

# 口腔溃疡含片治疗复发性阿弗他溃疡效果的系统评价

王珺<sup>1</sup>, 王吉<sup>2</sup>, 张捷<sup>3</sup>, 欧龙<sup>4</sup>, 杨婷<sup>4</sup>, 谢潇<sup>5</sup>

(1. 中国人民解放军原海军机关门诊部口腔科, 北京 100841; 2. 中国人民解放军第六医学中心干部保健科; 3. 中国人民解放军原第三〇六医院药学部; 4. 中国人民解放军第一医学中心口腔科; 5. 中国人民解放军原空军门诊部口腔科)

**[摘要]** **目的** 系统评价口腔溃疡含片治疗复发性阿弗他溃疡的有效性和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)、万方科技数据库关于口腔溃疡含片治疗复发性阿弗他溃疡的临床随机对照试验(各数据库检索时间均从创建至2017年10月),将纳入的文献进行方法学质量评价,利用 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 12 篇文献,包括 1751 例患者。Meta 分析结果显示,口腔溃疡含片总有效率、溃疡愈合时间与对照组相比均性差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),总有效率 RR(95% CI)为 1.21(1.14 ~ 1.29);溃疡愈合时间 SMD(95% CI)为 -3.33(-6.05 ~ -0.61);两者不良反应率相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),RD(95% CI)为 -0.03(-0.05 ~ 0.00)。**结论** 基于现有临床资料证据,口腔溃疡含片用于复发性阿弗他溃疡疗效确切,但这一结论尚需更多大样本高质量的临床随机对照试验加以证实。

**[关键词]** 口腔溃疡;投药,局部;治疗结果;药物相关性副作用和不良反应;评价研究

中图分类号:R781.51 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2018.06.008

**A systematic review on the clinical efficacy of oral ulcer tablets in the treatment of recurrent aphthous oral ulcers** Wang Jun\*, Wang Ji, Zhang Jie, Ou Long, Yang Ting, Xie Xiao (\* Department of Stomatology, Outpatient Clinic, Chinese Navy Headquarter Graduate Team, Beijing 100841, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the efficacy and safety of oral ulcer tablets in the treatment of recurrent aphthous oral ulcers. **Methods** The randomized controlled trials (RCTs) of treating RAU with oral ulcer tablets were retrieved from PubMed, CNKI, CBM, VIP and Wanfang (from establish to Octled tr, and the methodological quality of included literatures was evaluated. Then Meta analyses were performed with RevMan 5.2 software. **Results** a total of 12 articles were included, including 1751 patients. Metabolic analysis showed that the total effective rate of ulcer healing was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ), the total effective rate RR (95% CI) was 1.21 (1.14, 1.29), the ulcer healing time (95% CI) was -3.33 (-6.05, -0.61), and there was no significant difference on adverse reaction rate between the two groups ( $P > 0.05$ ). The RD (95% CI) was -0.03 (-0.05, 0.00).

**Conclusion** Based on the available clinical data, oral ulcer tablets for recurrent aphthous oral ulcers is effective, but this conclusion still need more large samples, high-quality clinical randomized controlled trials to be confirmed.

**[Keywords]** Oral ulcer; Administration, topical; Treatment outcome; Drug-related side effects and adverse reactions; Evaluation studies

复发性阿弗他溃疡(RAU)又称复发性口腔溃疡,是口腔黏膜溃疡类常见病,症状多为剧痛,对进食、语言等功能影响较大,其发病机制尚不明确,具有反复发作的特点,能够给患者造成较大痛苦<sup>[1]</sup>。口轻溃疡含片主要由青黛和白矾以及冰片组成,具有清热敛疮和消溃止痛的疗效<sup>[2]</sup>,目前临床中有较多应用口腔溃疡含片治疗 RAU 的研究报道,证明其

对 RAU 确能起到防治作用,然而对其用于此疾病的确切疗效及安全性目前尚无相关系统评价分析。本研究从循证医学角度出发,利用 Meta 分析评价的方法,对其有效性安全性进行综合评价,以期为临床后续应用提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 文献检索策略与筛查 本研究主要检索 EM-

