

复方苦参注射液治疗放疗所致口腔黏膜炎的有效性的 Meta 分析

杨玲* (秦皇岛市海港医院肿瘤科, 河北 秦皇岛 066099)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)08-0995-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.08.022



摘要 目的:评价复方苦参注射液预防与治疗放疗所致口腔黏膜炎的疗效,为该药的临床应用提供循证参考支持。方法:检索中国知网、维普数据库、万方数据库和 PubMed,时间为 2011 年 1 月 1 日至 2023 年 7 月 1 日,纳入复方苦参注射液治疗放疗所致口腔黏膜炎的随机对照试验[对照措施为单纯使用放疗,或放疗前使用含漱液(0.9%氯化钠注射液+利多卡因+地塞米松)漱口,或放疗联合顺铂化疗;干预措施为在对照措施基础上联合复方苦参注射液治疗],应用 RevMan 5.4 统计软件进行 Meta 分析。结果:经过筛选后纳入 10 项随机对照试验研究,包含 892 例患者,根据对照措施分为单纯放疗亚组(356 例)、放疗前用含漱液漱口亚组(260 例)、放疗联合顺铂化疗亚组(276 例)。Meta 分析结果显示,与单纯放疗、放疗前用含漱液漱口和放疗联合化疗比较,联合应用复方苦参注射液后,患者放射性口腔黏膜炎的严重程度均显著降低。在单纯放疗亚组中,复方苦参注射液组患者的重度放射性口腔黏膜炎发生率为 34.27%(61/178),明显低于单纯放疗组的 61.24%(109/178),差异有统计学意义($OR=3.49, 95\%CI=2.19\sim 5.55, Z=5.27, P<0.00001$)。在放疗前用含漱液漱口亚组中,复方苦参注射液组患者的重度放射性口腔黏膜炎发生率为 18.46%(24/130),明显低于放疗+含漱液组的 58.46%(76/130),差异有统计学意义($OR=6.90, 95\%CI=2.92\sim 16.30, Z=4.41, P<0.00001$)。在放疗联合顺铂化疗亚组中,复方苦参注射液组患者的重度放射性口腔黏膜炎发生率为 27.01%(37/137),明显低于放疗+顺铂化疗组的 56.12%(78/139),差异有统计学意义($OR=3.68, 95\%CI=2.18\sim 6.19, Z=4.90, P<0.00001$)。结论:对于放疗所致口腔黏膜炎患者,使用复方苦参注射液可以有效减少口腔黏膜炎的发生。

关键词 复方苦参注射液;放疗;口腔黏膜炎;Meta 分析

Meta-Analysis on Efficacy of Compound Kushen Injection in the Treatment of Oral Mucositis Induced by Radiotherapy

YANG Ling (Dept. of Oncology, Qinhuangdao Harbor Hospital, Hebei Qinhuangdao 066099, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy of compound Kushen injection in prevention and treatment of oral mucositis induced by radiotherapy, so as to provide evidence-based reference for the clinical application. **METHODS:** CNKI, VIP, Wanfang Data and PubMed were retrieved to collect the randomized controlled trial of compound Kushen injection in the treatment oral mucositis induced by radiotherapy [the control measures were radiotherapy alone, or gargling solution (0.9% sodium chloride injection + lidocaine + dexamethasone) before radiotherapy, or radiotherapy combined with cisplatin chemotherapy; the intervention measures were combined with compound Kushen injection on the basis of control measures] from Jan. 1st, 2011 to Jul. 1st, 2023. Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 statistical software. **RESULTS:** After screening, 10 randomized controlled trials were enrolled, including 892 patients, who were divided into subgroup of radiotherapy alone (356 cases), subgroup of gargling before radiotherapy (260 cases), and subgroup of radiotherapy combined with cisplatin chemotherapy (276 cases) according to different control measures. Meta-analysis showed that the severity of oral mucositis decreased significantly after combined application of compound Kushen injection compared with radiotherapy alone, gargling before radiotherapy, and radiotherapy combined with chemotherapy. In the subgroup of radiotherapy alone, the incidence of severe radiation-induced oral mucositis in the compound Kushen injection group was 34.27%(61/178), significantly lower than 61.24%(109/178) in the radiotherapy alone group, the difference was statistically significant ($OR=3.49, 95\%CI=2.19-5.55, Z=5.27, P<0.00001$). In the subgroup of gargling before radiotherapy, the incidence of severe radiation-induced oral mucositis in the compound Kushen injection group was 18.46%(24/130), significantly lower than 58.46%(76/130) in the radiotherapy + gargle group, the difference was statistically significant ($OR=6.90, 95\%CI=2.92-16.30, Z=4.41, P<0.00001$). In the subgroup of radiotherapy combined with cisplatin chemotherapy, the incidence of severe radiation-induced oral mucositis in the compound Kushen injection group was 27.01%(37/137), significantly lower than 56.12%(78/139) in the radiotherapy combined with cisplatin chemotherapy group, the difference was statistically significant ($OR=3.68, 95\%CI=2.18-6.19, Z=4.90, P<$

