

常规治疗联合白芍总苷胶囊治疗口腔扁平苔藓的快速卫生技术评估[△]

沈晓云^{1*}, 王倩², 金建秋², 陆支越², 张碧华^{3#} (1. 无锡口腔医院牙周黏膜科, 江苏 无锡 214001; 2. 北京医院口腔科, 北京 100730; 3. 北京医院药学部, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院, 北京 100730)

中图分类号 R979.5 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)06-0735-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.06.022

摘要 目的: 综合评估白芍总苷胶囊治疗口腔扁平苔藓的有效性、安全性和经济性, 以期为临床用药提供相关循证依据。方法: 通过检索万方数据库、中国知网、中国生物医学文献数据库、Embase, the Cochrane Library 和 PubMed 等数据库, 以及卫生技术评估 (HTA) 官方网站, 纳入白芍总苷胶囊的 HTA 报告、Meta 分析/系统评价和药物经济学研究等文献资料, 检索时限为建库至 2021 年 11 月 30 日, 使用定性描述的方法对纳入的研究进行分析汇总, 并利用相关量表对文献及其方法学进行质量评价。结果: 共纳入 3 篇文献, 均为白芍总苷胶囊治疗口腔扁平苔藓的相关 Meta 分析/系统评价, HTA 报告和药物经济学研究文献均未检索到。结果显示, 在西药常规治疗的基础上联合白芍总苷胶囊治疗口腔扁平苔藓, 其临床有效率普遍优于西药常规治疗, 并在缓解疼痛症状, 改善充血糜烂症状和白纹消退程度, 改善外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3、CD4、CD8 及 CD4/CD8 水平, 降低复发率等方面具有一定的优势; 同时, 其不良反应发生率低, 症状轻微, 安全性较好。结论: 在常规治疗的基础上联合应用白芍总苷胶囊治疗口腔扁平苔藓具有较好的安全性和有效性。可考虑补充白芍总苷胶囊治疗口腔扁平苔藓的经济学评价证据, 对该药开展进一步的药物经济学研究。**关键词** 口腔扁平苔藓; 白芍总苷胶囊; 快速卫生技术评估

Rapid Health Technology Assessment of Conventional Therapy Combined with Total Glucosides of *Paeonia Lactiflora* in the Treatment of Oral Lichen Planus[△]

SHEN Xiaoyun¹, WANG Qian², JIN Jianqiu², LU Zhiyue², ZHANG Bihua³ (1. Dept. of Periodontology, Wuxi Stomatology Hospital, Jiangsu Wuxi 214001, China; 2. Dept. of Stomatology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China; 3. Dept. of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center for Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To comprehensively evaluate the efficacy, safety and economy of total glucosides of *Paeoniae paeoniae* capsules in the treatment of oral lichen planus, so as to provide relevant evidence-based evidence for clinical use. **METHODS:** Wanfang Data, CNKI, CBM, Embase, the Cochrane Library and PubMed, and the health technology assessment (HTA) official website were retrieved to collect the HTA report, Meta-analysis/systematic evaluation and pharmacoeconomic studies of total glucosides of *Paeoniae paeoniae* capsules. The retrieval time was from the establishment of the database to Nov. 30th, 2021. The qualitative description method was used to analyze and summarize the included literature, and the quality of literature and its methodology was evaluated by using relevant scales. **RESULTS:** A total of 3 articles were included, all of which were related Meta-analysis/systematic evaluation of total glucosides of *Paeoniae paeoniae* capsules in the treatment of oral lichen planus, yet neither HTA report nor pharmacoeconomics studies was retrieved. On the basis of conventional western medicine treatment, combined with total glucosides of *Paeoniae paeoniae* capsules in the treatment of oral lichen planus, the clinical efficacy was generally better than that of western medicine conventional treatment, which had certain advantages in relieving painful symptoms, improving the symptoms of congestion and erosion and the degree of leukoplakia regression, improving the levels of CD3, CD4, CD8 and CD4/CD8 of peripheral blood T lymphocyte subsets, and reducing the recurrence rate, etc. Meanwhile, the incidence of adverse drug reactions was low, the symptoms were mild, and the safety was good. **CONCLUSIONS:** On the basis of conventional treatment, combined with total glucosides of *Paeoniae paeoniae* capsules in the treatment of oral lichen planus has higher safety and efficacy. Further pharmacoeconomic studies on the drugs may be considered to supplement the evidence from the economic evaluation of *Paeoniae paeoniae* capsules in the treatment of oral lichen planus.