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81271191)

作者简介:王珺,副主任医师,Email:wangjiudentist@126.com

base、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP)。各数据库检索时间均从创建至2017年10月。英文检索词为“Oral ulcer buccal tablets”“recurrent aphthous stomatitis”“recurrent aphthous ulcer”“Randomized controlled trial”等,中文检索词为“口腔溃疡含片”“复发性口腔溃疡”“阿弗他口腔溃疡”“随机”“对照”“双盲”“单盲”“盲法”等。

## 1.2 文献纳入标准

1.2.1 研究设计 检索所有关于口腔溃疡含片治疗RAU的临床随机对照试验,是否采用盲法和分配隐藏,有无随访不限,语种不限。

1.2.2 研究对象 研究对象均为符合RAU诊断标准<sup>[3]</sup>。不考虑患者基础性疾病情况。研究对象符合相关文献诊断标准药物疗效均以量表的量化性质反映,且为计数资料,论文一般资料应齐全。

1.2.3 干预措施 两组均不考虑其他基础疾病药物治疗情况。治疗组和对照组治疗方法应相同,治疗组应为口腔溃疡含片(厂家不限)单用,对照组为口腔溃疡散(厂家不限)单用。

1.2.4 研究结局指标 疗效标准治愈,治愈:患者溃疡症状全部消失,或者局部只有略微发红现象,水肿消失。显效:其相关症状完全消失,溃疡大致全部愈合。有效:溃疡面积缩小,相关症状有明显改善。无效:溃疡缩小不明显,相关症状、体征基本无变化。以7d为一个疗程。结果指标以总有效率、溃疡愈合时间、不良反应发生而制定。

1.2.5 研究质量评价 参照Cochrane所制定的Meta评价方法:2名研究者独立根据纳入与排除标准选择文献,并用统一的提取表提取资料后交叉核对,如有分歧,讨论解决,或交由第三位研究者协助解决。纳入文献质量参考Cochrane Handbook<sup>[4]</sup>的标准,包括随机方法、隐藏分组、盲法、基线是否一致、失访和退出报道5个方面对纳入的文献进行质量评价<sup>[4]</sup>。如完全符合这5个方面,则评定为A级;如部分满足这5个方面,则评定为B级;如几乎完全不满足这5个方面,则评定为C级。

1.3 统计学处理 各研究间的异质性采用 $I^2$ 检验分析法,利用RevMan 5.2软件自身统计分析功能进行异质性计算,根据标准 $I^2 \leq 25\%$ 时为较小异质性; $25\% < I^2 < 50\%$ 时为中度异质性; $I^2 \geq 50\%$ 时为高度异质性。本研究根据异质性的不同,采用不同的统计分析模型进行数据的处理, $I^2 < 25\%$ 采用固定效

应模型, $I^2 \geq 50\%$ 采用随机效应模型<sup>[5]</sup>。资料的效应尺度采用相对危险度(RR)或比值比(OR)表示。对于二分类变量采用相对危险度及95%可信区间(CI)表示疗效分析统计量。对于连续性资料采用加权均数差(MD)及95%CI表示疗效分析统计量。对于数据中潜在的发表性偏倚采用“漏斗”图来分析,同时对每个纳入的文献做敏感性分析,并对纳入文献试验偏倚进行讨论。

## 2 结果

2.1 文献检索结果 依据检索策略,初检共获得12篇相关文献,并且全部为中文文献。共1751例患者,其中治疗组(口腔溃疡含片组)979例,对照组(口腔溃疡散组)772例。见表1,2。