* 主治医师。研究方向:恶性肿瘤。E-mail:5720491@qq.com

0.000 01)。CONCLUSIONS: For patients with oral mucositis induced by radiotherapy, compound Kushen injection can effectively reduce the occurrence of oral mucositis.

KEYWORDS Compound Kushen injection; Radiotherapy; Oral mucositis; Meta-analysis

临床上对鼻咽癌、头颈癌的患者采用放疗治疗时,放射性口腔黏膜炎十分常见,几乎是无法避免的不良反应^[1]。放射性口腔黏膜炎对患者的影响十分大,影响到饮食、交流等,从而严重影响生活质量,并使得患者因为无法忍受而降低依从性,最终影响治疗效果^[2]。因此,在临床上探讨如何在放疗期间减轻口腔黏膜炎的严重程度,甚至减少其发生风险,成为提高患者生活质量、提高患者依从性、保障患者治疗可以完整进行下去的重要方面。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)研究类型:国内外公开发表的随机对照试验(RCT)。(2)研究对象:头颈部肿瘤患者。(3)对照措施:单纯使用放疗,或放疗前使用含漱液(0.9%氯化钠注射液+利多卡因+地塞米松)漱口,或放疗联合化疗。(4)干预措施:在对照措施基础上联合复方苦参注射液治疗。(5)结局指标。反应评级:0级为无反应;I级为无痛性溃疡、红斑或轻度疼痛不伴有损害;II级为痛性红斑、水肿或溃疡,但可正常饮食或吞咽;III级为痛性红斑、水肿或溃疡,需静脉补液;IV级为严重溃疡,需肠外或内营养支持或预防性插鼻饲管^[3]。比较时,将III、IV级合并为重度反应计算,0、I、II级合并为轻度反应计算。(6)排除标准:重复发表的文献;无法获得全文的资料;未完成、无可数据或数据不完整的研究;动物实验;观察性研究;综述;系统评价;质量评价较低的文献;学术会议记录文献。

1.2 文献检索策略

检索发表于中国知网(CNKI)、维普数据库(VIP)、万方数据库(Wanfang Data)、PubMed中的复方苦参注射液与口腔黏膜炎相关的研究,收集数据库2011年1月1日至2023年7月1日所收录的有关药物有效性与安全性评价的论文。中文检索词包括“复方苦参注射液”“岩舒”和“口腔黏膜炎”;英文检索词包括“compound Kushen injection”“compound sophora flavescens injection”和“oral mucositis”。为尽可能保证纳入文献的完整性,将以前Meta分析中的可用文献亦纳入本次Meta分析,并标记为其他文献来源。

1.3 文献筛选、资料提取与质量评价

由2名研究者分别独立筛选文献进行交叉核对,遇到分歧则与第3名研究者讨论协商解决。运用“A Measure Tool to Assess Systematic Reviews”(AMSTAR2)质量评价表对纳入文献进行质量评估,包括:随机分配方法;是否实施分配隐藏;对参与者和实施者是否采用盲法;结局评价是否采用盲法;结果数据是否完整;是否存在选择性报告;是否存在其他偏倚^[4]。

1.4 统计学方法

应用RevMan 5.4统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)、比值比(OR)及其95%CI表示。多臂研究根据研究目的将多个相同类别的干预组合成一组,采用 I^2 、 P 统计量对纳入研究进行异质性检验,若 $I^2 \leq 50\%$ 、 $P \geq 0.1$,提示研究之间可执行接受,采用固定效应模型