KEYWORDS Oral lichen planus; Total glucosides of *Paeoniae paeoniae* capsules; Rapid health technology assessment

△ 基金项目: 科技部重大专项资助项目 (No. 2020YFC2009005)

* 副主任医师。研究方向: 牙周黏膜病学。E-mail: 503395171@qq.com

通信作者: 主任药师。研究方向: 中药临床药学。E-mail: zhangbihua06@163.com

口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)为临床常见的慢性口腔黏膜炎症性疾病,在皮肤和口腔黏膜可单独或同时发病,属于一种细胞免疫介导的皮肤黏膜炎症性疾病,据统计其发病率为0.5%~2.0%^[1]。目前,该病的病因及发病机制尚不完全清楚,经研究发现免疫系统在该病的发展中起着主要作用。由于 OLP 长期伴随的糜烂症状具有一定的潜在恶变风险,因此,世界卫生组织已将该病列为潜在的口腔恶性病变之一。黏膜损伤症状较严重的患者需采用全身和局部联合用药,其中全身用药的主要治疗手段为调节机体免疫功能^[2]。白芍为毛茛科植物芍药的干燥根,是一味常用的中药,其味苦、酸,性微寒,主要功效为止汗敛阴、调经养血、平抑肝阳和止痛柔肝^[3]。白芍总苷胶囊为免疫调节药,其主要成分为白芍总苷,在临床上常用于干燥综合征、类风湿关节炎和强直性脊柱炎等疾病的治疗^[4-21]。近年来,该药在口腔疾病的治疗中显示出良好的疗效,如 OLP、复发性口腔溃疡和盘状红斑狼疮等。目前尚缺乏有效治疗 OLP 的药物和方法,临床常用的治疗药物主要包括免疫抑制剂和增强剂、激素类药物、抗氧化剂等,多采取全身或局部给药,长期使用症状改善不明显,且存在较强的不良反应^[22]。鉴于白芍总苷胶囊具有一定的免疫调节作用,同时在 OLP 治疗中具有确切的临床疗效及存在进一步拓展循证证据的需求。因此,本研究采用快速卫生技术评估(health technology assessment, HTA)方法,对白芍总苷胶囊治疗 OLP 的有效性、安全性和经济性进行评估,为口腔黏膜专科医师提供治疗该病的新方法及相关的循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型:关于白芍总苷胶囊的 Meta 分析/系统评价、HTA 报告和药物经济学研究。

1.1.2 研究对象:OLP 患者;未设定严重程度等级。

1.1.3 干预措施:对照组采用临床常规治疗方法;观察组单用或者在常规治疗的基础上联合应用白芍总苷胶囊;不限疗程和剂量。

1.1.4 排除标准:非针对 OLP 进行临床研究的文献;药理实验、质量控制研究;无法获取全文的文献;会议文献;重复研究或重复发表的文献。

1.2 文献检索策略

通过网络检索万方数据库、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、Embase、the Cochrane Library 和 PubMed 等数据库,国际卫生技术评估网络(INAHTA, <http://www.inahta.org>)、卫生技术评估国际(HTAi, <http://www.htai.org>)、英国国家卓远研究所(NICE, <http://www.nice.org.uk>)、美国卫生保健与质量研究局(AHRQ, <http://www.ahrq.gov>)、加拿大药物卫生技术局(CADTH, <http://www.cadth.ca>)、国际技术评估协会(ISTAHC, <http://www.istahc.org>)以及澳大利亚健康和福利研究院(AIHW, <http://www.aihw.gov.au>)等网站,以“白芍总苷胶囊”“帕夫林”“Total glucosides of paeony”和“Pafulin”等作为关键词,进行全文检索及主题检索,检索时限为建库至2021年11月30日。同时,为保证查全率,辅以文献追溯的方法,尽可能详尽地检索与本研究相关的全部文献。

1.3 文献质量评价与证据提取分析

将检索得到的文献导入 Endnote X8 软件进行自动去重,再通过比对进行人工去重。由2名研究者使用预先设计的表格独立进行文献筛选、资料提取及交叉比对。如果出现分歧,则与第3名研究者协商后进行判定。采用“A measurement tool to assess systematic reviews 2”(AMSTAR2)量表评估纳入研究的 Meta 分析/系统评价的方法学质量,以衡量相关文献,避免或减少偏倚的程度。采用定性描述的方法,对纳入研究的数据资料进行合成分析并形成相应的结论。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据上述检索方法,初步检索得到127篇文献,进行剔除、初筛后再阅读摘要、全文,进行2次筛选,最终纳入3篇文献,均为 Meta 分析/系统评价,HTA 研究和药物经济学评价未纳入,见图1。