表1 两组治疗RAU临床研究原始资料

作者	年份	组别	例数	总有效率 (例)	口腔溃疡愈合 时间( $\bar{x} \pm s, d$ )	不良反应 (例)	疗程 (d)
冯亮 <sup>[6]</sup>	2014	治疗组	100	97	6±0.5	2	7
		对照组	100	80	10±0.6	3	
刘敏 <sup>[7]</sup>	2010	治疗组	306	243	6	9	7
		对照组	100	73	7	11	
刘琪 <sup>[8]</sup>	2015	治疗组	36	35	—	—	7
		对照组	36	28	—	—	
罗志 <sup>[9]</sup>	2011	治疗组	73	64	—	—	7
		对照组	73	40	—	—	
苏学娟 <sup>[10]</sup>	2015	治疗组	63	61	—	3	7
		对照组	63	48	—	2	
王红霞 <sup>[11]</sup>	2013	治疗组	69	61	—	2	7
		对照组	69	38	—	7	
熊连珠 <sup>[12]</sup>	2016	治疗组	120	116	—	2	7
		对照组	120	94	—	4	
张浩 <sup>[13]</sup>	2010	治疗组	34	32	4.3±0.9	—	7
		对照组	33	28	5.3±1.4	—	
易艾 <sup>[14]</sup>	2015	治疗组	38	38	—	—	7
		对照组	38	32	—	—	
周景喜 <sup>[15]</sup>	2013	治疗组	40	38	—	—	7
		对照组	40	33	—	—	
周玉龙 <sup>[16]</sup>	2014	治疗组	60	58	—	1	7
		对照组	60	47	—	2	
毛守慧 <sup>[17]</sup>	2016	治疗组	40	37	—	—	7
		对照组	40	31	—	—	

注:表中“—”表示数据不详

表 2 被纳入文献方法学质量评价

作者	年份	随机方法	基线相似	盲法应用	分配隐藏	失访/退出报道	质量等级
冯亮 <sup>[6]</sup>	2014	RFD	YES( $P>0.05$ )	UC	UC	NO	C
刘敏 <sup>[7]</sup>	2010	多中心、随机、平行	YES( $P>0.05$ )	YES	YES	YES	A
刘琪 <sup>[8]</sup>	2014	RFD	YES( $P>0.05$ )	UC	UC	NO	C
苏学娟 <sup>[10]</sup>	2015	RFD	YES( $P>0.05$ )	UC	UC	NO	C
罗志 <sup>[9]</sup>	2011	就诊顺序	YES( $P>0.05$ )	UC	UC	YES	B
毛守慧 <sup>[17]</sup>	2016	RFD	YES( $P>0.05$ )	UC	UC	NO	C
王红霞 <sup>[11]</sup>	2013	RFD	YES( $P>0.05$ )	UC	UC	YES	C
熊连珠 <sup>[12]</sup>	2016	就诊顺序	YES( $P>0.05$ )	UC	UC	NO	C
张浩 <sup>[13]</sup>	2010	RFD	YES( $P>0.05$ )	UC	UC	NO	C
易艾 <sup>[14]</sup>	2015	RFD	YES( $P>0.05$ )	UC	UC	NO	C
周景喜 <sup>[15]</sup>	2014	RFD	YES( $P>0.05$ )	UC	UC	NO	C
周玉龙 <sup>[16]</sup>	2014	分层随机法	YES( $P>0.05$ )	UC	UC	YES	B

注:表中 YES 为有相关报道;NO 为无相关报道;RFD 为文章提及,但无具体描述;UC 为不清楚

## 2.2 资料分析

2.2.1 两组治疗 RAU 总有效率的比较 共纳入 12 篇文献,合计有效率治疗组为 89.89% (880/979),对照组为 75.13% (580/772), $I^2 = 52%$ ,采用随机效应模型机型分析,有效率的 RR 合并值为 1.21,95% CI:1.14 ~ 1.29,两组之间治 RAU 总有效

率的总效应  $Z = 6.62, P < 0.001$ ,两组间差异有统计学意义。见图 1。

2.2.2 两组口腔溃疡愈合时间的比较 因  $I^2 = 99%$ ,故采用随机效应模型分析了 3 篇文献,根据计算结果分析  $Z = 2.40$ ,加权均数差(SMD)值 -3.33,95% CI(-6.05 ~ -0.61)  $P < 0.05$ ,两组之间差异有统计学意义。见图 2。

2.2.3 两组不良反应发生的比较 共分析了 6 篇文献, $I^2 = 34%$ ,采用随机效应模型分析。根据计算结果分析  $Z = 1.77$ ,加权均数差(RD)值 -0.03,95% CI(-0.05 ~ 0.00), $P = 0.18 > 0.05$ ,两组之间差异无统计学意义,见图 3。