(FEM);反之,提示异质性较大,则采用随机效应模型(REM),并尝试用敏感性分析寻找异质性来源。文献发表偏倚采用漏斗图分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入文献的基本特征

按照检索策略共检出文献91篇,其中CNKI 25篇,Wanfang Data 34篇,VIP 30篇,PubMed 2篇;查重后排除51篇,得到40篇;阅读题目和摘要排除24篇,得到16篇;阅读全文后排除6篇,最终纳入10篇RCT文献^[5-14]。共892例患者,根据对照措施分为单纯放疗亚组(356例)、放疗前用含漱液漱口亚组(260例)、放疗联合化疗亚组(276例)。文献筛选流程见图1;纳入文献的基本特征见表1。

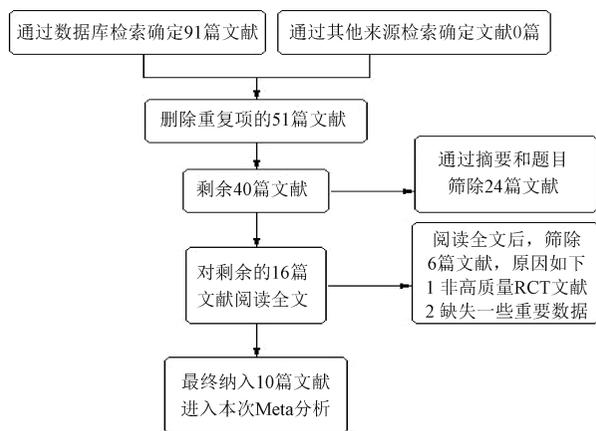


图1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的方法学质量评价结果

(1)随机分配方法:2篇文献^[10-11]使用随机数字表法,1篇文献^[8]使用随机抽签法,该3篇文献皆评为“低风险”;7篇提及随机分组^[5-7,9,12-14],但未描述方法,评为“未知风险”。(2)分配方案隐藏:10篇文献^[5-14]研究方案不明,评为“未知风险”。(3)对患者和主要研究人员采用盲法:纳入研究均未实施盲法,但系统评价员判断结局不太可能受到缺乏盲法的影响,评为“低风险”。(4)对结局评价者采用盲法:纳入研究均未对结局评价者采用盲法,但系统评价员判断结局不太可能受到缺乏盲法的影响,评为“低风险”。(5)结果数据的完整性:除1篇文献^[10]缺少放射性口腔黏膜炎的轻度情况外,其余文献无缺失数据或缺失比例不足以影响预评估干预效应,评为“低风险”。(6)选择性报道研究结果:纳入研究均无选择性报道研究结果,评为“低风险”。(7)其他偏倚来源:纳入研究均未引入其他来源的偏倚,评为“低风险”。纳入研究的方法学质量评价见图2。

2.3 放射性口腔黏膜炎发生率比较的Meta分析结果

纳入的11项研究中,4项研究^[8,12-14]的对照组患者单独使用放疗,3项研究^[5-7]的对照组患者在放疗前使用0.9%氯化钠注射液+利多卡因+地塞米松含漱液进行漱口,3项研究^[9-11]的

表 1 纳入文献的基本特征

文献	病例数		干预措施		结局指标
	复方苦参注射液组	对照组	复方苦参注射液组	对照组	
陈彤等 (2015 年) ^[5]	40	40	对照组基础上加用复方苦参注射液	放疗前使用含漱液	放射性口腔黏膜炎发生率
王磊等 (2015 年) ^[6]	60	60	对照组基础上加用复方苦参注射液	放疗前使用含漱液	放射性口腔黏膜炎发生率
张瑞光等 (2012 年) ^[7]	30	30	对照组基础上加用复方苦参注射液	放疗前使用含漱液	放射性口腔黏膜炎发生率
沈泽天等 (2011 年) ^[8]	48	48	对照组基础上加用复方苦参注射液	单纯放疗	放射性口腔黏膜炎发生率
钟妮等 (2011 年) ^[9]	46	48	对照组基础上加用复方苦参注射液	放疗	放射性口腔黏膜炎发生率
崔亚云等 (2010 年) ^[10]	35	35	对照组基础上加用复方苦参注射液	放疗	放射性口腔黏膜炎发生率
宋海平等 (2014 年) ^[11]	56	56	对照组基础上加用复方苦参注射液	放疗	放射性口腔黏膜炎发生率
谢强等 (2008 年) ^[12]	68	68	对照组基础上加用复方苦参注射液	单纯放疗	放射性口腔黏膜炎发生率
钟敏钰等 (2009 年) ^[13]	32	32	对照组基础上加用复方苦参注射液	单纯放疗	放射性口腔黏膜炎发生率
郝建清 (2011 年) ^[14]	30	30	对照组基础上加用复方苦参注射液	单纯放疗	放射性口腔黏膜炎发生率