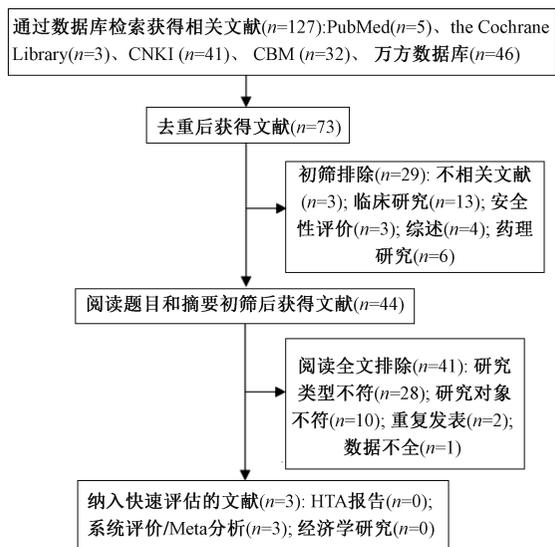


图1 文献检索和筛选流程

Fig 1 Literature retrieval and screening process

2.2 纳入文献的基本特征分析

纳入的3篇文献^[4-6]均为治疗 OLP 的 Meta 分析/系统评价,临床有效性指标涉及总有效率、各时间点有效率比较、对患者疼痛程度的影响和复发率等;安全性指标主要为不良反应/不良事件;个别研究还列出了临床评价指标,如体格检查和实验室检查结果、血常规和血生化指标等,见表1。AMSTAR2 量表评分结果显示,大多数文献质量较好,但也存在一些问题,如研究数据的选择重复性差、未说明具体的分配隐藏方案、未对研究结果的异质性进行讨论和分析、缺乏检索策略的详细描述、合成纳入研究方法不完备和存在发表偏倚等。

2.3 白芍总苷胶囊治疗 OLP 的总体临床使用情况

3篇 Meta 分析/系统评价对白芍总苷胶囊在 OLP 治疗中的应用情况进行了分析,结果显示,在常规治疗的基础上联合使用白芍总苷胶囊可有效提高 OLP 治疗的有效率,降低复发率,与单纯使用常规治疗比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);且对患者疼痛症状的缓解效果明显,不良反应轻微,

表 1 纳入文献的基本特征和质量评价

Tab 1 Basic characteristics and quality evaluation of the included literature

文献	纳入研究数/个	病例数	干预措施		偏倚风险评估工具	结局指标	AMSTAR2 量表评分/分
			观察组	对照组			
郑赛巍等(2019年) ^[4]	20	1 567	白芍总苷胶囊+常规治疗	常规治疗	Cochrane 偏倚风险评估工具	①②③⑦⑧	10.5
董红等(2016年) ^[5]	9	784	白芍总苷胶囊+常规治疗	常规治疗	改良 Jadad 量表	①③④⑤⑧	8.0
孙玉亮等(2009年) ^[6]	3	188	白芍总苷胶囊+常规治疗	常规治疗	Cochrane 偏倚风险评估工具	①②③④⑥⑦⑧	8.5

注:①总有效率;②各时间点有效率比较;③疼痛程度;④充血糜烂改善程度;⑤白纹消退程度;⑥外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3、CD4、CD8 及 CD4/CD8 水平;⑦复发率;⑧不良反应/不良事件

Note:①total effective rate;②comparison of effective rates at each time point;③degree of pain;④improvement of degree of congestion and erosion;⑤degree of leukoplakia regression;⑥levels of CD3, CD4, CD8 and CD4/CD8 of peripheral blood T lymphocyte subsets;⑦recurrence rate;⑧adverse drug reactions/adverse events

具有较确切的临床疗效。

2.4 白芍总苷胶囊治疗 OLP 的情况分析疗效评价指标及不良反应

2.4.1 总有效率:3 项研究^[4-6]结果显示,在常规治疗的基础上联合使用白芍总苷胶囊治疗 OLP,可显著提高总有效率,与单纯使用常规治疗比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4.2 各时间点有效率比较:OLP 为慢性口腔黏膜炎症性疾病,治疗往往需要较长时间。2 项研究^[4,6]结果表明,随着治疗时间的延长,治疗有效率提高。其中 1 项研究^[4]结果显示,联合治疗 3 个月的有效率显著优于治疗 1 个月,差异有统计学意义($P<0.05$),但治疗 6 个月与 3 个月有效率的差异无统计学意义($P>0.05$)。另 1 项研究^[6]于治疗后 6 个月或分别于 1、3、6、12 个月复查并评价疗效,结果均显示,联合应用白芍总苷胶囊的疗效优于单纯常规治疗,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4.3 疼痛程度:疼痛是 OLP 患者的主要临床症状。3 项研究^[4-6]结果显示,在常规治疗的基础上联合使用白芍总苷胶囊治疗 OLP,患者的疼痛程度明显缓解,优于单纯常规治疗,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4.4 充血糜烂改善程度:口腔黏膜充血糜烂的改善程度也常作为 OLP 的临床疗效标准,可根据充血症状的改变程度及糜烂病灶面积缩小、消失的程度进行疗效判定。2 项研究^[5-6]结果显示,在常规治疗的基础上联合使用白芍总苷胶囊治疗 OLP,可使口腔黏膜局部充血改善,糜烂病灶显著缩小乃至愈合,其效果优于单纯常规治疗,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4.5 白纹消退程度:口腔黏膜病变部位白纹的增减变化情况也是 OLP 的临床疗效判定标准之一。1 项研究^[5]结果显示,在常规治疗基础上联合使用白芍总苷胶囊治疗 OLP,可使白纹显著减少或消退,优于单纯常规治疗,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4.6 外周血 T 淋巴细胞亚群改变情况:1 项研究^[6]评价了白芍总苷胶囊治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群 CD3、CD4、CD8 及 CD4/CD8 水平,结果显示,联合应用白芍总苷胶囊治疗后上述指标得到显著改善,与单纯使用常规治疗比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4.7 复发率:2 项研究^[4,6]结果显示,在常规治疗的基础上联合使用白芍总苷胶囊治疗 OLP,其复发率显著低于单纯常规治疗,差异有统计学意义($P<0.0001$)。