2.2.4 敏感性分析 由于纳入的 12 篇文献样本量较少,一些临床试验使用的方法学质量较差。因此,采用每次去除 1 个试验后剩余实验结果进行 Meta 分析。逐一剔除各项研究结果,差异无统计学意义,说明 Meta 分析结果稳定。

2.2.5 发表偏倚评价 Meta 分析中对发表偏倚研究方法较多<sup>[18]</sup>,有秩相关分析法、漏斗图法、回归分析法、剪补定量分析法等,Cochrane 合协作网推荐的是通过漏斗图法来识别发表偏倚<sup>[19]</sup>,因此笔者采用漏斗图的分析方法分析有效率,漏斗图显示不完全对称,提示可能存在一定程度的发表偏倚,见图 4。

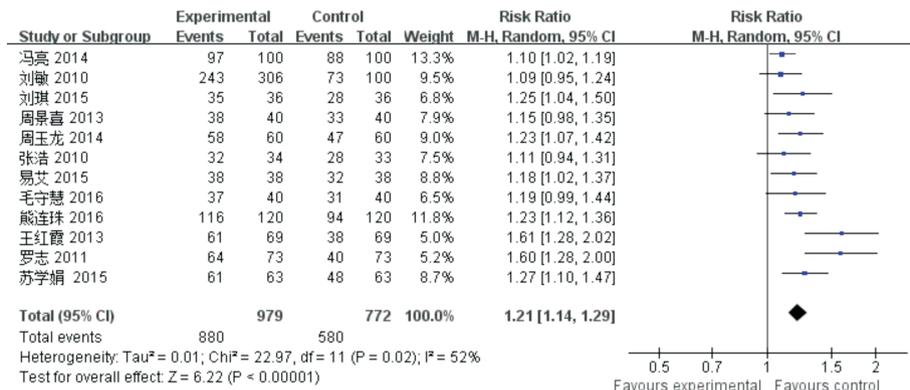


图 1 12 篇口腔溃疡含片治疗复发性阿弗他溃疡文献的总有效率森林图

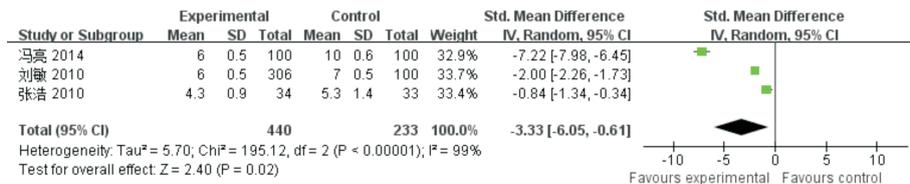


图 2 3 篇口腔溃疡含片治疗复发性阿弗他溃疡文献的口腔溃疡愈合时间森林图

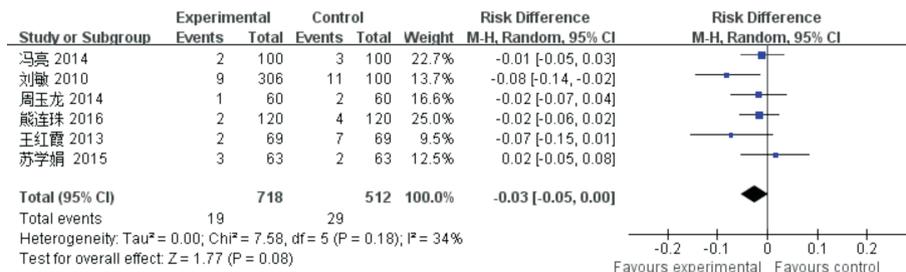


图3 6篇口腔溃疡含片治疗复发性阿弗他溃疡文献的不良反应发生森林图

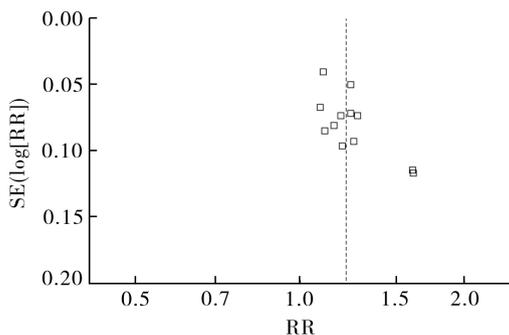


图4 12篇口腔溃疡含片治疗复发性阿弗他溃疡文献的总有效率漏斗图

### 3 讨论

从循证医学的角度来分析,任何一个样本量较小的研究,其结果的可信度容易被质疑,采用 Meta 分析的手段,对研究同一问题的不同文献的分析结果进行定量合成、分析、比较,可以增大样本量,提高分析结果的精确度,从而能够得到一个相对更加客观真实的分析结果,这对于指导临床用药具有重要的参考意义。

在对纳入研究进行方法学质量评价时,有 8 篇文章虽然提到应用了随机方法,但未给出具体的描述;只有 1 篇文章给出了是否应用盲法和分配隐藏,只有 4 篇文章做出了失访和退出的报告;因此,本研究包含的所有文献都是 C 的质量评价等级,降低了分析结果的可靠性。

