措施。与安慰剂或空白治疗组相比,应用 β 胡萝卜素、番茄红素、维生素A或视黄醇类药物的疗效明显,其临床缓解率提高,易被患者接受。但是,该系统评价的结论表明,这些药物产生的不良反应也很常见。

7 治疗口腔扁平苔藓的干预措施的疗效

Chan等^[7]的系统评价共纳入9项临床随机对照试

验,涉及4种干预措施:环孢菌素、视黄醇类药物、皮质类固醇药物治疗和光疗法,其中2项研究都是比较剂量和低剂量环孢菌素漱口液的治疗效果。9项试验中,可以合并数据的研究最多为3项,纳入的9项试验均报告治疗有效,且效应量危险度比值比均较高,但由于样本量较小,其95%可信区间甚宽,提示不确定性较高。另外,考虑到缺乏必要的重复、治疗结果难以准确测量以及出版偏倚等因素对总体结果的影响,治疗效果尚不能确定。全身应用环孢菌素、视黄醇类和皮质类固醇药物时有一定毒性,其他不良反应(如局部黏膜的反应)均较轻微。该系统评价提示:尚需大样本量、有安慰剂对照的随机对照试验,并采用更严格的选择方法和更标准的结果评价来确定干预措施的疗效。

8 阿昔洛韦治疗原发性疱疹性龈口炎的疗效

Nasser等^[8]的系统评价纳入了2项随机对照试验,分别有72、20例研究对象。第2项研究没有报告重要的方法学指标,对结果的报告也不一致;只有第1项研究提供了有限的证据,表明应用阿昔洛韦治疗6岁以下儿童8 d后,罹患口腔病损、新出现口外病损和出现饮食困难的儿童数量均减少,而安慰剂对照组有4例患儿需要住院补充液体。治疗组和对照组各有2例发生了轻度胃肠道症状,但都在24~48 h内自行恢复,无需改变治疗方案。

9 治疗灼口综合征的干预措施的疗效

Zakrzewska等^[9]的系统评价共纳入9项临床随机对照试验,包括抗抑郁药物治疗研究2项、行为认知疗法研究1项、镇痛药物治疗研究1项、激素替代疗法研究1项、 α 硫辛酸治疗研究3项、抗惊厥药物治疗研究1项。但是,有的研究没有清晰地说明诊断标准。在上述6项干预措施中,只有3项被证明有减轻灼口综合征症状的效果,包括采用 α 硫辛酸和抗惊厥药物氯硝西泮以及行为认知疗法,少量证据表明,这3项治疗是有效的。9项试验中,只有2项采用盲法评定其结果,其他研究未得出结果可能与其在方法学上的疏漏,例如科研设计不良、样本量小等有关,而不一定是真正没有治疗效果。今后应设计高质量的研究,以寻找有效的干预措施。

10 小结

本文对这些系统评价提出的与临床研究相关的问题进行了简要介绍。为了获得高质量的系统评价,首先必须保证临床研究证据是高质量的。在进行临床研究时应注意:试验的设计、实施和报告应

遵循试验报告统一标准;采用正确的随机分配方法和分配隐藏方法以控制选择性偏倚,实施盲法以减少测量偏倚;研究者和出版者应争取发表其所有的试验结果(包括阴性结果)以减少发表偏倚;对于目前证据较少或证据质量欠佳的临床问题,应增加多中心、大样本量的随机对照试验数量,必要时应延长随访时间;临床诊断标准应准确而可靠;对临床结局的软性指标如疼痛的测量,在采用疼痛标尺时,其表述宜清晰,使不同文化背景的患者都能正确理解;在研究药物干预措施时要有关于药物副作用、毒性、耐药性以及药物治疗费用等方面的内容;建议针对口腔黏膜下纤维化和口腔白斑发病危险因素及其干预措施的效果作进一步研究;结果中建议增加有关患者报告的临床结局以及临床经济学评价的资料。此外,这些系统评价所纳入的中文研究文献较少,笔者认为,这可能与多数中文文献的科研质量不高、所发表的期刊学术影响力低、国外作者在收集和翻译中文文献方面存在困难等因素有关。

[参考文献]

- [1] Fedorowicz Z, Chan Shih-Yen E, Dorri M, et al. Interventions for the management of oral submucous fibrosis[DB/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (4) CD007156.
- [2] Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB. Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment[DB/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (4) CD000978.
- [3] Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment[DB/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (2) CD001973.
- [4] Glenny AM, Fernandez Mauleffinch LM, Pavitt S, et al. Interventions for the prevention and treatment of herpes simplex virus in patients being treated for cancer[DB/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2009, (1) CD006706.
- [5] Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB. Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment[DB/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2007, (1) CD003807.
- [6] Lodi G, Sardella A, Bez C, et al. Interventions for treating oral leukoplakia[DB/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, (4) : CD001829.
- [7] Chan ESY, Thornhill M, Zakrzewska JJM. Interventions for treating oral lichen planus[DB/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 1999, (2) CD001168.
- [8] Nasser M, Fedorowicz Z, Khoshnevisan MH, et al. Acyclovir for treating primary herpetic gingivostomatitis[DB/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2008, (4) CD006700.
- [9] Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome[DB/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2005, (1) CD002779.

(本文编辑 胡兴戎)