图 2 纳入研究的方法学质量评价

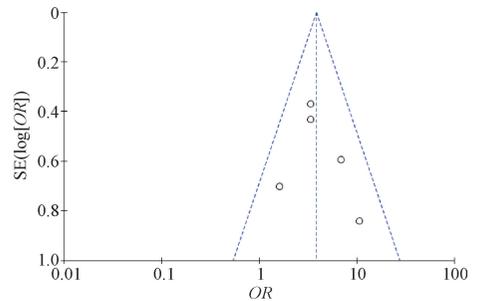


图 4 单纯放疗组与复方苦参注射液组患者重度放射性口腔黏膜炎发生率比较的发表偏倚

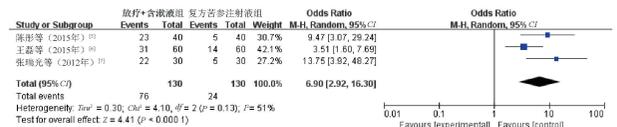


图 5 放疗+含漱液组与复方苦参注射液组患者重度放射性口腔黏膜炎发生率比较

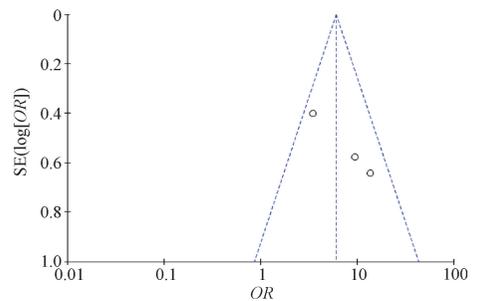


图 6 放疗+含漱液组与复方苦参注射液组患者重度放射性口腔黏膜炎发生率比较的发表偏倚

对照组患者使用放疗联合化疗,故进行亚组分析。

2.3.1 单纯放疗亚组:异质性分析发现,在放射性口腔黏膜炎为重度反应时(Ⅲ级与Ⅳ级),各研究之间无异质性($P=0.47, I^2=0\%$),采用 FEM 合并统计量。结果显示,复方苦参注射液组患者的放射性口腔黏膜炎发生率为 34.27% (61/178),明显低于单纯放疗组的 61.24% (109/178),差异有统计学意义 ($OR=3.49, 95\% CI=2.19 \sim 5.55, Z=5.27, P<0.00001$),见图 3。发表偏倚分析见图 4。



图 3 单纯放疗组与复方苦参注射液组患者重度放射性口腔黏膜炎发生率比较

2.3.2 放疗前用含漱液漱口亚组:异质性分析发现,在放射性口腔黏膜炎为重度反应时(Ⅲ级与Ⅳ级),各研究之间有异质性($P=0.13, I^2=51\%>50\%$),采用 REM 合并统计量。分析结果显示,复方苦参注射液组患者的放射性口腔黏膜炎发生率为 18.46% (24/130),明显低于放疗+含漱液组的 58.46% (76/130),差异有统计学意义 ($OR=6.90, 95\% CI=2.92 \sim 16.30, Z=4.41, P<0.00001$),见图 5。发表偏倚分析见图 6,敏感性分析见表 2。

2.3.3 放疗联合顺铂化疗亚组:异质性分析发现,在放射性口

表 2 放疗+含漱液组与复方苦参注射液组患者重度放射性口腔黏膜炎发生率比较的敏感性分析

排除文献	$I^2/\%$	OR(95%CI)
无	51	6.90(2.92~16.30)
文献[5]	69	6.34(1.68~23.86)
文献[6]	0	11.19(4.83~25.88)
文献[7]	50	5.29(2.03~13.79)