RAU 的病因及发病机制尚不十分明确,目前国内外还没有彻底治疗 RAU 的有效方法,因此本病的治疗主要是对症治疗,以减轻疼痛、促进溃疡愈合、延长复发时间作为治疗目的。口腔溃疡含片由青黛、白矾、冰片等组成<sup>[20]</sup>。青黛在热毒痈疮、小儿疳腮、恶疮、口舌生疮等方面均有良效<sup>[21-22]</sup>;白矾具有清热,消痰,止血,燥湿,解毒等功效<sup>[23]</sup>;冰片具有开窍醒神,清热散毒,明目退翳的功效,同时对于火热壅滞引起的口疮齿肿具有特殊功效<sup>[24-25]</sup>。组方具

有消肿止痛、清热收敛的作用,符合中医理论对于复发性阿弗他溃疡辨证治疗原则<sup>[26-27]</sup>。分析结果显示,口腔溃疡含片组与对照组相比在总有效率、溃疡愈合时间均有显著性差异,减轻了因溃疡引起的相关症状,从而达到了治疗目的。

由于纳入的文献样本量少,异质性检验则采取了  $I^2$  检验的方法,该方法可以利用自由度修正计数对 Q 值的影响,而且数值大小不会随着数目变化而变化,异质性检验结果也更为稳定可靠。不良反应发生率与对照组相比无差异,具有一定的安全性,但鉴于本分析的样本量较少,结果有可能掩盖了一些潜在的不良反应的发生情况,对于后续的临床随机对照试验可能更应该关注药物联用后的安全问题。同时,由于文献质量不高,虽然进行了偏倚分析,但只限于发表偏倚,研究强度受到影响,因此,我们建议应谨慎接受本研究结果,临床在利用此结果指导实际应用时,本研究仅作为参考。

综上所述,本研究基于现有临床数据分析,口腔溃疡含片治疗 RAU 安全有效,分析研究过程严谨,结果可靠,RCT 研究也均有明确的纳入标准,但 6 项研究总样本量均偏少,且均为中文文献,所入选的杂志级别不高,降低了 Meta 分析的质量;同时随机分配的具体方法,分配方案是否恰当也未表述清楚,故代表性也不高,漏斗图也显示出一定的发表偏倚。因此还需要更大量更严格的多中心随机双盲对照试验的开展,进一步综合评价口腔溃疡含片治疗 RAU 临床疗效。

### 参考文献

- [1] 周海文,吴岚,周曾同. 口腔黏膜病临床治疗 VI. 复发性阿弗他溃疡的诊断与治疗[J]. 中华口腔医学杂志, 2007, 42(1): 57-59.
- [2] 郭建平,贺登峰,宋景国,等. 口腔溃疡含片的制备及临床疗效[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(1): 93.
- [3] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会,中华口腔医学会中西医结合专业委员会. 复发性阿弗他溃疡诊疗