2.4.8 联合使用白芍总苷胶囊治疗 OLP 的安全性:3 项研究^[4-6]结果显示,在常规治疗的基础上联合使用白芍总苷胶囊治疗 OLP,安全性较好,不良反应主要表现为腹泻、恶心、纳差和食欲减退等胃肠道反应,且症状较轻,采用餐后服药、服用维生素 B 和复方甘草片等方法对症处置后上述不良反应大多可

消除,未出现肝肾功能损伤及血常规异常等严重不良反应。白芍总苷胶囊的药品说明书中提到的不良反应为偶有软便,不需处理,可以自行消失。查阅相关文献也发现白芍总苷的不良反应较少,主要表现为大便的性状改变、偏稀软,大便次数增多和轻微腹痛等,偶见皮肤出血性皮疹和苔藓样药疹^[23-24]。

3 讨论

OLP 作为一种多因素共同影响作用的口腔潜在恶性疾患,临床采用的治疗方法较多,包括心理治疗、局部治疗、全身治疗、中医中药治疗和物理治疗,局部和全身治疗药物包括糖皮质激素、免疫抑制药和维甲酸类药物等,对于有多种全身系统疾病的患者,均不能长期使用,因此效果往往并不理想。

白芍总苷的药理作用广,主要有调节免疫、抗炎、抗抑郁、护肝、护肾和影响细胞增殖等作用。动物研究结果发现,白芍总苷可对抗四氯化碳和 D-半乳糖胺所致小鼠肝损伤,还具有镇痛、抗病毒、清除自由基和调节睡眠等多种作用。白芍总苷广泛的药理作用使其近年来在风湿免疫疾病、皮肤黏膜疾病等治疗中的应用越来越广泛,并取得了良好的效果,该药是一种具有多途径抗炎、调节免疫、调节代谢和抗氧化等作用的药物,且临床上发现其不良反应小。白芍总苷在临床被用于免疫科、皮肤科、口腔科和儿科等多种免疫相关疾病的治疗,适用人群广,与其他药物无明显相互作用,且能长期服用^[25]。

为了对白芍总苷胶囊治疗 OLP 的临床有效性、经济性和安全性进行评估,本研究采用了快速 HTA 方法,检索白芍总苷胶囊治疗 OLP 的文献并进行归纳、汇总和分析。其中,安全性和有效性证据均来自 3 项 Meta 分析/系统评价,未检索到相关 HTA 报告和药物经济学研究资料。汇总分析结果显示,在常规治疗的基础上联合应用白芍总苷胶囊治疗 OLP 的临床疗效普遍优于单纯常规治疗;同时,白芍总苷胶囊具有适用人群广、不良反应少的优势。虽然纳入分析的研究结论一致性较好,但也存在循证依据不足、证据质量参差不齐等问题,尤其是缺乏大样本、多中心的临床随机对照研究和经济学研究。因此,未来有待于进一步开展相关研究,包括补充相应的药物经济学评价资料,以期更好地为白芍总苷胶囊在 OLP 临床治疗中的应用提供科学的循证依据,并为相关卫生政策制定者提供更为全面的决策依据。

参考文献

- [1] DUDHIA B B, DUDHIA S B, PATEL P S, et al. Oral lichen planus to oral lichenoid lesions: Evolution or revolution [J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2015, 19(3): 364-370.
- [2] 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, 周红梅. 口腔扁平苔藓诊疗指南(试行) [J]. 中华口腔医学杂志, 2012, 47(7): 399-401.

(下转第 743 页)