腔黏膜炎为重度反应时(Ⅲ级与Ⅳ级),各研究之间无异质性($P=0.29, I^2=19\%$),采用 FEM 合并统计量。分析结果显示,复方苦参注射液组患者的放射性口腔黏膜炎发生率为 27.01% (37/137),明显低于放疗+顺铂化疗组的 56.12% (78/139),差异有统计学意义 ($OR=3.68, 95\% CI=2.18 \sim 6.19,$

$Z=4.90, P<0.00001$), 见图7, 发表偏倚分析见图8。

Study or Subgroup	放疗+顺铂化疗组		复方苦参注射液组		Odds Ratio	M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
梁亚云等 (2010年) ^[10]	24	36	14	36	25.1%	3.27 [1.22, 9.75]
宋海平等 (2014年) ^[11]	31	56	18	56	53.2%	2.62 [1.21, 5.65]
钟妮等 (2011年) ^[9]	23	48	5	46	17.6%	7.54 [2.54, 22.38]
Total (95% CI)		139		137	100.0%	3.68 [2.18, 6.19]
Total events	78		37			

Heterogeneity: $Chi^2=2.48, df=2 (P=0.29), I^2=19%$
Test for overall effect: $Z=4.90 (P<0.00001)$

图7 放疗+顺铂化疗组与复方苦参注射液组患者重度放射性口腔黏膜炎发生率比较

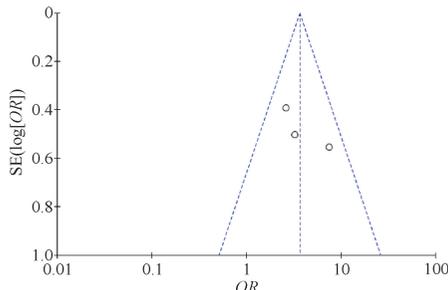


图8 放疗+顺铂化疗组与复方苦参注射液组患者重度放射性口腔黏膜炎发生率比较的发表偏倚

3 讨论

3.1 本研究结果分析

本次 Meta 分析所纳入的研究人群包括头颈癌患者, 结果显示, 患者在接受放疗时, 放射性口腔黏膜炎的发生几乎不可避免(所纳入研究的放射性口腔黏膜炎发生率皆为 100%); 无论是单纯放疗 ($OR=3.49, 95%CI=2.19\sim 5.55, Z=5.27, P<0.00001$), 还是放疗前用含漱液漱口 ($OR=6.90, 95%CI=2.92\sim 16.30, Z=4.41, P<0.00001$), 或者放疗联合顺铂化疗 ($OR=3.68, 95%CI=2.18\sim 6.19, Z=4.90, P<0.00001$), 在联合应用复方苦参注射液后, 放射性口腔黏膜炎的严重程度皆有显著降低, 故可得出结论, 复方苦参注射液对于防治放疗所致放射性口腔黏膜炎有效。

放疗与化疗、手术治疗并列为三大肿瘤治疗方式。放疗主要通过放射性同位素产生的放射线, 通过打断肿瘤细胞的 DNA 链, 使得肿瘤细胞死亡, 或者限制肿瘤细胞的增殖能力, 触发肿瘤细胞凋亡等^[15]。放疗不仅会影响肿瘤细胞, 也会作用于正常细胞, 但正常细胞一般情况下会在短时间内恢复, 肿瘤细胞的恶性程度越高, 对于放疗的敏感性就越强, 且很难恢复, 因此, 放疗虽然会对正常细胞造成伤害, 更多的是对肿瘤细胞造成伤害^[16]。对于中医而言, 放疗属于一种“火邪”, 在人体接受放疗后, 体内的阴阳平衡被打破, 气血津液被削弱, 导致机体热毒过盛。火为阳邪, 易伤津耗液, 生风动血, 热毒过盛, 热极化火, 引起阴虚火旺的证候^[17]。复方苦参注射液的药物构成为苦参和白土茯苓, 功效为清热解毒、抗癌扶正, 可解热毒过盛、抗肿瘤, 同时匡扶正气, 使得正气与邪气相争, 类似现代医学中的增强机体免疫功能, 故而可以降低放射性口腔黏膜炎的严重程度^[18-19]。