- 指南(试行)[J]. 中华口腔医学杂志, 2012, 47(7): 402-404.
- [4] HIGGINS J, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [M/OL]. 2011 [2018-03-10]. <http://www.cochrane.org/training/Cochrane-handbook>. Updated March 2011, downloaded July 2011.
- [5] 余正, 劳永新, 黄展文. 血栓通治疗冠心病有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国药物经济学, 2013(4): 21-28.
- [6] 冯亮. 口腔溃疡含片治疗复发性阿弗他溃疡 III 期临床观察[J]. 当代医学, 2014, 20(2): 146-147.
- [7] 刘敏, 邢树国, 王勤涛, 等. 口腔溃疡含片治疗复发性阿弗他溃疡 III 期临床试验[J]. 实用口腔医学杂志, 2010, 26(5): 664-667.
- [8] 刘琪. 对复发性阿弗他溃疡 III 期临床口腔溃疡含片治疗的研究[J]. 首都食品与医药, 2015, 22(2): 41.
- [9] 罗志. 口腔溃疡含片治疗复发性阿弗他溃疡 III 期的临床观察[J]. 医学信息(上旬刊), 2011, 24(6): 3354-3355.
- [10] 苏学娟. 口腔溃疡含片治疗复发性阿弗他溃疡 III 期的疗效观察[J]. 全科口腔医学杂志, 2015, 2(9): 120-121.
- [11] 王红霞. 口腔溃疡含片治疗复发性阿弗他溃疡 III 期临床试验[J]. 医学信息, 2013, 26(12): 575-576.
- [12] 熊连珠. 口腔溃疡含片和口腔溃疡散治疗复发性阿弗他溃疡的疗效评价[J]. 中国处方药, 2016, 14(7): 50-51.
- [13] 张浩. 两种药物治疗复发性阿弗他溃疡的临床对比观察[J]. 临床医学, 2010, 30(9): 30-31.
- [14] 易艾, 张志坚. 口腔溃疡含片治疗复发性阿弗他溃疡 III 期临床效果观察[J]. 现代养生, 2015, (2): 81.
- [15] 周景喜, 罗霞. 口腔溃疡含片和口腔溃疡散治疗复发性阿弗他溃疡的效果[J]. 医学信息, 2013, 26(8): 523.
- [16] 周玉龙, 林华清. 口腔溃疡含片和口腔溃疡散治疗复发性阿弗他溃疡的效果比较[J]. 泰山医学院学报, 2014, 35(5): 389-390.
- [17] 毛守慧. 口腔溃疡含片与口腔溃疡散治疗复发性阿弗他溃疡的效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(8): 44-45.
- [18] STERNE J A, EGGER M, SMITH G D. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in Meta-analysis [J]. BMJ, 2001, 323(7304): 101-105.
- [19] EGGER M, SMITH D G, SCHNEIDER M, et al. Bias in Metaanalysis detected by a simple, graphical test [J]. BMJ, 1997, 315(7109): 629-634.
- [20] 颀瑞君. 口腔溃疡含片与口腔溃疡散治疗复发性阿弗他溃疡的效果[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(14): 1905-1906.
- [21] 谢静. 青黛药理研究近况[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(15): 100.
- [22] 毋亚男, 吕冠华. 青黛的古今临床配伍应用概述[J]. 江西中医药, 2018, 49(5): 74-76.
- [23] 尤淑霞, 吴德康, 刘圣金, 等. 白矾的基原考证及药理作用[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(7): 111-112.
- [24] 魏楚蓉, 伍赶球. 冰片的药理作用及其机制研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010, 30(5): 447-451.
- [25] 尚坤, 李敬文, 常美月, 等. 冰片化学成分及药理作用研究[J]. 吉林中医药, 2018, 38(1): 93-95.
- [26] 程旺, 陈双双, 陈仁寿. 复发性阿弗他溃疡中医证型和用药规律文献分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(6): 135-138.
- [27] 陈夏凉, 袁晓, 姚华. 复发性阿弗他溃疡的中医治疗研究进展[J]. 黑龙江中医药, 2016, 45(1): 78-79.

(收稿日期: 2018-07-02)