3.2 本研究的局限性

本研究存在局限性: (1) 研究的方法学质量较差。虽然纳入的大部分研究都涉及随机方法, 但没有提及盲法; (2) 纳入的研究为中文文献, 缺少英文文献; (3) 因无法提取数据而删

除的研究较多, 因此会对结果造成一定程度的偏倚, 因此, 有必要纳入更多样化的人口统计样本, 从而带来更丰富、更可靠的结果; (4) 在安全性方面, 由于纳入文献中的具体数据不够, 故没有进行 Meta 分析, 因此在安全性方面的结果具有局限性。

综上所述, 在防治放射性口腔黏膜炎时, 放疗联合复方苦参注射液的优势明显大于单纯放疗。考虑到放疗的不良反应较大, 对于放疗引起的口腔黏膜炎, 使用复方苦参注射液可以有效降低其发生率, 因此, 联合复方苦参注射液可以有效减轻放疗带来的放射性口腔黏膜炎的严重程度。

参考文献

- [1] 王艳丹, 程楠, 史保院, 等. 鼻咽癌患者放疗后发生放射性口腔黏膜炎的影响因素[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(6): 907-909, 916.
- [2] 许润娟, 江新香. 头颈部癌症患者放射性口腔黏膜炎相关因素研究进展[J]. 临床口腔医学杂志, 2023, 39(8): 501-504.
- [3] COX J D, STETZ J, PAJAK T F. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995, 31(5): 1341-1346.
- [4] 李柄辉, 誉豪, 李路遥, 等. 医学领域一次研究和二次研究的方法学质量(偏倚风险)评价工具[J]. 医学新知, 2021, 31(1): 51-58.
- [5] 陈彤, 石彦杰, 丁宁. 复方苦参注射液治疗鼻咽癌放射性口腔黏膜损伤[J]. 中医药学报, 2015, 43(3): 114-116.
- [6] 王磊, 梁杰, 阿提坎·卡吾力, 等. 复方苦参注射液治疗鼻咽癌放射性口腔黏膜损伤疗效观察[J]. 中草药, 2015, 46(6): 875-877.
- [7] 张瑞光, 刘光贤. 复方苦参注射液防治放射性口腔黏膜损伤的效果观察[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2012, 4(4): 249-250.
- [8] 沈泽天, 武新虎, 李兵, 等. 复方苦参注射液联合适形调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床观察[J]. 肿瘤研究与临床, 2011, 23(9): 623-625.
- [9] 钟妮, 潘桂华, 郭戈杨, 等. 复方苦参注射液在中晚期鼻咽癌患者同步放疗中的作用[J]. 肿瘤研究与临床, 2011, 23(7): 487-488.
- [10] 崔亚云, 张红雁, 刘云琴, 等. 复方苦参联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床研究[J]. 中国医学创新, 2010, 7(29): 4-6.
- [11] 宋海平, 张宗春. 复方苦参注射液联合放化疗治疗局部晚期鼻咽癌[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2014, 6(5): 279-281.
- [12] 谢强, 赵荡, 刘兴京, 等. 复方苦参注射液联合适形调强放疗治疗鼻咽癌的临床研究[J]. 国际内科学杂志, 2008, 35(3): 133-135.
- [13] 钟敏钰, 胡作为, 孙忠义, 等. 复方苦参注射液联合头颈部放疗的临床观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2009, 9(6): 462-464.
- [14] 郝建清. 复方苦参注射液防治放射性口炎的临床研究[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(17): 1699-1700.
- [15] Mayles P, Nahum A, Rosenwald J C. Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice [M]. Boca Raton: Taylor & Francis Group, CRC Press, 2007: 561-562.
- [16] 耿晓涛, 王鑫, 李明焕. 优化靶区设计提高放射免疫疗效[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2022, 31(2): 214-218.
- [17] 周丽, 潘艳东, 江慧仪, 等. 中医辨证论治对复发性鼻咽癌放疗减毒作用的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(13): 93-95.
- [18] 游蓉丽, 范慧君, 刘金峰, 等. 复方苦参注射液对放射性口腔黏膜炎的作用研究及机制推测[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(5): 213-216.
- [19] 李京辰, 李涛, 秦文杰, 等. 复方苦参注射液减少放射性损伤的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(23): 4463-4467.

(收稿日期: 2023-07-24 修回日期: 2023-09-19)